

## 15例胰岛素瘤诊治分析及文献复习

姚迪,毛莉,崔兆辉,周莉,刘媛媛,陆卫平\*

(南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科,江苏 淮安 223300)

**[摘要]** 目的:结合文献复习探讨胰岛素瘤的诊治方法。方法:回顾性分析2003—2014年南京医科大学附属淮安第一医院收治的15例胰岛素瘤患者的临床资料,结合相关文献资料进行诊断和治疗方法分析。结果:15例胰岛素瘤患者中,有9例具有典型的Whipple三联征。术前B超、CT、MRI诊断的阳性率分别为40.0%、90.0%、75.0%。4例肿瘤位于胰头部,2例位于胰体部,9例位于胰腺尾部,其中13例行手术治疗,术后病理结果显示均为胰岛素瘤。结论:胰岛素瘤因其临床表现的非特异性,易被误诊误治,完善的生化检查及影像学定位技术对胰岛素瘤的诊断具有重要意义。手术仍是目前治疗胰岛素瘤的主要方法,腹腔镜等微创手术的发展与应用将为胰岛素瘤提供更好的治疗方法。

**[关键词]** 胰岛素瘤;诊断;治疗;文献复习

**[中图分类号]** R736.7

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)08-1174-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150828

胰岛素瘤是一种胰岛B细胞肿瘤,该病以反复的低血糖发作为主要特征,低血糖频繁发作将对患者神经及脑功能产生严重损害,因其临床表现的非特异性,故易被误诊误治,并且严重的低血糖发作甚至可以致命。本文对本院以往所诊治的15例胰岛素瘤患者资料的临床表现及诊治进行分析,探讨其诊断和治疗方法。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

本院2003—2014年收治的15例胰岛素瘤患者,其中男7例,女8例,年龄(43±20)岁。病程1周~22年。临床表现:心慌、出汗5例;视物模糊5例;四肢抽搐、行为异常3例;言语错乱2例;意识障碍8例;昏迷7例。其中2例曾多次被误诊为癫痫并接受抗癫痫治疗;9例具有典型Whipple三联征,低血糖发作时的血糖平均值为(1.37±0.31)mmol/L(参考值3.6~6.2 mmol/L),静脉注射或口服葡萄糖后低血糖症状可缓解。其中空腹低血糖发作10例,餐后低血糖发作3例,空腹及餐后均有低血糖发作2例。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 生化检查

15例空腹C肽370~1 245 pmol/L(参考值370~1 470 pmol/L),空腹胰岛素90.13~420.00 pmol/L(参

考值17.80~173.00 pmol/L),餐后C肽1 470~3 387 pmol/L(参考值370~1 470 pmol/L),餐后胰岛素179.30~1 060.00 pmol/L(参考值17.80~173.00 pmol/L),糖化血红蛋白4.0%~5.5%,胰岛细胞抗体(ICA)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)均为阴性,9例胰岛素释放指数[血浆胰岛素(mU/L)/血糖值(mg/dL)]>0.4,9例行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),血糖值低平,无明显高峰。

##### 1.2.2 影像学检查

术前B超检查5例,检出率40.0%(2/5);CT检查10例,检出率90.0%(9/10);MRI检查4例,检出率75.0%(3/4)。4例肿瘤位于胰头部,2例位于胰体部,9例位于胰腺尾部。

### 2 结果

15例中1例保守治疗,1例处于昏迷状态且一般情况差不能耐受手术,其余13例均行手术治疗,12例行剖腹手术,1例行腹腔镜手术治疗。术前术后CT影像表现见图1。术前血糖(3.78±1.53)mmol/L,术后血糖(9.60±3.80)mmol/L,术后均无低血糖再次发作,手术切除肿瘤最小2 mm×2 mm×2 mm,最大25 mm×25 mm×20 mm,术后病理13例均为胰岛素瘤(图2)。本组15例患者经生化及影像学检查未发现合并多发性内分泌腺瘤病(MEN-1)。

### 3 讨论

胰岛素瘤为胰岛B细胞肿瘤,是胰腺最常见的

**[基金项目]** 江苏省卫生厅项目(H201458)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:hyhalwp@sina.com

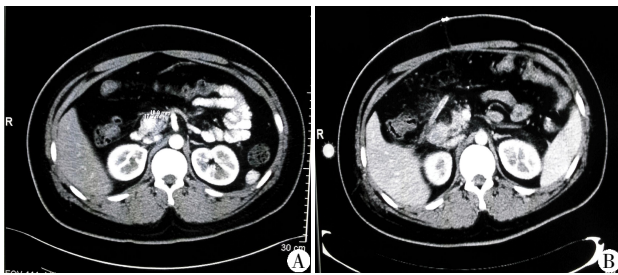


图 1 1 例胰头部胰岛素瘤患者术前(A)及术后(B)CT 影像改变

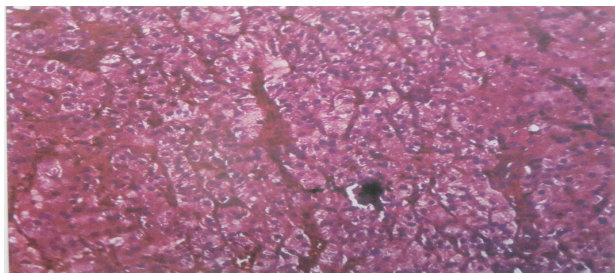


图 2 胰岛素瘤病理改变

功能性内分泌肿瘤,占胰岛细胞肿瘤的 70%~75%,特点为内源性胰岛素分泌增多,并且随后出现神经性低血糖症状和因儿茶酚胺升高引起的出汗、焦虑、心悸等交感神经兴奋症状,严重者可出现行为错乱、人格改变、癫痫发作甚至昏迷。胰岛素瘤大多为良性肿瘤,瘤体一般较小,90% $<$ 2 cm,30% $<$ 1 cm,约 10%为多发性,10%可远处转移,4%~7%与多发性内分泌腺瘤病相关<sup>[1]</sup>。胰岛素瘤分布不尽相同,位于胰腺头部占 18%,体部占 35%,尾部占 36%,异位胰岛素瘤的发生率不足 1%。

该病的主要临床表现为 Whipple 三联征,即低血糖症状,发作时血糖低于 2.8 mmol/L,口服或静脉注射葡萄糖后症状即可消失。低血糖发作时患者常有复视、视力模糊、失忆、意识不清、四肢抽搐、言语混乱、行为异常等神经精神症状<sup>[2]</sup>,易被误诊为癫痫、精神分裂症或脑血管病变等。本组有 2 例曾多次被误诊为癫痫并接受抗癫痫治疗。若误诊误治时间较长,低血糖发作次数较多,将对中枢神经及脑功能产生严重损害。所以胰岛素瘤诊断是否及时与患者预后直接关系,而且早期定位对于防止出现致命性低血糖至关重要<sup>[1]</sup>。低血糖症状 73%发生于空腹状态,发生于餐后为 6%,同时发生者为 21%。为避免低血糖,频繁小量加餐导致体重增加和肥胖,是共知的胰岛素瘤的临床线索<sup>[3]</sup>。

胰岛素瘤的诊断,主要是 Whipple 三联征证明存在低血糖,同时空腹血糖 $<$ 55 mg/dL(3.0 mmol/L),血浆胰岛素浓度 $\geq$ 3  $\mu$ U/mL(18 pmol/L),血浆 C 肽浓度 $\geq$ 0.6 ng/mL(0.2 nmol/L),血浆胰岛素原

浓度 $\geq$ 5 pmol/L,血浆  $\beta$ -羟丁酸水平 $\leq$ 2.7 mmol/L,1 mg 胰高糖素静脉注射后 30 min,血糖增加 $\geq$ 1.4 mmol/L,血浆和(或)尿液中没有测出磺脲类药物,无胰岛素抗体<sup>[4]</sup>。临床有低血糖证据,而没有 Whipple 三联征的记录,或生化检查没有低血糖的依据,患者应进行 72 h 饥饿实验,观察有无低血糖的发生。需注意的是,胰岛素水平正常并不能排除胰岛素瘤,因为并不是所有的胰岛素瘤患者胰岛素水平是绝对增高的<sup>[5]</sup>。

除了测定血中各种激素外,影像学检查是诊断并定位胰岛素瘤的重要方法,但各种检查之间差异较大,B 超可进行胰岛素瘤筛选检查,但阳性率较低,CT 扫描敏感性可达到 80%,MRI 的敏感性甚至能到 92%<sup>[6]</sup>。CT 被视作当前胰岛素瘤的一线检查方法,MRI 具有所有 CT 的优点,而且敏感性更高,在当前的实践中,MRI 作为胰岛素瘤的二线检查方法,但是随着应用更加广泛和技术的提高,在将来可能会取代 CT。本组患者术前 B 超检出率 40.0%,CT 检出率 90.0%,MRI 检出率 75.0%。

有创检查如超声内镜(EUS)和动脉钙刺激静脉采血(ASVS)能够高度准确定位胰岛素瘤,并且常被认为优于无创定位检查<sup>[5]</sup>。超声内镜是大部分西方国家采用的检查方法,其检出率在 86.6%~92.3%<sup>[7-8]</sup>。超声内镜的发展使得超声内镜下引导的细针抽吸活检在胰岛素瘤的诊断中更加有用,可能最终成为胰腺肿瘤诊断和分期的标准<sup>[9]</sup>。选择性胰腺血管造影多年来一直被认为是诊断胰岛素瘤的金标准,之前有报道认为其确诊率能达到 90%<sup>[4,10]</sup>。

除了利用现有影像学诊断技术提高胰岛素瘤的诊断阳性率外,还需判断患者是否合并多发性内分泌腺瘤病(MEN-1),如合并甲状旁腺腺瘤、胃泌素瘤和垂体瘤(多为催乳素瘤)等。文献报道在 MEN-1 中,有 10%~20%合并胰岛素瘤,且胰岛素瘤的临床表现为其首发症状,而这一类胰岛素瘤多位于胰腺体尾部<sup>[11]</sup>。合并 MEN-1 的患者因其各个腺体受累程度及发病先后顺序不同,临床表现往往不典型,所以在诊断胰岛素瘤的过程中,需完善相关生化及影像学检查,防止漏诊 MEN-1。

目前尚无一种药物可以充分控制胰岛素瘤的症状,且胰岛素瘤多为良性、单发,故对于胰岛素瘤患者仍以手术切除为主,并且大多数患者能够通过手术治愈。近年来,腹腔镜胰岛素瘤切除术因创伤小,并能缩短手术和术后恢复时间而日益受到推崇。微创手术前肿瘤的定位尤为重要,因为这决定

了手术方式<sup>[12]</sup>。腹腔镜切除术应用于良性、较小的位于胰腺体尾部胰岛素瘤的切除<sup>[13]</sup>。本组12例行剖腹手术,1例行腹腔镜手术治疗,疗效好。根治性切除术被考虑用于非单发、包裹不良、直径>4 cm,并且包含或接近于主胰管的肿瘤。淋巴切除术不常进行。尽管胰岛素瘤切除后的治愈率很高,但需注意术后并发症的可能性,特别是术后胰瘘<sup>[14]</sup>。对于不能手术根治的患者,可以试用奥曲肽注射,超声内镜引导下的酒精消融、射频消融,或胰腺胰岛素瘤栓塞等方法<sup>[5]</sup>。

总之,虽然胰岛素瘤是一种临床少见的肿瘤,其发病原因还不是很清楚,且容易误诊或漏诊,如不能得到及早的诊断和治疗,将严重影响患者的生活质量,甚至危及患者生命。能否对该病进行早期诊断及治疗与患者的预后密切相关。根据我们的临床研究,无论有无Whipple三联征的典型表现,积极筛查将有助于提高胰岛素瘤诊断的阳性率。对任何没有明确原因的精神行为异常(包括昏迷)和任何没有明确原因的低血糖发作都要进行筛查。筛查的手段必须是综合性的,包括血糖、胰岛素、C肽、胰岛素释放指数和72 h饥饿试验,同时必须进行CT、MRI检查,必要时进行超声内镜影像学 and 选择性胰腺血管造影等。手术仍是目前治疗胰岛素瘤的主要方法,定位技术的不断发展将进一步提高手术治愈率,减少术后并发症,并且腹腔镜等微创手术的发展与应用也为胰岛素瘤提供更佳的治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] Patel S, Narwari M, Parekh D, et al. Insulinoma: case report and review of diagnostic and treatment modalities [J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(6): 423-426
- [2] Shin J J, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(2): 229-237
- [3] Iglesias P, Díez J J. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): R147-157
- [4] Cryer P E, Axelrod L, Grossman A B, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 709-728
- [5] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma [J]. *WJG*, 2013, 19(6): 829-837
- [6] Sebbag-Sfez D, Berrod JL, Palazzo L, et al. Pedunculated insulinoma on the anterior border of the head of the pancreas: an unusual location to be aware of [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(3): 327-329
- [7] Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma [J]. *Endocrine*, 2007, 31(3): 238-241
- [8] Goh B K, Ooi L L, Cheow P C, et al. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(6): 1071-1077
- [9] Chang F, Chandra A, Culora G, et al. Cytologic diagnosis of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a review [J]. *Diagn Cytopathol*, 2006, 34(9): 649-658
- [10] Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas [J]. *Surgery*, 1997, 122(6): 1189-1194
- [11] Bartsch DK, Albers M, Knoop R, et al. Enucleation and limited pancreatic resection provide longterm cure for insulinoma in multiple endocrine Neoplasia type 1 [J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 98(4): 290-298
- [12] Isla A, Arbuckle JD, Kekis PB, et al. Laparoscopic management of insulinomas [J]. *Br J Surg*, 2009, 96(2): 185-190
- [13] España-Gómez MN, Velázquez-Fernández D, Bezaury P, et al. Pancreatic insulinoma: a surgical experience [J]. *World J Surg*, 2009, 33(9): 1966-1970
- [14] Okabayashi T, Maeda H, Nishimori I, et al. Pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy: for prevention of this deep surgical site infection after pancreatic surgery [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(90): 519-523

[收稿日期] 2015-01-30