



· 个案报道 ·

1例典型胰岛素瘤的诊疗和随访

方芳¹, 康玫², 王育璠¹1. 上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢病科, 上海 201620;
2. 上海交通大学附属第一人民医院临床研究中心, 上海 201620

[关键词] 胰岛素瘤; 诊断; 治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.025

中图分类号: R736.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639 (2018) 03-0246-03

胰岛素瘤 (insulinoma) 属于功能性胰腺神经内分泌肿瘤, 临床相对少见。美国梅奥诊所一项为期60年的观察性研究^[1]及后期患者系列研究^[2]显示, 胰岛素瘤的发病率为0.4/10万人年。本研究回顾1例典型胰岛素瘤患者的完整诊疗过程, 以提高对此类疾病的早期识别及规范诊治。

1 资料和方法

患者, 女性, 39岁。3年前开始出现阵发性出汗、心悸伴饥饿感, 多于晨起发生, 进食后好转。近期症状加重, 出现意识模糊, 每次持续2~3 h, 随后逐渐转醒, 醒后周身大汗, 1~2个月发生1次。曾于非发作时外院测空腹血糖

<3.0 mmol/L (正常值: 3.9~6.1 mmol/L)。近2年体质量上升5 kg, 但查体无特殊所见。辅助检查血常规、生化、肿瘤指标、甲状腺功能、皮质醇昼夜节律、性激素指标、生长激素、甲状旁腺素均正常。糖化血红蛋白 4.90% (正常值: 6%~7%)。延长口服糖耐量试验在第4和第5小时出现低血糖, 计算胰岛素释放指数 [胰岛素 ($\mu\text{U}/\text{mL}$)、血糖 (mg/dL) 分别为0.216和0.447] (表1)。3 d连续动态葡萄糖监测发现, 血糖 ≤ 3.9 mmol/L及2.8 mmol/L的时间分别为18.1 h (占监测时间段的26%)和8.5 h (占监测时间段的12%) (图1)。胰腺增强CT提示胰体近胰颈部异常信号结节 (10 mm) (图2)。垂体增强MRI未见异常。

表1 术前延长口服糖耐量试验

分组	t/h						
	0	0.5	1	2	3	4	5
BG $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$	3.20	5.61	4.82	5.53	3.65	1.94	1.68
INS $c_B/(\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1})$	45.60	451.90	338.00	220.90	46.10	52.70	94.60

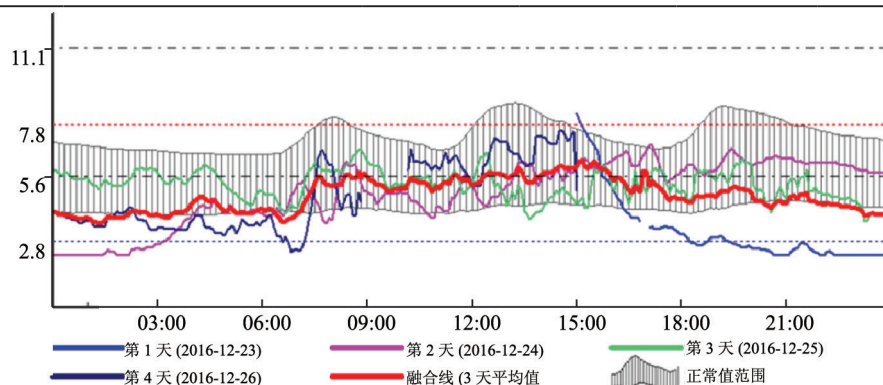


图1 术前动态血糖监测图谱

基金项目: 上海市第一人民医院临床研究创新团队建设项目 (CTCCR-2018C08)。

通信作者: 王育璠 E-mail: yyfawangdr@yahoo.com



图2 胰腺增强CT

箭头所指为胰岛素瘤

临床考虑“胰岛素瘤”，患者于2017年1月5日在全身麻醉下行胰腺根治性大部切除术。术中肉眼见胰腺体部（肠系膜上动脉左侧）实

性肿瘤，大小10 mm×10 mm，质稍韧，包膜完整，界限清，表面呈结节状。病理镜检：肿瘤细胞排列呈巢状、腺泡状，细胞大小一致，核圆形，核分裂罕见（<2个/10 HPF）。病理诊断：（部分胰腺）神经内分泌肿瘤，G1级，肿瘤长径约0.9 cm，切缘未见肿瘤成分。术后（住院期间）监测血糖均在正常范围内，后出院。2018年1月（术后第13个月）来我院复诊。自术后至复诊期间未再发生低血糖症状，自测末梢血糖均在正常范围内，体质量下降12 kg，复诊时糖化血红蛋白为5.6%。延长口服糖耐量试验未再发现低血糖（表2）。3 d连续动态葡萄糖监测提示血糖≤3.9 mmol/L的时间为0.25 h，未出现血糖≤2.8 mmol/L（图3）。

表2 术后延长口服糖耐量试验

分组	t/h					
	0	0.5	1	2	3	4
BG $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	4.55	8.84	8.29	6.48	6.38	3.29
INS $c_B/(pmol \cdot L^{-1})$	19.20	355.70	373.40	334.50	190.00	21.9

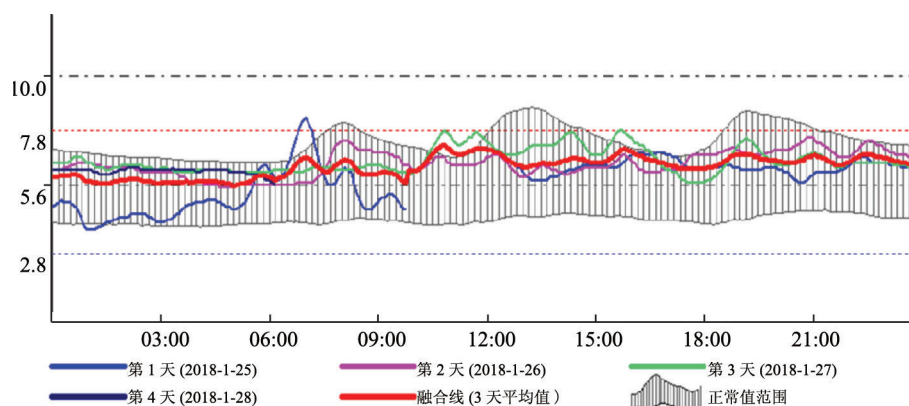


图3 术后动态血糖监测图谱

2 讨论

本例患者主要表现为空腹低血糖症，起病隐匿，进行性加重；结合患者低血糖发作时胰岛素释放指数>0.3，胰腺影像学发现异常信号结节，故临床诊断为胰岛素瘤。术后病理为神经内分泌肿瘤，手术切除病灶，术后随访过程中未再发生低血糖。

胰腺神经内分泌肿瘤总发生率较低（占胰

腺肿瘤<3%），其中功能性胰腺内分泌肿瘤发生率更低（占胰腺内分泌肿瘤10%~40%）^[3]，包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤和生长抑素瘤等。胰岛素瘤由于瘤体分泌过量胰岛素，临床上以反复低血糖作为特征。本病大多为腺瘤^[4]，少数为β细胞增生及癌，极少数可伴有其他内分泌腺体病变（如多发性内分泌腺肿瘤综合征1型）。本例患者为单发腺瘤，实施手术切除后治愈。

胰岛素瘤的诊断思路包括3个部分。

(1) 确立低血糖症是否存在Wipple三联征: ①空腹和运动促使低血糖症发作; ②发作时血浆葡萄糖 <2.8 mmol/L; ③供糖后低血糖症状迅速缓解。本例患者根据术前动态血糖监测结果, 提示 ≤ 2.8 mmol/L时间占监测时间的12%, 往往出现在夜间及清晨; 结合患者既往病史及延长口服葡萄糖耐量试验中静脉血浆葡萄糖的测定结果, 故低血糖症诊断确立。

(2) 有高胰岛素分泌的证据: 正常人胰岛素释放指数(胰岛素/血糖比值) <0.3 , 而胰岛素瘤患者往往 >0.4 。本例患者在延长口服葡萄糖耐量试验中, 当血糖为1.68 mmol/L时, 血浆胰岛素为94.6 pmol/L, 计算得到胰岛素释放指数 >0.4 , 故确立本患者存在胰岛素不适当的自主分泌。

(3) 定位诊断: 常规定位诊断依靠胰腺B超、超声内镜^[5]、CT或MRI^[6]。对于诊断困难的患者, 还可以选用选择性腹腔动脉血管造影^[7]以及经皮肝门静脉穿刺插管做胰腺分段取血测定胰岛素。功能成像由于具有无创的优势, 为定位困难的胰岛素瘤提供了较好的临床手段。例如, 靶向生长抑素受体PET^[8]对评价生长抑素受体在神经内分泌肿瘤中的表达状态、及早发现转移性肿瘤较敏感; 胰岛素瘤细胞胰高血糖素样多肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)的表达较高, 采用SPECT/CT探测标记GLP-1R的示踪剂较传统影像学更加敏感^[9]。

本例患者为典型胰岛素瘤, 临床诊断并不困难。诊断明确后, 需进一步排查其他内分泌腺体疾病及家族史。胰岛素瘤是多发性内分泌腺肿瘤综合征1型的主要成分, 故需排查甲状旁腺、垂体及其他腺体病变。本例患者目前无相关临床表现及实验室证据, 故目前不考虑多发性内分泌腺肿瘤综合征。但考虑到多发性内分泌腺肿瘤综合征累及的腺体可先后发病, 故需长期随访。

手术切除胰岛素瘤是首选治疗。对于不适合或拒绝手术、手术无法切除的转移性病灶或遗漏的病灶, 应考虑内科保守治疗。保守治疗的药物包括二氮嗪(注意水肿和多毛症的不良

反应)、奥曲肽和兰瑞肽; 此外, 少数难治性或转移性胰岛素瘤可以使用维拉帕米^[10]、苯妥英^[11]或依维莫司^[12]。

[参考文献]

- [1] SERVICE F J, MCMAHON M M, O'BRIEN PC, et al. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study [J]. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66(7): 711-719.
- [2] PLACZKOWSKI K A, VELLA A, THOMPSON G B, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1069-1073.
- [3] PARBHU S K, ADLER D G. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management [J]. *Hosp Pract* 1995, 2016, 44(3): 109-119.
- [4] CAMARA-DE-SOUZA A B, TOYOSHIMA M T K, GIANNELLA M L, et al. Insulinoma: a retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors [J]. *Pancreatol*, 2018, 18(3): 298-303.
- [5] JOSEPH A J, KAPOOR N, SIMON E G, et al. Endoscopic ultrasonography-a sensitive tool in the preoperative localization of insulinoma [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(4): 602-608.
- [6] DROMAIN C, DEANDREIS D, SCOAZEC J Y, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97(12): 1241-1257.
- [7] LI X H, ZHANG J L, LIU Y F. Localization of small sized insulinoma by means of combining arteriography with CT: a case report and review of the literature [J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(104): 1579-1583.
- [8] SHARMA P, ARORA S, KARUNANITHI S, et al. Somatostatin receptor based PET/CT imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-Na13-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 60(1): 69-76.
- [9] CHARMA E, WILD D, EDERER S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(2): 115-122.
- [10] HIRSHBERG B, COCHRAN C, SKARULIS M C, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features [J]. *Cancer*, 2005, 104(2): 264.
- [11] HOFELDT F D, DIPPE S E, LEVIN S R, et al. Effects of diphenylhydantoin upon glucose-induced insulin secretion in three patients with insulinoma [J]. *Diabetes*, 1974, 23(3): 192.
- [12] YAO J C, LOMBARD-BOHAS C, BAUDIN E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1):69.

(收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-05-20)