

· 临床研究 ·

26 例胰岛素瘤的诊断及外科治疗分析

白 鍊

(重庆医科大学附属永川医院普外科 402160)

摘要:目的 分析胰岛素瘤的临床表现特点,探讨胰岛素瘤的诊断及外科治疗方法。方法 对该院自 2001 年 12 月至 2009 年 6 月收治的 26 例胰岛素瘤患者的临床资料进行回顾性分析。并结合国内外有关文献报道进行诊治分析。结果 本组中 25 例有典型的 Whipple 三联征。术前以 B 超、选择性动脉造影及多层螺旋 CT 进行诊断和定位。26 例均行手术治疗,均经病理证实,其中良性胰岛素瘤 23 例,恶性胰岛素瘤 3 例。术前 B 超、选择性动脉造影及 CT 诊断的阳性率分别为 46.2%(12/26),61.5%(8/13)和 69.6%(16/23),术中 24 例进行 B 超检查,22 例与术中探查结果相符。行单纯肿瘤摘除术 19 例,局部切除术 4 例,胰体尾部切除术 2 例,胰十二指肠切除术 1 例。术后血糖均恢复正常水平。有 1 例发生胰瘘并发症,1 例发生假性囊肿。结论 胰岛素瘤临床主要表现为典型的 Whipple 三联征。术前以 B 超,多层螺旋 CT 检查及选择性动脉造影明确定位。对良性胰岛素肿瘤宜行单纯肿瘤切除或胰腺部分切除,对恶性肿瘤应采用扩大范围的根治性肿瘤切除术为主的综合治疗。

关键词:胰岛素瘤;Whipple 三联征;血糖;定位诊断;治疗

中图分类号:R736.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)06-0668-02

Analysis of diagnosis and surgical treatment of insulinoma in 26 cases

BAI Lian

(Department of Surgery, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To analyse the features of clinical manifestations of insulinoma, and to discuss the diagnosis and surgical treatment. **Methods** 26 patients with insulinoma from Dec, 2001 to Jun, 2009 were analysed retrospectively. The diagnosis and treatment of insulinoma were also discussed based on the recent native and foreign literatures. **Results** 25 cases in this group suffered typical Whipple triad. Type-B ultrasonic, selective arteriography and multi-slice spiral CT were used for the diagnosis and locating of the tumor before operations. All these 26 patients with insulinoma were performed operation and confirmed by pathology, including 23 benign cases and 3 malignant cases. Positive discovery rate of preoperative type-B ultrasonic, selective arteriography and multi-slice spiral CT were 46.2%(12/26), 61.5%(8/13) and 69.6%(16/23). 24 cases underwent intraoperative type-B ultrasonic and 22 results coincided with the outcome of intraoperative exploration. Simple enucleation was performed in 19 cases, local resection of pancreas in 4 cases, resection of pancreatic body and tail in 2 cases and Whipple procedure in 1 case. After operations, blood glucose level was back to normal in all cases, but 2 cases of pancreatic leak and 1 case of pseudocyst occurred. **Conclusion** Whipple triad is the most typical manifestation of insulinoma. Preoperative ultrasonography, CT and selective arteriography could be used for localization diagnosis. Simple tumor excision or partial pancreas resection for benign insulinoma should be performed. Extended radical resection combined with other comprehensive treatment would benefit for malignant insulinoma.

Key words: insulinoma; Whipple triad; blood glucose lever; localization diagnosis; treatment

胰岛素瘤也称胰岛 β 细胞瘤,是由胰岛 β 细胞形成的具有分泌功能的肿瘤。胰岛素瘤主要是合成和分泌过多的胰岛素,引起低血糖症状反复发作。由于其临床表现复杂多样且部分症状酷似精神和神经疾患,容易被漏诊或被误诊为精神病、癫痫等。本院 2001 年 12 月至 2009 年 6 月共收治胰岛素瘤 26 例,现回顾分析总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 26 例胰岛素瘤患者中男 18 例,女 8 例;年龄 35~72 岁,平均 59 岁。病史 4~11 个月。其中良性胰岛素瘤 23 例,恶性胰岛素瘤 3 例。

1.2 临床表现 全组病例均有不同程度的低血糖发作史,25 例有典型的 Whipple 三联征,即:自发性低血糖症状(昏睡、面色苍白、冷汗、心慌、手足震颤、意识不清等);发作时血糖小于 2.78 mmol/L;口服或注射葡萄糖后症状立即缓解。23 例有清晨昏迷史,20 例首发表现为神经精神症状,如精神错乱、癫痫发作。6 例患者因进食明显增多在 6~10 个月内体重增加大于 10 kg。

1.3 实验室检查 23 例良性胰岛素瘤患者中有 22 例空腹血糖均低于 3.9 mmol/L,发作时血糖小于 2.0 mmol/L,其中 3 例发作时血糖小于 1.0 mmol/L(最低为 0.47 mmol/L);另 1 例胰岛素及空腹血糖仍持续在正常水平。25 例患者血清胰岛素(IRI)均明显高于正常值(25 mU/L),发作时 IRI 最高达 135 mU/L。空腹血清胰岛素和血糖比值大于 0.3,多数患者大于或等于 1.0。26 例行糖耐量试验,25 显示曲线低平。

1.4 影像学检查 术前以 B 超,选择性动脉造影(SAOG)及多层螺旋 CT 进行诊断和定位。其阳性率分别为 46.2%(12/26),61.5%(8/13)和 69.6%(16/23)。其中多层螺旋 CT 和选择性动脉造影的敏感性均高于 B 超,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。术中 B 超检查 24 例,22 例与术中探查结果相符。

2 结 果

本组均行手术治疗。其中行单纯肿瘤摘除术 19 例,局部切除术 4 例,胰体尾部切除术 2 例,胰十二指肠切除术 1 例,无手术死亡病例,亦无急性胰腺炎、大出血发生,1 例发生胰瘘,

行保守治疗及胰瘘管空肠 Roux-en-Y 吻合术后愈合,1 例发生假性囊肿,行囊肿空肠 Roux-en-Y 吻合术后愈合。术中发现 23 例良性胰岛素瘤中肿瘤单发 22 例,多发 1 例(为 2 枚)。肿瘤位于胰头钩突部 5 例、胰体部 14 例、胰尾部 7 例。肿瘤直径 4~23 mm,多数在 12 mm 左右。23 例良性胰岛素瘤患者术后随访 1~20 个月,无低血糖情况发生。3 例恶性胰岛素瘤患者术后无症状生存 4~13 个月。

表 1 术前影像学诊断敏感性比较

项目	n	阳性例数	敏感性(%)
B 超	26	12	42.6
SAOG	13	8	61.5*
CT	23	16	69.6*

*:与 B 超组比较, P<0.05。

3 讨 论

3.1 临床特点 胰岛细胞肿瘤发病率甚低,以胰岛素瘤最为常见。国内文献报道在 6 种不同的胰岛细胞肿瘤中,胰岛素瘤占胰岛细胞瘤的 79.35%,其他依次为无功能胰岛细胞瘤、胃泌素瘤、胰高糖素瘤和血管活性肠肽瘤,生长抑素瘤极其少见^[1]。胰岛素瘤由于过度分泌胰岛素,使血浆内源性胰岛素水平过高,胰岛素与血糖比例失衡。故其临床症状主要是由于胰岛素分泌过多而导致的低血糖所引起,典型表现为 Whipple 三联征,即发作性低血糖症状。临床上表现有低血糖诱发的交感神经兴奋的表现,如出汗、震颤、焦虑、饥饿,以及脑组织缺氧引起的神经精神症状包括头晕、意识模糊、疲惫、说话困难、注意力不集中、行为异常、癫痫样发作甚至昏迷等。由于以上非特异性的临床表现,胰岛素瘤常常被漏诊或被误诊为精神病、癫痫等。亦有文献报道胰岛素瘤中有 10.1% 患者胰岛素仍维持在正常水平^[2],故无 Whipple 三联征的患者并不能完全排除胰岛素瘤的可能。部分患者因低血糖饥饿进食量增加导致发生与其他肿瘤不相同的体质量增加的情况,故亦增加诊断的难度。国内外有报道胰岛素瘤以胰体尾部多见,与本组病例一致。

3.2 定性诊断 症状发作时可测得降低的血糖值(<2.78 mmol/L),同时异常升高的血清胰岛素(>43 pmol/mL)和 C-肽水平(>300 pmol/L)。空腹或症状发作时 IRI/G>0.3 具有较大的诊断价值,特别是低血糖发作时胰岛素仍高于正常就更具有诊断意义^[3]。饥饿实验是简单可靠的诊断方法,诊断的标准是血糖小于 2.5 mmol/L,C-肽大于 200 pmol/L,胰岛素大于 36 pmol/mL^[4]。如果饥饿试验不能得出明确的结果,可以进行甲苯磺丁脲耐量试验。胰岛素瘤患者在注射甲苯磺丁脲 2~3 h 后出现持续性的低血糖(<2.78 mmol/L)和增高的胰岛素水平。其他还有胰高糖素试验和钙激发试验等^[5]。

3.3 定位诊断 胰岛素瘤瘤体通常较小,本组直径多为 12 mm 左右,只有完全切除才能达到治疗目的,故胰岛素瘤的定位诊断尤为重要。曾有部分学者认为一旦胰岛素瘤被定性诊断即无需进行术前的肿瘤定位,因为大部分肿瘤都位于胰腺实质内可通过术中观察、触诊及术中超声定位即可。但更多的学者肯定了术前定位诊断的重要性,一方面可以帮助确定手术方案,如朝向腹侧的胰体部外生型胰岛素瘤只需进行腹腔镜肿瘤剔除术,而深在胰腺实质内的内生型胰岛素瘤则可能需要行胰腺部分切除术;另一方面还可以显著缩短手术耗时,降低患者的手术风险^[6]。目前已有 B 超(包括腹部 B 超和超声内镜),

CT, MRI, 选择性动脉造影、脾门静脉分段取血及选择性动脉注射美蓝等用于胰岛素的定位诊断,本组应用 B 超, CT 及选择性动脉造影。其中多层螺旋 CT 及选择性动脉造影的敏感度明显高于 B 超。国外文献报道,对胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R) 进行扫描可以对较小的胰岛素瘤进行定位^[7]。也有报道称在应用腹部 B 超及 CT 定位不满意时,可应用超声内镜及选择性动脉内钙激活试验进行定位^[8]。目前,术中超声可检出直径小于 5 mm 且部位深的肿瘤,手法扪诊配合术中超声定位诊断的敏感性可达 95%。术中 B 超不仅可以帮助定位和寻找肿瘤,提高定位的准确性,还可以排除多发肿瘤,显示肿瘤与周围毗邻结构如胰管、胆管、门静脉、脾静脉等的关系,有利于选择手术方式,减少术中出血和胰管损伤所致的胰瘘。

3.4 治疗 胰岛素瘤的诊断一经明确,均应及早手术治疗,切除肿瘤。因为长期共存反复发作低血糖昏迷,可使脑组织,尤其是大脑造成不可逆的损害,此外,可避免恶性肿瘤发生浸润扩散。常用的手术方法是肿瘤摘除术,适用于单个(直径小于 2 cm)或少量多发的胰岛素瘤。若瘤体难以摘除或局部集中者则采取局部切除术。胰体尾部切除术适用于胰体尾部的肿瘤或多发肿瘤。对恶性肿瘤应采用扩大范围的根治性肿瘤切除术为主的综合治疗。对于多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia, MEN-1)患者宜行胰腺次全切除术^[8]。胰头部的良性胰岛素瘤,可采用楔形切除法,但切缘应距肿瘤 0.5~1 cm。术中应避免损伤胰管。一旦损伤胰管,应行胰肠 Roux-en-Y 吻合术;如果胰管与胆总管均被损伤,则应行胰十二指肠切除术。对于虽经全面、仔细探查而仍找不到肿瘤者,可行盲目胰体尾部切除术,因为胰岛素瘤位于体尾部者占 2/3 以上。近年来许多人则采用渐进式胰尾部切除术,即由胰尾部开始分段切除,每切一次均送冰冻切片检查及测血糖和血胰岛素含量。如冰冻切片已证实为胰岛素瘤,而血糖仍低,血胰岛素含量不降,就可能为多发性肿瘤,应继续切除部分胰腺组织,直至血糖水平升高、血胰岛素含量下降,方可停止手术。对这种隐匿的胰岛素瘤,一般不主张行全胰切除术。国外报道,当手术切除不易实现时,经超声内镜介导的无水乙醇消融法亦是一种可行的微创疗法^[9]。对于恶性胰岛素瘤,应用多方法序贯疗法能够延长患者生存期,比如化疗栓塞,射频消融和肝移植^[10]。胰岛素瘤术后的并发症主要有胰瘘、假性囊肿、急性胰腺炎、膈下感染等,多与术中操作有关。其中胰瘘最多见,只要引流通畅,主胰管无梗阻,并加强支持治疗,一般胰瘘可在 2 个月内自行闭合。

总之,我国胰岛素瘤治愈率达 91.2%,病死率为 2.4%。即使是恶性者,综合治疗预后比胰腺癌、胃肠道癌要好。一般 5 年存活率达 50% 左右^[11]。临床医师应以临床表现及实验室检查做定性诊断,影像学检查做定位诊断,对各种胰岛素瘤患者做到早诊断、早治疗,改善预后,减少并发症。

参考文献:

[1] 徐少明,龚渭华,田华,等. 胰岛细胞肿瘤 35 例诊治分析[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(3):197.
 [2] 马刚,郭克建,沈晓东. “胰岛素正常”的胰岛素瘤[J]. 消化外科, 2006, 5(2):93.
 [3] 桂小龙,陆云飞. 胰岛素瘤 21 例诊治分析[J]. 广西医科大学学报, 2007, 24(3):426.
 [4] Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine (下转第 671 页)

血清时,也可诊断为 HLP。(3)血 TG<5.65 mmol/L,即使其高于正常范围,也不能诊断为 HLP^[4]。

3.3 HLP 治疗措施 HLP 既表现出 AP 的一般特点,又存在其特殊性。在规范化治疗 AP 的基础上,HLP 治疗的关键是迅速去除引起 HL 的原发性和继发性因素,降低血 TG 值^[6]。现结合文献及本科的实际经验将 HLP 的治疗措施总结如下:

(1)常规 AP 治疗,包括禁食禁水、胃肠减压、胰酶抑制剂、营养支持和抗感染治疗等。(2)全胃肠外营养(TPN),实验证明,应用 TPN 可使胃肠道功能逐渐恢复,既可减少或不刺激胰腺分泌,又能保护肠黏膜屏障功能、防止肠道菌群易位,提供营养物质,故肠外营养(PN)效果是肯定的,应尽早使用。但是 HLP 患者实施 TPN 治疗时,脂肪乳剂的摄入应慎重:HLP 发病 72 h 内绝对禁止静脉输入各种脂肪乳剂,防止血 TG 值进一步升高,加重胰腺病理损伤;当患者症状有所减轻,血 TG 值小于 5.65 mmol/L 而血糖难以控制,可输入短、中链脂肪乳剂,使之直接经门静脉代谢而不产生全血乳糜状微粒^[7];HLP 后期,患者一般状态差而无法实施肠内营养时,若血 TG 值在 1.7~3.4 mmol/L,在严格监测血脂条件下,可输入短、中链脂肪乳剂,24 h 量小于 750 mL,长链脂肪乳剂 24 h 量小于 250 mL。脂肪乳剂输入 12 h 后,若血 TG>5.65 mmol/L,应立即停用。脂肪乳剂使用过程中,应定期复查脂肪廓清试验,实验阳性者应及时停用^[8]。(3)持续静脉滴注肝素和胰岛素能够激活脂蛋白脂肪酶(LPL),进而加速乳糜微粒降解,显著降低血 TG 值^[9]。另外皮下注射低分子肝素也可起到降低 TG 值,改善胰腺血液循环的作用。(4)血液净化,采用血浆置换和血液滤过快速地清除 TG、乳糜微粒、炎症因子,阻断炎症介质的释放,使促炎及抗炎细胞因子重新达到平衡,有利于阻止胰腺炎症和坏死的进程,缓解全身炎症反应综合征(SIRS),改善重要器官的功能并缩短病程。对于血脂过高的 AP 患者一定要从根本上解决 HL 的状况,否则 AP 可反复发作^[10]。(5)中医中药,SAP 中西医结合个体化治疗有利于缩短病程,降低费用,减少并发症及死亡率,易于患者早期康复。具体实践中可应用活血清胰汤或生大黄灌胃,皮硝全腹外敷、针灸足三里等,均有很好疗效。(6)对于 SAP 的治疗,目前国内外趋于一致的策略为:在早期采取以器官功能维护为中心的非手术治疗,出现坏死感染后则采取外科治疗^[11]。一般应在充分纠正 SIRS 所致重要器官功能不全或内环境紊乱后,胰周坏死组织液化明显,估计难以自行吸收或出现消化道压迫症状影响进食时考虑手术治疗。

3.4 预防复发 HLP 治愈后仍应长期控制血 TG 值,从根本上解决 HL 状况,预防其复发;患者应禁烟酒、避免暴饮暴食,进食低脂饮食、口服贝特类或他汀类降脂药及治疗引起血 TG 升高的相关疾病^[12]。

参考文献:

- [1] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36(1): 54.
- [2] Jap TS, Jenq SF, Wu YC, et al. Mutations in the lipoprotein lipase gene as a cause of hypertriglyceridemia and pancreatitis in Taiwan[J]. Pancreas, 2003, 27(2): 122.
- [3] 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(11): 777.
- [4] 尤和渲, 蔡瑞, 韩宗, 等. 高脂血症对大鼠胰腺血液动力学的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2005, 17(4): 280.
- [5] Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis[J]. J Clin Apheresis, 2003, 18(4): 181.
- [6] Monga A, Arora A, Makkar RP, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis-treatment with heparin and insulin[J]. Indian J Gastroenterol, 2003, 22(3): 102.
- [7] Chen HH, Lin LH. Recurrent pancreatitis secondary to type V hyperlipidemia: report of one case[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2000, 41(5): 276.
- [8] 孙诚谊, 潘耀振. 高脂血症急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(4): 343.
- [9] Berger Z, Quera R, Poniaehik J, et al. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases[J]. Rev Med Chil, 2001, 129(12): 1373.
- [10] Kyriakids AV, Karydakos P, Neofytou N, et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases[J]. Pancreatol, 2005, 5(2-3): 210.
- [11] 李艳梅, 赵洪川, 卜石. 高脂血症性胰腺炎 35 例临床特点及预后分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2008, 17(9): 714.
- [12] 黎介寿, 李维勤. 重症急性胰腺炎手术指征和时机的再认识[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(9): 513.

(收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-23)

(上接第 669 页)

- tumor[J]. J Surg Res, 2004, 120(1): 139.
- [5] 杨光唯, 陈力. 胰岛素瘤 23 例诊治分析[J]. 国际外科学杂志, 2007, 34(1): 11.
 - [6] 薛华丹, 刘炜, 孙昊. 多层螺旋 CT 与内镜超声对胰岛素瘤术前定位诊断的比较研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2009, 17(4): 269.
 - [7] Wild D, Mäcke H, Christ E, et al. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult Insulinomas[J]. N Engl J Med, 2008, 359(7): 766.
 - [8] Grant CS. Insulinoma[J]. Best Pract Res Clin Gastroen-

terol, 2005, 19(5): 783.

- [9] Jürgensen C, Schuppan D, Nesser F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 63(7): 1059.
- [10] Bégu-Le Corroller A, Valéro R, Moutardier V, et al. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: a retrospective 35-year study of 12 patients[J]. Diabetes Metab, 2008, 34(4Pt1): 343.

(收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-23)