

示:肝实质损伤声像。心超示:(1)左室舒张功能减退;(2)轻度三尖瓣返流;(3)永存左上腔。甲状腺摄碘率检查示:2 h 甲状腺摄碘 131 19.8%;4 h 甲状腺摄碘 131 32.8%;24 h 甲状腺摄碘 131 71.5%,24 h 摄碘率高于正常,提示“甲亢”。

## 2 讨论

研究证明,丙型肝炎病毒感染后会自身免疫的紊乱,从而引起甲状腺功能的障碍<sup>[1]</sup>。即使没有干扰素治疗,甲状腺功能减退等甲状腺自身免疫紊乱引起的甲状腺功能障碍在丙型肝炎患者中常见<sup>[1]</sup>。

丙型肝炎病毒感染后引起的甲状腺功能障碍中,引起亚临床甲减的概率最高,甲亢的概率最低<sup>[2]</sup>。研究表明,患者对丙型肝炎病毒的曝光时间或相应丙型肝炎病毒基因型和病毒载量,类型和治疗并不与甲状腺功能障碍的发展有关<sup>[3]</sup>。在丙型肝炎病毒感染后常应用干扰素治疗,从而易引起甲状腺功能障碍。女性是干扰素治疗容易出现甲状腺功能亢进异常的一个危险因素,而抗病毒周期越长,甲状腺功能亢进异常的发生率也越高<sup>[4]</sup>。部分患者在应用干扰素治疗后,会引起 TSH 的改变,TSH 异常的患者的甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺刺激免疫球蛋白(仅甲亢患者)也会明显增高<sup>[5]</sup>。有些学者研究示甲状腺功能异常后给予对症治疗,甲亢病例治疗后症状缓解,停药后随访甲功恢复正常,自身抗体转阴,但研究中仍有部分患者甲功恢复缓慢。且另有研究示,超过一半的干扰素所致甲状腺功能障碍的患者会发展成为永久性的甲状腺疾病<sup>[3]</sup>;甲状腺功能障碍,亦能对丙型肝炎病毒感染疾病的发展产生作用,自身免疫引起的甲状腺功能障碍与甲状腺功能正常的丙型肝炎病毒感染患者比,丙型肝炎病毒 RNA 表达的水平更高<sup>[2]</sup>,故患者的甲状腺功能障碍与丙型肝炎互相影响。

由此选择予该患者 I<sup>131</sup> 治疗甲亢,以避免因停用干扰素等

药物及甲状腺功能障碍本身对丙型肝炎疾病发展的推动。有研究显示病毒的曝光时间或相应丙型肝炎病毒基因型和病毒载量,类型和剂量的治疗并不与甲状腺功能障碍的发展有关,故丙型肝炎病毒感染干扰素治疗后引起自身免疫的紊乱,才是引起甲状腺功能障碍的主要原因。该患者丙型肝炎病毒感染后及应用干扰素 $\alpha$ ,均出现了不同的甲状腺功能障碍,故在确诊丙型肝炎病毒感染及应用干扰素治疗后,均需关注甲状腺功能,以便能及时发现问题发生。

## 参考文献

- [1] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Thyroid*, 2006, 16(16):563-572.
- [2] Mao XR, Zhang LT, Chen H, et al. Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients[J]. *Expe Ther Med*, 2014, 8(1):133-140.
- [3] Themistoklis V, Vasiliadis T, Panagiotis A, et al. Thyroid dysfunction and long-term outcome during and after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. *Annals Acad Med Sing*, 2011, 40(9):394-400.
- [4] 汤颖, 全会标. 干扰素治疗慢性丙型肝炎致甲状腺功能异常的特征与影响因素分析[J]. *江苏医药*, 2015, 41(11):1335-1336.
- [5] Abdel-Kader ME, Azmy MK, Hassan MA, et al. Thyroid function in patients with chronic hepatitis C virus infection under interferon therapy[J]. *J Egyptian Society Parasitol*, 2012, 42(3):145-150.

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2017-01-16)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.053

# 青年原发性肝癌致非胰岛细胞肿瘤性低血糖 1 例并文献复习

莫泽伟<sup>1</sup>, 冯清春<sup>2</sup>, 陈道雄<sup>1</sup>

(1. 海南省人民医院内分泌科, 海口 570311; 2. 海南省海口市第三人民医院神经内科 571100)

[中图分类号] R589.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1582-03

低血糖症是多病因引起的血糖浓度过低,以交感神经兴奋和脑功能障碍为主要特征的综合征。胰腺外肿瘤诱发的低血糖症称为非胰岛细胞肿瘤性低血糖(non-islet cell tumor hypoglycemia, NICTH),临床上 NICTH 并不常见,部分肿瘤患者以顽固性低血糖为肿瘤首表现,临床医师对于此类患者低血糖的病因认识不足,易造成误诊、漏诊<sup>[1]</sup>。本文报道 1 例以顽固性低血糖为首表现的青年原发性肝癌致 NICTH 患者的临床表现、诊治经过,并结合相关文献进行分析讨论。

## 1 临床资料

患者,男,34 岁,因“反复饥饿感、乏力 1 个月,神志不清 0.5 h”于 2015 年 3 月 13 日入院。患者入院前 1 个月反复出现饥饿感、乏力,多于夜间发作,每日发作 2~5 次,进食后 10 余分钟症状缓解,无伴大汗、心悸、头晕,无神志不清、精神异常。入院 0.5 h 前,于凌晨睡眠中突发神志不清、惊声尖叫、烦

躁不安,由家人送至本院急诊科,查指尖血糖 0.7 mmol/L,同时查静脉血浆葡萄糖 0.6 mmol/L,诊断“低血糖昏迷”,给予静脉注射 50% 葡萄糖 60 mL,5 min 后患者症状完全缓解,复查指尖血糖 3.0 mmol/L,给予持续静脉滴注 5% 葡萄糖后入住本科。起病以来有食欲缺乏,上腹胀。既往有慢性乙型病毒性肝炎病史 16 年,慢性胃炎史 1 年,否认糖尿病、甲状腺疾病及曾服用降血糖、抗甲亢药物,否认嗜酒史。入院查体:体温 36.4℃,脉搏 64 次/分,呼吸 20 次/分,血压 116/74 mm Hg。神志清楚,对答切题,皮肤黏膜无黄染,未见肝掌和蜘蛛痣。心肺听诊无异常。腹平软,右肋下 4 cm 可触及肝脏,质韧,无压痛,肝区有叩痛,左肋下 1 cm 可触及脾脏,质韧,无压痛,移动性浊音阴性。双下肢无水肿。四肢肌力 5 级,病理反射未引出。辅助检查:入院时查血浆葡萄糖 1.8 mmol/L,同时查胰岛素小于 0.19  $\mu$ U/mL(正常参考值 2.45~10.06  $\mu$ U/mL),C-肽 0.018

nmol/L(正常参考值 0.25~0.6 nmol/L)。2013 年 3 月 14 日血浆葡萄糖 2.62 mmol/L,同时查胰岛素 0.29  $\mu$ U/mL, C-肽 0.057 nmol/L;糖化血红蛋白 5.1%;HBV 血清学标志物:HBsAg(+), HBsAb(-), HBeAg(-), HBeAb(+), HBcAb(+);HBV-DNA  $4.1 \times 10^5$ /mL;肝功能:总蛋白 62.0 g/L、清蛋白 28.3 g/L、总胆红素 32.00  $\mu$ mol/L、直接胆红素 19.90  $\mu$ mol/L、丙氨酸转氨酶(ALT) 62.2 U/L、天冬氨酸转氨酶(AST)312.5 U/L、谷氨酰转肽酶(GGT)508.0 U/L;糖链抗原(CA)199 150.42 U/mL(正常参考值小于 35 U/mL),甲胎蛋白(AFP)133.47 ng/mL(正常参考值小于 20 ng/mL),CA125 104.47 U/mL(正常参考值小于 35 U/mL);血肾功能、血氨、胰岛素抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)、皮质醇节律、ACTH 节律和甲状腺功能均正常。上腹部 CT 平扫+增强示:肝右叶多发占位(最大截面积 15.2 cm $\times$ 12.1 cm),考虑肝癌并门脉癌栓,胆囊炎,肝硬化,脾大,腹腔多发淋巴结肿大,少许腹水,胰腺未见异常。胸片、头颅 CT 检查均正常。住院诊断:(1)非胰岛细胞肿瘤性低血糖;(2)原发性肝癌;(3)慢性乙型病毒性肝炎;(4)肝硬化。患者住院期间仍反复发生低血糖,发作间隔 1~4 h 不等,多于夜间或凌晨出现,血糖波动于 1.3~2.7 mmol/L,仅有饥饿感表现,给予持续静脉用 10%葡萄糖维持血糖,供糖量达 310~450 g/d,血糖维持于 2.6~8.0 mmol/L,3 月 19 日患者胃纳好转,减少静脉供糖用量,加用口服葡萄糖,3 月 23 日停用静脉供糖,给予高碳水化合物饮食,夜间加餐 2~3 次,同时每 3 小时给予无水葡萄糖粉 30 g(温开水冲服),血糖维持于 3.0~6.0 mmol/L,3 月 25 日患者及家属因考虑疾病预后差而自动出院。出院后患者继续高碳水化合物饮食,口服无水葡萄糖粉 240~300 g/d,指尖血糖波动于 1.2~3.2 mmol/L。出院 1 个月余时出现胃纳差加重、上腹痛、高热、昏迷,于 4 月 29 日在家中死亡。

## 2 讨论

低血糖症是内分泌常见急症,青年患者低血糖少见,本例患者低血糖表现为脑功能障碍导致的神志改变、精神异常,容易误诊为脑炎、癔症、脑血管意外、中毒等疾病,临床医生应提高对低血糖症的认识,常规检测血糖。临床上以药物性低血糖多见,其他原因为肿瘤、营养不良、胰岛素拮抗激素缺乏、自身免疫性疾病、全身严重疾病等。Nadler 于 1929 年首次报道低血糖与原发肝癌相关,此后陆续报道多种类型的胰腺外肿瘤诱发的低血糖症,提出 NICTH 的概念。NICTH 多见于间质组织肿瘤、上皮组织肿瘤,间质组织肿瘤中常见为间质瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤,上皮肿瘤中最常见为肝细胞癌,其他有肺癌、胃部和胰腺外分泌肿瘤<sup>[2]</sup>。原发性肝癌导致的低血糖发生率为 4%~27%,约 23%的 NICTH 为肝癌所致,低血糖主要见于肝癌晚期<sup>[3]</sup>。NICTH 的发病机制主要为:肿瘤产生过多的 IGF-II 和大 IGF-II;IGF-II 结构上与胰岛素原具有同源性,可与 IGF-I 受体、IGF-II 受体和胰岛素受体结合,发挥内源性胰岛素样效应。正常情况下,血清中 70%~80%的 IGF-II 以 IGF-II-胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-酸不稳定亚单位(ALS)三元复合物形式存在,二元复合物 IGF-II-IGFBP 占 20%~30%,游离 IGF-II 不足 1%。IGF-II 三元复合物由于相对分子质量大难以穿过血管壁,能阻断游离 IGF-II 和 IGF-II 二元复合物发挥内源性胰岛素样作用。此外,NICTH 患者前体 IGF-II 转化异常,生成大量大 IGF-II,大 IGF-II 更容易穿过血管内皮,进入组织间隙,作用于胰岛素受体和(或)IGF-II 受体,发挥显著降低血糖作用<sup>[4-5]</sup>。IGF-II 还可抑制垂体 GH

的分泌,从而抑制肝脏 IGF-I, GH 作为一种升糖激素,其水平降低也造成机体对低血糖的拮抗能力下降<sup>[6]</sup>。

NICTH 临床特征和诊断要点为:(1)多发于中老年人;(2)67%为恶性肿瘤<sup>[7]</sup>;(3)肿瘤体积大,70%的肿瘤直径大于 10 cm<sup>[8]</sup>;(4)48%的肿瘤以低血糖为首发表现<sup>[8]</sup>;(5)低血糖多发生在空腹、夜间<sup>[6,9]</sup>,伴胰岛素和 C 肽水平降低(胰岛素小于 3  $\mu$ U/mL,胰岛素原小于 5 pmol/L,C-肽小于 0.2 nmol/L)<sup>[10]</sup>;(6)大 IGF-II 升高,IGF-II 正常或升高,IGF-I 降低,IGF-II 与 IGF-I 比值大于或等于 10<sup>[4,6-7]</sup>;(7)治疗肿瘤病后低血糖程度减轻或缓解<sup>[3,6,11]</sup>;(8)排除其他原因导致的低血糖症。本例患者无糖尿病和使用降血糖药物史,胰岛素相关抗体、甲状腺激素和皮质醇节律均正常,可排除最常见的药物性低血糖及胰岛素自身免疫综合征、甲状腺功能减退症、肾上腺皮质功能减退症等内分泌疾病导致的低血糖。患者有慢性乙肝病史,低血糖多发生在夜间、凌晨,两次低血糖时查胰岛素、C 肽均明显低下,CT 提示:肝肿瘤直径大于 10 cm、门脉癌栓,未发现胰腺肿瘤,排除胰岛素瘤所致低血糖,故诊断为 NICTH,原发性肝癌所致。本例与国内的病例报道类似<sup>[1,9]</sup>,因实验室条件有限,均未测定 IGF-II、大 IGF-II 和 IGF-I。患者腹痛、腹胀、纳差、黄疸等肝癌表现不明显,在用大量葡萄糖治疗后仍反复发作低血糖,以顽固性低血糖为肝癌的首表现,与李筠竹等<sup>[9]</sup>报道类似。因肝肿瘤体积大,消耗大量葡萄糖,肝功能严重受损,肝糖原合成和储备减少,糖异生减少,故患者更易出现顽固的、严重低血糖<sup>[1]</sup>。本例患者低血糖发作时交感神经兴奋的表现不明显,常为未察觉的低血糖,与患者长期低血糖导致交感神经功能受损相关。

大多数患者给予静脉用葡萄糖治疗可缓解低血糖,顽固性低血糖少见,本例患者甚至每日供糖 310~450 g 才能维持正常血糖<sup>[9]</sup>。肝肿瘤切除是缓解低血糖的有效方法,其他治疗方法有乙醇注射的细胞缩减术、经肝动脉化疗栓塞术、全身化疗、糖皮质激素、重组人生长激素(rhGH)、胰高血糖素、奥曲肽等。Sharma 等<sup>[4]</sup>给 1 例肝癌患者口服泼尼松 40 mg/d 联合每 3~4 小时 1 次的高碳水化合物饮食可维持血糖于正常水平。Bourcigaux 等<sup>[5]</sup>报道,给予 NICTH 患者小剂量泼尼松(10 mg/d 或 0.15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>)联合小剂量 rhGH(1.0 mg/d 或 0.016 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>)治疗能有效缓解低血糖且未发现严重不良反应。因糖皮质激素不仅能促进胰高血糖素的分泌成、促进糖异生,还可以增强 IGFBP-3 与 ALS 的结合,rhGH 可以提升 IGFBP-3 和 ALS 浓度,这些均可以促进 IGF-II 三元复合物的合成并抑制大 IGF-II 生成<sup>[4-5]</sup>。然而,Tsai 等<sup>[3]</sup>研究却表明,即使应用可的松 60~200 mg/d,或用地塞米松、泼尼松等糖皮质激素治疗,虽然短期内可减少低血糖发作次数,但停药后低血糖再次发作频繁。本例患者由于处于肿瘤晚期,已无手术指征,不能耐受经肝动脉化疗栓塞术及全身化疗,机体免疫力差,考虑到糖皮质激素有诱发消化性胃溃疡、消化道出血、严重感染、治疗疗效不确切等风险,而 rhGH 较昂贵、胰高血糖素不易获得,故这些药物均未用于治疗此例患者。

总而言之,即使是青年患者,以脑功能障碍为表现的顽固性低血糖症可为某些肿瘤的首表现,排除常见的低血糖病因后应考虑 NICTH,进一步寻找肿瘤病灶。对于有慢性乙型肝炎或丙肝病史,合并顽固性低血糖、低胰岛素分泌患者,应警惕肝癌导致的 NICTH。顽固性低血糖是肝癌患者终末期表现,肿瘤本身和低血糖治疗难度均加大。本例患者在发现肝癌后 1 个月余死亡,邓国荣等<sup>[1]</sup>报道,即使行肝肿瘤切除术后,低血

糖组患者生存期 3~24 个月,术后 1、2、3 年总体生存率分别为 50.0%、15.4%、0.0%,明显低于血糖正常组的患者,显示肝癌合并低血糖患者生存预后差。对于有低血糖倾向的肝癌患者,在治疗肿瘤病变基础上需加强血糖监测,防治低血糖,防止患者死于顽固的、严重低血糖,尽可能延长患者生存期。

#### 参考文献

- [1] 邓国荣,陈博艺,李荣,等.原发性肝癌伴低血糖症患者的临床特点及其对预后的影响[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2013,5(2):122-125.
- [2] Jha V, Borpujari P. Hypoglycaemia presenting as sole manifestation of hepatocellular carcinoma [J]. Med J Armed Forces India, 2012, 68(1): 75-77.
- [3] Tsai CY, Chou SC, Liu HT, et al. Persistent hypoglycemia as an early, atypical presentation of hepatocellular carcinoma: A case report and systematic review of the literature [J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1810-1814.
- [4] Sharma M, Reddy DN, Kiat TC. Refractory hypoglycemia presenting as first manifestation of advanced hepatocellular carcinoma[J]. ACG Case Rep J, 2014, 2(1): 50-52.
- [5] Bourcigaux N, Arnault-Ouary G, Christol R, et al. Treatment of hypoglycemia using combined glucocorticoid and recombinant human growth hormone in a patient with a metastatic non-islet cell tumor hypoglycemia[J]. Clin T-

her, 2005, 27(2): 246-251.

- [6] 陆洁莉,刘建民,方文强,等.非胰岛细胞肿瘤所致低血糖 1 例及文献复习[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(4): 330-334.
- [7] Bodnar T, Acevedo M, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): 713-722.
- [8] Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor- II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia[J]. Growth Horm IGF Res, 2006, 16(4): 211-216.
- [9] 李筠竹,张振华,李旭.原发性肝癌并发顽固性低血糖症一例[J].中华临床感染病杂志,2011,4(6): 376-377.
- [10] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, 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.
- [11] Huang JS, Chang PH. Refractory hypoglycemia controlled by systemic chemotherapy with advanced hepatocellular carcinoma: A case report[J]. Oncology Letters, 2015, 11(1): 898-900.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-15)

(上接第 1579 页)

眠质量,减轻患儿的烦躁和痛苦。同时,有效改善了嵌顿疝术后各系统的紊乱,提高了患儿术后疾病的愈合能力<sup>[12]</sup>。为护理工作提供了另一种便捷的渠道。

综合上述,本研究结果表明,音乐疗法对嵌顿疝术后患儿的躁动均有积极的作用,其方法经济、方便、安全、有效,易于操作,易于被患儿接受,为医疗护理和人文护理关怀提供了很好的桥梁,可供临床参考。但本研究纳入样本较少,尚需要进行多中心研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Zanini CR, Jardim PC, Salgado CM, et al. Music therapy effects on the quality of life and the blood pressure of hypertensive patients[J]. Arq Bras Cardiol, 2009, 93(5): 534-540.
- [2] Erdongan D, Karaman I, Aslan MK, et al. Analysis of 3, 776 pediatric inguinal hernia and hydrocele cases in a tertiary center[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(8): 1767-1772.
- [3] Lepage C, Drolet P. Music decreases sedative requirements during spinal anesthesia[J]. Anesth Analg, 2001, 93(4): 912-916.
- [4] Sendelbach SE, Halm MA, Doran KA, et al. Effects of music therapy on physiological and psychological outcomes for patients undergoing cardiac surgery[J]. J Cardiovasc Nurs, 2006, 21(3): 194-200.
- [5] Suresh S, Wheeler M. Practical pediatric regional anaesthesia[J]. Anesthesiol Clin North, 2002, 20(2): 83-113.

- [6] Butt ML, Kisilevsky BS. Music modulates behaviour of premature infants following heel lance [J]. Can J Nurs Res, 2000, 31(4): 17-39.
- [7] Caine J. The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake, and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a newborn intensive care unit [J]. J Music Ther, 1991, 28(4): 180-192.
- [8] Whipple J. The effect of parent training in music and multimodal stimulation on parent-neonate interactions in the neonatal intensive care unit [J]. J Music Ther, 2000, 37(4): 250-268.
- [9] Burke M, Walsh J, Oehler J, et al. Music therapy following suctioning: four case studies [J]. Neonatal Netw, 1995, 14(7): 41-49.
- [10] Collins S, Kuck K. Music therapy in the neonatal intensive care unit [J]. Neonatal Netw, 1991, 9(6): 23-26.
- [11] Leardi S, Pietroletti R, Angeloni G, et al. Randomized clinical trial examining the effect of music therapy in stress response to day surgery [J]. Br J Surg, 2007, 94(8): 943-947.
- [12] O'callaghan C, McDermott F. Discourse analysis reframes oncologic music therapy research findings [J]. Psychother, 2007, 34(5): 398-408.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-29)