

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.008

自发性低血糖胰岛素瘤 HIFU 刀治疗的初步临床观察*

张喆¹, 金成兵², 周崑², 冉立峰¹, 杨炜¹

(1. 重庆医科大学生物医学工程学院 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心 400010)

[摘要] 目的 观察高强度聚焦超声治疗胰岛素瘤的临床效果。方法 对 10 例典型的反复无诱因自发性低血糖的胰岛素瘤患者采用 HIFU 刀治疗, 治疗后观察胰岛素和血糖的变化。结果 HIFU 刀能够无创性地直接消融胰岛素瘤, 10 例患者的血清胰岛素和空腹血糖在 HIFU 刀术后 1 周均恢复至正常水平, 较术前有明显改善($P < 0.05$)。结论 HIFU 刀是治疗胰岛素瘤的一种无创性安全有效的方法。

[关键词] 高强度聚焦超声治疗; 胰岛素瘤; 治疗结果; 低血糖症

[中图分类号] R736.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)36-5062-03

Preliminary clinical observation on high intensity focused ultrasound treatment in spontaneous hypoglycemic insulinoma*

Zhang Zhe¹, Jin Chengbing², Zhou Kun², Ran Lifeng¹, Yang Wei¹

(1. School of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Tumor Center, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of high intensity focused ultrasound(HIFU) in treating spontaneous hypoglycemic insulinoma. **Methods** Ten patients with typical repeated spontaneous hypoglycemic insulinoma without predisposing causes were treated by HIFU. The changes of insulin and blood sugar were observed after treatment. **Results** HIFU could non-invasively and directly ablate insulinoma. The insulin level and fasting blood glucose level recovered to the normal levels at postoperative 1 week and significantly improved compared with before operation($P < 0.05$). **Conclusion** HIFU is a non-invasive, safe and effective method for treating insulinoma.

[Key words] HIFU; insulinoma; treatment outcome; hypoglycemia

胰岛素瘤起源于胰腺的 β 细胞,在人群中的发病率为(1~3)/100万^[1],是内分泌肿瘤中最常见的功能性胰腺肿瘤,约占胰岛细胞肿瘤的70%~80%,多为良性单发肿瘤,只有5%~11%被确定为恶性^[2]。目前胰岛素瘤的治疗以传统的外科切除手术和腹腔镜手术为主^[3-4],但是90%的胰岛素瘤小于2cm,平均分布在胰头、胰体及胰尾部^[5],手术中定位诊断非常困难,如果手术中超声对肿瘤无法定位,那么手术只能放弃^[6]。所以,针对放弃手术的胰岛素瘤进行高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗就成为目前临床治疗的新思路。笔者对10例胰岛素瘤患者试行HIFU治疗,疗效满意,现总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集重庆医科大学附属第二医院2015年1月至2016年12月胰岛素瘤患者10例。(1)胰岛素瘤治疗纳入标准:10例患者均有典型的Whipple三联征,10例患者空腹血糖1.8~3.3mmol/L,发作时血糖低于2.3mmol/L,同步血清胰岛素水平大于162.7 μ U/mL,发作时血清胰岛素的分泌明显增加;影像学检查支持诊断,瘤体最长径小于2.0cm。(2)排除标准:不适合麻醉或不能耐受麻醉;治疗靶区不能或不能充分被监控超声显示;未控制的心肺疾病;活动性出血性疾病;未控制的细菌感染等。(3)临床病例:10例胰岛素瘤患者均经临床定性诊断和影像学定位诊断,其中男1例,女9例,年龄28~77岁,平均(65.0 \pm 14.4)岁。10例患者依照胰腺内分泌瘤WHO病理分型标准,均为良性。10例均为单发胰岛素

瘤,位于胰头部4例,胰颈部1例,胰体部3例,胰尾部2例。病例的基本情况见表1。

1.2 方法 治疗设备是JC型HIFU肿瘤治疗系统(HIFU刀),由重庆海扶医疗科技股份有限公司提供,主要由换能器、运动系统、B超实时引导系统三大部分组成,具有肿瘤病灶的超声定位、三维立体靶向扫描治疗、实时超声监控及治疗剂量的反馈控制等功能。所有患者均采取俯卧位,全身麻醉后参考术前核磁共振(MRI)影像资料经由监控B超定位,确定治疗范围,体位固定后,按照点-面-体的顺序完成治疗计划。所有患者均一次性完成治疗。主要治疗参数如下:治疗频率0.85MHz,最大治疗深度135mm,治疗功率200W,平均治疗时间(389.8 \pm 88.6)s。

1.3 观察指标 HIFU刀治疗后临床疗效观察:(1)有效性评估:记录术前及术后1、3、7d胰岛素和血糖的变化。(2)安全性评估:术后有无胃肠道穿孔、胰腺炎、血管损伤及皮肤烧伤等并发症。(3)影像学评价:术前及术后1、3、7d进行MRI评价。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各指标治疗前后比较采用独立方差 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性及临床客观疗效 10例患者均顺利完成HIFU刀治疗,治疗过程中所有患者均未出现腹痛、消化道出血、胃肠道穿孔、血管损伤及皮肤烧伤等并发症。治疗过程中,超声实

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2011GB707900)。 作者简介:张喆(1975-),副主任医师,本科,主要从事肿瘤学方面的研究。

实时监控图像可见靶区肿瘤组织瞬间完全消融,见图 1。

2.2 血清胰岛素及空腹血糖水平 10 例患者的血清胰岛素和空腹血糖在 HIFU 刀术后 1 周均恢复至正常水平,较术前有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、3。

表 1 病例的基本情况

病例	年龄(岁)	肿瘤部位	肿瘤直径(mm)	治疗时间(s)	消融情况	并发症
1	68	胰头部	19	638	完全	无
2	28	胰头部	15	462	完全	无
3	76	胰头部	17	537	完全	无
4	66	胰体部	18	589	完全	无
5	59	胰尾部	14	425	完全	无
6	77	胰尾部	16	508	完全	无
7	69	胰体部	19	686	完全	无
8	75	胰颈部	18	675	完全	无
9	60	胰体部	16	529	完全	无
10	72	胰头部	18	594	完全	无

表 2 HIFU 治疗前后不同时期血清胰岛素的变化($\bar{x} \pm s, \mu\text{U/L}$)

病例	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
1	170.78±2.38	90.23±4.77 ^a	10.48±1.77 ^a	4.37±1.45 ^a
2	190.32±2.71	100.82±2.12 ^a	11.54±1.65 ^a	5.54±0.43 ^a
3	195.37±1.46	87.15±1.92 ^a	9.12±1.62 ^a	4.53±1.27 ^a
4	208.60±3.23	95.78±3.46 ^a	12.29±1.33 ^a	5.61±1.35 ^a
5	189.17±5.21	85.22±2.74 ^a	10.79±1.73 ^a	4.68±0.58 ^a
6	166.19±4.81	86.95±1.44 ^a	9.60±1.12 ^a	4.16±0.62 ^a
7	174.58±3.49	84.50±1.69 ^a	10.15±1.02 ^a	4.58±1.72 ^a
8	165.28±2.52	78.64±3.86 ^a	10.03±1.86 ^a	4.28±1.37 ^a
9	185.91±4.13	80.36±2.02 ^a	11.02±1.22 ^a	5.01±0.68 ^a
10	216.82±3.44	102.10±4.57 ^a	12.16±1.04 ^a	6.06±1.76 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较

表 3 HIFU 治疗前后不同时期空腹血糖的变化($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

病例	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
1	2.8±0.1	4.2±0.1 ^a	5.0±0.2 ^a	5.4±0.2 ^a
2	1.9±0.1	4.0±0.3 ^a	5.2±0.2 ^a	5.6±0.1 ^a
3	2.7±0.1	4.2±0.3 ^a	5.4±0.2 ^a	5.5±0.2 ^a
4	3.0±0.3	4.4±0.2 ^a	5.3±0.2 ^a	5.4±0.2 ^a
5	2.9±0.2	4.3±0.3 ^a	5.6±0.2 ^a	5.3±0.2 ^a
6	3.1±0.2	4.3±0.2 ^a	5.4±0.1 ^a	5.4±0.2 ^a
7	3.2±0.2	4.2±0.3 ^a	5.3±0.2 ^a	5.5±0.2 ^a
8	2.9±0.1	4.2±0.3 ^a	5.5±0.1 ^a	5.3±0.2 ^a
9	3.0±0.2	4.3±0.1 ^a	5.4±0.3 ^a	5.6±0.2 ^a
10	3.1±0.2	4.3±0.3 ^a	5.5±0.2 ^a	3.1±0.2 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较

2.3 影像学变化 比较治疗前后 MRI 的影像学变化,提示 HIFU 术后治疗靶区无明显强化,呈凝固性坏死,T2W1 平扫

高信号影减低,T2W1 增强扫描各期治疗靶区均无增强表现,见图 2。

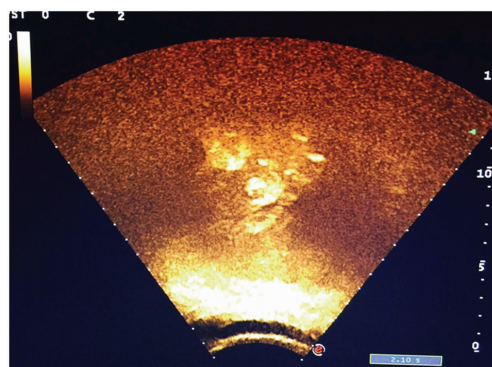
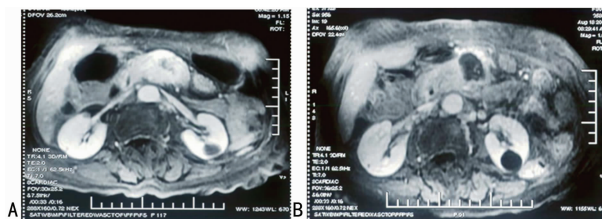


图 1 HIFU 术中实时超声图像



A: HIFU 术前; B: HIFU 术后 4 周

图 2 HIFU 术前、术后 4 周增强 MRI 声像图

2.4 随访 术后随访 6~12 个月,10 例患者在正常饮食的情况下均无低血糖症状再发。

3 讨论

胰岛素瘤又称胰岛 β 细胞肿瘤,1869 年德国病理学家 Langerhans 首先发现了胰腺内部可以分泌激素的胰岛,1923 年 Fletcher 和 Campbell 首次证实了胰岛素分泌过多是低血糖症的一个病因,1938 年 Whipple 等对胰岛素瘤进行研究后提出了 Whipple 三联症^[7-8]。胰岛素瘤是内分泌瘤中最常见的功能性胰腺良性肿瘤,只有极少数情况被确定为恶性^[9],96% 胰岛素瘤具有典型的 Whipple 三联征表现。临床上主要表现为无力、倦怠、头痛、语言不清、行为或意识改变等神经性低血糖症状,在明确诊断前常常误诊为心理或神经系统疾病^[10]。胰岛素瘤的瘤体一般不大,80% 的瘤体直径小于 2 cm,目前尚无检查手段能 100% 准确定位,B 超是临床上首选的检查手段,但 B 超的准确率仅 48%,而 CT 和 MRI 的准确率高达 81%^[11]。传统的外科切除手术是目前治疗胰岛素瘤的首选方法。包括切除术、保留十二指肠的胰头切除术、胰腺中段切除术、保留脾脏的胰体尾切除术等,术后常见的并发症为因主胰管损伤所致的胰痿,如果发生胰痿,极易导致血管被腐蚀出血,需要再次手术,再次手术风险更大,死亡率更高。

随着微创外科的发展,腹腔镜远端胰腺切除术和机器人辅助的远端胰腺切除术正在国内外多家临床中心成功开展^[12-13],但是由于术中组织重建技术不够成熟,对胰岛素瘤体定位困难,而无法广泛开展。

本研究显示,与传统手术相比较,HIFU 刀是一种体外非侵入性的治疗方法,HIFU 刀将超声波作为能源在体内聚焦,通过声波和热能转化使靶组织温度瞬间升至 65~100 °C,从而达到凝固蛋白质和杀灭细胞的治疗作用。治疗过程中监控 B 超结合 MRI 影像学资料适时定位,超声体外聚焦后直接作用于治疗靶区,既往动物实验和临床试验证实^[14-15],整个靶区病灶瞬间凝固性坏死,而对靶区内和周围的血管、神经及胰管等

组织结构无任何损伤,治疗区与非治疗区之间边界清晰。本研究还显示,与传统手术相比较,HIFU 刀治疗胰岛素瘤,不受肿瘤位置及大小的限制,整个治疗达到完全无创。所以,HIFU 刀作为一种体外非侵入性的治疗方法,对胰岛素瘤的治疗具有潜在的优势,治疗费用低于传统手术,安全性远远高于传统手术,是一种可以代替传统手术的安全有效的新兴技术。

参考文献

- [1] Haltdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(2): 409-427.
- [2] 张太平,徐建威,赵玉沛. 胰岛素瘤定位及定性诊断[J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(9): 751-753.
- [3] Suman P, Rutledge J, Yiengpruksawan A. Robotic distal pancreatectomy[J]. *JLS*, 2013, 17(4): 627-635.
- [4] Fernandes E, Giulianotti PC. Robotic-assisted pancreatic surgery[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(6): 583-589.
- [5] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6): 829-37.
- [6] Nakamura Y, Uchida E, Nomura T, et al. Laparoscopic pancreatic resection: some benefits of evolving techniques[J]. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(6): 741-748.

- [7] Zhang DM, Li NS. Professor Liu Shih-hao and the First Case Study of Insulinoma in China [J]. *Chin Med Sci J*, 2010, 25(4): 246-249.
- [8] 赵立沛. 胰岛素瘤外科诊断与治疗的改革[J]. *中华消化外科杂志*, 2010, 9(5): 326-328.
- [9] 赵立沛,丛林,张太平,等. 胰岛素瘤 404 例诊治分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28: 357-359.
- [10] Shreenivas AV, Leung V. A rare case of insulinoma presenting with postprandial Hypoglycemia[J]. *Am J Case Rep*, 2014, 15(9): 488-491.
- [11] David C, Fiona E, Robert H, et al. Use of Intraoperative insulin assay for the localisation of insulinoma[J]. *World Surg*, 2009, 33(11): 969-971.
- [12] Fernandes E, Giulianotti PC. Robotic-assisted pancreatic surgery[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(6): 583-589.
- [13] Suman P, Rutledge J, Yiengpruksawan A. Robotic distal pancreatectomy[J]. *JLS*, 2013, 17(4): 627-635.
- [14] 艾亮. 术中 HIFU 对正常胰腺损伤及其转归的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2002.
- [15] 艾亮, 陈文直, 白晋, 等. 高强度聚焦超声辐照胰腺后胰腺分泌功能变化研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2004, 6(3): 129-132.

(收稿日期: 2017-07-28 修回日期: 2017-08-29)

(上接第 5061 页)

后患者发生远处转移的可能性较小,因此,加强患者的远处转移的防范,能进一步提高患者的存活率。

参考文献

- [1] 易俊林,高黎,黄晓东,等. 416 例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(3): 196-200.
- [2] 徐丽贤,黄生富,陈亚楠,等. 195 例鼻咽癌调强放疗的远期疗效及预后分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 22(9): 813-818.
- [3] He SS, Wang Y, Yang L, et al. Plasma fibrinogen correlates with metastasis and is associated with prognosis in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 403-409.
- [4] 张汉文,彭逊. 鼻咽癌远处转移及预后的相关因素[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(2): 103-106.
- [5] 区晓敏,周鑫,史琪,等. 基于 2013 版颈部淋巴结分区指南的鼻咽癌淋巴结转移规律与预后价值研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 535-543.
- [6] Xu S, Jiang X. Reduced expression of Dicer1 is associated with poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 29(2): 126-131.
- [7] 潘长穿,卢进,陈萍,等. 1 016 例鼻咽癌远处转移患者的转移分层细化及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(8): 595-599.

- [8] Tang LL, Sun Y, Mao YP, et al. Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 404-408.
- [9] Wei GB, Lu YY, Liao RW, et al. Prognostic nutritional index predicts prognosis in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5955-5961.
- [10] 肖帅,王仁生,黄素宁,等. 255 例初治鼻咽癌调强适形放疗临床观察[J]. *重庆医学*, 2012, 41(5): 442-444, 448.
- [11] 傅小利,彭莉. 同步推量调强放疗对老年鼻咽癌患者预后及免疫功能的影响分析[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(10): 121-125.
- [12] Xiao G, Cao Y, Qiu X, et al. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 226.
- [13] 贺琴,吴府容,邱大,等. 81 例复发鼻咽癌的临床特征及预后因素分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24): 3402-3404.
- [14] 陈贤明,黄少华,杨帆,等. 影响鼻咽癌预后的相关因素分析[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(6): 584-586, 604.
- [15] Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(10): 783-790.

(收稿日期: 2017-07-25 修回日期: 2017-08-27)