

经病理证实的胰岛素瘤患者 26 例临床资料分析

燕歌¹, 沈山梅¹, 包善华², 秦国初³, 毕艳¹, 朱大龙¹

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科, 江苏 南京 210008;
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 通过分析近 15 年收治的 26 例胰岛素瘤患者的临床特征, 探讨胰岛素瘤易误诊的原因, 总结其临床特征、诊断及预后因素。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月至 2018 年 8 月南京鼓楼医院经手术病理确诊的 26 例胰岛素瘤患者的临床资料。根据低血糖时患者症状分成两组, 分析以神经性低血糖为首发症状和其他低血糖症状患者临床特征的差异; 根据肿瘤直径将患者分成两组, 分析直径 < 2 cm 和 ≥ 2 cm 患者临床特征的差异。**结果** 26 例患者中, 17 例 (65.38%) 患者以神经性低血糖为首发症状, 23 例 (88.46%) 患者有典型的 Whipple 三联征表现。组间比较显示, 以神经性低血糖为首发症状组肿瘤直径小于其他低血糖症状组 [(1.75 ± 0.89) cm vs (2.86 ± 1.52) cm, $P = 0.027$]; 饥饿试验中, 前者胰岛素水平稍高于后者 [(33.58 ± 22.67) μ IU/ml vs (18.06 ± 8.90) μ IU/ml, $P = 0.104$], 血糖水平稍低于后者 [(2.06 ± 0.52) mmol/L vs (2.27 ± 0.46) mmol/L, $P = 0.374$], 但差异均无统计学意义。26 例患者中, 肿瘤直径 ≥ 2 cm 者 10 例, 有 4 例 (40.00%) 出现局部浸润; 肿瘤直径 < 2 cm 者 16 例, 均无局部浸润及远处转移。19 例患者的饥饿试验结果显示: 当血糖低于 3.0 mmol/L 时, 19 例患者同步胰岛素浓度 ≥ 3 μ IU/ml, 16 例患者胰岛素释放指数 > 0.3 。在病理报告提供了分级结果的 20 例患者中, G1 级 14 例 (14/20), 其中 1 例 (1/14) 出现局部浸润; G2 级 6 例 (6/20), 其中 3 例 (3/6) 出现局部浸润。**结论** 胰岛素瘤患者的临床表现多不典型, 常以神经精神症状就诊, 症状发作时典型的 Whipple 三联征有助于诊断; 对于症状不典型患者, 72 h 饥饿试验具有重要诊断价值。胰岛素瘤大部分是良性的, 对于少数恶性者, 饥饿试验时的血糖水平、胰岛素水平以及病理学分级可为预后提供重要指导意义。

关键词: 胰岛素瘤; 低血糖, 神经性; 胰岛素; 饥饿试验; Whipple 三联征

中图分类号: R 736.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)12-1622-05

Clinical data of 26 patients with insulinoma confirmed by pathology

YAN Ge*, SHEN Shan-mei, BAO Shan-hua, QIN Guo-chu, BI Yan, ZHU Da-long

* Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School
of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: SHEN Shan-mei, E-mail: shanmeishen@126.com

Abstract: Objective By analyzing the clinical characteristics of 26 cases of insulinoma in recent 15 years, to explore the causes of insulinoma misdiagnosis and summarize the clinical characteristics, diagnosis and prognostic factors. **Methods** A retrospective analysis was performed in the clinical data of 26 patients with insulinoma confirmed by surgery and pathology treated in Nanjing Drum Tower Hospital from January 2004 to August 2018. According to their symptoms at the time of hypoglycemia, the patients were divided into two groups to analyze the difference in clinical characteristics between patients with neurohypoglycemia as the first symptom (group A, $n = 17$) and those with other causes of hypoglycemia symptoms (group B, $n = 9$). According to tumor diameter, the patients were divided into two groups to analyze the differences in clinical characteristics between patients with diameter less than 2 cm and those with diameter more than or equal to 2 cm. **Results** Among the 26 patients with insulinoma, there were 17 cases (65.38%) with neurohypoglycemia as first symptom and 23 cases (88.46%) with typical Whipple triad. The diameter of the tumor in group A was smaller than that in group B [(1.75 ± 0.89) cm vs (2.86 ± 1.52) cm, $P = 0.027$]. In the starvation test, the insulin level increased [(33.58 ± 22.67) μ IU/ml vs (18.06 ± 8.90) μ IU/ml, $P = 0.104$], and the blood glucose level [(2.06 ± 0.52) mmol/L vs (2.27 ± 0.46) mmol/L, $P = 0.374$] decreased slightly in group A compared with group B, but there were no significant differences

between two groups. Local tumor invasion occurred in 4 (4/10) of the 10 patients with diameter greater than or equal to 2 cm, and there were no local invasion or distant metastasis in 16 patients with diameter less than 2 cm. The results of starvation test in 19 patients showed that when the blood glucose level was lower than 3.0 mmol/L, the synchronous insulin concentration was greater than or equal to 3 μ IU/ml in 19 patients, and the insulin release index was greater than 0.3 in 16 patients. The report of pathological grading system showed that there were 14 patients with G1 (14/20), and 6 patients with G2 (6/20). Local invasion occurred in one patient with G1 and three patients with G2. **Conclusion** The clinical manifestations of patients with insulinoma are often atypical, and the patients are often presented with neuropsychiatric symptoms. Typical Whipple triad is helpful for diagnosis in the onset of symptoms. For the patients with atypical symptoms, 72-hour hunger test has important diagnostic value. Insulinoma is mostly benign. For the patients with malignant insulinoma, the glucose level, insulin level during the 72-hour hunger test, and pathological grade can provide important guidance for the prognosis.

Key words: Insulinoma; Hypoglycemia; Neuropathic; Insulin; Hunger test; Whipple triad

Fund program: Key Medical Disciplines of Jiangsu Province (XK201105); Science and Technology Project of Jiangsu Chinese Medicine Bureau (YB2015072)

胰岛素瘤是最常见的功能性胰腺神经内分泌肿瘤^[1],其临床表现复杂多样,缺乏一定的特异性,容易误诊。本文通过回顾性分析南京鼓楼医院 2004 年 1 月至 2018 年 8 月收治的 26 例病理诊断明确为胰岛素瘤的住院患者的临床资料,探讨其临床表现、诊断及治疗要点,提高对该疾病的认识。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集南京鼓楼医院 2004 年 1 月至 2018 年 8 月共 26 例经病理证实的胰岛素瘤患者临床资料,其中男性 6 例(23.08%),女性 20 例(76.92%)。年龄 20~82 岁,中位年龄 50 岁。

1.2 方法 分析胰岛素瘤的临床表现、病理特点、诊断及治疗方式。恶性胰岛素瘤定义:(1)低血糖表现;(2)肿瘤出现局部浸润或淋巴结转移或远处转移^[2],病理学评估采用 WHO 神经内分泌肿瘤分类、分级标准(2010 年)^[3]。对 26 例患者资料进行回顾性病理诊断,并对肿瘤进行分级。胰岛素释放指数(IRI) = 低血糖时血浆胰岛素(μ IU/ml)/血糖(mg/ml)^[4]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验;偏态资料采用中位数(最小值,最大值)[*M*(min, max)]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料比较采用 Fisher 精确检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现 26 例患者中,17 例(65.38%)患者以神经性低血糖为首发症状,主要表现为:神志不清、精神异常、反复发作晕厥等,23 例(88.46%)患者有

典型的 Whipple 三联征表现,低血糖事件主要在清晨空腹或凌晨发生,5 例(19.23%)患者在中晚餐前发作,3 例(11.54%)患者被误诊为精神疾病,2 例(7.69%)患者意外发现,1 例(3.85%)患者合并糖耐量异常。

2.2 实验室检查 本组 19 例患者饥饿试验结果显示,血糖水平为 1.30~2.99(2.14 \pm 0.50) mmol/L(正常值 3.9~6.0 mmol/L);血浆胰岛素水平为 4.89~93.63(27.86 \pm 19.99) μ IU/ml(正常值 5~25 μ IU/ml);IRI 为 0.10~4.00(0.86 \pm 0.88)(正常值 < 0.3)。当血糖低于 3.0 mmol/L 时,19 例患者同步胰岛素浓度 \geq 3 μ IU/ml,16 例患者 IRI > 0.3。

2.3 影像学检查结果 胰腺超声、CT、MRI、超声内镜及正电子发射-X 线计算机断层显像(PET/CT)检查为胰岛素瘤的主要术前定位手段,25 例患者术前影像学资料提示肿瘤位于胰头/颈/钩突 10 例(40.00%),胰体部 7 例(28.00%),胰尾部 2 例(8.00%),胰体+胰尾部 6 例(24.00%)。见表 1。

表 1 影像学检查结果 (例)

检查方法	检查例数	阳性例数	阳性率(%)
超声	23	18	78.26
CT	25	22	88.00
MRI	7	5	71.43
超声内镜	9	8	88.89
PET-CT	8	8	100.00

2.4 手术治疗及术后情况

2.4.1 手术方式 本研究 26 例患者均接受手术治疗,其中行胰腺体尾+脾切除术 7 例(26.92%),肿瘤剔除术 5 例(19.23%),中段胰腺切除术 5 例(19.23%),胰腺体尾切除术 3 例(11.54%),其他手术方式 6 例(23.08%,胰尾+脾+结肠脾曲切除术 1

例,胰颈肿块切除术 2 例,胰腺钩突部分切除术 3 例)。4 例出现局部浸润患者中,其中 1 例周围脏器浸润行胰腺体尾+脾脏切除术,1 例周围脏器浸润+血管浸润行胰尾脾+结肠脾曲切除术,1 例包膜浸润行胰腺体尾+脾脏切除术,1 例神经浸润行胰腺钩突肿瘤切除术。

2.4.2 术后并发症 术后 10 例(38.46%)患者出现并发症,其中 2 例出现腹腔感染,2 例出现全身感染,经抗感染等保守处理后好转;1 例因术后血糖过高而发生酮症酸中毒,经降糖、纠酸、补液等治疗后好转,1 例出现术后出血并发失血性休克,经剖腹探查止血等处理后好转,2 例出现胰瘘,经通畅引流、抑酸、抑酶等处理后好转,2 例出现胰腺假性囊肿,经囊肿穿刺引流后好转,围手术期患者均存活,未出现死亡病例。

2.5 病理检查结果 本组 26 例胰岛素瘤中,4 例出现局部浸润,其中 1 例周围脏器浸润、1 例周围脏器浸润+血管浸润、1 例包膜浸润、1 例神经浸润,神经内分泌标记物免疫组化染色结果显示:胰岛素阳性 25 例(96.15%),嗜铬粒蛋白 A(CgA)阳性 24 例(92.31%),突触素(Syn)阳性 25 例(96.15%),CD56 阳性 13 例(50.00%),CK 阳性 12 例(46.15%),胰高血糖素阳性 2 例(7.69%),胃泌素阳性 2 例(7.69%)。根据 2010 年 WHO 神经内分泌

肿瘤分类、分级标准,本研究有 6 例病理报告未提供病理分级结果,在提供了分级结果的 20 例患者中,G1 级 14 例(70.0%),G2 级 6 例(30.0%),G1 级 1 例出现局部浸润,G2 级 3 例出现局部浸润。

2.6 低血糖时不同症状胰岛素瘤患者临床特征比较

根据低血糖时患者症状将其分成两组,以神经性低血糖为首发症状组 17 例(男 2 例,女 15 例),其他低血糖症状组 9 例(男 4 例,女 5 例)。组间比较显示,以神经性低血糖为首发症状组肿瘤直径小于其他低血糖症状组[(1.75±0.89)cm vs (2.86±1.52)cm, $P=0.027$],差异有统计学意义;饥饿试验中,前者胰岛素水平稍高于后者[(33.58±22.67)μIU/ml vs (18.06±8.90)μIU/ml, $P=0.104$],血糖水平稍低于后者[(2.06±0.52)mmol/L vs (2.27±0.46)mmol/L, $P=0.374$],但差异均无统计学意义。见表 2。

2.7 不同肿瘤直径胰岛素瘤患者临床特征比较

根据肿瘤直径将患者分成两组,直径<2 cm 组 16 例(男 1 例,女 15 例),直径≥2 cm 组 10 例(男 5 例,女 5 例)。统计学分析显示,直径≥2 cm 组有 4 例(40.00%)出现局部浸润,而直径<2 cm 组未出现局部浸润,差异有统计学意义($P=0.014$)。病理学分级显示直径<2 cm 组 G1 级比例 81.82%(9/11),直径≥2 cm 组 G1 级比例 55.56%(5/9),两组 G1 级所占比例无明显统计学差异($P=0.336$)。见表 3。

表 2 低血糖时不同症状胰岛素瘤患者临床特征比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	FBG[mmol/L, $M(\min, \max)$]	饥饿试验($\bar{x} \pm s$)		肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	病理 G1 级 ^a [检出 例/检测例(%)]	局部浸润 [例(%)]
				血糖(mmol/L)	胰岛素(μIU/ml)			
其他低血糖	9	53.00±16.99	2.83(2.50, 5.74)	2.27±0.46	18.06±8.90	2.86±1.52	6/8(75.00)	1(11.11)
神经性低血糖	17	47.71±17.08	2.68(1.36, 4.13)	2.06±0.52	33.58±22.67	1.75±0.89	8/12(66.67)	3(17.65)
t/Z 值		0.753	0.944	0.913	1.718	2.351	-	-
P 值		0.459	0.345	0.374	0.104	0.027	1.000	1.000

注:^a26 例患者中仅 20 例病理报告有分级结果,其中其他低血糖组 8 例,神经性低血糖组 12 例。

表 3 不同肿瘤直径胰岛素瘤患者临床特征比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	FBG[mmol/L, $M(\min, \max)$]	饥饿试验($\bar{x} \pm s$)		Whipple 三联 征[例(%)]	病理 G1 级 ^a [检出 例/检测例(%)]	局部浸润 [例(%)]
				血糖(mmol/L)	胰岛素(μIU/ml)			
直径<2 cm	16	49.81±17.27	2.69(1.99, 5.74)	2.13±0.49	30.63±23.54	14(87.50)	9/11(81.82)	0
直径≥2 cm	10	49.10±17.21	2.82(1.36, 4.92)	2.14±0.56	23.11±11.89	9(90.00)	5/9(55.56)	4(40.00)
t/Z 值		0.102	0.316	0.042	0.782	-	-	-
P 值		0.919	0.752	0.967	0.445	1.000	0.336	0.014

注:^a26 例患者中仅 20 例病理报告有分级结果,其中直径<2 cm 11 例,直径≥2 cm 组 9 例。

3 讨论

胰岛素瘤是一种临床少见疾病,发病率大约每年 1/10⁶~3/10⁶,发病年龄高峰为 50 岁,女性发病率略高于男性^[1]。由于肿瘤细胞分泌的胰岛素不能随着血糖水平的下降而降低,进而导致低血糖,从而引起机体对低血糖的一系列反应^[5],患者的表现是复杂

多样的,其表现可分为两大类:(1)神经性低血糖症状:主要表现为精神状态改变,视物模糊、复视,行为异常,记忆减退、昏迷等;(2)自主神经兴奋症状:包括心悸、出汗、饥饿感、乏力及颤抖等^[6-7]。典型患者表现为 Whipple 三联征:低血糖症状;发作时血糖<2.8 mmol/L;供糖后低血糖症状迅速缓解^[8]。由于患者的表现缺乏特异性,临床上常被误诊为癫痫、精

神疾病、脑血管疾病等,从而导致诊断延误^[9]。Pu 等^[10]报道 1 例以嗜睡为唯一表现的 62 岁男性胰岛素瘤患者,该患者症状发作时多次检测血糖在正常范围,而 75 g 口服糖耐量试验(OGTT 试验)表现为低血糖血症及高胰岛素血症(血糖 34.56 mg/ml 时,相应胰岛素 410.2 μ IU/ml)。Murakami 等^[11]报道 1 例以癫痫为首发症状的 27 岁青年女性胰岛素瘤患者,其发作癫痫时血糖水平在正常范围内,72 h 饥饿试验过程中表现出无症状低血糖(血糖低于 45 mg/ml),进一步行影像学检查发现胰腺占位而被确诊。本组 26 例患者中,17 例(65.38%)患者仅表现为神经性低血糖症状,其中 3 例(11.54%)患者被误诊为精神疾病,其余 14 例因症状发作时检测血糖低于正常而得到及时诊治。提示当患者出现认知障碍、行为异常等神经精神症状时,在除外器质性脑血管疾病时,应考虑到胰岛素瘤可能,详细询问症状发作的时间、缓解的方式以及症状发作时及时检测血糖是减少误诊及漏诊的重要措施。此外,本组研究显示,以神经性低血糖为首发症状组较其他低血糖组患者饥饿试验时的胰岛素水平较高,血糖水平较低,肿瘤直径较小,推测可能由于直径较小的肿瘤释放更多的胰岛素导致血糖水平较低,而长期严重低血糖进一步损伤神经系统功能所致^[12],但由于本研究样本量较小,具有一定的局限性。此外,Wolf 等^[13]的研究表明,肿瘤直径与饥饿试验时的胰岛素水平成正相关,本研究与其结果不一致。因此,关于肿瘤直径是否与胰岛素水平具有相关性有待大样本数据进一步证实。长期以来,72 h 饥饿试验是诊断高胰岛素引起低血糖的经典方法,该试验有两个重要目的,第一是记录低血糖及其与患者症状的关系;第二是在出现低血糖时检测相应的糖代谢指标水平,分析其与血糖水平的关系^[14-15]。对于该试验的诊断标准,各组织机构有不同的共识。2009 年美国内分泌学会颁布的低血糖评估和管理指南^[16]推荐的诊断标准为:(1)血糖 < 55 mg/dl (3.0 mmol/L);(2)胰岛素 $\geq 3 \mu$ IU/ml;(3)C 肽 ≥ 0.6 ng/ml;(4)胰岛素原 ≥ 5.0 pmol/L;(5) β -羟丁酸酯 ≤ 2.7 mmol/L;(6)注射胰高血糖素后,血糖升高 ≥ 25 mg/dl (1.4 mmol/L)。而中华医学会肿瘤学分会胰腺癌学组 2014 年指南^[4]提出,72 h 饥饿试验,满足以下标准:当血糖 < 2.2 ~ 2.5 mmol/L 时,同步胰岛素 > 3 μ IU/ml (通常 > 6 μ IU/ml);胰岛素(μ IU/ml)/血糖(mg/ml) ≥ 0.3 可协助诊断。关于饥饿试验诊断的准确性,Placzowski 等^[17]报道,血糖低于 3.3 mmol/L 时,同步胰岛素浓度 $\geq 3 \mu$ IU/ml,诊断敏感性为 93%,19 例患者饥饿试验结果显示,血糖低于

3.0 mmol/L 时,19 例(100%)患者同步胰岛素浓度 $\geq 3 \mu$ IU/ml,16 例(84.21%)患者 IRI > 0.3,表明饥饿试验对胰岛素瘤的定性诊断具有重要价值。

治疗方面,所有胰岛素瘤,无论患者年龄大小,都应尽可能手术切除,治愈率可达 98% ~ 100%,大部分患者可行肿瘤切除术,对于不适合手术的患者,消融疗法亦有一定的效果^[18-19]。本组 26 例患者均行手术治疗,手术方式主要依据肿瘤的位置而定,术后 26 例患者低血糖情况均得到改善。胰岛素瘤大部分是良性的,恶性者不足 10%^[9],目前普遍接受的恶性胰岛素瘤的诊断标准为:低血糖表现;肿瘤出现局部浸润或淋巴结转移或远处转移^[2]。根据以上标准,本组 26 例患者中恶性者 4 例,占 15.38%,且该 4 例患者经积极手术治疗后低血糖均得到纠正。目前对恶性胰岛素瘤的临床特征还缺乏足够的认识。Yu 等^[20]的研究表明,与良性胰岛素瘤相比,恶性胰岛素瘤患者的病程更短,低血糖症状更重,且患者除低血糖症状外,往往合并腹痛、体重下降等表现,易引起早期重视及诊治;此外,该研究亦表明,恶性胰岛素瘤可能来源于无功能胰腺神经内分泌肿瘤,其机制可能为胰腺神经内分泌肿瘤在生长过程中发生表型转变。对于恶性胰岛素瘤的治疗,主要以控制顽固性低血糖症状为主,目前二氮嗪类药物、生长抑素类似物以及靶向治疗药物如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂对控制恶性胰岛素瘤引起的反复严重低血糖具有良好的效果^[18]。

关于胰腺神经内分泌肿瘤的预后评估,目前主要是依据 2010 年 WHO 基于 Ki-67 指数的分级标准,具体为:G1 级(Ki-67 $\leq 2\%$),G2 级(Ki-67 3% ~ 20%),G3 级(Ki-67 > 20%),G1 级、G2 级被认为是分化良好的神经内分泌肿瘤,G3 级被认为是分化差的神经内分泌癌,WHO 该分级标准已被证实对指导预后具有重要价值^[3]。近来,有研究表明,胰岛素瘤患者饥饿试验时的胰岛素水平与 Ki-67 指数成正相关,G2/G3 级患者胰岛素水平显著高于 G1 级患者,提示显著升高的胰岛素水平是影响预后的不良因素^[13]。研究表明,胰腺神经内分泌肿瘤的大小与分期、淋巴结转移、生存时间密切相关,肿瘤直径 > 2 cm 更易发生远处转移,预后较差^[21]。本研究中,直径 < 2 cm 组均未出现局部侵犯,直径 ≥ 2 cm 组有 4 例出现局部侵犯;直径 ≥ 2 cm 组 G2 级比例 44.4%,直径 < 2 cm 组 G2 级比例 18.2%,两组 G2 级比例虽无统计学差异,但前者有高于后者的倾向,提示胰岛素瘤亦可能存在肿瘤直径大者肿瘤级别高、倾向于恶性的趋势,能否获得有统计学意义的结果,有待扩大样

本量继续观察。

综上所述,胰岛素瘤患者的临床表现多不典型,常以神经精神症状就诊,因此易被误诊,症状发作时典型的 Whipple 三联征有助于诊断;对于症状不典型患者,72 h 饥饿试验具有重要诊断价值;胰岛素瘤大部分是良性的,对于少数恶性者,饥饿试验时的胰岛素水平以及病理学分级可为预后提供重要指导意义。反复发作的低血糖可造成高级神经功能受损,如认知功能障碍;严重低血糖显著增加心血管疾病(冠心病、心力衰竭)等患病风险^[12,22],因此,早期诊断和治疗有助于改善患者的预后。

参考文献

- [1] Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms; functional pancreatic endocrine tumor syndromes [J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 98 - 119.
- [2] Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, et al. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, 74(5/6): 523 - 533.
- [3] Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology-grading and staging of GEP-NETs [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(6): 705 - 717.
- [4] 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌学组(筹). 胰腺神经内分泌肿瘤诊治专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(9): 717 - 720.
- [5] Wiesli P, Spinass GA, Pfammatter T, et al. Case report glucose-induced hypoglycaemia [J]. *Lancet*, 2002, 360(9344): 1476.
- [6] Boukhan M P, Karam J H, Shaver J, et al. Insulinoma--experience from 1950 to 1995. [J]. *West J Med*, 1998, 169(2): 98 - 104.
- [7] Anderson CW, Bennett JJ. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25(2): 363 - 374.
- [8] Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review [J]. *Ann Surg*, 1935, 101(6): 1299 - 1335.
- [9] Okabayashi T, Shima, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6): 829 - 837.
- [10] Pu JL, Zhang BR, Yin XZ. Hypersomnia as the first presentation in a patient with insulinoma: A case report and review of the literature [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(4): 480 - 482.
- [11] Murakami T, Yamashita T, Yabe D, et al. Insulinoma with a history of epilepsy: still a possible misleading factor in the early diagnosis of insulinoma [J]. *Intern Med*, 2017, 56(23): 3199 - 3204.
- [12] Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 507 - 515.
- [13] Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, et al. Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(1): 67 - 71.
- [14] Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28(3): 519 - 532, vi.
- [15] 刘义欣, 谷伟军, 窦京涛, 等. 动态血糖监测对胰岛素瘤定性诊断价值的探讨 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 9(3): 157 - 162.
- [16] 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.
- [17] Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, 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.
- [18] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 153 - 171.
- [19] 孙文兵, 王向涛, 辛宗海. 胰岛素瘤射频消融治疗——偶然还是必然 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(1): 5 - 7.
- [20] Yu R, Nissen NN, Hendifar A, et al. A clinicopathological study of malignant insulinoma in a contemporary series [J]. *Pancreas*, 2017, 46(1): 48 - 56.
- [21] Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor [J]. *Surgery*, 2011, 150(1): 75 - 82.
- [22] Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(1): 104 - 111.

收稿日期: 2019-02-28 修回日期: 2019-04-11 编辑: 石嘉莹