

胰岛素瘤 33 例的诊断与治疗

刘成科, 孔杰, 袁玉斌, 叶永强

菏泽市立医院肝胆外科, 山东 菏泽 274000

摘要: **目的** 探讨胰岛素瘤的诊治经验和方法,以提高胰岛素瘤的诊治水平。**方法** 回顾性分析菏泽市立医院 2014 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 33 例胰岛素瘤的临床资料,就其临床表现、实验室及影像学检查、治疗方法等进行总结,探讨胰岛素瘤诊治特点。**结果** 33 例胰岛素瘤患者中 31 例(93.9%)具有 Whipple 三联征,23 例出现交感神经兴奋症状,10 例出现神经系统功能障碍。23 例(69.7%)患者有昏迷晕厥病史,在所有症状中出现频率最高。术前 B 超、平扫宝石能谱 CT、强化 CT、MRI、胃镜超声(EUS)、术中超声诊断的准确率分别为 30.3%(10/33)、70.4%(19/27)、93.4%(28/30)、66.7%(8/12)、37.5%(3/8)、100.0%(7/7)。33 例患者均接受手术治疗,胰体尾切除 8 例(合并脾切除 4 例),胰岛素瘤摘除术 20 例,单纯胰尾切除 3 例,1 例患者行胰十二指肠切除术,1 例患者行保留十二指肠的胰头切除术。手术共切除 35 个肿瘤,其中 28 个单发良性胰岛素瘤,4 个良性胰岛素瘤(2 例患者均为 2 个),3 例单发恶性胰岛素瘤。所有患者术后血糖均得到有效恢复,其中 1 例恶性胰岛素瘤术后死于肝脏衰竭,3 例患者术后长期存在智力障碍、定向力下降、记忆力下降等精神神经症状。1 例行胰十二指肠切除术患者术后发生胰漏。1 例患者行胰体尾+脾切除术,于术后并发膈下积液感染、胸腔积液、肺部感染。余患者均无并发症发生。**结论** Whipple 三联征对胰岛素瘤定性诊断具有重要意义,空腹血清胰岛素放射免疫测定、饥饿试验等有助于补充诊断和鉴别诊断。胰腺薄层三期强化 CT 是胰岛素瘤术前定位的首选检查,胰腺 MRI 为重要的无创补充检查。手术切除肿瘤是治疗胰岛素瘤的最佳选择。

关键词: 胰岛素瘤; Whipple 三联征; 临床表现; 手术方法

中图分类号: R736.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1069-04

Diagnosis and treatment of insulinoma: a report of 33 cases

LIU Cheng-ke, KONG Jie, YUAN Yu-bin, YE Yong-qiang

Department of Hepatobiliary Surgery, Heze Municipal Hospital, Heze, Shandong 274000, China

Corresponding author: KONG Jie, E-mail: weidaoshi1987@163.com

Abstract: Objective To summarize the experience in the diagnosis and treatment of insulinoma. **Methods** A retrospective study was performed on the clinical data of 33 cases of insulinoma who received treatment at Heze Municipal Hospital from January 2014 to December 2019, focused on the clinical manifestations, laboratory and imaging examination and treatment methods to explore its clinical characteristics of diagnosis and treatment. **Results** Thirty-one patients (93.9%) had typical Whipple's triad. There were 23 patients had sympathetic excitation symptoms and 10 patients had nervous system dysfunction. Coma and syncope were the most frequent symptoms (23/33, 69.7%). The positioning accuracy rates of preoperative ultrasound, gemstone spectral CT, enhanced CT, MRI, endoscopic ultrasound (EUS) and intraoperative ultrasound were 30.3% (10/33), 70.4% (19/27), 93.4% (28/30), 66.7% (8/12), 37.5% (3/8) and 100% (7/7), respectively. There were 8 cases treated with resection of the pancreatic body and tail, including 4 cases combined with splenectomy, 20 cases treated with resection of insulinoma, 3 cases with simple distal pancreatectomy, 1 case with pancreatoduodenectomy and 1 case with duodenum-preserving pancreatic head resection. Of 35 resected tumors, there were 28 solitary benign insulinomas, 4 benign insulinomas (2 insulinomas in 2 patients) and 3 solitary malignant insulinomas. The blood glucose of all patients returned to the normal after surgery. After operation, one patient died of hepatic failure due to malignant insulinoma, and three patients presented with neuropsychiatric symptom (such as mental retardation, disorientation and memory decline) for a long time. Pancreatic leakage occurred in one patient after pancreatoduodenectomy. One patient was complicated with subphrenic infection, pleural effusion and pulmonary infection

after resection of pancreatic body and tail combined with splenectomy. No complication occurred in other patients.

Conclusions Whipple's triad is of great significance in the qualitative diagnosis of insulinoma. Radioimmunoassay of serum insulin and starvation test are helpful for supplementary diagnosis and differential diagnosis. Thin layer three-phase enhanced CT scan is the first choice for preoperative localization of insulinoma. MRI of pancreas is an important noninvasive supplementary examination method. Surgical resection is the best choice for the treatment of insulinoma.

Keywords: Insulinoma; Whipple's triad; Clinical manifestation; Operative methods

胰岛素瘤是一种来源于胰腺β细胞的内分泌肿瘤,发病率低(1/10万~3/10万)^[1]。因其临床病例少见,检出率低,特异性差,患者主诉多样,有些患者以不同程度智力缺陷和(或)神经精神症状为主要表现。尽管近年来医疗设备日新月异,诊疗水平不断提高,但仍容易出现误诊。90%的胰岛素瘤为良性肿瘤,手术切除率高且预后良好^[2]。本文回顾性分析菏泽市立医院2014年1月至2019年12月收治的33例胰岛素瘤病例的临床资料,以期提高胰岛素瘤的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入组病例为菏泽市立医院2014年1月至2019年12月经病理诊断为胰岛素瘤患者共33例,男18例,女15例,中位年龄42(25~70)岁。平均病程3.7年。术后病理证实30例为良性胰岛素瘤(90.9%),其中2例合并多发性内分泌瘤病1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1),均为甲状旁腺增生;3例为恶性胰岛素瘤(9.1%)。本研究通过菏泽市立医院伦理委员会审查(批号:2018-KY-0036)。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)均行择期手术治疗;(2)术前影像学资料完整;(3)术后病理学检查均证实为胰岛素瘤,且既往均无其他肿瘤病史;(4)临床病历资料和随访资料完整。排除标准:(1)未能行手术治疗;(2)术前影像学资料不完整;(3)病历资料和随访资料缺失。

1.3 影像学检查 胰岛素瘤定位检查手段包括彩超、CT、MRI、胃镜超声(EUS)、术中超声等手段。CT主要使用宝石能谱CT扫描仪(美国GE公司,型号Revolution HD;常规每层5 mm,薄扫每层1.25 mm;额定电压120 V)和PHILIPS 256排强化CT(型号:Brilliance iCT;每期扫描层数48层;扫描时间4.28 s)。彩超(日立,型号HI VISION Avius L;频率为3~5 Hz)。MRI使用1.5T磁共振成像系统(型号Ingenia 1.5T)。

2 结果

2.1 临床表现 在本组中31例(93.9%)患者具有Whipple三联征的典型表现。患者于疲劳后或者清晨空腹时发病,表现为心慌、多汗、头晕、意识障碍、遗忘、定向力下降或者行为举止怪异等。发作频率由一日多次至数月一次不等。1例在晚餐前发作。23例患者出现交感神经兴奋症状,10例患者出现神经系统功能障碍,二者发生比例为2.3:1。23例(69.7%)患者有昏迷晕厥病史,在所有症状中出现频率最高。其中被误诊为精神分裂症1例,被误诊为癫痫1例。

2.2 实验室检查

2.2.1 空腹血糖 全组患者清晨空腹血糖为0.7~2.7 mmol/L,平均1.9 mmol/L。进食后或者静脉滴注葡萄糖后症状得到缓解。

2.2.2 空腹血清胰岛素放射免疫测定(IRI) 共作15例,其IRI均>25.0 μu/ml,为30.0~184.0(60.0±5.7) μu/ml,其峰值>150.0 μu/ml者有8例。15例中胰岛素释放指数(空腹血清胰岛素/血清葡萄糖, I/G)为0.3~3.9,均超过0.3。

2.2.3 饥饿试验 本组患者中14例纳入饥饿试验,所有病例在12~26 h内出现低血糖症状,实时测量血糖为1.0~1.8 mmol/L。6例患者同时进行IRI测定,均超过27.0 μu/ml。

2.3 不同影像学检查结果 不同影像学检查中术前彩超正确定位最低且漏诊率最高,强化CT对于胰岛素瘤的正确定位、敏感度最高。术中彩超对包括直径范围在0.5~1.5 cm的胰岛素瘤正确定位和敏感度100%。见表1。

2.4 治疗

2.4.1 手术方式 33例患者均接受手术治疗,胰岛素瘤摘除合并单纯胰尾切除3例(9.1%),胰体尾切除8例(其中合并脾切除4例)(24.2%),1例(3.0%)患者行胰十二指肠切除术,1例(3.0%)患者行保留十二指肠胰头切除术;单纯胰岛素瘤摘除术共20例(60.6%)。其中1例恶性肿瘤因腹腔多发

表1 不同影像学检查方法的比较

指标	术前彩超	平扫CT	强化CT	MRI	EUS	术中超声
正确定位(%)	30.3(10/33)	70.4(19/27)	93.4(28/30)	66.7(8/12)	37.5(3/8)	100.0(7/7)
错误定位(%)	15.2(5/33)	7.4(2/27)	3.3(1/30)	8.3(1/12)	25.0(2/8)	0
未能定位(%)	54.5(18/33)	22.2(6/27)	3.3(1/30)	25.0(3/12)	37.5(3/8)	0
敏感度(%)	40.0	76.0	96.6	72.7	50.0	100.0
直径范围(cm)	1.6~4.2	0.9~3.9	0.9~2.1	1.2~2.8	0.7~1.7	0.5~1.5

淋巴结转移及肝转移灶未能行根治手术,仅作单纯肿瘤及少量胰腺切除。

2.4.2 术中发现 手术共切除35个肿瘤,其在胰腺内分布情况:28个单发良性胰岛素瘤中,位于胰头颈部11个(39.3%),钩突部3个(10.7%),胰体部8个(28.6%),胰尾部6个(21.4%)。2例患者共4个良性胰岛素瘤(均为2个),分布位置相同,每例患者胰腺体部及尾部各1个。3例单发恶性胰岛素瘤,胰颈部1个,胰尾部2个。

2.5 手术结果及预后 32例(97.0%)患者术后第1天和第2天空腹血糖出现暂时性升高,最高可达22.9 mmol/L,平均10.04 mmol/L,大部分患者4d后恢复至基本正常,少数患者推迟1周恢复。随访资料中未出现永久性低血糖症状的患者,1例恶性胰岛素瘤术后5个月死于肝脏衰竭。3例患者术后低血糖症状消失,但仍存在不同程度的智力障碍、定向力下降、记忆力下降等精神神经症状。1例行胰十二指肠切除术患者术后1周发生胰漏。1例患者行胰体尾+脾切除术,于术后4d并发膈下积液感染、胸腔积液、肺部感染,余患者均无并发症发生。

3 讨论

胰岛素瘤的临床表现为胰岛素过度分泌造成人体血糖水平下降进而所引起的一系列症状,发病人群以中青年较为多见,发病率低^[3]。胰岛素瘤的临床表现纷杂多变,往往起病隐匿,加之以往一些接诊医师对该疾病的认识不足及影像学检查的相对落后,导致误诊率较高,进一步影响治疗效果和方法^[4]。近年来,伴随高检出率的影像学技术更新和外科手术方法的进步,不断加深对胰岛素瘤的认识,胰岛素瘤在定位诊断和外科治疗方面均发生了显著变化。

3.1 诊断 (1)定性诊断:胰岛素瘤患者临床表现包括交感神经兴奋症状及神经精神症状^[5],交感神经兴奋是由于胰岛素过度释放导致血糖水平过度下降,导致儿茶酚胺代偿性释放,表现为大汗淋漓、心动过速、面色苍白、饥饿等症状。神经精神症状为大脑组织因葡萄糖缺乏造成一系列精神症状,如癫痫发作、性格改变、精神错乱甚至昏迷不醒等。可与瘰疬、

癫痫或者其他精神疾病等混淆(本组1例曾以“精神分裂症”在精神卫生中心机构治疗),因此对于临床上对有这些表现者在进行鉴别诊断时,应当考虑胰岛素瘤可能,以期降低误诊。由于在本组中31例(93.9%)患者具有Whipple三联征(空腹低血糖;症状发作时血糖低于2.8 mmol/L;口服或静注葡萄糖症状迅速缓解),说明Whipple三联征是对胰岛素瘤进行定性诊断的关键依据,对临床表现为Whipple三联征症状的患者首先考虑胰岛素瘤诊断^[6]。但Whipple三联征并非为胰岛素瘤患者特有症状,在其他疾病仍可能存在该临床表现,例如腺垂体功能减退、肾上腺皮质功能不足、严重的肝病和肿瘤等。有资料显示5%~10%胰岛素瘤患者合并MEN-1,所以必要的实验室检查如空腹血清IRI测定、饥饿试验等有助于诊断和鉴别诊断^[7]。本组11例患者测定IRI,患者IRI均高于25.0 μu/ml。在此11例中胰岛素释放指数均已超过0.3,故认为测定IRI和(或)I/G都具有重要的诊断意义。患者虽然不表现为典型的Whipple三联征,但是仍可以通过IRI和(或)I/G检查对明确胰岛素瘤诊断具有重要意义,甚至必要时可行MEN-1基因测序^[8]。(2)定位诊断:手术是否成功的关键步骤之一就是胰岛素瘤的定位诊断,术前明确胰岛素瘤体的数量、直径和胰腺分布位置,对缩短手术探查时间、防止肿瘤残存和减少手术并发症具有重要意义。根据目前数据资料统计,胰岛素瘤瘤体一般较小,直径为1~2 cm^[9],且肿瘤在胰腺分布并无明显规律,本文资料28个单发良性胰岛素瘤位于胰头颈部占39.3%,钩突部10.7%,胰体部28.6%,胰尾部21.4%。可见肿瘤在胰腺各部位分布大致相等,术前肿瘤定位不易。本文33例患者于术前行B超检查,只有10例(30.3%)结果准确定位检查,但由于B超存在方便、经济等特点,且在基层医院甚至社区卫生服务中心均易推广,加之肿瘤越大发现率越高,所以仍作为初步筛选及定位的首选方法。平扫CT的定位准确率(70.4%)明显高于B超检查。Akohori^[10]研究表明平扫CT准确定位的病例瘤体直径一般≥1.5 cm,对<1.5 cm的胰岛素瘤,平扫CT的定位准确率仍较低。但随着近年科学技术的发展,宝

石能谱 CT 和三维 CT、薄层三期扫描 CT(动脉期、静脉期、延迟期)等的进步,提高了 CT 定位和定性的准确性。考虑 CT 的无创性和普及性,故认为胰腺薄层强化 CT 可作为胰岛素瘤的定位的首选检查手段。作为无法行胰腺薄层三期增强扫描的患者,胰腺 MRI 可作为重要补充的无创检查。有文献指出选择性动脉造影检查(DSA),准确率很高,但由于其要求高技术、高费用、创伤性,在临床使用极少,仅对极少数患者高度怀疑胰岛素瘤且现有影像学检查均难以诊断者适用^[11]。

本研究术中彩超发现率、定位准确率均较高,敏感度为 100%,且无错误定位,在手术切除方式的选择有帮助作用,包括在术中可以帮助避开胆总管、脾动脉、主胰管、脾静脉等,降低手术并发症的发生^[12]。手术中结合术中超声对胰岛素瘤进行探查,可准确判断胰岛素瘤的数量、位置、直径大小等,有积极作用。

3.2 治疗

手术切除肿瘤是目前治疗胰岛素瘤的最行之有效的办法。胰岛素瘤最明显的临床表现是长期反复的低血糖所引起的一系列症状,导致神经系统器质性或者功能性损伤。对于某些晚期病例,尽管手术切除病灶,体内血糖水平恢复正常,但其所造成的脑组织损害也将难以恢复。本研究 3 例患者行胰岛素瘤完整切除后,再未见低血糖症状,但是依然存在不同程度的精神神经症状,故一旦确诊,应积极早期手术,防止造成不可逆转的后遗症^[13]。

手术方式的选择与胰岛素瘤的病理类型、直径大小、胰腺位置及血管相关性均相关,术中应对胰腺充分探查,对瘤体仔细游离,特别是术中彩超的使用对彻底切除肿瘤有积极作用^[14]。本文患者胰岛素瘤切除率为 100%,单纯胰岛素瘤摘除术占总研究对象的 60.6%(20/33),术后血糖水平完全恢复,且长期随访未有复发者。对于良性胰岛素瘤单纯瘤体摘除术即达到治疗目的,其并发症明显减少,所以若瘤体包膜完整,在不损伤胆总管、主胰管、脾动静脉等基础上,应尽可能行单纯肿瘤摘除即可。若肿瘤位于胰腺位置较深,单纯切除肿瘤困难,为避免过度出血或胰漏,应该将肿瘤及这部分胰腺组织一并切除。对于肿瘤瘤体过大和(或)多发胰岛素瘤,可选择胰体尾切

除或者保留十二指肠胰头切除术,但术中应充分保护肝总动脉、胃十二指肠动脉和胰十二指肠动脉弓的完整性,防止十二指肠缺血坏死;另外对于胰头部的恶性肿瘤或者巨大肿瘤,建议胰十二指肠切除术。

综上所述,对于胰岛素瘤,术前准确的定性及定位的方法选择,术中彩超的使用和仔细精准的外科手段,术后血糖及其他合并症状的监测处理是胰岛素瘤外科诊疗的规范途径。

参考文献

- [1] 张太平,邱江东,冯梦宇,等.胰岛素瘤的诊治经验与思考[J].中华外科杂志,2018,5(11):801-804.
- [2] 吴文铭,姜佳霖,赵玉沛.胰岛素瘤定位及手术方式选择[J].中国实用外科杂志,2019,39(9):925-929.
- [3] Wu HY, Li NS, Song YL, et al. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with insulinoma and expression of ghrelin and its receptor in insulinomas[J]. Endocrine, 2020, 68(2): 448-457.
- [4] 黄国强,陈宇锋,许笃行,等.21 例功能性胰岛素瘤的诊断及外科治疗[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(6):485-489.
- [5] 王学智,汪庆强,赖全友,等.胰岛素瘤 32 例诊治分析[J].中国实用医刊,2017,24(22):15-18.
- [6] 高飞,李惠凯.胰岛素瘤的解剖分布特点分析[J].中华胃肠内镜电子杂志,2020,7(4):190-192.
- [7] 王飞通,王昱博,刘斌.胰岛素瘤 22 例临床分析[J].中国肿瘤外科杂志,2015,7(6):376-378.
- [8] 燕歌,沈山梅,包善华,等.经病理证实的胰岛素瘤患者 26 例临床资料分析[J].中国临床研究,2019,32(12):1622-1626.
- [9] Dugarova RS, Berelavichus SV, Kaldarov AR, et al. Physical minimally invasive treatment of pancreatic insulinoma[J]. Khir Z Im NI Pirogova, 2018(4):94.
- [10] Akahori H. Clinical remission of an inoperable malignant insulinoma by the combination treatment with octreotide and everolimus[J]. J Gen Fam Med, 2019, 20(3):107-110.
- [11] 谷秀莲,窦京涛,谷伟军,等.不同影像学检查方法对胰岛素瘤术前定位诊断价值的探讨[J].中华全科医师杂志,2015,14(4):274-277.
- [12] 崔永义,马洪艳,张国杰,等.腹腔镜治疗功能性胰岛素瘤的临床应用疗效:附 11 例报告[J].中国普通外科杂志,2020,29(9):1091-1097.
- [13] 胡瑞晴,王清.胰岛素瘤诊疗进展[J].中国实验诊断学,2019,23(2):362-366.
- [14] 王春友,李非,赵玉沛,等.胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)[J].中华普通外科学文献(电子版),2015,9(3):175-178.

收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-22 编辑:王娜娜