

胰岛素瘤的诊断及外科治疗进展*

张伟 综述 王爱亮 审校
(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

关键词 胰岛素瘤; 诊断; 外科治疗

中图分类号: R736.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2014)04-142-04

胰岛素瘤是一种最常见的胰腺内分泌肿瘤,分为无功能性和功能性2种,美国临床年发病率约为4/100万人口^[1],可发生于任何年龄,以50~60岁居多,男女比例约1.5:1。胰岛素瘤的主要临床表现为反复发作的低血糖症状,内源性高胰岛素血症是确诊胰岛素瘤的重要依据。其定性诊断和定位诊断具有一定难度,一旦诊断明确,需尽早行手术,以防长期低血糖导致神经组织的不可逆损害。

1 临床表现

功能性胰岛细胞瘤典型的临床表现为低血糖发作,表现为意识障碍、交感神经兴奋症状、精神异常、癫痫等,常在空腹时发生,且易在运动时诱发。长期严重的低血糖反应可导致神经系统出现不可逆的器质性损伤,严重者甚至死亡。部分患者常常被误诊为癫痫、神经官能症或精神分裂症等。无功能性胰岛细胞瘤患者一般发现较晚,肿瘤增大后对周围器官和组织的压迫、侵犯,造成腹痛和胃肠道症状而被发现。位于胰头的肿瘤,部分患者可以出现胰胆管梗阻的临床症状^[2]。因为临床表现无特异性,所以术前难以做出定性诊断,多因“胰腺占位病变”行剖腹探查手术,术中依赖快速冰冻病理切片而明确诊断。由此可见胰岛素瘤早期诊断比较困难,易误诊,应详细询问病史情况、诱发因素、症状发作时间及缓解办法等。

2 诊断

2.1 定性诊断

胰岛素瘤的定性诊断,往往需要将其临床表现与实验室检查相结合做出判断。典型的“Whipple三联征”(反复发作低血糖;发作时血糖低于

2.8mmol/L;摄入葡萄糖后症状即缓解)和低血糖时血清胰岛素/血糖(IRI/G)比值 >0.3 ,是诊断胰岛素瘤的一个重要标准。胰岛素瘤存在高胰岛素分泌症状,常常表现为血糖高代谢及高胰岛素水平,测定空腹血糖和血浆胰岛素水平具有最基本的诊断价值,但临床上并不是所有患者具有典型的表现。但 $IRI/G < 0.3$ 也不能完全排除胰岛素瘤,原因在于现在方法所测定的胰岛素仅为真胰岛素,而不包含胰岛素原(PI)及部分胰岛素降解产物。PI检测在一定程度上减少了这一指标的误差,它对胰岛素瘤定性诊断的价值明显优于低血糖时血清胰岛素的测定。

2.2 定位诊断

胰岛细胞瘤瘤体体积较小,可多发或单发,可广泛分布于胰头、胰体及胰尾,甚至胰外,定位诊断比较困难。临床上常用的定位诊断方法包括术前定位诊断和术中定位诊断,而术前定位诊断又包括侵入性检查和非侵入性检查。

2.2.1 术前定位诊断 术前准确定位可有助于手术方式的选择,而且可以使手术切除范围更加精确,减少术中探查对组织的损伤,避免切除过多胰腺组织而带来并发症的增多,并可以缩短手术时间。Abboud等^[3]报道说有10%~20%的胰岛素瘤在术中探查时并不能被发现,因此术前定位诊断对于指导胰岛素瘤治疗具有极其重要的作用。

2.2.1.1 非侵入性检查 1)超声检查:胰岛素瘤的超声典型表现为均质低回声结节,边界清晰,周围有较高回声环。但胰腺位置较深、体积较小,且受肥胖、肠管积气影响较大,导致B超检查在定位困难,而且准确率相对低。但由于超声有无创、安全、方便等特点,所以仍为目前常用方法。2)CT检查:胰岛素瘤的典型CT表现为平扫呈等密度表现,强化扫描时动脉期呈均匀高密度。Noone等^[4]报道,CT对于胰岛细胞瘤诊断阳性率因肿瘤大小

* [基金项目]山东省科技攻关计划项目(2010GW20237)

表现不同,直径 2cm 时为 90%,1.5cm 时 66%,1cm 时 40%。Keivan 等^[5]报道,对于临床上怀疑的胰岛素瘤患者,CT 对其定位准确率几乎高达 100%。此外,CT 在评价肿瘤血管侵入程度和是否有肝转移等方面也有一定意义。3)磁共振成像(MRI)检查:胰岛素瘤典型 MRI 表现 T1 加权相,肿瘤较正常胰腺组织呈轻度减弱信号,与周围胰腺组织边界不清晰;T2 加权相,常多呈高信号,边界清晰。随着脂肪抑制、快速成像技术的应用,血管丰富的肿瘤信号得到增强,使腹膜后及周围脂肪信号受到抑制,增强了肿瘤和胰腺组织之间的对比度,提高了小病灶检出阳性率^[6]。4)生长抑素受体闪烁扫描显像(SRS)检查:多数内分泌肿瘤多具有高亲和力的生长抑素受体(SR),故可以利用核素标记生长抑素类似物与生长抑素受体结合后,应用闪烁法测定生长抑素受体,近年已有 SRS 广泛应用于内分泌肿瘤的诊断。但 SRS 的假阳性及假阴性率较高,Mirallié 等^[7]报道该方法的诊断阳性率仅为 47%。由于 SRS 诊断阳性率低,且与其他影像学检查相比并无优势,目前只用于联合其他方法协助诊断。

2.2.1.2 侵入性检查 1)超声内镜(EUS)检查:近年来新开展的 EUS 技术是将超声与内镜相结合的一种诊断技术,经内镜通过十二指肠及胃体部同时,进行腔内超声近距离检查探测,由于其分辨率高且更加接近靶组织和器官,因此可对胰腺进行更为精准的观察,对于直径>1cm 的病灶检出率接近 100%,具有极高的推广应用价值,但是对于<0.5cm 的病灶诊断仍具有一定的困难^[8]。另外,通过超声内镜引导下病灶细针穿刺活检,可大大提高胰岛细胞瘤的诊断阳性率。2)数字减影血管造影(DSA)检查:胰岛素瘤 DSA 主要表现为动脉期肿瘤区血管走行紊乱、迂曲,动脉晚期、静脉期的肿瘤有染色灶。Morganstein 等^[9]报道 DSA 敏感性为 46.0%~84.6%,其敏感度依肿瘤大小和位置而异,对已经手术探查过或者多发肿瘤的病人极易出现漏诊。DSA 可作为 EUS、CT 等常规方法无法诊断的病灶的补充诊断,但由于其为有创性检查,且与其他影像学检查相比并无优势,目前已基本不用。3)经动脉钙剂刺激肝静脉取血测胰岛素(ASVS)检查:ASVS 是一种较新的胰岛细胞瘤功能定位方法。在选择性动脉插管造影后,经各供胰腺动脉分别注射葡萄糖酸钙,在注射前及注射后 30、60、90、120、180s 分别取 2ml 肝静脉血测定胰

岛素,动脉刺激后血胰岛素水平的峰值高于 2 倍基值即有诊断价值。ASVS 属于功能性检查方法,定位不依赖于肿瘤的大小,所以对影像学检查阴性的隐匿胰岛素瘤定位准确率较高。ASVS 对胰岛素瘤的定位准确率可高达 93%~95%^[10-11],与其他术前定位检查有明显优势,可在其他方法不能定位时使用。但因其有创伤性且费用高、技术要求高,禁忌证及术后并发症多,目前临床上已很少应用。4)经皮经肝门静脉置管分段取血测胰岛素(PT-PC)检查:此法诊断阳性率高,导管穿刺进入门静脉后至脾静脉近脾门处,逐渐后退,每后退 1cm 抽血 1 次,至肠系膜上静脉汇合处,改变导管方向进入肠系膜上静脉,再分段取血,最后采取门静脉主干血液,测定各标本中的胰岛素含量,根据其水平做出曲线,观察是否有峰值,其峰值部位既考虑肿瘤所在部位,如是多发肿瘤,可能会显示出 2 个高峰,增生或恶性胰岛素瘤将表现为持续的高胰岛素。此方法对胰岛细胞瘤的定位诊断,不依赖于肿瘤的大小、位置和血供情况,而且能够发现肿瘤是否为单发或多发。Ravi^[12]等报道其阳性率 100%,但因其为有创检查且费用高、操作复杂,只适用于疑难胰岛素瘤的定位诊断。5)腹腔镜超声检查:腹腔镜超声检查是近年来出现的一种定位胰岛素瘤的新技术,在腹腔镜引导下用超声探头直接探测胰腺表面,可准确定位胰岛素瘤,特别是对于行腹腔镜手术的胰岛素瘤患者,腹腔镜超声的应用使得肿瘤定位准确,保障了手术安全可行。

另外,近几年来,PET 影像也逐渐开始应用于胰岛素瘤的定位诊断^[13-15]。

2.2.2 术中定位诊断 包括手法触诊及术中 B 超(IIOUS)检查等。术中探查应充分游离胰腺,常规切开胰腺下缘的后腹膜,充分显露胰腺,首先观察其表面有无隆起或变色,肿瘤血运丰富,呈暗红色,容易寻找。其次是用手法触诊探查胰腺组织表面,肿瘤多表现为质地较硬、边界清楚,由胰头到胰尾顺次触摸可较好诊断。位于胰腺实质内或者背侧的肿瘤,特别是在实质较厚的头部或钩突部相对不易触摸,这种情况可以利用术中超声协助检查。术中细致的探查联合术中超声检查,明显提高对胰岛细胞瘤定位诊断的准确率。对于术中难以定位诊断的肿瘤,也可在术中超声引导下细针穿刺活检来明确性质,其敏感性可达到 90%~100%^[16]。另外,术中超声还可显示胰管、脾静脉和肠系膜上血管的关系,以及肿瘤和周围脏器、组织的毗邻关系,

有助于手术方式的选择,减少术后并发症的发生。

3 外科治疗

对于胰岛细胞瘤的治疗首选手术切除肿瘤。手术应尽早施行,根据肿瘤所在位置、大小及与周围器官、组织比邻的关系选择具体手术方式。无法手术切除的病例主要为无法定位肿瘤或恶性胰岛素瘤及伴有严重并发症致手术风险高^[17]。手术方式主要有:1)肿瘤切除术。可采用蚊式钳钝性逐步分离肿瘤与周围胰腺组织,肿瘤部分剥离后,将瘤体向上牵拉,不致过多损伤肿瘤本身和周围胰腺组织,有利于肿瘤深部的显露和剥离。这种剥离方法止血效果较好,术野清晰,小的胰管切断后可以结扎,减少出血和胰痿的发生。直径 $\leq 2\text{cm}$ 的胰岛素瘤,如边界清楚,可行单纯剥离摘除。2)胰体尾切除术。位于胰体、胰尾的较大、较深肿瘤、多发肿瘤或胰岛增生者可行此手术,为了维持术后胰腺的内分泌功能,手术尽可能多的保留正常胰腺组织。3)胰十二指肠切除术。位于胰头钩突部的巨大肿瘤、多发肿瘤和恶性胰岛素瘤可采用胰十二指肠切除术。4)腹腔镜下切除胰岛素瘤手术也逐渐在临床上开展,与开腹手术相比,其最大缺点是术者无法进行触诊探查,致使术中定位的准确性降低,而目前腹腔镜超声检查的应用解决了这一难题,分辨率高,可以发现 $\leq 1\text{cm}$ 的隐匿病灶,有助于鉴别多发肿瘤^[18]。Ayav等^[19]报道对于术前定位准确的胰岛素瘤,可用腹腔镜手术,安全可行,对于定位欠准确的肿瘤,腹腔镜超声检查是最有效的方法。5)对于有肝脏转移的,术中应尽量切除转移灶,术后可考虑行TACE治疗。对因手术禁忌症而无法行手术切除的患者,近年来也有在超声内镜引导下注射酒精来治疗胰岛素瘤的报道^[20-21]。术中血糖监测是防止肿瘤被遗漏的重要手段,如检测到肿瘤切除后血糖水平升到切除前2倍,或者切除肿瘤后1h内上升至 5.6mmol/L 以上,可认为完全切除;另一种更为确切的方法是检测肿瘤切除前后门、脾静脉的血胰岛素水平,如肿瘤被完全切除,其胰岛素水平可以立即下降到正常水平。

4 结语与展望

近5年来伴随着影像学技术提高和分子生物诊断技术的发展,增加了对胰岛素瘤的定性和定位诊断准确率。在胰岛素瘤的发病机制上有更新的阐述,对其在分子水平治疗方面提供了新的治疗思

路。大约90%的胰岛素瘤为良性肿瘤,且大多为单发肿瘤,手术切除均可治愈,手术治疗效果较好^[22]。随着腹腔镜技术的发展和成熟,腹腔镜手术更多的应用于胰岛素瘤手术治疗,因其有术中操作精细、创伤小、术后恢复快,腹腔镜手术逐渐成为胰岛素瘤的金标准手术,尤其是达芬奇机器人手术在其手术治疗中应用,更加快了这一进程。

参考文献:

- [1] Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma[J]. Surg Clin North Am, 2009, 89(5): 1105-1121.
- [2] Fiebrich HB, van Asselt SJ, Brouwers AH, et al. Tailored imaging of islet cell tumors of the pancreas amidst increasing options[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(2): 213-226.
- [3] Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(5): 657-665.
- [4] Noone TC, Hosey J, Firat Z, et al. Imaging and localization of islet-cell tumors of the pancreas on CT and MRI[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, 19(2): 195-211.
- [5] Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, et al. Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma[J]. Pancreatol, 2011, 11(5): 487-494.
- [6] Falconi M, Molinari E, Carbognin G, et al. What preoperative assessment is necessary for insulinomas Calculating the degree of waste: analysis of 29 cases[J]. Chir Ital, 2002, 54(5): 597-604.
- [7] Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, et al. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas Experience of 54 cases. [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2002, 26(4): 360-366.
- [8] Nesje LB, Varhaug JE, Husebye ES, et al. Endoscopic ultrasonography for preoperative diagnosis and localization of insulinomas[J]. Scand J Gastroenterol, 2002, 37(6): 732-737.
- [9] Morganstein DL, Lewis DH, Jackson J, et al. The role of arterial stimulation and simultaneous venous sampling in addition to cross-sectional imaging for localisation of biochemically proven insulinoma[J]. Eur Radiol, 2009, 19(10): 2467-2473.
- [10] 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]. Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4): 1069-1073.
- [11] Nöldge G, Weber MA, Ritzel RA, et al. Invasive diagnostic procedures for insulinomas of the pancreas[J]. Radiologe, 2009, 49(3): 224-232.
- [12] Ravi K, Britton BJ. Surgical approach to insulinomas: are preoperative localisation tests necessary? [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2007, 89(3): 212-217.

(下转第 147 页)

参考文献:

[1] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Longterm risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study[J]. Lancet, 2009, 373:1105-1110.

[2] Prakash O, Lukiw WJ, Peruzzi F, et al. Gliomas and seizures[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(5):622-626.

[3] Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA. Use of peri-operative anti-epileptic drugs in patients with newly diagnosed high grade malignant glioma; a single center experience[J]. J Neurooncol, 2010, 96(3):403-408.

[4] Prayson RA, Fong J, Najm I. Coexistent pathology in chronic epilepsy patients with neoplasms[J]. Mod Pathol, 2010, 23(8):1097-103

[5] Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic-neuromas): the facial nerve-preservation and restoration of function[J]. Neurosurgery, 1997, 40(4):684-694.

[6] 公方和, 王国良, 王伟民, 等. 脑胶质瘤术后晚期癫痫发生的危险因素分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(1):66-68.

[7] 宋颖, 乔慧, 孙异临, 等. 颞叶癫痫脑电图分析及病灶微结构观察[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24:281-283.

[8] 周健, 王勇立, 梁国明. 顽固性癫痫性皮层组织差异表达基因的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23:741-743.

[9] Pouratian N, Reames D L, Frysinger R, et al. Comprehensive analysis of risk factors for seizures after deep brain stimulation surgery. Clinical article[J]. J Neurosurg, 2011, 115(2):310-315.

[10] 程宏伟, 罗靖, 李严, 等. 幕上脑膜瘤术后早期癫痫的临床分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2008, 21(6):348-350.

[11] Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas-incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy[J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2010, 35:81-111.

[12] Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas[J]. J Neurosurg, 2008, 108(2):227-235.

[13] Leone MA, Ivashynka AV, Tonini MC, et al. Risk factors for a first epileptic seizure symptomatic of brain tumour or brain vascular malformation. A case control study[J]. Swiss Med Wkly, 2011, 141:w13155.

[14] Silvani A, Gaviani P. Lamperti Malignant gliomas; early diagnosis and clinical aspects[J]. Neurol Sci, 2011, 32 Suppl 2: S207-208.

[15] Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis G, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4):705-712.

[16] Alapirtti T, Waris M, Fallah M, et al. C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: a video - electroencephalographic study[J]. Epilepsia, 2012, 53(5):790-796.

[17] Silveira G, de Oliveira AC, Teixeira AL. Insights into inflammation and epilepsy from the basic and clinical sciences[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(8):1071-1075.

[18] Zhao K, Wen R, Wang X, et al. EPAC inhibition of SUR1 receptor increases glutamate release and seizure vulnerability[J]. J Neurosci, 2013, 33(20):8861-8865.

(收稿日期 2013-11-05)

(上接第 144 页)

[13] Brom M, Oyen WJ, Joosten L, et al. 68Ga-labelled Exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37:1345-1355.

[14] Gao H, Niu G, Yang M, et al. PET of insulinoma using ¹⁸F-FBEM-EM3106B, a new GLP-1 analogue[J]. Mol Pharm, 2011, 8(5):1775-1782.

[15] Kiesewetter DO, Gao H, Ma Y, et al. 18F-radiolabeled analogs of exendin-4 for PET imaging of GLP-1 in insulinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(3):463-473.

[16] Andronesi D, Andronesi A, Tonea A, et al. Insulinoma of the pancreas; analysis of a clinical series of 30 cases[J]. Chirurgia (Bucur), 2009, 104(6):675-85.

[17] Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma[J]. Br J Surg, 2006, 93(3):264-275.

[18] 安力春, 罗渝昆, 吕发勤, 等. 腹腔镜超声在腹腔镜胰岛素瘤切除术中的定位诊断[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20(1):43-46.

[19] Ayav A, Bresler L, Brunaud L, et al. Laparoscopic approach for solitary insulinoma; a multicentre study[J]. Langenbecks Arch Surg, 2005, 390(2):134-140.

[20] Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, et al. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(1):200-206.

[21] Schnack C, Hansen CO, Beck-Nielsen H, et al. Treatment of insulinomas with alcoholic ablation[J]. Ugeskr Laeger, 2012, 174(8):501-502.

[22] Vanderveen K, Grant C. Insulinoma[J]. Cancer Treat Res, 2010, 153:235-252.

(收稿日期 2013-11-15)