

# 胰岛素的流行病学特征及诊治经验调查3 524例

刘国强, 邱法波, 曲玉虎, 刘宁

## ■背景资料

胰岛素瘤是临床上少见疾病。Nicholis于1902年首先在尸检中发现胰岛素瘤,胰岛素瘤主要是合成和分泌过多的胰岛素,使血浆胰岛素浓度绝对升高。近年有很多个案报道,但对其流行病学特点尚无统一认识。本文复习中国近10年的文献资料,探讨胰岛素的流行病学特征和诊治经验。

刘国强, 邱法波, 曲玉虎, 刘宁, 青岛大学医学院附属医院肝胆外科 山东省青岛市 266003

作者贡献分布: 刘国强与邱法波对此论文贡献均等; 此课题有刘国强与邱法波设计; 研究过程由刘国强、邱法波、曲玉虎及刘宁操作完成; 数据分析由刘国强、曲玉虎及刘宁完成; 本论文写作由刘国强与邱法波完成。

通讯作者: 邱法波, 副主任医师, 266003, 山东青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院肝胆外科。qiufabo@sina.com.cn 电话: 0532-82911323

收稿日期: 2010-02-03 修回日期: 2010-04-27

接受日期: 2010-05-10 在线出版日期: 2010-05-28

## Epidemiological features, diagnosis and treatment of insulinoma: an analysis of 3 524 cases

Guo-Qiang Liu, Fa-Bo Qiu, Yu-Hu Qu, Ning Liu

Guo-Qiang Liu, Fa-Bo Qiu, Yu-Hu Qu, Ning Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China.

Correspondence to: Fa-Bo Qiu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. qiufabo@sina.com.cn

Received: 2010-02-03 Revised: 2010-04-27

Accepted: 2010-05-10 Published online: 2010-05-28

## Abstract

**AIM:** To study the epidemiological features of insulinoma in China during the last 10 years and to analyze its diagnosis and treatment.

**METHODS:** The reports of insulinoma published from 2000 to 2009 were retrieved from various databases, such as the China National Knowledge Infrastructure (CNKI). The epidemiological features, diagnosis and treatment of the disease were then analyzed.

**RESULTS:** A total of 3524 patients with insulinoma were reported in China during the last 10 years. The male to female ratio was approximately 1.02:1. The mean age of patients at the time of diagnosis was 40.7 years. Paroxysmal hypoglycemia was the main clinical manifestation of insulinoma. Epileptic manifestations were found in 17.6% of the patients. Surgical resection

was the most frequently used procedure for the treatment of insulinoma.

**CONCLUSION:** Insulinoma is mainly distributed in East and North China. It is difficult to diagnose insulinoma preoperatively. Surgery is effective for the disease. Neoplastic resection is the most frequently used procedure for the treatment of insulinoma.

**Key Words:** Insulinoma; Epidemiological feature; Diagnosis; Treatment

Liu GQ, Qiu FB, Qu YH, Liu N. Epidemiological features, diagnosis and treatment of insulinoma: an analysis of 3 524 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(15): 1620-1623

## 摘要

**目的:** 探讨中国近10年胰岛素的流行病学特征和诊疗经验。

**方法:** 联合检索中国生物医学文献数据库和中国知网等多家中文数据库有关胰岛素瘤的文章, 总结分析胰岛素的流行病学特征和诊治经验。

**结果:** 中国近10年共报道3 524例胰岛素瘤, 男女比例为1.02 : 1, 平均年龄40.7岁, 56.4%分布在华东、华北地区, 以阵发性发作的低血糖表现为主要症状, 17.6%的患者有癫痫表现。肿瘤摘(挖)除术是最主要的治疗手段。

**结论:** 胰岛素瘤主要分布在华东、华北地区, 术前诊断困难, 易被误诊, 手术切除是治疗此病有效方法, 手术以肿瘤摘(挖)除为主。

**关键词:** 胰岛素瘤; 流行病学特征; 诊断; 治疗

刘国强, 邱法波, 曲玉虎, 刘宁. 胰岛素的流行病学特征及诊治经验调查3 524例. *世界华人消化杂志* 2010; 18(15): 1620-1623  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1620.asp>

## 0 引言

胰岛素瘤(insulinoma)为胰岛B细胞肿瘤, 亦称内

## ■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

源性高胰岛素血症, 是胰岛B细胞形成的具有内分泌功能的腺瘤或癌(少数为增生), 是最常见的胰岛细胞肿瘤<sup>[1]</sup>. 但临床上少见, 临床表现多样, 部分患者以精神症状为主要表现<sup>[2,3]</sup>, 治疗以手术为主<sup>[4,5]</sup>. 近年有很多个案报道, 但对其流行病学特点尚无统一认识. 本文复习中国近10年的文献资料, 探讨胰岛素瘤的流行病学特征和诊治经验.

## 1 材料和方法

1.1 材料 以胰岛素瘤为检索关键词, 联合检索中国生物医学文献数据库和中国知识资源总库等多家中文数据库2000-2009年的相关文献, 检索到293篇文献, 共报道病例5 013例.

1.2 方法 选取可获得全文并可获得相关信息的文章. 首先去除重复文献, 其次同一医院不同时期的病例报道, 无重叠病例者全部选用, 重叠病例选用时间跨度最长、病例数最多的文献. 最后共得到有效统计文献共191篇, 共有3 524例胰岛素瘤. 应用回顾性的分析方法对胰岛素瘤的流行强度、时间分布、空间分布、人群分布、预后转归、误诊原因等进行描述分析.

## 2 结果

每年年度报道的文献及病例情况见图1.

2.1 地区 相关文献报道中, 3 491例患者有地区信息报道, 按照7个地区划分: 东北地区456例(13.1%), 发病率约为1/23.4万(各地人口数据按第五次全国人口普查统计); 华北地区802例(23.0%), 发病率约为1/18.5万; 西北地区109例(3.1%), 发病率约为1/84.1万; 华东地区1 166例(33.4%), 发病率约为1/31.3万; 华南地区149例(4.3%), 发病率约为1/97.9万; 华中地区635例(18.2%), 发病率约为1/34.2万; 西南地区174例(5.0%), 发病率为约1/112.0万. 中国的胰岛素瘤主要(56.4%)分布在华北、华东地区. 这可能与当地气候或饮食有关.

2.2 性别和年龄 3 460例患者有性别信息报道, 这其中男1 750例, 女1 710例, 男女比例约为1.02:1, 男性发病例数约等于女性, 这与部分文献<sup>[6]</sup>所报道的该病多发于女性有所不同. 本组病例中, 年龄7-81岁, 平均40.7岁, 年龄分布广泛, 但主要集中在30-50岁.

2.3 症状 患者以Whipple三联征表现为主要表现, 所有患者均表现出Whipple三联征. 另外, 1 937例有明确症状报道的患者当中: 有精神紊乱症

状(昏迷、意识障碍等)的患者有1 061例(54.8%), 有癫痫(意识丧失、肌肉痉挛等)表现的患者340例(17.6%), 因此该病易被诊断成为癫痫、癔症等疾病.

2.4 入院诊断 有明确入院诊断的1 512例患者中416例(27.5%)入院诊断为癫痫, 入院诊断为癔症103例(6.8%)、入院诊断为神经系统障碍(包括脑出血等中枢神经器质性病变)141例(9.3%). 可见该病易被误诊(总误诊率为43.7%).

2.5 实验学诊断 所有患者均行血糖测定, 均为低血糖(以血糖<2.8 mmol/L为准); 1 124例患者行反应性胰岛素测定, 阳性1 040例(92.5%); 行胰岛素/血糖(以IRI/G>0.3为准)检测1286例, 阳性1 226例(95.3%); 行饥饿实验286例, 阳性280例(97.9%); 行糖耐量实验650例, 阳性453例(69.7%); 行血C肽水平测定240例, 阳性223例(92.9%). 可见饥饿实验是最准确的实验学检查方法.

### 2.6 影像学诊断及定位

2.6.1 术前诊断及定位: 患者中行超声(主要指B超)检查1 777例, 阳性674例(37.9%), 准确定位505例(28.4%); 行内镜超声(EUS)检查122例, 阳性95例(77.9%), 准确定位89例(73.0%); 行腹腔镜超声(LIOUS)检查45例, 阳性41例(91.1%), 准确定位41例(91.1%); 行超声造影(CEUS)检查42例, 阳性38例(90.4%), 准确定位38例(90.4%); 行CT检查1 410例, 阳性781例(55.4%), 准确定位763例(54.1%); 行MRI检查344例, 阳性198例(57.6%), 准确定位194例(56.4%); 行DSA造影检查529例, 阳性410例(77.5%), 准确定位377例(71.3%); 行选择性动脉钙刺激肝静脉采血测胰岛素(ASVS)检查68例, 阳性61例(89.7%), 准确定位61例(89.7%); 行经皮肝穿刺门、脾静脉测定胰岛素(PTPC)检查60例, 阳性53例(88.3%), 准确定位53例(88.3%). 可见腹腔镜超声等有创检查的准确率较高.

2.6.2 术中定位: 250例患者有明确术中触诊定位报道, 准确定位206例(82.4%); 516例患者行术中B超检查, 准确定位493例(95.5%); 行脾静脉分段取血测定胰岛素35例, 准确定位32例(91.4%).

### 2.7 手术治疗

2.7.1 手术方式: 2 357例患者有明确手术方式报道, 其中行肿瘤摘除术(包括腹腔镜肿瘤切除术)1 668例(70.8%); 行肿瘤及部分胰腺组织切除术(胰腺区段性切除包括行相关的吻合术)105例(4.5%); 行胰体尾切除术(合并脾切除术)379例

### ■创新盘点

本文系统地分析疾病的流行病学特征及诊治经验, 对胰岛素瘤消长及特征变化规律进行描述, 完整揭示胰岛素瘤自然转归史.

# 应用要点

本文主要是系统性的介绍胰岛素的流行病学特征及诊治经验,为探索胰岛素瘤病因,加强对胰岛素瘤的诊断提供帮助,并为胰岛素瘤的临床治疗提供思路。

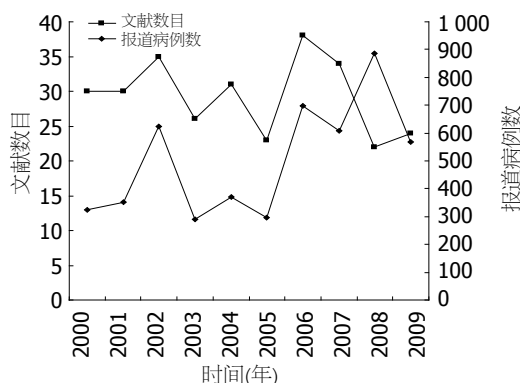


图1 中国胰岛素瘤年度报道情况。

(16.1%); 行胰体尾切除术(不合并脾切除术)155例(6.6%); 行胰十二指肠切除术38例(1.6%); 仅行剖腹探查活检术12例(0.51%)。余病例患者因经济状况等原因未行手术治疗,或无报道。

2.7.2 术后并发症: 2 262例手术有明确的术后并发症报道,术后出现胰瘘440例(19.45%); 胰腺假性囊肿20例(0.88%); 腹腔感染或脓肿45例(1.99%); 急性胰腺炎52例(2.30%); 其他(包括切口愈合不良、胃排空障碍、肺部感染等非特异性并发症)83例(3.67%)。可见胰瘘是最主要的术后并发症。

## 2.8 肿瘤情况

2.8.1 肿瘤单多发: 3 279例患者中单发肿瘤3 055例(93.2%); 多发肿瘤224例(6.8%)。

2.8.2 肿瘤分布: 2 864例肿瘤分布于胰头及钩突部854例(29.8%); 胰颈部58例(2.0%); 胰体部896例(31.3%); 胰尾部1 042例(36.4%); 异位肿瘤16例(0.6%)。肿瘤全胰腺均有分布,胰头、胰体、胰尾约各占1/3。

2.8.3 肿瘤大小: 本组病例中1 126例肿瘤有大小报道,其中<10.0 mm 166例(14.7%); 10.0-19.9 mm 696例(61.8%); 20.0-29.9 mm 186例(16.5%); ≥30.0 mm 78例(6.9%)。

2.8.4 病理诊断: 2 533例肿瘤中良性肿瘤2 325例(91.8%); 恶性肿瘤166例(6.6%); 胰岛细胞增生42例(1.7%)。有报道的56例恶性肿瘤中41例(73.2%)有转移。

2.9 辅助治疗 恶性胰岛素瘤的辅助治疗包括动脉栓塞、介入化疗、生长抑素治疗等,在恶性胰岛素瘤的治疗中占有重要位置,链脲霉素由于能够选择性破坏胰腺内分泌细胞,被公认为恶性胰岛瘤化疗的首选药物,但由于实践中链脲霉素不易取得,因此应用较少。也有用FAM(5-FU、EPI、MMC)+IL-2的化疗方案,也取得了比

较理想的效果,本研究共报道3例患者接受上述方案化疗后,效果良好。

2.10 预后 共有1 689例报道治疗结果,其中治愈1 562例(92.5%)、未愈57例(3.4%)、复发42例(2.5%)、死亡28例(1.7%)。

## 3 讨论

胰岛素瘤是一种少见病,有报道称发病率为1/25万<sup>[7,8]</sup>,但临床并不罕见。该病导致低血糖反复发作,给患者带来极大危害,必须进行外科手术才能治愈。由于其临床症状复杂多变,易于误诊,治疗也有其特殊性和复杂性。自发现该病至今的100余年来,随着对胰岛素瘤认识水平的提高,影像学技术的进步和外科手术技术的发展,胰岛素瘤在定位诊断和外科治疗方面均发生了显著变化。

胰岛素瘤的病因还不清楚,可能与下列因素有关: 基因突变、细胞凋亡、神经递质、生长因子、胃肠激素<sup>[9]</sup>。

胰岛素瘤一般具有明显的低血糖及神经系统症状,加之由于发病率较低,因此容易被误诊成各种神经系统疾病[本组病例误诊为癫痫27.5%,误诊为癔症6.8%、其他神经系统障碍(包括脑出血等中枢神经器质性病变)9.3%]。

胰岛素瘤定性诊断依然依靠Whipple三联征以及低血糖发作时IRI/G(本文统计病例中具有上述典型症状的比例为95.3%),但有少部分患者血糖可在正常范围,且影响血糖的因素很多,如肝肾功能不佳、营养不良等皆可出现低血糖,Whipple三联征并非胰岛素瘤所特有,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均有Whipple三联征,可借助饥饿试验等方法进行诊断和鉴别诊断<sup>[10]</sup>。C肽测定等新的实验学方法也开始广泛应用。

关于定位诊断胰岛素瘤的定位诊断经历了从简单到复杂的过程。目前胰岛素瘤的定位诊断方法较多,但均存在一定的局限性<sup>[11]</sup>。B超、CT、MRI等传统影像学方法仍然在胰岛素瘤的定性、定位诊断中占有重要地位,由于胰岛素瘤多数较小(国外报道78%的肿瘤直径小于2 cm<sup>[12]</sup>,本组数据76.6%的肿瘤直径小于2 cm),而胰岛素瘤的组织密度和正常胰腺相近,所以非侵入性检查如B超、CT的阳性率不高,虽然其准确率稍低(本组实验定位准确率分别为28.4%、54.1%、56.4%)但具有无创、操作简单等优点。虽然一些有创检查如PTPC和ASVS对许多疑难

胰岛素瘤的诊断发挥了重要作用,但这些有创检查费用高、创伤大、技术复杂仅限在一些大型医疗中心开展<sup>[13,14]</sup>。术中定位诊断仍然发挥着重要作用,最佳定位手段是术中超声加外科医师探查<sup>[15]</sup>,盲切已逐渐废弃<sup>[16,17]</sup>。

胰岛素瘤的治疗仍以手术为主,由于胰岛素瘤全胰腺均有分布,因此手术多样,本组病例中肿瘤摘除术(包括腹腔镜肿瘤切除术)(70.8%),肿瘤及部分胰腺组织切除术(胰腺区段性切除包括行相关的吻合术)(4.5%),胰体尾切除术(合并脾切除术)(16.1%),胰体尾切除术(不合并脾切除术)(6.6%),胰十二指肠切除术(1.6%)。胰岛素瘤以良性为主(本组91.8%为良性),且具有较好的预后。

总之,胰岛素瘤属少见疾病,其诊断和处理具有特殊性,因此处理此类患者应具有丰富的临床经验,以期获得满意效果。定位诊断发展迅速,已进入了以多排螺旋CT胰腺灌注,结合EUS等无创检查手段为主的新时代。随着外科技术进步,对胰岛素瘤的手术处理方式也多样,对多发胰岛素瘤仍应仔细探查,避免遗漏病灶。对于部分恶性肿瘤患者,化疗也可有效地缓解低血糖症状,改善生活质量,延长生存时间<sup>[18,19]</sup>。

#### 4 参考文献

- Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 170-176
- 曾纡, 王凌云, 郑民纡, 张成, 张为西. 55例胰岛素瘤所致神经精神症状的临床研究. *中国神经精神疾病杂志* 2006; 32: 176-178
- 茅江泳, 林擎天. 胰岛素瘤的诊断和治疗. *肝胆胰外科杂志* 2006; 18: 170-171
- 赵玉沛, 朱预. 胰岛素瘤的手术治疗. *胃肠病学和肝病学杂志* 1996; 5: 245-250, 253
- 马英梅, 袁淑兰. 胰岛素瘤12例的围手术期护理. *中国误诊学杂志* 2007; 7: 873-874
- Pereira PL, Wiskirchen J. Morphological and functional investigations of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur Radiol* 2003; 13: 2133-2146
- 魏伟, 汤恢煥, 霍胜军, 李巨仕. 胰岛素瘤的诊断和治疗: 附30例报告. *中国普通外科杂志* 2008; 17: 261-263
- 赵玉沛, 丛林, 张太平, 廖泉, 戴梦华, 刘子文, 蔡力行, 朱预. 胰岛素瘤404例诊治分析. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 357-359
- 王雪梅. 胰岛素瘤的发病机制. *临床内科杂志* 2002; (S1): 42-44
- 公伟, 李占元, 曾庆东, 梁飞. 胰岛素瘤的诊治分析(附49例报告). *中华肝胆外科杂志* 2004; 10: 514-516
- 冯静, 李启富. 禁食激发试验在胰岛素瘤患者诊断中的意义研究. *临床荟萃* 2007; 22: 648-649
- Lo CY, Lam KY, Kung AW, Lam KS, Tung PH, Fan ST. Pancreatic insulinomas. A 15-year experience. *Arch Surg* 1997; 132: 926-930
- Wiesli P, Brändle M, Schmid C, Krähenbühl L, Furrer J, Keller U, Spinass GA, Pfammatter T. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1251-1256
- 张太平, 赵玉沛, 蔡力行, 朱预. 胰岛素瘤定位诊断方法的选择与评价. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 818-820
- 赵玉沛, 张太平. 胰岛素瘤诊断的进展. *中国实用外科杂志* 1997; 17: 74-75
- 赵玉沛, 王欣, 杨波, 肖毅, 蔡力行, 钟守先, 朱预. 220例胰岛素瘤诊治分析. *中华外科杂志* 2000; 38: 10-13
- Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Cochran C, Livi A, Chang R, Shawker T, Skarulis MC, Gorden P. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 761-764
- Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, Chang R, Kleiner DE, Gorden P. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005; 104: 264-272
- 王磊, 赵玉沛, 陈革, 廖泉. 恶性胰岛素瘤的诊断和治疗(附9例报道). *肝胆外科杂志* 2004; 12: 88-90

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive>(WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)