

胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖1例并文献复习

王英南, 刘剑, 吴明昊, 高宇, 刘晓燕, 王爱辉, 李春辉

王英南, 高宇, 刘晓燕, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000

刘剑, 吴明昊, 承德医学院 河北省承德市 067000

王爱辉, 承德医学院附属医院核医学科 河北省承德市 067000

李春辉, 承德医学院附属医院病理科 河北省承德市 067000

王英南, 主治医师, 主要从事内分泌及代谢性疾病工作。

作者贡献分布: 此课题由高宇设计; 研究过程由高宇、王英南、刘剑、王爱辉、吴明昊、刘晓燕及李春辉操作完成; 本论文写作由王英南与刘剑完成。

通讯作者: 高宇, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 067000, 河北省承德市双桥区长宁大街36号, 承德医学院附属医院内分泌科, yugao815@163.com

电话: 0314-2279662

收稿日期: 2015-08-31 修回日期: 2015-09-18

接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-28

Gastric cancer induced non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report and literature review

Ying-Nan Wang, Jian Liu, Ming-Hao Wu, Yu Gao, Xiao-Yan Liu, Ai-Hui Wang, Chun-Hui Li

Ying-Nan Wang, Yu Gao, Xiao-Yan Liu, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Jian Liu, Ming-Hao Wu, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Ai-Hui Wang, Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Chun-Hui Li, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. yugao815@163.com

Received: 2015-08-31 Revised: 2015-09-18

Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-28

Abstract

Multiple types of non-pancreatic tumors can induce hypoglycemia, known as non-islet cell tumor-induced hypoglycaemia. The disease is rare. Hypoglycemia, tumor and low insulin or low C peptide level often suggest the diagnosis of the disease. Hypoglycemia frequency and severity may be associated with quick tumor progression and high malignancy. Thus, clinicians should raise their awareness of this disease to make correct diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Non-islet cell tumors-induced hypoglycaemia; Clinical feature

Wang YN, Liu J, Wu MH, Gao Y, Liu XY, Wang AH, Li CH. Gastric cancer induced non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(30): 4923-4926
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4923.asp>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4923>

摘要

多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道较少。低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关, 这就要求临床医师提高警惕, 并为患者做出正确的诊治。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 非胰岛细胞瘤性低血糖; 临床特点

背景资料

1929年, Nadle等首次报道1例肝细胞癌患者出现严重低血糖症, 并认为低血糖的发生与肝癌有关。1930年Doege发现1例由胸膜纤维肉瘤诱发的低血糖症患者, 在切除肿瘤后, 低血糖症状得到改善。此后陆续报道多种类型的胰腺外肿瘤诱发低血糖症的发生, 并提出非胰岛细胞瘤性低血糖的概念。

同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

■ 研究前沿

多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道较少。低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关。

核心提示: 低血糖症(hypoglycemia)是一组多病因引起的以血糖浓度过低、临床上以交感神经兴奋和中枢神经系统功能障碍为主要特点的综合征。多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道较少。

王英南, 刘剑, 吴明昊, 高宇, 刘晓燕, 王爱辉, 李春辉. 胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4923-4926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4923.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4923>

0 引言

低血糖症(hypoglycemia)是一组多病因引起的以血糖浓度过低、临床上以交感神经兴奋和中枢神经系统功能障碍为主要特点的综合征。多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖(non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia, NICTH), 国内外报道中较少。低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关。承德医学院附属医院收治1例胃癌致NICTH患者, 特报道如下, 并对其诊断特点略加复习。

1 病例报告

男, 42岁。上腹部疼痛2年于2014-11入承德医学院附属医院肿瘤科。患者缘于2年前无明显诱因出现阵发性上腹部疼痛, 呈间断性隐痛, 无规律, 与饮食无关, 偶有反酸, 无呕血、黑便。5 mo前行胃镜检查如图1A: 胃窦见溃疡, 环腔生长, 表面覆污秽苔, 周边黏膜堤状隆起, 侵及幽门, 阻塞胃腔。病理结果如图1B: 癌巢为实体性, 无腺样结构, (胃窦)印戒细胞癌。腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 胃窦部胃壁不均匀增厚, 增强后呈不均匀强化, 胃窦后下方见肿大淋巴结影, 肝内见多发片状略低密度影, 符合胃癌改变, 肝内多发性占位病变, 考虑转移癌。诊断: 胃癌肝转移(图2)。5 mo前给予“替加氟+多西他赛”方案化疗。此次患者因进食后呕吐, 为进一步治疗住院, 查体: 恶液质状态, 全身皮肤黏膜及巩膜无黄染, 贫血貌, 结膜苍白, 全身浅表淋巴未触及肿大。腹部超声示肝实质内大小不等、不均匀、中低回声结节, 考虑肝转移癌。患者全般营养状况

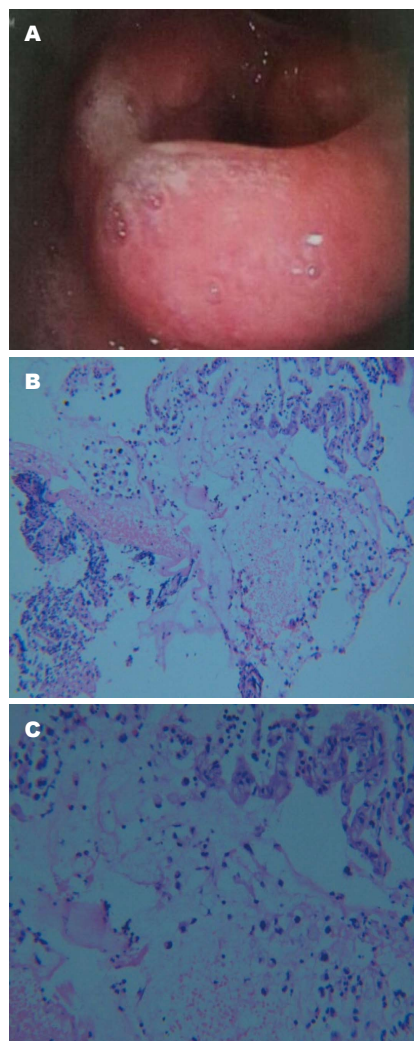


图1 胃镜检查及印戒细胞病理图片. A: 胃窦检查见溃疡大小约3×4 cm; B: HE染色×200; C: HE染色×400.

差, 严重贫血Hb 54 g/L, 给予输血等对症治疗, 未行化疗。住院第34天清晨突发言语障碍, 伴有右侧肢体活动不灵, 头颅CT未见异常, 测指尖血糖最低为1.1 mmol/L, 给予葡萄糖静滴后症状可缓解。查肝功能、肾功能、甲状腺功能及皮质醇节律和促肾上腺皮质激素未见异常。此后反复清晨低血糖发作, 血糖<2.8 mmol/L时查血胰岛素水平0.32 mU/L(正常值2.6-24.9 mU/L)、C-肽水平0.13 ng/mL(正常值1.1-4.4 ng/mL), 明显低于正常。考虑为非胰岛细胞瘤相关低血糖, 给予持续静脉应用10%葡萄糖静滴, 患者血糖维持正常, 50 d后因呼吸循环衰竭临床死亡。

2 讨论

低血糖症(hypoglycemia)是一组多病因引起的以血糖浓度过低、临床上以交感神经兴奋和

■ 相关报道

IGF-II化学结构与胰岛素原具有同源性, 因IGF-II无法与IGF结合蛋白结合, 只能以游离方式存在于组织间液中, 使其更易与受体结合产生类似胰岛素生物学效应, 如刺激肝外组织增加对葡萄糖的利用, 并且还能抑制胰岛素的分泌, 最终导致低血糖的发生。

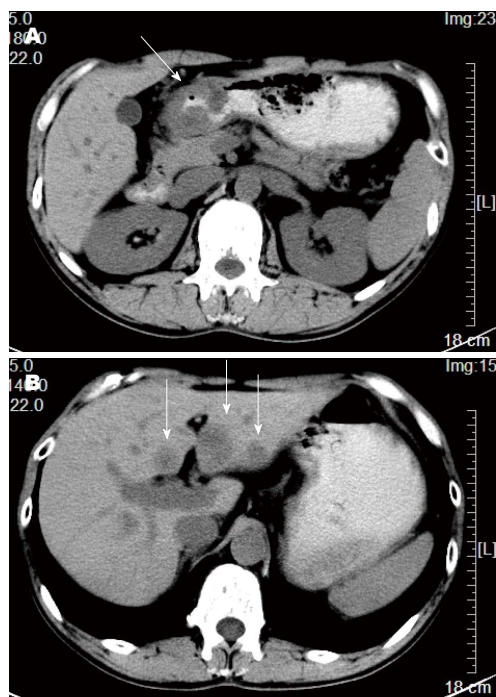


图2 腹部CT扫描结果。A: 平扫见胃窦部肿物(如箭头所示); B: 肝脏多发转移瘤(如箭头所示)。CT: 计算机断层扫描。

中枢神经系统功能障碍为主要特点的综合征。常见的低血糖症病因包括: 胰岛素瘤、反应性低血糖症、药源性低血糖症等。1929年, Nadle等首次报道1例肝细胞癌患者出现严重低血糖症, 并认为低血糖的发生与肝癌有关。1930年 Doege发现1例由胸膜纤维肉瘤诱发的低血糖症患者, 在切除肿瘤后, 低血糖症状得到改善。此后陆续报道多种类型的胰腺外肿瘤诱发低血糖症的发生, 并提出NICTH的概念^[1]。

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 其释放某些的物质进而产生副肿瘤综合征, 对内分泌、神经、消化等多个系统造成影响, 诱发相应的临床症状。NICTH是一种罕见的副肿瘤综合征, 常发生在间叶细胞与上皮细胞肿瘤, 包含胃肠肿瘤^[2], 其中胸腹部巨大的发源于间叶组织肿瘤引起的低血糖占NICTH的42%, 老年人偏多, 此类肿瘤一般生长缓慢, 我们曾报告过1例以反复低血糖症为首发症状的胸膜孤立性纤维瘤, 该患者手术切除肿瘤后, 血糖恢复正常水平^[3]。NICTH的产生可能与胰外肿瘤分泌过多大分子胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor II, IGF-II) 有关^[4]。IGF-II 化学结构与胰岛素原具有同源性, 因IGF-II 无法与IGF结合蛋白结合, 只能以游离方式存在于组织间液中, 使其更易与受体结合产生类

似胰岛素生物学效应, 如刺激肝外组织增加对葡萄糖的利用, 并且还能抑制胰岛素的分泌, 最终导致低血糖的发生^[5,6]。因此, 低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断。本例患者无糖尿病病史和药物史, 腹部影像学及病理结果证实胃印戒细胞癌肝转移, 死亡前反复出现低血糖, 低血糖发作时查血胰岛素和C-肽水平明显低于正常, 查甲状腺功能及皮质醇节律和促肾上腺皮质激素未见异常, 综合上述依据, 考虑诊断为NICTH。该患者如能进一步检测胃癌组织中和患者血液中IGF-II使本病的诊断依据更充分。

本例患者首发低血糖症状于清晨, 遂于夜间静点葡萄糖以缓解症状, 临终前发作频繁, 需全天应用葡萄糖静点维持血糖在正常范围, 符合NICTH发作的临床特点: 多发生于夜间或凌晨; 给予葡萄糖后症状可迅速缓解; 随着病情进展, 低血糖的发生次数及严重程度逐渐增加^[1]。国内研究^[7]中发现年纪较轻的患者较年老患者更加容易发生低血糖症, 可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关。

对于NICTH最行之有效的治疗方法就是肿瘤切除, 这样可完全消除过量的IGF-II带来的代谢紊乱。但有些肿瘤患者如本例患者, 因肿瘤对周围组织有浸润、转移、一般状况较差, 无法实行手术治疗, 也可通过放、化疗等非手术方式抑制肿瘤生长、减少低血糖症的发生。同时, 有文献报道生长激素和糖皮质激素可有效改善NICTH的低血糖症^[8,9]。

临床医生需提高对低血糖症的认识, 当排除其他病因所致的低血糖后, 需考虑有无NICTH的可能性, 注意对肿瘤的筛查。

3 参考文献

- 1 Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 713-722 [PMID: 24423303 DOI: 10.1210/jc.2013-3382]
- 2 Scott K. Non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: e1-e3 [PMID: 19345293]
- 3 高宇, 刘剑, 山秀杰. Doege-Potter综合征一例. *中华内科杂志* 2015; 4: 54-55
- 4 Famà F, Le Bouc Y, Barrande G, Villeneuve A, Berry MG, Pidoto RR, Saint Marc O. Solitary fibrous tumour of the liver with IGF-II-related hypoglycaemia. A case report. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 611-616 [PMID: 18418627 DOI: 10.1007/s00423-008-0329-z]
- 5 de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, van der Graaf WT. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a

■创新盘点

非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道中较少。低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关。承德医学院附属医院收治1例胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖患者, 胃癌所致低血糖的报道更少。

■应用要点

在临床工作中对于恶性肿瘤的患者要警惕低血糖的发生及病史的询问, 对于原因不明的低血糖的患者药物警惕恶性肿瘤, 临床医师提高警惕, 并为患者做出正确的诊治。

■同行评价

胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖较少见, 对于临床工作有一定指导作用。

- review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 979-993 [PMID: 18045950]
- 6 Thomas J, Kumar SC. Nonislet cell tumor hypoglycemia. *Case Rep Endocrinol* 2013; 2013: 308086 [PMID: 24194988 DOI: 10.1155/2013/308086]
- 7 Zhan YS, Feng L, Tang SH, Li WG, Xu M, Liu TF, Zhou YF, Ma YL, Zhang Y, Pu XM. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population. *Med Oncol* 2010; 27: 177-184 [PMID: 19263254 DOI: 10.1007/s12032-009-9189-9]
- 8 Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah VN, Singla M, Khandelwal N, Bhansali A. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2013; 2013: 130046 [PMID: 24616774 DOI: 10.1530/EDM-13-0046]
- 9 Kampitak T. Successful treatment of non-islet cell tumor hypoglycemia in hepatocellular carcinoma with doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 929-930 [PMID: 18278497 DOI: 10.1007/s00280-008-0680-3]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

