



· 协和 MDT ·

发作性意识模糊，心悸 10 年余

陈国榕^{1,8}，阳洪波^{2,8}，罗亚平^{3,8}，吴文铭^{4,8}，孟芝兰^{5,8}，李海龙^{6,8}，张遥^{7,8}，
吴东^{1,8}，吴晰^{1,8}，杨爱明^{1,8}

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹ 消化内科 ² 内分泌科 ³ 核医学科
⁴ 基本外科 ⁵ 病理科 ⁶ 临床营养科 ⁷ 神经科 ⁸ 疑难重症及罕见病国家重点实验室，北京 100730

通信作者：吴东 电话：010-69155017，E-mail：wudong@pumch.cn

【摘要】一例老年男性患者因胰尾部胰岛素瘤反复发作导致低血糖，频繁发作意识障碍，因传统影像学的局限性难以具体定位肿瘤位置，且患者高龄伴慢性肾脏病，外科手术治疗风险较高。经多学科团队讨论后，采用前沿的影像学检查方法和新兴的内镜治疗技术，最终解决了患者的诊治难题。在该例患者诊治过程中，多学科团队应用本领域最新技术共同诊治，体现了多学科协作的重要性。

【关键词】胰岛素瘤；超声内镜；正电子发射计算机断层显像

【中图分类号】 R576；R735.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)02-0275-07 
DOI: 10.12290/xhyxzz.20200081 **开放科学(资源服务)标识码(OSID):** 

Repeatedly Confusion of Consciousness and Palpitation for Ten Years

CHEN Guo-rong^{1,8}，YANG Hong-bo^{2,8}，LUO Ya-ping^{3,8}，WU Wen-ming^{4,8}，MENG Zhi-lan^{5,8}，LI Hai-long^{6,8}，
ZHANG Yao^{7,8}，WU Dong^{1,8}，WU Xi^{1,8}，YANG Ai-ming^{1,8}

¹ Department of Gastroenterology, ² Department of Endocrinology, ³ Department of Nuclear Medicine,

⁴ Department of General Surgery, ⁵ Department of Pathology, ⁶ Department of Clinical Nutrition,

⁷ Department of Neurology, ⁸ State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Disease, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WU Dong Tel: 86-10-69155017, E-mail: wudong@pumch.cn

【Abstract】 This patient had recurrent hypoglycemia and frequent disturbance of consciousness caused by the insulinoma, but the definite location of the tumor could not be determined due to the limitations of conventional imaging, and he was unable to undergo surgical treatment because of his advanced age and chronic kidney disease. After multidisciplinary discussion, we applied cutting-edge imaging examination and emerging endoscopic treatment techniques, and finally solved the problem of diagnosis and treatment of the patient. This process reflects the importance of multidisciplinary cooperation: various disciplines explore the latest technologies and progress in the fields, and jointly assist in the management

基金项目：北京市自然科学基金（7192162）；中国医学科学院临床与转化医学研究基金（2019XK320036）；北京协和医学院医学教育改革基金资助项目（2019zgc0503）

引用本文：陈国榕，阳洪波，罗亚平，等. 发作性意识模糊，心悸 10 年余 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (2): 275-281. doi: 10.12290/xhyxzz.20200081.

of complex diseases.

【Key words】 insulinoma; endoscopic ultrasonography; positron emission computed tomography

Funding: Natural Science Foundation of Beijing (7192162); Clinical and Translational Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320036); Medical Education Reform Fund of Peking Union Medical College (2019zlgc0503)

Med J PUMCH, 2021, 12(2):275-281

1 病例简介

患者男性, 70岁, 因“发作性意识模糊、心悸10年余”于2018年1月24日收住北京协和医院消化内科。

1.1 现病史

2008年夏, 患者饥饿时突发反应迟钝, 伴心悸、大汗、乏力、视物模糊, 无意识丧失、抽搐、大小便失禁, 进食后上述症状缓解。一年后, 患者晨起出现胡言乱语、不能正确对答, 进食后神志转清。此后间断出现上述症状, 约1~2个月发作1次, 多于空腹时出现, 进食后缓解。2011年9月1日, 患者因晨起意识模糊于外院就诊, 测血压225/114 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); 肌酐(creatinine, Cr) 77.1 $\mu\text{mol/L}$, 血糖2.5 mmol/L, 胰岛素(insulin, INS) 19.26 $\mu\text{IU/mL}$ (参考范围: 5~15 $\mu\text{IU/mL}$), C-肽3.98 ng/mL (参考范围: 0.77~1.23 ng/mL); 饥饿试验(+), 见表1。

表1 患者饥饿试验结果

指标	时间				
	5:00	11:00	17:00	23:00	1:00
血糖 (mmol/L)	3.30	3.30	2.40	2.75	2.42
胰岛素 ($\mu\text{IU/mL}$)	28.83	18.75	15.55	16.39	15.91
C-肽 (ng/mL)	6.96	5.81	4.74	4.83	5.32
胰岛素释放指数	0.48	0.31	0.35	0.33	0.36

未明确反复低血糖病因, 予降压、饮食等对症治疗后仍间断复发, 发作时血糖波动范围为2.1~2.7 mmol/L。2013年8月起发作频率增至每1~2周1次。2013年9月收住北京协和医院内分泌科, 入院后查肝功能正常, Cr 131 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸426 $\mu\text{mol/L}$; 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)见表2; 同步测定血糖1.9 mmol/L, INS 11.76 $\mu\text{IU/mL}$, C-肽3.4 ng/mL。1型糖尿病自身抗体: 包括抗胰岛细胞抗体、抗胰岛素抗体、抗酪氨酸磷酸酶抗体均(-)。多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia, MEN)筛查

查: 胰岛素样生长因子1232 ng/mL; 促肾上腺皮质激素32.8 pg/mL; 促卵泡激素22.28 $\mu\text{g/dL}$ 。甲状腺功能: 血清游离三碘甲腺原氨酸3.26 pg/mL, 血清游离甲状腺素1.091 ng/dL, 促甲状腺激素1.519 $\mu\text{IU/mL}$ 。甲状旁腺素61.2 pg/mL, 降钙素23.09 pg/mL。肿瘤指标: 甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原19-9、糖类抗原242、糖类抗原72-4未见明显异常。生长抑素受体显像未见异常。超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)显示: 胰腺实质多发点片状强回声, 胰头部胰管轻度扩张, 未见明确占位。胰腺增强CT+灌注显示: 胰尾部饱满, 未见异常灌注灶。基本外科会诊考虑“内源性高胰岛素血症所致低血糖症”定性诊断基本明确, 但胰岛素瘤定位诊断不明, 暂无法手术。嘱患者调整加餐时间, 密切随访。

表2 患者口服葡萄糖耐量试验结果

指标	时间间隔			
	0 h	1 h	2 h	3 h
血糖 (mmol/L)	2.20	10.80	9.40	4.00
胰岛素 ($\mu\text{IU/mL}$)	19.26	44.85	36.84	17.91
C-肽 (ng/mL)	3.98	7.82	7.88	5.35

患者出院后每天23:00~24:00加餐, 低血糖发作频率减少, 体重较之前逐渐增加。2016年11月, 患者再次收住北京协和医院内分泌科, 查糖化血红蛋白为5.0%。血糖2.2 mmol/L时, 同步测定INS 14.52 $\mu\text{IU/mL}$, C-肽4.57 ng/mL。复查生长抑素受体显像未见明显异常。 ^{68}Ga -exendin-4 PET/CT显示: 胰体尾交界处可见一放射性摄取异常增高结节, 大小约1.1 cm×1.3 cm, 符合胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)过度表达, 其余胰腺组织可见弥漫性放射性摄取, 考虑胰岛素瘤(图1)。EUS显示: 胰体尾交界处片状低回声病变, 边缘不规则, 边界欠清晰, 大约2.0 cm×1.1 cm, 考虑胰岛素瘤可能性大。北京协和医院胰腺疑难病会诊中心集体会诊后, 认为胰岛素瘤诊断成立, 考虑患者存在高龄、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD), 外科手术风险较高, 结合 ^{68}Ga -exendin-4 PET/CT及EUS结果, 建议首选EUS

引导下无水乙醇注射治疗。2017 年 3 月 13 日, EUS 显示胰体尾交界处可见一类圆形实性团块, 呈中等偏低回声, 边界清楚, 大小约 $2.0 \text{ cm} \times 1.3 \text{ cm}$, 内部回声均匀 (图 2), EUS 引导下行 22 G 穿刺针穿刺病变组织, 向病灶内注入 1.5 mL 无水乙醇, 过程顺利。超声内镜引导下细针穿刺细胞学检查 (endoscopic

ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, EUS-FNA) 发现肿瘤细胞, 形态符合神经内分泌肿瘤 (图 3)。

患者出院后于门诊规律随诊, 低血糖症基本消失。2017 年 4 月 25 日, 同步测定血糖 3.1 mmol/L , INS $14.89 \mu\text{IU}/\text{mL}$, C-肽 $4.55 \text{ ng}/\text{mL}$ 。2017 年 10 月, 患者低血糖症复发。2017 年 11 月 16 日行第 2 次 EUS 引导下肿瘤内注射治疗, 镜下可见胰体尾交界处一类圆形实性团块, 呈中等偏低回声, 边界清楚, 大约 $1.5 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm}$, 内部回声均匀, EUS 引导下向病灶内注入无水乙醇 2.0 mL , 术后症状缓解, 空腹血糖 4 mmol/L 左右。出院后继续饮食治疗, 每月仍有 2~3 次低血糖症发作, 体重较前无明显改变。为进一步评估病情、再次行无水乙醇注射治疗, 患者于 2018 年 1 月 24 日收住北京协和医院消化内科。

1.2 既往史、个人史、家族史

否认降糖药物应用史, 否认含巯基类药物应用史; 30 余年前曾诊断为支气管哮喘, 否认糖皮质激素应用史; 高血压 20 余年, 最高血压达 $225/114 \text{ mm Hg}$, 近

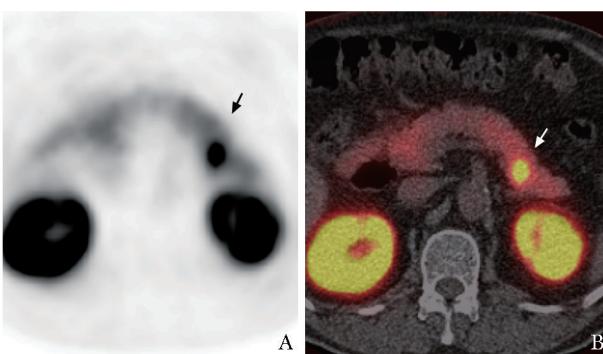


图 1 2016 年 11 月, 患者 ^{68}Ga -exendin-4 PET/CT 显像示胰体尾交界处可见一放射性摄取异常增高结节 (箭头)
A. 横断面; B. 融合图像

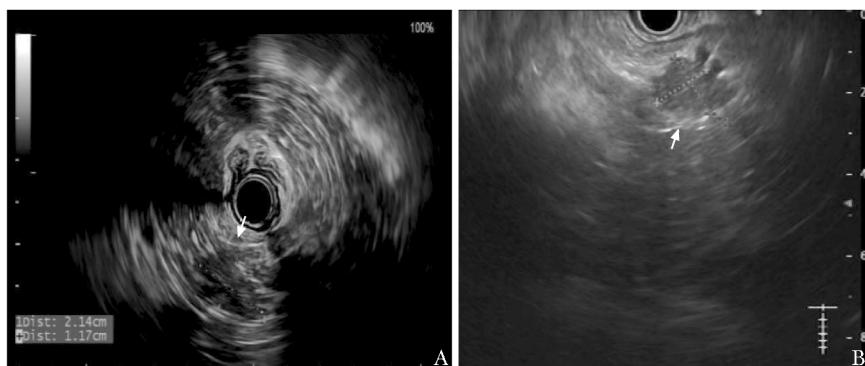


图 2 患者超声内镜下胰岛素瘤表现

A. 2016 年 12 月 5 日超声内镜发现病灶, 胰体尾交界处可见片状偏低回声改变; B. 2018 年 1 月 29 日行超声内镜引导下无水乙醇注射治疗, 可见胰尾部实性团块, 呈中等偏低回声

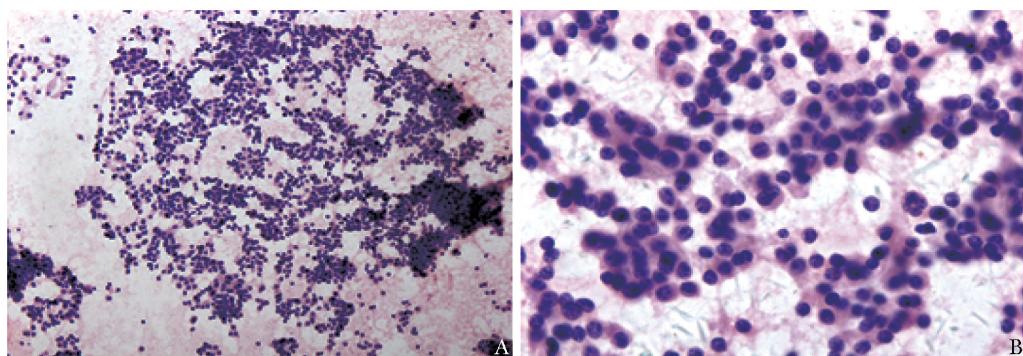


图 3 患者超声内镜引导下细针穿刺细胞学检查可见肿瘤细胞, 形态符合神经内分泌肿瘤
A. 低倍镜 (HE, $\times 10$); B. 高倍镜 (HE, $\times 40$)

3个月服用控释硝苯地平，未规律监测血压；高脂血症7年余，口服阿托伐他汀降脂治疗；2008年起反复心悸，2011年9月诊断为“室上性心动过速”，2012年5月于外院行射频消融治疗；2011年头颅CT示颅内多发缺血梗死灶、脑萎缩，未行治疗；CKD4期，目前采取非透析治疗；2016年6月因外伤行左侧髂骨骨折复位+钢板内固定术。长期大量吸烟、饮酒。家族史无特殊。

1.3 入院查体

体温36.7℃，脉搏84次/min，呼吸20次/min，血压162/84 mm Hg，SpO₂98%。腰围102 cm，体质质量指数27.4 kg/m²，躯干部可见多发色素沉着。双肺呼吸音清，未闻及明显干、湿啰音。心律齐，各瓣膜听诊区无杂音。腹稍膨隆；腹软，无压痛、反跳痛、肌紧张，未触及包块，肝、脾肋下未触及；腹部叩诊鼓音，移动性浊音（-）。下肢轻度凹陷性水肿。

1.4 实验室检查

（1）血常规：红细胞 $2.17 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白（hemoglobin, Hb）72 g/L，红细胞压积22.0%，平均红细胞体积101.3 fl，白细胞 $6.96 \times 10^9/L$ ，血小板 $269 \times 10^9/L$ 。

（2）血液生化：谷丙转氨酶24 U/L，Cr 394 μmol/L，血尿素氮21.34 mmol/L。

（3）糖代谢：糖化血红蛋白4.4%；血糖1.3 mmol/L，同步测定INS $10.11 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 、C-肽5.62 ng/mL。

1.5 影像学检查

⁶⁸Ga-exendin-4 PET/CT：胰体尾交界处可见一放射性摄取异常增高结节，大小约1.3 cm×1.5 cm，平均标准摄取值（standard uptake value, SUV）为6.9，最大SUV为10.7；其余胰腺组织可见弥漫性放射性摄取。与2016年11月28日的PET/CT结果相比，胰体尾交界处胰岛素瘤病灶未发生明显变化，放射性摄取较之前减少，考虑病灶部分缓解。

2 多学科讨论

2.1 内分泌科

患者老年男性，病程10年余，具有典型的Whipple三联征症状，表现为反复发作的低血糖症、发作时血糖低于2.8 mmol/L、进食或补充葡萄糖后症状缓解。于患者低血糖发作时多次同步检测INS $>3 \mu\text{IU}/\text{mL}$ ，C-肽 $>0.6 \text{ ng}/\text{mL}$ ，支持内源性高胰岛素血症所致低血糖症^[1]。定位诊断方面，⁶⁸Ga-exendin-

4 PET/CT显像及EUS-FNA病理证实存在胰腺神经内分泌肿瘤（pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs）。胰岛素瘤可能为多发性内分泌腺瘤病-1型（multiple endocrine neoplasia-1, MEN-1）的组成之一，但患者无MEN-1家族史，起病年龄大，已多次筛查相关激素指标及影像学检查，目前无MEN-1的充足证据。

2.2 核医学科

2013年，患者首次就诊于北京协和医院时，腹部超声、CT及EUS等均未能定位病灶。胰岛素瘤主要由胰腺β细胞构成，具有高表达GLP-1R的特点。基于此原理，以胰腺β细胞为靶点的GLP-1R显像（⁶⁸Ga-exendin-4 PET/CT）技术被用于胰岛素瘤的定位诊断。北京协和医院自2014年开展此项技术，其诊断灵敏度达95%以上，特异度达100%，极大提高了隐匿性胰岛素瘤的检出率^[2]。2016年，患者首次被检出病灶，显示胰体尾交界处GLP-1R高表达，从而明确了肿瘤位置，为治疗提供了准确的定位诊断。

2.3 消化内科

患者首次行EUS检查未见病灶，随着病情进展于胰体尾交界处发现病变，且与核医学检查相符。2006年，国外报道了第1例存在严重并发症的78岁胰岛素瘤患者在EUS引导下接受无水乙醇注射治疗，疗效明确，且随访34个月无复发^[3]，此后该技术逐渐得以推广应用。但与手术相比，内镜治疗不能完全清除肿瘤组织，且存在注射性胰腺炎等并发症的发生风险，因此需严格把握指征。该患者基础疾病较多，手术、药物及核素等治疗方式均不适合，若再次复发，仍建议内镜治疗。除无水乙醇注射治疗外，超声内镜引导下射频消融（endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation, EUS-RFA）治疗胰岛素瘤亦有成功的病例报道，必要时可考虑^[4]。

2.4 神经科

该患者主要临床表现为意识模糊、谵妄，定位于广泛的大脑皮层。症状发生时血糖显著降低，且症状随血糖水平的改变呈现明显的波动性，符合低血糖相关急性代谢性脑病的表现。低血糖相关的神经系统损害如不及时治疗，将对神经元产生不可逆性损伤，可引起脑部永久性的结构损害；脑部对低血糖感知能力下降，更易发生低血糖昏迷。此外，患者有高血压病史，既往血压控制不佳，需警惕高血压引起的颅内病变，如脑出血、高血压脑病、短暂性脑缺血发作等，但通常有其他神经系统定位表现，进食后症状不能迅速缓解，故不考虑。

2.5 基本外科

此患者病灶单发, 肿瘤直径约 2 cm, 位于胰体尾部, 但无法得知肿瘤与主胰管之间的位置关系以及脾脏血供情况, 需术中探查。胰岛素瘤可选择肿瘤摘除术、胰体尾切除术、保留十二指肠的胰头切除术、保留幽门的胰十二指肠切除术或胰十二指肠切除术等术式^[5]。腹腔镜下 pNENs 切除术与开腹手术相比, 具有创伤小、恢复快等优点; 但对术前及术中病灶定位要求较高, 且术后胰瘘等并发症的发生率未明显降低^[5]。尽管手术可以达到根治目的, 但需结合患者的具体情况选择合适的治疗方法。随着微创诊疗技术的发展, 治疗向精准化和个体化发展, 更需多学科协作, 综合把握手术指征。本例患者高龄, 合并症较多, 手术及麻醉风险较大, 综合患者及家属意愿, 结合既往 EUS 引导下无水乙醇注射治疗有效, 建议继续尝试 EUS 微创治疗, 若不能控制病情, 再考虑手术。

2.6 临床营养科

患者腰围 102 cm, 体质量指数 27.4 kg/m², 为腹型肥胖; 此外有多年高血压、CKD 等合并症。原发病方面, 患者常于晨起空腹时低血糖症发作, 因此可于夜间或凌晨 1:00~2:00 点适时加餐, 以碳水化合物为主, 平日规律进食, 少食多餐, 避免剧烈活动; 定期监测空腹及餐后血糖, 根据具体情况及时调整。此外, 患者 INS 水平较高, 低血糖症反复发作, 需额外进食较多碳水化合物, 易造成肥胖。因此, 平日可行低脂饮食, 增加新鲜果蔬及膳食纤维的摄入量。反复发生低血糖可引起脑功能改变, 可适量补充维生素 B1。合并症方面, 可行低盐、低蛋白饮食; 戒除不良生活习惯, 如吸烟、饮酒等。

3 多学科讨论后处理

考虑前次治疗未完全灭活胰岛素瘤, 于 2018 年 1 月 29 日行第 3 次 EUS 引导下肿瘤内注射治疗, 镜下胰体尾部可见一不规则形实质性团块, 呈中等偏低回声、中央高回声, 边界清楚, 大小约 1.6 cm × 1.5 cm, EUS 引导下行 22 G 穿刺针进入病变组织, 于病灶内缓慢注入无水乙醇 2.3 mL, 过程顺利。

内镜治疗术后当晚, 患者出现烦躁、腹胀、腹痛。查体: 生命体征平稳, 中上腹压痛明显, 无肌紧张、反跳痛; 血清淀粉酶 3900 U/L, 血清脂肪酶 104 180 U/L。考虑急性胰腺炎, 予补液、吸氧、镇痛等对症治疗后, 次日患者腹痛消失, 逐渐恢复经口

进食。出院前对患者进行健康宣教, 嘱其戒烟戒酒, 低盐、低脂、低蛋白饮食, 少食多餐, 补充维生素, 继续睡前加餐。

4 最终诊断

胰岛素瘤; CKD (4 期); 高血压 3 级 (极高危)

5 治疗与转归

患者经治疗后, 低血糖症缓解, 出院后定期于北京协和医院消化内科和内分泌科门诊随诊。2020 年 2 月 20 日电话随访, 患者仍行饮食治疗, 近一年内低血糖症未再发作。

6 讨论

胰岛素瘤是最常见的功能性 pNENs, 约占 pNENs 的 70%~80%, 其中恶性不超过 10%, 发病率约为 5.25/10 万^[6]。胰岛素瘤来源于胰岛 β 细胞, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路可能参与疾病的发生与发展。因分泌大量 INS 且不受低血糖负反馈调节, 99% 的患者表现为反复发作性低血糖症, Whipple 三联征为其最典型的表现。低血糖相关神经系统损害除意识模糊、谵妄外, 还可出现幻觉、癫痫发作、记忆力损害等, 重者可致昏迷。患者多伴有肾上腺素释放增加相关交感神经过度兴奋的表现, 如震颤、心悸、面色苍白、大汗等。胰岛素瘤导致的低血糖症为少见病, 发病率低, 易漏诊、误诊^[7]。有研究报道, 手术根治胰岛素瘤 1 年后患者认知功能得到改善, 部分可恢复正常^[8]。因此, 对于低血糖症患者, 应注意与其他功能性及器质性疾病相鉴别。当患者表现为典型的 Whipple 三联征时, 需及时监测发作情况, 同步测定空腹血糖、INS、C-肽等, 尽早识别并治疗。

胰岛素瘤需要定性和定位诊断, 前者的难点在于进食后症状可迅速缓解, 加之低血糖临床表现不典型, 易误诊、漏诊; 后者的难点在于目前常规的影像学检查方法 (如腹部超声、CT、MRI 等) 对胰岛素瘤的灵敏度及特异度均较低, 易漏诊。EUS 对 pNENs 的诊断灵敏度在 80%~90% 之间, 且可检出较小病灶 (直径 < 1 cm); 与其他影像学检查相比, EUS 可在定位的同时, 通过 EUS-FNA 获取病理组织; 但由于胰尾部邻近器官较多、结构复杂, 其肿瘤检出率不足

50%^[9]。此外，EUS 为有创检查，且受操作者技术和经验影响。pNENs 细胞表面常过表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR)，而良性胰岛素瘤表达 SSTR 的几率不足 50%，资料显示 SSTR 显像检出胰岛素瘤的灵敏度仅约 50%~60%，对于直径小于 1 cm 的病灶灵敏度则更低^[10]。⁶⁸Ga-exendin-4 PET/CT 灵敏度及特异度均较高，除明确定位外，在胰岛素瘤的疗效评估方面，该项检查亦发挥重要作用。通过监测病灶处 GLP-1R 表达的变化，比较治疗前后病灶的大小、摄取度等，从而反映其功能改变，为评估病情缓解程度提供客观依据，也利于后续制定治疗方案，但目前尚未在全国范围内普及。其他侵入性检查方式如选择性血管造影、经皮肝门静脉采血测定 INS 等，现基本不再使用。

此患者的定性和定位诊断明确。根据 2016 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识^[6]，此患者病灶局限、单一、直径小，无影像学转移证据，EUS-FNA 病理结果与临床判断一致，肿瘤分级为 G1/G2，恶性潜能低，原则上首选根治性手术治疗。但患者高龄，同时存在多种合并症，手术风险较大。EUS 引导下无水乙醇注射治疗是治疗胰岛素瘤的一种新方法^[11]，将无水乙醇注入肿瘤内部，从而达到破坏肿瘤组织的目的。与传统外科手术相比，具有微创安全、术后并发症少、症状缓解迅速等特点，但需注意注射后胰腺炎的发生，已有炎症造成周围脏器组织粘连甚至坏死的报道^[12]。因此，无水乙醇注射治疗适于直径小于 2 cm 的病灶，以及有手术禁忌证、多发病灶及术后复发的患者^[13]。本例患者经多次小剂量无水乙醇注射治疗后，病情得以缓解，但仍有复发。与手术治疗相比，内镜治疗难以完全消除病灶，其疗效与肿瘤大小、操作者的经验、注射方式、无水乙醇单次注射量等有关，但目前缺乏多中心大样本随机对照试验，其疗效有待进一步验证。此外，EUS 引导下无水乙醇注射治疗可作为胰岛素瘤的术前辅助治疗，有助于缓解病情、改善一般状况、缩小病灶等，为手术创造更好的条件^[14]。患者在第 3 次治疗后出现了急性胰腺炎，也是该操作的常见并发症之一。目前通常采用 95%~99% 的无水乙醇注射治疗，有研究将碘化油与 99% 无水乙醇按 1:1 混合后进行肿瘤内注射治疗，其术后并发症的发生率低于先前报道 (3.6% 比 27%)，而疗效相当^[15]。此外，术后并发症还与单次注射量、肿瘤大小、操作方式和操作者经验有关^[16]，但均缺乏大样本研究证实。因此，目前建

议小剂量 (无水乙醇单次注射量不超过肿瘤体积的 1/2)、重复注射，以减少并发症的发生。

7 专家点评

北京协和医院消化内科 杨爱明教授

1935 年 1 月 2 日，北京协和医院刘士豪教授、娄克斯教授等成功诊断并切除中国第 1 例胰岛素瘤 (世界第 18 例)，并详尽研究了该病的代谢和临床要点^[17]。这不仅确立了日后胰岛素瘤诊治的若干原则，且利用手术标本测定 INS 生物活性，推动了 INS 相关系列基础研究的开展。80 余年前缺乏先进的医疗技术，但刘士豪教授等通过细致的临床观察、缜密的医学思维和先进的医学理念，对该病进行了详细研究，至今令我们受益匪浅。本例患者胰岛素瘤症状表现虽典型，但早期定位诊断困难，加之存在多种合并症，无法选择一线手术治疗方案，因此最终选取目前新兴的内镜治疗技术进行治疗。回顾整个诊疗病程，很多经验值得总结。

(1) 多学科协作的重要性。该患者一般状况较差，合并症多，手术风险高，通过多学科会诊讨论，确定了基于 EUS 的微创治疗方案，以较小的代价使病情得以控制。提示临床医师，当诊疗遇到困难时，除需本学科内部讨论外，还应邀请其他学科专家会诊，通过多学科协作为疾病诊疗提供新思路，为患者提供最佳的治疗选择。

(2) 形成开阔的诊疗思路。胰岛素瘤主要引起低血糖症，而神经系统症状是低血糖症的突出表现。此患者首诊于外院神经内科，并按照神经系统疾病进行诊治，但效果欠佳。在北京协和医院报告的 404 例胰岛素瘤患者中，44.3% (179 例) 的患者曾被误诊为癫痫、中枢神经系统病变或精神疾病，少数患者甚至长期接受抗癫痫治疗^[7]。提醒临床医师，不仅要掌握本学科的理论知识，同时要关注和学习其他学科的代表性疾病，临床诊治中要综合所学的多学科知识，善于分析问题，最终形成完整的诊疗模式。

(3) 重视医患沟通和健康宣教。医生要耐心与患者沟通，向患者阐释治疗的原理和相关检查的重要性，增加患者的依从性；患者出院后，应嘱其规律随访，结合最新病情，及时调整治疗方案。医患共同决策才能实现更好的预后。

作者贡献：陈国榕负责文章撰写及修订；吴东负责提

供病例资料、文章构思及修订；阳洪波、罗亚平、吴文铭、孟芝兰、李海龙、张遥、吴晰、杨爱明负责文章修订。

利益冲突：无

参 考 文 献

- [1] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 829-837.
- [2] 罗亚平, 潘青青, 李方, 等. ⁶⁸Ga-exendin-4 PET-CT 诊断隐匿性胰岛素瘤的前瞻性队列研究 [J]. 中华外科杂志, 2018, 56: 837-842.
- [2] Luo YP, Pan QQ, Li F, et al. ⁶⁸Ga-exendin-4 PET-CT for the localization of occult insulinomas: a prospective cohort study [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2018, 56: 837-842.
- [3] Jürgensen C, Schuppan D, Nesi F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma [J]. Gastrointest Endosc, 2006, 63: 1059-1062.
- [4] Oleinikov K, Dancour A, Epshteyn J, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation: A New Therapeutic Approach for Pancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104: 2637-2647.
- [5] 张太平, 李建, 赵玉沛. 几种常见胰腺神经内分泌肿瘤外科治疗方法选择及评价 [J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34: 518-521.
- [5] Zhang TP, Li J, Zhao YP. Surgical management choice and evaluation on pancreatic endocrine tumor [J]. Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi, 2014, 34: 518-521.
- [6] 徐建明, 梁后杰, 秦叔达, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2016 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21: 927-946.
- [7] 赵玉沛. 我国胰腺内分泌肿瘤诊治现状和差距 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30: 729-732.
- [7] Zhao YP. The current status and disparity in diagnosis and treatment of pancreatic endocrine tumor in China [J]. Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi, 2010, 30: 729-732.
- [8] Dai HM, Chen H, Hong XF, et al. Early detection of cognitive impairment in patients with insulinoma [J]. Endocrine, 2019, 65: 524-530.
- [9] 舒慧君, 杨爱明. 超声内镜在胰腺神经内分泌肿瘤诊治中的价值 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30: 748-751.
- [9] Shu HJ, Yang AM. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi, 2010, 30: 748-751.
- [10] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012, 26: 803-818.
- [11] Yang D, Inabnet WB 3rd, Sarpel U, et al. EUS-guided ethanol ablation of symptomatic pancreatic insulinomas [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82: 1127.
- [12] Qin SY, Liu YR, Ning HJ, et al. EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment [J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53: 616-620.
- [13] Matsumoto K, Kato H, Kawano S, et al. Efficacy and safety of scheduled early endoscopic ultrasonography-guided ethanol reinjection for patients with pancreatic neuroendocrine tumors: Prospective pilot study [J]. Dig Endosc, 2020, 32: 425-430.
- [14] 宋玉文, 于晓晨, 段炼, 等. 超声内镜引导下无水乙醇注射联合手术治疗胰岛素瘤 1 例并文献复习 [J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43: 1657-1660.
- [14] Song YW, Yu XC, Duan L, et al. Successful treatment of insulinoma by EUS-guided ethanol ablation combined with surgery: case report and literature review [J]. Chongqing Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2018, 43: 1657-1660.
- [15] Choi JH, Park DH, Kim MH, et al. Outcomes after endoscopic ultrasound-guided ethanol-lipiodol ablation of small pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Dig Endosc, 2018, 30: 652-658.
- [16] Qin SY, Lu XP, Jiang HX. EUS-guided ethanol ablation of insulinomas: case series and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93: e85.
- [17] Liu SH, Loucks HH, Chou SK, et al. ADENOMA OF PANCREATIC ISLET CELLS WITH HYPOGLYCEMIA AND HYPERINSULINISM: Report of a Case With Studies on Blood Sugar and Metabolism Before and After Operative Removal of Tumor [J]. J Clin Invest, 1936, 15: 249-260.

(收稿: 2020-03-23 录用: 2020-04-13)

(本文编辑: 李玉乐)