

刘士豪教授与我国第1例胰岛素瘤研究报告

张大明, 李乃适

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730

通信作者: 李乃适 电话: 010-65295073, E-mail: laserpumc@gmail.com

【摘要】 在1936年5月 *J Clin Invest* 杂志上, 来自北京协和医院的刘士豪、娄克斯等发表的1篇病例研究, 不仅是中国第1例胰岛素瘤的病例报告, 也不仅是同时代成功手术根治胰岛素瘤前10余例之一, 而且还通过提取肿瘤标本的胰岛素进行了生物测定, 并进行了详尽的代谢研究, 与国际同类研究相比毫不逊色, 反映了北京协和医院在20世纪30年代的研究风格及在国际医学界的学术地位。

【关键词】 胰岛素瘤; 刘士豪

【中图分类号】 R587; R-09 **【文献标志码】** E **【文章编号】** 1674-9081(2010)02-0218-04

尽管胰岛素瘤目前仍属于较少见的疑难病症, 但随着医疗技术的发展, 诊断水平已获得了长足的进步。作为非糖尿病患者出现低血糖症的最常见原因, 目前国际上对诊断胰岛素瘤已经形成了共识^[1]: 首先是定性诊断, 即确定患者在出现低血糖的同时伴有高胰岛素血症; 然后是定位诊断, 超声内镜、生长抑素受体显像和胰腺灌注CT等新技术的出现^[2-4]使胰岛素瘤的准确定位成为一种常规。治疗上首选手术, 目前大多数胰岛素瘤患者可以通过微创手术获得良好的治疗效果。然而70余年前, 精确检测血中的胰岛素水平几乎是不可能的事情, 放射免疫测定法出现于1960年; 且当时的影像学技术仅为普通X线片, 对胰岛素瘤的定位可谓是爱莫能助。在这种不利条件下, 刘士豪教授等明确诊断了我国第1例胰岛素瘤患者, 并由时任北京协和医院外科主任的H. H. Loucks (娄克斯) 成功实施手术切除了肿瘤, 达到当时的国际先进水平。刘士豪教授等对该病例进行了详尽的研究, 并于1936年发表在美国 *J Clin Invest* 杂志^[5]上, 其细致的临床观察、缜密的思维推理、先进的医学理念, 至今仍让我们受益无穷。

历史背景

1869年, 当时还是学生的Langerhans发现了胰岛^[6]。其后病理学家们首先描述了胰岛细胞瘤^[7-8], 然而真正对胰岛素瘤功能上的深刻认识还是在1922年Banting与Best发现胰岛素^[9]以后。1923年Fletcher和Campbell^[10]第1次详细描述了胰岛素过量造成

低血糖的一系列临床症状。此后不久, Harris^[11]通过观察一组从未使用胰岛素却有类似胰岛素过量表现、进食后症状可以缓解的低血糖患者, 于1924年首先提出了自发“高胰岛素血症”的假设。1925年, 在北京协和医院的刘士豪和张孝骞也关注着类似症状的患者^[12]。1927年, 在美国Mayo临床中心的Wilder等^[13]通过对1例难治性低血糖病例进行手术探查第1次证实了这一假说, 这是第1例胰岛素瘤手术 (术者W. J. Mayo), 但遗憾的是该例患者已有肝脏转移, 手术未能改善其预后。2年后, 加拿大多伦多大学的Howland等^[14]报道了1例在手术前即诊断胰岛细胞瘤的病例, 并成功手术切除了肿瘤而达到治愈效果 (术者R. R. Graham)。4年后, 北京协和医院内科刘士豪等^[5]确诊了我国第1例胰岛素瘤。

论文简介

发表于1936年5月 *J Clin Invest* 杂志的这篇论文作者为S. H. Liu (刘士豪)、H. H. Loucks (娄克斯)、S. K. CHOU (周寿恺) 和K. C. CHEN (陈国桢), 接收发表日期为1935年12月16日, 题为“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 (伴低血糖和高胰岛素血症的胰岛细胞腺瘤: 1例手术切除肿瘤前后血糖和代谢研究报告)”。论文长达12页, 其价值不仅在于它是中国的第1例报道, 也不仅在于通过成功手术治愈了胰岛素瘤, 而在于作者

对病例的详尽研究阐明了胰岛素瘤诊治中的若干问题，并得以发表在世界著名的医学期刊上。更为重要的是，对该病例诊治的研究方法在当时就已经体现出了“Bench to Bedside”转化医学思想的雏形。

病例摘要

该研究报告提供了1份详细的病例摘要，其病史描述在目前也堪称典范：

“1934年11月23日，1位名为M. T. L.的49岁中国籍男子因意识丧失和惊厥发作4年余收入北京协和医院。患者于1930年4月夜间被唤醒时意识模糊，3小时后进餐缓解。1930年9月未进早餐致昏迷，家人发现其大汗，进食后苏醒。1931年3月骑自行车运动后双腿僵硬，感觉虚弱，进餐缓解。某次未进晚餐入睡后次日凌晨4点惊醒伴昏迷、谵妄、梦游、大声喊叫。此后症状发作频繁，约每1~3月发作1次。1934年2月患者出现全身阵挛性惊厥伴昏迷，其后每夜发作，通常发生于凌晨2~4时。患者妻子介绍，其每次发作以打鼾中断、凝视、做鬼脸开始，抽搐动作由下肢至上肢，由轻微至猛烈，有时咬舌，每次持续数分钟，其后相对稳定期可诱导其进食碳水化合物食物而缓解。发作间期一般情况好，有近记忆丧失，体重增加，食量明显增加……身高172 cm，体重96.7 kg。均匀肥胖……”

病史中对低血糖症状的描述包括了低血糖发作时以中枢神经系统症状为主的各种临床表现、逐渐增加的发作频率、进餐后症状缓解的特点和患者体重逐渐增加的状况等，对该患者临床特点给予了非常清晰地展示。

这段病史描述还提到了朱宪彝教授的贡献。朱宪彝于1930年毕业于北京协和医学院，其时已进入刘士豪教授领导的内分泌代谢研究组工作。虽然未列入作者名单，但论文中特别指出，朱宪彝于门诊首诊了该患者并考虑到了“hypoglycemia syndrome（低血糖综合征）”的诊断。

其后的诊治经过包括确认患者低血糖症的诊断并尝试如何对症治疗以维持血糖的一系列方法；然后由娄克斯在1935年1月2日对患者行剖腹探查术，在右半胰腺体部发现一枚直径2.5 cm的肿瘤，论文对肿瘤的大体病理和镜下病理均进行了详尽描述；最后经比较术前及术后患者血糖的短期改变和长期改变，作者确认患者的低血糖症已经治愈并且在以后的随访中进一步证实了这一结论。

临床研究

刘士豪等在患者住院期间对患者的临床表现、血糖水平及治疗方法进行了一系列观察。

血糖水平与进餐和临床症状的关系：通过观察患者进餐后血糖的变化，作者发现该患者餐后血糖高峰低于正常人群，并且在餐后4 h左右即降到正常水平以下，因此增加进餐频率对于缓解患者低血糖症状的发生是有效的。此外，在保证处理措施和密切观察的条件下，作者对患者血糖水平与临床表现进行了详细的观察。最终发现该患者低血糖的表现分为了三个阶段：第一阶段主要表现为逐渐加重的困倦感，第二阶段则出现兴奋表现，此后逐渐进展至第三阶段的抽搐发作。患者在一段时间内（第一及第二阶段）的血糖水平与无症状期相比并无明显下降，而当观察时间足够长，患者临床症状进展至第三阶段时，血糖出现明显下降，因此推断低血糖患者出现中枢神经系统症状的前提条件为低血糖持续时间达到一定长度。在当时不能迅速获得即刻血糖数值的情况下，这一结论对于低血糖症患者具有十分重要的临床意义：在第一、二阶段即可采取临床措施进行对症治疗，避免进入第三阶段。增加进餐频率以预防低血糖发生。该患者最终采用每天5餐、总碳水化合物600 g、总热量14 644 kJ（3500 kcal）的膳食方案。

对低血糖对症治疗的探索：对于国际上当时众说纷纭的各种低血糖对症治疗方案，作者进行了仔细的探索。在药物方面，对肾上腺素、垂体后叶素和麻黄素的升高血糖作用进行了观察，最后认为临床效果均不理想。另外，治疗低血糖最直接的方法为补充糖，作者对补充葡萄糖的方式与所用制剂也进行了研究。发现对患者使用果糖治疗，升高血糖效果不明显；而补充葡萄糖的方式，经直肠补充葡萄糖的效果不如直接经口补充葡萄糖可快速缓解症状。

转化医学研究

胰岛素生物学测定：这篇论文的亮点之一是作者对肿瘤标本进行了胰岛素生物学测定。作者采用Best等^[15]从牛胰腺提取胰岛素的方法，对肿瘤进行胰岛素提取，使用重1.92 g部分肿瘤，提取物体积为20 ml。实验在两只体重相近的兔子体内进行，在注射之前，两只兔子被禁食24 h。经观察发现，两只兔子在分别注射肿瘤提取物与0.5 U胰岛素后低血糖幅度及持续时间相似，因此推断肿瘤组织中所含胰岛素的浓度约为10 U/g。而根据Best等的研究，牛胰腺的胰岛素含量为3 U/g。这一结果充分说明了该肿瘤标本具有分泌胰岛素的功能，因此该患者胰岛素瘤诊断明确。这一实验室工作采用实验动物对肿瘤提取物进行胰岛素的半定量测定，由此明确了肿瘤的功能并继而彻底确定了临床诊断。这一思想即使在现在看

来也是非常先进的，是“Bench to Bedside”的一个典型范例，是自发产生的转化医学思想的医学实践。

手术前后口服葡萄糖对血糖、代谢率和呼吸商的影响：作者在手术前后对患者进行了口服 170 g 葡萄糖负荷试验，在服糖前与服糖后 4 h 内对患者血糖、代谢率和呼吸商进行细致入微的观察和计算。这在当时是生理学研究的内容，本属于一项基础医学研究。通过测定患者术前与术后呼吸商，作者发现患者术前葡萄糖负荷前后的呼吸商均明显高于术后，提示胰岛素瘤患者代谢组分较正常人有所不同，血中升高的胰岛素水平使得碳水化合物的利用比例增高，再结合患者过度进食，考虑这两者共同导致了胰岛素瘤患者易出现肥胖。从基础医学的角度看，这一研究对胰岛素瘤患者发生显著肥胖的病理生理机制进行了探讨；而从临床医学的角度看，在当时无法进行血清胰岛素水平测定的情况下，这是对高胰岛素血症的间接反映，因而可视为对寻找高胰岛素血症临床指标的一种探索，在当时的历史条件下对低血糖症的鉴别诊断具有一定的意义。这一部分研究体现出了作者的转化医学思想，从基础研究着手去寻找直接服务于临床协助诊断的指标。

论文意义

如果仅仅作为中国第 1 例胰岛素瘤的病例报告，*J Clin Invest* 杂志是不会因此发表这篇长达 12 页的论文的。这篇论文的最大价值在于作者从全方位研究获得了对胰岛素瘤更加深刻的认识，在当时具有普遍的临床指导意义。

详细描述了胰岛素瘤患者低血糖发作时的临床表现

虽然 Whipple 和 Frantz^[16] 已经在 1935 年总结了胰岛素瘤的系列病例并提出了“Whipple 三联征”，但胰岛素瘤患者低血糖发作的症状是多种多样的，而该文对病史中患者低血糖症状的描述十分全面，在病房对患者的观察又十分仔细，因此在实验室手段非常有限的 20 世纪 30 年代对医生将有很大的参考价值。

对低血糖发作时有效对症治疗方案的澄清

囿于当时对血糖调节认识的不足，对低血糖发作时所采取的对症治疗措施多种多样。该文作者对于当时的常用方案均进行了尝试，发现真正有效的方案仍然是口服葡萄糖或注射肾上腺素，但肾上腺素作用时间往往十分有限。其完整的数据使结论非常有说服力。

提取胰岛素瘤标本中的胰岛素并进行生物测定

这一部分工作在当时是确诊胰岛素瘤的关键，此前国际上仅有 3 例报道。

对于胰岛素瘤患者进行代谢研究获得该类患者的基本生理学数据

如前所述，这一工作对探讨胰岛素瘤的病理生理机制和可能的临床应用均有十分重要的价值。

手术根治胰岛素瘤的又一实例

根据 Whipple 和 Frantz^[16] 的综述，1935 年以前仅有 17 例手术证实并根治了胰岛素瘤。

我国第 1 例胰岛素瘤报告

如前所述，这是中国第 1 例胰岛素瘤的病例研究报告。

对该文高水平研究的思考

刘士豪等有关中国第 1 例胰岛素瘤病例研究报告的内容十分丰富，与同时代有关胰岛素瘤的任何论文比较都毫不逊色，分析其原因主要有以下几点：

20 世纪 30 年代北京协和医院的硬件条件已不逊于欧美先进医院

刘士豪等的这篇论文与欧美同类论文比较，所用设备、仪器等各方面均已相当，且北京协和医院当时就可提供实验动物，有专门的代谢病房，符合洛克菲勒基金会（Rockefeller Foundation）“建立一个与欧洲、美洲同样好的医学院”的建院初衷。

研究者天资聪颖并经受过严格的现代医学教育

1910 年，美国 Flexner 报告引起医学教育模式的变革以后，“约翰·霍普金斯模式”深入人心，以大学为基础的医学教育从此占据主流，于是拉近了生物学、基础医学与临床医学的关系。而北京协和医学院是美国洛克菲勒财团建立的私立医学院，是这股新潮流的支持者。该文作者除娄克斯为当时北京协和医院外科主任外，其余包括为患者首诊的朱宪彝在内，均是北京协和医院内科内分泌代谢领域研究组的成员，均毕业于北京协和医学院。刘士豪是北京协和医学院第二届毕业生（1925 年），朱宪彝为 1930 届，周寿恺与陈国桢均为 1933 届。北京协和医学院以当时最先进的医学教育模式严格训练医学生，并以淘汰制保证教学质量，因此最终留在协和工作的医生均为不可多得的人才。

时代背景的机遇和刘士豪对糖代谢疾病的长期关注

在胰岛素发现以前的时代，对胰岛素瘤的深刻认识几乎是不可能的；1922 年胰岛素应用于临床以后，

过量胰岛素的副作用才能够被分析和总结,并进而可以与胰岛素瘤患者的临床症状进行比较。刘士豪1925年即与张孝骞合作在美国 *Arch Intern Med* 杂志上发表了1篇有关低血糖的病例报告,说明他当时就已经对糖代谢的问题十分感兴趣。1927年他又研究了胰岛素对肾病患者血糖、血脂的影响。因此,当出现低血糖患者时,他们在知识上的准备已经足够了。

协和图书馆的丰富资料为该研究提供了条件

刘士豪等发表的这篇论文的接收发表时间是1935年12月,而文中已引用了 Whipple 和 Frantz^[16] 发表于1935年的综述,这充分说明了当年协和图书馆馆藏之丰富且信息之非常及时。想象一下当时美国的杂志需要通过轮船远渡重洋来到中国,就会格外觉得刘士豪等作者对图书馆馆藏期刊的利用是多么彻底了。

对1例罕见病例能够进行如此细致入微的研究、全方位的描述、缜密的实验设计、超前的转化医学思想……,这充分体现出以刘士豪教授为核心的团队的临床与科研风格。70余年过去了,重读论文,景仰之感油然而生,值刘士豪教授诞辰110周年,谨以此文以志纪念。

致谢:衷心感谢中国医学科学院医学信息研究所王敏、张燕舞对文献检索的帮助。

参 考 文 献

- [1] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:709-728.
- [2] 薛华丹,金征宇,刘炜,等. 正常胰腺及胰岛细胞瘤的多层螺旋CT灌注参数特征 [J]. *中国医学科学院学报*, 2006, 26:68-70.
- [3] 赵玉沛,丛林,张太平,等. 胰岛素瘤404例诊治分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28:357-359.
- [4] 岳欣,顾锋,夏维波,等. 胰岛素瘤的术前定性及定位诊断99例分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26:1795-1797.
- [5] 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.

- [6] Jolles S. Paul Langerhans [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55:243.
- [7] Neve ET. The morbid anatomy of the pancreas [J]. *Lancet*, 1891, 138:659-661.
- [8] Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of langerhans [J]. *J Med Res*, 1902, 8:385-395.
- [9] Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas [J]. *J Lab Clin Med*, 1922, 7:251-266.
- [10] Fletcher AA, Campbell WR. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex-hypoglycemia [J]. *J Met Res*, 1922, 2:637-649.
- [11] Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism [J]. *JAMA*, 1924, 83:729-731.
- [12] Liu SH, Chang HC. Hypoglycemia, report of a case unassociated with insulin administration [J]. *Arch Intern Med*, 1925, 36:146-148.
- [13] Wilder RM, Allan FN, Power MH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas. Hyperinsulinism and hypoglycemia [J]. *JAMA*, 1927, 89:348-355.
- [14] Howland G, Campbell WR, Maltby EJ, et al. Dysinsulinism: convulsions and coma due to islet cell tumour of pancreas with operation and cure [J]. *JAMA*, 1929, 93:674-679.
- [15] Best CH, Jephcott CM, Scott DA. Insulin in tissues other than the pancreas [J]. *Am J Physiol*, 1932, 100:285-294.
- [16] Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. A review [J]. *Ann Surg*, 1935, 101:1299-1355.

(收稿日期:2010-09-27)

纪念刘士豪教授诞辰110周年

李乃适

百年转瞬拯金瓯,东渐西学遍九州。
筚路当年穷皓首,杏林今日叹绸缪。
骨病命名拓荒域,胰瘤研辨建新猷。
高山仰止孚天下,百世流芳古韵幽。