

文章编号:1005-6947(2008)03-0286-03

· 简要论著 ·

胰高血糖素瘤:附2例报告并文献复习

李永翔¹, 孟翔凌¹, 曹立宇², 李贺¹, 钟兴国¹

(安徽医科大学第一附属医院 1. 普通外科 2. 病理科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨胰高血糖素瘤的诊断治疗方法。方法 回顾性分析2例胰高血糖素瘤临床资料,并复习文献。结果 2例中1例为有典型胰高血糖综合征的特征性表现,曾在多家医院误诊为湿疹、2型糖尿病、系统性红斑狼疮(SLE)、胰体尾占位性病变;另1例因有腹痛而以“胰腺炎”收住院,B超及CT检查发现胰体尾部占位影像。第1例采用激素治疗,皮疹稍有改善但未能根治。2例均采用胰体尾切除等综合治疗,术后痊愈,症状体征消失。结论 胰高血糖素瘤临床少见,容易误诊,影像学检查有助于诊断。手术根治性切除为有效的治疗手段。

[中国普通外科杂志,2008,17(3):286-288]

关键词: 胰高血糖素瘤/诊断; 胰高血糖素瘤/治疗

中图分类号: R 735.9

文献标识码: B

胰高血糖素瘤(glucagonoma)是一种少见的胰腺内分泌肿瘤;自1927年Wilder报道该病的首例以来,至2000年国外文献仅收集到500余例^[1]。1981—2004年我国报告34例^[2],多数缺少完整的实验室及病理资料。我院于1999年及2007年先后收治2例胰高血糖素瘤患者,进行了较系统的临床和实验检查,采用胰体尾切除手术等综合治疗,效果佳。现就该病的一般特点及诊治问题,结合有关文献及笔者的体会报告如下。

1 病例报告

例1 女,28岁。因全身皮疹反复发作伴消瘦1年余,多饮多尿2个月,CT发现胰体尾占位病变2周于2007年10月入院。患者8年前曾患恶性葡萄胎在外院刮宫后行正规化疗。自2006年4月始出现双小腿皮疹,渐累及大腿、下腹、外阴、腰背、头面部及手足。皮疹特点为:先局部发痒,渐出现红斑;红斑中心有水泡,不久水泡破溃结痂,周围红斑进一步扩展,最后结痂脱痂。遗留色素沉着斑。全身皮疹交替,此起彼伏,迁延不愈。自红斑出现至脱痂,皮疹演变周期为2周。同时伴有双下肢多处甲沟炎。外院曾诊断为湿疹、系

统性红斑狼疮(SLE),以激素治疗。皮疹曾一过性消退,但停药后复发。2007年8月出现多饮、多尿,在外院行B超及CT发现胰体尾部占位病变。18个月来体重下降约5kg,另有顽固性舌炎、口腔炎。无明显家族史。体查:全身皮肤大量圆形红斑,结痂、脱屑、色素沉着等多种形态并存,以外阴及手足为多见,浅表淋巴结无肿大,肝脾肋下未触及,余未见异常。实验室检查:血红蛋白66g/L,白细胞 $3.48 \times 10^9/L$,血小板 $107 \times 10^9/L$ 。血清白蛋白28.1g/L,血钾2.82mmol/L,血钙磷及胆固醇正常。尿糖(++),空腹血糖12.50mmol/L,葡萄糖口服糖耐量试验符合2型糖尿病。甲胎蛋白(AFP)阴性,癌胚抗原(CEA)阴性,糖类蛋白19-9(CA19-9)阴性, β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)阴性。补体 C_3 0.85g/L,血抗核酸和核蛋白抗体(ANA)阴性,影像学检查:腹部B超及CT示胰尾肿大,伴有低密度影,为占位病变。胃镜示轻度浅表性胃炎。胸片正常。入院诊断:(1)胰体尾占位病变;(2)SLE?,(3)II型糖尿病。入院后使用胰岛素及给予糖尿病饮食治疗后,血糖控制良好。同年10月17日行手术治疗。术中见胰尾部肿瘤大小为7cm×5cm×5cm,呈黄白色,质地稍韧,侵及脾动、静脉及脾门,肝脏无转移灶。行胰体尾切除、脾脏切除术。术后病理报告:胰神经内分泌肿瘤;肿瘤细胞异形性较大、增生活跃、核分裂像易见,并见周围神经及脾脏实质浸润,生物学行为考虑为恶性病变(图1)。免疫组织化学结果:胰高血糖素(GCG)阳

收稿日期:2007-12-04; 修订日期:2008-02-13。

作者简介:李永翔,男,安徽医科大学第一附属医院副主任医师,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者:李永翔 E-mail: yongxiangli@yahoo.com.cn

性,嗜铬素 A (CgA) 阳性,突触素 (Syn) 阳性,波形蛋白 (Vim) 阳性,嗜铬粒蛋白 (Chr) 阳性。结合形态学及免疫组化结果,考虑为胰高血糖素瘤。术后第 1 天即予生长抑素皮下注射,1 次/12h,共 1 周。间断输注白蛋白、血浆及复方氨基酸。手术后未见新皮疹出现,旧皮疹慢慢减退,至术后 3 周皮疹完全消失,血糖恢复至正常水平。随访至 2008 年 3 月患者情况良好。

例 2 女,58 岁。因右下腹痛 1 d 于 1999 年 3 月 2 日拟诊为胰腺炎入院。患者平时无尿频病史,无家族遗传病史。体检见急性病容,一般情况尚可,中腹部压痛 (+)。实验室检查:血红蛋白 123 g/L,白细胞 $7.5 \times 10^9/L$,血小板 $79 \times 10^9/L$,

空腹血糖 10.65 mmol/L,尿糖 (+),血钙磷正常。血淀粉酶升高,肝肾功正常。AFP 阴性,CEA 阴性,CA19-9 阴性,腹部 CT 示胰体尾占位。同年 3 月 9 日行手术治疗。术中见胰体尾部肿瘤大小为 10 cm × 10 cm × 6 cm,呈哑铃状,侵及脾动、静脉,胰周未见明显肿大的淋巴结。行胰体尾切除,脾切除术。术后病理报告:胰腺体尾部神经内分泌肿瘤,肿瘤细胞轻度异形,局部浸润胰腺包膜,核分裂像罕见,神经元烯醇化酶 (NSE) 阳性,结合临床符合胰高血糖素瘤。术后以抗感染、支持、对症治疗空腹血糖恢复正常出院。随访至 2008 年 3 月无肿瘤复发及转移征象。

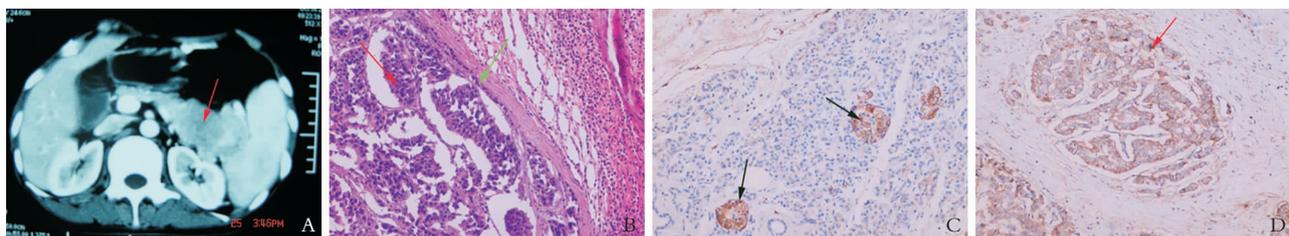


图 1 胰高血糖素瘤的 CT 图片及病理组织学图片 A: 胰腺 CT 扫描 (红箭头处为肿瘤); B: HE 染色 (红箭头处为肿瘤,绿箭头处为受浸润的脾脏包膜, ×400); C: 胰高血糖素染色 (黑箭头处为胰岛, ×400); D: 胰高血糖素染色 (红箭头处为肿瘤, ×400)

2 讨论

胰高血糖素瘤是胰岛 A 细胞肿瘤,肿瘤细胞可分泌过量的胰高血糖素,是一种罕见性疾病,本病患病率为 0.01/100 万 ~ 0.1/100 万^[3]。1966 年 Mc Gavran^[4]应用电子显微镜技术发现肿瘤细胞有 A 细胞颗粒的特征,并用放射免疫方法测出切除肿瘤组织中含有大量胰高血糖素,成为本病的首次确定性诊断。有学者^[4]将胰高血糖素瘤产生的一系列典型症状群(如轻度糖尿病,迁移性坏死性皮炎、舌炎、口角炎、贫血和体质量减轻)命名为胰高血糖素瘤综合征。该作者将其分为 3 种类型:(1)有皮肤综合征的胰高血糖素瘤,有典型的坏死性红斑;(2)无皮肤综合征的胰高血糖素瘤,仅有轻度糖尿病,血浆胰高血糖素浓度升高;(3)有多种综合征的胰高血糖素瘤。本文第 1 例为 1 型,第 2 例患者仅表现为高血糖属 2 型。

胰高血糖素瘤的瘤体较其他功能性内分泌肿瘤大,其直径为 3 ~ 35 cm,且大多数为单发,多发性者仅有 2% ~ 4%。恶性者占 60% ~ 82%。50% 以上的患者诊断时已远处转移,最常见转移

部位是肝脏和淋巴结,也有转移至骨和肾上腺者^[6]。本组 2 例虽为恶性但尚未见周围淋巴结及远处转移。本病几乎都发生在胰腺,其中 50% 位于胰尾,38% 位于胰体,12% 在胰头。免疫组化染色显示含胰高血糖素颗粒阳性,提示肿瘤来源于胰岛 A 细胞。镜下胰高血糖素瘤为分化较好的内分泌肿瘤形态,无显著的特征性改变。尽管大多数为癌瘤,而有丝分裂相或核异形性却少见。由于该种肿瘤通常体积较大、呈实质性肿块和具有丰富的血液供应,故较其他胰腺内分泌肿瘤容易作出定位诊断及判断有无转移,必要时可反复对比检查。CT 检查对胰高血糖素瘤有很高的准确性和敏感性。由于约 92% 胰高血糖素瘤是高度血管化的肿瘤,故对 B 超和 CT 检查未能发现肿瘤灶的患者,应行选择性或超选择性腹腔动脉造影,其诊断率可达 80%。经皮肝穿刺门静脉系置管取血 (PTPS) 检查对本病的确诊和定位都有重要意义,但对多数患者似无必要,而且由于该瘤常常是发作性分泌胰高血糖素,故有时也会出现取样误差,影响结果的分析 and 判断。本文第 1 例由于有恶性葡萄胎病史,对胰体尾占位病变的诊断也造成一定干扰,加之本病的患病率极低,故容易造成误诊。

根据典型的移行性坏死溶解性红斑的特异性皮肤损害,以及较常见的糖尿病、贫血和体重下降等体征,容易疑及本病,但也容易误诊为其他免疫性疾病。本文第1例患者由于多项诊断指标符合湿疹、SLE的诊断,在多家大医院误诊,按湿疹、SLE治疗时间较长,加之患者一般情况较差,长期使用激素,多家医院不愿承担手术风险,从而延误了治疗时间。笔者认为,当出现皮肤红斑,如果同时还有口周炎或舌炎等,特别是合并糖尿病时,即应考虑本病。

外科手术是目前治疗本病的首选方法。确定诊断后应及时采用手术,切除肿瘤,对有怀疑者也应手术探查。手术原则:如瘤体小而孤立,可采用肿瘤剝出术;对于瘤体较大、肿瘤恶变及多个瘤灶者,则需行胰腺切除术。由于大多数胰高血糖素瘤位于胰体、尾部,故通常采用远侧半胰切除即能满足手术要求;必要时行胰腺次全切除。肿瘤切除后病情可迅速改善,皮肤损害消失或明显减轻,术后2~3周可恢复正常,血浆氨基酸水平升高;糖尿病或糖耐量减低也得以痊愈。对于瘤体很大,或恶性伴有转移的患者,也不应放弃根治性手术或减瘤手术。因为胰高血糖素瘤增长很慢。有报道肿瘤恶变伴有转移者,行手术切除后仍生存21年^[7]。对于已经发生肝转移的病例,除行肝叶或肝段切除外,部分难以切除者,也可行肝动脉栓塞,因为恶性胰高血糖素瘤的肝脏转移灶主要由肝动脉供血。据报道栓塞后瘤体缩小可达50%^[8]。也有作者报道在栓塞时经动脉注射化疗药物或链脲霉素,可增强栓塞的效果。经外周静脉使用链脲霉素和阿霉素联合化疗有效率可达60%^[9]。奥曲肽对本病也有

效,它能明显降低血中胰高血糖素水平、缓解症状,并对皮肤损害也有显著的治疗作用,但对肿瘤生长似无抑制作用^[10]。

参考文献:

- [1] Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives [J]. *Am J Med Sci*, 2001, 321(5): 306 - 320.
- [2] 朱预. 中国胰腺内分泌外科50年胰岛细胞肿瘤的50年[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(7): 433 - 435.
- [3] Ruttman E, Kloppel G, Bommer G, *et al.* Pancreatic glucagonoma with and without syndrome: immunocytochemical study of 5 tumour cases and review of the literature [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat*, 1980, 388(1): 51 - 67.
- [4] McGavran MH, Unger RH, Recant L, *et al.* A glucagons secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas [J]. *N Engl J Med*, 1966, 274(25): 1408 - 1413.
- [5] 柴伟栋, 陈家伟, 杨涛, 等. 胰高血糖素瘤1例报告[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(1): 67 - 68.
- [6] Chu QD, Al-kasspoles MF, Smith JL, *et al.* Is glucagonoma of the pancreas a curable disease? [J]. *Int J Pancreatol*, 2001, 29(3): 155 - 162.
- [7] Dourakis SP, Alexopoulou A, Georgousik K, *et al.* Glucagonoma syndrome: survival 21 years with concurrent liver metastases [J]. *Am J Med Sci*, 2007, 334(3): 225 - 227.
- [8] Madoff DC, Gupta S, Ahrar K. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(8): 1235 - 1250.
- [9] Dixon E, Pasielka JL. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas [J]. *Current Opinion in Oncology*, 2007, 19(1): 30 - 35.
- [10] Comi RJ. Octreotide. A 15-year update [J]. *The Endocrinologist*, 2006, 16(1): 86 - 90.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊决定采用汉语拼音姓名的新写法

编辑学报2007年第5期刊登了我国台湾省留美学者许仲平教授提出的中国人汉语拼音姓名写法的建议:姓在前,名在后,姓的字母全大写,名只首字母大写,双名间不加连接号,名字不缩写。

例如:“杨为民”写作“YANG Weimin”,不写作“Yang Weimin”或“YANG Wei - min”或“YANG W M”或“YANG W”。这是一个有助于解决西方人对中国人姓名误解的好建议。

这一建议符合中国人的姓名习惯,与现行有效的国家标准的规范也基本一致,差别只在于建议的姓字母全大写,而国家标准仅规定姓的首字母大写,而这样做确实便于西方人清楚区别中国人的姓和名。目前本刊实行的是姓字母全大写,双名间加连接号。经慎重研究,决定从2008年起采用姓的字母全大写、双名间不加连接号的建议。