



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.024

· 病例报告 ·

胰岛素瘤合并继发性肾上腺皮质功能不全一例

陈瑶 汪霞 李春雨 谢君辉

[关键词] 胰岛素瘤; 低血糖; 继发性肾上腺皮质功能不全

[中图分类号] R736.7 [文献标识码] B

患者,女,50岁,因“间断发作性大汗、意识障碍、牙关紧闭、四肢强直4年”于2023年2月18日收入华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者于4年前开始频繁地出现低血糖症状,每年约20次,多于夜间发生,发作时大汗、意识障碍、牙关紧闭、四肢强直,无大小便失禁,被家属急送至当地医院,查手指血糖最低2.6 mmol/L,予补糖后意识恢复。考虑诊断为低血糖症。起病来患者精神、饮食、睡眠尚可,大小便正常,体力、体重无明显变化。既往史:慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化病史7年,平时予抗乙型肝炎病毒(恩替卡韦)和护肝治疗;否认高血压、心脏病等病史。体格检查:T 36.6℃、P 100次/分、R 20次/分、Bp 127/95 mmHg,神志清楚,精神可,心脏、肺部及腹部体格检查均未见明显异常。入院后(低血糖发作时)葡萄糖2.09 mmol/L,皮质醇1.3 ug/dl(6.7~22.6 ug/dl,括号内为正常参考值范围,以下相同),胰岛素13.3 uIU/ml(1.8~11.8 uIU/ml),促肾上腺皮质激素(ACTH)3.0 pg/ml(7.2~63.3 pg/ml),胰岛素样生长因子结合蛋白-3 2930.00 ng/ml(3422~5374 ng/ml),胰岛素样生长因子-I 103.00 ng/ml(170~340 ng/ml),C肽及血清生长激素均正常。血常规:中性粒细胞百分比92.3%,中性粒细胞计数 $8.75 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比6.6%,淋巴细胞计数 $0.63 \times 10^9/L$ 。HBV抗原定量>250.00 IU/ml。血电解质、肌钙蛋白、甲状腺功能、糖尿病抗体三项、儿茶酚胺及其代谢物检测(24 h尿和血)、凝血四项[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FBG)、凝血酶时间(TT)]、红细胞沉降率、超敏C反应蛋白(hsCRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、抗心磷脂抗体(ACA)和抗- β_2 GP-I抗体(IgAGM)、nCoV核酸检测、粪常规+隐血试验均未见明显异常。腹部CT增强结果示胰腺头颈部两个动脉期明显强化结节,大小分别为14 mm×10 mm和5 mm×5 mm,静脉期和延迟期呈相对等密度(图1),考虑肿瘤性病变,多为胰腺内分泌肿瘤;脾动脉瘤;副脾。心电图、心脏彩超、腹部彩超、肾脏彩超、甲状腺及淋巴结彩超结果均正常。磁共振-垂体平扫+动态增强扫描+多方位延迟增强结果示垂体高度约4.1 mm,腺垂体内未见明显异常信号灶,动态增强扫

描各期及延迟期未见明显异常强化灶。最终诊断:1. 胰岛素瘤;2. 继发性肾上腺皮质功能不全;3. 慢性乙型肝炎。由于入院后持续静脉输注葡萄糖后夜间仍反复发生低血糖,予琥珀酸氢化可的松75 mg每日1次静脉滴注,患者夜间低血糖明显缓解,3天后复查皮质醇(8 am)>60.0 ug/dl(6.7~22.6 ug/dl),皮质醇(4 pm)59.4 ug/dl(6.7~22.6 ug/dl),皮质醇(12 nm)6.5 ug/dl(6.7~22.6 ug/dl),ACTH(8 am)11.8 pg/ml(7.2~63.3 pg/ml)。患者夜间低血糖缓解后,转至胆胰外科行“胰腺探查+部分切除+修补术”,术中取病检提示为胰腺神经内分泌瘤。术后未见低血糖发作,复查肾上腺功能明显改善,皮质醇及ACTH均正常,患者遂于2023年3月14日出院。出院3个月、6个月随访,患者自诉低血糖症状未发作,当地复查血皮质醇、ACTH均正常。

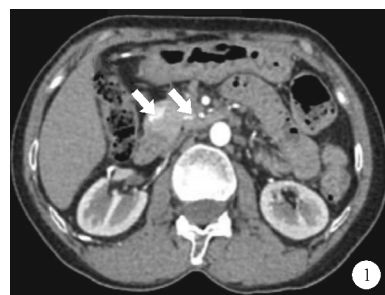


图1 2023年2月27日患者腹部增强CT检查结果(强化结节如箭头所示)

讨论

胰岛素瘤为胰岛 β 细胞瘤,是一种罕见的、通常为良性的神经内分泌肿瘤,是内源性高胰岛素血症引起低血糖反应的最常见病因^[1]。胰岛素瘤的诊断需综合定性诊断(Whipple三联征)、内分泌功能试验(72 h延长禁食试验)及影像学结果,同时还需完善甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和垂体等相关影像学检查及甲状腺功能、糖尿病抗体三项、儿茶酚胺及其代谢物检测(24 h尿和血)等内分泌学检查排除多发性内分泌腺瘤病。胰岛素瘤的典型症状为Whipple三联征:(1)低血糖(血浆葡萄糖<2.8 mmol/L);(2)低血糖症状;(3)给予补糖后症状明显缓解^[1]。机体对低血糖的正反馈调节包括通过刺激肝糖原的产生,减少内源性胰岛素的分泌和妨碍外周葡萄糖的利用,促进胰高血糖素、儿茶酚胺、皮质醇和生长激素的分泌,使血浆葡萄糖水平升高,胰高血糖素在胰岛素诱导的低血糖恢复中起主

基金项目:中华国际医学交流基金会资助项目(Z-2017-26-1902-2)

作者单位:430000 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北分中心(陈瑶、汪霞、李春雨、谢君辉);云南省滇东北中心医院内科(陈瑶)

通讯作者:谢君辉,E-mail:junhui_xiexie@sina.com

要作用,胰高血糖素缺乏时由肾上腺素分泌增强来补偿,所以皮质醇和生长激素的允许作用在严重低血糖的反调节中起关键作用^[2,4]。低血糖时,胰高血糖素和肾上腺素可快速反应升高血浆葡萄糖,在低血糖早期显著增加,而皮质醇、生长激素和其他关键重要的反调节激素在反调节中是延缓的,在低血糖后期增加明显^[3,4]。

由于胰岛素瘤患者的葡萄糖利用大于葡萄糖产生,其葡萄糖利用率从未超过正常人,因此胰岛素瘤患者的空腹低血糖通常是由葡萄糖的产生抑制引起的,而不是葡萄糖的利用加速导致的^[5]。有研究发现胰岛素瘤的葡萄糖反调节激素分泌异常,可能会导致低血糖期间肝脏葡萄糖输出抑制,从而引起低血糖或持续性低血糖^[5-6]。肾上腺皮质功能不全(AI)是指肾上腺缺乏皮质醇(糖皮质激素)和(或)醛固酮(盐皮质激素)。AI分为原发性(由肾上腺皮质疾病引起例如 Addison 病)和继发性(由于垂体或者下丘脑异常导致)。Kawahara 等^[7]报道 528 例低血糖患者中经过快速 ACTH 试验(静脉注射 250 μgβ₁₋₂₄ ACTH)显示肾上腺功能不全有 32 例(6.1%),其中 3 例为原发性 AI, 27 例为继发性 AI(垂体),2 例为下丘脑疾病。该研究表明肾上腺皮质功能不全引起低血糖的频率远高于预期,当确认病因不明的长期低血糖时,建议使用快速 ACTH 试验检查患者的肾上腺功能,判断是否有肾上腺功能不全(若经过快速 ACTH 试验后测血清皮质醇峰值 < 18 ug/dl 可诊断为 AI),是否给予氢化可的松改善其低血糖及避免出现肾上腺危象。研究显示在严重低血糖患者中皮质醇和生长激素反调节反应受损,同时,这种功能受损与高龄、女性、入院率显著相关^[4,7]。反调节性皮质醇或生长激素反应主要通过中枢神经系统调节,低血糖时皮质醇或生长激素反应受损可能与严重低血糖、中枢神经系统功能完整性受损有关^[4,8]。我们回顾相关文献,发现在报道的 9 例胰岛素瘤患者中出现程度不一的肾上腺皮质功能减退,手术前血皮质醇范围 1.0 ~ 9.6 μg/dl,其中 6 例血皮质醇 6.0 μg/dl 以下,最低可达 1.0 μg/dl 以下,相应的 ACTH 偏低,手术后 3 个月复查所有患者皮质醇功能都能恢复,相应的没有出现低血糖症状;少数患者可伴有生长激素反应受损^[6,9-16]。

本例胰岛素瘤患者年龄偏大,病史时间较长,低血糖症状予静脉及口服补糖后仍反复发作,其低血糖时查血皮质醇、ACTH 降低,提示合并继发性肾上腺皮质功能不全,考虑患者存在葡萄糖反调节机制受损。予琥珀酸氢化可的松治疗后低血糖症状缓解,从而避免围手术期肾上腺危象。患者胰岛素瘤手术后复查血糖、皮质醇及 ACTH 均升至正常水平,手术后随访也无低血糖发作。研究发现反复应激情况下,高龄和女性等相关因素会减弱正常低血糖的反调节反应,低血糖的频繁发作会减弱机体对后续低血糖的急性反调节反应^[4,17-19]。该患者有长达 4 年的反复低血糖病史,期间未予重视,低血糖反复发作导致葡萄糖反调节受损,引起生长激素和糖皮质激素的选择性减少,故考虑该患者继发性肾上腺皮质功能不全是由胰岛素瘤所致的反复低血糖、中枢神经系统功能完整性受损引起^[4,8]。

综上所述,对于女性、高龄的胰岛素瘤患者反复发作低血糖时,我们应常规筛查肾上腺皮质功能,警惕下丘脑-垂体-肾上

腺皮质功能受损,评估反调节机制受损情况避免出现皮质醇缺乏引起的严重低血糖、低钠血症、低血压等危象。同时,积极应用激素替代治疗避免围手术期的肾上腺危象。

参 考 文 献

- [1] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(6): 829-837.
- [2] Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1985, 313(4): 232-241.
- [3] Cryer PE. Glucose counterregulation in man[J]. Diabetes, 1981, 30(3): 261-264.
- [4] Rhyu YA, Jang JY, Park S, et al. Impaired Cortisol and Growth Hormone Counterregulatory Responses among Severe Hypoglycemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(2): 187-194.
- [5] Rizza RA, Haymond MW, Verdonk CA, et al. Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: suppression of hepatic glucose production by insulin[J]. Diabetes, 1981, 30(5): 377-381.
- [6] Davis MR, Shamon H. Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patient with insulinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72(4): 788-792.
- [7] Kawahara T, Tsuji M, Tominaga N, et al. Frequency of Adrenal Insufficiency in Patients With Hypoglycemia in an Emergency Department: A Cross-sectional Study[J]. J Endocr Soc, 2022, 6(10): bvac119.
- [8] Watts AG, Donovan CM. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation[J]. Front Neuroendocrinol, 2010, 31(1): 32-43.
- [9] Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans[J]. Diabetologia, 1994, 37(8): 797-807.
- [10] Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, et al. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans[J]. Diabetes, 1997, 46(8): 1328-1335.
- [11] Davis MR, Shamon H. Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73(5): 995-1001.
- [12] Shreenivas AV, Leung V. A rare case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia[J]. Am J Case Rep, 2014, 15: 488-491.
- [13] Kaffel N, Chakroun E, Dammak M, et al. Paradoxical growth hormone and cortisol response to hypoglycemia caused by endogenous hyperinsulinemia: a case report[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2007, 68(2-3): 204-207.
- [14] Ahmad N, Almutawa AM, Abubacker MZ, et al. Recurrent insulinoma in a 10-year-old boy with Down's syndrome[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017, 2017: 17-31.
- [15] Gudala M, Ahmed M, Conroy R, et al. Insulinoma masquerading as a loss of consciousness in a teenage girl: case report and literature review[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2017, 2017: 13.
- [16] Hadjkacem F, Kalthoum M, Ghorbel D, et al. Insulinoma associated with adrenocorticotrophic insufficiency and hypergonadotropic hypogonadism: a case study[J]. Pan Afr Med J, 2019, 34: 32.
- [17] Debreceni L, Mészáros I. Persistent hypoglycemia due to hyperinsulinemia, hypoglycaemia and mild adrenal insufficiency[J]. Exp Clin Endocrinol, 1987, 90(2): 221-226.
- [18] 李瑶, 陈慧. 胰岛素瘤合并继发性肾上腺皮质功能不全一例[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(6): 662-665.
- [19] Maran A, Taylor J, Macdonald IA, et al. Evidence for reversibility of defective counterregulation in a patient with insulinoma[J]. Diabet Med, 1992, 9(8): 765-768.

(收稿日期: 2024-10-23)

(本文编辑: 高婷)