

# 腹腔孤立性纤维瘤致低血糖 1 例并文献复习

戴桂丽 张娟娟 初卫江

莱州市人民医院 山东烟台 261400

**摘要：**孤立性纤维瘤为一种罕见的副肿瘤综合征，1930年Doege首次报道了1例由胸膜纤维肉瘤引起的低血糖症，在手术切除肿瘤后，低血糖症状得以改善，并逐渐提出了非胰岛细胞肿瘤性低血糖的概念。越来越多的报道不同类型的胰腺外肿瘤，以胸部肿瘤多见，腹腔肿瘤少见。研究显示在这些肿瘤中存在着低血糖及低浓度胰岛素，高浓度的胰岛素样多肽（胰岛素样生长因子II），这可能与胰腺外肿瘤产生低血糖的机制有关，逐渐被临床医师认识。但在临床中由于胰岛素样生长因子II缺乏有效的检测方法，因此对于非胰岛细胞肿瘤性低血糖的临床和生化诊断仍带来了很大的困难。本文介绍莱州市人民医院1例由腹腔孤立性纤维性肿瘤致非胰岛细胞肿瘤性低血糖的案例，分析其临床特点、辅助检查及病理结果，结合文献复习总结其临床特征，提高对该类疾病的临床认识。

**关键词：**低血糖；腹腔孤立性纤维瘤；非胰岛细胞肿瘤性低血糖；胰岛素样生长因子II

## 1. 病例介绍

### 1.1 临床资料

患者男性，47岁，入院前10天无明显诱因反复出现心慌、出汗、乏力、晨起胡言乱语、有饥饿感，严重时出现意识障碍，无胸闷、胸痛，无腹痛、腹泻，无头晕、头痛，无大小便失禁、口角歪斜，四肢活动正常。患者未在意，未曾监测静脉及指尖血糖，但自行服用糖块后心慌、出汗、乏力、饥饿感等症状缓解。患者上述症状反复发作，均在进食糖块后上述症状缓解。患者入院前1小时再次出现饥饿、心慌、出汗症状，伴意识障碍，家属急呼120，来院途中测随机指尖血糖1.9mmol/L，静滴10%葡萄糖500ml，静推50%葡萄糖20g，患者意识逐渐转清，心慌、出汗、乏力症状缓解，15分钟后复测指尖血糖5.5mmol/L。为进一步寻找低血糖原因收入我院。

既往史：否认高血压、糖尿病史，无心脑血管等疾病。个人史：无酗酒、服用药物史，无毒物接触史。家族史：否认家族类似疾病史及遗传病史。

### 1.2 体格检查

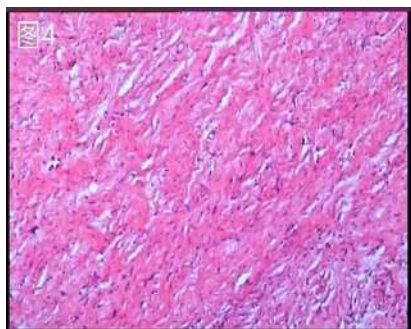
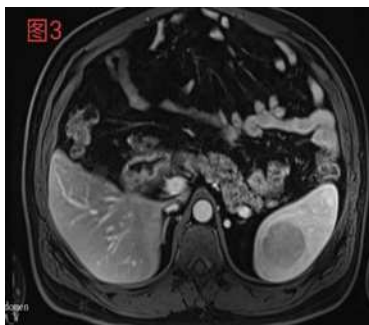
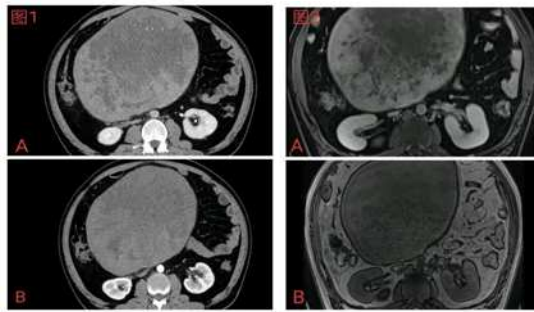
T 36.4℃，P 108次/分，R 20次/分，Bp 118/83mmHg，重度肥胖，BMI 33.8kg/m<sup>2</sup>，神志清楚，精神可，全身浅表淋巴结未触及肿大。瞳孔等大等圆。伸舌居中。甲状腺无肿大，无压痛。胸廓正常，双肺呼吸音清晰，未闻及干湿啰音。心前区外形正常，心率108次/分，律齐，各瓣

膜听诊区未闻及杂音。腹部膨隆，无压痛、无反跳痛，腹腔可扪及约25×20cm的包块，质硬，活动度可。肝脏、脾脏未触及，Murphy氏征阴性，肝脏、肾脏无叩击痛，移动性浊音阴性，肠鸣音正常。双下肢无浮肿。双侧足背动脉搏动无减弱。四肢肌力、肌张力正常。Babinski征阴性。

### 1.3 辅助检查

晨起空腹血清血糖2.66mmol/L、同步空腹血清胰岛素1.86μU/mL、空腹血清C肽0.51ng/mL、同步胰岛素/血糖比值0.03、空腹血皮质醇59.30ng/mL、空腹血清生长激素0.05ng/mL（0.06-5），胰岛素样生长因子-1（IGF-1）34μg/L（35-210）；患者低血糖发作时随机血清血糖2.78mmol/L；同步随机血清胰岛素2.27μU/mL，随机血清C肽0.82ng/mL。糖尿病自身抗体三项（抗胰岛细胞抗体、抗胰岛素自身抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体）阴性；甲状腺功能（游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、血清促甲状腺激素）正常；血皮质醇126.00ng/mL（8:00）；癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原测定（CA199）正常；肝功、肾功、血脂、心肌酶谱正常。胸部CT平扫：1.双肺少量纤维灶。双肺多发小结节灶。2.肝脏低密度灶。3.双侧肩胛骨下弹力纤维瘤可能。全腹增强CT：1.腹腔实性占位（脂肪肉瘤？，最大层面25.6cm×17.9cm，不均匀强化）。2.脾脏占位可能。3.胆囊壁毛糙。4.胰腺小低密度。5.左肾囊肿。肝囊肿。（图1、图3）。全腹增强磁共振：胰腺体部囊性占位性病变，脾脏

占位性病变, 腹腔巨大占位性病变, 不均匀强化。(图2)。



#### 1.4 治疗及随访

患者入院后持续给予10%葡萄糖500ml静滴, 间断50%葡萄糖10-20g口服, 指尖血糖波动于3-8mmol/L。2023年7月7日在全身麻醉下行腹膜后肿瘤切除术+脾切除术+十二指肠球部溃疡穿孔修补手术, 术后病理结果(图4): 1、(腹膜后)病变符合孤立性纤维性肿瘤, 建议加做基因检测除外胃肠道间质瘤; A免疫组化: CD34(+), CD117(-), Dog-1(-), 平滑肌肌动蛋白(SMA(-)), 中间丝状体(IF)蛋白(Desmin(-)), 神经元特异性烯醇化酶(NSE(弱+)), 酸性钙结合蛋白(S-100(-)), Ki-67约3%(+)。2、脾脏贫血性梗死; 3、(十二指肠球组织)炎性渗出坏死组织下见间叶组织增生。C免疫组化: CD34(血管+), CD117(-), Dog-1(-)。患者术后1个月查空腹静脉血糖5.5mmol/L, 期间未再出现饥饿感、心慌、出汗、乏力、

意识障碍等低血糖症状发生。术后1年对患者进行电话随访, 患者恢复好, 未再出现低血糖。

#### 2. 讨论

本例患者最终诊断为腹腔孤立性纤维性肿瘤。手术切除肿瘤后未再发生低血糖, 提示低血糖为腹腔孤立性纤维性肿瘤所致。1930年Doege首次报道了1例由胸膜纤维肉瘤引起的低血糖症, 在手术切除肿瘤后, 低血糖症状得以改善, 称为Doege-Potter综合征。此后陆续有不少关于胰腺外肿瘤引起低血糖的报道<sup>[1]</sup>, 并逐渐提出了非胰岛细胞肿瘤性低血糖(nonisletcell tumor hypoglycemia, NICTH)的概念。Bodnar TW等<sup>[2]</sup>总结了1988年1月1日至2013年8月15日的25年间288例NICTH病例中, 64例(22%)组织病理学报道为孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor, SFT)和(或)间皮瘤, 最常见的肿瘤起源部位为胸膜; 上海交通大学医学院附属瑞金医院(瑞金医院)内分泌代谢病科陆洁莉等曾报道过2例胸膜SFT<sup>[3, 4]</sup>致低血糖NICTH案例。另有文献报道<sup>[5, 6]</sup>NICTH来源的肿瘤, 胸部及腹部的间质细胞占接近一半(42%), 其特点为肿瘤体积一般较大, 恶性程度一般较低, 生长速度相对缓慢。Kalebi等<sup>[7]</sup>回顾了65例胸膜SFT导致的NICTH, 报道中肿瘤的平均直径为20cm。

NICTH所致低血糖的机制主要有以下几个方面: 1. 肿瘤本身消耗葡萄糖增多致血糖低; 2. 肿瘤压迫神经引起迷走神经过度兴奋, 使升糖激素分泌受限; 3. 糖异生受到抑制; 4. 肿瘤分泌类似胰岛素样物质, 主要为胰岛素样生长因子II(insulin-like growth factor II, IGF-II)发挥类似胰岛素作用持续降糖<sup>[6, 8]</sup>。IGF-II属于胰岛素样生长因子家族成员, 可与细胞表面的IGF-II受体结合, 同时可结合胰岛素受体, 发挥内源性胰岛素样效应, 其循环中的浓度约100nmol/L, 为胰岛素水平的1000倍, 是一种强有力的胰岛素受体激动剂。因此胰岛素样生长因子其在结构上与胰岛素原具有同源性, 发挥胰岛素相类似的作用。一方面过量IGF-II可抑制生长激素、抑制胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)的合成与释放, 使IGFBP-3的三元复合物减少, IGF-II游离形式增多; 另一方面, IGF-II与IGFBP-3易形成二元复合物分子, 其可穿过内皮屏障并发挥降糖作用<sup>[9, 10]</sup>。此外, IGF-II过量分泌可刺激周围组织及肿瘤对葡萄糖的摄取利用, 抑制糖异生, 抑制内源性胰岛素分泌。

NICTH 诊断标准: 1. 反复发作的低血糖 (Whipple 三联症), 尤其空腹葡萄糖; 2. 胰岛素及 C 肽水平低; 3. 胸腹部影像学提示胸腹腔内巨大肿瘤。③生长激素 (growth hormone, GH) 水平低。④ IGF- II 水平可能升高, 或不升高。有文献报道<sup>[8]</sup>, IGF- II : IGF- I 比值 (3:1) 可能是低血糖病例中 NICTH 的重要筛查工具。

完整的肿瘤切除是 NICTH 的治疗原则, 尤其对于大体积、有恶性倾向的肿瘤完全切除可明显改善预后, 延长生存周期。长期的随访发现, 手术切除可治愈所有良性肿瘤与近一半的恶性肿瘤<sup>[11、12]</sup>。当切除、局部治疗均不可行时糖皮质激素可作为一种选择, 糖皮质激素可抑制 IGF- II 的合成, 同时促进其降解, 降低其循环中水平, 减少低血糖发生<sup>[13]</sup>。临床上糖皮质激素通常剂量泼尼松 30 ~ 60 mg /d, 但长期应用不良反应较大使其难以成为 NICTH 的单药治疗法<sup>[8]</sup>。另外, 因 IGF- II 可抑制生长激素分泌, 进一步抑制 IGFBP-3 的合成与释放, GH 类似物可通过促进 IGFBP-3 的形成, 减少游离 IGF- II 水平, 提高血糖水平。

### 3. 总结

综上所述, 该病例为中年男性, 反复发作心慌、出汗、乏力、饥饿感, 严重时出现意识障碍, 发作时测随机指尖血糖 1.9mmol/l, 补充葡萄糖后症状缓解, 符合低血糖 Whipple 三联症表现。患者低血糖同步血清胰岛素及 C 肽均低, 生长激素低, 影像学示腹腔巨大占位, 病理诊断腹腔孤立性纤维瘤, 肿瘤切除后未再发生低血糖, 因此患者低血糖为腹腔孤立性纤维瘤造成的非胰岛细胞肿瘤性低血糖 (NICTH)。但我院暂时不能行 IGF- II、IGFBP-3 测定, 今后需进一步完善。通过本案例, 在临床工作中, 遇到低血糖、胰岛素及 C 肽水平均低, 且存在胸腹腔巨大占位, 手术切除肿瘤后低血糖未再发生的患者, 应考虑到非胰岛细胞肿瘤性低血糖 (NICTH)。

### 参考文献:

[1]BADLWIN RS. Hypoglycemia with neoplasia (doege-potter syndrome)[J]. Wis Med J, 1965, 64: 185-189.  
[2]BODNAR TW, ACEVEDO MJ, PIETROPAOLO M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): 713-722.  
[3] 陆洁莉, 赵咏桔, 唐金凤, 等. 胰岛素样生长因子 II 过度分泌引起的非胰岛细胞肿瘤性低血糖 -2 例报告与文献

复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(3): 234-235.

[4] 陆洁莉, 刘建民, 方文强, 等. 非胰岛细胞肿瘤所致低血糖一例及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(4): 330-334.

[5] DE GROOT JW, RIKHOF B, VAN DOORN J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases [J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(4): 979-993.

[6] 张婕, 陆洁莉. 非胰岛细胞肿瘤所致的低血糖临床诊治进展 [J]. J Intern Med Concepts Pract, 2023, 18(4): 256-260.

[7] KALEBI AY, HALE MJ, WONG ML, et al. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and update review on the Doege-Potter syndrome [J]. J Cardiothorac Surg, 2009, 4: 45.

[8] DYNKEVICH Y, ROTHER KI, WHITFORD I, et al. Tumors, IGF- 2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive [J]. Endocr Rev, 2013, 34(6): 798-826.

[9] TANI Y, TATENO T, LZUMIYAMA H, et al. Defective expression of prohormone convertase 4 and enhanced expression of insulin-like growth factor II by pleural solitary fibrous tumor causing hypoglycemia [J]. Endocr J, 2008, 55 (5): 905-911.

[10] ZACHARIAH S, BRACKENRIDGE A, SHOJAEE-MORADIE F, et al. The mechanism of non-islet cell hypoglycaemia caused by tumour-produced IGF- II [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 67(4): 637-638

[11] ZAPF J, FUTO E, PETER M, et al. Can "big" insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? [J]. J Clin Invest, 1992, 90(6): 2574-2584.

[12] ZAPF J. Role of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumour hypoglycaemia [J]. J Intern Med, 1993, 234(6): 543-552.

[13] EALE JD, WARK G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(4): 457-460.

### 作者简介:

戴桂丽 (1984—), 女, 汉族, 硕士研究生, 老年医学。