

· 腹部影像学 ·

动脉内钙剂刺激试验在功能性胰岛素瘤术前定位中的应用

吴达明, 张华, 汪登斌, 杨燕敏, 陈克敏

【摘要】 目的:评价动脉内钙剂刺激试验在功能性胰岛素瘤术前定位诊断中的作用。**方法:**对 10 例胰岛素瘤患者行动脉内钙剂刺激肝静脉采血试验(ASVS)测定胰岛素的研究,ASVS 前均行超声、CT、MRI 及内镜超声检查。10 例功能性胰岛素瘤均得到手术病理证实,病灶大小为 0.8~2.0 cm。分别行胃十二指肠动脉(GDA)、肠系膜上动脉(SMA)、脾动脉近端(SAP)和脾动脉远端(SAD)造影,并通过导管注射钙剂 5 ml(含 Ca^{2+} 约 27 mg),于每次动脉刺激后 30、60、90、120、150 和 180 s 行右肝静脉取血测定胰岛素;不同动脉激发试验的间隔时间为 15 min。阳性判断标准:若胰岛素峰值达到或超过基础值的 4 倍以上,即提示该动脉为肿瘤的供血动脉,肿瘤即被定位于相对应的胰腺区域。**结果:**10 例中 9 例 ASVS 结果与最终诊断完全一致,1 例肿瘤位于胰尾,因未行 SAD 激发而漏诊。**结论:**ASVS 是功能性胰岛素瘤安全、准确的术前定位方法,尤其适用于病灶较小、其他影像学检查结果为阴性的病例。

【关键词】 胰岛素瘤; 血管造影术; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R814.43; R736.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)01-0044-04

Application of the Selective Intra-arterial Calcium Stimulation with Venous Sampling for the Localization of Insulinomas in Pancreas WU Da-ming, ZHANG Hua, WANG Deng-bin, et al. Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the role of intra-arterial calcium stimulation with venous sampling (ASVS) in the localization of the hyperfunctioning insulinomas in pancreas before surgery. **Methods:** Ten consecutively admitted patients with clinically proved pancreatic insulinomas were studied with ASVS for measuring the insulin level and localizing the site of the tumor. All of the patients had ultrasonography, CT, MRI and endoscopic ultrasonography prior to ASVS test. During the interventional procedure, angiography for demonstrating the feeding arteries including gastroduodenal artery (GDA), superior mesenteric artery (SMA), proximal and distal splenic artery (SAP and SAD) were performed before the patient underwent ASVS test. And all of these arteries were selectively catheterized for rapid infusion of 5ml calcium gluconate and the blood was sampled through the right hepatic vein prior to and 30, 60, 90, 120, 150 and 180 s after stimulation for defining the insulin level. A gap of 15 min between every two stimulations was preserved. The tumor would be regionalized in the corresponding area if the peak value of insulin after stimulation in certain artery reached or higher than 4 times of the baseline level. **Results:** Ten cases with insulinoma with the size as 0.8~2.0 cm were proved by surgery and pathology. The results of ASVS were identical to the final diagnosis in 9 cases. In 1 case, peak value couldn't be obtained due to the location of tumor at the tail of pancreas, and complete ASVS examination could not be done without stimulating the SAD. **Conclusion:** The ASVS test is a safe and accurate technique in the localization of the hyperfunctioning insulinomas in pancreas before surgery, especially for the small lesion which can not be detected by other imaging modalities.

【Key words】 Insulinoma; Angiography; Magnetic resonance imaging

功能性胰岛素瘤是最常见的胰岛细胞肿瘤,又称为 β 细胞性胰岛细胞瘤,以 β 细胞为主要成分,可分泌大量胰岛素,导致患者出现低血糖综合征,即 Whipple 三联征。因其体积多较小,临床上定性诊断比较容易,而定位诊断则相对困难,影像学检查容易漏诊。20 世纪 90 年代由 Doppman 等^[1]首先报道的采用经动脉内钙剂刺激肝静脉取血(arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling, ASVS)测定胰岛素的

技术,是一种功能性定位方法,其定位准确性不依赖于瘤体大小,尤其是对其它影像学检查阴性、位置隐匿、功能强的小胰岛素瘤(<1.5 cm)的定位价值很大。近年来,笔者采用该项技术进行功能性胰岛素瘤的术前定位,取得了较好的效果,现报道如下。

材料与方 法

1. 一般资料

本组中所有患者均符合 Mayo 临床中心的诊断标准^[2]:①有低血糖所致神经系统症状发作表现;②空腹

作者单位:200025 上海,上海第二医科大学附属瑞金医院放射科
作者简介:吴达明(1953-),男,上海人,副主任医师,主要从事影像学诊断及介入放射学工作。

或有症状发作时血糖 ≤ 40 mg/dl(2.2 mmol/l);③同时伴有血清胰岛素浓度 ≥ 6 μ U/ml(43 pmol/l),C肽浓度 ≥ 200 pmol/l;④排除假性低血糖的可能。符合标准入选本研究的共有10例,其中男4例,女6例,年龄26~60岁,平均42.3岁。所有患者Whipple三联征均为阳性,并经手术病理检查证实为胰岛素瘤,肿瘤大小为0.8~2.0 cm左右,平均1.3 cm。所有患者在ASVS检查前均接受了B超、CT、MRI、经内镜超声和血管造影等影像学检查。

2. ASVS操作技术

ASVS检查均在上午9点左右开始。患者空腹,在检查前给予5%葡萄糖注射液500 ml静脉滴注维持至检查前,以避免患者出现低血糖症状,并给予山莨菪碱10 mg肌肉注射以防止动脉痉挛。以Seldinger法分别行右侧股动脉和股静脉穿刺插入导管,分别将导管置入腹腔干及其分支和右肝静脉内。首先分别进行胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)、肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)、脾动脉近端(proximal splenic artery, SAP)及远端(distal splenic artery, SAD)造影。脾动脉近端和远端以胰大动脉为界限,其右侧为近端,左侧为远端;然后,从右肝静脉取血1 ml用以测定钙剂激发前的胰岛素基值;最后,将10%葡萄糖酸钙溶液3 ml(含 Ca^{2+} 约27 mg)加2 ml生理盐水配制的混合液5 ml分别注入上述每支动脉行激发试验,注射流率为2~3 ml/s。分别于注射药物后30、60、90、120、150和180 s于静脉内取血1 ml以测定胰岛素,2次激发间隔时间为15 min。值得一提的是,在激发前须行相关动脉造影,并估计注射钙剂时的流率,以避免返流现象的发生,提高定位的准确性。本组第1例仅进行了脾动脉近端激发。本组采用放射免疫法测定血清胰岛素,药盒由卫生部上海生物

制品研究所提供。

3. 判断标准

ASVS法是利用肿瘤细胞与其周围受抑制的正常胰岛细胞对促胰岛素分泌物(钙剂等)反应的差异来进行肿瘤定位,肿瘤受到来自供血动脉的钙剂刺激后在极短的时间内会分泌大量的胰岛素,并形成峰值。本组研究的判断标准:胰岛素峰值 ≥ 4 倍基础胰岛素水平,提示该动脉为肿瘤的直接供血动脉,肿瘤即位于相应的该动脉供血的胰腺区域,若两支以上动脉内激发的胰岛素峰值 ≥ 4 倍基础胰岛素水平,即以峰值最高者为准;若胰岛素水平为基础胰岛素浓度的2~4倍时,仅表示该动脉参与肿瘤的供血但不是主要供血动脉;峰值浓度 < 2 倍的基础胰岛素水平,说明该动脉供血区域为正常胰岛细胞。将ASVS定位结果与手术病理检查结果进行对照分析。

结果

1. ASVS检查结果及与手术病理结果对照

本组10例中除第1例外,其余9例经动脉内钙剂刺激后,肝静脉血清胰岛素水平均较前显著升高达4倍以上(表1)。3例行SMA钙刺激后胰岛素浓度分别达到基值的10.99、8.23和6.77倍,提示肿瘤位于胰头钩突或胰头的下半区。1例于脾动脉远端(SAD)出现胰岛素峰值(5.43倍),而近端(SAP)胰岛素浓度正常,提示肿瘤位于胰尾近脾门处。1例经SAP行钙激发后其胰岛素水平显著升高(4.95倍),而由SAD激发时胰岛素分泌在正常范围内,同时经GDA激发时亦出现一个次峰值,提示肿瘤位于胰体与胰头交界处。1例在SAP及SAD均出现大于基值4倍的胰岛素峰值,但以SAD内胰岛素水平更高(达14.0倍),故确定其病灶位于胰尾。2例的胰岛素峰值位于GDA,提示



图1 胰头区胰岛素瘤。a) 脾动脉造影示胰大动脉显影清晰(箭); b) 胃十二指肠动脉内药物刺激并造影,显示胰头区富血供病灶(箭),大小约1.5 cm; c) 经钙剂激发后60 s时胃十二指肠动脉(GDA)内出现胰岛素峰值(7.5倍),肠系膜上动脉(SMA)激发时亦出现胰岛素峰值(6.9倍),脾动脉近端(SAP)和远端(SAD)激发时仅见胰岛素水平轻度升高,提示病灶位于胰头。

病灶位于胰头。1 例 GDA 和 SMA 的胰岛素峰值均超过基值 4 倍,表明肿瘤一定位于胰头(图 1)。

表 1 ASVS 定位结果及其与手术结果对照

病例	ASVS				定位 诊断	手术 结果
	GDA	SMA	SAP	SAD		
1	-	-	-	未激发	-	胰尾
2	+	±	±	-	胰头	胰头
3	-	+	-	-	钩突	钩突
4	±	+	-	-	钩突	钩突
5	-	-	-	+	胰尾	胰尾
6	±	-	+	-	胰体	胰体
7	±	+	-	-	钩突	钩突
8	±	-	±	+	胰尾	胰尾
9	+	-	-	±	胰头	胰头
10	+	±	-	-	胰头	胰头

注: + 为阳性峰值, ± 为胰岛素水平显著升高, - 为阴性。

2. ASVS 与其他影像学方法比较

本组 10 例均经手术证实为胰岛素瘤,术前 ASVS 诊断 9 例。超声、CT、MRI、内镜超声、血管造影及 ASVS 对病变的检出率分别为 3/10、7/10、8/10、4/10、3/10 和 9/10(表 2)。

表 2 ASVS 与其他影像学方法检出率结果

病例	超声	CT	MRI	内镜 超声	血管 造影	ASVS	手术结果	
							部位	大小(cm)
1	胰头	胰尾	-	胰头	-	-	胰尾	0.9
2	胰体	胰尾	-	-	-	胰头	胰头	0.8
3	钩突	钩突	钩突	钩突	钩突	钩突	钩突	1.8
4	-	钩突	钩突	钩突	-	钩突	钩突	1.5
5	-	胰尾	胰尾	-	-	胰尾	胰尾	2.0
6	-	胰体	胰体	胰头	-	胰体	胰体	1.0
7	胰体	-	钩突	-	-	钩突	钩突	0.9
8	胰头	胰尾	胰尾	-	胰尾	胰尾	胰尾	1.3
9	胰头	胰体	胰头	胰头	胰头	胰头	胰头	1.5
10	胰头	胰头	胰头	胰头	-	胰头	胰头	1.2

注: - 指检查结果为阴性,即未发现病灶。

讨 论

胰岛素瘤是最常见的一种胰腺内分泌肿瘤,通常根据患者的临床表现及相关实验室检查即能获得定性诊断,但其定位诊断主要依赖于影像学检查,而对于直径 < 1.0 cm 的胰岛素瘤,目前超声、CT、MRI、血管造影等方法的敏感性及准确性均欠理想。虽然多层螺旋 CT 和高场强 MRI 的临床应用已较广泛和深入,但它们对胰岛素瘤的检出率明显受到病灶大小及周围结构的影响,对 < 1.0 cm 且位置隐匿的胰岛素瘤的定位诊断符合率仍未得到显著提高。1987 年 Imamura 等^[3]提出采用选择性动脉内注射促胰液素肝静脉取血检测胃泌素以定位胃泌素瘤的试验,Doppman 等^[1]受到此

试验的启发,于 1991 年首次报道了应用动脉内钙刺激肝静脉取血(ASVS)技术测胰岛素的方法来定位诊断胰岛素瘤并取得了理想结果。近几年来国内外相关研究报道^[4-8]日益增多。

1. ASVS 的基本原理

ASVS 是一种功能性定位方法,其基本原理是将葡萄糖酸钙溶液(一种促胰岛素分泌剂)分别注入供应胰腺的几支主要动脉内,在注射药物前后从胰静脉回流的终末端——肝静脉内取血测定胰岛素水平。由于肿瘤细胞对钙剂刺激后的胰岛素分泌反应明显强于周围处于相对抑制状态的正常胰岛细胞,即正常及肿瘤组织胰岛素浓度变化存在差异,经肿瘤的供血动脉注入钙剂激发时胰岛素分泌将出现一个高峰,根据峰值动脉供应胰腺的范围,即能确定肿瘤的位置。ASVS 是胰腺动脉造影的功能性延续,因此在行 ASVS 前通常要进行相应胰腺动脉造影,有时在造影图像上亦能清晰显示病灶。本组 10 例中有 3 例于造影时即发现胰岛素瘤病灶显影,从而明确了肿瘤的位置。

胰腺的动脉血供主要来自胃十二指肠动脉(GDA)、肠系膜上动脉(SMA)和脾动脉(SPA)分支。除此之外,Doppman 等^[1]尚对肝动脉行钙剂激发试验。在本组研究中,笔者改进了 Doppman 等的方法,首先未行肝动脉激发;其次,将脾动脉分为近端(SAP)和远端(SAD)。因为只有 5%~10%的胰岛素瘤为恶性,其中少数可发生肝脏转移,同时,恶性病灶一般体积较大,而且其它常用影像学手段对肝脏转移性病灶的检出率很高,与此相反,采用 ASVS 检查的病例其病灶通常很小,其中存在恶性病灶的几率更小,故本组未行肝动脉激发。Doppman 等^[1]将胰腺体尾当作一个区域,未进一步分为胰体和胰尾。Defreyne 等^[9]报道 ASVS 检出胰头和胰体尾部病变的敏感度和特异度均为 100%,但如果将体尾部分开,则诊断体部病灶的特异度为 71%、尾部仅为 50%;对体部病灶的阳性预测值和阴性预测值均为 100%,而尾部仅为 50%和 71%。因此,他建议胰腺体尾部应分别激发。本组以胰大动脉为界,分别行脾动脉近端(胰大动脉右侧)和脾动脉远端(胰大动脉左侧)激发试验,不仅提高了肿瘤检出率,而且定位更精确。本组中病例 1 因未行脾动脉远端激发,而未出现明显的胰岛素分泌峰值,使定位失败,这也是本组中唯一的假阴性病例。究其原因,可能是仅行肝动脉近端钙剂激发,钙剂因被稀释浓度较低而不能激发位于胰尾的肿瘤分泌大量胰岛素的缘故。

促胰岛素分泌的物质很多,但钙剂是最安全有效

的一种^[10]。关于钙剂的剂量争议较大, Doppman 等^[1]认为 1 mg/kg 是安全的, 在他报道的病例中未出现低血糖的情形。但 Brown 等^[11]采用此剂量时发现在肥胖患者中可导致低血糖的危险。Defreyne 等和 Sung 等^[8,9]均采用较低剂量的钙剂。笔者也发现肥胖及病程长的患者胰岛素分泌旺盛, 对钙刺激极敏感, 易出现低血糖反应。本组采用钙剂量为 27 mg, 结果显示小剂量钙剂不仅安全, 而且并不影响试验结果。

2. ASVS 的临床价值

按 Doppman 等^[1]的判断标准, 即在注射钙剂后 30~60 s 肝静脉内胰岛素峰值高于基础值的 2 倍即具有诊断意义, 但本组中胰岛素峰值均为基础值 4 倍以上, 且本组中有 4 例在不同供血动脉激发时出现了数个高于基础值 2 倍的峰值, 笔者发现肿瘤的位置与峰值最高的动脉供应区域相吻合。因此, 采用峰值 ≥ 4 倍基础值作为判断标准对本组资料较为恰当。据文献^[4]报道, 胰岛素瘤中 10% 为多发, 若出现多支动脉激发均出现胰岛素峰值高于基础值的 2 倍且其注射流率在正常范围未出现反流时, 应考虑存在多发病灶。良性胰岛 β 细胞增生症无论是局灶性或弥漫性, 通常可出现单支或多支动脉内钙剂激发试验后胰岛素峰值显著升高, 但均不超过其基础值的 2 倍^[4-6]。2000 年美国国立卫生研究院^[12]报道了迄今为止最大的一组 ASVS 研究资料, 入选该研究的病例为 36 例, 其诊断符合率为 94%, 显著高于其它影像学检查。国内赵平等^[4]报道的诊断符合率亦为 93.7%。本组研究病例中第 1 例未行脾动脉远端激发, 否则, 本组资料中 ASVS 诊断符合率应高于 90%。虽然本组中 MRI 的检出率较高(80%), 但对小于 1.0 cm 病灶的检出率仍较低, 本组 3 例中有 2 例漏诊。曾有国外学者^[13]从定位的成本效益角度考虑, 认为术前定位没有必要, 他们建议一旦定性诊断确立, 即可直接行手术探查, 通过直接对胰腺的全面手法扪诊结合术中 B 超, 手术成功率亦可达 90% 以上。而笔者认为术前缺少明确定位资料, 将使手术充满盲目性, 同时会带来如下负面影响: ①手术盲目探查, 需游离整个胰腺, 创伤较大, 术后并发症多; ②术中超声检查的诊断符合率并非 100%; ③对胰腺实质内病灶、胰腺外观未见明显异常者, 术中无法扪及; ④由于术前定位不明确, 患者及家属对手术会有较多顾虑。本组 10 例中有 4 例在外院定性诊断已明确, 因无法作进一步的术前定位诊断, 患者或家属未能同意手术探查, 甚至有人建议等肿瘤长大后再手术, 其结果必然贻误病情, 造成严重后果, 因此术前定位诊断极为重要。而 ASVS 是从功能的角度来解决定位问题,

其检测结果不受瘤体大小及位置的影响, 临床价值很高, 且操作简便, 值得推广应用。但鉴于 MRI 为非侵入性影像学检查方法, 在检查大于 1cm 的胰岛素瘤时准确性很高, 因此, 笔者认为, MRI 可作为胰岛素瘤术前定位的首选影像学方法, 而 ASVS 则是重要的补充手段。

参考文献:

- [1] Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al. Insulinoma: Localization with Selective Intraarterial Injection of Calcium[J]. *Radiology*, 1991, 178(1):237-241.
- [2] Grant C. Surgical Aspects of Hyperinsulinemic Hypoglycemia[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28(30):533-554.
- [3] Imamura M, Takahashi K, Adachi H, et al. Usefulness of Selective Arterial Sektin Injection Test for Localization of Gastrinoma in the Zollinger-Ellison Syndrome[J]. *Ann Surg*, 1987, 205(3):230-239.
- [4] 赵平, 金征宇, 胡麦, 等. 动脉钙剂刺激静脉采血测胰岛素定位诊断胰岛素瘤[J]. *中华医学杂志*, 1998, 78(3):192-194.
- [5] Pereira PL, Roche AJ, Maier GW, et al. Insulinoma and Islet Cell Hyperplasia: Value of the Calcium Intraarterial Stimulation test when Findings of Other Preoperative Studies are Negative[J]. *Radiology*, 1998, 206(3):703-709.
- [6] Brandle M, Pfammatter T, Spinass GA, et al. Assessment of Selective Arterial Calcium Stimulation and Hepatic Venous Sampling to Localize Insulin-Secreting Tumours[J]. *Clin Endocrinol*, 2001, 55(3):357-362.
- [7] Leow MK, Loh KC, Kon WYC, et al. Clinical Utility of Selective Intra-arterial Calcium-stimulated Hepatic Venous Sampling in Regionalization of Insulinomas: The Singapore Experience[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2003, 32(1):86-91.
- [8] Sung YM, Do YS, Shin SW, et al. Selective Intra-Arterial Calcium Stimulation with Hepatic Venous Sampling for Preoperative Localization of Insulinomas[J]. *Korean J Radiol*, 2003, 4(2):101-108.
- [9] Defreyne L, Moser C, Scheidt, et al. Intraarterial Calcium Stimulation with Venous Sampling Test for Preoperative Localization of Insulinomas[J]. *Deutsch Med Wochenschr*, 1992, 117(48):1829-1837.
- [10] Kaplan EL, Rubenstein AH, Evans R, et al. Calcium Infusion: a New Provocative Test for Insulinoma[J]. *Ann Surg*, 1979, 190(4):501-504.
- [11] Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, et al. Intra-arterial Calcium and Intraoperative Ultrasonography in the Localization and Resection of Insulinomas[J]. *Surgery*, 1997, 122(6):1189-1194.
- [12] Thompson JC, Townsend CM. *Endocrine Pancreas in Townsend CM: Textbook of Surgery (16th Edition)* [M]. Philadelphia PA: WB Saunders Company, 2000. 646-661.
- [13] Huai JC, Zhang W, Niu HO, et al. Localization and Surgical Treatment of Pancreas Insulinomas Guided by Intraoperative Ultrasound[J]. *Am J Surg*, 1998, 175(1):18-21.

(收稿日期:2005-04-22 修回日期:2005-07-24)