

1 例十二指肠胃泌素瘤的临床特征分析

高丰, 关月, 吴丛业, 袁捷

(南京医科大学附属南京医院·南京市第一医院消化内科, 江苏 南京 210006)

【关键词】胃泌素瘤; 卓-艾综合征; 神经内分泌肿瘤; 质子泵抑制剂

【中图分类号】R735 【文献标志码】B

1 病例资料

患者, 女性, 61岁。因“腹泻3年, 加重半年”于2023年3月10日入院。患者3年前无明显诱因出现腹泻, 呈黄色稀水样便, 无粘液脓血, 排便约10次/d, 无腹痛腹胀, 无恶心呕吐, 无反酸烧心, 口服“奥美拉唑、左氧氟沙星、益生菌、蒙脱石散”后症状有所缓解, 但停用后腹泻反复。半年前患者腹泻较前加重, 排便次数增多至10~20次/d, 伴反酸烧心, 近半年体质量下降约10 kg。患者既往病史无特殊, 体格检查未发现明显阳性体征, BMI 16.02 kg/m²。血常规: 白细胞计数 4.46 × 10⁹/L, 血红蛋白 113 g/L, 血小板计数 241 × 10⁹/L; 粪便常规、隐血实验、粪便培养等化验结果未见明显异常; 胃镜示慢性胃炎, “胃窦粘膜”活检病理: 轻度慢性非萎缩性炎症; 肠镜检查未见明显异常; 结肠黏膜多点活检病理: 均为固有层少量炎细胞浸润; 血清胃功能: 胃泌素 17 为 133.51 pmol/L, 胃蛋白酶原 I 为 478.17 μg/L, 胃蛋白酶原 II 为 48.26 μg/L。腹部增强 CT 未见明显可疑病灶。

患者胃功能检查示胃功能亢进, 进一步检测空腹血清胃泌素水平: 1 136.51 pg/mL。但由于患者长期接受抑酸剂治疗, 需考虑抑酸剂所致继发性高胃泌素血症可能, 拟停用抑酸剂治疗后复测。但患者停用雷尼替丁输液治疗后腹泻较前明显加重, 故考虑患者分泌性腹泻可能较大, 进一步完善神经内分泌肿瘤相关检查。68GA-DOTA-DSA PET/CT 示: 十二指肠球部左旁结节, 生长抑素受体表达明显增高(图1)。内镜超声检查示: 十二指肠球部附近有一个 14.8 mm × 8.2 mm 的混合回声肿块, 未侵犯肠壁(图2)。行细针穿刺活检, 病理检查示: 符合低级别神经内分泌肿瘤, 胃泌素瘤可能(图3)。此外, 免疫组化结果: Ki-67(指数约2%)、CD56、胰岛素瘤相

关蛋白 1(INSM1), 胃泌素和突触素(Syn)表达阳性(图4), CgA(-)。结合患者病灶孤立, 甲状腺、肾上腺等内分泌腺体未见生长抑素受体高表达灶, 无神经内分泌肿瘤家族史, 排除多发性内分泌腺瘤病 1 型(MEN1), 明确诊断为散发性胃泌素瘤。根据 WHO 2019 年胃肠胰神经内分泌肿瘤分级标准, 该患者分级为神经内分泌肿瘤 G1, 建议尽早行手术治疗。然而, 与患者及其家属充分沟通病情后,

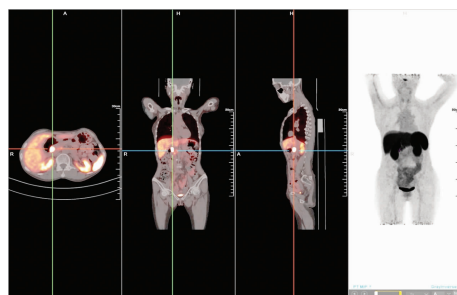


图1 68GA-DOTA-DSA PET/CT 结果

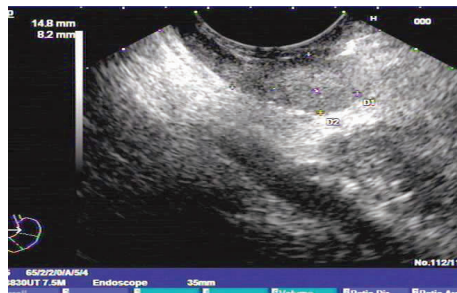


图2 内镜超声检查结果

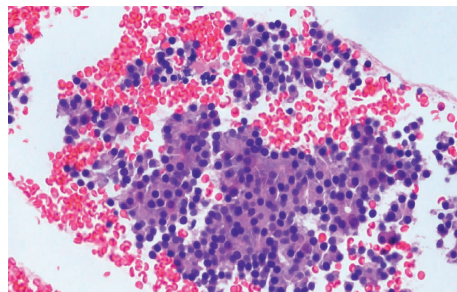


图3 病理检查结果(HE×400)

基金项目: 国家自然科学基金(82002548)

作者简介: 高丰(1999-), 男, 硕士, 住院医师。E-mail: gaofeng3386@163.com

通讯作者: 袁捷。E-mail: yj0790@outlook.com

由于经济原因,患者拒绝接受手术治疗或生长抑素类似物治疗,选择口服PPIs控制症状。接受口服雷贝拉唑20 mg,2次/d。治疗两周后,患者未再发腹泻,体质量增加2 kg,告知患者每半年至消化科随诊。2023年10月9日患者再次入院复查,无腹泻再发,BMI 21.63 kg/m²,复测空腹血清胃泌素水平:2 468.45 pg/mL,PET-CT示病灶较前未见明显进展,目前仍在随访中。

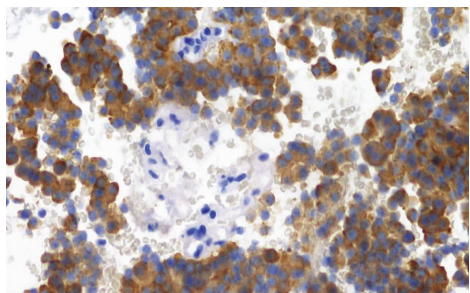


图4 病理检查结果(Syn阳性,EnVision法×400)

2 讨论

胃泌素瘤最早于1955年由RM Zollinger和EH Ellison所报道,由此将胃泌素瘤以难治性消化道溃疡、胃食管反流和慢性腹泻为主的临床综合征称为卓-艾综合征(zollinger-ellison syndrome, ZES)^[1],全球发病率约为1/100万~3/100万^[2]。大约75%的胃泌素瘤是散发性的,其余的与1型多发性内分泌腺瘤(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)相关^[3]。胃泌素瘤可通过高胃泌素血症诱导G细胞、肠嗜铬细胞的增生与过度活动,进而刺激胃酸过度分泌^[4]。本例患者的临床症状主要为慢性腹泻,可能是由于胃酸过多流入小肠超出其中和能力,导致胰酶失活和食物吸收不良所致^[5];同时,还可能与胰液碱性液体的过度分泌以缓冲过量胃酸相关^[6]。

由于质子泵抑制剂的广泛应用及其临床表现与其他胃肠道疾病重叠,需要与肠结核、艰难梭菌感染、显微镜下结肠炎、乳糜泻等疾病相鉴别,导致胃泌素瘤从症状出现到最终诊断的平均时间超过5年^[7]。其初步诊断依赖于空腹血清胃泌素水平的测定。若测定患者空腹血清胃泌素水平超过正常值上限的10倍以上,且胃液pH值≤2,则可诊断为胃泌素瘤^[8]。计算机断层扫描(CT)及磁共振成像(MRI)有助于明确肿瘤的定位与分期,协助制定治疗方案,但不易检出最长径<3 cm的肿瘤^[9]。生长抑素受体在神经内分泌肿瘤中的高表达为胃泌素瘤的核素显像奠定了基础,生长抑素受体显像(somatostatin receptor imaging, SRS)及68GA-DOTA-DSA正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)较CT、MRI对胃泌素瘤检出的敏感性与特异性更高,在肿瘤的全身评估方面更具优势^[10]。经内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)有助于评估肿瘤侵入胃肠道壁的层次和淋巴结转移情况,并可通过细针穿刺活检提供组织病理学的诊断依据^[11]。病理学检查是诊断胃泌素瘤的金标准,相关指南推荐对所有疑似胃泌素瘤的病理标本进行HE染色、Ki-67/MIB染色及其他免疫组化染色,并采用核分裂象计数和Ki-67指数两项指标判断细胞增殖活性^[8]。其典型病理常表现为肿瘤细胞形态一致,细胞质颗粒状、嗜伊红性,肿瘤细胞排列成巢样、脑回样、缎带样或小梁样^[1],免疫组化结果常提示嗜铬粒素A、突触素、胃泌素蛋白表达阳性。依据肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性进行分类和分级,协助制定治疗方案、评估预后^[8]。

治疗方面,外科手术是治疗早期胃泌素瘤的首选方案,可有效提高患者生存率。一项纳入160例胃泌素瘤患者的回顾性研究^[12]显示,手术组和非手术组的15年疾病相关生存率分别为98%和74%。然而,由于MEN1/ZES患者肿瘤多发,部分胃泌素瘤为微小病变且难以通过影像学定位,同时胃泌素瘤容易转移至邻近淋巴结且难以完全清扫,因此只有5%~20%的胃泌素瘤患者能够通过外科手术完全治愈^[13]。根据Ki67指数及肿瘤负荷,部分患者需接受抗肿瘤增殖治疗,主要包括:生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)、细胞毒性化疗药物、靶向治疗药物、抗血管生成药物、肽受体放射性同位素治疗等^[1,4]。其中,SSA通过抑制多种激素的分泌,发挥免疫、细胞毒性和细胞静息功能^[14];还在特定条件下可以通过直接影响肿瘤细胞中的生长抑素受体来诱导细胞凋亡^[5]。但本例患者由于经济原因,拒绝接受手术并生长抑素类似物治疗。相关指南^[8]推荐,对于肿瘤最大径<2 cm的G1、G2级胰腺神经内分泌肿瘤患者,可在与患者及家属充分沟通的前提下,每6~12个月进行影像学随访。为了有效控制症状,防止并发症,首选PPI抑酸治疗。使用大剂量PPI疗法联合或不联合生长抑素类似物的药物治疗均可以有效控制症状和肿瘤生长^[13]。一项纳入303例确诊胃泌素瘤患者的大型前瞻性研究^[14]显示,所有长期或终身接受抑酸药物治疗的患者均有效缓解了胃酸分泌过多的症状。但部分研究^[15]显示,长期接受PPI治疗引起继发性高胃泌素血症,导致肠嗜铬细胞过度增生诱发胃类癌。同时,长期服用PPI可能会减少维生素B₁₂、铁、钙等营养物质的吸收。因此关于临床长期应用PPI治疗仍存

在争议,目前相关指南仍推荐使用 PPI 治疗改善患者预后^[8]。

综上,胃泌素瘤的诊断关键在于尽早辨别可能患有该疾病的人群,早期识别并治疗可以改善患者的预后。

参考文献

[1] 徐天铭,李景南. 胃泌素瘤的诊断及治疗[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 116-120.

[2] Stolniceanu CR, Grierosu IC, Matovic M, et al. Somatostatin receptor molecular imaging in a misdiagnosed gastrinoma case [J]. World Journal of Nuclear Medicine, 2020, 19(4): 417-420.

[3] Shao QQ, Zhao BB, Dong LB, et al. Surgical management of zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies [J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(32): 4673-4681.

[4] 刘娟,刘力,刘海涛,等. 卓-艾综合征的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(10): 1191-1194.

[5] Poblócki J, Jasińska A, Syrenicz A, et al. The neuroendocrine neoplasms of the digestive tract: diagnosis, treatment and nutrition [J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1437.

[6] Metz DC. Regarding the American gastroenterological association clinical practice update on exocrine pancreatic insufficiency [J]. Gastroenterology, 2024, 166(4): 713.

[7] Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, et al. Gastrinoma and zollinger Ellison syndrome: a roadmap for the management between new and old therapies [J]. World Journal of Gastroenterology, 2021, 27(35):

5890-5907.

[8] 吴文铭,陈洁,白春梅,等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 460-480.

[9] Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Annals of Oncology, 2020, 31(7): 844-860.

[10] 王杨迪,宋晨宇,石思雅,等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的影像学研究进展 [J]. 放射学实践, 2020, 35(9): 1190-1195.

[11] Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: a review [J]. World Journal of Clinical Cases, 2021, 9(27): 7973-7985.

[12] Bever M, Gkountakos A, Martelli FM, et al. An insight on functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 303.

[13] Giri S, Sahoo J. Advancements in medical treatment for pancreatic neuroendocrine tumors: a beacon of hope [J]. World Journal of Gastroenterology, 2024, 30(12): 1670-1675.

[14] Ito T, Ramos-Alvarez I, Jensen RT. Successful lifetime/long-term medical treatment of acid hypersecretion in zollinger-Ellison syndrome (ZES): myth or fact? insights from an analysis of results of NIH long-term prospective studies of ZES [J]. Cancers, 2023, 15(5): 1377.

[15] 徐梦娇,廖应英,孙泽群. 胃神经内分泌肿瘤的分型和治疗研究进展 [J]. 河北医药, 2022, 44(24): 3791-3796.

(收稿日期: 2024-09-16

修回日期: 2024-11-14)

(上接第 513 页)

[7] Verma R, Jha A, Singh S. Functional near-infrared spectroscopy to probe tDCS-induced cortical functioning changes in tinnitus [J]. The Journal of International Advanced Otolaryngology, 2019, 15(2): 321-325.

[8] 鲁丹,陈晓平,梁佳,等. 耳鸣患者多元叠加整合声治疗的临床应用研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(2): 128-131.

[9] Shu Z, Wu J, Li H, et al. fNIRS-based functional connectivity signifies recovery in patients with disorders of consciousness after DBS treatment [J]. Clinical Neurophysiology, 2023, 147: 60-68.

[10] Rosemann S, Rauschecker JP. Neuroanatomical alterations in middle frontal gyrus and the precuneus related to tinnitus and tinnitus distress [J]. Hearing Research, 2022, 424: 108595.

[11] Wójcik J, Kochański B, Cieśla K, et al. An MR spectroscopy study of temporal areas excluding primary auditory cortex and frontal regions in subjective bilateral and unilateral tinnitus [J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 18417.

[12] Mazurek B, Hesse G, Dobel C, et al. Clinical practice guideline:

chronic tinnitus—diagnosis and treatment [J]. Deutsches Ärzteblatt International, 2022, 119(13): 219.

[13] Seydel C, Haupt H, Olze H, et al. Gender and chronic tinnitus: differences in tinnitus-related distress depend on age and duration of tinnitus [J]. Ear and Hearing, 2013, 34(5): 661-672.

[14] Shlamkovich N, Gavriel H, Eviatar E, et al. Brain positron emission tomography-computed tomography gender differences in tinnitus patients [J]. Journal of the American Academy of Audiology, 2016, 27(9): 714-719.

[15] Al-Swiahb J, Park SN. Characterization of tinnitus in different age groups: a retrospective review [J]. Noise & Health, 2016, 18(83): 214-219.

[16] Basso L, Boecking B, Brueggemann P, et al. Gender-specific risk factors and comorbidities of bothersome tinnitus [J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 14: 706.

(收稿日期: 2024-07-01

修回日期: 2024-11-08)