

胃癌合并肝转移瘤出现低血糖症的临床分析

Clinical Analysis of Liver Metastasis from Gastric Cancer Accompanied with Hypoglycaemia // ZHANG Min

张 敏

(邢台市人民医院, 河北 邢台 054001)

摘 要: [目的] 探讨胃癌合并肝转移瘤出现低血糖症的临床特点、可能机制及治疗方法。[方法] 回顾分析 2 例胃癌合并肝转移瘤患者出现低血糖症的临床表现、特点及治疗方法、转归等。[结果] 胃癌合并肝转移瘤出现低血糖症的发病率低, 出现低血糖症的患者空腹血糖低于正常, 且口服葡萄糖后血糖上升慢、波动不明显, 空腹 C 肽、胰岛素低于正常或正常偏低, 口服葡萄糖后 C 肽、胰岛素分泌曲线波动不明显且高峰延迟。[结论] 胃癌合并肝转移瘤出现低血糖症此种少见副肿瘤综合征的可能机制主要为合成胰岛素样活性物质 big-IGF-2。纠正此种低血糖症最有效的方法为根治原发疾病, 完全切除肿瘤。

关键词: 胃肿瘤; 肝转移瘤; 低血糖症

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)04-0332-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.04.B016

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 我国男性和女性胃癌发病率分别居全部恶性肿瘤的第 2 位和第 4 位^[1]。胃癌死亡约占所有恶性肿瘤死亡的 25%~30%。胃癌的症状多不典型, 常表现为非特异性消化道症状, 如上腹部隐痛不适、饱胀、上腹部疼痛、恶心、嗝气等。胃癌患者出现副肿瘤综合征的少见, 而合并低血糖症则极其罕见。本文就我院肿瘤内科 2010 年 1 月至 2014 年 12 月住院的所有胃癌患者中出现的 2 例合并低血糖症的病例汇报如下, 并对其特点进行总结、分析, 旨在初步探讨胃癌合并肝转移瘤出现低血糖症的可能机制及治疗方法。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者 1, 男性, 工人, 58 岁, 主因右上腹胀痛不适 10 个月, 间断呕血 3 天, 于 2012 年 10 月 9 日入院。患者既往体健, 无糖尿病史。患者缘于入院前 10 个月无明显诱因出现右上腹胀痛不适, 伴纳差, 体重进行性下降, 于我院门诊行电子胃镜示: 贲门及胃体可见溃疡状新生物, 边缘隆起, 质脆易出血。病理活检示低分化腺癌。送入我院胃肠肿瘤外科, 入院后肺 CT 及上腹部增强 CT 示: 双肺多发结节, 考虑转移瘤; 肝脏多发低密度, 考虑肝转移瘤。诊断为贲门胃体癌 IV 期, 肺转移

瘤, 肝转移瘤。无手术治疗指征, 行 SOX 方案化疗 2 个周期 (LOHP 160mg, d₁, S-1 40mg, bid, d₁₋₁₄), 后因患者自觉体质差、化疗副反应大而行自行停化疗, 院外间断予以中药口服。于入院前 3 天, 患者出现呕血 2 次, 为暗红色, 量约 200ml, 伴间断恶心呕吐, 不能进食, 为行进一步诊治入我科。查体: BP 90/60mmHg, 周身浅表淋巴结未触及肿大, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性罗音, 腹软, 右上腹及上腹部轻压痛, 肝脏于肋弓下 4cm、剑突下 6cm 可触及, 肠鸣音活跃, 双下肢轻度指凹性水肿。入院后复查肺 CT 及上腹部增强 CT, 肺部病灶及肝转移瘤较前明显增多、增大。生化示: ALT 156U/L (参考值 9~50U/L), AST 399U/L (参考值 15~40U/L), AKP 188U/L (参考值 45~125U/L), γ-GT 413U/L (参考值 10~60U/L), LDH 1238U/L (参考值 109~245U/L)。肿瘤标志物示: AFP 98.13g/ml (参考值 <20g/ml), CA199>2064U/ml (参考值 0~25U/ml)。入院后予以对症止血抑酸营养支持治疗, 患者未再次大量呕血, 间断恶心呕吐, 呕吐物为胃内容, 偶有咖啡样物, 进食差。于入院后第 5 天夜间患者突发大汗、烦躁不安、周身不适, 随即意识丧失, 急查血糖 0.5mmol/L, 予以 50% 葡萄糖静脉注射, 患者意识恢复, 症状消失。此后患者频繁出现以上症状, 几乎均发生在夜间或凌晨, 症状发作时随机血糖波动在 0.3~0.9mmol/L, 予以高糖静脉注射后可缓解。治疗上每日予以 50% 葡萄糖 100ml, Q6h, 10% 葡萄糖 500ml, Q8h, 静滴, 患者偶有轻微烦躁, 未再次发作明显低血糖症状。于 2012 年 11 月 16 日患者出现意识丧失、血压下降、呼吸表浅, 经抢救无效死亡。

患者 2, 女性, 农民, 62 岁, 主因贲门癌术后 3 年 8 个月, 上腹胀 7 个月于 2014 年 11 月 3 日入院。患者既往体健, 无糖尿病病史。患者缘于入院前 3 年 10 个月无明显诱因出现吞咽不利, 症状进行性加重, 于我院门诊行电子胃镜活检病理示贲门低分化腺癌, 遂就诊于我院肿瘤外科, 于 2011 年 3 月 25 日全麻下行“左侧开胸贲门癌根治术”, 术后病理: 贲门低分化腺癌, 浸出浆膜层, 累及食管下段; 自检双残及临床双残均阴性(-); 食管贲门周围淋巴结均无转移, 分别为 (0/1, 0/1, 0/7, 0/5); (3 组) 及胃大弯未见淋巴结。术后行 TP 方案化疗 4 个周期

通讯作者: 张 敏, 主治医师, 硕士; 邢台市人民医院肿瘤内科, 河北省邢台市红星街 16 号 (054001); E-mail: traceless0607@sina.com
收稿日期: 2015-11-15; **修回日期:** 2015-12-30

(PTX 240mg,d₁,DDP 30mg,d₂₋₅)。后常规复查,病情稳定。于入院前7个月患者出现上腹胀,我院上腹部增强CT示贲门癌术后;肝内多发占位,考虑转移瘤;腹膜后及脾脏受侵,考虑转移瘤。后就诊于我科,诊断为贲门癌Ⅳ期,肝转移瘤,腹腔转移瘤,行SOX方案化疗2个周期(LOHP 190mg,d₁,S-1 50mg,bid,d₁₋₁₄),后因疾病持续进展更换XP方案2个周期(Xeloda 1.5,bid,d₁₋₁₄,DDP 40mg,d₁₋₃),DP方案2个周期(DOC 110mg,d₁,DDP 40mg,d₁₋₃),末次化疗后患者出现骨髓抑制Ⅳ度,消化道反应Ⅲ度,予以对症升白止吐营养支持治疗后好转出院。后患者因体重下降、乏力明显于院外休息2个月后于2014年12月3日再次入院。生化示:ALT 55U/L,AST 64U/L,AKP 552U/L,γ-GT 487U/L,LDH 370U/L。肿瘤标志物示:CA199 192.7U/ml。入院后复查上腹部增强CT腹膜后及脾脏转移瘤稳定,肝转移瘤较前明显增多增大。住院期间患者间断出现心慌、饥饿感、出汗、意识淡漠,症状发作时急查血糖波动在1.9~2.8mmol/L,予以进食含糖食物或静脉推注50%葡萄糖溶液后症状消失。追问病史,患者于此次入院前家中偶有类似症状发作,口服食物后可缓解。因患者此次入院消瘦明显,体质差,进食少且频发低血糖症状,征得患者家属意见后分别于2014年11月18日、2014年12月20日行2次肝动脉造影及化疗术,术中注入MMC 10mg、EPI 50mg、5-Fu 1.25g。目前随访院外未再次发作低血糖症状。

1.2 病例资料分析方法

我院肿瘤内科2010年1月至2014年12月住院胃癌患者共计782例(除去63例失访患者),其中合并肝转移瘤患者共计117例,出现低血糖合并症的此2例病例占有胃癌病例的0.26%,占有胃癌肝转移瘤病例的1.71%,发病率和国外文献报道的相似^[2]。这2例病例我们分别测定了不同时间血糖、C肽、胰岛素值并据此绘制成血糖分泌曲线及胰岛素分泌曲线。

1.3 C肽-胰岛素释放试验方法

2例患者空腹口服75g葡萄糖,分别测定空腹时和服糖后1h、2h、3h患者的血糖、C肽、胰岛素。

2 结果

2.1 基本特点分析

我们分析了2例患者的基本特点如下:①出现肝转移瘤的时间不同。病例1是确诊胃癌时同时伴有肝转移瘤,分期晚。而病例2是确诊胃癌后3年1个月发现肝转移瘤;②低血糖发生前诱因不同。病例1的诱因是消化道出血、进食差,病例2是多程化疗后体质差进食少。③治疗方法不同。病例1行对症输注高渗葡萄糖。病例2行肝脏介入治疗。④转归不同。病例1在出现低血糖症约1个月后死亡,病例2经肝介入治疗后低血糖症状缓解。⑤生存期不同。病例1生存11个月,病例2目前带瘤生存已超过3年8个月。⑥低血糖发作时间不同。病例1发作低血糖为夜间或凌晨,白天亦发生。病例2大多发生在夜间或凌晨,偶尔在白天发生。⑦低血糖症

发作时随机血糖不同。病例1随机血糖波动在0.3~0.9mmol/L,而病例2随机血糖在1.9~2.8mmol/L之间。⑧两者均行头颅核磁排除了胰岛素瘤和脑转移瘤、脑血管意外。

2.2 C肽-胰岛素释放试验结果

出现低血糖的患者空腹血糖低于正常,且口服葡萄糖后血糖上升慢、波动不明显,空腹C肽、胰岛素低于正常或正常偏低,口服葡萄糖后C肽、胰岛素分泌曲线波动不明显且高峰延迟(Table 1,Figure 1、2)。

2.3 综合特点分析

据以上资料我们总结出胃癌合并肝转移瘤发生低血糖症具有以下特点:①低血糖症在胃癌、胃癌肝转移瘤患者中

Table 1 The value of blood sugar, c-peptid, insulin at different time of case 1 and case 2

	Case 1			Case 2		
	Blood sugar (mmol/L)	C-peptid (ng/ml)	Insulin (uIU/ml)	Blood sugar (mmol/L)	C-peptid (ng/ml)	Insulin (uIU/ml)
0h	1.11	0.033	1.87	3.34	1.72	7.03
1h	1.26	0.041	1.88	4.35	2.48	9.82
2h	1.27	0.045	1.92	4.94	3.14	16.07
3h	0.83	0.034	1.86	3.01	2.06	9.51

Note: Normal value; fasting blood sugar 3.9~6.1 (mmol/L); fasting c-peptid 0.3~3.73 (ng/ml); fasting insulin 4.03~23.46 (uIU/ml).

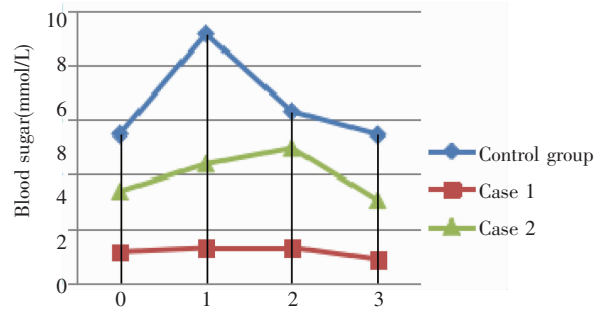


Figure 1 The comparison of blood sugar secretion curve

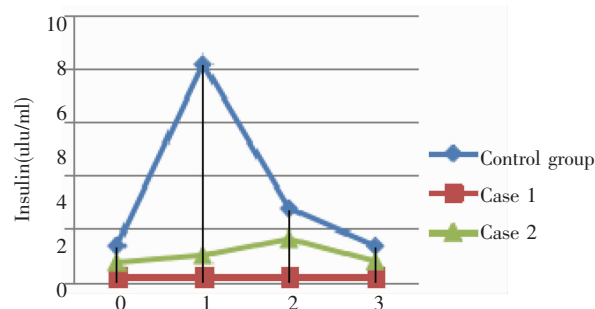


Figure 2 The comparison of insulin secretion curve

极其罕见,发病率极低;②低血糖症多发生在胃癌合并肝转移瘤晚期,肝功能极度恶化和(或)肝转移瘤广泛,提示预后差;③低血糖症多发生在夜间或凌晨,或夜间、凌晨加重,进食含糖食物对低血糖症患者症状改善不明显,进食后患者血糖上升缓慢,且达一定高峰后迅速下降,此规律似乎在病情越重、血糖越低的患者越明显;④低血糖的发生可能有一些诱因如消化道出血、恶心呕吐影响进食、限制碳水化合物摄入、感染等;⑤在第2例病例中,我们曾尝试应用激素类药物提升血糖,但效果不佳,用药后患者血糖回升缓慢;⑥胃癌肝转移瘤合并低血糖症的患者空腹血糖低于正常,且口服葡萄糖后血糖上升慢、波动不明显,病情越重、血糖越低越呈现此种规律;空腹C肽、胰岛素低于正常或正常偏低,口服葡萄糖后C肽、胰岛素分泌曲线波动不明显且高峰延迟,病情越重、血糖越低此种规律越明显。⑦有效治疗为肝转移瘤得到良好控制后,一般来说起效较慢。

3 讨论

副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome)是指由肿瘤产生的生物活性物质所引起的、与原发肿瘤或转移病灶无直接关系的各种症状和体征。晚期恶性肿瘤患者多合并不同临床表现的副肿瘤综合征^[3],可能为肿瘤细胞产生的某种激素、酶、代谢产物等所致,临床表现主要为:高钙血症、白细胞增多、乏力、皮肤瘙痒、周围神经病、低血糖症等,其中低血糖症发生率较低,以原发性肝癌或消化系统肿瘤广泛肝转移者多见^[4]。

近年来国内外文献中原发性肝癌伴发低血糖症的报道很多,但胃癌伴发低血糖症的报道罕见。我院此2例胃癌伴发低血糖症均为出现肝转移瘤的患者,且随着病情进展,低血糖发作次数和严重程度增加,此与文献报道相符^[5]。我们推测,肝脏广泛转移或癌组织取代大部分正常肝脏组织大大降低了肝脏对血糖的调节能力,肝功能失代偿,从而出现低血糖症。其机制目前尚未完全阐明,可能的机制为:①癌变的肝组织通过自分泌及旁分泌合成胰岛素样活性物质,主要为高表达胰岛素样生长因子-2(IGF-2)的前体物质即高分子量IGF-2(big-IGF-2)。big-IGF-2通过结合IGF-1受体及胰岛素受体——抑制GH(生长激素)、IGF-1、胰岛素、IGF结合蛋白等的合成^[6],从而增加肿瘤组织及外周组织葡萄糖的利用、抑制肝糖原的合成及分解、抑制糖异生而引起低血糖。发生低血糖时,我们测定血浆胰岛素浓度反而降低,这是因为胰岛素样活性物质不与胰岛素产生交叉反应。我们同时也发现低血糖症患者胰岛素功能受到抑制,其分泌曲线低平、分泌高峰延迟,这推翻了许多国内文献报道的肿瘤通过分泌异位胰岛素、抑制胰岛素酶从而胰岛素分解下降、使胰岛素肝内灭活下降、分泌胰岛B细胞刺激因子等而导致低血糖症。我们大胆推测胰岛素样活性物质可能是通过激活胰岛素受体使其表达增加、活性增强而产生降血糖作用,同时通过负反馈产生抗胰岛素样作用,这些推测部分和为数不多的相关国外文献中研究者的一些推测相吻合^[7]。此外,文献报道^[8]big-IGF-2

持续激活胰岛素受体产生受体后负反馈作用,从而引起胰岛素抵抗和葡萄糖耐量异常,这和我们所做的C-肽胰岛素释放试验的结果相一致。②肿瘤侵犯肝组织后,影响其正常糖代谢,主要影响糖原合成,肝糖原储备不足;同时糖异生受抑、糖酵解增强。③肿瘤组织缺乏分解肝糖原的酶,糖原分解障碍。④癌组织取代大部分正常肝组织后,其生长旺盛,营养需求增加,消耗过多葡萄糖。⑤癌组织抑制外周组织脂肪分解,使得血浆中游离脂肪酸减少,从而减少脂肪来源的能量供应,使葡萄糖利用增加。⑥低血糖症多发生在肿瘤晚期,此时患者往往存在全身衰竭甚至恶液质、进食量少、消化道功能障碍、肿瘤消耗增加、糖摄入量不足等,从而易出现低血糖症。⑦肿瘤组织可能产生抑制升高血糖因子如胰高血糖素、GH等分泌受抑,亦可能产生胰岛素自身抗体或胰岛素受体自身抗体。⑧肿瘤组织侵及下丘脑垂体或肾上腺组织,导致垂体功能减退及糖皮质激素分泌不足。产生低血糖症的原因可能并不止以上几种,但最主要原因为big-IGF-2引起的糖异生受抑及外周骨骼肌组织的葡萄糖利用增加^[9]。

当恶性肿瘤患者出现低血糖症状时,应当立即纠正低血糖,升高血糖水平,避免严重并发症的发生,包括静脉注射高渗葡萄糖及饮食调整。纠正恶性肿瘤合并低血糖症最有效、治愈性的方法为根治原发疾病,完全切除肿瘤。高宇等^[10]曾报告1例以反复低血糖为首发症状的胸膜孤立性纤维瘤,手术切除肿瘤后,血糖恢复正常水平。但往往出现低血糖合并症为晚期肿瘤患者,肿瘤侵犯周围组织或发生广泛播散,加之患者体质差,进食少,肝功能差,手术机会小或难以完全切除,治疗的目的是控制肿瘤细胞生长,减轻肿瘤负荷,缓解低血糖症状并预防低血糖再发生,治疗方法包括减瘤术、化疗、放疗、选择性化学栓塞术、局部微创治疗等。上述第2例患者经过肝动脉介入术后低血糖症状得到有效控制充分说明这一点。此外一些药物如氨甲苯噻嗪、糖皮质激素、GH、胰高血糖素、奥曲肽等单独或联合应用可有效缓解低血糖症状并预防其再发生。研究证实,持续胰高血糖素静脉泵入(0.06~0.3mg/h)可长期预防肿瘤相关性低血糖症再发生。有学者报道,长期的、中—高剂量糖皮质激素的应用逆转了肿瘤分泌big-IGF-2而引起的一系列生化异常,糖皮质激素单独应用或联合GH、胰高血糖素是治疗肿瘤相关性低血糖症最有效的治疗手段^[11]。而我们观察应用激素类药物升高此类患者血糖效果差,推测可能的原因和我们应用的激素类药物剂量低、时间短相关。但激素的应用不可避免会带来一些副作用如应激性消化道溃疡、电解质紊乱、诱发或加重感染、骨质疏松等,因此如何合理使用激素治疗此类低血糖症还有待进一步研究。通常情况下当肿瘤得到有效治疗后,所伴发的低血糖症往往减轻或消失,但是,有些合并低血糖的肿瘤经治疗后复发或再生长至原有大小时,低血糖症并未随之再次发生。我们推测,这可能是由于一些治疗此类肿瘤的方法逆转或部分逆转了肿瘤引起低血糖的生化改变。

目前,国内胃癌合并低血糖症报道尚无,究其原因可能和胃癌合并低血糖症本身发病率低有关,此外,临床医生对此认知不足而发生误诊、漏诊可能也是原因之一。本文总结了该院肿瘤内科4年间2例胃癌肝转移瘤患者发生低血糖症的一些特点并对其机制进行了初步探讨,但终究样本量太小,确切机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] Fang JY, Gao QY. The changes of clinical diagnosis and treatment and research advances in gastric cancer[J]. Chinese Journal of Digestive Diseases, 2015, 35(1): 4-6. [房静远, 高琴琰. 胃癌临床诊治的变迁与研究进展[J]. 中华消化病杂志, 2015, 35(1): 4-6.]
- [2] Maruyama H, Tatsumi M, Kitayama H, et al. A case of gastric cancer with non-islet cell tumor hypoglycemia detected by insulin-like growth factor II[J]. Pathol Int, 2010, 60(8): 595-597.
- [3] Dimitriadis GK, Gopalakrishnan K, Rao R, et al. Severe paraneoplastic hypoglycemia secondary to a gastrointestinal stromal tumour masquerading as a stroke[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015: 150062.
- [4] Xiao M, Liu BR, Zou ZY. Three cases of intractable hypoglycemia resulting from liver metastasis of malignant tumor and reviewing literature[J]. Modern Oncology, 2011, 12(19): 2556-2557. [肖敏, 刘宝瑞, 邹征云. 恶性肿瘤肝转移致顽固性低血糖症3例并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 12(19): 2556-2557.]
- [5] Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99: 713-722.
- [6] Pedro Iglesias, Juan J Díez. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170: R147-R157.
- [7] Teramae S, Miyamoto H, Muguruma N, et al. Insulin-like growth factor II-producing metastatic colon cancer with recurrent hypoglycemia [J]. Clin J Gastroenterol, 2015, 8(1): 35-40.
- [8] Honma H, Takahashi Y, Matsui M, et al. Non-islet cell tumor hypoglycemia is caused by big igf-ii in a patient with a carcinosarcoma of the uterus[J]. Intern Med, 2015, 54(24): 3165-3169.
- [9] Alderson D, Shakarchi JA, Tariq Ali Mr Varun Dewan, et al. IGF-II-secreting pelvic tumor presenting with neuropsychiatric symptoms[J]. J Surg Case Rep, 2013, 2013: rjt116.
- [10] Gao Y, Liu J, Shan XJ, et al. A case of Doege-Potter syndrome[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2015, 54: 54-55. [高宇, 刘剑, 山秀杰, 等. Doege-Potter 综合征一例[J]. 中华内科杂志, 2015, 54: 54-55.]
- [11] Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, et al. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2013, 2013: 13004.

第八届全国“晚期肿瘤姑息治疗进展学习班”通知

为了解国际上晚期肿瘤姑息治疗领域的最新进展,提高广大医务人员晚期肿瘤病人治疗水平,进一步规范肿瘤病人姑息治疗,由浙江省人民医院主办,肿瘤学杂志社和嘉善县第一人民医院协办的第八届全国“晚期肿瘤姑息治疗进展学习班”[2016-03-10-038(国)]定于2016年5月13日到15日在嘉善县举办。学习班将邀请浙江省内及浙江省人民医院著名专家学者讲课,内容丰富,实用性强,参加学习班者经考核合格授予国家级I类学分5分。

报到日期:2016年5月13日,报到/会议地址:嘉善宾馆(浙江省嘉善县谈公北路1号)。免注册费、学分证及资料费,学员住宿及差旅费自理。联系人:嘉善县第一人民医院科教科徐耀,联系电话:0573-84289820(办公室)或15306830168(手机)。