

## ·共识与指南·

## 胰岛素瘤内镜诊疗专家共识(2025年)

中华医学会消化内镜学分会

通信作者:覃山羽,广西医科大学第一附属医院消化内科,南宁 530021,Email:qinshanyu@gxmu.edu.cn;金震东,海军军医大学第一附属医院消化内科,上海 200433,Email:zhendongjin@126.com;令狐恩强,中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科医学部,北京 100853,Email:linghuenqiang@vip.sina.com

**【摘要】** 胰岛素瘤是一种以胰岛素分泌过多导致低血糖为特征的罕见功能性胰腺神经内分泌肿瘤。内镜技术的进步为胰岛素瘤的诊断和治疗提供了重要的手段。早期诊断和有效干预(特别是内镜下干预)可显著改善患者生存期和生活质量。尽管国内外相关指南和共识提及胰岛素瘤,但针对性内镜诊疗仍缺乏具体、规范的实施标准以供参考。为此,中华医学会消化内镜学分会牵头组织,邀请国内相关领域的部分专家,结合国内外最新循证医学证据,依据推荐分级评估、制定和评价系统对内镜诊疗相关证据进行质量评估及推荐强度分级,制定《胰岛素瘤内镜诊疗专家共识(2025年)》。本共识聚焦于内镜引导下的诊断与治疗技术,旨在为胰岛素瘤的内镜规范化诊疗实践提供具体参考与操作指导,以期提升我国胰岛素瘤的内镜诊疗水平。

**【关键词】** 胰岛素瘤; 超声内镜; 诊断; 治疗; 随访; 专家共识

**Expert consensus on endoscopic diagnosis and treatment for insulinoma (2025)***Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association*

*Corresponding author: Qin Shanyu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China, Email: qinshanyu@gxmu.edu.cn; Jin Zhendong, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China, Email: zhendongjin@126.com; Linghu Enqiang, Department of Gastroenterology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: linghuenqiang@vip.sina.com*

**【Summary】** Insulinoma is a rare functional pancreatic neuroendocrine tumor characterized by excessive insulin secretion, which causes hypoglycemia. Advances in endoscopic technology have provided essential tools for the diagnosis and treatment of insulinoma. Early diagnosis and timely intervention, especially endoscopic intervention, can significantly improve survival and life quality of patients. Although insulinoma is mentioned in relevant domestic and international guidelines and consensus, there is still a lack of specific and normative implementation standards for the endoscopic diagnosis and treatment of insulinoma for reference. Therefore, Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association took the lead in organizing and inviting some experts in related fields in China to formulate *Expert consensus on endoscopic diagnosis and treatment for insulinoma (2025)*. Based on the latest evidence-based medical evidence at home and abroad, and in accordance with the grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) system, the quality of the evidence related to endoscopic diagnosis and treatment was assessed and the strength of recommendations was classified. This consensus focuses on endoscopy-guided diagnostic and therapeutic approaches in order to provide specific references and practical guidance for standardized endoscopic diagnosis and treatment of insulinoma, and improve the quality of endoscopic diagnosis and treatment for insulinoma in China.

**【Key words】** Insulinoma; Endoscopic ultrasonography; Diagnosis; Treatment; Follow-up; Expert consensus

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn321463-20251014-00408

收稿日期 2025-10-14 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文:中华医学会消化内镜学分会.胰岛素瘤内镜诊疗专家共识(2025年)[J].中华消化内镜杂志,2025,42(10): 768-779. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20251014-00408.



中华医学会杂志社

版权所有 侵权必究

胰岛素瘤是一种罕见的胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs),年发病率为(1~4)/100万人年,高发年龄约50岁,女性发病率略高于男性。超过90%的胰岛素瘤位于胰腺实质内,而异位胰岛素瘤罕见,发生的部位包括十二指肠壁、小肠、胃壁、脾门等<sup>[1-4]</sup>。约82%的胰岛素瘤长径<20 mm,在胰头、胰体和胰尾的分布比例大致相当。胰岛素瘤约90%为散发性单发病灶,也可表现为多发病灶<sup>[5-6]</sup>。胰岛素瘤的恶性程度普遍较低,局部侵犯或远处转移的发生率仅为5%~10%,但转移性胰岛素瘤的恶性程度明显升高,患者预后与无功能性pNETs相似,甚至较其他功能性pNETs更差<sup>[7]</sup>。随着影像学等诊断技术的进步及健康体检意识的提高,其临床检出率呈上升趋势。目前,国内外关于pNETs的诊疗指南与共识已有较多阐述,但尚未形成胰岛素瘤的专病指南或共识。为促进临床医师对胰岛素瘤的规范化诊治,中华医学会消化内镜学分会组织国内相关领域专家,基于最新循证医学证据,制定了关于胰岛素瘤的内镜诊疗专家共识。本共识提供的推荐意见旨在指导临床实践,并非强制性诊疗标准,未能涵盖胰岛素瘤诊疗中所有可能的临床问题或复杂情境。临床医师在具体应用时,务必结合患者个体情况(包括临床表现、合并症、病理特征等)、可用的医疗资源、治疗手段的可及性以及患者和家属的治疗意愿与价值观,制定个体化的诊疗方案。本共识主要面向具备相关医学背景的临床工作者,不适用于无临床医学教育背景的普通公众。

本专家共识在制定过程中,基于PICO[人群(population),干预(interventions),对照(comparisons),结局(outcomes)]原则提出陈述意见,参考推荐分级的评估、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)系统对证据质量与推荐强度进行分级(表1)<sup>[8]</sup>,采用改良Delphi方法(表2)<sup>[9]</sup>由专家投票表决达成共识,其中,投票表决意见中①+②比例>80%认为达成共识,纳入本共识推荐意见。最终,本共识达成80%以上共识水平的推荐意见共9大类15项(表3)。

表1 GRADE证据质量与推荐强度分级

GRADE分级	内容
证据质量分级	
高(A)	非常有把握,观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握,观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限,观察值可能与真实值有较大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握,观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度等级	
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE指推荐分级的评估、制定和评价

表2 改良Delphi方法的共识投票意见选项

投票选项	定义
①	完全同意
②	同意,有较小保留意见
③	同意,有较大保留意见
④	不同意

### 一、胰岛素瘤的典型临床表现是什么?

**推荐意见1:**临幊上若患者出现“Whipple三联征”,即:①发作性低血糖症状(如昏迷及精神神经症状等);②发作时血糖低于2.8 mmol/L;③口服或静脉补充葡萄糖后症状可立即消失,应考虑胰岛素瘤。(证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:99%)

胰岛素瘤的特点是大量分泌胰岛素,导致发作性低血糖综合征,这种综合征表现为一系列自主神经和中枢神经症状。自主神经症状包括肾上腺素能症状(如心悸、震颤等)和胆碱能症状(如出汗、饥饿、感觉异常等);中枢神经症状主要表现为意识模糊、焦虑、反应迟钝、视物模糊、癫痫发作等。胰岛素瘤的典型临床表现为“Whipple三联征”,即:①发作性低血糖症状(如昏迷及精神神经症状等);②发作时血糖低于2.8 mmol/L;③口服或静脉补充葡萄糖后症状可立即消失<sup>[10]</sup>。

72 h饥饿试验(有研究认为48 h即可)是诊断胰岛素瘤的标准试验<sup>[11-12]</sup>,尤其是当无自发性低血糖发作或不能观察到“Whipple三联征”时,行72 h饥饿试验是必要的<sup>[2,13]</sup>。具体操作步骤如下:①停用所有非必需药物。②记录禁食开始的时间。③试验期间允许患者饮水。④清醒时,患者可有一定的室内活动量。⑤禁食后每6 h取外周血样测定血浆葡萄糖、血清胰岛素、C肽、胰岛素原(有条件时)。⑥血糖<3.3 mmol/L后,每1~2 h测定1次;血糖<2.8 mmol/L且患者出现低血糖症状或体征时结束试验;如已证实存在“Whipple三联征”,血糖<3.0 mmol/L即可结束;禁食达72 h仍未出现低血糖时,结束禁食。⑦禁食结束时,取外周血测定血糖、胰岛素、胰岛素原、C肽(必要时可测皮质醇、生长激素、胰高血糖素,有条件者可同时测β-羟丁酸)。⑧让患者进食以结束试验。当患者在禁食期间出现低血糖症状或体征,且满足以下6条标准时,即可诊断:①血糖<3.0 mmol/L(<54 mg/dL);②胰岛素≥3.0 μU/mL;③C肽≥0.6 μg/L;④胰岛素原≥5 pmol/L;⑤β-羟丁酸≤2.7 mmol/L;⑥血或尿中未检出磺脲类药物的代谢产物<sup>[14]</sup>。上述标准表明,在低血糖状态下,机体的胰岛素分泌并未被适时抑制,这强烈提示胰岛素瘤在自主分泌胰岛素。

5%~10%的胰岛素瘤与多发性内分泌瘤病1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)相关,常表现为多发病灶,以垂体、甲状腺和胰腺肿瘤易感性为特征<sup>[15-16]</sup>,有其他内分泌疾病家族史和(或)个人病史的患者应考虑MEN1综合征<sup>[17-19]</sup>,必要时行基因检测以协助鉴别诊



表 3 胰岛素瘤内镜诊疗的临床问题与推荐意见

临床问题	推荐意见
胰岛素瘤的典型临床表现是什么?	推荐意见 1:临幊上若患者出现“Whipple 三联征”,即:①发作性低血糖症状(如昏迷及精神神经症状等);②发作时血糖低于 2.8 mmol/L;③口服或静脉补充葡萄糖后症状可立即消失,应考虑胰岛素瘤
胰岛素瘤如何定位?	推荐意见 2:对临幊高度疑诊胰岛素瘤的患者,推荐非侵入性的增强 CT 或 MRI 检查;使用基于靶向 GLP-1 受体示踪剂的 PET-CT 能够帮助定位肿瘤,提高检出率
EUS 是否应用于所有胰岛素瘤患者?	推荐意见 3:推荐 EUS 作为 CT 及 MRI 检查的重要补充手段,尤其是对于长径<10 mm 胰岛素瘤联合检测诊断价值更高 推荐意见 4:推荐 EUS 引导穿刺活检作为胰岛素瘤病理组织检查的首选取样方法。所有病理标本建议进行 HE 染色、Ki-67/MIB-1 染色及其他必要的免疫组化染色(如 CgA、Syn、INSM1、SSTR2、DAXX、ATRX),进而根据肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性进行分类和分级
EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的适应证与禁忌证是什么?	推荐意见 5:对于肿瘤长径<20 mm 且病理分级为 G1/G2 级、无远处转移证据的胰岛素瘤患者,在多学科诊疗讨论基础上,推荐选择 EUS 引导消融治疗(如 EUS 引导无水乙醇、聚桂醇注射消融或射频消融) 推荐意见 6:对于肿瘤长径在 20~30 mm 的胰岛素瘤行 EUS 引导消融治疗应谨慎权衡利弊;以下情况不推荐 EUS 引导消融治疗:存在严重的心肺功能障碍、凝血功能障碍、妊娠等常规内镜下操作禁忌证,全胰弥漫分布的多发病灶或合并淋巴结或远处转移,病理分级 G3 级及以上,急性胰腺炎
消融剂如何选择?	推荐意见 7:如果选择注射消融剂消融,需结合患者个体情况、药物可及性及潜在风险综合决策。无水乙醇消融疗效确切,但可能发生渗漏并致周围组织损伤;聚桂醇的并发症发生率低,但疗效可能不及无水乙醇
消融技术操作要点?	推荐意见 8:根据肿瘤的体积计算 EUS 引导注射消融剂的剂量,可按肿瘤体积( $\text{cm}^3$ )与注射量(mL)比例为 1:1 估算。 推荐意见 9:如果病变毗邻血管或胰管,或病灶无包膜,需酌情减少每一次的注射量(10%~15%) 推荐意见 10:对于长径在 20~30 mm 的较大病灶,在排除禁忌证的基础上,内镜治疗可采用小剂量、多次注射治疗策略,以缓解临床症状为目标,不追求一次性完全消融肿瘤 推荐意见 11:根据病变大小与解剖位置综合选择穿刺针型号,推荐使用 22 G 或 25 G FNA 穿刺针对胰岛素瘤进行 EUS 引导注射消融治疗
多发胰岛素瘤如何治疗?	推荐意见 12:对于多发胰岛素瘤,若病灶数量有限且患者无法接受外科手术,在权衡利弊的基础上,可尝试行 EUS 引导分次消融治疗
EUS 引导消融治疗过程的潜在并发症和处理措施是什么?	推荐意见 13:目前认为 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤是安全的,总体并发症发生率较低,常见不良反应可控
EUS 引导消融术应如何判断疗效?应如何随访监测?	推荐意见 14:EUS 引导消融术兼具良好的安全性和有效性,术后疗效的评估依据临床症状,实验室检查可选择监测血糖和血清胰岛素和 C 肽,影像学可选择 EUS 或 CE-EUS 或腹部增强 CT 或 MRI 推荐意见 15:CE-EUS 可作为判断瘤体消融效果的主要方法,也可选择腹部增强 CT 或 MRI。随访可以选择术后半年,以后每年复查一次,如低血糖症状再发则随时复查

注:EUS 指超声内镜检查术;MRI 指磁共振成像;GLP-1 指胰高血糖素样肽-1;PET-CT 指正电子发射计算机断层显像;FNA 指细针穿刺抽吸术;CE-EUS 指造影增强超声内镜检查术

断<sup>[20-21]</sup>。

## 二、胰岛素瘤如何定位?

**推荐意见 2:**对临幊高度疑诊胰岛素瘤的患者,推荐非侵入性的增强 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 检查;使用基于靶向胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体示踪剂的正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)能够帮助定位肿瘤,提高检出率。(证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:99%)

影像学检查是胰岛素瘤诊断、定位、分期及疗效评估的重要手段,并可协助肿瘤定性及鉴别诊断。每种影像学检查均有各自的优势,通过联合应用多种检查手段进行优势互补,可提高胰岛素瘤诊断的准确率,并为治疗方案及随访计划的制定提供更多有效信息。常用的检查方法包括 CT、MRI、常规体表超声、超声造影、超声内镜检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)、术中超声、生长抑素受体显像(somatostatin receptor imaging, SRI)、PET-CT 及选择性血管造影等。

增强 CT 检查是胰岛素瘤患者首选的非侵入性检查方法<sup>[22]</sup>,可检出 70%~80% 的肿瘤<sup>[14,23]</sup>。胰岛素瘤通常表现为小的实性肿块,约 30% 的胰岛素瘤长径<10 mm,约 10% 为

多发瘤,后者常见于 MEN1 患者<sup>[24]</sup>。胰岛素瘤的强化方式多种多样<sup>[25]</sup>,约有 24.9% 的胰岛素瘤在常规增强 CT 图像中表现为等强化<sup>[26]</sup>。相比之下,灌注 CT 可捕捉到一过性高强化的肿瘤并为等强化的肿瘤提供定位信息,联合应用灌注 CT 与常规 CT 诊断胰岛素瘤的灵敏度和特异度分别为 94.6% 和 94.7%,优于单独使用常规 CT 检查<sup>[27]</sup>,但这种联合扫描方案增加了患者的辐射剂量、对比剂用量及扫描时间,而通过自定义容积图像处理后的灌注 CT 对胰岛素瘤的诊断优于常规 CT 检查,且图像质量不劣于甚至优于常规 CT,有望单独用于胰岛素瘤的诊断。MRI 及弥散加权成像技术(diffusion-weighted imaging, DWI)对胰岛素瘤的检出率与灌注 CT 检查相当,MRI 增强技术可检出大约 85% 的胰岛素瘤,且能较好地反映肿瘤与主胰管的关系<sup>[28]</sup>;小视野 DWI 的图像质量及对胰岛素瘤(尤其对长径<15 mm 的胰岛素瘤)的检出率相较常规全视野 DWI 进一步提高<sup>[29]</sup>。

胰岛素瘤通常体积较小,常规影像学难以定位时,分子影像学 PET-CT 也可作为补充手段进一步明确定位。约 80% 的神经内分泌肿瘤表达生长抑素受体,因此使用放射性核素标记生长抑素类似物作为 PET-CT 示踪剂的 SRI 被广泛用于神经内分泌肿瘤的诊断<sup>[30]</sup>。在生长抑素受体 PET-CT 显像中,<sup>68</sup>Ga 标记的生长抑素类似物是目前临床应用最为广泛的示踪剂,代表性显像剂包括<sup>68</sup>Ga-DOTATOC、



<sup>68</sup>Ga-DOTATATE 及 <sup>68</sup>Ga-DOTANOC, 三者的诊断效能相仿<sup>[31-33]</sup>。然而, 由于仅 50%~60% 的胰岛素瘤表达生长抑素受体, 使得基于放射性核素标记生长抑素类似物的受体显像在此类肿瘤的诊断中灵敏度受限。鉴于此, GLP-1 受体作为一种新兴靶点备受关注。GLP-1 是一种可促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌的内源性激素, 其受体在胰岛素瘤细胞表面呈高密度分布。因此, 利用放射性核素标记 GLP-1 及其类似物可实现对胰岛素瘤的高度特异性靶向, 其中, <sup>68</sup>Ga 标记的艾塞那肽(<sup>68</sup>Ga-exendin-4)是目前临床应用较多的 GLP-1 受体显像剂<sup>[31,34-36]</sup>。北京协和医学院采用 <sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET-CT 诊断胰岛素瘤的大样本前瞻性研究提示, <sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET-CT 对胰岛素瘤的诊断灵敏度可达 99.1%<sup>[37]</sup>。值得注意的是, 恶性胰岛素瘤的受体表达谱常发生显著改变, 通常表现为 GLP-1 受体的缺失与生长抑素受体亚型 2 的表达<sup>[38]</sup>, 因此生长抑素受体 PET-CT 在恶性胰岛素瘤的诊断中可能更具价值。使用 <sup>18</sup>F 标记的左旋多巴(<sup>18</sup>F-DOPA)作为示踪剂的 PET-CT 也有报道用于胰岛素瘤的辅助诊断, 其原理为胰腺中正常的胰岛细胞可以吸收少量的 <sup>18</sup>F-DOPA 并将它脱羧产生胰岛素, 而功能异常的胰岛细胞(如胰岛素瘤)对此示踪剂摄取增加<sup>[38]</sup>。国外研究建议在胰岛素瘤的分子影像学诊断中首选 <sup>68</sup>Ga-exendin-4 GLP-1 受体 PET-CT, 当无法获得时, 可以采用生长抑素受体 PET-CT, 次选 <sup>18</sup>F-DOPA PET-CT<sup>[36,39]</sup>。有学者采用 <sup>68</sup>Ga-DOTA-exendin-4 PET-CT 这种联合 GLP-1 受体与生长抑素受体两种示踪剂的分子影像技术诊断胰岛素瘤, 提示对常规手段难以定位的隐匿性胰岛素瘤也能有效检出<sup>[40-41]</sup>。综上, 基于 GLP-1 受体的 PET-CT(如 <sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET-CT)在胰岛素瘤的诊断中具有较高的灵敏度, 对于常规手段难以确定的病灶也能有效定位, 随着研究的不断深入, 有望进一步提高胰岛素瘤的检出率。

### 三、EUS 是否应用于所有胰岛素瘤患者?

**推荐意见 3: 推荐 EUS 作为 CT 及 MRI 检查的重要补充手段, 尤其是对于长径≤10 mm 胰岛素瘤联合检测诊断价值更高。(证据质量: B; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 96%)**

**推荐意见 4: 推荐 EUS 引导穿刺活检作为胰岛素瘤病理组织检查的首选取样方法。所有病理标本建议进行 HE 染色、Ki-67/MIB-1 染色及其他必要的免疫组化染色(如 CgA、Syn、INSM1、SSTR2、DAXX、ATRX), 进而根据肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性进行分类和分级。(证据质量: C; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 96%)**

胰岛素瘤典型的 EUS 特征表现为圆形或类圆形的相对于胰腺实质呈均匀弱低回声区域, 常伴有光滑的连续或不连续高回声边缘<sup>[42]</sup>。EUS 对 pNETs 的敏感度为 54%~97%, 其中胰岛素瘤的敏感度为 71%~94%<sup>[43]</sup>。日本一项多中心研究比较了 EUS 与 CT 对微小 pNETs 的检出能力。结果显示: 对于胰岛素瘤, EUS 与 CT 的检出率分别为 70% 和 50%; 对于总体 pNETs, EUS 的检出率(94.5%)显著优于 CT

(86.3%)。尤其在长径≤5 mm(58.3% 比 16.7%)及 5~10 mm(97.7% 比 79.5%)的 pNETs 亚组中, EUS 的优势更为显著<sup>[44]</sup>。Kann<sup>[45]</sup>的研究纳入了 18 项研究共 782 例 pNETs 患者, 发现 EUS 的敏感度高于 MRI(80% 比 66%)。因此, 推荐 EUS 作为 CT 及 MRI 检查的重要补充手段, 尤其是对微小 pNETs 联合检测诊断价值更高。同时, 通过 EUS 可以判断肿瘤与胰管及邻近血管的关系, 进而评估手术可行性并指导选择手术方式<sup>[46]</sup>。2%~10% 的胰岛素瘤患者有多个肿瘤, 尤其是 MEN1 患者<sup>[47]</sup>, 因此, EUS 观察胰岛素瘤时, 必须详细扫查整个胰腺及周边区域, 以免漏诊。

由于 pNETs 有时也可表现为高回声或与周围胰腺正常实质相似的回声结构, 甚至有囊性病灶、钙化及不规则边界的存在, 因此对肿瘤占位性质的判断仍需结合患者的临床症状、血液生化等检查结果做出综合分析, 至于最终的定性诊断仍需依靠活组织检查或外科手术的病理证实。鉴于 EUS 对胰腺占位病灶的性质判定仍存在局限, 因此, 可利用 EUS 引导穿刺活检以获得细胞或组织学诊断, 从而为下一步的治疗提供依据。研究显示 EUS 引导细针穿刺抽吸术(EUS-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)诊断 pNETs 的敏感度、特异度和准确率分别为 98.9%、100% 和 99.9%<sup>[48]</sup>。EUS-FNA 与手术标本的一致率为 69.2%~77.8%, 对于微小 pNETs(长径<20 mm), 一致率更是达到 84.5%, 通过 EUS-FNA 可在约 70% 的病例中获得足够的组织以进行免疫组化检查来确诊该疾病, 亦可通过对检测所得细胞学样本 Ki-67 的表达量(即增殖指数)对肿瘤恶性程度进行分级<sup>[49-50]</sup>。在数项国际指南和共识中推荐 EUS-FNA 为 pNETs 病理组织检查的首选取样方法<sup>[51-55]</sup>。病理学检查是诊断 pNETs 的金标准, 推荐对所有 pNETs 病理标本进行 HE 染色、Ki-67/MIB-1 染色及其他免疫组化染色, 并按肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性进行分类和分级<sup>[2,56]</sup>。其他免疫组化检查中, 必做项目包括 CgA、Syn, 选做项目包括 SSTR2、CD56、MGMT、特定激素(如胰岛素、生长抑素、胰高血糖素、胃泌素等); 神经内分泌肿瘤与神经内分泌癌鉴别诊断的相关项目包括 TP53、RB1、DAXX、ATRX 等。但是, 胰岛素瘤的胰岛素染色并非必然呈阳性, 特定激素的免疫组化检测结果并不能作为临床诊断的充分或必要条件。需要注意的是, EUS-FNA 标本的诊断率取决于取材和病理操作者的技术水平, 目前 EUS-FNA 标本与手术切除标本的组织学分级一致性仍较低, 其原因可能为肿瘤的异质性及与病变相关的“热点”采样失败, 因此, 欧洲神经内分泌肿瘤学会建议, EUS-FNA 样本中收集 2 000 个肿瘤细胞对提高样本一致性至关重要, 在临床实践中需保持谨慎态度<sup>[50]</sup>。近年来, 利用新型切割活检针开发出的 EUS 引导细针穿刺活检术(EUS-guided fine needle biopsy, EUS-FNB)可获取更为足量的病灶组织, 从而做出更为准确的病理组织学诊断。研究表明, 对于 pNETs, EUS-FNB 的诊断准确率较 EUS-FNA 更高, 并可为细胞学检查提供更多信息<sup>[57-60]</sup>。结合国内外指南, pNETs 的穿刺推荐优先使用 EUS-FNB<sup>[19,61]</sup>。因此, 在条



件允许的情况下建议采用 EUS-FNB 作为胰岛素瘤病理组织检查的首选取样方法。

随着 EUS 不断发展,许多新技术被应用于 EUS 领域。造影增强超声内镜检查术(contrast-enhanced EUS, CE-EUS)是在常规 EUS 检查基础上,经静脉团注超声造影剂(如六氟化硫微泡),利用其血池显影特性显著增强血供组织的超声信号。

不同性质病灶在 CE-EUS 下呈现特征性的增强模式,该技术可有效鉴别 pNETs、慢性胰腺炎与胰腺癌等胰腺病变<sup>[62]</sup>。亚洲超声医学与生物学联合会关于 CE-EUS 的指南建议,对胰腺实质性病变、微小病变及难以发现的病变,均可使用 CE-EUS 检查<sup>[63]</sup>。大部分 pNETs 血供丰富,表现为高增强;而炎性病变的血供亦较丰富,呈现均匀增强;相比之下,胰腺癌的血供较少,通常呈现低增强或晚期增强<sup>[64]</sup>。覃山羽研究团队在应用 CE-EUS 对胰岛素瘤进行研究时,发现胰岛素瘤均表现为“快进慢退”或“同进慢退”的增强模式<sup>[65]</sup>:在增强早期即呈现均匀、致密的高增强,强度显著高于周围正常胰腺组织;在静脉期及延迟期,其强化程度仍持续高于周边胰腺组织,且造影剂消退时间晚于胰腺实质,渡越时间延长。病灶的增强模式均符合斑块状增强(Ⅲ型),增强强度分级为 3~4 级(显著增强及极显著增强),且以 4 级(增强面积 $\geq 75\%$ )为主<sup>[66]</sup>。该发现与 2008 年诸琦等<sup>[67]</sup>的研究结果一致,提示上述特征性表现与胰岛素瘤富血供、间质含量低及微血管密度高的病理基础相关<sup>[68]</sup>。Ishikawa 等<sup>[69]</sup>研究表明,在 CE-EUS 检查中,将呈现为无增强或低增强的胰腺病灶作为恶性诊断标准时,其诊断敏感度、特异度及准确率分别可达 90.5%、90.0% 和 90.2%。有分析发现,对于较大的局灶性胰腺肿块,CE-EUS-FNA 的综合诊断灵敏度显著高于 EUS-FNA(84.6% 比 75.3%),且 CE-EUS-FNA 所需穿刺次数更少<sup>[70-71]</sup>,CE-EUS 能够在一定程度上弥补 EUS-FNA 的不足之处<sup>[72]</sup>。

**四、EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的适应证与禁忌证是什么?**

**推荐意见 5:**对于肿瘤长径 $<20$  mm 且病理分级为 G1/G2 级、无远处转移证据的胰岛素瘤患者,在多学科诊疗讨论基础上,推荐选择 EUS 引导消融治疗(如 EUS 引导无水乙醇、聚桂醇注射消融或射频消融)。(证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:99%)

**推荐意见 6:**对于肿瘤长径在 20~30 mm 的胰岛素瘤行 EUS 引导消融治疗应谨慎权衡利弊;以下情况不推荐行 EUS 引导消融治疗:存在严重的心肺功能障碍、凝血功能障碍、妊娠等常规内镜下操作禁忌证,全胰弥漫分布的多发病灶或合并淋巴结或远处转移,病理分级 G3 级及以上,急性胰腺炎。(证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:99%)

外科手术目前是胰岛素瘤的一线治疗方案<sup>[30,46]</sup>,其疗效确切,可完整切除病灶,但也存在创伤大、费用高等问题。随着 EUS 及相关技术的发展,EUS 已从单纯诊断工具发展为兼具诊疗功能的重要手段。目前,应用于胰岛素瘤治疗

的 EUS 引导消融技术主要包括:EUS 引导细针注射术(EUS-guided fine needle injection, EUS-FNI)(利用无水乙醇或聚桂醇进行化学消融)和 EUS 引导射频消融术(EUS-guided radiofrequency ablation, EUS-RFA)。这些技术通过 EUS 实时引导对病灶进行精准定位和直接局部治疗,从而实现对肿瘤组织的有效灭活。2006 年 Jürgensen 等<sup>[73]</sup>首次报道 EUS 引导无水乙醇注射治疗胰岛素瘤,随后国内外陆续有研究评估无水乙醇注射、聚桂醇注射及射频消融的疗效与安全性<sup>[74-78]</sup>。2013 年,覃山羽等<sup>[79]</sup>报道了国内首例 EUS 引导瘤内注射无水乙醇治疗良性胰岛素瘤病例,术后患者未再有低血糖发作,实验室检查证实患者获得完全缓解,研究表明对于不能行外科手术治疗的患者,EUS 引导瘤内注射无水乙醇可作为一种选择。之后,覃山羽团队应用该技术治疗的胰岛素瘤患者,全部注射成功,术后大部分患者血糖水平维持稳定,并发症少,无需再行手术或其他药物治疗。蒋艳娟等<sup>[80]</sup>将治疗良性胰岛素瘤的两种方法相比较,表明 EUS-FNI 在治疗时间、并发症发生率、住院时间和住院总费用上均较外科手术占优势,体现了 EUS-FNI 微创、经济、安全的特点。由于国内无水乙醇的获得存在问题,2016 年覃山羽团队首次报道 EUS 引导注射聚桂醇治疗胰岛素瘤患者的病例,患者术后低血糖发作症状消失,实验室及影像学检查证实患者获得完全缓解,未见出血、胰腺炎、胰瘘等并发症<sup>[81]</sup>。随后,覃山羽团队对 7 例胰岛素瘤患者行 EUS 引导瘤内注射聚桂醇,患者术后的临床症状均有所缓解,且均未发生不良反应<sup>[77]</sup>。覃山羽团队已完成 52 例胰岛素瘤的 EUS-FNI 治疗,除了 4 例患者(2 例瘤体为全胰多发及 2 例瘤体无包膜且靠近胰管)疗效欠佳转而接受外科手术外,余患者的症状均控制良好<sup>[82]</sup>。国内一项研究对 11 例接受 EUS 引导消融治疗的胰岛素瘤患者进行了中位 45 个月的随访,结果显示其中长期疗效持续稳定<sup>[83]</sup>。EUS 引导注射无水乙醇或聚桂醇的安全性良好,主要不良事件按内镜相关并发症规范处理后多可缓解,且未报告严重并发症<sup>[77,84-85]</sup>。EUS 引导射频消融治疗胰岛素瘤亦显示良好疗效。一项纳入 12 项研究(包含 61 例患者)的系统综述显示,EUS 引导射频消融治疗 pNETs(平均长径 16 mm,约 30% 患者诊断为胰岛素瘤)技术成功率达 96%,不良事件发生率 13.7%<sup>[86]</sup>。另一项纳入 17 项回顾性研究的 meta 分析显示,与外科手术相比,EUS 引导消融术(乙醇/射频消融)治疗胰岛素瘤的不良事件发生率(31.1% 比 18.7%)更低,中位住院时间(7.40 d 比 2.68 d)更短,但复发率更高(15.3% 比 1.3%)<sup>[87]</sup>。鉴于 EUS 引导消融治疗具有微创性、有效性及安全性良好的特点,对于长径较小( $<20$  mm)、病理分级良好(G1/G2 级)且无远处转移的胰岛素瘤患者,若患者不适合或拒绝外科手术,可考虑将 EUS 引导消融治疗作为替代治疗方案。临床决策时应与患者充分沟通,并制定个体化的长期随访计划。EUS 引导消融术为特定胰岛素瘤患者提供了新的治疗选择。尽管在实现肿瘤完全消融和降低复发风险方面仍存在挑战<sup>[83,88]</sup>,但患者安全性获益显著,并发症风



险可控,即使需要重复治疗,负担也显著低于外科手术,且大部分复发患者仅需1~2次补充治疗即可获得长期疾病控制。未来,随着技术操作的规范化、临床经验的积累以及更多高质量循证医学证据的支持,EUS引导消融治疗的疗效有望得到进一步提升,应用前景广阔。

根据目前指南,过大的胰岛素瘤因消融范围难以完全覆盖,易导致病灶残留复发,且并发症发生风险高<sup>[30]</sup>,目前对较大胰岛素瘤行EUS引导消融治疗的疗效评估与长期随访研究样本例数仍偏少,因此对于肿瘤长径≥20 mm的胰岛素瘤建议首选外科手术切除,行EUS引导消融治疗时应谨慎权衡利弊。全胰弥漫分布的多发病灶或合并淋巴结或远处转移者,单纯EUS引导消融治疗难以保证疗效<sup>[89]</sup>。病理证实为G3级以上的胰岛素瘤,因恶性程度高、侵袭性强,不推荐单纯消融治疗。消融治疗对胰腺有损伤,故活动性胰腺炎患者属操作禁忌。病变与主胰管相连,进行消融时消融剂可能进入主胰管导致胰腺炎,由于这种状况在治疗胰岛素瘤时的相关报道较少,参考关于EUS引导胰腺囊性肿瘤消融的共识<sup>[90]</sup>,不建议对与主胰管相邻的胰岛素瘤进行EUS引导消融治疗。此外,若患者对乙醇过敏,不建议使用无水乙醇作为消融剂<sup>[91]</sup>。

### 五、消融剂如何选择?

**推荐意见7:如果选择注射消融剂消融,需结合患者个体情况、药物可及性及潜在风险综合决策。无水乙醇消融疗效确切,但可能发生渗漏并致周围组织损伤;聚桂醇的并发症发生率低,但疗效可能不及无水乙醇。(证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:96%)**

无水乙醇作为经典的化学消融药物,其治疗优势体现在消融效率高,用于治疗胰岛素瘤术后6 h内,血糖监测波动即较为平稳<sup>[74-75]</sup>,其消融机制主要包括乙醇引发肿瘤组织蛋白质不可逆凝固性坏死;诱导组织内血管收缩及血管内皮损伤,进而形成血栓,阻断血供,最终导致病变组织坏死。此外,无水乙醇还可直接破坏肿瘤细胞,并激活炎性细胞浸润与成纤维细胞增殖,通过纤维化反应实现肿瘤组织的最大化灭活<sup>[84,92]</sup>。但无水乙醇也存在局限性,药物外渗可能引发如胰腺炎、胰腺假性囊肿等术后并发症<sup>[73,76]</sup>。

聚桂醇是一种兼具轻度局部麻醉效应的硬化剂,广泛应用于静脉曲张的介入治疗,其作用机制为破坏血管内皮细胞膜,激活凋亡信号通路,最终诱导静脉管腔纤维化闭塞。相较于无水乙醇,聚桂醇在降低并发症发生率方面具有优势:无药物渗漏所致周围组织坏死风险;血管内或外注射均无明显疼痛;且无致畸、无致突变、无致癌及无遗传毒性<sup>[93]</sup>。但聚桂醇的弥散速度及程度较低,药效完全显现所需时间较长,用于胰岛素瘤消融后,患者血糖水平通常于术后1周内趋于稳定<sup>[89]</sup>。此外,该药亦广泛应用于肝囊肿、肾囊肿、甲状腺囊肿的治疗,据报道,其不良反应发生率低于无水乙醇<sup>[94-95]</sup>。目前关于两种消融剂治疗胰岛素瘤的疗效与安全性对比研究较为有限,需要开展多中心、前瞻性、长期随访的临床研究以进一步评估,故消融剂的选择应结合

患者个体情况、药物可及性及潜在风险进行综合考量。

紫杉醇是一种通过抑制微管解聚发挥抗肿瘤作用的化疗药物,在晚期胰腺癌的全身化疗中,紫杉醇常与吉西他滨联合应用<sup>[96-97]</sup>。在胰腺囊性肿瘤的内镜下消融领域,乙醇灌洗后紫杉醇消融及无乙醇的化疗药物(如紫杉醇联合或不联合吉西他滨)方案均显示有效,且无乙醇方案并发症发生风险更低<sup>[90,98-104]</sup>。然而,目前EUS引导紫杉醇联合或不联合吉西他滨消融胰岛素瘤的经验极其有限。现有文献仅见个别病例报道,描述了对手术高风险的多发小胰岛素瘤患者实施无乙醇的EUS引导瘤内化疗药物(紫杉醇联合吉西他滨)注射,初次消融后复查发现病灶残留,经二次消融后,患者症状获得短期缓解<sup>[105]</sup>。尽管基于胰腺囊性病变的经验提示紫杉醇(尤其无乙醇方案)具有潜在优势,但紫杉醇在胰岛素瘤消融中的应用仍处于初步探索阶段,其确切疗效和安全性有待更多研究评估。

### 六、消融技术操作要点?

**推荐意见8:根据肿瘤的体积计算EUS引导注射消融剂的剂量,可按肿瘤体积(cm<sup>3</sup>)与注射量(mL)比例为1:1估算。(证据质量:C;推荐强度:弱推荐;共识水平:96%)**

**推荐意见9:如果病变毗邻血管或胰管,或病灶无包膜,需酌情减少每一次的注射量(10%~15%)。(证据质量:C;推荐强度:弱推荐;共识水平:96%)**

**推荐意见10:对于长径在20~30 mm的较大病灶,在排除禁忌证的基础上,内镜治疗可采用小剂量、多次注射治疗策略,以缓解临床症状为目标,不追求一次性完全消融肿瘤。(证据质量:C;推荐强度:弱推荐;共识水平:86%)**

**推荐意见11:根据病变大小与解剖位置综合选择穿刺针型号,推荐使用22 G或25 G FNA穿刺针对胰岛素瘤进行EUS引导注射消融治疗。(证据质量:C;推荐强度:弱推荐;共识水平:99%)**

在EUS-FNI操作中,消融剂用量需依据病变大小、解剖位置及毗邻关系综合判定。不同的肿瘤,如实体瘤或囊性瘤,无水乙醇的注射量不同。一些研究在肝脏肿瘤中得到了无水乙醇注射剂量的公式,如Lin等<sup>[106]</sup>使用的计算公式,Y=2.885X(X<5 cm),Y=1.805X(X>5 cm)[X为肿瘤的长径,Y是无水乙醇的剂量(单位为mL)]。张文颖<sup>[107]</sup>也将这个公式进行改良并应用于胰腺癌的实验研究中,结果均表明根据公式计算得出的剂量可以有效地消融肿瘤组织,且只有轻微的急性胰腺炎发生。针对胰岛素瘤,覃山羽团队指出,消融剂用量可基于肿瘤体积测算,即体积(cm<sup>3</sup>)与注射量(mL)按1:1比例估算<sup>[75,77,108]</sup>,实际操作中需结合具体情况调整,若病变紧邻血管,需减少单次注射量以规避消融剂外渗所致血管坏死或出血风险;病变毗邻胰管时,需防范消融剂渗漏引发胰管炎症及急性胰腺炎;无包膜病变因注射时易发生外渗,剂量选择更需谨慎。具体操作时应注意规避血管与胰管,有研究指出,对于长径<10 mm的小病灶,穿刺针可定位于瘤体中央,以0.01 mL/s的速度缓慢注入消融剂,直至瘤体内形成完全扩展的强回声云雾状影像;长径>



10 mm 的病变,穿刺点宜选择瘤体远端边缘,采用扇形针道,在缓慢注射过程中逐渐将穿刺针退至病灶近端边缘以使消融剂充分弥散;对于长径≥20 mm 病变,考虑病变较大,消融剂难以完全渗透整个病变,为降低术后胰腺炎的风险,应遵循“小剂量多次注射”的原则,不追求一次治疗完全消融肿瘤,以缓解临床症状为目标兼顾治疗安全性与并发症防控<sup>[74,108]</sup>。撤针前需停留 1 min,拔针时避免直接退至瘤体外以防消融剂渗漏。

目前胰岛素瘤 EUS 引导消融治疗常用的穿刺针规格为 19 G、22 G 和 25 G 的 EUS-FNA 针。然而,关于不同针型对疗效与安全性的影响,尚缺乏高质量研究证据。在胰腺囊性肿瘤消融的专家共识中,为确保抽吸效率,推荐使用 19 G 或 22 G 穿刺针<sup>[90]</sup>。鉴于胰岛素瘤为实性神经内分泌肿瘤,其消融治疗需优先考虑消融剂的弥散范围及并发症预防。在钩突区病变或毗邻血管区域操作时,细针(如 25 G)虽可能降低注射速度,但定位更精准,安全性更佳。国内研究显示,22 G 穿刺针常用于胰岛素瘤的 EUS 引导消融治疗;当病变位于钩突或紧邻血管需精细定位时,则多选用 25 G 穿刺针<sup>[82,108]</sup>。对于 EUS-RFA,术前需充分评估肿瘤部位、大小及毗邻关系,合理规划穿刺点与针道路径。肿瘤较大时可采用单针道多次消融或多针道消融策略,国内研究表明,长径<10 mm 的胰岛素瘤经 EUS-RFA 治疗后毁损率较高,而>10 mm 病灶常需多次多针道消融<sup>[82]</sup>。EUS 引导消融治疗胰岛素瘤时需重点防范两类血糖异常风险:一是术中低血糖的发生,二是术后因胰岛素分泌功能暂时性抑制所致的反跳性高血糖。临床实践中建议术中及术后每 15 min 密切监测血糖水平,根据实时结果动态调整干预方案,血糖偏低时,通过补液途径输注葡萄糖以维持稳定;出现反跳性高血糖时,需规范使用胰岛素调控,以最大限度降低血糖剧烈波动对中枢神经系统的损伤<sup>[108]</sup>。当前 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的临床研究样本量仍有限,现有的操作要点受证据强度制约,仅能为临床实践提供初步参考,未来需通过大样本、多中心及长期随访研究进一步总结、归纳 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的技术要点。

## 七、多发胰岛素瘤如何治疗?

**推荐意见 12:**对于多发胰岛素瘤,若病灶数量有限且患者无法接受外科手术,在权衡利弊的基础上,可尝试行 EUS 引导分次消融治疗。(证据质量:C;推荐强度:弱推荐;共识水平:99%)

覃山羽团队报道了 62 例 pNETs 的注射治疗,其中胰岛素瘤为 52 例,除 2 例全胰多发的胰岛素瘤患者注射治疗后效果欠佳转而接受外科手术以及 2 例因无包膜且邻近胰管注射治疗效果欠佳转至外科治疗外,余患者均症状控制良好<sup>[82]</sup>。针对多发胰岛素瘤,EUS 引导消融通常一次仅处理一个病灶以保障患者安全,但数量较多的胰岛素瘤单次消融治疗效果一般较差,可采用分次注射法,每次重复治疗间隔时间根据患者低血糖症状改善情况及血糖水平而定。若

病灶过多(如>5 个病灶)甚至弥漫分布于全胰,难以完全探查且病灶易遗漏导致症状复发,行内镜治疗需谨慎权衡利弊,应尽早选择外科手术治疗。

## 八、EUS 引导消融治疗过程的潜在并发症和处理措施是什么?

**推荐意见 13:**目前认为 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤是安全的,总体并发症发生率较低,常见不良反应可控。(证据质量:B;推荐强度:强推荐;共识水平:93%)

与外科手术相比,EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的并发症发生率显著降低,更为安全、微创。研究显示,EUS 引导注射无水乙醇治疗 pNETs 的成功率为 94.7%;随访期间总体不良反应发生率为 23.3%,其中胰腺炎占 14%<sup>[85]</sup>。2006 年 Jürgensen 等<sup>[73]</sup>首次应用 EUS 引导无水乙醇注射消融胰岛素瘤,患者术后出现腹痛及淀粉酶升高,被证实为轻症急性胰腺炎,考虑与无水乙醇注射量(8 mL)较大导致乙醇外渗有关。Vaidakis 等<sup>[109]</sup>的病例报道也出现并发症,包括无症状的血清淀粉酶升高、穿刺部位溃疡、十二指肠壁血肿形成,分析可能原因是无水乙醇注射量较大、注射速度过快导致部分乙醇回流至穿刺部位,并且因穿刺针直径较大、退针缓慢导致乙醇沿着针道外渗。随后,美国梅奥中心的 Levy 等<sup>[110]</sup>进一步证实 EUS 引导无水乙醇注射用于治疗胰岛素瘤的有效性,但该方法也有可能出现并发症,其主要并发症包括胰腺炎、胰腺假性囊肿、穿刺部位出血等。但覃山羽团队报道的 52 例胰岛素瘤的 EUS-FNI 治疗,未见明显并发症<sup>[82]</sup>。一项早期的多中心研究指出,EUS-RFA 对于表现为富血供和中央坏死的胰头肿瘤的治疗是安全的<sup>[111]</sup>,总的并发症发生率为 10%,且可通过增强预防措施而降低<sup>[112]</sup>。Lakhtakia 等<sup>[113]</sup>采用 EUS-RFA 治疗 3 例胰岛素瘤,随访时间为 11~12 个月,所有患者临床症状得以缓解,且无并发症发生。Choi 等<sup>[114]</sup>应用 EUS 引导注射乙醇-碘油治疗 38 例微小 pNETs,60% 的肿瘤达到完全消融,与手术相关不良反应发生率为 3.2%,平均随访 42 个月,未发现恶性肿瘤或淋巴结转移。总的来说,EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的主要并发症有自限性腹痛、出血、血清淀粉酶升高、胰腺炎、胰瘘等,按相应的常规处理即可。极少见的并发症有轻度眩晕、迟发性血肿,十二指肠壁溃疡。为了避免并发症的发生,除了穿刺针的选择、无水乙醇注射量的计算外,需对术者的操作水平有较高要求。

## 九、EUS 引导消融术应如何判断疗效?应如何随访监测?

**推荐意见 14:**EUS 引导消融术兼具良好的安全性和有效性,术后疗效的评估依据临床症状,实验室检查可选择监测血糖和血清胰岛素和 C 肽,影像学可选择 EUS 或 CE-EUS 或腹部增强 CT 或 MRI。(证据质量:B;推荐强度:弱推荐;共识水平:96%)



**推荐意见 15: CE-EUS 可作为判断瘤体消融效果的主要方法,也可选择腹部增强 CT 或 MRI。随访可以选择术后半年,以后每年复查一次,如低血糖症状复发则随时复查。(证据质量:B;推荐强度:弱推荐;共识水平:86%)**

胰岛素瘤作为功能性神经内分泌肿瘤,EUS引导消融术后疗效判断和随访需重点关注两方面:一是低血糖相关症状的控制情况,二是肿瘤本身的消融效果。患者低血糖症状及相关实验室检查是评估术后症状是否达到完全缓解和随访监测中最基础、简便的手段<sup>[115]</sup>。血清学检查指标主要包括血糖、同步血清胰岛素、血清 C 肽等,其中血糖监测是最直接的疗效评估方法。如前所述,因不同消融剂特点不同,患者术后血糖平稳时间不同,一般认为患者术后血糖平稳且无不适即可出院,术后需按时进行随访监测。若患者术后血糖升至正常且随访期间稳定,则无需重复治疗;若治疗后患者仍有低血糖症状、血糖持续不升、胰岛素水平未降,提示可能存在肿瘤残留,需结合病灶大小、密度、回声及血供等特征,决定后续再次行 EUS 引导注射消融或外科手术治疗<sup>[82,115]</sup>。术后部分患者出现的反跳性高血糖可能干扰疗效评估,导致假阳性或假阴性结果,这种血糖升高通常具有自限性,持续时间不超过 2 周,并随胰岛  $\beta$  细胞功能恢复而逐渐降至正常<sup>[116]</sup>。血清 CgA 在正常人或非神经内分泌肿瘤中可轻度升高但水平较低,诊断神经内分泌肿瘤的敏感度和特异度分别为 70% 和 95%<sup>[108]</sup>。相较于其他肿瘤标志物,CgA 在神经内分泌肿瘤诊断中优势显著,因此若条件允许,检测其水平可用于评估治疗效果及监测肿瘤复发<sup>[117]</sup>,但在 EUS 引导胰岛素瘤消融治疗的复发风险预测中,其诊断效能仍需更多循证医学证据支持。

除常规的临床症状与血清学检查外,CE-EUS 作为有效评估瘤体消融效果的手段在手术疗效判断与随访监测中发挥重要作用<sup>[108]</sup>。胰岛素瘤通常瘤体较小,EUS 对胰头及胰体部病灶检出率较高,但对胰尾部病灶可能因气体干扰存在漏诊风险。此外,胰岛素瘤可为多发性,若未行全胰腺系统扫查易致病灶遗漏。正常胰腺组织属乏血供器官,而胰岛素瘤则血供丰富、边界清晰、质地较硬,这种差异在 CE-EUS 中表现为不同的增强模式和强度,有助于两者的鉴别诊断。注射超声造影剂后胰岛素瘤因呈高灌注结节<sup>[118-119]</sup>,得以从周围正常胰腺组织中分辨出来,即使微小的病灶或在 EUS B 模式下呈等回声的结节也可被鉴别出来。在行 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤时,注射消融剂后,超声实时监测下可见肿瘤区域呈现云雾样改变,其特征为肿瘤边缘及针尖周围组织由低回声转变为高回声。当观察到这种高回声变化扩散至肿瘤边缘(即肿瘤与正常组织的交界处)时,通常认为消融剂已充分弥散,此时即可停止注射<sup>[81-82]</sup>。由于消融治疗是一种非切除性方法,因此精准、全面地评估 EUS 引导治疗胰岛素瘤的效果至关重要。在常规 EUS 的基础上,CE-EUS 可清晰显示病灶血供,临床实用性突出,若条件允许,推荐术中采用 CE-EUS 即时评估消融剂对病灶毁损是否完全<sup>[89,108]</sup>:超声造影下,治疗前病灶多为富血供区域,造影模式呈“快进慢退”,经消融治疗后可转为乏

血供区域,造影模式常呈“慢进快退”;若消融后仍存在富血供区、病灶内呈不均匀增强,提示消融不完全,需考虑再次行 EUS 引导注射消融直至全部病灶转为乏血供,以实现完全治疗<sup>[108]</sup>。

EUS 引导消融治疗胰岛素瘤术后报道的复发率尚不一致<sup>[82,87,108]</sup>,仍需更多大样本量、更长期随访的研究数据支持,以进一步明确复发风险。现阶段降低 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤的复发率有赖于进一步规范化治疗操作、加强医师操作技能培训、完善疗效评估标准。因此,胰岛素瘤患者行 EUS 引导消融治疗术后的随访和监测尤为重要。如前所述,CE-EUS 可为胰岛素瘤术后是否需再次注射、注射部位、剂量及穿刺路径的选择提供重要依据,推荐作为 EUS 引导消融治疗后的重要随访监测手段。增强 CT 检查可显示胰岛素瘤的大小变化,经无水乙醇消融后,肿瘤体积缩小或出现坏死区均提示治疗有效,但由于 CT 存在放射性损害,临床应用中需权衡诊断价值与辐射风险,建议优先选择 CE-EUS 作为判断瘤体消融效果的主要方法。推荐 EUS 引导胰岛素瘤消融术后半年动态观察临床症状、实验室指标及 CE-EUS,1 年后每年随访 1 次,如低血糖症状复发则随时复查。若患者临床症状与 CE-EUS 结果存在矛盾,可采用腹部增强 CT 或 MRI,但从功能评估角度,通常以超声造影结果决定是否再次消融。覃山羽团队关于 CE-EUS 应用于胰岛素瘤的研究指出,部分患者可出现胰岛素瘤复发的 CE-EUS 影像表现(高增强区域)但无临床症状<sup>[65]</sup>,对于此类呈点状高增强的患者需密切随访,一旦出现明确高增强病灶则需重复注射。此外,由于 5%~10% 的胰岛素瘤属于侵袭性类别<sup>[7]</sup>,为监测肿瘤转移,也可以采用增强 CT 或 MRI。EUS 弹性成像利用超声探头经消化道壁对胰腺病灶进行压迫探查,能可视化、量化分析组织硬度,具有干扰小、探测距离短、组织分辨率高的优点。潘能波等<sup>[120]</sup>提出,EUS 弹性成像可作为 EUS-FNI 治疗胰岛素瘤疗效评估的新手段,用于辅助评估病灶消融程度、判断重复注射治疗时机及预测治疗终点。不过,该技术在 EUS 引导消融治疗胰岛素瘤术后随访中的应用价值,仍需更多高质量研究证据进一步充实,以完善其循证医学依据。

参与本共识修订的专家(按姓名汉语拼音排序):陈洪潭(浙江大学医学院附属第一医院消化内科),陈建勇(江西省人民医院消化内科),丁震(中山大学附属第一医院消化内科),何青林(广西医科大学附属肿瘤医院日间病房),姜海行(广西医科大学第一附属医院消化内科),蒋希宇(桂林医科大学临床医学系),金震东(海军军医大学第一附属医院消化内科),雷荣娥(广西医科大学第一附属医院消化内科),李长锋(吉林大学中日联谊医院胃肠内科),李惠凯(中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科),李建英(广西医科大学第一附属医院消化内科),李晓敏(广西医科大学第一附属医院消化内科),李汛(兰州大学第一医院普外科),令狐恩强(中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科),蔺蓉(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),卢东红(广西医科大学第一附属医院消化内科),罗薇(广西医科大学第一附属医院消化内科),梅俏(安徽医科大学第一附属医院消化内科),宁红建(广西医科大学第一附属医院消化内科),覃凤燕(广西医科大学第一附



属医院消化内科),覃山羽(广西医科大学第一附属医院消化内科),苏思标(广西医科大学第一附属医院消化内科),孙思予(中国医科大学附属盛京医院内镜诊治中心),孙晓梅(哈尔滨工业大学附属黑龙江省医院南岗院区消化内科),汤绍梅(广西医科大学附属肿瘤医院内科),唐涌进(中华消化内镜杂志编辑部),陶霖(广西医科大学第一附属医院消化内科),王雷(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科),王洛伟(海军军医大学第一附属医院消化内科),王晓艳(中南大学湘雅三医院消化内科),王震宇(天津市南开医院肝胆胰外科),吴齐(北京大学肿瘤医院内镜中心),许国强(浙江大学医学院附属第一医院消化内科),许洪伟(山东第一医科大学附属省立医院消化内科),许良璧(贵州医科大学附属医院消化内科),徐红(吉林大学白求恩第一医院消化内科),杨爱明(中国医学科学院北京协和医院消化内科),杨卓(北部战区总医院内窥镜科),钟良(复旦大学附属华山医院消化内科),钟宁(山东大学齐鲁医院消化内科),祝荫(南昌大学第一附属医院消化内科),邹晓平(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科),左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

**执笔者:**姜海行(广西医科大学第一附属医院消化内科),汤绍梅(广西医科大学附属肿瘤医院内科),何青林(广西医科大学附属肿瘤医院日间病房),罗徽(广西医科大学第一附属医院消化内科),杨卓(北部战区总医院内窥镜科)

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma[J]. *Pancreas*, 2014, 43(5):675-686. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000110.
- [2] Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, et al. ENETS 2011 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: an update[J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 71-73. DOI: 10.1159/000335600.
- [3] Komminoth P, Heitz PU, Roth J. Human insulinomas: clinical, cellular, and molecular aspects[J]. *Endocr Pathol*, 1999, 10(4): 269-281. DOI: 10.1007/BF02739769.
- [4] Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study[J]. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66(7): 711-719. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)62083-7.
- [5] Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(5):1469-1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- [6] Grant CS. Insulinoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(5): 783-798. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.008.
- [7] Gao H, Wang W, Xu H, et al. Distinct clinicopathological and prognostic features of insulinoma with synchronous distant metastasis[J]. *Pancreatology*, 2019, 19(3): 472-477. DOI: 10.1016/j.pan.2019.02.011.
- [8] Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):380-382. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011.
- [9] Albarqouni L, Hoffmann T, Straus S, et al. Core competencies in evidence-based practice for health professionals: consensus statement based on a systematic review and Delphi survey[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(2): e180281. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0281.
- [10] Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review[J]. *Ann Surg*, 1935, 101(6): 1299-1335. DOI: 10.1097/00000658-193506000-00001.
- [11] Quinkler M, Strelow F, Pirlisch M, et al. Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: a retrospective monocentric study of 23 cases[J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(7): 507-510. DOI: 10.1055/s-2007-982516.
- [12] Ueda K, Kawabe K, Lee L, et al. Diagnostic performance of 48-hour fasting test and insulin surrogates in patients with suspected insulinoma[J]. *Pancreas*, 2017, 46(4):476-481. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000772.
- [13] Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes[J]. *J Neuroendocrinol*, 2023, 35(8):e13318. DOI: 10.1111/jne.13318.
- [14] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3):709-728. DOI: 10.1210/jc.2008-1410.
- [15] Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(2): 229-237. DOI: 10.2217/fon.09.165.
- [16] Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(2): 133-170. DOI: 10.1210/endrev/bnaa031.
- [17] Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, et al. Comparison of benign and malignant insulinoma[J]. *Am J Surg*, 2021, 221(2): 437-447. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.003.
- [18] Jonkers YM, Claessen SM, Perren A, et al. DNA copy number status is a powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(3):769-779. DOI: 10.1677/ERC-07-0111.
- [19] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 153-171. DOI: 10.1159/000443171.
- [20] Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies[J]. *Cancer*, 2008, 113(7 Suppl): 1807-1843. DOI: 10.1002/cncr.23648.
- [21] Oest L, Roden M, Müsigg K. Comparison of patient characteristics between East Asian and non-East Asian patients with insulin autoimmune syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(3):328-338. DOI: 10.1111/cen.14634.
- [22] 中国医师协会胰腺病学专业委员会,国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海).中国胰腺实质性肿瘤影像学诊断报告规范循证学指南[J].中华胰腺病杂志,2024, 24(2): 100-113. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20240227-00046.
- [23] Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor[J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 713-734. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd.
- [24] Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome—an international consensus statement[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(7): 609-630. DOI: 10.1159/000511791.
- [25] Zhu L, Wu WM, Xue HD, et al. Sporadic insulinomas on volume perfusion CT: dynamic enhancement patterns and



- timing of optimal tumour-parenchyma contrast[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(8):3491-3498. DOI: 10.1007/s00330-016-4709-4.
- [26] Zhu L, Xue HD, Sun H, et al. Isoattenuating insulinomas at biphasic contrast-enhanced CT: frequency, clinicopathologic features and perfusion characteristics[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(10):3697-3705. DOI: 10.1007/s00330-016-4216-7.
- [27] Zhu L, Xue H, Sun H, et al. Insulinoma detection with MDCT: is there a role for whole-pancreas perfusion? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(2): 306-14.
- [28] Zhu L, Xue H, Sun Z, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(6):1648-1655. DOI: 10.1002/jmri.25709.
- [29] He M, Xu J, Sun Z, et al. Prospective comparison of reduced field-of-view (rFOV) and full FOV (fFOV) diffusion-weighted imaging (DWI) in the assessment of insulinoma: image quality and lesion detection[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(11): 1572-1579. DOI: 10.1016/j.acra.2019.11.019.
- [30] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2025 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 85-142. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.01.010.
- [31] Shah R, Garg R, Majmundar M, et al. Exendin-4-based imaging in insulinoma localization: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(2):354-364. DOI: 10.1111/cen.14406.
- [32] Shah R, Sehemby M, Garg R, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT imaging in endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: a tertiary endocrine centre experience[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(2):190-199. DOI: 10.1111/cen.14586.
- [33] Refardt J, Hofland J, Wild D, et al. Molecular imaging of neuroendocrine neoplasms[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7):e2662-e2670. DOI: 10.1210/clinem/dgac207.
- [34] Christ E, Wild D, Forrer F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11): 4398-4405. DOI: 10.1210/jc.2009-1082.
- [35] Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with <sup>68</sup>Ga-NOTA-exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(5):715-720. DOI: 10.2967/jnumed.115.167445.
- [36] Imperiale A, Boursier C, Sahakian N, et al. Value of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and carbidopa-assisted <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT for insulinoma localization[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 384-388. DOI: 10.2967/jnumed.121.262401.
- [37] 罗亚平, 李方, 于森, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体 PET/CT 定位诊断胰岛素瘤的技术规范[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(4): 486-491. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.022.
- [38] 高娟娟, 王清. 胰岛细胞瘤的 PET/CT 诊断新进展[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(2): 351-354. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.02.056.
- [39] Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68) Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and <sup>18</sup>F-DOPA[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1588-1601. DOI: 10.1007/s00259-017-3728-y.
- [40] Antwi K, Fani M, Nicolas G, et al. Localization of hidden insulinomas with <sup>68</sup>Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT: a pilot study [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(7): 1075-1078. DOI: 10.2967/jnumed.115.157768.
- [41] Loo F, Lee M, Huang HL, et al. Insulinoma with ambiguous biochemistry, positive <sup>68</sup>Ga-DOTA-exendin-4 PET-CT, and effective endoscopic ablation[J]. *JCEM Case Rep*, 2025, 3(1): luac232. DOI: 10.1210/jcemcr/luac232.
- [42] Ardenghi JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(5): 552-555. DOI: 10.1016/s0016-5107(00)70288-4.
- [43] Kaliszewski K, Ludwig M, Greniuk M, et al. Advances in the diagnosis and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8): 2028. DOI: 10.3390/cancers14082028.
- [44] Kurita Y, Hara K, Kobayashi N, et al. Detection rate of endoscopic ultrasound and computed tomography in diagnosing pancreatic neuroendocrine neoplasms including small lesions: a multicenter study[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2022, 29(8):950-959. DOI: 10.1002/jhbp.1144.
- [45] Kann PH. Is endoscopic ultrasonography more sensitive than magnetic resonance imaging in detecting and localizing pancreatic neuroendocrine tumors? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(2): 133-137. DOI: 10.1007/s11154-018-9464-1.
- [46] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1305-1329. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220812-00550.
- [47] Del Rivero J, Gangi A, Annes JP, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement on management of multiple endocrine neoplasia type 1[J]. *Endocr Pract*, 2025, 31(4):403-418. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.02.001.
- [48] Krishna SG, Bhattacharya A, Li F, et al. Diagnostic differentiation of pancreatic neuroendocrine tumor from other neoplastic solid pancreatic lesions during endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration[J]. *Pancreas*, 2016, 45(3):394-400. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000488.
- [49] Fujimori N, Osoegawa T, Lee L, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(2):245-252. DOI: 10.3109/00365521.2015.1083050.
- [50] Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(1): 32-38. DOI: 10.1055/s-0033-1344958.
- [51] Ito T, Masui T, Komoto I, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(11): 1033-1044. DOI: 10.1007/s00535-021-01827-7.
- [52] Chung MJ, Park SW, Kim SH, et al. Clinical and technical guideline for endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE) [J]. *Clin Endosc*, 2021, 54(2):161-181. DOI: 10.5946/ce.2021.069.
- [53] Perez K, Del Rivero J, Kennedy EB, et al. Symptom management for well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: ASCO guideline[J]. *JCO Oncol Pract*, 2025 :OP2500133. DOI: 10.1200/OP-25-00133.
- [54] Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):844-860. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- [55] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*,



- 2017, 3(10):1335-1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [56] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188. DOI: 10.1111/his.13975.
- [57] Crinò SF, Ammendola S, Meneghetti A, et al. Comparison between EUS-guided fine-needle aspiration cytology and EUS-guided fine-needle biopsy histology for the evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Pancreatology*, 2021, 21(2):443-450. DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.015.
- [58] Kandel P, Nassar A, Gomez V, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy versus fine-needle aspiration for genomic profiling and DNA yield in pancreatic cancer: a randomized crossover trial[J]. *Endoscopy*, 2021, 53(4):376-382. DOI: 10.1055/a-1223-2171.
- [59] Leeds JS, Nayar MK, Bekkali N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy is superior to fine-needle aspiration in assessing pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(10):E1281-E1287. DOI: 10.1055/a-0990-9611.
- [60] van Riet PA, Erler NS, Bruno MJ, et al. Comparison of fine-needle aspiration and fine-needle biopsy devices for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid lesions: a systemic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2021, 53(4): 411-423. DOI: 10.1055/a-1206-5552.
- [61] 中国医师协会超声内镜专家委员会. 中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(精简版,2021年,上海)[J]. *胃肠病学*, 2022, 27(10): 615-617. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2022.10.006.
- [62] Kitano M, Sakamoto H, Matsui U, et al. A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast-enhanced harmonic EUS (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(1):141-150. DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.045.
- [63] Kitano M, Yamashita Y, Kamata K, et al. The Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (AFSUMB) guidelines for contrast-enhanced endoscopic ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(6): 1433-1447. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.030.
- [64] 冉桃菁, 周春华, 张玲, 等. 谐波造影增强超声内镜在胰腺疾病应用中的研究进展[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(8): 665-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210312-00703.
- [65] Qin S, Liu Y, Chen J, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound: a better choice to guide EUS-FNI for insulinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(5): e92-e94. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.04.003.
- [66] 龙先娥. 超声造影在评估胰岛素瘤治疗前后中的应用[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [67] 诸琦, 熊慧芳, 徐凯, 等. 造影增强超声内镜检查对胰腺占位病变的鉴别诊断初步探讨[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008, 25(3): 126-130. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1007-5232. 2008.03.005.
- [68] 王延杰, 孙利, 严昆, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤超声造影表现与病理对照[J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(3): 207-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2016.03.006.
- [69] Ishikawa T, Hirooka Y, Kawashima H, et al. Multiphase evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic solid lesions[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(3):291-297. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.002.
- [70] Binda G, Coluccio C, Marocchi G, et al. The role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in interventional endoscopic ultrasound[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(10):1085. DOI: 10.3390/medicina57101085.
- [71] Facciorusso A, Cotsoglou C, Chierici A, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration versus standard fine-needle aspiration in pancreatic masses: a propensity score analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(10): 792. DOI: 10.3390/diagnostics10100792.
- [72] Palazzo M, Napoléon B, Gincul R, et al. Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6):1481-1488. DOI: 10.1016/j.gie.2017.12.033.
- [73] Jürgensen C, Schuppan D, Nesi F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(7): 1059-1062. DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.034.
- [74] 覃山羽, 刘芷玲, 姜海行, 等. 内镜超声引导下无水乙醇注射治疗良性胰岛素瘤的疗效分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(2): 72-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.02.002.
- [75] 覃凤燕, 覃山羽, 姜海行, 等. 内镜超声引导下无水乙醇注射治疗良性胰岛素瘤的临床价值再探[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(10): 676-679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.10.006.
- [76] Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, et al. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review[J]. *Endokrynol Pol*, 2017, 68(4):472-479. DOI: 10.5603/EP.2017.0053.
- [77] Qin S, Liu Y, Ning H, et al. EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(5): 616-620. DOI: 10.1080/00365521.2017.1402206.
- [78] Furnica RM, Deprez P, Maiter D, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: an effective and safe alternative for the treatment of benign insulinoma[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2020, 81(6): 567-571. DOI: 10.1016/j.ando.2020.11.009.
- [79] 覃山羽, 姜海行, 雷荣娥, 等. 超声内镜引导下无水酒精瘤内注射治疗胰岛细胞瘤的观察研究[J]. *微创医学*, 2013, 8(6):669-671,729.
- [80] 蒋艳娟, 覃山羽, 姜海行, 等. 超声内镜引导下无水乙醇注射法与外科手术法治疗良性胰岛素瘤的对比研究[J]. *中国内镜杂志*, 2017, 23(4): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.04.002.
- [81] 覃山羽, 刘泳汝, 胡榜利, 等. 超声内镜引导下聚桂醇注射治疗胰岛素瘤的初探[J]. *微创医学*, 2016, 11(3): 313-315. DOI: 10.11864/j.issn.1673.2016.03.01.
- [82] 覃山羽. 超声内镜在胰腺神经内分泌肿瘤诊治中的新进展[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(8):611-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220305-00104.
- [83] 谭玉勇, 楚毅, 刘德良, 等. 超声内镜引导下细针注射术治疗胰岛素瘤的中长期疗效分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2023, 40(10): 822-825. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230406-00348.
- [84] Qin SY, Lu XP, Jiang HX. EUS-guided ethanol ablation of insulinomas: case series and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(14): e85. DOI: 10.1097/MD.0000000000000085.
- [85] Rimba M, Rizzatti G, Larghi A. EUS-guided ablation of pancreatic neoplasms[J]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*, 2022, 68(2):186-201. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02866-7.
- [86] Imperatore N, de Nucci G, Mandelli ED, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature [J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(12): E1759-E1764. DOI: 10.1055/a-1261-9605.
- [87] Xiao D, Zhu L, Xiong S, et al. Outcomes of endoscopic ultrasound-guided ablation and minimally invasive surgery in the treatment of pancreatic insulinoma: a systematic review



- and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1367068. DOI: 10.3389/fendo.2024.1367068.
- [88] Matsumoto K, Kato H. Endoscopic ablation therapy for the pancreatic neoplasms[J]. *Dig Endosc*, 2023, 35(4): 430-442. DOI: 10.1111/den.14468.
- [89] 覃山羽. 胰腺实质性病变的超声内镜消融治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(5): 382-386. DOI: 10.19538/j.cnk2021050108.
- [90] Teoh AY, Seo D, Brugge W, et al. International expert group about ultrasound-guided pancreatic cystic neoplasms: a statement from the International Society of Gastrointestinal Endoscopy[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2019, 6(4): 145-158. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2019.04.001.
- [91] 李诗钰, 王凯旋. 内镜超声引导下消融术在胰腺肿瘤治疗中的应用与临床价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(9): 641-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.09.006.
- [92] DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, et al. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(4): 710-723. DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.1173.
- [93] Duffy DM. Sclerosants: a comparative review[J]. *Dermatol Surg*, 2010, 36 Suppl 2: 1010-1025. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01469.x.
- [94] Xue J, Geng X. Curative effect of lauromacrogol and absolute ethyl alcohol injection guided by ultrasound on simple hepatic cyst[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(2 Suppl):697-700.
- [95] Dell'Atti L. Comparison between the use of 99% ethanol and 3% polidocanol in percutaneous echoguided sclerotherapy treatment of simple renal cysts[J]. *Urol Ann*, 2015, 7(3): 310-314. DOI: 10.4103/0974-7796.152026.
- [96] Sohal D, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3217-3230. DOI: 10.1200/JCO.20.01364.
- [97] 杜娟, 仇鑫, 倪嘉遥, 等. 白蛋白结合型紫杉醇一线治疗中国晚期胰腺癌的真实世界研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(11): 1038-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20231223-00383.
- [98] Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(4): 636-642. DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.038.
- [99] Moyer MT, Dye CE, Sharzehi S, et al. Is alcohol required for effective pancreatic cyst ablation? The prospective randomized CHARM trial pilot study[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(5):E603-607. DOI: 10.1055/s-0042-105431.
- [100] Moyer MT, Sharzehi S, Mathew A, et al. The safety and efficacy of an alcohol-free pancreatic cyst ablation protocol[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1295-1303. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.009.
- [101] Oh HC, Seo DW, Kim SC, et al. Septated cystic tumors of the pancreas: is it possible to treat them by endoscopic ultrasonography-guided intervention? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(2): 242-247. DOI: 10.1080/0036552082495537.
- [102] Oh HC, Seo DW, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 172-179. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.001.
- [103] DeWitt JM, Al-Haddad M, Sherman S, et al. Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(6): 457-464. DOI: 10.1055/s-0034-1365496.
- [104] Choi JH, Seo DW, Song TJ, et al. Long-term outcomes after endoscopic ultrasound-guided ablation of pancreatic cysts[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(9): 866-873. DOI: 10.1055/s-0043-110030.
- [105] Gaballa D, Abendroth CS, Moyer MT. Alcohol-free EUS-guided chemoablation of multiple pancreatic insulinomas [J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(2):E186-E188. DOI: 10.1055/a-0764-4736.
- [106] Lin LW, Lin XY, He YM, et al. Experimental and clinical assessment of percutaneous hepatic quantified ethanol injection in treatment of hepatic carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(21): 3112-3117. DOI: 10.3748/wjg.v10.i21.3112.
- [107] 张文颖. 内镜超声探头引导下乙醇瘤内注射治疗胰腺癌的实验研究[D]. 上海: 海军军医大学, 2013.
- [108] 覃山羽, 姜海行. 内镜超声引导下无水乙醇注射治疗良性胰岛素瘤的现状及要点[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(2): 69-71. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.02.001.
- [109] Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(3):234-241.
- [110] Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, et al. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(1): 200-206. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.019.
- [111] Pai M, Habib N, Senturk H, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2015, 7(4):52-59. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52.
- [112] Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(9): 836-842. DOI: 10.1055/a-0824-7067.
- [113] Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(1): 234-239. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.085.
- [114] Choi JH, Park DH, Kim MH, et al. Outcomes after endoscopic ultrasound-guided ethanol-lipiodol ablation of small pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(5): 652-658. DOI: 10.1111/den.13058.
- [115] 覃山羽. 超声内镜引导下瘤内注射无水酒精对胰岛素瘤的治疗价值[J]. 微创医学, 2015, 10(2):121-123. DOI: 10.11864/j.issn.1673-2015.02.01.
- [116] Ardill JE, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(4): 777-790. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.09.001.
- [117] Roland CL, Lo CY, Miller BS, et al. Surgical approach and perioperative complications determine short-term outcomes in patients with insulinoma: results of a bi-institutional study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12): 3532-3537. DOI: 10.1245/s10434-008-0157-y.
- [118] Lee LS. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors and the role of endoscopic ultrasound [J]. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2010, 6(8): 520-522.
- [119] Wong M, Isa SH, Zahiah M, et al. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intra-arterial calcium stimulation test in localising insulinoma[J]. *World J Surg*, 2007, 31(3):586-592. DOI: 10.1007/s00268-006-0106-5.
- [120] 潘能波, 覃山羽, 姜海行. 超声内镜弹性成像在超声内镜引导下细针注射治疗胰岛素瘤疗效评估中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(10):765-770. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20221202-00718.

