

高泌乳素血症及 垂体催乳素腺瘤的诊治策略

内容

- 概述
 - 高泌乳素血症的诊断
 - 高泌乳素血症的治疗
-

内容

□ 概述

- 泌乳素的生理
 - 高泌乳素血症
-

□ 高泌乳素血症的诊断

□ 高泌乳素血症的治疗

泌乳素 (PRL) 的生理学

□ 泌乳素的分泌和代谢：

主要由垂体前叶的泌乳素细胞合成和分泌

垂体外：子宫蜕膜、子宫肌膜、~~脑、乳腺、肿瘤~~

半衰期约20分钟，在肝和肾脏代谢清除

PRL的分子结构

□ 四种不同形态：

种类	分子量	亲和性	生物活性	体内分布
小PRL	22000-23000	高/ 非糖基化	高	60-90%
大PRL	50000	低	低	15-30%
大大PRL	100000	低	低	10%
异型PRL	25000	糖基化	中	

泌乳素的生理作用

- 促使乳腺小泡系统成熟与生成乳汁
- 在脊推动物中有控制水与电解质平衡作用。

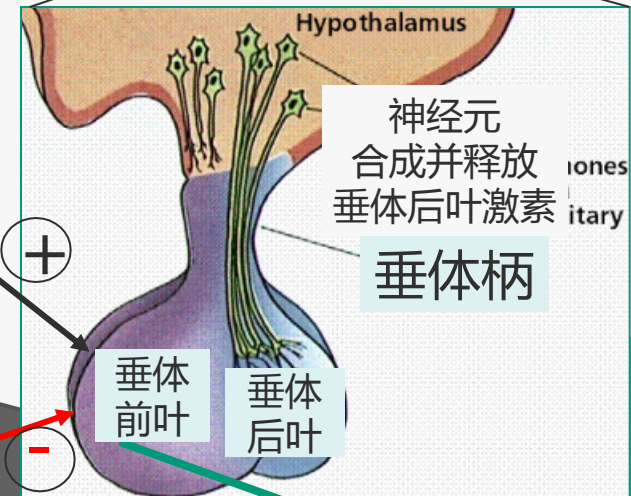
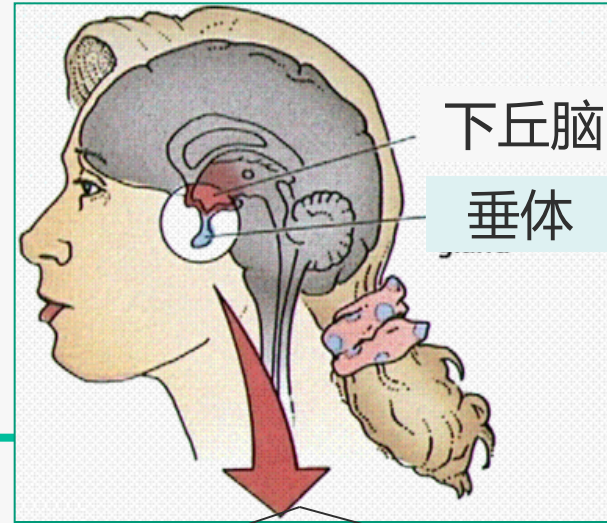
经前期紧张症的妇女血中PRL在经前明显升高，故有水分潴留与水肿等症状

- 调节羊水成分与容量的作用，羊水中PRL浓度随妊娠月份增大而逐步升高，在孕中期含量最高。
- 参与免疫调节

泌乳素分泌的调节

泌乳素释放因子
Prolactin releasing factor, PRF

TRH,
组织胺,
5 - 羟色胺,
去甲肾上腺素,
雌激素,
前列腺素,
血管活性肠多肽
血管紧张素II

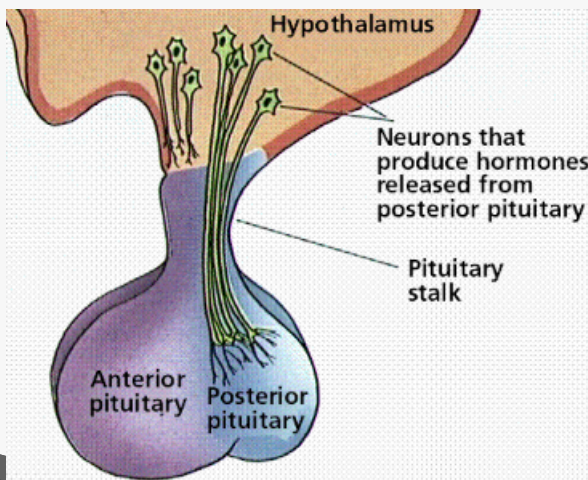


泌乳素抑制因子
Prolactin inhibiting factor, PIF

多巴胺DA
γ-氨基丁酸GABA

PRL

泌乳素抑制因子 PIF



✓ 催乳素抑制因子（PIF）

- 多巴胺（DA）

- ❖ 下丘脑结节漏斗DA神经原产生→垂体门脉系统→垂体→与催乳素细胞上的 D_2 受体结合→张力性抑制PRL分泌（抑制催乳素mRNA表达、PRL合成及分泌）→保持生理性PRL低水平

- γ -氨基丁酸（GABA）

- ❖ 正中隆起→GABA→垂体门脉系统→垂体→抑制垂体对某些释放因子的反应→抑制PRL分泌

泌乳素刺激因子 PRF

促甲状腺激素释放激素 (TRH)

- TRH刺激PRL转录
- TRH刺激PRL分泌

组织胺

5-羟色胺：刺激PRL分泌

血管紧张素II → PRL ↑

血管活性肠多肽：干扰DA的抑制作用

去甲肾上腺素

泌乳素的激素调节

PRL：短路负反馈调节

➤ PRL↑ → 下丘脑PRL受体 → 促进DA释放

GnRH：促进PRL分泌（通过LH）

雌激素：促进垂体PRL合成与释放（抑制PIF）

孕激素：促进PRL分泌（通过GnRH）

甲状腺激素：抑制PRL分泌（垂体）

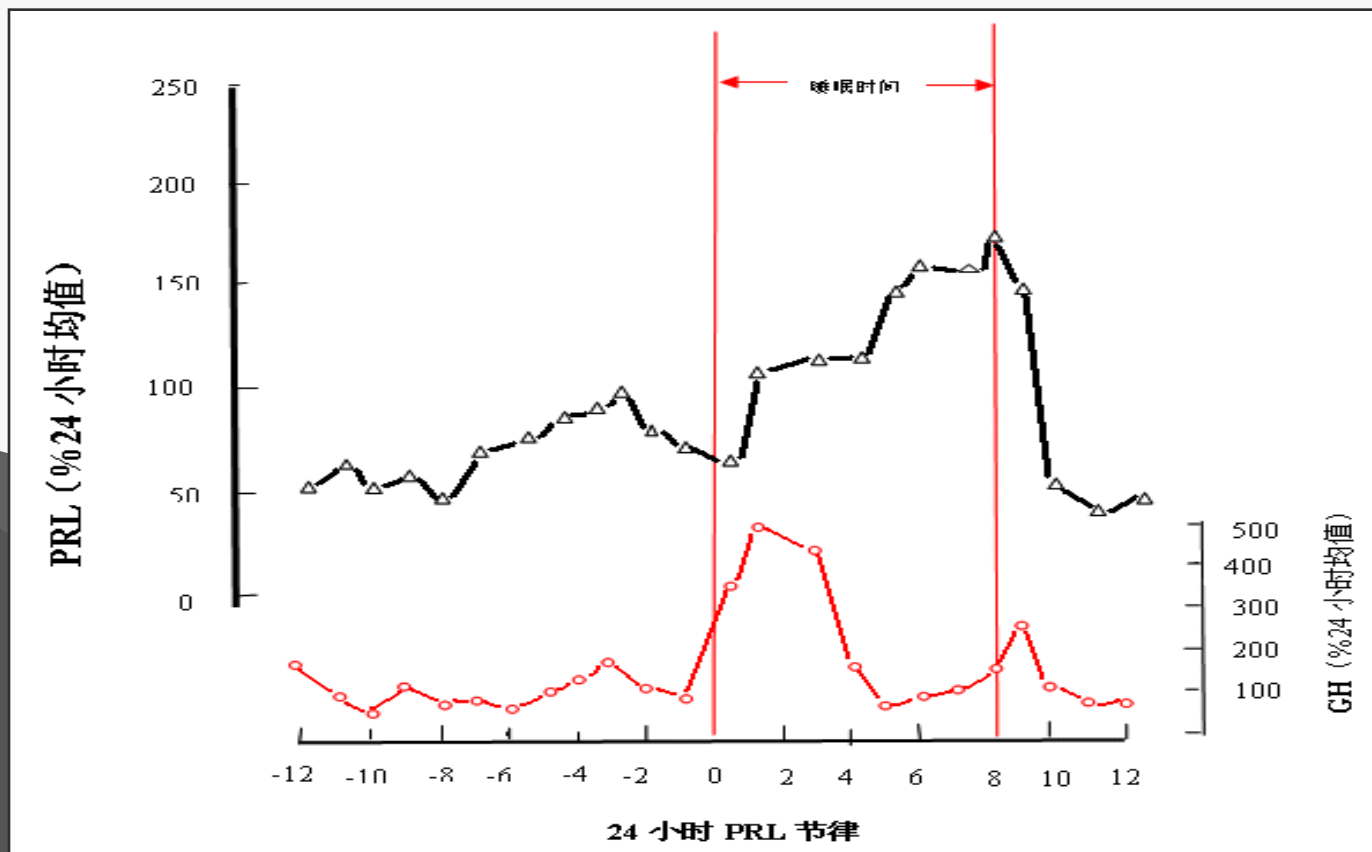
糖皮质激素：抑制PRL合成（干扰蛋白合成）

泌乳素的正常值

- 一般低于1.14 ~ 1.37nmol/L
(25 ~ 30ng/ml)
- 有的实验室正常值设为 < 500mIU/L
- 月经周期各期变化不大

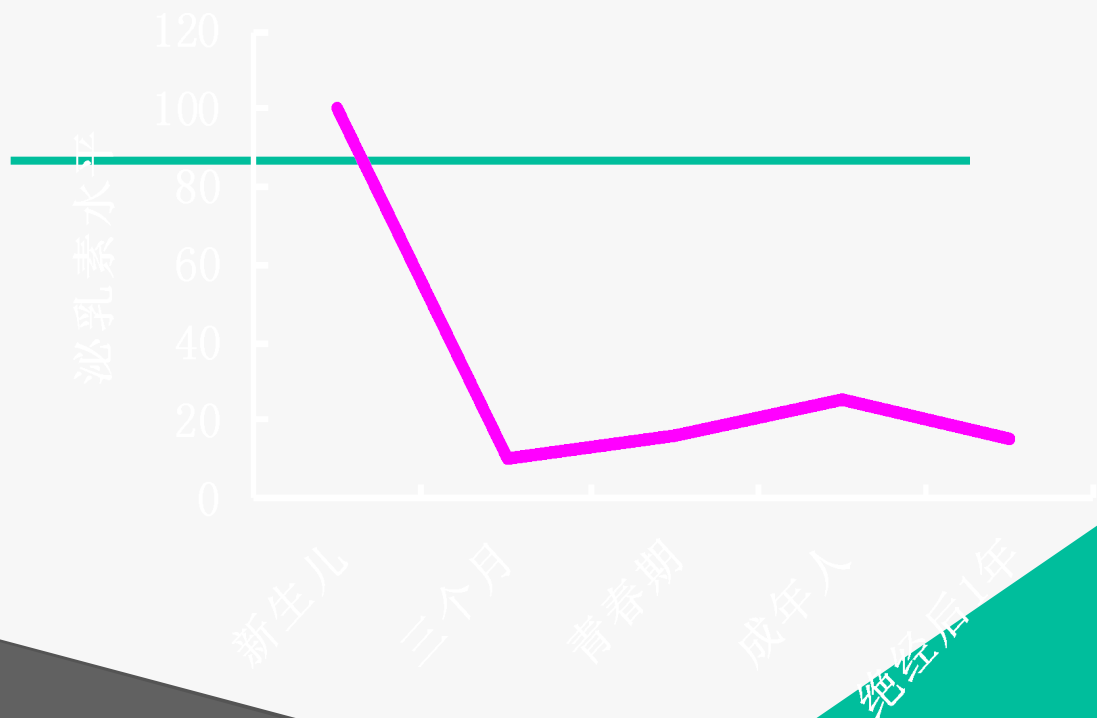
泌乳素的生理变化——昼夜变化

- 脉冲分泌
- 昼夜节律：入睡后渐渐升高，早晨醒来前可达到24小时峰值，醒来后下降，下午2点降至一天中谷值。



泌乳素的生理变化——年龄变化

- 刚出生的婴儿高，3个月后逐渐下降，到3个月时降至正常水平
- 在青春期轻度上升达成人水平
- 绝经后的第一个18个月内妇女体内的PRL水平逐渐下降50%
- 男性：老年人与年轻人相比平均血清PRL浓度约下降50%



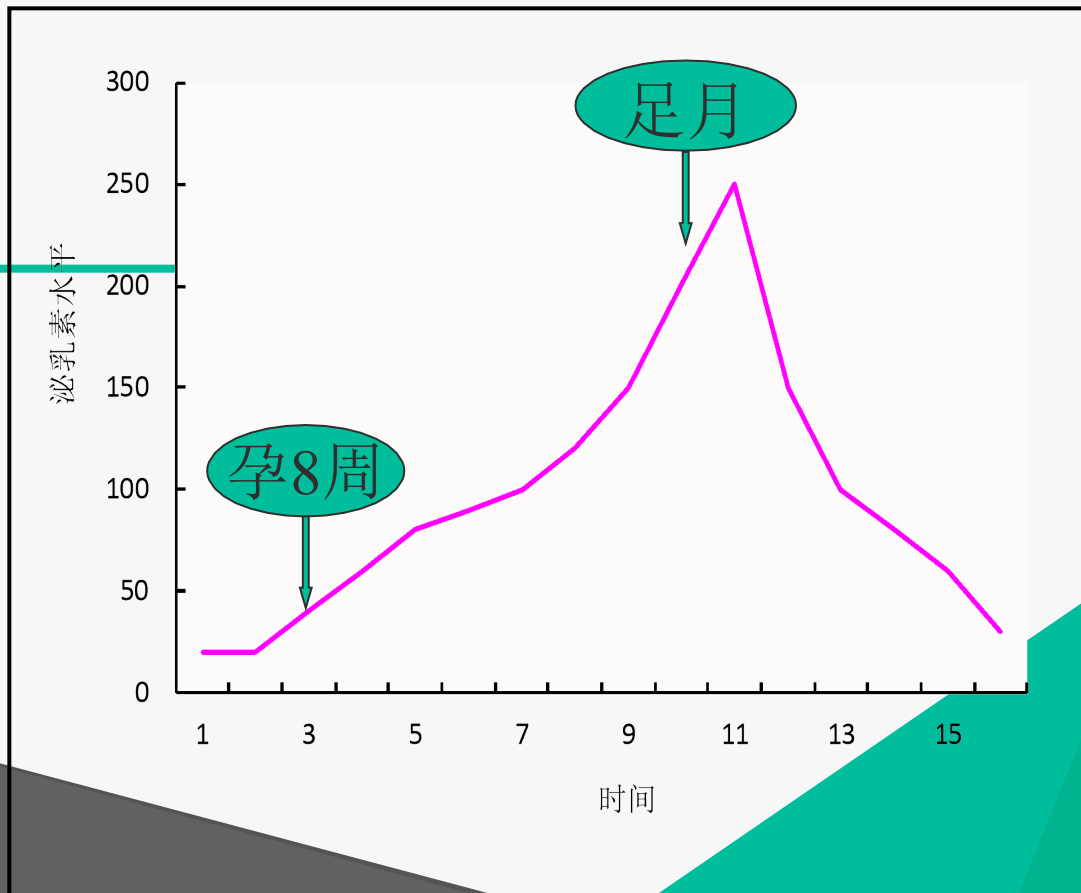
泌乳素的生理变化——从妊娠至产后

- 妊娠期变化：

- ✓ 在整个妊娠过程中逐渐上升，到足月时可以上升10倍，超过200ng/ml。

- 产后泌乳过程变化：

- ✓ 在产后最初的4~6周内，基础PRL水平在授乳的妇女持续升高，每次哺乳动作触发垂体PRL的快速释放；
- ✓ 在下一个4~12周，基础PRL水平和刺激状态PRL水平均下降；如果坚持严格的授乳，基础PRL水平会持续升高，并有产后闭



泌乳素的生理变化——其他

- 月经周期变化
 - ✓ 部分妇女在月经周期的中期PRL水平高，而在卵泡期水平低
- 应激情况下变化
 - ✓ PRL是应激导致的垂体释放激素之一，应激诱导的PRL升高基本上是2~3倍的上升，持续少于1小时。

内容

□ 概述

- 泌乳素的生理
 - 高泌乳素血症
-

□ 高泌乳素血症的诊断

□ 高泌乳素血症的治疗

高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的定义

□ 高泌乳素血症是指各种因素引起外周血清泌乳素水平持续高于正常值的状态。

• 在正常育龄妇女通常认为至少须经二次严格按照要求进行测定的血清值均大于正常值。

• 正常值：

一般低于 $1.14\sim 1.37\text{nmol/L}$ ($25\sim 30\text{ng/ml}$)

有的实验室正常值设为 $<500\text{mIU/L}$

月经周期各期变化不大

高泌乳素血症的流行病学

□ 高泌乳素血症是年轻女性最常见的垂体-下丘脑轴内分泌紊乱。检测人群的不同往往造成高泌乳素血症的发生率的报告

不尽相同 国外文献报道：

- 未经选择的正常人群中约为0.4%
- 计划生育诊所就诊的人群中发生率为5%
- 单纯闭经的患者中约有15%
- 闭经伴有溢乳的患者中约有70%
- 无排卵患者中占15%，无排卵伴有溢乳者中占43%，无排卵的多囊卵巢患者中占3%~10%
- 女性不孕不育症患者中泌乳素增高占19.5%，男性不育症患者高泌乳素血症的发生率约为5%

高泌乳素血症的流行病学

垂体PRL腺瘤是导致病理性高泌乳素血症最常见的原因，其流行病学特点如下：

- 垂体腺瘤是常见的颅内功能性肿瘤，约占所有颅内功能性肿瘤的10% ~ 15%
- 泌乳素腺瘤是最常见的垂体腺瘤，约占全部垂体腺瘤的40-45%，以20-50岁的女性多见，成人患者男女比例约1:10。
 - ✓ 泌乳素腺瘤多为良性肿瘤，依照大小可分为微腺瘤（ $\leq 10\text{mm}$ ）和大腺瘤（ $> 10\text{mm}$ ）
 - ✓ 泌乳素腺瘤的年发病率约为6~10/百万，患病率约为60~100/百万

高泌乳素血症的原因

- 任何干扰下丘脑DA合成与向垂体输送以及影响 DA作用和PRL细胞DA受体作用的因素均可减弱抑制性调节而引起高PRL血症。

- 可归纳为：
 - 生理性
 - 药理性
 - 病理性
 - 特发性

高泌乳素血症的原因——生理性

- 日常活动：体力运动、精神创伤、低血糖、夜间、睡眠、进食、应激、性交；
- 各种生理现象：卵泡晚期和黄体期、妊娠、哺乳、产褥期、乳头受到刺激、新生儿期；
- 特点：升高幅度不会太大，持续时间不会太长，也不会引起有关病理症状。

高泌乳素血症的原因——药理性

□ 任何影响DA代谢的药物等都可能通过拮抗PRL释放抑制因子(PIF)与增强PRL释放因子(PRF)而减弱DA类受体水平的作用，而促进PRL分泌，导致高泌乳素血症，但一般都在

• 多巴胺受体拮抗剂：酚噻嗪类、丁酰苯类等神经精神类药物、胃复安
100ng/ml以下。常见包括：

- 多巴胺能和儿茶酚胺耗竭剂：如甲基多巴、利血平
- 多巴胺转化抑制剂：如阿片肽
- 多巴胺吸收阻断剂：二苯氨类衍生物（如丙咪嗪、安定）

- 组胺和组胺受体拮抗剂
- 单胺氧化酶抑制剂
- 血管紧张素转换酶抑制剂
- 性激素类药物
- 麻醉药
- 其他：异烟肼、达那唑、促甲状腺激素释放激素

高泌乳素血症的原因——病理性

下丘脑PIF不足或下达至垂体受阻，使垂体PRL细胞所受的正常性抑制性调节解除

- ✓ 见于下丘脑或垂体柄病变或垂体柄由于外伤或手术而受损，如颅底脑膜炎、结核、梅毒、放线菌病、颅咽管瘤、类肉瘤样病、神经胶质细胞瘤、空泡蝶鞍综合症、损伤、手术、精神创伤等

甲状腺功能减退

多囊卵巢综合症

获得自主性高功能的PRL分泌细胞单克隆株

- ✓ 见于垂体PRL瘤、GH腺瘤、ACTH腺瘤等以及癌肿之异源PRL分泌

传入神经通过增强的刺激可加强PIF作用

- ✓ 见于各类胸膛炎症性疾病，如乳头炎、皲裂、胸壁外伤、带状疱疹、结核、创伤性级肿瘤性疾病等

PRL肾脏降解和清除障碍

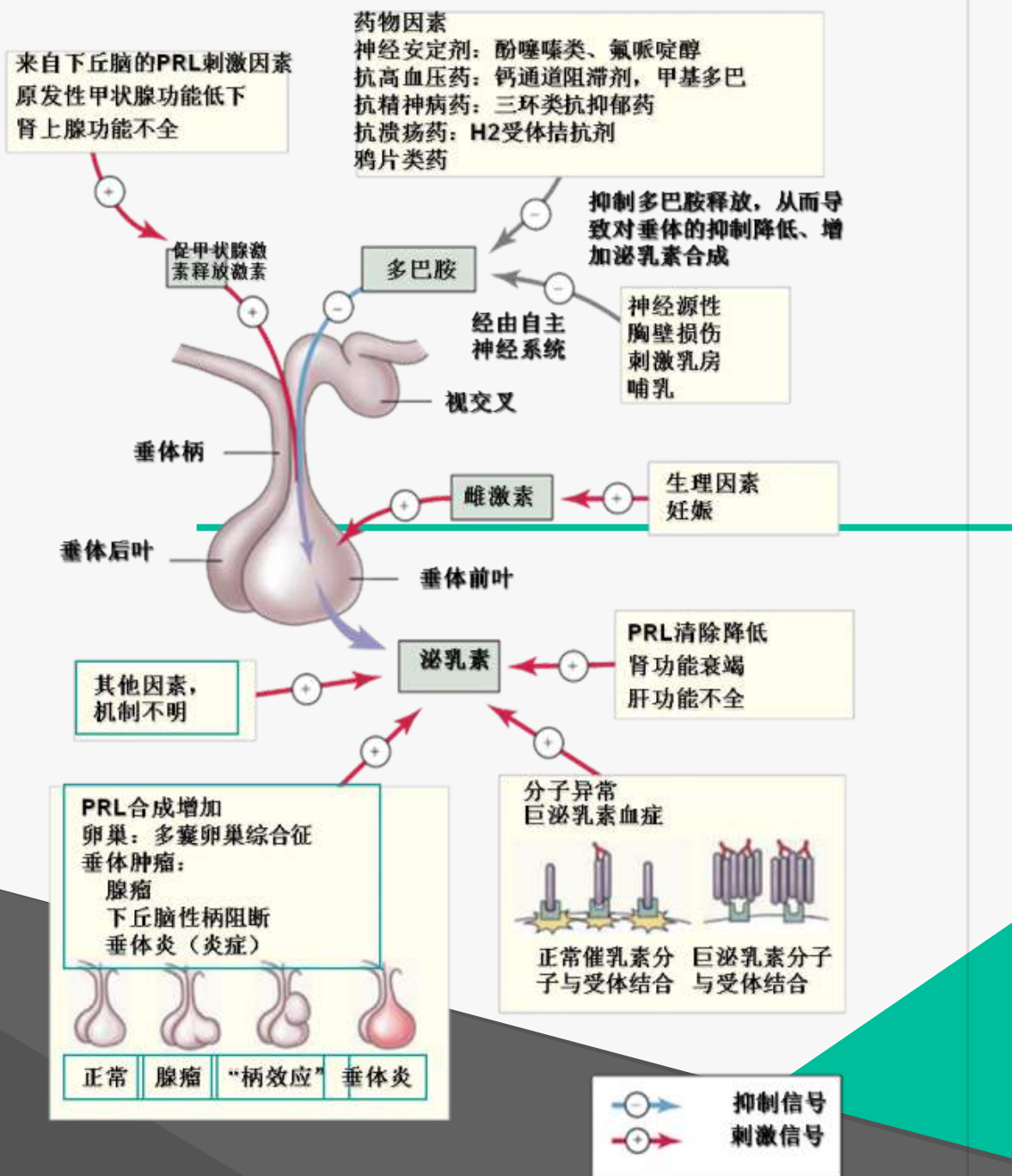
- ✓ 见于慢性肾功能衰竭或肝硬化

肝性脑病时，假神经递质形成，从而PIF作用减弱

高泌乳素血症的原因——特发性

- 临床上除上述生理性、药物、垂体肿瘤或其他器质性病变所导致的PRL升高，均考虑为特发性高泌乳素血症
 - ✓ 但对部分伴月经紊乱而PRL高于100ng/ml者，需警惕潜隐性垂体微腺瘤的可能，这些患者随访可发现PRL渐升高，影像学复查出现阳性变化
- 大多数表现为PRL轻度升高，病程较长，但可恢复正常

发病原因



内容

□ 概述

- 泌乳素的生理
 - 高泌乳素血症
-

□ 高泌乳素血症的诊断

□ 高泌乳素血症的治疗

诊断

临床上对于存在提示高泌乳素血症的临床表现或在检查其他疾病过程中发现血泌乳素水平异常的患者均应怀疑高泌乳素血症。高泌乳素血症的诊断包括两步：

□ 首先确定诊断存在高泌乳素血症

综合分析临床表现和血PRL水平而确诊高泌乳素血症

□ 需要确定病因

通过详细询问病史、相应的实验室检查、影像学检查排除生理性或者药物性因素导致PRL水平升高、寻找病理性因素

- 最常见的病因为垂体腺瘤

临床表现

❖ 女性

- 月经量减少、月经稀发、继发或原发性闭经
- 不孕或习惯性流产
- 性欲减退
- 溢乳
- 体重增加
- 进行性的骨痛、骨密度减低（见于长期高PRL）
- 部分可见多毛、脂溢及痤疮

❖ 男性

- 性欲减退
- 精子数目减少导致不育
- 女性样乳房发育
- 阳痿
- 骨质疏松

❖ 垂体前叶腺瘤的压迫症状

- 头痛
- 颅神经病（如视野缺损）
- 垂体功能低下
- 癫痫发作
- 脑脊液漏

血PRL异常升高

□ 由于血PRL水平受许多生理因素和应激的影响，因此确诊高PRL有严格的采血要求

- ✓ 安静（休息1-2小时）、上午10~11时采血测定PRL水平升高超过正常
 - 轻度升高的患者需两次重复测定确定
- ✓ 最好留置针采血

□ 需注意一些临床表现和血PRL水平不一致的情况

- ✓ PRL水平升高，而没有高PRL血症的临床表现：考虑巨泌乳素血症
 - 检查标本在测定前应该经聚乙二醇（PEG）沉淀可鉴别
- ✓ 临床高PRL症状明显，而实验室检查测定值却很低或正常：考虑PRL水平太高超过了实验室所能测定的范围
 - 需采用信比稀释的方法重复测定患者的血清PRL水平

病史采集

□ 需要针对性地从高泌乳素血症的生理性、病理性和药理性原因（具体见前）这三方面了解病人地有可能相关的病史，包括：

- ✓ 月经史、分娩史、手术史和既往病史
- ✓ 服用抗精神病药物、镇静药、止吐药、胃动力药吗丁啉、抗高血压药或避孕药
- ✓ 采血时有无应激状态（如运动、性交、精神情绪波动或盆腔检查等）

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/475114004200011141>