

· 标准与规范 ·

高催乳素血症诊疗共识

中华医学会神经外科学分会 中华医学会妇产科学分会 中华医学会内分泌学分会

20世纪20年代,生理学家正式命名了催乳素(prolactin, PRL)。1971年,首次用放射免疫方法检测到人血清中存在催乳素,不久成功地进行了人催乳素的分离、鉴定、分子测序和基因定位。30多年来,随着检测技术的提高和临床新技术的应用,人们对高催乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的基础和临床工作进行了深入研究,明确了临床HPRL中最重要的是垂体催乳素分泌腺瘤(垂体催乳素腺瘤)。目前在HPRL血症和垂体催乳素腺瘤的诊断和治疗方面已经积累了丰富的经验。

1969年起,对多巴胺激动剂-溴隐亭(Bromocriptine)进行了临床研究,发现其对HPRL有较好的疗效,可以使70%~90%的垂体催乳素腺瘤患者血清催乳素水平下降、抑制泌乳、缩小肿瘤体积、使月经和生育功能得以恢复^[1]。1973年该药正式上市。溴隐亭的临床应用在垂体泌乳素腺瘤治疗史上具有重要意义。此后,一些疗效更佳的具有高效、长效和不良反应更少等特点的新型多巴胺激动剂相继问世。越来越多的垂体催乳素腺瘤患者正在采用药物进行治疗,传统的外科手术治疗和放射治疗逐渐减少。然而,随着经蝶窦入路垂体腺瘤切除技术的推广、神经导航和神经内镜等技术的应用,垂体催乳素腺瘤外科手术的治愈率、安全性也得到了显著提高,手术并发症和术后垂体功能损伤也在减少。同时,垂体催乳素腺瘤的放射治疗技术也有了长足的进步,涌现出了X刀、γ刀、质子刀等治疗技术以及立体定向放射外科治疗方法等,与传统治疗方法相比,照射范围小、疗效出现快、对周围组织损伤小、垂体功能减低发生率低。可是,虽然在HPRL血症诊治方面取得长足进步,但临幊上仍然存在很多问题:如轻度HPRL是否需要治疗?催乳素大腺瘤和侵袭性腺瘤患者治疗方案的选择,要求生育和无生育要求的HPRL妇女的治疗,催乳素腺瘤妇女妊娠期的合理处置,男性催乳素大腺瘤的诊治,催乳素腺瘤患者的长期治疗和随诊等问题。如何使

HPRL及垂体催乳素腺瘤患者得到合理、规范的治疗已经成为我们必须正确面对的问题。本共识旨在综合国内相关领域专家的诊治经验和意见,同时参考国内外最新文献资料,规范高催乳素血症和垂体催乳素腺瘤的诊治行为,让患者和临床工作者分享国内外最新研究成果和经验,提高我国HPRL、垂体催乳素腺瘤的诊治水平。

概 述

一、催乳素的生理学

1. 催乳素的分泌和调节:催乳素由垂体前叶的催乳素细胞合成和分泌。其合成与分泌受下丘脑多巴胺能途径的调节,多巴胺作用于催乳素细胞表面的多巴胺D2受体,抑制催乳素的生成与分泌。任何减少多巴胺对催乳素细胞上多巴胺D2受体作用的生理性及病理性过程,都会导致血清催乳素水平升高^[2]。HPRL时多巴胺受体激动剂会逆转这一过程。

2. 催乳素的生理功能:催乳素的生理作用极为广泛复杂。在人类主要是促进乳腺分泌组织的发育和生长,启动和维持泌乳、使乳腺细胞合成蛋白增多。催乳素可影响性腺功能。在男性,催乳素可增强Leydig细胞合成睾酮,在存在睾酮的情况下,催乳素可促进前列腺及精囊生长;但慢性HPRL却可导致性功能低下、精子发生减少,出现阳痿和男性不育。在女性,卵泡发育过程中卵泡液中催乳素水平变化明显;但HPRL不仅对下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)及垂体卵泡雌激素(FSH)、黄体生成素(LH)的脉冲式分泌有抑制作用,而且可直接抑制卵巢合成黄体酮及雌激素,导致卵泡发育及排卵障碍,临幊上表现为月经紊乱或闭经。另外,催乳素和自身免疫相关。人类B、T淋巴细胞、脾细胞和自然杀伤细胞均有催乳素受体,催乳素与受体结合调节细胞功能^[3]。催乳素在渗透压调节上也有重要作用。

3. PRL在生理情况下的变化:(1)昼夜变化:催乳素的分泌有昼夜节律,入睡后逐渐升高,早晨睡醒

前可达到 24 h 峰值, 醒后迅速下降, 上午 10 点至下午 2 点降至 1 天中谷值。(2) 年龄和性别的变化: 由于母体雌激素的影响, 刚出生的婴儿血清催乳素水平高达 4.55 nmol/L 左右, 之后逐渐下降, 到 3 个月龄时降至正常水平。催乳素水平在青春期轻度上升至成人水平。成年女性的血催乳素水平始终比同龄男性高。妇女绝经后的 18 个月内, 体内的催乳素水平逐渐下降 50%, 但接受雌激素补充治疗的妇女下降较缓慢。在 HPRL 的妇女中, 应用雌激素替代治疗不引起催乳素水平的改变。老年男性与年轻人相比, 平均血清催乳素水平约下降 50%^[4]。(3) 月经周期中的变化: 催乳素水平随月经周期变化不明显, 一些妇女在月经周期的中期催乳素水平升高, 而在卵泡期水平降低。排卵期的催乳素轻度升高可能引起某些妇女不孕。(4) 妊娠期的变化: 妊娠期间雌激素水平升高刺激垂体催乳素细胞增殖和肥大, 导致垂体增大及催乳素分泌增多。在妊娠末期血清催乳素水平可上升 10 倍, 超过 9.10 nmol/L。分娩后增大的垂体恢复正常大小, 血清催乳素水平下降。正常生理情况下, 催乳素分泌细胞占腺垂体细胞的 15%~20%, 妊娠末期可增加到 70%。(5) 产后催乳过程中的变化: 若不哺乳, 产后 4 周血清催乳素水平降至正常。哺乳时乳头吸吮可触发垂体催乳素快速释放, 产后 4~6 周内授乳妇女基础血清催乳素水平持续升高。此后 4~12 周基础催乳素水平逐渐降至正常, 随着每次哺乳发生的催乳素升高幅度逐渐减小。产后 3~6 个月基础和哺乳刺激情况下, 催乳素水平的下降主要是由于添加辅食导致的授乳减少。如果坚持严格授乳, 基础催乳素水平会持续升高, 并有产后闭经。健康的妇女, 在非授乳状态下刺激乳房也可以导致催乳素水平上升。(6) 应激导致催乳素的变化: 应激(如情绪紧张、寒冷、运动等)时垂体释放的应激激素包括: 催乳素、促肾上腺皮质激素(ACTH)和生长激素(GH)。应激可以使得催乳素水平升高数倍, 通常持续时间不到 1 h。

二、HPRL

1. HPRL 的定义: 各种原因引起外周血清催乳素水平持续高于正常值的状态称为 HPRL。正常育龄妇女催乳素水平不超过 1.14~1.37 nmol/L(各实验室有自己的正常值)。规范的血标本采集和准确可靠的实验室测定对判断是否为 HPRL 至关重要, 尤其是催乳素水平轻度升高时, 需要重复测定确诊。

2. 血泌乳素的实验室测定规范: 由于 HPRL 的诊断是以血清催乳素测定值为基础的, 因而首先需

要准确可靠的实验室技术。由于不同实验室使用的方法及试剂盒的差异可能会有检测值上较大的不同, 这一点无论应用放射免疫技术还是目前更广泛使用的固相、夹心法化学发光免疫量度检测(solid-phase, two-side chemoluminescent immunometric assay)均存在。用于检测的血清样本必须确定离心前完全充分凝集以去除纤维蛋白的干扰, 并宜用超速离心去除血脂。每个实验室均应具有严格的质控以最大限度地提高血清催乳素测定的可靠性, 并应建立由本实验室的正常值范围及参考试剂盒提供的参数提出的本实验室界定血清高催乳素的标准^[5]。

此外, 由于血清催乳素水平受其脉冲式分泌及昼夜醒睡的影响, 采血应在一天最低谷的时相, 即上午 10~11 时为宜。精神紧张、寒冷、剧烈运动等应激情况可导致催乳素水平升高数倍, 但持续时间不会超过 1 h, 因而采血前应嘱安静 1 h。

3. HPRL 的流行病学: HPRL 是年轻女性常见的下丘脑-垂体轴内分泌紊乱。不同检测人群高催乳素血症的发生率不尽相同。在未经选择的正常人群中, 约 0.4% 有 HPRL; 在计划生育门诊人群中, HPRL 的发生率为 5%。

在单纯性闭经患者中, 约 15% 存在 HPRL。而在闭经伴有溢乳的患者中, HPRL 达 70%。15% 的无排卵妇女同时有 HPRL, 43% 无排卵伴有溢乳者存在 HPRL。3%~10% 无排卵的多囊卵巢综合征患者有 HPRL。有关 HPRL 在不孕不育症患者中发生率的报道很少^[6]。

垂体腺瘤占所有颅内肿瘤的 10%~15%。催乳素腺瘤是最常见的垂体功能性腺瘤, 约占全部垂体腺瘤的 45%, 是临幊上病理性高 HPRL 最常见的原因。催乳素腺瘤多为良性肿瘤, 依照肿瘤大小可分为微腺瘤(≤10 mm)和大腺瘤(>10 mm)。总体来说, 催乳素腺瘤的年发病率约为 6~10/百万, 患病率约为 60~100/百万。最近的研究表明, 催乳素腺瘤的患病率可能远不止此, 要在此基础上增加 3~5 倍。

4. HPRL 的原因: HPRL 原因可归纳为生理性、药理性、病理性特发性 4 类。(1) 生理性 HPRL: 很多生理性因素会影响血清催乳素水平, 血清催乳素水平在不同的生理时期有所改变, 甚至是每天每小时都会有所变化。许多日常活动, 如体力运动、精神创伤、低血糖、夜间、睡眠、进食、应激刺激、性交以及各种生理现象, 如卵泡晚期和黄体期、妊娠、哺乳、产褥期、乳头受到刺激、新生儿期等, 均可导致催乳素

水平暂时性升高,但升高幅度不会太大,持续时间不会太长,也不会引起有关病理症状。(2)药物性 HPRL:许多药物可引起 HPRL,这些药物大多数是由于拮抗下丘脑催乳素释放抑制因子(PIF,多巴胺是典型的内源性 PIF)或增强兴奋催乳素释放因子(PRIF)而引起的,少数药物可能对催乳素细胞也有直接影响。常见的可能引起催乳素水平升高的药物包括:多巴胺耗竭剂:甲基多巴、利血平;多巴胺转化抑制剂:阿片肽、吗啡、可卡因等麻醉药;多巴胺重吸收阻断剂:诺米芬辛;二苯氮类衍生物:苯妥因、安定等;组胺和组胺 H1、H2 受体拮抗剂:5 羟色胺、苯丙胺类、致幻药、甲氧咪呱等;单胺氧化酶抑制剂:苯乙肼等;血管紧张素转换酶抑制剂:依那普利等。激素类药物:雌激素、口服避孕药、抗雄激素类药物,促甲状腺激素释放激素等;中草药(尤其是具有安神、止惊作用的中草药):六位地黄丸、安宫牛黄丸等;其他:异烟肼,达那唑等。药物引起的 HPRL 者多数血清催乳素水平 $< 4.55 \text{ nmol/L}$,但也有报道长期服用一些药物使血清催乳素水平高达 22.75 nmol/L ,进而引起大量泌乳、闭经^[7]。(3)病理性 HPRL:常见的导致 HPRL 的病理原因有:①下丘脑 PIF 不足或下达到垂体的通路受阻,常见于下丘脑或垂体柄病变,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、空泡蝶鞍综合征、外伤、手术、动-静脉畸形、帕金森病、精神创伤等。②原发性和(或)继发性甲状腺功能减退,如假性甲状腺旁腺功能减退、桥本甲状腺炎。③自主性高功能的催乳素分泌细胞单克隆株,见于垂体催乳素腺瘤、GH 腺瘤、ACTH 腺瘤等以及异位催乳素分泌(如未分化支气管肺癌、肾上腺样瘤、胚胎癌,子宫内膜异位症等)。④传入神经刺激增强可加强 PRIF 作用,见于各类胸壁炎症性疾病如乳头炎、破裂、胸壁外伤、带状疱疹、结核、创伤性及肿瘤性疾病等。⑤慢性肾功能衰竭时,催乳素在肾脏降解异常;或肝硬化,肝性脑病时,假神经递质形成,拮抗 PIF 作用。⑥妇产科手术:如人工流产、引产、死胎、子宫切除术、输卵管结扎术、卵巢切除术等。(4)特发性 HPRL:此类患者与妊娠、服药、垂体肿瘤或其他器质性病变无关,多因患者的下丘脑-垂体功能紊乱,从而导致催乳素分泌增加。其中大多数催乳素轻度升高,长期观察可恢复正常。临幊上当无病因可循时,可诊断为特发性 HPRL。但对部分伴月经紊乱而催乳素高于 4.55 nmol/L 者,需警惕潜隐性垂体微腺瘤的可能,应密切随访。血清催乳素水平明显升高

而无症状的特发性 HPRL 患者中,部分患者可能是巨分子催乳素血症,这种巨分子催乳素有免疫活性而无生物活性^[8]。

诊 断

HPRL 的诊断包括明确是否存在 HPRL 和确定引起 HPRL 的病因。

一、确诊 HPRL

由于催乳素并非常规的筛查项目,所以通常通过特异的临床表现或其他疾病检查过程中检查催乳素水平而发现的可疑患者,进而经过对临床表现和血催乳素水平的综合分析而确诊 HPRL。

1. 女性:(1)月经改变和不孕不育:HPRL 可引起女性月经失调和生殖功能障碍。当催乳素轻度升高时($< 4.55 \sim 6.83 \text{ nmol/L}$)可因引起黄体功能不足发生反复自然流产;而随着血清催乳素水平的进一步升高,可出现排卵障碍,临床表现为功能失调性子宫出血、月经稀发或闭经及不孕症^[9]。(2)溢乳:HPRL 时在非妊娠期及非哺乳期出现溢乳的患者为 27.9%,同时出现闭经及溢乳者占 75.4%。这些患者血清催乳素水平一般都显著升高。(3)其他:HPRL 时通常伴有体重增加。长期 HPRL 可因雌激素水平过低导致进行性的骨痛、骨密度减低、骨质疏松。少数患者可出现多毛、脂溢及痤疮,这些患者可能伴有多囊卵巢综合征等其他异常。

2. 男性:(1)男性勃起功能障碍:HPRL 是导致男性勃起功能障碍的常见原因之一。反之,勃起功能障碍常常是 HPRL 的最早临床表现之一。导致男性勃起功能障碍的机理尚未完全阐明,目前认为血睾酮水平降低为其原因之一。但不少患者血睾酮水平完全正常,却仍然表现出明显的勃起功能障碍。此外,若未能将血催乳素水平降到正常,单纯补充睾酮治疗效果并不明显,说明 HPRL 对阴茎勃起功能可能有直接的作用。不能射精和性高潮障碍等也是 HPRL 常见的性功能障碍的表现。(2)性欲减退:HPRL 时下丘脑分泌 GnRH 的频率和幅度均明显减低,使垂体分泌 LH 与 FSH 的频率和幅度也减退,睾丸合成雄激素的量明显下降,而引起性欲减退,表现为对性行为兴趣下降甚至消失。(3)生精减退、男性不育:HPRL 可导致生精作用减退。当垂体分泌 LH 与 FSH 的频率和幅度减退时,精子生成的功能就明显下降。(4)第二性征减退:长期明显的 HPRL 可导致男性第二性征的减退。可表现为胡须生长速度变慢,发际前移,阴毛稀疏、睾丸变软、肌肉松弛

等。此外,尚有不少患者出现男性乳腺发育。(5) 其他:长期 HPRL 血症导致雄激素水平减低可能会造成骨质疏松。

3. 垂体腺瘤的压迫症状:催乳素腺瘤是病理性 HPRL。肿瘤占位的临床表现包括:头痛、视力下降、视野缺损和其他颅神经压迫症状、癫痫发作、脑积液鼻漏等。15%~20% 患者存在垂体腺瘤内自发出血,少数患者发生急性垂体卒中,表现为突发剧烈头痛、呕吐、视力下降、动眼神经麻痹等神经系统症状,甚至蛛网膜出血、昏迷等危象^[10]。男性垂体催乳素腺瘤患者,常因血催乳素水平升高引起的症状轻、未能及时就诊,导致病程延长。而直到肿瘤体积较大,压迫视交叉引起视力视野障碍或垂体瘤卒中出现剧烈头痛时才就诊而获得诊断。

4. 血催乳素异常升高:由于血催乳素水平受许多生理因素和应激影响,因此测定血催乳素水平有严格的采血要求(应于安静清醒状态下、上午 10~11 时取血测定),催乳素水平显著高于正常者 1 次检查即可确定,当催乳素测定结果在正常上限 3 倍以下时至少检测 2 次,以确定有无 HPRL。

需要注意一些临床表现和血催乳素水平不一致的情况。某些患者血清催乳素水平升高,而没有相关临床症状或者其症状不能解释升高程度,需要考虑是否存在巨分子催乳素血症。而个别患者虽然有典型 HPRL 和垂体腺瘤表现,但实验室催乳素测定值却很低或正常,这可能是因为催乳素水平太高造成钩子(HOOK)现象。这种情况与前面一种情况正好相反,需要用倍比稀释的方法重复测定患者血清催乳素水平。

二、HPRL 的病因诊断

需要通过详细询问病史、相应的实验室检查、影像学检查等排除生理性或者药物性因素导致的催乳素水平升高,明确是否存在病理性原因。其中最常见的病因为垂体催乳素腺瘤。

1. 病史采集:需要针对性地从 HPRL 的生理性、病理性、药理性原因(具体见前文)这 3 方面了解患者相关的病史。应询问患者的月经史、分娩史、手术史和既往病史,有无服用相关药物史,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。

2. 实验室检查:包括妊娠试验、垂体及其靶腺功能、肾功能和肝

功能等,根据病史选择进行。

3. 影像学检查(图 1):经上述检查,证实为轻度 HPRL 而没找到明确病因或血催乳素 > 4.55 nmol/L 均应行鞍区影像学检查(MRI 或 CT),以排除或确定是否存在压迫垂体柄或分泌催乳素的颅内肿瘤及空蝶鞍综合征等。鞍区病变的影像学检查主要为 CT 和 MRI。MRI 检查软组织分辨率高,可以多方位成像,在垂体微小肿瘤的检出、鞍区病变的定性、定位诊断等各个方面都明显优于 CT,并且无放射线损伤,可以多次重复进行,是鞍区病变首选的影像学检查方式。MRI 检查常规应包括薄层、小扫描野(FOV)的矢状位和冠状位 T1WI 序列,且需至少 1 个平面的 T2WI(矢状位或冠状位)。尽管有些病变 MRI 平扫即可提出较确定的诊断,仍建议同时行鞍区增强 MRI 检查,病变检出率更高,必要时还应行鞍区动态增强的 MRI 检查^[11]。

HPRL 诊断流程见图 2。

治 疗

HPRL 的治疗目标是控制 HPRL、恢复女性正常月经和排卵功能或恢复男性性功能、减少乳汁分泌及改善其他症状(如头痛和视功能障碍等)。

在确定 HPRL 后,首先要决定是否需要治疗。垂体催乳素大腺瘤及伴有闭经、泌乳、不孕不育、头痛、骨质疏松等表现的微腺瘤都需要治疗;仅有血催乳素水平增高而无以上表现,可随诊观察。其次是决定治疗方案,选择哪种治疗方法。垂体催乳素腺瘤不论是微腺瘤还是大腺瘤,都可以首选多巴胺激动剂治疗;由于微创技术的发展,手术治疗垂体催乳素腺瘤,尤其是垂体催乳素微腺瘤的疗效已经明显提高,对于某些患者也可以作为首选治疗方案。对于药物疗效欠佳,不能耐受药物不良反应及拒绝接受药物治疗的患者应当选择手术治疗。

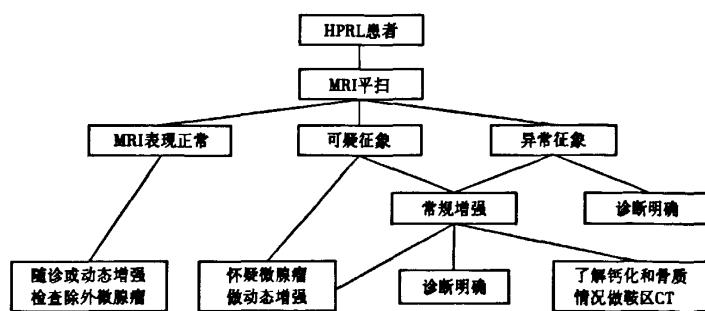


图 1 HPRL 的影像检查程序

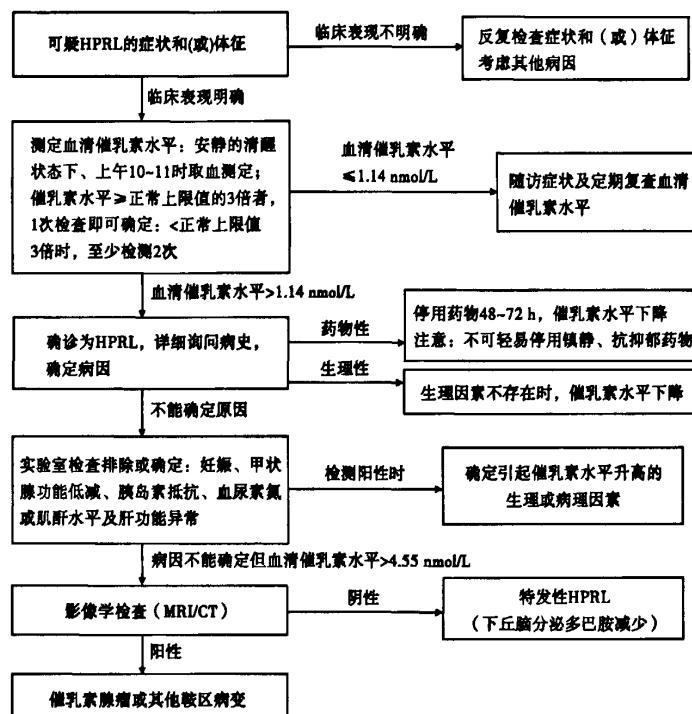


图 2 HPRL 的诊断流程

在治疗方法的选择方面, 医生应该根据患者自身情况, 如年龄、生育状况和要求, 在充分告知患者各种治疗方法的优势和不足的情况下, 充分尊重患者的意见, 帮助患者作出适当的选择。

一、药物治疗

多巴胺受体激动剂药物治疗指征。多巴胺受体激动剂治疗适用于有月经紊乱、不孕不育、泌乳、骨质疏松以及头痛、视交叉或其他颅神经压迫症状的所有 HPRL 患者, 包括垂体催乳素腺瘤。常用的药物有溴隐亭 (bromocriptine)、卡麦角林 (cabergoline) 和喹高利特 (quinagolide)。

1. 溴隐亭: 溴隐亭是第一个在临床应用的多巴胺激动剂。为了减少药物不良反应, 溴隐亭治疗从小剂量开始渐次增加, 即从睡前 1.25 mg 开始, 递增到需要的治疗剂量。如果反应不大, 可在几天内增加到治疗量。常用剂量为每天 2.5~10.0 mg, 分 2~3 次服用, 大多数病例每天 5.0~7.5 mg 已显效。剂量的调整依据是血催乳素水平。达到疗效并维持一段时间后可分次减量到维持量, 通常每天 1.25~2.50 mg。溴隐亭治疗可以使 70%~90% 的患者获得较好疗效, 表现为血催乳素降至正常、泌乳消失或减少、垂体腺瘤缩小、恢复规则月经和生育, 在男性也可恢复性欲和生精、纠正男性不育。应该

注意的是溴隐亭只是使垂体催乳素腺瘤可逆性缩小、抑制肿瘤细胞生长, 长期治疗后肿瘤出现纤维化。但停止治疗后垂体催乳素腺瘤会恢复生长、导致 HPRL 再现, 因此需要长期治疗。只有少数患者在长期治疗后达到临床治愈。

溴隐亭的不良反应主要是恶心、呕吐、头晕、头痛、便秘, 多数病例短期内消失。由小剂量起始逐渐加量的给药方法可减少不良反应, 如在增加剂量时出现明显不耐受现象, 可减少递增剂量。大剂量药物治疗时可能发生雷诺现象和心律异常。该药最严重的不良反应是初剂量时少数患者发生体位性低血压, 个别患者可出现意识丧失, 故开始治疗时剂量一定要小, 服药时不要做那些可使血压下降的活动, 如突然起立、热水淋浴或泡澡。溴隐亭治疗期间不要同时使用致血催乳素

升高的药物。长期服用高于 30 mg/d 剂量时, 个别患者可能发生腹膜后纤维化。约 10% 的患者对溴隐亭不敏感、疗效不满意, 或有严重头痛、头晕、胃肠反应、便秘等持久不消失、不能耐受治疗剂量的溴隐亭, 可更换其他药物或手术治疗。

2. 其他药物: 卡麦角林和喹高利特是具有高度选择性的多巴胺 D2 受体激动剂, 是溴隐亭的换代药物, 抑制催乳素的作用更强大而不良反应相对减少, 作用时间更长。对溴隐亭抵抗 (每天 15 mg 溴隐亭效果不满意) 或不耐受溴隐亭治疗的催乳素腺瘤患者改用这些新型多巴胺激动剂仍有 50% 以上有效。喹高利特每天服用 1 次, 75~300 μg; 卡麦角林每周只需服用 1~2 次, 常用剂量 0.5~2.0 mg, 患者顺应性较溴隐亭更好。

3. 药物治疗后的随诊: 应用多巴胺激动剂治疗 HPRL、垂体催乳素腺瘤时, 不论从降低血催乳素水平还是肿瘤体积缩小方面的作用都是可逆性的, 因此需要长期服药维持治疗。在逐渐增加药量使血催乳素水平降至正常、月经恢复后, 应按此剂量继续治疗 3~6 个月。此后, 微腺瘤患者可以开始减量; 而大腺瘤患者需根据 MRI 复查结果, 确认催乳素肿瘤已明显缩小 (通常肿瘤越大, 缩小越明显) 后, 也可开始减量。减量应缓慢分次 (2 个月左右 1 次) 进

行,通常每次 1.25 mg。最好用能够保持血催乳素水平正常的最小剂量为维持量。每年随诊至少查 2 次血催乳素值以保证血催乳素水平正常。在维持治疗期间,一旦再次出现月经紊乱或催乳素升高,应查找原因,如药物的影响、怀孕等,必要时复查 MRI,根据其结果决定是否需要调整用药剂量。对于那些应用小剂量溴隐亭即能维持催乳素水平保持正常,而且 MRI 检查肿瘤基本消失的病例,药物治疗 5 年后可试行停药。若停药后血催乳素水平再次升高者,仍需长期服用药物治疗。

对于催乳素大腺瘤患者,在多巴胺激动剂治疗后血催乳素水平虽然正常,但肿瘤体积未缩小,应重新审视诊断为催乳素腺瘤是否正确,是否为非催乳素腺瘤或混合性垂体腺瘤,是否需要手术治疗。

治疗前已经有视野缺损的患者,治疗初期即应复查视野。视野缺损严重者每周查 2 次视野以观察视野改善状况(已有视神经萎缩的相应区域的视野会永久性缺损)。药物治疗满意时,通常在 2 周内可以观察到视力视野改善。对于药物治疗后视野缺损无改善或只有部分改善的患者,应在溴隐亭治疗后 1~3 周内复查 MRI 观察肿瘤变化以决定是否需要手术治疗,解除肿瘤对视神经视交叉的压迫。

二、外科治疗

由于垂体的解剖位置以及在内分泌方面的重要作用,垂体腺瘤可以出现由于肿瘤压迫和下丘脑—垂体轴功能紊乱而导致局部或全身各系统功能紊乱,治疗起来有一定的困难。近年来,随着神经导航及内镜等仪器设备的发展及手术微创技术水平的提高,使经蝶窦入路手术更精确、更安全、损伤更小、并发症更少。因此,经蝶窦入路手术也是垂体催乳素腺瘤患者除药物治疗之外的另一选择。

1. 手术适应证:(1)药物治疗无效或效果欠佳者。(2)药物治疗反应较大不能耐受者。(3)巨大垂体腺瘤伴有明显视力视野障碍,药物治疗一段时间后无明显改善者。(4)侵袭性垂体腺瘤伴有脑脊液鼻漏者。(5)拒绝长期服用药物治疗者。手术也可以治疗复发的垂体腺瘤。在药物治疗之前或之后也可以采用手术治疗。

手术几乎没有绝对禁忌证,相对禁忌证绝大多数与全身状态差及脏器功能障碍相关。对于这些患者,应在手术治疗之前进行治疗,改善全身一般情况。另外有观点认为由于多巴胺激动剂能使肿瘤纤维化,可能增加手术的困难和风险。手术成功的关键取决于手术者的经验和肿瘤的大小。微腺瘤的手

术效果较大腺瘤好。在多数大的垂体治疗中心,60%~90% 的微腺瘤患者术后催乳素水平可达到正常,而大腺瘤患者达到正常的比例则较低,约为 50%。另外,在手术后催乳素水平正常的患者中,长期观察有 10%~20% 患者会出现复发。

经蝶窦手术死亡率和病残率分别为 0.5% 和 2.2%。并发症主要包括 3 个方面:内分泌功能、局部解剖和医源性。内分泌方面并发症包括新出现的垂体前叶功能低下和暂时性或持续性尿崩症以及抗利尿激素(ADH)分泌紊乱的症状,术后持续性垂体前叶功能减退症与原发肿瘤体积相关。解剖学并发症包括视神经的损伤、周围神经血管的损伤、脑脊液鼻漏、鼻中隔穿孔、鼻窦炎、颅底骨折等,其中颈动脉海绵窦段的损伤是最严重的并发症,常常危及生命。其他与手术相关的并发症包括深静脉血栓和肺炎等,发生率均很低。但是也有内分泌专家认为术后垂体功能低下的发生率应高于上述水平。

2. 手术治疗后的随访和处理:手术后均需要进行全面的垂体功能评估。存在垂体功能低下的患者需要给予相应的内分泌激素替代治疗。手术后 3 个月应行影像学检查,结合内分泌学变化,了解肿瘤切除程度。视情况每半年或 1 年再复查 1 次。手术后仍有肿瘤残余的患者,需要进一步采用药物或放射治疗。

三、放射治疗

1. 放射治疗的地位:由于手术与药物治疗的发展,各种垂体腺瘤的放射治疗病例已愈来愈少。随着立体定向放射外科(γ 刀、X 刀、质子射线)的发展,文献中对部分选择性的催乳素腺瘤患者采用立体定向放射治疗的报告日渐增多。综合文献报道,放射治疗主要适用于大的侵袭性肿瘤、术后残留或复发的肿瘤;药物治疗无效或不能耐受药物治疗副作用的患者;有手术禁忌或拒绝手术的患者以及部分不愿长期服药的患者。

2. 放射治疗的方法:分为传统放射治疗(包括普通放疗、适形放疗、调强适形放疗 IMRT)和立体定向放射外科治疗。传统放射治疗因照射野相对较大,易出现迟发性垂体功能低下等并发症,目前仅用于有广泛侵袭的肿瘤术后的治疗。立体定向放射外科治疗适用于边界清晰的中小型肿瘤。最好选择与视通路之间的距离大于 3~5 mm 的肿瘤,一次性治疗剂量可能需达到 18~30 Gy。研究发现,多巴胺激动剂可能具有放射保护作用。因此,建议在治疗催乳素肿瘤的同时最好停用多巴胺激动剂。

3. 疗效评价: 应包括肿瘤局部控制以及异常增高的催乳素下降的情况。通常肿瘤局部控制率较高, 而催乳素恢复至正常则较为缓慢。文献报道, 即使采用立体定向放射外科治疗后, 2 年内也仅有 25% ~ 29% 的患者催乳素恢复正常, 其余患者可能需要更长时间随访或需加用药物治疗。

4. 并发症: 传统放射治疗后 2 ~ 10 年, 有 12% ~ 100% 的患者出现垂体功能低下, 此外, 1% ~ 2% 的患者可能出现视力障碍或放射性颞叶坏死。放射外科治疗后也有可能出现视力障碍和垂体功能低下。放射治疗还需特别注意可能出现对生育的影响。

HPRL 治疗流程见图 3。

四、HPRL 患者妊娠的相关处理

基本的原则是将胎儿对药物的暴露限制在尽可能少的时间内。

未治疗者, 催乳素微腺瘤患者怀孕后约 5% 的患者会发生视交叉压迫, 而大腺瘤患者妊娠后出现这种危险的可能性达 25% 以上^[12]。

垂体微腺瘤的患者在明确妊娠后应停用溴隐亭治疗, 因为肿瘤增大的风险较小。停药后应定期测定血催乳素水平和视野检查。正常人妊娠后催乳素水平可以升高 10 倍左右, 患者血催乳素水平显著超过治疗前的催乳素水平时要密切监测血催乳素及增加视野检查频度。一旦发现视野缺损或海绵窦综合征, 立即加用溴隐亭, 可望在 1 周内改善缓解。若不

见好转, 应考虑手术治疗。

对于有生育要求的垂体大腺瘤妇女, 需在溴隐亭治疗肿瘤缩小后方可允许妊娠; 所有患垂体催乳素腺瘤的妊娠患者, 在妊娠期需要每 2 个月评估 1 次。妊娠期间肿瘤再次增大者给予溴隐亭仍能抑制肿瘤生长, 但整个孕期须持续用药直至分娩。药物对母亲和胎儿的影响可能比手术小。药物治疗需要严密的监测。对溴隐亭没有反应及视力视野进行性恶化时应该经蝶鞍手术治疗并尽早终止妊娠(妊娠接近足月时)。

HPRL、垂体 PRL 腺瘤妇女应用溴隐亭治疗, 妊娠后自发流产、胎死宫内、胎儿畸形等发生率在 14% 左右, 与正常妇女妊娠的产科异常相近。

没有证据支持哺乳会刺激肿瘤生长^[13]。对于有哺乳意愿的妇女, 除非妊娠诱导的肿瘤生长需要治疗, 一般要到患者想结束哺乳时再使用 DA 激动剂。

尽管妊娠前的放疗(随后用溴隐亭)将肿瘤增大的危险降到只有 4.5%, 但放疗很少能够治愈。放疗还可以导致长期的垂体功能低下, 所以这种治疗方法的可接受性较小, 不建议使用。

五、女性 HPRL 患者的不孕不育相关治疗

1. 药物治疗 HPRL 正常后仍无排卵者采用克罗米芬促排卵: HPRL 妇女采用多巴胺激动剂治疗后, 90% 以上血催乳素水平可降至正常、恢复排卵。若催乳素水平下降而排卵仍未恢复者可联合诱发排

卵药物促排卵, 如枸橼酸氯米芬 (clomiphene, CC)。CC 为非甾体类抗雌激素, 结构与雌激素相似, 具有抗雌激素和微弱雌激素的双重活性。通过抑制内源性雌激素对下丘脑的负反馈作用, 间接促进下丘脑 GnRH 的释放, 刺激垂体促性腺激素的分泌, 刺激卵巢, 促进卵泡的发育。CC 还具有微弱的雌激素作用, 可直接作用于垂体和卵巢, 提高其敏感性和反应性, 并促进卵巢性激素合成系统活性, 增加性激素的合成和分泌, 促进雌二醇的正反馈效应。由于排卵前出现血雌二醇峰, 对下丘脑-垂体-卵巢轴 (HPOA) 起正反馈效应, 激发垂体 LH 峰而促进排卵。

CC 促排卵只适用于下丘脑一

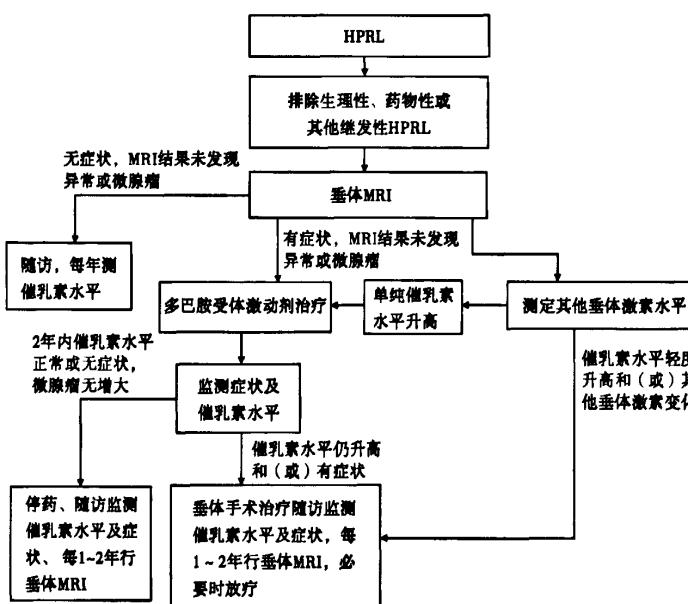


图 3 HPRL 的治疗流程

垂体轴有一定功能的患者,如果垂体大腺瘤或手术破坏垂体组织较严重,垂体功能受损则 CC 促排卵无效。

2. 术后低促性腺激素者采用促性激素促排卵: CC 促排卵无效时或垂体腺瘤术后腺垂体组织遭破坏、功能受损而导致低促性腺激素性闭经的患者,可用外源性人促性腺激素(Gn)促排卵。Gn 分为人垂体促性腺素和人绒促性素(hCG)。人垂体促性腺素又分为 FSH 和 LH。垂体肿瘤术后低 Gn 者应以人绝经后尿促性腺激素(HMG, 每支含 75 IU FSH 及 75 IU LH)促排卵治疗为宜,促进卵泡发育成熟,并用 HCG 诱发排卵。由于卵巢对促性腺激素的敏感性存在个体差异,应以低剂量 HMG 开始,一般可从 HMG 75 IU,1 次/d 开始,连续使用 5~7 d 超声监测卵泡发育,如果无明显卵泡发育,每隔 5~7 d 增加 HMG 用量 75 IU/d。切忌 Gn 增量太快,以防严重的卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生。当最大卵泡直径达 18 mm 时注射 hCG。

六、男性 HPRL 不育的相关治疗

HPRL 经药物治疗血催乳素水平降到正常后,男性下丘脑-垂体-性腺轴的功能异常一般可以恢复正常,勃起功能障碍和性欲低下明显改善,生精能力也逐渐恢复。部分患者因垂体瘤压迫导致促性腺激素细胞功能障碍,在血清催乳素水平下降后睾酮水平仍不能恢复正常,应该同时进行雄激素补充治疗以恢复和保持男性第二性征或用促性腺激素治疗恢复生育功能。多巴胺受体拮抗剂:酚噻嗪类、丁酰苯类等神经精神科药,胃复安,吗丁啉,舒必利等。

参 考 文 献

- [1] Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med, 1999, 44(12 Suppl):1075-1084.
- [2] Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. //Harrison's Principles of Internal Medicine 14th eda. New York: McGraw Hill, 1998: 1972-1999.
- [3] Bohnet HG, Dahlen HG, Wuttke W, et al. Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1976, 42:132-143.
- [4] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol, 2006, 65:265-273.
- [5] Franks S, Murray MA, Jequier AM, et al. Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhoea. Clin Endocrinol, 1975, 4:597-607.
- [6] Greer ME, Moraczewski T, Rakoff JS. Prevalence of hyperprolactinemia in anovulatory women. Obstet Gynecol, 1980, 56:65-69.
- [7] Jacob HS, Hull MG, Murray MA, et al. Therapy-orientated diagnosis of secondary amenorrhoea. Horm Res, 1975, 6:268-287.
- [8] Josimovich JB, Lavenhar MA, Devanesan MM, et al. Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication. Fertil Steril, 1987, 47:785-791.
- [9] Kredentser JV, Hoskins CF, Scott JZ. Hyperprolactinemia-a significant factor in female infertility. Am J Obstet Gynecol, 1981, 139:264-267.
- [10] Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. J Reprod Med, 1999, 44(12 Suppl):1085-1090.
- [11] Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. Semin Reprod Med, 2002, 20:365-374.
- [12] Serni O, Chick CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ, 2003, 169:575-581.
- [13] Schlechte J, Sherman B, Halmi N, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. Endocr Rev, 1980, 1:295-308.

(收稿日期:2010-11-15)

(本文编辑:刘小梅)

2011 世界功能神经外科学会精神病外科治疗论坛通知

由世界功能神经外科学会主办、中国医师协会功能神经外科分会及上海瑞金医院功能神经外科承办的 2011 世界功能神经外科学会(WSSFN)精神病外科治疗论坛将于 2011 年 3 月 9 至 11 日在美丽的黄埔江畔上海国际会议中心举行。这次论坛是全球首次举办的精神病外科治疗的高峰论坛,讲者将由 10 多个国家的 20 多位世界著名的神经外科、精神科及医学伦理专家组成,内容包括全球精神病外科治疗的机遇

与挑战、区域精神病外科治疗的现状、存在问题与应对策略、新的手术适应证及治疗方法、精神科及医学伦理在外科治疗中的角色和地位。同时将在此次论坛探讨精神外科治疗的病人选择、评估标准、多中心研究计划、手术标准等一系列国际标准及临床指南。联系人:曹露茜 lucyayin@163.com, 网址:www.ruijin_ns.com/psychosurgeryforum。

高催乳素血症诊疗共识

作者: 中华医学会神经外科学分会, 中华医学会妇产科学分会, 中华医学会内分泌学分会
作者单位:
刊名: 中华医学杂志 
英文刊名: NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF CHINA
年, 卷(期): 2011, 91 (3)

参考文献(13条)

1. Franks S;Murray MA;Jequier AM Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea [外文期刊] 1975
2. Casanueva FF;Molitch ME;Schlechte JA Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas [外文期刊] 2006(2)
3. Kredentser JV;Hoskins CF;Scott JZ Hyperprolactinemia-a significant factor in female infertility 1981
4. Josimovich JB;Lavenhar MA;Devanesan MM Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication 1987
5. Jacobs HS;Hull MG;Murray MA Therapy-orientated diagnosis of secondary amenorrhoea [外文期刊] 1975
6. Greer ME;Moraczewski T;Rakoff JS Prevalence of hyperprolactinemia in anovulatory women 1980
7. Schlechte J;Sherman B;Halmi N Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women:a comprehensive study [外文期刊] 1980
8. Serri O;Chick CL;Ur E Diagnosis and management of hyperprolactinemia 2003
9. Mah PM;Webster J Hyperprolactinemia:etiology, diagnosis, and management [外文期刊] 2002(4)
10. Luciano AA Clinical presentation of hyperprolactinemia 1999(12 Suppl)
11. Bohnet HG;Dahlen HG;Wuttke W Hyperprolactinemic anovulatory syndrome [外文期刊] 1976
12. Biller BMK;Daniels GH Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus 1998
13. Biller BM;Luciano A;Crosignani PG Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia 1999(12 Suppl)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201103002.aspx