

· 临床指南 ·

女性高催乳素血症诊治共识

中华医学会妇产科学分会内分泌学组

1971 年, Friesen 成功分离并纯化了人垂体催乳素(prolactin, PRL), 建立了人血清 PRL 浓度测定方法, 应用于基础和临床研究, 从而揭示了人垂体 PRL 生理以及高 PRL 血症及垂体 PRL 腺瘤导致卵巢功能障碍的病理生理机制^[1]。1974 年, 第 1 篇多巴胺激动剂溴隐亭治疗高 PRL 血症的报道发表^[1]。随后, 鞍区 MRI 检查的广泛应用, 改变了月经失调的诊治面貌, 成为 20 世纪 80 年代以来女性生殖内分泌领域的重要进展。2009 年, 中华医学会神经外科分会联合中华医学会妇产科学分会内分泌学组、内分泌科及放射治疗科等领域的专家编写并发表了第 1 版《高催乳素血症诊疗共识》^[2]。由于女性高 PRL 血症首先累及卵巢功能, 是妇科生殖内分泌临床的常见病, 女性高 PRL 血症患者的诊断治疗有其特点, 为此, 中华医学会妇产科学分会内分泌学组对 2009 年共识进行更新, 形成了此《女性高催乳素血症诊治共识》, 为临床医师提供参考。

垂体 PRL 的生理

垂体 PRL 由 198 个氨基酸组成, 相对分子质量为 23 000, 氨基酸序列中 16% 与生长激素(GH)一致。血清 PRL 由垂体前叶 PRL 分泌细胞合成及分泌, 其中少部分兼有 GH 活性。正常生理情况下, PRL 细胞占腺垂体细胞总数的 15%~25%, 妊娠期 PRL 细胞增多(占 70%)使垂体体积增大近 1 倍。子宫内膜也生成 PRL。羊水 PRL 来源于蜕膜, 虽其免疫、化学特性与垂体 PRL 相同, 但调控机制完全不同, 不属本共识的范畴。

垂体 PRL 分泌有脉冲波动, 频率约 90 min 1 次。月经周期中期血 PRL 水平可有高峰, 黄体期保持较高水平。妊娠期血 PRL 水平升高约 10 倍, 可高于 200 ng/ml(即 9.1 nmol/L; 另, 1 ng/ml=

21.2 mU/L)。自然临产时血 PRL 水平下降, 于分娩前 2 h 左右达低谷, 产后 2 h 内又升至高峰。不哺乳者, 产后 3~4 周恢复正常; 哺乳者, 因乳头吸吮刺激促使 PRL 分泌, 血 PRL 水平在产后 6~12 个月恢复正常, 延长哺乳时间则高 PRL 状态相应延长。入睡后 60~90 min 血 PRL 水平开始上升, 早晨醒前达峰值, 醒后 1 h 内迅速下降, 上午 9~11 时进入低谷。睡眠时间改变时 PRL 分泌节律也随之改变。进餐 30 min 内 PRL 分泌增加 50%~100%, 尤其是进餐高蛋白高脂饮食。应激状态如情绪紧张、寒冷、麻醉、手术、低血糖、性生活、运动时 PRL 分泌有即时短暂性升高。乳房及胸壁刺激通过神经反射使 PRL 分泌增加。

正常妇女及高 PRL 血症患者血 PRL 分子以单体 PRL 为主(占 80%), 生物活性及免疫活性最高; 二聚体(即大分子 PRL, 相对分子质量 50 000)及多聚体(即大大分子 PRL, 相对分子质量 >100 000)各占 8%~20% 及 1%~5%, 生物活性减低, 免疫活性不变。因此, 血 PRL 水平与临床表现可不一致。

中枢神经系统下丘脑通过 PRL 抑制因子(PIF)和 PRL 释放因子(PRF)对 PRL 起双向调节作用, 以 PIF 占优势。下丘脑弓状核结节漏斗多巴胺系统合成分泌多巴胺, 经轴突达正中隆起, 由垂体门脉系统输送到垂体前叶 PRL 细胞, 结合 D2 受体, 是最重要的生理性 PIF。促甲状腺激素释放激素(TRH)促进 PRL 分泌, 但尚不肯定是否有生理意义。其他 PRF 有促性腺激素释放激素(GnRH)、血清素、鸦片肽 μ 受体等。雌激素能直接刺激 PRL 细胞增殖肥大, 促进 PRL 释放。孕激素也能使 PRL 分泌增加。雄激素、甲状腺激素、糖皮质激素则抑制 PRL 分泌。

PRL 在雌激素、孕激素、GH、皮质醇、胎盘催乳素等激素的协同作用下促进乳腺腺泡小叶生长发育、乳汁生成及产后乳汁分泌。缩宫素(其他名称: 催产素)促使乳腺导管肌上皮收缩而射乳。妊娠期高水平的雌激素、孕激素抑制了 PRL 受体而无乳汁分泌。产后雌激素、孕激素水平降低, 乳汁大量生成及分泌。产后泌乳的维持依赖于婴儿吸吮对乳

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.03.001

通信作者: 陈子江, 250021 济南, 山东大学附属生殖医院, Email: sun8226@126.com; 田秦杰, 100730 中国医学科学院北京协和医院妇产科, Email: qinjieta@sohu.com

头的刺激。乳腺泌乳也与局部 PRL 受体数量有关,临床上血 PRL 水平正常者出现泌乳,可能与乳腺对 PRL 的高敏感性有关。高 PRL 血症直接抑制 GnRH-促性腺激素(Gn)的合成及释放,脉冲分泌频率、幅度减弱;雌激素正反馈作用消失,引起卵泡发育受阻、无排卵。体外研究显示,血 PRL > 100 ng/ml (即 4.55 nmol/L) 时,卵泡液 PRL 水平也升高,其可抑制 FSH 诱导的颗粒细胞芳香酶的活性和雌激素的合成,颗粒黄体细胞合成分泌孕酮依赖于生理量 PRL 的作用, PRL 过高或过低均可抑制孕酮的合成。Schulz 等^[3]给正常育龄期妇女服用溴隐亭使血 PRL < 2 ng/ml (即 0.09 nmol/L) 时,黄体期血孕酮水平降低。PRL 还作用于肾上腺皮质,使血脱氢表雄酮(DHEA)及其硫酸盐水平升高,引起体毛过长、痤疮。

高 PRL 血症的定义

一、定义

各种原因引起的外周血 PRL 水平持续增高的状态称为高 PRL 血症。正常育龄期妇女血清 PRL 水平一般低于 30 ng/ml (即 1.36 nmol/L)^[1]。规范化地采集血标本和稳定准确的实验室测定对判断高 PRL 血症至关重要。各实验室应根据本实验室的数据界定血清 PRL 水平的正常范围。

二、患病率

有报道, 25 ~ 34 岁妇女中高 PRL 血症的年发病率为 23.9/10 万^[1], 高于男性。继发性闭经及闭经泌乳患者中高 PRL 血症各占 10% ~ 25% 及 70% ~ 80%。高 PRL 血症中异常泌乳约占 90%。月经正常的妇女中 5% ~ 10% 可有泌乳, 月经正常伴泌乳的妇女中 27% 有高 PRL 血症。

高 PRL 血症的发生原因

高 PRL 血症是 1 种临床病理生理状态, 而不是 1 种疾病。高 PRL 血症可由多种生理、药理、病理情况引起。

一、生理性

见上述“垂体 PRL 的生理”部分。

二、药理性

通过拮抗下丘脑多巴胺或增强 PRF 刺激而引起高 PRL 血症的药物有多种^[4-5]。见表 1。

药理性高 PRL 血症者多数血清 PRL < 100 ng/ml

(即 4.55 nmol/L), 可有典型症状; 服酚噻嗪类、利培酮者血 PRL 可达 200 ng/ml (即 9.1 nmol/L)。12% ~ 30% 服用含较高雌激素的口服避孕药者血 PRL 水平略升高^[1]。

表 1 影响血 PRL 水平的常用药物

种类	药物名称
多巴胺受体拮抗剂	酚噻嗪类、丁酰苯类(氟哌啶醇)、 甲氧氯普胺(其他名称:胃复安)、 多潘立酮、舒必利等
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、地西洋等
组胺和组胺 H2 受体拮抗剂	西咪替丁(其他名称:甲氧咪呱)等
单胺氧化酶抑制剂	苯乙肼等
激素	雌激素、口服避孕药、抗雄激素类 药物、TRH
其他	异烟肼等

注: PRL: 催乳素; TRH: 促甲状腺激素释放激素

三、病理性

1. 下丘脑或邻近部位疾病: 肿瘤如颅咽管瘤、神经胶质瘤等; 头部外伤引起垂体柄切断; 脑膜炎、结核、组织细胞增多症或头部放疗等影响多巴胺的分泌或运送; 下丘脑功能失调如假孕。

2. 垂体疾病: (1) 垂体腺瘤: 高 PRL 血症中 20% ~ 30% 有垂体瘤, 最常见为 PRL 瘤, 其他有 GH 瘤(25% ~ 40% 有高 PRL 血症)、促肾上腺皮质激素(ACTH)瘤、无功能细胞瘤。21 ~ 30 岁时 PRL 瘤发生率男女比例为 1:10, 50 岁后男性较常见。按 PRL 瘤体积分为微腺瘤及大腺瘤, 前者直径 ≤ 10 mm, 位于鞍内; 后者直径 > 10 mm, 可局限于鞍内或向鞍外扩展, 可引起压迫视交叉、下丘脑及第三脑室等的症状; 偶可侵蚀蝶窦和海绵窦, 累及颅神经, 被称为“侵袭性 PRL 瘤”。垂体瘤可出血、变性而形成囊肿。极少恶变。

(2) 空泡蝶鞍症: 尸检资料显示, 空泡蝶鞍症的发生率为 5.5% ~ 23.5%, 以多产妇和中年肥胖妇女居多。分原发性和继发性两类。原发性因鞍隔先天性解剖缺陷所致。继发性因鞍内肿瘤经放疗、手术或自发梗死后、或妊娠时垂体增大产后复旧缩小等情况, 使鞍内空间增大, 加上某些颅压升高的因素引起脑脊液进入鞍内, 垂体柄受压所致。

3. 原发性甲状腺功能减退: TRH 水平升高引起 PRL 细胞增生, 垂体可增大, 约 40% 的患者血 PRL 水平升高。

4. 慢性肾功能不全: PRL 廓清减慢, 70% ~ 90% 的患者有高 PRL 血症, 一般 <100 ng/ml (即 4.55 nmol/L); 肾透析后不下降, 肾移植后可下降。

5. 肝硬化、肝性脑病: 5% ~ 13% 有高 PRL 血症。

6. 异位 PRL 分泌: 见于支气管癌、肾癌、卵巢畸胎瘤等。

7. 胸壁疾病或乳腺慢性刺激: 如创伤、带状疱疹、神经炎、乳腺手术、长期乳头刺激等。

8. 多发性内分泌瘤病 I 型: 多发性内分泌瘤病 I 型(MEN-I) 罕见, 患者有 PRL 瘤并可伴甲状旁腺功能低减、胃泌素瘤^[4]。

9. 其他: 多囊卵巢综合征(PCOS) 患者中 6% ~ 20% 可出现溢乳及轻度高 PRL 血症。可能因持续雌激素刺激, PRL 分泌细胞敏感性增高所致。此外, 子宫内异位症患者中 21% ~ 36% 血 PRL 水平轻度升高, 尤其是伴不孕者, 可能为痛经不孕造成精神应激所致^[6-7]。

四、特发性

指血 PRL 水平轻度增高并伴有症状, 但未发现任何使血 PRL 水平升高的原因。可能为 PRL 分泌细胞弥漫性增生所致。有报道, 本症随诊 6 年后 20% 自然痊愈, 10% ~ 15% 发展为微腺瘤, 发展为大腺瘤者罕见。

高 PRL 血症的临床特征

一、临床表现

1. 月经紊乱及不孕: 高 PRL 血症患者 90% 有月经紊乱, 以继发性闭经多见, 也可有月经量少、稀发或无排卵月经; 原发性闭经、月经频、多及不规则出血较少见。卵巢功能改变以无排卵最多见, 也可有黄体功能不足引起不孕或流产。

2. 异常泌乳: 指非妊娠或产后停止哺乳 >6 个月仍有乳汁分泌。发生率约 90%。因有大分子 PRL、乳腺 PRL 受体数或对 PRL 敏感性的差异, 血 PRL 水平与泌乳量不成正比。

3. 肿瘤压迫症状: (1) 其他垂体激素分泌减低: 如 GH 分泌减低引起儿童期生长迟缓, Gn 分泌减低引起闭经、青春期延迟, 抗利尿激素分泌减低引起尿崩症, 促甲状腺激素(TSH) 或 ACTH 分泌减低继发甲状腺或肾上腺皮质功能降低。(2) 神经压迫症状: 如头痛、双颞侧视野缺损、肥胖、嗜睡、食欲异常和颅神经压迫症状。15% ~ 20% 的患者腺瘤内可自发出血, 少数患者可发生急性垂体卒中, 表现为

突发剧烈头痛、呕吐、视力下降、动眼神经麻痹等。

4. 其他: 雌激素水平低导致骨量丢失加速、低骨量或骨质疏松。低雌激素状态引起生殖器官萎缩、性欲减低、性生活困难。约 40% 的患者可有多毛。如为混合性腺瘤可有其他垂体激素分泌亢进的临床表现。

二、实验室检查

育龄期妇女出现月经紊乱时应常规行血清 LH、FSH、PRL、雌二醇、睾酮、孕酮测定。测定血 PRL 水平时, 采血有严格的要求: 早晨空腹或进食纯碳水化合物早餐, 于上午 9~11 时到达, 先清醒静坐半小时, 然后取血, 力求“一针见血”, 尽量减少应激。解读结果须结合临床。同时测定其他 5 项生殖激素有助于鉴别月经紊乱的其他病因。高 PRL 血症患者血 LH、FSH 水平正常或偏低, 血雌二醇水平相当或低于早卵泡期水平, 睾酮水平不高。为鉴别高 PRL 血症的病因, 必要时需行血 hCG、甲状腺功能、其他垂体激素、肝肾功能、盆腔 B 超、骨密度等检查。

三、影像学检查

MRI 对软组织分辨率高, 无放射线损伤, 在排除或确定压迫垂体柄、垂体 PRL 微腺瘤及空泡蝶鞍症等鞍区病变的定性、定位诊断等方面有明显优势, 是鞍区病变首选的影像学检查手段。MRI 平扫加增强检查的病变检出率较高, 有时为鉴别有无微腺瘤应行鞍区动态增强 MRI 检查。CT 增强检查对确认微腺瘤或识别其与周围结构的关系方面敏感性较差^[6], 如无 MRI 检查条件时可选用。

四、其他

疑为大腺瘤或有压迫症状的患者应常规筛查视野, 对确定垂体瘤扩展部位有意义。其他垂体激素基础水平的测定有助于了解疾病累及范围及治疗前后的对照。

高 PRL 血症的诊断与鉴别诊断

一、诊断

详细询问月经紊乱的出血模式、泌乳量、婚育分娩哺乳史, 发病前手术、放疗、应激、服药史, 有无肥胖、头痛、视力改变等, 既往甲状腺、肝肾、胸壁、乳房疾病, 脑炎、脑外伤史, 采血时有无应激等。

查体时注意生殖器官萎缩程度、泌乳量、有无面貌异常、肥胖、高血压、多毛等。

常规测定血 6 项生殖激素水平。若血 PRL <

100 ng/ml (即 4.55 nmol/L), 应先排除诸多生理性或药理性因素、甲状腺及肝肾病变等引起的高 PRL 血症。通常血 PRL 水平高低与 PRL 瘤体积大小相平行。若血 PRL 水平持续高于 100 ng/ml, 有临床症状者应行鞍区 MRI 平扫加增强检查明确有无占位性病变。如有垂体大腺瘤的典型表现, 而采用双位免疫放射法测定 PRL 仅 <100 ng/ml (即 4.55 nmol/L), 应怀疑垂体大而无症状瘤压迫垂体柄所致, 应将血样稀释 100 倍后再测定以排除测定系统的误差^[1]; 如血 PRL 水平在 31~100 ng/ml (即 1.41~4.55 nmol/L) 伴有症状, 各种检查均未找到原因, 可归为“特发性高 PRL 血症”。血 PRL 水平中度增高, 无症状, 可能是“大分子 PRL 血症”, 经聚乙烯二醇沉淀才能确定^[1], 但临床无此检测条件。高 PRL 血症的病因及诊断步骤见图 1。

二、鉴别诊断

1. PCOS: 主要病理生理特征是高雄激素血症、高胰岛素血症。症状以月经稀发最多见。非肥胖 PCOS 患者血 LH 水平升高, 肥胖患者常有糖脂代谢异常、血雌二醇相当于中卵泡期水平。血 PRL 水平

轻度升高。超声检查显示卵巢体积 >10 ml, 鞍区影像学检查未见异常。应按 PCOS 处理, 一般不需使用溴隐亭。

2. 其他垂体肿瘤: GH 瘤可有高 PRL 血症及溢乳, 但体型或面貌有特征性, 血 GH 功能试验可以鉴别。垂体无功能瘤压迫垂体柄引起血 PRL 水平中度升高, 多巴胺激动剂治疗后血 PRL 水平降低但瘤体不缩小, MRI 检查也有助于鉴别。

3. 空泡蝶鞍症: 临床表现与垂体瘤相仿, 但程度较轻。2/3 的患者内分泌检查正常。鞍区 MRI 检查可识别。

4. 子宫内膜异位症: 可有轻度高 PRL 血症 (血 PRL <100 ng/ml)^[7]。患者有痛经、盆腔结节或肿块。确诊需腹腔镜检查。

5. 特发性泌乳: 有异常泌乳, 但其月经周期、排卵及血 PRL 水平均正常。

高 PRL 血症的治疗

生理性高 PRL 血症仅需消除该因素后复查。药理性高 PRL 血症需请相关学科会诊, 权衡利弊后决定更换不升高血 PRL 水平的同类药或停药 3 d 后复查血 PRL 水平, 一般不需多巴胺激动剂治疗^[5]。下丘脑垂体的其他疾病引起高 PRL 血症者转相关学科处理。空泡蝶鞍症无特殊处理。血 PRL <100 ng/ml (即 4.55 nmol/L)、泌乳量少、有规律排卵月经, 无生育要求, 可定期随诊观察。正常人群中 10% 有微腺瘤, PRL 微腺瘤随诊 >10 年只有 7% 增大^[6], 如无症状也可随诊观察^[1,5]。

本指南主要讨论垂体 PRL 瘤和特发性高 PRL 血症的治疗。见图 2。

一、治疗目标

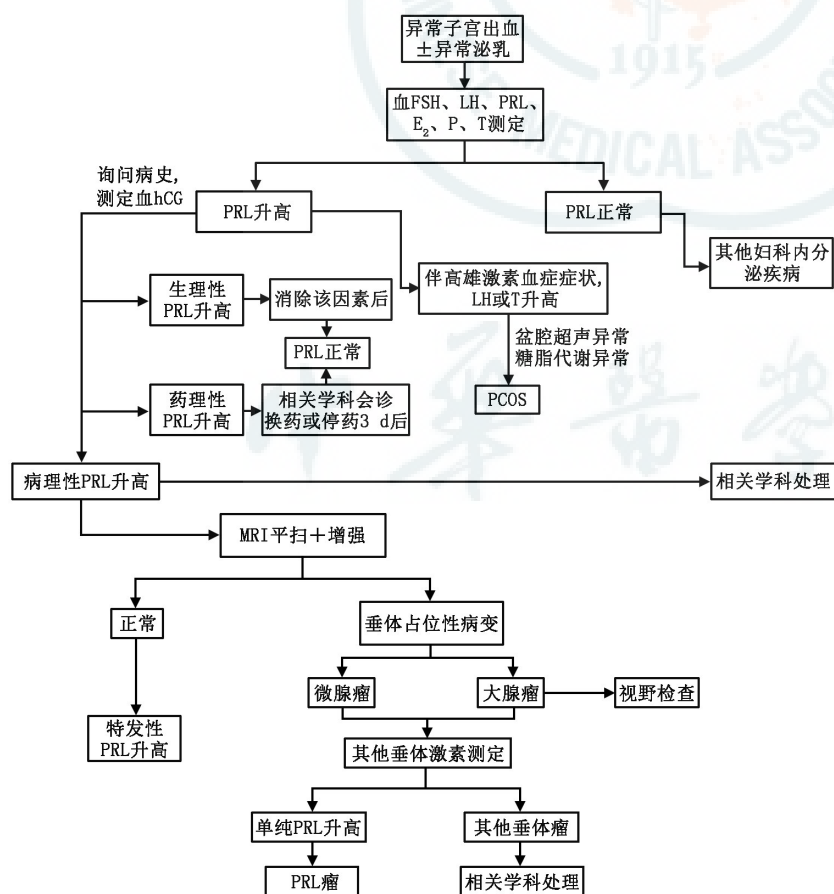
1. PRL 微腺瘤和特发性高 PRL 血症患者: 抑制异常泌乳, 恢复正常月经和排卵生育功能。

2. 大腺瘤患者: 缩小瘤体, 解除压迫, 保留垂体功能, 改善神经症状。

3. 预防复发及远期并发症。

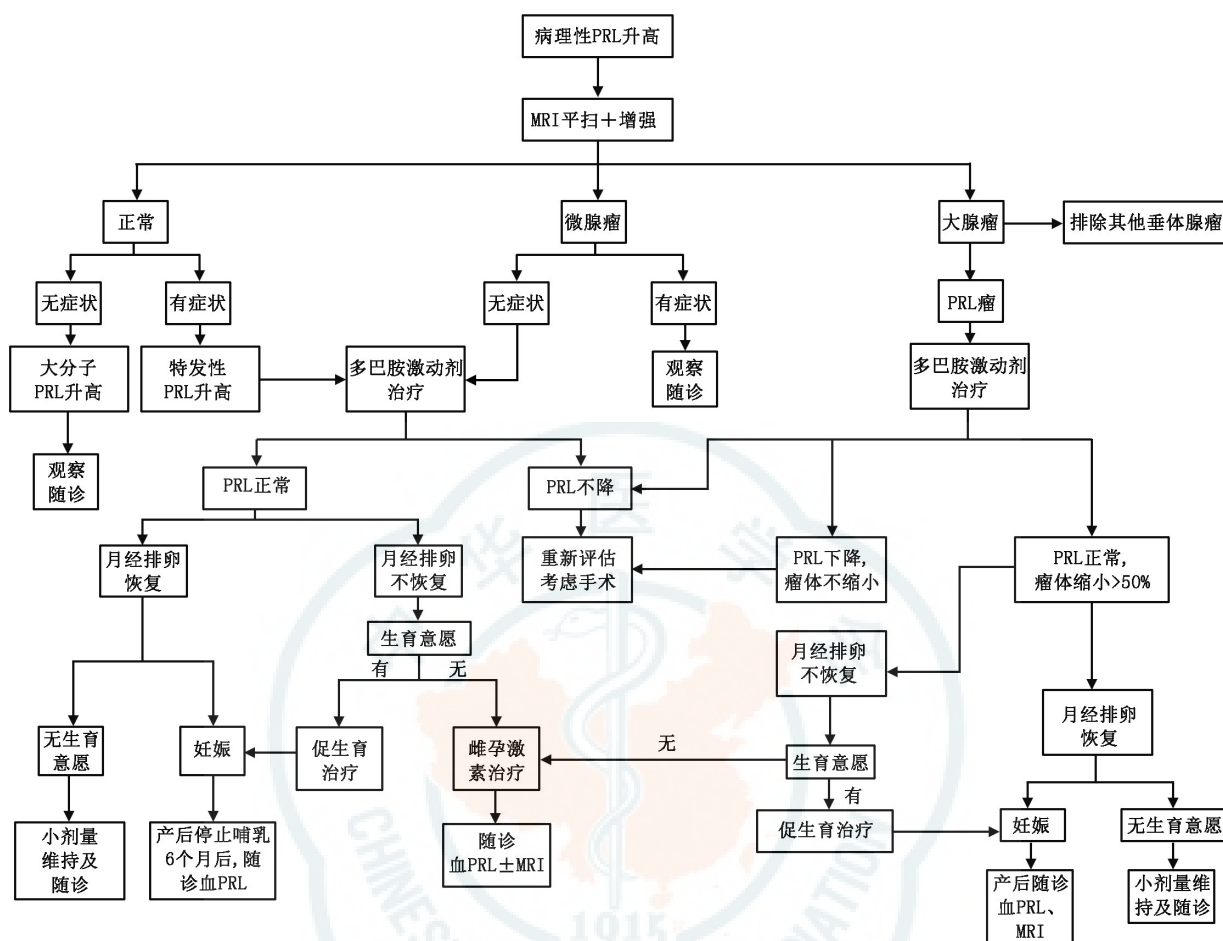
二、治疗指征

1. 垂体 PRL 大腺瘤伴压迫



注: PRL: 催乳素; E₂: 雌二醇; P: 孕酮; T: 睾酮; PCOS: 多囊卵巢综合征

图 1 高 PRL 血症的病因及诊断步骤



注:PRL:催乳素

图2 特发性高PRL血症和垂体PRL瘤的治疗流程

症状。

2. PRL微腺瘤、特发性高PRL血症伴有症状。

3. 垂体PRL瘤手术后残留或放疗后PRL水平高及症状持续存在。

三、治疗选择

高PRL血症、垂体PRL腺瘤(无论微腺瘤或大腺瘤),都可首选多巴胺受体激动剂治疗。医师应根据患者年龄、病情、生育状况,在充分告知各种治疗的优势和不足后,尊重患者意愿做出适当选择。

四、药物治疗

1. 多巴胺受体激动剂:常用有溴隐亭、 α -二氢麦角隐亭(dihydroergocryptine)、卡麦角林(cabergoline)。

(1) 溴隐亭:是第1个临床应用的多巴胺D1、D2受体激动剂,可抑制垂体PRL分泌和PRL瘤细胞增殖从而缩小瘤体。40余年来,临床报道溴隐亭治疗可使60%~80%的患者血PRL水平降至正常、异常泌乳消失或减少,80%~90%的患者恢复排卵月经,70%的患者生育。大腺瘤患者80%~90%视野改善,60%瘤体缩小50%以上^[1],缩小所需

时间长短不一,与血PRL水平下降情况也不平行。溴隐亭的疗效与个体敏感性有关,不一定与剂量正相关。不良反应主要是胃肠道反应(恶心、呕吐、便秘)和体位性低血压(头晕、头痛),多数在短期内消失。

为减轻不良反应一般从小剂量开始,初始剂量为1.25 mg/d,餐中服用;根据患者反应,每3~7天增加1.25 mg/d,直至常用有效剂量5.0~7.5 mg/d,一般不需大于此量。如加量出现不耐受可减量维持。持续服药1个月后复查血PRL水平,以指导剂量的调整。10%~18%的患者对溴隐亭不敏感或不耐受,可更换其他药物或手术治疗。

(2) α -二氢麦角隐亭:是高选择性多巴胺D2受体激动剂及 α 肾上腺素能拮抗剂。有报道,5 mg α -二氢麦角隐亭与2.5 mg 溴隐亭的药效动力学曲线相同,血PRL水平均于服药后5 h达低谷,至少可维持12 h^[8]。初始治疗患者从5 mg(1/4片)每天2次开始,餐中服用,1~2周后加量,并根据患者血PRL水平变化,逐步调整至最佳剂量维持,一般为20~40 mg/d。

疗效与溴隐亭相仿,心血管副作用少于溴隐亭,无体位性低血压出现。长期耐受性高。

(3) 卡麦角林:化学结构为 6-烯丙基-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-(乙基氨基甲酰基)麦角林-8-甲酰胺,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 PRL 的作用更强大而不良反应相对减少,且作用时间更长。对溴隐亭抵抗(指每天使用 15 mg 溴隐亭效果不满意)或不耐受溴隐亭治疗的 PRL 瘤患者改用此新型多巴胺受体激动剂仍有 50% 以上有效。卡麦角林与其他多巴胺受体激动剂的差别在于半衰期非常长,为 65 h,只需每周给药 1~2 次,常用剂量为 0.5~2.0 mg(1~4 片)。作用时间的延长是由于从垂体组织中的清除缓慢,与垂体多巴胺受体的亲和力高,广泛的肠肝再循环。口服后,3 h 内就可以检测到 PRL 水平降低,然后逐渐下降,在 48~120 h 之间效应达到平台期;坚持每周给药,PRL 水平持续下降。副作用少,很少出现恶心、呕吐等,患者顺应性较溴隐亭好。

α 二氢麦角隐亭和卡麦角林无妊娠期使用的资料,假如患者有生育要求,溴隐亭有更加确定的安全性,可能是更好的选择。

2. 药物治疗时的随诊:在多巴胺受体激动剂治疗的长期用药过程中随诊十分重要,应包括:

(1) 治疗 1 个月起定期测定血 PRL 及雌二醇水平,观察 PRL 下降及卵泡发育改善的进度,指导剂量调整。

(2) 每 1~2 年重复鞍区 MRI 检查,大腺瘤患者每 3 个月检查 1 次。如多巴胺受体激动剂治疗后血 PRL 水平不降反升、出现新症状也应行 MRI 检查。PRL 大腺瘤在多巴胺受体激动剂治疗后血 PRL 水平正常而瘤体不缩小,应重新核对诊断,是否为其他类型腺瘤或混合性垂体瘤、是否需改用其他治疗。

(3) 有视野缺损、大腺瘤患者在初始治疗时可每周复查 2 次视野。如疗效满意常在 2 周内显效。如无改善或不满意应在治疗后 1~3 周内复查 MRI,决定是否需手术治疗减压。

(4) 其他:其他垂体激素测定、骨密度等。

3. 药物减量及维持:PRL 微腺瘤患者在药物治疗过程中若血 PRL 水平已正常、症状好转或消失,可考虑开始将药物减量。大腺瘤患者应先复查 MRI,确认瘤体已明显缩小、PRL 水平正常后才可开始减量。

减量应缓慢分次进行,通常每 1~2 个月减少

溴隐亭 1.25 mg/d,同时复查血 PRL 水平,以确保仍然正常,直至最小有效剂量作为维持量,可为每日或隔日 1.25 mg,长期使用。长期维持治疗期间,一旦再出现月经紊乱或 PRL 水平升高,应查找原因,必要时复查 MRI 决定是否再加量。

4. 多巴胺受体激动剂治疗能否治愈? 停药时机如何决定?

溴隐亭只抑制 PRL 瘤细胞增殖,短期用药停药后腺瘤会再生长导致复发。Pereira^[9]报道了 743 例高 PRL 血症患者停药后至少随诊 6 个月的结果,总血 PRL 水平保持正常者仅占 21%,其中特发性高 PRL 血症为 32%,微腺瘤 21%,大腺瘤 16%;服药长于 2 年者 34%,短于 2 年者 16% 保持正常。绝经有利于停药后血 PRL 水平保持正常^[6]。

推荐停药时机为小剂量溴隐亭维持 PRL 水平正常、MRI 检查肿瘤消失或呈空泡蝶鞍,疗程达 2 年以后^[1]。停药初期每月复查血 PRL 水平,3 个月后可每半年查 1 次,或者,前 1 年每 3 个月复查 1 次血 PRL 水平、以后每年查 1 次^[6];如 PRL 水平升高,同时复查 MRI;若又升高仍需长期以最小有效剂量维持。

五、手术治疗

随着神经导航及内镜等仪器的发展及微创技术水平的提高,经蝶窦入路手术更精确、更安全、损伤更小、并发症更少,成为垂体 PRL 腺瘤患者的另一治疗选择。

手术成功率取决于肿瘤大小和术者的经验技巧。术后视野改善率为 70%,血 PRL 水平正常者微腺瘤 74%、大腺瘤 50%;复发率约 20%;最终治愈率微腺瘤为 58%、大腺瘤为 26%。手术治疗的并发症有短暂尿崩症、垂体功能低减、脑脊液漏、局部感染等^[1,4]。

1. 手术适应证:(1)药物治疗无效或效果欠佳;(2)药物治疗不耐受;(3)巨大垂体腺瘤伴视交叉压迫急需减压者;或药物治疗 2~3 个月血 PRL 水平正常但瘤体无改变,疑为无功能瘤者;(4)侵袭性垂体腺瘤伴有脑脊液鼻漏者;(5)拒绝长期服用药物者;(6)复发性垂体腺瘤。

2. 手术相对禁忌证:全身器官功能差不能耐受手术者。

3. 术后随访和处理:术后需行全面垂体功能评估。有全垂体功能低减的患者需给予相应的激素补充治疗。术后 3 个月应行影像学检查,结合内分泌变化,了解肿瘤切除程度。酌情每 6 个月或 1 年

再复查 1 次。术后仍有肿瘤残留的患者须进一步药物或放射治疗。

六、放射治疗

主要适用于侵袭性大腺瘤、术后肿瘤残留或复发、药物治疗无效或不耐受、有手术禁忌或拒绝手术、不愿长期服药的患者。采用传统放疗加溴隐亭治疗者, 1/3 的患者血 PRL 水平正常但显效时间可长达 20 年以上^[1,4]。主要并发症为全垂体功能减退、恶变、视神经损伤、放射性颞叶坏死等。近年, 立体定位放射外科(γ 刀、质子射线)的应用, 30% 的患者血 PRL 水平正常, 显效时间为数月~数年; 但应用时间尚短, 有待积累资料。

七、高 PRL 血症无排卵不孕患者的促生育治疗

有报道, 高 PRL 血症妇女, 不论有无垂体 PRL 瘤, 单独服溴隐亭后 2 个月内约 70% 的患者血 PRL 水平正常、异常泌乳停止、闭经者月经恢复^[10-11]。服药 4 个月内 90% 的患者排卵恢复, 70% 的患者妊娠。少数 PRL 水平下降但未达正常者中也有 25% 排卵恢复, 14% 妊娠。以上说明, 血 PRL 水平升高是抑制卵巢功能的主要原因。但其余约 25% 的患者在血 PRL 水平正常后 4~6 个月, 月经仍不恢复或虽恢复但基础体温显示无排卵, 推测这些患者下丘脑多巴胺功能紊乱同时累及 PRL 分泌及卵巢轴。此时, 联合促进垂体 FSH、LH 分泌的药物可获得良好效果^[10-12]。对卵巢轴有一定功能的患者, 枸橼酸氯米芬可有效促排卵及促生育。枸橼酸氯米芬促排卵无效或垂体手术、放疗后 Gn 储备功能低减的患者应用外源性 Gn 制剂如人绝经期促性腺激素(hMG)和 hCG 促排卵。用法和注意事项见不孕的相关诊治指南。也应注意避免 PRL 过度抑制导致黄体功能不足而影响受孕。

八、无生育要求的高 PRL 血症患者, 经足量溴隐亭治疗血 PRL 水平已正常或接近正常但仍闭经, 如何处理? 是否继续增加溴隐亭的剂量? 能否应用雌孕激素补充治疗?

应详细询问有无垂体手术或放疗史, 因其可能损害垂体 Gn 细胞储备导致卵巢功能不恢复。复查血 6 项生殖激素有助于判断垂体 Gn 及卵巢功能情况。如血 PRL 水平基本正常、雌二醇水平低于早卵泡期水平则应全面权衡收益和风险后, 谨慎使用雌孕激素补充治疗, 以恢复月经, 预防低雌激素引起的并发症。具体用法及监测见最新的“绝经相关激素补充治疗的规范诊疗流程”。用药过程中随诊血 PRL 水平变化, 如升高需再重新评估利弊。如血雌

二醇水平高于早卵泡期水平则选用后半周期孕激素治疗, 以预防子宫内膜增生。

九、长期随访

高 PRL 血症患者应长期随访。无论带瘤妊娠分娩后及垂体瘤手术、放疗后, 都需严密随访血 PRL 水平, 以决定药物治疗的选择。在多巴胺受体激动剂治疗期间, 也应定期监测血 PRL 水平, 以调整剂量。

高 PRL 血症与妊娠

一、妊娠、哺乳对 PRL 瘤的影响

457 例 PRL 微腺瘤患者妊娠期的报道显示, 出现压迫症状者仅 2.6%, 未治疗的 PRL 大腺瘤患者妊娠期出现压迫症状者则为 31%, 但大腺瘤手术或放疗后妊娠的 69 例出现压迫症状者仅 2.8%^[1,4]。因此, PRL 大腺瘤患者应先治疗待肿瘤缩小到鞍内后再妊娠。

目前, 尚无证据提示哺乳刺激肿瘤生长, 故分娩后可以哺乳。PRL 瘤患者产后停止哺乳 6 个月后复查, 仍有 70%~90% 的患者有高 PRL 血症及闭经、异常泌乳等症状, 但复查垂体影像学未见加重者^[10-11]。此时仍需服溴隐亭治疗, 促进月经恢复, 并预防低雌激素引起的骨量丢失加速。

二、溴隐亭对胎儿的影响

溴隐亭可通过胎盘, 原则上, 妊娠期胎儿暴露药物的时间应尽量缩短。有报道, 6 000 余例溴隐亭治疗后的患者确定妊娠后立即停药, 其结局包括流产、异位妊娠、葡萄胎、早产、多胎、胎儿畸形等的发生率与正常人群无差异。随诊 64 例此类儿童至 0.5~9 岁均无不良后果。也有报道孕早期继续使用溴隐亭未发现明显的致畸作用。整个妊娠期使用溴隐亭的患者所出生的后代目前报告仅 100 余例, 其中发现 1 例睾丸未降、1 例足畸形, 因资料尚少不推荐整个妊娠期服用溴隐亭, 除非是未经治疗的大腺瘤伴有视交叉压迫症状的患者服用溴隐亭后妊娠才考虑整个妊娠期使用溴隐亭。但若发现孕妇有孕期服用溴隐亭的历史, 也不推荐终止妊娠^[1,4]。

三、妊娠期的管理

研究显示, PRL 微腺瘤或鞍内大腺瘤的患者溴隐亭治疗后妊娠者, 停药后的最初 6~10 周血 PRL 水平升高, 此后的血 PRL 水平并不能准确反映肿瘤生长情况, 因此, 不推荐孕期测定血 PRL 水平, 也不必常规检查 MRI^[1,4]。妊娠期除常规产前检查外, 应

注意,如出现头痛、视力障碍等表现,应检查视野、MRI 平扫(不用增强)以确定病变范围。可再用溴隐亭治疗以缩小增大的瘤体,若控制不满意或视野缺损严重,可急症手术减压,但不必终止妊娠。

参与制定本共识的专家:张以文(中国医学科学院北京协和医院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、田秦杰(中国医学科学院北京协和医院)、陈子江(山东大学附属生殖医院)、刘嘉茵(南京医科大学第一附属医院)、杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院)、梁晓燕(中山大学附属第六医院)、林金芳(复旦大学附属妇产科医院)、乔杰(北京大学第三医院)、黄荷凤(国际和平妇幼保健院)、姚元庆(解放军总医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、石玉华(山东大学附属省立医院)、华克勤(复旦大学附属妇产科医院)。秘书:甄璟然(中国医学科学院北京协和医院)、黄禾(中国医学科学院北京协和医院)

参 考 文 献

- [1] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2):273-288. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.
- [2] 《高催乳素血症诊疗共识》编写组. 高催乳素血症诊疗共识[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(9):712-718. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2009.09.023.
- [3] Schulz KD, Geiger W, del Pozo E, et al. Pattern of sexual steroids, prolactin, and gonadotropic hormones during

prolactin inhibition in normally cycling women[J]. Am J Obstet Gynecol, 1978, 132(5):561-566.

- [4] Molitch ME. Prolactin in human reproduction[M]//Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004:93-123.
- [5] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(2):265-273.
- [6] Serri O, Chick CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia[J]. CMAJ, 2003, 169(6):575-581.
- [7] 贺义娥, 张以文, 韩美玲, 等. 子宫内异位症患者血泌乳素分泌功能及其与黄体功能不足和不育的关系[J]. 中华妇产科杂志, 1993, 28(1):14-17.
- [8] Faglia G, Conti A, Muratori M, et al. Dihydroergocryptine in management of microprolactinomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 65(4):779-784.
- [9] Pereira AM. Update on the withdrawal of dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(4):264-268. DOI: 10.1097/MED.0b013e328347c94a.
- [10] 张以文. 溴隐亭治疗异常泌乳合并无排卵:附 53 例分析[J]. 中华妇产科杂志, 1985, 20(3):135-139.
- [11] 张以文. 溴隐亭治疗高泌乳素血症性无排卵 141 例分析[J]. 河北医药, 1991, 13(2):98-100.
- [12] 殷冬梅, 阮祥燕. 克罗米芬联合溴隐亭促排卵临床观察[J]. 生殖与避孕, 2012, 32(7):490-493.

(收稿日期:2015-12-29)

(本文编辑:沈平虎)

·消息·

北京大学第一医院妇科内镜培训班招生通知

北京大学第一医院是一所具有百年历史的三级甲等教学医院,在积累了近 30 年妇科内镜手术经验的基础上,为进一步推动我国内镜事业的发展、规范内镜手术操作、扩大内外交流,于 2006 年成立妇科内镜培训中心,并被卫生部认证为四级妇科内镜手术培训基地。中心聘请教授、副教授 16 名担任指导教师,负责人体手术演示、模拟训练、动物手术指导、课程讲授与结业考核等。指导教师中 8 位教师从事内镜工作 10 年以上,累计完成内镜操作数百例,妇科内镜专业技术水平较高;授课教师的课件均为多媒体,结合影像教学,图文并茂,易于接受和掌握。为保证培训质量,确保每位学员有充分的实践机会,本培训班实行限额招生,每年 6~8 期,每期 4~6 周,每期拟招收学员 8~12 名,现已毕业学员近 800 余名。学员考试合格者颁发结业证书并授予国家级继续教育学分。

授课内容包括:妇科内镜的历史和现状;妇科内镜仪器设备的使用与保养;子宫内异位症的腹腔镜手术;宫腔镜在妇科的临床应用及进展;子宫内去除术;腹腔镜子宫切除术;内镜在不孕症诊治中的应用;内镜在妇科恶性肿瘤诊

治中的应用前景探讨;妊娠期卵巢肿瘤的腹腔镜手术技巧;异位妊娠的腹腔镜诊治技巧;阴道镜在子宫颈病变诊治中的应用;单孔腹腔镜在妇科手术领域发展现状;腹腔镜在盆底手术中的应用;妇科内镜手术的麻醉;机器人手术等。

招生对象:年龄 50 岁以下、县级以上医院工作的妇产科医师或手术室护师。培训费用:6 000 元/期(包括教材及影视资料费 500 元)。联系地址:北京大学第一医院妇科内镜培训中心(北京市西城区西安门大街 1 号),电话:010-83573070;联系人:尹玲、王健;Email:bdyyendo@sina.com。

2016 年招生计划:第一期(73) 2016 年 1 月 4 日至 2016 年 2 月 5 日;第二期(74) 2016 年 2 月 15 日至 2016 年 3 月 25 日;第三期(75) 2016 年 3 月 28 日至 2016 年 5 月 6 日;第四期(76) 2016 年 5 月 9 日至 2016 年 6 月 17 日;第五期(77) 2016 年 6 月 20 日至 2016 年 7 月 29 日;第六期(78) 2016 年 8 月 15 日至 2016 年 9 月 23 日;第七期(79) 2016 年 10 月 10 日至 2016 年 11 月 18 日;第八期(80) 2016 年 11 月 21 日至 2016 年 12 月 30 日。