

高泌乳素血症性不孕症的临床研究进展

周礼香¹, 王旭¹, 张若鹏^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月1日; 发布日期: 2022年1月12日

摘要

不孕症(infertility)是最常见的妇科疾病之一。我国育龄夫妇中, 8.5%~20%的妇女患有不孕症, 该症对患者及其家庭造成了极大的不良影响。女性不孕症患者中, 高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的患病率高达15%~20%, HPRL被认为是引起育龄妇女不孕的重要原因。而目前临床上关于高泌乳素血症性不孕症的发病机制及诊疗方案还有待深入研究, 探寻更多的证据。有望使提升高泌乳素血症性不孕症的诊疗水平和改善患者心理健康及生活质量成为可能。本文将从HPRL性不孕症的病因、发病机制、诊断和治疗等方面进行综述, 阐明该病的研究现状及对未来提出展望。

关键词

高泌乳素血症, 不孕症, 垂体泌乳素瘤

Clinical Research Progress of Hyperprolactinemic Infertility

Lixiang Zhou¹, Xu Wang¹, Ruopeng Zhang^{2*}

¹Clinical Medical College of Dali University, Dali Yunnan

²The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Dec. 11th, 2021; accepted: Jan. 1st, 2022; published: Jan. 12th, 2022

Abstract

Infertility is one of the most common gynecological diseases. Among couples of childbearing age in China, 8.5%~20% of women suffer from infertility, which has caused great adverse effects on patients and their families. Among female infertility patients, the prevalence of hyperprolactinemia (HPRL) is

*通讯作者。

as high as 15%~20%, and HPRL is considered to be an important cause of infertility in women of childbearing age. At present, the pathogenesis, diagnosis and treatment of HPRL infertility need to be further studied to explore more evidence. It is expected to improve the diagnosis and treatment level of HPRL infertility and improve the mental health and quality of life of patients. In this paper, the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of HPRL infertility were reviewed, and the research status of this disease was clarified and the prospects for the future were put forward.

Keywords

Hyperprolactinemia, Infertility, Pituitary Prolactinoma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

不孕症(infertility)是指女性在任何避孕的情况下,有正常性生活至少12个月未能自然受孕者,是最常见的妇产科疾病之一。我国的育龄夫妇中8.5%~20%的妇女患有不孕症,该症给社会及家庭均造成了严重的不良影响,极大地影响了患者的家庭和谐、生活质量及心理健康[1][2]。近年来,不孕症患病率在全球范围内呈持续上升趋势,已经成为全球性关注的社会性和医学性的问题[3]。引起不孕症的病因众多,包括内分泌异常、输卵管因素、排卵障碍、免疫功能紊乱、子宫因素及其他方面的因素等,其中由内分泌失调所致不孕症占20%~40% [2]。研究发现,部分内分泌失调性不孕症患者的血清泌乳素(Prolactin, PRL)水平明显高于正常人群。在生殖功能异常的人群中,高泌乳素血症(Hyperprolactinemia, HPRL)患病率为9%~17%,在女性不孕症患者中,合并有HPRL者高达15%~20% [4]。证据表明,HPRL与不孕症之间存在着密切的联系,血清PRL水平升高直接抑制卵巢的功能[3],因此HPRL被认为是引起育龄妇女不孕的重要原因之一[2][5]。鉴于此,本文将从HPRL性不孕症的发病机制、临床表现、诊断、治疗等方面进行阐述,期望为广大医疗工作者提供参考。

2. PRL——在健康和疾病中的多效性因子

PRL又称催乳素,是一种主要由垂体前叶泌乳营养细胞分泌的多肽类激素,也可由乳腺、蜕膜、前列腺、皮肤等垂体外组织合成和分泌[6]。PRL的主要作用是刺激泌乳所需的乳腺细胞增殖、分化,发挥促进乳腺发育及泌乳的作用[6][7]。此外,研究发现,PRL与机体代谢和免疫稳态、应激、炎症反应及人类行为有关[8]。PRL在从促进毛发生长和上调角蛋白的表达到控制上皮干细胞的功能中均具重要生物学作用[7]。PRL可促进血管的生成及收缩,参与调节免疫反应[6]。PRL通过调节性激素水平对骨重塑产生影响,高水平PRL可影响机体钙磷代谢,降低骨密度,导致骨质疏松及增加椎体骨折的风险[7]。PRL对神经兴奋性毒性和神经发生的保护发挥作用,并在中枢神经系统髓鞘化中具有一定影响作用[6][7][9]。另外,PRL对泌乳滋养细胞具有一定的自分泌及旁分泌作用[7]。这些作用可能直接或间接与HPRL的发病机制、临床表现及其相关的临床病症有关,但是目前尚需更多相关的科学研究提供证据支持这些设想,这也为医务工作者后续开展研究提供更多切入点及证据来源。

3. 发病机制

目前关于HPRL性不孕症的机制尚未完全阐明。但大量研究证据支持PRL是通过直接抑制促性腺

激素释放激素(GnRh)神经元的放电而抑制 GnRh 的合成与释放,降低卵巢对促性腺激素的反应性,从而直接抑制卵巢合成和分泌雌激素及孕激素,导致不能形成排卵前的黄体生成激素峰和雌激素峰,促使促性腺激素功能低下及不孕症的产生[10] [11]。同时,也认为因 HPRL 引起颗粒膜细胞的功能障碍,使卵巢的甾体激素产生减少,进而影响卵泡的发育与成熟,导致月经异常、排卵障碍及不孕[12]。对于 HPRL 性不孕症发病机制的进一步阐明,需要广大科研工作者结合 PRL 在机体的分布及作用,总结前人研究的有力证据和经验,开展相关研究,深入探究其可能的作用方式及路径机制,不断地发现证据并充实证据。

4. 病因

4.1. 药物性因素

长期服用抗精神病类药物[13]、抑酸药物、抗癫痫药物及阿片类药物均可能会引起血清 PRL 不同程度的升高[14]。

4.2. 病理性因素

下丘脑的损伤、炎症及其他下丘脑疾病可能通过影响 PRL 抑制因子的分泌,导致 PRL 病理性升高[10] [14]。垂体肿瘤、垂体囊肿、空蝶鞍综合征等垂体疾病,是导致 HPRL 的重要原因,其中最常见的是垂体泌乳素瘤,在女性垂体泌乳素瘤患者中,约有 3/4 患者存在 HPRL [10] [14]。其他如严重肝肾疾病、原发性甲状腺功能减退症、神经精神心理因素、异位 PRL 分泌、多囊卵巢综合征及妇产科手术等可使血清 PRL 病理性升高[10] [14]。

4.3. 特发性 HPRL

指血清 PRL 明显升高,通常为 2.73~4.55 nmol/L,但未发现明显的中枢部位器质性病变,且无其他病因可循,可能是由于垂体 PRL 分泌细胞弥漫性增生所致[10] [14]。

5. 临床表现

5.1. 不孕及性腺功能低下表现

表现为性欲减退、生殖器萎缩、月经稀少或闭经、排卵障碍及不孕等[15],严重者可导致骨质疏松,增加骨折风险[13] [15]。

5.2. 溢乳

HPRL 患者中有 70%~98% 的患者会发生溢乳的症状[15] [16]。

5.3. 多毛

高水平 PRL 可能通过促进肾上腺分泌雄激素,从而导致部分患者出现多毛的表现。

5.4. 垂体肿瘤压迫的表现

合并垂体瘤者,根据肿瘤大小及压迫程度,可出现头晕、头痛、视功能障碍等症状,严重者可能出现恶心呕吐、意识障碍、癫痫发作、急性垂体卒中、脑脊液鼻漏等表现[16]。

5.5. 代谢异常的表现

部分患者还会出现血脂异常、胰岛素抵抗、肥胖、心血管疾病及其他代谢相关异常[17] [18]。

6. 诊断

正常情况下,育龄期女性血清 PRL 水平应低于 30 ng/ml (1.36 nmol/L) [10],若育龄期女性血清 PRL 水平持续高于正常值,结合患者的病史、临床表现及辅助检查结果,并除外生理性 PRL 增高的情况,临床上可诊断为 HPRL。若同时合并不孕症,并除外其他导致不孕的原因,即为 HPRL 性不孕症。

详细的病史采集是诊断的第一步,对诊断或排除 HPRL 性不孕症的病因具有极其重要的意义[19] [20]。体格检查应根据临床表现及可疑病因,针对性地进行,有视力改变的患者应行视力及视野的检查。疑为垂体大腺瘤者需对肿瘤压迫体征进行综合评估。

激素测定及放射检查是诊断 HPRL 性不孕症的主要方法[19]。应常规测定血 6 项生殖激素水平,因 PRL 有昼夜节律,且为应激性激素,故推荐 PRL 测定应该在早上 9 点至 11 点之间,需空腹状态,安静休息半小时以上采血,且尽量做到采血一次成功,避免应激因素的影响[10] [21]。若血清 PRL 多次测定持续>100 ng/ml,并伴有明显临床症状者须行蝶鞍区 MRI 平扫 + 增强检查,以明确是否有占位性病变的存在[10]。若血清 PRL 持续>250 ng/mL 时,则高度提示泌乳素瘤的可能性,须引起高度重视[22]。如果怀疑为垂体大腺瘤或存在明显压迫症状的患者,应常规行筛查视野及眼底检查,这对确定垂体瘤扩展的部位及扩展程度具有重要的临床意义[10]。

7. 治疗

为了正确处理 HPRL 性不孕症,首先建议明确病因,针对病因治疗,以达到使血清 PRL 浓度降至正常水平,恢复女性的正常月经及生育能力,改善肿瘤压迫症状,预防复发及近远期并发症,改善患者的家庭和谐、心理健康及生活质量的目标[10] [19]。对于药物因素导致的 HPRL 性不孕症,首先应该减少用药的剂量,或者停用该类药物,亦或改用另一种与该症风险较低有关的药物替代。

7.1. 药物治疗

首选药物即多巴胺受体激动剂治疗[4] [10] [23]。临床上常用的多巴胺受体激动剂包括甲磺酸溴隐亭、 α 二氢麦角隐亭、卡麦角林等[10]。临床研究证实,应用溴隐亭治疗女性 HPRL 性不孕症具有显著的治疗效果[23] [24]。溴隐亭可通过改善血清 PRL、促黄体激素及雌二醇水平,有效的降低患者血清 PRL 水平,从而恢复患者的性腺功能[24] [25] [26]。同时溴隐亭可改善胰岛素抵抗,调节子宫内膜生长,增强子宫内膜对促排卵治疗的反应性,改善促排卵效果,达到提高妊娠率的作用[27]。因此,溴隐亭被作为临床治疗 HPRL 性不孕症的首选药[28]。同时,优先采取溴隐亭治疗后,再进行促排卵治疗效果会更好,可进一步提高临床妊娠率[29]。但服用此药易引起口干、便秘、恶心呕吐、头晕、头痛、意识改变、血压降低等不良反应,长期大剂量的服用时还可能出现肝肾功能损害、消化道出血、视力障碍等严重不良反应,因此为了减轻药物的不良反应,推荐随餐同服及缓慢加量的使用方式[10] [26]。有研究认为,溴隐亭在治疗 HPRL 伴不孕症方面,口服或经阴道给药均能达到较好的疗效,两者比较无显著性差异,但经阴道给药安全性更高,能明显降低患者的不良反应,故提倡首选阴道给药方式[26] [30] [31] [32]。

7.2. 手术治疗

对于不能耐受药物治疗、药物治疗效果欠佳或无效的垂体腺瘤、复发性垂体腺瘤、侵袭性垂体腺瘤伴有脑脊液鼻漏、巨大垂体腺瘤使用药物治疗 2~3 个月后血清 PRL 恢复正常但瘤体无变化疑为无功能腺瘤或者伴有明显的肿瘤压迫症状者,则首选经鼻窦手术切除肿瘤[10] [33] [34]。该术式可以有效地改善临床症状,大部分患者的月经异常、头晕、头痛及视力障碍等症状能够消除,并能恢复正常的生育能力,而且能较好地保护垂体功能。

7.3. 放射治疗

对于不能耐受药物或手术治疗、不愿接受手术治疗的患者，放射治疗也是合理的选择，但因并发症较多，故需严格掌握适应症，且不主张单纯接受放疗[19]。

7.4. 中西医结合治疗

研究证实，中医中药治疗 HPRL 性不孕症，疗效与西药效果相当，且具有复发率较少、副作用小、价格便宜等优点[35] [36]。因此，临床上也提倡中西医结合治疗 HPRL 性不孕症，两者互相取长补短，发挥临床优势[35]。鉴于此，我们临床医生应该在严格评估患者病情及全身情况的前提下，结合患者的意愿，充分权衡利弊后选择最佳的治疗措施，制定最适宜的诊疗方案，合理利用医学资源，为达到疾病的治疗目标而做足知识和技能方面的储备。

7.5. 健康教育与心理疏导

许多不孕症患者往往存在一定的心理困扰，累积应激因素可能会导致焦虑、抑郁、社会孤立或者其他负面情绪的发生。这种应激性因素可能与疾病本身互为因果，也许会导致 PRL 水平不易降至正常或者降而复升，影响治疗效果，还可能导致更严重的心理疾病。因此在治疗期间，我们不应该只关注疾病本身，社会、家庭及医护人员应该给予患者充分的理解、关心、支持和指导，鼓励患者建立信心，使患者积极的面对及解决问题。这也是在新时代下，随着心身疾病的不断增加，社会及医务工作者所面临的巨大挑战。

8. 结论与展望

随着我国人口老龄化严峻形势的发展，生育问题一直是关乎民生的重要问题，这引起了国家、社会、家庭及医务工作者的高度重视。HPRL 是引起育龄妇女不孕的重要原因，且其发病率正呈不断攀升的趋势，这也使得越来越多的医务工作者更加关注并着力研究该病相关领域的知识，期望发现更多未知的可能性。而关于 HPRL 性不孕症的发病机制，难治性和复发性病例的诊疗，患者近远期并发症和治疗不良反应的预防及处理，对患者心理干预措施，以及 HPRL 与机体某些疾病之间的关联性问题还有待解决。这些问题可能为我们进一步深入研究 HPRL 性不孕症提供良好的契机，也可能使未来新型治疗药物制剂的研发、提升 HPRL 性不孕症的诊疗水平、改善患者的生活质量及心理健康成为可能。

基金项目

国家自然科学基金(81860271); 云南省医学学科带头人培养对象(D-2017020); 云南省“万人计划”名医专项人才(云卫人发[2019] 35 号); 大理大学第八批中青年学术带头人后备人才(理大研发[2017] 2 号); 大理大学生殖医学创新团队(ZKLX2019320)。

参考文献

- [1] 周红娟, 庞书勤, 葛莉, 等. 不孕症患者心理韧性与生育生活质量的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(19): 3309-3311.
- [2] 高丹凤, 成佳景, 宋力雯, 等. 内分泌失调所致不孕症与高泌乳血症的相关性[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(17): 2100-2102.
- [3] 黄荷凤, 王波, 朱依敏. 不孕症发生现状及趋势分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(9): 688-690.
- [4] 李玉. 高泌乳素血症研究进展[J]. 淮北职业技术学院学报, 2019, 18(2): 108-110+13.
- [5] 康世眉, 陆杉, 刘路. 高泌乳素血症与不孕症关系的探讨[J]. 广西医科大学学报, 2002, 19(1): 49-51.
- [6] Cabrera-Reyes, E.A., Limon-Morales, O., Rivero-Segura, N.A., *et al.* (2017) Prolactin Function and Putative Express-

- sion in the Brain. *Endocrine*, **57**,199-213. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1346-x>
- [7] Bernard, V., Young, J. and Binart, N. (2019) Prolactin—A Pleiotropic Factor in Health and Disease. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 356-365. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>
- [8] Garcia-Rizo, C., Vazquez-Bourgon, J., Labad, J., et al. (2021) Prolactin, Metabolic and Immune Parameters in Naive Subjects with a First Episode of Psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **110**, Article ID: 110332. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110332>
- [9] Pathipati, P., Gorba, T., Scheepens, A., et al. (2011) Growth Hormone and Prolactin Regulate Human Neural Stem Cell Regenerative Activity. *Neuroscience*, **190**, 409-427. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.029>
- [10] 女性高催乳素血症诊治共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(3): 161-168.
- [11] Markin, L.B., Shatylovykh, K.L. and Semenyna, H.B. (2019) Prevention of Miscarriage Following Ovulation Induction in Women with Endocrine Infertility in Anamnesis. *Zaporozhye Medical Journal*, **21**, 484-490. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173345>
- [12] 喻长法, 张仙森, 李香娟, 等. 高泌乳素血症与不孕的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(4): 121.
- [13] Lee, I., Son, D.W., Park, J.H., et al. (2021) Drug-Induced Hyperprolactinemia Results in a Typical Fracture. *Hip & Pelvis*, **33**, 102-107. <https://doi.org/10.5371/hp.2021.33.2.102>
- [14] 孔伶俐, 许良智. 高泌乳素血症的病因学[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(7): 481-483.
- [15] 徐婷, 丁丽仙, 邹彩霞. 丁丽仙教授治疗高催乳素血症月经过少验案举隅[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(26): 115-116.
- [16] 王佳宁, 阮祥燕. 高泌乳素血症的病因及诊疗进展[J]. 医学综述, 2012, 18(21): 3629-3632.
- [17] 黄世英, 付景云, 李红. 高泌乳素血症与代谢综合征的相关性研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(35): 350-351.
- [18] Muzaffar, A. and Lubna, M. (2021) Morbid Obesity due to Prolactinoma and Significant Weight Loss after Dopamine Agonist Treatment. *AACE Clinical Case Reports*, **7**, 204-206. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2021.01.004>
- [19] Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., et al. (2015) Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Therapeutic Approach. *Gynecological Endocrinology*, **31**, 506-510. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>
- [20] Venkatanarasu, A., Boddula, R., Basavaraju, S., et al. (2021) Drug Induced Hyperprolactinemia. *Journal of the Endocrine Society*, **5**, A626-A627. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1277>
- [21] Ignacak, A., et al. (2012) Prolactin—Not Only Lactotrophin. A “New” View of the “Old” Hormone. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **63**, 435-443.
- [22] Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J.L., et al. (2018) Controversial Issues in the Management of Hyperprolactinemia and Prolactinomas—An Overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **62**, 236-263. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032>
- [23] 袁洪波, 张伶俐, 杨春松, 等. 中国女性患者溴隐亭阴道给药治疗高催乳素血症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 111-116.
- [24] 王娟, 阮祥燕, 殷冬梅, 等. 溴隐亭不同给药方案治疗高泌乳素血症女性性腺激素促排卵临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 130-132+44.
- [25] Ratner, L.D., Stevens, G., Bonaventura, M.M., et al. (2016) Hyperprolactinemia Induced by hCG Leads to Metabolic Disturbances in Female Mice. *Journal of Endocrinology*, **230**, 157-169. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0528>
- [26] 吴汉杰, 莫翠玲. 经不同给药方式使用溴隐亭治疗高泌乳素血症所致不孕症的效果对比[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(13): 44-46.
- [27] 施静, 杨帆. 溴隐亭在促排卵治疗中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(3): 164-167.
- [28] 刘雪燕. 溴隐亭治疗高泌乳素血症所致不孕症的临床研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(34): 151-152.
- [29] 张鹏. 不同促排卵时机对溴隐亭治疗高泌乳素血症患者的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(23): 143-145.
- [30] 晏源. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕临床效果[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(19): 118-120.
- [31] 葛秋燕. 溴隐亭口服与阴道放置治疗高泌乳素血症不孕临床研究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(28): 48-49.
- [32] 王佳, 张婧芳. 溴隐亭不同给药方式对高泌乳素血症伴不孕症患者的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(5): 141-143.
- [33] 黄瑾翔. 经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗伴高泌乳素血症无功能垂体腺瘤的疗效[J]. 第二军医大学学报, 2020,

41(10): 1084-1090.

- [34] Glezer, A. and Bronstein, M.D. (2020) Prolactinomas in Pregnancy: Considerations before Conception and during Pregnancy. *Pituitary: The Official Journal of the Pituitary Society*, **23**, 65-69.
<https://doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5>
- [35] 周姗姗, 高彩霞, 张新霞. 高泌乳素血症的中西医治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(68): 52-53+6.
- [36] 卢恒, 梁卓. 高泌乳血症的中医药研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(22): 147-148.