

精神科常用药物与乳腺癌发病风险的研究进展

王忠宝^{1*}, 马家树¹, 王倩², 刘鹏³, 李然然^{2#}

¹济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁

²山东省精神卫生中心(山东大学附属精神卫生中心), 精神科, 山东 济南

³沂源县精神卫生中心, 精神科, 山东 淄博

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月12日; 发布日期: 2022年5月19日

摘要

乳腺癌是女性最常见的癌症, 终生患病率约为12%, 我国每年发病人数约为30.4万, 其中女性精神分裂症患者中的乳腺癌患者比普通人群更常见。现如今药物依旧为精神科的最常用治疗手段, 但目前尚不清楚精神科常用药物与乳腺癌发病风险之间的关系。所以笔者此次对这方面的研究进展进行综述, 以便更好地指导临床用药, 为进一步研究提供新方向。

关键词

催乳素, 高催乳素血症, 抗精神病药物, 乳腺癌

Research Progress on the Relationship between Commonly Used Drugs in Psychiatry and the Risk of Breast Cancer

Zhongbao Wang^{1*}, Jiashu Ma¹, Qian Wang², Peng Liu³, Ranran Li^{2#}

¹Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Psychiatry, Shandong Mental Health Center, Shandong University, Jinan Shandong

³Department of Psychiatry, Yiyuan County Mental Health Center, Zibo Shandong

Received: Apr. 18th, 2022; accepted: May 12th, 2022; published: May 19th, 2022

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women, with a lifetime prevalence rate of about 12%. The number of cases in China is about 304,000 every year, among which breast cancer patients

*第一作者。

#通讯作者 Email: dtlrr113@126.com

文章引用: 王忠宝, 马家树, 王倩, 刘鹏, 李然然. 精神科常用药物与乳腺癌发病风险的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4221-4227. DOI: 10.12677/acm.2022.125611

with female schizophrenia are more common than the general population. Nowadays, drugs are still the most commonly used treatment in psychiatry, but the relationship between commonly used psychiatric drugs and the risk of breast cancer is not clear. Therefore, the author summarizes the research progress in this area, in order to better guide the clinical use of drugs and provide a new direction for further research.

Keywords

Prolactin, Hyperprolactinemia, Antipsychotics, Breast Cancer

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

乳腺癌是全球第二大常见癌症，也是女性中最常见的癌症，乳腺癌的终生患病率约为 12% [1]。当给患有乳腺癌的精神病患者开抗精神病药物时，我们需要考虑哪些呢？人体内催乳素(Prolactin, PRL)水平持续升高，当浓度大于 25 ng/ml 时，我们称为高催乳素血症，高催乳素血症又是抗精神病药物的常见不良反应，特别是第一代抗精神病药物[2]，大多数抗精神病药物在说明书上都有关于 PRL 升高的警告。早期就有研究提到了催乳素在乳腺癌发生发展中具有重要作用[3]。既往的研究还发现抗精神病药物的使用也有可能跟乳腺癌的发病风险发生有关。对于这一发现，就有人担心给患有精神疾病的乳腺癌患者开抗精神病药物的安全性，例如，Rahman [4]等人建议在乳腺癌患者中应避免使用一些抗精神病药物，甚至在美国，抗精神病药物的包装中包含对乳腺癌患者使用抗精神病药物的警示。当我们逐渐开始担心高催乳素血症或者抗精神病药物可能会引起乳腺癌或加重乳腺癌的病情时，这些顾虑往往会导致患有严重精神疾病的乳腺癌患者治疗上的不足。所以本文在介绍了催乳素与乳腺癌的发生发展关系的同时，重点关注了精神科常用药物的使用与乳腺癌发病风险之间的关系。

2. 催乳素与乳腺癌的关系

催乳素是一种神经内分泌激素，是 199 个氨基酸组成的单链多肽激素，主要由垂体前叶的催乳细胞合成[5]，此外中枢神经系统、免疫系统、脂肪组织、子宫和乳腺都能少量合成。通常在怀孕和哺乳期升高，诸如垂体瘤、压力、下丘脑紊乱、肝脏疾病和肾脏疾病等疾病也会提高催乳素水平[6]。此外催乳素水平升高也是许多抗精神病药物的不良反应，由此产生的副作用包括闭经、溢乳、骨质疏松症和性欲丧失等[7]。

2.1. 催乳素水平升高与乳腺癌的关系

关于催乳素水平升高与乳腺癌的关系，有研究报道在女性中，较高的催乳素水平与原位乳腺癌风险之间存在显著的正相关关系[8]。国外一项包含 2250 乳腺癌病例报告的研究中，研究者根据绝经状态、绝经后激素替代疗法(从采血标本中确定)的使用以及乳腺癌原发肿瘤的雌激素和孕酮受体状态进行调整后，结果表明，在绝经后的女性中，催乳素水平与总体乳腺癌风险呈显著正相关[9]。Gupta N、Gabrielson M [10] [11]等研究者发现催乳素水平的增高同样会增加围绝经期女性罹患乳腺癌的风险。此外，催乳素水平升高的乳腺癌患者病情进展更快，存活率更低[12] [13]。

2.2. 催乳素受体在乳腺癌中的作用

催乳素在人体内是通过其受体(Prolactin Receptor, PRLR)传递信号, PRLR 是属于细胞因子受体家族的跨膜受体[14]。在绝大部分人类乳腺癌中观察到 PRLR 的过度表达, 在雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)阳性和 ER 阴性的癌症中均如此[15], 其中在 ER 阳性的癌症中, 我们发现催乳素与典型的 Wnt 信号相互作用, 通过激活 Notch 通路从而推动 ER 阳性乳腺肿瘤的发展[16]。PRLR 和磷酸化 Stat5a 水平, 在乳腺导管原位癌、低级别、高级别和三阴性乳腺癌中的表达从良性组织的低水平逐渐升高到高水平[17]。并且乳腺癌细胞中 PRLR 的表达缺失显著降低了雌激素受体和孕激素受体的表达以及雌激素的反应性, 提示我们 PRLR 可能是通过调节雌激素和孕激素的表达进而调节乳腺癌生长[18]。

PRLR 缺乏内在激酶活性, 通过包括 JAK2, src/fyn 和 Raf-1, 以及其他信号通路, 最显着的是 STAT, MAPK 和肌醇三磷酸途径以及 VAV 等酪氨酸激酶介导激活其功能[19]-[24], 所有这些通路可能参与了乳腺癌的发病。这些激酶的激活诱导了潜伏转录因子如 STAT3 和 Stat5 [25] [26]的磷酸化和激活。最近的证据还表明, PRLr 具有直接的核功能, 作为转录共激活因子, 协调 Stat5 和核小体结合蛋白 HMG2 在催乳素驱动的 Stat5 反应启动子染色质[18] [27]上的作用。

2.3. 催乳素与动物肿瘤的关系

早些时候在动物模型中进行的一项研究表明, 催乳素受体的激活在转基因小鼠中会诱导乳腺癌的发生[28]。在另一项动物实验中发现一种由催乳素(PRL)诱导表达的雌激素受体相互作用蛋白(HPIP)能调节雌激素介导的乳腺癌细胞的增殖和肿瘤发生, 通过利用乳腺上皮细胞系和泌乳活性细胞系, 进一步证明了 HPIP 在 PRL 介导的乳腺上皮细胞分化中起着调节作用[29]。

另外, 在山羊身上我们发现当催乳素浓度达到 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 时, 山羊乳腺上皮细胞 DNMT1(DNA 甲基转移酶 I)的表达增加, 导致 miR-135B 上游的 CpG 岛甲基化, 从而抑制 miR-135B 的转录和表达[30]。而 miR-135b 的表达可以调节细胞增殖, 迁移和侵袭, 并破坏乳腺癌细胞的细胞周期[31]。

3. 常用精神科药物与乳腺癌的关系

3.1. 抗精神病药物与乳腺癌的关系

有研究[32]报告显示, 服用多巴胺拮抗剂的患者患乳腺癌的风险增加了 16%, 多巴胺 D1 受体激动剂抑制乳腺癌的肺转移[33]。在首次诊断为精神分裂症的患者及其未受影响的亲属中, 癌症发病率显著降低, 这表明导致精神分裂症的遗传因素可以防止癌症的发展, 所以乳腺癌和其他癌症的风险增加与遗传因素无关, 可能受到了外在因素的影响, 如抗精神病药物的治疗[34]。

一项基于人群的队列研究[35]中, 比较了 29,641 名接受抗精神病药物治疗的女性精神分裂症患者和 59,282 名未患任何严重精神疾病或未接受抗精神病药物的女性患者。在调整混杂因素后, 女性精神分裂症患者患乳腺癌的风险比非精神分裂症队列高 1.94 倍(aHR:1.94, 95% CI: 1.43~2.63)。接受第一代抗精神病药物和第一代与第二代抗精神病药物组合的精神分裂症患者患乳腺癌的风险略高于非精神分裂症患者 (AHR: 2.17, 95% CI: 1.56~3.01)。与非精神分裂症患者队列相比, 利培酮, 帕利哌酮和氨磺必利患者患乳腺癌的风险是 1.96 倍(95% CI: 1.36~2.82)。

另一个由 Tahir Rahman [36]等人进行的一项针对美国女性(18~64 岁)的观察性研究中, 研究者将 540, 737 患者使用的抗精神病药物根据其升高催乳素水平的强弱不同将其分为 3 类(第 1 类最强, 第 3 类最弱)。第一类药物包括氟哌啶醇、利培酮和帕利哌酮等“典型”抗精神病药物。第二类药物包括伊哌酮、鲁拉西酮和奥氮平。第 3 类药物包括阿立哌唑、氯氮平、喹硫平和齐拉西酮等。结果共发现了 914 例浸润性

乳腺癌病例(0.16%), 暴露于所有抗精神病药物与 35% 乳腺癌风险增加有关。第一类药物(可升高泌乳素类药物)增加了 62% 的风险(AHR, 1.62; 95% CI, 1.30~2.03), 第二类药物增加了 54% 的风险(AHR, 1.54; 95% CI, 1.19~1.99), 而第三类药物与乳腺癌风险无关。这项试验似乎表明了高催乳素血症在抗精神病药物增加乳腺癌的患病风险的过程中扮演者重要角色。

在此背景下, 芬兰最近进行了一项全国性的大型病例对照研究[37], 虽然依旧得出结论抗精神病药物会增加乳腺癌的患病风险, 但研究者对于是否与高催乳素血症有关提出了不同的看法。在这项研究中比较了 30,785 名使用抗精神病药物精神分裂症患者和 5339 名未使用抗精神病药物的患者, 研究发现, 与使用抗精神病药物 1~4 年相比, 乳腺癌与长期(大于 5 年)使用易引起高催乳素血症的抗精神病药物显著相关。这些关联对于不易引起催乳素升高的抗精神病药物没有统计学意义。此项研究证明了长期应用(≥ 5 年)诱导催乳素升高的抗精神病药物患乳腺癌几率增加显著相关, 但是 Chittaranjan Andrade [38] 认为这项回顾性研究的设计和结果不能判断不易引起催乳素升高的抗精神病药物与易升高催乳素水平的抗精神病药物相比乳腺癌的患病风险更低。而且此项研究的研究者在这项研究的最后指出也不能直接将催乳素的升高与乳腺癌的发生联系起来, 虽然抗精神病药物和高催乳素血症之间的关系已经确定。不过一项研究发现: 诱导高催乳素血症的抗精神病药物通过 JAK/STAT5 抑制凋亡抗癌屏障, 使癌前细胞癌变, 并且通过预防性抗 JAK/STAT5 治疗可阻止这种促癌作用[39], 上文中提到, STAT5 在乳腺癌的发生发展中扮演着重要角色, 这也从侧面证实了易诱导高泌乳素血症的抗精神病药物可能是通过诱导催乳素水平升高从而致使乳腺癌患病率的增高, 但这仅仅是一些侧面证据, 如果是要证实这一理论还需要进一步的研究。

综上, 高催乳素血症发生率高的抗精神病药物长期使用下(≥ 5 年)也会增加乳腺癌的发病风险, 一些侧面证据表明其可能是通过诱导高催乳素血症的发生增加乳腺癌的发病风险, 但至今未有直接证据表明高催乳素血症是否在其中扮演着关键角色, 还需要进一步的研究。其次高催乳素血症发生率较低的抗精神病药物(包括氯氮平、奎硫平或阿立哌唑等)并不能增加精神疾病患者乳腺癌的发病风险。

3.2. 抗抑郁药与乳腺癌的关系

随着社会压力的增大, 抑郁症的发病率也呈持续增高趋势, 由于抗抑郁剂在治疗抑郁症方面的有效性, 致使其使用量一直在增加。既往的一项芬兰的研究中, 在对抗抑郁药使用者进行了平均 4 年的随访后, 观察到超过 4 年的抗抑郁药的使用与结肠癌和乳腺癌发病率的增加的有较微弱的关联[40], 虽然研究者也提出这可能是由偏倚引起的。但是抗抑郁药物是否会引发乳腺癌患病几率的增加依旧受到广泛关注, Katherine W Reeves [41] 等人对 25 岁及以上的女性进行了一项超过 10 年的前瞻性队列研究, 共诊断出 4014 例浸润性乳腺癌。随后研究者使用 COX 比例风险回归, 在整个随访过程中更新暴露和协变量, 以估计临床抑郁和抗抑郁药物使用与浸润性乳腺癌风险之间的相关性, 结果提示在多变量分析中, 临床抑郁和抗抑郁药物的使用与浸润性乳腺癌的风险之间没有统计学上的显著关联。在诊断时, 根据雌激素受体亚型和绝经状态进行分层分析, 也并未发现临床抑郁和抗抑郁药的使用与浸润性乳腺癌风险之间的具有相关性。同样, 研究者也没有观察到临床抑郁或抗抑郁药物的使用与原位、雌激素受体、雌激素受体、绝经前或绝经后乳腺癌风险之间的显著关联。

另一项基于台湾人群的研究[42], 纳入了 14,737 名使用新型抗抑郁药的女性患者, 在根据年龄、居住地、保险金额和抑郁障碍进行调整的模型中, 同样没有发现抗抑郁药的使用与乳腺癌风险有关, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)和三环类抗抑郁药(Tricyclic Antidepressive Agents, TCAs)都是如此。这进一步证实了抗抑郁药物并不会增加乳腺癌的发病风险。

虽然抗抑郁药并不能引起乳腺癌风险的增加, 但是作为治疗抑郁症的一线药物, 长期使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)与乳腺癌死亡率增加 27% 有关[43], 其原因尚不清楚, 但长期使用者死亡率

的增加值得进一步研究。

4. 总结

最后, 我们相信不论是催乳素还是催乳素受体在乳腺癌的发生发展中扮演着重要角色, 而且在乳腺癌风险以外的情况下, 与催乳素水平升高有关的其他不良后果是众所周知的, 因此避免或管理高催乳素血症是可取的。抗精神病药物作为主要的精神疾病治疗手段, 研究发现乳腺癌的发病风险与长期(大于5年)使用易引起高催乳素血症的抗精神病药物显著相关, 这些关联对于不易引起催乳素升高的抗精神病药物没有统计学意义。虽然关于抗抑郁药物与乳腺癌的发病风险的研究中, 最后得出结论抗抑郁药的使用并不增加乳腺癌的发病风险, 但是有研究提出选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)增加了乳腺癌患者的死亡率。所以临床医生必须权衡治疗和不治疗的潜在益处和风险。建议相关的临床医生与患者(或者可能是家属和监护人)一起参与治疗方案的选择, 以做出知情的决定, 对于治疗的持续时间, 精神疾病的严重程度和类型, 对血清催乳素水平的潜在影响, 以及乳腺癌的分期, 都需要仔细考虑。

基金项目

本论文感谢国家自然科学基金项目(82101580)的资助; 感谢山东省医药科技发展计划项目(2019-0528)的资助。

参考文献

- [1] Rojas, K. and Stuckey, A. (2016) Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **59**, 651-672. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>
- [2] 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会精神分裂症临床研究联盟. 抗精神病药所致高泌乳素血症干预对策的专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(3): 163-169.
- [3] Clevenger, C.V., Furth, P.A., Hankinson, S.E., et al. (2003) The Role of Prolactin in Mammary Carcinoma. *Endocrine Reviews*, **24**, 1-27. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0036>
- [4] Rahman, T., Clevenger, C.V., Kaklamani, V., et al. (2014) Antipsychotic Treatment in Breast Cancer Patients. *The American Journal of Psychiatry*, **171**, 616-621. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13050650>
- [5] Cookson, J., Hodgson, R. and Wildgust, H.J. (2012) Prolactin, Hyperprolactinaemia and Antipsychotic Treatment: A Review and Lessons for Treatment of Early Psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, **26**, 42-51. <https://doi.org/10.1177/0269881112442016>
- [6] Clevenger, C.V., Chang, W.P., Ngo, W., et al. (1995) Expression of Prolactin and Prolactin Receptor in Human Breast Carcinoma. Evidence for an Autocrine/Paracrine Loop. *The American Journal of Pathology*, **146**, 695-705.
- [7] Samperi, I., Lithgow, K. and Karavitaki, N. (2019) Hyperprolactinaemia. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 2203. <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>
- [8] Tikk, K., Sookthai, D., Fortner, R.T., et al. (2015) Circulating Prolactin and *in Situ* Breast Cancer Risk in the European EPIC Cohort: A Case-Control Study. *Breast Cancer Research*, **17**, 49. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0563-6>
- [9] Tikk, K., Sookthai, D., Johnson, T., et al. (2014) Circulating Prolactin and Breast Cancer Risk among Pre- and Postmenopausal Women in the EPIC Cohort. *Annals of Oncology*, **25**, 1422-1428. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl150>
- [10] Gupta, N., Mendiratta, G., Singal, R., et al. (2017) Plasma Prolactin and Total Lipid Levels and Subsequent Risk of Breast Cancer in Pre- and Postmenopausal Women: Experience from an Indian Rural Centre. *Maedica (Bucur)*, **12**, 258-266.
- [11] Gabrielson, M., Ubhayasekera, K., Ek, B., et al. (2018) Inclusion of Plasma Prolactin Levels in Current Risk Prediction Models of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectrum*, **2**, pky055. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky055>
- [12] Lissoni, P., Barni, S., Cazzaniga, M., et al. (1995) Prediction of Recurrence in Operable Breast Cancer by Postoperative Changes in Prolactin Secretion. *Oncology*, **52**, 439-442. <https://doi.org/10.1159/000227507>
- [13] Wang, D.Y., Stepniowska, K.A., Allen, D.S., et al. (1995) Serum Prolactin Levels and Their Relationship to Survival in Women with Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, **48**, 959-968. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00201-Z](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00201-Z)

- [14] Bazan, J.F. (1990) Structural Design and Molecular Evolution of a Cytokine Receptor Superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**, 6934-6938. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.18.6934>
- [15] Reynolds, C., Montone, K.T., Powell, C.M., *et al.* (1997) Expression of Prolactin and Its Receptor in Human Breast Carcinoma. *Endocrinology*, **138**, 5555-5560. <https://doi.org/10.1210/endo.138.12.5605>
- [16] O'Leary, K.A., Rugowski, D.E., Shea, M.P., *et al.* (2021) Prolactin Synergizes with Canonical Wnt Signals to Drive Development of ER+ Mammary Tumors via Activation of the Notch Pathway. *Cancer Letters*, **503**, 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.01.012>
- [17] Thomas, L.N., Chedrawe, E.R., Barnes, P.J., *et al.* (2017) Prolactin/Androgen-Inducible Carboxypeptidase-D Increases with Nitrotyrosine and Ki67 for Breast Cancer Progression *in Vivo*, and Upregulates Progression Markers VEGF-C and Runx2 *in Vitro*. *Breast Cancer Research and Treatment*, **164**, 27-40. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4223-7>
- [18] Fiorillo, A.A., Medler, T., Feeney, Y.B., *et al.* (2013) The Prolactin Receptor Transactivation Domain Is Associated with Steroid Hormone Receptor Expression and Malignant Progression of Breast Cancer. *The American Journal of Pathology*, **182**, 217-233. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.021>
- [19] Campbell, G.S., Argetsinger, L.S., Ihle, J.N., *et al.* (1994) Activation of JAK2 Tyrosine Kinase by Prolactin Receptors in Nb2 Cells and Mouse Mammary Gland Explants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 5232-5236. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.12.5232>
- [20] Clevenger, C.V. and Medaglia, M.V. (1994) The Protein Tyrosine Kinase P59fyn Is Associated with Prolactin (PRL) Receptor and Is Activated by PRL Stimulation of T-Lymphocytes. *Molecular Endocrinology*, **8**, 674-681. <https://doi.org/10.1210/mend.8.6.7935483>
- [21] Clevenger, C.V., Torigoe, T. and Reed, J.C. (1994) Prolactin Induces Rapid Phosphorylation and Activation of Prolactin Receptor-Associated RAF-1 Kinase in a T-Cell Line. *Journal of Biological Chemistry*, **269**, 5559. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)37498-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)37498-7)
- [22] Clevenger, C.V., Ngo, W., Sokol, D.L., *et al.* (1995) Vav Is Necessary for Prolactin-Stimulated Proliferation and Is Translocated into the Nucleus of a T-Cell Line. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 13246-13253. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.13246>
- [23] Kline, J.B., Roehrs, H. and Clevenger, C.V. (1999) Functional Characterization of the Intermediate Isoform of the Human Prolactin Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 35461-35468. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.50.35461>
- [24] Horseman, N.D. (2001) [Endocrine Updates] Prolactin Volume 12. Prolactin Receptor Signal Transduction. Chapter 18, Springer, Berlin, 355-379. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1683-5_18
- [25] DaSilva, L., Rui, H., Erwin, R.A., *et al.* (1996) Prolactin Recruits STAT1, STAT3 and STAT5 Independent of Conserved Receptor Tyrosines TYR402, TYR479, TYR515 and TYR580. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **117**, 131-140. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(95\)03738-1](https://doi.org/10.1016/0303-7207(95)03738-1)
- [26] Clevenger, C.V. (2004) Roles and Regulation of Stat Family Transcription Factors in Human Breast Cancer. *The American Journal of Pathology*, **165**, 1449-1460. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63403-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63403-7)
- [27] Fiorillo, A.A., Medler, T.R., Feeney, Y.B., *et al.* (2011) HMGN2 Inducibly Binds a Novel Transactivation Domain in Nuclear PRLr to Coordinate Stat5a-Mediated Transcription. *Molecular Endocrinology*, **25**, 1550-1564. <https://doi.org/10.1210/me.2011-0106>
- [28] Wennbo, H., Gebre-Medhin, M., Gritli-Linde, A., *et al.* (1997) Activation of the Prolactin Receptor But Not the Growth Hormone Receptor Is Important for Induction of Mammary Tumors in Transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, **100**, 2744-2751. <https://doi.org/10.1172/JCI119820>
- [29] Dwivedi, A., Padala, C., Kumari, A., *et al.* (2021) Hematopoietic PBX-Interacting Protein Is a Novel Regulator of Mammary Epithelial Cell Differentiation. *The FEBS Journal*, **289**, 1575-1590. <https://doi.org/10.1111/febs.16242>
- [30] Chen, Z., Luo, J., Zhang, C., *et al.* (2018) Mechanism of Prolactin Inhibition of miR-135b via Methylation in Goat Mammary Epithelial Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 651-662. <https://doi.org/10.1002/jcp.25925>
- [31] Hua, K., Jin, J., Zhao, J., *et al.* (2016) miR-135b, Upregulated in Breast Cancer, Promotes Cell Growth and Disrupts the Cell Cycle by Regulating LATS2. *International Journal of Oncology*, **48**, 1997-2006. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3405>
- [32] Wang, P.S., Walker, A.M., Tsuang, M.T., *et al.* (2002) Dopamine Antagonists and the Development of Breast Cancer. *Archives of General Psychiatry*, **59**, 1147-1154. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.12.1147>
- [33] Yang, L., Yao, Y., Yong, L., *et al.* (2019) Dopamine D(1) Receptor Agonists Inhibit Lung Metastasis of Breast Cancer Reducing Cancer Stemness. *European Journal of Pharmacology*, **859**, Article ID: 172499. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172499>
- [34] Ji, J., Sundquist, K., Ning, Y., *et al.* (2013) Incidence of Cancer in Patients with Schizophrenia and Their First-Degree

- Relatives: A Population-Based Study in Sweden. *Schizophrenia Bulletin*, **39**, 527-536. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs065>
- [35] Wu, C., Wang, Y.C., Lin, C.L., *et al.* (2017) Female Schizophrenia Patients and Risk of Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Schizophrenia Research*, **188**, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.019>
- [36] Rahman, T., Sahrman, J.M., Olsen, M.A., *et al.* (2022) Risk of Breast Cancer with Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18-64 Years). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **42**, 7-16. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001513>
- [37] Taipale, H., Solmi, M., Lähteenvuo, M., *et al.* (2021) Antipsychotic Use and Risk of Breast Cancer in Women with Schizophrenia: A Nationwide Nested Case-Control Study in Finland. *The Lancet Psychiatry*, **8**, 883-891. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00241-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00241-8)
- [38] Andrade, C. (2021) Understanding the Limitations of the Odds Ratio in a Case-Control Study of the Association between Breast Cancer and Exposure to Antipsychotic Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **82**, 21f14319. <https://doi.org/10.4088/JCP.21f14319>
- [39] Johnston, A.N., Bu, W., Hein, S., *et al.* (2018) Hyperprolactinemia-Inducing Antipsychotics Increase Breast Cancer Risk by Activating JAK-STAT5 in Precancerous Lesions. *Breast Cancer Research*, **20**, 42. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0969-z>
- [40] Haukka, J., Sankila, R., Klaukka, T., *et al.* (2010) Incidence of Cancer and Antidepressant Medication: Record Linkage Study. *International Journal of Cancer*, **126**, 285-296. <https://doi.org/10.1002/ijc.24537>
- [41] Reeves, K.W., Okereke, O.I., Qian, J., *et al.* (2018) Depression, Antidepressant Use, and Breast Cancer Risk in Pre- and Postmenopausal Women: A Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **27**, 306-314. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0707>
- [42] Chen, V.C., Liao, Y.T., Yeh, D.C., *et al.* (2016) Relationship between Antidepressant Prescription and Breast Cancer: A Population Based Study in Taiwan. *Psychooncology*, **25**, 803-807. <https://doi.org/10.1002/pon.3929>
- [43] Busby, J., Mills, K., Zhang, S.D., *et al.* (2018) Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Breast Cancer Survival: A Population-Based Cohort Study. *Breast Cancer Research*, **20**, 4. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0928-0>