

高催乳素血症的诊治——介绍美国内分泌学会临床应用指南

朱敏达 陈名道

美国内分泌学会的临床指南小组遵循国际 GRADE 组织 (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation group) 的分级推荐标准,结合近期相关领域的研究成果,编写了该指南(以符号⊕○○○、⊕⊕○○、⊕⊕⊕○和⊕⊕⊕⊕分别表示从低到高的证据质量)。指南建议的内容又分为“推荐”和“建议”,分别用“1”和“2”表示,根据推荐施行,通常对患者利多于弊,而如按建议执行时则需要更多考虑患者的个体化情况。

一、高催乳素血症的诊断

建议 1: 建议通过单次的血清催乳素测定来诊断高催乳素血症,采血过程应避免过多的血管刺激,不建议作动态的催乳素分泌测定(11⊕⊕⊕⊕)。

依据: 血清催乳素测定技术已很成熟,女性催乳素水平高于男性,但一般均 < 25 μg/L [按照世界卫生组织 (WHO) 标准 84/500, 1 μg/L = 21.2 mIU/L]。采用 TRH、左旋多巴、诺米芬辛或多潘立酮进行的催乳素动态监测,对诊断的意义并不优于单次催乳素测定。

催乳素 > 500 μg/L 提示存在巨大催乳素瘤。 > 250 μg/L 提示患有催乳素瘤,但有些药物,如利培酮或甲氧氯普胺也可以使非催乳素瘤患者的血清催乳素水平升高到 > 200 μg/L。轻微的催乳素水平升高也可能由催乳素瘤引起,但此时更应考虑到其他种类垂体瘤的可能。垂体微腺瘤也可造成催乳素的大幅度升高。

注意事项: 初次催乳素测定应避免过多的静脉刺激,可以在一天中的任意时间采血,依据单次测定通常就可以确立诊断。出现疑似情况时,可以改天且间隔 15 ~ 20 min 重复采血测定,以避免催乳素脉冲分泌的影响。

建议 2: 对于无症状的高催乳素血症,建议测定巨催乳素 (macroprolactin, 21⊕⊕○○)。

依据: 循环中 85% 的催乳素是单体分子 (23.5 kDa), 也有以共价键结合的双分子“大催乳素”, 以及更大的多分子结合的“巨大催乳素”。巨催乳素即指这些多分子结合的催乳素, 抗催乳素自身抗体的存在也可能与巨催乳素血症有关。巨催乳素的生物活性很低, 无症状的高催乳素血症患者应考虑到巨催乳素血症的可能。普通的催乳素测定试剂盒不能检测巨催乳素, 聚乙二醇方法可以用低成本检测巨催乳素血症。回顾性研究发现, 高催乳素血症患者中 40% 伴有巨催乳素血症。少数巨催乳素血症患者也可以出现高催乳素血症表现, 20% 有溢乳, 45% 月经稀少或闭经, 20% 有垂体瘤。巨催乳素血症是高催乳

素血症的常见原因, 因而对巨催乳素的常规筛查可以减少不必要的临床检测和治疗。由于目前的临床标准尚不能有效区分高催乳素血症和巨催乳素血症, 建议对无症状的高催乳素血症患者作巨催乳素测定 (评: 测定巨催乳素方法尚未在我国推广, 建议用聚乙二醇法对疑似病例进行复查)。

建议 3: 当发现巨大垂体瘤和催乳素轻度升高这种差异情况, 应对血样作连续倍数稀释, 可以避免有些放射免疫测定方法的误差而出现催乳素水平过低的假象 (11⊕⊕⊕⊕)。

依据: 在催乳素瘤, 血清催乳素水平常与瘤体大小相关, 大多数血清催乳素水平 > 250 μg/L 的患者存在催乳素瘤。催乳素大腺瘤 (直径 > 10 mm) 患者催乳素水平平均 > 250 μg/L。当然, 也有催乳素水平与垂体瘤大小不一致的例外情况, 可以对血样作 1 : 100 稀释后重复测定来避免此种误差。巨大无功能垂体瘤患者也会出现催乳素的轻度升高, 其原因可能与巨大瘤体压迫垂体柄使得抑制催乳素分泌的多巴胺通过垂体柄的数量减少。

二、高催乳素血症的病因

建议 1: 要排除因使用药物、肾功能衰竭、甲状腺功能减退症和鞍区周围肿瘤引起的、有症状的、非生理性高催乳素血症 (11⊕⊕⊕⊕)。

依据: 引起催乳素升高的生理性因素包括妊娠、哺乳、应激、运动和睡眠, 及使用某些药物。肾功能不全患者催乳素降解受损, 中枢催乳素调控状态改变, 可以有中等程度的催乳素升高, 1/3 肾病患者因催乳素的清除减少和生成增加出现高催乳素血症。透析并不能改变血清催乳素的水平, 肾移植后催乳素可以恢复正常。慢性肾病造成的高催乳素血症, 可以引起性功能减退的症状, 溴隐亭治疗可以使得月经周期恢复。部分原发性甲状腺功能减退症患者可以有中度的高催乳素血症, 病程长而未治疗或未充分治疗的患者可以引起垂体增生, 并进而形成垂体瘤, 由此引起的高催乳素血症和垂体增生可以通过左旋甲状腺素的治疗减轻了 TRH 的刺激而恢复。催乳素分泌受下丘脑分泌的多巴胺调控, 非分泌催乳素的垂体瘤或鞍区周围肿瘤如果压迫到垂体柄, 也可以造成高催乳素血症。垂体巨大无功能瘤、颅咽管瘤、或下丘脑炎性细胞浸润压迫垂体柄、或使下丘脑分泌多巴胺神经元受损均可导致高催乳素血症。在 226 例经组织学确诊的无功能巨大垂体瘤患者, 催乳素水平 94 μg/L 可以有效区分催乳素瘤和无功能瘤。多巴胺受体激动剂对垂体柄受压迫患者可以有效降低催乳素水平, 改善症状, 但对无功能垂体瘤患者未必有效。不到 10% 的特发性高催乳素血症患者可以找到垂体微腺瘤, 但极少会发展成腺瘤。约 30% 的特发性高催乳素血症患者可以自发恢复到正常的催乳素水平。高催乳素患者应排除肢端肥大症, 50% 的生长激素腺

瘤可以伴有高催乳素血症。

三、药物引起的高催乳素血症的处理

建议 1: 对有症状的、疑为药物引起的高催乳素血症患者, 应停药 3 d 或换用其他药物后再测定催乳素(21⊕⊕○○)。停用或换用精神病药物前应征询患者的治疗医师。如果无法停用药物, 或发生高催乳素血症时间与药物治疗无明确关系, 建议作垂体磁共振以排除垂体或下丘脑占位(11⊕⊕⊕⊕)。

依据: 非肿瘤性高催乳素血症的最常见病因是药物, 造成高催乳素血症的精神、神经方面药物最多。在服用吩噻嗪类或丁酰苯类药物患者, 40% ~ 90% 出现高催乳素血症, 服用利培酮的患者, 为 50% ~ 100%。药物引起的高催乳素血症患者, 一般在用药开始后, 血催乳素水平缓慢升高, 停药 3 d 后血催乳素水平才会恢复到正常。药物引起的高催乳素血症患者部分可以无临床症状, 女性患者可能出现溢乳和闭经, 男性患者出现性欲减退和勃起功能障碍。也有报道称女性患者的骨量流失风险升高。

药物引起的高催乳素血症, 其催乳素水平一般在 25 ~ 100 μg/L, 而胃复安、利培酮、吩噻嗪类药物可使得催乳素超过 200 μg/L。作用机制是这些药物拮抗多巴胺的功能。多巴胺 D2 受体基因变异的患者, 服用这类药物后可出现更严重的高催乳素血症。在一组 106 例服用抗精神病药物的患者中, 服用利培酮、奥氮平、齐拉西酮和典型精神病药物者发生高催乳素血症的比例分别为 81%、35%、29% 和 38%。

使用维拉帕米的患者有 8.5% 出现高催乳素血症, 可能与其阻断了下丘脑的多巴胺有关。阿片制剂和可卡因通过其受体可引起轻度高催乳素血症。雌激素造成高催乳素血症的作用尚存争议, 12% ~ 30% 服用含有较多雌激素的口服避孕药, 可以使得血清催乳素轻度升高, 但无需治疗。

利弊权衡: 药物引起的高催乳素血症患者应与他们的医生评估其用药方案的优劣。评估应包括换药方案的可行性, 比如降低多巴胺拮抗作用或使用非典型抗精神病药物阿立哌唑。阿立哌唑兼有多巴胺受体激动剂和多巴胺拮抗剂作用, 以降低催乳素和并改善高催乳素血症的症状。

建议 2: 药物引起的高催乳素血症, 如无症状者, 无需治疗(21⊕⊕○○)。我们认为因性功能减退而长期使用雌激素或睾酮, 可能引起高催乳素血症(21⊕⊕○○)。

依据: 药物引起的高催乳素血症而无症状的患者, 不需要治疗。如果不能停药或换用其他药物, 而患者有性功能减退症状或低骨量, 仍可以考虑使用雌激素或睾酮。

建议 3: 对于药物引起的高催乳素血症, 在治疗方案允许的情况下, 首先应考虑停药。其次, 可以换用不引起高催乳素血症的药物。实在不能停药或换用药物时, 可与患者的治疗医师协商加用多巴胺激动剂(21⊕○○○)。

依据: 对于抗精神病药物引起的高催乳素血症, 能否加用多巴胺激动剂尚存争议。部分研究指出多巴胺激动剂只能使不超过 75% 的患者催乳素降至正常, 而且可能加重原有精神疾病。

利弊权衡: 首先考虑避免停用这些治疗方案可能造成的后果, 如精神病发作, 其次才是药物引起的高催乳素血症的症状

和加用多巴胺激动剂治疗。

四、催乳素瘤的治疗

建议 1: 推荐使用多巴胺激动剂来降低催乳素水平, 控制垂体瘤体积, 恢复患者的性功能(11⊕⊕⊕⊕)。推荐优先选用卡麦角林, 比其他多巴胺激动剂更有效地降低催乳素水平, 缩小垂体瘤体积(11⊕⊕⊕⊕)。

依据: 根据美国内分泌学会一份关于多巴胺激动剂治疗高催乳素血症的尚未发表的系统综述, 62% (20% ~ 100%) 垂体瘤缩小, 67% (33% ~ 100%) 视野缺损恢复, 78% (40% ~ 100%) 月经恢复, 53% (10% ~ 100%) 生育功能恢复, 67% (6% ~ 100%) 性功能恢复, 86% (33% ~ 100%) 溢乳改善, 68% (40% ~ 100%) 催乳素水平恢复。这些依据主要来自观察性研究报告, 很多影响因素可能未得到有效控制; 一些规模较小的对照研究也提出了一些可能不是很精确的结论和短期的随访。尽管可能存在误差, 多巴胺激动剂的治疗效果、有效的治疗剂量(较大的剂量常更有效)、生物学合理性和治疗后起效时间, 在不同研究中获得的结果仍是相当一致的。

催乳素瘤常表现为溢乳、性功能受损和性腺类固醇激素减少引起的骨密度下降。催乳素瘤的大小, 通常与血清催乳素水平呈正相关, 大腺瘤患者的血清催乳素要高于微腺瘤患者, 但仍存在个体差异。在一项 46 例催乳素瘤患者的研究中发现, 12 例微腺瘤患者的血清催乳素水平平均升高了 99 μg/L (16 ~ 385 μg/L), 而 34 例大腺瘤患者则平均升高了 1 415 μg/L (387 ~ 67 900 μg/L)。

271 例年龄不超过 29 岁的女性高催乳素血症患者, 其中 240 例接受了多巴胺激动剂(包括溴隐亭、卡麦角林和喹高利特), 71% 的患者催乳素降至正常, 80% 的垂体瘤部分或完全缩小。17 例因不耐受药物而接受手术的患者中, 53% 术后血清催乳素获得长期的控制。

在一项安慰剂-对照研究中, 卡麦角林治疗(0.125 ~ 1.0 mg, 每周两次给药)催乳素微腺瘤患者 12 ~ 24 周, 95% 的患者催乳素恢复正常, 表现为溢乳的患者中 82% 月经恢复。对 26 例初次接受治疗的催乳素大腺瘤患者的前瞻性研究发现, 经过每周 0.25 ~ 2 mg 卡麦角林治疗 6 个月, 81% 的患者血催乳素恢复正常, 92% 垂体瘤明显缩小。

80% 的男性催乳素垂体瘤(包括大腺瘤和微腺瘤)患者接受溴隐亭、卡麦角林或其他多巴胺激动剂治疗后血催乳素可以恢复正常, 每周 0.5 ~ 1 mg 卡麦角林治疗 6 个月可以恢复勃起功能和精子计数及活力。

在一项 150 例患者(男性 28 例, 女性 122 例; 93 例微腺瘤, 57 例大腺瘤)药物剂量逐步增加的前瞻性研究发现, 149 例的高催乳素血症恢复, 但与肿瘤大小无关。能够有效控制高催乳素血症的卡麦角林剂量范围为 0.25 ~ 3 mg/周, 也有极少数患者的用量达到 11 mg/周。

尚不清楚卡麦角林疗效优于溴隐亭的原因, 已经发现卡麦角林与多巴胺受体的亲和力更高, 而且使用卡麦角林造成的不良反应发生率较低, 用药依从性更佳。虽然还没有不同多巴胺激动剂治疗对垂体瘤体积改变的比较研究, 不同研究组的观察发现, 溴隐亭使得 2/3 患者的垂体瘤体积缩小约 50%, 而卡麦

角林可缩小 90%。

利弊权衡:推荐使用卡麦角林主要依据其疗效和改善性腺功能减退的效果,而非其治疗花费。

注意事项:患者接受多巴胺激动剂治疗开始之后,随访内容应包括:(1)治疗 1 个月起定期测定血催乳素,调整药物剂量以期达到血催乳素恢复正常和改善性腺功能减退症状的目的;(2)每年重复垂体磁共振检查,大腺瘤患者 3 个月检查一次,其他如开始接受多巴胺激动剂治疗后血催乳素反而持续升高的患者、出现新症状(包括溢乳、视野缺损、头痛或其他激素水平异常)的患者,也应作垂体磁共振检查;(3)可能压迫到视交叉的大腺瘤患者,应作视野检查;(4)其他相关检查,如性激素减少引起的骨量丢失,催乳素恢复正常后仍持续存在的溢乳,垂体其他激素测定。

建议 2:无症状的垂体微腺瘤患者,不必采用多巴胺激动剂治疗(2I⊕○○○)。建议对微腺瘤导致闭经的患者采用多巴胺激动剂或口服避孕药(2I⊕○○○)。

依据:微腺瘤基本不生长,性腺功能减退而引起的提前绝经女性患者,如果无生育计划,可以用口服避孕药,而非多巴胺激动剂。虽然尚无这两种方案的比较研究,闭经并不是这些接受口服避孕药治疗患者高催乳素血症复发的标志。微腺瘤女性患者如果无生育计划,可以采用多巴胺激动剂或口服避孕药,虽无这两种方案的比较研究,口服避孕药花费较低且不良反应也较少。并未发现口服雌激素或雌激素/孕激素替代治疗会导致垂体瘤生长。

利弊权衡:这条建议侧重考虑患者的依从性,治疗的不良反应,药物或手术花费,而非那些并不十分肯定的预期疗效。

建议 3:随访应注意临床症状和生化指标的变化,减药或停药应在持续至少 2 年之后,患者的血清催乳素必须稳定在正常范围之内且垂体磁共振排除可见的垂体瘤(2I⊕○○○)。

依据:4 项近期的研究发现,在患者血催乳素恢复正常且垂体瘤明显缩小控制 2 年后,停用多巴胺激动剂是安全的。停药后复发风险为 26%~69%,与确诊时的催乳素水平和垂体瘤大小有关。停药后 1 年内复发的风险最高,有研究显示肿瘤每增加 1 mm 复发的风险为 18%。并无证据显示撤药会促使垂体瘤生长,但不超过 28% 的患者可能出现性腺功能减退,提示对这些患者需要长期的监测和治疗。

注意事项:至少接受多巴胺激动剂治疗 2 年、血催乳素保持正常且没有可见垂体瘤的患者,可以减药或停药,这些患者的随访应包括:(1)停药后第 1 年,每 3 个月测定血催乳素,以后每年测定 1 次;(2)如果催乳素高出正常范围,应行垂体磁共振检查。催乳素微腺瘤的女性患者,在绝经后可以尝试停用多巴胺激动剂。另外,应定期监测垂体瘤体积的变化。

五、药物抵抗或恶性催乳素瘤

建议 1:对于有症状的患者,如果常规剂量多巴胺激动剂不能使其催乳素恢复正常或垂体瘤体积明显缩小(药物抵抗的催乳素瘤),建议先逐步增加药物剂量至可耐受的最大量,再考虑手术治疗(1I⊕⊕⊕⊕)。

依据:对多巴胺激动剂的反应存在个体差异,大多数催乳素瘤患者接受常规剂量多巴胺激动剂都可使血催乳素恢复正

常、垂体瘤缩小,但也有少数患者例外。多巴胺激动剂抵抗指采用最大可耐受药物剂量仍不能使血催乳素恢复正常且垂体瘤体积缩小未达到 50%,不能恢复生育功能。部分患者临床症状的恢复出现不一致性,如只出现垂体瘤体积缩小,或只是血催乳素水平下降。另有部分患者可表现为部分抵抗,需要较大的药物剂量来获得症状控制。多巴胺激动剂抵抗不同于药物不耐受,后者是指药物不良反应严重而妨碍了其使用。

多巴胺激动剂抵抗的机制尚未被阐明。有研究发现药物抵抗的催乳素瘤的 D2 受体数量下降,但并非一成不变。多巴胺与受体的结合未出现异常,也未发现受体存在突变。D2 受体异构体比例是可变的,推测变异可能存在 D2 受体通路之后。因此,催乳素瘤对多巴胺激动剂抵抗可能存在不同的机制。

微腺瘤出现多巴胺激动剂抵抗的情况较大腺瘤少,10% 的微腺瘤患者和 18% 的大腺瘤患者对卡麦角林抵抗,男性患者发生药物抵抗的情况多于女性。

少数患者的卡麦角林剂量需要增加到 11 mg/周来克服药物抵抗,但长期使用大剂量卡麦角林应谨防出现心脏瓣膜返流。帕金森症患者若接受超过 3 mg/d 卡麦角林,会有中等程度以上的心脏瓣膜返流风险。而在常规剂量的卡麦角林治疗之下,7 项相关研究中有 6 项、超过 500 例患者未出现心脏瓣膜问题;仅 1 项研究发现卡麦角林治疗组发生 57% 的三尖瓣关闭不全,但其对照组也出现了多例类似变化。

注意事项:药物剂量应根据催乳素水平来调整,逐步增加。对于需要大剂量、长期使用药物的患者,应作心脏超声监测其瓣膜病变。虽然本指南尚不能提出准确的药物剂量和治疗期限,接受普通剂量(1~2 mg/周)的卡麦角林患者不需要常规的心脏超声监测。

建议 2:对溴隐亭抵抗的患者可改用卡麦角林(1I⊕⊕⊕⊕)。

依据:虽然卡麦角林是催乳素垂体瘤的一线用药,仍有约 10% 的患者发生药物抵抗。对溴隐亭抵抗的患者约为 25%,这些患者中的 80% 使用卡麦角林可有效降低血催乳素。尚没有临床研究比较不同多巴胺激动剂的缩小垂体瘤体积的作用,总结不同研究的结果发现,溴隐亭可使 2/3 患者的垂体瘤体积缩小约 50%,而卡麦角林可缩小垂体瘤体积达 90%。

建议 3:对不能耐受大剂量卡麦角林、或对多巴胺激动剂治疗无效的催乳素瘤患者,建议采用经蝶手术。对于口服溴隐亭不能耐受的,可以尝试阴道给药。对于手术失败、浸润性或恶性催乳素瘤患者,建议采用放射治疗(2I⊕○○○)。

依据:尚没有对药物抵抗患者手术治疗疗效的对照研究。7%~50% 手术患者催乳素瘤复发,虽然在有经验的医师治疗后,手术并发症已不太常见,但仍有发生,如垂体功能减退、尿崩症、脑脊液漏或局部感染。

放射治疗可用于药物抵抗或恶性催乳素瘤,大约 1/3 患者放射治疗后高催乳素血症可以恢复。虽然放射治疗可以控制垂体瘤生长,但需要长达 20 年来获得最大疗效,而且对催乳素恢复正常未必有效。放射治疗的不良反应主要是垂体功能减退,偶尔也会有通路神经损伤或肿瘤发生。

建议 4:恶性催乳素瘤患者,建议替莫唑胺治疗(2I⊕○○○)。

依据:恶性催乳素瘤指垂体瘤发生中枢神经系统之内或之外转移的肿瘤,较罕见,仅报道了大约 50 例。癌和腺瘤在组织学上不易区分,目前也没有适当的病理标志物来诊断恶性催乳素瘤。浸润性催乳素瘤患者一般在出现临床症状而接受药物治疗、手术治疗和(或)放射治疗之前数年即已发生了转移。只有在极少数情况下,能够早期确诊恶性催乳素瘤。

恶性肿瘤的治疗很困难,预期存活时间大约 1 年。手术治疗可以缓解肿瘤的压迫症状,包括甲基苄肼、长春新碱、顺铂和依托泊苷的化疗一直收效甚微。有些病例报告报道替莫唑胺(一种烷化剂)有效,替莫唑胺可以降低催乳素水平,控制肿瘤生长(肿瘤不表达甲基鸟苷-DNA 转甲基酶),但此法的预期效果仍有待检验。

六、妊娠合并催乳素瘤的处理

建议 1:催乳素瘤女性患者发现妊娠后应尽快停用多巴胺激动剂(11⊕⊕○○)。

在有些正在使用多巴胺激动剂治疗的大腺瘤患者,之前未做手术或放射治疗,如果发现妊娠,可以在接下来的妊娠期间,仍然谨慎地使用多巴胺激动剂。除非患者的垂体瘤是浸润性或位置靠近视交叉(11⊕○○○)。

依据:溴隐亭可以通过胎盘,受孕后最初 4 周是胎儿器官形成的关键时期将暴露于药物作用之下。在报道的 6 000 例妊娠期间服用溴隐亭治疗高催乳素血症的女性中,先天性畸形或流产的发生率并未增高。部分长期随访至儿童 9 岁时,也未发现药物的危害。在卡麦角林治疗高催乳素血症不孕女性的研究中,也提示该药是安全的,但临床报道例数还不多。在一项 85 例的前瞻性研究,其中 80 例在仍接受卡麦角林治疗过程中受孕,在妊娠 5 周时撤药,所有新生儿均健康,而孕妇的垂体瘤也未进展。这些证据提示早孕时胎儿暴露于溴隐亭或卡麦角林不会对胎儿造成不利影响。喹高利特安全性较差,妊娠中使用的报道较少,因此不建议准备生育的女性患者使用。

利弊权衡:建议妊娠时停用溴隐亭或卡麦角林主要考虑的是外源性药物对胎儿发育可能造成的意外影响。

建议 2:对于妊娠的催乳素瘤患者,不建议在妊娠期间测定催乳素(11⊕⊕⊕⊕)。

依据:妊娠期间,血清催乳素可以升高 10 倍,分娩时更高可达 150~300 μg/L。而且,雌激素刺激催乳素细胞增生,垂体体积也可增大 1 倍以上。当妊娠开始时停用多巴胺激动剂,血清催乳素升高,但其后催乳素的升高并不能反映垂体瘤的体积和肿瘤生长活力。另外,并非所有催乳素瘤患者的血清催乳素在妊娠期间升高。妊娠过程本身也可以改善高催乳素血症,因为观察发现产后血清催乳素水平可能低于受孕之前。更有部分患者,高催乳素血症可以在产后自愈。

利弊权衡:妊娠过程本身可以使催乳素升高,测定意义不大。

建议 3:微腺瘤或垂体大腺瘤的妊娠患者,不建议在妊娠期间作常规垂体磁共振,除非出现如视野缺损等垂体瘤长大的症状(11⊕⊕○○)。

依据:有人担心妊娠期间催乳素大腺瘤会增大,而微腺瘤增大的可能性较小。患者会被告知确诊妊娠后应停用多巴胺激动剂,而前期治疗缩小的垂体瘤也会长大。妊娠期间高浓度

雌激素会刺激正常垂体内的催乳素细胞增生,这种生理性的垂体生长会造成垂体瘤向鞍区之外发展。同时,高浓度雌激素环境会直接促进催乳素瘤生长。实际上,在一般情况下,鞍区内的催乳素微腺瘤和大腺瘤不会出现增大的症状。一篇包括 457 例微腺瘤的妊娠患者的综述指出,仅 2.6% 的患者出现垂体瘤增大的症状。由于垂体瘤增大而出现症状的风险很低,微腺瘤患者仅需在妊娠期间每 3 个月作一次体检;而大腺瘤增长出现症状的风险则大得多。妊娠前接受过垂体减压手术或垂体放射治疗的患者,妊娠期间出现垂体瘤增长症状的仅占 2.8%,与微腺瘤患者的风险无差异。妊娠前未做手术或放射治疗的大腺瘤患者,垂体瘤增长而出现症状的风险高达 31%。如果发生头痛或头痛症状加重、视野改变,应立即作正规的视野检查和垂体磁共振(避免用钆同位素)。

建议 4:曾使用多巴胺激动剂治疗而垂体瘤未见缩小的、或不能耐受溴隐亭和卡麦角林的催乳素大腺瘤患者,可以考虑在准备妊娠前行手术治疗(11⊕⊕○○)。

依据:虽然有些内分泌学专科医师推荐所有催乳素大腺瘤患者在妊娠之前作手术治疗,但手术可能造成垂体功能减退使得受孕困难增加,从而需要接受诸如促性腺激素促排卵等治疗,或终生的激素替代治疗。

建议 5:妊娠催乳素瘤患者如出现严重头痛和(或)视野改变应作正规的视野检查和磁共振(避免用钆同位素,11⊕⊕○○)。

依据:大多数妊娠的催乳素瘤患者,如果没有头痛或视野改变症状,不必作磁共振和视野检查。未曾作过手术的大腺瘤患者,推荐增加妊娠期间体检次数和作正规的视野检查。

利弊权衡:本条建议推荐催乳素瘤妊娠患者体检而不是磁共振检查是为了避免影像学检查对胎儿造成的可能影响,其次再考虑对垂体瘤形态学改变的检查。而当出现严重头痛或视野缺损时,则应避免永久性视神经损伤而优先考虑。

建议 6:催乳素瘤出现增长症状的妊娠患者,推荐使用溴隐亭治疗(11⊕⊕○○)。

依据:如果垂体瘤在妊娠期间增长而出现占位症状时,治疗措施包括多巴胺激动剂和垂体瘤手术。对此问题尚无对照研究报道,也缺少对这些方案潜在危险的研究。妊娠期间继续使用溴隐亭的报道仅 100 例左右,没有明确的药物不良反应报告,仅见 1 例隐睾和 1 例马蹄内翻畸形。推荐分次服用溴隐亭是因为仅此药有相对较多的报道,对于不能耐受溴隐亭的患者则可使用卡麦角林。如果重新服用多巴胺激动剂仍无法控制垂体瘤增长的症状,则有手术治疗的指征。尚无比较多巴胺激动剂和手术治疗在妊娠期间风险的研究,因此部分内分泌学医师更倾向于使用多巴胺激动剂。如果胎儿已临近足月,应在手术治疗之前考虑引产。

利弊权衡:本条建议推荐多巴胺激动剂治疗是因为妊娠期间手术风险可能高于药物对胎儿的影响。

(本指南详细内容请参阅 J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96:273-288)

(收稿日期:2011-10-25)

(本文编辑:陈文辉)

高催乳素血症的诊治——介绍美国内分泌学会临床应用指南

作者: [朱鋈达](#), [陈名道](#)

作者单位: [200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科, 上海市内分泌代谢病研究所, 上海市内分泌代谢病临床医学中心](#)

刊名: [中华内分泌代谢杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism](#)

年, 卷(期): 2011, 27(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhnfmdx201111002.aspx