

· 论 著 ·

巨泌乳素血症患者血清性激素和甲状腺激素水平研究^{*}

李 卿, 王书乐, 张志斌

(无锡市中医医院中心实验室, 江苏无锡 214071)

摘 要:目的 探讨巨泌乳素血症(M-PRL)在体内产生和集聚的可能机制。方法 选取高泌乳素(HPRL)患者 50 例、M-PRL 患者 50 例和健康人群 25 例分别作为 HPRL 组、M-PRL 组和对照组,采用化学发光法检测 3 组血清性激素和甲状腺素水平,对检测结果进行统计分析。结果 M-PRL 组、HPRL 组血清睾酮、性激素结合球蛋白(SHBG)水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);M-PRL 组、HPRL 组血清雌二醇水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);M-PRL 组血清孕酮水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);M-PRL 组血清睾酮、雌二醇、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、SHBG 水平和 LH/FSH 比值与 HPRL 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 M-PRL 血症患者体内可能存在一定程度的性腺激素水平异常和自身免疫状态异常。

关键词:巨泌乳素; 高泌乳素血症; 性激素; 甲状腺激素; 内分泌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3097-03

Study of sex hormones and thyroid hormones in patients with macroprolactinemia^{*}

LI Qing, WANG Shule, ZHANG Zhibin

(Central Laboratory, Wuxi Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214071, China)

Abstract: Objective To study the possible mechanism of in vivo production and congregation of macroprolactinemia (M-PRL). **Methods** 50 cases of hyperprolactinemia(HPRL), 50 cases of M-PRL and 25 healthy persons were selected as the HPRL group, M-PRL group and control group respectively. The chemiluminescence method was adopted to detect the levels of serum hormones and thyroid hormones. Then the detection results were statistically analyzed. **Results** The levels of serum testosterone, sex hormone binding globulin(SHBG), thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase in the M-PRL and HPRL groups were significantly higher than those in the control group. Serum estradiol levels in the M-PRL and HPRL group were lower than those in control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). Serum Prog level of the M-PRL group was lower than that of the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). However the levels of serum testosterone, estradiol, luteinizing hormone(LH), follicle-stimulating hormone(FSH) and SHBG, and LH/FSH ratio had no statistical difference between the M-PRL group and HPRL group($P>0.05$). **Conclusion** Certain degrees of sex hormones abnormality and autoimmune abnormality may exist in the patients with M-PRL.

Key words: macroprolactinemia; hyperprolactinemia; sex hormone; thyroid hormone; endocrine hormone

泌乳素(PRL)是垂体前叶嗜酸性细胞合成的一种多肽类激素,其生理功能包括生殖、内分泌、维持水电质平衡、调节渗透压、促进生长发育和调节免疫功能等^[1]。血清 PRL 异常增高时所表现的临床症状称为高泌乳素(HPRL)血症^[2]。近年来的临床实践发现,有些假性 HPRL 是由于免疫检测系统将患者体内存在的巨泌乳素(M-PRL)误认为 PRL 而引起的。有文献报道,通常人体内 M-PRL 活性很低或没有生物活性,不能产生生物学效应^[3-4];但也有文献报道,M-PRL 血症和真性 HPRL 血症患者在某些临床表现上有重叠^[5-7]。M-PRL 存在的临床意义尚不明确,本研究对 M-PRL 血症患者血清性腺激素和甲状腺激素指标进行检测,探讨 M-PRL 在体内产生和集聚的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—6 月本院 HPRL 患者 50 例和 M-PRL 患者 50 例分别作为 HPRL 组和 M-PRL 组,各组平均年龄分别为(29.6±7.5)、(30.1±7.5)岁。入选标准:PRL≥30 ng/mL 的 HPRL 血症患者;经 PEG 沉淀法证实的 M-PRL 血症患者^[8]。排除标准:存在原发性甲状腺功能减退、

高血压、多囊卵巢综合征、肝肾功能障碍的患者;促卵泡生成素(FSH)浓度大于 18 mIU/mL 的患者;孕产妇。同时选取健康人群 25 例作为对照组,平均年龄(30.0±4.4)岁。所有受试对象均为女性,各组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 I2000 化学发光仪及其配套试剂由美国雅培体外诊断产品公司提供,Cobas e601 化学发光仪及其配套试剂由美国罗氏体外产品诊断有限公司提供,采用伯乐公司提供的高、低两种浓度的质控品进行室内质控测定。

1.3 方法

1.3.1 性腺激素测定 在 I2000 化学发光仪上测定血清睾酮、雌二醇、促黄体生成素(LH)、FSH、孕酮和性激素结合球蛋白(SHBG),严格按操作手册进行。

1.3.2 甲状腺激素测定 在 Cobas e601 化学发光仪上测定血清促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab),严格按操作手册进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行统计学处理,检测指标水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否为正态分布,正态分布的数据采用独立 t 检验,偏态分布

^{*} 基金项目:江苏省无锡市医院管理中心科研项目(YGZX1546)。

作者简介:李卿,女,助理研究员,主要从事检验医学研究。

的数据采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清性腺激素水平比较 M-PRL 组、HPRL 组血清睾酮、SHBG 水平和睾酮/雌二醇比值高于对照组,而血清雌二醇水平低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$); M-PRL 组血清孕酮水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$); M-PRL 组血清睾酮、雌二醇、LH、FSH、SHBG 水平和 LH/FSH 比值和 HPRL 组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清性腺激素检测水平比较($\bar{x}\pm s$)			
检测指标	HPRL 组 (<i>n</i> =50)	M-PRL 组 (<i>n</i> =50)	对照组 (<i>n</i> =25)
睾酮($\times 10$ pg/mL)	36.86 $\pm$ 14.90 Δ	36.78 $\pm$ 12.47 Δ	32.68 $\pm$ 14.15
雌二醇(pg/mL)	78.31 $\pm$ 17.97 Δ	62.14 $\pm$ 19.84 Δ	120.61 $\pm$ 15.90
睾酮/雌二醇($\times 10$)	0.93 $\pm$ 0.13 Δ	1.10 $\pm$ 0.21 Δ	0.49 $\pm$ 0.18
LH(mIU/mL)	5.62 $\pm$ 1.31	8.07 $\pm$ 1.27	6.94 $\pm$ 1.83
FSH(mIU/mL)	4.75 $\pm$ 2.34	4.88 $\pm$ 2.41	4.05 $\pm$ 1.81
LH/FSH	1.28 $\pm$ 0.24	1.68 $\pm$ 0.41	1.83 $\pm$ 0.30
孕酮(ng/mL)	2.78 $\pm$ 0.45	1.72 $\pm$ 0.27 Δ	4.77 $\pm$ 0.83
SHBG(nmol/L)	72.75 $\pm$ 13.08 Δ	79.23 $\pm$ 19.91 Δ	44.97 $\pm$ 11.96

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 各组血清甲状腺激素水平比较 M-PRL 组、HPRL 组血清 TSH、TgAb 水平与对照组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); M-PRL 组血清 TPO-Ab 水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。M-PRL 组、HPRL 组血清 TgAb、TPO-Ab 阳性率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2、3。

表 2 各组血清甲状腺激素检测水平比较($\bar{x}\pm s$)			
检测指标	HPRL 组 (<i>n</i> =50)	M-PRL 组 (<i>n</i> =50)	对照组 (<i>n</i> =25)
TSH(μ IU/mL)	2.26 $\pm$ 1.36	2.10 $\pm$ 1.12	2.24 $\pm$ 0.82
TgAb(IU/mL)	42.61 $\pm$ 14.89	39.64 $\pm$ 10.20	18.67 $\pm$ 14.42
TPO-Ab(IU/mL)	33.89 $\pm$ 17.29	53.13 $\pm$ 13.14	7.96 $\pm$ 4.71

表 3 各组血清甲状腺激素检测阳性率比较[<i>n</i> (%)]			
检测指标	HPRL 组 (<i>n</i> =50)	M-PRL 组 (<i>n</i> =50)	对照组 (<i>n</i> =25)
TgAb(IU/mL)	4.0%(2/50)	6.0%(3/50)	0(0/50)
TPO-Ab(IU/mL)	6.0%(3/50)	10.0%(5/50)	0(0/50)

3 讨 论

人血清中存在三种不同相对分子质量形式的 PRL,分别为单体 PRL(相对分子质量为 23×10^3)、大 PRL(相对分子质量为 $50\times 10^3\sim 60\times 10^3$)和 M-PRL(相对分子质量为 150×10^3)。大多数健康人和大部分 HPRL 患者血清中,单体 PRL 占 65%~85%,大 PRL 占 10%~20%,而 M-PRL 所占比例小于 10%^[9-10]。M-PRL 是 PRL 与其 IgG 型抗体结合形成的免疫复合物,其相对分子质量大,不能通过毛细血管壁,无法与靶细胞 PRL 受体结合,不能发挥生物学效应;但 M-PRL 半衰期较长,易于在循环中累积,并且具有免疫反应性,容易被免疫检测系统误认为是 PRL^[11]。

目前关于 M-PRL 的存在是否具有生理学意义尚存在争

议。有日本学者认为 M-PRL 不具有生物学活性,无病理学意义,且患者没有特定的临床症状^[12-14]。Sapin 等^[15]认为 M-PRL 血症与 HPRL 血症在某些临床表现上有重叠,某些 M-PRL 血症患者也具有与 HPRL 血症患者相似的表现。本研究结果显示,M-PRL 血症患者血清雌二醇、孕酮水平低于对照组,而血清睾酮、SHBG 水平高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。这与文献报道相似^[16],提示 M-PRL 血症患者体内可能存在一定程度的性腺激素水平异常或紊乱。M-PRL 抗体复合物相对分子质量大,难以通过血管,导致 PRL 的代谢清除率降低。研究证实,虽然 M-PRL 血症患者体内的单体 PRL 水平升高并迅速恢复到基础水平,但由于 M-PRL 的存在使得 PRL 的代谢清除率降低,从而导致 M-PRL 水平持续升高^[17]。M-PRL 因无法发挥其对下丘脑和垂体分泌 PRL 的调节作用,使血液中 PRL 持续高分分泌。PRL 有多个抗原表位,M-PRL 中的 IgG 型抗体与单体 PRL 结合过程中可能与 PRL 跟其受体结合的抗原表位相竞争,从而导致 M-PRL 在体内积聚。M-PRL 在体内的积聚可能具有一定的生理意义。有日本学者报道 M-PRL 在体内的积聚可能与抗 PRL 自身抗体有关,提示 M-PRL 血症患者体内可能存在一定程度的自身免疫状态异常^[18]。本研究结果显示,M-PRL 组血清 TPO-Ab 水平高于对照组 ($P<0.05$),M-PRL 组、HPRL 组血清 TgAb、TPO-Ab 阳性率也明显高于对照组 ($P<0.05$)。这与文献报道相似^[19],提示人体内 M-PRL 水平可能与甲状腺自身免疫状态异常存在一定相关性。

综上所述,M-PRL 血症患者体内可能存在一定程度的性腺激素水平异常和自身免疫状态异常。本文关于 M-PRL 在体内存在的可能机制只是初步探讨,还需要通过大规模和多层次的研究进一步加以证实。

参考文献

[1] Freeman M,Kanyicska B,Lerant A,et al. Prolactin:structure,function,and regulation of secretion[J]. Phys Rev, 2000,80(4):1523-1531.

[2] Vallette S,Morange I,Selim A,et al. Macroprolactinemia revisited;a study on 106 patients[J]. J Clin Endocrinol Metab,2002,87(2):581-588.

[3] Chen Y,Wang H,Yang W,et al. A new method of using polyethylene glycol (PEG) precipitation of macroprolactin to detect genuine hyperprolactinemia[J]. J Clin Lab Anal, 2016,30(6):1169-1174.

[4] Krysiak R,Drosdzol A,Okopien B,et al. Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content:a pilot study[J]. Endocrine,2016, 53(1):291-298.

[5] Park YM,Lee SH,Lee BH,et al. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics;a preliminary study[J]. Psychiatry Res,2016, 239(3):184-189.

[6] Chen YJ,Song GZ,Wang ZN. A new criteria for screening macroprolactinemia using polyethylene glycol treatment combined with different assays for prolactin[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(9):1788-1794.

[7] Sadideen H,Swammathan R. Macroprolactin: What is it and what is its importance[J]. Int J Clin Pract,2006,60 (4):457-461.

(下转第 3101 页)

综上所述,早期对重型颅脑损伤患者使用尼莫地平联合腰大池持续引流进行治疗,能有效改善患者血管痉挛与颅内高压的症状,降低患者发生继发性脑损伤的概率同时提高患者的预后,是一种值得临床借鉴的治疗方式。

参考文献

[1] 曾火勇,程晓颖,谭鑫,等. PICC 管持续腰大池引流联合尼莫地平鞘内注射治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的临床研究[J]. 吉林医学,2014,35(1):46-48.

[2] 张信芳. 持续腰大池引流联合尼莫地平鞘内注射治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(4):62-63.

[3] 周志中,赵丛海,陈武,等. 动脉瘤破裂夹闭术后腰大池引流对蛛网膜下腔出血的治疗[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2014,13(4):305-308.

[4] 张哲英,唐勇,甄玲玲,等. 尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血疗效的系统评价[J]. 重庆医学,2014,16(18):2291-2293.

[5] 邢娟. 法舒地尔联合尼莫地平治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效[J]. 江苏医药,2014,40(1):100-101.

[6] 翁栩. 尼莫地平治疗自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床进展[J]. 医学综述,2014,20(22):4128-4131.

[7] 张玲,莫晔,李应宏. 早期腰大池引流与腰椎穿刺脑脊液置换对蛛网膜下腔出血患者血管痉挛的影响[J]. 海南医学,2016,27(14):2289-2291.

[8] 王新明. 尼莫地平不同给药途径防治蛛网膜下腔出血脑血管痉挛的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用,2015,13(5):92-93.

[9] 贾云飞,张玉杰,郭辉,等. 早期腰大池引流联合激素治疗创伤性蛛网膜下腔出血疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(1):63-65.

[10] 邱华辉. 盐酸法舒地尔联合尼莫地平治疗脑外伤性蛛网膜下腔出血患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(17):1553-1556.

[11] 贾云飞. 早期腰大池引流与腰穿脑脊液置换治疗创伤性蛛网膜下腔出血的疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(4):405-407.

[12] 张会. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,23(14):35-37.

[13] 王平. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,37(1):121-122.

[14] 畅涛,王莉,张毅,等. 尼莫地平鞘内注射脑脊液置换术治疗创伤性蛛网膜下腔出血的临床疗效分析[J]. 浙江临床医学,2016,18(10):1811-1812.

[15] 邵军,胡华,祝向东,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者腰大池引流减少脑积水发生影响因素分析[J]. 浙江大学学报(医学版),2014,43(1):71-76.

(收稿日期:2017-04-06 修回日期:2017-07-08)

(上接第 3098 页)

[8] Fahie-Wilson M, Brunsden P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the roche elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol[J]. Clin Chem, 2000, 46(12):1993-1995.

[9] Lu CC, Hsieh CJ. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2012, 28(2):94-99.

[10] Fahie-Wilson M. The macroprolactinemia problem and its solution[J]. South Med J, 2006, 99(11):1206.

[11] Suliman AM, Smith TP, McKenna TJ, et al. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia[J]. Clin Chem, 2003, 49(9):1504-1509.

[12] Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, et al. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75(5):1226-1229.

[13] Cavaco B, Leite V, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(8):2342-2346.

[14] Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin(PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(9):3107-3110.

[15] Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia[J]. Clin Chim Acta, 2002, 316(1-2):33-41.

[16] Krysiak R, Kowalska B, Okopien B, et al. The effect of oral contraception on macroprolactin levels in women with macroprolactinemia: a pilot study[J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(5):854-857.

[17] Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar SA, et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women[J]. Endocrine, 2013, 44(3):750-755.

[18] Hattori N, Ikekubo K, Nakayama Y, et al. Immunoglobulin G subclasses and prolactin(PRL) isoforms in macroprolactinemia due to anti-PRL antibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5):3036-3044.

[19] Lucille K, Thomas P, James G, et al. Characterization of macroprolactin and assessment of makers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients[J]. Clin Endocrine, 2008, 70(4):599-605.

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-07-02)