

# 垂体微腺瘤合并高催乳素血症 的成份分析及其临床意义

庄广伦 龙晓林

(附属第一医院妇产科)

**提要** 本文对16例高催乳素血症合并垂体微腺瘤患者利用凝胶层析技术结合放射免疫测定血清中催乳素(PRL)的成分进行分析。按卵巢功能分组,卵巢功能正常组6例,卵巢功能障碍组10例。PRL水平两组无显著差异,而大分子催乳素(BPRL)+大大分子催乳素(BBPRL)的比例正常组明显高于障碍组,单体PRL水平则障碍组显著高于正常组,说明卵巢功能障碍主要是由于较高生物活性的单体PRL引起。在溴隐亭治疗1周、4周时,PRL下降幅度正常组均明显低于障碍组,PRL下降幅度与PRL水平无关。而与BPRL+BBPRL比例呈负相关,提示某些经溴隐亭治疗PRL下降不明显的高催乳素血症可能与其循环中BPRL+BBPRL比例较高有关。

**关键词** 高催乳素血症;垂体微腺瘤;大分子催乳素;溴隐亭

**中国号** R736.4;Q575.13

高催乳素血症引起一系列卵巢功能障碍是众所周知的事实。近年来已报道了不少持续性高催乳素血症妇女伴有正常卵巢功能和生育能力。这种高催乳素血症又被称为“假高催乳素血症”<sup>[1~3]</sup>,用凝胶层析技术可发现其循环中PRL是以大分子催乳素(Big prolactin, BPRL)和大分子催乳素(Big-big prolactin, BBPRL)的成份为主。所报道的病例多是不伴垂体肿瘤的。然而,有不少研究证实垂体肿瘤与催乳素关系密切,并能分泌BPRL和BBPRL<sup>[4]</sup>。本文通过对6例高催乳素血症伴正常卵巢功能,10例高催乳素血症伴卵巢功能障碍。CT均诊断有垂体微腺瘤的患者,对其血清中PRL成份分析,比较带瘤的“假高催乳素血症”与带瘤高催乳素血症的临床表现及其对溴隐亭的治疗反应,为临床诊断与处理这类疾病提供参 考的依据。

## 材料与方 法

### 研究对象

1. 病例选择 16例20~40岁生育年龄妇女,至少两次以上放射免疫测定血清PRL>70 ng/ml,CT检查有垂体微腺瘤,临床检查及血清T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、TSH、GH测定排除甲低、甲亢、肢端肥大症,3个月内无服激素,溴隐亭或其

他药物治疗者。按其月经规则与否,基础体温(BBT)、黄体期长短、黄体高峰期黄体酮(P)水平将病例分为卵巢功能正常组(组1);月经规则、BBT双相、黄体期≥12天、P≥12ng/ml共6例(其中1例伴泌乳,1例经期乳胀);不符合上述条件者划为卵巢功能障碍组(组2)共10例。

2. 溴隐亭治疗反应 以上两组均服用溴隐亭(Parlodel, SANDOZ)治疗,开始剂量为2.5 mg/天,连服7天,继以5 mg/天,持续1~6个月。

### 实验方法

1. 凝胶层析<sup>[6]</sup> Sephacryl S-200 (Pharmacia Fine Chemical Uppsala, Sweden)经0.5mol/L磷酸钠缓冲液(pH6.5)充分洗涤,装入一根50×1 cm玻璃柱,用含0.25%的牛血清白蛋白(BSA)的同一缓冲液中平衡24小时及用作洗脱液。用1 ml血清标本作层析,洗脱流速是6 ml/小时,用自动分离收集器(Redirac 2112, LKB Bromma Finland)收集,每管1 ml。层析柱用Blue dextran(分子量2,000,000)、<sup>125</sup>I人血清白蛋白(分子量69,000)、<sup>125</sup>I PRL(分子量22,000)作分子量定位的参考。各分子量的PRL则根据层析后所在收集管的位置来确

定。所有操作均在室温下进行,层析后回收率在85%~98%。

2. 放射免疫测定 所有标本PRL均采用天津利科生物科技有限公司生产的放射免疫药盒测定。按其常规操作,所有质控均符合要求,批内变异系数为3.2%~6.7%,批间变异系数为6.5%,同一批层析收集管在同一批放免测定。

3. 统计学方法 采用成组t检验、成组t'检验、直线相关分析处理数据。

## 结 果

### 血清 PRL 及其各成份与卵巢功能的关系 (附表)

两组血清 PRL 水平比较,无显著性差别 ( $P > 0.05$ )。而BPRL+BBPRL占循环中PRL的比例组1显著高于组2 ( $P < 0.01$ )。单体PRL组1非常显著低于组2 ( $P < 0.001$ )。

### 溴隐亭治疗对血清 PRL 的影响

1. 溴隐亭治疗1周时PRL下降幅度组1为 $25.0\% \pm 13.3\%$ ,显著低于组2 $59.4\% \pm 17.2\%$  ( $P < 0.001$ );治疗4周时组1为 $40.0\% \pm 13.7\%$ 亦显著低于组2 $80.5\% \pm 17.1\%$  ( $P < 0.001$ )。

2. 溴隐亭治疗1周、4周时PRL下降幅度与治疗前的PRL水平均无相关关系,而与BBPRL+BPRL所占循环中PRL的比例呈负相关关系,其相关系数分别为: $\gamma = -0.78$  ( $P < 0.001$ )和 $\gamma = -0.86$  ( $P < 0.001$ )。

3. 垂体微腺瘤的大小(最大径线)与血清PRL水平及与循环中BPRL+BBPRL所占比例均无相关关系。

## 讨 论

1. 一些研究已阐明人类催乳素(hPRL)含

有不同分子量的成份,即单体PRL、BPRL、BBPRL,其分子量分别为22 000、50 000、100 000道尔顿,三者有相一致的免疫反应性<sup>[5]</sup>,而BPRL、BBPRL有较低的生物活性,在大多数正常妇女及高催乳素血症患者血循环中单体PRL是占主导地位的。近年来报道少数持续性高催乳素血症伴正常卵巢功能的现象,除了因BPRL及BBPRL低生物活性外,Anderson<sup>[1]</sup>等还认为可能与BPRL及BBPRL分子量大,不易通过毛细血管到达靶受体与之结合有关。本文研究的16例高催乳素血症合并垂体微腺瘤患者中卵巢功能正常组与卵巢功能障碍组比较,其PRL浓度是无明显性差别,而循环中BPRL及BBPRL所占比例卵巢功能正常组明显高于障碍组,单体PRL所占比例在卵巢功能障碍组则明显高于卵巢功能正常组,由此可见高催乳素血症合并正常卵巢功能亦可发生于垂体微腺瘤中,卵巢功能障碍主要是单体PRL引起,在BBPRL及BPRL占主导的情况下,放射免疫测定的PRL水平并不能真实地反映其对卵巢功能的影响。

2. 溴隐亭可直接作用于下丘脑和垂体,抑制PRL的合成与分泌,降低循环中的PRL水平。作者<sup>[6]</sup>曾做过溴隐亭抑制试验,单体PRL平均下降 $81.8\% \pm 34.4\%$ ,而BBPRL仅下降 $21.0\% \pm 8.7\%$ ,说明不同PRL成分对溴隐亭治疗反应是不一致的。本文以BPRL+BBPRL为主导的卵巢功能正常组在服用溴隐亭治疗1、4周时,其PRL下降幅度均较卵巢功能障碍组要低。相关分析见于PRL下降幅度与原来PRL水平无关,而与BPRL+BBPRL所占比例较呈负相关关系。这提示我们某些溴隐亭治疗后PRL

附表 两组垂体微腺瘤催乳素成分比较

	垂体微腺瘤 CT(mm <sup>2</sup> )	总 PRL (ng/ml)	单体 PRL (ng/ml)	BBPRL + BPRL
组 1 (卵巢功能正常组)	5.0 ± 1.9	114.3 ± 46.9	10.7 ± 12.3	82.8 ± 11.4
组 2 (卵巢功能障碍组)	5.7 ± 1.4	122.81 ± 50.3	107.9 ± 50.9	8.2 ± 6.0
	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.001$	$P < 0.01$

下降不明显的高催乳素血症, 可能与其循环中 BPRL 及 BBPRL 所占比例较高有关。Wang<sup>[7]</sup> 曾报道 5 例溴隐亭治疗 PRL 下降不明显病例, 其中 1 例 BPRL + BBPRL 所占比例超过 70%。

3. 一般认为垂体微腺瘤与 PRL 水平是有相关性, 垂体微腺瘤越大, PRL 水平越高, 而有关垂体微腺瘤与 BPRL 及 BBPRL 所占比例的关系则未见报道。本文的结果显示垂体微腺瘤大小与 PRL 水平及 BPRL + BBPRL 的比例均无相关性。由于病例不多, 更确切的结论仍有待进一步探讨。

#### 参 考 文 献

1. Anderson, AN, et al. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982;38(5):625
2. Rebecca D, et al. Characterization of large molecular weight Prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal

menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(2):258

3. 庄广伦, 等. 假高催乳素血症 2 例分析. *实用妇产科杂志* 1990;6(4):214
4. Ohnami S, et al. Characterization of "big big Prolactin" in serum and tumor extract in patient with PRL-secreting tumor. *Endocrinol Jpn*; 1987;34(3):325
5. Larred F, et al. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fertil Steril* 1985;44(1):25
6. Fraser IS, Zhuang GL, Detailed assessment of big big Prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J clin Endocrinol Metab* 1989;69(3):585
7. Wang C, et al. Long-term treatment of hyperprolactinaemia with Bromocriptine: effect of drug withdrawal. *Clinical Endocrinology* 1987;27:363  
(1991-11-20-收稿 1992-05-04修回)

## THE ANALYSIS OF THE SERUM PROLACTIN COMPONENTS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE IN HYPERPROLACTINEMIA WITH PITUITARY ADENOMA

Zhuang Guagun Long Xiaolin

(Department of Obstetrics and Gynaecology, First Affiliated Hospital)

The heterogeneity of serum prolactin (PRL) in sixteen hyperprolactinemic patients with pituitary microadenoma was studied by radio immunoassay after gel chromatography. The objects were divided into two groups: group 1, the normal ovarian function (6 objects); group 2, the ovarian dysfunction (10 objects). There was no significant difference of PRL levels in two groups. The proportion of Big PRL (BPRL) and Big Big PRL (BBPRL) was markedly higher in group 1 than in group 2 whereas the monomeric PRL was significantly lower in group 1 than group 2. Since the ovarian dysfunctions are mainly caused by the increased monomeric PRL which is defined as higher bioactive component. The percentages of PRL decreased were significantly lower in group 1 than in group 2 after 1 and 4 weeks administration of Bromocriptine and also no correlation to the PRL levels, but have a negative correlation to the proportion of BPRL and BBPRL. The results suggest that insensitivity of the serum PRL to Bromocriptine in some hyperprolactinemic patients may be due to the high proportion of BPRL and BBPRL in circulating PRL.

**Key words** hyperprolactinemia; pituitary microadenoma big prolactin; bromocriptine