

羟苄丝肼:一种新的泌乳素瘤 鉴别试验临床验证*

汪俊敏 吕超 郑惠国

(孙逸仙纪念医院妇产科)

提 要 本文观察4组(正常组、产褥组、功能组、肿瘤组)妇女口服羟苄丝肼前后血清泌乳素(PRL)浓度的变化,以血清PRL峰/基比值为指标进行比较,发现肿瘤组妇女之峰/基比值显著低于其他3组。研究结果显示:羟苄丝肼刺激试验可用于功能性高催乳激素血症与垂体泌乳素微腺瘤的鉴别诊断。

关键词 羟苄丝肼 高催乳激素血症 泌乳素瘤

据文献报道,至少有1/3的高催乳激素血症病人患有垂体泌乳素瘤^[1]。高催乳激素血症的原因很多。在排除了生理性影响、药物作用和垂体外其他病理影响因素后,对于在X线蝶鞍照片上不能明确的垂体泌乳素微腺瘤和所谓“功能性”高催乳激素血症的鉴别诊断仍是妇科内分泌临床的一大难题^[2]。为此,本文旨在探讨羟苄丝肼(benserazide)刺激试验对垂体泌乳素瘤的早期诊断和鉴别诊断的价值。

材 料 与 方 法

试验对象

1. 正常妇女(正常组) 10例,其中已婚6例,未婚4例。年龄19~36岁(27.90 ± 2.45 岁)。

2. 正常产妇(产褥组) 11例,年龄22~31岁(26.73 ± 0.80 岁)。

3. 功能性高催乳激素血症患者(功能组) 21例,年龄19~40岁(30.43 ± 1.20 岁)。血清泌乳素(prolactin, PRL) $\geq 30\text{ng/ml}$,临床上有不同程度的月经异常、溢乳、不孕等病史或无症状。经CT、X线照片及眼科检查等未发现垂体肿瘤。

4. 垂体泌乳素瘤患者(肿瘤组) 13例,年龄19~42岁(29.92 ± 1.60 岁)。临床上有月经

异常、溢乳、不孕等病史。经CT、眼底等检查证实有垂体肿瘤。

试验方法

1. 标本采集 受试者于试验前3个月内未服用任何影响PRL分泌的药物。正常组、功能组、肿瘤组的妇女均在其自然月经周期的第5~8天(卵泡期)采集标本,如闭经者则不受此限制。产妇于正常分娩后24~48小时内进行试验。

试验前晚起禁饮食12小时。病人于上午8时来院静坐1小时后,前臂浅静脉穿刺留管抽血取服药前标本,然后即给予口服羟苄丝肼150mg,于服药后30分钟、60分钟、90分钟、120分钟分别抽血4次取服药后标本。

2. 标本测定 标本采集后在1小时内离心,分离血清,于-20℃冷冻保存。采用放免法测定血清PRL值,试剂为WHO配对药盒(天津利科生物科技公司提供的I¹²⁵-垂体催乳激素放免测定盒)。为减少测量误差,每份标本均做双管测定,并规定CV<0.01时取两管平均值。血清PRL正常值为30ng/ml以下。血PRL基值为给药前测定值。峰值为给药后血PRL的最高值。以峰值除基值(峰基比值)计算PRL反应倍数。如比值>2倍为有反应,而<1.5倍为无反应,1.5~2之间为可疑。组间PRL反应倍数(峰基比例)按分组t检验进行统计分析。

* 中山医科大学中青年科研基金资助课题

结 果

血清PRL基础值及其对羟苯丝肼的反应性(表1, 2)。

血清PRL基值

正常组为7.67~23.84ng/ml。产褥组122.89~470.96ng/ml。功能组30.47~241.38ng/ml。肿瘤组为43.70~3266.46ng/ml, 除1例大腺瘤基值为3266.46ng/ml, 其余均为微腺瘤, 基值范围为43.70~518.16ng/ml。

峰 值

口服羟苯丝肼后, 峰值范围: 正常组为136.7~400ng/ml, 产褥组为323.85~1762.96ng/ml, 功能组154.19~632.92ng/ml, 肿瘤组

为40~3912.96ng/ml。

血清PRL峰/基比值

实测范围正常组为8.0~45.68; 产褥组为1.55~9.11(75%>2.0); 功能组为0.64~17.35(除1例为0.64外, 其余>2.0); 肿瘤组为0.92~1.49。肿瘤组的PRL峰/基比值显著低于其他3组($P<0.01$)。说明肿瘤组对羟苯丝肼刺激几乎完全没有反应。另外, 功能组的峰/基比值亦显著低于正常组($P<0.01$)。

峰值时间的出现

羟苯丝肼刺激后各组PRL峰值出现的时间为服药后60分钟或90分钟, 各组间无明显差异。并且各组内60分钟和90分钟时所测的血清PRL值相接近(表2)。

表1 血清PRL基础值及对羟苯丝肼的刺激反应($M \pm SE$)

组 别	例 数	基 值 (ng/ml)	峰 值 (ng/ml)	峰/基值	峰值时间(分)
正常组	10	17.37 $\pm$ 1.45	276.45 $\pm$ 26.14	17.50 $\pm$ 3.27	90 $\pm$ 6.32
产褥组	11	287.54 $\pm$ 36.17	825.01 $\pm$ 121.25	3.29 $\pm$ 0.67	98.18 $\pm$ 8.18
功能组	21	70.06 $\pm$ 10.38	348.59 $\pm$ 28.97	6.49 $\pm$ 0.81	82.88 $\pm$ 6.84
肿瘤组	13	472.05 $\pm$ 236.71	572.01 $\pm$ 283.97	1.20 $\pm$ 0.05*	78.46 $\pm$ 9.33

* 肿瘤组与其他各组分别比较均有显著差异($P<0.01$)

表2 血清PRL在不同时间的浓度*($M \pm SE$)

组 别	服 药 前	服药后30分钟	服药后60分钟	服药后90分钟	服药后120分钟
正常组	17.37 $\pm$ 1.45	83.27 $\pm$ 27.83	217.21 $\pm$ 29.87	256.48 $\pm$ 29.55	230.60 $\pm$ 26.47
产褥组	287.54 $\pm$ 36.17	446.78 $\pm$ 68.58	703.79 $\pm$ 128.08	685.74 $\pm$ 90.44	731.62 $\pm$ 117.51
功能组	70.06 $\pm$ 10.38	156.16 $\pm$ 23.56	322.84 $\pm$ 26.12	307.75 $\pm$ 28.9	289.55 $\pm$ 24.19
肿瘤组	472.05 $\pm$ 236.71	459.84 $\pm$ 231.14	493.48 $\pm$ 245.67	519.83 $\pm$ 276.23	479.65 $\pm$ 244.53

* 单位为ng/ml

讨 论

垂体泌乳素微腺瘤与功能性高催乳激素血症的鉴别诊断是妇科内分泌临床的一大难题。虽然近年来CT扫描的高精确度对早期诊断垂体泌乳素微腺瘤颇有帮助, 但设备技术要求高、价格昂贵, 不能普及应用, 故寻找有效的

PRL功能试验来协助确诊垂体泌乳素微腺瘤是迫切需要解决的问题之一。目前尝试用于动力学试验的药物有: 灭吐灵、促甲状腺素释放激素、甲氧咪呱、5羟色胺酸等。但这些药物刺激试验均为定量而非定性的试验, 其结果在功能性与肿瘤性高催乳激素血症病例组中多有交

又表现;因而,其临床诊断价值争议较大。

根据Pontirolì报道提示,羟苄丝肼刺激试验有别于其他试验,其结果可显现“全”或“无”的反应^[3]。本文观察了55例受试者口服羟苄丝肼后血清PRL值动态水平,重现了Pontirolì的试验结果。正常组妇女口服羟苄丝肼后血PRL水平增高8倍以上,平均为17倍,提示该试验的灵敏度较其它动力学试验(反应3倍)为高。组内个体间PRL反应时间及净增值差异较小,反映了PRL细胞贮备功能的相对稳定状态。产褥妇女的血PRL基值明显升高,但在羟苄丝肼刺激后,仍能诱发明显的PRL释放,表明产褥早期增高的PRL水平并不阻碍羟苄丝肼刺激后血PRL水平的进一步增高。对于垂体腺瘤患者,虽然PRL曲线总水平较正常高,基值与产褥组相近,但刺激后其反应低下,甚至几乎无反应,13例垂体腺瘤的反应倍数均 <1.5 (达100%);不论其基础血清PRL水平如何,无一例外,说明垂体泌乳素瘤患者对羟苄丝肼刺激无反应,并不是高水平PRL对下丘脑的负反馈作用,而是提示垂体腺瘤有一定自主性^[4]。与Pontirolì的试验结果相似,绝大部分功能性高催乳素血症患者对羟苄丝肼刺激后有反应(反应倍数6.49),虽比正常人的反应性低,但与肿瘤性高催乳素血症的低钝反应相比却有显著性差异。然而,本试验曾有3例功能性高催乳素血症患者表现出类似垂体瘤患者的低钝反应。追踪半年后,复查CT扫描,发现其中2例出现了垂体泌乳素微腺瘤,另1例对羟苄丝肼刺激无反应,我们将继续追踪随访。本试验的结果表明羟苄丝肼刺激试验在高催乳素血症的病因鉴别诊断上不失为一个有价值的诊断手段。而且结合Pontirolì的试验结果可以推测该试验对于预测功能性高催乳素血症患者将来发展为垂体泌乳素瘤的可能性有一定作用^[5]。

如何在临床上推广应用羟苄丝肼刺激试验来鉴别肿瘤性和功能性高催乳素血症,我们认为有两点值得一提。首先,关于羟苄丝肼纯制剂的剂量,Pontirolì曾分别试用25mg、50mg和150mg,得出的结果显示只有150mg的剂量测试的灵敏度最佳^[3]。本文也采用150mg羟苄丝肼进行试验,取得了理想的效果,进一步证实了Pontirolì的论点。另外,从本文中可以看出,峰值出现的时间比较集中,为减轻病人的痛苦并使该试验简化,可在服药后90分钟抽血作为PRL峰值标本,这样整个试验只需抽血2次(基值与峰值),就可达到检验目的。

关于羟苄丝肼激发PRL释放的作用部位和作用机制,尚待今后进一步药理学研究。

参 考 文 献

- [1] Tan SL, et al. Management of prolactinomas. Br J Obstet Gynecol 1986; 93(10): 1025.
- [2] 汪俊敏,等. 泌乳素瘤临床诊断的研究进展. 实用妇产科杂志 1988; 4(2):72.
- [3] Pontirolì AE, et al. Benserazide, a stimulator of prolactin release: a new test in the diagnosis of pituitary prolactin secreting tumors. Acta Endocrinol 1981; 98 (3):326.
- [4] Pontirolì AE, et al. Development of pituitary adenoma in women with hyperprolactinaemia: clinical, endocrine, and radiological characteristics. Br Med J 1984; 288(18):515.
- [5] Pontirolì AE, et al. Clinical, endocrine, roentgenographic and immune characterization of hyperprolactinemic women. Int J Fertil 1987; 32(1):81.

BENSERAZIDE: A NEW TEST FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROLACTINOMA. A CLINICAL STUDY

Wang Junmin Lu Chao Zheng Huiguo

(Department of Obstetrics and Gynecology, Memorial Hospital)

The response of serum prolactin (PRL) to benserazide (150 mg orally) was tested in 34 hyperprolactinemic women, and compared to that in the normal and postpartum women. The results showed that the basal serum PRL and peak/basal serum PRL ratio in the patients ($n=13$) with pituitary tumor which were confirmed by CT scan were $472.05 \pm 236.71 \text{ ng/ml}$ and 1.20 ± 0.05 . And they were $70.06 \pm 10.38 \text{ ng/ml}$ and 6.49 ± 0.81 in functional group; $17.37 \pm 1.45 \text{ ng/ml}$ and 17.50 ± 3.27 in normal group; $287.54 \pm 36.17 \text{ ng/ml}$ and 3.29 ± 0.67 in postpartum group, respectively. The mean peak/basal serum PRL ratio in tumoural group was highly significant lower than that in other group ($P < 0.01$). It suggested that the benserazide can not stimulate the PRL release in patients with prolactinoma, but can do in functional hyperprolactinaemic patients. The benserazide stimulating test could be used to distinguish tumoural hyperprolactinaemia from functional hyperprolactinaemia, especially useful in diagnosis of microprolactinoma.

Key words Benserazide Hyperprolactinaemia Prolactinoma

5 种鱼腥草素类似物的合成

蔡丽玲 李永良 邓锡谷 李庆文 冯兴宝

(化学教研室)

鱼腥草 (*Houttuynia cordata* Thunb) 有效成份为癸酰乙醛, 它的亚硫酸氢钠加成物在临床上作为抗菌消炎药。我组于1976年合成了十二酰乙醛亚硫酸氢钠加成物, 称新鱼腥草素 (neo-houttuginum) 已广泛用于临床。动物实验证明新鱼腥草素对小鼠移植性肝癌及艾氏腹水癌有抑制作用并可升高癌细胞内 cAMP 水平, 为寻找性能更好的药物。本文报告笔者近年以构效原理合成的 5 个不同酰基的乙醛亚硫酸氢钠加成物 $\text{R-CO-CH}_2\text{-CHOH-SO}_3\text{Na}$, R-分别为 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$, $\text{CH}_2=(\text{CH}_2)_5$, C_6H_5 , C_6H_4 , C_6H_3 。以己

酰乙醛亚硫酸氢钠加成物效果较好。据广州市医药卫生研究所药理室和本院核医学教研室、病理生理教研室、肿瘤研究所药理室的动物实验结果表明有促进腹腔巨噬细胞吞噬等免疫功能; 体外直接杀灭小鼠肝癌细胞的作用; 其抑瘤作用可能是通过对细胞内 PDE 活性抑制而升高癌细胞内 cAMP 的水平。国外尚未见这 5 个化合物的报告。

合成方法: 分别取相应的甲基酮 ($\text{CH}_3\text{-CO-R}$) ($0.1\text{M} \sim 0.2\text{M}$) 和甲酸乙酯 ($0.15\text{M} \sim 0.35\text{M}$) 及适量苯置于装有搅拌器、冷凝管、温度计的三颈瓶中。在搅拌下加入金属钠 ($0.12\text{M} \sim 0.26\text{M}$), 反应温度在 $20 \sim 40^\circ\text{C}$ 左右。数小时后, 水层加入亚硫酸氢钠 ($0.28 \sim 0.56\text{M}$) 和冰醋酸 ($0.12\text{M} \sim 0.28\text{M}$)。产物用适量 50% 乙醇重结晶。平均收率为 40~60%, 本文 5 种化合物的元素定量分析及熔点见附表。

(下转第 39 页)