抗精神病药物所致高催乳素血症的相关不良危害

邱 允[1],郑 伟[1*],李先宾[2*],杨欣湖[1],蔡东滨[3],
胡晋卿[1],张广平[2],项玉涛[4],宁玉萍[1]

(1.广州市脑科医院,广州市惠爱医院,广州医科大学附属脑科医院,广东 广州 510370;
2.首都医科大学附属北京安定医院,国家精神心理疾病临床医学研究中心,精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室,北京 100088;
3.广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510405;
4.澳门大学 澳门

*通信作者:郑 伟,E-mail:zhengwei0702@163.com;李先宾,E-mail:xianbinlili@163.com)

【摘要】 抗精神病药物所致高催乳素血症(HPRL)是临床面临的一大问题,但人们对 HPRL 所致不良危害的认识和关注不足。故本课题组总结了近年来国内外抗精神病药物所致 HPRL 的机制和发生率,从内分泌系统、生殖系统、运动系统、免疫系统、心血管系统和神经系统等方面系统阐述 HPRL 的相关不良危害,旨在为 HPRL 所致相关不良危害的早期识别和干预提供参考。

【关键词】 抗精神病药物;高催乳素血症;不良危害;综述文献

中图分类号:R749 **文献标识码**:A doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.01.020

Adverse events of antipsychotics-induced hyperprolactinemia

Qiu Yun[1], *Zheng Wei*[1*], *Li Xianbin*[2*], *Yang Xinhu*[1], *Cai Dongbin*[3],
Hu Jinqing[1], *Zhang Guangping*[2], *Xiang Yutao*[4], *Ning Yuping*[1]

(1. *Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou Huiai Hospital, Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou* 510370, *China*;
2. *Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing* 100088, *China*;
3. *The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou* 510405, *China*;
4. *University of Macao, Macao*

** Corresponding author: Zheng Wei, E-mail: zhengwei0702@163.com; Li Xianbin, E-mail: xianbinlili@163.com*)

【**Abstract**】 Hyperprolactinemia (HPRL) induced by antipsychotics is a major clinical problem, but insufficient recognition and concern for HPRL related adverse effects is common. In this paper, we systematically conclude the mechanism and the prevalence of antipsychotics-induced HPRL, and HPRL related adverse effects including endocrine system, reproductive system, motor system, immune system, cardiovascular system and nervous system, respectively. To a certain extent, it aims to provide reference for the early identification of HPRL related adverse effects.

【**Keywords**】 Antipsychotics; Hyperprolactinemia; Adverse events; Reviews

催乳素是一种多肽类激素,其分泌过程受淋巴结、脾、乳腺、泪腺等组织调控,但主要由垂体前叶细胞所分泌且该过程受下丘脑双重调节[1]。一方面下丘脑通过促进多巴胺的释放来抑制垂体前叶细胞分泌催乳素;另一方面下丘脑通过释放促甲状腺素释放激素、5-羟色胺和血管活性肠肽来刺激催乳素的释放。催乳素的生理作用广泛,不仅促进乳腺生长发育及泌乳,还参与性腺发育、骨骼生长、免疫功能、神经发育和心血管系统[2]。

血催乳素水平存在生理性波动,这可能与其脉冲式分泌及昼夜节律变化有关。当排除生理性因素,血催乳素水平达到一定范围时,如男性 >424 mIU/L(20 ng/mL)或女性 >530 mIU/L(25 ng/mL),可诊断为高催乳素血症(hyperprolactinemia,HPRL)[3]。药源性 HPRL 常见于精神科,主要是由抗精神病药物所致。但抗精神病药物所致 HPRL 的相关不良危害常被忽视,这可能与临床上对 HPRL 所致不良危害的认识和关注不足有关。故本综述总结了近年来国内外有关抗精神病药物所致 HPRL 的机制、发生率

项目基金:国家重点研发计划"精准医学研究"2016 年度项目(2016YFC0906302);国家自然科学基金项目(81601169);北京市医院管理局"培育计划"(PX2017063)

万方数据

和相关不良危害的研究,旨在为提高精神科临床医护人员对 HPRL 相关不良危害的意识,从而有助于抗精神病药物所致 HPRL 的早期识别、评估和诊治康复。

1 抗精神病药物所致高催乳素血症的机制及发生率

虽然抗精神病药物所致 HPRL 的机制尚未阐明,但目前较为公认的机制是抗精神病药物通过高效阻断多巴胺受体,降低多巴胺水平,进而垂体前叶细胞脱抑制释放催乳素引起 HPRL。而且抗精神病药物的低脂溶性较难透过血脑屏障,从而长时间作用于结节漏斗通路,也增加其致 HPRL 的风险[4]。

抗精神病药物引发的 HPRL 发生率较高,但可能因调查人群及使用药物种类不同等而存在差异。Frighi 等[5]研究显示,抗精神病药物所致 HPRL 的发生率,男性(44%)低于女性(47%)患者。李晓玲等[6]研究报道,女性精神分裂症患者接受抗精神病药物治疗后,HPRL 的发生率为 34%。值得关注的是,不同的抗精神病药物所致 HPRL 的风险不同,氨磺必利、利培酮、帕利哌酮风险较高,鲁拉西酮、奥氮平、齐拉西酮风险居中,而氯氮平、喹硫平风险较低[7]。

2 抗精神病药物所致 HPRL 的不良危害

2.1 内分泌系统

2.1.1 泌乳

催乳素最主要的功能是促进乳腺发育生长,在哺乳期引起并维持泌乳。因此,HPRL 所致不良危害最易出现的现象为泌乳,甚至可见于男性患者[8]。乳房属于特化的汗腺,在催乳素作用下腺泡和腺管分泌少量不完全为乳汁的液体(可呈水样、浆液样或初乳样),轻者通过挤压流出,严重者可自行流出。Thangavelu 等[9]调查了 50 例接受抗精神病药物治疗 7~8 年的女性精神分裂症患者,结果显示 16 例(32%)的患者出现过泌乳,其中 7 例为自发性泌乳。孙群星等[10]对 128 例接受抗精神病药物治疗的女性患者回顾性调查结果显示,33 例(25.4%)出现了泌乳。

2.1.2 乳腺癌

一项关于抗精神病药物与乳腺癌的回顾性队列研究报道,使用抗精神病药物的 52 819 例女性患者罹患乳腺癌的风险比未使用抗精神病药物的 55 289 例健康女性高出 16%[11],而抗精神病药物所致 HPRL 是使其罹患乳腺癌风险增高的因素之一。另一项前瞻性研究进一步提示,对于绝经后女性,长期患有 HPRL 是罹患乳腺癌的危险因素之一,且乳腺癌一般为雌激素受体阳性并出现淋巴结转移[12]。这可能是因为催乳素通过刺激乳腺癌细胞膜上的催乳素受体,进而促进催乳素自分泌和旁分泌,最终导致癌细胞增殖[13]。然而,针对抗精神病药物所致 HPRL 与乳腺癌关系的前瞻性研究较少,需进一步验证。

2.1.3 胰岛素抵抗

适量的催乳素可刺激胰岛 β 细胞增生和增强胰岛素敏感性,从而提高胰岛素随血糖水平的适应性分泌。糖尿病大鼠模型研究显示,HPRL 可导致胰岛素抵抗[14]。Tuzcu 等[15]进一步研究显示,与女性健康对照组比较,非肥胖的女性 HPRL 患者胰岛 β 细胞功能增强,胰岛素分泌增加,但胰岛素敏感性明显下降,提示 HPRL 患者出现胰岛素抵抗表现。而且,早期胰岛素抵抗可影响肌肉细胞及肝细胞摄取葡萄糖,导致血糖升高,长期胰岛素抵抗使胰岛 β 细胞功能衰竭,胰岛素分泌不足,易发展为糖尿病。因此,未来研究需进一步探讨抗精神病药物所致 HPRL 与抗精神病药物所致体重增加和代谢紊乱的相互关系。

2.2 生殖系统

2.2.1 月经失调与闭经

催乳素可抑制促性腺激素释放激素(GnRH)分泌,亦可降低性腺受体对卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)的敏感性,影响卵泡生长发育,从而导致月经失调。若黄体形成受阻可导致月经周期缩短,而若卵泡发育被完全抑制则可导致继发性闭经。HPRL 可引起月经失调与闭经这一结论已被大量国内外研究所证实[16-17]。如 Takechi 等[16]的一项回顾性研究显示,在使用抗精神病药物治疗的 83 例女性患者中,18 例(21.7%)出现月经失调,其血催乳素水平显著高于月经正常者,罗维肖等[17]研究调查了 374 例接受抗精神病药物治疗的女性患者,闭经的总发生率为 26.5%。

万方数据

2.2.2 性功能障碍

HPRL 可引起性功能障碍,女性表现为性欲减退、性交疼痛、阴道润滑不足等,男性表现为勃起功能障碍、性欲减退、性高潮障碍、逆行射精等。Rubio – Abadal 等[18]研究显示,抗精神病药物所致 HPRL 的患者出现性功能障碍高达 79.2%,高于血催乳素水平正常的患者出现性功能障碍的发生率(51.2%)。程林等[19]研究显示,血催乳素水平与亚利桑那性体验量表总评分呈正相关,提示存在性功能障碍的精神分裂症患者的血催乳素水平高于性功能正常的精神分裂症患者。

2.2.3 不孕不育

高水平的血催乳素水平可抑制下丘脑 – 垂体 – 卵巢轴。卵泡刺激素分泌减少可引起卵泡发育不良甚至不排卵,导致不孕;若黄体生成素分泌减少则引起黄体功能不足从而反复流产,导致不育。虽然抗精神病药物所致 HPRL 发生不孕不育的研究较少,但有研究表明 HPRL 与不孕不育是相关的。赵富鲜等[20]对 204 例育龄女性进行随访的结果显示,妊娠率与催乳素水平呈负相关,提示 HPRL 与不孕有密切关系。Kredentser 等[21]对 113 例不孕不育女性患者的前瞻性研究显示,22 例(19.5%)患者出现了 HPRL,进一步提示 HPRL 与不孕不育之间存在关联。

2.2.4 子宫内膜癌

正常妊娠及异位妊娠的蜕膜、蜕膜化的子宫内膜基质是催乳素受体表达的重要场所,而子宫内膜催乳素受体的表达受孕酮、雌激素、胰岛素样生长因子 I(IGF – I)的调节。HPRL 患者的雌激素和孕激素合成减少,由于孕激素相对雌激素明显减少,子宫内膜长期受雌激素作用可发生子宫内膜癌。抗精神病药物所致 HPRL 与子宫内膜癌的关系尚不明确。Yamazawa 等[22]对 41 例绝经前期确诊为子宫内膜癌的患者按 1∶3 进行病例对照研究,结果显示使用抗精神病药物是独立的危险因素。但 Klil – Drori 等[23]一项巢式病例对照研究显示,在 65 930 例使用抗精神病药物的女性患者中,139 例患有子宫内膜癌,与较少引起 HPRL 的抗精神病药物相比,可引起 HPRL 的抗精神病药物并不是子宫内膜癌的危险因素。

2.3 运动系统

高血催乳素水平状态会减少雌激素和雄激素分泌,从而影响骨骼生长发育,导致骨质疏松症。汪崇泽等[24]通过对 192 例男性精神分裂症患者的临床资料进行分析,结果显示血催乳素升高药物组的骨质疏松患病率高于血催乳素抑制药物组。Wang 等[25]对 163 例首发精神分裂症患者随访 1 年后,结果显示传统抗精神病药物组(奋乃静、舒必利、氯丙嗪)较非典型抗精神病药物组(喹硫平、阿立哌唑、氯氮平)的血催乳素水平高、骨密度降低,且血催乳素水平与骨密度呈负相关。然而,一项纳入了 15 项研究的系统综述[26]和爱尔兰一项纳入 55 例使用抗精神病药物超过 10 年的患者的研究[27]均显示,抗精神病药物所致的 HPRL 与骨骼生长代谢无明确关联性。因此,需进一步研究 HPRL 与骨骼生长代谢的关系。

2.4 免疫系统

催乳素不仅能通过内分泌系统影响免疫功能,而且能作为细胞因子在免疫系统中发挥重要作用。其作用机制为催乳素能以旁分泌和自分泌的方式调节淋巴细胞,诱导淋巴细胞表达,参与 T 细胞分化,还能刺激自身抗体生成。这种作用可能取决于血催乳素水平,血催乳素水平轻度升高时可刺激免疫系统,显著升高时则抑制免疫系统。如孕期血催乳素水平升高时,自身免疫性疾病患者的病情可减轻甚至缓解。对于 HPRL 患者,长期显著的 HPRL 可使免疫系统功能受抑制而导致感染机会增加[2]。

2.5 心血管系统

丹麦的一项纳入 3 633 例的队列研究显示,HPRL 男性患者与对照组相比,心血管疾病死亡率增加 155%,而使用抗精神病药物为独立危险因素之一[28]。其可能机制是:催乳素可减少一氧化氮生物利用度,减少一氧化氮合成酶底物,增加氧自由基,导致主动脉的收缩压及舒张压都升高、脉压差增大,导致动脉硬化,最终增加心血管疾病的发生率。催乳素参与血管收缩,尤其在孕期时表现明显。Leaños – Miranda 等[29]研究显示,HPRL 与妊娠期高血压及子痫前期有关联,尿催乳素水平可作为子痫前期的生物学标志。

万方数据

2.6 神经系统

催乳素可能参与神经发育的调节，Pathipati 等[30]通过研究神经细胞在不同浓度催乳素水平下的生长发育情况，结果显示高浓度催乳素不但能促进神经干细胞及神经胶质细胞增殖，而且对神经干细胞的迁移具有双重作用，即低浓度时抑制其迁移，高浓度时促进其迁移。HPRL 对神经系统的作用机制目前尚不明确，仍需进一步研究。

3 总结与展望

催乳素受多种因素调控，具有维持人体全身各大系统的生理作用。而抗精神病药物阻滞多巴胺受体所致 HPRL 的发生率目前结论不一，氨磺必利的风险最高[7]。在精神科临床工作中，接受抗精神病药物治疗的患者易出现 HPRL，但 HPRL 所致一系列相关不良危害却时常被忽视。HPRL 所致不良危害不仅引起患者躯体不适和精神痛苦，而且会进一步降低患者服药依从性、增加疾病复发的风险。因此，本综述按人体各大系统总结了抗精神病药物所致 HPRL 的相关不良危害：①内分泌系统受累最常见，包括泌乳、胰岛素抵抗和增加患乳腺癌的风险；②生殖系统方面除出现性功能障碍外，女性患者还表现为月经不调、闭经和不孕不育等；③运动系统、免疫系统、心血管系统和神经系统也均不同程度受 HPRL 的影响。值得注意的是，多数 HPRL 所致相关症状可见性较差，患者主动报告意识不高。因此建议如下：①定期监测患者的血催乳素水平对早期识别和鉴别精神病药物所致 HPRL 至关重要，尤其针对首次接受抗精神病药物治疗的患者；②提高对抗精神病药物所致 HPRL 相关不良危害的识别，根据患者病情及时调整治疗方案，改善 HPRL 所致相关症状，提高患者的生活质量，促进其早日回归社会。

参考文献

[1] 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: 184 - 189.

[2] Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, et al. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(7): 506 - 510.

[3] Peveler RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations[J]. J Psychopharmacol, 2008, 22(2 Suppl): 98 - 103.

[4] Besnard I, Auclair V, Callery G, et al. Antipsychotic - drug - induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance[J]. Encephale, 2014, 40(1): 86 - 94.

[5] Frighi V, Stephenson MT, Morovat A, et al. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability[J]. Br J Psychiatry, 2011, 199(4): 289 - 295.

[6] 李晓玲，赵长江，罗庆新，等. 抗精神病药物对泌乳素的影响和不同分子量泌乳素与临床症状的关系[J]. 神经疾病与精神卫生，2015，15(4)：398 - 399，402.

[7] Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review[J]. CNS Drugs, 2014, 28(5): 421 - 453.

[8] 刘峥荣，郑伟，陈蕊，等. 治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生，2017，17(4)：296 - 298.

[9] Thangavelu K, Geetanjali S. Menstrual disturbance and galactorrhea in people taking conventional antipsychotic medications[J]. Exp Clin Psychopharmacol, 2006, 14(4): 459 - 460.

[10] 孙群星，杨桂兰，李花. 128 例服抗精神病药物患者的泌乳试验[J]. 中国行为医学科学，1999，8(4)：304.

[11] Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer[J]. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59(12): 1147 - 1154.

[12] Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, et al. A 20 - year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development[J]. Cancer Res, 2013, 73(15): 4810 - 4819.

[13] Harvey PW. Hypothesis: prolactin is tumorigenic to human breast: dispelling the myth that prolactin - induced mammary tumors are rodent - specific[J]. J Appl Toxicol, 2012, 32(1): 1 - 9.

[14] Park S, Kim DS, Daily JW, et al. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β - cell function and insulin sensitivity in diabetic rats[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(6): 564 - 574.

[15] Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, et al. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia[J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26(4): 341 - 346.

[16] Takechi K, Yoshioka Y, Kawazoe H, et al. Psychiatric patients with antipsychotic drug - induced hyperprolactinemia and menstruation disorders[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(10): 1775 - 1778.

[17] 罗维肖，刘姝婷，甘少兵，等. 精神科门诊患者药源性闭经调查[J]. 临床精神医学杂，2011，21(3)：199 - 200.

[18] Rubio - Abadal E, Del Cacho N, Saenz - Navarrete G, et al. How hyperprolactinemia affects sexual function in patients under antipsychotic treatment[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(5): 422 - 428.

[19] 程林，李泽爱，朱春燕，等. 氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和催乳素的影响[J]. 安徽医科大学学报，2014，49

万方数据

(10):1465 - 1468.

[20] 赵富鲜, 周萍, 杨泽星, 等. 高催乳素血症与不孕症的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(5):745 - 747.

[21] Kredentser JV, Hoskins CF, Scott JZ. Hyperprolactinemia——a significant factor in female infertility[J]. Am J Obstet Gynecol, 1981, 139(3):264 - 267.

[22] Yamazawa K, Matsui H, Seki K, et al. A case - control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women[J]. Oncology, 2003, 64(2):116 - 123.

[23] Klil - Drori AJ, Yin H, Abenhaim HA, et al. Prolactin - elevating antipsychotics and the risk of endometrial cancer[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(6):714 - 719.

[24] 汪崇泽, 孟美玲, 费慧, 等. 长期服用抗精神病药物男性慢性精神分裂症患者合并骨质疏松的多因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(12):47 - 49.

[25] Wang M, Hou R, Jian J, et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12 - month prospective study[J]. Hum Psychopharmacol, 2014, 29(2):183 - 189.

[26] Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, et al. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia[J]. Curr Opin Psychiatry, 2012, 25(5):415 - 429.

[27] Meaney AM, Smith S, Howes OD, et al. Effects of long - term prolactin - raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia[J]. Br J Psychiatry, 2004, 184:503 - 508.

[28] Krogh J, Selmer C, Torp - Pedersen C, et al. Hyperprolactinemia and the association with all - cause mortality and cardiovascular mortality[J]. Horm Metab Res, 2017, 49(6):411 - 417.

[29] Leaños - Miranda A, Márquez - Acosta J, Cárdenas - Mondragón GM, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7):2492 - 2499.

[30] Pathipati P, Gorba T, Scheepens A, et al. Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity[J]. Neuroscience, 2011, 190:409 - 427.

(收稿日期:2017 - 11 - 15)

(本文编辑:陈 霞)

万方数据