

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.033

溴隐亭不同给药方案治疗高泌乳素血症女性性腺激素促排卵临床研究*

王娟¹ 阮祥燕¹ 殷冬梅¹ 金凤羽¹ 李金梁^{2Δ}

(1 首都医科大学附属北京妇产医院 北京 100020; 2 黑龙江省医院 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要 目的:研究溴隐亭不同给药方案在治疗高泌乳素血症(HPRL)女性不育症中的临床疗效,关注其对女性促性腺激素诱导排卵的影响。**方法:**本研究共纳入 60 例就诊于我院的确诊为高泌乳素血症不孕不育患者,随机分为两组。分为研究组与对照组:研究组采取先口服溴隐亭调整血清泌乳素水平至正常后予以促性腺激素诱导排卵;对照组采取促性腺激素与溴隐亭同步治疗方案。**结果:**观察两组患者的促排卵周期数、平均用药天数、雌二醇水平及妊娠率,两组治疗前后的血清泌乳素都显著改善($P<0.05$);但是两组之间相比,采取溴隐亭药物治疗后诱导排卵的研究组在促排卵、雌二醇水平和妊娠率方面具有显著优势($P<0.05$)。**结论:**采用溴隐亭治疗高泌乳素血症患者,调整至正常后再使用促卵泡激素药物促排卵治疗不孕不育具有较优的治疗方案。

关键词:溴隐亭;高泌乳素血症;给药方案;促性腺激素;促排卵;不孕不育

中图分类号:R711.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-130-03

Clinical Study of Female Sex Hormones Hyperprolactinemia Bromocriptine Ovulation Different Dosing Egimens*

WANG Juan¹, RUAN Xiang-yan¹, YIN Dong-mei¹, JIN Feng-yu¹, LI Jin-liang^{2Δ}

(1 Department of endocrinology Affiliated Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China; 2 Department of Cardiovascular internal medicine, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150036, China)

ABSTRACT Objective: The purpose of the experiment is to study the clinical efficacy of bromocriptine different dosing regimens in the treatment of hyperprolactinemia (HPRL) female infertility, and focus on its impact on women gonadotropin ovulation induction. **Methods:** The study included patients in our hospital diagnosed 60 cases of hyperprolactinemia infertility patients were randomly divided into two groups. Study Group to take the first oral bromocriptine adjusted serum prolactin levels to be normal after ovulation induction gonadotropin; gonadotropin take control and synchronization bromocriptine treatment. **Results:** The number of ovulation cycles were observed, and the average number of days of medication, estradiol levels and pregnancy, serum prolactin before and after treatment were significantly improved ($P<0.05$); but compared between the two groups, take bromocriptine Pavilion after drug treatment to induce ovulation research group has significant advantages ($P<0.05$) in ovulation, estradiol levels and pregnancy terms. **Conclusions:** Using bromocriptine treatment of hyperprolactinemia patients adjust to normal before using follicle stimulating hormone drugs ovulation infertility treatment with the optimum treatment.

Key words: Bromocriptine; hyperprolactinemia; dosage regimen; Gonadotropin; Ovulation; infertility

Chinese Library Classification(CLC): R711.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-130-03

前言

高泌乳素血症(Hyperprolactinemia)是常见的临床疾病,主要是由于患者血液中的泌乳素(PRL)水平 $>1.14\text{ nmol/L}$ ($>25\text{ ng/L}$),其病因机制复杂,多数因为各种原因导致的患者下丘脑-垂体-性腺轴功能失调,泌乳素分泌异常升高,女性患者出现月经稀发、闭经、溢乳、不孕不育等临床症状^[1-3]。会影响患者的身心健康与家庭和睦,需要及时治疗,避免激素水平失衡。溴隐亭(Bromocriptine)是一种半合成的类多肽生物碱,是麦角胺的衍生物,直接抑制垂体前叶的泌乳素细胞合成和释放泌乳素,

降低血清泌乳素水平,而且可以作用于垂体瘤细胞缩小其胞浆容积从而治疗肿瘤,该药物在治疗高泌乳素血症及垂体腺肿瘤方面具有重要的临床意义^[4,5]。排卵障碍是目前认为导致女性不孕症的重要原因,占到总体的 25%左右;随着促排卵激素药物的使用,对于不孕症的治疗发展到一个新的水平^[6]。针对高泌乳素血症的女性不孕症患者,采取溴隐亭治疗具有明显的效果。但是针对该药物的给药方案方面的研究还需要进一步的探讨和临床研究,目前主要的治疗高泌乳素血症不孕症女性患者方案有先降低泌乳素水平后家用促性腺激素促排卵治疗及溴隐亭和促性腺激素的联合治疗两种方案。本研究对于这两种不同

* 基金项目:首都卫生发展科研专项基金项目(2016-2-2113)

作者简介:王娟(1974-),女,医学学士,主要研究方向:妇科内分泌,E-mail: drjuanwang@163.com

Δ 通讯作者:李金梁(1978-),男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:心血管内科,E-mail: 18545584169@163.com,电话:18545584169

(收稿日期:2016-09-06 接受日期:2016-09-23)

治疗方案,采取临床随机对照研究的方法,分析其临床治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入组对象为 2012 年 1 月至 2014 年 1 月就诊于我院确诊为高泌乳素血症女性不孕症患者 60 名。纳入标准:血清泌乳素(PRL)水平在 30 pg/L 以上,经 B 超检查排除子宫、输卵管等生殖系统无异常,头颅 MRI 检查证实无肿瘤,肝肾功能基本正常女性患者。排除标准:男性因素导致不孕患者,合并垂体肿瘤患者,近 6 个月内使用激素治疗患者,合并恶性肿瘤、甲状腺及肾上腺等内分泌疾病患者。

1.2 研究分组

入组患者 60 例,采用随机数字法进入研究组和对照组。其中研究组:先口服溴隐亭 2.5 mg/d,然后进行血清泌乳素水平监测调整其至 10 mg/d,定期复查监测泌乳素水平至其维持在正常水平后,逐渐减少溴隐亭的用量,3-6 周后,采用人促性腺激素(HCG)进行促排卵。对照组采取患者月经第四天,每天肌注促性腺激素 75-150 U,同时口服溴隐亭 2.5 mg/d;第七天开始,根据卵泡发育及血清雌二醇(E2)的水平来调整 HCG 剂量,直到优势卵泡发育在 18-20 mm 内,然后根据促黄体激素(LH)水平,对阴性患者给予绒毛膜促性腺激素(HCG)5000 U

治疗。两组患者均在指导下进行性生活,排卵后半月予以尿 HCG 测定其是否妊娠。

1.3 药物及监测仪器

溴隐亭由瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 生产,规格为每片 2.5 mg;人促性腺激素(HCG)由珠海丽珠集团丽宝公司生产,规格每支 75 U;绒毛膜促性腺激素由宁波人健医药有限公司生产,规格为每支 1000 U。采用 AU-8000 全自动生化分析仪监测各组指标,生产厂家为美国贝克曼库尔特公司。

1.4 监测指标

主要检测药物使用后血清泌乳素水平,促排卵周期及平均用药天数,血清雌二醇水平及妊娠率。

1.5 统计学分析

采取 SPSS17.0 对数据进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用配对 t 检验,组内采取重复测量 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采取卡方检验,以 $P<0.05$ 表示具有显著统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料

两组患者共 60 例,其基线资料如表 1 所示,经统计分析, $P>0.05$,说明两组患者具有临床可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The base data of two groups

Groups	The number of cases	Average age(years)	Course of the disease (years)	The primary/secondary infertility
Research	30	26.41 $\pm$ 2.18	3.5 $\pm$ 0.8	11/19
Control	30*	25.59 $\pm$ 2.31*	3.2 $\pm$ 1.1*	13/17*

Note: Compared with research group, $P>0.05$.

2.2 两组患者促排卵周期情况、雌二醇水平及妊娠率情况

表 2 所示为两组方案治疗后的情况汇总,可见治疗后研究

组在促排卵周期、雌二醇水平和妊娠率水平方面均明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 治疗后促排卵周期、雌二醇水平及妊娠率($n, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Ovulation cycle, estradiol levels and pregnancy after treatment

Groups	Ovulation cycle		E2(pg/mL)	Pregnancy(%)
	Cycle	Average number of days of medication		
Research	45	7.33 $\pm$ 1.45	173.41 $\pm$ 16.23	24(80.00)
Control	51	13.51 $\pm$ 2.61*	117.15 $\pm$ 13.48*	17(56.67)*

Note: Compared with research group, $P<0.05$.

2.3 两组治疗前后不同时间点的 PRL 水平

表 3 所示为两组患者治疗前后的血清泌乳素水平,可以发

现与治疗前相比两组均显著下降($P<0.05$),在治疗前后不同时间点两组之间相比无显著统计学差异($P>0.05$)。

表 3 两组治疗前后不同时间点血清泌乳素水平(pg/mL)

Table 3 The serum level of PRL between the two groups before and after treatment(pg/mL)

Groups	Before treatment	Different time after treatment(day)		
		20	40	60
Research	143.17 $\pm$ 31.53	85.27 $\pm$ 21.19	42.15 $\pm$ 15.33	26.52 $\pm$ 3.55
Control	141.28 $\pm$ 28.94*	86.35 $\pm$ 19.86*	43.28 $\pm$ 13.97*	25.28 $\pm$ 2.94*

Note: Compared with research group, $P<0.05$.

3 讨论

高泌乳素血症是下丘脑-垂体-性腺轴功能失衡的一种疾病,与人体的激素水平、生活习惯、工作节奏等均有一定的相关性,在女性中易造成原发或继发不孕症的发生^[7-10]。女性血清泌乳素失衡后影响子宫内膜及排卵,对于卵巢功能、妊娠状态稳定等方面均有较为严重的不良影响,在临床上表现为排卵障碍、不孕、卵巢功能衰退及月经紊乱、溢乳、闭经等。溴隐亭是一种神经系统内分泌治疗药物,具有抑制患者体内泌乳素合成与释放的作用,可以增加垂体对 LH 和 FSH 的释放,引导患者恢复正常的排卵和月经周期,实现患者的生育需求^[11-13]。临床研究已经证实,溴隐亭在治疗高泌乳素血症导致的不孕症上,治疗结果显著,可以有效降低患者血清泌乳素水平,恢复患者的性腺功能^[14,15]。虽然其具有一定的副作用,诸如头晕、恶心、胃肠道症状等,但是多数患者无不良反应,主要原因可能是药物不在肝脏内代谢、持续作用时间长、患者药物使用总体剂量偏低的原因^[16]。

高泌乳素血症患者的持续高血清泌乳素状态,导致下丘脑 GnRH 合成和脉冲性释放频率与振幅显著下降,雌激素的正反馈作用减弱或者消失。在其作用下,垂体释放的促性腺激素异常,LH/FSH 比值升高,排卵前的 LH 高峰不能出现,FSH 的剂量不足以诱导卵泡成熟。后续会出现黄体功能不全-不规则排卵-完全无排卵-闭经的进行性加重病情。对于子宫内膜的周期性改变具有破坏作用,子宫内膜逐渐变薄,与排卵周期不同步,这是导致不孕症的另一个重要因素^[17-19]。在采用溴隐亭治疗后,有研究表明子宫内膜表现与卵泡发育同步,患者妊娠率明显改善^[20,21]。

本研究的意义在于探讨了溴隐亭药物的给药方案,提出更加优化的治疗高泌乳素血症导致的女性不孕症的治疗思路。在采用溴隐亭先治疗后,调整了患者的下丘脑-垂体-性腺轴功能后,再予以促排卵激素使用,指导患者性生活、提高患者妊娠率有明显的治疗优势。较之两种药物联合应用的效果更为显著,在本研究中可以发现患者的妊娠周期、雌二醇水平、妊娠率方面都是研究组具有明显的优势。后续的研究中,需要继续纳入患者的研究数量和增加研究时间,以期获得更为精准的数据指导临床工作。

总之,溴隐亭是有效的临床治疗高泌乳素血症不孕症女性患者药物,通过临床研究建议对此类患者先采用溴隐亭治疗高泌乳素血症后,再行促排卵激素使用、指导妊娠更为合适。调整患者的中枢-性腺内分泌轴后,在治疗上具有明显的理论和临床研究优势,应该为临床治疗的首选方案,可以指导高泌乳素血症女性不孕症的临床治疗方案优选的依据。

参考文献(References)

- [1] D'Sylva C, Khan T, Van Uum S, et al. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: A systematic review and meta-analysis[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2015, 36(8): 745-749
- [2] Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis[J]. J Endocrinol, 2015, 226(2): T101-122
- [3] Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, et al. Risk factors of systemic

- lupus erythematosus flares during pregnancy [J]. Immunol Res, 2014, 60(2-3): 184-192
- [4] Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma [J]. Handb Clin Neurol, 2014, 124: 185-195
- [5] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy [J]. Endocrine, 2014, 47(1): 64-69
- [6] Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (1): CD002808
- [7] Brown RS, Kokay IC, Philipps HR, et al. Conditional Deletion of the Prolactin Receptor Reveals Functional Subpopulations of Dopamine Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus [J]. J Neurosci, 2016, 36(35): 9173-9185
- [8] Zhang H, Wang C, Li X, et al. Effects of pterostilbene on treating hyperprolactinemia and related mechanisms [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(7): 3049-3055
- [9] 施静, 杨帆. 溴隐亭在促排卵治疗中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(3): 164-167
- Shi Jin, Yang Fang. Application of bromocriptine in ovulation induction[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2014, 33(3): 164-167
- [10] 王慧玉, 陈丽红. 溴隐亭不同给药时机对高泌乳素血症妇女促性腺激素诱导排卵的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(1): 3-4, 10
- Wang Hui-yu, Chen Li-hong. Effects of different administration timing of bromocriptine in the treatment of patients with hyperprolactinemia [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31 (1): 3-4, 10
- [11] 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
- [12] Lyons DJ, Ammari R, Hellysaz A, et al. Serotonin and Antidepressant SSRIs Inhibit Rat Neuroendocrine Dopamine Neurons: Parallel Actions in the Lactotrophic Axis[J]. J Neurosci, 2016, 36(28): 7392-7406
- [13] Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, et al. Aripiprazole-Associated Hypoprolactinemia in the Clinical Setting [J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(4): 385-387
- [14] 张放. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 157-158
- Zhang Fang. Female Infertility hyperprolactinemia bromocriptine treatment of clinical effects [J]. Chinese Modern Drug Application, 2016, 10(5): 157-158
- [15] Ratner LD, Stevens G, Bonaventura MM, et al. Hyperprolactinemia induced by hCG leads to metabolic disturbances in female mice [J]. J Endocrinol, 2016, 230(1): 157-169
- [16] 朱修香. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(93): 80-81
- Zhu Xiu-xiang. Hyperprolactinemia bromocriptine treatment of female infertility Clinical Analysis[J]. World Latest Medicine Information(Electronic Version), 2015, 15(93): 80-81
- [17] Shiraishi J, Koyama H, Shirakawa M, et al. Concomitant Cushing's Disease and Marked Hyperprolactinemia: Response to a Dopamine Receptor Agonist[J]. Intern Med, 2016, 55(8): 935-941

- pair combination therapy in saving dental residual roots [J]. China Medical Cosmetology, 2014, (3): 193-193, 137
- [11] 安娜, 欧阳翔英, 康军, 等. 牙周病学前期实习教学中牙周手术缝合模型的建立与应用[J]. 中华医学教育杂志, 2014, 34(6): 881-883
An Na, Ouyang Xiang-ying, Kang Jun, et al. Establishment and application of suture model in the periodontal pre-clinical practicing [J]. Chinese Journal of Medical Education, 2014, 34(6): 881-883
- [12] 李曼煜, 张梦葩, 陈文文, 等. 下颌阻生第三磨牙拔除后邻牙牙周治疗的临床疗效[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2013, 23(8): 541-543
Li Man-yu, Zhang Meng-pa, Chen Wen-wen, et al. Effects of extraction of impacted mandibular third molar followed by periodontal treatment of adjacent tooth [J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2013, 23(8): 541-543
- [13] 曾翠敏, 沈悦, 张岩, 等. 牙周手术联合修复治疗龈下根折外伤前牙的临床应用[J]. 中国医疗美容, 2014, 14(4): 198-198, 200
Zeng Cui-min, Shen Yue, Zhang Yan, et al. Clinical application of periodontal operation repair for the treatment of sub- gingival root fracture combined with traumatic anterior teeth [J]. China Medical Cosmetology, 2014, 14(4): 198-198, 200
- [14] 罗维, 刘名, 莫丽明, 等. 龈下喷砂对慢性牙周炎临床指标的影响[J]. 广东牙病防治, 2014, 22(12): 641-644
Luo Wei, Liu Ming, Mo Li-li, et al. Effect of subgingival polishing on the clinical parameters of chronic periodontal diseases [J]. Journal of Dental Prevention & Treatment, 2014, 22(12): 641-644
- [15] Pataro AL, Cortelli SC, Abreu MH, et al. Frequency of periodontal pathogens and *Helicobacter pylori* in the mouths and stomachs of obese individuals submitted to bariatric surgery: a cross-sectional study. J Appl Oral Sci, 2016, 24(3): 229-238
- [16] Haririan H, Andrukhov O, Bertl K, et al. Microbial analysis of subgingival plaque samples compared to that of whole saliva in patients with periodontitis. J Periodontol, 2014, 85(6): 819-828
- [17] 徐涛, 刘云松, 胡文杰, 等. 运用多种牙周手术技术创造功能恢复和美学效果修复条件研究 (附 1 例报告)[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(7): 411-415
Xu Tao, Liu Yun-song, Hu Wen-jie, et al. Applying a variety of periodontal surgeries for functional and aesthetic result of final restoration[J]. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2014, 7(7): 411-415
- [18] 释栋, 孟焕新, 张立, 等. 因牙周炎缺失上前牙种植修复后短期软组织美学效果评价 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2014, 46(6): 950-953
Shi Dong, Meng Huan-xin, Zhang Li, et al. Esthetic outcome evaluation for soft tissue of implant restored anterior teeth lost from periodontal destruction: a case series [J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2014, 46(6): 950-953
- [19] 曹伟靖, 高志彪, 王原明, 等. 水激光与超声洁治对中度慢性牙周炎的疗效对比[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(23): 4539-4541
Cao Wei-jing, Gao Zhi-biao, Wang Yuan-ming, et al. Comparison of Efficacy of Waterlaser and Ultrasonic Scaling in Treatment of Moderate Chronic Periodontitis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(23): 4539-4541
- (上接第 132 页)
- [18] Triggianese P, Perricone C, Perricone R, et al. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion [J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(1): 56-65
- [19] Morfeld KA, Ball RL, Brown JL. Recurrence of hyperprolactinemia and continuation of ovarian acyclicity in captive African elephants (*Loxodonta africana*) treated with cabergoline [J]. J Zoo Wildl Med, 2014, 45(3): 569-576
- [20] 茹意凤, 朱付凡, 黄健. 高泌乳素血症患者孕早期溴隐亭治疗对妊娠结局的影响[J]. 临床医学工程, 2015, 22(5): 576-577
Ru Yi-feng, Zhu Fu-fang, Huang Jian. Influence of Bromocriptine Treatment in Early Pregnancy on the Pregnancy Outcome of Hyperprolactinaemia Patients[J]. Clinical Medical & Engineering, 2015, 22(5): 576-577
- [21] Araujo-Lopes R, Crampton JR, Aquino NS, et al. Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats[J]. Endocrinology, 2014, 155(3): 1010-1020