

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161216

甲氧氯普胺兴奋试验对高泌乳素血症的病因诊断价值及其影响因素

伊娜, 赵文婷, 何敏, 杨叶虹, 张朝云, 刘红, 叶红英, 李益明, 鹿斌*

复旦大学附属华山医院内分泌科, 上海 200040

[摘要] **目的:**探讨甲氧氯普胺(胃复安)兴奋试验对高泌乳素血症的病因诊断价值,并分析可能的影响因素。**方法:**收集2013年11月至2015年3月在复旦大学附属华山医院内分泌科住院的53例临床确诊的高泌乳素血症患者。所有患者入院后均行胃复安兴奋试验和其他相关实验室检查,分析相关影响因素。**结果:**53例高泌乳素血症患者包括泌乳素瘤37例,其他病因16例。胃复安兴奋试验鉴别泌乳素瘤的灵敏度为81.08%,特异度为68.75%,准确度为77.36%;一致性检验Kappa值=0.481($P<0.05$)。多元Logistic回归分析提示,胃复安兴奋试验兴奋与否与0 min泌乳素水平独立相关($OR=1.035, 95\%CI 1.011\sim 1.059, P<0.001$)。**结论:**胃复安兴奋试验对高泌乳素血症病因诊断具有较好的价值,但应考虑试验前泌乳素基线水平的影响。

[关键词] 胃复安兴奋试验;高泌乳素血症;泌乳素瘤

[中图分类号] R 584 **[文献标志码]** A

The value of metoclopramide stimulation test in etiological diagnosis of hyperprolactinemia and its influencing factors

YI Na, ZHAO Wen-ting, HE Min, YANG Ye-hong, ZHANG Zhao-yun, LIU Hong, YE Hong-ying, LI Yi-ming, LU Bin*

Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of metoclopramide stimulation test in etiological diagnosis of hyperprolactinemia, and to analyze its possible influencing factors. **Methods:** Fifty-three patients with hyperprolactinemia treated in Department of Endocrinology of Huashan Hospital from November 2013 to March 2015 were enrolled. The metoclopramide stimulation test and the other related laboratory tests were performed to analyze the factors affecting test results. **Results:** In all the 53 hyperprolactinemia patients, 37 patients were diagnosed with prolactinoma. The diagnostic sensitivity of the metoclopramide stimulation test for hyperprolactinemia was 81.08%, the specificity was 68.75%, and the accuracy was 77.36%. The consistency test showed a Kappa value as 0.481 ($P<0.05$). The result of metoclopramide stimulation test was independently associated with the prolactin level at 0 min ($OR=1.035, 95\%CI 1.011-1.059, P<0.001$). **Conclusions:** The metoclopramide stimulation test has significant value in the etiological diagnosis of hyperprolactinemia. However, the result of metoclopramide stimulation test may be affected by the baseline of the prolactin level.

[Key Words] metoclopramide stimulation test; hyperprolactinemia; prolactinoma

泌乳素瘤是导致高泌乳素血症的常见病因^[1],多见于20~40岁的青年,女性好发,且以微腺瘤常见,男性以大腺瘤居多。其临床表现主要包括高泌乳素血症、肿瘤局部压迫、多激素混合腺瘤或多发内分泌腺瘤病症状及垂体卒中^[2-3]。临床确诊泌乳素瘤主要依据高泌乳素血症、影像学提示垂体瘤征象,并排除引起高泌乳素血症的其他病因(特发性高泌乳素血症、垂体柄效应、原发性甲状腺功能减退、药物影响等)^[4]。研究^[5]表明,血清泌乳素

(PRL)水平80~100 ng/mL可作为泌乳素瘤临床诊断的临界值。

甲氧氯普胺(胃复安)兴奋试验是较早期的高泌乳素血症病因鉴别方法^[6]。其原理是胃复安可通过拮抗多巴胺受体作用而促进泌乳素分泌,但泌乳素瘤患者的兴奋反应不明显。该试验结果易受多种因素干扰,存在一定的假阳性率和假阴性率。因此,随着血清泌乳素水平检测技术及头颅影像技术的发展,该兴奋试验的临床应用逐渐减少。但近年

[收稿日期] 2016-12-30 **[接受日期]** 2017-02-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81370884,30900501)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81370884,30900501)。

[作者简介] 伊娜,硕士生。E-mail: yina1204@126.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-52888286, E-mail: lubinf@126.com

来的临床工作发现部分泌乳素瘤患者可表现为鞍区影像学异常,但血清 PRL 水平仅轻度升高 (<100 ng/mL)。此类患者的高泌乳素血症病因诊断较为棘手,是目前研究的热点。因此,本研究尝试采用胃复安兴奋试验来鉴别诊断高泌乳素血症病因,旨在重新评估该试验对泌乳素瘤的诊断价值,并初步分析其可能的影响因素,为后续研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 11 月至 2015 年 3 月就诊于我院内分泌科的 53 例临床确诊为高泌乳素血症患者的临床资料,包括临床症状及用药史,尤其是有无雌激素、奋乃静、氯丙嗪等多巴胺受体拮抗剂,丁苯酰类抗精神病药,三环类及单胺氧化酶抑制剂等抗抑郁药,西咪替丁等 H_2 受体阻断剂,维拉帕米、甲基多巴、利血平等心血管药物,甘草、胃复安、舒必利等可分泌乳素分泌的用药史。完善肝功能、肾功能、甲状腺功能、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)等的检查。影像学检查:在我院放射科行垂体 MR 增强检查,已在外院行垂体 MR 增强检查者由我院放射科专家重新阅片。

1.2 诊断标准 高泌乳素血症:女性 PRL 水平大于 30.74 ng/mL,男性 >22.80 ng/mL(根据我院 PRL 正常参考值)。非泌乳素瘤:包括手术病理确诊为非泌乳素瘤,通过随访明确为药物性或其他非泌乳素瘤的病理性原因引起的高泌乳素血症,以及临床确诊特发性高泌乳素血症(血清 PRL 水平 <40 ng/mL 伴垂体 MR 正常)。泌乳素瘤:包括手术病理明确诊断泌乳素瘤及临床确诊泌乳素瘤(血清 PRL 水平大于 90 ng/mL 伴垂体 MR 增强提示垂体瘤^[7])。

1.3 胃复安兴奋试验 空腹静脉注射胃复安 10 mg,于 $0、20、30、60$ min 分别采血测 PRL 水平。已使用溴隐亭治疗的高泌乳素血症患者在胃复安兴奋试验前 3 d 停用溴隐亭,以排除药物影响。胃复安兴奋试验判断标准:峰值较基础值大 3 倍提示可被兴奋。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间独立样本均数比较采用 t 检验。诊断试验评价胃复安兴奋试验的诊

断价值。胃复安兴奋试验影响因素分析采用多元 Logistic 回归。检验水准(α)为 0.05 。

2 结果

2.1 患者一般资料及病因分析 结果(表 1)表明:53 例患者中确诊泌乳素瘤患者 37 例;非泌乳素瘤患者 16 例,包括确诊垂体 ACTH 瘤 2 例,垂体 GH 瘤 1 例,药物性高泌乳素血症 1 例,生殖细胞瘤放射治疗后 2 例,原发性甲状腺功能减退 1 例,单纯疱疹导致高泌乳素血症 1 例,特发性高泌乳素血症 8 例。53 例患者平均年龄(35.43 ± 11.54)岁,平均泌乳素水平为(117.74 ± 71.48) ng/mL。

表 1 高泌乳素血症患者一般资料

指标	结果
年龄(岁)	35.43 ± 11.54
性别(男/女)	15/38
BMI(kg/m ²)	23.42 ± 2.95
PRL ρ_B /(ng · mL ⁻¹)	117.74 ± 71.48
空腹血糖 c_B /(mmol · L ⁻¹)	5.28 ± 0.88
HbA _{1c} (%)	5.51 ± 0.73
体脂率(%)	28.80 ± 5.50
基础代谢量(kCal)	$1\ 261.04 \pm 193.97$
GH z_B /(mU · L ⁻¹)	7.06 ± 23.79
IGF-1 ρ_B /(μ g · L ⁻¹)	259.00 ± 209.52
TSH z_B /(mU · L ⁻¹)	3.25 ± 8.42
FT ₃ c_B /(pmol · L ⁻¹)	4.87 ± 1.67
FT ₄ c_B /(pmol · L ⁻¹)	14.01 ± 2.89
FSH z_B /(U · L ⁻¹)	7.44 ± 8.01
LH z_B /(U · L ⁻¹)	6.97 ± 11.18
E ₂ c_B /(pmol · L ⁻¹)	244.58 ± 335.02
P ρ_B /(μ g · L ⁻¹)	45.40 ± 82.1
T c_B /(nmol · L ⁻¹)	3.61 ± 5.35

BMI:体质指数;PRL:泌乳素;HbA_{1c}:糖化血红蛋白;GH:生长激素;IGF-1:胰岛素样生长因子 1;TSH:促甲状腺激素;FT₃:游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄:游离甲状腺素;FSH:卵泡生成素;LH:黄体生成素;E₂:雌二醇;P:皮质醇;T:睾酮。1 kCal = 4.186 J

2.2 胃复安兴奋试验对泌乳素瘤的诊断价值 诊断试验结果(表 2)表明:37 例泌乳素瘤患者中,30 例胃复安兴奋试验不兴奋,7 例可兴奋;16 例非泌乳素瘤患者中,11 例可兴奋,5 例未兴奋($P < 0.001$)。胃复安兴奋试验鉴别泌乳素瘤的灵敏度为 81.08% ,特异度为 68.75% ,准确度为 77.36% ,阳性预测值 85.71% ,阴性预测值 61.11% ;检测一致性 Kappa 值 = $0.481(P = 0.000)$ 。

表2 胃复安兴奋试验对泌乳素瘤的诊断价值

泌乳素瘤	胃复安兴奋试验		合计
	兴奋	未兴奋	
是	7	30	37
否	11	5	16
合计	18	35	53

2.3 胃复安兴奋试验结果影响因素分析 7例胃复安可兴奋的泌乳素瘤患者中,3例患者已经多巴

表3 胃复安兴奋试验影响因素多元 Logistic 回归分析

指标	B	SE	OR	95%CI	P值
性别	-1.190	1.158	0.304	0.031~2.942	0.304
年龄	0.011	0.047	1.011	0.923~1.108	0.810
PRL(起病时)	0.000	0.006	1.000	0.988~1.012	0.982
PRL(试验0 min)	0.034	0.012	1.035	1.011~1.059	0.000

3 讨论

胃复安是多巴胺受体拮抗剂^[7],可作用于延髓催吐化学感受区的多巴胺受体而提高其阈值,具有强大的中枢性镇吐作用,亦能阻断下丘脑多巴胺受体,抑制泌乳素抑制因子,促进泌乳素分泌,具有一定的催乳作用。胃复安兴奋试验作为高泌乳素血症病因的传统鉴别方法仍有一定的价值,尤其对临床上泌乳素水平仅轻度升高而影像学提示垂体占位的部分患者意义更大。因此,本研究再次探讨其对泌乳素瘤潜在的诊断价值。

本研究结果表明,胃复安兴奋试验鉴别泌乳素瘤的灵敏度为81.08%,特异度为68.75%,准确度77.36%,阳性预测值为85.71%,阴性预测值为61.11%,提示其灵敏度较好,但存在一定的假阳性率,特异度一般,存在部分假阴性率。进一步的一致性检验分析表明,该诊断试验具有较好的一致性(Kappa=0.481, $P<0.05$)。结果提示,胃复安兴奋试验鉴别诊断泌乳素水平轻度升高的高泌乳素血症病因有一定价值。

胃复安兴奋试验结果存在一定的假阳性率和假阴性率,制约其临床应用效果。既往研究^[8]发现,已经多巴胺受体激动剂溴隐亭治疗且已有泌乳素水平显著下降或已存在全垂体功能减退者易发生假阴性或假阳性;终末期肾病患者中该试验鉴别诊断价值也较有限。本研究进一步的影响因素分析结果表明,胃复安兴奋试验结果与试验前基线泌乳素水平显著相关($P<0.01$)。因此,临床在判断试验结果时应考虑试验前基线泌乳素水平的影响。

胺受体激动剂溴隐亭治疗,行胃复安兴奋试验时的泌乳素水平较起病时已有明显下降。5例未兴奋的非泌乳素瘤患者中,2例为生殖细胞瘤,均已行放射治疗,存在全垂体功能减退。

以胃复安兴奋试验结果做因变量,以性别、年龄、起病时泌乳素水平及胃复安兴奋试验0 min泌乳素水平做自变量,行多元 Logistic 回归分析显示:胃复安兴奋试验结果与试验前基线(0 min)泌乳素水平独立相关(表3)。

综上所述,本研究结果表明,胃复安兴奋试验在鉴别轻度高泌乳素血症病因诊断具有一定的价值,但是试验结果分析时应考虑基线泌乳素水平的影响。

参考文献

- [1] MELMED S, CASANUEVA F F, HOFFMAN A R, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia; an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2):273-288.
- [2] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014版)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(31): 2406-2411.
- [3] KLIBANSKI A. Clinical practice. Prolactinomas[J]. N Engl J Med, 2010, 362(13):1219-1226.
- [4] WONG A, ELOY J A, COULDWELL W T, et al. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(10): 1562-1567.
- [5] 杜艳萍. 垂体六种激素的病理免疫组化染色诊断对垂体瘤分类诊断的价值评估[D]. 上海:复旦大学, 2008.
- [6] ESPINÓS J J, VANRELL C, GICH I, et al. Pituitary response profile following metoclopramide administration in women with different forms of hyperprolactinemia [J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(2):148-151.
- [7] RAO A S, CAMILLERI M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(1):11-19.
- [8] NIEMCZYK S, MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA J, SZAMOTULSKA K, et al. Metoclopramide test in the patients with hyperprolactinemia due to end-stage renal failure [J]. Pol Arch Med Wewn, 2006, 116(6):1144-1149.

[本文编辑] 叶婷, 贾泽军