

泌乳素的生理和高泌乳素血症

邱司漢^{1,2} 吳令怡²

¹國軍桃園總醫院 內科部

²三軍總醫院 內科部新陳代謝科

摘要

泌乳素(prolactin)是以一種脈衝的方式所分泌的激素。正常的個體一天中大約有14個分泌波峰。除此之外，泌乳素的分泌量亦有日夜的差異，亦即與周圍環境的光暗週期有關。夜間睡眠時，特別是在非快速動眼期(non-rapid eye movement)呈現較高量的分泌。在人類懷孕和泌乳期，泌乳素的主要作用是刺激乳汁分泌。高泌乳素血症(hyperprolactinemia)是內分泌科和婦產科最常見的下視丘-腦下腺軸疾病。造成原因包括最常見的泌乳素瘤(prolactinoma)及其他次發性和生理性過度分泌。懷疑泌乳素瘤要先排除藥物、甲狀腺功能低下、肝腎疾病、多囊性卵巢症等等。臨床症狀包括溢乳、性腺功能低下，如果是巨泌乳素瘤，可能壓迫到視交叉造成頭痛、視野缺損。病患如有溢乳、月經不規則、不孕、性無能、性腺功能低下等明顯症狀和為了預防骨質疏鬆，可考慮治療。多巴胺促效劑(dopamine agonists)可讓大部分病患泌乳素恢復正常，其他治療方法包括手術和放射治療，但皆有其限制。泌乳素瘤的懷孕病患在妊娠期需要謹慎地追蹤。

關鍵詞：泌乳素 (Prolactin)
高泌乳素血症 (Hyperprolactinemia)
泌乳素瘤 (Prolactinoma)
多巴胺促效劑 (Dopamine agonists)
腦下腺 (Pituitary)

引言

內分泌系統調節對於哺乳類動物的生殖器官發育與生殖功能的表現至為重要，其中以「下視丘-腦下腺-性腺」軸系之間的作用為主，輔以其他內分泌系統的協調。腦下腺所分泌的泌乳素，在這個系統上扮演了不可或缺的角色。缺乏泌乳素的參與，乳腺和睪丸可能無

法正常的分化與分泌；可是不恰當的泌乳素濃度卻對生殖功能造成不利的影響。臨床經驗顯示，血漿泌乳素濃度過高會導致女性無月經、溢乳及可能造成男性睪丸功能不全的病態，在表徵上會出現性功能障礙及不孕症的情形。另一方面隨著動物老化，血漿泌乳素濃度逐漸上升，動物的生殖活動也漸漸減少或衰退。泌乳素這種能促進性腺發育分化及性腺分泌，又能

抑制性腺功能的兩面作用，一直是內分泌研究上耐人尋味的問題。

泌乳素的發現

泌乳素是一種由腦下腺前葉嗜酸性促乳素細胞(lactotroph)分泌的單鏈蛋白激素，而其名稱可以追溯到1930年左右，由牛隻腦下腺的萃取物能使鴿子由嗉囊(crop sac)分泌鴿乳(pigeon's milk)或造成兔子乳汁分泌而得名。到了1932年首先有人自羊的腦下腺前葉分離出泌乳素來，那時一般相信泌乳素係生長激素的一種。直到1971年，人類泌乳素才首度被純化，而且經證實與生長激素不同¹。泌乳素的基因位於人類的第六號染色體²，大鼠的泌乳素有197個胺基酸，而人類則有199個，其中包含三個雙硫鍵，分子量大約為23kDa³。到了1980年後泌乳素的cDNA序列才被定出，並被大量複製。由泌乳素的cDNA序列可以看出它其實是屬於生長激素及絨毛膜體乳促素(chorionic somato-mammotropin)的基因家族⁴。泌乳素不僅在腦下腺中分泌，後續的研究報導顯示它也存於腦、胎盤、羊膜、(胚胎)蛻膜、子宮、乳腺、乳汁及免疫系統⁵。由腦下腺分泌的泌乳素會經由血液循環系統送至周邊組織或器官，以達成其作用；腦下腺之外的泌乳素，則是經由自迴分泌 (autocrine) 或旁分泌(paracrine)的方式調節各系統。從生化角度而言，泌乳素在人體表現了許多轉譯後修飾形式(posttranslational modification)例如磷酸化(phosphorylation)和醣化(glycosylation)，因此大小及化學性質略有差異。腦下腺所分泌泌乳素大約有5-30%為磷酸化泌乳素，其功能尚在研究中。另外泌乳素分泌後會受到蛋白質切割(proteolytic cleavage)之作用，例如：被組基蛋白酶D(cathepsin D)切割後產生6-16 kDa 斷片；血管舒緩素(kallikrein)切割後產生22 kDa 斷片。泌乳素的16 kDa 斷片的抗血管新生作用，也是現今癌症熱門的研究⁶。

泌乳素的生理功能

目前的瞭解泌乳素具有超過三百多種的生

理功用，不僅是當初在生殖系統及乳汁分泌上所扮演的角色而已。在生殖系統上，泌乳素維持乳腺的成長發育(mammogenesis)、乳汁的合成(lactogenesis)及維持乳汁分泌(galactopoiesis)的恆定性。對於處在不同動情週期的雌鼠，泌乳素會產生不同的效果：在進行交配行為的雌鼠，泌乳素能促進並維持黃體的生成⁷；抑制黃體素(progesterone)分解酵素的合成，間接促進黃體素的合成與分泌，以及抑制動情素的分泌及排卵⁸。如缺乏交配的刺激，泌乳素則會有相反的作用⁸。研究顯示，泌乳素跟動物的生殖行為也有相關⁹。對於人類，高劑量的泌乳素會造成假孕的反應¹⁰，而泌乳素對齧齒動物造成的行為影響，卻因實驗設計的不同而有不一致的表現^{11,12}。此外，泌乳素也參與動物母性行為的表現¹³。泌乳素同時也參與免疫反應，被認為是一個神經、內分泌及免疫系統之間的橋樑¹⁴。泌乳素不僅對低等動物來說是一個參與滲透壓平衡的激素¹⁵，也可以調控哺乳動物細胞膜上鹽類及水的運送¹⁶，及參與腎臟對鈣離子的平衡，顯示它在高等動物個體內滲透壓恆定上扮演的重要角色。

泌乳素的分泌型態

如同大多數的腦下腺激素，泌乳素也是用一種脈衝的方式來分泌。正常的個體一天中大約有14個分泌波峰。換言之，大約以每95分鐘的間隔產生一個分泌波峰¹⁷。除此之外，泌乳素的分泌量亦有日夜的差異，亦即跟周圍環境的光暗週期有關。夜間睡眠時，特別是在非快速動眼期(non-rapid eye movement)呈現較高量的分泌¹⁸，這樣的晝夜節律(circadian rhythm)也暗示與下視丘的視叉上核 (suprachiasmatic nuclei; SCN)的相關性。多種環境中的刺激因子也會改變泌乳素分泌的型態，包括聲音及氣味都對泌乳素的分泌有所影響⁸。生物個體承受的精神或肉體上的壓力 (stress) 是影響泌乳素分泌的主要因素之一；據報導動物接受乙醚、禁錮、熱刺激、失血的壓力⁸、社會衝突¹⁹，甚至學術上的競爭或運動²⁰，都會影響泌乳素的分泌；但由於這些壓力因子來源不同或可能調控的路徑不同，

故不能一語概括說明泌乳素一定會受到這些因子影響而分泌增加或減少。

泌乳素的分泌控制

正常的生理狀態除了壓力外，最重要的調控泌乳素分泌因子包括：吸吮 (suckling)；卵巢所分泌的類固醇類 (主要是動情素：estrogens)⁸。另外，泌乳素的分泌時時刻刻受到許多因子的調節，大致上可分為內分泌類和神經內分泌類的調節以及自我調節。內分泌的調節，如動情素可以增加泌乳素的分泌，這可以在雌性動物血中有較多的泌乳素值，以及懷孕期間泌乳素持續上升的例証中觀察到動情素對泌乳素的影響。其他的內分泌調節，如胰島素(insulin)，亦可增加泌乳素的分泌。神經內分泌系統的調節指的是來自於大腦及神經系統網絡來的調節機制。這些機制中的調節因子可以分為PIFs(prolactin inhibitory factors; 乳抑素)及PRFs(prolactin releasing factors; 乳釋素)兩大類 (見圖一)。而在PIFs中最重要的就是多巴胺(dopamine, DA)。但這樣的分泌型態也會因應各種外界刺激或生理狀態而改變，分述如下：

一、最主要的乳抑素：多巴胺

泌乳素與其他腦下腺激素最大的不同處在於它主受下視丘分泌的乳抑素也就是多巴胺控制，在下視丘門脈系統發現有足夠的多巴胺濃度來抑制腦下腺泌乳素的分泌。多巴胺可藉由作用在腦下腺促乳素細胞的多巴胺第二亞型(D2)受體，來抑制泌乳素的分泌。這也是多巴胺類似物用以治療高泌乳素血症的理論基礎。雖然也有乳釋素的發現，但過去的研究指出無論在活體動物內透過破壞下視丘、切斷下視丘與腦下腺間的連接柄(stalk)、移植腦下腺至身體其他部位或離體培養腦下腺，凡去除下視丘與腦下腺間連結的任何方法，都會促進泌乳素的分泌，以及促乳素細胞本身就具有高度自發分泌泌乳素的能力，因而凸顯了乳抑素在自然狀態下的重要性²¹。

二、泌乳素的內分泌調控

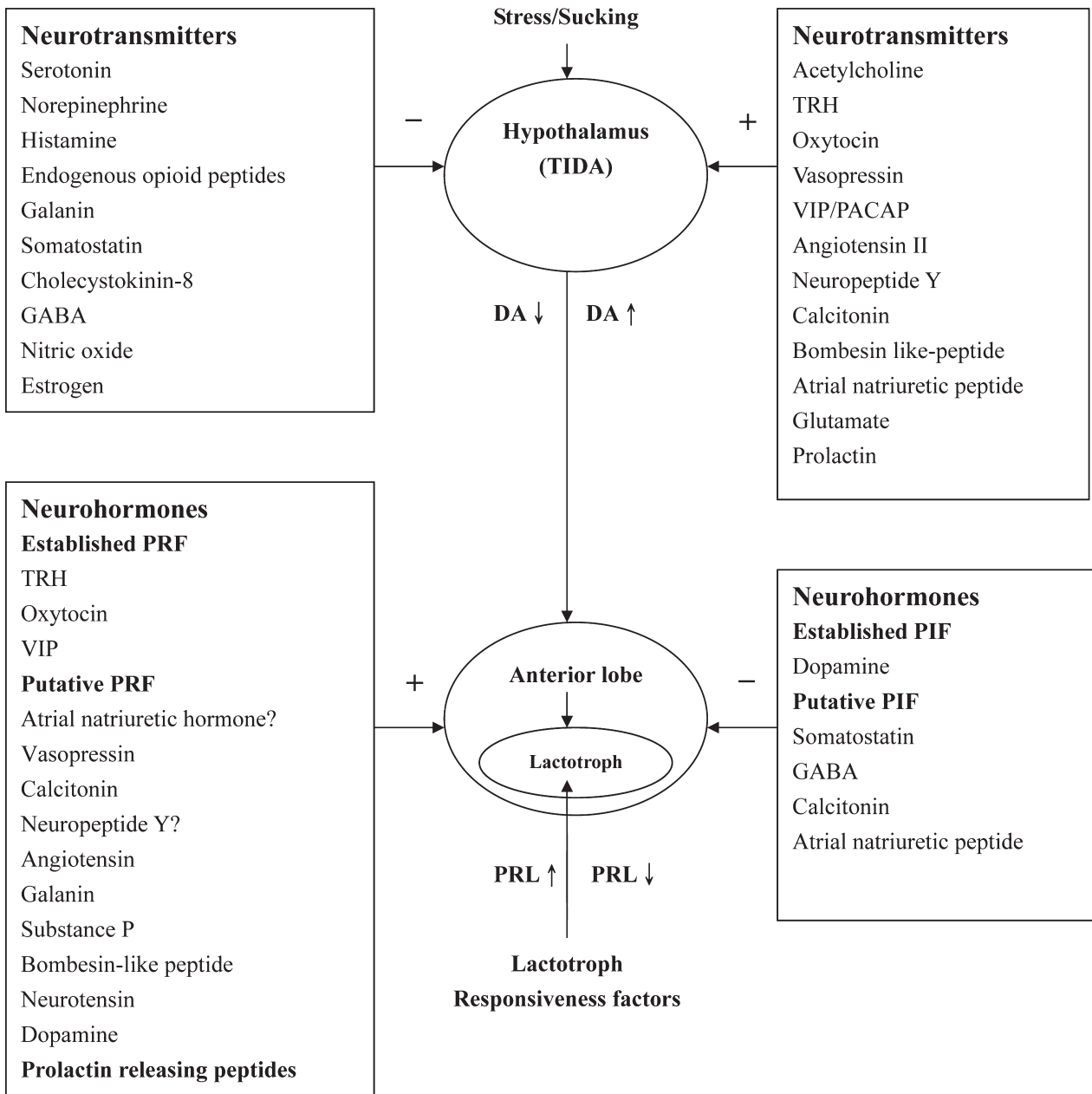
皮質類固醇(glucocorticoids)似乎對於泌乳素及生長激素扮演抑制的角色。而皮質類固醇

對胎兒時期的大鼠腦下腺是促進生長細胞(somatotrophs)但卻抑制乳促素細胞的分化²²。將大鼠腎上腺切除後，血漿泌乳素明顯的增加，給予類固醇後，泌乳素可回復正常²³。慢性給予促腎上腺皮質素(corticotropin; ACTH)或氫皮質酮(hydrocortisone)或長期壓力所造成的長期血清皮質類固醇上昇可以降低嗎啡所導致的泌乳素的增加²⁴。動情素及甲狀腺激素相反的可以刺激泌乳素分泌。雌二醇(estradiol)可以作用在腦下腺調控泌乳素基因的表現，調節乳促素細胞對各種生理刺激的反應，來增加泌乳素的分泌；也可抑制下視丘三個與泌乳素分泌相關的神經內分泌多巴胺神經元²⁵。過低的甲狀腺素(thyroxine)和三碘甲狀腺素(triiodothyronine)增加甲釋素(thyrotropin releasing hormone; TRH)所導致的泌乳素分泌增加；相反的，過高的甲狀腺素和三碘甲狀腺素抑制泌乳素的堆積和分泌²⁶。

三、泌乳素的神經內分泌調控

如圖一所示，泌乳素的調控相當複雜，許多物質參予其中：包括神經傳導物質(neurotransmitters)、神經荷爾蒙(neurohormones)、神經勝肽(neuropeptides)、代謝基質(metabolic substrates)、荷爾蒙訊息(hormone signals)等等。大部分這些在體外或實驗動物所被報導的機轉與其生理相關，仍尚未確定。下視丘接受生心理刺激以後，精心調控部分核區各類神經群分泌乳釋素或乳抑素。腦下腺促乳素細胞藉由其近鄰細胞所分泌乳抑素或乳釋素(paracrine regulation)或者是乳促素細胞本身來調控(auto-crine regulation)⁸。

大部分神經傳導物質在中樞神經系統是經由下視丘，特別是結節漏斗多巴胺神經元(tuberoinfundibular dopaminergic neurons; TIDA)來調控泌乳素的分泌。抑制性神經傳導物質，例如羥色胺(serotonin)和正腎上腺素(norepinephrine)藉著降低TIDA神經元活性來增加泌乳素的分泌。然而正腎上腺素和腎上腺素(epinephrine)可經由 β 受體來調控腎上腺素性的反應(adrenergic modulation)，腎上腺調控對於壓力所導致的泌乳素增加扮演重要的角色²⁷。相反



圖一：泌乳素的調控。

泌乳素抑制因子：Prolactin Inhibitory Factors (PIFs)；泌乳素釋放因子：Prolactin Releasing Factors (PRFs)；麩胺酸：Glutamates；天冬胺酸：Aspartate；絲胺酸：Serine；丙胺基丁酸：Gamma-aminobutyric acid (GABA)；甘胺酸：Glycine；多巴胺：Dopamine (DA)；正腎上腺素：Noradrenaline，(NE)；腎上腺素：Epinephrine；脛色胺：Serotonin；褪黑激素：Melatonin；乙醯膽鹼：Acetylcholine；腺核酸：Adenosine；組織胺：Histamine；一氧化氮：Nitric oxide (NO)；甘丙胺素：Galanin；神經調壓素：Neurotensin；神經胜肽Y：Neuropeptide Y；腦素：Enkephalin；物質P：Substance P；泌乳素釋放胜肽：Prolactin Releasing Peptide (PrRP)；甲促素：Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)；兒茶酚胺：Catecholamines；精胺酸：Arginine；甲釋素：Thyrotropin-Relasing Hormone (TRH)；催產素：Oxytocin；激脈腸多肽：Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)；體抑素：Somatostatin；促黑素細胞素：Melanocyte-Stimulating-Hormone (MSH)；乳促素細胞反應因子：Lactotroph responsiveness factors；膽囊收縮素：Cholecystinin；血管收縮素：Angiotension；抗利尿激素：Vasopression；抑鈣素：Calcitonin；心房利尿鈉激素：Atrial natriuretic hormone；鈴蟻素：Bombesin。

摘錄自：Mancini T et al. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37: 67-99. 經修飾。

的如乙醯膽鹼(acetylcholine)可經由刺激TIDA神經元來降低泌乳素分泌。在下視丘的神經荷爾蒙方面，甲釋素²⁸、催產素(oxytocin)²⁹、激脈腸多肽(vasoactive intestinal polypeptide; VIP)都是已被證實之乳釋素，而多巴胺是為人熟知乳抑素。在神經肽方面；例如：甘丙胺素(galanin)大部分出現在下視丘神經元及腦下腺前葉，會導致泌乳素增加。甘丙胺素可被抑制性的多巴胺和體抑素(somatostatin)調控；刺激性的甲釋素和動情素增加下視丘甘丙胺素的基因表現³⁰。為人熟知的是體抑素不僅可以抑制生長激素而且在促泌乳素增生的細胞株，體抑素可以抑制其基礎和被誘發泌乳素增加之數值³¹，體抑素神經元接受了眾多輸入神經傳入，例如甘丙胺素，神經調壓素(neurotensin)，神經肽Y(neuropeptide Y)，丙胺基丁酸(gamma-amino butyric acid; GABA)，羥色胺(serotonin)，腦素(enkephalin)，物質P (substance P)，甲釋素和兒茶酚胺(catecholamines)系統³²。雌二醇提升大鼠泌乳素腫瘤細胞株SST2受體基因表現⁸。反之，丙胺基丁酸(GABA) 具備部分非多巴胺乳抑素的活性，丙胺基丁酸神經元的活性強度受到卵巢類固醇類的強烈影響³³。最後，有關的代謝基質(metabolic substrate)，低血糖和精胺酸(arginine)都可以刺激泌乳素分泌⁸。泌乳素釋放肽(prolactin-releasing peptide; PrRP)屬於RF2 amide家族。為1998年日本學者平原³⁴從牛下視丘提取分離出該物質，最初的動物實驗發現其可以特異性促進泌乳素釋放而對其他垂體激素的釋放和分泌沒有影響，因此將PrRP 歸於泌乳素的促激素。

一些促乳細胞反應因子(lactotroph responsiveness factors)也被描述而且被定義為：可以改變促乳細胞對乳抑素或乳釋素的反應物質。例如促黑素細胞素(melanocyte-stimulating-hormone; MSH)可以降低乳促素細胞對高劑量多巴胺的反應³⁵。

泌乳素在生殖所扮演的角色

泌乳素在女性生殖過程中扮演關鍵作用，其血液數值在不同的生殖時期會有戲劇性變化。

泌乳素在啮齒動物裡對黃體維持是必要的。但泌乳素在人類所扮演的角色不同於啮齒動物，泌乳素無法維持黃體，除哺乳之外，泌乳素在女性不同的生殖時期並無清楚的作用。雖然在婦女月經周期血液泌乳素數值並無特別變化，因卵巢可分泌泌乳素在濾泡液內被發現³⁶，卵子成熟和成功的懷孕被認為與濾泡液內高的泌乳素數值有關³⁷，因此，在婦女卵巢裡，泌乳素在排卵或其他時期可能扮演自迴分泌或旁分泌角色。在懷孕和哺乳期，持續的高泌乳素血時期對於乳腺發育及功能，啮齒動物和婦女分娩之後母性行為模式(maternal behavior)立即的改變也是必須的³⁸。泌乳素對懷孕婦女代謝適應(metabolic adaptations)扮演重要角色：例如藉由瘦素抗性(leptin resistance)增加食慾³⁹。泌乳素可能也參與抑制壓力反應⁴⁰；調節催產素神經元的活性⁴¹；以及抑制受孕⁴²。上述這些功能都是母體大腦對懷孕的一些重要適應。

泌乳素對於男性生殖功能的研究進展及了解仍是未完全的，泌乳素發現的這30年來，所增加的證據也僅是病理性的過度分泌泌乳素可能伴隨著男性性腺功能降低和陽萎，這些過量的泌乳素可作用在中樞神經系統來控制促性腺素(gonadotropin)分泌以及性行為(sexual behavior)⁴³。在男性性功能、內分泌調節、生殖等方面，要證明泌乳素所扮演的生理角色仍然為一有趣挑戰。有間接的證據顯示(泌乳素結合的研究)泌乳素介入了控制類固醇生成(steroidogenesis)和配子生成(gametogenesis)來影響男性生殖系統。Hair等人⁴⁴發現泌乳素的受體存在於男性萊氏細胞(Leydig cell)，精原細胞(spermatocytes)，精子細胞(spermatids)，副睪的上皮，輸精管，前列腺，貯精囊(seminal vesicle)。並且在新鮮的輸精管組織中，也發現泌乳素與其受體有一系列活化的現象。泌乳素可以幫助維持萊氏細胞膜上的黃體促素受體數量，藉以保持睪固酮分泌的恆定。另外，在調節促性腺素(gonadotropin)對萊氏細胞分泌睪固酮的作用上，泌乳素是不可或缺的⁴⁵。其他的研究者也描述在不孕症的男性，如給予外源性人類泌乳素或廣泛使用的止吐劑(metoclopramide:

表一：病理性高泌乳素血症原因

Hypothalamic diseases

Tumors (craniopharyngioma, meningioma, dysgerminoma, third ventricle tumor, cyst, glioma, hamartoma, and metastasis)

Infiltrative diseases (sarcoidosis, tuberculosis, Langerhans' cell histiocytosis, and eosinophilic granuloma)

Cranial irradiation

Vascular abnormalities

Pseudotumor cerebri

Genetic syndromes (multiple endocrine neoplasia syndrome [MEN], Carney complex, McCune-Albright syndrome)

Pituitary diseases

Functioning and nonfunctioning adenomas, MEN 1

Empty sella syndrome

Lymphocytic hypophysitis

Primitive tumors (meningioma, germinoma, metastasis, and lymphoma) and metastasis

Infiltrative diseases (giant cell granuloma and sarcoidosis)

Heavy metals and other chemical substances

Manganese

Organic mercury

Lead

Cadmium

Uranium

Arsenic

Barium

Chemicals (styrene and perchloroethylene)

Anesthetic gases

Medicinal herbs

Echinacea purpurea

Hypericum perforatum

Purariae isoflavone

Cimicifuga racemosa

Acacia nilotica ssp adansonii

Neurogenic

Chest wall lesions

Spinal cord lesions

Breast stimulation

Physical or psychologic stress

Other

Hypothyroidism

Chronic renal failure

Cirrhosis

Adrenal insufficiency

Pseudocyesis

Polycystic ovary syndrome

表二：常見引起高泌乳素血症的藥物種類與名稱

藥物種類	藥物名稱
Antipsychotics (neuroleptics)	Phenothiazines Thioxanthenes Butyrophenones Atypical antipsychotics
Antidepressants	Tricyclic and tetracyclic antidepressants Monoamine oxidase (MAO) inhibitors Selective serotonin reuptake inhibitors Other
Opiates and cocaine Antihypertensive medications	Verapamil Methyldopa Reserpine
Gastrointestinal medications	Metoclopramide Domperidone H2 receptor blockers?
Protease inhibitors Estrogens	

摘錄自：Molitch ME. Drugs and prolactin. Pituitary 2008; 11: 209-18. 經修飾。

可促進泌乳素分泌)，對於精子的形成也有益處⁴⁶。這樣結果也暗示著低泌乳素血症可能是這群不孕男性的原因之一。另外在男性前列腺癌的病人給予bromocriptine(泌乳素抑制劑)，可以加強促性腺釋放素(gonadotropin releasing hormone; GnRH)促效劑(agonist)的抗性腺(antigonadal)作用⁴⁷。Kruger等人⁴⁸也報導在男性性高潮後，血清泌乳素值立即增加。他們使用藥物來調節血清泌乳素的數值，來觀察激起性慾期(arousal)，性高潮期(orgasm)，和不反應期(refractory periods)的性參數的變化(sexual parameters)：發現使用cabergoline(一種泌乳素抑制劑)可以增進性衝動(sexual drive)和性功能的所有參數，然而使用protirelin來刺激泌乳素分泌，對上述這些性功能參數並無影響，但可以完全抑制cabergoline的作用⁴⁹。因此他們認為男性高潮後的泌乳素分泌，可能是在抑制性衝動和性行為。在男性，漸增的證據顯示泌乳素在正常的狀態下可作用在萊氏細胞，生殖細胞(germ cells)，前列腺，輸精管，及其他男性生殖系統部位，但是這些作用

所扮演的角色仍需更多研究來釐清。

高泌乳素血症的流行病學

高泌乳素血症是年輕女性常見的下視丘—腦下腺內分泌疾病。不同的人群高泌乳素血症的發生率不盡相同。在未經篩選的正常人當中，約0.4%有高泌乳素血症；在有計畫生育的門診病患中，高泌乳素血症的發生率約為5%。原發性無月經病患中，約10%~25%存在高泌乳素血症。而在無月經伴有溢乳的病患中，則高泌乳素血症高達75%⁵⁰。15%的無排卵婦女同時有高泌乳素血症，43%無排卵伴有溢乳婦女存在高泌乳素血症。約3%~10%無排卵的多囊性卵巢症病患具有高泌乳素血症。

腦下腺腺瘤占有顱內腫瘤的10~15%。泌乳素瘤是最常見的腦下腺功能性腺瘤，約占全部腦下腺腺瘤的45%左右，是臨床上病理性高泌乳素血症最常見的原因。泌乳素腺瘤多為良性腫瘤，容易發生在20到50歲，男女性比約為1：10，60歲以後男女性得到的機率約相等⁵¹。同時

從死後解剖及放射影像來看，腦下腺腺瘤在正常人也蠻常見，大約10%⁵²。整體來看，泌乳素瘤的年發生率約為6~10/百萬人，盛行率約為60~100/百萬人。最近的研究發現，泌乳素瘤的盛行率可能遠不止於此，要再增加3~5倍⁵⁰。

高泌乳素血症的分類

高泌乳素血症係指血漿泌乳素濃度過高的狀態，臨床上可以區分為生理性與病理性的高泌乳素血症(見表一)。

一、生理性高泌乳素血症

生理性的血清泌乳素濃度增高有其生理功能上的意義。如在夜間睡眠時的增加。這種與睡眠相關連的分泌是不會被其他刺激泌乳素的因子所干擾的(例如哺乳等)⁵³。懷孕期間泌乳素分泌量持續增加，到足月時可以高到10倍的濃度，據信是因為動情素的刺激而來⁵⁴。產後的哺乳、及幼兒的吸吮動作皆是維持泌乳素高值的原因。若哺乳的行為一直持續，血漿的泌乳素濃度持續偏高，會造成另一結果，即抑制卵巢的排卵⁵⁵。

二、病理性的高泌乳素血症

病理性的高泌乳素血症係由許多種原因導致。最常見為腦下腺泌乳素瘤，也是導致病理性的高泌乳素血症的主要原因。其可直接分泌過量的泌乳素而干擾腦下腺正常的功能。泌乳素瘤以大小可區分為微泌乳素瘤(microprolactinoma)和巨泌乳素瘤(macroprolactinoma)，前者小於一公分，後者大於一公分。可利用核磁共振檢查來診斷。其它大致上分為藥物性、腎病性、肝病性、甲狀腺性、腎上腺性、異源性、下視丘-腦垂柄病竈誘發以及不明原因的高泌乳素血症⁵⁶。

(一)、藥物導致高泌乳素血症(見表二)

一般藥物所造成泌乳素的增加，其數值約為25-100 $\mu\text{g/L}$ ，幾乎不可能超過150 $\mu\text{g/L}$ 。其中某些藥物例如risperidone和metoclopramide會造成較明顯的增高⁶³。藥物所導致血漿泌乳素的升高，最主要的是抗精神病類藥物，抗高血壓藥物，及腸胃道藥物⁶⁴。抗精神病類藥物中多半經由阻斷下視丘結節漏斗多巴胺神經元(TIDA)

刺激促乳細胞的多巴胺D2受體，進而減低多巴胺抑制腦下腺乳促素細胞的功能。例如phenothiazine，及butyrophenones等，可以在服藥後數小時升高血漿泌乳素濃度。在長期服用時，血漿會維持一個平穩而高的泌乳素濃度。在停藥後的48-96小時，血漿泌乳素濃度可以降回正常值。三環抗鬱劑(tricyclic antidepressant; TCA)及單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor; MAOI)也會引起中度的泌乳素上升，其機制仍未確定，可能是誘發了刺激泌乳素分泌的路徑而來。選擇性血清素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)曾被報導過是藥物所造成高泌乳素血症最常見之原因⁶⁵。但這樣的報導須要進一步的實證醫學來證實。

抗高血壓藥物中，以 α -methyldopa引起高泌乳素血症最為人熟知。其原理是藉抑制L-dopa轉變為多巴胺的酵素：L-aromatic amino acid decarboxylase (LAAD; 胺基酸去羧基酶)，以及本身扮演假神經傳導物質的方式，降低了可以到達腦下腺前葉的多巴胺數量⁶⁶。另一種藥物是reserpine，它會降低下視丘內兒茶酚胺(catecholamine)的儲量，間接影響了多巴胺的合成⁶⁷。不過上述兩種抗高血壓藥物現今並不常用。現今常用抗高血壓藥物鈣離子阻斷劑verapamil也被証實會導致高泌乳素血症引起乳漏現象(galactorrhea)，原因現今被認為可能與抑制下視丘所產生多巴胺有關^{66,68}。

Metoclopramide 和domperidone為現今兩種常用來促進腸胃蠕動以及幫助胃排空的腸胃用藥。他們是多巴胺D2受體抑制劑，有超過50%的病人被發現具有高泌乳素血症，在女性會導致無月經及溢乳，在男性則會發生勃起功能異常^{69,70}。

嗎啡及其類似物在人類皆可觀察到導致急性⁵⁷或慢性泌乳素增加^{58,59}。慢性美沙冬(methadone)治療者如果其基礎泌乳素值為正常，每天每一次劑量給予後，都會造成暫時性泌乳素的增加⁶⁰。鴉片類勝肽似乎對於腦下腺無直接作用，其刺激泌乳素分泌是藉著抑制下視丘多巴胺分泌⁶¹。另外在大麻成癮的病人也發現與慢

性輕度高泌乳素血症相關⁶²。

(二)、腎病性高泌乳素血症

末期腎衰竭病人中，約有七成會有高泌乳素血症。原因有二，因為泌乳素是由腎臟來代謝，腎功能衰退導致泌乳素代謝較慢。另外尿毒亦會擾亂下視丘對腦下腺前葉的常規控制，而引起泌乳素過量分泌。在尿毒症病人常見的性腺功能不全、陽萎或不孕，有一部分是來自於高泌乳素血症^{56,71}。

(三)、肝病性高泌乳素血症

酒精性或非酒精肝硬化會導致5~20%病人血漿基礎泌乳素濃度輕度到中度的升高。可能是下視丘多巴胺的製造與調節障礙所致，但真正機轉不明。

(四)、甲狀腺性高泌乳素血症

原發性甲狀腺低能症(primary hypothyroidism)的病人約半數可見輕度高泌乳素血症(25-40 μ g/L)，而且大部份發生在女性。可能是甲釋素分泌增加⁷²，以及腦下腺促乳素細胞對甲釋素的敏感度增加所致。長期甲狀腺低能症的病人常可見腦下腺前葉增大，加上乳漏與高泌乳素血症，臨床上常被誤認為是泌乳素瘤，其實只要投予甲狀腺素即可治療甲狀腺低能及腦下腺腫大，並矯正其血漿泌乳素濃度。

(五)、腎上腺性高泌乳素血症

皮質類固醇已知能壓抑泌乳素基因的轉錄以及泌乳素的釋放。腎上腺切除會誘發高泌乳素血症。另外在腎上腺功能不足(adrenal insufficiency)的病人也常見高泌乳素血症的發生。補充皮質類固醇之後，其泌乳素值即可以恢復正常⁷³。

(六)、異源性高泌乳素血症

異源性分泌泌乳素並不常見，但在腎臟癌(renal cell carcinoma)，或性腺母細胞癌(gonadoblastoma)及畸胎瘤(teratoma)內出現異位性的腦下腺前葉組織皆曾有報告高泌乳素血症。

(七)、下視丘及腦垂柄病竈誘發高泌乳素血症

包括腫瘤、浸潤性疾病、或一些發炎性病竈等皆會導致神經內分泌系統透過多巴胺來抑制泌乳素分泌機轉失效。除泌乳素瘤，合併分泌生長激素較為大家熟知，極少數共同分泌甲

促素(TSH)和促腎上腺皮質激素(ACTH)。偶爾會在第1型多發性內分泌腫瘤(multiple endocrine neoplasia)的病患中發現。空蝶鞍症候群(empty sella syndrome)⁷⁴和下視丘的病變，如類肉瘤(sarcoidosis)、組織球增生症(histiocytosis)⁷⁵極少數會導致高泌乳素血症。腦下腺癌(pituitary carcinoma)非常少見，至今約只有140個病例報告，有47個是泌乳素癌。和良性最主要的區別是有無轉移的病竈(metastatic lesions)。惡性泌乳素瘤預後相當差，文獻上指出只有50%的病患存活超過一年⁷⁶。

(八)、原因不明的高泌乳素血症

原因不明或稱原發性高泌乳素血症多半係因微小的泌乳素瘤所引起，該腫瘤體積過小，無法以現有之診斷工具偵測出來。其他少數的原發性病因而來自下視丘調節機制的失常。在長期臨床追蹤之後，約有三分之一的病患可自行恢復正常，另有五分之一發生泌乳素持續上升，而其他的則維持穩定。發展成大型的泌乳素瘤的病例約只有六分之一⁷⁷。

三、高泌乳素血症對下視丘—腦下腺—卵巢軸系的影響

高泌乳素血症可經由短回饋系統(short loop feedback)作用於下視丘，促進多巴胺的分泌，增加的多巴胺抑制性腺釋素(GnRH)、濾泡促素(follicular stimulating hormone; FSH)和黃體促素(luteinizing hormone; LH)等的分泌，進而抑制卵泡發育、成熟和排出，以致卵子品質下降，受精能力低下，分裂障礙導致不孕；抑制黃體激素分泌，促使黃體退化，引起黃體功能低下，自然流產機率升高，增加患者的不孕發生風險⁷⁸。

四、高泌乳素血症對下視丘—腦下腺—睪丸軸系的影響

許多的研究與觀察都發現高泌乳素血症動物血漿的LH與FSH濃度都降低，而且測量其腦下腺門脈中的GnRH濃度也發現有下降的現象⁷⁹。這種現象可能是因為GnRH神經元受泌乳素的刺激而發生減弱及降低分泌GnRH脈衝的結果。分泌的黃體促素與濾泡促素降低之後，睪丸所受的刺激也就隨之減少，因而導致睪丸功能不全及睪酮釋放降低等情形。不過，也有許

多報告提出不一樣的看法。例如小鼠高泌乳素血症時，血漿黃體促素與濾泡促素的濃度卻是明顯增加的，而且血漿睪酮濃度不變⁸⁰。高泌乳素血症時血漿睪酮濃度不變的例子亦不少⁸¹。所以高泌乳素血症所誘發對於下視丘－腦下腺－睪丸軸系功能的改變上可能有不只一種的作用位置。泌乳素直接發揮其影響於睪丸的理論，也曾被提出⁸²，高泌乳素血症所誘發睪酮分泌不足的原因，也被發現可能與睪丸間質巨噬細胞所扮演的角色有關⁸³。

高泌乳素血症的臨床症狀

在男女性皆會減少性慾、不孕、降低骨密度及延緩青春期，女性會產生停經、月經週期異常、排卵障礙及溢乳，所以女性病患會因為月經問題、不孕而來就診，所有女性病患都要常規查乳房是否溢乳。當泌乳素輕度升高時(<100~150 ng/mL)，可能導致黃體功能不足而發生反覆自然流產⁸⁴。持續高泌乳素會影響GnRH，抑制LH、FSH的釋放，造成性荷爾蒙生成減少。在女性80%會有溢乳，另外可在30%無月經和75%無月經併乳溢的病患發現高泌乳素⁸⁵。長期高泌乳素血症會因動情素過低導致進行性的骨痛、骨密度減低、骨質疏鬆。少數病患出現多毛、脂漏及痤瘡，這些病患可能伴有多囊性卵巢症等其他異常。

男性會有男子乳症，男子乳症是因男性荷爾蒙低下所產生，而不是因泌乳素上升導致。偶有溢乳，在男性則要有更高的泌乳素數值才會有溢乳。另外勃起功能障礙常常是最早的臨床表現之一。導致男性勃起功能障礙的機轉尚未完全明白，目前認為睪固酮低下為其原因之一。但不少患者血中睪固酮數值完全正常，卻仍然表現出明顯的勃起功能障礙。此外，若不將泌乳素降到正常，補充睪固酮治療效果並不明顯，說明高泌乳素血症對陰莖勃起功能可能有直接的作用。長期明顯的高泌乳素血症可導致男性第二性徵的減退。表現為鬍鬚生長速度變慢，陰毛稀疏、睪丸變軟、肌肉鬆弛等。

如有腦下腺瘤可能會頭痛，壓迫到視交叉會有視野缺損，壓迫到腦下腺前葉會造成功能

低下，顱神經麻痺，腦脊液鼻漏。15~20%病患有關下腺瘤內自發性出血，少數病患發生急性腦下腺中風，表現為突發性劇烈頭痛、嘔吐、視力下降、動眼神經麻痺等神經系統症狀，甚至蛛網膜下腔出血、昏迷等現象⁸⁶。男性腦下腺腫瘤患者，常因症狀輕微、未能及時就診，導致疾病較晚發現，腫瘤較大。

高泌乳素血症也許會造成體重增加，但Greenman等人⁸⁷認為泌乳素正常後會使體重減少，Yermus等人⁸⁸則認為兩者之間無關聯，所以和體重進一步的關係仍然未知。高泌乳素血症也和精神方面的症狀有關係，例如焦慮、憂慮等，有時泌乳素恢復正常，精神方面問題可能還是持續存在⁸⁹。

診斷

由於泌乳素並非常規的篩檢項目，所以通常有特異的臨床表現或其他疾病檢查過程中而懷疑病患是高泌乳素血症時才會檢驗。單次泌乳素檢驗通常可診斷，但為了避免靜脈穿刺之壓力，實驗室檢查可在建立靜脈通路後，間隔10~15分抽2~3次血。抽血時一定要空腹、身心放鬆（因精神緊張、寒冷、劇烈運動等情況可能導致數值升高數倍，但持續不超過一小時，因而抽血前應最少安靜一小時）、9~11點抽血（一日數值最低的時間）、平躺，如果檢驗數值輕微偏高仍需複檢。正常泌乳素數值男性小於20 ng/mL，女性小於25 ng/mL。無論應用放射免疫技術或是目前更廣泛使用的化學冷光免疫分析法(chemoluminescent immunometric assay)⁹⁰，各實驗室有各自的正常值參考範圍，因此不同實驗室使用的方法及試劑間的差異可能會造成檢測值上有所不同。如果懷疑藥物引起，病患停藥沒有安全顧慮，想確定是否為藥物造成可停藥至少72小時，再抽血確定。另外假使血中泌乳素濃度太高，會呈現假陰性(false negative)，稱Hook effect，尤其在腦下腺腫瘤大於3公分，但泌乳素濃度正常，此時就須把檢體稀釋100倍後再測量。有時高泌乳素血症是macroprolactin所造成的，指泌乳素濃度雖高但無活性，主因是泌乳素和IgG抗體結合成一複合物，導致清除

率下降造成偽陽性。要用特別的檢驗方法檢測，如加入聚乙二醇(polyethylene glycol)或超過濾法(ultrafiltration)檢測。另外也可用凝膠過濾層析法(gel filtration chromatography)，但不需常規使用。

理學檢查包含視野檢查，生化檢查包含肝、腎、甲狀腺功能，懷孕檢查，LH、FSH。診斷泌乳素瘤先要排除許多的生理藥理因素，甲狀腺疾病、腎臟疾病、多囊性卵巢症(PCOS)等。如血中的泌乳素濃度高至200 ng/mL時，幾乎可確定病患有泌乳素瘤。而濃度在100到200 ng/mL時，腫瘤的機會亦非常大。泌乳素在小於100 ng/mL時可以先簡單作一個甲釋素(TRH)刺激試驗，如果不正常才做核磁共振檢查(MRI)，當然如果泌乳素大於100 ng/mL，可以直接作核磁共振檢查⁹¹。核磁共振檢查要使用含有釷(gadolinium)成份的顯影劑，如此可增加微泌乳素瘤診斷率，並確定腫瘤的大小，及有無壓迫到視神經、週邊組織或侵犯血管、骨頭等構造。高泌乳素血症合併腦下腺瘤來確定診斷泌乳素瘤並非絕對正確，因為只要有病變壓迫到腦下腺柄(pituitary stalk)都會增加泌乳素數值，稱之為分離性高泌乳素血症(disconnection hyperprolactinemia)。微泌乳素瘤在正常人有10-20%在屍體解剖時發現，因此核磁共振檢查發現腦下腺腺瘤大部分是泌乳素瘤。假使無法做核磁共振檢查，電腦斷層(CT)也是另一種選擇⁹²。

治療

高泌乳素血症治療的目標主要有(1)恢復正常泌乳素濃度(2)恢復正常性腺功能(3)終止溢乳症。如果是泌乳素瘤，目標還有減少腫瘤的大小、恢復腦下腺功能。治療的方法有以下三種：

一、觀察

月經輕微異常，沒有溢乳症，沒有不孕的困擾，腦下腺無腺瘤等，病患可以選擇觀察，許多也會自然痊癒。

二、藥物治療

使用多巴胺促效劑(dopamine agonists)來降

低血中泌乳素是主要的方法，機轉是刺激腦下腺乳促素細胞的多巴胺D2受體，進而增加多巴胺抑制腦下腺乳促素細胞的功能，造成泌乳素合成和分泌減少，還可以減少泌乳素瘤的體積⁹³。國外有bromocriptine、cabergoline、quinagolide，半衰期分別為8~12、24、65小時⁹⁴，台灣目前有bromocriptine (Parlodel®)、cabergoline (Dostinex®)以供選擇⁹⁵。Bromocriptine是第一個發展出來的藥物，約自1970年代開始使用，1973年正式上市，並有大量的研究證明其效用和安全性。約有80-90%的微泌乳素瘤和70%的巨泌乳素瘤病患其泌乳素能恢復正常(小於24 ng/mL)、腫瘤變小⁹⁶。但因半衰期短，一天需服用2~3次。剛開始服用時須使用小劑量，之後逐次增加，遞增到有效治療劑量。常用劑量為每天2.5 mg~10 mg，分2~3次服用，大多數病患每天5 mg~7.5 mg已有效果。劑量的調整是依據泌乳素數值。達到療效後可分次減量到維持劑量，通常為每天1.25 mg~2.5 mg。治療期間盡量不要同時服用導致血中泌乳素升高的藥物。然而接近60%病患會產生副作用，主要是腸胃道的症狀(噁心嘔吐、消化不良、腹痛)，其它還有姿勢性低血壓、頭暈、頭痛⁹⁴，多數病患副作用短期內會消失，必要時也可經由陰道塞入使用以降低腸胃道的不適。由小劑量起始逐漸加量的給藥方法可減少副作用，如果在增加劑量時出現不舒服現象，可減少遞增劑量。大劑量時也可能發生雷諾現象和心律不整。但停止治療後腺瘤可能會恢復生長、導致症狀再次出現，因此需要長期治療。隨後一些療效更佳、長效且副作用更小的新型多巴胺促效劑相繼問世，對bromocriptine不敏感、療效不好，或有嚴重副作用，可替換其它藥物。

Cabergoline對多巴胺D2受體有最大親合力和選擇性，對於泌乳素和性腺功能恢復正常、腫瘤變小也比bromocriptine有效，副作用也較小。對bromocriptine不敏感或有嚴重副作用的病患改用cabergoline仍有50%以上有效。因半衰期長，所以臨床上可以每星期服用一次，常用劑量為0.5 mg~2.0 mg，病患順從性較bromocriptine更好。

多巴胺受體阻抗 (resistance) 的定義是藥物治療後泌乳素無法恢復正常、腫瘤無法變小，可能原因是乳促素細胞上的多巴胺D2受體數量太少⁹⁷，男性較常見。根據Olafsdottir的研究⁹⁸，使用bromocriptine有20%的微泌乳素瘤和30%的巨泌乳素瘤病患其泌乳素無法恢復正常，但cabergoline可以分別增加10%和20%的治癒率。目前多巴胺受體阻抗的治療原則包括增加藥物劑量、改變藥物種類或接受手術治療。另外一種新藥物泌乳素受體拮抗劑，結構近似pegvisomant (生長素受體拮抗劑，用於末端肢體肥大症)，或許在未來治療多巴胺受體阻抗的泌乳素瘤扮演重要角色⁹⁹。

在初始治療泌乳素數值正常、月經恢復後，原劑量可維持不變3~6個月，微泌乳素瘤病患即可開始減量。巨泌乳素瘤病患此時可安排核磁共振檢查，確認腫瘤已明顯縮小 (通常腫瘤越大，縮小越明顯)，泌乳素數值正常後也可以開始減量。減量應緩慢進行 (2~3個月左右一次)，bromocriptine通常每次減少1.25 mg，用保持泌乳素數值正常的最小劑量為維持量。每年追蹤泌乳素至少2次。在維持治療期間，一旦再次出現月經不規則或泌乳素升高，應找出原因，如藥物的影響、懷孕等，必要時複查核磁共振，決定是否調整用藥劑量。對於小劑量bromocriptine維持治療的病患5年後可考慮停藥，若停藥後泌乳素又上升者，仍需繼續用藥。

若巨泌乳素瘤在藥物治療後泌乳素正常而腫瘤不縮小，應重新診斷是否為非泌乳素瘤或混合性腦下腺腺瘤、是否需改用其它治療 (如手術治療)。

治療前即有視野缺損的病患，治療初期要複查視野，缺損嚴重的病患在初始治療時可每週查1~2次視野 (但已有視神經萎縮的相對視野區域會永久性缺損)。藥物治療效果良好，通常在2週內可改善視野；但是對藥物反應的時間，存在個人體質差異。對視野缺損無改善或只有部分改善的病患應在藥物治療後1~3週內安排核磁共振檢查以決定是否需要手術治療以緩解視神經交叉壓迫。

三、手術切除腺瘤和放射治療

越來越多的腺瘤被採用藥物治療，外科手術治療和放射治療在腺瘤的治療上逐漸減少¹⁰⁰。然而，隨著經蝶竇途徑腦下腺瘤切除術的進展、三度空間之立體定位治療等技術的運用，腺瘤外科手術的治癒率、安全性也得到了顯著提升，手術併發症和術後腦下腺功能損傷也相對減少。因此，經蝶竇途徑腦下腺瘤切除術也是腦下腺瘤病患除藥物治療之外的另一選擇。真正需要進行手術治療的病患不多，一方面手術治療雖可治癒，但成功率不高 (大約60%)，同時手術後復發機率也不低 (約50%)。一般手術用於藥物治療失敗、產生多巴胺受體阻抗、不能耐受藥物副作用、腫瘤壓迫腦部形成一個腫塊效應 (mass effect)、侵襲性腺瘤伴有腦脊液鼻漏者、或病患仍須持續使用抗精神病類藥物。手術幾乎沒有絕對禁忌症，相對禁忌症絕大多數與病患本身其它疾病相關。如果年輕病患有微泌乳素瘤，且不想長期服藥，或許可考慮接受治癒性手術 (curative surgery)。併發症主要包括三個方面：影響內分泌功能、週邊組織受傷和醫源性傷害。內分泌功能併發症包括新出現的腦下腺前葉功能低下和暫時性或持續性尿崩症。週邊組織受傷併發症包括視神經損傷、周遭神經血管損傷、腦脊液鼻漏、鼻中隔穿孔、鼻竇炎、顱底骨折等。其它與手術相關的併發症包括靜脈血栓和肺炎等，但發生率均很低。

手術治療後的追蹤

手術前後均需進行全面的腦下腺功能評估。有功能低下的病患需要給與相對應的內分泌激素替代治療。手術後約3個月應做影像學檢查，結合內分泌激素檢驗，了解腫瘤切除的程度。視情況每半年到一年再複查一次。手術後仍有腫瘤殘餘的病患，需要進一步採用藥物或放射治療。

放射治療

放射治療在臨床上使用較少，放療的效果是緩慢表現出來，治療後需要一段時間泌乳素才能恢復正常。傳統放療25%的病患5~15

年之後泌乳素正常，體外放射線治療(external beam radiotherapy)的副作用很大，包括腦下腺功能低下、視神經損傷、增加腦血管病變，甚至誘發惡性病變的可能。放射治療還需特別注意對生育可能出現影響。現今放射治療也有了快速的進步，發展出了立體定位放射手術，包括光子刀(X-knife或photonknife)、伽瑪刀(γ -knife)、三度空間電腦自動刀放射手術(Gyberkniferadiosurgery)或質子刀放射手術(proton-knife)等治療技術。雖然療效提升，但是操作人員的技術要求較高，而且定位必須相當準確。所以一般只用於巨泌乳素瘤對其他治療方法無效時才考慮。

四、懷孕時的治療

正常人懷孕後泌乳素可以升高10倍左右，在妊娠期高泌乳素血症病患需要每2個月評估一次，病患泌乳素顯著超過治療前的泌乳素時要密切監測及增加視野檢查頻率。多巴胺促效劑可使90%因高泌乳素血症造成無排卵的女性恢復排卵，如果不想懷孕可同時用口服避孕藥。如果確定懷孕則建議避免服用多巴胺促效劑，減少畸胎產生¹⁰⁰。如果泌乳素瘤患者妊娠期需服用bromocriptine，原則上建議妊娠期胎兒曝露藥物的時間還是越短越好。妊娠期間腫瘤再次變大者給予bromocriptine仍能抑制腫瘤生長，但整個妊娠期須持續用藥直至分娩。藥物對母親和胎兒的影響可能比手術小。另外如果妊娠期服用bromocriptine也不建議終止懷孕，妊娠期有腫瘤壓迫症狀、視野缺損則強烈建議使用藥物⁹⁵。多巴胺促效劑會抑制泌乳，所以如果產後要餵母乳則要避免使用藥物。沒有證據支持哺乳會刺激腫瘤生長。對於有哺乳意願的婦女，除非妊娠誘導的腫瘤生長需要治療，建議病患結束哺乳時再開始使用多巴胺促效劑。

當懷孕時因胎盤會製造動情素，在動情素的刺激下腫瘤可能會變大。根據Gillam的綜合分析¹⁰¹，微泌乳素瘤約只有1~2.6%會變大，所以微泌乳素瘤妊娠期監測頻率未必需要那麼密集。但未接受治療的巨泌乳素瘤腫瘤變大機率就相對較高，有30%會變大，但如果在懷孕前先接受手術或放射治療則腫瘤變大機率下降到5%，

但很少能夠治癒，所以這種治療方法在臨床上並不建議第一線使用。所以巨泌乳素瘤的病患建議先使用藥物治療，等腫瘤體積縮小到蝶鞍內再嘗試懷孕，懷孕後則要考慮腫瘤變大的風險，且要密切追蹤臨床症狀。視野檢查對疾病病程變化有追蹤價值，血中泌乳素的濃度變化反而幫助有限¹⁰²。未治療者，微泌乳素瘤懷孕後約5%會發生視神經交叉壓迫，而巨泌乳素瘤懷孕後出現視神經交叉壓迫的可能性達25%以上。當產生腫塊效應時則需做腦部核磁共振來幫助診斷，並適當的使用多巴胺促效劑來控制。假使症狀危及生命時，則可能要考慮緊急手術治療¹⁰⁰。

五、口服避孕藥（動情素）的治療

如果病患因高泌乳素引起的低動情素是否要併用動情素治療？一般而言並不需要，因為泌乳素治療後恢復正常，動情素自然而然就升高了。但是已停經的病患要不要併用？這是屬於謹慎使用的適應症，病患低動情素且症狀明顯則可以用，但是先以小劑量並規則追蹤，且讓病患充分了解使用的利弊。另外當病患無懷孕意願或無法忍受多巴胺促效劑的副作用時，可考慮使用動情素治療，因其可預防骨質疏鬆症及改善性慾¹⁰³。過去研究指出性腺功能不足(hypogonadal)合併有微泌乳素瘤時，補充動情素不會有使腫瘤變大的風險¹⁰⁴，但是要定期追蹤血中泌乳素的濃度。

結論

高泌乳素血症是臨床上最常見的垂體荷爾蒙疾病，常和不孕、溢乳、缺乏性慾有關，泌乳素瘤為其最常見的病因。大部分藥物治療有很好的效果，尤其是新一代cabergoline，對於泌乳素和性腺功能恢復正常、腫瘤變小較有效，且副作用較小和可以每星期服用一次。腦部核磁共振檢查可判斷病患是否可以停止服藥。少部分治療無效病患可能要考慮手術或放射治療。病患在治療後通常可以懷孕，但需要密切追蹤。懷孕出現症狀要治療時，優先考慮bromocriptine。

參考文獻

- Hwang P, Guyda H, Friesen H. Purification of human prolactin. *J Biol Chem* 1972; 247: 1955-8.
- Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 815-6.
- Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear amino acid sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1112-5.
- Cooke NE, Baxter JD. Structural analysis of the prolactin gene suggests a separate origin for its 5' end. *Nature* 1982; 297: 603-6.
- Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, et al. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639-69.
- Piwonica D, Fernandez I, Binart N, et al. A new mechanism for prolactin processing into 16K PRL by secreted cathepsin D. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 3263-78.
- Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978; 298: 201-7.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
- Dutt A, Kaplitt MG, Kow LM, et al. Prolactin, central nervous system and behavior: a critical review. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 413-9.
- Sobrinho LG. The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 38-40.
- Harlan RE, Shivers BD, Pfaff DW. Midbrain microinfusions of prolactin increase the estrogen-dependent behavior, lordosis. *Science* 1983; 219: 1451-3.
- Sodersten P, Hansen S, Eneroth P. Evidence that prolactin does not affect the induction of sexual behaviour by oestradiol and progesterone in ovariectomized rats. *J Endocrinol* 1983; 99: 181-7.
- Bridges RS, Ronsheim PM. Prolactin (PRL) regulation of maternal behavior in rats: bromocriptine treatment delays and PRL promotes the rapid onset of behavior. *Endocrinology* 1990; 126: 837-48.
- Goffin V, Bouchard B, Ormandy CJ, et al. Prolactin: a hormone at the crossroads of neuroimmunoendocrinology. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 498-509.
- Loretz CA, Bern HA. Prolactin and osmoregulation in vertebrates. An update. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 292-304.
- Shennan DB. Regulation of water and solute transport across mammalian plasma cell membranes by prolactin. *J Dairy Res* 1994; 61: 155-66.
- Shin SH, Reifel CW. Adenohypophysis has an inherent property for pulsatile prolactin secretion. *Neuroendocrinology* 1981; 32: 139-44.
- Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, et al. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972; 177: 1205-7.
- Huhman KL, Mougey EH, Moore TO, et al. Stressors, including social conflict, decrease plasma prolactin in male golden hamsters. *Horm Behav* 1995; 29: 581-92.
- Shangold MM, Gatz ML, Thyssen B. Acute effects of exercise on plasma concentrations of prolactin and testosterone in recreational women runners. *Fertil Steril* 1981; 35: 699-702.
- Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev* 1985; 6: 564-89.
- Sato K, Watanabe YG. Corticosteroids stimulate the differentiation of growth hormone cells but suppress that of prolactin cells in the fetal rat pituitary. *Arch Histol Cytol* 1998; 61: 75-81.
- Brann DW, Putnam CD, Mahesh VB. Corticosteroid regulation of gonadotropin and prolactin secretion in the rat. *Endocrinology* 1990; 126: 159-66.
- Stoker TE, Goldman JM, Cooper RL, et al. Influence of chlordimeform on alpha-adrenergic receptor-associated mechanisms of hormonal regulation in the rat: pituitary and adrenocortical secretion. *Toxicology* 1991; 69: 257-68.
- DeMaria JE, Livingstone JD, Freeman ME. Ovarian steroids influence the activity of neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain Res* 2000; 879: 139-47.
- Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, et al. Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 1973; 52: 2324-9.
- Haanwinckel MA, Antunes-Rodrigues J, De Castro e Silva E. Role of central beta-adrenoceptors on stress-induced prolactin release in rats. *Horm Metab Res* 1991; 23: 318-20.
- Keith LD, Tam B, Ikeda H, et al. Dynamics of thyrotropin-releasing hormone-induced thyrotropin and prolactin secretion by acutely dispersed rat adenohypophyseal cells. Evidence for 'all-or-none' secretion by heterogeneous secretory units, each with a specific response threshold. *Neuroendocrinology* 1986; 43: 445-52.
- Lumpkin MD, Samson WK, McCann SM. Hypothalamic and pituitary sites of action of oxytocin to alter prolactin secretion in the rat. *Endocrinology* 1983; 112: 1711-7.
- Giustina A, Licini M, Schettino M, et al. Physiological role of galanin in the regulation of anterior pituitary function in humans. *Am J Physiol* 1994; 266: E57-61.
- Enjalbert A, Epelbaum J, Arancibia S, et al. Reciprocal interactions of somatostatin with thyrotropin-releasing hormone and vasoactive intestinal peptide on prolactin and growth hormone secretion in vitro. *Endocrinology* 1982; 111: 42-7.
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19: 717-97.
- Racagni G, Apud JA, Cocchi D, et al. Regulation of prolactin secretion during suckling: involvement of the hypothalamo-pituitary GABAergic system. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 481-7.
- Hinuma S, Habata Y, Fujii R, et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 1998; 393: 272-6.
- Hill JB, Nagy GM, Frawley LS. Suckling unmasks the stimulatory effect of dopamine on prolactin release: possible role for alpha-melanocyte-stimulating hormone as

- a mammatrope responsiveness factor. *Endocrinology* 1991; 129: 843-7.
36. Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002; 17: 1017-22.
37. Laufer N, Botero-Ruiz W, DeCherney AH, et al. Gonadotropin and prolactin levels in follicular fluid of human ova successfully fertilized in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 430-4.
38. Grattan DR, Steyn FJ, Kokay IC, et al. Pregnancy-induced adaptation in the neuroendocrine control of prolactin secretion. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 497-507.
39. Augustine RA, Grattan DR. Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion. *Endocrinology* 2008; 149: 1049-55.
40. Torner L, Neumann ID. The brain prolactin system: involvement in stress response adaptations in lactation. *Stress* 2002; 5: 249-57.
41. Kokay IC, Bull PM, Davis RL, et al. Expression of the long form of the prolactin receptor in magnocellular oxytocin neurons is associated with specific prolactin regulation of oxytocin neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1216-25.
42. Grattan DR, Jasoni CL, Liu X, et al. Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. *Endocrinology* 2007; 148: 4344-51.
43. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003; 20: 75-82.
44. Hair WM, Gubbay O, Jabbour HN, et al. Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 606-11.
45. Martikainen H, Huhtaniemi I, Myllyla V, et al. Testicular responsiveness to a single dose of hCG during chronic hyper- and hypoprolactinemia in aged men. *J Androl* 1983; 4: 192-6.
46. Ufearo CS, Orisakwe OE. Restoration of normal sperm characteristics in hypoprolactinemic infertile men treated with metoclopramide and exogenous human prolactin. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 354-9.
47. Huhtaniemi I, Parvinen M, Venho P, et al. Combination of a GnRH agonist with an antiandrogen or bromocriptine in the treatment of prostatic cancer; slight potentiation of antagonistic effects. *Int J Androl* 1991; 14: 374-86.
48. Kruger TH, Haake P, Chereath D, et al. Specificity of the neuroendocrine response to orgasm during sexual arousal in men. *J Endocrinol* 2003; 177: 57-64.
49. Kruger TH, Haake P, Haverkamp J, et al. Effects of acute prolactin manipulation on sexual drive and function in males. *J Endocrinol* 2003; 179: 357-65.
50. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 3-6.
51. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 359-64.
52. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817-20.
53. Stern JM, Reichlin S. Prolactin circadian rhythm persists throughout lactation in women. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 31-7.
54. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 454-6.
55. Stern JM, Konner M, Herman TN, et al. Nursing behaviour, prolactin and postpartum amenorrhoea during prolonged lactation in American and !Kung mothers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 247-58.
56. Molitch ME. Pathological hyperprolactinemia. *Endocrinol Clin Metab Clin North* 1992; 21: 877-901.
57. Zis AP, Haskett RF, Alcala AA, et al. Morphine inhibits cortisol and stimulates prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9: 423-7.
58. Chan V, Wang C, Yeung RT. Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 10: 557-65.
59. Afrasiabi MA, Flomm M, Friedlander H, et al. Endocrine studies in heroin addicts. *Psychoneuroendocrinology* 1979; 4: 145-53.
60. Bart G, Borg L, Schluger JH, et al. Suppressed prolactin response to dynorphin A1-13 in methadone-maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 581-7.
61. Van Loon GR, De Souza EB, Ho D, et al. beta-Endorphin-induced prolactin secretion is mediated by suppression of release of newly synthesized hypothalamic dopamine. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58: 436-9.
62. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, et al. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1256-60.
63. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22: 1085-96.
64. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008; 11: 209-18.
65. Cohen MA DP. Drug therapy and hyperprolactinaemia. *Adverse Drug React Bull* 1998; 190: 723-6.
66. Steiner J, Cassar J, Mashiter K, et al. Effects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J* 1976; 1: 1186-8.
67. Lee PA, Kelly MR, Wallin JD. Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. *Jama* 1976; 235: 2316-7.
68. Kelley SR, Kamal TJ, Molitch ME. Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinemia. *Am J Physiol* 1996; 270: E96-100.
69. Aono T, Shioji T, Kinugasa T, et al. Clinical and endocrinological analyses of patients with galactorrhea and menstrual disorders due to sulpiride or metoclopramide. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 675-80.
70. Fujino T, Kato H, Yamashita S, et al. Effects of domperidone

- on serum prolactin levels in human beings. *Endocrinol Jpn* 1980; 27: 521-5.
- 71.Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 101-7.
- 72.Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 1978; 64: 782-7.
- 73.Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79: 271-6.
- 74.De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5471-7.
- 75.Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 585-610.
- 76.Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, et al. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 523-34.
- 77.Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 855-8.
- 78.Patel SS, Bamigboye V. Hyperprolactinaemia. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 455-9.
- 79.de Greef WJ, Ooms MP, Vreeburg JT, et al. Plasma levels of luteinizing hormone during hyperprolactinemia: response to central administration of antagonists of corticotropin-releasing factor. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 19-26.
- 80.Klemcke HG, Bartke A. Effects of chronic hyperprolactinemia in mice on plasma gonadotropin concentrations and testicular human chorionic gonadotropin binding sites. *Endocrinology* 1981; 108: 1763-8.
- 81.McNeilly AS, Sharpe RM, Davidson DW, et al. Inhibition of gonadotrophin secretion by induced hyperprolactinaemia in the male rat. *J Endocrinol* 1978; 79: 59-68.
- 82.McNatty KP, Sawers RS, McNeilly AS. A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. *Nature* 1974; 250: 653-5.
- 83.Huang WJ, Yeh JY, Tsai SC, et al. Regulation of testosterone secretion by prolactin in male rats. *J Cell Biochem* 1999; 74: 111-8.
- 84.Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 341-53.
- 85.Schlechte J, Sherman B, Halmi N, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrhoeic women: a comprehensive study. *Endocr Rev* 1980; 1: 295-308.
- 86.Rajasoorya C. Hyperprolactinaemia and its clinical significance. *Singapore Med J* 2001; 42: 398-401.
- 87.Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 547-53.
- 88.Yermus R, Ezzat S. Does normalization of prolactin levels result in weight loss in patients with prolactin secreting pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 562.
- 89.Sobrinho LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 133-9.
- 90.Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-73.
- 91.Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 111-24.
- 92.Serri O, Chik CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169: 575-81.
- 93.Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 395-408.
- 94.Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995; 49: 255-79.
- 95.張天鈞。無月經、乳溢症及男性陽萎的原因之一-高乳促素血症的診治。當代醫學 2009; 36: 118-21.
- 96.Bevan JS, Webster J, Burke CW, et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992; 13: 220-40.
- 97.Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 500-9.
- 98.Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 552-61.
- 99.Goffin V, Touraine P, Culler MD, et al. Drug Insight: prolactin-receptor antagonists, a novel approach to treatment of unresolved systemic and local hyperprolactinemia? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 571-81.
- 100.Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99, viii.
- 101.Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
- 102.Divers WA, Jr., Yen SS. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 425-9.
- 103.Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143-69.
- 104.Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993; 59: 671-3.

Physiology of Prolactin and Hyperprolactinemia

Szu-Han Chiu^{1,2}, and Ling-Yi Wu²

¹Internal Medicine, Armed Forces Taoyuan General Hospital, Taoyuan, Taiwan;

*²Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan*

Prolactin is a pulsatile, not a static, hormone. Prolactin secretion occurs episodically in 14 secretory pulses over 24 hours. It has a circadian fluctuation, with the highest levels achieving between 4 and 6 am and the lowest occurring between 10 am and noon. The nocturnal elevation is sleep entrained, especially in non-rapid eye movement sleep (REM). It is essential for human species survival by milk production during pregnancy and lactation. Hyperprolactinemia is the most common hypothalamic-pituitary disorder encountered in clinical endocrinology, obstetrics and gynaecology. Hyperprolactinemia may be due to a prolactinoma, secondary to other causes and physiologic hypersecretion. The most common cause of hyperprolactinemia is prolactinoma. Secondary to other causes including drug effects, renal disease, liver disease, hypothyroidism and polycystic ovary syndrome should be ruled out before investigating prolactinoma. They present with clinical features of hyperprolactinemia (galactorrhea, gonadal hypofunction). Headache and visual field defects due to optic chiasm compression are common in patients who have macroprolactinomas. Indications for treatment would contain the presence of confusing symptoms, such as menstrual disturbance, bothersome galactorrhea, infertility, impotence, long-lasting hypogonadism, and prevention of bone loss. Medical therapy with dopamine agonists is well responsive in achieving normoprolactinemia in most patients, and other methods of treatment such as surgery and radiotherapy currently have many limited indications. The pregnant women with prolactinomas need careful planning and close monitoring. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 305-321)