

· 专家论坛 ·

泌乳素瘤患者的围妊娠期管理

汤绍芳 刘铭

天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052

通信作者:刘铭, Email:mingliu@tmu.edu.cn

【摘要】 泌乳素瘤可以影响生育能力和怀孕结果。泌乳素瘤患者围妊娠期规范化管理包括妊娠前、妊娠中和分娩后,目的是顺利妊娠,使生育和哺乳过程顺利安全,减少泌乳素瘤本身和相关治疗对母亲和胎儿的影响。妊娠前应做好评估,并给予相应的治疗,使患者顺利妊娠。一旦受孕需从下述 3 个方面综合考虑,决定最佳管理方案:(1)多巴胺受体激动剂(DAs)对胎儿的影响。(2)妊娠对孕妇泌乳素瘤的影响。(3)产后哺乳对新生儿和产妇的影响。受孕后微腺瘤患者应终止 DAs 的使用,大腺瘤患者应根据肿瘤大小、妊娠期间的变化和症状决定是否进行药物治疗或手术治疗,甚至终止妊娠。分娩后微腺瘤患者可哺乳,大腺瘤患者不建议哺乳,并密切随访。

【关键词】 泌乳素瘤;妊娠;多巴胺受体激动剂;管理

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211006-10007

Management of prolactinoma in pregnancy Tang Shaofang, Liu Ming. Department of Endocrinology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Liu Ming, Email: mingliu@tmu.edu.cn

【Abstract】 Prolactinoma can affect fertility and pregnancy outcomes. Women with a prolactinoma, who are actively seeking pregnancy should consult endocrinologists about their potential fertility and pregnancy outcomes. Careful evaluation and appropriate managements in preconception, gestation, and postpartum are critical for successful conception and optimal pregnancy outcomes. At least three factors should be taken into account in determining management strategies: (1) the effects of the dopamine agonist (DAs) on the developing fetus. (2) the effect of pregnancy on prolactinoma size. (3) the effects of lactation on maternal and neonatal outcomes. Dopamine agonists should be terminated in patients with microadenoma immediately after confirmed pregnancy. Decision regarding whether to continue DAs, surgery, or even termination of the pregnancy, in patients with macroadenoma should be individualized, based on the size of the adenoma and symptoms. Breastfeeding is feasible in patients with microadenomas after delivery, but is not recommended for patients with macroadenoma.

【Keywords】 Prolactinoma; Pregnancy; Dopamine agonists; Management

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211006-10007

泌乳素瘤(prolactinoma)占垂体腺瘤的 50% ~ 55%,多发生于 20 ~ 40 岁女性,其导致的高泌乳素血症(hyperprolactinemia)可损害下丘脑-垂体-卵巢轴功能,临床表现为闭经、溢乳和不育^[1]。随着医疗技术的不断进步,女性患者积极治疗后,也可正常受孕,但在妊娠过程中,母体和胎儿均可能出现不利的内分泌系统变化。因此,对妊娠的泌乳素瘤患者进行必要和科学的管理,对于减少不良反应和并发症,维持母儿健康至关重要。但临床对泌乳素瘤的诊疗差异较大,因此,有必要多学科的共同参与,加强和改进泌乳素瘤患者妊娠前、妊娠中及分娩后等

方面的管理^[2-3]。

1 泌乳素瘤患者妊娠前的管理

通过系统评估,了解病因、泌乳素水平和瘤体大小,给予患者适当的治疗和管理,恢复和维持正常的月经及排卵,使其能够顺利受孕和安全妊娠。评估内容包括:(1)明确泌乳素瘤和高泌乳素血症的病因。(2)明确泌乳素水平及其对月经和排卵的影响。(3)明确瘤体大小。(4)明确是否存在瘤体的压迫症候群。(5)明确是否合并其他内分泌功能异常^[4-5]。

1.1 病因评估 泌乳素瘤的病因可能与下丘脑调

节垂体分泌泌乳素的细胞功能紊乱有关,也可能与垂体泌乳素分泌细胞的自身缺陷有关。高泌乳素血症可分为生理性、病理性和药物性。生理性主要发生于妊娠或应激时;病理性多见于下丘脑-垂体疾病,也可见于肝、肾和甲状腺功能障碍;药物性常由多巴胺受体拮抗剂、避孕药等引起^[4]。因此,在妊娠前详细了解患者的既往史及个人史,以除外继发性原因。

1.2 泌乳素水平的评估和管理 泌乳素分泌受神经内分泌调节,呈脉冲式分泌并具有昼夜节律性。泌乳素可调节乳腺发育、促进乳汁生成、发动和维持泌乳。另外泌乳素还具有免疫调节作用,并参与应激反应。多巴胺是泌乳素最主要的抑制因子^[5]。检测泌乳素时避免进食蛋白质和脂肪类食物,在上午10:00~11:00静息半小时后采血。无症状的轻度泌乳素增高往往为生理性;有闭经、泌乳者泌乳素增高则要结合其临床症状综合评估^[6]。非妊娠健康女性泌乳素的正常值是5~25 ng/ml(各实验室有各自的正常范围)。妊娠后泌乳素开始升高,孕早期约为非孕期的4倍,孕中期可升高12倍,孕晚期最高升高20倍,可高于200 ng/ml。未哺乳者产后4~6周降至非孕期水平,哺乳者持续升高。

多巴胺受体激动剂(DAs)是治疗泌乳素增高的首选,可使90%以上的闭经女性能恢复月经和排卵,并使大多数肿瘤缩小。常用的DAs有溴隐亭和卡麦角林。首选溴隐亭,其半衰期更短,也有更多的临床使用经验。用药应从小剂量(1.25 mg/d)起始,逐渐增加剂量,有效剂量是5.0~7.5 mg/d,睡前或晚餐后服用,直至获得理想的疗效。常见的不良反应有鼻塞、头痛、恶心、嗜睡及体位性低血压等。患者经治疗后如泌乳素水平恢复正常、症状消失,可考虑减量,避免抑制黄体功能。尽管目前尚无证据证明溴隐亭能增加胎儿畸形及流产的风险,但患者用药期间一旦发现怀孕,也应停用。卡麦角林是国外指南的首选,其半衰期约为65 h,每周只需给药1~2次,每次0.25 mg,每月剂量可增加0.25~0.5 mg,直到泌乳素正常,最大剂量1.0 mg,每周2次。与溴隐亭相比,患者对卡麦角林耐受性更好,不良反应也更轻,对溴隐亭耐药的患者可选用卡麦角林^[7-8]。喹高利特是非麦角林类的选择性多巴胺D2受体兴奋剂,具有长效降泌乳素的作用,一般每日1次,比溴隐亭有更好的耐受性和方便性,但安全证据少,常见不良反应有恶心、呕吐、头痛、困倦和疲劳^[9]。DAs只抑制瘤细胞生长,停药后肿瘤可能会复发再增大,因此应逐渐减量和停药。治疗不少于

2年,使瘤体缩小>50%、消失或垂体呈空泡蝶鞍改变,或小剂量能够维持泌乳素在正常水平^[8]。复发的高风险期是停药后的1年内,复发率为26%~69%,与诊断时泌乳素水平和瘤体大小成正相关^[10]。

1.3 瘤体大小的评估和管理 首选鞍区增强MRI扫描,作为妊娠前瘤体大小的基础记录。根据肿瘤直径可将其分为微腺瘤(<10 mm)和大腺瘤(>10 mm)。在女性微腺瘤发生率高于大腺瘤。微腺瘤一般生长缓慢,症状若不明显可不治疗;大腺瘤可分为累及视交叉和未累及视交叉2类,除闭经、溢乳症状外,常伴神经系统症状,因而需要治疗。特别巨大或有鞍区外生长的腺瘤患者,在未经有效治疗时不建议怀孕^[11]。另外,大腺瘤患者还要考虑到分娩后发生席汉综合征的可能。妊娠前如果腺瘤生长影响到部分垂体功能和(或)出现视交叉综合征,应考虑手术治疗,但须权衡手术可致垂体功能不全等并发症。药物治疗无效或不耐受者也应手术。药物治疗2~3个月,泌乳素恢复正常,但瘤体大小无改变的无功能腺瘤,也可考虑手术治疗。微腺瘤手术的成功率为73%~90%,大腺瘤的成功率为30%~50%。放疗仅用于手术不能切除及术后复发或药物治疗无效的患者^[3,12]。

1.4 瘤体的压迫症候群的评估和管理 最常见的症候群是头痛和视觉异常。颅内压增高引起的头痛可伴恶心、呕吐,视觉异常可有视力减退、视物模糊、视野缺损、眼外肌麻痹等。如有相应症状,应由专科医生给予积极治疗。症状明显需要减压者,应手术治疗^[13]。

1.5 是否合并其他内分泌功能异常的评估和管理 当大腺瘤压迫正常垂体组织时,还可引起其他垂体前叶功能受损,因此,也应检测其他垂体激素,以评估是否合并其他内分泌器官如甲状腺或肾上腺皮质功能异常,并给予相应处理。对泌乳素恢复正常仍无排卵者,可补充雌孕激素和应用枸橼酸氯米芬促排卵。对合并多囊卵巢患者,强调改变生活方式和减重,减轻胰岛素抵抗^[14]。

2 泌乳素瘤患者妊娠期的管理

正常女性妊娠后垂体会相应增大,分娩时可达10.2~12.0 mm,重量增加约1/3,泌乳素的分泌也增加。母体和胎儿垂体、母体子宫肌层、内膜均可分泌泌乳素。从妊娠8周左右开始,因雌激素分泌增加抑制多巴胺分泌,及垂体泌乳素基因转录受到刺激,母体泌乳素水平可从正常的5~25 ng/ml到妊娠末期达到200~400 ng/ml。妊娠致患者泌乳素瘤

增大,以及治疗肿瘤对胎儿发育的影响,都应特别关注^[12,15]。

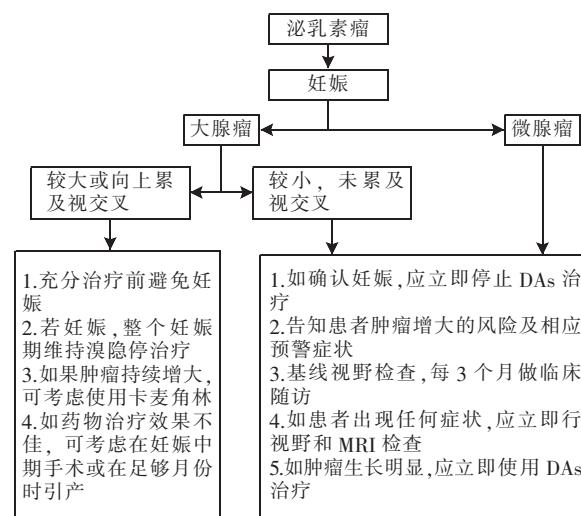
2.1 妊娠对泌乳素瘤体积的影响 妊娠期的主要风险在于控制泌乳素瘤的增大。泌乳素瘤细胞可表达雌激素受体,妊娠后雌激素的刺激使垂体分泌泌乳素的细胞数量逐渐增多和因妊娠停用 DAs,均可导致肿瘤体积增大。MRI 显示正常垂体从妊娠的第 2 个月开始逐渐增大,产后第 1 周达到高峰,其最终高度可达 12 mm。妊娠后瘤体增大的风险还与肿瘤的原始大小相关,微腺瘤增大风险较小,为 2.4% ~ 3%,但未经手术或放射治疗的大腺瘤增大风险可达 21% ~ 32%,而经过手术或放疗的大腺瘤增大的风险为 4.7%^[11,15]。

2.2 DAs 对胎儿发育的影响 在人体研究中,溴隐亭已被证明可以通过胎盘屏障;在动物的研究中,卡麦角林同样可通过胎盘屏障,但缺少人体研究的数据^[11]。妊娠泌乳素瘤患者应用溴隐亭未发现自发性流产、异位妊娠、多胎妊娠或先天畸形等不良反应;对服用溴隐亭的母亲生育的孩子随访也未发现药物对其发育产生不良影响^[16-17]。作为溴隐亭的备选,卡麦角林也具有良好的安全性,无致畸作用^[18]。但作为一般原则,胎儿接触包括 DAs 在内的所有药物,都应限制在尽可能短的时间内。因此,当月经期延迟时应迅速进行妊娠试验。一旦确定妊娠,应停用 DAs,这样胎儿暴露于 DAs 的时间可仅限制在 3 ~ 4 周^[17-18]。

对妊娠时已诊断大腺瘤的患者,通常建议在妊娠第 28 周和第 32 周进行无增强对照的垂体 MRI 冠状位 T₁ 和 T₂ 加权序列检查。在妊娠期末进行 MRI 扫描对胎儿发育也无明显影响^[19]。对患者应定期进行临床检查和视野检查,但对于未经手术或放射治疗的大腺瘤患者孕期不建议垂体 MRI 检查,在患者出现症状时再进行视野检查和 MRI 检查^[4]。对于大腺瘤复发、症状明显而必须治疗的,首选重新应用 DAs。溴隐亭可降低泌乳素水平,还可缩小瘤体,有效剂量为 2.5 ~ 5 mg/d,个别患者可用到 7.5 mg/d 或更高^[7]。卡麦角林一般不作为妊娠期的用药,其长期使用,尤其是超过 1 年,可能会致心脏瓣膜纤维化,应在使用期间持续监测超声心动图^[18]。孕妇使用喹高利特平均 37 d,有 14% 发生自发性流产,但无其他不良反应或对胎儿发育的影响^[20]。

2.3 微腺瘤患者妊娠期间的管理 微腺瘤患者一旦怀孕,应终止 DAs 治疗,如患者之前未行过视野检查,应立即检查作为基线资料。告知患者肿瘤增

大的风险和相应的预警症状,重点关注头痛和视野障碍,如出现相应临床症状,应紧急评估,明确是否有瘤体增大。泌乳素在妊娠期呈增长趋势,但高度易变,不能可靠反映肿瘤的体积变化,连续的泌乳素检测对肿瘤大小的评估意义不大^[21]。每 2 ~ 3 个月对患者进行临床随访,但无须进行连续的 MRI 检测和视野检查^[3,12]。如患者出现上述症状,可再行相应检查,如果瘤体增大,立即重新服用溴隐亭^[22](图 1)。



注: DAs: 多巴胺受体激动剂

图 1 妊娠期泌乳素瘤的治疗和管理

2.4 大腺瘤患者妊娠期间的治疗和管理 应告知患者肿瘤增大的风险性、使泌乳素正常的必要性及孕前治疗的重要性。妊娠期 20% ~ 30% 的大腺瘤患者可发生有症状的瘤体增大。如果患者在妊娠前曾接受放射治疗或手术治疗,肿瘤体积增大风险可从 30% 以上降至 <5%。有大腺瘤或鞍外生长腺瘤的妊娠患者,如停止溴隐亭的治疗,则有肿瘤增大的风险,应每 3 个月进行临床监测和视野检查。泌乳素水平与瘤体的增大无确定相关关系,常规检测泌乳素临床意义不大,还必须考虑到妊娠期特定的参考值,即使超过参考值也不能作为治疗依据,应特别强调治疗的个体化^[22]。但较高水平的泌乳素提示瘤体可能在生长,如果鞍内体积较小的大腺瘤未累及视交叉,一旦妊娠应停用 DAs。如果出现头痛或视野改变,应立即行 MRI 检查。如有瘤体持续增大,或生长至蝶鞍外,则应重新服用 DAs^[19]。首选溴隐亭,可缩小肿瘤并消除症状,效果不佳时可考虑卡麦角林^[19]。如果卡麦角林也无效,或在以前妊娠时有过瘤体增大的患者,出现严重视力障碍或瘤体卒中时,可在妊娠中期行经蝶手术,或在胎儿发育足够成熟时考虑引产。最适合手术的时期是妊娠中期,因为到妊娠晚期胎儿已完全成形时,手术难度更

大^[7,19]。如患者存在手术禁忌或不愿手术,也可考虑 DAs 治疗。尽管手术不会导致胎儿先天性畸形,但任何的手术都会使流产的风险增加^[3,23](图 1)。

3 泌乳素瘤患者哺乳期的管理

哺乳可刺激母体泌乳素的分泌和释放,目前尚无证据证明泌乳素瘤患者哺乳可致肿瘤增大,因此,哺乳并非禁忌。分娩后,微腺瘤患者复发的风险很小,可正常哺乳。部分微腺瘤分娩后也可缩小或消失,可能与分娩缓解了雌激素对肿瘤血管系统的刺激有关,肿瘤发生微栓塞和坏死^[15];而对于大腺瘤患者,分娩后泌乳素增高的复发率为 17%~37%,故不建议哺乳,应在分娩 3 个月后复查泌乳素水平和垂体 MRI。如泌乳素升高,与治疗前水平接近,则应立即重新使用 DAs^[3]。由于 DAs 抑制泌乳,计划哺乳的大腺瘤患者应在产后 4~6 周内复查肿瘤大小,以决定能否哺乳还是继续 DAs 的治疗^[8]。

4 小结

泌乳素瘤患者经过规范的管理,能够妊娠和哺乳。在妊娠前应做好评估,明确病因、泌乳素水平、瘤体大小、是否存在瘤体的压迫症候群及是否合并其他内分泌功能异常,并在评估基础上给予相应的治疗,使患者成功受孕。妊娠期重点在于合理有效的临床管理,一旦妊娠,微腺瘤患者应终止 DAs 的使用,大腺瘤患者尤其要关注,应根据肿瘤大小、对视交叉的压迫引起头痛和视野障碍等症状紧急评估,必要时重新使用 DAs,药物无效时可考虑手术甚至终止妊娠。分娩后微腺瘤患者可哺乳,大腺瘤患者不建议哺乳,还要密切监测泌乳素水平和垂体形态。通过治疗和管理,可有效减少泌乳素瘤对母儿的影响,使生育过程顺利安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas; the old and the new [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33 (2): 101290. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101290.
- [2] Ji L, Yi N, Zhang Q, et al. Management of prolactinoma: a survey of endocrinologists in China [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7 (10): 1013-1019. DOI: 10.1530/EC-18-0250.
- [3] Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (5): R205-213. DOI: 10.1530/EJE-14-0848.
- [4] Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas-an overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62 (2): 236-263. DOI: 10.20945/2359-3997000000032.
- [5] Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (6): 356-365. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6.
- [6] Francés C, Boix E, Fajardo MT, et al. Serial prolactin sampling as a confirmatory test for true hyperprolactinemia [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2020, 67 (8): 525-529. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.11.006.
- [7] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy [J]? *Minerva Endocrinol*, 2018, 43 (4): 423-429. DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02792-4.
- [8] Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? [J]. *Pituitary*, 2020, 23 (1): 38-44. DOI: 10.1007/s11102-019-00989-1.
- [9] Chavan SP, Kadam AL, Kawale SA. Total synthesis of (\pm)-quinagolide; a potent D₂ receptor agonist for the treatment of hyperprolactinemia [J]. *ACS Omega*, 2019, 4 (5): 8231-8238. DOI: 10.1021/acsomega.9b00903.
- [10] Espinosa-Cúrdenas E, Sánchez-García M, Ramírez-Rentería C, et al. High biochemical recurrence rate after withdrawal of cabergoline in prolactinomas: is it necessary to restart treatment? [J]. *Endocrine*, 2020, 70 (1): 143-149. DOI: 10.1007/s12020-020-02388-0.
- [11] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy [J]. *Pituitary*, 2020, 23 (1): 65-69. DOI: 10.1007/s11102-019-01010-5.
- [12] Huang W, Molitch ME. Pituitary tumors in pregnancy [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48 (3): 569-581. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.05.004.
- [13] Donoho DA, Laws ER Jr. The Role of surgery in the management of prolactinomas [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30 (4): 509-514. DOI: 10.1016/j.nec.2019.05.010.
- [14] Huynh PP, Ishii LE, Ishii M. Prolactinomas [J]. *JAMA*, 2021, 325 (2): 195. DOI: 10.1001/jama.2020.3744.
- [15] Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and tumor outcomes in women with prolactinoma [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125 (10): 642-648. DOI: 10.1055/s-0043-112861.
- [16] Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, et al. Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (5): 781. DOI: 10.3390/ijerph16050781.
- [17] 连伟, 刘念, 王任直, 等. 垂体催乳素腺瘤患者妊娠期服用溴隐亭的疗效分析 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95 (7): 511-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.07.008.
- [18] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy [J]. *Endocrine*, 2014, 47 (1): 64-69. DOI: 10.1007/s12020-014-0334-7.
- [19] Tirosh A, Shimon I. Management of macroprolactinomas [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2015, 1: 5. DOI: 10.1186/s40842-015-0006-4.
- [20] Barlier A, Jaquet P. Quinagolide--a valuable treatment option for hyperprolactinaemia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154 (2): 187-195. DOI: 10.1530/eje.1.02075.
- [21] Kuhn E, Weinreich AA, Biermasz NR, et al. Apoplexy of microprolactinomas during pregnancy: report of five cases and review of the literature [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185 (1): 99-108. DOI: 10.1530/EJE-21-0145.
- [22] Almalki MH, Alzahrani S, Alshahrani F, et al. Managing prolactinomas during pregnancy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 85. DOI: 10.3389/fendo.2015.00085.
- [23] Graillon T, Cuny T, Castinetti F, et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review [J]. *Pituitary*, 2020, 23 (2): 189-199. DOI: 10.1007/s11102-019-01004-3.

(收稿日期: 2021-10-06)