

基础研究

· 综述 ·

催乳素在传统靶腺之外的作用和意义

覃凤柳¹ 关海霞² 王晓黎¹

¹中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 内分泌研究所, 国家卫生健康委员会(共建)甲状腺疾病诊治重点实验室, 沈阳 110001; ²广东省人民医院内分泌科, 广州 510080

通信作者: 王晓黎, Email: wlittlepear@163.com

【摘要】 催乳素作为一种主要由垂体催乳素细胞分泌的多肽类激素, 最初以其在乳腺中调节和维持泌乳的作用而被人们所熟知。除了乳腺这个传统作用的靶腺外, 由于催乳素与催乳素受体特异性结合后可引起生物体内一系列的反应, 而催乳素受体广泛存在于其他多种器官和组织细胞中, 因此, 催乳素会作用于多个系统器官并参与疾病的发生、发展过程中。本综述总结了催乳素在乳腺以外的器官、组织及其相关疾病中的作用, 包括消化系统、生殖系统、免疫系统、神经系统和内分泌系统, 旨在更加全面的了解催乳素在人体中的生理和病理生理功能。

【关键词】 催乳素; 催乳素受体; 作用; 靶组织

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211018-10039

Role of prolactin outside traditional target glands Qin Fengye¹, Guan Haixia², Wang Xiaoli¹.

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; ²Department of Endocrinology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Wang Xiaoli, Email: wlittlepear@163.com

【Abstract】 Prolactin (PRL), a polypeptide hormone secreted by pituitary prolactin cells, was first known for its role in regulating and maintaining lactation in the mammary gland. The specific binding of prolactin and prolactin receptor results in a series of reactions in organisms. Prolactin receptor is widely found in many other organs and tissue cells. These make PRL act on multiple organs and be involved in the occurrence and development of diseases, not only the mammary gland, which is the traditional target gland of prolactin. This review aims to understand the physiological and pathophysiological functions of prolactin in humans more comprehensively. This review summarizes the roles of prolactin in non-mammary tissues and related diseases, including the digestive system, reproductive system, immune, nervous system, and endocrine system.

【Keywords】 Prolactin; Prolactin receptor; Role; Target tissue

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211018-10039

催乳素是一种多肽类激素, 垂体前叶的催乳素细胞是其主要的分泌细胞。与催乳素相结合的催乳素受体(PRL-R)的完整分子结构已被确定^[1]。催乳素通过与各种靶细胞表面的 PRL-R 特异性结合, 启动细胞内的级联信号传导通路从而在多物种中发挥 300 多种生物作用^[2]。人 PRL-R 存在长受体和短受体两种亚型^[3], 同时 PRL-R 在靶组织中的表达呈现多样性、保守性和组织特异性调节的特点^[4]。

此外, 催乳素还可由垂体以外的组织和细胞产生^[5]。这些可能进一步解释了 PRL 作用的广泛性。

催乳素传统作用的靶腺是乳腺, 其经典作用是调节乳腺的发育、启动和维持泌乳。催乳素对乳腺的调控机制已有很多的研究。近年来, 人们逐渐认识到 PRL-R 在除乳腺外的多种器官和组织细胞中也有表达, 如肝脏、结肠、小肠、胰腺、甲状腺、子宫、卵巢、睾丸、前列腺、脂肪、大脑、肾上腺、免疫细胞

等^[3, 5-9]。一些研究观察到催乳素在这些组织器官中可通过与 PRL-R 结合发挥一定作用^[2]。但相较于催乳素对传统靶腺——乳腺的作用,催乳素对非传统组织器官的影响尚无系统性总结。

本综述重点关注催乳素对乳腺之外的非传统靶腺及其相关疾病的作用,包括消化系统、生殖系统、免疫系统、神经系统、内分泌系统中的相关靶腺及疾病。旨在更加全面的了解催乳素在人体中的生理和病理生理功能。

1 催乳素与消化系统

研究表明,PRL-R 在人类正常肝脏和肠道中均有表达^[3, 6],而在一些肝脏疾病中的表达减少^[10]。多项研究发现催乳素与肝脏疾病相关。在肝脏中,催乳素可通过 PRL-R 下调肝内甘油三酯的积累而改善脂肪肝变性^[11]。Zhang 等^[10]同样发现代谢相关性脂肪肝患者的血清催乳素水平降低,且轻中度脂肪肝变性患者的催乳素水平高于重度脂肪肝变性患者。但在肝硬化患者中,催乳素水平随着肝硬化程度的加重而上升^[12],这些发现可能提示催乳素在不同肝脏疾病中具有不同的作用。这可能与不同肝脏疾病的 PRL-R 表达水平改变有关。与此同时,催乳素对肠道的影响也受到了研究者的关注。催乳素对肠道的作用目前主要集中于其对肠道钙吸收的影响,即催乳素可与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 协同作用于肠道,增加肠道的活性钙吸收或转运^[13]。有研究发现,作为心理应激性介质的催乳素在心理应激条件下可以改变肠道内调节性 T 细胞的表型和免疫抑制功能,从而促进肠道炎症的发生^[14]。这进一步扩展了人们对催乳素与肠道关系的认识。

近年来,关于胰腺中催乳素作用的研究越来越多。早期研究认为 PRL-R 存在于人正常胰腺组织中^[3],但最近的一项研究表明,PRL-R 在人正常胰腺组织或早期胰腺肿瘤病变中无法检测到,而在高等级胰腺上皮内瘤变中有表达^[15]。该研究发现人胰腺上皮内瘤变和胰腺导管腺癌中均存在 PRL-R,且系统催乳素水平的升高可促进胰腺的纤维增生性反应和上皮内瘤变的进展。同时,暴露于催乳素可增加胰腺癌细胞的增殖和转移,而阻断胰腺癌细胞中的 PRL-R 信号传导可降低肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞自噬并减缓异种移植肿瘤的生长^[16]。这一发现为胰腺肿瘤的治疗提供了一种新思路。但目前仍缺乏相关的临床研究,需进一步的临床证据加以支持。

2 催乳素与生殖系统

催乳素功能的多效性被发现后,很多学者对催

乳素与生殖系统之间的关系进行了探索。鉴于子宫在女性生殖系统中的关键作用,其中以子宫的研究尤为多见。PRL-R 在正常子宫、卵巢、睾丸和前列腺组织中均有表达^[3, 6]。此外,2015 年的一项研究发现 PRL-R 在子宫颈癌及其癌前病变中也有表达,该研究认为正常子宫颈上皮、宫颈癌及其癌前病变标本中的血清催乳素浓度相似,且均在正常范围内^[17]。但 Riera-Leal 等^[18]发现,PRL-R 表达水平随着宫颈癌癌前病变严重程度的增加而显著增加。因此不难发现,催乳素及 PRL-R 的信号传导可能在宫颈癌的进展中发挥重要作用。

虽有研究表明 PRL-R 在人正常卵巢组织中表达,但表达的量极少^[6]。然而组织芯片分析显示,绝大部分的卵巢癌组织表达 PRL-R,且不论卵巢癌的组织学类型和分期如何,PRL-R 均呈现中、高度表达^[19]。鉴于目前卵巢癌早期检测和诊断的局限性,这可能为检测和诊断早期卵巢癌提供了潜在的生物学标志物。此外,2018 年的一项研究首次报道了催乳素在人类输卵管上皮中表达并介导肿瘤的发生^[20],并证实催乳素信号传导可能促进高级别浆液性卵巢癌的发生。相较于子宫和卵巢,人们对睾丸及前列腺中催乳素的作用研究则较少。

3 催乳素与免疫系统

研究者们发现催乳素参与体液和细胞免疫反应的调节^[21]。许多免疫细胞表达 PRL-R,如淋巴细胞、单核细胞、粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤性细胞和胸腺上皮细胞等^[7]。这些免疫细胞产生的局部催乳素改变可能会影响炎性介质及免疫抗体的产生,从而导致免疫疾病的发生。人们发现高催乳素血症患者的趋化因子和 C 反应蛋白水平明显增高,且与催乳素的水平呈正相关^[22]。而 2019 年的一项病例对照研究也表明,高催乳素血症女性患者的自身抗体发生率高于健康女性^[23]。同时,催乳素瘤患者的自身免疫性疾病发生率在 43 岁以后显著增高^[24],这可能与长期的高催乳素状态有关。这些研究提示高循环水平的催乳素与自身免疫性疾病的发生有关。虽然催乳素可以在多种器官特异性自身免疫性疾病和非器官特异性自身免疫性疾病中发挥作用,如 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、白塞病、系统性硬化症、多肌炎^[7, 21]、多发性硬化症^[25]、干燥综合征等,但其作用的相关机制还不完全清楚,仍需要进一步的研究。

4 催乳素与神经系统

众所周知,催乳素的分泌受下丘脑多巴胺的抑制调节。研究表明,人类大脑中存在 PRL-R^[6],过

去认为存在于脉络丛中的 PRL-R 参与催乳素向大脑的转运^[26],但最近的研究表明催乳素向大脑的转运不需要 PRL-R^[27]。这一发现提示催乳素在大脑中的转运可能涉及另一个转运分子,而这个转运分子仍未知。

研究表明,催乳素建立并维持正常亲代照护的行为反应,从而确保了后代的存活^[28]。除影响母性行为外,催乳素及其受体在几种神经组织中的分布和假定表达表明催乳素在大脑中具有多效性功能^[29],而这些功能可能会成为未来研究的新方向。

5 催乳素与内分泌系统

催乳素是一种多效性肽类激素,对人类的机体代谢有广泛作用。其中催乳素对糖代谢、骨代谢、脂肪代谢以及肥胖/体重的影响一直受到人们的关注。啮齿类动物的研究表明,催乳素可影响胰腺 β 细胞的数量和胰岛素的生产从而在糖代谢中发挥必不可少的作用^[30]。这一发现与之后的研究结果相吻合^[31-32]。动物研究和临床证据认为多巴胺受体是葡萄糖稳态调节的关键因素,而溴隐亭对改善 2 型糖尿病患者的血糖有效^[33]。值得注意的是,人类 β 细胞对催乳素的反应不如小鼠 β 细胞敏感^[34],故从啮齿类动物研究中得到的观察结果可能与人类的存在一定差异。

大量证据表明,催乳素对骨骼代谢有直接或间接的影响^[35]。无论性别如何,高催乳素血症患者的骨密度降低、脊椎骨折风险增加^[36-37]。但有研究者提出,催乳素是通过调节雌激素、雄激素水平从而对骨重塑产生直接和间接的影响^[38],而不是直接通过催乳素水平本身产生作用。此外,催乳素还可以通过控制脂肪细胞的分化从而在能量平衡中有着至关重要的地位^[39]。催乳素在脂肪组织和能量平衡中的这些作用似乎解释了许多催乳素瘤女性患者体重增加的现象^[40]。

Graves 病和桥本甲状腺炎等自身免疫性甲状腺疾病是催乳素瘤患者最常见的自身免疫性疾病,分别占这些患者自身免疫性疾病诊断的 70% 和 61%^[24]。在自身免疫性甲状腺疾病患者中,有 20% 的患者可出现高催乳素水平,且大约 90% 的桥本甲状腺炎患者的催乳素水平明显升高^[7]。这可能与桥本甲状腺炎引起的甲状腺功能减退^[41] 有关。Shrestha 等^[42] 发现,闭经患者的催乳素水平和促甲状腺激素呈正相关,而与血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、年龄呈负相关。此外,PRL-R 被发现存在于肾上腺中^[9],但近年来对肾上腺中催乳素的作用研究较少。

6 结语

近年来,人们对催乳素在机体内作用的认识获得了重大进展。除了对传统靶腺——乳腺的作用外,催乳素对其他非传统靶腺及其相关疾病也发挥了关键作用,如消化系统、生殖系统、免疫系统、神经系统、内分泌系统等中的相关靶腺及疾病。本综述对催乳素在乳腺之外的非传统靶腺及其相关疾病中的作用做了系统性总结,进一步扩展了人们对催乳素作用的认识,同时为探索催乳素对人体的更广泛作用提供了新见解与新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bugge K, Papaleo E, Haxholm GW, et al. A combined computational and structural model of the full-length human prolactin receptor [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11578. DOI: 10.1038/ncomms11578.
- [2] Goffin V, Binart N, Touraine P, et al. Prolactin: the new biology of an old hormone [J]. Annu Rev Physiol, 2002, 64: 47-67. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.131049.
- [3] Trott JF, Hovey RC, Koduri S, et al. Alternative splicing to exon 11 of human prolactin receptor gene results in multiple isoforms including a secreted prolactin-binding protein [J]. J Mol Endocrinol, 2003, 30(1): 31-47. DOI: 10.1677/jme.0.0300031.
- [4] Schennink A, Trott JF, Manjarin R, et al. Comparative genomics reveals tissue-specific regulation of prolactin receptor gene expression [J]. J Mol Endocrinol, 2015, 54(1): 1-15. DOI: 10.1530/JME-14-0212.
- [5] Harvey S, Arámburo C, Sanders EJ. Extrapituitary production of anterior pituitary hormones: an overview [J]. Endocrine, 2012, 41(1): 19-30. DOI: 10.1007/s12020-011-9557-z.
- [6] Peirce SK, Chen WY, Chen WY. Quantification of prolactin receptor mRNA in multiple human tissues and cancer cell lines by real time RT-PCR [J]. J Endocrinol, 2001, 171(1): R1-4. DOI: 10.1677/joe.0.171r001.
- [7] Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: the hormone as an inflammatory cytokine [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6): 101324. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324.
- [8] Costa P, Catarino AL, Silva F, et al. Expression of prolactin receptor and prolactin in normal and malignant thyroid: a tissue microarray study [J]. Endocr Pathol, 2006, 17(4): 377-386. DOI: 10.1007/s12022-006-0009-x.
- [9] Do Amaral VC, Da Silva PL, Carvalho KC, et al. Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia on the prolactin and prolactin receptor expression of murine adrenal [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(12): 925-928. DOI: 10.3109/09513590.2015.1062863.
- [10] Zhang P, Ge Z, Wang H, et al. Prolactin improves hepatic steatosis via CD36 pathway [J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1247-1255. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.035.
- [11] Shao S, Yao Z, Lu J, et al. Ablation of prolactin receptor increases hepatic triglyceride accumulation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3): 693-699. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.048.

- [12] Paternostro R, Heinisch BB, Reiberger T, et al. Dysbalanced sex hormone status is an independent predictor of decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(2):201-211. DOI:10.1111/hepr.13253.
- [13] Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, et al. Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis; regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the 25-hydroxyvitamin D(3) 1 α hydroxylase gene by prolactin[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7):2974-2984. DOI:10.1210/en.2010-0033.
- [14] Wu W, Sun M, Zhang HP, et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation[J]. *Gut*, 2014, 63(12):1883-1892. DOI:10.1136/gutjnl-2013-306083.
- [15] Tandon M, Coudriet GM, Criscimanna A, et al. Prolactin promotes fibrosis and pancreatic cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20):5316-5327. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3064.
- [16] Dandawate P, Kaushik G, Ghosh C, et al. Diphenylbutylpiperidine antipsychotic drugs inhibit prolactin receptor signaling to reduce growth of pancreatic ductal adenocarcinoma in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5):1433-1449. e27. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.279.
- [17] Ascencio-Cedillo R, López-Pulido EI, Muñoz-Valle JF, et al. Prolactin and prolactin receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia and cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(2):241-246. DOI:10.1007/s12253-014-9814-6.
- [18] Riera-Leal A, Ramírez De Arellano A, Ramírez-López IG, et al. Effects of 60 kDa prolactin and estradiol on metabolism and cell survival in cervical cancer; co-expression of their hormonal receptors during cancer progression[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6):3781-3793. DOI:10.3892/or.2018.6743.
- [19] Sundaram KM, Zhang Y, Mitra AK, et al. Prolactin receptor-mediated internalization of imaging agents detects epithelial ovarian cancer with enhanced sensitivity and specificity[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(7):1684-1696. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-1454.
- [20] Karthikeyan S, Russo A, Dean M, et al. Prolactin signaling drives tumorigenesis in human high grade serous ovarian cancer cells and in a spontaneous fallopian tube derived model[J]. *Cancer Lett*, 2018, 433:221-231. DOI:10.1016/j.canlet.2018.07.003.
- [21] Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12):2203. DOI:10.3390/jcm8122203.
- [22] Eweran L, Landberg E, Hellberg S, et al. Immunomodulating effects depend on prolactin levels in patients with hyperprolactinemia[J]. *Horm Metab Res*, 2020, 52(4):228-235. DOI:10.1055/a-1126-4272.
- [23] Liu Y, Zhang Z, Jin Q, et al. Hyperprolactinemia is associated with a high prevalence of serum autoantibodies, high levels of inflammatory cytokines and an abnormal distribution of peripheral B-cell subsets[J]. *Endocrine*, 2019, 64(3):648-656. DOI:10.1007/s12020-019-01896-y.
- [24] Larouche V, Correa JA, Cassidy P, et al. Prevalence of autoimmune disease in patients with prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2016, 19(2):202-209. DOI:10.1007/s11102-015-0699-5.
- [25] Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:73. DOI:10.3389/fimmu.2018.00073.
- [26] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion[J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4):1523-1631. DOI:10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
- [27] Brown RS, Wyatt AK, Herbison RE, et al. Prolactin transport into mouse brain is independent of prolactin receptor[J]. *FASEB J*, 2016, 30(2):1002-1010. DOI:10.1096/fj.15-276519.
- [28] Brown RSE, Aoki M, Ladyman SR, et al. Prolactin action in the medial preoptic area is necessary for postpartum maternal nursing behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(40):10779-10784. DOI:10.1073/pnas.1708025114.
- [29] Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, et al. Prolactin function and putative expression in the brain[J]. *Endocrine*, 2017, 57(2):199-213. DOI:10.1007/s12020-017-1346-x.
- [30] Freemark M, Avril I, Fleenor D, et al. Targeted deletion of the PRL receptor; effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(4):1378-1385. DOI:10.1210/endo.143.4.8722.
- [31] Banerjee RR, Cyphert HA, Walker EM, et al. Gestational diabetes mellitus from inactivation of prolactin receptor and MafB in islet β -cells[J]. *Diabetes*, 2016, 65(8):2331-2341. DOI:10.2337/db15-1527.
- [32] Auriemma RS, Alcubierre DD, Pirchio R, et al. Glucose abnormalities associated to prolactin secreting pituitary adenomas[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:327. DOI:10.3389/fendo.2019.00327.
- [33] Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 109:74-80. DOI:10.1016/j.phrs.2015.12.029.
- [34] Chen H, Kleinberger JW, Takane KK, et al. Augmented Stat5 signaling bypasses multiple impediments to lactogen-mediated proliferation in human β -cells[J]. *Diabetes*, 2015, 64(11):3784-3797. DOI:10.2337/db15-0083.
- [35] Di Filippo L, Doga M, Resmini E, et al. Hyperprolactinemia and bone[J]. *Pituitary*, 2020, 23(3):314-321. DOI:10.1007/s11102-020-01041-3.
- [36] Mazzotti G, Porcelli T, Mormando M, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma[J]. *Endocrine*, 2011, 39(3):288-293. DOI:10.1007/s12020-011-9462-5.
- [37] Mazzotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2011, 14(4):299-306. DOI:10.1007/s11102-011-0293-4.
- [38] Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Parathyroid hormone-related protein-induced hypercalcemia of pregnancy successfully reversed by a dopamine agonist[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12):4417-4420. DOI:10.1210/je.2017-01617.
- [39] Perez Millan MI, Luque GM, Ramirez MC, et al. Selective disruption of dopamine D2 receptors in pituitary lactotrophs increases body weight and adiposity in female mice[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(3):829-839. DOI:10.1210/en.2013-1707.
- [40] Sobrinho LG, Horseman ND. Prolactin and human weight disturbances: a puzzling and neglected association[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(2):197-206. DOI:10.1007/s11154-019-09503-1.
- [41] Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, et al. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(7):2583-2590. DOI:10.1111/j.1743-6109.2010.01815.x.
- [42] Shrestha S, Neupane S, Gautam N, et al. Association of thyroid profile and prolactin level in patient with secondary amenorrhea[J]. *Malays J Med Sci*, 2016, 23(5):51-56. DOI:10.21315/mjms2016.23.5.7.