

中青年人群泌乳素检测鉴别 巨泌乳素的意义探讨

孙国威 赵楠楠 张明芳 王清林 刘常军

作者单位: 150000 黑龙江哈尔滨, 黑龙江迪安医学检验所有限公司(孙国威、赵楠楠)
150000 黑龙江哈尔滨, 罗氏诊断产品(上海)有限公司(张明芳、王清林、刘常军)
通信作者: 张明芳, Email: zhmf1979@126.com
DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.013

【摘要】 目的 分析无症状高泌乳素血症(HPRL)者血液样本中泌乳素(PRL)的类型, 讨论巨泌乳素(MPRL)的鉴别以及临床意义。方法 收集 2019 年 7—12 月送检至黑龙江迪安医学检验所有限公司的 10 909 例样本, 使用罗氏 cobas e 601 电化学发光免疫分析仪检测 PRL, 对 PRL > 47.0 $\mu\text{g/L}$ 的样本使用聚乙二醇(PEG)沉淀处理后再次检测, 计算回收率, 统计并分析检测结果。结果 10 909 例样本中, 不同年龄组的 PRL 异常升高者所占比例差异均有统计学意义, 其中 16~22 岁组 PRL 异常升高者比例最高[25.27% (253/1 001)]。男性 PRL 异常升高者比例明显高于女性[35.85% (114/318) 比 19.44% (2 059/10 591)], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。检测结果在 47.0~70.5 $\mu\text{g/L}$ 与 > 70.5 $\mu\text{g/L}$ 的 PRL 检测样本经 PEG 处理后回收率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 不同年龄组的 PRL 异常升高者比例不同, MPRL 的存在未显示与 PRL 浓度相关, 对于 HPRL 者应该鉴别 MPRL 存在的可能性, 避免不必要的检查以及错误诊断与不当治疗。

【关键词】 高泌乳素血症; 巨泌乳素; 聚乙二醇; 青春期; 育龄期; 泌乳素

Significance of macroprolactin identification in prolactin detection in young and middle-aged people

Sun Guowei, Zhao Nannan, Zhang Mingfang, Wang Qinglin, Liu Changjun. Heilongjiang Dean Medical Laboratory Co., Ltd., Harbin 150000, Heilongjiang, China (Sun GW, Zhao NN); Roche Diagnostics (Shanghai) Co., Ltd., Harbin 150000, Heilongjiang, China (Zhang MF, Wang QL, Liu CJ)
Corresponding author: Zhang Mingfang, Email: zhmf1979@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the classification of prolactin (PRL) in patients with hyperprolactinemia (HPRL), and to discuss the identification of macroprolactin (MPRL) and its clinical significance. **Methods** The PRL concentration of 10 909 blood samples sent to Heilongjiang Dean Medical Laboratory Co., Ltd. for detection from July to December, 2019 was detected with Roche cobas e 601 Electrochemiluminescence Immunoassay. Then the samples with PRL results of > 47.0 $\mu\text{g/L}$ were precipitated by polyethylene glycol (PEG) and detected again, and the recovery was calculated. The test results were analyzed. **Results** Among the 10 909 samples, the proportion of patients with abnormal increasing of PRL in different age groups had significant differences (all $P < 0.05$), and the patients aged of 16–22 years old had the highest proportion with abnormal increasing of PRL [25.27% (253/1 001)]. The PRL abnormal increasing proportion of male was significantly higher than that of female [35.85% (114/318) vs. 19.44% (2 059/10 591)], with significant difference ($P < 0.05$). There was no significant difference in the recovery of the samples with PRL results of 47.0–70.5 $\mu\text{g/L}$ and > 70.5 $\mu\text{g/L}$ which were precipitated by PEG and detected again ($P > 0.05$). **Conclusions** The proportion of PRL abnormal increasing in different age groups had significant difference. The presence of MPRL has not been shown to be related to the concentration of PRL. MPRL should be identified in HPRL patients to avoid unnecessary tests and inappropriate treatment.

【Key words】 Hyperprolactinemia; Macroprolactin; Polyethylene glycol; Adolescence; Child-bearing period; Prolactin

对于月经紊乱、不孕不育、内分泌紊乱以及一些无症状就诊者的检查中,性激素检测结果是重要的诊断指标与依据。临床发现泌乳素(prolactin, PRL)升高者并不一定有相应的临床症状。但是高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)者往往会接受更多的影像学及实验室检查。有研究显示,HPRL 女性中巨泌乳素(macroprolactin, MPRL)者可达到 55%^[1]。自动化检测不能有效区分血液中的 MPRL,而且不同分析仪器对含有 MPRL 的样本检测结果会有不一致的现象^[2],导致了不同仪器的结果不同,而且目前自动化仪器并不能提高 MPRL 的检出率^[3-4],因此仍需要其他实验来确定高泌乳素水平是否由 MPRL 导致^[5]。本研究基于全自动免疫分析仪检测 PRL 结果较高的样本使用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)进行处理后,分析不同年龄患者血液中 PRL 的浓度与年龄的关系,旨在讨论是否对于实验室检测的高泌乳素样本都应进行处理,计算回收率。

1 材料与方法

1.1 样本来源 收集 2019 年 7 月—12 月各合作医院送至黑龙江迪安医学检验所有限公司检测的 PRL 有效样本 10 909 例,年龄 2~90 岁,平均(34.99±10.38)岁;男性 318 例,年龄 3~90 岁,平均(36.15±17.69)岁;女性 10 591 例,年龄 2~79 岁,平均(34.95±10.08)岁。使用自动免疫分析仪检测 PRL,对结果>47.0 μg/L 的样本进行 PEG 处理,分析高泌乳素样本中出现 MPRL 的情况。

1.2 仪器与试剂 仪器为罗氏 cobas e 601 电化学发光分析仪,试剂为罗氏公司的 Elecsys[®] PRL 检测试剂盒以及定标品 PRL CalSet,系统试剂及耗材均为原装配套产品。同时采用伯乐生理水平及病理水平的免疫质量控制(质控)品进行室内精密度监测。PEG 6000 为广东光华科技股份有限公司生产。

1.3 检测方法

1.3.1 对送检样本按不同年龄段分组,所有样本均经过罗氏 cobas e 601 电化学发光分析仪检测,记录 PRL 结果。

1.3.2 在 18~25 °C 下,将 25 g PEG 6000 溶解在约 60 mL 蒸馏水或去离子水中(搅拌混匀 15 min),然后加水至 100 mL 制成 25% 的 PEG 水溶液。溶液储存于 20~25 °C,可稳定 7 d。

1.3.3 挑选出 PRL 结果>47.0 μg/L 的样本 198 例,吸取血清 200 μL 和 PEG 溶液按 1:1 在混匀器上

充分混合,混合时间为 10 s。转速 3 500 r/min(离心半径 20 cm),离心 10 min,上清液按常规标本检测方法上机检测,计算经 PEG 沉淀处理后 PRL 的回收率。回收率计算公式为:回收率=PEG 沉淀后的 PRL 结果×2/原始 PRL 结果×100%。

1.4 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,经本单位伦理批准(审批号:20200422),所有对受检者的检测均获得过受检者或家属的知情同意。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料以例(百分比)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组受检者 PRL 检测结果比较 不同年龄组的 PRL 异常升高者比例比较差异有统计学意义($\chi^2=157.754, P=0.000$)。受检者中 16~22 岁组和 23~35 岁组 PRL 结果高于参考范围上限的比例最高,可达到 25.27% 和 23.37%,其次为>55 岁组, PRL 异常升高者比例为 21.56%。见表 1。

表 1 不同年龄段受检者 PRL 检测异常情况比较

年龄(岁)	例数(例)	PRL(例)			高于参考值范围上限比例(%)
		正常参考值范围	高于参考值范围上限	低于参考值范围下限	
< 11	45	41	4	0	8.89
11~15	200	162	37	1	18.50
16~22	1 001	746	253	2	25.27
23~35	4 492	3 376	1 050	66	23.37
36~45	3 344	2 729	562	53	16.81
46~55	1 609	1 361	220	28	13.67
> 55	218	158	47	13	21.56
合计	10 909	8 573	2 173	163	19.92

注:PRL 为泌乳素;PRL 正常参考值范围:男性 4.04~15.20 μg/L,女性 4.79~23.30 μg/L;各组间比较, $P<0.01$

2.2 不同性别受检者 PRL 检测结果比较 男性受检者 PRL 高于参考范围上限的比例明显高于女性,差异有统计学意义($\chi^2=54.359, P=0.000$)。见表 2。

表 2 不同性别受检者 PRL 检测异常情况比较

性别	例数(例)	PRL(例)			高于参考值范围上限比例(%)
		正常参考值范围	高于参考值范围上限	低于参考值范围下限	
男性	318	197	114	7	35.85
女性	10 591	8 376	2 059	156	19.44 ^a
合计	10 909	8 573	2 173	163	19.91

注:PRL 为泌乳素;PRL 正常参考值范围:男性 4.04~15.20 μg/L,女性 4.79~23.30 μg/L;与男性比较,^a $P<0.01$

2.3 高泌乳素样本 PEG 处理后回收率分析 198 例 PRL 结果 $>47.0 \mu\text{g/L}$ 的样本在经过 PEG 处理后再次检测,有 11 例(占 5.56%)PRL 回收率 $<40\%$,其中结果为 $47.0 \sim 70.5 \mu\text{g/L}$ 的 PRL 样本占 1.52%, $>47.0 \mu\text{g/L}$ 的 PRL 样本占 4.04%;回收率为 $40\% \sim 60\%$ 的样本 48 例,占 24.24%;回收率 $>60\%$ 的样本 139 例,占 70.2% ($\chi^2=3.609, P=0.165$)。见表 3。

表 3 高泌乳素组样本 PEG 处理后 PRL 回收率分析

检测结果 ($\mu\text{g/L}$)	例数 (例)	回收率(例)		
		$<40\%$	$40\% \sim 60\%$	$>60\%$
47.0 ~ 70.5	39	3	5	31
>70.5	159	8	43	108
合计	198	11	48	139

3 讨论

PRL 是体内的一类蛋白类激素,主要由腺垂体的泌乳细胞分泌,另外也可在体内多个器官(如肝脏、乳腺、肾上腺)生成。泌乳素的分泌呈脉冲式,并且具有昼夜节律性^[6-7]。PRL 在体内循环中主要以单体形式存在并具有生物学活性,从而发挥生理作用,单体 PRL 的相对分子质量约为 23 000,当聚合成大分子时 PRL 几乎无生物学活性^[8-9],这部分 PRL 包括相对分子质量约为 50 000 的二聚体(big-PRL),当 PRL 抗体出现时可将 PRL 聚合形成相对分子质量为 100 000 ~ 150 000 的四聚体(big-big PRL),后者即为 MPRL 分子。研究显示,不仅单体泌乳素在不同时间段有脉冲式波动性分泌,MPRL 也同样随时间波动^[10]。因此血液采集时间在影响 PRL 检测结果的同时,也可能导致 MPRL 含量的变化,对于此类患者需要注意鉴别 PRL 升高的影响因素。

在普通人群中,MPRL 者约占 $3\% \sim 4\%$,而在 HPRL 患者中巨泌乳素血症患者比例可高达 35% ^[9],血液中的 MPRL 不具备生物学活性,因而无法启动负反馈机制,导致血液中 PRL 水平升高。研究显示血清经 PEG 沉淀后,大分子的免疫球蛋白被沉淀,由于 MPRL 是自身抗体与 PRL 的复合物,因此也会被沉淀,最终导致 PRL 回收率降低,回收率 $<40\%$ 的样本中的 PRL 主要为 MPRL,回收率为 $40\% \sim 60\%$ 的样本中同时存在单体 PRL 和 MPRL 或 PRL 低聚体,回收率 $>60\%$ 则说明标本中主要含有 PRL 单体^[8]。

在 PRL 的分泌过程中,许多生理和病理情况会

导致 PRL 升高,生理性情况如精神压力、妊娠、剧烈运动、乳腺刺激等。病理性情况如恶性肿瘤、胸壁损伤、肝肾疾病、原发性甲状腺功能减退症、压迫垂体或下丘脑的颅内肿瘤、空蝶鞍综合征、自身免疫性甲状腺疾病和系统性红斑狼疮等,以及特发性巨泌乳素血症,其可占到所有疾病的 1/3。还有一些药物可使人体产生过多的 PRL^[11],研究显示抗精神病类药物使用过程中患者可出现 HPRL^[11]。随着生活水平的提高,人们更加追求健康的身体和心理状态,但由于紧张的生活节奏,许多人处于亚健康状态,如抑郁症和焦虑症患者^[12]以及临床上无明显症状的人群,会由于内分泌紊乱而入院就诊,或者因有生育需求而咨询医生,此类人群入院检查时常需检测激素水平,当 PRL 水平异常增高时,必然会引起医生和患者的关注。因此当检测出 PRL 升高时能够鉴别是否由 MPRL 引起,及时为临床诊断和治疗提供准确可靠的依据,不仅可以减轻患者经济负担,也能避免不必要的其他检查。

PRL 异常升高可引起月经不调,表现为月经稀少甚至闭经,严重者可引起育龄期女性不孕或流产。尤其对于青春期及育龄女性,性激素检测尤为重要,作为性激素之一的 PRL 对女性内分泌相关疾病的诊断和治疗起到至关重要的作用^[13]。临床工作中发现往往有受检者出现 HPRL,但进行其他实验室检测或影像学检查时未见异常,此时才会对 PRL 结果产生质疑,对于这种情况复测 PRL 后结果又与初查时没有明显差异,于是再对样本进行 PEG 处理,通过计算发现回收率 $<40\%$,说明就诊者血液 PRL 中含有 MPRL 的比例较高。在此过程中,患者不仅承受着精神压力和经济压力,同时身体也承受着各项检查所带来的痛苦。Shimatsu 等^[9]建议所有高泌乳素者都应进行 MPRL 检测,以避免错误的诊断和治疗。Malik 等^[14]也认为对于 HPRL 患者在治疗前应对 PRL 进行进一步的评估。

本研究结果显示,儿童(2 ~ 10 岁年龄段)出现 PRL 异常升高的比例较低,这与 Kars 等^[15]的研究一致。送检者中以女性居多,且年龄分布主要为中青年,PRL 高于参考范围上限比例较高的人群分布在 16 ~ 22 岁的青春期和 23 ~ 35 岁的育龄人群,分析可能是因为此类人群处于青春期或因对生育有要求而更加关注生殖健康,因此在就医时需进行 PRL 检测以便诊断和鉴别疾病,判断健康状态。另外,对 PRL 超出参考范围上限比例较高的 >55 岁年龄

组受检者进行分析,该组 218 例中男性 51 例,女性 167 例,与其他年龄组比较,该组的男性比例较高,且男性组 PRL 异常升高的比例高于女性,因此导致了 >55 岁年龄组受检者中 PRL 高于参考范围上限的比例较高。分析男性 PRL 高于参考范围上限比例较高的原因可能是因为男性在诊治过程中对此项目的检查更具有针对性,因此在有相关疾病的情况下阳性率较高。对 198 例 PRL 结果高于 47.0 $\mu\text{g/L}$ 的样本进行 PEG 处理后,统计结果显示,47.0 ~ 70.5 $\mu\text{g/L}$ 组和 >70.5 $\mu\text{g/L}$ 组的回收率比较差异无统计学意义,可能是由于样本量小,其中回收率 <40% 者全部为女性。有研究显示,HPRL 患者中 MPRL 者能够正常怀孕生产^[16],不会影响生活质量。在实际工作中,PRL 均为自动化检测,出现 HPRL 的结果往往不能确定是否由于 MPRL 所致,HPRL 会让患者承受更大的精神压力,同时也会进行更多实验室检查和影像学检查,甚至错误地采取用药或手术等治疗方式^[15,17]。

综上所述,并非 PRL 结果越高 MPRL 的可能性越大,指南中推荐对于无症状的 HPRL 患者评估 MPRL^[18]。因此,对于 PRL 异常升高的样本均应该进行鉴别诊断,分析 MPRL 存在的可能性。PEG 法因成本低廉、操作简便,很多实验室都选择该方式对 PRL 异常升高样本进一步处理,计算回收率。尤其在青春期女性和育龄期因月经失调、内分泌紊乱就诊患者中更应引起注意,因为该人群的激素水平影响因素较多,情况复杂,容易判断错误,因此计算 PRL 回收率为无症状的 PRL 异常升高者鉴别 MPRL 提供了重要依据,可以避免误诊甚至错误治疗。

参考文献

- Richa V, Rahul G, Sarika A. Macroprolactin; a frequent cause of misdiagnosed hyperprolactinemia in clinical practice [J]. *J Reprod Infertil*, 2010, 11 (3): 161-167.
- Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54 (4): 603-608. DOI: 10.1515/cebm-2015-0484.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: the macroprolactin problem [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27 (5): 725-742. DOI: 10.1016/j.beem.2013.07.002.
- 蒋亮. 高泌乳素血症在不同检测系统上的鉴别分析 [J]. *实用临床医学*, 2016, 17 (3): 20-21. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2016.03.008.
- 王利健, 陈俊, 傅真. 聚乙二醇沉淀联合化学发光法检测高泌乳素血症的临床意义 [J]. *浙江医学*, 2018, 40 (20): 2291-2292, 2294. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.20.2017-1575.
- Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (2): e31305. DOI: 10.1371/journal.pone.0031305.
- Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism [J]. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50 (Pt 2): 156-158. DOI: 10.1258/ach.2012.012080.
- Hattori N, Nakayama Y, Kitagawa K, et al. Anti-prolactin (PRL) autoantibody-binding sites (epitopes) on PRL molecule in macroprolactinemia [J]. *J Endocrinol*, 2006, 190 (2): 287-293. DOI: 10.1677/joe.1.06871.
- Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012 : 167132. DOI: 10.1155/2012/167132.
- 石青峰, 杨峻, 秦辛玲. 高泌乳素血症患者在不同时段巨泌乳素水平的初步分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34 (8): 932-933. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.009.
- 陈晓慧, 刘小俊. 抗精神病药物所致高泌乳素血症的用药研究 [J]. *中国药物评价*, 2019, 36 (5): 376-379.
- 徐秀玲. 育龄期妇女高泌乳素血症的病因与治疗 [J]. *浙江创伤外科*, 2014, 19 (2): 298-299. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2014.02.072.
- 梁盛, 黄燕凤. 性激素检验在不孕症诊断中的意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (4): 233-235. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.014.
- Malik AA, Aziz F, Beshyah SA, et al. Aetiologies of Hyperprolactinaemia: A retrospective analysis from a tertiary healthcare centre [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2019, 19 (2): e129-134. DOI: 10.18295/squmj.2019.19.02.008.
- Kars M, Souverein PC, Herings RM, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (8): 2729-2734. DOI: 10.1210/jc.2009-0177.
- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, et al. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody [J]. *Eur J Endocrinol*, 1994, 130 (5): 438-445. DOI: 10.1530/eje.0.1300438.
- Samson SL, Hamrahian AH, Ezzat S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21 (12): 1427-1435. DOI: 10.4158/EP15938.DSC.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (2): 273-288. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.

(收稿日期: 2020-03-26)

(本文编辑: 邵文 张耘菲)