

不同剂量溴隐亭对催乳素瘤临床疗效、血清催乳素水平及肿瘤体积的影响

王雯*,姚伟峰*(无锡市第二人民医院内分泌科,江苏无锡 214000)

中图分类号 R736.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3681-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.23

摘要 目的:探讨不同剂量溴隐亭治疗催乳素瘤的临床疗效、对血清催乳素(PRL)水平和肿瘤体积的影响及安全性。方法:选取2015年1—12月我院收治的催乳素瘤患者60例为研究对象,按照随机数字表法分为A组和B组,各30例。两组患者均餐中口服甲磺酸溴隐亭片,A组患者首次给药剂量为2.5 mg/d,3 d后增至3.75 mg/d,服用2~3 d后每周增加2.5 mg至血清PRL水平得到控制,剂量恢复至3.75 mg/d。B组患者首次给药剂量为1.25 mg/d,3 d后增至2.5 mg/d,服用2~3 d后每周增加1.25~2.5 mg至血清PRL水平得到控制,剂量恢复至2.5 mg/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组患者的临床疗效、治疗前后的血清PRL水平和肿瘤长径,并记录不良反应发生情况。结果:A组患者临床总有效率(83.33%)较B组(66.67%)高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者血清PRL水平和各类型肿瘤的长径比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、2个月,两组患者血清PRL水平均较治疗前明显降低,且A组明显低于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗3个月,两组患者血清PRL水平均较治疗前明显降低,但组间比较差异并无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各类型肿瘤的长径均明显减小,A组患者大腺瘤和巨大腺瘤的长径均明显小于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A组患者的微腺瘤长径与B组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组患者的不良反应发生率(12例,40.00%)明显高于B组(5例,16.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:增大溴隐亭的剂量对催乳素瘤的临床疗效无显著影响,但可缩短患者血清PRL水平恢复正常的时间,缩小肿瘤体积,而其不良反应发生率随剂量增大而增加。

关键词 甲磺酸溴隐亭;催乳素瘤;临床疗效;血清催乳素;剂量

Effects of Different Dosages of Bromocriptine on Clinical Efficacy of Prolactinoma, Serum Level of PRL and Tumor Volume

WANG Wen, YAO Weifeng (Dept. of Endocrine, Wuxi Second People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate clinical efficacy and safety of different dosages of bromocriptine in the treatment prolactinoma, and its effects on serum prolactin (PRL) and tumor volume. **METHODS:** A total of 60 patients with prolactinoma were selected from our hospital during Jan.-Dec. 2015 as research objects, and then divided into group A and B according to random number table, with 30 cases in each group. Both groups were given Bromocriptine mesilate tablets orally during meal. Group A was given medicine with initial dose of 2.5 mg/d, increasing to 3.75 mg/d 3 d later, increasing by 2.5 mg every week after 2-3 d, and then recovering to 3.75 mg/d till serum PRL level had been controlled. Group B was given medicine with initial dose of 1.25 mg/d, increasing to 2.5 mg/d 3 d later, increasing by 1.25-2.5 mg every week after 2-3 d, and then recovering to 2.5 mg/d till serum PRL level recovered to normal. Both groups were treated for consecutive 3 months. Clinical efficacies as well as serum level of PRL and tumor size were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** The total response rate of group A (83.33%) was higher than that of group B (66.67%), without statistical significance ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum level of PRL and tumor size between 2 groups ($P>0.05$). After 1, 2 months of treatment, serum levels of PRL in 2 groups were decreased significantly, and the group A was significantly lower than the group B, with statistical significance ($P<0.05$). After 3 months of treatment, serum levels of PRL in 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, tumor size of 2 groups were decreased significantly, and large adenoma and giant adenoma size in group A were significantly smaller than group B, with statisti-

kin-33 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(2):298-300.

[16] 刘美霞,周龙,朱祖欣,等.血清和素肽及NT-proBNP水

* 主治医师,硕士。研究方向:糖尿病及相关并发症。电话:0510-68562222-3482。E-mail:wangrun1977@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:内分泌代谢疾病的诊治。电话:0510-68562222-3482。E-mail:yaoweifeng@163.com

平在急性脑梗死患者中的临床价值[J]. *西部医学*, 2017, 29(1):53-59.

[17] 任巍巍.血清缺血修饰白蛋白与急性脑梗死的相关性研究[D].沈阳:中国医科大学,2014:8-15.

(收稿日期:2016-07-24 修回日期:2017-06-27)

(编辑:陶婷婷)

cal significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in microadenoma size between group A and B ($P > 0.05$). The incidence of ADR in group A (12 cases, 40.00%) was significantly higher than group B (5 cases, 16.67%), with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Increasing dosages of bromocriptine no significant influence on therapeutic effect of prolactinoma, but it can shorten the time of serum PRL level back to normal, and reduce the tumor size. The incidence of adverse reactions increase with the dosage.

KEYWORDS Bromocriptine mesilate; Prolactinoma; Clinical efficacy; Serum prolactin; Dose

催乳素瘤是由垂体催乳素细胞分泌过量催乳素(PRL)引起的下丘脑-垂体疾病中常见的垂体腺瘤,约占所有垂体腺瘤的50%^[1]。催乳素瘤的女性发病率约为男性的5倍,临床表现为月经紊乱、溢乳、不孕(育)、高催乳素血症和垂体占位性病变等,给患者的生活质量和身心健康带来巨大的影响^[2]。目前,垂体腺瘤的临床治疗主要包括药物治疗、手术和放疗,催乳素瘤的治疗以药物治疗为主,首选药物为溴隐亭^[3]。溴隐亭是一种多巴胺受体激动剂,可作用于下丘脑,抑制PRL分泌,具有较好的临床疗效。国内外已有大量文献报道了溴隐亭的临床疗效和安全性^[4-6],但其不同剂量的比较研究较少。鉴于此,本研究探讨了不同剂量溴隐亭治疗催乳素瘤的临床疗效、对血清PRL和肿瘤体积的影响以及安全性,旨在为溴隐亭的剂量选择提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014版)》中催乳素瘤诊断标准^[7];②经核磁共振成像(MRI)或CT检查确诊;③血清PRL ≥ 100 ng/mL;④年龄18~60岁的女性;⑤患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①对溴隐亭存在严重过敏者;②存在严重的心血管疾病、感染性疾病或血液系统疾病者;③存在其他肿瘤者;④存在精神障碍者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2015年1—12月我院收治的催乳素瘤患者60例作为研究对象,按照随机数字表法分为A组和B组,各30例。其中,A组患者年龄为21~47岁,平均年龄(32.45 \pm 5.71)岁;病程为1~36个月,平均病程(11.20 \pm 8.91)个月;微腺瘤(肿瘤长径 < 1 cm)15例,大腺瘤(肿瘤长径为1~4 cm)12例,巨大腺瘤(肿瘤长径 > 4 cm)3例。B组患者年龄为22~45岁,平均年龄(33.82 \pm 6.11)岁;病程为1~35个月,平均病程(10.83 \pm 8.21)个月;微腺瘤16例,大腺瘤11例,巨大腺瘤3例。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均餐中口服甲磺酸溴隐亭片(匈牙利Gedeon Richter Plc.,注册证号:H20110116,规格:2.5 mg)治疗。A组患者首次给药剂量为2.5 mg/d,3 d后增

至3.75 mg/d,服用2~3 d后每周增加2.5 mg至血清PRL水平得到控制(5~25 ng/mL),剂量恢复至3.75 mg/d。B组患者首次给药剂量为1.25 mg/d,3 d后增至2.5 mg/d,服用2~3 d后每周增加1.25~2.5 mg至血清PRL水平得到控制,剂量恢复至2.5 mg/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标及疗效判定标准

①观察两组患者的临床疗效。疗效判定标准^[8]——显效:肿瘤长径缩小 $> 75\%$,且血清PRL恢复至正常范围,相关临床症状均消失;有效:肿瘤长径缩小 $< 50\% \sim 75\%$,血清PRL明显下降,相关临床症状明显缓解;好转:肿瘤长径缩小 $< 10\% \sim 50\%$,血清PRL有所下降,相关临床症状有所缓解;无效:肿瘤长径缩小 $\leq 10\%$ 或增大,血清PRL未改变或上升,相关临床症状未缓解或恶化。总有效=显效+有效。②检测两组患者治疗前及治疗1、2、3个月的血清PRL水平。两组患者均于晨起抽取空腹静脉血4 mL,采用罗氏全自动发光免疫分析仪和配套的试剂盒检测,按照试剂盒说明书进行操作。③观察两组患者治疗前后的肿瘤长径。④记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

A组患者临床总有效率(83.33%)较B组(66.67%)高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case (%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	好转	无效	总有效
A组	30	9(30.00)	16(53.33)	4(13.33)	1(3.33)	25(83.33)
B组	30	5(16.67)	15(50.00)	7(23.33)	3(10.00)	20(66.67)

2.2 两组患者治疗前后血清PRL水平比较

治疗前,两组患者血清PRL水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗1、2个月,两组患者血清PRL水平均较治疗前明显降低,且A组明显低于B组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗3个月,两组患者血清PRL水平均较治疗前明显降低,但组间比较差异并无统

计学意义($P>0.05$)。

表2 两组患者治疗前后血清PRL水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

Tab 2 Comparison of serum levels of PRL between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	n	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗3个月
A组	30	257.14±29.24	112.58±21.37**	22.36±7.74**	19.53±6.91*
B组	30	261.07±30.12	154.77±24.26*	68.58±14.82*	21.36±7.83*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与B组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group B, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后肿瘤长径比较

治疗前,两组患者各类型肿瘤的长径比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各类型肿瘤的长径均明显减小,A组患者大腺瘤和巨大腺瘤的长径均明显小于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A组患者的微腺瘤长径与B组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后肿瘤长径比较($\bar{x}\pm s, \text{cm}$)

Tab 3 Comparison of tumor size between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \text{cm}$)

组别	n	肿瘤类型	治疗前	治疗后
A组	30	微腺瘤	0.75±0.21	0.26±0.08*
		大腺瘤	2.54±0.62	0.63±0.12**
		巨大腺瘤	5.33±1.24	2.08±0.95**
B组	30	微腺瘤	0.81±0.19	0.29±0.13
		大腺瘤	2.61±0.72	1.32±0.51*
		巨大腺瘤	5.20±1.31	3.58±1.14*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与B组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group B, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

A、B组患者治疗过程中发生的不良反应均表现为头痛头晕(6例、2例)、恶心呕吐(4例、2例)和体位性低血压(2例、1例)等,对症处理后均得以缓解。A组患者的不良反应发生率(12例,40.00%)明显高于B组(5例,16.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

催乳素瘤是最常见的功能性垂体腺瘤和颅内肿瘤,女性患者的临床表现为月经紊乱或闭经、泌乳、排卵停止和不孕等,男性患者表现为性功能障碍、泌乳、不育和视野缺损等,若不及时治疗,疾病可迅速进展甚至危及患者生命^[9]。目前,催乳素瘤的发病机制研究尚未透彻,主要涉及以下几个方面:(1)基因的异常突变和表达,包括原癌基因、PRL易感基因和抑癌基因等^[10-12];(2)成纤维细胞生长因子、骨形态发生蛋白4和胶质细胞生长因子等生长因子^[13-14];(3)微小RNA的下调能够抑制肿瘤细胞的生成和介导细胞凋亡^[15];(4)细胞信号转导通路的异常激活,刺激肿瘤细胞的生长^[16]。

催乳素瘤的临床治疗方案中,放疗疗效有限,手术存在术后易复发等局限性,故药物治疗成为其首选的治疗方案^[17]。催乳素瘤的一线治疗药物为多巴胺受体激动剂,其可缩小肿瘤体积,降低血清PRL水平,改善泌乳和月经紊乱等临床症状,甚至促进生育功能恢复。临床

的多巴胺受体激动剂主要有麦角衍生物溴隐亭、非麦角衍生物喹高利特和卡麦角林等^[18]。其中,喹高利特能选择性激动D₂受体,具有较好的临床疗效,且副作用较少,但相关的临床应用较少,且在我国尚未被批准上市^[19]。卡麦角林也能选择性与D₂受体结合,半衰期较长,能起到长效的治疗作用,但其临床应用尚不成熟,且治疗成本较高,故溴隐亭成为催乳素瘤的首选治疗药物^[19]。溴隐亭于1975年就被应用于催乳素瘤的治疗,其可透过细胞膜,直接作用于下丘脑,选择性激动D₂受体和拮抗D₁受体,从而抑制和减少催乳素的合成和分泌,并且对催乳素瘤的肿瘤细胞具有抑制作用,可有效缩小肿瘤体积^[20-21]。

大量研究表明,溴隐亭能迅速缓解催乳素瘤的相关临床症状,降低血清PRL水平,促进性腺功能恢复,约70%的催乳素瘤患者服用溴隐亭后,肿瘤长径缩小,且临床疗效十分明显^[4-6]。然而,溴隐亭的最佳临床使用剂量尚存在一定争议,给临床应用带来了一定困扰^[12-13]。本研究结果发现,相对剂量较高的A组患者的临床总有效率高于临床正常给药剂量的B组,但差异无统计学意义($P>0.05$),笔者认为其可能的原因为增大溴隐亭的剂量会一定程度增加对催乳素瘤的临床疗效,但服用溴隐亭达一定时间后,大剂量和正常剂量均能起到明显的治疗效果。正如本研究结果中两组患者血清PRL水平的比较,在治疗后3个月均恢复至正常水平,且组间比较差异无统计学意义;但A组患者血清PRL水平在治疗后2个月即恢复正常水平,而B组患者需要3个月,在相同时间段内A组患者血清PRL水平降低程度大于B组,提示增大溴隐亭剂量对降低患者血清PRL水平具有显著作用,可在短时间内达到治疗效果,缩短治疗时间。此外,本研究结果还显示,增大溴隐亭剂量能明显缩小大腺瘤和巨大腺瘤的体积。但是,A组和B组患者的不良反应发生率亦具有明显差异,增大溴隐亭剂量会明显增加不良反应的发生率,降低药物使用安全性,故在增大剂量时应对其疗效和安全性进行慎重权衡。

综上所述,增大溴隐亭的剂量对催乳素瘤的临床疗效无显著影响,但可缩短患者血清PRL水平恢复正常的时间、缩小肿瘤体积,不良反应发生率随剂量增大而增加。临床可根据患者的疾病严重程度制订个体化的治疗方案,提高疗效,缩短治疗时间。但本研究样本量较小,有待大样本、多中心研究的进一步验证。

参考文献

- [1] 刘玉彩,魏兰英.口服溴隐亭治疗垂体泌乳素腺瘤的不良反应及早期护理干预[J].中国医药导报,2016,13(11):142-145.
- [2] 付红,赵兴利,高键,等.育龄期妇女垂体泌乳素腺瘤的诊治分析[J].中国妇幼保健,2015,30(27):4606-4608.
- [3] Delemer B. Prolactinomas: diagnosis and treatment[J]. *Pr-esse Med*, 2009, 38(1):117-124.
- [4] 王春霞,潘斌,刘静,等.抑乳调经颗粒治疗肾虚肝郁型高泌乳素血症的临床疗效观察[J].中国药房,2009,20

亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗急性白血病粒细胞减少期合并重症肺部感染的效果比较

陈珊珊^{1*}, 王 敏², 谭德敏^{3#}, 蔡水苗¹(1. 儋州市人民医院药剂科, 海南 儋州 571700; 2. 海南省人民医院药学部, 海口 570100; 3. 儋州市人民医院ICU, 海南 儋州 571700)

中图分类号 R557⁺.1;R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3684-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.24

摘要 目的:比较亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗急性白血病粒细胞减少期合并重症肺部感染的临床疗效及安全性。方法:选取2015年7月—2016年7月儋州市人民医院收治的急性白血病粒细胞减少期合并重症肺部感染患者64例作为研究对象,按照入院顺序号,单数为试验组,双数为对照组,各32例。对照组患者给予注射用美罗培南1 g+0.9%氯化钠注射液100 mL,ivgtt(约30 min),q8 h;试验组患者给予注射用亚胺培南西司他丁钠1 g+0.9%氯化钠注射液100 mL,ivgtt(约30 min),q12 h。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效、治疗前后的血气参数{血氧分压 $[p(O_2)]$ 、血二氧化碳分压 $[p(CO_2)]$ 、血氧饱和度 (SaO_2) }水平和病原菌清除情况,并记录不良反应发生情况。结果:试验组患者的临床总有效率(78.13%)明显高于对照组(71.88%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者血气参数和病原菌检出株数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 $p(O_2)$ 和 SaO_2 水平均明显升高, $p(CO_2)$ 水平明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者病原菌清除27例(清除率为84.38%),多于对照组的26例(清除率为81.25%),差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者的总不良反应发生率(9.38%)明显低于对照组(15.63%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗急性白血病粒细胞减少期合并重症肺部感染的临床疗效、对血气参数的改善作用、病原菌清除效果均较好,且安全性均较高。

关键词 亚胺培南西司他丁钠;美罗培南;重症肺部感染;急性白血病;粒细胞减少期;疗效;安全性

- (18):1421-1423.
- [5] Hajder M, Hajder E, Dervisevendic M, et al. Prolactinomas in infertile women: clinical and endocrine characteristics before and after 24 months of treatment with bromocriptine [J]. *Med Arch*, 2013, 67(67):181-184.
- [6] 蔡梅钦, 秦峰, 陈海燕, 等. 溴隐亭治疗泌乳素大腺瘤的临床观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(15):1271-1274.
- [7] 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):2406-2412.
- [8] 鲍威尔. 垂体腺瘤临床治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:12-17.
- [9] Delgrange E, Raverot G, Bex M, et al. Giant prolactinomas in women[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 170(1):31-38.
- [10] Wang H, Zhang Y, Zhou A, et al. Effects of silencing connexin43 on expression of pituitary tumor-transforming gene in prolactinomas[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(2):153-158.
- [11] 季立津, 鹿斌, 史虹莉. 泌乳素瘤发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(1):55-59.
- [12] Binse I, Ueberberg B, Sandalcioglu IE, et al. Expression analysis of GADD45 γ , MEG3, and p8 in pituitary adenomas[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(9):644-650.
- [13] Wang X, Chen J, Zeng H, et al. BMP-4 accelerates PRL secreting, cell proliferation and invasiveness in human prolactinoma[J]. *Chinese-German J Clin Oncol*, 2010, 9(2):109-112.
- [14] 刘永军, 高翔, 刘吉祥, 等. 胶质细胞生长因子与泌乳素垂体瘤的临床相关性研究[J]. *贵州医药*, 2014, 38(10):875-877.
- [15] Wang C, Su Z, Sanai N, et al. microRNA expression profile and differentially-expressed genes in prolactinomas, following bromocriptine treatment[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5):1312-1320.
- [16] 张丹丹, 李庆林. PI3K/Akt/mTOR信号通路与肿瘤[J]. *安徽医药*, 2012, 16(3):281-283.
- [17] Cohen-Inbar O, Xu Z, Schlesinger D, et al. Gamma Knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas: long-term results[J]. *Pituitary*, 2015, 18(6):820-830.
- [18] 王友伟, 马驰原. 多巴胺受体激动剂治疗泌乳素瘤的机制及研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2013, 12(3):286-288.
- [19] 孔妍, 路敏, 周颖, 等. 垂体催乳素腺瘤的药物治疗[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(6):649-653.
- [20] 底爱英, 高文生. 溴隐亭治疗垂体泌乳素腺瘤的研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2013, 21(1):78-80.
- [21] Krysiak R, Okrzesik J, Okopien B. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: a pilot study[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1):242-249.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0898-23312330。E-mail:1106826651@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:重症医学。电话:0898-23332753。E-mail:Nknd2016@163.com

(收稿日期:2016-11-06 修回日期:2016-12-29)

(编辑:陶婷婷)