

## 高泌乳素患者不同时间段泌乳素水平研究\*

秦辛玲, 石青峰 (桂林医学院附属医院检验科, 广西桂林 541001)

**摘要:**目的 探讨高泌乳素血症患者泌乳素水平在不同时间段的变化。方法 使用电化学发光法、罗氏 E170 全自动免疫分析仪测定 124 例高泌乳素(PRL>880 uIU/ml), 女性患者在 7:30AM, 10:00AM 及 4:00PM 不同时间段血浆泌乳素(PRL)水平, 并根据经聚乙二醇(PEG)6000 沉淀巨泌乳素后的 PRL 回收率分成巨泌乳素组(回收率≤40%)、单泌乳素组(回收率>60%)、可疑泌乳素组(40%<回收率≤60%), 同时检测 45 例正常对照组的 PRL 水平。结果 高泌乳素组巨泌乳素阳性率(33.1%)与正常对照组中巨泌乳素阳性率(0.0%)比较, 差异有统计学意义( $\chi^2=17.8867$ ,  $P<0.05$ ), 巨泌乳素组及单泌乳素组经 PEG 处理前在 10:00AM 时间段的泌乳素浓度( $1160\pm714$  uIU/ml,  $885\pm801$  uIU/ml)与 7:30AM 时间段的泌乳素浓度( $1521\pm914$  uIU/ml,  $1497\pm845$  uIU/ml)差异均有统计学意义( $t=1.993$ ,  $t_{\text{单}}=4.46$ ,  $P<0.05$ ), 巨泌乳素组及单泌乳素组经 PEG 处理后在 10:00AM 时间段的泌乳素浓度( $316\pm231$  uIU/ml,  $766\pm611$  uIU/ml)与 7:30AM 时间段的泌乳素浓度( $488\pm394$  uIU/ml,  $1235\pm912$  uIU/ml)差异均有统计学意义( $t=2.4114$ ,  $t_{\text{单}}=3.6252$ ,  $P<0.05$ ), 单泌乳素组 4:00PM 时间段处理前的泌乳素浓度( $1033\pm911$  uIU/ml)与 7:30AM 时间段处理前的泌乳素浓度( $1497\pm845$  uIU/ml)差异也有统计学意义( $t=3.1686$ ,  $P<0.05$ )。结论 不同时间段泌乳素水平有变化, 确定正确的采血时间, 有助于临床对高泌乳素血症的诊断。

**关键词:**泌乳素;巨泌乳素;采样时间;高泌乳素血症

中图分类号:R584;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)01-085-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.023

## Study of Prolactin Level Changes of Patients with Hyperprolactinemia in Different Time Period

QIN Xin-ling, SHI Qing-feng (Department of Clinical Medicine, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541001, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate prolactin(PRL) levels in patient with hyperprolactinemia in different period of time. **Methods** Used electrochemical luminescence method, Roche E170 automatic immune analyzer determination of detect 124 cases female patients of hyperprolactinemia (PRL>880 uIU/ml) at 7:30AM, 10:00AM and 4:00PM respectively of plasma PRL level, and in accordance with the polyethylene glycol (PEG) 6000 precipitate PRL after A PRL recovery rate of into macroprolactin (MPRL) group (A PRL recovery rate of ≤40%), single PRL group (A PRL recovery rate of >60%), suspicious PRL group (40%<A PRL recovery rate of ≤60%), and simultaneous detect PRL levels in 45 cases of normal control group. **Results** MPRL positive rate (33.1%) of high PRL group and MPRL positive rate (0%) of normal control group comparison, showed significant differences ( $\chi^2=17.8867$ ,  $P<0.05$ ). MPRL group and single PRL group untreated by PEG at 10:00AM the PRL levels ( $1160\pm714$  uIU/ml,  $885\pm801$  uIU/ml) and at 7:30AM the PRL levels ( $1521\pm914$  uIU/ml,  $1497\pm845$  uIU/ml) showed significant differences ( $t_{\text{巨}}=1.993$ ,  $t_{\text{单}}=4.46$ ,  $P<0.05$ ). MPRL group and single PRL group treated by PEG at 10:00AM of the PRL levels ( $316\pm231$  uIU/ml,  $766\pm611$  uIU/ml) and at 7:30AM of the PRL levels ( $488\pm394$  uIU/ml,  $1235\pm912$  uIU/ml) showed significant differences ( $t_{\text{巨}}=2.4114$ ,  $t_{\text{单}}=3.6252$ ,  $P<0.05$ ). Single PRL group untreated by PEG at 4:00PM PRL levels ( $1033\pm911$  uIU/ml) and at 7:30AM PRL levels ( $1497\pm845$  uIU/ml) also showed significant differences ( $t=3.1686$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** PRL levels was changed in different time. Determining the sampling time correct, conduce to the diagnosis of hyperprolactinemia clinical.

**Keyword:** PRL; MPRL; sampling time; hyperprolactinemia

泌乳素(prolactin, PRL)是垂体泌乳素细胞分泌的一种多肽激素。泌乳素的检测可协助诊断垂体瘤、高泌乳素血症、不孕症等疾病。泌乳素水平的自然波动及巨泌乳素(MPRL)的存在均可导致

泌乳素的升高,影响高泌乳素血症的诊断。本文通过用电化学发光法测定高泌乳素(HPRL)患者在不同时间段的经聚乙二醇(PEG)沉淀前、后泌乳素水平,并对其变化情况进行分析。

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2009060)。

作者简介:秦辛玲(1971—),女,研究生,副主任技师,主要从事临床免疫检验及研究工作, E-mail:gyqxll@163.com。

通讯作者:石青峰, E-mail:sqf7217@163.com。

## 1 材料与方法

1.1 实验对象 2011年5月~2013年5月在我院就诊的124例泌乳素高的女性患者( $PRL > 880$  uIU/ml),年龄19~39岁,分别在清晨空腹7:30和餐后10:00AM及4:00PM三个时间段抽血3 ml肝素锂抗凝,3 000 r/min离心15 min,取血浆-80℃备用。在样本采集之前患者无剧烈运动,排除怀孕、甲状腺功能障碍和服用影响PRL分泌的药物。正常对照组45例均来自本院体检健康的育龄妇女,年龄22~40岁。

1.2 仪器与试剂 ①罗氏E170全自动电化学发光免疫分析仪及配套进口试剂和室内质控品。②25 ml/dl PEG(聚乙二醇6000)溶液。

1.3 方法 所有标本每份标本分成两小份,第一份直接在E170仪上检测PRL含量,第二份取250  $\mu$ l血浆于1 ml离心管中,再加250  $\mu$ l 25 ml/dl PEG溶液混匀,在18℃下,离心速度为1 800 g,离心10 min<sup>[1]</sup>。取上清液在E170仪上检测PRL含量。根据文献报道<sup>[2]</sup>将经PEG处理后回收率>60%的为单体泌乳素,回收率 $\leq 40\%$ 的为巨泌乳素,经PEG处理后在 $40\% < \text{回收率} \leq 60\%$ 之间的为既有单体泌乳素也有巨泌乳素,为可疑泌乳素。PEG处理后PRL测定回收率公式 $[(\text{PEG沉淀后PRL} \times 2) / \text{PEG沉淀前PRL}] \times 100\%$ 。严格按照SOP操作规程进行操作,并做好相关的高、低值室内质控。

1.4 统计学分析 采用SPSS13.0软件,组间样本率差异统计学检验采用 $\chi^2$ 检验,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两均数比较用 $t$ 检验, $P <$

0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 高值泌乳素组和正常对照组血浆经PEG处理后各泌乳素结果比较 见表1。高泌乳素组与正常对照组比,单体泌乳素阳性率、巨泌乳素阳性率差异均有统计学意义( $\chi_{\text{单}}^2 = 19.655 0$ ,  $\chi_{\text{巨}}^2 = 17.886 7$ ,  $P < 0.05$ ),可疑泌乳素组的阳性率差异无统计学意义( $\chi_{\text{疑}}^2 = 0.394 4$ ,  $P > 0.05$ )。

表1 两组血浆经PEG处理后各泌乳素结果比较[n(%)]

| 组别    | n   | 单体泌乳素    | 巨泌乳素     | 可疑泌乳素   |
|-------|-----|----------|----------|---------|
| 高泌乳素组 | 124 | 72(58.1) | 41(33.1) | 11(8.8) |
| 正常对照组 | 45  | 43(95.6) | 0(0.0)   | 2(4.4)  |

## 2.2 高泌乳素患者血浆PEG处理前后结果比较

根据PRL回收率不同分成三组,各组不同时间段的血浆PRL浓度是有波动的,均以10:00AM时间段PRL值最低。处理前,巨泌乳素组及单体泌乳素组在10:00AM时间段的泌乳素浓度与7:30AM时间段的PRL浓度差异均有统计学意义( $t_{\text{巨}} = 1.993$ ,  $t_{\text{单}} = 4.46$ ,  $P < 0.05$ ),单泌乳素组4:00PM时间段的PRL浓度与7:30AM时间段的PRL浓度差异也有统计学意义( $t = 3.168 6$ ,  $P < 0.05$ );处理后,巨泌乳素组及单体泌乳素组在10:00AM时间段的PRL浓度与7:30AM时间段的PRL浓度差异均有统计学意义( $t_{\text{巨}} = 2.411 4$ ,  $t_{\text{单}} = 3.625 2$ ,  $P < 0.05$ ),可疑泌乳素组经PEG处理前后各时间段PRL水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表2 不同时间段的HPR患者血浆经PEG处理前后的PRL值( $\bar{x} \pm s$ , uIU/ml)

| 组别     | n  | 7:30AM          |                 | 10:00AM         |               | 4:00PM            |               |
|--------|----|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-------------------|---------------|
|        |    | 处理前             | 处理后             | 处理前             | 处理后           | 处理前               | 处理后           |
| 巨泌乳素组  | 41 | 1 521 $\pm$ 914 | 488 $\pm$ 394   | 1 160 $\pm$ 714 | 316 $\pm$ 231 | 1 203 $\pm$ 1 101 | 427 $\pm$ 215 |
| 单泌乳素组  | 72 | 1 497 $\pm$ 845 | 1 235 $\pm$ 912 | 885 $\pm$ 801   | 766 $\pm$ 611 | 1 033 $\pm$ 911   | 994 $\pm$ 852 |
| 可疑泌乳素组 | 11 | 1 426 $\pm$ 772 | 859 $\pm$ 651   | 981 $\pm$ 452   | 728 $\pm$ 328 | 1 189 $\pm$ 719   | 852 $\pm$ 447 |

3 讨论 泌乳素(PRL)是一种由198个氨基酸组成的多肽蛋白,相对分子质量为 $(22 \sim 100) \times 10^3$ 。具有高受体亲和力,是PRL的主要组成部分。其在血液中有4种形式<sup>[3]</sup>:①小PRL,分子质量为23 ku,具有高受体亲和力,是PRL的主要组成部分。②大PRL,分子质量为50~60 ku,由糖基化的二聚体和三聚体组成。③特大分子PRL,分子质量为150~170 ku,代表与免疫球蛋白共价或非共价结合的PRL,即巨泌乳素。④异型PRL,分子质量为20~30 ku,是两种糖基化形式的PRL。泌乳素分泌有睡眠-醒觉周期变化,一般夜间比白天高,入睡后逐渐升高,醒来前1 h达到峰值。高泌乳素血

症(HPRL)常导致闭经、溢乳、生殖功能下降或不孕等一系列临床综合征,而无症状的HPRL患者可能是体内的M-PRL水平较高。文献报道<sup>[4~6]</sup>用聚乙二醇法可以低成本筛查巨泌乳素,巨泌乳素的常规筛查可以减少不必要的临床误诊。

本组资料显示,在HPRL患者血浆中巨泌乳素的检出率为33.1%,正常对照组巨泌乳素检出率为0.0%,两者差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),证实了巨泌乳素是引起高值泌乳素的常见原因。本研究还显示,无论是巨泌乳素组还是单泌乳素组,在不同的时间段PRL检测值是有波动的,与文献报告相似<sup>[7]</sup>。但从波动的程度来说,表2,表3均

显示单体泌乳素在不同时段波动比巨泌乳素组波动要大,这可能是因为巨泌乳素组的患者体内的MPRL是PRL与其IgG型抗体结合形成的免疫复合物,在体内浓度波动不大的原因,另外,PRL的分泌不仅有时间节律性,而且呈脉冲式分泌。我们观察到同一患者,即使两天内在相同的时间段内检测,PRL测定值也可能会出现较大的波动。因此,我们建议应在PRL分泌的低谷段内即10:00AM左右重复检测两次或以上,若PRL依然处于高值,则用PEG沉淀法筛查MPR,相同时间段重复检测两次或以上,判断MPRL对PRL测定的影响。

综上所述,HPRL血症患者PRL水平不仅受巨泌乳素的影响,分泌也是有时间节律性的,正确的选择采血时间检测泌乳素并在必要时筛查巨泌乳素,可指导临床治疗和监测疾病的进展,避免不必要的检查和治疗。

#### 参考文献:

- [1] 丁杰锋,张荣富,屠凤娟,等.聚乙二醇沉淀联合电化学发光法检测巨泌乳素血症实验条件优化[J].医学研究杂志,2008,37(3):46-48.  
Ding JF, Zhang RF, Tu FJ, et al. Optimization of experimental condition in the PEG precipitation associated with Electrochemiluminescence test to detect macroprolactinaemia[J]. Journal of Medical Research, 2008, 37(3): 46-48.
  - [2] Michael FM, Penelope B, John S, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol[J]. Chin Chem, 2000, 46(12):1993-1995.
  - [3] Macroprolactinemia VS. Risk of misdiagnosis and mismanagement in hyperprolactinemia[J]. Lakartidningen, 2004, 101(6):458-465.
  - [4] 方军,潘恩云.高泌乳素血症患者筛查巨泌乳素的临床意义[J].检验医学,2011,26(10):686-688.  
Fang J, Pan EY. Clinical significance of screening macroprolactin in patients with hyperprolactinemia[J]. Laboratory Medicine, 2011, 26(10): 686-688.
  - [5] Joseph McKenna T. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2009, 71(4):466-469.
  - [6] 王霞,刘金玲,高硕.巨泌乳素干扰高泌乳素血症诊断的临床研究[J].天津医科大学学报,2009,15(4):639-641.  
Wang X, Liu JL, Gao S. The clinical research on the interference of macroprolactin on diagnosis in hyperprolactinemia[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2009, 15(4): 639-641.
  - [7] 石青峰,杨俊,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.  
Shi QF, Yang J, Qin XL. Preliminary analysis of screening macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia at different times of the day[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(8): 932-933.
- 收稿日期:2014-08-17      修回日期:2014-12-24
- 
- (上接84页)
- He T, Tang YJ, Li G, et al. Correlation between cystatin C level and coronary heart disease[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2012, 14(3): 264-267.
  - [5] 蒋云华,王金良.血浆胱抑素C浓度与非慢性肾病冠心病患者冠状动脉病变严重程度的相关性[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):42-44.  
Jiang YH, Wang JL. Correlation between plasma cystatin C concentration and the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(4): 42-44.
  - [6] 陈晨,吴海云,陈杰,等.胱抑素C对冠心病的诊断价值及其影响因素[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(2):145-147.  
Chen C, Wu HY, Chen J, et al. Diagnostic capability of cystatin C to coronary heart disease and relevant influencing factors[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2013, 5(2): 145-147.
  - [7] Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(2): 373-380.
  - [8] Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Plasma Cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease[J]. Circ J, 2010, 74(11): 2441-2447.
  - [9] 方小丽,王圣,马建林,等.血浆NO水平与冠脉病变稳定性的相关性研究[J].海南医学,2012,23(18):18-19.  
Fang XL, Wang S, Ma JL, et al. Correlational study of the plasma NO levels and the stability of coronary lesions[J]. Hainan Medical Journal, 2012, 23(18): 18-19.
  - [10] 马建林,王圣,李新明,等.冠心病患者内皮功能与血清SOD、丙二醛含量相关[J].心脏杂志,2006,18(3):320-322.  
Ma JL, Wang S, Li XM, et al. Relationship of vascular endothelial function and content of serum superoxide dismutase and malonyldiadehyde in patients with coronary heart disease[J]. Chin Heart J, 2006, 18(3): 320-322.
- 收稿日期:2014-05-25      修回日期:2014-11-25