

· 病例报告 ·

加巴喷丁致高泌乳素血症 1 例

刘国平

(中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院南院区 门诊部, 济南 250031)

【摘要】 高泌乳素血症是一种常见的垂体性疾病, 病因多样化, 最常见的病因是垂体肿瘤, 药物是最常见的非肿瘤性病因。本文报告 1 例服用加巴喷丁致高泌乳素血症的患者, 并对其发生机制进行初步探讨, 为临床安全用药提供相关的信息服务。

【关键词】 加巴喷丁; 高泌乳素血症; 泌乳素; γ -氨基丁酸

【中图分类号】 R971.6; R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0090-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.022

Hyperprolactinemia caused by gabapentin: a case report

LIU Guo-ping

(Department of Outpatient, Southern District of the 960th Hospital of People's Liberation Army Joint Service Support Force, Jinan 250031, China)

【Abstract】 Hyperprolactinemia is a common pituitary disease, and the pathogeny is diverse. The most common cause is pituitary tumor. Drugs are the most common non-neoplastic etiology. This paper reported a case of hyperprolactinemia caused by gabapentin, and preliminarily explored its pathogenesis to provide information service for clinical safe of drug usage.

【Key words】 gabapentin; hyperprolactinemia; prolactin; γ -aminobutyric acid (GABA)

加巴喷丁(gabapentin, GBP)是治疗多种神经病理性疼痛的常用药物, 临床应用较普遍。为保证临床用药的安全性, 应对其潜在的药物不良反应加强严密监测和及时有效的识别。本文报告 1 例服用加巴喷丁致高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的病例。

1 病例资料

患者, 女, 37 岁, 2017 年 7 月就诊于解放军第九六〇医院南院区(原解放军第四五六医院, 以下简称我院)。于 2017 年 4 月起出现渐进性的全身广泛性疼痛, 伴有明显的躯体僵硬感, 进而影响睡眠、出现明显的抑郁焦虑情绪, 自 3 周前开始受疾病影响不能适应正常工作。既往体健, 无外伤和明显的精神刺激史, 无其他合并疾病, 月经妊娠史正常, 生育一子。体格检查: 发育营养良好, 焦虑样情绪状态; 皮肤、淋巴结、甲状腺无异常体征,

心、肺正常, 肝脾未及; 四肢肌力正常, 各关节无红肿、活动度正常, 肩、肘、膝和手部诸关节活动时较有明显的疼痛感和压痛; 神经系统未引出病理性反射; 颈背部、双颌区、胸锁关节周围、腹部双侧近脐区、双侧上臂、双侧髋区、双侧大腿内侧部有明显的压痛点。实验室及辅助检查(包括既往非我院检查结果): 血常规、肝肾功能、血糖血脂、甲状腺功能、血沉、抗链球菌溶血素 O 抗体、类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体、人白细胞抗原 B27、抗核抗体、抗可提取性核抗原抗体、抗中性粒细胞浆抗体等均正常, 胸部 X 线、腹部超声、颈腰椎间盘和髋髌关节核磁共振成像检查正常, 双侧手、肘、膝关节、脊柱 X 线检查正常。院外医疗机构先后以“风湿病”“植物神经功能紊乱症”等给予中药制剂和针灸治疗 20 余天, 症状无改善。根据 2017 年《欧洲抗风湿病联盟纤维肌痛治疗管理建议》^[1], 弥漫性疼痛指数评分 13 分, 症状严重程度评

[收稿日期] 2019-04-30

[作者简介] 刘国平, 男, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 风湿性疾病的临床诊疗; Tel: (0531)51613804; E-mail: rheumatist@163.com

分 7 分，结合病史和体格、辅助检查，诊断为原发性纤维肌痛综合征。在对患者及家属健康教育的基础上，推荐治疗方案：双氯芬酸钠纠正疼痛症状，阿米替林改善精神焦虑和睡眠障碍，补充维生素 D 和钙剂，同时心理治疗辅助。因患者强烈拒绝抗精神抑郁类药物（如阿米替林、米氮平等）治疗，故改服加巴喷丁，0.4 g，每日 3 次。3 周后疼痛和睡眠状况轻度好转，焦虑情绪稍减轻。患者诉有较明显的疲劳、眩晕、头痛、恶心等不适，可耐受，加巴喷丁减量，0.3 g，每日 3 次，推荐患者每天增加约 30 min 的慢跑和太极拳运动。4 周后疼痛症状持续减轻，焦虑情绪显著改善，可担负正常工作，加巴喷丁减量至 0.2 g，每日 3 次，但患者有自行间断服用现象。自 2017 年 10 月起，患者觉双侧乳腺胀满感并有少量乳汁溢出，月经周期延长。2018 年 2 月因停经 2 个月再次就诊我院，妇产科排除妊娠，血清泌乳素（prolactin, PRL）检测：859.7 mU · L⁻¹（正常值：102.0 ~ 496.0 mU · L⁻¹），血清促卵泡生成素、促黄体生成素、雌二醇、孕酮、睾酮、甲状腺激素和促甲状腺激素检测均正常，双侧乳腺超声检查：乳腺导管显著扩张，头颅核磁共振成像检查：垂体结构正常，无其他病理性改变。经我院风湿科、妇产科、内分泌科会诊，系高泌乳素血症导致闭经溢乳综合征。给予口服苯磺酸溴隐亭 2.5 mg，每日 2 次，维生素 B₆ 100 mg，每日 1 次。鉴于颅内未发现支持高泌乳素血症的相关病变且患者疼痛症状显著好转，为明确高泌乳素血症原因停用加巴喷丁，间断服用双氯芬酸钠，辅以运动康复，患者服用加巴喷丁累及量不少于 120 g。2 周后，PRL：539.0 mU · L⁻¹，月经复潮，溢乳消失，挤压仍有少量乳汁。4 周后，PRL：321.5 mU · L⁻¹，挤压无乳汁溢出，双侧乳腺胀满感明显减轻。溴隐亭减量至每日 2.5 mg。6 周后，PRL 286.3 mU · L⁻¹，溴隐亭减量至每日 1.25 mg。8 周后，PRL 174.8 mU · L⁻¹，停用溴隐亭。再分别于 10、14、20 周检测 PRL，PRL 检测值波动于 143.1 ~ 216.5 mU · L⁻¹ 之间。2018 年 10 月于我院再次行全面体检，PRL 168.3 mU · L⁻¹，颅部核磁共振成像检查无异常，乳腺超声检查见乳腺导管轻度扩张，月经周期基本规律，无溢乳，其余体检结果正常。2018 年 12 月患者移居国外致失访。

2 讨论

PRL 分泌受下丘脑 PRL 释放因子和 PRL 释放抑制因子调节，正常时下丘脑弓状核结节漏斗部肽能神经元释放的多巴胺（dopamine, DA）是一种 PRL 释放抑制因子，张力性抑制调节占优势。任何干扰下丘脑 DA 合成、干扰 DA 由垂体-门脉系统向垂体输送，以及干扰 DA 与 PRL 细胞 DA 受体结合（此种特异结合可抑制 PRL 的分泌与释放）的情况均可减弱抑制性调节而引起 HPRL^[2]。

药物性病因是 HPRL 常见的主要病因，称为药物性 HPRL，药物诱发该症的机制多为药物抑制内源性多巴胺的合成和（或）阻断多巴胺的生物学作用^[3]。可引发高泌乳素血症的药物有：多巴胺受体拮抗剂（酚噻嗪类、氟哌啶醇、甲氧氯普胺、多潘立酮等）、多巴胺转化抑制剂（阿片肽、吗啡、可卡因等）、多巴胺耗竭剂（甲基多巴、利血平）、二苯氮类衍生物（苯妥因、地西泮）、多巴胺重吸收阻断剂（诺米芬）、H₂ 受体拮抗剂（西咪替丁、雷尼替丁）、单胺氧化酶抑制剂（苯乙肼）、抗结核药物（异烟肼）和激素类（雌激素和避孕药）等，停止用药后一般可逐渐恢复正常^[4]。

加巴喷丁分子结构与神经递质 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）相似，通过增加胶质细胞的 GABA 释放而提高 GABA 能作用，其主要作用机制是：拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体；产生 GABA 样抑制效应，增加 GABA 合成，减少降解；抑制突触后膜钙离子通道，降低钙离子内流，导致神经递质如 P 物质、去甲肾上腺素等释放减少，阻断病变神经异常放电；调节异常感觉信息在脊髓中的处理加工过程。加巴喷丁在治疗慢性疼痛，尤其是在神经病理性疼痛治疗中具有独特的优势，同时兼具改善睡眠和情绪的功能，与三环类抗抑郁药相比较，具有治疗效果优良、耐受性好、不良反应轻微、对其他药物代谢影响小等特点，成为治疗多种神经病理性疼痛的一线药物^[5-6]。

支持该例患者高泌乳素血症系由服用加巴喷丁引发的依据如下：①患者在明确纤维肌痛综合征诊断后即接受加巴喷丁治疗，3 个月后出现溢乳，7 个月后又出现闭经、血清 PRL 测定水平升高，服药时间较长，累及服用量在 120 g 以上，剂量较大。②停用加巴喷丁并给予短期抗泌乳素分泌治疗，溢

乳、闭经症状消失,血清PRL水平在短期内迅速下降并维持在正常水平范围内。③患者合并使用的其他治疗药物有维生素D、双氯酚酸钠、钙剂,其药理作用机理不支持与高泌乳素血症的发生相关;疾病初期患者曾短期内应用抗风湿中药水剂,因使用时间短且在服用加巴喷丁前已停用,与高泌乳素血症发生的间隔时间较长,故可排除由其引发的可能性。④加巴喷丁与GABA有相似的分子结构,已有应用与GABA分子结构相类似药物诱发高泌乳素血症的病例报告^[7]。⑤患者在发生高泌乳素血症后的8个月内连续二次头颅核磁共振成像检查均未发现垂体及其他颅内病变,可排除肿瘤性病因。⑥患者在高泌乳血症发生前和消失后,其月经史无异常,超声检查未见卵巢和甲状腺病变,相关激素水平测定正常,可排除与内分泌紊乱相关的病因。

加巴喷丁诱发高泌乳素血症的可能机制或与以下因素相关:①加巴喷丁为GABA样物质,具有GABA样抑制效应并增加GABA合成,抑制突触后膜钙离子通道导致神经递质释放减少的同时,产生了对多巴胺的抑制性作用,使多巴胺对PRL分泌的抑制作用降低,造成PRL分泌增加;②动物试验研究报告,激活GABA-C受体可导致培养的大鼠垂体前叶细胞PRL分泌水平升高^[8],对男性健康志愿者应用可选择性地作用于GABA-A型受体的 α_2 和(或) α_3 亚型的药物后其血清PRL水平显著提高^[9],提示GABA能调节作用可影响PRL的分泌,作为GABA结构类似物的加巴喷丁,或通过对GABA受体的影响增加PRL的分泌;③进一步研究发现,加巴喷丁可增强含 δ 亚基的GABA-A型受体的表达,增加了相关神经元的抑制性电导效应,可能有助于其GABA能效应的增加^[10]。综上所述,加巴喷丁的GABA能效应可能是引发高泌乳素血症生物学机制的一个重要方面,其确切的机制有待于进一步的探讨。

加巴喷丁最常见的不良反应是神经系统症状,如嗜睡、头晕、疲劳和镇静作用等,大部分患者对其耐受性较好,不良反应随着用药减量或停用而消失^[11-12]。目前国内在用的多个规格加巴喷丁制剂说明书中,无可诱发高泌乳素血症的不良反应标示。

作者分别以“加巴喷丁,泌乳素”和“gabapentin, prolactin”为检索词检索中国生物医学文献数据库、中国知网、Medlines和EMBASE等数据库,未检索到加巴喷丁诱发高泌乳素血症的相关文献。因此,为保证临床用药安全,对长期应用加巴喷丁治疗的女性患者特别是中青年年龄患者有必要进行血清PRL水平监测,以及时发现可能的药物不良反应。

【参考文献】

- [1] 焦娟,贾园,吴庆军,等.解读2017年欧洲抗风湿病联盟纤维肌痛治疗管理建议[J].中华风湿病学杂志,2018,22(1):67-70.
- [2] 陈灏珠,林果为,王吉耀,等.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:1124.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.女性高催乳素血症诊治共识[J].中华妇产科杂志,2016,51(3):161-168.
- [4] 杨静,董俊芳,兰丽珍.高泌乳素血症的研究进展[J].华西医学,2018,33(5):509-512.
- [5] 梁河.加巴喷丁临床应用研究进展[J].临床合理用药,2017,10(7c):166-167.
- [6] 范华,何杰文.加巴喷丁的药理作用及临床应用进展[J].海峡药学,2017,29(6):116-119.
- [7] Taraktas A, Mesci N, Ozturk G, et al. Pregabalin-induced hyperprolactinemia in a patient with fibromyalgia: a case report [J]. North Clin Istanbul, 2016 3(3):233-236.
- [8] Bockbrader H N, Wesche D, Miller R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin [J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49:661-669.
- [9] Te Beek E T, Chen X, Jacobs G E, et al. The effects of the nonselective benzodiazepine lorazepam and the α_2/α_3 subunit-selective GABA_A receptor modulators AZD7325 and AZD6280 on plasma prolactin levels [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2015, 4(2):149-54.
- [10] Yu J, Wang D S, Bonin R P, et al. Gabapentin increases expression of δ subunit-containing GABA_A receptors [J]. E Bio Medicine, 2019, 42(4):203-213.
- [11] 鞠延娇,尤艳明,谢志强.加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒的研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(4):373-376.
- [12] 孙弦,周盛年,孙跃东.加巴喷丁治疗神经痛的研究进展[J].中华内科杂志,2009,48(6):524-525.

(本文编辑:郭美晨)