·临床研究·

基于下丘脑-垂体-肾上腺轴构建首发精神分裂症患者真性高泌乳素血症的预测模型

王斓，王振华，费小聪，雷礼磊

【摘要】目的　探讨下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴对首发精神分裂症患者真性高泌乳素血症（THPRL）的影响，并构建预测模型。**方法**　本研究为前瞻性研究。选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月湖州市第三人民医院收治的首发精神分裂症伴 HPRL 患者 102 例，抽取空腹外周血检测 HPA 轴激素水平[泌乳素（PRL）、肾上腺皮质激素（ACTH）、皮质醇（Cor）]。采用聚乙二醇沉淀法进行巨泌乳素（MPRL）筛查，以回收率＞ 60%作为 THPRL 的判断标准，将患者分为 THPRL 组和非 THPRL 组，比较两组的 HPA 轴激素水平及一般资料，Logistic 回归分析影响 THPRL 的危险因素，并构建 THPRL 列线图预测模型，进行模型评价。**结果**　THPRL 组的女性患者闭经比例、使用典型抗精神疾病药物比例、溢乳比例及血清 ACTH、Cor 水平高于非 THPRL 组，辅助应用维生素 B6 比例低于非 THPRL 组（均 $P < 0.05$）。Logistic 回归分析显示，溢乳，使用典型抗精神疾病药物，女性患者闭经及血清 ACTH、Cor 水平升高是影响首发精神分裂症患者 THPRL 的独立危险因素（均 $P < 0.05$）。基于 Logistic 回归分析结果构建的 THPRL 预测模型经受试者工作曲线评价列线图的预测能力良好，曲线下面积（*AUC*）为 0.876；Bootstrap 法对预测模型进行内部验证，结果显示模型区分度及拟合度良好，C-index 值为 0.782（95%*CI*：0.702 ～ 0.857），列线图模型的预测概率和实际 THPRL 概率具有良好的一致性（Hosmer-Lemeshow χ^2=0.56，$P > 0.05$）。**结论**　溢乳，使用典型抗精神疾病药物，女性患者闭经及血清 ACTH、Cor 水平升高为首发精神分裂症患者 THPRL 的独立危险因素，基于此构建的列线图预测模型对 THPRL 的发生具有较高的预测效能。

【关键词】　精神分裂症；高泌乳素血症；下丘脑-垂体-肾上腺轴；列线图
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.006
【中图分类号】　R749.3　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2024)04-0443-04

精神分裂症是一种复杂性的慢性精神疾病，以个人意识、情绪、感知觉及行为异常为主要表现，影响全球约 1%的人口[1]。服用抗精神病药物是治疗精神分裂症的有效方法，然而长期服用抗精神病药物的不良反应较多，影响预后[2]。高泌乳素血症（hyperprolactinemia，HPRL）是精神分裂症患者应用抗精神病药物治疗的常见不良反应之一，患病率可达 70%[3]。由于精神分裂症患者的自我照料能力较差，仅通过有无 HPRL 的临床表现区分往往延误治疗。因此准确区分 HRPL 类型对指导临床用药有重要意义。已知泌乳素（PRL）水平受下丘脑-垂体-肾上腺素（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴调节[4]，但 HPA 分泌水平与精神分裂症患者 HRPL 类型的关系未明确。因此，本研究探讨 HPA 轴分泌水平对首发精神分裂症患者真性 HRPL（true HRPL，THRPL）的影响，并构建预测模型，以期为此类疾病的诊断及治疗提供指导，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为前瞻性研究。选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月湖州市第三人民医院收治的首发精神分裂症伴 HPRL 患者 102 例。纳入标准：（1）符合国际疾病分类第 11 版（ICD-11）[5]中精神分裂症的诊断标准；（2）年龄 18 ～ 55 岁；（3）在本院首次诊断为精神分裂症；（4）首次确诊时检查 PRL，女性＜ 23.3 ng/ml，男性＜ 15.2 ng/ml；（5）入组前单一使用抗精神疾病药物治疗，且治疗时间＞ 4 周。排除标准：（1）对研究涉及相关药物过敏者；（2）妊娠期、哺乳期女性；（3）存在影响 PRL 水平的器质性躯体疾病者；（4）有严重的物质滥用及物质依赖者；（5）存在其他精神疾病者；（6）同时合并内分泌、遗传、传染性及自身免疫性疾病者。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准，所有研究对象均法

基金项目：　浙江省医药卫生科技计划项目（2022KY1225）
作者单位：　313000 浙江省湖州，湖州市第三人民医院
通信作者：　王振华，Email：18705147182@163.com

定代理人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 HPA轴激素水平检查及PRL诊断 患者于抗精神病治疗4周后抽取外周空腹静脉血5 ml，3 000 r/min离心分离血清，使用电化学发光法Elecsys Prolactin Ⅱ试剂盒及肾上腺皮质激素（ACTH）、皮质醇（Cor）试剂盒检测PRL、ACTH、Cor水平，严格按照试剂盒说明书进行操作。PRL参考范围，男性4.04～15.2 ng/ml，女性4.79～23.3 ng/ml，大于正常范围为HPRL。

1.2.2 巨泌乳素（MPRL）筛查 采用25%聚乙二醇沉淀法，聚乙二醇6 000（默克公司，质量水平300）25 g溶剂于蒸馏水或去离子（60 ml）水中，磁力搅拌15 min后添加至100 ml，室温保存备用。将血清200 μl与25%的聚乙二醇6 000溶液混合预处理沉淀，室温下涡流混合5 min，3 500 r/min离心10 min，以电化学发光免疫分析仪检测血清PRL，乘以稀释因子2，计算二乙二醇后的单体PRL水平。经沉淀后回缩率＜40%则诊断为单纯性巨泌乳素血症（SMPRL），沉淀后回收率40%～60%则为混合泌乳素血症（MHPRL）[6]，回收率＞60%则为真性混合泌乳素血症（TMPRL），将TMPRL患者纳入THPRL组，SMPRL与MHPRL纳入非THPRL组。

1.2.3 资料收集 收集患者性别、年龄、体质量指数（BMI）、吸烟史、饮酒史、基础疾病（高血压、糖尿病、高脂血症）、抗精神病药物类型、辅助应用维生素B6、临床症状（女性：闭经、周期延长）、溢乳、不孕不育、视力下降、视野缺损及头疼等。

1.3 统计方法 使用SPSS26.0统计系统进行数据处理，计量资料以均数±标准差表示，采用t检验；计数资料以例数（百分比）表示，采用χ^2或校正χ^2检验；影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。使用R3.6软件构建影响THPRL的列线图模型，以受试者工作特征（ROC）曲线进行验证，绘制校准曲线评价列线图预测模型的一致性。P＜0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 THPRL组与非THPRL组一般资料比较 THPRL组女性患者闭经比例、使用典型抗精神疾病药物、溢乳比例及血清ACTH、Cor水平高于非THPRL组，辅助应用维生素B6比例低于非THPRL组（均P＜0.05），见表1。

2.2 影响首发精神分裂症患者发生THPRL的危险因素分析 将THPRL作为自变量，溢乳、使用典型抗精神疾病药物、辅助应用维生素B6、女性患者闭经、血清ACTH、Cor作为自变量，纳入Logistic回归分析模型，结果显示溢乳，使用典型抗精神疾病药物，女性患者闭经，血清ACTH、Cor水平升高为影响THPRL发生的独立危险因素（均P＜0.05），见表2。

2.3 首发精神分裂症患者发生THPRL预测模型的构建 将Logistic回归分析结果引入R3.6构建列线图模型得出预测模型方程，Logit（P）=— 7.52+ 0.26×溢乳+0.16×使用典型抗精神疾病药物+ 0.34×女性患者闭经+ 0.16×ACTH+0.21×Cor（χ^2=23.62，P＜0.05），得出列线图图模型，见图1。

2.4 首发精神分裂症患者发生THPRL的列线图预测模型验证 根据各项因素评分相加总分后评估首发精神分裂症患者发生THPRL的概率，绘制ROC曲线评价列线图的预测能力，结果显示曲线下面积（AUC）为0.876（95%CI：0.796～0.933），血清ACTH及血清Cor单独预测THPRL的AUC分别为0.808、0.755，见表3。经Bootstrap进行内部验证，预测模型区分度良好（C-index=0.782，95%CI：0.702～0.857），校正曲线显示该列线图模型的预测概率和实际THPRL概率具有良好的一致性（Hosmer-Lemeshow χ^2=0.56，P＞0.05），见图2。

3 讨论

血清PRL异常时引起的临床症状被称为HPRL。随着临床对HPRL研究的深入发现，MPRL是HPRL的重要原因，导致HPRL诊断困难[7]。有学者发现MPRL的活性较低或无法产生生物学效应。另有研究报道MPRL与THPRL在临床表现上存在部分重叠[8]。在抗精神分裂症药物引起的HPRL患者中，及时给予有效的干预对改善患者预后有重要意义；因此在精神分裂症患者中明确HPRL的类型是亟待解决的问题。

本研究结果显示，溢乳，使用典型抗精神疾病药物，女性患者闭经，血清ACTH、Cor水平升高为影响

表 1　两组首发精神分裂症伴高泌乳素血症患者一般资料比较

指标	THPRL 组(n=46)	非 THPRL 组(n=56)	χ^2(t)值	P 值
性别[例(%)][a]			3.10	＞0.05
男	4(8.70)	12(21.43)		
女	42(91.30)	44(78.57)		
年龄(岁)	32.2±6.5	30.4±7.0	(1.37)	＞0.05
体质量指数(kg/m^2)	23.02±2.01	22.85±2.32	(0.39)	＞0.05
吸烟史[例(%)]	12(26.09)	20(35.71)	1.09	＞0.05
饮酒史[例(%)]	15(32.61)	22(39.29)	0.49	＞0.05
合并症[例(%)]				
高血压	8(17.39)	10(17.86)	0.00	＞0.05
糖尿病	6(13.04)	7(12.50)	0.00	＞0.05
高脂血症	10(21.74)	7(12.50)	1.55	＞0.05
心血管疾病				
抗精神病药物类型[例(%)]			5.71	＜0.05
典型抗精神病药物	19(41.30)	11(19.64)		
非典型抗精神病药物	27(58.70)	45(80.36)		
辅助应用维生素 B6[例(%)]	30(65.22)	48(85.71)	4.78	＜0.05
血清肾上腺皮质激素(pmol/L)	7.11±2.35	3.85±1.52	(8.45)	＜0.05
血清皮质醇(nmol/L)	340.25±85.32	260.35±60.35	(4.14)	＜0.05
临床症状[例(%)]				
溢乳	17(36.96)	6(10.71)	9.96	＜0.05
不孕不育[a]	5(10.87)	2(3.57)	1.12	＞0.05
视力下降[a]	2(4.35)	1(1.79)	0.03	＞0.05
视野缺损[a]	0	1(1.79)	0.01	＞0.05
头疼[a]	3(6.52)	1(1.79)	0.51	＞0.05
女性症状[例数比(%)]				
闭经[a]	11/42(26.20)	2/44(4.55)	7.67	＜0.05
月经周期延长	20/42(47.62)	15/44(34.01)	3.12	＞0.05
月经量少	19/42(45.24)	20/44(45.45)	0.33	＞0.05

注：THPRL 为真性高泌乳素血症，a 为采用校正χ^2 检验

表 2　首发精神分裂症患者发生真性高泌乳素血症的多因素 Logistic 回归分析

因素	β值	SE 值	Waldχ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
溢乳	0.26	0.12	4.63	＜0.05	1.29	1.16～1.38
使用典型抗精神疾病药物	0.16	0.07	5.10	＜0.05	1.35	1.25～1.45
辅助应用维生素 B6	0.51	0.31	2.54	＞0.05	0.99	0.81～1.16
女性患者闭经	0.34	0.16	4.47	＜0.05	1.19	1.03～1.22
高肾上腺皮质激素	0.16	0.06	7.35	＜0.05	1.46	1.23～8.65
高皮质醇	0.21	0.08	6.89	＜0.05	1.36	1.20～9.62
常数项	－7.52	2.33	10.48	＜0.05		

表 3　基于肾上腺皮质激素、皮质醇构建的列线图预测真性高泌乳素血症模型的 ROC 曲线分析

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI
肾上腺皮质激素	5.95 pmol/L	73.91	82.14	0.561	0.808	0.718～0.879
皮质醇	377.03 nmol/L	47.83	98.21	0.460	0.755	0.660～0.834
预测模型		82.61	80.36	0.630	0.876	0.796～0.933

THPRL 发生的独立危险因素。PRL 为垂体前叶泌乳素细胞合成和分泌的激素，受下丘脑抑制激素(多巴胺)和催乳素释放激素的双重调节[9]。在 HPRL 中 ACTH 的水平变化与 PRL 密切相关，推测高 PRL 促进免疫网络状态的失衡，且 HPA 轴分泌水平与节律的异常参与免疫功能的变化[10]。Cor 是 HPA 轴分泌的终产物，在临床试验中发现，精神分裂症患者的不同病情进展期 Cor 的基础值均升高[11]。有学者认为，抗精神分裂症药物会影响患者血浆 Cor 水平，导致基础 Cor 水平高于正常对照组，这可能与 THPRL 患

Modern Practical Medicine, April 2024, Vol.36, No.4

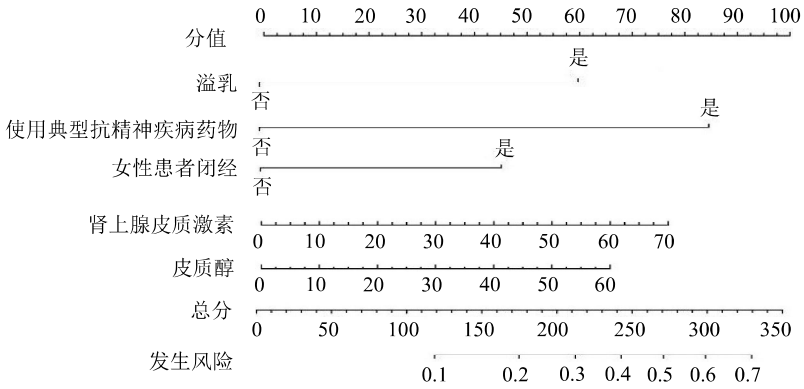


图 1　首发精神分裂症患者发生真性高泌乳素血症的预测列线图

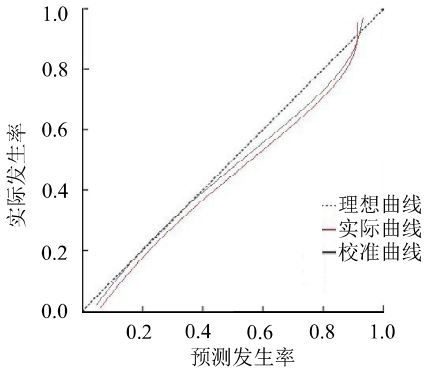


图 2　首发精神分裂症患者发生真性高泌乳素血症的预测列线图校准曲线

者的 HPA 轴失衡有关[12]。MPRL 一般为分子质量较大、低生物活性的四聚体、免疫球蛋白及单体 RPL 的聚合物[13]，推测其对内分泌系统（HPA）的影响较小。此外，经典抗精神疾病药物为导致 HPRL 的公认因素，是 HPRL 筛查的首要考虑条件[14]。单纯的 HPRL 往往无相关临床症状或症状不明显，但有研究报告 TMPRL 患者与 THPRL 存在症状重叠，表现为月经紊乱、闭经、月经稀发等[15]。本研究显示溢乳及女性患者闭经为影响 THPRL 的危险因素。本研究构建首发精神分裂症患者发生 THPRL 的列线图模型，并进行内部验证，结果显示构建的列线图模型对首发精神分裂症患者发生 THPRL 的预测效能较好。

综上所述，血清 ACTH、Cor 为影响首发精神分裂症患者发生 THPRL 的独立危险因素，且基于此构建的 THPRL 列线图预测模型具有较高的效能，可用于精神分裂症患者的 THPRL 筛查鉴别。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　王斓：科研设计、组织实施、数据分析整理以及文章撰写、修改；王振华：科研设计、协助分析整理数据及文章撰写、修改、审阅、指导；费小聪：实施研究、采集数据、协助分析整理数据；雷礼磊：实施研究、采集数据、协助分析整理数据

参　考　文　献

[1] CAI J, LI L, SHAO T, et al. Relapse in patients with schizophrenia and amisulpride-induced hyperprolactinemia or olanzapine-induced metabolic disturbance after switching to other antipsychotics[J]. Psychiatry Res,2023,322:115138.

[2] MCINTYRE R S, BERK M, BRIETZKE E, et al. Bipolar disorders[J]. Lancet,2020,396(10265):1841-1856.

[3] MONTGOMERY J, WINTERBOTTOM E, JESSANI M, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: Association with typical and atypical antipsychotic treatment[J]. J Clin Psychiatry, 2004,65(11):1491-1498.

[4] MAEDA N, OKUMURA K, YAMAGUCHI K, et al. Rapid prolactin induction in adult male rats after treatment with diethylstilbestrol[J]. J Neuroendocrinol,2019,31(10):e12769.

[5] SCHULTZE-LUTTER F, MEISENZAHL E, MICHEL C. Psychotic disorders in ICD-11: the revisions[J]. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2021,49(6):453-462.

[6] 季立津,柏悦恬,张桦挺,等.巨催乳素血症发生比例及临床特点单中心调查分析[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(11):991-995.

[7] CHE SOH N A A, YAACOB N M, OMAR J, et al. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health,2020,17(21):8199.

[8] CHUTPIBOONWAT P, YENPINYOSUK K, SRIDAMA V, et al. Macroprolactinemia in patients with hyperprolactinemia: An experience from a single tertiary center[J]. Pan Afr Med J,2020,36:8.

[9] LOPEZ-VICCHI F, DE WINNE C, BRIE B, et al. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects[J]. J Neuroendocrinol,2020,32(11):e12888.

[10] 杨艳青. 高催乳素血症患者外周血淋巴细胞亚群、IL-2 及皮质醇的变化[D].石家庄:河北医科大学,2003.

[11] 王德军,姜秀春,龚越鹏.男性精神分裂症患者瘦素、皮质醇、睾酮及脂联素水平与代谢综合征相关性研究[J].精神医学杂志,2021,34(1):70-73.

[12] BORGES S, GAYER-ANDERSON C, MONDELLI V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(5):603-611.

[13] VILAR L, VILAR C F, LYRA R, et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia[J]. Neuroendocrinology, 2019, 109(1):7-19.

[14] 胡怡,黄朝红,邱尔仙,等.舒肝颗粒与阿立哌唑对女性首发精神分裂症服药所致高催乳素血症患者认知功能的影响[J].中国医药,2021,16(12):1818-1822.

[15] KALSI A K, HALDER A, JAIN M, et al. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia[J]. Endocrine, 2019, 63(2): 332-340.

收稿日期：2023-12-12

（本文编辑：孙海儿）