

常见抗精神病药物对儿童青少年患者血清催乳素水平影响的研究进展

周李烘 江文庆 李华芳 张蕾

200030 上海交通大学附属精神卫生中心

通信作者: 张蕾, Email: ZL_SHJD@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.09.008

【摘要】 高催乳素血症(HPRL)是儿童青少年精神障碍患者使用抗精神病药物的常见不良反应,会影响儿童青少年的正常发育,出现骨质发育障碍、月经失调等临床表现,从而降低患者的生活质量和用药依从性,影响患者的预后,加重社会的经济负担。因此,早期识别和及时干预 HPRL 具有重要意义。本文对常见抗精神病药物对于儿童青少年精神障碍患者血清催乳素水平的影响、HPRL 可能的作用机制和治疗方法进行综述,旨在了解儿童青少年患者催乳素波动的特点和机制,为其个体化治疗提供一定依据。

【关键词】 高催乳素血症; 儿童; 青少年; 精神障碍; 抗精神病药物; 综述

基金项目: 上海市卫健委卫生行业临床研究专项项目(20224Y0269);上海市精神卫生中心启航人才项目(2020-QH-03)

Research progress on the effect of common antipsychotics on serum prolactin levels in child and adolescents

Zhou Lihong, Jiang Wenqing, Li Huafang, Zhang Lei

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Zhang Lei, Email: ZL_SHJD@163.com

【Abstract】 Hyperprolactinemia is a common adverse reaction of antipsychotics in children and adolescents with mental disorders. It will affect the normal development of children and adolescents, such as skeletal dysplasia, irregular menstruation, etc, thereby reducing the quality of life and compliance, affecting the prognosis and increasing the socio-economic burden. Therefore, early identification and timely intervention are very important in clinical practice. This article reviews the effects of common antipsychotics on serum prolactin levels in children and adolescents, their possible mechanisms and treatment, aiming to investigate the characteristics and mechanisms of prolactin fluctuations in children and adolescents, and provide some basis for individual treatment.

【Key words】 Hyperprolactinemia; Child; Adolescent; Mental disorder; Antipsychotic; Review

Fund programs: Shanghai Municipal Health Commission Health Industry Clinical Research Special Project (20224Y0269); Shanghai Mental Health Center Sailing Talent Project (2020-QH-03)

[42] Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(4): 1399-1411. DOI: 10.1007/s00394-019-01993-8.

[43] Flouri E, Francesconi M, Midouhas E, et al. Prenatal and childhood adverse life events, inflammation and depressive symptoms across adolescence[J]. J Affect Disord, 2020, 260: 577-582. DOI: 10.1016/j.jad.2019.09.024.

[44] Michels S, Ganjam GK, Martins H, et al. Downregulation of the psychiatric susceptibility gene Cacna1c promotes mitochondrial

resilience to oxidative stress in neuronal cells[J]. Cell Death Discov, 2018, 4: 54. DOI: 10.1038/s41420-018-0061-6.

[45] Zheng Q, Huang J, Wang G. Mitochondria, telomeres and telomerase subunits[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 274. DOI: 10.3389/fcell.2019.00274.

[46] Qian W, Kumar N, Roginskaya V, et al. Chemoptogenetic damage to mitochondria causes rapid telomere dysfunction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(37): 18435-18444. DOI: 10.1073/pnas.1910574116.

(收稿日期: 2023-01-03)

(本文编辑: 赵金鑫)

儿童青少年精神障碍常见类型包括精神分裂症、情绪障碍、注意缺陷与多动障碍、抽动障碍及精神发育迟滞等。WHO数据显示,全世界发达国家和部分发展中国家的儿童青少年精神障碍的患病率为12%~29%^[1],并呈上升趋势。目前,我国流行病学调查显示,6~16岁儿童青少年中,一种或多种精神障碍的患病率为17.5%^[2]。使用抗精神病药物是治疗儿童青少年精神障碍的主要方法,其被认为是导致儿童青少年高催乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的常见原因^[3]。HPRL指血清催乳素异常升高(>25 ng/mL),催乳素长期升高会导致青少年青春期缩短或者延长^[4]、男性青少年乳房发育,影响患者骨质发育^[5],易诱发骨折等^[6]。相关研究指出,HPRL容易导致女性青少年患者出现青春期延迟(48%)、原发性闭经(19%~41%)、继发性闭经(29%~45%)和月经稀发(29%)^[3],部分研究者认为HPRL与女性患者成年后乳腺癌风险增加有关^[7]。研究发现,确诊HPRL的儿童青少年患者中,性能力下降的比例高达25%^[8]。与成年患者相比,HPRL对儿童青少年精神障碍患者的成长发育影响深远,在临床中早期识别及干预HPRL具有重要意义。本文从常见抗精神病药物对儿童青少年患者血清催乳素水平的影响、引起血清催乳素水平变化的可能机制、HPRL的评估和治疗等方面进行综述,为儿童青少年患者个体化治疗提供一定依据,预防和及时发现HPRL,减少HPRL对儿童青少年患者生理和心理发育的影响。

一、抗精神病药物与儿童青少年精神障碍的关系

据统计,约70%的精神障碍患者因使用抗精神病药物出现HPRL^[9]。多项研究指出,在儿童青少年精神障碍患者中,超说明书用药现象普遍存在^[10-11]。目前国内仅有利哌酮、阿立哌唑以及利培酮被批准用于13岁以上儿童青少年精神分裂症患者^[12]。

(一)一代抗精神病药物与HPRL的关系

一代抗精神病药物使用后几分钟至几小时即可测量到血清催乳素的升高,如果停药,血清催乳素一般在2~4 d内降至正常范围,但也有可能需要长达3周的时间恢复正常^[5]。儿童青少年患者使用一代抗精神病药物后出现HPRL的概率较高,比如氟哌啶醇和匹莫齐特,其概率分别是90%和80%^[8],高于二代抗精神病药物。其他一代抗精神病药物与儿童青少年患者催乳素水平的相关数据较少。可能是由于椎体外系综合征等不良反应,目前一代抗精神病药物在儿童青少年患者中的使用比例大幅度下降,2000—2010年,我国某家综合性医院一代抗

精神病药物使用率从26.2%下降至6.5%^[13]。由于一代抗精神病药物使用后HPRL的高发性,其使用率下降的趋势符合儿童青少年患者的利益。

(二)二代抗精神病药物与HPRL的关系

研究显示,对于儿童青少年精神障碍患者,二代抗精神病药物属于一线治疗药物^[12]。某医院就诊记录显示,儿童青少年患者的二代抗精神病药物使用率从56%增加至80%^[13];另一项研究评估了36 318份儿童青少年患者门诊电子处方记录,发现二代抗精神病药物使用比例高达96.92%^[11]。二代抗精神病药物引起的HPRL总发病率约为20%,同时儿童青少年患者相对成年患者更容易出现月经不调、骨质发育障碍等相关临床表现^[8],所以临床医生需要了解不同抗精神病药物对于儿童青少年患者催乳素水平的影响差异。

1. 利培酮:属于5-HT和多巴胺受体拮抗剂,相对于其他二代抗精神病药物,多项研究证明其导致血清催乳素升高的概率更高、程度更重。一项涉及40例儿童青少年患者的研究结果显示,在利培酮使用组的21例患者中有15例出现了HPRL,发病率达71%,其平均起始血清催乳素水平为25.3 ng/mL($SD=18.8$),终点水平平均为46.8 ng/mL($SD=33.3$)^[14]。另一项研究的50例儿童青少年患者中有34例出现HPRL,发病率达68%^[15]。在关于青少年患者HPRL不良反应的研究中,11例青少年患者接受利培酮治疗,其中9例患者确诊HPRL,发病率达81%^[5]。因此,应该密切监测长期使用利培酮治疗的儿童青少年患者血清催乳素水平,或者联用阿立哌唑治疗。

2. 阿立哌唑:属于多巴胺受体部分激动剂,其常与其他多巴胺受体拮抗剂联用,可有效拮抗阿立哌唑导致催乳素升高的不良反应。在一项涉及73例儿童青少年患者的研究中,37例青少年精神障碍患者同时使用利培酮和阿立哌唑进行治疗,其血清催乳素水平从 (63.17 ± 8.55) mmol/L,到治疗第4周末降至 (41.98 ± 6.18) mmol/L,第8周末降至 (29.39 ± 9.22) mmol/L;而仅使用利培酮治疗的36例对照组患者,在治疗的8周中血清催乳素水平维持在60 mmol/L以上;治疗前后两组的PANSS评分比较差异无统计学意义,提示阿立哌唑在降低血清催乳素水平的同时,并没有降低利培酮的治疗效果^[16]。因此,在儿童青少年患者抗精神病治疗期间,如果出现血清催乳素异常升高,可以考虑联用阿立哌唑。

3. 奥氮平:是一种多受体阻滞剂,可以引起血清催乳素水平的升高,但是相对于利培酮而言,催乳素水平升高的程度较轻。一项研究显示,接受奥氮平治疗的13例儿童精神障碍患者中有5例出现HPRL,

该组患者的终点血清催乳素水平平均为 24.5 ng/mL ($SD=17.8$), 而利培酮组患者的终点血清催乳素水平平均为 46.8 ng/mL ($SD=33.3$); 两组患者治疗前的血清催乳素水平比较, 差异无统计学意义^[14]。另一项研究表明, 奥氮平对于成年患者的血清催乳素水平的影响呈剂量依赖性, 较高的剂量常导致催乳素水平较高^[17]。因此, 建议临床医生尽量不要使用较大剂量的奥氮平治疗。同时, 奥氮平引起的催乳素分泌受到多巴胺受体 Taq1A 多态性的调节^[18], 未来需要更多的研究和相关数据来阐明其真正作用。

4. 喹硫平: 是一种多受体阻滞剂。一项有关喹硫平与利培酮的对照试验结果显示, 20 例使用喹硫平治疗的儿童青少年精神障碍患者中, 有 4 例出现 HPRL, 发病率仅为 20%^[15]。部分研究者认为, 喹硫平与血清催乳素水平升高无关^[19]。另一项比较喹硫平与利培酮治疗效果的研究表明, 两者对于儿童青少年精神分裂症患者均有效, 而喹硫平疗效更佳, 不良反应更少, 更适合在临床推广使用^[20]。但是在我国临床应用中, 儿童青少年患者更常使用利培酮进行治疗, 较少使用喹硫平^[12], 可能原因是利培酮已经被我国国家食品药品监督管理局批准用于治疗儿童青少年精神障碍患者, 而喹硫平属于超说明书用药。建议临床医生可以进一步了解和应用喹硫平。

5. 氨磺必利: 属于选择性多巴胺受体拮抗剂, 容易导致血清催乳素水平升高。相关文献指出在使用氨磺必利治疗的患者中, 有 89% 的患者出现 HPRL, 且氨磺必利可以在 12 个月内, 将催乳素水平提升至基线的 3 倍^[21]。另一项研究提示, 75.09% 的成年患者 ($n=133$) 在接受氨磺必利治疗 2 周后达到 HPRL 的诊断标准, 而 43% 被诊断为 HPRL 的患者 ($n=100$) 属于巨催乳素血症^[22]。对于临床应用氨磺必利的儿童青少年患者, 应规律监测催乳素水平, 警惕 HPRL 发生。

6. 鲁拉西酮: 是一种非典型抗精神病药物, 对 5-HT_{2A}、5-HT₇ 和多巴胺受体均具有较高的亲和力, 且高于其他常见一代和二代抗精神病药物。在一项持续 6 周的随机对照双盲试验中, Goldman 等^[23]发现鲁拉西酮组 ($n_1=110$, $n_2=104$) 与对照组 ($n=112$) 的血清催乳素变化差异无统计学意义。研究表明, 鲁拉西酮对催乳素的影响呈剂量依赖性, 鲁拉西酮组 20 mg/d ($n=49$) 与安慰剂组 ($n=49$) 的催乳素水平变化差异无统计学意义, 而 60 mg/d 鲁拉西酮 ($n=51$) 对催乳素水平影响增加, 但是影响有限, 未达到 HPRL 的诊断标准^[24]。所以, 对儿童青少年患者大剂量或者超说明书剂量使用鲁拉西酮时, 应该规律监测患者的血清催乳素水平。

7. 其他新药: SEP-363856 是一种不作用于多巴胺受体和 5-HT_{2A} 受体的新型抗精神病药物, 通过

激动 TARR1 和 5HT_{1A} 受体的激动作用起效, 不影响血清催乳素水平, 其疗效和安全性已经多次动物学研究和临床研究证明^[25], 期待其在儿童青少年患者中的应用。

综上所述, 一代抗精神病药物更容易引起儿童青少年患者血清催乳素水平升高; 二代抗精神病药物中, 利培酮、奥氮平及氨磺必利等对儿童青少年患者血清催乳素水平影响大, 容易导致 HPRL, 但是喹硫平、鲁拉西酮、齐拉西酮和 SEP-363856 不影响血清催乳素水平^[19]。而阿立哌唑可以使血清催乳素水平下降, 与其他药物联用时, 能在降低血清催乳素水平的同时不影响原来药物的疗效。奥氮平和鲁拉西酮对血清催乳素的影响呈剂量依赖性, 因此在增加剂量的同时, 需要及时监测血清催乳素的变化。

二、儿童青少年患者催乳素异常升高的原因和机制

1. 多巴胺下丘脑至垂体的结节漏斗通路^[26]: 抗精神病药物与多巴胺受体结合, 阻断了多巴胺对催乳素分泌的抑制作用, 从而引起血清催乳素的异常升高。其中与多巴胺 D₂ 受体的亲和力和解离速度也影响抗精神病药物对于催乳素升高的作用程度。比如利培酮与受体的亲和力高且解离速度慢, 所以其对于催乳素升高的作用显著^[27]。阿立哌唑属于多巴胺受体激动剂, 可以抑制催乳素的释放, 从而逆转 HPRL, 所以在儿童青少年患者中常与其他药物联用降低催乳素异常升高的不良反应, 且不会影响治疗效果^[16]。研究显示, 在部分医院, 阿立哌唑在抗精神病药物中的使用频率最高^[12]。与成年患者比较, 儿童青少年患者可能更容易受到抗精神病药物影响, 从而出现 HPRL 和相关的临床表现, 部分因为儿童和青少年 CNS 中多巴胺 D₂ 受体的密度高于成人^[8]。

2. 5-HT 下丘脑通路: 5-HT 可能通过刺激下丘脑释放血管活性肠肽和催产素, 进而间接促进催乳素的释放^[26], 或者 5-HT 能神经元可以从中缝背核投射到下丘脑内侧, 通过 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体和室旁核发挥作用^[27], 部分抗精神病药物通过阻断 5-HT_{2A} 受体从而降低血清催乳素的释放。

3. 雌激素内分泌通路: 雌激素作用于相关细胞和分子靶点, 促进垂体催乳素细胞增生, 影响已经分化的催乳素细胞及构成微环境的相关细胞^[28]。青春期女性由于雌激素刺激催乳素生成, 相对于同龄男性和青春期前的女性更容易受药物影响, 催乳素升高更显著^[19]。

4. 基因代谢通路: 在探究药物代谢酶和转运体基因多态性与利培酮诱导的催乳素反应的相关性实验中, 结果显示药物代谢酶和转运体基因与 HPRL 的发生有关^[29]; 多态性 CYP2D6 基因编码的细胞色素酶 P450_{2D6} 可以将利培酮转化为其主要代谢物 9-羟

基利培酮,而9-羟基利培酮与利培酮相比,有较低的亲脂性、脑血浆比和较长的半衰期,CYP2D6超快速代谢可以导致更高水平的9-羟基利培酮,所以CYP2D6超快速代谢可能是催乳素升高的危险因素^[30],可能是儿童青少年患者血清催乳素水平变化存在个体差异的原因。

三、儿童青少年HPRL的评估及治疗方法

(一) 儿童青少年患者HPRL的评估

一般来说,HPRL的诊断要求不同日期的血清催乳素水平 > 20 ng/mL;如果单次检测结果异常,同时患者正在使用容易升高催乳素水平的药物或者出现相关的功能性综合征的症状,亦可以诊断HPRL。一般药物引起的血清催乳素水平 ≤ 100 ng/mL,所以当血清催乳素水平 > 100 ng/mL,应该优先考虑是否合并其他系统性疾病^[3]。对于疑似药物引起的HPRL,建议用其他药物替代治疗后重新测定血清催乳素水平,并且在有依据且考虑可能非药物引起的情况下,进行垂体MRI检查,或者检查肾功能或甲状腺功能等,以排除其他可能导致HPRL的病因^[31]。

(二) 儿童青少年患者HPRL的处理与治疗

1. 调整剂量:研究发现,血清催乳素升高程度与药物剂量呈正相关,所以应当仔细评估原发精神障碍的病情和HPRL所引起的不良反应症状,酌情减药或者停药,达到暂时缓解或者控制HPRL的效果^[3]。在长期单药治疗过程中,部分儿童青少年患者的血清催乳素会随时间推移逐渐降至正常^[32]。有研究显示,利培酮治疗的儿童青少年患者在接受单一药物治疗第12个月后,与治疗第1个月相比,部分患者血清催乳素水平可降至正常水平^[33]。

2. 更换药物:虽然利培酮等药物治疗精神障碍的疗效较好,但是对血清催乳素的影响较大,临床医生可以酌情更换为齐拉西酮、喹硫平、鲁拉西酮等对催乳素水平影响较小的抗精神病药物,或者更换为阿立哌唑等降低血清催乳素水平的抗精神病药物。

3. 联合用药:可以酌情联用阿立哌唑或者添加多巴胺D2受体激动剂。联合使用小剂量阿立哌唑,可以有效降低儿童青少年精神障碍患者的血清催乳素水平,同时不会影响预期治疗效果^[16]。对于儿童青少年患者使用抗精神病药物所致HPRL,应该充分考虑其药物耐受性,基于患者躯体情况采取相应措施。或者联用多巴胺D2受体激动剂,比如溴隐亭、卡麦角林^[3, 34],其用法用量和成人一样,多用于治疗催乳素瘤^[3],较少应用于儿童青少年精神分裂症患者,因为可能使患者原发精神症状加重或者导致疾病复发^[4]。抗精神病药物的剂量、联合使用其他药物、患者的年龄、性别等因素都可能影响儿童青

少年患者的催乳素水平,需要进行个体化的治疗规划和管理。

四、总结与展望

HPRL在儿童青少年患者抗精神病药物治疗中是常见不良反应,需要引起临床重视。一代抗精神病药物引起的HPRL发生率高,应尽量避免在儿童青少年患者中使用;二代抗精神病药物引起的HPRL发生率较低,但仍需密切监测用药期间的血清催乳素水平。抗精神病药物引起HPRL的机制可能与药物作用于下丘脑-垂体-乳房轴有关,但具体机制尚不清楚。在治疗过程中,需要根据患者个体情况进行剂量、联合用药等方面的个体化管理,预防和及时发现HPRL,减少对儿童青少年患者生理和心理发育的影响。在临床实践中,还需进一步开展相关研究,加深对于抗精神病药物对儿童青少年患者HPRL影响机制的认识,为提高诊疗水平提供更加充分的科学依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集和整理、文章撰写为周李烘,文章修订为张蕾、江文庆、李华芳,张蕾审核

参 考 文 献

- [1] 黎艳华,李乐之,罗学荣. 儿童青少年精神障碍流行病学及相关因素研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(1): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.01.025.
Li YH, Li LZ, Luo XR. Studies of epidemiological investigation on child and adolescent psychiatric disorders and related factors[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2015, 15(1): 84-87.
- [2] Li FH, Cui YH, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17, 524 individuals[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2022, 63(1): 34-46. DOI: 10.1111/JCPP.13445.
- [3] Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, et al. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review[J]. Acta Bio Medica Atenei Parmensis, 2019, 90(1): 149-157. DOI: 10.23750/abm.v90i1.8142.
- [4] 张加强. 抗精神病药所致青少年高催乳素血症[J]. 天津药学, 2014, 26(4): 55-58.
- [5] Rosenbloom AL. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010: 159402(pii). DOI: 10.1155/2010/159402.
- [6] Calarge CA, Ivins SD, Motyl KJ, et al. Possible mechanisms for the skeletal effects of antipsychotics in children and adolescents[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2013, 3(5): 278-293. DOI: 10.1177/2045125313487548.
- [7] Johnston AN, Bu W, Hein S, et al. Hyperprolactinemia-inducing antipsychotics increase breast cancer risk by activating JAK-STAT5 in precancerous lesions[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 42. DOI: 10.1186/s13058-018-0969-z.
- [8] Roke Y, van Harten PN, Boot AM, et al. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects[J]. J Child and Adolesc Psychopharmacol, 2009, 19(4): 403-414. DOI: 10.1089/cap.2008.0120.

- [9] Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2011, 45(10): 830-837. DOI: 10.3109/00048674.2011.589044.
- [10] Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011 [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017, 26(4): 413-420. DOI: 10.1007/s00787-016-0905-7.
- [11] Zhu XQ, Hu JQ, Sun B, et al. Comparison of unlicensed and off-label use of antipsychotics prescribed to child and adolescent psychiatric outpatients for treatment of mental and behavioral disorders with different guidelines: the China Food and Drug Administration versus the FDA [J]. J Child and Adolesc Psychopharmacol, 2018, 28(3): 216-224. DOI: 10.1089/cap.2017.0079.
- [12] 张久平, 成鑫, 张会会, 等. 2153 例儿少精神科住院患者精神疾病分布及药物使用 [J]. 四川精神卫生, 2020, 33(5): 440-445. DOI: 10.11886/scjsws20200810002.
Zhang JP, Cheng X, Zhang HH, et al. Distribution characteristics and medication analysis of mental diseases among 2153 children and adolescents hospitalized in psychiatry department [J]. Sichuan Ment Health, 2020, 33(5): 440-445.
- [13] Song QY, Guo LT. Trends in the prescribing of psychotropic medications for inpatient children and adolescents, 2000-2010: a study from China [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2013, 28(4): 193-199. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32836140d6.
- [14] Saito E, Correll CU, Gallelli K, et al. A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2004, 14(3): 350-358. DOI: 10.1089/cap.2004.14.350.
- [15] Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJL. Elevated prolactin levels in male youths treated with risperidone and quetiapine [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2005, 15(6): 893-900. DOI: 10.1089/cap.2005.15.893.
- [16] 涂亚婷, 陈海波, 梁锋. 阿立哌唑对利培酮所致儿童和青少年精神分裂症患者高催乳素血症的影响 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(30): 134-136.
Tu YT, Chen HB, Liang F. The influence of Aripiprazole on hyperprolactinemia caused by risperidone in children and adolescent patients with schizophrenia [J]. Chin Mod Med, 2016, 23(30): 134-136.
- [17] Citrome L, Stauffer VL, Chen L, et al. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration [J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(3): 278-283. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181a289eb.
- [18] López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J, et al. DRD2 Taq1A polymorphism modulates prolactin secretion induced by atypical antipsychotics in healthy volunteers [J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(5): 555-562. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31822cfff2.
- [19] Krøigaard SM, Clemmensen L, Tarp S, et al. A Meta-analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2022, 32(7): 374-389. DOI: 10.1089/cap.2021.0140.
- [20] 赵巍, 杨仁登. 喹硫平与利培酮治疗青少年早发性精神分裂症的效果和安全性对比 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(2): 133-135. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.02.052.
Zhao W, Yang RD. Comparison of the efficacy and safety of quetiapine and risperidone in the treatment of adolescent early-onset schizophrenia [J]. Chin Foreign Med Res, 2021, 19(2): 133-135.
- [21] Tas FV, Guvenir T. Amisulpride treatment of adolescent patients with schizophrenia or schizo-affective disorders [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2009, 18(8): 511-513. DOI: 10.1007/s00787-009-0009-8.
- [22] Wang ZH, Chen HZ, Li J, et al. Occurrence of macroprolactinemia in schizophrenia patients treated with risperidone or amisulpride [J]. Asia Pac Psychiatry, 2022, 14(1): e12469. DOI: 10.1111/appy.12469.
- [23] Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, et al. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2017, 27(6): 516-525. DOI: 10.1089/cap.2016.0189.
- [24] Loebel A, Brams M, Goldman RS, et al. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder [J]. J Autism Dev Disord, 2016, 46(4): 1153-1163. DOI: 10.1007/s10803-015-2628-x.
- [25] 何丝迪, 于文娟, 余一旻, 等. 抗精神病药物所致催乳素升高的遗传学研究进展 [J]. 精神医学杂志, 2019, 32(6): 458-463. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2019.06.014.
- [26] 于文娟, 朱丽萍. 抗精神病药物引起高催乳素血症的机制 [J]. 精神医学杂志, 2011, 24(3): 235-237. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2011.03.028.
- [27] Mondal S, Saha I, Das S, et al. A new logical insight and putative mechanism behind fluoxetine-induced amenorrhea, hyperprolactinemia and galactorrhea in a case series [J]. The Adv Psychopharmacol, 2013, 3(6): 322-334. DOI: 10.1177/2045125313490305.
- [28] Šošić-Jurjević B, Ajdžanović V, Miljić D, et al. Pituitary hyperplasia, hormonal changes and prolactinoma development in males exposed to estrogens-an insight from translational studies [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2024. DOI: 10.3390/ijms21062024.
- [29] Hongkaew Y, Medhasi S, Pasomsub E, et al. UGT1A1 polymorphisms associated with prolactin response in risperidone-treated children and adolescents with autism spectrum disorder [J]. Pharmacogenomics J, 2018, 18(6): 740-748. DOI: 10.1038/s41397-018-0031-7.
- [30] Roke Y, van Harten PN, Franke B, et al. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D2 receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys [J]. Pharmacogenetics Genomics, 2013, 23(9): 487-493. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283647c33.
- [31] Catli G, Abaci A, Bober E, et al. Clinical and diagnostic characteristics of hyperprolactinemia in childhood and adolescence [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 26(1/2): 1-11. DOI: 10.1515/jpem-2012-0327.
- [32] Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45(7): 771-791. DOI: 10.1097/01.chi.0000220851.94392.30.
- [33] Migliardi G, Spina E, D'Arrigo C, et al. Short- and long-term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(8): 1496-1501. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.009.
- [34] 盛磊, 罗辰. 治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的临床研究 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(22): 17-19. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.22.007.
Sheng L, Luo C. Clinical study on the treatment of hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs [J]. Chin Comm Doc, 2018, 34(22): 17-19.

(收稿日期: 2023-02-03)

(本文编辑: 赵金鑫)