

综述

抗精神病药治疗精神分裂症导致催乳素水平差异的机制

李艳歌¹, 于文娟¹, 沈一峰^{1*}, 李华芳^{2,3*}

1. 上海交通大学 医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030; 3. 上海交通大学 医学院临床研究中心, 上海 200030

[摘要] 抗精神病药是目前精神分裂症的主要治疗手段, 但药物治疗过程中不良反应发生率高, 其中高催乳素血症相对常见。但不同患者在血清催乳素水平、临床症状上表现出明显的不同, 临床个体差异大, 存在很大争议。为进一步理解催乳素水平的异质性, 该文从抗精神病药的多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, DRD2) 阻断能力、透过血脑屏障的能力、与 DRD2 的亲合力、对 DRD2 的抑制/激动作用及个体间遗传多态性等方面阐述催乳素水平差异的机制。

[关键词] 催乳素; 精神分裂症; 抗精神病药

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.07.015 **[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A

Mechanism of differences in prolactin levels in patients with schizophrenia after antipsychotics treatment

LI Yan-ge¹, YU Wen-juan¹, SHEN Yi-feng^{1*}, LI Hua-fang^{2,3*}

1. Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China; 3. Clinical Research Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Antipsychotics have been the mainstay of schizophrenia treatment, but the frequency of adverse reactions (ARs) related with antipsychotics usage is high. Of all the ARs, hyperprolactinemia is relatively common and the controversy over it remains ongoing, as different patients manifest different prolactin levels and different clinical syndromes. In order to understand this heterogeneity, this review stated the mechanisms underlying the different prolactin levels in schizophrenia patients after antipsychotics treatment, including the ability to block dopamine D2 receptor (DRD2), the influence on blood-brain barrier permeability, varying affinity to DRD2, the inhibition / excitatory effect on DRD2 and genetic polymorphisms.

[Key words] prolactin; schizophrenia; antipsychotics

精神分裂症是一组病因未明的严重慢性精神障碍, 表现为认知、思维、情感、行为等多方面精神活动的异常, 多于成年早期 (16 ~ 25 岁) 缓慢起病, 病程迁延呈现慢性化和精神衰退的倾向, 可导致明显的职业功能和社会功能损害。精神分裂症的治疗以抗精神病药为主, 以社会心理干预为辅。抗精神病药的疗效和安全性评估一直是临床关注的重点, 且相比于疗效, 不同药物之间的安全性差别更大^[1]。临床上对使用抗精神病药时出现的锥体外系症状 (extrapyramidal symptom, EPS)、体质量增加、糖脂代谢紊乱等不良反应关注度较高, 而高催乳素血症 (hyperprolactinemia, HPRL) 虽发生率高 (女性 75%, 男性 42%)^[2], 但在临床上一直未达成共识^[3]。精神分裂症使用抗精神病药后催乳素 (prolactin, PRL) 水平升高的

机制复杂, 临床上 PRL 水平呈现较大的异质性。该文从精神分裂症患者使用抗精神病药后 PRL 升高的机制、药物的临床研究两大方面进行综述。

1 PRL

1.1 PRL 的生理、生化基础

PRL 是由垂体前叶泌乳细胞分泌的单链肽类激素, 它的分泌受到下丘脑 PRL 释放因子 (PRL releasing factor, PRF) 和 PRL 释放抑制因子 (PRL release-inhibiting factor, PIF) 的双重调节, 通常以 PIF 的抑制作用为主, 多巴胺是主要的抑制性因子。其他一些因素, 如雌激素是 PRL 生成的重要调节因子, 促进泌乳素细胞的生长, 直接刺激

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09734-005); 上海交通大学医学院多中心临床研究项目 (DLY201620); 上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目 (TM201624) (National Major Project for Investigational New Drug, 2018ZX09734-005; Multi-center Clinical Study Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, DLY201620; Project of Collaborative Innovation center for Translational Medicine at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, TM201624)。

[作者简介] 李艳歌 (1987—), 女, 博士生; 电子信箱: liyange23798@126.com。

[通信作者] 李华芳, 电子信箱: lhlh_5@163.com。沈一峰, 电子信箱: shenyifeng@yahoo.com。* 为共同通信作者。



PRL 的合成,同时也抑制多巴胺的作用。促甲状腺素释放因子能刺激 PRL 的释放,5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 对 PRL 的释放有轻度的促进作用。血管活性肠肽、组氨酸-异亮氨酸肽调节 PRL 的分泌^[4]。此外,PRL、生长激素 (growth hormone, GH)、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 是腺垂体分泌的三大应激激素。在应激情况下,PRL 浓度会有所升高。

PRL 作用范围广泛。乳腺、卵巢、垂体、心肺、胸腺、肝脏、脾脏、胰腺、肾脏、肾上腺、子宫、骨骼肌、皮肤及中枢神经系统的细胞表面均有其受体分布。当 PRL 与受体结合后,受体二聚化,通过细胞内第二信使激活酪氨酸激酶-信号转导子及转录激活子 (janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 通路,使相应底物发生磷酸化,发挥生理学作用。PRL 促进妊娠期乳腺发育,在哺乳期引起乳汁分泌并维持泌乳。小剂量 PRL 可促进卵巢排卵、黄体生成,并促进雌激素、孕激素的分泌;大剂量 PRL 对卵巢发挥抑制作用。在男性中,适量的 PRL 可促进前列腺和精囊腺的生长,促进睾酮的合成。

1.2 HPRL 相关障碍

在人体内分泌系统中,反馈-负反馈系统始终发挥着调整内环境稳定的作用。PRL 水平升高后可引起育龄期非妊娠妇女溢乳、月经周期紊乱,男性乳房发育;HPRL 与体质量增加、乳腺癌及垂体肿瘤的风险增高也有关。另一方面,PRL 的过度分泌可对下丘脑形成负反馈,下调促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH),使下丘脑-垂体-性腺轴功能抑制,性激素合成减少,性激素水平低下。对于女性可引起闭经、排卵中止;对于男性可引起睾酮水平降低,精子生成减少,性功能障碍。下丘脑-垂体-性腺轴的长期抑制,可引起骨密度降低、骨量减少,使骨折风险增加。

2 抗精神病药治疗精神分裂症时 PRL 水平升高的机制

2.1 不同抗精神病药治疗时 PRL 水平差异的机制

2.1.1 抗精神病药对多巴胺 D2 受体阻断的差异 精神分裂症患者使用抗精神病药后 PRL 水平升高的机制复杂。主流观点认为抗精神病药可阻断脑内多巴胺的传导,垂体泌乳细胞接收到的多巴胺抑制信号减弱,PRL 水平升高。不同的抗精神病药对多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, DRD2) 的阻断存在差异。从药理机制来说,第一代抗精神病药主要作用于脑内 DRD2,为 DRD2 阻断

剂,如奋乃静、氟哌啶醇。第二代抗精神病药具有较高的 5-HT₂ 受体阻断作用和相对较低的 DRD2 阻断作用,按药理作用分为 4 类:① 5-HT 和多巴胺受体拮抗剂,如利培酮、齐拉西酮。② 多受体阻断作用药,如氯氮平、奥氮平、喹硫平。③ 选择性多巴胺 D2/D3 受体拮抗剂,如氨磺必利。④ DRD2、5-HT_{1A} 受体部分激动剂和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂,如阿立哌唑^[5]。

2.1.2 抗精神病药透过血脑屏障的能力及与 DRD2 的作用不同 不同抗精神病药透过血脑屏障的能力、与 DRD2 的亲和力、对 DRD2 的抑制/激动作用等因素的差异均会引起 PRL 水平的不同。位于血脑屏障的 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是研究得最充分的外排转运体之一,可影响透过的抗精神病药的量;很多抗精神病药是 P-gp 的底物^[6]。其中,利培酮的亲脂性比多数抗精神病药差,是 P-gp 较强的底物。利培酮透过血脑屏障的能力弱,相比其他药物,能更多地作用于位于血脑屏障之外的垂体前叶 DRD2,对 PRL 水平升高的影响更明显。其他 P-gp 较强的底物包括氨磺必利、阿立哌唑、奥氮平及帕利哌酮。而氯氮平、喹硫平并非 P-gp 的底物,其中氯氮平反而是其抑制剂^[7];氯氮平透过血脑屏障的能力强,残留于垂体前叶的量少,使得 PRL 脱抑制释放量相对较少。

大多数抗精神病药在治疗剂量下对纹状体 DRD2 的占有率至少为 60%,但氯氮平、喹硫平与 DRD2 的亲和力低。其中氯氮平对纹状体 DRD2 的占有率仅 20%,导致 PRL 升高的水平较低。齐拉西酮除了有 DRD2/5-HT 受体拮抗作用外,还有 5-HT_{1A} 受体激动作用及选择性 5-HT 再摄取抑制作用。下丘脑细胞上分布有多种 5-HT 受体亚型,如 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}。细胞外 5-HT 水平升高或 5-HT 受体激动均可促进 PRL 分泌^[8]。9-OH 利培酮 (帕利哌酮) 作为利培酮的代谢物,是起治疗作用的主要成分。它与利培酮相比,有类似的 DRD2 亲和力,有更高的蛋白结合率及更长的半衰期,其血药浓度与 PRL 升高明显相关^[9]。总之,抗精神病药透过血脑屏障的能力越弱,与 DRD2 的亲和力越高;且对 DRD2 有拮抗作用者,引起垂体前叶泌乳细胞中 PRL 脱抑制释放越多 (表 1)。

表 1 不同抗精神病药透过血脑屏障的能力及与 DRD2 作用的比较
Tab 1 Comparison of the blood-brain barrier permeability of antipsychotics and the interactions of antipsychotics with DRD2

抗精神病药	透过血脑屏障能力 ^[6-7]	与 DRD2 的亲和力 ^[5,8]	对 DRD2 作用 ^[5]
氨磺必利	--	++++	拮抗
帕利哌酮 ^[9]	--	+++	拮抗
利培酮 ^[9]	---	+++	拮抗
齐拉西酮 ^[8]	无	+++	拮抗

(续表 1)

抗精神病药	透过血脑屏障能力 ^[6-7]	与 DRD2 的亲合力 ^[5,8]	对 DRD2 作用 ^[9]
奥氮平	--	++	拮抗
喹硫平	+	+	拮抗
氯氮平	++	+	拮抗
阿立哌唑	--	++++	部分激动

注：透过血脑屏障能力按照从强到弱依次为：极强 (+++)、较强 (++)、强 (+)、弱 (-)、较弱 (--)、极弱 (---)。与 DRD2 的亲合力按照从大到小依次为：非常高 (++++)、很高 (+++)、较高 (++)、一般 (+)。

表 2 基因多态性对 PRL 水平的影响
Tab 2 Effects of gene polymorphisms on serum PRL level

基因	研究对象	对 PRL 水平差异的影响	文献
CYP2D6	利培酮治疗的精神疾病患者	CYP2D6 的基因多态性 (rs35742686、rs3892097、rs5030655) 对利培酮药代动力学差异的影响权重为 52%；在 CYP2D6 慢代谢型 (poor metabolizer, PM) ^① 中，PRL 水平升高相对明显	[13]
CYP2D6	利培酮治疗的精神疾病患者	PRL 水平升高见于 CYP2D6 PM ^①	[14]
DRD2	抗精神病药治疗的精神分裂症患者	DRD2 Taq1A 基因型中，PRL 水平明显升高	[15]
HTR2C	抗精神病药治疗的精神分裂症患者	HTR2C 的基因多态性 rs56959、rs17326429 与 PRL 水平升高正相关	[16]

注：① CYP2D6 基因型可分为 4 种代谢表型：慢代谢型 (PM)、中间代谢型 (intermediate metabolizer, IM)、泛代谢型 (extensive metabolizer, EM)、超快代谢型 (ultrarapid metabolizer, UM)。

其次，HPRL 的发生率存在性别差异。女性的 HPRL 发生率远高于男性，可能是因为雌激素调节 PRL 的分泌，并通过增加垂体前叶泌乳细胞数量、增强对 PRL 释放刺激因子的反应、抑制下丘脑多巴胺的合成，对 PRL 的释放有间接促进作用^[10-11]。

再次，年龄也是患者 PRL 水平差异的影响因素。孕龄期女性在抗精神病药治疗后发生 HPRL 的情况比绝经后女性更常见，但男性患者的 PRL 水平变化未见有年龄差异^[12]。

表 3 抗精神病药对 PRL 水平影响的临床研究
Tab 3 Clinical studies of effect of antipsychotics on serum PRL level

临床研究名称	用药方案	各药物对 PRL (ng/mL) 水平的影响 ^①	文献
CATIE ^②	奋乃静 vs 第二代抗精神病药，18 个月	利培酮 (+15.4) > 奋乃静 (+0.4) > 齐拉西酮 (-4.5) > 奥氮平 (-6.1) > 喹硫平 (-9.3)	[19]
CATIE (第 1B 阶段)	利培酮 3.6 个月、奥氮平 7.1 个月、喹硫平 9.9 个月	利培酮 (+13.7) > 喹硫平 (-10.8) > 奥氮平 (-12.3)	[20]
CAFÉ ^③	利培酮、奥氮平、喹硫平，52 周	利培酮 (+17.1) > 奥氮平 (-16.0) > 喹硫平 (-18.0)	[21]
—	利培酮，5 年	PRL 水平升高幅度随时间下降	[22]
EUFEST ^④	氟哌啶醇 vs 第二代抗精神病药，1 年	氨磺必利 (+66.1) > 齐拉西酮 ^⑤ (+66.1) > 氟哌啶醇 (+47.2) > 奥氮平 (+37.8) > 喹硫平 (+33.0)	[23]
—	2 种长效制剂，2 年	帕利哌酮 (男，+34.6；女，+75.2) > 氟哌啶醇 (男，+15.4；女，+26.8)	[24]
—	喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑，1 年	3 个月：齐拉西酮 (+21.9) > 喹硫平 (+21.7) > 阿立哌唑 (+2.7)；9 个月：阿立哌唑 (+3.5) > 齐拉西酮 (-6.0) > 喹硫平 (-8.7)；1 年：齐拉西酮 (+15.9) > 喹硫平 (+13.1) > 阿立哌唑 (+6.1)	[25]

注：① CATIE: the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness。② CAFÉ: comparison of atypicals in first episode of psychosis。③ EUFEST: European first episode study。④ + 表示升高，- 表示降低。⑤ 齐拉西酮的中位数小于氨磺必利。

2.2 同种抗精神病药治疗不同患者时 PRL 水平差异的机制

同一种抗精神病药对不同患者 PRL 水平的影响也存在明显差异。个体间遗传多态性是抗精神病药疗效不同、不良反应存在差异的主要原因。PRL 水平的差异也受遗传多态性影响。药代动力学中研究较多的是细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP) 家族成员 CYP2D6、DRD2、5-HT_{2C} 受体 (5-hydroxytryptamine receptor 2C, HTR2C) 等分子的基因多态性 (表 2)。

3 抗精神病药升高 PRL 水平的临床研究

精神分裂症患者使用抗精神病药后 PRL 水平的变化随药物种类、用药时间等发生变化 (表 3)。Leucht 等^[17]2013 年发表在 *Lancet* 上的 net-meta 分析中发现抗精神病药导致的 PRL 水平变化按照由高到低的顺序为：帕利哌酮 > 利培酮 > 氟哌啶醇 > 舍吲哚 > 鲁拉西酮 > 齐拉西酮 > 伊潘立酮 > 氯丙嗪 > 奥氮平 > 阿塞那平 > 安慰剂 > 喹硫平 > 阿立哌唑。PRL 水平升高有剂量依赖性，用药剂量越大，PRL 水平升高越明显^[18]。

4 结语

综上所述,不同的抗精神病药在脑内的 DRD2 阻断能力、透过血脑屏障的能力、与 DRD2 的亲合力、对 DRD2 的抑制/激动作用等方面存在差异,对 PRL 的水平产生不同的影响。个体间遗传多态性、性别、年龄等因素导致使用同种抗精神病药的患者 PRL 水平也存在差别。对 PRL 水平差异机制的深入分析,有助于明确 PRL 水平变化的原因或预测 PRL 水平的变化。

此外,除了抗精神病药可引起 HPRL,初发未用药的精神分裂症患者也可见 PRL 水平升高^[26]。精神分裂症的发生与多种因素有关,是大量微效基因和少数起主要作用的易感基因与环境、心理因素共同作用的结果。精神分裂症易感基因与垂体外 PRL 合成的调控基因都处于染色体 6p21,提示其与 PRL 之间也存在联系。研究^[27]发现,PRL 的启动子调控基因多态性 -1149 G/T (rs1341239) 与精神分裂症患者

HPRL 的发生存在正相关 ($OR=1.44$, 95% CI 1.10 ~ 1.89, $P=0.007$)。免疫系统可能也参与精神分裂症患者 PRL 水平升高的过程。相比于正常对照,精神分裂症患者的 PRL 水平与白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平存在明显的正相关 ($r=0.297$, $P=0.021$; $r=0.273$, $P=0.035$; $r=0.380$, $P=0.003$)^[28]。

抗精神病药治疗精神分裂症导致 HPRL 的研究积累了大量的数据,使得人们对不同药物引起 PRL 水平的差异有了直观的认识。但现有研究仍存在不足之处,如缺少大样本量、长时间观察的数据和定量化的分析,结论缺乏针对性和临床可操作性,不便于临床医生直接用以解决 HPRL 的临床问题。随着大数据处理方法的日臻完善,通过采用定量药理学方法,可以建立抗精神病药-PRL 的临床效应模型,以准确地回答临床 PRL 监测的对象、时间点、HPRL 需进行临床处理的界点值、针对性的处理措施等问题。同时,基因、生化指标等方面的检测将有助于早期识别 HPRL 易感人群。

参 考 文 献

- [1] Lieberman JA, Stroup ST. The NIMH-CATIE schizophrenia study: what did we learn? [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(8): 770-775.
- [2] Carvalho MM, Gois C. Hyperprolactinemia in mentally ill patients [J]. *Acta Med Port*, 2011, 24(6): 1005-1012.
- [3] Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis [J]. *J Psychopharmacol*, 2008, 22(2 Supplement): 90-97.
- [4] Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis [J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(5 Suppl): 42-51.
- [5] 马辛, 施慎逊, 许毅. 精神病学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 208.
- [6] Bebawy M, Chetty M. Differential pharmacological regulation of drug efflux and pharmacoresistant schizophrenia [J]. *Bioessays*, 2008, 30(2): 183-188.
- [7] Pollak TA, Dmardarski S, Stone JM, et al. The blood-brain barrier in psychosis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 5(1): 79-92.
- [8] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1523-1631.
- [9] Knegtering R, Baselmans P, Castelein S. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(5): 1010-1012.
- [10] Veselinovic T, Schorn H, Vernalen IB, et al. Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(2): 214-220.
- [11] Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(5): 421-453.
- [12] Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects [J]. *J Psychiatr Pract*, 2003, 9(5): 344-353.
- [13] Vandenbergh F, Guidi M, Choong E, et al. Genetics-based population pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone in a psychiatric cohort [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(12): 1259-1272.
- [14] Puangpet A, Vanwong N, Nuntamool N, et al. *CYP2D6* polymorphisms and their influence on risperidone treatment [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016, 9: 131-147.
- [15] Miura I, Zhang JP, Hagi K, et al. Variants in the *DRD2* locus and antipsychotic-related prolactin levels: a meta-analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 72: 1-10.
- [16] Ivanova SA, Osmanova DZ, Freidin MB, et al. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 18(3): 239-246.
- [17] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 951-962.
- [18] Haas M, Eerdeken M, Kushner S, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study [J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 194(2): 158-164.
- [19] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(12): 1209-1223.
- [20] Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(3): 415-427.
- [21] McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(7): 1050-1060.
- [22] Eberhard J, Lindstrom E, Holstad M, et al. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 115(4): 268-276.
- [23] Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9618): 1085-1097.
- [24] McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(19): 1978-1987.
- [25] Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, et al. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: analysis of a randomized open-label 1 year study [J]. *Schizophr Res*, 2017, 189: 134-141.
- [26] Riecher-Rossler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis [J]. *Psychol Med*, 2013, 43(12): 2571-2582.
- [27] Ivanova SA, Osmanova DZ, Boiko AS, et al. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics [J]. *Schizophr Res*, 2017, 182: 110-114.
- [28] Song X, Fan X, Zhang J, et al. Prolactin serum levels correlate with inflammatory status in drug-naïve first-episode schizophrenia [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2014, 15(7): 546-552.

[收稿日期] 2017-12-22

[本文编辑] 崔黎明

