科学通报 2026 年 第 71 卷 第 7 期: 1391 ~ 1414
巾帼科苑·健康她力量专题 评 述
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

泌乳素信号在妇科及女性高发疾病中的病理作用及靶向治疗前景

徐帅[1], 辛宇轩[1], 吕凤祥[1], 胡新立[1], 肖瑞平[1,2,3*]

1. 北京大学未来技术学院分子医学研究所, 北京 100871
2. 北京大学国家膜重点实验室, 北京 100871
3. 北京大学北大-清华联合生命中心, 北京 100871
* 联系人, E-mail: xiaor@pku.edu.cn

2025-12-08 收稿, 2026-01-07 修回, 2026-01-28 接受, 2026-01-28 网络版发表

摘要 泌乳素(prolactin, PRL)是调节内分泌、代谢、免疫与组织重塑的重要信号分子, 通过与其受体(prolactin receptor, PRLR)结合, 参与调控细胞增殖、代谢重编程、应激响应和神经敏化等过程.研究表明, PRL–PRLR信号与乳腺相关疾病、妇科疾病(如子宫内膜异位症、子宫腺肌症、多囊卵巢综合征)及女性高发疾病(如偏头痛、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等)密切相关, 其致病机制既可能源于垂体来源PRL的系统性效应, 也可能涉及病灶局部PRL–PRLR信号的时空特异性调控. 本文综述PRL的合成与分泌特点、PRLR结构与信号转导, 并重点探讨其在相关疾病中的病理作用与机制, 揭示其作为性别特异性干预靶点的前景.



肖瑞平 教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者, 中国医学科学院学术咨询委员会学部委员, 美国临床医学研究会会士, 国际心脏学会会士和理事. 专注于受体信号异常在重大慢病中的核心机制, 成果贯穿了从靶点发现与验证、先导药物筛选与优化、临床前评估、到国际多中心临床试验的新药研发的完整路径, 促成了一类新药和创新疗法的产生.

关键词 泌乳素, PRL–PRLR信号, 妇科疾病, 女性高发疾病, 靶向治疗

女性在其一生中持续暴露于剧烈波动的内分泌环境之中, 这种生理特征不仅是维持其生殖功能的基础, 也成为多种女性高发疾病的潜在生物学背景. 流行病学研究表明, 除子宫内膜异位症、子宫腺肌症等女性特有的生殖系统疾病外, 偏头痛等慢性疼痛综合征和类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病[1], 在女性人群中的患病率和疾病负担均显著高于男性.

泌乳素(prolactin, PRL)主要由垂体前叶分泌, 是参与泌乳和生殖调控的经典腺垂体激素[2]. 此外, 它也可由子宫内膜、蜕膜、脂肪组织、免疫细胞、皮肤等多种外周组织合成, 通过内分泌、自分泌和旁分泌等多种方式作用于靶细胞. PRL的功能通过其特异性受体(prolactin receptor, PRLR)介导. PRLR存在多种剪接亚型, 且在不同性别、组织和生理阶段呈现特异表达, 构成了PRL信号多样性的分子基础. PRL结合PRLR后可以激活JAK/STAT(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription)、MAPK(mitogen-activated protein kinase)、PI3K/AKT(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B)等下游信号通路, 参与调控细胞增殖和凋亡、细胞骨架重排、代谢重编程、血管生成以及

引用格式: 徐帅, 辛宇轩, 吕凤祥, 等. 泌乳素信号在妇科及女性高发疾病中的病理作用及靶向治疗前景. 科学通报, 2026, 71: 1391–1414
Xu S, Xin Y, Lv F, et al. Pathological roles of prolactin signaling in gynecologic and female-predominant diseases and prospects for targeted therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 1391–1414, doi: 10.1360/CSB-2025-5885

© 2026《中国科学》杂志社

神经元兴奋性等关键生物学过程[3]. 值得注意的是, 在女性特有或女性高发疾病中, 无论是垂体来源PRL的系统性升高, 还是局部组织PRL–PRLR信号的异常放大, 都可能驱动疾病发生以及维持炎症–疼痛–组织重塑恶性循环, 提示该信号具有重要的性别特异性病理特征.

本文将首先概述PRL的结构特征、合成来源和分泌调控, 及其受体PRLR的结构多样性以及下游信号转导网络. 重点围绕乳腺相关疾病、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、慢性疼痛与偏头痛、类风湿关节炎及系统性红斑狼疮等代表性的女性特有及女性高发疾病, 综述PRL–PRLR轴在机体系统性、靶器官组织局部、及特定细胞亚群中的异常的病理学意义. 进一步结合当前PRLR抗体、多巴胺受体激动剂等干预手段的临床与转化研究进展, 探讨靶向PRL–PRLR信号通路在女性特异性精准治疗中面临的机遇与挑战, 为相关疾病的机制探索和临床管理提供新思路.

1 泌乳素的生物学特征

1.1 泌乳素的分子结构与存在形式

泌乳素(prolactin, PRL), 又称催乳素, 是由199个氨基酸构成的单链多肽, 分子量约23 kD. 其三维构象由3个二硫键稳定形成4个反向平行的α螺旋[4], 这一典型折叠方式是PRL与受体结合并发挥生物学活性的结构基础. *PRL*基因在脊椎动物间高度保守, 人类*PRL*基因定位于第6号染色体[5]. 在循环系统中, PRL以多种分子形式存在, 包括具有完整受体活性的23 kD单体(little PRL)、48~56 kD的二聚体以及大于100 kD的巨分子PRL[6]. 这些大分子形式在组织蛋白酶D(cathepsin D, CTSD)或基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等蛋白酶的作用下, 还可进一步被切割生成约16 kD等片段[6]. 其中, 16 kD的PRL在内皮细胞等多种组织中具有显著的抗血管生成活性, 被称为“血管抑制素”[7].

1.2 泌乳素的来源与分泌模式

垂体前叶泌乳素细胞是循环PRL的主要来源[8], 约占其总量的80%~90%. 在正常生理状态下, 这些泌乳素细胞约占垂体前叶细胞总数的15%~25%[9], 其数量在不同性别和年龄间变化不大, 只在妊娠和哺乳期发生明显增殖, 并在产后持续一段时间[10]. 除垂体外, 子宫蜕膜、淋巴细胞、脂肪细胞等[11]多种外周组织细胞也能合成并分泌PRL(extrapituitary PRL, ePRL), 约占循环总量的10%~20%. 垂体来源与外周来源PRL的合成受不同启动子调控[12,13], 其转录具有组织特异性. 这种转录水平的调控, 使PRL既能作为经典内分泌激素经循环发挥全身作用, 又可在局部微环境中通过旁分泌或自分泌实现精细调节. 这种多源性与多效性特征, 是PRL在女性生殖轴调控及多种女性相关疾病中呈现情境依赖性作用的重要基础.

垂体来源PRL的分泌受下丘脑–垂体轴的精细调控, 在静息状态下持续受到抑制, 仅在抑制解除时才出现分泌高峰. 在垂体中, PRL主要受到下丘脑分泌的PRL释放抑制因子(prolactin release-inhibiting factor, PIF)和PRL释放肽(prolactin-releasing factors, PRFs)的共同调节, 其中多巴胺是最关键的PIF[6,14]. 下丘脑结节漏斗部多巴胺能神经元释放的多巴胺, 经垂体门脉系统作用于泌乳素细胞表面的多巴胺D2受体(dopamine receptor D2, DRD2), 抑制腺苷酸环化酶活性、增加钾通透性并降低细胞内钙离子浓度, 从而抑制PRL的合成与分泌[15]. PRL则通过负反馈促进下丘脑多巴胺释放, 并可经自分泌或旁分泌方式直接调节泌乳素细胞, 共同维持稳态[16]; *DRD2*或*PRLR*基因敲除小鼠均出现高PRL血症并伴泌乳素细胞增生甚至泌乳素瘤[17,18], 凸显了多巴胺–PRL反馈环在PRL稳态中的核心地位.

垂体PRL的分泌还可被多种促分泌信号上调, 包括雌激素、促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等[14,19], 也对应激、妊娠、哺乳[19]等内分泌状态和环境刺激作出动态响应. 在月经周期中, PRL的周期性波动通常没有固定模式, 且个体差异较大. 总体而言, 排卵期及黄体期的PRL平均水平高于卵泡期[20]. 此外, PRL呈脉冲式分泌并与睡眠–觉醒状态紧密耦联: 入睡后不久PRL分泌增强并在睡眠阶段维持在较高水平[21], 而觉醒后迅速终止[22], 因此夜间/清晨PRL水平往往高于白天. 外周组织产生的ePRL基本不受下丘脑多巴胺直接控制, 其表达更多依赖组织特异性启动子、局部激素和炎症因子等信号, 其变化未必影响循环PRL水平.

1.3 泌乳素受体及信号转导通路

PRL主要通过与其特异性受体–泌乳素受体(prolactin receptor, PRLR)结合发挥生物学效应[23,24]. PRLR几乎存在于所有器官和组织中, 属于I类细胞因子受体

超家族, 为单次跨膜糖蛋白, 本身不具备内在酪氨酸激酶活性, 其胞内段主要依赖多个酪氨酸磷酸化位点招募下游效应分子完成信号传递[8]. PRL分子上有两个受体结合位点, 因此PRLR的激活可以通过两种途径实现. 一种是PRLR以单体形式存在时, PRL先通过结合位点1与受体的S1结构域结合形成1:1复合物, 再通过结合位点2招募第二个受体分子组装成功能性二聚体[8]; 另一种PRLR以非活性的二聚体形式存在, PRL结合后诱导PRLR胞内段构象重排从而激活受体下游信号. 两种激活途径为PRL–PRLR在不同细胞类型中的精细调控提供了结构基础.

在第一种激活模式中, PRL首先与PRLR胞外段(extracellular domain, ECD)的S1结构域结合, 驱动S2结构域发生显著构象重排, 使保守的“WSXWS motif”由特征性的“T-stack”排列转变为“Trp/Arg ladder”构象[25]. 其中由Trp191和Trp194形成的“T-stack”被认为是PRLR区别于其他I类细胞因子受体的重要结构标志. 这一构象变化一方面提高了PRL–PRLR二聚体复合物的稳定性, 另一方面促使受体胞内段重新排布, 从而激活在Box1区域组成性结合的JAK2(Janus kinase 2). 激活后的JAK2通过自身磷酸化, 进一步磷酸化PRLR胞内多处酪氨酸残基, 为含Src同源2(Src homology 2, SH2)结构域的效应蛋白提供锚定位点. 典型的下游效应分子包括信号转导及转录激活因子家族成员STAT, 包括STAT1、STAT3、STAT5等. 其中JAK2/STAT5轴被认为是PRLR介导信号的经典通路[26]: STAT5结合受体后被JAK2磷酸化, 形成同源二聚体并转位入核, 调控多种靶基因的转录. 此外, 磷酸化的受体胞内段还可招募含SH2结构域的转化蛋白C1(Src homology 2 domain-containing-transforming protein C1, SHC1), 继而激活Ras/Raf/MEK/MAPK(rat sarcoma/rapidly accelerated fibrosarcoma/mitogen-activated protein kinase kinase/mitogen-activated protein kinase)级联反应以及PI3K/AKT通路[27], 参与细胞增殖、分化与代谢调控. 在部分细胞类型中, PRLR还能通过Nek3/Vav2/Rac1(NIMA-related kinase 3/Vav guanine nucleotide exchange factor 2/Rac family small GTPase 1)通路调节细胞骨架重塑和迁移行为[28], 使PRL信号的生物学效应更加多样化.

PRLR存在长型(PRLR-L)、短型(PRLR-S)及中间型等多种剪接变体, 其胞内段长度和结构显著不同. PRLR-L被认为是PRL信号转导的主要功能形式, 具备相对完整的胞内结构域, 可有效激活JAK/STAT、MAPK和PI3K/AKT等多条关键信号通路. PRLR-S缺乏完整的胞内结构, 激活JAK2/STAT5途径的能力明显受限. 在仅表达PRLR-S的转基因小鼠中, 卵巢和蜕膜组织内的JAK2/STAT5信号几乎不被激活, 提示短型受体在生殖组织中无法介导PRL信号的正常输出. 目前普遍认为, PRLR-S多通过与PRLR-L形成异源二聚体或以自身同源二聚体形式, 发挥对长型受体的负向调控作用[7], 对PRL信号起到类似“内源性拮抗因子”的抑制效应. 因此, 调控受体表达的时空特异性是PRL信号对女性生殖、妊娠维持以及乳腺重塑等关键生理过程实现精细调控的重要前提. 然而, 除偏头痛等少数疾病外, 现有研究仍未能将特定PRLR亚型与疾病表型直接对应. 明确疾病中PRLR各亚型的表达水平及其病理贡献将成为未来研究需要解决的核心问题.

综上, PRL的多源性分泌、PRLR剪接亚型与二聚体化模式的多样性组成, 以及下游信号通路的多元性, 共同构成了PRL–PRLR信号功能复杂性的基础, 使其能够根据体内与环境变化, 灵活又精细的调控内分泌、代谢、免疫及组织重塑等生理和病理过程. 近年来的基础与临床研究发现, PRL–PRLR信号在多种女性高发疾病中存在不同程度的异常激活, 既包括生殖系统疾病(如乳腺相关疾病、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、多囊卵巢综合征), 也涉及慢性疼痛与自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮)等. 下文将围绕这些代表性疾病, 分别讨论PRL–PRLR失衡与疾病发生发展之间的潜在因果联系.

2 PRL–PRLR轴在乳腺生理与乳腺疾病中的作用

2.1 乳腺发育与泌乳稳态中的PRL–PRLR信号轴

乳腺是PRL的经典靶器官之一, 其发育与功能建立呈现明确的阶段性并依赖多激素协同. 青春期乳腺以导管树延伸和终末芽驱动的分支形成为主, 雌激素提供启动信号. 进入妊娠期后, 乳腺发育重心转向腺泡发生与上皮终末分化, PRL在其中发挥重要作用. PRL–PRLR信号下游的STAT5A被认为是泌乳表型建立的关键必需因子, 其缺失可导致妊娠期乳腺腺泡生长受限以及分娩后泌乳失败. 需要强调的是, 妊娠晚期高水平的孕激素(协同雌激素)抑制了PRL的泌乳效应, 使PRL引起的乳汁分泌推迟至分娩之后[29,30]. 分娩后, 雌孕激素迅速下降, 乳腺上皮细胞分泌程序迅速启动, 进入产

后泌乳状态; 随后婴儿吸吮通过神经内分泌反射诱发PRL脉冲式分泌以维持乳量[31].

2.2 良性乳腺疾病与乳腺痛

良性乳腺疾病与乳腺痛在育龄女性中十分常见, 通常与乳腺对卵巢激素波动的敏感性、局部水肿/炎症反应及导管–间质结构改变等多因素相关. PRL–PRLR轴被认为可能参与上述病理过程, 尤其在纤维囊性改变与周期性乳腺痛的发生发展中具有潜在作用.

纤维囊性改变患者可能出现轻度的PRL节律异常或夜间水平改变, 更为常见的是TRH诱导的PRL分泌增强, 提示患者存在PRL的分泌调控异常[32].

对于乳腺疼痛, 临床随机对照研究发现, DRD2激动剂溴隐亭降低血清PRL, 同时改善周期性乳腺痛的疼痛/胀痛评分, 而对非周期性乳腺痛则没有显著疗效[33].

2.3 PRL–PRLR信号与乳腺癌

研究表明, 绝经前乳腺癌患者的血清PRL水平高于同龄良性乳腺肿瘤患者; 绝经后虽总体PRL水平下降, 但乳腺癌患者的PRL仍高于绝经后的良性对照人群. 除了垂体来源的PRL之外, 大量研究支持乳腺组织及肿瘤细胞可产生PRL, 与PRLR共同构成乳腺局部微环境中的自分泌/旁分泌环路[34]. 同时, PRLR在正常乳腺、良性乳腺肿瘤及乳腺癌组织中的表达也依次增加, 且与雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达水平相关[35]. 这些发现提示乳腺癌患者中PRL–PRLR信号存在异常激活. 在小鼠模型中, 持续PRL暴露可诱导乳腺肿瘤发生[36], 为PRL–PRLR信号在乳腺癌中的因果作用提供证据.

此外, PRL–PRLR信号可与ErbB家族(EGFR/HER2, epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2)信号发生交叉激活, 并促进非配体依赖的活化. 二者通过PRL–PRLR下游的JAK2/STAT5、PI3K/AKT、和Ras/MAPK等通路, 共同推动细胞存活与细胞周期进程, 增强迁移侵袭相关表型. 一些研究发现该网络的增强还伴随STAT3活性上调, 与化疗耐受表型相关. PRLR与EGFR/HER2的同步高表达为两条通路的信号交流提供基础, 提示在特定人群中可能需要联合干预[37].

需要指出的是, 近期Liu等提出, 激活PRL–PRLR信号也可拮抗致癌的YAP–CCN2(Yes-associated protein–cellular communication network factor 2)通路, 促进乳腺和乳腺癌细胞分化, 抑制其肿瘤特性[38]. 因此, PRL–PRLR激活在特定病理背景下也具有抗癌作用.

2.4 临床转化及其局限

PRL的竞争性拮抗剂(如hPRL-G129R)在体外可抑制乳腺癌细胞增殖并诱导凋亡, 但由于循环中PRL水平存在生理性波动、组织局部可自主产生PRL以及PRLR亚型与二聚体的多样性, 使得单纯依赖PRL的竞争性拮抗剂在用药剂量、病灶局部疗效与全身效应等方面可能面临挑战[39].

LFA102是靶向PRLR的人源化单克隆抗体, 临床前研究显示其可有效阻断PRL信号并抑制肿瘤生长, 但在I期临床研究中未见明确抗肿瘤作用[40], 提示靶向治疗可能需对患者进行分层, 或者考虑联合阻断ER、ErbB或YAP等通路.

ABBV-176为靶向PRLR的抗体–药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC), 通过靶向高表达PRLR, 向肿瘤细胞递送PBD(pyrrolobenzodiazepine), 以杀伤肿瘤细胞. 但在I期临床研究中表现出明显的药物相关毒性, 因此试验提前终止[41].

另一项研究试图构建了PRLR×CD3的双特异性抗体(PRLR-DbsAb), 以实现对PRLR阳性肿瘤细胞的定向免疫杀伤. 体外实验中, PRLR-DbsAb可同时结合PRLR与CD3, 招募并激活T细胞, 诱导Th1型细胞因子(如IFN-γ、TNF-α)释放并产生PRLR依赖性的细胞毒作用. 在小鼠T47D移植肿瘤模型中, 该双抗的抑瘤效果与生存获益优于PRLR单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb), 提示利用PRLR作为靶点开展免疫治疗可能具有转化潜力[42].

综上, 靶向PRL–PRLR轴在乳腺癌治疗中仍存在很多问题, 但其仍具有转化价值. 未来可行的改进方向包括: (1) 将PRLR作为“通路节点”纳入联合治疗策略, 例如在ER^+或ErbB驱动的肿瘤中, 同步阻断ErbB与PRLR, 以压缩两条信号通路间的串扰; (2) 在特定生物学背景下, 反向利用PRL–PRLR促进分化的属性, 针对YAP–CCN2等去分化通路构建“促分化治疗”组合, 把PRL–PRLR功能的双相性转化为可被利用的治疗窗口.

3 子宫内膜异位症

3.1 内异症的流行病学、临床特征与病理生理概述

子宫内膜异位症(简称内异症, endometriosis)[43,44]

是一种慢性炎症性的妇科疾病，其本质为子宫内膜样组织在宫腔外异位生长，常见于盆腔内器官，如卵巢和腹膜，也可侵犯肠道、膀胱等邻近结构，甚至异位至盆腔外[45]. 异位病灶在细胞组成上与正常内膜相似，保留了对卵巢激素的周期性反应. 此外，病灶可诱发局部炎症反应，继而导致被侵袭组织的纤维化和黏连，破坏盆腔解剖结构并形成持续性痛源.

流行病学数据显示，内异症影响约10%的育龄女性[46]，在不孕和慢性盆腔痛人群中的发病率更高[47,48]. 临床表现以“疼痛谱系”为核心，包括进行性痛经、慢性盆腔痛、性交痛，并可因病灶部位不同出现经期加重的排便痛或排尿痛[49]；部分患者伴有不孕或生育力受损[50]：内异症中大约有40%~50%的患者不孕，而不孕的患者中约有一半患有内异症. 值得强调的是，该病的影响远不只局限于盆腔：持续的系统性炎症及由此引发的中枢敏化可导致痛觉过敏，并与焦虑、抑郁和情绪障碍等共病高度相关[51~54]，显著降低患者生活质量.

3.2 内异症患者PRL水平及PRLR表达异常

有研究发现，不孕合并内异症患者的血清PRL水平略高于非患者[55~57]；但也有研究报道没有显著差异[58,59]. 同样，虽然有数据表明不孕与外周PRL水平之间存在相关性[60,61]，但也缺乏直接证据支持高血清PRL驱动内异症相关不孕发生的因果关系[59,62]. 与此同时，现有证据并不支持异位病灶是循环PRL的主要来源，多数研究也未发现腹腔液PRL明显升高[57,63]. 因此，PRL更可能是通过局部旁分泌或自分泌途径参与对病灶微环境的调控(图1).

正常子宫内膜在孕酮作用下由间质细胞产生并分泌PRL，其水平在分泌中期升高、分泌后期达到峰值[64]. 这一内膜来源PRL的调控机制与垂体PRL完全不同，且与血清PRL浓度并不直接相关[65]. 与正常子宫内膜相比，来源于腹膜、卵巢及深部浸润型内异症病灶中的基质细胞在体外培养时也具有合成和分泌PRL的能力[66]，提示病灶基质细胞可能通过局部PRL的自分泌/旁分泌作用参与病灶的维持与进展.

文献中关于内异症中PRLR的表达也存在争议. 部分研究在异位病灶，尤其是基质和血管相关成分中观察到PRLR上调，提示下游JAK2–STAT5等信号通路可能被激活；另一些研究则在增殖期中后段的某些异位病灶中报告PRLR表达下降甚至近乎缺失，且其表达水平与血清PRL不相关[67]. 上述差异很可能与样本采集时所处月经周期相位、病灶部位及分型、激素暴露状态以及检测方法学等因素的差异有关，也从侧面反映出正常与异位内膜在PRLR表达调控机制上存在差异.

综合现有证据，内异症患者循环PRL水平改变并不显著，这提示PRL–PRLR轴在内异症中更可能通过重塑局部微环境，而非单纯依赖血清水平异常发挥作用. 另一方面，内膜局部及异位病灶的PRL合成与PRLR表达则呈现高度异质性，而现有研究受限于样本量、月经周期分层以及检测方法等的较大差异，导致难以对病变局部的PRL–PRLR信号的病理状态得出明确结论，这构成了该领域亟待澄清的重要研究空白. 未来研究需要在严格控制月经周期与激素暴露的前提下，结合单细胞/空间组学与功能实验，系统评估局部PRL合成能力、PRLR亚型组成及其各下游通路的激活情况，以明确其在内异症进展与不孕中的作用窗口与病生理机制.

3.3 PRL–PRLR信号与内异症相关的炎症与疼痛

除内膜与基质细胞外，内异症病灶常伴显著免疫细胞浸润，巨噬细胞、T细胞、B细胞及肥大细胞等通过释放多种炎症因子重塑局部免疫微环境. 值得注意的是，几乎所有主要类型的免疫细胞都不仅能够合成PRL[68]，还表达其受体PRLR. 研究发现，在胸腺、骨髓等初级淋巴器官中，80%以上的细胞(包括多数B细胞和T细胞)为PRLR阳性；在外周血中，几乎所有B细胞、单核/巨噬细胞以及约70%的T细胞表达PRLR[69]. 由此可见，免疫细胞可响应不同来源的PRL，精细调控其自身的活化、存活及细胞因子分泌等关键生物过程.

除慢性炎症外，内异症最核心的临床表现即为疼痛. 近年的研究表明，高水平PRL可能通过调控PRLR的表达，增强痛觉神经元的敏感性，放大外周及中枢的痛觉信号. 这不仅加剧盆腔炎症引起的疼痛，还与共病性偏头痛、纤维肌痛等慢性疼痛综合征风险增加相关. 可以推测PRL–PRLR信号可能是驱动炎症并放大疼痛的核心机制之一. 其中，该信号的过度激活导致痛觉敏化的机制将在后文中做详细讨论.

4 子宫腺肌症

4.1 子宫腺肌症的流行病学与临床特征

子宫腺肌症(简称腺肌症，adenmyosis)是由于子宫内膜的腺体及间质细胞侵入子宫肌层，引起病灶周围平滑肌的增生与肥厚，导致子宫肌层纤维化和体积增

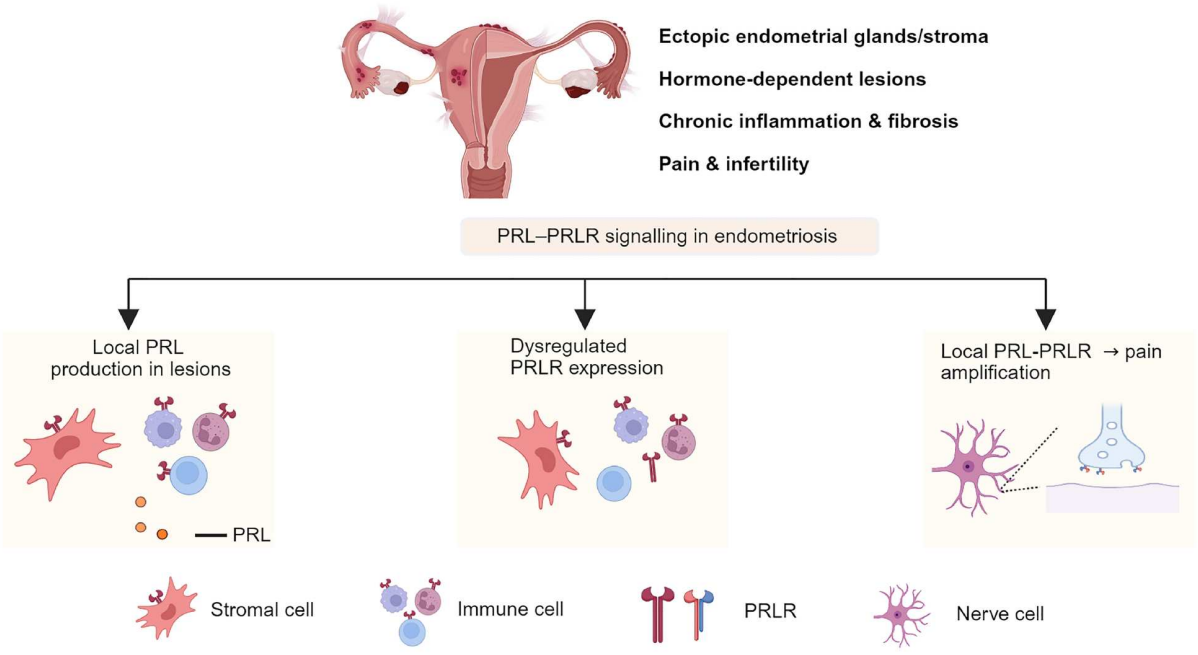


图 1 PRL–PRLR信号在子宫内膜异位症中的作用. 子宫内膜异位症是由异位内膜腺体和间质细胞形成病灶, 导致慢性炎症与被浸润组织的纤维化, 主要临床表现是疼痛, 并可能导致不孕. 由于病灶局部PRL合成和PRLR表达失调, 引起下游信号通路的异常激活, 从而促进异位内膜细胞存活和病灶扩增、炎症放大和痛觉敏化(使用BioRender.com制图)

Figure 1 PRL–PRLR signaling in endometriosis. Endometriosis is characterized by the formation of lesions by ectopic endometrial glands and stroma cells, leading to chronic inflammation and fibrosis in the infiltrated tissues. Its primary clinical manifestations include pain and potential infertility. The dysregulation of local PRL synthesis and PRLR expression triggers aberrant activation of downstream signaling pathways, resulting in enhanced survival and proliferation of ectopic endometrial cells, lesion expansion, exacerbated inflammation, and pain sensitization (Created with BioRender.com)

大的一种常见妇科疾病[70~72]. 病灶既可弥漫性分布于整个肌层, 也可呈局灶性结节样聚集, 多见于子宫后壁, 前壁及角质部亦可受累. 腺肌症与雌激素暴露密切相关, 常见于育龄及围绝经期女性, 可与内异症共存, 构成典型的“激素依赖性子宫疾病谱”.

由于诊断依赖于病理学标本, 且诊断标准不统一, 腺肌症的真实患病率难以被准确评估. 基于子宫切除后获得的病理标本的研究提示, 接受子宫切除的患者中腺肌症检出率可达20%~60%, 但这一人群本身具有高度选择性. 随着经阴道超声(transvaginal ultrasound, TVUS)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的应用, 影像学研究发现在因月经过多、盆腔疼痛或不孕就诊的女性中, 腺肌症的患病率在20%~30%左右, 且在二三十岁的年轻女性中亦非罕见, 提示其应被视为一种常见且常被漏诊的妇科疾病.

临床上, 腺肌症典型表现为经期或经间期异常子宫出血、进行性痛经和慢性盆腔痛, 并可导致子宫增大所致的压迫症状和生育力下降. 既往研究显示, 月经过多与病灶浸润肌层深度相关, 而痛经与病灶数量和浸润程度呈正相关. 仍有相当比例患者症状不典型或仅有轻度不适, 增加了早期识别难度.

4.2 子宫腺肌症的发病机制

腺肌症的确切病因尚未完全阐明, 现有证据支持其为多因素驱动的结果. 流行病学研究提示, 多次妊娠、反复宫腔操作(如刮宫、剖宫产、子宫手术)、早初潮、短月经周期、体重指数升高以及雌激素相关药物(如他莫昔芬)暴露, 均与腺肌症风险升高相关, 指向“高雌激素负荷+子宫反复损伤”的共同病理背景.

越来越多证据支持腺肌症并非由单一途径驱动, 而是“内膜源性细胞迁移/扩散”与“子宫交接区(junctional zone, JZ)微环境失衡”共同作用的结果. 组织学与临床流行病学观察提示, JZ结构和功能受损是一个核心环节: 反复妊娠、宫腔操作(如刮宫、剖宫产、子宫手术)以及子宫高动力状态均可导致JZ微损伤, 使原本局限于基底层的内膜腺体和间质得以跨越屏障逐步

“内陷”进入肌层[73,74]. 与之相伴的“组织损伤与修复”(tissue injury and repair, TIAR)过程[75], 在高雌激素环境下易演变为恶性循环, 诱导子宫过度蠕动、血管新生和平滑肌增殖, 从而进一步加剧JZ损伤和内膜内陷.

此外, 原位化生与成体干/祖细胞异常激活也可能参与腺肌灶的形成[76]. 发育残留的缪勒管组织, 或具有多向分化潜能的子宫内膜成体干/祖细胞, 在反复损伤和高雌激素微环境中可能被错误招募至肌层, 并在局部信号驱动下分化为内膜样上皮与间质细胞. 原位化生假说为解释部分无明确手术史, 甚至缺乏典型功能层内膜的患者罹患腺肌症的病例提供了潜在机制. 借鉴深部浸润性内异症的研究, 有学者进一步提出“由外向内侵袭”模型[77]: 逆行经血携带的内膜碎片或带体细胞突变的内膜干细胞, 可自浆膜面或血管途径逐步侵入子宫肌层, 这一机制用于解释合并重度盆腔内异症的患者的发病尤为合适.

事实上, 腺肌症病灶与内异症在分子层面存在许多共性特征, 包括局部雌激素合成增强及ER上调、孕激素抵抗、慢性炎症与免疫失衡、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的血管新生以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)介导的细胞外基质重构[78]等. 二代测序(next-generation sequencing, NGS)结果显示, 腺肌症病灶腺上皮中常可检测到与原位内膜共享的*KRAS*、*PIK3CA*等基因的体细胞突变[79], 而相邻间质细胞多不携带突变, 支持病灶的形成是由于带突变的内膜/内膜源性细胞在异常微环境中定植并对微环境进行重塑. 总之, 腺肌症更可能是JZ结构破坏、局部高雌激素环境、成体干/祖细胞迁移及微环境中炎症–免疫失衡等多因素叠加的综合性疾病.

近年的基础研究与临床观察提示, 高PRL状态及PRLR信号改变与腺肌样病变形成和临床表现密切相关, 单细胞组学分析和靶向干预的初步成果为这种关联和具体的作用机制提供了证据支持.

4.3 PRL–PRLR信号参与子宫腺肌症发生发展的基础与临床证据

多种研究证据提示, PRL–PRLR信号在腺肌症的发生发展中发挥重要的驱动作用(图2).

4.3.1 动物模型中的因果链条

早期小鼠实验显示, 将垂体组织异位移植至子宫腔内, 可稳定诱导类似腺肌症的病理改变[80]. 利用多巴胺受体拮抗剂抑制小鼠垂体多巴胺能信号, 这一药理学方法诱导的高PRL血症, 同样能够在小鼠子宫中引起腺肌样病变[81]. 此外, 部分可升高PRL的药物(如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀)在动物实验中不仅诱导高泌乳素血症, 同时伴随出现腺肌样病理改变. 进一步研究发现, 随着病变进展, 垂体移植诱导的腺肌症小鼠模型子宫组织中PRLR的mRNA表达逐渐升高[82], 而在小鼠性成熟早期阶段暂时抑制垂体PRL分泌则可一定程度上降低成年后腺肌症的发生率和病变严重程度[83]. 这一系列动物实验共同构建出一个相对完整的因果链条: 持续增强的PRL–PRLR信号足以推动子宫基底层–肌层界面的异常重构.

4.3.2 临床与药理学线索

临床与转化研究的线索与上述动物证据相呼应. 临床观察提示, 部分腺肌症患者存在较高的血清PRL水平, 提示高PRL与腺肌症的发生存在关联, 但其与症状严重程度之间的量效关系目前仍缺乏有效证据[84].

小样本前瞻性试验进一步发现, 阴道给药溴隐亭可显著减轻腺肌症相关疼痛、减少月经出血[85], 并在随访的MRI和TVUS检查中观察到JZ厚度降低[86]. 这些结果提示, 抑制PRL信号不仅能缓解症状, 更可能直接改变腺肌病疾病进程, 支持PRL–PRLR信号异常与腺肌症发生发展的因果关系.

4.3.3 单细胞组学与靶向PRLR的干预策略

最新的一项单细胞转录组学研究利用患者样本揭示了PRL–PRLR信号在腺肌症中的关键致病作用, 并明确PRLR可以作为治疗靶点[87]. 该研究鉴定到一个PRLR高表达的子宫内膜上皮细胞亚群, 其PRL信号显著过度激活, 驱动上皮细胞存活与增殖, 从而促进病灶形成和扩展; 同时, 在以炎症相关基因高表达为特征的成纤维细胞中同样观察到PRLR高表达, 提示病灶局部PRL信号异常在上皮–间质互作及炎症放大中发挥重要作用.

该研究通过PRL转基因小鼠或子宫角垂体移植诱导小鼠PRL水平升高, 均可诱导腺肌症样表型; 相反, 应用靶向PRLR的单克隆抗体药物HMI-115阻断过度激活的PRL–PRLR信号则显著改善病理表现[87]. 上述结果共同证明, 局部PRL信号失调足以驱动腺肌症样病变, 而靶向PRLR的抗体干预能够在不改变主要性激素水平的前提下阻断病理进程, 为靶向PRLR作为腺肌症治疗策略提供了有力的转化依据.

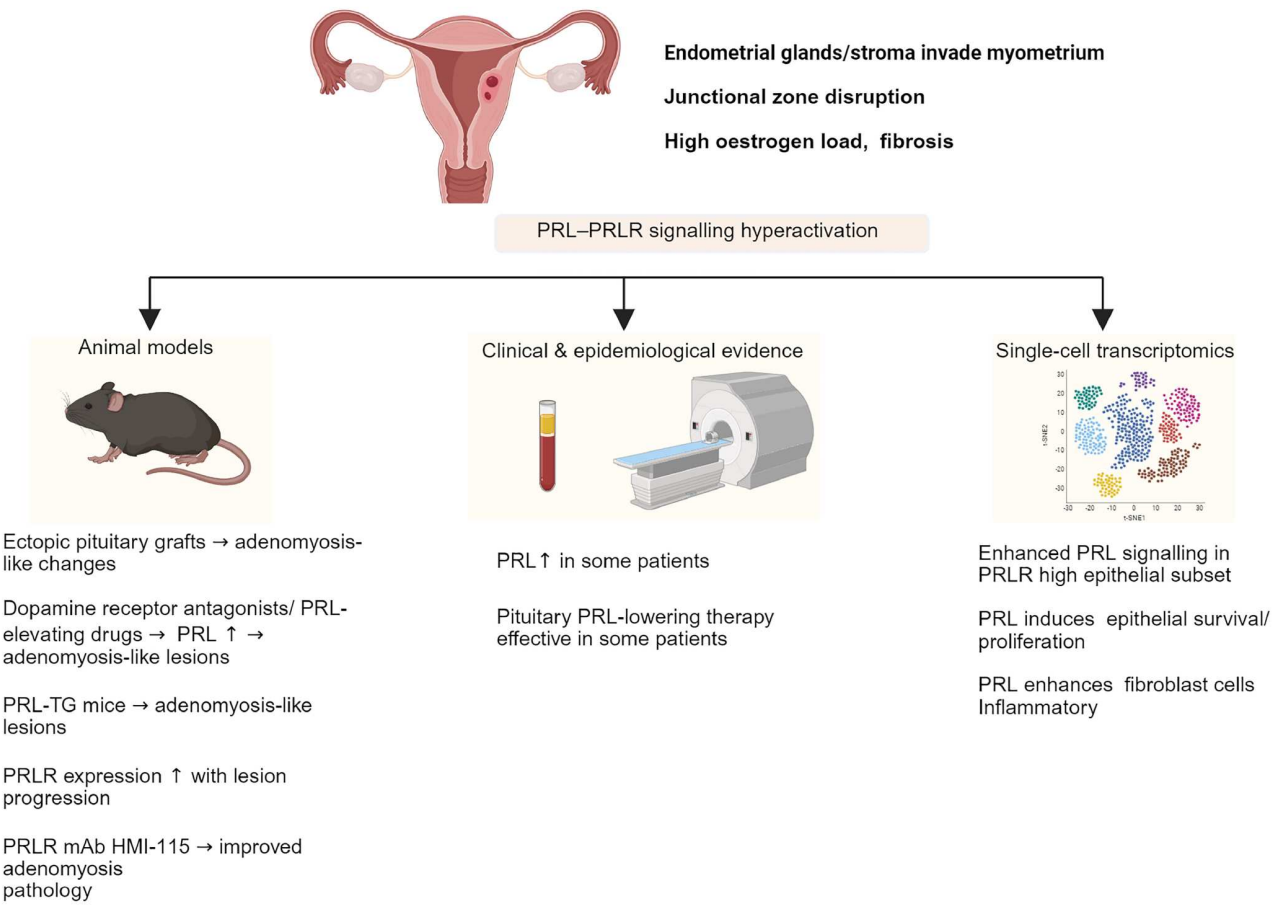


图 2 PRL–PRLR信号的过度激活推动腺肌症发生发展的证据. 子宫腺肌症的病理表现为内膜腺体/间质组织侵入子宫肌层、交界区破坏, 并伴随子宫组织纤维化. 多项证据支持PRL–PRLR信号异常在病程中的关键作用: (1) 动物模型显示PRL水平升高可诱导腺肌症样病变, 而阻断PRLR可改善病理表现; (2) 临床和流行病学研究提示部分患者血清PRL升高; (3) 单细胞转录组学分析发现PRLR高表达的上皮和成纤维细胞亚群中PRL信号过度激活、促进细胞存活/增殖和炎症(使用BioRender.com制图)

Figure 2 Hyperactivation of PRL–PRLR signaling in adenomyosis. Adenomyosis is characterized by the invasion of endometrial glands and stroma into the myometrium, disruption of the junctional zone, and myometrial fibrosis. Multiple lines of evidence support a pathogenic role for the PRL–PRLR signaling: (1) in animal models, elevated PRL levels induce adenomyosis-like lesions, while pharmacological blockade of PRLR mitigates disease manifestations; (2) clinical and epidemiological studies indicate elevated PRL in patients, and PRL-lowering interventions show therapeutic efficacy in some cases; (3) single−cell transcriptomic analyses reveal epithelial and fibroblast subclusters with enriched PRLR expression. These cells from patients exhibit hyperactive PRL signaling that promotes lesion expansion and associated inflammation (Created with BioRender.com)

4.4 靶向PRL–PRLR信号的治疗尝试

当前临床对于内异症和腺肌症的干预方式主要是依赖激素治疗. 激素治疗主要基于对雌激素信号的抑制, 导致多种副作用; 尤为重要的是, 由于激素对卵巢功能的抑制, 患者在用药期间不能妊娠, 停药后疾病易复发, 临床治疗上需要在停药复发和停药备孕中寻找最佳时机. 手术治疗复发率也很高, 且有手术风险. 因此, 亟需开发能长期使用但不影响排卵的新药. 目前临床数据显示, 靶向PRL–PRLR的非经典内分泌通路不影响患者主要激素水平, 为内异症和腺肌症的治疗提供了新的选择.

针对PRL–PRLR信号的干预大致可分为两类: 一类是靶向PRL, 通过DRD2激动剂抑制垂体PRL分泌以降低循环PRL水平, 或利用抗体中和PRL; 另一类则是通过阻断外周组织中的PRLR信号转导, 从而更精确地干预病灶中过度激活的致病通路. 降低系统PRL水平已在治疗内异症相关疼痛中进行了初步尝试. 多项小样本研究表明, 溴隐亭、卡麦角林、喹那肽等DRD2激动剂可降低血清PRL, 尽管对局部PRL水平缺乏影响, 但仍可减轻盆腔疼痛并缩小部分内异症病灶[88~90]. 在现

有激素治疗药物的对比试验中, DRD2激动剂在缓解疼痛和缩小病灶方面并不逊色, 且部分患者停药后镇痛效应仍可维持一段时间. 这一疗效很可能并非单纯由于PRL水平的降低. 首先, DRD2在内异灶及内膜组织内表达, 可通过抑制VEGF信号抑制血管生成[88]. 其次, 中枢与脊髓中的DRD2激活亦被证明具有一定的抗伤害感受的作用[91,92]. 因此, DRD2激动剂在抑制病灶进展与调节痛觉通路两方面都有不依赖于PRL信号的作用. 需要指出的是, 由于DRD2的其他生理学功能, 靶向该受体可能引起胃肠道、心血管和神经系统的多种不良反应, 因此一直没有得到治疗内异症/腺肌症的临床指南推荐[93].

重要的是, 临床研究显示, 仅仅降低垂体来源的PRL并不足以解释所有现象. 部分内异症或其他妇科疾病患者在使用DRD2激动剂后, 仍然持续保持高PRL水平并伴随难治性疼痛[88,94], 而在进行了子宫或病灶切除后血清PRL水平才得以恢复正常, 提示部分患者的PRL升高可能主要来源于病灶或子宫本身[95]. 在这一背景下, 单纯依赖DRD2激动剂抑制垂体PRL的策略, 很可能对高度依赖局部ePRL的患者效果有限. 此外, PRL在生理状态下变化幅度很大, 中和PRL的治疗思路可能面临调整给药剂量等诸多问题.

靶向PRLR的干预策略已显示出令人鼓舞的效果. 在小鼠腺肌症模型中, PRLR阻断抗体可显著抑制异位病灶形成和进展, 其疗效与传统抗雌激素药物相当[96]. 更重要的是, 与目前抗雌激素治疗思路不同, 阻断PRLR不改变主要激素水平, 因此并不引起典型的低雌激素相关的副作用. 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究显示, PRLR单克隆抗体HMI-115在不显著影响性激素水平和骨密度的前提下, 显著减轻绝经前内异症患者的痛经及非经期盆腔痛, 且症状改善在停药后仍能维持[97]. 患者治疗期间月经周期持续时间和出血量没有显著改变, 提示HMI-115不影响卵巢功能, 这为有生育需求的患者提供了全新的治疗选择.

综合来看, DRD2激动剂不仅降低循环PRL水平, 同时兼具抗血管生成和中枢镇痛的作用, 可以缓解内异症/腺肌症的症状. 但因其副作用, 没有成为临床一线药物. 靶向PRLR的抗体代表了拮抗PRL信号的新策略, 不仅可以同时应对垂体和外周组织局部的PRL信号变化, 而且对主要激素水平没有影响, 患者耐受性好, 可能将是内异症和腺肌症治疗的重要方向.

5 多囊卵巢综合征

5.1 多囊卵巢综合征及患者的PRL水平

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄女性最常见的生殖–代谢综合征之一[98], 以排卵功能障碍[99]、高雄激素血症和多囊卵巢形态[100]为核心特征, 并常伴胰岛素抵抗、肥胖、脂质代谢紊乱及心血管风险增加等多种代谢异常[101,102]. 全球范围内PCOS的发病率为10%~13%, 且在不同地区和人群中均呈上升趋势[103].

由于高泌乳素血症同样可引起月经紊乱、不排卵和不孕, 为避免误诊, 早期PCOS诊断指南强调在评估疑似PCOS患者时需常规检测血清PRL, 以排除垂体腺瘤等高泌乳素血症的诱因[104]. 近二十年来在Rotterdam诊断标准下开展的系统研究显示, PCOS可能是与高泌乳素血症的多种病因高频重叠的“共同就诊人群”.

PCOS患者的PRL水平是否存在系统性异常, 现有研究并未得出完全一致的结论. 一项纳入32项研究的荟萃分析显示, 在仅保留采用Rotterdam标准并严格排除其他高泌乳素血症病因的研究后, PCOS组的平均PRL水平较对照组升高[105]. 而在采用NIH或AES诊断标准的研究中, 多未观察到类似差异[106,107]. 一些仅纳入PRL水平正常的PCOS患者的研究甚至提示, 对照人群的PRL水平反而略高于PCOS组[108~110]. 这些分歧在很大程度上可归因于研究设计的差别. 总体而言, 这些差异更可能反映PCOS人群内部的代谢状态异质性, 而非诊断性特征. 基于此, 下文将把PRL视为代谢应答激素, 讨论其在PCOS代谢分型与风险分层中的潜在意义.

5.2 PRL作为代谢激素: 在HomeoFIT-PRL框架下重新审视PCOS

PRL–PRLR在胰腺、肝脏、脂肪组织和下丘脑等多个关键代谢器官中发挥作用, 其代谢效应具有显著的剂量依赖性和双相性[111~113]. 基于近年的临床与基础研究, 研究人员提出了“HomeoFIT-PRL(homeostatic functionally increased transient prolactinemia)”的概念: 当循环PRL处于7~25 μg L^{-1}的正常范围, 或25~100 μg L^{-1}的轻微升高范围时, 可构成一种有利于代谢稳态的暂时功能性高泌乳素状态, 帮助机体应对妊娠、哺乳、肥胖和代谢综合征等生理/病理负荷; 相反, 明显偏低(≤7 μg L^{-1})或显著升高(>100 μg L^{-1})的PRL则与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病

(NAFLD)及心血管事件风险增加密切相关[112~114](图3). 因此, PRL更适宜被视为一种应答感受机体代谢状态变化的激素: 在代谢负荷增加时, PRL在一定范围内被动或主动上调, 通过促进胰岛β细胞增殖与存活、增强肝脏与脂肪组织的胰岛素敏感性、调控脂质转运与脂肪细胞生成, 推动脂肪组织的健康扩张[111,114]; 而当这种HomeoFIT-PRL式的适应性上调受限或失败时, PRL长期维持在偏低水准, 则往往与内脏脂肪堆积、胰岛素抵抗和多种代谢并发症风险升高相伴.

在此意义上, PCOS并非仅仅是高雄激素血症和排卵障碍的生殖内分泌疾病, 其代谢表现可能反映了患者PRL–PRLR信号的功能状态. 多项研究提示, 在PCOS人群中, PRL水平偏低的患者往往更易有不良脂质谱和更高的代谢综合征风险, 而患者PRL水平处于中高正常范围的情况则更常见于代谢表型相对健康的亚群[109,110,115]. 在包含1007例PCOS患者的横断队列研究发现, 血清PRL水平与腰围、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇呈显著负相关, 而与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关[108]. 在792例不孕PCOS女性中的研究则显示: PRL水平与腰围、空腹胰岛素、HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)和HOMA-β(homeostasis model assessment of β-cell function)均呈显著负相关, 与HDL-C呈正相关; 在校正年龄和BMI后, PRL仍是胰岛素抵抗和β细胞功能受损的独立预测因子[110].

为什么PCOS患者的PRL水平发生不同的变化? 目前比较被广泛接受的假说是, PCOS患者普遍存在GnRH(gonadotropin-releasing hormone)脉冲频率升高、LH/FSH(luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone)比值增大以及高雄激素血症, 提示下丘脑–垂体–性腺轴的失衡[116]. 多巴胺既是GnRH分泌的重要抑制因子, 也是垂体泌乳素细胞的主要抑制信号[116]. 因此, 一旦下丘脑多巴胺信号下降, 理论上可能同时导致LH和PRL的脉冲式分泌上调[116,117]. 其次, PCOS患者存在高雄激素血症及相对高雌激素状态, 可以通过直接或间接途径轻度上调泌乳素细胞的PRL分泌[108]. 此外, 基于HomeoFIT-PRL的理论, 对于合并胰岛素抵抗、肥胖和血脂异常的PCOS女性, PRL轻度上调可能是机体在面对代谢负荷时的一种适应性调整, 而并非额外的病理负担.

总之, 尽管PCOS患者的PRL水平未必超出正常范围, 但相对偏低的PRL水平与肥胖、胰岛素抵抗、血

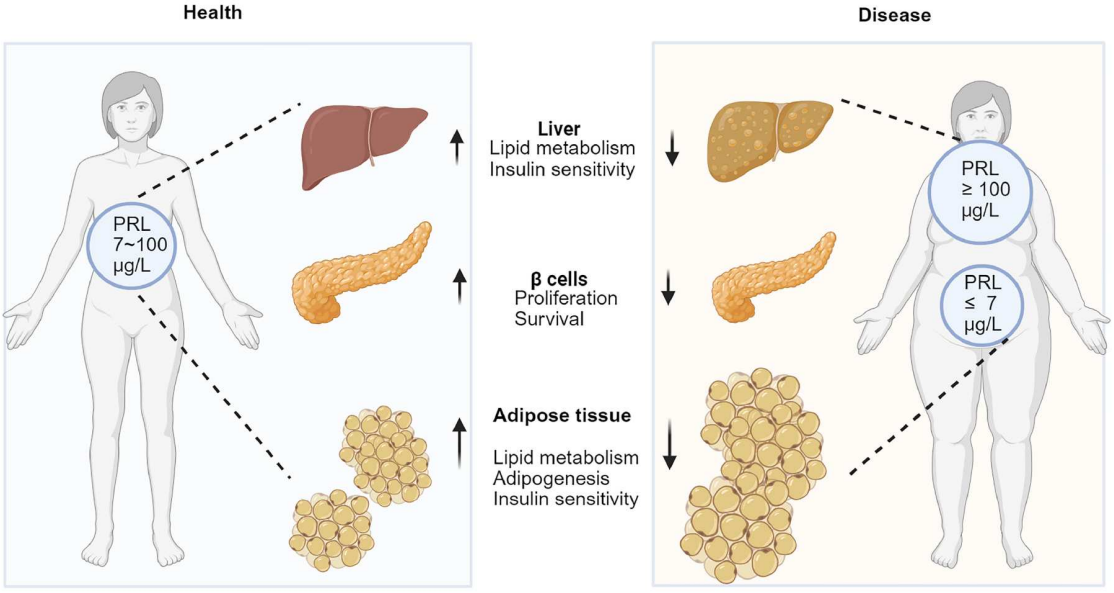


图 3 PRL作为代谢激素的作用. 轻度升高的PRL(在HomeoFIT-PRL区间, 7~100 μg L^{-1})代表对代谢负荷的适应性反应, 有助于维持和促进肝脏、脂肪组织、与胰岛功能的稳态; 相反, 过高或者偏低的PRL水平与肥胖、胰岛素抵抗和不良脂质谱等代谢异常相关(使用BioRender.com制图)

Figure 3 PRL as a metabolic hormone. Mildly elevated PRL levels (within the HomeoFIT-PRL range, 7–100 μg L^{-1}) represent an adaptive response to metabolic stress, contributing to the maintenance of homeostasis and promoting the functions of the liver, adipose tissue, and pancreatic islets. Conversely, excessively high or low PRL levels are associated with metabolic disorders, such as obesity, insulin resistance, and unfavorable lipid profiles (Created with BioRender.com)

脂异常等代谢紊乱表型相关; 而中等偏高水平的PRL, 则反映了机体在代谢负荷下代偿性上调, 具有一定的保护意义. 在这一框架下, PRL可被视为PCOS患者代谢分型与风险分层的潜在标志物.

5.3 多巴胺激动剂与调控PRL信号的策略

多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DAs)是治疗泌乳素瘤和高泌乳素血症的标准药物, 可通过激活垂体DRD2, 有效抑制PRL分泌、缩小腺瘤并恢复下丘脑–垂体–性腺轴功能[118,119]. 在合并"真实高泌乳素血症"的PCOS患者中, 无论是溴隐亭还是卡麦角林, 均可显著降低PRL水平, 部分患者的月经周期和雄激素水平得以恢复, 排卵率和受孕率也有提高[120~123]. 对这类患者而言, 将PRL从病理高值纠正至正常范围, 本身就是标准内分泌干预的一部分. 然而, 对于PRL处于正常范围(尤其是中低正常区间)的PCOS患者, DAs对排卵率、妊娠率以及主要激素水平等生殖内分泌指标的改善并不显著[124,125]. 对于代谢紊乱表型, 虽然抑制原本就未明显升高的PRL可能削弱其在胰岛β细胞、肝脏和脂肪组织中的潜在保护作用; 但DAs可通过中枢及外周多巴胺能通路改善体重、胰岛素敏感性和血脂[126,127].

因此, 对于合并垂体泌乳素瘤或药物引发的高泌乳素血症的PCOS患者, 应积极使用DAs将PRL纠正至正常范围, 并随时评估生殖和代谢表型的变化. 其次, 对于PRL仅轻度升高或处于中等正常范围的PCOS患者, 不宜简单启用DAs, 而应在充分病因学评估基础上, 综合权衡代谢与生殖获益及潜在风险, 进行个体化决策. 第三, 若未来尝试将PRL信号本身视为干预靶点(无论是上调还是下调), 需要根据基线PRL水平、PCOS表型(代谢障碍主导型/生殖障碍主导型)以及脂肪/肝脏的表型进行精细分层, 而非"一刀切"式对待. 总体而言, 在PCOS这一复杂的生殖–代谢综合征中, PRL既不是需要被排除的诊断干扰因素, 也不是"越高越坏"的毒性激素, 而是在不同浓度区间内表现出双向效应的代谢调节器. 如何在不破坏其HomeoFIT有益作用的同时, 通过DAs或其他干预实现更精细的PRL信号调控, 是未来值得重点探索的方向.

6 女性易感性疼痛

6.1 PRL–PRLR信号与女性痛觉感受

PRLR在位于背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)及三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)的伤害感受神经元中[128]高表达, 其长(PRLR-L)短(PRLR-S)亚型在疼痛调控中功能相反: PRLR-S可通过PI3K、PKCε等信号途径快速增强离子通道(如TRPV1、TRPA1、TRPM8)[129]的活性, 促进去极化和动作电位发放, 从而在炎症性、术后及应激相关疼痛模型中诱导显著的痛觉敏化; 相反, PRLR-L多见于胶质细胞, 在神经元内表达较低[130], 其胞内尾部结构可对PRLR-S的瞬时信号发挥"刹车"作用, 被视为具有保护性的"功能拮抗亚型"[131]. 阿片类药物、手术切口及心理应激等刺激可下调PRLR-L、上调或放大PRLR-S依赖的信号输出.

基础与临床前研究表明, PRL–PRLR信号对于疼痛的调控具有显著的性别二态性, PRL诱导的神经兴奋和痛觉过敏在生理状态下几乎呈现女性特异性[131](图4). 这是因为, 虽然PRLR的mRNA在雌雄感觉神经元中均有表达, 但PRLR蛋白的翻译却高度依赖雌激素等性激素的调控. 在雌性TG和DRG, 尤其是雌性TG眼支区域的感觉神经元中, PRLR蛋白丰富且功能活跃, 而雄性的神经元仅在雌二醇处理后才表现出类似的PRL敏化痛觉的反应[132]. 这种差异表达导致外源性PRL作用于硬脑膜或三叉节可选择性诱导雌性动物出现偏头痛样行为、三叉神经元兴奋性增强以及降钙素基因相关肽(calcitonin gene–related peptide, CGRP)的大量释放, 而雄性基本不响应[133]. PRL在雌性动物中促进阿片诱导性痛觉敏化(opioid-induced hyperalgesia, OIH)且作用更持久, 而在雄性中的效应则明显减弱[134]. 条件性敲除PRLR或溴隐亭抑制PRL分泌的实验证实, 感觉神经元中的PRL–PRLR对于雌性而非雄性高痛觉敏化的形成是必需的[135,136]. 跨物种(小鼠、非人灵长类及人类DRG)的电生理研究证据显示, PRL在雌性伤害感受器中选择性诱发敏化, 合成并释放CGRP; 而雄性中则由其他神经肽(如orexin B)[137]承担类似功能, 提示PRL–PRLR信号是外周痛觉感受回路性别差异的关键分子基础之一. 此外, PRL与伤害感受器释放的CGRP在脑膜中存在互相放大作用, 两者共同构成了女性特有的脑膜致痛模块, 而CGRP受体拮抗剂和PRL拮抗剂分别可削弱对方诱导的偏头痛样行为[138].

上述研究提示, PRL–PRLR信号在女性慢性疼痛的发生与维持中具有核心调控作用.

6.2 PRL–PRLR信号与女性偏头痛及共病疼痛

偏头痛是典型的女性高发疼痛性疾病[139]. 临床队

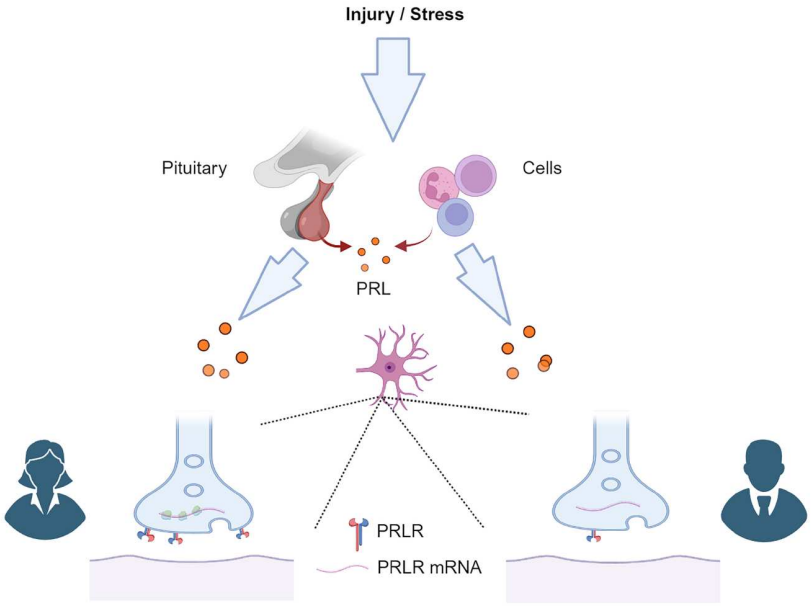


图 4 PRL–PRLR信号在女性痛觉敏化中的作用. PRL–PRLR信号在痛觉通路中呈显著的性别二态性: 在雌性中, 雌激素促进PRLR的mRNA的翻译, 从而增强PRLR、特别是PRLR-S亚型的表达, 通过TRPV离子通道敏化痛觉信号; 雄性DRG/TG神经元PRLR蛋白水平较低. 损伤和应激均可放大PRL依赖性的痛觉敏化作用(使用BioRender.com制图)

Figure 4 PRL–PRLR signaling in female-biased nociceptor sensitization. PRL–PRLR signaling exhibits significant sexual dimorphism in nociceptive pathways. In females, estrogen promotes the translation of PRLR mRNA, thereby enhancing the expression of PRLR, particularly the PRLR-S isoform, which sensitizes nociceptive signaling via TRPV channels. In contrast, male DRG/TG neurons express lower levels of PRLR protein. Both injury and stress can amplify PRL-dependent nociceptive sensitization (Created with BioRender.com)

列研究显示, 偏头痛患者, 尤其是慢性偏头痛或处于发作期的患者的血清中PRL水平显著高于健康对照和缓解期患者[139~141]; 垂体泌乳素瘤患者罹患偏头痛及头痛风险明显增加, 而DAs纠正其高PRL水平后, 头痛频率和强度往往同步改善.

心理应激是女性偏头痛发作与慢性化的重要诱因. 有研究提出, 应激通过激活下丘脑κ-阿片受体及多巴胺神经元, 升高循环PRL水平, 并引起PRLR长短亚型的表达失衡, 从而选择性敏化雌性三叉神经元[142]. 这一“下丘脑–内分泌–脑膜伤害感受器”的跨轴联动机制, 解释了偏头痛在女性中的高发和应激敏感性的原因.

此外, 内异症和腺肌症的患者中, 除了痛经和慢性盆腔疼痛, 其PRL水平升高也与偏头痛共病风险增加密切相关. 研究者在动物模型中证实了内异症相关的高PRL可诱导三叉神经元敏化和偏头痛样行为[45,143], 提示PRL–PRLR信号可能是内分泌异常引起的偏头痛和其他慢性疼痛共病的共同病理诱因.

6.3 靶向PRL–PRLR信号失衡的治疗尝试

除偏头痛之外, PRL–PRLR信号还在多种女性常见或加重的疼痛状态中发挥重要作用, 包括炎症痛、神经病理性疼痛、术后疼痛以及阿片诱导性痛觉敏化等. 实验性炎症和组织损伤可升高循环及局部PRL水平; 术后模型中, 切口也可显著激活垂体前叶, 促进PRL分泌, 并在雌性动物中诱导更持久的机械和热痛觉过敏. 应激和手术切口还会下调具有保护作用的PRLR-L、增强PRLR-S介导的促痛信号, 从而促进女性术后慢性疼痛[142]. 而PRL或PRLR的敲除则明显减弱雌性动物术后热痛敏化, 并在两性中降低机械性痛觉过敏[144].

目前, PRL–PRLR信号通路已成为治疗女性疼痛的药物靶点. 早期临床试验利用DAs抑制垂体PRL分泌, 已在高泌乳素血症相关头痛、腺肌症及内异症相关疼痛中显示出一定的临床效果. 最近, 针对女性疼痛开发的PRL中和单克隆抗体(如PL200系列[142,145])和PRLR阻断抗体, 在临床前模型和临床试验中[146]表现出显著的镇痛效果, 既能阻断应激诱导的PRL依赖性痛觉敏化, 又不影响生长激素、胎盘催乳素等其他PRLR激动剂的作用, 提示靶向该通路具有良好的选择性和安全性.

综合现有证据, PRL–PRLR信号, 尤其是PRLR-S介

导的外周神经元信号，是解释女性高发慢性疼痛最具说服力的机制之一. 它整合了性激素调控、离子通道敏化、受体亚型平衡等多层次的调控机制，为开发女性特异性或女性优效的镇痛方案提供了坚实的理论基础. 未来, 从抑制PRL释放, 选择性阻断PRLR-S、增强PRLR-L保护信号[128]，到联合靶向CGRP等通路，将构成以PRL–PRLR为核心的多层次精准镇痛策略, 为广大女性的疼痛治疗打开新的格局.

7 类风湿关节炎

7.1 关节局部PRL–PRLR信号是滑膜微环境中的“内分泌放大器”

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)是一种以滑膜炎症和进行性关节破坏为特征的慢性自身免疫性疾病. RA患者血清及关节液中PRL水平均高于骨关节炎(osteoarthritis，OA)，且患者关节液PRL与疾病活动度呈显著正相关，血清PRL与放射学关节破坏程度(Larsen评分)相关，提示PRL信号不仅参与炎症放大, 也与结构性关节损伤进程相关[147]. 值得注意的是, RA患者PRL分泌的夜间峰值升高并前移, 这种昼夜节律的异常并不能完全用慢性炎症解释，被认为是RA特有的神经内分泌表型之一，可能与患者夜间晨僵和疼痛加重相呼应[148].

多项组织学和功能学研究表明，RA患者滑膜组织中PRLR的表达显著上调，且主要分布于$CD68^+$的滑膜巨噬细胞、成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes，FLS)以及血管内皮细胞等关键效应细胞群，而OA滑膜中PRLR表达相对较低[149]. 此外, 浸润滑膜的T淋巴细胞本身即可合成并分泌PRL[150]，这些局部产生的PRL通过自分泌或旁分泌方式作用于$PRLR^+$滑膜细胞, 诱导它们产生更多促炎细胞因子和基质降解酶, 从而形成“局部放大”的内分泌–免疫环路(图5). 与系统性PRL相比, 滑膜内源PRL信号激活更直接地反映了局部炎症微环境, 对关节病变进展可能更具决定性.

7.2 PRL–PRLR信号对滑膜炎症和组织重塑的双重作用

PRL在RA滑膜中呈现典型的自分泌/旁分泌细胞因子样功能, 主要是促进滑膜巨噬细胞和FLS的促炎表型. 体外实验显示, 在RA滑膜来源的巨噬细胞中, PRL可诱导IL-6、IL-8和CXCL3等促炎因子的表达；当PRL与CD40L或TNF共刺激时，其促炎效应被进一步放大, 巨噬细胞同时上调IL-12β等关键炎症基因，呈现出典型的M1型极化特征[149]. 类似地，在外周血$CD14^+$单核细胞中，PRL通过PRLR下游的MAPK通路增强TNF-α的表达, 这一效应在RA患者中更为显著, 阻断PRLR或抑制p38/ERK信号可明显减弱该促炎反应[151,152].

PRL对FLS在RA中的病理表现同样具有放大效应. RA中FLS高度表达PRLR，PRL刺激促进其细胞增殖以及IL-6和MMP-1/MMP-3的分泌，并抑制TIMP-1的表达, 从而协同促进滑膜绒毛样增生和软骨基质降解[150]. 局部T细胞产生的PRL进一步通过JAK2/STAT5通路驱动滑膜激活[150].

然而, 也有研究指出, 在胶原诱导引起的炎症性关节炎动物模型中, 适度升高的PRL水平能够减少软骨细胞凋亡、抑制炎性细胞因子和RANKL的产生，从而减轻滑膜炎症、骨侵蚀和关节肿胀，表现出一定的软骨和骨保护效应[148]. 因此，PRL在RA中可能既可以作为促炎的放大器，也可能在特定剂量、时间窗和组织环境下发挥制动作用. 其净效应取决于PRL水平、PRLR亚型的比例以及局部炎症微环境.

7.3 PRL–PRLR信号与女性高发类风湿关节炎

RA的女性发病率约为男性的2~3倍，且疾病的发生与妊娠、产褥期及哺乳等生殖事件密切相关，提示生殖激素和垂体–免疫轴在RA的易感性和病程进展中具有关键作用[151]. 多项研究提出，雌激素、孕激素与PRL共同构成调控包括B细胞耐受和T细胞极化在内的滑膜免疫微环境的“内分泌背景”. 其中，PRL的重要作用不可忽视[148]. 轻度–中度高泌乳素血症可通过延长自反应性B细胞寿命、增强Th1/Th17反应促进RA易感和疾病活动, 这一效应在女性中尤为突出.

然而考虑到PRL信号在软骨与骨代谢中也可能具有保护作用, 简单、长期地系统性抑制PRL分泌可能带来骨健康和代谢方面的隐性风险. 因此, 更具吸引力的治疗思路是精准调控PRLR信号. 例如，针对滑膜巨噬细胞和FLS中的PRLR的选择性拮抗，或在保持完整PRL生理功能的同时干预特定PRLR亚型及其下游通路，从而在女性高发的RA人群中实现纠正局部炎症微环境、而不破坏全身内分泌平衡的靶向干预.

综上所述, PRL–PRLR信号通过在滑膜微环境内放大巨噬细胞和FLS的促炎反应以调控软骨与骨重塑. 由于受性激素和生殖状态调控，该信号构成了连接神经

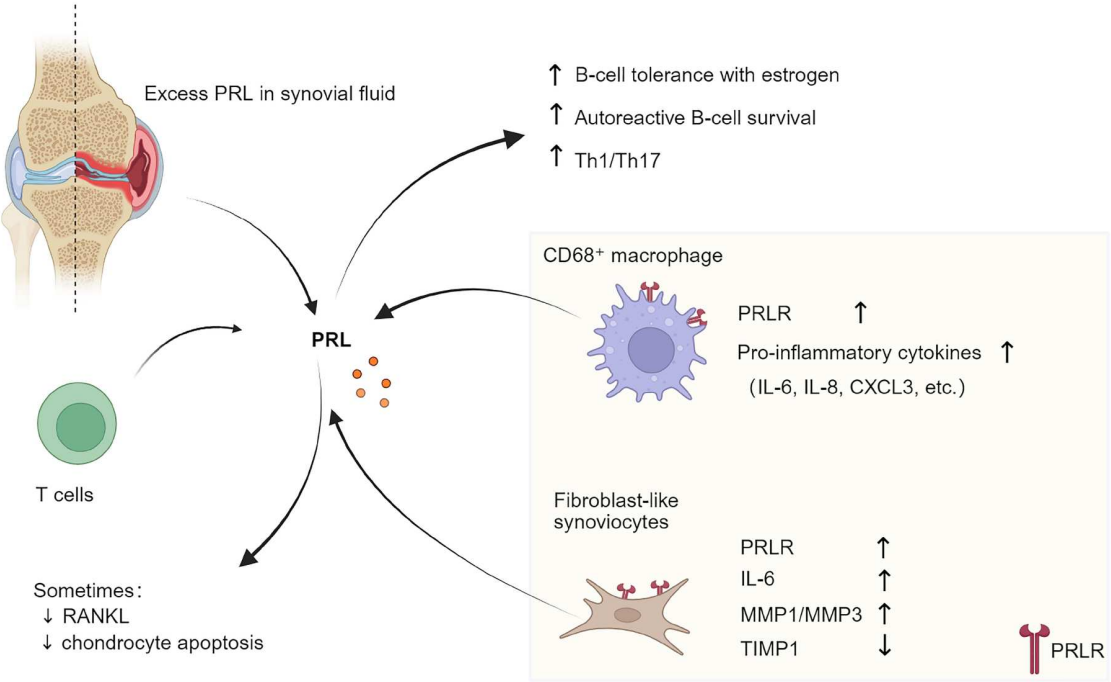


图 5 类风湿关节炎滑膜中PRL–PRLR信号作为“局部炎症放大器”. 在类风湿关节炎中, 滑液及局部T细胞来源的PRL作用于高表达PRLR的CD68$^+$滑膜巨噬细胞和成纤维样滑膜细胞, 上调促炎因子(如IL-6、IL-8、CCL3等)及降解胞外基质的酶(如IL-6/MMP-1/MMP-3), 同时下调TIMP-1, 从而促进滑膜增生和软骨基质降解. 此外, 在雌激素背景下, PRL可打破B细胞耐受、延长自反应性B细胞存活并增强Th1/Th17反应, 共同促进类风湿关节炎在女性中的高发. 在特定条件下, PRL也可能通过降低RANKL表达并抑制软骨细胞凋亡从而发挥一定的保护效应(使用BioRender.com制图)

Figure 5 PRL–PRLR signaling as a “local inflammation amplifier” in rheumatoid arthritis. In rheumatoid arthritis, PRL derived from synovial fluid and local T cells targets CD68$^+$ synovial macrophages and fibroblast-like synoviocytes that highly express PRLR. This signaling triggers upregulation of cytokines (e.g., IL-6, IL-8, CCL3) and matrix-degrading enzymes (MMP-1, MMP-3), coupled with a decrease in TIMP-1, collectively driving synovial hyperplasia and cartilage destruction. Furthermore, with estrogen signaling, PRL disrupts immune tolerance of B cells, facilitating the survival of autoreactive B cells and amplifying Th1/Th17 responses, which contribute to the high prevalence of RA in females. In some cases, PRL may exert a protective function by reducing RANKL expression and inhibiting chondrocyte apoptosis (Created with BioRender.com)

内分泌系统与关节炎症的关键节点, 其失调可能是造成RA在女性中高发的重要病理因素. 未来若能结合单细胞组学和组织空间转录组学进一步解析不同性别、疾病阶段及滑膜细胞亚群PRL-PRL信号的精细图谱, 并在此基础上开发靶向相关通路的药物, 有望将这一具有女性偏向特征的内分泌通路转化为RA治疗的新突破口.

8 系统性红斑狼疮

8.1 PRL–PRLR信号参与系统性红斑狼疮中的免疫调控

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种全身性自身免疫病. 多项横断面研究及荟萃分析一致表明, SLE患者的血清PRL水平显著高于健康对照, 且与疾病活动度评分之间存在中等强度的正相关[153,154]. 此外, 高PRL水平与特定临床表型——如浆膜炎、贫血等严重器官受累[155], 以及长期损伤累积评分等长期预后结果独立相关[156]. 这些临床观察支持PRL既可能参与疾病启动, 也可能在病程延续与器官损伤进展中发挥放大作用. 在这一背景下, PRL被视为SLE活动度和预后风险的潜在候选生物标志物之一. 机制研究发现, SLE患者及SLE易感小鼠的PRL不仅来源于垂体, 还可由多种外周免疫细胞(T细胞、B细胞、单核以及树突状细胞等)合成, 并通过自分泌/旁分泌方式作用于表达PRLR的免疫细胞, 形成“PRL–PRLR免疫微回路”[157,158]. 这一微回路使PRL能在经典HPA轴之外, 直接重塑免疫应答的阈值与偏向(图6).

8.1.1 B细胞: 打破免疫耐受的关键环节

B细胞在SLE的发病机制中有非常重要的作用, 使

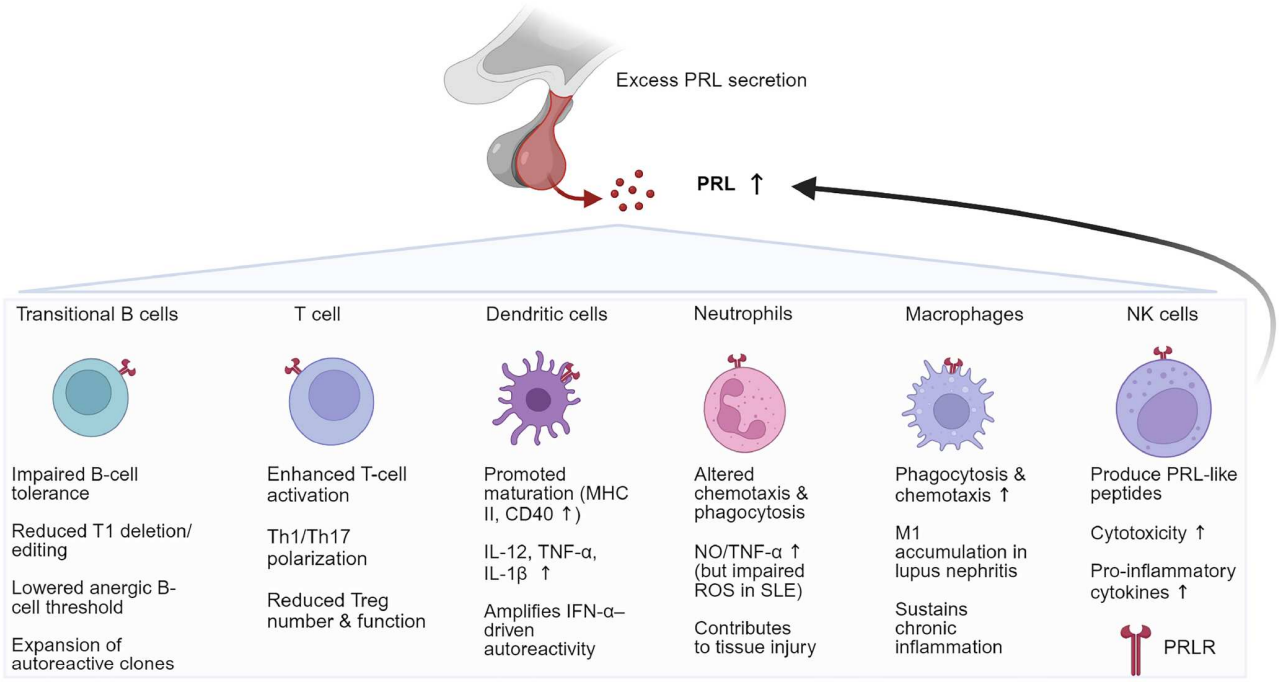


图 6 PRL–PRLR信号在系统性红斑狼疮中的多细胞免疫放大作用. 在女性高发的系统性红斑狼疮中, 垂体及外周免疫细胞产生的PRL升高, 可通过PRLR作用于多类免疫细胞: 促进过渡性B细胞耐受破坏和自身反应性克隆扩增; 增强T细胞活化并驱动Th1/Th17极化、降低Treg功能; 促进树突状细胞成熟及IL-12/TNF-α/IL-1β产生、放大IFN-α依赖的自免网络; 改变中性粒细胞趋化/吞噬并加重组织损伤; 增强巨噬细胞吞噬、趋化与M1型积聚; 并在自然杀伤细胞中增强PRLR依赖的细胞毒性和促炎因子分泌. 上述多通路共同降低免疫耐受阈值, 推动SLE的慢性炎症与器官损伤(使用BioRender.com制图)

Figure 6 Multicellular immune amplification by the PRL–PRLR axis in systemic lupus erythematosus. In female-predominant systemic lupus erythematosus, elevated PRL from pituitary and peripheral immune cells acts through PRLR across multiple immune cell types: impairing transitional B-cell tolerance and expanding autoreactive clones; enhancing T-cell activation with Th1/Th17 polarization and reduced Treg function; promoting dendritic-cell maturation and IL-12/TNF-α/IL-1β production, amplifying IFN-α–driven autoimmunity; altering neutrophil chemotaxis/phagocytosis and intensifying tissue injury; increasing macrophage phagocytosis, chemotaxis and M1 accumulation; and enhancing NK-cell PRLR-dependent cytotoxicity and inflammatory cytokine release. Together, these actions lower the threshold of immune tolerance, promote chronic inflammation, and cause organ damage in SLE (Created with BioRender.com)

用抗CD79抗体消除B细胞可减少SLE样症状的表现[159,160]. 而PRLR在脾脏中各阶段的B细胞中均可检测到, 在未成熟的过渡性B细胞(transitional B cells)中表达最高. 特别是在SLE易感的MRL/lpr和MRL小鼠中, PRLR的表达进一步上调[161]. 药物诱导的高泌乳素血症可显著增加transitional-1(T1)和T3 B细胞的数量并加速SLE样症状的出现[162], 提示PRL–PRLR信号可能通过调控B细胞成熟发挥促SLE发生发展的作用.

机制上, 过度激活的PRL–PRLR信号干扰B细胞耐受诱导. PRL–PRLR信号减弱T1阶段BCR介导的克隆删除和受体编辑, 同时降低无能B细胞的活化阈值, 使自反应性B细胞得以在中枢与外周检查点逃逸耐受[163]. 在非易感小鼠中, 外源性PRL上调可重塑naïve B细胞库, 诱导自身反应性克隆富集并出现SLE样血清学改变[164].

8.1.2 T细胞: 从共刺激到Th1/Th17–Treg失衡

PRL通过上调CD25、CD69和CD154等活化与共刺激分子的表达, 促进T细胞增殖与活化[165]. 在SLE患者中, PRL还与Th1/Th17–Treg平衡失衡密切相关. PRL能增强IFN-γ和IL-17的合成, 促进Th1/Th17极化, 同时在体外培养的细胞和动物模型中均可减少Treg细胞数量并抑制其功能[166~169]. 这促使T细胞更倾向于促炎并支持自反应性B细胞的扩张.

8.1.3 树突状细胞: 抗原呈递网络

树突状细胞(dendritic cells, DC)是连接先天与适应性免疫的关键桥梁. PRL可促进DC, 尤其是脾脏$CD11c^+$ DC的成熟, 上调MHC II类分子和CD40等共刺激分子, 并增强DC分泌IL-12、TNF-α和IL-1β等促炎细

胞因子[170]. 在SLE中, 浆细胞样DC(plasmacytoid dendritic cells, pDC)产生的大量IFN-α已被证明是驱动疾病进展的核心机制之一. PRL对DC成熟和细胞因子谱的调控被认为可进一步放大“IFN信号–自反应性T/B细胞”回路.

8.1.4 中性粒细胞、巨噬细胞与自然杀伤细胞: 放大炎症周边网络

PRL还能调节多种先天免疫细胞功能. PRL可改变中性粒细胞的趋化能力、吞噬功能及NO/TNF-α的产生[171~173], 而SLE患者本身已存在中性粒细胞吞噬及ROS产生不足的问题, 与患者容易感染及器官损伤相关[174,175]. 对于巨噬细胞, 高PRL可增强其吞噬能力和趋化性[176], 而SLE模型中M1型巨噬细胞异常积聚与肾脏修复失败及肾炎持续相关联[177]. 此外, 自然杀伤细胞可合成PRL样多肽并表达PRLR, 其产生的PRL能以自分泌方式增强其细胞毒活性并促进促炎因子的表达[178~180].

综合来看, 在SLE中, PRL–PRLR信号可通过在B细胞、T细胞、DC及多种免疫细胞上的多种调控途径, 降低免疫耐受阈值、放大促炎网络, 使原本应被删除或沉默的自反应性克隆得以存活并不断扩增[181].

8.2 动物模型与靶向多巴胺能的干预尝试

动物模型为PRL–PRLR信号参与SLE的发生发展提供了直接的因果性证据. 在多种SLE易感小鼠品系(如NZB/WF1、MRL/lpr等)中, 通过外源性提升PRL(如垂体移植、持续PRL输注或药物诱导高泌乳素血症)可加速SLE样疾病的发生发展、提高自身抗体滴度并加重肾炎; 相反, 降低PRL水平则可延缓疾病进展并改善生存情况[157,158,181].

在人类少数小样本临床研究中, 溴隐亭和诺果宁等多巴胺能药物在常规免疫抑制基础上可进一步降低SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)、减少抗dsDNA抗体及补体消耗, 部分研究还提示这些药物可以改善蛋白尿[154,182]. 妊娠及产后是PRL生理性波动最为剧烈的阶段. 一项小型试验显示, 在妊娠或产褥期短期应用溴隐亭降低PRL合成, 可能减少产后SLE复发并改善母胎结局[183], 进一步强化了PRL–PRLR信号与SLE发病的因果联系.

8.3 系统性红斑狼疮的女性易感性与治疗探索

SLE是典型的女性高发自身免疫病[184], 女性发病率约为男性的9~10倍[185], 且高峰集中于生育期女性, 提示生殖相关内分泌因子在其发病中具有关键作用. 除性激素之外, PRL信号逐渐被视为重要的“免疫–内分泌”调控枢纽.

在遗传易感背景下, 女性、尤其是生育期女性暴露于高波动的内分泌环境(包括雌孕激素与PRL)时, 循环及局部PRL信号一旦持续升高, 便可通过PRLR在B细胞、T细胞及DC等多个途径上同时作用, 降低免疫耐受阈值、推动自反应性克隆扩张, 并放大全身促炎网络, 从而提高SLE的发病风险并加重疾病活动. 动物模型中提高PRL加速疾病、降低则延缓进展的现象, 以及DAs在小规模临床试验中的附加获益, 为PRL信号的病理作用提供了重要支撑[154,157,181].

从临床转化角度看, 一方面, PRL及其存在的分子形式(如单体PRL)有望成为SLE活动度和复发风险的辅助性生物标志物; 另一方面, 适度降低PRL–PRLR轴活性的治疗策略——例如将DAs作为常规免疫抑制的个体化补充, 或发展更精确的PRLR靶向调节手段是值得进一步探索的方向.

9 总结与展望

PRL–PRLR具有庞杂的生物学功能. PRL信号一方面受到系统性的下丘脑–垂体–性腺轴调控, 另一方面在多种外周组织可通过独立启动子产生局部变化. PRLR在上皮、间质、免疫细胞和感觉神经元中的特异性表达, 使PRL–PRLR轴成为连接生殖内分泌、代谢、慢性炎症、组织重塑与伤害感受的关键信号通路.

PRL–PRLR信号异常是几类表现不同的疾病, 特别是妇科及女性高发疾病的共性病理特征. 首先, PRL–PRLR信号在组织局部而非仅在系统水平发生改变, 因而导致不同疾病的发生: 内异症与腺肌症中的病灶及子宫内膜和肌层、RA中的滑膜和关节软骨、偏头痛中的TG和DRG内的感觉神经元与胶质细胞, 均存在PRLR表达上调和/或局部PRL生成增加. 其次, PRL–PRLR信号并非单向促进疾病发展, 而是具有显著的情境依赖性: 在代谢紊乱中, PRL水平的代偿性增高在一定范围内具有积极的保护作用. 在炎症激活的免疫细胞和病灶基质细胞中, PRL通过放大TNF、IL-6、CGRP等信号促进炎症、侵袭和痛觉敏化; 而在某些组织细胞(如软骨细胞、平滑肌细胞)中, 则可在适当剂量和时间窗内表现出抗凋亡、维持组织稳态的作用. 最后, PRLR的不同亚型、雌激素依赖的翻译调控, 以及

局部的神经–免疫–内分泌互作，使这一信号在女性中具有更强的生物学效应，与RA、偏头痛、SLE等疾病在女性中高发密切相关.

尽管如此, 目前关于PRL–PRLR轴的认识仍存在若干关键空白. 临床研究中, 外周血PRL水平与疾病风险、活动度和结构损伤的关联仍不一致, 系统性高PRL水平究竟是驱动因素、放大因子还是炎症的伴随标志，尚缺乏因果层面的证据. PRLR长、短亚型及其下游信号在不同细胞类型中的功能分化尚未被系统解析，在何种病生理条件下、在何种细胞中、表达何种亚型、及与病理进展的关系缺乏明确机制. 多数基础和临床研究仍将女性视为同质群体，尚未在研究设计中充分考虑发育阶段、月经周期、主要生理状态下(如妊娠/哺乳、及围绝经期等)内分泌重塑对PRL–PRLR信号的影响, 对于机体代谢、免疫功能的调节, 更缺乏在不同生理和病理阶段的动态图谱.

需要强调的是, PRL–PRLR信号具备清晰的转化潜力. DAs、PRL中和抗体，以及PRLR抗体在内异症/腺肌症、炎症性关节炎和女性常见疼痛疾病中已显示出一定疗效. 特别是靶向PRLR的单抗药物，虽然仍处于早期探索阶段, 但已表现出令人满意的疗效. 临床研究结果显示，PRLR抗体治疗没有出现对主要激素水平、月经周期、骨代谢和机体免疫反应的干扰，体现了其良好的安全性.

总之，PRL–PRLR信号是理解一系列女性相关疾病的发生、持续和症状表现的重要机制，也为开发兼顾生育需求与长期安全性的治疗策略提供了新的切入点. 随着相关机制研究和药物开发的推进, PRL–PRLR信号有望在未来成为女性特异性疾病管理的重要治疗靶点.

参考文献

1 Ngo S T, Steyn F J, McCombe P A. Gender differences in autoimmune disease. Front NeuroEndocrinol, 2014, 35: 347–369
2 Goffin V, Binart N, Touraine P, et al. Prolactin: the new biology of an old hormone. Annu Rev Physiol, 2002, 64: 47–67
3 Binart N, Bachelot A, Bouilly J. Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21: 362–368
4 Horseman N D, Yu-lee L Y. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. Endocrine Rev, 1994, 15: 627–649
5 Truong A T, Duez C, Belayew A, et al. Isolation and characterization of the human prolactin gene. EMBO J, 1984, 3: 429–437
6 Freeman M E, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev, 2000, 80: 1523–1631
7 Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, et al. Prolactin signaling mechanisms in ovary. Mol Cell Endocrinol, 2012, 356: 80–87
8 Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocrine Rev, 1998, 19: 225–268
9 Halmi N S, Parsons J A, Erlandsen S L, et al. Prolactin and growth hormone cells in the human hypophysis: a study with immunoenzyme histochemistry and differential staining. Cell Tissue Res, 1975, 158: 497–507
10 Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, et al. Pregnancy and pituitary disorders. Eur J Endocrinol, 2010, 162: 453–475
11 Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. J Endocrinol, 2010, 206: 1–11
12 Ben-Jonathan N, LaPensee C R, LaPensee E W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? Endocrine Rev, 2008, 29: 1–41
13 Gellersen B, Kempf R, Telgmann R, et al. Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. Mol Endocrinol, 1994, 8: 356–373
14 Grattan D R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. J Endocrinol, 2015, 226: T101–T122
15 Grattan D R, Kokay I C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. J NeuroEndocrinol, 2008, 20: 752–763
16 Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-induced hyperprolactinemia: pathophysiology and clinical approach. Obstet Gynecol Int, 2018, 2018: 1–6
17 Asa S L, Kelly M A, Grandy D K, et al. Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice1. Endocrinology, 1999, 140: 5348–5355
18 Bernard V, Villa C, Auguste A, et al. Natural and molecular history of prolactinoma: insights from a *Prlr*-/–mouse model. Oncotarget, 2018, 9: 6144–6155
19 Phillipps H R, Yip S H, Grattan D R. Patterns of prolactin secretion. Mol Cell Endocrinol, 2020, 502: 110679
20 Franchimont P, Dourcy C, Legros J J, et al. Prolactin levels during the menstrual cycle. Clin Endocrinol, 1976, 5: 643–650
21 Mendoza R A, Grandner M A, Elali L S, et al. Concerning the circadian rhythms of prolactin, its secretion timing, and regulation of the affiliative mind. Neurosci BioBehav Rev, 2025, 179: 106403
22 Spiegel K, Follenius M, Simon C, et al. Prolactin secretion and sleep. Sleep, 1994, 17: 20–27

23 Ben-Jonathan N, Hugo E. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. Adv Exp Med Biol, 2015, 846: 1–35
24 Ramos-Martinez E, Ramos-Martínez I, Molina-Salinas G, et al. The role of prolactin in central nervous system inflammation. Rev Neuroscis, 2021, 32: 323–340
25 Dagil R, Knudsen M J, Olsen J G, et al. The WSXWS motif in cytokine receptors is a molecular switch involved in receptor activation: insight from structures of the prolactin receptor. Structure, 2012, 20: 270–282
26 DaSilva L, Rui H, Erwin R A, et al. Prolactin recruits STAT1, STAT3 and STAT5 independent of conserved receptor tyrosines TYR402, TYR479, TYR515 and TYR580. Mol Cell Endocrinol, 1996, 117: 131–140
27 Bernard V, Young J, Chanson P, et al. New insights in prolactin: pathological implications. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11: 265–275
28 Damiano J S, Wasserman E. Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. Clin Cancer Res, 2013, 19: 1644–1650
29 Jin X, Perrella S L, Lai C T, et al. Causes of low milk supply: the roles of estrogens, progesterone, and related external factors. Adv Nutr, 2024, 15: 100129
30 Buser A C, Gass-Handel E K, Wyszomierski S L, et al. Progesterone receptor repression of prolactin/signal transducer and activator of transcription 5-mediated transcription of the β-casein gene in mammary epithelial cells. Mol Endocrinol, 2007, 21: 106–125
31 Tay C C K, Glasier A F, McNeilly A S. Twenty-four hour patterns of prolactin secretion during lactation and the relationship to suckling and the resumption of fertility in breastfeeding women. Hum Reprod, 1996, 11: 950–955
32 Peters F, Schuth W, Scheurich B, et al. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease. Obstet Gynecol, 1984, 64: 381–385
33 Mansel R E, Preece P E, Hughes L E. A double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. J Br Surg, 1978, 65: 724–727
34 Clevenger C V, Chang W P, Ngo W, et al. Expression of prolactin and prolactin receptor in human breast carcinoma. Evidence for an autocrine/paracrine loop. Am J Pathol, 1995, 146: 695–705
35 Gill S, Peston D, Vonderhaar B K, et al. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. J Clin Pathol, 2001, 54: 956–960
36 Arendt L M, Rugowski D E, Grafwallner-Huseth T A, et al. Prolactin-induced mouse mammary carcinomas model estrogen resistant luminal breast cancer. Breast Cancer Res, 2011, 13: R11
37 Kavarthapu R, Anbazhagan R, Dufau M L. Crosstalk between PRLR and EGFR/HER2 signaling pathways in breast cancer. Cancers, 2021, 13: 4685
38 Liu X, Moamer A, Gomes da Silva R, et al. A novel clinically relevant antagonistic interplay between prolactin and oncogenic YAP-CCN2 pathways as a differentiation therapeutic target in breast cancer. Cell Death Dis, 2025, 16: 221
39 Chen W Y, Ramamoorthy P, Chen N, et al. A human prolactin antagonist, hPRL-G129R, inhibits breast cancer cell proliferation through induction of apoptosis. Clin Cancer Res, 1999, 5: 3583–3593
40 Agarwal N, Machiels J P, Suárez C, et al. Phase I study of the prolactin receptor antagonist LFA102 in metastatic breast and castration-resistant prostate cancer. Oncologist, 2016, 21: 535–536i
41 Lemech C, Woodward N, Chan N, et al. A first-in-human, phase 1, dose-escalation study of ABBV-176, an antibody-drug conjugate targeting the prolactin receptor, in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs, 2020, 38: 1815–1825
42 Zhou Y, Zong H, Han L, et al. A novel bispecific antibody targeting CD3 and prolactin receptor (PRLR) against PRLR-expression breast cancer. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39: 87
43 Adilbayeva A, Kunz J. Pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated cancers. Int J Mol Sci, 2024, 25: 7624
44 Bulun S, Monsavais D, Pavone M, et al. Role of estrogen receptor-β in endometriosis. Semin Reprod Med, 2012, 30: 39–45
45 Lee G J, Porreca F, Navratilova E. Prolactin and pain of endometriosis. Pharmacol Ther, 2023, 247: 108435
46 Shafrir A L, Farland L V, Shah D K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet GynaEcol, 2018, 51: 1–15
47 Giudice L C, Kao L C. Endometriosis. Lancet, 2004, 364: 1789–1799
48 Carter J E. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. J Am Assoc Gynecol Laparoscopists, 1994, 2: 43–47
49 Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 590823
50 Gruber T M, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. Cells, 2021, 10: 1381
51 Chen L C, Hsu J W, Huang K L, et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. J Affect Disord, 2016, 190: 282–285
52 Cuevas M, Flores I, Thompson K J, et al. Stress exacerbates endometriosis manifestations and inflammatory parameters in an animal model. Reprod Sci, 2012, 19: 851–862

53 Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, et al. Chronic pelvic pain in women. JAMA, 2021, 325: 2381

54 Petrelluzzi K F S, Garcia M C, Petta C A, et al. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. Stress, 2008, 11: 390–397

55 Mirabi P, Alamolhoda S H, Golsorkhtabaramiri M, et al. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. JBRA Assisted Reprod, 2019, 23: 225–229

56 Pedachenko N, Anagnostis P, Shemelko T, et al. Serum anti-Mullerian hormone, prolactin and estradiol concentrations in infertile women with endometriosis. Gynecol Endocrinol, 2021, 37: 162–165

57 Lima A P, Moura M D, Rosa e Silva A A M. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. Braz J Med Biol Res, 2006, 39: 1121–1127

58 Muse K, Wilson E A, Jawad M J. Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. Fertility Sterility, 1982, 38: 419–422

59 Arumugam K. Serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. Malays J Pathol, 1991, 13: 43–45

60 Gregoriou G, Bakas P, Vitoratos N, et al. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosisand infertility. Gynecol Obstet Invest, 1999, 48: 48–51

61 Yarmolinskaya M, Suslova E, Tkachenko N, et al. Dopamine agonists as genital endometriosis target therapy. Gynecol Endocrinol, 2020, 36: 7–11

62 Kutlesic R, Kutlesic M, Milosevic-Stevanovic J, et al. Prolactin and hyperprolactinaemia in endometriosis-related infertility: are there clinically significant connections? J Clin Med, 2024, 13: 5868

63 Haney A F, Handwerger S, Weinberg J B. Peritoneal fluid prolactin in infertile women with endometriosis: lack of evidence of secretory activity by endometrial implants. Fertility Sterility, 1984, 42: 935–938

64 Auriemma R S, Del Vecchio G, Scairati R, et al. The interplay between prolactin and reproductive system: focus on uterine pathophysiology. Front Endocrinol, 2020, 11: 594370

65 Arie M H A, Fonseca A M, Arie W M Y, et al. Endometrial prolactin in hyperprolactinemic women. Intl J Gynecol Obste, 2000, 69: 119–126

66 Klemmt P A B, Carver J G, Kennedy S H, et al. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. Fertility Sterility, 2006, 85: 564–572

67 Martínez L B, Leyva M Z, Romero I C. Prolactin receptor in human endometriotic tissues. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81: 5–10

68 Montgomery D W. Prolactin production by immune cells. Lupus, 2001, 10: 665–675

69 Dardenne M, de Moraes M C, Kelly P A, et al. Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analyzed by flow cytofluorometry. Endocrinology, 1994, 134: 2108–2114

70 Agostinho L, Cruz R, Osório F, et al. MRI for adenomyosis: a pictorial review. Insights Imag, 2017, 8: 549–556

71 Akira S, Mine K, Kuwabara Y, et al. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis. Med Sci Monit, 2009, 15: CR1-4

72 Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, et al. Adenomyosis: mechanisms and Pathogenesis. Semin Reprod Med, 2020, 38: 129–143

73 Curtis K M, Hillis S D, Marchbanks P A, et al. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187: 543–544

74 Riggs J C, Lim E K, Liang D, et al. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. J Reprod Med, 2014, 59: 20–24

75 Guo S W. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. J Clin Med, 2020, 9: 485

76 García-Solares J, Donnez J, Donnez O, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? Fertility Sterility, 2018, 109: 371–379

77 Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. Hum Reprod, 2017, 32: 1393–1401

78 Li T, Li Y G, Pu D M. Matrix metalloproteinase-2 and-9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. Gynecol Obstet Invest, 2006, 62: 229–235

79 Inoue S, Hirota Y, Ueno T, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. Nat Commun, 2019, 10: 5785

80 Mori T, Nagasawa H, Takahashi S. The induction of adenomyosis in mice by intrauterine pituitary isografts. Life Sci, 1981, 29: 1277–1282

81 Singtripop T, Mori T, Min Kyun P, et al. Development of uterine adenomyosis after treatment with dopamine antagonists in mice. Life Sci, 1991, 49: 201–206

82 Yamashita M, Matsuda M, Mori T. Increased expression of prolactin receptor mRNA in adenomyotic uterus in mice. Life Sci, 1997, 60: 1437–1446

83 Nagasawa H, Mori T. Stimulation of mammary tumorigenesis and suppression of uterine adenomyosis by temporary inhibition of pituitary prolactin secretion during youth in mice. Exp Biol Med, 1982, 171: 164–167

84 Sengupta P. The possible role of fluoxetine in adenomyosis: an animal experiment with clinical correlations. J Clin Diagn Res, 2013, 7: 1530–1534

85 Andersson J K, Khan Z, Weaver A L, et al. Vaginal bromocriptine improves pain, menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: a pilot study. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98: 1341–1350

86 Andersson J K, Pozzi Mucelli R, Epstein E, et al. Vaginal bromocriptine for treatment of adenomyosis: impact on magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 254: 38–43

87 Wang R, Xu S, Cui Q, et al. Single-cell RNA sequencing identifies the prolactin receptor as a therapeutic target in adenomyosis. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10: 258

88 Gómez R, Abad A, Delgado F, et al. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. Fertility Sterility, 2011, 95: 882–888.e1

89 Mukhopadhyay P, Kyal A, Pal A, et al. Does cabergoline help in decreasing chronic pelvic pain due to endometriosis compared to medroxyprogesterone acetate? a prospective randomized study. J South Asian Federation Obstet Gynaecol, 2015, 10: 167–169

90 DiVasta A D, Stamoulis C, Gallagher J S, et al. Nonhormonal therapy for endometriosis: a randomized, placebo-controlled, pilot study of cabergoline versus norethindrone acetate. F S Rep, 2021, 2: 454–461

91 Sato D, Narita M, Hamada Y, et al. Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1-and D2-receptor-expressing neurons. Mol Brain, 2022, 15: 10

92 Millan M J. Descending control of pain. Prog Neurobiol, 2002, 66: 355–474

93 None. Practice bulletin No. 114: management of endometriosis. Obstet Gynecol, 2010, 116: 223–236

94 Hamid A M S A, Madkour W A I, Moawad A, et al. Does Cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290: 677–682

95 Sendur S N, Aktoz F, Usubutun A, et al. Hyperprolactinaemia associated with giant uterine myoma, description of a case and review of literature. J Obstet Gynaecol, 2019, 39: 1034–1036

96 Otto C, Ulbrich H, Freiberg C. The effects of prolactin receptor blockade in a murine endometriosis interna model. Pharmacol Res Perspec, 2022, 10: e00916

97 Zhu L, Chen Z J, Liu H, et al. Safety and efficacy of subcutaneous injection with HMI-115 versus placebo in endometriosis-associated pain in premenopausal women: a multicentre, double-blind, randomised, proof-of-concept phase 2 trial. Lancet Obstet Gynaecol Womens Health, 2025, 1: e174–e188

98 van der Ham K, Louwers Y V, Laven J S E. Cardiometabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome. Fertility Sterility, 2022, 117: 887–896

99 Belenkaia L V, Lazareva L M, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol, 2019, 71: 211–223

100 Singh S, Pal N, Shubham S, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. J Clin Med, 2023, 12: 1454

101 Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med, 2010, 8: 41

102 Shi W, Zhao Q, Zhao X, et al. Analysis of endocrine and metabolic indexes in non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its compare with obese patients. DMSO, 2021, 14: 4275–4281

103 Deswal R, Narwal V, Dang A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. J Hum Reprod Sci, 2020, 13: 261–271

104 Majumdar A, Mangal N S. Hyperprolactinemia. J Hum Reprod Sci, 2013, 6: 168–175

105 Saei Ghare Naz M, Mousavi M, Mahboobifard F, et al. A meta-analysis of observational studies on prolactin levels in women with polycystic ovary syndrome. Diagnostics, 2022, 12: 2924

106 Sharif E, Rahman S, Zia Y, et al. The frequency of polycystic ovary syndrome in young reproductive females in Qatar. Int J Womens Health, 2017, 9: 1–10

107 Chakrabarti J. Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: correlation with adiposity, insulin, and circulating testosterone. Ann Med Health Sci Res, 2013, 3: 191–196

108 Glintborg D, Altinok M, Mumm H, et al. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 2014, 29: 1773–1779

109 Yang H, Di J, Pan J, et al. The association between prolactin and metabolic parameters in PCOS women: a retrospective analysis. Front Endocrinol, 2020, 11: 263

110 Yang H, Lin J, Li H, et al. Prolactin is associated with insulin resistance and beta-cell dysfunction in infertile women with polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol, 2021, 12: 571229

111 Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, et al. Metabolic functions of prolactin: physiological and pathological aspects. J NeuroEndocrinol, 2020, 32: e12888

112 Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31: 276–286

113 Pirchio R, Graziadio C, Colao A, et al. Metabolic effects of prolactin. Front Endocrinol, 2022, 13: 1015520

114 Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo D I, et al. The beneficial metabolic actions of prolactin. Front Endocrinol, 2022, 13: 1001703

115 Albu A, Florea S, Fica S. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? Endocrine, 2016, 51: 163–173

116 Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16: 37

117 Hernández I, Parra A, Méndez I, et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. Arch Med Res, 2000, 31: 216–222

118 Choi J, Horner K A. Dopamine agonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025

119 Liu X, Tang C, Wen G, et al. The mechanism and pathways of dopamine and dopamine agonists in prolactinomas. Front Endocrinol, 2018, 9: 768

120 Prelević G M, Würzburger M I, Perić L A. Acute effects of L-dopa and bromocriptine on serum PRL, LH and FSH levels in patients with hyperprolactinemic and normoprolactinemic polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest, 1987, 10: 389–395

121 Ghaneei A, Jowkar A, Hasani Ghavam M R, et al. Cabergoline plus metformin therapy effects on menstrual irregularity and androgen system in polycystic ovary syndrome women with hyperprolactinemia. Iran J Reprod Med, 2015, 13: 93–100

122 Elsersy M A M. Efficacy of combined cabergoline and metformin compared to metformin alone on cycle regularity in patients with polycystic ovarian disease with hyperprolactinemia: a randomized clinical trial. J Obstet Gynecol India, 2017, 67: 363–369

123 Spruce B A, Kendall–taylor P, Dunlop W, et al. The effect of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol, 1984, 20: 481–488

124 Steingold K A, Lobo R A, Judd H L, et al. The effect of bromocriptine on gonadotropin and steroid secretion in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 62: 1048–1051

125 Parsanezhad M E, Alborzi S, Namavar Jahromi B. RETRACTED ARTICLE: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptin in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. Arch Gynecol Obstet, 2004, 269: 125–129

126 Chien H Y, Chen S M, Li W C. Dopamine receptor agonists mechanism of actions on glucose lowering and their connections with prolactin actions. Front Clin Diabetes Healthc, 2023, 4: 935872

127 Kirsch P, Kunadia J, Shah S, et al. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: a review. Front Endocrinol, 2022, 13: 1002320

128 Chen Y, Moutal A, Navratilova E, et al. The prolactin receptor long isoform regulates nociceptor sensitization and opioid-induced hyperalgesia selectively in females. Sci Transl Med, 2020, 12: eaay7550

129 Patil M J, Ruparel S B, Henry M A, et al. Prolactin regulates TRPV1, TRPA1, and TRPM8 in sensory neurons in a sex-dependent manner: contribution of prolactin receptor to inflammatory pain. Am J Physiol-Endocrinol Metab, 2013, 305: E1154–E1164

130 Belugin S, Diogenes A R, Patil M J, et al. Mechanisms of transient signaling via short and long prolactin receptor isoforms in female and male sensory neurons. J Biol Chem, 2013, 288: 34943–34955

131 Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9: 155

132 Patil M, Belugin S, Mecklenburg J, et al. Prolactin regulates pain responses via a female-selective nociceptor-specific mechanism. iScience, 2019, 20: 449–465

133 Lemprière S. Crosstalk between prolactin and CGRP signalling contributes to migraine in females. Nat Rev Neurol, 2021, 17: 261

134 Watanabe M, Kopruszinski C M, Moutal A, et al. Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine. Brain, 2022, 145: 2894–2909

135 Mason B N, Kallianpur R, Price T J, et al. Prolactin signaling modulates stress-induced behavioral responses in a preclinical mouse model of migraine. Headache, 2022, 62: 11–25

136 Paige C, Barba-Escobedo P A, Mecklenburg J, et al. Neuroendocrine mechanisms governing sex differences in hyperalgesic priming involve prolactin receptor sensory neuron signaling. J Neurosci, 2020, 40: 7080–7090

137 Stratton H, Lee G, Dolatyari M, et al. Nociceptors are functionally male or female: from mouse to monkey to man. Brain, 2024, 147: 4280–4291

138 Avona A, Mason B N, Burgos–Vega C, et al. Meningeal CGRP-prolactin interaction evokes female-specific migraine behavior. Ann Neurol, 2021, 89: 1129–1144

139 Al-Karagholi M A M, Kalatharan V, Ghanizada H, et al. Prolactin in headache and migraine: a systematic review of clinical studies. Cephalalgia, 2023, 43: 3331024221136286

140 Togha M, Nematgorgani S, Ghorbani Z, et al. Increased serum prolactin level may indicate more migraine attack frequency. Brain Behav, 2023, 13: e3063

141 Noori-Zadeh A, Karamkhani M, Seidkhani-Nahal A, et al. Evidence for hyperprolactinemia in migraineurs: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci, 2020, 41: 91–99

142 Stratton H J, Dolatyari M, Kopruszinski C, et al. A prolactin-targeting antibody to prevent stress-induced peripheral nociceptor sensitization and female postoperative pain. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, 122: e2501229122

143 Lee G J, Hode V, Georgieva T, et al. Prolactin-induced sensitization of trigeminal nociceptors promotes migraine co-morbidity in endometriosis. Cephalalgia, 2025, 45: 3331024241313378

144 Patil M J, Green D P, Henry M A, et al. Sex-dependent roles of prolactin and prolactin receptor in postoperative pain and hyperalgesia in mice. Neuroscience, 2013, 253: 132–141

145 Maciuba S, Bowden G D, Stratton H J, et al. Discovery and characterization of prolactin neutralizing monoclonal antibodies for the treatment of female-prevalent pain disorders. mAbs, 2023, 15: 2254676

146 Nave R, Jodl S, Hoffmann A, et al. Monoclonal antibody against prolactin receptor: a randomized placebo-controlled study evaluating safety, tolerability, and pharmacokinetics of repeated subcutaneous administrations in postmenopausal women. Reprod Sci, 2019, 26: 523–531

147 Fojtikova M, Tomasova Studynkova J, Filkova M, et al. Elevated prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and structural damage. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28: 849–854

148 Adán N, Guzmán-Morales J, Ledesma-Colunga M G, et al. Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis. J Clin Invest, 2013, 123: 3902–3913

149 Tang M W, Reedquist K A, Garcia S, et al. The prolactin receptor is expressed in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis synovial tissue and contributes to macrophage activation. Rheumatology, 2016, 55: 2248–2259

150 Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, et al. Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1999, 26: 1890–1900

151 Borba V V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. Front Immunol, 2018, 9: 73

152 Tang C, Li Y, Lin X, et al. Prolactin increases tumor necrosis factor alpha expression in peripheral CD14 monocytes of patients with rheumatoid arthritis. Cell Immunol, 2014, 290: 164–168

153 Song G G, Lee Y H. Circulating prolactin level in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity: a meta-analysis. Lupus, 2017, 26: 1260–1268

154 dos Santos Á A, de Castro L F, de Lima C L, et al. Circulating prolactin levels and the effect of dopaminergic agonists in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep, 2024, 14: 30143

155 Orbach H, Zandman-Goddard G, Boaz M, et al. Prolactin and autoimmunity: hyperprolactinemia correlates with serositis and anemia in SLE patients. Clinic Rev Allerg Immunol, 2012, 42: 189–198

156 Ugarte-Gil M F, Gamboa-Cárdenas R V, Zevallos F, et al. High prolactin levels are independently associated with damage accrual in systemic lupus erythematosus patients. Lupus, 2014, 23: 969–974

157 Jara L J, Vera-Lastra O, Miranda J M, et al. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. Lupus, 2001, 10: 748–756

158 Jara L J, Benitez G, Medina G. Prolactin, dendritic cells, and systemic lupus erythematosus. AutoImmun Rev, 2008, 7: 251–255

159 Chan O T M, Madaio M P, Shlomchik M J. B cells are required for lupus nephritis in the polygenic, Fas-intact MRL model of systemic autoimmunity. J Immunol, 1999, 163: 3592–3596

160 Li Y, Chen F, Putt M, et al. B cell depletion with Anti-CD79 mAbs ameliorates autoimmune disease in MRL/*lpr* Mice. J Immunol, 2008, 181: 2961–2972

161 Legorreta-Haquet M V, Flores-Fernández R, Blanco-Favela F, et al. Prolactin levels correlate with abnormal B cell maturation in MRL and MRL/lpr mouse models of systemic lupus erythematosus-like disease. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 1–11

162 Ledesma-Soto Y, Blanco-Favela F, Fuentes-Pananá E M, et al. Increased levels of prolactin receptor expression correlate with the early onset of lupus symptoms and increased numbers of transitional-1 B cells after prolactin treatment. BMC Immunol, 2012, 13: 11

163 Saha S, Gonzalez J, Rosenfeld G, et al. Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction. Arthritis Rheumatism, 2009, 60: 1743–1752

164 Peeva E, Michael D, Cleary J, et al. Prolactin modulates the naive B cell repertoire. J Clin Invest, 2003, 111: 275–283

165 Chavez–rueda K, Legorreta–haquet V M, Cervera–castillo H, et al. Effect of prolactin on lymphocyte activation from systemic lupus erythematosus patients. Ann New York Acad Sci, 2007, 1108: 157–165

166 Legorreta-Haquet M V, Chávez-Rueda K, Chávez-Sánchez L, et al. Function of Treg cells decreased in patients with systemic lupus erythematosus due to the effect of prolactin. Medicine, 2016, 95: e2384

167 Zhao X F, Pan H F, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. Mol Biol Rep, 2010, 37: 81–85

168 Shah K, Lee W W, Lee S H, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther, 2010, 12:

R53
169 Raphael I, Nalawade S, Eagar T N, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. Cytokine, 2015, 74: 5–17
170 Yang L, Hu Y, Li X, et al. Prolactin modulates the functions of murine spleen CD11c-positive dendritic cells. Int Immunopharmacol, 2006, 6: 1478–1486
171 Thorat S P, Thatte U M, Pai N, et al. Effect of prolactin on neutrophils and monocytes. Acta Haematol, 1993, 89: 219–220
172 Meli R, Raso G M, Gualillo O, et al. Prolactin modulation of nitric oxide and TNF-α production by peripheral neutrophils in rats. Life Sci, 1997, 61: 1395–1403
173 Fornari M C, Palacios M F, Diez R A, et al. Decreased chemotaxis of neutrophils in acromegaly and hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol, 1994, 130: 463–468
174 Wu S A, Yeh K W, Lee W I, et al. Impaired phagocytosis and susceptibility to infection in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Lupus, 2013, 22: 279–288
175 Bengtsson A A, Pettersson Å, Wichert S, et al. Low production of reactive oxygen species in granulocytes is associated with organ damage in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther, 2014, 16: R120
176 Ortega E, Forner M A, Barriga C. Effect of prolactin on the *in vitro* phagocytic capacity of macrophages. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 1996, 19: 139–146
177 Iwata Y, Boström E A, Menke J, et al. Aberrant macrophages mediate defective kidney repair that triggers nephritis in lupus-susceptible mice. J Immunol, 2012, 188: 4568–4580
178 Matera L, Bellone G, Contarini M. Synthesis of a prolactin-like peptide by natural killer cells: positive regulation by CD16 and exogenous prolactin. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 1992, 38: 915–920
179 Sun R, Li A L, Wei H M, et al. Expression of prolactin receptor and response to prolactin stimulation of human NK cell lines. Cell Res, 2004, 14: 67–73
180 Medel M L H, Reyes G G, Porras L M, et al. Prolactin induces IL-2 associated TRAIL expression on natural killer cells from chronic hepatitis C patients *in vivo* and *in vitro*. EMIDDT, 2019, 19: 975–984
181 Legorreta-Haquet M V, Santana-Sánchez P, Chávez-Sánchez L, et al. The effect of prolactin on immune cell subsets involved in SLE pathogenesis. Front Immunol, 2022, 13: 1016427
182 Walker S E. Treatment of systemic lupus erythematosus with bromocriptine. Lupus, 2001, 10: 197–202
183 Jara L J, Cruz–cruz P, Saavedra M A, et al. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus. Ann New York Acad Sci, 2007, 1110: 297–304
184 Christou E A A, Banos A, Kosmara D, et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. Lupus, 2019, 28: 3–10
185 Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. Ann Rheumatic Dis, 2023, 82: 351–356

Summary for “泌乳素信号在妇科及女性高发疾病中的病理作用及靶向治疗前景”

Pathological roles of prolactin signaling in gynecologic and female-predominant diseases and prospects for targeted therapy

Shuai Xu[1], Yuxuan Xin[1], Fengxiang Lv[1], Xinli Hu[1] & Rui-Ping Xiao[1,2,3*]

[1] *Institute of Molecular Medicine, College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China*
[2] *State Key Laboratory of Membrane Biology, Peking University, Beijing 100871, China*
[3] *Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China*
* Corresponding author, E-mail: xiaor@pku.edu.cn

Prolactin (PRL) was first identified as a pituitary hormone essential for lactation, but it is now recognized as a pleiotropic regulator of endocrine balance, metabolism, immune function, and tissue remodeling. PRL is secreted systemically by the anterior pituitary and is also produced locally in many peripheral tissues via distinct promoters, forming autocrine/paracrine circuits. It signals through the PRL receptor (PRLR), which is expressed broadly in epithelial, stromal, immune, and sensory neuronal cells, and activates canonical pathways such as JAK/STAT, MAPK/ERK, and PI3K/AKT, as well as context-specific signals affecting the cytoskeleton and motility. With widespread cellular distribution and versatile signaling cascades, the PRL–PRLR axis functions as an important integrator of endocrine, inflammatory, metabolic, and nociceptive processes. Beyond its classic systemic endocrine role, local PRL synthesis allows tissue-specific regulation, contributing to immune surveillance, angiogenesis, and neuronal plasticity, positioning the PRL–PRLR signaling as a nexus between peripheral physiological responses and central neuroendocrine control.

Dysregulated PRL–PRLR signaling is increasingly implicated in several gynecological and female–predominant disorders. In gynecological conditions such as endometriosis and adenomyosis, up-regulated PRLR and altered local PRL availability contribute to the ectopic survival of endometrial tissue, expansion of lesions, uterine fibrosis and inflammation, as well as exacerbation of pain. In polycystic ovary syndrome, PRL signaling cross-talks with gonadotropin dysregulation, androgen excess, and insulin resistance, which may increase the risks of cardiometabolic and reproductive dysfunction. Beyond reproductive tissues, the PRL–PRLR axis is also involved in the pathogenesis and progression of female–prevalent autoimmune disorders, including rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In sensory neurons and glia, the PRL–PRLR axis links inflammation to nociceptor sensitization, which contributes to the development of migraine.

Across these conditions, the role of PRL–PRLR is highly context–dependent. Circulating PRL levels do not consistently reflect disease risk or activity, underscoring the potential greater relevance of local pathway engagement and cell–type–specific signaling in certain pathological contexts. This tissue-specific signaling may explain why some patients with normal serum PRL still exhibit PRL-driven pathology, and why hyperprolactinemia does not always correlate with symptom severity. Moreover, PRL isoforms and post-translational modifications, as well as differential expression of PRLR isoforms, add additional layers of complexity to its biological activity. The crosstalk between PRL signaling and other hormonal systems—such as estrogen, progesterone, and growth factors—further modulates disease phenotypes, creating heterogeneous clinical presentations that challenge straightforward biomarker development and uniform treatment strategies.

Translational prospects are emerging, with dopamine agonists, PRL–neutralizing strategies, and PRLR–targeted biologics under development and evaluation. While bromocriptine and cabergoline are already used to lower systemic PRL levels, their efficacy in PRLR-driven conditions remains limited. Novel approaches, such as PRL–neutralizing antibodies and PRLR antagonistic antibodies, are being explored in preclinical studies and clinical trials. Successful clinical translation of PRL–PRLR–targeted interventions requires a deep understanding of the underlying pathology, which is essential not only for selecting the optimal therapeutic modality but also for identifying the most responsive patient population.

prolactin, PRL–PRLR signaling, gynecologic diseases, female-predominant diseases, targeted therapy

doi: 10.1360/CSB-2025-5885