

# 妊娠哺乳期泌乳素瘤患者应用溴隐亭药物安全性的研究进展

李奉公, 王志强\*, 李延辉

赤峰学院附属医院神经外科, 内蒙古 赤峰

收稿日期: 2023年8月27日; 录用日期: 2023年9月18日; 发布日期: 2023年9月28日

## 摘要

溴隐亭广泛应用于垂体泌乳素瘤, 是其首选口服药物, 但妊娠期和哺乳期应用溴隐亭的安全性尚无明确定论。本文归纳既往临床研究数据来总结妊娠期和哺乳期患者应用溴隐亭的安全性。大量资料表明妊娠早期泌乳素瘤患者应用溴隐亭可以降低流产率, 不会增加胎儿和新生儿的潜在风险, 仅有少数资料结果与此相反; 曾有产妇哺乳期应用溴隐亭产生严重副作用的报道, 目前尚无证据表明哺乳会使泌乳素瘤患者肿瘤增大, 在考虑肿瘤大小和症状等个体情况下哺乳并非禁忌, 但不推荐哺乳期进行溴隐亭治疗。

## 关键词

溴隐亭, 泌乳素瘤, 妊娠期, 哺乳期, 安全性

# Research Progress on the Safety of Bromocriptine in Prolactinoma Patients during Pregnancy and Lactation

Fengong Li, Zhiqiang Wang\*, Yanhui Li

Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia

Received: Aug. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Bromocriptine is widely used in pituitary prolactinoma and is the oral drug of choice. However,**  
\*通讯作者。

文章引用: 李奉公, 王志强, 李延辉. 妊娠哺乳期泌乳素瘤患者应用溴隐亭药物安全性的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2023, 13(4): 144-149. DOI: 10.12677/wjcr.2023.134020

the safety of bromocriptine during pregnancy and lactation has not been clearly determined. In this paper, data from previous clinical studies were summarized to summarize the safety of bromocriptine in pregnant and lactating patients. A large number of data show that bromocriptine can reduce the rate of miscarriage in patients with prolactinoma in early pregnancy without increasing the potential risk to the fetus and newborn, and only a few data show the opposite result; there have been reports of serious side effects of bromocriptine during lactation. Currently, there is no evidence that breastfeeding can increase the tumor size of prolactinoma patients. Breastfeeding is not contraindicated considering individual circumstances such as tumor size and symptoms, but bromocriptine therapy during lactation is not recommended.

## Keywords

Bromocriptine, Prolactinoma, Pregnancy, Lactation, Safety

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

泌乳素瘤是最常见的垂体肿瘤，约占所有垂体肿瘤的 40%~60%，主要表现为高泌乳素血症、泌乳、闭经等症状，导致育龄期女性不孕。泌乳素瘤按其体积大小可分为微腺瘤(直径  $\leq 10$  mm)和大腺瘤(直径  $> 10$  mm)。瘤体向鞍外生长可引起视交叉压迫，还可侵蚀海绵窦及蝶窦，造成颅神经受侵，称为“侵袭性泌乳素瘤” [1]。溴隐亭(Bromocriptine, BRC)是多肽类麦角生物碱，为多巴胺受体激动剂，美国药品和食品管理局(FDA)在 1985 年批准 BRC 用于治疗泌乳素瘤。越来越多的泌乳素瘤导致不孕的女性应用 BRC 后成功妊娠，而 BRC 在妊娠期和哺乳期用药安全性分别为 B 级(动物实验未显示对胎儿有危害，尚缺乏临床对照数据或者动物实验对胎儿有损害的证据，妊娠早期临床试验中也得到证实)和 L5 级(母乳喂养期间禁止使用该药物)，并且相应临床研究有限，因此泌乳素瘤患者妊娠期和哺乳期应用 BRC 面临着诸多挑战，必须综合考虑下述多方面的问题：1. 患者妊娠前及妊娠期不同阶段应用 BRC 对胚胎及胎儿的潜在危害；2. 妊娠及哺乳对患者垂体瘤大小的影响；3. 哺乳期应用 BRC 对婴儿及母体的影响。本文总结泌乳素瘤患者妊娠期各阶段和哺乳期应用 BRC 的临床研究数据，对其安全性综述如下。

## 2. 妊娠和哺乳对泌乳素瘤的影响

### 2.1. 妊娠对泌乳素瘤的影响

垂体的解剖结构及生理功能在妊娠期会发生明显变化，这也是胎儿正常发育所必须的。妊娠期循环中雌激素的水平升高，作用于垂体雌激素受体，此时腺垂体的泌乳素细胞增生和肥大，循环中泌乳素(Prolactin, PRL)水平也逐渐增加，直到孕晚期比非妊娠状态高 10 倍左右 [2]，同时垂体增大 30%~40%，由平时的 5~10 mm 增至孕期的 12 mm，甚至有垂体增大对周围正常结构产生压迫的个例报道，这是妊娠期泌乳素水平升高与垂体增大相适应的过程，增大的垂体可在产后半年恢复到妊娠前大小。泌乳素瘤细胞同样表达雌激素受体，因此妊娠期泌乳素瘤有潜在增大的风险，需密切关注 PRL 水平 [3]。有研究报道，泌乳素微腺瘤(Prolactinoma microadenoma, microP)妊娠期增大风险小于 3%，无手术及放疗史的泌乳素大腺瘤(Prolactinomatous Macroadenoma, MP)患者妊娠期增大风险可达到 21% [4]。有部分 microP 患者分娩后肿瘤缩小或消失，可能与肿瘤发生栓塞与坏死有关 [5]，但也不能排除垂体增生误诊为垂体瘤的可能。

## 2.2. 哺乳对泌乳素瘤的影响

苏菊[6]等报道应用 BRC 成功诱导妊娠的患者分娩后用母乳喂养婴儿, 未出现肿瘤增大等不良反应, Ikegami [7]等的研究发现产后哺乳婴儿的患者无头痛、视野障碍, PRL 水平未升高。有文献[8]认为 MP 患者分娩后肿瘤增大的风险可达到 17%~37%, 因此不建议 MP 患者哺乳。Beshyah [9]等调查的中东和北非医生对泌乳素瘤的管理结果显示 48%的医生认为所有患者可以母乳喂养婴儿, 28%的医生认为只有 microP 患者可以母乳喂养婴儿, 25%的医生不建议患者分娩后母乳喂养婴儿。欧洲内分泌学会(ESE)发表的临床实践指南认为泌乳素瘤患者产后母乳喂养婴儿并非禁忌[10]。

## 3. 妊娠期和哺乳期 PRL 瘤监测和治疗

月经周期正常时, 血清中免疫反应性泌乳素水平为 5~27 ng/ml, 且最好在上午 10 点左右采血。Renato Cozzi [11]等认为妊娠后垂体增大以及 PRL 水平增加, 血清 PRL 水平不能准确地评估肿瘤的大小, 而且也不推荐正常孕期及产后早期进行垂体 MRI 检查; Stephan Petersenn 等认为 microP 患者不需要定期监测 PRL 水平, 只需要每 3 个月进行 1 次临床随访, 检查有无头疼和视力障碍+, 而 MP 患者应该定期监测 PRL 水平, 但是必须结合正常妊娠早、中、晚三期不同的中位 PRL 浓度值[12], 当 PRL 水平较高时, 可能认为 PRL 瘤正在增长, 甚至可能需要 MRI 检查, 同时 MP 患者需要每个月进行 1 次临床随访, 检查有无头疼和视力障碍, 每 3 个月进行 1 次视野检查。定期的临床随访比监测 PRL 水平更为可靠, 当出现头痛、视力障碍或视野缺损时应及时进行 MRI (不必增强)。患者分娩后还需定期复查。汤绍芳[8]等认为母乳喂养婴儿的患者产后 4~6 周内应复查 PRL 瘤大小来评估继续哺乳还是终止哺乳重启 BRC 治疗。垂体泌乳素瘤治疗方法主要有手术治疗、放射治疗和药物治疗。当妊娠期肿瘤增大时, 手术治疗可以避免长期服用药物, 但是由于胎儿各器官的萌芽均在孕早期发育, 该期手术有间接致畸和流产风险, 而孕晚期子宫敏感度增高, 容易收缩, 该期手术容易导致早产[13], 所以手术治疗妊娠期泌乳素瘤不是最佳选择; 放射治疗仅作为手术和药物治疗的辅助方法并且具有放射性; 口服 BRC 以抑制 PRL 的合成和释放, 在治疗泌乳素瘤方面取得了很好的疗效, 并且半衰期较短, 意味着副作用持续时间短, 所以妊娠期和哺乳期泌乳素瘤均首选 BRC 药物治疗[1] [14] [15]。

## 4. 妊娠期和哺乳期应用 BRC 的安全性研究

### 4.1. 妊娠期

#### 4.1.1. 妊娠早期

妊娠早期是受精卵和胚胎发育、分化的关键时期, 若妊娠早期孕妇应用有害的药物, 可能会出现流产、胎停甚至畸形的可能, 因此主要从受孕率、流产率、新生儿畸形率等方面来评估妊娠早期应用 BRC 的安全性。

邓洁[16]等进行了一项应用 BRC 对高泌乳素血症女性受孕率影响的研究, 观察组与对照组相比, 患者除应用促性腺激素外加用 BRC 诱导妊娠, 结果发现观察组用药天数明显降低, 受孕率显著提高, 差异均有统计学意义。李文媛[17]的一篇相似研究增加了对两组流产率的比较, 观察组患者监测排卵, 在排卵后 28 天行 B 超检查, 若确定临床妊娠则停止应用 BRC, 对照组未应用 BRC 诱导妊娠, 结果显示观察组患者临床妊娠率显著增高( $P < 0.01$ ), 流产率则降低( $P < 0.05$ )。Renata S [18]等开展了一项 10 年的单中心观察性研究, 所有患者妊娠 6 周内停用 BRC, 结果显示该人群流产的发生率低于美国(2~15%)、欧洲(11%)和意大利(11~14%)的普通人群流产率, 低体重儿的风险也没有增加。I Turkalj [19]等对 1335 名主要在妊娠早期应用 BRC 的女性研究发现流产率及畸形率与正常人群的发生率相当。茹意凤[20]和黄珂珂[21]等进行的一项回顾性研究结果显示服药直至孕 3 月的女性与确定妊娠后立即停药的女性相比, 流产率明显

降低,且无畸形新生儿出生,黄珂珂的研究增加了新生儿结局的比较,结果显示观察组和对照组低体重新生儿和新生儿窒息的发生率差异无统计学意义。然而在动物实验中,一项 BRC 对斑马鱼胚胎早期发育的影响的研究[22]显示 BRC 虽然未对胚胎发育有影响,但胚胎孵化率和幼苗存活率降低,同时已经有动物研究提示 BRC 可致妊娠小鼠流产[23]。Hurault [24]等进行的一项队列研究结果表明妊娠早期应用多巴胺受体激动剂会增加患者的流产率和早产率,但该研究中包括少数妊娠中晚期应用 BRC 和少数应用除 BRC 以外多巴胺受体激动剂的患者。

患者应用 BRC 诱导妊娠后受孕率可显著增加,确定临床妊娠后虽立即停药,此时受精卵已暴露于 BRC4 周左右,但流产率并无增加。妊娠早期暴露于 BRC 对新生儿致畸影响并不显著,但对流产率的影响仍存在争论。

#### 4.1.2. 妊娠中晚期

妊娠中晚期,胎儿各器官已分化,但各系统仍在发育中,对于妊娠期全程需要药物治疗的患者,药物可以通过胎盘进入胎儿,胎儿如果暴露在有害的药物中,势必会影响胎儿的生长发育。因此妊娠中晚期主要考虑从胎儿暴露量、新生儿畸形、远期随访等方面来评估 BRC 的安全性。

##### 1) 胎儿期的暴露量研究

郑巧玲[25]等进行的体外人胎盘灌注实验显示只有少量 BRC 通过胎盘,这意味着 BRC 通过胎盘转移的量是有限的,母亲应用 BRC 对胎儿所产生的影响并不显著。除此之外,由于伦理限制,胎儿暴露量的研究数据缺乏。

##### 2) BRC 对胎儿的影响

Weil C [26]等对妊娠后期或妊娠全程应用 BRC 的女性分娩的婴儿进行不同时期的随访显示儿童身心发育正常。钱立波[27]等对 65 例妊娠并应用 BRC 至孕 38 周的患者回顾性研究中未出现早产、死胎、畸形新生儿。Renata S [18]随访的 3 名在整个孕期持续应用 BRC 的大腺瘤患者均没有出现异位妊娠、流产、低出生体重儿或先天性畸形儿。有个案报道[28],患者从妊娠第 12 周开始一直服用 BRC 至产后 10 年,在妊娠第 38 周正常分娩一健康新生儿。但法国的一项研究[29]显示妊娠期间使用 BRC 治疗超过 30 周的孕妇所分娩的 23 名儿童在随访中出现心理发育早熟。沙英琦[30]在 1989 年报道了 1 例妊娠期全程应用 BRC 后分娩了先天性巨结肠新生儿的患者,作者认为与妊娠期应用 BRC 有密切关系,但并未进一步提供依据。

虽然 BRC 很少通过胎盘,但妊娠期全程应用 BRC 的相应研究数据缺乏,妊娠中晚期应用 BRC 对新生儿畸形的发生和远期随访的结果仍存在较大的争议。

## 4.2. 哺乳期

对于妊娠晚期和哺乳期必须应用药物的女性,药物可进入母乳中,若分娩后患者母乳喂养婴儿,药物则进入婴儿体内,婴儿将直接暴露于该药物,对婴儿的生长发育可能会造成影响。临床主要观察产妇和婴儿的不良反应来进行产妇和婴儿暴露于 BRC 的安全性研究。

### 4.2.1. 哺乳期暴露于 BRC 对产妇的安全性研究

Thorner [31]等发表的病例报告显示应用 BRC 后的 10 名女性成功抑制泌乳。而 Kemperman [32]等报道了 1 例因产后应用 BRC 而被诊断为非典型双相情感障碍的患者,停用 BRC 后恢复正常。由于研究表明 BRC 会增加产妇中风、癫痫、心血管疾病、精神疾病甚至死亡的风险,所以 Marcellin [33]等 2015 年发表的母乳喂养实践指南提出 BRC 在抑制泌乳的治疗中禁止使用,美国也已经取消了 BRC 哺乳期抑制泌乳的适应证。若产妇因泌乳素瘤出现视野缺损或肿瘤增大等症状时, Peter J 则认为可以重启 BRC 治疗。

#### 4.2.2. 哺乳期暴露于 BRC 对婴儿的安全性研究

Peters F [34]等进行的一项检测每天应用 BRC 的患者母乳药物浓度的研究显示母乳中未检测到 BRC (BRC 浓度 < 0.2 μg/L), 用母乳喂养的婴儿也均未出现不良反应。程伟[35]等针对妊娠期应用 BRC 的女性进行了一项研究, 尽管不知道有多少母亲分娩后仍使用 BRC, 但是所有母乳喂养的婴儿均未出现异常结果。国外报告了一位应用 6 年并且哺乳期继续应用 BRC 的患者采取纯母乳喂养婴儿, 随访至 6 个月婴儿发育良好。但直接对应用 BRC 的患者母乳喂养的婴儿的血药浓度的相关研究未见报道。虽然患者服用 BRC 的同时母乳喂养婴儿均未见不良结果报道, 但 Petersenn S [12]等人发表的共识认为只有患者停止母乳喂养婴儿后, 才能开始 BRC 治疗。

目前为止, 尚无确切的证据表明妊娠期应用 BRC 会增加流产、早产、畸形儿、低体重儿以及母亲滋养细胞疾病、多胎妊娠等发病率, 现有的大部分回顾性研究显示泌乳素瘤患者妊娠早期应用 BRC 可以降低流产率。患者妊娠早期(12 周)尤其是妊娠后 4 周内应用 BRC 是安全的, 妊娠全程应用 BRC 的安全性争议较多。因为 BRC 会抑制泌乳, 所以哺乳期不推荐应用 BRC, 但产妇希望母乳喂养婴儿时, 可停用 BRC, 但不推荐哺乳与应用 BRC 同时进行, 所以应对产后泌乳素瘤患者个体化评估来判断哺乳还是继续 BRC 治疗[11]。目前的研究样本数量少, 多数为回顾性研究, 并且大部分研究设计中 1 个观察组中妊娠期用药时间从妊娠早期到妊娠全程不等, 因此对妊娠期应用 BRC 患者严格按照用药时间、用药量的不同以及泌乳素瘤的大小来分组进行大样本回顾性或前瞻性的安全性研究是很有必要的, 并且进一步的胎盘透过性研究实验和新生儿的 BRC 脐血浓度研究是值得期待的。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 女性高催乳素血症诊治共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(3): 161-168.
- [2] Inder, W.J. and Jang, C. (2022) Treatment of Prolactinoma. *Medicina*, **58**, Article 1095. <https://doi.org/10.3390/medicina58081095>
- [3] Woodmansee, W.W. (2019) Pituitary Disorders in Pregnancy. *Neurologic Clinics*, **37**, 63-83. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.009>
- [4] 李娟, 郑巧玲, 周琼, 黄桦, 王晶晶, 张峻. BRC 治疗妊娠垂体泌乳素瘤患者的安全性研究进展[J]. 实用药物与临床, 2015(12): 1505-1508.
- [5] Araujo, B., Belo, S. and Carvalho, D. (2017) Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **125**, 642-648. <https://doi.org/10.1055/s-0043-112861>
- [6] 苏菊, 陈韵仙, 石萍, 张素珍, 李文敏. BRC 治疗泌乳——闭经综合征后妊娠的观察(附 25 例分析) [J]. 天津医药, 1986(9): 519-522.
- [7] Ikegami, H., Aono, T., Koizumi, K., Koike, K., Fukui, H. and Tanizawa, O. (1987) Relationship between the Methods of Treatment for Prolactinoma and the Puerperal Lactation. *Fertility and Sterility*, **47**, 867-869.
- [8] 汤绍芳, 刘铭. 泌乳素瘤患者的围妊娠期管理[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(6): 569-572. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121383-20211006-10007>
- [9] Beshyah, S.A., Sherif, I.H., Chentli, F., et al. (2016) Management of Prolactinomas: A Survey of Physicians from the Middle East and North Africa. *Pituitary*, **20**, 231-240. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0767-5>
- [10] Luger, A., Broersen, L.H.A., Biermasz, N.R., Biller, B.M.K., Buchfelder, M., Chanson, P., Jorgensen, J.O.L., Kelestimur, F., Llahana, S., Maiter, D., Mintzio, G., Petraglia, F., Verkauskiene, R., Webb, S.M. and Dekkers, O.M. (2021) ESE Clinical Practice Guideline on Functioning and Nonfunctioning Pituitary Adenomas in Pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, **185**, G1-G33. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0462>
- [11] Cozzi, R., Ambrosio, M.R., Attanasio, R., Battista, C., Bozzao, A., Caputo, M., Ciccarelli, E., De Marinis, L., De Menis, E., Faustini Fustini, M., Grimaldi, F., Lania, A., Lasio, G., Logoluso, F., Losa, M., Maffei, P., Milani, D., Poggi, M., Zini, M., Katznelson, L., Luger, A. and Poiana, C. (2022) Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position Statement for Clinical Practice: Prolactin-Secreting Tumors. *European Journal of Endocrinology*, **186**, P1-P33. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0977>
- [12] Petersenn, S., Christ-Crain, M., Droste, M., Finke, R., Flitsch, J., Kreitschmann-Andermahr, I., Luger, A., Schopohl, J. and Stalla, G. (2019) Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment? *Geburtshilfe und*

- Frauenheilkunde*, **79**, 365-374. <https://doi.org/10.1055/a-0794-7587>
- [13] Vasco Ramirez, M. and Valencia, G. (2020) Anesthesia for Nonobstetric Surgery in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **63**, 351-363. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000532>
- [14] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识: 2014 版[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(31): 2406-2411.
- [15] Gillam, M.P., Molitch, M.E., Lombardi, G. and Colao, A. (2006) Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews*, **27**, 485-534. <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
- [16] 邓洁, 罗剑波, 彭聪, 等. BRC 对高泌乳素血症所致不孕不育女性患者性激素水平及妊娠率的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(14): 3260-3262.
- [17] 李文媛, 韩玉芬, 王志勇, 等. 低剂量溴隐亭在难治性多囊卵巢综合征不育患者治疗中的助孕疗效观察[J]. 河南医学研究, 2015(9): 22-24. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2015.09.008>
- [18] Auriemma, R.S., Perone, Y., Di Sarno, A., Grasso, L.F., Guerra, E., Gasperi, M., Pivonello, R. and Colao, A. (2013) Results of a Single-Center Observational 10-Year Survey Study on Recurrence of Hyperprolactinemia after Pregnancy and Lactation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 372-379. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3039>
- [19] Turkalj, I., Braun, P. and Krupp, P. (1982) Surveillance of Bromocriptine in Pregnancy. *The Journal of the American Medical Association*, **247**, 1589-1591. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03320360039028>
- [20] 茹意凤, 朱付凡, 黄健. 高泌乳素血症患者孕早期溴隐亭治疗对妊娠结局的影响[J]. 临床医学工程, 2015, 22(5): 576-577. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4659.2015.05.0576>
- [21] 黄珂珂, 徐凤娟, 吴瑜玲. 溴隐亭应用于妊娠合并高泌乳素血症患者对其妊娠结局的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(9): 1083-1086. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5551.2018.09.007>
- [22] 林飞阳, 吴成坤, 陈兵, 等. 溴隐亭对斑马鱼胚胎早期发育的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 8-13. <https://doi.org/10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.002>
- [23] 马爱团, 钟秀会, 孟立根, 等. 溴隐亭对小鼠生育的影响及其作用机理[J]. 动物学报, 2006, 52(3): 536-541. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5507.2006.03.015>
- [24] Hurault-delarue, C., Montastruc, J.L., Beau, A.B., Lacroix, I. and Damase-Michel, C. (2014) Pregnancy Outcome in Women Exposed to Dopamine Agonists during Pregnancy: A Pharmacoepidemiology Study in EFEMERIS Database. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **290**, 263-270. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3210-z>
- [25] Zheng, Q., Zhou, Q., Li, J., Tian, Y., Huang, H., Yao, Q., Wang, J. and Zhang, J. (2017) Placental Transfer of Bromocriptine in an *ex vivo* Human Placental Perfusion Model. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 1155-1159. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1402000>
- [26] Weil, C. (1986) The Safety of Bromocriptine in Long-Term Use: A Review of the Literature. *Current Medical Research and Opinion*, **10**, 25-51. <https://doi.org/10.1185/03007998609111089>
- [27] 钱丽波, 王珏. 妊娠合并高泌乳素血症患者孕期 BRC 治疗对妊娠结局的影响[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2016, 16(4): 103-104.
- [28] Saraiva, J., Gomes, L., Paiva, S., *et al.* (2013) Giant Macroprolactinoma and Pregnancy. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, **57**, 558-561. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000700010>
- [29] Raymond, J.P., Goldstein, E., Konopka, P., Leleu, M.F., Merceron, R.E. and Loria, Y. (1985) Follow-up of Children Born of Bromocriptine-Treated Mothers. *Hormone Research in Paediatrics*, **22**, 239-246. <https://doi.org/10.1159/000180100>
- [30] 沙英琦. 妊娠期服用溴隐亭对其子代的影响[J]. 中国妇幼保健, 1989(1): 21.
- [31] Thorner, M.O., Besser, G.M., Jones, A., Dacie, J. and Jones, A.E. (1975) Bromocriptine Treatment of Female Infertility: Report of 13 Pregnancies. *British Medical Journal*, **4**, 694-697. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5998.694>
- [32] Marcellin, L. and Chantry, A.A. (2015) Allaitement maternel (partie II): Méthodes d'inhibition de la lactation—Recommandations pour la pratique clinique [Breast-Feeding (Part II): Lactation Inhibition—Guidelines for Clinical Practice]. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, **44**, 1080-1083. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.09.028>
- [33] Kemperman, C.J. and Zwanikken, G.J. (1987) Psychiatric Side Effects of Bromocriptine Therapy for Postpartum Galactorrhoea. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **80**, 387-388. <https://doi.org/10.1177/014107688708000620>
- [34] Peters, F., Geisthovel, F. and Breckwoldt, M. (1985) Serum Prolactin Levels in Women with Excessive Milk Production. Normalization by Transitory Prolactin Inhibition. *Acta Endocrinologica*, **109**, 463-466. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1090463>
- [35] Cheng, W., Zhang, Z., Fu, Z.H., Ke, C. and Zhi, Z. (1996) [Management of Pituitary Adenoma in Pregnancy]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **31**, 537-539.