



电子、语音版

·论著·

溴隐亭对斑马鱼胚胎早期发育的影响

林飞阳, 吴成坤, 陈兵, 龙霄翱, 刘思微, 黄俊章, 黄煌, 文涛, 余庆旺, 刘豪然, 廖壮彬
广东医科大学附属医院神经外科, 广东 湛江 524001

摘要:目的 探讨溴隐亭对斑马鱼胚胎生存率、孵化时间和形态发育异常的影响。方法 取斑马鱼胚胎随机分成溴隐亭溶液组(10 $\mu\text{mol/L}$ 组、20 $\mu\text{mol/L}$ 组、50 $\mu\text{mol/L}$ 组、100 $\mu\text{mol/L}$ 组), control组(空白对照组)和0.5%二甲基亚砜(DMSO)对照组, 比较各组胚胎生存率、孵化时间、幼鱼鱼鳔充气、幼鱼畸形及发育异常情况。结果 48受精后发育小时数(HPF)时, 溴隐亭溶液组胚胎孵化率低于2个对照组($P<0.05$); 120 HPF时, 20 $\mu\text{mol/L}$ 组、50 $\mu\text{mol/L}$ 组、100 $\mu\text{mol/L}$ 组斑马鱼幼鱼鱼鳔充气率、水肿率分别低于、高于其余组($P<0.05$), 但各组畸形率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 144 HPF时, 50 $\mu\text{mol/L}$ 组、100 $\mu\text{mol/L}$ 组较其余4组斑马鱼幼鱼生存率降低($P<0.05$)。结论 高浓度溴隐亭可引起斑马鱼胚胎孵化延迟、斑马鱼幼鱼生存率降低、水肿及鱼鳔充气障碍, 但对斑马鱼胚胎发育畸形则无影响。[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 8-13.]

关键词:垂体催乳素腺瘤; 溴隐亭; 多巴胺受体激动剂; 斑马鱼; 胚胎发育; 致畸作用

中图分类号: R971

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.002

Effects of bromocriptine on early development of zebrafish embryos

LIN Fei-Yang, WU Cheng-Kun, CHEN Bing, LONG Xiao-Ao, LIU Shi-Wei, HUANG Jun-Zhang, HUANG Huang, WEN Tao, YU Qing-Wang, LIU Hao-Ran, LIAO Zhuang-Bin

Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China.

Corresponding author: LIAO Zhuang-Bin, Email: bin644933454@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effects of bromocriptine on the survival rate, hatching time, and morphological development of zebrafish embryos. **Methods** Zebrafish embryos were randomly divided into bromocriptine solution groups (10- $\mu\text{mol/L}$, 20- $\mu\text{mol/L}$, 50- $\mu\text{mol/L}$, and 100- $\mu\text{mol/L}$ groups), blank control group, and 0.5% dimethyl sulfoxide control group. These groups were compared with regard to the survival rate, hatching time, swim bladder inflation, and deformities and anomalies. **Results** At 48 hours post fertilization (HPF), the bromocriptine groups showed significantly lower hatching rates than the two control groups (all $P<0.05$). At 120 HPF, the 20- $\mu\text{mol/L}$, 50- $\mu\text{mol/L}$, and 100- $\mu\text{mol/L}$ bromocriptine groups showed significantly lower swim bladder inflation rates and significantly higher edema rates than the other groups (all $P<0.05$), but without significant differences in the rate of deformities between groups (all $P>0.05$). At 144 HPF, the survival rate of zebrafish larvae was significantly lower in the 50- $\mu\text{mol/L}$ and 100- $\mu\text{mol/L}$ bromocriptine groups than in the other four groups (all $P<0.05$). **Conclusion** High concentrations of bromocriptine can delay embryos' hatching, reduce larvae's survival rate, and cause edema and impaired swim bladder inflation in zebrafish, but have no association with the developmental deformities of zebrafish embryos.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 8-13.]

Keywords: pituitary prolactinoma; bromocriptine; dopamine receptor agonist; zebrafish; embryonic development; teratogenic effect

基金项目: 2021年度广东医科大学青年培育基金项目(GDMUQ2021027)。

收稿日期: 2022-01-09; 修回日期: 2022-06-05

作者简介: 林飞阳(1997—), 男, 在读硕士生, 主要研究方向为神经创伤和肿瘤。Email: feiyanglin2021@163.com。

通信作者: 廖壮彬(1989—), 男, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为显微神经外科。Email: bin644933454@163.com。

溴隐亭是选择性D2型多巴胺受体激动剂,为我国治疗垂体催乳素腺瘤推荐的首选药物^[1]。表现为闭经、溢乳的催乳素腺瘤女性患者在接受溴隐亭治疗后多可恢复月经周期并怀孕,但目前溴隐亭是否具有胚胎毒性尚不明确,催乳素腺瘤患者合并妊娠后是否应该停药仍存在争议^[2-4]。

斑马鱼具有体外受精、胚胎易于观察、筛选准确率高及与人类高相关性的优势,作为一种评价药物毒性的模式生物已被国内外学者广泛接受^[5-6]。因此,为探讨溴隐亭的胚胎毒性、致畸作用,给临床用药提供参考意见,现针对溴隐亭暴露下斑马鱼胚胎早期的发育情况展开研究。

1 材料与方法

1.1 材料与动物

1.1.1 实验动物 Wild-type ABstrain斑马鱼(包括雌性和雄性),鱼龄6~9个月,由广东医科大学附属医院斑马鱼实验室提供。

1.1.2 实验药品 溴隐亭标准品(纯度≥95%)购自中国甄准生物公司,二甲基亚砜(Dimethylsulfoxide, DMSO)购自美国Sigma-Aldrich公司。

1.1.3 实验仪器 普通体式显微镜(日本Olympus Corporation),斑马鱼培养系统(中国北京爱生公司),智能光照培养箱(中国ZGX.300C),电子天平AB.160型(美国Denver公司),6孔板、离心管、EP管等耗材(中国Nest)。

1.2 实验方法

1.2.1 收集斑马鱼胚胎 按照斑马鱼饲养准则,将斑马鱼饲养在循环水系统中,每10条鱼饲养在1个鱼缸中,雄性鱼与雌性鱼分开饲养。循环水标准:水温28.5℃,pH 7.2~7.6,盐含量0.03%~0.04%。室内光照周期14:10=光照:黑暗。下午5时,将雌雄鱼以1:2的比例分别放入产卵槽中(每个产槽共3条),并以隔板阻挡。次日晨起光照开始时拔出挡板,并在拔出挡板后30~60 min内收集胚胎。将胚胎用幼鱼孵化水清洗2遍后,放入盛有幼鱼孵化液的培养皿中,加入亚甲基蓝溶液(至终浓度0.2‰左右)防止真菌感染,置于恒温孵箱中28.5℃孵育。在卵裂期即受精后2~4受精后发育小时数(hours post fertilization, HPF),将胚胎置于体式镜下检查,确定发育阶段并选择发育正常的受精卵备用。

1.2.2 实验分组 将孵育至6 HPF的斑马鱼胚胎用塑料吸管转移至6孔板,每30个卵放置于1个孔中。吸净孔中的孵化水后迅速加入含有不同浓度(10、20、50及100 μmol/L)溴隐亭溶液5 mL(分别定为10 μmol/L组、20 μmol/L组、50 μmol/L组、100 μmol/L组)。其中10 μmol/L组和20 μmol/L组设定为低浓度组,50 μmol/L组和100 μmol/L组设定为高浓度组。由于溴隐亭不溶于水,需要先将溴隐亭标准品溶于两相溶剂DMSO后再溶于纯水中。因此设立两组对照:control组和0.5% DMSO对照组(DMSO组)。24 HPF时,分别将各组受试液更换一半相

同浓度的液体。为抑制斑马鱼色素生长,各组幼鱼孵化水中均加入0.003%苯基硫脲(1-phenyl-2-thiourea, PTU)。4.5 mL孵化水中加入0.5 mL 10×PTU,PTU浓度即为0.003%。观察并记录各实验组存活的胚胎和幼鱼数量。次日,48 HPF时全部更换为新鲜的纯水。此后每24 h换1次水。及时取出死亡的胚胎,以卵凝结和心脏停止跳动作为死亡的终点。观察并记录各实验组存活的胚胎和幼鱼数量,孵化数量。

1.2.3 一般毒性测定 为检测不同浓度溴隐亭及DMSO对胚胎生存状态的影响,通过体式显微镜,分别在24、48、72、96、120及144 HPF观察并记录各组存活的胚胎和幼鱼数量。以卵凝结和心脏停止跳动作为死亡的终点。48和72 HPF观察并记录各实验组孵化数量。120 HPF观察并记录各实验组有无畸形及鱼鳔充气情况,水肿情况。

为评估溴隐亭对胚胎发育的影响,通过体式显微镜,分别在48和72 HPF观察并记录各组蜕膜的胚胎数量,也可直接观察卵黄囊水肿情况、卵凝结情况、色素形成、尾巴部延展和体节形成等,并且统计孵化率、致畸率、死亡率等数据,画生存曲线,记录斑马鱼主要畸形特征。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析或重复测量数据的方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溴隐亭溶液对斑马鱼胚胎生存率的影响

各实验组在24、48、72、96、120和144 HPF胚胎以及幼鱼的生存率比较,采用重复测量数据的方差分析,结果显示:①不同时间点间的生存率有差别($F=75.564, P=0.000$)。②组间生存率有差别($F=54.617, P=0.000$),control组、DMSO组及低浓度溴隐亭组,斑马鱼胚胎及幼鱼生存率在各个时间点均高于89%,差异无统计学意义($P > 0.05$),而与control组、DMSO组比较,50 μmol/L组与100 μmol/L组斑马鱼胚胎及幼鱼生存率从96 HPF开始明显下降($P < 0.05$),120 HPF呈断崖式下跌,直至144 HPF跌至最低,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。③组间的变化趋势有差别($F=2.379, P=0.000$)。见表1、图1。

2.2 溴隐亭溶液对斑马鱼胚胎孵化时间的影响

斑马鱼胚胎一般在48~72 HPF蜕膜孵化为幼鱼。根据实验结果,在48及72 HPF,20 μmol/L组、50 μmol/L组和100 μmol/L组孵化率均低于control组及DMSO组($P < 0.05$),而DMSO组与control组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。72 HPF时,control组孵化率高达97.92%,因此至72 HPF斑马鱼胚胎几乎都会孵化,而此时20 μmol/L组、50 μmol/L组和100 μmol/L组孵化率均低于control组及DMSO组。见表2、图2。

表1 不同浓度溴隐亭溶液对斑马鱼胚胎及幼鱼生存率的影响 (n=241)

组别	例数	生存率/(%, $\bar{x} \pm s$)					
		24 HPF	48 HPF	72 HPF	96 HPF	120 HPF	144 HPF
control 组	8	99.17±1.541	99.17±1.541	98.75±1.723	98.75±1.723	97.92±2.480	97.50±2.956
DMSO 组	8	97.92±2.480	97.92±2.480	97.08±2.783	97.08±2.783	96.67±2.521	96.67±2.521
10 μmol/L 组	8	96.25±2.783	96.25±2.783	96.25±2.783	95.42±3.537	95.00±3.985	94.17±5.565
20 μmol/L 组	8	98.33±2.520	97.92±3.055	97.50±3.884	97.08±3.574	96.67±3.564	89.17±21.287
50 μmol/L 组	8	93.33±9.759	93.33±9.759	92.08±9.910	87.08±9.990	44.17±35.714	6.67±10.079
100 μmol/L 组	8	94.19±3.445	92.58±5.919	92.16±5.704	85.09±14.082	33.44±38.052	3.04±5.738

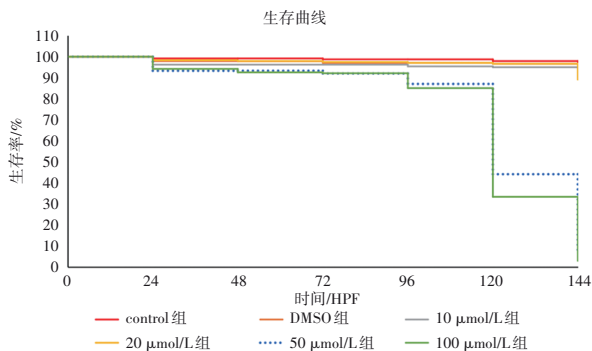
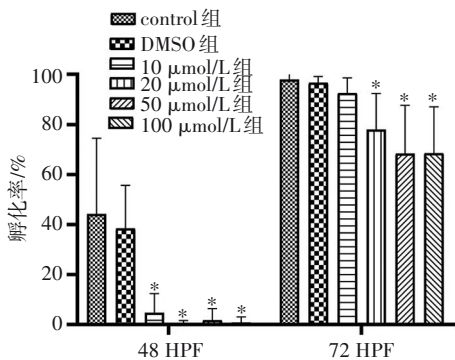


图1 不同浓度溴隐亭溶液对斑马鱼胚胎作用下的生存曲线图

表2 不同浓度溴隐亭溶液对斑马鱼胚胎孵化率的影响

组别	重复次数	胚胎孵化率/(%, $\bar{x} \pm s$)	
		48 HPF	72 HPF
control 组	8	44.17±30.330	97.92±3.055
DMSO 组	8	38.33±17.276	96.67±2.521
10 μmol/L 组	8	4.59±7.753*	92.50±6.108
20 μmol/L 组	8	0.42±1.177*	77.92±14.469*
50 μmol/L 组	8	1.67±4.713*	68.33±19.356*
100 μmol/L 组	8	0.81±2.280*	68.52±18.520*
F 值		17.819	18.533
P 值		0.000	0.000

注:One wayANOVA 多重比较方法LSD和Dunnett T3;*表示与DMSO组和control组比较,差异有统计学意义(P<0.05);重复8次,有1组胚胎数31枚,其余7组均为30枚。



*表示与DMSO组和control组比较,差异有统计学意义(P<0.05)

图2 不同浓度溴隐亭溶液对斑马鱼胚胎孵化率的影响

2.3 溴隐亭溶液致使斑马鱼幼鱼鱼鳔充气的影响

鱼鳔是控制鱼类在水中浮力大小的器官,正常斑马鱼幼鱼在120 HPF基本全部具有充气膨隆的鱼鳔,为检测溴隐亭对斑马鱼鱼鳔发育的影响,以120 HPF幼鱼作为研究对象。本实验中,control组与DMSO组、10 μmol/L组的鱼鳔充气率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。与control组及DMSO组相比,20 μmol/L组、50 μmol/L组及100 μmol/L组斑马鱼幼鱼鱼鳔充气率下降(P<0.05)。见表3、图3。

2.4 各浓度溴隐亭溶液对斑马幼鱼的致畸作用

120 HPF时,各组畸形率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。斑马鱼幼鱼的畸形主要表现为:心包水肿、脊柱弯曲、短尾、小头、小眼睛等。见表3、图4、6。

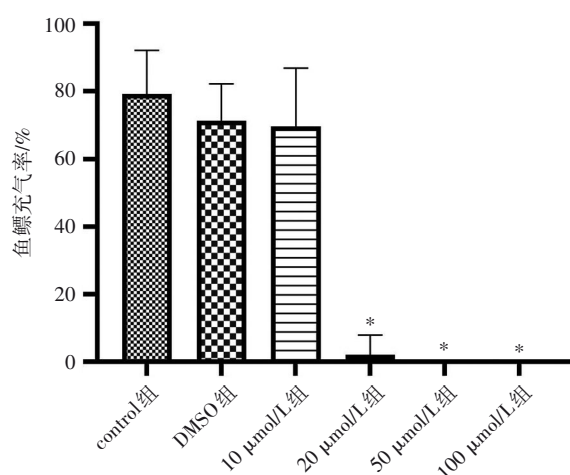
2.5 溴隐亭溶液对斑马鱼发育的毒副作用

120 HPF时,50 μmol/L组、100 μmol/L组水肿率高于其他组(P<0.05)。见表3、图5、7。

表3 不同浓度溴隐亭溶液对120 HPF幼鱼的鱼鳔充气率、畸形率、水肿率比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

组别	重复次数	120 HPF 鱼鳔充气率	120 HPF 畸形率	120 HPF 水肿率
control 组	8	79.16±12.939	3.75±3.754	0.83±1.541
DMSO 组	8	71.25±10.973	4.17±4.960	0.83±1.541
10 μmol/L 组	8	69.58±17.316	5.83±6.607	1.25±2.481
20 μmol/L 组	8	2.08±5.894*	5.42±4.342	8.75±19.595
50 μmol/L 组	8	0.00±0.00*	5.42±5.618	55.00±20.157*
100 μmol/L 组	8	0.00±0.00*	4.15±3.887	50.18±26.287*
F 值		122.93	0.243	18.677
P 值		0.000	0.941	0.000

注:One wayANOVA 多重比较方法LSD和Dunnett T3;*表示与DMSO组和control组比较,差异有统计学意义(P<0.05);重复8次,有1组胚胎数31枚,其余7组均为30枚。



*表示与DMSO组、control组和10 μmol/L溴隐亭溶液组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)

图3 不同浓度溴隐亭溶液中120 HPF幼鱼鱼鳔充气率比较

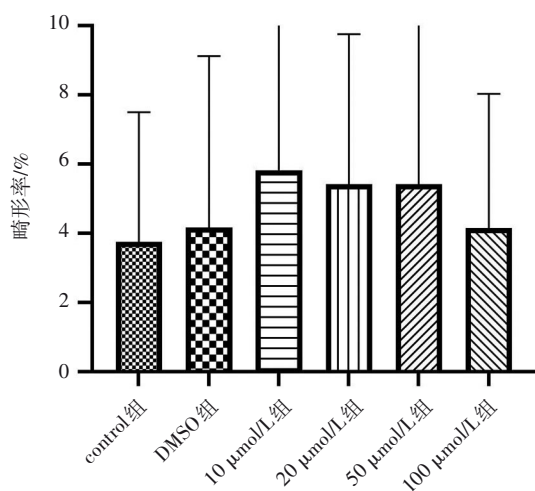
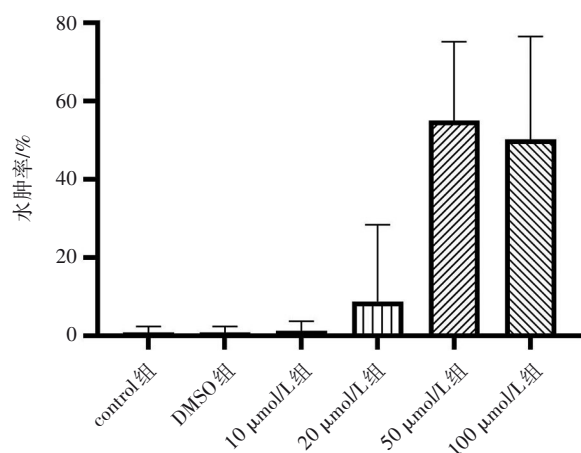
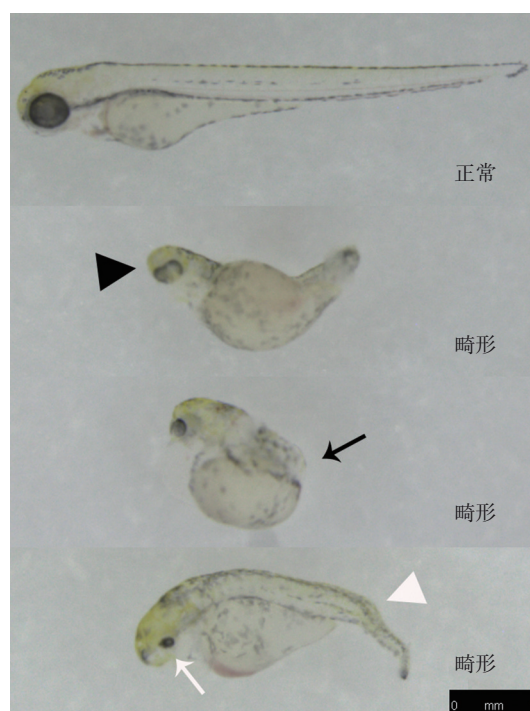


图4 不同浓度溴隐亭溶液中120 HPF幼鱼畸形率比较



*表示与DMSO组与control组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)

图5 不同浓度溴隐亭溶液中120 HPF幼鱼水肿率比较



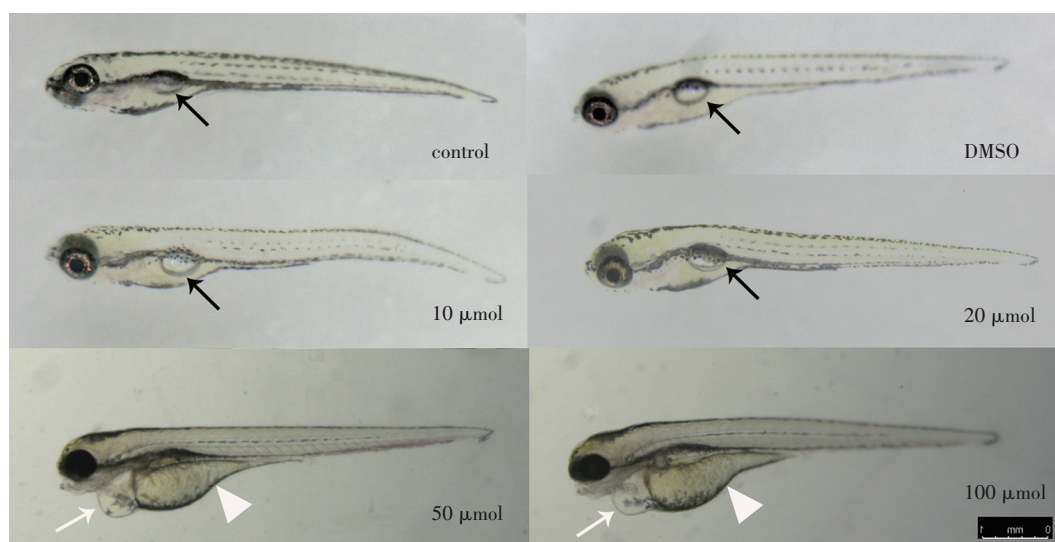
实验中偶可见小头、小眼睛、脊柱弯曲、短尾甚至无明显的尾部。各组畸形率差异并无统计学意义。白箭头:小眼睛。黑箭头:无尾。白三角:脊柱弯曲。黑三角:小头。

图6 畸形主要表现

3 讨论

溴隐亭是治疗催乳素腺瘤的主要药物,疗效肯定,但恢复妊娠的催乳素腺瘤患者是否继续应用溴隐亭尚无定论。Glezer等^[7]认为多巴胺激动剂诱发妊娠有胎儿暴露和症状性肿瘤生长的潜在风险,因此一旦确诊为微乳瘤和鞍内大放疗瘤的患者怀孕,应立即停用多巴胺激动剂。也有研究表明,在妊娠早期进行溴隐亭治疗会妨碍新环境中大鼠母亲的产后护理,并表明其他哺乳动物的产后行为也会受到妊娠早期激素状态的影响^[8]。但有学者认为合并有高泌乳素血症的妊娠患者可继续服药直至妊娠3个月^[9]。茹意凤等^[10]将127例确诊为高泌乳素血症并经治疗后妊娠的患者按孕早期是否继续服用溴隐亭分为治疗组和对照组,结果发现两组均无新生儿畸形发生,但对照组流产率高于治疗组。王茜等^[11]观察了25例溴隐亭治疗妊娠合并高泌乳素血症患者的妊娠结局,认为溴隐亭可降低合并高泌乳素血症孕妇的流产率,并不增加新生儿风险。

本实验通过观察溴隐亭暴露下斑马鱼胚胎早期的发育情况,进一步探讨该药物的胚胎毒性、致畸作用,为孕妇在妊娠期对该药应用方面提供动物实验证据以及参考意见。本研究显示,50和100 μmol/L溴隐亭可引起斑马鱼胚胎孵化延迟、斑马鱼幼鱼心包水肿,20、50及100 μmol/L溴隐亭可导致斑马鱼幼鱼生存率降低、鱼鳔充气



溴隐亭浓度在 50 $\mu\text{mol/L}$ 以下时,可见各组幼鱼外观无明显差异,鱼鳔正常充气,心包及身体无水肿。溴隐亭浓度在 50 $\mu\text{mol/L}$ 及其以上时,可见幼鱼心包明显水肿,且鱼鳔不充气。白箭头:心包水肿。白三角:身体水肿。黑箭头:充气鱼鳔

图 7 不同浓度溴隐亭对幼鱼水肿的影响

障碍,而溴隐亭各浓度对斑马鱼胚胎发育畸形则无影响。

André 等^[12]认为斑马鱼的孵化延迟是由于溴隐亭作为多巴胺激动剂可抑制斑马鱼卵膜溶解酶的分泌而导致。而对于斑马鱼幼鱼心包水肿、生存率下降及鱼鳔充气障碍,笔者推测可能与催乳素有关。有研究指出催乳素在斑马鱼胚胎发育过程中起着生存因子的作用,该激素的缺乏,可引起细胞凋亡,这在眼和脑中尤为明显,其中大多数死亡细胞是神经元来源的,包括神经元嵴衍生的黑素细胞,催乳素蛋白的短暂下调导致了几个组织的异常发育:头部变小,没有鱼鳔,眼睛变小,黑色素细胞分化减少^[13]。Shu 等^[14]则通过敲除斑马鱼催乳素基因来深入研究其作用,可以观察到催乳素基因敲除的斑马鱼幼鱼也出现了鱼鳔充气障碍的表现,而催乳素基因敲除后的幼鱼在 5 个受精后发育天数后死亡。也与本实验中,溴隐亭高浓度组的斑马鱼幼鱼死亡时间重合。死亡幼鱼是否是因为鱼鳔不充气,幼鱼上下浮动受限,引起缺氧而死则需要进一步探究。在催乳素基因缺失幼鱼中,某些关键的 Na^+/Cl^- 转运蛋白在鳃的表达和 Na^+/K^+ ATP 酶亚基、 Na^+/H^+ 转运蛋白以及 Na^+/Cl^- 转运蛋白在前肾的表达均被抑制,导致 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 吸收障碍,结果提示该激素的作用主要是调节 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- 的吸收和稳态的渗透调节^[14]。所以笔者推测幼鱼生存率下降、鱼鳔充气障碍及心包水肿的作用机制可能是因为溴隐亭在斑马鱼幼鱼中抑制了催乳素的分泌,催乳素分泌的抑制引起的水电解质紊乱,使得幼鱼出现心包、身体水肿,而心包水肿、心脏舒张受限、静脉血液回流受阻等也会加重水肿,形成恶性循环,最后心脏射血功能受限而死亡。本实验观察到溴隐亭引起斑

马鱼胚胎发育障碍的浓度在 20 $\mu\text{mol/L}$ (换算为 1.5×10^7 pg/mL) 以上,远远大于人类每天服用甲磺酸溴隐亭 5 mg 片剂时的血药浓度峰值 (80 pg/mL),由此认为在治疗剂量内,人类胚胎所能接触的溴隐亭血药浓度可能是远远不足以引起离子转运及渗透压方面的缺陷。所以对于合并垂体催乳素腺瘤的妊娠患者,妊娠早期可能仍存有雌激素、泌乳素明显增加、黄体功能不全、垂体瘤瘤体增大等症状,可建议其在正常治疗剂量下全程服用溴隐亭,并不会增加流产、早产以及畸形风险。

本次研究中,未有对溴隐亭对斑马鱼幼鱼运动能力以及脑部发育的影响深入研究,且这方面的研究国内外相关文献报道较少,是另一个值得探讨的方向。在本研究的 1 次通过刺激 5 个受精后发育天数幼鱼尾部观察幼鱼躲避反应的实验中,发现 50 $\mu\text{mol/L}$ 组幼鱼运动躲避能力明显变差,这提示幼鱼运动行为可能存在障碍。已有研究表明,电压门控钠离子通道基因 *scn1Laa* 参与斑马鱼脑神经发育和生长,间接参与运动行为调节^[15]。文中已谈到催乳素的分泌抑制会引起 Na^+/Cl^- 等转运蛋白受到抑制从而出现水电解质紊乱,而其可能就是斑马鱼幼鱼生存率下降、鱼鳔充气障碍及心包水肿的发生机制,那么溴隐亭抑制催乳素的分泌是否也会对斑马鱼幼鱼运动能力以及脑部发育存在不良后果? 而电压门控钠离子通道是否也在其中扮演着某种角色呢? 因此溴隐亭对斑马鱼幼鱼运动能力以及脑部发育的影响仍需要进一步的研究,而另一个关键点在于所观察到的这些不良后果深层次的机制仍应进行进一步的探讨,其中电压门控钠离子通道基因 *scn1Laa* 值得关注。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] MOLITCH ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(5): R205-R213.
- [3] MAITER D. Prolactinoma and pregnancy: from the wish of conception to lactation[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2016, 77(2): 128-134.
- [4] ZHENG QL, ZHOU Q, LI J, et al. Placental transfer of bromocriptine in an *ex vivo* human placental perfusion model[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(7): 1155-1159.
- [5] 彭蕴茹, 韦英杰, 丁永芳, 等. 基于斑马鱼模型的药物毒性研究进展与中药毒性研究新策略[J]. 中草药, 2017, 48(1): 17-30.
- [6] 王佑华, 黎响, 杨彬睿, 等. 斑马鱼模型在中医药研究中的应用现状[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(11): 1189-1197.
- [7] GLEZER A, BRONSTEIN MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy[J]. Pituitary, 2020, 23(1): 65-69.
- [8] PRICE AK, BRIDGES RS. The effects of bromocriptine treatment during early pregnancy on postpartum maternal behaviors in rats[J]. Dev Psychobiol, 2014, 56(6): 1431-1437.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 王茜, 杨君, 董学彩. 溴隐亭治疗妊娠合并高泌乳素血症 25 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(29): 59-60.
- [12] SCHOOTS AF, MEIJER RC, DENUCE JM. Dopaminergic regulation of hatching in fish embryos[J]. Dev Biol, 1983, 100(1): 59-63.
- [13] NGUYEN N, ZHU Y. Prolactin functions as a survival factor during zebrafish embryogenesis[J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2009, 153(1): 88-93.
- [14] SHU YQ, LOU QY, DAI ZR, et al. The basal function of teleost prolactin as a key regulator on ion uptake identified with zebrafish knockout models[J]. Sci Rep, 2016, 6: 18597.
- [15] 何雪, 王雨果, 郑奕, 等. 电压门控钠离子通道 *scn1Laa* 参与斑马鱼脑神经发育和运动行为调节的研究[J/OL]. 上海海洋大学学报, 2022: 1-15(2022-02-15)[2022-03-22]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2024.s.20220214.1647.004.html>.

责任编辑:王荣兵