

5-羟色胺再摄取抑制剂在妊娠期抑郁患者中使用的安全性研究^Δ

高杉*, 黄桦, 王晶晶, 姚勤, 李骞, 周琼, 张峻*(昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 昆明 650032)

中图分类号 R971^Δ.43 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2439-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.31

摘要 目的:了解在妊娠期抑郁患者中使用5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物的安全性,为妊娠期抑郁患者使用此类药物提供参考。方法:以“妊娠期”“抑郁”“5-羟色胺再摄取抑制剂”“安全性”“SSRI”“Antidepressant”“Selective serotonin reuptake inhibitors”“Pregnancy”“Safety”等为关键词,组合查询1995年1月—2018年3月在中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据、维普网、PubMed、Cochrane Library等中的相关文献,从妊娠各阶段使用SSRI类药物的安全性研究现状出发,关注药物风险产生的机制和胎儿药物暴露量研究,并探讨降低风险的措施。结果与结论:共检索到相关文献282篇,其中有效文献36篇。妊娠期使用SSRI类药物可能存在致畸、胎儿发育迟缓、胎儿宫内窘迫、早产、新生儿适应综合征(NAS)和新生儿持续肺动脉高压(PPHN)等风险。妊娠早期暴露SSRI的安全性研究结果存在较多争议,这很可能与研究方案、潜在混杂因素较多有关;同时,较多设计不佳的研究很可能影响研究的结论,临床仍需更多高质量设计的研究来进一步阐明妊娠早期使用SSRI类药物的安全性问题。妊娠中、晚期暴露SSRI,应注意胎儿发育迟缓、胎儿宫内窘迫和早产的风险;在妊娠晚期或围生期,应注意SSRI暴露易发生NAS和PPHN的风险,其中,受体亲和力大或半衰期长的SSRI更易发生NAS,临床可做好支持治疗的准备和抢救措施加以防范。SSRI暴露对幼儿和儿童的远期影响备受关注,风险值得警惕和进一步研究。现有研究中,对上述风险的发生机制方面的研究仍较少。目前SSRI类药物风险大小主要靠药物暴露量进行评估。妊娠期使用SSRI类药物的安全性研究仍然受到伦理、样本量的限制,临床仍需要进行更多的研究以进一步证实妊娠期SSRI暴露的风险,并探寻其作用机制和降低风险的方法。
关键词 5-羟色胺再摄取抑制剂;妊娠;抑郁症;安全性

5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)是抗抑郁治疗中的一线药物,也是目前妊娠期使用最多的抗抑郁药物。SSRI类药物包括舍曲林、氟西汀、西酞普兰、帕罗西汀、氟伏沙明等^[1]。在美国FDA妊娠期药物安全性分级中,多数SSRI类药物为C级,但帕罗西汀为D级,提示帕罗西汀可能有潜在的危害性。而在目前的临床实际需求中,该分级并不能帮助临床医师真正充分地权衡药物使用的利弊,SSRI类药物的妊娠期使用安全性需要更多信息来源。笔者以“妊娠期”“抑郁”“5-羟色胺再摄取抑制剂”“安全性”“SSRI”“Antidepressant”“Selective serotonin reuptake inhibitors”“Pregnancy”“Safety”等为关键词,组合查询1995年1月—2018年3月在中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据、维普网、PubMed、Cochrane Library等中的相关文献。结果,共检索到相关文献282篇,其中有效文献36篇。现从妊娠各阶段使用SSRI类药物的安全性研究现状出发,关注药物风险产生的机制和胎儿药物暴露量研究,并探讨降低风险的措施,以了解在妊娠期抑郁患者中使用SSRI类药物的安

^Δ基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(No.2017zDX166);云南省卫生科技计划项目(No.2017NS069、2017NS070);云南省高层次卫生计生技术人才培养专项经费资助(No.L-201614、H-2017050、H-2017051、H-2017053)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0871-65355736。E-mail:540807372@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0871-65355736。E-mail:zhangjunyang@126.com

全性,为妊娠期抑郁患者使用此类药物提供参考。

1 妊娠期抑郁诊断和药物治疗概述

妊娠期抑郁症是指在妊娠期发生的严重抑郁发作,是妊娠期发病率最高的精神疾病,国内文献报道23.68%的妊娠期妇女发生抑郁,既往抑郁病史、妊娠并发症如高血压、糖尿病、孕期体内激素水平变化、社会角色的转变及家庭生活不良因素、经济状况不佳等均更易导致妊娠期抑郁^[2]。妊娠期发生抑郁,容易导致早产、流产、妊娠期高血压、产程延长等妊娠期并发症;同时,孕妇的心理状态还可直接影响到子宫血流供应,继而影响胎儿的氧供应,导致胎儿低氧或营养不良,严重的可导致胎儿窒息及心脏骤停^[2];妊娠期抑郁等情绪还会影响胎儿早期脑发育,造成子代永久性内分泌和神经功能受损^[3]。

目前国内外精神科疾病诊断指南中,没有妊娠期抑郁症特定的诊断标准,在英国国立健康与临床优化研究所(NICE)的妊娠期心理健康管理指南(下文简称“NICE指南”)^[4]与美国妇产科学协会(ACOG)的妊娠期抑郁的治疗指南(下文简称“ACOG指南”)^[5]中,均参考了美国精神病学协会《精神疾病诊断与统计手册》(DSM-5)^[6]的一般抑郁症的诊断标准,将妊娠期间发生的抑郁按病情严重程度分为轻度、中度和重度。NICE和ACOG指南^[3-4],建议对于以下4种患者,采取药物治疗都认为是必要的:(1)妊娠期出现中度以上抑郁症状的,曾有过重度抑郁病史的患者;(2)妊娠期发生中、重度抑郁并伴有

自杀倾向的患者；(3)妊娠期发生中、重度抑郁，拒绝心理治疗或心理治疗无效的患者；(4)对于妊娠前已经在采用药物治疗的重度抑郁患者，应评估先前治疗药物的安全性和疗效，再考虑是否更换更安全的药物；但在药物治疗之前，医师都必须确保患者理解药物治疗或不使用药物治疗的风险。

据美国疾病预防控制中心(CDC)统计^[7]，抗抑郁药物可分为SSRI、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、三环类抗抑郁药物(TCA)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)和其他抗抑郁药物等五大类。据统计，10.7%的育龄期女性^[7]和5.6%的妊娠期女性^[1]使用过SSRI类药物，为所有抗抑郁药物用量之首。

2 SSRI用于妊娠期的安全性研究

ACOG指南^[8]指出，妊娠期抑郁治疗药物的选择取决于妊娠阶段、药物安全性资料、患者症状、用药意愿、既往用药史和药物疗效。同时，笔者在收集资料的过程中发现，多数研究亦基于某一特定妊娠阶段暴露药物的人群。因此，笔者根据暴露药物的不同妊娠阶段进行分述，并横向对比各个药物风险。

2.1 妊娠早期暴露于SSRI的安全性研究

妊娠早期为受精卵及胚胎发育的关键时期，药物对胚胎的影响呈现全或无的特点，有危险的药物会造成胚胎死亡、流产；而若药物安全，则不会影响胚胎发育成正常个体；在临床上主要体现在受孕率下降、流产率上升等方面。Casilla-Lennon MM等^[9]对美国一项大型女性受孕影响因素的研究进行二次研究发现，抗抑郁药(包括SSRI)的使用会降低女性的受孕率。该研究中，作者筛选了妊娠早期使用了SSRI类药物的女性，将对照组设为有抑郁史的女性[比值比(OR)=0.66, 95%置信区间(CI)(0.45, 0.97)]或妊娠期抑郁(未治疗)组[OR=0.64, 95%CI(0.43, 0.94)]时，SSRI暴露对于受孕率均有显著影响。王肖云等^[10]的一篇针对SSRI用于体外受精和胚胎移植的抑郁症妇女的安全性的系统评价结果显示，SSRI对移植胚胎较为安全，在行体外受精联合胚胎移植术期间使用SSRI类药物治疗抑郁症的患者，其流产率、受孕率和胎儿出生率均与患抑郁且未用药的对照组比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。Andersen JT等^[10]在2014年在丹麦开展了一项全国性大型队列研究，调取了丹麦国家妊娠登记数据库和处方信息数据库($n=1\ 279\ 840$)，发现妊娠早期(妊娠35 d内)暴露SSRI的妊娠抑郁患者(12.6%, $n=22\ 844$)与妊娠前停用SSRI(停用3~12个月)且有抑郁病史的患者(11.1%, $n=14\ 016$)流产率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，且流产率与剂量及治疗方案无关，作者不建议患者因药物具有致流产的风险而停药。还有其他研究^[11]和系统性评价^[12]提示，在妊娠早期使用SSRI类药物与未服药或停药的妊娠期抑郁患者的流产率比较，差异无统计学意义。卵子受精后3周~3个月为胎儿器官分化关键期，药物对胎儿可造成致畸影响。Bérard A等^[13]的一项关于帕罗西汀的

系统评价(共纳入18项研究)支持帕罗西汀的妊娠早期暴露与重大畸形相关[OR=1.23, 95%CI(1.10, 1.38)]，亦与心脏畸形相关[OR=1.28, 95%CI(1.11, 1.47)]；一项关于氟西汀的系统评价(共纳入16项研究)^[14]发现，氟西汀的妊娠早期暴露与重大畸形相关[相对危险度(RR)=1.18, 95%CI(1.08, 1.29)]。然而，在一项大型病例对照($n=64\ 389$)研究^[15]中，作者使用倾向评分分层法，控制了患者抑郁病情、混杂因素(如吸烟、肥胖、酒精和药物滥用、体质指数过高等，下文同)对RR的影响，调整RR影响因子后，妊娠早期暴露SSRI并没有产生更高的胎儿心脏畸形风险[RR=1.06, 95%CI(0.93, 1.22)]。在2015年一项北欧地区的大型病例对照研究^[16]($n=36\ 772$)中，作者采用了同胞对照设计($n=2\ 288$ 对)分析，将同一患者在妊娠早期暴露SSRI时所生的子代与未暴露任何药物时所生的同胞进行出生缺陷情况的对比，这一创新性的分析方法可消除遗传和家庭因素的影响；该研究发现，妊娠早期暴露SSRI跟出生缺陷没有显著关联[OR=1.06, 95%CI(0.91, 1.24)]。基于目前的研究结果表明，妊娠早期暴露SSRI对受孕能力的影响存在争议，需要进一步的前瞻性研究来证实；对流产率影响可能不显著，患者无需担心流产风险；而与畸形率相关性研究结果亦存在争议。

综上所述，妊娠早期暴露SSRI的安全性研究结果存在较多争议，而这很可能与研究方案、潜在混杂因素较多有关，同时，较多设计不佳的研究很可能影响了上述系统评价的结论，临床仍需更多高质量设计的研究来进一步阐明SSRI类药物妊娠早期的安全性问题。

2.2 妊娠中、晚期暴露于SSRI的安全性研究

妊娠中、晚期，胎儿各器官已经分化完全，胎儿在子宫内稳定生长和发育，神经系统和内分泌系统仍在发育中，均可能受到药物的影响。对于必须使用药物治疗的妊娠期抑郁患者，胎儿在整个孕期都将暴露于治疗药物中，药物可能进入胎儿体内，并影响胎儿的生长、发育。笔者通过对相关研究的整理，从SSRI类药物的胎儿暴露量研究出发，结合现有妊娠中、晚期SSRI暴露对胎儿可能发生的风险进行关联性的分析，以探讨临床优化药物治疗，降低胎儿药物暴露量和风险的措施。

2.2.1 SSRI的胎儿暴露量研究

胎盘是连接胎儿和母体的重要器官，胎儿生长发育过程中一切物质交换都是通过胎盘完成的。通常认为，药物的暴露量是药物安全性和风险评估的重要参考，所有药物对胎儿产生毒性均有一个阈值，低于阈值时不会有不良反应；反之，如果暴露剂量足够高，几乎所有药物暴露都可以对胎儿有毒。所以，低暴露量的药物相对高暴露量的药物，理论上更加安全，因此SSRI类药物胎儿暴露量的评估在安全性评价中尤为重要。

Ewing G等^[17]对抗抑郁药物现有的体内外实验结果进行了综述，认为对于所有的SSRI类药物，母体血液中的药物或药物活性代谢物均会通过胎盘进入胎儿血液

中;对于分娩前持续、规律服用SSRI类药物的患者,多数SSRI类药物的脐血/母体药物及其主要代谢物的浓度比大于50%,然而舍曲林和帕罗西汀要低于平均值,舍曲林低于45%,帕罗西汀接近50%。Loughhead AM等^[18]进行的体内药物试验发现,羊水中暴露也是药物暴露途径之一,SSRI在羊水/母体血浆中的药物浓度比平均为11.6%,胎儿在宫内会通过皮肤接触和吞入羊水,药物则通过此种方式进入胎儿体内。在Heikkinen T等^[19]进行的离体胎盘灌注试验中,氟西汀和西酞普兰的子体/母体血浆药物浓度比分别为8.7%和9.1%。综上所述,SSRI能透过胎盘并进入胎儿体内,但不同SSRI暴露量存在差异,胎盘对药物的转运程度是造成差异的重要原因。

在胎盘合体滋养层细胞中,表达有多种三磷酸腺苷结合盒转运体,其中就包括P-糖蛋白(P-gp),目前研究发现多数SSRI类药物是P-gp的底物^[20],P-gp能将细胞内的药物泵回母体侧,从而减少胎儿药物暴露量。在SSRI类药物中,舍曲林及其代谢物与P-gp亲和度最高,这可能与舍曲林在SSRI类药物中有最低的脐血/母体药物浓度比有关^[21]。有研究^[22]表明在整个妊娠期间,胎盘P-gp的表达量是持续下降的,因此随着孕周的增长,妊娠中、晚期时胎儿的药物暴露量可能会随转运蛋白的表达量下调而逐渐上升。但由于伦理限制,SSRI在不同孕周的胎儿暴露量尚缺乏相关的研究数据。

2.2.2 妊娠中、晚期宫内暴露SSRI对胎儿的影响 通常认为,药物的宫内暴露对胎儿的生长和发育可能造成影响,表现为早产、胎儿宫内窘迫、胎儿体质量异常、胎儿发育受限等。在Eke AC等^[23]进行的系统评价(共纳入8项研究)中,将妊娠中使用了SSRI类药物与同样病情但未使用SSRI类药物的患者相比,前者存在早产的风险[OR=1.24,95%CI(1.09,1.41)]。在Huang H等^[24]进行的Meta分析中,妊娠期使用SSRI类药物与低出生体质量[RR=1.44,95%CI(1.21,1.70)]和早产[RR=1.69,95%CI(1.52,1.88)]显著相关。McDonagh MS等^[25]进行的Meta分析对纳入文献采用了更为严格的标准,对照组限于同样患妊娠期抑郁但未使用药物治疗的患者时,用药组的早产率(用药组17%,对照组10%)[OR=1.87,95%CI(0.89,3.89)]轻微上升但差异无统计学意义,用药组的胎儿宫内窘迫风险[OR=1.91,95%CI(1.63,2.24)]显著上升。

临床中还发现,SSRI的宫内暴露对胎儿的影响还表现为一些特殊的围生期并发症。ACOG指南^[5]专门提醒,新生儿适应综合征(NAS)是妊娠中、晚期SSRI暴露后最常见的风险,妊娠中、晚期暴露SSRI的女性患者中,约有15%~30%在胎儿出生时观察到NAS的发生。NAS是一种表现为新生儿颤抖、抖动、烦躁不安、易激惹、难喂养、呕吐或腹泻、体温异常、呼吸窘迫、癫痫发作等神经行为综合征,一些文献也使用新生儿撤药/停药综合征或新生儿血清素综合征来描述这些症

状。在Ferreira E等^[26]进行的病例对照研究中,暴露SSRI的产妇($n=76$)所生婴儿有63.2%在出生后1天内发生神经行为综合征,与患妊娠期抑郁但未进行药物治疗的产妇($n=90,40.8%$)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。NAS通常很短暂,中位持续时间为3d,75%在第5天消失,研究还发现早产儿更易受到NAS的影响,且症状更严重。Rampono J等^[27]进行的综述统计发现,多数SSRI类药物的宫内暴露都有NAS风险和布氏新生儿行为评价量表(BBAS)评分低分风险。Malm H等^[28]进行的回顾性研究表明,孕晚期宫内SSRI暴露的新生儿有5min Apgar评分 <7 和更高的新生儿重症监护病房(NICU)收治风险。Ewing G等^[17]统计了多个研究中抗抑郁药暴露与NAS发生的关系,发现暴露于帕罗西汀、氟西汀、文拉法辛比其他抗抑郁药物更容易出现NAS;该文献指出,NAS与药物胎盘透过性并无关联,而药物的药理学因素很可能与NAS有关联,例如帕罗西汀,虽然其半衰期更短(22h)、胎盘透过性最差,但与5-羟色胺受体亲和性更高^[29],因此更易导致NAS;而长半衰期药物氟西汀(2~4d)及其代谢物去甲氟西汀(7~15d)更容易在胎儿体内蓄积产生毒性,造成NAS。综合目前的证据,临床对NAS尚无有效的防范措施,换药或停药可能会造成抑郁的复发和产后抑郁,NAS持续时间不长,多数症状不引起永久性损伤,通常的处理措施是对症支持治疗即可^[6,26-27]。

ACOG指南^[5]指出,妊娠晚期SSRI的暴露还与新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)有关。PPHN是一种严重但不常见的新生儿并发症,表现为肺血管阻力持续性升高,肺动脉压超过体循环动脉压,导致新生儿从胎盘型循环过渡到肺型循环发生障碍,引起严重的低血氧症等。通常PPHN发生率约1%~2%,发生PPHN的患儿经过抢救仍有10%的病死率,值得临床注意。美国FDA在2011年发布通告:对妊娠期胎儿暴露于SSRI和PPHN之间可能存在联系的任何结论尚不成熟,不建议临床以此为由调整妊娠期抗抑郁治疗方案^[30]。Grigoriadis S等^[31]发表的一篇针对PPHN与SSRI暴露相关性的系统评价提示,PPHN与SSRI的妊娠晚期暴露显著相关。Huybrechts KF等^[32]进行的群体研究($n=400$)中,对妊娠晚期SSRI暴露且发生PPHN的新生儿进行了调整患病情况和混杂因素的高维倾向评分分析,发现SSRI的使用与PPHN仍有相关性[OR=1.28,95%CI(1.01,1.64)],但风险增加程度较小。综上所述,随着证据的增加,SSRI暴露很可能存在发生PPHN的风险,对于暴露SSRI的产妇,临床应注意PPHN的发生。

2.2.3 SSRI暴露对婴幼儿的远期影响 妊娠期暴露于SSRI,进入胎儿体内的药物作用于胎儿尚在发育中的中枢神经系统,是否会对婴幼儿产生远期的影响,引起人们对婴幼儿心理发育和情绪活动影响的担忧,但由于相关研究所需时间跨度大、随访难、环境因素影响较复杂,

使得研究较少且难以得出结论。Bourke CH等^[33]综述了SSRI宫内暴露与婴儿活动的关系,发现可能引起贝利婴儿发展量表(BSID)评分低分风险、新生儿足跟采血疼痛刺激反应下降等改变,但SSRI宫内暴露对婴儿的远期影响尚不明确。Brown AS等^[34]进行的病例对照研究中,受试者被分为3组:暴露组(妊娠期抑郁且服用SSRI类药物)、未服药组(妊娠期抑郁但未服药)、健康组,并对受试者进行了子代的语言、社交和运动能力的对比。结果,与未服药组比较,暴露组后代更易发生语言障碍[HR=1.37, 95% CI(1.11, 1.70), P=0.004]。Rai D等^[35]在2013年进行的病例对照研究中,在排除了父方疾病、患儿智力残疾等因素影响后,妊娠期抗抑郁药(包括SSRI)暴露可能会让子代有患自闭症谱系障碍(ASD)风险[OR=3.34, 95% CI(1.50, 7.47), P=0.003]。一项在英国进行的大范围长期随访研究^[36]中,纳入了1 377例ASD患儿和2 242例注意缺陷多动障碍(ADHD)患儿,在调整了社会人口学模型,并控制了母亲所患疾病、母亲抑郁严重程度、妊娠期暴露的药物数量和剂量、患儿出生时Apgar评分<7、患儿新生儿并发症等混杂因素后,发现母亲妊娠期抗抑郁药(包括SSRI)暴露与子代发生ASD不具相关性[OR=1.10, 95% CI(0.70, 1.70)],但与子代发生ADHD有关[OR=1.81, 95% CI(1.22, 2.70)]。虽然目前妊娠期SSRI暴露对子代心理影响研究较多,但结论多为单项研究,且高质量的研究较少,结论仍需进一步评估。

综上所述,妊娠中、晚期暴露SSRI,应注意胎儿发育迟缓、胎儿宫内窘迫和早产的风险;在妊娠晚期或围生期,应注意SSRI暴露易发生NAS和PPHN的风险,其中,受体亲和力大或半衰期长的SSRI更易发生NAS。临床可做好支持治疗的准备和抢救措施加以防范。SSRI暴露对幼儿和儿童的远期影响备受关注,风险值得警惕和进一步研究。

现有研究中,对上述风险的发生机制方面的研究仍较少。目前SSRI类药物风险大小主要靠药物暴露量进行评估。妊娠期使用SSRI类药物的安全性研究仍然受到伦理、样本量的限制,临床仍需要进行更多的研究以进一步证实妊娠期SSRI暴露的风险,并探寻其作用机制和降低风险的方法。

3 结语

妊娠期抑郁是女性妊娠期常见的心理问题,ACOG指南^[4]、美国预防服务工作组均关注育龄期和妊娠期抑郁患者的管理和筛查。对于必须使用药物治疗的患者,由于疾病和药物均会带来风险,故药物治疗需要患者和医师的充分合作,医师应关注患者病情,重视回访管理,及时评估药物治疗的安全性和必要性。在选择药物及制定治疗方案时应谨慎权衡利弊,对妊娠期使用精神药物的患者进行治疗药物监测,运用药动学和药物遗传学模型来预测胎儿血浆药物浓度、胎儿药物暴露量,从而

改善妊娠结局在临床实践中是值得期待和实施的。对抗抑郁药进行前瞻性的安全性研究,包括药物胎盘透过性和胎盘药物转运体研究,以进一步评估整个孕期使用该类药物的安全性也是很有必要的。随着我国《“健康中国2030”规划纲要》的实施,心理健康和特殊人群健康问题更应备受关注,在抑郁症患病率日益上升的今天,加深对抗抑郁药物的安全性认识、更好地指导临床用药,对提高患者生活质量、减少不良妊娠结局,降低社会负担有非常积极和重要的意义。

参考文献

- [1] ANDRADE SE, RAEBEL MA, BROWN J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.07.036.
- [2] 夏家爱, 单春剑, 屈利洁. 妊娠期抑郁的危害及相关影响因素[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(31): 4949-4950.
- [3] FATIMA M, SRIVASTAV S, MONDAL AC. Prenatal stress and depression associated neuronal development in neonates[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.04.001.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance (CG192)* [EB/OL]. (2014-12-17) [2018-03-13]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations>.
- [5] YONKERS KA, WISNER KL, STEWART DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009, 31(5): 403-413.
- [6] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* [M]. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013: 947.
- [7] DAWSON AL, AILES EC, GILBOA SM, et al. Antidepressant prescription claims among reproductive-aged women with private employer-sponsored insurance—United States 2008-2013[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(3): 41-46.
- [8] CASILLA-LENNON MM, MELTZER-BRODY S, STEINER AZ. The effect of antidepressants on fertility[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.170.
- [9] 王肖云, 史香芬, 康建, 等. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女妊娠安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(33): 4678-4681.
- [10] ANDERSEN JT, ANDERSEN NL, HORWITZ H, et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(4): 655-661.
- [11] KJAERGAARD MI, PARNER ET, VESTERGAARD M, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion—a population-based study[J]. *PLoS One*,

- 2013, 8(8):e72095.
- [12] ROSS LE, GRIGORIADIS S, MAMISASHVILI L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(4): 436-443.
- [13] BÉRARD A, IEISSA N, CHAABANE S, et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(4): 589-604.
- [14] GAO SY, WU QJ, ZHANG TN, et al. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(10): 2134-2147.
- [15] HUYBRECHTS KF, PALMSTEN K, AVORN J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2397-2407.
- [16] FURU K, KIELER H, HAGLUND B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design[J]. *BMJ*, 2015. DOI: 10.1136/bmj.h1798.
- [17] EWING G, TATARCHUK Y, APPLEBY D, et al. Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(4): 359-370.
- [18] LOUGHHEAD AM, FISHER AD, NEWPORT DJ, et al. Antidepressants in amniotic fluid: another route of fetal exposure[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 145-147.
- [19] HEIKKINEN T, EKBLAD U, LAINE K. Transplacental transfer of citalopram, fluoxetine and their primary demethylated metabolites in isolated perfused human placenta[J]. *BJOG*, 2002, 109(9): 1003-1008.
- [20] JOSHI AA, VAIDYA SS, ST-PIERRE MV, et al. Placental ABC transporters: biological impact and pharmaceutical significance[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(12): 2847-2878.
- [21] WANG JS, NEWPORT DJ, STOWE ZN, et al. The emerging importance of transporter proteins in the psychopharmacological treatment of the pregnant patient[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2007, 39(4): 723-746.
- [22] DEVANE L, GOETZL LM, RAMAMOORTHY S. Exposing fetal drug exposure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 786-788.
- [23] EKE AC, SACCONI G, BERGHELLA V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG*, 2016, 123(12): 1900-1907.
- [24] HUANG H, COLEMAN S, BRIDGE JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(1): 13-18.
- [25] MCDONAGH MS, MATTHEWS A, PHILLIPI C, et al. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(3): 526-534.
- [26] FERREIRA E, CARCELLER AM, AGOGUÉ C, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(1): 52-59.
- [27] RAMPONO J, SIMMER K, ILETT KF, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42(3): 95-100.
- [28] MALM H, SOURANDER A, GISSLER M, et al. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(12): 1224-1232.
- [29] HIEMKE C, HÄRTTER S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(1): 11-28.
- [30] U.S. Food and Drug Administration. *FDA drug safety communication: selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies*[EB/OL]. (2011-12-14) [2018-03-13]. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm283375.htm>.
- [31] GRIGORIADIS S, VONDERPORTEN EH, MAMISASHVILI L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014. DOI: 10.1136/bmj.f6932.
- [32] HUYBRECHTS KF, BATEMAN BT, PALMSTEN K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *JAMA*, 2015, 313(21): 2142-2151.
- [33] BOURKE CH, STOWE ZN, OWENS MJ. Prenatal antidepressant exposure: clinical and preclinical findings[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(2): 435-465.
- [34] BROWN AS, GYLLENBERG D, MALM H, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in offspring[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(11): 1163-1170.
- [35] RAI D, LEE BK, DALMAN C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2013. DOI: 10.1136/bmj.f2059.
- [36] CLEMENTS CC, CASTRO VM, BLUMENTHAL SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention deficit-hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(6): 727-734.

(收稿日期:2018-03-13 修回日期:2018-06-26)

(编辑:余庆华)