·循证药学·

妊娠中晚期使用帕罗西汀对母婴安全性影响的Meta分析Δ

卢丽清*，万　宁，季　波，袁　进，温惠英，萧伟斌#（中国人民解放军南部战区总医院临床药学科，广州 510010）

中图分类号　R969.3；R971+.43　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）03-0361-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.03.20

摘　要　目的　系统评价妊娠合并抑郁症患者妊娠中晚期使用帕罗西汀对母婴的安全性，为临床合理使用该药提供参考。**方法**　计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、维普网、中国知网、万方数据库和 SinoMed 数据库，并进行手工检索，收集关于妊娠中晚期使用帕罗西汀对比使用其他类5-羟色胺选择性重摄取抑制剂（SSRI）的抑郁症患者的随机对照研究或者观察性研究，检索时限均为建库起至2022年8月。利用Cochrane系统评价员手册5.1.0或纽卡斯尔-渥太华质量评估表（NOS）进行文献质量评价，采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。**结果**　最终共纳入9项观察性研究，NOS评分均为高等质量。对其中8项队列研究进行Meta分析。结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀的母婴不良妊娠结局总发生率[RR＝0.99，95%CI（0.89，1.10），P＝0.87]以及产妇不良妊娠结局总发生率[RR＝0.98，95%CI（0.87，1.10），P＝0.69]、早产发生率[RR＝0.89，95%CI（0.43，1.83），P＝0.75]均低于妊娠中晚期使用其他SSRI，但差异均无统计学意义；妊娠中晚期使用帕罗西汀的新生儿并发症总发生率高于妊娠中晚期使用其他SSRI，但差异也无统计学意义[RR＝1.02，95%CI（0.82，1.29），P＝0.84]。有1项研究报道帕罗西汀组新生儿肺动脉高压发生率高于其他SSRI组（0.4% vs. 0.3%）。**结论**　妊娠中晚期使用帕罗西汀与使用SSRI相比安全性相当，但需警惕新生儿肺动脉高压的发生。

关键词　帕罗西汀；妊娠中晚期；妊娠并发症；不良妊娠结局；Meta分析

Effects of paroxetine on the safety of mothers and infants in the second and third trimesters of pregnancy: a meta-analysis

LU Liqing, WAN Ning, JI Bo, YUAN Jin, WEN Huiying, XIAO Weibin (Dept. of Clinical Pharmacy, General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the safety of paroxetine in the treatment of pregnant patients with depression in the second and third trimesters of pregnancy, and provide reference for rational clinical use of it. **METHODS** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, VIP, CNKI, Wanfang database and SinoMed database, by manual search, randomized controlled studies or observational studies were collected on depression patients who were given paroxetine vs. selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) in the second and third trimesters of pregnancy during the inception to Aug. 2022. Methodological qualities of the included studies were assessed by Cochrane Handbook 5.1.0 or Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis was performed with RevMan 5.4.1 software. **RESULTS** Finally, 9 observational studies were included, and all included studies were of high quality in NOS scale. Meta-analysis was performed on 8 cohort studies. Meta-analysis showed that the total incidence of adverse pregnancy outcomes of mothers and infants [RR＝0.99, 95%CI (0.89, 1.10), P＝0.87], total incidence of maternal adverse pregnancy outcomes [RR＝0.98, 95%CI (0.87, 1.10), P＝0.69] and premature birth [RR＝0.89, 95%CI (0.43, 1.83), P＝0.75] in the second and third trimesters of pregnancy were lower than that with other SSRI, without statistical significance. The incidence of neonatal complications with paroxetine in the second and third trimesters of pregnancy was higher than that with other SSRI, but the difference was not statistically significant [RR＝1.02, 95%CI (0.82, 1.29), P＝0.84]. One study reported that the incidence of neonatal pulmonary hypertension in paroxetine group was higher than that in other SSRI group (0.4% vs. 0.3%). **CONCLUSIONS** The safety of peroxetine in the second and third trimesters of pregnancy is comparable with that of other SSRI, but it is necessary to be alert to the occurrence of neonatal pulmonary hypertension.

KEYWORDS　paroxetine; second and third trimesters of pregnancy; pregnancy complications; adverse pregnancy outcome; meta-analysis

Δ **基金项目**　国家自然科学基金青年科学基金项目（No.81703804）；广州市科技计划项目（No.202002030446）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：020-88686925。E-mail：491677244@qq.com

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床药学。电话：020-88686925。E-mail：78930718@qq.com

近年来抑郁症的发病率越来越高，据世界卫生组织报道，全球抑郁症患者超过3亿，约占全球总人口的4.4%，已成为严重的公共卫生问题[1]。而妊娠期是抑郁症发病的易感时期，约有7%～20%的妇女在妊娠期会发生抑郁[1]。因妊娠期为特殊时期，妊娠期抑郁可选用的抗抑郁药物较少。5-羟色胺选择性重摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI）是目前抗抑郁治疗的一线用药，也是妊娠期抗抑郁治疗常用药物，主要包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰和艾司西酞普兰等[2－3]。其中，帕罗西汀于1992年在美国批准上市，该药上市早期被认为可安全地用于妊娠期，但随着研究的不断深入，有数据显示妊娠早期服用帕罗西汀的患者所产婴儿心脏缺陷的风险是接受其他抗抑郁药患者或普通人群所产婴儿的1.5～2倍[4]，但对于单纯妊娠中晚期使用帕罗西汀是否会导致母婴不良妊娠结局的相关研究较少，且研究证据质量参差不齐。总体来说，妊娠晚期使用帕罗西汀的安全性仍存在争议。为此，本文利用系统评价的方法对妊娠中晚期使用帕罗西汀对母婴的不良影响进行评价，为临床合理使用帕罗西汀提供一定的参考依据，提高妊娠期妇女抗抑郁治疗的疗效和安全性。

1　资料与方法

1.1　文献纳入与排除标准

1.1.1　纳入标准

本研究的纳入标准包括：（1）研究对象为根据《抑郁症基层诊疗指南（2021年）》诊断为抑郁症的妊娠妇女；（2）试验组干预措施为妊娠中晚期使用帕罗西汀的患者；（3）对照组干预措施为妊娠中晚期使用除帕罗西汀外其他SSRI的患者；（4）研究类型为随机对照研究或者观察性研究，语言限定为英文或者中文；（5）主要结局指标为母婴不良妊娠结局总发生率、产妇不良妊娠结局总发生率以及新生儿并发症总发生率，次要结局指标为早产以及新生儿肺动脉高压、低血糖、黄疸等不良妊娠结局发生率。

1.1.2　排除标准

本研究的排除标准包括：（1）单纯妊娠期早期使用帕罗西汀的研究；（2）重复发表的文献；（3）同时暴露于2种或2种以上抗抑郁药的患者；（4）无法获得完整结果数据的文献。

1.2　计算机检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、维普网、中国知网、万方数据库和SinoMed数据库，并进行手工检索，搜集关于妊娠中晚期使用帕罗西汀的母婴结局的随机对照研究或者观察性研究，检索时限均为建库起至2022年8月。检索策略运用主题词结合自由词的方式。英文检索词包括SSRI、paroxetine、selective serotonin reuptake inhibitor、pregnancy、maternal、newborn、meta-late phase pregnancy、second trimester、third trimester等；中文检索词包括抗抑郁药、帕罗西汀、妊娠中晚期、妊娠晚期、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂、新生儿等。

1.3　文献筛选与资料提取

严格按照纳入和排除标准，由2名研究者独立进行文献筛选和资料提取。提取内容包括纳入研究的基本信息、研究对象、纳入研究的总数、干预措施、结局指标等。如文献筛选或资料提取过程中遇到分歧，需通过讨论或由第3位研究者判定。

1.4　文献质量评价

纳入的随机对照研究采用Cochrane协作网手册5.1.0评价偏倚风险；纳入的观察性研究使用纽卡斯尔-渥太华质量评估表（Newcastle-Ottawa quality assessment scale，NOS）评价偏倚风险。由2名研究者独立进行偏倚风险评价，并交叉复核结果。

1.5　统计分析

采用RevMan 5.4.1软件对结局指标进行Meta分析，得到效应指标相对危险度（RR）或者比值比（OR）及其95%置信区间（CI），检验水准$\alpha=0.05$。应先对纳入研究进行异质性检验，如不存在异质性或者异质性较小（$I^2<50\%$，$P>0.1$），采用固定效应模型计算合并效应量；如果异质性较大（$I^2>50\%$，$P<0.1$），则分析异质性产生的来源和原因，采用随机效应模型合并效应量或仅进行描述性分析。

2　结果

2.1　文献筛选流程及结果

经过检索，初步纳入960项研究，删除220篇重复研究，加上手动检索的研究1篇，按照纳入和排除标准阅读题目、摘要等后剔除研究726项，通过查阅全文后剔除无全文、信息不全以及文献质量低的研究4项，最终纳入研究共9项[5－13]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2　纳入研究的基本特征

纳入的9项观察性研究[5－13]中，8项为队列研究[6－13]，1项为病例对照研究[5]，发表时间主要集中在2002－2016年，数据主要来源于美国、加拿大等国家。试验组为妊娠中晚期使用帕罗西汀的抑郁症患者，对照组为妊娠中晚期使用其他SSRI的患者，结局指标主要集中在孕产妇及新生儿并发症方面，具体如表1所示。

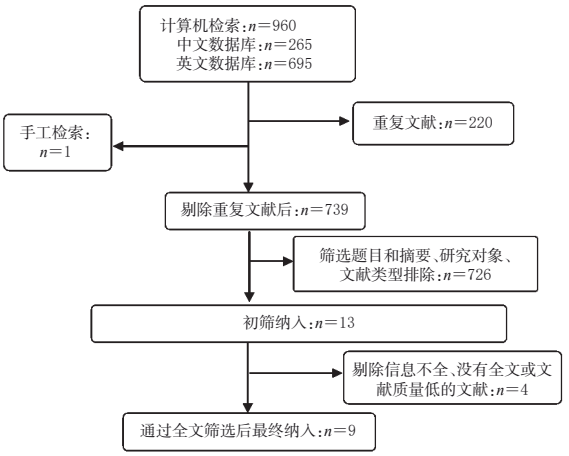


图1　文献筛选流程及结果

2.3　文献质量评价量表

NOS量表评价结果显示，纳入的9项观察性研究[5—13]均为6颗星及以上，均为高质量研究，详见表2。

2.4　Meta分析结果

对纳入的9项观察性研究[5—13]按照不良妊娠结局的类型进行分组分析，对于能够合并的不良妊娠结局指标进行Meta分析，对于不能合并的不良妊娠结局指标进行描述性分析。

2.4.1　主要结局指标

（1）母婴不良妊娠结局总发生率。纳入的9项研究[5—13]（共计1 523 982名研究对象）均报道了妊娠中晚期使用帕罗西汀后母婴总体不良妊娠结局。由于Costei等[5]为病例对照研究，其他8项为队列研究[6—13]，故只对纳入的8项队列研究进行Meta分析，如图2所示，采用固定效应模型进行分析。结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀与妊娠中晚期使用其他SSRI相比，母婴不良妊娠结局总发生率降低，但差异无统计学意义[RR＝0.99，95%CI（0.89，1.10），P＝0.87]。

（2）孕妇不良妊娠结局总发生率。考虑到影响母婴总体不良结局的因素较多，且不易剔除，故本研究对母婴不良结局进行了亚组分析。共有5项研究[6—7,10—12]报道了孕妇不良妊娠结局，为了更准确地了解妊娠中晚期使用帕罗西汀对孕妇的影响，本研究对这5项研究进行了Meta分析，如图3所示，采用固定效应模型进行分析。结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀与妊娠中晚期使用其他SSRI相比，孕妇不良妊娠结局总发生率降低，但差异无统计学意义[RR＝0.98，95%CI（0.87，1.10），P＝0.69]。

（3）新生儿并发症总发生率。共有6项研究[6—11]报道了新生儿并发症，故本研究对这6项研究进行了Meta分析，如图4所示，采用固定效应模型进行分析。结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀与妊娠中晚期使用其他SSRI相比，新生儿并发症总发生率升高，但差异无统计学意义[RR＝1.02，95%CI（0.82，1.29），P＝0.84]。

2.4.2　次要结局指标

（1）早产发生率。共有2项研究[6—7]报道了孕妇早产发生率，故本研究对这2项研究进行了Meta分析，如图5所示，采用随机效应模型进行分析。结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀与妊娠中晚期使用其他SSRI相比，早产发生率降低，但差异无统计学意义[RR＝0.89，95%CI（0.43，1.83），P＝0.75]。

（2）新生儿肺动脉高压。只有1项研究[8]描述了新生儿肺动脉高压，研究数据显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀组新生儿肺动脉高压发生率（0.4%）高于使用其他SSRI组（0.3%）。

（3）新生儿黄疸。在纳入的研究中有2项研究也报道了新生儿黄疸的发生率。在Costei等[5]的研究中，妊娠中晚期使用帕罗西汀组患者的黄疸发生率为1.82%；在Källén[6]的研究中，妊娠中晚期使用帕罗西汀组新生儿的黄疸发生率为3.67%，低于使用其他SSRI组的4.18%。

（4）新生儿低血糖。Costei等[5]报道了妊娠中晚期使用帕罗西汀后，新生儿低血糖的发生率为3.64%。Källén[6]则证实了妊娠中晚期使用帕罗西汀后，新生儿低血糖的发生率为3.67%，低于使用其他SSRI组的4.40%。

2.5　发表偏倚分析

以母婴不良妊娠结局总发生率绘制漏斗图进行发表偏倚检验。结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀与妊娠中晚期使用其他SSRI对比，各研究左右分布基本对称，表示存在发表偏倚的可能性较小，如图6所示。

表1　纳入研究的基本特征

第一作者/发表年份	研究年限	数据来源	研究类型	样本量/例	帕罗西汀暴露时间	对照组干预措施	结局指标
Costei/2002[5]	1996－1999年	加拿大	病例对照研究	82	妊娠晚期	其他SSRI	新生儿并发症
Källén /2004[6]	1995－2001年	瑞典	队列研究	583 404	妊娠晚期	其他SSRI	呼吸窘迫
Colvin/2011[7]	2002－2005年	澳大利亚	队列研究	94 044	妊娠中期/晚期	其他SSRI	早产
Kieler/2012[8]	1996－2007年	瑞典、丹麦、芬兰、冰岛、挪威	队列研究	169 854	妊娠晚期	其他SSRI	新生儿肺动脉高压
Nijenhuis/2012[9]	1995－2009年	荷兰	队列研究	34 962	妊娠中期/晚期	其他SSRI	新生儿便秘
Jimenez-Solem/2013[10]	1995－2008年	丹麦	队列研究	914 592	妊娠中期/晚期	其他SSRI	死产与新生儿死亡
Palmsten/2013[11]	2000－2007年	美国	队列研究	87 850	分娩前30 d到分娩当天	其他SSRI	产后出血
Palmsten/2013[12]	2000－2007年	美国	队列研究	78 219	妊娠中/晚期	其他SSRI	妊娠毒血症
Bérard /2016[13]	1998－2009年	加拿大	队列研究	144 379	妊娠中/晚期	其他SSRI	新生儿并发症

表2　纳入研究的文献质量评价表（NOS量表）

纳入研究	研究对象选择	组间可比性	结果测量	总分	文献质量
Costei/2002[5]	★★★	★	★★	6颗星	高质量
Källén /2004[6]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量
Colvin/2011[7]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量
Kieler/2012[8]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量
Nijenhuis/2012[9]	★★★	★	★★	6颗星	高质量
Jimenez-Solem/2013[10]	★★★★	★	★★★	8颗星	高质量
Palmsten/2013[11]	★★★	★	★★	6颗星	高质量
Palmsten/2013[12]	★★★	★	★★	6颗星	高质量
Bérard /2016[13]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量

注：NOS量表采用半量化星级系统评价偏倚风险，满分为9颗星，大于6颗星即为高质量文献

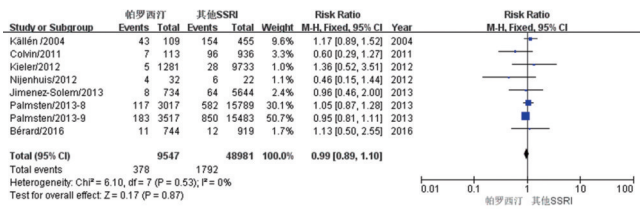


图2　妊娠中晚期使用帕罗西汀与其他SSRI的母婴不良妊娠结局总发生率比较的Meta分析森林图

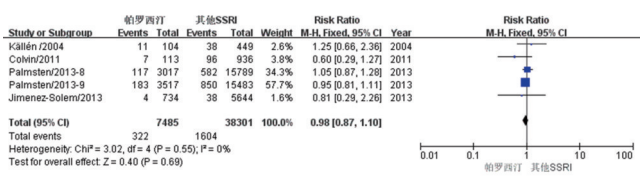


图3　妊娠中晚期使用帕罗西汀与其他SSRI的产妇不良妊娠结局总发生率比较的Meta分析森林图

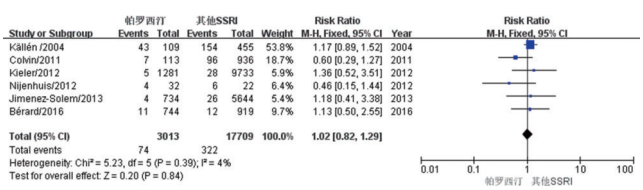


图4　妊娠中晚期使用帕罗西汀与其他SSRI的新生儿并发症总发生率比较的Meta分析森林图

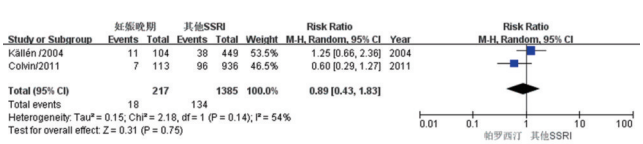


图5　妊娠中晚期使用帕罗西汀与其他SSRI的早产率比较的Meta分析森林图

3　讨论

本文主要通过收集既往发表的关于妊娠中晚期使用帕罗西汀的观察性研究进行系统评价，以了解妊娠中晚期使用帕罗西汀对母婴的影响。研究结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀后母婴不良妊娠结局总发生率比同时期使用其他SSRI低。考虑到影响母婴总体不良结局的因素较多，且不易剔除，故对母婴不良结局进行了亚组分析，在亚组分析中，产妇不良妊娠结局总发生率、

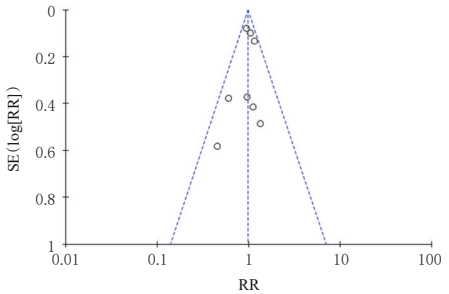


图6　妊娠中晚期使用帕罗西汀与其他SSRI的母婴不良妊娠结局总发生率的倒漏斗图

早产发生率比妊娠中晚期使用其他SSRI低，但新生儿并发症总发生率高于同时期使用其他SSRI，可见，妊娠中晚期使用帕罗西汀对母婴影响较大的为新生儿，且主要表现为新生儿肺动脉高压发生率增高。妊娠早期使用帕罗西汀增加致畸风险的研究证据较多[4]，但关于妊娠中晚期使用帕罗西汀是否会增加妊娠不良结局的研究数据有限，且研究证据质量参差不齐。

妊娠中晚期使用帕罗西汀后导致新生儿肺动脉高压发生率增高，其原因可能为新生儿出现了SSRI药物戒断综合征。除了肺动脉高压症状，新生儿戒断综合征症状还包括低Apgar评分、躁动、烦躁、易怒、嗜睡、进食不良、低血糖、体温过低、呼吸窘迫、肌张力改变、反射亢进、紧张不安等，并在出生后几个小时或几天内发病。在宫内暴露于SSRI的新生儿中，有30%出现了新生儿戒断综合征，不同种类SSRI的戒断反应发生率差异较大，但普遍认为半衰期长的药物的戒断反应发生率较低，半衰期短的药物的戒断反应发生概率较高[23]。有研究表明，帕罗西汀相较于其他SSRI表现出更强的戒断症状[14]。2005年，Sanz等[15]报告了93例SSRI诱导的新生儿戒断综合征疑似病例，其中64例与帕罗西汀有关，这提示宫内暴露于帕罗西汀的新生儿患戒断综合征的风险较其他SSRI高。其原因可能是帕罗西汀对5-羟色胺重摄取抑制的选择性低于其他SSRI。本研究结果显示，妊娠中晚期使用帕罗西汀组新生儿并发症总发生率高于妊娠中晚期使用其他SSRI组。亚组分析也表明，妊娠中晚期使用帕罗西汀组新生儿肺动脉高压发生率高于同时期使用其他SSRI组（0.4% vs. 0.3%）。这与2019年Masarwa等[16]的研究结果一致（孕20周后接触SSRI的新生儿持续性肺动脉高压风险增加2倍）。新生儿戒断综合征（低血糖、黄疸）发生率低于其他SSRI组，原因可能为新生儿低血糖不易识别，也不常规监测，即使发生了轻度的低血糖也未能及时发现；轻度的黄疸也同样不易识别，从而造成漏报，影响最终的发生率。另外，纳入研究数量较少，也可能是造成结果差异的原因之一。呼吸窘迫属于戒断症状的范畴，但早产的新生儿也较易发生呼吸窘迫，且本次纳入的部分研究对照组新生儿呼吸窘迫数据缺失，故本研究未纳入分析。

事实上，美国FDA尚未正式批准任何一种精神药物可以用于妊娠期，因为没有任何一种精神药物对胎儿的发育是绝对安全的。妊娠期使用抗抑郁药的情况分析显示，在2004－2010年期间，英国和丹麦2个国家西酞普兰和舍曲林的使用量稳步增加，帕罗西汀的使用量略有下降；但帕罗西汀在意大利和荷兰却很受欢迎[17]。2005－2014年美国使用SSRI的数据分析显示，大约4.3%的美国孕妇使用过SSRI，最常见的药物是舍曲林（49.0%），但帕罗西汀的使用率在降低；艾司西酞普兰和舍曲林在高收入人群中使用更多[18]。总体而言，相关指南建议在妊娠早期避免使用帕罗西汀，使用帕罗西汀可能会增加新生儿先天性心血管畸形的风险，围产期首选药物包括舍曲林和西酞普兰[19]。本研究也表明，妊娠中晚期使用帕罗西汀与使用SSRI相比安全性相当，但需警惕新生儿肺动脉高压的发生。因此，在妊娠期应尽量选择其他安全性更高的抗抑郁药。

由于本研究纳入的人群为妊娠期妇女，研究对象较为特殊，纳入的文献数量有限，这可能会对研究结果产生一定的影响；另外，孕妇不良妊娠结局以及新生儿不良结局影响因素较多，这可能也会影响研究结果。为进一步明确妊娠中晚期使用帕罗西汀对母婴结局的影响，仍需继续收集相关研究数据。

参考文献

[1] 张爱英，赵让. 妊娠期抑郁症患者用药安全[J]. 滨州医学院学报，2020，43(5)：399-400.

[2] ANDRADE S E，RAEBEL M A，BROWN J，et al. Use of antidepressant medications during pregnancy：a multisite study[J]. Am J Obstet Gynecol，2008，198(2)：194.e1-194.e5.

[3] ALWAN S，REEFHUIS J，RASMUSSEN S A，et al. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population[J]. J Clin Pharmacol，2011，51(2)：264-270.

[4] WILLIAMS M，WOOLTORTON E. Paroxetine（paxil）and congenital malformations[J]. J De L'association Med Can，2005，173(11)：1320-1321.

[5] COSTEI A M，KOZER E，HO T，et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine[J]. Arch Pediatr Adolesc Med，2002，156(11)：1129-1132.

[6] KÄLLÉN B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy[J]. Arch Pediatr Adolesc Med，2004，158(4)：312-316.

[7] COLVIN L，SLACK-SMITH L，STANLEY F J，et al. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol，2011，91(3)：142-152.

[8] KIELER H，ARTAMA M，ENGELAND A，et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn：population based cohort study from the five Nordic countries[J]. BMJ，2012，344：d8012.

[9] NIJENHUIS C M，TER HORST P G，VAN REIN N，et al. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 2：testing the hypotheses[J]. Br J Clin Pharmacol，2012，73(1)：126-134.

[10] JIMENEZ-SOLEM E，ANDERSEN J T，PETERSEN M，et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality[J]. Am J Psychiatry，2013，170(3)：299-304.

[11] PALMSTEN K，HERNÁNDEZ-DÍAZ S，HUYBRECHTS K F，et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage：cohort study of low income women in the United States[J]. BMJ，2013，347：f4877.

[12] PALMSTEN K，HUYBRECHTS K F，MICHELS K B，et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia[J]. Epidemiology，2013，24(5)：682-691.

[13] BÉRARD A，BOUKHRIS T，SHEEHY O. Selective serotonin reuptake inhibitors and autism：additional data on the Quebec Pregnancy/Birth Cohort[J]. Am J Obstet Gynecol，2016，215(6)：803-805.

[14] 王年生，李荣琴. SSRIs的戒断症状[J]. 四川精神卫生，1998，11(1)：69-70.

[15] SANZ E J，DE-LAS-CUEVAS C，KIURU A，et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome：a database analysis[J]. Lancet，2005，365(9458)：482-487.

[16] MASARWA R，BAR-OZ B，GORELIK E，et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn：a systematic review，meta-analysis，and network meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol，2019，220(1)：57.e1-57.e13.

[17] CHARLTON R A，JORDAN S，PIERINI A，et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before，during and after pregnancy：a population-based study in six European regions[J]. BJOG，2015，122(7)：1010-1020.

[18] PETERSEN J M，ESPOSITO D B，WERLER M M. Selective serotonin reuptake inhibitor use patterns among commercially insured US pregnancies：2005-2014[J]. Arch Womens Ment Health，2021，24(1)：155-164.

[19] MOLENAAR N M，KAMPERMAN A M，BOYCE P，et al. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants：an international review[J]. Aust N Z J Psychiatry，2018，52(4)：320-327.

（收稿日期：2022-07-28　修回日期：2022-12-26）

（编辑：刘明伟）