

## 基于 FAERS 的 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂不良事件信号挖掘

蒋啸, 宋伟, 郭咸希, 谭娟, 汤柳\*

武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

**摘要:** **目的** 挖掘 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂相关不良事件的风险信号, 为该类药物的临床安全使用提供参考。**方法** 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 使用 OpenVigil 2.1 数据平台, 收集文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑从 FAERS 建库或在美国上市至 2023 年 6 月 30 日的不良事件报告。采用报告比值比法 (ROR) 联合贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 进行数据挖掘, 并分别按照发生频次和信号强度进行排序。**结果** 共检索到相关不良事件报告 9 376 份, 风险信号 1 419 个, 其中文拉法辛 (4 564 份, 791 个)、度洛西汀 (4 411 份, 585 个)、左旋米那普仑 (401 份, 43 个)。按发生频次排序, 文拉法辛和度洛西汀发生频次较多的停药综合征、恶心、头晕以及左旋米那普仑发生频次较多的血压升高、多汗等均可见于其药品说明书; 从信号强度来看, 文拉法辛对子代的影响、度洛西汀与文拉法辛共有的低钠血症以及左旋米那普仑的肾功能损害都是相关性较强并且罕见的不良事件。**结论** 临床在使用上述药物时, 应关注患者的电解质水平、肾功能、精神异常以及妊娠周期和状态, 若发生相关不良事件, 应及时采取干预措施, 以保障患者用药安全。

**关键词:** 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; 不良事件; 信号挖掘; 抑郁症; 文拉法辛; 度洛西汀; 左旋米那普仑

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)11-2855-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.034

## Excavation of adverse event signals of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor based on FAERS

JIANG Xiao, SONG Wei, GUO Xian-xi, TAN Juan, TANG Liu

Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**Abstract: Objective** To excavate the risk signals of adverse events related to serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), and to provide reference for clinical safe use of these drugs. **Methods** Using the FDA adverse event reporting system (FAERS) database and OpenVigil 2.1 data platform, the adverse events reports for venlafaxine, duloxetine, and levomilnacipran were collected from FAERS established the database or approved by FDA to the June 30th, 2023. The ROR method combined with BCPNN was used for data mining and sorted according to the occurrence frequency and signal strength respectively. **Results** A total of 9 376 adverse events reports related to SNRI were retrieved, with 1 419 risk signals, including venlafaxine (4 564 reports, 791 signals), duloxetine (4 411 reports, 585 signals) and levomilnacipran (401 reports, 43 signals). According to the occurrence frequency, withdrawal syndrome, nausea and dizziness which occur more frequently with venlafaxine and duloxetine, as well as elevated blood pressure and excessive sweating, which occur more frequently with levomilnacipran, can be found in their drug instructions. According to the signal strength, the effects of venlafaxine on infants and children, the hyponatremia shared by duloxetine and venlafaxine, and the renal impairment of levomilnacipran are all highly relevant and rare adverse events reports. **Conclusion** When SNRIs were used clinically, the electrolyte levels, renal function, psychiatric abnormalities and pregnancy cycle of patients should be paid attention to. If related adverse events occurred, timely intervention measures should be taken to ensure the medication safety of patients.

**Key words:** SNRI; adverse event; signal excavation; depression; venlafaxine; duloxetine; levomilnacipran

收稿日期: 2023-08-31

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2042022kf1077); 湖北省卫生健康委员会面上项目 (WJ2021M147); 湖北省自然科学基金资助项目 (2023AFB239)

作者简介: 蒋啸, 男, 主管药师, 博士, 研究方向为临床药学、药物警戒。E-mail: jiangxiao@tmu.edu.cn

\*通信作者: 汤柳, 女, 主管药师, 博士, 研究方向为循证药学、网络药理学。E-mail: tangliu900402@whu.edu.cn

抑郁症是一类以持续的情绪低落和/或缺乏积极情感为特征的精神障碍,同时伴随认知、躯体和行为症状。其患病率高,根据世界卫生组织(WHO)的数据,全世界有超过 3.5 亿人受到抑郁症的影响。我国大陆地区 18 岁以上人群抑郁症的终身患病率为 3.4%<sup>[1]</sup>。抑郁症患者罹患心血管疾病、2 型糖尿病和代谢综合征的风险增高,导致预期寿命减少<sup>[2]</sup>。严重的抑郁症患者甚至有轻生念头和自杀行为,它也是全球全因死亡的主要因素之一<sup>[3]</sup>。

5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)是在选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂基础上研发的双通道抗抑郁药物,其作用机制是选择性地与突触前膜上 5-羟色胺再摄取泵以及去甲肾上腺素再摄取泵结合,从而抑制突触前膜对突触间隙中 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,提高突触间隙中二者的浓度,以达到后续的药理作用<sup>[4]</sup>。SNRI 因在安全性、耐受性和用药便捷性等方面的优势,目前已成为临床推荐治疗抑郁症的一线药物,并且近年来其适应症不断扩大。随着 SNRI 的广泛使用,其不良反应的报道也相应增加,主要包括血压升高、性功能障碍、精神状态改变等<sup>[5-7]</sup>,目前尚缺乏其真实世界数据的安全性评价报道。本研究通过检索美国 FAERS 数据库,对 SNRI 类药物不良事件进行信号挖掘,分析其在真实世界中不良事件的发生情况,以期为该类药物的临床安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>)是一个由德国学者开发的用于数据挖掘和药物警戒数据分析的在线工具,目前已广泛应用于药物警戒研究中<sup>[8]</sup>。本研究通过该在线工具检索 FAERS 数据库中的数据。收集 3 种 SNRI 类药物从 FAERS 建库(2004 年 1 月 1 日)或在美国上市(文拉法辛上市时间为 1993 年 12 月,度洛西汀上市时间为 2004 年 8 月,左旋米那普仑上市时间为 2013 年 7 月)至 2023 年 6 月 30 日的不良事件报告。目标药物设定为“venlafaxine”“duloxetine”“levomilnacipran”为首要怀疑药物的不良事件报告数据。

### 1.2 数据处理

利用《国际医学用语词典》(MedDRA)药物不良反应术语集中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)进行归类分析<sup>[9]</sup>。为减少“适应证偏倚”(即将处方药的适应证报告为不良事件)的影响,本

研究将与文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑适应证相关的 PT 从分析中删除。

### 1.3 数据分析

采用 ROR 法联合 BCPNN 法进行数据挖掘。ROR 法能消除较多偏倚,灵敏度高,但是特异性较低,容易出现假阳性,而 BCPNN 法结合了贝叶斯逻辑学和神经网络结构,结果更稳定、特异性更高<sup>[10]</sup>,ROR 和 BCPNN 均基于四格表法<sup>[11]</sup>。本研究将 2 种算法结合,以期降低单一算法导致的结果偏移。如果目标药物的不良反应计算结果大于给定阈值,则可认为生成 1 个不良事件信号,提示目标药物与目标不良事件之间存在着统计学关联,且信号越强,关联性越大<sup>[12]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告基本信息

共检索到 9 376 份 SNRI 类药物相关的不良事件报告,其中,文拉法辛 4 564 份(48.68%)、度洛西汀 4 411 份(47.04%),左旋米那普仑 401 份(4.28%)。在所有报告中女性(50.33%)多于男性(43.62%),患者年龄以 18~49 岁(39.93%)为主,大多数报告来自美国(57.00%),发生严重的不良事件有 4 695 份(50.07%),以住院或住院时间延长为主(32.50%)。相关不良事件报告的基本信息见表 1。

### 2.2 风险信号主要累及系统器官

9 376 份报告中,共挖掘得到风险信号 1 419 个,其中文拉法辛 791 个,度洛西汀 585 个,左旋米那普仑 43 个,共累及 27 个系统/器官,主要为精神类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病、心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病、血管与淋巴管类疾病、各类检查、妊娠产褥期及围产期状况、胃肠系统疾病、生殖系统及乳腺疾病、肾脏及泌尿系统疾病等方面。由表 2 可以看出文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑 3 种药物在精神类疾病的占比最大,分别为 33.99%、35.93%、22.09%;文拉法辛和度洛西汀发生不良事件的情况比较相似,二者在全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病的占比较高。左旋米那普仑除精神类疾病外,其余主要为肾脏及泌尿系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、心脏器官疾病等。

### 2.3 SNRI 的主要风险信号

3 种 SNRI 按发生频次排名前 20 位的不良事件信号存在差异。文拉法辛和度洛西汀以精神症状、胃肠道反应和神经系统反应为主,左旋米那普仑则

表 1 不良事件报告的基本情况

Table 1 Basic information of adverse event reports

项目	分类	文拉法辛		度洛西汀		左旋米那普仑		合计	
		报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%
性别	男性	2 027	44.41	1 950	44.21	113	28.18	4 090	43.62
	女性	2 346	51.40	2 180	49.42	193	48.13	4 719	50.33
	未知	191	4.18	281	6.37	95	23.69	567	6.05
年龄	<18 岁	441	9.66	523	11.86	4	1.00	968	10.32
	18~49 岁	1 787	39.15	1 801	40.83	156	38.90	3 744	39.93
	50~69 岁	1 247	27.32	1 063	24.10	117	29.18	2 427	25.89
	≥70 岁	584	12.80	426	9.66	12	2.99	1 022	10.90
	未知	505	11.06	598	13.56	112	27.93	1 215	12.96
上报国家/地区	美国	2 641	57.87	2 396	54.32	307	76.56	5 344	57.00
	欧洲	756	16.56	689	15.62	46	11.47	1 491	15.90
	日本	459	10.06	540	12.24	26	6.48	1 025	10.93
	中国	181	3.97	115	2.61	0	0.00	296	3.16
	其他	527	11.55	671	15.21	22	5.49	1 220	13.01
严重不良事件	死亡	404	8.85	339	7.69	27	6.73	770	8.21
	致残	195	4.27	148	3.36	12	2.99	355	3.79
	危及生命	306	6.70	202	4.58	15	3.74	523	5.58
	住院或住院时间延长	1 605	35.17	1 327	30.08	115	28.68	3 047	32.50

表 2 SNRI 风险信号主要累及系统器官分类

Table 2 System organ classification of the primary involvement of SNRI risk signals

系统器官	风险信号占比/%		
	文拉法辛	度洛西汀	左旋米那普仑
精神类疾病	33.99	35.93	22.09
全身性疾病及给药部位 各种反应	18.34	16.14	4.19
神经系统疾病	10.77	12.90	5.12
心脏器官疾病	6.67	5.98	9.67
皮肤及皮下组织类疾病	4.46	7.13	11.07
胃肠系统疾病	5.74	7.93	4.88
各类检查	3.64	3.11	7.91
血管与淋巴管类疾病	0.77	0.88	5.81
生殖系统及乳腺疾病	1.15	0.43	2.33
肾脏及泌尿系统疾病	0.24	0.56	13.41

以心血管系统、精神症状和泌尿系统症状为主，见表 3。

从信号强度的排序来看，文拉法辛在妊娠及产褥期发生不良事件的风险较高，度洛西汀的不良事件发生风险还是与精神症状、神经系统反应的关联性最强，而左旋米那普仑的风险信号则重点集中在泌尿生殖系统，见表 4。

### 3 讨论

SNRI 类药物不良事件报告的基本信息显示，文拉法辛和度洛西汀的病例报告数较多，主要原因

是 2 种药物上市时间比较早，并且在抗抑郁药市场份额占比较高。不良事件报告的上报国家主要是美国和欧洲，这可能与不同国家药物审批和上市时间差异有关。女性患病人数明显多于男性，有研究证实分子生物、神经递质功能和激素水平是导致女性抑郁症高发病率的内在因素，负性生活事件因素（如离婚、丧偶、失业等）被认为是抑郁症发生的主要外界原因<sup>[13]</sup>。女性对待这些负性因素容易产生不适当态度和负性的处理方式，从而诱导了女性抑郁症的高发<sup>[14]</sup>。

根据 SNRI 类药物发生不良事件累及系统来看，文拉法辛和度洛西汀在精神症状、胃肠道反应和神经系统反应中出现的 PT 在说明书中已有记载，但是一些相关性较强的不良事件仍然值得我们注意，近年来有多项研究报道文拉法辛、度洛西汀能够引起低钠血症<sup>[15-17]</sup>，其临床表现为意识模糊、嗜睡、癫痫、恶心等，这与常见的不良反应相似，提醒医师在发生不良事件时要仔细鉴别。停药综合征均为 2 种药物不良事件发生频次的首位，其原因与药物半衰期较短、患者用药时间较长有关<sup>[13]</sup>，通常表现为精神或神经系统症状，因此可能会被误诊为病情复发。

本研究发发现文拉法辛在围产期不良事件较为突出，这可能与文拉法辛妊娠期使用的循证证据较为充分，在发生围产期抑郁症时使用人数较多有关。有研究表明妊娠早期接触文拉法辛与主要畸形

表 3 SNRI 类药物按发生频次排名前 20 位的 PT

Table 3 Preferred terms for top 20 SNRIs by occurrence frequency

文拉法辛		度洛西汀		左旋米那普仑	
PT	频次	PT	频次	PT	频次
停药综合征	5 052	停药综合征	6 834	血压升高	35
恶心	3 732	恶心	5 893	多汗	25
头晕	3 227	头晕	5 730	焦虑	25
感受异常	2 485	触觉异常	4 545	自杀想法	23
失眠	2 219	失眠	4 313	心悸	22
自杀想法	1 867	头痛	4 299	便秘	21
触觉异常	1 493	疲劳	3 926	尿潴留	19
多汗	1 456	自杀想法	3 417	心率升高	17
震颤	1 403	易激惹	3 214	排尿迟缓	15
大哭	1 196	多汗	3 046	心动过速	11
易激惹	1 027	眩晕	2 678	愤怒	7
实施自杀行为	963	意识模糊	2 477	易激惹	7
注意障碍	784	呕吐	2 388	排尿困难	7
紧张不安	699	感受异常	2 276	大哭	5
愤怒	647	情感易变	2 200	停药综合征	5
耳鸣	612	烦躁不安	2 012	潮热	5
躁动	585	震颤	1 979	偏头痛	5
多梦	547	多梦	1 577	射精疼痛	4
攻击行为	525	困倦	1 442	睾丸疼痛	4
惊恐发作	520	耳鸣	1 373	思维异常	4

表 4 SNRI 类药物按信号强度排名前 20 位的 PT

Table 4 Preferred terms for the top 20 SNRIs by signal strength

文拉法辛		度洛西汀		左旋米那普仑	
PT	95%CI 下限	PT	95%CI 下限	PT	95%CI 下限
新生儿睾丸扭转	124.817	烦躁不安	423.386	射精疼痛	439.498
巨脑症	102.036	情感易变	173.639	排尿迟缓	122.497
淋巴细胞性食管炎	94.267	感觉异常	54.593	睾丸疼痛	24.658
血药浓度升高	50.393	反跳性鼻充血	48.496	尿潴留	17.255
新生儿镇静过度	49.328	淋巴细胞性食管炎	44.306	自杀想法	7.256
无价值感	43.094	低钠血症	39.687	多汗	6.745
低血钠性昏迷	42.135	头痛	35.143	心悸	6.293
停药综合征	39.769	易激惹	32.525	心率升高	5.713
负罪感	38.208	停药综合征	31.899	愤怒	4.168
恐高症	34.028	僵人综合征	30.216	心动过速	4.057
烦躁不安	31.936	眩晕	29.712	血压升高	3.770
肌张力过度	30.993	眼肌阵挛	28.687	便秘	3.749
新生儿运动障碍	27.288	多梦	24.342	思维异常	3.379
内淋巴积水	27.041	自主神经异常反射	23.222	肌紧张	2.998
新生儿体重过轻	26.151	恐食症	21.612	排尿困难	2.980
新生儿毒性	25.857	失眠	21.047	颌骨疼痛	2.871
假性嗜铬细胞瘤	25.801	自杀想法	20.678	大哭	2.581
苯二氮草类药物水平增高	25.777	视物不称症	20.158	躁狂	2.546
VACTERL 综合征	25.633	耳鸣	18.938	易激惹	2.478
选择性进食障碍	25.355	强直性瞳孔综合征	17.950	神经痛	2.393

风险增加无关<sup>[18]</sup>，但与先天性心脏缺陷和呼吸缺陷相关<sup>[19-20]</sup>。另外，从药物对子代远期影响来看，与在妊娠期未暴露于 SNRI 相比，这些患者的后代在 2 个或更多领域的认知行为能力下降<sup>[21]</sup>，还有一些研究认为妊娠期暴露于 SNRI 与后代多动症和自闭症风险增加相关，就儿童发育安全性方面，围产期使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）优于 SNRI<sup>[22-23]</sup>。对于不同妊娠阶段的患者选择抗抑郁药，临床医师需根据药物的清除率、合并用药情况，结合患者情况进行个体化给药。

获批美国食品药品监督管理局（FDA）治疗抑郁症的新一代 SNRI 药物左旋米那普仑还未在我国上市，目前市场上仅有消旋体的米那普仑片剂[国家食品药品监督管理局（CFDA）获批适应证为抑郁症和纤维肌痛；FDA 获批适应证仅为纤维肌痛]。有多个随机双盲临床试验证实左旋米那普仑最常见的不良反应包括恶心、多汗、便秘、心动过速、心悸、勃起功能障碍和射精障碍<sup>[24]</sup>，这与国内患者在使用米那普仑时出现的不良反应报道相似。此外，还有一些罕见的、关联性较强而国内研究未提及的不良事件如排尿迟缓导致的尿潴留（尤其男性）<sup>[25]</sup>、血压升高导致的高血压危象<sup>[26]</sup>等，近年来也相继有个案报道，提醒医师应根据患者病情变化及时调整用药。

综上所述，本研究基于 FAERS 数据库，对 3 个 SNRI 类药物的不良事件信号进行挖掘，使用 OpenVigil 2.1 数据平台，剔除了上报不完整的信息，使数据分析更加完整、可靠。3 种药物的不良事件发生频次与药品说明书的报道较为一致。根据信号强度排名显示文拉法辛对子代的影响、度洛西汀与文拉法辛共有的低钠血症以及左旋米那普仑的肾功能损害都是相关性较强并且罕见的不良事件。建议临床在使用 SNRI 类药物时，应关注患者的电解质水平、肾功能、精神异常以及妊娠周期和状态，若发生相关不良事件，应及时采取干预措施，以保障患者用药安全。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] 邱萌, 李明慧, 朱昀, 等. 老年住院患者抑郁症状与血液生化指标的关系 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2019,

33(3): 187-191.

- [3] 陈超, 马宁. 抑郁症的运动疗法 [J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21(8): 797-800.
- [4] Alrasheed M, Hincapie A L, Guo J J. Drug expenditure, price, and utilization in the U.S. medicaid: A trend analysis for SSRI and SNRI antidepressants from 1991 to 2018 [J]. *J Ment Health Policy Econ*, 2021, 24(1): 3-11.
- [5] 林易玮, 张雨晨, 王澜凝, 等. 抗抑郁抗焦虑药物的药理与临床 [J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(1): 1-4.
- [6] Castro V M, Kong S W, Clements C C, *et al.* Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: A replication study [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 6(1): e708.
- [7] 加拿大警示选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂停药后发生性功能障碍的潜在风险 [J]. *中国医药导刊*, 2021, 23(3): 184.
- [8] Böhmer R, Bulin C, Waetzig V, *et al.* Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [9] Subeesh V, Maheswari E, Singh H, *et al.* Novel adverse events of iloperidone: A disproportionality analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *Curr Drug Saf*, 2019, 14(1): 21-26.
- [10] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416.
- [11] 高鹞, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(3): 337-340.
- [12] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 194-200.
- [13] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 抑郁症基层诊疗指南 (2021 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(12): 1249-1260.
- [14] Iñiguez S D, Flores-Ramirez F J, Riggs L M, *et al.* Vicarious social defeat stress induces depression-related outcomes in female mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 9-17.
- [15] Seifert J, Letmaier M, Greiner T, *et al.* Psychotropic drug-induced hyponatremia: Results from a drug surveillance program—an update [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(8): 1249-1264.
- [16] 卫菁, 蔡俊, 张登山. 文拉法辛与去甲文拉法辛致低钠

- 血症文献分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(5): 318-321.
- [17] Baig M U, Madden K, Moody K. Hyponatremia with antidepressant: A rare side effect from duloxetine in a child with acute leukemia [J]. *J Palliat Med*, 2022, 25(12): 1884-1887.
- [18] Lassen D, Ennis Z N, Damkier P. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: A systematic review [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118(1): 32-36.
- [19] Lupattelli A, Mahic M, Handal M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children following prenatal exposure to antidepressants: Results from the norwegian mother, father and child cohort study [J]. *BJOG*, 2021, 128(12): 1917-1927.
- [20] Berard A, Zhao J P, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: An updated analysis of the quebec pregnancy cohort [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(1): e013372.
- [21] Singal D, Chateau D, Struck S, et al. In utero antidepressants and neurodevelopmental outcomes in kindergarteners [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(5): e20191157.
- [22] Leshem R, Bar-oz B, Diav-citrin O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) during pregnancy and the risk for autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A true effect or a bias a systematic review & meta-analysis [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(6): 896-906.
- [23] King B H. Assessing risk of autism spectrum disorder in children after antidepressant use during pregnancy [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(2): 111-112.
- [24] Durgam S, Chen C, Migliore R, et al. Relapse prevention with levomilnacipran ER in adults with major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(3): 225-234.
- [25] Keks N A, Hope J, Keogh S, et al. Milnacipran: Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor approved for fibromyalgia may be a useful antidepressant [J]. *Australas Psychiatry*, 2018, 26(5): 537-540.
- [26] Gautam M, Kaur M, Jagtap P, et al. Levomilnacipran: More of the same? [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2019, 21(5): 19nr02475.

[责任编辑 高源]