

妊娠期镇静催眠药物的合理应用

翟倩 张国富 丰雷

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(翟倩、张国富、丰雷); 100069 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(翟倩、张国富、丰雷)

通信作者: 翟倩, Email: maxicy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.11.007

【摘要】 受医学伦理学等多方面因素的影响,关于妊娠期用药安全性问题的研究迄今仍不充分。失眠是妊娠期常见的情况,既可能是怀孕后正常的生理表现,也可能是精神疾病的一个早期症状,或是导致精神疾病复发的诱因。然而,目前有关孕期使用镇静催眠药物的安全性研究大部分为小样本回顾性研究,研究结果缺乏一致性,因此安全性有待进一步证实。现就妊娠期镇静催眠药物应用安全性的现有研究进行综述。

【关键词】 失眠; 妊娠期用药; 镇静催眠药; 综述

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1311101)

Rational application of sedative-hypnotic drugs in pregnancy Zhai Qian, Zhang Guofu, Feng Lei
Beijing Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, The National Clinical Research Center for Mental Disorder, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhai Q, Zhang GF, Feng L); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Beijing 100069, China (Zhai Q, Zhang GF, Feng L)

Corresponding author: Zhai Qian, Email: maxicy@126.com

【Abstract】 Under the influence of medical ethics and other factors, the safety of medication in pregnancy has not been fully studied so far. Insomnia is a common condition during pregnancy. It may be a normal physiological manifestation after pregnancy, an early symptom of mental illness, or an inducement to relapse of mental illness. However, most of the current safety studies on the use of sedative hypnotics during pregnancy are small sample retrospective studies, and the results are inconsistent. Therefore, its safety needs to be further confirmed. This paper reviews the existing researches on the safety of sedative hypnotics in pregnancy.

【Key words】 Insomnia; Medication during pregnancy; Sedative-hypnotic drugs; Review

Fund program: National Key Research and Development Project (2017YFC1311101)

怀孕是一种独特的生理状态,受孕期生理变化(胃灼热、夜间催产素分泌、夜尿和胎儿运动等)及心理因素的影响,容易出现睡眠障碍^[1]。尤其在怀孕后期,随着孕周延长和血压升高等多种因素的影响,睡眠障碍更为常见^[2]。Suzuki等^[3]发现,88.8%的孕妇会出现睡眠形态的改变,主要表现为失眠和日间觉醒度降低。此外,孕期常见的睡眠障碍还有不宁腿综合征和嗜睡症等^[1]。由于担心对胎儿的影响,临床医生往往不愿意给孕妇开具镇静类药物^[4]。然而严重失眠会给孕妇和胎儿带来很多问题,增加罹患孕产期精神障碍的风险,产程延长、剖宫产和早产的风险也会明显升高^[6]。因此,在怀孕期间使用

镇静催眠药物仍是非常普遍的^[6]。对于妊娠期间严重失眠患者的合理治疗,是目前临床治疗面临的一大难题,孕期应用镇静催眠药的潜在风险尚存争议。

一、常用镇静催眠药物的安全性分级

许多国家根据药物对胎儿危害制定了妊娠期用药分级制度。欧洲药品监督管理局(European Medicines Agency, EMA)制定的方案指出,如果在至少1000名暴露在母体药物中的新生儿没有先天性畸形风险的证据,则允许在产品说明中做安全说明^[7]。但是,对于孕期接触药物导致的其他风险,如流产和死胎、早产和低出生体重、神经发育异常等,在方案中未做相关说明^[8]。

目前,孕期安全性分级制度以美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)制定的五级分类最为权威,根据妊娠期间药物对胎儿的危害水平,将药物分为A、B、C、D和X五级^[9]。A级:研究未发现不良反应;B级:尚无证据证明对人类有不良反应;C级:不能排除存在不良反应;D级:已有证据证明有不良影响;X级:妊娠期禁用。对于常用的镇静催眠药物,苯二氮草类药物(benzodiazepines)中艾司唑仑为X级,硝西泮为C级,其他均为D级。其他非苯二氮草类药物中,扎来普隆、唑吡坦、佐匹克隆及右佐匹克隆均为C级。抗抑郁药物中,马普替林为B级,帕罗西汀为D级,其他抗抑郁药物均属于C级。抗精神病药物中,氯氮平为B级,其余均为C级。所以在妊娠期时,必须衡量获益和风险后谨慎选择。

但该分类系统相对简单,并不能全面有效地反映妊娠期、哺乳期及备孕男女的用药风险,在实际使用中有可能会出现错误用药。从2018年5月开始, FDA要求药品生产商在其药品说明书中必须提供妊娠期、哺乳期妇女药物风险及获益的详细相关信息,包括药物是否分泌入乳汁、是否影响婴儿等。同时,新说明书中还应新增“备孕的男性与女性”条目,并注明药物对妊娠试验、避孕及生育的影响。

二、妊娠期镇静催眠药物安全性的相关研究

孕期睡眠障碍的治疗目标主要是促进孕妇睡眠的恢复,降低失眠对母亲和胎儿的影响^[10]。研究显示,有效地治疗孕期睡眠障碍可降低产后抑郁的发生率^[11],但需要权衡对母亲和胎儿的风险和获益,谨慎使用^[10]。目前临床上常用于睡眠障碍的药物包括苯二氮草类和苯二氮草受体激动剂(hypnotic benzodiazepine receptor agonists, HBRA)、抗组胺药、抗抑郁剂和抗精神病药物。

1. 苯二氮草类:苯二氮草类药物主要作用于边缘系统、丘脑和下丘脑,能够增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的神经传递。它们作用于GABA_A受体复合物上的调节位点,产生镇静、抗焦虑和抗癫痫的作用^[12]。临床上常酌情应用于孕期睡眠障碍的治疗^[13]。苯二氮草类药物更适合短期治疗失眠和焦虑,长期应用会导致依赖和戒断、嗜睡和认知功能下降。

苯二氮草很容易穿过胎盘。早期病例报告苯二氮草类药物导致唇裂、腭裂、肢体缺陷和肠道狭窄的发生率增加,但在后续研究中未发现类似的结果,在控制了孕妇自身疾病等变量后,苯二氮草类单药

治疗与新生儿出生缺陷之间并无明显联系^[14]。这与近期的研究结果相一致^[15]。在一项大型队列研究中,排除了患有严重精神疾病和使用抗癫痫药物的孕妇,并且对与先天性畸形独立相关的因素如体重指数和吸烟等进行单独解释后,未发现苯二氮草类药物与先天性畸形之间存在相关性^[16]。同样,在关于苯二氮草类药物孕期应用的相关综述和Meta分析中,也未发现先天性畸形的风险增加^[17-18]。但是由于文献中的数据有限,而且缺乏随机对照试验,因此对于苯二氮草类药物的致畸性尚无法得出确定的结论^[17]。

有证据表明苯二氮草类药物可能导致不良的产科结果和新生儿症状,如早产和低出生体重等^[19]。Calderon-Margalit等^[20]发现苯二氮草类药物与新生儿早产、低出生体重、低Apgar评分和呼吸窘迫综合征有关。但是这项研究没有控制其他因素的影响,如精神疾病本身导致的不良产科结果^[21]。在一项对患有焦虑症的孕妇进行的队列研究中,苯二氮草类药物与剖宫产比率、低出生体重以及新生儿呼吸窘迫综合征有关^[22]。但是这些结果是基于苯二氮草类药物在焦虑症中的使用,而不是针对失眠,在这种情况下,使用的剂量和频率可能不同。此外,瑞典的医学出生登记同样证实^[23]苯二氮草类药物和早产与低出生体重之间存在联系,发现在孕早期和孕晚期接触苯二氮草类药物与早产和低出生体重有显著相关性。Bellantuono等^[18]发现孕期使用苯二氮草类药物的孕妇自发性流产的风险增加。同样,近期的一项大样本量研究,在27 149例失眠的孕妇中,788例孕妇在妊娠早期使用了苯二氮草类药物,结果显示,用药组流产风险增加($OR=1.85$, $95\%CI=1.61 \sim 2.12$),且使用短效和中长效药物的患者之间无明显差异^[24]。

与上述结果不同的是,另一项大型研究发现,5-HT再摄取抑制剂和苯二氮草类药物合并应用并未发现低出生体重、低Apgar评分和呼吸问题^[25]。Ogawa等^[26]研究发现,怀孕期间使用苯二氮草与早产风险的增加有显著关联($OR=2.03$, $95\%CI=1.11 \sim 3.69$),但不包括低出生体重($OR=1.55$, $95\%CI=0.96 \sim 2.50$)。因此,关于孕期接触苯二氮草类药物对于新生儿的影响及不良的产科结果方面的研究缺乏一致性,尚存在争议。

一项前瞻性的队列研究发现,对于生长发育的影响,3岁幼儿的言语发育与胎儿时期接触苯二氮草类药物之间没有关联^[27]。此外,Hartz等^[28]也没

有发现苯二氮草类的使用与运动或智力发育之间的联系。

总之,孕期应用苯二氮草类药物对于新生儿长期的生长发育未见明显影响。关于其致畸性、不良的产科结果以及对于新生儿的影响,现有的研究方法不一,研究结果缺乏一致性,且受医学伦理学的限制,无法进行大样本量的随机对照研究,因此尚需进一步验证。

2.HBRA:目前临床上常用的包括唑吡坦、佐匹克隆、扎莱普隆等。HBRA是全世界最常用的催眠药,包括在孕妇中的应用。虽然与苯二氮草类药物没有化学上的联系,但它们都是GABAA受体激动剂,可以缩短入睡时间,提高睡眠质量,并且对睡眠结构的破坏最小^[29]。但研究发现,HBRA同样会引起记忆丧失,白天疲劳,幻觉和生理依赖^[30]。

与苯二氮草类药物一样,HBRA能够穿过胎盘,迅速进入胎儿循环。在通常的临床剂量下,HBRA似乎不会增加先天性畸形的风险^[19,23]。然而,有病例报告发现,在怀孕的前3个月大剂量暴露于唑吡坦会引起新生儿神经管缺陷^[31]。一项大型前瞻性研究没有发现HBRA与先天性畸形之间的联系。虽然有4例暴露于HBRA的新生儿出现了肠道畸形,但是其中3例同时使用了其他药物^[19]。

有研究显示,HBRA可能增加早产、低出生体重的风险^[32]。但在一项大型研究中,排除使用抗抑郁药物的影响后,没有发现HBRA暴露与出生时的不良产科和新生儿结局有关^[23]。Hartz等^[28]并没有发现HBRA的使用与运动或智力发育之间的联系。

目前关于HBRA孕期应用的大部分研究均局限于小样本的回顾性研究,关于其致畸性、产科和新生儿风险的研究结果也缺乏一致性,因此,其安全性有待进一步证实。

3.抗抑郁剂:目前临床上常用的抗抑郁剂多通过调节单胺类神经递质如5-HT、去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)和多巴胺(dopamine, DA)治疗抑郁和焦虑。鉴于一些抗抑郁药具有镇静作用,如三环类抗抑郁剂(tricyclic antidepressants, TCAs)、米氮平 and 曲唑酮,这些药物有时被用来治疗围产期失眠^[33]。TCAs中低剂量的多塞平和阿米替林具有抗组胺的作用,因此常被用来治疗失眠^[34]。然而,TCAs存在多器官系统的不良反应,包括便秘、视力模糊、体重增加、心动过速、心律失常等,因此一般不会应用于孕期失眠患者^[34]。临床医生也常使用米氮平来治疗伴失眠的抑郁症。曲唑酮最初是作为一种抗抑郁

药开发的,现在更常用于治疗失眠,耐受性很好,而且已经证明可以提高睡眠效率,缩短入睡时间^[35]。

研究显示,妊娠期使用抗抑郁剂在流产、致畸性、胎儿毒性和长期的神经生物学方面会有影响^[36],甚至导致新生儿出现遗传学改变^[37]。然而,另有研究显示,围产期使用抗抑郁剂不会增加先天性畸形的风险,在不排除孕妇潜在疾病情况下,对新生儿低出生体重和早产有低风险。而在妊娠晚期应用抗抑郁剂会导致新生儿出现呼吸道症状(包括新生儿的持续性肺动脉高压)的风险轻度增加^[38]。孕妇使用米氮平与新生儿先天性畸形之间无相关性,但可能造成自然流产的风险增加^[39]。

目前妊娠期抗抑郁剂使用安全性的研究结果缺乏一致性,研究方法的科学性尚存争议。但可以明确的是使用抗抑郁剂可能导致孕妇出现血压升高等症状,从而增加了产科不良后果的风险,如子痫前期^[40]、早产^[41]和产后出血^[42]。此外,在怀孕期间使用抗抑郁剂会对新生儿产生一系列神经行为影响,如易怒、颤抖、抽搐和睡眠障碍,称为新生儿适应综合征,但是这些症状一般都是短暂而轻微的^[43]。

4.抗精神病药物:抗精神病药物主要为多巴胺受体拮抗剂,许多抗精神病药物的镇静效果可能有助于治疗精神症状和情绪障碍以及睡眠障碍。第二代抗精神病药物(如氯氮平、奥氮平、喹硫平和利培酮、阿立哌唑等)不良反应少,安全性好,因此基本上取代了第一代抗精神病药物成为精神障碍一线用药。研究显示,2001—2010年孕妇在妊娠期使用第二代抗精神病药物的人数增加了3倍(0.4%到1.3%),喹硫平和阿立哌唑是最常用的药物^[44]。然而,目前关于孕期使用抗精神病药物的数据尚不足以保证其对孕妇及胎儿的安全性^[45]。

既往一项大样本研究发现,在孕期前3个月服用第二代抗精神病药物会导致房室间隔缺损,并且胎儿罹患中枢神经系统疾病(神经过敏、嗜睡、癫痫发作)的风险增加^[46]。此外,奥氮平和喹硫平可能导致妊娠糖尿病^[47]。然而,最近的研究发现第二代抗精神病药物与先天性畸形^[44]或妊娠糖尿病^[48]没有关系。Sørensen等^[49]发现,在孕期服用抗精神病药物和孕期停药的孕妇之相比,自然流产率没有差别,但死产的风险增加了2倍(绝对风险差1.2% : 0.6%)。与从未服用过药物的孕妇相比,这两个群体的死产率和自然流产率都较高,但绝对风险在所有人中仍然很低。服用抗精神病药物的母亲所生的新生儿存在药物戒断症状,但一般轻微且短暂^[50]。

综上所述,孕期应用抗精神病药物会导致新生儿出现药物戒断症状,但在致畸性、不良的产科结果等方面的研究结果缺乏一致性,因此,其安全性有待进一步研究加以证实。

5. 褪黑素:褪黑素是一种天然产生的神经递质,可以调节哺乳动物的生理节律。内源性褪黑素也会在胎盘中产生,并能防止因氧化应激而引起的分子损伤和细胞功能障碍。然而目前研究仅限于动物,对于小鼠的研究结果矛盾,一些证据显示褪黑素具有神经保护^[51],而另一些证据则显示会导致产后生理节律的紊乱^[52]。

6. 抗组胺药:有10%~15%的孕妇会使用苯海拉明、西替利嗪和盐酸羟嗪等抗组胺药来治疗恶心和呕吐。Einarson等^[53]对53名服用盐酸羟嗪的孕妇和23名服用西替利嗪的孕妇以及一组未服药的对照组进行了前瞻性比较,发现活产、自然流产或治疗性流产或死胎的比率没有差异。以色列畸胎学信息服务机构对37名暴露于盐酸羟嗪的孕妇进行了随访,发现先天性畸形的风险没有增加^[54]。Li等^[55]研究表明,苯海拉明与先天性畸形之间没有明显的联系。但是目前治疗失眠的抗组胺药物暴露对于孕妇及胎儿影响的研究很少,大多数研究仅限于孕期治疗恶心和呕吐,因此,其安全性尚需进一步观察研究加以证实。

三、总结及建议

综上所述,对于孕期镇静催眠药物的安全性问题,目前比较肯定的结论是分娩前长期使用镇静催眠药物可导致新生儿发生撤药反应,但对于认知功能和神经发育没有明显影响。目前尚无法确定镇静催眠药物的致畸性风险大小,以及孕晚期使用苯二氮草类或非苯二氮草类药物是否增加早产和出生低体重的风险。现有研究中,即使存在上述风险,但绝对风险均较低。因此,就妊娠期镇静催眠药物的应用提出以下建议:(1)对部分急性焦虑和失眠的孕妇,在权衡利弊基础上,可以较低剂量、短期使用苯二氮草类和HBRA,其致畸风险很可能并不高。(2)在孕晚期特别是临近分娩前,尽可能避免使用。(3)对部分较严重的失眠和慢性焦虑患者,特别是合并有抑郁症状的患者,选择适当的抗抑郁药或者抗精神病药物治疗,其总体获益/风险比可能更大。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、论文修订为翟倩、丰雷,资料收集为翟倩、张国富,论文撰写为翟倩,张国富审校

参 考 文 献

- [1] Oyiengo D, Louis M, Hott B, et al. Sleep disorders in pregnancy[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(3): 571-587. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.06.012.
- [2] 陈洁,张炜霞.孕妇妊娠末期睡眠障碍与焦虑抑郁关系的研究[J].护理学杂志,2008,23(12): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4152.2008.12.001.
Chen J, Zhang WX. Correlation Between Sleep Disorder and Anxiety and Depression in Late-stage Pregnant Women[J]. Journal of Nursing Science, 2008, 23(12): 1-3.
- [3] Suzuki S, Dennerstein L, Greenwood KM, et al. Sleeping patterns during pregnancy in Japanese women[J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 1994, 15(1): 19-26. DOI: 10.3109/01674829409025625.
- [4] Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period[J]. Womens Health (Lond), 2013, 9(6): 605-615. DOI: 10.2217/whe.13.54.
- [5] Fernández-Alonso AM, Trabalón-Pastor M, Chedraui P, et al. Factors related to insomnia and sleepiness in the late third trimester of pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(1): 55-61. DOI: 10.1007/s00404-012-2248-z.
- [6] Wong JW, Heller MM, Murase JE. Caution advised in interpretation of US FDA risk classification for dermatological medications during pregnancy[J]. Dermatol Online J, 2012, 18(10): 15.
- [7] 廖雪梅,苏允爱,司天梅.孕期服用抗精神病药安全性的临床研究[J].中华精神科杂志,2013,46(2): 122-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2013.02.019.
- [8] European Medicines Agency, EMA. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data [EB/OL]. (2017-11-14) [2019-06-06]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documentlibrary/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011303.pdf.
- [9] Food and Drug Administration, HHS. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling[J]. Federal Register, 2014, 79(233): 1-22.
- [10] McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017 [J]. J Psychopharmacol, 2017, 31(5): 519-552. DOI: 10.1177/0269881117699361.
- [11] Nodine PM, Matthews EE. Common sleep disorders: management strategies and pregnancy outcomes[J]. J Midwifery Womens Health, 2013, 58(4): 368-377. DOI: 10.1111/jmwh.12004.
- [12] Hood SD, Norman A, Hince DA, et al. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(2): 285-294. DOI: 10.1111/bcp.12023.
- [13] Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, et al. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2015, 16(4): 19. DOI: 10.1186/s40360-015-0019-8.
- [14] Ban L, West J, Gibson JE, et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital

- anomalies: a United Kingdom population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100996. DOI: 10.1371/journal.pone.0100996.
- [15] Tinker SC, Reefhuis J, Bitsko RH, et al. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011 [J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111(10): 613-620. DOI: 10.1002/bdr2.1497.
- [16] Petersen I, Evans SJ, Gilbert R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(1): e36-e42. DOI: 10.4088/JCP.14m09241.
- [17] Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 428-441. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.1106.
- [18] Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, et al. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013, 35(1): 3-8. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2012.09.003.
- [19] Wikne BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(3): 356-359. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182197055.
- [20] Calderon-Margalit R, Qiu C, Ormoy A, et al. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(6): 579.e1-e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.06.061.
- [21] 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. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14121575.
- [22] Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, et al. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(11): 1145-1152. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2733.
- [23] Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(11): 1203-1210. DOI: 10.1002/pds.1457.
- [24] Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 15(2): 2235-2245. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0963.
- [25] Salisbury AL, O'Grady KE, Battle CL, et al. The Roles of Maternal Depression, Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment, and Concomitant Benzodiazepine Use on Infant Neurobehavioral Functioning Over the First Postnatal Month [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(2): 147-157. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14080989.
- [26] Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2018, 10(3): e12309. DOI: 10.1111/appy.12309.
- [27] Odsbu I, Skurtveit S, Selmer R, et al. Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(3): 282-291. DOI: 10.1007/s00228-014-1797-4.
- [28] Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, et al. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(14): 726-728. DOI: 10.1056/NEJM197504032921405.
- [29] Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs [J]. *J Med Toxicol*, 2013, 9(2): 155-162. DOI: 10.1007/s13181-013-0292-0.
- [30] Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration [J]. *BMJ*, 2012, 345(17): e8343. DOI: 10.1136/bmj.e8343.
- [31] Sharma A, Sayeed N, Khees CR, et al. High dose zolpidem induced fetal neural tube defects [J]. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(2): 128-129. DOI: 10.2174/157488611795684695.
- [32] Wang LH, Lin HC, Lin CC, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(3): 369-374. DOI: 10.1038/clpt.2010.97.
- [33] Winokur A, Gary KA, Rodner S, et al. Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs [J]. *Depress Anxiety*, 2001, 14(1): 19-28. DOI: 10.1002/da.1043.
- [34] Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, et al. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 103-112. DOI: 10.7326/M15-1781.
- [35] Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system [J]. *BMJ*, 2017, 356(21): j603. DOI: 10.1136/bmj.j603.
- [36] Nonacs R, Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2003, 26(3): 547-562. DOI: 10.1016/s0193-953x(03)00046-7.
- [37] Devlin AM, Brain U, Austin J, et al. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12201. DOI: 10.1371/journal.pone.0012201.
- [38] Tak CR, Job KM, Schoen-Gentry K, et al. The impact of exposure to antidepressant medications during pregnancy on neonatal outcomes: a review of retrospective database cohort studies [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(9): 1055-1069. DOI: 10.1007/s00228-017-2269-4.
- [39] Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation - A systematic review [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(1): 126-135. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.014.
- [40] Palmsten K, Setoguchi S, Margulis AV, et al. Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(10): 988-997. DOI: 10.1093/aje/kwr394.
- [41] Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, et al. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92778. DOI: 10.1371/journal.pone.0092778.

- [42] Grzeskowiak LE, McBain R, Dekker GA, et al. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2016, 123(12): 1929-1936. DOI: 10.1111/1471-0528.13612.
- [43] Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(4): e309-e320. DOI: 10.4088/JCP.12r07967.
- [44] Park Y, Huybrechts KF, Cohen JM, et al. Antipsychotic Medication Use Among Publicly Insured Pregnant Women in the United States[J]. Psychiatr Serv, 2017, 68(11): 1112-1119. DOI: 10.1176/appi.ps.201600408.
- [45] Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations[J]. JAMA Psychiatry, 2016, 73(9): 938-946. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1520.
- [46] Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33(4): 453-462. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318295fe12.
- [47] Gentile S. A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(12): 1733-1742. DOI: 10.1517/14740338.2014.951325.
- [48] Panchaud A, Hernandez-Diaz S, Freeman MP, et al. Use of atypical antipsychotics in pregnancy and maternal gestational diabetes[J]. J Psychiatr Res, 2017, 95(12): 84-90. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.025.
- [49] Sørensen MJ, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132280. DOI: 10.1371/journal.pone.0132280.
- [50] FDA. FDA drug safety communication: antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns//FDA Drug Safety and Availability[EB/OL]. (2019-10-01) [2019-06-06]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>.
- [51] Domínguez Rubio AP, Correa F, Aisemberg J, et al. Maternal administration of melatonin exerts short- and long-term neuroprotective effects on the offspring from lipopolysaccharide-treated mice[J]. J Pineal Res, 2017, 63(4): e12439. DOI: 10.1111/jpi.12439.
- [52] Davis FC. Melatonin: role in development[J]. J Biol Rhythms, 1997, 12(6): 498-508. DOI: 10.1177/074873049701200603.
- [53] Einarsen A, Bailey B, Jung G, et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997, 78(2): 183-186. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63385-6.
- [54] Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(6): 1239-1243. DOI: 10.1067/mai.2003.1499.
- [55] Li Q, Mitchell AA, Werler MM, et al. Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2013, 1(6): 666-674. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.07.008.

(收稿日期: 2019-06-06)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部