

- [28] ZIVAN K ,PFEIFFER P N ,BOHNERT A S ,et al.Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg [J]. *Am J Psychiatry* ,2013 ,170 ( 6) : 642-650.
- [29] BEACH S R ,KOSTIS W J ,CELANO C M ,et al.Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation [J]. *J Clin Psychiatry* ,2014 ,75( 5) : 441-449.
- [30] STUHEC M.Duloxetine-induced life-threatening long QT syndrome [J]. *Wien Klin Wochenschr* ,2013 ,125( 5/6) : 165-166.
- [31] NIA A M ,DAHLEM K M.Clinical impact of fluvoxamine-mediated long QT syndrome [J]. *Eur J Clin Pharmacol* ,2012 ,68: 109-111.
- [32] MORASKA A R ,CHAMBERLAIN A M ,SHAH N D ,et al. Depression healthcare utilization and death in heart failure [J]. *Circ Heart Fail* 2013 ,6( 4) : 387-394.
- [33] JOHNSON T J ,BASU S.Depression predicts repeated heart failure hospitalizations [J]. *J Card Fail* ,2012 ,18( 3) : 246-252.
- [34] FOSBOL E L ,GISLASON G H ,POULSEN H E , et al. Prognosis in heart failure and the value of beta-blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressant used [J]. *Circ Heart Fail* ,2009 ,2 ( 6) : 582-590.
- [35] ANGERMANN C E ,GELBRICH G ,STORK S ,et al. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA* ,2016 ,315 ( 24) : 2683-2693.
- [36] O'CONNOR C M ,JIANG W.Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol* ,2010 ,56( 8) : 692-699.
- [37] GOTTLIEB S S ,KOP W J ,THOMAS S A ,et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure [J]. *Am Heart J* ,2007 ,153( 10) : 868-873.

## 抗抑郁药物的不良反应

朱建峰<sup>1</sup> 金卫东<sup>1 2</sup>

( 1.浙江中医药大学 杭州 310053; 2.浙江中医药大学附属同德医院 浙江省精神卫生中心 杭州 310012)

**摘要** 该文从临床角度出发,提出在使用抗抑郁药物过程中,常常出现药品不良反应,包括自杀、5-羟色胺综合征、性功能障碍、代谢综合征、心血管副作用、消化道副作用、转躁等,发生率为 31%~60%,这些不良反应不仅仅引起用药依从性的降低,甚至会导致严重的药物不良事件或药源性疾病,应该引起高度关注。

**关键词** 抗抑郁药物;副作用;药品不良反应

中图分类号 R971.43

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)10-1198-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.10.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



抗抑郁药是目前使用范围最广的精神药物之一,在欧洲国家和美国,服用抗抑郁药的患者占总人口的 6%~10%。常用的抗抑郁药物有选择性 5-羟色胺(5-

HT)再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI)、选择性 5-HT 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor,SNRIs)、去甲肾上腺素能和特异性 5-HT 受体拮抗药(NASSA)及其他新型类型。然而,抗抑郁药也可导致一系列不良反应,进而影响治疗依从性,甚至会出现严重不良反应或药源性疾病(drug-induced diseases,DID)。DID 又称药物诱发性疾病,是由某种药物或数种药物之间相互作用而引起的与治疗作用无关的药物不良反应(adverse drug reactions,ADR)。在美国,DID 已成为第 5 位导致死亡的疾病,每年因 DID 死亡的病例约为 10 万例。ADR 是指因药品质量问题或用药不当所引起的有害反应,包括副作用、毒性反应、后遗反应、变态反应、特异质反应、抗感染药物引起的二重感染、依赖性以及致癌、致畸、致突变作用等。

收稿日期 2018-01-16 修回日期 2018-06-20

**基金项目** \* “十二五计划”项目课题综合医院抑郁焦虑障碍的识别与防治策略研究(2012BAI01B05);国家中医药管理局中医心理学重点学科项目(国中医药人教发 2012-32);浙江省中西医结合中医临床心理学项目(2012-XK-A02);浙江省卫生厅医药科研基金资助项目(2006A017);浙江省中西医结合抑郁症重点专科项目(2007)

**作者简介** 朱建峰(1992-)男,浙江杭州人,在读硕士,主要研究方向:临床精神药理学。电话:0571-88723157,E-mail:839158980@qq.com。

**通信作者** 金卫东(1962-)安徽淮南人,教授,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:临床精神药理学。电话:0571-88723157,E-mail:wdjin@163.com。

抗抑郁药物在治疗过程中副作用的发生率高,为 31%~60%,其受到病情等多因素影响。事实上,临床医生严重低估抗抑郁药的不良反应,>80%患者至少出现 1 种不良反应,平均每例患者出现 4 种不良反应,其中很多不良反应用于患者造成显著的困扰,甚至影响到日常功能。约 20%患者使用抗抑郁药弊大于利,因此必须引起高度重视。笔者针对抗抑郁药在临床使用中出现的较为严重的或常见不良反应,综述如下。

### 1 抗抑郁药引起青少年自杀

抗抑郁药物引起患者自杀倾向最早来自于一家制药公司对已上市抗抑郁药物安全性进行 Meta 分析。该研究纳入抗抑郁药物不良事件报告的 RCT 研究 25 项,结果发现,与安慰药比较,抗抑郁药物引起儿童青少年自杀或增加自杀风险的概率明显增加 [ $OR=1.78$ ,  $95\%CI=(1.14, 2.27)$ ]。2004 年,美国食品药品监督管理局(FDA)首次对青少年使用抗抑郁药发出黑框警告。此后,另一项纳入 327 项 RCT 研究涉及 99 839 例患者关于抗抑郁药物副作用的 Meta 分析显示,在 18~24 岁人群中,引起自杀的  $OR=1.62$ ,  $95\%CI(0.97, 2.71)$ ,而 25~64 岁人群中则完全相反,引起自杀的  $OR=0.79$ ,  $95\%CI(0.64, 0.98)$ ,甚至在 65 岁以上老年人中,还可以降低自杀,  $OR=0.37$ ,  $95\%CI(0.18, 0.76)$ <sup>[1]</sup>。因此, FDA 进一步对青少年使用抗抑郁药物发出黑框警告,扩大年龄范围,提示在青少年中使用 SSRI 及 SNRI 时应该引起高度关注<sup>[2]</sup>。

一项针对瑞典年轻(15~24 岁)女性的研究显示,自杀事件的增加趋势与抗抑郁药使用有关,在 2013 年自杀的年轻女性中,约 52%在自杀前 12 个月内接受抗抑郁药治疗<sup>[3]</sup>。目前,相关药物研究均无法解释该现象,而从临床诊断考虑,认为其与疾病性质可能相关。因为在多数情况下,青少年更可能是双相障碍,或为混合发作,容易被认为是抑郁症,从而使用抗抑郁药物。在这种情况下,青少年患者更容易冲动、激越、激惹,从而发生冲动性自杀。已经有很多研究发现这些现象,包括某些循证医学的结论已经证明,提示医生对青少年使用抗抑郁药物时,应该关注青少年自杀倾向。当然,也有相关专家认为美国 FDA 应该彻底删除该警告,认为这些建议无意中阻止抑郁症患者寻求治疗和减少医生开具抗抑郁药处方的可能性<sup>[4]</sup>。

### 2 抗抑郁药引起 5-羟色胺综合征 (serotonin syndrome, SS)

SS 是伴随患者大量使用 5-HT 能抗抑郁药物而逐渐出现的综合征。近年来已引起临床重视,SS 发生率不高,但也时有发生<sup>[5-6]</sup>。有报道显示,SS 也出现在其

他可能影响血清 5-HT 水平的药物,如曲马多等<sup>[7-9]</sup>。SS 主要表现焦虑、激越,也可能有意识模糊,可以有植物神经症状,与血清素过度增加有关,严重情况可导致死亡。因此,对于 SS 的早期识别应该重视。5-HT 能抗抑郁药与某些心境稳定药联合使用或身体不适的情况下使用更容易出现 SS。目前,国内外尚未对 SS 的流行病学进行充分的研究。2002 年美国毒物暴露监测系统(toxic exposure surveillance system)从门诊、住院及急诊科收到服用 SSRI 患者 26 733 例,其中 7349 例有明显毒性反应,死亡 93 例<sup>[10]</sup>。根据一项药品上市后监督调查估计,在治疗剂量下,患者服用奈法唑酮(nefazodone),SS 发生率为 0.4‰。而在超量使用 SSRI 患者中,14%~16%患者发生 SS。SS 的诊断主要根据以下标准:(1)在使用 5-HT 能药物后或在增加药物剂量过程中发生,至少具备下列 3 项症状:①精神状态改变(意识错乱,轻躁狂);②激越;③肌阵挛;④腱反射亢进;⑤出汗;⑥寒战;⑦震颤;⑧腹泻;⑨共济失调;⑩发热。(2)排除其他原因。(3)上述症状出现前没有使用或没有加量使用 5-HT 能药物(即症状出现在使用或加量使用 5-HT 能药物之后)<sup>[11]</sup>。

在早期诊断 SS 后应作对症处理。停止使用抗抑郁药物是早期最主要的处理原则。另外,需要注意 SS 与抗精神病药物恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome, NMS)相区别。SS 表现与 NMS 有所不同,包括以下内容:①神经肌肉症状,如震颤和僵硬也出现在 NMS 中,但寒战、共济失调、肌阵挛、反射亢进和髌骨阵挛等特征有助于诊断 SS;②胃肠功能障碍,包括恶心、呕吐和腹泻,这是 NMS 不典型的独特特征。③精神状态和植物神经功能紊乱的变化相似,但体温升高幅度比 NMS 小;④NMS 中白细胞增多与血清肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)和肝酶升高不一致,而 SS 最低;⑤SS 病程通常是良性的,多数患者在致病因素解除后 1~7 d 恢复,而 NMS 恢复可能需要 2 周以上时间<sup>[12]</sup>。

### 3 抗抑郁药引起性功能障碍

抗抑郁药物致性功能障碍是比较常见的副作用,也是患者相对关注度更高的副作用。抗抑郁药可导致性欲下降、性唤起困难、射精延迟、性感缺失及勃起功能障碍,不良反应发生率可高达 80%。相比于去甲肾上腺素能药物,服用 SSRI 患者出现性功能障碍可能性更大。一般而言,米氮平引起性功能障碍概率低,艾司西酞普兰和帕罗西汀引起性功能障碍概率最高。对于某些患者,上述不良反应可随药物减量而消失或减轻。若服用半衰期短的抗抑郁药,如舍曲林或帕罗西

汀,可停药几天,这一方式可改善半数患者性功能及提高对性生活的满意度<sup>[13-15]</sup>。有研究提示,关注性功能时,建议首先考虑阿戈美拉汀、安非他酮、去甲文拉法辛、吗氯贝胺、曲唑酮、维拉佐酮和沃替西汀等<sup>[16]</sup>。

笔者做过类似的循证医学研究。采用固定效应模型法对符合纳入标准的米氮平与SSRIs治疗抑郁症的随机对照研究中药物致性功能障碍的差异进行Meta分析。结果显示,14项研究纳入患者1108例,米氮平组发生性功能障碍5例,SSRIs组106例,两组性功能障碍发生率分别是0.90%和19.2%,综合检验两组差异有统计学意义, $Z=8.03$ , $P<0.01$ ;  $OR=0.07$ ,95% $CI(0.04,0.14)$ 。在治疗抑郁症中,SSRI比米氮平更容易引起性功能障碍,应特别加以关注<sup>[17]</sup>。

#### 4 抗抑郁药引起代谢综合征

抗抑郁药引起代谢综合征发生率小于非典型抗精神病药物<sup>[18]</sup>。但米氮平及有镇静作用的抗抑郁药可引起体质量增加、血糖、血脂升高。这些代谢综合征发生率不定,但某一二个指标异常很常见。抗抑郁药有增加代谢综合征的风险,其机制主要包括食欲改变/体质量的影响、镇静/嗜睡、饮食结构变化、胰岛素受体敏感性改变、葡萄糖转运蛋白改变效应、抗胆碱能活性、神经肽/脂肪因子(如瘦素和胰岛素抵抗)、皮质醇调节障碍(和其他反调节激素)、肝脂质生物合成增加/外周脂质减少利用、中枢/外周单胺受体调节的变化、促炎性网络的激活(例如细胞因子)等。其中帕罗西汀和米氮平对血糖、体质量、脂质代谢有一定影响,与代谢综合征关系更为密切<sup>[19]</sup>。但一般情况下,用药2~4年后有代谢综合征发生率增加<sup>[20]</sup>。

#### 5 抗抑郁药引起心血管副作用

通常情况下,SSRIs对心血管副作用轻微,与三环类抗抑郁药物(tricyclic antidepressive agents,TCA)比较,引起各种心血管副作用可忽略不计,很少有引起心电图异常的报道。因此,对于冠心病伴发焦虑抑郁障碍,建议使用SSRI,尤其推荐舍曲林。对伴有心血管疾病的老年患者,坚持服用抗抑郁药物被证实能够降低病死率<sup>[21]</sup>。

一项针对德语系国家的大样本研究(1993—2010年使用抗抑郁药患者169 278例,其中发生心血管不良反应198例)结果显示,治疗期间心血管不良反应的发生率,单胺氧化酶抑制剂为0.27%,TCAs为0.15%,SNRIs为0.14%,SSRIs为0.08%明显较低。NASSA抗抑郁药米氮平(0.07%)心血管不良反应风险显著低于其他抗抑郁药。最常见的ADR是严重低血压,其次是高血压、心律失常,还有一些罕见的心力

衰竭<sup>[22]</sup>。其结果与同类研究基本相似,并未提示存在人种差异。

SSRI中唯一增加心血管风险的是大剂量西酞普兰和艾司西酞普兰<sup>[23]</sup>。艾司西酞普兰致QTc延长可能与药理学有关。一项交叉对照试验研究发现,艾司西酞普兰剂量由 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 上升到 $30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,QTc增量由4.5 ms增至10.7 ms。该研究指出,细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)2C19慢代谢者服用艾司西酞普兰20 mg,与健康志愿者服用艾司西酞普兰30 mg有相似的血药浓度,提示CYP2C19基因缺陷和CYP2C19抑制药可能引起药物在体内蓄积,易引起心血管不良反应<sup>[24]</sup>。

对于某些抗抑郁药物,风险水平取决于剂量,阿米替林剂量 $<100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 有中等风险,在 $\geq 100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 时风险增加;西酞普兰和艾司西酞普兰在40和 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或以下具有中等风险,在更高剂量下风险增加<sup>[25]</sup>。风险估计随着时间而变化,因此,建议定期更新权威网站(如crediblemeds.org和canadiensensante.gc.ca)验证药物QT风险<sup>[26]</sup>。

#### 6 抗抑郁药引起消化道副作用

抗抑郁药致消化道副作用发生率 $>10\%$ ,属于常见的不良反应。患者在服用新型抗抑郁药不久出现恶心发生率为25%。恶心更常见于服用文拉法辛及SSRIs患者,而安非他酮、米氮平及瑞波西汀则相对少见。大部分患者服药2~3周后症状即逐渐消失,但1/3患者这一症状可持续存在<sup>[27-28]</sup>。分次服药、与食物同服或将大部分剂量安排在临睡前服用有助于减轻这一症状,进食含姜的食物、服用雷尼替丁及奥美拉唑也有好处。另外,在治疗中加入小剂量米氮平,可能同样有效。

约15%患者在服药过程中可能出现腹泻。止泻药或许有用,但对于症状持续存在患者,需要考虑换药。5%患者存在便秘,这些患者可加强身体锻炼,多饮水及进食纤维素,必要时可使用泻药。

#### 7 抗抑郁药引起其他副作用

抗抑郁药物引起转躁,这一点有不少争议。认为这不是抗抑郁药物的副作用,而是由疾病或患者自身的特点决定。但无论如何,这与抑郁药物有关,无论是引起或相关,在抗抑郁药物治疗过程都需要注意<sup>[29]</sup>。因此,目前在抗抑郁药物治疗过程中,都需要评价和关注躁狂症状。

抗抑郁药物引起转躁主要表现为:轻躁狂、躁狂或混合发作状态及慢性激惹状态。为了明确“抗抑郁药物相关的心境障碍”的术语,国际双相障碍协会(ISBD)一直推荐使用“治疗性急性心境转换”来取代

“抗抑郁药物导致的转相”。ISBD 关于“治疗性急性心境转换”的定义提供操作性诊断标准,在将转相抗抑郁药物的使用之前,需要充分考虑到时间、病程、严重性等因素<sup>[30]</sup>,但无论如何,这种病理现象的存在与抗抑郁药物有一定关系。

其他副作用包括镇静、失眠、认知功能障碍等,有些患者还有震颤及其他神经系统的表现,如肌束抽动,头晕或头轻脚重的感觉<sup>[31-34]</sup>。这些副作用一般呈一过性反应,在患者适应药物剂量后均可显示。但对长期存在上述症状的患者则需要提高警惕,应停药或换药治疗。

抗抑郁药本来是用来治疗焦虑和抑郁,但其本身也可以引起焦虑,特别是治疗早期<sup>[35]</sup>。有研究发现,SSRI 类氟西汀和帕罗西汀比 TCA 类氯米帕明更容易出现焦虑<sup>[36]</sup>,循证医学也证实,SSRI 类比 TCA 类更容易引起焦虑<sup>[35]</sup>。

## 8 结束语

抗抑郁药会因治疗对象的不同呈现各种各样的副作用,因此,针对不同患者宜制定个性化的治疗方案,在遵循指南和专家共识的基础上进行调整。部分药物副作用是由于药物剂量过大和联合用药引起,尤其需要临床医生关注。此外,仍有可能还存有一些罕见或严重不良反应,需在临床治疗过程中加强关注。

### 参考文献

- [1] ROBERT D ,GIBBONS C ,HENDRICKS B et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: re-analysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine [J]. Arch Gen Psychiatry ,2012 , 69( 6) : 580-587.
- [2] US Food and Drug Administration. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults [EB/OL]. [2010-12-15]. <http://www.fda.gov/ohrt/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>.
- [3] LARSSON J. Antidepressants and suicide among young women in Sweden 1999-2013 [J]. Int J Risk Saf Med ,2017 , 29( 1/2) : 101-106.
- [4] RICHARD A ,FRIEDMAN M D. Antidepressants' black-box warning - 10 years later [J]. N Engl J Med ,2014 , 371: 1666-1668.
- [5] RAMACHANDRAN V ,DING B ,GEORGE R et al. Conservative management of severe serotonin syndrome with coma, myoclonus, and crossed-extensor reflex complicated by hepatic encephalopathy [J]. Proc Bayl Univ Med Cent , 2018 , 31( 1) : 112-114.
- [6] LITTLE K ,LIN C M ,REYNOLDS P M. Delayed serotonin syndrome in the setting of a mixed fluoxetine and serotonin antagonist overdose [J]. Am J Case Rep ,2018 , 19: 604-607.
- [7] KHAN S ,ASUD S ,KHAN I et al. Serotonin syndrome presenting with concomitant tramadol and diphenhydramine use: a case report of an unlikely side-effect [J]. Cureus , 2018 , 10( 4) : e2421.
- [8] HASSAMAL S ,MIOTTO K ,DALE W et al. Understanding the risk of serotonin syndrome and seizures [J]. Am J Med , 2018 , 9( 18) : 30402-30410.
- [9] HAACKER L ,MALIEKEL M ,BARDSLEY M et al. Serotonin syndrome following septal myectomy in association with fentanyl and methylene blue: a case report [J]. Psychosomatics ,2018 , 13( 18) : 30128-30129.
- [10] WATSON W A ,LITOVITZ T L ,RODGERS G C et al. 2002 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system [J]. Am J Emerg Med ,2003 , 21( 5) : 353-421.
- [11] UDDIN M F ,ALWEIS R ,SHAH S R et al. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: a review [J]. J Clin Diagn Res ,2017 , 11( 9) : OE05-OE07.
- [12] FAIZAN M ,AHAHZAD A ,HAFIS H et al. Overlapping of serotonin syndrome with neuroleptic malignant syndrome due to linezolid-fluoxetine and olanzapine-metoclopramide interactions: a case report of two serious adverse drug effects caused by medication reconciliation failure on hospital admission [J]. Case Reports Med ,2016 , 2016: 7128909.
- [13] URSULA R ,GERALD G ,LAURA C et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis [J]. Drug Saf , 2014 , 37( 1) : 19-31.
- [14] CLAYTON A H ,HANDIWALA L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications [J]. Postgrad Med ,2014 , 126( 2) : 91-99.
- [15] LORENZ T ,RULLO J ,FAUBION S. Antidepressant-induced female sexual dysfunction mayo clinic proceedings [J]. Mayo Clin Proc ,2016 , 91( 9) : 1280-1286.
- [16] CHOKKA P R ,HANKEY J R. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression [J]. Ther Adv Psychopharmacol ,2018 , 8( 1) : 13-23.
- [17] 陈正昕,王鹤秋,金卫东,米氮平与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗抑郁症引起性功能障碍国内文献 Meta 分析 [J]. 中华男科学杂志 ,2008 , 14( 10) : 896-899.
- [18] LEZAD W ,MOKROS L ,KARBOWNIK M S et al. Meta-bolic safety of antidepressant medicines [J]. Pol Merkur Lekarski ,2017 , 42( 251) : 210-213.
- [19] SARAH A ,HILES D ,REVESZ F et al. Bidirectional

- prospective association of metabolic syndrome components with depression, anxiety and antidepressant use [J]. *Depression Anxiety* 2016, 33(8): 754-764.
- [20] ROGER S, MCLINTYER K, YOUNG P, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications [J]. *CNS Drugs* 2010, 24(9): 741-763.
- [21] BIFFI A, SCOOTTI L, REA F, et al. Adherence to antidepressants and mortality in elderly patients with cardiovascular disease [J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(7): 593-602.
- [22] SPINDELEGGER C J, PAPAGEORGIOU K, GROHMANN R, et al. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010 [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014, 18(4). pii: pyu080.
- [23] PAE C U, WANG S M, LEE S J, et al. Antidepressant and QT interval prolongation, how should we look at this issue? Focus on citalopram [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(2): 197-205.
- [24] None. Dose comparison of lexapro and celexa [EB/OL]. (2016-01-06). [2016-01-08]. <http://viagrapharmacie.net/dosecomparison-of-lexapro-and-celexa.html>.
- [25] FERNANDEZ A, BANG S E, SRIVATHSANK, et al. Cardiovascular side effects of newer antidepressants [J]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007, 7(3): 305-309.
- [26] WANG M, SZEPIETOWSKA B, POLONSKY B, et al. Risk of cardiac events associated with antidepressant therapy in patients with long QT syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(2): 182-187.
- [27] EVELINDA T, DEVADAS M, LEIGH-ANN T, et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 1998, 159(10): 1245-52.
- [28] BYMASTER F P, DRESHFIELD-AHMAD L J, THRELKELD P G, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(6): 871-880.
- [29] GIACOMO S, GORGE A, QUIROZ M D, et al. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review [J]. *Clin Psychiatry* 2010, 71(11): 1488-1501.
- [30] 高之涵, 金卫东. 抗抑郁药物与躁狂 [J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(1): 13-15.
- [31] CRAWFORD A A, LEWIS S, NUTT D, et al. Adverse effects from antidepressant treatment: randomised controlled trial of 601 depressed individuals [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(15): 2921-2931.
- [32] KIKUCHI T, SUZUKI T, UCHIDA H, et al. Association between antidepressant side effects and functional impairment in patients with major depressive disorders [J]. *Psychiatry Res* 2013, 210(1): 127-133.
- [33] MICH J, SCHARINGER C, ZAUNER M, et al. A multivariate approach linking reported side effects of clinical antidepressant and antipsychotic trials to in vitro binding affinities [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(9): 1463-1474.
- [34] KHOO A L, ZHOU H J, Teng M, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants [J]. *CNS Drugs* 2015, 29(8): 695-712.
- [35] 林敬华, 吴江. 帕罗西汀、氟西汀与氯米帕明不良反应对照研究 [J]. *医药导报* 2000, 19(6): 599.
- [36] 金卫东, 陈正昕, 董振华, 等. 三环类抗抑郁药物与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗抑郁症致失眠焦虑激越与躁狂的Meta分析 [J]. *医药导报* 2008, 27(10): 1190-1194.