

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^Δ

王肖雲*, 史香芬, 康建, 孙志勇*(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450002)

中图分类号 R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4678-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.20

摘要 目的:系统评价选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女的妊娠安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,纳入SSRI(试验组)对比不接受药物或仅使用安慰剂(对照组)用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女的试验,提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入4项研究,合计2122例患者。Meta分析结果显示,两组患者流产率[RR=0.90,95%CI(0.61,1.35),P=0.62]、受孕率[RR=1.03,95%CI(0.73,1.45),P=0.87]和胎儿出生率[RR=1.03,95%CI(0.65,1.63),P=0.91]比较,差异均无统计学意义。结论:SSRI用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女不会增加流产率,对受孕率和胎儿出生率亦无显著影响。

关键词 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;抑郁症;体外受精联合胚胎移植术;安全性;Meta分析

Pregnancy Safety of Selective 5-Serotonin Reuptake Inhibitor for Depression in Women Underwent *in vitro* Fertilization Combined with Embryo Transfer: A Systematic Evaluation

WANG Xiaoyun, SHI Xiangfen, KANG Jian, SUN Zhiyong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the pregnancy safety of selective 5-serotonin reuptake inhibitor (SSRI) for depression in women underwent *in vitro* fertilization (IVF) combined with embryo transfer, and to provide evidence-based refer-

明艾迪注射液能够显著改善患者生存质量,降低替吉奥的骨髓毒性和消化道毒性,从而减轻患者的不适感,有利于化疗的完成和患者的病后恢复。

综上所述,与单用替吉奥相比,替吉奥联合艾迪注射液治疗晚期胃癌未能明显提高实体瘤治疗效果,但是可以显著改善患者生存质量与免疫力,减少不良反应的发生。但是本次Meta分析纳入的8项研究质量偏低,在试验设计及效应指标统计等方面有所不足。因此,所得结论尚待试验设计合理、严格执行、多疗效评价、大样本量、按照CONSORT标准进行试验报告的RCT进一步验证,同时还应进行长期随访报道,重视阴性结果临床试验的发表,以得出更为可靠的结论指导临床用药。

参考文献

- [1] 邓力.爱迪注射液治疗中晚期恶性肿瘤临床观察[J].现代中西医结合杂志,2000,9(13):1268.
- [2] 张晓鹏.从实体瘤疗效评价标准发展看肿瘤影像学的任务与挑战[J].中华放射学杂志,2010,44(4):341-342.
- [3] Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ.贝塞斯达临床肿瘤学手册[M].曹邦伟,译.3版.北京:科学出版社,2012:875.

- [4] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:995.
- [5] Higgins PTJ, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL].(2011-03)[2016-10]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [6] 罗杰,冷卫东.系统评价/meta分析的理论与实践[M].北京:军事医学科学出版社,2013:124-125.
- [7] 韩伍龙.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌31例[J].江西中医药,2011,42(344):25-26.
- [8] 梁博.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌疗效及对患者生存质量的影响[J].中国处方药,2014,12(8):58-59.
- [9] 王红永,周发祥.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].中医临床研究,2015,7(14):21-22,24.
- [10] 张兵.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2013,15(3):515-516.
- [11] 张春宇.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(47):151-152.
- [12] 周战英.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].临床医学,2014,34(12):126-127.
- [13] 罗继红.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效分析[J].基层医学论坛,2016,20(27):3788-3790.
- [14] 陈凤.艾迪注射液联合替吉奥治疗晚期胃癌的应用效果探究[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(88):104-105.

Δ 基金项目:河南省医学科技攻关项目(No.201403065)

* 主管药师,硕士。研究方向:神经、精神药理学。电话:0371-67966013。E-mail: xiaoyunwang_zzu@hotmail.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学管理。电话:0371-67966013。E-mail: szy1011@hotmail.com

(收稿日期:2016-12-03 修回日期:2017-08-15)

(编辑:申琳琳)

ence. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, Medline, CBM, CJFD, VIP and Wanfang database, trials about SSRI (trial group) vs. no medicine or placebo alone (control group) for depression in women underwent IVF combined embryo transfer were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: A total of 4 studies were included, involving 2 122 patients. Results of Meta-analysis showed there was no statistical significance in miscarriage rate [RR=0.90, 95% CI (0.61, 1.35), $P=0.62$], pregnancy rate [RR=1.03, 95% CI (0.73, 1.45), $P=0.87$] or live birth rate [RR=1.03, 95% CI (0.65, 1.63), $P=0.91$] between 2 groups. CONCLUSIONS: For depression in women underwent IVF combined with embryo transfer, SSRI do not increase miscarriage rate, decrease pregnancy rate and live birth rate and have no significant effect on the results of IVF combined with embryo transfer.

KEYWORDS Selective 5-serotonin reuptake inhibitor; Depression; *In vitro* fertilization combined with embryo transfer; Safety; Meta-analysis

据统计,全球重度抑郁症(Major depressive disorder, MDD)患者约有1.21亿,是致病率和致残率最高的疾病^[1]。我国抑郁症发病率高达32.2%~39.6%^[2-3],是发病率最高的国家。众所周知,抑郁症是一种能够通过药物治愈的疾病。值得注意的是,已经出现心理问题的妇女面对生育压力时心理极为脆弱,抑郁症在行辅助生殖治疗的妇女中发病率极高^[4-7]。美国1项研究表明,在不孕症治疗过程中,39.1%的妇女伴有重度抑郁^[8]。2016年美国医师协会发布的药物治疗与非药物治疗成人重度抑郁症指南中将选择性5-羟色胺(HT)再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)列为治疗成人重度抑郁症的首选药物之一。SSRI能够特异性地结合突触前膜的5-HT转运体,抑制突触前膜对5-HT的再吸收,从而提高突触间隙5-HT浓度,达到抗抑郁的目的。SSRI的起效时间为2~4周,为达到治疗效果需持续服药1~2个月,为妊娠D级药物^[1]。因此,这类行辅助生殖治疗的抑郁症患者使用抗抑郁药的妊娠安全性是临床十分关注的问题。

有研究指出,SSRI并不会导致抑郁症妇女行辅助生殖治疗流产率增加,对受孕率也无影响^[9-12],然而各项研究样本量较小,所得结论参考价值有限,且目前尚未见SSRI对行体外受精(IVF)联合胚胎移植术的抑郁症妇女生殖安全性影响的系统评价。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了SSRI用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女的妊娠安全性,以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床研究。语种限定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 纳入患者拟行体外受精联合胚胎移植术,符合以下条件:接受体外受精联合胚胎移植术治疗的不孕症患者,并于辅助生殖治疗开始前即确诊为抑郁症,患者年龄范围为20~45岁,女性,种族不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者不接受药物或仅接受安慰剂治疗,试验组患者服用SSRI,用药剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为流产率;次要结局指标为受孕率和胎儿出生率。

1.1.5 排除标准 ①数据不全的研究;②无法提取数据

的研究;③重复发表的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库。检索时限均为1985年1月—2016年12月。中文检索式:“[(体外受精联合胚胎移植术)或者(体外受精)或者(卵母细胞单精子显微注射)]”并且“[(精神类药物)或者(抗抑郁药物)或者(选择性5-羟色胺再摄取抑制剂)];英文检索式:“[(assisted reproductive techniques or ART) or (in vitro fertilization or IVF) or (intracytoplasmic sperm injection or ICSI)]”and“[(selective serotonin reuptake inhibitor or SSRI) or (antidepressant) or (psychosomatic medicine)]”。

1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者独立阅读文献题目和摘要后,排除明显不相关文献,再阅读全文以确定纳入情况。两位研究者独立使用统一的提取表提取资料,提取信息包括:研究的一般特征、患者的基本特征、样本量、干预措施、治疗时间、结局评价指标及报道的不良反应等。随机对照试验(RCT)的方法学质量按照Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的评价工具^[13]进行评价;其余非RCT则按Newcastle-Ottawa Scale(NOS)进行评价^[14]。从人群选择和可比性2个方面评价产生偏倚的可能,总分为9分,0~3分为高偏倚,4~7分为中度偏倚,>8分为低偏倚。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)表示。通过 I^2 统计量判定异质性程度,采用 χ^2 检验判断统计学异质性。如果各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行效应分析;反之,则采用随机效应模型进行效应分析。若异质性明显,则使用敏感性分析探讨异质性产生的原因。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。此外,根据入组研究性质不同分为RCT与非RCT进行亚组分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检出相关文献1 954篇,去除重复文献189篇,经阅读全文、摘要后排除无实质性相关内容、非临床研究

等文献 1 720 篇,进一步阅读全文后剔除未使用抗抑郁药物干预、研究对象为夫妻双方且无法分离出女方数据等文献 41 篇,最终纳入 4 篇(项)研究^[9-12],合计 2 122 例患者。SSRI 类药物包括:氟西汀^[10-11]、舍曲林^[10]、西酞普兰^[10]、帕罗西汀^[10]、文拉法辛^[10]、奈法唑酮^[10],另 2 项研究

未注明使用 SSRI 药物的具体名称^[9,12]。SSRI 类药物均在辅助生殖治疗结束前使用。纳入研究试验组与对照组患者在年龄、病程等基线资料方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入研究基本信息见表 1。

表 1 纳入研究基本信息

Tab1 Basic information of including studies

第一作者及发表年份	研究类型	样本量	SSRI	使用时间	对照组设置	结局指标
Cesta CE (2016) ^[9]	队列研究	993	未见	周期开始前 6 个月内	周期开始 6 个月内未使用抗抑郁药的抑郁症女性	流产率,受孕率,胎儿出生率
Friedman BE(2009) ^[10]	回顾性研究	950	7 种 SSRI	周期内	未使用抗抑郁药的女性	流产率,受孕率,胎儿出生率
Serafini P (2009) ^[11]	前瞻性、随机、双盲和安慰剂对照试验研究	104	氟西汀	IVF 治疗中	安慰剂使用者	流产率,受孕率,胎儿出生率
Klock SC(2004) ^[12]	回顾性图研究	75	未见	IVF 治疗中	未服用抗抑郁药的女性	流产率,受孕率

2.2 质量评价结果

4 项研究中,有 1 项为前瞻性随机双盲安慰剂对照试验,对随机方法进行描述,实施分配隐藏,结局数据完整,质量评价等级为 A 级^[11]。其余 3 项为回顾观察性研究,无法排除选择性偏倚和测量性偏倚的可能性,Newcastle-Ottawa 质量评价结果见表 2。仅 1 项研究报道临床试验注册^[9],故不清楚是否存在选择性报道。

表 2 3 项研究的 Newcastle-Ottawa scale 质量评价(分)

Tab 2 Newcastle-Ottawa quality assessment scale of 3 studies(score)

第一作者及发表年份	人群选择	可比性			结果	总分
		是否为同一 SSRI 药物	药物使用是否在 IVF 期	对照组设置		
Cesta CE (2016) ^[9]	3	0	1	1	2	7
Friedman BE(2009) ^[10]	3	0	1	0	2	6
Klock SC(2004) ^[12]	1	0	1	0	1	3

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 流产率 4 项研究(共 2 122 例患者,其中 721 例患者受孕)均报道了流产率,各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定效应模型进行效应分析,详见图 1。Meta 分析结果显示,两组患者流产率比较,差异无统计学意义[RR=0.90, 95% CI (0.61, 1.35), $P=0.62$]。

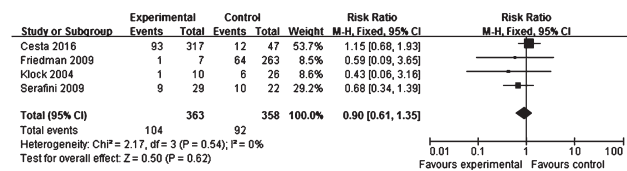


图 1 两组患者流产率的 Meta 分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of miscarriage rate in 2 groups

2.3.2 受孕率 4 项研究(共 2 122 例患者)报道了受孕率,各研究间有统计学异质性($P=0.06, I^2=59%$),采用随机效应模型进行效应分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,两组患者受孕率比较,差异无统计学意义[RR=1.03, 95% CI(0.73, 1.45), $P=0.87$]。

2.3.3 胎儿出生率 3 项研究^[9-11](共 2 047 例患者)报道了胎儿出生率,各研究间有统计学异质性($P=0.07, I^2=$

62%),采用随机效应模型进行效应分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,两组患者胎儿出生率比较,差异无统计学意义[RR=1.03, 95% CI(0.65, 1.63), $P=0.91$]。

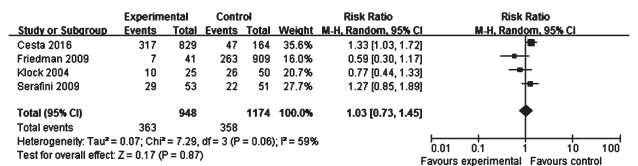


图 2 两组患者受孕率的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of pregnancy rate in 2 groups

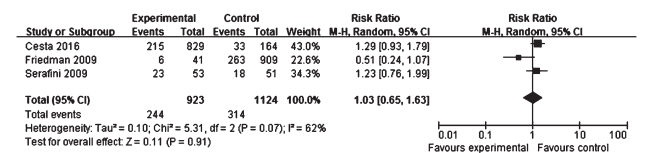


图 3 两组患者胎儿出生率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of live birth rate in 2 groups

2.3.4 亚组分析 以 RCT 和非 RCT 分别进行亚组分析,结果发现流产率、受孕率和胎儿出生率比较,差异均无统计学意义,详见表 3。

表 3 亚组分析结果

Tab 3 Subgroup analysis of 3 outcome indicators

结局指标	RCT 组	非 RCT 组	亚组间差异
流产率	RR=0.68, 95% CI(0.34, 1.39), $P=0.29$	RR=0.99, 95% CI(0.61, 1.61), $P=0.98$	$P=0.39, I^2=0$
受孕率	RR=1.27, 95% CI(0.85, 1.89), $P=0.24$	RR=0.91, 95% CI(0.54, 1.53), $P=0.72$	$P=0.56, I^2=0$
胎儿出生率	RR=1.23, 95% CI(0.76, 1.99), $P=0.40$	RR=0.86, 95% CI(0.34, 2.15), $P=0.74$	$P=0.61, I^2=0$

2.4 敏感性分析

通过改变效应模型,对流产率、受孕率和胎儿出生率进行敏感性分析,结果见表 4。由表 4 可知,3 个结局指标的 Meta 分析结果均无变化,提示本研究结果较为稳定。

3 讨论

SSRI 类药物是临床一线抗抑郁药,同时还在焦虑症、强迫症、适应性障碍等的治疗中广泛使用行体外受精联合胚胎移植术的妇女为抑郁症高发人群^[8],持续的

表4 敏感性分析结果

Tab 4 Results of sensitivity analysis

结局指标	固定效应模型	随机效应模型
流产率	RR=0.90, 95%CI(0.61, 1.35), P=0.62	RR=0.91, 95%CI(0.61, 1.35), P=0.63
受孕率	RR=1.13, 95%CI(0.93, 1.38), P=0.20	RR=1.03, 95%CI(0.73, 1.45), P=0.87
胎儿出生率	RR=1.13, 95%CI(0.82, 1.55), P=0.47	RR=1.03, 95%CI(0.65, 1.63), P=0.91

抑郁状态不仅严重影响了患者的生活质量,而且导致治疗成功率降低^[13]。目前,对该类人群抗抑郁治疗的安全性研究尚为空白。

本研究结果提示,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对照组比较,差异均无统计学意义。这提示SSRI类抗抑郁药用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症患者妊娠安全性较好。亚组分析中,以上3项结局指标在RCT组和非RCT组间均无统计学异质性。此外,敏感性分析提示本研究所得的结果较为稳定和可靠。

本研究存在以下局限性:第一,纳入研究中,仅有1项为RCT^[11],其余3项均为回顾性观察性研究。第二,纳入研究中仅有1项为多中心研究^[9],其余3项为单中心研究。第三,纳入研究中仅1项为安慰剂对照^[11],其余3项以不干预为对照组。第四,纳入研究中仅1项研究进行临床试验注册^[9],尚不明确是否存在选择性报道的风险。第五,SSRI类抗抑郁药组患者受孕率和胎儿出生率的Meta分析中异质性较大,敏感性分析显示,Cesta CE等^[9]的研究对异质性贡献较大,该研究为多中心、大样本研究,而其余3项为单中心、小样本研究;其余异质性的主要原因为年龄和病程。第六,纳入研究缺乏SSRI类药物抗抑郁疗效及不良反应的结果,只有1项研究报道了服用氟西汀对患者心理评分的影响,结果显示与安慰剂组相比,氟西汀组的状态焦虑量表(STAI-S)分值并未显著降低,提示氟西汀对患者焦虑状态无改善作用^[11],其余3项均未报道氟西汀对抑郁、焦虑的有效率。另外,还有1项研究报道了服用氟西汀患者未见自杀倾向等严重不良反应^[11]。第七,此次Meta分析纳入研究数量较少,质量亦不高,因此本次系统评价的结果需谨慎对待。

综上所述,SSRI类抗抑郁药用于行体外受精联合胚胎移植术的抑郁症妇女不会增加流产率,对受孕率和胎儿出生率亦无显著影响。但因国内外均缺乏高质量的随机双盲对照试验,因此本文所得结论尚需进一步证实。

参考文献

[1] Geddes JR, Carney SM, Davies C, *et al.* Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review[J]. *Lancet*, 2003, 361(9358): 653-661.

[2] 曹倍辈,汪静,江洪波,等.武汉市部分流动人口育龄妇女抑郁现状及影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(2):143-146.

[3] Dong X, Qu Z, Liu F, *et al.* Depression and its risk factors among pregnant women in 2008 Sichuan earthquake area and non-earthquake struck area in China[J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2):566-572.

[4] Ross LE. Perinatal mental health in lesbian mothers: a review of potential risk and protective factors[J]. *Women Health*, 2005, 41(3):113-128.

[5] Seimyr L, Welles-Nystrom B, Nissen E. A history of mental health problems may predict maternal distress in women postpartum[J]. *Midwifery*, 2013, 29(2):122-131.

[6] Borneskog C, Sydsjo G, Lampic C, *et al.* Symptoms of anxiety and depression in lesbian couples treated with donated sperm: a descriptive study[J]. *BJOG*, 2013, 120(7): 839-846.

[7] Robertson E, Grace S, Wallington T, *et al.* Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2004, 26(4):289-295.

[8] Holley SR, Pasch LA, Bleil ME, *et al.* Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5):1332-1339.

[9] Cesta CE, Viktorin A, Olsson H, *et al.* Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: association with in vitro fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6):1594-1602.

[10] Friedman BE, Rogers JL, Shahine LK, *et al.* Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on in vitro fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(4):1312-1314.

[11] Serafini P, Lobo DS, Grosman A, *et al.* Fluoxetine treatment for anxiety in women undergoing in vitro fertilization[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105(2):136-139.

[12] Klock SC, Sheinin S, Kazer R, *et al.* A pilot study of the relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and in vitro fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(4):968-969.

[13] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [EB/OL].(2011-03) [2017-02]. <http://handbook.cochrane.org>.

[14] Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, *et al.* Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(10): 2763-2776.

(收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-06-23)

(编辑:申琳琳)