

· 综述 ·

抗抑郁药生态毒性效应研究进展

牛慧侠¹, 王晓峰²综述; 楼晓明²审校

1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315000; 2. 浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051

摘要: 近年来抗抑郁药的消耗量日益增长, 越来越多的抗抑郁药及其代谢产物进入水体和土壤环境, 对常年生活在这种环境里的动物产生毒性危害, 进而可能通过食物链的传递进入人体, 带来健康隐患。本文收集2005—2021年国内外发表的关于环境中抗抑郁药污染及其毒性效应的研究文献, 主要对抗抑郁药的生物蓄积、急性毒性、生殖与发育毒性、代谢影响和生物行为改变等毒性效应进行综述, 为探究环境中抗抑郁药对人群的健康影响提供参考。

关键词: 抗抑郁药; 环境污染; 生态毒性

中图分类号: R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 09-0902-05

Research progress on ecotoxicological effects of antidepressants

NIU Huixia¹, WANG Xiaofeng², LOU Xiaoming²

1. School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315000, China; 2. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: With the increasing rise in antidepressant consumption, more and more antidepressants and their metabolic products enter into water and soil environments. This will cause toxicity to animals living in these environments, and antidepressants may be transferred to humans via food chain, leading to human health risks. Based on national and international publications pertaining to environmental pollution and toxic effects of antidepressants during the period between 2005 and 2021, this review summarizes the biological accumulation, acute toxicity, reproductive and developmental toxicity, metabolic effects and biological behavior changes of antidepressants, so as to provide insights into the elucidation of the impact of antidepressants on human health risks.

Keywords: antidepressant; environmental pollution; ecotoxicity

抗抑郁药是治疗中重度抑郁症的主要手段, 目前市面上的抗抑郁药主要有单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺能抑制剂等。抗抑郁药的过度使用非常常见, 有调查显示, 有超过一半的英国女性在服用抗抑郁药^[1]; 2000—2017年世界经济合作与发展组织国家的抗抑郁药销量翻了一番^[2]。抗抑郁药消耗量的日益增长使越来越多的抗抑郁药进入环境, 多篇文献报道在河流、地表水、地下水、饮用水、固体沉积物和淤泥中检测出抗抑郁药及其代谢产物^[3]。虽然环境中的抗抑郁药浓度较低, 但是由于其高效的生物靶向作用和难降解性, 通过饮食途径

进入人体后可能会对健康产生潜在影响^[4]。目前学术界主要关注水环境中抗抑郁药的存在情况及其对水生生物的不利影响; 还有少量文献报道了土壤环境中的抗抑郁药, 并且对其在土壤中存在的持久性和农作物、土壤中的无脊椎动物对其吸附情况进行研究。本文重点检索了2005—2021年国内外发表的关于抗抑郁药环境暴露及生态影响的研究文献, 主要对环境中抗抑郁药引起的生物毒性效应进行综述, 为环境中抗抑郁药对人群的健康影响研究提供参考。

1 抗抑郁药环境暴露情况

抗抑郁药不能被人体完全代谢吸收, 最终以原药或者有活性的代谢产物形式排出体外, 和医院、制药厂的废水一起排入污水处理厂。然而, 污水处理厂的现有技术尚不能将这些化合物完全消除, 因此污水处理厂是这些化合物进入环境的主要途径, 医院和制药厂则是主要来源^[5]。氟西汀作为一种5-羟色胺再摄

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.09.008

作者简介: 牛慧侠, 硕士研究生在读

通信作者: 楼晓明, E-mail: xmlou@cdc.zj.cn

取抑制剂经常被检出,因此也成为了主要研究对象。英国的监测结果显示,在污水处理厂入口水中氟西汀浓度为 19 ng/L,在出口水中为 16 ng/L^[6]。加拿大一项研究显示,污水处理厂出口水中文拉法辛的浓度最高,达到 1 087 ng/L;去甲氟西汀浓度最低,为 7.4 ng/L;氟西汀、舍曲林、去甲舍曲林和阿米替林的浓度分别为 11、12、15 和 71 ng/L^[7]。

经污水处理厂处理后这些残留的化合物会进入地下水、地表水等水环境中。TOGOLA 等^[8]研究显示,阿米替林和丙咪嗪在海水中的浓度分别为 2.6 ng/L 和 1.6 ng/L,在西班牙地表水中的浓度分别为 2.2 ng/L 和 1.2 ng/L,在自来水中的浓度均为 0.7 ng/L。BENOTTI 等^[9]在对美国饮用水检测发现氟西汀浓度为 0.8 ng/L。中国上海一项研究显示饮用水中氟西汀未检出,河水中氟西汀浓度为 0.4 ng/L^[3]。

处理后的污水污泥被用作农田的上等肥料和再生废水灌溉,残留的抗抑郁药通过这些方式进入土壤环境^[10]。LAJEUNESSE 等^[11]研究发现,处理过的生物固体中西酞普兰、阿米替林和舍曲林的平均浓度最高,分别为 1 033 ng/g、768 ng/g 和 833 ng/g。RADJENOVIĆ 等^[12]研究表明,在二级污泥样本中抗抑郁药氟西汀浓度为 (92.1±47.6) ng/g、帕罗西汀浓度为 (60.2±30.9) ng/g。土壤、生物固体和土壤-生物固体混合物中的抗抑郁药均不降解,且对生物降解具有抵抗力,可以持久存在^[10]。

目前关于环境中抗抑郁药的研究主要集中在欧美发达国家,并呈现出地区差异性。在 DIAZ-CAMAL 等^[13]的综述中相关研究主要涉及欧洲 (50%),其次是北美 (38%) 和亚洲 (10%)。朱培元等^[14]研究发现,抗抑郁药在空间上的分布不均匀,和长江的采样点相比,秦淮河的污染浓度相对较高,推测可能和秦淮河水流量小、分支多,容易受岸边居民生活污染源的影响有关。WU 等^[3]研究显示,医院、污水处理厂附近河流下游抗抑郁药的浓度高于上游。

2 抗抑郁药的生物毒性效应

2.1 生物蓄积 水环境中存在的抗抑郁药及其代谢产物可在水生生物的脑、肝、性腺和肌肉中蓄积。ARNNOK 等^[5]研究表明,在鱼类的多个组织中均检出抗抑郁药,根据干重计算,舍曲林的代谢产物去甲舍曲林在脑部的含量最高,达 400 ng/g、肝为 647 ng/g、性腺为 44 ng/g、肌肉为 73 ng/g;同时在性腺、肝和肌肉中检出文拉法辛,高达 57 ng/g。抗抑郁药在生物组织中的生物蓄积能力与其在环境中的浓度相关:

相对较高的生物浓缩因子 (bioconcentration factors, BCF) 存在于相对较低的环境暴露浓度下^[15]。

土壤中的抗抑郁药可能被粮食作物吸收。WU 等^[16]通过灌溉向豆类盆栽中添加 0.07 mg 氟西汀,发现在第 60 天和第 100 天时土壤中氟西汀浓度分别为 (0.8±0.3) ng/g 和 (0.5±0.4) ng/g,但是根茎叶中均未检测到氟西汀;通过生物固体向盆栽中添加 0.61 mg 氟西汀时,在第 60 天和第 100 天时土壤中氟西汀浓度分别为 (40.5±5.6) ng/g 和 (47.8±2.8) ng/g,第 60 天时根和茎中的浓度为 (22.2±5.3) ng/g 和 (8.1±0.8) ng/g,叶中未检测到,第 100 天时根中浓度为 (20.4±4.1) ng/g,茎、叶和果实中未检测到。此外,有研究发现土壤中抗抑郁药放射性减少,随后蚯蚓体内的放射性增加^[17]。抗抑郁药进入蚯蚓体内后,可通过生物积累和生物放大作用进入食物链,导致鸟类等捕食者的二次中毒^[18]。与水生生物一样,在鸟类中,氟西汀及其代谢产物在各器官组织中的蓄积和分布并不均匀,游离化合物在肝脏中的浓度最高;在野生鸚鵡羽毛中检测到氟西汀的存在,类似于哺乳动物口服后氟西汀会沉积到头发中^[19]。

2.2 急性毒性 DUARTE 等^[20]通过生物标志物的反应评估氟西汀的急性毒性:氟西汀急性暴露 96 h 对抗氧化剂超氧化物歧化酶无明显影响,但对过氧化氢酶和乙酰胆碱酯酶呈剂量依赖性的抑制作用,10 mg/L 氟西汀对乙酰胆碱酯酶活性的抑制程度高达 37%。MINGUEZ 等^[21]采用溶酶体膜稳定性 (lysosomal membrane stability, LMS) 评估法和噻唑蓝比色分析法 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 评估 8 种抗抑郁药对鲍鱼血细胞的细胞毒性,发现毒性最大的是舍曲林,两种毒性试验的半数效应浓度 (median effective concentration, EC₅₀) 分别为 (4.40±1.89) mg/L 和 (0.74±0.11) mg/L;毒性最小的是文拉法辛,两种毒性试验的 EC₅₀ 均高于 100 mg/L。同时雷湘杰^[22]的实验中发现了阿米替林的严重急性毒性,10 mg/L 可导致斑马鱼胚胎死亡,暴露 60 h 死亡率甚至达到 100%。综上所述,当水环境中抗抑郁药浓度达到毫克每升水平时对鱼类可造成显著影响,但以往报道显示水环境中抗抑郁药浓度通常为微克每升甚至纳克每升级别,因此水环境中抗抑郁药一般不会对水生生物造成明显的急性毒性。

2.3 生殖与发育毒性 水环境中的抗抑郁药会破坏这些水生生物的生理过程,导致生殖行为改变、胚胎发育异常和生殖能力下降。

WEINBERGER 等^[23]研究指出,环境浓度为

1 $\mu\text{g/L}$ 的氟西汀会显著影响鱼类的交配行为,尤其是雄鱼的筑巢和防御行为,并且随着氟西汀浓度增加,雄鱼交配行为减少;此外,接触 100 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀的雄鱼不会花费时间去追逐雌鱼,而是攻击雌鱼。雌性斑马胎贝暴露于氟西汀 6 周后成熟卵母细胞显著减少,雄性的精子浓度显著降低;受精完成后,暴露于 4 800 $\mu\text{g/L}$ 的去甲替林时,胚胎 72 h 全部孵化,但 144 h 后无一存活;当浓度为 10 300 $\mu\text{g/L}$ 时,只有 50% 的胚胎成功孵化;当浓度为 22 000 $\mu\text{g/L}$ 和 46 900 $\mu\text{g/L}$ 时,胚胎全部死亡^[24]。但是另一项研究表明低浓度抗抑郁药(氟西汀和 10 $\mu\text{g/L}$ 米安色林)短期暴露对斑马鱼胚胎的孵化率并无显著影响^[25]。氟西汀通过下调 5-羟色胺能受体和多巴胺能受体转录水平,影响神经传递系统的作用,对鱼类的繁殖产生负面影响^[26]。研究者还推测,高浓度的氟西汀可能会抑制肌肉运动,导致胚胎无法打破真皮屏障,降低打破卵壳的能力^[27]。

在鱼类的早期生命阶段,它们对所处环境中的化学物质极其敏感,该阶段生理状态的变化将会显著影响生长发育。刘帅^[25]研究发现,暴露于 10 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀和米安色林的斑马鱼幼鱼的平均体长与对照组相比明显变短。斑马鱼受精卵中文拉法辛沉积会影响胚胎心脏的早期发育,包括第一次心跳的时间、心脏大小,导致受精后 24 h 和 48 h 的心率加快,扰乱心脏发育,并且有可能造成斑马鱼幼体的心血管损伤^[28]。另外,对牡蛎的胚胎实验表明,随着抗抑郁药浓度的增加,其变态成功率会显著降低,导致正常 D 型幼虫的比率下降;在 250 $\mu\text{g/L}$ 的度洛西汀作用下,未观察到正常 D 型幼虫^[29]。以上结果证明了抗抑郁药的暴露对鱼类的早期发育有明显的抑制作用。

2.4 代谢影响 环境中存在的抗抑郁药会影响机体的代谢水平。BEST 等^[30] 研究结果显示,虹鱼暴露于 0.2 $\mu\text{g/L}$ 和 1.0 $\mu\text{g/L}$ 的文拉法辛 7 天后,对急性应激源处理的代谢反应受到了损害,血糖水平的升高有所减弱,提示其肝脏代谢能力受到了影响。INGS 等^[31] 在城市污水处理厂的上游(对照组)和下游(暴露组)分别笼养虹鱼幼鱼,暴露 14 天后发现与对照组、10% 流出物组相比(距排污口下游约 40 m),100% 流出物组(距排污口下游约 10 m)的血浆皮质醇和乳酸水平显著升高。

2.5 行为改变 抗抑郁药对所处环境中生物的行为有不同的影响。关于氟西汀对斑马鱼游泳速度的研究发现,暴露于 5 ng/L 和 500 ng/L 氟西汀时斑马鱼游

泳能力降低,>500 ng/L 浓度暴露 7 天游泳速度明显减慢,此后下降速度减缓,在 5 000 ng/L 时游泳速度最慢^[32]。另一项研究证明氟西汀除了可以减少鱼类的活动量以外,还减少了活动时间(高达 93%),运动延迟增加近 3 倍^[20]。氟西汀对捕食行为也有影响。与对照组、0.1 $\mu\text{g/L}$ 和 1 $\mu\text{g/L}$ 的氟西汀暴露组相比,10 $\mu\text{g/L}$ 和 100 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀暴露组黑头呆鱼找到并吃掉取食场所中全部甲虫所用的时间更长;1 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀暴露可显著减少鱼类对模拟捕食者的惊吓反应,使回避距离缩短一半,10、100 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀暴露的鱼类对模拟捕食者甚至没有惊吓反应^[23]。MCCALLUM 等^[33] 研究氟西汀对鱼类攻击行为的影响中发现,急性暴露于 40 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀 3 天可以减少多种环境背景下的攻击行为。然而另一项研究发现,暴露于 100 $\mu\text{g/L}$ 氟西汀的雄性鱼类具有很强的攻击性,有 67% 的雌性鱼类被杀,这种针对雌性的攻击行为明显是反常的;但是这些强攻击性行为的影响是可逆的,去除抗抑郁药作用后情况可得到明显改善^[23]。抗抑郁药通过影响胚胎中 5-羟色胺能神经的传递,引起体内 5-羟色胺和多巴胺能转运体转录水平的下调,从而对鱼类的行为产生负面影响^[26]。研究发现环境中的去甲替林会抑制斑马鱼体内乙酰胆碱酯酶活性,引起胆碱能系统变化,从而导致行为改变^[24]。

BEAN 等^[34] 对鸚鵡的研究发现,当用预测环境浓度氟西汀(1.3 μg 每周 5 d)处理后,鸚鵡的觅食行为明显减少,表现为较低的摄食欲望和延迟的觅食高峰,可能是氟西汀减弱了鸚鵡对刺激觅食行为信号的敏感性。还有研究者发现,接触氟西汀会显著降低雌性鸟类的攻击行为,但其他活动水平并没有明显改变^[35]。

3 小 结

目前的研究证实抗抑郁药广泛存在于水环境和土壤中,同时在生物体内蓄积并产生了较为严重的生态毒性。这些抗抑郁药可通过食物链的传递进入人体,因此,深入研究环境抗抑郁药对普通人群的健康影响意义重大。目前研究多集中在水环境中抗抑郁药的存在情况以及对水生生物的影响,但仍缺乏抗抑郁药被农作物和土壤中的无脊椎生物吸收方面的研究和对生物不利影响的机制研究,也尚未见环境中抗抑郁药对人体影响的研究。今后不仅需要深入研究抗抑郁药引起生态毒性的主要机制,更需要关注这些抗抑郁药进入环境以后人体的暴露途径和内外暴露水平,研究实

际环境暴露情况下抗抑郁药可能对人体产生生殖发育毒性、代谢影响、神经行为等方面的健康风险,明确其可能会产生的负面影响,为制定环境健康等相关标准提供参考依据。

参考文献

- [1] 张国双. 抗抑郁药过度使用的现状 [J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25 (3): 211-212.
ZHANG G S. The overuse of antidepressants [J]. J Clin Psychiatry, 2015, 25 (3): 211-212.
- [2] VAUDIN P, AUGÉ C, JUST N, et al. When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: potential neural effects and underlying mechanisms [J/OL]. Environ Res, 2022, 205 [2022-06-16]. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112495>.
- [3] WU M, XIANG J, CHEN F, et al. Occurrence and risk assessment of antidepressants in Huangpu River of Shanghai, China [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2017, 24 (25): 20291-20299.
- [4] FONG P P, FORD A T. The biological effects of antidepressants on the molluscs and crustaceans: a review [J]. Aquat Toxicol, 2014, 151.
- [5] ARNNOK P, SINGH R R, BURAKHAM R, et al. Selective uptake and bioaccumulation of antidepressants in fish from effluent-impacted Niagara River [J]. Environ Sci Technol, 2017, 51 (18): 10652-10662.
- [6] LI Y, TAGGART M A, MCKENZIE C, et al. A SPE-HPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of prioritised pharmaceuticals and EDCs with high environmental risk potential in freshwater [J]. J Environ Sci (China), 2021, 100: 18-27.
- [7] FERNANDES M J, PAÍGA P, SILVA A, et al. Antibiotics and antidepressants occurrence in surface waters and sediments collected in the north of Portugal [J]. Chemosphere, 2020, 239: 124729.
- [8] TOGOLA A, BUDZINSKI H. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples [J]. J Chromatogr A, 2008, 1177 (1): 150-158.
- [9] BENOTTI M J, TRENHOLM R A, VANDERFORD B J, et al. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water [J]. Environ Sci Technol, 2009, 43 (3): 597-603.
- [10] LI H, SUMARAH M W, TOPP E. Persistence of the tricyclic antidepressant drugs amitriptyline and nortriptyline in agriculture soils [J]. Environ Toxicol Chem, 2013, 32 (3): 509-516.
- [11] LAJEUNESSE A, SMYTH S A, BARCLAY K, et al. Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada [J]. Water Res, 2012, 46 (17): 5600-5612.
- [12] RADJENOVIĆ J, JELIĆ A, PETROVIĆ M, et al. Determination of pharmaceuticals in sewage sludge by pressurized liquid extraction (PLE) coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) [J]. Anal Bioanal Chem, 2009, 393 (6/7): 1685-1695.
- [13] DIAZ-CAMAL N, CARDOSO-VERA J D, ISLAS-FLORES H, et al. Consumption and occurrence of antidepressants (SSRIs) in pre- and post-COVID-19 pandemic, their environmental impact and innovative removal methods: a review [J/OL]. Sci Total Environ, 2022, 829 [2022-06-16]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154656>.
- [14] 朱培元, 于雪晴, 何新辰, 等. 南京水体中抗抑郁类药物的赋存及风险评估 [J]. 环境检测管理与技术, 2019, 31 (6): 37-41.
ZHU P Y, YU X Q, HE X C, et al. Occurrence and risk assessment of antidepressants in surface water in Nanjing [J]. Adm Tech Environ Monit, 2019, 31 (6): 37-41.
- [15] 潘辰苑. 抗抑郁药氟西汀及其光解产物的生物蓄积与生态毒理效应研究 [D]. 上海: 上海大学, 2017.
PAN C Y. Bioaccumulation characteristics and ecotoxicological effects of antidepressant fluoxetine and its photodegradation products [D]. Shanghai: Shanghai University, 2017.
- [16] WU C, SPONGBERG A L, WITTER J D, et al. Uptake of pharmaceutical and personal care products by soybean plants from soils applied with biosolids and irrigated with contaminated water [J]. Environ Sci Technol, 2010, 44 (16): 6157-6161.
- [17] CARTER L J, GARMAN C D, RYAN J, et al. Fate and uptake of pharmaceuticals in soil-earthworm systems [J]. Environ Sci Technol, 2014, 48 (10): 5955-5963.
- [18] CARTER L J, RYAN J J, BOXALL A B A. Effects of soil properties on the uptake of pharmaceuticals into earthworms [J]. Environ Pollut, 2016, 213: 922-931.
- [19] WHITLOCK S E, PEREIRA M G, LANE J, et al. Detecting fluoxetine and norfluoxetine in wild bird tissues and feathers [J]. Environ Int, 2019, 126: 193-201.
- [20] DUARTE I A, PAIS M P, REIS-SANTOS P, et al. Biomarker and behavioural responses of an estuarine fish following acute exposure to fluoxetine [J]. Mar Environ Res, 2019, 147: 24-31.
- [21] MINGUEZ L, FARCY E, BALLANDONNE C, et al. Acute toxicity of 8 antidepressants: what are their modes of action? [J]. Chemosphere, 2014, 108: 314-319.
- [22] 雷湘杰. 水体中三环类抗抑郁药阿米替林的紫外光解行为及其毒性研究 [D]. 上海: 上海大学, 2015.
LEI X J. Study of UV-photolysis behavior and toxicity of waterborne tricyclic antidepressant amitriptyline (AMT) [D]. Shanghai: Shanghai University, 2015.
- [23] WEINBERGER J, KLAPER R. Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviors involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow) [J]. Aquat Toxicol, 2014, 151: 77-83.
- [24] OLIVEIRA A C, FASCINELLI M L, ANDRADE T S, et al. Exposure to tricyclic antidepressant nortriptyline affects early-life stages of zebrafish (*Danio rerio*) [J/OL]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 210 [2022-06-16]: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111868>.
- [25] 刘帅. 基于 RNA-Seq 技术的三种抗抑郁药对斑马鱼胚胎的早期毒性效应研究 [D]. 上海: 上海大学, 2016.
LIU S. RNA-seq analysis of the toxicity response of zebrafish embryos to three antidepressants [D]. Shanghai: Shanghai University, 2016.

(下转第 913 页)

- trols cell cycle G2-M transition through the regulation of CDK1 and MAD2 expression/ubiquitination [J]. *J Pathol*, 2017, 243 (1): 123-134.
- [15] LEE M, CHO Y, KIM D, et al. Menadione induces G2/M arrest in gastric cancer cells by down-regulation of CDC25C and proteasome mediated degradation of CDK1 and cyclin B1 [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (12): 5246-5255.
- [16] FU S, JIN L, GONG T, et al. Effect of sinomenine hydrochloride on radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39 (4): 1601-1608.
- [17] HU M, LIU Q, SONG P, et al. Abnormal expression of the mitotic checkpoint protein BubR1 contributes to the anti-microtubule drug resistance of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (1): 185-192.
- [18] VLEUGEL M, HOEK T A, TROMER E, et al. Dissecting the roles of human BUB1 in the spindle assembly checkpoint [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128 (16): 2975-2982.
- [19] URBANUCCI A, SAHU B, SEPPÄLÄ J, et al. Overexpression of androgen receptor enhances the binding of the receptor to the chromatin in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (17): 2153-2163.
- [20] GOLDENSON B, CRISPINO J D. The aurora kinases in cell cycle and leukemia [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (5): 537-545.
- [21] ZHONG X. Identification of crucial miRNAs and genes in esophageal squamous cell carcinoma by miRNA-mRNA integrated analysis [J/OL]. *Medicine*, 2019, 98 (27) [2022-06-25]. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000016269>.
- [22] KIKUCHI J, KINOSHITA I, SHIMIZU Y, et al. Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological significance in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 72 (2): 229-237.
- 收稿日期: 2022-03-24 修回日期: 2022-06-25 本文编辑: 徐文璐

(上接第 905 页)

- [26] CUNHA V, RODRIGUES P, SANTOS M M, et al. Fluoxetine modulates the transcription of genes involved in serotonin, dopamine and adrenergic signalling in zebrafish embryos [J]. *Chemosphere*, 2018, 191: 954-961.
- [27] DE FARIAS N O, OLIVEIRA R, SOUSA-MOURA D, et al. Exposure to low concentration of fluoxetine affects development, behaviour and acetylcholinesterase activity of zebrafish embryos [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2019, 215: 1-8.
- [28] THOMPSON W A, SHVARTS BURD Z, VIJAYAN M M. The antidepressant venlafaxine perturbs cardiac development and function in larval zebrafish [J/OL]. *Aquat Toxicol*, 2022, 242 [2022-06-16]. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.106041>.
- [29] DI POI C, EVARISTE L, SERPENTINI A, et al. Toxicity of five antidepressant drugs on embryo-larval development and metamorphosis success in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas* [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21 (23): 13302-13314.
- [30] BEST C, MELNYK-LAMONT N, GESTO M, et al. Environmental levels of the antidepressant venlafaxine impact the metabolic capacity of rainbow trout [J]. *Aquat Toxicol*, 2014, 155: 190-198.
- [31] INGS J S, SERVOS M R, VIJAYAN M M. Exposure to municipal wastewater effluent impacts stress performance in rainbow trout [J]. *Aquat Toxicol*, 2011, 103 (1/2): 85-91.
- [32] AL SHURAIQI A, AL-HABSI A, BARRY M J. Time-, dose- and transgenerational effects of fluoxetine on the behavioural responses of zebrafish to a conspecific alarm substance [J/OL]. *Environ Pollut*, 2021, 270 [2022-06-16]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116164>.
- [33] MCCALLUM E S, BAAOSE A P H, WARRINER T R, et al. An evaluation of behavioural endpoints: The pharmaceutical pollutant fluoxetine decreases aggression across multiple contexts in round goby (*Neogobius melanostomus*) [J]. *Chemosphere*, 2017, 175: 401-410.
- [34] BEAN T G, BOXALL A B A, LANE J, et al. Behavioural and physiological responses of birds to environmentally relevant concentrations of an antidepressant [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369 (1656) [2022-06-16]. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0575>.
- [35] ARNOLD K E, BROWN A R, ANKLEY G T, et al. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems [J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50 (1): 199-211.
- 收稿日期: 2022-04-26 修回日期: 2022-06-16 本文编辑: 徐文璐