

# 托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效与安全性的系统评价

何耀众<sup>1\*</sup>, 陈亮<sup>2</sup>(1.东风汽车公司茅箭医院儿科,湖北十堰 442000;2.重庆市第五人民医院神经内科,重庆 400062)

中图分类号 R7120.5; R729 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3396-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.13

**摘要** 目的:系统评价托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)的疗效与安全性。方法:计算机检索 Cochrane library、Medline、EMbase、中国生物医学文献数据库,查找托莫西汀治疗儿童 ADHD 的随机对照试验(RCT),采用 Rev Man 5.1 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 17 项 RCT,包括 2 548 例患儿。Meta 分析结果显示,治疗后托莫西汀组的注意缺陷/多动评定量表(ADHD-RS)总分值[MD=-7.53,95%CI(-9.56,-5.51), $P<0.01$ ]、ADHD-RS 多动/冲动分量表分值[MD=-4.15,95%CI(-5.25,-3.06), $P<0.01$ ]、ADHD-RS 注意缺陷分量表分值[MD=-3.80,95%CI(-5.08,-2.51), $P<0.01$ ]及临床总体印象-总体严重度量表(CGI-S)分值[MD=-0.74,95%CI(-1.23,-0.26), $P<0.01$ ]改善均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义;两组患儿治疗过程中脱落失访例数比较,差异无统计学意义[RR=1.00,95%CI(0.85,1.18), $P=0.99$ ];托莫西汀组患儿比对照组更容易发生恶心、呕吐、食欲减退、腹痛、头痛、头晕、倦怠、易激惹、疲劳、体质量下降等不良反应( $P<0.05$ )。结论:托莫西汀治疗儿童 ADHD 具有良好的疗效,可显著改善儿童 ADHD 的多动/冲动以及注意缺陷,其耐受性与对照组无显著性差异,但应注意其不良反应。  
**关键词** 托莫西汀;儿童;注意缺陷多动障碍;Meta 分析;系统评价

## A Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Atomoxetine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children

HE Yao-zhong<sup>1</sup>, CHEN Liang<sup>2</sup>(1.Dept. of Pediatrics, Maojian Hospital of Dongfeng Motor Corporation, Hubei Shiyan 442000, China; 2.Dept. of Neurology, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children. METHODS: Retrieved from Cochrane library, Medline, EMbase and CBM, RCT about atomoxetine in the treatment of ADHD in children were collected and analyzed by Rev Man 5.1 software. RESULTS: A total of 17 RCT were included, involving 2 548 patients. Results of Meta-analysis showed that the improvement of ADHD-RS [MD=-7.53, 95% CI(-9.56, -5.51),  $P<0.01$ ], ADHD-RS Hyperactive/Impulsive [MD=-4.15, 95% CI(-5.25, -3.06),  $P<0.01$ ], ADHD-RS Inattention [MD=-3.80, 95% CI(-5.08, -2.51),  $P<0.01$ ] and CGI-S [MD=-0.74, 95% CI(-1.23, -0.26),  $P<0.01$ ] in atomoxetine group were significantly greater than in control group. There was no statistical difference in the number of lost to follow-up between 2 groups during treatment [RR=1.00, 95% CI(0.85, 1.18),  $P=0.99$ ]. The incidence of nausea, vomiting, loss of appetite, abdominal pain, headache, dizziness, somnolence, irritability, fatigue and weight loss in atomoxetine group were higher than in control group ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Atomoxetine is effective in the treatment of children with ADHD, and can improve hyperactivity/impulsivity and attention deficit in children with ADHD. No significant difference is observed in atomoxetine group and placebo group. But the side effects of them should be considered.

**KEY WORDS** Atomoxetine; Children; Attention deficit hyperactivity disorder; Meta-analysis; Systematic review

- pass surgery[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3):660.
- [12] Caorsi C, Pineda F, Munoz C. Pravastatin immunomodulates IL-6 and C-reactive protein, but not IL-1 and TNF-alpha, in cardio-pulmonary bypass[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2008, 19(2):99.
- [13] Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 15(4):394.
- [14] Berkan O, Katrancioğlu N, Ozker E, et al. Reduced p-selectin in hearts pretreated with fluvastatin: a novel benefit for patients undergoing open heart surgery[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57(2):91.
- [15] Youn YN, Park SY, Hwang Y, et al. Impact of high-dose statin pretreatment in patients with stable angina during off-pump coronary artery bypass[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 44(3):208.
- [16] Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(1):31.

\* 主治医师。研究方向:儿童多动症的治疗。电话:0719-8267046。E-mail: heyaozhong1973@126.com

(收稿日期:2013-02-27 修回日期:2013-06-20)

注意缺陷多动障碍(Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是儿童常见的精神行为障碍性疾病,在学龄儿童中的发病率高达6%~10%<sup>[1]</sup>,以注意力分散、活动过度、冲动为主要表现。该病可导致患儿学习成绩下降、难与人相处、品行变差等,严重影响学龄儿童的身心健康,对患儿及家庭造成巨大的影响。药物治疗ADHD是目前最行之有效的办法,而中枢兴奋剂则是临床治疗ADHD的首选药物,然而仍有一部分患儿不能耐受其不良反应<sup>[2]</sup>。

托莫西汀(Atomoxetine)是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂<sup>[3]</sup>。大量的临床研究表明,托莫西汀对ADHD具有良好的疗效,2002年7月,该药成为第一个获美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗ADHD的非中枢兴奋药物<sup>[4]</sup>。我国也将托莫西汀作为治疗儿童ADHD的主要推荐药物之一<sup>[5]</sup>。本文系统评价了托莫西汀治疗儿童ADHD的有效性与安全性,以为临床治疗儿童ADHD提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①文献类型为托莫西汀治疗ADHD的随机对照试验(Randomized controlled trials, RCT);②符合《统计与诊断手册-精神病学》第4版(DSM-IV)ADHD的诊断标准;③纳入患者年龄<18岁;④试验组治疗药物为托莫西汀,对照组为安慰剂。

1.1.2 排除标准 ①受试者年龄≥18岁;②非RCT以及前、后对照研究;③合并精神性病性障碍、广泛性发育障碍、智能低下、癫痫,有自杀及自伤史者。

1.1.3 结局指标 ①注意缺陷/多动评定量表(Attention-deficit/Hyperactivity disorder rating scale, ADHD-RS)评分、ADHD-RS多动/冲动分量表评分、ADHD-RS注意缺陷分量表评分;②临床总体印象-总体严重度量表(CGI-S)评分;③失访脱落例数;④不良反应。

### 1.2 检索策略

根据Cochrane协作网提供的RCT检索策略,以“attention-deficit/hyperactivity disorder”“ADHD”“atomoxetine”“注意缺陷多动障碍”“托莫西汀”为检索词,采用自由词和主题词的检索方式,计算机检索Cochrane library(建库至2012.11)、Medline(1964—2012.11)、EMbase(1974—2012.11)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978—2012.11)。

### 1.3 文献质量评价和资料提取

采用统一表格提取文献数据,包括研究标题、纳入例数、纳入/排除标准、平均年龄、性别构成比、干预措施、随机化、隐藏分配、盲法实施、疗程、终点指标等。根据“Cochrane Reviewer's Handbook”5.1推荐的质量评价标准,基于随机化、隐藏分配、盲法、退出与失访将纳入文献质量分为A、B、C级:以上4条标准均充分为A级,其发生偏倚并对结果产生影响的可能性最小;若1条或1条以上不清楚为B级,其发生相应偏倚并对结果产生影响的可能性为中等;若1条或1条以上不充分为C级,其发生相应偏倚并对结果产生影响的可能性较高。由两位研究者独立筛选文献,对纳入的文献进行质量评价和资料提取,然后交叉核对结果,如有分歧则通过讨论决定或由第三

位研究者协助解决。

## 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析,对二分类变量采用相对危险度(RR)为分析指标,对连续变量采用均数差(MD)为分析指标。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间的异质性。如果异质性小( $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行合并分析;如果各研究间存在较大的异质性( $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ),则分析异质性来源,采用随机效应模型进行合并分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息及质量评价

共检索出786篇文献,通过阅读标题和摘要排除文献769篇,最后纳入17项RCT,共2548例ADHD患儿。文献检索流程及结果详见图1。纳入研究均采用了随机与盲法,但是均未报道是否使用隐藏,文献质量均为B级。纳入研究基本信息及质量评价详见表1。

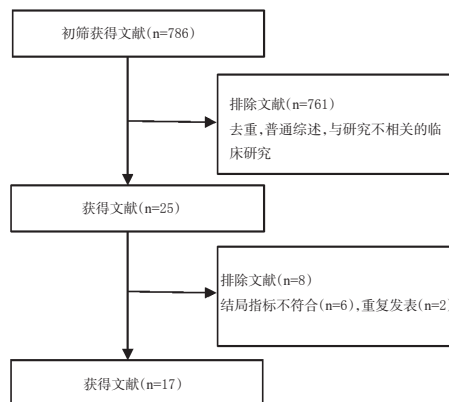


图1 文献检索流程及结果

Fig 1 Process and results of literature search

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 ADHD-RS量表总评分 16项研究<sup>[6-9,11-22]</sup>报道了ADHD-RS量表总评分,各研究间有异质性( $P < 0.01, I^2 = 97\%$ ),故采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,托莫西汀治疗儿童ADHD的ADHD-RS量表总评分改善程度高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -7.53, 95%CI(-9.56, -5.51),  $P < 0.01$ ]。

2.2.2 ADHD-RS多动/冲动分量表评分 12项研究<sup>[6,9,12,14-22]</sup>报道了ADHD-RS多动/冲动分量表评分,各研究间有异质性( $P < 0.01, I^2 = 96\%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,托莫西汀治疗儿童ADHD的ADHD-RS多动/冲动评分改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -4.15, 95%CI(-5.25, -3.06),  $P < 0.01$ ]。

2.2.3 ADHD-RS注意缺陷分量表评分 12项研究<sup>[6,9,12,14-22]</sup>报道了ADHD-RS注意缺陷分量表评分,各研究间有异质性( $P < 0.01, I^2 = 97\%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,托莫西汀治疗儿童ADHD的ADHD-RS注意缺陷评分改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -3.80, 95%CI(-5.08, -2.51),  $P < 0.01$ ]。

2.2.4 CGI-S评分 9项研究<sup>[6,12-13,15,17-18,20-22]</sup>报道了CGI-S评

表1 纳入研究基本信息及质量评价

Tab 1 General information and quality evaluation of included trials

第一作者及发表年份	对照组			试验组			疗程, 周	结局指标	文献质量评级
	例数	平均年龄, 岁	干预措施	例数	平均年龄, 岁	干预措施			
Allen AJ <sup>[6]</sup> (2005)	72	11.5 ± 2.4	安慰剂	76	10.9 ± 2.5	托莫西汀0.5~1.5 mg/kg	18	①②③④	B
Bangs ME <sup>[7]</sup> (2007)	70	14.2 ± 1.5	安慰剂	72	14.6 ± 1.8	托莫西汀1.2~1.8 mg/kg	9	①③④	B
Brown RT <sup>[8]</sup> (2006)	52	9.9 ± 1.4	安慰剂	101	9.9 ± 1.4	托莫西汀0.8~1.8 mg/kg	7	①③④	B
Buitelaar JK <sup>[9]</sup> (2007)	82	11.0 ± 2.0	安慰剂	81	10.7 ± 2.4	托莫西汀1.2~1.8 mg/kg	24	①③④	B
Dell'Agnello G <sup>[10]</sup> (2009)	32	10.0 ± 2.4	安慰剂	105	9.7 ± 2.2	托莫西汀1.2 mg/kg	8	③④	B
Escobar R <sup>[11]</sup> (2009)	51	10.3 ± 2.4	安慰剂	100	10.3 ± 2.5	托莫西汀0.5~1.2 mg/kg	12	①③④	B
Gau SS <sup>[12]</sup> (2007)	34	9.5 ± 2.4	安慰剂	72	9.1 ± 2.0	托莫西汀0.8~1.8 mg/kg	6	①②③④	B
Geller D <sup>[13]</sup> (2007)	89	11.8 ± 2.5	安慰剂	87	12.2 ± 2.8	托莫西汀0.8~1.8 mg/kg	12	①②③④	B
Harfterkamp M <sup>[14]</sup> (2012)	49	10.0 ± 2.9	安慰剂	48	9.9 ± 2.7	托莫西汀1.2 mg/kg	8	①③④	B
Kelsey DK <sup>[15]</sup> (2004)	64	9.4 ± 1.8	安慰剂	133	9.5 ± 1.8	托莫西汀1.3 mg/kg	8	①②③④	B
Kratochvil CJ <sup>[16]</sup> (2011)	44	6.1 ± 0.5	安慰剂	44	6.1 ± 0.6	托莫西汀1.8 mg/kg	8	①③④	B
Martenyi F <sup>[17]</sup> (2010)	33	9.8 ± 2.8	安慰剂	72	9.9 ± 2.9	托莫西汀0.8~1.8 mg/kg	8	①②③④	B
Michelson D <sup>[18]</sup> (2001)	83	10.9 ± 2.1	安慰剂	84	11.5 ± 2.4	托莫西汀1.2 mg/kg	8	①②③④	B
Michelson D <sup>[19]</sup> (2002)	85	10.5 ± 2.5	安慰剂	85	10.1 ± 2.3	托莫西汀0.75~1.0 mg/kg	6	①③④	B
Newcorn JH <sup>[20]</sup> (2008)	74	10.1 ± 2.7	安慰剂	222	10.3 ± 2.2	托莫西汀0.8~1.8 mg/kg	6	①②③④	B
Svanborg P <sup>[21]</sup> (2009)	50	11.3 ± 2.1	安慰剂	49	11.6 ± 2.3	托莫西汀1.2 mg/kg	10	①②④	B
Weiss M <sup>[22]</sup> (2005)	52	9.9 ± 1.3	安慰剂	101	9.9 ± 1.4	托莫西汀1.8 mg/kg	7	①②③④	B

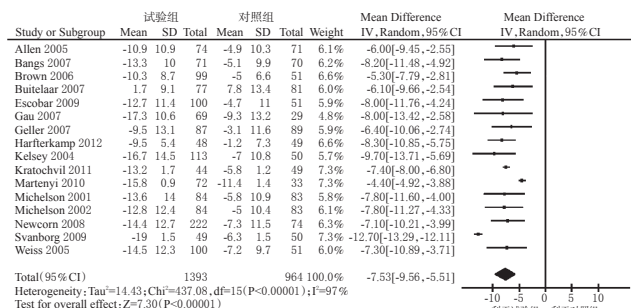


图2 两组患儿ADHD-RS总分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of ADHD-RS score between 2 groups

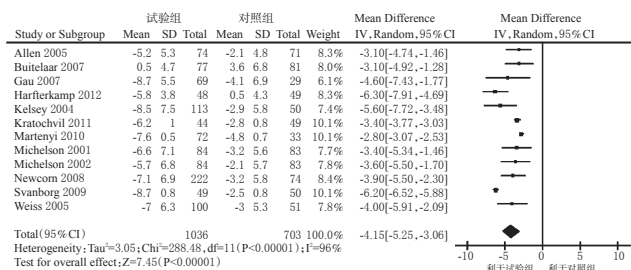


图3 两组患儿ADHD-RS多动/冲动分量表评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ADHD-RS Hyperactive/Impulsive score between 2 groups

分,各研究间有异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 99\%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,托莫西汀治疗儿童ADHD的CGI-S评分改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -0.74, 95% CI (-1.23, -0.26),  $P < 0.01$ ]。

2.2.5 不良反应 两组患儿治疗过程中出现的主要不良反应包括:恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、腹痛、头痛、头晕、咽炎、咳嗽、发热、倦怠、失眠、易激惹、疲劳、体质量下降等。两组患儿不良反应异质性结果提示,各研究报道的不良反除“恶心”

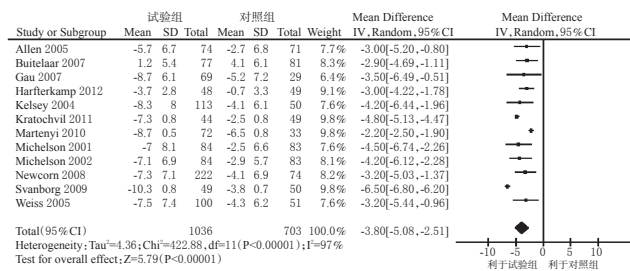


图4 两组患儿ADHD-RS注意缺陷分量表评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of ADHD-RS Inattention score between 2 groups

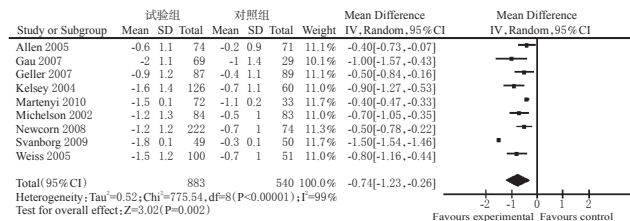


图5 两组患儿CGI-S评分的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of CGI-S score between 2 groups

存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析以外,其余各项均采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,托莫西汀组患儿恶心、呕吐、食欲减退、腹痛、头痛、头晕、咽炎、倦怠、易激惹、疲劳、体质量下降的发生率显著高于对照组( $P < 0.05$ );而对照组比托莫西汀组更容易发生咽炎[RR = 0.64, 95% CI (0.42, 0.98),  $P = 0.04$ ]。两组患儿腹泻、咳嗽、发热、失眠的发生率比较,差异无统计学意义( $P \geq 0.05$ ),详见表2。

2.2.6 耐受性 16项研究<sup>[16-20,22]</sup>报道了两组患儿治疗过程中脱落失访的例数,各研究间异质性较小( $P = 0.04$ ,  $I^2 = 42\%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患儿治疗过程中脱落失访的例数比较,差异无统计学意义[RR = 1.00, 95% CI (0.85, 1.18),  $P = 0.99$ ]。

表2 两组患儿不良反应的Meta分析

Tab 2 Meta-analysis of adverse drug reaction in 2 groups

不良反应	试验组		对照组		异质性分析		Meta分析模型	Meta分析			
	不良反应,例	总数,例	不良反应,例	总数,例	P	I <sup>2</sup>		Z	P	RR	95%CI
恶心	149	1194	32	775	0.02	50%	随机效应模型	3.67	< 0.01	2.94	(1.65, 5.22)
呕吐	107	1038	36	659	0.75	0	固定效应模型	3.85	< 0.01	2.07	(1.43, 3.00)
食欲减退	219	1183	34	760	0.98	0	固定效应模型	7.91	< 0.01	3.99	(2.83, 5.62)
腹泻	19	590	25	402	0.62	0	固定效应模型	1.94	0.05	0.54	(0.29, 1.01)
腹痛	194	1339	69	876	0.55	0	固定效应模型	4.96	< 0.01	1.97	(1.51, 2.57)
头痛	216	1273	114	856	0.52	0	固定效应模型	2.81	< 0.01	1.36	(1.10, 1.68)
头晕	26	361	5	320	0.92	2%	固定效应模型	3.02	< 0.01	4.04	(1.63, 9.99)
咽炎	34	473	49	435	0.72	0	固定效应模型	2.06	0.04	0.64	(0.42, 0.98)
咳嗽	36	615	40	428	0.76	0	固定效应模型	1.91	0.06	0.65	(0.42, 1.01)
发热	20	362	21	321	0.22	30%	固定效应模型	0.66	0.51	0.82	(0.46, 1.47)
倦怠	148	973	25	507	0.51	0	固定效应模型	5.08	< 0.01	2.99	(1.96, 4.57)
失眠	37	576	17	321	0.33	13%	固定效应模型	0.79	0.43	1.28	(0.69, 2.37)
易激惹	36	543	7	296	0.93	0	固定效应模型	4.51	0.01	2.79	(1.28, 6.09)
疲劳	79	697	23	428	0.92	0	固定效应模型	4.24	< 0.01	2.67	(1.69, 4.20)

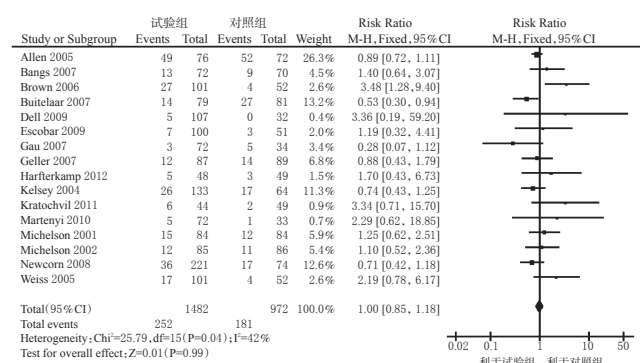


图6 两组患儿治疗过程中脱落失访例数的Meta分析森林图  
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the number of lost to follow-up in 2 groups during treatment

### 2.3 偏倚分析

根据两组ADHD-RS总评分绘制倒漏斗图, 详见图7。结果显示, 各点分布基本对称, 说明本研究纳入文献的偏倚较小, 结论较为可靠。

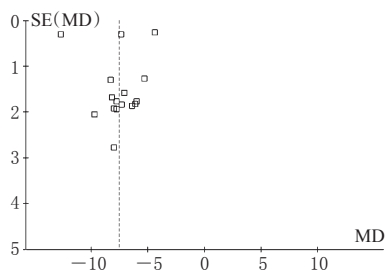


图7 两组患儿ADHD-RS总分的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of ADHD-RS score between 2 groups

## 3 讨论

ADHD是一类因中枢儿茶酚胺类神经递质多巴胺和去甲肾上腺素代谢障碍造成的轻度脑功能缺陷疾病<sup>[23]</sup>。目前, 治疗ADHD的药物主要是中枢兴奋剂, 如哌甲酯等。托莫西汀作为第一个获准用于治疗ADHD的非中枢兴奋药物, 避免了潜在的滥用与成瘾风险<sup>[24]</sup>。本研究系统评价了托莫西汀治疗儿童ADHD的疗效和安全性。结果表明, 托莫西汀对儿童AD-

HD具有良好的疗效以及耐受性, 然而临床应用仍应关注其不良反应。

本研究采用ADHD-RS评定量表、ADHD-RS冲动/多动分量表、ADHD-RS注意缺陷分量表以及CGI-S量表的分值变化作为评价有效性的指标。结果表明, 治疗前、后托莫西汀组以上量表分值的改善程度均显著大于对照组, 提示托莫西汀可显著改善ADHD患儿的注意缺陷和多动/冲动症状, 托莫西汀治疗儿童ADHD有良好的治疗效果。不仅如此, 有研究<sup>[25]</sup>表明, 托莫西汀治疗成人ADHD也有良好的疗效。

笔者汇总了两组患儿治疗过程中出现的主要不良反应, 包括: 恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、腹痛、头痛、头晕、咽炎、咳嗽、发热、倦怠、失眠、易激惹、疲劳、体质量下降。结果表明, 托莫西汀组发生恶心、呕吐、食欲减退、腹痛、头痛、头晕、倦怠、易激惹、疲劳、体质量下降的例数较对照组多, 且发生例数最多的不良反应主要为消化道症状(食欲减退)。本研究还比较了两组患儿治疗过程中脱落失访的例数, 结果无显著性差异, 这说明患儿对托莫西汀产生的不良反应基本能够耐受。

本研究共纳入了17项托莫西汀对比安慰剂治疗儿童ADHD的RCT, 均为外文文献, 均采用了随机化和盲法, 纳入研究的整体质量较高。然而, 由于纳入的各研究中托莫西汀剂量不一致, 并且各研究随访时间也不相同, 因此本研究结果有一定的偏倚。同时, 由于本研究采用的结局指标非终点指标, 因此本文的结论应谨慎对待, 期待更高质量、随访时间更长的RCT进一步验证。

### 参考文献

- [1] Homer CJ, Baltz RD, Hickson GB, *et al.* Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(5):115.
- [2] 金星明. 中枢兴奋剂治疗注意缺陷多动障碍的进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(4):371.
- [3] Hammerness P, Mc Carthy K, Mancuso E, *et al.* Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review[J]. *Neuro-*

*psychiatr Dis Treat*, 2009, 5:215.

- [ 4 ] Chouinard G. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2006, 31(3):168.
- [ 5 ] 徐通,周翊. 儿童注意缺陷、多动障碍的药物治疗[J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(4):s11.
- [ 6 ] Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, *et al.* Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders[J]. *Neurology*, 2005, 65(12):1 941.
- [ 7 ] Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, *et al.* Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17(4):407.
- [ 8 ] Brown RT, Perwien A, Faries DE, *et al.* Atomoxetine in the management of children with ADHD: effects on quality of life and school functioning[J]. *Clin Pediatr: Phila*, 2006, 45(9):819.
- [ 9 ] Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, *et al.* A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year[J]. *Biol Psychia*, 2007, 61(5):694.
- [10] Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, *et al.* Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a placebo-controlled Italian study[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(11):822.
- [11] Escobar R, Montoya A, Polavieja P, *et al.* Evaluation of patients' and parents' quality of life in a randomized placebo-controlled atomoxetine study in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19(3):253.
- [12] Gau SS, Huang YS, Soong WT, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17(4):447.
- [13] Geller D, Donnelly C, Lopez F, *et al.* Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46(9):1 119.
- [14] Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, *et al.* A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(7):733.
- [15] Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, *et al.* Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1):e1.
- [16] Kratochvil CJ, Vaughan BS, Stoner JA, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(4):e862.
- [17] Martenyi F, Zavadenko NN, Jarkova NB, *et al.* Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in Russia[J]. *Eur Child Adolesc Psychia*, 2010, 19(1):57.
- [18] Michelson D, Faries D, Wernicke J, *et al.* Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(5):e83.
- [19] Michelson D, Allen AJ, Busner J, *et al.* Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Am J Psychia*, 2002, 159(11):1 896.
- [20] Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, *et al.* Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response[J]. *Am J Psychia*, 2008, 165(6):721.
- [21] Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson PA, *et al.* Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naïve Swedish children and adolescents[J]. *Eur Child Adolesc Psychia*, 2009, 18(4):240.
- [22] Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, 44(7):647.
- [23] Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, *et al.* Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association[J]. *JAMA*, 1998, 279(14):1 100.
- [24] Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, *et al.* Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychia*, 2002, 41(7):776.
- [25] Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychia*, 2007, 46(7):894.

(收稿日期:2013-03-25 修回日期:2013-05-22)