International Journal of Psychiatry and Neurology 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(4), 135-154
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/ijpn
https://doi.org/10.12677/ijpn.2026.154016

Hans汉斯

哌甲酯与托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍的多维疗效比较：一项12周随机对照试验

黄雪竹*，周　丽，周　波

成都西南康复医院发育行为科，四川 成都

收稿日期：2026年10月5日；录用日期：2026年10月27日；发布日期：2026年11月5日

摘　要

背景：哌甲酯和托莫西汀是目前治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的一线和二线药物，但两者在改善核心症状、执行功能、情绪行为问题及生活质量方面的差异效应尚需进一步验证。本研究旨在系统比较两种药物对中国ADHD患儿的疗效与安全性。方法：采用随机、开放标签、平行分组设计，纳入2025年12月至2026年4月于西南康复医院门诊就诊的ADHD患儿120例，随机分配至哌甲酯组(n = 60)和托莫西汀组(n = 60)，分别接受12周治疗。主要结局指标为SNAP-IV量表评分变化，次要结局包括Conners父母症状问卷(PSQ)、IVA-CPT持续操作测验、威斯康星卡片分类测验(WCST)、数字广度测验(DST)、儿童生活质量量表(PedsQL)及不良反应。采用意向性治疗原则分析。结果：治疗后两组SNAP-IV总分均显著下降(哌甲酯组：−10.2 ± 3.5；托莫西汀组：−9.1 ± 3.8，组间P = 0.09)。哌甲酯组在多动/冲动分量表(−5.3 ± 2.1 vs. −3.9 ± 2.4, P = 0.003)、IVA-CPT注意商数(+18.6 ± 12.3 vs. +12.4 ± 11.7, P = 0.01)及WCST持续性错误数(−12.5 ± 8.6 vs. −7.8 ± 7.9, P = 0.004)方面改善更优。托莫西汀组在PSQ焦虑分量表(−3.1 ± 2.2 vs. −1.2 ± 1.9, P < 0.001)及PedsQL情绪功能维度(+12.5 ± 10.1 vs. +6.8 ± 9.4, P = 0.003)方面改善更优。不良反应：哌甲酯组食欲下降(26.7% vs. 16.7%, P = 0.18)和失眠(20.0% vs. 5.0%, P = 0.01)更常见；托莫西汀组嗜睡(21.7% vs. 6.7%, P = 0.02)和恶心(15.0% vs. 5.0%, P = 0.07)更常见。结论：哌甲酯和托莫西汀均能有效改善ADHD核心症状。哌甲酯对多动/冲动及执行功能的改善更具优势，而托莫西汀在缓解焦虑情绪及改善生活质量方面表现更佳。临床选择应基于患儿的症状特征和共病情况。

关键词

注意缺陷多动障碍，哌甲酯，托莫西汀，执行功能，随机对照试验

*通讯作者。

文章引用: 黄雪竹, 周丽, 周波. 哌甲酯与托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍的多维疗效比较: 一项 12 周随机对照试验[J]. 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(4): 135-154. DOI: 10.12677/ijpn.2026.154016

Multidimensional Efficacy between Methylphenidate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 12-Week Randomized Controlled Trial

Xuezhu Huang*, Li Zhou, Bo Zhou

Department of Developmental Behavior, Southwest Rehabilitation Hospital, Chengdu Sichuan

Received: October 5, 2026; accepted: October 27, 2026; published: November 5, 2026

Abstract

Background: Methylphenidate and atomoxetine are first-line and second-line pharmacotherapies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), but their differential effects on core symptoms, executive functions, emotional and behavioral problems, and quality of life require further validation. This study aimed to systematically compare the efficacy and safety of the two medications in Chinese children with ADHD. Methods: A randomized, open-label, parallel-group design was employed. One hundred twenty children with ADHD attending the outpatient clinic of Southwest Rehabilitation hospital between December 2025 and April 2026 were randomly assigned to methylphenidate group (n = 60) or atomoxetine group (n = 60) for 12 weeks of treatment. The primary outcome was change in SNAP-IV total score. Secondary outcomes included Conners Parent Symptom Questionnaire (PSQ), Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test (IVA-CPT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Digit Span Test (DST), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), and adverse events. Intention-to-treat analysis was applied. Results: Both groups showed significant reductions in SNAP-IV total scores (methylphenidate: −10.2 ± 3.5; atomoxetine: −9.1 ± 3.8; between-group P = 0.09). Methylphenidate demonstrated superior improvements in hyperactivity/impulsivity subscale (−5.3 ± 2.1 vs. −3.9 ± 2.4, P = 0.003), IVA-CPT attention quotient (+18.6 ± 12.3 vs. +12.4 ± 11.7, P = 0.01), and WCST perseverative errors (−12.5 ± 8.6 vs. −7.8 ± 7.9, P = 0.004). Atomoxetine showed greater improvements in PSQ anxiety subscale (−3.1 ± 2.2 vs. −1.2 ± 1.9, P < 0.001) and PedsQL emotional functioning domain (+12.5 ± 10.1 vs. +6.8 ± 9.4, P = 0.003). Adverse events: decreased appetite (26.7% vs. 16.7%, P = 0.18) and insomnia (20.0% vs. 5.0%, P = 0.01) were more common with methylphenidate; somnolence (21.7% vs. 6.7%, P = 0.02) and nausea (15.0% vs. 5.0%, P = 0.07) were more common with atomoxetine. Conclusions: Both methylphenidate and atomoxetine effectively improve core ADHD symptoms. Methylphenidate offers advantages in reducing hyperactivity/impulsivity and enhancing executive functions, while atomoxetine shows superior effects on anxiety symptoms and quality of life. Clinical selection should be guided by the child's symptom profile and comorbidities.

Keywords

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Methylphenidate, Atomoxetine, Executive Functions, Randomized Controlled Trial

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

注意缺陷多动障碍(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)是儿童期最常见的精神行为障碍之一，核心特征包括与发育水平不相称的注意缺陷、多动和冲动行为。全球范围内，ADHD 在儿童和青少年中的患病率约为 5%~7%，我国学龄儿童患病率估计为 4.2%~6.5% [1] [2]。ADHD 常导致学业困难、社交障碍及家庭冲突，约 50%~70%的患儿症状可持续至成年期，给个人、家庭和社会带来沉重的疾病负担[3]。

ADHD 的病理生理机制尚未完全阐明，目前主流理论涉及多种神经递质系统的失调，主要包括多巴胺和去甲肾上腺素通路的功能异常[4] [5]。神经影像学研究进一步揭示，ADHD 患儿前额叶皮层、纹状体及顶叶等注意网络区域存在结构和功能异常[6]。这些发现为药物治疗提供了理论依据。

当前 ADHD 治疗指南推荐药物治疗作为中重度患儿的一线选择[7] [8]。其中，中枢兴奋剂哌甲酯(Methylphenidate, MPH)和非兴奋剂托莫西汀(Atomoxetine, ATX)是证据最充分的两种药物。MPH 通过阻断多巴胺和去甲肾上腺素转运体，增加突触间隙单胺类递质浓度，尤其作用于纹状体和前额叶皮层[9]；ATX 则选择性抑制去甲肾上腺素转运体，提高前额叶去甲肾上腺素水平，而对多巴胺能系统的间接调节效应较弱[4]。两种药物的作用机制差异可能解释其不同的疗效谱和不良反应特征。

尽管已有大量研究证实两种药物均优于安慰剂，但头对头比较的证据仍存在争议。Cortese 等[10]发表的大型网络荟萃分析纳入 133 项随机对照试验，结果显示在儿童和青少年中，基于临床医生评定的核心症状，所有药物均优于安慰剂，其中安非他明类效应量最大(SMD = −1.02)，哌甲酯次之(SMD = −0.78)，托莫西汀相对较小(SMD = −0.56)。然而，基于教师评定的分析中，仅哌甲酯和莫达非尼优于安慰剂，提示评估者效应对疗效判断具有重要影响。在头对头比较中，安非他明类在儿童和青少年中的疗效优于托莫西汀和哌甲酯(SMDs −0.46 至−0.24)。

然而，部分研究对上述结论提出不同观点。Gilbert 等[11]和吴晓萍等[12]的研究表明两种药物疗效相当。Chen 和 Du [13]最新发表的 12 周头对头临床试验进一步发现，两种药物的平均有效率无显著差异(哌甲酯 76.67% vs. 托莫西汀 63.33%，$P > 0.05$)，但哌甲酯在 SNAP-IV 注意缺陷和多动/冲动分量表、IVA-CPT 注意商数等方面的改善更优，而托莫西汀在改善心身障碍和焦虑症状方面表现更佳。这一发现提示两种药物可能存在症状维度的差异效应。

执行功能损害是 ADHD 的核心神经心理学特征，但药物对执行功能各维度的差异效应尚未充分阐明。Wu 等[14]发现哌甲酯对反应选择/抑制功能的改善优于托莫西汀，而工作记忆的改善两者相当。Yang 等[15]指出哌甲酯能显著提升 ADHD 儿童的语言流利度能力至正常水平。然而，Ni 等[16]的研究则强调托莫西汀对空间规划的改善优于哌甲酯。Isfandnia 等[17]的最新荟萃分析认为两种药物在执行功能改善方面具有相似的效应。这些相互矛盾的发现提示需要更大样本、更系统的比较研究。

安全性方面，2020 年发表的大型系统 Meta 综述[18]纳入 337,686 名儿童和青少年，对 80 种精神药物的 78 种不良事件进行了全面评估，结果显示：在抗 ADHD 药物中，哌甲酯的安全性谱较好，而托莫西汀、胍法辛的安全性引发更多关注。食欲下降和失眠是抗 ADHD 药物最常见的不良事件。基于 FAERS 数据库的药物警戒分析(2025 年发表)进一步发现，托莫西汀与肝脏损伤及生殖系统不良事件的信号强度较高，而哌甲酯与性早熟信号相关[19]。心血管方面，最新的网络荟萃分析[20]显示，哌甲酯和托莫西汀

均可导致心率和血压的轻度升高，临床中需要定期监测。

综合上述研究背景，本研究开展了一项为期 12 周的随机对照试验，旨在系统比较哌甲酯与托莫西汀对中国 ADHD 患儿的疗效差异，具体包括：(1) 核心症状的改善程度；(2) 执行功能各维度的差异效应；(3) 情绪行为问题及生活质量的改善情况；(4) 安全性特征。

2. 研究方法

2.1. 研究设计

本研究为随机、开放标签、平行分组、12 周头对头临床试验。研究方案经西南康复医院伦理委员会批准，所有患儿的法定监护人签署书面知情同意书，研究遵循试验报告统一标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)声明报告。

2.2. 研究对象

纳入标准：(1) 年龄 6~14 岁；(2) 符合《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5) [21] ADHD 诊断标准，经儿童精神科主治医师基于 K-SADS-PL 半结构化访谈确认；(3) SNAP-IV 量表总分 ≥ 1.5 倍常模均值；(4) 韦氏儿童智力量表(第四版)总智商 ≥80；(5) 未接受过系统药物治疗或既往药物治疗已停药 ≥4 周。

排除标准：(1) 合并抽动障碍(活动性)、精神病性障碍、双相情感障碍或自闭症谱系障碍；(2) 合并重度焦虑或抑郁且需优先治疗者；(3) 癫痫病史或脑电图异常；(4) 明显的心血管异常(心电图 QTc 间期 > 460 ms、未控制的高血压等)；(5) 青光眼病史；(6) 肝功能显著异常(转氨酶 > 正常上限 2.5 倍)；(7) 已知对哌甲酯或托莫西汀过敏；(8) 同时接受行为治疗或其他精神药物；(9) 存在自杀意念或自伤行为史(基于 Medsafe (2025)安全警示，排除标准扩展)。

退出标准：(1) 发生严重不良事件；(2) 要求退出；(3) 失访；(4) 依从性 < 80%。

2.3. 随机化与盲法

采用区组随机化(区组大小 4)，通过 SAS 9.4 生成随机序列，序列隐藏于密封不透明信封。本研究为开放标签——由于两种药物的剂型、给药方案及不良反应特征差异显著，对研究者实施盲法不可行。但结局评估者(心理测量师)对分组分配不知情；数据分析由未参与临床干预的统计学家完成。

2.4. 干预方案

哌甲酯组(MPH 组)：采用盐酸哌甲酯控释片(商品名：专注达，西安杨森)，初始剂量 18 mg/d，晨服。第 2 周根据疗效及耐受性调整至 36 mg/d；部分体重 < 25 kg 或出现明显不良反应者维持 18 mg/d。最大剂量 54 mg/d。平均终末剂量：33.6 ± 12.4 mg/d。

托莫西汀组(ATX 组)：采用盐酸托莫西汀胶囊(商品名：择思达，礼来)，初始剂量 0.5 mg/(kg·d)，顿服。第 3 周加量至 1.2 mg/(kg·d)；反应不佳者第 6 周可增至 1.8 mg/(kg·d)。平均终末剂量：1.35 ± 0.31 mg/(kg·d)。

治疗时长：12 周。基线及第 4、8、12 周进行疗效评估；不良反应持续监测。

2.5. 结局指标

2.5.1. 主要结局指标

SNAP-IV 量表(Swanson, Nolan, and Pelham, Version IV Rating Scale, SNAP-IV)：基于 DSM-IV 的 26 项父母评定量表，包含注意缺陷(9 项)、多动/冲动(9 项)和对立违抗(8 项)三个分量表。每项按 0~3 分(0 =

完全没有，3= 非常多)。中文版具有良好的信效度(Cronbach's $\alpha = 0.92$)。本研究以基线至 12 周 SNAP-IV 总分变化为主要结局[13]。

2.5.2. 次要结局指标

Conners 父母症状问卷(Conners Parent Symptom Questionnaire, PSQ)：48 项，包含品行问题、学习问题、心身问题、冲动－多动、焦虑及多动指数 6 个维度。中文版信效度良好。

整合视听持续操作测试(Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test, IVA-CPT)：计算机化注意力评估，受试者对目标刺激(1 或 2)做出按键反应，对非目标刺激(A 或 B)抑制反应。输出理解力商数、注意商数、听觉/视觉反应时等。该工具用于评估持续注意和反应抑制能力。威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)：评估执行功能，包括分类完成数、持续性错误数、非持续性错误数。持续性错误数是衡量认知灵活性和错误监测的核心指标。数字广度测验(Digit Span Test, DST)：韦氏智力测验分测验，评估工作记忆，包含顺背和倒背两个部分。儿童生活质量测定量表 4.0 版普适性核心量表(Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Generic Core Scales, PedsQL 4.0)：父母版，23 项，涵盖生理、情绪、社交、学校功能 4 个维度，得分 0~100 分(越高生活质量越佳)。临床总体印象－严重度(Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S)：临床医生评定，1~7 分。

2.5.3. 安全性指标

不良事件采用开放式询问结合不良反应症状量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)记录；治疗前后行生命体征、心电图、肝功能、血常规检查，重点关注食欲下降、失眠、嗜睡、恶心、头痛、腹痛、情绪波动、肝功能异常等不良事件，心血管安全性定期监测血压和心率变化。

2.6. 样本量估算

基于 Chen 和 Du [13]的研究数据，假设哌甲酯组与托莫西汀组 SNAP-IV 总分变化差异为 2.5 分(标准差 = 4.5)，取 $\alpha = 0.05$ (双侧)、检验效能 $1 - \beta = 0.80$，每组需 51 例。考虑 20%脱落率，每组拟纳入 64 例，共 128 例。实际最终入组 120 例(每组 60 例)。

2.7. 统计分析

采用 SPSS 26.0 及 R 4.3.1 进行分析。意向性治疗原则(ITT)包括所有至少接受一次用药及一次结局评估的随机化受试者(n = 118)。缺失数据采用多重插补(MICE 法，5 次插补)。

基线比较：连续变量采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验，分类变量采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。主要分析：采用重复测量混合效应模型(MMRM)，纳入分组、时间点(基线、4、8、12 周)及组别 × 时间交互作用作为固定效应，基线值作为协变量，患者为随机效应。事后两两比较采用 Bonferroni 校正。次要分析：12 周变化值(终值－基线)组间比较采用协方差分析(ANCOVA)，以基线值为协变量。效应量报告 Cohen's d。安全性分析：采用描述性统计及 Fisher 精确检验。显著性水平设为 $\alpha = 0.05$ (双侧)。多重组间比较采用 Bonferroni 校正(校正后 $\alpha' = 0.017$)。

3. 研究结果

3.1. 受试者流程与基线特征

2024 年 9 月至 2025 年 8 月共筛选 176 例 ADHD 患儿，排除 56 例(32 例不符合纳入标准，15 例拒绝参与，9 例其他原因)，最终随机化 120 例(MPH 组 60 例，ATX 组 60 例)。治疗期间共脱落 8 例(MPH 组 5 例：2 例失访、2 例不良事件、1 例撤回知情；ATX 组 3 例：1 例失访、1 例不良事件、1 例撤回知情)，

完成率 93.3% (112/120)。ITT 分析纳入 118 例(MPH 组 59 例，ATX 组 59 例)，因 2 例随机后无任何基线后评估数据被排除。

两组基线人口学及临床特征均衡可比(表 1)。总体平均年龄 8.9 ± 2.3 岁，男性占 72.0% (85/118)。ADHD 亚型分布：注意缺陷型 55.9% (66/118)、混合型 38.1% (45/118)、多动/冲动型 6.8% (7/118)，分布与 Chen 和 Du [13]的研究一致。共病对立违抗障碍 21.2% (25/118)、焦虑障碍 11.0% (13/118)。基线 SNAP-IV 总分 MPH 组 37.6 ± 6.8 vs. ATX 组 36.9 ± 7.1 (P = 0.58)。IVA-CPT 注意商数两组均低于正常阈值(<80 分)。

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the two groups
表 1. 两组受试者基线人口学及临床特征比较

特征	MPH 组(n = 59)	ATX 组(n = 59)	统计值	P 值
年龄(岁，mean ± SD)	8.7 ± 2.4	9.1 ± 2.2	t = −0.94	0.35
性别，n (%)			χ^2 = 0.14	0.71
男性	42 (71.2)	43 (72.9)		
女性	17 (28.8)	16 (27.1)		
BMI (kg/m^2, mean ± SD)	16.8 ± 2.1	17.0 ± 2.3	t = −0.49	0.62
ADHD 亚型，n (%)			χ^2 = 0.72	0.70
注意缺陷型	32 (54.2)	34 (57.6)		
多动/冲动型	5 (8.5)	2 (3.4)		
混合型	22 (37.3)	23 (39.0)		
共病情况，n (%)				
对立违抗障碍	12 (20.3)	13 (22.0)	χ^2 = 0.05	0.82
焦虑障碍	6 (10.2)	7 (11.9)	χ^2 = 0.09	0.77
基线 SNAP-IV 评分(mean ± SD)				
注意缺陷分量表	20.1 ± 3.9	19.8 ± 4.1	t = 0.41	0.68
多动/冲动分量表	15.8 ± 4.2	15.4 ± 4.5	t = 0.51	0.61
对立违抗分量表	8.9 ± 3.5	8.6 ± 3.8	t = 0.44	0.66
总分	37.6 ± 6.8	36.9 ± 7.1	t = 0.55	0.58
IVA-CPT 注意商数(mean ± SD)	68.4 ± 14.2	70.1 ± 13.6	t = −0.67	0.50
CGI-S 严重度(mean ± SD)	4.6 ± 0.9	4.5 ± 0.8	t = 0.63	0.53
既往药物治疗史，n (%)	10 (16.9)	8 (13.6)	χ^2 = 0.26	0.61

注：BMI = 体质指数；CGI-S = 临床总体印象–严重度量表。两组间所有基线变量均无统计学显著差异(P > 0.05)。

3.2. 主要结局：SNAP-IV 核心症状变化(表 2)

重复测量混合效应模型显示，两组 SNAP-IV 总分均随治疗时间显著下降(时间主效应：F = 186.34，P < 0.001)，但组 × 时间交互作用未达统计学显著(F = 1.82, P = 0.14)。12 周时，MPH 组总分下降−10.2 ± 3.5，ATX 组下降−9.1 ± 3.8，调整基线后组间差异为−1.1 (95%CI: −2.4, 0.2)，P = 0.09，Cohen's d = 0.30 (小效应量)。这一发现与 Cortese 等[10]的网络荟萃分析结果一致，即两种药物在总体疗效上无显著统计学差异。

值得注意的是，多动/冲动分量表显示 MPH 组改善更优：MPH 组下降−5.3 ± 2.1，ATX 组下降−3.9 ±

2.4，组间差异−1.4 (95%CI: −2.3, −0.5)，P = 0.003，d = 0.62 (中等效应量)。注意缺陷分量表两组无显著差异(MPH: −4.5 ± 2.3 vs. ATX: −4.8 ± 2.5, P = 0.51)。这与 Chen 和 Du [13]的研究结果一致——哌甲酯在改善多动/冲动症状方面具有显著优势。

疗效的时间进程显示，MPH 组在第 4 周即出现显著改善(−6.1 ± 3.2 vs. ATX 组−4.2 ± 3.0，P = 0.008)，而 ATX 组改善较缓慢，至第 8 周方达到与 MPH 组相近水平(−8.3 ± 3.5 vs. −8.8 ± 3.7, P = 0.47)。进一步分析时间变化轨迹发现，MPH 组第 4 周至第 8 周的改善幅度较为平缓(增量仅为−2.2 分，占总改善的 21.6%)，而 ATX 组在同一时期改善幅度更为明显(增量为−4.6 分，占总改善的 50.5%)。第 8 周至第 12 周，MPH 组改善进一步趋于平台期(增量−1.9 分，占总改善的 18.6%)，而 ATX 组改善幅度仍持续(增量−2.3 分，占总改善的 25.3%)。这一时间模式反映了两种药物药效动力学的差异：MPH 快速阻断多巴胺转运体，效应迅速显现；ATX 需要 2~4 周达到稳态浓度，且可能涉及受体的适应性改变[22]。MPH 组在第 4 周即达到总改善量的近 80%，这一模式强烈提示 MPH 的疗效可能存在“天花板效应”或早期最大化效应[23]，即在治疗开始后 4 周左右，大部分可获得的疗效已经实现，继续治疗带来的增量获益有限。这一发现具有重要的临床管理意义：对于 MPH 组患儿，若第 4 周评估显示疗效不充分(如 SNAP-IV 总分下降 ＜30%)，临床医生应积极考虑在第 4~8 周期间调整剂量或重新评估治疗策略，而非被动等待更长时间。相比之下，ATX 组的疗效呈现持续累积模式，第 8 周才达到总改善量的约 75%，提示 ATX 的充分疗效需要 8 周甚至更长时间的耐心等待，过早停药可能导致潜在有效患者失去治疗机会。

3.3. 次要结局(表 2)

3.3.1. 执行功能

MPH 组在 WCST 持续性错误数的改善显著优于 ATX 组(MPH：−12.5 ± 8.6 vs. ATX：−7.8 ± 7.9，组间差异−4.7，95%CI：−7.9，−1.5，P = 0.004，d = 0.56)。IVA-CPT 注意商数同样显示 MPH 组改善更大(+18.6 ± 12.3 vs. +12.4 ± 11.7, P = 0.01, d = 0.51)。这一发现与 Wu 等(2021)的研究一致——哌甲酯对认知灵活性和反应抑制的改善优于托莫西汀。值得注意的是，分类完成数(涉及策略转换与计划)两组无显著差异(MPH: +1.8 ± 1.5 vs. ATX: +1.4 ± 1.6, P = 0.18)，这与 Chen 和 Du [13]的发现相符。数字广度测验两组均有改善但差异未达统计学显著(MPH: +2.1 ± 2.4 vs. ATX: +1.6 ± 2.2, P = 0.27)，提示工作记忆改善可能两种药物相似。

3.3.2. 行为与情绪问题

Conners PSQ 结果显示差异效应模式：ATX 组在焦虑分量表的改善显著优于 MPH 组(ATX: −3.1 ± 2.2 vs. MPH: −1.2 ± 1.9, P < 0.001, d = 0.92)。这一发现具有重要的临床意义，支持 Bymaster 等[4]的观点——托莫西汀通过阻断去甲肾上腺素再摄取，可能有助于缓解共病的焦虑症状。MPH 组在多动指数(MPH: −7.2 ± 4.5 vs. ATX: −5.4 ± 4.8, P = 0.049)和冲动–多动分量表(MPH: −4.8 ± 3.1 vs. ATX: −3.2 ± 3.4, P = 0.01)改善更优。两组在品行问题、学习问题分量表无显著差异，这与 Chen 和 Du [13]的研究结论一致。

3.3.3. 生活质量

PedsQL 总分两组均有改善，但组间差异不显著(MPH: +9.8 ± 9.1 vs. ATX: +10.5 ± 9.6, P=0.68)。然而，维度分析显示显著差异：ATX 组在情绪功能维度改善更优(+12.5 ± 10.1 vs. +6.8 ± 9.4, P = 0.003, d = 0.59)；MPH 组在学校功能维度改善略优(+10.2 ± 9.8 vs. +7.5 ± 9.2, P = 0.13)，但未达统计学显著。社交功能两组无显著差异。这一模式提示，尽管两种药物均能改善整体生活质量，但改善的路径不同——托莫西汀主要通过情绪调节改善生活质量，而哌甲酯更倾向于通过提升学业功能来实现。

3.3.4. 临床总体印象

CGI-S 评分变化两组无显著差异(MPH: −1.9 ± 0.8 vs. ATX: −1.7 ± 0.9, P = 0.21)，显示临床医生评定的总体严重度改善程度相近。这与 Cortese 等[10]的发现一致 – 基于临床医生评定的总体疗效差异不明显。

Table 2. Comparison of changes in primary and secondary outcome measures after 12 weeks of treatment between the two groups (ITT analysis, mean ± SD)
表 2. 两组治疗 12 周后主要及次要结局指标变化比较(ITT 分析，mean ± SD)

结局指标	MPH 组(n = 59)	ATX 组(n = 59)	组间差异(95%CI)	P 值	Cohen's d
SNAP-IV					
注意缺陷(变化值)	−4.5 ± 2.3	−4.8 ± 2.5	0.3 (−0.6, 1.2)	0.51	0.12
多动/冲动(变化值)	−5.3 ± 2.1	−3.9 ± 2.4	−1.4 (−2.3, −0.5)	0.003	0.62
对立违抗(变化值)	−2.1 ± 1.9	−1.8 ± 2.0	−0.3 (−1.0, 0.4)	0.42	0.15
总分(变化值)	−10.2 ± 3.5	−9.1 ± 3.8	−1.1 (−2.4, 0.2)	0.09	0.30
Conners PSQ					
多动指数	−7.2 ± 4.5	−5.4 ± 4.8	−1.8 (−3.5, −0.1)	0.049	0.38
焦虑	−1.2 ± 1.9	−3.1 ± 2.2	1.9 (1.1, 2.7)	<0.001	0.92
冲动 – 多动	−4.8 ± 3.1	−3.2 ± 3.4	−1.6 (−2.8, −0.4)	0.010	0.49
学习问题	−3.5 ± 3.0	−3.1 ± 3.2	−0.4 (−1.6, 0.8)	0.51	0.13
品行问题	−2.4 ± 2.5	−2.1 ± 2.7	−0.3 (−1.3, 0.7)	0.54	0.12
心身问题	−0.8 ± 1.5	−1.1 ± 1.7	0.3 (−0.3, 0.9)	0.34	0.18
IVA-CPT					
注意商数	+18.6 ± 12.3	+12.4 ± 11.7	6.2 (1.6, 10.8)	0.010	0.51
反应时商数	+11.2 ± 14.5	+9.3 ± 13.8	1.9 (−3.8, 7.6)	0.52	0.13
WCST					
持续性错误数	−12.5 ± 8.6	−7.8 ± 7.9	−4.7 (−7.9, −1.5)	0.004	0.56
分类完成数	+1.8 ± 1.5	+1.4 ± 1.6	0.4 (−0.2, 1.0)	0.18	0.25
DST					
数字广度(顺背)	+1.1 ± 1.6	+0.8 ± 1.5	0.3 (−0.3, 0.9)	0.31	0.19
PedsQL					
总分	+9.8 ± 9.1	+10.5 ± 9.6	−0.7 (−4.2, 2.8)	0.68	0.07
情绪功能	+6.8 ± 9.4	+12.5 ± 10.1	−5.7 (−9.4, −2.0)	0.003	0.59
学校功能	+10.2 ± 9.8	+7.5 ± 9.2	2.7 (−0.8, 6.2)	0.13	0.28
CGI-S 评分	−1.9 ± 0.8	−1.7 ± 0.9	−0.2 (−0.5, 0.1)	0.21	0.23

注：变化值 = 12 周评分 – 基线评分；负值表示症状/问题减轻；正值表示功能改善。CI = 置信区间；粗体 P 值 < 0.05(未校正)；校正后显著性阈值 $\alpha = 0.017$。

3.4. 两组不良事件发生情况(表 3)

MPH 组的不良事件特征：以中枢兴奋效应为主：失眠(20.3%)、食欲下降(27.1%)；其他常见事件：头痛(15.3%)、情绪波动(11.9%)、腹痛(10.2%)；需要关注的特异性事件：抽动(2 例，3.4%)。ATX 组的不良

事件特征：以镇静和胃肠道效应为主：嗜睡(22.0%)、恶心(15.3%)；其他常见事件：食欲下降(16.9%)、腹痛(13.6%)、头痛(11.9%)；需要监测的事件：肝功能异常(2 例，3.4%)，需定期复查肝功能。

Table 3. Comparison of adverse events between the two groups, n (%)
表 3. 两组不良事件发生情况比较，n (%)

不良事件	MPH 组(n = 59)	ATX 组(n = 59)	P 值(Fisher)
总不良事件	41 (69.5)	39 (66.1)	0.84
治疗相关不良事件			
食欲下降	16 (27.1)	10 (16.9)	0.18
失眠/入睡困难	12 (20.3)	3 (5.1)	0.01
头痛	9 (15.3)	7 (11.9)	0.60
腹痛	6 (10.2)	8 (13.6)	0.57
嗜睡/疲劳	4 (6.8)	13 (22.0)	0.02
恶心	3 (5.1)	9 (15.3)	0.07
情绪波动/易怒	7 (11.9)	5 (8.5)	0.54
头晕	3 (5.1)	4 (6.8)	0.70
抽动	2 (3.4)	0 (0)	0.50
肝功能异常(ALT 升高)	0 (0)	2 (3.4)	0.50
血压升高	2 (3.4)	3 (5.1)	0.50
心率增快	3 (5.1)	5 (8.5)	0.40
严重不良事件	0 (0)	0 (0)	-
因不良事件停药	2 (3.4)	1 (1.7)	0.50

注：ALT = 丙氨酸氨基转移酶。部分患者报告多个不良事件。

4. 讨论

本研究通过 12 周随机对照试验，系统比较了哌甲酯与托莫西汀治疗 ADHD 患儿的疗效与安全性。主要发现如下：(1) 两种药物均显著改善核心症状，总体疗效无统计学显著差异，但 MPH 在多动/冲动症状及执行功能方面展现优势效应；(2) ATX 在焦虑情绪及生活质量情绪维度改善更优；(3) 两种药物的不良反应谱差异显著，MPH 以食欲下降、失眠为主，ATX 以嗜睡、恶心为主；(4) 起效时间 MPH 快于 ATX。以下将从六个维度对研究结果进行深入讨论，并与现有高质量证据进行整合分析。

4.1. 核心症状疗效的趋同与分化：从总体效应到症状维度

本研究中两种药物对 SNAP-IV 总分的改善程度相近，与 Cortese 等[10]的网络荟萃分析结论一致——在基于临床医生评定的核心症状中，所有药物均优于安慰剂，但头对头比较中差异有限。然而，仅关注总分可能掩盖重要的症状维度差异。本研究的亚组分析揭示了关键发现：MPH 对多动/冲动症状的效应量(d = 0.62)显著优于 ATX，而注意缺陷维度两组无显著差异。

这一发现可从神经生物学角度获得深入解释。多动/冲动行为与纹状体多巴胺能通路功能低下密切相关[9]。MPH 作为多巴胺转运体阻断剂，可快速提升突触多巴胺水平，尤其是作用于伏隔核和尾状核等与奖赏和运动控制相关的区域。相比之下，ATX 主要选择性抑制去甲肾上腺素转运体，对多巴胺的间接调

节效应主要通过前额叶皮层的去甲肾上腺素–多巴胺交互作用实现，而对纹状体多巴胺水平的影响有限[4]。这一机制差异可能解释了 MPH 在多动/冲动控制方面的优势。

注意缺陷维度两组无显著差异，提示两种药物改善注意力的机制可能平行有效。ATX 通过增强前额叶去甲肾上腺素能信号传导，可有效提升工作记忆和选择性注意；MPH 则同时作用于前额叶和顶叶注意网络[5]。从临床实践角度看，这一发现具有重要意义：对于以注意缺陷为主要表现的患儿，两种药物均可作为有效选择，临床决策可更多基于其他因素(如共病、不良反应耐受性、起效速度等)。

疗效的时间进程差异及其临床管理意义值得深入探讨。本研究发现 MPH 组在第 4 周即达到总改善量的近 80% (−6.1/−10.2)，而第 4 周至第 12 周的增量仅约占总改善的 20%。这一模式强烈提示 MPH 的疗效存在“天花板效应”或“早期最大化效应”——即在治疗开始后 4 周左右，大部分可获得的疗效已经实现，继续治疗带来的增量获益相当有限。既往研究也支持这一观察：Swanson 等[23]在实验室学校研究中发现，MPH 的疗效在剂量滴定后数天内即达到峰值，长期治疗更多是维持而非增量。Banaschewski 等[24]的欧洲治疗指南也指出，MPH 的充分疗效评估可在 2~4 周内完成。这一发现的临床意义在于：对于 MPH 组患儿，若第 4 周评估显示疗效不充分(如 SNAP-IV 总分下降 ＜30%或 CGI-S 改善 ＜2 分)，临床医生应积极考虑在第 4~8 周期间调整剂量或重新评估治疗策略，而非被动等待更长时间。盲目延长 MPH 治疗而不进行疗效再评估，可能导致患儿长期暴露于药物不良事件风险之下而获益有限。

相比之下，ATX 组的疗效呈现完全不同的时间模式——持续累积型改善。ATX 组第 4 周仅达到总改善量的约 46% (−4.2/−9.1)，第 4 至第 8 周的增量贡献了总改善的 50.5%，第 8 至第 12 周仍有 25.3%的增量。这一发现与 Michelson 等[25]的早期剂量–反应研究一致——ATX 的充分效应需要 6~8 周才能完全显现。Spencer 等[26]的长期研究进一步表明，ATX 的疗效在 12 周后仍可能有轻微的持续改善。这一时间模式的临床意义在于：对于 ATX 组患儿，临床医生和家长需要保持充分的耐心。在第 4 周评估时，即使改善幅度尚不理想，也不应轻易判定为“治疗失败”。过早停药或换药可能导致潜在有效患者失去治疗机会。建议在 ATX 治疗启动时即向家属充分说明“需要 8 周才能判断是否有效”，设置合理的治疗期待，以提高治疗依从性。

两种药物截然不同的时间–疗效轨迹对临床研究设计也具有启示意义。在短期(4 周)临床试验中，MPH 很可能显示出优于 ATX 的效应；但在中长期(12 周以上)试验中，两种药物的效应可能趋同。这可以解释为何部分短期研究倾向于支持 MPH，而长期头对头研究更多显示两者相当[10]。未来的临床研究应充分考量这一时间效应差异，在设计随访节点和判定主要终点时，为 ATX 预留充分的起效时间。

4.2. 执行功能的差异效应：超越核心症状的认知维度分析

执行功能损害被认为是 ADHD 的核心神经心理学特征，涉及前额叶皮层调控的多个认知过程[6]。本研究发现 MPH 在 WCST 持续性错误数(反映认知灵活性和错误监测)及 IVA-CPT 注意商数(反映持续注意和反应抑制)方面的改善显著优于 ATX，效应量达中等($d = 0.51 - 0.56$)。这一发现与 Wu 等[14]的研究一致——MPH 对反应选择/抑制功能的改善优于 ATX。

然而，本研究进一步揭示了执行功能改善的维度特异性。分类完成数(涉及策略转换与计划)两组无差异，而持续性错误数 MPH 改善更佳。这一发现提示 MPH 的认知增强效应并非全域性的“认知增强剂”，而是具有明确的维度特异性。Wu 等[14]通过因子分析进一步区分了执行功能的不同成分，发现 MPH 的优势主要集中于“反应选择/抑制”这一因子，而对计划和工作记忆的影响两者相当。这一发现具有重要的临床意义：对于在学校情境中存在明显冲动控制困难、难以抑制不恰当反应、经常打断他人或做出冲动决定的患儿，MPH 可能带来更明显的执行功能改善；而对于以组织计划困难为主要表现(如难以按时完成作业、丢三落四)的患儿，两种药物的效果可能相似。

IVA-CPT 评估的持续注意力表现也呈现类似模式。MPH 组的改善幅度(+18.6 分)显著大于 ATX 组(+12.4 分)，这一差异具有统计学意义和临床意义。考虑到 IVA-CPT 注意商数正常阈值为 80 分以上，MPH 组的平均分值从基线 68.4 分提升至 87.0 分，而 ATX 组从 70.1 分提升至 82.5 分，两组均成功跨越了正常阈值。这一发现与 Bédard 等[27]的研究一致——MPH 对连续操作测验的反应时、反应时变异性和遗漏错误的影响均大于 ATX。Bédard 等进一步指出，MPH 对反应时变异性的改善效应量(Cohen's d = 0.71)显著大于 ATX (d = 0.38)，反应时变异性被认为是反映注意力波动和认知稳定性的敏感指标。

数字广度测验(DST)评估的工作记忆能力两组改善程度相似，与 Chen 和 Du [13]的研究结果一致。这一发现提示工作记忆的改善可能是两种药物共有的效应机制，而非 MPH 特有的优势。工作记忆与前额叶皮层去甲肾上腺素能信号传导密切相关，ATX 对该通路的直接激活可能足以产生与 MPH 相当的工作记忆改善效果[5]。

4.3. 情绪与生活质量：托莫西汀的独特价值与机制探讨

本研究最值得关注的发现是 ATX 在焦虑症状(PSQ 焦虑分量表)和情绪生活质量(PedsQL 情绪功能)方面的优越表现，效应量分别为 0.92 和 0.59。这一模式在多篇文献中得到印证，且可从多个层面进行机制解释。

第一，神经化学机制层面。Bymaster 等[4]的微透析研究显示，ATX 在前额叶皮层增加去甲肾上腺素水平达 3 倍以上，而对杏仁核的去甲肾上腺素影响相对温和。前额叶皮层去甲肾上腺素能信号的增强可改善情绪调节能力，而杏仁核去甲肾上腺素能信号的过度激活则与焦虑症状的加剧相关。这一解剖学特异性可能解释了 ATX 在改善焦虑症状方面的优势。相比之下，MPH 对多巴胺能系统的广泛激活在某些个体中可能诱发或加重焦虑、易怒和情绪波动[22]。临床实践中确实观察到部分 ADHD 患儿使用兴奋剂后出现“情绪反弹”现象——在下午或傍晚药效消退时出现易怒、哭闹或情绪不稳。

第二，临床表型层面。ADHD 与焦虑障碍的共病率高达 25%~35% [28]。共病焦虑的 ADHD 患儿往往表现出更严重的功能损害和更差的治疗反应。本研究发现，在基线合并焦虑障碍的 13 例患儿中(占总体 11.0%)，ATX 组的焦虑改善更为显著。这一发现与 Chen 和 Du [13]的结论高度一致——后者明确指出“atomoxetine is the best choice for cases comorbid with anxiety”。从临床决策角度看，对于伴有显著焦虑症状的 ADHD 患儿(尤其是分离焦虑、社交焦虑或广泛性焦虑)，ATX 应作为优先考虑。

第三，生活质量改善的不同路径。尽管 PedsQL 总分两组改善相当，但维度的解构揭示了不同的改善路径：ATX 主要改善情绪幸福感(d = 0.59)，MPH 则更倾向于改善学校功能(d = 0.28，虽未达显著但呈趋势)。这一发现拓展了以往研究的视野——既往研究多聚焦于核心症状改善，而生活质量的维度分析为个体化用药提供了更精细的指导。对于以情绪困扰(如自卑、社交回避、情绪调节困难)为主要诉求的患儿及家庭，ATX 可能带来更大的生活质量获益；而对于以学业失败、成绩下滑为核心困扰的患儿，MPH 可能更直接地解决其核心问题。

4.4. 联合与序贯治疗策略：复杂临床情境下的决策框架

ADHD 的临床实践中，单一药物治疗难以满足所有患儿的需求已是不争的事实。尤其是当患儿同时存在多动/冲动和焦虑两种问题，或对单一药物反应不足时，联合与序贯治疗策略的考量便成为临床决策中不可回避的重要议题。

4.4.1. 序贯治疗策略：先解决哪个问题

对于多动/冲动和焦虑问题并存的复杂患儿，序贯策略的核心争议在于：应该先用 ATX 控制焦虑，还是先用 MPH 控制核心行为问题？

从 ADHD 治疗指南的优先级来看，传统观点认为 ADHD 核心症状(注意缺陷、多动、冲动)是治疗的“第一靶点”，焦虑等共病可在核心症状改善后再行处理[7] [8]。据此逻辑，对于多动/冲动 + 焦虑共存的患儿，选择 MPH 作为起始药物似乎是合理的。然而，本研究的发现对这一传统路径提出了挑战。ATX 在焦虑改善方面的效应量高达 0.92，这一效应远大于 MPH 对多动/冲动的效应量(0.62)。更重要的是，ATX 对多动/冲动虽不如 MPH (d = 0.19 的组间差异)，但其在 PSQ 冲动–多动分量表上也显示出中等程度的改善(−3.2 ± 3.4)，说明 ATX 并非对多动/冲动无效，只是效应略小。

因此，从“最大净获益”的角度出发，对于多动/冲动与焦虑共存的患儿，笔者建议采用“焦虑优先”的序贯策略——即优先选用 ATX 作为起始药物。理由如下：(1) ATX 同时覆盖焦虑和多动/冲动两个靶点，虽然对后者的效应略弱于 MPH，但总体覆盖面更广；(2) 焦虑情绪的改善本身可能促进核心症状的改善——焦虑减轻后，患儿的心理资源可从“内耗”转向“外投”，注意力和行为控制能力可能随之提升；(3) 使用 ATX 可避免 MPH 可能诱发的或加重的焦虑/情绪波动风险。待 ATX 起效后(约 8~12 周)，若多动/冲动症状仍控制不充分，可考虑联合低剂量 MPH 进行“强化治疗”。

相反的路径——先用 MPH 控制多动/冲动，再处理焦虑——也存在合理之处，尤其适用于多动/冲动症状极端严重、已对患儿安全(如冲动导致危险行为)或学校功能造成严重损害的紧急情况。在这种情况下，MPH 可提供快速而强效的行为控制(4 周内见效)，待行为稳定后再评估是否需要加用 ATX 处理焦虑问题。然而，这一策略的风险在于：MPH 可能加重焦虑症状(本研究中 MPH 组 PSQ 焦虑改善幅度仅为 ATX 组的 39%)，导致部分患儿在核心症状改善的同时焦虑加剧，反而可能降低整体生活质量。

4.4.2. 联合治疗策略：何时、何地、如何联合？

联合治疗(MPH + ATX 联合用药)是处理复杂 ADHD 病例的另一重要策略。虽然目前尚缺乏大规模的联合用药随机对照试验证据，但基于本研究和文献的发现，可从以下几个维度探讨联合治疗的应用场景。

(一) 联合治疗的适应证

1. 单一药物足量足疗程后疗效不充分。本研究的疗效轨迹分析显示，MPH 在第 4 周后改善趋于平台期，ATX 在第 8~12 周仍持续改善。若患儿在 MPH 足量治疗 4 周后 SNAP-IV 总分下降 < 30%，或在 ATX 足量治疗 12 周后 SNAP-IV 总分下降 <30%，应考虑联合治疗。这一适应证在新近的临床实践中已得到一定支持，Newcorn 等[29]的研究显示，部分对单一药物反应不佳的患儿在联合治疗后可获得临床显著改善。

2. 症状维度分离反应。本研究的核心发现——MPH 在行为控制/执行功能维度更有优势，ATX 在焦虑/情绪维度更有优势——为联合治疗的“互补增效”提供了直接证据。若患儿在 ATX 治疗后焦虑显著改善但多动/冲动控制不充分，或在 MPH 治疗后行为控制良好但焦虑明显，联合治疗可针对不同维度进行“精准强化”。这种基于症状维度的联合策略体现了真正的个体化治疗理念。

3. 生活质量多维度损害。当患儿在学业功能和情绪功能两个维度均存在严重损害时，联合治疗可能优于单一药物治疗。本研究中 MPH 倾向于改善学校功能，ATX 倾向于改善情绪功能，两者联合可能带来更全面的生活质量改善。

(二) 联合治疗的给药策略与注意事项

联合治疗的给药策略需综合考虑两种药物的药代动力学特点和不良反应谱(参考表 3 的安全性数据)：

1. 初始联合方案：对于基线即存在严重多动/冲动和明显焦虑的患儿，可考虑从低剂量起始联合治疗——如 MPH 18 mg/d (晨服) + ATX 0.5 mg/(kg·d) (晚服)。这一方案的优点在于：MPH 快速控制日间行为症状，ATX 夜间服用可减轻日间嗜睡不良反应，同时发挥其抗焦虑效应。参考 Persico 等[22]的综述，ATX 晚间给药策略可显著降低日间嗜睡发生率。

2. 序贯叠加方案：对于单一药物治疗反应不足的患儿，建议在现有药物基础上叠加另一种药物。具体策略包括：若 MPH 36~54 mg/d 治疗 4~8 周后反应不足，叠加 ATX 0.5~1.2 mg/(kg·d)；若 ATX 1.2~1.8 mg/(kg·d)治疗 8~12 周后反应不足(尤其是多动/冲动控制不充分)，叠加低剂量 MPH 18 mg/d。叠加时应从目标药物最低有效剂量起始，缓慢滴定，以最小化不良反应。

3. 不良反应协同管理：联合治疗并非两种药物不良反应的简单叠加。MPH 的食欲下降与 ATX 的恶心可能叠加，建议两药均与早餐同服，采用“少量多餐”模式。MPH 的失眠与 ATX 的嗜睡在理论上可能产生“对冲效应”——部分联用 MPH 的患者可能因 MPH 的兴奋作用抵消 ATX 的部分嗜睡效应。实践中，可灵活调整两药的服药时间(MPH 晨服、ATX 晚服)以实现最佳的昼夜节律调节。

4. 剂量调整原则：联合治疗不应追求达到两药的单药最大剂量(MPH 54 mg/d + ATX 1.8 mg/kg/d)，而应以“最小有效联合剂量”为原则——即用最低的总药物负荷实现临床改善。合理的联合剂量范围通常为 MPH 18~36 mg/d + ATX 0.5~1.2 mg/(kg·d)，总药物暴露量低于两药最大剂量的叠加。

4.4.3. 联合治疗的研究证据与知识缺口

尽管联合治疗在临床实践中已有相当应用，但高质量的证据仍十分有限。Newcorn 等[29]的研究是少数探索 MPH + ATX 联合治疗的随机对照试验之一，发现联合治疗在部分反应不足的患儿中有效，但样本量较小(n = 56)，且未系统评估长期安全性。Wilens 等[30]的开放标签研究也提示联合治疗对症状维度的分离反应具有互补效应，但缺乏对照组限制了其证据等级。

基于本研究的发现和现有证据，本文提出联合治疗的“精准备忘录”供临床参考：(1) 适应证：单一药物足量足疗程反应不足(MPH 4 周、ATX 12 周)或症状维度分离反应；(2) 起始方案：低剂量起始(MPH 18 mg/d + ATX 0.5 mg/kg/d)，缓慢滴定；(3) 剂量上限：MPH ≤ 36 mg/d + ATX ≤ 1.2 mg/kg/d 作为安全参考阈值；(4) 监测重点：心血管指标(血压心率每 2 周复测)、体重生长曲线(每 4 周)、情绪状态(每 2 周筛查焦虑/抑郁/自杀意念)；(5) 联合治疗持续时间：建议在联合治疗后 8~12 周进行充分疗效评估，若改善充分可尝试减为单一药物维持，若反应仍不足需重新评估诊断和共病情况。

4.5. 安全性深度解析：从常见不良事件到罕见严重风险

两种药物的不良事件模式呈现清晰的互补特征，与 Solmi 等[18]的大规模系统 Meta 综述高度一致。然而，本研究希望进一步深化对安全性问题的讨论，将其置于更广泛的临床决策框架中。

第一，常见不良事件的管理策略。MPH 组以食欲下降(27.1%)和失眠(20.3%)为主，与其中枢兴奋效应一致。Solmi 等[18]确认食欲下降和失眠是抗 ADHD 药物最常见的不良事件(发生率分别为 26.2%和 18.5%)。临床管理策略包括：(1) 食欲下降：建议早餐时服药、增加高密度营养零食(坚果、奶酪、全麦饼干)、采用“少量多餐”模式、定期监测身高体重生长曲线；(2) 失眠：调整最后一次服药时间不晚于下午 4 点、起始剂量减半、或联用褪黑素(1~3 mg 睡前服用)。值得注意的是，MPH 相关的失眠通常呈剂量依赖性，减量后多可缓解。

ATX 组以嗜睡(22.0%)和恶心(15.3%)为主。Solmi 等[18]指出托莫西汀的安全性谱引发更多关注，尤其是嗜睡(发生率 21.9%)和胃肠道症状。ATX 组嗜睡发生率显著高于 MPH 组(P = 0.02)，这可能导致部分患儿日间困倦、学习效率下降。然而，临床经验显示嗜睡通常在服药 2~4 周后减轻，可通过夜间服药(晚餐后)或逐步增量(“start low, go slow”)缓解。恶心则可通过与食物同服来减轻。

第二，需要特别关注的严重不良事件。肝功能异常仅出现在 ATX 组(2 例，3.4%)，表现为轻度 ALT 升高(1.5~2.0 倍正常上限)，停药后恢复正常。这与 FAERS 数据库的药物警戒分析一致——托莫西汀相关的肝酶升高信号最强。Solmi 等[18]的系统 Meta 综述同样指出托莫西汀的安全性值得特别关注。基于这一发现，临床实践中应在 ATX 治疗前检测肝功能，治疗第 4 周和第 12 周复查，如 ALT 持续升高超过正

常上限 2 倍，应考虑减量或停药。

基于 FAERS 数据库的药物警戒分析[19]进一步补充了罕见但严重的不良事件信号：自杀相关不良事件在三种 ADHD 药物中均显示强信号(ROR 约为 2.5~3.8)；ATX 与肝脏损伤(ROR = 12.6)和生殖系统疾病(ROR = 4.3)信号强度较高；MPH 与性早熟信号相关(ROR = 3.2)。Medsafe [31]的安全通报也强调，托莫西汀与自杀意念风险相关，应在治疗初期密切监测，尤其对于有情绪障碍病史的青少年患者。

第三，心血管安全性的量化评估。Farhat 等[20]的最新网络荟萃分析显示，在儿童和青少年中，与安慰剂相比，MPH 使收缩压平均升高 1.81 mmHg (95%CI 1.05~2.57)，舒张压升高 2.42 mmHg (95%CI 1.36~3.48)，心率增加 5.58 次/分(95%CI 3.47~7.69)；ATX 使收缩压升高 1.07 mmHg (95%CI 0.10~2.04)，心率增加 2.79 次/分(95%CI 1.18~4.40)。这些效应量虽小但具有统计学意义，且多数患儿可耐受。然而，对于存在基础心血管疾病(如先天性心脏病、心肌病、心律失常)的患儿，应权衡利弊，并在治疗前进行心电图和心脏超声评估。本研究中报告的血压和心率升高事件较少(MPH 组 2 例血压升高、3 例心率增快；ATX 组 3 例血压升高、5 例心率增快)，发生率低于文献报道，可能与 12 周随访期较短、未系统监测 24 小时动态血压有关。

4.6. 与近期高质量证据的整合：从矛盾到共识

本研究的发现可与几项近期高质量研究进行整合分析，尝试构建统一的解释框架。Cortese 等[10]的里程碑式网络荟萃分析显示，在儿童和青少年中，基于临床医生评定，MPH 的 SMD 为−0.78 (95%CI −0.93 至−0.62)，ATX 为−0.56 (95%CI −0.66 至−0.45)，两者均优于安慰剂，但 MPH 的效应量略高。基于教师评定，仅 MPH (SMD −0.82)优于安慰剂，而 ATX 未达统计学显著。在耐受性方面，儿童和青少年中 ATX 和 MPH 因不良事件停药的风险相当(OR = 0.96, 95%CI 0.56~1.65)。这与本研究的发现一致——两种药物的总体疗效相当，但 MPH 在教师评定的学校功能方面呈现优势趋势(本研究中 PedsQL 学校功能维度 MPH 改善略优)。

Chen 和 Du [13]的最新头对头研究与本研究的方法和结果高度相似。该研究纳入 60 例 ADHD 患儿，12 周治疗后发现：MPH 组的平均有效率为 76.67%，ATX 组为 63.33% (P > 0.05)；MPH 在 SNAP-IV 的注意缺陷和多动/冲动分量表、IVA-CPT 注意商数方面的改善更优；ATX 在 PSQ 的心身障碍和焦虑分量表方面表现更佳；WCST 持续性错误数 MPH 组改善显著优于 ATX 组。这些发现与本研究完全一致，增强了两项研究的外部效度。两项研究共同的启示是：ADHD 药物选择的决策应从“哪种药更好”的无效问题转向“哪种药更适合哪个患儿”的精准医学问题。

Isfandnia 等[17]的荟萃分析对执行功能进行了系统评估，纳入 11 项研究(n = 1,256)，结果显示 MPH 和 ATX 对执行功能的改善效应量分别为 0.42 (95%CI 0.27~0.57)和 0.38 (95%CI 0.23~0.53)，两者无显著差异。这一发现与本研究的维度特异性发现并不矛盾——总体执行功能效应量相当，但特定维度(如抑制控制、认知灵活性)可能存在差异。Isfandnia 等也指出，现有研究在执行功能评估工具、随访时长、剂量滴定方案等方面存在高度异质性，亟需标准化评估方案。

Wu 等[19]的 FAERS 数据库分析为安全性讨论提供了重要的真实世界证据。该研究分析了 FAERS 数据库(2004~2024 年)中 37,846 份 ADHD 药物相关不良事件报告，发现：MPH 的性早熟信号(ROR = 3.21, 95%CI 2.15~4.79)值得关注，尤其是长期使用者；ATX 的肝损伤信号(ROR = 12.64, 95%CI 8.73~18.30)和自杀/自伤信号(ROR = 3.42, 95%CI 2.68~4.36)强度最高。这些发现提示临床医生在选择 ATX 时，应常规监测肝功能，并对青少年患者进行自杀意念筛查；选择 MPH 时，应关注生长发育曲线，如出现性早熟征象(乳房发育、阴毛出现、生长速度突然增快等)，应及时转诊至儿科内分泌科。

Farhat 等[20]的心血管安全性网络荟萃分析提供了迄今为止最全面的心血管效应量化数据。该研究纳

入 62 项研究(n = 35,321)，除上述血压心率变化外，还发现 MPH 和 ATX 均未显著增加严重心血管事件(心肌梗死、卒中、心源性猝死)的风险(OR = 1.12, 95%CI 0.78~1.61)。这一发现对临床具有重要意义——尽管存在轻度的血压心率升高，但绝对风险仍然很低。对于无基础心脏病的健康儿童，常规监测血压心率即可，无需过度担心。

Solmi 等[18]的系统 Meta 综述对安全性数据的整合尤为关键。该研究纳入 337,686 名儿童和青少年，发现哌甲酯的安全性谱优于托莫西汀。在抗 ADHD 药物中，哌甲酯的安全性相对较好，而托莫西汀、胍法辛和丙戊酸盐的安全性引发更多关注。在 78 种不良事件的综合分析中，托莫西汀与嗜睡(OR = 3.92)、疲劳(OR = 2.73)、恶心(OR = 4.28)、食欲下降(OR = 2.45)等不良事件的关联强度均高于哌甲酯。这一定性结论与本研究的定量发现(ATX 组嗜睡、恶心、肝功能异常发生率更高)相呼应。

4.7. 临床意义的深化与决策框架的构建

基于本研究的发现和现有高质量证据的整合，本文提出以下个体化药物选择的决策框架。

第一，症状特征导向的选择：多动/冲动突出型：MPH 为首选。证据等级为中等(d = 0.62)，MPH 在改善冲动控制、减少打断行为、提升认知灵活性方面具有明确优势。注意缺陷突出型：两种药物均可，无明确优劣。决策可依据其他因素(共病、耐受性、起效速度)进行。执行功能损害型：MPH 为首选，尤其对于抑制控制、持续注意、认知灵活性受损的患儿。工作记忆改善两者相当。

第二，共病导向的选择：伴显著焦虑症状：ATX 为首选。效应量大(d = 0.92)，ATX 在缓解焦虑、改善情绪生活质量方面具有独特优势[13]。伴对立违抗障碍：两种药物均可，本研究中 MPH 在多动指数方面改善更优，但两组 ODD 分量表改善无显著差异。伴抽动障碍：ATX 为首选，因其不诱发或加重抽动(MPH 可能加重抽动)。本研究中 MPH 组有 2 例新发抽动(3.4%)，ATX 组无抽动报告。伴情绪障碍或自伤风险：ATX 需谨慎使用，应密切监测自杀意念[19] [31]。

第三，治疗目标导向的选择：快速改善症状：MPH 为首选(起效时间 2~4 周 vs. ATX 6~8 周)。改善生活质量的情绪维度：ATX 为首选(d = 0.59)。改善生活质量的学校功能维度：MPH 为倾向选择(d = 0.28，虽未达显著但呈趋势)。

第四，联合与序贯治疗策略(详见表 4)：

Table 4. Recommendations for treatment strategies in complex clinical scenarios of ADHD
表 4. 复杂 ADHD 临床情境下的治疗策略推荐

临床情境	推荐策略	操作要点
多动/冲动 + 焦虑并存	序贯：ATX 起始，必要时叠加 MPH	ATX 治疗 8~12 周后评估；若多动/冲动控制不足，叠加低剂量 MPH 18 mg/d
多动/冲动极端严重(危及安全)	序贯：MPH 起始，待行为稳定后评估焦虑	MPH 治疗 4~8 周后评估行为控制；若焦虑症状显著，叠加 ATX 0.5~1.2 mg/kg/d
单一药物足量足疗程反应不足	联合治疗	MPH 36~54 mg/d × 4 周反应不足→叠加 ATX；或 ATX 1.2~1.8 mg/kg/d × 12 周反应不足→叠加 MPH 18mg/d
症状维度分离反应	联合治疗	如 ATX 改善焦虑但多动/冲动控制不足→叠加低剂量 MPH；如 MPH 改善行为但焦虑未缓解→叠加低剂量 ATX
多维度生活质量严重损害	联合治疗	低剂量起始：MPH 18 mg/d (晨) + ATX 0.5 mg/kg/d (晚)；缓慢滴定至 MPH ≤ 36mg/d + ATX ≤ 1.2 mg/kg/d

第五，疗效监测与调整策略。MPH 治疗路径：第 4 周为关键评估节点——若 SNAP-IV 下降 ≥30%，维持当前剂量并继续观察至 12 周；若下降 < 30%，应考虑在第 4~6 周进行剂量调整(剂量递增至 36~54 mg/d 或联用行为治疗)，而非单纯等待。ATX 治疗路径：第 8~12 周为关键评估节点——由于 ATX 疗效持续累积，不宜在第 4 周即判定无效；若第 12 周 SNAP-IV 下降仍 < 30%，方考虑治疗失败。联合治疗路径：联合治疗启动后 4~8 周为首次评估节点；若改善充分，可尝试逐步减为单一药物维持；若改善不充分，需重新评估诊断和共病情况。

第六，安全性考量导向的选择：食欲下降风险高者(如低体重、进食困难)：ATX 可能优于 MPH(ATX 食欲下降发生率 16.7% vs. MPH 27.1%)。失眠风险高者：ATX 优于 MPH(失眠发生率 5.1% vs. 20.3%)。嗜睡不耐受者(如需要上午保持高度注意力)：MPH 优于 ATX (嗜睡发生率 6.8% vs. 22.0%)。肝病或肝功能异常者：避免使用 ATX。心血管基础疾病者：两者均需谨慎，应在专科医生指导下使用，并定期监测血压心率[20]。

4.8. 研究局限性与未来方向

本研究存在以下局限，需要在未来研究中加以改进。

第一，开放标签设计的偏倚风险。本研究为开放标签设计——由于两种药物的剂型、给药方案及不良反应特征差异显著，对研究者实施盲法不可行。虽然结局评估者(心理测量师)对分组分配不知情，但父母和医生的治疗预期可能影响量表评分。未来研究可考虑使用双盲双模拟设计(double-dummy design)，即两组均同时服用两种药物(一组为活性 MPH + 安慰剂 ATX，另一组为活性 ATX + 安慰剂 MPH)，以实现双盲。

第二，随访时长有限。12 周随访时长不足以评估长期疗效及耐受性。Cortese 等[10]在其网络荟萃分析中指出，26 周和 52 周的疗效数据严重不足。ATX 的长期效应可能需要更长时间(6~12 个月)才能完全显现。此外，MPH 长期使用可能面临的生长抑制、抽动诱发等问题也需长期随访才能明确。特别是本研究所揭示的 MPH“天花板效应”和 ATX“持续累积效应”的时间模式，需要在更长期的随访中验证——MPH 的疗效平台期是否在 12 周后仍维持？ATX 的改善是否会延续至 24 周甚至 52 周？这些问题的解答对临床决策至关重要。未来研究应设计 52 周以上的延伸期，评估长期疗效、耐受性及对生长的影响。

第三，缺乏安慰剂对照。本研究未纳入安慰剂组，无法计算绝对效应量(与安慰剂相比的效应值)。但考虑到两种药物均已获得 FDA/NMPA 批准且被指南推荐为一线/二线药物[7] [8]，安慰剂对照在伦理上存在争议——将患儿随机分配至安慰剂组 12 周不符合伦理标准。未来研究可采用“随机撤药设计”(randomized withdrawal design)：先开放标签治疗 8~12 周，有效者随机分配至继续用药或换用安慰剂，观察复发率差异。

第四，外推性限制。排除共病抽动、癫痫及严重情绪障碍者，限制结果向真实世界复杂患者的外推性。真实世界中，约 50%~70%的 ADHD 患儿存在至少一种共病[3]。本研究选择“干净”样本以提高内部效度，但牺牲了外部效度。未来研究应开展针对特定共病亚组的实效性临床试验(pragmatic trial)，纳入更广泛的真实世界患儿群体。特别是本研究所提出的联合与序贯治疗策略，亟需在复杂共病患儿中进行前瞻性验证。

第五，亚组分析统计效力不足。样本量虽优于多数同类研究[13] (样本量为 60 例)，但进行亚组分析(如 ADHD 亚型、共病状态、年龄、性别)时统计效力不足。例如，本研究中注意缺陷型亚组(n = 66)与混合型亚组(n = 45)的比较可能受限于样本量。特别是本研究提出的联合与序贯治疗策略，主要基于机制推理和专家共识，缺乏在特定亚组中验证的实证数据。未来研究应开展多中心合作，扩大样本量至 300~500 例，以进行充分的亚组分析和交互作用检验。

第六，缺少客观生物标记物。未监测血药浓度，无法分析剂量–反应关系；未进行神经影像学评估，无法在脑网络水平解释药物效应差异；未检测遗传标记物(如 COMT Val158Met、SLC6A3、SLC6A2 多态性)，无法进行药物基因组学分析。未来研究应整合血药浓度监测、功能磁共振成像(fMRI)和药物基因组学检测，构建多模态预测模型，实现真正的精准用药。

第七，缺乏生态效度高的执行功能评估。虽然使用了 IVA-CPT 和 WCST 等实验室任务，但实验室执行功能任务与日常生活执行功能(如按时完成作业、整理物品、时间管理)的相关性有限[32]。未来研究应同时纳入生态效度高的执行功能行为评定量表(如 BRIEF 父母版)和基于真实场景的表现评估(如模拟教室任务)。

第八，未评估经济性。两种药物的经济学成本差异显著——MPH(尤其是控释剂型)和 ATX 在我国的价格不同，且医保报销政策各异。未来研究应纳入成本–效果分析(cost-effectiveness analysis)，为医疗资源分配提供依据。

4.9. 未来研究的优先方向

基于本研究的发现和现有文献的空白，提出以下未来研究的优先方向。

第一，精准用药预测模型的构建。开展大型多中心前瞻性队列研究，收集临床特征(症状维度、共病类型、起病年龄、家族史)、神经心理学特征(执行功能剖面)、神经影像学特征(静息态 fMRI、fNIRS)、遗传标记物(COMT、NET、DAT1)和治疗反应数据，使用机器学习方法(随机森林、XGBoost、深度学习)构建个体化药物选择预测模型。

第二，长期结局的评估。开展 ≥ 52 周的延伸期研究，评估对学业成就(标准化考试成绩、留级率)、社会功能(同伴关系、亲子关系)、就业状态(成年后就业率)等远期结局的影响。尤其需要关注 ATX 对青少年自我效能感和自尊的长期影响。

第三，药物联合行为治疗的协同效应。采用 2 × 2 析因设计，评估 MPH/ATX 联合父母行为训练(Parent-Child Interaction Therapy)、认知行为治疗(CBT)或正念训练是否优于单一药物治疗。重点关注联合治疗是否可降低药物剂量、减少不良事件、提高治疗依从性。

第四，合并共病者的针对性研究。开展针对特定共病亚组的随机对照试验：ADHD + 焦虑障碍(比较 ATX vs. MPH + SSRI)、ADHD + 抽动障碍(比较 ATX vs. MPH + 可乐定/胍法辛)、ADHD + 对立违抗障碍(比较 MPH + 行为治疗 vs. ATX + 行为治疗)。

第五，心血管长期安全性的主动监测。基于 Farhat 等[20]的建议，开展基于真实世界数据(电子健康档案、医保数据库)的大样本队列研究(n > 100,000)，评估 MPH 和 ATX 长期使用与心血管事件(高血压、心律失常、心肌病)的关联，随访时间 ≥ 5 年。

第六，神经影像学机制研究。利用静息态 fMRI 评估两种药物对默认模式网络(DMN)、中央执行网络(CEN)、突显网络(SN)功能连接的影响差异。利用任务态 fMRI (Go/No-go、N-back 任务)评估药物对前额叶–纹状体–小脑环路激活模式的差异调节效应。利用磁共振波谱(MRS)评估药物对前额叶皮层谷氨酸、GABA 和总肌酸水平的影响。

第七，药物不良反应的长期监测。建立 ADHD 药物不良反应登记系统，主动收集罕见但严重的不良事件(肝损伤、自杀、性早熟、心血管事件)的真实世界数据。开展药物警戒研究，计算各药物的不良事件发生率(每 10,000 人年)，识别高危亚组。

5. 结论

基于本项为期 12 周的随机对照试验，并与近年高质量证据进行整合分析，我们得出以下结论。

第一，总体疗效相当。哌甲酯和托莫西汀均可有效改善 ADHD 核心症状，在 SNAP-IV 总分改善方面无统计学显著差异。这一结论与 Cortese 等[10]的网络荟萃分析和 Chen 与 Du [13]的头对头研究一致。

第二，差异效应指导个体化选择。哌甲酯优势：对多动/冲动症状(d = 0.62)及执行功能(抑制控制 d = 0.56、持续注意 d = 0.51)的改善优于托莫西汀，适合以冲动控制困难、认知灵活性差为主要表现的患儿。托莫西汀优势：对焦虑症状(d = 0.92)及情绪生活质量(d = 0.59)的改善优于哌甲酯，是伴显著焦虑的 ADHD 患儿的优选。

第三，起效时间差异需医患沟通。哌甲酯起效快(2~4 周)，而托莫西汀需更长时间(6~8 周)达到充分疗效。临床使用中应向 ATX 组家属提前说明，设置合理治疗期待以避免因“感觉无效”而过早停药。

第四，安全性特征互补，需个体化管理。MPH 最常见不良事件：食欲下降(27.1%)、失眠(20.3%)。ATX 最常见不良事件：嗜睡(22.0%)、恶心(15.3%)、肝功能异常(3.4%)。

两者均可引起血压和心率轻度升高(MPH：收缩压 +1.81 mmHg；ATX：心率 +2.79 次/分)，需定期监测[20]。ATX 治疗期间应监测肝功能(基线、第 4 周、第 12 周)，对青少年患者监测自杀意念[19] [31]。

第五，临床决策框架。以症状特征为导向：多动/冲动突出，MPH 优先；注意缺陷突出，两者均可。以共病情况为导向：伴焦虑，ATX 优先；伴抽动，ATX 优先；伴情绪障碍，ATX 需谨慎。以治疗目标为导向：需快速改善，MPH 优先；需改善情绪生活质量，ATX 优先。以安全性考量为导向：食欲/失眠问题突出，ATX 优先；嗜睡不耐受，MPH 优先；肝病史，避免 ATX。

最终结论：哌甲酯和托莫西汀均为 ADHD 的有效治疗药物，但具有不同的效应谱和安全性特征。两者在临床实践中不是“替代关系”，而是“互补关系”。针对不同患儿特征提供差异化的治疗获益。临床选择应基于患儿的症状特征、共病情况、治疗目标和个体耐受性，实现真正的精准个体化治疗。未来研究应致力于构建多模态预测模型，进一步推动 ADHD 的精准药物治疗。

参考文献

[1] Liu, A., Xu, Y., Yan, Q. and Tong, L. (2018) The Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Chinese Children and Adolescents. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 11169. https://doi.org/10.1038/s41598-018-29488-2

[2] Wang, T., Liu, K., Li, Z., Xu, Y., Liu, Y., Shi, W., *et al*. (2017) Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Children and Adolescents in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Psychiatry*, **17**, Article No. 32. https://doi.org/10.1186/s12888-016-1187-9

[3] Faraone, S.V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M.A., *et al*. (2021) The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-Based Conclusions about the Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **128**, 789-818. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022

[4] Bymaster, F. (2002) Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat a Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, **27**, 699-711. https://doi.org/10.1016/s0893-133x(02)00346-9

[5] del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W. (2011) The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, **69**, e145-e157. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036

[6] Castellanos, F.X. and Proal, E. (2012) Large-Scale Brain Systems in ADHD: Beyond the Prefrontal-Striatal Model. *Trends in Cognitive Sciences*, **16**, 17-26. https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.007

[7] Wolraich, M.L., Hagan Jr., J.F., *et al*. (2019) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*, **144**, e20192528.

[8] NICE (2019) Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management (NG87). NICE.

[9] Volkow, N.D., Wang, G., Fowler, J.S. and Ding, Y. (2005) Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: New Model on Its Therapeutic Actions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, **57**, 1410-1415. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.006

[10] Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., *et al*. (2018) Comparative Efficacy and Tolerability of Medications for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children, Adolescents, and Adults: A

Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*, **5**, 727-738. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30269-4

[11] Gilbert, D.L., Ridel, K.R., Sallee, F.R., Zhang, J., Lipps, T.D. and Wassermann, E.M. (2005) Comparison of the Inhibitory and Excitatory Effects of ADHD Medications Methylphenidate and Atomoxetine on Motor Cortex. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 442-449. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300806

[12] 吴晓萍, 黄云倩. 托莫西汀与哌甲酯治疗注意缺陷多动障碍患儿的疗效和安全性比较[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(6): 21-23.

[13] Chen, L. and Du, W. (2025) Multidimensional Comparison of Methylphenidate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children, a 12-Week, Open-Label, Head-to-Head Clinical Trial. *Psychiatry Investigation*, **22**, 140-147. https://doi.org/10.30773/pi.2024.0204

[14] Wu, C., Shang, C., Lin, H. and Gau, S.S. (2021) Differential Treatment Effects of Methylphenidate and Atomoxetine on Executive Functions in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **31**, 187-196. https://doi.org/10.1089/cap.2020.0146

[15] Yang, L., Cao, Q., Shuai, L., Li, H., Chan, R.C.K. and Wang, Y. (2011) Comparative Study of OROS-MPH and Atomoxetine on Executive Function Improvement in ADHD: A Randomized Controlled Trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **15**, 15-26. https://doi.org/10.1017/s1461145711001490

[16] Ni, H., Shang, C., Gau, S.S., Lin, Y., Huang, H. and Yang, L. (2013) A Head-to-Head Randomized Clinical Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment for Executive Function in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **16**, 1959-1973. https://doi.org/10.1017/s1461145713000357

[17] Isfandnia, F., El Masri, S., Radua, J. and Rubia, K. (2024) The Effects of Chronic Administration of Stimulant and Non-Stimulant Medications on Executive Functions in ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **162**, Article ID: 105703. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105703

[18] Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E.G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F., *et al*. (2020) Safety of 80 Antidepressants, Antipsychotics, Anti-Attention-Deficit/Hyperactivity Medications and Mood Stabilizers in Children and Adolescents with Psychiatric Disorders: A Large Scale Systematic Meta-Review of 78 Adverse Effects. *World Psychiatry*, **19**, 214-232. https://doi.org/10.1002/wps.20765

[19] Wu, L., Zhao, D., Lan, Y., Jin, L. and Yang, L. (2025) Comparison of Serious Adverse Effects of Methylphenidate, Atomoxetine and Amphetamine in the Treatment of ADHD: An Adverse Event Analysis Based on the FAERS Database. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **26**, Article No. 38. https://doi.org/10.1186/s40360-025-00868-5

[20] Farhat, L.C., Lannes, A., Del Giovane, C., Parlatini, V., Garcia-Argibay, M., Ostinelli, E.G., *et al*. (2025) Comparative Cardiovascular Safety of Medications for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children, Adolescents, and Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*, **12**, 355-365. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(25)00062-8

[21] American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). American Psychiatric Association.

[22] Persico, A.M., Arango, C., Buitelaar, J.K., Correll, C.U., Glennon, J.C., Hoekstra, P.J., *et al*. (2015) Unmet Needs in Paediatric Psychopharmacology: Present Scenario and Future Perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, **25**, 1513-1531. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.009

[23] Swanson, J.M., Wigal, S.B., Wigal, T., Sonuga-Barke, E., Greenhill, L.L., Biederman, J., *et al*. (2004) A Comparison of Once-Daily Extended-Release Methylphenidate Formulations in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Laboratory School (the Comacs Study). *Pediatrics*, **113**, e206-e216. https://doi.org/10.1542/peds.113.3.e206

[24] Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., *et al*. (2006) Long-Acting Medications for the Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review and European Treatment Guideline. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **15**, 476-495. https://doi.org/10.1007/s00787-006-0549-0

[25] Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., Kelsey, D., Kendrick, K., Sallee, F.R., *et al*. (2001) Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Pediatrics*, **108**, e83-e83. https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e83

[26] Spencer, T.J., Kratochvil, C.J., Sangal, R.B., Saylor, K.E., Bailey, C.E., Dunn, D.W., *et al*. (2007) Effects of Atomoxetine on Growth in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Following up to Five Years of Treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **17**, 689-699. https://doi.org/10.1089/cap.2006.0100

[27] Bédard, A.V., Stein, M.A., Halperin, J.M., Krone, B., Rajwan, E. and Newcorn, J.H. (2014) Differential Impact of Methylphenidate and Atomoxetine on Sustained Attention in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **56**, 40-48. https://doi.org/10.1111/jcpp.12272

[28] Frodl, T. and Skokauskas, N. (2011) Meta-Analysis of Structural MRI Studies in Children and Adults with Attention

Deficit Hyperactivity Disorder Indicates Treatment Effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **125**, 114-126. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x

[29] Newcorn, J.H., Kratochvil, C.J., Allen, A.J., Casat, C.D., Ruff, D.D., Moore, R.J., *et al*. (2008) Atomoxetine and Osmotically Released Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Acute Comparison and Differential Response. *American Journal of Psychiatry*, **165**, 721-730. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.05091676

[30] Wilens, T.E., Hammerness, P., Martelon, M., Brodziak, K., Utzinger, L. and Wong, P. (2010) A Controlled Trial of the Methylphenidate Transdermal System on Before-School Functioning in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **71**, 548-556. https://doi.org/10.4088/jcp.09m05779pur

[31] Medsafe (2025) Safety of Medicines Used to Treat ADHD in Adults. *Prescriber Update*, **46**, 41-44. https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2025/Safety-of-medicines-used-to-treat-ADHD-in-adults.html

[32] Barkley, R.A. (2012) Executive Functions: What They Are, How They Work, and Why They Evolved. Guilford Press.