

度洛西汀治疗老年抑郁症与广泛性焦虑障碍有效性及安全性 meta 分析

覃彬, 邱小鹰, 高文, 陈红, 杨明秀*

(广西科技大学附属柳州市人民医院 神经内科, 广西 柳州 545000)

【摘要】目的: 系统评价度洛西汀与安慰剂比较治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍的疗效及安全性。方法: 计算机检索 PubMed、CochraneLibrary、EMbase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库, 检索日期截至 2016 年 11 月。纳入度洛西汀与安慰剂比较治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍的随机对照试验, 按照 Cochrane Handbook 5.1.0 的质量评价标准评价纳入研究的质量后, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 6 个研究, 4 篇研究针对老年抑郁症患者, 2 篇研究针对老年广泛性焦虑障碍患者。Meta 分析结果显示: ①治疗后度洛西汀组与安慰剂组的 HAM-D 治疗前后变化差值差异有统计学意义 ($SMD=-0.39$, $95\%CI: -0.65\sim-0.12$); HAM-A 治疗前后变化差值差异亦有统计学意义 ($SMD=-0.54$, $95\%CI: -0.76\sim-0.33$); 治疗后两组抑郁及焦虑痊愈率差异也有统计学意义。②治疗结束度洛西汀组与安慰剂组在总退出率、因不良反应退出率及严重不良反应发生率上差异无统计学意义; 而在恶心、疲倦、便秘、口干、腹泻、嗜睡、出汗等不良反应发生率上两组差异有统计学意义, 度洛西汀组发生率更高。③治疗后度洛西汀组与安慰剂组生活质量量表评分变化差值差异有统计学意义, 度洛西汀能提高患者生活质量。结论: 度洛西汀能提高老年抑郁症及广泛性焦虑障碍患者的临床治愈率, 降低抑郁及焦虑量表评分, 提高患者的生活质量, 但增加恶心、疲倦、便秘、口干、腹泻、嗜睡、出汗等不良反应发生。

【关键词】 度洛西汀; 老年; 抑郁症; 广泛性焦虑障碍; meta 分析

【中图分类号】 R749.16; R971.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0054-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.012

Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of elderly patients with depression or/and generalized anxiety disorder: a meta-analysis

QIN Bin, QIU Xiao-ying, GAO Wen, CHEN Hong, YANG Ming-xiu*

(Department of Neurology, the People's Hospital of Liuzhou, Guangxi Liuzhou 545006, China)

【Abstract】 **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of duloxetine for elderly patients with depression or/and generalized anxiety disorder. **Methods:** A search was conducted in the Cochrane Library, Pubmed, EMbase, CNKI, VIP and Wanfang database. The randomized controlled trials (RCTs) on duloxetine versus placebo for elderly patients with depression or/and generalized anxiety disorder were included. The quality of the included trials was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1.0, and the meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **Results:** Six studies (four for depression and two for generalized anxiety disorder) were included. The results of meta-analysis showed that: a) After treatment, there were significant differences in the scores of HAM-D ($SMD=-0.39$, $95\%CI: -0.65\sim-0.12$), the scores of HAM-A ($SMD=-0.54$, $95\%CI: -0.76\sim-0.33$), and the remission rate between the duloxetine and placebo groups. b) There were no significant differences in the overall dropout rates, discontinuation due to adverse events and severe adverse events, between the duloxetine and placebo groups. But the incidences rates of nausea, fatigue, constipation, dry mouth, diarrhea, somnolence and hyperhidrosis in the duloxetine group was higher than that of the placebo group. c) There were significant differences in the scores of quality of life scale between the duloxetine and placebo groups. **Conclusion:** According to the results, duloxetine may be effective for the treatment of elderly patients with depression or/and generalized anxiety disorder, but tends to have more adverse events.

【Key words】 duloxetine; elderly patients; depression; generalized anxiety disorder; meta-analysis

[收稿日期] 2017-08-12

[作者简介] 覃彬, 男, 硕士, 医师; 研究方向: 循证神经精神疾病治疗学; Tel: 18707723235; E-mail: bin13457@163.com

[通讯作者] * 杨明秀, 女, 主任医师; 研究方向: 神经病学; Tel: (0772) 2662698; E-mail: lzrmyymx@126.com

WHO 曾对来自 14 个国家的 26 000 名门诊病人进行抑郁症筛查,发现其中的 10.45% 当前都存在着抑郁症状。有报告显示,大多数国家的人一生中有过抑郁征的几率在 8%~12% 之间^[1]。焦虑综合征是另一种常见心境障碍疾病,先前的研究发现焦虑综合征终身患病率可达为 28.8%,而在焦虑综合征中广泛性焦虑障碍占比例最大^[2]。然而,国内外研究显示,老年期抑郁症及焦虑障碍较普通成年人更易患,老年期抑郁症的患病率在 5%~42%,焦虑的发生率高达 20%,其中广泛性焦虑障碍发生率最高;且老年的抑郁和广泛性焦虑障碍往往呈现共病状态^[3-6]。度洛西汀为 5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)再摄取双重抑制剂。自从美国食品药品监督管理局批准度洛西汀可用于治疗抑郁症及广泛性焦虑障碍以来,已被广大临床医生广泛应用于该类疾病的临床治疗。然而,度洛西汀在不同年龄人群疗效及安全性也不尽相同^[7-10]。随着针对度洛西汀治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍的随机双盲安慰剂对照的临床试验不断增加,不同研究间结论存在较大差异,为更全面、直观、正确的评价度洛西汀治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍的疗效及安全性,本研究对度洛西汀治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍的文献资料进行了 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 资料

国内外公开发表的度洛西汀治疗老年抑郁症与广泛性焦虑障碍的随机对照试验(RCTs),语种限定为中文和英文。纳入标准:①患者年龄 55 岁以上,符合美国精神障碍诊断与统计手册第 3/4 版(DSM-Ⅲ/Ⅳ)^[11]或中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)标准诊断的抑郁症和(或)广泛性焦虑障碍的患者,其性别不限。②干预措施试验组患者给予度洛西汀治疗,对照组患者给予安慰剂治疗。排除标准:①纳入研究的终点观察指标不评价疗效的 RCT 文献;②无法获得全文且无详细摘要的文献;③纳入研究的文献质量评价等级不高;④重复发表文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 以“老年、抑郁、焦虑、度洛西汀、欣百达”等为检索词检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数

据库;以“Old*、Geriatric/s、Eld*、Senior/s”、“Duloxetine”、“Depression、Depressive disorder/s、Anxiety、Anxiety disorder/s、Generalized anxiety、General anxiety disorder/s”为检索词检索 PubMed、CochraneLibrary、EMbase。所有检索采用主题词[MEDLINE(MeSH),EMbase(EMTREE)]与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整。检索日期截至 2016 年 11 月。

1.2.2 结局指标 ①有效性:治疗后症状改善情况[治疗前后汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评分变化差值、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分变化差值];治愈率(治疗结束后最终评定量表评分在正常范围)。②安全性:退出率;因不良反应退出率;严重不良反应发生率;不良反应发生率。③生活质量:治疗前后生活质量评定量表评分变化差值。

1.2.3 文献质量评价 纳入研究的质量评价按照 Cochrane 偏倚风险评估工具(5.1.0)对随机对照试验的质量标准进行。评价指标包括:①随机分配方法;②分配方案是否隐藏;③盲法(是否对临床试验参与者或结局指标测量者设盲);④结果数据是否完整;⑤是否选择性报道结果;⑥是否有其他偏倚来源。对每一项研究结果,从上述 6 条做出“低度偏倚”、“高度偏倚”和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。如有分歧则通过讨论解决。

1.2.4 统计分析 采用 RevMan5.3 软件进行统计分析,计量资料采用标准均数差(SMD)其 95%CI 为疗效分析统计量,计数资料采用风险比(RR)及其 95%CI 为疗效分析统计量。异质性检验采用 χ^2 检验及 I^2 ,当各研究结果不存在异质性时($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$),采用固定效应模型进行分析;如各研究结果间存在异质性,分析异质性产生的原因,若无临床异质性,采用随机效应模型进行分析,若有临床异质性可根据其来源做亚组分析或是敏感性分析,若异质性过大,则行描述性分析。无法合并的指标采用描述性方法。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

初检出相关文献 641 篇,阅读文题及摘要排除

回顾性研究、非随机对照研究、干预措施等不符合纳入标准的文献 628 篇，初步纳入 13 篇相关文献，进一步查阅全文，排除来自于相同研究的文献 7 篇，最终纳入 6 篇文献^[12-17]。其中 4 篇研究纳入老年抑郁症患者^[12-15]，2 篇研究纳入老年广泛性焦虑障碍患者^[16-17]，未发现老年抑郁症与广泛性焦虑障碍共病的研究。4 篇抑郁症研究均采用 HAMD 评分作为结局评价指标^[12-15]，2 篇广泛性焦虑障碍研究均采用 HAM-A 评分作为结局评价指标^[16-17]。所有纳入研究的度洛西汀治疗组与安慰剂组基线平行可比，见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价结果

6 项研究均为英文文献^[12-17]，均提及为随机分组，其中 3 篇描述了具体方法^[12,15-16]；1 篇描述了分配隐藏^[12]；均描述了双盲的方法。因此，纳入研究质量水平多介于中到高等质量之间。纳入研究的方法学质量评价见表 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 治疗后症状改善情况（HAM-D 评分或

HAM-A 评分） 4 项老年抑郁症研究均报道 2 组治疗前后的 HAM-D 评分变化差值^[12-15]，另外的 2 项老年广泛性焦虑障碍研究均报道 2 组治疗前后的 HAM-A 评分变化差值^[16-17]。对两组评定量表评分治疗前后变化差值结果进行合并，异质性检验提示 6 项研究具有异质性（ $P=0.02$ ， $I^2=62\%$ ），选用随机效应模型。Meta 分析结果显示：2 组患者治疗评定量表评分变化差值差异有统计学意义（ $SMD=-0.43$ ，95%CI：-0.62~-0.24， $P<0.01$ ）。亚组分析结果提示：度洛西汀治疗老年抑郁症（ $SMD=-0.39$ ，95%CI：-0.65~-0.12， $P<0.01$ ）及广泛性焦虑障碍（ $SMD=-0.54$ ，95%CI：-0.76~-0.33， $P<0.01$ ）均有效。详见图 1。

2.3.2 治愈率 4 项老年抑郁症研究均报道 2 组患者治疗后的治愈率^[12-15]，2 项老年广泛性焦虑障碍研究均报道 2 组患者治疗后的治愈率^[16-17]。对治疗治愈率结果进行合并，异质性检验提示 6 项研究具有同质性（ $P=0.31$ ， $I^2=17\%$ ），选用固定效应模型。Meta 分析结果显示：2 组治疗后治愈率差

表 1 纳入研究的基本特征

研究名称	诊断标准	例数		年龄		女性占比 (%)		疗程 (周)	干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组	
Alaka 2014 ^[16]	广泛性焦虑障碍 (DSM-IV TR)	151	140	71.4 ± 5.4	71.7 ± 5.0	75.5	80.0	10	度洛西汀 30~120 mg·d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Davidson 2008 ^[17]	广泛性焦虑障碍 (DSM-IV TR)	45	28	70.1 ± 4.3	70.9 ± 5.1	60.0	46.4	9~10	度洛西汀 60~120 mg·d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Katona 2012 ^[12]	抑郁症 (DSM-IV TR)	151	145	70.9 ± 5.5	70.3 ± 4.4	33.8	37.9	8	度洛西汀 60 mg·d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤⑥
Nelson 2005 ^[13]	抑郁症 (DSM-IV)	47	43	61.8 ± 5.6	65.1 ± 7.6	59.6	60.5	9	度洛西汀 60 mg·d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤
Raskin 2007 ^[14]	抑郁症 (DSM-IV)	207	104	72.6 ± 5.7	73.3 ± 5.7	60.4	57.7	8	度洛西汀 60 mg·d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤⑥
Robinson 2014 ^[15]	抑郁症 (DSM-IV TR)	249	121	73.0 ± 6.3	73.1 ± 5.6	65.5	58.7	12	度洛西汀 60 mg·d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦

注：DSM = 《美国精神障碍诊断与统计手册》；①治疗后症状改善情况；②治愈率；③退出率；④因不良反应退出率；⑤严重不良反应发生率；⑥不良反应发生率；⑦治疗前后生活质量改善情况

表 2 纳入研究的基本特征

研究名称	随机分配方法	分配方案是否隐藏	盲法 (临床试验参与者)	盲法 (结局指标测量者)	结果数据是否完整	是否选择性报道结果	是否有其他偏倚来源
Alaka 2014 ^[16]	低度偏倚	不清楚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚
Davidson 2008 ^[17]	不清楚	不清楚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	不清楚	不清楚
Katona 2012 ^[12]	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚
Nelson 2005 ^[13]	不清楚	不清楚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	不清楚	不清楚
Raskin 2007 ^[14]	不清楚	不清楚	低度偏倚	低度偏倚	高度偏倚	高度偏倚	低度偏倚
Robinson 2014 ^[15]	低度偏倚	不清楚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚	低度偏倚

异有统计学意义 ($RR=1.56$, $95\%CI$: $1.30\sim1.88$, $P<0.01$)。亚组分析结果提示:2组治疗后老年抑郁症 ($RR=1.54$, $95\%CI$: $1.23\sim1.93$, $P<0.01$) 及广泛性焦虑障碍 ($RR=1.62$, $95\%CI$: $1.18\sim2.21$, $P<0.01$) 的治愈率差异均有统计学意义。详见图 2。

2.3.3 总退出率 3项老年抑郁症研究报道2组治疗总退出率^[12,14-15],2项老年广泛性焦虑障碍研究均报道2组治疗总退出率^[16-17]。对总退出率结果进行合并,异质性检验提示5项研究具有同质性 ($P=0.61$, $I^2=0\%$),用固定效应模型。Meta分析结果显示:2组治疗总退出率差异无统计学意义 ($RR=0.94$, $95\%CI$: $0.78\sim1.14$, $P>0.05$)。亚组分析结果提示:2组治疗老年抑郁症 ($RR=0.92$, $95\%CI$: $0.73\sim1.16$, $P>0.05$) 及广泛性焦虑障碍

($RR=1.00$, $95\%CI$: $0.70\sim1.42$, $P>0.05$) 的总退出率差异均无统计学意义。

2.3.4 因不良反应退出率 4项老年抑郁症研究均报道2组治疗因不良反应退出率^[12-15],2项老年广泛性焦虑障碍研究报道2组治疗因不良反应退出率^[16-17]。对因不良反应退出率结果进行合并,异质性检验提示6项研究具有异质性 ($P=0.01$, $I^2=66\%$),用随机效应模型。Meta分析结果显示:2组治疗因不良反应退出率差异无统计学意义 ($RR=1.57$, $95\%CI$: $0.86\sim2.87$, $P>0.05$)。亚组分析结果提示:2组治疗老年抑郁症 ($RR=1.64$, $95\%CI$: $0.78\sim3.46$, $P>0.05$) 及广泛性焦虑障碍 ($RR=2.44$, $95\%CI$: $0.20\sim29.98$, $P>0.05$) 的因不良反应退出率差异均无统计学意义。

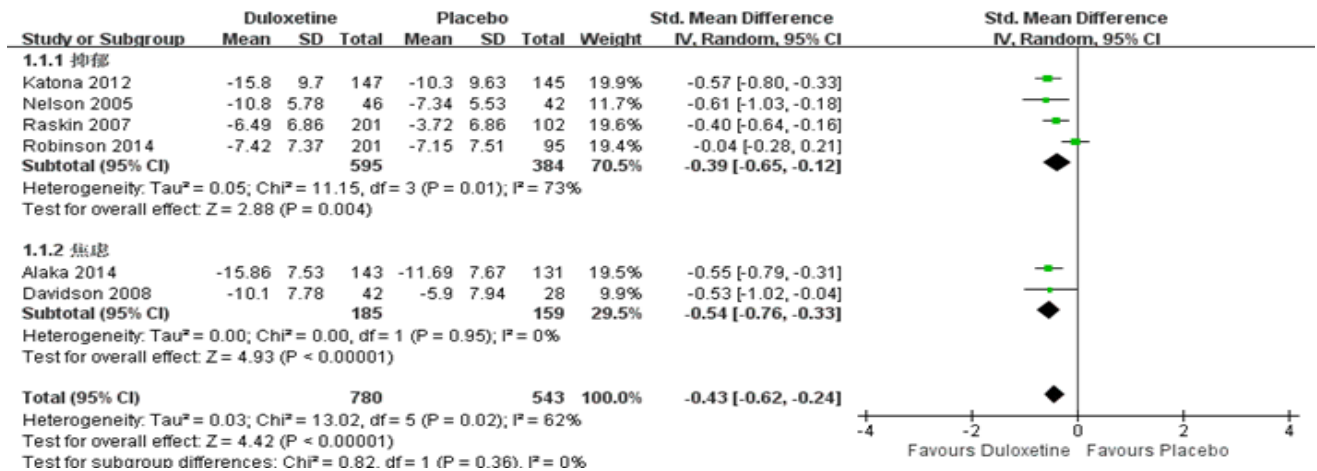


图 1 2组患者治疗评定量表评分变化差值比较的 meta 分析森林图

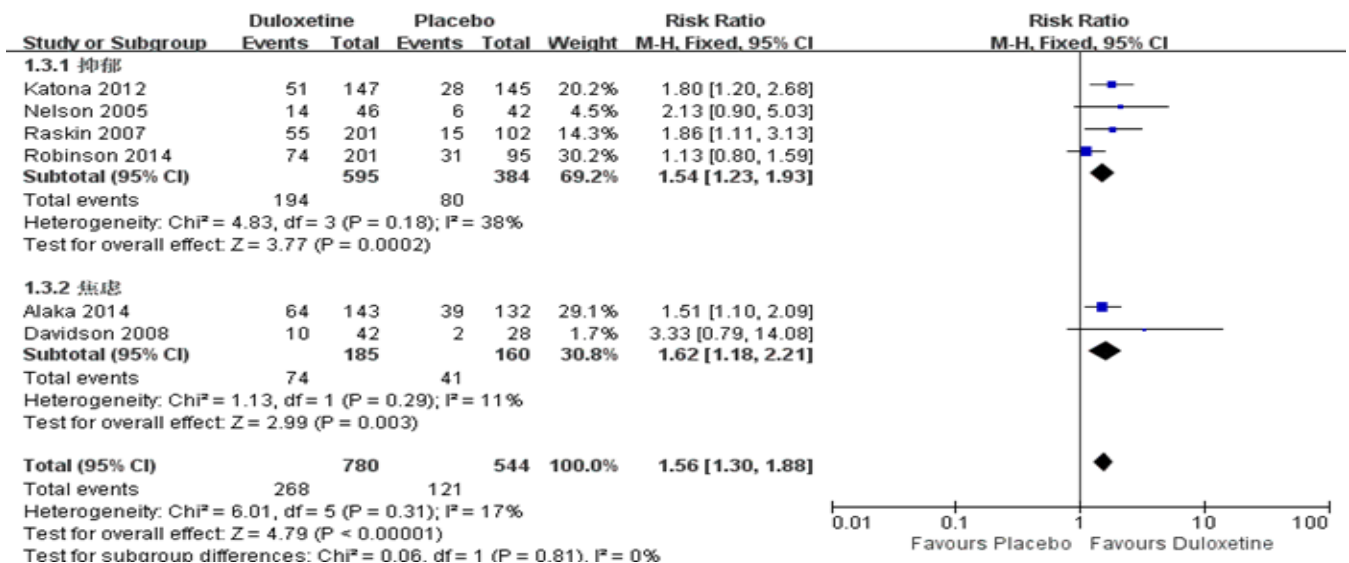


图 2 2组治疗痊愈率比较的 meta 分析森林图

2.3.5 严重不良反应发生率 4项老年抑郁症研究均报道2组治疗严重不良反应发生率^[12-15], 2项老年广泛性焦虑障碍研究均报道了2组治疗严重不良反应发生率^[16-17]。对严重不良反应发生率结果进行合并, 异质性检验提示6项研究具有同质性($P=0.14$, $I^2=40\%$), 用固定效应模型。Meta分析结果显示: 2组治疗严重不良反应发生率差异无统计学意义($RR=0.80$, $95\%CI: 0.42\sim1.50$, $P>0.05$)。亚组分析结果提示: 2组治疗老年抑郁症($RR=0.61$, $95\%CI: 0.30\sim1.24$, $P>0.05$)及广泛性焦虑障碍($RR=3.85$, $95\%CI: 0.48\sim30.73$, $P>0.05$)的严重不良反应发生率差异均无统计学意义。

2.3.6 不良反应发生率 对度洛西汀和安慰剂治疗过程中的主要不良反应的发生率结果进行合并分析。异质性检验提示各不良反应指标纳入研究间有统计学异质性($P=0.04$, $I^2=30\%$), 故均采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 两组在恶心、疲倦、便秘、口干、腹泻、嗜睡、出汗等不良反应发生率上差异有统计学意义($P<0.05$), 度洛西汀组恶心、疲倦、便秘、口干、腹泻、嗜睡、出汗等不良反应发生率明显高于安慰剂组; 两组头痛、头晕发生率差异并无统计学意义($P>0.05$) (见表3)。

2.3.7 生活质量改善情况 3项纳入研究报道了2组治疗前后生活质量评定量表的评分变化差值^[15-17]。对两者评定量表评分变化差值结果进行合并, 异质性检验提示3项研究具有同质性($P=0.57$, $I^2=0\%$), 用固定效应模型。Meta分析结果显示: 2组治疗评定量表评分变化差值差异有统计学意义($SMD=-0.25$, $95\%CI: -0.42\sim-0.08$, $P<0.01$)。

表3 纳入研究不良反应度洛西汀与安慰剂发生率比较的 meta 分析

不良 反应	不良反应总例数		不良反应发生率		meta 分析结果		
	度洛西 汀组	安慰 剂组	度洛 西汀组	安慰 剂组	Z 值	P 值	RR (95%CI)
恶心	166/927	43/628	0.18	0.07	6.16	<0.01	2.75 (1.99~3.79)
头痛	66/551	47/406	0.12	0.12	0.21	0.84	1.05 (0.64~1.73)
头晕	76/808	34/538	0.09	0.06	1.71	0.09	1.42 (0.95~2.13)
疲倦	58/776	14/488	0.07	0.03	3.43	<0.01	2.73 (1.54~4.85)
便秘	112/877	26/600	0.13	0.04	4.98	<0.01	2.89 (1.90~4.38)
口干	141/927	25/628	0.15	0.04	6.17	<0.01	3.67 (2.43~5.55)
腹泻	66/657	15/398	0.10	0.04	2.50	0.01	2.75 (1.24~6.08)
嗜睡	39/559	7/417	0.07	0.02	3.52	<0.01	4.06 (1.86~8.87)
出汗	37/450	9/294	0.08	0.03	2.39	0.02	2.59 (1.19~5.64)

3 讨论

本研究利用 meta 分析的方法系统地评价度洛西汀治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍疗效、安全性及生活质量。研究结果显示, 度洛西汀对老年抑郁症患者有效; 但增加了恶心、疲倦、便秘、口干、腹泻、嗜睡、出汗等不良反应的发生。Shelton 等^[18]曾报道的研究纳入了9项多中心、双盲、随机安慰剂对照试验(共2 227名患者), 结果显示与安慰剂相比度洛西汀能显著降低普通成年抑郁症患者的抑郁量表评分。Schueler 等^[19]报道的一项 meta 分析纳入12项双盲随机安慰剂对照试验发现度洛西汀组与安慰剂组相比, 临床治愈率有显著差异, 度洛西汀能提高普通成年抑郁症治愈率。Gartlehner 等^[7]的药物安全性研究结果提示度洛西汀能明显改善成年抑郁症患者的抑郁症状, 但口干、恶心及呕吐等不良反应也较对照组明显增加。因此, 我们针对度洛西汀治疗老年抑郁症的研究结果与先前普通成年抑郁症的相关研究结论是一致的, 度洛西汀对老年抑郁症同样有效但增加了药物不良反应的发生。

我们的研究发现度洛西汀对老年广泛性焦虑障碍同样有效。自从2007年FDA批准度洛西汀可用于治疗广泛性焦虑障碍以来, 已有多项针对普通成年广泛性焦虑障碍的研究发现与安慰剂相比度洛西汀能改善普通成年广泛性焦虑障碍的症状, 且具有较好的可接受性, 而这些研究对于药物不良反应并未进行比较^[20-22]。而我们的研究结论提示度洛西汀对老年广泛性焦虑障碍有效, 但增加药物不良反应发生, 这给度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍的临床证据提供了补充及更新。

本次 meta 分析的局限性: ①纳入文献数目少, 仅发现6篇符合标准的文献, 样本量相对较小, 可能对分析结果产生影响, 且纳入研究个数少于10个, 不宜做漏斗图或 Egger's test 进行发表偏倚分析, 不能除外存在发表偏倚影响结果的真实性。②纳入研究对生活质量社会功能结果报道较少, 可能对该结果结论产生影响。③由于纳入研究未对不同治疗剂量疗效进行比较探索, 因此, 度洛西汀治疗老年抑郁症及广泛性焦虑障碍患者的最佳剂量仍需将来的研究进一步探索。

综上所述, 度洛西汀能提高老年抑郁症及广泛性焦虑障碍患者的临床治愈率及降低抑郁及焦虑量

表的评分,提高患者的生活质量,但增加药物不良反应发生,而对严重不良反应发生、因不良反应退出率及总退出率无明显影响。因此,度洛西汀可能对老年抑郁症及广泛性焦虑障碍有较好的疗效及可接受性,但临床应用时需警惕其可能出现药物不良反应,以免给患者带来额外的痛苦。

【参考文献】

- [1] Andrade L, Caraveo-Anduaga J J, Berglund P, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys[J]. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2003, 12(1):3-21.
- [2] Kessler R C, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6): 593-602.
- [3] Beekman A T, de Beurs E, van Balkom A J, et al. Anxiety and depression in later life: co-occurrence and communality of risk factors[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1):89-95.
- [4] Areán P A, Alvidrez J. The prevalence of psychiatric disorders and subsyndromal mental illness in low-income, medically ill elderly[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2001, 31(1):9-24.
- [5] 刘宏军, 孟琛, 汤哲. 北京市老年人抑郁症状的调查 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(11):794-795.
- [6] Alwahhabi F. Anxiety symptoms and generalized anxiety disorder in the elderly: a review[J]. *Harv Rev Psychiat*, 2003, 11(4):180-193.
- [7] Gartlehner G, Thaler K, Hansen R A, et al. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Saf*, 2009, 32(12): 1159-1173.
- [8] Allgulander C, Hartford J, Russell J, et al. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6): 1245-1252.
- [9] Cipriani A, Zhou X, Qin B, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 881-890.
- [10] 王刚平, 颀瑞. 度洛西汀治疗老年抑郁症对照研究的 Meta 分析 [J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(5):452-455.
- [11] American Psychiatric Association. Diagnostic and manual of mental disorder. 4th edition[M]. American Psychiatric Press: Washington DC, 1994.
- [12] Katona C, Hansen T, Olsen C K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(4): 215-223.
- [13] Nelson J C, Wohlreich M M, Mallinckrodt C H, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13(3): 227-235.
- [14] Raskin J, Wiltse C G, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6): 900-909.
- [15] Robinson M, Oakes T M, Raskin J, et al. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(1): 34-45.
- [16] Alaka K J, Noble W, Montejó A, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(9): 978-986.
- [17] Davidson J, Allgulander C, Pollack M H, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2008, 23(6): 519-526.
- [18] Shelton R C, Andorn A C, Mallinckrodt C H, et al. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2007, 22(6): 348-355.
- [19] Schueler Y B, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123(4): 247-265.
- [20] Allgulander C, Hartford J, Russell J, et al. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6): 1245-1252.
- [21] Allgulander C, Nutt D, Detke M, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder [J]. *J Psychopharmacol*, 2008, 22(4): 417-425.
- [22] Zhang Y, Huang G, Yang S, et al. Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: a meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2016, 8(3): 215-225.