

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于循证医学证据的儿童青少年艾司西酞普兰
超说明书用药情况研究Clinical trial of evidence – based investigation on off – label use of escitalopram
in children and adolescents鲍爽^{1,2}, 刘珊珊^{1,2}, 臧彦楠^{1,2},
贾菲^{1,2}, 兰晓倩^{1,2}, 庄红艳^{1,2},
牛梦溪^{1,2}, 李鹏飞^{1,2}(1. 首都医科大学 附属北京安定医院 国家精神
疾病医学中心/国家精神心理疾病临床医学研究
中心/精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室/
慢病新药创制关键桥接技术北京市重点实验室,
北京 100088; 2. 首都医科大学 人脑保护高精尖
创新中心, 北京 100069)BAO Shuang^{1,2}, LIU Shan – shan^{1,2},
ZANG Yan – nan^{1,2}, JIA Fei^{1,2},
LAN Xiao – qian^{1,2},
ZHUANG Hong – yan^{1,2},
NIU Meng – xi^{1,2}, LI Peng – fei^{1,2}(1. *Beijing Key Laboratory of Critical
Bridging Technologies for Chronic Disease
Drug Development/Beijing Key Laboratory
of Mental Disorders/National Clinical
Research Center for Mental Disorders &
National Center for Mental Disorders,
Beijing An Ding Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100088, China; 2.
Advanced Innovation Center for Human
Brain Protection, Capital Medical
University, Beijing 100069, China*)**基金项目:**北京市医院管理中心“扬帆 3.0”医
工结合培育基金资助项目
(YGLX202537); 北京药学会临床药
学研究基金资助项目 (LCYX –
2024 – 14)**作者简介:**鲍爽(1987 –), 女, 副主任药师, 主
要从事精神科合理用药方面的临床
工作和研究**通信作者:**李鹏飞, 主任药师, 副教授

Tel: (010)58340250

E – mail: lee – pf@ccmu.edu.cn

摘要:目的 调查艾司西酞普兰在儿童青少年人群中的超说明书使用情况, 为临
床合理用药提供参考。方法 以本院门诊接受抗抑郁药物治疗的儿童青少年
(< 18 岁) 患儿纳入为研究对象, 收集患者的性别、年龄、临床诊断、药品名称、给
药剂量、给药频率和给药途径等病例信息。依据国内药品说明书判断艾司西酞
普兰是否存在超说明书用药的情况, 并对其超说明书用药情况以艾司西酞普兰、
超说明书用药、循证医学、儿童和青少年为关键词在 PubMed、Embase、The
Cochrane Library、Web of Science、中国知网 (CNKI)、万方和维普 (VIP) 数据库进
行循证证据检索。结果 共纳入门诊患者 156 502 人次, 其中, 使用艾司西酞普兰
的患者为 9 798 人次, 超说明书用药率为 6. 26%。艾司西酞普兰超说明书用药
循证医学证据检索共纳入 22 篇文献, 涵盖原研药品说明书、循证数据库以及相关
医学文献, 结果表明, 艾司西酞普兰用于儿童青少年抑郁症和广泛性焦虑障碍
具有循证证据支持。结论 艾司西酞普兰用于儿童青少年患者具备初步的循证
依据, 但仍属于超说明书用药范畴。因此, 临床实践中应加强对艾司西酞普兰的
监督和管理, 保障患者用药安全。

关键词:艾司西酞普兰; 超说明书用药; 循证医学; 儿童; 青少年**DOI:**10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2025. 17. 008**中图分类号:**R971 **文献标志码:**A**文章编号:**1001 – 6821 (2025) 17 – 2441 – 05

Abstract: Objective To investigate the off – label drug use of
escitalopram in children and adolescents, and to provide a reference for
rational clinical medication. **Methods** Collected prescription data of
children and adolescents (< 18 years) receiving antidepressant
treatment, including gender, age, clinical diagnosis, drug name,
dosage, frequency and route of administration. Based on domestic drug
labeling, we assessed whether escitalopram was used off – label, and
further conducted evidence – based searches regarding its off – label drug
use. A literature search was conducted using the keywords escitalopram,
off – label use, evidence – based medicine, children and adolescents
across multiple electronic databases, including PubMed, Embase, The
Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge
Infrastructure (CNKI), Wanfang and VIP. **Results** This study
included a total of 156 504 outpatients, with escitalopram prescribed to
9 798, the off – label use rate was 6. 26%. An analysis of the off – label
use of escitalopram was conducted based on 22 articles, including the
original drug instructions, evidence – based databases and related

medical literature, the results demonstrated that escitalopram was supported by evidence for the use of both depression and generalized anxiety disorder in children and adolescents. **Conclusion** Escitalopram has preliminary evidence – based support for its use in children and adolescent patients, it is an off – label application. Therefore, clinical practice should strengthen the supervision and management of off – label use of escitalopram to ensure medication safety for patients.

Key words: escitalopram; off – label drug use; evidence – based medicine; children; adolescents

艾司西酞普兰是临床常用的一线抗抑郁药,为选择性 5 – 羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI),通过选择性抑制 5 – 羟色胺(5 – hydroxytryptamine, 5 – HT)转运体,阻断突触前膜对 5 – HT 的再摄取,延长和增加 5 – HT 的作用,从而产生抗抑郁作用^[1]。国家食品药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)于 2006 年批准艾司西酞普兰在我国上市,用于治疗抑郁症,伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍,未批准用于 18 岁以下患者^[2]。但实际临床应用中该药超说明书用药情况十分普遍,给患者的用药安全带来隐患。《中华人民共和国医师法》第二十九条规定在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。为此,本文通过对首都医科大学附属北京安定医院门诊儿童青少年患者艾司西酞普兰处方进行调查,并进行循证医学分析,旨在为临床合理用药提供参考。

材料、对象与方法

1 研究对象

2023 年 1 月至 2024 年 12 月以我院门诊就诊的儿童青少年患儿纳入为研究对象。本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准(伦理批号:2025 – KY – 240)。本研究已豁免知情同意。

纳入标准 年龄 < 18 岁者,处方中开具了至少 1 种抗抑郁药物者。

排除标准 处方信息不完整者。

2 观察指标

通过回顾性研究方法,收集纳入患儿的门诊处方数据,包括性别、年龄、临床诊断、药品名称、给药剂量、给药频率和给药途径。在分析抗抑郁药物总体使用情况的基础上,以 NMPA 批准的艾司西酞普兰药品说明书作为判定依据,对其超说明书用药进行循证医学证据检索。

检索依据 ①美国、日本、欧盟等国家或地区艾

司西酞普兰药品说明书;②Micromedex 数据库超说明书用药信息;③系统检索中英文数据库。英文数据库:PubMed、Embase、The Cochrane Library 和 Web of Science;中文数据库:中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方和维普(VIP)。用医学主题词和自由词结合检索,英文数据库以“escitalopram, off – label use, evidence – based medicine, children, adolescents”为关键词,中文数据库以“艾司西酞普兰、超说明书用药、循证医学、儿童、青少年”为关键词。检索时限为自建库至 2025 年 6 月 30 日。

纳入标准 ①研究类型:指南/共识、系统评价/Meta 分析和随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种限定为中文和英文;②研究对象:年龄 < 18 岁,诊断为抑郁症或广泛性焦虑障碍的患儿;③干预措施:试验组为艾司西酞普兰,对照组为安慰剂或其他抗抑郁药;④结局指标:儿童抑郁评定量表 – 修订版(children’s depression rating scale – revised, CDRS – R)^[3–8]、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[3,9–13]或儿童总体评估量表(children’s global assessment scale, CGAS)^[4]用于评价抑郁治疗疗效,儿科焦虑评定量表(pediatric anxiety rating scale, PARS)^[14–15]、临床总体印象改善量表(clinical global impression scale – improvement, GCI – I)^[14]或临床总体印象严重程度量表(clinical global impression scale – severity, GCI – S)^[15]用于评价焦虑治疗疗效。

排除标准 ①重复发表的文献;②综述、病例报告、会议摘要以及无法获取全文的文献。

3 统计学处理

用 Microsoft Excel 软件记录处方信息,并对数据进行描述性统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示。

结 果

1 一般资料

共纳入 156 502 人次,男性 57 464 人次

(36.72%), 女性 99 038 人次(63.28%)。患者的年龄范围为 2 ~ 17 岁,平均年龄为(14.58 ± 2.22)岁。其中,使用抗抑郁药者 85 743 人次,占门诊总人次的 54.79%。共涉及 21 种抗抑郁药,排名前 5 位的分别为舍曲林、氟伏沙明、安非他酮、艾司西酞普兰和氟西汀,累计构成比高达 84.97%,舍曲林和氟伏沙明具有明确的儿童青少年适应症和循证依据,为临床治疗的一线药物;而安非他酮、艾司西酞普兰和氟西汀均为超说明书用药,目前,尚缺乏足够的高等级循证证据支持,见表 1。

2 艾司西酞普兰使用情况

超说明书使用艾司西酞普兰的患儿为 9 798 人次,超说明书用药率为 6.26%。60.38% 的患儿用药日剂量达到 20 mg,该剂量为说明书中推荐的成人最大日剂量,提示在临床应用中存在普遍采用较高剂量的情况。临床诊断频次排名前 5 位的诊断以焦虑状态和抑郁状态为主,见表 2。

3 艾司西酞普兰循证医学证据检索

与国外原研药品说明书^[16]及 Micromedex 数据库^[17]比较发现,美国食品药品监督管理局(Food and

Drug Administration, FDA)已批准艾司西酞普兰用于 12 岁及以上儿童抑郁症(Ⅱ推荐,B 级证据),7 岁及以上儿童广泛性焦虑障碍(Ⅱ推荐,B 级证据),而 NMPA 尚未批准其用于儿童青少年人群,因此,该人群使用艾司西酞普兰均为超说明书用药在临床应用时应权衡其获益与潜在风险。

在抑郁症治疗领域,6 篇指南/共识^[18-23]以及 3 篇系统评价/Meta 分析^[3-5]推荐艾司西酞普兰用于儿童青少年抑郁症。8 篇随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究^[6-13]中,对照组分别为安慰剂^[6-8]、舍曲林^[10-12]、帕罗西汀^[9]和氟西汀^[13]。在治疗终点时,艾司西酞普兰组患儿的 CDRS-R^[7-8]与 HAMD^[9-13]评分均较基线显著降低,疗效优于安慰剂。其中,1 项研究指出,尽管艾司西酞普兰和安慰剂在总人口中疗效在统计学上差异无统计学意义,但数据表明,艾司西酞普兰可能对青少年患者具有有益的影响,耐受性良好^[6]。另一项研究发现,艾司西酞普兰与氟西汀疗效相当,但艾司西酞普兰起效更快^[13]。相比之下,其在广泛性焦虑障碍中应用的证据则较为薄弱,1 篇指南推荐 SSRIs 可用于 6 ~ 18 岁患有社交焦虑、广泛性焦虑、分离焦虑或惊恐障碍的患者(1B)^[24]。2 篇 RCT 研究显示与安慰剂相比,在治疗终点时艾司西酞普兰组 PARS 评分较基线显著下降,患者的焦虑症状得到有效缓解^[14-15]。

表 1 抗抑郁药按使用频次排序

Table 1 Ranking of antidepressants by frequency of use

Drug name	Total (n)	Proportion (%)	Cumulative proportion (%)
Sertraline	33 495	36.93	36.93
Fluvoxamine	20 437	22.53	59.46
Bupropion	10 109	11.15	70.61
Escitalopram	9 798	10.80	81.41
Fluoxetine	3 231	3.56	84.97
Agomelatine	2 723	3.00	87.98
Duloxetine	2 325	2.56	90.54
Vortioxetine	1 984	2.19	92.73
Venlafaxine	1 713	1.89	94.62
Milnacipran	1 481	1.63	96.25
Trazodone	882	0.97	97.22
Toludesvenlafaxine	661	0.73	97.95
Mirtazapine	505	0.56	98.51
Olanzapine and Fluoxetine	428	0.47	98.98
Paroxetine	376	0.41	99.39
Citalopram	263	0.29	99.68
Desvenlafaxine	199	0.22	99.90
Mianserin	38	0.04	99.94
Clomipramine	37	0.04	99.99
Doxepin	7	0.01	99.99
Amitriptyline	6	0.01	100.00
Total (n)	90 698	100.00	100.00

The total number of person - times exceeds the number of antidepressant users because some patients were prescribed two or more antidepressants simultaneously.

表 2 超说明书使用艾司西酞普兰患儿一般资料的比较

Table 2 Comparison of general characteristics in pediatric patients receiving off-label escitalopram

Item	Total (n)	Proportion (%)
Sex		
Male	2 683	27.38
Female	7 115	72.62
Dosage (mg)		
5 - 9	42	0.43
10 - 14	2 389	24.38
15 - 19	1 451	14.81
20	5 916	60.38
Diagnose		
Anxiety state	8 188	83.57
Depressive state	7 236	73.85
Insomnia	3 226	32.93
Emotional impulsivity	2 777	28.34
Mental disorders	1 496	15.27

讨 论

超说明书用药是临床实践中备受关注的问题,这

一情况在儿童青少年患儿群体中表现得尤为突出,有研究显示,我国门诊儿童及青少年精神药物超说明书处方率高达70.15%^[25]。受限于儿童青少年人群的特殊生理状态以及伦理等方面的限制,导致许多药物缺乏相关的临床试验数据,因此在某些情况下临床医师不得不采取超说明书用药的方式治疗。本研究发现,艾司西酞普兰在门诊儿童青少年患儿中应用较为普遍,占全部抗抑郁药使用人次的10.80%,排名第4位,这表明了该药在儿童青少年人群临床实践中的重要地位。在安全性方面,艾司西酞普兰常见的药物不良反应为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应^[21]。有研究表明,在药物不良反应发生率和患者自我伤害行为或想法的发生率上,艾司西酞普兰组与安慰剂组相比,在统计学上差异无统计学意义^[3]。因此,如何在儿童青少年人群中安全合理地超说明书使用艾司西酞普兰是一个值得探讨的问题。

自2002年艾司西酞普兰在美国获批上市以来,FDA持续对其安全性和有效性进行监测评估,并据此对药品说明书进行了多次重要修订。2009年,FDA首次批准艾司西酞普兰用于12~17岁青少年抑郁症的治疗,推荐起始剂量为10 mg qd,至少3周后剂量可增加至20 mg qd^[26]。2023年,适应症进一步扩展至7岁及以上患者的广泛性焦虑障碍,推荐起始剂量为10 mg qd,至少2周后剂量可增加至最大推荐剂量20 mg qd^[27]。基于Micromedex数据库的循证评价提示,临床医师在超说明书用药时需要格外谨慎,必须充分权衡潜在风险与获益,遵循个体化治疗原则。

美国初级保健青少年抑郁障碍指南(guidelines for adolescent depression in primary care, GLAD-PC)^[18]和《抑郁障碍中西医整合专家共识》^[22]明确了艾司西酞普兰适用于儿童青少年抑郁障碍,推荐剂量范围为10~20 mg,每日1次。加拿大情绪和焦虑治疗网络(The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT)发布的成人抑郁症的管理指南将其列为二线治疗选择,2级证据等级^[19]。《青少年抑郁障碍中西医结合防治指南》^[20]建议,当氟西汀或舍曲林治疗不成功或由于药物不良反应不耐受时,艾司西酞普兰可作为备选之一。《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》^[21]指出SSRI类药物可用于儿童青少年抑郁障碍。《山东省超药品说明书用药专家共识(2024~2025年版)》^[23]推荐艾司西酞普兰用于12~17岁儿童青少年重度抑郁症。基于现有系统评价/Meta分析发现^[3-5],艾司西酞普兰在儿童青少年抑郁症治疗中具有显著的临床优势,对于需要改善社

会功能的患者可作为优先考虑的治疗选择。此外,国内外多项RCT研究结果也证实了艾司西酞普兰治疗儿童青少年抑郁症的疗效与安全性^[6-13]。

美国儿童与青少年精神病学学会(American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP)发布的《儿童青少年焦虑障碍评估及治疗临床实践指南》^[24]推荐使用SSRI类治疗6~18岁患者的社交焦虑、广泛性焦虑、分离焦虑及惊恐障碍(1B)。STRAWN等^[14-15]研究显示,艾司西酞普兰组能够显著降低PARS评分,改善焦虑症状,并且生命体征、QTc间期及不良事件发生率等安全性指标与安慰剂无显著性差异。

本研究提示:我院门诊儿童青少年艾司西酞普兰超说明书用药现象较为普遍。经过循证分析,原研药品说明书已批准艾司西酞普兰用于儿童青少年抑郁症和广泛性焦虑障碍,该适应症已被Micromedex数据库收录,并得到多部临床指南和文献的推荐支持。因此,临床医师基于循证证据在儿童青少年患者中使用艾司西酞普兰时,应充分评估适应症,以确保治疗的安全性和有效性。建议未来开展更多针对儿童青少年群体的高质量RCTs和长期随访研究,以进一步完善该人群的用药证据体系。

参考文献:

- [1] 刘吉成,艾静.精神药理学(第2版)[M].北京:人民卫生出版社,2016:110.
- [2] 草酸艾司西酞普兰片药品说明书(商品名:来士普). H. Lundbeck A/S. 2022-6-28修订.
- [3] 王权鸣,刘永军.艾司西酞普兰治疗儿童和青少年抑郁症的Meta分析[J].中国新药与临床杂志,2019,38(6):372-377.
- [4] WU T, SONG F, CAO W, et al. Comparative efficacy of antidepressant medication for adolescent depression: A network Meta-analysis and systematic review[J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1):471.
- [5] IGNASZEWSKI M J, WASLICK B. Update on randomized placebo-controlled trials in the past decade for treatment of major depressive disorder in child and adolescent patients: A systematic review[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2018, 28(10):668-675.
- [6] WAGNER K D, JONAS J, FINDLING R L, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45(3):280-288.
- [7] EMSLIE G J, VENTURA D, KOROTZER A, et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: A randomized placebo-controlled multisite trial[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009, 48(7):721-729.
- [8] FINDLING R R L, ROBB A, BOSE A. Escitalopram in the

- treatment of adolescent depression: A randomized, double – blind, placebo – controlled extension trial [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013, 23 (7): 468—480.
- [9] 张晓丽,孙丽霞,张爱军. 艾司西酞普兰治疗儿童青少年抑郁障碍的临床效果观察[J]. 医药前沿, 2025, 15 (2): 45—48.
- [10] 张锦绣. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗青少年抑郁障碍的对照研究[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21 (16): 27—28.
- [11] 刘欢欢. 艾司西酞普兰治疗青少年抑郁症的效果[J]. 海峡药学, 2018, 30 (12): 157—158.
- [12] 乔兴菊,孙丽娟,蒋成娣. 艾司西酞普兰对青少年抑郁患者的效果及安全性[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49 (2): 220—222, 226.
- [13] 闫凤娟,刘雪峰. 艾司西酞普兰与氟西汀治疗儿童抑郁症对照研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2014, 6 (2): 139—140.
- [14] STRAWN J R, MILLS J A, SCHROEDER H, *et al.* Escitalopram in adolescents with generalized anxiety disorder: A double – blind, randomized, placebo – controlled study [J]. *J Clin Psychiatry*. 2023, 33 (3): 91—100.
- [15] STRAWN J R, MOLDAUER L, HAHN R D, *et al.* A multicenter double – blind, placebo – controlled trial of escitalopram in children and adolescents with generalized anxiety disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2023, 33 (3): 91—100.
- [16] FDA. LEXAPRO (escitalopram oxalate tablets, oral) [EB/OL]. 2024 – 04 – 19 [2025 – 07 – 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021323s055,021365s0391bl.pdf.
- [17] Merative Micromedex®. Escitalopram [EB/OL]. 2023 – 05 – 12 [2025 – 07 – 05]. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close>.
- [18] CHEUNG A H, ZUCKERBROT R A, JENSEN P S, *et al.* Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD – PC): Part II. Treatment and ongoing management [J/OL]. *Pediatrics*, 2018, 141 (3): e20174082. 2018 – 03 – 01 [2025 – 07 – 05]. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/3/e20174082/37654/Guidelines-for-Adolescent-Depression-in-Primary-autologincheck=redirected>.
- [19] MACQUEEN G M, FREY B N, ISMAIL Z, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 6. Special populations: Youth, women, and the elderly [J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61 (9): 588—603.
- [20] 《青少年抑郁障碍中西医结合防治指南》编写组, 中华中医药学会心身医学分会, 中华医学会心身医学分会. 青少年抑郁障碍中西医结合防治指南[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47 (6): 874—888.
- [21] 李凌江,马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 93—94.
- [22] 抑郁障碍中西医结合整合诊治专家共识组, 中国民族医药学会神志病分会. 抑郁障碍中西医结合专家共识[J]. 中国医药导报, 2021, 18 (6): 4—12.
- [23] 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2024 ~ 2025 年版) [EB/OL]. 2025 – 04 – 09 [2025 – 07 – 05]. https://sdpa.org.cn/upload/file/20250410/shandongshengchaoyaopinshuomingshuyongyaozhuanjiagongshi%E F% BC% 882024 ~ 2025nianban% EF% BC% 8920250410105455_333.pdf.
- [24] WALTER H J, BUKSTEIN O G, ABRIGHT A R, *et al.* Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 59 (10): 1107—1124.
- [25] 张璐,盖巧玥,周玥,等. 全球儿童青少年精神药物超说明书处方率的 Meta 分析 [J]. 现代预防医学, 2021, 48 (16): 2951—2956.
- [26] FDA. LEXAPRO (escitalopram oxalate tablets, oral) [EB/OL]. 2009 – 3 – 19 [2025 – 07 – 08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021323s030s031,021365s021s0221bl.pdf.
- [27] FDA. LEXAPRO (escitalopram oxalate tablets, oral) [EB/OL]. 2023 – 5 – 12 [2025 – 07 – 08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021323s055,021365s0391bl.pdf.

(收稿日期 2025 – 07 – 23)