

# 松质骨内注射富血小板血浆 治疗中晚期膝关节骨性关节炎的临床效果

郭峰<sup>1</sup> 宋兵<sup>2</sup> 解焕鑫<sup>1</sup> 章耀华<sup>1</sup> 刘晓磊<sup>1</sup> 张鸿悦<sup>1</sup> 杨华清<sup>1▲</sup>

1.首都医科大学附属北京康复医院骨科,北京 100144;2.山东大学齐鲁医院德州医院骨科,山东德州 253000

**[摘要]** 目的 探索膝关节松质骨及关节腔注射富血小板血浆治疗中晚期膝关节骨性关节炎的临床效果。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月首都医科大学附属北京康复医院和山东大学齐鲁医院德州医院收治膝关节骨性关节炎患者 72 例,根据随机数字表法将其分为两组,各 36 例。关节腔注射组进行富血小板血浆关节腔内注射,关节腔+松质骨注射组进行富血小板血浆关节腔联合松质骨注射。比较两组治疗前,治疗后第 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月膝关节视觉模拟评分法(VAS)评分、美国西大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分(WOMAC)。结果 两组治疗后第 3、6、12 个月时 VAS 和 WOMAC 评分均低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后第 1 个月时关节腔+松质骨注射组 WOMAC 评分低于关节腔注射组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后第 3、6、12 个月时关节腔+松质骨注射组 VAS 和 WOMAC 评分均低于关节腔注射组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 关节腔联合松质骨注射富血小板血浆能够有效减轻中晚期膝关节骨性关节炎患者疼痛,改善膝关节功能,有望在临床上推广使用。

**[关键词]** 富血小板血浆;骨性关节炎;关节腔穿刺;松质骨穿刺

**[中图分类号]** R683.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2023)01(c)-0079-05

DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.03.18

## Clinical effect of intraspecular injection of platelet-rich plasma in the treatment of advanced knee osteoarthritis

GUO Feng<sup>1</sup> SONG Bing<sup>2</sup> XIE Huanxin<sup>1</sup> ZHANG Yaohua<sup>1</sup> LIU Xiaolei<sup>3</sup> ZHANG Hongyue<sup>1</sup> YANG Huaqing<sup>1</sup>

1.Department of Orthopaedic, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China;

2.Department of Orthopaedic, Dezhou Hospital of Qilu Hospital of Shandong University, Shandong Province, Dezhou 253000, China

**[Abstract] Objective** To explore and analyze the clinical effect of injecting platelet-rich plasma into subchondral cancellous bone and articular cavity for advanced knee osteoarthritis. **Methods** A total of 72 patients with knee osteoarthritis admitted to Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University and Dezhou Hospital of Qilu Hospital of Shandong University from January 2019 to December 2020 were selected and they were divided into two groups according to random number table method, with 36 cases in each group. The articular injection group received intra articular injection of platelet-rich plasma and the articular + cancellous bone injection group received intra articular injection of platelet plasmas combined with cancellous bone injection. Visual analogue scale (VAS) scores, Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index scores (WOMAC) were compared between the two groups before treatment and one, three, six, and twelve months after treatment. **Results** VAS and WOMAC scores at three, six and twelve months after treatment in the two group were lower than before treatment, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). One month after treatment, the WOMAC score of the articular + cancellous bone injection group was lower than that of the articular injection group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). At three, six and twelve months after treatment, VAS and WOMAC scores in the articular + cancellous bone injection group were lower than those in the articular injection group, with statistical significances ( $P<0.05$ ). **Conclusion** PRP combined with cancellous bone injection can effectively delay the development of severe knee

osteoarthritis, reduce pain and improve knee function without serious side effects. It is expected to be widely used in clinical practice, but further clinical trials are needed.

**[Key words]** Platelet-rich plasma; Osteoarthritis; Joint ventral puncture; Cancellous bone puncture

**[基金项目]** 北京市首都卫生发展科研专项项目(2022-2-2253);首都医科大学附属北京康复医院科研发展专项项目(2021-014)。

**[作者简介]** 郭峰(1978.6-),男,医学硕士,副主任医师;研究方向:运动功能康复。

随着人口老龄化,膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的发病率越来越高, KOA 主要表现为膝关节疼痛伴有活动受限,晚期伴有畸形,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。KOA 主要病理改变为软骨退变、骨质增生及软骨下骨硬化。通过关节腔内注射富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)可以有效刺激软骨细胞增生并促进软骨基质合成进行软骨修复,减轻早期 KOA 患者疼痛症状<sup>[2-5]</sup>。而中晚期 KOA,除了关节软骨退变加重,软骨下骨通常发生硬化,关节腔注射 PRP 的疗效不甚理想<sup>[6-7]</sup>。目前研究证实除了滑膜、关节液提供关节软组织的营养外,软骨下骨也直接参与关节软组织的降解<sup>[8-10]</sup>。基于以上研究背景,本研究将 PRP 注射到关节腔及软骨下骨下方的松质骨内,探索其治疗中晚期 KOA 的临床效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月首都医科大学附属北京康复医院骨科和山东大学齐鲁医院德州医院骨科收治的膝关节炎患者 72 例,其中男 32 例,女 40 例;平均年龄( $61.39 \pm 3.70$ )岁。根据随机数字表法将其分为两组,各 36 例。关节腔注射组,关节腔注射 PRP 5 ml;关节腔+松质骨注射组,关节腔内注射 PRP 2 ml、内侧股骨髁和胫骨平台松质骨内各注射 1.5 ml。两组年龄、性别、病程及体重指数(body mass index, BMI)、膝关节 K-L (Kellgren-Lawrence) 分级等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准(20180061)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别(例)		病程(月, $\bar{x} \pm s$ )	BMI	K-L 分级(例)	
			男	女			Ⅲ级	Ⅳ级
关节腔注射组	36	$61.53 \pm 3.81$	17	19	$3.33 \pm 0.89$	$28.25 \pm 2.81$	18	18
关节腔+松质骨注射组	36	$61.25 \pm 3.64$	15	21	$3.25 \pm 0.99$	$27.81 \pm 3.03$	19	17
$t/\chi^2$ 值		0.32		0.23	0.37	0.65		0.06
$P$ 值		0.75		0.64	0.71	0.52		0.81

注 BMI: 体重指数; K-L 分级: Kellgren-Lawrence 分级

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合 KOA 诊断标准。①近期反复发作膝关节痛,活动时加重,可伴有关节肿胀、变形;②晨僵 $< 30$  min;③X 线检查可见膝关节间隙变窄,关节周围骨赘形成等表现。(2)膝关节 X 线检查 K-L 分级为Ⅲ~Ⅳ级。根据放射学检查将关节退变分为 K-L 5 级。0 级:正常,关节间隙正常,没有骨赘,没有明显的畸形;Ⅰ级:关节间隙疑似变窄,可能有骨赘即骨质增生、骨刺;Ⅱ级:有明显骨赘,关节间隙疑似变窄;Ⅲ级:中等量骨赘,关节间隙变窄较明确,有硬化性改变;Ⅳ级:大量骨赘,关节间隙明显变窄,严重硬化性改变及明显畸形,关节可能会出现半脱位或者脱位改变。(3)血红蛋白 $> 100$  g/L,血小板 $> 150 \times 10^9$ /L。(4)具备独立的思想,能够并且愿意配合完成研究<sup>[11]</sup>。

排除标准:①有重要心脑血管疾病、血液病肝肾功不全及肿瘤晚期;②精神障碍,无法配合;③既往膝关节有糖皮质激素、玻璃酸钠、血液制品注射史;④长期服用免疫抑制剂;⑤既往膝关节外伤、手术或感染病史;⑥哺乳期妇女或孕妇<sup>[11]</sup>。

### 1.3 治疗方法

关节腔注射组行关节腔注射 PRP 5 ml,关节腔+松质骨注射组行关节腔注射 PRP 2 ml+ 内侧股骨髁

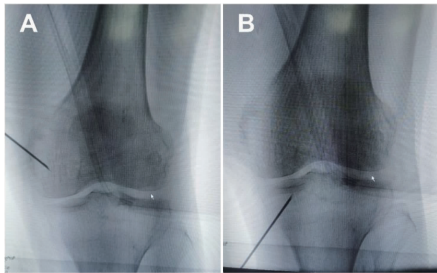
和胫骨平台松质骨内各注射 PRP 1.5 ml。其余治疗方案所有患者均相同。

PRP 制备:抽取患者 40 ml 静脉血放入 PRP 制备套管中,加入抗凝剂枸橼酸钠 4 ml,取另外一个套管进行配平,于离心机中离心 10 min,离心半径 15 cm, 2 500 r/min,以 20 ml 注射器吸出红细胞层后保留血浆层及血小板和白细胞层,再次配平,3 200 r/min 离心 12 min 后可见上层为贫血小板血浆,下层为贫白细胞富血小板血浆,保留下层备用。

PRP 关节腔及松质骨注射:患者取坐位,常规消毒后进行关节穿刺并注射 PRP 5 ml。C 臂辅助定位于膝关节内侧关节线周围进行局部麻醉,股骨穿刺针从内上髁收肌结节下方进入,与股骨干纵轴呈 45°穿刺至股骨内侧髁松质骨内;胫骨端于关节线下 2 cm 胫骨内侧面中点,穿刺至胫骨内侧平台下,针尖距离关节面约 1.5 cm,注入预先制备好的 PRP 各 1.5 ml(图 1),注射完毕后无菌敷料覆盖按压 10 min,24 h 内避免负重下床活动。

### 1.4 观察指标

注射 PRP 前及注射后第 1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月时比较两组视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分、美国西大略和麦克马斯特大学



A:将富血小板血浆注射于股骨内侧髁;B:将富血小板血浆注射于胫骨内侧平台松质骨

图 1 富血小板血浆松质骨注射

骨关节炎指数评分(the Western Ontario and McMaster Universities Index, WOMAC)。VAS 评分采用 VAS 标尺, 0 端为无痛, 1~4 级为轻度疼痛, 5~6 级为中度, 7~9 级为严重疼痛, 10 端为难以忍受的疼痛, 分值越高, 疼痛程度越重。WOMAC 评分从疼痛、僵硬、关节功能 3 方面来评估膝关节的结构和功能, 从而反映关节炎的严重程度及其治疗效果, 记录分数时使用 VAS 尺度。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据。计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较采用 *t* 检验; 不同时间点的测量采用重复测量方差分析; 计数资料采用例数或百分率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

72 例患者均获得随访, 所有患者均未出现发热、过敏等不良反应或并发症。VAS 和 WOMAC 评分组间、时间及交互作用比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组内比较: 两组治疗后第 3、6、12 个月时 VAS 和 WOMAC 评分均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组间比较: 治疗后第 1 个月时关节腔 + 松质骨注射组 WOMAC 评分低于关节腔注射组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后第 3、6、12 个月时关节腔 + 松质骨注射组 VAS 和 WOMAC 评分均低于关节腔注射组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后 VAS 和 WOMAC 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	VAS 评分				
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
关节腔注射组	36	6.67 ± 0.63	5.64 ± 0.59	2.14 ± 0.49 <sup>a</sup>	3.08 ± 0.50 <sup>a</sup>	4.44 ± 0.61 <sup>a</sup>
关节腔 + 松质骨注射组	36	6.53 ± 0.61	5.86 ± 0.54	1.67 ± 0.48 <sup>ab</sup>	2.75 ± 0.60 <sup>ab</sup>	2.92 ± 0.73 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间				15.04, <0.001		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间				2 261.15, <0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互				63.55, <0.001		

组别	例数	WOMAC 评分				
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
关节腔注射组	36	79.36 ± 4.45	69.72 ± 4.78	39.36 ± 4.45 <sup>a</sup>	49.36 ± 4.44 <sup>a</sup>	59.53 ± 5.01 <sup>a</sup>
关节腔 + 松质骨注射组	36	78.58 ± 4.75	68.83 ± 5.35 <sup>b</sup>	33.85 ± 4.92 <sup>ab</sup>	41.44 ± 4.87 <sup>ab</sup>	51.64 ± 4.98 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间				22.41, <0.001		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间				7 176.41, <0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互				86.23, <0.001		

注 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与关节腔注射组同期比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。VAS: 视觉模拟评分法; WOMAC: 美国西大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分

## 3 讨论

KOA 属于渐进性疾病, 其治疗原则为阶梯化治疗, 对口服药物治疗不理想的患者, 常常选择关节腔注射玻璃酸钠、PRP, 进而行关节清理、关节周围截骨或关节置换<sup>[12-13]</sup>。PRP 有效成分是血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、类胰岛素生长因子等各类小分子物质及众多在组织修复过程中发挥作用的蛋白<sup>[14-17]</sup>。PRP 治疗 KOA 最常见的方式为关节腔内注射, 主要作用机制是刺激软骨细胞增殖和分化, 促进软骨基质合成代谢, 从而提高组织再生及愈合的能力。但这种形式的注射不能到达更深的软骨层, 因此限制了其治疗潜力<sup>[18-20]</sup>。

Sánchez 等<sup>[21]</sup>2014 年报道了一种松质骨内注射 PRP 治疗膝关节炎的技术, 根据正常关节软骨与软骨下骨之间存在相互交通的理论, 提出了“骨内浸润”的概念, 将 PRP 注射到松质骨内, 经骨内浸润后作用于关节内深层软骨, 起到修复关节软骨的作用。有研究利用 PRP 进行松质骨注射, 分别与关节腔注射 PRP 及玻璃酸钠进行比较, 结果显示 PRP 能够有效减轻中早期 KOA 患者疼痛, 改善关节功能, 且关节内联合松质骨注射 PRP 效果优于单纯关节内注射<sup>[22-24]</sup>。最新的高级别证据研究也证实软骨下骨是 PRP 治疗的组织靶点<sup>[25-27]</sup>。以往的研究有的处于研究初期, 纳入病例数量较少, 有的只是针对软骨下骨退变并不明显的早中



期 KOA 患者,另外操作的具体方法各报道不尽相同。结合国内外研究结果,本研究以中晚期 KOA 患者作为研究对象,参考既往研究改进了操作方法。结果显示骨内浸润的 PRP 能够有效减轻中晚期 KOA 患者疼痛、功能受限等症状,且远期联合松质骨内注射 PRP 效果优于单纯关节内注射。

本研究两组患者接受治疗后第 1 月时疼痛并未明显减轻,主要是因为 PRP 修复软骨或骨组织的过程本身就是通过炎症反应的再生过程,注射早期会加重机体的炎症反应,导致疼痛减轻不明显甚至加重,此时不应使用非甾体抗炎药抑制炎症反应。治疗后第 3、6、12 个月关节疼痛及功能评分明显改善,且关节腔联合松质骨注射组效果优于关节腔注射组,主要原因是松质骨注射的 PRP 经骨内浸润,可以有效辅助 PRP 关节内浸润对关节软骨的再生修复,其发挥作用具有延迟性和持久性。

Sánchez 等<sup>[21]</sup>最早将松质骨穿刺深度定位于针尖距离软骨下骨 1 cm,本研究操作过程中发现穿刺针接近软骨下骨时阻力越来越大,硬化程度越重越明显,为防止穿刺针断裂留滞体内,并简化操作,将深度设定为针尖距软骨下骨 1.5 cm,依靠 PRP 的“骨内浸润”同样得到了理想的效果。既往研究考虑 PRP 注射后可能存在部分流失,同时为保证更多地发挥生物学效应,选择隔周再进行 1 次松质骨内注射,而本研究只进行 1 次松质骨穿刺注射,结果显示同样可以达到两次注射的效果。

综上所述,单纯进行关节腔注射不能使 PRP 有效释放到软骨下骨,需要联合松质骨注射 PRP 形成骨内浸润,促进软骨细胞的修复再生,尤其针对中晚期 KOA,松质骨注射 PRP 成为重要的治疗手段,有望在临床上推广使用,但是需要进一步的临床试验。

#### [参考文献]

- [1] 樊子娟,王桂杉,李川,等.《中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)》解读和评价[J].中国循证医学杂志,2022,22(6):621-627.
- [2] Cook CS,Smith PA. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2018,11(4):583-592.
- [3] Dhillon MS,Patel S,Bansal T. Improvising PRP for use in osteoarthritis knee- upcoming trends and futuristic view [J]. J Clin Orthop Trauma, 2019,10(1):32-35.
- [4] O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis [J]. Cell Tissue Res, 2019,376(2):143-152.
- [5] Chouhan DK,Dhillon MS,Patel S,et al. Multiple Platelet-Rich Plasma Injections Versus Single Platelet-Rich Plasma Injection in Early Osteoarthritis of the Knee: An Experimental Study in a Guinea Pig Model of Early Knee Osteoarthritis [J]. Am J Sports Med, 2019,47(10):2300-2307.
- [6] Bennell KL,Hunter DJ,Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2017,19(5):24.
- [7] Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Orthop J Sports Med, 2019,7(12):23259-67119887116.
- [8] Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA) [J]. Biochem Pharmacol, 2019,(165):49-65.
- [9] Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016,12(2):123-129.
- [10] O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain [J]. Curr Osteoporos Rep, 2018,16(5):611-616.
- [11] Coşkun HS, Yurtbay A, Say F. Platelet Rich Plasma Versus Autologous Conditioned Serum in Osteoarthritis of the Knee: Clinical Results of a Five-Year Retrospective Study [J]. Cureus, 2022,14(4):e24500.
- [12] 康志宏.阶梯综合疗法在膝关节骨性关节炎患者中的应用效果[J].中国医药指南,2021,19(27):43-45.
- [13] 张二瑞,黄遂柱.膝关节骨性关节炎诊断及治疗的研究[J].医学信息,2021,34(12):58-60.
- [14] Dai WL, Zhou AG, Zhang H, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Arthroscopy, 2017,33(3):659-670.
- [15] 王养发,刘军,潘建科,等.富血小板血浆与透明质酸治疗膝骨关节炎疗效对比的 Meta 分析[J].中国组织工程研究,2020,24(27):4421-4428.
- [16] Delanois RE, Sax OC, Chen Z, et al. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review [J]. J Arthroplasty, 2022,21:S0883-5403.
- [17] Li M, Han H, Chen L, et al. Platelet-rich plasma contributes to chondroprotection by repairing mitochondrial function via AMPK/NF- $\kappa$ B signaling in osteoarthritic chondrocytes [J]. Tissue Cell, 2022,77:101830.
- [18] O'Donnell C, Migliore E, Grandi FC, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) From Older Males With Knee Osteoarthritis

- Depresses Chondrocyte Metabolism and Upregulates Inflammation [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(8): 1760-1770.
- [19] 胥韵,沃春新,罗昌菊.富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效及影响因素分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2022,37(2):197-200.
- [20] 李志达,彭小梅.富血小板血浆对膝关节骨性关节炎患者关节功能及疼痛程度的影响[J].临床医学工程,2020,27(7):909-910.
- [21] Sánchez M, Fiz N, Guadilla J, *et al.* Intraosseous infiltration of platelet-rich plasma for severe knee osteoarthritis [J]. *Arthrosc Tech*, 2014, 3(6): e713-e717.
- [22] 苏柯,白玉明,王军,等.关节内联合松质骨内注射富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(5):471-476.
- [23] 侯增涛,朱金强,董志伟,等.富血小板血浆关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2022, 29(27): 67-69, 73.
- [24] 张莲,侯费祎,李慎松,等.关节镜清理术联合富血小板血浆注射治疗早中期膝骨关节炎的临床效果评价 [J]. 中国医药, 2022, 17(10): 1524-1528.
- [25] Lewis E, Merghani K, Robertson I, *et al.* The effectiveness of leucocyte-poor platelet-rich plasma injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee: the PEAK randomized controlled trial [J]. *Bone Joint J*, 2022, 104-B(6): 663-671.
- [26] Szwedowski D, Mobasheri A, Moniuszko A, *et al.* Intra-Articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is More Effective than Hyaluronic Acid or Steroid Injection in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Triple-Parallel Clinical Trial [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 991.
- [27] Zhang Z, Schon L. The Current Status of Clinical Trials on Biologics for Cartilage Repair and Osteoarthritis Treatment: An Analysis of ClinicalTrials.gov Data [J]. *Cartilage*, 2022, 13(2): 788759863.

(收稿日期:2022-06-08)

(上接第 70 页)

- [16] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [17] Messent P. DSM-5 [J]. *Clin Child Psychol Psychiatry*, 2013, 18(4):479-482. DOI: 10.1177/1359104513502138.
- [18] 喻东山.减分率公式的修正[J].临床精神医学杂志,1995(1):12.
- [19] 张霞,李云霞,张艳,等.疏肝解郁胶囊与舍曲林治疗老年年轻中度抑郁症对照研究[J].中国医药导报,2020,17(32):116-119.
- [20] 庞兆烽,徐武华,吴婉霞,等.甜梦胶囊联合盐酸舍曲林片治疗脑卒中后抑郁症的效果[J].中国医药导报,2020,17(2):65-68.
- [21] 林翔,房圆,李霞.老年人抑郁症与认知障碍的鉴别诊断和临床诊治[J].中华老年医学杂志,2017,36(1):12-13.
- [22] 李献云.认知行为治疗在精神科的价值[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(2):77-81.
- [23] Beck JS, Beck AT. Cognitive behavior therapy: basics and beyond(2nd ed)[M]. New York: The Guilford press, 2011: 1-16.
- [24] Wampold BE, Flückiger C, Del Re AC, *et al.* In pursuit of truth: A critical examination of meta-analyses of cognitive behavior therapy [J]. *Psychother Res*, 2017, 27(1): 14-32.
- [25] 邹亮,张新功,孙丽丽,等.草酸艾司西酞普兰与舍曲林分别联合认知行为治疗青少年抑郁症的临床对照研究[J].中国医药导报,2021,18(13):141-144.
- [26] 杨璐璐,康尹之,张菟凌,等.网络化认知行为治疗在失眠障碍中的应用和研究进展[J].2020,40(1):142-146.
- [27] 高见,王鹏狮,李占江.认知行为治疗的生物学机制[J].心理科学进展,2019,27(3):522-532.
- [28] 苏金哥,姜海军,刘晓梅.药物联合认知行为治疗复发性抑郁障碍的效果[J].中国当代医药,2021,28(21):55-58.
- [29] 苏金哥,刘晓梅,姜海军,等.联合认知行为疗法在复发性抑郁障碍治疗中的应用效果[J].中国医药科学,2021,11(7):234-236.

(收稿日期:2022-08-16)