

酒精使用障碍患者认知功能损害的影响因素

孙艳红^{1,2a,2b},夏清荣^{1,2a,2b},庞良俊^{1,2c},陶睿^{1,2c},王金亮^{1,2a,2b},梁俊^{1,2a,2b}

摘要 目的:探究酒精使用障碍(AUD)患者认知功能损害的主要影响因素。**方法:**选取伴认知功能损害的AUD患者66例为研究组,同时收集与研究组人口学资料相匹配的同期住院且无认知功能损害的AUD患者30例为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清维生素B₁(VB₁)、维生素B₆(VB₆)、维生素B₁₂(VB₁₂)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平。使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评定2组患者的认知功能。**结果:**研究组的血清VB₁、VB₁₂、BDNF水平与对照组相比,差异均有统计学意义($t=-4.961, t=-2.819, t=-2.791$, 均 $P<0.05$)。相关性分析显示,研究组的MoCA总分与VB₁、VB₁₂、BDNF水平呈正相关($r=0.454, r=0.243, r=0.378$, 均 $P<0.05$),与无序饮酒年限呈负相关($r=-0.329, P<0.05$)。多元线性回归分析显示,研究组认知功能损害受到VB₁水平($\beta=0.350, t=3.315, P=0.002$)、BDNF水平($\beta=0.241, t=2.281, P=0.026$)及无序饮酒年限($\beta=-0.235, t=-2.184, P=0.003$)的影响。**结论:**AUD患者的认知功能损害与VB₁、VB₁₂、BDNF水平的降低及无序饮酒年限长有关。

关键词 酒精使用障碍;认知功能损害;B族维生素;BDNF

中图分类号 R741;R749.6+2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201269

本文引用格式:孙艳红,夏清荣,庞良俊,陶睿,王金亮,梁俊.酒精使用障碍患者认知功能损害的影响因素[J].神经损伤与功能重建,2021,16(5):283-286.

酒精使用障碍(alcohol use disorders, AUD)是一种慢性复发性脑病,其终身患病率为4.4%^[1],50%~70%的AUD患者表现出认知功能障碍^[2,3],主要表现为执行功能、记忆、视觉空间能力、语言等方面的功能受损。B族维生素是一类水溶性小分子化合物,主要包括维生素B₁(Vitamin B₁, VB₁)、维生素B₆(Vitamin B₆, VB₆)、维生素B₁₂(Vitamin B₁₂, VB₁₂),是神经系统生长发育所必需的重要营养素,与神经功能损害密切相关^[4]。Fama等^[5]研究显示AUD患者VB₁水平降低可预测记忆损害,但仅报道VB₁水平与记忆损害的关系,未涉及机制。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种具有神经营养作用的蛋白质,在神经系统广泛表达,特别是中枢神经系统,其中海马和皮质的含量最高。它通过与酪氨酸激酶B的结合来促进神经细胞生存,增加突触可塑性及神经发生,是临床上可能有效反映认知功能的血清生物标志物^[6]。研究表明,在发育过程中,BDNF的降低可加剧酒精暴露对神经可塑性、学习和记忆的有害影响^[7]。虽然近年来B族维生素、BDNF与酒精性认知功能损害的研究受到国内外学者的关注,但大多是单因素研究,缺乏系统研究结果。本文在前人研究的基础上开展B族维生素、BDNF与酒精性认知功能损害之间关系的多因素研究,以了解B族维生素和BDNF对认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3~12月于合肥市第四人民医院物质依赖科住院的AUD患者。入组标准:符合ICD-10中AUD诊断标准;年龄18~60岁,男性;蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)<

26分;酒精戒断状态评定量表(Clinical Institute Withdrawal Assessment-Advanced Revised, CIWA-AR)得分<7分;完成苯二氮卓类药物替代治疗减少依赖性治疗。排除标准:有明确脑外伤、癫痫、卒中、脑梗死或意识丧失超过30 min等;重性精神病(如精神分裂症或双相情感障碍等);神经系统疾病;3月内服用过维生素及影响认知功能药物。共入组66例为研究组,年龄(40.48±7.05)岁;体质量指数(BMI)(21.73±3.25)kg/m²;受教育(9.53±3.34)年;饮酒(19.44±7.78)年;无序饮酒(4.37±3.07)年。同期纳入与研究组人口学资料相匹配的住院且无认知功能损害的AUD患者30例(MoCA评分≥26分)为对照组,年龄(40.53±8.47)岁;BMI(21.47±3.00)kg/m²;受教育(9.10±3.37)年;饮酒(17.43±7.47)年;无序饮酒(2.28±1.84)年。2组年龄($t=-0.029, P=0.978$)、BMI($t=0.374, P=0.709$)、受教育年限($t=0.583, P=0.561$)、饮酒年限($t=1.186, P=0.239$)均差异无统计学意义,无序饮酒年限差异有统计学意义($t=4.128, P<0.001$)。所有受试者均采用DSM-IV的结构化临床访谈进行筛选及结构化健康问卷评估。对照组被试自愿参加本研究并签署了知情同意书,研究组被试由本人或者法定监护人知情同意并签署知情同意书,本研究已通过合肥市第四人民医院伦理委员会审核批准(批准文号HSY-IRB-PJ-YN2019031)。

1.2 方法

1.2.1 饮食要求 为了避免药物及能量、营养素的摄入对维生素水平的影响,2组治疗期间均使用同等剂量的同种药物、食物,并且在采集血样前不喝含糖饮料。2组的膳食均由合肥市第四人民医院食堂提供。膳食摄入量由经过培训的学生通过面对面访谈进行验证的定量食物频率问卷进行评估。

作者单位

1. 安徽医科大学
附属心理医院
合肥 230032
2. 合肥市第四人民
医院、安徽省
精神卫生中心
a. 药剂科, b. 精
神药理研究室,
c. 物质依赖科
合肥 230022

基金项目

国家自然科学基金
基金项目(No. 317
71221);合肥市
应用医学研究项
目(No. hwk2019
yb013);合肥市
第六周期医学重
点学科建设资助

收稿日期

2020-12-17

通讯作者

梁俊
liangjun_0918@
126.com

1.2.2 人口学资料调查表 收集受试者的一般情况,包括年龄、身高、体重、受教育年限、饮酒情况等。

1.2.3 认知水平测试 由经过培训的医师在安静不受打扰的环境下,依照 MoCA 量表标准指导语进行认知功能测评。受试者均在2周的标准化替代治疗后即酒精戒断消失后(CIWA-AR<5分)完成测试,耗时约15 min。

1.2.4 血液标本收集及测定 ①血液样本采集:患者入院后在10~11 h的通宵禁食期结束后,于上午5:00~6:00从静脉采集血样。静置离心后-80℃保存,待批量检测。②样本检测:VB₁、VB₆、VB₁₂、BDNF浓度均采用酶联免疫吸附法测定。试剂盒购于上海江莱生物,严格按说明书进行操作。使用Bio-RAD酶标仪测定吸光度值,波长为450 nm。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两独立样本t检验。采用Pearson相关分析法研究认知功能和无序饮酒、维生素水平之间的相关性。采用多元线性回归对认知功能损害的影响因素进行判断。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组VB₁、VB₆、VB₁₂及BDNF水平比较

与对照组相比,研究组的VB₁($t=-4.961, P<0.001$)、VB₁₂($t=-2.819, P=0.006$)、BDNF($t=-2.791, P=0.006$)水平差异均有统计学意义;2组的VB₆($t=1.564, P=0.121$)差异无统计学意义,见表1。

表1 2组血清VB₁、VB₆、VB₁₂、BDNF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VB ₁ /(nmol/L)	VB ₆ /(pg/mL)
对照组	30	122.97±18.93	546.18±95.90
研究组	66	97.84±30.08	596.61±219.86
t值		-4.961	1.564
P值		<0.001	0.121

组别	VB ₁₂ /(pg/mL)	BDNF/(ng/mL)
对照组	568.13±100.72	64.22±9.52
研究组	496.35±143.15	58.16±10.01
t值	-2.819	-2.791
P值	0.006	0.006

2.2 研究组MoCA总分与各因素的相关性分析

Pearson相关性分析显示,研究组的MoCA总分与VB₁、VB₁₂、BDNF水平均呈正相关($r=0.454, r=0.243, r=0.378$,均 $P<0.05$),而与无序饮酒年限呈负相关($r=-0.329, P<0.05$),VB₆、受教育年限、饮酒年限与MoCA总分无相关性(均 $P>0.05$),见图1。

2.3 AUD患者认知功能损害影响因素的多元线性回归分析

将Pearson相关分析中有统计学意义的VB₁、VB₁₂、BDNF、无序饮酒年限及年龄作为自变量,MoCA总分为因变量,采用进入法进行多元线性回归,结果显示,研究组认知功能损害受到VB₁水平($\beta=0.350, t=3.315, P=0.002$)、BDNF水平($\beta=0.241, t=2.281, P=0.026$)及无序饮酒年限($\beta=-0.235, t=-2.184, P=0.003$)的影响,见表2。

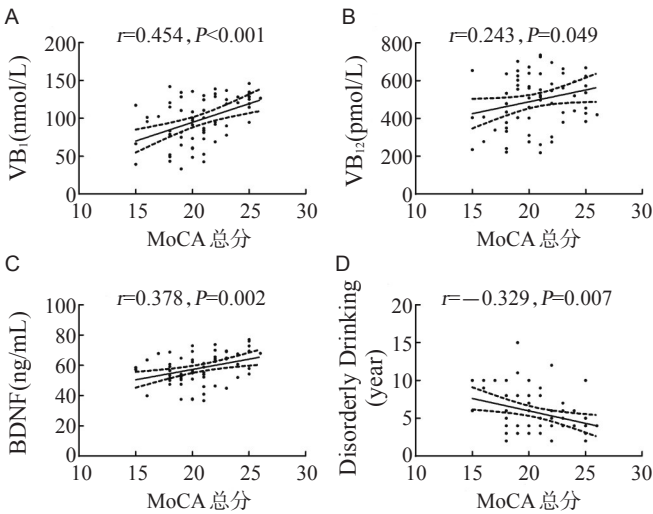


图1 研究组MoCA总分与各因素的相关性分析

表2 AUD患者认知功能损害影响因素的多元线性回归分析

变量	B值	SE	β	t值	P值
VB ₁	0.032	0.010	0.350	3.315	0.002
VB ₁₂	0.002	0.002	0.127	1.228	0.224
BDNF	0.067	0.029	0.241	2.281	0.026
无序饮酒年限	-0.212	0.097	-0.235	-2.184	0.033
年龄	0.077	0.040	0.195	1.903	0.062

注: B值为回归系数;β为标准化回归系数;SE为标准误

3 讨论

AUD患者认知功能损害的发病机制目前尚未完全明了。维生素缺乏特别是B族维生素缺乏在酒精性认知损害的发病机制中可能扮演重要角色。Fama等^[5]探究酒精性认知损害与饮用量、营养和神经因素的关系发现:较低的VB₁水平和较高的终生饮用量与记忆损害有关,并且可预测清醒的酗酒者的选择性认知缺陷。Ritz等^[8]在研究酒精成瘾的临床和生物学危险因素中发现B族维生素代谢紊乱是酒精相关神经心理损害的一个严重危险因素。同时在帕金森病^[9]、痴呆^[10]等神经系统疾病的患者中均发现B族维生素水平与认知功能的损害相关,由此可见,B族维生素对于神经功能的发挥起重要作用。最近的研究表明,长期饮酒可能会影响BDNF的合成,BDNF与AUD引起的认知功能损害密切相关。据报道,AUD患者血清BDNF浓度明显低于健康对照组^[11]。酒精依赖患者BDNF水平下降与记忆功能损害有关^[12]。最近,有人观察到,酒精可导致小鼠海马和其他脑区BDNF水平的显著变化,并与认知和情绪行为的改变有关^[13]。

本研究发现研究组的VB₁、VB₁₂水平均低于对照组,说明长期大量饮酒干扰VB₁、VB₁₂的代谢,进而导致认知功能受损,验证了VB₁水平与认知功能损害具有相关性,同时发现VB₁₂水平的降低可能也是认知功能损害的重要因素。分析认为VB₁影响认知功能的可能机制是:当体内缺乏VB₁常导致第三脑室和中央导水管周围灰质受到损害,神经营养蛋白水平降低,海马和皮质的神经递质水平降低^[14],进而导致神经可塑性的变化,轻者以轻、中度认知功能损害为临床表现,重者表现为韦尼克·科萨科夫

综合征(Wernick Korsakoff's Syndrome)。动物实验也表明^[15],暴露于慢性酒精和/或VB₁缺乏症的小鼠表现出认知功能受损、脑损害以及记忆和认知相关的脑结构中的β淀粉样蛋白的积聚。这和以往的一些关于VB₁缺乏导致的酒精性认知损害的研究一致^[16],且有效的VB₁干预有助于AUD患者中神经系统的改善,进而促进认知功能的恢复^[17]。VB₁₂影响认知障碍可能是与其作为辅助因子参与特定的生化途径代谢有关。当体内缺乏VB₁₂时,一碳代谢过程受阻,导致大脑中磷酸酯类、胆碱和乙酰胆碱的合成减少,从而降低颞叶、海马的神经发生,认知受损。但目前未见VB₁₂与酒精引起的认知损害的直接相关报道,只有近期Daniel等^[18]报道一位酗酒引起的健忘综合征患者在补充叶酸和VB₁₂ 22月后,认知功能障碍消失。

在本研究中,伴有认知功能损害的AUD患者BDNF水平明显低于不伴认知功能损害的AUD患者,说明BDNF水平降低可能与AUD患者认知功能损害有关。酒精性认知功能损害患者BDNF降低的原因可能是BDNF-RACK1(Receptor of activated protein C kinase 1)相关的自我平衡通路被破坏无法发挥正常功能^[19]。一方面,降低的BDNF通过损害神经突触可塑功能,而影响AUD患者的认知功能。另一方面,BDNF降低与酒精所致的神经细胞损害有关,BDNF水平降低可通过影响学习记忆功能进而影响AUD患者的认知功能。此外,本研究相关性分析和回归分析都显示,酒精性认知功能损害患者的认知功能受其无序饮酒年限的影响,提示疾病的发展进程也可加剧AUD患者认知功能的损害,这与Rettie等^[20]报道的结果一致。

此外,本研究还发现研究组VB₁和BDNF成正相关,提示认知功能受损的AUD患者VB₁缺乏可导致BDNF降低,进而影响认知功能。VB₁和VB₁₂通过MALAT1/miR-1轴上调BDNF及其下游的PI3K/Akt,有助于减轻神经元凋亡和神经损伤^[21]。另一项研究表明,VB₆能增加海马中BDNF的表达,通过阻断Caspase-3的激活减少神经细胞凋亡进而保护大脑免受损伤^[22]。本研究推测,长期饮酒可干扰B族维生素的代谢,B族维生素又通过转录调节或其它调节方式影响BDNF的表达,或是分泌死亡的BDNF神经元而减少BDNF的产生,进而导致认知损伤。总之,一个碳循环的组成成分的改变,导致大脑甲基化模式的改变,影响BDNF的水平从而导致神经损伤。

目前,关于酒精性认知功能损害的研究大多数集中在神经心理方面,而本研究是从维生素等潜在的生物学标志物的角度探讨酒精性认知功能损害的影响因素,结果显示AUD患者体内VB₁、VB₁₂、BDNF水平降低与认知功能损害相关,并发现VB₁₂可能可作为预测指标。这一结论为未来进一步探究识别酒精性痴呆患者是否存在预示作用提供新的思路,以及为此类患者的临床治疗提供理论依据。但是,本研究存在一些不足之处:第一,患者的血清维生素水平获得时间和认知功能评定量表不在同一时间进行。由于患者入院时因精神病症状、谵妄等因素伦理委员会认定不具备签订知情同意书,因此基本无法在患者入院时进行认知量表评定,只能在患者进行2周的标准戒断治疗后方能进行量表评估,尽管无法同时获得入院时的维生素水平和

认知功能指标,但目前利用入院时的维生素指标与2周后的认知功能指标进行相关分析,发现两者存在一定的正相关关系,提示入院时进行维生素等指标的测定,可预测酒精依赖患者戒断治疗后的认知功能状态;第二,样本量较小,需扩大样本量进一步研究;第三,酒精性认知功能损害并非存在于所有的AUD患者中,且严重程度不一,未排除饮酒时长因素,存在一定的局限性,所以课题组今后将进一步细化研究。

参考文献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 211-224.
- [2] 芮琴琴, 庞良俊, 陶睿, 等. 酒精使用障碍患者的认知功能研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 486-487, 490.
- [3] Lewis Michael J. Alcoholism and nutrition: a review of vitamin supplementation and treatment[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2020, 23: 138-144.
- [4] Kim G, Kim H, Kim KN, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33: 853-862.
- [5] Fama R, Le Berre AP, Hardcastle C, et al. Neurological, nutritional and alcohol consumption factors underlie cognitive and motor deficits in chronic alcoholism[J]. *Addict Biol*, 2019, 24: 290-302.
- [6] Carito V, Ceccanti M, Ferraguti G, et al. NGF and BDNF Alterations by Prenatal Alcohol Exposure [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17: 308-317.
- [7] Boschen KE, Klintsova AY. Neurotrophins in the brain: Interaction with alcohol exposure during development[J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 197-242.
- [8] Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, et al. Clinical and Biological Risk Factors for Neuropsychological Impairment in Alcohol Use Disorder[J]. *Plos One*, 2016, 11: e0159616.
- [9] Lu'o'ng K, Nguyễn LTH. Thiamine and Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 316: 1-8.
- [10] Lefèvre-Arbogast S, Féart C, Dartigues JF, et al. Dietary B Vitamins and a 10-Year Risk of Dementia in Older Persons [J]. *Nutrients*, 2016, 8: 761.
- [11] Xu YY, Ge JF, Chen J, et al. Evidence of a Relationship Between Plasma Leptin, Not Nesfatin-1, and Craving in Male Alcohol-Dependent Patients After Abstinence[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 159.
- [12] Ceccanti M, Sara De N, Mancinelli R, et al. NGF and BDNF long-term variations in the thyroid, testis and adrenal glands of a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders[J]. *Annali Dell'istituto Superiore Di Sanità*, 2013, 49: 383-390.
- [13] García-Marchena N, Silva-Peña D, Martín-Velasco AI, et al. Decreased plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent patients with alcohol use disorders[J]. *Plos One*, 2017, 12: e0187634.
- [14] Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5: 3.
- [15] Gong YS, Hu K, Yang LQ, et al. Comparative effects of EtOH consumption and thiamine deficiency on cognitive impairment, oxidative damage, and β-amyloid peptide overproduction in the brain[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: 163-173.
- [16] Fernandes LMP, Bezerra FR, Monteiro MC, et al. Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava-Bignami disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71: 580-586.
- [17] Gibson GE, Hirsch JA, Fonzeetti P, et al. Vitamin B1 (thiamine) and dementia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1367: 21-30.
- [18] Kamp D, Utlu A, Burchert K, et al. A Reversible Case of Korsakoff Syndrome in an Alcohol Dependent Patient[J]. *Psychiatr Prax*, 2019, 46: 162-164.

- [19] 杨延磊, 李力燕. BDNF 及其信号通路在酒精成瘾和毒性中的作用[J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28: 325-329.
- [20] Rettie HC, Hogan LM, Cox WM. Negative attentional bias for positive recovery-related words as a predictor of treatment success among individuals with an alcohol use disorder[J]. Addict Behav, 2018, 84: 86-91.
- [21] Li EY, Zhao PJ, Jian J, et al. Vitamin B1 and B12 mitigates neuron

- apoptosis in cerebral palsy by augmenting BDNF expression through MALAT1/miR-1 axis[J]. Cell Cycle, 2019, 18: 2849-2859.
- [22] Barichello T, Generoso JS, Simões LR, et al. Vitamin B6 prevents cognitive impairment in experimental pneumococcal meningitis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239: 1360-1365.

(本文编辑:王晶)

(上接第 276 页)

- [4] Naicker K, Galambos NL, Zeng Y, et al. Social, demographic, and health outcomes in the 10 years following adolescent depression[J]. J Adolesc Health, 2013, 52: 533-538.
- [5] 罗伏生, 沈丹, 张珊明. 青少年焦虑和抑郁情绪特征研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2009, 17: 468-470.
- [6] 于凤杰, 赵景欣, 张文新. 高中生的个人规划与抑郁的关系: 性别的调节作用[J]. 心理发展与教育, 2013, 29: 79-85.
- [7] Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. Lancet, 2016, 388: 881-90.
- [8] Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2006, 47: 276-295.
- [9] Young JF, Berenson K, Cohen P, et al. The role of parent and peer support in predicting adolescent depression: a longitudinal community study[J]. J Res Adolesc, 2005, 15: 407-423.
- [10] Pu J, Zhou X, Liu L, et al. Efficacy and acceptability of interpersonal psychotherapy for depression in adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Psychiatry Res, 2017, 253: 226-232.
- [11] Tang TC, Jou SH, Ko CH, et al. Randomized study of school-based intensive interpersonal psychotherapy for depressed adolescents with suicidal risk and parasuicide behaviors[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2009, 63: 463-470.
- [12] Cowie MR. National Institute for Health and Care Excellence[J]. Eur Heart J, 2015, 36: 195.
- [13] Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis[J]. World Psychiatry, 2015, 14: 207-22.
- [14] Gunlicks-Stoessel M, Mufson L, Cullen KR, et al. A pilot study of depressed adolescents' cortisol patterns during parent-adolescent conflict and response to interpersonal psychotherapy (IPT-A)[J]. J Affect Disord, 2013, 150: 1125-1128.
- [15] Young JF, Mufson L, Gallop R. Preventing depression: A randomized trial of interpersonal psychotherapy-adolescent skills training[J]. Depress Anxiety, 2010, 27: 426-433.
- [16] Werner-Seidler A, Perry Y, Calear AL, et al. School-based depression and anxiety prevention programs for young people: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Psychol Rev, 2017, 51: 30-47.

- [17] Lipsitz JD, Markowitz JC. Mechanisms of change in interpersonal therapy (IPT)[J]. Clin Psychol Rev, 2013, 33: 1134-1147.
- [18] Young JF, Mufson L, Davies M. Efficacy of interpersonal psychotherapy adolescent skills training: an indicated preventive intervention for depression[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2006, 47: 1254-1262.
- [19] 刘丽芳, 全军, 李水英, 等. 探究青少年抑郁障碍患者的童年创伤、父母教养方式及家庭功能[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 444-446, 468.
- [20] Morris J. Interpersonal psychotherapy in child and adolescent mental health services[J]. Clin Psychol Psychother, 2012, 19: 141-149.
- [21] Rudolph KD, Hammen C, Burge D, et al. Toward an interpersonal life-stress model of depression: the developmental context of stress generation[J]. Dev Psychopathol, 2000, 12: 215-234.
- [22] McLaughlin KA, Hatzenbuehler ML, Hilt LM. Emotion dysregulation as a mechanism linking peer victimization to internalizing symptoms in adolescents[J]. J Consult Clin Psychol, 2009, 77: 894-904.
- [23] La Greca AM, Ehrenreich-May J, Mufson L, et al. Preventing Adolescent Social Anxiety and Depression and Reducing Peer Victimization: Intervention Development and Open Trial[J]. Child Youth Care Forum, 2016, 45: 905-926.
- [24] Weisz JR, Kuppens S, Ng MY, et al. What five decades of research tells us about the effects of youth psychological therapy: A multilevel meta-analysis and implications for science and practice[J]. Am Psychol, 2017, 72: 79-117.
- [25] Horowitz JL, Garber J, Ciesla JA, et al. Prevention of depressive symptoms in adolescents: a randomized trial of cognitive-behavioral and interpersonal prevention programs[J]. J Consult Clin Psychol, 2007, 75: 693-706.
- [26] Merry SN. Prevention and early intervention for depression in young people: a practical possibility?[J]. Curr Opin Psychiatry, 2007, 20: 325-329.
- [27] Young JF, Benas JS, Schueler CM, et al. A Randomized Depression Prevention Trial Comparing Interpersonal Psychotherapy-Adolescent Skills Training to Group Counseling in Schools[J]. Prev Sci, 2016, 17: 314-324.
- [28] Young JF, Jones JD, Sbrilli MD, et al. Long-Term Effects from a School-Based Trial Comparing Interpersonal Psychotherapy-Adolescent Skills Training to Group Counseling[J]. J Clin Child Adolesc Psychol, 2019, 48: S362-S370.

(本文编辑:王晶)