

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 1例报道并文献复习

纪怡璠^{1,2}, 许静², 陈慧芳², 董艳红², 吕佩源^{1,2}

关键词 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作; 临床特征; 影像学; 病例报道

中图分类号 R741; R741.02; R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191017

本文引用格式: 纪怡璠, 许静, 陈慧芳, 董艳红, 吕佩源. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征1例报道并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(6): 367-370.

线粒体脑肌病是一组由线粒体DNA或核DNA缺陷导致线粒体结构和功能异常、氧化磷酸化障碍及ATP合成不足,累及高代谢器官脑和肌肉的疾病,其中以线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)综合征最常见。MELAS相对少见且临床异质性高,诊疗往往曲折、滞后。本文报道1例反复就诊于我院、最终确诊为MELAS的病例,并行相关文献复习以加深对该病的认识。

1 临床资料

患者,男性,36岁,农民。因“视物不清8h”于2016年10月4日首次入院。特点为:视物模糊,双眼右视时视物欠清、约3米以外不能辨别人脸,无头痛、耳鸣、听力减退,不伴肢体麻木无力,无肢体抽搐、意识障碍。既往“癫痫”病史4年(具体形式及持续时间不详),近期无发作、未用药物。“病毒性脑炎”病史2年,遗留反应变慢。已婚,育有2女,配偶及女儿皆体健。父母、弟弟体健;姐姐现年39岁,诊断“1型糖尿病”12年。入院查体:基本生命体征平稳,体型偏瘦,身高170 cm,体重62 kg,神清语利,双侧瞳孔正大等圆,直径约3.0 mm,对光反射灵敏,双眼球活动灵活,无凝视及眼震,粗测听力正常,双眼右视时视物不清,双侧面纹对称,伸舌居中,运动、感觉、共济、腱反射检查均无异常,双下肢病理征阴性,颈无抵抗。心电图无异常。血常规、凝血功能、肌酶(CK、LDH)、肝肾功能及抗核抗体、C反应蛋白、红细胞沉降率、抗链O抗体等免疫指标无明显异常。心脏彩超正常,双侧颈动脉+椎动脉、锁骨下动脉彩超未见斑块形成及狭窄。头颅CT平扫无异常。头颅核磁:弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)未见异常信号,见图1A;磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)提示右侧大脑前动脉A1段、右侧椎动脉较细,右侧大脑后动脉由P1段及后交通动脉双重供血,见图1B。诊断:短暂性脑缺血发作,给予阿托伐他汀、阿司匹林、氯吡格雷、丁苯酞、依达拉奉等治疗,患者入院后第2天视物不清即缓解,后未再发,5 d后出院。

2017年4月18日患者因“言语不清3 d”再次入

院。特点为流利型语言,言语混乱,缺乏有意识的问句,难以理解、答非所问,无肢体活动不利及步态异常,日常视物可,无头痛、恶心、呕吐,无吞咽困难、饮水呛咳,无意识及大、小便障碍。精神稍差,饮食、睡眠可。查体:体质量指数(body mass index, BMI)14.5 kg/m²,神志清楚,完全感觉性失语,双侧瞳孔正大等圆,对光反射存在,面纹对称,四肢肌力、肌张力正常,双侧腱反射一致对称,双下肢病理征阴性,张口、伸舌、感觉、共济检查不能配合。查常规化验无明显异常,脑电图示弥漫性异常脑电、未见痫样放电。头颅核磁(2017-4-18)可见左颞叶及左颞枕交接区皮质片状长T₁长T₂、FLAIR高信号影, DWI上呈现为边界不清的条状高信号影,见图2。入院当日给予丹红、长春西汀、更昔洛韦药物治疗。当晚开始出现烦躁、大喊大叫,意识模糊,予以氯丙嗪、喹硫平控制精神症状。诊断不排除自身免疫性脑炎。2017-4-19加用甲强龙1.0 g/d静脉冲击治疗,次日患者精神症状稍稳定后行腰穿,查脑脊液:常规、生化无明显异常,常规病原学及自免脑抗体(2017-4-25回报)检测均阴性。患者烦躁、意识状态可见改善。2017-4-29甲强龙逐级减为0.25 g/d,加用丙种球蛋白0.5 g/kg/d、甘露醇脱水治疗。2017-5-2上午患者出现头及肢体不自主抖动,查动态脑电图可见尖波及棘慢波、记录到痫性发作,予以氟哌啶醇、丙戊酸钠抗癫痫治疗,并复查头颅核磁(2017-5-2)可见病变范围及数目明显增大增多:左侧颞顶枕叶、左侧丘脑、右侧颞叶均可见长T₁长T₂、FLAIR高信号影,但无明显强化。磁共振波谱成像(magnetic resonance imaging spectroscopy, MRS)提示病变区乳酸(Lactic, Lac)峰明显升高、N-乙酰天门冬氨酸(N-Acetyl Aspartate, NAA)峰降低,动脉自旋标记(arterial spinning labeling, ASL)成像(左颞叶)可见脑血流较对侧明显升高,见图3。诊断考虑线粒体脑肌病,但因经济原因,未行肌肉活检,直接取患者及其家属(母亲、一姊、二女)血标本外送线粒体RNA(mitochondrial RNA, mtRNA)基因检测(广州金域医学),加用维生素B₁、甲钴胺、艾地苯醌后患者好转。复查头颅核磁(2017-5-25)示左侧颞顶枕

作者单位

1. 河北医科大学
研究生学院

石家庄 050017

2. 河北省人民医院
神经内科

石家庄 050051

基金项目

2019年河北省政府
资助临床医学
优秀人才培养项目
(No. 20191395)

收稿日期

2019-11-04

通讯作者

吕佩源

peiyuanlu2@163.
com

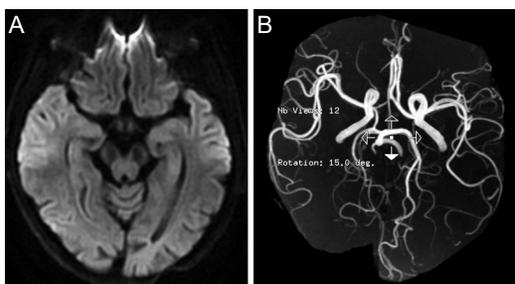
异常信号影较2017-5-2平扫片范围明显缩小,左侧侧脑室增大,见图4。于2017-5-27出院。

2017年6月10日,患者因“发热伴言语混乱1d”再次入院。嗜睡,头颅CT(2017-6-11)可见左侧颞顶枕叶大片状低密度影,边界欠清,左侧侧脑室后角扩张,余脑室、脑沟轻度增宽加深(拒绝行头颅核磁检查),见图5。给予左乙拉西坦、丁苯酞、艾地苯醌、氟哌啶醇、喜炎平等治疗,3d后病情稍好转自动出院。后患者基因检测回报mtRNA3543A>G点突变进一步支持MELAS诊断。

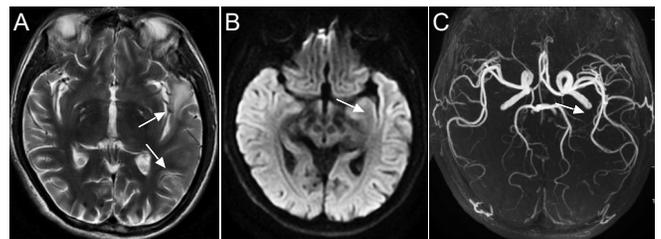
2019年6月4日,患者因“视物模糊3d”再次入院。患者发作性双眼视物不清,当地医院头颅CT示左侧颞顶枕叶大片陈旧低密度影,给予活血、营养神经、消除脑水肿治疗后病情控制不佳来我院。入院时视物模糊已为持续性、且程度加重;双眼左视同向性偏盲,光感较弱,双侧瞳孔正大等圆,直接、间接对光反射迟钝。家属诉其姐姐半年前发生“脑梗死”,遗留反应迟钝。血乳酸水平:5.80 mmol/L(正常值1.0-1.7 mmol/L)升高。头颅核磁(2019-6-5)可见右侧颞顶枕叶新发长T₁长T₂、FLAIR高信号影、DWI无异常,左侧颞顶枕叶陈旧病变区脑萎缩,MRS(右顶叶)示Lac峰明显升高,NAA峰稍降低,MRA示右侧大脑中、后动脉远端分支较对侧明显增多,见图6。给予高蛋白生酮饮食、精氨酸250 mg/kg/d、硫辛酸0.3 g/d、维生素B₁+B₂+E、辅酶Q₁₀、艾地苯醌、左乙拉西坦等治疗。住院期间患者视力改善,但出现幻觉、烦躁、胡言乱语及左手、左腿活动不稳,加用丁苯酞、甘露醇治疗。复查头颅核磁(2019-6-19)证实右侧颞顶枕叶病变范围较前增大,见图7。定期复查血乳酸4.10 mmol/L(2019-6-11),1.90 mmol/L(2019-6-19),呈逐步下降趋势。住院共16d,病情好转,出院时双眼右视40cm可见手动、左视10cm可见手动,1m范围内可见对面物体轮廓,精神症状及共济失调改善。后继续口服丁苯酞软胶囊、辅酶Q₁₀、左乙拉西坦。出院第16天电话随访:患者约1m左右能辨别人物,可右手举箸进食、但左手持物稍欠准,步行可、偶有碰撞跌倒,无烦躁、胡言乱语及抽搐发作。

2 讨论

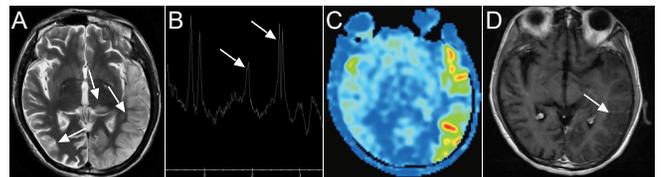
线粒体脑肌病是一种母系遗传的代谢病,偶可见散发,全身各器官均可累及;主要是代谢旺盛的神经系统、肌肉组织,亦可导致心、肝、肾、内分泌等多系统损害^[1],突变的mtRNA可能通过世代遗传累积而致遗传早现^[2]。MELAS为最常见类型,其



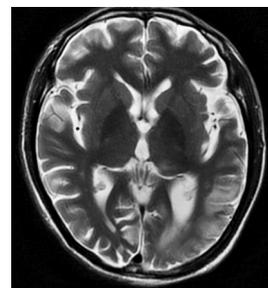
注:(A)头颅MR平扫无异常;(B)MRA未见明显狭窄
图1 患者第1次入院核磁影像(2016-10-4)



注:(A)左颞、左颞枕叶交接区皮质T₂片状信号;(B)DWI示条状高信号;(C)MRA未见异常
图2 患者第2次入院当日核磁影像(2017-4-18)



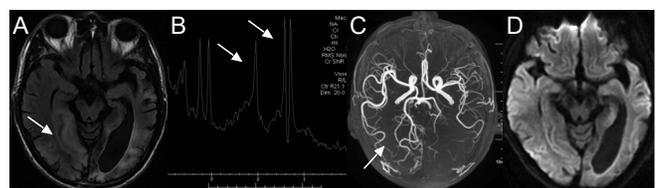
注:(A)MRI示左颞顶枕叶、左丘脑、右颞叶T₂序列高信号;(B)左颞叶兴趣区MRS的Lac峰升高、NAA峰降低;(C)ASL可见脑血流较对侧明显升高;(D)无明显强化
图3 患者第2次入院病情变化后的头核磁影像(2017-5-2)



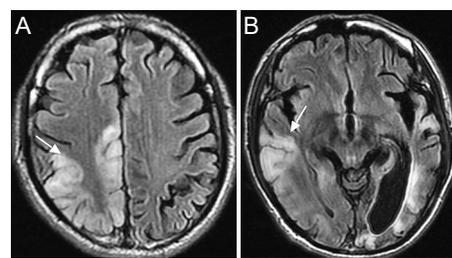
注:左颞顶枕叶病变范围明显缩小
图4 患者第2次出院前复查头颅核磁影像(2017-5-25)



注:左颞顶枕叶大片低密度影,左侧脑室后角扩张
图5 患者第3次入院头颅CT影像(2017-6-11)



注:(A)可见右颞顶枕叶新发FLAIR高信号影;(B)右顶叶MRS示Lac峰显著升高、NAA峰稍降低;(C)MRA示右侧大脑中、后动脉远端分支增多;(D)DWI未见异常
图6 患者第4次入院核磁影像(2019-6-5)



注:FLAIR成像证实右颞顶枕叶病变范围增大
图7 患者第4次入院病情加重后核磁影像(2019-6-19)

80%由MT-TL1基因A3243G点突变所致,人群发生率约8-236/100000^[3],此外约15%则与MT-TL1的T3271C、A3252G变异有关^[4],其他少见突变涉及MT-TL2、MT-TC/F/H/K/Q/V、MT-TS1/2、MT-ND1/4/5/6、MT-CO2/3及核基因POLG1等类型^[5,6]。个体mtRNA突变率各异使临床特点呈现出器官、严重程度的高度异质性:轻者为无症状基因携带者,重者表现为典型的MELAS综合征^[7]。多累及神经系统、肌肉,出现癫痫发作、发育迟缓或痴呆、头痛、偏盲/皮质盲、运动不耐受、失语、精神行为异常、感音神经性耳聋及眼外肌麻痹等症^[1],也可出现心肌病和心律失常^[8]、糖尿病^[9]、肾脏损害^[10]、发热^[1]、胃肠道症状^[1]等多种表现。MELAS诊断需符合:①40岁前发生的卒中样发作(stroke-like episodes, SLEs);②以癫痫和(或)痴呆为表现的脑病;③乳酸血症和(或)破碎红细胞^[11]。其中SLEs是MELAS的主要特征,也是诊断的核心。一旦发生,虽在疾病早期症状可较快恢复,但患者神经功能将持续恶化,导致残疾甚至早死。SLEs虽可表现为失语、偏瘫、偏盲等多种卒中样症状,发病却不符合典型的脑血管分布,其鉴别主要依靠影像学检查。

MELAS的头颅MRI表现有一定的特征性:病灶往往为非对称性、游走多变,可新旧并存,反复发作时,可见脑实质明显萎缩;多累及大脑半球后部高代谢区(顶枕颞叶及其交界),表现为皮质及皮质下的层状坏死,灰白质界限欠清,但极少波及深部白质;病灶范围、分布与脑动脉供血区不一致;头颅MRI增强扫描病灶无强化或脑回样强化^[12,13]。一项应用三维伪连续动脉自旋标记(3D pCASL)的MELAS研究证实发作期病灶局部血流呈高灌注状态^[14],这与梗死、脑炎有很好的鉴别意义,究其原因,考虑与脑动脉扩张(图2C、图6C)、微血管通透性升高即血管性水肿有关^[15],故对此患者发病早期头颅DWI表现为无(图1A、图6D)、不对等异常信号影(图2B)做出了合理解释,而SLEs早期头颅MRS(图6B)即见高大Lac双峰、NAA峰降低,直观提示线粒体代谢异常^[16]。随着病程的演变,SLEs病灶可变化或消失,相应脑组织萎缩,临近脑室扩大、脑沟增宽(图5),可与脑梗死的大片坏死、液化加以区别。此外,部分患者头颅CT可见双侧基底节区非特异性钙化^[17,18],该病案未见显示。

MELAS肌酶可不高,但血/脑脊液乳酸升高、乳酸/丙酮酸耐量试验阳性。肌肉病理活检MGT染色可见破碎红纤维(RRF),电镜可见肌膜下或肌原纤维间大量异常线粒体堆积,本病案患者因经济能力有限未行肌肉活检。脑组织大体病理表现为:非特异的神经元水肿变性、灶性/广泛坏死,伴胶质和小血管增生、脱髓鞘或矿物质沉积,多见颞顶枕叶皮质灶状/层状海绵样变、皮质萎缩和基底节区钙化。

本病案临床表现较为典型,患者以癫痫发作起病,后因视物不清/偏盲、失语、发热及精神症状反复住院治疗,姐姐有糖尿病、“青年卒中”病史,符合线粒体病异质性和母系遗传的特点。急性期化验提示乳酸血症,MRI表现与缺血性脑卒中类似,但患者并无血管病危险因素,病灶主要分布于颞顶枕高代谢区、但不符合血管分布,FLAIR、DWI像高信号提示血管性水肿、细胞水肿并存,MRS高大Lac双峰提示细胞无氧代谢增强,MRA未

见血管狭窄基础。结合患者发病年龄及如上临床特点,诊断可考虑MELAS,基因检测mtRNA3543A>G点突变则进一步支持诊断。

MELAS发病机制可能涉及以下方面:①基因缺陷使线粒体细胞色素氧化酶表达受损、氧化呼吸链电子传递障碍,导致ATP产量下降、胞内乳酸堆积,MRS上即表现为相应区域Lac峰升高。而枕叶在全脑中神经元及突触密度最高、经PET证实糖代谢最为旺盛,因此在SLEs中最易波及而致视野受损^[19],本例患者即反复发作为枕叶性偏盲。②血管内皮和平滑肌细胞线粒体异常增生、细胞肿胀变性使微循环管壁受损、灌注减低;左旋精氨酸和瓜氨酸相对不足、一氧化氮合酶活性下降及非对称性二甲基精氨酸、环氧化酶升高使一氧化氮产生及活性下降、脑血管调节能力受损,加重MELAS尤其是SLEs的程度^[20]。感染、发热、过劳等应激状态及癫痫发作时,脑组织氧需求增加、无氧代谢加剧,会导致MELAS患者已濒临衰竭的细胞功能进一步恶化,导致更严重的能量耗竭、细胞损伤和代谢毒物堆积,最终形成恶性循环^[21]。

MELAS目前尚无特效治疗方法,以对症状治疗为主。一旦确诊,需对患者进行听力和眼科检查、心脏超声和心电图、甲状腺功能减退症和糖尿病筛查、认知检测、神经系统功能等多器官综合评估^[20]。急性期的药物治疗采用“鸡尾酒疗法”疗法:①精氨酸作为一氧化氮前体对SLEs的疗效逐渐被证实^[22],推荐用法:前3小时给予0.5 g/kg静脉负荷量,之后3-5 d内相同剂量24 h持续输注,5 d后改为每日2次口服,此外推荐缓解期应用日总量0.15-0.30 g/kg、分3次口服降低SLEs再发风险;参考瓜氨酸-精氨酸-一氧化碳的物质合成通路,瓜氨酸对增加MELAS患者一氧化碳合成、改善脑灌注的作用逐渐被发掘^[23]。②左乙拉西坦、拉莫三嗪是控制MELAS癫痫发作的一线药物,慎用苯巴比妥、卡马西平、丙戊酸钠等常规抗癫痫药以免加重线粒体损伤^[24]。③大剂量维生素B₁₂、维生素E可增强电子链功能、增加ATP利用率;辅酶Q₁₀、艾地苯醌、硫辛酸具有抗氧化、清除自由基的作用^[24]。患者应注意充分休息、减少压力,避免毒素的摄入,如:吸烟、饮酒、利奈唑胺和氨基糖甙类抗生素、双胍类降糖药、阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物等;饮食上应强调高蛋白、高脂肪、低碳水化合物的生酮饮食;此外,患者应酌情进行低强度、逐渐递增的有氧耐力锻炼^[24,25]。

通过回顾分析此患者的临床资料及相关文献复习,可以得出:MELAS可累及中枢神经、肌肉、心脏、内分泌、眼视光和肾脏等多个系统,临床表现复杂且缺乏特异性,加之此病发病率相对较低、医务人员对其认识有所欠缺,临床上常易误诊为脑炎、癫痫及脑梗死等其他脑病,并可能伴随阿司匹林、氯吡格雷、他汀类、丙戊酸钠等线粒体毒性药物的误用。从“一元论”角度出发,此患者既往“癫痫、病毒性脑炎”诊疗过程虽已不详,亦不能排除误诊、误治可能。

综上所述,临床上对于无血管危险因素、头痛、反复卒中及癫痫发作、影像学病灶不符合血管分布、<40岁的年轻患者,应警惕本病可能,需行血乳酸耐量试验,必要时行肌肉活检以尽早

明确诊断、改善患者预后。MELAS作为一种临床综合征,虽多为遗传型,但明确基因突变位点及呼吸链酶缺陷基础,对将来开展遗传咨询、探索基因及靶向药物治疗具有重大意义。

参考文献

- [1] 张哲, 赵丹华, 刘靖, 等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作190例的临床特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49: 237-242.
- [2] DiMauro S, Schon E A. Mitochondrial respiratory-chain diseases[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 2656-2668.
- [3] de Laat P, Koene S, Heuvel L P, et al. Inheritance of the m.3243A>G mutation[J]. JIMD Rep, 2013, 8: 47-50.
- [4] 马梦华, 王海平, 韩德昌, 等. 线粒体脑肌病的MRI诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26: 14-17.
- [5] El-Hattab A W, Adesina A M, Jones J, et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. Mol Genet Metab, 2015, 116: 4-12.
- [6] Endres D, Suss P, Maier S J, et al. New Variant of MELAS Syndrome With Executive Dysfunction, Heteroplasmic Point Mutation in the MT-ND4 Gene (m.12015T>C; p.Leu419Pro) and Comorbid Polyglandular Autoimmune Syndrome Type 2[J]. Front Immunol, 2019, 10: 412.
- [7] Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820: 619-624.
- [8] Sproule D M, Kaufmann P, Engelstad K, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS[J]. Arch Neurol, 2007, 64: 1625-1627.
- [9] Hsu Y R, Yogasundaram H, Parajuli N, et al. MELAS syndrome and cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21: 103-116.
- [10] Seidowsky A, Hoffmann M, Glowacki F, et al. Renal involvement in MELAS syndrome - a series of 5 cases and review of the literature[J]. Clin Nephrol, 2013, 80: 456-463.
- [11] Hirano M, Ricci E, Koenigsberger M R, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis[J]. Neuromuscul Disord, 1992, 2: 125-135.
- [12] 龚霞蓉, 芮茂萍, 毕国力, 等. 线粒体脑肌病合并乳酸血症和卒中样发作的影像学表现[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 8: 55-58.
- [13] Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS[J]. Curr Pain Headache Rep, 2016, 20: 54.
- [14] Li R, Xiao H F, Lyu J H, et al. Differential diagnosis of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and ischemic stroke using 3D pseudocontinuous arterial spin labeling[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45: 199-206.
- [15] Minobe S, Matsuda A, Mitsuhashi T, et al. Vasodilatation of multiple cerebral arteries in early stage of stroke-like episode with MELAS[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22: 407-408.
- [16] Cakmakci H, Pekcevik Y, Yis U, et al. Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature[J]. Eur J Radiol, 2010, 74: e161-171.
- [17] Randhawa N, Wilson L, Mann S, et al. Clinical Reasoning: A complicated case of MELAS[J]. Neurology, 2016, 87: e189-e195.
- [18] 陈松洁, 牟英峰, 范佑民, 等. 癫痫的病因诊断附一例线粒体病基因诊断及分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 534-536.
- [19] Molnar M J, Valikovics A, Molnar S, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders[J]. Neurology, 2000, 55: 544-548.
- [20] El-Hattab A W, Adesina A M, Jones J, et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. Mol Genet Metab, 2015, 116: 4-12.
- [21] Reda H M, Copen W A, Karaa A, et al. Case 13-2017. A 41-Year-Old Man with Hearing Loss, Seizures, Weakness, and Cognitive Decline[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 1668-1678.
- [22] Siddiq I, Widjaja E, Tein I. Clinical and radiologic reversal of stroke-like episodes in MELAS with high-dose L-arginine[J]. Neurology, 2015, 85: 197-198.
- [23] Koenig M K, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the Management of Strokeliike Episodes in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokeliike Episodes[J]. JAMA Neurol, 2016, 73: 591-594.
- [24] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组. 中国神经系统线粒体病的诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 1045-1051.
- [25] Sampaio L P. Ketogenic diet for epilepsy treatment[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74: 842-848.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第360页)

- 用[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 362-363.
- [20] 李蕊, 魏鲁刚, 金亚菊. 小组治疗对老年脑卒中患者康复效果的影响[J]. 中国老年保健医学杂志, 2009, 7: 51-52.
- [21] 庄妍, 庞伟, 孙颖, 等. 小组式作业疗法对脑性瘫痪儿认知功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22: 455-458.
- [22] 郭丽云, 田泽丽, 王潞萍, 等. 任务导向性训练结合肌力训练对脑卒中后遗症期偏瘫患者运动功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28: 642-644.

- [23] 张大威, 叶祥明, 林坚, 等. 下肢任务导向性训练对慢性期脑卒中患者步行能力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26: 768-770.
- [24] 游菲, 王鹏, 马朝阳, 等. 小组模式康复训练对脑卒中偏瘫患者上肢功能和手功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37: 595-595.
- [25] 田国华, 赵英, 郭军辉, 等. 小组模式康复训练对下肢骨折的疗效[J]. 中国康复, 2017, 32: 199-201.
- [26] 周剑, 方政华, 黄超, 等. 小组认知行为联合药物治疗对老年抑郁症的疗效评估[J]. 临床医药实践, 2014, 23: 87-90.

(本文编辑:唐颖馨)