

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.043

MMF 联合泼尼松治疗成人特发性膜性肾病的疗效及安全性研究*

郭永力¹ 穆永芳² 管仁苹¹ 张隆业¹ 张彦芬¹

(1 秦皇岛市第一医院肾内科 河北 秦皇岛 066000; 2 秦皇岛市第一医院急诊科 河北 秦皇岛 066000)

摘要 目的: 探究吗替麦考酚酯 (MMF) 联合泼尼松 (Pre) 治疗成人特发性膜性肾病 (IMN) 的疗效及安全性。方法: 选取 2015.06-2017.06 我院收治的 102 例行 IMN 患者列为研究对象, 将患者按随机数字表法以 1:1 比例分为对照组与观察组, 每组各 51 例, 对照组患者使用 Pre 进行治疗, 观察组患者使用 MMF+Pre 进行治疗, 治疗 12 个月。比较两组治疗 12 个月后疗效, 治疗前、治疗后 6 个月及 12 个月后肾功能相关指标[24 h 尿蛋白定量(24 h UP)、血清胱抑素 C(CysC)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、血清白蛋白(Alb)]、脂代谢指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)], 并记录用药期间出现的药物不良反应。结果: 治疗 12 个月后, 研究组患者总有效率为 90.20%, 显著高于对照组 74.51% ($P<0.05$); 治疗 6 个月、12 个月后, 两组患者 24 h UP、CysC、TC、TG 水平较治疗前均依次显著下降而 Alb 水平显著上升 ($P<0.05$), 且观察组上述指标与同期对照组对比差异显著 ($P<0.05$); 而两组 BUN 和 Scr 水平较治疗前差异不显著 ($P>0.05$), 两组对比无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗期间, 观察组患者药物不良反应率为 11.76%, 显著低于对照组 27.45% ($P<0.05$)。结论: 应用 MMF 联合泼尼松治疗成人 IMN 疗效更佳, 可显著改善患者肾功能, 并改善患者脂代谢, 药物方案安全性较高, 具有较高应用价值。

关键词: 吗替麦考酚酯; 泼尼松; 特发性膜性肾病; 疗效; 安全性

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)13-2597-04

Efficacy and Safety of MMF Combined with Prednisone in the Treatment of Adult Idiopathic Membranous Nephropathy*

GUO Yong-li¹, MU Yong-fang², GUAN Ren-ping¹, ZHANG Long-ye¹, ZHANG Yan-fen¹

(1 Department of Nephrology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China;

2 Department of Emergency, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) combined with prednisone (Pre) in the treatment of adult idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods:** A total of 102 patients with IMN admitted to our hospital from June 2015 to June 2017 were enrolled as the study subjects. The patients were divided into control group and observation group according to the random number table method, with 51 cases in each group. Control group was given Pre while observation group was treated with MMF+Pre, and they were treated for 12 months. The efficacy after 12 months of treatment, and renal function-related indicators [24 h urine protein quantitation (24 h UP), serum cystatin C (CysC), serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), serum albumin (Alb)] and lipid metabolism indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG)] before treatment and at 6 months and 12 months after treatment were compared between the two groups, and the adverse drug reactions during medicine were recorded. **Results:** After 12 months of treatment, the total effective rate in study group was significantly higher than that in control group (90.20% vs 74.51%) ($P<0.05$). After 6 months and 12 months of treatment, the levels of 24 h UP, CysC, TC and TG in the two groups were decreased significantly in turn compared with those before treatment while the level of Alb was increased significantly ($P<0.05$), and the above indicators in observation group were significantly different from those in control group at the same time point ($P<0.05$). The levels of BUN and Scr in the two groups were not significantly different from those before treatment ($P>0.05$), and there were no significant differences between the two groups ($P>0.05$). During treatment, the adverse drug reaction rate in observation group was significantly lower than that in control group (11.76% vs 27.45%) ($P<0.05$). **Conclusion:** MMF combined with prednisone has better efficacy in the treatment of adult IMN, and it can significantly improve the renal function and promote the lipid metabolism of patients, and the drug regimen has high safety and high application value.

Key words: Mycophenolate mofetil; Prednisone; Idiopathic membranous nephropathy; Efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2597-04

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题项目(20130068)

作者简介: 郭永力(1981-), 男, 硕士, 主要研究方向: IgA 肾病, E-mail: hhhmmmm@yeah.net, 电话: 13933691761

(收稿日期: 2020-01-18 接受日期: 2020-02-15)

前言

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的常见病理类型之一,其病理学特征是肾小球毛细血管袢上皮侧存在大量免疫复合物沉积,主要表现为典型 NS 症状,如大量蛋白尿、低蛋白血症等^[1,2]。依据病因 MN 可分为两种类型,即特发性和继发性,其中特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)占 2/3,临床上 20-25%IMN 患者可自行缓解,部分患者存在蛋白尿但肾功能正常,其余患者病情发展为终末期肾病^[3],因此患者需及时治疗以缓解病情发展。目前临床上治疗 IMN 的免疫抑制药物很多,如糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、烷化剂等,各自的药物靶点不同,但对治疗方案及疗效评价也存在较大争议^[4,5]。吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)是一种新型的免疫抑制剂,能强效抑制淋巴细胞增殖,同时具有抑制炎症的作用,与 GC

联用治疗 IMN 患者有较好的疗效^[6,7]。本文主要研究 MMF 联合泼尼松(prednisone, Pre)治疗成年 IMN 患者的临床疗效,详细研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015.06-2017.06 我院收治的 102 例行 IMN 患者列为研究对象,按随机数字表法以 1:1 比例分为观察组和对照组,每组各 51 例,两组患者的基线资料均衡可比($P>0.05$),见表 1。

入组标准:经 B 超引导下的肾活检病理检查,符合 IMN 诊断标准者^[8];患者知情并自愿者参与此项研究者,经伦理委员会通过。

排除标准:因系统性疾病、肿瘤、毒物等引起的继发性膜性肾病;恶性肿瘤者;肝功能不全者;近 3 个月使用免疫抑制剂治疗者;严重感染者;临床资料不全者;对本研究药物过敏者。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

Groups	n	Male/Female	Age ($\bar{x} \pm s$, years old)	Disease course ($\bar{x} \pm s$, years)	Body mass index ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
Observation group	51	28/23	48.79 $\pm$ 4.85	3.42 $\pm$ 0.72	22.82 $\pm$ 0.71
Control group	51	26/25	48.62 $\pm$ 4.78	3.35 $\pm$ 0.66	22.77 $\pm$ 0.62
χ^2/t	-	0.157	0.178	0.512	0.379
P	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Continued Table 1

Groups	n	Pathological staging([n(%)])		
		Stage I	Stage II	Stage III
Observation group	51	18(46.15)	25(30.77)	8(23.08)
Control group	51	21(38.46)	23(35.90)	7(25.64)
χ^2	-		0.381	
P	-		>0.05	

1.2 方法

给予所有患者抗凝、调血脂、控制血压等常规治疗,对照组患者在此基础上使用泼尼松(Pre)进行治疗,具体服用方式为:服用醋酸泼尼松片(厂家:浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格:5 mg/片),起始剂量为 1 天 1.0 mg/kg,最大不超过 60 mg,治疗 2 个月后根据病情稳定程度酌情减少剂量,每 2 周减少 5 mg,维持剂量为 1 天 10~20 mg。观察组患者则使用 MMF+Pre 进行治疗,具体服用方式为:Pre 起始剂量为 1 天 0.5 mg/kg,治疗 2 个月,每 2 周减少 5 mg,维持剂量为 1 天 1 天 0.2 mg/kg;服用 MMF(厂家:上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20031240,规格:250 mg/片),1 天 2 g,分 2 次服用,治疗 6 个月后减少剂量至 1 天 1.5 g。两组患者均服药 12 个月。

1.3 检测指标方法

于治疗前、治疗 6 个月及 12 个月后,检测如下指标:^① 肾功能及肝功能指标:收集患者 24 h 尿液,使用全自动生化仪检测 24 h 尿蛋白定量 (24-hour urinary protein quantity, 24 h UP),取患者空腹静脉血 5 mL,使用离心机离心得到血清,使用免疫

比浊法检测血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)使用尿氮素 - 酶偶联速率法检测血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、使用苦味酸法检测血清肌酐(serum creatinine, Scr),使用溴甲酚绿比色分析法检测血清白蛋白(serum albumin, Alb),^② 脂代谢指标:取患者空腹静脉血 3 mL,用离心机离心得到血清,使用氧化酶法检测血清中的总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平。

1.4 评估标准

临床疗效^③:分为 3 个级别,具体为:患者的相关临床症状及体征基本或完全消失,尿蛋白转阴,24 h UP 下降大于 50%,Alb 含量大于 30 g/L,为显效;患者的相关临床症状及体征明显好转,24 h UP 下降大于 25%~50%,SA 含量大于 25 g/L,为有效;患者的相关症状或体征无明显改善,24 h UP、SA 也未达到上述标准,为无效。

1.5 观察指标

治疗 12 个月后,记录患者疗效,治疗前、治疗 6 个月及 12

个月后,记录患者肾功能及肝功能指标(24 h UP、CysC、BUN、Scr、Alb)、脂代谢指标(TC、TG);记录并统计治疗期间患者的药物不良反应(感染、胃肠道反应、血糖升高)情况。

1.6 数据分析

使用 SPSS19.0 软件进行数据分析,其中肾功能指标(24 h UP、CysC、BUN、Scr、Alb)、脂代谢指标(TC、TG)以($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采用独立 t 检验,组内比较使用配对 t 检验;临床疗效、药物不良反应以(n)及百分数(%)形式表示,使用 χ^2 检验,

等级资料使用秩和 Z 检验, $P < 0.05$, 表明比较有显著性差异及统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效对比

治疗 12 个月后,研究组患者总有效率为 90.20%,显著高于对照组 74.51%($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者疗效对比[n(%)]

Table 2 Comparison of efficacy between the two groups [n (%)]

Groups	n	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group	51	27(52.94)	19(37.26)	5(9.80)	46(90.20)
Control group	51	15(29.41)	23(45.10)	13(25.49)	38(74.51)
Z/χ^2	-		2.689		4.317
P	-		<0.05		<0.05

2.2 两组患者脂代谢功能对比

治疗 6、12 个月后,两组患者 TC 和 TG 水平较治疗前均显

著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者脂代谢功能对比($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 3 Comparison of lipid metabolism function between the two groups($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Groups	n	TC			TG		
		Before treatment	After 6 months of treatment	After 12 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment	After 12 months of treatment
Observation group	51	7.84 $\pm$ 1.51	5.57 $\pm$ 0.86*	4.93 $\pm$ 0.76*#	3.75 $\pm$ 1.14	2.24 $\pm$ 0.79*	1.57 $\pm$ 0.55*#
Control group	51	7.75 $\pm$ 1.48	6.41 $\pm$ 1.02*	5.88 $\pm$ 0.83*#	3.83 $\pm$ 1.09	3.13 $\pm$ 0.77*	2.46 $\pm$ 0.71*#
t	-	0.304	4.496	6.028	0.362	5.761	7.077
P	-	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with the same group before treatment, * $P < 0.05$. Compared with after 12 months of treatment and after 6 months after treatment in the same group, # $P < 0.05$.

3 讨论

IMN 临床表现多样且病程差异较大,虽然部分患者无需治疗可自行缓解,但还有约 20~40%患者将经过多年后病情变化发展至终末期肾病而危及生命安全^[10]。因此需及时进行治疗,以缓解病情进一步恶化。IMN 的发病率逐年上升,发病隐匿性较高,大部分患者以 NS 为首发症状,其发病机制较复杂,目前尚不完全明确,主要与机体免疫功能紊乱、炎症反应有关^[11,12]。近年来研究显示^[13-15],M 型磷脂酶 A2 受体 (M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)、1 型血小板反应蛋白 7A 域 (thrombospondin type-1 domain-containing 7A, THSD7A) 在 IMN 发病中起重要作用,可作为足细胞靶抗原,与机体自身抗体结合后形成抗原抗体复合物,进而将补体系统激活,形成膜攻击复合物,损害肾小球上足细胞,肾小球过滤屏障遭到破坏,从而导致蛋白尿^[16,17]。故治疗 IMN 的关键是降低机体内的蛋白尿含量,保护肾功能。本研究使用 MMF 联合 GC 进行治疗,结果显示患者体内的蛋白尿及血清胱抑素 C 水平显著降低,表明

了两药联用的有效性。

GC 是治疗 IMN 患者常用药物,其生理效应广泛,具有抗炎、抗毒,阻止免疫性炎症反应等作用,GC 免疫抑制疗效可作用于体液及细胞免疫,促使淋巴细胞凋亡、抑制核转录因子活性,同时还能降低炎症因子水平^[18,19]。本研究使用的 Pre 为一种中效 GC 类药物,其主要优点是对下丘脑-垂体-肾上腺轴系统的影响相对较小,长期服用效果较稳定。服用 Pre 后经肝脏转化为泼尼松龙而发挥作用,可降低毛细血管和细胞膜通透性,减少炎症渗出,也可促进蛋白质分解转化为糖以降低机体葡萄糖的利用而易使患者血糖升高^[20]。MMF 作为新型免疫抑制剂,其服用后经代谢转化为活性物质霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)而发挥作用,可通过特异性抑制嘌呤代谢中次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性,降低鸟嘌呤核苷酸(Guano-sine-5'-monophosphate, GMP)产生,进而抑制淋巴细胞增殖而发挥免疫抑制作用^[21]。同时 MMF 可抑制粘附分子活性,影响白细胞与内皮细胞相互作用,降低 T 细胞与内皮细胞粘附能力而阻碍其穿过内皮到达炎症部位,具有潜在阻断浸润活性^[22]。相

较于其他免疫抑制剂,MMF 对患者肝肾及骨髓的毒性均较小,不良反应较少,用药相对安全^[23,24]。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,说明 MMF+Pre 联合治疗 IMN 疗效更佳,这是因为 MMF 为免疫抑制剂,MMF 可高选择性抑制淋巴细胞,抑制机体免疫反应,降低粘附分子活性,阻断淋巴细胞浸润,减少炎症反应,同时阻止抗体形成,减少免疫复合物沉积,进而缓解肾损伤;而 Pre 具有抗炎、抗毒作用,两药协同作用,故而观察组整体疗效更好。

蛋白尿是评估 IMN 患者预后的一个重要指标,蛋白尿水平大量增多,表明肾小球受损严重,肾功能异常;Alb 由肝脏合成,具有抑制凝血、防止血小板聚集的作用,当肾功能异常后机体会丢失 Alb 可导致低蛋白血症^[25]。研究表明,CryC 是一种指示肾小球滤过功能内源性标志物,不受性别、年龄等因素影响,当机体内 CryC 水平偏高时,提示肾功能可能存在损伤^[26]。本研究中观察组患者 24 h UP、CryC 显著低于对照组而 Alb 显著高于对照组,但 BUN、Scr 治疗前后两组对比无差异,说明联合用药方案可显著改善患者肾功能,此与国内外相关研究结果一致^[27,28]。这可能与 MMF 特异性抑制 T、B 淋巴细胞,也直接作用于 B 淋巴细胞而减抗体的产生,同时具有阻断淋巴细胞浸润、抗增殖等作用有关,而机体肾功能改善后减少蛋白丢失而使机体 Alb 水平上升,于但对体内尿素氮及肌酐代谢影响较小。

IMN 患者常伴随低蛋白血症,为弥补肾功能异常丢失蛋白质,机体肝脏受到刺激而大量生产蛋白质,而在生产蛋白质时也会增加脂蛋白合成,使机体内的 TC、TG 等水平上升,IMN 患者自身的脂代谢能力下降而易进展为高血脂症^[29],对其预后不利。本研究中,两组患者 TC、TG 水平较治疗前均显著降低,且观察组上述指标水平显著低于对照组说明 MMF+Pre 治疗方案更能降低患者血脂水平,提示联合方案可有助于 IMN 患者恢复脂代谢功能,此与冯敬芳等^[30]研究结果一致。这可能与 MMF+Pre 经治疗后患者 24 h UP 含量显著降低,患者肾功能得到显著改善,使脂代谢恢复正常有关。另外,本研究中研究组患者不良反应率少于对照组,经对症处理后可缓解,说明观察组用药方案不会增加不良反应,安全性较高。这可能与 MMF 可高度选择性抑制 T、B 淋巴细胞,而不会抑制其他细胞通过补救途径合成 GMP,同时观察组泼尼松用量相对较小有关。

综上所述,应用 MMF+泼尼松治疗成年 IMN 患者疗效更佳,不仅可改善患者肾功能,还可调节血脂,且安全性较高,有较好的应用价值。但由于本文纳入样本量相对较少,且因时间、条件等限制而未展开长期疗效、复发情况等临床跟踪观察,导致研究结论说服力存在不足,需在以后研究中进一步完善。

参考文献(References)

- [1] 刘玲玲,徐维玮,刘志红.环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(2): 182-186
- [2] 洪虹,李秀珍,徐文莲.膜性肾病临床流行病学分析[J].中国全科医学,2017,20(S2): 16-19
- [3] 刘晓霞,王琳.特发性膜性肾病发生的免疫机制及免疫抑制剂治疗研究进展[J].山东医药,2018,58(14): 94-97
- [4] 毛文丽,杜琳娜,张真真,等.他克莫司或环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J].临床肾脏病杂志,2018,18

- (12): 38-42
- [5] 李婷,何宇,宋林淋,等.环孢素 A、他克莫司治疗特发性膜性肾病的研究进展[J].山东医药,2015,55(36): 93-95
- [6] 杨娜,梁祎,李雅萍,等.霉酚酸酯联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析[J].华南国防医学杂志,2015,29(9): 676-678
- [7] 黄俊,李剑文,梁鸣,等.霉酚酸酯联合激素治疗血清抗 PLA2R 抗体阳性特发性膜性肾病[J].中国综合临床,2017,33(7): 577-582
- [8] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组.中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J].中华肾脏病杂志,2014,30(6): 467-474
- [9] 谢恂,詹继红,郭银雪,等.雷公藤多苷、益气活血利水法联合西药对特发性膜性肾病治疗疗效及 PCX 表达影响的研究[J].中国地方病防治杂志,2018,33(01): 63-64
- [10] Ren S, Wang Y, Xian L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184398
- [11] 彭健韞.他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性比较[J].浙江医学,2015,37(2): 148-149
- [12] Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(3): 406-413
- [13] 温丽颖,李绍梅,闫喆,等.M 型磷脂酶 A2 受体及 1 型血小板反应蛋白 7A 域在成人特发性膜性肾病的表达及其意义 [J].中华肾脏病杂志,2016,32(8): 561-567
- [14] Brenchley PE. Anti-phospholipase A2 receptor antibody and immunosuppression in membranous nephropathy: More evidence for pathogenicity of anti-phospholipase A2 receptor autoantibodies[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2308-2311
- [15] Ren S, Wu C, Zhang Y, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 306-313
- [16] 任松,李贵森.特发性膜性肾病的发病机制研究[J].实用医院临床杂志,2017,14(2): 109-112
- [17] 温丽颖,李绍梅,闫喆,等.M 型磷脂酶 A2 受体及 1 型血小板反应蛋白 7A 域在成人特发性膜性肾病的表达及其意义 [J].中华肾脏病杂志,2016,32(8): 561-567
- [18] 陈超阳,盛晓燕,周颖,等.他克莫司治疗原发性肾病综合征的疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国新药杂志,2015,24(1): 64-73
- [19] 王亚莉,王建生.糖皮质激素联合复方 α-酮酸治疗原发性肾病综合征的临床观察[J].实用医学杂志,2015,31(19): 3185-3188
- [20] 薛明伟,郭更新,刘爱翔,等.单用环孢霉素治疗特发性膜性肾病患者效果观察[J].山东医药,2019,59(11): 75-78
- [21] Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 69(6): 788-795
- [22] Shi Y, Liu H, Chen XG, et al. Comparison of Mizoribine and Mycophenolate Mofetil With a Tacrolimus-Based Immunosuppressive Regimen in Living-Donor Kidney Transplantation Recipients: A Retrospective Study in China [J]. Transplantation Proceedings, 2017, 49(1): 26-31

- ated Psychotic Disorder to Bipolar or Schizophrenia Spectrum Disorder in a Community-Based Teaching Hospital [J]. J Clin Psychopharmacol, 2020, 40(2): 212-213
- [9] 贾玉萍, 张载福, 沈曙光, 等. 锂盐合并喹硫平或改良电休克治疗对双相障碍抑郁发作患者血清脑源性神经营养因子的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 6(3): 17-20
- [10] Wu MY, Chang FY, Ke JY, et al. Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy in a Patient with Bipolar Disorder: A Case Report[J]. Brain Sci, 2020, 10(3). pii: E187
- [11] 王梅, 程韬, 杨开仁, 等. 抑郁症患者血清脑源性神经生长因子、P 物质、白细胞介素 -6 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16(13): 95-98
- [12] 赵连俊, 甘雪, 邓健, 等. 甲状腺功能与抑郁症患者抑郁程度相关性分析[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(7): 534-536
- [13] 王祖森, 王小泉, 沈斌华, 等. 抑郁症患者血清甲状腺激素水平的检测及临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 149-152
- [14] Minaldi E, D'Andrea S, Castellini C, et al. Thyroid autoimmunity and risk of post-partum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(3): 271-277
- [15] Wildisen L, Moutzouri E, Beglinger S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms: protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis of prospective cohort studies[J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e029716
- [16] 王小泉, 王祖森, 侯正华, 等. 单、双相抑郁症临床特征及血清甲状腺激素水平比较[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(3): 182-185
- [17] 李赓, 曹艳玲, 雍生满. 单相抑郁症与双相障碍抑郁发作的临床特征对照研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(6): 713-715
- [18] Du FM, Kuang HY, Duan BH, et al. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity [J]. J Int Med Res, 2019, 47(7): 3040-3049
- [19] Fetene DM, Betts KS, Alati R. The role of maternal prenatal thyroid function on offspring depression: Findings from the ALSPAC cohort [J]. Dev Psychopathol, 2020, 32(1): 189-196
- [20] Zhong S, Chen G, Zhao L, et al. Correlation between Intrinsic Brain Activity and Thyroid-Stimulating Hormone Level in Unmedicated Bipolar II Depression[J]. Neuroendocrinology, 2019, 108(3): 232-243
- [21] 李广权, 周卫东, 贺勇, 等. 抑郁症患者甲状腺功能变化的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(18): 2556-2558
- [22] 彭锐, 李艳. 不同病史抑郁患者血清促甲状腺激素和甲状腺激素与血脂水平的相关性[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 117-120
- [23] 胡全喜, 杨雪岭, 王德民, 等. 抑郁症患者认知功能障碍相关的神经生化指标分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(4): 382-385
- [24] 朱雯雯. BDNF 与抑郁症患者认知功能障碍相关性的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(3): 341-343
- [25] 陈赛, 邓冰, 毕斌, 等. 双相障碍抑郁发作与单相抑郁发作血清 BDNF 及 TSH 水平研究[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(4): 365-367
- [26] 黄美蕊. 抑郁症患者血清甲状腺激素水平的检测及临床意义[J]. 中国实用医药, 2019, 14(34): 101-102
- [27] Choi HG, Park B, Ji YB, et al. Depressive Disorder in Thyroid Cancer Patients after Thyroidectomy: A Longitudinal Follow-up Study Using a National Cohort [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 160(2): 239-245
- [28] Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202258
- [29] 吴慧丽, 耿德勤, 路晴, 等. 单相重度抑郁临床特征及无抽搐电休克治疗临床疗效的对照研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(3): 441-444
- [30] 龚世灵. 单相和双相抑郁障碍患者睡眠特征及认知功能的差异[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(8): 836-841

(上接第 2600 页)

- [23] 肖春颖, 刘建华, 刘勇. 特发性膜性肾病的药物治疗研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(18): 102-107
- [24] 李晓臻. 激素联合吗替麦考酚酯与联合环磷酰胺治疗结缔组织病肺间质病变的临床效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(11): 22-23
- [25] 李大勇, 郑登勇, 唐娟, 等. 益肾健脾通络汤对特发性膜性肾病患者尿蛋白及凝血功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(36): 4020-4023+4027
- [26] 郑蓉, 邓跃毅, 朱戎, 等. 血清胱抑素 C 与特发性膜性肾病风险分组的关联[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 678-681
- [27] Peng L, Wei SY, Li LT, et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 115(1): 11-18
- [28] 邓武成. 吗替麦考酚酯治疗原发性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(A02): 119-120
- [29] 谢大星, 郑笑, 郭广凤, 等. 特发性膜性肾病患者甲状腺激素及 25-羟维生素 D 水平的分析[J]. 广东医学, 2019, 40(07): 80-84
- [30] 冯敬芳, 王雯瑾. 吗替麦考酚酯联合小剂量醋酸泼尼松治疗膜性肾病的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(02): 175-177