

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.14.014
文章编号: 1005-8982 (2023) 14-0081-06

临床研究·论著

糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点 治疗难治性膜性肾病的疗效分析及不良反应*

王延萍¹, 朱向军¹, 黄耀禹², 韦双娣³

[1. 徐州医科大学盐城临床学院(盐城市第一人民医院)肾内科, 江苏 盐城 224006; 2. 江苏省人民医院 肾内科, 江苏 南京 210003; 3. 扬州大学医学院 肾内科, 江苏 射阳 224300]

摘要: 目的 探讨糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点治疗难治性膜性肾病(MN)的疗效及不良反应。**方法** 选取2020年1月—2020年12月江苏省人民医院收治的94例难治性MN患者,以随机数表法分为对照组和研究组,每组47例。对照组口服醋酸泼尼松片及他克莫司胶囊,研究组在对照组基础上口服吗替麦考酚酯,两组持续治疗6个月后观察效果。比较两组临床疗效、肾功能、肾足细胞损伤、氧化应激、肝功能及药物不良反应发生情况。自治疗起始随访2年,统计并比较两组复发情况。**结果** 治疗期间共脱落3例。研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后白蛋白、总蛋白、血肌酐、24 h尿蛋白、Podocalyxin、Nephrin、晚期蛋白氧化产物、活性氧簇、超氧化物歧化酶的差值高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组总药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组复发率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性MN可改善近远期疗效,改善患者肾功能及肾足细胞损伤,抑制氧化应激损伤,且安全性良好。

关键词: 难治性膜性肾病;糖皮质激素;他克莫司;吗替麦考酚酯;效果;安全性
中图分类号: R692 **文献标识码:** A

Efficacy and adverse reactions of glucocorticoid combined with tacrolimus and mycophenolate mofetil in multi-target treatment of refractory membranous nephropathy*

Wang Yan-ping¹, Zhu Xiang-jun¹, Huang Yao-yu², Wei Shuang-di³

[1. Department of Nephrology, Yancheng Clinical College, Xuzhou Medical University (Yancheng First People's Hospital), Yancheng, Jiangsu 224006, China; 2. Department of Nephrology, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, Jiangsu 210003, China; 3. Department of Nephrology, Yangzhou University Medical College, Sheyang, Jiangsu 224300, China]

Abstract: Objective To investigate the efficacy and adverse reactions of glucocorticoid combined with tacrolimus and mycophenolate mofetil in the multi-target treatment of refractory membranous nephropathy (MN). **Methods** Ninety-four patients with refractory MN admitted to Jiangsu Province Hospital from January 2020 to December 2020 were selected and divided into control group and study group via random number table method, with 47 cases in each group. The control group was given prednisone acetate tablets and tacrolimus capsules, and the study group was additionally given mycophenolate mofetil. The therapeutic effect was observed after 6 months of

收稿日期: 2023-02-20

* 基金项目: 江苏省基础研究计划面上项目(No: BK20211116); 江苏省盐城市医学科技发展计划项目(No: YK2019016)

[通信作者] 朱向军, E-mail: jsyczj68@163.com; Tel: 18905100580

continuous treatment in both groups. The clinical efficacy, renal function, renal podocyte injury, oxidative stress, liver function and the occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. The patients in the two groups were followed up for 2 years since the initiation of treatment, and recurrence of the disease was analyzed and compared between the two groups. **Results** Three cases were lost to follow-up during the treatment. The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The differences of levels of albumin (Alb), total protein (TP), serum creatinine (Scr), 24-hour urine protein (24 hUpro), podocalyxin and nephrin, advanced protein oxidation products (AOPP), reactive oxygen species (ROS) and superoxide dismutase (SOD) before and after the treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) before and after treatment were not different between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). The recurrence rate in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Glucocorticoid combined with tacrolimus and mycophenolate mofetil as the multi-target immunosuppressive treatment of refractory MN may enhance short-term and long-term therapeutic efficacy, improve renal function and renal podocyte injury, and inhibit oxidative stress injury with good safety.

Keywords: refractory membranous nephropathy; glucocorticoid; tacrolimus; mycophenolate mofetil; effect; safety

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是导致肾病综合征的肾小球疾病之一,以大量蛋白尿为特征,临床多表现为不同程度的体重增加、水肿、泡沫尿等,多发于40岁以上人群,全球发病率为8/100万~10/100万^[1-2]。特发性膜性肾病是我国MN的主要类型,占>2/3 MN患者^[3]。糖皮质激素是治疗MN的常用药物,但单药治疗效果有限,国际肾脏病改善预后协调委员会推荐糖皮质激素联合他克莫司、环磷酰胺等免疫抑制剂治疗MN,但他克莫司安全性、近期效果优于环磷酰胺^[4]。然而,临床上遇到的难治性MN患者对糖皮质激素、免疫抑制剂治疗无效或具有依赖性,病情反复发作,易进展为肾衰竭,目前尚无高效治疗方案。近年来,国内外学者对多靶点免疫抑制治疗难治性MN开展研究,依据免疫抑制剂在不同细胞周期位点作用特点,使用多种免疫抑制剂药物作用于不同靶点,以便通过多靶点作用增强疗效^[5-6]。目前国内关于多靶点治疗难治性MN的资料较少,多局限于短期疗效观察,缺乏远期疗效分

析,其疗效及应用可行性尚缺乏数据支持。本研究探讨糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性MN的疗效及安全性,以期临床合理制订难治性MN治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2020年12月江苏省人民医院收治的94例难治性MN患者,以随机数表法分为对照组和研究组,每组47例(最终研究组脱落2例,对照组脱落1例)。两组性别构成、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、抗磷脂酶A2受体阳性占比、MN分期构成比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《肾脏病诊疗指南》^[7]中难治性MN诊断标准,经肾活检证实为MN;②血清

表1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	抗磷脂酶A2受体阳性/例	MN分期/例		
							I期	II期	III期
对照组	46	37/9	45.13 ± 6.19	23.12 ± 1.92	16.02 ± 3.94	30	9	26	11
研究组	45	35/10	44.39 ± 6.24	23.35 ± 1.84	15.91 ± 3.98	27	11	24	10
χ^2/t 值		0.097	0.568	0.583	0.132	0.265		0.317	
P值		0.755	0.572	0.561	0.895	0.607		0.854	

白蛋白(Albumin, Alb) < 30 g/L、尿蛋白 > 3.5 g/24 h;③经过3个月激素[强的松, 1 mg/(kg·d)、免疫抑制剂(环磷酰胺, 2 mg/(kg·d))]治疗效果不理想;④年龄 > 18 岁。

1.2.2 排除标准 ①继发性膜性肾病及合并严重肾病并发症;②合并血栓症、胃与十二指肠溃疡、恶性肿瘤等;③伴严重感染、传染性疾病、血液系统疾病、不可控的心脑血管疾病;④有药物滥用史、吸毒史;⑤妊娠期、哺乳期女性;⑥对治疗药物过敏;⑦医患沟通障碍;⑧严重肝功能异常、肾脏体积明显缩小;⑨依从性差、失访。

1.3 药品、试剂与仪器

醋酸泼尼松片(规格: 5 mg/片,批准文号:国药准字 H33021207,台州仙琚制药股份有限公司),他克莫司胶囊(规格: 1 mg/粒,批准文号:国药准字 H20084522,杭州弘盛药业有限公司),吗替麦考酚酯分散片(规格: 0.25 g/片,批准文号:国药准字 H20070280,长沙华纳大药厂股份有限公司)。

Podocalyxin、Nephrin、晚期蛋白氧化产物(advanced protein oxidation products, AOPP)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)试剂盒(美国BD公司)。

AU2700型全自动生化分析仪(日本Olympus公司),URIT-1600全自动尿液分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司)。

1.4 方法

两组患者均行抗感染、抗凝、纠正水电解质失衡等基础治疗。对照组口服醋酸泼尼松片 0.5 mg/(kg·d), 1 次/d,连用8周后每4周减 2.5 mg/d 剂量,直至 10 mg/d 持续治疗;口服他克莫司胶囊,初始剂量为 0.05 mg/(kg·d), 2 次/d,间隔 12 h,全血药浓度维持在 $5 \sim 10$ ng/mL。研究组在对照组基础上口服吗替麦考酚酯, 1.0 g/d, 2 次/d,每次用药间隔 12 h。两组持续治疗6个月后观察效果。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效 ①完全缓解:治疗后患者尿蛋白量 < 0.3 g/24 h(间隔 ≥ 2 次/周达到该标准),血清Alb、总蛋白(total protein, TP)、血肌酐(serum creatinine, Scr)正常;②部分缓解:治疗后患者尿蛋

白量 0.3 g/24 h $\sim < 3.5$ g/24 h(间隔 ≥ 2 次/周达到该标准),或24 h尿蛋白量较治疗前峰值降低 $\geq 50\%$,血清Alb、TP恢复正常或较之前改善,Scr较基线水平上升 $< 20\%$;③无效:治疗后尿蛋白量 ≥ 3.5 g/24 h,且下降幅度小于基线水平的 50% ^[8]。总有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 肾功能 治疗前后采集患者空腹静脉血 3 mL, $3\ 800$ r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,分离血清后使用全自动生化分析仪检测血清Alb、TP、Scr水平。自清晨7:00开始,收集患者每次排尿中段尿液,连续24 h,将所有尿液充分混匀后取 5 mL,使用尿液分析仪测定24 h尿蛋白(24 h urine protein, 24 h Upro)水平。

1.5.3 肾足细胞损伤标志物 治疗前后采集患者空腹尿液 10 mL,采用酶联免疫吸附试验检测尿足细胞标志蛋白Podocalyxin、Nephrin水平。

1.5.4 氧化应激 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,采用硫代巴比妥酸化学比色法检血清AOPP、SOD水平,酶联免疫吸附试验检测血清ROS水平。

1.5.5 肝功能 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL, $3\ 800$ r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,分离血清后使用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平。

1.5.6 药物安全性 统计患者治疗期间泌尿系统感染、胃肠道反应、血压升高、骨髓抑制等药物不良反应情况。

1.5.7 随访 患者自治疗起始随访2年,统计其复发情况。复发判定标准:治疗后有效的患者再次出现尿蛋白量 ≥ 3.5 g/24 h。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率($\%$)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学

意义($\chi^2=3.880, P=0.049$); 研究组总有效率高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 例(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率
对照组	46	19(41.30)	13(28.26)	14(30.43)	32(69.57)
研究组	45	23(51.11)	16(35.56)	6(13.33)	39(86.67)

2.2 两组肾功能指标的变化

两组治疗前后 Alb、TP、Scr、24 h Upro 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 研究组治疗前后 Alb、TP、Scr、24 h Upro 差值的高于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后肾功能指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Alb 差值/ (g/L)	TP 差值/ (g/L)	Scr 差值/ ($\mu\text{mol/L}$)	24 h Upro 差值/g
对照组	46	5.62 \pm 0.81	4.53 \pm 0.76	11.03 \pm 1.86	4.51 \pm 0.74
研究组	45	8.13 \pm 1.36	7.36 \pm 1.14	14.12 \pm 2.45	4.92 \pm 0.83
t 值		10.724	13.962	6.786	2.489
P 值		0.000	0.000	0.000	0.015

2.3 两组肾足细胞损伤指标的变化

两组治疗前后 Podocalyxin、Nephrin 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 研究组治疗前后 Podocalyxin、Nephrin 的差值高于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后肾足细胞损伤指标的差值比较
($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	Podocalyxin 差值	Nephrin 差值
对照组	46	7.97 \pm 1.23	8.14 \pm 1.17
研究组	45	10.14 \pm 1.59	9.97 \pm 1.45
t 值		7.291	6.633
P 值		0.000	0.000

2.4 两组氧化应激指标的变化

两组治疗前后 AOPP、ROS、SOD 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 研究组治疗前后 AOPP、ROS、SOD 的差值高于对照组。见表 5。

2.5 两组肝功能指标的变化

两组治疗前后 ALT、AST、TBIL 的差值比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 5 两组治疗前后氧化应激指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AOPP 差值/ ($\mu\text{mol/L}$)	ROS 差值/ (u/mL)	SOD 差值/ (u/mL)
对照组	46	3.58 \pm 0.61	103.54 \pm 18.46	5.26 \pm 0.79
研究组	45	5.21 \pm 0.79	201.43 \pm 25.94	10.08 \pm 1.37
t 值		11.031	20.777	20.616
P 值		0.000	0.000	0.000

表 6 两组治疗前后肝功能指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AST 差值/ (u/L)	ALT 差值/ (u/L)	TBIL 差值/ ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	46	1.27 \pm 0.18	1.45 \pm 0.22	1.85 \pm 0.31
研究组	45	1.35 \pm 0.21	1.51 \pm 0.24	1.79 \pm 0.27
t 值		1.953	1.244	0.984
P 值		0.054	0.217	0.328

2.6 两组安全性比较

两组总药物不良反应发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=0.130, P=0.718$)。见表 7。

表 7 两组药物安全性比较 (例(%))

组别	n	胃肠道反应	泌尿系统感染	血压升高	合计
对照组	46	3(6.52)	1(2.17)	1(2.17)	5(10.87)
研究组	45	3(6.67)	2(4.45)	1(2.22)	6(13.33)

2.7 两组复发情况

研究组复发 5 例, 对照组复发 13 例, 复发率分别为 11.11% (5/45) 和 28.26% (13/46), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2=4.216, P=0.040$); 研究组复发率低于对照组。

3 讨论

糖皮质激素是临床治疗 MN 的常用药物之一, 但大量研究指出单独使用糖皮质激素效果不甚理想, 无法有效缓解肾功能, 也无法长期保护肾功能, 此外难治性 MN 具有激素吸收障碍、抗药性或依赖性等特点, 也限制了其应用, 因此需将糖皮质激素与其他药物联合应用^[9-10]。他克莫司可抑制 T 淋巴细胞增生, 选择性阻断白细胞介素-2 基因激活, 抑制 B 淋巴细胞生成多种自身抗体, 此外还可抑制已致敏的 T 淋巴细胞, 具有强免疫抑制作用, 被广泛用于 MN 的治疗^[11]。《中国成人肾病综合征免疫抑制治

疗专家共识》^[12]将他克莫司作为首选免疫抑制剂。激素联合免疫抑制剂方案是目前治疗难治性 MN 的常用方案,在此基础上添加免疫抑制剂吗替麦考酚酯进行多靶点免疫抑制治疗难治性 MN 是否可增强治疗效果尚缺乏循证依据支持。

本研究结果显示,糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性 MN 可改善近期疗效,改善患者肾功能。他克莫司是一种新型钙调神经蛋白酶抑制剂,免疫抑制功能明显,可直接穿透细胞膜进入细胞内部,并与特异免疫结合蛋白作用形成复合物,该复合物可与钙调磷酸酶共同作用并干扰其信号传导途径,降低磷酸化酶活性,阻止活化 T 细胞核转录因子入细胞核,抑制由环磷酸腺苷调控的转录过程,阻断 T 细胞活化基因转录,抑制 T 细胞活化、增殖,发挥免疫抑制效果。吗替麦考酚酯属于霉酚酸 2-乙基酯类衍生物,目前已被广泛用于多种肾病的免疫抑制治疗中,进入人体后可通过酶的作用降解为麦考酚酸,抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性,抑制鸟嘌呤核苷酸生成及淋巴细胞增殖。笔者认为,糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点治疗难治性 MN,可发挥协同增效作用,通过免疫抑制作用改善患者病情,增强疗效,保护肾功能。苏白鸽等^[13]研究指出,激素联合钙调磷酸酶抑制剂、吗替麦考酚酯治疗原发性激素耐药型肾病综合征患儿效果良好。

Nephrin 属于跨膜蛋白,主要表达于足细胞裂孔隔膜,参与肾小球滤过过程。Podocalyxin 是足细胞损伤的重要标志物,正常情况下 Podocalyxin、Nephrin 不存在于尿液中。SOD 可特异性清除生物活性氧,分产生水、氧气,并抑制脂质过氧化,抑制肾足细胞损伤^[14]。ROS 可直接损伤足细胞,激活尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性,促使过量 ROS 合成,此外 ROS 还抑制 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素合成,导致脂质过氧化,损害肾足细胞^[15]。AOPP 过量合成可促进 Bax、p53 的表达,激活 Caspase-3 活性,促进肾小球基质、白蛋白排泄,导致肾足细胞凋亡^[16]。本研究结果显示,研究组治疗前后 Podocalyxin、Nephrin、AOPP、ROS、SOD 的差值高于对照组,说明糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性 MN 可改善肾足细胞损伤,抑制氧化应激损伤,笔者推测可能与通过免疫抑制作用减轻患者免疫紊

乱,抑制相关因子合成有关。2 年随访结束,研究组复发率低于对照组,提示糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性 MN 可获得满意近远期疗效。两组治疗前后 ALT、AST、TBIL 的差值无差异,提示两种治疗方案对肝功能影响较小,安全性良好。

综上所述,糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性 MN 可改善近远期疗效,改善患者肾功能及肾足细胞损伤,抑制氧化应激损伤,且安全性良好。后期仍需开展多中心、大样本量研究进一步佐证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] ABDELHAMID W A R, SHENDI A, ZAHRAN M, et al. Hepatitis C-related membranoproliferative glomerulonephritis in the era of direct antiviral agents[J]. *J Bras Nefrol*, 2022, 44(2): 291-295.
- [2] GAUCKLER P, SHIN J I, ALBERICI F, et al. Rituximab in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(4): 881-893.
- [3] 中华中医药学会肾病分会, 广东省中医药学会肾病专业委员会. 特发性膜性肾病中医临床实践指南(2021)[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(6): 647-659.
- [4] 赵忭阶, 李胜开. 环磷酰胺、他克莫司分别与糖皮质激素联合应用治疗特发性膜性肾病的疗效对比观察[J]. *山东医药*, 2021, 61(15): 61-64.
- [5] RAMACHANDRAN R, PRABAKARAN R, PRIYA G, et al. Immunosuppressive therapy in primary membranous nephropathy with compromised renal function[J]. *Nephron*, 2022, 146(2): 138-145.
- [6] BOSE B, CHUNG E Y M, HONG R, et al. Immunosuppression therapy for idiopathic membranous nephropathy: systematic review with network meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2022, 35(4): 1159-1170.
- [7] 刘晓城. 肾脏病诊疗指南[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2005: 39-65.
- [8] ROJAS-RIVERA J E, CARRIAZO S, ORTIZ A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine A are out, rituximab is the new normal[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(5): 629-638.
- [9] ROJAS-RIVERA J, FERVENZA F C, ORTIZ A. Recent clinical trials insights into the treatment of primary membranous nephropathy[J]. *Drugs*, 2022, 82(2): 109-132.
- [10] ALSHARHAN L, BECK L H Jr. Membranous nephropathy: core curriculum 2021[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(3): 440-453.
- [11] FERNÁNDEZ-JUÁREZ G, ROJAS-RIVERA J, LOGT A E V D, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to

- sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 986-998.
- [12] 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.
- [13] 苏白鸽, 张宏文, 刘晓宇, 等. 激素、钙调磷酸酶抑制剂和吗替麦考酚酯三联用药治疗激素耐药型肾病综合征患儿的疗效和安全性[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(1): 56-60.
- [14] LIU Y, SUN B X, ZHANG S X, et al. Glycine alleviates fluoride-induced oxidative stress, apoptosis and senescence in a porcine testicular Sertoli cell line[J]. *Reprod Domest Anim*, 2021, 56(6): 884-896.
- [15] 徐中驰, 刘春玲, 林欣, 等. 黄蜀葵花对碘普罗胺诱导肾小管上皮细胞损伤的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(8): 20-27.
- [16] CHEN X W, LIU W T, XIAO J, et al. FOXO3a accumulation and activation accelerate oxidative stress-induced podocyte injury[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13300-13316.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 王延萍, 朱向军, 黄耀禹, 等. 糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点治疗难治性膜性肾病的疗效分析及不良反应[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(14): 81-86.
- Cite this article as:** WANG Y P, ZHU X J, HUANG Y Y, et al. Efficacy and adverse reactions of glucocorticoid combined with tacrolimus and mycophenolate mofetil in multi-target treatment of refractory membranous nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(14): 81-86.