

• 论 著 •

降脂灵胶囊联合非诺贝特治疗高脂血症的疗效及对血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平的影响^{*}

唐小山¹, 伧 奕², 李冰洁³

1. 重庆市南岸区中医院内科, 重庆 400060; 2. 重庆市九龙坡区中医院脑病科, 重庆 400051;

3. 重庆市第五人民医院感染性疾病科, 重庆 400062

摘要:目的 探讨降脂灵胶囊联合非诺贝特治疗高脂血症的疗效, 以及治疗对颈动脉粥样硬化斑块和血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、乳脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)、Klotho 水平的影响。方法 选取重庆市第五人民医院 2019 年 4 月至 2020 年 7 月收治的高脂血症患者 92 例作为研究对象, 按照随机数字表法将患者分为研究组和对照组, 每组 46 例。对照组给予非诺贝特治疗, 研究组在对照组基础上联合降脂灵胶囊治疗。对比 2 组的临床疗效、血脂水平、颈总动脉粥样硬化斑块横切面的最大面积、外周动脉内膜中层厚度(IMT)、血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平及不良反应发生情况。结果 研究组总有效率为 95.65%, 高于对照组的 78.26% ($P < 0.05$)。2 组治疗后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、MMP-9 水平及斑块面积、IMT 均低于治疗前, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、MFG-E8、Klotho 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$); 研究组治疗后 TC、TG、LDL-C、MMP-9 水平及斑块面积、IMT 均低于对照组, HDL-C、MFG-E8、Klotho 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组患者不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 降脂灵胶囊与非诺贝特联合治疗高脂血症患者疗效明显, 可改善血脂水平, 缩小颈动脉粥样硬化斑块面积以及 IMT, 降低血清 MMP-9 水平, 提升血清 MFG-E8、Klotho 水平, 且不良反应少。

关键词: 降脂灵胶囊; 非诺贝特; 高脂血症; 基质金属蛋白酶-9; 乳脂肪球表皮生长因子 8; Klotho

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.007

中图法分类号: R589.2

文章编号: 1673-4130(2022)01-0032-05

文献标志码: A

Efficacy of Jiangzhiling capsule combined with fenofibrate in the treatment of hyperlipidemia and its effect on serum levels of MMP-9, MFG-E8 and Klotho^{*}

TANG Xiaoshan¹, KANG Yi², LI Bingjie³

1. Department of Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Nan'an District, Chongqing 400060, China; 2. Department of Encephalopathy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400051, China; 3. Department of Infectious Diseases, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Jiangzhiling capsule combined with fenofibrate in the treatment of hyperlipidemia and the effects of the treatment on carotid atherosclerotic plaque and the serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) and Klotho. **Methods** Ninety-two patients with hyperlipidemia treated in Chongqing Fifth People's Hospital from April 2019 to July 2020 were selected as the research subjects. According to the random number table method, they were divided into the study group and the control group, with 46 cases in each group. The control group was treated with fenofibrate, and the study group was treated with Jiangzhiling capsule on the basis of the control group. The clinical efficacy, blood lipid level, maximum area of carotid atherosclerotic plaque in cross section, peripheral artery intima media thickness (IMT), serum MMP-9, MFG-E8, Klotho levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the study group was

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM037)。

作者简介: 唐小山, 女, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗内科及传染性疾病的研究。

本文引用格式: 唐小山, 伧奕, 李冰洁. 降脂灵胶囊联合非诺贝特治疗高脂血症的疗效及对血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平的影响[J].

国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 32-35.

95.65%, which was significantly higher than 78.26% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), MMP-9, plaque area and IMT were lower than those before treatment, and the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), MFG-E8 and Klotho were higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG, LDL-C, MMP-9, plaque area and IMT in the study group were lower than those in the control group, and the levels of HDL-C, MFG-E8 and Klotho in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the difference of adverse reactions between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of Jiangzhiling capsules and fenofibrate is effective in treating patients with hyperlipidemia, and it can improve blood lipid levels, reduce carotid atherosclerotic plaque area and IMT, reduce serum MMP-9 level, and increase serum MFG-E8 and Klotho levels, with less adverse reactions.

Key words: Jiangzhiling capsule; fenofibrate; hyperlipidemia; matrix metalloproteinase-9; milk fat globule epidermal growth factor 8; Klotho

近年来,高脂血症发病率随人口老龄化加剧及生活方式转变呈日益增长趋势,高脂血症还会引起多种脑血管疾病,其致残率以及病死率居高不下,威胁患者生命。高脂血症患者早期临床症状往往不明显,致使部分患者未能及时治疗。因此,应及早施以有效诊断,早发现、早治疗以控制病情恶化^[1-2]。临床研究显示,非诺贝特具有降压、降血脂作用,可暂时缓解患者病情,但长期治疗效果不佳,易导致病情反复发作^[3]。随着我国中医临床研究不断发展,高脂血症也逐步应用中西医结合治疗,其中降脂灵胶囊具有疏肝补肾、化痰利水、活血通络之效,且降血脂优势明显^[4]。鉴于此,重庆市第五人民医院对高脂血症患者采用降脂灵胶囊与非诺贝特联合治疗方案,并观察该方案的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2020 年 7 月重庆市第五人民医院收治的 92 例高脂血症患者作为研究对象。纳入标准:(1)患者均符合高脂血症诊断标准^[5],且正常饮食下连续 2 周对患者进行 2 次检测,患者总胆固醇(TC)均 ≥ 6.22 mmol/L,三酰甘油(TG)均 ≥ 2.26 mmol/L,即患者均属于混合型高脂血症;(2)患者均为原发性高脂血症;(3)患者近 2 周未服用调脂类药物。排除标准:(1)因糖尿病、骨髓瘤所导致的继发性高脂血症患者;(2)肝、肾功能以及造血功能异常患者;(3)内分泌系统疾病患者;(4)恶性肿瘤患者;(5)急重症感染患者;(6)有出血倾向患者;(7)对所服用药物有过敏反应的患者;(8)精神疾病患者;(9)未全程参与研究的患者。按照随机数字表法将患者分为研究组和对照组,每组 46 例。其中研究组男 25 例,女 21 例;年龄 45~78 岁,平均(64.19 $\pm$ 7.33)岁;病程 3 个月至 4 年,平均(1.83 $\pm$ 0.41)年;体质量 50~86 kg,平均(72.52 $\pm$ 6.13)kg。对照组男 26 例,女 20 例;年龄 44~79 岁,平均(64.35 $\pm$ 7.42)岁;病程 2 个月至 4 年,平均(1.87 $\pm$ 0.50)年;体质量

49~88 kg,平均(73.55 $\pm$ 7.02)kg。2 组性别构成、年龄、病程、体质量差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经重庆市第五人民医院医学伦理委员会批准实施,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者入院后均给予抗血小板聚集、降血压等常规药物。对照组应用非诺贝特片(迪沙药业集团有限公司生产;批准文号:国药准字 H37022898;规格:每片 0.1 g)治疗,用法:口服,每次 0.1 g,每天 2 次。研究组在对照组基础上加用降脂灵胶囊(长春海外制药集团有限公司生产;批准文号:国药准字 Z22020911;规格:每粒 0.3 g)治疗,用法:口服,每次 1.5 g,每天 3 次。2 组均持续治疗 3 个月。

1.2.2 实验室指标检测 治疗前、治疗 3 个月时抽取 2 组患者清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清置于-20℃冰箱备用。采用日本日立公司 7020 型全自动生化分析仪及配套试剂盒(批号分别为 LH-0917、LH-0625、LH-3915、LH-1174)检测血清 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,其中 TC 采用胆固醇氧化酶法, TG 采用紫外酶法, LDL-C 采用均相酶显色法, HDL-C 采用聚乙二醇修饰酶法。采用酶联免疫吸附试验检测血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、乳脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)、Klotho 水平,试剂盒购自上海极威生物科技有限公司,批号分别为 20191216、20200311、20200415。检验人员经过严格培训后持证上岗,均严格执行仪器标准程序,并按照相应试剂盒说明书操作。

1.2.3 颈动脉血管超声检测 治疗前、治疗 3 个月时采用颈动脉多普勒超声对颈总动脉粥样硬化斑块横切面的最大面积进行测量,并在颈总动脉分叉处约 1 cm 位置测量外周动脉内膜中层厚度(IMT)。

1.2.4 治疗效果判定 治疗 3 个月时,参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[6]相关标准评估 2 组治疗效

果。判定标准: (1) 显效, TC、TG 均下降 $\geq 40\%$, HDL-C 上升 ≥ 0.26 mmol/L, LDL-C 下降 $\geq 20\%$; (2) 有效, TC、TG 均下降 $20\% \sim < 40\%$, HDL-C 上升 $0.14 \sim < 0.26$ mmol/L, LDL-C 下降 $10\% \sim < 20\%$; (3) 无效, 血脂变化未达以上标准。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 不良反应 观察 2 组治疗期间胃肠道反应、肝功能异常、横纹肌溶解、眩晕等不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析本研究涉及数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间或治疗前后比较采用 t 检验; 计数资料以频数、率表示, 组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 研究组总有效率为 95.65%, 高于对照组的 78.26% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组血脂水平比较 2 组治疗前血脂水平差异

无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), HDL-C 水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 且研究组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), HDL-C 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组斑块面积和 IMT 比较 2 组治疗前斑块面积和 IMT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组治疗后斑块面积和 IMT 均小于治疗前 ($P < 0.05$), 且研究组斑块面积和 IMT 小于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
研究组	46	32(69.57)	12(26.09)	2(4.35)	44(95.65)
对照组	46	17(36.96)	19(41.30)	10(21.74)	36(78.26)
χ^2					6.133
<i>P</i>					0.013

表 2 2 组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC				TG			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	46	7.61 $\pm$ 0.86	4.83 $\pm$ 0.57 ^a	18.275	<0.001	3.17 $\pm$ 0.52	1.58 $\pm$ 0.47 ^a	15.385	<0.001
对照组	46	7.58 $\pm$ 0.92	5.42 $\pm$ 0.73	12.474	<0.001	3.05 $\pm$ 0.43	2.16 $\pm$ 0.38	10.519	<0.001

组别	<i>n</i>	LDL-C				HDL-C			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	46	4.65 $\pm$ 0.73	2.49 $\pm$ 0.36 ^a	17.999	<0.001	1.02 $\pm$ 0.21	1.48 $\pm$ 0.22 ^a	10.258	<0.001
对照组	46	4.71 $\pm$ 0.69	2.76 $\pm$ 0.32	17.388	<0.001	1.03 $\pm$ 0.19	1.12 $\pm$ 0.24	1.994	0.049

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后斑块面积与 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	斑块面积(mm ²)				IMT(mm)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	46	24.81 $\pm$ 4.73	18.39 $\pm$ 2.28 ^a	8.292	<0.001	1.46 $\pm$ 0.31	0.79 $\pm$ 0.17 ^a	12.853	<0.001
对照组	46	24.29 $\pm$ 4.61	21.74 $\pm$ 3.52	2.982	0.004	1.43 $\pm$ 0.36	1.27 $\pm$ 0.32	2.253	0.027

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 2 组血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平比较 2 组治疗前血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组治疗后血清 MMP-9 水平均低于治疗前, 血清 MFG-E8、Klotho 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$); 且研究组血清 MMP-9 水平低于对照组, 血清 MFG-E8、Klotho 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组不良反应发生情况比较 2 组患者治疗中均出现胃肠道反应、肝功能异常、横纹肌溶解、眩晕等不良反应, 给予对症治疗后不良反应消失。2 组不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 2 组治疗前后血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	MMP-9 (ng/mL)	MFG-E8 (ng/mL)	Klotho (pg/mL)
研究组	46	治疗前	865.83 $\pm$ 97.46	195.37 $\pm$ 4.84	25.94 $\pm$ 2.37
		治疗后	385.18 $\pm$ 44.73 ^a	496.37 $\pm$ 15.56 ^a	42.18 $\pm$ 2.64 ^a
		<i>t</i>	30.400	125.280	31.046
		<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	46	治疗前	868.27 $\pm$ 95.38	196.68 $\pm$ 4.27	26.05 $\pm$ 2.29
		治疗后	749.47 $\pm$ 82.19	263.94 $\pm$ 9.05	34.74 $\pm$ 2.16
		<i>t</i>	6.399	44.909	18.723
		<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 5 2 组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	肝功能异常	横纹肌溶解	眩晕	总不良反应
研究组	46	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	6(13.04)
对照组	46	3(6.52)	1(2.17)	2(4.35)	2(4.35)	8(17.39)
χ^2						0.337
P						0.562

3 讨 论

高脂血症是导致动脉粥样硬化发生的主要危险因素,还可造成血液流变学异常,进而使其他器官受到严重损害。针对病因,目前临床多应用降脂类药物以降低动脉粥样硬化或冠心病发生率,最终可达到降低病死率目的^[7-8]。相关药物机制研究显示,非诺贝特可通过抑制极低密度脂蛋白胆固醇,加快极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白分解速度,从而降低 TG 水平;该药还可激活过氧化物酶增殖体激活受体- α ,增加脂蛋白脂酶和载脂蛋白 A1 水平表达,促进胆固醇逆向转运和 B 类 1 型清道夫受体合成,进而有效调节血脂水平^[9-11]。但是长期单用西药治疗,患者易产生耐药性,阻碍治疗进程,需改进治疗措施以提高治疗效果。

中医认为,高脂血症可归为“血瘀”“痰浊”等范畴,因年老体衰,肺脏功能衰退,又受饮食不节、劳逸过度等因综合影响使痰湿内生^[12-13]。病机以肝肾亏虚为本,以痰饮淤血为标,故为本虚标实之证,治以健脾化痰、疏肝通络为目的^[14]。降脂灵胶囊作为纯中药制剂,方中所用的普洱茶具有生津止渴、消食化痰护胃之效,刺五加具有活血强骨、滋补肝肾之效,山楂具有健脾开胃、滋肾益精之效,其他药材如白术、黄芪等可健脾化痰,葛根、黄精等可滋养肝阴,何首乌、茺蔚子等可疏肝补肾,诸药合用可发挥益气降脂、活血健脾之功效^[15]。现代药理学显示,降脂灵胶囊中普洱茶富含儿茶素类、酚酸类以及嘌呤类生物碱等活性成分,具有降脂、抗菌、消炎等作用;刺五加对神经中枢兴奋具有抑制作用,并能明显改善大脑血液供应量,调节内分泌系统,增强免疫功能;山楂中所含黄酮类化合物以及果胶等物质可明显改善高脂血症患者的血脂水平;其他药物与普洱茶、刺五加以及山楂共同发挥抑制血小板凝聚,起良好调脂、降压、抗衰老作用^[16-17]。

本研究对患者应用降脂灵胶囊与非诺贝特联合治疗,结果显示,研究组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),充分证明该用药方案对高脂血症患者具有良好的治疗效果。经治疗后,研究组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组($P<0.05$),而 HDL-C 水平高于对照组($P<0.05$),提示 2 种药物联合治疗可改善血脂水平,从而有效避免动脉粥样硬化进展。此

外,因颈动脉便于寻找并固定,且颈动脉 IMT 可反映全身动脉情况。所以,IMT 为脑动脉粥样硬化常用诊断指标,以观察病情发展情况。本研究对患者进行颈动脉彩超检测,结果显示,治疗后研究组患者颈总动脉粥样斑块面积与 IMT 均小于对照组,表明联合用药可使患者动脉粥样硬化情况得到有效改善。有研究显示,MMP-9 在心室重构中发挥重要作用,高脂血症患者的 MMP-9 水平较正常水平明显上升,从而促使中性粒细胞浸润,加重心肌缺血损伤程度^[18]。MFG-E8 可调节巨噬细胞吞噬作用,以及时清除凋亡细胞,但其水平下降时,则易利于动脉粥样硬化斑块形成^[19]。此外,Klotho 作为抗衰老因子之一,血管内皮受损后,Klotho 可有效修复血管内皮功能^[20]。2 组患者治疗后,研究组 MMP-9 水平低于对照组,且 MFG-E8、Klotho 水平高于对照组,2 组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示该治疗措施可有效调节血清 MMP-9、MFG-E8、Klotho 水平,控制高脂血症发展进程,且不良反应少,安全性较高。

综上所述,降脂灵胶囊联合非诺贝特治疗高脂血症可有效改善患者病理表现,并明显改善血脂水平,并通过药理作用降低 MMP-9 水平,提高 MFG-E8、Klotho 水平,进而有效预防动脉粥样硬化发展,整体疗效确切,且不良反应少。

参考文献

[1] CHEN Y C, CHEN H W, JUAN Y S. Hyperlipidemia as a risk factor for discontinuation of prescribed antimuscarinics among geriatric overactive bladder patients[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2019, 11(4): 255-256.

[2] CHEN Y Q, ZHAO S, YE H J. Efficacy and safety of coenzyme A versus fenofibrate in patients with hyperlipidemia: a multicenter, double-blind, double-mimic, randomized clinical trial[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(6): 941-945.

[3] 马腾龙. 非诺贝特联合瑞舒伐他汀治疗高危混合性高脂血症的疗效及安全性评价[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(5): 946-949.

[4] 刘亚荣. 阿托伐他汀联合降脂灵胶囊治疗冠心病高脂血症疗效及对血脂、血管内皮功能、心脏功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(22): 2464-2466.

[5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950.

[6] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 147-148.

[7] BEVERLY J K, BUDOFF M J. Atherosclerosis: pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation[J]. J Diabetes, 2020, 12(2): 102-104.

(下转第 41 页)

- [8] 钟晓波, 范洁, 李慧, 等. 双相障碍抑郁发作及单相抑郁症患者血清 T3、T4、TSH 和 BDNF 水平的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2576-2580.
- [9] 刘传朋, 王学义, 刘小玉, 等. 青少年双相障碍患者治疗前后执行功能的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(3): 218-220.
- [10] 汪作为, 马燕桃, 陈俊, 等. 中国双相障碍防治指南: 基于循证的选择[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(2): 96-100.
- [11] KADO Y, SANADA S, OONO S, et al. Children with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder examined by the Wisconsin card sorting test; analysis by age-related differences[J]. Brain Dev, 2020, 42(2): 113-120.
- [12] RAIMO S, TROJANO L, SPITALERI D, et al. Psychometric properties of the Hamilton Depression Rating Scale in multiple sclerosis[J]. Qual Life Res, 2015, 24(8): 1973-1980.
- [13] BECH P, BOLWIG T G, KRAMP P, et al. The Bech-Rafaelsen mania scale and the Hamilton depression scale[J]. Acta Psychiatr Scand, 1979, 59(4): 420-430.
- [14] CARVALHO A F, FIRTH J, VIETA E. Bipolar disorder[J]. N Engl J Med, 2020, 383(1): 58-66.
- [15] 朱云程, 李国海, 马小燕, 等. 双相障碍躁狂发作患者血清甲状腺激素和垂体泌乳素水平的研究[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(2): 111-113.
- [16] DEHELEAN L, ROMOSAN A M, PAPAVA I, et al. Prolactin response to antipsychotics: an inpatient study[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0228648.
- [17] KNEZEVIC J, STARCHL C, TMAVA BERISHA A, et al. Thyroid-gut-axis: how does the microbiota influence thyroid function? [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1769.
- [18] 贾杰, 王珊, 刘显阳, 等. 血清甲状腺激素与抑郁障碍的相关性分析[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(3): 171-174.
- [19] KUMAN TUNÇEL Ö, AKDENİZ F, ÖZBEK S S, et al. Thyroid function and ultrasonography abnormalities in lithium-treated bipolar patients: a cross-sectional study with healthy controls[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2017, 54(2): 108-115.
- [20] 刘瑞, 陈俊, 方贻儒. 双相障碍与甲状腺功能异常的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(11): 2086-2091.
- [21] COSTACHE A, RIZA A L, POPESCU M, et al. TSH and T4 levels in a cohort of depressive patients[J]. Curr Health Sci J, 2020, 46(2): 117-122.
- [22] 廖继武, 王丝丝, 杨海华, 等. 双相障碍抑郁发作与抑郁症患者血清谷氨酸、 γ -氨基丁酸水平对比分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(23): 1800-1804.
- [23] 李昱. 双相情感障碍混合发作与躁狂、抑郁发作患者血清细胞因子的水平比较[J]. 医学临床研究, 2018, 35(6): 1205-1207.
- [24] 赵媛媛, 赵晓川, 谭莉, 等. 双相情感障碍抑郁发作与单相抑郁症患者执行功能损害的对照研究[J]. 临床荟萃, 2014, 29(7): 769-770.
- [25] 于海婷, 周福春, 薄奇静, 等. 双相情感障碍、抑郁障碍认知功能相关因素分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(8): 917-919.

(收稿日期: 2021-02-13 修回日期: 2021-10-13)

(上接第 35 页)

- [8] MIAO J, ZANG X, CUI X, et al. Autophagy, hyperlipidemia, and atherosclerosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207: 237-264.
- [9] 李建军, 石文娜. 依折麦布联合非诺贝特治疗混合型高脂血症及颈动脉斑块的临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 720-722.
- [10] LI G, ZHAO M, QIU F, et al. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13(1): 129-139.
- [11] 刘向阳, 曹宏伟, 王莉, 等. 非诺贝特联合非布司他治疗高尿酸血症合并高脂血症有效性及安全性评价[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(9): 1149-1152.
- [12] 张洪钧, 加倩, 乔彤彤, 等. 基于五运六气理论调整体质治疗高脂血症临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(1): 20-25.
- [13] 刘铭, 李芝慧, 马晖. 健脾化湿法联合西药治疗脾虚痰湿型高脂血症的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(4): 589-592.
- [14] 李萍, 孙薇. 滋阴活血法治疗高脂血症疗效及机理分析[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 120-123.
- [15] 顾小盼, 潘勃, 吴臻, 等. 普洱茶药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2038-2041.
- [16] 郭丽敏, 林珊珊, 龚晓娟, 等. 降脂灵片联合阿昔莫司治疗高脂血症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1673-1677.
- [17] 赵雨朝. 降脂灵片联合瑞舒伐他汀钙治疗高脂血症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2698-2700.
- [18] 段玉敏, 王宾, 王尚农. 奥利司他联合阿托伐他汀治疗单纯性肥胖并高脂血症的疗效观察[J]. 广西医学, 2018, 40(23): 2812-2815.
- [19] SOUBEYRAND S, NIKPAY M, TURNER A, et al. Regulation of MFGE8 by the intergenic coronary artery disease locus on 15q26.1[J]. Atherosclerosis, 2019, 284(1): 11-17.
- [20] SŁOMIŃSKI B, RYBA-STANISŁAWOWSKA M, SKRZYPKOWSKA M, et al. The KL-VS polymorphism of KLOTHO gene is protective against retinopathy incidence in patients with type 1 diabetes[J]. Biochim Biophys Acta, 2018, 1864(3): 758-763.

(收稿日期: 2021-02-04 修回日期: 2021-10-22)