

DNA 免疫吸附序贯联合免疫抑制剂治疗 系统性红斑狼疮的临床观察^{*}

董莉^{1*} 万琦¹ 陈盼¹ 张蓉¹ 江涛² 李荣达¹ 毛捷¹

荆州市中心医院(长江大学附属荆州医院) ¹ 风湿免疫科 ² 医学检验部,湖北荆州 434020

摘要 目的:观察 DNA 免疫吸附治疗对系统性红斑狼疮(SLE)患者抗 dsDNA 抗体的清除作用以及序贯联合免疫抑制剂治疗的疗效反应。方法:收集 2017 年 8 月至 2021 年 8 月荆州市中心医院风湿免疫科收治的 SLE 患者,选择体内抗 dsDNA 抗体高滴度阳性的活动期 SLE 患者 36 例,常规治疗基础上联合 DNA 免疫吸附治疗,观察患者治疗前、后自身抗体及血液生化指标的变化,吸附治疗后给予免疫抑制剂,随访至少 12 周。结果:吸附治疗后患者体内抗 dsDNA 抗体滴度显著下降,平均降幅($66.4\% \pm 12.8\%$),高滴度抗核抗体的患者显著减少。随访中,33 例患者病情维持稳定,3 例患者在 1~2 年后,抗 dsDNA 抗体再次上升,重复行 DNA 免疫吸附治疗,病情稳定。结论:DNA 免疫吸附可以在短期内明显清除抗 dsDNA 抗体,有助于快速缓解病情,序贯联合免疫抑制剂治疗有助于实现疾病的长期稳定。

关键词 DNA 免疫吸附; 抗 dsDNA 抗体; 免疫抑制剂

中图分类号 R593.24⁺1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220205

Clinical observation of sequential DNA immunoadsorption and immunosuppressant in the treatment of systemic lupus erythematosus DONG Li^{1*}, WAN Qi¹, CHEN Pan¹, ZHANG Rong¹, JIANG Tao², LI Rong-da¹, MAO Jie¹.

¹Department of Rheumatology and Immunology, ²Department of Clinical Laboratory, Jingzhou Central Hospital(Jingzhou Hospital, Yangtze University), Hubei Jingzhou 434020, China

Corresponding author: DONG Li, E-mail: susan-2001@163.com

Abstract Objective: To observe the curative effect of DNA immunoadsorption on the clearance of anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the efficacy response to sequential therapy combined with immunosuppressant therapy. Methods: A total of 36 patients with active SLE with high titer anti-dsDNA antibody were collected from Department of Rheumatology and Immunology of Jingzhou Central Hospital from August 2017 to August 2021. Patients were treated with DNA immunoadsorption on the basis of conventional treatment. The changes of autoantibodies and blood biochemical indicators were observed before and after treatment. Immunosuppressants were given after adsorption treatment. The patients were followed up for at least 12 weeks. Results: The titer of anti-dsDNA antibody in patients decreased significantly after DNA immunoadsorption therapy, with an average decrease of ($66.4\% \pm 12.8\%$), and the number of patients with high titer of ANA decreased significantly. During the follow-up, 33 patients remained stable, and anti-dsDNA antibody in 3 patients increased again after 1 to 2 years, with repeated DNA immunoadsorption treatment and a stable condition. Conclusion: DNA immunoadsorption can significantly eliminate anti-dsDNA antibody in a short period of time, which is helpful to rapid remission of the disease, and sequential therapy in combination with immunosuppressant can help patients achieve long-term stability of the disease.

Key words DNA immunoadsorption; Anti-dsDNA antibody; Immunosuppressant

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,患者免疫功能紊乱,产生大量致病性自身抗体,在血循环中抗双链 DNA(dsDNA)抗体与核抗原形成 DNA-抗 DNA 抗体免疫复合物(immune complex, IC),沉积于靶器官,进而出现器官损害^[1];抗 dsDNA 抗体滴度与疾病活动度显著相关^[2]。因此,减少患者体内抗 dsDNA 抗体,

有利于尽快缓解 SLE 病情。DNA 免疫吸附(DNA immunoadsorption, DNA-IA)利用抗原抗体结合原理,通过吸附材料迅速减少乃至清除患者体内的抗 dsDNA 抗体和抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)。本文分析 36 例活动期 SLE 患者采用 DNA-IA 序贯联合糖皮质激素及免疫抑制剂治疗前、后的免疫及生化指标变化,观察其疗效和安全性,报道如下。

^{*}基金项目:荆州市科技计划发展项目(No:2018083)

^{*}通信作者:董莉, E-mail: susan-2001@163.com, 湖北省荆州市荆州区荆中路 60 号

资料与方法

一般资料 收集 2017 年 8 月至 2021 年 8 月荆州市中心医院风湿免疫科收治的 SLE 患者,患者经评估处于疾病活动期的抗 dsDNA 抗体高滴度阳性(高于 3 倍正常值),与患者及家属沟通后签署 DNA-IA 治疗知情同意书,有 37 例患者接受了 DNA-IA 治疗,除 1 例放弃治疗,未能随诊,其余 36 例患者均治疗随访 12 周以上,其中 3 例患者间隔 1 ~ 2 年后因病情反弹重复行 DNA-IA 治疗,故以坚持治疗的 36 例患者共计 39 例次治疗的资料纳入本研究进行分析。患者均符合 2012 年国际狼疮研究临床协作组(Systemic Lupus International Collaborating Clinic,SLICC)SLE 分类标准以及 2019 年欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism,EULAR)/美国风湿病学会(American College of Rheumatology,ACR)的 SLE 分类标准^[3]。排除标准:①凝血功能异常;②生命体征不稳定;③严重心律失常;④血小板计数 $<20\times10^9/L$ 。

36 例患者中,男性 4 例,女性 32 例,男女比 1:8;接受治疗时有 3 例次青少年患者,年龄分别是 12 岁、13 岁、17 岁;患者最大年龄 59 岁,平均年龄 (31.7 ± 4.8) 岁;病程最长 35 年,最短 2 周,平均病程 (55.33 ± 11.55) 月。在进行 DNA-IA 治疗前均以 SLE 活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI-2000)评分标准行疾病活动度评估,最低 6 分,最高 24 分,平均 (12.77 ± 4.69) 分;以 SLE 国际合作组损伤指数(SLICC/ACR damage index,SDI)进行疾病损伤评估,27 例次 $SDI\geq1$,SDI 最高 4 分,平均 (1.38 ± 1.23) 分。

方法 DNA-IA 治疗前患者均接受糖皮质激素、硫酸羟氯喹等常规治疗,既往使用免疫抑制剂者继续应用。采用珠海健帆生物科技股份有限公司生产的 DNA230 免疫吸附柱和 JF-800A 型血液灌流机进行治疗,血泵流速为 200ml/min,单次吸附时间为 2 ~ 2.5 h,隔天重复治疗一次,治疗 3 次为一个疗程。3 次免疫吸附治疗完成后,均给予免疫抑制剂治疗,其中 12 例患者予静脉输注环磷酰胺,15 例患者口服吗替麦考酚酯,7 例患者口服环孢菌素,2 例患者口服他克莫司;疾病缓解后激素逐渐减量(每 2 周减量 10% ~ 20%)至每天 5 ~ 10 mg 泼尼松口服。

监测指标 36 例患者共行 39 个疗程 DNA-IA 治疗,吸附前均检测血尿常规、凝血功能、生化检测、抗磷脂抗体谱、抗人球蛋白试验、补体及免疫球蛋

白、淋巴细胞亚群,所有患者均采用间接免疫荧光法检测 ANA 滴度及荧光模型,线性免疫印迹法检测 ENA 抗体及抗 dsDNA 抗体,其中 28 例次采用酶联免疫吸附法定量检测抗 dsDNA 抗体;吸附治疗完成后 48 h 内复查;随后每 2 ~ 4 周随访,疾病稳定后每 3 个月随访 1 次。

统计学分析 采用 Graphpad prism Vresion 6.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,治疗前、后的免疫学指标及生化指标采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床表现 36 例 SLE 患者临床表现,见表 1。

表 1 36 例 SLE 患者 DNA-IA 治疗前临床表现[例(%)]

项目	数据(<i>n</i> = 36)
症状	
肾脏受累	25(69.4)
血细胞减少	23 (63.9)
关节肿痛	21 (58.3)
皮肤受累	21 (58.3)
浆膜腔积液	12 (33.3)
发热	11 (30.6)
脱发	10(27.8)
雷诺现象	7(19.4)
狼疮性脑病	6(16.7)
口腔黏膜溃疡	6(16.7)
间质性肺病	4(11.1)
肺动脉高压	4(11.1)
慢性肾衰竭	4(11.1)
自身免疫性溶血性贫血	3(8.3)
抗磷脂综合征	1(2.8)
肠系膜血管炎	1(2.8)
上消化道出血	1(2.8)
合并症	
高脂血症	16(44.4)
甲状腺功能异常	12(33.3)
高血压	8(22.2)
股骨头坏死	3(8.3)
2 型糖尿病	3(8.3)
呼吸道感染	3(8.3)
合并妊娠	2(5.6)
冠心病	2(5.6)
类风湿关节炎	1(2.8)
原发性胆汁性胆管炎	1(2.8)
乙肝病毒感染	1(2.8)
丙肝病毒感染	1(2.8)
EB 病毒感染	1(2.8)
腺病毒感染	1(2.8)

治疗经过 1 例伴有重度贫血患者在第一次吸附治疗过程中感轻度胸闷,输注红细胞后,后续2 次治疗过程中未诉不适;1 例狼疮性肾炎、慢性肾脏病3 期患者治疗期间血压上升,血压最高213/112 mmHg,予以硝苯地平片含服后血压降至155/95 mmHg;2 例患者治疗中管路中可见小凝血块,追加肝素后治疗顺利;其他患者治疗期间未主诉不适。治疗过程中所有患者心率、呼吸频率、血氧饱和度平稳,总体血压比上机前略有下降,均在生理范围内,无需特殊处理。2例患者结束治疗后颈静脉置管处少许渗血,

给予更换敷料处理后无继续渗血。

血常规变化 33 例次治疗后血小板计数较前下降,其中 16 例低于 $100 \times 10^9/L$,最低 $43 \times 10^9/L$,均在 1 ~ 5 d 内恢复至 IA 治疗前的水平,均 $\geq 50 \times 10^9/L$;血红蛋白治疗前、后基本无变化;治疗后白细胞计数升高,见表 2。

肝肾功能 血浆白蛋白、丙氨酸氨基转移酶水平治疗前、后比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后血肌酐降低、肾小球滤过率升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 DNA-IA 治疗前、后一般指标变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	159.40 $\pm$ 12.12	119.20 $\pm$ 10.45	<0.0001
血红蛋白 (g/L)	103.00 $\pm$ 3.87	102.40 $\pm$ 4.38	>0.05
白细胞 ($\times 10^9/L$)	5.08 $\pm$ 0.65	8.58 $\pm$ 0.91	<0.0001
白蛋白 (g/L)	30.41 $\pm$ 1.54	29.94 $\pm$ 1.56	>0.05
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	26.66 $\pm$ 3.93	28.20 $\pm$ 3.42	>0.05
血清尿素氮 (mmol/L)	5.89 $\pm$ 0.47	6.41 $\pm$ 0.57	>0.05
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	69.72 $\pm$ 6.05	64.06 $\pm$ 5.09	<0.01
肾小球滤过率 (mL/min)	113.90 $\pm$ 9.06	123.10 $\pm$ 9.19	<0.05

自身抗体 DNA-IA 治疗后抗 dsDNA 抗体水平显著下降,平均下降幅度为 (66.4% $\pm$ 12.8%),12 周时继续下降,见表 3;ANA 滴度有不同程度下降,见表 4,其中高滴度 ANA ($> 1:3\ 200$) 患者所占比例由 43.59% 下降至 2.56%;部分患者抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 SmD1 抗体、抗 $\mu 1$ -RNP 抗体、抗 60KD-SSA 抗体转阴,见图 1。

补体和免疫球蛋白 DNA-IA 治疗后补体 C3 水平有轻度回升,原升高的 IgG 水平明显下降,治疗后 12 周时继续保持补体回升、IgG 下降的趋势,见表 3。

疾病活动度和损伤指数 DNA-IA 治疗完成后 12 周,再次进行 SLEDAI-2000 及 SDI 评估。SLEDAI-2000 显著下降,最高为 10 分,有 3 例患者达到 0 分,平均 (3.92 $\pm$ 2.76) 分。SLEDAI-2000 分布见表 4;SDI 为 (1.15 $\pm$ 1.25) 分,较治疗前有所下降,但差异无统计学意义。

随访 DNA-IA 治疗完成后,每月随访一次,至少随访 12 周,患者的抗 ds-DNA 抗体水平继续呈现下降趋势,病情好转并持续稳定。其中 3 例患者 1 ~ 2 年后抗 dsDNA 抗体滴度再次升高,均未超过初次治疗时的水平,伴随皮疹、脱发等疾病轻度复发的临床症状,分别再次给予 DNA-IA 治疗,之后病情稳定。

讨 论

SLE 的发病机制非常复杂,最主要的发病机制是Ⅲ型变态反应,即免疫复合物型免疫反应。SLE 患者体内可以产生多种致病性自身抗体,其中抗 ds-DNA 抗体对于形成 IC 起着首要的作用,DNA-抗 DNA 抗体 IC 在血循环中被单核细胞吞噬,刺激产生白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α

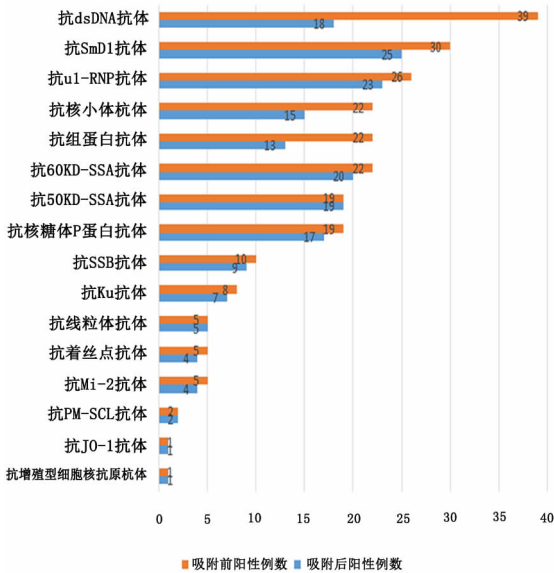


图 1 39 例次患者自身抗体变化情况(线性免疫印迹法)

表 3 DNA-IA 治疗前、后抗 dsDNA 抗体滴度及免疫学指标变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	治疗 12 周	P1 值	P2 值
抗 dsDNA 抗体 (IU/mL)	1335.00 $\pm$ 361.10	411.80 $\pm$ 97.30	177.80 $\pm$ 174.60	<0.01	<0.001
C3 (g/L)	0.51 $\pm$ 0.25	0.57 $\pm$ 0.23	0.78 $\pm$ 0.40	<0.01	<0.0001
C4 (g/L)	0.12 $\pm$ 0.09	0.13 $\pm$ 0.1	0.16 $\pm$ 0.11	>0.05	<0.01
IgG (g/L)	21.72 $\pm$ 3.91	14.98 $\pm$ 1.57	12.29 $\pm$ 1.75	<0.01	<0.01
IgA (g/L)	2.68 $\pm$ 1.19	2.42 $\pm$ 0.92	2.36 $\pm$ 0.09	<0.01	<0.01
IgM (g/L)	1.19 $\pm$ 0.84	1.05 $\pm$ 0.63	1.07 $\pm$ 0.53	>0.05	<0.05

注:P1:代表 DNA-IA 治疗前、后比较;P2:代表 DNA-IA 治疗前与治疗 12 周比较

表 4 39 例次 DNA-IA 治疗前、后 ANA 滴度变化
及 SLEDAI-2000 评估[例(%)]

项目	治疗前	治疗后
ANA 滴度		
>1:3 200	17(43.59)	1(2.56)
1:3200	15(38.46)	13(33.33)
1:1000	5(12.82)	19(48.72)
1:320	2(5.13)	6(15.38)
SLE-DAI2000		
0 分	0	3(7.69)
1 分~6 分	1(2.56)	29(74.36)
7 分~12 分	19(48.72)	7(17.95)
>12 分	19(48.72)	0

(tumour necrosis factor- α , TNF- α)等多种细胞因子,激发内皮细胞释放细胞粘附因子,驱使炎性细胞移行至血管周围,导致血管炎的产生;组蛋白与肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)成分硫酸乙酰肝素有高亲和力,DNA-抗 DNA 抗体 IC 还可吸附于 GBM,GBM 由于电荷发生变化或炎症反应的激发而改变通透性,进而出现蛋白尿、血尿;某些抗 DNA 抗体还可以连接到活细胞表面,或进入细胞,连接到胞浆或细胞核上,介导抗体依赖的细胞毒作用。普遍公认,抗 ds-DNA 抗体的产生和进一步形成 DAN-抗 DNA 抗体 IC,是 SLE 发病致病的关键^[4,5],而且,抗 dsDNA 抗体滴度与疾病活动度显著相关,体内存在的抗 dsDNA 抗体越多,形成的 IC 越多,也将可能造成更多更严重的器官损害。因此,减少患者体内存在的抗 dsDNA 抗体,有利于尽快缓解 SLE 患者的病情,保护器官,减轻脏器损伤。

免疫吸附技术是近年来发展起来的一种治疗方法,属于血液净化领域的一种手段。美国血浆分离协会(American Society for Apheresis, ASFA)的多版指南指出在重症狼疮、狼疮肾炎或狼疮合并妊娠中,免疫吸附可作为一种治疗策略^[6];国内孙世澜^[7]阐述了血液净化治疗膜性肾炎的疗效。我们采用的 DNA230 免疫吸附柱,是利用免疫反应原理,以高度纯化的 DNA 分子片段作为配基,固定于特殊包膜包

被的炭化树脂上,能特异性识别和吸附患者体内致病性自身抗体,降低 ANA 的滴度,清除体内致病性免疫活性物质。

本组 SLE 患者平均病程 4.6 年,均存在高滴度抗 dsDNA 抗体,SLEDAI-2000 为(12.77 $\pm$ 4.69)分,还有部分患者存在新发的肠系膜血管炎、重度肺动脉高压、严重的自身免疫性溶血性贫血、新近心肌梗死,通过 SLE-DAI2000 未能完整体现出其疾病活动,SDI 指数平均(1.38 $\pm$ 1.23)分,基线器官损伤明显。本组 SLE 患者呈现出长病程、疾病活动明显、基线脏器损伤的特征,接受 DNA-IA 治疗后,抗 dsDNA 抗体滴度较治疗前显著下降,下降幅度平均为(66.4% $\pm$ 12.8%);有 82.1%(32/39)患者在 DNA-IA 治疗后抗核抗体滴度下降;此外,还有部分患者抗 SmD1 抗体、抗 μ 1-RNP 抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、抗 60KD-SSA 抗体在免疫吸附后转阴,尤其抗组蛋白抗体、抗核小体抗体转阴率分别为 40.9%(9/22)、31.8%(7/22);在 SLE 的发生过程中,抗核小体抗体的产生可能更早于抗 dsDNA 抗体,抗核小体抗体和抗组蛋白抗体及其抗原抗体复合物在 SLE 的发病机制中起关键作用^[8,9];与此同时,患者的补体 C3、C4 较治疗前有所上升,C3 升高有显著统计学意义,原升高的 IgG 下降,可能是自身抗体减少后,异常亢进的免疫反应趋于平衡,形成抗原抗体免疫复合物减少,对补体的消耗随之降低。由此分析,DNA-IA 治疗在短期内对自身抗体有较强的清除作用,尤其在降低 ANA 与抗 dsDNA 抗体方面疗效显著,与既往报道一致^[10],与单纯药物治疗相比,致病性自身抗体下降更快,有助于快速缓解病情。

2 例患者就诊时合并妊娠,分别孕 9 周和孕 23 周,其 SLEDAI-2000 评分分别是 17 分和 15 分,在完成 1 个疗程 DNA-IA 治疗后短期内仍然有大量蛋白尿伴有严重低蛋白血症和高度水肿,难以坚持继续妊娠^[11],均人工终止妊娠,继续接受药物治疗。

约有 20% SLE 患者在青少年及儿童时期发病, 儿童 SLE 患者病死率更高^[12]。儿童 SLE 的诊断同样推荐使用 2012 年 SLICC 分类标准以及 2019 年 EULAR/ACR 分类标准, 采用 SLEDAI-2000 和 SDI 评分分别评估患儿疾病活动度和脏器损伤程度。流行病学调查结果显示, 对于重症 SLE 患儿, DNA-IA 治疗后 SLEDAI、ANA 滴度、抗 ds-DNA 抗体、免疫球蛋白明显下降, 补体回升, 好转率为 87.8%^[13]。《儿童血浆置换临床应用专家共识》指出, 对于自身抗体高滴度阳性的重症活动性 SLE 患儿, 可以给予 DNA-IA 治疗^[14]。本组 3 例青少年患者接受 DNA-IA 治疗后, 病情迅速缓解, 减少了对激素的需求量, 生长发育未见异常, 疗效与国内研究相近^[15]。

血液净化治疗对于患者血液动力学未产生不良影响^[16]。血小板计数在治疗后短期呈现一过性下降, 可能与治疗过程中血小板消耗有关, 但均处于安全值范围, 除了个别患者在颈静脉置管处有少许可控制的渗血外, 没有其他出血倾向, 血小板计数均迅速恢复; 血红蛋白、血清白蛋白水平在 DNA-IA 治疗前、后均没有明显变化, 提示免疫吸附治疗不消耗红细胞和血浆蛋白。DNA-IA 治疗中引出体外循环的患者, 血液经吸附出致病抗体后再回输患者体内, 出血风险低, 无需输注外来血浆或血浆代用品, 节约了血液制品, 减少了血制品相关感染的风险。DNA-IA 治疗需要防范相关不良反应, 例如低血压、穿刺部位出血、管路堵塞、过敏反应等。

DNA-IA 能在短期内减少清除体内的致病性自身抗体, 但并不能从源头上控制异常的免疫反应, 如果没有及时联合必要的药物治疗, 会出现疾病反弹现象, 究其原因, 可能有: ①病因未去除, 自身抗体还在继续产生; ②致病性自身抗体在体液中重新分配。SLE 患者接受免疫净化治疗, 必须联合必要的药物治疗。本组患者在免疫吸附治疗前、后均给予糖皮质激素及抗疟药物治疗, 免疫吸附治疗后接受不同的免疫抑制剂治疗, 这些免疫抑制剂通过不同机制抑制淋巴细胞的异常活化, 能够从源头上减少致病性自身抗体产生, 减轻免疫反应, 减少复发风险, 与 DNA-IA 联合序贯治疗 SLE 患者, 进而维持疾病长期稳定。

参考文献

- 1 Yung S, Chan TM. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells—their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis [J]. Clin Immunol, 2017, 185(185):40-50.
- 2 Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. KELLEY & FIRESTEIN Textbook of Rheumatology [M]. 栗战国, 左晓霞, 朱平译. 北京: 北京大学医学出版社, 2020:902-904.
- 3 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3):172-185.
- 4 娄雪, 廖莉, 赵若彤, 等. 抗 dsDNA 抗体、补体 C3 及其他实验室指标对于诊断系统性红斑狼疮肾损伤的临床意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2):49-53.
- 5 平利峰, 王晓磊, 孙凤艳, 等. 狼疮性肾炎患者血清自身免疫抗体水平变化及相关性研究 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(3):289-292.
- 6 Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical Practice—Evidence-Based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue [J]. J Clin Apher, 2019, 34(3):141-194.
- 7 孙世瀚. 特发性膜性肾炎的血浆净化治疗 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4):281-281.
- 8 王艳萍, 邹麟, 郭婷, 等. 抗核糖体 P 蛋白、抗 Smith、抗 dsDNA、抗核小体及抗组蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床价值探讨 [J]. 现代免疫学, 2021, 41(5):353-360.
- 9 徐锦, 郑卫民, 黄玉辉, 等. 抗核小体抗体在儿童系统性红斑狼疮中的诊断意义 [J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(12):978-980.
- 10 贾捷婷, 魏华, 张育等. 免疫吸附治疗重症系统性红斑狼疮的临床疗效及安全性研究 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12):1814-1817.
- 11 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组, 国家风湿病数据中心. 中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(14):1056-1060.
- 12 殷蕾, 周伟. 系统性红斑狼疮危象 [J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(5):324-329.
- 13 中国医师协会儿科医师分会血液净化专家委员会. 血液净化治疗儿童重症系统性红斑狼疮多中心流行病学调查 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7):521-527.
- 14 中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会. 儿童血浆置换临床应用专家共识 [J]. 中国实用儿科临床杂志, 2018, 33(15):1128-1135.
- 15 刘凡, 尹薇. DNA 免疫吸附治疗小儿系统性红斑狼疮对血清 D-二聚体、IL-23 水平的影响 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2020, 60(1):65-68.
- 16 李建, 马龙, 李岩杨等. 连续性低效血液透析与连续性血液净化对危重症患者血液动力学的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3):216-220.

(2021-12-20 收稿 2022-02-23 修回)