

· 论著 ·

# 双重滤过血浆置换与血浆置换治疗重症自身免疫性疾病的比较研究

蒋欣欣 冯剑 胡卫民 陆明晰 屠春艳 王本勇 叶有新

**【摘要】** 目的 比较双重滤过血浆置换(DFPP)和血浆置换(PE)治疗重症自身免疫性疾病(SAID)的差异。方法 27例SAID患者分为两组,分别采用DFPP和PE进行治疗,对疗效、并发症、费用、住院时间、实验室指标等进行比较。结果 PE组平均治疗2.2次、住院时间42.5 d、治疗费用3.95万元,DFPP组平均治疗2.88次、住院时间41.94 d、治疗费用4.99万元。PE组显效50%,好转30%,无效20%;DFPP组显效52.94%,好转35.29%,无效11.76%;两组疗效相当。PE组并发症发生率45.45%,DFPP组并发症发生率8.16%,DFPP组并发症明显少于PE组( $P < 0.05$ )。PE后白细胞、血红蛋白、血小板、血钾、血肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、白蛋白、球蛋白、免疫球蛋白A(IgA)、IgG、IgM、C3没有差异( $P$ 均 $> 0.05$ ),只有血钠略有上升( $P < 0.05$ )。DFPP后白细胞、血红蛋白明显升高,白蛋白、球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3明显降低( $P$ 均 $< 0.05$ ),血小板、血钾、血钠、血肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶变化不大( $P$ 均 $> 0.05$ )。结论 DFPP在治疗SAID中的作用与PE相当,并发症和风险较小,治疗更有保障。

**【关键词】** 双重滤过血浆置换; 血浆置换; 重症自身免疫性疾病

**Comparative study on double-filtration plasmapheresis and plasma exchange in treatment of severe autoimmune disease** JIANG Xin-xin, FENG Jian, HU Wei-min, LU Min-xi, TU Chun-yan, WANG Ben-yong, YE You-xin. Nephrology Department, SIR RUN RUN SHAW Hospital affiliated to medical college of Zhejiang University, Hangzhou 310020, China  
Corresponding author: YE You-xin, Email: youxinye8@yahoo.cn

**【Abstract】 Objective** To compare the effect of plasma exchange (PE) and double-filtration plasmapheresis (DFPP) in the treatment of severe autoimmune disease (SAID). **Methods** Twenty-seven patients with SAID were divided into PE group (10 cases) and DFPP group (17 cases) on the basis of different treatments. Therapeutic effects, complications, charges, hospitalization time and laboratory indexes were compared. **Results** In the PE group, the patients received 2.2 times treatment for 42.5 d and spent 39.5 thousand yuan in average, while in the DFPP group, the 17 cases received 2.88 times treatment for 41.94 d and spent 49.9 thousand yuan in average. Therapeutic effects were similar between the two

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2010.02.003

基金项目:浙江省卫生厅科研项目(2006B083),浙江省教育厅科研项目(20061270)

作者单位:310020 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院肾内科(蒋欣欣、冯剑、胡卫民、陆明晰、叶有新);315100 宁波市鄞州第二医院肾内科(屠春艳);310006 杭州市第一人民医院肾内科(王本勇)

通讯作者:叶有新, Email: youxinye8@yahoo.cn

groups. Occurrence of complications in DFPP group was less than PE group ( $P<0.05$ ). The laboratory indexes changed slightly before and after PE except serum sodium. After DFPP, leukocyte and hemoglobin significantly increased, while albumin, globulin, immunoglobulin A (IgA), IgG, IgM and C3 decreased markedly (all  $P<0.05$ ). The platelet, serum potassium, serum sodium, creatinine, urea nitrogen and GPT showed no obvious change (all  $P>0.05$ ).

**Conclusion** DFPP, with the similar effect as PE, has less complications and lower risks in the treatment of SAID.

**【Key Words】** Double-filtration plasmapheresis; Plasma exchange; Severe autoimmune disease

自身免疫是指机体免疫系统针对自身组织成分产生了抗体和致敏淋巴细胞,引起免疫应答的现象。当自身免疫功能紊乱,机体免疫系统对自身抗原产生免疫应答,产生自身抗体或和自身致敏淋巴细胞,攻击自身靶抗原,引起自身组织器官功能障碍并出现临床症状者,称为自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)。糖皮质激素和免疫抑制剂可抑制机体免疫反应、阻止自身抗体的生成,是治疗 AID 的常规手段,一般 AID 采用药物治疗都可收到较好疗效。但是对重症自身免疫性疾病(severe AID, SAID),比如狼疮性脑病、难治性狼疮性肾炎、格林巴利综合征呼吸衰竭、重症肌无力呼吸衰竭、严重的自身免疫性溶血性贫血等,药物治疗由于起效慢或强度不够而不能迅速有效地控制病情。这时在药物治疗的基础上结合血浆净化治疗,直接从血液中清除致病因子、调节免疫机能、阻断 SAID 发生发展的环节,往往能取得立竿见影的疗效,迅速缓解危急的病情。近年来,通过血浆置换(plasma exchange, PE)、双重滤过血浆置换(double-filtration plasmapheresis, DFPP)等血液净化的方法治疗 AID 取得了一定疗效。其中 DFPP 能有效清除自身抗体,无需补充血浆,相对 PE 疗效类似而风险较小,有较好的应用前景。本文通过随机对照研究,比较 DFPP 和 PE 治疗 SAID 的临床疗效、对致病物质的清除作用及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2006 年到 2009 年在我院就诊的 SAID 患者 27 例,男性 11 例、女性 16 例,年龄 17~70 岁,平均(43.33±16.74)岁。患者随机分入 DFPP 组和 PE 组。PE 组 10 例,男性 5 例、女性 5 例,年龄 17~62 岁,平均(36.3±16.26)岁;其中重症肌无力 1 例,系统性硬化症 1 例,系统性红斑狼疮、狼疮性脑病 5 例,自身免疫性溶血性贫血 1 例,干燥综合征 1 例,纯红细胞再生障碍性贫血 1 例。DFPP 组 17 例,男性 6 例、女性 11 例,年龄 17~70 岁,平均(47.47±16.06)岁;其中重症肌无力 3 例,系统性硬化症 1 例,系统性红斑狼疮、狼疮性脑病、血小板减少 6 例,慢性荨麻疹 1 例,格林巴利综合征 4 例,类风湿性关节炎 2 例。入选标准:确诊 AID,存在危及生命的严重并发症或常规糖皮质激素及免疫抑制剂治疗疗效不佳或因合并血糖异常升高、重度感染、白细胞低下等原因无法耐受常规糖皮质激素及免疫抑制剂冲击治疗。

**1.2 治疗方法** PE:采用 4008S 血液透析机(德国 Fresenius 公司),肝素或低分子肝素抗凝,膜式血浆分离器为 Plasmaflux P2S(德国 Fresenius 公司),血流量为 100~150 ml/min,置换液为新鲜冰冻血浆。PE 治疗 2~3 次/周,每次置换量为 2500~3500 ml。DFPP:采用 Plasauto-IQ 血浆净化机(日本旭化成公司),肝素或低分子肝素抗凝。用日本产 Plasmaflo OP-08W 血浆分离器和

Cascadeflo EC-40W 血浆成分分离器,血流量 100~120 ml/min,分浆率 20%~30%,处理血浆量 4~6 L,弃浆 5%~10%,生理盐水 500 ml+20%白蛋白 100 ml 补入。DFPP 治疗根据病情隔日一次或每日一次。两组患者同时采用常规药物治疗。

**1.3 临床疗效判定** 治疗结束后根据临床情况分为显效、好转、无效 3 类。显效指治疗后一周内病情缓解,好转指治疗后一周以上病情缓解,无效指治疗后病情持续不缓解或患者死亡。

**1.4 实验室指标** PE 和 DFPP 前后分别检测血常规、肝功能、肾功能、电解质、免疫球蛋白、C3 等。

**1.5 统计学处理** 所有计量数据都用  $\bar{x} \pm s$  来表示,组间比较采用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验。统计学处理采用 SPSS 13.0 软件。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况** 从表 1 可见,两组间患者性别和年龄等一般因素比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	性别构成(男/女)	年龄(岁)
PE 组	10	5/5	36.30±16.26
DFPP 组	17	6/11	47.47±16.06
$\chi^2$ 或 $t$		0.119	2.059
$P$		$> 0.05$	$> 0.05$

**2.2 临床情况** 两组间治疗次数、住院时间、治疗费用等比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗次数、住院时间和费用比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	平均治疗次数	平均住院时间(d)	平均费用(万元)
PE 组	2.20±1.62	42.50±35.27	3.95±1.73
DFPP 组	2.88±1.27	41.94±32.07	4.99±2.23
$t$	2.06	2.05	2.06
$P$	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$

**2.3 治疗效果** PE 组 10 例患者,显效 5 例,好转 3 例,无效 2 例。DFPP 组 17 例患者,显效 9 例,好转 6 例,无效 2 例。 $\chi^2 = 0.423$ ,  $P > 0.05$ ,差异无统计学意义。两组显效和好转患者随访半年以上,病情均平稳,未出现危急重症。

**2.4 并发症** PE 组治疗 22 次,发生低血压 4 例、荨麻疹 5 例、呼吸困难 1 例,并发症发生率 45.45%;DFPP 组治疗 49 次,发生低血压 2 例、溶血 2 例,并发症发生率 8.16%。两组比较  $\chi^2 = 11.07$ ,  $P < 0.05$ ,差异无统计学意义,DFPP 组并发症发生率明显少于 PE 组。

**2.5 实验室指标** PE 组在 PE 前后白细胞、血红蛋白、血小板、血钾、血肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、白蛋白、球蛋白、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、IgG、IgM、C3 等比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),只有血钠差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

DFPP 组在置换后白细胞、血红蛋白明显升高,白蛋白、球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3 明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血小板、血钾、血钠、血肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶在 DFPP 前后变化比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 4。



表3 PE前后实验室指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	白细胞 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	血红蛋白 (g/dl)	血小板 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	血钾 (mmol/L)	血钠 (mmol/L)	血肌酐 (mg/dl)	尿素氮 (mg/dl)
PE前	9.61±9.57	8.72±2.82	188.83±143.43	4.50±0.94	136.03±0.04	2.55±2.74	31.58±26.83
PE后	9.54±9.41	7.22±2.78	152.00±96.73	4.07±0.67	138.08±2.22	2.06±2.05	23.79±22.17
<i>t</i>	2.04	2.04	2.23	2.06	2.06	2.06	2.06
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

  

组别	谷丙转氨酶 (U/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	IgA (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	C3 (mg/dl)
PE前	1784.04±2749.25	26.61±5.20	25.36±8.01	174.0±59.8	1131.92±452.43	93.60±78.71	48.63±34.84
PE后	1160.36±1962.56	29.78±4.57	23.06±4.67	169.91±30.84	1051.33±274.38	93.25±35.12	53.30±5.46
<i>t</i>	2.05	2.03	2.03	2.07	2.07	2.07	2.18
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表4 DFPP前后实验室指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	白细胞 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	血红蛋白 (g/dl)	血小板 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	血钾 (mmol/L)	血钠 (mmol/L)	血肌酐 (mg/dl)	尿素氮 (mg/dl)
DFPP前	11.45±6.89	11.07±2.39	133.75±93.65	3.82±0.34	139.12±4.66	1.00±1.68	15.90±15.42
DFPP后	22.57±14.17	12.17±2.76	129.47±77.02	3.93±0.40	138.78±4.18	0.83±0.82	12.92±8.80
<i>t</i>	1.99	1.99	2.02	2.01	2.01	2.01	2.01
<i>P</i>	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

  

组别	谷丙转氨酶 (U/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	IgA (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	C3 (mg/dl)
DFPP前	26.58±17.68	29.87±5.74	23.93±8.52	224.66±188.52	1317.03±784.21	144.51±169.11	72.38±24.08
DFPP后	21.43±12.16	27.18±6.54	13.50±4.94	83.52±67.55	703.70±416.39	29.22±59.37	27.82±11.53
<i>t</i>	2.02	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	2.01
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

DFPP后球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3明显降低;PE后球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3降低不明显,C3甚至升高;两组之间差异有统计学意义(*P*均<0.05),见表5。

表5 两种血浆置换方法对球蛋白、免疫球蛋白和C3清除效果的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	球蛋白(g/L)	IgA(mg/dl)	IgG(mg/dl)	IgM(mg/dl)	C3(mg/dl)
PE后降幅	2.30±6.76	4.08±50.65	80.58±346.67	0.35±79.26	-4.67±36.05
DFPP后降幅	10.43±5.20	141.14±134.16	613.32±445.79	115.29±121.67	44.55±22.76
<i>t</i>	1.99	2.01	2.01	2.01	2.05
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

PE是近十余年发展迅速的一种血液净化技术,指将患者的血液引出体外,经过特殊的装置分离血浆与血细胞,弃掉血浆,然后将血细胞与新补充的正常血浆输回体内,以便清除患者体内的致病因子,达到治疗疾病的目的。随着PE设备的进一步发展,PE技术的临床应用愈来愈广泛,目前已经进入一个多学科和治疗多种疾病的新领域。付方婷<sup>[1]</sup>、张艳梅<sup>[2]</sup>、刘冬妍<sup>[3]</sup>等研究认为:PE的临床应用已扩大至内科的各个领域,尤其是对神经系统疾病、肾脏疾病、免疫性疾病<sup>[4]</sup>及其他一些急危重病<sup>[5]</sup>的治疗取得比较满意的疗效,能迅速缓解症状,为疾病的病因治

疗创造时机。在 AID, 尤其是 SAID 的治疗中, 因其迅速清除致病因子、调节免疫机能、有效缓解 SAID 临床症状的疗效, PE 的地位已得到充分肯定<sup>[6-8]</sup>。但是因为 PE 需要输注大量他人的血浆 (2500~3500 ml/次), 存在肝炎病毒、艾滋病病毒、梅毒等血源性传染的风险, 有产生各种变态反应和不规则抗体的危险, 有发生溶血的危险; 同时耗费大量血浆, 使其应用受血浆资源的限制。随着近年来临床用血的供求矛盾日趋突出, 血浆来源的限制对 PE 的临床应用影响越来越大。如果不能取得足够数量的血浆, 就无法进行 PE。DFPP 法是较新的血浆净化技术之一, 其特点是高度选择性地清除血液中由大分子量血浆蛋白组成的病因物质, 先用膜型血浆分离器将血浆从全血中分离出来, 再用膜孔较小 (130~300 A) 的膜滤过血浆成分分离器进行血浆成分分离 (去除分子量较大的球蛋白等致病物质, 保留白蛋白等分子量较小的正常成分), 又称分级滤过或连锁滤过<sup>[9]</sup>。DFPP 由于不需要输入他人血浆, 可以节约大量的医疗资源和大笔的医疗费用, 同时避免了 PE 由于输入异体蛋白成分可能发生的变态反应及肝炎病毒、艾滋病毒等感染和不规则抗体的产生, 使其应用不受血浆资源的限制, 能及时地应用于危重疫病的治疗, 以最快速度缓解病情、拯救患者生命。临床上对 DFPP 治疗 SAID 已有了一些尝试, 宫超<sup>[10]</sup>、宫建<sup>[11]</sup>、Jiann-Horng Yeh<sup>[12]</sup>、Kimura K<sup>[13]</sup>、Matsuda Y<sup>[14]</sup>、Jiang X<sup>[15]</sup>等分别报道了 DFPP 治疗系统性红斑狼疮、重症肌无力、类风湿性关节炎、难治性慢性荨麻疹等 AID, 疗效显著, 并发症少。

我们通过对照研究来比较 DFPP 和 PE 治疗 SAID 的优劣。虽然按照设计两组患者应该随机分配, 但是 DFPP 组最终入组 17 例患者, 而 PE 组只有 10 例患者, 这是因为有 3 例患者由于不能及时获得充足的血浆而被迫由 PE 组转入 DFPP 组。DFPP 组平均每例患者治疗 2.88 次, 而 PE 组平均每例患者治疗 2.2 次, 虽然差异没有显著性, 但是 PE 的治疗次数要少一些, 这和血浆来源的限制很有关系。DFPP 组平均每例患者治疗费用为 4.99 万元, 而 PE 组平均每例患者治疗费用为 3.95 万元, 虽然差异没有显著性, 但是 PE 组的治疗费用要少一些, 这与 PE 的治疗次数要少 0.68 次/人有关。DFPP 由于没有血浆来源的限制, 可以较好地保证治疗的延续性和完整性, 不容易出现治疗停顿或治疗难以为继的情况。

从治疗效果上看, PE 组显效 5 例、好转 3 例、无效 2 例, DFPP 组显效 9 例、好转 6 例、无效 2 例, 差异没有显著性, 说明两种血浆置换方法对 SAID 的治疗效果是相当的。DFPP 组平均住院时间为 41.94 d, 而 PE 组平均住院时间为 42.5 d, 两者极为接近, 从一个侧面反映两者的疗效是相近的。

在治疗的并发症方面, PE 组发生低血压 4 例、荨麻疹 5 例、呼吸困难 1 例, 并发症总发生率 45.45%; DFPP 组发生低血压 2 例、溶血 2 例, 并发症总发生率 8.16%, 差异有显著性。DFPP 组并发症少, 没有出现过敏、变态反应等并发症, 这与 DFPP 不需要使用他人血浆很有关系。

我们发现 PE 前后只有血钠从 136.03 mmol/l 上升为 138.08 mmol/l, 差异有显著性; 其余实验室指标白细胞、血红蛋白、血小板、血钾、血肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、白蛋白、球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3 等差异都没有显著性。DFPP 前后白细胞、血红蛋白明显升高, 白蛋白、球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3 明显降低; 血小板、血钾、血钠、血肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶在 DFPP 前后变化不大。DFPP 引起白细胞、血红蛋白升高可能与分离器、管路对血细胞的刺激有关。DFPP 后白蛋白、球蛋白等的降低说明 DFPP 对球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3 都有确切的清除作用, 同时也应注意部分白蛋白损失。所以一般在 DFPP 时需要输入一定的白蛋白以弥补损失。对比两组对球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3 的清除作用, DFPP 组是确定的, 而 PE 组则不明显; 但是两组的治疗效果是相当的, 说明两种治疗对致病物质的清除作用应该是相似的。PE 组的实验室指标变化不显著可能与输入的血浆中含有正常的球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3 等有关; DFPP 组的补充液不含

球蛋白、IgA、IgG、IgM、C3等,所以这些指标的下降非常明显。

总之,我们的研究发现对于 SAID 的治疗,DFPP 和 PE 相比较有着相当的治疗效果,疗程、费用相近,而并发症较少,对球蛋白、免疫球蛋白等致病物质的清除效果更确切,同时不受血浆来源的限制、可以保证治疗的及时性和延续性。我们认为,DFPP 在治疗 SAID 中的作用和 PE 相当,并发症和风险较小,治疗更有保障。当然,我们的研究病例数不够多、没有完全做到随机,所下的结论可能并不十分准确,期待以后有大样本、多中心的随机对照临床试验来进一步说明 DFPP 和 PE 在 SAID 治疗中的作用。

### 参 考 文 献

- 1 付芳婷,张凌,卞维静,等. 治疗性血浆置换的临床应用(附 50 例报告). 中国血液净化,2003,2(5):244-247.
- 2 张艳梅. 膜式血浆置换治疗 127 例风湿免疫性疾病的临床体会. 辽宁医学杂志,2006,20(2):86.
- 3 刘冬妍,李航,李学旺. 血浆置换在危重症疾病治疗中的应用进展. 国际移植与血液净化杂志,2006,4(1):1-4.
- 4 李忠琳. 应用血浆置换治疗重症狼疮性脑病疗效分析. 中国民族民间医药杂志,2009,18(15):75-76.
- 5 刘凤君,林武存,赵树铭. 血浆置换治疗重症疾病患者 47 例临床应用分析. 重庆医学,2009,38(12):1425-1426.
- 6 陈西北,陈玉锦,李文武,等. 膜式血浆分离血浆置换治疗重症自身免疫性疾病. 中国血液净化,2003,2(11):624-626.
- 7 王丹彤. 血浆置换辅助药物治疗自身免疫性疾病的临床观察. 疾病监测与控制杂志,2008,2(4):209-210.
- 8 张志坚,胡红霞. 血浆置换辅助治疗自身免疫性疾病的临床观察. 宁夏医学杂志,2005,27(12):853-854.
- 9 杨晓,孙希锋. 双重滤过血浆置换疗法. 内科急危重症杂志,2006,12(1):39,43.
- 10 宫超,田嘉玲. 双重滤过膜式血浆置换治疗系统性红斑狼疮. 河北医药,2000,22(10):758-759.
- 11 宫建,王丽. DFPP 联合甲基强的松龙冲击治疗重症肌无力 26 例疗效观察. 山东医药,2005,45(9):40.
- 12 Yeh JH, Chen WH, Huang KM, et al. Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis. J Clin Apher, 2005, 20 (4): 217-221.
- 13 Kimura K, Tsuda H, Kwangseok Y, et al. Study of plasma levels of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus patients who have undergone plasmapheresis. Ther Apher Dial, 2005, 9 (1): 64-68.
- 14 Matsuda Y, Tsuda H, Takasaki Y, et al. Double filtration plasmapheresis for the treatment of a rheumatoid arthritis patient with extremely high level of c-reactive protein. Ther Apher Dial, 2004, 8 (5): 404-408.
- 15 Jiang X, Lu M, Ying Y, et al. A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticaria. Ther Apher Dial, 2008, 12 (6): 505-508.

(收稿日期:2010-02-24)

(本文编辑:王思师)

蒋欣欣,冯剑,胡卫民,等. 双重滤过血浆置换与血浆置换治疗重症自身免疫性疾病的比较研究[J/CD]. 中华危重症医学杂志:电子版,2010,3(2):84-89.