

淋巴细胞去除联合血浆置换治疗黄疸上升期乙型肝炎相关性肝衰竭的疗效研究

高洪波 邓浩辉 牛易 邓红环 焦倩 刘惠媛

广州医科大学附属市八医院重症肝病科, 广东广州 510060

通信作者: 刘惠媛, Email: huiyuanliu@163.com

【摘要】目的 探讨淋巴细胞去除联合血浆置换治疗黄疸上升期乙型肝炎(乙肝)相关性肝衰竭患者的疗效及安全性。**方法** 采用观察性研究方法,选择2016年1月至2020年12月广州医科大学附属市八医院收治的69例黄疸上升期乙肝相关性肝衰竭患者。根据患者病情并结合患者意愿,38例患者接受内科综合治疗(对照组),31例患者在内科综合治疗基础上接受淋巴细胞去除联合血浆置换治疗(研究组)。观察患者治疗后1~4周总胆红素(TBil)、国际标准化比值(INR)、丙氨酸转氨酶(ALT)、终末期肝病模型(MELD)评分和治疗后4周临床好转率;同时观察治疗后4周内不良反应发生情况及白细胞数计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)变化。**结果** 治疗后1~4周,两组患者的主要临床指标均得到不同程度改善,其中研究组治疗后1~4周TBil、INR和MELD评分的改善程度均显著优于对照组[TBil($\mu\text{mol/L}$):1周为248(117,335)比398(328,464),2周为173(116,278)比326(184,476),3周为107(84,235)比355(129,467),4周为70(61,172)比290(82,534);INR:1周为 1.72 ± 0.70 比 2.13 ± 0.69 ,2周为 1.67 ± 0.61 比 2.28 ± 1.35 ,3周为 1.65 ± 0.75 比 2.15 ± 0.92 ,4周为 1.61 ± 0.93 比 2.19 ± 1.17 ;MELD评分(分):1周为 18.35 ± 5.32 比 23.38 ± 4.56 ,2周为 16.47 ± 5.16 比 23.71 ± 7.94 ,3周为 16.30 ± 5.75 比 22.64 ± 6.99 ,4周为 14.63 ± 6.76 比 20.97 ± 8.19],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);且研究组治疗后1周和2周ALT亦显著低于对照组[U/L:1周为128(93,206)比240(167,436),2周为64(42,110)比85(69,143),均 $P < 0.05$]。研究组治疗后4周患者的临床好转率为54.84%(17/31),明显高于对照组[28.95%(11/38)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组与对照组治疗后新发感染率比较差异无统计学意义[22.58%(7/31)比34.21%(13/38), $P > 0.05$],并且均无显著出血表现,除研究组治疗后1周PLT较对照组显著下降外($\times 10^9/L$: 101 ± 42 比 128 ± 59 , $P < 0.01$),两组治疗后各时间点WBC、LYM、Hb比较差异均无统计学意义。**结论** 在内科综合治疗基础上行淋巴细胞去除联合血浆置换治疗黄疸上升期乙肝相关性肝衰竭的疗效优于单纯内科保守治疗,可提高临床好转率并加快肝功能恢复,且安全性高。

【关键词】 淋巴细胞去除; 血浆置换; 肝衰竭; 临床疗效分析

基金项目: 广东省医学科学技术研究项目(A2019536, B2021302); 广东省科技计划项目(2015B020226004)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2200059146

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210708-01024

Clinical efficacy and safety of lymphocyte apheresis combined with plasma exchange in the treatment of patients with hepatitis B virus-related liver failure at the ascending stage

Gao Hongbo, Deng Haohui, Niu Yi, Deng Honghuan, Jiao Qian, Liu Huiyuan

Department of Severe Liver Diseases, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510060, Guangdong, China

Corresponding author: Liu Huiyuan, Email: huiyuanliu@163.com

【Abstract】Objective To analyze and summarize the clinical efficacy and safety of lymphocyte apheresis combined with plasma exchange in the treatment of patients with hepatitis B virus-related liver failure at the ascending stage. **Methods** An observational study was conducted. A total of 69 hepatitis B virus-related liver failure at the ascending stage patients who were hospitalized at Affiliated Guangzhou Eighth People's Hospital of Guangzhou Medical University from January 2016 to December 2020 were enrolled in this study. The patients were grouped according to their condition and wishes, including 38 patients treated with conservative medical treatment (control group) and 31 patients treated with lymphocyte apheresis combined with plasma exchange based on comprehensive medical treatment (study group). Clinical data were compared between the two groups 1-4 weeks after treatment, including dynamic changes of total bilirubin (TBil), international normalized ratio (INR), alanine aminotransferase (ALT), model for end-stage liver disease (MELD) score, and the rate of clinical improvement at 4 weeks after treatment. In addition, the adverse effects and dynamic changes of white blood cell count (WBC), lymphocyte count (LYM), platelet count (PLT), and hemoglobin (Hb) within 4 weeks after treatment were compared between the two groups. **Results** Both groups showed significant improvement in clinical parameters after 1-4 weeks of initiation of therapy. The improvement of TBil, INR and MELD score at 1-4 weeks after treatment were significantly better in the treatment group than those in the control group [TBil ($\mu\text{mol/L}$): 248 (117, 335) vs. 398 (328, 464) at 1 week, 173 (116, 278) vs. 326 (184, 476) at 2 weeks, 107 (84, 235) vs. 355 (129, 467)

at 3 weeks, 70 (61, 172) vs. 290 (82, 534) at 4 weeks; INR: 1.72 ± 0.70 vs. 2.13 ± 0.69 at 1 week, 1.67 ± 0.61 vs. 2.28 ± 1.35 at 2 weeks, 1.65 ± 0.75 vs. 2.15 ± 0.92 at 3 weeks, 1.61 ± 0.93 vs. 2.19 ± 1.17 at 4 weeks; MELD score: 18.35 ± 5.32 vs. 23.38 ± 4.56 at 1 week, 16.47 ± 5.16 vs. 23.71 ± 7.94 at 2 weeks, 16.30 ± 5.75 vs. 22.64 ± 6.99 at 3 weeks, 14.63 ± 6.76 vs. 20.97 ± 8.19 at 4 weeks], with significant differences (all $P < 0.05$). In addition, ALT levels at 1 week and 2 weeks after treatment in the study group were significantly lower than those in the control group [U/L: 128 (93, 206) vs. 240 (167, 436) at 1 week, 64 (42, 110) vs. 85 (69, 143) at 2 weeks, both $P < 0.05$]. The rate of clinical improvement at 4 weeks after treatment in the study group was 54.84% (17/31), which was significantly higher than that in the control group [28.95% (11/38)], with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of new infection between the study group and the control group [22.58% (7/31) vs. 34.21% (13/38), $P > 0.05$]. Additionally, expect that the PLT level at 1 week after treatment in the study group was significantly lower than that in the control group ($\times 10^9/L$: 101 ± 42 vs. 128 ± 59 , $P < 0.01$), there was no significant difference in WBC, LYM or Hb at different time points after treatment between the two groups. **Conclusion** Clinical efficacy of lymphocyte apheresis combined with plasma exchange based on comprehensive medical treatment in the treatment of patients with hepatitis B virus-related liver failure at the ascending stage is superior to conservative medical treatment alone, which can improve clinical improvement rate and recovery rate of liver function with high safety.

【Key words】 Lymphocyte apheresis; Plasma exchange; Liver failure; Clinical efficacy analysis

Fund program: Guangdong Provincial Medical Science and Technology Research Project (A2019536, B2021302); Guangdong Provincial Science and Technology Planning Project (2015B020226004)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2200059146

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210708-01024

肝衰竭是临床常见肝脏疾病的严重症候群,病死率极高。在我国,肝衰竭的主要病因是乙型肝炎(乙肝)病毒感染,其发病和病情进展与三重打击有关。常规护肝治疗及传统人工肝治疗对肝衰竭黄疸上升期患者效果常不理想,虽激素治疗有效,但由于存在感染及出血的风险,目前尚有较多争议。既往研究表明,在肝衰竭黄疸上升期主要以免疫损伤为主^[1],淋巴细胞去除是一种细胞净化治疗的方法,可以快速去除致敏的淋巴细胞以达到抑制免疫的作用,其已在自身免疫性疾病治疗中取得良好效果;血浆置换是常规的人工肝治疗手段,可以清除抗体、炎症因子及胆红素,同时可以补充凝血因子。但淋巴细胞去除与血浆置换联合治疗肝衰竭尚未见报道。本研究拟对在本院进行淋巴细胞去除联合血浆置换治疗的黄疸上升期乙肝相关性肝衰竭患者的疗效进行总结和分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:本研究采用观察性研究方法,研究方案符合医学伦理学要求,并已经通过了广州医科大学附属市八医院医学伦理委员会审查(审批号:20181030165723399),同时在中国临床试验注册中心进行了临床注册(注册号:ChiCTR 2200059146)。本研究纳入2016年1月至2020年12月广州医科大学附属市八医院收治的69例乙肝相关性肝衰竭患者,根据患者病情并结合患者意愿,38例接受内科综合治疗(对照组),31例在内科综合治疗的基础上接受淋巴细胞去除联合血浆置换治疗(研究组)。入选患者均符合中华医学会感染病学分会肝衰竭与

人工肝学组和中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组发布的《肝衰竭诊治指南(2018年版)》的诊断标准^[2]。

1.1.1 入选标准:乙肝病毒表面抗原阳性;总胆红素(total bilirubin, TBil)每天上升 $17.1 \mu\text{mol/L}$ 以上;凝血功能国际标准化比值(international normalized ratio, INR) $1.5 \sim 2.6$;丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $>400 \text{ U/L}$;病程 <3 周。

1.1.2 排除标准:合并肝脏恶性肿瘤;合并3期以上肝性脑病、肝肾综合征及其他重要器官功能衰竭。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案:所有患者均接受内科综合治疗,包括护肝、退黄、抗感染、抗病毒和输注血制品等;研究组入院第1周在内科综合治疗的基础上进行淋巴细胞去除联合血浆置换治疗。

1.2.2 淋巴细胞去除联合血浆置换治疗的操作方法:淋巴细胞去除采用德国费森卡比公司的血细胞分离机及专用一次性开放式血细胞分离管道,设置Lymphoplasma Exchange程序进行淋巴细胞单采,共 $8 \sim 12$ 个循环,处理全血 $5\,600 \sim 8\,400 \text{ mL}$,是全血容量的 $1.5 \sim 2.0$ 倍,去除浓缩淋巴细胞液 $40 \sim 100 \text{ mL}$;然后进行血浆置换,采用离心式分离血浆,血浆分离速度为 $25 \sim 30 \text{ mL/h}$,置换血浆量为 $2\,000 \text{ mL}$ 。如患者治疗3 d后复查ALT仍 $>400 \text{ U/L}$ 或胆红素高于治疗前,则于第4天重复进行1次治疗。

1.3 观察和评价指标:收集所有患者的基线资料及治疗后 $1 \sim 4$ 周肝肾功能、凝血功能、血常规等指标,并计算终末期肝病模型(model for end-stage liver

disease, MELD)评分;记录治疗前及治疗后1~4周TBil、INR、ALT和MELD评分,以及治疗后4周临床好转率。临床好转的标准参照《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[2]:①乏力、纳差、腹胀、出血倾向等症状明显好转,肝性脑病消失;②黄疸、腹水等体征明显好转;③肝功能指标明显好转(TBil<5 μmol/L, INR<1.5)。同时记录安全性指标,包括感染、出血等不良反应发生率,以及各时间点白细胞计数(white blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、血小板计数(platelet count, PLT)和血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。

1.4 统计学方法:应用SPSS 24.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,而不符合正态分布的计量资料则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示。重复测量数据的组间和两两比较采用多变量方差分析;组内重复测量正态分布数据的两两比较使用单因素方差分析,非正态分布数据的两两比较使用多个独立样本检验(Kruskal-Wallis 检验)。计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,均取双侧检验。

2 结果

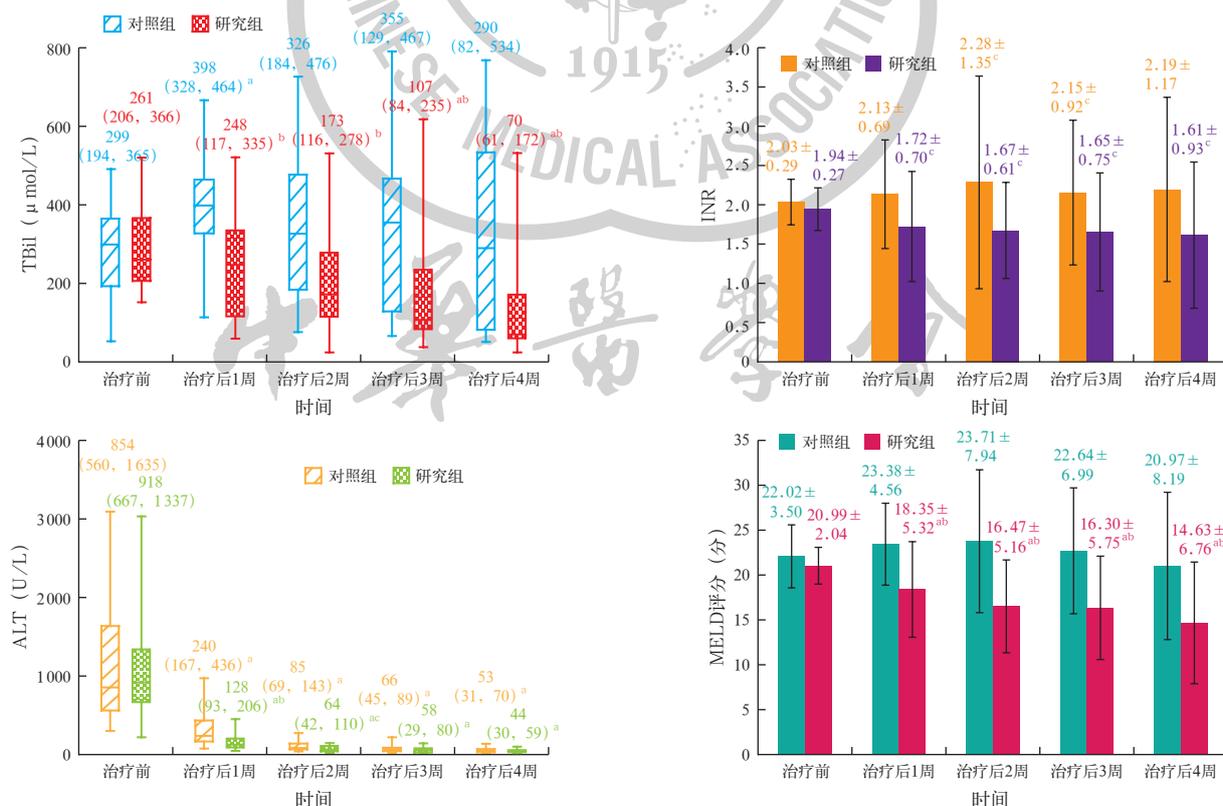
2.1 两组一般资料比较(表1):两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
对照组	38	36	2	40.29 ± 11.61
研究组	31	27	4	39.26 ± 10.73
χ^2/t 值		0.477		0.377
P 值		0.490		0.707

注:对照组给予内科综合治疗,研究组在内科综合治疗的基础上给予淋巴细胞去除联合血浆置换治疗

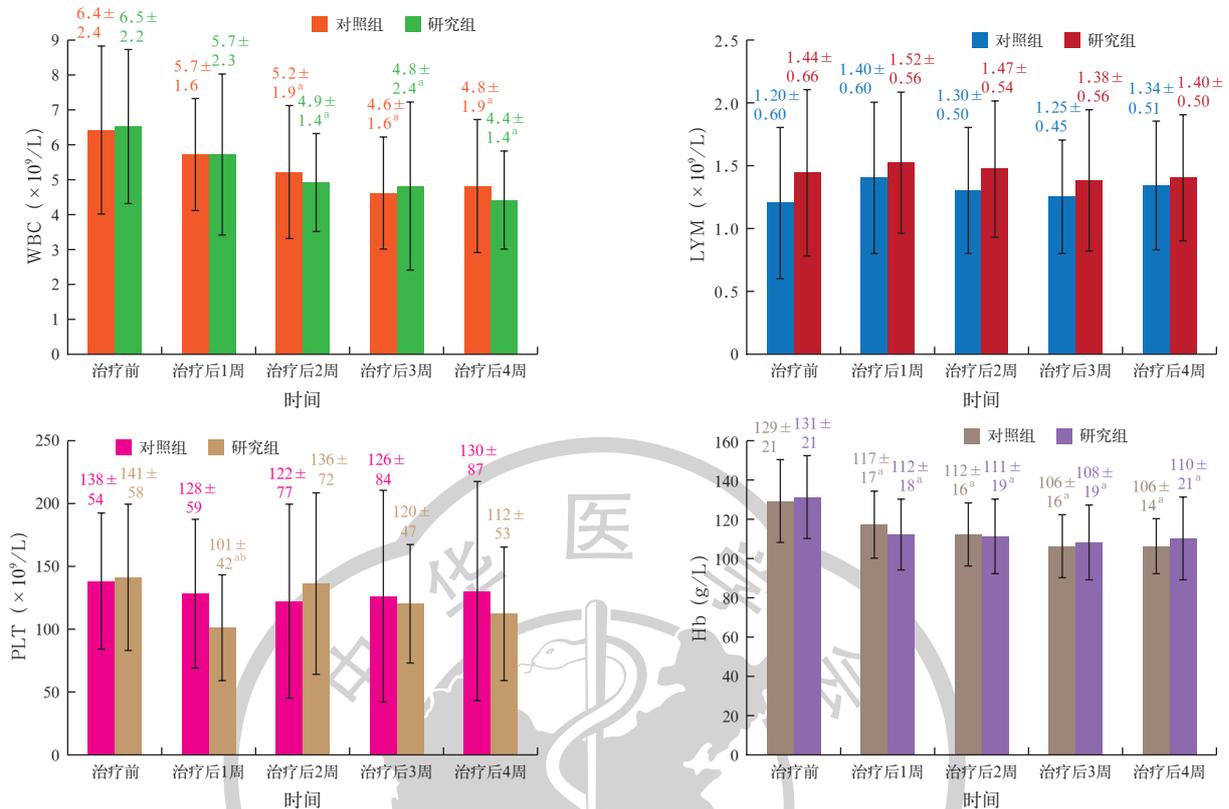
2.2 研究组治疗前后淋巴细胞数量的变化:研究组治疗后清除淋巴细胞数量(22.65 ± 18.42) $\times 10^9/L$,占循环中淋巴细胞总量的(66.96 ± 35.72)%。

2.3 两组治疗前后主要临床指标变化比较(图1):两组治疗前各项主要临床指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后上述指标均有不同程度改善。研究组治疗后1~4周TBil、INR、MELD评分改善程度均显著优于对照组(均 $P < 0.05$),且治疗后1周和2周ALI亦显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。



注:对照组给予内科综合治疗,研究组在内科综合治疗基础上给予淋巴细胞去除联合血浆置换治疗;TBil为总胆红素,INR为国际标准化比值,ALT为丙氨酸转氨酶,MELD为终末期肝病模型;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

图1 不同治疗方法两组黄疸上升期乙型肝炎相关性肝衰竭患者治疗前后不同时间点主要临床指标变化比较



注: 对照组给予内科综合治疗, 研究组在内科综合治疗基础上给予淋巴细胞去除联合血浆置换治疗; WBC 为白细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, PLT 为血小板计数, Hb 为血红蛋白; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.01$

图2 不同治疗方法两组黄疸上升期乙型肝炎相关性肝衰竭患者治疗前后不同时间点主要血常规指标变化比较

2.4 两组临床好转率比较: 研究组治疗后4周临床好转率为54.84% (17/31), 明显高于对照组 [28.95% (11/38)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.750, P = 0.029$)。

2.5 两组不良反应及主要血常规指标比较: 研究组在治疗后4周内共有7例 (22.58%) 患者出现新发感染, 其中2例为肺部感染, 2例为腹膜炎, 2例为肠道感染, 1例为胆道感染; 对照组共有13例 (34.21%) 患者出现新发感染, 其中3例为肺部感染, 3例为腹膜炎, 5例为肠道感染, 2例为胆道感染。两组新发感染率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.112, P = 0.290$)。两组患者均无显著出血表现, 通过观察主要血常规指标变化发现 (图2), 除研究组治疗后1周PLT显著低于对照组外 ($P < 0.01$), 两组治疗后1~4周WBC、LYM、PLT、Hb 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

3 讨论

肝衰竭是肝功能发生严重障碍或失代偿出现的一系列临床症候群。有研究表明, 肝衰竭的发生发展过程在临床上存在4个时相, 即肝衰竭前期、上升期、平台期和恢复期, 其中免疫反应造成的损伤在肝衰竭前期和上升期发生中的作用至关重要^[1]。病毒性肝炎引起的免疫损伤以细胞免疫为主, 体液

免疫为辅^[3]。目前临床上减轻免疫损伤的方法包括药物和传统的人工肝等治疗方案, 如甘草酸类制剂虽有抑制免疫的作用, 但作用偏弱, 且治疗肝衰竭缺少足够的循证学依据^[4]; 肾上腺皮质激素抑制免疫作用强且广泛, 但存在诱发感染、出血等并发症的风险, 在肝衰竭治疗中的应用尚存在争议^[4-7]; 传统人工肝主要考虑清除毒素, 未针对免疫损伤治疗, 血浆置换、血浆吸附、血液灌流治疗肝衰竭可清除肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等细胞因子及TBil^[8-9], 但不能清除起关键作用的淋巴细胞, 对于上升期肝衰竭治疗后以上指标可短暂好转, 但3~7d会出现反跳, 甚至升得更高, 相当部分患者阻止不了上升或恶化趋势。因此, 临床上急需寻找可有效减轻和抑制肝衰竭黄疸上升期肝功能损害的治疗方法。

从重症内科治疗无效的自身免疫性疾病来看, 淋巴细胞去除具有较好的疗效。既往国内外的研究表明, 淋巴细胞去除对难治性溃疡性结肠炎和类风湿关节炎等疾病具有良好效果^[10-12], 而且对重症酒精性肝炎也有较好疗效^[13]。Tanaka等^[14]学者研究发现, 应用白细胞吸附治疗溃疡性结肠炎后, 患者肠

黏膜活检标本中白细胞尤其是中性粒细胞浸润显著下降。流式细胞仪的研究显示,被吸附的白细胞主要是人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)和黏附分子阳性的激活的白细胞,而治疗后快速补充的白细胞来自血管壁,脾脏和淋巴结释放的白细胞是 HLA-DR 或黏附分子阴性白细胞,即缺乏致炎能力的未激活的白细胞^[15]。国内学者在使用免疫抑制剂环磷酰胺静脉滴注基础上进行血浆置换联合淋巴细胞去除治疗格林-巴利综合征、重症肌无力和重症系统性红斑狼疮患者,发现联合治疗较单独药物治疗在抑制辅助性 T 细胞和 B 淋巴细胞增殖能力方面更强,可达到快速控制病情及防止病情反跳的目的^[16-18]。总之,淋巴细胞去除可去除循环中致敏的淋巴细胞,理论上可减少这些细胞浸润肝脏进而阻止肝细胞进一步炎症坏死,挽救残存肝细胞,阻止病情发展,联合血浆置换可加快肝功能的恢复,但目前国内外文献中未见其治疗肝衰竭的报道。

本研究纳入本院 4 年以来开展淋巴细胞去除联合血浆置换治疗黄疸上升期乙肝相关性肝衰竭的 31 例患者,并以 38 例内科保守治疗患者作为对照;为更好地观察短期疗效,采用 MELD 评分^[19]及治疗后 4 周(28 d)临床好转率^[1]作为疗效判定指标。结果表明,研究组患者治疗后 4 周临床好转率显著优于对照组。另外,研究组治疗后 1~4 周 TBil、INR 和 MELD 评分均显著优于对照组,且研究组治疗后 1 周和 2 周 ALT 亦显著低于对照组。参考本研究和既往研究的结果^[20-21],提示淋巴细胞去除联合血浆置换对减轻黄疸上升期乙肝相关性肝衰竭患者免疫损伤的作用明显优于其他治疗方案,且不良反应少,去除的淋巴细胞仅对患者的淋巴细胞和血小板总数产生一过性影响,而在治疗后两组患者上述指标均迅速恢复,无显著差异。

综上所述,淋巴细胞去除联合血浆置换可以控制黄疸上升期乙肝相关性肝衰竭的病情发展,加快肝功能恢复,提高抢救成功率,且不良反应少,安全性高,特别是在早中期患者中值得推广。因淋巴细胞去除术应用于肝衰竭患者治疗的时间尚短,本研究纳入的病例数偏少,且为单中心观察性研究,后续研究应继续增加样本量并进行多中心随机对照研究,进一步明确其对肝衰竭黄疸上升期患者的疗效;另外,后续研究应关注其引起相关免疫指标的变化情况,对其减轻免疫损伤的具体机制进行探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 叶一农,高志良.乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J].传染病信息,2009,22(5):276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2009.05.006.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].中华肝病杂志,2019,27(1):18-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [3] Maini MK, Boni C, Lee CK, et al. The role of virus-specific CD8⁺ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection [J]. J Exp Med, 2000, 191 (8): 1269-1280. DOI: 10.1084/jem.191.8.1269.
- [4] Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases [J]. J Appl Toxicol, 2008, 28 (2): 93-103. DOI: 10.1002/jat.1310.
- [5] 陈从新,郭顺明,刘波,等.糖皮质激素阻断慢性乙型肝炎肝衰竭发生的临床对照观察[J].中华肝病杂志,2003,11(1):37-40. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.01.011.
- [6] 张绍全,雷姿颖,陈俊峰,等.短程地塞米松不能提高乙型肝炎慢加急性肝衰竭生存率[J].中山大学学报(医学科学版),2014,35(1):67-73. DOI: CNKI:SUN:ZSYK.0.2014-01-011.
- [7] 张欣.糖皮质激素治疗肝衰竭疗效及安全性的 Meta 分析[J].实用肝病杂志,2017,20(1):73-77. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.01.019.
- [8] 秦波,郑春花,张大志,等.人工肝支持系统对慢性重型肝炎患者血清细胞因子影响的动态研究[J].中华肝病杂志,2004,12(5):293-295. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2004.05.012.
- [9] 林雪松,祝英华,罗锐.人工肝支持系统治疗重型肝炎患者血清 IL-6、IL-12 和 TNF- α 水平变化[J].实用肝病杂志,2005,8(2):93-94. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2005.02.011.
- [10] Giampaolo B, Giuseppe P, Michele B, et al. Treatment of active steroid-refractory inflammatory bowel diseases with granulocytapheresis: our experience with a prospective study [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12 (14): 2201-2204. DOI: 10.3748/wjg.v12.i14.2201.
- [11] Hidaka T, Hashiba Y, Kubo K, et al. Leukocytapheresis in rheumatoid arthritis [J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56 (5): 698-702. DOI: 10.1016/j.transci.2017.08.017.
- [12] 姚玮艳,陈英,陈舒,等.选择性白细胞吸附疗法治疗炎症性肠病疗效分析[J].胃肠病学,2017,22(3):163-167. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.03.008.
- [13] Horie Y. Granulocytapheresis and plasma exchange for severe alcoholic hepatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27 Suppl 2: 99-103. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07005.x.
- [14] Tanaka T, Okanobu H, Yoshimi S, et al. In patients with ulcerative colitis, adsorptive depletion of granulocytes and monocytes impacts mucosal level of neutrophils and clinically is most effective in steroid naïve patients [J]. Dig Liver Dis, 2008, 40 (9): 731-736. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.012.
- [15] Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, et al. Leukocytapheresis with leukocyte removal filter as new therapy for ulcerative colitis [J]. Ther Apher, 1997, 1 (3): 207-211. DOI: 10.1111/j.1744-9987.1997.tb00138.x.
- [16] 李碧娟,杨晓苏,彭晶晶,等.淋巴血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征的临床应用[J].中南大学学报(医学版),2007,32(4):604-608. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2007.04.014.
- [17] 李碧娟,杨晓苏,陈冰,等.淋巴血浆置换抢救重症肌无力危象的应用研究[J].中国输血杂志,2006,19(6):469-470. DOI: 10.3969/j.issn.1004-549X.2006.06.012.
- [18] 许忠仁,高克明,龚菊芳,等.血浆置换联合淋巴细胞去除术治疗重症系统性红斑狼疮 30 例[J].中国输血杂志,2004,17(5):346-347. DOI: 10.3969/j.issn.1004-549X.2004.05.023.
- [19] 赵洁,李力,李秀惠,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立及预测价值研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(8):988-993. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200102-00075.
- [20] 徐秋仙,张振纲,吴亮,等.非生物型人工肝对肝衰竭患者疗效和预后的影响[J].临床内科杂志,2015,32(7):465-468. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.07.009.
- [21] 汪萌,聂青和.不同糖皮质激素治疗措施治疗重型肝炎肝衰竭生存率及有效率对比:网状荟萃分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(5):499-507. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.05.005.

(收稿日期:2021-07-08)