

血浆置换疗法治疗重症大疱性类天疱疮的疗效观察

魏力¹ 卢蓉¹ 陈金波²

华中科技大学同济医学院附属武汉市中西医结合医院(武汉市第一医院)¹ 院办公室,² 皮肤科, 湖北武汉 430022

通信作者: 陈金波, Email: 375641276@qq.com

【摘要】 目的 探讨血浆置换疗法治疗重症大疱性类天疱疮的临床疗效和作用机制。**方法** 选择 2015 年 2 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日武汉市第一医院重症医学科(ICU)治疗的 64 例重症大疱性类天疱疮患者,按随机数字表法分为常规治疗组(给予常规糖皮质激素和免疫抑制剂治疗)与联合血浆置换组(在常规治疗的基础上给予血浆置换治疗),每组 32 例。于治疗前及治疗 10 d 后,分别采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患者的血清自身抗体[抗 BP180 抗体及其抗体亚型(IgG1、IgG4)]水平,采用鲎试剂法检测血浆内毒素水平,采用 ELISA 法检测血浆炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)]水平。观察两组患者治疗前后的血清自身抗体、内毒素和血浆炎症因子水平,比较两组治疗 2 周后的多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、病死率、机械通气时间、ICU 住院时间以及临床疗效。**结果** 治疗后两组的抗 BP180 抗体、IgG1、IgG4、血浆内毒素、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均较治疗前降低,且联合血浆置换组治疗后上述指标水平均明显低于常规治疗组[抗 BP180 抗体(U/mL): 46.2 ± 13.5 比 75.4 ± 19.4 , IgG1(U/mL): 0.29 ± 0.14 比 0.41 ± 0.22 , IgG4(U/mL): 0.16 ± 0.08 比 0.23 ± 0.12 , 内毒素(EU/mL): 1.1 ± 0.2 比 2.5 ± 0.4 , TNF- α ($\mu\text{g/L}$): 69.4 ± 8.5 比 104.3 ± 19.6 , IL-6($\mu\text{g/L}$): 89.1 ± 13.8 比 164.8 ± 24.7 , IL-8($\mu\text{g/L}$): 186.4 ± 32.7 比 286.1 ± 47.6 , 均 $P < 0.05$]。联合血浆置换组的 MODS 发生率[9.4%(3/32)比 31.2%(10/32)]、病死率[0(0/32)比 9.4%(3/32)]、机械通气时间[(3.3 ± 0.4)d 比 (5.7 ± 1.4)d]、ICU 住院时间[(10.4 ± 1.7)d 比 (14.5 ± 2.6)d]均明显低于常规治疗组,总有效率明显高于常规治疗组[96.9%(31/32)比 78.1%(25/32)],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 血浆置换联合常规糖皮质激素治疗重症大疱性类天疱疮效果明显优于单纯的糖皮质激素治疗,其机制可能与降低抗 BP180 抗体及 IgG1、IgG4 水平、血浆内毒素水平以及炎症因子水平有关。

【关键词】 重症大疱性类天疱疮; 血浆置换; 抗 BP180 抗体; 抗体亚型; 内毒素; 炎症因子

基金项目: 湖北省卫计委科研项目(WJ2015MB240)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030

Clinical effect of plasma exchange therapy on severe bullous pemphigoid Wei Li¹, Lu Rong¹, Chen Jinbo²

¹Hospital Office, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Wuhan No.1 Hospital), Wuhan 430022, Hubei, China; ²Department of Dermatology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Wuhan No.1 Hospital), Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: Chen Jinbo, Email: 375641276@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect and mechanism of plasma exchange therapy on severe bullous pemphigoid. **Methods** Sixty-four patients with severe bullous pemphigoid in Intensive Care Unit (ICU) of Wuhan No. 1 Hospital from February 1, 2015 to June 1, 2019 were selected and divided into routine treatment group (treated with routine glucocorticoid and immunosuppressant) and combined plasma exchange group (treated with plasma exchange on the basis of routine treatment) according to random number table method, 32 cases in each group. Before and 10 days after treatment, the levels of serum autoantibodies [anti-BP180 antibody and its antibody subtypes (IgG1, IgG4)] were declined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), the level of endotoxin in plasma was declined by limulus amoebocyte lysate, and the levels of inflammatory cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8)] in plasma were declined by ELISA. The levels of serum autoantibodies, endotoxin and plasma inflammatory factors were observed before and after treatment in the two groups, and the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), fatality rate, mechanical ventilation time, duration of ICU stay and clinical effect after two weeks of treatment in the two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of anti-BP180 antibody, IgG1, IgG4, plasma endotoxin, TNF- α , IL-6 and IL-8 in two groups were lower than those before treatment, and the levels of above indexes in combined plasma exchange group were significantly lower than those in conventional treatment group [anti-BP180 antibody (U/mL): 46.2 ± 13.5 vs. 75.4 ± 19.4 , IgG1 (U/mL): 0.29 ± 0.14 vs. 0.41 ± 0.22 , IgG4 (U/mL): 0.16 ± 0.08 vs. 0.23 ± 0.12 , endotoxin (EU/mL): 1.1 ± 0.2 vs. 2.5 ± 0.4 , TNF- α ($\mu\text{g/L}$): 69.4 ± 8.5 vs. 104.3 ± 19.6 , IL-6 ($\mu\text{g/L}$): 89.1 ± 13.8 vs. 164.8 ± 24.7 , IL-8 ($\mu\text{g/L}$): 186.4 ± 32.7 vs. 286.1 ± 47.6 , all $P < 0.05$]. The incidence of MODS [9.4% (3/32) vs. 31.2% (10/32)], mortality [0 (0/32) vs. 9.4% (3/32)], duration of mechanical ventilation [(3.3 ± 0.4) d vs. (5.7 ± 1.4) d], and duration of ICU stay [(10.4 ± 1.7) d vs. (14.5 ± 2.6) d] in combined plasma exchange group were significantly lower than those in conventional treatment group, and the total effective rate was significantly higher than that in the conventional treatment group [96.9% (31/32) vs. 78.1% (25/32)].

The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** The effect of plasma exchange therapy combined with routine glucocorticoid on severe bullous pemphigoid is better than that of glucocorticoid alone. The mechanism may be related to the reduction of anti-BP180 antibody, IgG1, IgG4, plasma endotoxin and inflammatory factor levels.

【Key words】 Bullous pemphigoid; Plasma exchange; Anti-BP180 antibody; Antibody subtype; Endotoxin; Inflammatory factors

Fund program: Scientific Research Project of Health Commission of Hubei Province (WJ2015MB240)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030

重症大疱性类天疱疮为慢性自身免疫性皮肤病急性进展阶段,常伴皮肤破溃感染,内毒素和(或)细菌经皮肤入血,表现为全身炎症反应综合征(SIRS),最终进展为多器官功能障碍综合征(MODS)^[1]。作为常规治疗方法,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,但该疗效的局限性与不良反应限制了临床应用。最近研究表明,血浆置换可有效清除自身免疫抗体和炎症因子^[2]。本院重症医学科(ICU)采用血浆置换联合常规糖皮质激素治疗重症大疱性类天疱疮,探讨其临床疗效和作用机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2015 年 2 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日收入本院 ICU 的重症大疱性类天疱疮患者 64 例。

1.1.1 诊断标准^[3]:① 临床、组织病理和直接免疫荧光检测均符合大疱性类天疱疮诊断;② 外周血中抗 BP180 抗体水平升高。

1.1.2 纳入标准:① 符合大疱性类天疱疮诊断标准,且体表皮损受累面积 $\geq 50\%$ 体表面积;② 治疗前 2 周内未使用过糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。

1.1.3 排除标准:① 白癜风及银屑病等皮肤病;② 药物过敏;③ 合并严重器官疾病。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经武汉市第一医院伦理委员会审查通过(审批号:20190505),取得患者或其家属的知情同意。

1.2 研究分组:所有患者按随机数字表法分为常规治疗组与联合血浆置换组,每组各 32 例。

1.3 治疗方法

1.3.1 常规治疗组:所有患者均给予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。糖皮质激素治疗首选甲泼尼龙 60~80 mg/d,对 3 d 内糜烂面无好转或出现新疱者,增加 50% 剂量;若病情仍未有效控制,给予甲泼尼龙 500 mg/d 冲击治疗 3~5 d。免疫抑制剂治疗给予 0.6 g 环磷酰胺静脉滴注,每周 1 次。治疗过程中,定期监测所有患者的血常规、肝肾功能等。

1.3.2 联合血浆置换组:在常规治疗的基础上同

时给予 5 次血浆置换治疗。具体操作:采用股静脉或颈内静脉置单针双腔导管,建立体外循环,使用床旁血滤机(德国费森尤斯,型号:MultiFiltrate)及 PE-08 膜型血浆分离器(日本旭化成医疗株式会社)进行双重滤过血浆置换,置换液为冰冻血浆,血流量 100 mL/min,血浆分离器以 1 L/h 将分离出的血浆弃去,每次置换量 2~3 L,每次血浆置换时间为 2~3 h。使用普通肝素抗凝,监测凝血功能并适时调整,持续约 3 h,置换血浆量 1 600~2 000 mL,治疗间隔 1 d。

1.4 观察指标

1.4.1 实验室检查:分别于血浆置换前及每次治疗后抽取外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗 BP180 抗体(MBL,北京博尔迈生物技术有限公司)及其抗体亚型(IgG1、IgG4,美国 Thermo 公司)水平的变化。分别于两组治疗前及治疗 10 d 后,采用鲎试剂法(武汉博士德生物工程有限公司)测定内毒素水平;采用 ELISA 法(武汉博士德生物工程有限公司)检测血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平。

1.4.2 临床指标:比较两组患者治疗 2 周后的 MODS 发生率、病死率、机械通气时间和 ICU 住院时间,观察两组的临床疗效。

1.5 疗效评价标准^[4]:痊愈:原有皮损全部消退,无新发水疱;显效:无新发水疱,皮疹消退超过 75%,但未完全消退;有效:皮疹消退超过 50%,但不及 75%;无效:皮疹消退不及 50%、仍有新发水疱或糜烂渗出明显。总有效率=(治愈+显效+有效)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学分析:应用 SPSS 18.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多变量比较采用方差分析;计数资料以例(%)表示,两组内比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料(表 1):共纳入重症大疱性类天疱疮患者 64 例。其中,常规治疗组男性 19 例,女性

13 例;年龄 24~70 岁,平均(66.4 ± 15.3)岁。联合血浆置换组男性 20 例,女性 12 例;年龄 23~71 岁,平均(65.7 ± 14.2)岁。两组患者治疗前的性别、年龄、体质量、病程、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、SIRS 评分、激素应用剂量等临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 不同治疗方式两组重症大疱性类天疱疮患者的临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
常规治疗组	32	19	13	66.4 ± 15.3	73.4 ± 3.6	9.4 ± 2.3
联合血浆置换组	32	20	12	65.7 ± 14.2	70.5 ± 3.4	9.8 ± 2.5

组别	例数 (例)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SIRS (分, $\bar{x} \pm s$)	激素应用剂量 (mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	32	19.4 ± 4.3	3.4 ± 1.3	0.94 ± 0.07
联合血浆置换组	32	18.7 ± 3.9	3.5 ± 1.4	0.92 ± 0.06

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SIRS 为全身炎症反应综合征评分

2.2 自身抗体水平变化(表 2): 两组治疗前抗 BP180 抗体、IgG1、IgG4 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗 10 d 后, 两组患者抗 BP180 抗体、IgG1、IgG4 水平均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$); 且联合血浆置换组上述抗体水平均较常规治疗组明显降低(均 $P < 0.05$)。

表 2 不同治疗方式两组重症大疱性类天疱疮患者治疗前后自身抗体水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	抗 BP180 抗体 (U/mL)	IgG1 (U/mL)	IgG4 (U/mL)
常规治疗组	治疗前	32	110.4 ± 32.5	0.64 ± 0.31	0.34 ± 0.18
	治疗 10 d 后	32	75.4 ± 19.4^a	0.41 ± 0.22^a	0.23 ± 0.12^a
联合血浆置换组	治疗前	32	112.8 ± 33.6	0.65 ± 0.30	0.33 ± 0.16
	治疗 10 d 后	32	46.2 ± 13.5^{ab}	0.29 ± 0.14^{ab}	0.16 ± 0.08^{ab}

注: 与本组治疗前比较, $^aP < 0.05$; 与常规治疗组治疗后比较, $^bP < 0.05$

2.3 内毒素及血浆炎性因子测定(表 3): 两组治疗前内毒素及血浆炎性因子水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗 10 d 后, 两组患者内毒素及血浆 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$); 且联合血浆置换组内毒素、血浆炎性因子水平均较常规治疗组明显降低(均 $P < 0.05$)。

2.4 临床指标比较(表 4): 治疗 2 周后, 联合血浆置换组患者 MODS 发生率、病死率、机械通气时间、ICU 住院时间均明显低于常规治疗组(均 $P < 0.05$)。

2.5 临床疗效比较(表 5): 治疗 2 周后血浆置换组的总有效率明显高于常规治疗组($P < 0.05$)。

表 3 不同治疗方式两组重症大疱性类天疱疮患者治疗前后内毒素及血浆炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)
常规治疗组	治疗前	32	197.1 ± 34.5	265.4 ± 36.4
	治疗 10 d 后	32	104.3 ± 19.6^a	164.8 ± 24.7^a
联合血浆置换组	治疗前	32	196.4 ± 32.6	270.5 ± 35.2
	治疗 10 d 后	32	69.4 ± 8.5^{ab}	89.1 ± 13.8^{ab}

组别	时间	例数	IL-8 ($\mu\text{g/L}$)	内毒素 (EU/mL)
常规治疗组	治疗前	32	384.5 ± 64.7	4.7 ± 1.2
	治疗 10 d 后	32	286.1 ± 47.6^a	2.5 ± 0.4^a
联合血浆置换组	治疗前	32	386.2 ± 65.3	4.6 ± 1.1
	治疗 10 d 后	32	186.4 ± 32.7^{ab}	1.1 ± 0.2^{ab}

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-6 为白细胞介素-6, IL-8 为白细胞介素-8; 与本组治疗前比较, $^aP < 0.05$; 与常规治疗组治疗后比较, $^bP < 0.05$

表 4 不同治疗方式两组重症大疱性类天疱疮患者治疗 2 周后临床指标比较

组别	例数 (例)	MODS 发生率 [% (例)]	病死率 [% (例)]	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	32	31.2 (10)	9.4 (3)	5.7 ± 1.4	14.5 ± 2.6
联合血浆置换组	32	9.4 (3) ^a	0 (0) ^a	3.3 ± 0.4^a	10.4 ± 1.7^a

注: MODS 为多器官功能障碍综合征; ICU 为重症医学科; 与常规治疗组比较, $^aP < 0.05$

表 5 不同治疗方式两组重症大疱性类天疱疮患者治疗 2 周后临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]				总有效率 [% (例)]
		痊愈	显效	有效	无效	
常规治疗组	32	12 (37.5)	8 (25.0)	5 (15.6)	7 (21.9)	78.1 (25)
联合血浆置换组	32	21 (65.6) ^a	6 (18.8)	4 (12.5)	1 (3.1) ^a	96.9 (31) ^a

注: 与常规治疗组比较, $^aP < 0.05$

3 讨论

大疱性类天疱疮为自身免疫性疾病, 以皮肤黏膜水疱和血液循环中存在自身抗体为特征, 目前常规治疗方法为使用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗, 但长时间或大剂量应用存在诸多不良反应, 且部分患者疗效不理想。

大疱性类天疱疮患者循环系统中存在抗基底膜带抗体, 即抗 BPAG1 (Bp230) 和 BPAG2 (Bp180); 研究显示, 抗 BP180 抗体与大疱性类天疱疮的发生进展密切相关^[5-6]。抗 BP180 IgG 抗体有多种亚型, 各自作用不同。有文献报道, IgG1 抗体主要在大疱性类天疱疮活动期出现, 为致病性抗体, 而 IgG4 多在缓解期出现, IgG1 及 IgG4 水平均与疾病严重程度呈正相关^[7-9]。本研究显示, 常规治疗组和联合血浆置换组患者治疗前血清抗 BP180 抗体及 IgG1、IgG4 抗体水平均明显高于正常水平, 治疗后两组患者自身抗体水平均下降, 临床症状也得到缓解; 而

联合血浆置换组自身抗体水平下降程度更为明显,临床疗效更优,表明抗 BP180 抗体及其亚型 IgG1、IgG4 抗体水平与大疱性类天疱疮的发生和疾病转归密切相关。血浆置换联合糖皮质激素治疗能更有效地降低患者自身抗体水平,从而获得较单纯应用糖皮质激素更好的临床疗效。

本研究常规治疗组患者痊愈 12 例(37.5%),显效 8 例(25.0%),有效 5 例(15.6%),无效 7 例(21.9%),总有效率 78.1%(25 例);联合血浆置换组患者痊愈 21 例(65.6%),显效 6 例(18.8%),有效 4 例(12.5%),无效 1 例(3.1%),总有效率为 96.9%(31 例);故血浆置换联合糖皮质激素的治疗效果更为显著。本研究结果表明,血浆置换联合糖皮质激素的治疗方案是可行的,能够提高重症大疱性类天疱疮患者的治愈率。

重症大疱性类天疱疮患者常伴皮肤破溃感染,内毒素和(或)细菌经皮肤入血,表现为 SIRS,最终进展为 MODS。SIRS 实质是机体释放过多的炎性因子和细胞因子,使许多生理和免疫通路被激活,导致炎症失控和免疫紊乱^[10]。有研究显示,SIRS 患者促炎细胞因子(IL-6、IL-8、TNF- α)持续升高提示预后不良^[11]。本研究显示,治疗 10 d 后,联合血浆置换组患者血浆炎性因子(TNF- α 、IL-6、IL-8)和内毒素水平较常规治疗组明显降低。治疗 2 周后,联合血浆置换组患者临床疗效和临床指标(MODS 发生率、病死率、机械通气时间、ICU 住院时间)均明显优于常规治疗组,表明血浆置换联合糖皮质激素治疗重症大疱性类天疱疮能有效清除循环中的炎性因子和内毒素,通过“去峰效应”有效抑制炎症级联放大反应,防止 MODS 的发生,降低病死率。

综上所述,血浆置换可在短时间内大量、快速地清除循环中的自身抗体、血浆炎性因子和内毒素,改善局部皮肤和全身感染中毒症状,为重症大疱性类天疱疮的治疗提供了一种有效的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 沈旭成,张怡,叶兴东.天疱疮治疗的研究进展[J].皮肤性病诊疗学杂志,2018,25(6):373-376. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2018.06.013.
Shen XC, Zhang Y, Ye XD. Research progress of pemphigus treatment [J]. J Diag Thera Dermatovenereol, 2018, 25 (6): 373-376. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2018.06.013.
- [2] Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 53: 133-142. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.027.
- [3] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会.大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议[J].中华皮肤科杂志,2016,49(6):384-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.06.003.
Member of the sub-Specialty of Autoimmune Diseases, Dermatologist Branch, Chinese Medical Association. Expert advice on diagnosis and treatment of bullous pemphigoid [J]. Chin J Dermatol, 2016, 49 (6): 384-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.06.003.
- [4] 王文氢,胡彩霞,吴学工,等.大疱性类天疱疮 122 例临床分析[J].中国皮肤性病学杂志,2018,32(10):1153-1157. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201710079.
Wang WQ, Hu CX, Wu XG, et al. A retrospective study of 122 cases of bullous pemphigoid [J]. Chin J Dermatovenereol, 2018, 32 (10): 1153-1157. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201710079.
- [5] 王明悦,王佩茹,彭洋,等.BP180 抗原与自身免疫性大疱性皮肤病的研究进展[J].免疫学杂志,2014,30(10):926-929,933. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20140204.
Wang MY, Wang PR, Peng Y, et al. Research advances in BP180 and associated autoimmune bullous diseases [J]. Immunol J, 2014, 30 (10): 926-929, 933. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20140204.
- [6] 朱磊,李博平,巫毅. BP180 抗体在大疱性类天疱疮及神经系统疾病患者血清中的表达[J].中华皮肤科杂志,2019,52(1):33-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2019.01.007.
Zhu L, Li BP, Wu Y. Expression of BP180 antibody in sera of patients with bullous pemphigoid and nervous system [J]. Chin J Dermatol, 2019, 52 (1): 33-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2019.01.007.
- [7] Jeon HW, Yun SJ, Lee SC, et al. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea [J]. Ann Dermatol, 2018, 30 (1): 13-19. DOI: 10.5021/ad.2018.30.1.13.
- [8] 周细平,左亚刚,刘跃华.大疱性类天疱疮自身反应性 IgG 抗体亚型研究进展[J].国际皮肤性病学杂志,2013,39(6):344-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2013.06.002.
Zhou XP, Zuo YG, Liu YH. Immunoglobulin G subclasses of autoreactive antibodies in bullous pemphigoid [J]. Int J Dermatol Venereol, 2013, 39 (6): 344-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2013.06.002.
- [9] 王文氢,胡彩霞,崔瑜,等.血浆疗法治疗大疱性类天疱疮的临床疗效及自身抗体水平变化[J].临床皮肤科杂志,2019,48(3):137-140. DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2019.03.004.
Wang WQ, Hu CX, Cui Y, et al. Clinical effects and serological antibody levels following plasma therapy in bullous pemphigoid [J]. J Clin Dermatol, 2019, 48 (3): 137-140. DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2019.03.004.
- [10] Thomas BS, Jafarzadeh SR, Warren DK, et al. Temporal trends in the systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and medical coding of sepsis [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 169. DOI: 10.1186/s12871-015-0148-z.
- [11] 梅雪,李春盛,王烁.全身炎症反应综合征患者血清细胞因子动态变化的研究[J].中国危重病急救医学,2006,18(2):85-88. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.02.007.
Mei X, Li CS, Wang S. Dynamic changes in serum levels of cytokines in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (2): 85-88. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.02.007.

(收稿日期:2019-12-11)