

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 012

论著 • 临床

双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎合并急性肾损伤的效果及安全性研究

李晓英, 杨丹丹, 黄辉, 朱征西, 王映秀

基金项目: 百色市科学研究与开发计划(百科技 20171129)

作者单位: 533000 广西百色市人民医院风湿免疫科

通信作者: 李晓英, E-mail: rouffes@21cn.com

【摘要】目的 探讨双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎(LN)合并急性肾损伤的效果及安全性。**方法** 选取2017年1月—2021年6月广西百色市人民医院风湿免疫科收治的重症LN合并急性肾损伤患者60例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组30例。2组均给予常规综合治疗,在此基础上对照组给予免疫制剂霉酚酸酯治疗,观察组给予免疫制剂霉酚酸酯联合双重血浆置换。比较治疗前、治疗2周后2组系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)、红细胞沉降率(ESR)、免疫学指标[抗双链DNA(ds-DNA)、抗核抗体(ANA)滴度、补体C3、补体C4]、肾功能[血清尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、24h尿蛋白、尿红细胞]、凝血功能[血小板、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、炎症指标[白介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1],评价临床疗效并观察不良反应发生情况。**结果** 观察组总缓解率与对照组比较,差异无统计学意义(96.67% vs. 80.00%, $P > 0.05$)。治疗2周后,观察组SLEDAI评分、ESR低于对照组($t/P = 5.214 / < 0.001$, $3.989 / < 0.001$); ds-DNA、抗ANA滴度低于对照组($t/P = 7.102 / < 0.001$, $4.857 / < 0.001$),补体C3、C4显著高于对照组($t/P = 3.657 / < 0.001$, $4.102 / < 0.001$); SCr、BUN、24h尿蛋白、尿红细胞均低于对照组($t/P = 6.213 / < 0.001$, $5.039 / < 0.001$, $3.574 / < 0.001$, $4.321 / < 0.001$); Fib低于对照组($t/P = 3.345 / 0.001$), PT、APTT高于对照组($t/P = 2.635 / 0.011$, $2.201 / 0.032$); 血清IL-6、CRP、TNF- α 、IL-1均低于对照组($t/P = 4.717 / < 0.001$, $4.305 / < 0.001$, $2.202 / 0.032$, $6.015 / < 0.001$)。2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 双重血浆置换治疗LN合并急性肾损伤患者疗效确切,在肾功能、免疫功能、炎症反应、凝血功能等方面具有显著效果,且未明显增加患者不良反应,安全性较好。

【关键词】 狼疮性肾炎; 急性肾损伤; 双重血浆置换; 肾功能; 疗效**【中图分类号】** R593.24⁺2**【文献标识码】** A

The efficacy and safety of double plasma exchange in the treatment of severe lupus nephritis with acute renal injury

Li Xiaoying, Yang Dandan, Huang Hui, Zhu Zhenxi, Wang Yingxiu. Department of Rheumatology and Immunology, Baise People's Hospital, Guangxi Province, Baise 533000, China

Corresponding author: Li Xiaoying, E-mail: rouffes@21cn.com

Funding program: Baise Scientific Research and Development Program (20171129)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of double plasma exchange in the treatment of severe lupus nephritis (LN) with acute renal injury. **Methods** From January 2017 to June 2021, 60 patients with severe LN combined with acute renal injury admitted by the Rheumatology and Immunization Department of Guangxi Baise People's Hospital were selected as the research objects, and were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. Both groups were given conventional comprehensive treatment. On this basis, the control group was given immune preparation mycophenolate mofetil, and the observation group was given immune preparation mycophenolate mofetil combined with double plasma exchange. The disease activity index (SLEDAI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), immunological indexes (anti double stranded DNA (ds-DNA), antinuclear antibody (ANA) titer, complement C3, complement C4), renal function (serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), 24h urine protein, urine red blood cell), coagulation function [platelet, fibrinogen (Fib), prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (APTT)], inflammatory indicators [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1], e-

evaluate the clinical efficacy and observe the occurrence of adverse reactions. **Results** There was no significant difference in the total remission rate between the observation group and the control group (96.67% vs. 80.00%, $P > 0.05$). After 2 weeks of treatment, SLEDAI score and ESR in the observation group were lower than those in the control group ($t/P = 5.214 / < 0.001$, 3.989 / < 0.001). The titers of ds DNA and anti-ANA were lower than those in the control group ($t/P = 7.102 / < 0.001$, 4.857 / < 0.001), while the complement C3 and C4 were higher than those in the control group ($t/P = 3.657 / < 0.001$, 4.102 / < 0.001). SCr, BUN, 24h urine protein and urinary red blood cells were lower than those in the control group ($t/P = 6.213 / < 0.001$, 5.039 / < 0.001 , 3.574 / < 0.001 , 4.321 / < 0.001). Fib was lower than the control group ($t/P = 3.345 / 0.001$), PT and APTT were higher than the control group ($t/P = 2.635 / 0.011$, 2.201 / 0.032). Serum IL-6, CRP, TNF- α , IL-1 in the control group was lower than that in the control group ($t/P = 4.717 / < 0.001$, 4.305 / < 0.001 , 2.202 / 0.032, 6.015 / < 0.001). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Hemodialysis combined with double plasma exchange in the treatment of LN patients with acute kidney injury has significant effects in renal function, immunity, inflammation, coagulation function, and this regimen will not significantly increase the adverse reactions of patients, which can ensure the safety during treatment.

【Key words】 Lupus nephritis; Acute kidney injury; Double plasma exchange; Renal function; Therapeutic effect

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是临床较为常见的继发性肾小球肾炎,多发于育龄期女性,可造成多系统损害,引起急性肾损伤^[1]。近年来,研究证实,免疫抑制剂能显著提高患者肾脏存活率^[2]。但对于重症患者,病情恶化快,尤其是合并急性肾损伤者,单一药物治疗难以达到理想治疗效果。双重血浆置换是近年新兴的选择性血浆分离方法,可选择性地清除机体血浆内的大分子物质,滤出分子量较小成分,如小分子蛋白、白蛋白等,再次回输至体内,以达到清除致病物质的同时,减轻对机体有用物质的影响^[3]。目前,已有研究报道,双重血浆置换在 LN 患者治疗中取得显著效果^[4]。但其与免疫制剂相结合应用于重症 LN 合并急性肾损伤患者未见相关临床研究。鉴于此,本研究采取双重血浆置换治疗,从肾功能、免疫功能、炎症反应、凝血功能、安全性等方面进行全面深入分析,以期临床治疗 LN 患者方案的制定提供试验依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2021 年 6 月广西百色市人民医院风湿免疫科收治的重症 LN 合并急性肾损伤患者 60 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 30 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(KY2023010301),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:重症 LN 合并急性肾损伤患者,无尿或少尿超过 24~48 h,并具备下列条件:血肌酐(SCr) $\geq 442 \mu\text{mol/L}$,血清尿素氮(BUN) $\geq 21.4 \text{ mmol/L}$,碳酸氢根(HCO_3^-) $< 15 \text{ mmol/L}$,具有明显的恶心呕吐、轻度烦躁、精神不振、肺水肿等表现,

符合透析指征。(2) 排除标准:存在肾脏以外其他脏器衰竭疾病者;凝血功能障碍者;其他原因所致肾病患者;不能按要求完成整个试验者。

表 1 对照组与观察组 LN 患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data of LN patients in the control group and the observation group

项 目	对照组 ($n = 30$)	观察组 ($n = 30$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	2/28	4/26	0.185	0.667
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	38.65 $\pm$ 8.01	36.89 $\pm$ 7.32	0.888	0.378
合并症[例(%)]				
高血压	6(20.00)	8(26.67)	0.373	0.542
冠心病	4(13.33)	5(16.67)	0.000	1.000
慢性阻塞性肺疾病	1(3.33)	2(6.67)	0.000	1.000
LN 病程($\bar{x} \pm s$, 月)	14.12 $\pm$ 4.38	13.25 $\pm$ 3.10	0.888	0.378
诱因[例(%)]			1.598	0.660
感染	13(43.33)	14(46.67)		
性激素	6(20.00)	9(30.00)		
外界不良环境因素	7(23.33)	4(13.33)		
其他	4(13.33)	3(10.00)		
分期[例(%)]			0.142	0.887
II 型	9(30.00)	11(36.67)		
III 型	13(43.33)	8(26.67)		
IV 型	8(26.67)	11(36.67)		
家族遗传史[例(%)]	4(13.33)	3(10.00)	0.000	1.000

1.3 治疗方法 入院后 2 组均采用糖皮质激素治疗,同时给予抑制胃酸分泌、补钙、保护胃黏膜等对症支持治疗。在此基础上,对照组给予免疫制剂霉酚酸酯(上海罗氏制药有限公司)1.0 g/次口服,每天 2 次,持续治疗 2 周。观察组在对照组基础上另予双重血浆置换:局部麻醉,颈内静脉穿刺,双腔管留置,采用血浆分离器 EC50W(一级滤器)、EC20W(二级滤器),均购于意大利贝尔克有限公司。低分子肝素联合枸橼酸抗

凝,活化凝血时间延长超过 1 倍。体外循环下,全血流经 EC50W (120 ~ 150 ml/min),滤出的血浆进入 EC20W(30 ~ 40 ml/min) 再次进行滤过,滤出的血浆输回至体内。被截留血浆成分滞留于 EC20W 内不断再循环(流量为 60 ml/min),当 EC20W 前压力逐步升高,超过 150 ~ 160 mmHg 时,需停止血浆分离,800 ml 生理盐水冲洗 EC20W,使滞留血浆成分进一步滤过,丢弃 EC20W 内残留血浆成分。每次处理血浆量即为 2 倍血浆容量,同时补充 5.7% ~ 16.4% 白蛋白 20 g,2 h/次,每天 1 次,每周 3 次,持续治疗 2 周。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 病情活动及红细胞沉降率(ESR) 检测: 采用魏氏法检测 ESR。采用系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 评估 2 组治疗前后病情变化: <5 分为无活动; 5 ~ 9 分为轻度活动; 10 ~ 14 分为中度活动; ≥15 分为重度活动。

1.4.2 血清免疫指标检测: 分别于治疗前后采集患者肘静脉血 2 ml,离心留取血清(3 500 r/min,半径为 10 cm,时间 10 min),置于 -80℃ 冰箱内保存待检。采用康润生物科技公司生产的 HELIA Blot 型全自动免疫印迹分析仪,以免疫印迹法检测抗双链 DNA(ds-DNA)、抗核抗体(ANA) 滴度; 采用 Canon TBA FX8 全自动生化仪,根据免疫比浊法检测补体 C3、C4 水平,所用试剂由北京生物安全有限公司提供。

1.4.3 肾功能指标检测: 采用 Canon TBA FX8 全自动生化仪,邻苯三酚红法测定 24 h 尿蛋白、全自动尿液分析仪(AVE-766) 检测尿红细胞及 BUN,苦味酸法检测 SCr 水平。

1.4.4 凝血功能指标检测: 采用 TCAutomation Hemo CELL 凝血流水线(美国沃芬公司),以免疫比浊法检测凝血功能[纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)] 变化; 采用 XN-10 [B4] 希森美康全自动模块式血液分析仪(希森美康株式会社),以流式细胞术进行血小板(PLT) 测定。

1.4.5 血清炎症指标检测: 采用 i-Readers 全自动超敏 C 反应蛋白干式免疫分析仪(上海艾瑞德生物科技有限公司),以干式免疫层析法检测 C 反应蛋白(CRP),应用星童免疫分析仪(星童医疗技术有限公司) 以循环增强免疫法检测白介素 6(IL-6),免疫散射比浊法测定肿瘤坏死因子 α(TNF-α),检测所用试剂盒均由凯创生物提供,所有试验均严格按照说明书完成。

1.4.6 安全性观察: 记录 2 组治疗期间出现的不良反应,包括低血压、恶心、腹泻等。

1.5 临床疗效评价标准^[5] 治疗结束后进行疗效评估,完全缓解: 临床症状基本消失,血清白蛋白 ≥35 g/L,尿蛋白 <0.4 g/24 h,SCr 恢复正常; 部分缓解: 尿蛋白 <3.5 g/24 h,尿蛋白水平与基础值比较降低 >50%,血清白蛋白 ≥30 g/L,SCr 稳定; 未缓解: 尿蛋白 >0.4 g/24 h,血清白蛋白 <30 g/L,SCr 不稳定。总缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验; 非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析。*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 治疗 2 周后,观察组总缓解率为 96.67%,高于对照组的 80.00%,但差异无统计学意义(*P* = 0.103),见表 2。

表 2 对照组与观察组临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the observation group

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总缓解率(%)
对照组	30	12(40.00)	12(40.00)	6(20.00)	80.00
观察组	30	15(50.00)	14(46.67)	1(3.33)	96.67

2.2 2 组治疗前后 SLEDAI 评分、ESR 比较 治疗 2 周后,2 组 SLEDAI 评分、ESR 均较治疗前降低,且观察组低于对照组(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 对照组与观察组治疗前后 SLEDAI 评分、ESR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of SLEDAI scores and ESR between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	SLEDAI 评分(分)	ESR(mm/h)
对照组 (<i>n</i> = 30)	治疗前	14.79 ± 4.11	60.08 ± 13.55
	治疗后	9.57 ± 1.29	39.56 ± 9.13
观察组 (<i>n</i> = 30)	治疗前	14.35 ± 3.06	58.42 ± 11.38
	治疗后	7.82 ± 1.30	30.44 ± 8.57
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		6.637 / <0.001	6.879 / <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		10.758 / <0.001	10.758 / <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		5.214 / <0.001	3.989 / <0.001

2.3 2 组治疗前后免疫学指标比较 治疗 2 周后,2 组 ds-DNA、抗 ANA 滴度均低于治疗前,补体 C3、C4 均高于治疗前(*P* < 0.01),且观察组改善程度优于对照

组($P < 0.01$),见表 4。

2.4 2 组治疗前后肾功能比较 治疗 2 周后,2 组 SCr、BUN、24 h 尿蛋白、尿红细胞均低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.5 2 组治疗前后凝血功能比较 治疗 2 周后,2 组血小板均较治疗前降低,但差异无统计学意义($P >$

0.05);2 组 Fib 均低于治疗前,PT、APTT 均高于治疗前($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$),见表 6。

2.6 2 组治疗前后炎性指标比较 治疗 2 周后,2 组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 、IL-1 均低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$),见表 7。

表 4 对照组与观察组治疗前后免疫学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of immunological indexes between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	ds-DNA(IU/L)	抗 ANA 滴度*	C3(g/L)	C4(g/L)
对照组 ($n = 30$)	治疗前	39.15 $\pm$ 6.38	1:12 000(1:800,1:16 000)	0.36 $\pm$ 0.10	0.08 $\pm$ 0.02
	治疗后	26.44 $\pm$ 4.29	1:800(1:400,1:1 000)	0.49 $\pm$ 0.12	0.11 $\pm$ 0.03
观察组 ($n = 30$)	治疗前	40.67 $\pm$ 7.59	1:10 000(1:800,1:16 000)	0.35 $\pm$ 0.11	0.08 $\pm$ 0.02
	治疗后	19.43 $\pm$ 3.81	1:400(1:100,1:800)	0.57 $\pm$ 0.10	0.15 $\pm$ 0.05
$t/U/P$ 对照组内值		9.054 / < 0.001	6.142 / < 0.001	4.558 / < 0.001	4.557 / < 0.001
$t/U/P$ 观察组内值		13.699 / < 0.001	5.124 / < 0.001	8.106 / < 0.001	7.120 / < 0.001
$t/U/P$ 治疗后组间值		7.102 / < 0.001	4.857 / < 0.001	3.657 / < 0.001	4.102 / < 0.001

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$

表 5 对照组与观察组治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of renal function indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	24 h 尿蛋白(g/24 h)	尿红细胞(/ μ l) *
对照组 ($n = 30$)	治疗前	315.64 $\pm$ 62.77	26.89 $\pm$ 3.77	4.82 $\pm$ 1.53	415(228,1 602)
	治疗后	107.25 $\pm$ 18.63	9.25 $\pm$ 2.30	1.79 $\pm$ 0.64	147(30,175)
观察组 ($n = 30$)	治疗前	322.80 $\pm$ 59.45	27.58 $\pm$ 4.26	4.90 $\pm$ 1.62	420(225,1 617)
	治疗后	82.33 $\pm$ 11.64	6.44 $\pm$ 2.01	1.26 $\pm$ 0.50	90(24,180)
$t/U/P$ 对照组内值		17.432 / < 0.001	21.878 / < 0.001	10.007 / < 0.001	7.864 / < 0.001
$t/U/P$ 观察组内值		21.742 / < 0.001	24.582 / < 0.001	11.760 / < 0.001	12.984 / < 0.001
$t/U/P$ 治疗后组间值		6.213 / < 0.001	5.039 / < 0.001	3.574 / < 0.001	4.321 / < 0.001

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$

表 6 对照组与观察组治疗前后凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of blood coagulation function between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	PLT($\times 10^9$ /L)	Fib(g/L)	PT(s)	APTT(s)
对照组 ($n = 30$)	治疗前	124.55 $\pm$ 43.81	2.33 $\pm$ 0.81	10.34 $\pm$ 1.85	27.18 $\pm$ 5.06
	治疗后	118.94 $\pm$ 35.65	1.35 $\pm$ 0.42	12.06 $\pm$ 1.27	32.06 $\pm$ 4.70
观察组 ($n = 30$)	治疗前	120.98 $\pm$ 40.62	2.42 $\pm$ 0.79	10.57 $\pm$ 1.90	27.41 $\pm$ 4.87
	治疗后	117.54 $\pm$ 36.70	1.02 $\pm$ 0.34	12.98 $\pm$ 1.43	34.85 $\pm$ 5.11
t/P 对照组内值		0.544 / 0.589	5.883 / < 0.001	4.198 / < 0.001	3.870 / < 0.001
t/P 观察组内值		0.344 / 0.732	8.916 / < 0.001	5.551 / < 0.001	5.773 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		0.150 / 0.881	3.345 / 0.001	2.635 / 0.011	2.201 / 0.032

表 7 对照组与观察组治疗前后炎性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 7 Comparison of inflammatory indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1(ng/L)
对照组 ($n = 30$)	治疗前	106.25 $\pm$ 17.49	72.56 $\pm$ 16.33	1159.36 $\pm$ 264.28	65.99 $\pm$ 12.50
	治疗后	83.64 $\pm$ 15.50	41.30 $\pm$ 12.52	801.75 $\pm$ 195.47	38.40 $\pm$ 9.28
观察组 ($n = 30$)	治疗前	112.03 $\pm$ 20.25	69.47 $\pm$ 15.18	1124.72 $\pm$ 283.11	66.47 $\pm$ 11.72
	治疗后	64.15 $\pm$ 16.49	28.87 $\pm$ 9.66	685.34 $\pm$ 213.72	25.29 $\pm$ 7.51
t/P 对照组内值		5.299 / < 0.001	8.321 / < 0.001	5.959 / < 0.001	9.707 / < 0.001
t/P 观察组内值		10.042 / < 0.001	12.359 / < 0.001	6.784 / < 0.001	16.204 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		4.717 / < 0.001	4.305 / < 0.001	2.202 / 0.032	6.015 / < 0.001

2.7 2 组不良反应比较 治疗期间, 观察组出现低血压 1 例(收缩压 80 mmHg, 舒张压 50 mmHg), 经对症处理后收缩压恢复至 110 mmHg, 舒张压恢复至 70 mmHg; 对照组出现恶心 1 例, 轻微腹泻 2 例, 症状轻微均可耐受。2 组均未见其他不良反应。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.268, P=0.605$)。

3 讨论

LN 是由多种因素诱发的一种自身免疫性肾脏损伤性疾病, 远期出现终末期肾脏病风险大, 而 70% 的重症 LN 患者存在狼疮活动, 常伴发急性肾损伤, 且病理活检可见活动性病变, 肾间质炎性反应浸润严重^[6-8]。临床若未及时诊断和正确治疗, 病情会进一步加重, 甚至发生不可逆的肾衰竭。

霉酚酸酯是霉酚酸(MPA)酯类衍生物, 经代谢后形成霉酚酸, 具有快速抑制淋巴细胞增殖效果, 在 LN 治疗中, 可达到缓解病情作用, 但对于症状危急、进展较快的重症患者, 还需结合其他方案强化治疗效果^[9]。2019 年移植学会和欧洲抗风湿病联盟联合欧洲肾脏学会—欧洲透析关于 ASFA 指南和 LN 管理均推荐将血浆置换作为重症 LN 患者的治疗措施^[10]。董建华等^[11]研究报道, 双重血浆置换能有效减轻重症 LN 患者病情, 改善肾功能及免疫功能, 临床应用取得显著效果。而詹元英等^[12]发现, 双重血浆置换能降低 ANCA 相关性血管炎肾损害患者的病情活动性, 改善肾功能, 且安全性高, 值得临床推广应用。由此, 本研究首次尝试将双重血浆置换应用于重症 LN 合并急性肾损伤患者, 结果显示, 治疗 2 周后观察组 SLEDAI 评分及肾功能指标均低于对照组($P<0.01$), 与以往研究结果相符^[13]。分析原因在于, 双重血浆置换在血浆置换基础上采用两级滤器进行高选择性的大分子致病物质清除, 可迅速清除血浆内大量的异常免疫复合物、抗原、免疫球蛋白、抗体及相关淋巴因子等^[14], 清除封闭性抗体, 调节免疫系统, 恢复网状内皮细胞的吞噬功能, 是 LN 治疗的有效辅助手段, 能快速有效地清除血清中自身抗体, 控制狼疮活动, 以改善肾功能状态。

ds-DNA、抗 ANA 滴度及补体 C3、C4 是反映系统性红斑狼疮患者肾脏受累和病情严重程度的重要指标, 研究报道, 经双重血浆置换治疗后, 狼疮患者抗 ds-DNA、ANA 转阴率为 54.56%、36.37%, 且补体 C3、C4 水平显著升高^[15]。在血浆置换中双重置换系统可通过不同孔径分离设备, 对血浆蛋白进行严格控制, 以保证补充液输回至患者体内, 短时间内有效调节免疫系统, 恢复细胞免疫功能, 有效调节 LN 患者免疫系统, 达到控制狼疮病情的目的。本研究显示, 治疗 2 周后

观察组 ds-DNA、抗 ANA 滴度低于对照组, C3、C4 高于对照组($P<0.05$), 进一步证实双重血浆置换可有效减轻 LN 合并急性肾损伤患者病情程度, 而这种免疫调节功能可能也是本研究方案效果显著的重要机制之一。

LN 是一种全身免疫性疾病, 累及肾脏, 而 T 细胞在 LN 的发生、发展中具有重要作用, 其中 B 细胞所致自身抗体呈 T 细胞依赖性, 并已证实 B 淋巴细胞在 LN 中的作用主要依赖于其产生大量的 IL-4、IL-6、TNF- α 、CRP 等炎性细胞因子。本研究显示, 治疗 2 周后观察组血清 IL-6、CRP、TNF- α 、IL-4 均低于对照组($P<0.01$), 原因在于, 双重血浆置换在减少对营养物质影响的同时, 可进一步对患者血液内的大量炎性因子和致病物质进行有效清除, 这对减轻 LN 合并急性肾损伤患者炎症反应, 降低 IL-4、IL-6、TNF- α 、CRP 水平具有重要作用^[16]。此外, LN 可造成血管内皮细胞受损, 加之多种免疫因素所致内皮细胞遭受损害, 造成血小板释放和聚集, 组织纤溶酶原激活物减少, 使血液处于高凝状态, 进一步加重病情^[17]。本研究对其进行检测发现, 治疗 2 周后观察组 Fib 低于对照组, PT、APTT 高于对照组($P<0.01$), 表明双重血浆置换对改善 LN 合并急性肾损伤患者凝血功能具有积极作用, 但其具体作用机制仍需进一步深入探究。此外, 本研究发现, 治疗期间观察组仅有 1 例患者出现低血压, 经对症处理后血压恢复正常; 对照组出现恶心 1 例, 轻微腹泻 2 例, 症状轻微均可耐受, 且 2 组均未见其他不良反应, 可见本研究采取的治疗方案可保证患者治疗的安全性。

综上所述, 双重血浆置换可调节 LN 合并急性肾损伤患者免疫系统, 降低炎症反应, 改善肾功能及凝血功能, 迅速控制病情活动, 为进一步治疗创造有利条件。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李晓英: 设计研究方案, 分析试验数据, 进行统计学分析, 论文撰写; 杨丹丹: 实施研究过程, 资料搜集整理; 黄辉: 实施研究过程, 资料搜集整理; 朱征西: 提出研究思路, 论文修改, 论文审核; 王映秀: 实施研究过程, 资料搜集整理

参考文献

- [1] 阎磊, 王丽姣, 朱清, 等. 70 例狼疮性肾炎患者肾脏纤维化及临床指标分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 40-43. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.01.011.
- Yan L, Wang LJ, Zhu Q, et al. Analysis of renal fibrosis and clinical indicators in 70 patients with lupus nephritis[J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Treatment, 2020, 34(1): 40-43. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.01.011.

- [2] Shindo M, Oguchi K, Kimikawa C, et al. Catheter-related obstruction of the right brachiocephalic vein following hemodialysis in a patient with lupus nephritis [J]. J Vasc Access, 2021, 22 (3) : 488-491. DOI: 10. 1177/1129729820926081.
- [3] 章海涛, 谌达程, 周敏林, 等. 双重血浆置换治疗伴血栓性微血管病狼疮性肾炎的临床疗效 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28 (3) : 201-206. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2019. 03. 001.
Zhang HT, Chen DC, Zhou ML, et al. Clinical efficacy of dual plasma exchange in the treatment of lupus nephritis with thrombotic microvascular disease [J]. Journal of Kidney Disease and Dialysis Renal Transplantation, 2019, 28 (3) : 201-206. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2019. 03. 001.
- [4] Maxted AP, Connell R, Hussain F. Double filtration plasmapheresis-10-year pediatric experience as an alternative to plasma exchange [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59 (6) : 102928. DOI: 10. 1016/j. transci. 2020. 102928.
- [5] 赵琳娜, 李洪艳, 张威, 等. 昆仙胶囊联合来氟米特治疗狼疮性肾炎临床疗效的回顾性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (8) : 1489-1493. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2022. 08. 018.
Zhao LN, Li HY, Zhang W, et al. A retrospective study on the clinical efficacy of Kunxian capsule combined with leflunomide in the treatment of lupus nephritis [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2022, 22 (8) : 1489-1493. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2022. 08. 018.
- [6] 马沙, 应继鹏, 冯娟娟, 冯替麦, 酚酯联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎临床研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30 (18) : 29-30. DOI: 10. 16458/j. cnki. 1007-0893. 2020. 18. 013.
Ma S, Ying JP, Feng JJ. Clinical study of mycophenolate mofetil combined with cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis [J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 30 (18) : 29-30. DOI: 10. 16458/j. cnki. 1007-0893. 2020. 18. 013.
- [7] 蔡姣, 吕晶. 血液透析仪治疗狼疮性肾炎尿毒症患者的临床护理 [J]. 医疗装备, 2021, 34 (6) : 124-125. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-2376. 2021. 06. 070.
Cai J, Lyu J. Clinical nursing of uremic patients with lupus nephritis treated with hemodialysis instrument [J]. Medical Equipment, 2021, 34 (6) : 124-125. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-2376. 2021. 06. 070.
- [8] 苗译元, 李喆, 许书添, 等. 重症监护病房收治重症活动性狼疮性肾炎患者的临床特征及转归 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30 (4) : 321-326. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 004.
Miao YY, Li Z, Xu ST, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe active lupus nephritis admitted to the intensive care unit [J]. Journal of Kidney Diseases and Dialysis Renal Transplantation, 2021, 30 (4) : 321-326. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 004.
- [9] 刘欢, 丁宁, 田丽, 等. 霉酚酸酯诱导治疗对狼疮性肾炎患者 Treg/Th17 的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (12) : 2140-2146. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-4703. 2021. 12. 028.
Liu H, Ding N, Tian L, et al. Effect of mycophenolate mofetil induction therapy on Treg/Th17 in patients with lupus nephritis [J]. Labeled Immunoassay and Clinical, 2021, 28 (12) : 2140-2146. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-4703. 2021. 12. 028.
- [10] Liu Y, Zhang B, Ma J, et al. Double-filtration plasmapheresis combined with immunosuppressive treatment for severe pemphigus: 10 years' experience of a single center in China [J]. J Clin Apher, 2021, 36 (1) : 20-27. DOI: 10. 1002/jca. 21829.
- [11] 董建华, 黄力, 李川, 等. 离心/膜分离组合式双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎的临床研究 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30 (4) : 308-314. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 002.
Dong JH, Huang L, Li C, et al. Clinical study on the treatment of severe lupus nephritis with centrifugation/membrane separation combined double plasma exchange [J]. Journal of Kidney Disease and Dialysis Renal Transplantation, 2021, 30 (4) : 308-314. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 002.
- [12] 詹元英, 王静. 双重血浆置换对 ANCA 相关性血管炎肾损害患者肾功能和 BVAS 评分的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2021, 41 (10) : 2341-2347. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2021. 10. 018.
Zhan YY, Wang J. Effect of double plasma exchange on renal function and BVAS score in patients with renal damage caused by ANCA associated vasculitis [J]. Journal of Clinical and Pathology, 2021, 41 (10) : 2341-2347. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2021. 10. 018.
- [13] 万微波, 卢蓉, 熊蓉, 等. 双重血浆置换联合免疫抑制剂治疗重症狼疮性肾炎疗效及对外周血 Alb BUN WBC 水平的影响 [J]. 河北医学, 2022, 28 (1) : 61-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2022. 01. 013.
Wan WB, Lu R, Xiong R, et al. Effect of double plasma exchange combined with immunosuppressant on severe lupus nephritis and its influence on peripheral blood Alb BUN WBC level [J]. Hebei Medical Science, 2022, 28 (1) : 61-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2022. 01. 013.
- [14] 贺新春, 陈亮, 唐世刚, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (6) : 613-618. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 016.
He XC, Chen L, Tang SG, et al. Efficacy and safety of dual plasma molecular adsorption system in the treatment of liver failure: a Meta-analysis [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 (6) : 613-618. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 016.
- [15] Yung S, Yap DY, Chan TM. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies [J]. F1000Res, 2020, 4 (9) : 1000. DOI: 10. 12688/f1000research. 22438.
- [16] Jing C, Castro-Dopico T, Richoz N, et al. Macrophage metabolic reprogramming presents a therapeutic target in lupus nephritis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 30 (26) : 15160-15171. DOI: 10. 1073/pnas. 2000943117.
- [17] 丁秋燕, 陈莎莎, 汪伟, 等. 血小板和淋巴细胞联合检测评估狼疮性肾炎疾病活动度的作用 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17 (3) : 109-113. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2020. 03. 031.
Ding QY, Chen SS, Wang W, et al. The role of combined detection of platelet and lymphocyte in evaluating the disease activity of lupus nephritis [J]. Journal of Practical Hospital, 2020, 17 (3) : 109-113. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2020. 03. 031.

(收稿日期: 2022 - 08 - 30)