

# 药物联合血浆置换治疗难治性类风湿关节炎的临床观察

周涛 许超平 肖颖 张倩

**【摘要】 目的** 探讨药物联合血浆置换(PE)在难治性类风湿关节炎(RA)治疗中的价值。**方法** 将 80 例难治性 RA 患者随机分成 PE 治疗组 and 对照组各 40 例,比较两组患者治疗前及治疗后 7 d、28 d、56 d 的 28 个关节活动疾病指数(DAS28)、疼痛视觉模拟评分(VAS)、类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、淋巴细胞水平及疗效。**结果** PE 治疗组较对照组治疗后第 7 d、28 d、56 d 的 DAS28、VAS、ESR 水平及第 7 d、28 d 的 RF、抗 CCP 抗体、CRP 水平均明显降低( $P < 0.05$ ),美国风湿病学会(ACR)20、ACR50、ACR70 明显改善( $P < 0.05$ )。治疗后第 7 d、28 d PE 治疗组 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup>T 细胞比例较治疗前明显降低( $P < 0.05$ );CD4<sup>+</sup>T 细胞比例较治疗前和同时间对照组均明显升高( $P < 0.05$ )。PE 治疗组第 7 d、28 d 的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值较治疗前和与同期对照组均明显升高( $P < 0.05$ ),而对照组治疗前后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PE 治疗不良反应轻,对症处理后病情均好转。**结论** 药物联合 PE 治疗能迅速缓解难治性 RA 患者的临床症状,不良反应轻,对难治性 RA 有明显治疗效果。

**【关键词】** 类风湿关节炎; 血浆置换; T 淋巴细胞亚群

**Clinical observation of drugs combined with plasma exchange in the treatment of refractory rheumatoid arthritis** Zhou Tao, Xu Chaoping, Xiao Ying, Zhang Qian. Department of Rheumatology and Immunology, Wuhan Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the value of drug combined with plasma exchange (PE) in the treatment of refractory rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 80 cases of refractory RA patients were randomly divided into PE treatment group and control group with 40 cases in each group. Disease activity score 28 (DAS28), VAS, rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies, lymphocytes and efficacy were compared before treatment and at 7 d, 28 d, and 56 d after treatment. **Results** Compared with the control group, DAS28, VAS, ESR in the PE treatment group were significantly decreased at 7 d, 28 d and 56 d after treatment, and RF, anti-CCP antibody, CRP were significantly decreased at 7 d, 28 d after treatment ( $P < 0.05$ ). American college of rheumatology (ACR) 20, ACR50 and ACR70 were significantly improved ( $P < 0.05$ ). The ratios of CD3<sup>+</sup>T cells in the PE group was significantly higher at 7 d and 28 d than those before treatment ( $P < 0.05$ ), the ratios of CD8<sup>+</sup>T lymphocytes were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the ratio of CD4<sup>+</sup>T cells was significantly higher than those before treatment and at the same period in the control group ( $P < 0.05$ ). The ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T lymphocytes in the PE treatment group was significantly higher than those before and at 7 d, 28 d after the treatment ( $P < 0.05$ ), while the difference in the control group before and after treatment was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The adverse reaction of PE treatment was mild, and the condition was improved after symptomatic treatment. **Conclusion** Drug combined with PE therapy can quickly relieve the clinical symptoms of refractory RA patients with mild adverse reaction, and has an obvious therapeutic effect on refractory RA.

**【Key words】** Arthritis rheumatoid; Plasma exchange; T lymphocyte subsets; Clinical observation

类风湿关节炎(RA)是以关节滑膜病理性增生、血管翳形成、关节侵蚀导致骨破坏及关节功能障碍为特点的慢性系统性自身免疫病。有 30% ~ 40% 的 RA

患者对单用或联合应用两种传统的改变病情抗风湿药(DMARDs)连续 6 个月治疗无应答,为难治性 RA<sup>[1]</sup>。这类患者迫切需要有效的治疗方法。血浆置换(PE)近年来应用于多种急危重症的治疗,如血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、脱髓鞘病变、肝衰竭、急性中毒等,已获得良好效果<sup>[2-3]</sup>。但限于血浆来源不足、医疗费用

较高等原因, PE 应用于难治性 RA 的治疗效果和机制等方面的临床报道不多, 缺乏多中心、大样本的临床研究数据。本研究通过观察 PE 治疗难治性 RA 的效果及临床指标变化等, 探讨其治疗价值和相关机制。

## 对象与方法

1. 对象: 2016 年 4 月 ~ 2018 年 11 月就诊于我科的 80 例难治性 RA 患者, 均符合美国风湿病学会 (ACR) 1987 年修订的 RA 诊断标准<sup>[4]</sup>。纳入标准: (1) 通过非甾体抗炎药 (NSAIDs) 与 DMARDs 治疗 6 个月以上, 疾病仍处于活动期, 并符合以下 3 条及以上: ①中等强度的休息痛: 疼痛视觉模拟评分 (VAS) 3 ~ 6; ②晨僵时间  $\geq 60$  min; ③3 个以上关节肿胀; ④关节压痛数量  $\geq 8$  个关节; ⑤红细胞沉降率 (ESR)  $\geq 30$  mm/h 或 C 反应蛋白 (CRP)  $\geq 20$  mg/L; ⑥28 个关节疾病活动指数 (DSA28)  $\geq 5.1$ <sup>[5]</sup>。(2) 入组前停用糖皮质激素 3 个月, 停用 DMARDs 1 个月; 或未使用过任何 DMARDs 治疗。排除标准: 凝血功能异常; 合并严重心、脑、肝、肾和血液系统疾病; 合并精神疾病; 妊娠和哺乳期妇女; 有甲氨蝶呤 (MTX) 过敏史; 严重过敏体质; 病毒性肝炎; 肺结核; 非活动期 RA。将 80 例患者随机分为 PE 治疗组和对照组, 其中 PE 治疗组 40 例, 男 13 例, 女 27 例, 年龄 25 ~ 65 岁, 平均年龄 (37.6  $\pm$  12.7) 岁, 病程 1.3 ~ 10.7 年, 平均病程 (4.2  $\pm$  2.5) 年; 对照组 40 例, 男 15 例, 女 25 例, 年龄 22 ~ 61 岁, 平均年龄 (36.2  $\pm$  9.3) 岁, 病程 1.5 ~ 13.1 年, 平均病程 (4.5  $\pm$  2.8) 年。两组患者性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经过我院伦理委员会审批, 所有患者均签署知情同意书。

## 2. 方法

(1) 治疗方法: 予对照组患者 MTX 10 mg 每周 1 次口服, 来氟米特 (LEF) 20 mg 每天 1 次口服, 塞来昔布 200 mg 每天 2 次口服治疗。予 PE 治疗组 MTX 10 mg 每周 1 次口服联合 PE 隔日 1 次治疗, 共 3 次。PE 使用德国 COM. TEC 血细胞分离机进行, 术前行双侧肘前静脉穿刺, 放置留置针建立血管通道, 每次置换量为 40 ~ 50 ml/kg, 置换液使用新鲜冰冻血浆 40 ml/kg, 每次 PE 量约 2 500 ml, 枸橼酸钠抗凝剂 500 ml 抗凝, 术前予地塞米松 5 mg 预防过敏反应, 置换过程中使用葡萄糖酸钙 20 ml 缓慢静注预防低钙反应, 血流速度为 30 ~ 50 ml/min, 每次置换时间约 1.5 ~ 2.5 h, 治疗过程观察患者生命体征及其他可能的不良反应发生情况。

(2) 观察指标: 比较两组患者治疗前及治疗后第 7 d、28 d、56 d 的 VAS、类风湿因子 (RF)、ESR、CRP、抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体及淋巴细胞亚群 (美国 BD 公

司 FACSClibur 流式细胞仪检测)。常规检测患者血常规、肝功能和尿常规。

(3) 疗效评定标准: 根据 ACR 疗效评价标准, 将 ACR20、ACR50、ACR70 作为疗效评价指标。ACR20 标准: 患者关节的肿胀及触痛数 (28 个) 有 20% 及以上改善, 同时符合以下 5 项中至少 3 项有 20% 改善者: (1) 患者对疼痛的自我评价 VAS; (2) 患者对目前疾病总体状况的自我评价 VAS; (3) 医生对患者疾病总体状况评价的 VAS; (4) 健康评估问卷 (HAQ); (5) 急性期反应物: ESR、CRP。ACR50、ACR70 标准: 相应改善百分率分别为 50%、70% 及以上。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料采用 *K-S* 检验和 *Levene's* 检验进行正态性和方差齐性检验, 正态分布资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *LSD* 检验; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 *Kruskal-Wallis H* 检验。计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者治疗前基线资料比较: 两组患者基线用药情况比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。两组患者治疗前 VAS、DAS28、RF、ESR、CRP、抗 CCP 抗体比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2、3。

表 1 两组患者基线用药情况比较 (例)

组别	例数	MTX	LEF	HCQ	MTX + LEF	MTX + HCQ	MTX + THD	LEF + HCQ
PE 治疗组	40	5	4	3	13	7	3	5
对照组	40	6	4	4	11	8	3	4

注: HCQ: 羟氯喹; THD: 雷公藤

2. 两组患者治疗后疗效比较: 治疗前及治疗后第 7 d、28 d、56 d 两组患者的 ACR20、ACR50、ACR70 均改善, PE 治疗组较同期对照组改善更明显 ( $P < 0.05$ )。PE 治疗组治疗后 DAS28、VAS 较治疗前和同期对照组改善明显 ( $P < 0.05$ ), 对照组 DAS28、VAS 在治疗后第 56 d 时才较同组治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

3. 两组患者治疗后临床指标比较: 治疗后 PE 治疗组的 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体较治疗前均明显改善 ( $P < 0.05$ ), 且较对照组治疗后第 7 d、第 28 d 均明显改善 ( $P < 0.05$ ), 但治疗后第 56 d 两组 CRP、RF、抗 CCP 抗体比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组 ESR、CRP 在治疗后第 7 d、28 d、56 d 较治疗前均明显改善 ( $P < 0.05$ ), 但 RF、抗 CCP 抗体在第 56 d 时才较同组治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者治疗前病情程度及治疗后疗效比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	DAS28	VAS	ACR20(%)	ACR50(%)	ACR70(%)
PE 治疗组	治疗前	40	7.6 ± 2.1	5.9 ± 2.5	—	—
	治疗后第 7 d	40	5.6 ± 2.3 <sup>ab</sup>	4.5 ± 2.2 <sup>ab</sup>	82.2 <sup>a</sup>	70.1 <sup>a</sup>
	治疗后第 28 d	40	4.2 ± 2.1 <sup>ab</sup>	3.5 ± 1.4 <sup>ab</sup>	74.9 <sup>a</sup>	68.9 <sup>a</sup>
	治疗后第 56 d	40	3.8 ± 1.9 <sup>ab</sup>	2.5 ± 0.9 <sup>ab</sup>	68.5 <sup>a</sup>	60.5 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	40	7.5 ± 2.3	6.5 ± 2.7	—	—
	治疗后第 7 d	40	7.3 ± 1.8	6.7 ± 2.3	65.5	61.5
	治疗后第 28 d	40	6.9 ± 2.5	4.9 ± 2.4	54.3	51.3
	治疗后第 56 d	40	6.5 ± 1.7 <sup>b</sup>	4.5 ± 1.2 <sup>b</sup>	55.6	48.6

注:与同期对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同组治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后临床指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/ml)	抗 CCP 抗体(U/ml)
PE 治疗组	治疗前	40	68.1 ± 14.5	35.3 ± 11.2	503.6 ± 272.5
	治疗后第 7 d	40	31.0 ± 8.2 <sup>ab</sup>	6.8 ± 3.2 <sup>ab</sup>	145.1 ± 85.5 <sup>ab</sup>
	治疗后第 28 d	40	26.0 ± 7.7 <sup>ab</sup>	3.3 ± 1.5 <sup>ab</sup>	123.6 ± 79.6 <sup>ab</sup>
	治疗后第 56 d	40	28.2 ± 6.2 <sup>ab</sup>	3.2 ± 1.2 <sup>b</sup>	208.2 ± 119.6 <sup>b</sup>
对照组	治疗前	40	72.1 ± 13.7	38.0 ± 10.5	480.1 ± 302.3
	治疗后第 7 d	40	59.4 ± 14.3 <sup>b</sup>	15.2 ± 5.5 <sup>b</sup>	433.6 ± 151
	治疗后第 28 d	40	46.6 ± 12.5 <sup>b</sup>	8.2 ± 4.8 <sup>b</sup>	451.6 ± 120.3
	治疗后第 56 d	40	38.7 ± 12.6 <sup>b</sup>	3.5 ± 1.5 <sup>b</sup>	287.8 ± 224.5 <sup>b</sup>

注:与同期对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同组治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 两组患者淋巴细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> T 淋巴细胞(%)	CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞(%)	CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞(%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞比值
PE 治疗组	治疗前	40	49.4 ± 12.9	14.5 ± 9.7	31.4 ± 6.2
	治疗后第 7 d	40	64.2 ± 2.1 <sup>a</sup>	36.5 ± 8.9 <sup>ab</sup>	23.2 ± 5.6 <sup>ab</sup>
	治疗后第 28 d	40	61.8 ± 13.9 <sup>a</sup>	32.5 ± 2.7 <sup>ab</sup>	25.5 ± 6.8 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	40	53.8 ± 15.6	18.6 ± 8.3	32.2 ± 5.3
	治疗后第 7 d	40	56.9 ± 12.5	26.9 ± 7.4	34.3 ± 6.1 <sup>a</sup>
	治疗后第 28 d	40	57.5 ± 12.7	24.5 ± 5.8	24.0 ± 7.2 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

4. 两组患者治疗前后淋巴细胞亚群比较:治疗后第 7 d、28 d PE 治疗组 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例较治疗前明显降低( $P < 0.05$ );CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例较治疗前和同时间对照组均明显升高( $P < 0.05$ )。对照组治疗后第 7 d 的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例较治疗前明显升高,第 28 d 较治疗前明显下降( $P < 0.05$ );PE 治疗组第 7 d、28 d 的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值较治疗前和与同期对照组均明显升高( $P < 0.05$ ),而对照组治疗前后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

5. 两组患者不良反应发生情况:PE 治疗组中 4 例出现皮肤瘙痒、红斑,给予异丙嗪 25 mg 对症治疗 1~3 h 后症状消失;5 例患者在 PE 治疗后 30 min 出现口周麻木,给予葡萄糖酸钙 10 ml 注射后症状缓解。PE 治疗组和对照组中分别有 5 例和 3 例患者出现轻度红细胞减少,2 周后复查基本恢复正常,两组患者均未出现肝肾功能异常。

## 讨 论

RA 是一种常见的自身免疫疾病,其发病机制尚不清楚,体液免疫及细胞免疫失调是致病机制之一,高滴度 RF、抗 CCP 抗体与 RA 骨侵蚀、骨破坏相关<sup>[6]</sup>。传统药物对难治性 RA 的治疗效果不佳,易合并严重并发症或致残、致死。PE 通过建立血液回路,将患者血液引至体外,经血细胞分离机分离血浆和血细胞成分,弃去血浆,而把细胞成分及补充的新鲜血浆和平衡液等量回输体内,以清除体内致病物质,如自身抗体、循环免疫复合物、粘附分子、炎症因子及激活的补体等<sup>[7-8]</sup>。RA 是美国血浆透析协会(ASFA)推荐的 PE 适应证之一<sup>[9]</sup>,PE 多用于治疗难治性及重症 RA。本研究结果显示,80 例难治性 RA 患者经 PE 治疗后效果显著,炎症指标、DAS28 等均明显改善,ACR20、ACR50 及 ACR70 明显提高,临床症状短期内(7 d)迅速缓解且在一定时期内(56 d)维持稳定状态,表现为

主观症状及 RF、抗 CCP 水平明显改善,提示 PE 治疗难治性 RA 的机制与迅速清除患者体内高滴度自身抗体如 RF、抗 CCP 抗体等有关。Lokhandwala 等<sup>[10]</sup>观察 1 例合并高粘滞综合征(HVS)的 71 岁女性 RA 患者发现,其 RF 高达 57 400 IU/ml(正常 < 35 IU/ml),是 HVS 致病因素之一,经过糖皮质激素联合 PE 治疗后,该患者 RF 水平明显下降,HVS 症状消失,证实 PE 通过降低 RF 等致病因子改善患者临床症状。

另外,T 淋巴细胞亚群失衡如 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值失衡在 RA 发病中起重要作用<sup>[11]</sup>,且与多种自身免疫疾病的发病有关<sup>[12]</sup>。本研究观察到 PE 治疗组治疗前后第 7 d、28 d 及与同期对照组相比 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值明显改变,提示 PE 治疗能改善难治性 RA 患者失衡的淋巴细胞亚群(第 56 d 两组均有部分患者未完成检查,故未进行比较)。T 淋巴细胞分为 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>亚群和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>亚群,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞又称为辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞),可分泌细胞因子,激活免疫细胞,并通过信号传导激活 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞,发挥其细胞毒性作用,杀伤靶细胞。Hidaka 等<sup>[13]</sup>采用双盲对照方法观察 25 例难治性 RA 患者应用 PE 去除白细胞的治疗作用,发现经过连续 3 次治疗后,79% 患者的症状明显好转。其治疗机制与下调 T 淋巴细胞活性、调节细胞因子失衡和恢复调节性 T 淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 淋巴细胞,Treg 细胞)功能有关<sup>[14]</sup>。Johannes 等<sup>[15]</sup>在 RA 患者外周血和关节腔液中发现活化的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞及高水平的炎症因子如干扰素(IFN)- $\gamma$ 、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等,提示 PE 通过调节难治性 RA 患者 T 淋巴细胞亚群失衡、下调炎症因子水平起作用,如上调 Treg 细胞水平发挥抑制炎症的作用。

本研究进一步证实了药物联合 PE 在难治性 RA 治疗中起效迅速,并在一段时间内能维持病情稳定,其治疗机制值得深入探讨。但本研究仅从自身抗体清除、下调免疫细胞活性等方面进行探讨,不能全面阐明 PE 对难治性 RA 的作用。我们推测 PE 治疗除了具有能够迅速清除自身抗体、循环免疫复合物、致病因子、炎性介质的“清洗作用”外,也可能通过存在于置换体内的健康人血浆中的“抑炎因子”,如生长抑制因子(ING)-4 能抑制血管内皮细胞的增殖及迁移,下调血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的表达,抑制血管生成<sup>[16]</sup>、血管翳形成和骨侵蚀。此外,人体多种细胞可分泌“外泌体”——一种存在于血浆中的亚细胞物质,不同细胞来源的外泌体执行不同的生理功能。郭礼妍等<sup>[17]</sup>报道人脐带间充质干细胞来源外泌体能通过上调 Treg 细胞、下调 Th17

细胞发挥免疫调节作用,而 Treg 细胞来源的外泌体可以抑制效应 T 淋巴细胞活化,诱导免疫耐受形成<sup>[18]</sup>。由于血浆是构成人体内环境稳定的物质基础,其复杂的成分在调节免疫功能方面至关重要。炎症发生的内环境“失衡”也可能是 RA 发病机制中的重要环节。由于本研究存在样本量较小、观察时间较短等不足,而 RA 发病是多因素共同作用,炎症因子、免疫细胞及内环境之间的复杂关系有待进一步研究明确。以血浆成分为主的内环境在免疫启动、发生、发展及限制方面所起的作用将成为我们今后深入研究的方向之一,为 PE 在难治性 RA 中的潜在治疗机制作进一步探讨。

## 参 考 文 献

- [1] Halilova KI, Brown EE, Morgan SL, et al. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? [J]. Int J Rheumatol, 2012, 2012: 978396.
- [2] 黄劲, 郭维, 刘丹, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎继发性血栓性血小板减少性紫癜的临床特点分析[J]. 中国医药, 2017, 12(3): 387-391.
- [3] 夏云金, 周梅玲, 李章志, 等. 血浆置换治疗难治性过敏性紫癜 34 例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 244-245.
- [4] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(6): 727-735.
- [5] Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists[J]. J Rheumatol, 1993, 20(3): 579-581.
- [6] 张文兰, 胡同平, 王永福, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断、治疗及预后的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(11): 1541-1544.
- [7] Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies[J]. J Neuroimmunol, 2011, 231(1-2): 61-69.
- [8] 周蕾, 龚德华. 血液净化治疗在单克隆  $\gamma$  球蛋白相关肾病中的应用[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(7): 449-452.
- [9] Szczepiorkowski Z, Bandarenko M, Kim H, et al. Guideline on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidencebased approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis[J]. J Clin Apheresis, 2007, 22(1): 106-175.
- [10] Lokhandwala PM, Shabihkhani M, Ness PM, et al. Therapeutic plasma exchange for hyperviscosity syndrome secondary to high rheumatoid factor[J]. Transfus Apher Sci, 2018, 57(2): 225-227.
- [11] Wang B, Gonzalez A, Benoist C, et al. The role of CD8<sup>+</sup>T cells in the initiation of insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Eur J Immunol, 1996, 26(8): 1726-1769.
- [12] Sun D, Whitaker JN, Huang Z, et al. Myelin antigen-specific CD8<sup>+</sup>T cells are encephalitogenic and produce severe disease in C57BL/6 mice[J]. J Immunol, 2001, 166(12): 7579-7587.
- [13] Hidaka T, Hashiba Y, Kubo K, et al. Leukocytapheresis in rheumatoid arthritis[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(5): 698-702.
- [14] Sokolov AV, Shmidt AA, Lomakin YA. B Cell Regulation in Autoimmune Diseases[J]. Acta Naturae, 2018, 10(3): 11-22.
- [15] Johannes F, Andrea R, Rusmir H, et al. Premature senescence of T-cell subsets in axial spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(4): 748-754.
- [16] 李悦, 杨向红. 生长抑制因子 4 对内皮细胞增殖、迁移及血管形成相关因子表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(2): 160-164.
- [17] 郭礼妍, 赖沛龙, 耿素霞, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体对 Treg 和 Th17 细胞的调节作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 221-226.
- [18] Smyth LA, Ratnasothy K, Tsang JY, et al. CD73 expression on extracellular vesicles derived from CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T cells contributes to their regulatory function[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(9): 2430-2440.

(收稿日期: 2019-04-22)

(本文编辑: 张一冰)