[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.05.009
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.05.009

· 论著 ·

无血浆的血浆置换术联合化疗在多发性骨髓瘤治疗中的作用及安全性研究

李章志　张露璐　郭毅刚　胡平　龙志国　张荣耀　周梅玲　陈旭　万楚成

[摘要]　**目的**　探讨无血浆的血浆置换术在多发性骨髓瘤(MM)患者治疗中的作用及其安全性。**方法**　回顾性纳入新诊断 MM(NDMM)患者 72 例,依据是否接受无血浆的血浆置换治疗将所有 NDMM 患者分为试验组(接受无血浆的血浆置换术序贯化疗,40 例)及对照组(未行血浆置换而单纯化疗治疗,32 例)。收集所有患者初诊时的临床资料,包括性别、年龄≥65 岁、国际分析系统(ISS)分期、乳酸脱氢酶(LDH)水平升高(LDH > 240 U/L)、球蛋白(GLO)水平升高(GLO > 40 g/L)、血清肌酐(SCr)水平升高(SCr > 178 μmol/L)情况及血液炎症因子[白细胞介素(IL)-6、血管内皮生长因子(VEGF)]、GLO、血清 β_2 微球蛋白(β_2-MG)、SCr 水平,记录所有患者无血浆的血浆置换及化疗期间出现的不良事件并进行比较。**结果**　试验组 ISS 分期为Ⅲ期、LDH 水平升高、GLO 水平升高、SCr 水平升高患者比例及 IL-6、VEGF、GLO、β_2-MG、SCr 水平均高于对照组($P < 0.05$)。试验组患者血浆置换后及化疗后、对照组患者化疗后的 IL-6、VEGF、GLO、β_2-MG、SCr 水平均较同组初诊时明显下降($P < 0.05$)。试验组患者化疗后总有效率(ORR)高于对照组($P > 0.05$)。两组患者无血浆的血浆置换及化疗期间总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论**　无血浆的血浆置换序贯化疗降低 MM 患者的炎症因子水平及改善血液生化指标水平的效果不亚于单纯化疗。无血浆的血浆置换术序贯化疗治疗方法在 MM 治疗中安全可行。

[关键词]　多发性骨髓瘤;　血浆置换;　血管内皮生长因子;　白细胞介素(IL)-6;　化疗
[中图分类号]　R551.3　　[文献标识码]　A

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81900141);湖北省教育厅科学技术研究计划指导性项目(B2013104)

作者单位:442000 湖北十堰,十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院血液内科(李章志、张露璐、郭毅刚、胡平、张荣耀、周梅玲、陈旭、万楚成);复旦大学附属浦东医院血液内科(龙志国)

[9] Zuo PY, Chen XL, Liu YW, et al. Non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio as an independent risk factor for the development of chronic kidney disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(6): 582-587.
[10] Eliasson B, Cederholm J, Eeg-Olofsson K, et al. Clinical Usefulness of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes: A report from the Swedish Diabetes Register[J]. Diabetes Care, 2011, 34(9): 2095-2100.
[11] You J, Wang Z, Lu G, et al. Association between the Non-high-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Risk of Coronary Artery Disease[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7146028.
[12] 左惠娟,杨红霞,南楠,等. 中国初发急性心肌梗死的青年患者 ASCVD 传统危险因素与美国相关研究结果的差异分析[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(6): 580-585.
[13] Dugani SB, Ayala Melendez AP, Reka R, et al. Risk factors associated with premature myocardial infarction: a systematic review protocol[J]. BMJ Open, 2019, 9(2): e023647.
[14] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction(2018)[J]. Eur Heart J, 2019, 40(3): 237-269.
[15] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
[16] Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: A triumph of simplicity[J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 473-483.
[17] Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(11): 1263-1282.
[18] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation(EACPR)[J]. Atherosclerosis, 2016, 253: 281-344.
[19] 杨红霞,左惠娟,贾淑杰,等. 青年初发急性冠状动脉综合征患者危险因素分布特点及变化趋势[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(3): 242-249.
[20] Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(9): 1846-1855.
[21] 高晓津,杨进刚,杨跃进,等. 中国急性心肌梗死患者不同年龄组心血管危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(40): 3251-3256.
[22] 付丽,董茜,韩晓涛,等. 不同年龄急性 ST 段抬高型心肌梗死患者临床及冠状动脉病变特点[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 18-21.
[23] 杨红霞,左惠娟,贾淑杰,等. 初发急性冠脉综合征住院患者相关危险因素及疾病特征的性别差异[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(19): 1403-1409.

(收稿日期:2021-11-20)
(本文编辑:周三凤)

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统第二大恶性肿瘤,其发病机制主要是单克隆性浆细胞过度增殖,异常分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白),导致相关器官或组织损伤的一种浆细胞疾病[1]。MM 患者多数伴有不同程度肾损害,部分 MM 患者出现高黏滞血症、高尿酸血症、高钙血症,可加重肾损害,甚至需要血液透析维持[2]。血浆置换术能迅速清除血液中异常蛋白质成份及炎症因子等物质,可迅速改善血液黏滞度,减轻异常蛋白及炎症因子对机体脏器损伤,在 MM 合并高黏滞血症患者中作为抢救措施应用。但传统血浆置换术需要大量新鲜冰冻血浆,且大量血浆应用导致过敏反应甚至过敏性休克发生率大大增加,极大限制了血浆置换术在 MM 中的应用。本研究基于血浆置换原理,开展无血浆的血浆置换术序贯化疗对初诊 MM 患者进行治疗的临床研究,评估其对初诊 MM 患者治疗作用及临床使用安全性。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2016 年 1 月 ~2019 年 8 月在十堰市太和医院血液内科住院的新诊断 MM(NDMM)患者 72 例。NDMM 的诊断标准参考 2017 版《中国多发性骨髓瘤诊疗指南》。排除标准:合并严重心、肺、肝脏功能衰竭及其他原因导致未能接受标准治疗。依据是否接受无血浆的血浆置换治疗将所有 NDMM 患者分为试验组(接受无血浆的血浆置换术序贯化疗,40 例)及对照组(未行血浆置换而单纯化疗治疗,32 例)。试验组中男 26 例,女 14 例,年龄≥65 岁患者 24 例;对照组中男 19 例,女 13 例,年龄≥65 岁患者 20 例;两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过十堰市太和医院医学伦理委员会审批通过,所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 方法

(1)基线临床资料收集:收集所有患者初诊时的临床资料,包括性别、年龄≥65 岁、国际分析系统(ISS)分期(Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期)、血清肌酐(SCr)水平升高(SCr > 178 μmol/L)、球蛋白(GLO)水平升高(GLO > 40 g/L)、乳酸脱氢酶(LDH)水平升高(LDH > 240 U/L)情况及血液炎症因子[白细胞介素(IL)-6、血管内皮生长因子(VEGF)]、GLO、血清β_2微球蛋白(β_2-MG)、SCr 水平。ISS 分期:Ⅰ期:血清 β_2-MG < 3.5 mg/L 且白蛋白≥35 g/L;Ⅱ期:介于Ⅰ期和Ⅲ期之间;Ⅲ期:血清 β_2-MG > 5.5 mg/L。

(2)无血浆的血浆置换方法:使用德国费森尤斯公司的 COM.TEC 血细胞分离机,采用 20% 人血白蛋白 100 ml、血液保存液 ACD(A:枸橼酸,C:枸橼酸三钠;D:葡萄糖)500 ml、羟乙基淀粉 500 ml、林格氏液 500 ml 及生理盐水作为置换液(代替传统血浆置换术中使用的新鲜冰冻血浆),血浆置换容量为 30 ~40 ml/kg,每次置换间隔 24 ~48 小时,连续进行 3 次无血浆的血浆置换术。血浆置换术前评估患者血压、红细胞压积、血浆白蛋白及体能状态,对合并重度贫血患者输注红细胞改善贫血后再进行。血浆置换后监测患者凝血功能、血红蛋白、血浆白蛋白、GLO 及生命体征(血压、血氧饱和度、呼吸频率、脉搏);纤维蛋白原(FIB) < 1.0 g/L 时补充纤维蛋白原;对低血压、头晕患者补充晶体及胶体(白蛋白或新鲜冰冻血浆)。试验组患者在接受 3 次无血浆的血浆置换术后再序贯进行化疗。

(3)化疗方案:53 例患者以 VTD 方案(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)为主,10 例患者选择 BCD 方案(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松),7 例患者采用 VRD 方案(硼替佐米、来那度胺、地塞米松),2 例患者采用传统 VAD 方案(长春碱类、阿霉素、地塞米松)治疗。试验组 29 例(72.5%)患者选择 VTD 方案,6 例(15.0%)患者选择 BCD 方案,3 例(7.5%)患者选择 VRD 方案,1 例(2.5%)患者选择 VAD 方案;对照组 24 例(75.%)患者选择 VTD 方案,4 例(12.5%)患者选择 BCD 方案,4 例(12.5%)患者选择 VRD 方案,1 例(3.1%)患者选择 VAD 方案。两组患者化疗方案比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

(4)疗效评定:所有患者均完成 4 个疗程的化疗后评定疗效,包括完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD),计算总有效率(ORR),ORR(%) = (CR 例数 + VGPR 例数 + PR 例数)/总例数 ×100%。

(5)不良事件发生情况:记录所有患者无血浆的血浆置换及化疗期间出现的不良事件,包括水肿、过敏、枸橼酸反应、低血压、心血管反应、消化道反应、出血、血栓、凝血异常和院内感染。

3. 统计学处理:应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 两组患者基线临床资料比较:试验组 ISS 分期为Ⅲ期、LDH 水平升高、GLO 水平升高、SCr 水平升高患者比例及 IL-6、VEGF、GLO、β_2-MG、SCr 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者基线临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	年龄		性别		ISS 分期		LDH	
		<65 岁	≥65 岁	男	女	Ⅰ+Ⅱ期	Ⅲ期	正常	升高
试验组	40	16(40.0)	24(60.0)	26(65.0)	14(35.0)	13(32.5)	27(67.5)	4(5.0)	36(95.0)
对照组	32	12(37.5)	20(62.5)	19(59.4)	13(40.6)	30(93.8)	2(6.2)	22(68.8)	10(31.2)
χ^2 值		0.05		0.24		27.72		26.59	
P 值		0.975		0.750		0.010		0.025	

组别	例数	GLO		SCr		IL-6 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	VEGF (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	GLO (g/L, $\bar{x}\pm s$)	β_2-MG (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	SCr (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
		正常	升高	正常	升高					
试验组	40	2(5.0)	38(95.0)	12(30.0)	28(70.0)	67.3±8.9	226.3±29.6	70.5±18.6	7.4±1.2	281.4±98.4
对照组	32	23(71.9)	9(28.1)	27(84.4)	5(15.6)	33.6±6.9	181.6±35.1	38.2±18.7	4.7±1.9	193.2±57.3
t 值		35.07		21.17		10.38	2.07	2.58	2.61	1.59
P 值		0.005		0.004		<0.001	0.042	0.012	0.011	0.049

表 2　两组患者初诊时、血浆置换后及化疗后血液炎症因子、GLO、β_2-MG 及 SCr 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	IL-6(Pg/ml)	VEGF(Pg/ml)	GLO(g/L)	β_2-MG(mg/L)	SCr(mmol/L)
试验组	初诊时	40	67.3±8.9	226.3±29.6	70.5±18.6	7.36±1.18	281.4±98.4
	置换后	40	28.7±6.7[a]	134.5±28.3[a]	35.9±14.7[a]	4.32±1.06[a]	239.7±76.1[a]
	化疗后	40	10.2±3.5[a]	64.5±11.6[a]	28.3±12.9[a]	3.57±1.35[a]	183.5±48.3[a]
对照组	初诊时	32	33.6±6.9	181.6±35.1	38.2±18.7	4.69±1.87	193.2±57.3
	化疗后	32	14.7±4.3[a]	80.7±13.2[a]	29.5±11.7[a]	3.31±0.98[a]	152.7±44.3[a]

注:与同组初诊时比较,[a]$P<0.05$

表 4　两组患者治疗期间不良事件发生情况比较(次)

组别	次数	水肿	过敏	枸橼酸反应	低血压	心血管反应	消化道反应	出血	血栓	凝血异常	院内感染
试验组	160	5(3.1)	0(0)	6(3.7)	3(1.8)	3(1.8)	3(1.8)	0(0)	0(0)	9(5.4)	3(1.8)
对照组	128	2(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)	2(1.6)	3(2.3)	0(0)	1(0.8)	6(5.8)	2(1.6)

2. 两组患者初诊时、血浆置换后及化疗后血液炎症因子、GLO、β_2-MG 及 SCr 水平比较:试验组患者血浆置换后及化疗后、对照组患者化疗后的血液炎症因子(IL-6、VEGF)、GLO、β_2-MG、SCr 水平均较同组初诊时明显下降($P<0.05$)。试验组患者化疗后上述指标与对照组同期比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3. 两组患者化疗后疗效比较:试验组患者化疗后 ORR 高于对照组(75.0% 比 65.50%, $\chi^2=0.756$, $P>0.05$)。见表 3。

表 3　两组患者化疗后疗效比较[例,(%)]

组别	例数	CR	VGPR	PR	SD	PD
试验组	40	5(12.5)	14(35.0)	11(27.5)	7(17.5)	3(7.5)
对照组	32	3(9.4)	8(25.0)	10(31.3)	9(28.1)	2(6.3)

4. 两组患者治疗期间不良事件发生情况比较:两组患者先后共治疗 4 次,试验组患者统计不良事件发生共 160 次,对照组共 128 次。两组患者无血浆的血浆置换及化疗期间总不良反应发生率比较差异无统计学意义[32 次(20.0%)比 16 次(12.5%), $P>0.05$]。见表 4。

讨　论

MM 是由异常克隆性浆细胞增殖及其分泌 M 蛋白和炎症因子等导致器官或组织损伤的一种疾病,临床表现为肾功能不全、骨质破坏、贫血、高黏滞血症、多脏器淀粉样变性等并发症,其中急慢性肾脏损伤常见[3]。昝芸艳等[4]研究显示 MM 患者肾脏损伤主要与异常 M 蛋白直接沉积和间接免疫机制介导损伤有关。Assi 等[5]研究发现 50% 的 MM 患者合并明显肾脏损伤,主要机制是血浆游离轻链导致的管型肾病及高钙血症。化疗通过控制克隆性浆细胞数量减少 M 蛋白分泌,但需要 6~8 周才能见效,高浓度的 M 蛋白尤其是游离轻链等会对肾脏等脏器造成持续损害。血浆置换联合化疗在 MM 合并肾损伤中具有较好治疗作用[6-7]。血浆置换术可迅速降低患者血浆中 M 蛋白及炎症因子水平,文献报道经过 3 次以上的血浆置换后患者游离轻链水平可降低 90% 以上[8]。

血浆 IL-6 及 VEGF 与 MM 发病机制相关,MM 患者血浆中 IL-6 水平较正常人明显升高,与疾病分期成正相关[9-10];MM 患者血浆 VEGF 水平多数会升高,其水平与疾病转归有相关性[11-12]。在 MM 患者中,血浆置换术能清除其血浆中异常 M 蛋白、炎症因子等致病因

子[13-14]，达到良好治疗效果。传统的血浆置换术需要大量新鲜血浆作为置换液才能进行，而血浆作为抢救用血制品，资源有限，极大的限制了血浆置换术在 MM 中的应用。许多荣等[15]采用白蛋白、低分子右旋糖酐、羟乙基淀粉、生理盐水等及胶体作为置换液替代新鲜冰冻血浆进行血浆置换，治疗高黏滞血症取得了良好的效果，且安全性高。李章志等[16]采用无血浆的血浆置换术治疗重症特发性血小板减少性紫癜（ITP），技术开展完全不受血浆限制，节约血浆资源，取得了良好的治疗效果。

通过对我院血液内科临床回顾性研究结果显示，无血浆的血浆置换序贯化疗治疗 MM 疗效显著，安全可行。通过对临床特征分析，试验组 ISS 分期为Ⅲ期、LDH 水平升高、GLO 水平升高、SCr 水平升高患者比例均高于对照组，通过无血浆的血浆置换序贯化疗治疗后，试验组患者的 ORR（75%）高于对照组（63%），提示无血浆的血浆置换治疗可能会提高高危（ISS 分期Ⅲ期）MM 患者疗效。通过对试验组和对照组患者血浆 GLO、β_2-MG、VEGF 及 IL-6 水平的比较发现，无血浆的血浆置换术可显著降低患者上述指标水平，与对照组对比，试验组下降更显著，但差异无统计学意义，提示无血浆的血浆置换术序贯化疗能使患者获得不亚于对照组的治疗效果。

无血浆的血浆置换术在 MM 中应用是安全且可行的。传统血浆置换术采用等量的血浆来进行血浆置换治疗，不良反应发生率高。因受限于无法获得足够血浆，很多医疗单位无法在 MM 患者中开展此项技术，无血浆的血浆置换术克服了这个难题，提高了临床实际应用的可行性。黄东虹等[17]对传统血浆置换不良反应分析结果显示，随着接受传统血浆置换次数及血浆置换循环血容量增加，异体血浆过敏反应发生率及强度均会增加，甚至可导致严重过敏性休克。无血浆的血浆置换术无需使用血浆，避免过敏休克发生，提高血浆置换术安全性。无血浆的血浆置换术不良反应主要集中在低蛋白血症及低纤维蛋白酶原血症。Lemaire 等[18]报道重症监护病房 260 例血浆置换术患者的不良反应发生率为26.9%，其中低血压发生与置换前是否存在低红细胞压积有关，且大多数过敏反应与置换液种类相关；凝血异常与置换液选择有关，纤维蛋白原下降较常见。

无血浆的血浆置换术序贯化疗在 MM 早期治疗阶段疗效显著，安全可行。其主要机制通过清除患者体内异常的 M 蛋白、炎症因子，迅速降低血液黏滞度、血尿酸等，对肾脏、心脏等靶器官起到保护作用。通过清除炎症因子 IL-6 及 VEGF，可能抑制骨髓瘤细胞增殖速度，达到促进疾病转归效果。由于本研究样本量较小，观察时间较短，对两组患者的无进展生存期及总生存期仍在持续随访中，我们将继续评估这种治疗方式的远期疗效。

参　考　文　献

[1] 罗子怡，周芙玲. 2019 年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读[J]. 临床内科杂志，2020，37(1)：71-72.

[2] 黄昭萍，杨灿华. 老年多发性骨髓瘤合并肾损伤患者的病理特征及危险因素分析[J]. 中国医药，2021，16(3)：417-421.

[3] 陈文明. 多发性骨髓瘤诊治进展[J]. 临床内科杂志，2021，38(12)：793-796.

[4] 眷芸艳，庄俊玲. 浆细胞病相关肾损害的诊治进展[J]. 临床内科杂志，2018，35(9)：596-598.

[5] Assi LK, McIntyre N, Fraser S, et al. The Association between Polyclonal Combined Serum Free Light Chain Concentration and Mortality in Individuals with Early Chronic Kidney Disease[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0129980.

[6] Perazella MA, Finkel KW, American Society of Nephrology Onco-Nephology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Attack of the Killer M Proteins[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(12): 2256-2259.

[7] Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange[J]. N Engl J Med, 2011, 364(24): 2365-2366.

[8] Ueda H, Kuno H, Takahashi D, et al. Plasma exchange combined with bortezomib-based chemotherapy is effective for early renal recovery in a patient with IgD-λ type multiple myeloma[J]. CEN Case Rep, 2020, 9(2): 165-172.

[9] 郑瑞，戴美珍，沈芝颖，等. 多发性骨髓瘤血清 IL-6 水平的变化及意义[J]. 浙江实用医学，2019，24(2)：110-114.

[10] 朱婕，张磊，张葆康，等. 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6、IL-6R、MCL1 的检测分析及与预后的关系[J]. 检验医学与临床，2018，15(6)：792-794.

[11] Jin XN, Zhou BZ, Zhang DF, et al. Expression Level and Clinical Significance of VEGF, IL-17, β2-MG and IL-35 in Patients With Multiple Myeloma[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2018, 26(1): 192-196.

[12] 李欣，魏秀珍，刘晋玮，等. 多发性骨髓瘤患者血清中 VEGF 水平的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志，2014，22(1)：108-110.

[13] 杨忠心，何惠君，魏晴，等. 血浆置换治疗巨球蛋白血症[J]. 临床内科杂志，2001，18(6)：431-433.

[14] 何凤娥，刘依霜，陈应红，等. 血浆置换在多发性骨髓瘤患者中的应用效果观察[J]. 全科口腔医学电子杂志，2019，6(23)：145-146.

[15] 许多荣，陈惠珍，邹外一，等. 一种新型血浆置换液在治疗高粘滞综合征中的应用[J]. 中国热带医学，2009，9(6)：1083-1085.

[16] 李章志，周梅玲，夏云金，等. 改良的血浆置换术治疗成人重型 ITP 的疗效及安全性研究[J]. 临床血液学杂志，2017，30(10)：748-751.

[17] 黄东虹，严仲文. 治疗性血浆置换不良反应调查分析[J]. 岭南急诊医学杂志，2012，17(3)：224-226.

[18] Lemaire A, Parquet N, Galicier L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications[J]. Clin Apher, 2017, 32(6): 405-412.

（收稿日期：2021-04-18）

（本文编辑：余晓曼）