

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.10.1148

• 短篇论著 •

双重滤过血浆置换治疗重症抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎 9 例疗效分析

毛晓薇¹, 侯媯媯¹, 王宗文², 毕晓莹^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经内科, 上海 200433

2. 同济大学附属天佑医院神经内科, 上海 200331

[摘要] **目的** 探讨双重滤过血浆置换(DFPP)对重症抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的治疗效果及临床意义。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2018 年 3 月海军军医大学(第二军医大学)长海医院确诊的、经甲泼尼龙冲击治疗无效的 9 例重症抗 NMDAR 脑炎患者的病例资料。收集患者在 DFPP 治疗前后的临床表现及实验室、脑电图、影像学检查资料, 并分析 DFPP 的治疗效果。**结果** 9 例抗 NMDAR 脑炎患者(男 4 例、女 5 例)均入住神经内科重症监护病房治疗, 年龄为 15~69 岁, 中位发病年龄为 37 岁, 平均住院时间为(33.2±7.6) d。主要临床症状有精神行为异常(9 例)、自主神经功能障碍(9 例)、癫痫发作(7 例)、中枢性低通气(5 例)、意识障碍(5 例)。1 例合并卵巢畸胎瘤。9 例患者脑脊液抗 NMDAR 均呈阳性, 7 例血清抗 NMDAR 阳性。9 例患者均行脑电图检查, 7 例显示异常, 以弥漫性改变、异常慢波为主要表现。头颅磁共振成像检查示: 4 例患者额叶、顶叶、颞叶、海马等脑区可见异常信号, 余 5 例未见异常。9 例患者经甲泼尼龙冲击治疗均无效, 行 DFPP 治疗后 5 例完全恢复, 4 例临床症状显著改善、遗留部分症状。**结论** 对于糖皮质激素治疗无反应的重症抗 NMDAR 脑炎患者, DFPP 作为一种可选择的替代血浆置换的治疗手段可取得较好的临床疗效, 且不受异体血浆资源的限制。

[关键词] 双重滤过血浆置换; 自身免疫性脑炎; *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体; 甲泼尼龙**[中图分类号]** R 742; R 593.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2019)10-1148-05

Efficacy of double filtration plasmapheresis on nine patients with severe anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis

MAO Xiao-wei¹, HOU Miao-miao¹, WANG Zong-wen², BI Xiao-ying^{1*}

1. Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, Tianyou Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200331, China

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of double filtration plasmapheresis (DFPP) on severe anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis and its clinical significance. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data from 9 patients with severe anti-NMDAR encephalitis confirmed by Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jan. 2014 to Mar. 2018. The 9 patients did not respond to methylprednisolone shock therapy. We collected the clinical manifestations, and examination results of laboratory, electroencephalogram and imaging, and analyzed the therapeutic effect of DFPP. **Results** Nine anti-NMDAR encephalitis patients, including 5 females and 4 males, were admitted to neurology intensive care unit. Their ages were ranged from 15 to 69 years old, median age of onset was 37 years old, and average hospital stay was (33.2±7.6) d. The main clinical symptoms were mental behavioral abnormalities (9 cases), autonomic dysfunction (9 cases), seizures (7 cases), central hypopnea (5 cases), and consciousness disorders (5 cases). One patient was complicated with ovarian teratoma. Nine patients were positive for anti-NMDAR antibodies in cerebrospinal fluid, and 7 patients were positive for anti-NMDAR antibodies in serum. All the 9 patients were examined by electroencephalogram, and 7 of them had abnormal findings, mainly with diffuse changes and abnormal slow waves. Brain magnetic resonance imaging showed that abnormal signals could be seen in the frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, hippocampus and other brain regions of 4 patients, and no abnormal signals were found

[收稿日期] 2019-07-10 **[接受日期]** 2019-09-18**[基金项目]** 国家自然科学基金(81571299). Supported by National Natural Science Foundation of China (81571299).**[作者简介]** 毛晓薇, 硕士, 主治医师. E-mail: 631154539@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161939, E-mail: bxy616@sina.com

in the other 5 patients. Nine patients were treated with DFPP after ineffective treatment with methylprednisolone, 5 of them recovered completely, and the other 4 cases had significantly improved residual symptoms. **Conclusion** DFPP can be used as an alternative for patients with severe anti-NMDAR encephalitis who are not sensitive to glucocorticoid therapy. It has better clinical efficacy and it is not restricted by allogeneic plasma resources.

[Key words] double filtration plasmapheresis; autoimmune encephalitis; anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis; methylprednisolone

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(10): 1148-1152]

自身免疫性脑炎是近年来神经病学领域发展最快的研究课题之一。2007 年 Dalmau 等^[1]首次报道了 12 例抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎。抗 NMDAR 脑炎是一种中枢神经系统自身免疫性疾病, 临床表现复杂多样, 可表现为严重的精神行为异常、言语及运动障碍、癫痫发作、记忆缺失等, 重症者可出现意识障碍、中枢性低通气和自主神经功能紊乱, 重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 治疗周期更长, 且比例较高^[2-3]。目前国内关于重症抗 NMDAR 脑炎的诊治尚在经验积累阶段, 随着我国新兴的交叉学科——重症血液净化的发展, 双重滤过血浆置换 (double filtration plasmapheresis, DFPP) 被用于治疗多种自身免疫性疾病, 包括抗 NMDAR 脑炎。本研究回顾性分析了 9 例于海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院神经内科 ICU 住院治疗的重症抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料与脑脊液检查结果, 总结重症抗 NMDAR 脑炎的临床特点及 DFPP 治疗效果。

1 资料和方法

1.1 病例资料 纳入 2014 年 1 月至 2018 年 3 月海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院确诊的、经甲泼尼龙冲击治疗无效 (治疗前后改良 Rankin 评分无变化) 的重症抗 NMDAR 脑炎 9 例, 所有患者均入住 ICU。所有患者均符合 2016 年 Graus 等提出的抗 NMDAR 脑炎临床诊断标准^[4-5]。拟诊抗 NMDAR 脑炎必须同时满足以下 3 项标准: (1) 快速起病 (病程 < 3 个月), 临床表现具备以下至少 4 项: ①异常行为 (精神症状) 或认知功能障碍; ②语言功能障碍 (连续的无法被打断的强制言语、言语减少、缄默); ③癫痫发作; ④运动障碍、异动症或肌强直/异常姿势; ⑤意识水平下降; ⑥自主神经功能障碍或中枢性通气不足。伴发畸胎瘤者只需满足该 6 项主要症状中的任意 3 项即可诊断抗 NMDAR 脑炎。(2) 至少有 1

项辅助检查有异常发现: ①异常脑电图表现, 如局灶性或弥漫性慢波或节律失常、痫样放电或异常 δ 刷; ②脑脊液细胞计数增多或出现寡克隆带。(3) 排除其他可能病因。

确诊抗 NMDAR 脑炎需满足: (1) 出现上述 6 项主要症状中的 1 项或多项; (2) 抗 NMDAR 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 抗体阳性 (抗体检测样本包括脑脊液, 如仅有血清样本, 血清抗体阳性后需再次验证方可认为自身抗体结果阳性); (3) 排除其他可能病因。

符合以下任一条件即可判定为重症抗 NMDAR 脑炎^[6]: (1) 发病时改良 Rankin 量表评分为 4~5 分, 有严重的神经功能障碍; (2) 呼吸衰竭, 需呼吸机辅助通气; (3) 昏迷或癫痫持续状态须在 ICU 监护治疗。

1.2 方法 9 例重症抗 NMDAR 脑炎患者均采用血浆净化机 (日本旭化成公司) 行 DFPP 治疗, 分析其治疗前后的临床表现及实验室、脑电图、影像学检查等结果。临床症状根据 Dalmau 等^[1]提出的抗 NMDAR 脑炎的主要临床表现进行观察记录, 包括精神行为异常、癫痫发作、记忆障碍、语言障碍/缄默、意识下降、运动障碍、低通气、自主神经功能障碍。采用改良 Rankin 量表评估神经功能^[2,7]。实验室检查包括脑脊液常规 (白细胞)、生物化学 (脑脊液葡萄糖、氯化物、蛋白质) 及免疫学指标 (脑脊液 IgG、IgA、IgM、寡克隆带), 检测试剂盒均由法国 SEBIA 公司生产, 检测设备采用德国西门子 BN II 全自动程序分析仪。抗 NMDAR 抗体检测采用细胞转染免疫荧光检测抗体 (CBA 法) 试剂盒 (德国欧蒙公司), 肿瘤标志物检测采用放射免疫法 (美国 Beckman Coulter 公司 DXI800 型全自动化学发光免疫分析及配套试剂盒)。影像学检查采用德国西门子公司 1.5 T 磁共振成像仪。入组患者均门诊定期复诊或电话随访, 随访时间为 6 个月。

2 结果

2.1 一般资料 9例重症抗 NMDAR 脑炎患者,男4例、女5例;年龄为15~69岁,中位发病年龄为37岁,平均住院时间为23~45(33.2±7.6)d。主要临床症状:精神行为异常9例、自主神经功能障碍9例、癫痫发作7例、中枢性低通气5例、意识障碍5例。1例合并卵巢畸胎瘤。

2.2 脑脊液检查结果 9例患者均行腰椎穿刺脑脊液检查。其中5例脑脊液压力升高[范围为200~210 mmH₂O(1 mmH₂O=9.8 Pa),正常值

为80~180 mmH₂O);4例脑脊液蛋白升高(范围为0.59~0.63 g/L,正常值为0.15~0.45 g/L);7例脑脊液白细胞计数升高(范围为23×10⁶~120×10⁶/L,正常值为0~5×10⁶/L);7例脑脊液IgG升高(范围为26.7~96.6 mg/L,正常值为10~40 mg/L)。9例患者脑脊液抗 NMDAR 均呈阳性,7例血清抗 NMDAR 阳性。8例患者血清肿瘤标志物及血清副肿瘤标志物未见异常。

2.3 脑电图检查结果 9例患者均行脑电图检查,7例显示异常,以弥漫性改变、异常慢波为主要表现(表1)。

表1 9例糖皮质激素无反应重症抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料

编号	性别	发病年龄(岁)	临床表现	急性期 mRS评分	头颅 MRI	EEG	其他检查
1	女	28	头痛起病,很快出现精神行为异常、癫痫、认知功能减退、中枢性低通气、意识水平下降	4	右侧额叶皮质异常信号	轻-中度异常,电压偏低,θ指数偏高	下腹部 CT 检查未见异常
2	男	38	反复癫痫发作、精神行为异常、低氧血症、中枢性低通气、高热、昏迷	5	两侧顶叶软脑膜强化	中度异常脑电图,弥漫性改变,过度通气时右侧颞叶大量弥漫性尖波	腹部 CT 检查示肠积气扩张
3	男	35	发热头痛起病,反复癫痫发作、精神行为异常、体温升高、浅昏迷	5	无异常	中-重度异常,弥漫性改变	腹部/盆腔超声检查正常
4	男	43	头痛、记忆力下降起病,反复癫痫发作、精神行为异常、认知功能减退	4	无异常	无异常	腹部/盆腔超声检查正常
5	女	69	记忆力减退、精神行为异常起病	4	两侧额颞顶叶异常信号	中-重度异常脑电波,弥漫性改变	盆腔 CT 检查未见异常
6	男	15	反复癫痫发作起病,很快出现精神行为异常、中枢性低通气	4	无异常	轻-中度异常脑电图,慢波指数明显增高	腹部/盆腔超声检查正常
7	女	38	记忆力减退起病,很快出现精神行为异常	4	无异常	无异常	腹部/盆腔超声检查正常
8	女	44	发热、反复癫痫发作起病,很快出现低氧血症、中枢性低通气、昏迷	5	双侧颞叶、海马旁回、基底节区异常信号	异常脑电图,θ指数明显增高	腹部/盆腔超声检查正常
9	女	28	记忆力减退起病,很快出现精神行为异常、反复癫痫发作、中枢性低通气、昏迷	5	无异常	重度异常脑电图,广泛性改变	全腹部 CT 检查示盆腔占位(143 mm×95 mm),畸胎瘤

NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; mRS: 改良 Rankin 量表; MRI: 磁共振成像; EEG: 脑电图; CT: 计算机断层扫描

2.4 影像学检查结果 9例患者均行头颅磁共振成像检查。其中4例患者额叶、顶叶、颞叶、海马等脑区可见异常信号,余5例未见异常(表1)。

2.5 治疗结果及转归 9例抗 NMDAR 脑炎患者

均对甲泼尼龙冲击治疗(500 mg/d 或 1 000 mg/d,连用5 d,逐渐减量)临床无应答,尝试行 DFPP 治疗。DFPP 治疗方案:隔日1次,根据患者病情行2~11次,每次处理平均50 mL/kg 血浆,补充

100~200 mL 人血白蛋白。9 例患者均于 ICU 治疗。出院时, 5 例患者完全恢复, 改良 Rankin 量表评分为 0 分, 随访至 6 个月时病情平稳, 无复发; 另 4 例患者部分恢复, 遗留部分症状, 改良

Rankin 量表评分为 2~3 分。见表 2。7 例患者住院治疗期间复查脑脊液蛋白及 IgG 均较治疗前下降, 4 例复查脑脊液抗 NMDAR 滴度均有下降。

表 2 9 例糖皮质激素无反应重症抗 NMDAR 脑炎患者的治疗情况和转归

编号	住院时间 t/d	ICU 停留 时间 t/d	糖皮质激素治疗方案	DFPP 治疗 次数	抗癫痫 治疗	其他治疗	随访 6 个月 mRS 评分	转归
1	38	16	静脉甲泼尼龙 1 000 mg 冲击 5 d 逐步减量	4	+	阿昔洛韦	2	部分恢复、认 知损害
2	37	25	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	5	+	更昔洛韦、机械 通气	0	完全恢复
3	45	45	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	11	+	阿昔洛韦、气管切 开、机械通气	3	部分恢复、认 知损害
4	32	22	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	5	+	更昔洛韦	0	完全恢复
5	23	23	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	6	+	阿昔洛韦	3	部分恢复、认 知损害
6	27	25	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	5	+	阿昔洛韦、机械 通气	3	部分恢复、认 知损害
7	24	6	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	6	-	阿昔洛韦	0	完全恢复
8	32	16	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	6	+	更昔洛韦、机械 通气	0	完全恢复
9	41	25	静脉甲泼尼龙 500 mg 冲击 5 d 逐步减量	2	-	阿昔洛韦、卵巢 畸胎瘤切除 术、机械通气	0	完全恢复

NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; ICU: 重症监护病房; DFPP: 双重血浆置换; mRS: 改良 Rankin 量表

3 讨论

抗 NMDAR 脑炎是一类与神经元表面抗原抗体相关的自身免疫性脑炎, 该病占重症脑炎患者的 20%^[2,8-9]。目前的治疗手段包括糖皮质激素、丙种球蛋白、血浆置换(一线治疗)^[10]及利妥昔单抗、环磷酰胺、其他免疫抑制剂(二线治疗)。通常采用一线治疗中的一种或两种方案, 若一线治疗无效则进一步使用二线治疗。研究显示经治疗后患者恢复的程度与脑脊液和(或)血清中自身抗体的滴度呈负相关, 脑脊液中自身抗体滴度高的患者预后常较抗体滴度低的患者差^[11]。血浆置换可以较快速地降低外周血中抗体浓度, 并利用血脑屏障两侧的抗体浓度梯度降低脑脊液中的抗体含量。

2013 年美国血液透析学会《血浆置换治疗指南》推荐 78 种疾病可以用分离式血液透析方法治疗, 至 2016 年又新增 14 种^[12-13]。而 DFPP 是一种新型的血浆透析方法, 是在膜式血浆分离基础上发展的新技术, 其通过对一级分离的致病血浆进行

二级分离, 从而选择性地清除血浆中的致病大分子物质(如抗原、抗体等)^[14]。与传统单膜血浆置换相比, DFPP 有更多的优势: (1) 减少体内白蛋白及补体的丢失, 无需补充血浆, 避免了过敏反应、病毒感染和不规则抗体的产生; (2) 每次置换处理血浆量约是传统单膜血浆置换的 2 倍, 可清除更多的免疫复合物、抗体等致病大分子物质^[15]; (3) 根据不同疾病需要, 可选择不同截留分子质量的血浆成分分离器以控制血浆蛋白的截留范围, 较传统单膜血浆置换的疗效更显著、风险更小; (4) 可节省大量外源性血浆, 减轻患者的经济负担。早在 1980 年, 日本专家就提出用 DFPP 替代传统单膜血浆置换^[16]。临床上对 DFPP 治疗重症自身免疫性疾病已有较多尝试, 采用 DFPP 治疗吉兰-巴雷综合征、重症肌无力、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病均取得较好的效果^[17-19], 但使用 DFPP 治疗自身免疫性脑炎却鲜见报道, 对其疗效及使用该方法及时机尚无相关资料。

由于重症抗 NMDAR 脑炎患者的比例较高、

ICU 治疗周期长,目前尚未见前瞻性随机对照研究评价各种治疗方法。根据本研究结果,对于一线治疗中糖皮质激素冲击治疗无效的抗 NMDAR 脑炎患者,采用 DFPP 治疗临床反应良好、病情明显改善,提示 DFPP 可作为一种可选择的抗 NMDAR 脑炎的治疗手段,且其不受血浆资源的限制,可以及时用于治疗。因此,对于糖皮质激素治疗不敏感或存在使用禁忌证,如有重大精神病史、显性糖尿病、骨质疏松、妊娠早期、重度高血压、未控制的严重感染、青光眼、严重低钾血症、皮质醇增多症的抗 NMDAR 脑炎患者,可尝试采用 DFPP 治疗。但本研究观察病例数少,尚需更大样本量的研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] DALMAU J, TÜZÜN E, WU H Y, MASJUAN J, ROSSI J E, VOLOSCHIN A, et al. Paraneoplastic anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61: 25-36.
- [2] TITULAER M J, MCCRACKEN L, GABILONDO I, ARMANGUÉ T, GLASER C, IIZUKA T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 157-165.
- [3] HUANG X, FAN C, WU J, YE J, ZHAN S, SONG H, et al. Clinical analysis on anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 18927-18935.
- [4] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, BENSELER S, BIEN C G, CELLUCCI T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 391-404.
- [5] 陈向军,邓波. 自身免疫性脑炎的诊断标准及其临床指导意义[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24: 336-340.
- [6] 袁晶,彭斌,关鸿志,黄颜,卢强,任海涛,等. 重症抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎 35 例免疫治疗分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96: 1035-1039.
- [7] GRAUS F, KEIME-GUIBERT F, REÑE R, BENYAHIA B, RIBALTA T, ASCASO C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 6): 1138-1148.
- [8] DALMAU J, LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, ROSENFELD M R, BALICE-GORDON R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 63-74.
- [9] DAVIES G, IRANI S R, COLTART C, INGLE G, AMIN Y, TAYLOR C, et al. Anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38: 679-682.
- [10] WILLIAMS T J, BENAVIDES D R, PATRICE K A, DALMAU J O, DE ÁVILA A L, LE D T, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 928-933.
- [11] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, TORRENTS A, AGUILAR E, MCCRACKEN L, LEYPOLDT F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 167-177.
- [12] SCHWARTZ J, WINTERS J L, PADMANABHAN A, BALOGUN R A, DELANEY M, LINENBERGER M L, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue[J]. *J Clin Apher*, 2013, 28: 145-284.
- [13] SCHWARTZ J, PADMANABHAN A, AQUI N, BALOGUN R A, CONNELLY-SMITH L, DELANEY M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31: 149-162.
- [14] YU X, MA J, TIAN J, JIANG S, XU P, HAN H, et al. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2007, 13: 193-198.
- [15] HIGGINS R, LOWE D, HATHAWAY M, LAM F T, KASHI H, TAN L C, et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation[J]. *Ther Apher Dial*, 2010, 14: 392-399.
- [16] AGISHI T, KANEKO I, HASUO Y, HAYASAKA Y, SANAKA T, OTA K, et al. Double filtration plasmapheresis[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1980, 26: 406-411.
- [17] CHENG B C, CHANG W N, CHEN J B, CHEE E C, HUANG C R, LU C H, et al. Long-term prognosis for Guillain-Barré syndrome: evaluation of prognostic factors and clinical experience of automated double filtration plasmapheresis[J]. *J Clin Apher*, 2003, 18: 175-180.
- [18] YE H J H, LIN C M, CHEN W H, CHIU H C. Effects of double filtration plasmapheresis on nocturnal respiratory function in myasthenic patients[J]. *Artif Organs*, 2013, 37: 1076-1079.
- [19] LIU L L, LI X L, WANG L N, YAO L, FAN Q L, LI Z L. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus complicated with autoimmune thyroid disease using double-filtration plasmapheresis: a retrospective study[J]. *J Clin Apher*, 2011, 26: 174-180.