

恢复期血浆在新型冠状病毒肺炎成人患者治疗中的应用

李双玲¹ 赵鸿² 孙月明¹ 王鹏³ 李海霞⁴ 段美丽⁵

¹ 北京大学第一医院重症医学科, 北京 100034; ² 北京大学第一医院感染科, 北京 100034;

³ 北京大学第一医院输血科, 北京 100034; ⁴ 北京大学第一医院检验科, 北京 100034;

⁵ 北京友谊医院重症医学科, 北京 100050

通信作者: 赵鸿, Email: lishuangling888@hotmail.com

【摘要】 2019 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)的高发病率和危重患者的高病死率给全球公共卫生提出了巨大挑战, 鉴于目前抗病毒药物、疫苗等有效药物的临床验证和开发尚需要时间, 恢复期血浆(CP)再次引起了临床医师的关注。本文对 CP 在新冠肺炎成人患者治疗中的应用进展进行了综述, 阐述了 CP 治疗可能的作用机制、CP 治疗新冠肺炎患者的循证依据、CP 临床应用的安全性、影响 CP 临床效果的主要因素等方面, 以为临床医师选择 CP 治疗新冠肺炎成人患者提供一定依据。

【关键词】 恢复期血浆; 新型冠状病毒肺炎; 成人患者

基金项目: 国家重点研发计划新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急项目(2020YFC0844100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00479

Application of convalescent plasma for the treatment of adult patients with coronavirus disease 2019

Li Shuangling¹, Zhao Hong², Sun Yueming¹, Wang Peng³, Li Haixia⁴, Duan Meili⁵

¹Department of Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ³Department of Blood Transfusion, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ⁴Department of Laboratory, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ⁵Department of Critical Care Medicine, Peking Friendship Hospital, Beijing 100050, China

Corresponding author: Zhao Hong, Email: lishuangling888@hotmail.com

【Abstract】 The high incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and high mortality of critical patients have posed a great challenge to global public health resources. Currently there are no specific antiviral drugs and vaccines available for COVID-19, which has drawn the attention to the usefulness of convalescent plasma (CP) again, so the application of CP in the adult patients with COVID-19 is reviewed. The main contents include the possible mechanism of CP, the evidence of CP in the treatment of COVID-19 patients, the safety of clinical application of CP and the main factors affecting the clinical effect of CP, which may provide some basis for clinicians to choose CP for the treatment of adult patients with COVID-19.

【Key words】 Convalescent plasma; Coronavirus disease 2019; Adult patient

Fund program: COVID-19 Emergency Projects of National Key Research and Development Plan (2020YFC0844100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00479

世界卫生组织(WHO)于2020年3月11日宣布由2019新型冠状病毒(2019-nCoV)引起的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)进入全球大流行状态^[1]。目前文献报道新冠肺炎的病死率约为3.1%~7.2%;但重型新冠肺炎发生率为15.7%~25.5%,危重患者病死率可高达39.0%~61.5%^[2-6]。新冠肺炎的高发病率和危重患者的高病死率给全球公共卫生提出了巨大挑战。鉴于目前抗病毒药物、疫苗等有效药物的临床验证和开发尚需时间,临床证明有一定预防和治疗效果且相对安全的恢复期血浆(CP),再次引起了临床医师的关注^[7]。

CP治疗是指采集感染性疾病康复期患者富含特异性抗体的血液后,经过特殊处理再输注给其他

患者以产生即刻、短时间的获得性被动免疫的治疗方法。CP可提供短暂的预防和治疗作用,持续时间约为几周或几个月^[8]。特异性抗体的来源不仅包括CP,还包括恢复期血清(CS)、恢复期全血(CWB)、人静脉免疫球蛋白(IVIG)、高滴度人免疫球蛋白(H-IVIG)、多克隆或单克隆抗体(MoAb)以及特定动物体内感染后产生的抗体等。其中,CS已经被摒弃不用;CWB或CP最容易获得,但是CWB中含抗体较少且康复者短时间内不能再次捐献,而CP可以捐献更多的容积和次数,每位新冠肺炎康复捐献者允许采集3次,每次至少间隔2周,每次可以采集CP 400~800 mL^[8-9]。但与CWB一样,CP中抗体成分的特异性和效价存在供体依赖性变化。

IVIG/H-IVIG、MoAb或多克隆抗体的制剂更加标准化,可以提供更多的特异性抗体,不需要ABO血型相容性鉴定,容量更少,制作过程中可以使用灭活病毒技术等,但费用昂贵、制作周期长、要求技术高,且当病毒发生变异时,MoAb容易出现免疫逃逸,这些缺点阻碍了其在疫情期间的大规模使用^[10]。

实验研究提示,被动免疫对多种流感、严重急性呼吸综合征(SARS)等模型动物具有治疗作用^[10-12];最近研究也发现,在感染新冠肺炎的猴中提取的抗体可以保护其他动物不再感染^[13]。在病毒引起的严重急性呼吸道感染(SARI)中,如2003年的SARS、2006年的H5N1禽流感、2009年的甲型流感(H1N1pdm09)、2012年的中东呼吸综合征(MERS)、2015年的H7N9流感等,都将CP作为被动免疫疗法治疗确诊患者。其中SARS和MERS都是冠状病毒引起的,与新冠肺炎有生物学上的某些一致性。现将CP的可能作用机制及相关临床研究结果进行综述,以期有助于CP在治疗新冠肺炎成人患者中的合理应用,降低危重患者的病死率。

1 CP治疗的可能作用机制

CP治疗被动免疫的作用包括中和病毒和免疫调节等,根据既往相关研究,可能的主要机制有以下方面^[14]。

1.1 CP中最重要的成分为 γ -球蛋白分子,其高活性中和抗体可以直接结合病毒血凝集素,并启动抗体介导的补体激活作用和抗体依赖的细胞毒性和(或)吞噬作用,从而达到清除病毒、缓解病毒血症的目的。

1.2 CP的中和抗体和非中和抗体可能促进病毒进入含Fc γ 受体的抗原呈递细胞,如巨噬细胞和B淋巴细胞,并增加病毒抗原的处理和呈递来增强T淋巴细胞介导的适应性免疫反应。

1.3 CP中非特异性抗体,如甘露糖结合的外源凝集素和 α -球蛋白,也可以抑制流感病毒的血凝集素活性。另外,免疫球蛋白G₂(IgG₂)的调理作用可以封闭细菌以避免继发的肺炎。

1.4 CP中含有的重要补体调节蛋白如CD55,可以抑制补体C3和C5的活性,加速其分解,减轻对宿主细胞的炎症损伤。

1.5 H-IVIG可以抑制中性粒细胞黏附和内皮细胞活化,减少病毒血症的发生,减轻对宿主细胞的损伤^[15];同时,H-IVIG可以增强抗体依赖性细胞毒细胞的杀伤效应(antibody-dependent cell-mediated

cytotoxicity),进一步降低病毒载量、阻止细胞因子/趋化因子相关过度活化反应。

2 CP治疗病毒引起SARI的临床研究为新冠肺炎患者使用CP提供一定依据

CP治疗新冠肺炎的临床实践来源于对被动免疫的认知,以及既往临床研究中证明CP对SARI有一定预防和治疗效果,且相对安全。2015年的一项荟萃分析共纳入29项CP治疗SARI的研究^[16],其中包括13项研究中980例西班牙流感患者,4项研究中29例禽流感A(H5N1)患者,4项研究中104例甲型流感(H1N1pdm09)患者,8项研究中214例SARS患者。事后探索性荟萃分析显示,与安慰剂或无治疗患者(568例)相比,应用CP治疗的患者(699例)病死率可显著降低[合并优势比(OR)=0.25,95%可信区间(95%CI)为0.14~0.45],且安全性良好,同时发现在症状出现早期使用获益最大。

CP治疗SARI在缩短住院时间和机械通气时间方面的报道结果并不一致。①住院时间:在一项回顾性病例对照研究中,用CP治疗的SARS患者与用激素治疗的对照组相比住院时间明显缩短,住院22d后的出院率增加^[17]。②重症监护病房(ICU)住院时间和支持治疗时间:一项回顾性观察研究显示,在6例甲型流感(H1N1pdm09)患者中,CP可使ICU住院时间缩短3.34d,机械通气时间缩短4d,体外膜肺氧合(ECMO)时间缩短10.3d,但差异均无统计学意义^[18]。也有研究报道,在甲型流感(H1N1pdm09)和禽流感A(H5N1)患者中,用CP治疗可缩短机械通气时间^[19-20]。报道结果不一致的原因可能与研究病例数少相关。

输注CP可以显著降低SARI患者的病毒载量。一项有关甲型流感(H1N1pdm09)的前瞻性队列研究结果显示,44例患者CP治疗后3、5、7d病毒载量较拒绝行CP治疗的对照组显著降低,在输注CP后48h内病毒载量下降 $>3 \times 10^4$ 拷贝/mL;同时白细胞介素(IL-6、IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平也明显低于对照组^[21]。在禽流感A(H5N1)和SARS患者中给予CP后也有类似发现^[16]。

输注CP后患者体内病毒抗体水平的变化:禽流感A(H5N1)的病例报告表明,给予CP治疗后7~16d内,患者体内出现病毒特异性抗体增高^[22]。在中国台湾SARS治疗的研究中,3名患病的医疗人员输注500mL CP(IgG抗体滴度为 $>1:640$)治疗后,抗体高峰出现在3~5d内^[23],但是应注意其

中可能包含自身产生的抗体。

总之,以上临床研究提示 CP 治疗病毒引起的 SARI 有潜在获益,但是基于研究质量证据低或极低的临床研究,结果有中度或高度偏倚的风险,其疗效仍存在争议。2019 年发表的一项随机双盲 3 期临床研究显示,高滴度抗流感免疫血浆与非免疫血浆(滴度 $\leq 1:10$)相比,在治疗重症流感时无显著获益^[24]。CP 疗法仍需要高质量的临床研究证据,而在突发的传染病流行期间进行这样高质量的研究的确是一种挑战,如果在疫区经验性大范围使用时,需要专家组给出推荐以作为研究方案和使用指南^[25-26]。

3 CP 临床应用的安全性

CP 的不良反应较轻微,发生率约 8%,主要表现为体温升高、瘙痒或皮疹^[27];除了常见的输血相关不良反应外,仍需警惕输注血制品可能发生的其他特殊不良反应,如输血相关的急性肺损伤(TRALI)、抗体依赖性增强(ADE)等。

3.1 TRALI: 在内科 ICU 患者中 TRALI 发生率为 8%,而在已经存在肺损伤的患者中,输注 CP 后肺损伤发生率上升至 11.6%^[10]。有研究报道,来自西班牙的 1 例埃博拉病毒感染患者在输注第 3 剂非病毒灭活血浆 3 h 后出现了 TRALI^[28]。另有研究报道,1 例患者输注 CP 6 h 后出现 TRALI,供者从结束治疗到捐献只有 7 d^[29]。这 2 例患者查人白细胞抗原(HLA)和人类细胞抗原(HNA)抗体均为阴性,为非抗体介导。有研究报道,输注男性供体采集的 CP 引起 TRALI 的概率较低^[29]。

3.2 ADE: 抗体(一般多为特异性非中和抗体和亚中和浓度抗体)与病毒分子结合后,IgG 分子的 Fc 段与表面表达 Fc γ 受体的免疫细胞(通常是巨噬细胞)结合,可能促进病毒进入这些细胞、加重感染^[30]。但也有研究者认为,ADE 作用使病毒更容易进入含 Fc γ 受体结合的抗原呈递细胞,增加病毒抗原的处理并呈递至 T 淋巴细胞,从而提高细胞免疫应答反应^[31]。虽然在中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)感染中均已证明 ADE 的存在^[32-33],但 ADE 对于冠状病毒感染患者病情的影响及关系仍不明确^[34]。研究表明,在新冠肺炎患者中,尤其在之前暴露过冠状病毒感染的老年患者中,ADE 对病情严重程度也许有影响,需关注 ADE^[9]。

3.3 2019-nCoV 感染的风险: 虽然理论上存在感染 2019-nCoV 的风险,但目前尚无报道有因为输注

CP 而获得感染的患者,关键是捐献者要同时符合《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版)》中的各项要求,尤其是 2019-nCoV 核酸检测等^[26]。在武汉进行的 2430 名康复者捐献筛查中,核酸阳性率约为 0.04%,其中 2 名无症状核酸检查阳性者之后出现了发热和病毒血症^[35],因此,捐献时复查 2019-nCoV 核酸是必须的。

4 影响 CP 在新冠肺炎患者中临床疗效的主要因素

4.1 输注 CP 的效价、剂量: 在流行病暴发时期采集 CP 有相当大的困难,因此需要提前做充足的准备,制定筛查策略以找到充足的捐献者,才能获取快速、有效、安全且足够剂量的 CP 给临床患者使用。从本地获得的 CP 也许最有效,因为来源于其他地区的 CP 也许会因为病毒株变异而降低疗效^[36]。CP 中免疫抗体的数量取决于效价、剂量和频次。

4.1.1 CP 中和抗体的效价: CP 的中和抗体效价是影响治疗效果的主要因素之一,但也与受者的免疫反应、疾病进展的危险因素及其他治疗措施密切相关。在中国香港进行的甲型流感(H1N1pdm09)患者前瞻性队列研究中,20 例患者接受 1 次 500 mL 的 CP,绝大多数中和抗体滴度 $>1:160$,为该项试验打下了良好的基础;多因素分析显示,CP 治疗可使死亡相对风险显著降低^[21]。在中国香港进行的两项 CP 治疗 SARS 患者的临床研究中,输入的 CP 抗体滴度为 $1:160 \sim 1:2560$,结果 CP 治疗组患者的病死率较对照组明显降低^[17,37]。在 MERS 患者中使用 CP 的韩国单中心研究也发现,抗体滴度为 $1:80$ 时 CP 输入有效,而滴度为 $1:40$ 时无治疗作用^[38]。近期研究表明,97.5%(39/40)的新冠肺炎恢复期患者中和抗体滴度 $\geq 1:160$ ^[39],但是新冠肺炎中 CP 治疗的有效抗体滴度目前仍未确定,根据既往 SARI 的研究,建议抗体滴度为 $\geq 1:40 \sim 1:320$ ^[8-9],而美国食品与药品管理局(FDA)相关指南中建议适宜的抗体滴度为 $>1:320$ ^[40]。文献报道也可以试用 H-IVIG 治疗新冠肺炎^[41],但在之前的多中心随机双盲安慰剂对照研究中,关于流感患者使用 H-IVIG 是否有效的结论并不一致^[14,42]。

4.1.2 如无条件开展病毒中和试验来确定抗体效价, 捐献者需特殊抗体即 2019-nCoV 血清/血浆 IgG 抗体、总抗体检测分别达到 $>1:160$ 和 $>1:320$ ^[26]。病毒中和试验比较复杂,需要生物安全三级防护,在传染病暴发时期难以做到;而酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IgG 相对简单,不需要培养病毒,

工作量降低,且结果与抗体滴度法高度一致,因此可以检测血清 IgG 替代抗体滴度检查^[38]。

4.1.3 如果疫区条件不能查抗体,捐献者最好为近期康复者,因为新冠肺炎康复者体内抗体浓度也会随着时间推移而降低。但也要注意采集 CP 的时间与最初出现症状的时间至少间隔 21 d,这样既兼顾了感染症状完全消失,同时康复者的抗体滴度也会有所增加。国内新冠肺炎相关研究也表明,在临床症状消失 ≥ 14 d 后收集 CP,大部分捐献者的抗体滴度比较高^[39],且抗刺突蛋白受体结构域即 RBD IgG 在出现症状后的第 3 周可以检测到^[9,43]。虽然在 MERS 和甲型流感(H1N1pdm09)患者的研究中发现,抗体滴度与最初病毒载量和病情严重程度相关^[44-45],但近期针对新冠肺炎患者抗体水平的研究表明,抗体滴度与年龄或合并疾病情况没有明显相关性^[43]。

4.1.4 CP 输注剂量和频次:总的原则是抗体滴度高且多次给予,这对于病毒血症患者中和病毒的效果也许更好,且文献中未观察到副作用的增加^[46]。文献报道 CP 治疗 SARI 的剂量不一(160~700 mL 分 1~2 次、间隔 12 h),且治疗剂量(200~400 mL)与预防剂量(50~200 mL)也不同^[8]。也有文献推荐针对 50~80 kg 的患者,给予 200~250 mL 的 CP 2 个剂量,24~48 h 后再给予 2 个剂量^[9]。SARS 研究中滴度 $\geq 1:160$ 的情况下,CP 剂量为 4~5 mL/kg^[17,37]。国内推荐 CP 输注剂量根据临床状况、患者体重等决定,通常输注剂量为 200~500 mL(4~5 mL/kg)^[26];如果捐献者恢复时间比较长,抗体滴度比较低,可能需要更大剂量^[11]。进一步研究方向包括 2019-nCoV 感染的病毒和免疫动力学,有助于确定治疗的潜在的益处和害处、合适的剂量、是否需要反复输注等。

4.2 输注 CP 的患者选择和时机

4.2.1 CP 适用于病情进展较快的重型、危重型新冠肺炎患者,原则上病程不超过 3 周,强调了早期患者或经临床专家综合评估需要进行血浆治疗的患者^[26]。临床医生可以参考重症转化的预警指标,如外周血淋巴细胞进行性下降,外周血炎症因子如 IL-6、C-反应蛋白(CRP)进行升高,乳酸进行性升高,肺内病变在短期内迅速进展等^[47]。

4.2.2 CP 治疗时机:既往 SARS 系列病例报告表明,发病 14 d 内接受 CP 输注的患者,尤其在核酸阳性而抗体阴性的患者中最有效^[37];关于甲型流感(H1N1pdm09)的前瞻性队列研究也显示,发病早期症状出现 7 d 内使用 CP 效果较好^[21]。最近研究表

明,大多数新冠肺炎患者在出现症状 6~14 d 后特异性 IgM 和 IgG 抗体会转阳,其中抗 2019-nCoV 核蛋白(NP)IgG 的血清阳性率为 94%,抗 NP IgM 的血清阳性率为 88%,但是病毒载量并没有明显下降,可能与体内抗体浓度达不到有关^[43,48-49],此时补充足够的外源性抗体可能最有效。也有研究者认为新冠肺炎患者的 IgM 抗体多在发病 3~5 d 后开始出现阳性,因此在 5 d 内给予 CP 治疗是恰当的^[9]。近期有研究者发现,新冠肺炎患者出现症状后约 5~6 d,咽拭子和痰液标本中的病毒载量达到峰值,约 $(1\sim 1000)\times 10^4$ 拷贝/mL^[50],且患者年龄增加也与病毒载量升高有关,提示使用 CP 的时间尤其在老年患者中更要提前。总之,CP 可以抑制病毒复制及早期的炎症反应和器官组织损伤,建议早期使用 CP 而不是将其放在补救治疗的地位。

近期发表了 10 例来自武汉的新冠肺炎重型患者 CP 治疗的前瞻性研究结果,纳入的患者在已转入 ICU 并接受最大支持治疗和抗病毒治疗的基础上给予 200 mL CP,中和抗体滴度为 $\geq 1:640$,患者从发病至血浆输注的中位时间为 16.5 d,结果显示,CP 可以在 2~6 d 内迅速降低病毒载量,5 例患者的中和抗体滴度迅速上升至 1:640;CP 输注 3 d 内患者的临床表现明显改善,且未观察到严重的不良反应^[39]。一项来自深圳的研究结果显示,5 例确诊为新冠肺炎且经抗病毒和激素治疗后病情进展迅速、病毒载量持续高水平、出现急性呼吸窘迫综合征需要机械通气的危重型患者,在住院第 10~22 天接受了 CP 治疗,200~250 mL CP 连续输注 2 次,特异性抗体 IgG $>1:1000$,中和抗体 $>1:40$,结果显示,3 d 内临床表现开始改善,12~14 d 时明显改善^[51]。另外还有文献报道了 9 例新冠肺炎患者(包括 1 名孕妇),在使用 CP 治疗后也最终改善了预后^[52-54]。目前 CP 治疗新冠肺炎患者的研究及样本量都很少,也无随机对照研究,对于治疗时机和中和抗体的有效滴度目标也没有确定,但是都提示了其安全性和潜在有效性。另外,正在进行的新冠肺炎临床研究还包括针对医务工作者、免疫抑制者、伴有心血管和呼吸道疾病者、住院医师的 CP 暴露后预防;CP 在轻症、中度患者中的应用研究;CP 作为补救性治疗改善机械通气患者预后的研究等^[8]。

综上所述,在无特效疗法的传染病尤其是疾病大流行期间,CP 可能是保护和救治高危人群的一种方法,可以与疫苗和抗病毒药物并行研发。CP 的特

殊优势是可以立即获取,也相对安全,但有必要开展随机试验来进一步阐明CP产生最佳疗效的剂量以及理想的给药时机。CP治疗需要一系列的临床、技术指南和监管等方面的支持,在新冠肺炎的治疗中可以经验性试用CP,但其大范围推广仍需进一步临床试验的评估,对于特殊人群,如孕妇、儿童及婴儿也需有进一步的数据。同时,保证献血者和接受者的安全至关重要,把握CP采集的恰当时机,保证质量即较高的中和抗体滴度水平,条件允许测定抗体滴度,密切观察临床、化验和影像学指标的变化,选择合适的患者和治疗时机,争取最有效的输注,并密切关注不良反应,有可能助于遏制疾病的进展,改善新冠肺炎危重患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) [EB/OL]. [2020-04-28]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- [2] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [3] Yang Y, Lu Q, Liu M, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China [EB/OL]. [2020-02-23]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>.
- [4] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy [J/OL]. *JAMA*, 2020 [2020-04-20]. DOI: 10.1001/jama.2020.4683. [published online ahead of print March 23, 2020].
- [5] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5): 475-481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [6] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10239): 1763-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- [7] Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19 [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (4): 1545-1548. DOI: 10.1172/JCI138003.
- [8] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (6): 2757-2765. DOI: 10.1172/JCI138745.
- [9] Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? [J/OL]. *Vox Sang*, 2020 [2020-04-20]. DOI: 10.1111/vox.12926. [published online ahead of print April 2, 2020].
- [10] Leider JP, Brunker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product? [J]. *Transfusion*, 2010, 50 (6): 1384-1398. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02590.x.
- [11] Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145 (8): 599-609. DOI: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.
- [12] Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? [J]. *Blood Transfus*, 2016, 14 (2): 152-157. DOI: 10.2450/2015.0131-15.
- [13] Bao L, Deng W, Cao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques [EB/OL]. (2020-04-14) [2020-04-20]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.
- [14] Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection [J]. *Chest*, 2013, 144 (2): 464-473. DOI: 10.1378/chest.12-2907.
- [15] Macmillan HF, Rowter D, Lee T, et al. Intravenous immunoglobulin G selectively inhibits IL-1 α -induced neutrophil-endothelial cell adhesion [J]. *Autoimmunity*, 2010, 43 (8): 619-627. DOI: 10.3109/08916931003599062.
- [16] Mejia P, Diez-Silva M, Kamena F, et al. Human C1-inhibitor suppresses malaria parasite invasion and cytoadhesion via binding to parasite glycosylphosphatidylinositol and host cell receptors [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213 (1): 80-89. DOI: 10.1093/infdis/jiv439.
- [17] Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10 (7): 676-678. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
- [18] Chan KK, Lee KL, Lam PK, et al. China Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1) [J]. *Hong Kong Med J of China*, 2010, 16 (6): 447-454.
- [19] Leitner G, Panzer S, Reesink HW, et al. Preparation of granulocyte concentrates by apheresis [J]. *Vox Sang*, 2010, 98 (4): 567-575. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01315.x.
- [20] 张华平, 曾奕明, 林章树, 等. 福建省高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染并支气管膜腺患者的救治体会 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32 (5): 356-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.05.012.
- [21] Zhang HP, Zeng YM, Lin ZS, et al. Clinical characteristics and therapeutic experience of case of severe highly pathogenic A/H5N1 avian influenza with bronchopleural fistula [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2009, 32 (5): 356-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.05.012.
- [22] Hung IF, To KKW, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4): 447-456. DOI: 10.1093/cid/ciq106.
- [23] Kong LK, Zhou BP. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma [J]. *Hong Kong Med J of China*, 2006, 12 (6): 489.
- [24] Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital of China [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (5): 919-922. DOI: 10.1093/jac/dki346.
- [25] Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (11): 941-950. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30199-7.
- [26] Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (6): e440-e469. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363.
- [27] 国家卫生健康委员会. 新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Convalescent plasma for coronavirus disease 2019 clinical treatment (trial version 2) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>.
- [28] van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (1): 33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812.
- [29] Mora-Rillo M, Arsuaga M, Ramirez-Olivencia G, et al. Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (7): 554-562. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00180-0.
- [30] Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. Possible transfusion-related acute lung injury following convalescent plasma transfusion in a patient with Middle East respiratory syndrome [J]. *Ann Lab Med*, 2016, 36 (4): 393-395. DOI: 10.3343/alm.2016.36.4.393.
- [31] Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and *in vivo* implications [J]. *Rev Med Virol*, 2003, 13 (6): 387-398. DOI: 10.1002/rmv.405.

- [31] Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268 (1): 340–364. DOI: 10.1111/immr.12367.
- [32] Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (4): e123158. DOI: 10.1172/jci.insight.123158.
- [33] Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13 (8): e1006565. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006565.
- [34] Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry [J]. *J Virol*, 2020, 94 (5): e02015–02019. DOI: 10.1128/JVI.02015–19.
- [35] Chang L, Zhao L, Gong H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26 (7): 1631–1633. DOI: 10.3201/eid2607.200839.
- [36] Lai KY, Ng WY, Cheng FF. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus [J]. *Infect Dis Poverty*, 2014, 3: 43. DOI: 10.1186/2049–9957–3–43.
- [37] Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong of China [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24 (1): 44–46. DOI: 10.1007/s10096–004–1271–9.
- [38] Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience [J]. *Antivir Ther*, 2018, 23 (7): 617–622. DOI: 10.3851/IMP3243.
- [39] Duan K, Liu B, Li C, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study [EB/OL]. (2020–03–23) [2020–03–25]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.
- [40] The Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 convalescent plasma: emergency INDs [EB/OL]. (2020–03–24) [2020–04–21].
- [41] Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7 (3): ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102.
- [42] Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (11): 951–963. DOI: 10.1016/S2213–2600(19)30253–X.
- [43] To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (5): 565–574. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30196–1.
- [44] Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Effect of clinical and virological parameters on the level of neutralizing antibody against pandemic influenza A virus H1N1 2009 [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 (3): 274–279. DOI: 10.1086/653940.
- [45] Ko JH, Müller MA, Seok H, et al. Serologic responses of 42 MERS-coronavirus-infected patients according to the disease severity [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 89 (2): 106–111. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.07.006.
- [46] Gutfraind A, Meyers LA. Evaluating large-scale blood transfusion therapy for the current Ebola epidemic in Liberia [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211 (8): 1262–1267. DOI: 10.1093/infdis/jiv042.
- [47] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020–03–04) [2020–03–05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 7) [EB/OL]. (2020–03–04) [2020–03–05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [48] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science [J]. *Immunity*, 2020, 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
- [49] Woelfel R, Corman MV, Guggemos W, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster [EB/OL]. (2020–03–08) [2020–03–15]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>.
- [50] Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (4): 411–412. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30113–4.
- [51] Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma [J]. *JAMA*, 2020, 323 (16): 1582–1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.
- [52] Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection [J]. *Chest*, 2020, 158 (1): e9–e13. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
- [53] Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35 (14): e149. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e149.
- [54] Pei S, Yuan X, Zhang Z, et al. Convalescent plasma to treat COVID-19: Chinese strategy and experiences [EB/OL]. (2020–03–11) [2020–03–20]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056440>. (收稿日期: 2020–06–01)

• 科研新闻速递 •

羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎患者的观察性研究

羟氯喹已被广泛应用于治疗新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者,但目前尚无支持用药的可靠证据。为此,有学者进行了一项观察性队列研究。研究人员对纽约市一家大型医疗中心的新冠肺炎住院患者进行了研究分析,以了解羟氯喹用药与患者进行气管插管或死亡之间的关联,该研究排除了在急诊就诊(研究基线)后24 h内插管、死亡或出院的患者。主要评价指标是由气管插管或死亡构成的复合终点事件。结果显示:在1446例连续收治的新冠肺炎患者中,有70例在就诊后24 h内气管插管、死亡或出院而被排除。最终1376例患者纳入分析,其中在22.5 d的中位随访期间,共有811例(58.9%)接受了羟氯喹治疗(第1天用药2次、每次600 mg,之后每日用药400 mg,中位用药持续时间5 d);45.8%的患者在急诊就诊后24 h内接受治疗,85.9%在48 h内接受治疗。与未接受羟氯喹治疗的患者相比,接受羟氯喹治疗的患者在基线时病情较重〔中位氧合指数(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa):223比360〕。总体上,346例患者(25.1%)发生了主要终点事件(180例患者插管,其中66例死亡;166例未插管死亡)。分析发现,羟氯喹用药与插管或死亡之间无显著关联〔风险比(HR)=1.04, 95%可信区间(95%CI)为0.82~1.32〕。研究人员据此得出结论:对新冠肺炎住院患者开展的观察性研究表明,羟氯喹用药与复合终点事件(气管插管或死亡)无明显关联。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2020,382:2411–2418