

恢复期血浆及免疫球蛋白治疗严重急性呼吸综合征疗效的系统性评价

朱甜甜¹ 徐爱晖² 白晓洁¹ 何媛媛¹ 张泓¹

¹ 安徽医科大学第一附属医院急诊科, 合肥 230022; ² 安徽医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 合肥 230022

通信作者: 张泓, Email: zhanghong20070703@163.com

【摘要】 目的 系统性分析恢复期血浆及免疫球蛋白对严重急性呼吸综合征(SARS)的疗效, 以期为使用恢复期血浆及免疫球蛋白治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)提出建议。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、维普、万方及 CBM 数据库, 从 2002 年 11 月至 2020 年 3 月发表的有关恢复期血浆及免疫球蛋白治疗 SARS 的相关临床研究。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料, 使用英国国立健康和临床优化研究所病例系列研究质量评分表进行偏倚评估, 并对结果进行系统性评价。**结果** 最终纳入 10 项临床研究, 包括 212 例患者。4 篇为病例分析, 5 篇为病例报告, 1 篇为病例对照研究; 纳入文献质量较低。系统性分析显示, 有 107 例患者在治疗过程中使用了恢复期血浆, 16 例使用了免疫球蛋白, 明确未接受上述两种方法治疗者 49 例, 余 40 例分组不明。恢复期血浆和免疫球蛋白治疗能改善 SARS 患者症状, 降低病死率(共死亡 12 例), 使大部分 SARS 患者病情好转; 而未接受上述两种方法治疗患者中死亡 11 例。**结论** 恢复期血浆及免疫球蛋白可有效治疗 SARS 患者。但由于研究质量较低, 缺乏对照, 故建议现阶段使用恢复期血浆及免疫球蛋白治疗新冠肺炎患者应持谨慎态度。

【关键词】 严重急性呼吸综合征; 新型冠状病毒肺炎; 恢复期血浆; 免疫球蛋白; 疗效

基金项目: 国家卫生行业科研专项(201302003); 安徽医科大学医学人文研究中心新冠肺炎疫情防控研究应急项目(YJSK202012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200326-00240

Effect of convalescent plasma and immunoglobulin on patients with severe acute respiratory syndrome: a systematic review

Zhu Tiantian¹, Xu Aihui², Bai Xiaojie¹, He Yuanyuan¹, Zhang Hong¹

¹Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China;

²Department of Respiration and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: Zhang Hong, Email: zhanghong20070703@163.com

【Abstract】 Objective To systematically review evidence for the effect of convalescent plasma and immunoglobulin on treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), and further provide advice on the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** Clinical studies of convalescent plasma and immunoglobulin in the treatment of SARS were collected from a variety of databases such as PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, VIP, Wanfang, and CBM from November 2002 to March 2020. Two researchers independently screened the literature, extracted the data, and assessed the risk of bias based on the national institute for health and clinical excellence case series quality scale, and systematically evaluated the results. **Results** A total of 10 clinical studies, including 212 patients, were eventually included. There were 4 case series studies, 5 case reports and 1 case-control study. Most studies were with low or very low quality. The systematic analysis showed that 107 patients administered convalescent plasma and 16 patients used immunoglobulin during the treatment of SARS. Forty-nine patients were definitely not treated with the above two methods, and the remaining 40 patients were not reported clearly. The treatment of convalescent plasma and immunoglobulin could both improve the symptoms and reduce the mortality (12 died), and most SARS patients got better, while 11 SARS patients who did not receive the above therapies died. **Conclusions** Convalescent plasma and immunoglobulin were effective on relieving symptoms of SARS patients. However, due to low quality and lacking of control group, convalescent plasma and immunoglobulin should be used with caution to treat COVID-19 patients.

【Key words】 Severe acute respiratory syndrome; Coronavirus disease 2019; Convalescent plasma; Immunoglobulin; Effect

Fund program: National Health Research Project of China (201302003); COVID-19 Emergency Research Project of Medical Humanities Research Center of Anhui Medical University (YJSK202012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200326-00240

2002年的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)波及多个国家,造成8098人感染,774人死亡,全球平均病死率约10%^[1]。随后,2012年的中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)造成全球2494人感染,858人死亡,蔓延至27个国家^[2]。新近的2019新型冠状病毒(2019-nCoV),据世界卫生组织(WHO)统计,截至2020年3月11日10:00(欧洲中部时间),全球已有超过11.8万人感染,累计死亡4292例^[3],其确诊人数和增长速度均超过严重急性呼吸综合征(SARS)及中东呼吸综合征(MERS)。新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情来势凶猛,我们迫切需要对SARS的治疗方式进行评估,以期治疗新冠肺炎提出有参考价值的理论依据。

目前针对新冠肺炎尚无公认有效的治疗措施。回顾SARS疫情期间,常用治疗方法有抗病毒药物、抗菌药物、免疫调节剂、糖皮质激素及恢复期血浆等。恢复期血浆通过被动免疫消减患者体内病毒荷载量,曾在马尔堡出血热、埃博拉出血热、SARS等多种疾病的治疗中取得一定疗效^[4]。免疫球蛋白作为具有抗体活性的动物蛋白,主要存在于血浆中,也见于其他体液、组织和一些分泌液中。本研究旨在评估恢复期血浆及免疫球蛋白对SARS的疗效,以期探索新冠肺炎的有效治疗方法提出建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源:采用主题词和自由词结合的方式系统检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、维普、万方及CBM数据库。中文检索词:非典型肺炎、严重急性呼吸综合征、SARS、恢复期血浆、中和抗体、免疫球蛋白。英文检索词:severe acute respiratory syndrome、SARS、convalescent whole blood、neutralising antibodies、convalescent plasma、neutralizing antibody、immunoglobulin。检索时限从2002年11月至2020年3月。

1.2 文献纳入标准:①研究对象为SARS患者;②治疗方法中采用恢复期血浆或免疫球蛋白;③如果包含对照组,其治疗方法为普通支持治疗等;④结局为好转率及病死率。

1.3 文献排除标准:①重复报告;②所需数据不完整;③干预措施不符合;④综述类。

1.4 文献筛选与资料提取:使用EndNote X9软件,由2名研究者独立筛选文献、并提取资料。当意见不统一时,请第三方专家裁定。提取的数据包括:①基本情况:篇名、作者、国别、发表年份、发表期

刊;②研究对象特征:性别、年龄、男女比例、入院时主要症状等;③具体干预方法:治疗药物、剂量、使用频次、单独或联合用药;④结局指标:主要结局指标(病死率)、次要结局指标(好转率、出院率)及各种不良反应。

2 结果

2.1 SARS与新冠肺炎的流行病学、临床表现及实验室特征比较(表1):SARS与新冠肺炎均在冬季暴发,潜伏期多在2周以内,通过呼吸道或接触传播;临床表现相似,均以发热及呼吸道症状多见;实验室检查均以白细胞总数正常或减少、淋巴细胞减少为主。SARS多发于青壮年,肺部影像学表现为磨玻璃密度影和实变影;新冠肺炎多发于中老年,肺部影像学表现为多发小斑片影及间质改变。二者相比,新冠肺炎的传播范围更广,而SARS的病死率更高。

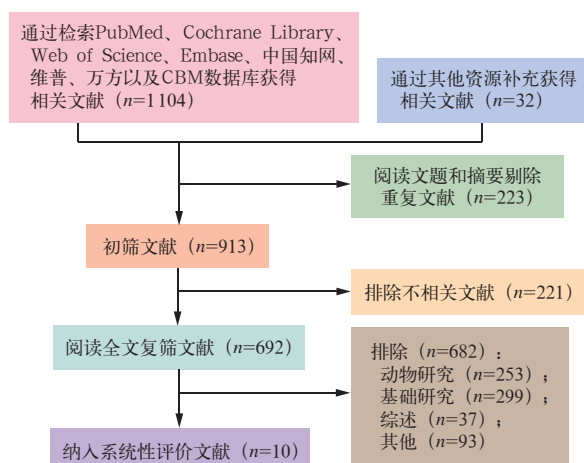
表1 SARS与新型冠状病毒肺炎的流行病学、临床表现及实验室特征比较

指标	SARS ^[5]	新型冠状病毒肺炎 ^[6]
首例报告时间	2002年11月	2019年12月
潜伏期	2~14 d,平均4.6 d (95%CI为3.8~5.8)	1~14 d,多为3~7 d
传播途径	飞沫传播;近距离空气 直接传播;接触 感染者分泌液	经呼吸道飞沫传播; 接触传播
年龄	1~91岁,平均39.9岁	2 d~100岁,平均51.0岁
性别	男性占43.0%,女性占57.0%	男性占51.1%,女性占48.9%
主要症状	发热、畏寒、寒战、咳嗽、 呼吸困难、咽痛、流涕、 头痛、肌痛、呕吐、腹泻	发热、乏力、干咳、鼻塞、 流涕、咽痛、呼吸困难、 呕吐、腹泻
影像学	磨玻璃密度影和肺实变影	两肺单发或多发小斑片影, 磨玻璃样结节改变,后期 可出现间质性纤维化
实验室检查	白细胞减少($<4.0 \times 10^9/L$), 淋巴细胞减少($<1.5 \times 10^9/L$), 血小板减少($<140 \times 10^9/L$), LDH、ALT、AST升高	白细胞正常或减少,淋巴 细胞减少($<1.5 \times 10^9/L$), CRP、ESR升高,PCT正常, LDH、ALT、AST升高, 肌酶、肌红蛋白升高
金标准	分泌物标本检测出 SARS-CoV核酸	分泌物标本检测出 2019-nCoV核酸
感染(例)	4698	118319 ^[3]
病死率(%)	9.6	3.6 ^[3]

注:SARS为严重急性呼吸综合征,95%CI为95%可信区间,LDH为乳酸脱氢酶,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,CRP为C-反应蛋白,ESR为红细胞沉降率,PCT为降钙素原,SARS-CoV为SARS冠状病毒,2019-nCoV为2019新型冠状病毒

2.2 文献检索流程:检索出1136篇文献,剔除重复文献、不相关文献、动物研究、基础研究、综述等,最终获得10篇文献^[7-16],共212例患者。文献筛选流程见图1。由于有关恢复期血浆治疗SARS患者的研究较少,此次纳入了所有关于恢复期血浆及免

疫球蛋白治疗 SARS 患者的临床研究,但纳入文献质量较低,使用英国国立健康和临床优化研究所病例系列研究质量评分表进行偏倚评估,文献总体评分 3~5 分(表 2)。



注: SARS 为严重急性呼吸综合征

图 1 恢复期血浆及免疫球蛋白治疗 SARS 疗效的系统性评价文献纳入流程

2.3 纳入文献基本特征(表 3): 纳入 10 篇文献中 4 篇为病例分析, 5 篇为病例报告, 1 篇为病例对照

研究。治疗措施为恢复期血浆或免疫球蛋白, 剂量并不统一; 大部分研究联合应用了其他药物, 如抗病毒药物、抗菌药物、激素等。

2.4 症状体征及实验室检查: 纳入 212 例患者中大部分有 SARS 患者密切或间接接触史, 并有家族聚集倾向。多数患者初期表现为发热, 体温常高于 38 °C, 咳嗽、寒战较为常见, 还有患者表现为鼻出血、咽痛、呕吐, 出现呼吸困难的病例相对较少。这些患者缺乏典型体征, 且病情进展较快。实验室检查以白细胞减少居多, 且伴有淋巴细胞减少, 部分患者在病程中出现肝、肾功能异常, 但器官功能异常是否与 SARS-CoV 相关, 还未得到验证。

2.5 治疗: 在 212 例患者中, 107 例明确使用了恢复期血浆, 且大部分联合抗病毒及其他基础治疗; Nie 等^[11]研究中将 40 例患者分为血浆治疗组及常规治疗组, 但具体分配方式及分配人数并未提及; 16 例患者接受了免疫球蛋白治疗; 另外有 21 例作为对照组接受了甲泼尼龙治疗; 28 例接受了抗病毒药物与激素联合治疗。所有研究在使用恢复期血浆时未进行抗体滴度定量, 部分研究采用单次治疗, 部分

表 2 恢复期血浆及免疫球蛋白治疗 SARS 疗效的系统性评价纳入研究偏倚风险评估

纳入研究	评估内容								总分 (分)
	A	B	C	D	E	F	G	H	
Yeh 等 ^[7]		✓		✓			✓		3
Cheng 等 ^[8]		✓		✓			✓	✓	4
Soo 等 ^[9]		✓	✓	✓			✓	✓	5
Wong 等 ^[10]		✓		✓			✓		3
Nie 等 ^[11]				✓			✓	✓	3

纳入研究	评估内容								总分 (分)
	A	B	C	D	E	F	G	H	
周先志等 ^[12]		✓		✓				✓	3
Kong ^[13]		✓		✓				✓	3
赵敏等 ^[14]		✓		✓				✓	4
Ho 等 ^[15]		✓		✓				✓	3
Chiang 等 ^[16]		✓		✓				✓	3

注: SARS 为严重急性呼吸综合征; A 为病例收集来源于多个不同级别的医疗机构, 如多中心研究; B 为是否清晰表述研究的假说或目的、目标; C 为是否清楚地报告纳入和排除标准; D 为对测量结局是否给出明确定义; E 为是否前瞻性收集结果数据; F 为是否明确描述患者为连续招募; G 为是否清楚明确地报告了研究的主要结局; H 为是否对结局进行分层分析及报告; “✓”代表得 1 分, 空白代表未得分

表 3 恢复期血浆及免疫球蛋白治疗 SARS 疗效的系统性评价纳入研究一般特征

纳入研究	研究周期	研究类型	例数 (例)	性别 (例)		年龄 [岁, 均数 (范围)]	干预治疗	主要结局
				男性	女性			
Yeh 等 ^[7]	>1 个月	病例分析	3	1	2		恢复期血浆 (剂量未知)	影像学、病毒载量、病死率
Cheng 等 ^[8]	约 2 个月	病例分析	80	37	43	45 (21~82)	恢复期血浆 (平均 279.3 mL)	好转率、病死率
Soo 等 ^[9]	约 1 个月	病例对照研究	40				恢复期血浆 (200~400 mL)、甲泼尼龙 (每次 500 mg, 3 次)	好转率、病死率
Wong 等 ^[10]	约 3 周	病例报告	1	0	1	57	恢复期血浆 (200 mL, 约 3 周)	病死率
Nie 等 ^[11]	约 1 个月	病例分析	40				恢复期血浆 (剂量未知)	病死率
周先志等 ^[12]	约 6 周	病例分析	29	11	18	20~74	1 例使用恢复期血浆 (50 mL), 余 28 例使用抗病毒和对症支持治疗	好转率、病死率
Kong ^[13]		病例报告	1	0	1		恢复期血浆 (每次 250 mg, 2 次)	病死率
赵敏等 ^[14]		病例报告	2				恢复期血浆 (剂量未知)	病死率
Ho 等 ^[15]	约 1 个月	病例报告	12	5	7	36.5 (27.0~82.0)	Pentaglobin (富含 IgM 的免疫球蛋白制品)	好转率、病死率
Chiang 等 ^[16]	约 3 周	病例报告	4	2	2	32.75 (26.00~42.00)	免疫球蛋白 (1 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 2 d)	好转率、病死率

注: SARS 为严重急性呼吸综合征; 空白代表文献中未描述

研究使用血浆多次治疗,单次所用血浆量从 50 mL 到 400 mL 不等。

2.6 预后:在纳入的研究中,仅 Yeh 等^[7]在使用恢复期血浆前后测量了患者血清病毒载量,并发现病毒载量下降。明确使用恢复期血浆或免疫球蛋白治疗的患者有 123 例,明确未接受以上两种治疗方式的患者有 49 例,剩余 40 例分组不明。在使用恢复期血浆或免疫球蛋白治疗的患者中有 12 例死亡;而未接受这两种方式治疗的患者中有 11 例死亡。由此可见,恢复期血浆或免疫球蛋白作为一种有效的治疗手段可较常规治疗进一步降低患者病死率。在这些研究中,有部分研究提出在患者病程最初 14 d 给予恢复期血浆或免疫球蛋白治疗效果更好。

3 讨论

2019-nCoV 与 SARS-CoV 同属于冠状病毒,既往研究并未完全阐明致病源,对其致病机制尚不明确,也无特效治疗药物和干预措施。目前临床上多以对症治疗为主,同时防治并发症。

恢复期血浆含有高水平的中和抗体,与免疫球蛋白共同作为经典的治疗方式,可通过被动免疫清除病毒。既往关于恢复期血浆及免疫球蛋白治疗冠状病毒感染的临床研究,尤其是国内临床研究极少报道。本次系统性分析表明,恢复期血浆及免疫球蛋白可降低 SARS 患者病死率及病毒载量,且在治疗过程中并未发生严重不良事件或相关并发症。但目前尚无相关大型临床随机对照研究作为借鉴,考虑原因为:① SARS 暴发时间与地点较为集中,疾病进展迅速,医疗资源有限,大部分研究在常规治疗效果不佳时考虑采用被动免疫治疗,而采用被动免疫治疗的患者通常病情较重,故存在选择性偏倚,且纳入病例有限;② 获取的恢复期血浆有限,无法满足大型临床随机对照研究的条件。

根据研究结果我们建议,应用恢复期血浆及免疫球蛋白治疗新冠肺炎患者的适应证为:① 采用常规疗法效果不佳;② 病情较重,在短时间内病情进展较快者。迫切需要在保证安全性的基础上,合理利用有限的医疗资源,采用随机对照研究方案,并确定最佳使用时机及剂量,以期被动免疫疗法治疗新冠肺炎的有效性提供高质量的证据。

综上,恢复期血浆及免疫球蛋白可降低 SARS 患者的病死率,早期使用可达到更好的治疗效果。但由于纳入研究的质量较低,在使用恢复期血浆及免疫球蛋白治疗新冠肺炎患者时需尤为谨慎,注意

不良反应的发生。未来需要更多高质量的随机对照试验,尤其是应用于国内患者的临床研究,以进一步证实恢复期血浆及免疫球蛋白的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome [J]. *Science*, 2003, 300 (5627): 1966–1970. DOI: 10.1126/science.1086616.
- [2] Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9893): 694–699. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61492-0.
- [3] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report—51 [EB/OL]. (2020-03-11) [2020-03-12]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- [4] Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *International Scientific and Technical Committee [J]*. *J Infect Dis*, 1999, 179 Suppl 1: S18–23. DOI: 10.1086/514298.
- [5] Hui DS, Memish ZA, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20 (3): 233–241. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000046.
- [6] 冯海婷, 张晨, 王芳, 等. 新型冠状病毒肺炎医院感染预防与控制管理经验 [J/OL]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020, 13 [2020-03-01]. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2020.0001. [优先发表].
Feng HT, Zhang S, Wang F, et al. Prevention and control of novel coronavirus pneumonia in hospital infection [J/OL]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2020, 13 [2020-03-01]. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2020.0001. [published online ahead of print March 1, 2020].
- [7] 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 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (5): 919–922. DOI: 10.1093/jac/dki346.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Wong VW, Dai D, Wu AK, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma [J]. *Hong Kong Med J of China*, 2003, 9 (3): 199–201.
- [11] Nie QH, Luo XD, Hui WL. Advances in clinical diagnosis and treatment of severe acute respiratory syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9 (6): 1139–1143. DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1139.
- [12] 周先志, 赵敏, 王福生, 等. 北京地区首批 SARS 病人的发病特点和临床诊治 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83 (12): 1018–1022. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.12.005.
Zhou XZ, Zhao M, Wang FS, et al. Epidemiologic features, clinical diagnosis and therapy of first cluster of patients with severe acute respiratory syndrome in Beijing area [J]. *Natl Med J Chin*, 2003, 83 (12): 1018–1022. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.12.005.
- [13] Kong L. Severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Transfus Apher Sci*, 2003, 29 (1): 101. DOI: 10.1016/s1473-0502(03)00109-5.
- [14] 赵敏, 盛瑞媛. SARS 恢复期血清治疗概述 [J]. *中国新医药*, 2003, 2 (10): 51–53.
Zhao M, Sheng RY. A medical summary of SARS patients in the stage of recovery under blood serum treatment [J]. *China New Med*, 2003, 2 (10): 51–53.
- [15] Ho JC, Wu AY, Lam B, et al. Pentaglobin in steroid-resistant severe acute respiratory syndrome [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8 (10): 1173–1179.
- [16] Chiang CH, Chen HM, Shih JF, et al. Management of hospital-acquired severe acute respiratory syndrome with different disease spectrum [J]. *J Chin Med Assoc*, 2003, 66 (6): 328–338.

(收稿日期: 2020-03-26)