

恢复期血浆治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的 Meta 分析

杨程^{1,2}, 冯春露^{1,2}, 刘敏^{2,3}, 度琳², 耿晓霞^{1,2}, 杨兴祥^{1,2,3}

(1. 电子科技大学医学院, 四川 成都, 610054; 2. 四川省人民医院 感染科, 四川 成都, 610072; 3. 成都医学院, 四川 成都, 610500)

摘要: 目的 采用 Meta 分析评价恢复期血浆对重症新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者的有效性和安全性。方法 通过检索 EMBASE、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库等数据库, 纳入恢复期血浆治疗重症 COVID-19 患者的临床随机对照实验 (RCTs), 检索时限截至 2021 年 12 月 1 日。有效性评价指标为 28 d 或 30 d 病死率、出院率, 安全性评价指标为不良事发生率。Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件进行分析。结果 本研究 Meta 分析共纳入了 9 项 RCTs, 共 3 461 例患者。结果显示, 常规方案与恢复期血浆在治疗重症 COVID-19 患者的 28 d 或 30 d 全因死亡率 ($RR=0.94$, 95% CI : 0.84~1.05, $P=0.27$)、28 d 或 30 d 出院率 ($RR=1.06$, 95% CI : 0.95~1.19, $P=0.28$) 及不良事件发生率 ($RR=1.16$, 95% CI : 0.71~1.88, $P=0.55$) 方面, 差异均无统计学意义。结论 本研究 Meta 分析提示, 恢复期血浆治疗重症 COVID-19 患者的安全性较好, 但对短期死亡率及出院率无明显改善。

关键词: 恢复期血浆; 新型冠状病毒肺炎; 系统分析; 全因死亡率; 数据库; 安全性; 有效性

中图分类号: R 563.1; R 319 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)11-006-06 DOI: 10.7619/jcmp.20220999

A meta-analysis of convalescent plasma in the treatment of patients with severe coronavirus disease 2019

YANG Cheng^{1,2}, FENG Chunlu^{1,2}, LIU Min^{2,3}, TUO Lin²,
GENG Xiaoxia^{1,2}, YANG Xingxiang^{1,2,3}

(1. School of Medicine of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, 610054; 2. Department of Infection, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610072; 3. Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of convalescent plasma in treatment of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) by meta-analysis. **Methods** Databases such as EMBASE, PubMed, Web of Science, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Chinese Biomedical Literature Database were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about convalescent plasma therapy for severe COVID-19, and the search deadline was December 1, 2021. The efficacy evaluation indexes included 28 d or 30 d mortality and discharge rate, and the safety evaluation index was the incidence of adverse events. A meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 9 RCTs including 3 461 patients were enrolled in this meta-analysis, and the results showed that there were no significant differences in the 28 d or 30 d all-cause mortality ($RR=0.94$, 95% CI , 0.84 to 1.05, $P=0.27$), 28 d or 30 d discharge rate ($RR=1.06$, 95% CI , 0.95 to 1.19, $P=0.28$) and incidence of adverse events ($RR=1.16$, 95% CI , 0.71 to 1.88, $P=0.55$) between routine regimen and convalescent plasma. **Conclusion** meta-analysis of this study suggests that the convalescent plasma is safe in the treatment of patients with severe COVID-19, but it has no significant improvement in short-term mortality and discharge rate.

Key words: convalescent plasma; coronavirus disease 2019; systematic analysis; all-cause mortality; databases; safety; effectiveness

恢复期血浆是患者在疾病感染中机体激发体液免疫而产生针对病原的特异性抗体,康复后采集该患者的血浆所获得的血浆制剂,属于人工获得的被动免疫疗法^[1-3]。有假说^[4]提出恢复期血浆中的抗体可以通过干扰棘突蛋白与血管收缩素转化酶 2 (ACE2) 受体的结合、激活补体和病毒溶解、与病毒颗粒结合从而促进抗原呈递细胞的摄取并激活细胞介导的免疫反应等途径发挥治疗效果,但其机制尚未完全明确。恢复期血浆输注原则于 1880 年确立^[5], 1890 年首次用于治疗白喉感染, 1918—1920 年针对西班牙流感首次尝试了恢复期血浆治疗,并将恢复期血浆视为病毒感染的潜在治疗方法之一。此后,恢复期血浆也用于麻疹、百日咳、流感、严重急性呼吸感染病毒 (SARS-CoV)、埃博拉病毒 (EBOV) 等治疗^[6], 被认为是一些流行病的紧急干预措施。本研究采用 Meta 分析评估恢复期血浆对新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的疗效与安全性,现报告如下。

1 资料与方法

本系统评价遵循《系统评价和 Meta 分析的首选报告项目 (PRISMA)》中的准则完成。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型: 随机对照实验。

1.1.2 研究对象标准^[7]: ① 年龄 ≥ 18 岁者。② 基于聚合酶链反应 (PCR) 检测的阳性 COVID-19 病例。③ 休息和呼吸环境空气时血氧饱和度 (SaO_2) $\leq 94\%$; 出现气促,呼吸频率 ≥ 30 次/min; 氧合指数 ≤ 300 mmHg; 至少符合上述任意 1 条者。

1.1.3 排除标准: ① 研究人群为非重症 COVID-19 患者; ② 研究类型为观察性研究、基础研究、病例报告、系统评价、医学新闻、科普文章、非医学类论文、综述、信件、评论或设计分析,未报道试验结果; ③ 研究中未设置对照组。

1.1.4 干预措施: 恢复期血浆组采用任何剂量的恢复期血浆,允许联合使用常规治疗或标准治疗; 对照组使用常规治疗或标准治疗。

1.1.5 结局指标: 有效性指标包括 28 d 或 30 d 的病死率、出院率; 安全性指标主要是指不良事件发生率。

1.2 文献检索

采取“主题词 + 自由词”的方式对数据库 PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库进行

检索,检索时限截至 2021 年 12 月 1 日。主要检索词包括 COVID-19、2019-nCoV、SARS-CoV-2、2019 novel coronavirus、convalescent plasma 等。

1.3 文献筛选与资料提取

首先,由 2 名研究人员独立阅读并筛选文献标题及摘要,排除明显不符合纳入标准的文献; 其次,阅读全文并严格按照纳入标准和排除标准对初筛后的文献进行进一步筛选; 最后,由 2 名研究者独立萃取纳入文献的数据,若有异议则讨论解决,若仍不能解决,则由第三方裁定。使用 EndNote 软件进行文献筛选并提取资料。提取的数据有: ① 基本情况,包括篇名、作者、研究地区、研究日期; ② 具体干预方法,包括恢复期血浆剂量、使用频次、单独或联合用药; ③ 结局指标,包括 28 d 或 30 d 全因死亡率、出院率,不良事件发生率,使用恢复期血浆后 3 d 的核酸转阴率。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

依据 Cochrane 系统评价手册对纳入研究进行偏倚风险评估。评价条目有: 随机分配方法、分配方案隐藏、对研究对象及治疗方案实施者采用盲法、对研究结果测量者采用盲法、结果数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚风险。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件对资料进行分析处理。计数资料以相对危险度 (RR) 及其 95% 置信区间 (CI) 为效应量。采用 χ^2 检验对研究结果进行异质性检验,当 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析; 反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索 617 篇文献,其中 PubMed 166 篇, Cochrane Library 70 篇, EMBASE 63 篇, Web of Science 61 篇, CNKI 186 篇,中国生物医学文献数据库 70 篇,补充文献 1 篇; 剔除重复文献; 阅读文献题目及摘要后初筛获得文献 25 篇,阅读全文,剔除结局不符、纳入人群不符、干预措施不符等文献 16 篇; 最终获得 9 篇文献^[8-16], 共 3 461 例患者。

2.2 纳入研究的基本特征

本系统评价共纳入 9 项研究^[8-16], 均为随机对照实验,其中 1 项研究^[11]并未找到纳入研究对象具体标准,但文中提到患者均满足“年龄 ≥ 18

岁”“被确诊为 SARS-CoV-2 感染”“中度或重度患者”等标准;参考世界卫生组织(WHO)定义的成人重症患者标准,即“室内条件氧饱和度 < 90%”“成人呼吸频率 > 30 次/min”“严重呼吸窘迫的体征”,满足上述任何 1 项即可诊断,故考虑该项研

究符合本 Meta 分析纳入标准,予以纳入。本研究纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

所有研究均在方法学提及“随机对照”,2 项研究^[8, 16]采用双盲;纳入的研究偏倚风险见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	国家/州/城市	研究日期	纳入例数	纳入人群	干预措施	
						恢复期血浆组	对照组
SIMONOVICHV A 等 ^[8]	双盲;多中心实验	阿根廷	2020-05-28 至 2020-08-27	333	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 核酸及放射学证实的 COVID-19; ③ 血氧饱和度 < 93%, 氧合指数 < 300 mmHg 或 SOFA 或 mSOFA 评分较基线状态上升至少 2 个评分。	单次 5 ~ 10 mL/kg 恢复期血浆, 抗体滴度均 > 1: 400	安慰剂联合标准治疗
LI L 等 ^[9]	多中心实验	中国, 武汉	2020-02-14 至 2020-04-01	101	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 核酸及放射学证实的 COVID-19; ③ 呼吸频率 ≥ 30 次/min, 血氧饱和度 < 93%, 氧合指数 < 300 mmHg 或需要入住重症监护病房。	4 ~ 13 mL/kg 恢复期血浆; 96% 患者单次使用; 抗体滴度 > 1: 640	标准治疗
AGARWAL A 等 ^[10]	多中心实验	印度	2020-04-22 至 2020-07-14	464	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 核酸证实的新冠肺炎; ③ 氧合指数在 200 ~ 300 mmHg, 或呼吸频率 > 24 次/min, 血氧饱和度 ≤ 93%。	2 次 200 mL 恢复期血浆(间隔 24 h 输注)	标准治疗
REMAP-CAP 等 ^[11]	多中心实验	澳大利亚、加拿大、英国、美国	2020-03-09 至 2021-01-18	1 987	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 确诊为 COVID-19; ③ 满足 WHO 对于严重或危重病例定义。	48 h 内分 2 次输注共 (550 ± 150) mL 恢复期血浆	标准治疗
ALQAHTANI M 等 ^[12]	单中心实验	巴林	2020-04 至 2020-06	40	① 年龄 ≥ 21 岁; ② 确诊为 COVID-19; ③ 血氧饱和度 ≤ 92% 或 p _a (O ₂) < 60 mmHg 或氧合指数 ≤ 300 mmHg 以及需要氧疗的患者。	2 次 200 mL 恢复期血浆(间隔 24 h)	标准治疗
BAR K J 等 ^[13]	多中心实验	美国宾夕法尼亚州, 费城	2020-05-18 至 2021-01-08	79	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 确诊为 COVID-19; ③ 血氧饱和度 < 93% 或呼吸频率过快或需要氧疗。	单次约 200 mL 恢复期血浆	标准治疗
SEKINE L 等 ^[14]	单中心实验	巴西	2020-07-15 至 2020-12-10	154	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 核酸检测证实为 COVID-19; ③ 呼吸频率 ≥ 30 次/min 或血氧饱和度 ≤ 93% 或氧合指数 < 300 mmHg, 需要氧疗, 需要行高流量鼻插管、无创通气或有创机械通气治疗。	2 次 300 mL 恢复期血浆(间隔 48 h)	标准治疗
RAY Y 等 ^[15]	单中心实验	印度	2020-05-31 至 2020-10-12	80	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 核酸检测证实为 COVID-19; ③ 呼吸频率 ≥ 30 次/min 或血氧饱和度 < 90%。	2 次 200 mL 恢复期血浆	标准治疗
O'DONNELLM R 等 ^[16]	双盲; 单中心实验	美国纽约、巴西、里约热内卢	2020-04-21 至 2020-11-27	223	① 年龄 ≥ 18 岁; ② 确诊 COVID-19; ③ 血氧饱和度 ≤ 94% 或需要补充氧(包括无创通气或高流量笔插管)或体外膜肺氧合(ECMO)。	单次 200 ~ 250 mL 恢复期血浆	血浆联合标准治疗

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机分配方法	分配方案隐藏	受试者与执行者盲法	结果测定盲法	结果数据完整性	选择性报告	其他偏倚风险
SIMONOVICHV A 等 ^[8]	区组随机化	不清楚	双盲	未使用	低风险	报告所有结局	不清楚
LI L 等 ^[9]	计算机随机	不清楚	未使用	不清楚	低风险	报告所有结局	提前终止实验
AGARWAL A 等 ^[10]	区组随机化	不清楚	未采用	不清楚	有失访, 有 ITT 分析	报告所有结局	不清楚
REMAP-CAP 等 ^[11]	计算机随机	不清楚	未使用	不清楚	不清楚	报告所有结局	不清楚
ALQAHTANI M 等 ^[12]	计算机随机	不清楚	未使用	不清楚	低风险	报告所有结局	不清楚
BAR K J 等 ^[13]	区组随机化	不清楚	未使用	不确定	有失访, 有 ITT 分析	报告所有结局	不清楚
SEKINE L 等 ^[14]	不清楚	不清楚	未使用	不清楚	低风险	报告所有结局	不清楚
RAY Y 等 ^[15]	不清楚	不清楚	未使用	不清楚	低风险	报告所有结局	不清楚
O'DONNELLM R 等 ^[16]	计算机随机	不清楚	双盲	不清楚	有失访, 有 ITT 分析	报告所有结局	不清楚

2.4 结果分析

2.4.1 28 d 或 30 d 全因死亡率: 在 9 项研究^[8-16]中, 1 917 例接受恢复期血浆患者在 28 d 或 30 d 中死亡 467 例(24.36%); 1 544 例未接受恢复期血浆的对照组患者中有 412 例死亡

(26.68%)。异质性检验发现, 各项研究间存在中度异质性($I^2 = 34, P = 0.14$), 提示恢复期血浆与对照组相比, 差异无统计学意义($RR = 0.94, 95\% CI: 0.84 \sim 1.05, P = 0.27$), 见图 1。考虑此结果中 REMAP-CAP 等^[11]实验病例数占纳入

研究总例数的 57.41%，对总体结果影响较大。若排除这项研究，则其他 8 项研究^[8-10, 12-16]包含 839 例接受恢复期血浆患者，这些患者在 28 d 或 30 d 中死亡 115 例(13.70%)；635 例未接受恢复期血浆的对照组患者中有 112 例死亡(17.64%)；Meta 分析提示各项研究间存在中等异质性($I^2 = 25$, $P = 0.17$)，提示恢复期血浆组与对照组的差异无统计学意义($RR = 0.81$, 95% CI : 0.63 ~ 1.02, $P = 0.08$)，见图 2。

2.4.2 28 d 或 30 d 出院率：9 项研究中，有 3 项研究^[8-9, 16]报道了 28 d 或 30 d 出院率；429 例接受恢复期血浆患者在 28 d 或 30 d 有 305 例出院(71.10%)；228 例未接受恢复期血浆的对照组患者中有 146 例出院(64.04%)；Meta 分析提示各项研究间存在中等异质性($I^2 = 32\%$, $P = 0.23$)，恢复期血浆组与对照组的差异无统计学意义($RR = 1.06$, 95% CI : 0.95 ~ 1.19, $P = 0.28$)，见图 3。

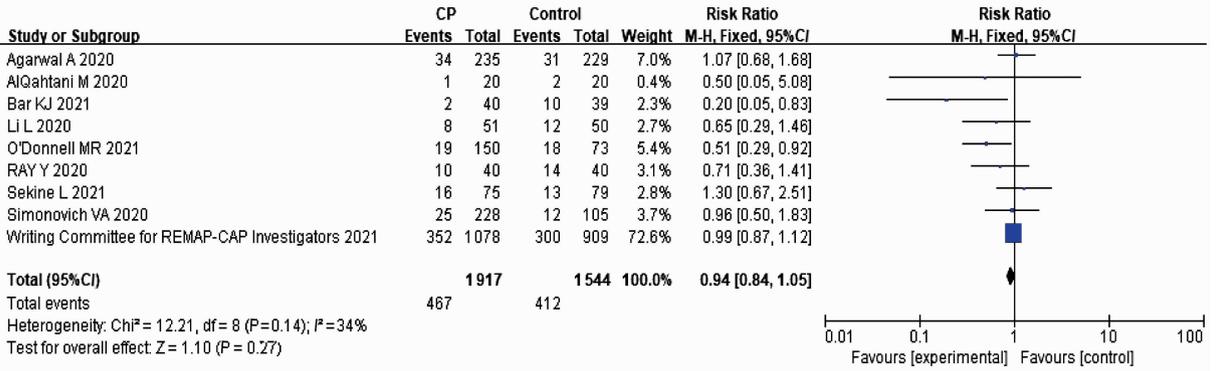


图 1 28 d 或 30 d 全因死亡率的 Meta 分析结果

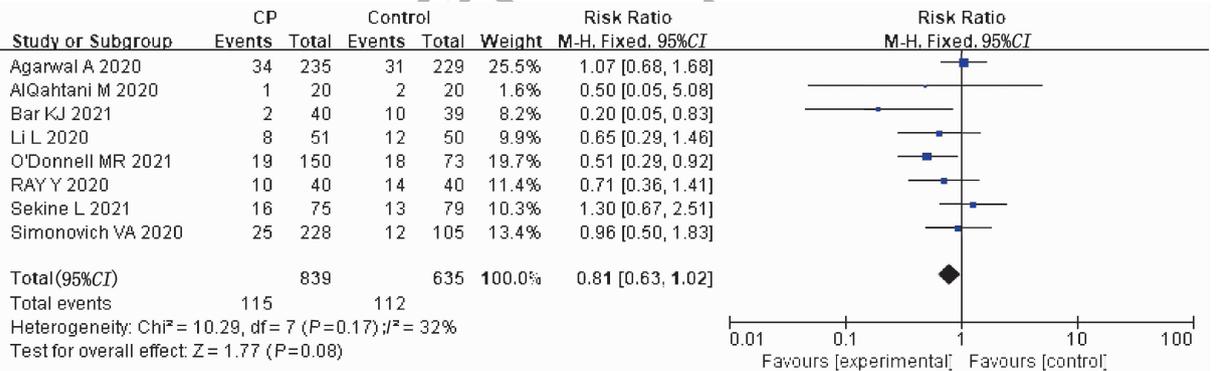


图 2 剔除 REMAP-CAP 等实验数据的 28 d 或 30 d 全因死亡率的 Meta 分析结果

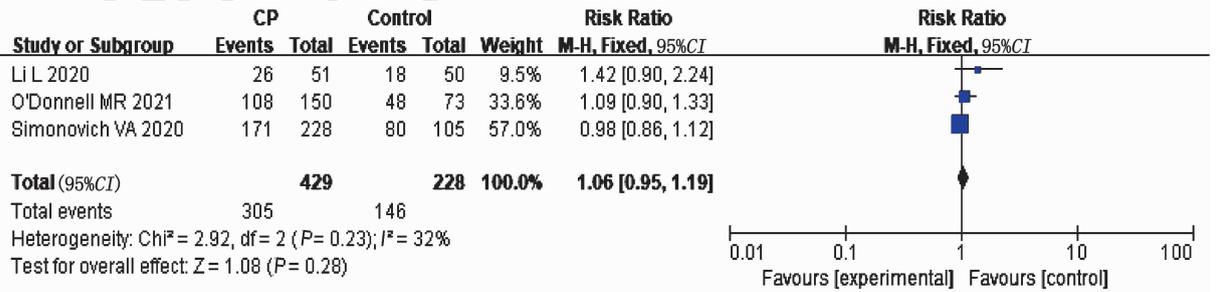


图 3 28 d 或 30 d 出院率的 Meta 分析结果

2.4.3 不良事件发生率：6 项研究^[8-9, 11-13, 17]统计了血浆组和对照组不良事件的发生率；1 763 例接受恢复期血浆患者中有 112 例发生不良事件(6.35%)；1 470 例未接受恢复期血浆的对照组患者中有 70 例发生不良事件(4.76%)。Meta 分

析提示各项研究间存在中度异质性($I^2 = 58\%$, $P = 0.04$)，故使用随机效应模型，提示恢复期血浆组与对照组不良事件发生率的差异无统计学意义($RR = 1.16$, 95% CI 为 0.71 ~ 1.88, $P = 0.55$)，见图 4。

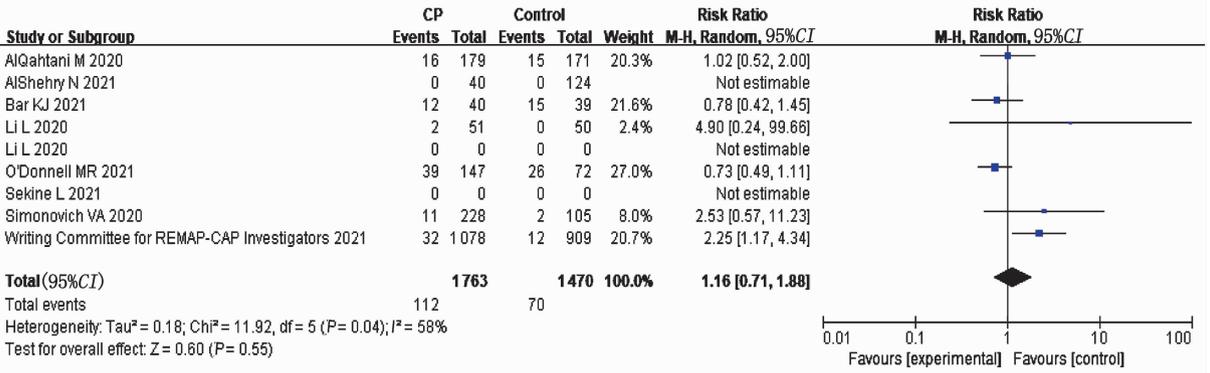


图 4 不良事件发生率的 Meta 分析结果

2.4.4 其他事件: LI L 等^[9] 研究中恢复期血浆组和对照组的 3 d 核酸转阴率分别为 87.2% (41/47)、37.5% (15/40); AGARWAL A 等^[10] 研究中恢复期血浆组和对照组的 3 d 核酸转阴率分别为 43% (79/184)、37% (67/183); 由于研究数量少,未使用 Meta 分析。

2.5 发表偏倚

在 RevMan 5.3 统计软件中绘制 9 篇文献的漏斗图,漏斗图不对称,可能存在发表偏倚。见图 5。

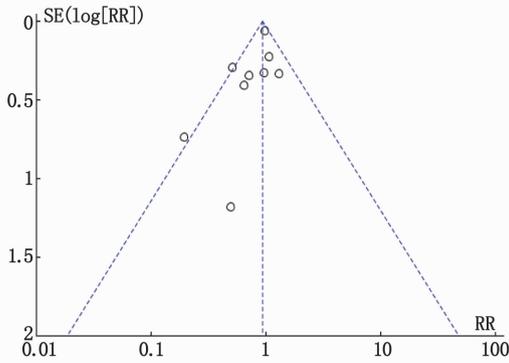


图 5 9 篇文献的发表偏倚漏斗图

2.6 证据质量评级

本研究参考证据质量分级和推荐强度系统 (GRADE 系统) 评价证据等级,结果显示,恢复期血浆对于改善 COVID-19 患者 28 d 或 30 d 全因死亡率、出院率、不良事件发生率的证据质量均非常低。

3 讨论

恢复期血浆被视为一种应急措施而多次应用于流行病等治疗,但有效性和安全性一直存在争议^[18]。本研究 Meta 分析最终纳入 9 项^[8-16] 随机对照实验,纳入重型 COVID-19 患者 3 461 例,其中 2 项研究^[13, 16] 单次使用 200 ~ 250 mL 恢复期血浆, 5 项研究^[10-12, 14-15] 使用了 2 次 400 ~ 700 mL 的恢复期血浆, 2 项研究^[18-9] 根据体质量单次使

用,未报道具体剂量。9 项研究^[8-16] 中均存在不同程度的偏倚,其中 4 项研究^[8, 11-12, 16] 偏倚风险较高, 5 项研究^[9-10, 13-15] 偏倚风险高,高风险原因为未使用盲法、有失访、提前终止试验等。本研究 Meta 分析结果显示,恢复期血浆治疗重型 COVID-19 患者 28 d 或 30 d 全因死亡率、出院率较对照组并无显著差异。分析原因为恢复期血浆的疗效或与使用时机、抗体滴度、剂量、使用人群不同相关。JOYNER M J 等^[18] 研究显示,与输注低抗体水平血浆单位的患者相比,输注高抗体水平血浆单位的患者 7 d 及 30 d 死亡率降低; LIBSTER R 等^[19] 研究也提示,免疫球蛋白 G (IgG) 滴度为 1: 3 200 或更高的血浆能有效降低严重呼吸道疾病的发生风险,提示使用抗体高滴度的恢复期血浆或能有效提高重症 COVID-19 患者短期内的出院率。本研究 Meta 分析并未统一剂量及抗体滴度,但若使用高抗体水平的恢复期血浆或能更有利于提高恢复期血浆疗效。

本研究 Meta 分析纳入人群均为重症患者,但针对重症患者何时使用恢复期血浆并未得出有效结论。SALAZAR E 等^[20] 研究表明,入院后 72 h 内接受恢复期血浆治疗能降低患者的死亡率。一项多中心研究^[18] 也显示,确诊后 72 h 内接受恢复期血浆治疗的住院患者的 7 d 死亡率低于超过 72 h 接受恢复期血浆治疗的患者,提示尽早使用恢复期血浆或能有效降低患者死亡率及病情进展率。本研究 Meta 分析显示,恢复期血浆组较对照组不良事件发生率无显著差异。在一项纳入 5 000 例重症或危重症 COVID-19 成人患者使用恢复期血浆的研究^[21] 中,输血后 4 h 所有严重不良事件的发生率 < 1%。此后扩大研究,纳入 20 000 例重症或危重症 COVID-19 患者^[18], 报告了 1 247 例严重不良事件;在这些严重不良事件中,绝大

多数均被认为与血浆输注无关,表明恢复期血浆的安全性较好。DUAN K 等^[22]研究也提示恢复期血浆对核酸转阴或有获益,但此结果仍缺乏更多高质量研究的支持。

本研究 Meta 分析也具有一定的局限性: ① 所有纳入的研究并未统一恢复期血浆剂量,也并未全部规范测量所使用的恢复期血浆的抗体滴度; ② 关于不良事件的统计,并未区分一般或严重不良事件,同时由于对照组中有使用安慰剂或其他标准治疗作为对照,故尚不能完全明确不良事件是否为恢复期血浆导致; ③ 由于纳入研究的结局指标存在差异,无法对病毒转阴率、临床症状缓解率、住院时长等指标进行进一步的 Meta 分析,缺乏客观评价恢复期血浆疗效的依据; ④ 鉴于各国、各地区、各医院对于标准治疗、支持性护理的类型以及插管和入院的阈值不同,应谨慎解释研究结果; ⑤ 排除了观察性研究、回顾性病例分析; ⑥ 只检索了英文文献和中文文献,以日文、法文等其他语言发表的文献被排除在外,可能存在偏倚。

综上所述,本研究 Meta 分析总结了恢复期血浆用于重症 COVID-19 患者的临床实验结果,表明恢复期血浆虽具有较好安全性,但对短期死亡率及出院率无明显改善。

参考文献

- [1] LI C, REN L Z. Recent progress on the diagnosis of 2019 novel coronavirus [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2020, 67(4): 1485 - 1491.
- [2] BURNOUF T, SEGATCHIAN J. Ebola virus convalescent blood products: where we are now and where we may need to go [J]. *Transfus Apher Sci*, 2014, 51(2): 120 - 125.
- [3] RAJAM G, SAMPSON J, CARLONE G M, et al. An augmented passive immune therapy to treat fulminant bacterial infections [J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2010, 5(2): 157 - 167.
- [4] DEVAZENAPATHY N, YE Z K, LOEB M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2020, 192(27): E745 - E755.
- [5] ROJAS M, RODRÍGUEZ Y, MONSALVED M, et al. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(7): 102554.
- [6] 朱鑫方, 王苑, 牡丹心, 等. 康复者恢复期血浆在病毒性疾病治疗中的研究进展 [J]. *临床输血与检验*, 2020, 22(4): 337 - 342.
- [7] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修正版) [EB/OL]. (2021 - 04 - 05) [2022 - 03 - 25]. www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202104/7de0b3837c8b4606a0594aeb0105232b/files/f192ac6e5567469db4f0a8691ca18907.pdf.
- [8] SIMONOVICHV A, BURGOS PRATXL D, SCIBONA P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 619 - 629.
- [9] LI L, ZHANG W, HU Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 460 - 470.
- [10] AGARWAL A, MUKHERJEE A, KUMAR G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3939.
- [11] WRITING COMMITTEEFORTHE REMAP-CAP INVESTIGATORS, ESTCOURTL J, TURGEONA F, et al. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 326(17): 1690 - 1702.
- [12] ALQAHTANI M, ABDULRAHMAN A, ALMADANI A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9927.
- [13] BAR K J, SHAW P A, CHOI G H, et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(24): e155114.
- [14] SEKINE L, ARNS B, FABROB R, et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(2): 2101471.
- [15] RAY Y, PAULS R, BANDOPADHYAY P, et al. A phase 2 single center open label randomised control trial for convalescent plasma therapy in patients with severe COVID-19 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 383.
- [16] O'DONNELLM R, GRINSZTEJN B, CUMMINGSM J, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19 [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(13): e150646.
- [17] GROUP R C. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2049 - 2059.
- [18] JOYNER M J, BRUNO K A, KLASSEN S A, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20, 000 hospitalized patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(9): 1888 - 1897.
- [19] LIBSTER R, MARC G P, WAPPNER D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe covid-19 in older adults [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 610 - 618.
- [20] SALAZAR E, CHRISTENSEN P A, GRAVISSE A, et al. Treatment of coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(11): 2290 - 2303.
- [21] JOYNERM J, SENEFELEDJ W, KLASSENS A, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience [J]. *medRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359.
- [22] DUAN K, LIU B D, LI C S, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(17): 9490 - 9496.

(本文编辑: 梁琥)