



(扫描二维码查看原文)

· 医学循证 ·

# 恢复期血浆治疗新型冠状病毒肺炎疗效及安全性的 Meta 分析

冷同爱<sup>1</sup>, 嵇度君<sup>1</sup>, 王利<sup>2</sup>, 张瑞<sup>3</sup>, 李春峰<sup>4</sup>, 陈吉刚<sup>2</sup>, 杨琛<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 对全球公共卫生造成严峻挑战。恢复期血浆 (CP) 作为一种被动免疫治疗策略, 理论上能够使 COVID-19 患者获益, 但临床研究间结论尚不一致, 有必要进行 Meta 分析以评价 CP 治疗 COVID-19 患者的疗效及安全性。**目的** 系统评价 CP 治疗 COVID-19 的疗效及安全性。**方法** 以“coronavirus disease 2019”“COVID-19”“novel coronavirus pneumonia”“convalescent plasma”为英文检索词, 以“新型冠状病毒肺炎”“新冠肺炎”“COVID-19”“恢复期血浆”“康复者血浆”为中文检索词, 分别检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 medRxiv 预印本平台及中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库中 CP 治疗 COVID-19 的随机对照试验 (RCT), 检索时间为 2019 年 12 月至 2021 年 2 月。按照文献纳入与排除标准独立筛选文献, 完成资料提取和纳入文献方法学质量评价, 并采用随机效应模型进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 9 篇 RCT, 共包含 1 396 例 COVID-19 患者。Meta 分析结果显示: CP 治疗组与对照组死亡率比较, 差异无统计学意义 [RR=0.92, 95%CI (0.71, 1.19), P=0.528]。亚组分析结果显示, CP 治疗组轻型、重型、危重型 COVID-19 患者与对照组轻型、重型、危重型 COVID-19 患者死亡率比较, 差异无统计学意义 [RR=0.50, 95%CI (0.09, 2.65), P=0.416; RR=0.91, 95%CI (0.66, 1.25), P=0.549; RR=0.80, 95%CI (0.37, 1.72), P=0.569]。CP 治疗组严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 转阴率高于对照组 [HR=1.33, 95%CI (1.04, 1.70), P=0.023]。CP 治疗组与对照组临床症状改善率比较, 差异无统计学意义 [HR=1.06, 95%CI (0.75, 1.49), P=0.734]。CP 治疗组与对照组病情进展率比较, 差异无统计学意义 [RR=0.61, 95%CI (0.29, 1.30), P=0.200]。亚组分析结果显示, CP 治疗组轻型 COVID-19 患者病情进展率低于对照组轻型 COVID-19 患者 [RR=0.52, 95%CI (0.29, 0.94), P=0.031]; CP 治疗组重型 COVID-19 患者与对照组重型 COVID-19 患者病情进展率比较, 差异无统计学意义 [RR=0.40, 95%CI (0.04, 4.36), P=0.451]。CP 治疗组与对照组通气治疗率比较, 差异无统计学意义 [RR=1.12, 95%CI (0.82, 1.55), P=0.476]。CP 治疗组与对照组总体不良事件发生率 [RR=2.00, 95%CI (0.70, 5.71), P=0.198] 和严重不良事件发生率 [RR=1.24, 95%CI (0.81, 1.90), P=0.321] 比较, 差异无统计学意义。**结论** CP 可提高 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 转阴率, 降低轻型 COVID-19 患者病情进展率, 但并未降低患者死亡率、临床症状改善率、通气治疗率, 且安全可靠。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 血浆治疗; 恢复期血浆; 有效性; 安全性; Meta 分析

**【中图分类号】** R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.223

冷同爱, 嵇度君, 王利, 等. 恢复期血浆治疗新型冠状病毒肺炎疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (11): 79-85. [www.syxnf.net]

LENG T A, ZHUO D J, WANG L, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma in the treatment of coronavirus disease 2019: a meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (11): 79-85.

## Efficacy and Safety of Convalescent Plasma in the Treatment of Coronavirus Disease 2019: a Meta-analysis LENG

Tongai<sup>1</sup>, ZHUO Dujun<sup>1</sup>, WANG Li<sup>2</sup>, ZHANG Rui<sup>3</sup>, LI Chunfeng<sup>4</sup>, CHEN Jigang<sup>2</sup>, YANG Chen<sup>2</sup>

1. Department of Outpatients and Emergency, Laoshan Medical District, No.971 Hospital of Chinese PLA Navy, Qingdao 266101, China

2. Department of Hematology, Laoshan Medical District, No.971 Hospital of Chinese PLA Navy, Qingdao 266101, China

3. PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7162175); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2019WSG01004)

1.266101 山东省青岛市, 中国人民解放军海军第九七一医院崂山医疗区门诊急诊医学科 2.266101 山东省青岛市, 中国人民解放军海军第九七一医院崂山医疗区血液科 3.100088 北京市, 中国人民解放军火箭军特色医学中心 4.266101 山东省青岛市, 中国人民解放军海军第九七一医院崂山医疗区信息经管科

通信作者: 杨琛, E-mail: ychen2011@163.com

注: 冷同爱与嵇度君共同为第一作者

4. Information Economics and Management Section, Laoshan Medical District, No.971 Hospital of Chinese PLA Navy, Qingdao 266101, China

Corresponding author: YANG Chen, E-mail: ychen2011@163.com

LENG Tongai and ZHUO Dujun are co-first authors

**【 Abstract 】 Background** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses a serious challenge to global public health. Convalescent plasma (CP), as a passive immunotherapy strategy, theoretically can be beneficial in patients with COVID-19. However, the results of clinical studies are inconsistent. Thus, it is necessary to conduct a meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of CP in the treatment of patients with COVID-19. **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of CP in the treatment of patients with COVID-19. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, medRxiv preprint platform, CNKI, Wanfang Data and Chinese Biomedical Database were systematically searched from December 2019 to February 2021. The following combination of search terms: "coronavirus disease 2019" "COVID-19" "novel coronavirus pneumonia" "convalescent plasma" "新型冠状病毒肺炎" "新冠肺炎" "COVID-19" "恢复期血浆" "康复者血浆", were used. Randomized controlled trials (RCT) evaluating the efficacy and safety of CP in the treatment of patients with COVID-19 were included. According to the literature inclusion and exclusion criteria, the literature was independently screened, the data extraction and the methodological quality evaluation of the included literatures were completed, and the random effects model was used for meta-analysis. **Results** Nine RCTs involving 1 396 COVID-19 patients were included in this meta-analysis. The results of meta analysis showed that there was no statistically significant difference in mortality rate between the CP treatment group and the control group [ $RR=0.92$ ,  $95\%CI$  (0.71, 1.19),  $P=0.528$ ]. The results of subgroup analysis showed that there was no statistically significant difference in mortality rate between the CP treatment group of mild, severe, and critical COVID-19 patients and the control group of light, severe, and critical COVID-19 patients [ $RR=0.50$ ,  $95\%CI$  (0.09, 2.65),  $P=0.416$ ;  $RR=0.91$ ,  $95\%CI$  (0.66, 1.25),  $P=0.549$ ;  $RR=0.80$ ,  $95\%CI$  (0.37, 1.72),  $P=0.569$ ]. The negative rate of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the CP treatment group was higher than that in the control group [ $HR=1.33$ ,  $95\%CI$  (1.04, 1.70),  $P=0.023$ ]. There was no significant difference in the improvement rate of clinical symptoms between the CP treatment group and the control group [ $HR=1.06$ ,  $95\%CI$  (0.75, 1.49),  $P=0.734$ ]. There was no statistically significant difference between the CP treatment group and the control group in the disease progression rate [ $RR=0.61$ ,  $95\%CI$  (0.29, 1.30),  $P=0.200$ ]. The results of subgroup analysis showed that the disease progression rate of mild COVID-19 patients in the CP treatment group was lower than that in the control group [ $RR=0.52$ ,  $95\%CI$  (0.29, 0.94),  $P=0.031$ ]; there was no statistically significant difference between the disease progression rate of severe COVID-19 patients in the CP treatment group and the control group [ $RR=0.40$ ,  $95\%CI$  (0.04, 4.36),  $P=0.451$ ]. There was no statistically significant difference in ventilation treatment rate between the CP treatment group and the control group [ $RR=1.12$ ,  $95\%CI$  (0.82, 1.55),  $P=0.476$ ]. There was no statistically significant difference in the incidence of total adverse events [ $RR=2.00$ ,  $95\%CI$  (0.70, 5.71),  $P=0.198$ ] and the incidence of serious adverse events [ $RR=1.24$ ,  $95\%CI$  (0.81, 1.90),  $P=0.321$ ] between the CP treatment group and the control group. **Conclusion** CP can increase the negative rate of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 and reduce the disease progression rate in patients with mild COVID-19, but it does not reduce the mortality rate, improvement rate of clinical symptoms, and ventilation treatment rate, and it is safe and reliable.

**【 Key words 】** Coronavirus disease 2019; Plasma therapy; Convalescent plasma; Efficacy; Safety; Meta-analysis

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 目前已对全球公共卫生造成了严峻挑战<sup>[1]</sup>。截至 2021 年 4 月, 全球累计确诊 COVID-19 患者 1.4 亿余例, 累计死亡 300 余万例<sup>[2]</sup>。COVID-19 目前仍无特效治疗手段, 临床治疗以抗病毒、免疫调节、对症支持处理为主<sup>[3-4]</sup>。高龄及有心脑血管疾病、慢性肺部疾病、糖尿病等基础疾病的患者一旦感染 SARS-CoV-2, 病情往往较重, 且危重症患者死亡率较高<sup>[5]</sup>。

恢复期血浆 (convalescent plasma, CP) 作为一种被动免疫治疗策略, 是向患者体内补充针对特定病原体的抗体, 有研究显示, COVID-19 患者接受康复者 CP 治疗后临床症状有所改善, 病毒载量降低, 病情恶化及死亡风险降低<sup>[6-8]</sup>。但

也有研究显示, CP 治疗并未使 COVID-19 患者明显获益<sup>[9-11]</sup>。鉴于此, 本文对国内外 CP 治疗 COVID-19 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 进行 Meta 分析, 以期为临床使用 CP 治疗 COVID-19 提供高质量的循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1) 国内外 RCT; (2) 治疗对象为反转录聚合酶链式反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 SARS-CoV-2 阳性的 COVID-19 确诊患者; (3) 对照组患者接受对症支持处理, 包括抗病毒、免疫调节药物、吸氧等治疗, CP 治疗组在对照组治疗基础上, 联合 CP 治疗; (4) 观察指标至少包含以下 1 项指标: 死亡率、SARS-CoV-2 转阴率、临床症状改善情况、病情进展情况、

通气治疗率、不良事件发生率。

1.1.2 文献排除标准 (1) 病例报告及综述类文献; (2) 结果数据报道不完整, 与原文作者联系未能获取有效数据的研究; (3) 基础类及动物实验等非临床研究。

1.2 文献检索策略 以“coronavirus disease 2019”“COVID-19”“novel coronavirus pneumonia”“convalescent plasma”为英文检索词, 检索PubMed、Embase、Cochrane Library以及medRxiv预印本平台。以“新型冠状病毒肺炎”“新冠肺炎”“COVID-19”“恢复期血浆”“康复者血浆”为中文检索词, 检索中国知网、万方数据知识服务平台及中国生物医学文献数据库。语种限定为中、英文, 检索时间为2019年12月至2021年2月。由2名研究者严格按照文献纳入与排除标准独立筛选文献, 先通过阅读文题及摘要进行初筛, 对可能符合的文献通过阅读全文进行复筛, 进一步检索纳入文献的参考文献, 搜寻符合条件的文献。

1.3 资料提取 由2名研究者独立提取纳入文献的以下信息: 第一作者、发表年份、国家、样本量、性别、年龄、患者病情严重程度、对照组处理措施、CP治疗组治疗方案、CP抗体滴度、症状出现至治疗时间、结局指标(死亡率、SARS-CoV-2转阴率、临床症状改善率、病情进展率、通气治疗率、不良事件发生率)。2名研究者提取信息不一致时, 先自行讨论, 然后请求专家评判。

1.4 纳入文献方法学质量评价 由2名研究者参照Cochrane风险偏倚评价工具<sup>[12]</sup>, 从随机分组、分配隐藏、盲法实施(包含受试者盲法、评价者盲法)、结果数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚6个方面对纳入文献进行方法学质量评价。方法学质量分低、中、高风险偏倚, 其中, 低风险偏倚为偏倚不太可能严重影响结论, 中风险偏倚为偏倚可能影响结论, 高风险偏倚为偏倚严重影响结论的可信度。

1.5 统计学方法 使用Stata 12.0软件进行统计学分析。计数资料采用RR、HR及其95%CI表示。患者病情严重程度可能影响CP治疗效果, 如数据充足, 进行亚组分析。采用Q检验评估纳入文献间统计学异质性大小,  $P < 0.1$ 提示各研究间有统计学异质性,  $I^2 < 25%$ 提示异质性低,  $25\% \sim 50%$ 提示异质性中等,  $\geq 50%$ 提示异质性明显, 无论各研究间是否存在统计学异质性, 均采用随机效应模型进行数据合并分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 通过检索国内外数据库, 共检索到文献885篇, 通过阅读文献摘要及全文, 排除不符合纳入标准的文献, 最终纳入9篇RCT<sup>[9-11, 13-18]</sup>。共包含1396例COVID-19患者, 其中CP治疗组757例, 对照组639例。样本量最小的文献<sup>[13]</sup>包含40例患者, 样本量最大的文献<sup>[9]</sup>包含464例患者。纳入患者均为成年人。6篇文献<sup>[9, 11, 13-14, 16-17]</sup>的研究对象为重型COVID-19患者, 1篇文献<sup>[10]</sup>的研究对象为重型及危重型COVID-19患者(该文献分别报道了重型及危重型患者数据, 因此Meta分析时分别统计入重型、危重型患者组), 1篇文献<sup>[18]</sup>的研究对象为轻型COVID-19患者, 1篇文献<sup>[15]</sup>的研究对象为住院COVID-19患者(患者病情

严重程度采用世界卫生组织COVID-19严重程度评分标准, 75.6%患者使用面罩吸氧或无创通气, 15.1%患者使用机械通气或合并其他器官支持治疗, 因未单独报告数据, Meta分析时将此篇文献纳入重型患者组)。8篇文献<sup>[9-11, 13-16, 18]</sup>为多中心研究, 1篇文献<sup>[17]</sup>为单中心研究。文献筛选流程见图1, 纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献方法学质量评价 9篇RCT<sup>[9-11, 13-18]</sup>全部提及随机分组, 其中8篇文献<sup>[9-11, 13-15, 17-18]</sup>报告了具体随机方法。4篇文献<sup>[9, 11, 14, 18]</sup>报告了分配隐藏, 5篇文献<sup>[10, 13, 15-17]</sup>未描述分配隐藏方法。2篇文献<sup>[11, 18]</sup>为双盲研究, 6篇文献<sup>[9-10, 13-15, 17]</sup>为开放标签研究, 1篇文献<sup>[16]</sup>未提及是否采用盲法。所有文献在结果数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源方面均为低风险偏倚。

2.3 CP治疗COVID-19患者的疗效

2.3.1 CP对COVID-19患者死亡率的影响 9篇文献<sup>[9-11, 13-18]</sup>报道了CP对COVID-19患者死亡率的影响, 各研究间无统计学异质性( $I^2=12.8%$ ,  $P=0.325$ )。Meta分析结果显示, CP治疗组与对照组死亡率比较, 差异无统计学意义[RR=0.92, 95%CI(0.71, 1.19),  $P=0.528$ ]。根据患者病情严重程度进行亚组分析, 结果显示, CP治疗组轻型、重型、危重型COVID-19患者分别与对照组轻型、重型、危重型COVID-19患者死亡率比较, 差异无统计学意义[RR=0.50, 95%CI(0.09, 2.65),  $P=0.416$ ; RR=0.91, 95%CI(0.66, 1.25),  $P=0.549$ ; RR=0.80, 95%CI(0.37, 1.72),  $P=0.569$ ], 见图2。

2.3.2 CP对COVID-19患者SARS-CoV-2转阴率、临床症状改善率的影响 2篇文献<sup>[9-10]</sup>报道了CP对COVID-19患者SARS-CoV-2转阴率的影响, 文献间统计学异质性显著( $I^2=93.9%$ ,  $P < 0.001$ )。Meta分析结果显示, CP治疗组SARS-CoV-2转阴率高于对照组, 差异有统计学意义[HR=1.33, 95%CI(1.04, 1.70),  $P=0.023$ ]。

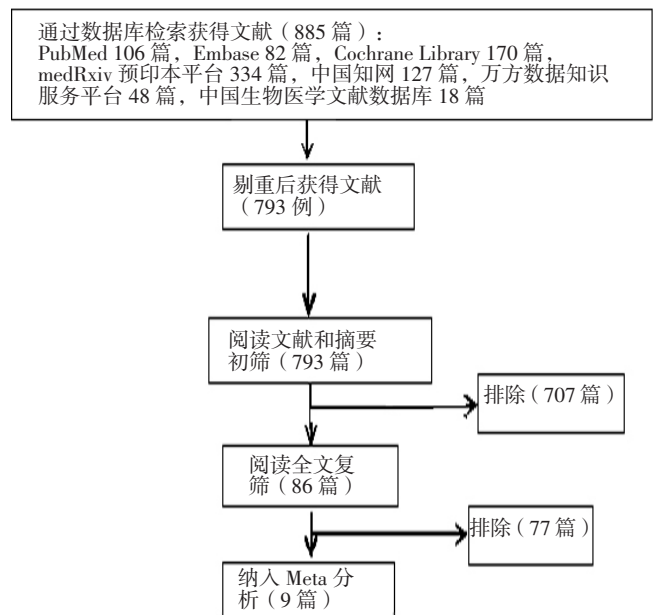


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flowchart

**表 1** 纳入文献的基本特征  
**Table 1** Basic features of the involved literature

第一作者	发表年份(年)	国家	样本量(例)		性别(男/女)		年龄(岁)		患者病情严重程度
			CP 治疗组	对照组	CP 治疗组	对照组	CP 治疗组	对照组	
AGARWAL <sup>[9]</sup>	2020	印度	235	229	177/58	177/52	52 (42, 60)	52 (41, 60)	200 mm Hg ≤ 氧合指数 ≤ 300 mm Hg 或 RR ≥ 24 次/min 或吸空气时 SaO <sub>2</sub> ≤ 93%
LI <sup>[10]</sup>	2020	中国	23	22	未报告	未报告	70 (62, 80)	69 (63, 76)	氧合指数 ≤ 300 mm Hg 或 RR ≥ 30 次/min 或吸空气时 SaO <sub>2</sub> ≤ 93%
LI <sup>[10]</sup>	2020	中国	29	29	未报告	未报告	70 (62, 80)	69 (63, 76)	休克、器官功能衰竭或呼吸衰竭, 需要机械通气
SIMONOVICH <sup>[11]</sup>	2021	阿根廷	228	105	161/67	64/41	62.5 (53.0, 72.5)	62.0 (49.0, 71.0)	氧合指数 ≤ 300 mm Hg 或吸空气时 SaO <sub>2</sub> ≤ 93%
ALQAHTANI <sup>[13]</sup>	2021	巴林	20	20	17/3	15/5	52.6 ± 14.9	50.7 ± 12.5	氧合指数 ≤ 300 mm Hg 或 SaO <sub>2</sub> ≤ 92%
AVENDANO-SOLA <sup>[14]</sup>	2020	西班牙	38	43	20/18	24/19	60.5 (46.0, 74.0)	58.0 (51.0, 73.0)	吸空气时 SaO <sub>2</sub> ≤ 94%
GHRABHARAN <sup>[15]</sup>	2020	荷兰	43	43	29/14	33/10	61 (56, 70)	63 (55, 77)	75.6% 患者使用面罩吸氧或无创通气, 15.1% 患者使用机械通气或合并其他器官支持治疗
RASHEED <sup>[16]</sup>	2020	伊拉克	21	28	未报告	未报告	55.7 ± 17.8	47.8 ± 15.4	静息状态下 SaO <sub>2</sub> < 90%
RAY <sup>[17]</sup>	2020	印度	40	40	未报告	未报告	未报告	未报告	100 mm Hg ≤ 氧合指数 ≤ 300 mm Hg 或 RR > 30 次/min 或吸空气时 SaO <sub>2</sub> < 90%
LIBSTER <sup>[18]</sup>	2021	阿根廷	80	80	26/54	34/46	76.4 ± 8.7	77.9 ± 8.4	发热或轻微临床症状

第一作者	对照组处理措施	CP 治疗组治疗方案	CP 抗体滴度	症状出现至治疗时间 (d)	结局指标
AGARWAL <sup>[9]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 200 ml/次, 2 次, 间隔 24 h	1 : 40 (1 : 30-1 : 80) 病毒中和抗体	8 (6-11)	死亡率、SARS-CoV-2 转阴率、病情进展率、通气治疗率、不良事件发生率
LI <sup>[10]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 4-13 ml/kg, 单次	≥ 1 : 640 总抗体	32 (23-41)	死亡率、SARS-CoV-2 转阴率、临床症状改善率、不良事件发生率
LI <sup>[10]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 4-13 ml/kg, 单次	≥ 1 : 640 总抗体	25 (22-35)	死亡率、SARS-CoV-2 转阴率、临床症状改善率、不良事件发生率
SIMONOVICH <sup>[11]</sup>	支持治疗 + 0.9% 氯化钠溶液	支持治疗 +CP, 单次 500 ml	1 : 3 200 (1 : 800 -1 : 3 200) 总抗体	8 (5-10)	死亡率、临床症状改善率、通气治疗率、不良事件发生率
ALQAHTANI <sup>[13]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 200 ml/次, 2 次, 间隔 24 h 以上	未报告	未报告	死亡率、通气治疗率、不良事件发生率
AVENDANO-SOLA <sup>[14]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 单次 250-300 ml	1 : 292 (1 : 238 -1 : 451) 病毒中和抗体	8 (7-9)	死亡率、病情进展率、通气治疗率、不良事件发生率
GHRABHARAN <sup>[15]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 单次 300 ml	1 : 640 (1 : 320-1 : 1 280) 病毒中和抗体	9 (7-13)	死亡率、临床症状改善率、不良事件发生率
RASHEED <sup>[16]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 单次 400 ml	未报告	14.8 ± 7.5	死亡率、通气治疗率、不良事件发生率
RAY <sup>[17]</sup>	支持治疗	支持治疗 +CP, 200 ml/次, 2 次, 间隔 24 h	未报告	未报告	死亡率
LIBSTER <sup>[18]</sup>	0.9% 氯化钠溶液	单次 250 ml CP	> 1 : 1 000	< 3	死亡率、病情进展率、不良事件发生率

注: CP= 恢复期血浆, SaO<sub>2</sub>= 动脉血氧饱和度, RR= 呼吸频率, SARS-CoV-2= 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 1 mm Hg=0.133 kPa

3 篇文献<sup>[10-11, 15]</sup> 报道了 CP 对 COVID-19 患者临床症状改善率的影响, 各文献间无统计学异质性 ( $I^2=4.7%$ ,  $P=0.350$ )。Meta 分析结果显示, CP 治疗组与对照组临床症

状改善率比较, 差异无统计学意义 [ $HR=1.06$ ,  $95%CI(0.75, 1.49)$ ,  $P=0.734$ ]。

2.3.3 CP 对 COVID-19 患者病情进展率、通气治疗率的影响  
3 篇文献<sup>[9, 14, 18]</sup> 报道了 CP 对 COVID-19 患者病情进展率的影响, 各文献间无统计学异质性 ( $I^2=53.2%$ ,  $P=0.118$ )。Meta 分析结果显示, CP 治疗组与对照组病情进展率比较, 差异无统计学意义 [ $RR=0.61$ ,  $95%CI(0.29, 1.30)$ ,  $P=0.200$ ]。亚组分析结果显示, CP 治疗组轻型 COVID-19 患者病情进展率低于对照组轻型 COVID-19 患者, 差异有统计学意义 [ $RR=0.52$ ,  $95%CI(0.29, 0.94)$ ,  $P=0.031$ ]; CP 治疗组重型 COVID-19 患者与对照组重型 COVID-19 患者病情进展率比较, 差异无统计学意义 [ $RR=0.40$ ,  $95%CI(0.04, 4.36)$ ,  $P=0.451$ ]。

5 篇文献<sup>[9, 11, 13-14, 16]</sup> 报道了 CP 对 COVID-19 患者通气治疗率的影响, 各文献间无统计学异质性 ( $I^2=27.0%$ ,  $P=0.242$ )。Meta 分析结果显示, CP 治疗组与对照组通气治疗率比较, 差异无统计学意义 [ $RR=1.12$ ,  $95%CI(0.82, 1.55)$ ,  $P=0.476$ ] , 见图 3。

2.4 CP 治疗 COVID-19 患者的安全性 7 篇文献<sup>[9-11, 13-14, 16, 18]</sup>

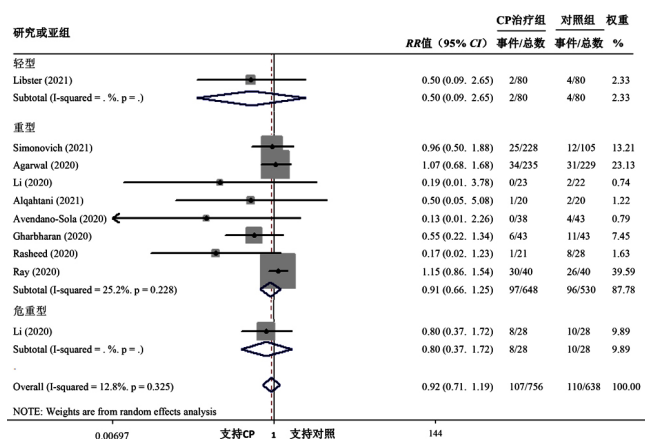


图 2 CP 治疗组与对照组死亡率比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of mortality rate between CP treatment group and control group

报道了CP治疗COVID-19患者的安全性。其中6篇文献<sup>[9-11, 13, 16, 18]</sup>报道了CP治疗COVID-19患者的总体不良事件发生率,各文献间无统计学异质性( $I^2=31.4\%$ ,  $P=0.200$ )。Meta分析结果显示,CP治疗组与对照组总体不良事件发生率比较,差异无统计学意义[ $RR=2.00$ ,  $95\%CI(0.70, 5.71)$ ,  $P=0.198$ ]。2篇文献<sup>[11, 14]</sup>报道了CP治疗COVID-19患者的严重不良事件发生率,各文献间无统计学异质性( $I^2=0$ ,  $P=0.595$ )。Meta分析结果显示,CP治疗组与对照组严重不良事件发生率比较,差异无统计学意义[ $RR=1.24$ ,  $95\%CI(0.81, 1.90)$ ,  $P=0.321$ ] ,见图4。

### 3 讨论

CP治疗COVID-19的具体疗效目前尚存争议<sup>[9-11, 18-19]</sup>。笔者对目前已完成的9项RCT<sup>[9-11, 13-18]</sup>进行Meta分析,观察CP对COVID-19患者死亡率、SARS-CoV-2转阴率、临床症状改善率、病情进展率、通气治疗率的影响以及CP治疗COVID-19的安全性,以期为临床使用CP治疗COVID-19患者提供循证依据。

COVID-19康复者血浆包含SARS-CoV-2中和抗体<sup>[20-22]</sup>,输注后24h就能明显提升患者体内抗体水平<sup>[11, 18]</sup>。本Meta分析结果显示,CP治疗组SARS-CoV-2转阴率高于对照组,分析原因可能与抗体通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体激活、吞噬作用等方式促进SARS-CoV-2清除有关<sup>[23]</sup>。本Meta分析结果显示,CP治疗组轻型COVID-19患者病情进展率低于对照组轻型COVID-19患者,CP治疗组重型COVID-19患者与对照组重型COVID-19患者死亡率、病情进展率比较无统计学差异,分析原因可能与CP使用时机、CP

中抗体水平、患者病情等因素有关。

CP治疗作为一种被动免疫治疗策略,在机体充分建立针对病毒的特异性免疫应答前,尽早使用该治疗策略的疗效较好。LIBSTER等<sup>[18]</sup>研究显示,老年COVID-19患者出现轻微症状3d内使用CP治疗,患者病情进展至重症的风险明显降低,病情进展时间明显推迟,无创或机械通气治疗率、ICU治疗率、进展至危重症及死亡的风险均有所下降。另一项纳入35322例患者的研究显示,确诊COVID-19患者早期( $\leq 3d$ )使用CP治疗,其第7天及第30天死亡率明显降低,并且疗效优于延后( $\geq 4d$ )使用CP<sup>[19]</sup>。本Meta分析纳入的文献中,仅1篇文献<sup>[18]</sup>的患者在症状出现3d内使用CP,其余文献<sup>[9-11, 13-17]</sup>的患者使用CP的时间为症状出现的第8~32天,此时患者体内已产生一定水平的抗体<sup>[9, 11, 14-15]</sup>,CP治疗效果会受到影响。

CP中抗体水平影响其治疗效果,高水平抗体CP的疗效明显优于低水平抗体CP<sup>[16, 18-19]</sup>。一项包含3082例患者的分析显示,与低水平抗体CP相比,高水平抗体CP治疗可明显降低COVID-19患者第7、30天死亡率<sup>[19]</sup>。本Meta分析结果显示,CP治疗组与对照组死亡率比较无统计学差异,可能与纳入的部分文献中CP抗体水平较低有关,如AGARWAL等<sup>[9]</sup>研究中36.4%的CP供者抗体水平在检测阈值以下。CP抗体水平与供者性别、年龄、疾病严重程度等有关,一般情况下,男性、年长、病情重的康复者血浆中抗体水平较高<sup>[17, 21, 24-25]</sup>。因此,筛选抗体水平高及抗病毒活性强的CP用于临床,对于提高疗效至关重要。

患者病情严重程度、支持治疗方案等因素也影响CP疗效。一项包含4330例患者的研究显示,高水平抗体CP组与低水平抗体CP组患者7d死亡率比较无统计学差异,但在未插管机械通气的COVID-19患者中,高水平抗体组患者7d死亡率低于低水平抗体组患者<sup>[6]</sup>。轻型COVID-19患者CP治疗后病情恶化风险明显降低<sup>[18]</sup>,重型COVID-19患者的CP治疗效果优于危重型COVID-19患者<sup>[10]</sup>,提示患者病情较轻时使用CP的效果较好,如患者病情已较重,再使用CP已不能逆转一些严重的组织器官损伤。本Meta分析纳入的文献中大多数患者为重型COVID-19患者,CP并未降低患者死亡率可能与此有关。此外,患者在CP治疗的同时也使用抗病毒、免疫调节等治疗,这些治疗在一定程度上可能也影响CP的治疗效果。

有研究显示,COVID-19患者CP治疗后血栓栓塞及心脏不良事件发生风险增加<sup>[26-27]</sup>。至于CP治疗COVID-19的安全性,本Meta分析结果显示,CP治疗组与对照组总体、严重不良事件发生率比较无统计学差异。另一项纳入20000例患者的多中心研究也显示,COVID-19患者接受CP治疗后严重不良事件发生率很低( $< 1\%$ )<sup>[6]</sup>。提示CP治疗COVID-19是安全的。

综上所述,CP可提高COVID-19患者SARS-CoV-2转阴率,降低轻型COVID-19患者病情进展率,但并未降低患者死亡率、临床症状改善率、通气治疗率,且安全可靠。CP未降低患者死亡率、临床症状改善率、通气治疗率可能与多数

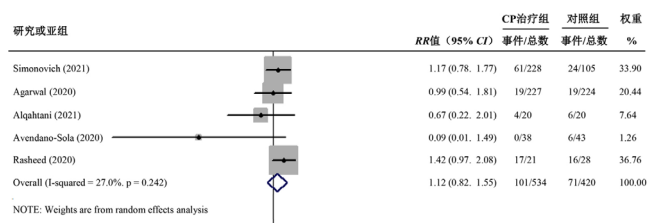


图3 CP治疗组与对照组通气治疗率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of ventilation treatment rate between CP treatment group and control group

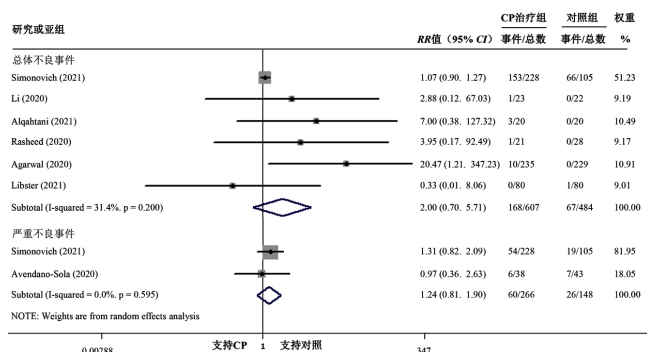


图4 CP治疗组与对照组不良事件发生率比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of incidence of adverse events between CP treatment group and control group

患者使用 CP 时机较晚、CP 中抗体水平较低、使用 CP 时患者病情已较重等因素有关。为提供高质量循证证据,本 Meta 分析仅纳入了 RCT,纳入文献样本量多数偏小,且纳入轻型、危重型 COVID-19 患者的文献均仅 1 篇,样本量也较小,且报道患者 SARS-CoV-2 转阴率、临床症状改善率的文献较少,统计学效能受到一定影响,因此,在解读相关数据时需谨慎,CP 对 COVID-19 患者的具体疗效仍有待大样本量的 RCT 进一步验证。由于数据有限,本 Meta 分析未能研究 CP 使用时机、CP 抗体水平等因素对其疗效的具体影响。但据目前研究结果来看,根据患者临床特征制定针对性的 CP 治疗策略,如高龄及伴有心脑血管疾病、慢性肺部疾病、糖尿病等基础疾病的 COVID-19 高危人群,在疾病早期干预性使用高水平抗体 CP,可降低患者病情恶化风险、医疗资源需求及患者死亡率,更符合目前循证证据。

作者贡献:冷同爱、嵯度君、王利、杨琛进行文章的构思、设计及可行性分析;冷同爱、嵯度君、王利、张瑞、李春峰、陈吉刚进行文献/资料收集、整理;冷同爱撰写、修订论文;杨琛负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/nejmoa2001017.
- [2] Weekly epidemiological update on COVID-19—27 April 2021 [EB/OL]. (2021-04-27) [2021-05-09]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--27-april-2021>.
- [3] WILLIS V C, ARRIAGA Y, WEERARATNE D, et al. A narrative review of emerging therapeutics for COVID-19 [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4 (6): 745-758. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.004.
- [4] 杨琛, 王利, 张瑞, 等. 间充质干细胞来源胞外囊泡在新型冠状病毒肺炎中的潜在应用价值 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (2): 8-11. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.016. YANG C, WANG L, ZHANG R, et al. Potential application value of mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles in COVID-19 [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29 (2): 8-11. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.016.
- [5] WU Z Y, MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China [J]. *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
- [7] 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. DOI: 10.1073/pnas.2004168117.
- [8] ABOLGHASEMI H, ESHGHI P, CHERAGHALI A M, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: results of a multicenter clinical study [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59 (5): 102875. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102875.
- [9] 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. DOI: 10.1136/bmj.m3939.
- [10] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.10044.
- [11] SIMONOVICH V A, BURGOS PRATX L 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
- [12] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [13] 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. DOI: 10.1038/s41598-021-89444-5.
- [14] AVENDANO-SOLA C, RAMOS-MARTINEZ A, MUNEZ-RUBIO E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial [EB/OL]. [2021-05-09]. [https://www.researchgate.net/publication/344049166\\_Convalescent\\_Plasma\\_for\\_COVID-19\\_A\\_multicenter\\_randomized\\_clinical\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/344049166_Convalescent_Plasma_for_COVID-19_A_multicenter_randomized_clinical_trial).
- [15] GHARBHARAN A, JORDANS C, GEURTSVANKESSEL C H, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial [EB/OL]. [2021-05-09]. [https://www.researchgate.net/publication/342882850\\_Convalescent\\_Plasma\\_for\\_COVID-19\\_A\\_randomized\\_clinical\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/342882850_Convalescent_Plasma_for_COVID-19_A_randomized_clinical_trial).
- [16] RASHEED A M, FATAK D F, HASHIM H A, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq [J]. *Infez Med*, 2020, 28 (3): 357-366.
- [17] RAY Y, PAUL S R, BANDOPADHYAY P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label

- randomised control trial [ EB/OL ] . [ 2021-05-09 ] .[https://www.researchgate.net/publication/347233178\\_Clinical\\_and-immunological\\_benefits\\_of\\_convalescent\\_plasma\\_therapy\\_in\\_severe\\_COVID-19\\_insights\\_from\\_a\\_single\\_center\\_open\\_label\\_randomised\\_control\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/347233178_Clinical_and_immunological_benefits_of_convalescent_plasma_therapy_in_severe_COVID-19_insights_from_a_single_center_open_label_randomised_control_trial).
- [ 18 ] LIBSTER R, PÉREZ MARC G, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.
- [ 19 ] JOYNER M J, SENEFFELD J W, KLASSEN S A, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience [ J/OL ] . *medRxiv*, 2020. [ 2021-05-03 ] . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817978/>. DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359.
- [ 20 ] ROBBIANI D F, GAEBLER C, MUECKSCH F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals [ J ] . *Nature*, 2020, 584 ( 7821 ) : 437-442. DOI: 10.1038/s41586-020-2456-9.
- [ 21 ] KLEIN S L, PEKOSZ A, PARK H S, et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population [ J ] . *J Clin Invest*, 2020, 130 ( 11 ) : 6141-6150. DOI: 10.1172/jci142004.
- [ 22 ] 冷同爱, 王利, 嵯度君, 等. 恢复期血浆治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展 [ J ] . *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 ( 7 ) : 9-12. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.102.
- LENG T A, WANG L, ZHUO D J, et al. Research progress of convalescent plasma treatment in coronavirus disease 2019 [ J ] . *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29 ( 7 ) : 9-12. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.102.
- [ 23 ] ROJAS M, RODRÍGUEZ Y, MONSALVE D M, et al. Convalescent plasma in COVID-19: possible mechanisms of action [ J ] . *Autoimmun Rev*, 2020, 19 ( 7 ) : 102554. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
- [ 24 ] WU F, WANG A J, LIU M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [ EB/OL ] . [ 2021-05-09 ] . [https://www.researchgate.net/publication/340559757\\_Neutralizing\\_Antibody\\_Responses\\_to\\_SARS-CoV-2\\_in\\_a\\_COVID-19\\_Recovered\\_Patient\\_Cohort\\_and\\_Their\\_Implications](https://www.researchgate.net/publication/340559757_Neutralizing_Antibody_Responses_to_SARS-CoV-2_in_a_COVID-19_Recovered_Patient_Cohort_and_Their_Implications).
- [ 25 ] WANG X L, GUO X H, XIN Q Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients [ EB/OL ] . [ 2021-05-09 ] . [https://www.researchgate.net/publication/340757920\\_Neutralizing\\_Antibodies\\_Responses\\_to\\_SARS-CoV-2\\_in\\_COVID-19\\_Inpatients\\_and\\_Convalescent\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/340757920_Neutralizing_Antibodies_Responses_to_SARS-CoV-2_in_COVID-19_Inpatients_and_Convalescent_Patients).
- [ 26 ] WICHMANN D, SPERHAK J P, LÜTGEHETMANN M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study [ J ] . *Ann Intern Med*, 2020, 173 ( 4 ) : 268-277. DOI: 10.7326/M20-2003.
- [ 27 ] INCIARDI R M, LUPI L, ZACCONE G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) [ J ] . *JAMA Cardiol*, 2020, 5 ( 7 ) : 819-824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- ( 收稿日期: 2021-05-12; 修回日期: 2021-07-27 )  
( 本文编辑: 崔丽红 )

· 作者 · 读者 · 编者 ·

## 《实用心脑血管病杂志》招募青年编委

《实用心脑血管病杂志》为了提高杂志学术质量, 扩大杂志品牌影响, 更好地开展学术推广活动, 我社诚挚聘请心、脑、肺、血管疾病学科领域优秀医务工作者为青年编委。

### ★青年编委人选具体要求如下

- (1) 年龄在 48 周岁以下;
- (2) 拥有医学相关博士学位;
- (3) 2018—2020 年, 以第一作者在双核心或三核心 ( 科技核心、中文核心、CSCD 的任两种 / 三种核心 ) 期刊发文 3 篇以上或 SCI ( 3 分以上 ) 发文 1 篇以上;
- (4) 近 3 年主持过国家级基金课题, 或至少 2 项省部级基金课题; 现有在研省部级及以上基金课题至少 1 项;
- (5) 从事心、脑、肺、血管疾病、预防与统计、循证、相关交叉学科等学术研究。

### ★提交材料

材料应包括但不限于: (1) 个人学术简历 ( 含联系方式、官方个人主页、有学术记录的 ORCID 等 ) ( 模版请在本刊官网 [www.syxnf.net](http://www.syxnf.net) 下载中心下载 ); (2) 可证明学术业绩的材料 ( 工作经历、文章发表记录、基金证明 ); (3) 如何办好期刊的建议等。

( 本刊编辑部 )