



(扫描二维码查看原文)

## · COVID-19 研究进展 ·

# 恢复期血浆治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展

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

**【摘要】** 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 目前已成为全球公共卫生事件。危重型 COVID-19 患者死亡率高, 目前尚无特效治疗手段。恢复期血浆 (CP) 治疗是通过向患者体内补充康复者血浆内抗体以促进病毒清除, 减轻病毒感染细胞及后续的组织器官损伤。本文基于 CP 治疗 COVID-19 的最新研究进展, 主要综述了 CP 治疗对 COVID-19 的疗效及安全性, 患者病情严重程度、CP 治疗时机、CP 抗体水平、CP 使用频次对疗效的影响, CP 治疗 COVID-19 的作用机制等方面的内容, 以期为临床使用 CP 治疗 COVID-19 提供参考。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 血浆治疗; 治疗结果; 安全性; 综述

**【中图分类号】** R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.102

冷同爱, 王利, 嵇度君, 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. [www.syxnf.net]

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.

**Research Progress of Convalescent Plasma Treatment in Coronavirus Disease 2019** LENG Tongai<sup>1</sup>, WANG Li<sup>2</sup>, ZHUO Dujun<sup>1</sup>, LI Chunfeng<sup>2</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

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

LENG Tongai and WANG Li are co-first authors

**【Abstract】** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a global public health event. Critically ill COVID-19 patients are associated with a high mortality rate, and no specific treatment is currently available. Convalescent plasma (CP) treatment is to supplement antibodies in the plasma of the recovered patients to patients to promote virus clearance and reduce virus infected cells and subsequent tissue and organ injuries. Based on the latest research progress in CP treatment in COVID-19, this article mainly reviewed the efficacy and safety of CP in COVID-19, the impact of the severity of the disease, the timing of CP treatment, the level of CP antibody and CP use frequency on the efficacy, and the mechanism of CP in the treatment of COVID-19, so as to provide reference for the clinical use of CP in the treatment of COVID-19.

**【Key words】** Coronavirus disease 2019; Plasma therapy; Treatment outcome; Safety; Review

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 目前已成为全球公共卫生事件。截至 2021 年 3 月, 国外累计确诊 COVID-19 患者 1 亿余例, 累计死亡患者 260 万余例<sup>[1]</sup>。高龄、有心脑血管疾病、慢性肺部疾病、糖尿病等基础疾病人

群一旦感染 COVID-19, 病情常较重且死亡率高<sup>[2-3]</sup>。目前 COVID-19 以抗病毒、免疫调节、对症支持治疗为主<sup>[4]</sup>, 尚无特效治疗手段。

恢复期血浆 (convalescent plasma, CP) 治疗是将感染性疾病康复期患者的血浆输注到患者体内, 通过向患者补充针对特定病原体的中和抗体来达到治疗的目的。前期研究显示, 经 CP 治疗后 COVID-19 患者临床症状改善, 病毒载量降低, 病情恶化及死亡风险降低<sup>[5-7]</sup>。但后续随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 显示, CP 治疗并未使 COVID-19 患者临床明显获益<sup>[8-10]</sup>。鉴于此, 笔者对 CP 治疗 COVID-19 的疗效及安全性、影响 CP 治疗 COVID-19 疗效的因素、CP 治疗 COVID-19 的作用机制方面的最新研究进展做一综述, 以期为临床治疗 COVID-19 提供参考。

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

通信作者: 杨琛, E-mail: ychen2011@163.com

注: 冷同爱与王利共同为第一作者

## 1 CP 治疗 COVID-19 的疗效

CP 治疗 COVID-19 的疗效目前尚无定论。尽管有回顾性病例对照研究显示 CP 治疗可降低 COVID-19 患者死亡风险<sup>[11-12]</sup>，但多项 RCT 显示，CP 治疗并未使 COVID-19 患者明显获益<sup>[8-10]</sup>。AGARWAL 等<sup>[8]</sup>一项包含 464 例重型 COVID-19 患者的 RCT 显示，接受 CP 治疗的患者病毒转阴率明显升高，呼吸急促、乏力症状有所减轻，但 WHO 临床症状量表评分并无改善，有创机械通气需求、病情进展风险及 28 d 死亡率并未降低。与此一致，LI 等<sup>[9]</sup>一项包含 103 例重型、危重型 COVID-19 患者的 RCT 显示，接受 CP 治疗的患者病毒转阴率明显升高，但 28 d 死亡率并未明显降低（15.7% 与 24.0%）。值得关注的是，LI 等<sup>[9]</sup>研究中，危重型 COVID-19 患者经 CP 治疗后临床症状改善不明显，但重型 COVID-19 患者临床症状明显改善。《新英格兰医学杂志》近期发表的一项包含 333 例重型 COVID-19 患者的 RCT 也显示，CP 治疗并未明显改善 COVID-19 患者临床症状，也未明显降低患者 ICU 住院率、有创机械通气需求率及 30 d 死亡率<sup>[10]</sup>。

值得注意的是，虽然 RCT 循证证据等级较高，但目前已完成的 9 项 RCT<sup>[8-10, 13-18]</sup>样本量多数偏小，仅 4 项 RCT<sup>[8-10, 18]</sup>样本量超过 100 例（最大 464 例<sup>[8]</sup>），较小的样本量导致统计学效能较低，并且多数 RCT 研究对象为重型 COVID-19 患者<sup>[8, 10, 13-14, 16-17]</sup>。因此，CP 治疗对 COVID-19，尤其是不同病情严重程度患者的具体疗效仍有待大样本 RCT 予以验证。

## 2 影响 CP 治疗 COVID-19 疗效的临床因素

尽管 CP 治疗 COVID-19 患者的具体疗效目前仍有争议，但研究显示，患者病情严重程度、CP 治疗时机、CP 抗体水平、CP 使用频次等因素与 CP 治疗 COVID-19 的疗效密切相关<sup>[5, 18-20]</sup>，这也可能是引起目前各临床研究间结论不一致的重要原因。

**2.1 患者病情严重程度** 患者病情严重程度与 CP 治疗效果相关，《新英格兰医学杂志》近期发表的一项基于 3 082 例 COVID-19 患者的回顾性队列研究显示，未接受机械通气的 COVID-19 患者经高水平抗体 CP 治疗后死亡风险明显降低，而机械通气患者经高水平抗体 CP 治疗后死亡风险与经低水平抗体 CP 治疗后的死亡风险无明显差异<sup>[19]</sup>。一项包含 20 000 例 COVID-19 患者的研究显示，危重型 COVID-19 患者 CP 治疗后 7 d 死亡率高于病情较轻的患者，ICU 患者 CP 治疗后 7 d 死亡率高于未入住 ICU 患者（10.5% 与 6.0%），机械通气患者 CP 治疗后 7 d 死亡率高于未机械通气患者（12.1% 与 6.2%），发生感染性休克或多器官功能衰竭患者 CP 治疗后 7 d 死亡率高于未发生感染性休克或多器官功能衰竭患者（14.0% 与 7.6%）<sup>[5]</sup>。RCT 显示，轻型 COVID-19 患者 CP 治疗后病情进展风险明显降低<sup>[18]</sup>，重型 COVID-19 患者 CP 治疗的效果优于危重型 COVID-19 患者<sup>[9]</sup>。提示患者病情较轻时使用 CP 治疗对于减少病毒复制、控制病情进展更为有效，如患者病情已进展至重型、危重型，此时肺、心、肝等组织器官病理损伤已经形成，CP 已不能或较难逆转病情，治疗效果受到一定影响。多项 RCT 显示，CP 治疗未降低 COVID-19 患

者死亡率可能与这些研究中纳入的多数为重型、危重型患者有关<sup>[8-10]</sup>。

**2.2 CP 治疗时机** 研究显示，输注 CP 后第 2 天患者体内 SARS-CoV-2 抗体水平明显升高<sup>[10, 18]</sup>。机体针对 SARS-CoV-2 启动特异性免疫应答前，使用 CP 快速提高患者体内抗体水平，减少病毒复制及其对组织器官的损伤，控制病情进展，才能发挥更大功效。一项包含 35 322 例重型、危重型 COVID-19 患者的研究显示，确诊 COVID-19 早期（ $\leq 3$  d）使用 CP 的患者 7 d 死亡率明显低于延后（ $\geq 4$  d）使用 CP 的患者（8.7% 与 11.9%， $P < 0.001$ ），30 d 死亡率差异也有统计学意义（21.6% 与 26.7%， $P < 0.001$ ）<sup>[20]</sup>。与此一致，《新英格兰医学杂志》近期发表的一项 RCT 显示，COVID-19 患者症状出现 3 d 内即给予 CP 治疗，能够明显降低病情由轻型进展至重型的风险<sup>[18]</sup>。而 COVID-19 患者未能从 CP 治疗中获益的 RCT 的共同特点是 CP 使用时机普遍偏晚（症状出现至入组时间为 8~32 d）<sup>[8-10]</sup>。此时，患者体内病毒复制水平已达到一定水平，对肺等组织器官的损伤已经形成<sup>[3]</sup>，并且机体针对 SARS-CoV-2 的免疫应答已经启动，患者体内已产生一定水平的抗体<sup>[8, 10, 14-15]</sup>，在此情况下，通过 CP 外源性补充抗体的疗效会受到较大影响。

**2.3 CP 抗体水平** 作为一种被动免疫治疗策略，CP 治疗通过向患者补充外源性病毒抗体发挥治疗作用。因此，CP 抗体水平与其治疗效果密切相关。一项包含 3 082 例患者的研究显示，危重型 COVID-19 患者经低、中、高水平 IgG CP 治疗后，7 d 死亡率分别为 13.7%、11.6%、8.9%（ $P=0.048$ ）<sup>[20]</sup>，30 d 死亡率分别为 29.6%、27.4%、22.3%（ $P=0.021$ ）<sup>[19]</sup>。《新英格兰医学杂志》近期发表的结果提示 CP 治疗可明显降低 COVID-19 患者病情由轻型进展至重型风险的研究中的 CP IgG 滴度  $> 1 : 1\ 000$ ，对照组、IgG 低水平组（ $1 : 1\ 000 \sim 1 : 3\ 200$ ）、IgG 高水平组（ $> 1 : 3\ 200$ ）患者病情由轻型进展至重型的比例分别为 31%、21% 和 8%<sup>[18]</sup>。AGARWAL 等<sup>[8]</sup>的 RCT 显示，36.4% 的 CP 提供者体内抗体水平在检测阈值以下，这可能是患者未能临床获益的重要原因。CP 抗体水平与血浆提供者的年龄、性别、病情严重程度等因素有关。一般情况下，年长、男性、病情重的康复者 CP 抗体水平较高<sup>[17, 21-23]</sup>。而筛选 CP 抗体水平高的康复早期者的 CP，对提高治疗效果至关重要。

**2.4 CP 使用频次** COVID-19 患者 CP 使用频次目前尚无统一标准，多采用单次 250~500 ml 血浆输注或 200 ml/次、间隔 24 h 使用 2 次<sup>[8-10, 13-18]</sup>。研究显示，CP 治疗后第 2 天 COVID-19 患者体内 SARS-CoV-2 总抗体水平明显升高，但作用时间并不持久，治疗后第 7 天 CP 治疗组患者抗体水平与对照组无统计学差异<sup>[10]</sup>。综上，COVID-19 患者病情较轻时尽早使用 CP 的效果较好，病程晚期使用 CP 的疗效并不理想，理论上后期再增加 CP 使用频次并不能使患者更多获益，但仍需临床研究进一步验证。

## 3 CP 治疗 COVID-19 的安全性

一项纳入 20 000 例患者的研究显示，COVID-19 患者经 CP 治疗后发生输注相关严重不良反应 146 例（ $< 1\%$ ），包

含死亡 63 例 (13 例评估后认为与输注 CP 有关)、非死亡 83 例 (输注相关循环超负荷 37 例, 输注相关急性肺损伤 20 例, 严重过敏性输注反应 26 例), 提示患者严重不良事件总体发生率较低; 发生血栓栓塞事件 87 例, 心脏事件 643 例, 但大多数血栓栓塞及心脏事件评估后认为与输注 CP 无关<sup>[5]</sup>。但有研究显示, COVID-19 患者经 CP 治疗后血栓栓塞及心脏不良事件发生风险增高<sup>[24-25]</sup>。

#### 4 CP 治疗 COVID-19 的作用机制

COVID-19 康复者血浆包含 SARS-CoV-2 中和抗体<sup>[22, 26]</sup>, 研究显示, CP 输注后 24 h 就能明显提升患者体内病毒抗体水平<sup>[10, 18]</sup>, 抗体与病毒结合抑制其感染细胞, 并可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体激活以及吞噬作用等方式促进病毒清除<sup>[27]</sup>。RCT 数据亦显示, CP 治疗可使 COVID-19 患者病毒转阴率明显升高<sup>[8-9]</sup>。提示通过被动性补充抗体促进 SARS-CoV-2 清除是 CP 治疗 COVID-19 的重要作用机制。

免疫系统过度激活是 COVID-19 患者发生急性呼吸窘迫综合征及组织器官损伤甚至衰竭的重要机制<sup>[28]</sup>。研究显示, COVID-19 患者经 CP 治疗后早期出现干扰素 (interferon, IFN) -  $\gamma$ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) -  $\alpha$  等炎性细胞因子水平短暂性升高, 以利于病毒清除, 但白介素 (interleukin, IL) -6/IFN- $\gamma$ 、IL-6/IL-10 明显降低, 使机体炎症反应不至于过度激活<sup>[29]</sup>, 提示免疫调节作用可能是 CP 治疗 COVID-19 的另一作用机制。但 RCT 数据显示, CP 治疗后 COVID-19 患者炎症因子、乳酸脱氢酶、铁蛋白、C 反应蛋白、D-二聚体等炎症标志物水平并无明显变化<sup>[8, 10]</sup>。鉴于目前数据有限, CP 治疗 COVID-19 的具体免疫调节作用有待进一步研究。

#### 5 小结与展望

COVID-19 患者能否通过 CP 治疗临床获益目前仍有争议, 临床研究间患者病情严重程度、CP 使用时间、CP 抗体水平等方面存在差异, 可能是引起各研究结论不一致的主要原因。多数已完成的 RCT 显示, CP 对 COVID-19 患者无明显疗效<sup>[8-10, 13-18]</sup>, 由于样本量偏小, 统计学效能较低, CP 治疗 COVID-19 的确切疗效仍有待大样本的 RCT 予以验证。患者病情严重程度、CP 治疗时机、CP 抗体水平等是影响 CP 治疗 COVID-19 疗效的主要因素, 简而言之, 患者病情较轻、早期使用 CP、CP 抗体水平高的情况下疗效更明显。因此, 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, 疾病早期干预性使用高水平抗体 CP 治疗, 可降低患病率及病情恶化风险, 降低患者的医疗资源需求及死亡风险, 更符合目前的循证证据。CP 治疗通过被动性向患者补充病毒特异性抗体促进病毒清除, 并通过免疫调节抑制机体过度激活的免疫系统, 以减轻肺及其他组织器官损伤可能是其重要作用机制。制定标准化 CP 采集、使用程序, 并对相关流程进行质量控制, 有望使 CP 成为一种简便、有效的 COVID-19 治疗方法。

作者贡献: 冷同爱、王利、杨琛进行文章的构思、设计

及可行性分析, 论文及英文的修订, 并负责文章的质量控制及审校; 冷同爱、王利、杨琛、李春峰、陈吉刚进行文献/资料收集、整理; 杨琛对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Weekly epidemiological update on COVID-19—30 March 2021 [EB/OL]. (2021-03-30) [2021-04-07]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--31-march-2021>.
- [2] WU Z Y, MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention [J]. *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239-1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [3] ZHOU F, YU T, DU R H, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [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. DOI: 10.1001/jama.2020.10044.
- [10] 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.
- [11] LIU S T H, LIN H M, BAINE I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control

- study [J]. *Nat Med*, 2020, 26 (11): 1708–1713. DOI: 10.1038/s41591-020-1088-9.
- [12] SALAZAR E, CHRISTENSEN P A, GRAVISS E A, et al. Significantly decreased mortality in a large cohort of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients transfused early with convalescent plasma containing high-titer anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein IgG [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191 (1): 90–107. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.10.008.
- [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/OL]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. (2020-11-04) [2021-03-07]. [https://www.researchgate.net/publication/345313442\\_Randomized\\_controlled\\_trial\\_of\\_convalescent\\_plasma\\_therapy\\_against\\_standard\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/345313442_Randomized_controlled_trial_of_convalescent_plasma_therapy_against_standard_therapy).
- [14] AVENDAÑO-SOLÀ C, RAMOS-MARTÍNEZ A, MUÑEZ-RUBIO E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial [J/OL]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. (2020-09-01) [2021-03-07]. [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 C E, GEURTSVANKESSEL C, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial [J/OL]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. (2020-07-03) [2021-03-07]. [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 [J/OL]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. [2021-03-07]. [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, CARTER R E, SENEFFELD J W, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (11): 1015–1027. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893.
- [20] 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]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. (2020-08-12) [2021-03-07]. DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359.
- [21] WU F, WANG A, LIU M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [J]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. (2020-03-06) [2021-03-07]. [https://www.researchgate.net/publication/340471619\\_Neutralizing\\_antibody\\_responses\\_to\\_SARS-CoV-2\\_in\\_a\\_COVID-19\\_recovered\\_patient\\_cohort\\_and\\_their\\_implications](https://www.researchgate.net/publication/340471619_Neutralizing_antibody_responses_to_SARS-CoV-2_in_a_COVID-19_recovered_patient_cohort_and_their_implications).
- [22] 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.
- [23] WANG X L, GUO X H, XIN Q Q, et al. Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (10): 2688–2694. DOI: 10.1093/cid/ciaa721.
- [24] WICHMANN D, SPERHAKE 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] ACOSTA-AMPUDIA Y, MONSALVE D M, ROJAS M, et al. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients [J]. *J Autoimmun*, 2021, 118: 102598. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102598.

(收稿日期: 2021-03-09; 修回日期: 2021-05-16)

(本文编辑: 崔丽红)