

·新型冠状病毒感染的药物治疗·

## 静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒感染有效性的循证评价

武明芬,孙阿宁,李草,张伊楠,朱斌,赵志刚\*

首都医科大学附属北京天坛医院 药学部,北京 100070

**【摘要】目的** 基于循证医学方法对静注人免疫球蛋白(IVIG)治疗新型冠状病毒感染(COVID-19)的有效性进行评价,为临床合理用药提供参考。**方法** 利用EviMed循证评价决策系统与人工检索相结合,检索PubMed、Cochrane Library、中国知网及万方等数据库和临床试验注册网站,汇总分析相关文献及临床试验。通过AGREE II评价工具对临床指南进行质量评价,AMSTAR2量表和GRADE分级系统分别对纳入的系统评价/meta分析进行方法学和证据质量进行评价。判定循证医学证据并提出推荐建议。**结果** 除治疗儿童多系统炎症综合征(MIS-C)外,目前并无相关指南对IVIG用于COVID-19做出明确推荐。中国台湾地区诊疗方案和中华医学会呼吸病学分会明确不推荐使用IVIG治疗COVID-19。4篇系统评价/meta分析显示,IVIG治疗COVID-19并没有改善临床结局,2篇文献显示IVIG能降低COVID-19危重型患者的死亡率,但证据质量较低。**结论** IVIG治疗COVID-19的有效性还缺乏明确的证据支持,暂不推荐常规使用IVIG。

**【关键词】** 新型冠状病毒感染;静注人免疫球蛋白;循证评价

**【中图分类号】** R977.8;R511

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)01-0010-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.002

### Evidence-based evaluation of human intravenous immunoglobulin in the treatment of patients with corona virus disease 2019

WU Ming-fen, SUN A-ning, LI Cao, ZHANG Yi-nan, ZHU Bin, ZHAO Zhi-gang\*

Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

**【Abstract】 Objective** To evidence-based evaluate the clinical effect of human intravenous immunoglobulin (IVIG) in the treatment of patients with corona virus disease 2019(COVID-19), so as to provide references for clinical rational drug use. **Methods** The EviMed system combined manual retrieval was used to search PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and other databases and clinical trial registration websites, and the literatures and clinical trials were analyzed. The AGREE II evaluation tool was used to evaluate the quality of the guidelines. The AMSTAR2 scale and the GRADE rating system were used to evaluate the methodological and evidence quality of the systematic reviews/meta-analyses, respectively. Recommendations were made based on evidence-based medical evidence. **Results** At present, there are no specific guidelines to recommend IVIG for the treatment of COVID-19, except for multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). The Taiwan Consensus of the People's Republic of China and the Chinese Medical Association Respiratory Branch explicitly do not recommend IVIG for the treatment of COVID-19. Four systematic reviews/meta-analyses showed that IVIG did not improve clinical outcomes. Two systematic reviews have shown that IVIG can reduce mortality in critically patients with COVID-19, but the evidence level was low. **Conclusion** The effectiveness of IVIG for the treatment of COVID-19 lacks definitive evidence support, and conventional use of IVIG is not recommended.

**【Key words】** corona virus disease 2019; human intravenous immunoglobulin; evidence-based evaluation

随着我国优化新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情防控新措施的出

基金项目:中国毒理学会临床毒理专项研究(CST2019CT302)

\*通信作者:赵志刚,博士,主任药师,研究方向:医院药事管理和临床药学。E-mail:1022zzg@sina.com

台<sup>[1]</sup>,短时间内全国范围出现奥密克戎变异株所致的感染病例。由于患者对此类病毒感染具有恐慌情绪并存在一定的用药误区,囤药、抢药、求药和盲目用药等事件频频出现,静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)也在抢药和求药的药品名单中,临床上更是出现了一药难求的现象。由于IVIG是血液制品,其制备和供应都有一定的限制,不恰当地使用会造成医疗资源的严重浪费,也会使真正需要此药治疗的患者面临无药可用的困境<sup>[2]</sup>。目前,IVIG用于COVID-19治疗的有效性仍存在很大争议,国内外IVIG药品说明书均未有治疗COVID-19的适应证,相关指南/诊疗方案对于IVIG的推荐意见也不一致。IVIG对COVID-19是否具有治疗作用,亟需循证证据的支持。有鉴于此,本研究拟通过循证医学评价方法,汇总临床指南/诊疗方案、系统评价/meta分析及临床试验结果等几方面证据,对IVIG用于治疗COVID-19的有效性进行循证评价,以期为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

研究对象为使用IVIG治疗的COVID-19患者。危重型COVID-19的判定:出现以下任何一条的成人患者定义为危重型:①呼吸衰竭且需要机械通气;②休克;③合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗<sup>[3]</sup>。纳入研究类型为有关COVID诊疗指南/诊疗方案、系统评价/meta分析、随机对照研究、队列研究、观察性研究、临床试验。排除COVID-19基础研究和干预措施为静注COVID-19免疫球蛋白而不是IVIG的研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索方法** 本研究采用EviMed循证评价决策系统(<https://www.evimed.com>),检索相关数据库(包括国内外说明书、指南/专家共识、Up To Date及Micromedex等循证医学数据库结论、PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方等数据库中的研究文献等),检索时限均为从建库至今。此外,手工检索国家卫生健康委员会、WHO、美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)、美国传染病学

会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)等网站、中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn>)及美国临床试验登记网(<https://clinicaltrials.gov>),获取相关文献及临床试验研究结果。

检索策略遵循PICO原则:研究对象P为新型冠状病毒感染/肺炎(coronavirus disease 2019、COVID-19、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2、SARS-CoV-2、novel coronavirus pneumonia);干预措施I为静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin、IVIG、gammaglobulin);对照措施C为未使用IVIG治疗;结局指标O为有效性。

**1.2.2 观察指标** 28 d病死率、全因死亡率、机械通气天数、住院天数和ICU入住天数。

**1.2.3 评价方法** 本研究对纳入的临床指南使用AGREE II评价量表<sup>[4-5]</sup>进行方法学质量评价,对纳入的系统评价/meta分析采用AMSTAR2量表<sup>[6-7]</sup>进行方法学质量评价,采用GRADE分级系统<sup>[8-9]</sup>对证据质量等级进行评价。本研究结论中的推荐建议分为I~IV级4个等级标准,I级为强烈推荐,II级为推荐,III级为谨慎推荐,IV级为不推荐。推荐意见的证据等级分为A~E 5个标准,推荐证据等级根据评价结果,选取最高等级作为评价结果。推荐等级是根据推荐意见的证据等级而制定的,≥1个A级证据,推荐等级为I级或II级;≥1个B级及以下证据,推荐等级为II级或III级;≥1个C或D级证据,或者A/B/C/D证据均无,推荐等级为IV级。

## 2 结果

### 2.1 国内外最新指南/诊疗方案中关于静注人免疫球蛋白的推荐及质量评价

共检索到56个关于COVID-19治疗方案推荐的最新版本指南/诊疗方案,治疗方案中包含IVIG推荐的有10个。除儿童多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)外,目前并无相关指南对IVIG用于COVID-19做出明确推荐。WHO指南治疗方案中并未提及IVIG。美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)<sup>[11]</sup>和NIH指南<sup>[13]</sup>都仅推荐IVIG用于MIS-C的治疗,推荐等级均为A级,证据质量分级为中、高。我

国《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》<sup>[3]</sup>、美国IDSA指南<sup>[12]</sup>、国际多学科专家小组指南<sup>[15]</sup>和北京协和方案<sup>[16]</sup>对于MIS-C的治疗推荐意见与NIH<sup>[13]</sup>基本一致。此外,我国第10版诊疗方案推荐IVIG还可用于COVID-19合并脑炎、脑病等神经系统并发症的治疗<sup>[3]</sup>。中华医学会呼吸病学分会2023年发布的《奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见》<sup>[18]</sup>中明确不推荐使用IVIG治疗COVID-19。中国台湾地区关于COVID-19治疗的共识声明和建议中也强烈建议不要在COVID-19患者中常规使用IVIG<sup>[14]</sup>。华西方案<sup>[17]</sup>和湘雅方案<sup>[19]</sup>中提到

可以使用IVIG,但是并未给出证据,仅是医院层面的专家建议。见表1。

2.2 静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒感染的系统评价/meta分析

共检索到6篇系统评价/meta分析,包括1篇中文和5篇英文。采用AMSTAR2进行方法学质量评价,结果显示有3篇为极低质量,3篇为低质量。采用GRADE分级系统对系统评价/meta分析的证据质量进行评价,仅有1篇为高质量证据,2篇为中质量等级,其余3篇均为低级或极低级。系统评价/meta分析的研究结论不一致,有4篇研究结果显示COVID-19

表1 国内外指南/诊疗方案对静注人免疫球蛋白用于新型冠状病毒感染的推荐建议

指南/方案名称	来源	推荐建议	推荐等级	质量
新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) <sup>[3]</sup>	国家卫生健康委	MIS-C:首选IVIG 2 g/kg和甲泼尼龙1~2 mg/kg;脑炎、脑病等神经系统并发症:IVIG静脉注射,总量2g/kg,1~2 d给予	建议	-
WHO COVID-19药物治疗指南 <sup>[10]</sup>	WHO	未提及IVIG	-	-
SARS-CoV-2相关的MIS-C和儿童COVID-19过度炎症的临床指南 <sup>[11]</sup>	美国风湿病学会	MIS-C:IVIG被推荐作为一线治疗	A级	中
COVID-19患者治疗和管理指南 <sup>[12]</sup>	美国传染病学会	MIS-S:IVIG和全身类固醇是常见的初始选择	建议	中
COVID-19治疗指南 <sup>[13]</sup>	美国国家卫生研究院	MIS-C:IVIG 2 g/kg(最大总剂量为100 g),加低至中等剂量甲强龙(每日1~2 mg/kg)或其他等效剂量的糖皮质激素;建议不常规使用IVIG单药治疗,除非糖皮质激素使用是禁忌证	A级	高
关于COVID-19治疗的共识声明和建议 <sup>[14]</sup>	中国台湾地区	不要在COVID-19患者中常规使用IVIG	A级	中
儿童和青少年COVID-19患者的预防和管理指南 <sup>[15]</sup>	国际多学科专家小组	MIS-C:糖皮质激素联合IVIG治疗	建议	低
北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术 <sup>[16]</sup>	北京协和医院	MIS-C:可酌情予大量IVIG冲击或激素治疗	建议	-
新型冠状病毒肺炎诊治手册 <sup>[17]</sup>	四川大学华西医院	IVIG:可在病程早期用于有高危因素、病毒载量较高或病情进展较快的患者。注意事项:轻型100 mg/kg,普通型200 mg/kg,重型400 mg/kg,静脉滴注,根据患者病情改善情况,次日可再次输注,总次数不超过5次	建议	-
奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见 <sup>[18]</sup>	中华医学会呼吸病学分会危重症学组	明确不推荐使用IVIG	建议	-
中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行) <sup>[19]</sup>	中南大学湘雅医院	对存在细胞因子综合征的患者及时使用糖皮质激素、IVIG、托珠单抗等;淋巴细胞绝对值小于0.8×10 <sup>9</sup> /L,可考虑使用免疫增强剂,如胸腺肽或IVIG	建议	-

注:MIS-C表示儿童多系统炎症综合征;IVIG表示丙种球蛋白/静注人免疫球蛋白;COVID-19表示新型冠状病毒感染;SARS-CoV-2表示严重急性性呼吸综合征冠状病毒2;-表示不清楚



患者使用IVIG并无临床获益,其中1篇证据质量为高级,2篇为中级,1篇为极低级。2篇研究结果显示IVIG能降低COVID-19危重症患者的死亡率,但是这2篇系统评价的方法学质量和证据质量均为低级。见表2。

### 2.3 静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒感染的临床试验统计与分析

在中国临床试验注册中心及美国临床试验登记网初步检索到119项试验,中国临床试验注册中心仅1项研究(托珠单抗、丙种球蛋白、持续肾脏替代三联疗法在重症新型冠状病毒肺炎中的作用),但已被研究者撤回。美国临床试验注册中心118项试验中110项为干预性研究,7项为观察性研究;Ⅲ期和Ⅳ期临床研究分别为24项和2项。118项研究中有37项已经完成,有3项报告了研究结果,见表3。这3项研究有2项来自美国,一项来自法国,研究的样本量均较小。其中法国的研究是对重症COVID-19患者的随机双盲、安慰剂对照、Ⅲ期试验,结果显示IVIG治疗对重症COVID-19患者没有益处<sup>[26]</sup>,此结果已在《柳叶刀呼吸医学》发表。同时,Marcec等<sup>[25]</sup>将法国的这项研究纳入了系统评价,最终系统评价结果也不支持在住院成人COVID-19患者中使用IVIG。

## 3 讨论

IVIG是一种非特异性免疫调节剂,其适应证是免疫性炎症性疾病<sup>[30]</sup>。COVID-19与各种炎症反应有关,炎症风暴在疾病进展中起着重要作用。约15%的COVID-19患者会发展为严重肺炎,5%的患者会发展为急性呼吸窘迫综合征<sup>[31-32]</sup>。所以在爆发初期,在没有特异性治疗药物的情况下,本着通过免疫调节来阻止细胞因子风暴形成、抵抗病原体及减少感染等治疗目标,国内早期诊疗方案推荐IVIG可应急用于病情进展较快的轻型、普通型和重型COVID-19患者<sup>[33]</sup>;而且早期一些研究结果显示<sup>[34-37]</sup>,IVIG治疗重症COVID-19患者效果不错。目前,COVID-19已经在全球范围内流行3年多,病毒的毒力已经大大减弱,引起炎症风暴的能力也大大降低,研究显示,奥密克戎变异株肺部致病力明显减弱,临床表现已由肺炎为主衍变为以上呼吸道感染为主<sup>[3]</sup>。新的研究证据显示IVIG并没有给COVID-19患者带来获益<sup>[20]</sup>,我国诊疗方案从第3版至第10版均没有推荐IVIG用于COVID-19的治疗。此外,国内外相关指南也均没有推荐IVIG用于COVID-19的治疗。在系统评价/meta分析层面,有4篇显示COVID-19患者使用IVIG并无临床获益。虽然有2篇meta分析结果显示IVIG能降

表2 静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒感染的系统评价/meta分析结果

作者	研究类型	患者例数(死亡例数)		COVID-19分型	结局指标	研究结论	方法学 证据	
		IVIG组	对照组				评价	质量
Pei <sup>[20]</sup>	1项RCTs+5项NRSI <sup>a</sup>	530(286)	793(330)	未分型	全因死亡	IVIG不能为COVID-19患者带来生存获益	极低质	中级
Xiang <sup>[21]</sup>	4项RCTs+3项RCSs	415(74)	410(78)	危重、重型、其他(普通型和轻型)	28 d死亡	IVIG能降低COVID-19危重症患者病死率	低质量	低级
Siemieniuk <sup>[22]</sup>	47项随机试验	119(53)	190(70)	重症及危重症、非重症	90 d死亡、机械通气时间	IVIG可能对COVID-19患者没有任何重要效果	低质量	低级
Focosi <sup>[23]</sup>	4项RCTs+6项RCSs	764(219)	866(233)	未分型	28 d死亡,住院时间	目前的文献证据不支持在COVID-19患者中使用IVIG	极低质	中级
曹起超 <sup>[24]</sup>	4项RCTs+7项RCSs	957(360)	1565(413)	危重、重型、其他(普通型和轻型)	28 d死亡	IVIG能显著改善危重型COVID-19患者生存率	极低质	低级
MarcecR <sup>[25]</sup>	2项RCTs+11项NRSI <sup>b</sup>	1104(410)	1209(435)	危重、重型、其他(普通型和轻型)	28 d死亡和住院时间	不支持在住院成人COVID-19患者中使用IVIG	低质量	高级

注:RCTs表示随机对照试验;NRSI表示非随机干预研究;IVIG表示丙种球蛋白/静注人免疫球蛋白;COVID-19表示新型冠状病毒感染;RCSs表示回顾性队列研究;<sup>a</sup>表示回顾性观察研究、队列研究、病例对照研究或横截面研究;<sup>b</sup>表示回顾性队列研究和前瞻性研究

表3 已获得结果的静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒感染临床试验

项目	登记号	国家	研究类型	IVIG用法	起始时间	结局指标	例数(死亡例数)	
							IVIG组	对照组
ICU COVID-19患者大剂量IVIG联合标准医疗(SMT)与单独SMT的安全性研究和有效性研究 <sup>[27]</sup>	NCT044 80424	美国	Ⅱ期、多中心、RCT	每日0.5 g/kg; 4 d	2020年9月17年至2021年8月25日	29 d死亡率	50(14)	50(1)
IVIG加标准护理(SOC)与单独SOC治疗COVID-19的比较研究 <sup>[28]</sup>	NCT044 11667	美国	Ⅳ期、单中心、RCT	0.5 g/kg+甲强龙40 mg, 3 d	2020年4月28年至2020年6月23日	机械通气时间	16(1)	17(3)
免疫球蛋白在COVID-19相关急性呼吸窘迫综合征中的作用 <sup>[29]</sup>	NCT043 50580	法国	Ⅲ期、多中心、RCT	每日0.5 g/kg, 4 d	2020年4月11日至2021年2月20日	28 d无通气天数	69(24)	77(20)

注:COVID-19 表示新型冠状病毒感染

低COVID-19危重症患者的死亡率,但是其方法学和证据质量均较低。

基于目前的循证证据,建议:①不推荐IVIG用于治疗COVID-19(推荐等级:Ⅰ级,证据等级:A级);②COVID-19患儿伴MIS-C时,推荐IVIG联合低至中剂量的糖皮质激素治疗,IVIG的使用剂量为2 g/kg(最大总剂量不超过100 g/d)(推荐等级:Ⅰ级,证据等级:A级);③危重型COVID-19患者早期使用IVIG可能缩短住院时间和降低死亡率,但尚需进一步的大规模的临床试验验证(推荐等级:Ⅲ级,证据等级:C级)。

【参考文献】

[1] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 关于印发新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”总体方案的通知[EB/OL]. (2022-12-26) [2023-01-09]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202212/e97e4c449d7a475794624b8ea12123c6.shtml>.

[2] Bonagura V R. Using intravenous immunoglobulin (IVIG) to treat patients with primary immune deficiency disease [J]. J Clin Immunol, 2013, 33 Suppl 2: S90-S94.

[3] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[EB/OL]. (2023-01-06) [2023-01-09]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.

[4] Gavrilidis P, Askari A, Roberts K J, et al. Appraisal of the current guidelines for management of cholangiocarcinoma-using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II) Instrument [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9 (2): 126-135.

[5] 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(4): 316-319.

[6] Leclercq V, Hilgsmann M, Parisi G, et al. Best-worst scaling identified adequate statistical methods and literature search as

the most important items of AMSTAR2 (A measurement tool to assess systematic reviews) [J]. J Clin Epidemiol, 2020, 128: 74-82.

[7] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101-108.

[8] 黄桥, 任相颖, 张蓉, 等. GRADE在我国临床实践指南/专家共识中的应用研究[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(12): 1457-1462.

[9] Gonzalez-Padilla DA, Dahm P. Evidence-based urology: understanding GRADE methodology [J]. Eur Urol Focus, 2021, 7 (6): 1230-1233.

[10] Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 [J]. BMJ, 2022, 377: 1045.

[11] Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2 [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(4): e13-e29.

[12] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [J]. Clin Infect Dis, 2022.

[13] COVID-Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [M]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), 2021.

[14] Ko HK, Yu WK, Pan SW, et al. Consensus statement and recommendations on the treatment of COVID-19: 2021 update [J]. J Chin Med Assoc, 2022, 85(1): 5-17.

[15] Liu E, Smyth RL, Li Q, et al. Guidelines for the Prevention and Management of Children and Adolescents with COVID-19 [J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(12): 4019-4037.

[16] 北京协和医院. 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术(第一版)[EB/OL]. (2023-01-04) [2023-01-09]. <https://www.pumch.cn/detail/29944.html>.

[17] 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科. 新型冠状病毒肺炎诊治手册[EB/OL]. (2022-12-25) [2023-01-09]. [http://news.sohu.com/a/624862965\\_296660](http://news.sohu.com/a/624862965_296660).

[18] 中华医学会呼吸病学分会危重症学组. 奥密克戎变异株所致重

- 症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 10.3760/cma.j.cn112147-20221230-00994.
- [19] 中南大学湘雅医院专家小组. 中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行)[EB/OL]. [(2022-01-04) [2023-01-09]]. <https://guide.medlive.cn/guideline/27688>.
- [20] Pei L, Zhang S, Huang L, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(9): 726-733.
- [21] Xiang H R, Cheng X, Li Y, et al. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019(COVID-19): a meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96:107732.
- [22] Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Diaz MJ, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of COVID-19: a living systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ, 2021, 374: n2231.
- [23] Focosi D, Franchini M, Tuccori M, et al. Efficacy of high-dose polyclonal intravenous immunoglobulin in COVID-19: a systematic review [J]. Vaccines (Basel), 2022, 10(1): 94-105.
- [24] 曹起超, 冯洁, 孙振宇, 等. 静注人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒肺炎的效力和安全性meta分析[J]. 国际生物制品学杂志, 2022(1):30-36.
- [25] Marcec R, Dodig VM, Radanovic I, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in hospitalised adult COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Rev Med Virol, 2022, 32(6):e2397.
- [26] Mazeraud A, Jamme M, Mancusi RL, et al. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(2):158-166.
- [27] LLC GT. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of High Dose Intravenous Immune Globulin (IVIG) Plus Standard Medical Treatment (SMT) Versus SMT Alone in Participants in Intensive Care Unit (ICU) With Coronavirus Disease (COVID-19) [EB/OL]. [2023-01-09]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/re-](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04480424&cntry=&state=&city=&dist=)
- sults?cond=&term=NCT04480424&cntry=&state=&city=&dist=
- [28] Sharp GH, Sharp MH. Study of SOC Plus IVIG Compared to SOC Alone in the Treatment of COVID-19 [EB/OL]. [2023-01-09]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04411667&cntry=&state=&city=&dist=c](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04411667&cntry=&state=&city=&dist=)
- gov/ct2/results?cond=&term=NCT04411667&cntry=&state=&city=&dist=c
- [29] Anne CHS. Polyvalent immunoglobulin in COVID-19 related ARDs[EB/OL]. (2020-11-04) [2023-01-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04350580&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>.
- [30] Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(3):385-392.
- [31] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [32] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4):420-422.
- [33] 杨潇逸, 陈娟, 严舒, 等. 中美新型冠状病毒肺炎诊疗指南用药对比[J]. 中国药业, 2022, 31(10):13-17.
- [34] 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):a102.
- [35] Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia[J]. ID Cases, 2020, 21:e794.
- [36] Abe T, Izumo T, Ueda A, et al. Successful treatment of two Japanese ESRD cases with severe COVID-19 pneumonia[J]. CEN Case Rep, 2021, 10(1):42-45.
- [37] Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19[J]. J Infect, 2020, 81(2):318-356.

收稿日期:2023-01-10 本文编辑:杨昕