

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.013

新型冠状病毒肺炎治疗中人免疫球蛋白的 合理使用与药学监护*

俞秀恒¹, 李敏², 龙友琦¹, 许榜田¹, 赵语^{1△}

(1. 重庆医科大学附属大学城医院药学部, 重庆 401331; 2. 陆军军医大学第二附属医院药学部, 重庆 400037)

摘要:目的 探讨人免疫球蛋白在新型冠状病毒肺炎治疗中的合理使用与药学监护要点。方法 查阅文献,整理静脉用人免疫球蛋白的作用机制、适应证、感染性疾病应用概况、剂量、药代动力学特点,以及对实验室指标的影响和不良反应等特点,提出合理用药建议。结果与结论 人免疫球蛋白在新型冠状病毒肺炎的治疗中缺乏直接使用证据,不建议常规应用。免疫缺陷或疾病进展迅速的患者可考虑使用,但应把握剂量,注意输注速率。使用过程中应动态监测患者血浆球蛋白水平,加强药学监护。

关键词:人免疫球蛋白;新型冠状病毒肺炎;合理用药;药学监护

中图分类号:R969.3;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0041-05

Rational Use and Pharmaceutical Care of Human Immunoglobulin in the Treatment of Coronavirus Disease 2019

YU Xiuheng¹, LI Min², LONG Youqi¹, XU Bangtian¹, ZHAO Yu¹

(1. Department of Pharmacy, University - Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401331; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To investigate the rational use and pharmaceutical care of human immunoglobulin in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The mechanism, indications, general application in infectious diseases, dosage, pharmacokinetic characteristics, effects on laboratory examination indexes and adverse reactions of intravenous human immunoglobulin were summarized by reviewing the literature, and the drug recommendations were put forward. **Results and Conclusion** There was no direct evidence for the use of human immunoglobulin in the treatment of the COVID-19, so it is not recommended to use it routinely. Patients with immunodeficiency or rapid disease progression may be considered for use. However, the dosage and infusion speed should be controlled. The globulin levels in plasma should be dynamically monitored during the use and pharmaceutical care should be strengthened.

Key words: human immunoglobulin; coronavirus disease 2019; rational drug use; pharmaceutical care

*基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目[2017MSXM083]。

第一作者:俞秀恒,男,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yuxiuheng1990@163.com。

△通信作者:赵语,男,硕士研究生,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为药物新制剂及应用基础,(电子信箱)zhaoyuu@hotmail.com。

疫情防控期间发挥了突出作用,互联网医疗将迎来快速发展契机,为部分居家隔离、居家治疗的轻症患者及轻度疑似病症患者提供即时的线上医疗服务^[9],从而分流患者,筛查轻症,减少患者诊疗过程的交叉感染风险。

综合性公立医院在疫情防控期间迅速反应,运用“互联网+”技术进行慢病管理,突破了传统慢病管理的瓶颈,大胆尝试,积极探索,为自身发展赢得了先机。在互联网诊疗和线上药品配送等方面拓展药事服务工作,利用互联网的零距离交流优势,精准获取患者需求信息,可以更合理地提供医学照护,整合更多资源,重塑医学服务模式,从而为众多慢病患者提供长期治疗所需的药事服务^[10]。

参考文献:

- [1] 杨立成,陈佳庚,高雅杰,等. 互联网医疗服务接受度及影响因素研究[J]. 中国医药导报,2019,16(32):55-58.
- [2] 胡明泰,袁红梅. 互联网对药品供应体系影响的分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(31):189-192.

- [3] 舒阳,张春霞,敖斌,等.“互联网+慢病管理”模式的探索与实践[J]. 中国处方药,2019,17(3):11-12.
- [4] 闫萍. 互联网下药品集中采购资金管理:以浙江省药品采购新平台为例[J]. 中国卫生经济,2017,36(11):87-89.
- [5] 丁胜,申刚磊,杨庆有,等.“互联网+”与医疗深度融合在改善医疗服务中的实践[J]. 中国医院管理,2019,39(3):78-80.
- [6] 车连容,曾玉婷,赖宝龙. 医疗机构零售药房建设思考[J]. 中国药业,2019,28(4):88-90.
- [7] 周毅,梅芝雨. 基于互联网模式的慢病管理系统设计与实践[J]. 中国数字医学,2018,13(1):38-40.
- [8] 王瑞麟,高理想,潘梦媛,等.“互联网+”背景下药品信息传导模式发展现状分析[J]. 中国药业,2020,29(2):4-6.
- [9] 孟双英,张伟. 医疗信息化建设的应用及挑战[J]. 现代信息科技,2019,3(21):101-105.
- [10] 段晓红,陈设,汪小惠,等. 基于“互联网+”探索药事服务模式的问卷调查研究[J]. 中国现代应用药学,2017,34(9):1343-1346.

(收稿日期:2020-03-15)

自2019年12月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发以来,基于不同临床证据和医师经验的诊疗方案在各医疗机构施行。目前,尚无针对COVID-19的特效治疗药物。人免疫球蛋白为免疫调节剂,低剂量具有免疫替代、增强免疫作用,高剂量具有抗炎活性,以及调节免疫功能等多种作用^[1]。静脉用人免疫球蛋白(IVIG)为临床常用品种,其在COVID-19治疗中的应用仍存在一定争议。国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》指出,儿童重型、危重型病例可酌情给予静脉滴注丙种球蛋白^[2]。现就IVIG作用机制、适应证、在感染性疾病中的应用概况、剂量、药代动力学特点,以及对实验室指标的影响和不良反应监测等进行整理分析,提出用药建议,仅供参考。

1 概述

免疫球蛋白(Ig)是浆细胞在各种生理和病理条件下受各种抗原刺激而产生的糖蛋白分子,通常由两条重链和两条轻链形成1个Y形结构。重链在中间位置形成铰链区,铰链区以上2个片段为抗原结合片段(Fab),是抗原和抗体识别、结合的主要部位;铰链区以下为可结晶片段(Fc),具有免疫调节等功能^[3]。根据免疫球蛋白所包含的重链不同,Ig可分为IgM、IgG、IgD、IgA、IgE^[4]。IgG占Ig总量的75%~80%,血浆浓度为7~16 g/L;IgA约占Ig的15%;此外,还有痕量的IgM^[5]。广义的Ig制品分为两大类,一是通过特定抗原人工或自然免疫人或动物后采集高效价原料血浆,并采用血浆蛋白分离和纯化技术制备的含特异抗体的Ig;二是健康供体血浆制备的普通(泛型)Ig^[6]。在此仅涉及普通Ig,不同剂型人Ig适应证、用法用量、辅料见表1。

IgG分子中不同片段可产生的不同作用。Fab可与抗原结构如病原体结合,诱导病原体聚集,干扰病原体与宿主细胞受体的结合并阻断病原体进入细胞内或从细胞内释放,其作用机制类似于中和作用^[7]。Fc可与淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞表面的Fc受体(FcγR)结合,介导抗体依赖性细胞毒性或吞噬作用,从而激活免疫。

对于免疫球蛋白缺陷性疾病,替代剂量的IVIG可调节免疫细胞活性,促进T细胞增殖,诱导B细胞产生Ig及诱导树突状细胞(DC)成熟。此外,IgG还可通过调节炎症因子的表达或激活补体受体,调节吞噬作用、趋化性及细胞裂解^[8]。

高剂量IVIG在自身免疫和炎症条件下的免疫调节作用较复杂,常表现出免疫抑制和抗炎作用。一方面,高剂量的IVIG通过与FcγR结合,使其饱和,阻断自身抗体与FcγR的结合,促进自身抗体的清除,提高免疫复合物激活阈值,减弱免疫复合物介导的炎症^[9-10];另一方面,IVIG可抑制单核细胞和巨噬细胞的激活,抑制DC成熟和分化,诱导抗炎因子的表达,降低对干扰素的敏感性,促进调节性T细胞亚群的扩增,抑制B细胞增殖和抗体的产生,阻断Fas途径,实现免疫抑制^[11-13]。

2 在感染性疾病的应用情况

2.1 免疫替代治疗

原发性免疫缺陷(如原发性免疫球蛋白缺陷症、X连锁低免疫球蛋白血症等)或继发性免疫缺陷(如器官移植、长期使用免疫抑制剂、重症感染等)常表现为反复感染,如鼻窦炎、肺炎、中耳炎、脓毒症、脑膜炎等^[14]。IVIG的替代疗法不仅是针对已知病原体特定抗体的被动转移,同时也纠正了正常情况下依赖于T细胞的功能,促进吞噬细胞的吞噬作用,激活补体和抗体依赖性细胞毒性,从而实现免疫系统的动态平衡^[15-16]。

低免疫球蛋白血症患者接受替代性IVIG治疗,可降低肺炎的发生率和住院率^[17]。德国《癌症患者社区获得性呼吸道感染指南》不建议肿瘤患者感染呼吸道病毒时使用糖皮质激素,其效果不确切且延长病毒感染时间,相比之下,IVIG是呼吸道合胞病毒(RSV)感染的治疗选择。流感、副流感、人类偏肺病毒感染患者也可能获益^[18]。

一项系统性评价显示,IVIG可使早产儿和低出生体重质量治疗婴儿的脓毒症发生率减少3%,严重感染

表1 不同剂型人Ig适应证、用法用量及辅料

通用名	适应证	用法用量	辅料
静注人免疫球蛋白(pH4)	原发性免疫球蛋白缺陷症,如X连锁低免疫球蛋白血症等;继发性免疫球蛋白缺陷病,如重症感染等;自身免疫性疾病,如原发性血小板减少性紫癜	专供静脉输注使用,可用5%葡萄糖注射液稀释,根据适应证不同给予0.2~2.0 g/(kg·d)	葡萄糖或麦芽糖
冻干静注人免疫球蛋白(pH4)		专供静脉输注使用,不可使用氯化钠注射液稀释;根据适应证不同给予0.2~2.0 g/(kg·d)	麦芽糖
人免疫球蛋白	用于预防麻疹和传染性肝炎;若与抗生素合并使用,可提高对某些严重细菌和病毒感染的疗效	只限于肌肉注射,不得用于静脉输注;根据适应证不同每月给予150~600 mg	甘氨酸或麦芽糖
组织胺人免疫球蛋白(含有磷酸组织胺)	预防和治疗支气管哮喘、过敏性皮肤病、荨麻疹等过敏性疾病	仅供皮下注射,严禁静脉输注;12 mg/d,间隔4~7 d	硫代硫酸钠、葡萄糖

发生率减少4%^[19]。然而,另一项研究显示,对于疑似或已确诊脓毒症的新生儿,IVIG治疗没有降低住院期间的死亡率、两岁为终点的死亡率或严重残疾率,不建议常规使用IVIG来预防疑似或已确诊脓毒症新生儿的死亡^[20]。

重症感染如脓毒症常伴有器官功能障碍和免疫抑制。一项对18个临床随机对照试验(RCT)的荟萃分析表明,静脉注射Igs可降低脓毒血症患者的死亡风险,但剔除了低偏倚的分析显示,使用多克隆IVIG不会降低病死率^[21]。系统评价研究提示,免疫球蛋白水平与随后的死亡率间关系不一致^[22]。鉴于以上两点,2014年版《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》不推荐脓毒症和脓毒性休克患者常规使用IVIG(弱推荐,中等证据)^[23]。

2.2 免疫调节治疗

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种异质性病因导致的危重综合征,主要表现为呼吸器官组织细胞的广泛急性损伤。感染性因子和/或宿主免疫应答在ARDS的发病机制中有重要作用^[24]。病原体碎片、毒素、凋亡的细胞、细胞因子及免疫激活后的免疫细胞、抗体抗原结合的免疫复合物均可参与肺损伤^[25]。多项研究证实,入院后早期应用抗生素联合糖皮质激素或IVIG治疗有助于减缓成人重症社区获得性肺炎(CAP)患者的疾病进展,降低治疗失败率,防止不可逆的器官损害^[26-28]。有研究提示,在严重脓毒症和脓毒性休克的早期阶段,使用含IgM的IVIG有临床获益,这种获益可能更多地源于IVIG的免疫调节作用,而不是替代作用^[29]。

3 在COVID-19治疗中的应用

一项针对国内1099例COVID-19病例的回顾性研究显示,IVIG使用率为13.1%,重症患者使用率为33.5%^[30]。目前尚无强有力的直接证据支持COVID-19患者常规应用IVIG。一项重症急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)感染治疗的系统性评价评估了IVIG在SARS-CoV治疗中的获益,由于合并症、疾病阶段和其他治疗的干扰,尚无法作出明确结论^[31]。另一项2003年广州地区儿童SARS患者使用IVIG的治疗研究显示,IVIG对广州地区儿童SARS-CoV感染导致的高热、外周血白细胞降低及促进肺部病灶的吸收有一定的疗效^[32]。在SARS患者中,80%的患者出现急性呼吸道症状,同时产生抗病毒IgG;中和抗体达峰较快的患者死于该疾病的概率更高,死亡患者的中和抗体达峰平均时间仅14.7d,而康复患者为20d^[33]。其潜在机制可能是,抗病毒中和抗体不能完全中和病毒,引起抗体依赖性细胞毒性增强,从而导致巨噬细胞吞噬作用增强,进

一步导致病毒持续复制和炎症反应^[34]。最新的COVID-19死亡患者尸检报告显示,COVID-19的病理特征与SARS和中东呼吸综合征冠状病毒感染极为相似。故对COVID-19重症患者,阻断FcR激活可能是紧急治疗肺部炎症以防止严重肺损伤的可行选择^[35]。但也有研究发现,452例COVID-19患者平均IgG水平为11.75g/L,286例重症患者IgG无明显降低^[36]。因此,COVID-19患者常规使用IVIG可能获益有限。

4 使用注意事项

4.1 治疗剂量和疗程

IVIG治疗原发性免疫缺陷病的常用剂量为400~600mg/kg,每3~4周1次,血浆IVIG水平可达12~14g/L。血浆谷浓度大于5g/L者可降低感染率及减少住院次数。IVIG治疗重症感染,药品说明书推荐200~300mg/kg,连续2~3d。有研究指出,这种剂量下仅能实现免疫替代,要达到免疫调节,剂量需大于500mg/kg。接受IVIG高剂量(≥ 1 g/kg)或更长疗程(>2d)治疗的患者,较低剂量(<1g/kg)患者获益更多。要发挥免疫调节作用,Igs的血浆峰浓度应在25~35g/L。给药剂量、频次和疗程常根据患者病情、对治疗的反应、不良反应,以及经济能力确定^[37-38]。

4.2 药代动力学特点

IgG的血浆半衰期为23d。静脉注射较大剂量IVIG(0.1~2g/kg)后,血浆中IgG浓度立即升高,7d内迅速下降,然后下降速度减慢,可能与Igs从血液进入淋巴和细胞外液有关,随后淋巴和细胞外分布的Igs逐渐回收进入血液循环。低Igs水平患者的IgG血清半衰期延长,相反,高剂量的IVIG会加速IgG分解代谢并缩短其半衰期,这与低水平IgG受新生FcR受体(FcRn)结合保护有关^[39]。

4.3 对实验室指标的影响

含葡萄糖或麦芽糖的IVIG输注后,可能对患者的血糖水平产生一定影响。由于IVIG通常由超过1000个健康人体血浆混合提取,代表了健康人群IgG表达谱,患者接受IVIG治疗后可干扰血清学试验结果而导致假阳性,常见的是人类疱疹病毒、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒IgG假阳性^[40]。

4.4 不良反应

IVIG全身不良反应较皮下注射更常见。20%~40%使用IVIG的患者可发生全身不良反应,其中60%发生在用药后6h内,约40%可发生延迟不良反应(6h至1周)^[41]。常见的速发型不良反应包括发冷、发热、头痛、疲劳和肌肉疼痛等,表现轻微,可能与制剂中的赋形剂和稳定剂有关,减慢输注速率,减量或停药一般可缓

解^[42]。伴有基础疾病的老年患者发生严重不良反应的概率更大,可表现为荨麻疹、严重头痛、无菌性脑膜炎、心律失常、关节炎、急性肺损伤等。由于 IVIG 可能含有人抗白细胞抗原抗体、抗中性粒细胞抗体、抗血小板抗体或抗红细胞抗体,还可能引起白细胞和血小板减少及溶血反应。2013 年美国食品和药物管理局(FDA)发布了有关使用 IVIG 与潜在血栓形成风险的安全通告。IVIG 作为血液产品,具有传播病毒性疾病(如艾滋病、乙型肝炎等)的潜在风险^[41]。糖尿病、肾功能减退的高龄患者,使用含糖稳定剂制品可能发生急性肾衰竭^[43]。IVIG 可能干扰近期接种疫苗的患者体内的抗体应答,尤其是麻疹、水痘和带状疱疹等减毒活疫苗^[44]。大剂量的 IVIG 可降低患者机体对于干扰素的敏感性^[12]。

5 用药监护

目前尚无 IVIG 对 COVID-19 临床疗效的有力证据,同时考虑到 IVIG 的治疗风险和经济性等因素,不建议健康患者使用 IVIG 预防 COVID-19,也不建议普通 COVID-19 患者常规应用 IVIG。对于免疫缺陷患者及重型、危重型患儿,替代剂量的 IVIG 虽不能提供针对 COVID-19 的特异性抗体,但有利于维持机体的免疫稳态,有助于感染后及时启动免疫应答,清除病毒。对于病情进展迅速、存在 ARDS 或炎性因子风暴倾向的重症患者,大剂量的 IVIG 阻断 FcR 激活可能是紧急治疗肺部炎症从而防止严重肺损伤的可行选择。糖尿病、肾功能不全患者应避免输注含糖 IVIG 制剂。给药剂量以体质量计算,特别是用于免疫调节时,应足量给药。用药时,应动态监测患者血浆 Igs 水平,确定输注总量和疗程。首次输注 IVIG 时,开始 15 min 内以 0.5~1.0 mL/(kg·h) 的速率输注,若无不良反应发生,随后可逐渐增加,最大输注速率为 3~6 mL/(kg·h)。大剂量输注 IVIG 时,应监测患者血清肌酐、尿素氮、D-二聚体水平。由于某些不良反应可能延迟发生,因此输注 1 周内均应密切关注患者特别是老年患者有无头痛、关节炎、溶血、血栓等发生。妊娠不是 IVIG 使用的绝对禁忌,但孕妇及哺乳期妇女用药应更加慎重。

综上所述,人免疫球蛋白在 COVID-19 的治疗中缺乏直接使用证据,不建议常规应用。免疫缺陷或疾病进展迅速患者可考虑使用,但应把握剂量,注意输注速率。使用过程中应动态监测血浆球蛋白水平,加强药学监护。

参考文献:

[1] SCHWAB I, NIMMERJAHN F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(3): 176-189.

[2] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

[3] WOOF, JENNY M, BURTON, et al. Human antibody - Fc receptor interactions illuminated by crystal structures[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2004, 4(2): 89-99.

[4] PANDA S, DING JL. Natural Antibodies Bridge Innate and Adaptive Immunity[J]. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(1): 13-20.

[5] LOH RK, VALE S, MCLEAN - TOOKE A. Quantitative serum immunoglobulin tests[J]. *Aust Fam Physician*, 2013, 42(4): 195-198.

[6] 马玉媛, 向思龙, 王 卓, 等. 特异性人免疫球蛋白与传染性疾病的防治[J]. *军事医学*, 2015, 39(3): 220-224.

[7] FORTHAL DN. Functions of Antibodies[J]. *Microbiol Spectr*, 2014, 2(4): 1-17.

[8] BOURNAZOS S, RAVETCH JV. Diversification of IgG effector functions[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(7): 303-310.

[9] LI X, KIMBERLY RP. Targeting the Fc receptor in autoimmune disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(3): 335-350.

[10] ANTHONY RM, KOBAYASHI T, WERMELING F, et al. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway[J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 110-113.

[11] KOZICKY LK, ZHAO ZY, MENZIES SC, et al. Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state[J]. *Leukoc Biol*, 2015, 98(6): 983-994.

[12] PARK - MIN KH, SERBINA NV, YANG W, et al. Fc gamma RI - II - dependent inhibition of interferon - gamma responses mediates suppressive effects of intravenous immune globulin[J]. *Immunity*, 2007, 26(1): 67-78.

[13] BAYRY J, LACROIX - DESMAZES S, CARBONNEIL C, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 758-765.

[14] SHEHATA N, PALDA V, BOWEN T, et al. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients with Primary Immune Deficiency: An Evidence - Based Practice Guideline[J]. *Transfusion Medicine Reviews*, 2010, 24(Suppl - S1): S28-S50.

[15] BAYRY J, FOURNIER EM, MADDUR MS, et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: A mechanism underlying the beneficial effect of IVIG in primary immunodeficiencies[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2011, 36(1): 1-15.

[16] ELLURU SR, KAVERI SV, BAYRY J. The protective role of immunoglobulins in fungal infections and inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(2): 187-197.

[17] AGHAMOHAMMADI A, MOIN M, FARHOUDI A, et al. Efficacy

- of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia[J]. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2004, 40(2): 113 – 118.
- [18] VON LILIENFELD – TOAL M, BERGER A, CHRISTOPEIT M, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients—Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology[J]. *European Journal of Cancer*, 2016, 67: 200 – 212.
- [19] OHLSSON A, LACY JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1: Cd000361. doi: 10.1002/14651858.CD000361.pub4.
- [20] OHLSSON A, LACY JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1: CD001239. doi: 10.1002/14651858.CD001239.pub6.
- [21] SHANKAR – HARI M, CULSHAW N, POST B, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta – analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41(8): 1393 – 1401.
- [22] BUSANI S, DAMIANI E, CAVAZZUTI I, et al. Intravenous immunoglobulin in septic shock: Review of the mechanisms of action and meta – analysis of the clinical effectiveness[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2016, 82(5): 559 – 572.
- [23] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 54(4): 557 – 581.
- [24] ARDS Definition Task Force, RANIERI VM. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307: 2526 – 2533.
- [25] KYUNG – YIL L. Pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Early Immune – Modulator Therapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(2): 388 – 390.
- [26] BLUM CA, NIGRO N, BRIEL M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community – acquired pneumonia: A multi – centre, double – blind, randomised, placebo – controlled trial[J]. *Lancet* 2015, 385: 1511 – 1518.
- [27] TORRES A, SIBILA O, FERRER M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community – acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313: 677 – 686.
- [28] RHIM JW, LEE KY, YOUN YS, et al. Epidemiological and clinical characteristics of childhood pandemic 2009 H1N1 virus infection: An observational cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 225.
- [29] GIORGIO B, MICHELE CV, NICOLA B, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: A retrospective analysis[J]. *Journal of Critical Care*, 2012, 27(2): 167 – 171.
- [30] GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. *The New England Journal of medicine*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [31] 曾华松, 刘丽, 王蓓, 等. 静脉丙种球蛋白治疗儿童严重急性呼吸综合征临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2003(9): 533 – 534.
- [32] PEIRIS JSM, CHU CM, CHENG VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus – associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767 – 1772.
- [33] FU Y, CHENG Y, WU Y. Understanding SARS – CoV – 2 – Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools[J]. *Virol Sin*, 2020. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
- [34] 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. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x.
- [35] PEREZ EE, ORANGE JS, BONILLA F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3S): S1 – S46.
- [36] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID – 19 in Wuhan, China[J/OL]. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- [37] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(12): 909 – 912.
- [38] PATWA HS. Dosing and individualized treatment – patient – centric treatment: changing practice guidelines[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(Suppl 1): 36 – 38.
- [39] BARAHONA AFONSO AF, JOÃO CM. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin[J]. *Biomolecules*, 2016, 6(1): 15.
- [40] HANSON KE, GABRIEL N, MCHARDY I, et al. Impact of IVIG therapy on serologic testing for infectious diseases[J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2020, 96(2): 114952.
- [41] STIEHM RICHARD E. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy[J]. *Transfusion Medicine Reviews*, 2013, 27(3): 171 – 178.
- [42] GUO Y, TIAN X, WANG X, et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1299.
- [43] CHACKO B, JOHN GT, BALAKRISHNAN N, et al. Osmotic nephropathy resulting from maltose – based intravenous immunoglobulin therapy[J]. *Ren Fail*, 2006, 28: 193 – 195.
- [44] KIM D, SIEWIESK S. Sidestepping maternal antibody: a lesson from measles vaccination[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7: 557 – 559.

(收稿日期: 2020 – 03 – 25)