

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.15.020

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.r.20230707.1951.004.html>(2023-07-11)

中和抗体治疗非住院新型冠状病毒肺炎患者有效性和安全性的 meta 分析*

冯春露, 杨程, 刘敏, 庾琳, 耿晓霞, 杨兴祥[△]

(电子科技大学附属医院·四川省人民医院感染科, 成都 610072)

[摘要] **目的** 系统评价中和抗体治疗非住院新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的有效性和安全性,为轻中度新型冠状病毒肺炎患者的治疗提供参考依据。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Web of science、中国知网(CNKI)、Cochrane Library 数据库的随机对照试验。采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 通过文献检索,发现相关文章 175 篇,初筛后获得 16 篇文章,最终纳入 4 个研究,包含 5 145 例患者。3 项研究报道了治疗第 30 天全因病死率,但事件发生率为零,所以排除此项指标;4 项研究均报道了治疗第 30 天住院率或急诊就诊率,结果显示治疗组低于对照组($RR=0.40, 95\%CI:0.24\sim0.66, P=0.0004$);2 项研究报道了治疗第 15 天病毒转阴率,结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义($RR=1.08, 95\%CI:0.88\sim1.31, P=0.47$);4 项研究均报道了不良事件发生率,结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义($RR=0.82, 95\%CI:0.67\sim1.01, P=0.07$)。**结论** 中和抗体的使用可显著降低非住院新型冠状病毒肺炎患者的住院率或急诊就诊率,而在提高病毒转阴率、降低不良事件发生率方面与治疗组差异无统计学意义。

[关键词] 中和抗体;新型冠状病毒肺炎;有效性;安全性;meta 分析

[中图法分类号] R512.99

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)15-2345-06

Meta-analysis of the efficacy and safety of neutralizing antibodies in the treatment of non-hospitalized patients with COVID-19*

FENG Chunlu, YANG Cheng, LIU Min, TUO Lin, GENG Xiaoxia, YANG Xingxiang[△]

(Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To conduct a systematic review on the efficacy and safety of neutralizing antibodies in treating non-hospitalized patients with Corona Virus Disease 2019(COVID-19), and to offer guidance for the treatment of patients with mild to moderate cases of COVID-19. **Methods** Randomized controlled trials were systematically searched in PubMed, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Cochrane Library databases. meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Through a literature search, 175 relevant articles were found. After preliminary screening, 16 articles were obtained, and finally, 4 studies were included, including 5 145 patients. Three studies reported all-cause mortality at day 30 of treatment, but the event rate was zero, so this indicator was excluded. All four studies reported the rate of hospitalization or emergency room visits on the 30th day of treatment. The results indicated that the treatment group had a lower rate compared to the control group ($RR=0.40, 95\%CI:0.24-0.66, P=0.0004$). Two studies reported the rate of virus negativity on the 15th day of treatment. The results indicated that there was no statistically significant difference between the treatment group and the control group ($RR=1.08, 95\%CI:0.88-1.31, P=0.47$). All four studies reported the incidence of adverse events, and the results showed that there was no significant difference between the treatment group and the control group ($RR=0.82, 95\%CI:0.67-1.01, P=0.07$). **Conclusion** The use of neutralizing antibodies can significantly reduce the hospitalization rate or emergency department visit rate of non-hospitalized patients with COVID-19. However, there is no statistically significant difference between the treatment group and the control group in terms of increasing the

* 基金项目:2020 四川省卫生健康委员会医学重大创新项目(20ZDCX002)。 作者简介:冯春露(1995-),在读硕士研究生,主要从事感染性疾病诊断及治疗方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:719525383@qq.com。

virus negative rate and reducing the incidence of adverse events.

[Key words] neutralizing antibody; COVID-19; effectiveness; safety; meta-analysis

目前用于治疗新型冠状病毒肺炎有羟氯喹、抗病毒药物、免疫治疗,其中免疫治疗包括中和抗体、干扰素、新型冠状病毒肺炎患者恢复期血浆^[1]。中和抗体是指当病原微生物侵入人体时 B 淋巴细胞产生的一类抗体,能够与病毒表面 S 蛋白结合,阻断病毒入侵细胞。中和抗体的来源主要有两类,一类是康复期患者的血浆,其中含有已产生抗病毒抗体的细胞,这是快速直接获得中和抗体的途径;另一类是经过免疫转基因动物产生筛选和制备的单克隆抗体。相比小分子药物和血浆疗法,中和抗体特异性和安全性更好^[2-6],而恢复期血浆疗法的早期疗效也鼓励了抗 COVID-19 中和抗体的研究和开发^[7],中和抗体以前被用于治疗病毒感染,如人类呼吸道合胞病毒肺炎和埃博拉病毒感染性疾病^[8-11],证实了单克隆抗体的巨大潜力。中和抗体既可用于新型冠状病毒肺炎的短期预防,也可用于新型冠状病毒肺炎的治疗,具有重要的应用价值,且单克隆抗体具有作用机制明确、易于大规模生产的优点,是新型冠状病毒治疗药物研究的重点方向^[12-16]。

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是一类具有囊膜、基因组为线性单股正链的 RNA 病毒^[17-18],其表面刺突 S 蛋白的受体结构域 RBD(receptor binding domain)^[19]是冠状病毒表面重要的受体结合位点,能与细胞表面病毒特异性受体 ACE2 结合,介导病毒吸附、病毒外膜与细胞融合及穿膜等作用^[20-23],因此是开发抗病毒中和抗体的重要靶点^[24-26],中和抗体的最常见作用机制是靶向病毒 S1 亚基的受体结构域 RBD,阻断 RBD 与宿主细胞表面 ACE2 受体结合。

SARS-CoV-2 中和抗体的研发进展迅速,多个抗体药物进入临床试验或投入紧急使用^[27-29],但药物临床试验结果有较大的不同,可能是试验设计方案及其他因素所致。任何一个药物的开发都需要严谨的临床前科学研究与充足的临床数据来验证其疗效与安全性,尤其在临床试验阶段,必须应用现代循证医学的标准来评判是否为患者带来确切价值^[30]。本研究全面检索相关临床证据,对中和抗体用于治疗新型冠状病毒肺炎患者的疗效及安全性进行系统评价和 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献收集

在 PubMed、Embase、Wed of science、中国知网(CNKI)、Cochrane Library 数据库检索相关文献,时间范围为 2003—2021 年。使用主题词及自由词组合方式检索,英文检索词为 COVID-19/SARS-CoV-2/neutralizing antibody/antibody neutralizing。中文检

索词为:新型冠状病毒/新冠肺炎/新冠/COVID-19/中和抗体/抗体。所有检索结果均导入 EndNote(X9)。纳入的文献都经过人工检查,限定语言为中文和英文。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)新型冠状病毒肺炎患者;(2)患者年龄大于等于 18 岁;(3)非住院轻中度新型冠状病毒肺炎患者。排除标准:(1)患者年龄小于 18 岁;(2)住院新型冠状病毒肺炎患者。

1.2.2 文献筛选及数据提取

所有检索结果均导入 EndNote(X9),排除重复文献后,阅读标题和摘要排除不相关文献,对排除后的文献进行全文阅读,最终对纳入文献提取所需数据。

1.2.3 质量评价

采用 GRADE,评价体系进行证据评级,将证据群的质量分为高、中、低和极低四类(<https://gradepr.org/>)^[31-34]。

1.3 统计学处理

从纳入文献中提取二分类变量数据,并采用 Rev-Man 5.3 软件^[35]进行 meta 分析,使用统计量 I^2 对研究的异质性进行评价: $I^2 \leq 50\%$,使用固定效应模型; $I^2 > 50\%$,使用随机效应模型,计算相对危险度(relative risk,RR)值。偏倚风险评估:RCT 研究使用 Cochrane 偏倚风险分析工具。

2 结果

2.1 纳入文献

初检相关文献 175 篇,排除不符合纳入标准文献、删除重复数据并全文阅读后筛选出 16 篇文章,其中 12 篇因未设置对照组、无完整数据而被排除,最终纳入 4 篇文献^[36-39],文献类型均为 RCT,均为英文文献。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 4 篇 RCT,5 145 例患者,其中中和抗体治疗组 2 408 例,对照组 2 737 例,所有患者年龄大于等于 18 岁,确诊 SARS-CoV-2 感染,且表现为轻中度非住院患者,其中 2 篇 RCT 另设置联合中和抗体治疗组,且在部分临床结局中有统计学差异;纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 治疗第 30 天住院率或急诊就诊率

4 项研究以治疗第 30 天患者住院率或急诊就诊率为研究结局,有 714 例患者接受中和抗体治疗,其中有 18 例因各种紧急情况住院或急诊就诊治疗;有 985 患者接受安慰剂,其中有 56 例因各种紧急情况住

院或急诊就治疗;异质性检验^[40]发现,两组方案之间存在低异质性($I^2 = 42\%$, $P = 0.0004$), meta 分析结果显示使用中和抗体对于降低非住院新型冠状病毒肺炎患者住院率或急诊就诊率有统计学差异($RR = 0.40, 95\% CI: 0.24 \sim 0.66, P = 0.0004$),见表 2。

2.3.2 治疗第 15 天病毒转阴率

2 项研究以病毒转阴为研究结局,共有 197 例患者接受中和抗体治疗,其中 93 例患者在治疗第 15 天测得病毒核酸阴性;有 235 例患者接受安慰剂,其中 96 例患者在治疗第 15 天测得病毒核酸阴性;异质性检验发现,两组方案之间无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.47$), meta 分析结果显示使用中和抗体对于增加非住院新型冠状病毒肺炎患者病毒转阴率无统计学差异($RR = 1.08, 95\% CI: 0.88 \sim 1.31, P = 0.47$),见

表 2。

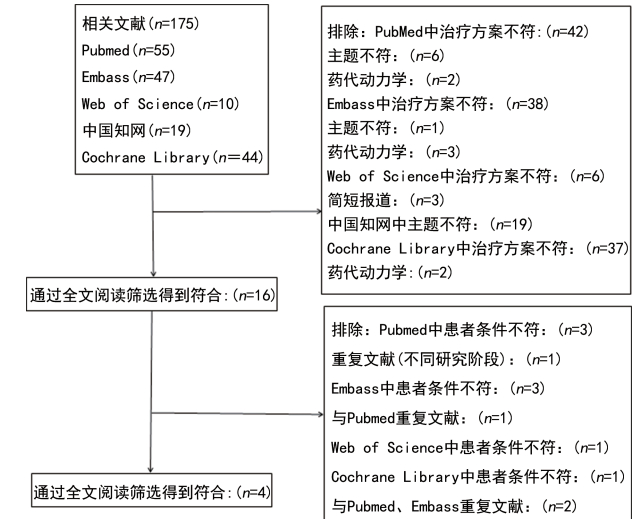


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征表

序号	作者	研究类型	研究对象	干预措施	结局指标
1	GOTTLIEB 等 ^[36]	RCT	研究对象年龄 ≥ 18 岁;轻中度新型冠状病毒肺炎患者;577 名研究对象随机分配为治疗组和对照组	接受 Bamlanivimab 700 mg, 2 800 mg, 7 000 mg	治疗 30 d 内全因死亡人数;治疗第 30 天住院率或急诊就诊人数;治疗第 15 天病毒转阴人数;不良事件发生例数。
2	GUPTA 等 ^[37]	RCT	有症状的新型冠状病毒肺炎患者和至少一种疾病进展危险因素的非住院患者 ^a	接受 500 mg sotrovimab, 1 h 内输注	治疗 30 d 内全因死亡人数;由于任何原因急诊就诊或住院人数 ^c ;不良事件发生例数。
3	WEINREICH 等 ^[38]	RCT	年龄 ≥ 18 岁的新型冠状病毒肺炎患者,在随机分组之前聚合酶链式反应(pcr)检测结果阳性 ≤ 72 h,症状出现时间 ≤ 7 d	在第 1 天输注 2 400 mg REGENCOV, 或 8 000 mg REGENCOV	治疗 29 d 内与 COVID-19 相关的急诊就诊或住院人数;不良事件发生例数。
4	STREINU-CERCEL 等 ^[39]	RCT	年龄 ≥ 18 岁的新型冠状病毒肺炎患者,室内空气下血氧饱和度 $\geq 94\%$ 而需吸氧	输注剂量分别 40 mg/kg, 80 mg/kg CT-P59, 通过静脉注射给药超过(90 \pm 15)min ^b	治疗 30 d 内全因死亡人数;因 COVID-19 感染而需要住院或氧气治疗的临床症状患者;治疗 30 d 内与 COVID-19 相关的急诊就诊或住院人数;不良事件发生例数。

^a: 这些患者被要求具有新型冠状病毒疾病进展的高风险,定义为老年人(年龄 ≥ 55 岁)或至少有以下一种风险因素的成年人:糖尿病需要药物治疗、肥胖(体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$)、慢性肾病(估计肾功能 $< 60 \text{ mL}$)、心力衰竭(纽约心脏病会 II 级或更高)、慢性阻塞性肺病和轻度至严重哮喘。^b: 患者接受最佳标准的护理治疗,包括补液疗法、退热药或镇咳药,由研究人员自行决定,但不包括抗病毒药物和/或可能的 SARS-CoV-2 活性药物(仅作为抢救疗法使用)。^c: 急诊科的“任何原因就诊”被定义为任何住院患者或门诊急诊科就诊(无论患者是否住院)。

表 2 meta 分析结果汇总表

结局指标	纳入研究数	样本量 (n)	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
			P	I^2		RR(95%CI)	P
治疗第 30 天住院率或急诊就诊率	4	1 699	0.16	42%	固定效应模型	0.40(0.24, 0.66)	0.0004
治疗第 15 天病毒转阴率	2	432	0.80	0%	固定效应模型	1.08(0.88, 1.31)	0.47
不良事件发生率	4	1 867	0.70	0%	固定效应模型	0.82(0.67, 1.01)	0.07

2.3.3 不良事件发生率

4 项研究以不良事件作为研究结局,有 901 例患者接受中和抗体治疗,其中有 124 例出现不良反应;有 966 患者接受安慰剂,其中有 167 例出现不良反

应;异质性检验发现,两组方案之间无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.07$), meta 分析结果显示使用中和抗体对于降低非住院新型冠状病毒肺炎患者不良事件发生率差异无统计学意义($RR = 0.82, 95\% CI: 0.67 \sim$

1.01, $P=0.07$), 见表 2。

2.4 偏倚风险评估及证据质量评价结果

纳入 4 篇文献类型均为 RCT, 试验设计为: 随机、多中心、双盲或四盲、设计安慰剂对照, 并详细阐述了随机分配方法, 使用 Cochrane 偏倚风险评估工具对随机对照试验, 偏倚风险较低(图 2)。针对结局指标的证据质量评价显示: 治疗第 30 天住院率或急诊就诊率、治疗第 15 天病毒转阴率、不良事件发生率结果均为低质量。

	随机序列生成 (选择性偏倚)	分配隐藏 (选择性偏倚)	受试者研究人员施盲 (实施偏倚)	结局评估盲法 (测量偏倚)	结局数据不完整 (随访偏倚)	选择性报告 (报告偏倚)	其他偏倚
ANIL GUPTA 2021	+	+	+	+	+	?	?
DAVID M.WEINREICH 2021	+	+	+	+	-	?	?
JOONG SIK EOM 2021	+	+	?	?	+	?	?
ROBERT L.GOTTLIEB 2021	+	+	+	+	+	?	?

图 2 中和抗体治疗非住院新型冠状病毒肺炎患者的 RCT 的偏倚风险评估结果

3 讨论

本研究结果表明, 对非住院新型冠状病毒肺炎患者, 使用中和抗体治疗, 可减少住院率或急诊就诊率, 而不增加病毒转阴率、降低不良事件发生率。将干预措施及研究对象范围扩大到联合中和抗体和重症住院新型冠状病毒肺炎患者时发现, 联合中和抗体治疗组相对单一中和抗体治疗组, 在某些临床结局中, 会显现更好的优势; 中和抗体药物对轻症非住院新型冠状病毒肺炎患者具有良好的效果, 但对重症住院患者疗效不佳, 分析原因可能为病毒变异会导致单一抗体疗法的失败风险增高, 因此为应对病毒的不断变异, 还需要开发出更多有效的单抗组合方案; 在新型冠状病毒肺炎疾病早期就进行中和抗体的免疫治疗, 也许能够得到更好的治疗效果。值得注意的是, 纳入的 4 篇文献中, 有 2 篇文献设置了联合抗体的治疗组, 在部分临床结局上, 单一抗体治疗组和联合抗体治疗组存在差异, 而把这两组数据也纳入研究的 meta 分析结果提示: 中和抗体的使用可降低非住院新型冠状病毒肺炎患者的不良事件发生率, 这也说明联合抗体治疗对于新型冠状病毒肺炎患者来说具有更好的疗效。

但本研究也存在不足之处, 在多个国家研究机构进行中和抗体治疗临床试验中, 部分试验尚在 II 期或 III 期, 纳入文献数量有限, 样本量小、药物剂量可变、临床结局不一致, 导致没有充足的数据来对中和抗体的疗效进行 meta 分析; 另外研究对象为轻中度的门

诊新型冠状病毒肺炎患者, 标准治疗下的患者住院率、死亡率本身就较低, 中和抗体的使用是否因此并不能很好显示出优势。根据这一结论, 可以选择中重度住院新型冠状病毒肺炎患者作为研究对象, 来进一步证实中和抗体对于新型冠状病毒肺炎的短期预防和长期疗效^[41-44]。尽管存在以上争议及不足, 本研究结果仍提示, 对轻中度非住院新型冠状病毒肺炎患者, 病程早期积极使用中和抗体治疗仍然可以使患者生存获益。面对病毒变异、免疫逃逸和抗体依赖的增强作用(antibody-dependent enhancement, ADE)风险等影响药物有效性和安全性的因素, 则需要大规模、长周期的临床研究。因此在治疗新型冠状病毒肺炎药物研发方面, 中和抗体将是未来研发的重点之一^[45]。

参考文献

- [1] HACHFI W, BEN LASFAR N. COVID-19: Main therapeutic options [J]. Tunis Med, 2020, 98(4): 299-303.
- [2] ASSADIASL S, FATAHI Y, ZAVVAR M, et al. COVID-19: significance of antibodies [J]. Hum Antibodies, 2020, 28(4): 287-297.
- [3] SIMSEK-YAVUZ S, KOMSUGLU CELIKYURT FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19 [J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(1): 3372-3390.
- [4] PUTTER J S, SEGATCHIAN J. An update on COVID-19 infection control measures, plasma-based therapeutics, corticosteroid pharmacotherapy and vaccine research [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(5): 102934.
- [5] REHMAN S U, YOO H H. COVID-19 challenges and its therapeutics [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112015.
- [6] AMAWI H, ABU DEIAB G I, ALJABALI A A, et al. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics [J]. Ther Deliv, 2020, 11(4): 245-268.
- [7] TUCCORI M, FERRARO S, CONVERTINO I, et al. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline [J]. MAbs, 2020, 12(1): 1854149.
- [8] ZHOU G, ZHAO Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(10): 1718-1723.
- [9] HURT A C, WHEATLEY A K. Neutralizing anti-

- body therapeutics for COVID-19 [J]. *Viruses*, 2021,13(4):628.
- [10] CRUZ-TERAN C, TIRUTHANI K, MCSWEE NEY M, et al. Challenges and opportunities for antiviral monoclonal antibodies as COVID-19 therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021,169:100-117.
- [11] TAYLOR P C, ADAMS A C, HUFFORD M M, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021,21(6):382-393.
- [12] OU X, LIU Y, LEI X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):1620.
- [13] 史瑞, 严景华. 抗新型冠状病毒单克隆中和抗体药物研发进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2021,41(6):129-135.
- [14] ZHOU Z, WANG X, ZHANG X, et al. Significance of neutralizing antibodies in COVID-19 therapy: progress and prospect[J]. *J Chin Pharmaceut Sci*, 2021,30(2):87-106.
- [15] YANG L, LIU W, YU X, et al. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19 [J]. *Antib Ther*, 2020,3(3):205-212.
- [16] 中和抗体有望成为新冠强效药[J]. *微循环学杂志*, 2020,30(2):23.
- [17] MARKUS H, HANNAH K W, NADINE K, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS corona virus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[J]. *BioRxiv*, 2020,1-23.
- [18] SHI R, SHAN C, DUAN X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020,584(7819):120-124.
- [19] WALLS A C, PARK Y J, TORTORICI M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [J]. *Cell*, 2020,181(2):281-292.
- [20] BARNES C O, JETTE C A, ABERNATHY M E, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies[J]. *Nature*, 2020,588(7839):682-687.
- [21] LAN J, GE J, YU J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2020,581(7807):215-220.
- [22] KIM C, RYU D K, LEE J, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):288.
- [23] YANG M, LI J, HUANG Z, et al. Structural basis of a human neutralizing antibody specific to the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain[J]. *Microbiol Spectr*, 2021,9(2):e0135221.
- [24] SANDERS J M, MONOGUE M L, JODLOWSKI T Z, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review [J]. *JAMA*, 2020,323(18):1824-1836.
- [25] POESCHLA E. Neutralizing SARS-CoV-2[J]. *Elife*, 2020,9:e64496.
- [26] HUO J, LE BAS A, RUZA R R, et al. Neutralizing nanobodies bind SARS-CoV-2 spike RBD and block interaction with ACE2[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020,27(9):846-854.
- [27] 乐鑫, 潘勇兵, 杨晓明. 新型冠状病毒中和抗体的研发进展[J]. *中国新药杂志*, 2021,30(19):1752-1758.
- [28] SU J, LU H. Opportunities and challenges to the use of neutralizing monoclonal antibody therapies for COVID-19 [J]. *Biosci Trends*, 2021,15(4):205-210.
- [29] 夏训明. 美国 FDA 紧急批准数种药物用于预防或治疗新冠肺炎[J]. *广东药科大学学报*, 2022,38(1):129.
- [30] 靳英辉, 吴世文, 拜争刚, 等. 系统评价与 Meta 分析的内涵及价值[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019,40(1):105-111.
- [31] MUKA T, GLISIC M, MLILC J, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and Meta-analysis in medical research[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020,35(1):49-60.
- [32] SHIM S, YOON B H, SHIN I S, et al. Network meta-analysis: application and practice using Stata [J]. *Epidemiol Health*, 2017,39:e2017047.
- [33] SCHEIDT S, VAVKEN P, JACOBS C, et al. Systematic reviews and meta-analyses [J]. *Z Orthop Unfall*, 2019,157(4):392-399.
- [34] GONZALEZ-XURIGUERA C G, VERGARA-MERINO L, GAREGNANI L, et al. Introduction to

- network meta-analysis for evidence synthesis[J]. *Medwave*, 2021, 21(6):e8315.
- [35] SHIM S R, KIM S J, LEE J, et al. Network meta-analysis: application and practice using R software [J]. *Epidemiol Health*, 2019, 41: e2019013.
- [36] GOTTLIEB R L, NIRULA A, CHEN P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(7):632-644.
- [37] GUPTA A, GONZALEZ-ROJAS Y, JUAREZ E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(21):1941-1950.
- [38] WEINREICH D M, SIVAPALASINGAM S, NORRINGTON T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3):238-251.
- [39] STREINU-CERCEL A, SĂNDULESCU O, PREOTESCU L L, et al. Efficacy and safety of regdanvimab (CT-P59): a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(4):ofac053.
- [40] SPINELLI L M, PANDIS N. Exploring heterogeneity in meta-analysis: meta-regression analysis [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2020, 158(4):623-625.
- [41] ACTIV-3/TICO LY-COV555 STUDY GROUP, LUNDGREN J D, GRUND B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(10):905-914.
- [42] WANG X, GUO X, XIN 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.
- [43] SU S C, YANG T J, YU P Y, et al. Structure-guided antibody cocktail for prevention and treatment of COVID-19 [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(10):e1009704.
- [44] BEDDINGFIELD B J, MANESS N J, FEARS A C, et al. Effective prophylaxis of COVID-19 in rhesus macaques using a combination of two parentally-administered SARS-CoV-2 neutralizing antibodies[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 753444.
- [45] 杜剑晖, 潘勇兵, 杨晓明. 新型冠状病毒中和抗体的研发策略及研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(9):1070-1075.
- (收稿日期: 2023-01-03 修回日期: 2023-05-12)
(编辑: 成卓)
-
- (上接第 2344 页)
- [18] HALLET J, GAYET B, TSUNG A, et al. Systematic review of the use of pre-operative simulation and navigation for hepatectomy: current status and future perspectives[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(5):353-362.
- [19] ZHAO D, LAU WY, ZHOU W, et al. Impact of three-dimensional visualization technology on surgical strategies in complex hepatic cancer [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(5):476-483.
- [20] YOSHIDA N, TAKAMOTO T, HASHIMOTO T, et al. Living donor liver transplantation using an extended right lateral sector graft [J]. *Liver Transplant*, 2017, 23:398-402.
- [21] SOEJIMA Y, TAGUCHI T, SUGIMOTO M, et al. Three-dimensional printing and biotexture modeling for preoperative simulation in living donor liver transplantation for small infants [J]. *Liver Transplant*, 2016, 22: 1610-1614.
- [22] 中华医学会数字医学分会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 中国医师协会临床精准医学专业委员会, 等. 复杂性肝脏肿瘤切除三维可视化精准诊治指南(2019 版)[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(3):297-307.
- [23] YANG T, TAN T, YANG J, et al. The impact of using three-dimensional printed liver models for patient education[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4):1570-1578.
- (收稿日期: 2022-11-19 修回日期: 2023-03-12)
(编辑: 袁皓伟)