



# Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

臺北市立聯合醫院教研部  
鄭志堅教學主治醫師  
教學主治醫師群  
邱婷芳主任  
璩大成副總院長

**JAMA<sup>®</sup>**

**JAMA<sup>®</sup>**

# Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma 恢復期血清治療5例COVID-19重症患者

## Key Points.....本篇重點

- 問題: 給予恢復期血清輸注對治療新冠病毒肺炎（COVID-19）的患者是否有助益？
- 研究結果: 發現在這5名重症COVID-19和急性呼吸窘迫症候群（ARDS）患者，給予含有中和抗體的恢復者血漿之後改善了臨床狀況。
- 結論是，這個初步發現提出了恢復期血清輸注可能有助於治療COVID-19和ARDS的重症患者的可能性，但是這個方法還需要隨機臨床試驗(RCT)進行評估。

# Abstract

- 目的:** 確定恢復期血清輸注是否對重症新冠肺炎（SARS-CoV-2）感染的ARDS患者的治療有幫助。
- 研究設計:** 共5例實驗室確診的COVID-19並患有急性呼吸窘迫症候群（ARDS）的重症患者，符合以下標準：1. 儘管經過抗病毒治療，病毒載量持續高； 2.  $PAO_2 / FIO_2 < 300$ ；使用呼吸器。所有5例均接受了恢復期血清輸血治療。該研究於2020年1月20日至2020年3月25日在中國深圳市第三人民醫院感染科進行。比較了恢復期血清輸注前後的臨床結果。由5名從COVID-19中痊癒的患者獲得。分別在病患入院後的10至22天給予恢復期血清。
- 評估結果測量:** 體溫變化，器官功能衰竭評估（SOFA）評分（範圍為0-24，評分越高表示疾病越嚴重）， $PAO_2 / FIO_2$ ，病毒載量，血清中抗體效價，常規血液生化指標，ARDS，恢復性血漿輸注前後的呼吸器使用和葉克膜（ECMO）支持情形。
- 結果:** 5例患者（年齡36-65歲；2名女性）在治療時均使用呼吸器，並且都接受抗病毒藥物和類固醇的治療。恢復期血清輸注後，在5例患者中有4例在3天內體溫恢復正常，SOFA評分降低，而 $PAO_2 / FIO_2$ 在12天之內升高（恢復期血清輸注之前 172-276;輸注之後 284-366）。輸血後12天內病毒量也下降並變成陰性，輸注後SARS-CoV-2特異性ELISA和中和抗體效價增加（在輸注前為40-60，在輸注第7天為80-320）。輸血後第12天，有4例患者的ARDS消失，在治療2週內3例患者拔管不需要呼吸器。在這5例患者中，有3例已經出院（住院時間：53、51和55天），另外2例在輸血後第37天病情穩定。
- 結論:** 根據這5例重症COVID-19和ARDS重症患者的初步結果，給予包含抗體的恢復期血清輸注可改善臨床狀況。

# 前言

- 目前尚無針對COVID-19的特異性治療劑或疫苗。在2014年依波拉病毒暴發期間使用恢復期血清作為經驗療法，並於2015年建立了使用恢復期血清治療中東呼吸綜合徵冠狀病毒的方案。
- 在一項H1N1流感患者的研究中2009年的病毒感染，恢復期血清嚴重感染的治療（n = 20例）與呼吸道病毒量降低，血清細胞因子反應和死亡率降低相關。
- 在另一項涉及80例SARS患者的研究中，恢復期血清的使用與未接受的患者相比，從症狀發作到第22天的出院率更高
- 因此提出假說使用恢復期血清輸注對感染SARS-CoV-2的患者可能有益。
- 本研究目的是描述對重症COVID-19患者進行恢復期血清輸注的初步臨床經

# 方法

1. 於2020年1月20日至2020年3月25日在中國深圳市第三人民醫院感染科進行。經深圳市第三人民醫院倫理委員會核准，每位患者均簽署了知情同意書。
2. **病患**: 經定量逆轉錄-聚合酶鏈反應（qRT-PCR）（GeneoDX Co，Ltd）診斷為實驗室確診的COVID-19的患者，如果符合以下標準，則有資格接受恢復期血清治療：（1）重度肺炎的患者儘管進行了抗病毒治療，但進展迅速且病毒量持續不下降；（2） $PAO_2 / FIO_2 < 300$ （以mm Hg表示的 $PAO_2$ 和以吸氧分數表示的 $FIO_2$ ）；（3）目前或曾經獲得呼吸器使用通氣支持。在恢復期血清輸注前一天，獲取每個接受者的血清，並測試酶聯免疫吸附測定（ELISA）和中和抗體滴度。確定患者的ABO血型與恢復期血漿供體的相容性，並在同一天連續2次連續輸注200至250 mL的ABO相容的恢復期血漿（總計400 mL恢復期血漿）。患者持續接受抗病毒藥物，直到SARS-CoV-2病毒載量變為陰性。
3. **疾病嚴重度分類**: 實驗室確認的COVID-19感染的患者有以下任何一種情況被認為處於危急的狀態：（1）需要用到呼吸器的呼吸衰竭，（2）休克(儘管有足夠的液體急救並使用血管加壓藥治療)及乳酸水平升高（ $> 2 \text{ mmol / L}$ ），（3）其他需要收入加護病房（ICU）的器官衰竭。
4. **捐助者**: 5個恢復期血清的供給者年齡在18至60歲之間。捐助者已從SARS-CoV-2感染中痊癒恢復，並在獲得書面知情同意後被邀請捐助恢復期血清。所有捐血者先前都被確診COVID-19。捐助者至少在10天內表現良好（無任何症狀），其血清SARS-CoV-2特異性ELISA抗體效價高於1：1000，中和抗體效價高於40。捐贈後，回收了400 mL恢復期血清，並在獲得血清的同一天立即將血清輸血到接受者體內。

# 方法

5. **臨床資料**: 從醫院電腦系統獲得了5例(恢復期血清輸注治療患者)前後的臨床基本資料，包括：一般基本數據，從症狀發作入院的天數和出現的症狀；各種治療的數據，包括機械換氣/呼吸器，抗病毒治療和類固醇；臨床數據，包括體溫， $PAO_2 / FIO_2$ 和順序器官衰竭評估（SOFA）得分（分數範圍0-24，得分越高表示病情越嚴重）；實驗室數據，包括白血球計數，淋巴細胞計數，評估肝腎功能，循環閾值（Ct），發炎C反應蛋白（CRP），降鈣素和IL-6以及血清抗體濃度效價（IgG，IgM還有中和抗體）；胸部影像學數據；以及併發症有關信息，例如急性呼吸窘迫症候群（ARDS），細菌性肺炎和多器官功能衰竭。

## 6. Quantitative RT-PCR

如前所述 SARS-CoV-2的qRT-PCR 在住院期間收集的鼻咽標本被送往實驗室。使用QIAamp RNA病毒試劑盒（Qiagen）取得樣品中的總核酸，並使用中國食品藥品管理局(CFDA)批准的2019-nCoV檢測專用商業試劑盒（GeneoDX Co）進行qRT-PCR。

每個RT-PCR分析均提供一個Ct值，該值是螢光信號超過陽性測試閾值所需的循環數：**較高的Ct值與較低的病毒量**相關。

如果Ct值為37.0或更低，則認為樣品為陽性，如果結果不確定，則認為樣品為陰性。Ct值高於37的樣本會重複做。如果無法檢測到重複的Ct，則此樣本被認為是陰性。

所有涉及臨床標本和SARS-CoV-2的程序都在3級生物安全實驗室中進行。

在輸血後的第-1天，第1天，第3天，第7天和第12天取得5位接受者的Ct值。

# 方法

## 7. ELISA

用4μg/mL重組SARS-CoV-2 RBD（受體結合）蛋白（每孔50μL）在4°C下用實驗室通過293-T細胞表達的微量滴定板子（過夜）包被。將板子用含有0.1%vol / vol Tween-20（PBST）的磷酸鹽緩衝鹽水溶液（PBS）洗滌3次，並在37°C下用阻斷溶液（含有2%wt / vol脫脂奶粉的PBS）封閉2小時。然後將板子用PBST洗滌。將血清樣本稀釋至PBS中的初始濃度的200倍，然後將連續3倍的血清稀釋液添加至孔中，並在37°C下培養60分鐘。洗滌3次後，將100μL horseradish-過氧化物酶偶聯的(山羊)IgG（用於IgG抗體檢測）和IgM（用於IgM抗體檢測）抗體溶液（Sangon Biotech）分別添加到37°C下培養60分鐘。洗滌5次後，在黑暗中於室溫加入100μL四甲基聯苯胺（Sangon Biotech）。15分鐘後，用2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液（硫酸）終止反應。在450nm處測量吸光度。所有樣品均重複三次。通過終點稀釋確定ELISA效價。

## 8. 血清中和試驗

在感染前24小時將Vero細胞（10<sup>4</sup>）接種在96孔板（Costar）中。在感染當天，將細胞洗滌兩次。將患者的血清樣本在56°C培養30分鐘，然後在細胞培養基（改良的Eagle培養基）中稀釋2倍。將稀釋後的血清樣本（2倍至2056倍）的等分試樣（40μL）加到50μL細胞培養基中，該培養基中含有BetaCoV / Shenzhen / SZTH-003 / 2020的組織培養感染劑量（TCID<sub>50</sub>）的50倍毒株病毒（從這家醫院分離，GI-SAID號碼：EPI\_ISL\_406594）在96孔板上，並在5%vol / vol的CO<sub>2</sub>中於37°C培養2小時。然後將病毒抗體混合物添加到96孔板的細胞中，並將板在37°C下培養5天，並在顯微鏡下檢查細胞病變的反應。

將顯示出抑制SARS-CoV-2活性的最高血清稀釋度記錄為中和抗體效價(titer)。

用來自健康志願者的陰性對照樣本一式三份進行測定作為對照(control)。



# 結果

**Table 1. Clinical Characteristics of SARS-CoV-2-Infected Patients Who Received Convalescent Plasma**

	Patient				
	1	2	3	4	5
Sex	Male	Male	Female	Female	Male
Age, y	70s	60s	50s	30s	60s
Weight, kg	55	85	60	41.5	87
Smoking	No	No	No	No	No
Blood type	B	B	B	A	B
Coexisting chronic diseases	None	Hypertension; mitral insufficiency	None	None	None
Disease presentation and course					
Estimated incubation period, d <sup>a</sup>	1	7	3	7	15
Interval between symptom onset and admission, d	2	4	2	2	3
Interval between admission and plasma transfusion, d	22	10	20	19	20
Complications prior to plasma transfusion	Bacterial pneumonia; severe ARDS; MODS	Bacterial pneumonia; fungal pneumonia; severe ARDS; myocardial damage	Severe ARDS	Severe ARDS	Severe ARDS
Most severe disease classification	Critical	Critical	Critical	Critical	Critical
Treatments					
Steroids	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone
Antivirals	Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; favipiravir	Lopinavir/ritonavir; arbidol; darunavir	Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b;	Interferon alfa-1b; favipiravir	Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

<sup>a</sup> Estimated incubation period defined as interval between estimated exposure to SARS-CoV-2 and symptom onset.

Table 1. Clinical Characteristics of SARS-CoV-2-Infected Patients Who Received Convalescent Plasma

**5名患者**（年齡在36-73歲； 3男2女）接受了恢復期血清輸注治療。  
沒有人吸煙，5個人中有4個人沒有任何慢性病。  
所有5人均接受了各種**抗病毒藥和類固醇**。  
入院後10至22天給予恢復期血清輸注治療。



Table 2. Comparison of Viral Load, Clinical Indexes, and Laboratory Results Before and After Convalescent Plasma Transfusion

	Patient				
	1	2	3	4	5
<b>Clinical characteristics</b>					
Body temperature, °C					
Just before transfusion	38.6	39.0	37.6	38.3	39.0
Day 1 posttransfusion	38.5	36.8	37.7	37.9	39.0
Day 3 posttransfusion	38.1	36.6	37.0	36.6	36.8
Day 7 posttransfusion	37.8	37.2	36.5	37.9	36.8
Day 12 posttransfusion	37.0	36.8	36.6	36.8	37.9
SOFA score <sup>a</sup>					
Just before transfusion	5	10	3	3	2
Day 1 posttransfusion	4	12	4	3	2
Day 3 posttransfusion	6	10	3	2	2
Day 5 posttransfusion	5	11	2	2	2
Day 7 posttransfusion	3	7	2	2	1
Day 12 posttransfusion	2	4	2	1	1
PAO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <sup>b</sup>					
Just before transfusion	276	209	172	188	205
Day 1 posttransfusion	300	134	184	242	292
Day 3 posttransfusion	220	230	164	233	304
Day 7 posttransfusion	245	206	220	290	230
Day 12 posttransfusion	284	316	342	322	366
Ct value <sup>c</sup> (viral load proxy)					
On admission to hospital	23.0	19.7	18.9	38.0	28.0
Lowest value during hospitalization <sup>d</sup> (highest viral load)	19.2	19.7	18.9	26.6	26.5
Just before plasma transfusion	28.5	22.0	33.0	26.6	35.9
Day 1 posttransfusion	30.0	23.7	38.5	28.0	Negative
Day 3 posttransfusion	34.4	25.0	Negative	Negative	Negative
Day 7 posttransfusion	38.0	32.0	Negative	Negative	Negative
Day 12 posttransfusion	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Mechanical ventilation					
Onset, days before transfusion	11	2	12	9	2
Extubated, days posttransfusion	Intubated	Intubated	2	9	9
ECMO					
Onset, days before transfusion	Not received	1	Not received	Not received	Not received
Removal, days posttransfusion	NA	5	NA	NA	NA
<b>Laboratory findings</b>					
C-reactive protein, mg/L (normal range, <8)					
Before transfusion	163.4	242.8	65.	156.0	173.1
Day 1 posttransfusion	146.2	223.0	108.3	NT	186.8
Day 3 posttransfusion	115.1	75.2	78.7	160.8	233.7
Day 5 posttransfusion	31.3	10.4	74.7	NT	260.4
Day 7 posttransfusion	31.2	13.9	6.2	9.6	5.5
Day 12 posttransfusion	5.3	33.1	NT	5.8	3.2
Procalcitonin, ng/mL (normal range, <0.1)					
Before transfusion	1.2	7.3	0.1	0.2	0.2
Day 1 posttransfusion	1.3	19.7	0.1	0.08	0.4
Day 3 posttransfusion	1.6	13.9	0.09	0.07	1.5
Day 5 posttransfusion	0.9	1.8	0.08	NT	0.9
Day 7 posttransfusion	1.1	0.1	0.04	0.04	0.09
Day 12 posttransfusion	0.4	0.2	NT	0.04	0.07
IL-6, pg/mL (normal range, 0-7)					
Before transfusion	70.5	438.2	63.9	79.1	87.8
Day 1 posttransfusion	74.9	NT	118.5	39.3	NT
Day 3 posttransfusion	34.5	1045.0	67.0	25.8	797.9
Day 5 posttransfusion	24.1	334.1	590.5	NT	NT
Day 7 posttransfusion	30.8	29.8	174.3	34.0	69.9
Day 12 posttransfusion	6.1	31.8	NT	2.7	54.9
Length of hospital stay, d					
	Remains hospitalized	Remains hospitalized	53	51	55
Current status as of March 25, 2020					
	Stable, still receiving mechanical ventilation	Stable, still receiving mechanical ventilation	Discharged home	Discharged home	Discharged home

Abbreviations: Ct, cycle threshold; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; NT, not tested.

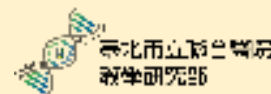
<sup>a</sup> The SOFA score is calculated using 6 systems: respiratory, coagulation, hepatic, cardiovascular, central nervous system, and kidney. A score of 0 is given for normal function through to 4 for most abnormal for each system. The worst values on each day are recorded, and the final SOFA score is the sum of the scores of each system.

<sup>b</sup> PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio was defined as the ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the percentage of inspired oxygen.

<sup>c</sup> Cycle threshold is the number of polymerase chain reaction cycles required for gene amplification. A higher Ct value is correlated with a lower viral load.

<sup>d</sup> Lowest value (highest viral load) between hospital admission and plasma transfusion.

# 結果 (表2)



- 入院時的Ct值在18.9至38.0範圍內，恢復期血清當天的Ct值在22.0至35.9之間（表2和圖1A）。
- 輸血後1天內2皆增加（改善）。
- 輸血後第1天，**患者5**的Ct值變為負值
- 輸血後第3天，**患者3和患者4**的Ct值變為負值
- 而輸血後第12天，**患者1**和**患者2**的Ct值變為負值（表2）。
- 治療後，患者1、2、4和5的炎症標誌CRP，降鈣素和IL-6降低；3號患者的CRP和降鈣素降低。

Table 2. Comparison of Viral Load, Clinical Indexes, and Laboratory Results Before and After Convalescent Plasma Transfusion

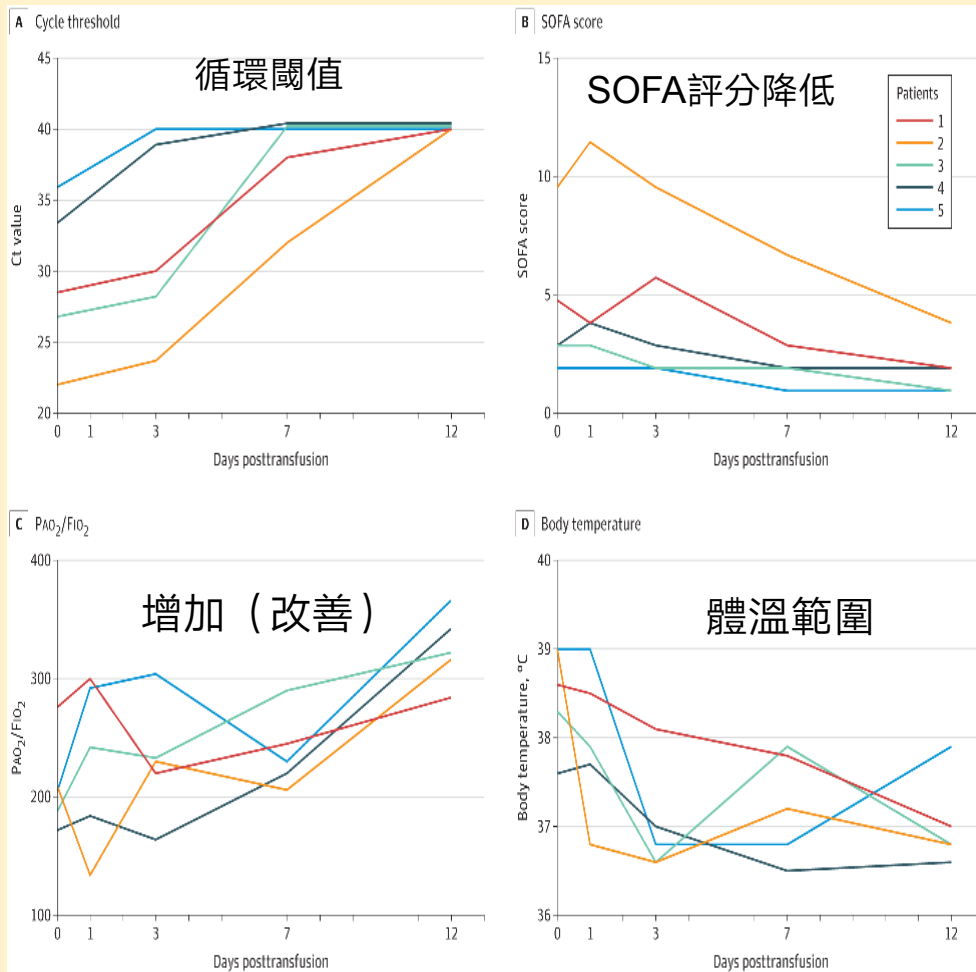
## 呼吸器和葉克膜

1. 所有5例患者在輸血時均使用呼吸器，而3例患者（患者3、4和5）血漿治療已停止呼吸器使用（表2）。
2. 患者2在恢復期血清治療時正在接受使用ECMO，但在輸血後第5天就不需要ECMO了（表2）。
3. 患者3、4和5已出院（住院時間分別為53、51和55天）。
4. 截至2020年3月25日，患者1和2仍在住院治療，每次住院時間為37天。

## 肺部CT

這些患者在恢復期血清輸注前的肺部CT均顯示嚴重的肺炎，輸注後第三天患者1的肺部病變有所改善，並且肺部病變逐漸消退。其他患者在治療後3天肺部病變逐漸消退。

# 結果



- A，感染患者的鼻咽拭子在  
第0天，第3天，第7天和第7天的循環閾  
值 (Ct) 值變化 血漿輸注後第12天。  
Ct值40被定義為不可檢測。
- B，接受恢復期血清治療的患者的器官衰竭評  
估 (SOFA) 得分變化 (範圍0-24，得分越高  
表明病情越重)。
- C，從治療後第0天到第12天，治療患者  
的 $PAO_2 / FIO_2$ 比的變化。
- D，血漿輸注後5名患者的體溫變化。

Figure 1. 恢復期血漿輸注患者的

A. 循環閾值變化

B. SOFA得分

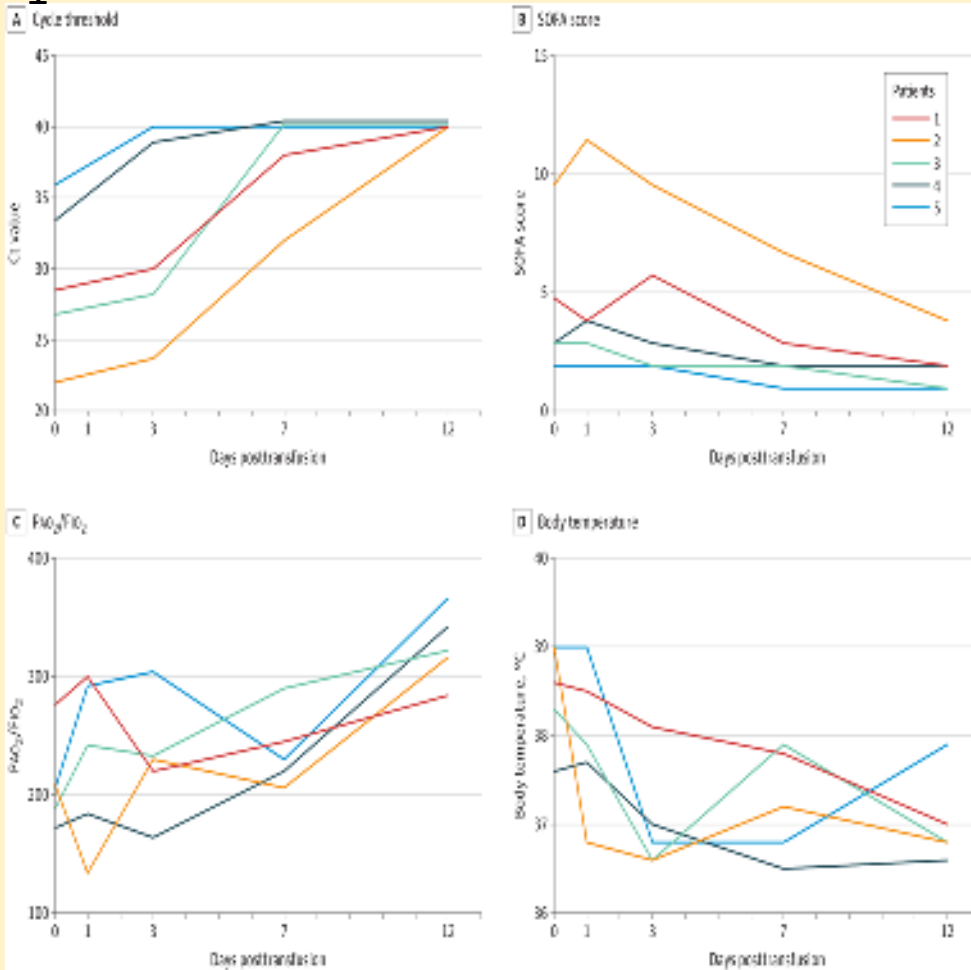
C.  $PAO_2 / FIO_2$

D. 體溫的時間變化

# 結果

圖

1

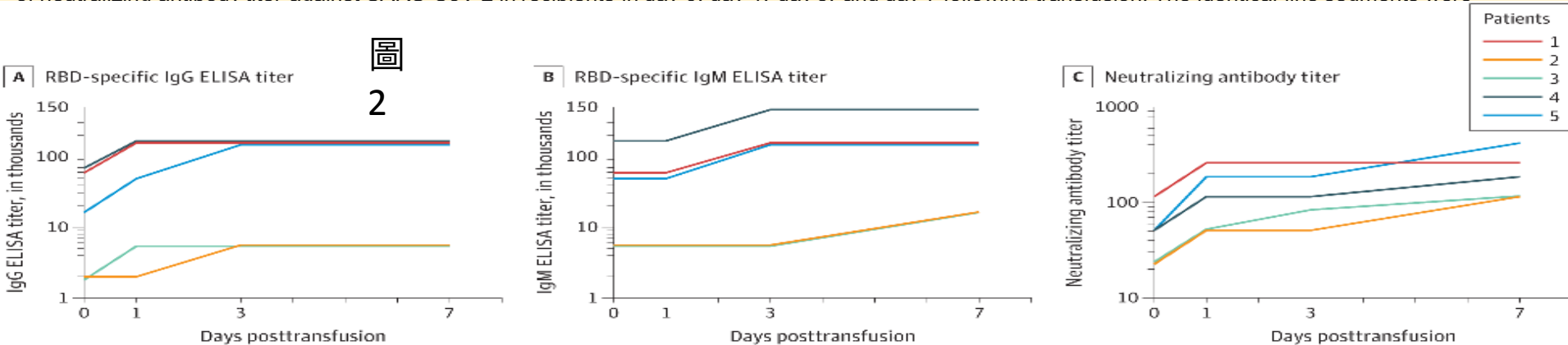


- 恢復期血清輸注前的SOFA評分範圍為2至10，輸血後第12天的SOFA評分降低至1-4（表2和圖1B）。
- $PAO_2 / FIO_2$ 在輸血前的範圍為172至276，並且在輸血後7天內有5位患者中有4位增加（改善）（整體範圍206-290），並在第12天大幅增加（範圍284-366）（表2和圖1C）。
- 血漿輸注前的體溫範圍為37.6至39.0°C，輸血後第三天降至正常範圍（表2和圖1D）。

# 結果

在恢復期血清給藥前一天，供體的RBD特異性IgG和IgM ELISA效價(titer)在1800至16200之間（ELISA終點稀釋效價）（表3）。針對SARS-CoV-2的中和效價介於80和480之間（中和終點稀釋效價）。在恢復期血清輸血前一天，5位接受者的RBD特異性IgG ELISA在1800至48600之間，IgM titer在5400至145800之間。在恢復期血清輸注後，這些患者血清中的IgG和IgM titer 隨著時間增加。在輸血後3天，接受治療的患者的IgG滴度分別增加到145-800、5400、5400、145800和145800，而IgM titer分別增加到145800、5400、5400、437400和145800。這些IgG和IgM titer 在輸血後7天保持較高水平（圖2A和2B）。5名患者的中和抗體 titer在輸血前介於40至160之間。輸血後一天，titer增加到320、80、80、160和240；在第7天，它們分別是320、160、160、240和480（圖2C）。

圖二 Changes of Receptor Binding Domain–Specific IgG and IgM ELISA and Neutralizing Antibody Titers Before and After Convalescent Plasma Transfusion in Patients Higher titer values indicate greater protection. A, Variation of RBD-specific IgG ELISA titer. B, Variation of RBD-specific IgM ELISA titer. C, Variation of neutralizing antibody titer against SARS-CoV-2 in recipients in day 0, day 1, day 3, and day 7 following transfusion. The identical line segments were



在恢復期血清給藥前一天，供體的RBD特異性IgG和IgM ELISA效價(titer)在1800至16200之間（ELISA終點稀釋效價）（表3）。

Table 3. Characteristics and Antibody Titer of Convalescent Plasma Donors

	Donors <sup>a</sup>				
	1	2	3	4	5
Blood type	B	B	B	A	B
Donated plasma volume, mL	400	400	400	400	400
Interval between symptom onset and discharge, d	11	11	13	13	11
Interval between discharge and plasma donation, d	11	11	13	11	12
RBD-specific IgG ELISA titer <sup>b</sup>	16 200	1800	1800	5400	16 200
RBD-specific IgM ELISA titer <sup>c</sup>	16 200	1800	5400	5400	5400
Neutralizing antibody titer <sup>d</sup>	240	80	120	240	480

Abbreviation: RBD, receptor binding domain.

<sup>a</sup> Donors-patients were matched by number (donor 1 gave plasma to patient 1, etc).

<sup>b</sup> ELISA end point dilution titers (IgG antibody). The expected titer of negative control from a healthy person is  $\leq 200$ .

<sup>c</sup> ELISA end point dilution titers (IgM antibody). The expected titer of negative control from a healthy person is  $\leq 200$ .

<sup>d</sup> Neutralization end point dilution titers. The expected titer of negative control from a healthy person is  $\leq 10$ .

（表3） Characteristics and Antibody Titer of Convalescent Plasma Donors

# 討論

- 在這個研究中，5名重症COVID-19的患者接受了恢復期血清的治療。
- 根據Ct評估，在恢復期血清治療後數天內病毒量下降，臨床狀況有所改善，如體溫降低， $PAO_2 / FIO_2$ 改善和胸部影像學檢查改善。恢復期血清輸注後9天，使用呼吸器和ECMO的四名患者不再需要呼吸支持。
- 先前的研究報導了使用恢復期血清輸注治療各種感染。例如，SARS患者（ $n = 50$ ）在發病後第22天的出院率明顯更高，恢復期血清治療組（ $n = 19$ ）患者有更低的病死亡率。
- 在另一項針對93例H1N1流感患者的研究中，與對照組（ $n = 73$ ）相比，接受了恢復期血清治療（ $n = 20$ ）的患者的死亡率顯著降低
- 本研究中，血漿的收集和輸血是按照之以前的文獻報導進行。此外，血漿是獲得的同一接受者進行輸血，這有助於保持血漿的自然活性。



# 討論

- 在本研究中，即使採用抗病毒治療已經給予了至少10天，在5位病患中仍可檢測到SARS-CoV-2
- 經過恢復期血清輸注，病毒量下降並且很快就無法檢測到。通過ELISA測定，來自供體的所有血漿均具有高病毒特異性IgG和IgM ELISA效價。而且，血漿輸注後，中和抗體的titer對於5個接受輸血病患的病毒感染其titer 效價顯著增加。這結果強調了恢復期血清中的抗體可能有助於清除病毒以及改善症狀的可能性。
- 最近的其他研究中，COVID-19患者接受了抗病毒藥物，包括干擾素和洛匹那韋lopinavir/利托那韋ritonavir。推論在恢復期血清治療期間或是之後，也可能有助於病毒清除。

# 討論

## 本系列案例之限制

- 這項研究有幾個局限性。首先，這是一個小的案例系列，沒有對照組。
- 其次，儘管Ct和 $PAO_2 / FIO_2$ 的變化有令人鼓舞的發現，但尚不清楚如果不輸恢復期血清，這些患者是否會有所好轉。
- 第三，所有患者均接受了多種其他藥物（包括抗病毒藥物）的治療，無法確定觀察到的改善是否與恢復期血清以外的療法有關。
- 第四，入院後10至22天進行恢復期血清輸注。無法確定是否在不同的給藥時間與不同的結果相關聯(different timing, different outcomes?)。
- 第五，不清楚這種方法是否會降低病死率。