

应用含胸腺肽方案治疗耐多药肺结核的 Meta-分析

周 荃, 彭忠田*, 张喜梅

南华大学附属第一医院 感染科, 湖南 衡阳 421001

摘要: 目的 系统的评价应用含胸腺肽方案治疗耐多药肺结核 (MDR-TB) 的有效性 & 安全性, 为优化治疗方案提供参考依据。方法 通过检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库自建库至 2019 年 5 月公开发表的含胸腺肽方案治疗 MDR-TB 的临床随机对照试验 (RCTs), 并根据 Cochrane 5.1.0 评价手册纳入文献进行质量评价, 并使用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入 15 个 RCTs, 计 1 457 名患者。Meta-分析结果显示: 与对照组相比实验组痰菌阴转率 [OR=3.24, 95%CI (2.49~4.22), $P<0.000\ 01$]、病灶吸收率 [OR=3.79, 95%CI (2.03~7.05), $P<0.000\ 1$] 和空洞闭合率 [OR=2.73, 95%CI (2.01~3.71), $P<0.0000\ 1$] 均明显升高; 而在肝功能受损率 [OR=0.85, 95%CI (0.55~1.34), $P=0.49$]、胃肠道反应率 [OR=1.03, 95%CI (0.62~1.72), $P=0.90$] 和皮疹发生率 [OR=0.77, 95%CI (0.26~2.26), $P=0.64$] 方面差异无统计学意义。结论 应用含胸腺肽联合抗结核药物方案可提高的 MDR-TB 治愈率, 且总体安全性较好。

关键词: 耐多药肺结核; 胸腺肽; 随机对照试验; Meta-分析

中图分类号: R978.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 11-2268-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.030

Meta-analysis of thymosin-containing regimens in treatment of multi-drug resistant tuberculosis

ZHOU Quan, PENG Zhongtian, ZHANG Ximei

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of thymosin-containing regimens for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), providing more reference for future treatment of MDR-TB. **Methods** RCTs of thymosin-containing regimens for the treatment of MDR-TB were published by searching Pubmed, Embase, Cochrane Library CNKI, CBM, VIP and Wanfang database before May 2019 and based on the Cochrane 5.1.0 evaluation manual, the quality evaluation and meta-analysis of included literatures were performed using Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 1 457 patients were enrolled in this study, consisting of 15 RCTs. Meta-analysis showed that the sputum negative conversion rate [OR=3.24, 95%CI(2.49—4.22), $P<0.000\ 01$], the lesion absorption rate [OR=3.79, 95%CI(2.03—7.05), $P<0.000\ 1$], and the cavity closure rate [OR=2.73, 95%CI (2.01—3.71), $P<0.00001$] were significantly higher in the experimental group than the control group. There were no significant difference in the liver damage rate [OR=0.85, 95%CI(0.55—1.34), $P=0.49$], the gastrointestinal reaction rate [OR=1.03, 95%CI (0.62—1.72), $P=0.90$], and the rash incidence rate [OR=0.77, 95%CI(0.26—2.26), $P=0.64$]. **Conclusion** The application of thymosin combined with anti-tuberculosis drugs can improve the cure rate of MDR-TB, and the overall safety is great.

Key words: multi-drug resistant tuberculosis; thymosin; randomized controlled trial; Meta-analysis

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病, 是全球范围内的重要传染病, 尤其在发展中国家多见, 以肺部感染最为常见^[1]。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 全球大规模

的结核调查, 在结核病的患者中耐药率达 20.0%, 耐多药率约 5% 左右, 而我国位居世界第一^[2]。由于耐多药肺结核 (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB) 的临床治愈难、死亡率高、传染性强, 成为控制

收稿日期: 2019-06-21

第一作者: 周 荃 (1993—), 女, 硕士在读, 研究方向为结核病的基础和临床。E-mail: hnnhzq@163.com

*通信作者: 彭忠田 (1971—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为结核病的基础和临床。E-mail: hncspzt@163.com

结核病的严重威胁。因此,结核病耐药,尤其耐多药问题是我国目前治疗肺结核的难点之一。

MDR-TB是指结核分枝杆菌对异烟肼和利福平两种或以上的结核药耐药^[3]。出现这一现象的原因主要是细菌变异、患者难以接受药物不良反应及不规范服药等。MDR-TB治疗时间较长、费用较高,探讨合适的药物及如何选择恰当、高效、低不良反应的治疗方案成为目前治疗的重点。

结核病的免疫是T淋巴细胞介导的细胞免疫^[4],而胸腺肽是一种T淋巴细胞激活剂,能够促进T细胞的分化、增殖和成熟,亦能刺激T细胞产生、释放多种细胞因子,改善机体的免疫功能^[5]。过去常被用于治疗T细胞缺陷病、自身免疫性疾病及各种细胞免疫功能低下的疾病,在重症肝炎、带状疱疹的治疗中发挥了重要的作用^[6]。本研究通过收集临床随机对照试验(RCTs)数据进行Meta-分析,探索含胸腺肽方案在治疗MDR-TB的有效性及其安全性,为日后的临床工作提供更多的参考依据。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 国内外公开发表的临床RCTs,语言限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经临床、痰菌、肺部影像学确诊的肺结核患者,至少对利福平、异烟肼两种结核药耐药,性别、国籍、种族、年龄不限。

1.1.3 干预措施 实验组为含胸腺肽的抗结核治疗方案,对照组为不含胸腺肽的抗结核治疗方案,剂型及剂量均不限。

1.1.4 研究结局指标 痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率、肝功能受损率、胃肠道反应率、皮疹发生率。

1.1.5 排除标准 研究对象为孕妇、哺乳期妇女、糖尿病患者;(2)近6个月使用过免疫抑制剂者;(3)中途停药、依从性差者;(4)心脏、肝脏、肾脏功能异常者;(5)肺外结核者;(6)同一试验重复报道;(7)数据提取不全。

1.2 文献检索方法

检索中英文数据库,包括Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索时间为建库起至2019年5月。以“耐多药肺结核”“胸

腺肽”“随机对照试验”为中文检索词,“multi-drug resistant tuberculosis”“thymosin”“randomized controlled trial”为英文检索词,按纳入与排除标准筛选符合本研究要求的RCTs。

1.3 文献筛选

文献检索及筛选由两名评价员按纳入及排除的标准独立进行,如遇分歧相互讨论,仍有争议时由第3名评价员协商解决。

1.4 数据提取

基本信息包括:文献发表时间、作者、研究对象的样本量、性别、年龄等;干预措施包括:实验组方案、对照组方案、观察周期;结局指标包括:痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率、肝功能受损率、胃肠道反应率、皮疹发生率。

1.5 文献质量评价

根据Cochrane 5.1.0版本评价手册^[7],对纳入文献使用Review Manager 5.3软件进行偏倚风险评估和质量评价。

1.6 统计方法

运用Review Manager 5.3软件对纳入的文献进行Meta-分析。此次研究为二分类变量,采用比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)表示,最后绘制相应森林图及漏斗图。异质性采用 χ^2 检验和 I^2 检验评估,若 $P>0.10$, $I^2<50%$,说明各项研究之间异质性较小,采用固定效应模型进行合并分析;若 $P<0.10$, $I^2>50%$,说明各项研究之间异质性较大,先分析其异质性来源,若异质性仍然存在则采用随机效应模型。

1.7 文献检索及筛选流程

由两名评价员独立按照纳入标准进行文献检索,共检索到230篇文献,去除重复文献、排除不符合本研究要求的文献后,余下46篇;经阅读标题及摘要筛选后再进行全文阅读,最终纳入定量分析的文献共15篇^[8-22],共计1457名患者。

1.8 纳入研究的基本情况及其质量评价

共纳入15篇RCTs^[8-22],均为中文文献,其中4篇文献^[10-11,17,22]明确提出采用随机数字表法进行分组,1篇文献^[16]提出采用完全随机原则,7篇文献^[8,12-13,15,18,20-21]只提及随机,具体方法不明;15篇文献^[8-22]均未提及盲法;3篇文献^[9,19-20]描述了具体退出和失访情况。纳入研究的基本情况见表1,质量评价结果见图1。

表1 纳入研究的基本情况

Table 1 Characteristics of included literatures

纳入研究	组别	n/例	性别(男/女)/例	平均年龄/岁	观察周 期/月	干预措施	结局指 标
冯振友 ^[8] 2001 ^[9]	对照	60	48/12	44.57	3	(异烟肼+利福平+乙胺丁醇+吡嗪酰胺)2月/(异烟肼+利福平)4月	①②
	实验	60	51/9	42.6		加用胸腺肽 60~100 mg 静滴隔天1次	
邓志海 2011	对照	83	—	45.3	24	(阿米卡星 0.4 g 肌注 1 次/d+力克肺疾 0.3 g 口服 3 次/d+利福喷丁 0.6 g 口服 2 次/周)6 月+(乙胺丁醇 0.75 g 口服 1 次/d+左氧氟沙星 0.2 g 口服 2 次/d)2 月/(力克肺疾 0.3 g 口服 3 次/d+利福喷丁 0.6 g 口服 2 次/周)18 月+(乙胺丁醇 0.75 g 口服 1 次/d+左氧氟沙星 0.2 g 口服 2 次/d)2 月	①②③ ④
	实验	85	—	45.3		加用胸腺肽肠溶胶囊 5 mg 口服 3 次/d 疗程 2 月	
谭剑明 ^[10] 2015	对照	32	18/14	42.34- 8.65	6	(利福平+莫西沙星+阿米卡星+吡嗪酰胺)6 月/(利福平+莫西沙星+吡嗪酰胺)12 月	①②④ ⑤
	实验	32	17/15	41.8±8.55		加用胸腺肽 α1 皮下注射 1.6 mg 2 次/w, 疗程 3 月	
吴渊 ^[11] 2013	对照	27	28/26	45.2±2.2	9	(阿米卡星 0.4 g 静滴 1 次/d+吡嗪酰胺 1.5 g/d+左氧氟沙星口服 0.6 g/d+乙胺丁醇 0.75 g/d+力克肺疾 0.9 g/d)3 月/(乙胺丁醇 0.75 g/d+左氧氟沙星口服 0.6 g/d+力克肺疾 0.9 g/d)6 月	③
	实验	27	28/26	45.2±2.2		加用胸腺肽 20 mg 3 次/d	
梅小平 ^[12] 2005	对照	33	22/11	48.6	9	(阿米卡星 0.4 g 静滴 1 次/d+左氧氟沙星 0.6 g 口服 1 次/d+帕司烟肼 0.3 g 口服 3 次/d+吡嗪酰胺 0.5 g 口服 3 次/d+乙胺丁醇 0.75 g 口服 1 次/d)3 月/(帕司烟肼 0.3 g 口服 3 次/d+乙胺丁醇 0.75 g 口服 1 次/d+左氧氟沙星 0.6 g 口服 1 次/d)6 月	①③
	实验	33	23/10	47.6		加用胸腺肽 100 mg 静滴 1 次/d 4 周后改为 3 次/周, 疗程 2 月	
陈玩玉 ^[13] 2006	对照	37	19/18	47.5	9	口服(左氧氟沙星 0.2 g 2 次/d+力克肺疾 0.3 g 3 次/d+利福喷丁 0.6 g 2 次/周+吡嗪酰胺 1 g/d)3 月/(左氧氟沙星 0.2 g 2 次/d+力克肺疾 0.3 g 3 次/d+吡嗪酰胺 1 g/d+利福喷丁 0.6 g 2 次/周)9 月	①③
	实验	38	21/17	47.8		加用胸腺肽 60 mg 静滴 1 次/d 疗程 3 月	
钱起龙 ^[14] 2014	对照	50	26/24	45.4±2.5	18	以异烟肼为基本药物的五联抗结核方案治疗 18 个月	①②
	实验	58	30/28	45.2±2.3		加用胸腺肽注射剂 5 mg 肌注 2 次/周, 每治疗 4 月停药 2 月, 18 个月	
阮祥林 ^[15] 1999	对照	50	—	—	18	以异烟肼为基本药物的五联抗结核方案治疗 18 个月	①②
	实验	58	—	—		加用胸腺肽注射剂 5 mg 肌注 2 次/周, 每治疗 4 月停药 2 月	
徐江涛 ^[16] 2018	对照	34	20/14	40.11± 4.09	12	(静滴阿米卡星 0.4 g 1 次/d+口服左氧氟沙星 0.2 g 2 次/d+力克肺疾 6 粒/次 1 次/d+吡嗪酰胺 1.5 g 1 次/d)3 月/(口服吡嗪酰胺 1.5 g 1 次/d+左氧氟沙星 0.2 g 2 次/d)12 月	①③④ ⑤⑥
	实验	34	18/16	40.3±4.24		加用胸腺肽注射液 50 mg 静滴 1 次/d 连续使用 3 月	
王迎雪 ^[17] 2018	对照	30	17/13	42.32± 1.23	6	(硫酸卷曲霉素 0.75 g 肌注 1 次/d+丙硫异烟胺肠溶片 0.2 g 口服 3 次/天+吡嗪酰胺 0.5 g 口服 3 次/d+甲硫酸左氧氟沙星片 0.6 g 口服 1 次/d+盐酸乙胺丁醇片 0.75 g 口服 1 次/d)6 月/(丙硫异烟胺肠溶片 0.2 g 口服 3 次/天+吡嗪酰胺 0.5 g 口服 3 次/d+甲硫酸左氧氟沙星片 0.6 g 口服 1 次/d+盐酸乙胺丁醇片 0.75 g 口服 1 次/d)18 月	①②③
	实验	30	16/14	42.58± 1.13		加用胸腺肽注射液 80 mg 静滴 1 次/d 治疗 3 月后改为胸腺肽肠溶片 20 mg 口服 3 次/d 疗程 3 月	

(续表1)

纳入研究	组别	n/例	性别(男/女)/例	平均年龄/岁	观察周期/月	干预措施	结局指标
邹国强 ^[18] 2017	对照	46	45/1	56.8±6.7	18	(乙胺吡嗪利福异烟片4、6或8粒口服1次/d+链霉素0.75g肌注隔日1次)3月/(异福胶囊2粒口服1次/d+乙胺丁醇0.25g口服1次/d)15月	①②③ ④⑤⑥
	实验	54	53/1	54.5±7.2		加用胸腺肽肠溶片20mg口服3次/d	
韩伟 ^[19] 2015	对照	58	32/26	38.38±13.42	12	(氨基水杨酸钠异烟肼片0.3g口服3次/d+丙硫异烟胺肠溶片0.2g口服3次/d+盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液0.6g静滴1次/d)3月/(甲磺酸左氧氟沙星片0.6g口服1次/d+硫酸阿米卡星注射液0.4g静滴1次/d+盐酸乙胺丁醇片0.75g口服1次/d)18月	①②③ ④⑤
	实验	62	33/29	38.87±13.91		加用胸腺肽注射液80mg静滴1次/d治疗3月后改为胸腺肽肠溶片20mg口服3次/d	
郑燕 ^[20] 2016	对照	67	41/16	35.5	12	(吡嗪酰胺+乙胺丁醇+阿米卡星+莫西沙星)6月/(吡嗪酰胺+乙胺丁醇+莫西沙星)18月	①②④ ⑤⑥
	实验	54	39/15	35		加用胸腺肽100mg静滴1次/d疗程3月	
刘存旭 ^[21] 2004	对照	62	107/38	48.3	18	(左氧氟沙星0.2g口服2次/d+阿米卡星0.4g静滴1次/d+力克肺疾6粒口服1次/d+吡嗪酰胺1.5g口服1次/d)3月/(左氧氟沙星0.2g口服2次/d+吡嗪酰胺1.5g口服1次/d)18月	①③④ ⑤⑥
	实验	83	107/38	48.3		加用胸腺肽50mg静滴1次/d疗程2月	
吕振东 ^[22] 2016	对照	40	22/18	51.3±2.2	12	(对氨基水杨酸钠异烟肼片0.3g口服3次/d+丙硫异烟胺肠溶片0.2g口服3次/d+盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液0.6g静滴1次/d)3月/(甲磺酸左氧氟沙星片0.6g口服1次/d+硫酸阿米卡星注射液0.4g静滴1次/d+盐酸乙胺丁醇片0.75g口服1次/d)18月	①②⑤
	实验	40	24/16	51.5±2.5		加用胸腺肽注射液80mg静滴1次/d治疗3月后改为胸腺肽肠溶片20mg口服3次/d	

—未提及;①-痰菌阴转率;②-病灶吸收率;③-空洞闭合率;④-肝功能受损率;⑤-胃肠道反应率;⑥-皮疹发生率

—not mentioned;①-putum negative conversion rate;②-lesion absorption rate;③-cavity closure rate;④-liver damage rate;⑤-gastrointestinal reaction rate;⑥-rash incidence rate

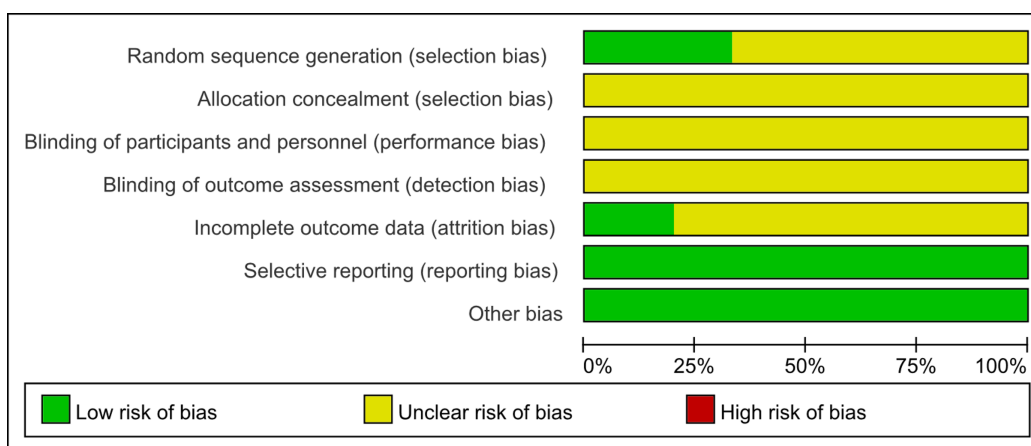


图1 纳入文献的偏倚风险评估

Fig. 1 Overall bias risk of included literatures

2 结果

2.1 两组痰菌阴转率比较

14个独立研究^[8-10,12-22]报道了痰菌阴转率,异质性分析显示 $I^2=0\%$ 、 $P=0.69$,无统计学异质性,故采用固定效应模型合并分析,见图2。结果显示两组痰菌阴转率比较[OR=3.24, 95%CI(2.49~4.22), $P<0.000\ 01$],差异有显著统计学意义,说明实验组与对照组比较痰菌阴转率明显升高。

2.2 两组病灶吸收率比较

10个独立研究^[8-10,14-15,17-20,22]报道了病灶吸收率,异质性分析显示 $I^2=53\%$ 、 $P=0.02$,异质性较大,通过依次去除单个文献进行敏感性分析,最终未得出异质性来源,但各研究之间未见方法学及临床异质性,故采用随机效应模型合并分析,见图3。结果显示两组病灶吸收率比较[OR=3.79, 95%CI(2.03~7.05), $P<0.000\ 1$],差异有显著统计学意义,说明实验组与对照组比较病灶吸收率明显升高。

2.3 两组空洞闭合率比较

9个独立研究^[9,11-13,16-19,21]报道了空洞闭合率,异质性分析显示 $I^2=0\%$ 、 $P=0.82$,无统计学异质性,故采用固定效应模型合并分析,见图4。结果显示两组空洞闭合率比较[OR=2.73, 95%CI(2.01~3.71), $P<0.000\ 01$],差异有显著统计学意义,说明实验组与对照组比较空洞闭合率明显升高。

2.4 两组肝功能受损率比较

7个独立研究^[9-10,16,18-21]报道了肝功能受损率,异质性分析显示 $I^2=0\%$ 、 $P=1$,无统计学异质性,故采用固定效应模型合并分析,见图5。结果显示两组肝功能受损率比较[OR=0.85, 95%CI(0.55~1.34), $P=0.49$],说明实验组与对照组比较肝功能受损率方面差异无统计学意义。

2.5 两组胃肠道反应率比较

7个独立研究^[10,16,18-22]报道了胃肠道反应率,异质性分析显示 $I^2=0\%$ 、 $P=0.97$,无统计学异质性,故采用固定效应模型合并分析,见图6。结果显示

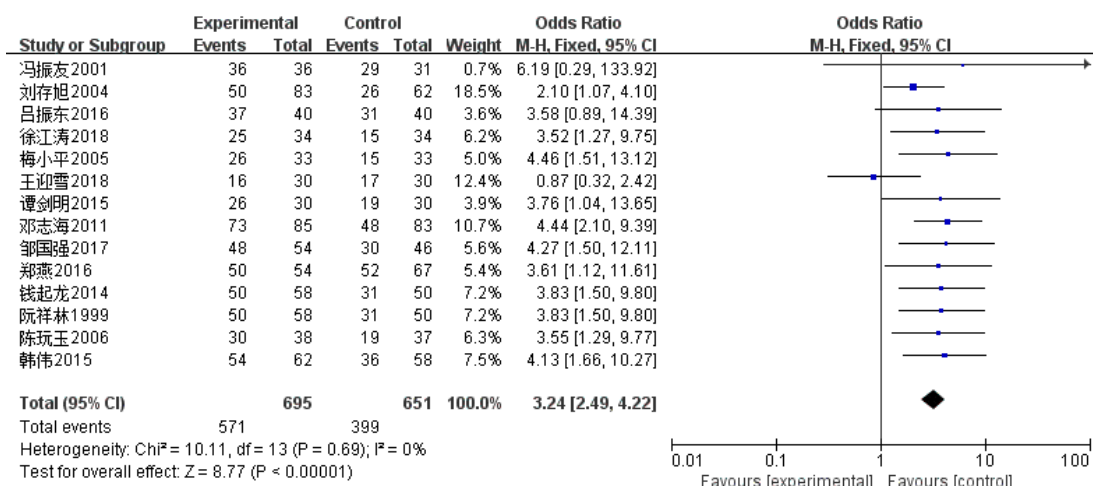


图2 痰菌阴转率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of sputum negative conversion rate

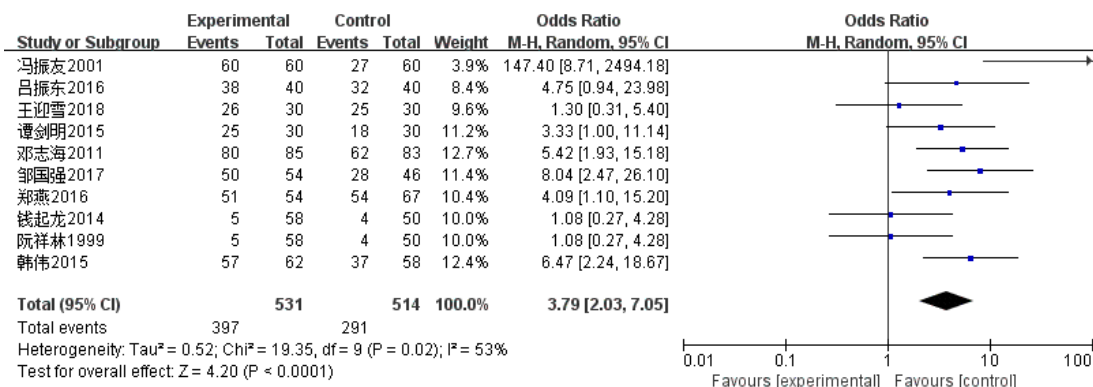


图3 病灶吸收率的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of lesion absorption rate

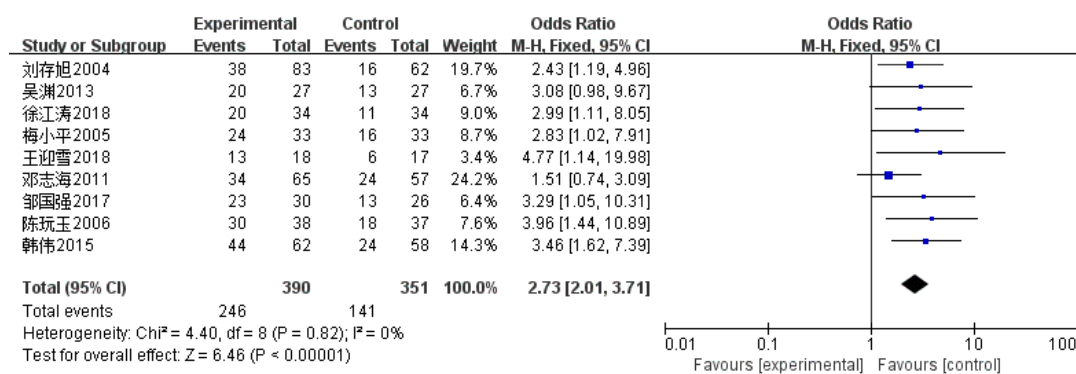


图4 空洞闭合率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of cavity closure rate

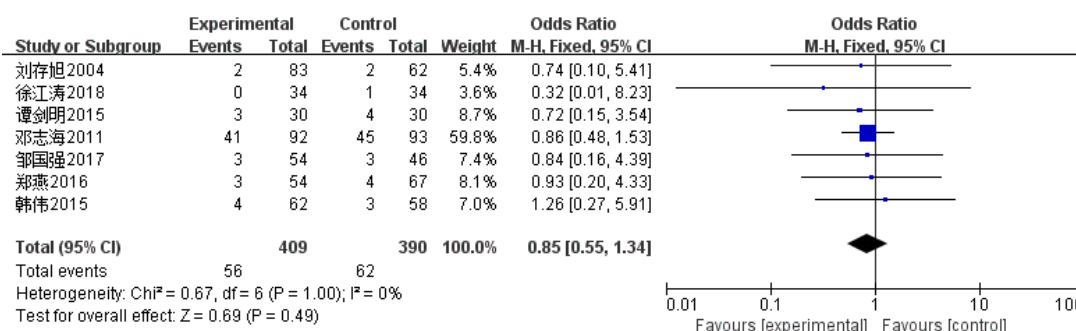


图5 肝功能受损率的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of liver damage rate

[OR=1.03, 95%CI(0.62~1.72), P=0.90],说明实验组与对照组相比胃肠道反应率方面差异无统计学意义。

2.6 两组皮疹发生率比较

4个独立研究^[16,18,20,21]报道了皮疹发生率,异质性分析显示 I²=0%、P=0.57,无统计学异质性,故采用固定效应模型合并分析,见图7。结果显示[OR=0.77, 95%CI(0.26~2.26), P=0.64],说明实验组与对照组相比皮疹发生率方面差异无统计学意义。

2.7 发表偏倚

以痰菌阴转率行漏斗图分析,结果见图8。图中显示各研究散落于坐标轴的左右,大致对称,可

以认为出现发表偏倚的可能性较小,结论可靠。

3 讨论

3.1 本研究的现实意义

结核病是由结核分支杆菌侵入人体后引起的一种临床上常见的呼吸系统疾病,具有较强的传染性,对患者的身心健康造成严重威胁。多种药物联合使用是肺结核的治疗关键,然而由于细菌变异及患者不规范服药等原因导致机体出现了药物抗体,从而引发了耐药性肺结核。常规抗结核药物虽然对首次发病患者有较高的疗效,但对MDR-TB却疗效欠佳。MDR-TB是结核病中最为严重的类型之一,表现为病情反复、并发症多、治愈率低、死亡率

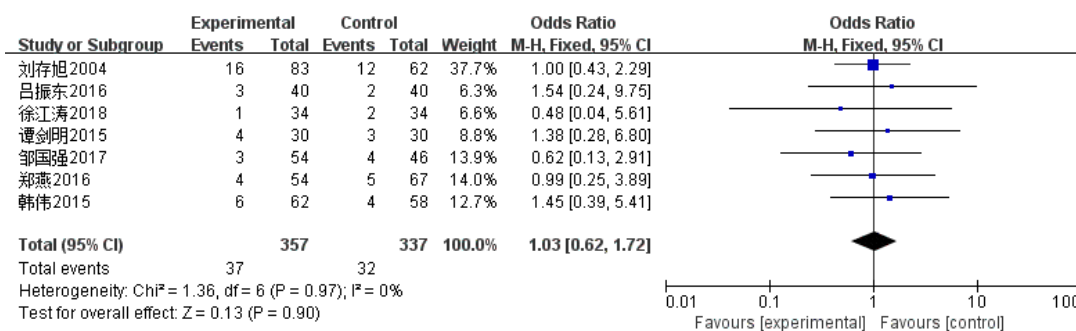


图6 胃肠道反应率的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of gastrointestinal reaction rate

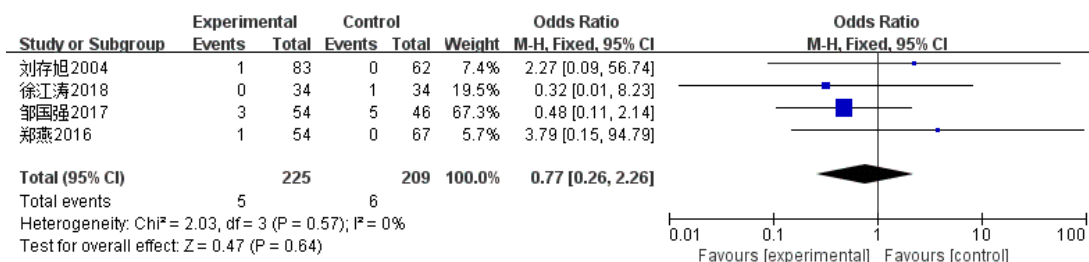


图7 皮疹发生率的Meta-分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of rash incidence rate

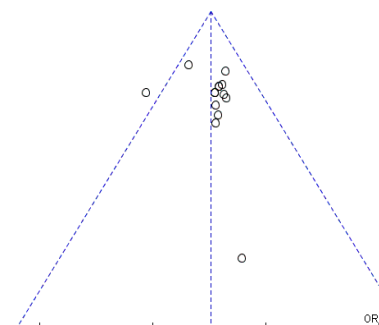


图8 痰菌阴转率的倒漏斗图

Fig. 8 Funnel chart of sputum negative conversion rate

高^[23]。近年来,全球MDR-TB患者数量不断上升,据WHO报道全球目前约有5000万人受耐药结核菌的感染,而目前MDR-TB的治愈率仅56.0%^[24]。因此制定高效及安全的MDR-TB治疗方案是目前急需解决的问题和严峻的挑战。

3.2 本研究的临床意义

结核病是T淋巴细胞介导的细胞免疫,MDR-TB的发生可能与结核特异性免疫反应密切相关^[25],既往一般通过比较一线与二线结核化疗药物来探讨疗效更佳的抗结核方案。而本文从免疫治疗出发,通过提高患者机体免疫功能,采用化学治疗为主,免疫治疗为辅的方法治疗MDR-TB可以提高治愈率和缩短治疗时间,尤其对于免疫功能低下的患者显得尤为重要。胸腺肽是胸腺组织分泌的具有生理活性的一组多肽^[26],临床上常用的胸腺肽是从小牛胸腺发现并精制的有非特异性免疫效应的小分子多肽^[27],能够有效增强机体免疫功能,改善巨噬细胞的吞噬功能,维持机体免疫的平衡及稳定。本文通过比较含与不含胸腺肽联合抗结核药物在治疗MDR-TB的痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率以及肝功能受损率、胃肠道反应率和皮疹发生率来进行有效性及安全性分析。

3.3 胸腺肽用药有效性

结核分枝杆菌为人体细胞内寄生菌,免疫功能正常者可以控制结核分枝杆菌的繁殖,人体对于结

核分枝杆菌的免疫能力主要取决于T淋巴细胞,当免疫力下降时,细胞免疫无法发挥作用,致使结核杆菌播散,尤其对于结核复治失败者,结核化疗药物的副作用已对免疫功能造成影响,若能够增强患者免疫功能,既能抵御毒副作用又能更好控制结核杆菌活动。刘士甫等^[28]和刘明等^[29]研究报道了胸腺肽制剂可显著增强患者免疫功能,改善临床症状以及体征,董明清^[30]研究报道了T淋巴细胞是抗结核感染的主要免疫调节细胞,其平衡状态与疾病预后及转归紧密相关,尽早使用免疫增强剂能够缩短疗程,增强疗效,本研究共纳入15篇RCTs,1457名MDR-TB患者,结果表明胸腺肽联合抗结核药物在痰菌阴转率、病灶吸收率和空洞闭合率方面均明显优于对照组,与文献研究一致。

3.4 胸腺肽用药安全性

胸腺肽剂型主要有片剂、胶囊和注射制剂,目前临床最常用的是注射制剂,包括粉针剂和注射液,常连平等^[31]对胸腺肽注射制剂的不良反应(ADR)进行了概述,结果显示ADR发生率为2.4%,以神经系统和心血管系统多见,主要表现为恶习、呕吐、胸闷、头晕,程度大多较轻,耐受较好,没有产生严重的后果,除少数采取对症治疗外,其他多数为继续用药或停药,绝大多数在1周内迅速缓解。但考虑到生物制剂制备方法不统一,建议过敏体质者在注射前做皮内敏感试验,阳性者禁用,必要时做好过敏性休克的抢救措施。本研究主要探讨胸腺肽应用于MDR-TB患者时肝功能受损、胃肠道反应和皮疹发生3大不良反应,结果显示与对照组相比无明显差异,安全性良好。

3.5 本研究的局限性

本研究也存在两个主要的局限性。其一,纳入文献的整体质量偏低,仅有5篇文献^[8-9,14-15,20]提及随机序列的产生及随机化隐藏的方法,均未提及是否采用盲法;其二,由于国外在MDR-TB上应用胸腺肽极少,由于主要指标的差异最终纳入定量分析的

文献均为中文文献,需要国外大规模高质量的RCTs进一步验证结论。

综上,应用含胸腺肽联合抗结核药物方案可提高治疗MDR-TB的治愈率,且总体安全性较好,利于消灭结核传染源,缩短治疗病程,值得临床推广以及应用。

参考文献

- [1] 王莉,常小红.不同疗程的左氧氟沙星与四联抗结核药合用对结核性胸膜炎的疗效[J].药物评价研究,2016,39(1):108-111.
- [2] 邢小明,许优,李积安.结核丸联合环丝氨酸治疗耐药性肺结核效果及对患者炎症因子水平的影响[J].药物评价研究,2019,42(6):1180-1183.
- [3] 杜风华,陶满意,张雷,等.耐多药肺结核患者抗二线结核药的耐药分析[J].临床肺科杂志,2014,19(9):1646-1648.
- [4] 顾玉虹,肖芃,李德宪,等.肺结核并呼吸衰竭患者营养状况与T淋巴细胞亚群的关系[J].临床肺科杂志,2013,18(12):2174-2175.
- [5] 蔡永明,陈拯民,孙超渊,等.酶联免疫法研究注射用重组人胸腺肽 $\alpha 1$ 的猕猴药动学[J].药物评价研究,2009,32(2):88-91.
- [6] Romani L, Oikonomou V, Moretti S, et al. Thymosin alpha represents a potential potent single-molecule-based therapy for cystic fibrosis [J]. Nat Med, 2017, 23(5): 590-600.
- [7] 曾宪涛,包翠萍,曹世义,等.Meta分析系列之三:随机对照试验的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012(3):183-185.
- [8] 冯振友.大剂量胸腺肽联合抗痨药物治疗肺结核疗效观察[J].中国医师杂志,2001,3(3):225-226.
- [9] 邓志海,秦启程.含胸腺肽肠溶胶囊方案治疗耐多药肺结核疗效分析[J].中国药物与临床,2011,11(9):1087-1089.
- [10] 谭剑明,季秋平,李茂清,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗对耐药肺结核患者免疫功能的影响[J].中国临床新医学,2015(6):548-551.
- [11] 吴渊,欧阳国栋,廖雁.胸腺肽对耐多药性肺结核疗效的影响[J].中国基层医药,2013,20(19):3013-3014.
- [12] 梅小平,谭赤县,敬雪明,等.胸腺肽对治疗耐多药性肺结核疗效的影响[J].寄生虫病与感染性疾病,2005,3(2):81-82.
- [13] 陈玩玉.胸腺肽联合化学药物治疗耐多药肺结核疗效观察[J].现代医院,2006,6(2):26-27.
- [14] 钱起龙.胸腺肽联合抗结核药物在耐药结核病治疗中的疗效观察[J].大家健康:中旬版,2014(7):20-21.
- [15] 阮祥林,白希玲.胸腺肽联合抗结核药物治疗多重耐药肺结核疗效分析[J].中国综合临床,1999,15(3):.
- [16] 徐江涛,胡晓虹,王豫闽.胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核的临床效果评价[J].中国当代医药,2018,25(8):142-144,148.
- [17] 王迎雪.胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核的效果观察[J].中国合理用药探索,2018,15(10):29-31,56.
- [18] 邹国强,温红光,赖映君,等.胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核疗效观察[J].中国实用医药,2017,12(20):19-21.
- [19] 韩伟,崔泰震,黄健,等.胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核临床疗效[J].新乡医学院学报,2015,32(12):1106-1109.
- [20] 郑燕,段新亚,陈桂仙.胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药涂阳肺结核疗效观察[J].中国实用医药,2016,11(4):127-128.
- [21] 刘存旭.胸腺肽联合抗结核药治疗耐多药结核病83例近期效果分析[J].右江民族医学院学报,2004,26(4):534-535.
- [22] 吕振东.研究免疫调节剂胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核的效果[J].中国保健营养,2016,26(11):214,215.
- [23] 郭江凌.左氧氟沙星治疗耐多药肺结核病疗效观察[J].药品评价,2016,13(23):31-32.
- [24] 罗秀丽.耐药结核科住院患者健康教育路径的应用[J].基层医学论坛,2010,14(30):904-905.
- [25] 祝斌,陶成春,金柱,等.免疫治疗在初治肺结核中的作用[J].临床肺科杂志,2012,17(2):271-272.
- [26] 戴凌燕,章义利,程碧环,等.脓毒血症患者胸腺肽对线粒体功能的影响研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(6):1236-1238.
- [27] 谢勇.胸腺肽联合血必净对脓毒症患者炎症因子的影响[J].承德医学院学报,2017,34(6):521-522.
- [28] 刘士甫,赵磊,薛剑,等.胸腺五肽辅助治疗耐多药肺结核的临床效果及对免疫系统的影响[J].临床肺科杂志,2016,21(7):1279-1282.
- [29] 刘明,张全禄,余花,等.胸腺五肽辅助治疗多耐药肺结核患者的临床研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(25):87-89.
- [30] 董明清.母牛分支杆菌佐治耐多药肺结核的效果观察[J].浙江预防医学,2011,23(2):26-27.
- [31] 常连平,马萍,张新.胸腺肽制剂不良反应分析[J].中国医药技术经济与管理,2008,2(6):65-72.