

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.014
文章编号: 1005-8982 (2021) 19-0076-06

临床研究·论著

胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗肝衰竭疗效的Meta分析*

贺新春, 陈亮, 唐世刚, 朱柏宁

(湖南省人民医院 感染科, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 系统评价胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗肝衰竭的疗效。**方法** 通过检索数据库中胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗肝衰竭的随机对照研究和临床对照研究, 对患者病死率、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素及凝血酶原活动度的文献, 应用Meta分析的方法以比值比(OR)或加权平均数(WMD)为效应量进行合并分析。**结果** 经过筛选共纳入16项随机对照试验和临床对照研究, 合计1208例患者。Meta分析结果显示: 与内科综合治疗相比, 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗肝衰竭可以降低病死率[OR=0.36(95% CI: 0.26, 0.49)], 降低丙氨酸氨基转移酶 [MD=-28.46(95% CI: -38.62, -18.30)]和总胆红素 [MD=-91.90(95% CI: -129.25, -54.55)]水平, 提高凝血酶原活动度[MD=20.38(95% CI: 13.46, 27.29)]水平。**结论** 与内科综合治疗组比较, 加用胸腺肽 $\alpha 1$ 可降低病死率, 改善患者的总胆红素、丙氨酸氨基转移酶和凝血酶原活动度水平。

关键词: 肝衰竭; 胸腺肽 $\alpha 1$; Meta分析

中图分类号: R575.3

文献标识码: A

Efficacy of thymosin alpha1 on liver failure: a meta-analysis*

Xin-chun He, Liang Chen, Shi-gang Tang, Bai-ning Zhu

(Department of Infectious Disease, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To systemically investigate the efficacy of thymosin alpha1 on the patients with liver failure. **Methods** We collected the literatures on thymosin alpha1 used to treat the patients with liver failure in randomized controlled trails (RCTs) and clinical controlled trial (CCT). All these clinical trials were carried out by comparing with routine comprehensive medical treatment liver failure. The total fatality rate, the serum levels of alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), and prothrombin activity (PTA) were collected. Odds ratio (OR) was applied to evaluate the effect of thymosin alpha1 on improving case fatality. Weighted mean differences (WMD) was applied to evaluate the effect of thymosin alpha1 on improving ALT, TBIL, and PTA. **Results** There were only 16 literatures and 1208 patients obtained. Compared with routine comprehensive medical treatment, combination with thymosin alpha1 successfully reduce mortality [OR = 0.36, (95% CI: 0.26, 0.49)], ALT [MD = -28.46, (95% CI: -38.62, -18.30)], and TBIL [MD = -91.90, (95% CI: -129.25, -54.55)], and improve PTA [MD = 20.38, (95% CI: 13.46, 27.29)]. **Conclusions** Combination with thymosin alpha1 can significantly reduce the fatality rate and improve the serum levels of ALT, TBIL, and PTA than only routine comprehensive medical treatment in patients with liver failure.

Keywords: liver failure; thymosin alpha1; meta-analysis

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群, 主要表现为凝血机制障碍、黄疸、肝昏迷和腹水等, 并发症多、病死率高, 缺乏有效的治疗药物和手

段。肝移植是目前治疗肝衰竭唯一有效的手段, 但受供体严重缺乏、受体经济负担重、围手术期危险性高、容易出现严重的危及生命的并发症等

收稿日期: 2021-03-13

* 基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划课题项目(No: B2019054); 长沙市科技计划项目(No: kq1801087)

多方面的因素限制。肝衰竭病因繁多,发病机制复杂。我国学者^[1]提出“三重打击”学说,即免疫损伤、肝脏局部的缺血缺氧和内毒素血症三重因素的打击,导致肝细胞凋亡和/或坏死等;同时指出,肝衰竭在发生、发展的上升前期(重症倾向)出现免疫损伤,上升初期出现免疫“潮”及炎症“风暴”等导致的肝细胞免疫性损伤及缺血缺氧,上升中期同时有内毒素损伤机制参与其中,平台期则为免疫衰竭状态,以内毒素损伤为主。研究^[2-4]认为肝衰竭是细菌感染通过病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)引起体内非特异性免疫系统过度激活、促炎和抗炎调节失衡,产生细胞因子风暴和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),最终引起肝脏及肝外器官及功能衰竭。由此可见,免疫系统功能失衡在肝衰竭发生、发展过程中有非常重要作用,调节免疫在肝衰竭的治疗中至关重要。

胸腺肽 α 1是一种人体细胞免疫调节剂,通过刺激产生有丝分裂原,诱导外周血T淋巴细胞发育成熟,加强其对多种抗原的抵抗效果,增加多种细胞因子如干扰素、白细胞介素-2和白细胞介素-3等的分泌量,提升T淋巴细胞上的细胞因子受体水平,降低白细胞介素-1、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子水平,活化自然杀伤细胞杀伤活性,提高巨噬细胞的吞噬和杀菌作用。因此,胸腺肽 α 1能改善失衡的细胞因子,提高机体的免疫功能,增强人体清除感染的能力,降低内毒素血症,抑制过激免疫反应,防止器官功能衰竭,对多种与细胞免疫功能异常相关的疾病有较好疗效^[2]。临床上,胸腺肽 α 1广泛用于免疫功能减退或紊乱,病毒、细菌感染,不同肿瘤化疗后的免疫功能重建等治疗^[5-8]。胸腺肽 α 1能促进肝衰竭患者免疫功能重建与修复,抑制炎症介质的释放,降低内毒素的毒性作用,减轻肝细胞坏死,有助于防治肝衰竭患者继发细菌和真菌感染,促进肝脏功能的恢复,有效提高生存率^[9]。胸腺肽 α 1用于治疗肝衰竭的临床研究也不断出现。为了更深入地了解胸腺肽 α 1治疗肝衰竭对肝功能和凝血功能的改善情况,以期找到客观、科学的证据指导临床治疗,特对目前已有的独立研究文献进行Meta分析。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:①肝衰竭诊断及分期有明确标准,符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[9]诊断及分期标准;②关于胸腺肽 α 1治疗肝衰竭的临床研究;③观察组为胸腺肽 α 1联合内科综合治疗,对照组为内科综合治疗(保肝、退黄、支持及抗感染等对症治疗);④两组年龄、性别、病情等方面具有可比性,且年龄 >18 岁;⑤研究类型为随机对照研究或临床对照研究;⑥国内外公开发表的文献且均为全文。排除标准:①胸腺肽 α 1治疗肝衰竭的描述性研究等非随机对照、综述类、会议、与评价目的不相符的文献;②实验设计存在诊断及疗效判定标准不统一,样本资料交待不清楚等问题;③患者伴有恶性肿瘤、严重免疫系统疾病、血液系统疾病或明显精神病史;④文献提供的数据在分析时无法转化或应用。

1.2 文献检索

采用主题词及自由词联合检索策略,检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBASE、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库和中国知网。检索词包括:肝衰竭、肝脏衰竭、肝功能衰竭、重型肝炎、重症肝炎、liver failure、hepatic failure、胸腺肽、胸腺肽 α 1、胸腺法新、基泰、胸腺五肽、迈普新、日达仙、thymalfasin、thymosin alpha (1)、thymosin alpha 1、alpha 1-thymosin、alpha 1 thymosin、Zadaxin。检索时间:不限—2020年。由2位研究者按照文章题目和摘要独立完成检索,检索结束后比较文献结果,对有争议的文献进行讨论,再决定是否纳入研究。

1.3 观察指标

观察指标为观察组与对照组肝衰竭患者的病死率、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶及凝血酶原活动度水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3统计软件。进行异质性分析,当 $P > 0.05$ 和 $I^2 < 50\%$,表示该研究同质性较好,采用固定效应模型,反之则该研究存在异质性,采用随机效应模型;计数资料用 \hat{OR} 及其95%可信区间(95% CI)为效应分析统计量;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)为效应分析统计量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

按上述方式进行检索，所得文献 1 080 篇，通过剔除重复文献、动物实验、体外试验、病例报告、综述、阅读标题及摘要，部分阅读文献具体内容，排除重复、综述类、非随机对照、非临床、与评价目的不相符文献，最终纳入 16 篇中文文献，1 208 例患者(见图 1)。纳入文献特征见表 1。

2.2 纳入文献质量评估

纳入的 16 篇文献异质性评价及发表偏倚评价见图 2、3。

2.3 病死率

纳入文献中共 12 篇文献报道了治疗后死亡人数，将文献报道治疗后死亡例数进行异质性分析，各研究之间具有同质性($P=0.68, I^2=0\%$)，采用固定

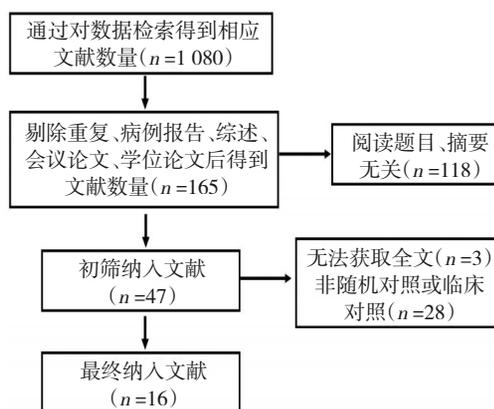


图 1 纳入研究文献流程

效应模型。Meta 分析结果显示：观察组病死率低于对照组 [$OR=0.36 (95\% CI: 0.26, 0.49), P=0.000$]。见图 4。

表 1 纳入文献特征

序号	作者	年份	研究类型	干预措施		样本量(n)	
				观察组	对照组	观察组	对照组
1	徐贞秋等 ^[10]	2001	随机对照	日达仙+内科综合治疗	内科综合治疗	30	30
2	江南等 ^[11]	2001	随机对照	胸腺肽α1+内科综合治疗	内科综合治疗	20	24
3	李亚利 ^[12]	2004	随机对照	迈普新+内科综合治疗	内科综合治疗	32	32
4	李延军等 ^[13]	2004	随机对照	日达仙+内科综合治疗	内科综合治疗	30	31
5	王煜等 ^[14]	2004	随机对照	日达仙+内科综合治疗	内科综合治疗	35	33
6	杨洪芝等 ^[15]	2005	随机对照	日达仙+内科综合治疗	内科综合治疗	23	21
7	夏格迪等 ^[16]	2006	随机对照	日达仙+内科综合治疗	内科综合治疗	40	40
8	沈华江等 ^[17]	2010	随机对照	迈普新+内科综合治疗	内科综合治疗	30	30
9	张浩畔等 ^[18]	2010	随机对照	基泰+内科综合治疗	内科综合治疗	37	29
10	王婉等 ^[19]	2011	随机对照	胸腺肽α1+内科综合治疗	内科综合治疗	23	22
11	高洪波等 ^[20]	2011	随机对照	迈普新+内科综合治疗	内科综合治疗	61	61
12	康海燕等 ^[21]	2012	随机对照	胸腺肽α1+内科综合治疗	内科综合治疗	40	20
13	姚维敏等 ^[22]	2012	随机对照	胸腺肽α1+内科综合治疗	内科综合治疗	21	21
14	魏玲丽等 ^[23]	2013	随机对照	胸腺五肽+内科综合治疗	内科综合治疗	48	44
15	邵永德等 ^[24]	2014	随机对照	基泰+内科综合治疗	内科综合治疗	45	45
16	李永芳等 ^[25]	2019	随机对照	胸腺肽α1+内科综合治疗	内科综合治疗	124	86

2.4 肝脏生物化学指标

2.4.1 丙氨酸氨基转移酶 共 8 篇文献将丙氨酸氨基转移酶作为预后判定的指标，其中观察组共纳入 271 例，对照组共纳入 241 例。对纳入文献进行异质性分析，各研究之间具有同质性($P=0.68, I^2=0\%$)，故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示，观察组

ALT 水平比对照组降低[$MD=-28.46 (95\% CI: -38.62, -18.30), P=0.000$]。见图 5。

2.4.2 总胆红素 共 13 篇文献将总胆红素作为预后判定的指标，其中观察组共纳入 361 例，对照组共纳入 323 例。对纳入文献进行异质性分析，各研究之间具有异质性($P<0.01, I^2=88\%$)，采用随机效应

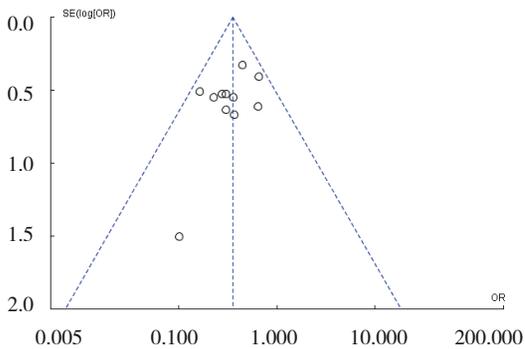


图2 胸腺肽α1 治疗肝衰竭病死率的漏斗图

模型。Meta 分析结果显示, 观察组总胆红素水平比对照组降低[MD=-91.90 (95% CI: -129.25, -54.55), $P=0.000$] (见图 6)。同时对总胆红素进行亚组分析发现, 胸腺肽α1 治疗肝衰竭合并自发性腹膜炎患者总胆红素水平下降[MD=-112.42 (95% CI: -155.16, -69.69)], 而治疗未合并自发性腹膜炎患者总胆红素水平下降[MD=-85.69 (95% CI: -130.02, -41.35)], 两亚组合并效应量的 95% CI 有重叠, 提示两者差异无统计学意义。

2.4.3 凝血酶原活动度 共 9 篇文献将凝血酶原活动度作为预后判定的指标, 其中观察组共纳入

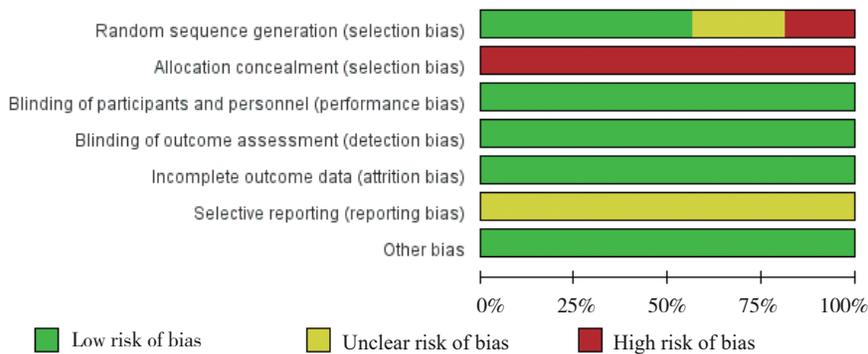


图3 文献发表偏倚评估

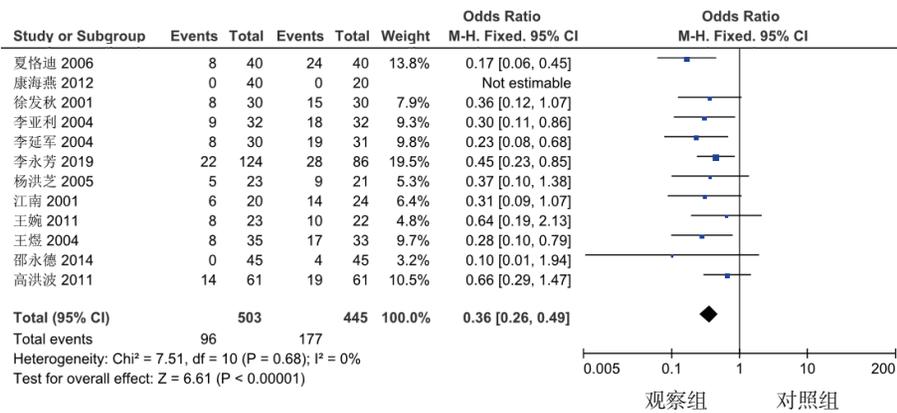


图4 两组病死率比较的 Meta 分析森林图

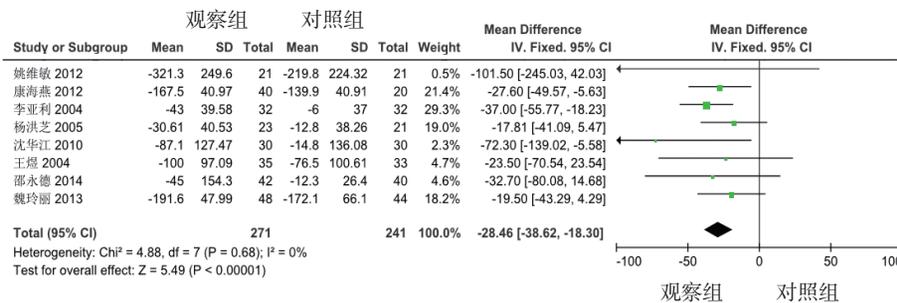


图5 两组丙氨酸氨基转移酶水平比较的 Meta 分析森林图

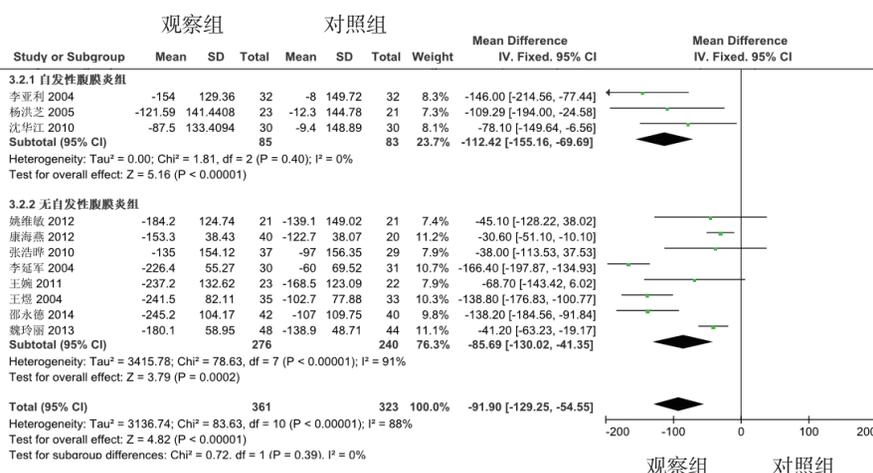


图 6 两组总胆红素水平比较的 Meta 分析森林图

289 例，对照组共纳入 252 例。对纳入文献进行异质性分析，各研究之间具有异质性 ($P < 0.01$, $I^2 = 96%$)，采用随机效应模型。Meta 分析结果显示：观

察组凝血酶原活动度水平比对照组升高 [MD=20.38 (95% CI: 13.46, 27.29), $P=0.000$]，见图 7。

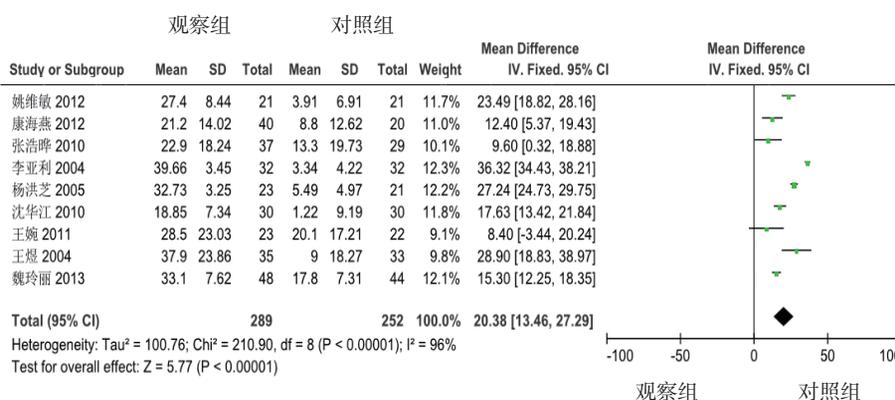


图 7 两组凝血酶原活动度水平比较的 Meta 分析森林图

3 讨论

本研究结果显示，与内科综合治疗比较，联用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗可改善患者的病死率；与单独或联合乌司他丁比较，胸腺肽 $\alpha 1$ 不仅有助于降低脓毒症患者 28 d 病死率，而且有助于降低终末期肝病合并自发性腹膜炎患者病死率和继发感染的发生率^[9]；胸腺肽 $\alpha 1$ 联合内科综合治疗患者血清的丙氨酸氨基转移酶与总胆红素水平降低，凝血酶原活动度水平升高，表明联用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗可明显改善肝衰竭患者的肝脏生化指标和凝血功能。肝衰竭时肝细胞凋亡和坏死增加各种炎症因子的释放^[26]。临床已经证明，胸腺肽 $\alpha 1$ 可通过促进 T 细胞和自然杀伤细胞的成熟，激活树突状细胞，增加细胞因子的产生，以及调节主要的组织相容性

复合物 I 类表面分子和肿瘤抗原来发挥免疫调节活性^[27]。因此，胸腺肽 $\alpha 1$ 已被用于抗感染性、治疗乙型肝炎和乳腺癌^[28-30]。胸腺肽 $\alpha 1$ 可通过减少炎症因子和细胞因子的释放及增加 IL-10 来控制炎症来减轻组织损伤并降低病死率^[28]。总胆红素和丙氨酸氨基转移酶水平的降低提示肝细胞损害减轻，同时减少了胆红素对肝脏的损伤，促进患者康复，凝血酶原活动度水平的增加提示肝脏合成功能恢复，患者的病情得到缓解。

对总胆红素进行 Meta 分析时，各研究结果间异质性较大，通过敏感性分析和亚组分析提示结果稳定，分析其原因：首先由于各研究间患者的基础情况、胸腺肽 $\alpha 1$ 制剂来源、给药的剂量、频次及相应疗程各异等存在差异；其次，本研究纳入的研究均源于国内，大部分研究缺乏试验方法

设计, 未描述随机化方法, 未实施盲法, 可能产生测量偏倚及选择偏倚, 此外小样本研究也难以排除偶然因素。

综上所述, 胸腺肽 α 1 治疗肝衰竭显示出一定疗效, 但其治疗的适用范围、时机和人群、给药方式等一系列问题尚不明确。此外, 本研究两组所纳入文献较少, 质量不高, 指标间异质性较大, 进一步的结论有待更多高质量的随机对照试验进行验证。

参 考 文 献 :

- [1] 黄湛镰, 高志良. 肝衰竭的三重打击及治疗策略[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(3): 154-156.
- [2] 陆忠华, 甘建和. 肝衰竭患者的免疫状态及其免疫调控治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9): 641-645.
- [3] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure[J]. Lancet (London, England), 2019, 394(10201): 869-881.
- [4] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. Hepatol Int, 2019, 13(4): 353-390.
- [5] 初怡君, 张显玉, 张有学, 等. 胸腺肽新在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(16): 1879-1880.
- [6] 陈军喜, 孙坚, 程英, 等. 卡维地洛预先干预联合胸腺肽 α 1 对早期脓毒症大鼠免疫功能的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(4): 5-10.
- [7] KHARAZMI-KHORASSANI J, ASOODEH A. Thymosin alpha-1; a natural peptide inhibits cellular proliferation, cell migration, the level of reactive oxygen species and promotes the activity of antioxidant enzymes in human lung epithelial adenocarcinoma cell line (A549)[J]. Environ Toxicol, 2019, 34(8): 941-949.
- [8] PEI F, GUAN X D, WU J F. Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(Suppl): 71-76.
- [9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44.
- [10] 徐贞秋, 孙水林. 日达仙治疗慢性重型肝炎 30 例的临床观察[J]. 江西医学院学报, 2001, 41(5): 132-132.
- [11] 江南, 吴佳玉, 杨兴祥, 等. 胸腺肽对慢性重型肝炎 HBV DNA 含量, T 细胞亚群和白细胞介素活性的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(1): 62.
- [12] 李亚利. 迈普新治疗乙型重型肝炎合并腹膜炎疗效观察[J]. 河南职工医学院学报, 2004, 16(3): 230-231.
- [13] 李延军, 徐光华. 日达仙治疗重型肝炎疗效观察[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2004, 2(3): 49-50.
- [14] 王煜, 盛慧萍. 胸腺肽 α 1 治疗慢性重型肝炎疗效观察[J]. 临床荟萃, 2004, 19(16): 935-936.
- [15] 杨洪芝, 戴利玲, 赵凤春, 等. 日达仙治疗重型病毒性肝炎疗效观察及护理[J]. 护理学杂志, 2005, 20(23): 58-60.
- [16] 夏格迪, 张馨木, 王福辉. 胸腺五肽治疗重型乙型病毒性肝炎疗效观察[J]. 中国厂矿医学, 2006, 19(6): 505-506.
- [17] 沈华江, 王志炜. 胸腺肽- α 1 治疗慢性重型肝炎并自发性腹膜炎疗效观察[J]. 中国基层医药, 2010, 17(8): 1079-1080.
- [18] 张浩晔, 刘振国, 龚环宇, 等. 微生态制剂联合胸腺肽- α 1 治疗慢性乙型重型肝炎并发自发性腹膜炎的疗效观察[J]. 中国全科医学, 2010, 13(20): 2230-2232.
- [19] 王婉, 郭西萍. 恩替卡韦联合胸腺肽- α 1 治疗老年慢性乙型肝炎肝衰竭 23 例[J]. 中国药业, 2011, 20(23): 85-86.
- [20] 高洪波, 许敏, 施海燕, 等. 拉米夫定与胸腺肽序贯联合治疗慢性重型乙型肝炎的疗效分析[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(6): 439-442.
- [21] 康海燕, 许文进, 赵子龙, 等. 自体骨髓干细胞移植联合胸腺肽 α 1 治疗肝衰竭的临床研究[J]. 山东医药, 2012, 52(1): 68-69.
- [22] 姚维敏, 陈焰, 谢春生, 等. 血必净注射液联合胸腺肽 α 1 治疗慢性肝衰竭的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(6): 421-423.
- [23] 魏玲丽, 杨荣莉. 胸腺五肽配合前列地尔注射液治疗重型肝炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(21): 43-44.
- [24] 邵永德. 胸腺肽 α 1 治疗 45 例重型肝炎临床疗效观察[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2014, 24(3): 1292-1293.
- [25] 李永芳, 李娟, 吴慧慧, 等. 胸腺肽 α 1 对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭疗效分析[J]. 肝脏, 2019, 24(6): 677-679.
- [26] GAO K, LIU F Q, CHEN X, et al. Crocetin protects against fulminant hepatic failure induced by lipopolysaccharide/ D-galactosamine by decreasing apoptosis, inflammation and oxidative stress in a rat model[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3775-3782.
- [27] XU Y G, GUAN X T, LIU Z M, et al. Immunogenicity in swine of orally administered recombinant lactobacillus plantarum expressing classical swine fever virus E2 protein in conjunction with thymosin α -1 as an adjuvant[J]. Appl Environ Microbiol, 2015, 81(11): 3745-3752.
- [28] YANG X L, CHEN Y R, ZHANG J, et al. Thymosin alpha1 treatment reduces hepatic inflammation and inhibits hepatocyte apoptosis in rats with acute liver failure[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3231-3238.
- [29] HAN D, SHANG W L, WANG G Z, et al. Ulinastatin and thymosin α 1-based immunomodulatory strategy for sepsis: a meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 377-382.
- [30] MA Y P, BAO X L, XIONG F, et al. The effect of thymopentin add-on in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B after virus suppression by peginterferon plus entecavir therapy[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2019, 65(2): 75-81.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 贺新春, 陈亮, 唐世刚, 等. 胸腺肽 α 1 治疗肝衰竭疗效的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 76-81.

Cite this article as: HE X C, CHEN L, TANG S G, et al. Efficacy of thymosin alpha1 on liver failure: a meta-analysis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(19): 76-81.