中图分类号：R969.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0110－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.025

胸腺五肽治疗带状疱疹有效性和安全性Meta分析*

王　雨，刘　宇，杨佳丹，王红梅，宋　捷△

（重庆医科大学附属第一医院，重庆　400010）

摘要：目的　为临床使用胸腺五肽治疗带状疱疹提供证据支持。**方法**　收集中国知网（CNKI）、中国生物医学文献数据库（CBM）、维普（VIP）、万方（WanFang）、PubMed、Embase、The Cochrane Library数据库中有关胸腺五肽治疗带状疱疹的随机对照试验，检索时限为各数据库起自建库至2023年11月。采用Cochrane手册中的RoB 2.0工具对文献进行质量评价，采用RevMan 5.4软件进行Meta分析，并采用GRADE工具评价结局指标的证据等级。**结果**　共纳入文献7篇，均为中文文献，涉及患者471例。Meta分析结果显示，试验组疼痛缓解时间[*MD* = －1.62，95%*CI*(－2.29，－0.96)，*P* < 0.001]，疼痛消退时间[*MD* = －3.07，95%*CI*(－3.74，－2.39)，*P* < 0.001]，有效率[*RR* = 1.13，95%*CI*(1.04，1.22)，*P* = 0.002]，不良反应发生率[*RR* = 0.41，95%*CI*(0.19，0.91)，*P* = 0.03]均显著优于对照组，但两组结痂时间无显著差异[*MD* = －1.12，95%*CI*(－2.44，0.20)，*P* = 0.10]。结局指标的证据等级均为低质量或极低质量。**结论**　胸腺五肽治疗带状疱疹的有效性和安全性均优于单纯抗病毒治疗，但目前结论证据等级均较低，对临床实践缺乏强有力的支撑，需要更多高质量研究证实。

关键词：胸腺五肽；带状疱疹；有效性；安全性；Meta分析；证据质量

Effectiveness and Safety of Thymopentin in the Treatment of Herpes Zoster: A Meta－Analysis

WANG Yu, LIU Yu, YANG Jiadan, WANG Hongmei, SONG Jie

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China　400010)

Abstract: Objective　To provide evidence for the clinical use of thymopentin in the treatment of herpes zoster. **Methods**　Randomized controlled trials of thymopentin in the treatment of herpes zoster in the CNKI, CBM, VIP, WanFang, PubMed, Embase and The Cochrane Library from the inception of each database to November 2023 were collected. The RoB 2.0 tool of the Cochrane manual was used to evaluate the quality of studies, the RevMan 5.4 software was used for Meta－analysis, and the GRADE tool was used for evidence quality assessment of outcome indicators. **Results**　A total of seven studies were included, all in Chinese, involving 471 patients. The Meta－analysis showed that the pain relief time [*MD* = －1.62, 95%*CI* (－2.29, －0.96), *P* < 0.001], pain disappearance time [*MD* = －3.07, 95%*CI* (－3.74, －2.39), *P* < 0.001], effective rate [*RR* = 1.13, 95%*CI* (1.04, 1.22), *P* = 0.002], and incidence of adverse reactions [*RR* = 0.41, 95%*CI* (0.19, 0.91), *P* = 0.03] in the test group were significantly better than those in the control group, but the scabbing time in the test group was similar to that in the control group [*MD* = －1.12, 95%*CI* (－2.44, 0.20), *P* = 0.10]. The quality of evidence was low or very low. **Conclusion**　Thymopentin therapy is more effective and safer than simple antiviral therapy for herpes zoster, but the evidence for current conclusion is relatively low, lacking robust support for clinical practice and requiring more high－quality researches to confirm.

Key words: thymopentin; herpes zoster; effectiveness; safety; Meta－analysis; evidence quality

带状疱疹为水痘－带状疱疹病毒（VZV）引起的常见感染性皮肤病。首次感染多发生于儿童时期，发病后病毒潜伏在神经节中，在年龄增长、免疫功能减退或其他因素影响下可再次被激活，沿外周神经扩散，导致再次发病[1]。国内带状疱疹发病率为1.90‰～6.42‰，多发生于年龄≥50岁的人群，女性发病率高于男性，且总体发病率呈逐年上升趋势[2]。潜伏病毒再次激活的机制尚不清楚，但可确定体内CD_4^+与CD_8^+ T淋巴细胞及辅助性T淋巴细胞亚群等的免疫过程在其中发挥了重要作用[3]。胸腺五肽为免疫调节剂，已有研究证实其可影响体内上述淋巴细胞亚群等免疫细胞的生理活性[4－8]。虽然该药临床应用广泛，但包括治疗带状疱疹在内的多数使用均属超药品说明书用药，缺乏循证证据支持[9]。本研究旨在探讨胸腺五肽治疗带状疱疹的有效性与安全性，为带状疱疹的临床治疗提供证据，为重点监控超药品说明书用药管理提供支持。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　检索策略

计算机检索中国知网（CNKI）、中国生物医学文献数据库（CBM）、维普（VIP）、万方（WanFang）、PubMed、

*基金项目：重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划[W0014]。

第一作者：王雨，女，大学本科，药师，研究方向为医院药学，（电子信箱）378957997@qq.com。

△通信作者：宋捷，男，硕士，主管药师，研究方向为循证药学，（电子信箱）songjiejs@sina.com。

Embase、The Cochrane Library数据库有关胸腺五肽治疗带状疱疹的相关研究，检索时限为各数据库自建库起至2023年11月。中文检索词为“胸腺五肽”“带状疱疹”等，英文检索词为“thymopentin”“herpes zoster”等，配合医学主题词（MeSH）进行检索。由于预检索发现相关研究文献量较少，故将检索字段设为全字段检索。同时在研究中途补充检索已纳入研究的参考文献，以获得原始检索未能发现的相关临床研究文献。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：语种限中文或英文；研究类型为期刊公开发表的胸腺五肽治疗带状疱疹的随机对照试验（RCT）。研究对象为临床确诊带状疱疹的患者，年龄、性别、种族不限。干预措施，对照组予常规抗病毒及止痛治疗，用药及剂量、支持治疗措施均不限；试验组在对照组干预措施基础上加用胸腺五肽，用药剂量、频次均不限。结局指标包括①疼痛缓解（疼痛明显减轻，不影响睡眠等正常生活）时间；②结痂（皮肤症状消退，开始结痂）时间；③疼痛消退（痛感完全消失）时间；④有效率；⑤不良反应发生率。

排除标准：严重脏器功能不全或其他全身严重疾病；恶性肿瘤、糖尿病、器官移植、免疫缺陷和近期使用过糖皮质激素；患者资料不完整，诊断和疗效判定标准不统一；无法提取所需数据；文献中涉及使用其他影响结局指标的药物（如其他免疫相关制剂）；无法获取全文。

1.3 文献筛选与资料提取

阅读文献的题目和摘要进行初步筛选，排除不相关文献后，进一步阅读全文进行二次筛选，以确定文献最终是否纳入。按预先设计好的资料提取表提取文献资料，提取内容包括文献的题目、第一作者、发表年份，对照组和试验组的样本量、患者年龄、各组用药情况，各结局指标及其具体数值，以及文献质量评价所需关键信息。以上工作均由2名研究者独立完成，如遇分歧，与第3名研究者讨论后解决。

1.4 文献质量与证据等级评价

采用Cochrane手册中的RoB 2.0（2019修订版）工具，从随机化过程、偏离既定干预措施、结局数据缺失、结局测量、选择性报告结果、整体偏倚6个方面评价纳入RCT的偏倚风险[10]。对纳入文献的结局指标进行Meta分析，采用GRADE工具评价证据等级[11]。以上评价工作由2名经培训的评价人员独立完成，如遇分歧，与第3名评价人员讨论后解决。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.4软件分析。计量资料、计数资料分别以均数差（*MD*）和相对危险度（*RR*）为效应指标，以其点估计值和95%置信区间（*CI*）表示。采用χ^2检验判断各研究间的统计学异质性，结合I^2定量判断其异质性的大小。若$I^2 \leqslant 50\%$和$P > 0.05$，表明无统计学异质性，则采用固定效应模型进行合并分析；若$I^2 > 50\%$和$P < 0.05$，有统计学异质性，则采用随机效应模型进行合并分析，并采用逐一剔除法进行敏感性分析，找出异质性来源。检验水准为$\alpha = 0.05$，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究特征

检索到文献264篇，筛选后最终纳入7篇[12-18]，筛选流程见图1。共涉及471例患者，其中对照组229例，试验组242例。两组使用的抗病毒药物包括阿昔洛韦、利巴韦林、泛昔洛韦、伐昔洛韦和更昔洛韦。其余治疗措施包括维生素及糖皮质激素。纳入研究的基本特征见表1。

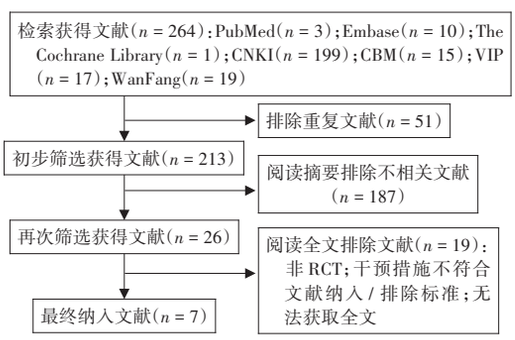


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of study screening

2.2 文献质量评价

结果见图2和图3。纳入研究的质量普遍较低，主要体现在未采用盲法及未能详细阐述其随机化过程。且部分研究结果指标报告与方法预设的不同，存在明显的选择性报告结果，其中5个维度总体评价结果显示，所有研究整体均存在高偏倚风险。

2.3 Meta分析结果

疼痛缓解时间：有4篇文献[12,15-16,18]报道。各研究间有统计学异质性（$I^2 = 90\%$，$P < 0.000\ 01$），采用随机效应模型分析。结果显示，试验组疼痛缓解时间显著短于对照组[$MD = -1.62$，95%*CI*（-2.29，-0.96），$P < 0.000\ 01$]。详见图4。敏感性分析中，剔除韩雪[12]及郑立运[18]的研究后，其余研究间无统计学异质性（$I^2 = 48\%$，$P = 0.17$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组疼痛缓解时间显著短于对照组[$MD = -1.43$，95%*CI*（-1.96，-0.89），$P < 0.000\ 01$]。

结痂时间：有4篇文献[12,15-16,18]报道。各研究间有统计学异质性（$I^2 = 91\%$，$P < 0.000\ 01$），采用随机效应模型分析。结果显示，两组结痂时间的差异无统计学意义[$MD = -1.12$，95%*CI*（-2.44，0.20），$P = 0.10$]。详

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	病例数（C/T，例）	年龄（C/T，岁）	干预措施		结局指标
			对照组	试验组	
韩雪[12] 2012	18/18	(61.7±6.3)/(63.2±5.8)	阿昔洛韦800 mg、fid+维生素B_1 20 mg、tid+维生素B_{12} 50 mg、tid，或者利巴韦林200 mg、qd+维生素B_1 100 mg、qd+维生素B_{12} 500 μg、qd（疗程7 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程7 d）	①②
廖燕龙[13] 2022	25/25	(42.36±8.51)/(43.28±9.06)	氟比洛芬酯50 mg、qd或bid（疗程5～7 d）	对照组基础上增加胸腺五肽30 mg、qd（疗程5～7 d）	⑤
王增文[14] 2014	22/26	65.25±8.42	泛昔洛韦250 mg、tid+维生素B_1 100 mg+甲钴胺0.5 mg（疗程14 d）	对照组基础上增加胸腺五肽2 mg、qod（疗程14 d）	④
吴小粉[15] 2015	39/38	平均63.25	伐昔洛韦300 mg、bid（疗程14 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程14 d）	①②④⑤
于冬英[16] 2010	50/52	平均49.8	阿昔洛韦500 mg、qd+地塞米松5 mg、qd+维生素B_1 20 mg、tid（疗程7 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程7 d）	①②③
张晓蕊[17] 2020	45/45	(46.2±3.3)/(46.5±3.2)	更昔洛韦250 mg、bid（疗程10 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程10 d）	④⑤
郑立运[18] 2014	30/38	27～61	更昔洛韦5 mg/(kg·d)（疗程10 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、bid（疗程10 d）	①②③④

注：C为对照组，T为试验组。fid，tid，qd，bid分别为每天5次、3次、1次、2次；qod为隔天1次。

Note: C refers to the control group, and T refers to the test group. fid, tid, qd, bid refer to five times, three times, once, twice per day, respectively; qod refers to once every other day.

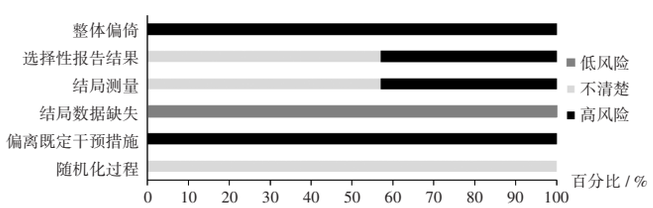


图2 偏倚风险项目比例

Fig. 2 Proportion of bias risks

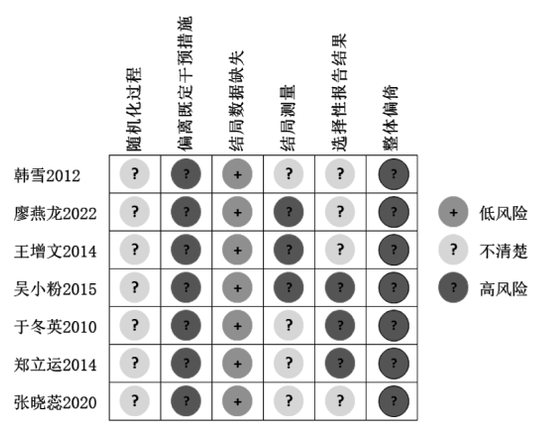


图3 偏倚风险评价结果

Fig. 3 Results of bias risk assessment

见图5。敏感性分析中，剔除郑立运[18]的研究后，其余研究间无统计学异质性（$I^2=44\%$，$P=0.17$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组结痂时间显著短于对照组[$MD=-1.69$，95%$CI(-2.34,-1.03)$，$P<0.000\,01$]。

疼痛消退时间：有2篇文献[16,18]报道。各研究间无统计学异质性（$I^2=0$，$P=0.84$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组疼痛消退时间显著短于对照组[$MD=-3.07$，95%$CI(-3.74,-2.39)$，$P<0.000\,01$]。详见图6。

有效率：有4篇文献[14-15,17-18]报道。各研究间无统计学异质性（$I^2=0$，$P=0.95$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组有效率显著高于对照组[$RR=1.13$，95%$CI(1.04,1.22)$，$P=0.002$]。详见图7。

不良反应发生率：有3篇文献[13,15,17]报道。各研究间无统计学异质性（$I^2=15\%$，$P=0.31$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组不良反应发生率显著低于对照组[$RR=0.41$，95%$CI(0.19,0.91)$，$P=0.03$]。详见图8。

2.4 结果证据等级评价

结果显示，疼痛缓解时间和疼痛消退时间的Meta分析结果为低质量证据，结痂时间、有效率和不良反应发生率的Meta分析结果为极低质量证据。详见表2。

3 讨论

本研究结果显示，5个结局指标的Meta分析结果除结痂时间两组间无明显差异外。其余指标均提示试验组明显优于对照组，其中疼痛缓解时间和结痂时间由于存在统计学异质性而采用了随机效应模型进行分析，行敏感性分析剔除异质性较大的研究后，采用固定效应模型重新进行Meta分析，结果均提示试验组优于对

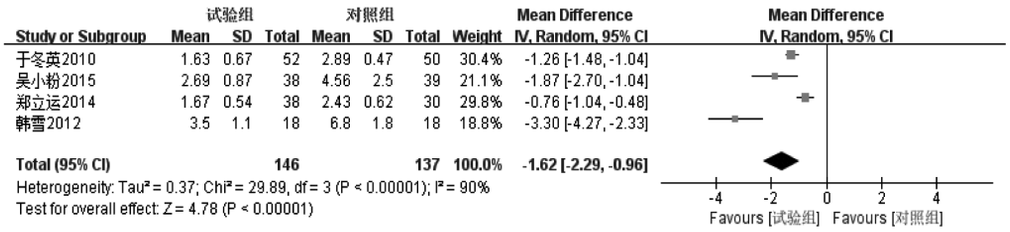


图 4 两组患者疼痛缓解时间的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest plot of pain relief time in the two groups

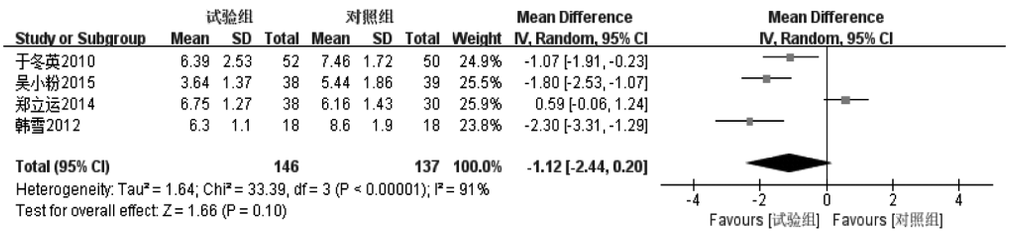


图 5 两组患者结痂时间的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta - analysis forest plot of scabbing time in the two groups

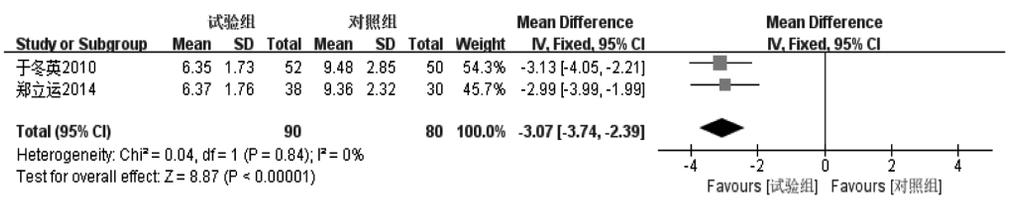


图 6 两组患者疼痛消退时间的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta - analysis forest plot of pain disappearance time in the two groups

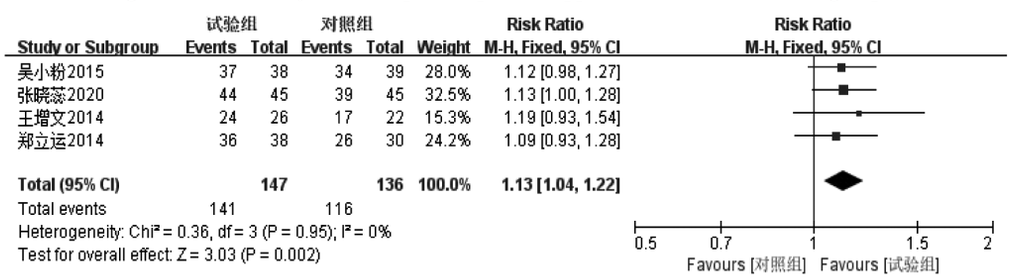


图 7 两组患者有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Meta - analysis forest plot of effective rate in the two groups

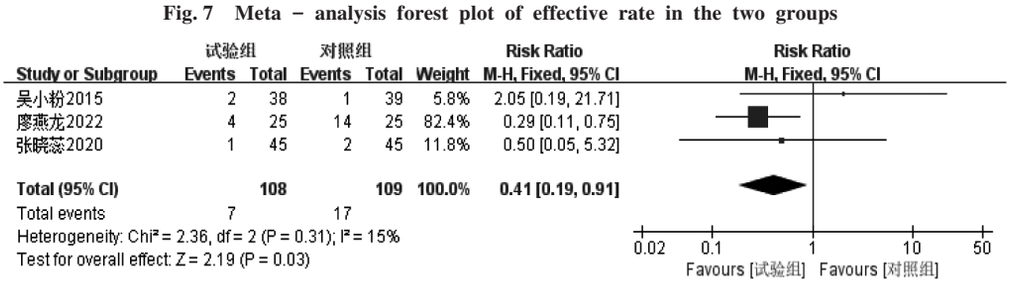


图 8 两组患者不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Meta - analysis forest plot of adverse reactions in the two groups

照组（$P < 0.05$）。

由于本研究纳入文献不足 10 篇，采用倒漏斗图的方式展现发表偏倚，从循证方法学上一般认为其意义有限，且 GRADE 评价工具已包含发表偏倚评价，故未再使用倒漏斗图展示发表偏倚。对每个结局指标的 Meta 分析结果进行 GRADE 评价，也由于单个研究的偏倚风险较高，且部分结局指标在不一致性和不精确性上存在降级因素，导致结果无高质量证据支持，因此对临床实践的参考意义有较大局限性。

胸腺五肽为由人工合成的含有胸腺生成素 32 - 36 位 5 个氨基酸的寡肽[19]，其通过促进淋巴细胞转化，增加免疫球蛋白（IgM，IgG，IgA）抗体形成细胞，增强巨噬细

表2 胸腺五肽治疗带状疱疹的GRADE证据概要表

Tab. 2 GRADE evidence profile of thymopentin in the treatment of herpes zoster

结局指标	质量评价						结果总结			证据质量
	研究数量	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组病例数	对照组病例数	*MD* / *RR*(95%*CI*)	
疼痛缓解时间	4	非常严重	无	无	无	无	146	137	-1.62(-2.29, -0.96)	低质量
结痂时间	4	非常严重	非常严重	无	严重	无	146	137	-1.12(-2.44,0.20)	极低质量
疼痛消退时间	2	非常严重	无	无	无	无	90	80	-3.07(-3.74, -2.39)	低质量
有效率	4	非常严重	无	无	严重	无	141/147(95.92%)	116/136(85.29%)	1.13(1.04,1.22)	极低质量
不良反应发生率	3	非常严重	严重	无	严重	无	7/108(6.48%)	17/109(15.60%)	0.41(0.19,0.91)	极低质量

胞功能等多种机制免疫调节[20]。该药1985年首次于意大利上市,1997年于我国上市,但由于其缺乏强有力的临床有效性证据,至今未在美国及欧盟获批上市。国外相关临床研究极少,当前无法检索到较新的文献[21-23]。该药目前临床使用广泛,应用于肿瘤、感染及各种免疫性疾病,也包括非严重疾病状态但免疫功能可能低下的患者,但同时又因为缺乏强有力的证据,存在较大争议(其中不乏利益驱动因素)。因此,该药2019年被国家卫生健康委员会及国家中医药管理局列入《第一批国家重点监控合理用药药品目录》,要求加强用药管理和监控,鼓励对纳入目录中的药品制订用药指南或技术规范。在2023年1月发布的《第二批国家重点监控合理用药药品目录》中,该药已被删除,但文件仍要求持续监控至少满1年。因此,对该类重点监控药品临床有效性及安全性相关证据的研究,有较大意义,可为临床使用和相关政策的制订提供重要的循证证据支撑,促进合理用药管理。

综上所述,胸腺五肽联合抗病毒药治疗带状疱疹,能有效缩短患者疼痛缓解和消失的时间,且总体治疗有效率高于单独抗病毒治疗。但由于当前纳入研究均存在较大偏倚,该结论的证据质量较低,对临床常规使用该药治疗带状疱疹缺乏强力支撑,尚有待开展高水平的临床对照试验或大样本的真实世界研究,以提供高质量的循证医学证据。

参考文献

[1] KENNEDY PGE, MOGENSEN TH. Varicella - Zoster Virus Infection of Neurons Derived from Neural Stem Cells [J]. Viruses, 2021, 13(3): 485.

[2] 邓慧杰,刘芳勋. 我国带状疱疹流行病学特征及疫苗免疫规划研究进展[J]. 中国继续医学教育,2021,13(19):135-138.

[3] 邵丹玥,张 雯,孟艳丽. 水痘-带状疱疹病毒免疫机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2023,43(22):5619-5622.

[4] 肖 溢,李 伟. 胸腺五肽联合常规药物治疗对老年慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素-17A、CXCL12水平及TRPC1表达的影响[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(5):180-183.

[5] 王赤华,曾 勇. 高效抗逆转录病毒联合免疫调节对艾滋病患者炎性因子及免疫功能的影响[J]. 热带医学杂志,2016,16(9):1115-1118.

[6] 蒋一雅,仇铁峰,庄志方. 血必净联合胸腺五肽辅助抗生素治疗老年重症肺炎对免疫功能及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(11):1471-1473.

[7] 华 鹏,林 召,杨秀莲,等. 胸腺五肽联合干扰素治疗复发性尖锐湿疣疗效分析及对T细胞亚群影响的研究[J]. 中国性科学,2014,23(8):42-44.

[8] KANG K, COOPER KD, HANIFIN JM. Thymopoietin pentapeptide (TP-5) improves clinical parameters and lymphocyte subpopulations in atopic dermatitis[J]. J Am Acad Dermatol, 1983, 8(3): 372-377.

[9] 柯玲玲,孙景环,郑 杨,等. 免疫增强剂胸腺五肽临床超说明书用药调查分析[J]. 现代医药卫生,2022,38(18):3135-3137.

[10] 刘津池,刘 畅,华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具RoB2(2019修订版)解读[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(6):737-744.

[11] GUYATT G, OXMAN AD, AKL E, 等. GRADE指南:Ⅰ. 导论—GRADE证据概要表和结果总结表[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(4):437-445.

[12] 韩 雪. 注射用胸腺五肽治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(15):62.

[13] 廖燕龙,程 耀,钟鸿涛. 胸腺五肽注射液治疗带状疱疹神经痛效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2022,22(24):37-40.

[14] 王增文,朱怀宇,郝慧泉. 胸腺五肽治疗老年带状疱疹临床疗效观察[J]. 中外医学研究,2014(15):37-38.

[15] 吴小粉,周金凤,卞桂芳,等. 伐昔洛韦分散片联合胸腺五肽治疗中老年带状疱疹疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2015(5):299-300.

[16] 于冬英,付赣民. 胸腺五肽治疗带状疱疹疗效观察[J]. 基层医学论坛,2010,14(7):215-216.

[17] 张晓蕊,拓占斌. 更昔洛韦联合胸腺五肽治疗带状疱疹效果评价[J]. 养生保健指南,2020(7):67-68.

[18] 郑立运. 注射用胸腺五肽辅助治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 中国社区医师,2014(16):72-74.

[19] 孙 露,张 召. 胸腺肽类药物在新型冠状病毒肺炎应用中的思考[J]. 临床药物治疗杂志,2020,18(3):63-67.