

胸腺肽类药物治疗新型冠状病毒感染的循证评价

韦石凤^{1,2}, 赵志刚^{1*}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070; 2. 首都医科大学 药学院, 北京 100069

【摘要】目的 基于循证医学方法对胸腺肽类药物用于治疗新型冠状病毒感染(COVID-19)的有效性和安全性进行评价。**方法** 检索中国知网、万方数据库、维普数据库、SinoMed、PubMed、Web of Science、Cochrane Library等数据库及临床试验注册网站, 汇总分析胸腺肽治疗COVID-19的相关文献及临床试验。通过AMSTAR 2量表和GRADE分级系统分别对纳入的系统评价/meta分析进行方法学和证据质量等级评价。**结果** 目前并无相关指南对胸腺肽类药物用于COVID-19做出明确推荐。最新发布的诊疗方案中仅有《2022版上海市新型冠状病毒感染诊治规范与分级诊疗流程》和《中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行)》中提到胸腺肽用于COVID-19的免疫增强治疗, 其他均未提及。2篇系统评价/meta分析显示胸腺肽治疗COVID-19并没有改善临床结局。胸腺肽在COVID-19患者中的安全性未知, 可能存在更高的用药风险。**结论** 胸腺肽类药物用于治疗COVID-19的有效性尚缺乏明确的证据支持, 不推荐胸腺肽用于COVID-19的治疗。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 胸腺肽; 循证评价

【中图分类号】 R969.3; R977

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)03-0044-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.009

Evidence-based evaluation of thymosin in the treatment of patients with corona virus disease 2019

WEI Shi-feng^{1,2}, ZHAO Zhi-gang^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】Objective To evaluate the clinical effect and safety of thymosin in the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on evidence-based medicine, and to provide references for clinical rational use of drugs. **Methods** The databases of CNKI, Wanfang, VIP, Sinomed, PubMed, Web of Science, Cochrane Library and other clinical trial registration websites were searched, and the relevant literature and clinical trials of thymosin in the treatment of COVID-19 were summarized and analyzed. The AMSTAR2 scale and the GRADE grading system were used to evaluate the methodological and evidence quality levels of the included systematic reviews / meta-analyses. **Results** At present, there are no specific recommendation for thymosin in the treatment of COVID-19. The use of thymosin for immunoenhancement treatment of COVID-19 was mentioned only in the *Standardization and Hierarchical Diagnosis and Treatment Process of COVID-19 in Shanghai* (2022 edition) and *Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 in Xiangya Hospital, Central South University* (on trial). Two systematic reviews / meta-analyses showed that thymosin treatment for COVID-19 did not improve clinical outcomes. The safety of thymosin in patients with COVID-19 is unknown, there may be a higher risk of medication. **Conclusion** The effectiveness of thymosin in the treatment of COVID-19 patients is not supported by clear evidence, and thymosin is not recommended for the treatment of COVID-19.

【Key words】 corona virus disease 2019; thymosin; evidence-based medicine evaluation;

新型冠状病毒疫情期间, 诸多药物走入大众视野, 胸腺肽类药物为其中之一。胸腺肽是一种生物反应调

*通信作者: 赵志刚, 博士, 主任药师, 研究方向: 医院药学。E-mail: 1022zzg@sina.com

节因子,通过促进淋巴细胞成熟调节和增强人体免疫机制^[1]。目前国内临床上常用的胸腺肽类药物包括胸腺肽、胸腺五肽和胸腺法新。胸腺肽是从动物胸腺组织中提取的混合多肽;胸腺五肽是人工合成的短肽片段,是胸腺分泌物的一种胸腺生成素Ⅱ的有效部分^[1-2];胸腺法新又称胸腺肽 α_1 ,被认为是胸腺肽的主要活性成分^[3]。由于具有提高免疫功能的作用,胸腺肽类药物被用于新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)的治疗,但其治疗效果仍存在争议。为此,本研究拟通过循证医学评价方法,从临床指南/诊疗方案、系统评价/meta分析及临床试验结果等多个证据层面,对胸腺肽类药物治疗 COVID-19 进行循证评价,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入国内外公开发表的含胸腺肽类药物治疗 COVID-19 的临床实践指南、共识意见及临床疗效及安全性分析的研究,限中文或英文发表。排除标准:①国外指南的翻译版或重复发表的指南或共识意见;②信息不全及无法获取全文;③会议摘要。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 系统检索中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊服务平台、SinoMed、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library 等中英文数据库中胸腺肽类药物治疗 COVID-19 的随机对照试验、队列研究、病例对照研究或系统评价/meta 分析,检索时间为 2019 年 1 月至 2023 年 2 月。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括新型冠状病毒感染、新冠肺炎、胸腺肽、胸腺五肽、胸腺肽 α_1 、胸腺法新等;英文检索词包括 corona virus disease 2019、COVID-19、novel coronavirus pneumonia、SARS-CoV-2、Thymosin、Thymosin α_1 、 $T\alpha_1$ 、Thymalfasin 等。同时,检索医脉通、MCDEX 信息网站、国家卫生健康委员会网站、WHO 指南、国际指南协作网(Guidelines International Network, GIN)、美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)、美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)、英国国家临床示范研究所(National

Institute Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰校际指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)等网站,获取与胸腺肽类治疗 COVID-19 相关的诊疗方案推荐意见及共识等。此外,通过检索中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)及美国临床试验登记网(<https://clinicaltrials.gov/>),查找胸腺肽类治疗 COVID-19 相关临床试验研究。

1.2.2 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立完成文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧,交由第 3 名研究者裁决。指南提取内容:指南名称、发布机构、发布年份、指南类型、推荐建议等。文献资料提取内容:第一作者、发表年份、纳入研究类型、样本量、干预措施、结局指标(病死率、住院时间和 ICU 住院时间与安全性等)指标和研究结论等。

1.2.3 质量评价 采用 AMSTAR 2 量表对纳入的系统评价/meta 进行方法学质量评价,AMSTAR 2 量表共计 16 个条目,包括关键条目 7 个(2、4、7、9、11、13、15)和非关键条目 9 个,每个条目被评为符合、部分符合、不符合,结果分为高级、中级、低级、极低级 4 个等级^[4]。采用 GRADE 分级系统对证据质量等级进行评价,根据评价结果将纳入的系统评价/meta 分析结局指标证据分为高、中、低和极低 4 个等级^[5]。

1.2.4 统计分析 采用 Excel 建立数据库,根据《Cochrane 干预措施系统评价手册》^[6],对纳入的指南/专家共识、系统评价特征以及各结局指标的定性定量分析结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 国内外指南/诊疗方案中关于胸腺肽类药物的推荐情况

初步检索到 350 篇 COVID-19 相关的指南/诊疗方案,通过阅读题目、摘要、全文逐层筛选,最终纳入 7 篇关于胸腺肽类药物用于 COVID-19 的指南/诊疗方案。所有包含胸腺肽类药物推荐建议的治疗方案均来自中国^[7-13],见表 1;WHO 指南^[14]、IDSA 指南^[15]、NIH 指南^[16]、NICE 指南^[17]、SIGN 指南^[18]和国际多学科专家小组指南^[19]在 COVID-19 的治疗方案中均未提及胸腺肽类药物。

表1 胸腺肽类药物用于新型冠状病毒感染的相关指南/诊疗方案推荐情况

指南/方案(发布年份)	发布机构/组织	推荐建议
新型冠状病毒肺炎合并症处置专家建议 ^[7] (2020)	空军军医大学西京医院赴武汉重症医疗队	淋巴细胞显著降低者可给予胸腺肽、重组人IL-2等
重症新型冠状病毒肺炎管理专家推荐意见 ^[8] (2020)	中华医学会重症医学分会;中国医师协会重症医学医师分会;中国病理生理学会危重病医学专业委员会	对淋巴细胞计数低、细胞免疫功能低下的重症患者,建议应用胸腺肽 α_1 治疗
华中科技大学同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎隔离病区患者的诊治流程 ^[9] (2020)	华中科技大学同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎诊疗专家组	如患者淋巴细胞计数降低,建议尽早使用免疫刺激因子如胸腺肽进行皮下注射
广东省新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识(第三版) ^[10] (2020)	广东省药事管理质量控制中心	对淋巴细胞数低、细胞免疫功能低下的重型患者,建议使用免疫调节药物胸腺肽 α_1
新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识 ^[11] (2020)	中国药学会医院药专业委员会	胸腺肽 α_1 (胸腺法新):可应用于淋巴细胞低、细胞免疫功能低下的重型患者
2022版上海市新型冠状病毒感染诊治规范与分级诊疗流程 ^[12] (2022)	上海市2019冠状病毒病临床救治专家组;国家传染病医学中心	每周2次皮下注射胸腺肽,对提高患者免疫功能、阻止病情重症化、缩短排毒时间有一定效果
中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行) ^[13] (2023)	中南大学湘雅医院	淋巴细胞绝对值小于 $0.8 \times 10^9/L$,可考虑应用免疫增强剂,如胸腺肽或静脉丙种球蛋白,增强机体免疫力

国内早期关于COVID-19的治疗方案中,胸腺肽类药物被建议用于免疫调节治疗。一些专家指出,建议对淋巴细胞数低、细胞免疫功能低下的重型患者使用免疫调节药物胸腺肽。国内目前并无相关指南对胸腺肽类药物用于COVID-19做出明确推荐。国内最新诊疗方案中,仅有《2022版上海市新型冠状病毒感染诊治规范与分级诊疗流程》^[12]和《中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行)》^[13]中提到可考虑应用胸腺肽作为免疫增强剂以提高患者免疫功能,但是并未给出证据,仅是专家层面的建议。其他最新COVID-19相关的诊疗方案,如《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[20]《北京协和医院呼吸与危重症医学科新冠肺炎诊疗参考方案(2022年12月版)》^[21]、华西医院《新冠肺炎诊治手册(试行第一版)》^[22]及中华医学会呼吸病学分会最新发表的《奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见》^[23]均未提及胸腺肽类药物。

2.2 胸腺肽类药物治疗新型冠状病毒感染的临床疗效及安全性分析

本研究初步检索到234篇文献,经阅读题目及摘要,排除文献198篇,后阅读全文,最终纳入胸腺肽类药物治疗COVID-19的相关研究9篇,包括2篇RCT^[24-25]、7篇回顾性队列研究(retrospective cohort

studie, RCS)^[26-32],见表2。其中7篇回顾性研究均基于中国人群。纳入的研究样本量为49~2282例不等,大多数研究都关注了COVID-19相关死亡率,其他的结局指标还包括住院时间、ICU住院时间、症状持续时间、未康复率、患者进展为重症的比例、病毒RNA排出时间等。结果显示,有5篇文献报道胸腺肽 α_1 治疗可能对COVID-19危重症患者有益,可降低COVID-19相关死亡率^[24-27, 32]。2篇队列研究结果显示,使用胸腺肽 α_1 与降低COVID-19患者死亡率无关^[28, 31]。检索胸腺肽治疗COVID-19有效性的系统评价/meta分析文献,最终纳入2篇系统评价/meta分析,采用AMSTAR 2质量评价方法对纳入文献进行方法学质量评价。Shang等^[33]的研究1个关键条目不符合,2个非关键条目不符合,方法学评价为低质量。Liu等^[34]的研究仅有1个关键条目符合,3个非关键条目符合,其余均不符合,最终评价为极低质量。

对于胸腺肽治疗COVID-19的疗效,纳入的2篇系统评价/meta分析的结论一致,均不支持在COVID-19患者中使用胸腺肽 α_1 。Liu等^[34]的研究分析了4项RCS,共纳入1498例患者(T α_1 组533例,对照组965例),结果发现胸腺肽 α_1 治疗与COVID-19死亡率之间没有显著相关性[RR=1.24(0.33~4.68), P=0.76]。Shang等^[33]的研究纳入了2项RCT和7项RCS,共计

表2 胸腺肽类药物治疗新型冠状病毒感染的相关研究

第一作者	研究类型	国家	疾病分型	样本量(T/C)	男性(%) (T/C)	年龄(岁,T/C)	结论
Shetty ^[24]	RCT	印度	中、重型	75/30	65.3/73.3	48.5 (35 ~ 62)/ 49.5 (31 ~ 72)	胸腺肽 α_1 可降低 COVID-19 重症患者的死亡率,缩短住院时间
Shehadeh ^[25]	RCT	美国	重型	23/26	61.0/58.0	64 (49 ~ 80)/ 57 (49 ~ 68)	胸腺肽 α_1 在低流量氧支持 COVID-19 患者中比标准护理更快增加 CD ₄ ⁺ T 细胞,并可能在低氧血症和淋巴细胞减少住院患者的管理中发挥作用
Wu ^[26]	RCS	中国	重型/危重型	102/232	33.3/45.3	64.0 (56.0 ~ 69.0)/ 55.0 (40.0 ~ 66.2)	胸腺肽 α_1 可显著降低 COVID-19 危重症患者 28 d 死亡率,减轻急性肺损伤
Liu ^[27]	RCS	中国	重型/危重型	36/40	69.4/50.0	56 (41.3 ~ 69.8)/ 57.5 (53.50 ~ 73.75)	胸腺肽 α_1 可显著降低重型 COVID-19 患者的死亡率,尤其是对 CD ₈ ⁺ T 细胞计数 < 400/ μ L 或 CD ₄ ⁺ T 细胞计数 < 650/ μ L 的 COVID-19 患者
Sun ^[28]	RCS	中国	重型/危重型	327/444	61.8/64.0	64 (55 ~ 71)/ 66 (57 ~ 74)	胸腺肽 α_1 与降低 COVID-19 危重症患者死亡率之间没有相关性
Wang ^[29]	RCS	中国	未分型	68/249	—	—	糖皮质激素、免疫球蛋白、胸腺肽和甘草酸铵治疗的重型 COVID-19 患者,患者出现致命结局的风险较高
Liu ^[30]	RCS	中国	未分型	306/1976	53.9/51.9	57.9 \pm 14.5/ 58.4 \pm 14.5	COVID-19 患者使用胸腺肽 α_1 与未恢复率增加相关,尤其是在疾病严重程度较高的患者中
Huang ^[31]	RCS	中国	非重型	232/1156	59.1/62.3	38 (28 ~ 53)/ 34 (26 ~ 47)	胸腺肽 α_1 可缩短非重症 COVID-19 患者的病毒 RNA 排出时间和住院时间,但不能阻止 COVID-19 进展和降低 COVID-19 相关死亡率
王涛 ^[32]	RCS	中国	未分型	31/64	54.8/39.1	53.55 \pm 12.13/ 50.47 \pm 18.67	胸腺肽 α_1 辅助治疗可能改善 COVID-19 患者 28 d 死亡率及炎症反应

注:RCT表示随机对照试验;RCS表示回顾性队列研究;T/C表示试验组/对照组;—表示未提及

纳入 5352 例患者(T α_1 组 1152 例,对照组 4200 例)。研究结果表明,胸腺肽 α_1 治疗与 COVID-19 患者的死亡率[RR= 1.11 (0.83 ~ 1.47), P= 0.48]、住院时间[MD = 1.90 (-4.31 ~ 8.11), P = 0.55]、ICU 住院时间[MD = 0.79 (-6.35 ~ 7.94), P = 0.83]以及有创机械通气率[RR = 0.51 (0.11 ~ 2.45), P> 0.05]之间均没有显著的相关性^[33]。采用 GRADE 分级系统分别对 Shang 等^[33]和 Liu 等^[34]的研究证据质量进行评价,分别评为低质量和极低质量。

安全性方面,2023 年 1 月 9 日国家药品监督管理局在胸腺肽注射剂说明书,对胸腺肽注射剂增加了黑框警告。具体内容:胸腺肽注射剂可致严重过敏反应(包括过敏性休克),严重者可导致死亡,建议在有抢救

条件的医疗机构使用,用药前应仔细询问患者用药史和过敏史,用药过程中应对患者密切观察,一旦出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。本研究未检索到关于胸腺肽治疗 COVID-19 的安全性的系统评价/meta 分析文献。Shetty 等^[24]和 Shehadeh 等^[25]的研究报道了胸腺肽 α_1 治疗期间的不良事件,如呼吸衰竭、鼻出血、血栓栓塞等,但均未发现与胸腺肽 α_1 相关。2 项研究报道胸腺肽 α_1 治疗期间未出现过敏反应及药疹^[25,31]。Liu 等^[30]研究发现,与对照组相比,胸腺肽 α_1 组的未康复率更高(21.2% 比 14.6%,风险比为 1.5)、住院死亡率更高(20.2% 比 13.7%)、插管率更高(10.1% 比 5.3%)、ARDS 发生率更高(33.9% 比 25.2%)、急性肾损伤发生率更

高(8.4%比3.3%),认为在COVID-19患者中使用胸腺肽 α_1 与未康复率增加相关。Wang等^[29]研究观察到接受糖皮质激素、免疫球蛋白、胸腺肽和甘草酸铵治疗患者发生致死性结局的高风险,不支持对COVID-19住院患者进行免疫调节治疗。

2.3 胸腺肽类药物治疗新型冠状病毒感染的临床试验统计

通过检索中国临床试验注册中心及美国临床试验登记网中关于胸腺肽治疗COVID-19的相关临床试验,初步检索到6篇研究,包括5篇干预性研究和1篇观察性研究。其中2项研究的目的是胸腺肽对COVID-19感染的预防作用。4项关于胸腺肽治疗COVID-19的研究中,3项来自中国,1项来自美国;2项为探索单药治疗的研究,2项为探索多药联合治疗的研究,见表3。所有研究的样本量均较小(30~120例),且尚未获得研究成果。

3 讨论

虽然我国早期诊疗方案推荐胸腺肽类药物可应用淋巴细胞数低、细胞免疫功能低下的重型患者,但

随着新型冠状病毒致病力的减弱和临床研究证据的增加,我国最新发布的诊疗方案,如《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》《奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见》等并未提及胸腺肽类药物用于COVID-19的免疫增强治疗。此外,分析国外临床指南/诊疗方案,不论是WHO,国际多学科专家小组、美国国家卫生研究院和英国国家卫生和临床示范研究所等相关指南均没有推荐胸腺肽用于COVID-19的治疗。在系统评价和meta分析层面,2篇meta分析结果均显示胸腺肽对于COVID-19患者的治疗效果并没有出现显著成果,同时可能存在更高的用药风险。从注册的临床试验来看,目前针对胸腺肽类药物用于治疗COVID-19的相关研究较少,且均未报告研究结果,期待更多设计严谨的高质量RCT研究提供更高质量的循证证据。

综上所述,目前并没有足够的证据支持胸腺肽在COVID-19重症患者中的获益,所以不推荐胸腺肽类药物用于治疗新型冠状病毒感染的治疗,胸腺肽类药物对于COVID-19危重症患者的临床疗效和安全性还需要进一步的临床试验验证。

表3 胸腺肽类药物治疗新型冠状病毒感染获得结果的临床试验统计

登记号	名称	国家	研究类型	干预措施	起止时间	结局指标
ChiMCTR2000003220	中西医结合治疗对重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的疗效观察	中国	观察性	胸腺肽 α_1 +麻杏石甘汤和银翘散加减	2020-03-01至08-01	28 d死亡率
ChiCTR2000029541	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽 α_1 联合治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机、开放、对照临床研究	中国	干预性	达芦那韦/考比司他片+胸腺肽 α_1 针洛匹那韦/利托那韦片+胸腺肽 α_1 针	2020-02-01至12-01	新冠病毒核酸检测阴性时间;全因病死率;呼吸道症状体征改善时间;住院时间/ICU时间;辅助供氧或机械通气需求;肺部CT改善状况等
NCT04268537	Immunoregulatory Therapy for 2019-nCoV-induced Severe Pneumonia Patients	中国	干预性, 2期	PD-1 阻断抗体胸腺肽 α_1	2020-02-10至10-31	肺损伤评分;全因病死率;ICU时间;淋巴细胞计数等
NCT04487444	A Pilot Trial of Thymalfasin (Ta1) to Treat COVID-19 Infection in Patients With Lymphocytopenia	美国	干预性, 2期	胸腺肽 α_1	2020-09-10至2023-06	恢复时间;生存率;住院时间/ICU时间;辅助供氧或机械通气需求等

【参考文献】

- [1] 孙露, 张弢. 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.
- [2] 刘秀珍, 刘建军, 李俊峰. 胸腺肽类药物在脓毒症患者中的应用研究进展 [J]. 中国药业, 2022, 31(7): 124-127.
- [3] Dominari A, Hathaway D, Pandav K, et al. Thymosin alpha 1: a comprehensive review of the literature [J]. World J Virol, 2020, 9(5): 67-78.
- [4] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(01): 101-108.
- [5] 黄桥, 任相颖, 张蓉, 等. GRADE 在我国临床实践指南/专家共识中的应用研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(12): 1457-1462.
- [6] The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [M/OL]. (2011-03-10) [2023-02-14]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [7] 空军军医大学西京医院赴武汉重症医疗队. 新型冠状病毒肺炎合并症处置专家建议 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(1): 1-5.
- [8] 中华医学会重症医学分会, 中国医师协会重症医学医师分会, 中国病理生理学会危重病医学专业委员会. 重症新型冠状病毒肺炎管理专家推荐意见 [J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2020, 6(1): 1-11.
- [9] 华中科技大学同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎诊疗专家组. 华中科技大学同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎隔离病区患者的诊治流程 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(2): 80-83.
- [10] 广东省药事管理质量控制中心. 广东省新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识(第三版) [J/OL]. (2020-03-06) [2023-02-14]. http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw_gzdt/content/post_2924849.html.
- [11] 中国药学会医院药专业委员会. 新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(6): 593-605.
- [12] 上海市 2019 冠状病毒病临床救治专家组, 国家传染病医学中心. 2022 版上海市新型冠状病毒感染诊治规范与分级诊疗流程 [J/OL]. (2023-01-06) [2023-02-14]. <https://new.qq.com/rain/a/20230106A02KRJ00>.
- [13] 中南大学湘雅医院. 中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行) [J/OL]. (2023-01-04) [2023-02-14]. https://mp.weixin.qq.com/s/2JH6mAkh_A_QqPvQl6Z-Q.
- [14] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [M/OL]. (2023-01-25) [2023-02-14]. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>.
- [15] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [J]. Clin Infect Dis, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa478. Online ahead of print.
- [16] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [M/OL]. (2023-01-14) [2023-02-14]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [17] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 Rapid Guideline: Managing COVID-19 [M/OL]. (2022-06-21) [2023-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571450/>.
- [18] Health Protection Scotland. Definitions of patients at high risk of COVID-19 infection, for shielding [M/OL]. (2020-09-12) [2023-02-14]. https://www.sign.ac.uk/media/1373/sg_shielding_guidance.pdf.
- [19] Liu E, Smyth RL, Li Q, et al. Guidelines for the prevention and management of children and adolescents with COVID-19 [J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(12): 4019-4037.
- [20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(1): 1-9.
- [21] 北京协和医院呼吸与危重症医学科. 北京协和医院呼吸与危重症医学科新冠肺炎诊疗参考方案(2022 年 12 月版) [J/OL]. (2022-12-26) [2023-02-14]. <https://mp.weixin.qq.com/s/8lwoZ6LE1RxDaXxhkl-ltw>.
- [22] 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科. 新型冠状病毒肺炎诊治手册(试行第一版) [J/OL]. (2022-12-25) [2023-02-14]. <https://mp.weixin.qq.com/s/kyjWMhRuqvgFGBmpfA4o9w>.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专家组. 奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(2): 101-110.
- [24] Shetty A, Chandrakant NS, Darnule RA, et al. A Double-blind multicenter two-arm randomized placebo-controlled phase-III clinical study to evaluate the effectiveness and safety of thymosin α_1 as an add-on treatment to existing standard of care treatment in moderate-to-severe COVID-19 patients [J]. Indian J Crit Care Med, 2022, 26(8): 913-919.
- [25] Shehadeh F, Benitez G, Mylona EK, et al. A Pilot trial of thymalfasin (thymosin- α -1) to treat hospitalized patients with hypoxemia and lymphocytopenia due to coronavirus disease 2019 infection [J]. J Infect Dis, 2023, 227(2): 226-235.
- [26] Wu M, Ji JJ, Zhong L, et al. Thymosin alpha 1 therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106873.
- [27] Liu Y, Pan Y, Hu Z, et al. Thymosin Alpha 1 Reduces the Mortality of Severe Coronavirus Disease 2019 by Restoration of Lymphocytopenia and Reversion of Exhausted T Cells [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(16): 2150-2157.
- [28] Sun Q, Xie J, Zheng R, et al. The effect of thymosin α_1 on mortality of critical COVID-19 patients: a multicenter retrospective study [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107143.
- [29] Wang Y, Yan X, Huang C, et al. Risk factors of mortality and contribution of treatment in patients infected with COVID-19: a retrospective propensity score matched study [J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(1): 13-19.
- [30] Liu J, Shen Y, Wen Z, et al. Efficacy of thymosin alpha 1 in the treatment of COVID-19: a multicenter cohort study [J]. Front Immunol, 2021, 12: 673693.
- [31] Huang C, Fei L, Xu W, et al. Efficacy Evaluation of thymosin alpha 1 in non-severe patients with COVID-19: a retrospective cohort study based on propensity score matching [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 664776.
- [32] 王涛, 林秋海, 谢云, 等. 胸腺肽 α_1 用于新型冠状病毒肺炎的辅助治疗——一项回顾性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(5): 497-501.
- [33] Shang W, Zhang B, Ren Y, et al. Thymosin alpha1 use in adult COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109584.
- [34] Liu T, Liu S, Li T, et al. Thymosin α_1 use is not associated with reduced COVID-19 mortality [J]. Am J Emerg Med, 2022, 53: 252-253.

收稿日期: 2023-02-16 本文编辑: 杨昕