

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.026

TACE 术联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗原发性肝癌并发门静脉癌栓的疗效及对免疫功能的影响 *

龙 利¹ 石荣书² 胡天刚³ 赵景昊³ 秦 伟^{3Δ}

(1 遵义医科大学研究生院 贵州 遵义 563000;

2 遵义医科大学附属医院介入科 贵州 遵义 563000; 3 遵义医科大学 遂宁市中心医院介入中心 四川 遂宁 629000)

摘要 目的:研究经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗原发性肝癌并发门静脉癌栓的疗效及对免疫功能的影响。**方法:**选择 2018 年 9 月~2020 年 2 月我院的 55 例原发性肝癌并发门静脉癌栓患者,根据治疗方法分为两组。两组均开展 TACE 术,观察组联用胸腺肽 $\alpha 1$ 。比较两组的白蛋白(Albumin, ALB)、谷氨酸转氨酶(glutamate aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清白介素(interleukin, IL)-4、IL-2 和 IL-6 水平。**结果:**观察组的有效率明显高于对照组(35.71% vs 18.52%, $P < 0.05$);治疗后,两组的 ALB、CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺ 水平明显升高($P < 0.05$), ALT、TBIL、AST、血清 IL-4、IL-2、IL-6 水平、CD8⁺ 明显降低($P < 0.05$), 且观察组上述指标明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**TACE 术联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对于原发性肝癌并发门静脉癌栓有显著的疗效,能改善其肝功能和免疫功能,降低血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平。

关键词:TACE 术;胸腺肽 $\alpha 1$;原发性肝癌;门静脉癌栓;肝功能;细胞因子

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)05-923-04

Effect of TACE Combined with Thymosin $\alpha 1$ on Primary Liver Cancer Complicated with Portal Vein Tumor Thrombus*

LONG Li¹, SHI Rong-shu², HU Tian-gang³, ZHAO Jing-hao³, QIN Wei^{3Δ}

(1 Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563000, China;

2 Department of Intervention, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563000, China;

3 Zunyi Medical University Intervention Center, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, 629000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with thymosin $\alpha 1$ in the treatment of primary liver cancer complicated with portal vein tumor thrombus and its influence on immune function. **Methods:** A total of 55 patients with primary liver cancer complicated with portal vein tumor thrombus, who were treated in Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from September 2018 to February 2020, were selected and randomly divided into two groups. TACE was performed in both groups, and thymosin $\alpha 1$ was used in the observation group. The levels of albumin (ALB), glutamic acid transaminase (ALT), total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST), serum interleukin (IL-4, IL-2 and IL-6) were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (35.71% vs 18.52%, $P < 0.05$); after treatment, the levels of ALB, CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺, and CD4⁺ in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$). ALT, TBIL, AST, serum IL-4, IL-2, IL-6 levels, and CD8⁺ were significantly reduced ($P < 0.05$), and the above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** TACE combined with thymosin $\alpha 1$ has a significant effect on primary liver cancer complicated with portal vein tumor thrombus. It can improve the liver function and immune function, and reduce the serum levels of IL-4, IL-2 and IL-6.

Key words: TACE; Thymosin $\alpha 1$; Primary Liver Cancer; Portal Vein Tumor Thrombus; Liver Function; Cell Factors

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2021)05-923-04

前言

由于肝脏的生物学特点和解剖结构特点,在原发性肝癌患者的自然病程中容易对门静脉系统造成侵犯,从而形成门静脉

癌栓^[1]。门静脉癌栓能引起肝外转移、肝内播散性转移、肝功能衰竭、门静脉高压等,影响患者的预后和生命安全^[2,3]。原发性肝癌患者发生门静脉癌栓的概率大约为 44.0%~62.2%,预后往往极差,患者的生存时间平均仅有 2.7~4.0 个月^[4]。目前,对于

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研基金项目(150087)

作者简介:龙利(1988-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:介入放射学,电话:13378257178, E-mail: cddsa333@163.com

Δ 通讯作者:秦伟(1972-),男,硕士,主任医师,研究方向:介入放射学,电话:13982548611, E-mail: snDSA@163.com

(收稿日期:2020-08-23 接受日期:2020-09-17)

原发性肝癌并发门静脉癌栓的治疗主要强调进行多学科综合治疗,包括 TACE 术、手术切除、放射治疗、微波消融、药物治疗及靶向治疗等。随着近些年介入技术的飞速发展,TACE 术对肝癌患者的疗效也不断提高,其临床完全缓解率可以接近 40%^[5,6]。但 TACE 术对肿瘤增殖的抑制效果并不彻底,无法阻断侧支循环的建立、门静脉供血,必须多次重复进行治疗,且会严重损伤肝癌患者的免疫功能。胸腺肽 α 1 是一种细胞免疫调节剂,促进 T 淋巴细胞的生成,增强机体内的成熟 T 淋巴细胞对抗原刺激的反应,增强细胞免疫^[7,8]。近些年来,胸腺肽 α 1 逐渐被应用于增强恶性肿瘤患者术后的免疫功能,且取得了较好的效果。因此,本研究将 TACE 术以及胸腺肽 α 1 联用于原发性肝癌并发门静脉癌栓的治疗中,并分析其对肝功能、细胞因子以及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 9 月~2020 年 2 月于我院诊治的 55 例原发性肝癌并发门静脉癌栓患者,纳入标准:(1)经肝穿刺活检确诊;(2)且经影像学查明确患者同时并发门静脉癌栓;(3)均知情同意。排除标准:(1)伴有消化道出血、肝性脑病或者大量腹水等严重并发症的患者;(2)以往进行过肝移植、肝癌手术、局部放射治疗或者物理消融治疗的患者;(3)全身衰竭无法耐受 TACE 术治疗的 I V 型门静脉癌栓患者;(4)免疫系统缺陷患者;(5)存在严重的凝血机制障碍患者。根据治疗方法分为两组。观察组 28 例,男 15 例,女 13 例;年龄 32~75 岁,平均(57.93 $\pm$ 5.42)岁;肿瘤直径 4~12 cm,平均(6.92 $\pm$ 1.34)cm;Child-Pugh 分级:A 级患者 17 例(60.71%)、B 级患者 11 例(39.29%)。对照组 27 例,男 16 例,女 11 例;年龄 32~75 岁,平均(58.14 $\pm$ 4.27)岁;肿瘤直径 4~12 cm,平均(6.73 $\pm$ 1.56)cm;Child-Pugh 分级:A 级患者 17 例(62.96%)、B 级患者 10 例(37.04%)。两组的基线资料具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

TACE 术的方法:采取 Seldinger 术对两组患者的股动脉经

皮穿刺插管,将 5F 导管插入至患者的肿瘤供血动脉中,必要时可以进行微导管超选择,准确地确定靶血管的具体部位,插入微导管后,注入奥沙利铂 150 mg、5-氟尿嘧啶 1.0 g 和亚叶酸钙 0.3 g,在透视下慢慢地注入 7~25 mL 的超液态碘化油,如果原发性肝癌并发门静脉癌栓患者存在动静脉瘘,则需要先使用 Embosphere 栓塞微球或明胶海绵条实施栓塞,然后再进行血管造影,仔细观察患者的病灶状况。TACE 术总计治疗 2~3 次,治疗间隔为一个月。观察组:联合在 TACE 术后当天、TACE 术后 3 d 和 TACE 术后 5 d 皮下注射 1.6 mg 的胸腺肽 α 1(四川源基制药有限公司,国药准字 H20020544),每天 1 次。

1.3 观察指标

参照实体瘤的疗效标准^[9]:①完全缓解(CR):患者的肿瘤结节基本消失,维持时间超过一个月;②部分缓解(PR):患者肿瘤各病灶最大两垂直径之积总和的降低幅度大于 50%,维持时间超过一个月;③稳定(SD):患者各病灶最大两垂直径之积总和降低幅度 $<50\%$,增大 $<25\%$,且维持时间超过一个月;④恶化(PD):出现癌性胸腹水和新的病灶。有效率为 PR+CR 患者例数的所占比。

治疗前后,两组空腹采集 5 mL 上肢静脉血,采取 DDG-3300K 肝功能检测仪检查白蛋白(ALB)、谷氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)以及天冬氨酸转氨酶(AST);采用 ELISA 法检测血清白介素(IL)-4、IL-2 和 IL-6 水平;采取流式细胞仪法检测 CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、CD8⁺和 CD4⁺,试剂盒均购自上海雅吉生物科技有限公司。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

观察组的有效率[35.71%(10/28)]明显高于对照组[18.52%(5/27)]($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the effect between two groups [n(%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	The total effect rate
Control group	27	1(3.70)	4(14.81)	12(44.44)	10(37.04)	5(18.52)
Observation group	28	3(10.71)	7(25.00)	11(39.29)	7(25.00)	10(35.71)*

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 两组 ALB、ALT、TBIL 和 AST 水平对比

治疗后,两组的 ALB 水平明显升高($P<0.05$),ALT、TBIL 和 AST 水平明显降低($P<0.05$),且观察组明显优于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平对比

治疗后,两组的血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平明显降低($P<0.05$),且观察组的血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平明显更低($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组免疫功能对比

治疗后,两组的 CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、CD8⁺和 CD4⁺明显改善($P<0.05$),且观察组原发性肝癌并发门静脉癌栓患者的 CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、CD8⁺和 CD4⁺明显优于对照组($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

大多数的原发性肝癌病人来医院就诊时已经发展至中晚期,其患病率大约占世界的 50%,非常不利于我国人民的生命安全^[10-13]。患者在中晚期常常并发门静脉癌栓,不但会加重门

表 2 两组治疗前后的 ALB、ALT、TBIL 和 AST 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of ALB, ALT, TBIL and AST before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n		ALB(g/L)	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	AST(U/L)
Control group	27	Before treatment	42.39 $\pm$ 5.47	141.73 $\pm$ 12.45	63.74 $\pm$ 11.28	109.83 $\pm$ 14.25
		After treatment	46.38 $\pm$ 10.27 [#]	113.67 $\pm$ 10.24 [#]	45.39 $\pm$ 7.24 [#]	71.32 $\pm$ 10.45 [#]
Observation group	28	Before treatment	41.64 $\pm$ 6.72	140.82 $\pm$ 13.57	62.25 $\pm$ 12.26	108.47 $\pm$ 15.36
		After treatment	50.14 $\pm$ 12.15 ^{*#}	90.36 $\pm$ 10.27 ^{*#}	29.14 $\pm$ 3.57 ^{*#}	43.89 $\pm$ 5.72 ^{*#}

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with before treatment, [#] $P<0.05$.

表 3 两组治疗前后的血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum IL-4 and IL-2 levels before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n		IL-4(pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-6(ng/L)
Control group	27	Before treatment	36.29 $\pm$ 4.47	53.62 $\pm$ 10.14	26.13 $\pm$ 2.39
		After treatment	27.13 $\pm$ 3.62 [#]	37.14 $\pm$ 5.48 [#]	20.46 $\pm$ 2.17 [#]
Observation group	28	Before treatment	35.78 $\pm$ 3.49	52.49 $\pm$ 11.63	26.74 $\pm$ 3.59
		After treatment	19.45 $\pm$ 1.48 ^{*#}	24.13 $\pm$ 2.25 ^{*#}	15.39 $\pm$ 1.42 ^{*#}

表 4 两组治疗前后的免疫功能对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of immune function before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD3 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)
Control group	27	Before treatment	1.11 $\pm$ 0.19	54.27 $\pm$ 11.49	28.14 $\pm$ 3.49	28.14 $\pm$ 2.25
		After treatment	1.31 $\pm$ 0.24 [#]	59.14 $\pm$ 13.62 [#]	25.13 $\pm$ 2.71 [#]	33.65 $\pm$ 3.41 [#]
Observation group	28	Before treatment	1.12 $\pm$ 0.20	53.82 $\pm$ 12.14	28.27 $\pm$ 4.26	27.69 $\pm$ 2.38
		After treatment	1.53 $\pm$ 0.34 ^{*#}	64.38 $\pm$ 14.25 ^{*#}	22.63 $\pm$ 1.14 ^{*#}	38.72 $\pm$ 4.59 ^{*#}

静脉高压,阻断肠道血液回流,导致消化道大出血,引起肝内的播散性转移,而且会造成食管静脉曲张并出血和肝硬化速度加快^[14]。传统的疗法主要为采取手术将患者的癌栓和原发病灶予以切除,但由于确诊时已属于中晚期,丧失了手术治疗的时机和意义。TACE 术已成为不能应用外科手术切除肝癌患者的重要治疗手段,但是由于肝脏具有门静脉以及肝动脉的双重血液供应,即使阻断了机体的肝动脉供血,门静脉依然可以供血,而且在肝脏内外看可以通过侧支循环的建立、栓塞血管的再通和肿瘤周边的血管相通,造成肝脏肿瘤的复发或者继续生长^[15,16]。另外,TACE 术不能完全清除机体中的癌细胞,残留的癌细胞需要通过机体的免疫功能进行杀灭,但是 TACE 术会导致免疫功能下降^[17]。因而,单一应用 TACE 术的效果并不十分理想。

胸腺素属于一种常见的多肽激素,主要由机体内的胸腺组织上皮细胞分泌,其中的胸腺肽 $\alpha 1$ 作为纯化生物因子,具有增强淋巴细胞的功能和促进患者体内细胞因子的分泌的作用,能有效调控胸腺依赖性 T 淋巴细胞的成熟和分化^[18-20]。且胸腺肽 $\alpha 1$ 可以产生一定程度的内分泌素样效果,可以在人体某一个器官的发育过程中产生重要的作用,能加快血管内皮细胞的生长速度,由于肝细胞是比较特殊的一种腺上皮细胞,临床研究认为胸腺肽 $\alpha 1$ 可以影响肝细胞的再生过程^[21-24]。本研究观察组肝功能指标明显优于对照组。表明胸腺肽 $\alpha 1$ 能明显改善原发性肝癌并发门静脉癌栓患者 TACE 术后的肝功能。其因为,胸腺肽 $\alpha 1$ 通过增强患者免疫功能,能减轻肝脏炎症反应,

明显减少患者机体内 T 淋巴细胞的数量,从而减轻肝脏损伤。陈志杨^[25]对 34 例原发性肝癌患者,在 TACE 术后采取异甘草酸镁以及胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗,患者的肝功能明显改善。与本研究结果一致。

在恶性肿瘤患者机体内的微环境中,免疫细胞能生成和分泌大量的细胞因子,是确保恶性肿瘤患者免疫功能正常的关键。Th2 细胞可以分泌 IL-4,有效促进体液免疫反应,而且血清 IL-4 水平可以随病情的进展而不断升高。Th1 细胞可以生成 IL-2,有效促进细胞免疫,在抗肿瘤免疫过程中具有重要的效果。研究发现,与健康人相比,原发性肝癌病人的血清 IL-2 水平显著升高,提示 IL-2 参与了肝癌的发病过程。IL-6 主要由 B 细胞、抗原递呈细胞(树突细胞以及巨噬细胞)、T 细胞、成骨细胞、非造血细胞(如内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、星形细胞等)、肿瘤细胞、系膜细胞等分泌。IL-6 是一种具有促进细胞增殖及分化、调节免疫反应、促进血细胞生成等多种功能的细胞因子,且在肿瘤的发生中有一定的作用。IL-6 可以通过促进肿瘤血管的生成、调控与细胞周期相关的基因、加快肿瘤干细胞发生自我更新的速度以及调节机体局部的炎症环境等作用机制参与肿瘤的发生以及发展过程。观察组的血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平明显更低。表明 TACE 术联合胸腺肽 $\alpha 1$ 能有助于降低血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平,提高免疫功能。胸腺肽 $\alpha 1$ 作为一种免疫细胞激活剂,其具有调节细胞免疫以及促进淋巴细胞生成等多种效应机制。我们的研究与于兰等的研究结果相一

致,该学者探究胸腺肽 $\alpha 1$ 联合 TACE 对原发性肝癌血清 IL-2、IL-4、T 细胞亚群的影响,结果显示治疗后两组血清 IL-2、IL-4 均降低,且 TACE 治疗联合胸腺肽组显著低于 TACE 治疗组,同时两组治疗后的血清 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ 水平均升高, $CD8^+$ 降低,且 TACE 治疗联合胸腺肽组的变化优于 TACE 治疗组。

综上所述,TACE 术联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对于原发性肝癌并发门静脉癌栓有显著的疗效,能改善其肝功能和免疫功能,降低血清 IL-4、IL-2 和 IL-6 水平。本研究也存在一定的不足,样本量少,结果存在一定的偏倚,同时由于时间问题,没有对患者进行随访观察,将在后续继续追踪研究。

参考文献(References)

- [1] Chen ZW, Lin ZY, Chen YP, et al. Clinical efficacy of endovascular radiofrequency ablation in the treatment of portal vein tumor thrombus of primary hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Research & Therapeutics, 2018, 14(1): 145-149
- [2] Jing X, Lin T, Xuewu G, et al. Analysis of influencing factors of portal vein tumor thrombus in primary liver cancer[J]. Cancer Research and Clinic, 2018, 30(9): 610-612
- [3] Ye JZ, Wang YY, Bai T, et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the Asia-Pacific region beyond the barcelona clinical liver cancer treatment algorithms: A review and update[J]. Oncotarget, 2017, 8(54): 93258-93278
- [4] Cao J, Wang Z, Wu S, et al. Analysis of surgical treatment and prognostic factors for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Translational Cancer Research, 2017, 6(1): 247-253
- [5] 李天纵, 安天志, 周石. 肝细胞癌患者 TACE 术后 miR-122 水平与 CT 灌注参数间的相关性分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(11): 1225-1228
- [6] Wei-Dong W, Li-Hua Z, Jia-Yan N, et al. Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Versus Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria: A Meta-Analysis [J]. Korean Journal of Radiology, 2018, 19(4): 613-622
- [7] Kim J, Hyun J, Wang S, et al. Thymosin beta-4 regulates activation of hepatic stellate cells via hedgehog signaling [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): e3815
- [8] 王晨, 李俏俏, 叶舒婷, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者白细胞介素-33 水平及免疫功能的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(6): 450-452
- [9] Kudo M, Arizumi T, Ueshima K. Assessment for retreatment (ART) score for repeated transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 59 (13): 2424-2425
- [10] Akinyemiju T, Abera S, Ahmed MM, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. JAMA Oncology, 2017, 3 (12): 1683-1691
- [11] Aliberti C, Carandina R, Sarti D, et al. Transarterial chemoembolization with DC Bead LUMI™ radiopaque beads for primary liver cancer treatment: preliminary experience [J]. Future Oncology, 2017, 13(25): 2243-2252
- [12] Shiani A, Narayanan S, Pena L, et al. The Role of Diagnosis and Treatment of Underlying Liver Disease for the Prognosis of Primary Liver Cancer[J]. Cancer Control, 2017, 24(3): 107327481772924
- [13] Lowdon RF, Wang T. Epigenomic annotation of noncoding mutations identifies mutated pathways in primary liver cancer [J]. PLoS ONE, 2017, 12(3): e0174032
- [14] Zhang XZ, Tu J J, Chen W, et al. Gallbladder cancer with tumor thrombus in the portal vein: A case report[J]. Medicine, 2018, 97(16): e0271
- [15] Jinbin C, Jia H, Minshan C, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus hepatectomy in hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: a meta-analysis of 1683 patients[J]. J Cancer, 2017, 8(15): 2984-2991
- [16] Yang Hai-tao, Zhou, Si-jing, Shen, Rui-fen, et al. Evaluation on Efficacy and Safety of Arsenic Trioxide Plus Transcatheter Arterial Chemoembolization Versus Transcatheter Arterial Chemoembolization alone for Unresectable Primary Liver Cancer [J]. Asian Pacific J Cancer Prevention Apjcp, 2017, 18(10): 2695-2701
- [17] Sandow TA, Arndt SE, Albar AA, et al. Assessment of Response to Transcatheter Arterial Chemoembolization with Doxorubicin-eluting Microspheres: Tumor Biology and Hepatocellular Carcinoma Recurrence in a 5-year Transplant Cohort [J]. Radiology, 2017, 286 (3): e170731
- [18] Fanwen W, Tingting Y, Heng Z, et al. Thymosin Alpha-1 Fc Modulates the Immune System and Down-regulates the Progression of Melanoma and Breast Cancer with a Prolonged Half-life[J]. entific Reports, 2018, 8(1): 12351-12353
- [19] Schmidt M, Toplak A, Rozeboom HJ, et al. Design of a substrate-tailored peptidase variant for the efficient synthesis of thymosin- $\alpha 1$ [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2018, 16(4): 609-618
- [20] Fanwen W, Bin L, Pengcheng F, et al. Immunomodulatory and enhanced antitumor activity of a modified thymosin $\alpha 1$ in melanoma and lung cancer[J]. Internat J Pharmaceutics, 2018, 547(1-2): 611-620
- [21] Chi LH, Chang WM, Chang YC, et al. Global Proteomics-based Identification and Validation of Thymosin Beta-4 X-Linked as a Prognostic Marker for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. entific Reports, 2017, 7(1): e9031
- [22] Navolotskaya EV, Sadovnikov VB, Zinchenko DV, et al. $\alpha 1$ -Thymosin, $\alpha 2$ -interferon, and the LKEKK syntetic peptide inhibit the binding of the B subunit of the cholera toxin to intestinal epithelial cell membranes [J]. Russian J Bioorganic Chemistry, 2017, 43(6): 673-677
- [23] Wang G, He F, Xu Y, et al. Immunopotentiator Thymosin Alpha-1 Promotes Neurogenesis and Cognition in the Developing Mouse via a Systemic Th1 Bias[J]. Neuroence Bulletin, 2017, 33(6): 675-684
- [24] Matteucci C, Grelli S, Balestrieri E, et al. Thymosin alpha 1 and HIV-1: Recent advances and future perspectives [J]. Future Microbiology, 2017, 12(2): 141-155
- [25] 陈志杨. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合异甘草酸镁对原发性肝癌 TACE 术后患者肝功能及血清 T 淋巴细胞的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(9): 895-898