

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.015  
文章编号: 1005-8982(2020)08-0079-06

## 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合阿帕替尼对原发性肝癌 TACE 术后患者免疫功能及疗效的影响\*

段瑞芳, 杨道坤, 魏帅, 陈宝鑫, 司常云

(新乡医学院第一附属医院 感染科, 河南 新乡 453000)

**摘要:目的** 研究胸腺肽  $\alpha 1$  联合阿帕替尼对经导管动脉栓塞化疗(TACE)术后的原发性肝癌(PHC)患者免疫功能及疗效的影响。**方法** 选取2016年1月—2018年4月于新乡医学院第一附属医院就诊的84例确诊为PHC并接受TACE治疗的患者,使用随机数字表法分为对照组及实验组。所有患者在TACE术后第1天开始口服阿帕替尼,而实验组同时给予胸腺肽  $\alpha 1$  治疗。比较两组的免疫功能、肝功能和不良反应。**结果** 对照组随访1年后病死率较实验组高( $P < 0.05$ ),两组治疗前和治疗后1、3及6个月的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),随着治疗时间的延长,患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平均呈升高趋势,血清CD8<sup>+</sup>水平呈下降趋势( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前和治疗后1、3及6个月的ALT和AST比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),随着治疗时间的延长,两组AST和TBIL呈降低趋势( $P < 0.05$ )。两组治疗后Child-pugh分级比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。实验组疾病控制率较对照组高( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 胸腺肽  $\alpha 1$  联合阿帕替尼可显著提高TACE后PHC患者的免疫力和疾病控制率,肝功能恢复效果佳,且无难以控制的不良反应。

**关键词:** 肝肿瘤;免疫;治疗结果

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

## Effect of thymosin $\alpha 1$ combined with Apatinib on immune function and therapeutic effect in patients with primary hepatic carcinoma after TACE\*

Rui-fang Duan, Dao-kun Yang, Shuai Wei, Bao-xin Chen, Chang-yun Si

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of thymosin  $\alpha 1$  combined with apatinib on immune function and efficacy in patients with primary hepatic carcinoma (PHC) after TACE. **Methods** From January 2016 to April 2018, 84 patients with primary hepatic carcinoma who underwent TACE at the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College were randomly divided into the control group and the experimental group. All patients received oral apatinib on the first day after TACE, while the experimental group received thymosin  $\alpha 1$  treatment. The immune function, liver function and adverse reactions of the two groups were recorded. **Results** The mortality of the control group

收稿日期: 2019-10-23

\*基金项目: 河南省卫生科技攻关工程(No: 182102311234)

[通信作者] 杨道坤, E-mail: ydkfy123@126.com; Tel: 15136780279

was higher than that of the experimental group after one-year follow-up ( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences in the levels of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  and  $CD8^+$  between the two groups before and 1, 3 and 6 months after treatment ( $P < 0.05$ ). With the prolongation of the treatment time, the concentrations of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  in the serum of the patients increased, and the levels of  $CD8^+$  in the serum decreased ( $P < 0.05$ ). The difference of ALT and AST between the two groups before and 1, 3 and 6 months after treatment was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was significant difference in child Pugh between the two groups ( $P < 0.05$ ). The disease control rate of the experimental group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Thymosin  $\alpha 1$  combined with apatinib can significantly improve the immunity and disease control rate of PHC patients after TACE. The effect of liver function recovery is good, and there is no adverse reaction that is difficult to control.

**Keywords:** liver neoplasms; immune; therapeutic effect

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 为全球发病率极高的肿瘤之一, 其恶性程度高, 患者预后极差<sup>[1-3]</sup>。因为 PHC 的发生隐匿, 进展迅速, 所以被诊断时已错失手术切除机会, 但患者可以接受经导管动脉栓塞化疗 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)<sup>[4]</sup>。通过肝动脉化疗栓塞阻碍血液到肿瘤组织, 引起组织坏死, 是 TACE 治疗的主要原理<sup>[5]</sup>。但是在肿瘤组织被阻断供血时, 肿瘤血管再生及侧枝循环形成风险增加, 这也是肿瘤易复发的主要原因<sup>[6]</sup>。而阿帕替尼能够与肿瘤血管生成密切相关的血管内皮细胞生长因子 -2 (vascular endothelial cell growth factor-2, VEGF-2) 结合, 抑制肿瘤血管形成, 抗肿瘤效果显著<sup>[7-8]</sup>。但是很多 PHC 患者在接受 TACE 及阿帕替尼治疗后, 仍有复发可能, 这可能与患者肿瘤生物学特性、机体免疫功能低下等密切相关<sup>[9]</sup>。胸腺肽  $\alpha 1$  能够激活免疫细胞, 已被证明可刺激淋巴细胞的产生和调节免疫<sup>[10]</sup>。为达到综合治疗效果, 本文主要研究胸腺肽  $\alpha 1$  结合阿帕替尼对 TACE 术后 PHC 患者免疫功能和疗效的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 4 月于新乡医学院第一附属医院就诊的 84 例确诊为 PHC 并接受 TACE 治疗的患者。采用随机数字表法将患者分成对照组和实验组, 每组 42 例。随访 1 年后, 实验组 2 例患者病死, 对照组 9 例患者因疾病进展病死, 故最后对照组和实验组分别为 33 和 40 例。对照组男性 21 例, 女性 12 例; 平均年龄 ( $58.61 \pm 6.53$ ) 岁; 平均病灶直径 ( $3.80 \pm$

$0.55$ ) cm; 肝功能 Child-pugh 分级 B 级患者 23 例, C 级 10 例。实验组患者中男性 32 例, 女性 8 例; 平均年龄 ( $57.03 \pm 6.82$ ) 岁, 平均病灶直径 ( $3.88 \pm 0.60$ ) cm; 肝功能 Child-pugh 分级 B 级患者 27 例, C 级 13 例。纳入标准: ①患者符合影像学 (B 超或 CT) 及和 / 或穿刺活检的要求, 并确诊为肝癌<sup>[11-12]</sup>; ②患者必须满足接受 TACE 治疗的条件<sup>[12]</sup>: a. 患者一般情况较差, 综合评估后不能够耐受外科手术, 或者小肝癌患者虽可接受手术治疗但不愿意进行手术和其他方式的局部治疗; b. 肝功能 Child-pugh 分级 A 或 B 级, C 级肝癌患者经积极治疗后达到 A 或 B 级; c. 肿瘤占整个肝脏的比例需  $< 70\%$ ; d. 患者癌结节数量较多 ( $\geq 3$  个), 外科手术治疗不是最佳选择; e. 存在没有被完全阻塞的门静脉主干, 或者是肝动脉和门静脉之间有代偿性侧支血管出现。排除标准: ①对阿帕替尼、胸腺肽  $\alpha 1$  过敏; ②严重心功能不全 (3、4 级)、免疫缺陷和凝血功能严重减退, 难以恢复治疗; ③外周血白细胞和血小板严重减少, 白细胞  $< 3.0 \times 10^9/L$ , 血小板  $< 60 \times 10^9/L$  (不包括脾功能亢进所致); ④肿瘤广泛转移, 预计生存期  $< 3$  个月; ⑤存在活动性的感染不能够同时接受治疗; ⑥服药依从性差。

### 1.2 方法

两组均接受 TACE 治疗, 采用 Seldinger 穿刺技术, 将注射用顺铂 60 mg 稀释后缓慢灌注, 后将注射用表柔比星 30 mg、罂粟乙碘油注射液 3 ml 乳化后缓慢推注肿瘤供血动脉并形成血管栓塞。从术后第 1 天开始, 两组患者均口服阿帕替尼 (艾坦), 250 mg/d。实验组同时皮下注射胸腺肽  $\alpha 1$  1.6 mg 治疗, 2 次 / 周, 间隔 3 d, 28 d 为 1 个周期。

### 1.3 观察指标

① T 细胞亚群水平 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup>) 检测:抽取患者接受 TACE 前和治疗 1、3 及 6 个月后晨起空腹 (未活动状态) 外周静脉血 2 ml, 置于肝素抗凝管中, 然后进行染色、洗涤及上机。1 500 r/min 离心 5 min, 去除上清液, 100  $\mu$ l PBS 重悬细胞, 再加入 100  $\mu$ l 荧光抗体 PBS, 遮光摇匀放置 30 min, 加入 500  $\mu$ l PBS, 混匀后 5 000 r/min 离心 5 min, 除去上清液, 再进行上述方法洗涤 1 次, 移入流式管后上机检测。所应用的仪器来自于美国 BD 公司的六色流式细胞仪。②肝功能 (ALT、AST 和 TBIL) 检测:采集患者晨起空腹状态下 TACE 术前及治疗 1、3 和 6 个月后静脉血, 交由本院检验科检测。应用美国 Beckman 公司的全自动生化分析仪进行酶动力法检测。同时追踪 Child-pugh 评分, 记录 1 年后患者转归。③根据 RECIST 1.1 制定的实体瘤疗效标准:完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 及疾病进展 (progressive

disease, PD)。疾病控制率 = (CR+PR+SD) 例数 / 总例数  $\times 100\%$ <sup>[13]</sup>。④参照 WHO 抗癌药物不良反应分级<sup>[14]</sup>:0、I、II、III 及 IV 级, 研究进行期间密切观察两组患者所发生的不良反应, 并及时给予适度干预。

### 1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 或构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 等级资料以等级表示, 比较用秩和检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。实验组随访 1 年后病死率为 4.76%, 对照组为 21.43%, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.126$ ,  $P = 0.024$ ), 对照组较实验组高。

表 1 两组基本资料比较

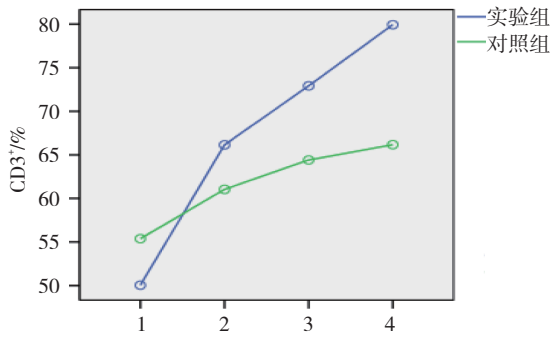
组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	肿瘤直径 / (cm, $\bar{x} \pm s$ )	Child-Pugh 分级 / 例		
					A 级	B 级	C 级
对照组	33	58.61 $\pm$ 6.53	21/12	3.80 $\pm$ 0.55	0	23	10
实验组	40	57.03 $\pm$ 6.82	32/8	3.88 $\pm$ 0.60	0	27	13
$t/\chi^2/Z$ 值		-1.005	2.434	0.563		0.040	
P 值		0.318	0.119	0.575		0.841	

### 2.2 两组血清 T 细胞亚群水平比较

对照组和实验组患者治疗前和治疗后 1、3 及 6 个月的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 水平比较, 使用重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 水平比较, 差异有统计学意义 ( $F = 43.995$ 、 $177.042$  和  $22.078$ , 均  $P = 0.000$ ); ②两组患者血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平比较, 差异有统计学意义 ( $F = 9.474$  和  $48.958$ , 均  $P = 0.000$ ); ③两组患者血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 水平变化趋势比较, 差异有统计学意义 ( $F = 25.572$ 、 $204.667$  和  $55.636$ , 均  $P = 0.000$ ), 随着治疗时间的延长, 患者血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平呈升高趋势, 血清 CD8<sup>+</sup> 水平呈下降趋势。见表 2 和图 1 ~ 3。

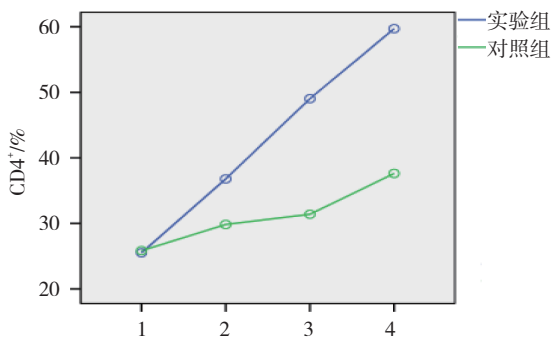
表 2 两组血清 T 细胞亚群水平比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
对照组			
治疗前	55.38 $\pm$ 10.79	25.84 $\pm$ 3.78	33.58 $\pm$ 4.95
治疗后 1 个月	61.04 $\pm$ 11.72	29.30 $\pm$ 5.91	30.60 $\pm$ 6.12
治疗后 3 个月	64.41 $\pm$ 7.27	31.38 $\pm$ 6.93	30.34 $\pm$ 6.40
治疗后 6 个月	66.17 $\pm$ 6.20	37.62 $\pm$ 6.50	26.47 $\pm$ 8.38
实验组			
治疗前	50.05 $\pm$ 11.66	25.51 $\pm$ 4.32	31.16 $\pm$ 8.52
治疗后 1 个月	66.15 $\pm$ 8.60	36.79 $\pm$ 8.42	26.43 $\pm$ 5.35
治疗后 3 个月	72.92 $\pm$ 5.99	49.03 $\pm$ 8.46	23.25 $\pm$ 3.91
治疗后 6 个月	79.93 $\pm$ 11.00	59.71 $\pm$ 9.35	20.29 $\pm$ 2.87



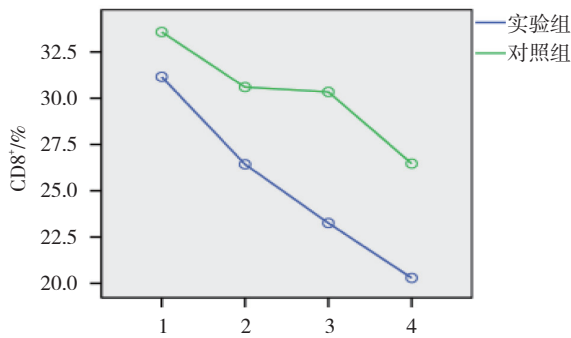
1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月。

图 1 两组血清 CD3<sup>+</sup> 水平变化趋势



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月。

图 2 两组血清 CD4<sup>+</sup> 水平变化趋势



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月。

图 3 两组血清 CD8<sup>+</sup> 水平变化趋势

### 2.3 两组肝功能及 Child-pugh 分级比较

两组患者治疗前和治疗后 1、3 及 6 个月的 ALT、AST 和 TBIL 比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的 ALT、AST 和 TBIL 比较, 差异有统计学意义 ( $F=123.351$ 、 $254.619$  和  $77.229$ , 均  $P=0.000$ )。②两组 ALT 和 AST 比较, 差异有统计学意义 ( $F=9.474$  和  $7.704$ ,  $P=0.004$  和  $0.000$ ); 而两组 TBIL 比较, 差异有统计学意义 ( $F=1.731$ ,  $P=0.169$ )。③两组 AST、TBIL 变化趋势比较, 差异有统计学意义

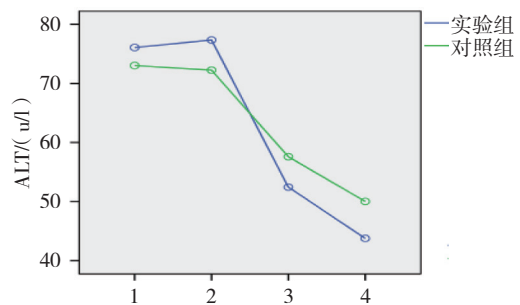
( $F=26.035$  和  $21.312$ , 均  $P=0.000$ ); 而两组 ALT 比较, 差异无统计学意义 ( $F=0.447$ ,  $P=0.506$ ), 随着治疗时间的延长, 两组 AST 和 TBIL 呈降低趋势。两组治疗后 Child-pugh 分级比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.163$ ,  $P=0.031$ )。见表 3、4 和图 4 ~ 6。

表 3 两组治疗前后肝功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT/(u/L)	AST/(u/L)	TBIL/( $\mu$ mol/L)
对照组			
治疗前	73.02 $\pm$ 9.92	90.15 $\pm$ 12.74	62.00 $\pm$ 16.25
治疗后 1 个月	72.25 $\pm$ 12.07	70.72 $\pm$ 11.28	46.12 $\pm$ 20.18
治疗后 3 个月	57.58 $\pm$ 9.32	55.00 $\pm$ 17.94	38.64 $\pm$ 13.56
治疗后 6 个月	50.02 $\pm$ 8.24	36.90 $\pm$ 6.12	29.94 $\pm$ 17.25
实验组			
治疗前	76.08 $\pm$ 10.40	93.75 $\pm$ 15.74	62.13 $\pm$ 15.71
治疗后 1 个月	77.36 $\pm$ 11.26	58.50 $\pm$ 22.28	36.27 $\pm$ 13.97
治疗后 3 个月	52.44 $\pm$ 7.67	38.66 $\pm$ 9.10	27.32 $\pm$ 10.70
治疗后 6 个月	43.77 $\pm$ 10.58	28.76 $\pm$ 13.70	22.81 $\pm$ 6.45

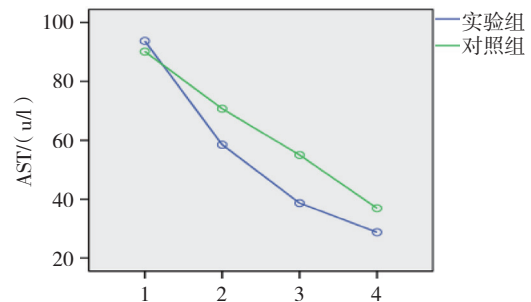
表 4 两组治疗 1 年后的 Child-Pugh 分级比较 例

分组	n	A 级	B 级	C 级
实验组	40	29	7	4
对照组	33	15	13	5



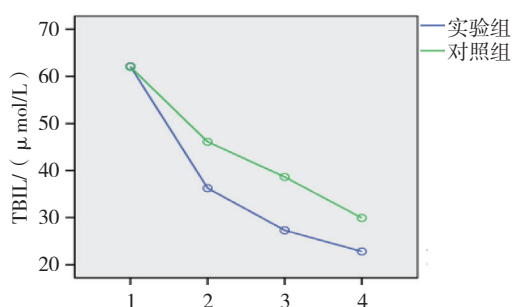
1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月。

图 4 两组 ALT 变化趋势



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月。

图 5 两组 AST 变化趋势



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月。

图 6 两组 TBIL 变化趋势

## 2.4 两组疗效比较

两组疾病控制率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.563, P=0.010$ ), 实验组较对照组高。见表 5。

## 2.5 两组不良反应比较

两组发热、白细胞减少、恶心呕吐、腹痛及肝损伤比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 6。

表 5 两组疾病控制率比较 ( $n=42$ )

组别	CR 例 (%)	PR 例 (%)	SD 例 (%)	PD 例 (%)	疾病控制率 /%
对照组	9 (21.43)	6 (14.29)	12 (28.57)	15 (35.71)	64.29
实验组	8 (19.05)	13 (30.95)	16 (38.10)	5 (11.90)	88.10

表 6 两组不良反应比较 例

组别	发热	白细胞减少	恶心呕吐	腹痛	肝损伤
对照组					
I 级	6	5	14	8	4
II 级	6	5	8	6	2
III 级	4	4	2	1	1
IV 级	0	0	0	0	0
实验组					
I 级	7	6	12	9	3
II 级	5	5	7	5	4
III 级	1	2	2	2	2
IV 级	0	0	0	0	0
$\chi^2$ 值	1.930	0.764	3.129	0.220	0.018
P 值	0.165	0.382	0.077	0.639	0.895

## 3 讨论

PHC 很常见, 其发展速度迅猛, 陈金东<sup>[15]</sup> 统计显示 2015 年中国新增癌症病人数为 429 万, 其中肝癌患者所占比例为 10.86%, 癌症病死总人数为 281 万, 其中肝癌占 15.00%。由此可见, 肝癌的预防和治疗将继续成为中国肿瘤防控的重中之重。

经 TACE 治疗后的肝癌患者, 肿瘤血管再生及侧枝循环形成风险升高, 故肿瘤复发率升高<sup>[16]</sup>。而 VEGF-2 对于肿瘤血管形成至关重要, 阿帕替尼和 VEGF-2 结合的高亲和力, 使其能够抗肿瘤<sup>[7-8]</sup>。但是有研究表明很多肝癌患者在接受 TACE 及阿帕替尼治疗后, 仍有复发可能, 这可能与机体免疫功能低下有关。在肿瘤发生过程中最主要的细胞免疫过程是 T 淋巴细胞所介导的免疫应答过程<sup>[17]</sup>。刘晓芬等<sup>[18]</sup> 研究显示 TACE 治疗后肝癌患者 T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞数明显减少, 抑制性 T 淋巴细胞明显增加, 最终抑制了拥有杀伤活性的 T 淋巴细胞产生, 导致肝癌患者免疫力低下。胸腺肽  $\alpha 1$  是一种免疫细胞激活剂, 它能够刺激淋巴细胞有丝分裂原加速 T 淋巴细胞成熟, 从而提高淋巴因子 ( $\alpha$  干扰素、 $\gamma$  干扰素、白细胞介素 -2、白细胞介素 -3 等) 的浓度, 同时增加 T 细胞表面淋巴因子受体水平<sup>[19-20]</sup>。

本研究结果可知, 两组患者治疗后血清  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  浓度较治疗前升高,  $CD8^+$  浓度较治疗前降低, 实验组下降更显著,  $CD3$ 、 $CD4$  T 淋巴细胞水平降低, 通常反映机体免疫功能状态的降低, 而  $CD8$  为抑制性 T 细胞, 水平升高, 会降低机体免疫力, 所以该研究表明使用胸腺肽  $\alpha 1$  治疗后的患者免疫功能得到较好恢复。实验组患者 ALT、AST 及 TBIL 水平随着治疗时间的延长明显下降, 且 Child-pugh 分级转 A 级患者较实验组多, ALT、AST 及 TBIL 下降越显著, 转 A 级患者数越多显示肝功能恢复越好, 故实验组患者肝功能恢复更佳; 治疗 1 年后, 实验组的疾病控制率高于对照组, 而实验组病死患者数较少, 所以该研究表明胸腺肽  $\alpha 1$  能够为患者带来良好的疗效, 降低病死率; 患者主要的不良反应为阿帕替尼所致, 不良反应发生率无差异。所以胸腺肽  $\alpha 1$  的应用能够显著提高患者免疫力, 改善肝功能, 提高疾病控制率, 降低病死率, 且不良反应的发生无明显差异。

综上所述, 虽然本研究证实了胸腺肽  $\alpha 1$  对 PHC

患者的治疗作用,但同时存在随访时间短、样本量少、患者依从性差等问题,大样本、长期的研究需要进一步论证。

#### 参 考 文 献:

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] FIZMAURICE C, AKINYEMIJU T, ABERA S, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level:Result from the global burden of disease study 2015[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12): 1683-1691.
- [4] KISHORE S, FRIEDMAN T, MADOFF D C. Update on embolization therapies for hepatocellular carcinoma[J]. Current Oncology Reports, 2017, 19(6): 40.
- [5] 陈雪霞. 原发性肝癌肝动脉栓塞化疗的价值、疗效及其影响疗效的因素分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(21): 53-54.
- [6] 李威,满文玲,郭欢庆,等. TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(1): 74-78.
- [7] DING J F, CHEN X Y, DAI X J, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study[J]. J of Chromato, 2012, 895(7): 108-115.
- [8] ZHANG H J. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(11): 6075-6081.
- [9] 王新亭,张传雷,陈晓琦,等. 胸腺肽  $\alpha 1$  对肝细胞癌患者热消融术后免疫功能及预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1388-1391.
- [10] 彭亮,梁延禧,赵铁,等. 胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗肝癌 Meta 分析[J]. 医药与保健, 2014, 22(9): 38.
- [11] 丛文铭,步宏,陈杰,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(3): 241-246.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [13] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [14] 孙燕,周际吕. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社. 2003: 106-110.
- [15] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和病死率现状及发展趋势[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(6): 653-662.
- [16] 蒋明,马华兵,杨瑞梅,等. 肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌 200 例分析[J]. 当代医学, 2012(27): 70-71.
- [17] KHAZAIE K, BOEHMER H. The impact of CD4+cD25+Treg on tumor specific CD8+T cell cytotoxicity and cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(2): 124-136.
- [18] 刘晓芬,宋波,纪雪红. 介入治疗对原发性肝癌患者 T 细胞亚群比例的影响[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(5): 599-600.
- [19] 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.
- [20] 方世记,郑丽云,赵中伟,等. 肝动脉化疗栓塞术联合胸腺肽  $\alpha 1$  治疗对中晚期原发性肝癌免疫细胞自噬的影响[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1942-1946.

(李科 编辑)

本文引用格式: 段瑞芳,杨道坤,魏帅,等. 胸腺肽  $\alpha 1$  联合阿帕替尼对原发性肝癌 TACE 术后患者免疫功能及疗效的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 79-84.