

胸腺肽 $\alpha 1$ 降低老年肺癌患者化疗期间感染风险及对预后的影响

乔 丹,王智煜,文孝婷,陆耀红,赵 晖
(上海交通大学附属第六人民医院,上海 200233)

摘 要: [目的] 探讨胸腺肽 $\alpha 1$ 对降低老年肺癌患者化疗期间感染风险的作用及对预后的影响。[方法] 选取年龄 >60 岁、接受含铂一线化疗的老年肺癌患者 198 例,根据治疗方式分为实验组与对照组,实验组在化疗期间同时联合胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫支持治疗,比较两组患者化疗期间细胞免疫功能、感染率及生存率。[结果] 治疗后实验组血清 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 NK 细胞明显升高, $CD8^+$ 细胞明显下降,较治疗前水平及对照组均有统计学差异 ($P<0.05$);化疗期间实验组感染率明显低于对照组 ($P<0.05$)。多因素分析结果显示胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫支持治疗是感染的保护性因素 ($OR=0.45$, $95\%CI:0.23\sim 0.89$, $P=0.021$)。实验组与对照组中位生存时间分别为 14.36 个月和 13.06 个月,组间无统计学差异 ($P>0.05$);实验组中感染患者预后明显优于对照组 ($P<0.05$)。[结论] 胸腺肽 $\alpha 1$ 能有效降低老年肺癌患者化疗期间感染率及感染相关死亡率。

关键词: 老年;肺癌;感染;预后;胸腺肽 $\alpha 1$

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)08-0696-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A014

Research on the Significance of Thymosin A1 for Infection Risk and Prognosis in Elderly Lung Cancer Patients Received Chemotherapy

QIAO Dan, WANG Zhi-yu, WEN Xiao-ting, et al.

(Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate significance of thymosin $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) for infection risk and prognosis in elderly lung cancer patients received chemotherapy. [Methods] A total of 198 cases with lung cancer over 60-years-old received platinum-based chemotherapy were classified into the control group ($n=112$) and the observation group with additional thymosin $\alpha 1$ ($n=86$) according to treatment schemes. Changes in cellular immunology function, infection rates and overall survival rates were compared between the two groups. [Results] After treatment, the levels of serum $CD3^+$, $CD4^+$ and NK significantly increased, $CD8^+$ significantly decreased in the observation group comparing with the control group and the pretreatment levels ($P<0.05$). The infection rates of observation group were far lower than the control group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed thymosin $\alpha 1$ was protective factor ($OR=0.45$, $95\%CI:0.23\sim 0.89$, $P=0.021$). The median survival time between observation group and control group had no statistical difference (14.36 months vs 13.06 months, $P>0.05$). Patients with infection in observation group had a better prognosis than those in control group ($P<0.05$). [Conclusion] Thymosin $\alpha 1$ can effectively decrease the infection rates and infection-related death rates of elderly lung cancer patients who received platinum-based chemotherapy.

Key words: elderly; lung cancer; infection; prognosis; thymosin $\alpha 1$

近年来肺癌在老年男性患者中发病率明显上升,全世界每 5 万例确诊为肺癌的患者中有超过一半的患者年龄超过 70 岁^[1]。肺癌患者死亡的主要原因包括肺出血、肺栓塞、阻塞性肺炎、局部肿瘤负荷

过大及转移性并发症等^[2],其中感染是肺癌患者最常见的并发症,也是影响抗肿瘤治疗、导致死亡的重要因素^[3,4]。有研究发现年龄 >70 岁的老年晚期肺癌患者肺部感染发生率高达 50%~70%^[5],一方面是由于老年肺癌患者自身体质虚弱,常合并基础疾病,另一方面则是肿瘤本身阻塞支气管导致通气障碍以及

收稿日期:2014-11-10;修回日期:2014-12-07

基金项目:国家自然科学基金 (81201628)

通讯作者:赵晖, E-mail: zhao-hui@sjtu.edu.cn

破坏宿主防御机制造成免疫系统功能异常^[6]。此外化疗后发生的严重感染通常与粒细胞缺乏密切相关^[7],因此对化疗患者给予适当免疫支持治疗,增强患者免疫功能,对降低感染发生率及死亡率具有重要意义。

胸腺肽 $\alpha 1$ (thymosin $\alpha 1$, T $\alpha 1$) 最早是由 Goldstein 等^[8]在小牛胸腺素中提取的由 28 个氨基酸残基组成的酸性多肽。胸腺肽 $\alpha 1$ 主要通过刺激 T 细胞分化与成熟^[9]、激活 NK 细胞(natural killer cell)和 DC 细胞(dendritic cell)^[10]及诱导促炎细胞因子释放^[11]发挥免疫调节作用,目前被广泛用于治疗免疫缺陷、感染性疾病及肿瘤。Salvati 等^[12]研究表明胸腺肽 $\alpha 1$ 联合抗癌药物治疗非小细胞肺癌能改善患者结局及缓解药物毒副作用。本研究通过回顾性研究老年肺癌患者接受含铂一线化疗期间联合应用胸腺肽 $\alpha 1$ 后细胞免疫功能变化情况,分析胸腺肽 $\alpha 1$ 对老年肺癌患者化疗期间免疫功能的调节作用,以及对降低肺部感染风险的临床疗效和对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月至 2014 年 1 月上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科收治的 198 例接受含铂一线化疗的老年肺癌患者资料,年龄 60~80 岁,中位年龄 71 岁,根据化疗期间是否联合应用胸腺肽 $\alpha 1$ 分为实验组和对照组。实验组为胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫支持治疗联合含铂一线化疗 86 例,对照组为单纯化疗 112 例。两组患者的年龄、性别、病理分型及分期均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。患者基本资料见 Table 1。

1.2 入组与排除标准

①经临床、CT、病理等检查确诊为肺癌患者;②一般情况良好,KPS 评分 ≥ 70 分,无明显化疗禁忌证,可耐受化疗;③预计生存期 >3 个月,至少完成 2 个化疗周期;④实验组化疗期间连续使用胸腺肽 $\alpha 1$ 至化疗结束,期间无中断;⑤所有患者知情同意;⑥排除合并免疫系统疾病、血液系统疾病、使用免疫抑制剂、严重感染及创伤、罹患其他恶性肿瘤、接受靶向药物及同时进行放疗的患者。本研究获得本院伦理委员会批准。

Table 1 Clinical characterizes of patients with lung cancer

Characterizes	Observation group		Control group	
	n	%	n	%
N	86		112	
Age(years)				
Median	72		70	
Range	60~80		60~76	
Gender				
Male	53	61.63	72	64.29
Female	33	38.37	40	35.71
Histological type				
SCLC	14	16.28	26	23.21
NSCLC	72	83.72	86	76.79
Stage				
I, II	37	43.02	51	45.54
III, IV	49	56.98	61	54.46
Underlying diseases ^a				
≤ 1	31	36.05	49	43.75
≥ 2	55	63.95	63	56.25

Note:^aCases with underlying diseases including obstructive lung disease, cardiovascular disease, diabetes mellitus, renal disease and other co-morbidities.

1.3 治疗方法与化疗方案

实验组在每周化疗结束后第一周开始使用胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新,成都地奥九泓制药厂)1.6mg 皮下注射,2次/周,化疗期间暂停使用,连续注射至化疗结束。

非小细胞肺癌化疗方案包括:①吉西他滨+顺铂(GP):GEM 1000mg/m²(d₁,d₈)+DDP 75mg/m²(d₁),静滴;②长春瑞滨+顺铂(NP):NVB 25mg/m²(d₁,d₈)+DDP 75mg/m²(d₁),静滴;③紫杉醇+顺铂(TP):PTX 175mg/m²(d₁)+DDP 75mg/m²(d₁),静滴;④多西紫杉醇+顺铂(DP):DOC 75mg/m²(d₁)+DDP 75mg/m²(d₁),静滴;⑤培美曲塞+顺铂(MP):MTA 500mg/m²(d₁)+DDP 75mg/m²(d₁),静滴。以上方案均 21d 为 1 个周期,根据患者病情需要化疗 4~6 个周期。小细胞肺癌化疗方案包括:①依托泊苷+顺铂(EP):VP-16 80~120mg/m²(d₁₋₃)+DDP 60~80mg/m²(d₁),静滴,21d 为 1 个周期;②依立替康+顺铂(IP):CPT-11 60mg/m²(d₁,d₈,d₁₅)+DDP 60mg/m²(d₁),静滴,28d 为 1 个周期,根据患者病情需要化疗 4~6 个周期。化疗前常规予保护肝肾功能及止吐治疗,白细胞 $<3.3 \times 10^9/L$ 时应用重组人粒细胞刺激因子。实验组与对照组各周期化疗例数见 Table 2。

化疗期间出现发热咳嗽咳痰喘息及肺部干湿啰音等体征,经血常规、痰/血液细菌培养+药敏试

Table 2 The number of patients in observation group and control group during chemotherapy

Group	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Observation group	n=86	n=86	n=75	n=64	n=28	n=23
GP	23	23	21	19	9	8
NP	19	19	18	15	8	6
TP	13	13	11	8	4	4
DP	6	6	6	5	1	0
MP	11	11	10	10	2	2
EP	6	6	4	4	2	1
IP	8	8	5	3	2	2
Control group	n=112	n=112	n=97	n=86	n=39	n=30
GP	30	30	30	27	11	9
NP	27	27	24	21	6	4
TP	14	14	10	9	8	7
DP	8	8	7	7	3	3
MP	7	7	5	3	2	0
EP	11	11	8	8	5	5
IP	15	15	13	11	4	2

验、胸部 CT 检查确诊发生感染的患者,病初均给予经验性抗感染治疗,选用第三代头孢菌素联合氨基糖苷类或喹诺酮类,及 β -内酰胺类联合喹诺酮类或氨基糖苷类等。之后根据药敏结果及治疗反应调整抗菌素,合并真菌感染患者静滴氟康唑。对所选抗菌素治疗无效者,3~5d 换另一组抗菌素,抗菌治疗有效者连续用药时间为 7~14d,抗感染治疗期间暂停化疗。待感染症状和体征基本消失,白细胞计数恢复正常,胸部 CT 显示炎症反应基本吸收,证明感染已痊愈后继续予原方案化疗。

1.4 随访与观察

两组患者于治疗前和每个周期化疗结束后第

2d 抽取外周静脉血,采用流式细胞仪检测外周血白细胞、T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)和 NK 细胞。所有患者均定期复查并随访至 2014 年 6 月,主要观察指标包括细胞免疫功能、感染率和总生存率。

1.5 统计学处理

应用 Stata 12.0 和 Graph Pad Prism 5.0 软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,两组比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,Logistic 多因素回归模型分析感染危险因素,Kaplan-Merier 法绘制生存曲线,Log-rank 法分析实验组与对照组预后差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞免疫功能

治疗前,实验组与对照组血清 CD3⁺、CD4⁺和 NK 细胞水平均无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,实验组血清 CD3⁺细胞和 NK 细胞从第 1 周期、CD4⁺细胞从第 2 周期开始明显升高,与治疗前水平、对照组同期水平差异均具有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺细胞从第 1 周期开始下降,较对照组同期水平差异有统计学意义($P<0.05$),从第 3 周期开始明显下降,与治疗前水平差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组血清 CD3⁺、CD4⁺和 NK 细胞从治疗第 1 周期开始下降,与治疗前水平差异均有统计学意义($P<0.05$);CD8⁺细胞从第 2 周期开始明显升高,与治疗前水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见 Table 3。

Table 3 Comparison of cellular immunity between observation group and control group for pre-treatment and first 6 post-treatment (%)

Group	Pre-treatment	Post-treatment					
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Observation group	n=86	n=86	n=86	n=75	n=64	n=28	n=23
CD3 ⁺	56.31 $\pm$ 4.38	57.89 $\pm$ 4.81 ^{ab}	59.22 $\pm$ 5.88 ^{ab}	60.71 $\pm$ 4.97 ^{ab}	64.45 $\pm$ 6.34 ^{ab}	66.90 $\pm$ 6.86 ^{ab}	68.43 $\pm$ 7.25 ^{ab}
CD4 ⁺	31.42 $\pm$ 5.62	32.30 $\pm$ 6.18	33.91 $\pm$ 4.41 ^{ab}	36.42 $\pm$ 6.17 ^{ab}	37.19 $\pm$ 4.05 ^{ab}	38.04 $\pm$ 5.23 ^{ab}	38.86 $\pm$ 5.91 ^{ab}
CD8 ⁺	27.68 $\pm$ 6.83	27.48 $\pm$ 4.46 ^b	26.11 $\pm$ 5.18 ^b	24.49 $\pm$ 6.35 ^{ab}	24.57 $\pm$ 4.20 ^{ab}	23.38 $\pm$ 5.59 ^{ab}	21.16 $\pm$ 3.87 ^{ab}
NK	13.37 $\pm$ 3.55	14.78 $\pm$ 3.04 ^{ab}	15.14 $\pm$ 2.65 ^{ab}	16.93 $\pm$ 3.24 ^{ab}	18.35 $\pm$ 3.46 ^{ab}	18.88 $\pm$ 2.01 ^{ab}	19.14 $\pm$ 1.76 ^{ab}
Control group	n=112	n=112	n=112	n=97	n=86	n=39	n=30
CD3 ⁺	55.52 $\pm$ 4.67	54.18 $\pm$ 5.20 ^a	52.08 $\pm$ 6.43 ^a	51.35 $\pm$ 5.66 ^a	50.69 $\pm$ 6.61 ^a	48.33 $\pm$ 5.02 ^a	47.84 $\pm$ 6.73 ^a
CD4 ⁺	32.75 $\pm$ 6.09	30.83 $\pm$ 4.52 ^a	29.12 $\pm$ 5.08 ^a	26.37 $\pm$ 5.54 ^a	24.28 $\pm$ 5.66 ^a	23.70 $\pm$ 6.15 ^a	21.47 $\pm$ 4.52 ^a
CD8 ⁺	28.94 $\pm$ 5.31	29.72 $\pm$ 5.93	30.58 $\pm$ 6.77 ^a	33.06 $\pm$ 4.84 ^a	34.18 $\pm$ 6.94 ^a	36.42 $\pm$ 6.62 ^a	37.22 $\pm$ 6.70 ^a
NK	14.12 $\pm$ 2.08	12.33 $\pm$ 3.41 ^a	11.71 $\pm$ 3.53 ^a	10.44 $\pm$ 4.19 ^a	9.73 $\pm$ 1.57 ^a	9.26 $\pm$ 1.13 ^a	8.04 $\pm$ 2.50 ^a

Note: ^a Comparing with pre-treatment for the same group, $P<0.05$; ^b Comparing with control group in the same period, $P<0.05$.

2.2 感染特点

化疗期间,实验组发生感染 25 例,对照组发生感染 52 例,差异具有统计学意义 ($\chi^2=6.168, P=0.013$)。比较两组感染方式与感染频率结果显示:多重感染实验组 4 例,对照组 14 例,组间无统计学差异 ($\chi^2=1.125, P=0.289$);重复感染实验组 1 例,对照组 11 例,组间差异具有统计学意义 ($P=0.048$)。进一步比较病原菌,实验组分离细菌 18 株,真菌 9 株,病毒 3 株,对照组分离细菌 40 株,真菌 19 株,病毒 8 株,组间无统计学差异 ($\chi^2=0.088, P=0.957$)。见 Table 4。

2.3 感染危险因素分析

Logistic 多因素回归分析感染危险因素结果显示,胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫支持治疗、分期以及合并基础疾病是影响感染的独立因素,年龄、性别、病理分型与感染无关。其中胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫支持治疗回归系数 (β) 为负值,其 OR、95%CI 上下限值均 <1 , 说明胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫支持治疗是感染的保护因素,其它两项是危险因素。见 Table 5。

2.4 生存分析

至随访结束,实验组死亡 34 例 (39.53%),中位生存时间为 14.36 个月 (95% CI:11.68~16.32 个月),对照组死亡 53 例 (47.32%),中位生存时间 13.06 个月 (95% CI:10.02~15.98 个月),组间无统计学差异 ($P>0.05$),见 Figure 1。77 例感染患者中实验组死亡 11 例 (44.00%),中位生存时间为 14.02 个月 (95% CI:8.77~19.23 个月),对照

组死亡 29 例 (55.78%),中位生存时间为 9.25 个月 (95% CI:6.85~11.14 个月),差异有统计学意义 ($P<0.05$),见 Figure 2。

3 讨论

肺部感染是肺癌的常见并发症,由于老年肺癌患者诊断时多数已是晚期,肿瘤本身病变会引起支

Table 4 Comparison of infection features between observation group and control group

Infection	Observation group		Control group		χ^2	P
	n	%	n	%		
All infection	25	29.07	52	46.43	6.168	0.013
Infection pattern						
Simple	21	24.42	38	33.93	1.125	0.289
Multiple	4	4.65	14	12.50		
Frequency						
Once	24	27.91	41	36.61	3.894	0.048
$\geq$ Twice	1	1.16	11	9.82		
Pathogens						
Bacteria	18	62.07	40	58.82	0.088	0.957
Virus	3	10.34	8	11.76		
Fungi	9	31.03	19	27.94		

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors of infection in elderly lung cancer patients

Index	β	OR	SE	Wald	95%CI	P
Age	1.91	1.061	0.033	3.636	0.998~1.127	0.057
Gender	-1.48	0.617	0.201	2.203	0.326~1.167	0.138
Histological type	-0.19	0.929	0.367	0.035	0.429~2.014	0.852
T $\alpha 1$	-2.31	0.450	0.156	5.326	0.228~0.886	0.021
Stage	2.18	2.380	0.948	4.739	1.090~5.197	0.029
Underlying disease	3.12	3.435	1.357	9.755	1.583~7.451	0.002

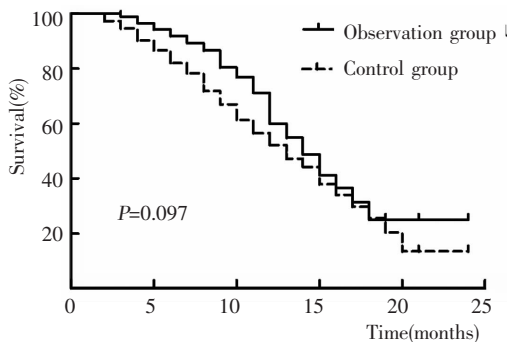


Figure 1 Survival difference between observation group and control group

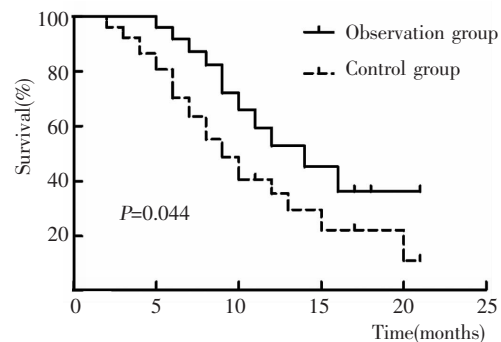


Figure 2 Survival difference of patients with infection between observation group and control group

气管引流不畅、腺体增生,肺泡弹性蛋白减少、胸廓和肺组织弹性降低,因此易发生重症肺部感染,进展迅速,预后较差。其次肿瘤在发生发展过程中产生或分泌多种免疫抑制因子及化疗药物的细胞毒作用,使T淋巴细胞数量降低、比例失调、功能改变,抑制机体免疫功能也是发生感染的重要危险因素^[13],因此提高机体免疫功能对预防感染、降低感染发生率具有重要意义。

研究表明胸腺肽 $\alpha 1$ 可通过腺苷酸环化酶促进多能干细胞分化为有免疫活性的T淋巴细胞,并促使其成熟分化^[14],同时刺激淋巴细胞分泌多种炎性细胞因子(IL-2、IL-3、IL-6等)和IFN- α 、IFN- γ ,诱导T淋巴细胞亚群成熟表达,增强T淋巴细胞、NK细胞及巨噬细胞活性^[9]。此外胸腺肽 $\alpha 1$ 还可以上调细胞因子基因(IFN- γ 、NGF- β)^[15],诱导MAP激酶级联基因(MAP-kinase cascade genes)以及MHC-I类和MHC-II类分子相关基因^[16]等免疫调节基因,重建、改善机体细胞免疫机制。

一般认为CD3⁺细胞可以反映免疫应答过程中T细胞的总量,CD4⁺细胞称为辅助T淋巴细胞,可分泌淋巴因子激活细胞毒性T淋巴细胞、巨噬细胞和B细胞,并产生其他淋巴因子发挥作用,CD8⁺细胞常表现细胞毒活性,是主要的细胞毒效应细胞,T淋巴细胞亚群的分布及比例决定了机体的细胞免疫状况,因此通过监测外周血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和NK细胞的数目对评价老年肺癌患者在化疗期间的免疫功能变化有一定临床意义。本研究中对照组在化疗后出现明显细胞免疫功能抑制,CD3⁺、CD4⁺和NK细胞数目明显下降,而CD8⁺细胞数目升高,CD4⁺/CD8⁺比值下降。而在化疗期间应用胸腺肽 $\alpha 1$ 的实验组中,CD3⁺、CD4⁺和NK细胞数目明显升高、CD8⁺细胞数目明显下降,均较化疗前及同期对照组水平差异有统计学意义($P<0.05$),说明胸腺肽 $\alpha 1$ 对改善细胞免疫功能具有显著疗效。值得注意的是在实验组中各细胞亚群变化趋势并不一致,CD3⁺细胞与NK细胞从第1周期即明显升高,CD4⁺细胞从第2周期开始升高,而CD8⁺细胞从第3周期才开始明显下降,说明胸腺肽 $\alpha 1$ 对免疫功能的调节作用短期内效果并不明显,临床中应注意长期、规律应用免疫支持治疗。

本研究结果显示在化疗期间,应用胸腺肽 $\alpha 1$

的实验组肺部感染发生率明显低于对照组(29.07% vs 46.43%, $P<0.05$),同时实验组重复感染发生率也明显低于对照组(1.16% vs 9.82%, $P<0.05$),但是实验组与对照组肺部多重感染发生率无明显差异(4.65% vs 12.50%, $P>0.05$),这可能与多重感染是患者自身内环境、侵袭性治疗措施和医院环境等多种因素综合作用的结果相关。进一步通过多因素回归分析化疗期间感染危险因素,发现分期和合并基础疾病是感染的独立危险因素,而胸腺肽 $\alpha 1$ 是影响感染的保护性因素,可以有效降低化疗期间感染率及重复感染率。

在随访期间,实验组与对照组总死亡率和中位生存时间均无明显差异($P>0.05$),但是在进一步比较感染患者生存情况后我们发现,实验组与对照组感染患者死亡率和中位生存时间均有统计学差异($P<0.05$),其原因可能是老年肺癌患者基础疾病较多,营养状况不佳,免疫功能低下,一旦感染容易发生严重的感染并发症,包括脓毒症、脓毒性休克和感染所致多器官功能障碍综合征最终导致死亡。胸腺肽 $\alpha 1$ 作为一个良好的抗炎因子,通过增加T细胞数量和活性、刺激其它抗病毒淋巴因子和巨噬细胞产生并增强吞噬功能,使机体清除细菌真菌和病毒^[17],同时在调节患者自身免疫功能的前提下降低炎性细胞因子水平,减轻患者炎症状态及炎症介质所致的损伤,在抗感染治疗中发挥重要作用。尽管Garaci等^[18]证实环磷酰胺、IFN- α/β 和胸腺肽 $\alpha 1$ 联用对治疗晚期非小细胞肺癌小鼠有一定疗效,甚至有根治肺癌的可能,Moody^[19]也在小鼠实验中证明胸腺肽 $\alpha 1$ 有抑制肺癌细胞生长、延长生存的作用,但是目前尚缺乏大型临床研究证明胸腺肽 $\alpha 1$ 对降低肺癌复发、延长患者无瘤生存和总生存时间具有明确作用。

综上所述,胸腺肽 $\alpha 1$ 可以改善老年肺癌患者化疗期间免疫抑制状态,提高患者细胞免疫功能,有效降低化疗期间感染率及感染相关死亡率,因此胸腺肽 $\alpha 1$ 可作为老年肺癌患者化疗期间的辅助治疗。

参考文献:

- [1] Booton R, Jones M, Thatcher N. Lung cancer 7: management of lung cancer in elderly patients [J]. Thorax, 2003, 58(8): 711-720.
- [2] Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of

- patients with lung cancer [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012,136(12):1552-1557.
- [3] Remiszewski P, Słodkowska J, Wiatr E, et al. Fatal infection in patients treated for small cell lung cancer in the institute of tuberculosis and chest diseases in the years 1980-1994[J]. Lung Cancer, 2001, 31(2-3): 101-110.
- [4] Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors[J]. J Crit Care, 2012, 27(3): 301-307.
- [5] Sarihan S, Ercan I, Saran A, et al. Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. Cancer Detect Prev, 2005, 29(2): 181-188.
- [6] Perlin E, Bang KM, Shah A, et al. The impact of pulmonary infections on the survival of lung cancer patients [J]. Cancer, 1990, 66(3): 593-596.
- [7] Hübel K, Hegener K, Schnell R, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia[J]. Ann Hematol, 1999, 78(2): 73-77.
- [8] Goldstein AL, Guha A, Zatz MM, et al. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, 69(7): 1800-1803.
- [9] Knutsen AP, Freeman JJ, Mueller KR, et al. Thymosin-alpha1 stimulates maturation of CD34 + stem cells into CD3+4+ cells in an in vitro thymic epithelia organ coculture model[J]. Int J Immunopharmacol, 1999, 21(1): 15-26.
- [10] Romani L, Bistoni F, Gaziano R, et al. Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling [J]. Blood, 2004, 103(11): 4232-4239.
- [11] Zhang Y, Chen H, Li YM, et al. Thymosin alpha1 and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria[J]. J Infect Dis, 2008, 198(5): 723-730.
- [12] Salvati F, Rasi G, Portalone L, et al. Combined treatment with thymosin-alpha1 and low-dose interferon-alpha after ifosfamide in non-small cell lung cancer: a phase-II controlled trial[J]. Anticancer Res, 1996, 16(2): 1001-1004.
- [13] Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, et al. The role of inflammation in lung cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816: 1-23.
- [14] Zhang P, Chan J, Dragoi AM, et al. Activation of IKK by thymosin alpha1 requires the TRAF6 signalling pathway [J]. EMBO Rep, 2005, 6(6): 531-537.
- [15] Matteucci C, Minutolo A, Sinibaldi-Vallebona P, et al. Transcription profile of human lymphocytes following in vitro treatment with thymosin alpha-1 [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1194: 6-19.
- [16] Giuliani C, Napolitano G, Mastino A, et al. Thymosin-alpha1 regulates MHC class I expression in FRTL-5 cells at transcriptional level[J]. Eur J Immunol, 2000, 30(3): 778-786.
- [17] Goldstein AL, Badamchian M. Thymosins: chemistry and biological properties in health and disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2004, 4(4): 559-573.
- [18] Garaci E, Mastino A, Pica F, et al. Combination treatment using thymosin alpha 1 and interferon after cyclophosphamide is able to cure Lewis lung carcinoma in mice[J]. Cancer Immunol Immunother, 1990, 32(3): 154-160.
- [19] Moody TW. Thymosin alpha1 as a chemopreventive agent in lung and breast cancer [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1112: 297-304.

郑重声明

本刊作者谨防商务网站虚假征稿

《中国肿瘤》官网网址为: <http://www.chinaoncology.cn> 请作者直接点击进入网页, 注册并登录采编系统进行投稿。如有疑问请致电 0571-88122280, 88122281, 13758247950, 13757142507 查询。本刊邮箱为 zgzl_09@126.com 不再接受邮件投稿, 所有稿件均通过采编系统管理, 作者可通过采编系统查阅稿件审理进展。通过百度、谷歌等搜索后出现的注有《中国肿瘤》字样的代理征稿等相关信息, 本刊均未同其签订过委托、授权或合作协议, 敬请作者谨防上当!