

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.032

胸腺肽类药物在脓毒症患者中的应用研究进展*

刘秀珍, 刘建军, 李俊峰

(蚌埠医学院附属合肥市第二人民医院药剂科, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 促进胸腺肽类药物在脓毒症患者中的合理应用。方法 从来源、剂型、储存条件、适应证、药代动力学参数等方面进行比较。结果 胸腺肽分为口服和注射剂型, 储存于凉暗处(避光且不超过 20℃), 主要从健康小牛等动物胸腺中提取, 是一种具有生理活性的多肽类药物, 变态反应发生率较高, 不建议作为首选。胸腺法新为化学合成药物, 活性中心 28 肽与人体天然的胸腺肽 α_1 结构一致, 仅有注射剂型, 目前国内批准的适应证仅为慢性乙型肝炎、增强机体免疫力、增加免疫损伤患者对病毒性疫苗的应答, 2~8℃避光保存。胸腺五肽为化学合成药物, 仅有注射剂型, 血浆半衰期为 30 s, 腹腔半衰期为 3.5~7.0 min, 需每日 1 次或隔日 1 次使用, 使用前均应询问患者过敏史, 谨慎用药。结论 胸腺法新、胸腺肽、胸腺五肽具有不同的药物特性, 安全性也各不相同。临床应合理选用胸腺肽类药物, 并通过药学监护, 实现安全用药。

关键词: 胸腺肽类药物; 脓毒症; 胸腺肽; 胸腺法新; 胸腺五肽; 研究进展

中图分类号: R979.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)07-0124-04

Research Progress of Thymic Polypeptides in Patients with Sepsis

LIU Xiuzhen, LIU Jianjun, LI Junfeng

(Department of Pharmacy, Hefei Second People's Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Hefei, Anhui, China 230000)

Abstract: Objective To promote the rational application of thymic polypeptides in patients with sepsis. **Methods** The sources, dosage forms, storage conditions, indications and pharmacokinetic parameters were compared. **Results** Thymosin was divided into oral and injection dosage forms, which was stored in a cool and dark place (away from light and no more than 20℃). It was mainly extracted from the thymus of healthy calves and other animals and was a kind of polypeptide drug with physiological activity. However, It had a high incidence of allergy and was not recommended as the first choice. Thymalfasin was a chemical synthetic drug, whose active center 28 peptide was consistent with the structure of human natural thymic peptide α_1 and only had an injection dosage form. At present, the only indications of thymalfasin approved in China were chronic hepatitis B, enhancing body immunity and increasing the response of patients with immune injury to viral vaccine. It should be stored away from light at 2-8℃. Thymopentin (TP5) was a chemical synthetic drug with an only injection dosage form. The plasma half-life of TP5 was 30 s and

*基金项目: 安徽省合肥市第二人民医院院级科研项目[院科教[2019]45-45]; 蚌埠医学院科研项目计划[2020byzd3101]。

第一作者: 刘秀珍, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)0551-62965401(电子信箱)934427940@qq.com。

- ketorolac molecule with minor ulcerogenic and renal toxicity[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 8: 757.
- [11] MALIEKAL J, ELBOIM CM. Gastrointestinal complications associated with intramuscular ketorolac tromethamine therapy in the elderly[J]. Ann Pharmacother, 1995, 29(7/8): 698-701.
- [12] DUBOIS RW, MELMED GY, HENNING JM, et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(2): 197-208.
- [13] 李静, 孙秀英, 赵素霞. 119例联合用含醇辅料导致双硫仑样不良反应的文献分析[J]. 中国执业药师, 2016, 13(11): 39-43.
- [14] 张晓莉. 合并用含醇辅料导致双硫仑样不良反应分析[J]. 中国农村卫生, 2016(6): 90.
- [15] DREISCHULTE T, MORALES DR, BELL S, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2015, 88(2): 396-403.
- [16] 覃园, 陈国纯, 刘伏友. 非甾体类抗炎药相关性急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(1): 70-74.
- [17] 范倩倩, 孔旭东, 邓昂, 等. 药源性急性肾损伤研究进展[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(3): 164-168.
- [18] 封宝红, 吴红赤. 利尿剂致肾损害的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(2): 171-173.
- [19] MOTOV S, YASAVOLIAN M, LIKOUREZOS A, et al. Comparison of intravenous ketorolac at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: A randomized controlled trial[J]. Ann Emerg Med, 2017, 70(2): 177-184.
- [20] 李萍萍, 吴晓明, 刘端祺, 等. 北京市癌症疼痛管理规范(2017年版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(12): 881-889.
- [21] VADIVELU N, GOWDA AM, URMAN RD, et al. Ketorolac Tromethamine - Routes and Clinical Implications[J]. Pain Pract, 2015, 15(2): 175-193.

(收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2021-11-21)

the abdominal half-life was 3.5-7.0 min, it needed to be used once a day or once every other day. Before use, the patient's history of allergy should be asked and the drug should be used with caution. **Conclusion** Thymalfasin, thymosin and TP5 have different drug characteristics and safety. Hospitals should reasonably select thymic polypeptides and do a good job in pharmaceutical care to realize safe medication.

Key words: thymic polypeptides; sepsis; thymosin; thymalfasin; thymopentin; research progress

脓毒症是指宿主对感染产生的失控反应,并出现危及生命的器官障碍^[1],由严重感染引起,烧伤、创伤、手术及免疫功能低下后该疾病进展迅速,如不及时控制,将发展为伴有多脏器功能衰竭的脓毒症休克,病死率高。脓症患者除呼吸衰竭、血流动力学不稳定、多脏器功能衰竭外,免疫功能低下是疾病进展的重要因素,故该类疾病的治疗包括抗感染、维持血流动力学平衡、营养支持和免疫疗法。胸腺肽类药物通过提高人体免疫细胞的数量和作用,治疗免疫力低下疗效良好^[2-3]。为此,查阅相关文献,综述了胸腺肽类药物在脓症患者中的应用进展。

1 常用胸腺肽类药物

胸腺肽类药物在临床广泛用于辅助肿瘤放化疗,以及自身免疫性疾病、T淋巴细胞缺陷、可能危及生命的病毒感染疾病的预防^[4-6]。我国常用的胸腺肽类药物包括胸腺法新、胸腺肽、胸腺五肽,详见表1。

胸腺肽:分为口服和注射剂型,储存于凉暗处(避光且不超过20℃),主要从健康小牛等动物胸腺中提取,是一种具有生理活性的多肽类药物。应用于肿瘤患者辅助放化疗时,其提高免疫功能的疗效良好^[7-8];应用于反复感染的儿童时,联用抗菌药物可显著缩短感染疗程^[9-10];应用于老年慢性支气管炎急性发作期时,作为辅助治疗可显著改善临床症状,提高患者的生活质量^[11-13]。故胸腺肽在临床应用时多为联合辅助用药,可增强患者的免疫力,缩短治疗疗程。

胸腺法新:为化学合成药物,活性中心28肽与人体天然的胸腺肽 α_1 结构一致,仅有注射剂型,目前国内批准的适应证仅为慢性乙型肝炎(简称乙肝)、增强机体免疫力、

增加免疫损伤患者对病毒性疫苗的应答,2~8℃避光保存。用于肿瘤并发肺部感染的重症患者时,可通过提高免疫力,减轻感染,引起免疫抑制,缩短疗程^[14]。但该药物适应证较窄,存在临床超适应证用药情况^[15],故应注意超药品说明书使用的安全性评价,监测不良反应。

胸腺五肽:为化学合成药物,仅有注射剂型,血浆半衰期为30 s,腹腔半衰期为3.5~7.0 min,需每日1次或隔日1次使用。应用于结核性胸膜炎患者时,在常规治疗基础上使用胸腺五肽有利于消除胸腔积液^[16];应用于慢性乙肝患者时,胸腺五肽联用阿德福韦酯可增强抗乙肝病毒的疗效,有助于消除病毒^[17]。该药物半衰期较短,给药不便,但国内部分生产厂家价格较低,故扩大了临床药物选择的范围。

胸腺肽和胸腺五肽药品说明书规定,低于18岁者慎用;胸腺法新国产药未对年龄作出要求,而进口药则表明对于慢性乙肝患者使用年龄应不低于18岁。故儿童应谨慎使用胸腺肽类药物。

2 胸腺肽类药物在脓症患者中的应用

脓毒症尤其是脓毒症休克进展期,体内大量淋巴细胞凋亡,在疾病发展过程中,T淋巴细胞、B淋巴细胞、CD4⁺细胞、抗原提呈细胞等免疫因子凋亡造成患者体内抗体减少。免疫细胞减少,无法增殖,对侵入的病原体无法有效地进行免疫应答,从而导致免疫抑制^[18]。胸腺肽类药物可刺激T淋巴细胞功能,使其分化成熟,尤其是联合用药时可改善患者的基础状况,降低病死率。脓毒症由炎症反应引起多器官功能衰竭,胸腺肽通过调节内分泌细胞因子网络作用,减轻细胞因子所致的炎症损伤,同时可作用于下丘脑-垂体-肾上腺双向

表1 胸腺肽、胸腺法新、胸腺五肽的临床应用特点

Tab. 1 Clinical application characteristics of thymosin, thymalfasin and thymopentin

药品名称	来源	剂型	给药途径	储存条件	适应证	用法用量
胸腺肽	从健康小牛等动物胸腺中提取	粉针剂、注射剂、肠溶片、肠溶胶囊	口服、肌肉注射、静脉滴注、皮下注射	凉暗处(避光且不超过20℃)	慢性乙型肝炎、各种原发性或继发性T淋巴细胞缺陷病、某些自身免疫性疾病、各种细胞免疫功能低下的疾病、肿瘤辅助治疗	皮下或肌肉注射,每次10~20 mg,每日1次或遵医嘱;静脉滴注,每次20~80 mg,溶于500 mL 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液,每日1次或遵医嘱;口服给药,肠溶片:每次5~30 mg,每日1~3次,肠溶胶囊:每次5~15 mg,每日3次,病情严重者可增至1次30 mg,每日3次
胸腺法新	化学合成	粉针剂	皮下注射	2~8℃避光保存	慢性乙型肝炎、免疫损伤者的疫苗增强剂	1.6 mg皮下注射,每周2次,间隔3~4 d;慢性乙型肝炎疗程6个月,免疫损伤者疗程4周
胸腺五肽	化学合成	粉针剂、注射剂	肌肉注射、静脉注射、肌肉注射、皮下注射	凉暗处(避光且不超过20℃)	18岁以上慢性乙型肝炎、各种原发性或继发性T淋巴细胞缺陷病、某些自身免疫性疾病、各种细胞免疫功能低下疾病、肿瘤辅助治疗	1 mg肌肉注射或静脉滴注,每次1 mg,每日1~2次,15~30 d为1个疗程;10 mg肌肉注射或皮下注射,最大日剂量为50 mg

偶联系统,间接减轻炎症反应^[19]。

体外模型研究显示,脓毒症模型组胸腺肽可提高免疫因子水平,提高生存率,胸腺肽 α_1 可作为脓毒症单独或联合治疗药物使用^[20]。临床研究中通过比较 CD_4^+ 细胞、 CD_8^+ 细胞、NK细胞的水平及 CD_4^+ / CD_8^+ 值等,发现入住重症监护病房的脓毒症患者使用胸腺肽后, CD_4^+ 细胞、NK细胞水平及 CD_4^+ / CD_8^+ 值均高于对照组, CD_8^+ 细胞水平无明显变化,提示胸腺肽可提升脓毒症患者的免疫力^[21]。《中国急诊感染性休克临床实践指南》中推荐,休克患者可使用胸腺法新等免疫增强药物纠正休克^[22],故重症患者也可使用该药物帮助提高免疫力,度过危险期^[23]。胸腺肽类药物与血必净联用可抑制血小板聚集,提高血液含氧量,减轻脓毒症患者因血流缓慢、含氧量低及炎症因子水平过高导致的呼吸功能异常和全身感染^[24-26]。

脓毒症患者多伴有脏器功能损伤,存在脓毒症后遗效应等问题。对于脓毒症急性肾功能损伤患者,给予体外肾脏替代治疗;对于血液透析患者,胸腺肽可提高血清内皮素1、一氧化氮、血清肿瘤坏死因子- α 等指标的水平,提示胸腺肽联合肾脏替代治疗可减轻重症患者的炎症反应,改善其血管内皮功能^[27-28];对于脓毒症后持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)老年患者,因生理功能恢复较差、机体功能衰退等促炎反应与抗炎反应逐步减弱,最后可出现PICS,使用胸腺肽可提高免疫因子水平,但对淋巴细胞和病死率改善均不明显,未显示明显优势^[29]。目前,关于胸腺肽类药物用于脓毒症伴肝功能、凝血功能等脏器损伤的临床应用研究较少,部分研究集中在动物模型,与临床实际应用仍存在一定差距。

3 胸腺肽类药物的药学监护

3.1 药物选择

胸腺肽由于是动物来源,变态反应发生率较高,故不建议作为首选;胸腺五肽已于2019年被纳入国家重点监控药品目录,使用时也应慎重;胸腺法新目前只有慢性乙肝及免疫损伤者疫苗增强剂的适应证,尽管在新型冠状病毒肺炎的防治中广泛应用,同时纳入《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)》等共识中,但仍存在超药品说明书用药情况。

3.2 用法用量及溶剂选择

根据疾病及其严重程度不同,胸腺肽类药物的给药剂量有一定差异(见表1)。胸腺五肽由于半衰期短,给药频次大于胸腺法新和胸腺肽;其粉针剂为肌肉注射剂,半衰期短造成频繁注射,引起疼痛不适,且药品说明书以注射用水溶解,低渗可加剧疼痛,建议改用0.9%氯化钠注射液,以减少患者的不适感,提高依从性^[30]。胸腺肽和胸腺五肽一般加入5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250~500 mL,脓毒症患者液体复苏时出入量不平衡,故不建议早起复苏阶段使用该药

物,期间应监护患者的液体出入量、血钠和血糖水平。

3.3 不良反应监护

胸腺肽为动物提取的生物制品,易引发过敏变态反应,过敏症状以心肺症状为主,发生严重过敏反应的概率较大,可引起死亡^[31-32],故使用前应进行皮肤过敏试验,阳性者禁用。对于化学合成的胸腺法新和胸腺五肽,使用前应询问患者的过敏史,谨慎用药,其过敏反应常表现为胸闷、心悸、心电图提示T波倒置、ST段抬高、胃肠道反应及严重过敏性休克症状。脓毒症患者多处于镇静、镇痛状态,可通过心电监护判断过敏反应类型,但过敏性休克应与原发疾病感染性休克区别。过敏反应多与输注速度相关,且发生在用药后30 min内,故使用时应控制滴注速度,输注的前30 min应密切观察,如发生过敏反应应立即停药,并予以对症处理。

脓毒症患者多伴有肝肾功能不全且联合用药较多,故胸腺肽类药物使用过程中还应监测患者的肝肾功能,若发生肝药酶升高的药源性肝损伤或肌酐升高的肾损伤时,应从时间相关性、联用药品、原发疾病的进展等判断该不良反应与胸腺肽类药物的相关性。

4 小结

脓毒症及脓毒症休克患者在疾病发展过程中细胞免疫因子凋亡,造成免疫细胞缺乏,在炎症反应阶段无法抵抗病原菌的入侵,进一步加剧疾病进展。胸腺肽类药物的前期研究多集中在肿瘤、肝炎、结核等免疫低下患者的使用,通过提高免疫功能,可使疾病得到控制和缓解,作为辅助用药提高了原治疗方案的疗效。近年来,胸腺肽类药物在脓毒症患者中的应用增多,通过测定T淋巴细胞、B淋巴细胞、 CD_4^+ 细胞、抗原提呈细胞等免疫细胞的水平^[33-35],疗效肯定,但多通过联合用药实现。对于脏器功能衰竭的研究,多集中在肾功能不全的肾脏替代治疗,胸腺肽可增强内皮细胞的活性,清除炎症因子,缩短疗程,但对脓毒症后PICS的疗效未知,有待进一步研究。

从来源、剂型、储存条件、适应证、药代动力学参数等方面比较了3种胸腺肽类药物的临床应用情况,脓毒症患者使用该类药物时应注意严重过敏反应的发生,以及恰当的溶剂选择、肝肾功能的动态评价。故脓毒症患者临床应合理选用胸腺肽类药物,并通过药学监护,实现安全用药。

参考文献

- [1] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- [2] 严米云, 胡家保. 奥沙利铂联合胸腺肽治疗肺癌合并恶性胸腔积液的临床效果与安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(16): 80-82.
- [3] 阎丽, 张春霞, 孙希蓉, 等. β -内酰胺类抗菌药物联合胸腺肽治疗慢阻肺并发肺部感染的临床疗效[J]. 中华医院感

- 染学杂志, 2021, 31(10): 1517 - 1521.
- [4] MAIO M, MACKIEWICZ A, TESTORI A, et al. Large randomized study of thymosin alpha 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1780 - 1787.
- [5] MATTEUCCI C, GRELLI S, BALESTRIERI E, et al. Thymosin alpha 1 and HIV - 1: Recent advances and future perspectives[J]. *Future Microbiol*, 2017, 12(2): 141 - 155.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635 - 647.
- [7] HE LY, XIA ZJ, PENG W, et al. Thymosin alpha - 1 therapy improves postoperative survival after curative resection for solitary hepatitis B virus - related hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(20): e25749.
- [8] 孙 娇, 辛文秀, 孔思思, 等. 2013 - 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者免疫增强药物应用分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(7): 460 - 463.
- [9] 杨丽君. 免疫增强剂、抗生素联合治疗儿童反复呼吸道感染的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(9): 59 - 60.
- [10] ZENG FL, XIAO Z, WANG CQ, et al. Clinical efficacy and safety of synthetic thymic peptides with chemotherapy for non - small cell lung cancer in China: A systematic review and meta - analysis of 27 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75(10): 1 - 18.
- [11] 严锡祥, 郑爱东, 张振恩, 等. 胸腺肽 α_1 免疫治疗联合抗感染对重症肺部感染的影响[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2021, 14(3): 301 - 304.
- [12] NAYLOR PH, MUTCHNICK MG. Immunotherapy for hepatitis B in the direct acting antiviral era: Reevaluating the thymosin α_1 efficacy trials in the light of a combination therapy approach[J]. *Vir Hepat*, 2018, 25(1): 4 - 9.
- [13] WU XN, JIA JD, YOU H. Thymosin alpha - 1 treatment in chronic hepatitis B[J]. *Exp Opin Biol Ther*, 2015, 15(Suppl 1): 129 - 132.
- [14] 李 博. 胸腺法新与抗菌药物联用对恶性肿瘤并发肺部感染患者血中炎症因子及免疫功能指标的影响[J]. *抗感染药学*, 2019, 16(7): 1284 - 1286.
- [15] 司继刚, 段 磊. 住院患者胸腺法新超说明书用药分析点评[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(4): 499 - 501.
- [16] HE Y, ZHENG WD. Evaluation of the treatment efficacy of systemic care combined with thymopentin and 2HRZE / 4HR for primary tuberculosis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2021, 13(4): 2891 - 2898.
- [17] MA YP, BAO XL, XIONG F, et al. The effect of thymopentin add - on in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B after virus suppression by peginterferon plus entecavir therapy[J]. *Cell Mol Biol (Noisy - le - grand)*, 2019, 65(2): 75 - 81.
- [18] WANG XY, LI WQ, NIU CL, et al. Thymosin alpha 1 is associated with improved cellular immunity and reduced infection rate in severe acute pancreatitis patients in a double - blind randomized control study[J]. *Inflammation*, 2011, 34(3): 198 - 202.
- [19] YANG X, QIAN F, HE HY, et al. Effect of thymosin alpha - 1 on subpopulations of Th1, Th2, Th17, and regulatory T cells (Tregs) *in vitro* [J]. *Braz Med Biol Res*, 2012, 45(1): 25 - 32.
- [20] KING RS, TUTHILL C. Evaluation of thymosin α 1 in nonclinical models of the immune - suppressing indications melanoma and sepsis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15 (Suppl 1): S41 - S49.
- [21] 覃 桦, 吴英林, 陈 强. 乌司他丁与胸腺肽联合应用于脓毒症对血清细胞因子及免疫细胞的影响[J]. *中外医疗*, 2019, 38(27): 20 - 22.
- [22] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(3): 274 - 287.
- [23] 戴琳琳. 胸腺肽对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. *北方药学*, 2020, 17(2): 64 - 65.
- [24] ITO M, WANG Q, HAO D, et al. Ultrasound Monitoring of Thymus Involution in Septic Mice [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2021, 47(3): 769 - 776.
- [25] 詹燕春, 徐 玫, 徐 娅, 等. 胸腺肽 α_1 联合血必净对脓毒症患者免疫功能和炎症水平的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(1): 102 - 107.
- [26] 钟 坚, 张 伟, 陈 丹, 等. 脓毒症患者外周血 T 淋巴细胞 PD - 1 表达变化及胸腺肽 $\alpha - 1$ 的免疫调理作用研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2447 - 2450.
- [27] 赵立新, 王 琳, 于四方, 等. 不同治疗方法对老年脓毒症休克患者的炎性介质及其免疫功能的影响[J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2021, 23(1): 19 - 22.
- [28] 李文英, 张 锐, 汪得喜, 等. 血必净注射液联合胸腺肽 α_1 对重症肺炎合并脓毒症患者血气指标、炎症因子及免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(8): 1502 - 1506.
- [29] 苏和毅, 莫泽珣, 陈 蕊, 等. 胸腺肽 α_1 干预治疗对脓毒症后的 PICS 老年患者免疫、代谢功能及预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(1): 119 - 123.
- [30] 陈 妍, 彭雪梅, 韩宇险, 等. 不同溶媒用于胸腺五肽注射液疼痛的观察和探讨[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2008, 6(11): 1417.
- [31] 马丙寅, 张明智, 邵 莹, 等. 注射用胸腺肽过敏 26 例分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(7): 99 - 100.
- [32] 陈 霞, 金 剑. 136 例胸腺肽不良反应分析[J]. *上海医药*, 2011, 32(4): 183 - 185.
- [33] CRISI GM, CHEN LZ, HUANG C, et al. Age - related loss of immunoregulatory function in peripheral blood CD₈ T cells[J]. *Mech Ageing Dev*, 1998, 103(3): 235 - 254.
- [34] GOLDSTEIN AL, BADAMCHIAN M. Thymosins: Chemistry and biological properties in health and disease [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4(4): 559 - 573.
- [35] LI CL, ZHANG T, SAIBARA T, et al. Thymosin alpha 1 accelerates restoration of T cell - mediated neutralizing antibody response in immunocompromised hosts [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(1): 39 - 46.

(收稿日期: 2021 - 07 - 31; 修回日期: 2021 - 11 - 22)