

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.020

胸腺肽 $\beta 4$ 与肿瘤

Thymosin $\beta 4$ and tumors

张孝峰, 康晓燕 综述; 殷正丰 审阅(第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤研究室, 上海 200438)

[摘要] 胸腺肽 $\beta 4$ (thymosin $\beta 4$, T $\beta 4$) 是一个由 43 个氨基酸残基组成的水溶性多肽, 但并非是一个真正的胸腺激素, 而是一个主要的肌动蛋白隐蔽蛋白。作为细胞骨架的结构元件, T $\beta 4$ 具有多种生物学活性, 其中最显著的功能是抑制炎症、促进皮肤创伤愈合、角膜修复和血管生成。T $\beta 4$ 在多种类型肿瘤中表达增高, 与肿瘤发生、发展及转移有密切关系; 其机制可能涉及刺激肿瘤血管生成, 促进肿瘤细胞上皮间质转化, 增强肿瘤细胞迁移、侵袭和转移能力, 以及诱导肿瘤细胞抗凋亡和耐药等。T $\beta 4$ 是肿瘤转移的关键调节因子, 在肿瘤分子诊断、靶向治疗方面的研究和应用正受到越来越多的关注, 可能成为多种恶性肿瘤转移和预后的分子标志。

[关键词] 胸腺肽 $\beta 4$; 肿瘤; 上皮间质转化; 凋亡; 转移

[中图分类号] R730.2; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)02-0210-05

胸腺肽由 Goldstein 和 White 于 1965 年首次从小牛胸腺中提取, 因其具有激素样特性而得名^[1-2]。根据等电点差异, 胸腺肽可分为 α ($PI < 5.0$)、 β ($5.0 < PI < 7.0$) 和 γ ($PI > 7.0$) 三类。迄今发现的 β 族胸腺肽有 20 余种, 而人体内主要存在胸腺肽 $\beta 4$ (thymosin $\beta 4$, T $\beta 4$)、 $\beta 10$ 和 $\beta 15$ 等三种, 其中 T $\beta 4$ 含量最高。1990 年 Dan^[3-4] 纯化、鉴定了 T $\beta 4$, 发现它并不是一个真正的胸腺激素。它与肌动蛋白具有高亲和力, 是主要的肌动蛋白隐蔽蛋白。T $\beta 4$ 主要位于细胞质中, 少量位于细胞核中, 当它在细胞中含量升高时, 被 T $\beta 4$ 隐蔽的肌动蛋白就增多, 从而破坏细胞肌动蛋白骨架, 增加细胞的活动性, 促进细胞迁移。近年来研究^[5-6] 发现, 乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结直肠癌等肿瘤细胞和肿瘤组织中 T $\beta 4$ 的含量较高, 并促进肿瘤细胞迁移、侵袭和转移, 并且赋予肿瘤细胞抗凋亡能力和耐药性^[7]。

1 胸腺肽 $\beta 4$ 的结构特点和分布

T $\beta 4$ 是一个由 43 个氨基酸残基组成的水溶性多肽, 相对分子质量为 4964, 其结构没有固定的形态, 可随外环境改变而变化。如在 pH 4.5 ~ 7.5、温度 5 ~ 40°C 水溶液中, T $\beta 4$ 没有完全特定的二级结构, 但具有蛋白质二级结构特征的 α 螺旋。其中 aa. 17 ~ 22 模体 (LKKTET) 能诱导分子折叠, 并形成 N 端和 C 端的单环^[3]。T $\beta 4$ 是主要的肌动蛋白隐蔽蛋白, 能与游离型肌动蛋白单体 (globular actin, G-actin) 以 1:1 比例结合, 从而抑制盐诱导的 G-actin 聚合成纤维型肌动蛋白 (actin filament, F-actin)。通过延长这一过程的解聚期, 促进细胞运动, 并影响细

胞增殖、分化^[1]。在 T $\beta 4$ 与 G-actin 的相互作用中, N 端 α 螺旋和 aa. 17 ~ 22 模体扮演着重要角色。尽管已知该模体是与 G-actin 结合的主要位点, 但 T $\beta 4$ 的细胞表面受体尚未得到鉴定。分子突变分析结果表明, 如果 N 端 α 螺旋的结构不完整或者改变其到中间模体间的距离, 都将导致结合活性降低。提示 N 端 α 螺旋和中间模体在 T $\beta 4$ 与 G-actin 结合中的主要作用^[9-10]。

T $\beta 4$ 普遍存在于除红细胞以外的各种细胞中。在血液的有形成分中, 如血小板、白细胞, 它以浓聚物的形式存在, 其浓度可达到 0.3 ~ 0.4 mmol/L。在一些正常细胞中, 如在肝细胞、心肌细胞、胰腺导管细胞和腺泡细胞中, T $\beta 4$ 均有表达。在血液、唾液、泪液、伤口液等体液中也可检测到 T $\beta 4$ 。在一些肿瘤组织中, T $\beta 4$ 表达量异常升高, 包括骨肉瘤、结肠癌、食管鳞状细胞癌、肺癌、肝癌、肾癌、膀胱移行细胞癌等^[5]。T $\beta 4$ 可以通过细胞分泌、细胞溶解、细胞坏死等多种方式从细胞中释放, 发挥多种生物学功能。

2 T $\beta 4$ 的生物学功能

除了作为细胞骨架的结构元件, T $\beta 4$ 还具有多

[基金项目] 国家科技重大专项传染病防治研究基金 (No. 2012ZX10002012)。Project supported by Major Projects of National Science and Technology of Infectious Disease Prevention and Control (No. 2012ZX10002012)

[作者简介] 张孝峰 (1987-), 女, 江苏省海门市人, 硕士, 主要从事肿瘤分子生物学研究。E-mail: xiaofengyikeda@126.com

[通信作者] 殷正丰 (YIN Zheng-feng, corresponding author), E-mail: yinzfk@yahoo.com.cn

种生物学功能,其中最显著的功能是抑制炎症,促进皮肤创伤愈合、角膜修复和血管生成^[11-12]。 $T\beta 4$ 在人血小板中含量最高,而血小板是创伤发生后通过炎症因子的趋化作用第一批到达创伤处的细胞之一。 $T\beta 4$ 能显著降低炎症相关因子的表达水平,如 IL-1 β 、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、MIP-1 β 和 MIP-2、单核细胞化学引诱蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和角质化细胞趋化因子(keratinocytes chemotactic factor, KC),通过下调这些趋化因子抑制由多形核白细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)渗透引起的炎症反应^[13]。Sosne 等^[14]发现了 $T\beta 4$ 抑制炎症的一条新途径,即通过抑制 NF- κ B 磷酸化阻止其进入细胞核,使 NF- κ B 丧失了调控相关炎症蛋白的表达,从而抑制炎症。在组织形成阶段, $T\beta 4$ 主要起到促进血管生成、角质化细胞迁移、胶原沉积、伤口收缩的作用,并且能促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达。MMP 催化基质降解,从而利于血管内皮细胞迁移,通过这种机制间接促进血管生成。

研究^[15]发现,除了抑制炎症外, $T\beta 4$ 在心脏保护、营养神经等生理病理多方面扮演着重要的角色。例如, $T\beta 4$ 通过 Akt 通路促进心肌细胞存活,抑制内皮细胞凋亡,促进冠状血管形成,限制炎症细胞募集,从而对心脏进行保护和修复; $T\beta 4$ 以其肌动蛋白结合能力为基础修饰轴突分支,并利用其胞外抑制凋亡的能力在神经保护和神经元再生过程中充当神经营养物,从而保护神经^[16]。 $T\beta 4$ 还可以作为造血细胞分化的一种新标志物,参与造血细胞的分化;下调多种败血症休克相关的炎症细胞因子和活性中间物,降低内毒素引起的败血症休克的致死率;参与牙胚形成、生长和分化过程;促进毛囊干细胞的生长、迁移、分化,增加胞外基质降解酶表达,促进头发生长^[17]。

3 $T\beta 4$ 与肿瘤的关系

近年来越来越多的研究^[18]表明, $T\beta 4$ 具有诱导血管生成、上皮间质转化、抗凋亡等作用,与肿瘤发生、发展及转移密切相关。

3.1 刺激肿瘤微血管生成

1995 年 Grant 等^[18]首次报道 $T\beta 4$ 具有促进血管生成的作用,之后多位学者证实其参与了肿瘤微血管生成过程。然而,其作用机制目前并不是十分清楚。最初学者基于分子组成的分析认为, $T\beta 4$ 的 N 端四肽序列 N-乙酰丝-天冬-赖-脯氨酸(N-acetyl-

seryl-aspartyl-lysyl-proline, AcSDKP)是由脯氨酰寡肽酶(enzyme prolyl oligopeptidase, POP)裂解脯氨酸-天冬氨酸之间的连接而释放出来的一个潜在的促血管原,具有抗纤维化作用。它能专一性地被血管紧张素-转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)降解,进而促进血管形成。并且在不同的恶性组织中,均可检测到 AcSDKP 含量升高和 POP 活性增强,并且与 $T\beta 4$ 的表达呈正相关^[19]。

最近有研究^[11]报道,临床上不同分期的肿瘤组织中微血管数量不同,并且与组织中 $T\beta 4$ 、血管内皮生长因子(endothelial growth factor, VEGF)和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)含量呈正相关。当肿瘤发展到中晚期时,肿瘤组织中 $T\beta 4$ 、VEGF 和 HIF-1 α 的含量显著升高,并且血管数量也大幅度升高。肿瘤因生长快而耗氧多,常出现缺氧现象,缺氧能够借助于 HIF-1 和-2 诱导 VEGF 表达。Jin 等^[20]研究发现, $T\beta 4$ 过表达可以激活激酶 ERK,并由 ERK 稳定 HIF-1 α ,进一步促进 VEGF 的表达,最终导致微血管的形成。

3.2 诱导肿瘤细胞上皮间质转化

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)^[21-23]是一个由上皮细胞向间质细胞转变从而形成间充质细胞(如成肌纤维细胞)的暂时性和可逆性过程。多年来的研究^[24]发现,在从腺瘤发展到癌并获得侵袭和迁移能力的过程中有一个共同的事件,即作为细胞间连接处的膜横连接丝蛋白-E-钙黏蛋白量(E-cadherin, E-cad)减少。由此说明,E-cad 在维持细胞间的黏附、上皮表型起着至关重要的作用。 $T\beta 4$ 作为一种肌动蛋白隐蔽蛋白破坏了细胞 actin 骨架。缺少了完整的 actin, E-钙黏蛋白- β 连环蛋白(β -catenin)复合物便解聚,随后二者内化,从而显著降低细胞间连接处的 E-cad,导致细胞黏附力降低,获得迁移能力。 β -catenin 不仅可以内化进胞质,还可进入细胞核,与核内相应分子结合,激活 c-Myc 和周期蛋白 D1 转录,促进肿瘤细胞增殖。结肠癌 SW480 细胞外源性高表达 $T\beta 4$ 后,细胞间粘着连接断裂,并表现出高迁移和侵袭的能力,提示 $T\beta 4$ 高表达会明显降低细胞间的 E-cad 的量。

$T\beta 4$ 诱导 EMT 的机制是一个复杂的网络。现有的研究资料认为, $T\beta 4$ 高表达是触发 EMT 的优势因子。它是通过上调整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)的表达,引起 ILK 介导的信号途径中的 β -catenin 表达增高,而 E-cad 表达降低^[25]。ILK 是一种 Ser/Thr 蛋白激酶,ILK 能够通过与整合素 $\beta 1$ 亚单位的结合介导细胞与胞外基质的连接,

以依赖于磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)的方式激活, 并通过磷酸化下游底物蛋白激酶(protein kinase, Akt)、糖原合成激酶-3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3)等, 使胞外信号得以向下游传递, 参与多种信号传导通路^[25-29]。另外, ILK 络合半胱氨酸-组氨酸蛋白(cysteine and histidine protein, PINCH)导致细胞-细胞连接、细胞-基质连接降解^[30]。Chan 等^[25]研究表明, ILK 在 EMT 中起关键性的作用, ILK 是 TGF- β 1 致 EMT 所必需的调节因子。在细胞发生 EMT 时, TGF- β 1、ILK 表达明显增高, 且与 α -平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, α -SMA)表达及纤连蛋白(fibronectin, FN)分泌呈正相关, 与 E-钙黏蛋白的表达呈负相关, 而 TGF- β 1 与 ILK 表达呈正相关。使用 TGF- β 1 I 型受体阻断剂 SB431542 阻断 TGF- β 1/Smad 信号通路后, 细胞 EMT 受到明显抑制, ILK 表达减少。提示诱导细胞发生 EMT 是依赖于 TGF- β 1 和 ILK 的上调而实现的, ILK 是 TGF- β 1 的下游信号间质, TGF- β 1/Smad/ILK 信号通路是调节 EMT 的重要通路。T β 4 诱导 EMT 的机制可简要如图 1 所示。

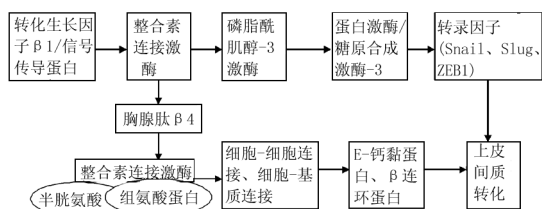


图 1 T β 4 主要通过促进 ILK 表达进而诱导肿瘤细胞发生 EMT

3.3 增强肿瘤细胞迁移、侵袭能力

T β 4 作为一种肌动蛋白隐蔽蛋白, 在细胞的迁移中起相当大的作用。最初 Grant 等^[31]提出, T β 4 与邻近的未知细胞表面受体结合后, 含有 LKKTET 模体的肽段被内在化, 引起肌动蛋白细胞骨架重排, 从而降低细胞间黏附力, 获得迁移能力。随后 Qiu 等^[32]从正常人外周血分离到的内皮祖细胞, 在体外用条件培养基经过将近 1 周的培养, 该内皮祖细胞具有纺锤形的形态, 并且具有黏附细胞的特性。随后在 Transwell 迁移实验结果显示, 不同实验组的培养基中加入不同剂量的 T β 4, 经 T β 4 诱导的内皮祖细胞发生直接迁移, 且 T β 4 的诱导具有剂量依赖性。当 T β 4 以 1 000 ng/ml 加入条件培养基, 细胞的迁移率达到最大值。在培养基中加 T β 4 后, 不仅细胞的迁移能力增加, 而且检测到细胞内磷酸化的

Akt、内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达升高, 但总 Akt、eNOS 表达没有发生变化。而预先经过 PI3K 抑制剂(LY294002 或 wortmannin)或 eNOS 抑制剂(Nv-nitro-L-arginine methyl ester)处理 30 min 的细胞再给予 T β 4 处理后, 发现内皮祖细胞的迁移能力没有明显变化。因此推测, T β 4 诱导内皮祖细胞发生迁移是由 PI3K/Akt/eNOS 信号通路激活的。Tang 等^[33]在转染鼠源性 T β 4 基因的结肠癌 SW480 细胞中发现, 细胞增长率升高, 呈克隆性增殖, 并且其活动性增强, 具有迁移能力。此外, T β 4 表达增加的 SW480 侵袭力增强。

3.4 促进肿瘤细胞转移

研究^[5]表明, T β 4 在肺癌、乳腺癌、结直肠癌、高转移性黑色素瘤、纤维肉瘤等多种肿瘤组织较正常组织均呈高表达, 并且与肿瘤远处转移密切相关。Cha 等^[34]在体内实验中用包被鼠源性 T β 4 基因的腺病毒或空病毒分别转染从小鼠的原发性肺癌中分离到的 B16-F10 细胞, 经过一定时间的培养, 收集细胞, 从小鼠的尾静脉注射。2 周后解剖实验组和对照组小鼠发现, 实验组大多数小鼠发生了肺表面的肿瘤转移。另外, 最近有文献^[34]报道, 结直肠癌发生肝转移与 T β 4 基因高表达有密切关系。然而, T β 4 促进肿瘤发生远处转移的机制是复杂、多步骤的过程, 涉及刺激细胞运动、诱导血管生成、促进肿瘤发生转移的能力。Cierniewski 等^[35]用 T β 4 诱导结直肠癌发生转移的实验中发现, MMP-2、MMP-7、MMP-9 的表达也伴随增高, 说明 T β 4 能促进肿瘤细胞分泌 MMP-2、MMP-7、MMP-9。MMP 是一类由肿瘤细胞和间质细胞分泌、可以降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白酶类家族。细胞外基质与限制性蛋白水解酶结合后, 被其水解, 紧接着肿瘤细胞联合蛋白水解酶和整联蛋白黏附受体跨越组织细胞的边界, 向远处转移。简而言之, T β 4 通过促进肿瘤细胞分泌 MMP, 间接提高肿瘤发生远处转移的几率。在结肠癌发生肝转移的肝癌组织中, T β 4 mRNA 较原发灶结肠癌组织高。同时检测到 β -catenin、C-myc、MMP-7 也相对增高, 而 E-cad 和 Fas 较原发灶减少。MMP-7 增高和 E-cad 降低可以降解细胞外基质, 使细胞间黏附瓦解, 细胞获得迁移和侵袭能力。 β -catenin 是 Wnt 信号途径中的活化者, 其表达量的升高能通过激活信号通路, 使细胞获得增殖能力^[33]。

3.5 赋予肿瘤细胞抗凋亡作用和耐药性

最近, Sosne 等^[36]发现, 经 T β 4 处理过的创伤人

角膜上皮细胞 (human corneal epithelial cells, HCEC) 的凋亡被显著降低,这主要是由于 $T\beta 4$ 抑制了 4 个起始半胱氨酸蛋白酶 (cysteinyl aspartate specific proteinase, caspase), 尤其是 caspase-8 的活性。 $T\beta 4$ 过表达也降低了许多抗肿瘤药物诱导的细胞凋亡,赋予了肿瘤细胞药物抗性。如 $T\beta 4$ 过表达可以抑制 caspase-3 激活和促进 ERK 激活,增加了细胞活性,降低了化疗药物诱导的肿瘤细胞凋亡^[37-38]。而 Oh 等^[38] 研究发现,高表达 $T\beta 4$ 的肿瘤细胞在紫杉醇治疗后出现药物抵抗的现象。比如,在两种胃癌细胞系 SNU638 ($T\beta 4$ 低表达) 和 SNU668 ($T\beta 4$ 高表达) 中同时加入相同剂量的紫杉醇处理一段时间后,发现 $T\beta 4$ 表达与细胞周期蛋白 B1 表达成正相关,而与 caspase-3 表达成负相关。用紫杉醇分别治疗 $T\beta 4$ 转基因小鼠肿瘤模型和野生型小鼠肿瘤模型,2 周后野生型小鼠的肿瘤体积明显小于转基因小鼠,因此, $T\beta 4$ 赋予肿瘤药物抵抗作用。进一步研究^[32] 发现, $T\beta 4$ 能增加活性氧产物,并能通过维持 HIF-1 α 稳定性,增加肿瘤细胞的密度,降低紫杉醇诱导的细胞死亡。Ho 等^[39] 发现, H_2O_2 诱导的凋亡细胞经 $T\beta 4$ 处理后超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 表达上调,SOD 消除胞内氧自由基压力,抑制细胞凋亡。有研究者^[40] 发现,细胞松弛素 D 能够阻止 $T\beta 4$ 的内化,说明 $T\beta 4$ 的内化与胞内的细胞骨架结构密切相关, $T\beta 4$ 可能正是利用它 G-actin 结合肽的性质来实现内化,并最终抑制细胞凋亡。 $T\beta 4$ 可以抑制 FasL 介导的 caspase-8 激活,并可以减少线粒体有害的结构变化和细胞色素 C 的释放,最终降低 caspase-9 的活性。 $T\beta 4$ 过表达可促进 MMP-7 表达和激活,MMP-7 通过裂解 Fas 降低 Fas 的量,使癌细胞逃避了免疫监视,并抑制 Fas-FasL 通路的细胞凋亡^[41-42]。另外,过量表达的 $T\beta 4$ 还可以促进存活素 (survivin) 表达上调,存活素是一种 caspase-9 抑制蛋白,通过抑制 caspase-9 的活性抑制结肠癌细胞线粒体凋亡途径^[41]。但是 $T\beta 4$ 抑制细胞凋亡的具体机制还需要进一步研究和证实。

总之, $T\beta 4$ 作为一种肌动蛋白隐蔽蛋白,参与肿瘤发生、发展的多个重要阶段,是肿瘤转移的关键调节因子,而且在多种肿瘤中 $T\beta 4$ 过度表达并促进肿瘤转移,致使患者预后差、生存期短,因此, $T\beta 4$ 可能成为多种恶性肿瘤转移和预后的分子标志。但 $T\beta 4$ 过表达在肿瘤发展及转移中机制目前尚未完全明确,有关其表达调节的研究也不多。相信随着今后有关研究的深入,可为进一步阐明肿瘤发生、发展及转移,包括肿瘤的药物治疗及分子靶向治疗提供新

的着眼点。

[参 考 文 献]

- [1] Didry D, Cantrelle FX, Husson C, et al. How a single residue in individual β -thymosin/WH2 domains controls their functions in actin assembly [J]. EMBO J, 2011, 31(4): 1000-1013.
- [2] Carlier MF, Hertzog M, Didry D, et al. Structure, function, and evolution of the beta-thymosin/WH2 (WASP-Homology2) actin-binding module [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1112(1): 67-75.
- [3] Hannappel E. Beta-thymosins [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1112: 21-37.
- [4] Crockford D, Turjman N, Allan C, et al. Thymosin $\beta 4$: Structure, function, and biological properties supporting current and future clinical applications [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1194(1): 179-189.
- [5] Ricci-Vitiani L, Mollinari C, di Martino S, et al. Thymosin beta4 targeting impairs tumorigenic activity of colon cancer stem cells [J]. FASEB J, 2011, 24(11): 4291-4301.
- [6] Wang WS, Chen PM, Hsiao HL, et al. Overexpression of the thymosin beta-4 gene is associated with malignant progression of SW480 colon cancer cells [J]. Oncogene, 2003, 22(21): 3297-3306.
- [7] Zhao Y, Qiu F, Xu S, et al. Thymosin $\beta 4$ activates integrin-linked kinase and decreases endothelial progenitor cells apoptosis under serum deprivation [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(11): 2798-2806.
- [8] Zhang Y FL, Zhai Q, Wang H, et al. Thymosin Beta 4 is overexpressed in human pancreatic cancer cells and stimulates proinflammatory cytokine secretion and JNK activation [J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(3): 419-423.
- [9] Dettin M, Ghezzi F, Conconi MT, et al. *In vitro* and *in vivo* proangiogenic effects of thymosin- $\beta 4$ -derived peptides [J]. Cell Immunol, 2011, 271(2): 299-307.
- [10] Beirakhova KA, Stepanenko VN, Miroshnikov AI, et al. Biotechnological production of acetylated thymosin beta4 [J]. Bioorg Khim, 2011, 37(2): 223-232.
- [11] Kim NS, Kang YJ, Jo Jo, et al. Elevated expression of thymosin $\beta 4$, vascular endothelial growth factor (VEGF), and hypoxia inducible factor (HIF)-1 α in early-stage cervical cancers [J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(3): 493-502.
- [12] Badamchian M, Fagarasan MO, Danner RL, et al. Thymosin beta (4) reduces lethality and down-regulates inflammatory mediators in endotoxin-induced septic shock [J]. Int Immunopharmacol, 2003, 3(8): 1225-1233.
- [13] Goldstein AL, Hannappel E, Sosne G, et al. Thymosin $\beta 4$: A multi-functional regenerative peptide. Basic properties and clinical applications [J]. Expert Opin Ther, 2012, 12(1): 37-51.
- [14] Sosne G, Qiu P, Christopherson PL, et al. Thymosin beta 4 suppression of corneal NF-kappaB: A potential anti-inflammatory pathway [J]. Exp Eye Res, 2007, 84(4): 663-669.
- [15] Kumar S, Gupta S. Thymosin beta4 prevents oxidative stress by targeting antioxidant and anti-apoptotic genes in cardiac fibroblasts

- [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26912.
- [16] Dube KN, Bollin S, Smart N, et al. Thymosin β 4 protein therapy for cardiac repair [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(6): 799-806.
- [17] Philp D, Nguyen M, Scheremeta B, et al. Thymosin beta4 increases hair growth by activation of hair follicle stem cells [J]. *FASEB J*, 2004, 18(2): 385-387.
- [18] Liu JM, Kusinski M, Ilic V, et al. Overexpression of the angiogenic tetrapeptide AcSDKP in human malignant tumors [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(5A): 2813-2817.
- [19] Liu JM, Garcia-Alvarez MC, Bignon J, et al. Overexpression of the natural tetrapeptide acetyl-N-ser-asp-lys-pro derived from thymosin β 4 in neoplastic diseases [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194(1): 53-59.
- [20] Oh JM, Ryoo IJ, Yang Y, et al. Hypoxia-inducible transcription factor (HIF)-1 alpha stabilization by actin-sequestering protein, thymosin beta-4 (T β 4) in HeLa cervical tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2008, 264(1): 29-35.
- [21] Bonnomet A, Brysse A, Tachsidis A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transitions and circulating tumor cells [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 261-273.
- [22] Ahmed N, Abubaker K, Findlay J, et al. Epithelial mesenchymal transition and cancer stem cell-like phenotypes facilitate chemoresistance in recurrent ovarian cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(3): 268-278.
- [23] McConkey DJ, Choi W, Marquis L, et al. Role of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in drug sensitivity and metastasis in bladder cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(3/4): 335-344.
- [24] Nemolato S, Restivo A, Carbras T, et al. Thymosin β 4 in colorectal cancer is localized predominantly at the invasion front in tumor cells undergoing epithelial mesenchymal transition [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(4): 191-197.
- [25] Chan J, Ko FC, Yeung YS, et al. Integrin-linked kinase overexpression and its oncogenic role in promoting tumorigenicity of hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16984.
- [26] Vuoriluoto K, Haugen H, Kiviluoto S, et al. Vimentin regulates EMT induction by slug and oncogenic H-Ras and migration by governing Axl expression in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(12): 1436-1448.
- [27] Martelli AM, Evangelisti C, Follo MY, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in cancer stem cells [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(18): 2715-2726.
- [28] Zhou YM, Cao L, Li B, et al. Clinicopathological significance of ZEB1 protein in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011. [Epub ahead of print]
- [29] Huang HC, Hu CH, Tang MC, et al. Thymosin β 4 triggers an epithelial-mesenchymal transition in colorectal carcinoma by upregulating integrin-linked kinase [J]. *Oncogene*, 2006, 26(19): 2781-2790.
- [30] Sopko N, Qin Y, Finan A, et al. Significance of thymosin beta4 and implication of PINCH-1-ILK-alpha-parvin (PIP) complex in human dilated cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20184.
- [31] Grant DS, Rose W, Yaen C, et al. Thymosin beta4 enhances endothelial cell differentiation and angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 1999, 3(2): 125-135.
- [32] Qiu FY, Song XX, Zheng H, et al. Thymosin beta 4 induces endothelial progenitor cell migration via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 53(3): 209-214.
- [33] Tang MC, Chan LC, Yeh YC, et al. Thymosin beta4 induces colon cancer cell migration and clinical metastasis via enhancing ILK/IQGAPI/Rac1 signal transduction pathway [J]. *Cancer Lett*, 2011, 308(2): 162-171.
- [34] Cha HJ, Jeong MJ, Kleinman HK. Role of thymosin beta4 in tumor metastasis and angiogenesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(22): 1674-1680.
- [35] Cierniewski CS, Papiewska-Pajak I, Malinowski M, et al. Thymosin β 4 regulates migration of colon cancer cells by a pathway involving interaction with Ku80 [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194(1): 60-71.
- [36] Sosne G, Siddiqi A, Kurpakus-Wheaton M. Thymosin-beta4 inhibits corneal epithelial cell apoptosis after ethanol exposure in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(4): 1095-1100.
- [37] Jiao M, Nan KJ. Activation of PI3 kinase/Akt/HIF-1 α pathway contributes to hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(2): 461-468.
- [38] Oh SY, Song JH, Gil JE, et al. ERK activation by thymosin-beta-4 (T β 4) overexpression induces paclitaxel-resistance [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(9): 1651-1657.
- [39] Ho JH, Tseng KC, Ma WH, et al. Thymosin beta-4 upregulates anti-oxidative enzymes and protects human cornea epithelial cells against oxidative damage [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(7): 992-997.
- [40] Oh JM, Moon EY. Actin-sequestering protein, thymosin beta-4, induces paclitaxel resistance through ROS/HIF-1alpha stabilization in HeLa human cervical tumor cells [J]. *Life Sci*, 2010, 87(9/10): 286-293.
- [41] Hsiao HL, Wang WS, Chen PM, et al. Overexpression of thymosin beta-4 renders SW480 colon carcinoma cells more resistant to apoptosis triggered by FasL and two topoisomerase II inhibitors via downregulating Fas and upregulating survivin expression, respectively [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(5): 936-944.
- [42] Wang WS, Chen PM, Hsiao HL, et al. Overexpression of the thymosin beta-4 gene is associated with increased invasion of SW480 colon carcinoma cells and the distant metastasis of human colorectal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2004, 23(39): 6666-6671.

[收稿日期] 2011 - 10 - 11 [修回日期] 2012 - 01 - 25

[本文编辑] 王莹