

## 胸腺素 $\beta 4$ 通过激活 AKT-Bad 信号通路减轻小鼠肝脏缺血再灌注损伤

封冰, 沈健, 王猛, 唐劲草, 李相成\*

(南京医科大学第一附属医院肝脏移植中心, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨胸腺素  $\beta 4$ (thymosin  $\beta 4$ , T $\beta 4$ ) 预处理对小鼠肝脏缺血再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤的作用及其可能的机制。方法:100 只雄性 ICR 小鼠随机分为 4 组:空白对照(Sham)组;70% 肝脏缺血再灌注组;生理盐水(Saline)组;T $\beta 4$  组。肝脏缺血再灌注后 1、3、6、12、24 h 收集血清检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。上述时间点收集的肝脏组织分为两部分:一部分甲醛固定后进行 HE 染色观察肝脏组织病理学变化;另一部分保存于液氮中进行 Western blot 与 PCR 实验。T $\beta 4$ 、AKT、p-AKT、Bad、p-Bad 的表达水平用 Western blot 进行检测;肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )与白介素-6(IL-6)的 mRNA 水平用 PCR 进行检测。结果:与正常肝组织相比,T $\beta 4$  表达水平在缺血再灌注后 1、3 h 降低,从 6 h 开始恢复至正常水平;再灌注后 T $\beta 4$  组 ALT、AST 水平明显低于 70% 缺血再灌注组与生理盐水组( $P < 0.05$ ),同时 T $\beta 4$  组的肝脏组织病理学变化明显改善,TNF- $\alpha$  与 IL-6 的表达水平也受到抑制;T $\beta 4$  组 p-AKT 与 p-Bad 的表达水平在缺血再灌注后 1、3、6 h 升高,从 12 h 开始各组间无差异。结论:胸腺素  $\beta 4$  可以通过直接激活 AKT-Bad 信号通路和抑制炎症因子的表达减轻小鼠肝脏缺血再灌注损伤。

**[关键词]** 胸腺素  $\beta 4$ ; AKT; Bad; 缺血再灌注损伤; 肝脏

**[中图分类号]** Q26

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)04-449-05

## Thymosin $\beta 4$ alleviates mouse liver ischemia-reperfusion injury by activating AKT-Bad pathway

FENG Bing, SHEN Jian, WANG Meng, TANG Jin-cao, LI Xiang-cheng\*

(Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of thymosin  $\beta 4$  (T $\beta 4$ ) on mouse hepatic ischemia-reperfusion (IR) injury and its possible mechanism. **Methods:** One hundred male ICR mice were randomly divided into four groups: sham group, 70% IR group, saline group and T $\beta 4$  group respectively. Serum was collected for alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) measurement at 1, 3, 6, 12 and 24 h after reperfusion. Liver tissues were divided into two parts: one part of liver was fixed for HE staining, the other part was maintained in liquid nitrogen for Western blotting and PCR. The expressions of T $\beta 4$ , AKT, p-AKT, Bad, p-Bad were performed by Western blotting; the mRNA expressions of TNF- $\alpha$  and IL-6 were detected by PCR. **Results:** During the process of liver I/R injury, the expression of T $\beta 4$  was decreased at 1, 3 h and recovered at 6 h after reperfusion. The levels of ALT and AST in T $\beta 4$  group were lower compared with the 70% IR group and the saline group ( $P < 0.05$ ), and T $\beta 4$  group also showed alleviated I/R injury as revealed by HE staining. Meanwhile, the expressions of TNF- $\alpha$  and IL-6 were significantly inhibited in T $\beta 4$  group. Furthermore, the T $\beta 4$  group showed elevated phosphorylation levels of AKT (p-AKT) and Bad (p-Bad) at 1, 3, 6 h after reperfusion. **Conclusion:** T $\beta 4$  can alleviate hepatic I/R injury through activating AKT-Bad pathway directly and inhibiting the expressions of inflammatory cytokines in mice.

**[Key words]** thymosin  $\beta 4$ ; AKT; Bad; ischemia-reperfusion; liver

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(4): 449-453]

肝脏外科手术如部分肝切除术和肝移植术等,往往需要暂时性地阻断肝脏血流,重新开放血流之后由

于一些细胞、细胞因子如核因子- $\kappa B$ (NF- $\kappa B$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的变化对肝脏以及机体微循环等其他组织结构造成损害<sup>[1-2]</sup>。缺血再灌注损伤已经成为肝脏手术当中不可避免的问题,它严重影响着患者的恢复甚至是致死的一个重要因素。因此,如何

**[基金项目]** 江苏省“兴卫工程重点人才”基金(RC2007056)

\*通讯作者, E-mail: drlixiangcheng@gmail.com

减轻肝脏手术当中的缺血再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤是当前研究的热点之一。

胸腺素是由 Goldstein 和 White 于 1966 年首次从胚胎牛胸腺蛋白提取液中发现的含有 40 多种组分的一组小分子多肽<sup>[3]</sup>。β 族胸腺素结构高度保守, 含有 40~44 个氨基酸, 相对分子量 5 000 左右, 并广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物的多种组织和有核细胞当中。在大多数哺乳动物中, 胸腺素 β4(thymosin β4, Tβ4)是 β 族胸腺素的主要存在形式, 占其总含量的 70%~80%<sup>[4-6]</sup>。近年来随着研究的进展, Tβ4 的生物学功能越来越多地被人们所发现, 包括促进细胞转移、血管再生、干细胞分化、创伤愈合、下调炎症趋化因子和细胞因子、角膜修复、心肌缺血再灌注损伤保护以及与肌动蛋白功能密切相关等<sup>[7-10]</sup>; 但是其对肝脏缺血再灌注损伤的作用尚未见报道。另一方面随着生物工程学的进展, 人工合成的高纯度 Tβ4 为其在实验研究以及临床应用上提供了巨大的优势。本文建立小鼠缺血再灌注损伤模型探讨 Tβ4 对肝脏缺血再灌注损伤的作用以及其可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

健康雄性 ICR 小鼠 100 只(南京医科大学动物实验中心), 体重(28 ± 2) g, 饲养于清洁环境, 术前及术后自由进水, 限制进食, 12 h 昼夜生活节律。小鼠随机分为 4 组, 每组 25 只: ①假手术组(Sham 组), 仅行麻醉、开腹、分离肝周韧带、关腹; ②70%缺血再灌注组(IR 组), 5%水合氯醛 10 ml/kg 腹腔注射麻醉, 取腹正中白线切口进腹, 分离肝左叶与中叶韧带并显露门静脉、肝动脉与胆管。参照 Kohli 等<sup>[11]</sup>的方法, 用无损伤血管钳夹闭肝左叶与中叶的血管与胆管造成肝脏 70%的缺血, 同时保留肝右叶与尾状叶的血供以免胃肠道淤血造成同质性的差异, 60 min 后取下无损伤血管夹恢复肝脏血供; ③ Tβ4 组, 在缺血再灌注前 30 min 通过阴茎背静脉给予溶于生理盐水的 Tβ4 溶液(1 mg/ml)10 mg/kg(胸腺素 β4, 上海肽仕公司); ④给予小鼠 10 mg/kg 的生理盐水组作为对照(Saline 组)。各组在恢复血供后 1、3、6、12、24 h 分别处死 5 只小鼠取材。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平检测

各组在预定时间点通过下腔静脉取血约 1.5 ml 于 37℃温箱静置 30 min, 3 000 r/min 离心 5 min 后

收集血清, 应用全自动生化分析仪检测作为肝脏缺血再灌注损伤标志物的血清 ALT、AST 水平。

#### 1.2.2 观察肝脏组织的病理学变化

肝脏缺血再灌注后于各时间点切取肝脏左叶及中叶新鲜组织以 10%福尔马林固定 24 h 后制作石蜡切片行 HE 染色, 在 Olympus 显微镜下观察肝组织的形态学变化, 并采集肝组织图像。

#### 1.2.3 Western blot 蛋白印迹

使用蛋白提取液(上海碧云天公司)从新鲜肝组织中提取蛋白进行 Western blot 实验, 观察 Tβ4 在肝脏缺血再灌注损伤中的变化, 并检测 p-AKT(Thr308)、AKT、p-Bad(Ser136)、Bad 在各实验组中的表达情况。包含 100 μg 蛋白的样品通过 12%聚丙烯酰胺凝胶进行电泳, 并恒压转至 PVDF 膜, 转膜结束后 5%脱脂奶粉室温封闭 1.5 h, 加入一抗(Tβ4 抗体, Abcam 公司, 英国; p-AKT、AKT、p-Bad、Bad 抗体, CST 公司, 美国)4℃过夜, PBST 液洗膜 3 次, 每次 5 min, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗在 37℃摇床孵育 1 h。使用 ECL 化学发光系统显影, X 线片曝光记录实验结果, 并采用 Quantity one 软件(Bio-Rad 公司, 美国)进行光密度值测定。

#### 1.2.4 PCR 扩增

使用 TRIzol 裂解液(Invitrogen 公司, 美国)从新鲜肝组织中提取 RNA 并反转录为 cDNA, PCR 法检测每一时间点 TNF-α 和白介素-6(IL-6)的表达水平, 其结果采用 Quantity one 软件进行光密度值测定。使用的引物序列为: TNF-α(61 bp)上游: 5'-CCCTCACACT-CAGATCATCTTCT-3', 下游: 5'-GC-TACGACG-TGG-GCTACAG-3'; IL-6(76 bp)上游: 5'-TAGTCCTTCTACCCCAATTTCC-3', 下游: 5'-TTG-GTCCTTAGCCACTCCTTC-3'; 内参对照 GAPDH(452 bp)上游: 5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3', 下游: 5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'。

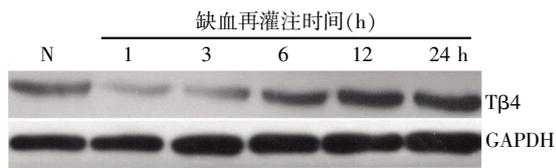
### 1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件分析, 数据用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用方差分析, 组间两两比较采用 *q* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝脏缺血再灌注时 Tβ4 表达水平

在之前的研究中, 没有 Tβ4 在肝脏缺血再灌注时表达水平的数据, 本实验发现与正常肝组织相比, 肝脏在缺血再灌注 1、3 h Tβ4 表达水平明显下降, 6 h 后才开始恢复原有水平(图 1)。这表明 Tβ4 在小鼠肝



N: 正常肝组织; 各条带与内参的光密度比值依次为 0.22, 0.07, 0.09, 0.28, 0.39, 0.39。

图 1 Tβ4 在肝脏缺血再灌注损伤期间表达的变化  
Figure 1 The expressions of Tβ4 in hepatic I/R injury

表 1 肝脏缺血再灌注后各组各时间点 ALT、AST 水平

Table 1 The levels of ALT and AST after hepatic I/R in all groups (U/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	1 h		3 h	
	ALT	AST	ALT	AST
Sham	154.93 ± 2.93	206.82 ± 4.06	167.24 ± 5.06	244.78 ± 6.05
Tβ4	685.62 ± 27.40	704.10 ± 65.23	653.96 ± 42.00	831.38 ± 101.57
Saline	1 411.94 ± 100.12	1 684.00 ± 168.66	1 523.10 ± 90.23	1 629.10 ± 77.05
IR	1 609.32 ± 171.36	1 734.70 ± 229.56	1 881.76 ± 209.74	2 058.24 ± 338.20

组别	6 h		12 h		24 h	
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
Sham	122.34 ± 3.63	171.80 ± 3.69	79.48 ± 4.64	118.68 ± 4.66	36.28 ± 2.31	109.16 ± 7.66
Tβ4	501.04 ± 48.54	645.80 ± 80.85	400.72 ± 26.19	506.32 ± 62.18	162.98 ± 11.44	268.42 ± 16.20
Saline	1 358.22 ± 128.00	1 523.26 ± 147.60	925.98 ± 82.24	1348.58 ± 60.29	360.16 ± 28.25	508.44 ± 48.78
IR	1 288.66 ± 66.46	1 488.82 ± 116.86	865.88 ± 40.21	1391.96 ± 100.60	354.14 ± 13.05	547.50 ± 67.83

### 2.3 肝脏组织形态学变化

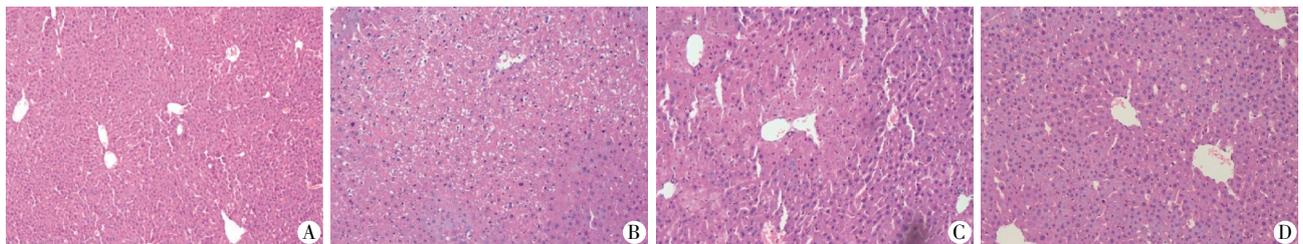
光镜下观察各组 HE 染色切片, IR 组与 Saline 组在肝脏再灌注后出现明显肝索排列紊乱, 肝细胞肿胀, 细胞核浓缩、破裂以及空泡形成, 肝窦扩张并有

脏缺血再灌注损伤中可能起着重要的作用。

### 2.2 血清 ALT、AST 水平

缺血再灌注后 Sham 组与 Tβ4 组 ALT 和 AST 的表达水平明显低于其他两组 ( $P < 0.05$ ), 尽管如此, Sham 组 ALT 和 AST 的表达水平同样低于 Tβ4 组 ( $P < 0.05$ )。在 IR 组与 Saline 组之间 ALT 和 AST 的表达水平并无差异(表 1)。

红细胞淤积, 同时有大量炎性细胞浸润, 而 Sham 组仅见少量炎性细胞浸润; Tβ4 组肝索排列尚完整, 肝细胞轻、中度肿胀, 肝窦稍扩张, 少量炎性细胞浸润, 但其程度和范围明显小于 IR 组与 Saline 组(图 2)。



A: Sham 组; B: IR 组; C: Saline 组; D: Tβ4 组。

图 2 缺血再灌注后 6 h 各组肝脏组织病理学变化(HE, × 200)

Figure 2 The changes of liver histology at 6 h after reperfusion in each group(HE, × 200)

### 2.4 TNF-α 和 IL-6 的表达水平

越来越多的研究指出炎症细胞因子等在肝脏缺血再灌注损伤过程中扮演着重要角色, 本实验通过 PCR 检测 Tβ4 对 IR 损伤期间 TNF-α 和 IL-6 表达的影响, 发现 Sham 组与 Tβ4 组 TNF-α 和 IL-6 的表达水平明显低于其他两组, 同时 Tβ4 组的表达水平稍微高于 Sham 组(图 3)。

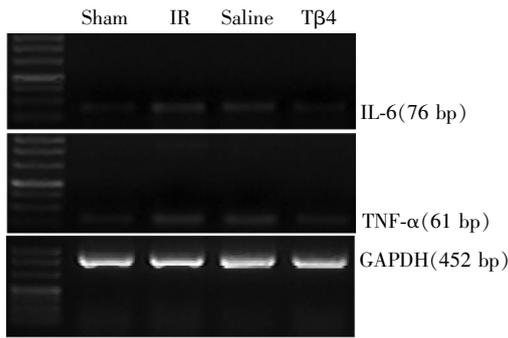
用机制, 本实验研究了 PI3K-AKT 信号通路并观察到各组之间 AKT、Bad 表达并无明显差异, 再灌注后 1、3、6 h p-AKT 与 p-Bad 的表达水平在 Sham 组低于其他各组, Tβ4 组则明显高于 IR 组与 Saline 组, 从 12 h 开始各组间无明显差异(图 4)。

### 2.5 p-AKT(Thr308)、AKT、p-Bad(Ser136)、Bad 的表达水平

为了进一步发现 Tβ4 在 IR 损伤当中可能的作

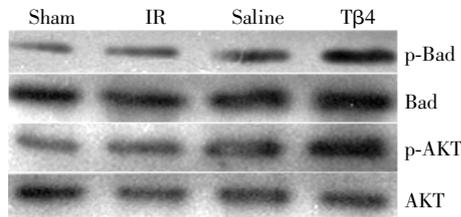
## 3 讨论

肝脏缺血再灌注损伤是肝脏外科常见的病理生理过程, 在这一过程中多种信号通路、细胞因子与炎症因子等参与或者介导了缺血再灌注对肝细



IL-6 与内参光密度比值依次为 0.04、0.15、0.13、0.08; TNF-α 与内参光密度比值依次为 0.05、0.18、0.16、0.09。

图 3 肝脏缺血再灌注后 6 h IL-6 和 TNF-α 各组表达情况  
Figure 3 The expressions of IL-6 and TNF-α at 6 h after reperfusion in each group



p-Bad 与 Bad 的光密度比值依次为 0.17、0.33、0.31、0.72; p-AKT 与 AKT 的光密度比值依次为 0.45、1.03、1.36、2.54。

图 4 肝脏缺血再灌注后 6 h Bad、p-Bad、AKT、p-AKT 各组表达情况  
Figure 4 The expressions of Bad, p-Bad, AKT and p-AKT at 6 h after reperfusion in each group

胞的损伤。Bock-Marquette 等<sup>[13]</sup>在心肌缺血再灌注研究中发现 Tβ4 作为 β 族胸腺素的主要存在形式,是 PI3K-AKT 信号途径最丰富的激活子<sup>[7,12-13]</sup>。另一方面,研究发现肝衰患者血清中 Tβ4 水平明显低于健康志愿者,并且其生存期随着 Tβ4 水平的升高而延长,说明 Tβ4 可能对肝脏疾病提供了保护作用<sup>[9]</sup>。

本实验显示与正常肝组织相比,在肝脏缺血再灌注 1、3 h, Tβ4 表达水平明显下降,表明其在肝脏缺血再灌注损伤中可能有保护作用,这为进一步研究提供了依据。为了避免胃肠道淤血造成同质性的差异,本研究选择 70% 肝脏缺血来探讨 Tβ4 对肝脏缺血再灌注损伤的作用。在肝脏缺血再灌注中, Kupffer 细胞在早期被激活引起一系列炎症介质的反应,并且产生 TNF-α 和 IL-6 等炎症细胞因子,从而加重肝脏缺血再灌注损伤<sup>[14-15]</sup>。肝脏缺血再灌注应用 Tβ4 预处理后,血清 ALT 和 AST 水平下降,肝组织形态学变化得以改善,炎症反应和细胞凋亡得到抑制,这些都表明 Tβ4 预处理可以减轻肝脏缺血再灌注损伤,而这一作用可能与 PI3K-AKT 信号途径相关。

作为一种独立的信号途径, PI3K-AKT 信号途

径已经被证实参与细胞增殖、凋亡与迁移、恶性肿瘤的转化等,特别是其在抗细胞凋亡与促进细胞存活方面的功能得到了广泛的研究<sup>[16-17]</sup>。激活的 PI3K-AKT 信号途径通过对其下游的关键性凋亡蛋白如促凋亡因子 Bcl 家族的 Bad、Forkhead 和 GSK-3β 的磷酸化作用起到抗凋亡效应<sup>[18-19]</sup>。

Bad 是 Bcl-2 同源结构域 3 相关蛋白,它既可以通过激活 Bcl 家族的促凋亡因子 Bad、Bak 等促进细胞凋亡,又可以直接结合抗凋亡因子 Bcl-2、Bcl-X1 等形成二聚体促进细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。在肝脏缺血再灌注中, Tβ4 激活信号通路,使 AKT 和 Bad 相继磷酸化从而抑制 Bad 与 Bcl-2 二聚体的形成,并促使已经形成二聚体的 Bcl-2 解离下来恢复其抗细胞凋亡效应。除此之外,有研究显示 Tβ4 可以上调肝细胞生长因子(HGF)的表达水平,而 HGF 也可以通过激活 PI3K-AKT 信号通路防止细胞凋亡,这可能是 Tβ4 减轻肝脏 I/R 损伤的另一条途径<sup>[22-23]</sup>。

Tβ4 在肝脏 I/R 早期阶段的保护作用时间比较短暂,这可能与 Tβ4 的生物学活性相关。Mora 等<sup>[24]</sup>通过对 Swiss-Webster 小鼠腹腔注射人工合成的 Tβ4 发现其在肝脏中的峰浓度开始于注射后的 40~120 min,并于 6 h 降至正常水平。另一方面, Ruff 等<sup>[25]</sup>通过对心肌梗死患者与健康志愿者注射 42~1 260 mg 人工合成的 Tβ4 发现人体对其有很好的耐受性而没有任何的剂量依赖性不良反应,这些就为在临床中加大剂量或者多次应用 Tβ4 提供了参考依据。

目前为止,对 Tβ4 的研究主要集中在临床应用方面,其分子水平的作用机制还没有完全得到阐明。本研究首次将人工合成的 Tβ4 应用于肝脏缺血再灌注损伤,发现其可通过激活 AKT-Bad 信号途径抗细胞凋亡、促进细胞存活并抑制 TNF-α 和 IL-6 等炎症性细胞因子的表达起到减轻肝脏缺血再灌注损伤的作用。因此, Tβ4 具有潜在的临床应用价值特别是其在减轻肝脏缺血再灌注损伤方面。

[参考文献]

[1] Shin T, Kuboki S, Lentsch AB. Roles of nuclear factor-kappaB in postischemic liver [J]. *Hepatol Res*, 2008, 38 (5): 429-440  
 [2] Colletti LM, Kunkel SL, Walz A, et al. The role of cytokine networks in the local liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat [J]. *Hepatology*, 1996, 23 (3): 506-514  
 [3] Goldstein AL, Hannappel E, Kleinman HK. Thymosin beta4: actin-sequestering protein moonlights to repair in-

- jured tissues[J]. Trends Mol Med, 2005, 11(9):421-429
- [4] Huff T, Muller CS, Otto AM, et al. beta-Thymosins, small acidic peptides with multiple functions[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(3):205-220
- [5] Low TL, Goldstein AL. Chemical characterization of thymosin beta 4[J]. J Biol Chem, 1982, 257(2):1000-1006
- [6] Remedios CG, Chhabra D, Kekic M, et al. Actin binding proteins: regulation of cytoskeletal microfilaments [J]. Physiol Rev, 2003, 83(2):433-473
- [7] Hinkel R, El-Aouni C, Olson T, et al. Thymosin beta4 is an essential paracrine factor of embryonic endothelial progenitor cell-mediated cardioprotection[J]. Circulation, 2008, 117(17):2232-2240
- [8] Jo JO, Kang YJ, Ock MS, et al. Thymosin beta4 expression in human tissues and in tumors using tissue microarrays [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2011, 19(2):160-167
- [9] Han T, Liu Y, Liu H, et al. Serum thymosin beta4 levels in patients with hepatitis B virus-related liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(5):625-630
- [10] Sosne G, Qiu P, Christopherson PL, et al. Thymosin beta 4 suppression of corneal NFkappaB: a potential anti-inflammatory pathway[J]. Exp Eye Res, 2007, 84(4):663-669
- [11] Kohli V, Selzner M, Madden JF, et al. Endothelial cell and hepatocyte deaths occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver [J]. Transplantation, 1999, 67(5):1099-1105
- [12] Kupatt C, Horstkotte J, Vlastos GA, et al. Embryonic endothelial progenitor cells expressing a broad range of proangiogenic and remodeling factors enhance vascularization and tissue recovery in acute and chronic ischemia [J]. FASEB J, 2005, 19(11):1576-1578
- [13] Bock-Marquette I, Saxena A, White MD, et al. Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair [J]. Nature, 2004, 432(7016):466-472
- [14] Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver[J]. Am J Physiol, 1991, 260(3Pt1):G355-362
- [15] 李长贤, 李相成, 陈 杰, 等. 甲状腺激素对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(1):50-53
- [16] Marte BM, Downward J. PKB/Akt: connecting phosphoinositide 3-kinase to cell survival and beyond[J]. Trends Biochem Sci, 1997, 22(9):355-358
- [17] Jaskille A, Koustova E, Rhee P, et al. Hepatic apoptosis after hemorrhagic shock in rats can be reduced through modifications of conventional Ringer's solution[J]. J Am Coll Surg, 2005, 201(1):25-35
- [18] Thompson JE, Thompson CB. Putting the rap on Akt [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(20):4217-4226
- [19] 华福洲, 张 杰, 许仄平, 等. 齐墩果酸预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤中 PI3K-AKT-GSK-3 $\beta$  信号传导通路的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(3):295-298
- [20] Chang F, Lee JT, Navolanic PM, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy[J]. Leukemia, 2003, 17(3):590-603
- [21] 林跃辉, 王 敏. PI3K-AKT 信号转导途径与凋亡的关系[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2005, 25(4):307-310
- [22] Barnaeva E, Nadezhda A, Hannappel E, et al. Thymosin beta4 upregulates the expression of hepatocyte growth factor and downregulates the expression of PDGF-beta receptor in human hepatic stellate[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1112:154-160
- [23] Moumen A, Ieraci A, Patane S, et al. Met signals hepatocyte survival by preventing Fas-triggered FLIP degradation in a PI3k-Akt-dependent manner[J]. Hepatology, 2007, 45(5):1210-1217
- [24] Mora CA, Baumann CA, Paino JE, et al. Biodistribution of synthetic thymosin beta 4 in the serum, urine, and major organs of mice[J]. Int J Immunopharmacol, 1997, 19(1):1-8
- [25] Ruff D, Crockford D, Girardi G, et al. A randomized, placebo-controlled, single and multiple dose study of intravenous thymosin beta4 in healthy volunteers[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1194:223-229

[收稿日期] 2011-12-19