

# 胸腺肽 $\beta 4$ 对 TGF- $\beta 1$ 诱导的人肺成纤维细胞的增殖、分化及促纤维化作用的影响\*

程义局<sup>1</sup>, 杨雪<sup>2</sup>, 万方<sup>1</sup>, 罗浩<sup>2</sup>, 李瑞雪<sup>2</sup>, 宋小霞<sup>2</sup>, 马文<sup>1</sup>, 雷显萍<sup>1</sup>, 黄妮雯<sup>1</sup>, 宋盛仁<sup>1</sup>, 倪木子<sup>3</sup>, 杜娟<sup>1</sup>, 张婷<sup>2\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学附院呼吸与危重症医学科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵阳护理职业学院, 贵州 贵阳 550081)

**[摘要]** 目的: 研究胸腺肽  $\beta 4$  (T $\beta 4$ ) 对转化生长因子 (TGF- $\beta 1$ ) 诱导的人肺成纤维细胞 (HLFs) 的增殖、分化、促纤维化作用的影响及机制。方法: 取体外培养、对数生长期的 HLFs 细胞, 分为对照组 (等体积 PBS)、TGF 组 (给予 5  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta 1$ )、T $\beta 4$  低剂量组 (给予 1 mg/L T $\beta 4$  及 5  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta 1$ )、T $\beta 4$  中剂量组 (给予 10 mg/L T $\beta 4$  及 5  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta 1$ ) 及 T $\beta 4$  高剂量组 (给予 100 mg/L T $\beta 4$  及 5  $\mu\text{g/L}$  TGF- $\beta 1$ ), 37  $^{\circ}\text{C}$  培养 48 h, 采用 Western blot 检测  $\alpha$ -SMA、ColI、p-smad2、p-smad3、smad7 的蛋白表达水平, CCK-8 法检测细胞增殖情况。结果: 与对照组比较, TGF 组 HLFs 细胞  $\alpha$ -SMA、ColI、p-smad2 及 p-smad3 蛋白表达水平升高, smad7 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.01$ ); 与 TGF 组比较, T $\beta 4$  中剂量组及高剂量组 HLFs 细胞  $\alpha$ -SMA、ColI、p-smad2 及 p-smad3 蛋白表达水平降低, smad7 蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05, 0.01$ ); CCK-8 法检测结果显示, 与对照组比较, TGF 组 OD 值显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与 TGF 组比较, T $\beta 4$  中剂量组及高剂量组 HLFs 细胞 OD 值显著降低 ( $P < 0.01$ )。结论: T $\beta 4$  能抑制 TGF- $\beta 1$  诱导的 HLFs 细胞增殖、分化及纤维化, 其机制可能与抑制 TGF- $\beta 1$ /smads 信号通路的活化有关。

**[关键词]** 胸腺肽  $\beta 4$ ; 人肺成纤维细胞; 转化生长因子  $\beta 1$ ; 信号传导; 纤维化; 细胞增殖

**[中图分类号]** R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)12-1375-05

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.12.003

## Effects of Thymosin beta 4 on the Proliferation, Differentiation and Fibrosis of Human Lung Fibroblasts Induced by TGF- $\beta 1$

CHENG Yiju<sup>1</sup>, YANG Xue<sup>2</sup>, WAN Fang<sup>1</sup>, LUO Hao<sup>2</sup>, LI Ruixue<sup>2</sup>, SONG Xiaoxia<sup>2</sup>, MA Wen<sup>1</sup>,  
LEI Xianping<sup>1</sup>, HUANG Niwen<sup>1</sup>, SONG Shengren<sup>1</sup>, NI Muzi<sup>3</sup>, DU Juan<sup>1</sup>, ZHANG Ting<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Diseases, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Guiyang Nursing Vocational College, Guiyang 550081, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of T $\beta 4$  on the process of TGF- $\beta 1$ -induced proliferation, differentiation and promoting fibrosis, and its possible mechanism. **Methods:** HLFs lines were divided into five groups: the control group, TGF- $\beta 1$ -induced group, the low-dose T $\beta 4$  group, the medium-dose T $\beta 4$  group and the high-dose T $\beta 4$  group. The cell viability was measured by CCK-8 assay. The  $\alpha$ -SMA, ColI, p-smad2, p-smad3 and smad7 expressions were measured by Western blot. The expression of  $\alpha$ -SMA and ColI mRNA was detected by Quantitative real time PCR (qRT-PCR). **Results:** Compared with the control group, the expression of  $\alpha$ -SMA, Col I, p-smad 2 and p-smad 3 proteins of HLFs increased and the expression of smad7 protein decreased in TGF group. Compared

\*[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金项目 (81760016); 贵州省科技计划项目 [黔科合 LH 字 (2016) 7247 号]; 贵州省卫计委科学技术基金项目 (gzwjkj2015-1-033); 贵州医科大学附属医院博士科研启动基金

\*\* 通信作者 E-mail: 33479161@qq.com

网络出版时间: 2018-12-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181222.1447.015.html>

with TGF group, the expressions of  $\alpha$ -SMA, ColI, p-smad 2, p-smad3 in HLFs decreased and the expression of smad7 increased in the medium-dose and high-dose T $\beta$ 4 groups. Compared with the controls, HLFs OD value significantly increased in TGF group, while compared with TGF group, HLFs OD value significantly decreased in the medium-dose and high-dose T $\beta$ 4 groups. **Conclusion:** T $\beta$ 4 could inhibit the proliferation, differentiation and fibrosis of HLFs, and its mechanism may be associated with the activation inhibition of the signaling pathway of TGF- $\beta$ 1/smads.

[**Key words**] thymosin beta 4; human lung fibroblasts; transforming growth factor beta 1; signal transduction; fibrosis; cell proliferation

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎,目前尚无有效的治疗药物,平均生存期仅为 2.5 ~ 3.5 年<sup>[1-2]</sup>,故寻找有效药物治疗 IPF 尤为重要。IPF 病因不明,发病机制目前还未完全阐明,但已有研究表明转化生长因子(transforming growth factor beta1, TGF- $\beta$ 1)是诱导人肺成纤维细胞(human lung fibroblasts, HLFs)活化发生的最重要生长因子<sup>[3]</sup>, TGF- $\beta$ 1/smads 信号通路是肺纤维化发生的关键通路。近年来的研究发现,胸腺肽  $\beta$ 4(Thymosin  $\beta$ 4, T $\beta$ 4)具有抑制炎症细胞趋化<sup>[4]</sup>、促进血管形成<sup>[5]</sup>、促进创伤愈合<sup>[6-7]</sup>、促进角膜修复<sup>[8]</sup>、促进神经系统缺血缺氧性损伤修复<sup>[9]</sup>、促进心肌修复<sup>[10]</sup>及预防肝纤维化<sup>[11]</sup>等功能,还发现 T $\beta$ 4 可抑制博来霉素诱导的 C57BL/6 小鼠肺损害的作用<sup>[12]</sup>。因此,本研究采用 T $\beta$ 4 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HLFs 进行刺激、继续培养 48 h 后,观察细胞增殖、 $\alpha$ -SMA、ColI、p-smad2、p-smad3、smad7 蛋白表达水平,探讨 T $\beta$ 4 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HLFs 细胞增殖和促纤维化作用的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及试剂

HLFs 细胞(编号 GNHu28)从中科院细胞库购买。试剂有 DMEM 培养液、0.25% 胰蛋白酶、胎牛血清(美国 Gbico), T $\beta$ 4(美国 RegeneRx), DAPI、鼠抗人  $\alpha$ -SMA 抗体(美国 Sigma), 兔抗人 GAPDH、HI 心标记的羊抗兔、羊抗鼠 IgG 抗体(美国 CST), TRITC 标记的羊抗鼠 IgG(鼎国生物), 重组人 TGF- $\beta$ 1(美国 R&D), BCA 蛋白浓度检测试剂盒(美国 pierce), CCK-8 试剂盒(日本同仁)。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞分组及样品制备** HLFs 细胞在含 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、2 mmol/L

谷氨酰胺、100 000 U/L 青霉素、100 000 U/L 链霉素、100 000 U/L 庆大霉素的杜尔贝科改良伊格尔培养基(dulbecco's modified eagle's medium, DMEM)中保存和传代。培养至第 5 ~ 8 代用于实验。取对数生长期 HLFs 细胞,以  $1 \times 10^5$ /L 的密度接种于 6 cm 培养皿中,细胞分为对照组(等体积 PBS)、TGF 组(给予 5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1)、T $\beta$ 4 低剂量组(给予 1 mg/L T $\beta$ 4 及 5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1)、T $\beta$ 4 中剂量组(给予 10 mg/L T $\beta$ 4 及 5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1)及 T $\beta$ 4 高剂量组(给予 100 mg/L T $\beta$ 4 及 5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1),每组重复设 3 个培养皿,无血清培养细胞饥饿 24 h 使细胞周期同步化。干预方法具体为先加入相应浓度 T $\beta$ 4(对照组和 TGF 组加入等体积的 PBS)刺激 30 min 后,给予终浓度为 5  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1 继续作用 48 h。

**1.2.2 HLFs 中  $\alpha$ -SMA、I 型前胶原、p-smad2、p-smad3、smad7 的蛋白表达** 采用 Western Blot 法,收集干预 48 h 的细胞,在冰上加裂解液裂解 30 min, 4  $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,分装后 -80  $^{\circ}$ C 贮存备用。采用 BCA 法检测蛋白浓度,灌制 10% 聚丙烯酰胺凝胶,96  $^{\circ}$ C 10 min 水浴变性后逐孔上样、电泳、转膜、封闭及洗膜,再加入相应一抗抗体,再加入 HRP 标记的羊抗鼠或羊抗兔 IgG 抗体,曝光成像后结果用目的条带与  $\beta$ -actin 内参条带的相对密度表示。

**1.2.3 HLFs 细胞增值** 采用 CCK-8 法,取对数生长期 HLFs 细胞接种于 96 孔培养板中,每孔约含细胞 5 000 个,无血清培养细胞饥饿 24 h 使细胞周期同步化。分组、各组细胞的处理方法及作用时间同 1.2.1,每组样本设 3 个复孔,每孔终体积为 200  $\mu$ L。检测前,每孔弃去 100  $\mu$ L 的陈旧培养基,再加入 10  $\mu$ L CCK-8 在培养箱中孵育 4 h,于分光光度计测定 450 nm 波长的吸光度值(OD)值。

### 1.3 统计学方法

数据使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量

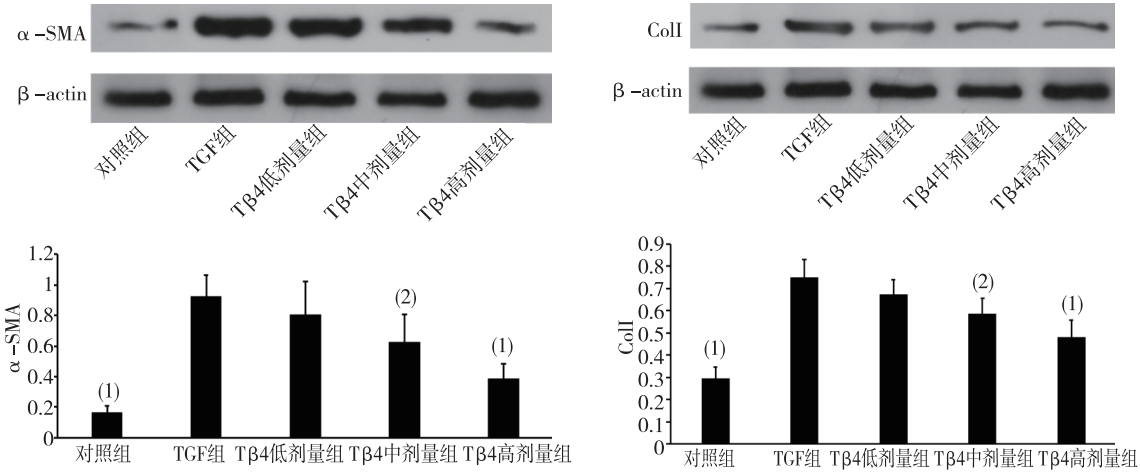
资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ), 数据比较采用  $t$  检验; 计数资料用百分比 (%) 表示, 数据比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1  $\alpha$ -SMA、ColI 蛋白表达

如图 1 所示, 与对照组比较, TGF 组 HLFs 细

胞  $\alpha$ -SMA、ColI 蛋白表达水平升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与 TGF 组比较, T $\beta 4$  中剂量组及高剂量组 HLFs 细胞  $\alpha$ -SMA、ColI 蛋白表达水平降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 提示中剂量 (10 mg/L) 及高剂量 (100 mg/L) T $\beta 4$  对 TGF- $\beta 1$  诱导 HLFs 细胞  $\alpha$ -SMA、ColI 蛋白表达有显著抑制作用。



与 TGF 组比较, <sup>(1)</sup> $P < 0.01$ , <sup>(2)</sup> $P < 0.05$

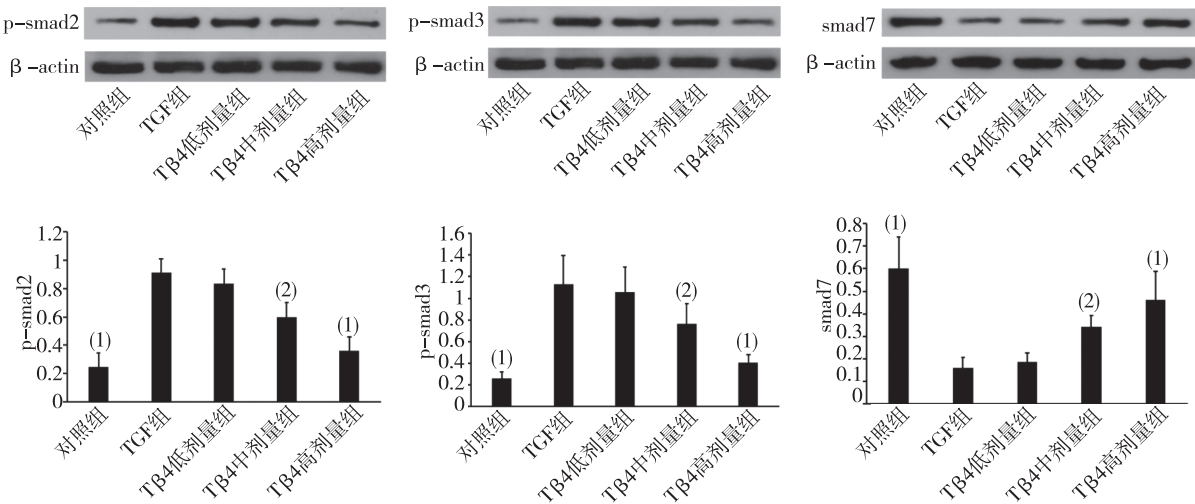
图 1 各组 HLFs 细胞  $\alpha$ -SMA、ColI 蛋白表达 (Western Blot)

Fig. 1 Expression of alpha-SMA and ColI proteins in HLFs cells of each group

2.2 p-smad2、p-smad3 及 smad7 蛋白表达

如图 2 所示, 与对照组比较, TGF 组 HLFs 细胞 p-smad2、p-smad3 蛋白表达水平升高, smad7 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.01$ ); 与 TGF 组比较, T $\beta 4$  中剂量组及高剂量组 HLFs 细胞 p-smad2、p-smad3

蛋白表达水平降低, smad7 蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 提示中剂量 (10 mg/L) 及高剂量 (100 mg/L) T $\beta 4$  对 TGF- $\beta 1$  诱导的 HLFs 细胞 p-smad2、p-smad3 表达有显著抑制作用, 对 smad7 蛋白表达有显著促进作用。



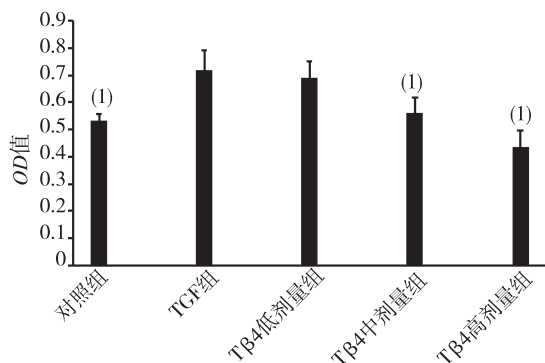
与 TGF 组比较, <sup>(1)</sup> $P < 0.01$ , <sup>(2)</sup> $P < 0.05$

图 2 各组 HLFs 细胞 p-smad2、p-smad3 及 smad7 蛋白表达 (Western Blot)

Fig. 2 Expression of p-smad2, p-smad3 and smad7 proteins in HLFs cells of each group

### 2.3 不同浓度 Tβ4 对 HLFs 细胞增殖的影响

如图 3 所示,与对照组比较,TGF 组 OD 值显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 TGF 组比较,Tβ4 中剂量组及高剂量组 HLFs 细胞 OD 值显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。



<sup>(1)</sup> 与 TGF 组比较, $P < 0.01$

图 3 不同浓度 Tβ4 对 HLFs 细胞增殖的影响(CCK-8 法)

Fig. 3 Effects of different concentrations of T beta 4 on proliferation of HLFs cells

## 3 讨论

IPF 病因不明,发病机制目前还未完全阐明,但经研究已经有了较多证据表明与慢性炎症损伤有关<sup>[13-15]</sup>。因此炎症一直是该方向学者的研究焦点,尤其是 TGF-β1 被认为是最关键的炎症介质,研究发现 TGF-β1 是一种生物学功能复杂的细胞因子,参与调控细胞增殖、分化<sup>[16]</sup>、运动<sup>[17]</sup>、细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的分泌<sup>[18]</sup>及其它炎症因子的分泌<sup>[19-20]</sup>等。TGF-β1/smads 信号通路是 TGF-β1 发生作用的主要信号通路。研究证实膜受体激活的 Smad2/3 作为介质时,TGF-β1 促进了纤维化的发生<sup>[21]</sup>,而 Smad7 则是作为信号传导抑制剂,其基因表达可抑制外源性 TGF-β1 所诱导的 Smad2/3 磷酸化,使磷酸化 Smad2/3 (P-Smad2/3)下调,减弱 TGF-β1 在肺形态发育和细胞分化方面的抑制效应,从而减少 TGF-β1 在肺损伤和修复过程中的过度表达<sup>[22]</sup>。故此,TGF-β1/smads 信号通路是肺纤维化发生的关键通路。HLFs 有聚集、分化、增殖、分泌 ECM 等功能,又能分泌炎症因子 TGF-β1,而 TGF-β1 又可促进肺成纤维细胞的前述功能,故 HLFs 在 IPF 形成过程中起到了关键作用<sup>[23]</sup>。有研究发现,并发肺泡炎的

硬皮病患者的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 Tβ4 高浓度的聚集,而在随访这些病人时发现随着肺部间质性病变的进展 BALF 中 Tβ4 水平进行性下降<sup>[24]</sup>,故推测在肺损伤过程中 Tβ4 可能发挥细胞保护效应。并且 Tβ4 的临床研究显示人体对其耐受性良好,副作用小<sup>[25]</sup>。目前虽然 Tβ4 调节损伤后的炎症反应的机制知之甚少,在近年 Enrico Conte 等<sup>[12]</sup>的研究发现 Tβ4 对博来霉素诱导的小鼠肺损害有明显的保护作用。有研究显示 Tβ4 降解物 Ac-SDKP 有抑制 HLFs 增殖、分化、促纤维化的功能<sup>[26]</sup>。

本研究结果显示, Tβ4 中、高剂量组 HLFs 细胞 OD 值与 TGF-β1 诱导组的 OD 值相比显著下降,说明 Tβ4 可以抑制 TGF-β1 诱导的 HLFs 的增殖; Tβ4 中、高剂量组的 α-SMA 蛋白表达与 TGF-β1 诱导组相比显著下降,说明 Tβ4 可以抑制 TGF-β1 诱导的 HLFs 的分化; Tβ4 中、高浓度组 HLFs 细胞 ColI 蛋白表达与 TGF-β1 诱导组相比显著下降,说明 Tβ4 可以抑制 TGF-β1 诱导的 HLFs 的促纤维化。故此 Tβ4 在 10、100 mg/L 时对 TGF-β1 诱导的 HLFs 细胞增殖、分化、促纤维化有显著的抑制作用。同时,本研究还发现, Tβ4 中、高浓度组与 TGF-β1 诱导组相比 p-smad2、p-smad3 蛋白表达显著下降,而 smad7 的蛋白表达显著上升,说明 Tβ4 可能是通过 TGF-β1/smads 信号通路抑制 TGF-β1 诱导的 HLFs 的增殖、分化、促纤维化。Tβ4 可能是潜在的抗 IPF 的药物。

综上,Tβ4 能抑制 HLFs 的增殖、分化、促进 HLFs 的纤维化,机制可能与抑制 TGF-β1/smads 信号通路的活化有关。

## 4 参考文献

- [1] GANESH R, HAROLD R COLLARD, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788 - 824.
- [2] NATSUIZAKA M, CHIBA H, KURONUMA K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(7): 773 - 779.
- [3] MEDIEI D, HAY E D, GOODENOUGH D A. Cooperation between snail and LEF-1 transcription factors is essential

- Mr TGF- $\beta$ 1 induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(4): 1871–1879.
- [4] WELLER F E, MUTCHNIK M G, GOLDSTEIN A L, et al. Enzyme immunoassay measurement of thymosin  $\beta 4$  in human serum [J]. *J Biol Res*, 1988, 7: 91–96.
- [5] CHA H J, JEONG M J, KLEINMAN H K. Role of thymosin  $\beta 4$  in tumor metastasis and angiogenesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95: 1674–1680.
- [6] SOSNE G, CHAN C C, THAI K, et al. Thymosin  $\beta 4$  promotes corneal wound healing and modulates inflammatory mediators in vivo [J]. *Exp Eye Res*, 2001, 72(5): 605–608.
- [7] BLAIN E J, MASON D J, DUANCE V C. The effect of thymosin  $\beta 4$  on articular cartilage chondrocyte matrix metalloproteinase expression [J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(6): 879–882.
- [8] SOSNE G P, QIU M, KURPAKUS W. Thymosin beta 4: a novel corneal wound healing and anti-inflammatory agent [J]. *Clin Ophthalmol*, 2007, 1: 201–207.
- [9] GÓMEZ-MÁRQUEZ J, ANADÓN R. The beta-thymosins, small actin-binding peptides widely expressed in the developing and adult cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2002, 1: 95–102.
- [10] WEIKE B, VICTORIA L B, SAUL N, et al. Cardioprotection by systemic dosing of thymosin beta four following ischemic myocardial injury [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 149.
- [11] ZHU L L, CHENG M L, LIU Y M, et al. Thymosin- $\beta 4$  inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatic stellate cells through PI3K/AKT pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68847–68853.
- [12] ENRICO C, TIZIANA G, ELISA G, et al. Thymosin  $\beta 4$  protects C57BL/6 mice from bleomycin-induced damage in the lung [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2013, 43: 305–319.
- [13] NOBLE P W, HOMER R J. Back to the future: historical perspective on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33: 113–120.
- [14] STRICTER R M. Inflammatory mechanisms are not a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(9): 1206–1207.
- [15] BRINGARDNER B D, BARAN C P, EUBANK T D, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(2): 287–301.
- [16] GURUJEYALASHMI G, GIRI S N. Molecular mechanisms of antifibrotic effects of interferon gamma in bleomycin-mouse model of lung fibrosis: down regulation TGF- $\beta$  and procollagen I and III gene expression [J]. *Exp Lung Res*, 1995, 21(11): 791.
- [17] ROBERT A B, MCUNE B K, SPORN M B. TGF- $\beta$ : regulation of extracellular matrix [J]. *Kidney Int*, 1992, 41(3): 557.
- [18] MARIANI T J, ROBY J D, MEEHAM R P, et al. Localization of type I procollagen gene expression in silica-induced granulomatous lung disease and implication of transforming growth factor-beta as a mediator of fibrosis [J]. *J Pathol*, 1996, 148(1): 151–164.
- [19] ULRIKE B, CHRISTIAN P, SPEER, et al. The role of transforming growth factor- $\beta$  in lung development and disease [J]. *Chest*, 2004, 125: 754–765.
- [20] LEE T C, GOLD L, REIBMAN J, et al. Immunohistochemical localization of Transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-1 in asbestosis in the sheep model [J]. *Int Arch Environ Health*, 1997, 69(3): 157–164.
- [21] KATHLEEN C, FLANDERS. Smad3 as a mediator of the fibrotic response [J]. *Int J Exp Path*, 2004, 85: 54–55.
- [22] ZHAO J, SHI W, CHEN H, et al. Smad7 and Smad6 differentially modulate transforming growth factor beta-induced inhibition of embryonic lung morphogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 23992–23997.
- [23] JORDANA M, SÄRNSTRAND B, SIME P J, et al. Immune-inflammatory functions of fibroblasts [J]. *Eur Respir J*, 1994, 7: 2212–2222.
- [24] DE S M, INZITARI R, BOSELLO S L, et al. beta-Thymosins and interstitial lung disease: study of a scleroderma cohort with a one-year follow-up [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 22.
- [25] DENNIS R, DAVID C, GINO G, et al. A randomized, placebo-controlled, single and multiple dose study of intravenous thymosin  $\beta 4$  in healthy volunteers [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1194(2): 223–229.
- [26] ENRICO C, MARIA I, MARY F, et al. Effects of thymosin  $\beta 4$  and its N-terminal fragment Ac-SDKP on TGF- $\beta$ -treated human lung fibroblasts and in the mouse model of bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2015, 15: 211–221.

(2018-09-15 收稿, 2018-11-25 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森