

本文引用: 马玉洁, 李腾腾, 李元民. 胸腺素  $\beta 4$  在急性心肌梗死发病机制及治疗研究中的进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(10): 915-920. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.10.012.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-10-0915-06

· 文献综述 ·

## 胸腺素 $\beta 4$ 在急性心肌梗死发病机制及治疗研究中的进展

马玉洁<sup>1</sup>, 李腾腾<sup>2</sup>, 李元民<sup>3</sup>

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东省济南市 250117; 2. 泰山职业护理学院护理系,  
3. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)第二附属医院心内科, 山东省泰安市 271000

**[摘要]** 急性心肌梗死对现代社会的健康和经济仍然存在较大危害。目前的研究表明, 胸腺素  $\beta 4$  (T $\beta$ 4) 能够促进心外膜激活, 通过减少心肌细胞凋亡、促进细胞存活和迁移, 从而保护心肌细胞, 有效抑制由心肌梗死引发的炎症反应和纤维化。此外, T $\beta$ 4 还能诱导新生血管生成, 改善心肌血供。本文对 T $\beta$ 4 在急性心肌梗死发病机制及治疗研究中的进展进行综述。

**[关键词]** 胸腺素  $\beta 4$ ; 急性心肌梗死; 心脏保护作用

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of thymosin $\beta 4$ in the pathogenesis and treatment of acute myocardial infarction

MA Yujie<sup>1</sup>, LI Tengteng<sup>2</sup>, LI Yuanmin<sup>3</sup>

1. Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250117, China; 2. Department of Nursing, Taishan Vocational College of Nursing, Tai'an, Shandong 271000, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Tai'an, Shandong 271000, China

**[ABSTRACT]** Acute myocardial infarction still does great harm to the health and economy of modern society. Current studies have shown that thymosin  $\beta 4$  (T $\beta$ 4) can promote epicardial activation, protect cardiomyocytes by reducing apoptosis, promoting survival and migration, and inhibit the inflammatory response and fibrosis caused by myocardial infarction. Furthermore, it can induce neovascularization and improve myocardial blood supply. This article reviews the research progress of T $\beta$ 4 in the pathogenesis and treatment of acute myocardial infarction.

**[KEY WORDS]** thymosin  $\beta 4$ ; acute myocardial infarction; cardiac protection

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种严重的心血管疾病, 其特征是冠状动脉急性闭塞所致心肌细胞大量坏死。AMI 的治疗及预后是世界范围内研究的热点和挑战。流行病学数据显示, 在社会老龄化加速的背景下, AMI 的患病率在全球范围内仍不断攀升, 其死亡率亦居高不下。在中国, AMI 的发病年龄呈现年轻化趋势<sup>[1]</sup>。虽然经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植术及药物治疗等可以重建血运, 减轻部分心肌坏死, 但对已受缺氧损伤部位的修复能力有限, 且产生的缺血再灌注

损伤会影响重建血运的治疗效果<sup>[2]</sup>。因此, 迫切需要新的技术来治疗心肌的缺血性损伤。近年来, 胸腺素  $\beta 4$  (thymosin  $\beta 4$ , T $\beta$ 4) 作为一种具有多方面作用的小分子蛋白质, 其在保护心脏和血管重建方面的作用在多种动物模型中均已得到证实, 表明其可能成为 AMI 治疗新的靶点。

#### 1 T $\beta$ 4 的来源和特征

胸腺素首次发现于牛胰腺中, 在各类细胞和组织中均有存在。根据等电点的不同分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三

[收稿日期] 2024-11-13

[修回日期] 2025-02-25

[基金项目] 山东省医疗卫生科技发展项目(202303011346)

[作者简介] 马玉洁, 硕士研究生, 研究方向为急性心肌梗死, E-mail: bloom0405@163.com。通信作者李元民, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为红细胞与心血管疾病, E-mail: liym575@126.com。

类,  $\beta$  族胸腺素是指 PI 值处于 5.0 ~ 7.0 的一组小分子蛋白质。人体中主要包含  $\beta 4$ 、 $\beta 10$  和  $\beta 15$ 。 $\text{T}\beta 4$  在人体中分布最广、含量最多, 存在于除红细胞外的各种血细胞内<sup>[3]</sup>。从结构上讲,  $\text{T}\beta 4$  是一种 43 个氨基酸组成的肌动蛋白结合肽, 与 G-肌动蛋白按 1:1 结合, 调节细胞中 G-肌动蛋白/F-肌动蛋白的比例, 从而影响细胞生理活动<sup>[4]</sup>。 $\text{T}\beta 4$  可分解为 N 端裂解产物 N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸 (N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline, AC-SDKP) 和甲硫氨酸 6 残基氧化形成的 T4-亚砜。它们与  $\text{T}\beta 4$  具有相似的生物活性, 如抗炎、抗纤维化<sup>[5]</sup>。 $\text{T}\beta 4$  在心脏的发育过程中起关键作用, 敲低  $\text{T}\beta 4$  会引起小鼠的心脏发育缺陷。在 AMI 中,  $\text{T}\beta 4$  不仅能有效保护心脏, 还能通过多重机制显著减少心肌梗死面积, 并促进新生血管的生成<sup>[6]</sup>。 $\text{T}\beta 4$  的上述特性使其在 AMI 的治疗中展现出巨大潜力, 可能成为未来治疗心肌梗死的新策略。

## 2 $\text{T}\beta 4$ 在 AMI 中的作用

### 2.1 在心肌梗死急性期发挥心脏保护作用

心外膜是心脏发育的基石<sup>[7]</sup>。心外膜是包绕脊椎动物心脏最外部的间皮组织, 含有心脏祖细胞, 完成上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程并产生心外膜衍生祖细胞 (epicardium-derived progenitor cell, EPDC)。EPDC 分化为血管平滑肌细胞、周细胞和成纤维细胞<sup>[8]</sup>。在胚胎发育成熟后, 心外膜处于休眠状态。但在切除成年斑马鱼心室顶点后, 斑马鱼心外膜被激活, 重启胚胎程序进行心脏再生<sup>[9]</sup>。虽然发育成熟的哺乳动物, 其心肌细胞会丧失增殖和再生的能力, 但在发生心脏缺氧损伤时, 心肌细胞的促分裂活性会增加, 激活心外膜进行内源性的修复。这种修复水平远不足以覆盖心肌梗死的受伤范围, 无法对受损区域进行完整补充。多项研究表明,  $\text{T}\beta 4$  在 AMI 中能增强心外膜的胚胎重启程序。 $\text{T}\beta 4$  通过激活此过程中部分重要转录因子的表达, 增加心肌细胞存活和迁移, 加速心外膜激活, 促进心脏修复<sup>[10]</sup>。表达 T 盒转录因子 18 (T-box transcription factor, TBX18) 的心脏祖细胞是心外膜、心肌和冠状动脉细胞的主要来源。转录因子 WT1 (Wilms' tumour 1) 是胚胎心外膜的标志物之一, 在发育成熟的健康心脏中通常不表达。给予  $\text{T}\beta 4$  能够提前激活并显著增强 WT1、TBX18 的表达, 从而有效促进并强化心脏修复过

程<sup>[11]</sup>。在 Wang 等<sup>[12]</sup>的实验中,  $\text{T}\beta 4$  被注入到受损的心脏后, 能够协同内源性作用进行损伤修复, 增殖产生的 EPDC 分化为成熟的心肌细胞, 与存活的健康心肌细胞结合, 帮助心功能恢复, 并提出 EPDC 是淋巴内皮细胞的来源。这与 Smart 等<sup>[13]</sup>在小鼠心肌梗死之前用  $\text{T}\beta 4$  进行预处理, 通过追踪心外膜特异标志物的实验得到的结论一致。然而, Zhou 等<sup>[6]</sup>的研究结果有所不同。他们在心肌梗死小鼠模型中注入  $\text{T}\beta 4$ , 并通过标记 WT1 表达物, 同样证实了心肌梗死后 WT1 和 TBX18 的表达增加。然而, EPDC 仅停留在心外膜, 最终分化为成纤维细胞和平滑肌细胞, 因此 EPDC 并非源自心肌细胞。不同结果的出现可能与  $\text{T}\beta 4$  治疗时间的差异有关。他们指出, AMI 前与 AMI 后给药是影响 EPDC 分化方向的关键因素, 这一假设尚需进一步验证。虽然在一些实验中  $\text{T}\beta 4$  未能使 EPDC 转换为心肌细胞, 但  $\text{T}\beta 4$  可能通过旁分泌的作用对梗死心肌产生有益效应。 $\text{T}\beta 4$  在 AMI 中能够显著增厚心外膜并有效减少梗死面积, 这一效果已被充分证实。关于其具体机制也有阐明,  $\text{T}\beta 4$  与染色质重置因子 BRG1 (brahma-related gene 1) 结合, 被 CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  募集到 WT1 位点, 进而促进 WT1 的转录表达, 加速心外膜胚胎程序的激活<sup>[14]</sup>。 $\text{T}\beta 4$  主要通过激活蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化来实现心脏保护作用。 $\text{T}\beta 4$  与 LIM 结构蛋白 PINCH1、整合素连接激酶 (integrin-linked kinase, ILK) 结合后形成功能复合物, 进而促进 Akt 活化。使用 Akt 抑制剂 Wortmannin 会限制  $\text{T}\beta 4$  在心肌梗死中的心脏保护作用<sup>[15]</sup>。在 AMI 中, 心肌缺氧所致凋亡表达基因上调、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成增加可造成大量心肌细胞死亡<sup>[16]</sup>。 $\text{T}\beta 4$  通过上调抗氧化和抗凋亡基因 (如过氧化氢酶、Cu/Zn-SOD 和 Bcl-2), 减少 ROS 的累积, 同时抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的激活, 从而发挥抗氧化和抗凋亡的作用<sup>[17]</sup>。在血清剥夺实验中,  $\text{T}\beta 4$  能够下调因血清剥夺而上升的 Caspase-3 和 Caspase-9 水平, 并增加 Bcl-2 的表达, 从而有效减少 EPDC 的凋亡。其中, ILK/Akt 为主要信号通路, 而 JNK/MAPK 也可能参与  $\text{T}\beta 4$  减轻内皮祖细胞凋亡的机制<sup>[18]</sup>。

### 2.2 减轻心肌梗死中的炎症反应和纤维化

AMI 可引发炎症反应和纤维化, 而过度纤维化可导致永久瘢痕形成, 瘣痕组织收缩能力有限, 使心室重塑增加, 影响心功能恢复, 最终可能发展为心力衰竭<sup>[19]</sup>。 $\text{T}\beta 4$  在角膜损伤、肝损伤等疾病中能够调整炎症因子、促进伤口修复, 还能减轻肝脏和

肾脏纤维化<sup>[20]</sup>。在各种心肌缺血模型中, T $\beta$ 4 治疗后可观察到心肌炎症范围缩小。T $\beta$ 4 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 通路降低缺氧和再灌注引起的心肌细胞凋亡, 减少白细胞黏附, 并显著减轻炎症反应<sup>[21]</sup>。此外, T $\beta$ 4 抑制炎症关键调节因子 NF- $\kappa$ B 的激活, 降低促炎细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )、增加抗炎细胞因子 (如 IL-10) 的表达, 使炎症细胞浸润减少, 缩小梗死面积和瘢痕形成; 而 T $\beta$ 4 减轻炎症反应的作用并不会延缓心脏的愈合过程<sup>[5]</sup>。同时, 抑制 NF- $\kappa$ B 也可以降低其促进纤维化的作用<sup>[22]</sup>。AC-SDKP 是 T $\beta$ 4 的 N 端序列, 能够在脯氨酰寡肽酶或 Asp-n 样蛋白酶的切割作用下生成, 且与 T $\beta$ 4 具有相似的性质<sup>[23]</sup>。AMI 时, T $\beta$ 4 可能通过释放 AC-SDKP 降低 I 型和 III 型胶原纤维表达, 减少胶原沉积。近年来有研究显示, AC-SDKP 在心肌受损时主要通过抑制 NF- $\kappa$ B 发挥抗炎、抗纤维化的作用<sup>[24]</sup>。线粒体自噬能够阻断 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3), 从而减轻炎症反应<sup>[25]</sup>。而缺血损伤的心肌细胞内, 线粒体自噬过程受到抑制, 进一步加剧炎症反应。Wang 等<sup>[26]</sup>通过在心肌梗死小鼠模型中提升腺病毒介导的 T $\beta$ 4 异位表达, 证实 T $\beta$ 4 能够有效降低由氧化应激引发的线粒体自噬抑制, 并显著减轻炎症反应。

### 2.3 促进 AMI 后的血管形成

AMI 后, 新生血管的形成能清除坏死组织和有毒物质并提供氧气和营养物质, 对于修复环节至关重要。T $\beta$ 4 作为冠状动脉发育的必需因子, 参与血管生成过程, 调节壁细胞发育并维持血管稳定性<sup>[27]</sup>。而心脏新生血管形成的过程依赖于心外膜的重新激活。T $\beta$ 4 通过加速心外膜胚胎程序的启动, 进而刺激冠状动脉血管的生成与重塑<sup>[28]</sup>。其机制有:(1)促进 EPDC 迁移和分化。T $\beta$ 4 自身作为肌动蛋白结合肽可以调节细胞运动, 通过 Akt 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路调节基底膜成分, 影响细胞黏附, 促进 EPDC 从心外膜迁移。帮助 EPDC 分化为内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞, 有利于血管形成和侧枝生长<sup>[29]</sup>。(2)刺激冠状动脉毛细血管样管形成, 提供旁分泌刺激, 促进生长因子和细胞因子产生, 改善心肌微环境。具体通路可能是通过 Akt 通路诱导样管形成, 上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎肝激酶 1 (fetal liver kinase-1, FLK-1)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor-

2, FGFR-2)、成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor receptor-4, FGFR-4)、成纤维细胞生长因子 17 (fibroblast growth factor-17, FGF-17) 和  $\beta$  联蛋白及其介质缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), 调节与通透性相关的蛋白 VE-钙黏蛋白的表达, 提高内皮祖细胞旁分泌功能, 同时帮助其迁移<sup>[30]</sup>。有研究发现 Notch 信号通路可能也参与此过程<sup>[31]</sup>。(3) T $\beta$ 4 通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 下调 p21 和 p27 的表达水平, 同时上调周期蛋白 D1 的表达, 从而调控细胞周期, 达到抗内皮祖细胞衰老并促进其增殖的效果<sup>[32]</sup>。(4) T $\beta$ 4 可能引发广泛血管生成事件, 其中 VEGF 及肉豆蔻酰化富含丙氨酸的 C 激酶底物 (myristoylated alanine-rich C kinase substrate, MARCK) 的激活可以共同调节 PKC, 促进血管生成和心外膜增厚<sup>[28]</sup>。(5) Gladka 等<sup>[33]</sup>通过单细胞基因测序技术发现, 在心肌梗死小鼠的梗死心肌细胞内, 转录因子锌指 E-box 结合同源框 2 的表达上调, 这一变化导致 T $\beta$ 4 基因的转录激活, 进而促进心脏修复过程 (图 1)。

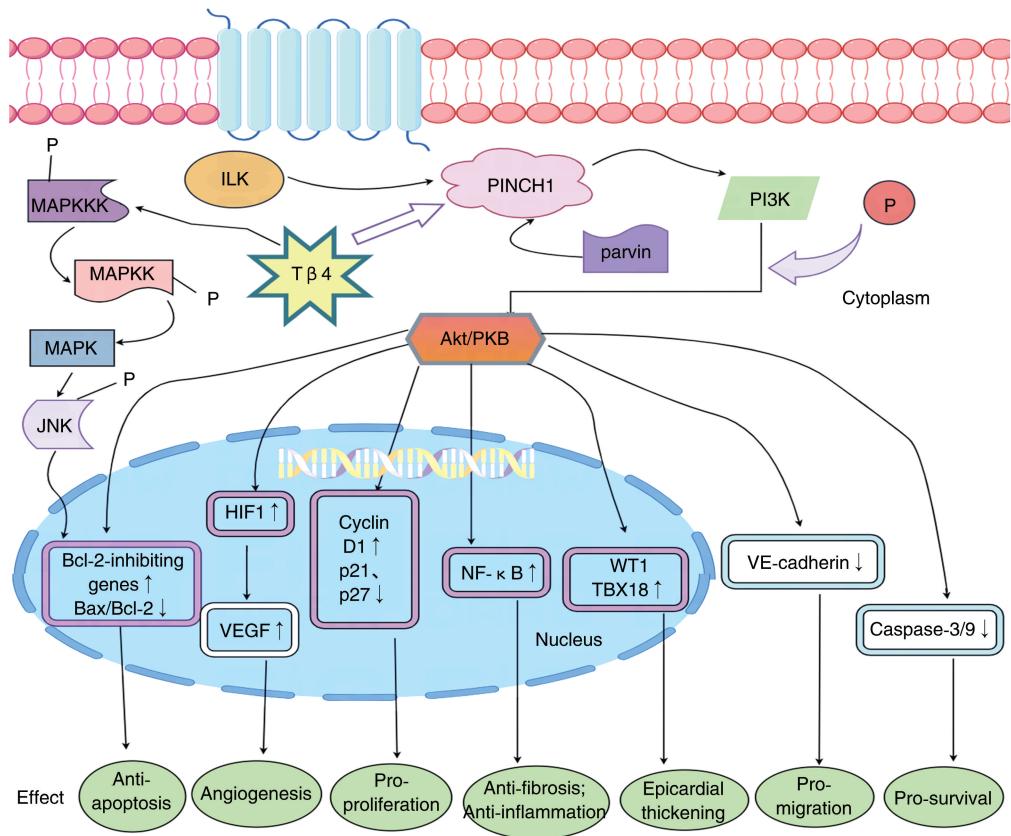
## 3 T $\beta$ 4 用于 AMI 治疗的研究进展

### 3.1 对缺血损伤的保护作用

Hinkel 等<sup>[34]</sup>在猪的急性心肌缺血模型中直接应用 T $\beta$ 4, 结果显示梗死面积较未处理组绝对值减少了 17%; 而抑制 T $\beta$ 4 表达的 shRNA 处理组, 梗死面积绝对值则增加了 8%。在兔后肢慢性缺血模型中, 抑制 T $\beta$ 4 表达完全消除了植入胚胎内皮祖细胞 (embryonic endothelial progenitor cell, eEPC) 的治疗效果, 提示植入 eEPC 通过 T $\beta$ 4 依赖性机制可以显著促进血管生成、侧支生长和灌注改善。即 T $\beta$ 4 对急性及慢性缺血均具有保护作用。Wang 等<sup>[12]</sup>在结扎左前降支的小鼠体内注射 SAP-T $\beta$ 4 (功能化自主装肽, 可持续缓慢释放 T $\beta$ 4), 结果显示心肌细胞凋亡减少, EDPC 数量和迁移增加, 血管、淋巴管密度显著增加。然而, 对肌营养不良小鼠给予 T $\beta$ 4 治疗, 心肌中的胶原蛋白并未增加, 反而心肌和肾脏周围纤维化程度增加, 且长期使用 T $\beta$ 4 可能导致 T $\beta$ 4 表达或受体活性下调, 以及 Ac-SDKP 降低<sup>[35]</sup>。提示 T $\beta$ 4 在适应证及使用时间方面应给予更多关注, 此外, 慢性、长期 T $\beta$ 4 治疗效果有待验证。

### 3.2 在 AMI 的高危因素中有心脏保护作用

研究表明, 在糖尿病和高脂血症的冠心病高危因素模型中应用 T $\beta$ 4 可以诱导血管平衡生长、增加

图 1. T $\beta$ 4 在 AMI 过程中的作用机制和效应Figure 1. Schematic diagram illustrating the cardioprotective mechanisms and effects of T $\beta$ 4 in AMI

心脏灌注<sup>[36]</sup>。敲除 T $\beta$ 4 基因的小鼠体内, G-肌动蛋白/F-肌动蛋白比率失衡, 从而影响血小板的激活和功能, 血栓的稳定性大大降低<sup>[37]</sup>。且 Munshaw 等<sup>[38]</sup>发现, 敲除 T $\beta$ 4 基因会使小鼠动脉粥样硬化进展加速, 损害血管完整性、降低斑块稳定性。因此, 笔者认为, 对 AMI 高危患者预防性应用 T $\beta$ 4 可能是未来预防心肌梗死的重要方向, 同时, 其应用方式及治疗时间需精确把控。

### 3.3 治疗再灌注损伤

AMI 时, 恢复冠状动脉血供至关重要。PCI 术是目前应用最为广泛的临床治疗方案, 然而, 在恢复心肌血液灌注的过程中, 心肌组织损伤往往会加剧, 这种现象被称为心肌缺血再灌注损伤, 它是 PCI 术后的一项重要并发症<sup>[39]</sup>。Hinkel 等<sup>[21]</sup>在猪的心脏再灌注损伤模型上证明了 T $\beta$ 4 在缺血状态下可以保护心脏、促进修复。然而, Stark 等<sup>[40]</sup>在猪的缺血再灌注损伤模型中以全身给药的方式给予 T $\beta$ 4, 却未见显著的心脏保护作用。不同于常规心肌梗死模型, 该实验对猪进行主动脉夹闭和体外循环, 有心室颤动和心搏骤停等额外因素干扰, 可能会对实验结果产生影响。此外, 有研究显示局灶脑缺血

或再灌注损伤后, 给予 T $\beta$ 4 治疗可以促进脑组织的修复<sup>[41]</sup>。总体来看, T $\beta$ 4 在再灌注缺血中起积极保护作用。对于梗死后血运重建引发的再灌注损伤, 应用 T $\beta$ 4 进行预防和治疗同样展现出显著的临床潜力。

### 3.4 有助于心肌受损后的干细胞移植治疗

心外膜在成人体内几乎丧失其增殖分化的能力, 心肌损伤后通过移植干细胞治疗心肌梗死、进行心脏修复是国内外研究的热门领域<sup>[42-43]</sup>。由于移植的干细胞在缺血部位的存活率过低, 导致此项技术难以有效开展。因此, 如何改善移植细胞的植入和生存状况, 成为亟待解决的关键难题<sup>[44]</sup>。目前的研究发现, T $\beta$ 4 可帮助移植细胞存活, 促进其增殖, 增强修复效益。在 Tan 等<sup>[45]</sup>的研究中, 给予 T $\beta$ 4 与人诱导多能干细胞衍生的心肌细胞共处理猪的心肌梗死模型, 其获益远高于单独植入多能干细胞衍生的心肌细胞。Su 等<sup>[46]</sup>的研究表明, T $\beta$ 4 在体外实验中对由糖尿病患者诱导的多能干细胞所衍生的内皮细胞具有显著的保护作用, 能够有效增强其活力和增殖能力。当将这些细胞移植到小鼠的缺血肢体中时, T $\beta$ 4 还能促进血管新生。此外, 该

保护作用呈现出明显的剂量依赖性。综上,与 T $\beta$ 4 的联合应用极大地提升了移植干细胞的临床可能性,为治疗 AMI 带来新的思路。且临床应用 T $\beta$ 4 也具有良好的安全性和耐受性,适合于心肌梗死的治疗<sup>[47]</sup>。近年来,Chen 等<sup>[48]</sup>开发出了用于心脏受损修复的细胞膜修饰细胞外囊泡纳米颗粒,可向受损部位靶向输注 T $\beta$ 4。目前看来,T $\beta$ 4 适宜进一步应用于 AMI 和心肌缺血再灌注损伤的治疗,但还需进行长期随访和更深入的实验,以观察其长期效应和潜在不良反应。T $\beta$ 4 的给药剂量及治疗时间将是未来研究的重点。

#### 4 总结与展望

T $\beta$ 4 在 AMI 中的作用主要体现在以下几个方面:在 AMI 急性期,T $\beta$ 4 能够减少心肌细胞的凋亡,促进心肌存活,并增强心外膜的增殖反应。此外,T $\beta$ 4 还具有抗氧化、抗炎和抗纤维化的多重功效,有效抑制心脏的不良重构。同时,T $\beta$ 4 能促进新生血管的形成,从而改善心脏的血液供应。在治疗策略方面,T $\beta$ 4 可作为预防性药物用于 AMI 的高危人群。此外,在进行血运重建术前给予 T $\beta$ 4 治疗,并在术后延长 T $\beta$ 4 的治疗时间,这不仅有助于冠状动脉的生长发育,还能有效减轻心脏重构。T $\beta$ 4 在心脏修复方面显示出的诸多好处使其可能成为治疗心肌梗死的新靶点。另外,T $\beta$ 4 的使用亦将干细胞移植技术推向新的发展阶段。然而,目前针对 AMI 患者实施 T $\beta$ 4 治疗的给药方式、时机及持续时间等方面仍缺乏充分的临床研究支持。随着 T $\beta$ 4 作用机制的进一步阐明与完善,预计未来 T $\beta$ 4 在缺血性疾病的治疗中将发挥更大效益,为心肌梗死患者带来更显著的贡献。

#### [参考文献]

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] WU X P, LI Z H, WANG X Y, et al. Recent advances in cardiac repair and regeneration after myocardial infarction[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(10): 899-904.
- [3] LACHOWICZ J I, PICHIRI G, PILUDU M, et al. Thymosin  $\beta$ 4 is an endogenous iron chelator and molecular switcher of ferroptosis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 551.
- [4] YING Y, LIN C, TAO N, et al. Thymosin  $\beta$ 4 and actin: binding modes, biological functions and clinical applications[J]. Curr Protein Pept Sci, 2023, 24(1): 78-88.
- [5] EVANS M A, SMART N, DUBÉ K N, et al. Thymosin  $\beta$ 4-sulfoxide attenuates inflammatory cell infiltration and promotes cardiac wound healing[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2081.
- [6] ZHOU B, HONOR L B, HE H, et al. Adult mouse epicardium modulates myocardial injury by secreting paracrine factors [J]. J Clin Invest, 2011, 121(5): 1894-1904.
- [7] MEIER A B, ZAWADA D, DE ANGELIS M T, et al. Epicardio single-cell genomics uncovers principles of human epicardium biology in heart development and disease [J]. Nat Biotechnol, 2023, 41(12): 1787-1800.
- [8] QUIJADA P, TREMBLEY M A, SMALL E M. The role of the epicardium during heart development and repair[J]. Circ Res, 2020, 126(3): 377-394.
- [9] WEINBERGER M, SIMÕES F C, GUNGOOSINGH T, et al. Distinct epicardial gene regulatory programs drive development and regeneration of the zebrafish heart[J]. Dev Cell, 2024, 59(3): 351-367.
- [10] GLADKA M M, JOHANSEN A K Z, VAN KAMPEN S J, et al. Thymosin  $\beta$ 4 and prothymosin  $\alpha$  promote cardiac regeneration post-ischaemic injury in mice[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(3): 802-812.
- [11] MASELLI D, MATOS R S, JOHNSON R D, et al. Epicardial slices: an innovative 3D organotypic model to study epicardial cell physiology and activation[J]. NPJ Regen Med, 2022, 7(1): 7.
- [12] WANG Y L, YU S N, SHEN H R, et al. Thymosin  $\beta$ 4 released from functionalized self-assembling peptide activates epicardium and enhances repair of infarcted myocardium[J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4262-4280.
- [13] SMART N, BOLLINI S, DUBÉ K N, et al. De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury[J]. Nature, 2011, 474(7353): 640-644.
- [14] VIEIRA J M, HOWARD S, VILLA DEL CAMPO C, et al. BRG1-SWI/SNF-dependent regulation of the Wt1 transcriptional landscape mediates epicardial activity during heart development and disease[J]. Nat Commun, 2017, 8: 16034.
- [15] BOCK-MARQUETTE I, MAAR K, MAAR S, et al. Thymosin beta-4 denotes new directions towards developing prosperous anti-aging regenerative therapies[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109741.
- [16] 刘丹勇,夏正远,韩荣辉,等.心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(12):1013-1019.
- [17] GUPTA S, KUMAR S, SOPKO N, et al. Thymosin  $\beta$ 4 and cardiac protection: implication in inflammation and fibrosis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1269: 84-91.
- [18] 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.
- [19] 杨启娟,苏晓灵.炎症因子与急性心肌梗死的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2023,31(7):639-644.
- [20] YANG Q J, SU X L. Research progress on inflammatory factor and

- acute myocardial infarction [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31 (7): 639-644.
- [20] XING Y, YE Y, ZUO H, et al. Progress on the function and application of thymosin  $\beta$ 4[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 767785.
- [21] 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.
- [22] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.
- [23] WANG W, JIA W, ZHANG C. The role of T $\beta$ 4-POP-Ac-SDKP axis in organ fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13282.
- [24] SUHAIL H, PENG H, MATROUGUI K, et al. Ac-SDKP attenuates ER stress-stimulated collagen production in cardiac fibroblasts by inhibiting CHOP-mediated NF- $\kappa$ B expression[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1352222.
- [25] CHEN L, MAO L S, XUE J Y, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: the balance mechanism between mitophagy and NL-RP3 inflammasome[J]. Life Sci, 2024, 355: 122998.
- [26] WANG F, HE Y, YAO N, et al. Thymosin  $\beta$ 4 protects against cardiac damage and subsequent cardiac fibrosis in mice with myocardial infarction[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 1308651.
- [27] MUNSHAW S, BRUCHE S, REDPATH A N, et al. Thymosin  $\beta$ 4 protects against aortic aneurysm via endocytic regulation of growth factor signaling[J]. J Clin Invest, 2021, 131(10): e127884.
- [28] BOCK-MARQUETTE I, SHRIVASTAVA S, PIPES G C T, et al. Thymosin beta4 mediated PKC activation is essential to initiate the embryonic coronary developmental program and epicardial progenitor cell activation in adult mice *in vivo*[J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(5): 728-738.
- [29] SMART N, BOLLINI S, DUBÉ K N, et al. Myocardial regeneration: expanding the repertoire of thymosin  $\beta$ 4 in the ischemic heart [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1269: 92-101.
- [30] ZHAO Y, SONG J, BI X, et al. Thymosin  $\beta$ 4 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis via a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2314-2320.
- [31] LV S, CAI H, XU Y, et al. Thymosin- $\beta$  4 induces angiogenesis in critical limb ischemia mice via regulating Notch/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(4): 1347-1358.
- [32] LI J, YU L, ZHAO Y, et al. Thymosin  $\beta$ 4 reduces senescence of endothelial progenitor cells via the PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(2): 598-602.
- [33] GLADKA M M, KOHELA A, MOLENAAR B, et al. Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 84.
- [34] HINKEL R, BOCK-MARQUETTE I, HATZOPoulos A K, et al. Thymosin beta4: a key factor for protective effects of eEPCs in acute and chronic ischemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1194: 105-111.
- [35] SPURNEY C F, CHA H J, SALI A, et al. Evaluation of skeletal and cardiac muscle function after chronic administration of thymosin beta-4 in the dystrophin deficient mouse[J]. PLoS One, 2010, 5 (1): e8976.
- [36] POH K K, LEE P S S, DJOHAN A H, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells in obese diabetic rats following myocardial infarction: role of thymosin beta-4[J]. Cells, 2020, 9(4): 949.
- [37] SCHELLER I, BECK S, GÖB V, et al. Thymosin  $\beta$ 4 is essential for thrombus formation by controlling the G-actin/F-actin equilibrium in platelets[J]. Haematologica, 2022, 107(12): 2846-2858.
- [38] MUNSHAW S, REDPATH A N, PIKE B T, et al. Thymosin  $\beta$ 4 preserves vascular smooth muscle phenotype in atherosclerosis via regulation of low density lipoprotein related protein 1 (LRP1)[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 115: 109702.
- [39] WELT F G P, BATCHELOR W, SPEARS J R, et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(22): 2196-2213.
- [40] STARK C K, TARKIA M, KENTALA R, et al. Systemic dosing of thymosin beta 4 before and after ischemia does not attenuate global myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 115.
- [41] 熊娟, 庞月珊, 吴忧, 等. 氧糖剥夺/再灌注损伤小胶质细胞通过上调胸腺素  $\beta$ 4 影响 PI3K/AKT 信号通路[J]. 西部医学, 2022, 34(12): 1766-1771.
- XIONG J, PANG Y S, WU Y, et al. The effect of oxygen and glucose deprivation/reperfusion microglia on the PI3K/AKT signaling pathway by upregulation thymosin  $\beta$ 4 [J]. Med J West China, 2022, 34(12): 1766-1771.
- [42] BARRÈRE-LEMAIRE S, VINCENT A, JORGENSEN C, et al. Mesenchymal stromal cells for improvement of cardiac function following acute myocardial infarction: a matter of timing[J]. Physiol Rev, 2024, 104(2): 659-725.
- [43] KOBAYASHI H, TOHYAMA S, ICHIMURA H, et al. Regeneration of nonhuman primate hearts with human induced pluripotent stem cell-derived cardiac spheroids[J]. Circulation, 2024, 150 (8): 611-621.
- [44] BELIËN H, EVENS L, HENDRIKX M, et al. Combining stem cells in myocardial infarction: the road to superior repair? [J]. Med Res Rev, 2022, 42(1): 343-373.
- [45] TAN S H, LOO S J, GAO Y, et al. Thymosin  $\beta$ 4 increases cardiac cell proliferation, cell engraftment, and the reparative potency of human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a porcine model of acute myocardial infarction[J]. Theranostics, 2021, 11 (16): 7879-7895.
- [46] SU L, KONG X, LOO S, et al. Thymosin beta-4 improves endothelial function and reparative potency of diabetic endothelial cells differentiated from patient induced pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 13.
- [47] WANG X, LIU L, QI L, et al. A first-in-human, randomized, double-blind, single- and multiple-dose, phase I study of recombinant human thymosin  $\beta$ 4 in healthy Chinese volunteers[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(17): 8222-8228.
- [48] CHEN P, PAN Y, NING X, et al. Targeted heart repair by T $\beta$ 4-loaded cardiac-resident macrophage-derived extracellular vesicles modified with monocyte membranes [J]. Acta Biomater, 2023, 169: 372-386.

(此文编辑 文玉珊)