

## MMP-1, TIMP-1 在丰宫并殖吸虫所致的大鼠肝纤维化中的表达

周 蜀, 姚 娜, 刘 俊, 王文林

(昆明医科大学寄生虫学教研室, 云南 昆明 650031)

**[摘要]** **目的** 观察丰宫并殖吸虫所致的大鼠肝脏损伤时 MMP-1 及其抑制剂 TIMP-1 在肝纤维形成过程中的动态表达, 从而反映其在肝纤维化中的作用机理。 **方法** SD 大鼠 25 只, 随机分为 2 组。即正常对照组 5 只和感染组 20 只。感染组按感染时间长短分为 4 组, 每组 5 只 (感染 3 周组、感染 5 周组、感染 7 周组、感染 9 周组)。感染组每只大鼠腹腔注射 8 条丰宫并殖吸虫后尾蚴建立动物模型, 对照组每只大鼠腹腔注射等量的生理盐水。按感染时间处死各组大鼠。通过 ELISA 法检测大鼠血清中的 MMP-1, TIMP-1 含量。同时取肝组织行 HE 染色判断肝组织发炎程度及肝纤维化程度, 行免疫组化染色测 MMP-1, TIMP-1 在肝组织的表达水平。 **结果** HE 染色肝组织病理形态学结果显示: 随着感染时间的延长, 肝部炎症逐渐加重, 以感染后 5 周最为明显, 之后肝细胞变性坏死逐渐增多。免疫组织化学显示: 随病情进展, MMP-1、TIMP-1 的表达都是持续上升的。ELISA 法所检测的血清中的 MMP-1 呈现上升的趋势, TIMP-1 含量是持续上升的。 **结论** 丰宫并殖吸虫感染大鼠可引起肝脏纤维化病变, MMP-1 和 TIMP-1 在此病变过程中的表达有所差异。肝脏病变的严重程度与感染时间、MMP-1 和 TIMP-1 的表达有关。提示 MMP-1 和 TIMP-1 在丰宫并殖吸虫感染大鼠致肝纤维化的形成机制中起作用。

**[关键词]** MMP-1; TIMP-1; 丰宫并殖吸虫; 肝脏纤维化; 免疫组化; ELISA

**[中图分类号]** R532.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 03 - 0026 - 06

## Expression and Significance of MMP-1 and TIMP-1 in Liver Fibrosis of Rats Infected with *Paragonimus proliferus*

ZHOU Shu, YAO Na, LIU Jun, WANG Wen - lin

(Dept. of Parasitology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the dynamic changes of MMP-1 and TIMP-1 in rats infected with *Paragonimus proliferus*, and explore the roles of MMP-1 and TIMP-1 in liver fibrosis formation. **Methods** Twenty-five SD rats were randomly assigned into two groups: the control group (5 rats) and infection group (20 rats). The animal model were set up by the way of peritoneal injection of 8 *P. proliferus* cercarias to each rat in the infection group, while the equal amount of normal saline was injected to each rat in the control group. Infection group were divided into 4 groups according to infection time: at the 3rd, 5th, 7th and 9th week after infection, 5 rats each group. All rats were killed in corresponding time points after being infected. The levels of MMP-1 and TIMP-1 in the serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The liver tissues were sectioned and dyed by HE to determine the extent of alveolitis and liver fibrosis. The protein expressions of MMP-1 and TIMP-1 in rat liver parenchyma were detected by immunohistochemistry. **Results** The results of HE staining: with prolonged infection time, the inflammation increased gradually in the liver tissue of rats, especially at the 5th week, then liver cell degeneration necrosis increased gradually. The immunohistochemistry showed: with the progression of pathological changes, expressions of MMP-1 and TIMP-1 were increased gradually. Levels of MMP-1 and TIMP-1 detected by

**[基金项目]** 云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 (2012FB025)

**[作者简介]** 周蜀 (1986~), 女, 重庆市人, 在读硕士研究生, 主要从事寄生虫学与寄生虫病研究工作

**[通讯作者]** 王文林. E-mail:wenlinwang331@163.com

ELISA in the serum were increased, and the expression of TIMP-1 was continuously increasing. **Conclusions** *P. proliferus* could cause liver fibrosis in rats. Expressions of MMP-1 and TIMP-1 were different during the liver fibrosis formation. The extent of liver lesion was associated with the infection time and the expressions of MMP-1 and TIMP-1. MMP-1 and TIMP-1 played a role in liver fibrosis of rats infected with *P. proliferus*.

[**Key words**] MMP-1; TIMP-1; *Paragonimus proliferus*; Liver fibrosis; Immunohistochemistry; ELISA

并殖吸虫是一类高度进化的寄生虫。并殖吸虫病又称为肺吸虫病, 是常见的人兽共患的、地方性、全身性寄生虫病<sup>[1,2]</sup>。丰宫并殖吸虫是其中之一, 由于其庞大的子宫命名为丰宫并殖吸虫。人体的肺脏是丰宫并殖吸虫最常见的寄生部位<sup>[1,2]</sup>, 也可导致肝部受损甚至纤维化形成。本实验通过建立丰宫并殖吸虫感染大鼠肝纤维化实验模型, 观察 MMP-1, TIMP-1 在丰宫并殖吸虫病大鼠肝纤维化形成过程中的表达情况及其作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 丰宫并殖吸虫囊蚴的分离

从云南省景洪市丰宫并殖吸虫流行区采集景洪溪蟹, 常规分离丰宫并殖吸虫囊蚴, 将溪蟹逐一轻轻捣碎外骨骼, 经过滤、自然沉淀后在解剖镜下分离丰宫并殖吸虫囊蚴。

### 1.2 实验材料

兔抗 MMP-1, TIMP-1 抗体均购自北京博奥森生物有限公司。

### 1.3 实验动物分组

SD 大鼠, 体重 190~210 g, 均为雌性, 购自昆明医科大学实验动物中心。实验前检测其粪便, 寄生虫卵阴性者便可列为实验对象。感染组与正常对照组大鼠分笼饲养, 大鼠每天自由进食饮水(本校动物科提供的鼠粮, 去氯水), 每周更换鼠笼垫料, 每天观察大鼠活动有无异常。正常对照组 5 只(A 组), 感染组为 20 只。感染组按感染时间的长短分为感染 3 周组(B 组), 感染 5 周组(C 组), 感染 7 周组(D 组), 感染 9 周组(E 组)。按感染时间处死各组大鼠, 观测各项指标。

### 1.4 免疫组织化学检测方法

采用亲和素生物素化复合物(ABC)法, 将制备好的石蜡切片, 进行脱蜡、0.02 mol/L PBS 洗片 5 min × 3 次, 滴加灭菌蒸馏水新鲜配制的 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 室温放置 10 min 以灭活内源性酶, 微波修复, 封闭:滴加山羊血清封闭液, 置 37 °C 恒温箱内 30 min, 滴加稀释(1:200)的兔抗 MMP-1, TIMP-1(一抗), 置 4 °C 饱和湿度中过夜, 次日用 PBS 洗片 2 次, 每次 5 min, 加入二抗羊抗兔(1:

200), 37 °C 温育 30 min, 同上洗涤后加二胺基联苯胺(DAB)显色 10 min 左右, 清水漂洗后封片, 观察结果。

### 1.5 肝脏病理学组织观察

苏木精-伊红染色肝组织, 按常规方法操作。

### 1.6 图像分析

采用 Nikon 多媒体彩色病理图文分析系统, 每组选取连续切片中相同序数的三张代表切片, 以阴性对照为参照, 每组选取连续切片中相同序数的代表切片, 以细胞浆内出现棕黄色-黄色颗粒为阳性表达, 以细胞核显蓝色为阴性表达作为 MMP-1, TIMP-1 阳性表达判定。每张切片在光学显微镜(10×20)下随机选择 10 个视野。灰度值按常规方法求得。

### 1.7 统计学处理

采用统计学软件包 SPSS 进行统计分析, 实验数据用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 并进行方差齐性检验。以  $\alpha=0.05$  作为检验水准,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细胞因子 MMP-1, TIMP-1 在肝纤维化形成过程中的表达变化

(1) 感染 3 周(B 组): HE 染色大鼠肝小叶结构完整, 肝细胞水肿, 水肿肝细胞呈灶状分布(图 1), 少数肝细胞脂肪变性, 无明显肝细胞坏死; 免疫组化仅有少量的 MMP-1, TIMP-1 表达; (2) 感染 5 周(C 组): 5 周末 HE 染色大鼠肝小叶结构完整, 出现广泛的肝细胞脂肪变性、及散在的气球样变性(图 3), 中央静脉及汇管区有少量炎症细胞浸润(图 2); 5 周免疫组化 MMP-1, TIMP-1 表达增多, 但两周之间 MMP-1, TIMP-1 的表达变化不大; (3) 感染 7 周(D 组): HE 染色大鼠肝小叶结构仍较完整, 但肝细胞气球样变性、坏死及炎症细胞浸润较 5 周末明显, 中央静脉及汇管区有大量炎症细胞浸润, 并可见少数点状坏死(图 3)。肝脏免疫组化 MMP-1, TIMP-1 表达较前 5 周增多; (4) 感染 9 周(E 组): HE 染色肝组织内出

现肝小叶内肝细胞轻度至中度水肿, 在肝组织内形成小脓肿, 变性肝细胞弥漫性分布; 大量炎症细胞浸润, 肝脏免疫组化的MMP-1、TIMP-1的表达增多, 较前7周明显增多(图4)。

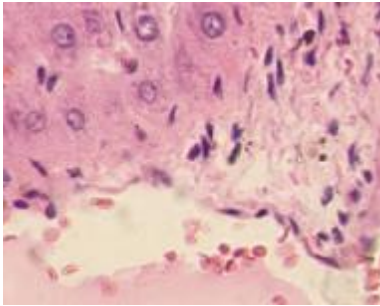


图 1 肝细胞水肿 (HE × 200)

Fig. 1 Liver cells edema (HE × 200)

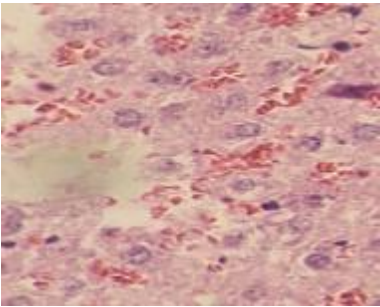


图 2 炎症细胞浸润 (HE × 200)

Fig. 2 Liver tissue inflammation cell infiltrates (HE × 200)

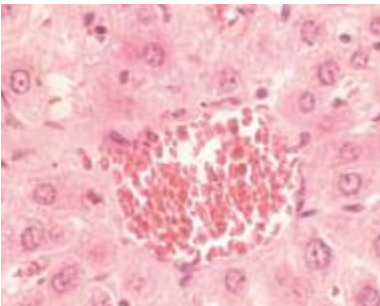


图 3 大量炎症细胞浸润, 少数点状坏死 (HE × 200)

Fig. 3 Liver cells a few pointlike necrosis, infiltration of inflammatory cells

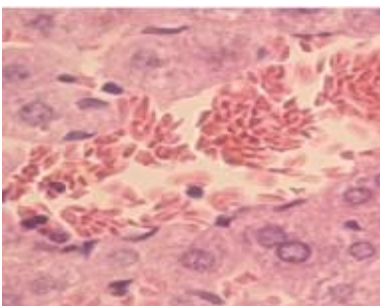


图 4 大量炎症细胞浸润, 肝组织内形成小脓肿

Fig. 4 Small abscess formed in liver tissue and inflammation cell infiltrates

## 2.2 各组 SD 鼠肝组织 MMP-1 的检测结果

与 A 组相比, B 组的肝组织中的 MMP-1 的表达, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其他病理各组显示肝组织的 MMP-1 的表达增多, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 B 组与 SD 鼠感染丰宫并殖吸虫之后的 C、D、E 以及各组之间比较, 肝组织的 MMP-1 的表达是明显增多, 并且是一个递增的表达, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

## 2.3 各组 SD 鼠肝组织 TIMP-1 的检测结果

与 A 组对照组相比, 各组 SD 大鼠感染丰宫并殖吸虫的病理模型中的肝组织 TIMP-1 的表达, 差异都是有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 各组病理模型相比较, 肝组织中的 TIMP-1 的表达, 其差异都是具有统计学意义的 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.4 各组 SD 大鼠肝组织中 MMP-1 的灰度比较结果

与 A 组对照组相比, B 组的肝组织中的 MMP-1 的灰度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其他病理各组显示肝组织的 MMP-1 的灰度减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 B 组与 SD 鼠感染丰宫并殖吸虫之后的 C、D、E 以及各组之间比较, 肝组织的 MMP-1 的灰度是明显减少, 并且是一个递减的表达, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 2.5 各组 SD 大鼠肝组织中的 TIMP-1 的灰度比较结果

与 A 组对照组相比, B 组的肝组织中的 TIMP-1 的灰度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其他病理各组显示肝组织的 TIMP-1 的灰度减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 B 组与 SD 鼠感染丰宫并殖吸虫之后的 C、D、E 以及各组之间比较, 肝组织的 TIMP-1 的灰度是明显减少, 并且是一个递减的表达, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 2.6 血清 ELISA 检测 MMP-1 浓度的比较结果

与 A 组对照组相比, B 组血清中的 MMP-1 的浓度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其他病理各组显示血清的 MMP-1 的浓度增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在 B 组与 SD 鼠感染丰宫并殖吸虫之后的 C、D、E 以及各组之间比较, 血清中的 MMP-1 的浓度是明显增多, 并且是一个递增的表达, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

## 2.7 血清 ELISA 检测 TIMP-1 浓度的比较结果

与 A 组对照组相比, 各组 SD 大鼠感染丰宫并殖吸虫的病理模型的血清中的 TIMP-1 的表达, 差异都是有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 各组病理模型相

比较, 血清中的 TIMP-1 的表达, 其差异都是具有统计学意义的 ( $P < 0.05$ ), 见表 6.

表 1 肝组织 MMP-1 面积统计结果

Tab. 1 Area statistics of MMP-1 expression in liver tissue

组别	n	MMP-1 面积 $[(\bar{x} \pm s), \text{um}^2]$
A 组	5	5.02 ± 1.98
B 组	5	8.10 ± 1.37 <sup>▲</sup>
C 组	5	34.88 ± 4.13 <sup>▲*</sup>
D 组	5	53.94 ± 5.70 <sup>▲*</sup>
E 组	5	86.265 ± 5.79 <sup>▲*</sup>

B、C、D、E 组间比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组 A 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 2 肝组织 TIMP-1 面积统计结果

Tab. 2 Area statistics of TIMP-1 expression in liver tissue

组别	n	TIMP-1 面积 $[(\bar{x} \pm s), \text{um}^2]$
A 组	5	10.96 ± 0.85
B 组	5	34.59 ± 8.37 <sup>*</sup>
C 组	5	56.47 ± 8.97 <sup>*</sup>
D 组	5	79.28 ± 6.69 <sup>*</sup>
E 组	5	110.98 ± 6.59 <sup>*</sup>

与 A 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 3 肝组织 MMP-1 灰度统计结果

Tab. 3 Gray value of MMP-1 in liver tissue

组别	n	MMP-1 灰度 $(\bar{x} \pm s)$
A 组	5	227.6 ± 21.52
B 组	5	206.8 ± 18.28 <sup>▲</sup>
C 组	5	159 ± 22.70 <sup>▲*</sup>
D 组	5	103 ± 8.20 <sup>▲*</sup>
E 组	5	60 ± 8.89 <sup>▲*</sup>

B、C、D、E 组间比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组 A 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 4 肝组织 TIMP-1 灰度统计结果

Tab. 4 Gray value of TIMP-1 in liver tissue

组别	n	TIMP-1 灰度 $(\bar{x} \pm s)$
A 组	5	227.6 ± 21.52
B 组	5	206.8 ± 18.28 <sup>▲</sup>
C 组	5	159 ± 22.7 <sup>▲*</sup>
D 组	5	103 ± 8.20 <sup>▲*</sup>
E 组	5	60 ± 8.89 <sup>▲*</sup>

B、C、D、E 组间比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组 A 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 5 血清 ELISA 检测 MMP-1 浓度统计结果

Tab. 5 Serum levels of MMP-1

组别	n	TIMP-1 浓度 $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/mL}]$
A 组	5	5.34 ± 0.82
B 组	5	6.73 ± 0.67 <sup>▲</sup>
C 组	5	9.85 ± 1.32 <sup>▲*</sup>
D 组	5	19.69 ± 1.78 <sup>▲*</sup>
E 组	5	30.07 ± 1.32 <sup>▲*</sup>

B、C、D、E 组间比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组 A 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ .

表 6 血清 ELISA 检测 TIMP-1 浓度统计结果

Tab. 6 Serum levels of TIMP-1

组别	n	MMP-1 浓度 $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/mL}]$
A 组	5	5.71 ± 0.78
B 组	5	9.70 ± 1.16 <sup>▲</sup>
C 组	5	25.27 ± 0.82 <sup>▲</sup>
D 组	5	37.21 ± 0.85 <sup>▲</sup>
E 组	5	48.19 ± 0.50 <sup>▲</sup>

与 A 组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ .

### 3 讨论

丰宫并殖吸虫对 SD 大鼠肝脏的功能损害主要在于炎症细胞逐渐浸润以及进行性的肝纤维化的改变, 同时伴有, 不同程度的变性、坏死等病理变化. 本实验提示在感染丰宫并殖吸虫囊蚴感染 3 周后炎症细胞的浸润逐渐加重和肝细胞的变性、坏死随着时间的延长呈上升趋势 (图 1~4). 那么对于 MMP-1 及 TIMP-1 的面积结果 (表 1、表 2) 提示: 在丰宫并殖吸虫感染肝脏后过程中 MMP-1 的表达面积呈一个逐渐上升趋势, 然而对照组与 3 周实验组的差异无统计学意义, 其他实验组其变化差异具有统计意义 ( $P < 0.05$ ), 造成这个结果的原因可能是时间的局限性让 MMP-1 没有充分的表达, 随着时间的延长, MMP-1 的表达才逐渐增多从而具有统计学意义; 同样 TIMP-1 的表达面积也呈一个上升的趋势, 并且其变化差异具有统计意义 ( $P < 0.05$ ). 然而两者面积的比较, TIMP-1 的上升趋势明显占有优势, 提示了在感染肝脏后 TIMP-1 的表达明显多于 MMP-1 的表达; 在两者面积的比较中, TIMP-1 的对照组与 3 周实验组同样有统计学意义, 这点与 MMP-1 有区别, 提示在感染肝脏后 TIMP-1 的表达快于 MMP-1, 但这一点有待于实验进一步说明.

肝脏细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)

的降解依赖 ECM 降解蛋白酶, 目前主要分为 3 个主要类别: 基质金属蛋白酶类 (MMP)、丝氨酸蛋白酶类及半胱氨酸蛋白酶类。大量资料表明 MMP 在 ECM 降解中起关键作用, 其中间质胶原酶 (MMP-1) 在降解纤维化肝脏 ECM 的主要成分 -- I、III 型胶原的过程中起重要作用<sup>[9]</sup>。TIMPs 在肝脏中来源主要为 HSC、Kupffer 细胞少量来源于肝细胞, 仅分泌 TIMP-1 和 TIMP-2<sup>[4]</sup>。TIMP-1 可表达于肝<sup>[5]</sup>, 并且在肝纤维化中的意义最大<sup>[6]</sup>。可抑制大部分 MMPs 对基质的降解阻止肿瘤的生长、侵袭和转移<sup>[7]</sup>尤其是 MMP-1 活性<sup>[8]</sup>, 也有研究认为 TIMP-1 的促进细胞增殖的能力与其抑制 MMP 活性无关<sup>[9]</sup>。

免疫组化灰度结果 (表 3、表 4) 提示: 对于免疫组化的灰度来说, 是与表达的多少呈反比的。那么就是肝脏中 MMP-1 细胞因子灰度的表达在感染后呈一个下降趋势 ( $P < 0.05$ )。肝脏中的 TIMP-1 细胞因子灰度的表达在感染后仍然呈一个下降趋势 ( $P < 0.05$ )。与 Iredale JP、Benyon RC 等人的结论<sup>[10,11]</sup>相似: MMP-1 在各组间的阳性表达随肝纤维化程度的增强而增加 (其阳性率表达分别为 53.8%、66.7%、76.2%), 虽然在统计学上无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 却也揭示了一种趋势, 即在整个肝纤维化的发生过程中, MMP-1 的表达可能有轻度增加<sup>[12]</sup>。在比较 TIMP-1 与 MMP-1 的灰度值后发现, TIMP-1 在感染后整个过程中, 其灰度的下降趋势占有明显优势; 提示了在丰宫并殖吸虫感染肝脏之后, 在肝脏炎症细胞逐渐浸润、肝细胞变性坏死过程中, 不仅提示了 TIMP-1 的表达明显多于 MMP-1 的表达, 还提示了 TIMP-1 在一定程度上抑制了 MMP-1 的表达, 在肝纤维化的发生过程中, 虽然 MMP-1 表达未有显著性变化, 但随着肝纤维化的不断进展, TIMP-1 表达明显增强, 使 MMP-1 相对不足, MMP-1/TIMP-1 的比值减少, MMP-1 受到抑制, 导致 ECM 的大量沉积, 促进了肝纤维化的发展<sup>[12]</sup>。与姜宪辉<sup>[12]</sup>等对 TIMP-1、MMP-1 的实验研究的变化一致。从 MMP-1 和 TIMP-1 表达的面积和灰度来说, 他们在对于肝脏感染丰宫并殖吸虫后过程中结果的提示中有一定的相似性。

ELISA 结果 (表 5、表 6): 血清中的 MMP-1 呈一个上升趋势 ( $P < 0.05$ )。血清中的 TIMP-1 在感染后仍然呈一个上升趋势 ( $P < 0.05$ )。在蔡卫民<sup>[13]</sup>等对于八项肝纤维化血清标志物比较研究中血清 MMP-1 水平在肝纤维化过程中应该呈一个先上升后下降的趋势 [正常人 MMP-1 水平 ( $7.98 \pm$

$3.13$ ) ng/mL、患者 ( $6.05 \pm 4.44$ ) ng/mL], 血清中 TIMP-1 水平在肝纤维化过程中呈一个上升趋势 [正常人 TIMP-1 水平 ( $205.8 \pm 33.66$ ) ng/mL、患者 ( $258.87 \pm 77.73$ ) ng/mL]。但是本实验结果中 MMP-1 并没有出现一个先上升后下降的趋势, 只呈现出一个上升趋势, 造成这个结果的原因可能是感染时间不够, 肝纤维化程度不够, 或者是实验对象不同 (SD 大鼠) 所导致的。

近年来对于 MMP-1、TIMP-1 与肝纤维化疾病的关系的研究进展非常迅速。这些研究阐明了人类 MMP-1、TIMP-1 细胞因子的生理和病理功能, 并为肝纤维化的发病机制提供了非常合理的解释。如果能人为的诱导或调控 MMP-1、TIMP-1 的表达, 促使 MMP-1、TIMP-1 表达的动态平衡, 则十分有利于疾病的转归。那么在常规检查中如果运用 MMP-1、TIMP-1 的检查, 能及早的发现疾病。在丰宫并殖吸虫感染后如果能通过 MMP-1、TIMP-1 的检查了解肝脏受感染的程度以及肝纤维化的程度, 对于临床诊断、预后判断以及预防和治疗中有重要意义。在今后的实验中, 如果能够把握住肝纤维化过程中 MMP-1、TIMP-1 表达的临界点, 将对以后肝纤维化的治疗有极大的帮助。

#### [参考文献]

- [1] KUZUCU, AKIN. Parasitic diseases of the respiratory tract [J]. *Current opinion in Pulmonary Medicine*, 2006, 12 (3): 212 - 221.
- [2] VIJAYAN V K. Parasitic lung infections [J]. *Current Opinion in pulmonary Medicine*, 2009, 15 (3): 274 - 282.
- [3] 钟鸣. 中草药干预肝细胞外基质代谢研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2004, 11 (6): 555 - 557.
- [4] 张宇, 王邦才. 中医药调控肝纤维化 TGF- $\beta$ 1 和 TIMP-1 作用机制的研究进展 [J]. *光明中医*, 2009, 24 (10): 2 039 - 2 040.
- [5] HEPBOKER K H, PEHLE B, STEINMETZ C, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver and serum/plasma in chronic active hepatitis C and HCV induced cirrhosis [J]. *Atogastroenterology*, 2000, 47 (33): 812 - 818.
- [6] 高天慧, 段芳龄. TIMPs 与肝纤维化 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2002, 11 (3): 200 - 202.
- [7] 夏冬, 严律南. MMPs-TIMPs 与肝癌转移 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2005, 11 (8): 574 - 576.
- [8] 孔丽, 刘金星. MMPs/TIMPs 与肝脏疾病 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2001, 17 (4): 195 - 197.
- [9] KINOSHITA T, SATO H, OKADA A, et al. TIMP-2 promotes activation of progelatinase A by membrane-type 1

(下转第 40 页)