

# 肝纤维化治疗的新热点 - TIMPs

谢玉梅, 聂青和

谢玉梅, 聂青和, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038  
项目负责人: 谢玉梅, 710038, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心  
收稿日期: 2002-10-25 接受日期: 2002-11-16

## 摘要

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复过程中的代偿反应, 细胞外基质(ECM)合成增加、降解减少, 最终导致ECM在肝内的过度沉积, 引起肝纤维化以致肝硬化; 以往对肝纤维化过程中ECM的合成研究较多, 随着肝纤维化发生发展研究的深入, 近年来逐渐认识到ECM的降解在肝纤维化发生发展中的重要地位, 目前认为, 基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制物(TIMPs)是调节ECM降解的主要酶, MMPs是一组能降解ECM的重要蛋白分解酶, 通过降低胶原螺旋结构的稳定性, 改变底物的二级结构, 为其他蛋白酶作进一步降解创造条件, 因此, 在ECM降解过程中起决定作用; 而TIMPs是一组具有抑制MMPs功能的活性多肽, TIMPs能与MMPs非共价结合抑制MMP的活性, 也可与酶原结合阻止其活化, 抑制ECM的降解; 在肝纤维化形成过程中, MMPs及其抑制因子的平衡在肝纤维化形成过程中起着至关重要的作用。

谢玉梅, 聂青和. 肝纤维化治疗的新热点 - TIMPs. 世界华人消化杂志 2003; 11(5):601-605

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/601.htm>

## 0 引言

目前, 世界范围内对慢性肝病治疗的两大策略是抗病毒<sup>[1]</sup>治疗和阻止肝纤维化的发生<sup>[2-5]</sup>, 在抗肝炎病毒治疗方面, 虽经多年努力, 但因肝炎病毒经常发生变异, 其治疗效果总是不尽人意, 可以说, 目前尚无特效疗法治疗慢性病毒性肝炎. 因此, 许多科学家把肝病的治疗重点转到如何控制肝病的进展, 防止肝纤维化以致肝硬化的发生方面<sup>[6]</sup>, 随之而来的是对肝纤维化发生机制的研究.

近年来, 细胞外基质(extracellular matrix ECM)的研究飞速发展, 在正常肝脏的纤维组织中存在ECM生成与降解的动态平衡, 肝纤维化是ECM生成与降解过程失衡的结果<sup>[7,8]</sup>, 既往对ECM的生成与沉积研究较多, 近年开始对ECM降解的研究也日益深入, 在ECM降解过程中, 基质金属蛋白酶及其抑制物的平衡起着至关重要的作用<sup>[9]</sup>,

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)

是一组能降解细胞外基质成分的重要蛋白分解酶, MMPs是一组锌酶, 几乎能降解除多糖以外的所有ECM成分, 并能使别的MMPs激活, 形成瀑布效应<sup>[10-13]</sup>. 人体已发现的MMP有20种, 按照作用底物不同, MMP可分为4类: (1)间质胶原酶(主要包括MMP-1, MMP-8, MMP-13)主要作用, 型胶原; (2)基质溶解素, 主要包括MMP-3, MMP-10, MMP-11及MMP-7, 主要作用于蛋白多糖等; (3)明胶酶, 主要包括MMP-2及MMP-9, 其中明胶酶A(MMP-2), 即型胶原酶, 主要参与基底膜型胶原的代谢, 与肝纤维化的发生发展紧密相关. (4)膜型金属蛋白酶(含MT-MMP1及MT-MMP2), 位于细胞的表面, 主要与MMP-2的激活有关. 肝纤维化早期, MMPs轻度增高, 而肝纤维化中晚期, MMPs活性则明显降低, 以致于ECM合成超过降解, 引起ECM大量沉积<sup>[14]</sup>. 通过调节MMPs活性, 有助于增加基质的降解, 促进肝纤维化的逆转, MMPs在肝内主要由肝星状细胞(HSC)和Kupffer细胞分泌表达<sup>[15,16]</sup>, 激活的MMP可被普通的蛋白酶清除剂抑制, 如2-巨球蛋白, 但主要被特异的TIMPs所抑制.

组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP)是一组具有抑制MMPs功能的活性多肽, 他们在ECM代谢的调节中起着非常重要的作用<sup>[17,18]</sup>. TIMPs在肝脏中来源主要为HSC、Kupffer细胞少量来源于肝细胞<sup>[19]</sup>. TIMPs是组织中MMPs主要的内源性抑制因子, 受许多参与MMP基因调控的细胞因子和生长因子的同步调控<sup>[20-22]</sup>. 现已发现四种TIMP即TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4, 其种类及特点(见表1), 肝脏中仅有TIMP-1和TIMP-2存在. TIMPs对目前已知的MMPs均具有抑制作用.

## 1 TIMP分子结构及功能

TIMP-1是分子质量为29 ku的糖蛋白, 分子中有184个氨基酸, 其中含有12个半胱氨酸残基, 构成6个双硫键; TIMP-1对MMP活性的抑制是通过N末端3个缬而实现的, TIMP-1由多种结缔组织细胞产生, 在肝脏由Kupffer细胞、HSC及肌纤维母细胞产生, 以活化的HSC表达TIMP-1最强<sup>[23,24]</sup>; TGF- $\beta$ 、干扰素能够诱导TIMP-1的基因表达, TIMP-1能结合除14、19以外的所有MMP而使其活性减弱, TIMP-1与MMP-1、MMP-3结合形成1:1化合物. 肝组织内TIMP-1表达增强可促进纤维化肝间质胶原的沉积; 在病损肝中TIMP-1明显增高, 出现时间较早, 因此, 越来越多的研究人员将其看作是肝纤维化发生过程中一个非常重要的促发因素.

TIMP-2是分子质量为21 ku的蛋白质,人的TIMP-2cDNA序列有38%与TIMP-1序列相同,12个半胱氨酸残基与TIMP-1在同样的位置,具有同样的立体结构,但是不伴有糖基化,TIMP-2可与MMP-1、MMP-2和MMP-3呈1:1结合;TIMP-1及TIMP-2通过N末端结合MMP而形成复合体,不可逆地抑制MMP的活性,TIMP-1和TIMP-2除能与活性MMP结合抑制其活性外,还能以非共价形式与明胶酶原结合,与明胶酶原结合的TIMP-1或TIMP-2仍能抑制MMP的活性,提示TIMP可与明胶酶原、MMP形成三联复合体,TIMP-1及和TIMP-2的基因表达同样可被调节MMP基因表达的生长因子所调节,TNF- $\alpha$ 、EGF、b-FGF增加TIMP-1和间质胶原酶的表达,TGF- $\beta$ 1可抑制间质胶原酶、基质溶解素、PA及TIMP-2,促进TIMP-1,PAI合成,使前MMP-1,TIMP-1,MMP-2表达增加<sup>[25]</sup>.IL-1及IL-6可增加TIMP-1的表达,间质胶原酶表达减少;PDGF可以增加间质胶原酶的含量.TIMP-1及和TIMP-2的基因表达可被调节MMP基因表达的生长因子所调节.TNF- $\alpha$ 、EGF、b-FGF增加TIMP-1和间质胶原酶的表达,TGF- $\beta$ 1可抑制间质胶原酶、基质溶解素、PA及TIMP-2,促进TIMP-1,PAI合成,使前MMP-1,TIMP-1,MMP-2表达增加.

TIMP-3是分子量为24 kDa的蛋白质由188个氨基酸残基组成,与TIMP-1、TIMP-2分别有28%和48%的同源性,相互之间无免疫交叉反应,他与TIMP-2均为非糖基化的蛋白质,TIMP-3以不溶性形式与ECM结合,也能抑制各种MMP活性,与TIMP-1、TIMP-2不同的是,他是以与ECM结合状态存在,能抑制各种MMP活性<sup>[26-33]</sup>.

TIMP-4是分子量为22.6kDa的蛋白质,于心肌组织中发现,其作用机制不详<sup>[34-36]</sup>.TIMP-2、3、4主要结合前MMP2、9,因而在肝纤维化时,TIMP-1、TIMP-2的过多表达而抑制MMP活性是纤维生成和沉积的一个重要机制.

## 2 TIMPs的病理价值

当前肝组织活检仍是诊断肝纤维化的最可靠方法,但

由于肝脏病变的不均一性以及损伤性检查等问题不易被患者接受,难以反复取材,以致不能动态观察肝纤维化的形成过程及其程度,而目前尚无简便、可靠的方法确定肝组织的胶原含量.因此,仅根据肝内纤维增生的情况进行估计,具有一定的局限性;而血清学诊断是近年来研究最广泛的肝纤维化诊断方法.由于取材方便,费用低,便于开展,较为实用.通过对有关的血清学指标进行研究,至今仍未能取得具有确诊意义的指标.测定型前胶原N-末端前肽(P- $\text{NP}$ )主要反映纤维化形成和炎症的活动性,并不能反映肝纤维化的程度.近年来,有人检测肝纤维化患者血清中的TIMP-1和胶原酶的活性,发现TIMP-1的水平增高,而胶原酶的活性降低,且二者呈负相关.Li et al用EIA法检测酒精性肝病患者血清TIMP-1水平,并与组织学指标和血清P- $\text{NP}$ 作对比,结果发现:血清TIMP-1在酒精性脂肪肝患者不增高而早期酒精性肝纤维化即有升高,升高程度与肝组织学纤维化呈显著正相关,因而可以鉴别酒精性脂肪肝与早期酒精性肝纤维化.血清TIMPs水平升高,能使MMPs活性下降,引起肝脏细胞外间质积聚,促使肝纤维化,因此认为检测血清TIMP-1的水平可作为肝纤维化的诊断指标.血清TIMPs与肝纤维化分级呈显著正相关,且在各组慢性肝病之间重叠较少,是一种反映肝脏细胞外基质降解活性低下的指标.Walsh et al<sup>[37-47]</sup>亦对慢性肝病患者亦进行了研究,发现血清TIMP-1水平较正常人明显升高,且与血清P- $\text{NP}$ 和型胶原密切相关.我们采用单克隆抗体固相致敏红细胞黏附技术快速检测TIMP-1和TIMP-2<sup>[48-53]</sup>,以病理学诊断为肝硬化患者血清标本为阳性对照,正常人血清为阴性对照,检测408例肝病患者血清中TIMP-1和TIMP-2,其中急性肝炎128例,慢性肝炎174例,肝硬化106例,表明肝硬化阳性率明显高于慢性肝炎和急性肝炎,并随着病损程度加重而升高(慢性肝炎明显高于急性肝炎),并同时以TIMP-1 mAb及TIMP-2 mAb进行免疫组化检测其相关蛋白,并以原位杂交法检测TIMP-1 mRNA和TIMP-2 mRNA,对40例肝硬化患者肝组织中TIMP-1和TIMP-2的基因和蛋白表达进行了研究,结果支持我们上述检测结果.免疫组化及原位

表1 TIMPs种类及特点

种类	分子量(ku)	转录产物大小(kb)	抑制 MMPs	特点	在肝病中的意义
TIMP-1	29	0.9	+	与 MMP-9 前体结合	由激活的 HSCs 释放,在纤维化肝脏中明显表达或是肝细胞释放的一种急性期反应物
TIMP-2	21	1.0,3.5	+	与前体 MMP-2 结合 与基质结合	由激活的 HSCs 释放,在纤维化肝脏中明显表达 不清楚
TIMP-3	24	4.5-5.0	+		
TIMP-4	22.6	1.2-1.4	?	于心肌组织发现	不清楚

杂交技术检测结果显示: 肝纤维化时肝脏组织 TIMP-1 表达增多且主要位于新生血管、新生胆管及汇管区和纤维隔中的成纤维细胞<sup>[54-56]</sup>. TIMP-1 的异常升高可反映体内 ECM 降解减少, TIMP-1 的血浆水平能反映纤维降解的减少, 故 TIMP-1 作为反映此类患者肝纤维化的血清学指标<sup>[57]</sup>有良好的应用前景.

### 3 TIMPs 为靶基因的治疗研究

随着对肝纤维化发生机制研究的日益深入, 国内虽涌现出了大量自拟中药制剂, 但其治疗机制和作用的靶基因尚不清楚, 故而难以得到专家认可, 使其应用得到限制. 药物的靶向治疗和基因治疗是目前肝纤维化治疗研究中的两种非常有前途的治疗策略. 所谓基因治疗就是指通过基因水平操作将外源基因导入目的细胞并有效表达, 从而达到治疗或预防疾病的目的. 核酸是生物体的核心物质, 与基因组 DNA/RNA 互补的核酸称反义核酸, 包括反义 DNA、反义 RNA、核酶三大反义技术. 根据杂交互补原理, 寡核苷酸可特异性结合基因组 DNA/RNA, 从而定向抑制和阻断特定基因的复制、转录和翻译, 这一寡核苷酸被称为反义寡核苷酸(asON). asON 具有特异、高效、易人工合成等优势, 一般认为 asON 作用表现在当其进入细胞后, 能与互补 mRNA 分子特异结合, 发挥“杂交扣留”或“基因封条”作用而阻止蛋白质翻译过程. 我们选用 TIMP-1 为靶基因, 应用硫代修饰反义寡核苷酸特异性阻断 TIMP-1 的基因和蛋白表达, 实验结果发现, 模型组 TIMP-1 的表达值较正常对照组增高 400% 以上. 通过尾静脉给予 asON 后, 经免疫组化和 PCR 技术检测肝组织 TIMP-1, 发现其 TIMP-1 的蛋白和基因表达量均显著低于其他实验组, 说明经硫代修饰后的 asON 在活体内能确切表达, 并在 mRNA 水平上封闭了实验性肝纤维化大鼠肝脏中的 TIMP-1 的基因和蛋白表达, 使肝纤维化逆转成为可能.

### 3 展望

迄今为止, 对 MMP、TIMP 与肝纤维化的关系仍有不少问题尚在探索之中. 对 TIMP 在肝纤维化发病中作用的研究尚属起步阶段, 肝纤维化时, MMP、TIMP 调控机制、细胞来源、ECM 各种成分之间及其与细胞之间的相互关系等问题有待进一步研究. 近年随着分子生物学进展, 对 MMP、TIMP 的分子结构和基因调控有了一定的了解, 这对肝纤维化的发病机制研究提供了途径, 并将为临床上各种肝病特别是慢性肝炎和肝癌的诊断提供更加合理的方法, 加强这些方面的研究将对各种肝病的诊治及其发病机制的研究都有深远的意义.

### 4 参考文献

1 Cheng ML, Wu YY, Huang KF, Luo TY, Ding YS, Lu YY, Liu

- RC, Wu J. Clinical study on the treatment of liver fibrosis due to hepatitis B by IFN  $\alpha$ 1 and traditional medicine preparation. *World J Gastroenterol* 1999;5:267-269
- 2 Cai DY, Zhao G, Chen JC, Ye GM, Bing FH, Fan BW. Therapeutic effect of Zijin capsule in liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 1998;4:260-263
- 3 Li DG, Lu HM, Chen YW. Studies on anti liver fibrosis of tetrandrine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999; 7:171-172
- 4 Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis* 2001;5:315-334
- 5 Okazaki I, Watanabe T, Inagaki Y. Recent advance in understanding mechanisms of fibrogenesis and fibrolysis in hepatic fibrosis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2002;99:353-364
- 6 Li DG, Lu HM, Chen YW. Progress in studies of tetrandrine against hepatofibrosis. *World J Gastroenterol* 1998;4:377-379
- 7 Valkova M. Hepatic fibrogenesis. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:76-85
- 8 Murawaki Y, Kawasaki H. Pathophysiology of hepatic fibrosis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1999;96:1143-1152
- 9 Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351-372
- 10 Gagliano N, Arosio B, Grizzi F, Masson S, Tagliabue J, Dioguardi N, Vergani C, Annoni G. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat. *Mech Ageing Dev* 2002;123:413-425
- 11 Watanabe T, Niioka M, Ishikawa A, Hozawa S, Arai M, Maruyama K, Okada A, Okazaki I. Dynamic change of cells expressing MMP-2 mRNA and MT1-MMP mRNA in the recovery from liver fibrosis in the rat. *J Hepatol* 2001;35:465-473
- 12 Lee HS, Huang GT, Miao LH, Chiou LL, Chen CH, Sheu JC. Expression of matrix metalloproteinases in spontaneous regression of liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1114-1117
- 13 Lichtinghagen R, Michels D, Haberkorn CI, Arndt B, Bahr M, Flemming P, Manns MP, Boeker KH. Matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-7, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are closely related to the fibroproliferative process in the liver during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:239-247
- 14 Xin SJ, Zou ZS. Metabolize of extracellular matrix. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:54-56
- 15 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
- 16 Benyon RC, Hovell CJ, Gaca MD, Jones EH, Iredale JP, Arthur MJ. Progelatinase A is produced and activated by rat hepatic stellate cells and promotes their proliferation. *Hepatology* 1999;30:977-986
- 17 Yoshiji H, Kuriyama S, Miyamoto Y, Thorgeirsson UP, Gomez DE, Kawata M, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Tsujinoue H, Nakatani T, Thorgeirsson SS, Fukui H. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic mouse model. *Hepatology* 2000;32:1248-1254
- 18 Vaillant B, Chiamonte MG, Cheever AW, Soloway PD, Wynn TA. Regulation of hepatic fibrosis and extracellular matrix genes by the th response: new insight into the role of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. *J Immunol* 2001;167:7017-7026
- 19 McCrudden R, Iredale JP. Liver fibrosis, the hepatic stellate cell and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Histol Histopathol* 2000;15:1159-1168
- 20 Ma C, Tarnuzzer RW, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen* 1999;7:477-485
- 21 Ottino P, Taheri F, Bazan HE. Platelet-activating factor induces the gene expression of TIMP-1, -2, and PAI-1: imbalance between the gene expression of MMP-9 and TIMP-1 and -2. *Exp Eye Res* 2002;74:393-402
- 22 Lee SH, Nan JX, Sohn DH. Tetrandrine prevents tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression in rat liver

- fibrosis. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:214-216
- 23 Murphy FR, Issa R, Zhou X, Ratnarajah S, Nagase H, Arthur MJ, Benyon C, Iredale JP. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002;277:11069-11076
- 24 Trim JE, Samra SK, Arthur MJ, Wright MC, McAulay M, Beri R, Mann DA. Upstream tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) element-1, a novel and essential regulatory DNA motif in the human TIMP-1 gene promoter, directly interacts with a 30-kDa nuclear protein. *J Biol Chem* 2000;275:6657-6663
- 25 Dudas J, Kovalszky I, Gallai M, Nagy JO, Schaff Z, Knittel T, Mehde M, Neubauer K, Szalay F, Ramadori G. Expression of decorin, transforming growth factor-beta 1, tissue inhibitor metalloproteinase 1 and 2, and type IV collagenases in chronic hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2001;115:725-735
- 26 Butler GS, Apte SS, Willenbrock F, Murphy G. Human tissue inhibitor of metalloproteinases 3 interacts with both the N- and C-terminal domains of gelatinases A and B. Regulation by polyanions. *Biol Chem* 1999;274:10846-10851
- 27 Katano Y, Fukuda Y, Nakano I, Toyoda H, Ebata M, Nagano K, Morita K, Yokozaki S, Takeuchi M, Hayashi K, Hayakawa T. The expression of TIMP-3 in hepatoma cell lines. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:531-533
- 28 Okamoto Y, Nakano H. Dibutyl cyclic AMP-induced enhancement of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 expression and its possible relation to the invasive activity of the human hepatoma cell line PLC/PRF/5. *Anticancer Res* 1999;19:5175-5180
- 29 Chong NH, Alexander RA, Gin T, Bird AC, Luthert PJ. TIMP-3, collagen, and elastin immunohistochemistry and histopathology of Sorsby's fundus dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:898-902
- 30 Langton KP, McKie N, Curtis A, Goodship JA, Bond PM, Barker MD, Clarke M. A novel tissue inhibitor of metalloproteinases-3 mutation reveals a common molecular phenotype in Sorsby's fundus dystrophy. *J Biol Chem* 2000;275:27027-27031
- 31 Yeow KM, Kishnani NS, Hutton M, Hawkes SP, Murphy G, Edwards DR. Sorsby's fundus dystrophy tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) mutants have unimpaired matrix metalloproteinase inhibitory activities, but affect cell adhesion to the extracellular matrix. *Matrix Biol* 2002;21:75-88
- 32 Leco KJ, Waterhouse P, Sanchez OH, Gowing KL, Poole AR, Wakeham A, Mak TW, Khokha R. Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3). *J Clin Invest* 2001;108:817-829
- 33 Woessner JF Jr. That impish TIMP: the tissue inhibitor of metalloproteinases-3. *J Clin Invest* 2001;108:831-841
- 34 Young DA, Phillips BW, Lundy C, Nuttall RK, Hogan A, Schultz GA, Leco KJ, Clark IM, Edwards DR. Identification of an initiator-like element essential for the expression of the tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (Timp-4) gene. *Biochem J* 2002;364:89-99
- 35 Huang W, Li WQ, Dehnade F, Zafarullah M. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4) gene expression is increased in human osteoarthritic femoral head cartilage. *J Cell Biochem* 2002;85:295-303
- 36 Bigg HF, Morrison CJ, Butler GS, Bogoyevitch MA, Wang Z, Soloway PD, Overall CM. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4 inhibits but does not support the activation of gelatinase A via efficient inhibition of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *Cancer Res* 2001;61:3610-3618
- 37 Schuppan D, Jax C, Hahn EG. Serum markers of liver fibrosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1213-1218
- 38 Sauerbruch T. Serologic diagnosis of liver fibrosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1191
- 39 Dziankowska-Bartkowiak B, Waszczykowska E, Luczynska M, Zalewska A, Sysa-Jedrzejowska A. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 in systemic sclerosis: a preliminary study. *Med Sci Monit* 2002;8:CR108-112
- 40 Murawaki Y, Ikuta H, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1)-2 assay in patients with chronic liver disease in comparison with serum TIMP-1. *Clin Chim Acta* 1999;281:109-120
- 41 Boker KH, Pehle B, Steinmetz C, Breitenstein K, Bahr M, Lichtinghagen R. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver and serum/plasma in chronic active hepatitis C and HCV-induced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2000;47:812-819
- 42 Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci* 1999;44:624-630
- 43 Kobayashi H, Li ZX, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. Clinical evaluation of serum levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as predictors of progressive fibrosis in postoperative biliary atresia patients. *J Pediatr Surg* 2002;37:1030-1033
- 44 Holoman J, Glasa J, Galbavy S, Danis D, Molnarova A, Kazar J, Bednarova A, Misianik J. Serum markers of liver fibrogenesis, and liver histology findings in patients with chronic liver diseases. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:70-75
- 45 Ninomiya T, Yoon S, Nagano H, Kumon Y, Seo Y, Kasuga M, Yano Y, Nakaji M, Hayashi Y. Significance of serum matrix metalloproteinases and their inhibitors on the antifibrogenetic effect of interferon-alfa in chronic hepatitis C patients. *Intervirolgy* 2001;44:227-231
- 46 Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, Plumpton T, Bartram S, Murphy G, Black C, Cawston TE. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 200;60:846-851
- 47 Li BS, Wang J, Zhen YJ, Liu JX, Wei MX, Sun SQ, Wang SQ. Experimental study on serum fibrosis markers and liver tissue pathology and hepatic fibrosis in immuno-damaged rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:1031-1034
- 48 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Bai XG, Cao YZ. Methodologic research on TIMP-1, TIMP-2 detection as a new diagnostic index for hepatic fibrosis and its significance. *World J Gastroenterol* 2002;8:282-287
- 49 Xie YM, Nie QH, Zhou YY, Cheng YQ, Kang WZ, Zhao YL. Tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) mRNA and antigens location in the liver of patients with cirrhosis. *Chonghua Chuanranbing Zazhi* 2001;19:352-354
- 50 Nie QH, Zhou YY, Xie YM, Wang QC, Du DW. SPASE for rapid detection of serum TIMP-1 in patients with liver cirrhosis. *Disi Junyin Daxue Xuebao* 2000;7:793-795
- 51 Xie YM, Nie QH, Zhou YY. MAb-SPASE for detection of serum TIMP-2 in patients with liver cirrhosis. *Xibao Yu Fengzi Mianyi Zazhi* 2000;16:S11-S13
- 52 Nie QH, Zhou YX, Xie YM. Expression and significance of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 in serum and liver tissue of patients with liver cirrhosis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2001;81:805-807
- 53 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Cao YZ. Inhibiting effect of antisense oligonucleotides phosphorothioate on gene expression of TIMP-1 in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:363-369
- 54 Knittel T, Mehde M, Grundmann A, Saile B, Scharf JG, Ramadori G. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat. *Histochem Cell Biol* 2000;113:443-453
- 55 Yata Y, Takahara T, Furui K, Zhang LP, Watanabe A. Expression of matrix metalloproteinase-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in acute liver injury. *J Hepatol* 1999;30:419-424

- 56 Yata Y, Takahara T, Furui K, Zhang LP, Jin B, Watanabe A. Spatial distribution of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNA in chronic liver disease. *J Hepatol* 1999;30:425-432
- 57 Knittel T, Mehde M, Grundmann A, Saile B, Scharf JG, Ramadori G. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat. *Histochem Cell Biol* 2000;113:443-453

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 封面故事 •

## 浙江大学医学院附属第二医院外科

浙江大学医学院附属第二医院外科前身为浙江医科大学附属第二医院外科, 创建于 1869 年, 历史悠久, 具有 “严谨、求实、创新” 的优良传统。1912 年开始招收本科生, 1981 年开始招收硕士研究生; 1986 年被国务院批准为全国首批博士学位授予点之一。1994 该学科被省教委批准为省级重点扶植学科。1999 年与浙江大学合并后更名为浙江大学医学院附属第二医院外科。

### 1 学术地位

该学科为浙江省重点学科, 211 建设项目重点学科, 中国抗癌协会胆囊癌专业委员会依托单位。曾多次举办 “全国刮吸手术解剖法学习班”, 备受外科界密切关注。其中肝、胆、胰疾病的外科治疗在国内享有较高的声誉, 并占有重要的地位。

### 2 硬件条件

该学科由临床外科和外科实验室两部分组成, 拥有 100 张病床和精良的实验室设施, 开展了各种肝、胆、胰疾病的临床和基础研究。

### 3 技术力量

该学科为博士学位和硕士学位授予点, 设有临床医学博士后流动站。现有博士生导师 4 名, 硕士生导师 15 名, 教授 12 名, 副教授 8 名, 主治医师 6 名, 住院医师 6 名, 副主任技师 1 名, 主管技师 1 名。

### 4 临床特色

该学科以肝、胆、胰疾病及胃肠道肿瘤为主, 并兼顾普外科其他疾病的研究和治疗工作。该学科的彭淑牖教授经过多年研究和临床实践发明的多功能手术解剖器和创立的刮吸法断肝术, 有效的提高了大范围肝癌、高位胆管癌及胆囊癌的手术切除率。使用这种技术不仅使肝切除手术能在县市级医院普遍开展, 又使以往视为禁区的尾状叶及肝脏任何部位大范围切除成为可能。该学科成功地切除了高难度尾状叶癌 70 例, 而且效果良好; 中晚期胆囊癌经 “扩大根治术” 后 1 a 生存率已超过 90%。肝门胆管癌手术切除率达到 82.5%, 居国际领先水平, 此项发明获 2001 年国家技术发明二等奖。在胰腺疾病的治疗方面, 早在 1950 年代该科就首先在国内开展了胰十二指肠切除术。而 1996 年该科彭淑牖教授设计和采用的 “捆绑式胰肠吻合术” 杜绝了胰腺癌根治术后最严重的并发症 - 胰漏, 此法在全国 80 多家医院推广应用, 已成功地施行了 1 000 例, 仅有 2 例因没有按照正规操作而术后发生胰漏的。此术式获得浙江省科技进步一等奖。除此之外, 该科近年来开展的 “网膜囊造袋术延期开放治疗出血坏死性胰腺炎” 在国内处于领先地位; “序贯式外、内引流治疗假性胰腺囊肿” 也为国际首创。

### 5 科研方面

该学科承担着多项国家自然科学基金课题和省部级多项基金课题及浙江省科技发展重大项目的课题, 经费总额达 1 000 万元。先后通过省级以上的成果鉴定 6 项, 获省部级以上奖励 15 项, 国家专利 7 项, 其中包括: “刮吸手术解剖法与多功能手术解剖器” 获 2001 年国家发明二等奖; “捆绑式胰肠吻合术” 获 2001 年浙江省科技进步一等奖; “调控 Ki-67 基因与胰腺癌细胞的增生抑制及凋亡” 获 2001 教育部科技进步二等奖; “刮吸法断肝术” 获 1996 年浙江省科技进步一等奖; “非同位素原位杂交和免疫组化研究人类胰腺癌的 ki-67 基因表达” 获浙江省教委科技进步一等奖及浙江省政府科技进步二等奖; “高渗氯化钠溶液治疗失血性休克的动物实验研究及临床研究” 获浙江省科技成果奖。镍钛记忆合金支撑管的研制成功填补了国内空白, 获浙江省科技进步一等奖。该学科在不影响患者的前提下, 对不同肝脏功能状况下肝热缺血时限进行了研究, 首次阐明了不同肝脏功能状况下人肝脏热缺血时限, 对肝脏外科的发展起着重要作用。同时彭淑牖教授个人也因在科学技术方面的突出贡献, 在 2002 年获得了 “何梁何利基金” 科学与技术进步二等奖和吴孟超肝脏外科医学二等奖。

### 6 国际合作

该学科的彭淑牖教授曾先后多次应邀赴美国、英国、印度及中国台湾、香港等国家和地区进行讲学和手术示范, 并有苏丹、香港和中国台湾等国家和地区的外科同道前来参观学习彭淑牖教授的手术表演。为此同这些国家和地区的医学同道和科研机构建立起了良好的友好合作关系。

### 7 封面图片

图 1 获吴孟超肝胆外科医学奖与裘法祖院士和吴孟超院士合影

图 2 参加世界华人消化大会

图 3 彭淑牖教授

图 4 胰头癌淋巴清扫手术照

图 5 经肝正中裂劈开肝尾叶切除手术照

图 6 捆绑式胰肠吻合术手术照

### 8 通讯地址

310009, 浙江省杭州市解放路 88 号, 浙江大学医学附属第二医院外科。