

# 血糖波动对 2 型糖尿病大鼠肾组织病理改变及 IGF-1、MMP-2 表达的影响

王桂霞 周冬梅 李伟

**【摘要】目的** 观察血糖波动对 2 型糖尿病大鼠肾组织病理及胰岛素样生长因子(IGF)-1、基质金属蛋白酶(MMP)-2 表达的影响。**方法** 将 45 只雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠根据随机数字表法随机分为正常对照组(N 组,  $n=10$ )和糖尿病模型组(DM 组,  $n=35$ )。糖尿病模型组给予高糖、高脂饲料 4 周后,腹腔注射链脲佐菌素(STZ)35 mg/kg 诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型。造模成功的糖尿病大鼠根据随机数字表法随机分为持续高血糖组(C 组,  $n=17$ )和血糖波动组(F 组,  $n=17$ )。F 组大鼠每日皮下注射普通胰岛素并错时给予葡萄糖诱导血糖波动。N 组及 C 组予以等量生理盐水腹腔注射, F 组、C 组继续喂以高糖、高脂饲料, N 组给予普通饲料。12 周后采集尿液标本测 24 h 尿白蛋白, 10%水合氯醛腹腔麻醉后, 腹主动脉取血测血尿素氮、血肌酐、HbA1c, 取肾组织行 HE、PAS 染色观察肾组织形态, 电镜观察超微结构, 免疫组织化学检测 IGF-1、MMP-2 的表达。**结果** F 组大鼠血糖波动较大, 与 N 组、C 组相比, 血糖变异系数(CV 值)明显升高( $P<0.05$ )。与 N 组相比, F 组、C 组 HbA1c 水平升高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), C 组与 F 组相比, HbA1c 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与 C 组相比, F 组的尿白蛋白水平、肾脏肥大指数、肾小球硬化指数、肾小球基底膜厚度明显升高, 差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ); 与 C 组相比, F 组大鼠肾组织 IGF-1 表达增多, MMP-2 表达减少( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** 血糖波动可加重糖尿病肾病进展, 其机制可能与上调 IGF-1 及下调 MMP-2 表达有关。

**【关键词】** 血糖波动;糖尿病肾病;IGF-1;MMP-2

## Impacts of blood glucose fluctuation on renal pathologic changes and IGF-1, MMP-2 expression

Wang Guixia, Zhou Dongmei, Li Wei. Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: Li Wei, Email: liwei.190@hotmail.com

**【Abstract】Objective** To investigate the impacts of blood glucose fluctuation on renal pathologic changes and IGF-1, MMP-2 expression. **Methods** Forty five male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into two groups according to random number table method: experimental group (DM group,  $n=35$ ) and normal control group (N group,  $n=10$ ). Streptozotocin (35 mg/kg) was used to induce diabetes. SD rats were fed with high sugar and high fat diet for 4 weeks, and then were divided into fluctuating blood glucose group (F group,  $n=17$ ) and continuous high blood glucose group (C group,  $n=17$ ). The rats in F group were given intraperitoneal injection of insulin and glucose at different time points every day. The same volume of physiological saline was given to rats in C and N group. High sugar and high fat diets were maintained in rats in F and C group, while ordinary diet were given to the rats in N group. 12 weeks later, 24 hours urine protein, blood urea nitrogen, serum creatinine were determined, HE and PAS staining were used to observe the renal morphology, and electron microscopy was applied to observe the ultrastructural change of kidney. Expression of IGF-1 and MMP-2 were determined by immunohistochemistry. **Results** Rats of F group suffered more serious blood glucose fluctuation with CV value significantly higher than that in rats of C and N group. No significant difference of HbA1c between rats of F and C group, while both higher than rats of N group. Compared with C group, rats in F group showed higher 24 hours urinary protein, kidney hypertrophy index, glomerulosclerosis index, thicker of glomerular basement membrane, and greater elevation of IGF-1 expression, while less MMP-2 expression (all  $P<0.05$ ). **Conclusions** Blood glucose fluctuation may aggravate diabetic kidney damage, the mechanism of which may be related to the upregulation of IGF-1, while downregulation of MMP-2.

**【Key words】** Blood glucose variation; Diabetic nephropathy; IGF-1; MMP-2

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34; 217-219)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.001

作者单位: 221000 徐州医学院研究生学院(王桂霞); 徐州医学院附属医院内分泌科(周冬梅, 李伟)

通信作者: 李伟, Email: liwei.190@hotmail.com

糖尿病肾病(DN)的发病率逐年上升,以往研究多集中在慢性持续高血糖的研究,而有关波动性高血糖对肾组织损伤的研究报道较少见,且具体机制尚不明确。单纯持续高血糖与肾脏病变相关性的研究中,胰岛素样生长因子(IGF)-1、基质金属蛋白酶(MMP)-2 参与 DN 的发生、发展。本研究拟观察血糖波动下大鼠肾组织的病理改变及 IGF-1、MMP-2 的表达,探讨血糖波动参与 DN 发生的可能机制,为临床 DN 的防治提供理论基础。

## 1 材料与方法

**1.1 动物造模及分组** 选取 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 45 只,体质量 160 ~ 180 g,采用随机数字表法选 10 只为正常对照组(N 组),余 35 只为糖尿病模型(DM)组。DM 组大鼠以高糖、高脂饮食喂养,4 周后予小剂量链脲佐菌素(35 mg/kg)腹腔注射诱导 2 型糖尿病模型,其中 34 只成模。将造模成功的大鼠按随机数字表法分成两组:持续高血糖组(C 组,  $n=17$ )和血糖波动组(F 组,  $n=17$ )。F 组每日皮下注射 1 次普通胰岛素 12 ~ 23 U,并错时给予葡萄糖水、高糖、高脂饮食,根据血糖调整胰岛素用量,使 1 d 中血糖最大值  $>20$  mmol/L、血糖最小值  $<10$  mmol/L。C 组给予高糖、高脂饲料, N 组给予普通饲料,每天定时皮下注射生理盐水。

**1.2 标本的采集** 2 型糖尿病大鼠模型造模成功后,每周测 2 d 血糖,每天 4 次(8:00, 12:00, 16:00, 20:00),以血糖变异系数(CV 值,  $CV = \text{标准差} / \text{均数}$ )作为血糖波动的统计学指标。干预 12 周后,用代谢笼收集 24 h 尿液,测定 24 h 尿白蛋白;10%水合氯醛腹腔麻醉后,腹主动脉取血,测定血糖、血尿素氮、血肌酐、HbA1c;切取左肾,称重,以左肾质量和体质量的比值为肾脏指数(KI)。

**1.3 电镜观察** 于靠近肾组织下极处切取约  $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$  组织数块,予 2.5%戊二醛前固定,1%锇酸后固定,乙醇、丙酮系列梯度脱水,纯环氧树脂包埋剂浸透 1 h。包埋聚合后超薄切片,醋酸双氧铀及枸橼酸铅双重染色 10 min, H-7500 型透射电镜(日本 HITACHI)观察、拍照,然后以 LEICA QWINSTANDARD V2.6(Leica Microsystems Ltd)图像分析系统测量计算肾小球基底膜厚度(GBM)。每张照片上随机测量 7 处基底膜的厚度,并计算其平均值。

**1.4 HE、PAS 染色观察病理变化** 常规制备肾组织蜡块,切片,行 HE、PAS 染色,观察肾组织病理改变;取 PAS 染色标本,每张切片在高倍显微镜下随机观察 40 个互不重复的肾小球,对肾小球硬化程度进行半定量评分,分为 5 级:基本正常记为 0 级;硬化面积  $<25\%$  记为 1 级;硬化面积  $26\% \sim 50\%$  记为

2 级;硬化面积  $51\% \sim 75\%$  记为 3 级;硬化面积  $76\% \sim 100\%$  为 4 级。其计算公式为  $[(1 \times N_1 + 2 \times N_2 + 3 \times N_3 + 4 \times N_4) / \text{每张切片肾小球总数}] \times 100\%$ ,  $N$  代表相应级数的肾小球个数,每张切片进行盲法评分,取其平均值。

**1.5 免疫组织化学法检测 IGF-1 和 MMP-2 的表达** 采用 SP 法染色、DAB 显色,细胞胞浆棕黄色颗粒为阳性,不染色为阴性。应用 Image-pro-plus6.0 图像分析软件分析灰度值,每张切片扫描 5 个 400 倍视野,通过测量阳性信号的累加光密度和总面积来计算免疫组化阳性信号的平均光密度(A),即累加光密度/总面积。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较用  $LSD-t$  法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 干预 12 周后, F 组死亡 5 只, C 组死亡 3 只; N 组大鼠精神状态良好、毛色光亮、摄食、摄水量正常、自主活动无异; F 组和 C 组大鼠出现多食、多饮、多尿、消瘦等典型的“三多一少”症状,竖毛无光,蜷缩拱背,且上述变化在 F 组表现更为显著。

**2.2 生化指标** F 组大鼠血糖波动显著,其 CV 值较 N 组、C 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。与 N 组相比, F 组、C 组 HbA1c 水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), F 组与 C 组相比, HbA1c 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。与 N 组相比, F 组、C 组血尿素氮、血肌酐、尿白蛋白、KI 升高( $P$  均  $< 0.05$ ),与 C 组相比, F 组尿白蛋白、KI 升高,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ), F 组与 C 组相比,尿素氮、血肌酐水平差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组大鼠血糖 CV 值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(只)	CV 值
N 组	10	$15.05 \pm 1.14$
C 组	14	$21.08 \pm 1.63^a$
F 组	12	$60.74 \pm 4.53^{ab}$

注:与 N 组相比,  $^aP < 0.05$ ;与 C 组相比,  $^bP < 0.05$ ; CV: 变异系数; N 组: 正常对照组; C 组: 持续高血糖组; F 组: 血糖波动组

**2.3 肾脏组织形态** 光镜( $\times 400$ )下可见 N 组大鼠肾组织结构清晰,肾小球大小、形态及肾小球囊腔间隙均正常,系膜基质正常; F 组大鼠肾小球明显增大,系膜基质增多,系膜区增宽,部分毛细血管腔狭窄, PAS 阳性红染增多,球体毛细血管闭塞; C 组较 F 组病理变化稍轻(图 1, 封三);行肾小球硬化指数(GSI)评估后发现, C 组、F 组较 N 组高( $P < 0.05$ )。

表 2 3 组大鼠 HbA1c、肾功能、肾脏指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(只)	HbA1c(%)	24 h 尿白蛋白 (mg/24h)	肾脏指数	血尿素氮(mmol/L)	血肌酐( $\mu$ mol/L)
N 组	10	1.08 $\pm$ 0.29	13.52 $\pm$ 2.89	3.33 $\pm$ 0.19	7.27 $\pm$ 2.18	31.90 $\pm$ 6.98
C 组	14	5.40 $\pm$ 4.08 <sup>a</sup>	74.21 $\pm$ 7.66 <sup>a</sup>	5.49 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>	18.26 $\pm$ 5.73 <sup>a</sup>	45.86 $\pm$ 11.58 <sup>a</sup>
F 组	12	5.35 $\pm$ 4.27 <sup>a</sup>	98.99 $\pm$ 12.56 <sup>ab</sup>	7.94 $\pm$ 1.23 <sup>ab</sup>	22.01 $\pm$ 8.69 <sup>a</sup>	51.33 $\pm$ 15.27 <sup>a</sup>

注:与 N 组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;N 组:正常对照组;C 组:持续高血糖组;F 组:血糖波动组

另外,F 组高于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 3)。

电镜下,F 组大鼠肾小球毛细血管部分开放,足细胞排列,部分足突融合,基底膜增厚,系膜区扩大;C 组大鼠肾小球毛细血管基本全部开放,系膜细胞及基质轻微增生,较 F 组减轻(图 2,封三)。与 N 组相比,F 组、C 组 GBM 增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),N 组与 C 组相比,GBM 增加有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 3)。

表 3 3 组大鼠肾组织 GSI、GBM 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(只)	GSI(%)	GBM(nm)
N 组	10	26.81 $\pm$ 1.87	126.33 $\pm$ 5.24
C 组	14	118.53 $\pm$ 10.69 <sup>a</sup>	218.84 $\pm$ 12.83 <sup>a</sup>
F 组	12	144.25 $\pm$ 9.82 <sup>ab</sup>	308.75 $\pm$ 22.00 <sup>ab</sup>

注:与 N 组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;N 组:正常对照组;C 组:持续高血糖组;F 组:血糖波动组;GSI:肾小球硬化指数;GBM:肾小球基底膜厚度

2.4 肾组织 IGF-1、MMP-2 的表达 免疫组化结果显示,N 组 MMP-2 呈强阳性表达,C 组呈阳性表达,而在 F 组呈弱阳性表达;与 N 组相比,C 组和 F 组 MMP-2 平均光密度下降( $P < 0.05$ ),与 C 组相比,F 组平均光密度降低( $P < 0.05$ );IGF-1 在 N 组少量表达,在 C 组呈弱阳性表达,而在 F 组呈强阳性表达;与 N 组相比,C 组和 F 组 IGF-1 平均光密度升高( $P < 0.05$ ),与 C 组相比,F 组平均光密度升高( $P < 0.05$ ),见图 3(封三),表 4。

表 4 3 组大鼠肾组织 IGF-1、MMP-2 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(只)	IGF-1	MMP-2
N 组	10	102.18 $\pm$ 10.64	160.45 $\pm$ 13.04
C 组	14	163.31 $\pm$ 14.85 <sup>a</sup>	120.34 $\pm$ 13.97 <sup>a</sup>
F 组	12	198.47 $\pm$ 15.71 <sup>ab</sup>	93.49 $\pm$ 12.74 <sup>ab</sup>

注:与 N 组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;N 组:正常对照组;C 组:持续高血糖组;F 组:血糖波动组;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;MMP-2:基质金属蛋白酶-2

### 3 讨论

近年大量研究表明,血糖波动系独立于 HbA1c 的糖尿病并发症危险因素<sup>[1]</sup>。Brownlee 和 Hirsch<sup>[2]</sup>甚至认为,血糖波动对糖尿病并发症的影响高于 HbA1c。在临床工作中,糖尿病患者亦常因饮食控制

不佳、药物应用不合理、胰岛素抵抗等因素影响,导致血糖波动较大,遂本研究选取 2 型糖尿病血糖波动模型与持续高糖模型大鼠作比较,探讨血糖波动对 DN 发生、发展的影响及其可能机制。

本研究选取血糖 CV 值作为血糖波动的衡量指标,结果发现,F 组 CV 值与 C 组、N 组相比,差异均有统计学意义,F 组 HbA1c 与 C 组相比,差异无统计学意义,提示血糖波动模型造模成功。F 组、C 组大鼠 KI、尿白蛋白水平均高于 N 组,且与 N 组相比,F 组、C 组的 KI、GBM 显著升高,病理改变符合 DN 的病变特征,提示糖尿病大鼠已有肾组织的损害,且 F 组损害更显著,提示血糖波动可加剧糖尿病大鼠肾组织损害,这与既往研究结果一致<sup>[3]</sup>。

众所周知,在 DN 发病过程中,细胞外基质(ECM)积聚最终导致肾小球硬化,ECM 合成、降解平衡是维持肾小球结构、功能完整的必要条件之一<sup>[4]</sup>。IGF-1 作为 IGFs 家族中重要一员,是参与 DN 等并发症发病的重要因子。IGF-1 可使大鼠系膜细胞增生,同时刺激系膜细胞合成大量 IV 型胶原等 ECM,进而加快 DN 的进展<sup>[5]</sup>。杨涛等<sup>[6]</sup>研究发现,IGF-1 可刺激系膜细胞合成纤维连接蛋白、层黏连蛋白和 IV 型胶原等,提示 IGF-1 在肾组织表达增加是导致肾脏肥大和肾小球高滤过的原因之一,与 DN 的发生密切相关<sup>[7]</sup>。然而,ECM 的积聚不仅与其合成增加有关,还与其降解减少密不可分。MMPs 及其组织抑制物是调节 ECM 降解的主要酶系,其中 MMP-2 更是扮演重要角色。MMP-2 是降解 IV 型胶原的主要明胶酶,其表达减少可最终导致肾小球 ECM 沉积、增厚,最终逐渐发展成 DN<sup>[8]</sup>。因此,MMP-2 下降是引起 ECM 降解不足的重要因素之一。

本研究显示,IGF-1、MMP-2 在肾小球、肾小管均有表达,与 N 组比较,DM 组大鼠肾组织 IGF-1 表达升高,MMP-2 表达减少,提示 IGF-1、MMP-2 参与了 DN 的发生、发展。与 C 组相比,F 组的 IGF-1 表达增多,MMP-2 表达减少,结合 F 组的肾组织损害较 C 组显著,提示血糖波动可通过上调 IGF-1、下调 MMP-2 的表达来加重糖尿病大鼠肾组织损害。而既往研究证实,IGF-1 能通过下调 MMP-2 活性而减少对 ECM 的降解<sup>[9,10]</sup>。因此推测,血糖波动可能通过增加 IGF-1



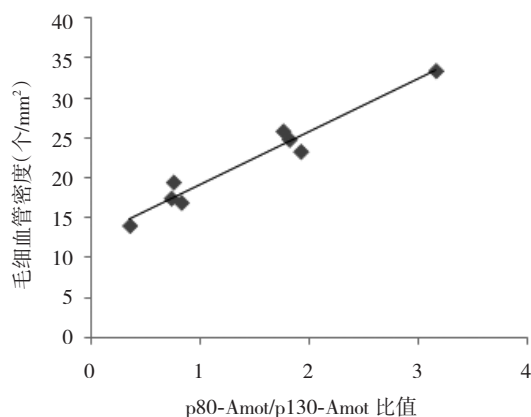


图 4 大鼠 MVD 与 p80/p130-Amot 比值之间的相关性

肥胖大鼠 p80-Amot 表达下调, p130-Amot 表达下调更明显, p80/p130Amot 比值升高, 最终肥胖和正常大鼠血管生成没有差异, 表明 p80/p130-Amot 比值维持在较高水平会促进血管生成。而 Zucker 糖尿病肥胖大鼠 p80-Amot 表达下调, p130-Amot 反而上调, 使 p80/p130-Amot 比值降低, 最终血管生成较正常组明显减少, 表明 p80/p130-Amot 比值维持在较低水平会抑制血管生成。p80/p130-Amot 比值可能反映血管生成中的促进或抑制状态。本研究第一次在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中观察了骨骼肌 Amot 两种异构体的蛋白表达, 发现在缺血、糖尿病及运动状态下其表达量是有差别的。通过进一步计算 p80/p130-Amot 比值, 发现在糖尿病状态下 p80/p130-Amot 比值降低, 运动可使 p80/p130-Amot 比值升高。骨骼肌 p80/p130-Amot 比值与 MVD 之间有线性回归关系, 提示骨骼肌 p80/p130-Amot 比值可能用于预测骨骼肌新生血

管的形成能力, 为今后有关血管新生的研究提供了新的标志物。

## 参 考 文 献

- [1] Kota SK, Meher LK, Jammula S, et al. Aberrant angiogenesis: The gateway to diabetic complications [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(6): 918-930.
- [2] Troyanovsky B, Levchenko T, Månsson G, et al. Angiomin: an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation [J]. J Cell Biol, 2001, 152(6): 1247-1254.
- [3] Bratt A, Birot O, Sinha I, et al. Angiomin regulates endothelial cell-cell junctions and cell motility [J]. J Biol Chem, 2005, 280(41): 34859-34869.
- [4] Ernkvist M, Birot O, Sinha I, et al. Differential roles of p80- and p130-angiomin in the Switch between migration and stabilization of endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783(3): 429-437.
- [5] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum Oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures [J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1979, 47(6): 1278-1283.
- [6] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II working group. inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) [J]. J Vasc Surg, 2007, 45: S5-S67.
- [7] Degischer S, Labs KH, Hochstrasser J, et al. Physical training for intermittent claudication: a comparison of structured rehabilitation versus home-based training [J]. Vasc Med, 2002, 7(2): 109-115.
- [8] Lloyd PG, Prior BM, Li H, et al. VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise-trained rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(2): H759-H768.
- [9] Roudier E, Chapados N, Decary S, et al. Angiomin p80/p130 ratio: a new indicator of exercise-induced angiogenic activity in skeletal muscles from obese and non-obese rats? [J]. J Physiol, 2009, 587(Pt 16): 4105-4119.

(收稿日期: 2013-12-27)

(上接第 219 页)

在肾组织的表达, 抑制 MMP-2 活性, 使 ECM 聚集, 最终加剧 DN 的发展。然而, 血糖波动下, IGF-1 和 MMP-2 之间通过何种通路相互影响、相互作用, 仍有待进一步研究。

本研究提示, 在临床工作中, 需更加关注治疗方案、患者依从性、饮食调节等可能影响其血糖波动的因素, 以减少血糖波动对 DN 等并发症的影响。

## 参 考 文 献

- [1] Service FJ. Glucose variability [J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1398-1404.
- [2] Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1707-1708.
- [3] 周冬梅, 李伟. 血糖波动对 1 型糖尿病大鼠肾组织基质金属蛋白酶 9 和金属蛋白酶 1 组织抑制剂表达的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(2): 130-131.
- [4] Lenz O, Elliot SJ, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases in renal development and disease [J]. Am Soc Nephrol, 2000, 11

(3): 574-581.

- [5] Isshiki K, He Z, Maeno Y, et al. Insulin regulates SOCS2 expression and the mitogenic effect of IGF-1 in mesangial cells [J]. Kidney Int, 2008, 74(11): 1434-1443.
- [6] 杨涛, 陈家伟, 刘超, 等. 洛伐他汀对人肾小球系膜细胞胰岛素样生长因子-1 表达的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(6): 524-528.
- [7] Levin-Iaina N, Iaina A, Raz I. The emerging role of NO and IGF-1 in early renal hypertrophy in STZ-induced diabetic rats [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(3): 235-243.
- [8] Thrall KM, Clay Bunn R, Fowlkes JL. Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Endocrine, 2009, 35(1): 1-10.
- [9] Lupia E, Elliot SJ, Lenz O, et al. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 1999, 48(8): 1638-1644.
- [10] Zhang D, Bar-Eli M, Meloche S, et al. Dual regulation of MMP-2 expression by the type 1 insulin-like growth factor receptor: the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Raf/ERK pathways transmit opposing signals [J]. Biol Chem, 2004, 279(19): 19683-19690.

(收稿日期: 2013-12-03)