

MMP-9/TIMP-1比值在慢性阻塞性肺疾病气道重塑中的研究进展

曹梦莹¹, 刘思琪¹, 吴楠¹, 佟淑平^{2*}

¹内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽

²内蒙古民族大学附属医院呼吸与危重症医学科, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月1日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 慢阻肺)是一种由气道炎症和气道重塑(airway remodeling, AR)引起的一种常见的慢性呼吸系统疾病。其中, 气道重塑与COPD的进展之间存在的正反馈环显示了气道重塑在COPD进展中的重要性。目前气道重塑的具体机制不明。临床上通过胸部CT发现的气道异常常提示患者已经发生了气道重塑, 因此, 寻找识别早期气道重塑的方法至关重要。研究表明, 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、及MMP-9/TIMP-1比值之间的失衡参与COPD的气道重塑过程, 本文叙述了MMP-9、TIMP-1及MMP-9/TIMP-1比值作为非侵入性诊断标志物在COPD气道重塑方面的研究进展, 期待能提高人们对早期气道重塑的认知, 希望能为将来气道重塑靶向药的问世尽一份绵薄之力。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 气道重塑, 基质金属蛋白酶-9, 金属蛋白酶组织抑制剂-1, MMP-9/TIMP-1

Research Progress of MMP-9/TIMP-1 Ratio in Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Mengying Cao¹, Siqi Liu¹, Nan Wu¹, Shuping Tong^{2*}

¹Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 1st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 曹梦莹, 刘思琪, 吴楠, 佟淑平. MMP-9/TIMP-1 比值在慢性阻塞性肺疾病气道重塑中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 495-501. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42206

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic respiratory disease caused by airway inflammation and airway remodeling (AR). Among them, the positive feedback loop between airway remodeling and the progression of COPD shows the importance of airway remodeling in the progress of COPD. At present, the specific mechanism of airway remodeling is unknown. Airway abnormalities found by chest CT often indicate that airway remodeling has occurred in patients. Therefore, it is very important to find a method to identify early airway remodeling. Studies have shown that the imbalance between matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and MMP-9/TIMP-1 ratio is involved in the airway remodeling of COPD. This paper describes the research progress of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio as non-invasive diagnostic markers in airway remodeling of COPD. It is expected to improve people's understanding of early airway remodeling and make a modest contribution to the development of targeted drugs for airway remodeling in the future.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Airway Remodeling, Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, MMP-9/TIMP-1

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性肺部疾病,是由于气道异常和/或肺泡异常引起的慢性呼吸道疾病,以咳嗽、咳痰、呼吸困难为主要症状,这些症状会导致持续的通常是进行性加重的气流受限[1]。目前 COPD 是全球三大死亡原因之一,据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计每年约有 300 多万人死于 COPD,占全球死亡总人数的 6%,其高患病率、高致残率及高死亡率给全球人类带来了巨大的疾病负担,同时也给世界带来了巨大的医疗经济负担[2]。值得庆幸的是, COPD 还是一种可预防和可治疗的疾病。目前, COPD 的具体发生和发展机制尚不明确,慢性炎症反应、氧化-抗氧化失衡、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、组织结构重塑及免疫相关机制是 COPD 的病理生理特征,尤其自十九世纪七十年代以来,蛋白酶和抗蛋白酶之间的不平衡已被公认为是与 COPD 病理生理学相关的主要致病机制[3]。

对于呼吸功能,需要完整的肺结构才能通过传导气道和肺泡中的气体交换实现有效的空气流动[4]。气道重塑是指在慢性进行性的肺部疾病过程中,气道结构和功能发生可逆或不可逆性的改变[5],是 COPD 的核心病理改变。慢性炎症会导致结构变化、小气道狭窄、小气道腔内渗出物以及肺实质的破坏,从而导致肺泡与小气道附着物的丧失,并降低肺的弹性回缩力,这些结构改变削弱了呼气时气道保持开放的能力[6]。不规则的炎症模式以及气道和实质重塑,最终导致不可逆的纤维化和小气道闭塞[7]。气道重塑与 COPD 患者肺功能的恶化密切相关,而临床上用于治疗 COPD 的药物,如 LABA、LAMA 和 ICS 等只能缓解症状但不能逆转或延缓气道重塑,因此,早期寻找到气道重塑的靶点对控制 COPD 的进展至关重要。

蛋白酶在各种生理和病理条件下的炎症反应和细胞外基质的分解或重塑中起重要作用。基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)是肺中由中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、支气管上皮细胞和嗜酸性粒细胞分泌的一种 IV 型

胶原降解 MMP, 在促进炎症过程、基质转换和肺修复中发挥重要作用; 金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 是 MMP-9 的一种抑制剂, 可结合 MMP-9 前体和活性形式[8]。MMP-9 和 TIMP-1 之间的平衡对于维持细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的稳态至关重要, MMP-9 与 TIMP-1 的不平衡表达可导致组织发生病理变化(气道壁结构重塑、血管重建等)[9]。近年来国内外学者开始致力于研究 MMP-9/TIMP-1 比值变化在 COPD 中的重要意义及其作为评估 COPD 严重程度的潜在价值, 本文总结了近年来有关 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值与 COPD 气道重塑水平关系的相关研究, MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 比值有望作为干预 COPD 气道重塑的靶点, 期待其能为控制 COPD 进展提供帮助。

2. MMP-9

2.1. MMP-9 概念及意义

MMP-9 是锌依赖性内肽酶家族中最复杂的基质金属蛋白酶之一, 是一种以多种形式存在的分泌型蛋白, 包括单体、寡聚体、截短形式或与其他分子形成复合物, 其中单体是人体组织和血液中的主要形式, 在人体内参与多种病理和生理过程。MMP-9 是 ECM 重塑中的关键酶, 它可以降解 ECM 的各种蛋白质成分, 参与气道重塑的发生[10]。此外, MMP-9 还通过 2 型上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)参与 COPD 的小气道重塑与上皮纤维化[10]。

2.2. 血清 MMP-9 水平有代表意义

MMP-9 与 COPD 进展密切相关。Ólafsdóttir 及其同事的一项关于人体内血清 MMP-9、TIMP-1 水平和 MMP-9/TIMP-1 比值与肺功能受损的相关性的研究表明较低的 FEV1 值与血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比值和 TIMP-1 水平升高相关[10], COPD 患者的痰液和支气管肺泡灌洗液中同样也发现 MMP-9 与 FEV1 之间存在的负相关性[11], 血清 MMP-9 水平一定程度上可以反映肺内 MMP-9 水平, 因此有着成为肺部疾病的非侵入性诊断标志物的潜力。

2.3. 血清 MMP-9 水平与 COPD 有关

研究表明, 在排除 COPD 与健康人的年龄、性别、吸烟状况方面的差异后, COPD 患者血清 MMP-9 水平显著高于健康人($p \leq 0.001$); 在 COPD 患者中, 血清 MMP-9 和 MMP-9/TIMP-1 比值的升高与 FEV1/FVC、FEV1、FVC 呈现负性相关[7]说明与气道功能障碍的严重程度有关, AECOPD 患者血清 MMP-9 水平明显高于 SCOPD 患者[12] ($p < 0.01$), 血清 MMP-9 水平与 COPD 急性加重风险独立相关[13], 其有成为评估 COPD 预后及恶化风险的非侵入性诊断标志物的潜力。

2.4. MMP-9 抑制剂与 COPD

抑制 MMP-9 的表达或活性一定程度上可降低肺组织的损伤从而减缓 COPD 的气道重塑。新的研究表明, 白细胞可能为 MMP-9 的潜在来源, 多西环素是唯一 FDA 批准的 MMP 抑制剂[14], 多西环素因其抗炎以及 MMP-9 抑制作用而被广泛用于英国 COPD 患者的治疗[15]。喹莫德通过抑制 S100A9 来降低肺组织中 MMP-9 表达从而减轻 COPD 小鼠的肺部炎症和肺泡破坏[16], 一项动物实验结果表明, 桑色素可调控 MMP-9 基因靶点, 减少 MMP-9 的表达来发挥其对 COPD 细胞模型炎症因子和细胞凋亡的抑制作用, 从而减轻动物模型肺组织病理改变[17]。MMP-9 调节药物的问世给 COPD 患者带来了福音, 美中不足的是, 目前并没有关于改变 MMP-9 水平后是否可以逆转 COPD 气道重塑的研究; 再者 MMP-9 在人体内的作用机制复杂, 目前其与 TIMP-1 间的表达与作用失衡被认为是 COPD 气道重塑的主要因素, 但没有二者之间处于怎样的平衡对 COPD 患者气道的改善是最有利的报道, 这一切都证明, MMP-9、TIMP-

1 及其比值是值得我们对它进行更深入的研究。

3. TIMP-1

TIMP-1 是 MMPs 的特异性抑制因子, TIMP-1 通过但不限于抑制 MMPs 的活性来发挥其生物学作用[18], 在基质重塑中发挥重要作用。TIMP-1 水平高于 MMP-9 可能导致肺纤维化, 而低于 MMP-9 的 TIMP-1 水平可能会增强间质间隙胶原的降解, 从而导致肺损伤[19]。TIMP-1 在肺中高表达, 单细胞 RNA 测序分析显示, 肺细胞中成纤维细胞的转录水平最高。成纤维细胞似乎驱动着 TIMP-1 的表达失调。在多壁碳纳米管(MWCNT)诱导的肺纤维化反应中, Hsp47+成纤维细胞是肺纤维化灶内 TIMP-1 产生的主要来源, 而被敲掉 TIMP-1 的小鼠表现出肺纤维化减少, 如纤维化病灶形成、ECM 沉积和纤维化标志物蛋白表达的显著减弱[20]。与抗纤维化 BALB/c 小鼠的成纤维细胞相比, 用活性 TGF- β 1 刺激后, 纤维化敏感 C57BL/6 小鼠的肺成纤维细胞中 TIMP-1 mRNA 上调[21]。这些结果强调了成纤维细胞在纤维化条件下作为 TIMP-1 产生者的重要性, 并提示 TIMP-1 是肺纤维化的潜在治疗靶点。

TIMP-1 的表达水平在肺部疾病中会因为 ECM 的重塑或破坏而显著改变。尽管 TIMP-1 具有许多保护性和有利的活性, 但在 COPD 患者中可以观察到其表达的失调, COPD 的严重程度和持续时间等因素在很大程度上改变了 TIMP-1 调节。关于 COPD 与健康对照者的血清 TIMP-1 水平对比分析, 研究者们有着不完全相同的结果。仅少数研究结果提示 COPD 患者血清 TIMP-1 水平高于健康人群[7], 而 Arbaningsih 等大多数学者的研究结果提示 COPD 患者血清 TIMP-1 水平明显低于健康非吸烟者[22], 也证明了吸烟是 COPD 的主要致病因素。此外, 有研究表明 COPD 患者的年龄增加、体重增加与血清 TIMP-1 升高有显著的相关性, 可能是因为 TIMP-1 被脂肪因子上调, 而脂肪因子随年龄的增长而增加[23]导致的来解释, 另外的一项研究表明 TIMP-1 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路来负向调控脂肪源性干细胞的脂肪生成[24], 这一研究结果深化了 TIMP-1 与脂肪生成的关系, 我们猜想脂肪生成增加可能是引起 COPD 血清 TIMP-1 水平升高的因素, 但这需要进一步的研究来证实。

血清 TIMP-1 水平虽不能完全预测 COPD 患者未来 FEV1 下降的风险, 但一定程度上可以反映部分 COPD 患者的肺功能下降[25]。总而言之, 血清 TIMP-1 水平在 COPD 中的作用机制较复杂且存在一定价值, 强调该蛋白对 COPD 的重要性可能会增加开发新型治疗药物或生物标志物的潜力。

4. MMP-9/TIMP-1 比值失衡

4.1. MMP-9 与 TIMP-1 比值失衡参与 COPD 气道重塑

MMP-9/TIMP-1 比值失衡参与肺组织 ECM 降解及血管重建, 在气道重塑过程中发挥重要作用。一项来自塞尔维亚的研究结果显示 MMP-9 随着气道阻塞的严重程度而显著增加, 而 TIMP-1 变化不明显[7], 这说明 MMP-9/TIMP-1 比值失衡引起蛋白水解酶活性增强, 从而导致气道重塑、肺功能降低; 此外, 有很多种中药可通过降低 MMP-9 或上调 TIMP-1 水平, 调节 MMP-9/TIMP-1 失衡达到减轻 COPD 气道重塑的作用[26], 无一不表明 MMP-9/TIMP-1 比值作为评估和调节气道重塑及 COPD 进展的潜在生物标志物的重要性。

4.2. COPD 患者的血清 MMP-9/TIMP-1 比值增加

在众多关于 COPD 的研究中, MMP-9/TIMP-1 比值被普遍认为是一个重要的参数。新的研究表明 MMP-9/TIMP-1 比值是 COPD 存在的重要预测因子, 对于 COPD, 其可以作为评估重度 COPD 的血清预测标志物。Gilowska 及其同事发现 COPD 患者血清 MMP-9/TIMP-1 比值显著高于健康人群[27]; Uysal 等人发现肺气肿患者的血清 MMP-9/TIMP-1 比值高于其他表型 COPD 患者($p < 0.01$) [25]; 这可能是由于

COPD 患者的肺部微环境变化引起。

4.3. 血清 MMP-9/TIMP-1 比值与 COPD 严重程度

肺活量测定参数包括一秒量(FEV1)和用力肺活量(FVC),被广泛应用于评估患者的肺功能缺失,更是 COPD 患者诊断的“金标准”。研究表明血清 MMP-9/TIMP-1 的比值与 COPD 患者的 FEV1/FVC 呈负相关[28];更与预计的 FEV1%pred 呈负相关。总之,经过 FEV1 和 FVC 的评估,血清 MMP-9/TIMP-1 可能反映着 COPD 患者肺功能下降。

4.4. 在气道重塑中的意义与进展

新的观点认为白细胞可能为 MMP-9 的潜在来源, Sanja 及其同事的研究结果提示血清 MMP-9/TIMP-1 比值与血清白细胞和中性粒细胞水平呈正相关,为这一理论来源提供了客观的依据;研究还发现接受三联疗法(ICS + LABA + LAMA)的 COPD 患者血清 MMP-9/TIMP-1 有着更高的比值,其与 COPD 疾病的进展及严重程度有关,当然也可能是对糖皮质激素的反应性(MMP-9 由中性粒细胞释放,另一方面中性粒细胞的活化又与糖皮质激素的难愈性释放 MMP-9 相关) [7]。血清 MMP-9/TIMP-1 比值在 COPD 患者中表现出的失衡表明了 COPD 患者中蛋白酶/抗蛋白酶失调和蛋白酶水解活性的增加导致气道重塑。

5. 总结与展望

MMP-9、TIMP-1 因其可能在组织和体液内彼此密切影响被广泛报道,其重要性不言而喻,但关于血清 MMP-9/TIMP-1 比值与 COPD 气道重塑关系的研究相对较少。目前的研究也证实了血清 MMP-9/TIMP-1 比值失衡参与 COPD 的气道重塑并与疾病的进行性发展有关,血清 MMP-9/TIMP-1 比值有望成为评估和调节气道重塑及 COPD 进展的潜在非侵入性的诊断标志物。现阶段关于 MMP-9/TIMP-1 比值的研究较少,难以明确其比值升高的不同水平对 COPD 气道重塑的作用程度,希望未来有更多的学者对其进入更深度的研究,更期待气道重塑相关靶向药的问世为 COPD 患者带去福音。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2021LHMS08032)。

参考文献

- [1] Cornelius, T. (2024) Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: GOLD COPD Update 2024. *Journal of Hospital Medicine*, **19**, 818-820. <https://doi.org/10.1002/jhm.13416>
- [2] Wang, K., Zhao, S., Yau, S.Z., Wei, Y., Li, Y., Orr, R.W., et al. (2024) Outcomes and Hospital Service Use among Patients with COPD in a Nurse- and Allied Health-Led Clinic. *JAMA Health Forum*, **5**, e241575. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2024.1575>
- [3] 郭青. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨芍药苷对慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 济宁: 济宁医学院, 2024.
- [4] Joe, Y.A., Lee, M.J. and Choi, H.S. (2024) Experimental Mouse Models and Human Lung Organoid Models for Studying Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomolecules & Therapeutics*, **32**, 685-696. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2024.148>
- [5] 裴彩霞. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑与病理特征的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [6] Zhu, W., Han, L., Wu, Y., Tong, L., He, L., Wang, Q., et al. (2023) Keratin 15 Protects against Cigarette Smoke-Induced Epithelial Mesenchymal Transformation by MMP-9. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 297. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02598-w>
- [7] Dimic-Janjic, S., Hoda, M.A., Milenkovic, B., Kotur-Stevuljevic, J., Stjepanovic, M., Gompelmann, D., et al. (2023) The Usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 Ratio for Diagnosis and Assessment of COPD Severity. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01094-7>

- [8] Li, H., Shi, K., Zhao, Y., Du, J., Hu, D. and Liu, Z. (2019) TIMP-1 and MMP-9 Expressions in COPD Patients Complicated with Spontaneous Pneumothorax and Their Correlations with Treatment Outcomes. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **36**, 192-197. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1244>
- [9] 吴越. 高钙通过调控肾小管上皮细胞 MMP-9 表达促进肾结石形成的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [10] Ólafsdóttir, I.S., Janson, C., Lind, L., Hulthe, J., Gunnbjörnsdóttir, M. and Sundström, J. (2010) Serum Levels of Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1 and Their Ratio Are Associated with Impaired Lung Function in the Elderly: A Population-based Study. *Respirology*, **15**, 530-535. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01718.x>
- [11] Kang, M.J., Oh, Y.M., Lee, J.C., Kim, D.G., Park, M.J., Lee, M.G., et al. (2003) Lung Matrix Metalloproteinase-9 Correlates with Cigarette Smoking and Obstruction of Airflow. *Journal of Korean Medical Science*, **18**, 821-827. <https://doi.org/10.3346/jkms.2003.18.6.821>
- [12] 张艺, 黄奋飞, 徐旭燕. 慢性阻塞性肺病患者血清基质金属蛋白酶-9 和金属蛋白酶抑制剂-1 的表达及其对肺血管重塑的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(7): 849-854.
- [13] Wells, J.M., Parker, M.M., Oster, R.A., Bowler, R.P., Dransfield, M.T., Bhatt, S.P., et al. (2018) Elevated Circulating MMP-9 Is Linked to Increased COPD Exacerbation Risk in SPIROMICS and Copdgene. *JCI Insight*, **3**, e123614. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123614>
- [14] Rak-Pasikowska, A., Hałucha, K., Sapa-Wojciechowska, A., Wrzyszczy, A., Gałuszka, W., Pęczak-Solińska, A., et al. (2024) The Effect of Leukocyte Removal and Matrix Metalloproteinase Inhibition on Platelet Storage Lesions. *Cells*, **13**, Article 506. <https://doi.org/10.3390/cells13060506>
- [15] Singh, B., Ghosh, N., Saha, D., Sarkar, S., Bhattacharyya, P. and Chaudhury, K. (2019) Effect of Doxycycline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease—An Exploratory Study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **58**, Article ID: 101831. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101831>
- [16] Jiang, J., Wang, M., Shen, W., Wu, J., Ma, Q., Wang, Z., et al. (2024) CD146 Deficiency Aggravates Chronic Obstructive Pulmonary Disease via the Increased Production of S100A9 and MMP-9 in Macrophages. *International Immunopharmacology*, **127**, Article ID: 111410. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111410>
- [17] 冷安明, 杨静, 张葵. 桑色素通过抑制 MMP9 表达改善慢性阻塞性肺疾病[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(12): 1987-1994.
- [18] Justo, B.L. and Jasiulionis, M.G. (2021) Characteristics of TIMP1, CD63, and B1-Integrin and the Functional Impact of Their Interaction in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9319. <https://doi.org/10.3390/ijms22179319>
- [19] Almontashiri, S., Alhumaid, A., Zhu, Y., Han, Y., Dutta, S., Khilji, O., et al. (2023) TIMP-1 and Its Potential Diagnostic and Prognostic Value in Pulmonary Diseases. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*, **1**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.05.002>
- [20] Dong, J. and Ma, Q. (2016) TIMP1 Promotes Multi-Walled Carbon Nanotube-Induced Lung Fibrosis by Stimulating Fibroblast Activation and Proliferation. *Nanotoxicology*, **11**, 41-51. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1262919>
- [21] Kolb, M., Bonniaud, P., Galt, T., Sime, P.J., Kelly, M.M., Margetts, P.J., et al. (2002) Differences in the Fibrogenic Response after Transfer of Active Transforming Growth Factor- β 1 Gene to Lungs of “Fibrosis-Prone” and “Fibrosis-Resistant” Mouse Strains. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **27**, 141-150. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.27.2.4674>
- [22] Arbaningsih, S.R., Syarani, F., Ganie, R.A. and Lelo, A. (2019) The Levels of Vitamin D, Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 in COPD Patients, Healthy Smokers and Non-Smokers of Indonesian Citizens. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7**, 2123-2126. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.612>
- [23] Mancuso, P. and Bouchard, B. (2019) The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 137. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00137>
- [24] Wang, L., Zhang, C., Jia, Y. and Hu, L. (2020) Tissue Inhibitor of Metalloprotease-1 (TIMP-1) Regulates Adipogenesis of Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) via the Wnt Signaling Pathway in an MMP-Independent Manner. *Current Medical Science*, **40**, 989-996. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2265-2>
- [25] Uysal, P. and Uzun, H. (2019) Relationship between Circulating Serpina3g, Matrix Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. *Biomolecules*, **9**, Article 62. <https://doi.org/10.3390/biom9020062>
- [26] 徐梦娇, 王海强, 汪伟, 等. 中医药干预慢性阻塞性肺疾病蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制的研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1500-1504, 1509.
- [27] Gilowska, I., Kasper, Ł., Bogacz, K., Szczegielniak, J., Szymasek, T., Kasper, M., et al. (2018) Impact of Matrix

Metalloproteinase 9 on COPD Development in Polish Patients: Genetic Polymorphism, Protein Level, and Their Relationship with Lung Function. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 6417415. <https://doi.org/10.1155/2018/6417415>

- [28] Shen, D., Yang, Z., Huang, J., Yang, F., Lin, Z., Ou, Y., *et al.* (2019) Liuweibuqi Capsules Improve Pulmonary Function in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung-Qi Deficiency Syndrome by Regulating STAT4/STAT6 and MMP-9/TIMP-1. *Pharmaceutical Biology*, **57**, 744-752. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1666151>