

• 论 著 •

# 慢性阻塞性肺疾病患者血清 MMP-9、 TNF- $\alpha$ 与骨转换生化指标及骨密度的关系

张学文

(甘肃省白银市第三人民医院检验科 730799)

**摘要:**目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发骨质疏松患者血清基质金属蛋白酶(MMP-9)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )与骨转换标志物、骨密度的相关性。方法 选取该院接诊稳定期 COPD 患者 84 例,根据患者骨密度(BMD)测试结果将其分为骨质疏松组(28 例)、低骨量组(26 例)与正常骨量组(30 例),采用 ELISA 法检测各组 MMP-9、TNF- $\alpha$  水平,以及骨转化生化标志物血清骨特异性碱性磷酸酶(sBAP)、血清骨钙素(sOC)、血清 I 型胶原羧基末端肽(sCTX)。结果 骨质疏松组、低骨量组血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  水平高于正常骨量组,骨质疏松组血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  水平高于低骨量组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。骨质疏松组 sBAP、sOC 低于正常骨量组,sCTX 高于正常骨量组,低骨量组 sBAP、sOC 低于正常骨量组,骨质疏松组 sBAP 低于低骨量组,sCTX 高于低骨量组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。骨质疏松组、低骨量组腰椎骨密度、腰椎骨密度 T 值、股骨颈骨密度与股骨骨密度 T 值均低于正常骨量组( $P < 0.05$ ),骨质疏松组腰椎骨密度、腰椎骨密度 T 值、股骨颈骨密度与股骨骨密度 T 值低于低骨量组( $P < 0.05$ )。血清 MMP-9 与骨转换生化指标、骨密度水平均呈负相关( $P < 0.05$ );TNF- $\alpha$  与骨转换生化指标呈负相关( $P < 0.05$ )。结论 COPD 并发骨质疏松患者 MMP-9、TNF- $\alpha$  呈现为高表达,与骨转换生化指标存在负相关性,同时与骨密度也存在一定关系。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松; 基质金属蛋白酶; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1203-04

## Relationship between serum levels of MMP-9 and TNF- $\alpha$ with bone turnover biochemical indicators and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Xuewen

(Department of Clinical Laboratory, Baiyin Municipal Third People's Hospital, Baiyin, Gansu 730799, China)

**Abstract:** Objective To investigate the relationship between serum matrix metalloproteinase(MMP-9) and tumor necrosis factor alpha(TNF- $\alpha$ ) with bone turnover markers and bone mineral density(BMD) in the patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicating osteoporosis. **Methods** Eighty-four cases of stable stage of COPD admitted to our hospital were selected and divided into the osteoporosis group(28 cases), low bone mass group(26 cases) and normal bone mass group(30 cases) according to the BMD detection results. ELISA was adopted to detect the MMP-9, TNF- $\alpha$ , bone turnover biochemical markers sBAP, sOC and sCTX levels. **Results** Serum MMP-9, TNF- $\alpha$  levels in the osteoporosis group and low bone mass group were higher than those in the normal bone mass group, which in the osteoporosis group were higher than those in the low bone mass group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ); the sBAP and sOC levels in the osteoporosis group was lower than those in the normal bone mass group, while the sCTX level was higher than that of the normal bone mass group; the sBAP and sOC levels in the low bone mass group were lower than those in the normal bone mass group, the sBAP level in the osteoporosis group was lower than that in the low bone mass group, the sCTX level was higher than that of low bone mass group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ); the lumbar vertebral BMD and its T value, femoral neck BMD and its T value in the osteoporosis group and low bone mass group were lower than those in the normal bone mass group( $P < 0.05$ ), which in the osteoporosis group were lower than those in the low bone mass group( $P < 0.05$ ); serum MMP-9 was negatively correlated with bone turnover biochemical markers and BMD level( $P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$  was negatively correlated with bone turnover biochemical markers( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MMP-9 and TNF- $\alpha$  are highly expressed in the patients with COPD complicating osteoporosis, and negatively correlated with the bone turnover biochemical markers, meanwhile have a certain relationship with BMD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; matrix metalloproteinase; tumor necrosis factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种临床中较多见的因气流受限而出现的慢性呼吸系统疾病,气流受限表现为慢性气道炎症和进行性发展是其最主要的病理特征。COPD 具有较高的病死率和致残率,且呈现为逐年递增的趋势,预计到 2020 年,COPD 将成为导致人类死亡的第三大疾病。已有研究证

实,COPD 并非单纯肺部疾病,而是一种可累及全身器官和多个组织的系统性疾病<sup>[1]</sup>,在常见的肺部临床表现基础上,通常合并有肺外表现,也就是学界所指的 COPD 系统性合并症,如心血管疾病、骨质疏松、骨骼肌萎缩等。在各种并发症中,骨质疏松是最常见的合并症,其可使患者出现骨折,并严重影响患

者日常生活。COPD 的发病机制非常复杂,蛋白酶/抗蛋白酶系统学说认为,在 COPD 发生、发展中,基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)具有重要作用。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是国际公认的炎性因子,是 COPD 及其并发症发生、发展中非常重要的系统性炎性因子,且已有研究证实,TNF- $\alpha$ 是骨代谢及重塑中非常重要的调节因子<sup>[2]</sup>。故推测在 COPD 并发骨质疏松中,MMP-9 与 TNF- $\alpha$  均可能共同参与和相互作用。本研究拟对 COPD 并发骨质疏松患者血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  与骨转换标志物、骨密度的相关性进行分析,旨在为 COPD 骨代谢异常的临床治疗提供新的研究方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来自本院 2015 年 1 月至 2016 年 12

月接诊的稳定期 COPD 患者。纳入标准:根据金标准确诊与分级;年龄超过 40 岁;戒烟或者有吸烟史;确诊为 COPD 稳定期;签订知情同意书。排除标准:女性(因考虑女性绝经后骨质疏松可能影响研究结果);患有严重肝肾功能障碍、心血管疾病等疾病;有支气管扩张、肺结核与哮喘等疾病;患有内分泌代谢疾病及风湿性疾病;入组 3 个月内有吸入或者口服或者静脉注射糖皮质激素;1 年内服用过影响骨代谢的治疗药物等。根据上述标准,共纳入 COPD 患者 84 例,根据患者骨密度(BMD)测试结果将其分为骨质疏松组、低骨量组与正常骨量组,3 组一般资料对比(见表 1),差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

表 1 3 组一般资料对比

组别	n	年龄 (岁)	吸烟 (包/年)	FEV1 预计值(%)	肺功能(n)			
					I 级	II 级	III 级	IV 级
骨质疏松组	28	67.34±10.23	34.24±5.33	51.25±6.33	11	9	5	3
低骨量组	26	64.26±8.35	32.75±4.82	53.22±7.03	10	9	5	2
正常骨量组	30	66.85±11.45	33.66±7.67	56.68±6.56	14	9	5	2
F		1.232	1.850	1.538		1.853		
P		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05		

注:FEV1%预计值表示第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比。

1.2 方法

1.2.1 BMD 测量 运用双能 X 线快速全身骨密度测定仪(美国 Hologic 公司,Delphi DEXA),取正位腰椎 L1~4 及双侧股骨颈行骨密度测定。

1.2.2 细胞因子检测 入组次日清晨抽取空腹静脉血 10 mL,室温下 1 000 r/min 离心 5 min,取上清液,放置于-80℃环境下保存。运用 ELISA 法进行 MMP-9、TNF- $\alpha$  水平检测,另同以 ELISA 法行骨转化生化标志物血清骨特异性碱性磷酸酶(sBAP)、血清骨钙素(sOC)、血清 I 型胶原羧基末端肽(sCTX)水平检测,所有试剂盒均购自重庆中元生物技术有限公司,且各指标检测均严格按照试剂盒说明书要求实施操作。

1.3 判断标准

1.3.1 BMD 判断标准 根据 WHO 拟定的骨质疏松诊断标准进行确诊,与同种族、同性别健康人群骨峰值比较,(1)骨质疏松:任一受检部位 T 值 $\leq -2.5$ ;(2)骨量减少:任一受检部位 $-2.5 < T$  值 $< -1.0$ ;(3)骨量正常:不足 1 个标准差即显示为正常,即 T 值 $\geq -1.0$ 。

1.3.2 肺功能分级标准 (1)I 级:FEV1 预计值 $\geq 80\%$ ;(2)II 级: $80\% > FEV1$  预计值 $\geq 50\%$ ;(3)III 级: $50\% > FEV1$  预计值 $\geq 30\%$ ;(4)IV 级:FEV1 预计值 $< 30\%$ ,或者低于 50%并伴有呼吸衰竭。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS17.0 进行统计学处理,以  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料,组间均数比较采用 t 检验,方差齐性多样本间行单因素方差分析;指标间相关性行 Pearson 相关分析,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  测定结果比较 骨质疏松组血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  与低骨量组、正常骨量组比较差异均有

统计学意义( $P < 0.05$ );低骨量组血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  与正常骨量组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  测定结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-9(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)
骨质疏松组	28	84.70±5.98*#	40.10±5.52*#
低骨量组	26	49.13±6.32*	35.07±6.28*
正常骨量组	30	33.56±7.06	30.71±10.09
F		490.986	11.524
P		<0.001	<0.001

注:与正常骨量组比较,\* $P < 0.01$ ;与低骨量组比较,# $P < 0.01$ 。

2.2 各组骨转移生化指标测定结果比较 骨质疏松组 sBAP、sOC、sCTX 与低骨量组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );低骨量组 sBAP、sOC 与正常骨量组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 各组骨转移生化指标测定结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sBAP(U/L)	sOC( $\mu$ g/L)	sCTX( $\mu$ g/L)
骨质疏松组	28	38.71±8.62*#	30.66±4.81*	0.66±0.03*#
低骨量组	26	41.86±5.00*	33.45±4.30*	0.45±0.05
正常骨量组	30	66.31±5.66	41.51±7.32	0.43±0.04
F		156.102	29.795	154.752
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常骨量组比较,\* $P < 0.01$ ;与低骨量组比较,# $P < 0.01$ 。

2.3 各组骨密度测定结果比较 骨质疏松组、低骨量组腰椎骨密度、腰椎骨密度 T 值、股骨颈骨密度、股骨骨密度 T 值与正常骨量组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );骨质疏松组

腰椎骨密度、腰椎骨密度 T 值、股骨颈骨密度、股骨骨密度 T 值与低骨量组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 各组骨密度测定结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	腰椎骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	腰椎骨密度 T 值	股骨颈骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	股骨骨密度 T 值
骨质疏松组	28	0.65±0.11*#	-2.78±0.11*#	0.56±0.06*#	-2.80±0.07*#
低骨量组	26	0.86±0.40*	-1.72±0.04*	0.73±0.12*	-1.83±0.10*
正常骨量组	30	1.05±0.17	-0.50±0.11	0.95±0.15	-0.46±0.05
F		11.245	13.273	34.575	32.145
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常骨量组比较,\* $P < 0.01$ ;与低骨量组比较,# $P < 0.01$ 。

**2.4 血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  与骨转换生化指标及骨密度的相关性** 血清 MMP-9 与骨转换生化指标、骨密度水平均呈负相关( $P < 0.05$ );TNF- $\alpha$  与骨转换生化指标呈负相关( $P < 0.05$ ),与骨密度水平无相关性( $P > 0.05$ ),见表 5。

表 5 MMP-9、TNF- $\alpha$  与骨转换生化指标及骨密度的相关性分析

指标	MMP-9		TNF- $\alpha$	
	r	P	r	P
sBAP	-0.256	<0.05	-0.571	<0.05
sOC	-0.581	<0.05	-0.361	<0.05
sCTX	-0.351	<0.05	-0.287	<0.05
腰椎骨密度	-0.571	<0.05	-0.254	>0.05
股骨颈骨密度	-0.267	<0.05	-0.517	>0.05

### 3 讨论

COPD 是一种以气流受限为主要临床表现的慢性呼吸系统疾病,其具有较高的病死率和致残率,在引起肺部临床表现的同时,通常合并存在多种肺外表现。骨质疏松症是 COPD 一种较为重要的系统性合并症,在 COPD 患者中的发病率往往超出正常人群范围,而病情较重的骨质疏松患者中,其肺总量、肺活量伴随着胸椎骨折增多而呈现为非常显著的下滑趋势。而目前关于 COPD 合并骨质疏松的发病机制目前尚无统一一定论。

有研究表明,COPD 患者发生骨质疏松的风险会因此增加<sup>[3]</sup>。国外有研究者通过回顾性研究发现,伴随着 COPD 患者并发骨质疏松的发病率为 9%~69%,随着骨量的减少,该发病率随之增加为 27%~67%,与此同时,骨质疏松症患者的发病率显著高于其他慢性肺疾病群体及健康人群<sup>[4]</sup>。

COPD 以肺外周气腔异常持久扩大,同时伴随有肺泡壁结构遭到破坏。在这个过程中,蛋白酶-抗蛋白酶系统失衡学说占据了非常重要的地位,基质金属蛋白酶(MMPs)是一组由钙离子激活的含锌离子内肽酶,其在各种结缔组织中广泛存在,是实现基底膜和细胞外基质降解过程中至关重要的酶,在 COPD 发展的不同阶段,MMP-9 表达水平表现出非常明显的不同<sup>[5]</sup>。因 MMPs 能够对细胞外基质所有成分进行有效降解,故使其成为了近几年来骨质疏松症研究领域的重点。有研究证实,骨代谢与骨胶原代谢之间密切相关,当骨胶原减少或者骨胶原出现过度降解时,其都会造成骨韧性以及骨弹性出现明显下降,骨矿盐丢失也会因此加剧,从而引发骨质疏松<sup>[6]</sup>。

在破骨细胞中,MMP-9 呈现为特异性表达,其能够促使骨质疏松的快速形成,在破骨性骨吸收中发挥着非常关键的作用<sup>[7]</sup>。即当破骨细胞被激活之后,MMP-9 会呈现为显著的高表达,因破骨细胞的骨吸收能力不断强化,MMP-9 的表达也将表现出非常显著的上升<sup>[8]</sup>。本研究结果发现,骨质疏松组 COPD 患者血清 MMP-9 水平显著高于低骨量组、正常骨量组( $P < 0.05$ ),与骨转换生化指标、骨密度水平均呈负相关( $P < 0.05$ )。该结果与 Cheng 等<sup>[9]</sup>研究结果一致,其通过对比健康人群与骨质疏松症患者 MMP-9 表达水平发现,骨质疏松症患者 MMP-9 水平显著高于健康人群( $P < 0.05$ )。

Tian 等<sup>[10]</sup>研究者发现,在损伤性疾病中,炎症因子呈现为非常显著的高表达,而当疾病处于恢复期时,其水平也将随之下降。国外有研究人员在高分辨率 CT 下对肺气肿严重程度进行定量评估,同时对其血清炎症因子进行检测,结果显示肺气肿严重程度与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子均呈现为相关性<sup>[11]</sup>。此外,已有研究证实,在骨代谢与重塑的重要调节因子中,TNF- $\alpha$  炎症细胞是其非常重要的调节因子,炎症因子还能够直接作用于破骨细胞及其前体细胞,最终结果是致使破骨细胞活性因此强化,从而致使骨量丢失与骨质破坏加速<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,骨质疏松组 COPD 患者血清 TNF- $\alpha$  水平显著高于低骨量组、正常骨量组( $P < 0.05$ ),骨质疏松组、低骨量组腰椎骨密度、腰椎骨密度 T 值、股骨颈骨密度、股骨骨密度 T 值显著低于正常骨量组( $P < 0.05$ );TNF- $\alpha$  与骨转换生化指标呈负相关( $P < 0.05$ )。该结果表明 COPD 合并骨质疏松症患者的骨形成和骨吸收都处在一个高转换状态之下,成骨细胞与破骨细胞的功能非常活跃,故其 TNF- $\alpha$  呈现为高表达,且与骨转换生化指标呈现为较好的相关性。

综上所述,在 COPD 合并骨质疏松患者中,MMP-9、TNF- $\alpha$  水平均呈现为高表达,与骨转换标志物呈现为相关性,MMP-9 与骨密度也呈现为相关性,故在 COPD 与骨质疏松病理生理中,MMPs 作为一种非常重要的调节因素参与其中。但因本研究样本量较少且研究时间有限,故上述观点为本研究结果与国外研究成果推测结论,还需要进一步验证。

### 参考文献

[1] 李亚,王英,李建生,等.调补肺肾三法对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 MMP-2, MMP-9 和 TIMP-1 mRNA 的影响及远后效应[J].中华中医药杂志,2014,28(1):91-94.  
 [2] 康彩云,吴世满,刘晓君,等.慢性阻塞性肺疾病中 MMP-9/TIMP-1 与 Th17/Treg 作用与联系(下转第 1208 页)

苗。已在全球百余个国家实施广泛接种的 HPV 疫苗终于进入了中国市场。武汉地区 HPV 高危优势亚型为 HPV52、HPV16、HPV58, 这种二价疫苗的覆盖面相对偏窄, 预防作用较小。本研究显示, 在本地区中青年人群中, 应当用针对 HPV16 及 HPV52 的疫苗, >50 岁的人群可用针对 HPV58 及 HPV52 的疫苗。研发针对 HPV52、HPV58 的疫苗, 降低疫苗成本, 及早在青年人和成年人中使用适合本国本地区的疫苗, 对于降低宫颈癌的发病率, 提高妇女的健康水平有着非常积极的意义。

#### 参考文献

- [1] 时宇, 董瑾, 张静, 等. 北京地区 HPV 各亚型分布情况及与相关疾病关联性分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(12): 1684-1686.
- [2] 赵芹, 李忠信. 东莞地区女性宫颈人乳头瘤病毒感染及基因型别分布情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(22): 3029-3030.
- [3] 梁华, 余艺萍, 蓝毓红, 等. 南昌地区女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒感染基因型的回顾分析[J]. 实验与检验医学, 2015(5): 549-552.
- [4] 刘静, 张玉杰, 王艳春, 等. 山东滨州地区性病门诊 HPV 亚型分布的研究[J]. 医学检验与临床, 2014, 25(4): 3-5.
- [5] 王森钰, 热娜·米吉提, 冯阳春, 等. 新疆地区汉族女性人乳头状瘤病毒基因型及感染情况分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(6): 902-905.
- [6] 庞艳, 韩卫全. 武汉市某医院筛查女性人乳头瘤病毒感染及基因型分布特点分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(19): 1501-1504.
- [7] 乌恩奇, 赵焕虎, 刘微, 等. 中国不同地区宫颈癌中 HPV 型别分布数据横向比较分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(23): 1845-1851.
- [8] Stamenkovic M, Knežević A, Knežević I, et al. High-risk human papilloma virus genotypes in cervical carcinoma of Serbian women: Distribution and association with pathohistological findings [J]. *Biologicals*, 2016, 44(5): 412-416.
- [9] Mesher D, Stanford E, White J, et al. HPV Serology Testing Confirms High HPV Immunisation Coverage in England [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150107.
- [10] Voidăzan S, Tarcea M, Morariu S H, et al. Human Papillomavirus Vaccine-Knowledge and Attitudes among Parents of Children Aged 10-14 Years: a Cross-sectional Study, Tîrgu Mureș, Romania [J]. *Cent Eur J Public Health*, 2016, 24(1): 29-38.
- [11] Rehn M, Uhnoo I, Kühlmann-Berenzon S, et al. Highest vaccine uptake after school-based delivery—a county-level evaluation of the implementation strategies for HPV catch-up vaccination in Sweden [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149857.
- [12] Ebrahim S, Mndende XK, Kharsany AB, et al. High burden of human papillomavirus (HPV) infection among young women in KwaZulu-Natal, South Africa [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146603.
- [13] Roberts JR, Naifeh M, Jacobson RM, et al. Adolescent vaccination performance in South Carolina compared to the United States [J]. *J S C Med Assoc*, 2015, 111(4): 117.
- [14] Ames A, Gravitt P. Human papillomavirus vaccine update [J]. *Current Infectious Disease Reports*, 2007, 9(2): 151-158.

(收稿日期: 2016-12-18 修回日期: 2017-02-02)

(上接第 1205 页)

- [1] [J]. *中华肺部疾病杂志*, 2014, 7(3): 67-71.
- [3] 刘治坤, 张前, 李宝萍, 等. 芪蛭益肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠小气道上皮 MMP-9、TIMP-1 表达的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 36(5): 322-326, 后插 2.
- [4] Cui K, Ge Y, Ma L. Association of the TNF- $\alpha$ +489 G/A polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease risk in Asians: meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5210-5220.
- [5] 牟焕梅, 张桂霞. Hs-CRP 和 MMP-9/TIMP-1 在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清中的表达意义 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(25): 6-8.
- [6] 李海燕, 成炜, 丛金鹏, 等. PPAR $\gamma$  和 MMP-9 在慢性阻塞性肺疾病肺血管内皮细胞的表达及意义 [J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 6(22): 10035-10040.
- [7] 梁小裕, 叶宏波, 王鑫, 等. 慢性阻塞性肺病患者诱导痰 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-13 水平及意义 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(12): 1963-1965.
- [8] 陈刚, 徐永芳, 顾晓民, 等. 男性慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  与骨转化指标的关系 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(6): 987-989.
- [9] Cheng T, Wan HY, Cheng QJ, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(2): 519-529.
- [10] Tian Y, Li Y, Li JS, et al. Effects of therapies for regulating and reinforcing lung and kidney on osteoporosis in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(2): 175-183.
- [11] El-Fatah EM, Ghazy MA, Mostafa MS, et al. Identification of MMP-9 as a biomarker for detecting progression of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93(6): 541-547.
- [12] 刘建明, 廖前德, 唐文祥, 等. TNF- $\alpha$  对慢性阻塞性肺疾病模型鼠营养状态和呼吸肌蛋白质分解代谢的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(4): 548-552.

(收稿日期: 2016-11-14 修回日期: 2017-01-10)