

# MMP-1、MMP-7、MMP-9在特发性肺间质纤维化中的研究进展

侯西苓<sup>1</sup>, 赵思雯<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月19日

## 摘要

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的、发病机制复杂的、多信号通路参与的慢性进行性破坏性的肺部疾病。减缓这种疾病进展的唯一疗法为吡非尼酮和尼达尼布,但在降低死亡率方面并不完全预防或改善肺功能。目前的医学治疗方法不能完全有效地限制IPF患者的死亡率,迫切需要新的治疗方法。本文总结了MMP-1、MMP-7、MMP-9与特发性肺间质纤维化的关联,认为MMP-1、MMP-7、MMP-9对患者的诊治有一定指导意义。

## 关键词

特发性肺间质纤维化, 机制, 基质金属蛋白酶, 综述

# Research Progress of MMP-1, MMP-7 and MMP-9 in Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis

Xiling Hou<sup>1</sup>, Siwen Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive and destructive lung disease with unknown etiology, complex pathogenesis and multi-signaling pathway involvement. The only thera-

pies to slow the progression of this disease, pirfenidone and Nidanib, do not completely prevent or improve lung function in terms of reducing mortality. Current medical treatments are not fully effective in limiting mortality in patients with IPF, and new treatments are urgently needed. This article summarizes the relationship between MMP-1, MMP-7, MMP-9 and idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, and suggests that MMP-1, MMP-7, MMP-9 have certain guiding significance for the diagnosis and treatment of patients.

## Keywords

Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis, Mechanism, Matrix Metalloproteinases, Review

Copyright © 2023 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

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的、发病机制复杂的、多信号通路参与的慢性进行性破坏性的肺部疾病。肺纤维化的发病机制与多种因素有关,包括导致肺泡上皮细胞异常活化的遗传和环境因素,导致复杂的前纤维化级联活化和细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)沉积的发展[1]。其特征在于肺泡上皮细胞损伤,成纤维细胞过度增殖,大量细胞外基质(ECM)的积累伴有炎症损伤,肺组织结构不可逆性破坏,最终由于气体交换和肺功能受损而导致呼吸衰竭。肺功能的不可逆丧失导致进行性呼吸困难与预后差相关。细胞外基质(ECM)存在于所有组织中,是生命的关键,不仅对器官和组织起支持作用,而且还积极参与其他功能,例如调节细胞周期和细胞运动,存活和凋亡,以及生长因子的分布和信号整合到细胞中[2]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是细胞和细胞外基质之间多向通信的组成部分,具有广泛的底物,因此它们的调节对于维持肺结构的完整性至关重要。MMPs 的上调已在 IPF 肺中得到报道,被认为是导致肺微环境中异常重塑的直接原因,不仅因为它们的功能失调分解产物,还因为激活生长因子和细胞因子,导致迁移、宿主防御、增殖、血管生成和细胞凋亡[3]。

## 2. 基质金属蛋白酶的结构和生理功能

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),也被称为基质蛋白,是一组锌与钙离子依赖性的肽链内切酶,其酶切活力调控主要是通过酶原的激活与内源性的 MMP 抑制剂的抑制作用,是一种可以降解细胞外基质和许多非基质蛋白的所有成分的蛋白酶。MMP 生物学功能主要是降解细胞外基质蛋白质,修复病变组织,缓解肺间质纤维化。目前有 24 种不同类型的 MMPs 在脊椎动物中发现,其中 23 个已在人类身上发现[4]。MMP 通常根据其在体外的底物特异性分为六大类[4]: 1) 间质胶原酶(MMP-1, -8, -13 和-18 [在非洲爪蟾中]),其切割 I-III 型间质胶原; 2) 凝胶酶(MMP-2 和-9),可裂解变性胶原蛋白(明胶)和基底膜蛋白; 3) 裂解层粘连蛋白和其他基底膜蛋白的间质溶解素(MMP-3、-10 和-11); 4) 膜型 MMP (MT-MMPs),其在细胞表面表达并通过糖磷脂酰肌醇锚(MMP-17 和-25)或跨膜结构域(MMP-14, -15, -16 和-24)与质膜连接; 5) 基质溶血素(MMP-7 和-26),缺乏羧基末端结构域并裂解蛋白聚糖、层粘连蛋白、弹性蛋白和 IV 型胶原蛋白; 6) 金属弹性蛋白酶(MMP-12),可裂解弹性蛋白和一些基底膜蛋白; 其他 MMP (MMP-19、-20、-23 和-28) [5]。

### 3. MMP-1 在 IPF 中的作用

MMP-1 负责分解 I、II、III 型间质胶原, 在支气管上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞中表达。利用生物信息学方法证明, MMP-1 是人类 IPF 上调最高的前三大差异表达基因(DEGs)之一, 并在其发育中发挥重要作用。MAPK (丝裂原活化蛋白激酶)信号通路是与 MMP-1 活性的调节和激活有关的最显著的富集途径[6]。转录和组织化学结果表明, MMP-1 在肺纤维化组织中显著过表达, 并与该疾病的发病机制有关。MMP-1 水平在 BALF 和 IPF 患者血浆中升高[7]。MMP-1 可以降解原纤维胶原蛋白, 原纤维胶原蛋白在 IPF 中构成 ECM 的分子中大量积累, 进一步导致纤维化[8]。

微阵列数据显示, 与对照组相比, IPF 患者全肺组织中 MMP-1 mRNA 表达不正常。在 IPF 的严重纤维化病变中, MMP-1 水平上调与 SOCS1 (细胞因子信号 1 的抑制因子)表达下调相关, SOCS1 作为一个负反馈回路, 减弱细胞因子信号传导[9]。尽管 MMP-1 在降解纤维性胶原中起作用, 但其在 IPF 中过度表达的一个可能解释是, MMP-1 主要存在于反应性肺泡上皮中, 而不存在于通常沉积胶原的间质上皮的成纤维细胞中[3]。MMP-1 在 IPF 肺中的上皮定位及其非 ECM 相关功能表明, MMP-1 是局部上皮/间充质相互作用或影响纤维化进程中上皮行为的重要介质。MMP-1 介导的肺泡上皮细胞转染揭示了其通过抑制总氧化剂产生在上皮细胞增殖、迁移、伤口愈合和抵抗凋亡中的作用[10]。我们发现 IL-1 $\beta$  下调 colla1 mRNA 水平, 同时增加 mmp1 的 mRNA 水平, 有利于减少人肺成纤维细胞中的 I 型胶原蛋白。这些观察结果表明, IL-1 $\beta$  可以降低局部组织硬度, 并提供先天性抗纤维化保护, 这在纤维化过程和肺修复的早期阶段可能很重要[11]。其他研究表明, pan-RTK (受体酪氨酸激酶)抑制剂尼达尼布可以降低 MMP-1、-4、-13 和-14 的 mRNA 表达, 吡非尼酮能够降低 MMP-3 和-13 的 mRNA 表达[12]。在大细胞肺癌细胞系(LCC)的细胞培养和小鼠模型中, MMP-1 的过表达已被描述为诱导成纤维细胞衰老和随后的肿瘤促进所必需的[13]。

总之, 这些证据总结了 MMP-1 在 IPF 进展中的多方面作用, 这远远超出了原纤维胶原的降解。

### 4. MMP-7 在 IPF 中的作用

MMP-7 在肺上皮细胞、单核吞噬细胞和纤维细胞中表达[14]。MMP-7 对细胞外基质成分(IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白、明胶和骨桥蛋白)具有广泛的底物亲和力[15]。通过对人纤维化肺的基因表达分析, 发现 MMP-7 作为促纤维化介质在肺纤维化发展中的作用[16]。IPF 患者血清中 MMP-7 产生的弹性蛋白片段(ELM7)上调 113% [17]。MMP-7 裂解 E-钙粘蛋白并有助于 AEC 活化。MMP-7 释放潜伏的 TGF- $\beta$  提示 MMP-7 在纤维化进展中的重要作用。此外, MMP-7 已被验证为 IPF 的血清生物标志物[1]。

在损伤的肺上皮细胞中, MMP-7 作为 syndecan-1 的脱落酶, syndecan-1 在其糖胺聚糖链上携带 CXCL1 作为货物。这导致 syndecan-1-CXCL1 复合物的释放, 这对于中性粒细胞的经上皮浸润至关重要。这种依赖 mmp-7 的中性粒细胞浸润促进上皮细胞损伤, 促进纤维化[18]。此外, 在 IPF 肺的肺泡上皮细胞中, MMP-7 与骨桥蛋白的共定位表明它们的相互作用可能在 IPF 中起主要作用。MMP-7 的临界值 > 1.75 ng/mL, 骨桥蛋白的临界值 > 6 ng/mL 用于 PF 诊断[19]。MMP-7 也有助于缓解晚期纤维化。在博莱霉素治疗后的前 5~7 天, MMP-7 会脱落 syndecan-1, 但 MMP-7 的表达会持续并升高至 25 天。MMP-7 在博莱霉素治疗后约 10 天, E-cadherin 完整外结构域(80 kda)发生介导的蛋白水解裂解。E-cadherin 是  $\alpha$ e  $\beta$ 7-整合素(CD103)的配体, 几乎在所有上皮内淋巴细胞和树突状细胞(DC)中表达[18]。缺乏  $\alpha$ E 亚基(Igtae -/-)和仅对  $\beta$ 7 整合素亚基的小鼠表现出纤维化的进展。因此, 这种蛋白水解裂解的 E-cadherin 与单核 DC 前体的相互作用可 home 并激活 CD103+ DC 介导的途径, 从而限制急性炎症并阻止纤维化进展[18]。

最近的一项研究表明, MMP7 可切割骨桥蛋白, 骨桥蛋白是一种重要的细胞因子, 有助于调节细胞

粘附和迁移[1]。MMP-7 与骨桥蛋白(OPN)具有串扰相互作用, 可增强 MMP-7 的产生并促进细胞(包括纤维细胞)的内皮粘附和渗出, 纤维细胞是组织成纤维细胞的前体[1]。MMP-7 的持续激活是肺纤维化病理生物学的基础。这是基于缺乏 MMP-7 的小鼠免受博来霉素诱导的肺纤维化的研究[20]。其他实验表明, 它可以调节树突状细胞的肺部定位, 然后表达 CD103, 并有利于 CDH1 的切割, CDH103 可以激活 CD132 树突状细胞以限制炎症和抑制纤维化[21]。

根据这些发现, MMP-7 具有促纤维化和抗纤维化介质的双重作用, 因为它具有与炎症、先天免疫、细胞凋亡和纤维增殖相关的各种生物学功能[17]。MMP-7 增强中性粒细胞内流以破坏 AEC, 从而促进纤维化的发展, 然后通过吸引免疫抑制白细胞来逆转纤维化情况。许多研究已确定 MMP-7 是 IPF 的潜在诊断和预后生物标志物[22] [23] [24]。多种生物信息学方法表明, MMP-7 基因与 IPF 的预后和发生显著相关[25]。

在 IPF 患者的肺上皮中观察到 MMP-7 水平的类似变化, 这表明 MMP-7 靶向治疗人类纤维化疾病可能有前途。与 ECM 成分调节中的重要作用一致,

## 5. MMP-9 在 IPF 中的作用

MMP-9 在所有白细胞、成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞显著表达。在 IPF 患者的 BALF 样本中, MMP-9 的表达上调, IPF 肺的化生气道上皮细胞、肺泡和间质巨噬细胞的定位增加[18]。MMP-9 在 ECM 组分的降解中均具有重要作用, 因为它们降解明胶和基底膜(BM)的主要成分 IV 型胶原[26], 是 ECM 蛋白水解降解的主要贡献者。高表达的 MMP-9 被证明可导致肺 IPF 或其他纤维化相关疾病, 即 Hermansky-Pudlak 综合征[27]。

与 MMP-3 类似, MMP-9 也负责激活潜伏的 TGF- $\beta$ 1 形式。这种活性及其在实验性纤维化中的高表达水平确保了 MMP-9 的强大促纤维化作用[28]。MMP-9 的表达也受 Thy-1 (一种糖磷脂酰肌醇连接糖蛋白)的存在所调节。通常, Thy-1, 一种在正常肺中表达但不在 IPF 肺中表达。当 Thy-1 阴性肺成纤维细胞受到 TGF- $\beta$ 1 (促纤维化介质)刺激时, 成纤维细胞通过 ERK1/2 介导的信号级联表达上调 MMP-9 表达, 而正常的 Thy-1 细胞对这种刺激没有反应[1]。此外, 当 Thy-1 阴性成纤维细胞用  $\beta$ -聚糖(TGF- $\beta$  受体拮抗剂)处理时, 发现 MMP-9 的表达减少。这些发现提示在 Thy-1 阴性成纤维细胞中, TGF- $\beta$  诱导的 MMP-9 表达可能是 IPF 中成纤维反馈回路的一个因素。

MMP-9 升高可能表明 IPF 预后较差, 因为它与较高的复合生理学指数有关[29], 并且 MMP-9 已被描述为与健康对照组相比识别 IPF 患者的潜在标志物[30]。

在 IPF 中 MMP-9 与胸腺基质淋巴生成素(负责 T 细胞成熟)一起参与巨噬细胞诱导的肺泡上皮细胞 EMT [31]。研究发现 IL-33 通过诱导 MMP-9 和 TIMP-1 之间的失衡来促进 PF [18]。IGFBP 作为载体蛋白, 发挥其对胰岛素样生长因子(IGF)的高亲和力, 阻止细胞生长。因此, MMP-9 通过降低 IGFBP-3 的表达来减轻纤维化状况, 这种降低的 IGFBP-3 表达增加了损伤恢复的机会, 否则会导致纤维化 BMAL1 是生物钟的转录激活因子, 它激活了典型的 TGF $\beta$ 1 信号通路, 从而刺激了 EMT 和 MMP-9 的产生, 促进了纤维化的发生[32]。

然而, 各种实验表明, 由于其细胞环境特异性调节, MMP-9 在调节肺纤维化反应中的作用尚不清楚。

## 6. 总结与展望

MMP 是 ECM 维持最重要的酶。他们还参与了几种生物和病理疾病。然而, MMPs 仍然是科学的挑战, 因为它们在调节和活动方面都非常复杂。靶向多种信号通路是癌症和肺动脉高压的常规治疗策略, 但这种治疗方法尚未被批准用于肺纤维化。更好地了解 MMP 在肺纤维化的病理生理学中发挥的具体作

用可能会推动可作为诊断和治疗靶点的新型生物标志物的开发。

## 基金项目

青海省卫生健康委员会指导性课题(2021-wjzdx-31)。

## 参考文献

- [1] Roque, W., Boni, A., Martinez-Manzano, J., *et al.* (2020) A Tale of Two Proteolytic Machines: Matrix Metalloproteinases and the Ubiquitin-Proteasome System in Pulmonary Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3878. <https://doi.org/10.3390/ijms21113878>
- [2] Cabral-Pacheco, G.A., Garza-Veloz, I., Castruita-De La Rosa, C., *et al.* (2020) The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- [3] Pardo, A., Cabrera, S., Maldonado, M., *et al.* (2016) Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*, **17**, 23.
- [4] Yadav, L., Puri, N., Rastogi, V., *et al.* (2014) Matrix Metalloproteinases and Cancer—Roles in Threat and Therapy. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 1085-1091. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.3.1085>
- [5] Craig, V.J., Zhang, L., Hagood, J.S. and Owen, C.A. (2015) Matrix Metalloproteinases as Therapeutic Targets for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **53**, 585-600.
- [6] Li, N., Qiu, L., Zeng, C., *et al.* (2021) Bioinformatic Analysis of Differentially Expressed Genes and Pathways in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1459. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4224>
- [7] Morais, A., Beltrão, M., Sokhatska, O., *et al.* (2015) Serum Metalloproteinases 1 and 7 in the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Pneumonias. *Respiratory Medicine*, **109**, 1063-1068. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.003>
- [8] Morishita, A., Gerber, A., Gow, C.H., *et al.* (2018) Cell Specific Matrix Metalloproteinase-1 Regulates Lung Metastasis Synergistically with Smoke Exposure. *Journal of Cancer Research Forecast*, **1**, 1014.
- [9] Zhang, Q., Guo, Y., Dong, R., *et al.* (2015) Suppressor of Cytokine Signaling 1-Modulated Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase in Pulmonary Fibrosis. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 3855-3861. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3810>
- [10] Herrera, I., Cisneros, J., Maldonado, M., *et al.* (2013) Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 Induces Lung Alveolar Epithelial Cell Migration and Proliferation, Protects from Apoptosis, and Represses Mitochondrial Oxygen Consumption. *The Journal of Biological Chemistry*, **288**, 25964-25975. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.459784>
- [11] Gabasa, M., Arshakyan, M., Llorente, A., *et al.* (2020) Interleukin-1 $\beta$  Modulation of the Mechanobiology of Primary Human Pulmonary Fibroblasts: Potential Implications in Lung Repair. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8417. <https://doi.org/10.3390/ijms21228417>
- [12] Roach, K.M., Castells, E., Dixon, K., *et al.* (2021) Evaluation of Pirfenidone and Nintedanib in a Human Lung Model of Fibrogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 679388. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.679388>
- [13] Gabasa, M., Radisky, E.S., Ikemori, R., *et al.* (2021) MMP1 Drives Tumor Progression in Large Cell Carcinoma of the Lung through Fibroblast Senescence. *Cancer Letters*, **507**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.01.028>
- [14] García-de-Alba, C., Becerril, C., Ruiz, V., *et al.* (2010) Expression of Matrix Metalloproteases by Fibrocytes: Possible Role in Migration and Homing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 1144-1152. <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0028OC>
- [15] Xie, B., Zheng, G., Li, H., *et al.* (2016) Effects of the Tumor Suppressor PTEN on the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Chinese Patients. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 2715-2723. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4852>
- [16] Hamai, K., Iwamoto, H., Ishikawa, N., *et al.* (2016) Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Disease Markers*, **2016**, Article ID: 4759040. <https://doi.org/10.1155/2016/4759040>
- [17] Kristensen, J.H., Larsen, L., Dasgupta, B., *et al.* (2015) Levels of Circulating MMP-7 Degraded Elastin Are Elevated in Pulmonary Disorders. *Clinical Biochemistry*, **48**, 1083-1088. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.009>
- [18] Mahalanobish, S., Saha, S., Dutta, S., *et al.* (2020) Matrix Metalloproteinase: An Upcoming Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pharmacological Research*, **152**, Article ID: 104591. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104591>

- [19] White, E.S., Xia, M., Murray, S., *et al.* (2016) Plasma Surfactant Protein-D, Matrix Metalloproteinase-7, and Osteopontin Index Distinguishes Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **194**, 1242-1251. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0862OC>
- [20] Yue, L., Shi, Y., Su, X., *et al.* (2021) Matrix Metalloproteinases Inhibitors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Medicinal Chemistry Perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **224**, Article ID: 113714. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113714>
- [21] Puig, M., Lugo, R., Gabasa, M., *et al.* (2015) Matrix Stiffening and  $\beta 1$  Integrin Drive Subtype-Specific Fibroblast Accumulation in Lung Cancer. *Molecular Cancer Research: MCR*, **13**, 161-173. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0155>
- [22] Bauer, Y., White, E.S., De Bernard, S., *et al.* (2017) MMP-7 Is a Predictive Biomarker of Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *ERJ Open Research*, **3**, Article ID: 00074-2016. <https://doi.org/10.1183/23120541.00074-2016>
- [23] Tzouvelekis, A., Herazo-Maya, J.D., Slade, M., *et al.* (2017) Validation of the Prognostic Value of MMP-7 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **22**, 486-493. <https://doi.org/10.1111/resp.12920>
- [24] Cabrera Cesar, E., Lopez-Lopez, L., Lara, E., *et al.* (2021) Serum Biomarkers in Differential Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 3167. <https://doi.org/10.3390/jcm10143167>
- [25] Wan, H., Huang, X., Cong, P., *et al.* (2021) Identification of Hub Genes and Pathways Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Bioinformatics Analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 711239. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.711239>
- [26] Chulia-Peris, L., Carreres-Rey, C., Gabasa, M., *et al.* (2022) Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Pulmonary Fibrosis: EMMPRIN/CD147 Comes into Play. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6894. <https://doi.org/10.3390/ijms23136894>
- [27] Summer, R., Krishna, R., Schriener, D., *et al.* (2019) Matrix Metalloproteinase Activity in the Lung Is Increased in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **14**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1143-0>
- [28] Murthy, S., Ryan, A., He, C., *et al.* (2010) Rac1-Mediated Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Generation Regulates MMP-9 Gene Expression in Macrophages via Inhibition of SP-1 and AP-1. *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 25062-25073. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.099655>
- [29] Molyneaux, P.L., Willis-Owen, S.A.G., Cox, M.J., *et al.* (2017) Host-Microbial Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 1640-1650. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1408OC>
- [30] Todd, J.L., Vinisko, R., Liu, Y., *et al.* (2020) Circulating Matrix Metalloproteinases and Tissue Metalloproteinase Inhibitors in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Multicenter IPF-PRO Registry Cohort. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1103-4>
- [31] Li, G., Jin, F., Du, J., *et al.* (2019) Macrophage-Secreted TSLP and MMP9 Promote Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **366**, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.01.011>
- [32] Dong, C., Gongora, R., Sosulski, M.L., *et al.* (2016) Regulation of Transforming Growth Factor-Beta1 (TGF- $\beta 1$ )-Induced Pro-Fibrotic Activities by Circadian Clock Gene BMAL1. *Respiratory Research*, **17**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0320-0>