

MMP-9在中枢神经系统感染性疾病诊断中的研究进展

蔡杰瑞, 周 宇, 徐亚绸, 王丽霞, 刘永磊, 尹晓玲*, 杨 林*

大理大学第一附属医院神经内科一病区, 云南 大理

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

中枢神经系统感染性疾病是病原微生物侵犯中枢神经系统(central nervous system, CNS)的实质、背膜及血管等引起的急性或慢性炎症(或非炎症性)疾病, 这些病原微生物包括病毒、细菌、真菌、螺旋体、寄生虫、朊蛋白等。多种物质参与中枢神经系统感染性疾病的发生及发展。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一个包括20多种蛋白在内的大家族。它参与胚胎发育、前体细胞或干细胞动员、创面重塑和愈合等生理反应, 以及炎症、肿瘤进展和转移、血管内皮细胞损伤等病理反应。其中基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在中枢神经系统疾病中发挥着重要的作用, 无论是中枢神经系统感染性疾病还是肿瘤, 目前的研究线索指向MMP-9与血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的破坏相关。本文将就其研究现状进行综述和讨论。

关键词

基质金属蛋白酶(MMPs), 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9), 中枢神经系统(CNS), 感染

Research Progress of MMP-9 in the Diagnosis of Central Nervous System Infectious Diseases

Jierui Cai, Yu Zhou, Yachou Xu, Lixia Wang, Yonglei Liu, Xiaoling Yin*, Lin Yang*

Department 1 of Neurology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Infectious diseases of the central nervous system are acute or chronic inflammatory (or non-

*通讯作者。

文章引用: 蔡杰瑞, 周宇, 徐亚绸, 王丽霞, 刘永磊, 尹晓玲, 杨林. MMP-9 在中枢神经系统感染性疾病诊断中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 347-354. DOI: 10.12677/acm.2025.154940

inflammatory) diseases caused by pathogenic microorganisms invading the substance, dorsal membrane and blood vessels of the central nervous system (CNS). These pathogenic microorganisms include viruses, bacteria, fungi, spirochetes, parasites, prions, etc. Many substances are involved in the occurrence and development of central nervous system infectious diseases. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a large family that includes over 20 proteins. It participates in physiological reactions such as embryonic development, mobilization of precursor cells or stem cells, wound remodeling and healing, as well as pathological reactions such as inflammation, tumor progression and metastasis, and damage to vascular endothelial cells. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) plays an important role in central nervous system diseases. Whether it is central nervous system infectious diseases or tumors, the current research clues point to the relationship between MMP-9 and the destruction of blood brain barrier (BBB). This article will review and discuss the current research status.

Keywords

Matrix Metalloproteinases (MMPs), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), Central Nervous System (CNS), Infect

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. 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种钙锌依赖性蛋白水解酶,存在于无脊椎动物和植物中。基质金属蛋白酶由多种细胞和组织产生,以中性粒细胞和真皮成纤维细胞为主要来源[1][2],是降解细胞外基质并调节正常细胞行为的酶[3],目前已发现 28 种 MMPs,分别为 MMP-1 至 MMP-28。在脊椎动物中,有 28 种不同类型的 MMPs,至少有 23 种在人体组织中表达,其中研究相对较多的是 MMP-2 和 MMP-9,其中枢神经系统感染性疾病及肿瘤中表达显著[4]。MMPs 的表达受细胞因子(白介素 1 和白介素 6)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和一些激素等的影响。这些 MMPs 存在于细胞的细胞质、肌节、线粒体和细胞核等不同区室,在细胞因子、激素、生长因子的调节下参与血管生成、组织重塑、伤口愈合和形态改变及肿瘤的进展[5][6]。在正常生理状态下, MMPs 的浓度受到严格调控,表达量很低。这些酶的失调和过表达与各种疾病有关,包括神经退行性疾病、心脑血管疾病、肺部疾病、中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病等[7][8]。

MMP-9 基因位于 20 号染色体(20q13.12)上[9],负责降解细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的蛋白质,是炎症期间组织修复和重建必需成分[10]。MMP-9 蛋白属于明胶酶家族,主要分解基膜中的变性胶原蛋白和完整的 IV 型胶原蛋白[11],该蛋白由多种细胞分泌,包括中性粒细胞、巨噬细胞和成纤维细胞。此外, MMP-9 激活细胞因子和趋化因子以调节组织重塑,因此在免疫细胞功能中发挥重要作用[12]。

ECM 指的是组织中细胞以外的部分。在为组织细胞提供结构性支持和生存微环境、参与细胞间的信息传递、调节干细胞行为和免疫反应、储藏和调控生长因子及其他生物活性分子、参与和调控组织细胞的机械性和生理生化行为以及将不同的组织隔离等发挥着重要作用。ECM 存在于身体中全部的组织中:上皮组织、肌肉组织、结缔组织和神经组织。不同组织由于功能各异, ECM 物理特性及组分也各有异[13]-[17]。MMPs 可降解 ECM 所有主要成分,在 ECM 的组织重塑和蛋白质的降解调控等途径中发挥重要作用。

用[18]。生理状态下, MMPs 可调控 ECM 降解生成, 维持 ECM 正常结构和功能。病理状态下, MMPs 参与心血管疾病和炎症疾病的发生及肿瘤细胞的生长和转移等病理过程[19]。

MMPs 的表达和激活受到严格调控, 包括基因转录水平调节、蛋白酶原活化水平调控和特异性抑制因子 TIMPs 的调控, 上述 3 个环节动态维持机体 MMPs 稳态[20]。MMPs 的表达调控主要发生在基因转录水平, 许多细胞因子、生长因子、细胞外基质组分和化学因素(高糖毒性和激素等)均可诱导 MMPs 表达。糖皮质激素和转化生长因子 β 等可在转录水平抑制 MMPs 基因表达[21]。酶原活化过程是 MMPs 发挥其生物学功能的关键环节, 包括逐步活化机制、细胞表面活化和细胞内活化途径。绝大多数 MMPs mRNA 经翻译、修饰后以酶原形式(MMPs 前体)分泌至细胞外基质, 经丝氨酸蛋白酶、弗林蛋白酶等去除前肽区后活化[22]。TIMPs 是 MMPs 的天然抑制物, 是一组可抑制 MMPs 活性的多基因家族成员, 包括 TIMP-1~TIMP-4, 在调控 MMPs 活性方面发挥重要作用[23]。

2. 中枢神经系统感染性疾病

中枢神经系统感染(central nervous system infection, CNSI)性疾病按病原学分为病毒性、结核性、细菌性、真菌性、螺旋体、寄生虫、朊蛋白等, 临床上最常见的为前 4 种。尽早明确病原体及积极治疗是降低 CNSI 患者死亡率、减少并发症及后遗症、改善预后最关键的一步。然而, 从脑脊液中提取出病原体是目前临床诊疗的难点, 特别是病毒、结核感染早期的临床表现和影像学变化均不具有特异性, 且难以在短期内准确、及时分离、培养出病原体。临床医生只能根据患者临床表现及一些非特异性症状进行临床诊断和治疗, 病因的进一步明确则需要依靠进一步的影像学、血清学、腰椎穿刺脑脊液检测等[24] [25]。

脑组织中的毛细血管基底膜与间质内的 ECM 是维持血脑屏障(blood brain barrier, BBB)完整性的重要结构, CNS 相对独立, 通过 BBB 与全身免疫系统分隔开来[26], BBB 对维持 CNS 内环境的稳定具有非常重要的意义。脑组织毛细血管基底膜和 ECM 的主要成分包括 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白等, 这些结构蛋白均是 MMPs 家族尤其是 MMP-9 的作用底物。相关研究表明 MMP-9 在 BBB 的破坏过程中发挥显著作用, 多种细胞参与 MMP-9 的合成和分泌, 其中包括星型胶质细胞, 小胶质细胞, 巨噬细胞, 内皮细胞等[27] [28]。

3. MMP-9 与中枢神经系统感染性疾病

研究发现, 在中枢神经系统感染性疾病的发病过程中, MMP-9 的升高较为明显, 这提示 MMP-9 可能参与 CNS 感染的病理生理过程, 与疾病的严重程度以及患者的预后可能存在某种联系[29]。脑组织 ECM 结构完整是神经细胞发挥正常生理功能的结构基础。MMPs 通过调节脑组织 ECM 重构, 参与了脑膜炎[30]、多发性硬化[31]和阿尔兹海默病[32] [33]等疾病的发病机制。MMPs 降解脑组织 ECM 的同时, 部分 MMPs (MMP-8 和 MMP-9)可抑制损伤后脑组织修复、破坏血脑屏障, 导致脑血管和脑微血管源性水肿。

MMP-9 主要是在以下几个方面参与中枢神经系统感染性疾病的发生发展:

(1) MMP-9 与血脑屏障破坏: BBB 是保护 CNS 免受外界病原体侵袭的重要结构。在 CNS 感染中, 病原体如细菌、病毒等可通过血行感染或直接感染途径侵入 CNS, 激活免疫细胞并释放 MMP-9。MMP-9 能够降解 BBB 的主要成分, 如 IV 型胶原蛋白和紧密连接蛋白, 导致 BBB 通透性增加, 进一步促进病原体和炎症细胞进入 CNS, 加重感染。

(2) MMP-9 与炎症反应: MMP-9 在 CNS 感染中通过调控炎症因子的释放和白细胞迁移, 影响炎症反应的进程。研究表明, MMP-9 的高表达与炎症因子如 IL-1 β 和 TNF- α 的水平升高密切相关。这些炎症因子不仅加剧神经炎症, 还可能通过正反馈机制进一步诱导 MMP-9 的表达, 形成恶性循环, 导致神经组织损伤。

(3) MMP-9 与神经损伤: 在 CNS 感染中, MMP-9 的过度激活可能导致神经元和胶质细胞的损伤。MMP-9 通过降解细胞外基质和促进炎症细胞浸润, 直接或间接地破坏神经细胞的结构和功能。此外, MMP-9 还可能通过激活凋亡相关信号通路, 诱导神经细胞死亡, 进一步加重 CNS 损伤。

3.1. MMP-9 与结核性脑膜炎

结核性脑膜炎(TBM)是一种结核分枝杆菌所致的感染性中枢神经系统性疾病, 早期症状不明显, 并且发展迅速, 临床诊疗较为困难。既往多采用头颅 CT、MRI、涂片检查、脑脊液细菌培养和脑膜脑组织活检等手段进行诊断, 但头颅 CT、MRI 检查特异性不足, 涂片检查敏感性欠佳、漏诊率较高、耗时较长, 脑膜脑组织活检危险性较大。结核性脑膜炎在疾病发生、发展中最主要的病理反应是大量的炎症反应和 BBB 的破坏, 其中 MMPs 在其中扮演着重要的角色[34]。

在一项基于 185 例 TBM 患者的研究表明, TBM 患者的脑脊液(CSF)中 MMP-9、INF- γ 、ADA 和 ESAT-6 的表达含量更高, 并且重症者高于轻症者, TBM 患者预后良好者脑脊液 MMP-9、INF- γ 、ADA 和 ESAT-6 水平均高于预后不良者, 复发者脑脊液 ESAT-6、ADA、INF- γ 和 MMP-9 水平高于未复发者[35]。在另一项研究中表明 MMP-9 和 MMP-2 在 TBM 的病理生理学中起作用, 与对照组和其他脑膜炎患者相比, TBM 患者的脑脊液中发现 MMP-9 和 MMP-2 的表达含量更高, 并且它们含量越高, 患者相关预后越差[36]。Sharada Mailankody [37]等人研究发现, TBM 患者脑脊液中 MMP-9 含量与入院患者格拉斯哥昏迷量表(glasgow comascale, GCS)评分显著相关且为正相关, 表明其含量升高时, 患者的意识水平可能更好。Shahnawaz Majeed [38]等人通过建立 TBM 小鼠模型, 并给予 MMP-9 抑制剂, 发现当 MMP-9 抑制后, TBM 小鼠长期神经行为结果包括感觉运动功能和海马体相关的空间学习和记忆得到改善。也有相关小鼠研究表明 MMP-9 的升高对宿主抗结核分枝杆菌感染起到一定的保护作用。因此, 对于 MMP-9 在 TBM 疾病中的作用, 我们应保持一个审慎的态度。

3.2. MMP-9 与病毒性脑膜炎

病毒性脑(膜)炎(viral meningitis, VM)是由病毒感染引起的中枢神经系统炎症性疾病。病毒性脑炎主要指病毒感染脑实质而引起其炎症性病变。病毒性脑膜炎主要指病毒累及软脑膜使其出现弥漫性炎症, 是无菌性脑膜炎最常见的形式。病毒在 CNS 中的复制可导致细胞机械和功能的短暂或永久性损伤以及神经细胞死亡[39]。病原体可以通过两种主要机制通过血行传播到达脑脊液, 第一个机制是感染免疫细胞, 免疫细胞进一步将病原体携带到 CNS; 第二个机制为病毒及其相关产物穿过毛细血管, 作为游离病原体进入脑脊液[40]。病毒性脑膜炎早期病变主要围绕脑血管, 之后可出现局部或广泛性的神经细胞坏死及胶质细胞增生等。

病毒性脑膜炎多发于儿童, 病情进展迅速, 易引起癫痫、智力障碍和视网膜病变等后遗症, 对患儿预后造成不良影响[41] [42]。

周瑜等[43]研究也发现, 疱疹病毒型脑炎患者的脑脊液中也存在 MMP9 的表达升高。本研究结果发现, 病毒性脑炎及细菌性脑膜炎患儿的血清及脑脊液中均存在 MMP9、TIMP1 表达及二者比值的异常升高, 与现有研究结论一致。Liza Lind 等[44]发现水痘带状疱疹病毒中中枢神经系统感染患者的脑脊液中趋化因子和 MMPs 均升高。也有研究表明[45]用犬瘟热病毒(canine distemper virus, CDV)感染小鼠后, 病毒几乎只在神经元中复制, 并具有独特的表达模式(皮质、下丘脑、单胺能核、海马和脊髓), 而且相关区域的炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 及 MMP-9 的含量显著增加, 提示中枢神经系统中的病毒复制与炎症细胞因子的产生以及这些细胞因子的生成与 MMP-9 存在着密切的关系。这些都表明了中枢神经系统病毒性感染与某些 MMPs 密不可分。

3.3. MMP-9 与细菌性脑膜炎

细菌性脑膜炎(bacterial meningitis, BM)是一种严重的中枢神经系统感染性疾病,感染导致颅内压升高进而发生脑疝等危及患者生命[46]。随着医学的发展 BM 患者病死和致残率虽有所下降,但 50%以上的感染患者因神经元损伤而遗留智力、学习及记忆能力等认知功能障碍的后遗症[47]。

在宿主体内,病原菌黏附聚集在脑微血管内皮细胞上,通过破坏内皮细胞之间的紧密连接蛋白,引起 BBB 通透性变化,进入中枢神经系统。同时,病原菌进入 CNS 后,使脑组织和血管壁发生炎症反应,毛细血管内皮损伤使 BBB 通透性增加,进一步加强免疫应答反应、炎性小体及相关信号通路活化,分泌大量的细胞因子和趋化因子及其他的代谢产物(如活性氧),进一步破坏 BBB,最终引发细菌性脑膜炎[48]。

发生 BM 时, MMP-9 溶解细胞外基质、参与破坏血脑屏障等是造成组织损伤的重要机制[49]。Kim 等[50]研究证实 BM 模型脑脊液中 MMP-9 的水平明显升高,其表达量的高低与脑损伤呈正相关,且 MMP-9 的产生与氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生相关。在一项针对儿童的临床研究[51]中发现,细菌性脑膜炎患儿血清 MMP-9 水平显著高于病毒性脑炎组。相关研究[52]报道,在细菌性脑膜炎急性期, MMP-9 可能增强 BBB 的通透性,诱导 BBB 破裂,导致鞘内侵袭,进一步导致基底膜损伤。Okko Savonius 等[53]研究发现脑脊液 MMP-9 含量在细菌性脑膜炎中强烈上调,入院时 MMP-9 水平升高与严重疾病和死亡风险增加相关,且肺炎链球菌和流感嗜血杆菌引起的脑膜炎之间存在显著差异。这些结果都说明 MMP-9 可能参与 CNS 感染疾病的进展,同时对细菌性脑膜炎的诊断具有一定的意义。

3.4. MMP-9 与其他中枢神经系统感染性疾病

脑脓肿、单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)等作为临床较为常见的中枢神经系统感染性疾病, MMP-9 在其发病过程中也有一定的意义。在脑脓肿等细菌感染或创伤性损伤中, MMP-9 通过分解微血管基底膜成分(如 IV 型胶原),加剧血管源性脑水肿。研究显示,大鼠脑损伤后早期即出现基底膜溶解和红细胞外渗,伴随 MMP-9 表达逐渐增强。这种基底膜缺失不仅导致血管完整性丧失,还可能引发继发性缺血和炎症细胞浸润,进一步加重脑组织损伤。此外, MMP-9 的动态变化与脑水肿程度呈正相关,提示其可作为疾病进展的生物标志物。在单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)中, MMP-9 的高表达与血脑屏障通透性增加密切相关。动物实验表明, HSV-1 感染后第 3 天和第 7 天,脑组织中 MMP-9 活性显著升高,且其来源主要为激活的小胶质细胞。MMP-9 通过降解基底膜成分(如 IV 型胶原),导致血脑屏障结构破坏,表现为伊文斯蓝渗出和脑水肿加重。抑制 MMP-9(如使用 BB-94)可显著降低 BBB 通透性,提示其作为治疗靶点的潜力。类似机制也见于其他病毒性脑炎,可能与神经炎症的放大和继发性脑损伤相关。

4. 展望

综上所述,在中枢神经系统感染性疾病中, MMP-9 扮演着重要的角色。在生理情况下, MMPs 的表达伴随着机体的生长发育逐渐下降;在病理情况下, MMPs 的表达逐渐上升,对机体产生破坏,加速疾病的进展。目前为止,关于 MMP-9 在中枢神经系统感染性疾病中的作用的研究相对较少,作用机制尚不完全明确,仍需继续深入研究,以期为相关疾病的治疗提供一个新的方向。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金。

参考文献

- [1] He, L., Kang, Q., Chan, K.I., Zhang, Y., Zhong, Z. and Tan, W. (2023) The Immunomodulatory Role of Matrix Metal-

- loproteinases in Colitis-Associated Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1093990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1093990>
- [2] Beroun, A., Mitra, S., Michaluk, P., Pijet, B., Stefaniuk, M. and Kaczmarek, L. (2019) MMPs in Learning and Memory and Neuropsychiatric Disorders. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 3207-3228. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03180-8>
- [3] Son, J., Parveen, S., MacPherson, D., Marciano, Y., Huang, R.H. and Ulijn, R.V. (2023) MMP-Responsive Nanomaterials. *Biomaterials Science*, **11**, 6457-6479. <https://doi.org/10.1039/d3bm00840a>
- [4] Jabłońska-Trypuć, A., Matejczyk, M. and Rosochacki, S. (2016) Matrix Metalloproteinases (MMPs), the Main Extracellular Matrix (ECM) Enzymes in Collagen Degradation, as a Target for Anticancer Drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31**, 177-183. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1161620>
- [5] Bassiouni, W., Ali, M.A.M. and Schulz, R. (2021) Multifunctional Intracellular Matrix Metalloproteinases: Implications in Disease. *The FEBS Journal*, **288**, 7162-7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
- [6] Al-Otaibi, A.M., Al-Gebaly, A.S., Almeer, R., Albasher, G., Al-Qahtani, W.S. and Abdel Moneim, A.E. (2022) Melatonin Pre-Treated Bone Marrow Derived-Mesenchymal Stem Cells Prompt Wound Healing in Rat Models. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article ID: 112473. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112473>
- [7] Kumar, G.B., Nair, B.G., Perry, J.J.P. and Martin, D.B.C. (2019) Recent Insights into Natural Product Inhibitors of Matrix Metalloproteinases. *MedChemComm*, **10**, 2024-2037. <https://doi.org/10.1039/c9md00165d>
- [8] Scannevin, R.H., Alexander, R., Haarlander, T.M., Burke, S.L., Singer, M., Huo, C., *et al.* (2017) Discovery of a Highly Selective Chemical Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) That Allosterically Inhibits Zymogen Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 17963-17974. <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.806075>
- [9] Barkhash, A.V., Yurchenko, A.A., Yudin, N.S., Ignatieva, E.V., Kozlova, I.V., Borishchuk, I.A., *et al.* (2018) A Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) Gene Single Nucleotide Polymorphism Is Associated with Predisposition to Tick-Borne Encephalitis Virus-Induced Severe Central Nervous System Disease. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, **9**, 763-767. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.010>
- [10] Xu, R., Chen, M., Liang, W., Chen, Y. and Guo, M. (2020) Zinc Deficiency Aggravation of ROS and Inflammatory Injury Leading to Renal Fibrosis in Mice. *Biological Trace Element Research*, **199**, 622-632. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02184-x>
- [11] Vandooren, J., Van den Steen, P.E. and Opdenakker, G. (2013) Biochemistry and Molecular Biology of Gelatinase B or Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9): The Next Decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **48**, 222-272. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.770819>
- [12] Singh, D., Srivastava, S.K., Chaudhuri, T.K. and Upadhyay, G. (2015) Multifaceted Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs). *Frontiers in Molecular Biosciences*, **2**, Article 19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00019>
- [13] Hey, S., Ratt, A. and Linder, S. (2022) There and Back Again: Intracellular Trafficking, Release and Recycling of Matrix Metalloproteinases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1869**, Article 119189. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119189>
- [14] Lewin, S., Hunt, S. and Lambert, D.W. (2020) Extracellular Vesicles and the Extracellular Matrix: A New Paradigm or Old News? *Biochemical Society Transactions*, **48**, 2335-2345. <https://doi.org/10.1042/bst20200717>
- [15] Hansen, N.U.B., Genovese, F., Leeming, D.J. and Karsdal, M.A. (2015) The Importance of Extracellular Matrix for Cell Function and in Vivo Likeness. *Experimental and Molecular Pathology*, **98**, 286-294. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.01.006>
- [16] Ingber, D.E. (2006) Mechanical Control of Tissue Morphogenesis during Embryological Development. *The International Journal of Developmental Biology*, **50**, 255-266. <https://doi.org/10.1387/ijdb.052044di>
- [17] Theocharis, A.D., Skandalis, S.S., Gialeli, C. and Karamanos, N.K. (2016) Extracellular Matrix Structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **97**, 4-27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
- [18] Wang, X. and Khalil, R.A. (2018) Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*, **81**, 241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
- [19] Liu, M., Li, A. and Xiu, R. (2018) Research Progress on Matrix Metalloproteinases. *Chinese Journal of Pathophysiology*, **34**, 1914-1920. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2018.10.029>
- [20] Wang, T., Zhang, Y., Bai, J., Xue, Y. and Peng, Q. (2021) MMP1 and MMP9 Are Potential Prognostic Biomarkers and Targets for Uveal Melanoma. *BMC Cancer*, **21**, 1068. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08788-3>
- [21] Han, X., Boyd, P.J., Colgan, S., Madri, J.A. and Haas, T.L. (2003) Transcriptional Up-Regulation of Endothelial Cell Matrix Metalloproteinase-2 in Response to Extracellular Cues Involves Gata-2. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 47785-47791. <https://doi.org/10.1074/jbc.m309482200>
- [22] Itoh, Y. (2015) Membrane-Type Matrix Metalloproteinases: Their Functions and Regulations. *Matrix Biology*, **44**, 207-

223. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.004>
- [23] Nagel, H., Laskawi, R., Wahlers, A. and Hemmerlein, B. (2004) Expression of Matrix Metalloproteinases MMP-2, MMP-9 and Their Tissue Inhibitors TIMP-1, -2, and -3 in Benign and Malignant Tumours of the Salivary Gland. *Histopathology*, **44**, 222-231. <https://doi.org/10.1111/j.0309-0167.2004.01814.x>
- [24] Martin, R.M., Zimmermann, L.L., Huynh, M. and Polage, C.R. (2018) Diagnostic Approach to Health Care- and Device-Associated Central Nervous System Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, **56**. <https://doi.org/10.1128/jcm.00861-18>
- [25] Overturf, G.D. (2005) Defining Bacterial Meningitis and Other Infections of the Central Nervous System. *Pediatric Critical Care Medicine*, **6**, S14-S18. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000161933.42822.86>
- [26] Sanchez-Cano, F., Hernández-Kelly, L.C. and Ortega, A. (2021) The Blood-Brain Barrier: Much More than a Selective Access to the Brain. *Neurotoxicity Research*, **39**, 2154-2174. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00431-0>
- [27] Rempe, R.G., Hartz, A.M. and Bauer, B. (2016) Matrix Metalloproteinases in the Brain and Blood-Brain Barrier: Versatile Breakers and Makers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 1481-1507. <https://doi.org/10.1177/0271678x16655551>
- [28] Myers, J.S., Hare, J. and Sang, Q.A. (2017) A Simple Adaptable Blood-Brain Barrier Cell Model for Screening Matrix Metalloproteinase Inhibitor Functionality. In: Galea, C., Ed., *Matrix Metalloproteases*, Springer, 287-296. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6863-3_16
- [29] Bruschi, F. and Pinto, B. (2013) The Significance of Matrix Metalloproteinases in Parasitic Infections Involving the Central Nervous System. *Pathogens*, **2**, 105-129. <https://doi.org/10.3390/pathogens2010105>
- [30] Roine, I., Pelkonen, T., Lauhio, A., Lappalainen, M., Cruzeiro, M.L., Bernardino, L., *et al.* (2015) Changes in MMP-9 and TIMP-1 Concentrations in Cerebrospinal Fluid after 1 Week of Treatment of Childhood Bacterial Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, **53**, 2340-2342. <https://doi.org/10.1128/jcm.00714-15>
- [31] Aung, L.L., Mouradian, M.M., Dhib-Jalbut, S. and Balashov, K.E. (2015) MMP-9 Expression Is Increased in B Lymphocytes during Multiple Sclerosis Exacerbation and Is Regulated by MicroRNA-320a. *Journal of Neuroimmunology*, **278**, 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.11.004>
- [32] Baranger, K., Marchalant, Y., Bonnet, A.E., Crouzin, N., Carrete, A., Paumier, J., *et al.* (2015) MT5-MMP Is a New Pro-Amyloidogenic Proteinase That Promotes Amyloid Pathology and Cognitive Decline in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 217-236. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1992-1>
- [33] Kaminari, A., Giannakas, N., Tzinia, A. and Tsilibary, E.C. (2017) Overexpression of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Rescues Insulin-Mediated Impairment in the 5XFAD Model of Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 683. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00794-5>
- [34] 李军霞, 赵青, 何红彦, 等. 基质金属蛋白酶-9 与血脑屏障和结核性脑膜炎[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 463-467.
- [35] 杨泽伟, 冯飞, 杨颖, 等. 脑脊液 ESAT-6、ADA、INF- γ 、MMP-9 检测在结核性脑膜炎诊断及转归中的应用价值[J]. 山东医药, 2018, 58(18): 56-58.
- [36] Lee, K.Y., Kim, E.H., Yang, W.S., Ryu, H., Cho, S., Lee, B.I., *et al.* (2004) Persistent Increase of Matrix Metalloproteinases in Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis. *Journal of the Neurological Sciences*, **220**, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.02.008>
- [37] Mailankody, S., Dangeti, G.V., Soundravally, R., Joseph, N.M., Mandal, J., Dutta, T.K., *et al.* (2017) Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinase 9 Levels, Blood-Brain Barrier Permeability, and Treatment Outcome in Tuberculous Meningitis. *PLOS ONE*, **12**, e0181262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181262>
- [38] Majeed, S., Radotra, B.D. and Sharma, S. (2016) Adjunctive Role of MMP-9 Inhibition along with Conventional Anti-tubercular Drugs against Experimental Tuberculous Meningitis. *International Journal of Experimental Pathology*, **97**, 230-237. <https://doi.org/10.1111/iep.12191>
- [39] 周瑜, 曾艳平, 周琴, 等. 卡托普利对单纯疱疹病毒性脑炎小鼠基质金属蛋白酶-9 的表达及神经功能转归的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(1): 42-45.
- [40] Kohil, A., Jemmieh, S., Smatti, M.K. and Yassine, H.M. (2021) Viral Meningitis: An Overview. *Archives of Virology*, **166**, 335-345. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04891-1>
- [41] 缪梓萍, 严菊英, 孙逸, 等. 浙江省 2002-2018 年病毒性脑膜炎病原学与分子流行病学特征[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(4): 562-566.
- [42] 柳旒, 李沫民, 韩旭. 儿童肠道病毒性脑炎的临床特点及预后分析[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(1): 75-78.
- [43] 周瑜, 曾艳平, 罗瑛, 等. MMP-9 及 MCP-1 在单纯疱疹病毒性脑炎患者脑脊液中的表达及意义[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(3): 188-191.

- [44] Wright, W.F., Pinto, C.N., Palisoc, K. and Baghli, S. (2019) Viral (Aseptic) Meningitis: A Review. *Journal of the Neurological Sciences*, **398**, 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.050>
- [45] Khuth, S., Akaoka, H., Pagenstecher, A., Verlaeten, O., Belin, M., Giraudon, P., *et al.* (2001) Morbillivirus Infection of the Mouse Central Nervous System Induces Region-Specific Upregulation of MMPs and TIMPs Correlated to Inflammatory Cytokine Expression. *Journal of Virology*, **75**, 8268-8282. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.17.8268-8282.2001>
- [46] Yau, B., Hunt, N.H., Mitchell, A.J. and Too, L.K. (2018) Blood-Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in *Streptococcus pneumoniae* Meningitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3555. <https://doi.org/10.3390/ijms19113555>
- [47] Liechti, F.D., Grandgirard, D. and Leib, S.L. (2015) Bacterial Meningitis: Insights into Pathogenesis and Evaluation of New Treatment Options: A Perspective from Experimental Studies. *Future Microbiology*, **10**, 1195-1213. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.43>
- [48] 曹蕊蕊, 贾凯翔, 方仁东. 链球菌突破血脑屏障的作用机制研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(12): 5311-5320.
- [49] 李玉美, 余资江, 罗时鹏, 等. 丹参酮 IIA 对细菌性脑膜炎大鼠海马区损伤的作用及机制[J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(11): 1343-1349, 1356.
- [50] Kim, Y., Cho, A.Y., Kim, H.C., Ryu, D., Jo, S.A. and Jung, Y. (2022) Effects of Natural Polyphenols on Oxidative Stress-Mediated Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Antioxidants*, **11**, Article 197. <https://doi.org/10.3390/antiox11020197>
- [51] 张世玲, 宋春兰, 成怡冰, 等. 儿童细菌性脑膜炎与病毒性脑炎临床及实验室检查特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6): 924-928.
- [52] Roine, I., Pelkonen, T., Bernardino, L., Lauhio, A., Tervahartiala, T., Lappalainen, M., *et al.* (2014) Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Concentrations in Childhood Bacterial Meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **33**, 675-679. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000249>
- [53] Savonius, O., Roine, I., Alassiri, S., Tervahartiala, T., Helve, O., Fernández, J., *et al.* (2019) The Potential Role of Matrix Metalloproteinases 8 and 9 and Myeloperoxidase in Predicting Outcomes of Bacterial Meningitis of Childhood. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 7436932. <https://doi.org/10.1155/2019/7436932>