

关晓芳,张道培. 基质金属蛋白酶与颅内动脉延长扩张症的病理机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(6): 159-166.

Guan XF, Zhang DP. Research advances in the pathogenesis of intracranial arterial dolichoectasia induced by matrix metalloproteinases [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(6): 159-166.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.06.017

基质金属蛋白酶与颅内动脉延长扩张症的 病理机制研究进展

关晓芳¹, 张道培^{2*}

(1.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450000;2.河南中医药大学第一附属医院脑病中心,郑州 450000)

【摘要】 颅内动脉延长扩张症(IADE)是一种表现为动脉延长、扩张和弯曲的动脉疾病,病理机制尚不明确。近年来的研究表明基质金属蛋白酶(MMPs)与IADE的发病密切相关。因此,本文从MMPs激活与IADE发生发展、MMPs激活与正性重构引起IADE的相关性、血流动力学改变、MMPs激活与IADE关系、IADE临床相关疾病与MMPs的关系4个方面对MMPs促进IADE的可能病理机制进行综述,为有效防治IADE提供更多潜在的治疗靶点。

【关键词】 颅内动脉延长扩张症;基质金属蛋白酶;椎基底动脉延长扩张症;正性重构;Willis环变异;颅内动脉瘤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 06-0159-08

Research advances in the pathogenesis of intracranial arterial dolichoectasia induced by matrix metalloproteinases

GUAN Xiaofang¹, ZHANG Daopei^{2*}

(1. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Intracranial arterial dolichoectasia (IADE) is a major arterial disease characterized by artery elongation, dilatation, and curvature. Although the pathological mechanism of IADE is unclear, recent studies have suggested a close relationship with matrix metalloproteinases (MMPs). This review summarizes the possible pathological mechanism of IADE induced by MMPs in terms of MMPs activation and the occurrence and development of IADE, the correlation between MMPs activation and positive remodeling causing IADE, and the relationship between hemodynamic changes, MMPs activation and IADE and between IADE-associated diseases and MMPs, to provide potential therapeutic targets for the effective prevention and treatment of IADE.

【基金项目】 河南省高等学校重点科研项目(22A320036);河南省科技研发计划联合基金(222301420080);河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY2023,2024ZY1008)。

【作者简介】 关晓芳(1991—),女,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合脑病的研究。E-mail:1129094840@qq.com

【通信作者】 张道培(1976—),男,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合脑病的研究。

E-mail:zhangdaopei89@163.com

【Keywords】 intracranial arterial dolichoectasia; matrix metalloproteinases; vertebrobasilar dolichoectasia; positive reconstruction; Willis mutation; intracranial aneurysm

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

颅内动脉延长扩张症 (intracranial arterial dolichoectasia, IADE) 是一种非动脉粥样硬化性的动脉病变, 表现为动脉的延长、扩张和弯曲。80% 的 IADE 累及后循环^[1], 称为椎基底动脉延长扩张症 (vertebrobasilar dolichoectasia, VBD)。目前 IADE 仍缺乏大规模流行病学资料, 根据文献报道, IADE 在普通人中患病率为 0.1% ~ 6.5%^[2-4], 但在缺血性脑卒中患者中患病率为 3% ~ 24%^[4-5]。IADE 可无临床症状, 也可表现为缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、脑出血、蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH)、三叉神经痛、面肌痉挛或阻塞性脑积水等^[3,6], 发生并发症后 5 年病死率为 36.2%^[2], 自然史较差, 致残率、致死率较高, 给患者及家庭、社会带来沉重的负担。

IADE 主要的病理改变为中膜弹性组织溶解、内部弹性层粘连蛋白变性和平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 迁移^[7-8], 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是参与这一病理生理变化的重要分子。MMPs 是由 SMC 分泌的 20 多种锌依赖性内蛋白酶家族, 作用于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 是参与炎症反应、ECM 重构、改变细胞-细胞和细胞-基质相互作用的主要蛋白水解酶组^[9], 已在巨噬细胞、中膜和内膜的平滑肌和肌成纤维细胞中发现^[10]。在组织水平上, 细胞外基质的炎症和重构可引起 IADE^[4,7], MMPs 的异常表达参与 IADE 病理生理过程, 可能是防治 IADE 的潜在靶点之一。然而 MMPs 介导动脉血管重构引起 IADE 的病理机制尚不明确。因此, 本文对 MMPs 促进 IADE 的可能病理机制进行综述。

1 MMPs 激活与 IADE 发生发展

1.1 MMPs 激活促进 IADE 的临床研究证据

目前, 在临床研究中已经发现 MMPs 激活促进 IADE 的初步证据。2016 年, 一项对 88 例头痛、眩晕患者的研究表明, 颈动脉弯曲组的 MMP-2 水平和动脉直径明显高于对照组, 提示 MMP-2

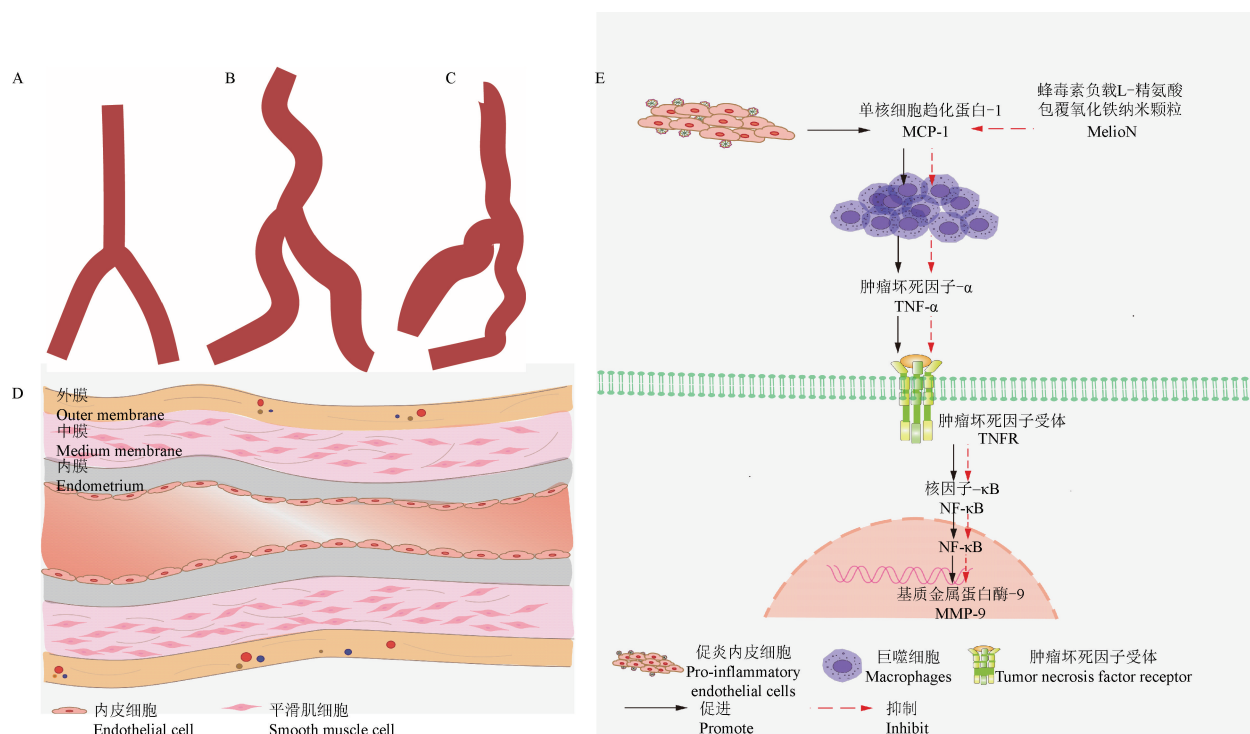
参与动脉的弯曲和扩张, 可能与降解肌层和内弹性膜使血清 MMP-2 水平升高, 进而激活炎症因子, 促进白细胞跨内皮转移有关^[11]。2019 年, 本课题组对 212 例眩晕患者的研究表明, 合并 VBD 患者的 MMP-9 水平显著高于无 VBD 患者, 提示 VBD 与 MMP-9 高水平有关, 可能与后循环缺血引起的血流动力学改变及血管正性重构有关^[12]。2022 年, MARQUEZ-ROMERO 等^[13]进行病例对照研究也证实, VBD 患者的血清 MMP-9 水平较高, 且与血管扩张程度呈正相关, 提示 MMP-9 可能为 VBD 的生物标志物。2022 年, LOPEZ-NAVARRO 等^[5]发现, 强力霉素可降低 IADE 患者 MMP-9 水平, 且治疗期间, 防止 IADE 进展。提示 MMP-9 参与 IADE 的发展, 为 MMPs 成为 IADE 的防治靶点提供了临床依据。

1.2 MMPs 激活促进 IADE 的基础研究证据

基础研究表明 MMPs 激活可促进 IADE 的发生发展。2021 年, VU 等^[2]构建 IADE 小鼠模型; 后应用蜂毒素负载 L-精氨酸包覆氧化铁纳米颗粒 (melittin-loaded L-arginine-coated iron oxide nanoparticle, MeLioN) 干预 IADE 的研究表明, IADE 小鼠动脉壁中 MMP-9 水平较高, MeLioN 治疗后 MMP-9 水平显著降低, 且动脉直径明显减小, 壁厚明显增大。可能与 MeLioN 阻断炎症和巨噬细胞之间的反馈通路, 恢复 ECM 平衡有关。具体病理机制为促炎内皮细胞促进单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的分泌引起巨噬细胞聚集, 激活肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 后通过肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 释放 MMP-9, 导致 IADE 形成。MeLioN 可抑制 TNF- α /NF- κ B 信号通路, 防止 IADE 形成, 为 MMPs 成为 IADE 的防治靶点提供了基础研究证据。见图 1。

1.3 颅外动脉扩张伴发 IADE 与 MMPs 表达

颅外动脉扩张性疾病可伴发 IADE, 如腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA)、冠状动脉



注: A: 正常椎基底动脉形态; B、C: IADE 椎基底动脉形态; D: IADE 血管内膜、中膜、外膜结构; E: IADE 病变血管中膜病理机制及 MelioN 作用机制。

图 1 MMP-9、炎症反应与 IADE 发生发展

Note. A, Normal vertebral artery morphology. B/C, IADE vertebral artery morphology. D, IADE vascular endometrium, medium membrane and outer membrane structures. E, Pathological mechanism of the medium membrane in IADE lesion vessels and the mechanism of action of MelioN.

Figure 1 MMP-9, inflammatory response and IADE development

扩张(ectasia of coronary arteries, ECA)、肾动脉扩张或肝动脉扩张^[5]。LOU 等^[14]发现,伴发 IADE 的中风患者,胸主动脉直径明显增大,同时可能患有冠状动脉扩张。它们有共同的血管危险因素,与 MMPs 激活密切相关,可发生于全身各动脉处,IADE 可能是全身动脉扩张的一部分^[15]。研究发现,IADE^[16]、ECA^[17]、AAA^[18]与 MMP-3、MMP-3/5A 等位基因相关。LIU 等^[19]用猪胰腺弹性蛋白酶诱导 C57BL/6J 小鼠 AAA 模型发现,AAA 模型小鼠平滑肌细胞、弹性蛋白缺失, MMP-9、MMP-2 水平较高。LI 等^[20]构建小鼠 AAA 模型,得出相似的研究结果。提示, MMPs 水平、MMP-3/5A 等位基因可能通过促进平滑肌细胞凋亡、弹性蛋白缺失与扩张性动脉疾病相关。

2 MMPs 激活与正性重构引起 IADE 的相关性

IADE 早期病理表现为动脉内弹性层破坏,在血液流动、机械拉伸作用下刺激巨噬细胞活

化,导致大量 MMPs 及炎症因子激活,后期可出现病理性颅内动脉正性重构^[21]。颅内动脉正性重构是指颅内大动脉向外扩张,导致管壁面积、直径增加的现象,为血管壁从正常状态向病理状态发展的适应过程^[22]。

2.1 炎症反应诱导的 MMPs 激活与颅内动脉正性重构

2.1.1 壳多糖酶 3 样蛋白 1 (chitinase-3 like-protein-1, CHI3L1) 诱导的 MMPs 激活与颅内动脉正性重构

颅内动脉正性重构与炎症反应有关, CHI3L1, 也称为 YKL-40, 是巨噬细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和星形胶质细胞分泌的循环炎症因子^[23], 可通过参与细胞炎性趋化, 调节巨噬细胞活化增加 MMP-9 的表达^[24]。高水平的 MMP-9 可影响平滑肌细胞在中膜的迁移, 导致颅内大动脉重构^[12], 为颅内动脉扩张提供病理基础。TANG 等^[25]对 110 例脑小血管病患者的研究发现, 动脉正性重构组血清 YKL-40 和 MMP-9 水平

更高;且两者的综合指标是颅内动脉正性重构的独立危险因素,其机制可能与 YKL-40 和 MMP-9 通过炎症反应参与颅内动脉正性重构有关。

2.1.2 多功能 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性激酶 II δ (multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II δ , CaMKII δ) 调节 MMPs 表达与颅内动脉正性重构

CaMKII 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,由钙/钙调蛋白复合物调节,有 CaMKII- α 、 β 、 γ 和 δ 四个基因编码。CaMKII δ 在内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核细胞中大量表达,可促进 SMC 增殖和迁移,并调节 MMP-9 的表达,与颅内动脉正性重构相关。野生型 C57/BL6、CaMKII $\delta^{-/-}$ 和 CaMKII δ M281, 282V 小鼠的研究表明, CaMKII $\delta^{-/-}$ 可降低 MMP-9 的表达,抑制颅内动脉正性重构^[26]。提示 CaMKII δ 可能是颅内动脉正性重构的潜在防治靶点。

2.1.3 载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB) 激活 MMPs 与颅内动脉正性重构

动脉正性重构可能与血脂代谢紊乱相关,脂蛋白经过氧化、去脂化,可激活炎症反应,被激活的炎症细胞分泌 MMP-9 等炎症因子,促进细胞外基质降解,血管壁向外扩张,导致血管正性重构。Apo 是血浆脂蛋白中的蛋白质部分,能够结合和运输血脂到机体各组织进行代谢和利用。apoB 及相关载脂蛋白 (apoAI、apoB/AI) 可激活 MMPs,与颅内动脉正性重构相关。WANG 等^[27]对 65 例缺血性脑卒中或 TIA 患者的横断面研究发现, apoB 和 apoB/AI 水平与颅内动脉正性重构呈显著正相关。提示脂质代谢紊乱、炎症反应可能为颅内动脉正性重构的治疗靶点。未来需要更多的研究探索脂质代谢紊乱、MMPs 与颅内动脉正性重构的关系。

2.1.4 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexins (proprotein convertase subtilisin/Kexins, PCSKs) 激活 MMPs 参与颅内动脉正性重构

PCSKs 是一个与脂质代谢、SMC、炎症、ECM 重塑和有丝分裂原相关的蛋白酶家族。既往研究表明 PCSK3、PCSK5、PCSK6、PCSK9 与炎症、MMPs 激活有关,可促进 SMC 表型转化、ECM 重塑,影响颅内动脉正性重构,特别是 PCSK6,是颅内动脉正性重构中控制 SMC 功能的关键蛋白酶,

可激活 MMP-2 和 MMP-14,参与颅内动脉正性重构^[28-29]。

2.2 MMPs 与动脉正性重构信号通路的关系

2.2.1 核受体 Nur77 抑制颈动脉正性重构

Nur77 属于 NR4A 核受体亚家族,参与细胞炎症反应、增殖、分化、凋亡、自噬等过程,通过 NF- κ B 信号通路起作用。应用 Nur77 转基因小鼠诱导颈动脉正性重构模型的研究表明,高水平的 Nur77 可抑制小鼠颈动脉正性重构,主要通过减少巨噬细胞积累和降低 MMPs 表达水平起作用^[30]。提示 Nur77 可通过 NF- κ B 信号通路影响炎症反应减少 MMPs 表达,抑制颈动脉正性重构,可能为颈动脉正性重构治疗的新靶点。

2.2.2 抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路可防止颅内动脉正性重构

TGF- β 信号通路与颅内动脉正性重构密切相关。2014 年,一项动物实验表明,SMC 中 TGF- β II 型受体 (transforming growth factor-B II receptor, Tgfr2) 的破坏可防止颈动脉正性重构,降低 MMP-9 水平^[31]。HUA 等^[32]认为在慢性缺氧状态下 MMP-2 参与脑血管正性重构,并通过 TGF- β_1 信号通路起作用。因此, TGF- β 信号通路及 MMPs 的表达水平可能与颅内动脉正性重构相关,为动脉正性重构防治提供了新的切入点和突破点。

2.2.3 抑制丝裂原活化激酶-c-Jun 氨基末端激酶 (mitogen-activated protein kinase-c-Jun N-terminal kinase, MAPK-JNK) 信号通路减轻颅内动脉正性重构

VBD 患者基底动脉迂曲部,可出现低剪切力,后激活 MAPK-JNK 信号通路,产生炎症级联反应,促进 MMPs 表达,降解细胞外基质和弹性蛋白,导致颅内动脉正性重构。而他汀类药物具有抗炎、抗凋亡作用,能抑制血管正性重构。2021 年,刘会等^[33]选用 SD 大鼠建立 VBD 模型发现, VBD 大鼠病变血管中 JNK、MMP-9 及巨噬细胞表达均明显增加,瑞舒伐他汀干预后,三者表达水平均降低,且有降低血管迂曲、扩张的趋势。由此可见, MAPK-JNK 信号通路参与 VBD 的发展,他汀类药物可抑制此通路及炎症反应,延缓 VBD 进展,为 VBD 发病机制的研究及治疗提供新的靶点。

3 血流动力学改变、MMPs 激活与 IADE

3.1 血流动力学改变激活 MMPs 与 IADE

血流动力学改变、MMPs 表达对 IADE 发生发展至关重要。以往研究认为,血流动力学改变是 IADE 的主要病理生理机制^[34]。高血流剪切力、明显的涡流、扩张动脉内血流方向改变、血流速度减慢等是 IADE 血流动力学异常的表现^[7,35]。当血流量的增加超过血管承受的阈值,还可导致血管明显的弯曲^[36]。SU 等^[37]对缺乏 MMP-9 编码基因小鼠的研究表明,MMP-9 基因的缺失可减少内皮细胞剪切力。MMP-9、内皮细胞对剪切力较敏感,推测血管剪切力的变化可导致 MMP-9 的异常表达。2009 年,OTA 等^[38]进行的动物实验表明,MMP-9 在血流动力学改变导致的血管正性重构中起关键作用;SB-3CT(MMPs 抑制剂)可降低小鼠 MMP-9 水平,减轻血管正性重构。对日本大白兔建立动静脉瘘模型发现,在血流诱导的动脉扩张过程中,高血流量和剪切力促进 MMP-2、MMP-9 的表达,从而降解细胞基底膜和内弹性层(internal elastic lamina, IEL),诱导动脉扩张^[39]。综上,血流动力学改变及其引发的 MMPs 异常表达共同起作用促进血管正性重构,为 IADE 提供病理基础。

3.2 Willis 环变异激活 MMPs 与 IADE

Willis 环变异易伴发 IADE 和颅内动脉瘤,宏观层面与血流动力学异常相关,微观层面与 MMPs 激活有关。LI 等^[40]对动脉瘤的研究发现,半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在 Willis 环的动脉瘤中广泛表达,且 SPARC 的表达与 MMP-2、-9 的表达呈正相关。提示 MMPs 可能参与 Willis 环的发生与发展。YAN 等^[41]构建小鼠颅内动脉瘤模型表明,血流动力学异常可通过激活基质细胞活性因子-1 α /CXC 趋化因子受体 4(stromal cell-derived factor-1 α /CXC chemokine receptor4, SDF-1 α /CXCR4)信号通路诱导 MMP-2 表达,促进颅内动脉瘤发生及发展。

YOKOI 等^[42]研究颅内动脉瘤的动物实验表明,TNF- α 抑制剂(依那西普)通过抑制 NF- κ B 信号通路及其下游分子 MMP-9,发挥对促炎状态的

抑制作用,减少 Willis 环动脉瘤的形成。提示 Willis 环动脉瘤的发生可能与血流动力学、炎症反应及其诱导的 MMPs 表达相关,为 Willis 环动脉瘤病理机制提供新的干预靶点。

4 IADE 临床相关疾病与 MMPs 的关系

4.1 缺血性脑卒中与 MMPs

4.1.1 脑梗死与 MMPs

IADE 可表现为缺血性脑卒中,病理机制可能包括血流动力学异常导致扩张的动脉节段内栓子脱落、原位血栓形成^[21]。有研究认为 MMPs 与缺血性脑卒中关系密切,发病机制与脑卒中后急性期血脑屏障损伤和脑细胞死亡有关^[43]。2024 年,WANG 等^[44]通过大脑中动脉闭塞法构建小鼠脑缺血再灌注模型发现,MMP-9、MMP-2 的表达水平随缺血时间延长而增加,与脑梗死体积呈正相关;而 MMP-3 表达水平则下降,与脑梗死面积呈负相关。提示 MMP-9、MMP-2 参与缺血性脑卒中的发生、发展,而 MMP-3 可修复脑组织损伤。HAMBLIN 等^[45]也发现 MMP-3 基因敲除小鼠缺血性脑卒中梗死面积更小、受损脑组织更少,其机制可能与调节神经炎症、细胞凋亡、上皮-间质转化和整合素信号通路相关基因表达,抑制血脑屏障破坏和缺血性再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤有关。

4.1.2 腔隙性脑梗死与 MMPs

IADE 可表现为腔隙性脑梗死,其主要病理基础是 IADE 造成穿支动脉扭曲闭塞、栓子阻塞、小动脉粥样硬化性病变及玻璃样变。腔隙性脑梗死的形成与慢性炎症反应和氧化应激促进 MMPs 表达有关^[46]。WALZ 等^[47]构建大鼠腔隙性脑梗死模型,并应用米诺环素和巴马司他(MMP 家族抑制剂)发现,中性粒细胞和小胶质细胞中 MMP-9 水平在模型组升高,应用抑制剂后可降低 MMP-9 水平,阻止腔隙性脑梗死形成。提示炎症反应介导的 MMP 升高可能参与腔隙性脑梗死的发生、发展。

4.2 脑出血与 MMPs

IADE 血管的扩张,动脉正性重构过程中血流动力学改变等可能导致血管破裂引起脑出血,脑出血与 MMPs 关系密切,2020 年,刘付锋等^[48]

制备雄性 Wistar 大鼠脑出血模型发现,脑出血大鼠血肿周围组织含水量、MMP-9 与基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of MMPs-1, TIMP-1) 水平显著增高,且含水量与 MMP-9、TIMP-1 表达水平呈正相关,可能与脑出血导致组织和血管损伤、MMP-9 破坏血脑屏障、TIMP-1 与 MMP-9 达到新平衡有关。

4.3 SAH 与 MMPs

IADE 继发动脉瘤形成和破裂可导致 SAH。SAH 与 MMPs 密切相关,左右等^[49]建立 AngII 诱导的 SAH 细胞模型发现,模型组细胞上清液 MMP-9 水平较高,可能通过激活 p38 MAPK 信号通路起作用,表明 AngII 促进炎症反应上调 MMP-9 表达,促进 SAH 发生、发展。一项病例对照研究发现,动脉瘤性蛛网膜下腔出血组血清 MMP-9 水平明显升高,且 MMP-9 基因启动子区域的 rs42512 基因多态性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血发病显著相关^[50]。表明 MMP-9 水平、基因多态性参与蛛网膜下腔出血的发生、发展。

4.4 三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 与 MMPs

IADE 异常扩张、弯曲的血管可引起神经-血管压迫症状,临床上以压迫第 V 或 VII 脑神经最为常见,表现为 TN^[6]。MMPs 参与 TN 的发病,YIN 等^[51]选用成年 CD-1 小鼠建立 TN 小鼠模型发现,MMP-9、MMP-2 水平在模型组增加,白藜芦醇干预后,可降低 MMP-9 和 MMP-2 的表达水平,并减轻疼痛症状,其机制可能与调节 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)-4/NF- κ B 信号通路,改善神经炎症有关。

4.5 脑积水与 MMPs

IADE 异常的血管延长、扩张可影响脑脊液循环通路,进而引起脑积水^[6]。脑积水与 MMPs 关系密切,ZHANG 等^[52]构建 SD 大鼠脑积水模型,后用 ELISA 检测脑脊液 MMPs 水平发现,脑积水大鼠 MMP-9 表达水平明显升高,可能与 MMP-9 影响 ECM 的沉积和降解平衡参与脑积水形成有关。

5 结语

IADE 发病机制尚未阐明,缺乏有效的治疗方法。多因素造成 MMPs 的激活及其诱导的血管

正性重构可能与 IADE 的发生、发展有关,CaMKII δ 、apoB、TNF- α 、NF- κ B、SPARC、YKL-40 等可能是 IADE 发生发展的重要调控因子。MMPs 可能是架起 IADE 与其临床相关疾病发生、发展的桥梁和需要干预的靶标分子之一。未来还需要更多高质量的临床研究和基础研究来阐明 IADE 与 MMPs 之间的确切关系,为有效防治 IADE 提供更多的证据和干预靶点。

参考文献:

- [1] YIN K, LIANG S, TANG X, et al. The relationship between intracranial arterial dolichoectasia and intracranial atherosclerosis [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 200: 106408.
- [2] VU H D, HUYNH P T, RYU J, et al. Melittin-loaded iron oxide nanoparticles prevent intracranial arterial dolichoectasia development through inhibition of macrophage-mediated inflammation [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(14): 3818-3836.
- [3] 徐蕾,董敏,刘芳,等.老年无症状颅内动脉延长扩张症与脑小血管病综合评分的相关性[J].中国神经免疫学与神经病学杂志,2024,31(4):271-287.
XU L, DONG M, LIU F, et al. Correlation between intracranial arterial dolichoectasia and total small vessel disease score in older asymptomatic patients [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2024, 31(4): 271-287.
- [4] THIANKHAW K, OZKAN H, AMBLER G, et al. Relationships between intracranial arterial dolichoectasia and small vessel disease in patients with ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol, 2024, 271(2): 772-781.
- [5] LOPEZ-NAVARRO E R, PARK S, WILLEY J Z, et al. Dolichoectasia: a brain arterial disease with an elusive treatment [J]. Neurol Sci, 2022, 43(8): 4901-4908.
- [6] 李正斌,杨文桢,杨宝慧,等.椎-基底动脉延长扩张症的诊疗进展[J].立体定向和功能神经外科杂志,2023,36(6):369-375.
LI Z B, YANG W Z, YANG B H, et al. Progress in diagnosis and treatment of vertebrobasilar artery ectasia [J]. Chin J Stereotact Funct Neurosurg, 2023, 36(6): 369-375.
- [7] CHEN Z, ZHANG S, DAI Z, et al. Recurrent risk of ischemic stroke due to Vertebrobasilar Dolichoectasia [J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 163.
- [8] CAO Y, ZHANG D D, MU J Y, et al. Different types of circulatory inflammatory biomarkers associated with cerebral arterial atherosclerosis and dolichoectasia [J]. Cerebrovasc Dis, 2022, 51(5): 655-662.

- [9] ROMI F, HELGELAND G, GILHUS N E. Serum levels of matrix metalloproteinases; implications in clinical neurology [J]. *Eur Neurol*, 2012, 67(2): 121–128.
- [10] GRIFFIN M O, FRICOVSKY E, CEBALLOS G, et al. Tetracyclines; a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(3): C539–C548.
- [11] ARSLAN Y, ARSLAN İ B, PEKÇEVİK Y, et al. Matrix metalloproteinase levels in cervical and intracranial carotid dolichoarteriopathies [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2153–2158.
- [12] ZHANG D P, PENG Y F, ZHANG H L, et al. Basilar artery tortuosity is associated with white matter hyperintensities by TIMP-1 [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 836.
- [13] MARQUEZ-ROMERO J M, DÍAZ-MOLINA R, HERNÁNDEZ-CURIEL B C, et al. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 serum levels in patients with vertebrobasilar dolichoectasia with and without stroke; case-control study [J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(6): 1187–1193.
- [14] LOU M, CAPLAN L R. Vertebrobasilar dilatative arteriopathy (dolichoectasia) [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 121–133.
- [15] BRINJIKJI W, NASR D M, FLEMMING K D, et al. Clinical and imaging characteristics of diffuse intracranial dolichoectasia [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(5): 915–922.
- [16] PICO F, JACOB M P, LABREUCHE J, et al. Matrix metalloproteinase-3 and intracranial arterial dolichoectasia [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 508–515.
- [17] LAMBLIN N, BAUTERS C, HERMANT X, et al. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(1): 43–48.
- [18] DEGUARA J, BURNAND K G, BERG J, et al. An increased frequency of the 5A allele in the promoter region of the MMP3 gene is associated with abdominal aortic aneurysms [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(24): 3002–3007.
- [19] LIU H, TIAN K, XIA C, et al. Kunming mouse strain is less susceptible to elastase-induced abdominal aortic aneurysms [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(1): 72–80.
- [20] LI M, WEI P, LI K, et al. The incidence rate and histological characteristics of intimal hyperplasia in elastase-induced experimental abdominal aortic aneurysms in mice [J]. *Anim Model Exp Med*, 2024, 7(3): 388–395.
- [21] 汪训粉, 张敏, 张志翔, 等. 颅内动脉延长扩张症与急性缺血性脑卒中患者 TOAST 分型的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(11): 1159–1163.
- WANG X F, ZHANG M, ZHANG Z X, et al. Correlation between intracranial arterial dolichoectasia and TOAST classification in patients with acute ischemic stroke [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2022, 24(11): 1159–1163.
- [22] JAMINON A, REESINK K, KROON A, et al. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5694.
- [23] YEO I J, LEE C K, HAN S B, et al. Roles of chitinase 3-like 1 in the development of cancer, neurodegenerative diseases, and inflammatory diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 203: 107394.
- [24] BATINIC K, HÖBAUS C, GRUJICIC M, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 557–563.
- [25] TANG M, ZHOU D, HE J, et al. Chitinase-3 like-protein-1, matrix metalloproteinase-9 and positive intracranial arterial remodelling [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1154116.
- [26] SCOTT J A, KLUTHO P J, EL ACCAOUI R, et al. The multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II δ (CaMKII δ) regulates arteriogenesis in a mouse model of flow-mediated remodeling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71550.
- [27] WANG S, LI Z, LI X, et al. Plasma ApoB/AI: an effective indicator for intracranial vascular positive remodeling [J]. *J Neurol Sci*, 2022, 436: 120226.
- [28] RYKACZEWSKA U, SUUR B E, RÖHL S, et al. PCSK6 is a key protease in the control of smooth muscle cell function in vascular remodeling [J]. *Circ Res*, 2020, 126(5): 571–585.
- [29] PUNCH E, KLEIN J, DIABA-NUHOHO P, et al. Effects of PCSK9 targeting: alleviating oxidation, inflammation, and atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(3): e023328.
- [30] BONTA P I, MATLUNG H L, VOS M, et al. Nuclear receptor Nur77 inhibits vascular outward remodelling and reduces macrophage accumulation and matrix metalloproteinase levels [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3): 561–568.
- [31] GAO F, CHAMBON P, TELLIDES G, et al. Disruption of TGF- β signaling in smooth muscle cell prevents flow-induced vascular remodeling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(1): 245–250.
- [32] HUA Y, ZHANG W, XIE Z, et al. MMP-2 is mainly

- expressed in arterioles and contributes to cerebral vascular remodeling associated with TGF- β 1 signaling [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(3): 317-325.
- [33] 刘会, 张春燕, 曹晓雨, 等. 椎基底动脉延长扩张症大鼠 JNK、MMP-9 和 MAC387 的表达及瑞舒伐他汀的干预作用 [J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(7): 662-667.
- LIU H, ZHANG C Y, CAO X Y, et al. Expressions of c-Jun N-terminal kinase, matrix metalloproteinase-9 and macrophage marker MAC387 in rats with vertebrobasilar dolichoectasia and intervention effect of rosuvastatin [J]. *Chin J Neuromed*, 2021, 20(7): 662-667.
- [34] LIU H, SUN M, WU N, et al. TGF- β /Smads signaling pathway, Hippo-YAP/TAZ signaling pathway, and VEGF: Their mechanisms and roles in vascular remodeling related diseases [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(11): e1060.
- [35] ZHANG D P, YIN S, ZHANG H L, et al. Association between intracranial arterial dolichoectasia and cerebral small vessel disease and its underlying mechanisms [J]. *J Stroke*, 2020, 22(2): 173-184.
- [36] LI B, ZHOU B, ZHANG M Z, et al. Extensive intracranial arterial dolichoectasia involving distal branches of intracranial arteries: two cases report and review of the literature [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(11): 1133-1138.
- [37] SU J, PALEN D I, LUCCHESI P A, et al. Mice lacking the gene encoding for MMP-9 and resistance artery reactivity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(4): 1177-1181.
- [38] OTA R, KURIHARA C, TSOU T L, et al. Roles of matrix metalloproteinases in flow-induced outward vascular remodeling [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(9): 1547-1558.
- [39] SHO E, SHO M, SINGH T M, et al. Arterial enlargement in response to high flow requires early expression of matrix metalloproteinases to degrade extracellular matrix [J]. *Exp Mol Pathol*, 2002, 73(2): 142-153.
- [40] LI B, LI F, CHI L, et al. The expression of SPARC in human intracranial aneurysms and its relationship with MMP-2/-9 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58490.
- [41] YAN Y, XIONG J, XU F, et al. SDF-1 α /CXCR4 pathway mediates hemodynamics-induced formation of intracranial aneurysm by modulating the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(2): 276-286.
- [42] YOKOI T, ISONO T, SAITOH M, et al. Suppression of cerebral aneurysm formation in rats by a tumor necrosis factor- α inhibitor [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(5): 1193-1200.
- [43] JIANG H, HU J, HE P, et al. ADAMTS13 deficiency exacerbates neuroinflammation by targeting matrix metalloproteinase-9 in ischemic brain injury [J]. *Neuroreport*, 2024, 35(7): 447-456.
- [44] WANG D, SALEEM S, SULLIVAN R D, et al. Differences in acute expression of matrix metalloproteinases-9, 3, and 2 related to the duration of brain ischemia and tissue plasminogen activator treatment in experimental stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9442.
- [45] HAMBLIN M H, BOESE A C, MURAD R, et al. MMP-3 knockout induces global transcriptional changes and reduces cerebral infarction in both male and female models of ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7383.
- [46] 黄倩, 曾娇, 苟伟. 腔隙性脑梗死患者血清细胞因子水平与外周动脉弹性及舒张功能的关系 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(7): 410-412.
- HUANG Q, ZENG J, GOU W. Relationship between serum cytokine level and peripheral artery elasticity and diastolic function in patients with lacunar cerebral infarction [J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2020, 15(7): 410-412.
- [47] WALZ W, CAYABYAB F S. Neutrophil infiltration and matrix metalloproteinase-9 in lacunar infarction [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(9): 2560-2565.
- [48] 刘付锋, 孙远远, 陈景景, 等. 脑出血大鼠血肿周围脑组织含水量与 MMP-9、IL-6 及 TIMP-1 表达水平的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1652-1655.
- LIU F F, SUN Y Y, CHEN J J, et al. Correlations between the water content of brain tissue around hematoma and the expression levels of MMP-9, IL-6 and TIMP-1 in rats with intracerebral hemorrhage [J]. *Prog Mod Biomed*, 2020, 20(9): 1652-1655.
- [49] 左右, 赵庆锁, 罗史科, 等. 血管紧张素 II 调控基质金属蛋白酶 9 的表达在蛛网膜下腔出血发病中的机制研究 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(3): 473-477.
- ZUO Y, ZHAO Q S, LUO S K, et al. Mechanism of Ang II regulating MMP-9 expression in pathogenesis of SAH [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2020, 24(3): 473-477.
- [50] HU K, ZHOU D, AO X, et al. Correlation of MMP-9 gene polymorphisms with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its prognosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5): 1169-1175.
- [51] YIN Y, GUO R, SHAO Y, et al. Pretreatment with resveratrol ameliorate trigeminal neuralgia by suppressing matrix metalloproteinase-9/2 in trigeminal ganglion [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 339-347.
- [52] ZHANG S, CHEN D, HUANG C, et al. Expression of HGF, MMP-9 and TGF- β 1 in the CSF and cerebral tissue of adult rats with *Hydrocephalus* [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(6): 392-399.

[收稿日期] 2024-09-25