

MMPs在疼痛和吗啡耐受中的作用

林铭燕 洪炎国*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育和神经生物学重点实验室, 福州 350108)

摘要 基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类钙、锌依赖性内肽酶。MMPs共有28个成员,能降解细胞外基质的胶原成分,参与调控不同类型细胞的迁移、应激反应等。近年发现, MMP-9和MMP-2分别参与慢性神经损伤早期和后期痛觉高敏的形成和维持,是产生神经病理性痛的重要机制。此外,急性和慢性吗啡应用后也诱发MMP-9和MMP-2生成,减弱其镇痛作用,参与导致吗啡药物耐受。这些发现不但促进了疼痛机制理论的阐明,而且为治疗疼痛和阿片类药物副作用提供了新的路径。

关键词 基质金属蛋白酶; 神经病理性痛; 炎症反应; 吗啡耐受

Role of Matrix Metalloproteinases in Pain and Morphine Tolerance

Lin Mingyan, Hong Yanguo*

(Provincial Key Laboratory of Developmental Biology and Neuroscience, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract The matrix metalloproteinases (MMPs) constitute a family of both zinc- and calcium-dependent endopeptidases. The MMPs include 28 MMP members, function in degrading the extracellular matrix collagen components and regulating different types of cells migration and stress response. Studies show that after chronic nerve injury, MMP-9 and MMP-2 are involved in the formation and maintenance of hyperalgesia, which is an important mechanism for inducing neuropathic pain. Besides, acute or chronic morphine application induces an increase of MMP-9 and MMP-2, which can weaken the analgesic effect of morphine and then lead to opioid tolerance. These findings not only contribute to elucidate the mechanism of pain theory, but also provide a new path for the treatment of pain and opioid side effects.

Key words MMPs; neuropathic pain; inflammatory response; morphine tolerance

基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类在生长发育、组织损伤后基质重塑过程中所必需的蛋白水解酶^[1-2]。神经系统损伤后, MMPs能够通过降解基底膜打破血脑屏障^[3-5], 并且引起氧化应激反应^[6]、神经脱髓鞘^[4]、白细胞异常流动以及神经炎症反应^[3-4,7]。MMPs降解基底膜的特性具有临床意义, 该特性可以被用于促使外周药

物突破血脑屏障进入到中枢神经系统, 加强药物的治疗作用。如已发现, MMPs的成员之一MMP-9能够通过使外周神经束膜屏障紧密连接蛋白降解, 从而增强外周阿片类药物的镇痛作用^[8]。近年研究表明, MMPs参与炎性和神经病理性疼痛的形成, 对抗阿片的镇痛作用, 很快成为疼痛研究的新热点。本文就MMPs与疼痛和阿片类药物作用的关系作一综述。

收稿日期: 2014-04-25 接受日期: 2014-08-26

国家自然科学基金(批准号: 31171072、31371124)和教育部博士点基金博导类课题(批准号: 20113503110001)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22868211, E-mail: yhong@fjnu.edu.cn

Received: April 25, 2014 Accepted: August 26, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31171072, 31371124) and Doctoral Fund of Ministry of Education Doctoral Subject (Grant No.20113503110001)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868211, E-mail: yhong@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2014-12-01 16:18 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.12.0143.html>

1 MMPs成员的基本生物学特征

MMPs是一类锌、钙依赖性的内肽酶,主要功能是降解全身各种组织的细胞外基质。MMPs也能水解基质以外的蛋白,如趋化因子、生长因子和细胞外表面受体等^[9]。MMPs对于多种蛋白的水解作用能够影响细胞一系列的生理功能,如细胞迁移、生长因子活性的调节、炎症和细胞内信号传递等^[1-2]。

1.1 MMPs的分类及结构

自从1962年Gross和Lapiere报道胶原酶以来,MMPs已分离出28个成员,分别被命名为MMP-1

至MMP-28^[10-11]。根据蛋白结构及其作用底物的不同,MMPs成员可分成5类:(1)胶原酶;(2)明胶酶,也称IV型胶原酶,包括明胶酶A(MMP-2)和明胶酶B(MMP-9);(3)膜型基质金属蛋白酶(membrane type MMPs, MT-MMPs);(4)基质溶解素;(5)其他MMPs,作用较特殊,不能归类于上述4种MMPs^[1-2,10](表1)。

MMPs成员一般含有下列基本结构:(1)疏水信号肽与N-末端前肽结构域,其中N-末端前肽结构域主要作用是保持酶原的稳定;(2)内部催化结构域,含有锌离子结合位点,是酶催化作用得到发挥的关键因素;(3)铰链区与C-末端类血红素结合蛋白结构域,

表1 基质金属蛋白酶家族

Table 1 The matrix metalloproteinase family

酶 Enzymes	MMP编号 MMP No.	主要底物 The main substrates
Collagenase	MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18	Collagen I, II, III, VII, X in the connective tissue
Gelatinase		
Gelatinase A	MMP-2	Gelatin, collagen I, IV, V, VII, X, XI, elastin, aggrecan, fibronectin, laminin, tenascin, progelatinase B
Gelatinase B	MMP-9	Gelatin, collagen IV、V、XI, aggrecan, elastin, entactin, vitronectin
MT-MMP		Present on the cell surface, degradation of the matrix, activation of MMP-2 and MMP-13
MT1-MMP	MMP-14	Collagen I, II, III, fibronectin protein, laminin-1, dermatan sulfate proteoglycan, vitronectin, tenascin, progelatinase A, procollagenase 3
MT2-MMP	MMP-15	Collagen I, II, III, progelatinase A, procollagenase 3, proteoglycan, tenascin
MT3-MMP	MMP-16	Collagen I, II, III, progelatinase A
MT4-MMP	MMP-17	Collagen I, II, III
MT5-MMP	MMP-24	Collagen I, II, III
MT6-MMP	MMP-25	Collagen I, II, III
Matrilysin	MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, MMP-26	Fibronectin, laminin, elastin, glycoprotein protein, Collagen IV, IX, N,C-terminal peptide of collagen I, II, III
Other MMPs	MMP-4, MMP-5, MMP-6 MMP-12 MMP-19 MMP-20 MMP-21 MMP-22, MMP-23 MMP-27 MMP-28	Unknown Elastin, extracellular matrix molecules Basement membrane components, play a role in rheumatoid arthritis Enamel, enamel protein Gelatin, specific role is unclear Unknown Gelatin, casein Unknown

较链区位于催化结构域与类血红素结合蛋白结构域之间,类血红素结合蛋白结构域与酶的底物特异性有关;(4)跨膜结构域,此结构只存在于MT-MMPs中,有将MT-MMPs固定于细胞膜上的作用。新合成的MMPs以酶原的形式存在,其催化位点的锌离子与半胱氨酸残基的前肽区呈结合状态,不具有生物学活性。只有去除前肽结构域,将活性催化位点暴露出来后,MMPs才能被激活,发挥生物功能。

1.2 MMPs的调节机制

生理状态下,组织中MMPs的表达量很低,但在病理情况下(如炎症时),炎性因子、趋化因子等诱导MMPs表达增加^[9],从而发挥作用。MMPs以无活性酶原的形式分泌,需经过活化调节才能发挥作用。MMPs的表达调节大致分为:基因水平调节、酶原活化调节和活化后调节^[9]。其中,转录后酶原的活化过程是MMPs发挥作用的重要环节。酶原MMPs的激活方式主要有3种:(1)直接被前体蛋白转化酶(如弗林)激活,包括MMP-11、MMP-27和MT-MMP等;(2)被丝氨酸蛋白酶(如uPA-纤溶酶系统或胰蛋白酶裂解掉前肽结构域)激活;(3)被已激活的MMPs所激活。例如,MMP-7前体被MMP-3激活,而MMP-7又可激活MMP-1及MMP-9前体^[12],MT1-MMP可激活MMP-13前体,MMP-13的激活又可激活MMP-9等^[13-14]。

1.3 MMPs的内源性抑制剂

机体内存在内源性的MMPs抑制剂,称组织基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMP)。迄今发现的TIMP有4种:TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3和TIMP-4。TIMP的N-末端结构域能直接抑制MMPs功能;其C-末端结构域具有调节不同蛋白质之间相互作用的功能,特别是调节与前体MMPs中类血红素结合蛋白结构域之间的相互作用^[15]。TIMP被激活后能够与MMPs的催化位点结合,形成紧密的1:1非共价复合物,从而抑制MMPs的活性^[9,15]。应注意的是,TIMP对MMPs除了发挥抑制作用外,还有其他作用,如TIMP-1结合到MMP-9前体后可预防其被MMP-3裂解。

2 MMPs与疼痛的关系

2.1 MMPs与神经病理性痛

神经病理性痛是临床常见的慢性疼痛,感染、创伤、手术、放射线、代谢性疾病、肿瘤化疗、神经毒性药物、神经受压缺血、炎症和肿瘤等原因侵

袭到中枢和外周神经,均可引起神经病理性痛,临床上表现为痛觉过敏、触诱发痛等。其发病机制尚不十分明了,但已知涉及中枢和外周两种机制。中枢机制是指中枢敏感化,即脊髓背角神经元兴奋性增高,导致对外周刺激的感受野增加,引发持续性疼痛^[16]。外周机制则是外周敏化,即外周神经损伤时初级伤害性感受神经元对伤害性刺激的感受阈值下降,表现出痛觉过敏^[17-18]。MMPs在中枢敏化和外周敏化的形成中都起重要作用,因中枢敏化和外周敏化的形成需要小胶质细胞和星形胶质细胞的参与,而胶质细胞活化和发挥功能的必要因素是存在于胶质细胞内MMPs介导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的激活^[19-21]。

2.1.1 MMPs与中枢神经病理性痛 MMPs特别是MMP-9和MMP-2参与了多种中枢神经系统疾病,如多发性硬化症、脑和脊髓外伤、癫痫和中风等。这些疾病直接或间接导致中枢神经系统细胞炎症和退化变性,引起神经病理性痛。在这些疾病中,MMP-9及MMP-2的表达量均增加^[22-25]。通过降解中枢神经系统中的细胞外基质,破坏血-脑屏障,从而导致血管通透性增加和水肿。MMPs通过扰乱细胞与细胞之间、细胞与基质之间的动态平衡,诱发脑细胞功能失调和凋亡。除了细胞外基质外,MMPs还参与各种生长因子、细胞外的细胞因子和信号物的加工。研究发现,MMP-9除参与神经损伤调节外,还可通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路参与伴随慢性中枢神经系统损伤的神经血管重塑^[25],调节突触可塑性生长和再生^[2,26]。

2.1.2 MMPs与外周神经病理性痛 MMPs在外周神经损伤引发的炎症和神经变性中也发挥重要作用。参与血液-神经屏障破坏、神经脱髓鞘、白细胞聚集和细胞因子释放等过程^[27]。外周神经损伤后,MMP-2和MMP-9表达增加^[16,23,28-30]。研究表明,MMP-9在血液-脊髓屏障破坏和炎症中起着重要作用。MMP-9可以裂解毛细血管基底膜,导致血液-神经屏障消失,嗜中性粒细胞得以迁移到损伤部位^[31]。小鼠脊髓损伤后,MMP-9的表达量短时间内即迅速增加,且能够长时间维持^[5]。而在MMP-9缺失型小鼠中,神经损伤所引起的血液-脊髓屏障的破坏程度减轻,中性粒细胞浸润减小,运动复苏能力加强。应用

MMPs抑制剂也能够导致脊髓损伤的野生型小鼠出现类似改变。有研究证实,由脂肪细胞产生的脂肪因子瘦素(leptin)可导致坐骨神经结扎小鼠触诱发痛的产生。瘦素可通过对转录激活因子3(瘦素下游的一个转录因子)的磷酸化,促使巨噬细胞中的MMP-9生成增多^[32]。MMP-9激活后,促进神经免疫,使初级传入神经元敏感化,进而参与触诱发痛的产生。这些都说明,在神经损伤中,MMPs是引起炎症、神经变性和触诱发痛发生的重要因素。

Wells等^[33]检测了小鼠在脊髓损伤后MMPs mRNA表达水平的变化,发现MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-13、MMP-19和MMP-20的表达都增加,其中,MMP-3、MMP-7、MMP-10、MMP-11、MMP-19和MMP-20在损伤后24 h增加,MMP-2、MMP-12和MMP-13在损伤后期增加,而这些表达量增加的MMPs中,又以MMP-12的增加最为显著。但另一方面,MMP-23和MMP-24在脊髓损伤后表达量却显著下降。这表明神经损伤可引起MMPs家族不同成员表达量发生变化。MMPs表达发生变化的可能机制是,脊髓神经损伤后,MMPs参与少突胶质细胞扩增和轴突重塑,并吸引前体细胞迁移至细胞外基质。MMPs的这些功能有助于损伤神经的修复与再生,进而阻止疼痛的进一步发展^[33]。

相对于其他MMPs,MMP-9和MMP-2与神经病理性疼痛的关系更密切,但MMP-9与MMP-2在疼痛中所起的作用却有所不同。Shubayev等^[34]发现,坐骨神经结扎大鼠在手术后3~24 h内,坐骨神经内的MMP-9在导致痛觉高敏中起主要作用,而在第3~7 d,则是由MMP-2起主要作用。在大鼠L5脊神经结扎模型中也观察到类似结果。大鼠在手术后3 d内,脊髓背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中的初级感觉神经元内MMP-9表达量快速增加,但持续时间较短^[17]。脊神经结扎后第7 d, DRG中的卫星细胞表达的MMP-2才显著增加,并持续较长时间。目前研究表明,神经损伤早期,感觉神经元异常兴奋导致MMP-9表达增加。DRG中的MMP-9被运送到脊髓背角,释放到细胞外基质,在细胞外基质中切割白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)前体,使其变成有活性的IL-1 β ,后者作用于痛觉神经元,使其产生兴奋,引起中枢敏化,参与神经病理性痛。神经损伤后期,DRG中的卫星胶质细胞合成和释放MMP-2增多,运

送到脊髓背角,裂解IL-1 β ,激活星形胶质细胞,也引起中枢敏化^[17,35]。因此,MMP-9和MMP-2的增高,分别是慢性神经损伤早期和后期痛觉高敏产生的重要原因。

2.1.3 神经病理性痛中炎症因子对MMPs表达的调控 多种促炎因子和生长因子能够参与MMPs表达的调控。在正常大鼠皮下注射神经生长因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)或IL-1 β ,能诱导注射局部的雪旺细胞表达MMP-9增加,伴随痛觉高敏产生。研究证实,慢性神经损伤引起TNF- α 和IL-1 β 的释放增加,即通过诱导MMP-9表达量增多起作用^[36]。如给大鼠坐骨神经注射TNF- α 、IL-1 β 或神经生长因子24 h后,MMP-9的mRNA水平和蛋白水解活性显著增加^[31]。相反,在MMP-9基因缺失后,外周神经损伤所诱发的疼痛反应则明显减轻^[17,31]。给正常动物直接鞘内注射MMP-9,能导致脊髓背角的小胶质细胞的激活,使得IL-1 β 表达量增加,同时引起p38 MAPK磷酸化,最终导致痛觉高敏的发生^[17]。应用IL-1 β 的抗体阻断IL-1 β 信号通路,可以降低脊髓MMP-9的表达,减轻鞘内注射MMP-9或是神经损伤所引起的神经病理性痛^[37]。这些都说明,神经损伤的产生能调控MMP-9产生增多,导致痛觉高敏。

2.2 MMPs与中枢神经系统炎症的关系

炎症反应指机体在抵御感染和损伤时发生的一系列复杂的级联免疫过程。过去认为,由于血脑屏障的存在,中枢神经系统内的免疫细胞不能识别非我的抗原,因而中枢具有免疫特殊性。现在,人们认识到中枢神经系统也具有免疫活动,并且与外周免疫系统相互作用^[38]。MMPs就是引起中枢发生免疫反应的起始因素。MMPs能降解血管基底膜,破坏血脑屏障,促使白细胞转移,导致中枢神经系统中炎症的产生^[39-40]。虽然神经系统中炎症的发生与多种细胞因子和自由基有关,但都以MMP-9对血脑屏障的破坏为前提。脑部注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或TNF- α ,能够诱导MMP-9的生成增加,使血脑屏障破坏,产生炎症。而应用MMPs抑制剂巴马司他(batimastat, BB-94),能增强血脑屏障完整性,中枢炎症就不再产生^[41]。应用MMPs另一抑制剂BB-1101,也能阻止血脑屏障被破坏^[42]。在炎症反应中,除了MMP-9表达被诱导增加外,其他MMPs的表达也有变化,如在LPS脑内注射后,MMP-3和MMP-9在LPS所引起的病变区域表达。鞘内注射LPS后,MMP-2、

MMP-3和MMP-7的mRNA转录水平也有所提高^[43]。不过, 这些MMPs分子在中枢炎症产生中的具体作用尚待进一步研究。

对炎症诱发MMPs表达变化与疼痛的关系研究较多的是MMP-9和MMP-2。实验性变态反应性脑脊髓炎模型是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病的动物模型。这种模型动物表现出痛觉过敏, MMP-9和MMP-2的表达水平升高, 引起中枢神经系统组织破坏。应用MMPs的抑制剂GM6001(broad-spectrum gelatinase inhibitor)抑制MMP-9和MMP-2的增加, 防止血脑屏障的破坏, 能抑制痛觉过敏^[44]。对炎性脱髓鞘性疾病的大鼠连续应用MMPs抑制剂Ro31-9790, 也能产生类似的结果^[45]。神经脱髓鞘被认为是神经炎症反应的结果, 而MMP-9与MMP-2在实验性变态反应性脑脊髓炎小鼠中可通过水解神经脱髓鞘碱性蛋白与血脑屏障成分, 诱发中枢敏化, 这表明MMPs在炎症反应中有着重要作用。

2.3 抑制MMPs与镇痛

如上所述, MMP-9和MMP-2分别参与神经病理性痛的形成和维持。这个特点对于不同阶段神经病理性痛的治疗具有指导意义。预先给予MMP-9或MMP-2的siRNA能够抑制脊髓背角胶质细胞激活及IL-1 β 的裂解, 抑制痛觉高敏的产生, 但其效果持续时间较短^[17]。若在MMPs高度激活时再应用特异性的MMPs抑制剂, 则效果更为显著, 且持续的时间更久。也就是说, 在神经病理性痛产生后给予MMPs特异性的抑制剂, 治疗作用会更明显。研究表明, 鞘内注射MMP-9的特异性抑制剂可以防止L5脊神经损伤导致的触诱发痛产生, 疗效持续6 d; 注射MMP-2的特异抑制剂则可以显著减轻触诱发痛, 且持续时间长达10 d^[17]; 注射MMP-2/MMP-9的抑制剂也可抑制由完全弗氏佐剂所引起的炎性痛^[46]。以上结果表明, 应用MMP-9和MMP-2的siRNA和抑制剂均能够减轻外周神经损伤导致的痛觉高敏。

另一方面, 有研究发现, 连续注射MMPs的广谱抑制剂GM6001, 能够减轻外周神经损伤大鼠的触诱发痛症状, 抑制大鼠细胞内髓鞘碱性蛋白的转移、巨噬细胞汇聚和脊髓背角胶质细胞的激活; 此外, 它还能够减少细胞凋亡, 导致DRG和脊髓背角中的细胞密度增加。在神经损伤情况下, 该作用对于机体是否有利还不清楚^[47]。因此, 对于MMPs抑制剂的具体作用机制需要进一步研究, 以期疼痛治疗提

供新的靶点。

3 MMPs与吗啡耐受的关系

吗啡等阿片类药物在临床上用于治疗急性和慢性疼痛^[48], 然而长期应用吗啡会产生吗啡耐受等副作用。由于神经病理性痛及炎症痛与吗啡耐受的发生有部分机制类似, 研究人员探讨了MMPs是否参与吗啡副作用的发生。研究发现, 皮下或鞘内单次应用吗啡, 能诱导初级感觉神经元上MMP-9的表达增加。给予MMP-9抑制剂, 则增强吗啡的镇痛作用, 说明急性吗啡引起的MMP-9增加能对抗吗啡的镇痛效力^[49]。急性应用吗啡还可促使DRG神经元分泌MMP-9增加, 作用于卫星胶质细胞, 引起DRG中IL-1 β 表达水平上升; MMP-9促进DRG神经元与胶质细胞的相互作用, 而减弱吗啡的镇痛作用^[50]。急性应用吗啡2 h后, DRG中MMP-9分泌增多, 卫星胶质细胞上GFAP和IL-1 β 表达增多。而MMP-9基因敲除、运用MMP-9的抑制剂或是IL-1 β siRNA后, 吗啡镇痛作用增强, 且DRG中GFAP、IL-1 β 和MMP-9表达均减少。这些都表明, 吗啡应用诱发的MMP-9增加会削弱吗啡的镇痛效力。研究发现, 慢性应用吗啡引起中脑MMP-9表达量也增加, 导致吗啡耐受的形成^[51]。连续5 d给予吗啡后12~24 h, 小鼠脑中MMP-9表达增多, 持续3 d, 而脊髓中的MMP-9表达量不变。当给予MMP-9的抑制剂GM6001或是MMP-9基因缺失, 都能抑制吗啡耐受的形成。这些都表明, MMPs与吗啡耐受的形成具有密切关系。

综上所述, MMPs在神经病理性痛、中枢神经系统炎性反应和吗啡应用中具有作用, 其中尤以MMP-2和MMP-9的作用更为密切。在神经病理性痛及炎症反应中, MMP-9和MMP-2能够通过MAPK信号通路激活胶质细胞, 促使IL-1 β 和TNF- α 等炎性因子释放, 参与疼痛。而在吗啡应用中, MMP-9能够促进外周神经元与胶质细胞的相互作用, 减轻吗啡的镇痛效果。因此, 深入研究MMPs参与疼痛及吗啡应用的机制, 对于疼痛机制的研究及临床治疗具有重要意义。

参考文献 (References)

- 1 Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(3): 221-33.
- 2 Yong VW. Metalloproteinases: Mediators of pathology and re-

- generation in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(12): 931-44.
- 3 Yong VW, Agrawal SM, Stirling DP. Targeting MMPs in acute and chronic neurological conditions. *Neurotherapeutics* 2007; 4(4): 580-9.
 - 4 Zhang H, Adwanikar H, Werb Z, Noble LJ. Matrix metalloproteinases and neurotrauma: Evolving roles in injury and reparative processes. *Neuroscientist* 2010; 16(2): 156-70.
 - 5 Noble LJ, Donovan F, Igarashi T, Goussev S, Werb Z. Matrix metalloproteinases limit functional recovery after spinal cord injury by modulation of early vascular events. *J Neurosci* 2002; 22(17): 7526-35.
 - 6 Yu F, Kamada H, Niizuma K, Endo H, Chan PH. Induction of mmp-9 expression and endothelial injury by oxidative stress after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2008; 25(3): 184-95.
 - 7 Rosell A, Lo EH. Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8(1): 82-9.
 - 8 Hackel D, Krug SM, Sauer RS, Mousa SA, Böcker A, Pflücke D, *et al.* Transient opening of the perineurial barrier for analgesic drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(29): E2018-27.
 - 9 Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463-516.
 - 10 Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69(3): 562-73.
 - 11 Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: A tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962; 48: 1014-22.
 - 12 Imai K, Yokohama Y, Nakanishi I, Ohuchi E, Fujii Y, Nakai N, *et al.* Matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) from human rectal carcinoma cells. Activation of the precursor, interaction with other matrix metalloproteinases and enzymic properties. *J Biol Chem* 1995; 270(12): 6691-7.
 - 13 Knauper V, Bailey L, Worley JR, Soloway P, Patterson ML, Murphy G. Cellular activation of proMMP-13 by MT1-MMP depends on the C-terminal domain of MMP-13. *FEBS Lett* 2002; 532(1/2): 127-30.
 - 14 Cowell S, Knauper V, Stewart M, Dortho M, Stanton H, Hembry RM, *et al.* Induction of matrix metalloproteinase activation cascades based on membrane-type 1 matrix metalloproteinase: Associated activation of gelatinase A, gelatinase B and collagenase 3. *Biochem J* 1998; 331(Pt 2): 453-8.
 - 15 Crocker SJ, Pagenstecher A, Campbell IL. The TIMPs tango with MMPs and more in the central nervous system. *J Neurosci Res* 2004; 75(1): 1-11.
 - 16 Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353(9168): 1959-64.
 - 17 Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, Tan PH, *et al.* Distinct roles of matrix metalloproteinases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med* 2008; 14(3): 331-6.
 - 18 Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2004; 361(1/2/3): 184-7.
 - 19 Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain* 2005; 114(1/2): 149-59.
 - 20 Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154 Suppl 1: S10-28.
 - 21 Taves S, Berta T, Chen T, Ji RR. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. *Neural Plast* 2013; 2013: 753656.
 - 22 Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia* 2002; 39(3): 279-91.
 - 23 Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(8): 617-29.
 - 24 Wang X, Jung JC, Asahi M, Chwang W, Russo L, Moskowitz MA, *et al.* Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knockout on morphological and motor outcomes after traumatic brain injury. *J Neurosci* 2000; 20(18): 7037-42.
 - 25 Zhao BQ, Wang S, Kim HY, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ, *et al.* Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med* 2006; 12(4): 441-5.
 - 26 Wilczynski GM, Konopacki FA, Wilczek E, Lasiecka Z, Gorlewicz A, Michaluk P, *et al.* Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. *J Cell Biol* 2008; 180(5): 1021-35.
 - 27 Ji RR, Strichartz G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. *Sci STKE* 2004; 2004(252): reE14.
 - 28 Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: A big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 2005; 28(2): 101-7.
 - 29 Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367(9522): 1618-25.
 - 30 Nascimento GC, Rizzi E, Gerlach RF, Leite-Panissi CR. Expression of MMP-2 and MMP-9 in the rat trigeminal ganglion during the development of temporomandibular joint inflammation. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46(11): 956-67.
 - 31 Chattopadhyay S, Myers RR, Janes J, Shubayev V. Cytokine regulation of MMP-9 in peripheral glia: Implications for pathological processes and pain in injured nerve. *Brain Behav Immun* 2007; 21(5): 561-8.
 - 32 Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ikuta T, Ozaki M, Kishioka S. Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(31): 13076-81.
 - 33 Wells JE, Rice TK, Nuttall RK, Edwards DR, Zekki H, Rivest S. An adverse role for matrix metalloproteinase 12 after spinal cord injury in mice. *J Neurosci* 2003; 23(31): 10107-15.
 - 34 Shubayev VI, Myers RR. Upregulation and interaction of TNF α and gelatinases A and B in painful peripheral nerve injury. *Brain Res* 2000; 855(1): 83-9.
 - 35 Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis Model Mech* 2013; 6(4): 889-95.
 - 36 Schafers M, Sorkin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett* 2008; 437(3): 188-93.
 - 37 Zhang H, Chang M, Hansen CN, Basso DM, Noble-Haeusslein NJ. Role of matrix metalloproteinases and therapeutic benefits of their inhibition in spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 2011; 8(2): 206-20.
 - 38 Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune activation in brain aging and

- neurodegeneration: Too much or too little? *Neuron* 2009; 64(1): 110-22.
- 39 Leppert D, Waubant E, Galardy R, Bunnett NW, Hauser SL. T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration *in vitro*. *J Immunol* 1995; 154(9): 4379-89.
- 40 Tasaki A, Shimizu F, Sano Y, Fujisawa M, Takahashi T, Haruki H, *et al*. Autocrine MMP-2/9 secretion increases the BBB permeability in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(4): 419-30.
- 41 Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in brain injury. *J Neurotrauma* 1995; 12(5): 833-42.
- 42 Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Gelatinase B modulates selective opening of the blood-brain barrier during inflammation. *Am J Physiol* 1998; 274(5 Pt 2): R1203-11.
43. Mun-Bryce S, Lukes A, Wallace J, Lukes-Marx M, Rosenberg GA. Stromelysin-1 and gelatinase A are upregulated before TNF- α in LPS-stimulated neuroinflammation. *Brain Res* 2002; 933(1): 42-9.
- 44 Gijbels K, Galardy RE, Steinman L. Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis with a hydroxamate inhibitor of matrix metalloproteases. *J Clin Invest* 1994; 94(6): 2177-82.
- 45 Hewson AK, Smith T, Leonard JP, Cuzner ML. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in the Lewis rat by the matrix metalloproteinase inhibitor Ro31-9790. *Inflamm Res* 1995; 44(8): 345-9.
- 46 Osikowicz M, Longo G, Allard S, Cuello AC, Ribeiro-da-Silva A. Inhibition of endogenous NGF degradation induces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats. *Mol Pain* 2013; 9(1): 37.
- 47 Kobayashi H, Chattopadhyay S, Kato K, Dolkas J, Kikuchi S, Myers RR, *et al*. MMPs initiate Schwann cell-mediated MBP degradation and mechanical nociception after nerve damage. *Mol Cell Neurosci* 2008; 39(4): 619-27.
- 48 Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3): 372-80.
- 49 Liu YC, Berta T, Liu T, Tan PH, Ji RR. Acute morphine induces matrix metalloproteinase-9 up-regulation in primary sensory neurons to mask opioid-induced analgesia in mice. *Mol Pain* 2012; 8: 19.
- 50 Berta T, Liu T, Liu YC, Xu ZZ, Ji RR. Acute morphine activates satellite glial cells and up-regulates IL-1 β in dorsal root ganglia in mice via matrix metalloprotease-9. *Mol Pain* 2012; 8: 18.
- 51 Nakamoto K, Kawasaki S, Kobori T, Fujita-Hamabe W, Mizoguchi H, Yamada K, *et al*. Involvement of matrix metalloproteinase-9 in the development of morphine tolerance. *Eur J Pharmacol* 2012; 683(1/2/3): 86-92.