杨洒,张振强,宋军营,等. 基质金属蛋白酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用［J］. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 117-122.
Yang S, Zhang ZQ, Song JY, et al. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of Alzheimer's disease［J］. Chin J Comp Med, 2021, 31(3): 117-122.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.03.018

基质金属蛋白酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用

杨　洒[1],张振强[2],宋军营[1,2],高爱社[1*]

(1.河南中医药大学基础医学院,郑州　450018; 2.河南中医药大学中医药科学院,郑州　450018)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种不可逆的渐进性发展的神经退行性疾病,其发病机制复杂,病理变化主要涉及 β 淀粉样蛋白沉积,Tau 蛋白过度磷酸化,神经炎症和突触异常等。在阿尔茨海默病发病过程中,基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases,MMPs)可通过影响 β 淀粉样蛋白的代谢、参与 Tau 低聚物的形成、破坏脑部屏障功能、促进神经炎症、以及影响突触可塑性等改变阿尔茨海默病的病理进程。通过对近年来基质金属蛋白酶与阿尔茨海默病的研究作一综述,以期为基质金属蛋白酶作为阿尔茨海默病潜在治疗靶标提供理论依据。

【关键词】 阿尔茨海默病;基质金属蛋白酶;血脑屏障
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2021) 03-0117-06

Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of Alzheimer's disease

YANG Sa[1], ZHANG Zhenqiang[2], SONG Junying[1,2], GAO Aishe[1*]

(1.College of Basic Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450018, China.
2.Traditional Chinese Medicine Academy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450018)

【Abstract】 Alzheimer's disease is an irreversible and progressive neurodegenerative disease. Its pathogenesis is complicated, and its pathological changes mainly involve β-amyloid protein deposition, Tau protein hyperphosphorylation, neuroinflammation and synaptic abnormalities. The matrix metalloproteinase family can alter the pathological process of Alzheimer's disease by influencing β-amyloid metabolism, participating in the formation of Tau oligomers, disrupting brain barrier function, promoting neuroinflammation, and influencing synaptic plasticity. To provide a theoretical basis for matrix metalloproteinases as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease, we reviewed the existing research on matrix metalloproteinases and Alzheimer's disease.

【Keywords】 Alzheimer's disease; matrix metalloproteinase; blood brain barrier

[基金项目]国家自然基金联合项目(U1504829);中原科技领军人才项目(204200510022);河南省高等学校重点科研项目(20A310009);河南中医药大学博士基金(BSJJ2018-01);河南省科技攻关项目(202102310508);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2145)。
[作者简介]杨洒(1995—),女,硕士研究生,研究方向病理学与病理生理学。E-mail:18638770624@163.com
[通信作者]高爱社(1971—),女,博士,教授,硕士生导师,研究方向:中医药防治心脑血管病研究。E-mail:gaoaishe@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以认知行为恶化和记忆力减退为临床表现的神经退行性疾病。AD 的症状始于短期的轻度记忆缺陷,随时间恶化逐渐导致严重的记忆丧失,情绪变化,焦虑,抑郁,激动,空间定向障碍,运动障碍,最后发展为痴呆[1]。AD 脑部特征为由于神经元细胞死亡和树突减少引起的大脑皮质和某些皮质下区域的进行性萎缩。研究表明,β 淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症、突触异常等都会导致 AD 的神经退行性变[2]。尽管 AD 中潜在的致病机制多种多样,但基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)与 AD 的神经退行性变密切相关。MMPs 在大脑中可调节生长因子激活,酶原裂解和细胞外基质的重塑,对组织形成、神经元网络修复和血脑屏障完整性至关重要[3]。在健康人的大脑中发现 MMPs 水平非常低。然而,在神经退行性疾病如 AD 中 MMPs 的水平上调,现就 MMPs 与 AD 病理进程的关系作一综述。

1 MMPs 概述

MMPs 是多功能的内肽酶,在组织形态发生、细胞迁移和血管生成中起作用,也参与伤口愈合,炎症反应和癌症等过程。根据蛋白结构域和作用底物的不同,MMPs 可分为五类:明胶酶(MMP -2 和 MMP -9)、溶血素(MMP-3 和-10)、胶原酶(MMP-1,-8 和-13)、膜型 MMP(MMP-14,-15,-16,-17 等)和其他 MMPs[4]。正常情况下,MMPs 的表达水平较低,它们通常以无活性酶原的形式分泌,需要先通过蛋白水解去除前肽结构域才具有酶活性,并受到 MMPs 的特定组织抑制剂的严格调控[4]。

在神经退行性疾病如 AD 中,MMPs 备受关注,因为:①MMPs 广泛表达于所有类型的中枢神经系统细胞中;②MMPs 通过炎性介质如细胞因子、趋化因子和紧密连接蛋白的裂解来调节慢性神经炎症过程;③MMPs 控制参与细胞间相互作用的细胞外基质和跨膜蛋白的加工;④MMPs 可以启动或成为蛋白水解级联反应的一部分,从而在众多酶和底物之间的相互作用中放大细胞反应[5]。

2 MMPs 与 Aβ 的代谢

Aβ 是由淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在酶的作用下经水解裂解产生。APP 被 α-分泌酶识别裂解的过程称为非淀粉样代谢,α-分泌酶裂解 APP 生成 sAPPα 和具有 83 个氨基酸的 C 端片段(C83),sAPPα 具有神经保护和促进记忆增强的功能。然而,随着年龄的增长,α-分泌酶会逐渐变得效率低下。这会导致 APP 被非特异性蛋白酶(例如 β-分泌酶和 γ-分泌酶)截断,从而促进 APP 的淀粉样蛋白裂解途径[6]。APP 的淀粉样裂解途径可产生具有细胞毒性的 Aβ,它们是导致 AD 中神经毒性的重要因素。

Aβ 的代谢与转运失衡是 AD 的引发因素,大脑清除 Aβ 主要通过酶的降解、血脑屏障转运、细胞吞噬和脑膜淋巴系统引流等方式进行[7]。MMPs 家族的部分成员具有降解 Aβ 的作用。MT1-MMP 是一种膜型 MMP,可以处理多种细胞周围蛋白,还可以催化酶原 proMMP-2,使其转化为具有活性的 MMP-2 形式。MT1-MMP 可以降解 COS-1 细胞中表达的天然跨膜形式的 Aβ,也可以在体外降解 Aβ 的可溶性和原纤维形式[8]。MT1-MMP 介导的 APP 处理释放了可溶性 APP 片段,此过程部分需要激活内源性 MMP-2[9]。此外,MMP-2 和 MMP-9 也参与 Aβ 的代谢。APP/PS1 转基因小鼠的 Aβ 斑块周围的星形胶质细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的水平升高,MMP-9 具有类似分泌酶的活性,并在多个位点切割 APP,从而促进了 APP 的非淀粉样生成过程和 Aβ 的清除。星形胶质细胞条件培养基能够降解 Aβ,部分原因是通过培养基中的 MMP-9 发挥该作用[10]。大多数 Aβ 降解酶,例如内皮素转化酶,胰岛素降解酶和中性溶酶在很大程度上表现出对可溶性 Aβ 的降解,而不是原纤维 Aβ。但是,MMP-9 能够体外降解原纤维 Aβ。不同脑细胞产生的 MMP-2 和 MMP-9 以及两种酶的胞外定位都强调了它们作为体内参与清除 Aβ 沉积物的相关参与者的潜力,这一方法已在体内得到验证,在体内注入多种 MMP 抑制剂,导致 Aβ 水平升高[11]。除了 MMP-2 和 MMP-9,其他 MMP 也会降解 Aβ。例如,金属配体氯喹诺醇通过 MMP-3 活化的机制刺激细胞培养系统中的 Aβ 降解[12]。MMP-7 裂解 Aβ40 和 Aβ42,这一过程受 Aβ 与 Cu^{2+}结合的抑制[13]。

尽管原则上认为 MMPs 对 Aβ 的降解作用是有益的,但 MMPs 是多功能酶,其作用不仅取决于表达它们的细胞类型,而且取决于所涉及的底物或病理背景。大脑中沉积的 Aβ 除了各种酶的降解之外,跨血脑屏障运输也是一种重要的清除方式。据报道,在 AD 患者中,整个血脑屏障的 Aβ 清除率降低

了约 30%[14]。低密度脂蛋白相关受体蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1,LRP-1)位于血脑屏障上,是有助于清除大脑中 Aβ 的受体,MMP-9 在 LRP-1 上有一个结合位点,并与 LRP-1 的蛋白水解脱落有关。MMP-9 抑制剂 SB-3CT 的调节促进了单体 Aβ 在体外血脑屏障模型中从基底外侧向顶端的转运,这很可能是脂蛋白受体脱落减少的结果[15]。

3　MMPs 与大脑屏障功能的破坏

血脑屏障和血液-脑脊液屏障是脑部的主要屏障结构,主要维持大脑微环境的稳定。血脑屏障的屏障特性主要取决于脑毛细血管内皮,内皮细胞之间的紧密连接以及基底膜。脑毛细血管内皮细胞是小的亲水化合物屏障。紧密连接处密封了相邻内皮细胞之间的缝隙,从而防止了溶质和细胞的旁细胞通过。基底膜能够将内皮细胞与周细胞和星形胶质细胞连接起来,形成神经血管单位[16]。血液-脑脊液屏障由单层脉络丛上皮细胞组成,通过产生脑脊液并限制不良分子和病原体进入大脑来维持中枢神经系统稳态。

血脑屏障和血液-脑脊液屏障功能障碍与 AD 密切相关。研究显示,与老年认知健康患者相比,轻度认知障碍患者的血脑屏障通透性明显增加[17]。血脑屏障通透性改变导致有毒物质从血液中进入中枢神经系统,引起微环境紊乱,损伤神经元。在血脑屏障分解的情况下,Aβ 从中枢神经系统的清除率降低[14]。内皮细胞,紧密连接和基底膜对于适当的屏障功能至关重要,血脑屏障的完整性受三个紧密连接蛋白家族的调节:claudins,occludins 和 zonula occludens。当内皮细胞中紧密连接蛋白的表达降低时,会增加血脑屏障通透性。内皮细胞和星形胶质细胞暴露于 $A\beta_{1-42}$的共培养研究表明,星形胶质细胞诱导的血脑屏障开放与 MMP-9 的激活和 claudin-5 减少有关,claudin-5 是 MMP-9 的底物,有助于维持血脑屏障的功能[18]。当大鼠脑微血管暴露于浓度不断增加的 $A\beta_{1-40}$时,claudin-1 和 claudin-5 表达显着降低,同时伴随着 MMP-2 和 MMP-9 表达升高[19]。MMP-2、MMP -9 作为 MMPs 家族的两个成员,在病理条件下不仅可以降解紧密连接蛋白,而且可以降解基底膜,从而导致 BBB 结构的破坏。

AD 与脉络丛形态和功能的多种变化有关,其中最突出的是脑脊液生成减少,代谢活性变化和毒素清除。抑制 MMPs 活性可阻止 $A\beta_{1-42}$低聚物诱导的血液-脑脊液屏障破坏。广谱 MMPs 抑制剂 GM6001 防止了 $A\beta_{1-42}$寡聚物注射对血液-脑脊液屏障的有害影响,表明 MMPs 参与了 $A\beta_{1-42}$寡聚物诱导的血液-脑脊液屏障分解[20]。一项针对小鼠脊髓损伤模型的最新研究表明,缺乏 MMP-3 的小鼠显示出对血液-脑脊液屏障的破坏减少。向 MMP-3 缺陷的小鼠脑室内注射了 $A\beta_{1-42}$寡聚物,并发现 MMP-3 的缺失强烈降低了 $A\beta_{1-42}$寡聚物诱导的血液-脑脊液屏障渗漏。此外,脑室内注射 $A\beta_{1-42}$寡聚物后,脉络丛中的 MMP-8,MMP-9 和 MMP-13 mRNA 水平升高,因此这些 MMPs 也可能在血液-脑脊液屏障完整性丧失中起作用[21]。

4　MMPs 与神经炎症

神经炎症是指发生在中枢神经系统的炎症反应,通常是神经组织作为对有害刺激的免疫应答而引发的,当炎症反应过度活跃时会导致多种脑部疾病。胶质细胞是中枢神经系统炎症反应中的主要细胞类型。当被应激刺激激活时,细胞会通过改变形态围绕病变部位,并通过吞噬清除细胞碎片来限制损伤。与脑内动态平衡丧失或组织改变相关的疾病会诱发几种动态的小胶质细胞过程,包括细胞形态,表面表型,分泌介质和增殖反应的改变,称为“激活状态”[22]。

AD 疾病过程中伴随着慢性持续性神经炎症反应,小胶质细胞活化并释放细胞因子,可促进 Aβ 的吸收和清除。但它的长期激活会引起神经毒性和神经变性的慢性炎症状态,从而促进 AD 的病理进程[23]。MMPs 是重要的炎症成分,可通过多种机制促进神经炎症反应。首先,MMPs 激活神经炎症途径,这是通过激活作用于信号分子的酶间接完成的。例如,MT4-MMP 具有 TNF-α 转化酶活性,通过该酶可将跨膜 TNF-α 蛋白水解转化为可溶性的活性 TNF-α[24]。其次,MMPs 本身具有神经炎症信号分子的作用。LPS 或者凋亡信号刺激神经元后,具有活性的 MMP-3 被分泌到间质中,从而触发小胶质细胞激活以及促炎细胞因子的产生和分泌[25]。第三,MMPs 通过脱落如 Fas 配体之类的死亡分子,影响 γ-氨基丁酸和甘氨酸水平,从而促进神经炎症介导的神经毒性[26]。最后,神经炎症诱导的 MMPs 通过蛋白水解脑血管基底膜和紧密连接蛋白,导致

屏障功能破坏[27]。在 AD 发病过程中,外周免疫细胞如淋巴细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞,可以穿过血脑屏障并渗入大脑[4]。$A\beta_{25-35}$可以激活入侵的中性粒细胞,这是最丰富的免疫细胞,可以渗透到大脑中,并刺激 proMMP-9 的释放[28]。

5 MMPs 与 Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,主要参与维持神经元细胞微结构。Tau 蛋白首先作为微管稳定剂发挥作用,以其天然构象结合微管并促进聚合,但它是一种磷蛋白,其生物学活性受其磷酸化状态的调节,一旦磷酸化过高,Tau 蛋白就会改变其构象并与微管分离,从而使它们不稳定。Tau 蛋白在轴突中含量更为丰富,但在病理条件下,它会在细胞体中发生局域化和积累,并在那里形成聚集体[29]。在生理条件下,Tau 蛋白是可溶的,具有有限的二级结构,但在病理条件下,Tau 蛋白从微管解离并自我缔合,形成原纤维寡聚体,其寡聚体具有神经毒性, 对神经细胞快速轴突运输产生影响[30]。

在 AD 中,天然展开的 Tau 变得过度磷酸化,并且由于失去对微管的亲和力而趋于聚集,最终形成神经元纤维缠结(neuro fibrillary tangles, NFT)。NFT 损害轴突运输,导致突触丧失,细胞骨架和线粒体功能障碍以及记忆丧失[31]。AD 的组织病理学特征之一是存在 Tau 蛋白寡聚体,额叶皮质中颗粒状 Tau 蛋白寡聚体水平的升高可能是 AD 的早期征兆[32]。Tau 蛋白寡聚体可通过降低突触小泡相关蛋白突触素的水平来损害突触,并通过降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-泛醌氧化还原酶和电子转运链复合物 I 的水平来破坏线粒体[33]。MMP-3 和 MMP-9 都可以在特定部位切割 Tau 蛋白。虽然 MMP-3 限制的蛋白水解作用在广泛研究的浓度范围内不会增加 Tau 蛋白聚集,但 MMP-9 却导致 Tau 蛋白寡聚体形成增加。因此,MMP-9 可以释放 Tau 蛋白的重复结构域,从而促进寡聚体的形成[34]。

6 MMPs 与突触可塑性

突触是大脑中存储记忆和传递信息的基本单位,由突触前和突触后区室组成,其允许神经元将电或化学信号传递到另一个神经元细胞,并且对于维持神经元功能至关重要。突触可塑性是神经元回路对各种变化如学习和记忆、环境影响和脑损伤等发生结构和功能适应性。突触可塑性可以增强或降低突触传递的强度,导致突触传递稳定放大的可塑性称为长期增强(long-term potentiation, LTP),导致突触强度降低的称为长期抑制(long-term depression, LTD)[35]。中枢神经系统中的许多突触由谷氨酸受体组成,这些突触受体与长期增强作用相关,主要参与突触可塑性的形成[36]。

研究表明,海马和皮层的突触丧失可能是造成 AD 认知功能障碍的主要原因[37]。MMPs 在与学习相关的神经回路修饰过程中起着关键作用,不同类型的 MMPs 修饰细胞外突触周围环境,导致突触可塑性变化。谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸受体是控制突触可塑性和记忆功能的主要分子装置。Gorkiewic 等[38]表明 MMP-9 酶活性增加了含有 NR1 亚基的 N-甲基-D-天冬氨酸受体的转移。MMP-9 可以有效地切割突触蛋白,而不会引起细胞外基质结构的大变化,可以修饰重要的突触受体的行为并改变突触的形态。因此,MMP-9 积极参与突触重塑[39]。MMP-9 基因敲除小鼠在基于海马的学习和记忆中表现出行为障碍,MMP-9 基因敲除小鼠的海马切片培养物显示 LTP 受损,从而损害记忆功能,这可通过应用重组 MMP-9 来恢复[40]。此外,MT3-MMP 和 AD 的发展密切相关。首先,MT3-MMP 在小鼠大脑皮层中广泛表达,其功能丧失会干扰游离皮质神经元和体内兴奋性突触的发育[41]。其次,在依赖海马的学习过程如水迷宫中,MT3-MMP 活性和 mRNA 的水平在实验开始的前期升高,这可能表明较高的 MT3-MMP 水平在相对短的时间内很重要,在此期间会诱发突触可塑性现象[42]。

7 小结与展望

随着研究的深入,MMPs 仅作为非特异性降解酶的传统观点已经过时。它们在神经退行性疾病中通过动员与底物的蛋白水解作用以及产生具有生物活性裂解产物发挥着有益或者有害的影响。如在 AD 中,它们可以通过促进 Aβ 的降解和可溶性 Aβ 的产生、调节突触可塑性等发挥神经保护作用。同时也可以通过破坏血脑屏障和血液-脑脊液屏障、促进神经炎症、促进 Tau 蛋白寡聚体的形成等损伤神经元。因此,在未来我们可以通过高通量蛋白质组学技术精准鉴定出它们的作用底物,对所涉及的病理生理机制有透彻的了解,以促进新靶标的识别和创新治疗策略的应用。

参考文献：

[1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.

[2] Tublin JM, Adelstein JM, Del Monte F, et al. Getting to the heart of Alzheimer disease [J]. Circ Res, 2019, 124(1): 142-149.

[3] Beroun A, Mitra S, Michaluk P, et al. MMPs in learning and memory and neuropsychiatric disorders [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(16): 3207-3228.

[4] Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(9): 1481-1507.

[5] Rivera S, García-González L, Khrestchatisky M, et al. Metalloproteinases and their tissue inhibitors in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(16): 3167-3191.

[6] Wang J, Gu BJ, Masters CL, et al. A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid-β metabolism beyond the brain [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(10): 612-623.

[7] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 457-470.

[8] Liao MC, van nostrand WE. Degradation of soluble and fibrillar amyloid beta-protein by matrix metalloproteinase (MT1-MMP) *in vitro* [J]. Biochemistry, 2010, 49(6): 1127-1136.

[9] Paumier JM, Py NA, García-González L, et al. Proamyloidogenic effects of membrane type 1 matrix metalloproteinase involve MMP-2 and BACE-1 activities, and the modulation of APP trafficking [J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2910-2927.

[10] Porter KN, Sarkar SN, Dakhlallah DA, et al. Medroxyprogesterone acetate impairs amyloid beta degradation in a matrix metalloproteinase-9 dependent manner [J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 92.

[11] Hernandez-Guillamon M, Mawhirt S, Blais S, et al. Sequential amyloid-β degradation by the matrix metalloproteases MMP-2 and MMP-9 [J]. J Biol Chem, 2015, 290(24): 15078-15091.

[12] White AR, Du T, Laughton KM, et al. Degradation of the Alzheimer disease amyloid beta-peptide by metal-dependent up-regulation of metalloprotease activity [J]. J Biol Chem, 2006, 281(26): 17670-17680.

[13] Taniguchi M, Matsuura K, Nakamura R, et al. MMP-7 cleaves amyloid β fragment peptides and copper ion inhibits the degradation [J]. Biometals, 2017, 30(5): 797-807.

[14] Cockerill I, Oliver JA, Xu H, et al. Blood-brain barrier integrity and clearance of amyloid-β from the BBB [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1097: 261-278.

[15] Storck SE, Pietrzik CU. Endothelial LRP1 - a potential target for the treatment of Alzheimer's disease: theme: drug discovery, development and delivery in Alzheimer's disease guest editor: davide brambilla [J]. Pharm Res, 2017, 34(12): 2637-2651.

[16] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back [J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 21-78.

[17] Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus [J]. Neuron, 2015, 85(2): 296-302.

[18] Spampinato SF, Merlo S, Sano Y, et al. Astrocytes contribute to Aβ-induced blood-brain barrier damage through activation of endothelial MMP9 [J]. J Neurochem, 2017, 142(3): 464-477.

[19] 周翠, 李檬妤, 刘朝霞, 等. 艾灸对阿尔茨海默病模型大鼠血脑屏障结构与学习记忆功能的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(5), 443-446.

[20] Zhang Y, Fan F, Zeng G, et al. Temporal analysis of blood-brain barrier disruption and cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases in rhesus monkeys subjected to transient ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(8): 2963-2974.

[21] Brkic M, Balusu S, Van Wonterghem E, et al. Amyloid β oligomers disrupt blood-CSF barrier integrity by activating matrix metalloproteinases [J]. J Neurosci, 2015, 35(37): 12766-12778.

[22] Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease [J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3240-3249.

[23] Sawikr Y, Yarla NS, Peluso I, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: The preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals [J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2017, 108: 33-57.

[24] Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases [J]. J Pathol, 2003, 200(4): 448-464.

[25] Woo MS, Park JS, Choi IY, et al. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia [J]. J Neurochem, 2008, 106(2): 770-780.

[26] Kim YS, Choi DH, Block ML, et al. A pivotal role of matrix metalloproteinase-3 activity in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation [J]. FASEB J, 2007, 21(1): 179-187.

[27] Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system [J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1164-1171.

[28] Sîrbulescu RF, Ilieş I, Zupanc GK. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in the cerebellum of teleost fish: Functional implications for adult neurogenesis [J]. Mol Cell Neurosci, 2015, 68: 9-23.

[29] Gandhi NS, Kukic P, Lippens G, et al. Molecular dynamics simulation of tau peptides for the investigation of conformational changes induced by specific phosphorylation patterns [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1523: 33-59.

[30] Nanavaty N, Lin L, Hinckley SH, et al. Detection and quantification methods for fibrillar products of *in vitro* tau

aggregation assays [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1523: 101-111.

[31] Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(2): 705-720.

[32] Maeda S, Sahara N, Saito Y, et al. Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease [J]. Neurosci Res, 2006, 54(3): 197-201.

[33] Cárdenas-Aguayo Mdel C, Gómez-Virgilio L, Derosa S, et al. The role of tau oligomers in the onset of Alzheimer's disease neuropathology [J]. ACS Chem Neurosci, 2014, 5(12): 1178-1191.

[34] Nübling G, Levin J, Bader B, et al. Limited cleavage of tau with matrix-metalloproteinase MMP-9, but not MMP-3, enhances tau oligomer formation [J]. Exp Neurol, 2012, 237(2): 470-476.

[35] Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(1): 18-41.

[36] Skaper SD, Facci L, Zusso M, et al. Synaptic plasticity, dementia and Alzheimer disease [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2017, 16(3): 220-233.

[37] Rai S, Kamat PK, Nath C, et al. A study on neuroinflammation and NMDA receptor function in STZ (ICV) induced memory impaired rats [J]. J Neuroimmunol, 2013, 254(1-2): 1-9.

[38] Gorkiewicz T, Szczuraszek K, Wyrembek P, et al. Matrix metalloproteinase-9 reversibly affects the time course of NMDA-induced currents in cultured rat hippocampal neurons [J]. Hippocampus, 2010, 20(10): 1105-1108.

[39] Stawarski M, Rutkowska-Wlodarczyk I, Zeug A, et al. Genetically encoded FRET-based biosensor for imaging MMP-9 activity [J]. Biomaterials, 2014, 35(5): 1402-1410.

[40] Nagy V, Bozdagi O, Matynia A, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory [J]. J Neurosci, 2006, 26(7): 1923-1934.

[41] Sanz RL, Ferraro GB, Kacervosky J, et al. MT3-MMP promotes excitatory synapse formation by promoting Nogo-66 receptor ectodomain shedding [J]. J Neurosci, 2018, 38(3): 518-529.

[42] Meighan SE, Meighan PC, Choudhury P, et al. Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity [J]. J Neurochem, 2006, 96(5): 1227-1241.

〔收稿日期〕2020-06-23

(上接第 116 页)

[48] Fan Y, Zhao X, Lu K, et al. LncRNA BDNF-AS promotes autophagy and apoptosis in MPTP-induced Parkinson's disease via ablating microRNA-125b-5p [J]. Brain Res Bull, 2020, 157: 119-127.

[49] Qian C, Ye Y, Mao H, et al. Downregulated lncRNA-SNHG1 enhances autophagy and prevents cell death through the miR-221/222/p27/mTOR pathway in Parkinson's disease [J]. Exp Cell Res, 2019, 384(1): 111614.

[50] Yan W, Chen ZY, Chen JQ, et al. LncRNA NEAT1 promotes autophagy in MPTP-induced Parkinson's disease through stabilizing PINK1 protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(4): 1019-1024.

[51] Wu Q and Yi X. Down-regulation of Long noncoding RNA MALAT1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy [J]. J Mol Neurosci, 2018, 65(2): 234-245.

[52] Guo Z, Li L, Gao Y, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL aggravated hydrogen peroxide-disposed injury in PC-12 cells via inhibiting miR-499a/PDCD4 axis-mediated PI3K/Akt/mTOR/p70S6K pathway [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2624-2633.

[53] Ren X D, Wan C X, and Niu Y L. Overexpression of lncRNA TCTN2 protects neurons from apoptosis by enhancing cell autophagy in spinal cord injury [J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(7): 1223-1231.

[54] Wang X, Zhang M, Liu H. LncRNA17A regulates autophagy and apoptosis of SH-SY5Y cell line as an in vitro model for Alzheimer's disease [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(4): 609-621.

[55] Huang Z, Zhao J, Wang W, et al. Depletion of LncRNA NEAT1 rescues mitochondrial dysfunction through NEDD4L-Dependent PINK1 degradation in animal models of Alzheimer's disease [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 28.

[56] Mai C, Qiu L, Zeng Y, et al. LncRNA Lethe protects sepsis-induced brain injury via regulating autophagy of cortical neurons [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4858-4864.

[57] Li Z, Hao S, Yin H, et al. Autophagy ameliorates cognitive impairment through activation of PVT1 and apoptosis in diabetes mice [J]. Behav Brain Res, 2016, 305: 265-277.

〔收稿日期〕2020-07-24