

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241213.001

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241213.0907.002>

MMP-3在中枢神经系统疾病中的应用

钱 牧¹, 刘运运¹, 祝毓帅¹, 冯基高², 张 帆³, 赵建农¹✉

(1. 海南医科大学, 海南 海口 571199; 2. 海南医科大学第二附属医院, 海南 海口 570216; 3. 海南医科大学附属海南医院, 海南 海口 570311)

[摘要] 基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)在中枢神经系统中具有广泛的生物学功能,尤其在损伤修复及神经病理性疾病的发生、发展中发挥关键作用。MMP-3通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,促进轴突和髓鞘再生,并抑制神经再生抑制因子。此外,MMP-3还通过调节血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的通透性和调控神经炎症,在帕金森病(parkinson's disease, PD)和阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病的病理进程中发挥重要作用。值得注意的是,MMP-3的异常表达与脑肿瘤的侵袭性及恶性程度密切相关。本文综述了MMP-3在这些中枢神经系统疾病中的作用机制,并探讨了其作为潜在治疗靶点的应用前景。未来的研究应着重于深入解析MMP-3的分子调控机制,以推动靶向治疗策略的开发,提高相关疾病的治疗效果。

[关键词] MMP-3; 中枢神经系统; 帕金森病; 阿尔茨海默症; 胶质母细胞瘤

[中图分类号] R741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)06-0457-06

Applications of MMP-3 in central nervous system Diseases

QIAN Mu¹, LIU Yunyun¹, ZHU Yushuai¹, FENG Jigao², ZHANG Fan³, ZHAO Jiannong¹✉

(1. Hainan Medical University, Haikou 571199, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570216, China; 3. Hainan General Hospital, Haikou 570311, China)

[Foundation Project]: This study was supported by Research and Application of Key Technologies for Prevention, Treatment and Emergency First Aid of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Hainan Province (ZDKJ202004)

[Author]: QIAN Mu, E-mail: 756994960@qq.com.

[Correspondence to]: ZHAO Jiannong, Doctor of Medicine, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, E-mail: zjn@vip.163.com.

Received: 2024-09-20

Revised: 2024-12-02

JHMu, 2025;31(6):457-462

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) has a wide range of biological functions in the central nervous system (CNS), particularly playing a key role in injury repair and the development of neuropathological diseases. MMP-3 promotes axonal and myelin regeneration by degrading extracellular matrix (ECM) components and inhibiting nerve regeneration inhibitors. Additionally, MMP-3 regulates blood-brain barrier (BBB) permeability and modulates neuroinflammation, contributing to the pathological processes of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD). Notably, abnormal MMP-3 expression is closely related to the invasiveness and malignancy of brain tumors. This review summarizes the mechanisms by which MMP-3 operates in these CNS diseases and discusses its potential as a therapeutic target. Future research should focus on in-depth analysis of the molecular regulatory mechanisms of MMP-3 to advance the development of targeted therapeutic strategies and improve treatment outcomes for related diseases.

[Key words] MMP-3; Central nervous system; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; Glioblastoma

基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类依赖锌离子活性的蛋白水解酶家族,它们广泛参与生物体的生理和病理过程,包括胚胎发育、组织修复、炎症反应、血管生成以及肿

[基金项目] 海南省心脑血管疾病防治及急诊急救关键技术研究与应用(ZDKJ202004)

[作者简介] 钱牧, E-mail: 756994960@qq.com。

[通讯作者] 赵建农, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, E-mail: zjn@vip.163.com。

[收稿日期] 2024-09-20

[修回日期] 2024-12-02

[网络出版时间] 2024-12-13 11:31:31

瘤的侵袭和转移。基质金属蛋白酶-3,也称为基质细胞溶解酶1,是MMPs的成员之一。在哺乳动物中,MMP-3由475~478个氨基酸组成,其氨基酸序列在不同物种和属中高度保守,表明其具有跨物种应用的潜力^[1,2]。MMP-3具有相对简单的结构,与大多数MMPs一样,MMP-3的结构可分为4部分:约80个氨基酸的前体肽,约170个氨基酸的金属蛋白酶催化结构域,长度可变的配体肽(铰链区)和约200个氨基酸的血红蛋白蛋白结构域。MMP-3的功能取决于内部环境中的锌离子^[3]。此外,MMP-3可以消化各种细胞外基质成分,包括基质蛋白、生长因子、蛋白酶、表面受体和黏附分子。MMP-3在正常的生理过程与病理状态下扮演了不同的角色

(表1)。另外,MMP-3可以处理各种前体MMPs。因此,MMP-3的合成和活化是MMP介导的降解过程中的第一步^[4]。研究人员发现在细胞外环境中,纤溶酶通过级联反应激活MMP-3,使其从前酶形式转变为活性酶^[5]。除了这种细胞外活性,MMP-3也能在细胞内作用。MMP-3存在于多巴胺能神经元中,可以被丝氨酸蛋白酶HtrA2/Omi细胞内激活。分泌的MMP-3在细胞外被激活,然后通过网格蛋白依赖的内吞作用机制被输送回细胞内^[6]。目前对MMP-3的研究集中在癌症组织迁移、炎症反应和中枢神经系统(central nervous system,CNS)疾病(如CNS损伤后的修复过程^[7])方面。本文将综述MMP-3在中枢神经系统疾病中的作用。

表1 MMP-3在正常的生理过程与病理状态的作用
Tab 1 The role of MMP-3 in normal physiological processes and pathological conditions

组织	MMP-3 功能部位 与底物	生理状态	病理状态
胚胎	外胚层细胞、中胚层细胞	促进胚胎定植,促进胚层形成	胚胎发育失败,胎儿畸形
肿瘤	基底膜、血管内皮、层黏连蛋白、IV型胶原蛋白	降解基质屏障,降解肿瘤抗原,肿瘤侵袭与转移,肿瘤免疫逃逸	破坏基质屏障,释放肿瘤抗原,肿瘤侵袭和转移,肿瘤免疫逃逸
神经系统	轴突与突触,髓磷脂碱性蛋白,髓磷脂寡糖蛋白	降解胶质瘢痕,溶解轴突抑制因子,促进神经再生	阻碍营养供给,导致轴突损伤,神经萎缩,轴突退化,周围神经炎

2 CNS损伤后的基质金属蛋白酶-3

在CNS损伤后,MMP-3通过调控炎症反应发挥作用。其主要作用机制是通过激活炎症细胞(如微胶质细胞和星形胶质细胞)释放促炎性细胞因子,通过激活微胶质细胞引发局部的炎症反应,这些免疫细胞在损伤部位积聚,释放多种炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β),加剧了神经炎症^[8]。一些研究表明,MMP-3在CNS的再生过程中起着重要作用,尤其是在轴突和髓鞘再生中。MMP-3可以参与在特定吸引分子的作用下轴突的延长^[9]。MMP-3以及其他MMPs能够克服硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycan, CSPGs)对神经突起再生的抑制作用。硫酸软骨素蛋白聚糖在胶质瘢痕形成过程中产生并分泌,有效地减缓甚至阻碍轴突再生^[10]。而MMP-3能够消化所有已知的轴突抑制CSPGs,如磷酸聚糖、神经聚糖、足跟蛋白、多类型胶质细胞/2型神经元和短链聚糖,在胶质瘢痕中上调的MMP-3可能通过清除抑制轴突生长的胶质瘢痕,为神经突起的生长创造有利环境^[11,12]。Pizzi和Crowe报告称,将过表达MMP-3的成纤维细胞应用于受伤的脊髓可增加轴突再生^[13]。他们还观察到了运动功能恢复的暂时进展,这可能与轴突再生有

关。MMP-3的另一个有益功能方面与髓鞘再生相关。双环己酮草酰二胺诱导的脱髓鞘是最常被检验的模型,可用于评估髓鞘再生过程。免疫组化研究表明,在由双环己酮草酰二胺诱导的脑白质髓鞘再生过程中,MMP-3的表达水平显著增加^[14]。表明MMP-3参与了神经系统的修复。

此外,MMP-3在损伤后的突触形成中也起到了重要作用。CSPGs的降解不仅支持轴突生长,还可能促进突触重组。在两种大鼠损伤模型中,研究了与创伤诱导的突触生成相关的MMP-3水平变化。这两个模型分别是创伤性脑损伤模型,特点是目标神经元的去传入,诱导反应性突触生成和功能恢复^[15],以及创伤性脑损伤-双侧内嗅皮质损伤的联合模型,后者引发额外的神经兴奋但突触恢复较少。研究发现,MMP-3的mRNA、蛋白和活性水平在损伤后的退化期和再生期(以快速突触可塑性为特征)均有所升高。这种由损伤诱导的MMP-3上调主要定位于去神经支配的神经纤维中的反应性星形胶质细胞中,可能参与清除碎片并重塑细胞外环境,以实现高效的突触重组^[16]。重要的是,MMP-3的时空协调表达和活性水平与其目标细胞外基质底物的表达增加相一致,这些分子对于为反应性突

触生成准备局部环境是必不可少的^[17,18]。

总的来说,这些研究为MMP-3在CNS损伤后的保护作用提供了重要见解,未来这些针对MMP-3的研究可能可以为克服中枢神经系统损伤后有限的突触重组提供有价值的发现。

3 MMP-3在神经病理的作用

MMP-3除了在大脑生理中发挥的关键作用外,其过度不受控制的活性通常与许多神经退行性疾病相关。MMP-3在CNS病理中的上调暗示其对多种神经退行性疾病的贡献。在一些病理情况中,失控的MMP-3与破坏血脑屏障、促进脱髓鞘、细胞凋亡或引发炎症反应有关^[19]。在后续部分中,将描述MMP-3在中枢神经系统常见疾病的病理生理中的作用。

4 MMP3与帕金森病的关系

MMP-3在神经退行性疾病中的长期作用包括血管性认知障碍患者的白质损伤,大量报告表明MMP-3参与了PD的病理生理过程,其特征是中脑黑质多巴胺能神经元逐渐凋亡,导致认知和运动障碍^[20]。近年来,神经炎症被认为是PD发病和发展的重要因素^[21]。作为炎症介质,MMPs参与微胶质细胞的激活和过氧化物的产生,最终导致黑质和纹状体的退化,并导致多巴胺神经元死亡^[22,23]。MMP-3蛋白水平和活性的增加已在各种PD实验模型中观察到,例如在注射6-羟基多巴胺或脂多糖的动物,并且在MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)诱导的PD小鼠中,与野生型对照相比,缺乏MMP-3的小鼠中观察到了显著减少的黑质神经元退行^[24]。内皮细胞之间的紧密连接形成了血脑屏障的物理屏障,限制了血液和脑组织之间的物质交换^[25]。在PD小鼠模型中观察到了血脑屏障的改变,其中的紧密连接蛋白被认为是MMP-3的潜在底物之一^[26]。因此,MMP-3依赖的血脑屏障通透性增加被认为是PD病理机制之一。

此外, α -突触核蛋白聚集物的存在被认为是PD发病和进展的因素^[27]。MMP-3可以切割 α -突触核蛋白的C端部分,暴露蛋白表面的疏水斑块,促进其聚集物的形成^[24]。这些聚集物是路易小体的主要成分,是PD神经病理特征的一部分^[28]。MMP-3参与PD病理发生的另一个方面与能够保护免受氧化蛋白酶体和线粒体压力的蛋白DJ-1有关。可以观察到的是PD患者中DJ-1蛋白的突变和失活。由于DJ-1是MMP-3的底物,PD中DJ-1的活性降低可能是由于MMP-3蛋白酶活性增加而导致的^[29]。总之,MMP-3在PD的病理生理学中的作用通过促进

α -突触核蛋白聚集物的形成以及MMP-3蛋白酶干扰DJ-1蛋白对抗氧化应激的保护功能而显现出来。

5 MMP-3与阿尔茨海默症的关系

AD是最常见的神经退行性疾病之一。其病理特征是大脑斑块中含有各种源自淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的淀粉样 β 肽聚集物。 β 淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)是APP的蛋白酶解产物,A β 在大脑中的积聚形成不溶性斑块,进而导致神经元功能障碍、炎症反应以及细胞死亡。此外,在AD中,过度磷酸化和聚集的微管相关tau蛋白(Tau protein, tau)的神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)^[30]也是其标志之一,这些缠结在脑细胞内积累,破坏了细胞骨架的稳定性,最终导致细胞死亡^[31]。

与阿尔茨海默症相关的是,MMP-3在调节血脑屏障通透性和神经炎症中发挥重要作用^[32,33]。MMP3与A β 可以和微管相关蛋白Tau直接相互作用,通过其蛋白酶活性清除脑内的A β 聚集,从而可能减轻与A β 相关的神经毒性效应,并在AD病人大脑中表达水平较高^[34]。在人类脑脊液中,MMP-3水平的降低与A β 水平的降低是相互关联的。除了对炎症和A β 降解的影响,MMP-3还参与了突触重塑和轴突再生。这些功能与神经元的恢复能力密切相关,因此在AD早期阶段,MMP-3的适度调节可能具有神经保护作用。在具有AD风险标志物的患者中,与无风险标志物的患者相比,MMP-3水平和MMP-3/TIMP-1比值较高^[35]。此外,有人提出MMP-3血浆水平可能是AD早期诊断的生物标志物^[36]。虽然单独使用MMP-3作为生物标志物具有一定的潜力,但与其他已知的AD标志物(如tau、A β)结合监测,可能提供更加全面的诊断信息。这种多标志物联合的方式有望提高阿尔茨海默症的诊断准确性和对疾病进展的预测能力。

6 MMP-3与多发性硬化的关系

MMP-3在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)中的作用引起了广泛关注。MS是一种自身免疫性疾病,主要特征是CNS中的髓鞘被免疫系统攻击,导致神经信号传导障碍。而MMP-3在这一过程中发挥了关键作用:MMP-3通过降解髓鞘中的主要蛋白成分[如髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein, MBP)],加速了脱髓鞘过程。这会暴露轴突,使其容易受到进一步损伤^[37]。髓鞘降解后,MMP-3还可能通过破坏轴突周围的细胞外基质,进一步削弱轴突的结构完整性,导致不可逆的神经损伤。血脑屏障的破坏是MS的另一个重要病理特

征,而MMP-3通过降解血脑屏障中的IV型胶原和层黏连蛋白等基质成分,导致屏障的破坏,使得炎性细胞(如T细胞、巨噬细胞)渗透进入中枢神经系统。这些免疫细胞在CNS内释放促炎性细胞因子,加剧了髓鞘损伤和神经炎症^[38]。MMP-3的表达水平与MS的疾病活动性和进展有关,因此其可能作为一种潜在的生物标志物,用于预测疾病的复发风险或评估治疗效果。靶向抑制MMP-3活性的治疗策略可能为减少髓鞘损伤、减轻炎症反应和保护神经功能提供新的思路。不过,由于MMP-3也参与组织重塑和神经修复,其治疗中的调控需要谨慎,以确保不妨碍神经系统的自我修复能力。

7 MMP-3与CNS恶性肿瘤中的关系

MMP家族在CNS肿瘤的发生、发展和侵袭中起到了至关重要的作用,特别是在胶质瘤等恶性脑肿瘤中。基质金属蛋白酶通过降解细胞外基质和基底膜,为肿瘤细胞的迁移和侵袭提供了有利条件。此外,MMPs还参与肿瘤血管生成、肿瘤微环境的重塑以及免疫逃逸等过程,尤其是MMP-2和MMP-9,能够降解胶原、层黏连蛋白等ECM成分,破坏基底膜,进而促进CNS肿瘤细胞的侵袭和迁移。这对于高度侵袭性的胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)等CNS肿瘤尤为明显^[39]。

MMP-3在CNS肿瘤中的作用非常关键。MMP-3通过降解细胞外基质和基底膜,创造了肿瘤细胞扩散的通道^[40]。胶质瘤是源于胶质样前体细胞或去分化胶质细胞的中枢神经系统癌症^[41]。胶质母细胞瘤是其最具有侵袭性的亚型^[42]。在GBM中,MMP-3的表达往往显著升高。研究发现,MMP-3的表达水平与胶质瘤的分级和恶性程度有关。高等级胶质瘤(如三级或四级胶质母细胞瘤)中,MMP-3表达通常显著升高^[43]。这表明MMP-3可能与肿瘤的恶性行为密切相关,其表达水平可能用于评估肿瘤的侵袭性和患者预后。

如之前所述,MMP-3可以选择性地降解细胞外基质成分,生长因子及其受体,并通过破坏基底膜,为肿瘤的侵袭和迁移提供前置条件。经过降解后的细胞外基质为肿瘤细胞的迁移提供了空间和信号,促进肿瘤细胞向周围组织的侵袭,并释放血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF可以刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,促进肿瘤血管的生成,为肿瘤细胞的生长和转移提供营养和氧气^[44]。MMP-3能够通过与细胞

连接蛋白(如连接蛋白43)的相互作用,增强胶质母细胞瘤细胞的运动性。Cx43的上调与MMP-3的表达增加有关,这一过程导致细胞形态和运动能力的改变。此外,Cx43和MMP-3的协同作用可能通过分泌骨桥蛋白和其他促侵袭因子来进一步增强肿瘤细胞的迁移和侵袭^[45]。深入研究MMP-3的分子机制,开发针对MMP-3的靶向治疗药物,对于提高脑肿瘤患者的生存率具有重要意义。

8 总结

研究表明,在海马体和皮层中,MMP-3还调节突触可塑性,并参与中枢神经系统在损伤后的恢复过程。并且,海马体内的突触可塑性变化与MMP-3活性的短期窗口相匹配^[46]。验证了MMP-3在中枢神经系统中的正向作用。基质金属蛋白酶-3在CNS中的双重作用,不仅参与神经系统的生理活动,如轴突和髓鞘再生,还在神经退行性疾病和肿瘤进展中发挥关键作用。特别是在PD、AD和脑肿瘤等病理中的表现,使其成为重要的研究目标。鉴于MMP-3在CNS疾病的发生和发展中具有双重性,既可促进神经系统的再生,也可能因其过度活性导致病理进展。未来的研究应集中于MMP-3在不同病理状态下的分子机制,强化MMP-3在CNS疾病中正向的一面,弱化其致病的一面,并继续探索靶向MMP-3的治疗策略,以改善相关疾病的临床治疗效果和患者预后。

作者贡献度说明:

钱牧:论文选题、撰写与修改;刘运运、祝毓帅、冯基高、张帆:论文审阅与修改;赵建农:指导老师。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- O'Callaghan J, Delaney C, O'Connor M, et al. Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)-mediated gene therapy for glaucoma[J]. *Sci Adv*, 2023,9(16):eadf6537.
- Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase-3 predicts clinical cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: A 5 years cohort study[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5): 4699-4707.
- Wan J, Zhang G, Li X, et al. Matrix metalloproteinase 3: A promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 663978.
- Raezadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: Potential for the develop-

- ment of new therapeutics[J]. *Cells*, 2020, 9(5):1313.
- 5 Shin EJ, Kim EM, Lee JA, et al. Matrix metalloproteinase-3 is activated by HtrA2/Omi in dopaminergic cells: Relevance to Parkinson's disease [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(3):249-256.
- 6 Andries L, Van Hove I, Moons L, et al. Matrix metalloproteinases during axonal regeneration, a multifactorial role from start to finish [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2114-2125.
- 7 Kim YS, Joh TH. Matrix metalloproteinases, new insights into the understanding of neurodegenerative disorders[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2012, 20(2):133-143.
- 8 Chan ZC, Oentaryo MJ, Lee CW. MMP-mediated modulation of ECM environment during axonal growth and NMJ development [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 724: 134822.
- 9 Cua RC, Lau LW, Keough MB, et al. Overcoming neurite-inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans in the astrocyte matrix[J]. *Glia*, 2013, 61(6):972-984.
- 10 Pizzi MA, Crowe MJ. Transplantation of fibroblasts that overexpress matrix metalloproteinase-3 into the site of spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23: 1750-1765.
- 11 Zhang X, Huang Y, Liu Y, et al. Local transplantation of mesenchymal stem cells improves encephalo-myosynangiosis-mediated collateral neovascularization in chronic brain ischemia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1):233.
- 12 Harris CA, Morales DM, Arshad R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neuroinflammation in children with hydrocephalus and shunt malfunction [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18(1):4.
- 13 Hoyos HC, Marder M, Ulrich R, et al. The role of galectin-3: From oligodendroglial differentiation and myelination to demyelination and remyelination processes in a cuprizone-induced demyelination model [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 949:311-332.
- 14 Huang ZL, Abdallah AS, Shen GX, et al. Silencing GMPPB inhibits the proliferation and invasion of GBM via Hippo/MMP3 pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19):14707.
- 15 Wiera G, Lebida K, Lech AM, et al. Long-term plasticity of inhibitory synapses in the hippocampus and spatial learning depends on matrix metalloproteinase 3[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5):2279-2298.
- 16 Bluhm A, Schrempe S, Mocer S, et al. Alpha synuclein processing by MMP-3-implications for synucleinopathies[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 434:114020.
- 17 Chan ZC, Oentaryo MJ, Lee CW. MMP-mediated modulation of ECM environment during axonal growth and NMJ development [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 724: 134822.
- 18 Pinto CG, Leite APS, Sartori AA, et al. Heterologous fibrin biopolymer associated to a single suture stitch enables the return of neuromuscular junction to its mature pattern after peripheral nerve injury[J]. *Injur*, 2021, 52(4):731-737.
- 19 Liu CZ, Guo DS, Ma JJ, et al. Correlation of matrix metalloproteinase 3 and matrix metalloproteinase 9 levels with non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:889257.
- 20 Kaur K, Gill JS, Bansal PK, et al. Neuroinflammation - a major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 308-314.
- 21 Annese V, Herrero MT, Di Pentima M, et al. Metalloproteinase-9 contributes to inflammatory glia activation and nigro-striatal pathway degeneration in both mouse and monkey models of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinsonism[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(2):703-727.
- 22 Del Campo M, Vermunt L, Peeters CFW, et al. CSF proteome profiling reveals biomarkers to discriminate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):5635.
- 23 Leem YH, Park JS, Park JE, et al. Papaverine inhibits α -synuclein aggregation by modulating neuroinflammation and matrix metalloproteinase-3 expression in the subacute MPTP/P mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130:110576.
- 24 Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5):362-383.
- 25 Lai PH, Wang TH, Zhang NY, et al. Changes of blood-brain-barrier function and transfer of amyloid beta in rats with collagen-induced arthritis[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):35.
- 26 Marques CR, Fuzeta MA, Dos Santos Cunha RM, et al. Neurodifferentiation and neuroprotection potential of mesenchymal stromal cell-derived secretome produced in different dynamic systems [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5):1240.
- 27 Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, et al. Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pa-

- thology[J]. *Nature*, 2022, 610(7933):791-795.
- 28 Choi DH, Hwang O, Lee KH, et al. DJ-1 cleavage by matrix metalloproteinase 3 mediates oxidative stress-induced dopaminergic cell death[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11):2137-2150.
 - 29 van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid- β -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(1):21-35.
 - 30 Rivera S, García-González L, Khrestchatsky 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.
 - 31 Bluhm A, Schrepel S, Schilling S, et al. Immunohistochemical demonstration of the pGlu79 α -Synuclein fragment in Alzheimer's disease and its Tg2576 mouse model[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7):1006.
 - 32 Zipfel P, Rochais C, Baranger K, et al. Matrix metalloproteinases as new targets in Alzheimer's disease: Opportunities and challenges[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(19):10705-10725.
 - 33 Yoshiyama Y, Asahina M, Hattori T. Selective distribution of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in Alzheimer's disease brain[J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99(2):91-95.
 - 34 Stomrud E, Björkqvist M, Janciauskiene S, et al. Alterations of matrix metalloproteinases in the healthy elderly with increased risk of prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2010, 2(3):20.
 - 35 Peng M, Jia J, Qin W. Plasma gelsolin and matrix metalloproteinase 3 as potential biomarkers for Alzheimer disease[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 595:116-121.
 - 36 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.
 - 37 Castellazzi M, Ligi D, Contaldi E, et al. Multiplex matrix metalloproteinases analysis in the cerebrospinal fluid reveals potential specific patterns in multiple sclerosis patients[J]. *Front Neurol*, 2018, 18(9):1080.
 - 38 Łukaszewicz-Zajac M, Dulewicz M, Mroczko B. A disintegrin and metalloproteinase (ADAM) family: Their significance in malignant tumors of the central nervous system (CNS)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10378.
 - 39 Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(21):2683-2710.
 - 40 Huang ZL, Abdallah AS, Shen GX, et al. Silencing GMPPB inhibits the proliferation and invasion of GBM via Hippo/MMP3 pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19):14707.
 - 41 Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1):33.
 - 42 Nakano A, Tani E, Miyazaki K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gliomas[J]. *J Neurosurg*, 1995, 83(2):298-307.
 - 43 Dibdiakova K, Majercikova Z, Galanda T, et al. Relationship between the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with brain tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5):2858.
 - 44 Yang Y, Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86:251-261.
 - 45 Aftab Q, Mesnil M, Ojefua E, et al. Cx43-Associated secretome and interactome reveal synergistic mechanisms for glioma migration and MMP3 activation[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:143.
 - 46 Brzdak P, Włodarczyk J, Mozzymas JW, et al. Matrix metalloproteinase 3 activity supports hippocampal EPSP-to-spike plasticity following patterned neuronal activity via the regulation of NMDAR function and calcium flux[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1):804-816.

[本文编辑] 雷燕 宋睿璞 朱昊