

## · 抑郁症专题 ·

## 基质金属蛋白酶与抑郁症相关性研究进展

梁海 王谨敏

350003 福州,福建中医药大学附属第二人民医院神志病科

通信作者:王谨敏,Email:wjm0516@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.02.009

【摘要】 抑郁症是临床最常见的精神疾患之一,其发病机制尚未十分明确。研究表明基质金属蛋白酶可作为中介物质,通过影响神经元及其突触、神经递质、炎症反应、表观遗传参与抑郁症的发生与发展。现综述近年来关于基质金属蛋白酶在抑郁症方面的研究进展,试图寻找抑郁症生物标记物及新的治疗靶点。

【关键词】 抑郁症; 基质金属蛋白酶类; 突触; 炎症; 综述

基金项目:福建省中医药科研课题(2017FJZYLC209);福建中医药大学“中医脾胃优势特色学科”建设项目(X2019012)

**Advances in the research on the relationship between matrix metalloproteinase and depression** Liang Hai, Wang Jinmin

Department of Psychopathy, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

Corresponding author: Wang Jinmin, Email: wjm0516@126.com

【Abstract】 Depression is one of the most common mental disorders in clinical practice, with unclear pathogenesis. The research shows that matrix metalloproteinases can be used as mediators to participate in the occurrence and development of depression by affecting neurons and their synapses, neurotransmitters, inflammatory response and epigenetics. In this paper, the research progress of matrix metalloproteinases in depression in recent years is reviewed, and the biomarkers and new therapeutic targets of depression are sought.

【Key words】 Depressive disorder; Matrix metalloproteinases; Synapses; Inflammation; Review

【Fund programs】 Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine in Fujian Province (2017FJZYLC209); Construction Project of "Advance Discipline of TCM Spleen and Stomach" in Fujian University of Traditional Chinese Medicine (X2019012)

抑郁症是一种常见的以情绪低落、兴趣丧失、意志活动减退为特点的精神障碍。然而,抑郁症的发病机制目前尚未十分明确,但普遍认为是3种单胺类神经递质[5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)]及其受体、神经内分泌轴功能失调、免疫因素、炎症反应、社会环境和遗传等多因素综合作用的结果。既往大量研究表明基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)能通过参与上述多条通路,影响抑郁症的发生与发展。现回顾MMPs在抑郁症发病中的研究进展,为明确抑郁症的发病机制及治疗策略提供新方向。

### 一、MMPs概述

MMPs是一种锌依赖型内肽酶,主要以酶原

的形式产生的,并由丝氨酸蛋白酶、弗林蛋白酶和纤溶酶等蛋白质水解酶进一步加工,转化为活性形式,同时受激素、生长因子、内源性MMP抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitors, MMPis)、组织基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)以及某些细胞因子调控<sup>[1]</sup>。到目前为止,在人体中已经发现了20多种MMPs亚型家族成员,但中枢神经系统中,主要以星形胶质细胞和小胶质细胞释放的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)以及神经元和小胶质细胞释放的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达最为活跃<sup>[2-3]</sup>。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是中枢神经系统信号分子的重要储存体,它可以影响突触可塑性、突触发生、突起生长等过程。而MMPs作

为ECM的主要调节因子之一,除了对细胞黏附分子、神经营养因子和细胞因子进行有限的裂解外,还能对其组分进行精确的蛋白水解<sup>[4-5]</sup>。因此,其生理功能主要是通过降解及重构ECM影响神经系统信号的储存与传递<sup>[6]</sup>。在正常生理条件下,中枢神经系统及外周循环系统中MMPs的蛋白表达水平均处于适度状态<sup>[7]</sup>,参与神经细胞的发生、突触形态的改变及炎性反应。在病理过程中,外周循环的中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞会产生大量的MMPs,导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏,并在炎性过程中侵入中枢神经系统;在神经系统中MMPs可直接引起细胞间联系改变、神经炎性和细胞死亡<sup>[8]</sup>。

研究表明,首次发病的抑郁症患者,其外周血清中MMP-2和MMP-9在mRNA和蛋白水平上的表达均明显上升<sup>[9]</sup>。而随着疾病的发展,疾病中后期或再次复发的抑郁症患者,其外周血清中的MMP-2、MMP-9在mRNA和蛋白水平上的表达均明显下降<sup>[3]</sup>。另一个试验观察发现,抑郁症患者在接受电抽搐治疗后,体内血清MMP-9表达水平比不接受电抽搐治疗的抑郁症患者明显降低,且发现血清中MMP-9蛋白水平的表达可能与抑郁症的复发相关<sup>[10]</sup>。此外还发现,MMPs蛋白水平的表达与患者焦虑抑郁临床症状评分相关,且随抗抑郁治疗而变化<sup>[10-11]</sup>。因此表明,抑郁症患者在不同的发展阶段,其外周血清中的MMPs从基因到蛋白质表达层面都存在差异,且其外周血清蛋白水平表达的含量与抑郁程度相关。提示MMPs与抑郁症病情严重程度及病程相关,有望成为辅助诊断抑郁症的新型标记物。

## 二、MMPs参与神经元及突触的改变

在中枢神经系统中,MMPs除了参与降解及重构ECM外,还在神经细胞的调节发育和再生过程中起着重要的作用。不同亚型的MMPs可以通过协同参与神经元的发生、轴突生长与再生、髓鞘形成等,影响行为情绪以及学习记忆<sup>[11-12]</sup>。

基质金属蛋白酶-1(MMP-1)能通过增强神经细胞受体G蛋白偶联蛋白酶激活受体1(protease-activated receptor 1, PAR-1)增强信号传导,诱导细胞生物学行为和表型一致,还能刺激PAR-1增加细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度和神经元树突状化,促进海马神经祖细胞向神经元的增殖和分化,从而增加大脑皮质神经元树突结构的复杂性以及海马CA1神经元的树突棘密度,以减少社交能力障碍和海马记忆依赖性焦虑<sup>[13-14]</sup>。

MMP-2是脑组织中研究最广泛的两种MMPs之一,它主要由星形胶质细胞表达。研究发现它定位于一些皮层、小脑神经元,以及海马和伏隔核(nucleus accumbens, NAC)<sup>[15-16]</sup>。MMP-2与大脑中的大多数MMPs一样,它在出生后发育期间比成年期间的水平要高得多,在出生后第4天达到峰值<sup>[15, 17]</sup>。MMP-2与神经细胞的生长发育以及再生有关,它能影响神经纤维的生长攀爬以及树突的形成,进而参与神经细胞间联络网的建立、大脑结构及功能的形成<sup>[12, 18]</sup>。

基质金属蛋白酶-3(MMP-3)主要在婴幼儿时期表达。自出生后第10天起,MMP-3在小脑皮质、纹状体和海马的大部分细胞均可以发现。在成人脑中,MMP-3的表达水平很低,但一些研究表明它能在海马区表达,维持突触的可塑性,参与学习和记忆过程<sup>[19]</sup>。上调MMP-3水平可能通过促进髓鞘形成以保护神经,促进神经干细胞的产生和迁移而帮助成年中枢神经系统损伤后的恢复,此外还可能参与突触的再生<sup>[20]</sup>。

MMP-9主要由神经元表达,也由胶质细胞表达<sup>[21]</sup>。尽管成人脑中MMP-9水平较低,但在神经元活性及可塑性增加时,MMP-9的表达也会被上调<sup>[4, 22]</sup>。其主要在海马、小脑和大脑皮层表达<sup>[17, 23]</sup>,维持神经组织的突触可塑性<sup>[10, 24]</sup>。此外,MMP-9不仅作为信号因子在细胞间传递信息,它还是抗抑郁药的信号因子,可诱导成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)从细胞膜表面脱落,进一步介导星形胶质细胞产生胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)<sup>[25-26]</sup>,支持神经细胞及胶质细胞的生长,保持神经的可塑性,进而增效抗抑郁作用<sup>[27]</sup>。

## 三、MMPs通过单胺类神经递质通路影响抑郁症

单胺假说是导致抑郁症主流学说之一。目前常用的抗抑郁药物主要以增强单胺类神经递质的功能为主,通过不同途径提高神经元突触间隙单胺类神经递质浓度,以达到抗抑郁的作用。研究发现MMPs可作为的信号因子及效应因子,在单胺类神经递质调控情感的途径中起着重要的作用。

体内的单胺类神经递质能与神经元、小胶质细胞表达的G蛋白偶联受体相结合,将信号传递给神经元及小胶质细胞,上调MMP-9在mRNA水平和蛋白水平的表达<sup>[11, 28]</sup>。表达水平升高的MMP-9除了直接作用于神经周围网外,同时还作为信号因子激活其他MMPs,共同导致神经元细胞间突触的形态

改变,进一步影响细胞间联系网络的重塑,从而改善抑郁状态<sup>[12, 29]</sup>。此外,增加的MMPs还能增强单胺类神经递质调控神经细胞兴奋性及抑制性的能力,改善焦虑抑郁情绪<sup>[11, 30]</sup>。

#### 四、MMPs通过免疫炎性通路影响抑郁症

抑郁症是一种全身性炎症性疾病,近年来的研究表明MMPs是联系躯体疾病和抑郁症的中介物质。应激性刺激、压力负荷及负面情绪可介导全身细胞免疫激活,激发炎症的氧化和亚硝化应激通路,引发外周炎性、免疫反应。随着炎性细胞因子(如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6)水平的提高,可以通过BBB缺陷区扩散,或通过内皮细胞转运体主动转运到中枢神经系统中。进入中枢神经系统的炎性因子,进一步刺激脑内小胶质细胞触发中枢神经系统的炎症反应<sup>[31-32]</sup>。

被激活的胶质细胞可释放多种物质,其中主要以促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6)及细胞基质MMPs尤为重要<sup>[24]</sup>。一方面,MMPs能帮助降解ECM的各种成分和BBB的紧密连接蛋白,导致BBB的破坏,降低血BBB的通透性,加速外周炎性物质进入中枢神经系统<sup>[33-34]</sup>。另一方面,MMPs还可通过调控促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )来进一步加速炎性反应,形成炎性的级联反应,造成中枢神经系统的损伤。MMPs在这个过程中承担着躯体疾病和抑郁症的中介者作用,这也就解释了为什么外周的慢性炎症性疾病常常与焦虑抑郁互相伴随<sup>[24, 35]</sup>。此外,过度炎症刺激除了可以引起ECM的异常、BBB的损伤,也可以直接或间接改变神经元的功能及突触可塑性。

在炎症反应过程中,MMP-9的作用尤为突出。MMP-9在神经系统中的主要作用是维持神经突触可塑性,此外它还负责IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、pro-NGF和pro-BDNF的活化<sup>[24, 36]</sup>。当有外部因素刺激时,可通过多种炎性通路激活MMP-9,参与细胞外基层的降解<sup>[37-38]</sup>,导致BBB的破坏,激活BBB内皮细胞产生各种因子,刺激小胶质细胞触发炎症反应。通过此途径可导致神经元损伤、凋亡和脑损伤,从而诱发类似抑郁的行为<sup>[24, 31, 39-40]</sup>。

#### 五、MMPs通过环境、遗传通路影响抑郁症

抑郁症具有很高的遗传度,但其遗传模式并不符合孟德尔遗传定律,与早期单基因疾病模式相关性并不紧密,而属于复杂的多因素遗传疾病。在之前许多研究,主要通过病例-对照或核心家系的外显子测序研究遗传对抑郁症的影响,而近年,不影

响DNA序列却能产生遗传效应的表观遗传学也日益受到关注。遗传和环境危险因素可相互影响,同时作用于抑郁症的发生与发展<sup>[41-42]</sup>。研究发现MMP-9基因的缺失,可增加精神疾病的易感性,提高发病率,且对诱发抑郁情绪有明显的作用。同时,环境因素刺激也可降低MMP-9的表达水平、改变MMP-9的基因(如MMP-9的DNA甲基化),通过这种表观遗传的形式影响基因<sup>[43-45]</sup>。

综上所述,MMPs可作为内信号因子参与抑郁症发病的多条途径,其中尤其以MMP-9的作用最为重要。当社会环境刺激或者机体应激性反应时会升高,一方面MMP-9会加重炎性反应,诱发级联反应,导致抑郁;另一方面,上调的MMP-9能提高神经突触的可塑性及神经联系的复杂性,而抑郁症后期MMP-9下调,导致神经元突触重塑能力下降,神经元树突结构的复杂性减弱,加重抑郁情绪与认知障碍。此外,MMP-9可以通过增强单胺类神经递质对调控神经细胞兴奋性及抑制性的能力,改变认知记忆及性格情感,还可作为社会环境刺激与表观基因修饰的中介物质,参与遗传与环境的交互作用。

由此表明,MMPs可能是导致抑郁症发生、发展的重要物质,且对抑郁症的诊断及预后具有指导意义。但MMPs在抑郁症发展过程中具体的变化规律,尚缺乏大样本试验研究。且由于技术及伦理的限制,目前的研究大多局限于神经网络系统的局部,缺乏人体临床试验。针对MMPs具体如何改变神经网络的连接、神经网络结构的改变是如何引起情感变化的机制,目前尚未明确。相信随着对抑郁症的不断研究,MMPs在相关神经精神疾病机制中的作用将会更加明确,有望发现MMPs在构建和影响人类情感认知上的作用机制,研发新型抗抑郁药物,更好地探索精神疾病的发病机制及治疗方法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 梁海综述,王谨敏审校

#### 参 考 文 献

- [1] Yong VW. Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS[J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(12): 931-944. DOI: 10.1038/nrn1807.
- [2] Conant K, Allen M, Lim ST. Activity dependent CAM cleavage and neurotransmission[J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 305. DOI: 10.3389/fncel.2015.00305.
- [3] Bobińska K, Szemraj J, Galecki P, et al. The role of MMP genes in recurrent depressive disorders and cognitive functions[J]. Acta Neuropsychiatr, 2016, 28(4): 221-231. DOI: 10.1017/neu.2015.72.

- [4] Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy[J]. *J Neurochem*, 2016, 139 S2: 91-114. DOI: 10.1111/jnc.13415.
- [5] Rivera S, Khrestchatsky M, Kaczmarek L, et al. Metzincin proteases and their inhibitors: foes or friends in nervous system physiology[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(46): 15337-15357. DOI: 10.1523/jneurosci.3467-10.2010.
- [6] Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(31): 21491-21494. DOI: 10.1074/jbc.274.31.21491.
- [7] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry[J]. *Circ Res*, 2003, 92(8): 827-839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
- [8] Wang X, Mori T, Jung JC, et al. Secretion of matrix metalloproteinase-2 and -9 after mechanical trauma injury in rat cortical cultures and involvement of MAP kinase[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(5): 615-625. DOI: 10.1089/089771502753754082.
- [9] Bobińska K, Szemraj J, Czarny P, et al. Expression and Activity of Metalloproteinases in Depression[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1334-1341. DOI: 10.12659/msm.895978.
- [10] Shibasaki C, Takebayashi M, Itagaki K, et al. Altered Serum Levels of Matrix Metalloproteinase-2, -9 in Response to Electroconvulsive Therapy for Mood Disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(9): 1-8. DOI: 10.1093/ijnp/pyw019.
- [11] Alaiyed S, Bozzelli PL, Caccavano A, et al. Venlafaxine stimulates PNN proteolysis and MMP-9-dependent enhancement of gamma power; relevance to antidepressant efficacy[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(6): 810-821. DOI: 10.1111/jnc.14671.
- [12] Alaiyed S, Conant K. A Role for Matrix Metalloproteinases in Antidepressant Efficacy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 117. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00117.
- [13] Allen M, Ghosh S, Ahern GP, et al. Protease induced plasticity: matrix metalloproteinase-1 promotes neurostructural changes through activation of protease activated receptor 1 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35497. DOI: 10.1038/srep35497.
- [14] Valente MM, Allen M, Bortolotto V, et al. The MMP-1/PAR-1 Axis Enhances Proliferation and Neuronal Differentiation of Adult Hippocampal Neural Progenitor Cells[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 646595. DOI: 10.1155/2015/646595.
- [15] Aujla PK, Huntley GW. Early postnatal expression and localization of matrix metalloproteinases-2 and -9 during establishment of rat hippocampal synaptic circuitry[J]. *J Comp Neurol*, 2014, 522(6): 1249-1263. DOI: 10.1002/cne.23468.
- [16] Smith AC, Kupchik YM, Scofield MD, et al. Synaptic plasticity mediating cocaine relapse requires matrix metalloproteinases[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(12): 1655-1657. DOI: 10.1038/nn.3846.
- [17] Bednarek N, Clément Y, Lelièvre V, et al. Ontogeny of MMPs and TIMPs in the murine neocortex [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(3): 296-300. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181973aee.
- [18] Verslegers M, Van Hove I, Dekeyster E, et al. MMP-2 mediates Purkinje cell morphogenesis and spine development in the mouse cerebellum[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(3): 1601-1617. DOI: 10.1007/s00429-014-0747-3.
- [19] 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. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03565.x.
- [20] Van Hove I, Lemmens K, Van de Velde S, et al. Matrix metalloproteinase-3 in the central nervous system: a look on the bright side[J]. *J Neurochem*, 2012, 123(2): 203-216. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07900.x.
- [21] Shai O, Ould-Yahoui A, Ferhat L, et al. Differential vesicular distribution and trafficking of MMP-2, MMP-9, and their inhibitors in astrocytes[J]. *Glia*, 2010, 58(3): 344-366. DOI: 10.1002/glia.20927.
- [22] Reinhard SM, Razak K, Ethell IM. A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 280. DOI: 10.3389/fncel.2015.00280.
- [23] Szklarczyk A, Lapinska J, Rylski M, et al. Matrix metalloproteinase-9 undergoes expression and activation during dendritic remodeling in adult hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(3): 920-930. DOI: 10.1523/jneurosci.22-03-00920.2002.
- [24] Nascimento GC, Rizzi E, Gerlach RF, et al. Expression of MMP-2 and MMP-9 in the rat trigeminal ganglion during the development of temporomandibular joint inflammation[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46(11): 956-967. DOI: 10.1590/1414-431X20133138.
- [25] Ardi VC, Van den Steen PE, Opdenakker G, et al. Neutrophil MMP-9 proenzyme, unencumbered by TIMP-1, undergoes efficient activation in vivo and catalytically induces angiogenesis via a basic fibroblast growth factor (FGF-2)/FGFR-2 pathway[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(38): 25854-25866. DOI: 10.1074/jbc.M109.033472.
- [26] Hisaoka K, Tsuchioka M, Yano R, et al. Tricyclic antidepressant amitriptyline activates fibroblast growth factor receptor signaling in glial cells: involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor production[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(24): 21118-21128. DOI: 10.1074/jbc.M111.224683.
- [27] Abe H, Hisaoka-Nakashima K, Kajitani N, et al. The expression of glial cell line-derived neurotrophic factor mRNA by antidepressants involves matrix metalloproteinase-9 activation in rat astroglial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(4): 907-912. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.070.
- [28] Tamási V, Petschner P, Adori C, et al. Transcriptional evidence for the role of chronic venlafaxine treatment in neurotrophic signaling and neuroplasticity including also Glutamatergic [corrected] - and insulin-mediated neuronal processes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113662. DOI: 10.1371/journal.pone.0113662.
- [29] Bijata M, Labus J, Guseva D, et al. Synaptic Remodeling Depends on Signaling between Serotonin Receptors and the Extracellular Matrix[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(9): 1767-1782. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.023.
- [30] Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100746. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.04.003.
- [31] Maes M, Nowak G, Caso JR, et al. Toward Omics-Based, Systems Biomedicine, and Path and Drug Discovery Methodologies for Depression-Inflammation Research[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 2927-2935. DOI: 10.1007/s12035-015-9183-5.
- [32] Ali FT, Abd El-Azeem EM, Hamed MA, et al. Redox dysregulation,

- immuno-inflammatory alterations and genetic variants of BDNF and MMP-9 in schizophrenia: Pathophysiological and phenotypic implications[J]. Schizophr Res, 2017, 188: 98-109. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.016.
- [33] Aggarwal A, Khera A, Singh I, et al. S-nitrosoglutathione prevents blood-brain barrier disruption associated with increased matrix metalloproteinase-9 activity in experimental diabetes[J]. J Neurochem, 2015, 132(5): 595-608. DOI: 10.1111/jnc.12939.
- [34] Dal-Pizzol F, Rojas HA, dos Santos EM, et al. Matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities are associated with blood-brain barrier dysfunction in an animal model of severe sepsis[J]. Mol Neurobiol, 2013, 48(1): 62-70. DOI: 10.1007/s12035-013-8433-7.
- [35] Abdul-Muneer PM, Pfister BJ, Haorah J, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(9): 6106-6123. DOI: 10.1007/s12035-015-9520-8.
- [36] Chen Q, Jin M, Yang F, et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 928315. DOI: 10.1155/2013/928315.
- [37] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabín J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke[J]. Stroke, 2006, 37(6): 1399-1406. DOI: 10.1161/01.STR.0000223001.06264.af.
- [38] Zielinska-Turek J, Dorobek M, Turek G, et al. MMP-9 and/or TIMP as predictors of ischaemic stroke in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic stenosis of carotid artery treated by stenting or endarterectomy - a review[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(5): 555-561. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.05.005.
- [39] Dwir D, Giangreco B, Xin L, et al. MMP9/RAGE pathway overactivation mediates redox dysregulation and neuroinflammation, leading to inhibitory/excitatory imbalance: a reverse translation study in schizophrenia patients[J]. Mol Psychiatry, 2019. DOI: 10.1038/s41380-019-0393-5.
- [40] Kaczmarek L. From c-Fos to MMP-9: In control of synaptic plasticity to produce healthy and diseased mind, a personal view[J]. Postepy Biochem, 2018, 64(2): 101-109. DOI: 10.18388/pb.2018\_119.
- [41] Muskiet FA, Kemperman RF. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease[J]. J Nutr Biochem, 2006, 17(11): 717-727. DOI: 10.1016/j.jnuthio.2006.02.001.
- [42] Musci RJ, Augustinavicius JL, Volk H. Gene-Environment Interactions in Psychiatry: Recent Evidence and Clinical Implications[J]. Curr Psychiatry Rep, 2019, 21(9): 81. DOI: 10.1007/s11920-019-1065-5.
- [43] Vafadari B, Mitra S, Stefaniuk M, et al. Psychosocial Stress Induces Schizophrenia-Like Behavior in Mice With Reduced MMP-9 Activity [J]. Front Behav Neurosci, 2019, 13: 195. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00195.
- [44] Gao J, Tang X, Kang J, et al. Correlation between neurocognitive impairment and DNA methylation of MMP-9 gene in patients with deficit schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2019, 204: 455-457. DOI: 10.1016/j.schres.2018.10.005.
- [45] Gao J, Yi H, Tang X, et al. DNA Methylation and Gene Expression of Matrix Metalloproteinase 9 Gene in Deficit and Non-deficit Schizophrenia[J]. Front Genet, 2018, 9: 646. DOI: 10.3389/fgene.2018.00646.

(收稿日期: 2019-12-01)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部