

ADAMTS 家族在动脉粥样硬化性疾病中的研究进展

李亚玲

【中图分类号】 R543.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)01-0095-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.01.026

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)性疾病是人类死亡的第一杀手,其中的心脑血管病已经成为一个全球性的健康问题。动脉粥样硬化(AS)的发病机制非常复杂,是多基因与环境因素相互作用的结果,各种原因导致的内皮细胞损伤,内皮屏障功能被破坏,血液中的单核巨噬细胞、脂质、淋巴细胞及中性多形核白细胞广泛入侵到被剥脱的内皮下组织,发展为粥样斑块,引起血管重构,进一步导致斑块破裂、出血、继发血栓形成等。本综述回顾含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)在动脉粥样硬化疾病的发生、发展中所起的不同作用。

含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)是一类整合于细胞外基质或游离于血浆中的基质金属蛋白酶亚家族,广泛表达于人体的多种组织和器官,从 1997 年发现第 1 个 ADAMTS 家族成员以来,迄今共有 19 个成员被发现。在保持凝血系统的稳态、器官生成、炎症、生育等方面有重要作用^[2]。在动脉粥样硬化进展中巨噬细胞和单核细胞分泌 ADAMTS 蛋白酶影响斑块的稳定性^[1]。研究发现 ADAMTS 成员在人类颈动脉病变和晚期冠状动脉粥样硬化斑块中高度表达^[3]。ADAMTS 蛋白酶在动脉粥样硬化中的潜在作用可能与血管 ECM 的加速降解有关。

1 ADAMTS 的结构

ADAMTS 蛋白酶的催化(金属蛋白酶)结构域由 3 组氨基酸残基配位的催化锌构成,此活性位点之后是高度保守的甲硫氨酸残基,也存在于在 ADAM 和 MMP 家族中。催化结构域后面是一个较小的、类似整合素的结构域,该区域与蛇毒毒素具有 25%~45%的同源性,之后是血小板反应蛋白 1 型重复序列(TSR),这些序列对于基质蛋白酶家族中的 ADAMTS 蛋白酶是独特的,并且与在血小板反应蛋白 1 和 2 中发现的 1 型重复序列同源^[4]。本综述将重点回顾 ADAMTS-1,4,7,12,13 等成员与动脉硬化之间的相关研究进展。

2 ADAMTS-1 在 AS 中的研究

ADAMTS-1 为最早发现的成员,主要通过 C 末端 3 个血小板反应蛋白 1 型重复序列(thrombospondin, TSP)锚定在细胞外基质中。正常情况下 ADAMTS-1 在许多组织如

心脏、肺、肝脏、骨骼肌和肾脏中高度表达。ADAMTS-1 可以通过降解细胞外基质蛋白参与多种生理和病理过程,对正常生长、受精、维持泌尿生殖系统的器官形态和功能至关重要^[5]。使用小鼠颈动脉结扎模型研究发现,与 ADAMTS-1 转基因/apoE 缺陷小鼠相比,ADAMTS-1 在内皮增生过表达(颈动脉结扎模型虽然不是动脉粥样硬化的模型,但许多变化类似于动脉粥样硬化早期的变化如 VSMC 迁移和增殖),这表明 ADAMTS-1 具有促进动脉粥样硬化和血管血栓形成的作用。Jonsson 等的研究还显示,ADAMTS-1 可以切割蛋白聚糖多肽,其通过调节主动脉 VSMC 迁移和斑块稳定性来影响纤维的强度,在病变的发展中发挥重要作用^[6]。一项关于 ADAMTS-1 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)基因分型显示 ADAMTS-1 基因的 rs416905 和 rs402007 多态性可能与 LAA 引起的缺血性脑卒中有关系,rs402007 位点的 C 等位基因可能是 LAA 卒中亚型的易感因子^[7]。

3 ADAMTS-4 在 AS 中的研究

ADAMTS-4 是存在于大脑中的能够结合并降解硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPG)的核心蛋白质的生理酶^[8-10,16]。据报道它能够从核心蛋白中去除硫酸软骨素链,促进脑卒中后的轴突再生、促进侧支发生和功能恢复^[11-13]。ADAMTS-4 存在于 CNS 中的许多组织中包括皮质、海马、纹状体和脊髓的多种结构^[8,14]。Lemarchant 等的研究证明永久性中脑动脉闭塞的小鼠其缺血核心中心 ADAMTS-4 的蛋白表达增加^[16-17]。Cross、Zammanian 等人也报道了在脑卒中后 6~24 h 和 5 d ADAMTS-4 的 mRNA 和蛋白水平在梗死半球的星形胶质细胞中表达增加;ADAMTS-4 通过降低 LPS 诱导的趋化因子配体 2(CCL2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、一氧化氮(NO)和 MMP-9 在小鼠的胶质细胞培养物中的表达,以减少小鼠缺血性脑卒中后的神经炎症反应^[9,15]。使用 siRNA 方法敲除内源性 ADAMTS-4 的表达将导致小鼠胶质细胞培养物中 LPS 诱导的 CCL2, TNF- α , NO 和 MMP-9 的释放增加。Lemarchant 等人证明虽然经 ADAMTS-4 治疗后的脑缺血性小鼠 3 d 后梗死体积并没有减少,但与未治疗的小鼠相比,治疗小鼠的缺血周围区域观察到星形胶质细胞减少和巨噬细胞浸润减少^[17]。此外,经 ADAMTS-4 治疗后的缺血区域中观察到 IL-10 和 IL-6 蛋白水平的增加。总而言之,这些研究表明内源性 ADAMTS-4 在脑卒中期间的表达增加可能是适应性改变,以保

护大脑免受神经炎症和/或促进脑卒中后神经的可塑性^[17]。

4 ADAMTS-7,-12 在 AS 中的研究

软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)是血管 ECM 的 1 个组成部分,在动脉粥样硬化病变中参与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的迁移^[18]。Liu 等研究发现 ADAMTS-7,-12 可直接结合并 COMP^[19]。COMP 作为 ADAMTS-7 和 ADAMTS-12 的特异性底物,近来被发现也可以由 VSMC 细胞分泌,存在于人的动脉壁中^[20]。ADAMTS-7 能通过降解 COMP 使内膜增生,在体内外促进血管平滑肌细胞(VSMC)迁移及血管内膜增厚^[21-22]。全基因组关联研究表明,ADAMTS7 是冠状动脉粥样硬化的新的基因座^[23-26]。ADAMTS-7 具有致动脉粥样硬化的作用^[27]。又有研究发现 ADAMTS - 12 亦能通过降解 COMP,促进血管平滑肌细胞(VSMC)迁移,进而促进血管内膜增厚,最后导致斑块形成及大动脉粥样硬化(large artery atherosclerotic, LAA)型脑梗死^[28]。ADAMTS-12 基因多态性是脑梗死的 1 个新的遗传危险因素^[28]。

5 ADAMTS-13 在 AS 中的研究

ADAMTS-13 首先在 1998 年的两项专题报告中被阐述与血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)的发病机制有密切关联^[29-30]。ADAMTS-13 具有抗血栓性质,通过将 VWF 多聚体切割成小的非活性片段来调节循环中凝血的关键生理过程^[31-32]。Sonneveld 等的前瞻性队列研究表明 ADAMTS-13 与缺血性脑卒中中相关^[31]。miR-525-5p 是 ADAMTS-13 的内源性调节因子,缺血条件下作为 ADAMTS13 的负调节因子,使 ADAMTS-13 mRNA 和蛋白表达水平显著降低,在缺血性损伤中发挥关键作用^[33]。来自鹿特丹的一项基于人群的队列研究显示,ADAMTS-13 活性及 VWF:Ag 水平与心血管病的病死率风险增加有关,在低 ADAMTS-13 活性和高 VWF:Ag 水平的个体中心血管病的病死率的风险增高(风险比为 1.73, 95% 置信区间为 1.28~2.35)^[34]。Xu-H 等人的研究表明脑卒中后 7 d 用重组 ADAMTS-13 处理野生型小鼠,新生血管形成和血管修复显著增加,并在 14 d 时神经功能得到恢复,这说明 ADAMTS-13 是控制缺血性血管重塑的关键步骤,ADAMTS-13 是促进脑卒中恢复的推荐治疗途径^[35]。

6 结束语

动脉粥样硬化是由许多危险因素如遗传倾向、高血压病和 2 型糖尿病引起的血管内皮损伤继而引发的进行性炎性疾病。ADAMTs 蛋白酶与 ECM 相互作用的能力已经涉及血管疾病过程。这些疾病过程的特征在于血管平滑肌细胞(VSMC)向内膜迁移,导致血管内膜层增厚。新型基质金属蛋白酶家族 ADAMTs 介导的 ECM 的降解和重塑在这些疾病过程中起着至关重要的作用,并形成 VSMC 迁移。几个 ADAMTs 成员在人类颈动脉病变和晚期冠状动脉粥样硬化

斑块中高度表达包括 ADAMTS-1,-7,-12 等,而 ADAMTS-13 通过切割血管性血友病因子(von Willebrand; VWF)介导缺血后新生血管形成,影响心脑血管疾病的发展。ADAMTs 家族与动脉粥样硬化性疾病的密切关系值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Worley OR, Baugh MD, Hughes DA, et al. Metalloproteinase expression in PMA-stimulated THP-1 cells. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) agonists and 9-cis-retinoic acid [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (51): 51340-51346.
- [2] 王利, 王宪, 孔伟. 新型金属蛋白酶 ADAMTS 家族的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2008, 39(1): 49-52.
- [3] Wägsäter D, Björk H, Zhu C, et al. ADAMTS-4 and -8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques [J]. Atherosclerosis, 2008, 196(2): 514-522.
- [4] Salter RC, Ashlin TG, Kwan AP, et al. ADAMTS proteases: key roles in atherosclerosis? [J]. J Mol Med (Berl), 2010, 88 (12): 1203-1211.
- [5] 王勇. ADAMTS-1 在老年大鼠心肌缺血适应中的作用[D]. 武汉: 武汉大学, 2011.
- [6] Jonnsson-Rylander AC, Nilsson T, Fritsche-Danielson RA, et al. Role of ADAMTS-1 in atherosclerosis - Remodeling of carotid artery, immunohistochemistry, and proteolysis of versican [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(1): 180-185.
- [7] Lyu C, Chen Y, Zhu M, et al. Association of ADAMTS-1 gene polymorphisms with ischemic stroke caused by large artery atherosclerosis [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2015, 32(6): 844-848.
- [8] Liu CJ, Kong W, Ilalov K, et al. ADAMTS-7: a metalloproteinase that directly binds to and degrades cartilage oligomeric matrix protein [J]. FASEB J, 2006, 20(7): 988-990.
- [9] Riessen R, Fenchel M, Chen H, et al. Cartilage oligomeric matrix protein (thrombospondin-5) is expressed by human vascular smooth muscle cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(1): 47-54.
- [10] Wang L, Zheng J, Bai X, et al. ADAMTS-7 mediates vascular smooth muscle cell migration and neointima formation in balloon-injured rat arteries [J]. Circ Res, 2009, 104(5): 688-698.
- [11] Zhang L, Yu F, Wang L, et al. ADAMTS-7 promotes vascular smooth muscle cells proliferation in vitro and in vivo [J]. Sci China Life Sci, 2015, 58(7): 674-681.
- [12] Reilly MP, Li M, He J, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies [J]. Lancet, 2011, 377(9763): 383-392.
- [13] Van Setten J, Isgum I, Smolonska J, et al. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction [J]. Atherosclerosis, 2013, 228(2): 400-405.
- [14] Newby AC. Proteinases and plaque rupture: unblocking the road to translation [J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(5): 358-

- 366.
- [15] You L, Tan L, Liu L, et al. ADAMTS7 locus confers high cross-race risk for development of coronary atheromatous plaque[J]. *Mol Genet Genomics*, 2016, 291(1): 121-128.
 - [16] Bayoglu B, Arslan C, Tel C, et al. Genetic variants rs1994016 and rs3825807 in ADAMTS7 affect its mRNA expression in atherosclerotic occlusive peripheral arterial disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(5): 366-369.
 - [17] 刘鹏, 何欣威, 朱敏, 等. 含 I 型血小板反应蛋白的解聚素和金属蛋白酶-12 基因多态性与大动脉粥样硬化型脑梗死的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 855-860.
 - [18] Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(22): 1578-1584.
 - [19] Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(22): 1585-1594.
 - [20] Sonneveld MA, De Maat MP, Portegies ML, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke[J]. *Blood*, 2015, 126(25): 2739-2746.
 - [21] Akyol O, Akyol S, Chen CH. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463(12): 109-118.
 - [22] Sonneveld MA, Franco OH, Ikram MA, et al. Von willebrand factor, ADAMTS13, and the risk of mortality: the Rotterdam study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(12): 2446-2451.
 - [23] Zhao L, Hua C, Li Y, et al. miR-525-5p inhibits ADAMTS13 and is correlated with ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18115-18122.
 - [24] Xu H, Cao Y, Yang X, et al. ADAMTS13 controls vascular remodeling by modifying VWF reactivity during stroke recovery[J]. *Blood*, 2017, 130(1): 11-22.
 - [25] Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: the ADAMTS family[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(6): 981-985.
 - [26] Cross AK, Haddock G, Stock CJ, et al. ADAMTS-1 and -4 are up-regulated following transient middle cerebral artery occlusion in the rat and their expression is modulated by TNF in cultured astrocytes[J]. *Brain Res*, 2006, 1088(1): 19-30.
 - [27] Bradbury EJ, Carter LM. Manipulating the glial scar: chondroitinase ABC as a therapy for spinal cord injury[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 84(4/5): 306-316.
 - [28] Hill JJ, Jin KL, Mao XO, et al. Intracerebral chondroitinase ABC and heparan sulfate proteoglycan glypican improve outcome from chronic stroke in rats[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(23): 9155-9160.
 - [29] Soleman S, Yip PK, Duricki DA, et al. Delayed treatment with chondroitinase ABC promotes sensorimotor recovery and plasticity after stroke in aged rats[J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 4): 1210-1223. [14]. Krstic D, Rodriguez M, Knuesel I. Regulated Proteolytic Processing of Reelin through Interplay of Tissue Plasminogen Activator (tPA), ADAMTS-4, ADAMTS-5, and Their Modulators[J]. *Plos One*, 2012, 7(7): e47793.
 - [30] Krstic D, Rodriguez M, Knuesel I. Regulated proteolytic processing of Reelin through interplay of tissue plasminogen activator (tPA), ADAMTS-4, ADAMTS-5, and their modulators[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47793.
 - [31] Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(18): 6391-6410. [16]. Lemarchant S, Pomeschchik Y, Kidin I, et al. ADAMTS-4 promotes neurodegeneration in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2016, 11(1): 10.
 - [32] Lemarchant S, Pomeschchik Y, Kidin I, et al. ADAMTS-4 promotes neurodegeneration in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 10.
 - [33] Lemarchant S, Wojciechowski S, Vivien D, et al. ADAMTS-4 in central nervous system pathologies[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(9): 1703-1711.

(2017-05-18 收稿)