

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.08.003

ADAMTS9 对动脉粥样硬化斑块的作用及机制研究进展

曾师婷 黄志勇 陈林发 袁燕泉 李清玉

【摘要】 动脉粥样硬化是由脂质代谢失衡和粥样斑块聚集在动脉壁的病变过程而引起动脉狭窄的炎症性疾病，脑卒中、冠状动脉性心脏病等血管疾病的主要病理过程是动脉粥样硬化，动脉粥样硬化性疾病具有较高的致残致死率。近年来有相关研究报道，含 I 型血小板结合蛋白基序的去整合素金属蛋白酶 9 (ADAMTS9) 与血管病理生理过程密切相关，能降解和组装细胞外基质，增强平滑肌细胞增殖及迁移能力，促炎反应，促进内膜增厚，加速斑块破裂，抗血管生成。该文总结 ADAMTS9 在动脉粥样硬化发生、发展中的作用及机制。

【关键词】 动脉粥样硬化；ADAMTS9；基因多态性

Research progress on the role and mechanism of ADAMTS9 in atherosclerosis Zeng Shiting[△], Huang Zhiyong, Chen Linfa, Yuan Yanquan, Li Qingyu. [△]Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China
Corresponding author, Huang Zhiyong, E-mail: dochzy@163.com

【Abstract】 Atherosclerosis is an inflammatory disease of arterial stenosis caused by the imbalance of lipid metabolism and atherosclerotic plaques clustered on the arterial wall. It is the main pathological process of vascular diseases, such as stroke and coronary heart disease, etc. Atherosclerotic diseases yield high disability and death rates. Recent relevant studies have reported that ADAMTS9 is closely correlated with vascular pathophysiological processes. ADAMTS9 can degrade and assemble extracellular matrix, enhance vascular smooth muscle cell proliferation and migration, provoke pro-inflammatory response, promote intimal thickening, accelerate plaque rupture, and exert anti-angiogenesis effect. In this article, the role and mechanism of ADAMTS9 in the incidence and development of atherosclerosis were mainly summarized.

【Key words】 Atherosclerosis; ADAMTS9; Gene polymorphism

动脉粥样硬化是由脂质代谢失衡和粥样斑块聚集在动脉壁的病变过程而引起动脉狭窄的炎症性疾病，脑卒中、冠状动脉性心脏病等血管疾病的主要病理过程是动脉粥样硬化。随着我们老年化社会的到来，动脉粥样硬化性疾病在社会上的影响越发明显，其是导致残疾和死亡的主要原因之一，对人类健康造成巨大的威胁。动脉粥样硬化的形成及发展涉及一系列复杂的病理与生理过程，其包括血管内皮功能紊乱、脂质聚积、单核细胞聚集、血管平滑肌细胞 (VSMC) 增殖迁移、泡沫细胞形成、细胞外基质 (ECM) 重构等，不稳定斑块破裂，继发血栓形成，血管进一步狭窄，引发急性心脑血管疾病。因此，寻找新的治疗策

略或新靶点来防治这疾病是很有必要的，可是动脉粥样硬化形成、发展病理机制复杂，将来科研研究的重点仍落在基因分子层面上，已有最新研究显示靶向含 I 型血小板结合蛋白基序的去整合素金属蛋白酶 7 (ADAMTS7) 的多肽疫苗可改善动脉粥样硬化和减轻损伤后新生内膜增生^[1]。近年来有相关研究报道，ADAMTS9 与血管病理生理过程密切相关，其能分解和组装 ECM，增强平滑肌细胞增殖及迁移能力，促炎反应，促进内膜增厚，加速斑块破裂，抗血管生成，在不同时期通过不同机制参与动脉粥样硬化形成的过程。本文归纳总结 ADAMTS9 在动脉粥样硬化形成、发展过程中的作用及机制。

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目 (A2023372)

作者单位：524000 湛江，广东医科大学 (曾师婷，黄志勇，袁燕泉，李清玉)；516000 惠州，惠州市第三人民医院神经内科 (黄志勇，陈林发)

通信作者，黄志勇，E-mail: dochzy@163.com

一、ADAMTSs 及 ADAMTS9

ADAMTS 家族中 ADAMTS 类蛋白 7 种, 分泌型金属蛋白酶 19 种。ADAMTS 家族蛋白广泛存在于人体组织中, 参与包括动脉粥样硬化形成、细胞的增殖与迁移、抗血管生成及动脉瘤形成等多种生物学过程。Linfa 等 (2019 年) 认为 ADAMTS7 与动脉粥样硬化和大动脉粥样硬化型脑梗死密切相关。McCabe 等 (2015 年) 认为 ADAMTS13 与缺血性脑卒中相关。还有研究报道 ADAMTS9 与冠状动脉粥样硬化的发展有关^[2]。

ADAMTS9 是 ADAMTS 家族中最保守的成员, 生成于血管内皮, 其位于染色体 3p 14.2-14.3, 全长的酶有 1 935 个氨基酸, 包含约 40 个外显子, 基因大小为 172 kb, 开放阅读框为 5 808 bp。ADAMTS9 组织结构是由 N 端信号肽区、前导肽区、类金属蛋白酶结构域、去整合素样结构域、15 个 TSR-1 重复序列、含量丰富半胱氨酸区、间隔区、C 端 Gon1 结构域组成。Kelwick 等 (2015 年) 和 Yoshina 等 (2014 年) 报道, ADAMTS9 要经过弗林蛋白酶剪切等过程才可被激活成为有活性的功能蛋白酶, 类金属蛋白酶结构域被弗林蛋白酶识别, 进一步水解前导肽, 使半胱氨酸与锌离子发生分离, 催化中心暴露, ADAMTS9 被激活, 进一步实现降解 ECM, 促进 VSMC 增殖迁移, 抗血管生成等生物过程。

二、ADAMTS9 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是由脂质代谢失衡和粥样斑块聚集在动脉壁的病变过程而引起动脉狭窄的炎症性疾病。在斑块形成早期, ADAMTS9 诱发血管内皮细胞损伤促使血液内脂质渗透到血管壁内, VSMC 可以吞噬沉积于血管壁内皮下的脂质蛋白和坏死细胞碎片, 由于巨噬细胞样 VSMC 的吞噬作用弱于巨噬细胞, 破坏了斑块中脂质处理和碎片清除的强度, 从而加快动脉粥样硬化斑块的形成。此外, 脂质负荷的 VSMC 会分泌很多种促炎因子, 氧化型 (ox) -LDL 和各种炎症细胞因子可以刺激 VSMC 从血管中膜向内膜迁移形成新内膜和发生表型转化。其中, 巨噬细胞型 VSMC 衍生的泡沫细胞分泌的基质金属蛋白酶可以破坏纤维帽中的 ECM, 成骨型 VSMC 参与脂质坏死核心的钙化, 这两种细胞加剧斑块的不稳定性^[34]。ADAMTS9 促进 VSMC 迁移与增殖, 使血管内膜增厚, 加速动脉粥样斑块进展。Sakakura 等 (2013 年) 和 Kedi

等 (2009 年) 认为纤维帽的主要组分有 ECM、纤维连接蛋白、VSMC, 在动脉粥样硬化斑块形成的晚期, 脂质过量的 VSMC 会发生崩解死亡, 纤维连接蛋白和 ECM 被酶解, 促使纤维帽变薄变脆, 斑块破裂, 继发血栓形成。现在越来越多的研究证明 ADAMTS9 参与了动脉粥样硬化形成、发展的病理全过程。

1. ADAMTS9 对细胞外基质成分的影响作用

血管 ECM 成分的变化是动脉粥样硬化发展的主要因素^[5]。Ponticos 等 (2014 年) 报道 ECM 的主要成分有糖胺多聚糖、蛋白多聚糖、透明质酸、纤维连接蛋白以及多种蛋白等, 提供生化信号和结构支持。ADAMTS9 引起的 ECM 重构在发育过程中是极其重要。活跃于细胞表面的 ADAMTS9 与纤维连接蛋白结合导致 ECM 质结构和功能的改变^[6]。此外, 多功能蛋白聚糖作为 ADAMTS9 关键底物之一, 同时也是 ECM 的重要成分, ADAMTS9 可通过酶切多功能蛋白聚糖参与调节血管的病变和斑块稳定性^[7]。

2. ADAMTS9 损伤血管内皮

血管内皮损伤是动脉粥样硬化形成启动因素, ADAMTS9 可直接裂解纤维连接蛋白损伤内膜, Wang 等^[6]通过固相结合分析和与纯化蛋白的表面等离子体共振实验, 证明了 ADAMTS9 分子中有多个直接与纤维连接蛋白二聚体和原纤维结合的位点。Xu (2014 年) 认为血管内皮屏障受损, 血液中的脂质蛋白易渗入血管壁内, 在血管壁内聚集并氧化, 形成具有细胞毒性的 ox-LDL, 随后引发一系列反应引起内皮细胞损伤和内皮功能障碍, 促进动脉粥样斑块形成。

3. ADAMTS9 促进平滑肌细胞迁移和增殖

有多项研究显示 ADAMTS9 促进 VSMC 增殖及迁移, 基底膜是一种薄而紧密的 ECM, 其包绕着 VSMC, 限制 VSMC 的增殖和转移, ADAMTS9 通过降解 ECM 和基底膜, 促进平滑肌细胞从中膜转移到内膜, 近来有谱系追踪实验显示该细胞在内膜中继续以克隆方式进行分裂, 实现 VSMC 的增殖和纤维帽形成^[89]。多功能蛋白聚糖是外源凝集素家族中的大分子多功能蛋白聚糖, 主要由 N 端 G1 结构域、糖胺聚糖附着区和 C 端 G3 结构域组成, 有 4 个不同的异构体, 分别为 V₀、V₁、V₂、V₃^[10]。已有相关实验证明 ADAMTS9 能在血管组织内酶解多功能蛋白聚糖, 其裂解多功能蛋白聚糖位点在 Glu441-Ala442, 多功能蛋白聚糖被酶解后,

多功能蛋白聚糖的 G1 结构域表现出透明质酸结合活性, 其与透明质酸结合, 参与细胞迁移, 原因是透明质酸可通过介导运动受体实现细胞迁移^[11]。G3 结构域释放到血液里, 其通过结合 P-选择素糖蛋白配体-1 (PSGL-1) 促进白细胞募集^[12]。另外, 从裸鼠的致瘤性试验中, 进一步研究发现 G3 结构域可直接与纤维连接蛋白、血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF) 和血小板衍生生长因子结合, 并促进这些细胞因子的分泌, 从而实现平滑肌细胞迁移增殖和内皮细胞的黏附^[10]。其中有研究通过一系列实验证实了多功能蛋白聚糖 V₁ 通过与其 EGF 样基序依赖的 EGF 受体之间的直接相互作用, 通过 EGFR-PI3K-AKT 信号轴, 从而促进细胞的增殖、侵袭和转移。ADAMTS9 通过不同机制促进 VSMC 迁移与增殖, 促进血管内膜增厚, 加快动脉粥样斑块进展^[13]。

4. ADAMTS9 调节细胞炎症因子的表达

近来多项研究结果显示促炎因子和抗炎因子都有参与调节动脉粥样硬化的各个阶段。有丝分裂原活化蛋白激酶和核转录因子- κ B 通路被认为是诱导 ADAMTS9 基因的主要途径。促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 可以调节有丝分裂原活化蛋白激酶和核转录因子- κ B 通路促进 ADAMTS9 高表达, 从而促进 ECM 降解和重塑, 促进动脉粥样硬化形成^[14]。Altuntas 等 (2015 年) 通过染色质免疫沉淀实验分析发现, ADAMTS9 启动子区域有核转录因子- κ B 结合的潜在靶位点, 分别为 130、460、618、1 177 和 1 335 bp, 核转录因子- κ B 诱导 ADAMTS9 高表达, 增强细胞黏附, 参与炎症损伤的急性和慢性炎症过程。Demircan 等 (2005 年) 报道, TNF 和 IL-1 的联合增强了激活的转录因子激活蛋白 1 (AP-1) 和核转录因子- κ B 的表达和募集, 参与 ADAMTS9 基因的调控。相反, 抗炎因子则使 ADAMTS9 表达减少。Xu 等^[15] 研究显示微小 RNA (miR) -190b 通过负调控胰岛素样生长因子 1 和 ADAMTS9 影响脂质生成, miR-190b 还具备促进细胞的增殖、迁移的能力。Li 等^[16] 还通过蛋白质印迹分析显示 miR-32 的过表达降低了 ADAMTS9 蛋白的表达。

5. ADAMTS9 与血管生成

ADAMTS9 是一种独立自主的内源性血管生成抑制剂, 其是血管生成的关键参与者, 人类血管内皮细胞缺乏该基因会导致管状结构增多。不同于 ADAMTS1 抗血管生成机制, ADAMTS9 既

不能切割血栓反应蛋白 1 和血栓反应蛋白 2, 也不能结合 VEGF-165。但 Koo 等 (2010 年) 认为 ADAMTS9 与 ADAMTS1 活性位点序列是相同的, 而且其还包含 15 个潜在的抗血管生成 TSR。已有很多研究发现 ADAMTS9 通过不同机制参加不同肿瘤的血管生成。Du 等 (2013 年) 研究表明 ADAMTS9 在胃癌中通过抑制 AKT/mTOR 信号通路来抑制 VEGF 的表达, 控制细胞增殖、细胞凋亡和新血管生成的过程。Wang 等^[17] 还发现甲基转移酶样蛋白 3 通过对 YTH 结构域家族蛋白 2/ADAMTS9 轴调节促进胃癌生长和血管生成。有报道称, ADAMTS9 通过成纤维细胞生长因子和 VEGF-5 的抗血管生成作用直接影响肿瘤的进展和转移。多篇文献表明 ADAMTS9 通过有效抑制血管生成, 控制乳腺肿瘤、食管肿瘤和鼻咽肿瘤等肿瘤细胞增殖^[18]。Hoffmann 等 (2015 年) 研究发现信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 是各种炎症信号和血管生成的关键调控因子, 在卒中发生后, 血管内皮细胞中 STAT3 缺失导致 ADAMTS9 表达增加, 进而抗血管生成、抑制轴突生长和促进 ECM 重塑。

三、ADAMTS9 基因多态与动脉粥样硬化

最近一些全基因组相关性研究 (GWAS) 的荟萃分析发现, ADAMTS9 位点与动脉粥样硬化形成的危险因素相关, 包括 2 型糖尿病、2 型胰岛素抵抗、吸烟、冠状动脉钙化、颈动脉内中膜厚度^[19]。在 2017 年一项关于台湾人群研究显示 ADAMTS9 (rs73832338、rs9985304、rs4317088、rs9831846) 与认知衰老相关^[20]。在 2018 年和 2022 年的两篇 GWAS 的荟萃分析中显示 ADAMTS9 (rs4611812、rs6795735、rs17676309) 与颈动脉内中膜厚度密切相关。在 2019 年和 2020 年 GWAS 的荟萃分析中显示 ADAMTS9 (rs4607103) 与胰岛素敏感性和 ADAMTS9 表达水平相关。在全基因组关联分析中, ADAMTS9 (rs4607103) 是目前被研究最多的一个多态位点, Zeggini 等 (2008 年) 发现 ADAMTS9 蛋白结构上游 38 kb 处的 rs4607103 多态性 (rs6795735 和 rs4607103 存在连锁不平衡) 与 2 型糖尿病相关。Boesgaard 等 (2009 年) 在欧裔人群研究, 发现 rs4607103 的 C 等位基因可降低胰岛素敏感性, 促进胰岛素释放。因此, 探讨 ADAMTS9 (rs4607103、rs6795735、rs17676309、rs4611812、rs73832338、rs9985304、rs4317088、rs9831846) 的基因多态性与动脉粥样硬化性疾病

遗传易感性的关联,对深入了解心脑血管缺血性疾病的发生、发展机制具有重要意义。

四、小 结

综上所述,ADAMTS9在不同时期,以不同的方式参与了动脉粥样硬化、血栓形成和血管新生等病理过程中,其是研究动脉粥样硬化性疾病遗传易感性的重要基因,深入研究如何调控其表达,从而有效预防和控制动脉粥样硬化性疾病的发生,为心脑血管疾病早期预防,以及危险人群筛选提供新的思路,并且ADAMTS9与动脉粥样硬化性疾病遗传易感性相关发病机制仍需要不断研究。

参 考 文 献

- [1] Ma Z, Mao C, Chen X, et al. Peptide vaccine against ADAMTS-7 ameliorates atherosclerosis and postinjury neointima hyperplasia. *Circulation*, 2023, 147 (9): 728-742.
- [2] Wei M, Pan H, Guo K. Association between plasma ADAMTS-9 levels and severity of coronary artery disease. *Angiology*, 2021, 72 (4): 371-380.
- [3] Cao G, Xuan X, Hu J, et al. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease. *Cell Commun Signal*, 2022, 20 (1): 180.
- [4] 马焕云,魏芳.血管内皮功能影响因素与动脉粥样硬化. *新医学*, 2005, 36 (6): 362-364.
- [5] Sapa-Wojciechowska A, Rak-Pasikowska A, Pormańczuk K, et al. Extracellular matrix remodeling factors as markers of carotid artery atherosclerosis. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 9036157.
- [6] Wang L W, Nandadasa S, Annis D S, et al. A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motif 9 (ADAMTS9) regulates fibronectin fibrillogenesis and turnover. *J Biol Chem*, 2019, 294 (25): 9924-9936.
- [7] Desanlis I, Felstead H L, Edwards D R, et al. ADAMTS9, a member of the ADAMTS family, in *Xenopus* development. *Gene Expr Patterns*, 2018, 29: 72-81.
- [8] Jayadev R, Sherwood D R. Basement membranes. *Curr Biol*, 2017, 27 (6): R207-R211.
- [9] Misra A, Feng Z, Chandran R R, et al. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 2073.
- [10] Papadas A, Asimakopoulos F. Versican in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1272: 55-72.
- [11] Li T, Peng J, Li Q, et al. The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis. *Biomolecules*, 2022, 12 (7): 959.
- [12] Wight T N, Kang I, Evanko S P, et al. Versican-A criticaextracellular matrix regulator of immunity and inflammation. *Front Immunol*, 2020, 11: 512.
- [13] Yin Y, Shen J, Xu Q, et al. Versican V1 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the activation of EGFR-PI3K-AKT pathway. *Oncogene*, 2020, 39 (6): 1213-1230.
- [14] Li W, Zhao X, Li S, et al. Upregulation of TNF- α and IL-6 inducespreterm premature rupture of membranes by activation of ADAMTS-9 inembryonic membrane cells. *Life Sci*, 2020, 260: 118237.
- [15] Xu M, Zheng X M, Jiang F, et al. MicroRNA-190b regulates lipidmetabolism and insulin sensitivity by targeting IGF-1 and ADAMTS9 innon-alcoholic fatty liver disease. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (7): 5864-5874.
- [16] Li S, Li T, Li X, et al. MicroRNA-32 regulates development andprogression of hepatocellular carcinoma by targeting ADAMTS9 and affects its prognosis. *Med Sci Monit Basic Res*, 2018, 24: 177-187.
- [17] Wang N, Huo X, Zhang B, et al. METTL3-mediated ADAMTS9 suppression facilitates angiogenesis and carcinogenesis in gastric cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 861807.
- [18] Jiang S, Jiang Y, Cao Y, et al. The use of pan-cancer analysis of ADAMTS9 expression in various cancer types. *Epigenomics*, 2021, 13 (4): 253-256.
- [19] Franceschini N, Giambartolomei C, de Vries P S, et al. GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 5141.
- [20] Lin E, Tsai S J, Kuo P H, et al. The ADAMTS9 gene is associated with cognitive aging in the elderly in a Taiwanese population. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0172440.

(收稿日期: 2023-03-25)

(本文编辑: 杨江瑜)