

ADAM17 在动脉粥样硬化发病机制中作用的研究进展

唐百壹, 文娟, 唐晓鸿*

(中南大学湘雅三医院 心血管内科, 湖南 长沙 410013)

摘要: 动脉粥样硬化是一种慢性炎性反应疾病, 涉及脂质代谢失衡和免疫反应失调。去整合素-金属蛋白酶 17 (ADAM17) 是经典的膜蛋白脱落酶, 通过参与炎性反应、病理性血管生成及斑块不稳定过程, 促进动脉粥样硬化的发生发展。在少数情况下, ADAM17 也表现出抗动脉粥样硬化作用。因此, 关注 ADAM17 在动脉粥样硬化中的作用机制, 有利于对动脉粥样硬化诊断及其治疗提供新见解。

关键词: ADAM17; 动脉粥样硬化; 炎性反应

中图分类号: R543.5 文献标志码: A

Research progress on the role of ADAM17 in the pathogenesis of atherosclerosis

TANG Bai-yi, WEN Juan, TANG Xiao-hong*

(Department of Cardiology, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Atherosclerosis is a kind of chronic inflammatory disease involving imbalance of lipid metabolism and immune disorders. The disintegrin metalloprotease 17 (ADAM17) is a classic membrane protein shedding enzyme, which promotes atherosclerosis by participating in the process of inflammatory response, angiogenesis and plaque instability. In a few cases, ADAM17 also exhibits anti-atherosclerotic effects. Therefore, paying attention to the mechanism of ADAM17 in atherosclerosis will help to provide new insights into the diagnosis and treatment of atherosclerosis.

Key words: ADAM17; atherosclerosis; inflammation

动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 是一种慢性炎性反应疾病, 由内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等多种细胞参与其中。随着病变进展, 粥样斑块阻塞血管, 导致管壁变硬、管腔狭窄和弹性减弱, 可引起缺血性心脏病、卒中和周围血管疾病等心血管疾病。目前, 动脉粥样硬化的主要治疗是降脂稳斑, 延缓病变进展, 但效果并不理想。因此, 迫切需要探索动脉粥样硬化的发病机制, 找到一种新的治疗手段以改善动脉粥样硬化并减少心血管事件的发生。去整合素-金属蛋白酶 17 (a disintegrin and met-

alloprotease 17, ADAM17) 是经典的膜蛋白脱落酶, 属于 ADAM 家族成员, 它通过裂解多种跨膜蛋白调节许多炎性反应过程。近年来, 有大量研究表明 ADAM17 通过激活炎性因子、促进病理性血管生成及降低斑块稳定性等在动脉粥样硬化中发挥重要作用。本文总结了 ADAM17 介导的炎性反应过程, 重点关注其在动脉粥样硬化中的双重效应。

1 ADAM17 与炎性反应

ADAM17 属于经典的膜蛋白脱落酶家族, 目前

收稿日期: 2020-10-12 修回日期: 2021-01-24

基金项目: 湖南省自然科学基金 (2020JJ4850)

* 通信作者 (corresponding author): tangxh007007@163.com

已鉴定出许多 ADAM17 的底物与炎症反应密切相关,如膜结合的肿瘤坏死因子- α (membrane bound TNF- α precursor, mTNF- α) 通过与 TNFR2 (tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 结合发挥抗炎特性^[1],而 ADAM17 介导的 mTNF- α 脱落产生的分泌型 TNF- α (secretory TNF α , sTNF- α) 具有促炎作用^[2]; sTNF- α 与膜表面的肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 结合具有促炎作用^[3],而 ADAM17 裂解 TNFR1 产生可溶性 TNFR1 与 TNF- α 结合能够减轻炎症反应^[4-5]。由此可见,ADAM17 通过作用于不同的炎症因子在炎症反应中发挥着错综复杂的作用。

2 炎症反应在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化的炎症反应过程与内皮细胞、中性粒细胞、单核-巨噬细胞密切相关。动脉粥样硬化始于内皮细胞层损伤,内皮细胞激活后表达白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等炎症因子造成内皮细胞功能障碍^[6];中性粒细胞活化后释放的中性粒细胞胞外诱捕网通过作用于白介素 1 α 和组织蛋白酶 G 促进内皮细胞功能障碍并促进血栓形成^[7];单核细胞迁移至血管内皮下层分化为巨噬细胞,吞噬胆固醇后形成泡沫细胞^[8],三类细胞分泌的炎症因子(单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 和 IL-6)^[9]促进了斑块的形成与发展。斑块中的炎症因子不仅促进局部炎症反应,还影响了斑块稳定性。在晚期动脉粥样硬化中,大量巨噬细胞和炎症因子渗入血管壁,分泌基质金属蛋白酶-9,降低斑块稳定性,致使斑块破裂、出血和血栓形成,进而发生急性冠脉综合征^[10]。因此,调控动脉粥样硬化过程中的炎症反应是治疗动脉粥样硬化的关键步骤。

3 ADAM17 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是大中动脉的一种慢性炎症性血管改变,是冠心病的重要病理过程。许多研究证实了 ADAM17 参与动脉粥样硬化的发生与发展。

3.1 ADAM17 的促动脉粥样硬化作用

3.1.1 ADAM17 介导的炎症因子激活在动脉粥样硬化中的作用:ADAM17 与动脉粥样硬化产生关

联主要是由于 ADAM17 能够切割多种膜结合的炎症因子。在动脉粥样硬化的慢性炎症反应过程中,ADAM17 通过裂解中性粒细胞和巨噬细胞膜表面集落刺激因子促进巨噬细胞增殖^[11];通过裂解 mTNF- α 产生 sTNF- α ,加重了动脉粥样硬化的炎症反应,与野生型小鼠相比,mTNF- α 不能被裂解的转基因小鼠动脉粥样硬化斑块明显减少^[12]。此外在多种炎症反应物质中,活性氧能促进动脉粥样硬化进程中 ADAM17 的激活^[13]。可见,未来针对动脉粥样硬化的治疗研究可重点关注 ADAM17 与各炎症物质之间的关系。

3.1.2 ADAM17 在动脉粥样硬化中促进病理性血管生成:动脉粥样硬化斑块中的血管生成增加了斑块内的应力,从而降低了斑块稳定性^[14]。血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP-1) 是一种促动脉粥样硬化的基质蛋白^[15],抑制 ADAM17 能够诱导 TSP-1 抑制剂的表达,使病理性血管生成减少^[16],这可能是 ADAM17 在动脉粥样硬化中促进病理性血管生成的机制之一。TNFR1 激活的信号通路与细胞凋亡和炎症反应有关,而 TNFR2 信号通过激活血管生成途径及促进内皮细胞生存、迁移对心血管系统产生保护作用。sTNF- α 主要与 TNFR1 结合诱导心脏肥大、恶化心脏功能、增加炎症因子转录;而 mTNF- α 主要与 TNFR2 结合减轻心脏肥大、改善心脏功能、减少炎症因子转录^[1]。ADAM17 使 mTNF- α 脱落形成 sTNF- α ^[2],这可能抑制了 mTNF- α 提供的心血管保护和修复作用。因此,在 ADAM17 与血管生成的关系研究中,关注 TNFR1 和 TNFR2 在动脉粥样硬化中的不同作用可能有助于抑制 ADAM17 介导的病理性血管生成。

3.1.3 ADAM17 降低动脉粥样硬化斑块的稳定性:动脉粥样硬化斑块稳定性降低与斑块中 ADAM17 过度活跃有关。激活的 ADAM17 使巨噬细胞表面的 Mer 受体酪氨酸激酶 (Mer receptor tyrosine kinase, MerTK) 脱落,巨噬细胞表面 MerTK 表达减少会抑制巨噬细胞胞葬作用,导致动脉粥样硬化斑块中凋亡细胞清除障碍,使斑块脂质坏死核面积增加,斑块稳定性下降^[13]。不稳定的斑块易发生破裂,导致心血管事件的发生。

巨噬细胞中的 ADAM17 可能通过减弱动脉粥样硬化斑块的稳定性促进动脉粥样硬化的发展,而

内皮细胞中的 ADAM17 可能通过增加斑块面积促进动脉粥样硬化的发展。动脉粥样硬化是一种炎症反应过程,抑制炎症反应有利于提高斑块稳定性^[17]。在炎症反应状态下,ADAM17 促进巨噬细胞增殖^[11],进而降低了斑块稳定性;ADAM17 通过破坏内皮细胞层的黏附连接(血管内皮钙黏蛋白)和紧密连接(连接黏附分子-A 和紧密连接蛋白 claudin)损伤内膜屏障功能^[18],内皮细胞特异性 ADAM17 缺乏能够显著减缓动脉粥样硬化斑块面积的进展。

综上,ADAM17 不利于斑块稳定,特别是在局部斑块、巨噬细胞及内皮细胞中的 ADAM17 起关键作用,在未来的研究中,开发作用于斑块局部或靶向作用于巨噬细胞、内皮细胞中 ADAM17 的抑制剂可能有助于维持斑块的稳定性,减少心血管事件的发生。

3.1.4 ADAM17 在动脉粥样硬化及急性心肌梗死中的作用:ADAM17 活性升高使动脉粥样硬化斑块更易发生破裂,动脉粥样硬化患者发生急性心梗的风险升高。在急性心肌梗死后,下调 ADAM17 的表达,可降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的表达水平,减少心肌细胞凋亡,恢复心肌细胞活性^[19]。抑制 ADAM17 增加了巨噬细胞表面的 MerTK 表达,减轻了心肌梗死后心肌细胞的不可逆性损害^[20]。因此,在动脉粥样硬化斑块破裂前,抑制 ADAM17 有利于增加斑块的稳定性,在心肌梗死发生后,抑制 ADAM17 有利于减轻心肌细胞损害。

3.2 ADAM17 的抗动脉粥样硬化及心脏保护作用

此外,基于 ADAM17 在炎症反应中错综复杂的作用,ADAM17 在动脉粥样硬化中也发挥了截然不同的作用。ADAM17 通过裂解 mTNF α 和膜结合的 TNFR2,能防止脉管系统细胞内源性 TNFR2 信号的过度激活,表现出抗动脉粥样硬化作用,减少 ADAM17 的表达能够使 mTNF α 和膜结合的 TNFR2 的表达增加,从而激活 TNFR2 信号传导途径,使巨噬细胞和血管平滑肌细胞增殖增加、凋亡减少,同时巨噬细胞对血管内皮细胞的黏附性增加,表现出促动脉粥样硬化的作用^[21]。出现该结果的原因可能是:ADAM17 在炎症反应中的功能是多效性的,在脉管系统中 ADAM17 具有细胞特异性,同时,ADAM17 酶的活性和底物特异性是可调节的,可能存在多种底物的协同效应,造成该实验中观察到 ADAM17 的

抗动脉粥样硬化作用。另外,细胞增殖和凋亡在动脉粥样硬化中的作用是多方面的。例如平滑肌细胞的增殖与迁移是动脉粥样硬化发展早期的病理生理学基础,促进了动脉粥样硬化的发展,而在动脉粥样硬化发展的后期,增殖的平滑肌细胞有利于斑块的稳定。

此外,糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130) 是 IL-6 传导信号通路中的重要成员,它在动脉粥样硬化的慢性炎症反应中起关键作用,循环中可溶性糖蛋白 130 (soluble glycoprotein 130, sgp130) 水平与冠状动脉粥样硬化严重程度呈负相关^[22]。雌激素作为一种抗动脉粥样硬化因子得到了广泛研究,雌激素的抗动脉粥样硬化作用可能是通过增加 ADAM17,降低 gp130 的水平实现^[23]。但 ADAM17 水解 gp130 产生的 sgp130 只占循环中 sgp130 的小部分,大部分 gp130 并未由 ADAM17 水解^[24],在机体中 gp130 降低引起的抗动脉粥样硬化作用可能与 ADAM17 的蛋白水解作用无明显联系。

急性心梗(心肌梗死)后 ADAM17 在一定范围内的上调对心肌具有一定的保护作用。ADAM17 通过 NF- κ B 介导的途径调节 VEGFR2 转录而调节血管生成,进而调节左心室结构与功能,心肌细胞特异性 *Adam17* 敲除小鼠发生心梗后 TNF- α 表达及 NF- κ B-DNA 结合减少,造成心脏中血管生成减少,使左室扩张更明显、左室射血分数更低、心脏破裂的风险更高、存活率明显降低^[25]。这可能与心梗早期一定程度的心肌重塑对心脏起保护作用有关。

4 问题与展望

ADAM17 是一种膜结合的金属蛋白酶,通过蛋白水解作用参与了许多心血管疾病的发生发展。本文综述讨论了 ADAM17 在动脉粥样硬化中的作用。显然,ADAM17 在动脉粥样硬化中的调节作用是多方面的,甚至是相反的。这可能与不同的研究模型中激活的通路并不相同有关,此处,ADAM17 作用的底物较多,其底物也可能受到其他因子的作用,且 ADAM17 酶活性是可调节的,从而使 ADAM17 在动脉粥样硬化中的功能表现得更加复杂。鉴于上述观点,ADAM17 信号为动脉粥样硬化的治疗手段提供了新的分子靶标。通过 ADAM17 改善动脉粥样硬化的机会很大,但是,在开发相关治疗方法时还需要

格外小心,这种治疗方法应具有选择性,并且最好只在局部起作用,同时可能需要考虑细胞特异性及底物特异性方面等多种问题,以尽量减少对其他器官和系统的不良影响。但基于迄今在人体试验的研究

仍然相对较少,因此需要更多的数据来证明 ADAM17 作为治疗靶标的可用性,这可能为其在动脉粥样硬化中的未来应用提供见解。

参考文献:

- [1] Miao K, Zhou L, Ba H, *et al.* Transmembrane tumor necrosis factor alpha attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy via tumor necrosis factor receptor 2 [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000967. doi: 10.1371/journal.pbio.3000967. doi:10.1371/journal.pbio.3000967.
- [2] Kim HJ, Trinh NT, Choi Y, *et al.* ADAM17 genetic variants and the response of TNF- α inhibitor in rheumatoid arthritis patients [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2020, 13: 81-88.
- [3] Sharma D, Malik A, Guy C, *et al.* TNF/TNFR axis promotes pyrin inflammasome activation and distinctly modulates pyrin inflammasomopathy [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129:150-162.
- [4] Ding XF, Liang HY, Sun JY, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate the inflammatory reaction in CLP-induced septic acute lung injury rats via sTNFR1 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, Online ahead of print. doi: 10.1002/jcp.28329.
- [5] Wang H, Yuan R, Cao Q, *et al.* Astragaloside III activates TACE/ADAM17-dependent anti-inflammatory and growth factor signaling in endothelial cells in a p38-dependent fashion [J]. *Phytother Res*, 2020, 34: 1096-1107.
- [6] Wang Y, Chen L, Tian Z, *et al.* CRISPR-Cas9 mediated gene knockout in human coronary artery endothelial cells reveals a pro-inflammatory role of TLR2 [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42:187-193.
- [7] Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, *et al.* Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 1901-1912.
- [8] Liao J, An X, Yang X, *et al.* Deficiency of LMP10 attenuates diet-induced atherosclerosis by inhibiting macrophage polarization and inflammation in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:592048. doi:10.3389/fcell.2020.592048.
- [9] Wang JL, Gong D, Hu XY, *et al.* ApoA-1 mimetic peptide ELK-2A2K2E decreases inflammatory factor levels through the ABCA1-JAK2-STAT3-TTP axis in THP-1-derived macrophages [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72: 60-67.
- [10] Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, *et al.* Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24:4261-4274.
- [11] Tang J, Frey JM, Wilson CL, *et al.* Neutrophil and macrophage cell surface colony-stimulating factor 1 shed by ADAM17 drives mouse macrophage proliferation in acute and chronic inflammation [J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38: e00103-18. doi:10.1128/MCB.00103-18.
- [12] Canault M, Peiretti F, Mueller C, *et al.* Exclusive expression of transmembrane TNF-alpha in mice reduces the inflammatory response in early lipid lesions of aortic sinus [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 172:211-218.
- [13] Zhang Y, Wang Y, Zhou D, *et al.* Angiotensin II deteriorates advanced atherosclerosis by promoting MerTK cleavage and impairing efferocytosis through the AT(1)R/ROS/p38 MAPK/ADAM17 pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317:776-787.
- [14] Li Z, Wang Y, Wu X, *et al.* Studying the factors of human carotid atherosclerotic plaque rupture, by calculating stress/strain in the plaque, based on CEUS images: a numerical study [J]. *Front Neuroinform*, 2020, 14:596340. doi:10.3389/fninf.2020.596340.
- [15] Ganguly R, Khanal S, Mathias A, *et al.* TSP-1 (thrombospondin-1) deficiency protects ApoE (-/-) mice against leptin-induced atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, Atvbaha120314962. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314962. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314962.
- [16] Caolo V, Swennen G, Chalaris A, *et al.* ADAM10 and

- ADAM17 have opposite roles during sprouting angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2015, 18:13-22.
- [17] 李晓明, 王青竹, 石婧, 等. 小檗碱改善动脉粥样硬化小鼠的血管炎性反应和钙化[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38:163-168.
- [18] Shen M, Hu M, Fedak PWM, *et al.* Cell-specific functions of ADAM17 regulate the progression of thoracic aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2018, 123:372-388.
- [19] Wen X, Yin Y, Li X, *et al.* Effect of miR-26a-5p targeting ADAM17 gene on apoptosis, inflammatory factors and oxidative stress response of myocardial cells in hypoxic model[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2020, 52:83-92.
- [20] De Couto G, Jaghatspanyan E, Deberge M, *et al.* Mechanism of enhanced MerTK-dependent macrophage efferocytosis by extracellular vesicles [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39:2082-2096.
- [21] Nicolaou A, Zhao Z, Northoff BH, *et al.* Adam17 deficiency promotes atherosclerosis by enhanced TNFR2 signaling in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37:247-257.
- [22] Korotaeva AA, SamoiloVA EV, Chepurnova DA, *et al.* Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis [J]. *Biomarkers*, 2018, 23:527-532.
- [23] Zhou M, Dai W, Cui Y, *et al.* Estrogen downregulates gp130 expression in HUVECs by regulating ADAM10 and ADAM17 via the estrogen receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523:753-758.
- [24] Wolf J, Waetzig G H, Chalaris A, *et al.* Different soluble forms of the interleukin-6 family signal transducer gp130 fine-tune the blockade of interleukin-6 trans-signaling [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291:16186-16196.
- [25] Fan D, Takawale A, Shen M, *et al.* Cardiomyocyte α 5 β 1 integrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) is essential in post-myocardial infarction repair by regulating angiogenesis [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8:970-979.

本刊稿件格式要求(2)

2.1 摘要:一般以第三人称撰写,采用“结构式摘要”,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)4部分。摘要应具有独立性和自明性,宜300~400字。英文缩写在摘要中首次出现时应写出中文全称。关键词5个以内。在关键词下行标注中图分类号(按中国图书馆分类法第四版查阅)。中、英文摘要及关键词应一致。

2.2 引言:应引用近期参考文献,概述该领域的国内外研究现状及存在的主要问题,明确提出本研究的立题依据、目的及意义,一般400字以内。英文缩写在正文中首次出现时需写出中文及英文全称。

2.3 方法:新方法或有特殊程序者应写明白。常用方法或可引用参考文献者不必详述,写明“见参考文献[文献序号]”即可。

2.4 结果:只列实验结果,不重复方法,不对结果进行分析、评述。图、表均须有中、英文题目,题目应具有自明性,图表的标目需写完整,图表内的内容及注释只用英文(注:短篇综述和医学教育栏目的图表内容及注释只用中文)。表格使用“三线表”;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,注明例数(n);图的标准值线分别在横坐标的上侧及纵坐标的右侧;镜下图片应清晰易辨,标明放大倍数。

2.5 讨论:应紧扣实验结果进行讨论,不重复具体方法和结果,一般在800字以内。