



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.023
<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.023>
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(6):908-912.

· 文献综述 ·

ADAM10、ADAM17 的作用和 miRNA 的调节在 腹主动脉瘤发病机制中的研究进展

焦通 综述 姚野, 孙庆峰, 庄俊丽, 张博, 王云鹏, 王海洋 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区 血管外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要

腹主动脉瘤(AAA)是一种病死率极高的急症,因发病机制复杂,至今病因尚未明确。近年来研究发现,去整合素和金属蛋白酶(ADAM)家族参与促进炎症因子的释放、细胞外基质降解等特性可能与AAA发病有关;miRNA在血管平滑肌细胞中特异性表达并通过信号通路调节其增殖和凋亡、靶向调控炎症细胞分化和炎症因子的释放、调节细胞外基质蛋白表达等可能也参与调节AAA发病。笔者就ADAM10和ADAM17在AAA发病机制中作用和miRNA对AAA发病调节做一综述。

关键词

动脉瘤; 主动脉, 腹; ADAM 蛋白质类; 微RNAs; 综述文献
中图分类号: R654.3

Actions of ADAM10 and ADAM17 and regulatory role of miRNAs in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm

JIAO Tong, YAO Ye, SUN Qingfeng, ZHUANG Junli, ZHANG Bo, WANG Yunpeng, WANG Haiyang

(Department of Vascular Surgery, Qunli Area, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is an urgent clinical condition with high mortality, and its pathogenesis is complicated and has not been elucidated so far. Recent investigations found that the features of participation of a disintegrin and metalloprotease (ADAM) family in inflammatory factor release and degradation of extracellular matrix suggest their involvement in the onset of AAA; miRNAs may also play regulatory roles in occurrence of AAA, because of their specific expression in vascular smooth muscle cells (VSMCs), regulating the proliferation and apoptosis of the VSMCs through the signaling pathways, targeted regulation of inflammatory cell differentiation and the release of inflammatory cytokines, and regulating extracellular matrix protein expressions. The authors, in this paper, address the actions of ADAM10 and ADAM17 in AAA and the regulatory mechanisms of miRNAs in the pathogenesis of AAA.

Key words

Aneurysm; Aorta, Abdominal; ADAM (A Disintegrin and Metalloprotease) Proteins; MicroRNAs; Review
CLC number: R654.3

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570424); 科技部国际合作项目(2011DFR50070); 黑龙江省自然科学基金资助项目(H201344)。

收稿日期: 2016-01-26; 修订日期: 2016-05-16。

作者简介: 焦通, 哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区住院医师, 主要从事外周血管疾病诊断与治疗方面的研究。

通信作者: 王海洋, Email: wanghaiyanguan@163.com

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 是一种以腹主动脉壁结构破坏、渐行性扩张成搏动性肿块为主要特征的退行性病变。一般认为腹主动脉比邻近动脉直径扩大1.5倍即可定义为AAA形成。筛查数据表明50岁以上人群AAA发病率男性为4%~8%, 女性为1%~1.3%。破裂性AAA (RAAA) 即使及时救治, 病死率仍高达50%~70%^[1], 如加上院前的死亡人数, 其总病死率高达80%~90%。但因AAA发病机制复杂, 其病因至今尚未明确。近年来关于去整合素和金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloprotease, ADAM) 的作用以及miRNA的调节在AAA中的研究颇有成效, 现结合文献将其研究进展综述如下。

1 ADAM在AAA发病机制中的作用

ADAM家族为一个含有34个跨膜蛋白成员的家族, 其所有家族成员都属于I型跨膜蛋白, 新合成的没有催化活性的ADAM前体蛋白分子包含8个结构域, 自N-端至C-端依次为: 信号肽、前体结构域、催化域 (金属蛋白酶域)、去整合域、富含Cys结构域、表皮生长因子结合域、跨膜域和胞质域^[2]。金属蛋白酶域约有200个氨基酸残基组成, 其活动位点具有锌指结合的共同模体: HEXGHXXGXHD^[3]。去整合素域由60~90个氨基酸构成, 通过13个氨基酸残基组成去整合素环, ADAM分子通过该域中保守的RGD模体结合整合素, 从而参与细胞-细胞粘连^[4]。这些家族成员均可通过裂解各种细胞表面分子, 如细胞因子、黏附分子及生长因子受体胞外域等, 而在炎症、癌症等疾病中发挥各自的作用^[5]。ADAM10和ADAM17是目前研究较为充分且可能参与AAA发病机制的家族成员。

1.1 ADAM10

迄今为止, ADAM10在AAA发病机制中的作用尚无文献报道, 但是有关这方面的研究却是近年来的热点。Seals^[6]等在研究中发现ADAM10可以催化TNF- α 因子的释放, 而TNF- α 正是促进慢性炎症的关键酶, 不仅如此, ADAM10可通过活化IL-6R、类趋化因子配体1 (CX3CL1)、CXCL16、VEGFR2、E-cadherin等广泛表达于脉管系统细胞表面的膜连底物蛋白分子参与动脉壁的

炎症反应^[7], 而慢性炎症也正是AAA形成的重要机制之一。另外, ADAM10能够分离细胞外基质与细胞壁之间的成分, 例如胶原蛋白IV和胶质^[6, 8-9], 从而降解细胞外基质成分, 这一结论也在Edwards^[10]的实验中进一步证实, 并且他还提出ADAM10可能还会作用于其他几种细胞外基质蛋白, 比如钙粘素和胶原蛋白XVII。在人AAA组织膜微泡中发现的ADAM10具有水解蛋白的功能也证实其参与AAA的发病过程^[11]。Millichip等^[8]也在论文中提出ADAM10也表现出白明胶酶的功能, 而白明胶酶B可以破坏血管壁内弹力层中的弹力胶原纤维, 使血管壁弹性变差, 组织结构紊乱, 可能是间接形成AAA的因素之一。

1.2 ADAM17

Seals^[6]在文章中同时指出ADAM17与ADAM10同样承担着促进促炎性因子TNF- α 释放的作用。有文献^[12]进一步说明TNF- α 能够激活c-JNK, 而c-JNK可能正是AAA发病机理中的一个重要因子^[13]。可溶性的TNF- α 和ADAM17在AAA组织中的表达均表现为上调迹象, 而且互相之间有强烈而紧密的联系^[14-15]。在CaCl₂诱导形成AAA的小鼠体内, 阻断TNF- α 的表达和c-JNK的活化可以抑制AAA的形成和发展^[16]。在大鼠胸动脉瘤模型中, 发现ADAM17同基质金属蛋白酶2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶9 (MMP-9) 的mRNA表达水平升高^[17], 而ADAM17可以通过EGFR-MEK-ERK通路上调MMP-2、MMP-9的表达^[18], 它们的表达增加可以降解4型胶原蛋白、蛋白聚糖核心蛋白和弹性蛋白, 促进动脉瘤发生^[19]。另外, AAA患者相比正常人, 其主动脉壁的中膜和外膜的特异性抑制ADAM家族表达的金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP) 的表达明显下调, 特别是ADAM17的有效抑制因子—TIMP3^[20]。除此之外, ADAM17启动子的基因多态性和敏感性与散发性AAA的发病机制也有密切联系^[21]。

2 miRNA在AAA发病中的调节作用

在阐述ADAM10和ADAM17在AAA发病机制中的作用后, 笔者认为, 是否可以找到靶向调控致病蛋白表达的基因, 验证该基因在AAA患者、动物及细胞模型中表达情况? 从而从分子、细胞

层面深入研究AAA发病过程,但遗憾的是目前的研究报道在阐述ADAM在AAA发病机制中作用后并未进行分子层面的研究。AAA遗传性设想的提出,使miRNA成为近年研究热点,也潜在地使我们有更好的临床手段干预患者的病情发展^[22]。同时,miRNA在人类血清中的高敏感性,以及表达的稳定性和可测定性^[23],也让更多的研究着眼于其是否能作为AAA早期实验室检查的生物标记物。miR-21和miR-29b是目前AAA致病机制调节研究比较有代表性的基因。

2.1 miR-21

miR-21最初被认为是一种癌基因。但是随后的一些报道提示miR-21大量存在于血管的平滑肌细胞中,暗示其可能在血管疾病的平滑肌细胞的表型起到调控作用,比如血管内膜损伤形成^[24-25],而这也正是AAA发生机制中的重要部分,为以后研究miR-21在AAA疾病致病机理中的作用提供了前提。另外,在两种AAA建模成型的小鼠中,包括猪的胰蛋白酶(PPE)诱导成型的C57B/L6鼠和血管紧张素II(AngII)诱导成型的ApoE鼠,同时发现:miR-21表达均有明显的上调^[26]。对于miR-21的研究不仅限于此,众所周知吸烟是AAA发病的重要诱因之一,Li等^[27]进一步将上述两种小鼠模型给予尼古丁干预后,发现miR-21表达上调更加明显,但是尼古丁与miR-21具体的相互作用机制及促进AAA发生发展的过程还需深入研究。另外,miR-21调控表达的蛋白,包括磷酸酶张力蛋白(PTEN)^[28-29],快速发育生长因子同源蛋白1抗体(SPRY1)^[30],细胞凋亡受体4(PDCD4)^[31],可能潜在地使miR-21与动脉瘤发生的病理机制有某种联系。

2.2 miR-29b

miR-29家族主要包括3个成员,miR-29a、miR-29b、miR-29c,由两个不同的基因座编码,能够引起两个双顺反子前导miRNA(miR-29a/b1和miR-29b2/c)。而有研究发现miR-29b是miR-29家族中唯一一个在小鼠AAA模型建立过程中的3个时间点均表达明显下调的一种分型^[32]。用miR-29b特异性的拮抗剂进一步降低miR-29b的表达量,可以使编码胶原蛋白I、III、V型的基因(Coll1a1、Col2a1、Col3a1、Col5a1)的表达量以及编码弹性蛋白的基因(ElN)表达量上调,同时还能使MMP

家族中的成员MMP2和MMP9表达下调,这已经在Maegdefessel等^[33]用猪胰蛋白酶和血管紧张素建立小鼠AAA模型中得到了证实。因为动脉瘤形成特点之一就是抑制细胞外基质表达^[34-35],而年龄又是AAA形成的高危因素之一^[36],所以有人猜想或许miR-29的诱导可以把年龄因素与动脉瘤形成之间的关系联系起来。在研究miR-29家族在AngII注射1周形成动脉扩张的18月龄鼠中的表达情况时,发现miR-29b在这种鼠类动脉壁中的表达量增加,而miR-29a及miR-29c表达却未见明显改变^[37-38]。但Jones等^[39]在胸主动脉瘤组织中却发现一些miRNA(miR-1,miR-21,miR-29a,miR-133a等)表达下调,且其表达水平与瘤体直径负相关,而miR-29b表达水平无明显变化,研究^[40]结果与以上不一致,尚需进一步实验研究证实。

综上所述,AAA是一种由多种因素引起的一种临床疾病,其致病机理复杂,除ADAM10、ADAM17及多种miRNA之外,仍有多种蛋白及基因参与其发病机制及调控,需要更深入地从分子细胞层面研究,找到致病蛋白的作用点和靶向调控其表达的基因。虽然现在临床上腹主动脉彩超、CTA及DSA等检查可以诊断典型的AAA,但是仍需要新的生物标志物准确、敏感地对AAA进行早期预警和预后预测,这不仅能提高其诊查快速性方便性,也可为AAA的治疗提供全新的分子治疗策略,最大程度地降低其病死率,这将是以后AAA研究的一个新的方向。

参考文献

- [1] Luebke T, Brunkwall J. Risk-Adjusted Meta-analysis of 30-Day Mortality of Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms[J]. *Ann Vasc Surg*, 2015, 29(4):845-863.
- [2] 吴国成, 胡华成. 去整合素-金属蛋白酶家族与肿瘤的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(16):1234-1238.
Wu GC, Hu HC. Advances in study between ADAM family and tumors[J]. *International Journal of Respiration*, 2007, 27(16):1234-1238.
- [3] 吴国成, 胡华成. 去整合素-金属蛋白酶家族与肿瘤靶向治疗的研究进展[J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(7):415-418.
Wu GC, Hu HC. Advances of research on ADAM and turn or target therapy[J]. *International Journal of Internal Medicine*, 2008,

- 35(7):415-418.
- [4] Bigler D, Takahashi Y, Chen M, et al. Sequence-specific interaction between the disintegrin domain of mouse ADAM2(fertilin beta) and murine eggs.Role of alpha(6) integrin subunit[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(16):11576-11584.
- [5] Drey Mueller D, Pruessmeyer J, Groth E, et al. The role of ADAM-mediated shedding in vascular biology[J]. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(6/7):472-485.
- [6] Seals DF, Courtneidge SA. The ADAMs family of metalloproteases: multidomain proteins with multiple functions[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(1):7-30.
- [7] Pruessmeyer J, Ludwig A. The good, the bad and the ugly substrates for ADAM10 and ADAM17 in brain pathology, inflammation and cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2009, 20(2):164-174.
- [8] Millichip MI, Dallas DJ, Wu E, et al. The metallo-disintegrin ADAM10 (MADM) from bovine kidney has type IV collagenase activity in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 245(2):594-598.
- [9] Mochizuki S, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(5):621-628.
- [10] Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases[J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(5):258-289.
- [11] Folkesson M, Li C, Frebelius S, et al. Proteolytically active ADAM10 and ADAM17 carried on membrane microvesicles in human abdominal aortic aneurysm[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6):1165-1174.
- [12] Kyriakis JM, Banerjee P, Nikolakaki E, et al. The stress-activated protein kinase subfamily of c-Jun kinases[J]. *Nature*, 1994, 369(6476):156-160.
- [13] Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase[J]. *Nat Med*, 2005, 11(12):1330-1338.
- [14] Satoh H, Nakamura M, Satoh M, et al. Expression and localization of tumour necrosis factor-alpha and its converting enzyme in human abdominal aortic aneurysm[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 106(3):301-306.
- [15] Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflammation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 31(5):453-463.
- [16] Xiong W, MacTaggart J, Knispel R, et al. Blocking TNF-alpha attenuates aneurysm formation in a murine model[J]. *J Immunol*, 2009, 183(4):2741-2746.
- [17] Geng L, Wang W, Chen Y, et al. Elevation of ADAM10, ADAM17, MMP-2 and MMP-9 expression with media degeneration features CaCl₂-induced thoracic aortic aneurysm in a rat model[J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(1):72-81.
- [18] Xiao LJ, Lin P, Lin F, et al. ADAM17 targets MMP-2 and MMP-9 via EGFR-MEK-ERK pathway activation to promote prostate cancer cell invasion[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5):1714-1724.
- [19] Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, et al. Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms[J]. *Circulation*, 2001, 104(3):304-309.
- [20] Lipp C, Lohoefer F, Reeps C, et al. Expression of a disintegrin and metalloprotease in human abdominal aortic aneurysms[J]. *Vasc Res*, 2012, 49(3):198-206.
- [21] Li Y, Yang C, Ma G, et al. Analysis of ADAM17 polymorphisms and susceptibility to sporadic abdominal aortic aneurysm[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(5):1426-1438.
- [22] Maegdefessel L, Dalman RL, Tsao PS. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms:microRNAs,proteases,genetic associations[J]. *Annu Rev Med*, 2014, 65:49-62. doi: 10.1146/annurev-med-101712-174206.
- [23] Davis FM, Rateri DL, Daugherty A. Abdominal aortic aneurysm: novel mechanisms and therapies[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(6):566-573.
- [24] Jazbutyte V, Thum T. MicroRNA-21: from cancer to cardiovascular disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8):926-935.
- [25] Cheng Y, Zhang C. MicroRNA-21 in cardiovascular disease[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(3):251-255.
- [26] Maegdefesse IL, Azuma J, Toh R, et al. MicroRNA-21 blocks abdominal aortic aneurysm development and nicotine-augmented expansion[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(122):122ra22. doi: 10.1126/scitranslmed.3003441.
- [27] Li ZZ, Dai QY. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms:role of nicotine and nicotine acetylcholine receptors[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:103120. doi: 10.1155/2012/103120.
- [28] Ji R, Cheng Y, Yue J, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of microRNA in vascular neointimal lesion formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(11):1579-1588.
- [29] Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloproteinase-2 via phosphatase and tensin homologue[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1):21-29.
- [30] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008, 456(7224):980-984.
- [31] Liu X, Cheng Y, Yang J, et al. An essential role of PDCD4 in vascular smooth muscle cell apoptosis and proliferation:

- Implications for vascular disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(6):C1481-C1488.
- [32] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(48):18255-18260.
- [33] Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, et al. Inhibition of microRNA-29b reduces murine abdominal aortic aneurysm development. [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2):497-506.
- [34] Mangrum WI, Farassati F, Kadirvel R, et al. mRNA expression in rabbit experimental aneurysms: A study using gene chip microarrays[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(5):864-869.
- [35] Müller BT, Modlich O, Prissack HB, et al. Gene expression profiles in the acutely dissected human aorta[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24(4):356-364.
- [36] Singh K, Bona KH, Jacobsen BK, et al. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The tromso study[J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(3):236-244.
- [37] Boon RA, Seeger T, Heydt S, et al. MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation[J]. *Circ Res*, 2011, 109(10):1115-1119.
- [38] Ugalde AP, Ramsay AJ, de la Rosa J, et al. Aging and chronic DNA damage response activate a regulatory pathway involving miR-29 and p53[J]. *EMBO J*, 2011, 30(11):2219-2232.
- [39] Jones JA, Stroud RE, O'Quinn EC, et al. Selective microRNA suppression in human thoracic aneurysms: relationship of miR-29a to aortic size and proteolytic induction[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(6):605-613.
- [40] 郭真真, 戴秋艳. miRNA在腹主动脉瘤发生中的调控机制[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(3):179-181.
- Guo ZZ, Dai QY. Regulatory mechanism of miRNAs in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *International Journal of Cardiovascular Disease*, 2014, 41(3):179-181.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式：焦通, 姚野, 孙庆峰, 等. ADAM10、ADAM17的作用和miRNA的调节在腹主动脉瘤发病机制中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(6):908-912. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.023

Cite this article as: Jiao T, Yao Y, Sun QF, et al. Actions of ADAM10 and ADAM17 and regulatory role of miRNAs in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(6):908-912. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.023

欢迎订阅《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于1958年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊已被美国医学文献分析和联机检索系统(Medline, Pubmed)及其《医学索引》(IM)、荷兰《医学文摘》(EM)、美国《化学文摘》(CA)、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为中国高校优秀科技期刊、中国精品科技期刊、RCCSE中国权威学术期刊(A+)和湖南省十佳科技期刊。

本刊为月刊，国际标准开本(A4幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价30元/册，全年360元。国内外公开发行。国内统一刊号：CN43-1427/R，国际标准刊号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422；欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

地址：湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院75号信箱
 电话：0731-84805495, 0731-84805496
 Email: xyxb2005@vip.163.com, xyxb2005@126.com
 Http://www.csumed.org; www.csumed.com; www.csumed.net

邮编：410078

《中南大学学报(医学版)》编辑部