

ADAMTS-1在妇产科疾病中的研究进展

徐萌, 师烁, 李红梅*

延安大学附属医院产科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年4月13日; 发布日期: 2024年4月18日

摘要

ADAMTS家族是新发现的锌依赖性分泌型金属蛋白酶, 而ADAMTS-1蛋白是在1997年被发现的第一个ADAMTS家族成员。研究表明ADAMTS-1在部分妇产科疾病中发挥着重要作用, 本文拟综述ADAMTS-1在妇产科相关疾病中的研究进展。

关键词

ADAMTS-1, 妇产科学, 细胞外基质

Research Progress of ADAMTS-1 in Obstetrics and Gynecology Diseases

Meng Xu, Shuo Shi, Hongmei Li*

Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 19th, 2024; accepted: Apr. 13th, 2024; published: Apr. 18th, 2024

Abstract

The ADAMTS family is a newly discovered zinc dependent secretory metalloproteinase, and ADAMTS-1 protein was the first ADAMTS family member discovered in 1997. Research has shown that ADAMTS-1 plays an important role in some obstetrics and gynecology diseases. This article aims to review the research progress of ADAMTS-1 in obstetrics and gynecology related diseases.

Keywords

ADAMTS-1, Obstetrics and Gynecology, Extracellular Matrix

*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)家族是新发现的一类金属蛋白酶,是一种锌依赖性分泌型金属蛋白酶,它的大部分底物是细胞外基质(ECM)组分,ADAMTS 样蛋白缺乏金属蛋白结构域,位于 ECM 中,对 ECM 的组装、ADAMTS 活性具有调节作用[1]。而 ADAMTS-1 蛋白是在 1997 年被发现的第一个 ADAMTS 家族成员。

2. ADAMTS-1 的结构与功能

2.1. 结构

ADAMTS 蛋白是一个超家族,由 26 个分泌分子组成,ADAMTS 蛋白酶的结构包括一个蛋白酶结构域和一个辅助区域。蛋白酶结构域包含一个前结构域、一个催化基序和一个解整合素样模块[2]。ADAMTS-1 是在筛选小鼠结肠腺癌基因差异显示的过程中发现的。它定位于人染色体 21q21~q22,编码含 951 个氨基酸的蛋白质,分子量约为 100 kD [3]。这种分泌的蛋白酶由六个结构域组成,即前结构域、金属蛋白酶、解整合素样结构域、含有 TSP I 型基序的血小板反应蛋白(TSP)同源结构域、间隔区以及 C 末端 TSP 亚基序。无活性的 ADAMTS-1 需要通过 110 kDa 酶原的前结构域切割,进而去除 TSP 重复序中的催化亚基剪切为 87 kD 和 65 kD 两种活性形式[4]。

2.2. 功能

ADAMTS-1 可以通过降解 ECM 蛋白,如 Versican、Aggrecan、Brevican 等,参与多种生理以及病理生理过程。ADAMTS-1 是蛋白酶家族的一员,对蛋白聚糖(如聚集聚糖和维西聚糖)具有催化活性,可重塑 ECM。Minns AF [5]等人对 55 种组织类型的转录组学分析表明,ADAMTS-1 主要在卵巢、胎盘、脂肪组织、平滑肌、输卵管和膀胱中表达。单细胞 RNA-seq 进一步鉴定平滑肌细胞、脂肪细胞、内皮细胞、成纤维细胞、绒毛外滋养细胞、子宫内膜基质细胞、支持细胞和心肌细胞是主要表达 ADAMTS-1 的细胞类型。ADAMTS-1 在多种生物过程中发挥作用,包括生育、泌尿生殖系统的发育以及心血管系统[5]。同样,ADAMTS-1 在部分妇产科疾病中亦发挥着重要作用。本文拟综述 ADAMTS-1 在妇产科相关疾病中的研究进展。

3. ADAMTS-1 与妇产科疾病

3.1. 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌疾病,其主要特征包括高雄激素血症、痤疮、多毛、无排卵以及多囊卵巢等。PCOS 严重影响育龄期女性的身体及心理健康,PCOS 一直是各位学者的研究热点,较多的文献研究表明 ADAMTS-1 在 PCOS 中发挥作用。一项系统评价和荟萃分析指出,ADAMTS-1 水平与卵母细胞成熟度、卵母细胞恢复率和受精率呈正相关。分析其原因可能是 ADAMTS-1 主要在哺乳动物排卵前卵泡的颗粒细胞中表达,LH 可能通过反式激活 PG 受体诱导 ADAMTS-1。此外,ADAMTS-1 调节细胞信号传导,并可能通过物理或氧化应激通过 versican 切割影响卵丘/卵母细胞微环境中信号转导因子的隔离[6]。在杜乔[7]等的研究中也表明 ADAMTS-1 表达水平在 PCOS 患者外周血中较

低,并且随着多囊卵巢综合征的加重 ADAMTS-1 水平呈不断降低的趋势。这表明多囊卵巢综合征的发生与血清 ADAMTS-1 水平降低具有相关性,由此亦可推测 ADAMTS-1 可能有多囊卵巢综合征的发生发展中发挥作用。

3.2. 子痫前期

子痫前期严重影响着母婴健康,是导致围生儿和孕产妇病死率升高的重要原因。Namlı Kalem M [8] 等的研究表明子痫前期组母体血和脐带血中 ADAMTS-1 水平低于无妊娠并发症的对照组。而免疫组化结果显示子痫前期组胎盘组织中 ADAMTS-1 水平较高。根据聚合酶链反应(PCR)结果显示子痫前期组 ADAMTS-1 高于对照组。同样在张果[9]等的研究中表明 ADAMTS-1 在早发型重度子痫前期胎盘中高表达。这可能为子痫前期的研究提供新思路,但相关研究较少,还需多中心大样本的研究来验证该结果。

3.3. 妊娠期肝内胆汁淤积

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中晚期特有的并发症,该疾病的临床表现主要为皮肤瘙痒,生化检测血清总胆汁酸。虽然对与孕妇来说,ICP 是一种良性病变,但对于围产儿可能造成严重不良反应,如胎儿窘迫、胎死宫内、早产、新生儿颅内出血等。有研究表明 ICP 患者血清及胎盘组织中 ADAMTS-1 的表达明显增加,提示 ADAMTS-1 可能与 ICP 的发生发展相关[10]。

3.4. 稽留流产

稽留流产是自然流产的一种特殊类型,Namlı Kalem M [11]等人通过检测 ADAMTS-1 在孕早期流产的蜕膜和绒毛膜组织中的存在和定位进行免疫组织化学研究。研究发现与流产相比,正常早孕蜕膜和绒毛膜组织 ADAMTS-1 表达更强烈。这表明 ADAMTS-1 在正常妊娠早期的蜕膜形成和着床阶段可能是必需的。

3.5. 子宫肌瘤

ADAMTS-1 在细胞外基质的积累和重构中有重要作用,而 ECM 的积累和重构在子宫肌瘤等纤维化疾病中起关键作用,有研究者对比子宫肌瘤剔除术后复发患者与未复发患者血清 ADAMTS-1 水平,发现复发患者血清 ADAMTS-1 水平较未复发者高,提示 ADAMTS-1、ADAMTS9 可能影响子宫肌瘤术后复发[12]。

3.6. 妊娠剧吐

妊娠剧吐是指孕妇妊娠早期出现严重持续的恶心呕吐等,并引起脱水,体液失衡等,严重时甚至需要终止妊娠、威胁孕妇生命。ADAMTS-1 通过与血管内皮生长因子结合以及调节血管生成等,调节滋养细胞侵袭的深度,从而在妊娠形成和健康妊娠的延续中发挥作用。研究表明 ADAMTS-1 表达水平与尿酮显著正相关[13]。且妊娠剧吐患者血清 ADAMTS-1 水平升高[14]。这提示 ADAMTS-1 可能作为诊断妊娠剧吐的有效标志物。若能进一步研究其在妊娠剧吐中的作用机制,或能为该疾病提供新的诊疗思路。

3.7. 妊娠滋养细胞疾病

妊娠滋养细胞疾病是一组来源于胎盘滋养细胞的增生性疾病包括滋养细胞肿瘤、葡萄胎妊娠、非肿瘤病变、异常绒毛病变。ADAMTS-1 在卵巢[15]、子宫内膜[16]、胎盘[17]等组织中均有表达,研究表明其在整个妊娠发生发展中发挥着重要作用[18]。有研究表明在正常妊娠胎盘中以及妊娠滋养细胞疾病组织中表达存在差异。且 ADAMTS-1 的表达强度与妊娠滋养细胞疾病的侵袭潜力相关[17]。

ADAMTS-1 作为 ADAMTS 家族中的第一个成员,可通过与血管内皮生长因子(VEGF)结合来调节血管生成,并通过调节 ECM 的降解与重塑进一步调节滋养细胞侵袭深度,从而在妊娠的发生发展过程中发挥作用,虽然相关文献报道 ADAMTS-1 在妊娠的发生发展以及妊娠相关疾病中均有报道,但缺乏系统性的研究。同样其在多种妇科疾病中均亦有研究报道,表明 ADAMTS-1 在其中发挥着重要作用,但各疾病与 ADAMTS-1 的相关性研究数量并不多,需要多中心、大样本且更加深入的研究以期为这些疾病的发生发展提供新思路,为疾病的预防及诊疗提供参考。

参考文献

- [1] Mead, T.J. and Apte, S.S. (2018) ADAMTS Proteins in Human Disorders. *Matrix Biology*, **71-72**, 225-239. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.002>
- [2] Rodríguez-Manzanares, J.C., Fernández-Rodríguez, R., Rodríguez-Baena, F.J. and Iruela-Arispe, M.L. (2015) ADAMTS Proteases in Vascular Biology. *Matrix Biology*, **44-46**, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.02.004>
- [3] 王利, 王宪, 孔炜. 新型金属蛋白酶 ADAMTS 家族的研究进展[J]. 生理科学进展, 2008(1): 49-52.
- [4] Silva, S.V., Lima, M.A., Hodgson, L., Freitas, V.M. and Rodríguez-Manzanares, J.C. (2023) ADAMTS-1 Has Nuclear Localization in Cells with Epithelial Origin and Leads to Decreased Cell Migration. *Experimental Cell Research*, **433**, Article ID: 113852. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113852>
- [5] Minns, A.F., Qi, Y., Yamamoto, K., Lee, K., Ahnström, J. and Santamaria, S. (2023) The C-Terminal Domains of ADAMTS-1 Contain Exosites Involved in Its Proteoglycanase Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 103048. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.103048>
- [6] Shi, Y., Shi, Y., He, G., Wang, G., Liu, H. and Shao, X. (2022) Association of ADAMTS Proteoglycanases Downregulation with IVF-ET Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **20**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01035-9>
- [7] 杜乔, 郑瑜, 周露. 微小 RNA-155 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-1 胰岛素受体底物-2 在多囊卵巢综合征中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(13): 2398-2401.
- [8] Namli Kalem, M., Kalem, Z., Yüce, T. and Soylemez, F. (2018) ADAMTS 1, 4, 12, and 13 Levels in Maternal Blood, Cord Blood, and Placenta in Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, **37**, 9-17. <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1397690>
- [9] 刘果, 薛秀珍. 早发型重度子痫前期胎盘中 TSP1 及 ADAMTS-1 表达的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1902-1904.
- [10] 李庆梅, 孔祥. ADAMTS-1 和 ADAMTS-4 在妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清和胎盘表达的临床观察[J]. 北京医学, 2023, 45(5): 451-454.
- [11] Namli Kalem, M., Kalem, Z., Bakirarar, B. and Demircan, K. (2017) Adamts 1, 4, 5, 8, and 9 in Early Pregnancies. *Fetal and Pediatric Pathology*, **36**, 387-399. <https://doi.org/10.1080/15513815.2017.1354410>
- [12] 闫大晶, 吴倩. 子宫肌瘤剔除术后血清 ADAMTS1/9 表达及与预后相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1141-1145.
- [13] Timur, B. and Guney, G. (2022) The Role of Serum ADAMTS-1 Levels in Hyperemesis Gravidarum. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 499. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04832-7>
- [14] 王海燕, 蒙秋, 张静, 等. 金属肽酶含血小板反应蛋白 1 作为妊娠剧吐诊断标志物的可行性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(1): 1-5.
- [15] 许相洋, 黄煌, 林迺苍, 等. 人卵丘颗粒细胞 ADAMTS-1、GDF-9 表达水平与 IVF 胚胎学结局的相关性分析[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(3): 244-247.
- [16] Wen, J., Zhu, H., Murakami, S., Leung, P.C. and MacCalman, C.D. (2006) Regulation of a Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Repeats-1 Expression in Human Endometrial Stromal Cells by Gonadal Steroids Involves Progesterone, Androgens, and Estrogens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 4825-4835. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1567>
- [17] Lee, S.Y., Lee, H.S., Gil, M., et al. (2014) Differential Expression Patterns of a Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs (ADAMTS)-1, -4, -5, and -14 in Human Placenta and Gestational Trophoblastic Diseases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **138**, 643-650. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0227-OA>
- [18] Russell, D.L., Brown, H.M. and Dunning, K.R. (2015) ADAMTS Proteases in Fertility. *Matrix Biology*, **44-46**, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.007>