

# ADAMTS 家族蛋白与主动脉瘤相关性的研究及进展

蔡宇宸 姚弈伟 陈鑫

(南京医科大学附属南京医院心胸血管外科 南京市第一医院, 江苏 南京 210002)

**【摘要】** 主动脉瘤是一种常见大血管疾病,可演变为主动脉夹层或主动脉破裂,导致患者死亡,且缺乏有效的早期筛查和干预手段,其发病机制也较为复杂。ADAMTS 家族蛋白是一类具有近似序列及结构域的金属蛋白酶,已被广泛证实心血管系统疾病的多个环节发挥重要作用。现系统阐述 ADAMTS1、ADAMTS4 和 ADAMTS7 等家族成员与主动脉瘤的相关性,这种关联被多个细胞实验、动物实验以及人体组织学研究所证实,这为主动脉瘤的早期筛查及干预提供了新的可能性。

**【关键词】** 主动脉瘤;ADAMTS;细胞外基质;血管平滑肌细胞

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.016

## The Association of ADAMTS Family with Aortic Aneurysm

CAI Yuchen, YAO Yiwei, CHEN Xin

(Department of Cardiothoracic Vascular Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Aortic aneurysm is a common macrovascular disease, which can evolve into aortic dissection or aortic rupture, leading to patient death. There is a lack of effective means of early screening and intervention, and its pathogenesis is also complex. The ADAMTS family, also known as a disintegrin and metalloproteinase thrombospondin motifs, has been shown to play an important role in many aspects of cardiovascular disease. In this paper, we systematically describe the association of members such as ADAMTS1, ADAMTS4 and ADAMTS7 with aortic aneurysm. This association has been confirmed by several cellular experiments, animal experiments and human histological studies. This provides a new possibility for early screening and intervention of aortic aneurysm.

**【Key words】** Aortic aneurysm; ADAMTS; Extracellular matrix; Vascular smooth muscle cell

主动脉瘤是一种发病隐匿和死亡率较高的大血管疾病,给患者及国家带来了巨大的医疗经济负担,虽然伴随科学技术的进步,在腹主动脉瘤的诊断及外科治疗上取得了一定进展,但由于缺乏对腹主动脉瘤病因及发病机制的充分认识,目前在腹主动脉瘤的预防及早期干预治疗方面仍为空白。因此,运用生物学技术开展针对腹主动脉瘤发病机制的研究,发现调控腹主动脉瘤形成的关键分子机制,在腹主动脉瘤的预防和治疗工作中具有极其重要的意义。ADAMTS 家族蛋白作为一类新型的胞外金属蛋白酶,其多个家族成员被推测与主动脉瘤的发生和发展过程有密切关联。现综述国内外文献有关 ADAMTS 家族成员与主动脉瘤的相关性。

### 1 主动脉瘤的概述

主动脉瘤是发生在主动脉的一种病理性扩张,通常指扩张程度超过正常血管内直径的 50%。主动脉

瘤可分为两种类型:(1)腹主动脉瘤,指动脉瘤发生在腹部的降主动脉;(2)胸主动脉瘤,指动脉瘤发生在胸腔的主动脉段(升主动脉、主动脉弓部和早期降主动脉)。伴随血流的不断冲击,病变扩张的主动脉壁进一步受损,主动脉瘤可进一步进展为主动脉夹层,最终破裂导致死亡<sup>[1-2]</sup>。主动脉瘤的病因及发病机制较为复杂,吸烟是其公认的重要危险因素之一<sup>[3]</sup>。主动脉瘤的病理学改变主要为主动脉中膜弹力层的退行性变,其发病机制包括细胞外基质的降解与破坏、血管平滑肌细胞的表型转化与凋亡、炎性细胞的浸润以及氧化应激等多种因素<sup>[1-2,4]</sup>。

细胞外基质在维持主动脉血管内稳态和主动脉瘤的生理病理机制中起着至关重要的作用。细胞外基质蛋白是主动脉壁的重要组成部分,也是其主要成分,包括纤维蛋白(如胶原、纤维蛋白和弹性蛋白)、蛋白多糖(如硫酸乙酰肝素糖蛋白和基底膜聚糖蛋白)

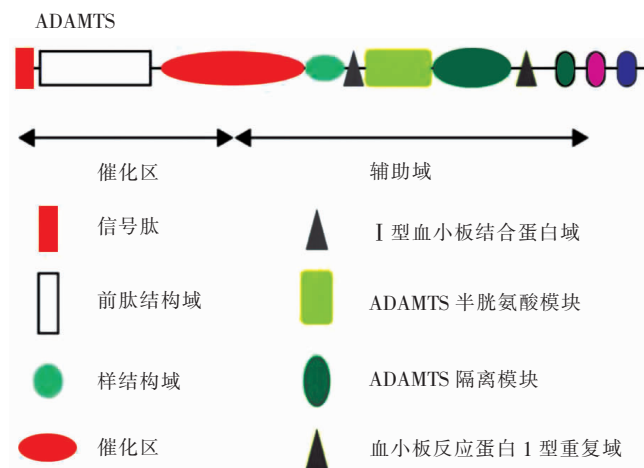
基金项目:国家自然科学基金(81870193)

通信作者:陈鑫, E-mail: stevecx@njmu.edu.cn

以及金属蛋白酶等,其中弹性纤维和纤维胶原在主动脉搏血管壁干重中所占比例为 50%<sup>[5]</sup>。而金属蛋白酶,特别是基质金属蛋白酶对细胞外基质蛋白的代谢调控尤为关键。在主动脉搏的病理发展过程中,由转化生长因子  $\beta$  信号通路介导的金属蛋白酶过度激活,从而引起主动脉搏中膜进行性降解,弹性纤维完整性降低,弹性蛋白溶解活性增加,导致主动脉搏的病理性扩张<sup>[6-7]</sup>。

## 2 ADAMTS 家族蛋白的概述

ADAMTS 家族,全称含 I 型血小板结合蛋白序列的解聚素样金属蛋白酶家族,由 19 种胞外酶和 7 种 ADAMTS 样蛋白组成,具有多个相似的结构域(如图 1)。组织结构由包含 N 末端信号肽的前体域、金属蛋白酶催化域和去整合素样域组成,连接到附加的 C 末端的 I 型血小板结合蛋白重复序列端区,称为辅助结构域。辅助结构域可由去整合素样域、第一凝血酶反应素-I 型基序、富含半胱氨酸的结构域、间隔区和其他凝血酶反应素基序组成,是调节 ADAMTS 活性及其底物结合偏好的关键,同时辅助域也有其独立的生物学作用<sup>[8-9]</sup>。它们的催化活性涉及  $\text{Zn}^{2+}$  和三个保守的组氨酸残基<sup>[9]</sup>。



注:各结构域在不同亚型中有所差异,其中辅助结构域中 C 末端附近的 I 型血小板结合蛋白重复序列端区在不同亚型中重复数各不相同,各亚型中的特有结构域已略。

图 1 ADAMTS 家族蛋白通用组织结构示意图

ADAMTS 家族蛋白在人体组织中广泛表达,参与包括抗血管生成、动脉粥样硬化、细胞的增殖与迁移、动脉瘤的形成、肿瘤的发生和发展以及胚胎发育等多种生物学过程<sup>[8,10-12]</sup>。近年来 ADAMTS 家族蛋白在心血管系统中的作用受到越来越多的关注。多个研究表明 ADAMTS 家族蛋白参与了主动脉搏的病理生理过程。现重点介绍 ADAMTS 家族蛋白在主动脉搏的发生和发展中已知的作用及其机制的

研究。

## 3 ADAMTS 家族蛋白与主动脉搏

### 3.1 ADAMTS1 是血管壁稳态的重要调节因子

ADAMTS1 蛋白是在 1997 年被发现的第一个 ADAMTS 家族成员。该蛋白酶在许多不同类型的细胞中表达,其中包括血管内皮细胞和血管平滑肌细胞<sup>[13]</sup>。ADAMTS1 在心血管疾病的发生和发展中扮演了关键角色。在心脏发育过程中,ADAMTS1 通过切割多功能蛋白聚糖参与阻止心肌细胞的增殖<sup>[14]</sup>。在不同的细胞环境中,ADAMTS1 通过酶促反应显现出促血管生成或抗血管生成的特性。有研究<sup>[15]</sup>表明,ADAMTS1 的 C 末端及其相关的三个凝血酶反应蛋白基序通过隔离血管内皮生长因子,从而发挥抗血管生成作用。ADAMTS1 与动脉粥样硬化也存在相关性,其机制涉及细胞外基质蛋白的裂解及血管平滑肌细胞的迁移<sup>[16-17]</sup>。

ADAMTS1 可能在主动脉搏重塑的病理生理过程中起作用。在一项涉及 ADAMTS1 基因缺陷小鼠的实验中,该小鼠模型显示对  $\beta$ -氨基丙腈诱导的胸主动脉搏夹层形成和破裂的敏感性降低,此外,ADAMTS1 基因缺陷小鼠没有因抑制炎症细胞因子水平和巨噬细胞迁移而出现炎症细胞浸润,这为 ADAMTS1 成为胸主动脉搏瘤的潜在治疗靶点提供了依据<sup>[18]</sup>。不同的血管重塑分子(血管内皮生长因子、血管紧张素 II、白介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ )可促进血管内皮细胞和血管平滑肌细胞 ADAMTS1 的表达,其机制可能是通过激活 T 细胞核因子或 CCAAT 增强子结合蛋白这两种转录因子介导的特定信号转导通路,诱导病理性血管重塑与 ADAMTS1 表达增强相关联<sup>[19]</sup>。一项动物实验研究结果表明,对小鼠使用渗透泵输送血管紧张素 II 在 28 d 后,未处理组以及血管紧张素 II 处理的杂合 ADAMTS1 小鼠组显示出主动脉搏扩张。在使用慢病毒敲除成年小鼠主动脉搏血管平滑肌细胞 ADAMTS1 基因的模型中也观察到类似的表型。该研究<sup>[20-21]</sup>也发现在马方综合征患者及马方综合征小鼠模型中,ADAMTS1 的表达均有降低,这些结果表明 ADAMTS1 是血管壁稳态的重要调节因子。

### 3.2 ADAMTS4 通过诱导细胞凋亡参与主动脉搏的发生和发展

ADAMTS4 是一种多聚糖蛋白酶,在骨关节炎及类风湿关节炎中有其重要作用<sup>[22]</sup>。该蛋白酶的 C 末端辅助结构域具有促血管生成和抗血管生成的特性<sup>[23]</sup>。在一项研究中,接受高脂饮食及血管紧张素 II 输注的小鼠,其主动脉搏血管平滑肌细胞及巨噬细胞

的 ADAMTS4 表达明显升高,而接受同样处理的 ADAMTS4 基因缺陷小鼠动脉直径扩张程度较对照组小,且未发生主动脉夹层或破裂。在 ADAMTS4<sup>-/-</sup>小鼠中,主动脉直径扩张程度及主动脉壁弹性纤维破坏程度明显减小。这些结果表明敲除 ADAMTS4 基因也许对主动脉的退行性变及主动脉瘤发生具有保护作用<sup>[24]</sup>。

此外,作为一种蛋白酶,ADAMTS4 不仅参与了细胞外基质的代谢调控,而且还在细胞内和细胞核内发挥作用,诱导细胞凋亡。有研究<sup>[23]</sup>表明,无活性的 ADAMTS4 酶或其 C 末端结构域可抑制黑色素瘤的生长以及肿瘤细胞凋亡相关的血管生成。在血管平滑肌细胞中,ADAMTS4 可通过直接与多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(一种核蛋白酶,在 DNA 的修复和细胞存活中起积极作用)相互作用和裂解,从而参与平滑肌细胞凋亡的调控<sup>[25]</sup>。因此,ADAMTS4 在主动脉瘤中的作用可能并非通过酶促反应,而是更多地与它诱导细胞凋亡的能力有关。

### 3.3 ADAMTS7 降解软骨寡聚基质蛋白促进主动脉瘤形成

ADAMTS7 最早发现于骨关节炎和类风湿关节炎的病理过程中,其机制主要为与软骨细胞外基质蛋白,尤其是软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein,COMP)直接结合,并促使其降解<sup>[26]</sup>。而 COMP 不仅在骨骼组织中表达,在主动脉中也有表达,并参与了血管平滑肌细胞的附着和趋化,在动脉粥样硬化的病变过程中发挥作用<sup>[27]</sup>。有研究<sup>[28]</sup>表明,ADAMTS7 在体外可能参与抑制内皮细胞的增殖和迁移。敲除 ADAMTS7 基因可促进受损的动脉再血管化及内皮化<sup>[29]</sup>,并且敲除该基因的小鼠可表现出动脉粥样硬化的风险降低,可能是由于失去了其对血管平滑肌细胞迁移的影响<sup>[30]</sup>。

ADAMTS7 在血管粥样硬化发病机制中的潜在作用为 ADAMTS7 参与血管壁重塑提供了依据。从主动脉瘤的人体组织中可看出,主动脉瘤组 ADAMTS7 的表达明显高于对照组( $P < 0.01$ )。同时,主动脉瘤样本中的 COMP 蛋白水平降低。该研究<sup>[31]</sup>提示 ADAMTS7 可能通过降解 COMP,促进主动脉瘤的形成与发展。ADAMTS7/COMP 通路也可能成为主动脉瘤新的潜在治疗靶点。

### 3.4 其他 ADAMTS 家族成员与主动脉瘤的相关性

除前文所述的 ADAMTS1、ADAMTS4 和 ADAMTS7 外,还有多个 ADAMTS 家族蛋白在研究中被发现与主动脉瘤的形成机制产生直接或间接的关联。

ADAMTS5 是参与蛋白多糖切割的主要酶之一。在血管紧张素 II 诱导的胸主动脉瘤小鼠模型中,敲除 ADAMTS5 的小鼠显示出较高的升主动脉扩张率<sup>[32]</sup>,并且观察到敲除 ADAMTS5 的小鼠更容易出现主动脉畸形<sup>[33]</sup>。

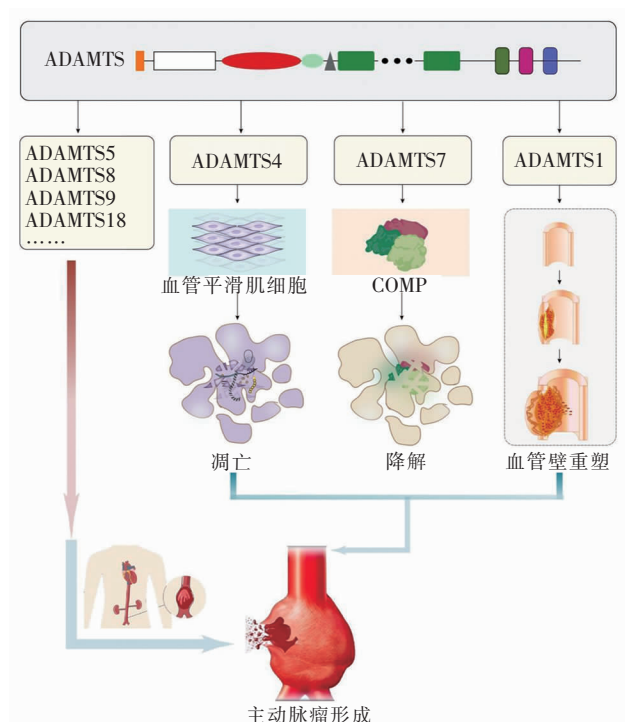
ADAMTS8 是一种低效能的蛋白多糖切割酶,其主要表达于心脏和肺组织<sup>[34]</sup>。在敲除 ADAMTS8 基因的肺动脉高压小鼠模型中,肺血管平滑肌细胞的增殖受到抑制<sup>[35]</sup>。ADAMTS8 在腹主动脉瘤患者的平滑肌组织中表达下调<sup>[36]</sup>。一项使用英国生物库数据的全基因组关联研究<sup>[37]</sup>表明,ADAMTS8 是一个已确认的与腹主动脉瘤发病风险增加相关的基因座。

ADAMTS9 在心血管系统的发育中起重要作用。杂合 ADAMTS9 小鼠的主动脉壁、瓣膜和瓣叶均有缺陷,这些小鼠还表现出异常的心肌收缩和“海绵状”心肌<sup>[38]</sup>。有研究<sup>[39]</sup>对主动脉瘤破裂选择急诊手术修补患者的主动脉壁组织进行分析,其中 ADAMTS9 在破裂主动脉壁血管平滑肌细胞中的表达明显上调。

ADAMTS18 与大血管的发育存在相关性。ADAMTS18 基因敲除的小鼠可表现出胚胎主动脉弓和颈动脉系统的畸形,包括弹性纤维紊乱和颈动脉血压降低。它们还表现出胸腺发育不良和颈动脉小体缺失。这些异常可用 ADAMTS18 的缺乏导致纤维连接蛋白堆积和细胞外基质重塑来解释<sup>[40]</sup>。

## 4 总结与展望

主动脉瘤是一种常见和凶险,且缺乏有效早期筛查及干预手段的大血管疾病。如不能早期诊断及干预,主动脉瘤可演变为具有高致死率的主动脉夹层,甚至导致主动脉破裂猝死,对人类生命健康造成重大威胁。主动脉瘤的发病机制十分复杂,涉及细胞外基质破坏、血管平滑肌细胞的表型转化与凋亡、炎症细胞的浸润以及氧化应激等多种病理生理过程。ADAMTS 家族蛋白已被广泛证实在心血管系统疾病的多个环节中发挥重要作用。本文系统介绍了 ADAMTS 家族蛋白与主动脉瘤疾病间的关联性,这种关联性被多个细胞实验、动物实验以及人体组织学研究所证实。如 ADAMTS1、ADAMTS4 和 ADAMTS7 可通过影响血管细胞外基质以及诱导血管平滑肌细胞凋亡,从而参与主动脉瘤的病理生理过程(如图 2)。这些作用的具体机制仍需进一步实验来明确,而其他 ADAMTS 家族成员与主动脉瘤是否具有相关性也有待研究,这为主动脉瘤的早期筛查及新型治疗方法的探索提供了可能性。



注: ADAMTS1 通过调控血管壁稳态和重塑血管壁结构, 影响主动脉瘤形成; ADAMTS4 通过诱导血管平滑肌细胞凋亡参与主动脉瘤形成; ADAMTS7 通过降解 COMP 促进主动脉瘤形成; 其他家族成员与主动脉瘤关联的详细示意图已略。

图 2 ADAMTS 家族蛋白影响主动脉瘤形成示意图

## 参考文献

- [1] Ahmed A, Heyes A, Pandher J, et al. Abdominal aortic aneurysms [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2021, 82(5): 1-7.
- [2] Czerny M, Beyersdorf F. Abdominal aortic aneurysm [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(48): 811-812.
- [3] Stackelberg O, Wolk A, Eliasson K, et al. Lifestyle and risk of screening-detected abdominal aortic aneurysm in men [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e004725.
- [4] Pinard A, Jones GT, Milewicz DM. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 588-606.
- [5] Milewicz DM, Ramirez F. Therapies for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 126-136.
- [6] Ma Z, Mao C, Jia Y, et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(3): C481-C499.
- [7] Li Y, Wang W, Li L, et al. MMPs and ADAMs/ADAMTS inhibition therapy of abdominal aortic aneurysm [J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117659.
- [8] Apte SS. ADAMTS proteins: concepts, challenges, and prospects [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2043: 1-12.
- [9] Kelwick R, Desantis I, Wheeler GN, et al. The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 113.
- [10] Mougin Z, Huguet Herrero J, Boileau C, et al. ADAMTS proteins and vascular remodeling in aortic aneurysms [J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 12.
- [11] Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 225-239.
- [12] Yilmaz E, Melekoglu R, Taskapan C, et al. The investigation of serum levels of ADAMTS 5 and 8 (the A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) in the etiology of endometrial cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(6): 856-859.
- [13] Qu Y, Zhang N. miR-365b-3p inhibits the cell proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells by directly targeting ADAMTS1 in coronary atherosclerosis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4239-4245.
- [14] Stankunas K, Hang CT, Tsun ZY, et al. Endocardial Brg1 represses ADAMTS1 to maintain the microenvironment for myocardial morphogenesis [J]. *Dev Cell*, 2008, 14(2): 298-311.
- [15] Lambert J, Makin K, Akbareian S, et al. ADAMTS-1 and syndecan-4 intersect in the regulation of cell migration and angiogenesis [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(7): jcs235762.
- [16] Li M, Liu Q, Lei J, et al. MiR-362-3p inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis by targeting ADAMTS1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 270-276.
- [17] Santamaria S, de Groot R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease [J]. *Open Biol*, 2020, 10(12): 200333.
- [18] Wang S, Liu Y, Zhao G, et al. Postnatal deficiency of ADAMTS1 ameliorates thoracic aortic aneurysm and dissection in mice [J]. *Exp Physiol*, 2018, 103(12): 1717-1731.
- [19] Oller J, Alfranca A, Méndez-Barbero N, et al. C/EBP $\beta$  and nuclear factor of activated T cells differentially regulate Adams-1 induction by stimuli associated with vascular remodeling [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(19): 3409-3422.
- [20] Oller J, Méndez-Barbero N, Ruiz EJ, et al. Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloproteinase Adams1 and in a mouse model of Marfan syndrome [J]. *Nat Med*, 2017, 23(2): 200-212.
- [21] Ren P, Zhang L, Xu G, et al. ADAMTS-1 and ADAMTS-4 levels are elevated in thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(2): 570-577.
- [22] Fowkes MM, Lim NH. Purification and activity determination of ADAMTS-4 and ADAMTS-5 and their domain deleted mutants [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2043: 75-91.
- [23] Rao N, Ke Z, Liu H, et al. ADAMTS4 and its proteolytic fragments differentially affect melanoma growth and angiogenesis in mice [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(2): 294-306.
- [24] Ren P, Hughes M, Krishnamoorthy S, et al. Critical role of ADAMTS-4 in the development of sporadic aortic aneurysm and dissection in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12351.
- [25] Li L, Ma W, Pan S, et al. MiR-126a-5p limits the formation of abdominal aortic aneurysm in mice and decreases ADAMTS-4 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7896-7906.
- [26] Pérez-García S, Carrión M, Villanueva-Romero R, et al. Wnt and RUNX2 mediate cartilage breakdown by osteoarthritis synovial fibroblast-derived ADAMTS-7 and -12 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 3974-3983.
- [27] Feinstein MJ, Thorp EB. ADAMTS7 knockdown in context: emerging therapeutic targets in atherothrombosis [J]. *Circ Res*, 2021, 129(4): 471-473.
- [28] Pu X, Chan K, Yang W, et al. Effect of a coronary-heart-disease-associated variant of ADAMTS7 on endothelial cell angiogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 296: 11-17.
- [29] Kessler T, Zhang L, Liu Z, et al. ADAMTS-7 inhibits re-endothelialization of injured arteries and promotes vascular remodeling through cleavage of thrombospondin-1 [J]. *Circulation*, 2015, 131(13): 1191-1201.
- [30] Bauer RC, Tohyama J, Cui J, et al. Knockout of Adams7, a novel coronary artery disease locus in humans, reduces atherosclerosis in mice [J]. *Circulation*, 2015, 131(13): 1202-1213.
- [31] Qin W, Cao Y, Li L, et al. Upregulation of ADAMTS7 and downregulation of COMP are associated with aortic aneurysm [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5459-5463.

- Commun, 2019, 511(3):700-704.
- [13] Liu J, Liu W, Yang H. Balancing apoptosis and autophagy for Parkinson's disease therapy: targeting BCL-2 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2):792-802.
- [14] Li M, Gao P, Zhang J. Crosstalk between autophagy and apoptosis: potential and emerging therapeutic targets for cardiac diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3):332.
- [15] Ojha R, Ishaq M, Singh SK. Caspase-mediated crosstalk between autophagy and apoptosis: mutual adjustment or matter of dominance [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3):514-524.
- [16] Zhang X, Qi Z, Yin H, et al. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1 $\alpha$ -mediated regulation of apoptosis and autophagy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(4):1096-1114.
- [17] Wang S, Sun X, Jiang L, et al. 6-Gingerol induces autophagy to protect HUVECs survival from apoptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 256:249-256.
- [18] Li Z, Li Q, Lv W, et al. The interaction of Atg4B and Bcl-2 plays an important role in Cd-induced crosstalk between apoptosis and autophagy through disassociation of Bcl-2-Becn1 in A549 cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130:576-591.
- [19] Chen X, Pan Z, Fang Z, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates traumatic brain injury-induced neuronal apoptosis by inducing autophagy through the upregulation of SIRT1-mediated deacetylation of Beclin-1 [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):310.
- [20] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):183-203.
- [21] Zhang Y, Li F, Liu L, et al. Salinomycin-induced autophagy blocks apoptosis via the ATG3/AKT/mTOR signaling axis in PC-3 cells [J]. *Life Sci*, 2018, 207:451-460.
- [22] Yu W, Zha W, Ren J. Exendin-4 and liraglutide attenuate glucose toxicity-induced cardiac injury through mTOR/ULK1-dependent autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:5396806.
- [23] Zhu HH, Wang XT, Sun YH, et al. Pim1 overexpression prevents apoptosis in cardiomyocytes after exposure to hypoxia and oxidative stress via upregulating cell autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6):2138-2150.
- [24] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6):676-687.
- [25] Robin M, Issa AR, Santos CC, et al. Drosophila p53 integrates the antagonism between autophagy and apoptosis in response to stress [J]. *Autophagy*, 2019, 15(5):771-784.
- [26] Yao Z, Zhang P, Guo H, et al. RIP1 modulates death receptor mediated apoptosis and autophagy in macrophages [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4):806-817.
- [27] Pott J, Burkhardt R, Beutner F, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel loci of plaque burden in carotid artery [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259:32-40.
- [28] Dai S, Yang S, Hu X, et al. 17-hydroxy wortmannin restores TRAIL's response by ameliorating increased Beclin 1 level and autophagy function in TRAIL-resistant colon cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(7):1265-1277.
- [29] Chen Y, Zhou X, Qiao J, et al. Autophagy is a regulator of TRAIL-induced apoptosis in NSCLC A549 cells [J]. *J Cell Commun Signal*, 2017, 11(3):219-226.
- [30] Simion V, Zhou H, Haemmig S, et al. A macrophage-specific lncRNA regulates apoptosis and atherosclerosis by tethering HuR in the nucleus [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):6135.
- [31] Tang V, Fu S, Rayner BS, et al. 8-Chloroadenosine induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells through the activation of the unfolded protein response [J]. *Redox Biol*, 2019, 26:101274.
- [32] Ma L, Zheng H, Zhang T. IL-10 suppress vascular smooth muscle cell apoptosis via JAK2/STAT3 signaling pathway and its mechanism of action in atherosclerosis [J]. *Minerva Endocrinol*, 2019, 44(4):402-405.
- [33] Grootaert MOJ, Roth L, Schrijvers DM, et al. Defective autophagy in atherosclerosis: to die or to senesce? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7687083.
- [34] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):622-634.
- [35] Wu W, Xu H, Wang Z, et al. PINK1-parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132499.
- [36] Luo KQ, Long HB, Xu BC. Reduced apoptosis after acute myocardial infarction by simvastatin [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2):735-740.
- [37] Wang Y, Yang Z, Zheng G, et al. Metformin promotes autophagy in ischemia/reperfusion myocardium via cytoplasmic AMPK $\alpha$ 1 and nuclear AMPK $\alpha$ 2 pathways [J]. *Life Sci*, 2019, 225:64-71.
- [38] Ma J, Qiao L, Meng L, et al. Tongxinluo may stabilize atherosclerotic plaque via multiple mechanisms scanning by genechip [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113:108767.
- [39] Liu H, Wang C, Qiao Z, et al. Protective effect of curcumin against myocardium injury in ischemia reperfusion rats [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):1144-1148.
- [40] Parisi L, Gini E, Baci D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:8917804.

收稿日期:2021-11-04

## (上接第 453 页)

- [32] Zeng T, Gan J, Liu Y, et al. ADAMTS-5 decreases in aortas and plasma from aortic dissection patients and alleviates angiotensin II-induced smooth muscle-cell apoptosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:136.
- [33] Dupuis LE, Nelson EL, Hozik B, et al. Adamts5<sup>-/-</sup> mice exhibit altered aggrecan proteolytic profiles that correlate with ascending aortic anomalies [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(10):2067-2081.
- [34] Santamaria S, Martin DR, Dong X, et al. Post-translational regulation and proteolytic activity of the metalloproteinase ADAMTS8 [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(5):101323.
- [35] Omura J, Satoh K, Kikuchi N, et al. ADAMTS8 promotes the development of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure; a possible novel therapeutic target [J]. *Circ Res*, 2019, 125(10):884-906.
- [36] Farrell K, Simmers P, Mahajan G, et al. Alterations in phenotype and gene expression of adult human aneurysmal smooth muscle cells by exogenous nitric oxide [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1):111589.
- [37] Ashvethiya T, Fan SX, Chen YJ, et al. Identification of novel genetic susceptibility loci for thoracic and abdominal aortic aneurysms via genome-wide association study using the UK Biobank Cohort [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9):e0247287.
- [38] Kern CB, Wessels A, McGarity J, et al. Reduced versican cleavage due to Adamts9 haploinsufficiency is associated with cardiac and aortic anomalies [J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(4):304-316.
- [39] Gäbel G, Northoff BH, Weinzierl I, et al. Molecular fingerprint for terminal abdominal aortic aneurysm disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12):e006798.
- [40] Ye S, Yang N, Lu T, et al. Adamts18 modulates the development of the aortic arch and common carotid artery [J]. *iScience*, 2021, 24(6):102672.

收稿日期:2022-03-18