

# ADAMTS13 在各类疾病中的作用

陈露阳 金圣宇 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林省延吉市 133000)

**【摘要】** 重度 ADAMTS13 缺乏 (<10 iu/dL) 可诊断为血栓性血小板减少性紫癜 (TTP), 并导致超大 vWF 多聚体积累、血小板聚集和广泛的微血栓, 这可能危及生命。然而, ADAMTS13 功能水平下降的临床意义不仅在 TTP 急性发作中很重要。在本综述中, 我们讨论了低 ADAMTS13 活性对先天性和免疫介导的 TTP 急性期和临床缓解时患者的影响。低 ADAMTS13 活性对 TTP 以外的其他疾病领域的临床影响的证据正在被发现, 在这里, 我们探讨了低 ADAMTS13 活性对常见血栓性疾病的广泛影响。

**【关键词】** 血栓性血小板减少性紫癜; 血管性血友病因; 临床影响

ADAMTS13 in various diseases

Chen Luyang, Jin Shengyu (corresponding author)

The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Province, Yanji City, 133000

[abstract] Severe ADAMTS13 deficiency (<10 iu / dL) is diagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and causes the accumulation of very large vWF polysomes, platelet aggregation, and extensive microthrombosis, which can be life-threatening. However, the clinical significance of the decreased level of ADAMTS13 function is not only important in the acute episode of TTP. In this review, we discuss the effects of low ADAMTS13 activity on congenital and immune-mediated acute phase of TTP and on patients in clinical remission. Evidence for the clinical impact of low ADAMTS13 activity on other disease domains other than TTP is being discovered, and here we explore the broad impact of low ADAMTS13 activity on common thrombotic disorders.

[Key words] thrombotic thrombocytopenic purpura; von Willebrand cause; clinical impact

## 1. 介绍

血管性血友病因子裂解酶 (ADAMTS13) 是具有血小板反应蛋白 1 型基序的金属蛋白酶家族的一员<sup>[1]</sup>, 由一个 N 末端再生溶血素型金属蛋白酶结构域 (M), 后跟一个去整合素结构域 (D)、一个凝血酶敏感蛋白重复基序区 (T)、一个包含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列的富含半胱氨酸的结构域 (C)、一个间隔结构域 (S)、七个重复的 TSP 结构域 (T2-8) 和分子 C 端的两个不相同的补体结合区 (CUB1-2) 组成<sup>[2]</sup>。ADAMTS13 通过将超大血管性血友病因子 (UL-vWF) 多聚体裂解成更小的形式而具有抗血栓形成特性<sup>[3]</sup>, ADAMTS13 酶严重缺乏引起 UL-vWF 多聚体在循环中增加, 导致血小板粘附和聚集, 进而导致微血栓形成。ADAMTS13 因与血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 密切相关, 近年来被广泛研究。在本文中, 我们讨论了 ADAMTS13 参与各种临床疾病的发生与发展。

## 2. 病理生理 A13-vWF 轴

血管性血友病因子 (vWF) 和 ADAMTS13 之间的关系有时称为 ADAMTS13-vWF 轴或 ADAMTS13/vWF 比率, 其中两者在正常状态下的相对水平可以表示为正常的百分比, 约为 100% 或接近 1.0。

血管性血友病因子 (vWF) 是一种大型多聚体血浆糖蛋白, 在内皮细胞和巨核细胞中合成<sup>[4]</sup>, 释放到血浆中, 或者

储存在 Weibel - Palade 小体 (WPBs) 中<sup>[5]</sup>。内皮细胞被激活后, 分泌的 UL-vWF 与血管损伤部位暴露的胶原蛋白结合, 在流体剪切力下, 从静止球状状态解开, 露出 A1 结构域, 黏附、聚集血小板形成一条长链锚定在内皮细胞膜, 被 ADAMTS13 与 A2 结构域内 Tyr1605-Met1606 键特异性结合和切割。因此 ADAMTS13 活性降低, 会导致 UL-vWF 多聚体积累、血小板聚集和广泛的微血栓, 危及生命。

## 3. 在各类临床疾病中作用

### 3.1 TTP

血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 是一种由于 ADAMTS13 的活性减低导致 UL-vWF 在血浆中积聚, 引起全身血小板聚集, 形成微血管血栓引起多器官缺血和红细胞碎裂而危及生命的疾病<sup>[6, 7]</sup>。TTP 中根据基因突变或抑制性自身抗体引起的 ADAMTS13 活性降低, 分为遗传型 TTP (chronic thrombotic thrombocytopenic purpura, cTTP) 和免疫型 TTP (immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP)<sup>[8, 9]</sup>。大约 95% 的 TTP 患者患有免疫介导的疾病, 而 <5% 的病例是先天的<sup>[10]</sup>。重度 ADAMTS13 缺乏和 ADAMTS13 抑制性抗体的存在是 TTP 重要的病理生理学。TTP 的诊断基于临床表现和实验室结果, 并通过严重 ADAMTS13 缺乏 (活动水平低于 10%) 的检验来证实<sup>[11]</sup>。

目前急性 iTTP 的治疗方法包括治疗性血浆置换<sup>[12]</sup> (therapeutic plasma exchange, TPE)、补充功能性 ADAMTS13、免疫抑制治疗 (例如糖皮质激素和利妥昔单抗) 以及用卡普赛珠单抗抑制 vWF 介导的血小板粘附。对于缓

解期或者血浆 ADAMTS13 活性低的无症状 iTTP, 建议在妊娠期外使用利妥昔单抗, 但在妊娠期间预防性使用 TPE<sup>[13, 14]</sup>。cTTP 的治疗通常是 1-3 周进行 1 次新鲜冰冻血浆输注或含 ADAMTS13 的 VIII 因子浓缩物 (BPL 8Y) 进行 ADAMTS13 替代进行预防和对症治疗<sup>[15]</sup>。

### 3.2 脑缺血

在一项前瞻性队列研究中, 在 5, 941 名 55 岁以上没有中风或短暂性脑缺血发作史的志愿者中测试了血浆 ADAMTS13 活性。研究发现, ADAMTS13 活动水平较低的个体比 ADAMTS13 活动正常的个体患缺血性中风的风险更高, 即使在调整了传统的心血管危险因素 (包括年龄、性别、吸烟状况、血压、糖尿病和胆固醇) 后, 低 ADAMTS13 活动仍然是中风的重要危险因素。

目前, 组织纤溶酶原激活剂 (tPA) 溶栓仍然是急性缺血性卒中患者最有效的治疗方法, 据报道, 重组 ADAMTS13 在缺血再灌注前注射到小鼠体内时, 可显著减少梗死体积并改善预后, 而不会引起脑出血。因此, 重组 ADAMTS13 和 tPA 的组合可能通过减少外源性 tPA 的神经毒性作用而成为缺血性中风的新治疗方法。中风发作后 7 天向野生型小鼠注射重组 ADAMTS13 可增加新生血管系统的形成和血管的修复, 并显著改善中风后 14 天的预后。这表明重组 ADAMTS13 在缺血性血管损伤后的功能恢复中起关键作用, 有望成为改善缺血性卒中预后的新药。因此将 ADAMTS13 作为这些患者的新型治疗靶点具有巨大潜力。

### 3.3 心肌缺血

心血管疾病, 主要是缺血性心脏病是全球死亡的主要原因, 也是导致残疾的主要原因。已有的许多研究都证实了 ADAMTS13 与心肌缺血性疾病的关系密不可分。在荷兰的一项关于 55 岁以上无冠心病病史个体的队列研究显示低 ADAMTS-13 活性与老年人患 CHD 的风险增加有关, 并且与 vWF 和已确定的心血管危险因素无关。并且一项针对 >3500 名参与者 (心肌梗死和健康对照者) 的荟萃分析显示, 在不同年龄段 (>45 岁及 <45 岁) 的急性心肌梗死患者血浆中的 ADAMTS13 水平都显著降低。在动物模型中, 也提出 ADAMTS13 对心梗后心肌损伤有改善作用, ADAMTS13 基

因敲除小鼠的心梗面积范围比正常小鼠明显更大, 而给予人重组 ADAMTS13 可减少心肌梗死面积。并且重组 ADAMTS13 治疗的小鼠浸润缺血心肌的中性粒细胞数量减少了 9 倍, 这表明 ADAMTS13 在心脏损伤期间具有强大的抗炎作用。以上数据显示, ADAMTS13 减少了小鼠的心肌缺血/再灌注损伤, 并表明重组 ADAMTS13 可能具有减轻心肌缺血、再灌注损伤的治疗价值。

### 3.4 肾脏病

慢性肾脏疾病 (CKD) 影响全球约 8-16% 的人群, 并经常进展为终末期肾脏疾病 (ESRD), 伴随相关的发病率和死亡率增加, 心血管疾病的发展可能会加剧。急性肾损伤 (AKI) 会降低 ADAMTS13 的表达, 从而导致进行性 CKD、微血管功能障碍、氧化应激、Nrf 2 蛋白活性抑制和肾脏组织病理性损伤。而在建立的 CKD 小鼠模型中, 同样观察到较高的 vWF 和较低的 ADAMTS13 水平, 重组 ADAMTS13 显著减轻了肾功能不全, 表现为 CKD 小鼠血尿素氮、血清肌酐、肾损伤分子-1 (Kidney injury molecule 1, KIM-1) 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 水平降低。此外, rhADAMTS13 减弱了转化生长因子 (TGF)- $\beta$  1/Smad3 的激活并改善微血管功能障碍, 同时抑制糖原合成酶激酶 (GSK) 3 $\beta$  亢进和上调 Nrf2 表达。重组 ADAMTS13 可预防 CKD 小鼠的肾萎缩、肾小球硬化、肾小管间质纤维化和肾功能障碍。

## 4. 结论

ADAMTS13 在疾病状态的作用已被广泛研究。关于在 TTP 患者中, 其活动水平已被建议终身定期监测用以预测复发。越来越多的国内外文献阐述了 ADAMTS13 在心肌缺血、脑血管疾病等与血栓形成相关疾病密不可分, 证实了这种酶在调节止血中的重要性, 以及它作为新疗法靶点的价值。ADAMTS13 在罕见病的传统背景之外的作用越来越受到重视, 拓宽了新疗法的范围, 为面临微血管血栓形成风险的更多疾病人群提供健康益处。

## 参考文献:

- [1]Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family[J]. Blood, 2001, 98 (6): 1662-1666.
- [2]Zheng X, Chung D, Takayama T K, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Biol Chem, 2001, 276 (44): 41059-41063.
- [3]Gerritsen H E, Robles R, Lämmle B, et al. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease[J]. Blood, 2001, 98 (6): 1654-1661.
- [4]Atiq F, O'Donnell J S. Novel functions for von Willebrand factor[J]. Blood, 2024, 144 (12): 1247-1256.
- [5]Lenting P J, Christophe O D, Denis C V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends[J]. Blood, 2015, 125 (13): 2019-2028.
- [6]Hrdinová J, D'Angelo S, Graça N, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers[J]. Haematologica, 2018, 103 (7): 1099-1109.
- [7]Kremer H J, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17020.

t	0.224	5.012	0.206	2.072	0.223	1.032
P	0.716	0.021	0.708	0.026	0.714	0.045

### 3 讨论

目前,乳腺癌已经成为威胁女性身心健康及生命安全的高发恶性肿瘤疾病。乳腺作为女性展现魅力及健康的重要器官,其完整性对于每位女性来说都是非常重要的。而一旦患上乳腺癌需要采取手术切除的方式来进行治疗,以获得良好的预后。但手术切除就预示着患者可能会缺失部分乳房,不仅会在外形美上造成影响,同时也会在心理上对患者造成极大的创伤,影响其生活质量。因此,在治疗乳腺癌的过程中,除了需考虑所要达到的预期效果,还要尽可能地保留乳房的生理功能及外观美感,从而提高患者的整体健康及生活质量,尤其是对于早期乳腺癌患者选择手术方式是关键。

随着治疗早期乳腺癌手术的不断发展和临床给予改良根治术及保乳手术最为常见。其中改良根治术则需要切除病变乳房组织、腋下淋巴结以及部分胸腔壁肌肉,该手术方式对患者造成的创伤较大,也可能在术后对患侧上肢功能造成

不良影响。而保乳手术则属于保守治疗的方案,在保留乳房基本外形的基础上,将患处组织进行切除,包括象限切除、区段切除及局部切除等<sup>[8,9]</sup>,同时伴随腋窝淋巴结清扫以及术后辅助放化疗。该手术方式对患者造成的创伤较小,也会减轻患者的心理负担;不仅可以增进患者手术后的整体美观效果,还能最大程度地保障患者的健康和生活品质<sup>[10]</sup>。从以上研究结果可看出,实施保乳手术治疗的观察组手术时间及住院时间均明显短于给予改良根治术的对照组,术中出血量、术后引流量均少于对照组,切口长度短于对照组,并发症发生率上低于对照组,乳房美容效果上高于对照组,生活质量各维度评分上高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

综上所述,对于早期乳腺癌患者符合保乳手术指征可尽量采取该手术方式进行治疗,能够达到理想的效果,同时也能保留乳房,达到外观美容效果,可赢得患者的满意,值得推广应用。

### 参考文献:

- [1]梁欣,刘维,荆海红.早期乳腺癌患者改良根治术与保乳手术治疗的效果及对患者术后生活质量的影响[J].实用癌症杂志,2021(5):793-795.
- [2]李海平,李江涛,刘薇.保乳手术和改良根治术治疗早期乳腺癌的效果比较[J].中国实用医刊,2021(19):35-38.
- [3]苗永民.比较乳腺癌保乳手术与改良根治术治疗早期乳腺癌的临床效果[J].世界最新医学信息文摘(电子版),2020(42):48-49.
- [4]李雪艳.对比分析保乳手术与改良根治术治疗早期乳腺癌的优势[J].东方药膳,2020(6):59.
- [5]林自宝,林同杰,张志民.保乳手术与改良根治术治疗早期乳腺癌患者的效果比较[J].中国民康医学,2023(12):124-127.
- [6]王康翰.保乳术与改良根治术治疗早期乳腺癌的疗效及对术后美观度的影响[J].医学美容,2023(16):111-114.
- [7]汪海泉,张宝东,曹马狄.改良根治术和保乳手术治疗早期乳腺癌的效果及对肿瘤标志物,美学评分的影响[J].临床医学研究与实践,2023(31):66-69.
- [8]郭强,侯晓克,马俊强.保乳与改良根治术治疗乳腺癌的临床效果和对患者生活质量的影响分析[J].家有孕宝,2020,2(11):157.
- [9]轩闻涛.对早期乳腺癌患者实施保乳手术与改良根治术的临床效果及复发率比较研究[J].引文版:医药卫生,2021(6):157-158.
- [10]孙金明,叶钢,刘威.保乳术与改良根治术对早期乳腺癌患者乳房美容效果与远期疗效的影响比较[J].世界最新医学信息文摘,2023(18):59-63,78.

### 上接第51页

- [8]Bonnez Q, Sakai K, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 and Non-ADAMTS13 Biomarkers in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura[J]. J Clin Med, 2023, 12(19).
  - [9]Levy G G, Nichols W C, Lian E C, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Nature, 2001, 413(6855):488-494.
  - [10]Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features[J]. Br J Haematol, 2008, 142(5):819-826.
  - [11]Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience[J]. PLoS One, 2010, 5(4):e10208.
  - [12]Rock G A, Shumak K H, Buskard N A, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group[J]. N Engl J Med, 1991, 325(6):393-397.
  - [13]Zheng X L, Vesely S K, Cataland S R, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(10):2496-2502.
  - [14]Scully M, Cataland S R, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura[J]. N Engl J Med, 2019, 380(4):335-346.
  - [15]Kremer H J, George J N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1653-1662.
- 通讯作者:金圣宇,男,1976.11.11,延边大学附属医院,血液内科主任,医学博士,出凝血方向。