

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0499

文章编号 1671-8852(2026)09-1263-05

ADAMTS4 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

Michael Mosebetsi Moleka¹ 刘华松^{1,2} 江万里¹

¹武汉大学人民医院胸外科 湖北 武汉 430060;

²湖北医药学院 湖北 十堰 442000

摘要 急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种危及生命的炎症性疾病,目前尚无针对性的特效药。含血小板反应蛋白结构域的解整合素样金属蛋白酶4(ADAMTS4)是一种关键的细胞外基质(ECM)降解酶,在肺泡屏障损伤以及炎症反应中发挥核心作用。该文就 ADAMTS4 调控 ALI/ARDS 病理生理过程及机制展开综述,以期 ADAMTS4 靶向药物的临床应用提供依据和参考,并为后续研究 ADAMTS4 调控 ALI/ARDS 提供方向。

关键词 ADAMTS4;急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;细胞外基质重塑;糖萼

中图分类号 R563

文献标志码 A

Research progress on ADAMTS4 in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome

Michael Mosebetsi Moleka¹, LIU Huasong^{1,2}, JIANG Wanli¹

¹Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;

²Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China

Abstract

Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) are life-threatening inflammatory conditions for which there is currently no targeted therapeutic agent. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS4) is a key extracellular matrix (ECM)-degrading enzyme that plays a central role in alveolar barrier injury and inflammatory responses. This review summarizes how ADAMTS4 regulates the pathophysiological mechanisms underlying ALI/ARDS, aiming to provide a scientific basis and reference for the clinical application of ADAMTS4-targeted therapies and to guide future research directions regarding ADAMTS4-mediated regulation of ALI/ARDS.

Key Words ADAMTS4; Acute Lung Injury; Acute Respiratory Distress Syndrome; Extracellular Matrix Remodeling; Glycocalyx

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由多种诱因引起的严重肺部炎症性疾病,

其共同特征为弥漫性肺泡上皮和毛细血管内皮损伤,导致非心源性肺水肿、气体交换障碍和顽固性低氧血症^[1]。尽管两者在临床表现上高度相似,

课题来源:湖北省自然科学基金资助项目(编号:2019CFB306)。

作者简介:Michael Mosebetsi Moleka,男,1997—,医学硕士生,主要从事肺癌食管癌相关研究,E-mail: 2024273020008@whu.edu.cn。

通信作者:江万里,E-mail: Jiang.wanli@qq.com。

ARDS 通常被视为 ALI 的严重表现形式。2012 年柏林定义中,ARDS 根据氧合指数被进一步分为轻度、中度、重度三种亚型^[2]。ARDS 的病死率仍然居高不下,轻度为 35%、中度为 40%、重度可达 45%^[3]。ALI/ARDS 发病原因复杂,包括严重感染(如肺炎和脓毒症)、创伤、胰腺炎、吸入性损伤等^[4]。其病理生理机制涵盖促炎细胞因子的异常激活、巨噬细胞和中性粒细胞的过度募集、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、肺泡上皮-内皮屏障功能破坏,以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑失衡^[1,5]。目前临床上主要依赖机械通气、体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等支持疗法,但尚无特异性药物治疗手段,靶向性治疗研究成为热点方向。

含有血小板反应蛋白结构域的解整合素样金属蛋白酶 4(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4, ADAMTS4)作为关键的 ECM 降解酶,参与 ALI/ARDS 的基质重塑、屏障破坏与炎症放大过程,展现出巨大的研究潜力与价值。该文就 ADAMTS4 在 ALI/ARDS 中的研究进展综述如下。

1 ADAMTS4 的生物学特性

ADAMTS4 是一种具有多重生物学功能的金属蛋白酶,属于 ADAMTS 家族的一员。其蛋白从氨基端至羧基端依次包含信号肽与前肽、锌依赖的金属蛋白酶催化结构域、解整合素样结构域、中央的血小板反应蛋白 1 型重复序列(thrombospondin type 1 repeat, TSR)、富半胱氨酸区与间隔区(spacer)等模块。富半胱氨酸区和间隔区表面的外位点决定了对底物的高亲和识别与加工效率,是高选择性抑制剂设计的重要位点^[6]。ADAMTS4 基因位于 1q23.3 染色体,该基因存在多转录本,提示组织与情境依赖性的翻译产物多样性。ADAMTS4 以前体酶形式合成,随后在反式高尔基网络由前蛋白转换酶(包含 furin、PACE4、PC5/6 等)切除前肽而被激活;多项研究^[7-8]证实其前肽上存在多个 furin 识别位点,去前肽是获得催化活性的必要步骤。在底物层面,ADAMTS4 特异降解大分子蛋白聚糖,如 ECM 中的多功能蛋白聚糖 versican。蛋白组学研究^[9-11]已证明多处由 ADAMTS1、ADAMTS4 和 ADAMTS5 介导的 versican 特异断裂位点;versican 裂解后会产生具有生物活性的片段,例

如 versikine,该片段在不同模型中表现出免疫调节与细胞命运调控的潜能。在调控层面,ADAMTS4 的活性受到组织金属蛋白酶抑制因子-3(tissue inhibitor of metalloproteinases-3, TIMP-3)的抑制, TIMP-3 与 ECM 结合,能够在富含蛋白聚糖的微环境实现局部化、持久化的负向调控^[12]。炎症刺激与抗病毒信号可以诱导 ADAMTS4 的表达上调,从而参与急性组织反应与重塑^[13-14]。

2 ADAMTS4 在 ALI/ARDS 中高表达

多项基础与临床研究表明,在 ALI 发生的早期,ADAMTS4 会被迅速诱导表达。以小鼠脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的 ARDS 模型为例,肺微血管内皮细胞在给药后约 6 h 即出现 ADAMTS4 蛋白显著上调,随后随时间逐渐回落;在人类 ARDS 患者的肺组织中,免疫染色显示血管内皮细胞的 ADAMTS4 表达高于对照组^[15]。在病毒性肺炎相关的 ALI 中,结合单细胞与空间转录组学,并辅以动物实验进一步发现,一类损伤反应型成纤维细胞(damage-responsive fibroblasts, DRFs)显著表达 ADAMTS4,并与肺功能恶化以及免疫病理加重相关^[13-14]。

3 ADAMTS4 与 ALI/ARDS 的关系

3.1 ADAMTS4 破坏 ALI/ARDS 的屏障 ECM 与覆盖在血管内皮细胞表面的糖萼共同构成肺泡-毛细血管屏障的基础框架。ECM 是由多种结构性和功能性大分子组成的三维网络,主要包括胶原蛋白、弹性蛋白、糖胺聚糖、蛋白聚糖以及多种糖蛋白(如纤维连接蛋白和层粘连蛋白)^[16]。ECM 不仅为细胞提供结构支撑,还通过与细胞表面的整合素等受体相互作用,参与细胞的黏附、迁移、增殖和分化等多种生命活动^[17]。在正常生理条件下,ECM 维持组织的结构完整性和功能稳态;而在病理状态(如炎症、纤维化、肿瘤)下,ECM 发生动态重塑,其降解或过度沉积均可能导致组织结构紊乱和功能障碍^[18]。糖萼(glycocalyx)是覆盖在哺乳动物细胞表面,特别是内皮细胞外侧的一层由糖蛋白、蛋白聚糖(如 syndecan 和 glypican)及其所携带的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAGs;包含肝素硫酸、硫酸软骨素和透明质酸等)组成的网状结构^[19]。其不仅作为细胞与外界环境之间的物理屏障,还在血管通透性调控、剪切应力感应、细胞黏附、炎症反应调控

和凝血系统平衡中发挥关键作用^[20]。在生理状态下,糖萼有助于维持内皮细胞屏障功能和血管稳态。然而,在急性炎症、脓毒症、缺血再灌注等病理条件下,糖萼会发生降解,释放出核心蛋白和GAG片段,这种损伤与内皮功能障碍、毛细血管渗漏、器官功能衰竭密切相关^[21]。

在ALI/ARDS过程中,ADAMTS4表达上调并优先降解ECM中的多功能蛋白聚糖versican,造成基质孔隙度增大,组织顺应性与黏弹性发生改变,可被细胞黏附受体识别的配体减少,固定趋化因子的位点也随之丢失或重新分布^[9-11,13-14,22-23]。这些改变导致两方面的结果:其一,在物理层面上,基质网架变稀疏、孔道变宽,白细胞更容易通过增大的孔隙穿过内皮;其二,在信号层面上,内皮细胞与基底膜的锚定减弱,整合素介导的黏附与由外向内信号下降,触发FAK/Src与RhoA-ROCK轴向收缩型表型偏移,肌动蛋白-肌球蛋白张力上升,细胞间隙增大,细胞-细胞连接趋于松动。同时,由于核心蛋白与糖胺聚糖链的剪切,糖萼变薄甚至脱落,内皮细胞表面的电荷屏障与空间筛选功能下降,内皮对剪切力的感知与内源性扩血管信号减弱。上述过程彼此叠加并相互放大,最终表现为毛细血管通透性显著升高,血浆水分与蛋白更易外渗,形成肺间质与肺泡水肿,造成气体交换障碍^[15,22-23]。在体内与体外模型中,抑制或沉默ADAMTS4可以降低内皮通透性,部分保留糖萼表型,并在一定程度上恢复基质-细胞黏附信号的稳定性^[15]。在人群研究中,反映糖萼脱落的生物标志物(如syndecan-1)与疾病严重程度和不良结局呈正相关,提示ADAMTS4介导的ECM重塑与糖萼受损是促进屏障破坏与肺水肿的关键机制^[24-26]。

3.2 ADAMTS4促进ALI/ARDS的炎症反应 多项研究表明,ADAMTS4在ALI/ARDS中具有炎症放大效应。在上游机制层面,IL-1、TNF- α 、IL-6以及NF- κ B信号可上调ADAMTS4;在炎症早期,内皮细胞亦快速诱导该酶表达^[15]。在病毒性肺炎相关的ALI中,DRFs大量分泌ADAMTS4,裂解versican,重塑ECM对趋化因子的固定与定点释放,从而在内皮表面形成陡峭而持久的梯度,推动效应淋巴细胞与髓系细胞的黏附、定向迁移与跨越^[13-15,23]。其次,versican被裂解后会生成具有生物活性的片段(如versikine)。这些片段可作为危险信号,促使免疫细胞与内皮细胞上调黏附分子并分泌促炎介质,进一步放大大局部炎症级联反应并延长炎

症持续时间^[9-11]。此外,天然免疫信号通路(如TRIF与I型干扰素)能够诱导巨噬细胞与基质细胞中versican的上调,为ADAMTS4的降解作用提供充足底物,并与DRFs的ADAMTS4活化共同构成正反馈回路,使炎症与组织损伤呈自我强化趋势^[14,25]。在功能验证层面,动物模型研究^[13]显示降低ADAMTS4的活性能够改善肺顺应性与氧合指数,减轻组织损伤,并提高存活率,提示其在治疗靶点上的潜在价值。综上,ADAMTS4将ECM重塑与免疫细胞交互耦合在一起,从而进一步推动ALI/ARDS的免疫病理研究进展。

4 靶向ADAMTS4治疗ALI/ARDS

4.1 内源性抑制剂 TIMP-3是ADAMTS4的主要内源性抑制因子,它能够强效抑制其降解versican的活性^[12,27]。在底物富集时,TIMP-3对ADAMTS4的抑制进一步增强,这提示在富蛋白聚糖微环境中TIMP-3可获得更强的药物效应^[28]。基于结构与机制的研究已证明,经过位点突变的N-TIMP-3变体可以提升对ADAMTS4和ADAMTS5的选择性与效力,并且与酶的催化域产生更稳定的相互作用;在软骨外植体与细胞模型中,这些变体有效抑制versican的降解。为推进TIMP-3的体内应用,当前蛋白工程的研究重点在于优化其药物代谢动力学与组织分布^[29-31]。

4.2 小分子化合物 白桦酸是来源明确的五环三萜化合物,具有抗炎与免疫调节活性。多项研究^[32-34]显示,白桦酸能够限制NLRP3炎性小体的激活,抑制IL-1 β 成熟与分泌,并抑制NF- κ B相关的促炎级联信号,同时减少基质降解因子表达。在骨关节炎与相关炎症模型中,白桦酸或同属三萜骨架的近缘化合物可下调与基质降解相关的酶类表达,涵盖基质金属蛋白酶以及ADAMTS4与ADAMTS5,从而减轻组织破坏^[32,34]。目前对白桦酸直接抑制ADAMTS4的证据仍然有限,现有数据更支持其通过“ADAMTS4-versican-炎症”轴减轻NLRP3介导的炎症,未来仍需在肺内皮与DRFs中开展验证与肺部递送的药物代谢动力学与安全性评估^[32-34]。

5 总结与展望

ADAMTS4通过裂解versican,导致ECM重塑、屏障破坏,进而引发炎症放大反应,是ALI/

ARDS 早期病程中的关键节点。因此深入研究 ADAMTS4 在 ALI/ARDS 中的作用机制及靶向药物,对后续指导 ALI/ARDS 的临床干预措施及研究具有重大的意义。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] LIU H Q, DONG J L, XU C L, et al. Acute lung injury: Pathogenesis and treatment[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 926.
- [2] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [3] BELLANI G, LAFFEY JG, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [4] ZHENG J J, LI Y, KONG X B, et al. Exploring immune-related pathogenesis in lung injury: Providing new insights into ALI/ARDS[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116773.
- [5] ZHOU K H, QIN Q Q, LU J Y. Pathophysiological mechanisms of ARDS: A narrative review from molecular to organ-level perspectives[J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 54.
- [6] SANTAMARIA S, YAMAMOTO K, TERAZ-OROSZ A, et al. Exosites in hypervariable loops of ADAMTS spacer domains control substrate recognition and proteolysis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10914.
- [7] ROSE K W J, APTE S S, AUF DEM KELLER U, et al. Regulation of ADAMTS proteases: Transcriptional, post-transcriptional, and post-translational control mechanisms[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 701959.
- [8] WANG P, TORTORELLA M, ENGLAND K, et al. Proprotein convertase furin interacts with and cleaves pro-ADAMTS4 (aggrecanase-1) in the trans-Golgi network[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(15): 15434-15440.
- [9] MARTIN D R, SANTAMARIA S, KOCH C D, et al. Identification of novel ADAMTS1, ADAMTS4 and ADAMTS5 cleavage sites in versican using a label-free quantitative proteomics approach[J]. *J Proteom*, 2021, 249: 104358.
- [10] MCCULLOCH D R, NELSON C M, DIXON L J, et al. ADAMTS metalloproteases generate active versican fragments that regulate interdigital web regression[J]. *Dev Cell*, 2009, 17(5): 687-698.
- [11] WATANABE H. Versican and versikine: The dynamics of the extracellular matrix[J]. *Proteoglycan Res*, 2023, 1(4): e13.
- [12] BETTS J H J, WILLIAMS A, CHEN Y, et al. Mechanisms of TIMP-3 accumulation and pathogenesis in extracellular matrix remodeling[J]. *Mol Vis*, 2024, 30: 74.
- [13] BOYD D F, ALLEN E K, RANDOLPH A G, et al. Exuberant fibroblast activity compromises lung function via ADAMTS4[J]. *Nature*, 2020, 587(7834): 466-471.
- [14] CHANG M Y, CHAN C K, BRUNE J E, et al. Regulation of versican expression in macrophages is mediated by canonical type I interferon signaling via ISGF3[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 327(5): C1274-C1288.
- [15] KONDA M, KITABATAKE M, YASHIRO Y, et al. ADAMTS-4 exacerbates vascular endothelial injury in ARDS[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16230.
- [16] PIPERIGKOU Z, MANGANI S, KOLETIS NE, et al. Principal mechanisms of extracellular matrix-mediated cell-cell communication in physiological and tumor microenvironments[J]. *FEBS J*, 2026, 293(1): 26-41.
- [17] ZHAO T, HUANG Y, ZHU J F, et al. Extracellular matrix signaling cues: Biological functions, diseases, and therapeutic targets[J]. *MedComm*, 2025, 6(8): e70281.
- [18] DAY Z I, ROBERTS-THOMSON S, NOURI Y J, et al. Defining the extracellular matrix for targeted immunotherapy in adult and pediatric brain cancer[J]. *NPJ Precis Onc*, 2025, 9: 184.
- [19] SHI S M, SUH R J, SHON D J, et al. Glycocalyx dysregulation impairs blood-brain barrier in ageing and disease[J]. *Nature*, 2025, 639(8056): 985-994.
- [20] IBA T, KURISU T, WADA H, et al. Role of the endothelial glycocalyx in the Starling principle-fluid dynamics and pathophysiological implications in sepsis[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 36.
- [21] ČURKO-COFEK B, JENKO M, TALESKA STUPIČA G, et al. The crucial triad: Endothelial glycocalyx, oxidative stress, and inflammation in cardiac surgery-exploring the molecular connections[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 10891.
- [22] AL-HUSINAT L, AZZAM S, AL SHARIE S, et al. Effects of mechanical ventilation on the interstitial extracellular matrix in healthy lungs and lungs affected by acute respiratory distress syndrome: A narrative review

- [J]. Crit Care, 2024, 28(1): 165.
- [23] WIGHT T N, KANG I, EVANKO S P, et al. Versican—A critical extracellular matrix regulator of immunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2020, 11: 512.
- [24] MURPHY L S, WICKERSHAM N, MCNEIL J B, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 102.
- [25] SMART L, BOSIO E, MACDONALD S P J, et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan[J]. J Crit Care, 2018, 47: 93-98.
- [26] BENATTI M N, FABRO A T, MIRANDA C H. Endothelial glycocalyx shedding in the acute respiratory distress syndrome after flu syndrome[J]. J Intensive Care, 2020, 8: 72.
- [27] KASHIWAGI M, TORTORELLA M, NAGASE H, et al. TIMP-3 is a potent inhibitor of aggrecanase 1 (ADAM-TS4) and aggrecanase 2 (ADAM-TS5)[J]. J Biol Chem, 2001, 276(16): 12501-12504.
- [28] WAYNE G J, DENG S J, AMOUR A, et al. TIMP-3 inhibition of ADAMTS-4 is enhanced in the presence of aggrecan[J]. J Biol Chem, 2007, 282: 20999-21009.
- [29] LIM N H, KASHIWAGI M, VISSE R, et al. Reactive-site mutants of N-TIMP-3 that selectively inhibit ADAMTS-4 and ADAMTS-5: Biological and structural implications[J]. Biochem J, 2010, 431(1): 113-122.
- [30] TROEBERG L, FUSHIMI K, KHOKHA R, et al. The C-terminal domains of ADAMTS-4/-5 enhance inhibition by N-TIMP-3[J]. Biochem J, 2009, 421: 443-452.
- [31] DOHERTY C M, VISSE R, DINAKARPANDIAN D, et al. Engineered tissue inhibitor of metalloproteinases-3 variants resistant to endocytosis have prolonged chondroprotective activity[J]. J Biol Chem, 2016, 291(42): 22160-22172.
- [32] LIU B, WU Y L, LIANG T, et al. Betulinic acid attenuates osteoarthritis *via* limiting NLRP3 inflammasome activation to decrease interleukin-1 β maturation and secretion[J]. Mediat Inflamm, 2023, 2023(1): 3706421.
- [33] TANG X H, ZENG T R, DENG W Y, et al. Gut microbe-derived betulinic acid alleviates sepsis-induced acute liver injury by inhibiting macrophage NLRP3 inflammasome in mice[J]. mBio, 2025, 16(3): e0302024.
- [34] RA H J, LEE T, KIM H, et al. Betulin suppresses IL-1 β -induced gene expression of MMP-1, MMP-13, ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in rabbit chondrocytes [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21: 19-26.

(2025-05-16 收稿)
编辑 沈建国