

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.16.011

ADAMTS-1 在酒精性心肌病大鼠心室重构中的作用研究*

李俭强 薛竞宜 郭 宏 谢华宁 赵继义 李为民[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:观察含凝血酶敏感蛋白序列的解整合素-金属蛋白酶-1(ADAMTS-1)在酒精性心肌病(ACM)大鼠心室肌中的表达变化及其与心室重构的关系。**方法:**将50只健康雄性Wistar大鼠随机分为对照组(n=20)和ACM组(n=30)。ACM组大鼠第1周每天给予10%酒精随意饮用,60%酒精灌胃1次(5 mL/kg);第2周每天给予10%酒精随意饮用,60%酒精灌胃2次(10 mL/kg);第3周~16周每天给予20%酒精随意饮用,60%酒精灌胃2次(15 mL/kg),第17周~6个月每天给予30%酒精随意饮用,60%酒精灌胃2次(15 mL/kg)。对照组大鼠采用普通水随意饮用,以同样方式给予普通水灌胃。实验开始前及6个月时超声心动图检测左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期直径(LVEDD)和短轴缩短率(FS)。6个月后处死动物,光镜下观察心肌病理组织学改变;Masson染色检测心肌胶原分布及胶原容积分数(CVF);TUNEL法检测心肌细胞凋亡。免疫组化法测定心室肌中ADAMTS-1及其底物多配体蛋白聚糖-4(Syndecan-4)的蛋白含量。**结果:**与对照组相比,ACM组大鼠LVEF($P<0.01$)及FS($P<0.05$)明显降低,而LVEDD显著增加($P<0.05$);心肌细胞肥大,排列紊乱,部分心肌细胞脂肪变性;心肌纤维断裂、溶解;心肌间质血管扩张充血,胞外间隙明显增宽,纤维组织增生,炎性细胞浸润;CVF及凋亡指数显著增加($P<0.01$);ADAMTS-1及Syndecan-4蛋白表达显著上调($P<0.05$)。**结论:**ADAMTS-1在ACM心肌中表达明显增多,可能通过水解释放Syndecan-4,促进ECM重塑、心肌纤维化及细胞凋亡,参与ACM心室重构过程。

关键词:含凝血酶敏感蛋白序列的解整合素-金属蛋白酶;多配体蛋白聚糖-4;酒精性心肌病;心室重构

中图分类号:R-33;R542.2 **文献标识码:**A **文章编号** 1673-6273(2018)16-3052-05

Role of ADAMTS-1 in the Ventricular Remodeling of Rats with Alcoholic Cardiomyopathy*

LI Jian-qiang, XUE Jing-yi, GUO Hong, XIE Hua-ning, ZHAO Ji-yi, LI Wei-min[△]

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-1 (ADAMTS-1) and its impacts on the ventricular remodeling in rats with alcoholic cardiomyopathy (ACM). **Methods:** Fifty healthy Wistar rats were randomly divided into the control group (n=20) and the ACM group (n=30). Rats in the ACM group were given 10% alcohol ad libitum as the drinking water and 60% alcohol (5 mL·kg⁻¹ once per day) by intragastric administration in the first week; 10% alcohol ad libitum as the drinking water and 60% alcohol (10 mL·kg⁻¹ twice per day) by intragastric administration in the second week; 20% alcohol ad libitum as the drinking water and 60% alcohol (15 mL·kg⁻¹ twice per day) by intragastric administration from week 3 to week 16; and 30% alcohol ad libitum as the drinking water and 60% alcohol (15 mL·kg⁻¹ twice per day) by intragastric administration from week 17 to month 6. Animals in the control group received purified drinking water in the same regimen with alcohol treatment. Before and 6 months after initiating the study, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and fractional shortening (FS) were assessed by echocardiography. Histopathology of myocardium was examined with light microscopy; collagen volume fraction (CVF) and apoptotic index were analyzed by Masson staining and TUNEL assay, respectively; and protein expressions of ADAMTS-1 and syndecan-4 were analyzed using immunohistochemistry. **Results:** Following 6 months of alcohol feeding, compared with the control group, the LVEF and FS overtly reduced in the ACM group ($P<0.01$ for LVEF and $P<0.05$ for FS), whereas LVEDD was increased ($P<0.05$). In the ACM group, the cardiomyocyte hypertrophy, disorganized cellular arrangement, adipose degeneration, myocardial fiber fracture and myolysis, interstitial vascular dilatation and congestion, extracellular space widening, fibrous proliferation, and inflammatory cell infiltration were observed by light microscopy. In addition, the CVF and apoptotic index were increased dramatically ($P<0.01$ for both). The protein levels of ADAMTS-1 and Syndecan-4 were higher in the ACM group than those in the control group ($P<0.05$ for both). **Conclusions:** ADAMTS-1 is over-expressed in ACM and may mediate the ventricular remodeling by

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研项目(2013027);黑龙江省博士后资助项目(LBH-Z12192)

作者简介:李俭强(1978-),男,博士研究生,主要研究方向:酒精性心肌病,E-mail: betterbetterman@126.com

[△] 通讯作者:李为民(1949-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:冠心病、心力衰竭,E-mail: liweimin_2009@163.com,电话:13904616526

(收稿日期:2018-07-05 接受日期:2018-07-25)

degrading Syndecan-4, including ECM remodeling, myocardial fibrosis and apoptosis.

Key words: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-1 (ADAMTS-1); Syndecan-4; Alcoholic cardiomyopathy; Ventricular remodeling

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R542.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)16-3052-05

前言

酒精性心肌病(Alcoholic cardiomyopathy, ACM)是长期大量酒精摄入引起的心肌病变。随着社会酒文化盛行,其发病率呈上升趋势,已成为严重的医学和社会问题^[1]。研究表明 ACM 发生发展的基本机制是心室重构,可导致心脏扩大、心律失常和心功能恶化,逆转心室重构是治疗 ACM 的关键环节^[2,3]。

金属蛋白酶家族通过调控细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM)降解,参与心室重构过程^[4]。含凝血酶敏感蛋白序列的解整合素-金属蛋白酶(A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs, ADAMTS)同时具有解整合素和金属蛋白酶活性,广泛存在于哺乳动物的各种组织器官内,在蛋白质水解、细胞融合及信号转导等方面发挥重要作用^[5]。ADAMTS-1 是 ADAMTS 家族的第一个成员,具有多聚蛋白聚糖酶和多能蛋白聚糖酶活性,通过降解蛋白多糖介导 ECM 降解过程,可能是 ACM 发生心室重构的主要机制^[6,7]。

本研究采用长期酒精灌胃及自由饮的方法建立 ACM 大鼠模型。通过形态学、免疫组织化学及超声心动图等手段,观察 ADAMTS-1 及其底物多配体蛋白聚糖-4(Syndecan-4)在 ACM 大鼠心室肌中的表达变化及其与心室重构的关系,以期防治 ACM 心室重构提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

Wistar 大鼠购自哈尔滨医科大学第一临床医学院实验动物中心;酒精购自山东广源医药酒精有限公司;1%戊巴比妥钠购自上海西唐生物科技有限公司;Masson 三色染色试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司;凋亡检测试剂盒、DAB 显色试剂盒及羊抗兔二步法检测试剂盒购自北京中山金桥生物技术有限公司;ADAMTS-1 及 Syndecan-4 兔抗大鼠多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;Beta-actin 单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记二抗购自哈尔滨海基生物科技有限公司;光学显微镜购自日本 Olympus 公司;彩色多普勒超声诊断仪购自荷兰 Philips 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 50 只体重 240~330 g 健康雄性 Wistar 大鼠适应性饲养 1 周后编号,随机抽取 30 只作为 ACM 组,剩余 20 只作为对照组。

1.2.2 模型制备 ACM 组大鼠第 1 周每天给予 10%酒精随意饮用,60%酒精(5 mL/kg)灌胃 1 次;第 2 周每天给予 10%酒精随意饮用,60%酒精(10 mL/kg)灌胃 2 次;第 3 周~16 周每天给予 20%酒精随意饮用,60%酒精 (15 mL/kg) 灌胃 2 次;第 17 周~6 个月每天给予 30%酒精随意饮用,60%酒精(15 mL/kg)灌胃 2 次。对照组大鼠采用普通水随意饮用,以同样计算方式给

予普通水灌胃。

1.2.3 超声心动图检查 实验开始前和 6 个月时,每组随机抽取 8 只大鼠行超声心动图检查。腹腔注射 1%戊巴比妥钠(40 mg/kg) 麻醉后取仰卧位,心前区备皮,行超声心动图检查(Philips SONOS-7500,探头频率 8.0 MHz)。超声探头轻触心前区,取胸骨旁左心室长轴及短轴切面,分别测定以下指标:左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)及短轴缩短率(Fractional shortening, FS)。所有测量值取 3 次心动周期测量的平均值。

1.2.4 病理组织学检测 动物处死后迅速分离左心室,用锋利刀片沿左心室正中横切,取约 0.5 cm×0.5 cm 大小左心室游离壁组织,放入预冷 4%多聚甲醛固定;经无水乙醇脱水、二甲苯透明;入蜡、包埋、切片(5 μm)、烘片后备用。行 HE 染色、Masson 染色及胶原容积分数(Collagen volume fraction, CVF)测定,应用末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TdT-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)检测大鼠心室肌细胞凋亡情况。

1.2.5 免疫组织化学测定 采用链霉素抗生物素-过氧化酶法(SP 法)行 ADAMTS-1 及 Syndecan-4 的免疫组织化学染色。组织切片、脱蜡至水;3% H_2O_2 甲醇溶液孵育 5 min,阻断内源性过氧化物酶;枸橼酸钠缓冲液(pH=6.0)进行抗原修复,室温冷却;滴加 5%山羊血清封闭液,室温孵育 10 min,倾去血清;滴加 1:50~1:500 一抗工作液(不同抗体稀释浓度不同),置于湿盒 4℃过夜;滴加生物素标记二抗工作液,室温孵育 15 min;滴加辣根过氧化物酶标记链霉卵白素工作液,室温孵育 15 min;DAB 溶液显色;蒸馏水冲洗、复染、脱水、封片。用计算机病理图像分析系统的组化分析模块进行图像分析,每个标本取 1 张切片,每个切片选择 5 个视野,计算每个视野目标蛋白积分光密度(Integrated optical density, IOD)值,取均值作为目标蛋白的相对含量。

1.3 统计学分析

数据以均数±标准差表示,采用 SPSS23.0 统计软件分析。两组间计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠的一般状况

对照组大鼠一般状态良好,皮毛光滑,鼻尖干爽,行动灵活,进食饮水正常,体重逐渐增加,3 只死亡(2 只由于灌胃操作不当,1 只不明原因死亡)。ACM 组大鼠精神萎靡、嗜睡,毛色晦暗、稀疏,鼻尖潮红,进食少,行动迟缓,体重增加缓慢,9 只死亡(灌胃操作不当死亡 6 只,3 只不明原因死亡)。

2.2 两组大鼠的超声心动图检查结果

6 个月后, 与对照组相比,ACM 组 LVEDD 显著增加,而 降,见表 1。
LVEF 和 FS 值明显下降, 提示 ACM 组大鼠心室功能明显下

表 1 超声心动图检查结果

Table 1 Changes of cardiac function by echocardiography

Groups	LVEF (%)	FS (%)	LVEDD (mm)
Control(n=8)			
Baseline	73.6± 5.1	52.6± 5.8	5.2± 0.5
At 6 months	71.4± 6.3	51.8± 5.5	5.6± 0.6
ACM(n=8)			
Baseline	74.9± 5.9	51.4± 6.3	5.3± 0.6
At 6 months	44.5± 7.0 ^{***}	39.6± 10.4 ^{**}	7.2± 1.5 ^{***}

Note: compared with the baseline, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$; compared with the control group, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$. ACM: alcoholic cardiomyopathy; FS: fractional shortening; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction.

2.3 两组大鼠的病理组织学检测结果

2.3.1 光镜结果 光镜所见(HE 染色, 见图 1):对照组心肌细胞大小正常,细胞排列规则,胞质均匀,无细胞间质充血及炎细胞浸润,各结构均正常。ACM 组心肌细胞肥大,排列紊乱,部分心肌细胞脂肪变性;心肌纤维断裂、溶解;心肌间质血管扩张充血,胞外间隙明显增宽,纤维组织增生,炎性细胞浸润。上述病理形态学变化表明酒精已对心肌细胞造成损害。

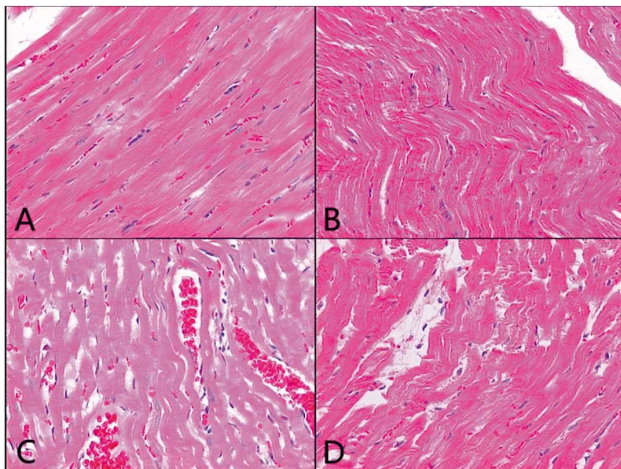


图 1 光镜下心肌结构(HE 染色,200×)

Fig.1 Structure of myocardium under light microscopy (HE, 200×)

Note: Control group (A); ACM group (B, C, and D).

2.3.2 Masson 染色及 CVF 值 与对照组相比,ACM 组胶原纤维明显增多(见图 2),CVF 显著增加($15.49 \pm 3.60\%$ 比 $5.46 \pm 1.67\%$, $P<0.01$)。

2.3.3 心肌细胞凋亡及凋亡指数 对照组心肌偶见 TUNEL 阳性细胞,而 ACM 组 TUNEL 阳性细胞明显增多(见图 3),凋亡指数显著增加($17.7 \pm 6.25\%$ 比 $2.98 \pm 1.82\%$, $P<0.01$)。

2.4 两组大鼠心肌组织的 ADAMTS-1 及 Syndecan-4 蛋白表达比较

免疫组化结果显示:在两组大鼠心肌组织中,ADAMTS-1 及 Syndecan-4 呈棕黄色表达,ADAMTS-1 主要表达在细胞核和细胞浆,而 Syndecan-4 主要表达在细胞浆。与对照组相比,

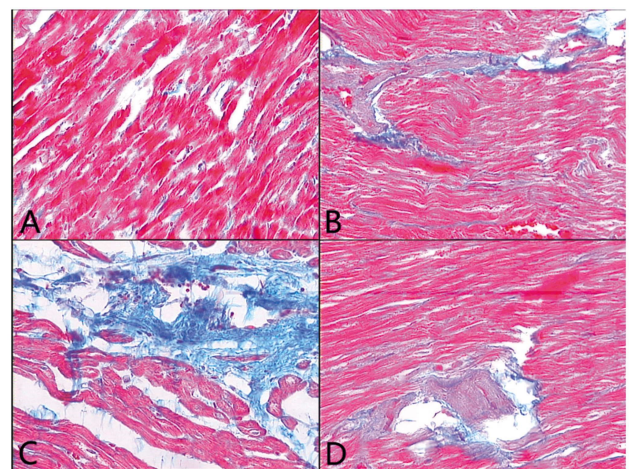


图 2 Masson 染色结果(200×)

Fig.2 Masson trichrome staining (200×)

Note: Control group (A); ACM group (B, C, and D). The Masson staining colored cardiomyocytes red and collagen fibers blue.

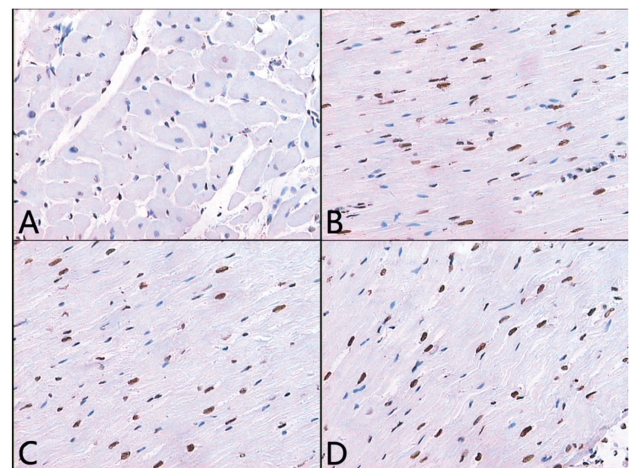


图 3 TUNEL 染色结果(200×)

Fig.3 Detection of apoptotic cells by TUNEL assay (200×)

Note: Control group (A); ACM group (B, C, and D). TUNEL-positive nuclei were labeled in brown, whereas TUNEL-negative nuclei were labeled in blue.

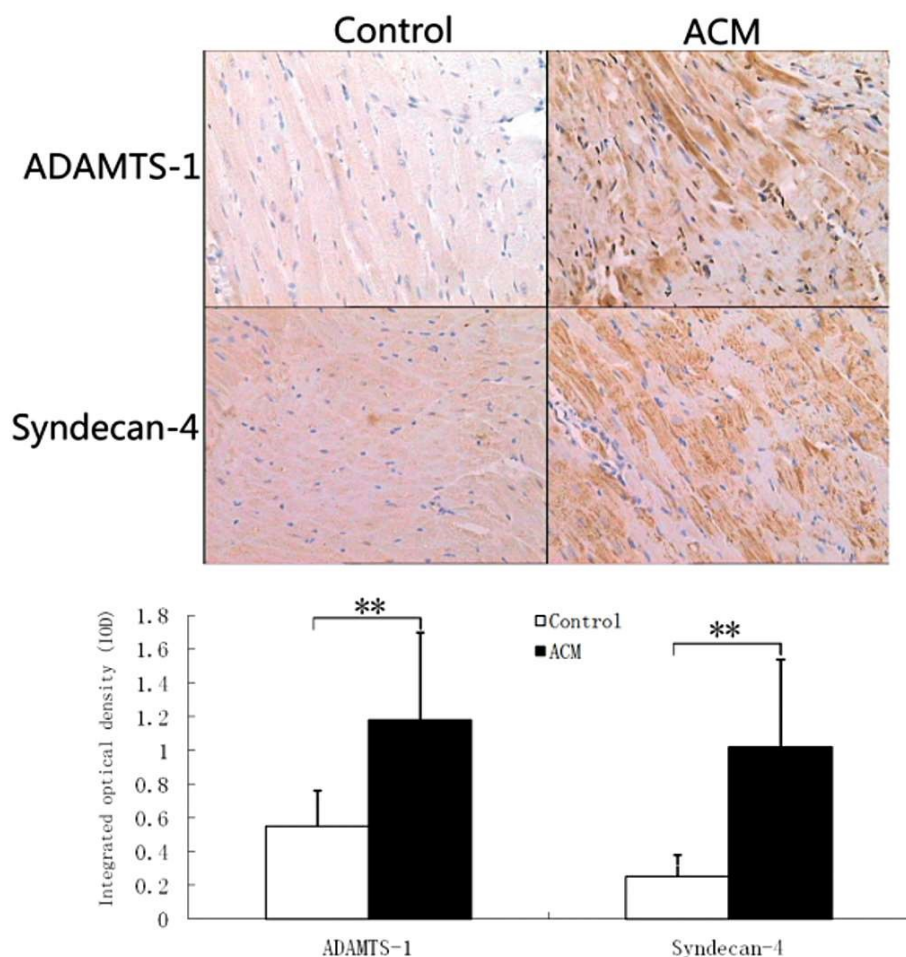


图4 ADAMTS-1 及 Syndecan-4 的免疫组化检测结果(IOD 值)

Fig.4 Protein expression of ADAMTS-1 and Syndecan-4 by Immunohistochemistry (IOD)

Note: compared with the control group, ** $P < 0.01$.

ACM 组 ADAMTS-1 及 Syndecan-4 蛋白表达明显增多(见图4)。

3 讨论

随着对 ACM 发病机制研究的逐渐深入,心室重构被认为是 ACM 发生发展的重要环节。尽管 ACM 心室重构的确切机制目前仍不清楚,但越来越多的证据表明金属蛋白酶家族是影响 ACM 发生心室重构的重要因素^[8]。ADAMTS-1 是 ADAMTS 家族的第一个成员,同时具有解整合素和金属蛋白酶活性,可以分泌到 ECM,并与之结合,参与调节 ECM 的降解、细胞-ECM 粘附和组织器官重构^[9]。

ADAMTS-1 具有多聚蛋白聚糖酶和多能蛋白聚糖酶活性,主要由 C 端金属蛋白酶结构域与 ECM 结合,通过降解蛋白多糖参与 ECM 重构。Gao 等^[10]发现 ADAMTS-1 在主动脉夹层患者及动物模型中表达均上调,通过降解动脉血管中的多能蛋白聚糖等 ECM 成分促进主动脉夹层的发生。Lee 等^[11]证实 ADAMTS-1 在急性心肌梗死患者动脉硬化斑块中表达明显增加,参与血管 ECM 重构。Stankunas 等^[12]报道过表达 ADAMTS-1 通过降解心肌胶质,破坏肌小梁生长的微环境,导致肌小梁生成受阻,促进心脏 ECM 重塑。此外,ADAMTS-1 含解整合素样结构域,具有解整合素活性,可通过与整合素结合导致心肌细胞与周围 ECM 脱离,破坏细胞生存的周边环境,引

起细胞滑移、凋亡,导致心腔扩大和心功能下降。Strand 等^[13]证实 ADAMTS-1 可作用于 Syndecan-4 的糖胺聚糖链与核心蛋白结合处并将其切断,水解释放 Syndecan-4 的胞外段。该胞外段具有可溶性,可与各种生长因子及蛋白酶相结合,调控细胞间粘附和迁移,介导心脏 ECM 重塑^[14]。本研究采用酒精灌胃及自由饮的方法成功建立了 ACM 大鼠模型,超声心动图及病理组织学检查结果显示与对照组大鼠相比,ACM 组大鼠心脏结构和功能发生显著变化,包括肌溶解、心肌纤维化、心腔扩大以及射血分数降低等。同时,ACM 组大鼠心室肌中 ADAMTS-1 及其作用底物 Syndecan-4 的表达均显著增加,提示 ADAMTS-1 可能通过水解 Syndecan-4,参与 ACM 心室重构的病理过程。脂多糖和 TNF- α 等炎症刺激因子可诱导内皮细胞表达 ADAMTS-1。长期大量摄入酒精引起 TNF- α 表达上调^[15],这可能是 ACM 中 ADAMTS-1 表达上调的主要机制。

心肌纤维化是 ACM 心室重构的重要组成部分。申锬等^[16]报道在急、慢性柯萨奇病毒 B3 感染心肌炎小鼠心肌组织中,ADAMTS-1 mRNA 和蛋白表达水平显著上调,其在慢性心肌炎中升高更为明显,且 ADAMTS-1 mRNA 表达水平与心肌 CVF 呈正相关,推测 ADAMTS-1 可能通过调节胶原代谢参与了心肌纤维化的发生发展。Hong 等^[17]在心肌细胞体外实验中发现 ADAMTS-1 是调节酒精所致心肌细胞纤维化的重要金属

蛋白酶,主要通过 FoxO1-sestrin3-AMPK 信号转导通路实现。Toba 等^[18]同样证实 ADAMTS1 是高龄所致心肌纤维化的重要调节蛋白酶。与上述结论相反,Guo 等^[19]在慢性柯萨奇病毒 B3 感染心肌炎小鼠心肌组织中发现 ADAMTS-1 蛋白表达水平显著下调,给予卡托普利干预后则显著上调,ADAMTS-1 蛋白表达水平与心肌 CVF 呈反相关,具有抗纤维化的作用。本研究中,ACM 组心肌纤维化明显,CVF 显著升高,但由于导致 ACM 发生纤维化的原因较多,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、氧化应激及炎症因子等,ADAMTS-1 在 ACM 心肌纤维化中起何种作用及程度仍有待进一步证实。

目前,关于 ADAMTS-1 对细胞凋亡作用的报道较少。理论上,ADAMTS-1 过度表达会降解大量多聚蛋白聚糖和多能蛋白聚糖,导致细胞与 ECM 脱离,细胞周边环境被破坏,引起细胞凋亡。有学者认为^[20]多能蛋白聚糖降解导致 ECM 结构破坏是细胞凋亡发生的先决条件。此外,ADAMTS-1 也可通过与整合素结合,打乱细胞与 ECM 之间的联系,促进细胞凋亡发生。本研究中,ACM 组凋亡细胞明显增多,这可能与 ADAMTS-1 过度表达有一定关系。

综上所述,由于炎症因子刺激,ADAMTS-1 在 ACM 心肌中表达明显增多,可能通过水解释放 Syndecan-4,促进 ECM 重塑、心肌纤维化及细胞凋亡,参与 ACM 心室重构过程。因此,抑制 ADAMTS-1 活性或减少其基因转录可能成为防治 ACM 心室重构的新靶点。

参考文献 (References)

- [1] Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known[J]. Eur J Intern Med, 2017, 43: 1-5
- [2] Hung CL, Chang SC, Chang SH, et al. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes and alcohol consumption are associated with asymptomatic cardiac remodeling and subclinical systolic dysfunction in large community-dwelling Asians [J]. Alcohol, 2017, 52(6): 638-646
- [3] Gao Yan-hui, Chen Yan-jun, Liu Guang-zhong, et al. The changes of myocardial UCP2 expression and energy metabolism in alcoholic cardiomyopathy rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13 (19): 3637-3640
- [4] DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, et al. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147: 75-100
- [5] Dancevic CM, McCulloch DR, Ward AC. The ADAMTS hyaluronanase family: biological insights from diverse species [J]. Biochem J, 2016, 473(14): 2011-2022
- [6] Kelwick R, Desanlis I, Wheeler GN, et al. The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family[J]. Genome Biol, 2015, 16(1): 113-129
- [7] Pehlivan S, Gurses MS, Ural MN, et al. The role of ADAMTS1 and versican in human myocardial infarction: a postmortem study[J]. Lab Med, 2016, 47(3): 205-212
- [8] Lindsey ML, Iyer RP, Jung M, et al. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 91: 134-140
- [9] Zhang P, Shen M, Fernandez-Patron C, et al. ADAMs family and relatives in cardiovascular physiology and pathology [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 93: 186-199
- [10] Gao Y, Wu W, Yu C, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 1 (ADAMTS1) expression increases in acute aortic dissection[J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(1): 59-67
- [11] Lee CW, Hwang I, Park CS, et al. Comparison of ADAMTS-1, -4 and -5 expression in culprit plaques between acute myocardial infarction and stable angina[J]. J Clin Pathol, 2011, 64(5): 399-404
- [12] 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
- [13] Strand ME, Aronsen JM, Braathen B, et al. Shedding of syndecan-4 promotes immune cell recruitment and mitigates cardiac dysfunction after lipopolysaccharide challenge in mice [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 88: 133-144
- [14] Herum KM, Lunde IG, Skrbic B, et al. Syndecan-4 is a key determinant of collagen cross-linking and passive myocardial stiffness in the pressure-overloaded heart [J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(2): 217-226
- [15] Obad A, Peeran A, Little JJ, et al. Alcohol-mediated organ damages: heart and brain[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 81
- [16] Shen E, Chen RZ, Yang YZ, et al. Association between myocardial ADAMTS-1 expression and myocardial fibrosis in a murine model of viral myocarditis [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2007, 35 (9): 854-858
- [17] Hong-Brown LQ, Brown CR, Navaratnarajah M, et al. Adamts1 mediates ethanol-induced alterations in collagen and elastin via a FoxO1-sestrin3-AMPK signaling cascade in myocytes [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(1): 91-101
- [18] Toba H, de Castro Brás LE, Baicu CF, et al. Increased ADAMTS1 mediates SPARC-dependent collagen deposition in the aging myocardium [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(11): E1027-E1035
- [19] Guo C, Wang Y, Liang H, et al. ADAMTS-1 contributes to the antifibrotic effect of captopril by accelerating the degradation of type I collagen in chronic viral myocarditis[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 629 (1-3): 104-110
- [20] Tan Ide A, Ricciardelli C, Russell DL. The metalloproteinase ADAMTS1: a comprehensive review of its role in tumorigenic and metastatic pathways[J]. Int J Cancer, 2013, 133(10): 2263-2276