

# Research of the Relationship between Depolymerizin-like Metalloproteinase 7 and Carotid Plaque Vulnerability

Xinhao Chen<sup>1</sup> Binru Su<sup>1\*</sup> Heming Zhou<sup>2</sup> Wei Tang<sup>3</sup> Dong Lin<sup>1</sup>

1. Dongguan Eighth People's Hospital, Dongguan, Guangdong, 523320, China.

2. Guangzhou Baiyun District Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510440, China

3. Shunde Hospital of Foshan Southern Medical University, Shunde, Guangdong, 528300, China

## Abstract

**Objective:** To clarify the role of disaggregation protein-like matrix metalloproteinase 7 (ADAMTS7) containing type I platelet binding protein motif in the development of carotid atherosclerosis (AS), the role of ADAMTS7 in the development of AS, and the role of ADAMTS7 in the development of AS. **Methods:** 30 patients with carotid atherosclerotic stenosis admitted to the Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Southern Medical University from March 2024 to August 2024 were selected, of which 1 case was lost during follow-up, and 29 patients were actually included. Based on the plaque nature, 29 patients were classified into the stable group (15) and the vulnerable group (14). Correlation of PLR and ADAMTS7 with plaque vulnerability was analyzed. ELISA was applied to analyze the ADAMTS7. **Results:** 1) Age, gender, hypertension of both groups; in patients with AS,  $P > 0.05$ . 2) Changes in platelets, neutrophils and lymphocytes in the observed and control groups; 3) there was no significant difference in NLR values between the two groups ( $P > 0.05$ ). However, during the course of treatment, the ADAMTS7 and PLR levels were significantly reduced, with significant differences between the two groups. 4) Association studies show that plasma ADAMTS-7 is proportional to the vulnerability of atherosclerotic plaque ( $P < 0.01$ ), while the relationship between plasma ADAMTS-7 and atherosclerosis is moderate. **Conclusion:** ADAMTS7 and PLR, ADAMTS7The expression is proportional to the vulnerability of AS; ADAMTS7 and AS in PLR and AS patients

## Keywords

depolymerization protein-like metalloproteinase 7; carotid plaque; ADAMTS7; PLR

# 解聚蛋白样金属蛋白酶7与颈动脉斑块易损性关系的研究

陈鑫浩<sup>1</sup> 苏斌儒<sup>1\*</sup> 周鹤铭<sup>2</sup> 唐巍<sup>3</sup> 林东<sup>1</sup>

1. 东莞市第八人民医院, 中国·广东 东莞 523320

2. 广州市白云区妇幼保健院, 中国·广东 广州 510440

3. 佛山市南方医科大学顺德医院, 中国·广东 顺德 528300

## 摘要

**目的:** 明确含I型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样基质金属蛋白酶7 (ADAMTS7) 在颈动脉粥样硬化 (AS) 发生发展过程中的作用, 明确ADAMTS7在AS发生发展中的作用, 明确ADAMTS7在AS发生发展中的作用。 **方法:** 选取2024年3月至2024年8月南方医科大学中西医结合医院收治的颈动脉粥样硬化性狭窄患者30例, 其中1例随访失联, 实际纳入29例。根据斑块性质, 将29例患者分为稳定组 (15例) 和易损组 (14例)。分析PLR和ADAMTS7与斑块易损性的相关性。应用ELISA法对ADAMTS7进行了分析。 **结果:** ①两组病人年龄, 性别, 高血压病情况; 在AS患者中, 两组间比较,  $P > 0.05$ 。②观察组和对照组的血小板、中性粒细胞及淋巴细胞的变化情况。③两组之间的NLR值没有显著性差别 ( $P > 0.05$ )。而在治疗过程中, 患者的ADAMTS7和PLR水平明显降低, 两组比较有显著性差异。④关联研究表明, 血浆ADAMTS-7与动脉粥样硬化斑块易损程度成正比 ( $P < 0.01$ ), 而血浆ADAMTS-7与动脉粥样硬化的关系则是中等程度。 **结论:** ADAMTS7和PLR、ADAMTS7的表达均与AS易损程度成正比; 在PLR及AS患者中, ADAMTS7与AS易损程度成正比。

## 关键词

解聚蛋白样金属蛋白酶7; 颈动脉斑块; ADAMTS7; PLR

**【作者简介】** 陈鑫浩 (1985-), 男, 中国广东汕头人, 本科, 主治医师, 从事脑血管疾病诊疗及神经介入技术研究。

**【通讯作者】** 苏斌儒 (1966-), 男, 本科, 主任医师, 从事脑血管疾病诊疗及神经介入技术研究。

## 1 引言

中国脑血管疾病的发病率、致残率和死亡率逐年升高, 造成了严重的社会及家庭负担<sup>[1,2]</sup>。AS是一种常见的脑血管疾病, 其发病机制尚不明确<sup>[3]</sup>。是警示缺血性脑梗塞的重要因素。目前国内外仍将颈动脉狭窄作为二级医疗干预, 而颈

动脉易损斑块的破裂所致的颈动脉急性闭塞则是比颈动脉狭窄更严重的急性卒中危险因素。所以，在临床上，我们应该重视对 AS 易损斑块的研究。我们前期研究发现，ADAMTS7 在 AS 发生发展过程中发挥重要作用，但在 AS 发生发展过程中，ADAMTS7 在 AS 发生发展中的作用尚不清楚。

## 2 对象与方法

### 2.1 对象

本研究以南方医科大学中西医结合医院，于 2024 年 6 月—2024 年 8 月间，选择 30 例颈动脉粥样硬化病人为研究对象。

入选条件：① 18 周岁以上；②根据《颈动脉狭窄诊治指南》，2 位资深专业医生诊断，并通过颈动脉超声造影和 CT 血管造影明确诊断；③患者在知情同意方面的个人意愿。

剔除条件：①合并认知功能障碍；②有精神疾病史；③肝、肾或凝血功能异常等；④合并恶性肿瘤；⑤在院接受救治期间死亡；⑥随访失联。30 例颈动脉粥样硬化性狭窄患者中 1 例随访失联，实际纳入 29 例颈动脉粥样硬化性狭窄患者，其中包括男 15 例，女 14 例；年龄 42~74 岁，平均 (59±5) 岁；高血压病 24 例，糖尿病 17 例。该研究得到了南方医科大学中西医结合医院的医疗伦理委员会的认可，并得到了病人的知情同意。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 评价标准

患者病例资料包括：年龄、性别、高血压病史、有无糖尿病病史、有无血小板计数及中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板/淋巴细胞比例 (PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、ADAMTS7、颈动脉粥样硬化性狭窄侧别。

#### 2.2.2 评估颈总血管的狭窄性

颈动脉狭窄率 (%) = (1 - 狭窄最窄处宽度 / 狭窄远端正常管径) × 100%，狭窄率 < 30% 为轻度狭窄，狭窄率 30%~69% 为中度狭窄，狭窄率 70%~99% 为重度狭窄，狭窄率 > 99% 为完全闭塞。

#### 2.2.3 斑块特性评估

第一，血管超声的评定指标：①稳定性斑块：斑块中没有血液流动，或仅有 2 个或 2 个以上的点状流动。②易损斑块：有 3 个以上的点状流动或 1 个多个条状流。

第二，CT-CTA 评价颈动脉粥样硬化斑块的方法：①稳定性斑块：具有不同程度的钙化性斑块、平滑的纤维性斑块和以钙化为主要特征的混合性粥样硬化斑块；②易损斑块：CT 值 ≤ 50 Hu 的软质斑块、不规则的纤维性斑块、溃疡斑块及混合型斑块。

#### 2.2.4 分组准则

29 例病人按其病变程度分成两类：一是稳定型，二是易损。如果在颈动脉超声检查和 CTA 检查中发现的易损斑块存在差异，则应采用 CTA 检查。

#### 2.2.5 血浆 ADAMTS7 含量的检测

全部病人空腹晨时采集肘部静脉血，血样 4℃ 静止 3 分钟后，于 4℃ 下以 2500 r/min (离心半径 7 cm) 进行 10 分钟的离心，将上清液用移液枪进行收集，并按顺序进行序号，置于 -80℃ 冷藏，防止重复冷冻，并用 ELISA 法测定血清中 ADAMTS7 的含量。

#### 2.2.6 数据处理

研究结果采用 SPSS22.0 统计软件进行统计处理。计量资料使用 Shapiro-Wilk 检定，常态分配资料以  $\pm S$  表达，以独立样本 t 检定进行组间比较。统计学数据以中间值及四分位数 [M(P25, P75)] 进行统计分析，并以曼尼·惠特尼 U 检验进行组间对比。计量数据为病例 (病例)，组间进行卡方检定。分级数据用秩和检验法进行统计分析。对于常态分配的数据，运用 Pearson 相关分析方法进行二因素的相关性分析。利用 Spearman 秩次相关方法，对非常态和有序的数据进行了二元的相关性研究。在 0.2~0.4 的范围内，将  $r^2$  分为轻度、中等和良好的相关性。经统计学处理， $P < 0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 一般数据

对两组病人的年龄、性别及是否合并高血压病进行对比分析；在颈动脉粥样硬化 (AS) 患者中，两组间比较两组之间没有显著性 ( $P > 0.05$ )。请参阅表 1。

### 3.2 两组病人的血象变化

两组病人的血象变化情况进行了对比分析；两组之间的 NLR 值没有显著性差别 ( $P > 0.05$ )。两组患者中 ADAMTS7 和 PLR 水平明显降低，两组比较有显著性 ( $P < 0.05$ )。请参阅表 2。

表 1 对比分析两组病人的一般情况

组别	例数	年龄 (±S, 岁)	性别 (例)		高血压病 (例)	糖尿病 (例)	侧别 (例)	
			男	女			左	右
稳定组	15	61 ± 8	8	7	12	8	8	7
易损组	14	58 ± 10	7	7	12	9	6	8
检验值		0.478 <sup>a</sup>	0.032 <sup>b</sup>		0.166 <sup>b</sup>	0.358 <sup>b</sup>	0.318 <sup>b</sup>	
P 值		0.987	0.858		0.684	0.550	0.573	

注：<sup>a</sup>为 t 值，<sup>b</sup>为  $\chi^2$  值。

表2 两组均有不同程度的颈主动脉内膜剥脱术后的血流动力学特征

组别	例数	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	NEUT (×10 <sup>9</sup> /L)	LYMPH (×10 <sup>9</sup> /L)	ADAMTS-7 (μg/L)	PLR	NLR
		±S				M (P25, P75)	
稳定组	15	222 ± 75	4.2 ± 0.7	1.8 ± 0.6	58 ± 17	110.87 (87.25, 134.05)	2.21 (1.64, 63.02)
易损组	14	233 ± 49	4.8 ± 0.4	1.8 ± 0.6	124 ± 8	151.33 (130.72, 169.17)	2.69 (2.01, 4.51)
检验值		2.711 <sup>a</sup>	2.990 <sup>a</sup>	0.041 <sup>a</sup>	10.359 <sup>a</sup>	-2.860 <sup>b</sup>	-1.424 <sup>b</sup>
P 值		0.111	0.095	0.840	0.03	0.04	0.159

注: PLT 为血小板计数, NEUT 为中性粒细胞计数, LYMPH 为淋巴细胞计数, AMADTAS-7 为含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 7, PLR 为血小板与淋巴细胞比值, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值; <sup>a</sup> 为 t 值, <sup>b</sup> 为 Z 值。

### 3.3 PLR 水平和 ADAMTS-7 与斑块易损性的相关性分析相关性

研究发现, 血浆 ADAMTS-7 与动脉粥样硬化 (AS) 易损程度呈中等相关 ( $P < 0.01$ )。请参阅表 3。

表3 PLR、ADAMTS-7 与 AS 易损斑块的关系

变量	r 值	P 值
PLR	0.436 <sup>a</sup>	0.03
血清 ADAMTS-7	0.659 <sup>b</sup>	< 0.01

注: PLR 表示血小板对淋巴细胞比例, ADAMTS-7 是一种含有 I 类血小板结合蛋白模体的类解聚素 7。a 表示斯皮尔曼相关性, b 表示皮尔逊相关性。

## 4 讨论

AS 易损斑块的发生与炎症反应、细胞外基质降解及纤维帽变薄等多种因子有关, 是中风发生发展的关键病理基础及高危因子。ADAMTS7 是一种锌依赖性分泌的金属蛋白酶, 其功能与 TIMP-1 的稳定性密切相关, 减弱其对 MMP-9 的抑制作用, 抑制内皮细胞增殖和迁移, 从而调控动脉粥样硬化斑块的形成。

PLR 是一种新型的系统性炎症标记物。我们前期研究发现, PLR 与 AS 易损程度成正比, 且随着 PLR 升高, AS 易损程度升高, 而 PLR 与 AS 易损程度相关 ( $r=0.436$ ,  $P=0.03$ )。PLR 升高提示炎症介质增多, 并通过与单核细胞的交互作用, 促进 AS 的发生发展及炎症反应。PLR 是炎症因子, 我们前期研究发现 PLR 可以反映 AS 的稳定性, 也就是 PLR 升高导致 AS 易损的重要指标。此外, PLR 方法简便, 易于获取, 且不需要其他的实验室检查, 可以用于脑中风的危险评价。

《循环研究》杂志表明: ADAMTS7 在体内和体外均促进 VSMC 增殖和迁移并对内膜形成起重要作用。ADAMTS7 或 VSMC-肌动蛋白共定位于含有显著 ADAMTS7 含量的 VSMC 内膜, 在伤后 24 小时内, ADAMTS7 蛋白水平在模型动脉中开始下降, 在伤后 4~14

天增加, 7 天时最大表达 ( $P < 0.05$ )。ADAMTS7 蛋白在球囊损伤后颈动脉壁的新生内膜中优先积累。在原发性 VEGF 中, ADAMTS7 水平上调受促炎性细胞因子、肿瘤坏死因子和血小板衍生生长因子 BB 的促进所致。Patel 等人研究发现: ADAMTS-7 的增强表达增加了 VSMC 的增殖和迁移, 表明了 ADAMTS7 缺乏导致结扎诱导的颈动脉损伤后新内膜的形成减少。这些发现表明 ADAMTS-7 在血管损伤后的内膜增生中起关键作用。Thorsten 等人已经证明 ADAMTS7 通过降解基质蛋白软骨寡聚基质蛋白促进血管平滑肌细胞迁移和损伤后新生内膜的形成。体外研究进一步表明 ADAMTS7 抑制内皮细胞增殖和迁移。在颈动脉斑块中, 与没有这些症状的患者相比, 有脑血管症状的患者的 ADAMTS7 水平升高, 并且高水平还与术后心血管事件的风险增加有关。我们前期研究发现, ADAMTS7 在稳定期 ( $P < 0.01$ ) 显著降低, 与易损部位 ( $P < 0.01$ ) 成正比 ( $r=0.659$ ,  $P < 0.01$ )。

综上, 我们前期研究发现: ① PLR 和 ADAMTS7 与 AS 易损程度成正比; ② ADAMTS7 与 AS 易损程度成正比; ③ ADAMTS7 与 AS 易损程度成正比。然而, 目前尚缺少对以上指标进行长期调控的研究。另外, 因个案数据采集的时间段比较短, 样本数也比较小, 因此可能会出现遗漏和错误; 需要更大的样本数和更多的研究资料来证实这些结论。

### 参考文献

- [1] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, et al. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American symptomatic carotid endarterectomy trial group[J]. Neurology, 2000, 54(3): 660-666.