

- cell: a potential therapeutic target for overcoming multidrug resistance [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3238–3253
- 3 郑丽红, 胡晓丽, 朱雪琼. 子宫来源间充质干细胞对妇科恶性肿瘤生物学行为的影响[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(3): 12–15
- 4 陈永香, 文芳, 吴金健, 等. CXCR4 及 CD44 和 CD133 的表达与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(9): 1084–1087, 1092
- 5 周俭, 刘颂平, 田鑫, 等. CD133 在子宫内膜异位症相关卵巢癌中的表达[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(8): 80–82
- 6 郑淑婕, 郝建民. 耐顺铂卵巢癌患者腹水中 ALDH1 阳性肿瘤细胞的生物学特性[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(11): 1667–1670
- 7 张国楠, 朱熠, 黄建鸣. 对靶向 MyD88、IDO1 和 AHR 为中心的免疫抑制信号通路和卵巢上皮性癌免疫治疗的思考[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(7): 448–451
- 8 Testa U, Petrucci E, Pasquini L, *et al.* Ovarian cancers: genetic abnormalities, tumor heterogeneity and progression, clonal evolution and cancer stem cells[J]. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 2018, 5(1): 16
- 9 Kumar A, Bhanja A, Bhattacharyya J. Multiple roles of CD90 in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11611–11622
- 10 刘智慧, 向志辉. 卵巢癌 CD90⁺ 肿瘤干细胞的生物学特性[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(10): 1468–1473
- 11 马琳, 刘杏巧, 张志革, 等. 干细胞标志物 CD44 及 CD90 在卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(4): 415–418
- 12 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132
- 13 Wang Y, Wang B, Xiao S, *et al.* miR-125a/b inhibits tumor-associated macrophages mediated in cancer stem cells of hepatocellular carcinoma by targeting CD90[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3046–3055
- 14 Avril T, Etcheverry A, Pineau R, *et al.* CD90 expression controls migration and predicts dasatinib response in glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23): 7360–7374
- 15 Inoue A, Tanaka J, Takahashi H, *et al.* Blood vessels expressing CD90 in human and rat brain tumors[J]. *Neuropathology*, 2016, 36(2): 168–180
- 16 Ye N, Naung, Warwick, *et al.* Localization and characterization of human palatal periosteum stem cells in serum-free, xeno-free medium for clinical use[J]. *Eur J Oral Sci*, 2019, 127(2): 99–111
- 17 Larissa E, Hillebrand, Sarah M, *et al.* MMP14 empowers tumor-initiating breast cancer cells under hypoxic nutrient-depleted conditions[J]. *FASEB J*, 2019, 33(3): 4124–4140
- 18 常晶晶, 纪真玉, 颜次慧, 等. 肺癌相关间充质干细胞分离及生物学特征探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(2): 91–98
- 19 翁艳洁, 张筱筱, 武雪, 等. 人卵巢癌肿瘤干细胞样细胞——侧群细胞中不同亚群的干性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(15): 3577–3580

(收稿日期: 2020-05-28)

(修回日期: 2020-06-21)

血清 ADAM10 与 2 型糖尿病、冠状动脉粥样硬化的相关性研究

赵 茜 杜思成 高 宇 宋丽君 杨秋萍

摘 要 **目的** 研究血清整合素-金属蛋白酶 10(A disintegrin and metalloproteinase10, ADAM10)水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)相关性,并探讨其相关机制及影响因素。**方法** 选取 2017 年 9 月~2018 年 6 月昆明医科大学第一附属医院收治的 T2DM 患者及 CHD 患者作为研究对象进行研究,根据病史分为 T2DM 组(100 例)、CHD 组(100 例)和 T2DM-CHD 组(100 例),选取同期笔者医院体检中心的健康体检者作为对照组(100 例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组研究对象的血清 ADAM10 水平。**结果** T2DM 组 1833.44 ± 778.69 pg/ml、CHD 组 2015.95 ± 802.10 pg/ml、T2DM-CHD 组 1983.09 ± 734.88 pg/ml 血清 ADAM10 均显著高于对照组 1485.77 ± 530.12 pg/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经协方差分析排除混杂因素干预后,CHD 组、T2DM-CHD 组患者血清 ADAM10 仍高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元逐步回归分析显示,高密度脂蛋白胆固醇($t = -5.153, P < 0.05$)与 ADAM10 呈独立负相关。**结论** 血清 ADAM10 水平对 CHD 有一定的参考价值。

关键词 ADAM10 蛋白 2 型糖尿病 冠状动脉粥样硬化 代谢性炎症

基金项目:云南省卫生科技计划项目(2018NS0099)

作者单位:650032 昆明医科大学第一附属医院老年病科(赵茜、杜思成、宋丽君、杨秋萍);650032 昆明医科大学附属医院(高宇)

通讯作者:杨秋萍,电子邮箱:yqp22@aliyun.com

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.013

Study on the Correlation between Serum ADAM10 Level and Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Atherosclerosis. Zhao Xi, Du Si-cheng, Gao Yu, et al. Department of Geriatric, The First Affiliated of Kunming Medical University, Yunnan 650032, China

Abstract Objective To investigate the correlation between serum A disintegrin and metalloproteinase10 (ADAM10) and coronary heart diseases (CHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), explore the relevant mechanisms and influencing factors. **Methods** 300 patients in the first affiliated hospital of Kunming Medical University Hospital from September 2017 to June 2018 were selected as the observation group. T2DM group ($n = 100$), CHD group ($n = 100$) and T2DM - CHD group ($n = 100$), respectively. While 100 healthy person from the physical examination center were selected as control group. Serum ADAM10 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The serum ADAM10 levels of patients in the T2DM group $1833.44 \pm 778.69 \text{ pg/ml}$, the CHD group $2015.95 \pm 802.10 \text{ pg/ml}$ and the T2DM - CHD group $1983.09 \pm 734.88 \text{ pg/ml}$ were significantly higher than those in the control group $1485.77 \pm 530.12 \text{ pg/ml}$ ($P < 0.05$). After the exclusion of confounding factors by covariance analysis, serum ADAM10 in CHD group and T2DM - CHD group was still higher than that in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that HDL-C ($t = -5.153, P < 0.05$) were negatively correlated with ADAM10. **Conclusion** The level of serum ADAM10 has certain reference value for CHD.

Key words ADAM10 protein; Type 2 diabetes mellitus; Coronary artery disease; Metaflammation

2019 年国际糖尿病联盟 (IDF) 调查显示, 全球共有约 4.63 亿糖尿病患者, 大约每 8 秒有 1 人死于糖尿病或其并发症, 约占全球全因病死率的 11.3%。心血管疾病是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最常见的并发症及首位死因, 其主要病理基础为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)。T2DM 患者比正常人群更早发生 AS, 且其进展快、病变范围更广泛^[1]。近年来, 胡仁明等^[2]提出了“代谢性炎症综合征”概念, 把慢性低度炎症作为 T2DM、AS 的共同发病机制。

解整合素 - 金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloproteinase10, ADAM10) 是一种模块化蛋白, 主要由金属蛋白酶结构域、富含半胱氨酸结构域、解整合素结构域、表皮生长因子样结构域组成, 因其具有基质金属蛋白酶活性, 负责裂解细胞膜表面分子 (如黏附分子、细胞因子、生长因子和 Notch 家族成员等底物分子) 的胞外域脱落, 并调控下游信号转导, 在阿尔茨海默症、自身免疫性疾病、哮喘以及 AS 等慢性炎症性疾病的发生、进展中发挥着重要作用^[3,4]。但目前关于血清 ADAM10 水平与 T2DM、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 相关性的研究甚少。本研究分析 T2DM 患者、CHD 患者以及健康成人血清 ADAM10 水平, 目的寻找评估 T2DM、CHD 发生、发展中新的血清标志物, 为代谢性炎症疾病的探究提供新依据。

对象与方法

1. 研究对象: 随机收集 2017 年 9 月 ~ 2018 年 6 月昆明医科大学第一附属医院收治的 T2DM 患者、

CHD 患者、T2DM 合并 CHD 患者作为研究对象。T2DM 组患者 100 例, 其中男性 60 例, 女性 40 例, 患者平均年龄 56.76 ± 10.95 岁, 长期服用他汀类降脂药 7 例。CHD 组患者 100 例, 其中, 男性 84 例, 女性 16 例, 患者平均年龄 57.99 ± 12.24 岁, 长期服用他汀类降脂药 36 例。T2DM - CHD 组患者 100 例, 其中, 男性 62 例, 女性 38 例, 患者平均年龄 61.22 ± 9.50 岁, 长期服用他汀类降脂药 47 例。纳入标准: ① 2 型糖尿病采用 1999 年 WHO 的诊断标准; ② 冠心病包括: 既往或本次入院于笔者医院行冠脉 CTA 或冠脉造影检查发现冠状动脉一支及以上血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 的患者。排除标准: ① 其他类型糖尿病; ② 伴有急、慢性感染; ③ 合并严重肝脏、肾功能异常; ④ 合并严重心力衰竭 (射血分数 $< 40\%$)、各种心脏病、风湿性心脏病、心脏瓣膜病等心脏疾病; ⑤ 其他内分泌疾病、恶性肿瘤或结缔组织疾病; ⑥ 哺乳期及妊娠期女性。随机选取同期于笔者医院体检中心的健康体检者 100 例作为对照组, 其中男性 45 例, 女性 55 例, 平均年龄 42.40 ± 10.54 岁。本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的要求, 所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

2. 一般资料收集及生化指标检测: 调查表记录研究对象性别、年龄、病程; 测量身高、体重, 计算体重指数 (body mass index, BMI), $\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 。禁食 10h 后于次日清晨 6 ~ 7 时抽取空腹外周血, 自动生化分析仪测定空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C)。

3. 血清 ADAM10 浓度检测:取 10ml 静脉血使用普通无抗凝试管收集,以 1000r/min 的转速离心 20min,吸取上层血清于离心管中 - 80℃ 冻存,用于 ADAM10 检测。血清 ADAM10 检测试剂盒购自美国 Elabscience 公司。按照 Elisa kit 说明书方法检测各样本血清中 ADAM10 在 450nm 波长吸光度值(*A* 值),使用 origin 软件建立标准曲线,计算上述 4 组样品血清 ADAM10 浓度。

4. 统计学方法:使用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 *Kolmogorov - Smirnov* 检验数据正态分布性;采用 *Levene* 检验方差齐性。满足正态分布资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较使用单因素方差分析(*ANOVA*),两组间比较使用 *LSD - t* 检验,采用多元线性回归分析(逐步法)分析相关影响因素;偏态分布资料以中位数及

四分位数间距[*M* (*Q1*, *Q3*)]表示,多组间比较采用 *Kruskal - Wallis* 检验,两组间比较使用 *Mann - Whitney U* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料及血清 ADAM10 水平比较:血清 ADAM10 水平在 T2DM 组 1833.44 ± 778.69pg/ml、CHD 组 2015.95 ± 802.10pg/ml、T2DM - CHD 组 1983.09 ± 734.88pg/ml 均大于对照组 1485.77 ± 530.12pg/ml,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。4 组受试者性别、年龄、空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、体重指数比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),采用协方差分析校正上述影响因素的影响后,仅有 CHD 组和 T2DM - CHD 组患者血清 ADAM10 水平大于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),详见表 1。

表 1 研究对象临床资料及血清 ADAM10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (<i>n</i> = 100)	T2DM 组 (<i>n</i> = 100)	CHD 组 (<i>n</i> = 100)	T2DM - CHD 组 (<i>n</i> = 100)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男性/女性)	45/55	60/40 *	84/16 * #	62/38 * △	33.145	0.000
年龄(岁)	42.40 ± 10.54	56.76 ± 10.95 *	57.99 ± 12.24 *	61.22 ± 9.50 * # △	59.115	0.000
高血压病史(是/否)	16/84	48/52 *	59/41 *	66/34 * #	58.848	0.000
空腹血糖(mmol/L)	4.69 ± 0.36	7.72 ± 2.74 *	4.99 ± 0.57 #	8.08 ± 2.86 * △	78.494	0.000
总胆固醇(mmol/L)	4.22 ± 0.50	4.37 ± 0.98	4.17 ± 0.92	4.05 ± 1.16 #	2.081	0.102
甘油三酯(mmol/L)	1.07 ± 0.43	1.91 ± 1.19 *	1.88 ± 1.17 *	2.01 ± 1.52 *	14.175	0.000
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.56 ± 0.43	2.88 ± 0.86 *	2.65 ± 0.79 #	2.51 ± 0.98 #	4.142	0.007
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.39 ± 0.29	1.02 ± 0.23 *	1.03 ± 0.28 *	1.01 ± 0.29 *	45.160	0.000
BMI(kg/m ²)	22.04 ± 2.81	24.70 ± 2.88 *	25.18 ± 3.36 *	24.81 ± 3.17 *	22.254	0.000
血清 ADAM10(pg/ml)	1485.77 ± 530.12	1833.44 ± 778.69 *	2015.95 ± 802.10 * &	1983.09 ± 734.88 * &	11.366	0.000

与对照组比较,**P* < 0.05;与 T2DM 组比较,#*P* < 0.05;与 CHD 组比较,△*P* < 0.05;协方差分析,与对照组比较,&*P* < 0.05

2. 血清 ADAM10 浓度与其他影响因素的相关性分析:以 ADAM10 值为因变量,以年龄、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、体重指数为自变量进行多元线性回归分析。结果显示,偏回归系数为 - 593.693,标准化回归系数为 - 0.251,高密度脂蛋白胆固醇是 ADAM10 负相关因素(*t* = - 5.153,*P* = 0.000)。

讨 论

近年来,随着人口老龄化加剧及人们生活方式转变,T2DM 已成为主要的慢性非传染性疾病。与非糖尿病人群比较,T2DM 患者发生缺血性心血管事件的风险增加。大血管并发症是糖尿病患者致死、致残的主要原因。在长期糖脂代谢异常情况下,代谢产物沉积于血管内皮引起内皮细胞的受损,血管通透性增加并激活血管炎性反应,巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂

蛋白胆固醇形成泡沫细胞,随着血管壁炎症进一步加重,泡沫细胞持续堆积、坏死,最终致使 CHD 的发生。亟待寻找评估 T2DM、CHD 发生、发展中的生物学指标,为优化 T2DM、CHD 患者的临床诊疗提供一定的参考。

本研究发现,与对照组比较,血清 ADAM10 水平在 CHD 组及 T2DM - CHD 组明显升高,经校正混杂因素影响后,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。CHD 是冠状动脉狭窄、供血不足所致的心脏病变,其特征性病理改变为冠状动脉的 AS。Donners 等^[5]研究发现 ADAM10 是血管内皮生长因子调节内皮细胞功能的重要介质,首次证明了 ADAM10 与 AS 的相关性。动物模型证实了使用特异性 ADAM10 抑制剂 G1254023X 处理后的 CHD 小鼠主动脉狭窄情况改善、主动脉组织 AS 情况显著减轻^[6]。Musumeci 等^[7]

研究发现,在人体动脉粥样硬化斑块组织中,ADAM10 升高,ADAM10 还可通过切割 N-钙黏蛋白来调节血管平滑肌细胞的凋亡,从而导致易损斑块。

血清 ADAM10 促进 AS 发生、发展,机制可能为 ADAM10 具有金属蛋白酶活性,可介导细胞膜表面的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、趋化因子 CX3CL1、CXCL16 等多种细胞因子脱落,诱导局部慢性炎症反应,致使血管内皮功能紊乱;上调细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等黏附分子的表达,协助白细胞渗出血管并定位于炎症部位,增加血管通透性,并促进内皮细胞以及血管平滑肌细胞的增殖及迁移^[8]。此外,ADAM10 还可促进细胞内脂质积累并动脉粥样硬化中的胆固醇流出,贯穿了 AS 形成进展的全过程^[9]。

本研究中 T2DM 组患者血清 ADAM10 水平高于对照组,但协方差分析校正年龄、性别、血压、血脂、体重的影响因素后,差异无统计学意义,这与 Cardellini 等^[10]研究结果一致。ADAM10 主要通过介导慢性炎症反应发挥作用,慢性炎症状态也受增龄、血脂、药物等因素共同影响,提示血清 ADAM10 蛋白对 T2DM 的影响可能是一个协同作用,笔者还需扩大样本量予以进一步证实。在动物实验中,ADAM10 水平与 T2DM 的相关性的机制可能为在慢性高血糖状态下,体内还原糖与蛋白质发生非酶促糖基化反应,产生大量糖基化终产物和氧自由基,激活 NF- κ B 信号通路,促进 TNF- α 等促炎介质表达^[11,12]。TNF- α 呈剂量依赖性增加血清 ADAM10 的水平,ADAM10 又可水解 CXC 趋化因子配体 16 (CXC chemokine 16, CXCL16) 产生可溶性 CXCL16 (soluble CXCL16, sCXCL16),从而形成 ADAM10-sCXCL16-NF- κ B-ADAM10 的正反馈调节,导致炎症反应的“恶性循环”,干扰胰岛素 PI₃K/Akt 信号通路,加重胰岛素抵抗^[13]。但在人体中,血清 ADAM10 水平受多种因素影响。

Li 等^[14]研究发现,阿托伐他汀可通过促进 miR-140 的表达来下调 ADAM10 表达,并呈剂量依赖性。Lee 等^[15]研究表明,在高浓度胰岛素(类似于接受外源性胰岛素治疗的患者体循环中的超生理胰岛素浓度)刺激下,ADAM10 蛋白的表达水平及活性增加。由于本研究是回顾性研究,未能统一患者的降

糖、降脂方案,因此可能会对研究结果产生一些影响。Reiss 等^[16]研究发现,低密度脂蛋白胆固醇在进入动脉粥样硬化病变中时会释放出大量不饱和脂肪酸,增加细胞膜的流动性,从而激活 ADAM10 发挥其生物学效应。相关性分析发现,ADAM10 与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关,这可能与 HDL 逆向转运胆固醇,减少其在血管壁的沉积,阻碍了 ADAM10 的激活有关。但由于本研究中部分患者(特别是有 CHD 病史的患者)长期口服他汀类降脂药,笔者未能观察到 LDL-C 与 ADAM10 的相关性。

目前广泛认为,胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)是抗 AS 的潜在治疗靶点, RCT 主要通过体内异常代谢的血脂转运到肝脏代谢进而排出体外,在改善血脂异常代谢方面发挥重要作用。在这一过程中,肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)、ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和高密度脂蛋白胆固醇起重要作用。王夏蕾等^[17]研究证明,二甲双胍可上调 LXR α 和 ABCA1 的表达,增强 HDL 介导的胆固醇逆转运,调节血脂代谢、减轻肝脏脂质沉积,从而延缓 AS 的进展。本研究中 CHD 合并 T2DM 组患者血清 ADAM10 水平稍低于 CHD 组,但差异无统计学意义,笔者推测二甲双胍可能下调 ADAM10 水平,其具体机制还需进一步探索。

综上所述,CHD 患者及 T2DM 合并 CHD 患者血清中 ADAM10 水平升高,血清 ADAM10 与低密度脂蛋白胆固醇呈负相关,研究推测血清 ADAM10 水平为评估 T2DM、CHD 等代谢性炎症疾病提供参考依据。

参考文献

- 1 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[M]. 15 版. 北京:人民卫生出版社,2017:2401
- 2 胡仁明,谢颖,鹿斌,等. 2 型糖尿病患者高发“代谢性炎症综合征”[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,1:27-32
- 3 Smith TM Jr, Tharakan A, Martin RK. Targeting adam10 in cancer and autoimmunity[J]. Front Immunol, 2020, 11: 499
- 4 van der Vorst EPC, Weber C, Donners M. A disintegrin and metalloproteases (adams) in cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases: aspects for theranostic approaches[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(7): 1167-1175
- 5 Donners MM, Wolfs IM, Olieslagers S, et al. A disintegrin and metalloprotease 10 is a novel mediator of vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell function in angiogenesis and is associated with atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11): 2188-2195

(下转第 56 页)

间质炎症和纤维化,并且大鼠表现出来的血清肌酐升高、肌酐清除率降低、血清白蛋白降低、血脂异常和尿蛋白排泄增加,与肾病综合征和CKD一致^[15]。本研究的不足之处在于观察时间仅到12周,无法观察12周之后的肾功能变化趋势,除此之外在应用阿霉素过程中,由于实验大鼠的批次、药物敏感度和遗传变异等方面会对大鼠的肾功能产生一定的影响,因此如何使大鼠肾脏损伤趋于稳定还需进一步研究。

参考文献

- 1 Jha V, Garcia G, Iseki K, *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888): 260 – 272
- 2 贺升升, 李爱平, 张王宁, 等. 阿霉素肾病模型及其病理机制研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(22): 5426 – 5434
- 3 Hajra S, Patra AR, Basu A, *et al.* Prevention of doxorubicin (DOX) – induced genotoxicity and cardiotoxicity: effect of plant derived small molecule indole – 3 – carbinol (I3C) on oxidative stress and inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 228 – 243
- 4 Yi M, Zhang L, Liu Y, *et al.* Autophagy is activated to protect against podocyte injury in adriamycin – induced nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(1): F74 – F84
- 5 唐桂毅, 温和, 王晶晶, 等. 阿霉素肾病大鼠模型的评价研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(1): 66 – 71
- 6 支勇, 吕艳, 曹式丽. 局灶节段性肾小球硬化型阿霉素肾病大鼠

模型的建立[J]. *江苏医药*, 2018, 44(9): 977 – 980, 972

- 7 Lee HW, Lee SM, Lee MH, *et al.* Effect of omega – 3 fatty acid on stamp2 expression in the heart and kidney of 5/6 nephrectomy rat model[J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(11): 398
- 8 白彝华, 王家平, 蒋红樱. 两种造模方法致大鼠慢性肾衰竭模型的效果比较[J]. *广东医学*, 2014, 35(5): 653 – 656
- 9 吴清风, 孙世仁, 段梦露, 等. CCR2 抑制剂延缓输尿管结扎小鼠肾纤维化[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(4): 461 – 466
- 10 Chen J, Li D. Telbivudine attenuates UUO – induced renal fibrosis via TGF – β /Smad and NF – κ B signaling[J]. *Inter Immunopharmacol*, 2018, 55: 1 – 8
- 11 李爱平, 张王宁, 秦雪梅. 阿霉素肾病大鼠模型的优化[J]. *中草药*, 2018, 49(1): 151 – 159
- 12 袁媛. 大鼠单侧输尿管结扎模型和饥饿模型尿液蛋白质组研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015
- 13 Xie L, Koukos G, Barck K, *et al.* Micro – CT imaging and structural analysis of glomeruli in a model of adriamycin – induced nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1): F76 – F89
- 14 Hussein AM, Eldosoky M, Handhle A, *et al.* Effects of long – acting erythropoietin analog darbepoetin – α on adriamycin – induced chronic nephropathy[J]. *Nephrol – Original Paper*, 2016, 48(2): 287 – 297
- 15 Diwan V, Brown L. Adenine – induced chronic kidney disease in rats[J]. *Nephrology*, 2018, 23(1): 5 – 11

(收稿日期: 2020 – 05 – 26)

(修回日期: 2020 – 06 – 18)

(上接第52页)

- 6 陈伟光, 王柏春, 官莹, 等. G1254023X 对白细胞介素6受体、趋化因子CX3CL1的抑制作用及其对冠心病的影响[J]. *国际免疫学杂志*, 2017, 40(4): 396 – 400
- 7 Musumeci G, Coleman R, Imbesi R, *et al.* ADAM – 10 could mediate cleavage of N – cadherin promoting apoptosis in human atherosclerotic lesions leading to vulnerable plaque: a morphological and immunohistochemical study[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(7): 1148 – 1158
- 8 Hikita A, Tanaka N, Yamane S, *et al.* Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor – α [J]. *Biochem Cell Biol*, 2009, 87(4): 581 – 593
- 9 Tang X, Yin R, Shi H, *et al.* LncRNA ZFAS1 confers inflammatory responses and reduces cholesterol efflux in atherosclerosis through regulating miR – 654 – 3p – ADAM10/RAB22A axis[J]. *Int J Cardiol*, 2020, S0167 – 5273(19): 34807
- 10 Cardellini M, Menghini R, Martelli E, *et al.* TIMP3 is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by sirTI[J]. *Diabetes*, 2009, 58(10): 2396 – 2401
- 11 Yang K, Lu L, Liu Y, *et al.* Increase of ADAM10 level in coronary artery in – stent restenosis segments in diabetic minipigs: high ADAM10 expression promoting growth and migration in human vascular smooth muscle cells via Notch 1 and 3[J]. *PLoS One*, 2013, 8

(12): e83853

- 12 Su SC, Hung YJ, Huang CL, *et al.* Cilostazol inhibits hyperglucose – induced vascular smooth muscle cell dysfunction by modulating the RAGE/ERK/NF – κ B signaling pathways[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 68
- 13 Yang H, Qiu B, Chen S, *et al.* Soluble CXCL16 promotes TNF – α – induced apoptosis in DLBCL via the AMAD10 – NF – κ B regulatory feedback loop[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(8): 863 – 874
- 14 Li X, Dardik A, Guo R, *et al.* Atorvastatin regulates pericardial patch healing via the microRNA140 – ADAM10 – ephrinB2 pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4054 – 4064
- 15 Lee AC, Lam JK, Shiu SW, *et al.* Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products is associated with a disintegrin and metalloproteinase 10 in type 1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137330
- 16 Reiss K, Cornelsen I, Husmann M, *et al.* Unsaturated fatty acids drive disintegrin and metalloproteinase (ADAM) – dependent cell adhesion, proliferation, and migration by modulating membrane fluidity[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26931 – 26942
- 17 王夏蕾, 杨景达, 魏伟, 等. 二甲双胍介导胆固醇逆转抑制动脉粥样硬化[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): 496 – 501

(收稿日期: 2020 – 06 – 11)

(修回日期: 2020 – 07 – 17)