

ADAMTS蛋白酶在女性生殖系统中的研究进展

李昕芮¹, 郭欣², 徐延华^{2*}

¹山东第一医科大学研究生院, 山东 济南

²山东第一医科大学附属济南妇幼保健院妇科一区, 山东 济南

收稿日期: 2025年6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月11日

摘要

ADAMTS (含I型血小板反应蛋白基序的去整合素金属蛋白酶)家族是一个由26个分泌分子组成的超家族, 由两个相互关联但不同的家族组成。该家族核心功能在于调控细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的动态重塑, 同时参与血管生成抑制、生长因子激活及细胞信号传导, 在组织形态发生、生殖系统发育、炎症反应和肿瘤转移等病理生理过程中发挥枢纽作用。现有研究证实, ADAMTS家族在女性生殖系统的发育调控中具有关键作用, 其表达谱系与卵泡发育、子宫内膜周期性重塑等生理过程中的密切相关, 值得注意的是, 该家族成员的功能异常与子宫肌瘤、子宫内膜异位症等多种妇科疾病的病理进程呈现显著相关性。本文将回顾ADAMTS家族成员的蛋白结构特征、生物学功能及其在女性生殖领域中的最新研究进展, 探讨ADAMTS蛋白在妇科疾病中的差异性表达模式, 评估其作为疾病标志物及药物靶点的潜在价值, 为女性生殖健康相关疾病的分子机制研究提供新的理论视角。

关键词

ADAMTS, 女性生殖系统疾病

Research Progress of ADAMTS Protease in Female Reproductive System

Xinrui Li¹, Xin Guo², Yanhua Xu^{2*}

¹Graduate School, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Zone 1, Department of Gynecology, Jinan Maternity and Child Care Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Jun. 11th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 11th, 2025

Abstract

The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) family is a super-

*通讯作者。

文章引用: 李昕芮, 郭欣, 徐延华. ADAMTS 蛋白酶在女性生殖系统中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 738-746. DOI: 10.12677/acm.2025.1572048

family composed of 26 secretory molecules and consists of two interrelated but distinct subfamilies. The core function of this family is to regulate the dynamic remodeling of the extracellular matrix (ECM), and it also participates in angiogenesis inhibition, growth factor activation, and cell signaling. It plays a pivotal role in various pathophysiological processes, including tissue morphogenesis, reproductive system development, inflammatory responses, and tumor metastasis. Existing studies have confirmed that the ADAMTS family plays a key role in the regulation of female reproductive system development, with its expression profile closely related to physiological processes such as follicular development and endometrial periodic remodeling. Notably, functional abnormalities of ADAMTS family members are significantly associated with the pathological processes of several gynecological diseases, including uterine fibroids and endometriosis. This paper reviews the structural characteristics and biological functions of ADAMTS family members and their latest research progress in the field of female reproduction. It explores the differential expression patterns of ADAMTS proteins in gynecological diseases, evaluates their potential value as disease markers and drug targets, and provides a new theoretical perspective for the molecular mechanism research of diseases related to female reproductive health.

Keywords

ADAMTS, Female Reproductive System Diseases

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

ADAMTS 家族是一类 Zn^{2+} 依赖性金属蛋白酶超家族, 自 1997 年 Matsushima 等首次从小鼠结肠腺癌中克隆出 ADAMTS1 以来, 该家族目前已确认包含 19 个独立亚型(其中 ADAMTS11 因与 ADAMTS5 存在高度序列同源性而被取消独立命名) [1]。依据催化底物的特异性差异, ADAMTS 家族分可进一步细分为五个功能亚类: 蛋白聚糖酶(ADAMTS1、4、5、8、9、15 和 20), 氮端前胶原信号肽酶(ADAMTS2、3 和 14), 软骨寡聚基质蛋白裂解酶(ADAMTS7 和 12), 血管性血友病因子蛋白酶(ADAMTS13)和一群未知底物的孤儿金属蛋白酶(ADAMTS6、10、16、17、18 和 19)。作为 ECM 动态平衡的关键调控因子, ADAMTS 家族通过特异性识别并水解 ECM 中的结构蛋白及生物活性分子[2] [3], 在器官发生中的组织重塑、血管网络构建、免疫应答调控以及肿瘤微环境演化等过程中发挥核心调控功能[4] [5]。其功能异常与多种疾病密切相关, 如 ADAMTS2 突变导致 Ehlers-Danlos 综合征[6], 血栓性血小板减少性紫癜的发生与 ADAMTS13 的沉默密切相关[7], ADAMTS5 参与骨关节炎的发生发展[8]; ADAMTS1 和 ADAMTS7 通过刺激血管平滑肌细胞的迁移可介导动脉粥样硬化的发生发展[9]。近期研究发现, 一些家族成员的异常表达与肿瘤疾病的发生、迁移等生物学行为密切相关, 例如 ADAMTS1、4、5 和 18 等[10]。且 ADAMTS 蛋白多糖酶在女性生殖系统中呈现广泛表达特征[11], 其表达水平与多囊卵巢综合征[12]、子宫内膜异位症等女性生殖系统疾病进程相互影响[13], 在女性生殖相关的激素调控方面发挥重要作用[14]-[17]。本文将对 ADAMTS 家族在女性生殖系统中的研究进展展开系统性综述。

2. ADAMTS 蛋白酶的构成及功能

在结构上, 所有 ADAMTS 家族成员均呈现典型的多结构域特征, 其空间构象由催化活性结构域和调控性辅助结构域两部分构成。具体而言, N-端催化结构域依次包括信号肽、前导肽、金属蛋白酶结构域

和类去整合素样结构域。主要负责酶活性和底物初步结合,发挥水解酶的催化作用[4],扩展了酶的氨基末端区域。C-端辅助结构域在所有 ADAMTS 中显示出最大的结构变异性,包含中心血小板反应蛋白 1 型基序(TSP1)、半胱氨酸富集结构域、间隔子结构域和可变数量的 TSR 结构域。一些特定的 ADAMTS 还在羧基末端区域显示出更专门的结构域,主要负责调控底物特异性、ECM 定位及相互作用,在与其他 ECM 组分相互作用和控制酶的催化活性中发挥重要作用。

2.1. N 端信号肽序列

其位于最 N 端,主导定位作用,引导蛋白质分泌至细胞外。一般会在 ADAMTS 被分泌之前脱离 ADAMTS 分子。

2.2. 前导肽

该区域通常由 41~295 个氨基酸组成,其长度及序列特征在不同成员中存在差异。前导肽的去除是激活蛋白酶的关键起点,该区域内的分子内相互作用可以维持酶原的失活状态,只有当被特异性蛋白酶并在高尔基复合体中降解移除后可转化 ADAMTS 蛋白酶,才可获得催化活性。因此。但要注意的是,ADAMTS13 的生物学特性例外,其在前导肽未完全切除的情况下仍保留部分酶活性,并作用于血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF) [18]。弗林样结构域(RXXR)位于前导肽和催化域之间,除了 ADAMTS10 和 ADAMTS12 缺乏保守的弗林蛋白酶(Furin)识别位点,其他成员能够通过弗林样结构域完成蛋白酶解加工过程。

2.3. 类金属蛋白酶结构域

该催化结构域包含的活性基列 HEXGHX-F/L-G/N-XXHD 与蛇毒金属蛋白酶(SVMPs)的催化活性序列具有高度同源性,构成 ADAMTS 蛋白家族成员的特征性分子标识。该基序由三个结合 Zn^{2+} 的组氨酸(H),发生链转角的甘氨酸(G)及可作为催化核心位点的谷氨酸(E)构成。ADAMTS 蛋白激活过程依赖于弗林蛋白样的前蛋白转换酶等特异性识别依赖于前导肽与催化域间的调控基序,进行水解后暴露具有催化活性的结构中心,进而触发蛋白水解级联反应。这种酶促反应不仅调控细胞外基质蛋白的定向降解,也参与细胞膜表面蛋白的脱落过程。ADAMTS 蛋白凭借此结构域中的水解酶活性,在细胞周期调控、细胞外基质动态重塑、新生血管形成以及细胞迁移等关键生物学过程中发挥着关键作用,其活性异常与肿瘤侵袭转移等病理过程存在密切联系。

2.4. 类去整合素结构域

该区域包含的类去整合素结构域富含半胱氨酸,其核心镶嵌着一个由 13~15 个氨基酸残基组成的去整合素的环状结构环。其环状结构内含的 RG(D/X)识别基序(X 多为带负电荷的氨基酸)虽不具备直接整合素的能力,但可通过变构调节显著影响细胞与细胞间及细胞与基质间的粘附动力学,构成细胞微环境调控的重要因子。该结构域 C 端半胱氨酸富集区内的高变区能够介导整合素依赖的细胞信号转导,促进细胞因子释放,激发炎症反应[19],调控细胞间的融合,在炎症应答、组织修复及病理状态下的细胞行为调控中具有重要生物学意义。

2.5. TSP1 域及 TSP1 重复序列

在 ADAMTS 家族中,TSP1(血小板反应蛋白 1)结构域表现高度保守性,其氨基酸序列在不同成员间几乎完全一致。TSP1 功能域通过特异性识别并结合 CD36 受体,在血管内皮细胞中发挥抑制增殖和迁移作用,从而有效阻断新生血管的形成[9]。TSP1 重复序列被定义为 ADAMTS 蛋白 C 端存在的 1 至 7 个串

联重复片段, 其中 ADAMTS4 是该家族中唯一缺乏此结构域亚型, 而 ADAMTS12 和 ADAMTS13 包含 7 个完整的 TSP1 序列。这些 TSP1 域和 TSP1 重复序列组成高度同源, 不仅参与底物特异性识别和酶促反应调控, 还决定蛋白质在 ECM 的准确定位, 并在炎性细胞募集和平滑肌细胞迁移等生理病理过程中发挥关键调控作用。在 ADAMTS4 结构中, TSP1 域包含关键的糖胺聚糖和 CD36 结合位点, 这些位点的完整性对于 ADAMTS4 有效降解其底物至关重要。一旦 TSP1 域发生变异, 将显著影响 ADAMTS4 的酶解活性。同样, ADAMTS1 结构中的 TSP1 域发生突变也会干扰其生理功能, 阻碍其正常分泌至细胞外及整合至 ECM 中的过程。

2.6. 富含半胱氨酸域

富含半胱氨酸域(C-rich 域)内含有至少 10 个甚至更多的半胱氨酸残基, 特征显著。ADAMTS2、ADAMTS8、ADAMTS13 的富含半胱氨酸域嵌入了特殊的 RGD(S)氨基酸序列, 因而可视为蛋白酶与整合蛋白的结合位点。ADAMTS 家族的这些成员凭借其富含半胱氨酸以及 RGD(S)序列的特殊结构, 在细胞外基质重塑、细胞信号传导以及细胞黏附等生理过程中扮演着核心角色。

2.7. 间隔区

间隔结构域作为 ADAMTS 蛋白酶分子结构的关键连接元件, 将富含半胱氨酸的调控模块与羧基末端 TSP1 重复序列分开。该间隔结构域在家族的不同成员间呈现显著的长度多态性, 如 ADAMTS5、ADAMTS6、ADAMTS7 的间隔区分别由 158、127 和 221 个氨基酸残基构成[20], 这种序列长度的显著差异提示了该结构域的独特分子适应性及功能多样性。

2.8. 补体重复域

有研究发现 ADAMTS2、ADAMTS13 蛋白酶的 C 端存在 CUB 域(C1r/C1s, Uegf, Bmp1 domain) [21], 这一结构域与蛋白酶 - 底物结合的过程之间存在着密切的关联。依据催化底物的差异, ADAMTS 可分为: (1) 聚蛋白多糖酶(包括 ADAMTS1、4、5、8、9、15 和 20): 其主要作用于细胞外基质中的大分子蛋白聚糖。该亚群也因血管生成抑制因子 ADAMTS1、8 视为血管抑制类属; (2) 包含 ADAMTS2、3 和 14 在内的前胶原 N 端肽水解酶特异性参与三螺旋胶原蛋白前体的加工成熟过程, 对维持结缔组织稳定性具有关键作用; (3) 包含 ADAMTS7 和 12 在内的软骨寡聚基质蛋白(COMP)裂解酶有一个独特的黏蛋白域, 通过结合硫酸软骨素介导蛋白水解, 参与软骨基质代谢调控; (4) ADAMTS13 负责切割 vWF 的多聚前体蛋白, 发挥其促凝血功能; (5) ADAMTS6、10、16、17、18 和 19 因尚未发现特异性作用底物被归类为孤儿金属蛋白酶[10] [22], 其生物学功能有待进一步阐明。

2.9. 结构 - 功能关系与疾病的关联

上述各结构域的特定组合赋予了不同 ADAMTS 成员独特的底物特异性、细胞定位和生物学功能。金属蛋白酶结构域提供核心水解活性; 去整合素样结构域、TSP1 结构域、富含半胱氨酸域及 RGD 基序介导细胞 - 基质和细胞 - 细胞相互作用; TSP1 重复序列和 C 端特异性结构域(如 CUB)则影响 ECM 定位和底物识别。理解这些结构域的功能是解析 ADAMTS 在特定生理病理过程中作用机制的基础。例如, ADAMTS1 和 ADAMTS8 的 TSP1 结构域赋予其抗血管生成能力, 而 ADAMTS4、5、9 的特定结构域组合使其成为关键的聚糖酶。这些功能特性直接关联着它们在后续讨论的女性生殖系统发育、常见妇科相关疾病中的关键作用。下文将重点阐述 ADAMTS 家族成员在女性生殖系统生理及病理过程中的具体功能和表达变化。

3. ADAMTS 蛋白与女性生殖系统疾病

ADAMTS 的主要生物学功能在于调控细胞外基质(ECM)的结构和功能[22], 不仅影响癌症、炎症、关节炎和结缔组织疾病的发病机制, 也可影响基质的形成和吸收、血管生成、排卵和凝血等生理过程。研究表明, ADAMTS 家族成员在参与了女性生殖系统的卵泡发育、排卵、胎盘形成、妊娠和分娩等雌性生殖系统的组织形态及发育过程。例如小鼠颗粒细胞的增殖会因 ADAMTS9、ADAMTS1 的缺乏而抑制, 进而阻碍早期次级卵泡发育和卵母细胞成熟[23] [24]; 卵丘 ECM 中透明质蛋白多糖因 ADAMTS1、4 和 9 的降解而促进卵丘-卵母细胞复合体(COC)中 ECM 重构, 使基质扩张、卵泡壁破裂后进行排卵[24]-[26]; 一些成员因在细胞侵袭、血管形成和 ECM 结构调控中的功能作用, 成为流产、子痫前期、妊娠滋养细胞疾病等相关疾病发生的关键分子, 例如 ADAMTS1、4 和 5 在孕早期正常胎盘形成中起着重要的作用, ADAMTS8 可能通过抑制滋养细胞增殖、侵袭并诱导细胞凋亡, 对孕早期胎盘形成产生阻碍[27] [28], 通过检验它们: ADAMTS1、4 和 9 可以通过诱导子宫肌层、宫颈和羊膜的 ECM 重构从而引起子宫肌层收缩、宫颈扩张和胎膜破裂启动分娩[12] [29]; ADAMTS4、5、9 可能与胎膜破裂及炎症反应相关, 可作为一种新的预测早产的候选生物标志[30]-[32]。深入研究 ADAMTS 蛋白多糖酶的功能, 有助于揭示女性生殖系统生理与病理过程的分子机制, 为预测女性生殖器官功能障碍及疾病发生提供潜在的生物学标记物及治疗靶点, 对女性生殖系统疾病的防治具有重要的临床意义。

4. ADAMTS 蛋白与常见妇科疾病

近年研究表明, ADAMTS 家族通过调控细胞外基质(ECM)重塑及炎症微环境, 在子宫内膜息肉、子宫内膜癌及多囊卵巢综合征等妇科疾病中发挥关键作用, 其表达异常与疾病进展及治疗反应密切相关。

4.1. 子宫内膜息肉

子宫内膜息肉(Endometrial polyps, EPs)作为妇科常见病, 其发病机制尚未完全明确。研究发现, ADAMTS12 可能通过促血管生成及炎症调控参与 EPs 病理进展。相关临床数据显示, EPs 患者血清中 ADAMTS12 水平显著升高, 且复发性病例中该指标进一步上调, 提示其作为疾病诊断及复发预测生物标志物的潜力[33]。在 EPs 组织中, ADAMTS12 可通过激活 ERK 信号通路上调血管内皮生长因子(VEGF)表达, 进而促进微血管生成(微血管密度增加 2.3 倍)和细胞增殖(体外增殖率提升 47%) [34], 且 EPs 微环境中肥大细胞数量较正常子宫内膜增加近 7 倍, 其释放的组胺、类胰蛋白酶等介质可通过诱导局部炎症反应协同促进血管新生[35]。值得注意的是, ADAMTS12 的 TSP1 重复序列结构域可能在其促血管生成作用中扮演重要角色。除此以外, 基因组学分析发现 p53 信号通路异常激活与 ADAMTS12 过表达存在显著相关性, 提示遗传调控可能参与 ADAMTS12 的功能失调。基于上述证据表明 ADAMTS12 可能通过 ERK/VEGF 轴驱动血管生成, 并协同肥大细胞介导的炎症微环境, 共同促进 EPs 的发生发展及复发进程。这一机制为开发靶向 ADAMTS12 的分子干预策略提供了理论依据。

4.2. 子宫内膜癌

ADAMTS 家族在子宫内膜癌(Endometrial Carcinoma, EC)中展现出促癌与抑癌的双重功能特性。有研究发现 ADAMTS5 (其金属蛋白酶结构域活性)会导致具有聚集蛋白酶活性的 ECM 降解, 在诊断为癌症的患者中显著升高, 而在诊断为 EC 的患者中具有抗血管生成活性的 ADAMTS8 显著降低[36]。ADAMTS18、19 同作为抑癌成员, 其表达下调与疾病进展显著相关, 且在体外具有抗肿瘤增生能力, 且 ADAMTS19 的低表达均与 EC 患者 FIGO 分期、淋巴结转移和肿瘤组织的分化程度密切相关[37] [38], 联合检测 STAT3 磷酸化水平与 ADAMTS19 表达可显著提升 EC 预后评估效能, 为分层治疗提供新策略。相反, ADAMTS1

在 EC 中特异性高表达, 发挥促癌作用。机制研究揭示, 前列腺素 F2 α (PGF2 α)通过 FP 受体激活诱导 ADAMTS1 表达, 其金属蛋白酶结构域活性进而促进肿瘤细胞 ECM 侵袭并抑制内皮增殖。此外, 肿瘤细胞条件培养基(CM)可通过 TGF- β /JNK 通路双向调控内皮 ADAMTS1 表达, 形成促转移微环境[39]。

4.3. 宫颈癌

在宫颈癌(Cervical cancer)中, ADAMTS 家族成员也呈现了显著的功能分化。ADAMTS12 作为促癌因子, 在宫颈癌组织中表达显著上调, 其高表达与患者总生存率降低及侵袭表型密切相关[40]。ADAMTS12 的致癌作用可能与调控 ECM 重构相关基因与肿瘤微环境中 B 细胞和巨噬细胞, 影响 TGF- β 信号通路有关。相反, ADAMTS18 则发挥抑癌功能, 其表达水平从宫颈癌早期(I期)至晚期(IV期)逐级下调, 且其低表达与淋巴结转移、远处转移及不良预后独立相关[41]。多因素 Cox 分析证实 ADAMTS18 是宫颈癌的独立预后标志物, 为宫颈癌辅助早期诊断及复发监测提供了新方向。

4.4. 多囊卵巢综合征

ADAMTS 家族成员在卵巢中呈现特异性表达谱, 其中 ADAMTS1 作为核心调控因子, 通过介导细胞外基质(ECM)重塑及血管生成参与卵泡发育、排卵及黄体形成等关键生理过程。ADAMTS1 在卵丘细胞、颗粒细胞及卵泡膜细胞中广泛表达, 其 mRNA 水平在卵丘细胞中显著高于 ADAMTS4、5、9 [30] [42]。然而在 ADAMTS1 在多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)患者组织中的表达水平却呈现出矛盾, 有研究发现 PCOS 患者卵泡液中 ADAMTS1 蛋白水平比正常排卵女性高 1.8 倍, 且与体外受精胚胎着床率呈正相关[43], 而有研究却表明与正常女性相比, PCOS 患者的 ADAMTS1 血清水平未见异常[44]。尽管在正常患者与 PCOS 患者中的 ADAMTS 表达量差异存在争议, 但可以明确的是 PCOS 患者卵母细胞成熟率及优质胚胎率与颗粒细胞中 ADAMTS1 高表达正相关[45]。ADAMTS1 的表达异常也与卵巢功能异常如多囊卵巢综合征密切相关。

4.5. 卵巢癌

ADAMTS 家族成员在卵巢癌(Ovarian cancer, OC)中呈现功能异质性, 其异常表达与肿瘤恶性进展及转移密切相关。ADAMTS9-AS2 作为长链非编码 RNA, 在 OC 组织及细胞系中显著下调, 其低表达与晚期临床特征和不良总生存期相关[46] [47]。机制研究表明, ADAMTS9-AS2 通过调节 miR-182-5p/FOXF2 轴进而抑制 OC 细胞增殖及侵袭, 提示其作为抑癌因子及潜在治疗靶点的价值。ADAMTS12 则在卵巢癌肠转移组织中呈现特异性高表达, 其过表达与成纤维细胞增殖活性、纤维化及炎症微环境成正比[48]。且 ADAMTS12 与 FAP (成纤维细胞激活蛋白)协同驱动基质重构, 促进高级别浆液性 OC 并发恶性肠梗阻的发生。因而 ADAMTS12 基因的高表达可作为卵巢癌转移预警标志物。

5. ADAMTS 家族作为治疗靶点的潜力

鉴于 ADAMTS 家族成员在多种疾病, 包括妇科疾病中的关键作用, 它们已成为重要的潜在治疗靶点。目前针对特定 ADAMTS 成员的药物研发已取得一定进展, 例如 ADAMTS13 已作为 TTP 治疗的核心靶点[49], 现有策略包括血浆置换、利妥昔单抗和阻断 vWF-血小板结合。ADAMTS4、5 则是骨关节炎中软骨降解的关键介质, 多种小分子抑制剂和单抗在临床前模型显示保护软骨效果[50], 为靶向其他 ADAMTS 成员提供了思路。因此, 在女性生殖系统疾病中, 可以通过开发靶向 ADAMTS 的特异性抑制剂, 补充或激活表达下调 ADAMTS 抑癌基因以及利用 ADAMTS 成员靶向调控 ECM 和血管生成的特性, 治疗相关疾病或抑制肿瘤生长。然而, ADAMTS 家族成员结构相似性高, 开发高选择性抑制剂难度大, 且其功能在生理和病理状态下的双重性需要精确调控, 在早期阶段, 针对女性生殖系统疾病的特异性靶

向药物研发需要更多临床前和临床研究验证其安全性和有效性。

6. 总结及展望

ADAMTS 在基质降解和血管抑制方面发挥着重要作用, 因而参与了多种疾病的发生发展, 包括女性生殖系统疾病。本综述揭示了 ADAMTS 成员在子宫内膜病变、PCOS、宫颈癌等疾病发生发展中的作用, 但针对其分子机制的研究还较少。越来越多的证据表明 ADAMTS 在各类女性生殖系统疾病中可能扮演重要的角色, 但还需更广泛、深入的研究, 为 ADAMTS 功能异常所导致的女性生殖系统疾病提供新的诊疗思路和分子靶标。基于当前研究进展, 未来的研究方向应着重于相关分子机制研究、靶向药物开发与验证、诊断与预后标志物的优化与临床应用、临床转化研究等方面对 ADAMTS 家族在女性生殖系统的深入研究, 促进对相关疾病发病机制的认识, 为开发新型诊断工具和靶向治疗策略开辟道路, 最终造福于女性健康。

参考文献

- [1] Kuno, K., Kanada, N., Nakashima, E., Fujiki, F., Ichimura, F. and Matsushima, K. (1997) Molecular Cloning of a Gene Encoding a New Type of Metalloproteinase-Disintegrin Family Protein with Thrombospondin Motifs as an Inflammation Associated Gene. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 556-562. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.1.556>
- [2] Théret, N., Bouezzeddine, F., Azar, F., Diab-Assaf, M. and Legagneux, V. (2021) ADAM and ADAMTS Proteins, New Players in the Regulation of Hepatocellular Carcinoma Microenvironment. *Cancers*, **13**, Article 1563. <https://doi.org/10.3390/cancers13071563>
- [3] Rienks, M., Barallobre-Barreiro, J. and Mayr, M. (2018) The Emerging Role of the ADAMTS Family in Vascular Diseases. *Circulation Research*, **123**, 1279-1281. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313737>
- [4] Mead, T.J. and Apte, S.S. (2018) ADAMTS Proteins in Human Disorders. *Matrix Biology*, **71**, 225-239. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.002>
- [5] Luque, A., Carpizo, D.R. and Iruela-Arispe, M.L. (2003) ADAMTS1/METH1 Inhibits Endothelial Cell Proliferation by Direct Binding and Sequestration of VEGF₁₆₅. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 23656-23665. <https://doi.org/10.1074/jbc.m212964200>
- [6] Van Damme, T., Colige, A., Syx, D., Giunta, C., Lindert, U., Rohrbach, M., *et al.* (2016) Expanding the Clinical and Mutational Spectrum of the Ehlers-Danlos Syndrome, Dermatosparaxis Type. *Genetics in Medicine*, **18**, 882-891. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.188>
- [7] Laurence, J. (2024) Recombinant ADAMTS13 for Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England Journal of Medicine*, **391**, Article 383. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2406975>
- [8] Wang, L., Pi, C., Sun, J., Cui, Y., Cai, L., Lan, Y., *et al.* (2021) The Alteration of a Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs (ADAMTS) in the Knee Joints of Osteoarthritis Mice. *Journal of Histotechnology*, **44**, 99-110. <https://doi.org/10.1080/01478885.2020.1861908>
- [9] Gantus, M.A.V., Nasciutti, L.E., Cruz, C.M., Persechini, P.M. and Martinez, A.M.B. (2006) Modulation of Extracellular Matrix Components by Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors during Degeneration and Regeneration of Rat Sural Nerve. *Brain Research*, **1122**, 36-46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.09.016>
- [10] Takeda, S., Takeya, H. and Iwanaga, S. (2012) Snake Venom Metalloproteinases: Structure, Function and Relevance to the Mammalian ADAM/ADAMTS Family Proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, **1824**, 164-176. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.04.009>
- [11] Russell, D.L., Brown, H.M. and Dunning, K.R. (2015) ADAMTS Proteases in Fertility. *Matrix Biology*, **44**, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.007>
- [12] Li, M., Lu, J., Zhang, F., Lei, W., Pan, F., Lin, Y., *et al.* (2024) ADAMTS4 Is a Crucial Proteolytic Enzyme for Versican Cleavage in the Amnion at Parturition. *Communications Biology*, **7**, Article No. 301. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06007-w>
- [13] Li, Y., Liu, H., Ye, S., Zhang, B., Li, X., Yuan, J., *et al.* (2023) The Effects of Coagulation Factors on the Risk of Endometriosis: A Mendelian Randomization Study. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02881-z>
- [14] Ma, Y., Jin, J., Tong, X., Yang, W., Ren, P., Dai, Y., *et al.* (2020) ADAMTS1 and HSPG2 mRNA Levels in Cumulus Cells Are Related to Human Oocyte Quality and Controlled Ovarian Hyperstimulation Outcomes. *Journal of Assisted*

- Reproduction and Genetics*, **37**, 657-667. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01659-8>
- [15] Liu, D.T., Carter, N.J., Wu, X.J., Hong, W.S., Chen, S.X. and Zhu, Y. (2018) Progesterin and Nuclear Progesterin Receptor Are Essential for Upregulation of Metalloproteinase in Zebrafish Preovulatory Follicles. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 517. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00517>
 - [16] Wen, J., Zhu, H. and Leung, P.C.K. (2013) Gonadal Steroids Regulate the Expression of Aggrecanases in Human Endometrial Stromal Cells *in Vitro*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **17**, 1325-1334. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12110>
 - [17] Park, M., Park, S.H., Park, H., Kim, H., Lim, H.J. and Song, H. (2021) ADAMTS-1: A Novel Target Gene of an Estrogen-Induced Transcription Factor, EGR1, Critical for Embryo Implantation in the Mouse Uterus. *Cell & Bioscience*, **11**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00672-8>
 - [18] DeYoung, V., Singh, K. and Kretz, C.A. (2022) Mechanisms of ADAMTS13 Regulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 2722-2732. <https://doi.org/10.1111/jth.15873>
 - [19] Clissa, P.B., Lopes-Ferreira, M., Della-Casa, M.S., Farsky, S.H.P. and Moura-da-Silva, A.M. (2006) Importance of Jararhagin Disintegrin-Like and Cysteine-Rich Domains in the Early Events of Local Inflammatory Response. *Toxicon*, **47**, 591-596. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.02.001>
 - [20] Lu, X., Wang, Q., Hu, G., Van Poznak, C., Fleisher, M., Reiss, M., *et al.* (2009) ADAMTS1 and MMP1 Proteolytically Engage EGF-Like Ligands in an Osteolytic Signaling Cascade for Bone Metastasis. *Genes & Development*, **23**, 1882-1894. <https://doi.org/10.1101/gad.1824809>
 - [21] Porter, S., Clark, I.M., Kevorkian, L. and Edwards, D.R. (2005) The ADAMTS Metalloproteinases. *Biochemical Journal*, **386**, 15-27. <https://doi.org/10.1042/bj20040424>
 - [22] Kelwick, R., Desanlis, I., Wheeler, G.N. and Edwards, D.R. (2015) The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) Family. *Genome Biology*, **16**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0676-3>
 - [23] Meng, T., Hu, M., Ma, X., Huang, L., Liang, Q., Yuan, Y., *et al.* (2017) Oocyte-Specific Deletion of *Furin* Leads to Female Infertility by Causing Early Secondary Follicle Arrest in Mice. *Cell Death & Disease*, **8**, e2846. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.231>
 - [24] Carter, N.J., Roach, Z.A., Byrnes, M.M. and Zhu, Y. (2019) ADAMTS9 Is Necessary for Ovarian Development in Zebrafish. *General and Comparative Endocrinology*, **277**, 130-140. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2019.04.003>
 - [25] Richards, J.S., Hernandez-Gonzalez, I., Gonzalez-Robayna, I., Teuling, E., Lo, Y., Boerboom, D., *et al.* (2005) Regulated Expression of ADAMTS Family Members in Follicles and Cumulus Oocyte Complexes: Evidence for Specific and Redundant Patterns during Ovulation1. *Biology of Reproduction*, **72**, 1241-1255. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.038083>
 - [26] Brown, H.M., Dunning, K.R., Robker, R.L., Boerboom, D., Pritchard, M., Lane, M., *et al.* (2010) ADAMTS1 Cleavage of Versican Mediates Essential Structural Remodeling of the Ovarian Follicle and Cumulus-Oocyte Matrix during Ovulation in Mice1. *Biology of Reproduction*, **83**, 549-557. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.084434>
 - [27] Namli Kalem, M., Kalem, Z., Bakirarar, B. and Demircan, K. (2017) ADAMTS 1, 4, 5, 8, and 9 in Early Pregnancies. *Fetal and Pediatric Pathology*, **36**, 387-399. <https://doi.org/10.1080/15513815.2017.1354410>
 - [28] Li, L., Yuan, S., Zhao, X. and Luo, T. (2020) ADAMTS8 Is Frequently Down-Regulated in Colorectal Cancer and Functions as a Tumor Suppressor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **524**, 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.020>
 - [29] Chaemsaitong, P., Madan, I., Romero, R., Than, N.G., Tarca, A.L., Draghici, S., *et al.* (2013) Characterization of the Myometrial Transcriptome in Women with an Arrest of Dilatation during Labor. *jpme*, **41**, 665-681. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0086>
 - [30] Melekoglu, R., Yilmaz, E., Ciftci, O., Kafadar, Y.T. and Celik, E. (2019) Associations between Second-Trimester Amniotic Fluid Levels of ADAMTS4, ADAMTS5, IL-6, and TNF- α and Spontaneous Preterm Delivery in Singleton Pregnancies. *Journal of Perinatal Medicine*, **47**, 304-310. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0297>
 - [31] Ozler, S., Oztas, E., Guler, B.G., Ergin, M., Uygur, D., Yucel, A., *et al.* (2016) ADAMTS4 and Oxidative/Antioxidative Status in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Fetal and Pediatric Pathology*, **35**, 239-250. <https://doi.org/10.1080/15513815.2016.1175529>
 - [32] Li, W., Zhao, X., Li, S., Chen, X., Cui, H., Chang, Y., *et al.* (2020) Upregulation of TNF- α and IL-6 Induces Preterm Premature Rupture of Membranes by Activation of ADAMTS-9 in Embryonic Membrane Cells. *Life Sciences*, **260**, Article 118237. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118237>
 - [33] Nian, J., Zhu, Y., Lv, X., Zhang, Y., Xue, Z., Wu, Z., *et al.* (2024) Expression Levels of ADAMTS 5, 9, and 12 in Endometrial Polyps and Their Predictive Value for the Diagnosis and Recurrence of Endometrial Polyps. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **295**, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.02.008>

- [34] Jiang, Y., Huang, J., Huang, Z., Li, W., Tan, R., Li, T., *et al.* (2023) ADAMTS12 Promotes Oxaliplatin Chemoresistance and Angiogenesis in Gastric Cancer through VEGF Upregulation. *Cellular Signalling*, **111**, Article 110866. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110866>
- [35] Nijkang, N.P., Anderson, L., Markham, R. and Manconi, F. (2019) Endometrial Polyps: Pathogenesis, Sequelae and Treatment. *SAGE Open Medicine*, **7**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/2050312119848247>
- [36] Yilmaz, E., Melekoglu, R., Taskapan, C., Olmez Budak, F. and Toprak, S. (2019) The Investigation of Serum Levels of ADAMTS 5 and 8 (The A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) in the Etiology of Endometrial Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **40**, 856-859. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1674265>
- [37] 石巍, 王亚苹, 田赞. ADAMTS19 在子宫内膜癌组织中的表达及其意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(6): 882-887.
- [38] 邹好, 冯九香, 孙远旭. ADAMTS18 在子宫内膜癌中的临床意义及生物学功能初探[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(1): 54-57+85.
- [39] Keightley, M.C., Sales, K.J. and Jabbour, H.N. (2010) PGF_{2α}-F-Prostanoid Receptor Signalling via ADAMTS1 Modulates Epithelial Cell Invasion and Endothelial Cell Function in Endometrial Cancer. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 488. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-488>
- [40] Zou, R., Gu, R., Tu, X., Chen, J., Liu, S., Xue, X., *et al.* (2023) Effects of Metalloprotease ADAMTS12 on Cervical Cancer Cell Phenotype and Its Potential Mechanism. *Discover Oncology*, **14**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00776-2>
- [41] Zhang, L., Liu, Y. and Zheng, P. (2018) Downregulation of ADAMTS18 May Serve as a Poor Prognostic Biomarker for Cervical Cancer Patients. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **26**, 670-675. <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000496>
- [42] Gohari Taban, S., Amiri, I., Saidijam, M., Soleimani asl, S., Yavangi, M., Khanlarzadeh, E., *et al.* (2021) ADAMTS Proteoglycanases Downregulation with Impaired Oocyte Quality in PCOS. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **65**, 60-66. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000321>
- [43] Tola, E.N., Karatopuk, D.U., Koroglu, N., Ergin, M. and Oral, H.B. (2017) Follicular ADAMTS-1 and Aggrecan Levels in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **34**, 811-816. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0913-7>
- [44] Özler, S., Öztaş, E., Tokmak, A., Ergin, M., Kuru Pekcan, M., Gümüş Güler, B., *et al.* (2017) Role of Versican and ADAMTS-1 in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **9**, 24-30. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3414>
- [45] Yang, G., Yao, G., Xu, Z., Fan, H., Liu, X., He, J., *et al.* (2021) Expression Level of ADAMTS1 in Granulosa Cells of PCOS Patients Is Related to Granulosa Cell Function, Oocyte Quality, and Embryo Development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 647522. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.647522>
- [46] 杨琰, 姚桂东, 孙莹璞. ADAMTS1 参与卵巢功能调控的研究现状[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(4): 330-334.
- [47] Wang, A., Jin, C., Li, H., Qin, Q. and Li, L. (2018) LncRNA ADAMTS9-AS2 Regulates Ovarian Cancer Progression by Targeting MiR-182-5p/Foxf2 Signaling Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 1705-1713. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.179>
- [48] Mariani, A., Wang, C., Oberg, A.L., Riska, S.M., Torres, M., Kumka, J., *et al.* (2019) Genes Associated with Bowel Metastases in Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **154**, 495-504. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.010>
- [49] Nusrat, S., Beg, K., Khan, O., Sinha, A. and George, J. (2023) Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Genes*, **14**, 1956. <https://doi.org/10.3390/genes14101956>
- [50] Verma, P. and Dalal, K. (2011) ADAMTS-4 and ADAMTS-5: Key Enzymes in Osteoarthritis. *Journal of Cellular Biochemistry*, **112**, 3507-3514. <https://doi.org/10.1002/jcb.23298>