DOI:10. 15972/j. cnki. 43-1509/r. 2018. 04. 028

·小专论·

盘状结构域受体 1 在血管重塑性疾病中的研究进展

严　莉[1]，鞠桂霞[1,2]，江俊麟[1,3*]

(1.中南大学湘雅药学院药理学系，湖南 长沙 410078；2. AME 出版社；
3. 心血管研究湖南省重点实验室)

摘　要： 血管重塑(vascular remodeling, VR)是心脑血管疾病典型病理特征之一，易导致管腔狭窄、闭塞及管壁破裂出血，最终危及生命。血管重塑性疾病的主要病理特征为血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)增殖和迁移、单核/巨噬细胞聚集和浸润、细胞外基质(extracelluar matrix, ECM)合成和降解失衡。研究报道，盘状结构域受体 1(discoidin domain receptors 1, DDR1)可结合胶原蛋白参与血管重塑性疾病发病过程。本文将对 DDR1 在血管重塑性疾病的病理生理过程中所产生的作用以及可能机制进行概括综述。

关键词： 血管重塑性疾病；　DDR1；　胶原蛋白

中图分类号：R543　　**文献标识码：**A

心血管疾病是人类致死致残的主要原因之一，而心血管疾病的发生很大程度上是血管重塑造成的。血管重塑的发生主要与内侧 SMC 增殖和迁移，内膜内皮细胞失调，巨噬细胞聚集和浸润，ECM 合成和降解失衡，血小板活化和凋亡障碍等过程有关[1-2]。其中 SMC 增殖和迁移，炎症细胞的浸润以及 ECM 改变是动脉粥样硬化、肺动脉高压和动脉瘤等血管重塑性疾病的细胞学基础，在血管重塑性疾病的发展过程中扮演着很重要的角色。DDR1 属于盘状结构域受体(DDR)家族，是一类新的酪氨酸激酶受体(Protein tyrosine kinases, PTKs)，能特异性识别多种胶原蛋白，参与调节多种细胞的增殖、迁移和细胞外基质的异常沉积，为调控血管重塑性疾病的关键因子。本篇综述探讨了 DDR1 在血管重塑性疾病研究中的最新进展。

1　DDR1 概述

DDR1 是 Johnson 等在 1993 年筛选乳腺癌细胞中的蛋白酪氨酸激酶时发现的一种新型受体蛋白酪氨酸激酶，属于非整合型的胶原受体家族。DDR1 在人体组织中定位于 6 p21.3，在小鼠组织中则定位于 17 C，是一种编码含 913 个氨基酸的蛋白质，广泛表达与人和小鼠的正常组织器官，如脑、肾脏、肺脏、肝脏、乳腺等。DDR1 由一个胞外盘状结构域(extracellular discoidin domain, DS)、DS-样结构域、短胞外近膜(short extracellular juxtamembrane, EJXM)区域、跨膜螺旋域、细胞内近膜(large intracellular juxtamembrane, IJXM)区域和细胞内酪氨酸激酶结构域组成。DS 域包含胶原蛋白结合位点。DS 样结构域有助于胶原诱导的受体活化。EJXM 包含 N-和 O-糖基化位点和基质金属蛋白酶的切割位点。中间的跨膜结构域通过一个跨膜亮氨酸拉链基序连接胞外和胞内区域。IJXM 区域含有磷酸化酪氨酸，其可作为 DDR1 结合配体的停泊位点。细胞内酪氨酸激酶结构域含有同源性胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)和胰岛素受体家族成员。DDR1 有 5 种亚型，分别为：DDR1a、DDR1b、DDR1c、DDR1d 和 DDR1e，其中最丰富的为 DDR1a 和 DDR1b。DDR1 a-c 为编码功能性酪氨酸激酶受体，DDR1 d 和 DDR1 e 因缺乏全部或部分酪氨酸激酶域，故不能被激活。

DDR1 一般以二聚体存在，当 DS 域二聚化后，DDR1 对胶原蛋白 I，II，III，IV，V，VIII 和 XI 具有高亲和力。DDR1 被活化后，可引起细胞内酪氨酸激酶结构域酪氨酸自磷酸化，进而参与细胞内外信号的转导。与大多数 RTKs 不同，DDR1 的酪氨酸自磷酸化过程异常缓慢，大约需要 18 小时才能达到完全激活。其激活速度缓慢的机制仍有待进一步研究确认，可能与 DDR1 二聚化先于受体激活有关。

收稿日期：2018-04-13；**修回日期：**2018-05-12

基金项目：国家自然科学基金(81673432)；湖南省自然科学基金(2018JJ2543).

* **通信作者，**E-mail：junlinjiang@ csu.edu.cn.

2 DDR1 与血管重塑

血管重塑涉及血管结构和形态改变,包括多种细胞的增殖、迁移和死亡,炎症细胞浸润及 ECM 合成和降解等复杂病理过程。研究表明,DDR1 可通过诱导炎性反应,促进 VSMCs 增殖和迁移以及致 ECM 合成和降解失衡等参与血管重塑性疾病的发生与发展。

2.1 DDR1 调节炎性反应参与血管重塑

炎症是血管重塑发生的主要驱动力。血管疾病的最初病理性改变始于各种病理因素如高脂、高糖、高血压等所导致的血管内皮细胞损伤、大量炎性因子分泌及各种炎性细胞激活。这些炎性因子刺激 SMC 增殖、迁移,并分泌 MMPs、血管紧张素以及转移生长因子等活性物质,进而促进血管重塑的发生与发展。作为与胶原特异性结合的酪氨酸激酶受体,DDR1 被报道在炎症反应的过程中起了重要作用。在高血压性肾血管硬化、单侧输尿管梗阻和肾毒血清诱导的肾小球肾炎模型中,DDR1 表达明显增加,并伴随巨噬细胞、T 淋巴细胞浸润增加,炎性因子单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein1, MCP-1)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)和血管粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达水平增加,给予 DDR1 的反义寡核苷酸治疗可明显降低炎性因子水平,减少炎性细胞浸润[3-4]。在脂多糖/D-半乳糖胺腹腔注射诱导的急性肝损伤模型,肝组织中 DDR1 水平明显升高,并伴随肝细胞变性坏死、大量的炎性细胞浸润及炎性因子如白细胞介素 1、肿瘤坏死因子增加,而尾静脉注射 DDR1- siRNA 后,肝细胞肿胀、坏死和炎性细胞浸润受到明显抑制[5]。在小鼠小胶质细胞 BV-2 和原代小胶质细胞,胶原可诱导 DDR1 激活,分泌多种炎性分子如 NF-B、环加氧酶 2、一氧化氮等,而使用重组 DDR1-Fc 融合蛋白可以抑制胶原诱导的炎症性激活[5]。进一步的研究发现,在未经活化的中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞中,DDR1 表达较低,而在被炎性细胞因子白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、干扰素激活的单核细胞、中性粒细胞和抗 CD3 mAb 激活的淋巴细胞中,DDR1 表达明显增加[6]。在人急性单核细胞白血病细胞系 THP-1 和巨噬细胞 GM 过表达 DDR1,可促进 THP-1 细胞迁移,上调炎性因子 IL-1β、IL-8、巨噬细胞炎性蛋白-1 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达和释放[7]。这些实验结果提示,DDR1 可能通过上调炎性因子分泌,在慢性炎症性疾病的发生发展中起重要作用。巨噬细胞聚集、炎性细胞浸润和炎性因子大量分泌是导致 MMPs 降解 ECM,促进 AS 等血管重塑性疾病发生的关键环节。在高胆固醇食物喂养的动物模型中,其动脉粥样斑块内分离的巨噬细胞中,可检测到上调的 DDR1 蛋白,而干扰 DDR1 则可减少巨噬细胞聚集和炎性细胞浸润,降低 MCP-1 和 VCAM-1 水平,减轻内膜炎性反应和 ECM 合成[8]。此外,与非高表达的细胞相比,高表达 DDR1 的细胞其伪足延伸和通过胶原纤维的速度明显增加,而后者可促进血管巨噬细胞聚集和其他炎症细胞浸润,导致血管重塑发生与发展[6]。

2.2 DDR1 调节 SMCs 增殖和迁移参与血管重塑

SMC 增殖、迁移是血管重塑性疾病如 AS 的主要病理过程。心脑血管疾病的危险因素如高血压、高血脂、高糖等可导致炎性因子、细胞生长因子和胶原大量合成,上述物质作用于平滑肌细胞,引起细胞外间质变性、SMCs 排列紊乱和过分增殖,促进血管重塑。其中,胶原是刺激细胞增殖和迁移的重要因素,DDR1 作为胶原蛋白受体,在调节多种细胞的增殖和迁移中发挥了重要作用。在骨肉瘤细胞、胃癌细胞和乳腺癌细胞中,DDR1 呈现高表达,且伴随着细胞增殖、迁移和侵袭增加,而敲低 DDR1 表达可以显著抑制细胞的这些行为[9-11]。在基底膜成分 α5(Ⅳ)敲除的人脑微血管内皮细胞,DDR1 表达降低,并伴随着内皮细胞增殖和迁移的减少[12]。进一步的研究发现,DDR1 也可调节 SMC 的增殖与迁移。在颈动脉球囊导管损伤的大鼠模型,DDR1 的表达显著上调。在颈动脉球囊损伤内皮的小鼠模型,血管内膜厚度显著增加并伴随 DDR1 表达的上调,而敲除 DDR1 可明显减少 SMC 的迁移,抑制血管新生内膜的形成[13]。MMPs 是血管重塑过程中重要调节因子,可促进 VSMCs 增殖和迁移。研究发现,在小鼠的 SMCs 中,DDR1 的缺失可降低 MMP-2 和 MMP-9 活性,且 SMCs 表现出对胶原的粘附减弱,并伴随着细胞增殖和迁移受损[14]。同样,在人的 SMCs 中,增加 DDR1 的表达可上调 MMP-1 水平,促进 SMC 迁移[15]。上述研究表明,DDR1 是血管重塑的重要介质,可通过上调 MMPs 合成,促进 VSMCs 增殖和迁移。此外,胶原蛋白可通过 Src 和 ERK 1/2,调节 DDR1 磷酸化和下游信号,影响 SMC

迁移[6]。

2.3 DDR1 调节 ECM 合成与降解参与血管重塑

ECM 是血管壁的主要成分,是一个活跃的和不断变化的结构,可调节血管细胞迁移、增殖、积聚和死亡等,因此,ECM 稳态在血管重塑中起重要作用。生理条件下,ECM 合成和降解在机体内处于动态平衡,病理条件下,ECM 合成增加或降解减少,可导致血管壁基质堆积,管腔狭窄,而 ECM 降解增多,则导致血管重塑性疾病如 AS 斑块不稳定并易于破裂。研究发现,在 ECM 合成与降解失衡的过程中,DDR1 发挥了重要作用。在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中,DDR1 表达明显增加,敲除 DDR1 后,ECM 合成明显减少[16]。在输尿管梗阻模型和肾小球肾炎中,DDR1 呈现高表达,敲除 DDR1 后可减少 ECM 合成[4]。在特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis,IPF)患者中,DDR1 表达上调,激活 DDR1 后可抑制 Fas 配体诱导的成纤维细胞死亡,增加 ECM 合成,而 DDR1- siRNA 可消除这些作用[17]。在颈动脉球囊内膜损伤的小鼠模型中,颈动脉 DDR1 表达明显上调,且伴随 SMC 增殖、迁移和 ECM 合成增加[13]。上述研究说明 DDR1 可能通过促进多种细胞分泌 ECM,参与血管重塑。VSMCs 迁移与增殖是肺动脉高压、AS 等血管重塑性疾病的发病基础,而 ECM 降解是启动 VSMCs 迁移与增殖的必要过程。研究发现,在动脉粥样硬化小鼠模型中,DDR1 呈现高表达,并可促进 ECM 降解,致使斑块易于破裂;反之,DDR1 的靶向缺失可使 ECM 合成增多,产生富含细胞外基质的斑块[8]。在高脂喂养的小鼠血管壁细胞,敲除 DDR1 后,斑块内积聚大量 ECM,且主动脉窦斑块显著增厚和稳定性增加[14]。上述研究表明,DDR1 作为胶原基质的传感器,在血管重塑的不同阶段均起了重要作用,既可通过增加 ECM 合成,参与血管的负性重塑(表现为血管狭窄,顺应性降低),也可促进 ECM 降解,介导血管的正性重塑(表现为基质降解,斑块脆弱和易破裂)。

胶原是 ECM 的主要成分。MMPs 是分解 ECM 的锌依赖性内切蛋白酶,在血管重塑过程中参与胶原的降解。血管损伤或受到其他病理因素刺激时,释放过多的 MMPs,加重 ECM 降解。研究发现,MMPs 活性增加不仅可促进炎性细胞的迁移和浸润、肿瘤细胞侵袭,使基底膜的完整性被破坏,而且在 AS 等血管重塑过程中可调控基质的重建:一方面 VSMCs 增生迁移并分泌大量 ECM;另一方面又产生或激活 MMPs,使 ECM 降解增多,促使斑块变薄并最终破裂。研究表明,DDR1 被胶原激活后,可介导 MMPs 分泌和活性的增加。在肝癌细胞、垂体腺瘤细胞等多种肿瘤细胞,DDR1 高表达或活化后可上调 MMPs 活性,促进细胞的迁移和侵袭[18-19]。在 DDR1 缺失的 SMCs 中,MMP2 和 MMP9 活性降低[13];反之 DDR1 可增加 MMP2 和 MMP9 的活性,而 MMP2 和 MMP9 的产生或活性增加,会导致 AS 斑块中细胞间基质成分及基底膜Ⅳ型胶原降解而弱化斑块。另外,TGF-β1 是 ECM 重要的调节因子,通过上调Ⅰ型胶原表达,可促进损伤血管的重塑过程。在 LDL 受体基因敲除的小鼠颈动脉 SMCs,DDR1 与 TGF-β 相互作用,在 AS 斑块形成中限制了 ECM 的沉积[20]。

3 小　　结

DDR1 是一类新型的酪氨酸激酶受体,可通过调节 SMCs 增殖和迁移、炎性反应和 ECM 合成和降解等参与血管重塑过程。尽管在 AS 等血管重塑性疾病中 DDR1 的研究已经取得一定进展,但其具体的分子机制尚需进一步阐明。

参考文献:

[1] GIBBONS GH,DZAU VJ.The emerging concept of vascular remodeling [J].N Engl J Med, 1994, 330(20):1431-8.

[2] XU J, SHI GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(11):2106-19.

[3] FlAMANT M, PLACIER S, RODENAS A, et al. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(12):3374-81.

[4] KERROCH M, ALFIERI C, DORISON A, et al. Protective effects of genetic inhibition of Discoidin Domain Receptor 1 in experimental renal disease [J]. Sci Rep, 2016, 6:21262.

[5] 郭丽芳, 尚琪, 张翠霞. 盘状结构域受体酪氨酸激酶 1 与炎症关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(18):3546-50.

[6] JU GX, HU YB, DU MR, et al. Discoidin domain receptors(DDRs): potential implications in atherosclerosis [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 15, 751:28-33.

[7] MATSUYAMA W, KAMOHARA H, GALLIGAN C, et al. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages [J]. FASEB J, 2003, 17(10):1286-8.

[8] BORZA CM, POZZI A. Discoidin domain receptors in disease

[J]. Circ Res, Matrix Biol, 2014, 34:185-92.

[9] WANG Z, SUN X, BAO Y, et al. E2F1 silencing inhibits migration and invasion of osteosarcoma cells via regulating DDR1 expression [J]. Int J Oncol, 2017, 51(6):1639-50.

[10] XIE R, WANG X, QI G, et al. DDR1 enhances invasion and metastasis of gastric cancer via epithelial-mesenchymal transition [J]. Tumour Biol, 2016, 37(9):12049-59.

[11] VELLA V, MALAGUARNERA R, NICOLOSI ML, et al. Discoidin domain receptor 1 modulates insulin receptor signaling and biological responses in breast cancer cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(26):43248-70.

[12] XIAO Q, JIANG Y, LIU Q, et al. Minor Type IV Collagen α5 Chain Promotes Cancer Progression through Discoidin Domain Receptor-1 [J]. PLoS Genet, 2015, 11(5):e1005249.

[13] LEITINGER B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2014, 310:39-87.

[14] DORISON A, DUSSAULE JC, CHATZIANTONIOU C. The Role of Discoidin Domain Receptor 1 in Inflammation, Fibrosis and Renal Disease [J].Nephron, 2017, 137(3):212-20.

[15] FERRI N, CARRAGHER NO, RAINES EW. Role of discoidin domain receptors 1 and 2 in human smooth muscle cell-mediated collagen remodeling: potential implications in atherosclerosis and lymphangioleiomyomatosis [J]. Am J Pathol, 2004, 164(5): 1575-85.

[16] COELHO NM, MCCULLOCH CA. Mechanical signaling through the discoidin domain receptor 1 plays a central role in tissue fibrosis [J]. Cell Adh Migr, 2018, 26:1-15.

[17] MATSUYAMA W, WATANABE M, SHIRAHAMA Y, et al. Discoidin domain receptor 1 contributes to the survival of lung fibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Pathol, 2006, 168(3):866-77.

[18] LEE JH, POUDEL B, KI HH, et al. Complement C1q stimulates the progression of hepatocellular tumor through the activation of discoidin domain receptor 1 [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):4908.

[19] LI S, ZHANG Z, XUE J, et al. Effect of Hypoxia on DDR1 Expression in Pituitary Adenomas [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2433-8.

[20] KROHN JB, HUTCHESON JD, MARTINEZ-MARTINEZ E, et al. Discoidin Domain Receptor-1 Regulates Calcific Extracellular Vesicle Release in Vascular Smooth Muscle Cell Fibrocalcific Response via Transforming Growth Factor-β Signaling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(3):525-33.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 431 页)

参考文献:

[1] 颜学亮,曹奇,陈小明. 小剂量骨水泥经皮椎体成形术治疗老年性骨质疏松症多节段跳跃性脊柱压缩性骨折的疗效分析[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(4):368-70.

[2] 王生寿,王菊萍. 仙灵骨葆胶囊联合鲑鱼降钙素和阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症的临床疗效评估[J]. 中国初级卫生保健,2017,31(4):65-6.

[3] 戴滨,芮林秀,张金红,等. 2013—2016 年天津市天津医院抗骨质疏松症药应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2017,17(3):391-4.

[4] 章轶立,廖星,谢雁鸣,等. 温肾类汤剂治疗绝经后骨质疏松症随机对照试验的系统评价[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(2):257-62.

[5] 卫生部. 中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:356.

[6] 刘光勇,易泽洪,杨国奇,等. 仙灵骨葆胶囊联合伊班膦酸钠注射液和碳酸钙 D_3 治疗老年骨质疏松的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(7):1067-70.

[7] 侯晓升,姜文晓,庄建. 仙灵骨葆联合阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(17):2391-3.

[8] 张洁,曹奇,陈小明,等.骨填充网袋治疗骨质疏松性椎体爆裂性骨折的临床应用[J].中南医学科学杂志,2017,45(3):238-41.

[9] 曾文丛,何伟. 仙灵骨葆胶囊联合阿仑膦酸钠片、鲑降钙素对骨质疏松症患者的治疗作用[J]. 上海医药,2015,36(17):27-30.

[10] 赵建根,马超. PVP 结合仙灵骨葆胶囊治疗老年性骨质疏松症伴骨折临床疗效评价[J]. 中华中医药学刊,2016,34(11):2805-7.

[11] 徐建杰,虞建浩,应一鸣,等. 仙灵骨葆联合阿伦膦酸钠治疗骨质疏松症疼痛临床观察[J]. 新中医,2015,47(5):148-9.

[12] 鲍军国,李新春. 仙灵骨葆胶囊联合钙尔奇 D 和阿仑膦酸钠片治疗老年骨质疏松的疗效比较研究[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(4):784-5.

[13] 陈涛平,郭召,焦建宝,等. 仙灵骨葆胶囊联合西药治疗骨质疏松症临床疗效观察[J]. 四川中医,2015,33(1):171-3.

[14] 金建峰,张经纬. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松疼痛临床疗效分析及安全性评价[J]. 中华中医药学刊,2014,32(12):3050-2.

[15] 方进. 鲑鱼降钙素和仙灵骨葆联合干扰电流治疗骨质疏松性疼痛的疗效观察[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2014,22(7):120-1.

(本文编辑:秦旭平)