

# 剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1信号通路在动脉粥样硬化中的作用

杨琼, 武春艳, 江璐, 刘录山

(南华大学心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 剪切应力; 内皮细胞; Caveolae/Caveolin-1; 信号通路

[摘要] 动脉粥样硬化性疾病发病机制复杂且严重危害人类健康。单纯的脂质浸润学说、损伤反应学说、免疫炎症学说等都不能解释一个现象: 动脉粥样硬化病变的局部好发性。但一个共同的事实是动脉粥样硬化病变好发的局部都存在血流动力学的异常。血流剪切应力异常是促进动脉粥样硬化病变形成的主要原因。但局部血流动力学变化是如何影响血管壁功能的确切机制尚未阐明, 也就是说剪切应力变化与动脉粥样硬化局部好发性的关系并未完全阐明。剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1信号通路在动脉粥样硬化形成中有重要作用, 本文综述了目前已知血流剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1信号通路在动脉粥样硬化中的作用并提出了急需解决的几个问题。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 是一长期的综合性病理过程, 其发病机制有多种学说, 主要有免疫炎症学说、脂质浸润学说、血栓形成学说、单克隆学说及损伤反应学说等<sup>[1]</sup>。这些学说从不同方面对动脉粥样硬化的发生发展进行了阐述。按这些学说, 动脉粥样硬化病变应该在血管壁弥漫性存在。但是事实是: 临床及人体尸检研究表明, 动脉粥样硬化好发于人体动脉系统的某些局部部位, 如腹主动脉、颈动脉、冠状动脉和外周动脉, 也即动脉血管的分叉处、弯曲处、血管狭窄处这样一些血管几何形状发生急剧变化的部位<sup>[2]</sup>。与血管几何形状改变相一致的是这些部位血流动力学也发生了明显改变。上述学说并不能完全解释为何血流动力学发生较大改变的血管壁更容易形成动脉粥样硬化斑块。Ku等<sup>[3]</sup>总结了大量有关血流动力学与动脉粥样硬化之间的关系的研究成果, 提出了动脉粥样硬化发病学的低振荡剪切应力学说, 认为血流剪切应力异常是促进动脉粥样硬化病变形成的主要原因。但局部血流动力学变化是如何影响血管壁功能的确切机制尚未阐明, 也就是说剪切应力变化与动脉粥样硬化局部好发性的关系并未完全阐明。实验证据表明, 内皮细胞上的感受器能感受血流剪切应力的变化, 通过激活特定的信号通路调节不同基因和蛋白质的表达从而影响内皮细胞和平滑肌的结构和功能, 调节单核巨噬细胞及低密度脂蛋白跨过内皮间隙进入血管壁在内皮下的沉积。因此, 研究剪切应力在血管壁的机械-生物化学信号转导机制有利于从生物工程和分子生物学方面揭示动脉粥样硬化的发病机制<sup>[4]</sup>。

## 1 血管壁生物力学及其作用

血流诱导产生的对血管壁的机械力包括三种: 剪切应力、静水压和环形张力。这些作用力在调节内皮细胞的功能和状态中有重要影响。在这些力学因素中, 与动脉粥样硬化发生关系最为密切的是剪切应力。剪切应力是一种平行摩擦力, 大小和方向由流速、脉管几何学、血流粘滞性确定。剪切应力直接作用于内皮细胞, 通过局部力学转导并最终引起剪切应力反应启动子元件/转录因子激活并调节内皮细胞基因等机制来影响内皮细胞结构和功能<sup>[5]</sup>。目前认为, 层流剪切应力有保护机体的功能, 如促进抗炎、抗增殖、抗细胞凋亡、抗氧化相关基因的表达; 血流的非层流状态可以引起剪切应力变化如剪切应力增高或降低以及剪切应力的震荡, 与动脉粥样硬化发生有着密切的联系。高剪切应力可能有抗动脉粥样硬化的作用, 低剪切应力却能促进动脉粥样硬化的发生发展。剪切应力作用于血管壁, 通过内皮细胞应答, 控制血管张力、血管壁重塑、白细胞黏附、止血作用等。剪切应力还可选择性调节许多基因表达, 如一些剪切应力敏感基因, 包括血小板源性生长因子 B、细胞间黏附分子 1、组织型纤溶酶原激活剂、转化生长因子  $\beta 1$ , 这些基因在维持血管壁功能中有重要作用<sup>[6]</sup>。

## 2 Caveolae/Caveolin-1

Caveolae是存在于细胞膜上像烧瓶样的凹陷, 它们可以呈口袋样结构, 或突起于细胞膜, 或呈扁平样。Caveolae富含脂质、神经磷脂、复合蛋白结构、大量受体, 这些结构被命名为“小凹”, 占细胞总表面的 5% ~ 10%<sup>[7]</sup>。Caveolae至少执行着两种功能: 细胞内外物质转运及细胞信号跨膜转运中心。Caveolin是 Caveolae中的主要功能蛋白, 也是 Caveolae组装所必需的, Caveolin-1敲除鼠可见肺组织、脂肪组织、膈膜、肾脏、心脏 Caveolae结构的完全缺失<sup>[8]</sup>。Caveolin有三种亚型: Caveolin-1、Caveolin-2和 Caveolin-3。Caveolin-1和

[收稿日期] 2008-10-01 [修回日期] 2009-03-02

[基金项目] 国家自然科学基金 (30700325) 和动脉硬化化学湖南省高校科技创新团队经费资助

[作者简介] 杨琼, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail为 yqz1232@sina.com。武春艳, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制。通讯作者刘录山, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail为 lils2000@126.com。

Caveolin-2主要表达于内皮细胞, Caveolin-3只在平滑肌细胞上有表达<sup>[6]</sup>。在 Caveolae中,除 Caveolin-1外, Caveolae中还包括一些其它信号蛋白: G蛋白  $\alpha$ 亚单位、G蛋白偶联受体、受体和非受体酪氨酸激酶、一些鸟苷三磷酸酶(比如 Ras和 Raf)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和 MAPK 信号通路成员<sup>[9-10]</sup>。Caveolin-1可自身形成共聚体,也可以和其它信号蛋白形成共聚体,从而发挥多途径的信号转导作用。

Caveolae/Caveolin-1在心血管生物学上有重要作用。文献[11]报道 Caveolin-1敲除鼠诱导增加脑梗死面积,其机制在于 Caveolin-1敲除鼠局部缺血组织血管生成受损并增加细胞凋亡。还有研究报道 Caveolin-1敲除鼠有心肌肥厚、肺动脉高压、肺泡细胞过度增殖。但内皮细胞上重建 Caveolin-1后,心脏肥厚,肺动脉高压完全消失,肺泡增生好转<sup>[12]</sup>。Yu等<sup>[13]</sup>报道,与 Caveolin-1完全敲除鼠相比较,野生鼠和 Caveolin-1敲除鼠只在内皮细胞上重建表达 Caveolin-1。鼠在颈动脉结扎 14天后其直径减少明显;而在 Caveolin-1完全敲除鼠中,颈动脉结扎引起的血流减少并没有改变动脉腔直径反而增加了动脉壁厚度和细胞增殖。

### 3 剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1通路

与生物信号作用模式相似,剪切应力作用于内皮细胞上的力学感受器,并激活一系列相关的信号通路,然后促使细胞核内的转录因子与基因启动子区的顺式作用元件结合,最终调节基因和蛋白表达<sup>[14]</sup>。

#### 3.1 内皮细胞上的机械感受器分子

血管内皮是循环血液与血管壁之间的重要屏障,内皮细胞直接感受血流剪切应力的变化,并通过一系列生物学效应将力学信号转变成生物学信号。其中内皮细胞上的机械感受器是信号转导的起始部位。Traub等报道内皮细胞膜上存在着四种潜在的剪切应力受体:整合素-基质相互作用、Caveolae、离子通道和 G蛋白。为了感受和转导剪切应力信号,内皮细胞首先要与基质结合,整合素是一种  $\alpha/\beta$  异二聚体跨膜糖蛋白,并作为一种黏附受体参与细胞和胞外基质的交互作用。研究报道内皮细胞上有不同的力学敏感的离子通道,跨膜离子流和胞内离子平衡是内皮细胞对剪切应力应答的重要调节;G蛋白在剪切应力信号的转导过程中也有重要作用。研究表明在剪切应力作用下 Ras的快速活化是通过 G蛋白引起的,而且使用特异性拮抗剂抑制 G蛋白的活性能阻断或部分阻断流体剪切应力激活的信号途径;Caveolae特别是它的主要组成蛋白 Caveolin也参与了机械信号转导,Caveolae/Caveolin-1作为力学转导位点是以其生物物理学特性和与其他信号分子相互作用为基础<sup>[15]</sup>。已知与 Caveolae相关的信号分子有 Ras、G蛋白、PKC、Src、Gib2及 Sos等,在信号转导中发挥着重要作用。研究表明内皮 Caveolae/Caveolin-1促使动脉感受,重排,调节信号转导,使动脉有能力改变自身的物理特性,维持和调节剪切应力改变时的正常血流<sup>[16]</sup>。剪切应力信号传导并非由某一感受器介导的自上而下的单一通路,而是细胞内多种信号通路协调反馈的复杂整合过程。

#### 3.2 剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1通路下游信号分子

内皮细胞上的机械感受器分子感受血流剪切力信号,将力学信号转导成生物学信号过程中,下游信号分子活化是关键环节,并最终引起局部和全身的生理学、病理生理学变化。

**3.2.1 核因子  $\kappa$ B 信号途径** 核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是一种动脉粥样硬化过程中炎症调节的重要转录因子。可溶性调节子和生物力学如剪切应力可激活 NF- $\kappa$ B。在静息状态下, NF- $\kappa$ B与它的抑制因子 I $\kappa$ B结合,并且以复合物的形式存在于细胞质中,这时的 NF- $\kappa$ B不能发挥生理作用,当受到有效刺激时如剪切应力作用时,磷酸化的 I $\kappa$ B被降解,与 I $\kappa$ B分离的 NF- $\kappa$ B得以进入细胞核中,与相应的靶序列结合,调节基因的表达。有一些特定的刺激能使 NF- $\kappa$ B发生磷酸化,这种变化使 NF- $\kappa$ B与它的转录共激活因子 CBP /p300结合更加紧密,转录活性也就相应地增强了。

大量实验证明血流剪切应力激活 NF- $\kappa$ B是通过多种途径来实现的,但其机制还不十分清楚。除了 Caveolin-1通路外可能还包括配体依赖性离子通道、G蛋白偶联受体、酪氨酸蛋白酶受体。

**3.2.2 MAPK 信号途径** MAPK存在多条平行的信号途径,在机械剪切应力信号转导过程中起主要作用的是 ERK和 JNK。研究发现,血管内皮细胞的 ERK和 JNK活性与血流剪切应力的大小和作用时间相关。而且血流剪切应力影响的一些转录因子如 c-jun、c-fos和 c-myc也与 MAPK的活化相互关联<sup>[4]</sup>。

文献报道剪切应力以不同的信号途径激活两种不同的 MAPK,其中 ERK的激活机制包括 Gai2蛋白激酶、Ras的激活;而 JNK的激活需要 G $\beta/\gamma$ 、3-磷脂酰肌醇  $\gamma$ 、酪氨酸激酶和 Ras参与<sup>[6]</sup>。

Park等<sup>[17]</sup>提出 Caveolin-1的骨架区域和寡聚化区域在剪切应力诱导的 ERK激活作用中起重要作用。且研究证明在体外培养的细胞中,剪切应力依赖的 ERK激活因为 Caveolin-1的表达增加而受到抑制。

Albinsson等<sup>[18]</sup>指出剪切应力作用 15 min,可增加正常对照组鼠颈动脉 Akt磷酸化,但对 Caveolin-1敲除鼠无影响。并且指出 Caveolin-1对 ERK1/2和 Akt活化有作用。

**3.2.3 eNOS/NO 信号途径** Lungu等<sup>[19]</sup>报道,生理条件下血流剪切应力是内皮 eNOS催化 NO生成的重要刺激,在血管张力和血管直径的调节中有重要作用。W on等<sup>[20]</sup>报道与静息状态相比,紊流和层流状态下 eNOS表达明显增加,但是与层流区域相比较,紊流区域 eNOS的增加不明显。细胞在静息状态下, eNOS与 Caveolin-1相结合,共同定位于 Caveolae。但血管内皮细胞可直接感受循环刺激,如剪切应力作用下, Caveolae/Caveolin-1通过不同的信号转导通路或一系列调节蛋白促使 eNOS与 Caveolin-1分离并快速有效地活化<sup>[16]</sup>;血流引起的 eNOS磷酸化也是控制 eNOS活性的关键调节机制。内皮细胞 eNOS调节血流诱导的 NO分泌,所以 eNOS的活化又引起血管内皮 NO的快速释放,从而引起一系列生物学功能的改变。但是在体内,血流诱导内皮细胞 eNOS活化时的亚细胞定位以及血流剪切应力调节 eNOS活

性的机制还有待进一步的阐明。

#### 4 剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1 通路与动脉粥样硬化

免疫组织化学和 Western blotting 分析显示,高胆固醇喂养 5 周后,兔血管壁 Caveolin-1 的表达达到较高的水平,但在 8~12 周时,表达又有所减低。而且在第 5 周时,血管平滑肌细胞 (SMC) 增殖活性降低,8~12 周时又有增加; NOS 活性在高胆固醇喂养兔的整个过程中都有减少。所以 Caveolin-1 的减少水平与高胆固醇血症兔动脉壁 SMC 增殖的增加相关。SMC 增殖又是动脉粥样硬化发展中的一个重要环节,所以提出 Caveolin-1 在体内动脉粥样硬化形成中有作用<sup>[21]</sup>。而且研究证实慢性暴露于剪切应力可以改变 Caveolin 的表达和分布,增加小凹的密度。与无血流对照组比较,生理水平血流预处理细胞可使内皮细胞 Caveolin 表达增加约 5 倍<sup>[22]</sup>。剪切应力作用于小凹中的 Caveolin-1,一方面, Caveolin-1 直接感受剪切应力变化,将一部分力学信号转导成生物学信号,通过一系列下游活化通路级联放大反应促进一系列效应分子的表达或活化;另一方面,与其他受体分子相互作用。两者共同影响动脉粥样硬化的发生发展。

巨噬细胞或平滑肌细胞吞噬脂质后形成泡沫化细胞是动脉粥样硬化形成的起始环节,促进胞内胆固醇流出,防止细胞泡沫化是防治动脉粥样硬化性疾病的又一有利措施。廖端芳等<sup>[23]</sup>认为细胞膜上的小凹结构为胆固醇的贮存转运中心,以 Caveolae 为转运枢纽, Caveolin-1 胞内转运体系首先将胆固醇从胞内转运到细胞膜,贮存于 Caveolae 位于 Caveolae 中心的清道夫受体 B1 (SR-B1) 跨膜转运体系和三磷酸腺苷结合盒 A1 (ABCA1) 跨膜转运体系随后将胆固醇交给高密度脂蛋白一载脂蛋白 A1 胞外转运体,从而排除细胞内过多的胆固醇。Caveolae 对正常细胞内胆固醇动态平衡的维持有着重要调控作用,其中 Caveolin-1 是介导细胞膜上 Caveolae 胆固醇转运和流出的关键蛋白。Caveolin-1 不仅能把胆固醇由 Caveolae 向胞内转运,也能把内质网、高尔基等处的胆固醇由 Caveolae 向胞外转运。Frank 等<sup>[24]</sup>使用野生型鼠胚胎成纤维细胞和腹膜巨噬细胞来研究 Caveolin-1 在胆固醇平衡中的作用,结果发现 Caveolin-1 在胞内胆固醇转运中有重要作用,但很少通过 HDL 或载脂蛋白 A<sub>IV</sub> 起作用。有研究报道 Caveolin-1 敲除鼠有高水平的血浆甘油三酯,也可以减少肝脏 VLDL 的分泌。另外也发现 Caveolin-1 缺陷与 HDL 增加相关,但与野生型鼠 HDL 相比较,这些 HDL 微粒在 Caveolin-1 敲除鼠中富含胆固醇酯。于是指出 Caveolin-1 缺陷抑制 LDL 于内皮细胞的跨胞作用,所以得出 Caveolin-1 可能调节血浆 LDL 水平。提示 Caveolin-1 通过控制脂蛋白血浆水平和组成来调节脂蛋白代谢<sup>[25]</sup>。

Caveolin-1 还可与血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2, 也被称为 KDR) 相互作用。VEGFR-2 是一种受体酪氨酸激酶 (RTK), 与 Caveolin-1 共定位于小凹<sup>[26]</sup>。在血管内皮生长因子信号级联反应中, Caveolae/Caveolin-1 的作用在血管成形术小鼠模型和在从 Caveolin-1 敲除小鼠分离培养的 Ecs 中

得到证明,即缺乏 Caveolin 可抑制时间-依赖 VEGF 诱导的 ERK 磷酸化。其相互作用最终可以调节促有丝分裂,趋化现象,渗透性,血管内皮细胞的存活通路,而且这些通路与配体如血管渗透性因子 / VEGF (VPF/VEGF) 相关<sup>[27]</sup>。VEGFR-2 的激活又可以诱导 NO 的合成,共同影响内皮细胞的通透性和促进脂质蓄积。

Caveolin-1 的存在又抑制 NO 的释放, NO 分泌减少导致血管壁舒张功能障碍,血管壁通透性和细胞黏附增加,加上胆固醇代谢异常使脂质在血管壁沉积增加,这些改变都是动脉粥样硬化病变发生的起始因素,也是发展过程中的重要促进因素。

#### 5 结语与展望

心血管工程力学是当前生物力学与生命科学有机融合的研究热点<sup>[28]</sup>。剪切应力-内皮细胞信号通路是生物力学信号与生物学信号转换的典型信号通路之一,该信号通路非常复杂,正是通过一系列复杂的信号转导,使得动脉粥样硬化发生的剪切应力学说和脂质浸润学说、损伤反应学说和免疫炎症学说等有机地结合起来,相互影响、相互作用,影响动脉粥样硬化的发生发展,但对于其具体机制还未完全阐明。笔者认为有以下几个方面问题亟待回答: 剪切应力这种力学信号是如何转变成内皮细胞内的生物学信号的? 虽然目前已知细胞膜上的一些成分参与力学信号向细胞内的转导,但力学信号与这些成分藕联的机制并不清楚。④动脉粥样硬化局部好发性的生物力学基础及机制是什么? 冯元楨提出了剪切应力作用在血管内皮细胞膜表面存在张应力累加效应学说来加以解释<sup>[29]</sup>。国内蔡绍哲等<sup>[30]</sup>对该学说进行了初步的间接实验验证,但因为缺乏直接检测细胞内张应力的方法,该学说有待进一步证实。⑤Caveolae/Caveolin 在剪切应力诱导动脉粥样硬化发生中的重要作用及机制需要深入研究。Caveolae/Caveolin 的重要性在于不仅是细胞膜上的与动脉粥样硬化发生有关的信号转导中心,同时是细胞内外脂质转运的重要枢纽,因而有望成为动脉粥样硬化防治中非常重要的调控靶点。此外,在剪切应力发生变化的情况下, Caveolae/Caveolin 既以表达的变化也以在细胞膜上的分布变化作为响应方式<sup>[31]</sup>,两者的意义也是一个亟待明确的重要问题。

#### [参考文献]

- [1] 杨永宗. 动脉粥样硬化的发病学说 [M]. 见: 杨永宗 (主编). 动脉粥样硬化性心血管病的基础与临床. 北京: 科学出版社, 2004: 48-61.
- [2] Millan DE. Blood flow and the localization of atherosclerotic plaques [J]. *Stroke* 1985; 16 (4): 582-587.
- [3] Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress [J]. *Arteriosclerosis* 1985; 5 (3): 293-302.
- [4] 唐植辉, 汪南平, 钱煦. 血流剪切力在动脉粥样硬化形成中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2007; 38 (1): 37-42.
- [5] Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Lab Invest* 2005; 85 (1): 9-23.

- [6] Park H, Go YM, Darji R, et al. Caveolin-1 regulates shear stress-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 **278** (4): 1 285-293
- [7] Esper R.J, Nordaby RA, Villar<sup>o</sup> JO, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal [J]. *Cardiovasc Diabetol* 2006 **5**: 4
- [8] DrabM, Verkade P, EgerM, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice [J]. *Science* 2001 **293** (5539): 2 449-452
- [9] Smart EJ, Graf GA, McNiven MA, et al. Caveolins: liquid-ordered domains and signal transduction [J]. *Mol Cell Biol* 1999 **19** (11): 7 289-304
- [10] Gratton JP, Bematchez P, Sessa WC. Caveolae and caveolins in the cardiovascular system [J]. *Circ Res* 2004 **94** (11): 1 408-417
- [11] Jasin JF, Malhotra S, Singh Dhallu M, et al. Caveolin-1 deficiency increases cerebral ischemic injury [J]. *Circ Res* 2007 **100** (5): 721-729
- [12] Murata T, Lin M I, Huang Y, et al. Reexpression of caveolin-1 in endothelium rescues the vascular, cardiac, and pulmonary defects in global caveolin-1 knockout mice [J]. *J Exp Med* 2007 **204** (10): 2 373-382
- [13] Yu J, Bergaya S, Murata T, et al. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels [J]. *J Clin Invest* 2006 **116** (5): 1 284-291
- [14] Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 **292** (3): 1 209-224
- [15] Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 **18** (5): 677-685
- [16] Frank PG, Lisanti MP. Role of caveolin-1 in the regulation of the vascular shear stress response [J]. *J Clin Invest* 2006 **116** (5): 1 222-225
- [17] Park H, Go YM, Darji R, et al. Caveolin-1 regulates shear stress-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 **278** (4): 1 285-293
- [18] Ahnsson S, Nordström I, Svård K, et al. Differential dependence of stretch and shear stress signaling on caveolin-1 in the vascular wall [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008 **294** (1): 271-279
- [19] Lungu AO, Jin ZG, Yanawaki H, et al. Cyclosporin A inhibits flow-mediated activation of endothelial nitric-oxide synthase by altering cholesterol content in caveolae [J]. *J Biol Chem* 2004 **279** (47): 48 794-800
- [20] Won D, Zhu SN, Chen M, et al. Relative reduction of endothelial nitric-oxide synthase expression and transcription in atherosclerosis-prone regions of the mouse aorta and in an in vitro model of disturbed flow [J]. *Am J Pathol* 2007 **171** (5): 1 691-704
- [21] Lin WW, Lin YC, Chang TY, et al. Caveolin-1 expression is associated with plaque formation in hypercholesterolemia rabbits [J]. *JHistochem Cytochem* 2006 **54** (8): 897-904
- [22] Rizzo V, Morton C, DePaola N, et al. Recruitment of endothelial caveolae into mechanotransduction pathways by flow conditioning in vitro [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 **285** (4): 1 720-729
- [23] 廖端芳, 杨永宗. 荷脂细胞胆固醇外向转运的工作模式 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004 **12** (6): 621-626
- [24] Frank PG, Cheung MW, Pavlides S, et al. Caveolin-1 and regulation of cellular cholesterol homeostasis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 **291** (2): 677-686
- [25] Frank PG, Pavlides S, Cheung MW, et al. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008 **295** (1): 242-248
- [26] Sonveaux P, Martinive P, DeWever J, et al. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor-induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis [J]. *Circ Res* 2004 **95** (2): 154-161
- [27] Bhattacharya R, Kang-Decker N, Hughes DA, et al. Regulatory role of dynamin-2 in VEGFR-2/KDR-mediated endothelial signaling [J]. *FASEB J* 2005 **19** (12): 1 692-694
- [28] 龙勉. 生物力学: 与生命科学的有机融合 关于我国生物力学“十一·五”发展的一点建议 [J]. 医用生物力学, 2005 **20** (3): 133-139
- [29] Fung YC, Liu SQ. Elementary mechanics of the endothelium of blood vessels [J]. *J Biomech Eng* 1993 **115** (1): 1-12
- [30] 蔡绍哲, 王贵学, 欧阳克清, 等. 关于血管内皮细胞膜张应力累加效应的实验研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2002 **21** (1): 9-15
- [31] Sun R.J, Muller S, Zhuang FY, et al. Caveolin-1 redistribution in human endothelial cells induced by laminar flow and cytokine [J]. *Biorheology* 2003 **40** (1-3): 31-39

(此文编辑 文玉珊)