

Caveolae/Caveolin-1在血管生成和平滑肌细胞增殖中的作用

张志巍 综述, 朱广瑾 审校

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京市 100005)

[关键词] Caveolae, Caveolin, 内皮细胞, 平滑肌细胞

[摘要] 目的 小凹 (caveolae) 是细胞膜上的特异性凹陷, 小凹蛋白 (caveolin) 是构成 Caveolae 的标志性蛋白, 起到维持 Caveolae 结构的作用并参与胞吞和胞内运输作用、胆固醇运输、信号传导等过程。Caveolin-1 富含于多种类型的细胞内, 其中内皮细胞和平滑肌细胞是含量最丰富的细胞类型, 对血管生成和平滑肌细胞增殖起重要作用。

[中图分类号] Q4

[文献标识码] A

Roles of Caveolae/Caveolin-1 in Angiogenesis and Proliferation of Smooth Muscle Cells

ZHANG Zhiwei and ZHU Guangjin

(Department of Pathophysiology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

[KEY WORDS] Caveolae, Caveolin, Endothelial Cells, Smooth Muscle Cells

[ABSTRACT] Caveolae is special invaginations in the plasma membrane while caveolin is the marker protein of caveolae which plays a role in the maintenance of caveolae structure and a variety of cellular processes including endocytosis, cholesterol balance and signal transduction. Caveolin-1 is rich in many types of cells such as endothelial cells, smooth muscle cells and plays an important role in angiogenesis and proliferation of smooth muscle cells.

小凹 (caveolae) 是细胞质膜表面特异性的内陷微区, 亦称细胞质膜微囊、胞膜窝。它主要存在于高度分化的细胞, 在内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞中尤为丰富^[1]。小凹蛋白 (caveolin) 是 Caveolae 的结构蛋白和标志性蛋白, 对维持 Caveolae 的结构和功能起到重要的作用。本文将对 Caveolae/Caveolin 在内皮细胞和平滑肌细胞中的生物学作用做一简要综述。

1 Caveolae/Caveolin概述

Caveolae 是细胞膜上特定的直径约 50~100 nm 的微区域, 呈烧瓶状或希腊字母 Ω 状定位于或存在于细胞质膜附近, 以内陷的形式连接在细胞质膜上并融合成直径 >100 nm 的葡萄状结构, 呈典型的脂质双层结构, 并且具有高度的疏水性^[2]。Caveolae 主要由脂类和蛋白质组成。脂类成分包括胆固醇、糖基鞘磷脂和鞘磷脂^[3], 这三者构成 Caveolae 的脂质核心。高含量的胆固醇对维持 Caveolae 正常的结构和功能非常重要, β -环糊精可减低 Caveolae 胆固醇含量, 从而破坏其结构; 糖基鞘磷脂和鞘磷脂是 Caveolae 在膜上形成质

膜微囊结构的主要磷脂, 它们不溶于 TritonX-100 去污剂, 因而使 Caveolae 形成 TritonX-100 不溶物沉淀下来, 有利于在膜上形成独立的结构。Caveolae 的蛋白成分主要包括 Caveolin, 脂质锚定蛋白 (如 GP12 锚定蛋白) 等。

Caveolin 是 Caveolae 的表面标记蛋白, 使其锚定在细胞骨架上, 介导体内多种生理过程, 包括胞吞转运用、脂质代谢和细胞信号转导等。目前已确定的 Caveolins 家族成员有 Caveolin-1 α 、Caveolin-1 β 、Caveolin-2 α 、Caveolin-2 β 、Caveolin-2 γ 和 Caveolin-3^[1]。Caveolin-1 和 Caveolin-2 主要存在于内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞和成纤维细胞等终末分化的细胞中, 在外周血细胞和神经细胞中未见 Caveolin 蛋白的表达, 也未见 Caveolae 的结构。研究表明, Caveolin-2 基因定位于 Caveolin-1 形成稳定的异源寡聚体复合物, 并且严格地定位在一起, 可能是作为一种与 Caveolin-1 结合在一起的辅助蛋白而发挥作用; 而 Caveolin-3 则局限在肌细胞, 与肌细胞的合成密切相关。

1992年, Rothberg等^[4]发现了组成 Caveolae 的主要蛋白成分 Caveolin-1。Caveolin-1 分子质量为 $21 \times 10^3 \sim 24 \times 10^3$, 修饰于 Caveolae 的内表面, 是 Caveolae 的标志性蛋白, 属于高度保守的完整膜蛋白家族^[5]。人类的 Caveolin-1 基因定位在可疑肿瘤抑制位点 (D7S522 q31.1), 此位点在人类肿瘤中缺失。Caveolin-1 基因包含 3 个外显子, 它们在基因序列上高度保守。由于 Caveolin-1 α 、 β 亚型具有不同的电位, 因此 Caveolae 在形成过程中在不同器官细胞膜上的位置与分子组成不完全相同, 且两亚型在 Caveolae 中的分布与

[收稿日期] 2009-12-31 [修回日期] 2010-03-09

[作者简介] 张志巍, 硕士研究生, 研究方向为心血管病理生理学、正常和特殊环境医学生理学, Email 为 mercury_zhang@163.com。通讯作者朱广瑾, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事心血管病理生理学、正常和特殊环境医学生理学研究以及人体基础数据调查、数据库和数据共享等研究, Email 为 zhug@pumc.edu.cn。

Caveolae在膜中存在的形态有关,如当 Caveolin-1 α 、 β 亚型同时存在时,Caveolae在膜中形成较深的内陷;若只有 Caveolin-1 β 亚型存在时,Caveolae变得扁平。Caveolin-1的丝氨酸/苏氨酸位点为其主要的磷酸化位点,且酪氨酸磷酸化主要发生在 Caveolin-1 α 。

Caveolin-1由内质网合成,然后由高尔基复合体转运至细胞膜。Caveolin-1蛋白的N端和C端都朝向细胞内质网内,中间疏水性的102~134个氨基酸残基形成发卡结构嵌入细胞膜内,将Caveolin-1蛋白分成细胞质内两个区域即亲水的N端胞质区和亲水的C端胞质区。Caveolin-1蛋白在N端(1~101残基)有两个功能域,一个是61~101氨基酸残基,为Caveolin-1寡聚化功能域;另一个是82~101氨基酸残基,其结构为 $\Phi X \Phi XXX \Phi$ 、 $\Phi XXX \Phi XX \Phi$ 和 $\Phi X \Phi XXX \Phi XX \Phi$ (Φ 代表芳香族氨基酸残基 Trp、Phe和Tyr X代表任何氨基酸残基),称为Caveolin-1支架区或脚手架(CSD)。用噬菌体展示方法研究发现Caveolae上的信号分子主要通过CSD与各种信号分子的催化亚基结合调节信号转导,除少数几个信号分子以外,与CSD结构结合的信号分子活性均受到抑制,故Caveolin-1被认为是一种“广谱”激酶抑制剂。

2 Caveolae/Caveolin-1对血管生成的作用

血管生成(angiogenesis)是指从已存在的血管床上产生新血管的过程,其主要过程包括内皮细胞增殖、迁移和分化等,在肿瘤细胞生长、迁移过程中提供营养和传播途径。

2.1 Caveolin-1对内皮细胞增殖的作用

近来研究表明,促进内皮细胞增殖的生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)和血小板源生长因子(PDGF)刺激内皮细胞时,Caveolin-1的表达水平降低^[6]。其中,VEGF是目前已知最强的促血管内皮生长因子,能引起内皮细胞增殖、迁移和增强血管通透性。丝裂原活化蛋白激酶(p42/44MAPK)信号通路是目前研究较为深入的细胞增殖信号通路,可以通过检测其磷酸化水平来确定其活性^[7]。Caveolin-1在信号通路中主要起负调控作用,在一些细胞中已确立其与Ras-p42/44MAPK通路的相互抑制关系。如在有丝分裂原PDGF处理的NH3T3细胞,或NH3T3细胞持续表达激活状态的H-Ras(G12V)都能抑制Caveolin-1的转录^[8]。另一方面,Caveolin-1可能通过直接与MEK或ERK反应,而抑制Ras-p42/44MAPK通路。NH3T3成纤维细胞中降低Caveolin-1的表达则导致p42/44MAPK的过度激活。最新的研究表明,在用RNA介导的低表达Caveolin-1的脐静脉内皮细胞中,切应力的刺激可使AKT和ERK1/2的活性降低,而增强AKT和ERK1/2的表达会降低VEGF和Caveolin-1的水平^[9]。且有研究表明^[10],p42/44MAPK信号通路和蛋白激酶A(PKA)信号通路的激活导致Caveolin-1启动子活性降低,Caveolin-1蛋白表达下调;而这两条信号通路受到抑制时,Caveolin-1启动子活性则增高。用腺病毒介导内皮细胞高表达Caveolin-1后,发现内皮细胞p42/44MAPK激酶的活性受到抑制,内皮细胞增殖受到抑制^[6],且通过进一步的研

究发现,Caveolin-1是通过阻碍内皮细胞进入S期来抑制其增殖的^[11]。而且,现已证实在Caveolin-1基因敲除鼠中p42/44MAPK活性高于野生型鼠,并且内皮细胞过度增殖^[12]。Cohen等^[13]发现,与野生鼠相比,在Caveolin-1基因敲除鼠胚胎成纤维细胞中p42/44MAPK处于持续激活状态。Fujita等^[14]发现在肾小球膜细胞中,Caveolin-1高表达抑制其增殖,并且p42/44MAPK信号通路的Raf-1/MEK1/2、p42/44MAPK等信号分子活性受到抑制。内皮细胞Caveolin-1水平受到多种条件的影响,如Theresa等^[15]研究表明,低氧可以降低羊胎儿和新生儿肺微血管内皮细胞Caveolin-1的水平。

然而,Caveolin-1在某些信号转导途径中又起到促进内皮细胞增殖的作用。内皮细胞中,转换生长因子 β (transforming growth factor- β ,TGF- β)通过两种不同的受体ALK-5和ALK-1将细胞核外信号传递到核内以促进内皮细胞的增殖,ALK-1和ALK-5均存在于Caveolae中,Caveolin-1与ALK-1的结合可以促进ALK-1信号途径的活化,从而促进细胞增殖、分化和凋亡;而Caveolin-1与ALK-5的结合抑制ALK-5信号途径的活化,对细胞增殖分化起抑制作用。由此可见,Caveolin-1/ALK-1如同Caveolin-1/ILR(胰岛素样受体)一样,起到活化信号的作用^[16]。

2.2 Caveolin-1在内皮细胞迁移、分化中的作用

内皮细胞迁移是血管生成的关键步骤之一,需要多种信号分子在不同时间和空间上起作用,其中Rho家族的小GTPase是细胞迁移的主要调控蛋白,控制Actin细胞骨架重塑和黏附斑形成等过程。有研究^[17]表明,Cav^{-/-}的内皮细胞模型通过Src激酶和Rho-GTP酶途径在其定向迁移过程中Caveolin-1会产生极性分布。Caveolin-1的Tyr14磷酸化是Caveolin-1在内皮细胞内极化分布的前提条件。通过Fibronectin与Actin细胞骨架作用,在迁移过程中内皮细胞中的Caveolin-1和Caveolae呈极性分布,即在平面移动过程中,Caveolin-1和Caveolae集中在内皮细胞后部,在此过程中不需要Caveolin-1的Tyr14磷酸化;在穿过滤膜孔的三维移动过程中,细胞后部的Caveolin-1从Caveolae中释放出来,在细胞质内重新分布在细胞前端。Caveolin-1表达下调后,内皮细胞移动受到抑制,因此,Caveolin-1蛋白具有促进内皮细胞迁移的功能^[18]。内皮细胞在生长未达到接触抑制前,Caveolin-1抑制内皮细胞的增殖,且在血管生成刺激因子作用下表达降低;当内皮细胞达到接触抑制状态时,Caveolin-1不再受血管生成刺激因子作用的影响,在Matrigel系统作用下使内皮细胞分化成管状。以腺病毒为载体在内皮细胞内高表达Caveolin-1,内皮细胞分化成管状结构增加3倍,如若降低Caveolin-1的表达则管状结构数降低10倍,提示Caveolin-1表达与内皮细胞形成管状结构有关^[19]。

2.3 Caveolae/Caveolin-1对血管功能的调节

2.3.1 对血管顺应性的调节

心血管系统中,内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)被认为与Caveolin-1有密切关系,是调节内皮细胞功能的重要信号分子。eNOS位于Caveolae区,一般状态时与Caveolin-1结合处

于无活性状态,当受到激动剂刺激(或者切应力刺激)时,细胞内的 Ca^{2+} 浓度升高,升高的 Ca^{2+} 与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合成 Ca^{2+} /CaM 复合物,取代 Caveolin-1 并使 eNOS 具有活性。活化的 eNOS 催化 L-精氨酸生成一氧化氮(nitric oxide, NO),产生舒张血管的作用。此外, Caveolae 中 eNOS 的浓度也是其与 Caveolin-1 相互作用的影响因素。对 Caveolin-1 表达缺失的小鼠研究发现其体内的 NO 和 cGMP 释放增加,提示缺失 Caveolin-1 会提高 eNOS 的活性水平,并不增加作为 eNOS 辅因子四氢生物蝶呤(BH4)的含量^[20]。用 L-NAME 治疗 Caveolin-1 缺失小鼠可以增加肺动脉的抵抗力,提示 NO 水平的增加归功于其肺动脉抵抗力的逆转。进一步的研究表明, Caveolin-1 缺失小鼠从出生时给予 L-NAME 不但会降低肺动脉压而且会减轻血管重塑^[21]。除了 eNOS 内皮衍生的趋化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)也参与动脉血管紧张度的调节。尽管 EDHF 在不同物种和血管床中存在差异,但其都可通过各种途径导致 K^{+} 通道的激活和平滑肌细胞膜的去极化,这一过程涉及到内皮细胞释放 H_2O_2 、CYP450 和 K^{+} 。内皮细胞质内增高的 Ca^{2+} 浓度是 EDHF 信号途径的使动信号,且高度依赖 Caveolae/Caveolin-1。一些研究表明瞬间感受器电位阴离子通道家族(TRPC)存在容量性钙通道,并与 Caveolae 的微区相结合。Caveolin-1 与 TRPC1 的 C 端和 N 端相结合对钙通道的定位和调节有重要意义。对 EDHF 的进一步研究发现, EDHF 在参与内皮细胞超极化传入基质并介导松弛的过程中,连接蛋白与 Caveolin-1 结合并在内皮细胞和平滑肌细胞之间产生电耦联作用^[22],从而发挥其调节作用。

2.3.2 对物质转运和血管通透性的作用 研究表明, Caveolae 是胞吞转运作用的载体,可以把一些大分子如白蛋白、胰岛素、转铁蛋白、血浆铜蓝蛋白、低密度脂蛋白(LDL-C)等从血管腔内转运到内皮间隙^[23]。正常情况下,这些大分子与内皮细胞表面 Caveolae 相互作用,直接进入溶酶体,降解后被转运到胞质,为内皮细胞代谢提供所需的氨基酸、胆固醇、磷脂或脂肪酸等^[24]。例如,白蛋白的跨膜转运中, Caveolin-1 作为一种白蛋白结合蛋白其酪氨酸残基的磷酸化在 Caveolae 从内皮细胞膜释放的过程中起到重要作用。内皮细胞中通过 Caveolae 完成的入胞作用涉及许多复杂的信号转导过程^[25]。同时,血管通透性对维持血管的正常功能具有重要作用,血管通透性增加是炎症发生的标志,可发生于多种病理状态下,如急性肺损伤、缺血再灌注损伤和动脉粥样硬化等。多项研究表明, Caveolae/Caveolin-1 参与血管通透性的调节作用。胡等^[26]报道, Caveolae 介导的内皮细胞对大分子物质的胞吞作用也是肺动脉血管通透性增加的一个主要机制。通过对 Src 的活化和 Caveolin-1 的磷酸化,使中性粒细胞与内皮细胞表面的细胞间黏附分子-1(Intercellular Adhesive Molecule-1, ICAM-1)结合,导致细胞通透性增加,进而刺激 Caveolae 的形成并发挥物质运输作用。进一步研究表明^[27],氧化应激通过跨细胞途径和旁细胞途径诱导的肺血管通透性增加中, Caveolin-1 磷酸化依赖的信号途径具有决定性作用。

3 Caveolin-1 在平滑肌细胞增殖中的作用

在血管平滑肌, Caveolin-1 主要分布于细胞表面,其对于平滑肌细胞增殖的作用不仅与内皮素-1、PDGF、血管紧张素 Ang^{II} 等多种活性肽相关,还与血管的静态压力有关。

内皮素-1 和 PDGF 具有强烈的促血管平滑肌细胞(VSMC)增殖作用。内皮素-1 主要通过内皮素 A 型受体(ETAR)发挥作用,且在细胞膜 Caveolae 上有 ETAR 的存在。谈智等^[28]发现,内皮素-1 刺激 VSMC 增殖过程中, Caveolin-1 蛋白表达下降,提示内皮素-1 通过 ETAR 抑制 Caveolin-1 蛋白的表达。进一步研究发现,内皮素-1 可以与 ETAR 结合激活 ERK1/2 使其磷酸化,促进 VSMC 的增殖。Peterson 等^[29]利用培养的人冠状动脉 SMC 研究动脉粥样硬化发生过程中 PDGF 与 Caveolin-1 的关系时发现, SMC 培养基中加入 PDGF 后, Caveolin-1 蛋白表达减少,且这种下降与 PDGF 的浓度有关,呈浓度依赖性,这种效应在加入 PDGF 后 12 h 开始出现,同时细胞表面的 Caveolae 也随着 Caveolin-1 蛋白表达的下降而减少, 24 h 可减少 75%;但实时定量 PCR 结果显示, Caveolin-1 mRNA 的表达却上升,因此推测 PDGF 抑制 Caveolin-1 蛋白表达不是通过抑制其转录,而是使 Caveolin-1 蛋白分解增多。进一步的研究发现, VSMC 中 Caveolin-1 高表达不能阻断早期阶段 PDGF 激活 ERK1/2 信号转导,但却可以阻止 G0 期细胞进入 G1 期和 S 期,从而抑制 SMC 的增殖。在人类气道平滑肌细胞(ASMC)上, Caveolin-1 与受体酪氨酸激酶(RTK)包括表皮生长因子受体(EGFR)和血小板源生长因子受体(PDGFR)结合后,可抑制酪氨酸激酶的活性^[30-31],从而抑制 SMC 的增殖。

此外, Ang^{II} 可通过 Ras-Raf-MEK-ERK1/2 途径刺激 VSMC 增殖, Caveolin-1 是 ERK1/2 激酶活性的重要负性调节蛋白,在 Ang^{II} 促进 VSMC 增殖过程中,其表达下降。廖瑞芳等^[32]对 VSMC 用 Caveolin-1 反义寡核苷酸处理后,可下调 Caveolin-1 蛋白的表达,使 Ang^{II} 刺激的 VSMC ERK1/2 活性和 DNA 合成增加,细胞增殖加强。PD98059 抑制 ERK1/2 活化和制菌霉素破坏小凹结构均可取消 Ang^{II} 诱导 ERK1/2 活化及细胞增殖。以上提示, Ang^{II} 通过激活 MEK/ERK1/2 信号通路,在启动 VSMC 增殖的同时,又通过抑制 Caveolin-1 蛋白的表达取消 Caveolin-1 对 MEK/ERK1/2 信号通路反馈抑制,强化 Ang^{II} 对 VSMC 增殖的刺激,且 Caveolae 的完整性是 Ang^{II} 诱导 VSMC 增殖所必需的。在 SMC 中, Ang^{II} 刺激 Caveolin-1 磷酸化是通过 cSrc 的亚基 cAbl 介导的^[33]。ROS 调控着 VSMC 增长肥大以及迁移, Ang^{II} 可以活化 ROS 依赖的激酶 Akt 和 ERK1/2。Caveolin-1 sRNA 抑制 Ang^{II} 刺激的 ROS 依赖的 Akt 磷酸化并增加 [3H] 的掺入率,而此过程并不影响 ROS 非依赖的 ERK1/2 的磷酸化,以上可提示在 ROS 依赖的 AT1R(血管紧张素 Ang^{II} 1 型受体)信号转导中, Caveolin-1 起重要作用。

Caveolin-1 对 VSMC 增殖的调控作用,除了体现在它与多种血管活性肽的相互作用以外,还与血管静态压力有重要关系。罗等^[34]在研究血管静态压与 VSMC 增殖分化的关系时亦发现,提高静态压力会使 Caveolin-1 的表达水平下降,

利用 sRNA 介导的 Caveolin-1 表达缺失的 VSMC 内 ERK1/2 磷酸化水平增高, 并伴有 VSMC 的增殖。

通过以上研究发现, Caveolae/Caveolin-1 对血管生成和平滑肌细胞增殖的调控是十分复杂的, 这一复合结构的调控作用, 既体现在生理条件下对 endothelial 细胞增殖、分化、迁移以及平滑肌细胞增殖等方面, 又体现在病理状态下如动脉粥样硬化、急性肺损伤等方面。Patel 等^[35]的研究发现, 在先天性肺动脉高压的患者肺动脉平滑肌细胞上 Caveolin-1 的表达是增加的, 而在肺动脉内皮细胞上却是相反的结果, 提示 Caveolin-1 虽然被公认为广谱的激酶抑制剂在大多数情况下发挥抑制细胞增殖的作用, 但在某些信号途径或病理条件下亦可能发挥不同的作用。由此可见, Caveolae/Caveolin-1 对维持体内内皮细胞和平滑肌细胞的正常状态有重要意义, 其对细胞的调控位点可作为今后治疗一些疾病的靶点, 如抑制 Caveolin-1 的磷酸化可能通过抑制增加的细胞间白蛋白的通透性和稳定性而限制肺血管的急性损伤。Caveolae/Caveolin-1 复杂的生物学功能有待于进一步的探索, 相信在未来的临床研究和疾病治疗上会发挥更重要的作用。

[参考文献]

- Couet J, Belanger MM, Roussel E, et al. Cell biology of caveolae and caveolin [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **49** (3): 223-235
- Kiss AL, Turi A, Muller N, et al. Caveolae and caveolin isoforms in rat peritoneal macrophages [J]. *Microsc*, 2002, **33** (1): 75-93
- Lavie Y, Fucci G, Czamy M, et al. Changes in membrane microdomains and caveolae constituents in multidrug resistant cancer cells [J]. *Lipids*, 1999, **34** (1): 57-63
- Rothberg KG, Heiser JE, Donzell WC, et al. Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats [J]. *Cell*, 1992, **68** (4): 673-682
- Rajjayabun PH, Gang S, Durkan GC, et al. Caveolin-1 expression is associated with high-grade bladder cancer [J]. *Urology*, 2001, **58** (5): 811-814
- Fang K, Liu J. Effect of caveolin-1 on endothelial cells proliferation [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2007, **14** (9): 660-685
- Fang K, Fu W, Andrew Beardsley, et al. Caveolin-1 inhibits endothelial cell proliferation by arrest the cell at G0/G1 phase [J]. *Cell Cycle*, 2007, **6** (2): 199-204
- Engelman JA, Wykoff CC, Yasuhara S, et al. Recombinant expression of caveolin-1 in oncogenically transformed cells abrogates anchorage-independent growth [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 16 374-381
- Meer AD, Kamphuis MM, Poot AA, et al. Lowering caveolin-1 expression in human vascular endothelial cells inhibits signal transduction in response to shear stress [J]. *Internat J Cell Biol*, 2009
- Warren WD, Gorringer KL. A molecular model for sporadic human aneuploidy [J]. *Oncol Rep*, 2006, **15** (4): 933-938
- Fang K, Liu J. The effect of caveolin-1 on endothelial cells cycle [J]. *Modern Oncology*, 2007, **15** (6): 758-759
- Merck Drah, Paul Verkade, Marlies Elger, et al. Loss of caveolae vascular dysfunction and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice [J]. *Science*, 2001, **293** (5339): 2 449-452
- Cohen AW, Park DS, Woodman SE, et al. Caveolin-1 null mice develop cardiac hypertrophy with hyperactivation of p42/44 MAP kinase in cardiac fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 16 374-381
- Fujita Y, Manuyama S, Kogo H, et al. Caveolin-1 in mesangial cells suppresses MAP kinase activation and cell proliferation induced by bFGF and PDGF [J]. *Kidney Int*, 2004, **66** (5): 1794-1804
- Theresa A, John Basil O, et al. Oxygen alter caveolin-1 and nitric oxide synthase-3 functions in ovine fetal and neonatal lung microvascular endothelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, **291**: L1 093-L097
- Juan F, Santibanez Francisco J, et al. Caveolin-1 interacts and cooperates with the transforming growth factor- β type 1 receptor ALK-1 in endothelial caveolae [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, **77**: 791-799
- Filip Braet, Raaijmakers, caveolin-1 and vascular endothelial growth factor mediated liver sinusoidal endothelial cell angiogenesis [J]. *Liver Internat*, 2008, **1**: 478-3 231
- Andrew Beardsley, Kai Fang, Heather Mertz, et al. Loss of caveolin-1 polarity impedes endothelial cell polarization and directional movement [J]. *J Biol Chem*, 2005, **280** (5): 3 541-547
- Liu J, Wang XR, Park DS, et al. Caveolin-1 expression enhances endothelial capillary tubule formation [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (12): 10 661-668
- Wunderlich C, Schober K, Schmeisser A, et al. The adverse cardiopulmonary phenotype of caveolin-1 deficient mice is mediated by a dysfunctional endothelium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, **44**: 938-947
- Wunderlich C, Schmeisser A, Heenwagen C, et al. Chronic NOS inhibition prevents adverse lung remodeling and pulmonary arterial hypertension in caveolin-1 knockout mice [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, **21**: 507-515
- Saliez J, Bouzin C, Rath G, et al. Role of caveolar compartmentation in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation: Ca^{2+} signals and gap junction function are regulated by caveolin in endothelial cells [J]. *Circulation*, 2008, **117**: 1 065-074
- Frank PG, Pavlides S, Lisanti MP. Caveolae and transcytosis in endothelial cells: role in atherosclerosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2009, **335**: 41-47
- Simionescu M, Gafencu A, Antohe F. Transcytosis of plasma macromolecules in endothelial cells: a cell biological survey [J]. *Microsc Res Tech*, 2002, **57** (5): 269-288
- Pelkmans L, Helenius A. Endocytosis via caveolae [J]. *Traffic*, 2002, **3** (5): 311-320
- Hu G, Vogel SM, Schwartz DE, et al. Intercellular adhesion molecule-1-dependent neutrophil adhesion to endothelial cells induces caveolae-mediated pulmonary vascular hyperpermeability [J]. *Circ Res*, 2008, **102**: e120-e131
- Sun Y, Hu GC, Zhang XM, et al. Phosphorylation of caveolin-1 regulates oxidant-induced pulmonary vascular permeability via paracellular and transcellular pathways [J]. *Circ Res*, 2009, **105**: 676-685
- 谈智, 陈建文, 王庭槐, 等. Caveolin-1 在内皮素-1 诱导血管平滑肌细胞增殖中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2004, **20**: 528-531
- Peterson TE, Guicciardi ME, Gulati R, et al. Caveolin-1 can regulate vascular smooth muscle cell fate by switching platelet-derived growth factor signaling from a proliferative to an apoptotic pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 1 521-527
- Gosens R, Stehnick GL, Dueck G, et al. Role of caveolin-1 in p42/44 MAP kinase activation and proliferation of human airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, **291**: L523-L534
- Gosens R, Dueck G, Gerthoffer H, et al. p42/p44 MAP kinase activation is localized to caveolae-free membrane domains in airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, **292**: L1163-L1172
- 王乾蕾, 汤勇波, 廖瑞芳, 等. 小凹蛋白-1 小凹在血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖信号转导通路中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 353-354
- Ushio-Fukai M, Alexander RW. Caveolin-dependent angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular smooth muscle [J]. *Hypertension*, 2006, **48**: 797-803
- Luo DX, Cheng M, Xiong Y, et al. Static pressure drives proliferation of vascular smooth muscle cells via caveolin-1/ERK1/2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2010, **391**: 1 693-697
- Patel HH, Zhang S, Murray F, et al. Increased smooth muscle cell expression of caveolin-1 and caveolae contribute to the pathophysiology of idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *FASEB J*, 2007, **21** (11): 2 970-979

(此文编辑 许雪梅)