[文章编号]　1007-3949(2012)20-05-0385-08　·专家论坛·

小凹及小凹蛋白 1:胆固醇逆向转运与炎症应答的共同分子平台

廖端芳[1], 覃 丽[1,2]

(1. 湖南中医药大学中药粉体与创新药物国家重点实验室培育基地, 湖南省长沙市 410208;
2. 南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介]　廖端芳,博士,教授,博士研究生导师,湖南中医药大学校长。湖南省 121 人才工程第一层次人选,湖南省优秀中青年专家,1994 年享受政府特殊津贴专家,湖南省首批跨世纪学术带头人,湖南省优秀留学归国人员,国际动脉硬化学会中国分会副理事长,《中国动脉硬化杂志》副主编,《Acta Pharmacol Sinica》编委,2010 年元月从南华大学调入湖南中医药大学前,为"动脉硬化学"湖南省重点实验室和湖南省科技创新团队主要学术带头人,国家国防科技工业局"生物化学与分子生物学"支撑学科带头人,"药物蛋白质组学"湖南省高校重点实验室带头人。现为"中药粉体与创新药物"国家重点实验室培育基地副主任、湖南省"药学"重点学科带头人。先后三次赴美国华盛顿大学、加拿大哥伦比亚大学和纽约罗切斯特大学从事博士后研究和高级访问学者近 5 年。长期致力于动脉粥样硬化发病机理(包括高糖高脂诱发 As)、药物蛋白质组学和药物防治研究。阐明了血管紧张素刺激血管平滑肌细胞增生的 Ras→PKCζ→MEK→ERK1/2→p70S6K 信号通道;发现氧化应激可刺激血管平滑肌细胞释放 SOXF 因子,并分离纯化了该因子;提出了荷脂细胞胆固醇外向转运"四个体系、一个中心、偶联转运、网络调节"的工作模式;筛选出数个可调节前脂肪细胞向脂肪细胞分化和调节脂肪细胞向胰岛素抵抗脂肪细胞分化的微小 RNA(miRNA);参与建立了一种高糖高脂喂养贵州小型猪动脉粥样硬化模型。先后主持国家自然科学基金课题 7 项,教育部、卫生部课题 4 项, 湖南省自然基金课题 6 项,湖南省社会发展重大专项 2 项,参加国家 973 项目 2 项,与苏州大学联合申请 863 项目 1 项。先后在《Circ Res》、《J Biol Chem》、《Lab Invest》、《Life Science》、《J Lipid Res》、《Eur J Pharmacol》和《BBRC》、《Atherosclerosis》、《Acta Phamarcol Sinica》等国内、外期刊发表论文 200 余篇,其中 SCI 收录 98 篇。先后获国家教委科技进步一等奖 1 项,教育部自然科学二等奖 1 项,湖南省科技进步二等奖 2 项、三等奖 2 项;国家级教学成果二等奖 1 项,省级教学成果一等奖、二等奖各 1 项、三等奖 4 项;申请发明专利 9 项;主编《胆固醇逆向转运-基础与临床》(科学出版社出版)、《药理学》(人民卫生出版社)等专著和教材四部。

[关键词]　小凹;　小凹蛋白 1;　胆固醇逆向转运;　炎症;　动脉粥样硬化

[摘　要]　脂质紊乱和炎症反应在动脉粥样硬化的发生发展中发挥了重要的作用。其中胆固醇的逆向转运能力是决定动脉粥样硬化进程与转归的关键。大量文献及研究结果显示,小凹以及小凹蛋白 1 既在荷脂细胞胆固醇流出中发挥转运中心和关键分子作用,也在炎症反应中发挥介导抗炎的信号转导作用。因此,小凹以及小凹蛋白 1 可能是荷脂细胞胆固醇逆向转运和炎症应答的共同分子平台。

[中图分类号]　R363　　[文献标识码]　A

Caveolae and Caveolin-1: A Possible Platform of Reverse Cholesterol Transport and Inflammation in Atherosclerosis

LIAO Duan-Fang[1], and QIN Li[1,2]

(1. *State Key Laboratory of Chinese Medicine Powder and Medicine Innovation in Hunan (incubation), Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan* 410208, *China*; 2. *Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan* 421001, *China*)

[KEY WORDS]　Caveolae;　Caveolin-1;　Reverse Cholesterol Transport;　Inflammation;　Atherosclerosis

[收稿日期]　2011-12-30

[基金项目]　国家自然科学基金项目(30971170,81000946,81173047)和湖南省教育厅优秀青年项目(10B090)

[**ABSTRACT**] Lipid disorder and inflammation play important roles in the development of atherosclerosis. Reverse cholesterol transport is a key event in lipid metabolism. Evidence from our research results and literatures indicate that caveolae and caveolin-1 not only play a key role in cholesterol transportation, but also mediate anti- inflammation during the inflammation response. Therefore, caveolae and caveolin-1 may be the basic molecular platform for the interaction between reverse cholesterol transport and inflammation in atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)是一种全身性、灶性的血管壁疾病,主要是动脉管壁内胆固醇酯大量堆积形成粥样硬化斑块,导致血管壁增厚和狭窄,容易诱发心血管、脑血管疾病。在该病理过程中,巨噬细胞(由循环中单核细胞迁移至内膜中形成)、血管平滑肌细胞(VSMC)以及内皮细胞吞噬脂质,特别是氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)后形成泡沫化细胞是 As 形成的最重要环节。泡沫细胞继而释放大量的炎性细胞因子,介导非特异性免疫反应,促进了 As 斑块的发生与发展。因此 Ross 等[1]在 1999 年首先提出 As 的炎症学说,指出 As 是具有慢性炎症反应特征的病理过程:炎症刺激对内皮屏障的损伤是 As 的始动因素,炎症细胞是斑块的重要组成成分,炎症可诱导斑块破裂。但动脉粥样硬化的脂质浸润学说认为:脂质侵入内膜并在内膜中大量沉积是 As 的始动因素与关键环节。As 斑块的形成(特别是斑块的大小)主要由内膜中脂质沉积的程度决定。As 斑块的脆性在很大程度上也由内膜中脂质(特别是胆固醇酯)沉积的程度决定。

胆固醇的逆向转运能力是决定 As 进程与转归的关键。通过逆向转运胆固醇的过程,能将血管壁聚集的胆固醇外向转运到肝脏分泌,从而延缓了 As 的进展。基于本团队的研究工作和文献归纳、整理,率先提出了荷脂细胞胆固醇外向转运的工作模式[2]:"四个体系、一个中心、偶联转运、网络调控",亦即小凹蛋白 1(caveolin-1)胞内转运体系、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)跨膜转运体系、清道夫受体 B1(SR-BⅠ)跨膜转运体系、高密度脂蛋白(HDL)-载脂蛋白 A1(Apo A1)胞外转运体系和小凹转运中心。最新研究提示,在 As 过程中,炎症应答能损害胆固醇逆向转运的过程[3]。临床研究表明血脂增高并不一定形成 As,而 As 患者不一定伴随血脂增高。在本文中,将从 Caveolae/Caveolin-1 的角度探讨 As 中的炎症反应和胆固醇逆向转运之间的相互作用和关联。

1 胆固醇逆向转运与炎症应答

1.1 胆固醇及相关蛋白在炎症应答中的作用

胆固醇本身就是一种炎症因子,当胆固醇过多时,则导致炎症环境。在没有其他炎症刺激时,胞膜或内涵体上过多的游离胆固醇可通过 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)TLR3 或者 TLR4 途径激活 P38 MAPK 信号通路,诱导 P38 的靶基因如 Ctsk、S100a8、Mmp8 和 Mmp14 等,而这些因子本来就是动脉粥样硬化斑块形成和破裂的潜在危险因素[4]。ox-LDL 作为一种病理性的脂质颗粒,可调节多种细胞因子、脂质体诱导分子的表达,并且这些因子是受到核因子 κB(NF-κB)信号通路调控的。残余脂蛋白(remnant lipoproteins,RLP)通过上调某些黏附分子如细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)以及组织因子(TF)的表达直接参与炎症反应[5]。HDL 的基本功能是介导 RCT,即将胆固醇从周围组织(包括动脉粥样斑块)转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄。通过胆固醇逆转运,可减少脂质在血管壁的沉积。有多篇研究报道了 SR-BⅠ的另一重要作用,即与 HDL 结合后,导致 HDL 的激活,并通过下游的多条级联途径,包括激活 Akt、MAPK 以及 eNOS 发挥抗炎和抗凋亡的作用。然而,氧化型高密度脂蛋白不仅丧失了其抗炎的作用,反而通过上调内皮细胞中的黏附分子如 VCAM-1 或者激活 NF-κB 通路发挥了促炎作用[6]。此外,Apo A1 作为 HDL 的主要成分,经过 ABCG1 和 ABCA1 的介导促进细胞内胆固醇的流出,从而削弱了 TLR 的反应,也发挥了抗炎效应[7]。研究显示,在巨噬细胞中,ABCA1 作为 Apo A1 的主要受体,对 LPS 和细胞因子诱发的炎症反应起着保护作用[8]。

1.2 炎症因子或介质在胆固醇逆向转运中的作用

胆固醇逆向转运是一个多步骤的复杂过程,而细胞内胆固醇流出作为 RCT 的起始步骤是其最关键的环节之一,其中涉及了几种脂质转运体:ABCA1、ABCG1、SR-BⅠ以及 caveolin-1[9]。在动物体内注射促炎症应激源脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)制造革兰氏阴性杆菌模型诱发的炎症可观察到胆固醇逆向转运的减少[10]。研究表明,LPS 可明显下调巨噬细胞中 ABCA1 和 SR-BⅠ的表达,从而抑制其介导的胆固醇流出[11]。Zhu 等[12]发现在特异性敲除巨噬细胞 ABCA1 的小鼠中对炎症介质包括 TLR4 激动剂和 LPS 的应答明显增强。同时在 ABCA1 敲除的巨噬细胞中,TLR4 在胞膜脂筏中的分布显著高于对照组,提示 ABCA1 是通过调节脂筏中胆固醇的含量以及将 TLR 动员至脂筏的方式调节巨噬细胞对 TLR 激动剂的应答。此外 LPS 刺激巨噬细胞后,也将导致 TLR4 协同其同源配体蛋白输送至脂筏区域[13-15]。因此,巨噬细胞中 ABCA1 可通过促进胆固醇流出减少脂筏中游离胆固醇的含量,从而减少 MyD88 依赖的 TLR 输送至脂筏而减轻炎症[10]。新型的高胆固醇斑马鱼模型在早期的动脉粥样硬化阶段也已证实了 TLR4 的缺失显著减少斑块处巨噬细胞中的脂质堆积[16]。上述研究揭示了炎症介质和脂质转运体之间的相互关联和作用。此外,研究发现 LPS 可通过 NF-κB 途径下调泡沫细胞中 ABCA1 的表达[17]。

Annema 等[10]发现在炎症期增加的几种蛋白质,如血清淀粉样蛋白 A(SAA)和髓过氧化物酶(MPO)的水平增加均可抑制体内的 RCT。急性炎症反应期蛋白 CRP 显著抑制泡沫细胞中胆固醇的流出,且该作用与 CRP 减少 ABCA1 和

ABCG1 的表达有关。此外,CRP 诱导线粒体功能紊乱增加超氧阴离子的产生,上调 NADPH 氧化亚单位的水平。反过来,增加的氧化阴离子可诱导 ERK1/2 的活化, ERK1/2 是作为 CRP 信号转导的途径之一[18]。相关实验结合文献均表明多种炎症因子如 TNF-α、IL-1β、IL-6 等可明显抑制 ABCA1 和 ABCG1 的表达[8,19]。

2 小凹及小凹蛋白在炎症应答和胆固醇逆向转运中的作用

2.1 小凹及小凹蛋白概述

小凹(caveolae)是细胞膜上的一种特殊的囊泡状凹陷结构,直径约 50 ~ 100 nm。该结构由日本学者 Yamada 于 1955 年首先发现并命名。研究发现 Caveolae 是细胞胆固醇流出的主要部位, 在调节细胞内胆固醇以及维持细胞内胆固醇的动态平衡有着重要影响[20]。同时 Caveolae 是细胞信号在细胞膜的枢纽结构, 在细胞外信号分子的识别、分隔和细胞增殖、迁移等信号传导等方面发挥着重要调控作用[21]。Caveolae 的这些功能与其骨架蛋白 Caveolin 的结构与功能密切相关。小凹蛋白(caveolin)是分子量为 21 ~ 24 kDa 的多功能信号蛋白, 其家族成员有 Caveolin-1、Caveolin-2 和 Caveolin-3 三种。其作用与 Caveolae 的胞饮、胞吐、调节细胞内信号传导和维持细胞内胆固醇平衡等功能密切相关, 是研究 Caveolae 结构和功能的标志蛋白和工具。研究表明 caveolin-1 的分布最为广泛, 它是形成细胞膜 Caveolae 结构的主要分子基础, 是一种高亲和力、脂质结合蛋白。Caveolin-1 富集于细胞膜特异结构小凹、内质网和高尔基体, 并可在胞浆与胞膜之间穿梭, 其功能与其酪氨酸磷酸化程度密切相关[22]。Schelgel 等[23]通过对 Caveolin-1 的广泛缺失突变研究发现 82 ~ 101 和 135 ~ 150 氨基酸残基参与蛋白与膜的结合, 并且 82 ~ 101 氨基酸序列是 Caveolin 蛋白序列上高度保守的骨架区域(scaffolding domain)。这一区域在正常情况下可使 Caveolin-1 象分子伴娘一样, 结合并失活一些细胞内信号转导的重要分子,如 Src 家族酪氨酸激酶、G 蛋白的亚单位、PKC 和 PKA 等,从而负性调节信号传导[24]。

Zhu 等研究者们从 Caveolae 富集的胞膜区域分离出了细胞黏附分子 1(CAM),包括 ICAM-1、VCAM-1 等均与 Caveolin-1 共存于 Caveolae 结构中。LPS 可上调 CAM 表达的同时,也增加了 CAM 与 Caveolin-1 的共定位。Caveolin-1 通过与 CAM 的共定位负相调控单核细胞的黏附, 该作用能被胆固醇逆转(扰乱)[25]。提示,Caveolae/Caveolin-1 可能是潜在的高胆固醇血症和炎症反应之间发生协同作用的分子机制。

2.2 小凹及小凹蛋白作为胆固醇逆向转运中心

胆固醇逆向转运的重要组成之一是胆固醇流出, 即将血管内膜沉积的胆固醇通过 ABCA1、SR-B Ⅰ、Caveolins 以及 27-hydroxylase 转移至 HDL 和 Apo A1。HDL 中的胆固醇被酯化后转运至肝脏分泌[26]。小凹除了是信号转导中心之外,还是游离胆固醇储运和流出的主要部位或洗涤池。很多与胆固醇摄取和流出相关的受体和蛋白如低密度脂蛋白(LDL)受体、SR-B Ⅰ、ABCA1 等在小凹区域高度富集。实际上,Caveolae 的形成以及 Caveolins 的表达也与细胞内胆固醇的含量密切相关。Maniatis 的研究证实[27],Caveolin-1 的氨基酸序列中包括一段长达 33 个氨基酸的疏水区域。该疏水区域两端均带有一个脯氨酸残基, 借助这两个残基形成一个 N 末端、C 末端均面向胞浆的发夹结构,该结构为游离胆固醇的结合部位。对于大多数正常组织细胞来说,90% 以上的 Caveolin-1 蛋白位于细胞膜上 Caveolae 区域。当细胞新合成胆固醇或细胞内胆固醇浓度升高时, 即转位至内质网、高尔基体,并在内质网或高尔基体与 Caveolae 之间往返穿梭,将细胞内的胆固醇转移至胞膜 Caveolae 区域, 转运至细胞膜的胆固醇可经 HDL 介导而逆转运回肝脏。多项研究已证实:内质网新合成的胆固醇是通过由 Caveolin-1、HSP-56、Cyclophyllins 和游离胆固醇组成的胞质复合体转运至小凹[28,29]。另一项研究也提示,细胞内游离胆固醇也可通过 Caveolin-1-VIP21 复合体由高尔基网转运至 Caveolae [30]。此外,Caveolin-1 与固醇运载蛋白 2(SCP-2)相互作用,参与了胆固醇从内质网向胞膜的转运过程[31]。

有报道证实,过表达 Caveolin-1 能加快肝细胞的胆固醇流出[32]。在内皮细胞中转染 Caveolin-1 cDNA 使 Caveolin-1 过表达可上调 ABCA1 的表达, 增加细胞胆固醇的流出, 而小分子干扰 Caveolin-1 则下调 ABCA1 的表达, 并减少细胞胆固醇的流出。免疫共沉淀显示 Caveolin-1 和 ABCA1 与细胞胆固醇共定位于高尔基器、胞质体以及胞膜的 Caveolae 处, 并产生相互作用。采用抑制剂阻断细胞脂质转运, 可扰乱 Caveolin-1 与 ABCA1 的相互作用, 减少胆固醇向 HDL 的转运[33]。有研究者以 Caveolin-1 敲除小鼠的腹腔巨噬细胞为模型, 发现细胞游离胆固醇的含量减少,而胆固醇酯的含量却增加,这与 Caveolin-1 缺失后减少了游离胆固醇的合成,乙酰胆固醇酰基转移酶(ACAT)活性增加有关。与对照小鼠腹腔巨噬细胞相比较,Caveolin-1 敲除小鼠的腹腔巨噬细胞中,ABCA1 的表达显著下降。即便是采用胆固醇处理形成荷脂细胞,ABCA1 在 Caveolin-1 敲除小鼠的腹腔巨噬细胞的表达仍然比对照组低,提示 Caveolin-1 可调控 ABCA1 介导的胆固醇流出[34]。

过氧化体增殖物激活型受体(PPARγ)和肝 X 受体(LXR)作为核受体, 是一种脂质激活转录因子,在调节脂质代谢中发挥了重要作用。PPARγ 的激动剂在体内是可抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成[35],这与 PPARγ 正性调控胆固醇流出的相关基因,增强 CLA-1/SR-BI 和 ABCA1 有关[36,37]。LXR 是氧化固醇激活的核受体,与 RXR 结合成杂合二聚体后启动转录活性,激活很多与细胞胆固醇逆向转运相关蛋白质如 ABCA1 和 Caveolin-1。因此,Caveolin-1 的转录是受到核受体 PPARγ 和 LXR 的调控。在巨噬细胞 RAW264.7 中转染 PPARγ 后,Caveolin-1 表达增加,同时刺激了胆固醇流出到载脂蛋白 A-1 中。RNA 干扰 Caveolin-1 后,RAW264.7 细胞中胆固醇的流出显著减少。但随之采用 PPARγ 处理后,胆固醇流出重新增加。喂食高胆固醇饮食的 40 周龄的 ApoE 敲除小鼠,注射腺病毒 PPARγ 后诱导了

动脉血管中内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞中 Caveolin-1 的表达,从而减少了 As 的发展。提示 PPARγ 通过诱导 Caveolin-1 的表达,增加细胞胆固醇的流出[38]。此外,PPARγ 还可通过增加 SR-B Ⅰ和 ABCA1 的表达促进细胞胆固醇的流出。因此,Caveolin-1、ABCA1、ABCG1 以及 ApoE 均被证实为 PPARγ 调控的靶基因[39-42]。

2.3 小凹及小凹蛋白 1 作为炎症反应的信号转导平台

多项研究已证实 Caveolae 及 Caveolin-1 的抗炎作用。许多内皮细胞 G 蛋白偶联受体,如内皮素 1 受体 ET_B、缓激肽受体 B2R 和血管紧张素Ⅱ型受体均定位于小凹处,从而调节下游靶基因的激活。Caveolin-1 直接抑制多种重要炎症因子的产生和释放:白细胞介素(IL)1β、IL-2、IL-4、IL-12、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)以及活化 T 细胞表达与分泌调节基因(RANTES)等[39,43]。其中 TNF-α 激活肿瘤坏死因子受体相关受体 2(TRAF2)后,与 Caveolin-1 结合,从而削弱了炎症信号 NF-κB 的活化。而 NF-κB 的活化降低可减少 VCAM-1 的表达,一定程度延缓了动脉粥样硬化的进程。Caveolin-1 敲除小鼠对沙门氏菌感染的敏感性增强,源于 Caveolin-1 敲除小鼠的巨噬细胞则表现为对 LPS 的炎症应答显著提高[38,44]。因此,小凹及小凹蛋白 1 被认为是炎症信号转导的关键平台。

3 Caveolae/Caveolin-1 调节动脉粥样硬化中 RCT 和炎症应答的分子机制

多种介导动脉粥样硬化中炎症应答和胆固醇逆向转运的信号分子都存在于 Caveolae 处,如 LPS/TLR 信号通路、eNOS/NO 信号通路、COX 信号通路、MKK3/p38 MARK 信号通路以及整合素信号通路等。Caveolae 的骨架分子 Caveolin-1 与 TLR4、eNOS、MARK、COX 和整合素分子结合,从而调控炎症应答和胆固醇逆向转运的相关基因的表达。

3.1 Caveolae/Caveolin-1 与 LPS/TLR 信号通路

LPS 是革蓝氏阴性菌外膜的主要成分,它是诱导失控性炎症反应的主要因素之一。TLR4 位于细胞表面,可识别 LPS 和细菌脂酸,其主要生理功能是作为 LPS 的信号转导受体。当 LPS 与 TLR4 结合后,TLR4 的胞内区与接头蛋白髓样细胞分化因子(myeloid differentiation factor, MyD88)的 TH 结构域相互作用,随后 MyD88 在通过其死亡结构域与 IL-1 受体相关激酶(IL-1R association kinase, IRAK)二者作用导致 IRAK 的自身磷酸化。磷酸化后的 IRAK 脱落下来,与接头蛋白肿瘤坏死因子受体相关因子(TNFR-association factor 6, TRAF6)结合并使其激活,激活的 TRAF6 活化 NF-κB 诱导激酶(NF-κB inducing kinase, NIK),后者磷酸化 IκB 激酶(IκB Kinase, IKKs),从而使 IκB 泛素化而降解,导致 NF-κB 从静息状态下的 IκB/NF-κB 三聚体中释放出来而被激活。活化的 NF-κB 由胞浆转移到细胞核内,与 DNA 分子上炎症反应调节基因中启动子区域的 NF-κB 结合位点相结合,启动细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF-α、MIP、VCAM-1、ELAM-1 以及组织因子、黏附分子及诱导型一氧化氮合酶等,LPS 刺激巨噬细胞后,促进 TLR4 协同其配体移行至脂筏区域,随后分泌炎症因子,这提示 Caveolin-1 介导的细胞内胆固醇流出与炎症反应之间的关联。Wang 等[45]进一步在巨噬细胞中发现,Caveolin-1 能直接与 TLR4 结合,从而抑制了 TLR4 与 MyD88 以及 TRIF 的结合,阻断了 NF-κB 的信号途径,抑制了 LPS 诱导的炎症因子如 TNF-α 和 IL-6 的产生。突变分析明确了 Caveolin-1 与 TLR 结合的模序,即 TLR 氨基酸序列(739-747)。当该结合位点 W744A 突变后,Caveolin-1 与 TLR 的相互作用将被废除,而 Caveolin-1 对炎症因子的抑制作用也被逆转。此外,Caveolin-1 还能直接削弱 LPS 诱导的 NF-κB p65 的转核。Garrean 等[46]在 Caveolin-1 敲除小鼠的肺组织中发现,LPS 诱导的 NF-κB DNA 结合活性显著削弱,一氧化氮合酶(NOS)的抑制剂可逆转 NF-κB 活性的抑制。

3.2 Caveolae/Caveolin-1 与 eNOS/NO 信号通路

研究认为一氧化氮(nitric oxide, NO)除了能调节血管张力、抗氧化应激之外,与炎症反应也密切相关。NO 能抑制炎症细胞的浸润,并直接调节多种炎症蛋白和炎症因子[47]。小凹蛋白通过影响内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性调控局部 NO 的产生,调节炎症信号转导[48]。因此 Caveolin-1 主要发挥了 eNOS 负性变构调节剂的作用[49]。研究证实,Caveolin-1 的氨基酸 82 ~ 101 包含了 eNOS 的结合位点,其中 F92 是该抑制效应的关键氨基酸残基。此外,Caveolin-1 还通过其与钙调节蛋白的结合维持 eNOS 的非活化状态。当细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,Ca^{2+} 结合于钙调节蛋白,置换出 Caveolin-1,eNOS 与 Caveolin-1 分离,结合到正性调节蛋白如热休克蛋白 90[50]。eNOS 发生去棕榈酰化和磷酸化后,从 Caveolin-1 上解离并重新被激活,NO 合成增加;去棕榈酰化的 eNOS 又重新回到 Caveolae 处[51]。当采用 siRNA 技术沉默 Caveolin-1 的表达也得出 eNOS 活性增高、NO 含量增多的结果。Maniatis 等[27]发现 Caveolae 的内吞也能介导 eNOS 的激活。内皮细胞在被糖蛋白 gp60 (Glycoprotein 60)激活后,Caveolin-1 能调节 Caveolae 的内吞,NO 的产量在 2 min 内升高,可持续到 20 min。在这个过程中,伴随着 Src 激酶的激活。Src 激酶的激活能促进 Caveolin-1、Akt 和 eNOS 的磷酸化,促使 eNOS 从 Caveolin-1 上分离,其抑制剂可阻止 NO 的产生。有研究表明,Caveolin-1 是通过调节 P42/44 MAPK 信号链(包括 EGFR、Raf、MAP-1 和 ERK-2)抑制上述通路的活性[52]。最近的研究证实了在高脂高胆固醇饮食喂养的小鼠中,ABCA1 和 ABCG1 有助于保存内皮 eNOS 的活性[53]。研究发现,由 LDL 胆固醇诱导的 Caveolin-1 表达上调进一步促进了 eNOS 的抑制作用[54],从而导致 NO 的生成减少。增加内皮细胞的荷脂抑制 Caveolin-1 与 eNOS 的相互作用,降低 eNOS 的活性,减少 NO 的释放。而 ABCG1 所介导的胆固醇流出则能解除 Caveolin-1 与 eNOS 的相互抑制作用[53]。

最新研究还发现 Caveolin-1 通过调节 eNOS 的活性从而调节 TLR 信号通路[55]。在 Caveolin-1 敲除小鼠中,LPS 诱导的 NF-κB 的活性降低,并且是通过抑制 eNOS 的活性导致 LPS 诱导的炎症分子的产生减少以及 NF-κB 的活性降低。

同样 LPS 可诱导 TLR 与 MyD88 结合，启动 MyD88 依赖或非依赖的通路[56,57]。MyD88 募集白细胞介素 1 受体相关激酶 4(IRAK4)和 IRAK1。IRAK4 的激酶活性对 TLR 介导的免疫应答是至关重要的。IRAK4 磷酸化 IRAK1 导致 TRAF6 的重新募集到受体复合物，激活转化生长因子(TAK1)即 MAPK 家族的成员之一。TAK1 则进一步导致 NF-κB 的激活[58-60]。在 Caveolin-1 敲除小鼠中，LPS 刺激后血浆中炎症介质 TNF-α 和 MIP 的水平是显著降低的。由于 Caveolin-1 的缺失导致 eNOS 活性增强，从而导致 IRAK4 的硝基化，削弱 IRAK4 的活性，进一步损害 TLR 的信号通路[55]。

3.3　Caveolae/Caveolin-1 与 COX 信号通路

小凹蛋白还可影响另一条重要的炎症信号媒介环氧合酶 2(COX-2)。COX-2 是炎症介质前列腺素合成的限速酶，具有促进炎症反应的作用，且在 As 病变处广泛表达。COX-2 除了定位于内质网和核膜之外，有报道[61]发现 COX-2 还定位于 Caveolae 样结构中。激光共聚焦显微镜观察到由佛波酯(PMA)和 IL-1β 诱导的 COX-2 与 Caveolin-1 共定位于 Caveolae 处，并形成复合体。Caveolin-1 在内质网通过与 COX-2 结合后，能促进 COX-2 的降解。Caveolin-1 敲除鼠中 COX-2 的蛋白表达水平比野生型小鼠高。RNA 干扰技术沉默 Caveolin-1 后，COX-2 的表达增加，COX-2 的泛素化减少。敲除 COX-2 的碳末端(包含了独特的 19 个氨基酸片段)，则与 Caveolin-1 的结合减少，并削弱了 COX-2 的降解。提示 Caveolin-1 与 COX-2 在内质网结合，并导致 COX-2 的降解，并且 COX-2 的碳末端是 Caveolin-1 结合后降解所必须的[62]。

3.4　Caveolae/Caveolin-1 与 MAPK 信号通路

细胞应激包括 LPS 还可激活 MAPK 和 PI3K 信号途径，从而将细胞因子的产生和调控与该信号途径联系起来[63]。研究发现 ERK2 和 PI3K 存在 Caveolae 处[64]，提示 MAPK 和 PI3K 信号链有可能是 Caveolin-1 的候选靶点。在鼠源性巨噬细胞中，Caveolin-1 增加了 P38 的磷酸化，抑制 JNK、ERK1/2 以及 Akt 的磷酸化。当采用 P38 的抑制剂 SB203580 则能阻止 Caveolin-1 对 LPS 诱导的炎症因子释放的效应。众所周知，NF-κB 和 AP-1 是调节 LPS 诱导细胞因子产生的转录因子，而 p38 可抑制 NF-κB 和 AP-1 的活性。因此，Caveolin-1 是通过 MKK3/P38 MAPK 途径发挥抗炎作用[65]。

3.5　Caveolae/Caveolin-1 与整合素及黏附分子信号途径

黏附分子代表了炎性细胞迁入血管内膜增多并活化的标准之一，而整合素则介导了细胞黏附的过程[66]。小凹和小凹蛋白 1 参与了整合素信号通路。免疫共沉淀已经证实 Caveolin-1 与整合素的关系。Iñigo 等[67]近期发现 Caveolin-1 对于整合素 β1 定位于小凹结构中是必须的。胆固醇处理人脐静脉内皮细胞能增加 LPS 诱导的单核细胞的黏附。富含小凹的胞膜中有细胞黏附分子的存在，包括 ICAM-1、VCAM-1 均与 Caveolin-1 共存于 Caveolae 结构中。LPS 可上调细胞黏附分子(CAM)表达的同时，也增加了 CAM 与 Caveolin-1 的共定位。免疫共沉淀和激光共聚焦检测提示 ICAM-1 与 Caveolin-1 相互作用。Caveolin-1 敲除后，减少了胆固醇和炎症的协同作用。Caveolin-1 通过与 CAM 的共定位负相调控了单核细胞的黏附，该作用能被胆固醇逆转(扰乱)[25]。提示，高胆固醇血症和炎症反应之间的协同作用的分子机制。

3.6　Caveolae/Caveolin-1 与 PPARγ 及 NF-κB 途径

转录调节因子 PPARγ 和 RXR 能促进 Caveolin-1、SR-B1、ABCA1、ABCG1、CD36、ApoE 以及 LXR 的表达，而这些蛋白均参与了 RCT[2]。而 PPARγ 在炎症的发生中也发挥了重要的作用。PPARγ 降低 MMP-9 的活性，抑制炎症因子 IL-1β、IL-6 以及 TNF-α 的表达[68-70]。在小鼠巨噬细胞中，PPARγ 的激活还能减少 LPS 和 IFN-γ 诱导的炎症应答，包括 iNOS、COX-2 和 IL-12[71]。PPARγ 发挥抗炎机制中目前占优势学说是“贯穿抑制”[72]，认为 PPARγ 与其他核转录因子在多种炎症基因的启动子区域中能产生交叉作用，并将这种现象称为贯穿抑制[66]。比如 PPARγ 与其他转录因子如 NF-κB、AP-1、C/EBP 和 STAT 通过蛋白-蛋白间的相互作用进行结合后调节靶基因的转录活性[73]。

综上，小凹蛋白 1 通过分别与 TLR4、eNOS、MAPK 及 COX-2 的结合启动不同的信号级联途径，导致 NF-κB 转录活性的抑制，从而阻断炎症因子的如 TNF-α、IL-6 等表达(图 1)。

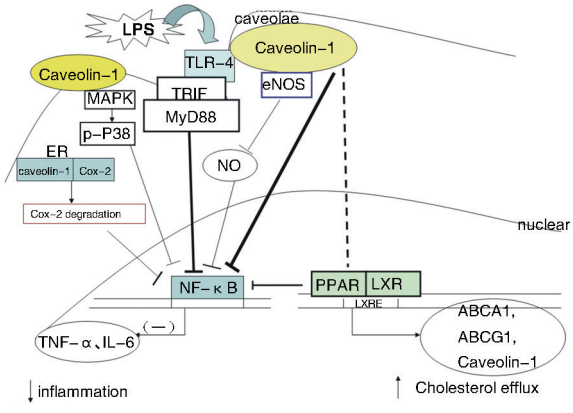

图 1. 小凹及小凹蛋白在炎症应答和胆固醇逆向转运中的作用及相关信号通路

Figure 1. The role and signaling pathway of caveolae and caveolin-1 in the inflammatory response and reverse cholesterol transport

4　结　语

动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程，脂质代谢异常与炎症反应相伴其中。大量的体内外实验均显示了动脉粥样硬化发生发展过程中炎症应答和胆固醇逆向转运的相互作用和关联。根据现有研究，炎症最终必须通过炎症部位细胞脂质(胆固醇)代谢紊乱形成泡沫细胞才能发生动脉粥样硬化(形成斑块)。炎症可导致细胞脂质(胆固醇)代谢紊乱；脂质(胆固醇)代谢紊乱最终可导致炎症反应，没有炎症

因子参与的单纯脂质(胆固醇)代谢紊乱较难或很难形成动脉粥样硬化。脂质(胆固醇)代谢紊乱是 As 形成的必要条件，炎症是 As 形成的充分条件。两者相互影响，相互联系。因此，As 的防治应该将在调脂的基础上同时抗炎或积极抗炎作为基本策略。而小凹及小凹蛋白可能就是潜在的胆固醇逆向转运与炎症反应的偶联中心，可作为动脉粥样硬化防治和药物开发的重要靶点。

[参考文献]

[1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340 (2): 115.

[2] Luo DX, Cao DL, Xiong Y, et al. A novel model of cholesterol efflux from lipid-loaded cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31 (10): 1 243-257.

[3] McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation Impairs Reverse Cholesterol Transport in vivo[J]. Circulation, 2009, 119 (8): 1 135-145.

[4] Sun Y, Ishibashi M, Seimon T, et al. Free cholesterol accumulation in macrophage membranes activates Toll-like receptors and p38 mitogen- activated protein kinase and induces cathepsin K[J]. Circ. Res, 2009, 104 (4): 455-465.

[5] Hideki Doi, Kiyotaka Kugiyama, Hideki Oka, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism[J]. Circulation, 2000, 102 (6): 670-676.

[6] Undurti A, Huang Y, Lupica JA, et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (45): 30 825-835.

[7] Laurent Yvan-Charvet, Carrie Welch, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter - deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-Like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions [J]. Circulation, 2008, 118 (18): 1 837-847.

[8] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1(ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport [J]. Mol Med, 2010, 16 (9-10): 438-449.

[9] Liao DF, Tang CK. Cholesterol reverse transport from basic to clinical[M]. Beijing: Science and Technology Press(Chinese), 2009.

[10] Annema W, Nijstad N, Tölle M, et al. Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response but not group IIA secretory phospholipase A(2) [J]. J Lipid Res, 2010, 51 (4): 743-754.

[11] Baranova I, Vishnyakova T, Bocharov A, et al. Lipopolysaccharide down regulates both scavenger receptor B1 and ATP binding cassette transporter A1 in RAW cells[J]. Infect Immun, 2002, 70 (6): 2 995-3 003.

[12] Zhu X, Owen JS, Wilson MD, et al. Parks. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor traffi cking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol[J]. J Lipid Res, 2010, 51 (11): 3 196-206.

[13] Nakahira K, Kim HP, Geng XH, et al. Carbon monoxide differentially inhibits TLR signaling pathways by regulating ROS- induced traffi cking of TLRs to lipid rafts[J]. J Exp Med, 2006, 203 (10): 2 377-389.

[14] Powers KA, Szaszi K, Khadaroo RG, et al. Oxidative stress generated by hemorrhagic shock recruits Toll-like receptor 4 to the plasma membrane in macrophages[J]. J Exp Med, 2006, 203 (8): 1 951-961.

[15] Triantafi lou, Morath MS, Mackie A, et al. Lateral diffusion of Toll-like receptors reveals that they are transiently confined within lipid rafts on the plasma membrane[J]. J Cell Sci, 2004, 117 (17): 4 007-014.

[16] Miller YI, Choi SH, Fang L, et al. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages[J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19 (7): 227-232.

[17] Cao DL, Yin K, Mo ZC, et al. Lipopolysaccharide down-regulates ABCA1 expression in foam cells in a nucleus factor-κB pathway-dependent manne [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2010, 37 (5): 540-548. (Chinese).

[18] Wang X, Liao D, Bharadwaj U, et al. C-Reactive Protein Inhibits Cholesterol Efflux From Human Macrophage-Derived Foam Cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (3): 519-526.

[19] Hao XR, Cao DL, Hu YW, et al. IFN-gamma down-regulates ABCA1 expression by inhibiting LXRalpha in a JAK/STAT signaling pathway-dependent manner[J]. Atherosclerosis, 2009, 203 (2): 417-428.

[20] Li XA, Everson WV, Smart EJ. Caveolae, lipid rafts, and vascular disease[J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15 (3): 92-96.

[21] Fielding CJ, Fielding PE. Caveolae and intracellular trafficking of cholesterol[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 49 (3): 251-264.

[22] Fielding PE, Fielding CJ. Intracellular transport of low density lipoprotein derived free cholesterol begins at clathrin-coated pits and terminates at cell surface caveolae[J]. Biochemistry, 1996, 35 (47): 14 932-938.

[23] Schlegel A, Lisanti MP. A molecular dissection of caveolin-1 membrane attachment and oligomerization. Two separate regions of the caveolin-1 C-terminal domain mediate membrane binding and oligomer/oligomer interactions in vivo[J]. J Biol Chem, 2000, 275 (28): 21 605-617.

[24] Razani B, Woodman SE, Lisanti MP. Caveolae: from cell biology to animal physiology [J]. Pharmacol Rev, 2002, 54 (3): 431-467.

[25] Fu C, He J, Li C, et al. Cholesterol increases adhesion of monocytes to endothelium by moving adhesion molecules out of caveolae [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1 801 (7): 702-710.

[26] Ohashi R, Mu H, Wang X, et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis[J]. Q J Med, 2005, 98 (12): 845-856.

[27] Maniatis NA, Brovkovych V, Allen SE, et al. Novel mechanism of endothelial nitric oxide synthase activation mediated by caveolae internalization in endothelial cells[J]. Circ Res, 2006, 99 (8): 870-877.

[28] Smart EJ, Ying Y, Donzell WC, et al. A role for caveolin in transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to plasma membrane

[J]. J Biol Chem, 1996, 271 (46): 29 427-435.

[29] Uittenbogaard A, Ying Y, Smart EJ. Characterization of a cytosolic heat-shock protein - caveolin chaperone complex [J]. J Biol Chem, 1998, 273 (11): 6 525-532.

[30] Kurzchalia TV, Dupree P, Monier S. VIP21-caveolin, a protein of the trans-Golgi network and caveolae[J]. FEBS Lett, 1994, 346 (1): 88-91.

[31] Zhou M, Parr RD, Petrescu AD, et al. Sterol carrier protein-2 directly interacts with caveolin-1 in vitro and in vivo[J]. Biochemistry, 2004, 43 (23): 7 288-306.

[32] Fu Y, Hoang A, Escher G, et al. Expression of caveolin-1 enhances cholesterol efflux in hepatic cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (14): 14 140-146.

[33] Chao WT, Tsai SH, Lin YC, et al. Cellular localization and interaction of ABCA1 and caveolin-1 in aortic endothelial cells after HDL incubation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 332 (3): 743-749.

[34] Lin YC, Ma C, Hsu WC, et al. Molecular interaction between caveolin-1 and ABCA1 on high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux in aortic endothelial cells [J]. Cardiovasc Res, 2007, 75 (3): 575-583.

[35] Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma [J]. J Clin Invest, 2004, 114 (11): 1 564-576.

[36] Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPARα and PPARγ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway [J]. Nat Med, 2001, 7 (1): 53-58.

[37] Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. Circulation, 2000, 101 (20): 2 411-417.

[38] Hu Q, Zhang XJ, Liu CX, et al. PPARgamma1-induced caveolin-1 enhances cholesterol efflux and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. J Vasc Res, 2010, 47 (1): 69-79.

[39] Argmann CA, Sawyez CG, McNeil CJ, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid x receptor results in net depletion of cellular cholesteryl esters in macrophages exposed to oxidized lipoproteins[J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (3): 475-482.

[40] Galetto R, Albajar M, Polanco JI, et al. Identification of a peroxisome- proliferator- activated- receptor response element in the apolipoprotein E gene control region[J]. Biochem J, 2001, 357 (Pt 2): 521-527.

[41] Llaverias G, Vazquez-Carrera M, Sanchez RM, et al. Rosiglitazone upregulates caveolin-1 expression in THP-1 cells through a PPAR-dependent mechanism[J]. J Lipid Res, 2004, 45 (11): 2 015-024.

[42] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-α, PPAR-γ, and LXRs in mice and men [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (6): 1 050-059.

[43] John H, Chidlow Jr, William CS. Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation [J]. Cardiovasc Res, 2010, 86 (2): 219-225.

[44] Medina FA, de Almeida CJ, Dew E, et al. Caveolin-1-deficient mice show defects in innate immunity and inflammatory immune response during Salmonella enterica serovar Typhimurium infection [J]. Infect Immun, 2006, 74 (12): 6 665-674.

[45] Wang XM, Kim HP, Nakahira K, et al. The heme oxygenase-1/carbonmonoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1 [J]. J Immunol, 2009, 182 (6): 3 809-818.

[46] Garrean S, Gao XP, Brovkovych V, et al. Caveolin-1 regulates NF-kappaB activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide [J]. J Immunol, 2006, 177 (7): 4 853-860.

[47] Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview [J]. J Physiol Pharmacol, 2002, 53 (4 Pt 1): 503-514.

[48] Bucci M, Gratton JP, Rudic RD, et al. In vivo delivery of the caveolin-1 scaffolding domain inhibits nitric oxide synthesis and reduces inflammation[J]. Nat Med, 2000, 6 (12): 1 362-367.

[49] Zhu L, Schwegler-Berry D, Castranova V, et al. Internalization of caveolin-1 scaffolding domain facilitated by Antennapedia homeodomain attenuates PAF-induced increase in microvessel permeability[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286 (1): H195-H201.

[50] Gratton JP, Fontana J, O'Connor DS, et al. Reconstitution of an endothelial nitric-oxide synthase (eNOS), hsp90, andcaveolin-1 complex in vitro. Evidence that hsp90 facilitates calmodulin stimulateddisplacement of eNOS from caveolin-1 [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (29): 22 268-272.

[51] García-Cardeía G, Martasek P, Masters BS, et al. Dissecting the interaction between nitric oxide synthase (NOS) and caveolin. Functional significance of the nos caveolin binding domain in vivo [J]. J Biol Chem, 1997, 272 (41): 25 437-440.

[52] Engelman JA, Chu C, Lin A, et al. Caveolin-mediated regulation of signaling along the p42/44 MAP kinase cascade in vivo. A role for the caveolin-scaffolding domain [J]. FEBS Lett, 1998, 428 (3): 205-211.

[53] Terasaka N, Westerterp M, Koetsveld J, et al. ATP-binding cassette transporter G1 and high-density lipoprotein promote endothelial NO synthesis through a decrease in the interaction of caveolin-1 and endothelial NO synthase[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (11): 2 219-225.

[54] Feron O, Dessy C, Moniotte S, et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase[J]. J Clin Invest, 1999, 103 (6): 897-905.

[55] Mirza MK, Yuan J, Gao XP, et al. Caveolin-1 deficiency dampens Toll-like receptor 4 signaling through eNOS activation[J]. Am J Pathol, 2010, 176 (5): 2 344-351.

[56] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2001, 1 (2): 135-145.

[57] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity[J]. Nat Immunol, 2001, 2 (8): 675-680.

[58] Suzuki N, Suzuki S, Duncan GS, et al. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4[J]. Nature, 2002, 416 (6 882): 750-756.

[59] Cao Z, Henzel WJ, Gao X. IRAK: a kinase associated with the interleukin- receptor[J]. Science, 1996, 271 (5 252): 1 128-131.

[60] Ninomiya-Tsuji J, Kishimoto K, Hiyama A, et al. The kinase TAK1 can activate the NIK-I kappaB as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway[J]. Nature, 1999, 398 (6 724): 252-256.

[61] Liou JY, Deng WG, Gilroy DW, et al. Colocalization and interaction of cyclooxygenase-2 with caveolin-1 in human fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2001, 276 (37): 34 975-982.

[62] Chen SF, Liou JY, Huang TY, et al. Caveolin-1 facilitates cyclooxygenase-2 protein degradation[J]. J Cell Biochem, 2010, 109 (2): 356-362.

[63] Santizo RA, Xu HL, Galea E, et al. Combined endothelial nitric oxide synthase upregulation and caveolin-1 downregulation decrease leukocyte adhesion in pial venules of ovariectomized female rats [J]. Stroke, 2002, 33 (2): 613-616.

[64] Anderson RG. Caveolae: where incoming and outgoing messengers meet[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90 (23): 10 909-913.

[65] Wang XM, Kim HP, Song R, et al. Caveolin-1 confers antiinflammatory effects in murine macrophages via the MKK3/p38 MAPK pathway[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 4 (4): 434-442.

[66] Gaus K, Le Lay S, Balasubramanian N, et al. Integrin-mediated adhesion regulates membrane order[J]. J Cell Biol, 2006, 174 (5): 725-734.

[67] Iñigo JS, Ana Cerezo, Marta CG, et al. del Pozo. Integrin regulation of caveolin function[J]. J Cell Mol Med, 2007, 11 (5): 969-980.

[68] Shu H, Wong B, Zhou G, et al. Activation of PPARα or γ reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 267 (1): 345-349.

[69] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines[J]. Nature, 1998, 391 (6 662): 82-86.

[70] Meier CA, Chicheportiche R, Juge-Aubry CE, et al. Regulation of the interleukin-1 receptor antagonist in THP-1 cells by ligands of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. Cytokine, 2002, 18 (6): 320-328.

[71] Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, et al. PPAR{gamma} and PPAR{delta} negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-{gamma} target genes in macrophages[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100 (5): 6 712-717.

[72] Zelcer N, Tontonoz P. SUMOylation and PPARgamma: wrestling with inflammatory signaling[J]. Cell Metab, 2005, 2 (5): 273-275.

[73] Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1 771 (8): 926-935.

(此文编辑　李小玲)