

Caveolin-1 与血管新生相关性的研究进展

周德生, 寇志刚, 陈瑶, 钟捷(综述), 胡华(审校)

基金项目: 湖南省中医药管理局中医药科研项目(编号:201136)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院神经内科

作者简介: 周德生(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 脑病的证治规律研究。E-mail: Zds1101@tom.com

通讯作者: 寇志刚(1985-), 男, 医学硕士, 医师, 研究方向: 中西医结合神经内科。E-mail: kou0628@163.com

[摘要] 缺血性中风是严重危害人类健康的疾病之一, 对其防治与机制研究一直是当今医学界研究的热点之一。目前, 无论是超早期溶栓治疗, 还是营养脑细胞等对症治疗, 都是着眼于挽救濒死的神经元, 减少神经元死亡, 保护神经功能。血管新生是缺血区组织抗损伤和神经元修复的结构基础, 缺血性脑血管病治疗后血管新生可以促进中枢神经的再生。脑缺血后许多分子相互和谐的作用有助于脑缺血后的血管新生。研究证实, 细胞膜微囊蛋白-1 (Caveolin-1) 在血管新生中扮演了关键的角色。该文对 Caveolin-1 与血管新生相关性的研究进展进行简要的综述。

[关键词] Caveolae; Caveolin-1; 血管新生; 内皮细胞

[中图分类号] R 743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)03-0270-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.03.33

The latest research of correlation between Caveolin-1 and angiogenesis ZHOU De-sheng, KOU Zhi-gang, CHEN Yao, et al. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine University, Changsha 410007, China

[Abstract] Ischemic stroke is one of the diseases which is serious hazard to human health, and the research of its prevention and mechanism has been one of the hot spots of medical research today. Currently, the symptomatic treatment of both ultra-early thrombolytic therapy and nutrition brain cells are focused on rescuing dying neurons, and reducing the death of neurons, protecting the nerve function. Angiogenesis (AG) is the structure basis for resistance to damage of the organization which is lack of blood and neuron repair, and after treatment of ischemic cerebrovascular disease AG can promote central nervous system regeneration. The harmonious role of many molecules in cerebral ischemia is helpful to AG after cerebral ischemia. The research of AG confirms that the cell membrane microcapsules protein-1 (Caveolin-1) plays a key role. The latest research of correlation between Caveolin-1 and angiogenesis would be summarized in this paper.

[Key words] Caveolae; Caveolin-1; Angiogenesis; Endothelial cells

缺血性脑血管病是指动脉供血减少或中止而引起局部脑组织缺血或梗死, 导致神经细胞变性、坏死, 临床表现为各种症状和体征, 为神经内科的常见病、多发病, 具有高病死率、高致残率的特点。脑缺血的发生发展机制甚为复杂, 近年来的研究表明, 脑缺血后神经功能的修复与细胞膜微囊蛋白-1 (Caveolin-1) 和血管新生有着密切的联系。新生血管形成有助于恢复组织供血和供氧, 对抗缺氧缺血损伤和促进组织修复, 从而挽救濒死的神经元、神经胶质细胞和神经内皮细胞。内皮细胞中的血管内皮细胞生长因子(VEGF)生理活性的表达需要 Caveolin-1 的参与和调节。由此推断, 血管新生与 Caveolin-1 有

着不可分割的关系。本文对近几年来 Caveolin-1 与血管新生相关性研究进展作一简要综述。

1 Caveolae/Caveolin-1 概述

Caveolae 是 1953 年由美国生物学家 Palade 通过电子显微镜在心脏的连续性内皮中首次发现, 当时命名为 plasmalemmal vesicles^[1]。2 年后, 日本学者采用透射电子显微镜在胆囊上皮细胞中再次观察到类似结构并将其命名为 caveolae intracellulares。Caveolae 结构又称为小窝结构或胞膜窖结构。Caveolae 是细胞质膜向内凹陷所形成的一种特化的细胞质膜囊状结构, 可称为细胞质膜微囊, 在脂肪细胞、内皮细胞、I 型肺泡细胞、成纤维细胞、平滑肌细

胞和横纹肌细胞中含量丰富。作为一种特化的细胞质膜结构,Caveolae 主要由脂类和蛋白质组成,其胞质面由一层膜外衣覆盖,这层外衣的主要成分是小凹蛋白(Caveolin)家族,该家族有三个成员,分别为 Caveolin-1、Caveolin-2、Caveolin-3,一般认为,在生物学作用中,Caveolin-1 起主要作用。

1.1 Caveolin-1 的生物学作用 微囊是细胞膜上脂筏表面的一种特殊的细胞内凹陷。Caveolin-1 是胞膜上的一种整合膜蛋白,它是形成微囊的主要成分。在保持 Caveolae 的完整性、胆固醇转运^[2,3]、小泡的运输、信号的传导中起一定的作用。Caveolin-1 可能是一种抑癌基因,在人类肿瘤中已检测到它的突变。Caveolin-1 的结构和功能从蠕虫到人都有高度的相似性,表明 Caveolin-1 对维持细胞功能至关重要。它是分离膜上特化区域的标记蛋白,也是脂筏的重要标记蛋白之一。

1.2 Caveolin-1 的物质转运功能 Caveolin-1 在内皮细胞对大分子物质的转运中作为一种敏感型载体发挥作用。研究表明,大分子物质或者是通过入胞作用内化入内皮细胞,或者是跨细胞被转运到间隙液,后一过程被称为跨细胞转运作用。在内皮细胞物质转运网中,入胞和跨细胞转运两种途径相互联系,共同完成大分子物质的转运^[4]。

1.3 Caveolin-1 的研究热点 近几年关于 Caveolin-1 的研究,大多集中在肿瘤方面,并且为肿瘤的治疗提供了众多的临床科研数据和证据。如邹俊等^[5]通过收集广西医科大学肿瘤医院肝细胞癌患者手术切除的肝癌组织、癌旁肝组织来研究 Caveolin-1 与肝癌的关系。林传彬等^[6]采用 SABC 免疫组织化学法分析探讨 Caveolin-1 与结肠癌的表达及发生发展的关系。以上研究证明,Caveolin-1 与肿瘤的分化密切相关,分化程度越低,其表达越高,提示 Caveolin-1 有可能是肿瘤诊断的辅助指标。

2 Caveolin-1 与血管新生的调控机制

血管新生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,最后形成完整的血管腔^[7],具体步骤可分为芽生式和分隔式^[8]。在肿瘤病理生理研究中发现,血管生成为肿瘤细胞的生长、迁移提供营养和传播途径^[9]。

2.1 Caveolin-1 与 VEGF 的关系 近年来,有学者发现在中枢神经系统,VEGF 具有促进血管再生、增加血管内皮细胞的 Ca^{2+} 内流、促进一氧化氮(NO)的释放、激活蛋白激酶 G、增加胞吞转运等作

用^[10~13]。免疫组织化学检测 VEGF 作用前后质膜微囊结构蛋白 Caveolin-1 和 Caveolin-2 分布和表达水平变化的研究证明,给予 0.05 ng/g VEGF 后,C6 脑胶质瘤大鼠血肿瘤组织微血管中质膜微囊结构蛋白 Caveolin-1 和 Caveolin-2 的蛋白表达水平增加,二者均在 VEGF 作用 45 min 时达峰值,以后逐渐降低。根据上述结果推测,VEGF、成纤维细胞生长因子(FGF)等细胞生长因子及其受体增加,能够促进血管新生。当组织缺血时机体代偿性地上调 VEGF 等血管新生促进因子的表达,进而生成新的侧枝循环从而开放血管新生^[12],而 VEGF 生物活性的发挥需要 Caveolin-1 的参与和调控^[13]。VEGF 能够通过上调质膜微囊结构蛋白 Caveolin-1 和 Caveolin-2 的表达,增加微血管内皮细胞(BMECs)中吞饮小泡的数量从而调控血管生成。王振涛等^[14]研究证实,丹参注射液能使大鼠心肌梗死边缘区的微血管密度明显增加,其促血管新生的作用机制与上调 VEGF、bFGF、 β 型血小板源性生长因子(PDGF- β)的表达水平有关。

2.2 Caveolin-1 对内皮细胞增殖的作用 有研究表明^[15],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 GT-Pase 是细胞迁移的主要调控蛋白,控制 actin 细胞骨架重塑和粘复斑形成等过程。Caveolin-1 通过 filamin 与 actin 细胞骨架相作用,在迁移过程中,内皮细胞内 Caveolin-1 和 Caveolae 呈极性分布。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。而 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^[16]。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^[17]。

2.3 Caveolin-1 对血管新生的双向调控作用 VEGF 及其下游作用分子 NO 是血管生成的强促进剂,而内皮型一氧化氮合酶(eNOS)及血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR2)存在于内皮细胞的 Caveolae 中。Caveolin-1 可能是血管新生促进剂和抑制剂作用的共同靶点。在缺血再灌注后,Caveolin-1 基因剔除小鼠的血管功能不能恢复,对 VEGF 刺激无反应。Jasmin 等^[18]在这种基因剔除小鼠中导入 Caveolin-1,上述过程可发生逆转。但如果导入的

Caveolin-1 水平过高,则 eNOS 的活性被抑制,NO 产生和血管生成也受到影响。目前,多种针对血管内皮细胞生长因子 KDR 受体(VEGF-KDR)信号通路开发的抗肿瘤血管生成药物正处于临床前期和临床试验期^[19]。Caveolin-1 作为内皮细胞内源的 KDR 活性抑制蛋白,有可能成为抗肿瘤血管生成药用蛋白。

2.4 Caveolin-1 和血管平滑肌细胞的关系 血管平滑肌细胞中含有丰富的 Caveolae 和 Caveolin-1。Caveolin-1 对于平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡和信号转导可能起重要作用。已有很多研究发现,Caveolin-1 通过调节不同的信号传导通路来控制平滑肌细胞的增殖和迁移^[20]。Caveolin-1 可阻止血管紧张素受体-1(AT1R)和表皮生长因子受体(EGFR)在 Caveolae 的双向转运,从而抑制血管紧张素 II 对 EGFR 的活化来介导血管平滑肌的增殖。

3 结语

综上所述,Caveolin-1 参与了肿瘤生长、血管新生等多方面生理病理过程,是血管新生的关键因子。最新的流行病学资料表明,我国的脑血管疾病在人群死因中高居第二位,仅次于恶性肿瘤,且在不少城市中已占首位,其中缺血性脑血管病占 59.8%^[21]。有鉴于此,笔者认为在临床中应用的促血管新生药物在某些方面可能是通过调控 Caveolin-1 来实现的。Zengin 等^[22]研究发现,成人几乎各个脏器的大中血管的平滑肌和外膜之间存在一个“血管发生区域”,脑缺血后血管新生、侧支循环储备力量被启动,为减少缺血损伤提供了良好的结构基础。但脑梗死患者多为老年人,自我修复能力差,血管新生可以在缺血缺氧组织中缓慢发生,以达到修复损伤组织、保护神经功能的目的^[23]。因此,治疗性血管新生成为促进神经功能康复的新方法。如果我们能阐明其促血管新生的作用机理,就能为中医药临床治疗疾病提供实验依据和作用靶点。

参考文献

- 1 Lee MY, Ryu JM, Lee SH, et al. Lipid rafts play an important role for maintenance of embryonic stem cell self-renewal[J]. J Lipid Res, 2010, 51(8): 2082-2089.
- 2 Luo DX, Cao DL, Xiong Y, et al. Novel model of cholesterol efflux from lipid-loaded cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(10): 1243-1257.
- 3 郝长春,孙润广,张静. DOPC, DOPE 和神经酰胺对鞘磷脂、胆固醇双层膜结构的影响[J]. 高等学校化学学报, 2009, (5): 913-918.
- 4 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.
- 5 邹俊,李杰,陈茂伟. 小窝蛋白 1 在慢性肝脏疾病中的作用研究进展[J]. 临床荟萃, 2010, 25(18): 1654-1656.
- 6 林传彬,张才全,吴帅. Caveolin-1 在结肠癌中的表达及其与结肠癌发生发展的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(14): 1600-1602.
- 7 Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond[J]. Cancer Metastasis Rev, 2007, 26(3-4): 489-502.
- 8 Toomey DP, Murphy JF, Conlon KC. COX-2, VEGF and tumour angiogenesis[J]. Surgeon, 2009, 7(3): 174-180.
- 9 Folkman J. Angiogenesis[J]. Annu Rev Med, 2006, 57: 1-18.
- 10 Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis[J]. Biochemistry (Mosc), 2008, 73(7): 751-762.
- 11 Dickinson PJ, Sterges BK, Higgins RJ, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA expression and peritumoral edema in canine primary central nervous system tumors[J]. Vet Pathol, 2008, 45(2): 131-139.
- 12 Heath VL, Bicknell R. Anticancer strategies involving the vasculature[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2009, 6(7): 395-404.
- 13 房凯,姜懿凌,赵雨杰. Caveolin-1 在血管生成中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(6): 1053.
- 14 王振涛,韩丽华,朱明军,等. 丹参注射液促心肌梗塞后大鼠缺血心肌血管新生作用及对相关生长因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6): 1315-1318.
- 15 Braet F. Rac1, caveolin-1 and vascular endothelial growth factor-mediated liver sinusoidal endothelial cell angiogenesis[J]. Liver Int, 2009, 29(2): 143-144.
- 16 Parat MO, Anand-Apte B, Fox PL. Differential caveolin-1 polarization in endothelial cells during migration in two and three dimensions[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(8): 3156-3168.
- 17 Beardsley A, Fang K, Mertz H, et al. Loss of caveolin-1 polarity impedes endothelial cell polarization and directional movement[J]. J Biol Chem, 2005, 280(5): 3541-3547.
- 18 Jasmin JF, Malhotra S, Dhallu MS, et al. Caveolin-1 deficiency increases cerebral ischemic injury[J]. Circ Res, 2007, 100(5): 720-729.
- 19 Kurt RA, Bahar A, Wisner KP, et al. Chemokine receptor desensitization in tumor-bearing mice[J]. Cell Immunol, 2001, 207(2): 81-88.
- 20 Oostra M, te Lintelo EG, Deijns M, et al. Localization and membrane topology of coronavirus nonstructural protein 4: involvement of the early secretory pathway in replication[J]. J Virol, 2007, 81(22): 12323-12336.
- 21 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 2665.
- 22 Zengin E, Chalajour F, Gelding UM, et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis[J]. Development, 2006, 133(8): 1543-1551.
- 23 Ohab JJ, Carmichael ST. Poststroke neurogenesis: emerging principles of migration and localization of immature neurons[J]. Neuroscientist, 2008, 14(4): 369-380.

[收稿日期 2012-11-12][本文编辑 谭毅 黄晓红]