

侯丽雅,李欣悦,白琳. 窖蛋白-1 在衰老中的作用和信号通路 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 675-680.
Hou LY, Li XY, Bai L. Role and signaling pathway of Caveolin-1 in aging [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 675-680.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.05.016

窖蛋白-1 在衰老中的作用和信号通路

侯丽雅,李欣悦,白琳*

(国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021)

【摘要】 衰老是生物随着时间的推移而自发的必然过程,并会导致与衰老相关的疾病发展,老年疾病的增加使得社会医疗负担加重,因此寻找衰老相关疾病的治疗靶点是衰老生物学重要的研究方向。窖蛋白-1 (Caveolin-1, Cav-1) 是胞膜窖的重要结构蛋白,参与细胞信号转导、胆固醇平衡、迁移和衰老等许多过程。众多研究表明, Cav-1 在介导和调节衰老中发挥重要的功能,本文总结分析了 Cav-1 在细胞衰老、机体衰老和不同物种衰老中的作用,同时对 Cav-1 调节衰老的 p53/p21、生长因子受体、ROS、K-RAS 等上下游分子作了综述,可能为衰老及衰老相关疾病提供潜在的治疗靶点。

【关键词】 窖蛋白-1;衰老;信号通路

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 05-0675-06

Role and signaling pathway of Caveolin-1 in aging

HOU Liya, LI Xinyue, BAI Lin*

(NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine; Institute of Laboratory Animal Science, CAMS&PUMC; Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China)
Corresponding author: BAI Lin. E-mail: bailin49@163.com

【Abstract】 Aging is an inevitable process in organisms that proceeds spontaneously over time and leads to the development of aging-related diseases. The increase of senile diseases adds to the medical burden of society. Therefore, an important research direction in aging biology is to find therapeutic targets for aging-related diseases. Caveolin-1 (Cav-1) is an important structural protein of caveolin, which is involved in many cellular processes, such as signaling transduction, cholesterol balance, migration and aging. Numerous studies have shown that Cav-1 plays an important role in mediating and regulating aging. This article reviews the role and signaling pathways of Cav-1 in aging and potential therapeutic targets for aging and aging-related diseases.

【Keywords】 Caveolin-1; aging; signaling pathway

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

衰老是一个复杂的多因素过程,其特征是退化过程的积累,涉及分子途径内的多种变化和破坏,衰老产生机制包括 DNA 损伤、活性氧 (ROS) 累积、分泌表型的变化等,这些过程不仅发生在细胞和分

子水平,也发生在组织和器官系统^[1]。衰老的本质是一种细胞反应,表现为细胞周期停滞、炎性介质的分泌以及其他表型改变^[1-2]。衰老细胞随着年龄的增长在组织中逐渐积累,并导致衰老和相关的疾

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (31672374),北京自然科学基金面上项目 (5202024)。

Funded by the National Science Foundation of China(31672374), Beijing Natural Science Foundation(5202024)。

【作者简介】 侯丽雅 (1998—),女,硕士研究生,研究方向:细胞生物学。Email: houliya1998@163.com

【通信作者】 白琳 (1984—),女,副研究员,硕士生导师,研究方向:干细胞治疗。Email: bailin49@163.com

病发展,例如癌症、II 型糖尿病及动脉粥样硬化等^[3]。

胞膜窖作为细胞膜的重要成分,对于衰老信号的应激、转导都有重要的作用。研究表明窖蛋白-1 在调节衰老的过程中发挥重要作用^[4]。目前已有众多研究表明窖蛋白-1 在不同组织器官、不同细胞系中影响衰老并调节相关信号通路,然而其对调节衰老的作用和信号通路各不相同。因此,本文概述了窖蛋白-1 的结构和功能,从细胞、组织、器官和整体水平综述了窖蛋白-1 在衰老中的作用和调节机制,可能为治疗衰老及相关疾病提供潜在的靶点。

1 窖蛋白-1 的结构及功能

胞膜窖(caveolae)又称小窝,是存在于许多哺乳动物细胞膜表面上的瓶颈状内陷,具有特殊的脂筏结构,含有丰富的胆固醇、鞘磷脂以及许多跨膜蛋白,与细胞信号转导、脂质调节以及内吞作用等许多功能有关^[5]。目前已鉴定出 3 种哺乳动物的窖蛋白,分别是窖蛋白-1、窖蛋白-2 及窖蛋白-3,它们在不同的组织细胞中表达^[6]。其中对窖蛋白-1 的结构和功能研究最为广泛,众多研究表明其在衰老中发挥重要作用^[7]。

窖蛋白-1(Caveolin-1, Cav-1)是胞膜窖的标志性支架蛋白,分子量为 22×10^3 ,在许多细胞类型中表达,包括脂肪细胞、内皮细胞和成纤维细胞等^[8]。Cav-1 在细胞膜上形成发夹结构,其蛋白序列包含四个结构域:(1)NH2 末端结构域;(2)能够识别胆固醇并与之相互作用的共有序列(CRAC),以及泛素化位点的支架结构域(CSD;第 82-101 位残基);(3)与膜脂质相互作用的膜结构域;(4)具有三个棕榈酰化位点的 COOH-末端结构域^[4]。其 N 端和 C 端两个末端结构域都保留在细胞质中,支架结构域(CSD)序列可结合许多不同的信号分子并影响细胞信号转导,例如与 Src 家族蛋白、表皮生长因子(EGF)受体、异源三聚体 G 蛋白、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 等相互作用^[9]。除此以外,Cav-1 在维持胞膜窖的形成和稳定性、胞吐和胞吞、平衡胆固醇、脂质代谢、线粒体功能、增殖、迁移和衰老等方面也具有重要作用^[4,9]。

2 Cav-1 在衰老中的作用

Cav-1 在调控衰老的过程中发挥重要作用。对

Cav-1 在动物方面的研究包括在小鼠、大鼠、线虫、蠕虫等多种动物上。动物研究表明,老年大鼠的脑、脾、肺^[10]、老年小鼠骨骼肌^[11]中均显示出 Cav-1 的大量增加,表明 Cav-1 与衰老相关。Head 等^[12]还发现 Cav-1 敲除(KO)的年轻小鼠表现出神经元过早衰老和退化的迹象。Razani 等^[13]观察到 Cav-1 KO 小鼠在进入老年后体重显著降低,这表明缺乏 Cav-1 的小鼠可能在神经发育、脂质代谢或脂肪细胞功能方面存在问题;小鼠缺乏 Cav-1 与多种表型有关,如肺和心脏缺陷、血管异常、动脉粥样硬化、代谢障碍和癌症^[14-15]。与此结果相反的是,Cav-1 表达减少会延长秀丽隐杆线虫的寿命^[16]。用 Cav-1 RNAi 细菌处理无菌的 CF512 蠕虫,发现 Cav-1 的敲除导致寿命延长^[16],这种相反的结论还没有找到科学的解释。

在细胞水平,Cav-1 在不同细胞系、衰老细胞以及过表达、敲除、敲降细胞系等方面均有研究。Hayflick 等^[17]观察到人类二倍体成纤维细胞在有限数量的细胞分裂后永久停止分裂,在细胞周期的 G1 期变得不可逆性停滞。因此对细胞衰老的定义为体细胞不可逆的细胞周期停滞(大多数肿瘤细胞和某些干细胞除外),并能分泌过多的炎症介质和生长因子,从而改变衰老细胞的微环境^[4]。Park 等^[10]发现衰老的人二倍体成纤维细胞中 Cav-1 表达上调,并与 EGFR 共定位。虽然衰老细胞中的 Cav-1 水平较高,但通过降低 Cav-1 的水平可以逆转衰老表型,在衰老细胞中敲除 Cav-1 可导致细胞呈年轻状态的形态变化,导致它们变小和呈纺锤形^[18]。Yu 等^[19]针对不同细胞系中 Cav-1 的表达进行了研究,在 A549 人肺癌细胞、H460 人肺癌细胞中、HCT116 人结直肠癌细胞以及人二倍体成纤维细胞(HDFs)中敲降 Cav-1 后,发现这些细胞系均表现衰老,其细胞增殖能力和集落形成能力均显著降低。Cav-1 敲降不仅阻止了 G1 期的细胞周期,还显著升高了另外两个 G1 期阻滞标记 p53 和 p21 的表达。Yang 等^[20]同样表明 Cav-1 敲降会诱导人大肠癌细胞的衰老样形态变化,并阻止其在体外和体内的细胞生长。此外,早有研究表明 Cav-1 的过表达在小鼠成纤维细胞的原代培养物中会诱导细胞早衰^[21]。因此,Cav-1 的过度表达和强烈抑制都会导致细胞过早衰老,而正常的细胞功能可通过 Cav-1 表达的正常化来恢复。严重的 Cav-1 缺乏在某些细胞类型中会导致早衰,这种效应与线粒体功能障碍有

关^[19]。Cav-1 的过度表达抑制了包括血管平滑肌细胞在内的各种细胞的生长,这是进入衰老终末状态的前奏^[20,22]。

在人的大脑皮层中^[23]、前列腺平滑肌以及上皮^[24]中发现 Cav-1 的表达随着年龄的增长而升高。Kruglikov 等^[25]发现 Cav-1 的表达随着皮肤的老化逐渐上升,并且伴随着皮肤中透明质酸含量下降以及胶原蛋白表达的减少。Powter 等^[26]发现 Cav-1 还参与血管的衰老表型和炎症反应。这些结果表明,Cav-1 在老年人的多种器官、组织中表达上调,表明其在衰老中的关键调控作用。阿尔茨海默病是衰老相关疾病,阿尔茨海默病患者海马的 Cav-1 蛋白水平和额叶皮质 Cav-1 基因水平增加^[27]。此外,在 Cav-1 对早衰的研究中,Xin 等^[28]发现 Cav-1 通过 p53 途径介导高糖诱导的人肾小球系膜细胞衰老,阻断 Cav-1 能够显著降低细胞衰老,为治疗肾功能衰竭提供了新的靶点。

3 Cav-1 衰老相关通路

细胞衰老可能由多种因素引起,氧化应激是造成细胞衰老的一个主要原因。氧化应激造成的 DNA 损伤导致细胞周期停滞,加速衰老的开始,即为早衰。氧化应激与衰老理论表明,衰老细胞的积累导致衰老相关的功能丧失。氧化应激诱导衰老的确切机制仍不清楚,但可能通过增加活性氧(ROS)的水平导致细胞衰老,可以阻止细胞增殖以响应复制过程中发生的损坏^[29]。衰老细胞获得不可逆的衰老相关分泌表型,例如导致衰老的 p53/p21 途径的调节、NF- κ B 活性增加、叉头蛋白 O (FoxO) 蛋白活性的抑制、胰岛素/胰岛素样生长因子 1(IGF1)介导的对氧化应激的保护、分泌大量炎症因子等^[30]。

3.1 Cav-1 与 p53/p21 途径

p53/p21 通路的激活是 Cav-1 促进衰老的关键信号。在小鼠胚胎成纤维细胞中,Cav-1 缺乏通过 p53/p21 途径诱导细胞衰老^[19];在髓核细胞中,Cav-1 同样通过体外 p53/p21 信号通路调节氧化应激诱导的细胞衰老^[30]。

Cav-1 过表达诱导早衰并激活 p53 途径,Cav-1 通过支架结构域直接与信号中间体结合,从而激活 p53 肿瘤抑制蛋白,p53 负调控子 Mdm2 具有 Cav-1 结合基序,并被 Cav-1 隔离胞膜窖中,限制其与 p53 的相互作用,从而稳定 p53 并使得下游蛋白 p21 表

达上调,导致细胞周期停滞和早衰^[31]。因此,Cav-1 表达通过 p53/p21^{Waf1/Cip1} 依赖机制诱导 G0/G1 期阻滞而负调节细胞周期进程^[32]。

共济失调毛细血管扩张症突变激酶(ATM)是应激诱导的 p53 和 p53 信号通路的关键调节因子^[33]。Cav-1 在氧化应激后通过将蛋白磷酸酶 2A (PP2A)的催化亚单元——ATM 隔绝到胞膜窖中来激活 ATM,ATM 磷酸化并激活 p53。PP2A 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶的保守磷酸蛋白磷酸酶家族,调节多种细胞过程^[34]。PP2A 是由催化性 C 亚基(PP2A-C)、支架 A 亚基(PP2A-A)和调节性 B 亚基(PP2A-B)组成的全酶。Volonte 等^[35]的研究表明,吸烟可导致 Cav-1 的表达增加,进而激活 ATM,激活 p53,上调 p21^{Waf1/Cip1},从而诱导肺成纤维细胞的细胞衰老,发展成肺气肿,较为清晰地阐明了 Cav-1/p53/p21 诱导衰老的途径(图 1a)。

此外,研究表明聚合酶 I 和转录释放因子(PTRF)通过 Cav-1/p53/p21 途径诱导造血干细胞衰老^[36]。PTRF 可作为胞膜窖的外壳蛋白。PTRF 通过 p53/p21 和 Cav-1 途径调节细胞衰老(图 1a),PTRF 过表达诱导了细胞衰老,PTRF 表达减少则延长了细胞的复制寿命,Cav-1 似乎受 PTRF 磷酸化的调节^[37],然而其内在确切机制仍需要进一步探究。

Cav-1 激活 p53/p21 途径并诱导早衰,这是由于其能够直接与 Mdm2、PP2A-C、Sirt1 等相互作用,并在氧化应激后将其隔离到胞膜窖中^[4]。Mdm2 是 p53 的负调节因子,促进 p53 降解。Mdm2 在胞膜窖中的隔离导致 Mdm2 活性的抑制,p53 表达的稳定和早衰^[31]。PP2A 是体内自动磷酸化和活性的负调节因子。氧化应激后,Cav-1 介导的 PP2A-C 在胞膜窖中的定位抑制了 PP2A,促进 p53 的 ATM 依赖性磷酸化/活化,从而诱导细胞衰老^[35]。Sirt1 是一种Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,调节多种细胞过程,包括细胞衰老。氧化应激促进 Sirt1 与 Cav-1 相互作用,使 Sirt1 失活,进而导致 p53 乙酰化/活化和诱导早衰^[38]。因此,p53/p21 途径被激活导致细胞衰老^[39]。

p53/p21 途径的激活还可以通过多种机制发生。除上述之外还有很多,例如致癌相关蛋白 K-Ras、氧化低密度脂蛋白(oxLDL)、博莱霉素、高糖、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、胰岛素/IGF-1 途径通过 Cav-1 介导的信号转导诱导衰老(图 1b)。最近的研究还表明胰岛素/IGF-1 信号调节窖蛋白可调节秀丽隐杆线虫的衰老^[40]。最后,由 Cav-1 激

活的黏附斑激酶(FAK)和 GTPases 促进衰老细胞典型的形态学改变。氧化低密度脂蛋白(oxLDL)上调 Cav-1 的表达,并促进 NADPH 氧化酶亚单位 p47phox 向巨噬细胞膜窝的移位/激活,导致 ROS 依赖性衰老表型的发展^[41]。

3.2 Cav-1 与生长因子受体

Cav-1 与生长因子受体(如表皮生长因子和胰岛素受体)以及其他信号分子(如蛋白激酶 A、Src 激酶等)相互作用,导致这些蛋白质的活性大多受到负调节^[20,40]。胰岛素/PI3K(磷酸肌醇 3-激酶)/PKB(蛋白激酶 B)(又称 Akt)途径是调节多种细胞功能和过程的主要信号途径^[42]。FoxO 转录因子是线虫转录因子 DAF-16(衰老加速因子 16)的人类同源物,含有翼螺旋结构域的蛋白质,受胰岛素/PI3K/PKB 信号级联的直接控制。研究表明 FoxO 通过与 Cav-1 启动子区域的直接结合介导 Cav-1 对生长因子信号的内源性调节,并且这种调节方式与细胞周期无关^[43]。蛋白激酶 B(PKB)磷酸化使得 FoxO 家族转录因子失活。当激活时,FoxO 因子可与 Cav-1 启动子序列中的 DNA 结合,随后调节基因表达;在基因和蛋白质水平上过度表达 FoxO 因子,Cav-1 的表达增加;激活的 Cav-1 介导表皮生长因子(EGF)诱导的信号减弱,FoxO 对 Cav-1 的上调部分导致 EGF 诱导的 MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)磷酸化,从而使得 MAPK 活性明显下调(图 1c)。然而,这种衰老表型可以通过降低 Cav-1 的表达水平来逆转^[43-44],这表明这种衰老状态是可逆的表型。

此外,Cav-1 的过表达可能通过抑制 EGF 诱导的 EGFR 介导的 Raf/MEK 激酶 ERK 激酶(MEK)/ERK(Raf-MEK-ERK)通路的信号转导^[20](图 1c)。Cav-1 表达的下调激活体内 MEK 和 ERK 的信号,可能是通过提前释放激活的 ERK-1/2 和 p42/44 MAP 激酶的其他成分级联到胞质溶胶中^[20]。Cav-1 过表达抑制 EGF 的表达,从而抑制下游 EGFR 介导的 Raf-MEK-ERK 信号通路^[14,20]。

3.3 Cav-1 与其他信号分子

Cav-1 参与衰老和细胞周期停滞的基因转录中存在许多细胞类型依赖性控制,其调控机制较为复杂。最近有文献表明衰老相关基因 PAI-1 调控 Cav-1 介导的衰老相关信号通路(TGF- β 1/Src 激酶/p53)的分子机制,进一步阐明 Cav-1 相关的衰老通路^[22]。除此之外,氧化应激可通过 p38/MAPK/Sp1 介导的两个富含 GC 的启动子元件的激活来刺激 Cav-1 基因转录,从而诱导早衰(图 1d),该途径在表达 Cav-1 的正常上皮细胞中有活性,但在不表达 Cav-1 并在氧化应激后发生凋亡的 MCF-7 乳腺癌细胞中没有活性,因此 Cav-1 可能作为控制氧化应激的乳腺癌细胞中衰老和凋亡细胞程序的转换器^[45]。

衰老细胞通常会伴随着不可逆的衰老相关分泌表型,例如炎症因子的释放。NF- κ B 是一种驱动衰老的重要转录因子,在对炎症、遗传毒性和氧化应激的反应中被激活。高浓度 ROS 促进 NF- κ B 的激活,而 NF- κ B 可以通过上调 Cav-1 的表达介导衰老的信号通路^[46](图 1d)。

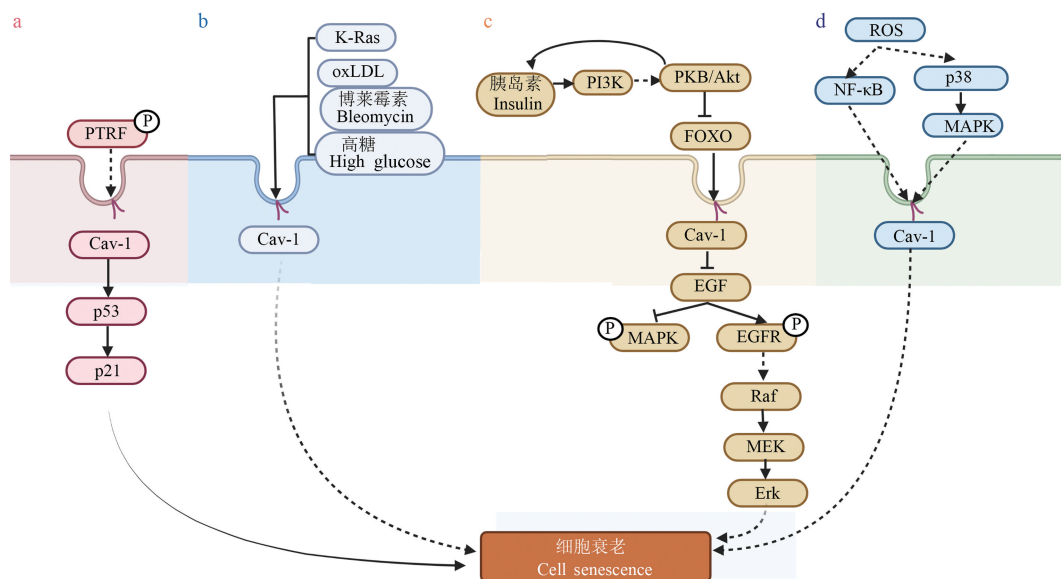


图 1 Cav-1 介导细胞衰老的相关通路

Figure 1 Cav-1 related pathways that mediate cell senescence

4 讨论

综上, Cav-1 在调控衰老的过程中发挥重要作用。对 Cav-1 在动物水平研究中, 大部分研究表明在老年动物中 Cav-1 表达上调, Cav1 过表达会诱导早衰, Cav-1 缺乏将导致衰老相关的多种疾病, 然而也有部分研究结果与之相反, 主要集中在线虫, Cav-1 表达减少会延长线虫的寿命, 推测这可能是由于不同物种间基因表达差异导致的相反结论。在人类的多种器官及组织中, Cav-1 表达上调, 并伴随着年龄相关疾病的发展, 提示 Cav-1 的研究对于延缓衰老、治疗衰老相关疾病发挥潜在作用。研究表明 Cav-1 是细胞衰老的主要调节因子^[4]。其过表达或抑制均会产生衰老的相关表型。关于 Cav-1 在细胞衰老过程中的作用, 同样会出现一些自相矛盾的观察, 例如, 尽管线粒体功能障碍会导致衰老, 然而 Cav-1 缺乏能够防止活性氧诱导的细胞衰老^[19]。这种悖论出现已久, 可能是 Cav-1 在不同细胞类型或者不同应激或衰老诱导剂中发挥的作用不同所导致, Yu 等^[19]的研究与此推测一致, 虽然 Cav-1 的减少和增加都与早衰有关, 大部分研究表明这与氧化应激诱导有关, 但 Cav-1 缺乏是通过一种活性氧非依赖性途径诱导细胞衰老, Cav-1 缺乏通过激活 p53-p21 途径诱导细胞衰老, 并损害线粒体呼吸, 导致 SIRT1 失活。

Cav-1 介导的细胞衰老通路较为复杂, 目前仅现冰山一角。本文主要介绍了 Cav-1 调控衰老的几条关键通路, 如 p53/p21 途径、胰岛素/PI3K/PKB/FoxO 途径、p38MAPK 途径、NF- κ B 途径等。Cav-1 介导的细胞衰老通路仍没有确切的全部机制, 有一些通路之间的关联及分子机制尚不明确, 因此, 对于 Cav-1 介导的细胞衰老相关通路仍需要进一步探究。

参 考 文 献 (References)

- [1] da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, et al. A synopsis on aging-theories, mechanisms and future prospects [J]. Ageing Res Rev, 2016, 29: 90-112.
- [2] McHugh D, Gil J. Senescence and aging: causes, consequences, and therapeutic avenues [J]. J Cell Biol, 2017, 217(1): 65-77.
- [3] Dudău M, Codrici E, Tanase C, et al. Caveolae as potential hijackable gates in cell communication [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 581732.
- [4] Volonte D, Galbiati F. Caveolin-1, a master regulator of cellular senescence [J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(2): 397-414.
- [5] Williams TM, Lisanti MP. The caveolin proteins [J]. Genome Biol, 2004, 5(3): 214.
- [6] Parton RG. Caveolae and caveolins [J]. Curr Opin Cell Biol, 1996, 8(4): 542-548.
- [7] Nguyen KC, Cho KA. Versatile functions of caveolin-1 in aging-related diseases [J]. Chonnam Med J, 2017, 53(1): 28-36.
- [8] Low JY, Nicholson HD. Epigenetic modifications of caveolae associated proteins in health and disease [J]. BMC Genet, 2015, 26: 71.
- [9] Baker N, Tuan RS. The less-often-traveled surface of stem cells: caveolin-1 and caveolae in stem cells, tissue repair and regeneration [J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(4): 90-90.
- [10] Park WY, Park JS, Cho KA, et al. Up-regulation of caveolin attenuates epidermal growth factor signaling in senescent cells [J]. J Biol Chem, 2000, 275(27): 20847-20852.
- [11] Oh YS, Khil LY, Cho KA, et al. A potential role for skeletal muscle caveolin-1 as an insulin sensitivity modulator in ageing-dependent non-obese type 2 diabetes: studies in a new mouse model [J]. Diabetologia, 2008, 51(6): 1025-1034.
- [12] Head BP, Peart JN, Panneerselvam M, et al. Loss of Caveolin-1 accelerates neurodegeneration and aging [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15697.
- [13] Razani B, Combs TP, Wang XB, et al. Caveolin-1-deficient mice are Lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities [J]. J Biol Chem, 2002, 277(10): 8635-8647.
- [14] Hou K, Li S, Zhang M, et al. Caveolin-1 in autophagy: A potential therapeutic target in atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2021, 513(6801): 25-33.
- [15] Shao S, Qin T, Qian W, et al. Cav-1 ablation in pancreatic stellate cells promotes pancreatic Cancer growth through Nrf2-Induced shh signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1868764.
- [16] Roitenberg N, Bejerano SM, Bocholez H, et al. Modulation of caveolae by insulin/IGF-1 signaling regulates aging of Caenorhabditis elegans [J]. EMBO Rep, 2018, 19(8): e45673.
- [17] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains [J]. Exp Cell Res, 1961, 25(3): 585-621.
- [18] Cho KA, Ryu SJ, Oh YS, et al. Morphological adjustment of senescent cells by modulating Caveolin-1 status [J]. J Biol Chem, 2004, 279(40): 42270-42278.
- [19] Yu DM, Jung SH, An HT, et al. Caveolin-1 deficiency induces premature senescence with mitochondrial dysfunction [J]. Aging Cell, 2017, 16(4): 773-784.
- [20] Yang J, Zhu T, Zhao R, et al. Caveolin-1 Inhibits proliferation, migration, and invasion of human colorectal cancer cells by suppressing phosphorylation of Epidermal Growth Factor Receptor [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 332-341.
- [21] Volonte D, Zhang K, Lisanti MP, et al. Expression of Caveolin-1 induces premature cellular senescence in primary cultures of

- murine fibroblasts [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13 (7): 2502–2517.
- [22] Samarakoon R, Higgins SP, Higgins CE, et al. The TGF- β 1/p53/PAI-1 signaling axis in vascular senescence: role of caveolin-1 [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 341.
- [23] Kang MJ, Chung YH, Hwang CI, et al. Caveolin-1 upregulation in senescent neurons alters amyloid precursor protein processing [J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(2): 126–133.
- [24] Herbert Z, Bötticher G, Aschoff A, et al. Changing caveolin-1 and oxytocin receptor distribution in the ageing human prostate [J]. *Anat Histol Embryol*, 2007, 36(5): 361–365.
- [25] Kruglikov IL, Zhang Z, Scherer PE. Caveolin-1 in skin aging-From innocent bystander to major contributor [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100959.
- [26] Powter EE, Coleman PR, Tran MH, et al. Caveolae control the anti-inflammatory phenotype of senescent endothelial cells [J]. *Ageing Cell*, 2015, 14(1): 102–111.
- [27] Gaudreault SB, Dea D, Poirier J. Increased caveolin-1 expression in Alzheimer's disease brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25 (6): 753–759.
- [28] Xin F, Wei G, Yao L. Caveolin-1 is involved in high glucose accelerated human glomerular mesangial cell senescence [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(5): 883–889.
- [29] Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757–772.
- [30] Ding L, Zeng Q, Wu J, et al. Caveolin-1 regulates oxidative stress-induced senescence in nucleus pulposus cells primarily via the p53/p21 signaling pathway *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9521–9527.
- [31] Bartholomew JN, Volonte D, Galbiati F. Caveolin-1 regulates the antagonistic pleiotropic properties of cellular senescence through a novel Mdm2/p53-mediated pathway [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (7): 2878–2886.
- [32] Galbiati F, Volonté D, Liu J, et al. Caveolin-1 expression negatively regulates cell cycle progression by inducing G(0)/G(1) arrest via a p53/p21 (WAF1/Cip1)-dependent mechanism [J]. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(8): 2229–2244.
- [33] Hwang SY, Kuk MU, Kim JW, et al. ATM mediated-p53 signaling pathway forms a novel axis for senescence control [J]. *Mitochondrion*, 2020, 55: 54–63.
- [34] Wlodarchak N, Xing Y. PP2A as a master regulator of the cell cycle [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2016, 51(3): 162–184.
- [35] Volonte D, Kahkonen B, Shapiro S, et al. Caveolin-1 expression is required for the development of pulmonary emphysema through activation of the ATM-p53-p21 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5462–5466.
- [36] Bai L, Lyu Y, Shi G, et al. Polymerase I and transcript release factor transgenic mice show impaired function of hematopoietic stem cells [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20152–20162.
- [37] Bai L, Deng X, Li J, et al. Regulation of cellular senescence by the essential caveolar component PTRF/Cavin-1 [J]. *Cell Res*, 2011, 21(7): 1088–1101.
- [38] Volonte D, Zou H, Bartholomew JN, et al. Oxidative stress-induced inhibition of Sirt1 by caveolin-1 promotes p53-dependent premature senescence and stimulates the secretion of interleukin 6 (IL-6) [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4202–4214.
- [39] Volonte D, Liu Z, Musille PM, et al. Inhibition of nuclear factor-erythroid 2-related factor (Nrf2) by caveolin-1 promotes stress-induced premature senescence [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(12): 1852–1862.
- [40] Roitenberg N, Bejerano-Sagie M, Bocholez H, et al. Modulation of caveolae by insulin/IGF-1 signaling regulates aging of *Caenorhabditis elegans* [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19 (8): e45673.
- [41] Wang J, Bai Y, Zhao X, et al. oxLDL-mediated cellular senescence is associated with increased NADPH oxidase p47phox recruitment to caveolae [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (3): BSR20180283.
- [42] 张桂仙, 袁娅金, 熊薇, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路预防治疗 2 型糖尿病肌少症研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(5): 1110–1115.
- Zhang GX, Yuan YJ, Xiong W, et al. Research progress of prevention and treatment of type 2 diabetic sarcopenia based on PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41 (5): 1110–1115.
- [43] van den Heuvel AP, Schulze A, Burgering BM. Direct control of caveolin-1 expression by Foxo transcription factors [J]. *Biochem J*, 2005, 385(3): 795–802.
- [44] Bist A, Fielding PE, Fielding CJ. Two sterol regulatory element-like sequences mediate up-regulation of caveolin gene transcription in response to low density lipoprotein freecholesterol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(20): 10693–10698.
- [45] Dasari A, Bartholomew JN, Volonte D, et al. Oxidative stress induces premature senescence by stimulating caveolin-1 gene transcription through p38 mitogen-activated protein kinase/Sp1-mediated activation of two GC-rich promoter elements [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 1805–18014.
- [46] 陆依菁, 田孟贤, 冯少芊, 等. 小窝蛋白-1 介导的信号通路在衰老中的作用 [J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(3): 475–478.
- Lu YJ, Tian MX, Feng SQ, et al. The role of caveolin-1 mediated signaling pathway in aging [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2019, 36(3): 475–478.

[收稿日期] 2021-04-14