

## Caveolin-1 在肿瘤发生发展及耐药机制中的作用

杜丽芬<sup>1,2</sup> 综述 杨慧龄<sup>1,2</sup> 审校

(南华大学 1. 附属第一医院临床研究所; 2. 药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** Caveolin-1 是细胞膜微囊(caveolae)的重要组成结构,在大多数正常的细胞中表达丰富。通过其脚手架区域,在多种信号分子向胞内传递信息的过程中发挥着重要作用,其功能研究是生物学研究的热点。而近来研究表明 caveolin-1 在大多数肿瘤细胞中表达下降甚至缺如,过表达 caveolin-1 能抑制其恶性生长性状。近来的癌细胞转化及基因敲除等实验结果倾向于 caveolin-1 就是 7q31 位点的肿瘤抑制基因。但在少数肿瘤如前列腺癌、乳腺癌患者的细胞中检测到 caveolin-1 高表达。在纤维原细胞和上皮细胞的凋亡中起促进作用。Caveolin-1 与多种肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭、转移以及凋亡关系密切,且可能是肿瘤细胞多药耐药逆转的一个新靶点,以类似于介导胆固醇流出途径的方式将药物排出细胞导致细胞耐药性增强。

**[关键词]** caveolin-1; 肿瘤; 肿瘤抑制基因; 凋亡; 多药耐药性

**[中图分类号]** R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2007)04-0314-05

## Role of caveolin-1 in the emergence, progression and multi-drug resistance of tumor

DU Li-fen<sup>1,2</sup>, YANG Hui-ling<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Clinical Research Department; 2. Institute of Pharmacy and Pharmacology, Nanhua University, Hengyang Hunan, 421001, China)

**[Abstract]** Caveolae/lipid rafts are vascular invaginations of the plasma membrane. Caveolin-1 is the principal component of caveolae which presents in most cells. Recent studies have shown that caveolin-1 associates and directly interacts with a variety of signaling molecules via the caveolin-scaffolding domain. Caveolin-1 expression is down-regulated or absent in most human cancer cells. Several lines of evidence are consistent with the idea that caveolin-1 functions as a “transformation suppressor” protein. Over-expression of caveolin-1 blocks anchorage-independents growth of oncogenically transformed cells. Caveolin-1 has been mapped to a common locus in chromosome 7q31.1-31.2, which is a possible candidate for a tumor suppressor gene postulated in this region. However, several papers have revealed the significantly higher levels of caveolin-1 expression in prostate cancers or breast cancers. It also sensitized fibroblastic and epithelial cells to apoptosis stimulation. Nowadays, its function study is the hot spot in bio-research. The data had display that its function may have a close relation with cell proliferation, differentiation, transformation, metastasis and apoptosis, and it is perhaps the new target to multi-drug resistance of the tumor cells. In these cells, caveolin-1 is up-regulated, so maybe it is through a caveolin-dependent cholesterol efflux pathway to elevate cells of drug resistance.

**[Key words]** caveolin-1; tumor; tumor suppressor gene; apoptosis; multi-drug resistance

[Int J Pathol Clin Med, 2007, 27(4):0314-05]

①收稿日期:2007-03-16 修回日期:2007-04-09

作者简介:杜丽芬(1982-),女,湖北天门人,硕士研究生,主要从事肿瘤药理方面的研究。

基金项目:国家自然科学基金项目(30400265,30671047);湖南省青年基金(06B079);湖南省中医药管理局基金(204061) This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30400265, 30671047), the Youth Foundation of Hunan Province Education Department (06B079) and Traditional Chinese Medicine of Hunan(204061)

现有的研究表明细胞质膜微囊(caveolae)为细胞膜的一种脂筏。它在多种类型的细胞中都存在,在上皮细胞、内皮细胞、纤维母细胞、脂肪细胞、肺型细胞、平滑肌细胞和横纹肌细胞中尤其丰富,是各种信号分子和信号通路的“整合器”。微囊蛋白(caveolins)为caveolae的结构蛋白,又分为caveolin-1,2,3,它们与特异的脂质如胆固醇和鞘糖脂等结合共同组成细胞膜小窝或胞膜穴样内陷的小凹形态。近年来发现caveolin-1与肿瘤细胞的转化、增殖以及转移都有密切的关系,由于它是多种信号分子向胞内传递的重要控制区域,在调节细胞凋亡的信号通路中也起着关键性的作用。在多药耐药的细胞中caveolin-1的表达却增强,推测其以类似于介导胆固醇流出途径的方式将药物排出细胞导致细胞耐药性增强,但caveolin-1在耐药细胞中高表达可使细胞增殖减慢,因而对细胞的恶性进展有着双重作用。

## 1 Caveolin-1 的结构和特点

Caveolin-1 早先被称作VIP21,分子量21~24 kD,长178个氨基酸,分布于几乎所有的正常细胞。Caveolin-1可以形成同源寡聚体复合物或与caveolin-2构成异源寡聚体复合物。在caveolin-1的拓扑结构中,中间的疏水残基102~134被认为在膜内形成夹状结构,而N端1~101和C端残基135~178均面向细胞质,其中N端82~101残基是caveolin-1的功能区域,被称为脚手架区域,是各种信号分子的结合部位<sup>[1-2]</sup>。

Caveolin-1基因定位于人类染色体7q31.1-31.2,处于D7S522与D7S2460位点之间,在多种肿瘤中伴随有7q31染色体缺失或断裂,caveolin-2在其下游67 kb处。近来的癌细胞转化及基因敲除等实验结果倾向于caveolin-1就是7q31位点的肿瘤抑制基因<sup>[1,3-4]</sup>。

## 2 Caveolin-1 与肿瘤

肿瘤发生的分子生物学基础包括癌基因的激活和抑癌基因的失活,最终导致细胞增殖分化失控,凋亡障碍及血管生成通路异常。由于caveolin-1参与这一过程各个环节的调节,因此其表达水平与肿瘤的发生发展密切相关。大多数的肿瘤细胞如胃癌<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[6]</sup>、卵巢癌、肺癌、肝癌<sup>[7]</sup>、肉瘤等中caveolin-1的转录及蛋白表达均下调。经癌基因V-Abl, Bcl-Abl或H-Ras等转化的NIH3T3细胞,其caveolin-1表达下调甚至缺如<sup>[8-10]</sup>,而caveolin-1转化的癌细胞其生长性状可以逆转。

2.1 Caveolin-1 与癌细胞的增殖、转化 Caveolin-1可与多种原癌基因相互作用而发挥抑癌作用<sup>[11]</sup>。Caveolin-1与Neu原癌基因酪氨酸激酶活性之间存在相互的负反馈调节。正常细胞caveolin-1的表达可以制约c-Neu的激活,从而维持良性生长表型。突变激活c-Neu可使caveolin-1表达下调;重组并过量表达caveolin-1又可阻断Neu介导的信号转导<sup>[8]</sup>。

原癌基因Myc原癌基因通过缩短细胞周期的G<sub>1</sub>期并抑制细胞分化可致细胞恶性分化表型。研究发现激活的c-Myc和N-Myc与caveolin-1启动子INR元件相互作用,在转录水平下调caveolin-1。Ras-p42/44途径和蛋白激酶A途径的激活也可在转录水平下调caveolin-1<sup>[12-13]</sup>。Williams等发现乳腺癌中caveolin-1可以抑制细胞生长,在caveolin-1基因敲除后细胞周期素D1(cyclinD1)高表达,细胞外信号蛋白调节激酶(ERK)高度活化。

Caveolin-1对细胞恶性转化和恶性增殖的抑制作用有以下几个方面:(1) Caveolin-1的N末端可与cyclinD1基因启动子的TCF/LEF位点作用,抑制其活性而发挥抑制cyclinD1的作用<sup>[14]</sup>。(2) Caveolin-1高度表达或活性升高时,能抑制许多重要的生长因子的活性,例如表皮生长因子(EGF)、成纤维生长因子、胰岛素样生长因子、血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子等主要的生长因子;同时也抑制erbB-2酪氨酸激酶活性,后者是表皮生长因子受体家族中的一种重要受体;而这些生长因子及生长因子受体也负向调控caveolin-1的水平。(3) Caveolin-1抑制Src酪氨酸激酶的磷酸化,阻止信号进一步向下游传递<sup>[15]</sup>。(4) Caveolin-1抑制整合素介导的ERK的活化。(5) 隔离Src家族的酪氨酸激酶(Fyn)及调节蛋白(she),以免Fyn和she与整合素相互作用,进而抑制层粘连蛋白诱导的下游信号分子的活化。(6) Caveolin-1升高时,G蛋白和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性下降<sup>[16]</sup>。由此可见,caveolin-1可在多个环节阻止信号的核内传递,通过核转录因子Jun, Fos及cyclinD1实现对细胞增殖周期的负向调控。同时,P53也受caveolin-1的调节,caveolin-1活性增强时,其活性也增强。P53是负向调控细胞周期进展的重要因素,在肿瘤发生发展中有重要作用。

2.2 Caveolin-1 对肿瘤细胞侵袭、转移的调控 实验证明经癌基因转化的NIH3T3细胞获得非贴壁

依赖性生长的性质,而将 caveolin-1 表达于 NIH3T3 细胞以及人乳腺癌细胞可消除此特性<sup>[8,17]</sup>。Caveolin-1 表达的降低与胃癌细胞分化、浸润程度及淋巴结转移有关<sup>[5]</sup>。其具体机制:(1) Caveolin-1 抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体 flk-1 的活性,在 VEGF 依赖性和血管生成中起主要抑制作用。(2) 抑制核转录因子类癌基因 Jun, Fos 等肿瘤侵袭转移正相关因子的活性<sup>[6]</sup>。(3) Caveolin-1 抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的释放,后者可切割透明质酸受体(CD44)的胞外部分,导致受体与透明质酸基质的黏附减弱,癌细胞的运动能力增强。同时,MMPs 还可溶解胶原。(4) 通过 P53 抑制肿瘤转移。(5) 与肿瘤转移负相关因子上皮钙黏附素(E-cadherin)/ $\beta$ -连接素( $\beta$ -catenin)的表达呈正相关<sup>[18]</sup>。

**2.3 Caveolin-1 与细胞的凋亡** 对 Caveolin-1 介导的凋亡作用,现认为对大多数的肿瘤细胞是促进细胞凋亡。早期的研究表明,caveolin-1 可增强纤维母细胞及上皮细胞对凋亡刺激的敏感性<sup>[19]</sup>。在巨噬细胞中,caveolin-1 的高表达也与细胞的凋亡有关<sup>[20]</sup>。由于 PDGF 可激活 PI3-K/PKB(丝/苏氨酸蛋白激酶)信号通路介导的细胞存活,caveolin-1 对 PDGF 的负向调控导致平滑肌细胞由增殖转向凋亡<sup>[21]</sup>。研究发现转铁蛋白受体 Tfr1 在无胰岛素生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)的情况下,通过转化生长因子途径可促进细胞生长,而在 IGFBP-3 存在时则导致细胞走向凋亡。进一步研究表明细胞先分泌 IGFBP-3 至胞外,然后 IGFBP-3 通过 caveolin-1 和 clathrin 两条途径由细胞再摄取而介导凋亡作用<sup>[17,22]</sup>。

尽管以上研究表明 caveolin-1 在大多数肿瘤细胞中是发挥抑制肿瘤细胞凋亡作用,但在大多数前列腺癌患者和部分乳腺癌患者的肿瘤细胞中检测到 caveolin-1 呈高表达状态。在雄激素非敏感的前列腺癌中细胞可以自分泌/旁分泌 caveolin-1。因其是睾酮介导的前列腺癌细胞生存的下游效应子,现有研究推测 caveolin-1 在酪氨酸 14 处被 c-Src 激酶磷酸化后,与生长因子受体结合导致非贴壁依赖性生长及细胞迁移,从而促进肿瘤的进展和转移<sup>[11,23]</sup>。Wu 等<sup>[24]</sup>还发现酪氨酸蛋白磷酸酶在 PKC $\epsilon$  高表达的雄激素非依赖性前列腺癌细胞中有促进雄激素非依赖性术后患者复发的潜能。但在 caveolin-1 表达和不表达的鼠前列腺癌中并无 cyclinD1 和 ERK1/2 的表达,而且胆固醇在调节前列腺癌细胞生存和进

展的信号通路中也起作用<sup>[25]</sup>。Sunaga 等<sup>[26]</sup>也发现 caveolin-1 在小细胞肺癌(SLC)和非小细胞肺癌(NSLC)中扮演不同的角色。PKC $\alpha$  致 caveolin-1 表达上调,阻止 MEK/ERK 活化和胶原表达;PKC $\epsilon$  却使 MEK/ERK 活化,且在 SLC 中活化的 MEK/ERK 升高而 caveolin-1 下降均比 NSLC 明显<sup>[27]</sup>。

针对不同癌中 caveolin-1 的不同表达状态,推测其基因可能存在缺失、突变或甲基化。有报道部分肿瘤中 caveolin-1 的启动子存在高度甲基化。Caveolin-1 基因的第 1,2 外显子也存在 CpG 岛<sup>[3,27]</sup>,因而推测通过甲基化可以部分调节 caveolin-1 的表达。Hayashi 等在乳腺癌中发现第 132 位密码子的突变。此后一些相关实验表明这种基因突变可使细胞获得非贴壁依赖性生长性质及高度侵袭表型。现多认为 caveolin-1 的表达状态取决于肿瘤细胞的来源和各种生长因子和激素的状态,需要今后更进一步的研究。

**2.4 Caveolin-1 与多药耐药性(MDR)** 肿瘤多药耐药的机制包括药物代谢障碍,DNA 修复机制障碍,DNA 多聚酶活性改变等。MDR1/P-gp(P-糖蛋白)介导的 MDR 是目前研究最广泛深入的机制<sup>[28]</sup>,其过度表达因增加药物外流,降低胞内药物浓度而导致耐药。在针对 NSLC,乳腺癌,胃癌,肝癌等的研究中发现 P53 的突变可以激活 MDR1 基因的启动子<sup>[29]</sup>,增加 MDR1mRNA 的表达。而野生 P53 有反式抑制耐药基因表达的作用。Ras 基因的表达产物 P21 蛋白对于 MDR1 基因的启动子也具有显著的激活作用。在肺癌中发现 PKC 的活性与 MDR 的表型间的关系是上调 PKC 可以增加 P-gp 磷酸化,增加耐药细胞的耐药性;下调 PKC 可减少 P-gp 磷酸化,增加细胞药物积聚,部分逆转耐药细胞的耐药性<sup>[30]</sup>。如前所述,caveolin-1 可以负向调控 PKC 及 Ras 的活性。而现有研究在 MDR 细胞中,caveolin-1 的表达显著增高<sup>[31-37]</sup>,推测 caveolin-1 的高表达是细胞获得 MDR 的一个因素,并且 caveolin-1 将药物排出细胞的方式可能与其介导的胆固醇流出途径相似<sup>[38]</sup>。根据笔者最近的研究发现在胰岛素耐受的内皮细胞中,增加 caveolin-1 的表达,可以初步逆转细胞对胰岛素的耐受性<sup>[39]</sup>。由于 caveolin-1 在耐药细胞中高表达可使细胞增殖减慢,因而对细胞的恶性进展有着双重作用。

综上所述,绝大多数研究提示 caveolin-1 为一种抑肿瘤蛋白,其正常表达使细胞维持良性生长和分

化表型。在肿瘤恶性转化、恶性增殖过程中,下调的 caveolin-1 使细胞获得非贴壁依赖性生长的性质,促使肿瘤细胞浸润、转移。肿瘤细胞获得耐药性的同时因 caveolin-1 的表达增高会部分失去恶性转化及浸润转移的能力,以及前列腺癌、乳腺癌细胞中高度表达 caveolin-1 使瘤细胞恶性程度增高这一反常现象需要更深一步的研究。总之,caveolin-1 与肿瘤的关系紧密,在机体正常组织发生癌变的各个环节都发挥着调控作用,如果能够更深入地研究这些看似矛盾的关系,如肿瘤细胞的来源是否决定了 caveolin-1 的表达状态,或者是 caveolin-1 发生变异才使检测到的水平产生差别,这将对以 caveolin-1 为靶点的肿瘤的治疗策略产生深刻的影响。

### 参 考 文 献

- [1] 武名花,苏琦.小凹-小凹蛋白的生物学特性[J].国外医学临床生物化学与检验学分册,2003,24(6):357-359.  
WU Ming-hua, SU Qi. The bionomics of Caveolae/Caveolins[J]. Sect Clin Biochem & Lab Med Foreign Med Sci,2003,24(6):357-359.
- [2] 杨慧龄,徐阳炎,罗迪贤,等.小凹蛋白-1可能参与血管紧张素转化酶2介导的病毒感染[J].中国动脉硬化杂志,2006,14(4):353-354.  
YANG Hui-ling, XU Yang-yan, LUO Di-xian, et al. Caveolin-1 cooperate with ACE2 in virus infection[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis,2006,14(4):353-354.
- [3] 徐阳炎,杨慧龄,涂剑,等.pDNA3.1/NT2GFP小凹蛋白1及突变体表达载体的构建及功能分析[J].中国动脉硬化杂志,2005,13(3):297-300.  
XU Yang-yan, YANG Hui-ling, TU Jian, et al. Construction, identification and primary functional analysis of pDNA3.1/NT-GFP-caveolin-1 and mutants plasmids[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis,2005,13(3):297-300.
- [4] 罗迪贤,杨慧龄,廖端芳,等.Caveolae/caveolins与病毒感染[J].生理科学进展,2004,35(4):321-324.  
LUO Di-xian, YANG Hui-ling, LIAO Duan-fang, et al. Caveolae/caveolins and virus infection[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan,2004,35(4):321-324.
- [5] 罗红梅,张蒙夏,唐圣松,等.Caveolin-1表达及其与胃癌生物学行为关系的研究[J].肿瘤防治杂志,2004,11(4):341-343.  
LUO Hong-mei, ZHANG Meng-xia, TANG Sheng-song, et al. Study of the relationship between suspected anti-oncogene Caveolin-1 expression and gastric carcinoma biological behavior[J]. Chin J Cancer Prev Treat,2004,11(4):341-343.
- [6] Fiucci G, Ravid D, Reich R, et al. Caveolin-1 inhibits anchorage-independent growth, anoikis and invasiveness in MCF-7 human breast cancer cells[J]. Oncogene,2002,21(15):2365-2375.
- [7] Tsukada Y, Miyazawa K, Kitamura N. High intensity ERK signal mediates hepatocyte growth factor-induced proliferation inhibition of the human hepatocellular carcinoma cell line HepG2[J]. J Biol Chem,2001,276(44):40968-40976.
- [8] 彭维朝,王严庆.小窝蛋白-1与肿瘤研究进展[J].重庆医学,2003,32(11):1559-1563.  
PENG Wei-chao, WANG Yan-qin. Mechanisms of Caveolin-1 in tumor cells[J]. Chongqing Medical Journal,2003,32(11):1559-1563.
- [9] Volonte D, Zhang K, Lisanti M P, et al. Expression of Caveolin-1 induces premature cellular senescence in primary cultures of murine fibroblasts stress-induced premature senescence upregulates the expression of endogenous Caveolin-1[J]. Mol Biol Cell,2002,13(7):2502-2517.
- [10] 杨劲松,郑新民,陈诗书.PTP $\alpha$ 高表达致NIH3T3细胞恶变早期相关基因的筛选与鉴定[J].生物化学与生物物理学报,2002,34(5):601-607.  
YANG Jin-song, ZHENG Xin-min, CHEN Shi-shu. Screening and identification of tumor related genes in early stages of transformed NIH3T3 cells associated with overexpressed PTP $\alpha$ [J]. Acta Biochemica et Biophysica Sinica,2002,34(5):601-607.
- [11] Razani B, Schlegel A, Liu J, et al. Caveolin-1, a putative tumour suppressor gene[J]. Biochem Soc Trans,2001,29(4):494-499.
- [12] Yang H L, Jiang H J, Fang W Y, et al. High fidelity PCR with an off/on switch mediated by proofreading polymerases combining with phosphorothioate-modified primer[J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,328(1):265-272.
- [13] Ho C C, Huang P H, Huang H Y, et al. Up-regulated caveolin-1 accentuates the metastasis capability of lung adenocarcinoma by inducing filopodia formation[J]. Am J Pathol,2002,161(5):1647-1656.
- [14] Williams T M, Hassan G S, Li J, et al. Caveolin-1 promotes tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer[J]. J Biol Chem,2005,280(26):134-145.
- [15] Duxbury M S, Ito H, Ashley S W, et al. CEACAM6 cross-linking induces caveolin-1-dependent, src-mediated focal adhesion kinase phosphorylation in BxPC3 pancreatic adenocarcinoma cells[J]. J Biol Chem,2004,279(22):23176-23182.
- [16] 马莲环,刘建.ERK1/2的研究进展[J].国外医学·生理、病理科学与临床分册,2005,25(3):179-182.  
MA Lian-huan, LIU Jian. Mechanisms of ERK1/2[J]. Foreign Med Sci Sect Pathophysiol Clin Med,2005,25(3):179-182.
- [17] Tsutsumi S, Hogan V, Nabi I R, et al. Overexpression of theotocerin motility factor/phosphoglucose isomerase induces transformation and survival of NIH-3T3 fibroblasts[J]. Cancer Res,2003,63(1):242-249.
- [18] Yang G, Addai J, Ittmann M, et al. Elevated caveolin-1 levels in african American prostate cancer[J]. Clin Cancer Res,2000,6(9):3430-3433.
- [19] Liu J, Lee P, Galbiati F, et al. Caveolin-1 expression sensitizes fibroblastic and epithelial cells to apoptotic stimulation[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2001,280(4):823-C835.
- [20] Gargalovic P, Dory L. Cellular apoptosis is associated with in-

- creased Caveolin-1 expression in macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(9):1622-1632.
- [21] Peterson T E, Guicciardi M E, 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(9):1521-1527.
- [22] Lee K W, Liu B, Ma L, et al. Cellular internalization of insulin-like growth factor binding protein-3 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 279(1):469-476.
- [23] Ono K, Iwanaga Y, Hirayama M, et al. Contribution of caveolin-1 alpha and Akt to TNF-alpha-induced cell death [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(1):287-201-209.
- [24] Wu D, Foreman T L, Gregory C W, et al. Protein kinase cepsilon has the potential to advance the recurrence of human prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(8):2423-2429.
- [25] Zhuang L, Kim J, Adam R M, et al. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(4):959-968.
- [26] Sunaga N, Miyajima K, Suzuki M, et al. Different roles for caveolin-1 in the development of non-small cell lung cancer versus small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(12):4277-4285.
- [27] Tourkina E, Gooz P, Pannu J, et al. Opposing effects of protein kinase Calpha and protein kinase Cepsilon on collagen expression by human lung fibroblasts are mediated via MEK/ERK and caveolin-1 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(14):13879-13887.
- [28] Troost J, Lindenmaier H, Haefeli W E, et al. Modulation of cellular cholesterol alters P-glycoprotein activity in multidrug-resistant cells [J]. *Mol Pharmacol*. 2004, 66(5):1332-1341.
- [29] 职锦洲, 李秀梅, 李秀杰, 等. 食管癌及癌旁正常组织中 p53、mdr 基因表达的临床意义 [J]. *国外医学·临床生物化学与检验学分册*, 2003, 24(3):178-180.
- ZHI Jin-zhou, LI Xiu-mei, LI Xiu-jie, et al. The clinic significance of p53, mdr genes in carcinoma of esophagus and around its normal tissue [J]. *Sect Clin Biochem & Lab Med Foreign Med Sci*, 2003, 24(3):178-180.
- [30] 曹乃清, 王鸿程. MDR1、CyclinD1 和 Bax 与肺癌的预后 [J]. *泸州医学院学报*, 2004, 27(2):173-175.
- CAO Nai-qing, WANG Hong-chen. MDR1、CyclinD1 and Bax to the prognosis of lung cancer [J]. *Journal of Luzhou Medical College*, 2004, 27(2):173-175.
- [31] Pang A, Au W Y, Kwong Y L, et al. Caveolin-1 gene is coordinately regulated with the multidrug resistance 1 gene in normal and leukemic bone marrow [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(9):973-980.
- [32] Lavie Y, Fiucci G, Liscovitch M. Upregulation of caveolin in multidrug resistant cancer cells; functional implications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 28;49(3):317-323.
- [33] Lavie Y, Liscovitch M. Changes in lipid and protein constituents of rafts and caveolae in multidrug resistant cancer cells and their functional consequences [J]. *Glycoconj J*, 2000, 17(3-4):253-262.
- [34] Lavie Y, Fiucci G, Czarny M, et al. Changes in membrane microdomains and caveolae constituents in multidrug-resistant cancer cells [J]. *Lipids*, 1999, 34(Suppl):S57-63.
- [35] Lavie Y, Fiucci G, Liscovitch M. Up-regulation of caveolae and caveolar constituents in multidrug-resistant cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(49):32380-32383.
- [36] Fiucci G, Czarny M, Lavie Y, et al. Changes in phospholipase D isoform activity and expression in multidrug-resistant human cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(6):882-890.
- [37] Liscovitch M, Lavie Y. Multidrug resistance: a role for cholesterol efflux pathways [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25(11):530-534.
- [38] Yang H, He S, Quan Z, et al. Small Interfering RNA-mediated caveolin-1 knockout on plasminogen activator inhibitor-1 expression in insulin-stimulated human vascular endothelial cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2007, 39(3):224-233.