

CD36 的结构、功能调节及其在动脉粥样硬化中的作用

彭利君, 张葵, 魏红霞, 李雷

(南京医科大学鼓楼临床医学院(南京鼓楼医院)检验科, 江苏省南京市 210008)

[关键词] CD36; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 氧化应激; 血小板活化; 巨噬细胞捕获

[摘要] CD36 是一种多功能跨膜糖蛋白,介导细胞对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的摄取,诱导单核细胞转化为泡沫细胞,并通过炎症反应、氧化应激、血小板活化、巨噬细胞捕获促进动脉粥样硬化形成。抑制 CD36 的表达或干扰其相关信号通路可以显著缓解动脉粥样硬化的严重程度。另外,舌、鼻腔、小肠和大脑的 CD36 高表达可促进机体对脂质摄入和吸收,增加代谢性疾病的疾病危险因素。血清可溶性 CD36 是循环微粒的组分,且可能是心血管疾病的预测因子。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

The structure and functional regulation of CD36 and its role in atherosclerosis

PENG Lijun, ZHANG Kui, WEI Hongxia, LI Lei

(Department of Clinical Laboratory, Drum Tower Clinical Medical College (Nanjing Gulou Hospital), Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

[KEY WORDS] CD36; atherosclerosis; inflammatory response; oxidative stress; platelet activation; macrophage trapping

[ABSTRACT] CD36 is a multifunctional transmembrane glycoprotein that binds to oxidized low density lipoprotein to induce monocyte transformation into foam cells and promotes the formation of atherosclerosis through inflammatory response, oxidative stress, platelet activation, macrophage trapping. Inhibition of CD36 expression or interference with its associated signaling pathways can significantly alleviate the severity of atherosclerosis. In addition, the high expression of CD36 in the tongue, nasal cavity, small intestine and brain promotes the body's intake and absorption of lipids, and increases the risk factors of metabolic diseases. Serum soluble CD36 is found as a component of circulating microparticles and may be as a predictor for atherosclerotic disease.

CD36 也称为清道夫受体 B2、脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT)、血小板糖蛋白 IV。在单核细胞/巨噬细胞上的 CD36 结合氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)疾病的不同病理过程,显示出强烈的致动脉粥样硬化作用。本文主要综述 CD36 在动脉粥样硬化中的作用机制,以期能为动脉粥样硬化诊断和治疗提供新的见解。

1 CD36 结构与功能

CD36 属于清道夫受体家族,人 CD36 基因位于 7 号染色体(7q11.2),包括 15 个外显子。CD36 蛋

白由 472 个氨基酸组成,在多个氨基酸位点发生糖基化,由于糖基化程度不同,分子量介于 78 ~ 88 kDa。CD36 经两次跨膜,细胞内结构域为 NH₂-和 COOH-末端短链,细胞外结构域为糖基化的发夹样结构。CD36 具有许多修饰位点,包括位于细胞外大发夹结构中的假定的 10 个 N-连接的糖基化位点,两个磷酸化位点,三对二硫键, NH₂ 和 COOH 的末端各包括两个棕榈酰化位点,两个泛素化位点位于 CD36 的 COOH 末端结构域中。CD36 的 127 ~ 279 氨基酸序列被认为是长链脂肪酸(longchain fatty acids, LCFA)和修饰 LDL 的主要结合位点, ox-LDL 结合于 155 ~ 183 号氨基酸,通过脂筏依赖性机

[收稿日期] 2017-12-18

[修回日期] 2018-03-12

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK14065 和 YKK15083)

[作者简介] 彭利君,硕士研究生,研究方向为糖脂代谢与心血管疾病, E-mail 为 1031102267@qq.com。通信作者张葵,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为脂蛋白代谢及有关因素与心血管疾病的关系, E-mail 为 13505151066@163.com。

制促进 CD36-ox-LDL 复合物的内吞^[1-2] (图 1)。CD36 不仅广泛表达于多种细胞表面,包括单核细胞、巨噬细胞、微血管内皮细胞、脂肪细胞、血小板、骨骼肌、胰腺 β -细胞、心肌细胞,在细胞器特别是核内体也发现其表达。最近 Wong 等^[3]提出,CD36 是一种介导巨噬细胞 ox-LDL 摄取的聚集反应性受体,其运动由皮质细胞骨架调节,当不存在相应配体时,单个 CD36 在限制区域内线性扩散。然而,当趋化因子介导 CD36 结合配体,趋化因子激活整合素改变细胞皮质肌动蛋白细胞骨架的空间结构形成 CD36 多聚体形式的受体时,可增加 CD36 有效受体

密度和功能。CD36 在动脉粥样硬化病变组织中表达增加,并显示出强烈的相关性,CD36 纳米生物体可以通过 CD36 对 ox-LDL 的高亲和力来靶向检测动脉粥样硬化病变和巨噬细胞的聚集^[4]。研究发现 CD36 可作为新兴脂质传感器表达于味蕾细胞和肠细胞,并涉及脂肪味觉感知检测和脂蛋白代谢^[5]。有趣的是,最近 Pascual 等^[6]首次鉴定出了具有转移能力的癌细胞表面也表达 CD36,该受体有助于癌细胞利用脂肪酸进行生长和转移。此外,阻断 CD36 抗体可以抑制原发性肿瘤的转移类型。

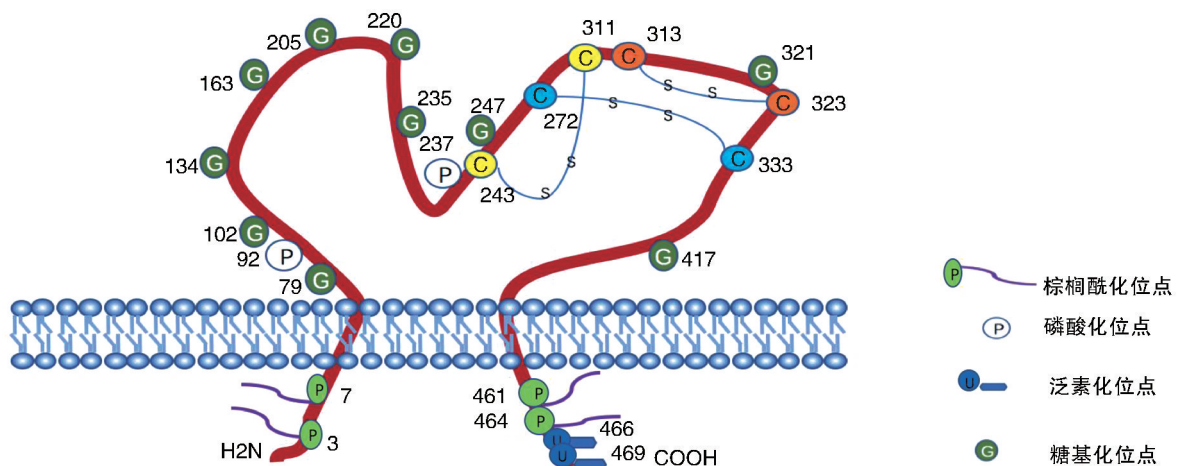


图 1. CD36 蛋白的结构示意图

Figure 1. Structure of CD36 protein

2 CD36 和动脉粥样硬化的关系

ApoE 缺陷小鼠敲除 CD36 后,动脉粥样硬化病变和促炎症表型特征减少^[7]。小鼠巨噬细胞缺乏 CD36 显示主动脉的病灶面积减少 88.1%,而干细胞移植增加 2.11 倍^[8]。由 CD36 途径介导的巨噬细胞摄取 ox-LDL 形成的泡沫细胞大约占 60%~70%^[9]。Febbraio 等^[7]报道,与对照组相比,CD36-ApoE 双重缺失小鼠主动脉瓣损伤面积下降 76.5% (西方饮食),主动脉窦损伤面积减少 45% (正常饮食)。然而 Moore 等^[10]提出通过破坏清道夫受体 A (scavenger receptor A, SRA) 和 CD36 受体途径介导的脂质摄取并不能改善高脂血症小鼠的动脉粥样硬化。尽管 CD36 和 SRA 双缺失使巨噬细胞聚集减少,但主动脉窦损伤增加。这可能是由于动物模型不同,或者实验动物不同的基因背景和基因纯度,另外,由于动脉粥样硬化是慢性炎症反应疾病,在不同的部位以不同的速度进展,因而在不同的检测

时间和不同的检测部位可能得到的结论不一致,建议标准化动物模型、检测部位和检测时间。

3 CD36 在高脂血症中促进动脉粥样硬化

高脂血症容易发生动脉粥样硬化,CD36 通过摄取 LCFA 和 ox-LDL 参与脂质代谢,诱导巨噬细胞泡沫化、肝细胞凋亡,在肥胖患者中促进动脉粥样硬化、肝细胞损伤和纤维化^[11]。以下重点讨论 ox-LDL 与 CD36 在动脉粥样硬化中的相互作用。

3.1 CD36 结合 ox-LDL 介导动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是与脂质代谢紊乱相关的慢性血管壁炎症性疾病,是心血管疾病高发病率和死亡的主要原因^[12]。升高的 ox-LDL 是心血管疾病的主要危险因素,巨噬细胞 CD36 结合 ox-LDL 从而促进动脉粥样硬化形成并诱导炎症级联反应。泡沫细胞形成是动脉粥样硬化的初始阶段,起初受损的内皮释放活化的细胞表面黏附分子和趋化因子

吸引外周血单核细胞和淋巴细胞到受损内膜,然后单核细胞迁移到内膜下分化成巨噬细胞。巨噬细胞通过 CD36 摄取 ox-LDL,并激活过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 在转录水平上活化 PPAR γ ,从而

形成一个正反馈增加 CD36 表达,诱导泡沫细胞形成并释放促炎细胞因子、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和金属蛋白酶,扩大炎症反应^[13] (图 2)。

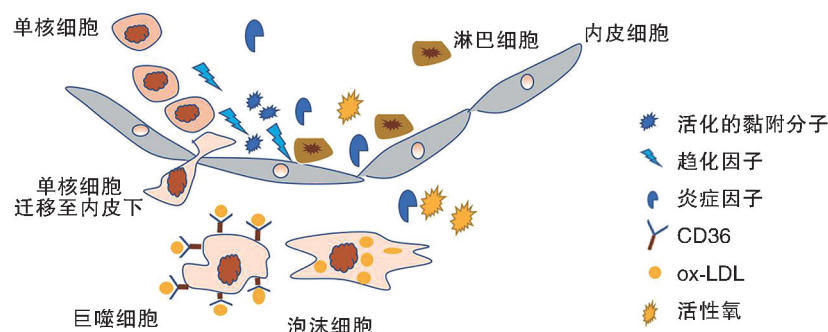


图 2. 动脉壁泡沫细胞形成示意图

Figure 2. Schematic diagram of foam cell formation in arterial walls

3.1.1 CD36 介导 ox-LDL 摄取促进炎症和氧化应激 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 Toll 样受体 6 (Toll-like receptor 6, TLR6) 参与 ox-LDL 诱导促炎细胞因子产生和炎症反应。CD36 结合 ox-LDL 后引起胞内 CD36-TLR4-TLR6 多聚体形成,通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/AKT 通路,上调并活化核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B),并释放炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)^[14] (图 3)。CD36 介导 ox-LDL 和淀粉样蛋白 β 转化为结晶或原纤维导致溶酶体破坏,激活 NLRP3 炎性小体^[15],NLRP3 炎性小体在炎症因子如 IL- 1β 和白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 的形成中起重要作用。胆固醇结晶可刺激 CD36 表达,导致 ox-LDL 摄取并介导泡沫细胞形成^[12] (图 3)。氧化应激是促进动脉粥样硬化的关键因素,家族性高胆固醇血症中升高的脂蛋白相关的氧化应激上调 CD36 基因表达^[16]。Yang 等^[17]证明抑制谷胱甘肽生成可增加巨噬细胞 CD36 表达。Yao 等^[9]提出内质网应激可导致 CD36 表达上调,最终形成一个正反馈机制促进巨噬细胞无限制摄取 ox-LDL 形成泡沫细胞。

抑制炎症反应和降低 CD36 表达的药物显示出对心血管疾病的保护效用。Yin 等^[18]报道,巨噬细

胞经 ox-LDL 处理后,辛伐他汀可降低 CD36 蛋白和钙蛋白酶 1 的表达,ApoE 敲除小鼠经辛伐他汀处理后动脉粥样硬化病变减轻,CD36、钙蛋白酶 1、IL-6 和 TNF- α 降低。另外一项研究^[19]也得出类似的结论,辛伐他汀通过钙蛋白酶 1-PPAR-CD36 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的致动脉粥样硬化作用。Icariin 是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激巨噬细胞的炎症抑制剂,以剂量依赖的方式在 LPS 活化的巨噬细胞中通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 途径降低 CD36 的表达^[17]。葛根素被广泛应用于心脑血管疾病的防治,其机制可能是抑制 TLR4/NF- κ B 途径下调 CD36 表达^[20],另外,低剂量葛根素能增加 Na⁺-K⁺-ATPase 活性,降低 CD36 及 C 反应蛋白的表达,从而在体内外显示心脏脂质毒性的缓解效果^[21]。

3.1.2 CD36 介导 ox-LDL 摄取促进血小板活化

在高脂血症的情况下,ox-LDL 以依赖 CD36 的方式活化血小板,促进血栓前状态形成。当 ApoE 缺失小鼠暴露于 ox-LDL,CD36 结合 ox-LDL 活化 Src 家族激酶 Fyn 和 Lyn,进而 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化诱导血小板活化,该过程可通过抑制 Src 激酶活性或降低 JNK 磷酸化逆转^[22]。高脂血症和 ox-LDL 通过 CD36-蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 途径刺激 NADPH 氧化酶衍生 ROS 生成,并调节 cGMP 信号级联以促进血小板活化和血栓形成^[23]。降低血小板表面 CD36

可抑制动脉粥样硬化血栓形成,研究发现血小板来源的外泌体可通过多聚泛素化降解血小板和巨噬细胞表面的 CD36,产生抑制血小板聚集、降低血小板黏附力、减少巨噬细胞对 ox-LDL 和胆固醇的摄取^[24]。这表明血小板和巨噬细胞表面 CD36 在动脉粥样硬化过程中的可调节性,为动脉粥样硬化的新型抗血栓治疗提供一些启示。

3.1.3 CD36 介导 ox-LDL 摄取促进巨噬细胞捕获

急性炎症缓解或者病灶被清除时,白细胞可以通过周围引流淋巴结迁出炎症部位。然而在动脉粥样硬化斑块中,促炎巨噬细胞迁出斑块能力受损,导致粥样斑块的慢性永久性炎症。Llodra 等^[25]指出,除单核细胞募集到动脉壁,斑块中的巨噬细胞捕获也促进动脉壁损伤。把病变小鼠的动脉段移植到正常小鼠后因为巨噬细胞从斑块迁出导致动脉粥样硬化斑块退化。CD36 以多分子受体复合物的形式介导配体内化和巨噬细胞捕获,由 CD36、 $\beta 1/\beta 2$ 整合蛋白、四糖蛋白 CD9/CD81 组成的多分子受体复合物可将 CD36 连接至携带免疫受体酪氨酸激活基序的衔接头 FcR γ ,激活 Src 激酶及下游信号通路。ox-LDL 结合 CD36 导致粘着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)持续活化和 Src 同源磷酸酪氨酸磷酸酶 2(SHP-2)失活,后者是由于 NADPH 氧化酶介导的 ROS 导致,最终诱导巨噬细胞迁移抑制并促进肌动蛋白聚合,导致巨噬细胞在斑块中快速扩散^[26]。另外,ox-LDL 结合 CD36 后激活酪氨酸蛋白激酶 Lyn 继而招募 Na^+/K^+ -ATPase-Lyn 复合物抑制巨噬细胞迁移并促进泡沫细胞形成^[27]。免疫相关的 GTP 酶家族 M 成员 1 (immunity-related GTPase family M member 1,IRGM1)在动脉粥样斑块中高表达,ox-LDL 在体内外均可刺激其表达增加。研究发现,在小鼠中敲除 IRGM1 将导致肌动蛋白聚合功能受损,降低 CD36 介导的 ox-LDL 摄取并增加巨噬细胞迁出^[28]。ox-LDL 结合 CD36 可在 PKC 介导下使非肌肉肌球蛋白 II 型重链 A (non-muscle myosin heavy chain II A,MHC-II A)磷酸化,导致巨噬细胞极性丧失,促进巨噬细胞捕获^[29]。野生型 p53 诱导性磷酸酶 1 (wild-type p53-induced phosphatase 1,Wip1)是 PP2C 家族 Ser/Thr 蛋白磷酸化酶的一员,参与调节动脉粥样硬化斑块形成及巨噬细胞迁移和吞噬作用。Wip1 可能通过抑制 Rac1-GTPase 和 PI3K/AKT 信号通路减少 CD36 招募,同时降低巨噬细胞迁移和吞噬活性,这提示 Wip1 是巨噬细胞趋化性的内在负调节因子^[30](图 4)。

3.1.4 CD36 介导 ox-LDL 摄取相关的信号通路

CD36 介导 ox-LDL 内吞形成泡沫细胞主要受两个因素的影响,一是巨噬细胞 CD36 表达增加促进内吞,二是细胞内胆固醇流出减少。CD36 的信号传导非常复杂,CD36 结合不同的配体介导不同的生物学作用,激活多种细胞内信号通路,包括丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,MAPK) 家族、NF- κ B 及 ROS。内吞的 ox-LDL 可提供氧化脂质作为配体激活 PPAR γ ,PPAR γ 与类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor,RXR) 形成异二聚体,激活 CD36 启动子中的 PPAR 应答元件,上调 CD36 的表达,形成一个 CD36 表达的正反馈环路引起 ox-LDL 积累^[13]。据报道 CD36 上调也涉及 PKC 的初始活化,随后激活 PPAR γ 。ox-LDL-CD36 激活 Src 激酶家族的 Lyn 和促分裂原活化蛋白激酶激酶 2 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2,MEKK2)组成的信号传导复合物,诱导 Lyn 磷酸化随后激活 JNK1/2 介导 ox-LDL 摄取。PPAR γ 还通过诱导三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1,ABCA1) 表达调节巨噬细胞的胆固醇流出。ox-LDL 通过依赖于 CD36 和 PKC 的机制诱导巨噬细胞 NF- κ B 的激活及下游炎症因子的分泌^[31]。ox-LDL 诱导细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases,ERK1/2) 和 p38MAPK 磷酸化,ERK1/2 上调环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2,COX-2) 表达并激活 PPAR γ 和 PPAR α ,上调 CD36 的表达,另外 ABCA1 的表达降低促进胆固醇积累^[32-33],抑制 ERK1/2 能够逆转上述反应^[34]。发生动脉粥样硬化时,增加的 IFN- γ 或其他细胞因子激活信号转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription,Stat1),上调 CD36 表达以促进泡沫细胞形成^[35]。谭玉林等^[36]报道 PPAR γ 拮抗剂 (GW9662) 可明显抑制高糖诱导的 CD36 表达及脂质蓄积(图 3)。

3.2 CD36 促进脂质摄入和吸收

CD36 在味蕾细胞上高表达,并被认为是与 LCFA 的识别和感知有关,食物中的 LCFA 与味蕾细胞 CD36 和 G 蛋白偶联受体 GPR120 相结合,增加细胞内 Ca^{2+} 浓度,引起下游信号传导^[37]。CD36 能增加大鼠对脂肪食物的吸引力,并且大鼠营养状态影响 CD36 的调节。研究表明舌 CD36 失调是导致肥胖倾向大鼠增加脂肪摄入和偏好以及肥胖易感性的潜在因素^[38]。抗肥胖大鼠在过夜禁食后 CD36 表达水平增高,利用 CD36 siRNA 技术显示抗肥胖大鼠的 CD36 表达水平降低,然而肥胖倾向大鼠在禁食或 CD36 siRNA 干预后 CD36 表达水平均不发生

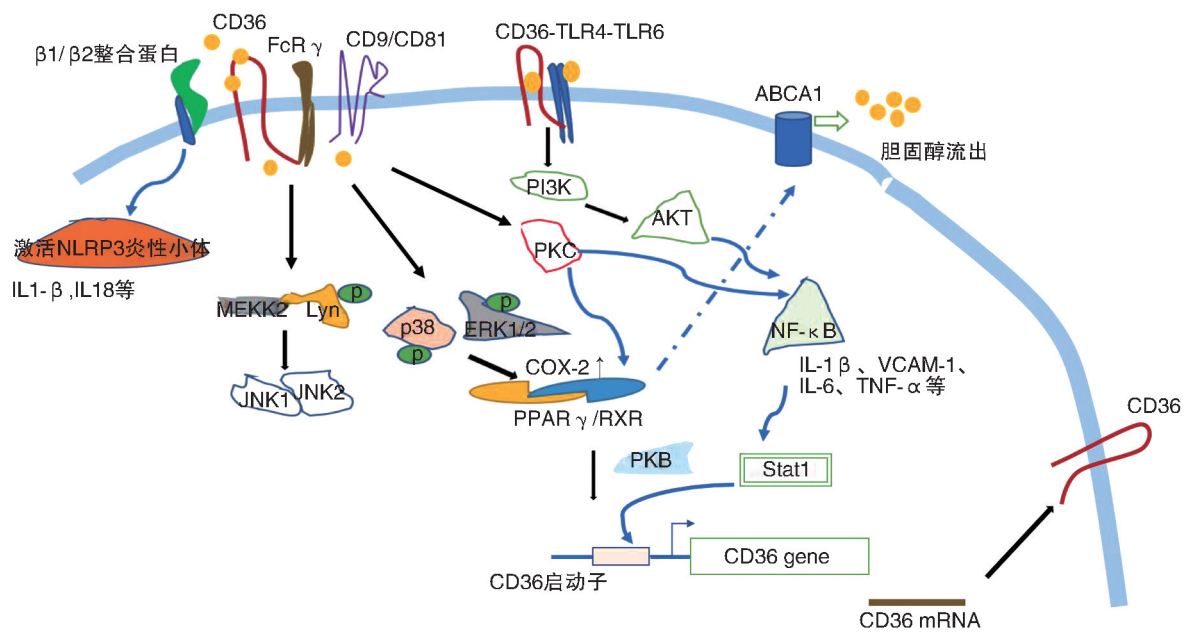


图 3. 巨噬细胞清道夫受体 CD36 介导 ox-LDL 摄取及相关炎症信号级联示意图
Figure 3. Schematic diagram of macrophage scavenger receptor CD36 mediating ox-LDL uptake and related inflammatory signaling cascades

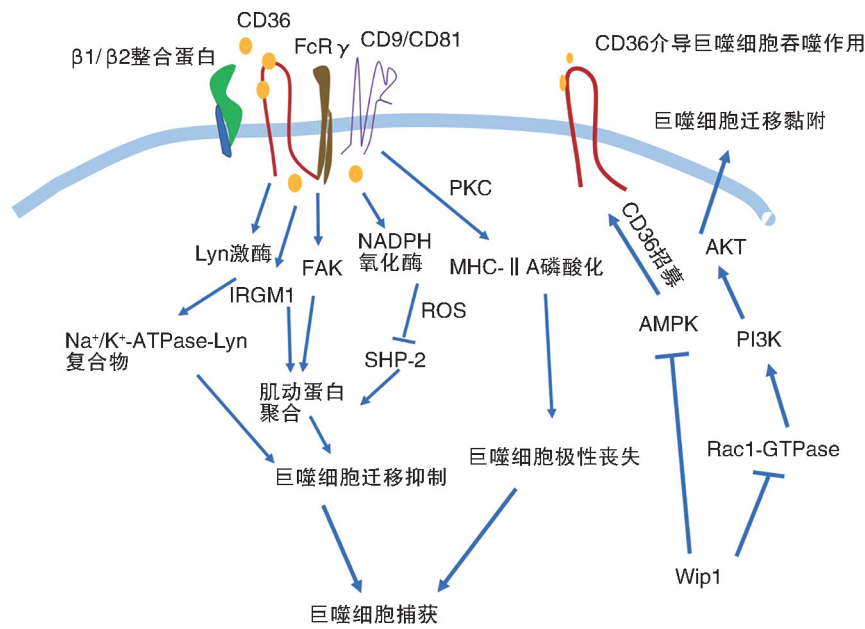


图 4. 巨噬细胞捕获功能的调控机制示意图
Figure 4. Schematic diagram of regulatory mechanisms of macrophage trapping

改变。让人惊讶的是人类可能通过嗅觉鉴别脂肪，在不同背景的人群中检测人们对含有不同浓度脂肪的牛奶的鉴别能力，发现大部分能够区分出牛奶中微量的脂肪浓度改变，且似乎这种能力是与生俱来的^[39]。研究发现小鼠也可以有意识地感知脂质，而野生型小鼠的嗅觉神经的横切可损害这种能力。同时发现 CD36 在小鼠嗅觉上皮中表达，这提示位于鼻腔中的 CD36 可能具有脂质感知功能^[40]。

参与脂肪嗅觉提示 CD36 可能作为脂肪嗅觉感受器的新的代谢性疾病的研究方向。CD36 在肠道也高度表达，尤其是近端小肠在脂肪酸和胆固醇摄取中起重要作用，并与乳糜微粒的形成相关。FAT/CD36 在腹内侧下丘脑神经元中介导至少一半的脂肪酸反应，高浓度的脂肪酸可能损害神经控制的能量平衡导致肥胖和 T2DM 的发生^[41]。舌、鼻腔、小肠和大脑的 CD36 表达影响人类对脂质的摄取，

CD36 高表达促进高脂血症的发生,进而作为动脉粥样硬化的主要危险因素促进疾病的发展。

4 可溶性 CD36 是心血管疾病前期的血清标志物

Handberg 等^[42]于 2006 年首次鉴定出血清中存在一种循环 CD36 即 sCD36 并证明其是胰岛素抵抗的一种新型标志物。至今,sCD36 的来源还没有确定。sCD36 曾被认为是蛋白水解产物、糖蛋白循环微粒或 CD36 的胞外结构域。最近 Alkhatatbeh 等^[43]表示 sCD36 并不是真正可溶的,可能是循环微粒的组分。流式细胞术分析显示,大部分 CD36 阳性的循环微粒来自活化血小板,少数来自活化的内皮细胞或单核细胞。进一步的研究显示,T2DM 患者的 CD36 阳性循环微粒明显高于对照组,且主要来自红细胞,而非 T2DM 患者的 CD36 阳性循环微粒主要来源为内皮细胞^[44]。

Handberg 等^[42]研究表明,sCD36 在瘦的和肥胖的 T2DM 患者中分别增加 5 倍和 2~3 倍,可能是早期 T2DM 的预测因子。sCD36 与心血管危险因素^[45]、动脉粥样硬化斑块不稳定^[46]、颈动脉内膜中层厚度^[47]、肝损情况相关^[48]。Shiju 等^[49]首次在尿样中证明了 sCD36 的存在且可能是糖尿病肾病的预后标志物。阿司匹林可以显著降低糖尿病患者的 sCD36 水平,但不能完全降低 sCD36,提示血栓防治过程中除了血小板来源的 sCD36,其他来源的 sCD36 在血栓形成过程中也应该被考虑^[50]。

随着研究的深入,sCD36 越来越多的潜在功能被揭晓,可能成为新型的心血管疾病和糖尿病前期标志物。不同疾病状态下,CD36 阳性循环微粒的含量和细胞来源不尽相同,循环微粒上的 CD36 检测可能有助于认识疾病的发病机制。

5 与动脉粥样硬化相关的 CD36 遗传变异

CD36 是肥胖的候选基因^[51],全基因组连锁的 Meta 分析显示 7p11-q21.11 与甘油三酯代谢相关,CD36 位于 7 号染色体(7q11.2),在脂代谢相关的基因区域内^[52]。CD36 基因多态性 rs1761667、rs3840546 和 rs1527483 与脂肪的感知、偏好和肥胖相关^[53]。rs1761667 的 AA 基因型对脂肪感觉更敏感,可降低脂肪和糖摄入量^[54]。CD36 rs1761667 基因多态性的 GA 基因型女性患者在绝经后颈动脉粥

样硬化风险增加^[55]。CD36 的单核苷酸多态性与 T2DM 易感性和胰岛素抵抗相关^[56-57]。CD36 在染色体的位置和基因变异结果提示 CD36 可能成为脂肪和糖代谢疾病的潜在治疗靶标。

6 结 论

CD36 作为一个多功能受体,在动脉粥样硬化过程与泡沫细胞形成、炎症和氧化应激损害、血小板活化促进血栓形成和巨噬细胞捕获有关。另外,CD36 介导的信号通路的阻断和相应炎症介质的降低显示对动脉粥样硬化的缓解作用,表明 CD36 作为动脉粥样硬化新的治疗靶点的潜在价值。CD36 促进动脉粥样硬化已经在动物研究和体外实验中得到证实。然而,在人类 CD36 相关的研究依旧较少。因此,关注 CD36 在人体的功能以及相应临床数据的完善有助于将该分子应用于动脉粥样硬化的早期诊断以及靶向治疗药物的研发。

[参考文献]

- [1] Glatz JF, Nabben M, Heather LC, et al. Regulation of the subcellular trafficking of CD36, a major determinant of cardiac fatty acid utilization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(10): 1461-1471.
- [2] Pepino MY, Kuda O, Samovski D, et al. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34: 281-303.
- [3] Wong HS, Jaumouille V, Freeman SA, et al. Chemokine signaling enhances CD36 responsiveness toward oxidized low-density lipoproteins and accelerates foam cell formation [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(12): 2859-2871.
- [4] Nie S, Zhang J, Martinez-Zaguilan R, et al. Detection of atherosclerotic lesions and intimal macrophages using CD36-targeted nanovesicles [J]. *J Control Release*, 2015, 220 (PtA): 61-70.
- [5] Niot I, Besnard P. Appetite control by the tongue-gut axis and evaluation of the role of CD36/SR-B2 [J]. *Biochimie*, 2017, 136: 27-32.
- [6] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 [J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 41-47.
- [7] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): 1049-1056.
- [8] Febbraio M, Guy E, Silverstein RL. Stem cell transplantation reveals that absence of macrophage CD36 is protective

- against atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2333-2338.
- [9] Yao S, Miao C, Tian H, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes macrophage-derived foam cell formation by up-regulating cluster of differentiation 36 (CD36) expression[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(7): 4032-4042.
- [10] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2192-2201.
- [11] Hua W, Huang H-Z, Tan L-T, et al. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis via oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127507.
- [12] Kotla S, Singh NK, Rao GN. ROS via BTK-p300-STAT1-PPAR gamma signaling activation mediates cholesterol crystals-induced CD36 expression and foam cell formation[J]. *Redox Biology*, 2017, 11: 350-364.
- [13] Yu M, Jiang M, Chen Y, et al. Inhibition of macrophage CD36 expression and cellular oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) accumulation by tamoxifen: A peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(33): 16977-16989.
- [14] Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 211-215.
- [15] Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 812-820.
- [16] Nielsen MH, Irvine H, Vedel S, et al. Elevated atherosclerosis-related gene expression, monocyte activation and microparticle-release are related to increased lipoprotein-associated oxidative stress in familial hypercholesterolemia[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121516.
- [17] Yang X, Yao H, Chen Y, et al. Inhibition of glutathione production induces macrophage CD36 expression and enhances cellular-oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) uptake[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(36): 21788-21799.
- [18] Yin M, Liu Q, Yu L, et al. Downregulations of CD36 and calpain-1, inflammation, and atherosclerosis by simvastatin in apolipoprotein E knockout mice[J]. *J Vasc Res*, 2017, 54(3): 123-130.
- [19] Yang X, Yin M, Yu L, et al. Simvastatin inhibited ox-LDL-induced proatherogenic effects through calpain-1-PPAR gamma-CD36 pathway[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(12): 1336-1343.
- [20] Zhang H, Zhai Z, Zhou H, et al. Puerarin inhibits ox-LDL-induced macrophage activation and foam cell formation in human THP-1 macrophage[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 403616.
- [21] Qin H, Zhang Y, Wang R, et al. Puerarin suppresses Na^+/K^+ -ATPase-mediated systemic inflammation and CD36 expression, and alleviates cardiac lipotoxicity in vitro and in vivo[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68(6): 465-472.
- [22] Chen K, Febbraio M, Li W, et al. A specific CD36-dependent signaling pathway is required for platelet activation by oxidized low-density lipoprotein[J]. *Circ Res*, 2008, 102(12): 1512-1519.
- [23] Magwenzi S, Woodward C, Wraith KS, et al. Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G signaling cascade[J]. *Blood*, 2015, 125(17): 2693-2703.
- [24] Srikanthan S, Li W, Silverstein RL, et al. Exosome polyubiquitin inhibits platelet activation, downregulates CD36 and inhibits pro-atherothrombotic cellular functions[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(11): 1906-1917.
- [25] Llodra J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(32): 11779-11784.
- [26] Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(1): 136-145.
- [27] Chen Y, Kennedy DJ, Ramakrishnan DP, et al. Oxidized LDL-bound CD36 recruits an Na^+/K^+ -ATPase-Lyn complex in macrophages that promotes atherosclerosis[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(393): ra91.
- [28] Xia F, Li R, Wang C, et al. IRGM1 regulates oxidized LDL uptake by macrophage via actin-dependent receptor internalization during atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2013, 3(5): 1867.
- [29] Park YM. Oxidized LDL induces phosphorylation of non-muscle myosin IIA heavy chain in macrophages[J]. *Bmb Rep*, 2015, 48(1): 48-53.
- [30] Tang Y, Pan B, Zhou X, et al. Wip1-dependent modulation of macrophage migration and phagocytosis[J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 665-673.
- [31] Collot-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, et al. CD36 and macrophages in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(3): 468-477.
- [32] Taketa K, Matsumura T, Yano M, et al. Oxidized low density lipoprotein activates peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) and PPARgamma through MAPK-dependent COX-2 expression in macrophages[J]. *J*

- Biol Chem, 2008, 283(15): 9852-9862.
- [33] Zhao M, Liu Y, Wang X, et al. Activation of the p38 MAP kinase pathway is required for foam cell formation from macrophages exposed to oxidized LDL[J]. APMIS, 2002, 110(6): 458-468.
- [34] Xue XH, Shi FF, Chen T, et al. Inhibition of ERK1/2 improves lipid balance in rat macrophages via ABCA1/G1 and CD36[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1533-1540.
- [35] Agrawal S, Febbraio M, Podrez E, et al. Signal transducer and activator of transcription 1 is required for optimal foam cell formation and atherosclerotic lesion development[J]. Circulation, 2007, 115(23): 2939-2947.
- [36] 谭玉林, 曾颖, 莫中成, 等. 高糖对 HDL 调节 THP-1 巨噬细胞 CD36 和过氧化物体增殖物激活型受体 γ 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(6): 553-557.
- [37] Abdoul-Azize S, Selvakumar S, Sadou H, et al. Ca^{2+} signaling in taste bud cells and spontaneous preference for fat: unresolved roles of CD36 and GPR120[J]. Biochimie, 2014, 96: 8-13.
- [38] Braymer HD, Zachary H, Schreiber AL, et al. Lingual CD36 and nutritional status differentially regulate fat preference in obesity-prone and obesity-resistant rats[J]. Physiol Behav, 2017, 174: 120-127.
- [39] Boesveldt S, Lundstrom JN. Detecting fat content of food from a distance: olfactory-based fat discrimination in humans[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85977.
- [40] Lee S, Eguchi A, Sakamoto K, et al. A role of CD36 in the perception of an oxidised phospholipid species in mice[J]. Biomed Res, 2015, 36(5): 303-311.
- [41] Moulle VS, Picard A, Le Foll C, et al. Lipid sensing in the brain and regulation of energy balance[J]. Diabetes Metab, 2014, 40(1): 29-33.
- [42] Handberg A, Levin K, Hojlund K, et al. Identification of the oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor CD36 in plasma: a novel marker of insulin resistance[J]. Circulation, 2006, 114(11): 1169-1176.
- [43] Alkhatatbeh MJ, Mhaidat NM, Enjeti AK, et al. The putative diabetic plasma marker, soluble CD36, is non-cleaved, non-soluble and entirely associated with microparticles[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(4): 844-851.
- [44] Alkhatatbeh MJ, Enjeti AK, Acharya S, et al. The origin of circulating CD36 in type 2 diabetes[J]. Nutr Diabetes, 2013, 3(2): e59.
- [45] Ramos-Arellano LE, Munoz-Valle JF, De La Cruz-Mosso U, et al. Circulating CD36 and ox-LDL levels are associated with cardiovascular risk factors in young subjects[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14(1): 54.
- [46] Handberg A, Skjelland M, Michelsen AE, et al. Soluble CD36 in plasma is increased in patients with symptomatic atherosclerotic carotid plaques and is related to plaque instability[J]. Stroke, 2008, 39(11): 3092-3095.
- [47] Jiang X, Zhao X, Chen R, et al. Plasma soluble CD36, carotid intima-media thickness and cognitive function in patients with type 2 diabetes[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(5): 1031-1039.
- [48] Fernandez-Real JM, Handberg A, Ortega F, et al. Circulating soluble CD36 is a novel marker of liver injury in subjects with altered glucose tolerance[J]. J Nutr Biochem, 2009, 20(6): 477-484.
- [49] Shiju TM, Mohan V, Balasubramanyam M, et al. Soluble CD36 in plasma and urine: A plausible prognostic marker for diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(3): 400-406.
- [50] Liani R, Halvorsen B, Sestili S, et al. Plasma levels of soluble CD36, platelet activation, inflammation, and oxidative stress are increased in type 2 diabetic patients[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(8): 1318-1324.
- [51] Keller M, Hopp L, Liu X, et al. Genome-wide DNA promoter methylation and transcriptome analysis in human adipose tissue unravels novel candidate genes for obesity[J]. Mol Metab, 2017, 6(1): 86-100.
- [52] Malhotra A, Elbein SC, Ng MCY, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of quantitative lipid traits in families ascertained for type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56(3): 890-896.
- [53] Keller KL, Liang LC, Sakimura J, et al. Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(5): 1066-1073.
- [54] Pioltine MB, De Melo ME, Santos A, et al. Genetic variation in CD36 is associated with decreased fat and sugar intake in obese children and adolescents[J]. J Nutrigenet Nutrigenomics, 2016, 9(5-6): 300-305.
- [55] Chu Y, Lao W, Jin G, et al. Evaluation of the relationship between CD36 and MARCO single-nucleotide polymorphisms and susceptibility to carotid atherosclerosis in a Chinese Han population[J]. Gene, 2017, 633: 66.
- [56] Gautam S, Pirabu L, Agrawal CG, et al. CD36 gene variants and their association with type 2 diabetes in an Indian population[J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 15(8): 680-687.
- [57] Corpeleijn E, Van Der Kallen CJ, Kruijschoop M, et al. Direct association of a promoter polymorphism in the CD36/FAT fatty acid transporter gene with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance[J]. Diabet Med, 2006, 23(8): 907-911.