

本文引用: 周嘉琪, 林介夫, 陈嘉佳, 等. 靶向 CD36 调控脂质代谢: 糖尿病心肌病防治新靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1013-1019. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1013-07

· 专家论坛 ·

靶向 CD36 调控脂质代谢: 糖尿病心肌病防治新靶点

周嘉琪¹, 林介夫¹, 陈嘉佳¹, 谢林¹, 夏正远^{1,2,3}

(1. 广东医科大学附属第一医院麻醉科, 广东省湛江市 524000; 2. 香港大学生物医药技术国家重点实验室, 香港 999077; 3. 湖北省钟祥市官冲博士培科研与转化培训平台, 湖北省钟祥市 431900)

[专家简介] 夏正远, 广东医科大学附属第一医院麻醉科特聘教授, 香港大学生物医药技术国家重点实验室研究员, 澳门科技大学中医学院中西医结合专业博士研究生导师, 中国心胸血管麻醉学会理事, 加州大学戴维斯分校志愿临床教授。

2004 年在加拿大不列颠哥伦比亚大学获麻醉学与药理学及治疗学医学博士学位, 先后于 1998 年在美国印第安纳大学 Krannert 心脏研究所、1999 年在比利时鲁汶大学麻醉与外科实验中心及 2004—2006 年在加拿大不列颠哥伦比亚大学药学院等处作访问或博士后研究。曾先后在武汉大学和中山大学的附属医院麻醉科及香港大学麻醉学系工作。主要从事心肌缺血再灌注损伤研究, 在 *Anesthesiology*、*Cell Metabolism*、*Diabetes*、*Intensive Care Medicine*、*Critical Care Medicine*、*Free Radical Biology and Medicine*、*European Heart Journal* 及 *Circulation* 等发表 SCI 研究论文 260 余篇(3 篇在 Web of Science 上高引), 论文被引用 26 220 余次, H-index 60。曾主持 8 项香港研究资助局基金课题、1 项国际心血管麻醉师学会课题、1 项香港政府医疗卫生研究基金、1 项香港 AoE(卓越科学领域)分课题, 另外主持 6 项国家自然科学基金课题。担任 *Lancet*、*Lancet Digit Health*、*Diabetes*、*Redox Biology*、*EClinicalMedicine* 等 30 多种学术期刊审稿人及加拿大、瑞士、克罗地亚、中国国家自然科学基金课题评审专家。发表的论文 | XIA Z, HUANG Z, ANSLEY D M. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(3): 527-532. | 被 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery 引用, 推动了相关临床的实践与研究。2005 年与加拿大 David Ansley 教授共同获得国际麻醉研究学会临床学者奖, 2019 年获得香港大学医学院杰出研究成果奖, 并被国际著名医学评级机构 (Expertscape) 评为 2011—2021 糖尿病心肌病领域全球 Top 1% (香港 Top 1) 专家、2012—2022 实验糖尿病领域全球 Top 0.1% 专家 (香港 Top 1)。连续 3 年 (2020—2022 年) 入选斯坦福全球 2% 顶尖科学家名单。获得广东省科技进步二等奖 1 项 (2022 年), 湖北省科技进步二等奖 1 项 (1998 年); 广东省卫健委“珠江人才计划”科技创新类领军人才 (2022 年); 2023 年全国麻醉医学领域学者学术影响力排名第一。

[摘要] 脂质代谢异常诱发心肌结构和功能紊乱, 进而导致糖尿病心肌病 (DCM) 的形成, 已成为当前 DCM 研究的热点。CD36 是主要的脂质跨膜转运蛋白, 参与调节心脏脂质代谢, 在 DCM 导致心肌损伤的分子机制中具有关键作用。本文总结了 CD36 的结构及其在特定细胞类型中的作用, 并进一步探讨 CD36 在 DCM 中的病理生理作用, 以及 CD36 作为靶点的潜在药物治疗策略。

[关键词] CD36; 糖尿病心肌病; 脂质代谢; 心肌缺血再灌注损伤

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A



Targeting CD36 to regulate lipid metabolism: a new strategy for the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy

ZHOU Jiaqi¹, LIN Jiefu¹, CHEN Jiajia¹, XIE Lin¹, XIA Zhengyuan^{1,2,3}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China;

2. State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Department of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong

[收稿日期] 2023-11-16

[修回日期] 2023-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82270306)

[作者简介] 周嘉琪, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病心肌病及心肌缺血再灌注损伤, E-mail: 731252649@qq.com。通信作者 夏正远, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为糖尿病心肌病及心肌缺血再灌注损伤, E-mail: zyxia@hku.hk。

999077, China; 3. Doctoral Training Platform for Research and Translation, Boshiwan, Guanchong Village, Zhongxiang, Hubei 431900, China)

[**ABSTRACT**] Abnormalities in lipid metabolism induce myocardial structural and functional disorders, leading to the development of diabetic cardiomyopathy (DCM), which has become a hotspot in current DCM research. The transmembrane glycoprotein CD36 is a multifunctional membrane protein that facilitates fatty acid transport, which is involved in the regulation of cardiac lipid metabolism. CD36 signaling plays a key role in the pathogenesis of DCM mediated cardiac injuries. This article summarizes the structure of CD36 and its role in specific cell types, and further explores the pathophysiological role of CD36 in DCM, proposing that targeting CD36 may prove to be a potential pharmacological strategy in the prevention and treatment of DCM.

[**KEY WORDS**] CD36; diabetic cardiomyopathy; lipid metabolism; myocardial ischemia reperfusion injury

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的特异性并发症,导致患者致残致死,严重影响生活质量,其主要表现为糖尿病引起的心肌结构改变及心室舒缩功能异常的心肌病变,不同于传统意义上高血压、冠状动脉疾病或瓣膜性心脏病等诱发的典型心脏病。研究表明,糖尿病患者心肌利用葡萄糖发生障碍,经代偿加速脂肪酸(fatty acid, FA)β氧化以满足心肌能量需求,却降低了线粒体的氧化能力,进而导致心肌能量代谢紊乱诱发 DCM 的形成^[1]。CD36 是一种多功能跨膜糖蛋白受体,在介导心肌细胞 FA 摄取及调控心肌脂质代谢平衡中发挥重要的作用^[2]。研究发现,DCM 中高表达的 CD36 从内体到质膜的亚细胞囊泡循环增加,触发相应的下游信号通路以调节脂质转移,从而增加糖尿病心肌细胞的 FA 摄取率,特异性敲除 CD36 则可挽救脂毒性心肌病^[3]。CD36 在 DCM 发生中的作用正引起越来越多的关注,有可能成为临床 DCM 的全新治疗靶点,本文将对这一研究领域的最新进展进行阐述。

1 CD36 的基因结构和功能调控

人类 CD36 的基因位于染色体 7q11.2 上,由 15 个外显子编码,这些外显子在人类基因组上延伸超过 32 kbp。CD36 具有两个跨膜结构域,包含约 20 个跨膜氨基酸残基,通过磷脂双分子层嵌入细胞膜中,从而连接细胞内外,并在细胞内形成富含 N 端或 C 端的单个细胞质尾巴(C 和 N 末端通过 α-螺旋穿过膜),其中 N 端富含信号序列,参与 CD36 在细胞膜表面的表达和定位,C 端则通过与赖氨酸激酶结合活跃于信号转导中^[4]。这两个跨膜区域之间夹着一个大的细胞外区域,形成了“发夹状”结构,其中包含一个大的疏水腔,主要负责识别并结合循环配体。由于缺乏 CD36 晶体结构,对其结构和功能关系的理解受限。预测显示,多数 CD36 同源蛋白

如溶酶体整合膜蛋白 2 (lysosomal integral membrane protein-2, LIMP-2) 和 B 类 1 型清道夫受体(scavenger receptor class B type 1, SR-B1) 具有与 CD36 相似的跨膜结构域,包括氨基和羧基末端,这可能是基因家族的特征^[5]。

CD36 的合成、分布和功能在很大程度上受其转录和翻译后修饰的调控。心脏 CD36 的表达受核过氧化物酶体增殖物(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)激动剂的组织特异性调节,其主要通过与 PPAR 反应元件结合,协同调节 FA 的摄取和利用,进而影响 CD36 的从头合成^[6]。目前已知 CD36 有多个翻译后修饰位点,包括糖基化、磷酸化、棕榈酰化、乙酰化和泛素化,这些修饰通常与细胞代谢状态密切相关。值得注意的是,棕榈酰化对心血管系统的影响尚不明确。

2 CD36 在特定细胞类型中的作用

研究者通过测序上万个人体心脏细胞核的转录组,揭示了主要细胞类型如心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞中 CD36 的作用各异。

2.1 心肌细胞中的 CD36

在心肌细胞中,长链脂肪酸(long chain fatty acid, LCFA)可以通过一个被称为“翻转”的过程在质膜的外部 and 内部小叶之间过渡,即极性羧基从双层膜内部移动到相反的界面,该过程迅速且不需要膜蛋白的帮助。与此同时,CD36 的表达可被 PPAR 激活受体增强,且后者可与 Krüppel 样因子 15 和 Krüppel 样因子 5 合作调节 FA 的代谢基因,上调线粒体 β 氧化所需的酶,进而显著提高氧化速率^[7]。心脏收缩可诱导 CD36 从内体向质膜易位,该过程主要由 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated kinase, AMPK)介导^[8];而胰岛素则通过磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B

(protein kinase B, PKB/Akt) 依赖性机制募集心肌细胞 CD36, 以维持心脏的正常功能。作为丝苏氨酸激酶信号传导的主要效应物, AS160 及其底物 Rab8a 参与 CD36 的募集, 并可被 Akt 和 AMPK 磷酸化, 降低自身对特定 Rab 鸟苷三磷酸酶的抑制作用。值得注意的是, CD36 易位到质膜中可能不伴随 FA 摄取的变化, 意味着 CD36 仅靠转位还不足以发挥全部活性。这种不完全的转位是由 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加诱导的, 可能是心脏在生理性收缩时为增加 FA 的摄取做准备^[9]。有研究指出, 特定的囊泡相关膜蛋白 (vesicle-associated membrane protein, VAMP), 如 VAMP2、VAMP3 和 VAMP5, 对于 CD36 的易位是必需的, 可能发挥着各不相同且不互补的作用^[10]。此外, CD36 易位与内体的碱化程度有关, 这归因于液泡型 H-ATP 酶 (即 v-ATP 酶) 的质子泵活性受到抑制^[11]。

2.2 内皮细胞中的 CD36

心脏内皮细胞中的 CD36 较心肌细胞丰富, 暗示其在内皮细胞中有特定功能, 也是 LCFA 从血液循环向心肌细胞最佳转运途径的必要条件。据报道, 由溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 受体触发的蛋白激酶 D1 (protein kinase D-1, PKD-1) 和组蛋白脱乙酰酶 7 (histone deacetylase 7, HDAC7) 的核聚集物可与叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 和核受体辅阻遏蛋白 1 组装成核转录复合物, 抑制 CD36 的转录, 开启动脉基因重编^[12]。与经典促凋亡通路不同, 内皮细胞中的 CD36 通过与血小板反应蛋白 1 的相互作用将 Src 同源性 2 结构域磷酸酶 1 (Src-homology 2-domain phosphatase-1, SHP-1) 募集到 CD36-血管内皮生长因子 2 (vascular endothelial growth factor 2, VEGF2) 复合物中, 从而介导抗血管生成信号的传导^[13]。矛盾的是, 有研究支持 CD36 以 AMPK 依赖方式摄取 FA, 增加内皮细胞中的 VEGF 和内皮型一氧化氮合酶表达, 促进内皮细胞的迁移和侵袭, 形成新血管^[14]。然而, 内皮细胞中 CD36 介导的 FA 转运和代谢调节功能与抗血管生成信号传导的关系尚不明确。另外, 有研究发现 CD36 可与小窝蛋白 1 在富含小泡结构域相互作用^[15], 介导低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的内吞作用, 这提示 CD36 可能是 LDL 在动脉粥样硬化早期的内皮转运蛋白候选者^[16]。

2.3 血管平滑肌细胞中的 CD36

与内皮细胞相似的是, 血管平滑肌细胞中的 CD36 可引发氧化应激并损害平滑肌细胞功能。具体而言, 在血管平滑肌细胞收到氧化脂质刺激时, CD36 募集氧化型 LDL, 级联反应性激活 Fyn 激酶,

导致磷酸化的 Nrf2 降解; 核内的 Nrf2 可促进血红素加氧酶 1 和过氧化物酶 2 等抗氧化基因的转录, 这表明氧化应激可能通过 CD36 “向前反馈”, 以减少天然抗氧化反应并引发进一步的损伤^[17-18]。然而, 跨膜 6 超家族 2 (transmembrane 6 superfamily 2, TM6SF2) 可通过下调凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 和 CD36 的表达, 减少氧化 LDL 引起的脂质积累, 从而降低血管平滑肌细胞的脂滴含量^[19]。此外, CD36 还可通过激活 JNK 信号传导或其他丝裂原激活的蛋白激酶, 上调细胞周期蛋白 A 的表达以增强血管平滑肌细胞增殖^[20]。目前, 仍需更多的研究来阐明 CD36 在心脏血管平滑肌细胞中的作用。

2.4 巨噬细胞中的 CD36

受损心脏经历伤口愈合过程, 包括重叠的炎症、增殖和成熟阶段, 而巨噬细胞在炎症的发生到消退整个阶段中都发挥着重要作用。额外的血小板反应蛋白 1 信号通过招募巨噬细胞并与其 CD36/ $\alpha v\beta 3$ 复合物相互作用, 促进凋亡细胞吞噬^[21]。而另一项研究显示, CXC 趋化因子配体 4 通过降低巨噬细胞 CD36 的信号传导来增强吞噬作用。同时, CD36 可以被基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 12 切割以及被 MMP-9 降解, 进一步阻止巨噬细胞 CD36 的吞噬活性, 从而延缓炎症消退^[22-23]。在应激条件下, p53 诱导的磷酸酶 1 通过 AMPK 途径调节巨噬细胞中的 CD36 募集, 减缓巨噬细胞的迁移和吞噬速度, 控制巨噬细胞转化为泡沫细胞^[24]。巨噬细胞 CD36 对免疫也有一定的调节作用, 其表达和 FA 摄取被前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9) 抑制后, 反而增强促炎表型表达^[25]。目前, 巨噬细胞 CD36 是否通过与其他配体的相互作用来影响吞噬作用尚未明确。

3 CD36 与 DCM

3.1 CD36:DCM 的脂质受体

CD36 是 FA 摄取的主要调节位点, 其转运效率远超其他转运蛋白。过量的 FA 通过激活 PPAR α 增加 CD36 编码, 以驱动糖尿病代谢和功能紊乱。然而, 在 CD36 缺陷的小鼠心脏中, PPAR α 靶基因激活水平没有变化, 这暗示 CD36 在 PPAR α 介导的脂毒性心肌病中是必需的^[26]。在糖尿病的早期, 心脏中的 FoxO1 和 miR-320 过度活跃, 可诱导 CD36 转录从而增加 FA 的摄取, 但只有存在初始压力 (例

如脂质堆积)的情况下才能增强心肌细胞凋亡和心功能障碍^[27-28]。此外,miR-200b-3p已被证实可通过抑制CD36的表达,部分挽救受损DCM心肌^[29]。在糖尿病晚期阶段,质膜上分布增加的CD36和过

量转运的脂质导致脂质中间体(如二酰基甘油、甘油二酯和神经酰胺)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)在心肌细胞内蓄积,引发胰岛素抵抗,使DCM恶化(图1)。

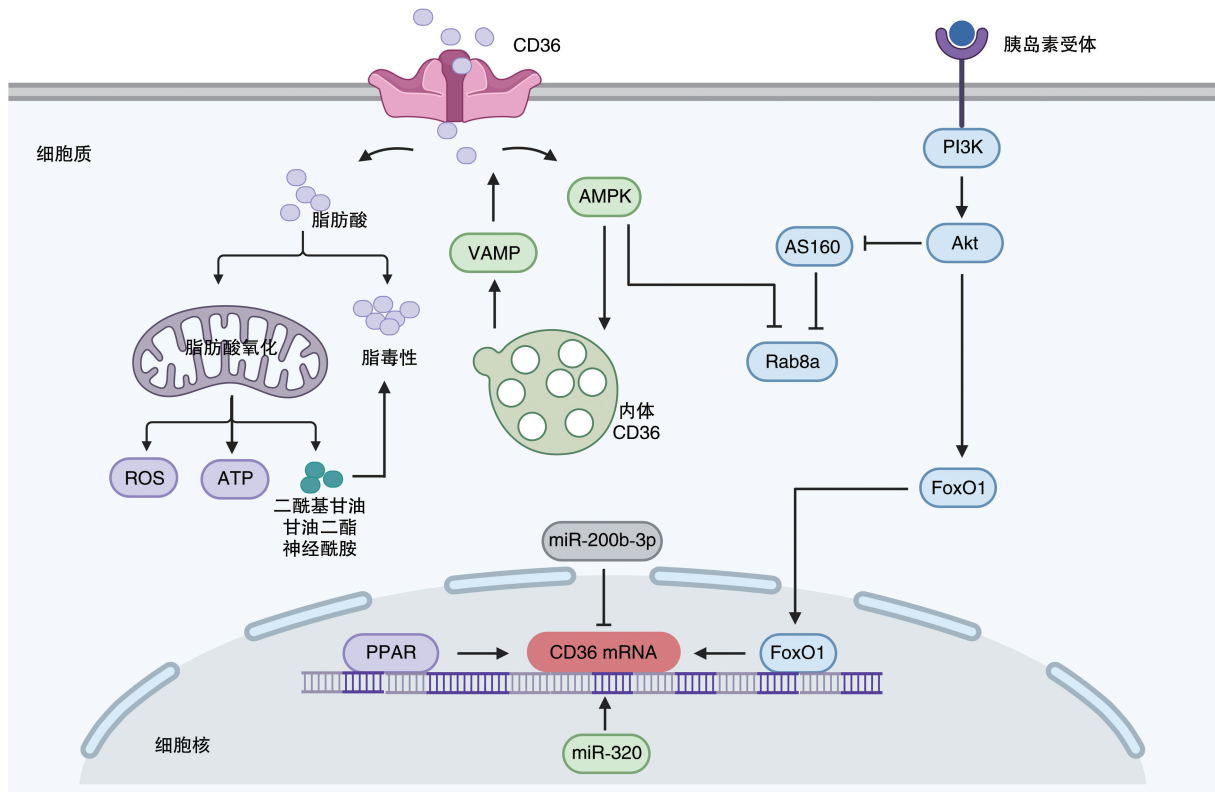


图1. 心肌细胞中的CD36在DCM中的作用

Figure 1. The role of CD36 in myocardial cells in DCM

3.2 脂毒性:DCM中的恶化因素

脂质代谢紊乱是DCM的典型特征之一。在糖尿病心脏中,胰岛素依赖性葡萄糖摄入受损,而FA内流增加脂质积累和心脏脂毒性,促进DCM的发展。糖尿病心脏,尤其是在2型糖尿病中,其能量供给对葡萄糖的利用显著转变为过度依赖FA代谢^[30]。这种转变导致循环中的游离FA及其中间产物在心脏中急剧堆积,形成脂毒性微环境,可能是导致糖尿病心脏损伤的罪魁祸首^[31]。随着糖尿病严重程度的增加,持续流入心肌细胞的FA数量远远超出心脏使用的灵活性,过量的FA被线粒体氧化产生大量ROS,改变底物利用,激活一系列与DCM相关的病理过程,如线粒体功能障碍、氧化应激及细胞死亡等。研究显示,在胰岛素抵抗的大鼠心脏中,尽管FA氧化比葡萄糖氧化每碳原子产生的能量更多,由于氧化磷酸化能力减弱,左心室质量和舒张功能仍会受损^[32]。

3.3 CD36加重糖尿病心肌缺血再灌注损伤

糖尿病增加心脏对心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)的易感性,并引发各种代谢变化(包括脂质代谢的改变),其具有复杂、多样和高度综合的发病机制。在缺血期间,心肌细胞内的CD36远离质膜并伴随着葡萄糖转运蛋白易位到质膜,这种底物转运蛋白的亚细胞重新定位可能与FA氧化下调和糖酵解增加有关。然而,在再灌注期间,FA的氧化效率虽已基本上得到恢复,CD36却保持低水平,可能的原因是厌氧环境下的糖酵解过程增强和大量质子的产生,心肌无法在短时间内有效清除乳酸,而低pH值的微环境限制其易位。这个过程中阻断了有毒FA进入心肌细胞,是心肌细胞对于MIRI的有益适应。研究发现,CD36缺陷小鼠的心脏能量或功能无论是在缺血还是再灌注阶段都不会受到损害,因为葡萄糖氧化可以补偿FA来源的ATP损失^[33]。然而,糖尿病大鼠

MIRI 后心肌细胞 CD36 的表达升高^[34],侧面反映了糖尿病导致心肌代谢异常,进一步加剧再灌注损伤。

4 靶向 CD36 的 DCM 治疗药物

DCM 是一种严重的心脏疾病,其复杂的调节机

制与 FA 可用性和胰岛素抵抗有关。遗憾的是,糖尿病患者缺乏针对 DCM 的有效治疗,强化血糖目标无法预防心脏并发症,甚至可能增加心血管死亡率。鉴于 CD36 的多功能性,靶向 CD36 的药物可能在阻断 FA 代谢、减轻脂质沉积和过量 FA 氧化方面发挥作用,为 DCM 治疗带来新突破(图 2)。

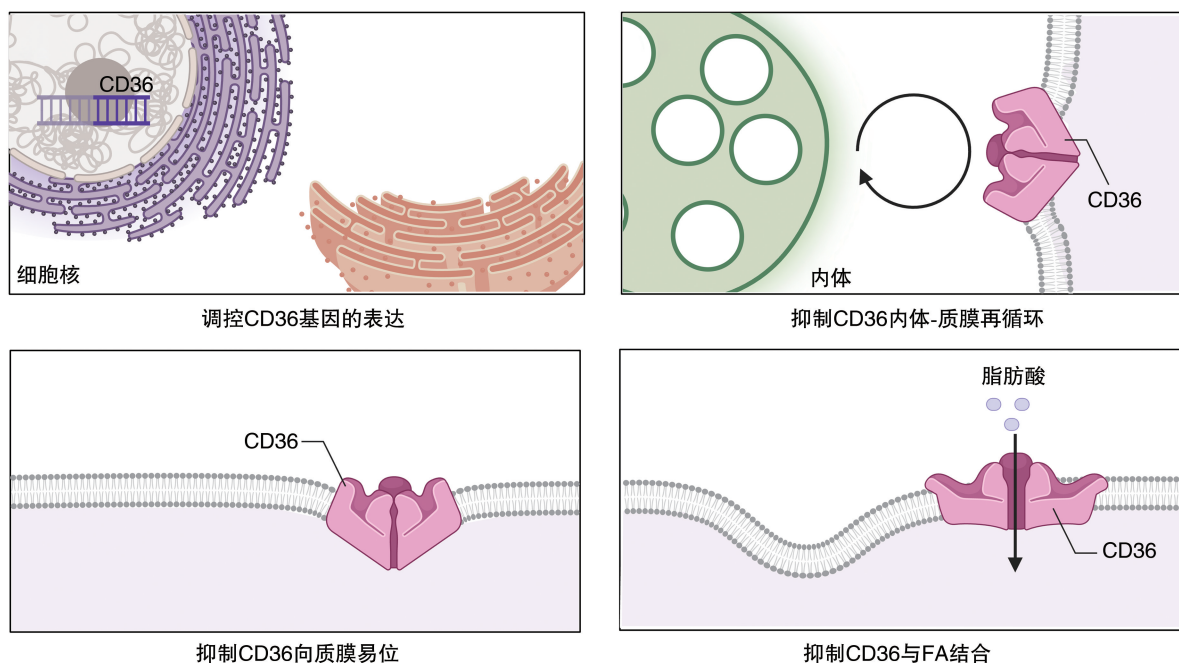


图 2. 药物调节 CD36 的分布和功能

Figure 2. Distribution and function of drug regulated CD36

4.1 调控 CD36 基因的表达

众所周知,DCM 的基础治疗是控制血糖,其中应用最广泛的是降糖药物,如依格列汀^[35]、沙格列汀^[36]、非奈利酮^[37]和利拉鲁肽等^[38],它们还可以通过调节心血管组织中的 FA 代谢来保持心脏功能。这些药物(利拉鲁肽除外)均通过特异性降低 CD36 的途径有效改变糖尿病小鼠心脏中与脂质代谢相关的生物学过程,以挽救心功能不全。相对地,利拉鲁肽则通过过表达 CD36 诱导成纤维细胞周期停滞和凋亡来减轻 DCM 心肌损伤,这揭示了 CD36 对心脏成纤维细胞抗纤维化的独特作用。此外,中药中的天然化合物对 CD36 的表达也有一定作用。黄芪甲苷 IV 是从植物黄芪根中提取的主要活性物质之一,可改善 DCM^[39],其作用靶向抑制 CD36 的转录和翻译,减少脂质积累,进一步修复糖尿病大鼠损伤的心肌结构^[40]。中草药复方贞术调方^[41]、松果菊苷^[42]可下调 CD36 及其他脂质代谢相关蛋白的过表达,恢复 DCM 小鼠线粒体相关的能量

代谢。

4.2 抑制 CD36 内体-质膜再循环

心脏脂质超负荷会导致内体/溶酶体质子泵 v-ATP 酶的拆卸,以至于 CD36 的储存室内体发生脱酸,CD36 被赶出至质膜,引起心脏胰岛素抵抗和收缩功能障碍。特定的氨基酸补充剂(包括赖氨酸/亮氨酸/精氨酸混合物)可通过激活内体 mTOR-v-ATP 酶轴,重组 v-ATP 酶以诱导内体酸化;同时,CD36 被重新内化到内体,发挥减少不良脂质积累和部分逆转糖尿病心脏重塑的有益作用^[43]。这些补充剂具有作为营养保健品的潜力,可抑制 DCM 患者的脂质摄取。

4.3 抑制 CD36 向质膜易位

药理学研究旨在改善 DCM 心脏功能,通过靶向减少 CD36 在质膜上的分布,以在 FA 摄取水平上阻断 FA 代谢。例如,胰高血糖素样肽 1 增强剂西他列汀^[44-45]在 DCM 中表现出既改善葡萄糖的稳态又减少 FA 的摄取,通过 PI3K/Akt 和 AMPK α 维持质

膜 CD36 与葡萄糖转运蛋白的动态平衡。外源性硫化氢通过泛素化修饰途径促进 VAMP3 水解,使其无法参与 CD36 从内体到细胞膜的易位过程^[46]。现在普遍接受的观点是,细胞对 FA 的摄取受 CD36 控制且仅取决于组织的代谢需求^[47]。然而,糖尿病大鼠静脉注射胰岛素后,心脏 CD36 的亚细胞分布由内体转移至质膜,直接影响心肌细胞摄取 FA^[48]。值得注意的是,该过程中 CD36 仅针对导入和脂质酯化介导额外 FA,而不影响后者的氧化速率。

4.4 抑制 CD36 与 FA 结合

磺基-N-琥珀酰亚胺油酸酯作为 CD36 常见的抑制剂,可特异性结合在 CD36 的 FA 结合口袋中,防止 CD36 参与 LCFA 的摄取,但不影响 FA 易位^[49]。在 DCM 的情况下,这种抑制作用是适度的,不会导致底物饥饿和缺氧后的心脏功能障碍^[50]。

5 小 结

近年来,研究发现 CD36 在包括 DCM 在内的心脏代谢性疾病中起关键作用。CD36 在促进心肌细胞摄取 LCFA 以及介导脂质信号传导方面的独特性,已成为药物发现的理想靶点。但是,目前尚无靶向 CD36 治疗 DCM 的药物研究。开发特异性 CD36 抑制剂有望在 FA 摄取水平上阻断 FA 代谢,延缓 DCM 恶化。目前所面临的挑战在于药物如何靶向 CD36 位点,既能限制其不良反应,又避免潜在的脱靶效应。

[参考文献]

- [1] XIA W, LI X, WU Q, et al. The importance of caveolin as a target in the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 951381.
- [2] GLATZ J F C, HEATHER L C, LUIKEN J. CD36 as a gatekeeper of myocardial lipid metabolism and therapeutic target for metabolic disease [J]. *Physiol Rev*, 2023. DOI: 10.1152/physrev.00011.2023.
- [3] UMBARAWAN Y, KAWAKAMI R, SYAMSUNARNO M, et al. Reduced fatty acid use from CD36 deficiency deteriorates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in mice [J]. *Metabolites*, 2021, 11(12): 881.
- [4] KUDA O, PIETKA T A, DEMIANOVA Z, et al. Sulfo-N-succinimidyl oleate (SSO) inhibits fatty acid uptake and signaling for intracellular calcium via binding CD36 lysine 164: SSO also inhibits oxidized low density lipoprotein uptake by macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288: 15547-15555.
- [5] NECULAI D, SCHWAKE M, RAVICHANDRAN M, et al. Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-BI and CD36 [J]. *Nature*, 2013, 504: 172-176.
- [6] GILDE A J, VAN DER LEE K A, WILLEMSSEN P H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism [J]. *Circ Res*, 2003, 92: 518-524.
- [7] SUGI K, HSIEH P N, ILKAYEVA O, et al. Kruppel-like factor 15 is required for the cardiac adaptive response to fasting [J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0192376.
- [8] SAMOVSKI D, SUN J, PIETKA T, et al. Regulation of AMPK activation by CD36 links fatty acid uptake to β -oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64: 353-359.
- [9] GLATZ J F C, LUIKEN J. Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59: 1084-1093.
- [10] SCHWENK R W, DIRKX E, COUMANS W A, et al. Requirement for distinct vesicle-associated membrane proteins in insulin- and AMP-activated protein kinase (AMPK)-induced translocation of GLUT4 and CD36 in cultured cardiomyocytes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 2209-2219.
- [11] LIU Y, STEINBUSCH L K M, NABBEN M, et al. Palmitate-induced vacuolar-type H⁺-ATPase inhibition feeds forward into insulin resistance and contractile dysfunction [J]. *Diabetes*, 2017, 66: 1521-1534.
- [12] REN B, BEST B, RAMAKRISHNAN D P, et al. LPA/PKD-1-FoxO1 signaling axis mediates endothelial cell CD36 transcriptional repression and proangiogenic and proarteriogenic reprogramming [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36: 1197-1208.
- [13] CHU L Y, RAMAKRISHNAN D P, SILVERSTEIN R L. Thrombospondin-1 modulates VEGF signaling via CD36 by recruiting SHP-1 to VEGFR2 complex in microvascular endothelial cells [J]. *Blood*, 2013, 122: 1822-1832.
- [14] BOU KHZAM L, SON N H, MULLICK A E, et al. Endothelial cell CD36 deficiency prevents normal angiogenesis and vascular repair [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 7737-7761.
- [15] GERBOD-GIANNONE M C, DALLEY L, NAUDIN G, et al. Involvement of caveolin-1 and CD36 in native LDL endocytosis by endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863: 830-838.
- [16] 蔡雅杰, 范晓迪, 白瑞娜. 乳糜微粒在动脉粥样硬化防治中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(9): 799-805.
- [17] CAI Y J, FAN X D, BAI R N. Role of coeliac particles in the prevention and treatment of atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(9): 799-805.
- [18] LI W, FEBBRAIO M, REDDY S P, et al. CD36 participates in a signaling pathway that regulates ROS formation in murine VSMCs [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3996-4006.
- [19] YANG M, SILVERSTEIN R L. CD36 signaling in vascular redox stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 159-171.
- [20] LI T T, CUI Y T, LI T H, et al. TM6SF2 reduces lipid accumulation in vascular smooth muscle cells by inhibiting LOX-1 and CD36 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 429: 113666.
- [21] YUE H, FEBBRAIO M, KLENOTIC P A, et al. CD36 enhances vascular smooth muscle cell proliferation and development of neointimal hyperplasia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 263-275.
- [22] VANHOUTTE D, SCHIPS T G, VO A, et al. Thbs1 induces

- lethal cardiac atrophy through PERK-ATF4 regulated autophagy [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3928.
- [22] DELEON-PENNEL K Y, TIAN Y, ZHANG B, et al. CD36 is a matrix metalloproteinase-9 substrate that stimulates neutrophil apoptosis and removal during cardiac remodeling [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9: 14-25.
- [23] IYER R P, PATTERSON N L, ZOUENI F A, et al. Early matrix metalloproteinase-12 inhibition worsens post-myocardial infarction cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 185: 198-208.
- [24] TANG Y, PAN B, ZHOU X, et al. Wip1-dependent modulation of macrophage migration and phagocytosis [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 665-673.
- [25] ZHANG X, XU H, YU J, et al. Immune regulation of the liver through the PCSK9/CD36 pathway during heart transplant rejection [J]. *Circulation*, 2023, 148: 336-353.
- [26] YANG J, SAMBANDAM N, HAN X, et al. CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2007, 100: 1208-1217.
- [27] CHISTIakov D A, OREKHOV A N, BOBRYshev Y V. The impact of FOXO-1 to cardiac pathology in diabetes mellitus and diabetes-related metabolic abnormalities [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 245: 236-244.
- [28] ZHAN J, JIN K, DING N, et al. Positive feedback loop of miR-320 and CD36 regulates the hyperglycemic memory-induced diabetic diastolic cardiac dysfunction [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31: 122-138.
- [29] XU L, CHEN W, MA M, et al. Microarray profiling analysis identifies the mechanism of miR-200b-3p/mRNA-CD36 affecting diabetic cardiomyopathy via peroxisome proliferator activated receptor- γ signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 5193-5206.
- [30] MA X M, GENG K, LAW B Y, et al. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39: 277-299.
- [31] SCHULZE P C, DROSATOS K, GOLDBERG I J. Lipid use and misuse by the heart [J]. *Circ Res*, 2016, 118: 1736-1751.
- [32] PHAM T, LOISELLE D, POWER A, et al. Mitochondrial inefficiencies and anoxic ATP hydrolysis capacities in diabetic rat heart [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307: C499-C507.
- [33] KUANG M, FEBBRAIO M, WAGG C, et al. Fatty acid translocase/CD36 deficiency does not energetically or functionally compromise hearts before or after ischemia [J]. *Circulation*, 2004, 109: 1550-1557.
- [34] LIN J, WANG T, LI Y, et al. N-acetylcysteine restores sevoflurane postconditioning cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 9213034.
- [35] MCBRIDE M R, MISTRETTA C M. Taste responses from the chorda tympani nerve in young and old Fischer rats [J]. *J Gerontol*, 1986, 41: 306-314.
- [36] WU L, WANG K, WANG W, et al. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR α pathway [J]. *Aging Cell*, 2018, 17: e12763.
- [37] JIN T, FU X, LIU M, et al. Finerenone attenuates myocardial apoptosis, metabolic disturbance and myocardial fibrosis in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15: 87.
- [38] ZHAO T, CHEN H, CHENG C, et al. Liraglutide protects high-glucose-stimulated fibroblasts by activating the CD36-JNK-AP1 pathway to downregulate P4HA1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109224.
- [39] WANG Z, ZHU Y, ZHANG Y, et al. Protective effects of AS-IV on diabetic cardiomyopathy by improving myocardial lipid metabolism in rat models of T2DM [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110081.
- [40] LI X, LI Z, DONG X, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial dysfunction in diabetic cardiomyopathy rats through downregulation of CD36-mediated ferroptosis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37: 3042-3056.
- [41] YAN M, LIU S, ZENG W, et al. The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating cardiac abnormal lipid metabolism and mitochondrial dynamics in diabetic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114919.
- [42] ZHANG X, HAO Y. Beneficial effects of echinacoside on diabetic cardiomyopathy in diabetic Db/Db mice [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5575-5587.
- [43] WANG S, SCHIANCHI F, NEUMANN D, et al. Specific amino acid supplementation rescues the heart from lipid overload-induced insulin resistance and contractile dysfunction by targeting the endosomal mTOR-v-ATPase axis [J]. *Mol Metab*, 2021, 53: 101293.
- [44] RAMÍREZ E, PICATOSTE B, GONZÁLEZ-BRIS A, et al. Sitagliptin improved glucose assimilation in detriment of fatty-acid utilization in experimental type-II diabetes: role of GLP-1 isoforms in Glut4 receptor trafficking [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17: 12.
- [45] YING Y, ZHU H, LIANG Z, et al. GLP1 protects cardiomyocytes from palmitate-induced apoptosis via Akt/GSK3 β / β -catenin pathway [J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 55: 245-262.
- [46] YU M, DU H, WANG B, et al. Exogenous H₂S induces Hrd1 S-sulfhydration and prevents CD36 translocation via VAMP3 ubiquitylation in diabetic hearts [J]. *Aging Dis*, 2020, 11: 286-300.
- [47] SON N H, BASU D, SAMOVSKI D, et al. Endothelial cell CD36 optimizes tissue fatty acid uptake [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128: 4329-4342.
- [48] LUIKEN J J, KOONEN D P, WILLEMS J, et al. Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FAT/CD36 [J]. *Diabetes*, 2002, 51: 3113-3119.
- [49] JAY A G, SIMARD J R, HUANG N, et al. SSO and other putative inhibitors of FA transport across membranes by CD36 disrupt intracellular metabolism, but do not affect FA translocation [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61: 790-807.
- [50] MANSOR L S, SOUSA FIALHO M D L, YEA G, et al. Inhibition of sarcolemmal FAT/CD36 by sulfo-N-succinimidyl oleate rapidly corrects metabolism and restores function in the diabetic heart following hypoxia/reoxygenation [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113: 737-748.