

CD36与动脉粥样硬化

靳文英 综述, 陈红 审校

(北京大学人民医院心脏中心, 北京市 100044)

[关键词] CD36 动脉粥样硬化; 清道夫受体

[摘要] CD36是在多种组织细胞上表达的跨膜糖蛋白,属于B族清道夫受体。单核巨噬细胞上的CD36是吞噬摄取氧化型低密度脂蛋白的主要受体。除介导泡沫细胞形成外,CD36还有促进凝血和单核细胞聚集,促进炎症反应和氧化、凋亡等多种功能,其表达可被高度调控,是巨噬细胞泡沫化和动脉粥样硬化发生发展的重要因素。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

CD36 and Atherosclerosis

JIN Wen-Ying and CHEN Hong

(Cardiac Center, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044 China)

[KEY WORDS] CD36 Atherosclerosis Scavenger Receptor

[ABSTRACT] CD36 belongs to class B scavenger receptor family, is a transmembrane glycoprotein expressed on various tissues. On macrophages, CD36 is a major scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). In addition to its significant roles in atherosclerosis, CD36 also exerts multiple roles including promoting coagulation and monocytes accumulation, pro-inflammatory and antioxidant roles, etc. The expression of CD36 is highly regulated by many factors and plays an important role in the development of atherosclerosis.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的病理生理一直是医学界和生物界研究的热点。CD36是单核巨噬细胞表面的一种清道夫受体,是单核巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 的主要受体。巨噬细胞通过CD36摄取大量 ox-LDL 形成泡沫细胞,CD36的表达和调控可能是巨噬细胞泡沫化和As形成的重要因素。遗传性CD36缺乏者很少患动脉粥样硬化,因此对CD36的表达和功能的调控可能是As治疗的重要靶点。

1 CD36的生物学特性

1.1 CD36的结构

清道夫受体介导的脂蛋白的摄取是As中泡沫细胞形成的重要环节,清道夫受体包括A族清道夫受体 (scavenger receptor-A, SR-A) 和B族清道夫受体 (SR-B)。SR-A可以无限限制地摄取修饰的LDL [如 ox-LDL、乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low-density lipoprotein, ac-LDL) 等],造成细胞内胆固醇酯聚积最终形成泡沫细胞。SR-B主要包括SR-B_{iv}和CD36两种亚型。SR-B_{iv}是高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 的主要受体,CD36虽与SR-B_{iv}有30%的同源性,但CD36结合修饰脂蛋白的作用却与SR-A相似^[1]。

人类CD36的基因定位于第7号染色体的q11.2,有15个外显子,长32 kb。CD36含471个氨基酸残基,由于糖基化程度的不同,在不同细胞中分子量略有差别,约为78~88 kDa。其氨基酸顺序与SR-B_{iv}有30%的同源性。CD36为单链跨膜蛋白,其N端和C端各有一个跨膜的疏水区,两末端的最后10个氨基酸位于胞内,中间的长链则为胞外部分,胞外区高度糖基化,羧基末端富含脯氨酸和半胱氨酸^[1,2]。CD36的两个胞内末端具有棕榈酰化 (palmitoylated) 半胱氨酸残基,对CD36在胞膜脂筏和穴样内凹上的固定十分重要。

1.2 CD36的分布及基本功能

CD36存在于细胞膜的脂筏结构上,对脂质的转运内吞和信号传导非常重要。在组织分布上,CD36广泛存在于单核细胞、巨噬细胞、血小板、内皮细胞、视网膜色素上皮细胞和脂肪细胞以及As病变中。CD36可以与多种配体结合,包括iv型、Ⅲ型胶原、氧化和乙酰化的低密度脂蛋白、未经修饰的脂蛋白 [高密度脂蛋白 (HDL)、LDL和极低密度脂蛋白 (VLDL)]、长链脂肪酸、多聚阴离子磷脂、寄生虫原虫的红细胞、凋亡细胞以及细胞碎片等^[1,2]。Thome等^[3]发现CD36也可以摄取氧化型高密度脂蛋白 (oxHDL)。不同组织中表达的CD36功能各异,其主要配基和生理功能见表1。

1.3 CD36表达的调控

CD36与配基结合后可激活多条信号传导通路,包括多种细胞因子、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族、核因子-κB (NF-κB) 及活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 等^[1,2]。CD36的表达是高度可调控的,在不同组织细胞中可被多种配基介导的信号传导通路调控。

[收稿日期] 2010-02-11

[修回日期] 2010-04-09

[作者简介] 靳文英,博士,医师,研究方向为脂质代谢及其与心血管疾病的关系。Email为 iivv@sina.com。通讯作者陈红,教授,博士研究生导师,主要从事动脉粥样硬化的基础研究及诊断治疗,Email为 chenhong0418@yahoo.com.cn。

其中核激素受体超家族中的过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR γ)是调节 CD36 表达的关键因子,多种信号通路最终都通过 PPAR γ 调控 CD36 的表达,敲除 PPAR γ 的情况下几乎检测不到 CD36 的表达^[4]。单核细胞中, ox-LDL 与 CD36 结合,被内吞加工切除部分酯键释放出其中的 9-羟基十八碳二烯酸 (9-hydroxyoctadecadienoic acid, 9-HODE)和 13-羟基十八碳二烯酸 (13-HODE),通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)以及 p38MAPK 等途径激活核受体家族的 PPAR γ 。PPAR γ 与视黄醇受体 (retinoid X receptor, RXR)形成的二聚体是 CD36 受体的启动因子,调节 CD36 mRNA 的转录,在转录水平上调 CD36 的表达。CD36 表达的增加进一步导致巨噬细胞摄取 ox-LDL 增加,促进泡沫细胞的形成。并且 ox-LDL 介导的 CD36 表达上调是巨噬细胞向泡沫细胞转化所必需的^[1,2]。

ox-LDL 激活 PPAR γ 促进 CD36 的表达, LDL 无此机制,而 HDL 则通过使 PPAR γ 磷酸化而抑制 CD36 的表达。此外,多种调节因子可以影响 CD36 的表达,除 ox-LDL 外,已证实 9-HODE、13-HODE、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、佛波酯、肿瘤坏死因子 (TNF)以及 IL-4、噻唑烷二酮类等可以促进 CD36 的表达;脂多糖、地塞米松、 γ 干扰素、转化生长因子 β 、他汀类和 HDL 可以下调 CD36 的表达^[1,2]。近来发现,高糖和胰岛素可以诱导 CD36 的表达^[5,6],晚期糖基化终产物可以抑制单核细胞 CD36 的表达^[7],狼疮患者的血清可显著增加体外培养的单核细胞 CD36 的表达水平^[8],提示 CD36 可能参与代谢综合征及自身免疫疾病中 As 的发生发展。

表 1. CD36 的配基与功能

组 织	配 基	相关疾病
心血管系统	凝血酶敏感蛋白 1 (内皮细胞)	抗血管生成 (抑制肿瘤)
	胶原	出血倾向
免疫系统	修饰的红细胞	/
	疟原虫感染的红细胞	疟疾
	镰刀状红细胞	镰刀状红细胞贫血
	凋亡细胞	免疫功能
脂质代谢	ox-LDL, ox-HDL (单核细胞)	动脉粥样硬化
	长链脂肪酸 (骨骼肌细胞, 脂肪细胞)	糖尿病
	晚期糖基化终产物	原发性心脏病
		肥胖
学习记忆	纤维状 β 淀粉样蛋白 (小胶质细胞)	老年痴呆

2 CD36 与动脉粥样硬化

2.1 CD36 参与动脉粥样硬化的发生发展

CD36 和 SR-A 是摄取修饰 LDL 的主要受体。遗传性 CD36 缺乏者很少患动脉粥样硬化,这些人群的单核细胞与 ox-LDL 的最大结合力比正常人单核细胞低 40% ~ 50%^[9],提示 CD36 的表达对巨噬细胞的泡沫化、粥样硬化斑块的形

成起非常重要的作用。使用 CD36 特异性抗体 OKM 5 封闭 CD36 结合位点可以使单核细胞摄取 ox-LDL 的能力降低 50%^[9]。CD36 在正常动脉壁上的巨噬细胞内表达很低,但在 As 斑块中心的泡沫细胞则高度表达。Febbraio 等^[10]证实 CD36 的低表达延缓 As 病变的形成,CD36 基因敲除小鼠的巨噬细胞吞噬 ox-LDL 能力显著降低,CD36 和 ApoE 双基因敲除小鼠高脂饮食后主动脉弓斑块比 ApoE 单基因敲除小鼠减少了 76.5%,并且双基因敲除小鼠的单核细胞摄取的 ox-LDL 较对照减少了 60%。采用干细胞移植方法在 ApoE / CD36 双基因敲除小鼠中重新导入 CD36 可使 As 病变面积增加 2 倍多^[11]。同理,Marleau 等^[12]将 CD36 的配体 EP80317 注入 ApoE 敲除小鼠体内来拮抗 CD36 的作用可使病变斑块面积显著降低达 51%。

近年来人体内 CD36 的研究越来越多,存在有 CD36 缺陷的人群其血糖和血脂紊乱的发生率增加,循环中可溶性 CD36 与糖代谢和胰岛素抵抗相关^[13]。有报道 CD36 的基因多态性与成人代谢综合征相关^[14]。Teupser 等^[15]证实冠心病患者外周血 CD14(+) 单核细胞 CD36 的表达明显增加。有症状的颈动脉粥样硬化斑块患者的血浆可溶性 CD36 水平升高,并且其水平与斑块稳定性相关^[16]。以上研究均提示 CD36 在 As 的发生发展中有重要作用,CD36 有促 As 的作用,抑制 CD36 功能可作为 As 治疗的靶点之一。

2.2 CD36 致动脉粥样硬化的作用机制

2.2.1 促进凝血和介导单核细胞的黏附 CD36 是血小板的胶原受体,介导血小板与胶原结合,诱导血小板聚集和分泌。CD36 也是血小板凝血酶敏感蛋白 (thrombospondin, TSP) 的受体,CD36-TSP 的相互作用促进血小板的聚集和血小板与单核细胞的黏附,CD36 还可介导 ox-LDL 诱导的血小板活化^[17]。新近 Harb 等^[18]报道 CD36 信号通路介导单核巨噬细胞向 As 病变部位的黏附聚集以及血管壁的炎症反应。而 Park 等^[19]的研究证实 CD36 参与介导人和小鼠巨噬细胞向动脉壁下的迁移聚集。

2.2.2 介导泡沫细胞形成 CD36 在巨噬细胞上与 A 族清道夫受体类似,可以无限制地摄取 ox-LDL (即不受负反馈抑制)形成泡沫细胞。有研究报道,在氧化或乙酰化修饰的 LDL 代谢中,CD36 和 SR-A 的作用约占 75% ~ 90%^[20]。在 CD36 和 SR-A 双缺失的小鼠巨噬细胞中几乎没有任何修饰脂蛋白胆固醇的积聚,说明这两种受体在巨噬细胞摄入修饰 LDL 的过程中起决定性作用。SR-A 识别的是 ox-LDL 中的载脂蛋白,而 CD36 识别的是 ox-LDL 中的磷脂。研究表明 SR-A 主要摄取 ac-LDL,而 CD36 是摄取 ox-LDL 的主要受体。巨噬细胞通过 CD36 受体途径摄取的 ox-LDL 占总摄取量的 40%^[9]。单核巨噬细胞表面的清道夫受体 CD36 识别和内吞 ox-LDL,同时内吞的 CD36 激活 PPAR γ ,诱导 CD36 表达从而刺激其自身的摄取^[1],这种无限制的摄入造成胆固醇酯在细胞内的不断积聚,最终导致泡沫细胞的形成。ox-LDL 与 CD36 结合后尚可激活一系列炎性因子的表达,包括 TNF、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、干扰素 (IFN) 等,促进细胞凋亡。

2.2.3 CD36与炎症 CD36与 ox-LDL结合诱导一系列信号通路的活化,激活核因子 κ B, 诱导多种炎性细胞因子的表达。As病态中表达的多种炎性介质可以调节 CD36的表达, M-CSF、TNF- α 和 IL-4等均可上调 CD36的表达。CD36还是髓过氧化物酶 (myeloperoxidase MPO) 修饰脂蛋白受体。通过 MPO-H₂O₂-NO₂ 系统, 单核细胞可以反应性地将 LDL 转化为可被巨噬细胞高度摄取的 NO₂-LDL。CD36是识别吞噬 NO₂-LDL 并形成泡沫细胞的主要受体^[1]。

2.2.4 CD36与氧化型高密度脂蛋白 有证据显示单核巨噬细胞上的清道夫受体 CD36 也是 ox-HDL 的结合受体^[3]。CD36不能增加巨噬细胞对 HDL 或 LDL 的摄取, 但 CD36显著增加巨噬细胞对 ox-HDL 的摄取, 使巨噬细胞泡沫化增加并进一步发生细胞凋亡。通过 CD36摄入的 ox-HDL 可能是巨噬细胞泡沫化和 As 发生发展的重要途径之一。

3 以 CD36为靶点的抗动脉粥样硬化治疗

ox-LDL 是泡沫细胞形成和 As 发生发展的重要因素, 但抗氧化治疗并不能取得临床疗效。CD36 是氧化脂蛋白的重要受体之一。大量证据证实 CD36 在 As 发生发展的重要作用, 提示 CD36 是治疗 As 疾病的重要靶点之一。

3.1 已上市药物

有报道匹伐他汀可以抑制 THP-1 细胞和小鼠巨噬细胞上 CD36 的表达^[21]。Puccetti 等^[22]证实高胆固醇血症患者服用阿托伐他汀 6 天后血小板 CD36 表达明显降低。Fuhrman 等^[23]检测了阿托伐他汀治疗后细胞摄取 ox-LDL 的能力, 发现从高胆固醇血症患者体内分离的单核细胞衍生的巨噬细胞摄取 ox-LDL 的量显著较治疗前降低, CD36 上调水平也相应降低。最近报道在 2 型糖尿病患者中, 阿托伐他汀治疗 8 周可以显著下调单核细胞 CD36 的表达^[24]。已报道其他一些治疗药物也可影响 CD36 的表达, 如治疗浓度的阿司匹林可以上调单核细胞衍生的巨噬细胞 CD36 的表达^[25]; HIV 治疗中的蛋白酶抑制剂利托那韦 (ritonavir) 可以显著促进外周血单核巨噬细胞 CD36 的表达, 与高胆固醇血症、高甘油三酯血症和 2 型糖尿病相关^[26]。

3.2 正在研发的药物研究进展

PPAR γ 是调节 CD36 表达的重要核受体, 但在体内, PPAR γ 信号通路对 CD36 的调节及其对脂质代谢的影响是复杂的。PPAR γ 激动剂 (如 TZD) 治疗并不促进脂质蓄积, 相反, PPAR γ 激动剂发挥抗 As 的作用, 这与 PPAR γ 有另外的靶点有关, PPAR γ 可以激活肝 X 受体 (liver X receptors LXR), 促进三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter 1, ABCA1) 的表达从而加速脂质外流。

非饱和脂肪酸及其氧化产物也可以调节人巨噬细胞 CD36 的表达, 一些抗氧化剂可以降低 CD36 的表达从而抑制 ox-LDL 的摄取。Pietsch 等^[27]证实鱼油中的活性成份二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid DHA) 可以使人单核细胞 CD36 的表达显著降低。而 Valve 等^[28]发现, EPA 和 DHA 可以增加 THP-1 细胞和单核细胞衍生的巨噬细胞上 CD36 的表达, 但

脂肪酸氧化产物如 4-羟基壬烯酸 (4-hydroxynonenal 4-HNE) 和己醛、2,4-癸二烯醛 (2,4-Decadienal 2,4-DDE) 则显著抑制 CD36 的表达。从木槿中提取的花青素可以抑制 CD36 介导的 ox-LDL 的摄取, 从而减少泡沫细胞的形成^[29]。新近报道一种新型的抗氧化剂 SS 肽类可以下调 CD36 的表达, 抑制氧化脂质的毒性, 显著降低再灌注心律失常的发生和心肌梗死面积, 并且减少小鼠缺血性脑损伤的程度和梗死面积^[30]。

Stewart 等^[31]在 COS7 和 CHOK1 细胞中表达了与人 IgG1 的 Fc 片段相融合的可溶性 CD36 胞外部分, 该重组受体抑制了单核细胞对 ox-LDL 的黏附, 一种生长激素释放肽 Hexarelin 可以竞争性结合 CD36 并拮抗 CD36 介导的 ox-LDL 的摄取, 已证实 Hexarelin 或其结构类似物 EP80317 治疗可以显著减少动脉粥样硬化病变^[12]。综上所述, CD36 是抗 As 疾病治疗的重要靶点之一, 下调 CD36 的表达或拮抗其受体作用均是重要的药物靶点。因 CD36 分布广泛且功能机制多样复杂, 难以预期以其为靶点研发的药物临床疗效和副作用。但随着对 CD36 表达调控机制的深入研究, CD36 将在相关药物研发中起重要作用。

[参考文献]

- [1] Collot-Teixeira S, Martin J, McDemott-Roe C, et al. CD36 and macrophages in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res* 2007; **75** (3): 468-477.
- [2] Silverstein RL, Febbraio M. CD36: a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior [J]. *Sci Signal* 2009; **2** (72): re3.
- [3] Thome RF, Mahdiat NM, Rakston KJ, et al. CD36 is a receptor for oxidized high density lipoprotein: implications for the development of atherosclerosis [J]. *FEBS Lett* 2007; **581** (6): 1227-232.
- [4] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, et al. The role of PPAR- γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake [J]. *Nat Med* 2001; **7** (1): 41-47.
- [5] Kashyap SR, Ioachimescu AG, Gomk HL, et al. Lipid-induced insulin resistance is associated with increased monocytes expression of scavenger receptor CD36 and internalization of oxidized LDL [J]. *Obesity* 2009; **17** (12): 2142-148.
- [6] 薛嘉虹, 袁祖胎, 赵艳, 等. 高糖对血管平滑肌细胞 CD36 表达的诱导作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; **16** (3): 193-196.
- [7] Morihara N, Ide N, Weiss N. Aged garlic extract inhibits CD36 expression in human macrophages via modulation of the PPAR- γ pathway [J]. *Phytother Res* 2010; **24** (4): 602-608.
- [8] Reiss AB, Wan DW, Anwar K, et al. A brief communication: enhanced CD36 scavenger receptor expression in THP-1 human monocytes in the presence of lupus plasma: linking autoimmunity and atherosclerosis [J]. *Exp Biol Med* 2009; **234** (3): 354-360.
- [9] Nozaki S, Kashivagi H, Yamashita S, et al. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects [J]. *J Clin Invest* 1995; **96** (4): 1859-865.
- [10] Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, et al. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism [J]. *J Biol Chem* 1999; **274** (27): 19055-062.
- [11] Silverstein RL. Inflammation, atherosclerosis, and arterial thrombosis: role of the scavenger receptor CD36 [J]. *Cleveland Clinic J Med* 2009; **76** (S2): S27-30.
- [12] Marleau S, Harb D, Bujold K, et al. EP 80317, a ligand of the CD36 scavenger receptor, protects apolipoprotein E-deficient mice from developing atherosclerosis lesions [J]. *FASEB J* 2005; **19** (13): 1869-871.
- [13] Handberg A, Lopez-Bernardo A, Bassols J, et al. Circulating soluble CD36 is associated with glucose metabolism and interleukin-6 in glucose-

- intolerant men [J]. *Diab Vasc Dis Res* 2009 **6** (1): 15-20
- [14] Noel SE, Lai CQ, Mattei J, et al. Variants of the CD36 gene and metabolic syndrome in Boston Puerto Rican adults [J]. *Atherosclerosis* 2010 [Epub ahead of print].
- [15] Teupser D, Mueller MA, Koglin J, et al. CD36 mRNA expression is increased in CD14 (+) monocytes of patients with coronary heart disease [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008 **35** (5-6): 552-556
- [16] 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): 3092-095
- [17] Korpolaal SJ, Van Eck M, Aderheijer J, et al. Platelet activation by oxidized low density lipoprotein is mediated by CD36 and scavenger receptor-A [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 **27** (11): 2476-483
- [18] Harb D, Bujold K, Febbraio M, et al. The role of the scavenger receptor CD36 in regulating mononuclear phagocyte trafficking to atherosclerotic lesions and vascular inflammation [J]. *Cardiovas Res* 2009 **83** (1): 42-51
- [19] 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
- [20] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2002 **277** (51): 49982-988
- [21] Han J, Zhou X, Yokoyama T, et al. Pitavastatin downregulates expression of the macrophage type B scavenger receptor CD36 [J]. *Circulation*, 2004 **109** (6): 790-796
- [22] Puccetti L, Sawamura T, Pasquini A, et al. A torvastatin reduces platelet-oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolemia patients [J]. *Eur J Clin Invest* 2005 **35** (1): 47-51
- [23] Fuhman B, Koren L, Volkova N, et al. A torvastatin therapy in hypercholesterolemia patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes [J]. *Atherosclerosis* 2002 **164** (1): 179-185
- [24] Mandosi E, Fallarino M, Gatti A, et al. A torvastatin downregulates monocyte CD36 expression, NFkappaB and TNFalpha levels in type 2 diabetes [J]. *J Atheroscler Thromb* 2010 [Epub ahead of print].
- [25] Vinals M, Bernudez I, Laverias G, et al. Aspirin increases CD36, SR-BI and ABCA1 expression in human THP-1 macrophages [J]. *Cardiovas Res* 2005 **66** (1): 141-149
- [26] Munteanu A, Ricciarelli R, Zingg M. HIV protease inhibitors induced atherosclerosis prevention by alpha-tocopherol [J]. *IUBMB Life* 2004 **56** (10): 629-631
- [27] Pietsch A, Weber C, Goretzki M, et al. N-3 but not N-6 fatty acids reduce the expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocytic cells [J]. *Cell Biochem Funct* 1995 **13** (3): 211-216
- [28] Valle JC, Ullaque K, Girona J, et al. Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages [J]. *Atherosclerosis* 2002 **164** (1): 45-56
- [29] Kao ES, Tseng TH, Lee HJ, et al. Anthocyanin extracted from Hibiscus attenuate oxidized LDL-mediated foam cell formation involving regulation of CD36 gene [J]. *Chem Biol Interact* 2009 **179** (2-3): 212-218
- [30] Cho S, Szeto HH, Kim E, et al. A novel cell-permeable antioxidant peptide SS31 attenuates ischemic brain injury by down-regulating CD36 [J]. *J Biol Chem*, 2007 **282** (7): 4634-642
- [31] Stewart CR, Tseng AA, Mok YF, et al. Oxidation of low-density lipoproteins induces amyloid-like structures that are recognized by macrophages [J]. *Biochemistry*, 2005 **44** (25): 9108-116

(此文编辑 许雪梅)