

DOI:10.12113/202205003

CD36 调控脂质代谢作用及机制

刘炳霄, 杨林*

(哈尔滨工业大学 化工与化学学院, 哈尔滨 150001)

摘要:脂质代谢是机体的重要代谢过程,其紊乱会导致众多疾病的发生。人类白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 是一种在单核细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞以及脂肪细胞高度表达的清道夫受体,是识别氧化低密度脂蛋白及长链脂肪酸的主要受体和转运蛋白,在脂质代谢过程中发挥着重要作用。本文综述了 CD36 基因及蛋白的结构和生理功能,阐述了清道夫受体 CD36 在脂质代谢过程中发挥的作用,并系统地总结了其级联 AMPK、mTOR 和 MAPK 信号通路参与脂质代谢过程的分子机制,为相关生物学研究提供了理论基础。

关键词:脂质代谢;清道夫受体;CD36

中图分类号:Q51 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-5565(2023)02-087-09

Mechanism and function of CD36 in the regulation of lipid metabolism

LIU Bingxiao, YANG Lin*

(School of Chemical Engineering and Chemistry, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

Abstract: Lipid metabolism is an important metabolic process of the body, and its disorder will lead to many diseases. Cluster of differentiation 36 (CD36) is a scavenger receptor highly expressed in monocytes, macrophages, smooth muscle cells and adipocytes. It is the main receptor and transporter for the recognition of oxidized low-density lipoprotein or long-chain fatty acids. So it plays an important role in the process of lipid metabolism. The review recapitulates the update and current advances on the structure and function of CD36 gene and protein, expounds the role of CD36 in the process of lipid metabolism, and systematically summarizes the molecular mechanism that CD36 cascade AMPK, mTOR and MAPK signaling pathways to participate in the process of lipid metabolism, providing a theoretical basis for the relevant biological research.

Keywords: Lipid metabolism; Scavenger receptor; CD36

脂质代谢(Lipid metabolism, LM)是细胞中脂质合成与降解的过程,包括用于获取能量的脂肪分解、储存以及结构和功能性脂质的合成,其主要功能是将脂质运输到外周组织中使用或将脂质运送回肝脏内进行再循环和清除^[1-4]。按照功能划分,脂质代谢过程大致由三个部分组成:外源性脂质吸收、内源性脂质合成以及逆向胆固醇转运。外源性脂质吸收主要是指膳食摄入脂质的吸收过程,是机体脂质的重要来源;内源性脂质合成是在肝脏中通过一系列复杂且精密的过程合成脂质,在机体总脂质中具有较大占比,尤其是胆固醇的合成是一个十分重要的生命过程;逆向胆固醇转运是各组织细胞清除胆固

醇并将其转运回肝脏的过程,是机体进行胆固醇再调节的重要途径,对人体健康具有重要意义^[5-7]。脂质代谢是机体的重要代谢过程,脂质代谢紊乱会导致体内总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)升高以及高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)的降低,诱导高脂血症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、糖尿病、肝硬化等多种疾病的发生,严重危害着人们的生命健康^[8-9]。人类白细胞分化抗原 36 (Cluster of Differentiation 36, CD36) 是一种在单核细胞、巨噬细胞中高度表达的

收稿日期:2022-05-09;修回日期:2022-10-12;网络首发日期:2022-10-20.

网络首发地址:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.Q.20221020.1157.004.html>

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 31371755).

*通信作者:杨林,女,教授,博士生导师,研究方向:食品安全与功能.E-mail:ly6617@hit.edu.cn.

清道夫受体(Scavenger receptor, SR),作为调节脂肪酸摄取的一个重要蛋白,CD36 主导脂肪酸跨膜转运过程,在脂质代谢中发挥着重要的作用。

1 CD36 分子简介

CD36 属于 B 族清道夫受体家族(Scavenger Receptor Class B, SR-B),是一种高度糖基化的双跨膜蛋白,也被称作脂肪酸转运酶(Fatty Acid Transporter, FAT)、血小板膜糖蛋白 I V (Platelet Membrane Glycoprotein I V, GPIV)、血清颗粒蛋白(Serum Granule Protein 88, GP88)和 B 类 2 型清道夫受体(Scavenger Receptor Class B type 2, SR-B2),是一种具有多种配体识别位点的多功能清道夫受体^[10-13]。

1.1 清道夫受体家族

SR 是由 DNA 上一段不连锁基因片段共同编码的膜蛋白组成的多功能跨膜受体,能够识别多种配体,包括 HDL、乙酰化 LDL、脂肪酸(Fatty Acid, FA)、磷脂及凋亡细胞等^[14-17]。1979 年, Brown 和 Goldstein 团队在巨噬细胞表面发现存在某种结合位点,使巨噬细胞能够摄取和清除乙酰化的低密度脂蛋白(Low-density Lipoprotein, LDL),但是该位点无法识别天然的 LDL,后来将该位点命名为清道夫受体 1^[18]。之后,陆续发现其他清道夫受体,共同组成了 SR 家族^[19]。到目前为止,SR 家族可以分为 10 大类,其中 SR-C 族仅存在于黑腹果蝇中,其他为哺乳动物所有^[20]。2017 年,美国国家过敏和传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)及国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)组织邀请 Khoury 等来自 5 个国家的 15 位专家对 SR 家族进行系统分类,将来自哺乳动物的 SR 分为 SR-A ~ SR-L 共 11 个族(不包含 SR-C)^[21]。

1990 年, Kodama 团队首次于牛的肺部组织中成功提取出 SR-A^[22]。SR-A 由 N 末端、跨膜区域、 α 螺旋、间隔区域、胶原蛋白及富含半胱氨酸的 C 末端 6 个区域构成,也是第一个被人工合成的清道夫受体^[22]。SR-B 是 SR 家族中研究地最为清楚的一类,也是已知唯一一种具有双跨膜结构的清道夫受体。SR-B 主要可以分为三类,SR-B1 (SRB I 或 CD36L1)、SR-B2 (CD36) 和 SR-B3 (LIMP2)^[21]。目前,关于 SR-C、SR-D 等 SR 家族其他清道夫受体地报道比较少,有待对其进行更进一步探索和研究。

1.2 CD36 基因及 CD36 蛋白分子特征

作为 B 族清道夫受体家族的 CD36 位于人类

CD36 基因位于第七号染色体的长臂上(7q21.11),长约 46 kb,由 17 个外显子和 18 个内含子组成,开放阅读框(Open Reading Frame, ORF)长为 1419 bp,编码 472 个氨基酸,选择性剪接产生四种蛋白质亚型^[14, 23-24]。CD36 蛋白由两个跨膜结构域、一个包含配体结合位点的胞外结构域以及 N 末端(NH₂ 末端)和 C 末端(COOH 末端)的短胞质尾组成^[10, 25](见图 1)。CD36 蛋白的 N 末端和 C 末端位于细胞膜内部,直接朝向胞质,中段则在细胞膜外形成一个可以同多种配体相结合的多重颈环结构^[10]。CD36 是一种多功能的跨膜蛋白,在不同组织细胞(如巨噬细胞、血小板、骨骼肌细胞、心肌细胞以及肝细胞等)中会产生不同类型的转录物,且会经历多种翻译后修饰,包括磷酸化、糖基化、棕榈酰化、乙酰化、泛素化和二硫键等。经过修饰后的蛋白相对分子质量为 78~88 kD 不等,这些修饰调控 CD36 在各种细胞中的表达、成熟和定位,并影响其功能。研究发现,CD36 蛋白的 N 末端经过糖基化修饰后,会使细胞增加对脂肪酸的吸收、利用;在血小板中,CD36 蛋白分子经过磷酸化修饰后,会抑制细胞对脂肪酸的摄取^[26-27]。

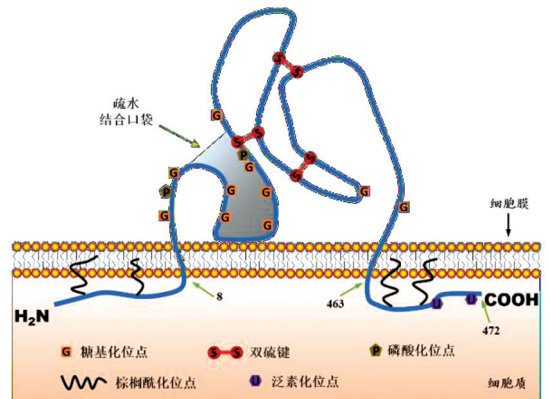


图 1 CD36 蛋白结构示意图

Fig.1 Structure of CD36 protein

在蛋白分子胞内结构中,CD36 的 N 末端和 C 末端各有两个棕榈酰化位点,并且 C 末端还有两个泛素化位点,这些结构为 CD36 锚定在磷脂双分子层上起到了关键作用^[14]。CD36 蛋白分子的胞外结构域是一个高度糖基化的多重颈环结构,其上具有 10 个糖基化位点,3 对二硫键和 2 个磷酸化位点,并形成了一个疏水结合口袋,这使得 CD36 可以同多种物质相互作用,如氧化低密度脂蛋白(Oxidized Lowdensity Lipoprotein, ox-LDL)、长链脂肪酸(Long Chain Fatty Acid, LCFA)、病原体微生物及凋亡细胞等^[24]。CD36 蛋白分子具有的这种可以识别结合多种物质的特殊胞外结构表明其可能具有多种独特的

生理功能。

2 CD36 与脂质代谢

研究表明,CD36 基因可以在多种细胞中表达,包括内皮细胞、心肌细胞、肾小管上皮细胞、肝细胞、脂肪细胞、血小板和巨噬细胞,并参与许多病理生理过程,包括免疫调节和代谢调节^[14, 28]。例如,内皮细胞的细胞膜上的 CD36 优化组织中的脂肪酸摄取,它还促进肾小管上皮细胞中晚期氧化蛋白产物(Advanced Oxidation Protein Products, AOPPs)的摄取,这导致糖尿病肾病中的脂毒性和肾小管间质纤维化^[28]。CD36 蛋白可识别的配体大致分为三类:病原相关分子模式(Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs)、ox-LDL 等内源性衍生分子以及 LCFA^[14]。

2.1 CD36 与免疫系统

CD36 在机体先天免疫系统中发挥重要作用。巨噬细胞是机体先天免疫的重要组成部分,可以识别并吞噬病原微生物来防止机体免受侵害,这种先天免疫反应需要巨噬细胞识别病原体的肽聚糖、脂多糖以及鞭毛蛋白等 PAMPs。清道夫受体、Toll 样受体(Toll-Like Receptors, TLRs)等是巨噬细胞识别 PAMPs 的模式识别受体(Pattern Recognition Receptors, PRRs)。清道夫受体 CD36 可以特异性识别多种病原微生物表面的 PAMPs,增强细胞表面的黏附能力,同时介导巨噬细胞吞噬病原体,以维持机体的稳态^[14, 29]。此外,CD36 还在肌动蛋白骨架的重排中发挥重要作用,增强细胞的吞噬能力,从而在机体清除病原微生物的先天免疫系统中发挥重要作用。

2.2 CD36 在脂质代谢中作用

CD36 作为受体和转运蛋白在脂质代谢过程中发挥重要作用。除了作为“清道夫”辅助巨噬细胞吞噬病原微生物外,CD36 还可作为 LCFA 受体蛋白在脂质代谢过程中发挥重要作用^[15, 30]。Laugette 等研究发现,大鼠对脂质的味觉感受与 CD36 相关联,与野生型大鼠相比,敲除 CD36 基因的大鼠不再对富含 LCFA 的溶液表现出喜好行为,同时敲除 CD36 基因的大鼠的消化液的分泌量和组成也发生了改变^[31-32]。Benton 等发现敲除 CD36 基因的小鼠对骨骼肌 LCFA 的吸收率远低于野生型小鼠,在将 CD36 基因重新转入 CD36 基因缺陷型小鼠体内,其对 LCFA 的吸收恢复到和野生型小鼠相同水平^[33]。

CD36 已经成为 LCFA 转运的特异性受体。通过对大鼠脂肪细胞的研究,Abumrad 发现 CD36 是长链脂肪酸(LCFA)转运所必需的脂肪酸转位

酶^[34]。用棕榈酸(Palmitic Acid, PA)处理小鼠足细胞 MPC5 后发现,MPC5 中 CD36 蛋白表达上调,并导致脂质蓄积、ROS 产生和细胞凋亡,诱发肾脏疾病^[35]。使用高浓度葡萄糖溶液喂养小鼠,检测到肾脏细胞中 PPAR γ 水平上调,并促进 CD36 表达,增加了肾小管细胞对游离脂肪酸的摄取,导致细胞中脂质的过量沉积^[36]。

上述研究结果都证明了 CD36 蛋白在脂质代谢过程中发挥着重要的枢纽作用^[34]。研究发现,CD36 蛋白分子中的 127~279 序列被认为是 LCFA 的结合位点,这一结构位于 CD36 的胞外结构域中^[21]。此外,CD36 可以促进 LCFA 在心脏、肝脏、骨骼肌以及脂肪等细胞中的易位,从而有利于 LCFA 的氧化分解,为细胞提供更多能量^[10]。

2.3 CD36 与动脉粥样硬化

CD36 作为脂蛋白受体在动脉粥样硬化的形成中发挥关键作用。动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的最主要病因,严重威胁着人体的生命健康^[30, 37]。在正常的巨噬细胞中,存在着脂质代谢的负反馈调节机制。当巨噬细胞通过 LDL 受体识别吞噬 LDL 且细胞内脂质过量时,会激活该负反馈调节机制,此时 LDL 受体表达和细胞内胆固醇合成受到抑制,避免了细胞内脂质过量蓄积,防止了泡沫细胞的形成^[15, 38-39]。

而 ox-LDL 则不然,当巨噬细胞通过 CD36 等清道夫受体识别内吞 ox-LDL 后,此时不存在脂质代谢的负反馈调节机制,就会使得巨噬细胞大量吞噬脂质导致细胞内脂质过量蓄积,导致细胞泡沫样变,形成泡沫细胞;泡沫细胞在动脉内壁聚集从而形成动脉斑块,造成动脉粥样硬化的发生,从而诱发多种心脑血管疾病^[24]。同时,ox-LDL 在通过 CD36 被巨噬细胞内吞进入胞内后,会激活过氧化物酶增殖活化受体 γ (Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ , PPAR γ),PPAR γ 会进一步促进 CD36 蛋白的表达,从而导致更多的 ox-LDL 进入细胞,加速泡沫细胞的形成^[28]。

2.4 CD36 与心血管疾病

研究已经发现,CD36 在脂质代谢过程中发挥着重要的作用,可以识别并吞噬脂肪酸、胆固醇等脂质分子,对机体的脂质稳态也具有重要的作用。心血管疾病是一类重要的生理性疾病,已经成为我国居民身体健康的第一大杀手,而心血管疾病的发生与脂质稳态密切相关,机体脂质水平异常容易诱发多种心血管疾病。作为维持机体脂质稳态中的重要脂代谢相关分子,CD36 在心血管疾病中发挥着重要作用^[28]。

研究表明,减少 CD36 在肌膜上的分布,从而抑

制 LCFA 的摄取,有助于改善心功能。在心肌细胞中,CD36 的持续低水平可能有助于心肌细胞维持能量平衡^[40]。在耗氧水平相同的情况下,葡萄糖比脂类提供更多的能量,是维持心肌功能的首选^[41-42]。因此,CD36 的减少有利于缺氧时代谢底物从脂肪酸转化为葡萄糖,维持细胞的能量平衡。此外,缺血心肌细胞中脂肪酸氧化率降低到基础状态的 5%,相对较低的 CD36 通过减少脂肪酸的吸收来阻止胞浆中甘油三酯的积累^[43]。心肌细胞中高浓度的脂肪酸会触发胰岛素抵抗和心肌细胞凋亡,降低再灌注期缺血心功能的恢复^[43-44]。因此,缺血时 CD36 水平的降低会避免甘油三酯的过度积累,是心肌细胞生存、免疫损伤的重要方式。

与 CD36 的降低有利于心肌细胞的能量产生和免疫损伤相反,巨噬细胞中 CD36 的降低已被证明不利于心肌细胞死亡后的修复。CD36 的缺失会导致吞噬受体与核受体的减少,从而影响心脏巨噬细胞的吞噬功能,加剧心肌缺血引起的心脏破裂^[45-46]。研究发现,CD36 受体阻滞剂可抑制心肌细胞死亡后巨噬细胞的吞噬并抑制心肌重构^[46]。因此,巨噬细胞中 CD36 表达量的减少或功能障碍可加重心肌梗死^[47]。尽管 CD36 在内皮细胞中比在心肌细胞中表达更丰富,但内皮细胞 CD36 在缺血性心肌疾病中的作用尚不清楚。

2.5 CD36 与癌症

肿瘤细胞需要重新连接其代谢途径以调节营养摄取和代谢以维持能量产生。脂质是肿瘤代谢能量来源的重要组成部分,脂肪酸作为信号分子调节代谢途径,脂肪酸摄取是细胞运输脂肪酸进行膜生物合成、能量储存和信号通路激活的关键过程^[48-49]。肿瘤细胞依赖于各种转运蛋白来介导脂质的运输以进行氧化或激活致癌信号传导途径^[50]。CD36 是一种存在于细胞表面的膜糖蛋白,可与脂肪酸结合,促进其转运以利用脂质。近期研究发现,CD36 可以通过调节脂肪酸代谢来调节肿瘤的发展^[48]。研究发现,在多种癌症类型中观察到 CD36 表达上调,包括急性髓性白血病,乳腺癌,结肠直肠癌,胃癌等^[51]。体外和体内研究证实 CD36 通过多种分子机制参与肿瘤生长,转移,耐药性的调节^[52]。

3 CD36 级联多种信号通路参与脂质代谢

作为脂肪酸识别和转运的重要蛋白,CD36 在脂质代谢过程中发挥着重要的枢纽作用,并可以通过级联其他信号通路参与调节脂质代谢过程。CD36

可以级联 AMPK、mTOR、MAPK 等信号通路,调节 ox-LDL、LCFA、FA 等脂质跨膜转运,改变细胞内脂质蓄积状态;同时,CD36 可以间接调节细胞内脂肪酸 β -氧化过程,参与细胞内脂质代谢调控。

3.1 CD36 与 AMPK 通路

AMP-活化蛋白激酶 (AMP-activated Protein Kinase, AMPK) 是调控细胞内能量稳态的重要激酶,是真核生物细胞和有机体代谢的中心调节剂之一,负责监管细胞内的能量的输入和输出,维持细胞生理活动的平稳运转^[53]。活化的 AMPK 诱导 FA 转运体 CD36 在细胞膜上募集,并失活乙酰辅酶-A 羧化酶 2,降低 β -氧化抑制剂丙二酰辅酶-A 的水平,上调 LCFA 的 β -氧化。骨骼肌中 AMPK 信号的失调使细胞内调节 FA 利用的能力降低,导致脂质积累^[53]。

肌肉中 AMPK 的激活涉及到上游肝激酶 B1 (Liver Kinase B1, LKB1) 催化 α -亚基苏氨酸 172 (T172) 的磷酸化。研究发现,在肌细胞等几种细胞类型中,CD36 的表达会抑制 AMPK 的活化,使其保持静息状态,但是可以通过 FA 介导 AMPK 的激活^[54]。这些双重效应反映了在 AMPK 激酶 LKB1 和酪氨酸蛋白激酶 Fyn 的蛋白复合物中存在 CD36^[55]。这个复合物使得 Fyn 磷酸化 LKB1 并使其隔离在细胞核中,阻碍 LKB1 激活 AMPK。当 FA 与 CD36 相互作用时,可以使 Fyn 从蛋白复合物中分离出来,空间上削弱其对 LKB1 的接近并使 LKB1 磷酸化,从而使 LKB1 从细胞核进入到胞质中,激活 AMPK,影响 FA 的摄取和氧化^[1] (见图 2)。之后,活化的 AMPK 会使更多的 CD36 在细胞膜上定位,导致细胞内脂质蓄积^[28, 56]。

3.2 CD36 与 mTOR 信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian Target Of Rapamycin, mTOR) 属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶 (Phosphatidylinositol Kinase-related Kinase, PIKK) 超家族,是调控细胞生长和增殖的重要因子^[57]。在细胞中, mTOR 会形成两种不同的功能复合物, mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 对雷帕霉素敏感性高,少量雷帕霉素就会抑制 mTORC1 活性,降低其功能,而 mTORC2 则对雷帕霉素不敏感。当受到炎症或营养信号因子刺激后, mTORC1 就会调控 PPAR γ 、PPAR α 、真核起始因子 4E (Eukaryotic Initiation Factor 4E, eIF4E) 等下游相关信号因子,引发信号级联反应,发挥作用^[58]。

王川使用 PA 处理小鼠肝脏细胞,发现可以激活 mTOR 信号通路并提高肝脏细胞中 CD36 表达量,引起脂质蓄积,诱发炎症;此外,使用 mTORC1

特异性抑制剂雷帕霉素处理肝脏细胞,则会抑制 CD36 的表达^[59]。PPAR γ 是调目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员,主要在免疫系统和脂肪组织表达,与机体免疫、胰岛素抵抗和脂肪细胞分化关系密切,是近年来研究热点^[60]。

PPAR γ 具有脂肪组织特异性,能被脂肪酸及外源性过氧化物酶体增殖剂激活,而调控某些参与脂质代谢的酶的表达,PPAR γ 过量表达会造成脂肪组织堆积,导致人体肥胖^[58]。PPAR γ 作为脂质代谢中的重要转录因子,同时也可以作为 mTOR 的下游信号分子参与脂质代谢调控^[61]。研究发现,使用 mTOR 激动剂后,PPAR γ 的表达明显增加,巨噬细胞内脂蛋白脂酶表达增加。Li 等研究发现,胃饥饿素可通过激活 mTOR-PPAR γ 信号通路,促进肝细胞的脂肪合成,这表明 mTOR 激活 PPAR γ 对细胞内的脂质蓄积具有重要意义^[62]。同时,激活的 PPAR γ 又会促进 CD36 的表达。

Ahn 等研究发现给患有牙龈假单胞菌感染的小鼠喂食高脂膳食(High-fat Diet, HFD)会使 CD36 下游转录因子 PPAR γ 的表达显著上调,之前的大量研究已经证明,CD36-PPAR γ 通路通过增加肝脏中游离脂肪酸的摄取和甘油三酯的合成,对 HFD 诱导的非酒精性脂肪肝起着至关重要的作用,这些研究共同证明,PPAR γ 表达增加导致 CD36 表达升高,从而加重 HFD 诱导的脂肪肝^[57]。上述结果揭示了 CD36 和 mTOR 信号通路在脂质代谢中的作用,CD36 通过 mTOR 信号通路激活 PPAR γ ,促进细胞中脂质合成,同时活化的 PPAR γ 又促进 CD36 的表达,造成脂质蓄积,形成自发性链式反应,最终导致细胞中脂质代谢紊乱(见图 2)。

3.3 CD36 与 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶通路(Mitogen-Activated

Protein Kinase, MAPK)是真核生物信号传递网络中的重要途径之一,是细胞增殖、分化、凋亡以及正常条件和病理条件下应激反应的关键信号通路^[63]。MAPK 是一组进化保守的丝氨酸-苏氨酸激酶,包括 4 个不同的蛋白:胞外调节蛋白激酶(Extracellular Regulated Protein Kinase, ERK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-Activated Protein Kinase, p38 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)以及胞外调节蛋白激酶 5(Extracellular Regulated Protein Kinase 5, ERK5),分别代表四条经典的 MAPK 信号通路,其磷酸化水平决定了活性程度^[64]。

在机体血脂异常情况下,CD36 可以通过激活氧化 ERK5 加快促凝剂磷脂酰丝氨酸与血小板表面接触,随后凝血酶原复合物被募集,产生纤维蛋白,最终促进动脉血栓形成^[64]。Yun 等在研究 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, HNE)和 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)在动脉粥样硬化中关系时发现, HNE 增强了小鼠巨噬细胞 CD36 的表达并加快了 ox-LDL 的摄取,这一点可以通过干扰 5-LO 途径来抑制^[65]。同时,使用 HNE 刺激巨噬细胞也会导致 5-LO 从胞质溶胶转移到核膜,并且可以增加 5-LO 主要下游产物白三烯 B4(Leukotriene B4, LTB4)的形成。在不同的 MAPK 途径中,HNE 主要激活巨噬细胞中的 p38 MAPK,而 p38 MAPK 选择性抑制剂 Adezmapimod(SB 203580)则可以抑制 HNE 诱导的 LTB4 产生。因此,HNE 通过 p38 MAPK 途径介导的 5-LO 激活可能会增强 CD36 的表达和泡沫细胞的形成。Min 等研究发现,使用 ox-LDL 处理 RAW 264.7 巨噬细胞,可以诱导 p38 MAPK 途径激活,促进 CD36 表达;姜黄素则可以抑制 p38 MAPK 途径激活,降低 CD36 表达,从而减少 ox-LDL 处理的 RAW 264.7 巨噬细胞中泡沫细胞生成(见图 2)^[66]。

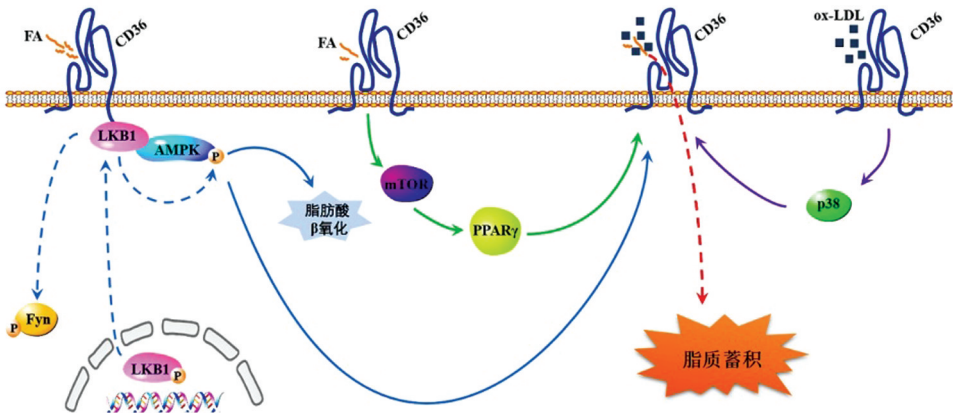


图 2 CD36 级联信号通路参与脂质代谢示意图

Fig.2 Schematic diagram of CD36 cascade signal participating in lipid metabolism

注:图中虚线表示物质和基因转移,实线表示相互作用。

3.4 CD36 与其他信号通路

除此以外, CD36 可以通过多种途径被调控表达^[56, 67-68]。白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)通过激活细胞内脂氧合酶和 PPAR γ 配体 PGJ2 诱导巨噬细胞中 CD36 的表达^[69]。在胃癌中, 磷脂酰肌醇转移蛋白胞质 1(Phosphatidylinositol Transfer Protein Cytoplasmic 1, PITPNC1)上调 PPAR γ 的 RNA 水平, PPAR γ 进而增强 CD36 和表达, 从而提高 FA 吸收, 促进 FAO 转移^[70]。Mwaikambo 等研究发现, 缺氧通过缺氧诱导因子-1(Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1)和 PI3K/AKT/mTOR 通路上调视网膜上 CD36 的表达^[71]。此外, 研究发现非编码 RNA 调节 CD36。在源自巨噬细胞的泡沫细胞中, miR-758-5p 通过下调 CD36 mRNA 和蛋白水平降低细胞中的胆固醇摄取和脂质积累^[72]。此外, ox-LDL 通过(Nuclear Factor Kappa-B, NF- κ B)途径增加长非编码 RNA 的转录, 丰富了 CD36 启动子上 β -连环蛋白的结合位点, 并增加了泡沫细胞中脂质的摄取^[69]。

4 总结与展望

本文综述了 CD36 基因、蛋白结构和功能, 表明了 CD36 在脂质代谢中发挥重要的枢纽作用, 并系统地总结了其级联多种信号通路参与脂质代谢的相关过程。CD36 作为调节脂肪酸摄入的一个重要蛋白, 在脂肪酸跨膜转运中起主导作用。如图 2 所示, 当细胞收到外界刺激时, CD36 可直接参与 AMPK 信号通路活化, 调节细胞内脂质蓄积; CD36 通过 mTOR 信号通路激活 PPAR γ , 促进细胞中脂质合成胞外脂质跨膜转运, 证明了其在能量代谢和脂质蓄积过程中的重要作用; ox-LDL 等信号分子会通过 CD36 激活 p38 MAPK 等信号通路, 引起细胞内脂质代谢紊乱, 炎症反应并诱发心血管疾病。但是, 关于 CD36 表达阈值的研究较少, CD36 作为受体介导 LCFA 信号, 级联信号通路促进胞内酯化的分子机制尚不明确。此外, 关于 SR-A 和 SR-B1 等其他清道夫受体参与脂质代谢过程的报道相对较少, 有待进一步研究。目前, 已经证实, CD36 在肿瘤的生长、转移过程中发挥着中重要作用。CD36 在脂质吸收、免疫识别、炎症、分子粘附和细胞凋亡中起着至关重要的作用, 这些都影响着癌症的发生、发展和进展。CD36 的调控和定位受复杂的信号通路控制, 可能为肿瘤治疗提供潜在的药物靶点。CD36 翻译后修饰, 包括棕榈酰化、磷酸化和糖基化, 调节 CD36 的易位和配体结合, 这也可能为调节肿瘤细胞代谢提供有潜力的靶点。

参考文献(References)

- [1] CHORNER Z, BARBEAU P, CASTELLANI L, et al. Dietary α -linolenic acid supplementation alters skeletal muscle plasma membrane lipid composition, sarcolemmal FAT/CD36 abundance, and palmitate transport rates[J]. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2016, 311(6): R1234-R1242. DOI: 10.1152/ajpregu.00346.2016.
- [2] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1835. DOI: 10.3390/ijms21051835.
- [3] 叶健强, 蒋立, 王继文. 微粒体甘油三酯转运蛋白 MTP 的结构和功能研究概况[J]. 生物信息学, 2005, 3(3): 140-143. DOI: 0.3969/j.issn.1672-5565.2005.03.013.
YE Jianqiang, JIANG Li, WANG Jiwen. Recent advance on microsomal triglyceride transfer protein[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2005, 3(3): 140-143. DOI: 0.3969/j.issn.1672-5565.2005.03.013.
- [4] YANG L, HAN G, LIU Q, et al. Rice protein exerts a hypocholesterolemic effect through regulating cholesterol metabolism-related gene expression and enzyme activity in adult rats fed a cholesterol-enriched diet [J]. International journal of food sciences and nutrition, 2013, 64(7): 836-842. DOI: 10.3109/09637486.2013.804038.
- [5] 邵翅, 杨林. 调控胆固醇吸收的分子通路[J]. 生物信息学, 2015, 13(4): 239-243. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2015.04.06.
SHAO Chi, YANG Lin. Molecular pathways of cholesterol absorption regulation [J]. China Journal of Bioinformatics, 2015, 13(4): 239-243. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2015.04.06.
- [6] 肖航, 冯平, 周岐海. 长寿与衰老相关分子机制研究进展[J]. 生物信息学, 2019, 17(4): 195-206. DOI: 10.12113/j.issn.1672-5565.201901007.
XIAO Hang, FENG Ping, ZHOU Qihai. Recent advances in molecular mechanisms related to longevity and aging [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2019, 17(4): 195-206. DOI: 10.12113/j.issn.1672-5565.201901007.
- [7] PŁÓCIENNIKOWSKA A, HRMADA-JUDYCKA A, BORZCKA K, et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2015, 72(3): 557-581. DOI: 10.1007/s00018-014-1762-5.
- [8] 周明学, 徐浩, 史大卓, 等. 西洋参茎叶总皂苷对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血脂及脂质代谢相关基因周脂素和 CD36 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 881-884. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2007.12.001.

- ZHOU Mingxue, XU Hao, SHI Dazhuo, et al. The effect of panax quinquefolius saponin on the gene expressions of perilipin and CD36 associated with lipid metabolism of apolipoprotein E-gene knockout mice[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2007, 15(12): 881-884. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2007.12.001.
- [9] SIMSEK B, EGELI B H, SELTE A, et al. Inflammatory hypothesis of atherogenesis: Will colchicine be added to the armamentarium in the prevention of coronary artery disease? [J]. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2021, 9: 100057. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100057.
- [10] WANG H, FRANCO F, TSUI Y, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors[J]. Nature Immunology, 2020, 21(3): 298-308. DOI: 10.1038/s41590-019-0589-5.
- [11] FENG W W, WILKINS O, BANG S, et al. CD36-mediated metabolic rewiring of breast cancer cells promotes resistance to HER2-targeted therapies [J]. Cell Reports, 2019, 29(11): 3405-3420. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.008.
- [12] GLATZ J F C, NABBEN M, LUIKEN J J F P. CD36 (SR-B2) as master regulator of cellular fatty acid homeostasis [J]. Current Opinion in Lipidology, 2022, 33(2): 103-111. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000819.
- [13] TANASE C, ENCIU A M, CODRICI E, et al. Fatty Acids, CD36, Thrombospondin-1, and CD47 in Glioblastoma: Together and/or Separately? [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(2): 604. DOI: 10.3390/ijms23020604.
- [14] 杨晓茹, 陈宇浩, 郝慧芳. CD36 在炎症反应和脂质代谢中的作用[J]. 生命科学, 2019, 31(11): 1192-1199. DOI: 10.13376/j.cbbs/2019147.
- YANG Xiaoru, CHEN Yuhao, HE Huifang. Chinese Bulletin of Life Sciences The role of CD36 in inflammatory response and lipid metabolism [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2019, 31(11): 1192-1199. DOI: 10.13376/j.cbbs/2019147.
- [15] GLATZ J F C, LUIKEN J J F P, NABBEN M. CD36 (SR-B2) as a target to treat lipid overload-induced cardiac dysfunction [J]. Journal of Lipid and Atherosclerosis, 2020, 9(1): 6678. DOI: 10.12997/jla.2020.9.1.66.
- [16] LI H, YANG L, YANG H, et al. Rice protein regulates HDL metabolism-related gene expression and enzyme activity in adult rats [J]. Food Bioscience, 2014, 8: 1-7. DOI: 10.1016/j.fbio.2014.08.001.
- [17] 彭雪, 杨林, 刘巧红, 等. 大米蛋白调控成熟期大鼠 LDLR 基因及蛋白表达 [J]. 生物信息学, 2013, 11(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2013.02.08.
- PENG Xue, YANG Lin, LIU Qiaohong, et al. Rice protein affects gene and protein expressions of LDLR in adult rats [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2013, 11(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2013.02.08.
- [18] PRABHUDAS M, BOWDISH D, DRICKAMER K, et al. Standardizing scavenger receptor nomenclature [J]. Journal of Immunology, 2014, 192(5): 1997-2006. DOI: 10.4049/jimmunol.1490003.
- [19] ZHANG Y, LIU H, SHI S, Et al. CD36 inhibition partially attenuates myocardial injury in diabetic rats with ischemic postconditioning [J]. BMJ Open Diabetes Research & Care, 2022, 10(5): e2879. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002879.
- [20] ZANI I, STEPHEN S, MUGHAL N, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease [J]. Cells, 2015, 4(2): 178-201. DOI: 10.3390/cells4020178.
- [21] PRABHUDAS M R, BALDWIN C L, BOLLYKY P L, et al. A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease [J]. Journal of immunology, 2017, 198(10): 3775-3789. DOI: 10.4049/jimmunol.1700373.
- [22] NECULAI D, SCHWAKE M, RAVICHANDRAN M, et al. Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-B I and CD36 [J]. Nature, 2013, 504(7478): 172-176. DOI: 10.1038/nature12684.
- [23] 黄晓妍, 黎嘉琳, 冀慎英, 等. 糖脂转运蛋白家族新成员人类 GLTPD2 的生物信息学分析 [J]. 生物信息学, 2021, 19(3): 216-222. DOI: 10.12113/202004012.
- HUANG Xiaoyan, LI Jialin, JI Shenying, et al. Bioinformatics analysis of human GLTPD2, a new member of the glycolipid transfer protein family [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2021, 19(3): 216-222. DOI: 10.12113/202004012.
- [24] ZHAO L, LI Y, DING Q, et al. CD36 senses dietary lipids and regulates lipids homeostasis in the intestine [J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 669279. DOI: 10.3389/fphys.2021.669279.
- [25] CHEN Y, ZHANG J, CUI W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate [J]. Journal of Experimental Medicine, 2022, 219(6): e20211314. DOI: 10.1084/jem.20211314.
- [26] MARTIN C, CHEVROT M, POIRIER H, et al. CD36 as a lipid sensor [J]. Physiology & Behavior, 2011, 105(1): 36-42. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.02.029.
- [27] LI Y, HUANG X, YANG G, et al. CD36 favours fat sensing and transport to govern lipid metabolism [J]. Progress in Lipid Research, 2022, 88: 101193. DOI: 10.1016/j.plipres.2022.101193.
- [28] SHU H, PENG Y, HANG W, et al. The role of CD36 in cardiovascular disease [J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(1): 115-129. DOI: 10.1093/cvr/cvaa319.
- [29] WANG S, DENG S, CAO Y, et al. Overexpression of toll-like receptor 4 contributes to phagocytosis of *Salmonella Enterica* serovar typhimurium via phosphoinositide 3-kinase signaling in sheep [J]. Cellular Physiology and Biochemis-

- try, 2018, 49(2): 662–677. DOI: 10.1159/000493032.
- [30] ZHAO L, VARGHESE Z, MOORHEAD J F, et al. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis[J]. *British Medical Bulletin*, 2018, 126(1): 101–112. DOI: 10.1093/bmb/ldy006.
- [31] LAUGERETTE F. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(11): 3177–3184. DOI: 10.1172/JCI25299.
- [32] SUNDARESAN S, ABUMRAD N A. Dietary lipids inform the gut and brain about meal arrival *via* CD36-mediated signal transduction[J]. *Journal of Nutrition*, 2015, 145(10): 2195–2200. DOI: 10.3945/jn.115.215483.
- [33] BENTON C R, HAN X, FEBBRAIO M, et al. Inverse relationship between PGC-1 α protein expression and triacylglycerol accumulation in rodent skeletal muscle[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2006, 100(2): 377–383. DOI: 10.1152/jappphysiol.00781.2005.
- [34] FEBBRAIO M, HAJJAR D, SILVERSTEIN R. CD36: A class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, 108(6): 785–791. DOI: 10.1172/JCI14006.
- [35] HUA W, HUANG H, TAN L, et al. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis *via* oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e127507. DOI: 10.1371/journal.pone.0127507.
- [36] FENG Lei, GU Chengwu, LI Yanxia, et al. High glucose promotes CD36 expression by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor γ levels to exacerbate lipid deposition in renal tubular cells[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 1414070. DOI: 10.1155/2017/1414070.
- [37] CHISTIYAKOV D A, BOBRYSEV Y V, OREKHOV A N. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(1): 17–28. DOI: 10.1111/jcmm.12689.
- [38] CHEN D D, HUI L L, ZHANG X C, et al. NEAT1 contributes to ox-LDL-induced inflammation and oxidative stress in macrophages through inhibiting miR-128[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(2): 2493–2501. DOI: 10.1002/jcb.27541.
- [39] GYAMFI J, YEO J H, KWON D, et al. Interaction between CD36 and FABP4 modulates adipocyte-induced fatty acid import and metabolism in breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 129. DOI: 10.1038/s41523-021-00324-7.
- [40] ANGIN Y, STEINBUSCH L K M, SIMONS P J, et al. CD36 inhibition prevents lipid accumulation and contractile dysfunction in rat cardiomyocytes[J]. *Biochemical Journal*, 2012, 448(1): 43–53. DOI: 10.1042/BJ20120060.
- [41] FUKUSHIMA A, MILNER K, GUPTA A, et al. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: From pathways to therapeutic targets[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21(25): 3654–3664. DOI: 10.2174/1381612821666150710150445.
- [42] UMBARAWAN Y, SYAMSUNARNO M R A A, KOITABASHI N, et al. Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-overloaded hearts: evidence from fatty acid-binding protein-4 and -5 knockout mice [J]. *Cardiovascular Research*, 2018, 114(8): 1132–1144. DOI: 10.1093/cvr/cvy063.
- [43] JELENIK T, FLÖGEL U, ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ E, et al. Insulin Resistance and Vulnerability to Cardiac Ischemia [J]. *Diabetes*, 2018, 67(12): 2695–2702. DOI: 10.2337/db18-0449.
- [44] ADRIAN L, LENSKI M, TÖDTER K, et al. AMPK prevents palmitic acid-induced apoptosis and lipid accumulation in cardiomyocytes [J]. *Lipids*, 2017, 52(9): 737–750. DOI: 10.1007/s11745-017-4285-7.
- [45] DEHN S, THORP E B. Myeloid receptor CD36 is required for early phagocytosis of myocardial infarcts and induction of Nr4a1-dependent mechanisms of cardiac repair [J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32(1): 254–264. DOI: 10.1096/fj.201700450R.
- [46] 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]. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2016, 9(1): 14–25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001249.
- [47] LINDSEY M L, JUNG M, YABLUCHANSKIY A, et al. Exogenous CXCL4 infusion inhibits macrophage phagocytosis by limiting CD36 signalling to enhance post-myocardial infarction cardiac dilation and mortality[J]. *Cardiovascular Research*, 2019, 115(2): 395–408. DOI: 10.1093/cvr/cvy211.
- [48] SNAEBJORNSSON M T, JANAKI-RAMAN S, SCHULZE A. Greasing the wheels of the cancer machine: The role of lipid metabolism in cancer[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 62–76. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.010.
- [49] GLATZ J, WANG F, NABBEN M, et al. CD36 as a target for metabolic modulation therapy in cardiac disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(5): 393–400. DOI: 10.1080/14728222.2021.1941865.
- [50] RUAN C, MENG Y, SONG H. CD36: An emerging therapeutic target for cancer and its molecular mechanisms[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022, 148(7): 1551–1558. DOI: 10.1007/s00432-022-03957-8.
- [51] LADANYI A, MUKHERJEE A, KENNY H A, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2285–2301. DOI: 10.1038/s41388-017-0093-z.

- [52] PASCUAL G, DOMÍNGUEZ D, ELOSÚA - BAYES M, et al. Dietary palmitic acid promotes a prometastatic memory via Schwann cells [J]. 2021, 299 (7885): 485-490. DOI: 10.1038/s41586-021-04075-0.
- [53] WU W, WANG S, LIU Q, et al. AMPK facilitates intestinal long-chain fatty acid uptake by manipulating CD36 expression and translocation [J]. The FASEB Journal, 2020, 34(4): 4852-4869. DOI: 10.1096/fj.201901994R.
- [54] 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(2): 353-359. DOI: 10.2337/db14-0582.
- [55] LI Y, YANG P, ZHAO L, et al. CD36 plays a negative role in the regulation of lipophagy in hepatocytes through an AMPK-dependent pathway [J]. Journal of Lipid Research, 2019, 60(4): 844-855. DOI: 10.1194/jlr.M090969.
- [56] ZHANG X, FAN J, LI H, et al. CD36 signaling in diabetic cardiomyopathy [J]. Aging and Disease, 2021, 12(3): 826-840. DOI: 10.14336/AD.2020.1217.
- [57] AHN J, JI W, OH S, et al. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates the progression of fatty liver disease via CD36-PPAR γ pathway [J]. BMB Reports, 2021, 54(6): 323-328. DOI: 10.5483/BMBRep.2021.54.6.050.
- [58] LIU Jing, ZHAO Hang, YANG Linlin, et al. The role of CD36-Fabp4-PPAR γ in skeletal muscle involves insulin resistance in intrauterine growth retardation mice with catch-up growth [J]. BMC Endocrine Disorders, 2022, 22(1): 10. DOI: 10.1186/s12902-021-00921-4.
- [59] 王川. 高脂及炎症状态激活 mTOR 信号通路致肝脏 CD36 翻译效率升高 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014. DOI: 10.7666/d.Y2690452.
- WANG Chuan. High fat and inflammation increases hepatic CD36 translational efficiency via activation of the mTOR signalling pathway [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014. DOI: 10.7666/d.Y2690452.
- [60] 许恒勇, 王继文, 蒋立. PPAR 基因在脊椎动物发育过程中的功能研究 [J]. 生物信息学, 2004, 2(1): 41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2004.01.010.
- XU Hengyong, WANG Jiwen, JIANG Li. PPAR expression and function during vertebrate development [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2004, 2(1): 41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2004.01.010.
- [61] FESTUCCIA W T, BLANCHARD P, BELCHIOR T, et al. PPAR γ activation attenuates glucose intolerance induced by mTOR inhibition with rapamycin in rats [J]. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 2014, 306(9): E1046-E1054. DOI: 10.1152/ajpendo.00683.2013.
- [62] LI Z, XU G, QIN Y, et al. Ghrelin promotes hepatic lipogenesis by activation of mTOR-PPAR γ signaling pathway [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(36): 13163-13168. DOI: 10.1073/pnas.1411571111.
- [63] PRASAD G V R K, DHAR V, MUKHOPADHAYA A. *Vibrio cholerae* Ompu mediates CD36-dependent reactive oxygen species generation triggering an additional pathway of MAPK activation in macrophages [J]. Journal of Immunology, 2019, 202(8): 2431-2450. DOI: 10.4049/jimmunol.1800389.
- [64] YANG M, KHOLMUKHAMEDOV A, SCHULTE M L, et al. Platelet CD36 signaling through ERK5 promotes caspase-dependent procoagulant activity and fibrin deposition in vivo [J]. Blood Advances, 2018, 2(21): 2848-2861. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018025411.
- [65] YUN M R, IM D S, LEE S J, et al. 4-Hydroxynonenal enhances CD36 expression on murine macrophages via p38 MAPK-mediated activation of 5-lipoxygenase [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2009, 46(5): 692-698. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.013.
- [66] MIN K, UM H J, CHO K, et al. Curcumin inhibits oxLDL-induced CD36 expression and foam cell formation through the inhibition of p38 MAPK phosphorylation [J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 58: 77-85. DOI: 10.1016/j.fct.2013.04.008.
- [67] KARUNAKARAN U, ELUMALAI S, MOON J, et al. Cd36 signal transduction in metabolic diseases: Novel insights and therapeutic targeting [J]. Cells, 2021, 10(7): 1833. DOI: 10.3390/cells10071833.
- [68] ULUG E, NERGIZ-UNAL R. Dietary fatty acids and CD36-mediated cholesterol homeostasis: potential mechanisms [J]. Nutrition Research Reviews, 2021, 34(1): 64-77. DOI: 10.1017/S0954422420000128.
- [69] WANG J, LI Y. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions [J]. Theranostics, 2019, 9(17): 4893-4908. DOI: 10.7150/thno.36037.
- [70] LUO Xiaqing, ZHENG Enze, WEI Li, et al. The fatty acid receptor CD36 promotes HCC progression through activating Src/PI3K/AKT axis-dependent aerobic glycolysis [J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(4): 328. DOI: 10.1038/s41419-021-03596-w.
- [71] MWAIKAMBO B R, YANG C, CHEMTOB S, et al. Hypoxia up-regulates CD36 expression and function via hypoxia-inducible factor-1-and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanisms [J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(39): 26695-26707. DOI: 10.1074/jbc.M109.033480.
- [72] LI B, XIA L, LIU J, et al. miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 494(1-2): 384-389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.150.