

CD36: 生物学功能、作用机理及其相关的人类疾病

谢秀龙^{1,2,3} 牛振岚³ 杨毅^{1,2,3*}

(¹江西中医药大学, 南昌 330004; ²长三角药物高等研究院, 南通 226133;

³百奥赛图(北京)医药科技股份有限公司, 北京 102609)

摘要 白细胞分化抗原36(CD36)是一类广泛表达于多种免疫和非免疫细胞细胞表面的2型清道夫受体。CD36与不同的配体结合而介导不同的生物学功能,从而参与了癌症、代谢性炎症综合征及心血管等多种疾病的病理过程。该文对CD36基因、蛋白CD36结构和表达以及CD36蛋白与不同配体介导的生物学功能进行了分析,回顾并总结了CD36在各类疾病中的最新研究进展,对CD36药物的研究现状进行了汇总,以期推动CD36抗体药物的研发。

关键词 白细胞分化抗原36; 癌症; 代谢性炎症综合征; 心血管疾病; 抗体药物

CD36: Biological Functions, Mechanism of Action and ITs Associated Human Diseases

XIE Xiulong^{1,2,3}, NIU Zhenlan³, YANG Yi^{1,2,3*}

(¹Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; ²Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Nantong 226133, China; ³Beijing Biocytogen, Beijing 102609, China)

Abstract CD36 (cluster of differentiation 36) is a type 2 scavenger receptor widely expressed on the cell surface of a variety of immune and non-immune cells. CD36 binds to different ligands and mediates a variety of biological functions, thus participating in the pathological process of various diseases such as cancer, metabolic inflammatory syndrome and cardiovascular diseases. This review summarizes the gene *CD36*, CD36 protein structure and expression, and CD36 protein biological functions mediated by different ligands as well as recent findings that concern CD36, its ligands, its signaling properties, and its role in diseases, discuss the potential clinical applications of targeting the CD36 pathway for various diseases as previously mentioned. Furthermore, this review provides an overview of CD36 translational researches to promote the development of CD36 antibody drugs.

Keywords CD36; Cancer; metabolic inflammatory syndrome; cardiovascular disease; antibody drugs

庞大的清道夫受体家族成员根据不同的结构被分为12类(class A~L), 白细胞分化抗原36(cluster of differentiation 36, CD36)属于class B类清道夫受体成员,并被命名为清道夫受体B类成员3(scavenger receptor class B member 3, SCARB3)^[1]。CD36于1989年首次从血小板中分离并被鉴定为血小板糖

蛋白4(glycoprotein 4, GP4),之后又被称为脂肪酸转位酶(FA translocase, FAT)、糖蛋白88^[2-3]。自CD36被发现之后,越来越多的研究表明该蛋白受体在癌症、代谢性炎症综合征(metabolic inflammatory syndrome, MIS)及心血管等多种疾病中发挥着重要的作用,其已成为治疗以上疾病的重要靶点^[4]。

收稿日期: 2022-08-23

接受日期: 2022-09-29

山东省抗体药物创新创业共同体重大科技项目(批准号: 2021CXCYGTT16)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15618011978, E-mail: benny.yang@bbctg.com.cn

Received: August 23, 2022

Accepted: September 29, 2022

This work was supported by Shandong Province Antibody Drug Innovation and Entrepreneurship Community Major Science and Technology Project (Grant No.2021CXCYGTT16)

*Corresponding author. Tel: +86-15618011978, E-mail: benny.yang@bbctg.com.cn

1 CD36的生物学

1.1 CD36的结构

人的CD36位于染色体7q11上, 跨度约77.1 Kb, 15个外显子, 24个转录本, 只有18个转录本翻译成蛋白形式, 经典转录本对应的蛋白大小为472个氨基酸^[5-6]。带有胞外环的二次跨膜蛋白CD36包括2个跨膜结构域、1个含有配体结合位点的大胞外域及N-端和C-端的2个短细胞质尾^[7]。N-端跨膜区内的模体负责CD36分子的二聚化, C末端短细胞质尾可与Src家族激酶(SRC-Family protein tyrosine kinase, SFK)结合而启动大多数CD36介导的信号转导^[8]。胞外结构域的稳定性与3对二硫键桥密切相关, 长胞外环形成的两个疏水口袋是CD36结合不同配体而发挥不同生物学功能的主要部位^[9]。入口1(entrance 1)的疏水口袋是配体的主要运输通道, 包括氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL)及晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)等^[7]。入口2(entrance 2)的疏水口袋在CD36的晶体结构研究中被认为可能为脂肪酸(fatty acid, FA)运输提供了通道^[10]。CD36与FA、血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)、Ox-LDL及感染疟原虫的红细胞表面黏附蛋白PIEMP1的主要结合位点分别是127—297位、93—120位(CLESH结构域)、157—171位及97—110位氨基酸^[8]。

1.2 CD36的表达及定位

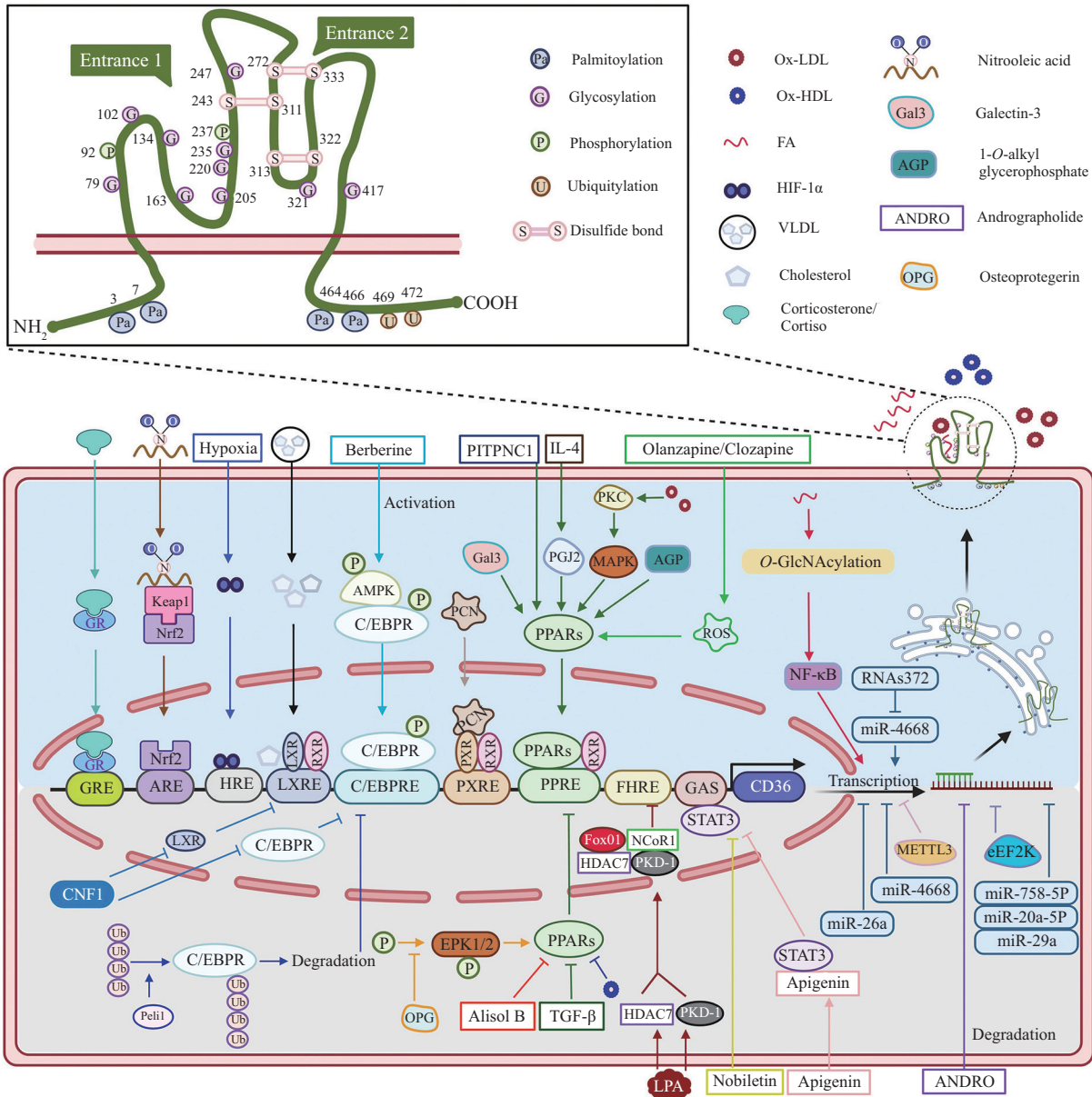
在正常人体中, CD36主要分布于脂肪、心肌、骨骼肌、乳房、结肠、十二指肠以及骨髓等组织中^[8]。已有研究发现, CD36在胃癌、肝细胞癌、宫颈癌及卵巢癌等肿瘤组织中高表达^[11]。CD36的表达不仅具有组织特异性, 也具有细胞特异性。正常人体中的CD36在多种免疫细胞和非免疫细胞表面表达, 免疫细胞主要包括巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、T细胞和B细胞亚群, 非免疫细胞主要包括血小板、未成熟红细胞、足细胞、骨骼肌细胞、脂肪细胞、心肌细胞(cardiac myocytes, cms)、内皮细胞(endothelial cells, ECs)和某些特殊上皮细胞^[7]。即使是在相同的组织中, 不同的细胞类型表达CD36也有所不同。例如在卵巢癌中, CD36在癌细胞表面的表达高于肿瘤基质组织的内皮细胞^[12]。虽然CD36的表达在不同组织和不同细胞中是不同的, 但其表达是可诱导的。例如正常肝脏肝细胞中低表达的CD36在脂质过量或核受体的激活下表达量会增加^[13]。

此外, CD36还可能存在于内体、内质网和线粒体中, 并可能通过囊泡转运在这些细胞器之间穿梭^[9]。循环CD36也被称为可溶性形式的CD36(sCD36), 已有研究发现, sCD36是一类与循环微粒有关的非蛋白水解产物, 并且在高脂血症条件下氧化磷脂会触发巨噬细胞、脂肪细胞、血小板及内皮细胞释放CD36, 但具体释放机制还需进一步研究^[14-15]。

1.3 CD36的表达调控和翻译后修饰

CD36表达调控有多种形式。多种转录因子及其配体参与CD36表达调控, 包括过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators activate receptors, PPARs)、CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein, C/EBP)、肝X受体(liver X receptor, LXR)、孕烷X受体(pregnanane X receptor, PXR)及信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等^[16]。例如1-O-烷基甘油磷酸酯(1-O-alkyl glycerophosphate, AGP)及分泌型半乳糖凝集素-3(secretory Galectin-3, Gal3)等通过激活PPAR γ 上调CD36的表达, 而循环骨保护素(circulating osteoprotegerin, OPG)及氧化高密度脂蛋白(oxidized high-density lipoprotein, Ox-HDL)通过抑制PPAR γ 而下调CD36的表达^[5]。一些非编码RNA也参与了CD36的表达调控, 例如miR-4668和miR-26a可以结合到CD36的3'非编码区而抑制CD36的转录, miR-758-5P、miR-29a和miR-20a-5P可以结合到CD36的3'非翻译区而抑制CD36的翻译^[5,17-18]。一些小分子药及中药材中分离的活性分子也会影响CD36的表达调控, 例如小檗碱(Berberine)和非典型抗精神病药物等上调CD36的表达, 而泽泻中分离的天然化合物Alisol B及他汀类药物等下调CD36的表达^[5,19]。此外, 研究还发现FA、皮质酮/皮质醇、硝基油酸、甲基转移酶METTL3及细胞毒性坏死因子1(cytotoxic necrotizing factor 1, CNF1)等通过不同的机制参与CD36的表达调控^[5]。CD36的表达调控已根据文献[5]做适当修改并归纳在图1。

成熟过程中的CD36在内质网中被翻译后修饰, 这些修饰调节CD36的稳定性、蛋白质折叠和易位而影响CD36与不同配体介导的生物学功能。长胞外环上10个潜在的糖基化位点促进CD36在细胞膜上的表达, 而不影响CD36与配体的结合; 2个磷酸化位点(Thr92和Ser237)调节CD36与细胞外配体的结合; 4个乙酰化位点(Lys52、Lys166、Lys231和Lys403)



图上半部分为表达的正调控(蓝色背景), 下半部分为表达的负调控(灰色背景)。

The upper part of the figure shows the positive regulation of CD36 expression (blue background), while the lower part of the figure shows the negative regulation of CD36 expression.

图1 CD36蛋白结构、表达调控及翻译后修饰(根据参考文献[5]修改)

Fig.1 Protein structure, expression regulation and posttranslational modification of CD36 (modified from reference [5])

对CD36生物学功能影响还需要深入研究^[6,9]。胞内结构域N末端和C末端的4个棕榈酰化位点(Cys3、Cys7、Cys464和Cys466)影响CD36质膜易位和FA摄取活动^[20-21]; 2个泛素化位点(Lys469和Lys472)影响总CD36表达水平, 但不影响CD36的分布^[6]。

2 CD36与不同配体介导的生物学功能

CD36介导的生物学功能多样性取决于和不同配体的结合。CD36作为FAT可以吸收多种脂质分子, 包

括FAs、髓鞘碎片、Ox-LDL、Ox-HDL、阴离子磷脂及氧化磷脂(oxidized phospholipids, Ox-PLs)^[5]。CD36作为模式识别受体可识别葡萄球菌和分枝杆菌的细胞壁特定脂质和脂蛋白、凋亡细胞及感染疟原虫的红细胞表面黏附蛋白PfEMP1等损伤/病原相关分子模式(damage-associated molecular pattern/pathogen-associated molecular pattern, DAMP/PAMP)而参与先天免疫反应^[22-24]。CD36作为清道夫受体可识别内源性配体, 如TSP-1、淀粉样蛋白、AGEs及晚期

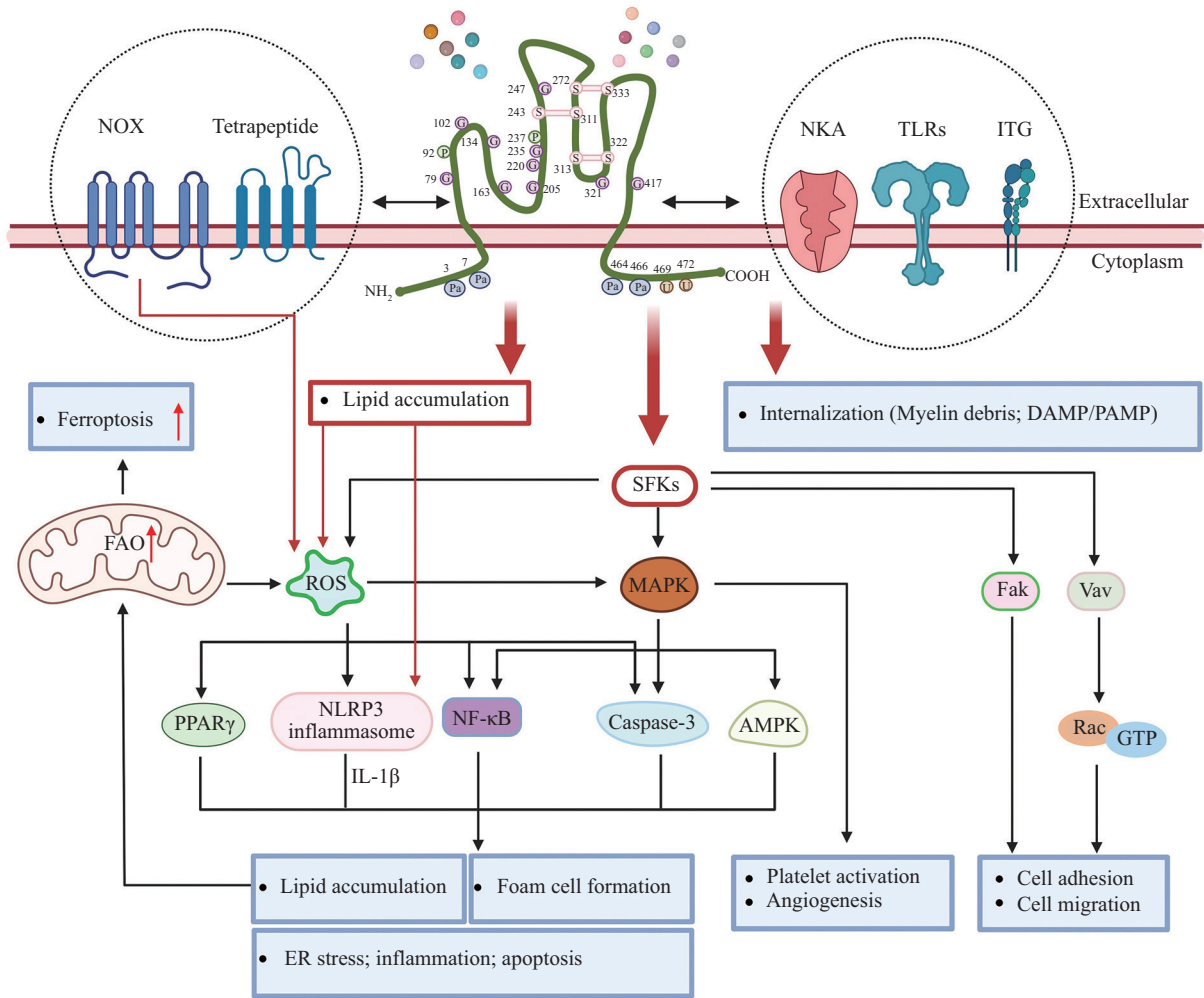


图2 CD36与其配体的相互作用触发细胞内信号级联(根据参考文献[22]修改)

Fig.2 The interaction of CD36 with its ligand triggers an intracellular signaling cascade (modified from reference [22])

氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPPs)等^[5]。CD36与不同配体结合后会触发细胞内信号级联反应, 激活的SFK将细胞内信号传到各种下游效应器(丝裂原活化蛋白激酶、AMP依赖的蛋白激酶及Vav家族蛋白等), 最终导致细胞内脂质积累与各种细胞反应(炎症、凋亡及迁移等)^[5,9,22]。此外, CD36作为清道夫受体还可以与膜表面的其他跨膜蛋白(如NKA、TLRs、整合素1,2,5及四肽CD9、CD81)结合形成不同的信号复合物, 然后共同介导配体的结合及信号转导^[4]。具体信号转导级联反应根据文献^[22]做适当修改并已归纳在图2中。

3 CD36在不同疾病中的作用及机制

CD36作为FAT影响细胞的脂质代谢, 作为模式识别受体参与细胞外信号的转导。CD36缺乏的患者表现出心脏、肌肉和脂肪组织中的FA摄取显著

减少^[20]。相反, 细胞表面CD36的表达上调引起的细胞脂质代谢异常会进一步导致疾病的发生。CD36已被证明在肿瘤、MIS及心血管疾病中发挥重要作用。

3.1 CD36与肿瘤

在动物模型中, 接种了B16黑色素瘤细胞和MC38结肠癌细胞的CD36^{-/-}小鼠比CD36^{+/+}对照小鼠的肿瘤生长更慢, 小鼠存活时间更长, CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)的脂质过氧化水平更低, 抗肿瘤能力更强^[25-26]。在临床上, 宫颈癌、胃癌、肝细胞癌及卵巢癌等中CD36的表达量与肿瘤进展及预后较差呈正相关, 这些肿瘤细胞通过上调CD36的表达去满足自身增殖和发育的能量需求^[11]。已有研究发现, CD36通过多种分子机制参与肿瘤生长、肿瘤免疫、转移侵袭及耐药。在宫颈癌中, 高橄榄油中的脂质油酸通过CD36

依赖的方式诱导 Src 激酶及下游 ERK1/2 通路的激活, 从而促进 HeLa 细胞的增殖和迁移^[27]。在胃癌中, CD36 将棕榈酸转运入胃癌细胞后通过 AKT/GSK-3 β / β -catenin 通路促进 β -catenin 进入细胞核, 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭^[28]。胃癌细胞对 FA 的高摄取上调 *O*-乙酰氨基葡萄糖修饰 (*O*-GlcNAcylation), 而 *O*-GlcNAcylation 反过来又通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路促进 CD36 的转录, 两者最终形成促进胃癌转移的恶性循环^[29]。在肝细胞癌中, CD36 的表达及游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平升高与诱导肝细胞癌的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 密切相关, 抑制 CD36 可以明显抑制 FFA 诱导肝癌细胞的 EMT, 而且 FFA 可能通过 Wnt 和 TGF- β 信号通路参与肝癌细胞的 EMT^[30]。CD36 还可通过激活 Src/PI3K/AKT 信号通路诱导 mTOR 介导的致癌糖酵解, 从而促进肝细胞癌的生长和转移^[31]。在卵巢癌中, 大网膜脂肪细胞诱导癌细胞表面的 CD36 上调后增加 FA 的吸收, 从而促进卵巢癌的进展和转移^[12]。在乳腺癌中, HER2 阳性乳腺肿瘤细胞需要 CD36 介导的 FA 摄取才能获得对 HER2 抑制剂的耐药性^[32]。最近在对 180 名 HER2 阳性乳腺癌患者开展的以曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗中发现 CD36 的高表达预示着更差的治疗效果^[33]。在未来的研究中, 阻断肿瘤细胞表面 CD36 与脂质的相互作用可能是 CD36 在肿瘤治疗中可以考虑的策略。

CD36 作为 FAT 也调控肿瘤组织其他细胞包括肿瘤浸润免疫细胞、肿瘤基质细胞的代谢表型。例如肿瘤微环境会对浸润的免疫细胞施加多种类型的代谢压力 (包括酸中毒、缺氧和营养缺乏), CD36 表达上调有助于浸润的 Treg 细胞适应肿瘤微环境, 从而更好地发挥抗肿瘤的免疫抑制作用, 同时也会使肿瘤浸润的 CD8⁺ T 细胞由于脂质积累而诱导脂质过氧化和铁死亡而影响 CD8⁺ T 细胞发挥抗肿瘤能力^[25,34]。移植了 YUMM1.7 黑色素瘤细胞和 B16 黑色素瘤的 Treg 细胞特异性 CD36 敲除小鼠比野生型小鼠的肿瘤生长更慢, 肿瘤浸润性 Treg 细胞脂质摄取和含量降低, CD8⁺ TILs/Treg 细胞比例更高, 抗肿瘤效应细胞因子更多, 免疫抑制更弱^[34]。肿瘤相关巨噬细胞介导的 Ox-LDL 内化会触发无菌性炎症^[35], 炎症进一步引发肿瘤细胞的发生、增殖、侵袭和转移。肿瘤组织中血管的形成和延伸能满足其对营养和氧气的高需求

而有助于肿瘤的发生、发展和转移, TSP-1 与肿瘤相关内皮细胞上的 CD36 结合后通过激活的蛋白酪氨酸激酶 P59^{lyn} 刺激半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 表达增加而导致细胞凋亡, 同时通过抑制 VEGF 信号抗血管生成^[5]。因此, 靶向 CD36 抑制 Treg 细胞的代谢适应性及恢复肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤能力是 CD36 在肿瘤治疗中潜在的治疗方向, 但是还需要进一步探索 CD36 在肿瘤基质细胞中的作用。

3.2 CD36 与 MIS

由于非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 及肥胖常常聚集、同存或并发, 因此将伴有 2 个或 2 个以上上述 4 个代谢性疾病的患者诊断为 MIS^[36]。MIS 的发生与代谢紊乱及代谢产物诱发的代谢性炎症有关。CD36 作为 FAT 通过炎症调控、内质网应激、巨噬细胞表型转化以及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等途径参与代谢性炎症疾病的病理过程。

3.2.1 CD36 与 NAFLD NAFLD 是一种从非酒精性脂肪性肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 到非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 的潜在进行性肝病, 主要特征是甘油三酯 (triglyceride, TG) 在肝细胞中的过度积累, 并且糖尿病与 NAFLD 的进展有最明显的生物学联系, 高达 75% 的 2 型糖尿病患者有 NAFLD^[37]。NASH 是由脂毒性引发的损伤和修复反应的总和, 炎症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗及脂质稳态改变都可诱导脂肪肝细胞代谢应激、氧化应激和内质网相关应激的发生 (即脂毒性)^[38]。肝细胞特异性 CD36 敲除小鼠表现出高脂饮食诱导的肝脂肪变性和胰岛素抵抗减弱^[39]。临床上经活检证实的 NASH 患者的肝细胞膜 CD36 表达量明显高于正常肝脏及单纯性脂肪变性患者, 肝脏 CD36 表达量增加与 NASH 患者的胰岛素抵抗、高胰岛素血症和脂肪变性增加显著相关^[39-40]。由于 CD36 能通过动态棕榈酰化调节内吞作用而促进脂肪酸摄取^[20], 已有研究发现抑制 CD36 的棕榈酰化不仅可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路改善细胞内脂质积聚, 还可以通过抑制 JNK 信号通路抑制炎症反应, 从而防止小鼠发生 NASH^[40]。肝细胞中积累的 TG 来源包括从头脂肪生成 (*de novo* lipogenesis, DNL)、血浆 FFA 的酯化或膳食脂肪酸摄入^[41], 最近的研究发现

肝细胞内CD36被胰岛素激活后能与胰岛素诱导基因2(insulin-induced gene-2, INSIG2)形成复合物,从而破坏了SCAP(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)和INSIG2之间的相互作用,最终促进了胰岛素诱导的DNL^[39]。CD36在NAFLD病理过程中发挥的重要作用表明CD36可能是NAFLD治疗一个有希望的靶点,但是还需要深入研究。

3.2.2 CD36与T2DM T2DM是一种以胰岛β细胞分泌胰岛素不足、组织IR和胰岛素代偿性分泌反应不足为特征的代谢性疾病,肥胖是T2DM最高的危险因素^[42]。已有研究显示,葡萄糖刺激T2DM患者引起的胰岛素分泌量比ND(非T2DM)患者更少,T2DM肥胖患者胰岛中CD36的表达显著高于ND(非T2DM)肥胖患者,进一步研究发现CD36的过表达导致胰岛素分泌减少^[43]。营养过剩使得血液中葡萄糖和FFA水平升高,从而导致胰岛β细胞和胰岛素敏感组织产生代谢应激、氧化应激和内质网应激,最终诱导胰岛β细胞功能障碍和组织特异性IR^[44]。CD36主要通过介导糖脂毒性、氧化脂蛋白和淀粉样蛋白的摄取导致胰岛β细胞功能障碍^[45]。高糖条件能激活Rac1-NADPH氧化酶复合物,然后上调胰岛β细胞CD36的质膜转运及ROS水平^[46]。CD36的表达上调增加胰岛β细胞的FFA的摄取而引起细胞脂毒性的发生,高水平的ROS引起线粒体功能障碍而促进胰岛β细胞凋亡。Ox-LDL通过激活内质网应激及氧化应激导致β细胞功能障碍和死亡,胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)通过复杂的级联反应参与β细胞的凋亡^[45]。CD36主要通过改变脂质代谢参与组织IR。脂肪组织的CD36与Ox-LDL结合后导致胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)磷酸化,从而破坏脂肪细胞的胰岛素信号^[47]。血浆中升高的FFA诱导肝脏、肌肉和心脏等脏器CD36表达上调,从而导致这些脏器脂质积累,最终引发脂毒性和胰岛素抵抗^[47-48]。CD36引起的β细胞功能障碍及组织特异性IR是T2DM的一个病因,暗示着CD36在T2DM发挥着关键作用。

3.2.3 CD36与AS AS是动脉壁进行性慢性炎症,表现为泡沫细胞积聚、巨噬细胞滞留在斑块中以及血栓形成^[49]。AS在糖尿病患者中发生的风险和发生率均增加,葡萄糖通过提高CD36 mRNA的翻译效率上调巨噬细胞CD36的表达^[50]。临床研究发现,CD36在人颈动脉粥样硬化组织的巨噬细胞中表达显著增加,

尤其是在晚期AS中^[51]。CD36介导的细胞骨架调节诱导巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块中滞留^[22]。AS中泡沫细胞形成与巨噬细胞摄入过度的Ox-LDL和胆固醇酯有关^[6]。AGEs通过促进CD36介导的Ox-LDL摄取而加速巨噬细胞向泡沫细胞的转换^[52]。CD36/Ox-LDL信号通路使巨噬细胞线粒体氧化磷酸化转变为糖酵解,并诱导线粒体ROS促进NF-κB的激活和促炎因子的生成,从而驱动巨噬细胞的炎症反应^[53]。分泌的促炎因子还会在动脉内膜中招募免疫细胞浸润^[54],从而引发动脉炎症导致动脉狭窄。Tsp-1通过与CD36和TLR4的共同作用介导巨噬细胞的活化和TNF-α的产生^[55]。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)通过TLR2、TLR4和CD36等受体参与巨噬细胞介导的炎症反应^[56]。血小板参与动脉粥样硬化斑块的形成和扩展,并在动脉粥样硬化斑块破裂后促进血栓形成^[57]。CD36/Ox-LDL信号通路促进血小板活化,然后进一步释放促进动脉粥样硬化的趋化因子,同时抑制内皮细胞的再生^[58-59]。由于持续的慢性炎症、泡沫细胞和血栓形成等AS相关病理特征都与CD36介导的脂质转运有关,因此通过靶向CD36影响巨噬细胞和血小板的脂质代谢可能是治疗AS重要的方向。

3.3 CD36与心血管疾病

CD36分布的组织特异性和细胞特异性是CD36参与各种心血管疾病的基础。

除了AS外,CD36还积极参与糖尿病心肌炎(diabetic cardiomyopathy, DCM)、心肌肥大及心脏缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)等心血管疾病的病理过程。CD36是治疗心血管疾病的一个理想靶点^[6,60]。

3.3.1 CD36与DCM DCM是糖尿病最主要的心血管并发症,初始病因包括高血糖、高血脂、全身胰岛素抵抗及心肌胰岛素信号受损^[7,47]。CMs特异性CD36敲除小鼠表现出心脏的FA摄取及心肌内TG含量的显著降低^[61]。高血糖、高胰岛素血症和高脂血症上调DCM患者CMs的CD36表达^[6],例如糖尿病早期患者的高胰岛素水平上调CD36在CMs中的表达和质膜转运,糖尿病晚期患者可能出现的高血糖和高脂血症进一步促进CD36在CMs中的表达和质膜转运^[62];高脂血症条件下FFA通过激活CMs中的PPARα而增强CD36的转录能力,同时导致CMs的v-ATP酶分解而增强CD36的质膜转运能力^[67]。过表

达的CD36增加CMs的LCFA摄取,这将导致细胞内脂质的积累而引起脂毒性和胰岛素抵抗,同时LCFA的 β 氧化产生的大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)会进一步诱发炎症的发生^[6]。还有研究表明,脂质的积累会打破CMs的脂肪酸-葡萄糖平衡,引起心脏代谢异常^[7],而CD36作为FAT在CMs中如何发挥作用有待进一步探究。

3.3.2 CD36与心肌肥大 心肌肥大是指心脏为减少心室壁对各种刺激的压力而形成的生理性或病理性心脏体积增大^[63]。心肌肥大发展取决于上游刺激的性质和信号机制,例如生理性心肌肥大诱因包括怀孕和耐力训练,病理性心肌肥大诱因包括压力超负荷、容量超负荷、心肌缺氧及遗传突变^[63]。已有研究发现,CD36蛋白的缺失和易位参与了遗传性心肌肥大的发病过程^[64]。由于心肌代谢改变引起的能量产生减少和氧化应激增加直接诱导病理性肥大的发展,心肌能量供应表现为糖酵解供能增加,脂肪酸氧化供能减少^[63]。压力超负荷和心肌缺氧降低心脏CD36的表达及脂解酶活性,这虽然可以减少CD36通过脂质积累引起的脂毒性,但代谢改变引起的心脏能量供应不足促进了病理性心肌肥大的发展^[6]。相反运动训练显著上调心脏CD36的表达及脂解酶和脂肪合成酶的活性,这避免了CD36介导的脂质积累引起的脂毒性,同时又保证了生理性心肌肥大的能量供应^[6]。无论是生理或病理性的心肌肥大都与CD36介导的心脏代谢改变有关。

3.3.3 CD36与心脏I/R 心脏I/R是指心脏血流由中断到恢复的过程,氧气和营养供应改变会引起代谢变化和组织损伤。缺血期间CMs的CD36膜分布减少而避免了有毒脂质在细胞内的积累,同时葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)的膜分布增加使得葡萄糖的厌氧糖酵解增强,这不仅为缺血期的CMs提供能量,同时引起的细胞质质子积累又进一步减少了CD36的质膜转运^[6,65]。再灌注期间,CMs的CD36膜分布仍处于低水平,这同样避免了有毒脂质在细胞内的积累,但此时氧气和营养供应的恢复使得脂肪酸氧化正常化和糖酵解减少,摄取的葡萄糖用于恢复糖原储存^[6,65]。此外,在经历缺血后再灌注的小鼠中发现心脏CD36特异性消除小鼠相比于对照组的心脏功能恢复明显改善,这种改善可能是与心脏代谢效率的提高及缺血前后糖酵解改变导致的质子水平减少有关^[61]。I/R期间CMs的CD36

和GLUT4的膜差异易位协调心脏底物的代谢变化,这种协调避免了心脏功能的损伤。

3.4 CD36与其他疾病

CD36在人体中有广泛的组织分布和细胞分布,除了参与肿瘤、MIS及心血管疾病的病理过程外,已有研究表明,CD36还在慢性肾病、眼部疾病、慢性神经退行性疾病及疟疾的病理过程中发挥重要的作用。

CD36在肾细胞、足细胞、系膜细胞、近端和远端肾小管上皮细胞、微血管内皮细胞和间质巨噬细胞等肾脏组织细胞中表达^[9,47]。这些细胞上的CD36与不同的配体介导不同的生物学功能,进而导致相关细胞(足细胞、系膜细胞和肾小管细胞)凋亡、肾小球硬化及肾间质纤维化。例如在糖尿病肾病患者中,Ox-HDL通过CD36诱导系膜细胞的炎症反应和凋亡^[9];CD36表达上调引起的脂质积累诱导足细胞和肾小管细胞凋亡^[9,66];脂质和蛋白质氧化的产物(Ox-HDL、Ox-LDL、AOPPs及AGEs)通过CD36介导肾小管细胞凋亡或间质纤维化^[9,47,67]。此外,肾脏损伤过程中表达增强的TSP-1通过CD36介导肾小管上皮细胞和足细胞的凋亡^[9]。肾间质巨噬细胞通过CD36内吞肾间质中积累的Ox-LDL而促进炎症反应和肾间质纤维化^[9]。此外,最近的研究还表明CD36通过抑制线粒体脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)并刺激线粒体ROS的产生,从而促进糖尿病肾脏肾小管上皮细胞中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的活化^[68]。CD36通过介导肾脏脂质沉积、脂质过氧化及肾脏细胞对多种物质的内吞,促进慢性肾病的进展,CD36可能是慢性肾病未来治疗的靶点。

CD36在周细胞、内皮细胞、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞和浸润的单核吞噬细胞等视网膜细胞中表达^[69]。研究表明,CD36参与了年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等眼部疾病的病理过程。AMD分为萎缩型和新生血管型,早期共同特征是布鲁赫膜(bruch's membrane, BM)中RPE存在沉积物。RPE细胞上CD36对Ox-LDL摄取不足可能导致年龄相关的BM增厚,而CD36激动剂能显著减缓高脂肪和高胆

固醇喂养的ApoE^{-/-}小鼠的BM增厚^[70]。CD36通过介导视网膜的微血管和RPE细胞损伤而参与DR的病理过程^[47]。视网膜的微血管损伤与CD36介导的Ox-LDL摄取及Ox-LDL免疫复合物对周细胞的促炎和促凋亡有关, RPE细胞损伤与CD36通过视网膜浸润的单核吞噬细胞和Ox-LDL介导的视网膜炎症有关^[47]。CX3CR1的缺失会触发与年龄相关的视网膜炎, 最近研究发现CX3CR1^{-/-}小鼠在敲除CD36后能抑制年龄相关的视网膜炎发生^[69]。此外, 内皮细胞上的CD36通过与TSP-2介导的抗血管生成作用阻止晚期视网膜病变的新生血管生成^[47]。

慢性神经退行性疾病的病理标志包括脱髓鞘和髓鞘吞噬细胞^[71]。研究发现, CD36参与髓鞘吞噬细胞清除髓鞘碎片的过程, 并且通过CD36-核因子红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路控制吞噬细胞的髓鞘内化。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病理特征包括β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)的沉积、神经原纤维缠结和神经炎症, CD36在神经元、小胶质细胞(大脑常驻吞噬细胞)、星形胶质细胞等脑组织细胞中表达^[72]。研究发现, CD36参与AD早期的小胶质细胞募集、激活和Aβ吞噬作用, Aβ通过与氧化脂蛋白(如Ox-LDL)、脂质过氧化产物竞争性

结合CD36而使得后者在AD患者体内积累^[72]。

4 CD36靶点在研药物

CD36的小分子药物占CD36在研药物的主要部分, 主要包括CD36受体拮抗剂和CD36配体。CD36受体拮抗剂在结合CD36后能阻断细胞的信号转导, CD36配体能竞争性结合CD36而抑制CD36与致病配体的结合。CD36的小分子药物适应症以丙肝(hepatitis C, HCV)、MIS及心血管疾病为主, 药物研究进展大多处于生物测试阶段, 少数几个进入临床前阶段。

CD36大分子药物以TSP-1类似物及鼠单克隆抗体为主, 适应症主要为肿瘤, 药物大多处于临床前和生物测试阶段, 但有1个TSP-1类似物ABT-510已完成临床II期, 1个CD36受体拮抗剂FX-5A和1个TSP-1类似物CVX-045处于临床I期。在肿瘤治疗中, CD36抗体通过干扰CD36介导的脂质摄取而抑制肿瘤的生长和转移^[28,34]。有研究表明, PD-1单抗能增强CD36抗体TR9的抗肿瘤反应^[34], 而且将CD36^{-/-}CD8⁺ T细胞过继移植到荷瘤小鼠的同时给药PD-1单抗能提高两者单用的抗肿瘤疗效^[25]。因此, 靶向CD36可能是提高基于化疗或免疫疗法抗肿瘤疗效的有效策略。表1总结了处于临床及临床前阶段的CD36在研药物。

表1 CD36的靶向药(临床及临床前阶段)

Table 1 Drugs targeting CD36 (clinical and preclinical phases)

编号	类别	最高阶段	适应症	参考文献
Code name	Product category	Highest phase	Condition	References
ABT-510	TSP-1 mimetic	Phase II	Cancer	[73]
CVX-045	TSP-1 mimetic	Phase I	Cancer	[74]
FX-5A	Apolipoprotein A-I mimetic peptides and peptide analogs	Phase I	Asthma, AS, cardiovascular disorders	[75]
MPE-003, MPE-298, DBG-178	GHRP derivative or analogue	Preclinical	AS, AMD	[76-77]
SSO	Sulfo-N-succinimide oleate	Preclinical	Cardiovascular disorders; HCV	[78]
ELK-SAHPs	Apolipoprotein	Preclinical	Acute lung injury	[79]
ABT-526, ABT-898, CVX-022, 3TSR	TSP-1 mimetic	Preclinical	Cancer	[80-83]
deg-32-106	Murine monoclonal antibodies	Preclinical	Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia	[84]
Unknown	Human monoclonal antibodies	Preclinical	HCV	[85]

GHRP: 生长激素释放肽。

GHRP: growth hormone releasing peptide.

5 总结与展望

CD36表达的细胞特异性和组织特异性是CD36导致不同细胞和不同组织代谢异常的基础。CD36的表达调控与环境刺激、一些转录因子及翻译后修饰有关。CD36的上调或下调往往是引起细胞代谢异常的直接原因,从而进一步引起相应组织的病理改变。在肿瘤组织中,脂肪酸和Ox-LDL能上调CD36的表达并进一步激活致癌信号。在MIS中,高血糖、高血脂及高胰岛素血症等环境刺激上调不同组织CD36的表达而诱发代谢性炎症,这也是NAFLD、T2DM、AS及肥胖常常聚集、同存或并发的原因。在心血管疾病中,高血糖、高血脂及高胰岛素血症等环境刺激引起心肌和血管CD36表达上调,并且打破心脏的葡萄糖-脂质代谢平衡,从而诱发心脏及血管的病理改变。总之,CD36的表达分布及调控是肿瘤、MIS及心血管等疾病的发病基础,CD36是治疗这些疾病的潜在靶点。

针对CD36的转录、翻译后修饰及质膜转运等表达调控已被认为是肥胖引起的心脏功能障碍、DCM、心脏肥大和衰竭及I/R等心脏代谢疾病治疗的一个方向^[60];同时也是MIS、肿瘤及其他CD36表达异常疾病的可能治疗策略。在CD36介导的从胞外到胞内的信号转导中,SFK及各种下游效应器(MAPK、AMPK及Vav家族蛋白等)在脂质积累和引起各种细胞反应中发挥着重要的作用。因此,通过影响CD36介导的信号转导而避免相应的细胞反应发生是肿瘤、MIS及心血管等疾病治疗的另一个研究方向。此外,通过靶向CD36来提高基于化疗和免疫治疗抗肿瘤疗效的策略可能也是提高MIS及心血管等疾病常规治疗疗效的一个方向,但目前未看到相关研究。相信随着对CD36在不同疾病中分子机制的深入研究,靶向CD36有可能会成为未来治疗上述疾病的重要方法。

参考文献 (References)

- [1] ALQURAINI A, EL KHOURY J. Scavenger receptors [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(14): R790-5.
- [2] TANDON N N, KRALISZ U, JAMIESON G A. Identification of glycoprotein IV (CD36) as a primary receptor for platelet-collagen adhesion [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(13): 7576-83.
- [3] ENCIU A M, RADU E, POPESCU I D, et al. Targeting CD36 as biomarker for metastasis prognostic: how far from translation into clinical practice [J]? *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7801202.
- [4] CHEN Y, ZHANG J, CUI W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(6): e20211314.
- [5] WANG J, LI Y. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions [J]. *Theranostics*, 2019, 9(17): 4893-908.
- [6] SHU H, PENG Y, HANG W, et al. The role of CD36 in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 115-29.
- [7] ZHANG X, FAN J, LI H, et al. CD36 signaling in diabetic cardiomyopathy [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(3): 826-40.
- [8] PEPINO M Y, 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.
- [9] YANG X, OKAMURA D M, LU X, et al. CD36 in chronic kidney disease: novel insights and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(12): 769-81.
- [10] 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(7478): 172-6.
- [11] RUAN C, MENG Y, SONG H. CD36: an emerging therapeutic target for cancer and its molecular mechanisms [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(7): 1551-8.
- [12] LADANYI A, MUKHERJEE A, KENNY H A, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2285-301.
- [13] INOUE M, OHTAKE T, MOTOMURA W, et al. Increased expression of PPAR γ in high fat diet-induced liver steatosis in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(1): 215-22.
- [14] ALKHATATBEH M J, MHAIDAT N M, ENJETI A K, 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): 844-51.
- [15] BISWAS S, GAO D, ALTEMUS J B, et al. Circulating CD36 is increased in hyperlipidemic mice: cellular sources and triggers of release [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 168: 180-8.
- [16] ZHOU J, FEBBRAIO M, WADA T, et al. Hepatic fatty acid transporter CD36 is a common target of LXR, PXR, and PPAR γ in promoting steatosis [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 556-67.
- [17] WANG X, MA Y, YANG L Y, et al. MicroRNA-20a-5p ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting the expression of CD36 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 596329.
- [18] LIN H Y, WANG F S, YANG Y L, et al. MicroRNA-29a suppresses CD36 to ameliorate high fat diet-induced steatohepatitis and liver fibrosis in mice [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1298.
- [19] ZHAO Z, DENG Z T, HUANG S, et al. Alisol B alleviates hepatocyte lipid accumulation and lipotoxicity via regulating RAR α -PPAR γ -CD36 cascade and attenuates non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2411.
- [20] HAO J W, WANG J, GUO H, et al. CD36 facilitates fatty acid uptake by dynamic palmitoylation-regulated endocytosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4765.
- [21] WANG J, HAO J W, WANG X, et al. DHHC4 and DHHC5 facilitate fatty acid uptake by palmitoylating and targeting CD36 to the plasma membrane [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1): 209-21, e5.
- [22] CHEN Y, ZHANG J, CUI W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(6): e20211314.
- [23] GREENBERG M E, SUN M, ZHANG R, et al. Oxidized

- phosphatidylserine-CD36 interactions play an essential role in macrophage-dependent phagocytosis of apoptotic cells [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(12): 2613-25.
- [24] HOEBE K, GEORGEL P, RUTSCHMANN S, et al. CD36 is a sensor of diacylglycerides [J]. *Nature*, 2005, 433(7025): 523-7.
- [25] MA X, XIAO L, LIU L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8⁺ T cell effector function and impairs their antitumor ability [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 1001-12.e5.
- [26] XU S, CHAUDHARY O, RODRÍGUEZ-MORALES P, et al. Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors [J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1561-77.e7.
- [27] YANG P, SU C, LUO X, et al. Dietary oleic acid-induced CD36 promotes cervical cancer cell growth and metastasis via up-regulation Src/ERK pathway [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 76-85.
- [28] PAN J, FAN Z, WANG Z, et al. CD36 mediates palmitate acid-induced metastasis of gastric cancer via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 52.
- [29] JIANG M, WU N, XU B, et al. Fatty acid-induced CD36 expression via O-GlcNAcylation drives gastric cancer metastasis [J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5359-73.
- [30] NATH A, LI I, ROBERTS L R, et al. Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14752.
- [31] LUO X, ZHENG E, WEI L, et al. The fatty acid receptor CD36 promotes HCC progression through activating Src/PI3K/AKT axis-dependent aerobic glycolysis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 328.
- [32] 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 Rep*, 2019, 29(11): 3405-20.e5.
- [33] LIGORIO F, DI COSIMO S, VERDERIO P, et al. Predictive role of CD36 expression in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant trastuzumab [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(12): 1720-7.
- [34] WANG H, FRANCO F, TSUI Y C, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(3): 298-308.
- [35] SHEEDY F J, GREBE A, RAYNER K J, 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): 812-20.
- [36] RENMING H. Concept and clinical significance of metabolic inflammatory syndrome [J]. *Clinical Focus*, 2016, 31(9): 960-3.
- [37] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease-a global public health perspective [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 531-44.
- [38] DIEHL A M, DAY C. Cause, pathogenesis, and treatment of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2063-72.
- [39] ZENG H, QIN H, LIAO M, et al. CD36 promotes *de novo* lipogenesis in hepatocytes through INSIG2-dependent SREBP1 processing [J]. *Mol Metab*, 2022, 57: 101428.
- [40] ZHAO L, ZHANG C, LUO X, et al. CD36 palmitoylation disrupts free fatty acid metabolism and promotes tissue inflammation in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(3): 705-17.
- [41] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-22.
- [42] GALICIA-GARCIA U, BENITO-VICENTE A, JEBARI S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6275.
- [43] NAGAO M, ESGUERRA J L S, ASAI A, et al. Potential protection against type 2 diabetes in obesity through lower CD36 expression and improved exocytosis in β -cells [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6): 1193-205.
- [44] REHMAN K, AKASH M S. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked [J]? *J Biomed Sci*, 2016, 23(1): 87.
- [45] KARUNAKARAN U, ELUMALAI S, MOON J S, et al. CD36 signal transduction in metabolic diseases: novel insights and therapeutic targeting [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1833.
- [46] ELUMALAI S, KARUNAKARAN U, LEE I K, et al. Rac1-NADPH oxidase signaling promotes CD36 activation under glucotoxic conditions in pancreatic beta cells [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 126-34.
- [47] PUCHAŁOWICZ K, RAĆ M E. The multifunctionality of CD36 in diabetes mellitus and its complications-update in pathogenesis, treatment and monitoring [J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1877.
- [48] ZHU B, LI M Y, LIN Q, et al. Lipid oversupply induces CD36 sarcolemmal translocation via dual modulation of PKC ζ and TBC1D1: an early event prior to insulin resistance [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1332-54.
- [49] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [50] GRIFFIN E, RE A, HAMEL N, et al. A link between diabetes and atherosclerosis: glucose regulates expression of CD36 at the level of translation [J]. *Nat Med*, 2001, 7(7): 840-6.
- [51] ACKERS I, SZYMANSKI C, DUCKETT K J, et al. Blocking Wnt5a signaling decreases CD36 expression and foam cell formation in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2018, 34: 1-8.
- [52] YASHIMA H, TERASAKI M, SOTOKAWAUCHI A, et al. AGE-RAGE axis stimulates oxidized LDL uptake into macrophages through cyclin-dependent kinase 5-CD36 pathway via oxidative stress generation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9263.
- [53] CHEN Y, YANG M, HUANG W, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming by CD36 signaling drives macrophage inflammatory responses [J]. *Circ Res*, 2019, 125(12): 1087-102.
- [54] JIANG Y, WANG M, HUANG K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 121-6.
- [55] LI Y, QI X, TONG X, et al. Thrombospondin 1 activates the macrophage Toll-like receptor 4 pathway [J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(6): 506-12.
- [56] BARANOVA I N, BOCHAROV A V, VISHNYAKOVA T G, et al. CD36 is a novel serum amyloid A (SAA) receptor mediating SAA binding and SAA-induced signaling in human and rodent cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(11): 8492-506.
- [57] FUENTES Q E, FUENTES Q F, ANDRÉS V, et al. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis [J]. *Platelets*, 2013, 24(4): 255-62.

- [58] DAUB K, SEIZER P, STELLOS K, et al. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 146-56.
- [59] YANG M, SILVERSTEIN R L. CD36 signaling in vascular redox stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 159-71.
- [60] GLATZ J F C, 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.
- [61] NAGENDRAN J, PULINILKUNNIL T, KIENESBERGER P C, et al. Cardiomyocyte-specific ablation of CD36 improves post-ischemic functional recovery [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 63: 180-8.
- [62] ALONSO N, MOLINER P, MAURICIO D. Pathogenesis, clinical features and treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1067: 197-217.
- [63] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.
- [64] TANAKA T, SOHMIYA K, KAWAMURA K. Is CD36 deficiency an etiology of hereditary hypertrophic cardiomyopathy [J]? *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29(1): 121-7.
- [65] HEATHER L C, PATES K M, ATHERTON H J, et al. Differential translocation of the fatty acid transporter, FAT/CD36, and the glucose transporter, GLUT4, coordinates changes in cardiac substrate metabolism during ischemia and reperfusion [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(5): 1058-66.
- [66] ZHAO J, RUI H L, YANG M, et al. CD36-mediated lipid accumulation and activation of NLRP3 inflammasome lead to podocyte injury in obesity-related glomerulopathy [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 3172647.
- [67] LI X, ZHANG T, GENG J, et al. Advanced oxidation protein products promote lipotoxicity and tubulointerstitial fibrosis via CD36/ β -catenin pathway in diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(7): 521-38.
- [68] HOU Y, WANG Q, HAN B, et al. CD36 promotes NLRP3 inflammasome activation via the mtROS pathway in renal tubular epithelial cells of diabetic kidneys [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 523.
- [69] LAVALETTE S, CONART J B, TOUHAMI S, et al. CD36 deficiency inhibits retinal inflammation and retinal degeneration in Cx3cr1 knockout mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3032.
- [70] PICARD E, HOUSSEIER M, BUJOLD K, et al. CD36 plays an important role in the clearance of oxLDL and associated age-dependent sub-retinal deposits [J]. *Aging*, 2010, 2(12): 981-9.
- [71] GRAJCHEN E, WOUTERS E, VAN DE HATERD B, et al. CD36-mediated uptake of myelin debris by macrophages and microglia reduces neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 224.
- [72] DOENS D, FERNÁNDEZ P L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 48.
- [73] ISENBERG J S, YU C, ROBERTS D D. Differential effects of ABT-510 and a CD36-binding peptide derived from the type 1 repeats of thrombospondin-1 on fatty acid uptake, nitric oxide signaling, and caspase activation in vascular cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 875-82.
- [74] LI L, LEEDOM T A, DO J, et al. Antitumor efficacy of a thrombospondin 1 mimetic CovX-body [J]. *Transl Oncol*, 2011, 4(4): 249-57.
- [75] BOURDI M, AMAR M, REMALEY A T, et al. Intravenous toxicity and toxicokinetics of an HDL mimetic, Fx-5A peptide complex, in cynomolgus monkeys [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 100: 59-67.
- [76] HUY O, SYLVAIN C, WILLIAM L, et al. AZAPEPTIDES AS CD36 BINDING COMPOUNDS US, 154738 [P/OL]. 2008-12-24.
- [77] WILLIAM L, HUY O, ZHANG J I, et al. NOVEL CYCLIC PEPTIDES AND USES THEREOF: US, 000079 [P/OL]. 2018-01-04.
- [78] PENG Z G, CHENG J J, JIANG J D. Applications of a specific inhibitor of a hepatitis C virus auxiliary acceptor CD36 in preparation of medicines for preventing and treating hepatitis C virus infection: CN, 107041883 [P/OL]. 2017-08-15.
- [79] BOCHAROV A V, WU T, BARANOVA I N, et al. Synthetic amphipathic helical peptides targeting CD36 attenuate lipopolysaccharide-induced inflammation and acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2016, 197(2): 611-9.
- [80] JEANNE A, SCHNEIDER C, MARTINY L, et al. Original insights on thrombospondin-1-related antireceptor strategies in cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 252.
- [81] CORONELLA J, LI L, JOHNSON K, et al. Selective activity against proliferating tumor endothelial cells by CVX-22, a thrombospondin-1 mimetic CovX-body [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6): 2243-52.
- [82] REIHER F K, VOLPERT O V, JIMENEZ B, et al. Inhibition of tumor growth by systemic treatment with thrombospondin-1 peptide mimetics [J]. *Int J Cancer*, 2002, 98(5): 682-9.
- [83] CHOI S H, TAMURA K, KHAJURIA R K, et al. Antiangiogenic variant of TSP-1 targets tumor cells in glioblastomas [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(2): 235-43.
- [84] XU X, CHEN D, YE X, et al. Successful prenatal therapy for anti-CD36-mediated severe FNAIT by deglycosylated antibodies in a novel murine model [J]. *Blood*, 2021, 138(18): 1757-67.
- [85] RICCARDO C, ALESSANDRA L, ALFREDO N, et al. ANTI-GEN BINDING PROTEINS DIRECTED AGAINST SCAVENGER RECEPTOR B1 THAT INHIBIT HCV REPLICATION: US, 005465 [P/OL]. 2006-01-19.