

• 论著 •

CD36 和胞外信号调节激酶通路在脂多糖诱导炎症因子中的作用研究

秦园, 曹浚垣, 吴淑燕, 黄瑞

苏州大学基础医学与生物科学学院病原生物学系, 苏州 215123

摘要:本研究以鼠源巨噬细胞RAW264.7为模型,研究CD36和胞外信号调节激酶(ERK)通路对脂多糖(LPS)诱导巨噬细胞分泌炎症因子的影响。首先用100 ng/ml LPS刺激正常及小干扰RNA(siRNA)技术沉默CD36表达的巨噬细胞16 h,检测巨噬细胞的ERK活性及分泌炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和IL-10的水平;继而以20 nmol/L ERK抑制剂处理细胞,再用LPS刺激,检测以上各项指标的变化,进一步明确ERK通路与LPS诱导巨噬细胞分泌炎症因子的相关性。结果显示,经LPS刺激,巨噬细胞的ERK活性显著增强,分泌的促炎因子TNF- α 和IL-6显著增高,抑炎因子IL-10水平无明显变化;与CD36正常表达的巨噬细胞相比,CD36表达下降的巨噬细胞ERK活性及促炎因子TNF- α 、IL-6水平显著下降,抑炎因子IL-10显著增多。与未处理组相比,ERK抑制剂预处理的巨噬细胞中LPS诱导的ERK活性显著降低,促炎因子TNF- α 和IL-6水平降低,抑炎因子IL-10水平升高。结果提示,LPS能通过其受体—CD36,激活巨噬细胞内ERK活性,进而促进巨噬细胞促炎因子的分泌。

关键词:脂多糖;巨噬细胞;CD36;胞外信号调节激酶通路;炎症因子

Effects of CD36 and extracellular regulated kinase signaling pathway on inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide

QIN Yuan, CAO Jun-Yuan, WU Shu-Yan, HUANG Rui

Department of Microbiology, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract: The present paper aims to establish a RAW264.7 macrophage model to investigate the effects of CD36 and extracellular regulated kinase (ERK) signaling pathway on the secretion of inflammation-related cytokines induced by lipopolysaccharide (LPS). Firstly, the macrophages with or without CD36 knockdown were stimulated with 100 ng/ml LPS for 16 h. Then the activation of ERK and secretion of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and IL-10 were analyzed. Secondly, the cells were incubated with 20 nmol/L ERK inhibitor, and LPS was added for further stimulation. The changes in the above indexes were investigated. The relationship between the secretion of inflammatory cytokines and ERK signaling pathway was studied. The results showed that in normal RAW264.7 cells, LPS treatment stimulated the activation of ERK and secretion of TNF- α and IL-6 significantly, and had no significant effects on IL-10 level. CD36 knockdown inhibited the activation of ERK and secretion of TNF- α and IL-6, and increased IL-10 level upon LPS treatment. The pharmaceutical inhibition of ERK decreased TNF- α and IL-6 secretion and enhanced IL-10 secretion upon LPS treatment. The results suggest that both CD36 and ERK pathway are

基金项目:国家自然科学基金(81471572)

通信作者:黄瑞

Corresponding author. HUANG Rui, E-mail: hruisdm@163.com

involved in LPS-mediated secretion of proinflammatory cytokines.

Key words: Lipopolysaccharide; Macrophage; CD36; Extracellular regulated kinase signaling pathway; Inflammatory cytokine

超过 30% 的医院内感染由革兰阴性菌引起,革兰阴性菌引发的败血症和脓毒血症休克是住院患者死亡的主要原因^[1]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)即革兰阴性菌内毒素,由脂质 A、核心多糖和特异多糖组成。其中脂质 A 是主要毒性成分,且无种属特异性,因此不同细菌的 LPS 有相似的毒性作用,严重时威胁生命。目前认为 LPS 的致病机制是通过与 LPS 结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)及 CD14 分子形成 LPS-LBP-CD14 复合物,再与 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) 及 辅助受体髓样分化因子 2(myeloid differential factor 2, MD-2)作用,激发细胞内信号途径,激活单核-巨噬细胞释放炎症因子,最终导致机体产生病理变化^[2]。适当的炎症反应有利于机体清除细菌,但过度反应使机体遭受损伤。

巨噬细胞参与宿主抗感染免疫过程,其依赖模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原菌的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),启动天然免疫,通过吞噬、消化及释放炎症因子而清除致病菌。在获得性免疫中,巨噬细胞对细菌抗原具有处理和呈递作用^[3]。LPS 作为革兰阴性菌的 PAMP,非常保守且与致病性有关,在巨噬细胞与革兰阴性菌相互作用过程中至关重要。CD36 是一种 PRR,属于能识别脂类和 LPS 等多种配体的清道夫受体,在巨噬细胞中高表达^[4],人与小鼠间 cd36 基因序列高度保守^[5]。研究发现,长链脂肪酸与 CD36 结合后,可激活下游胞外信号调节激酶(extracellular regulated kinase, ERK)通路,促发细胞核内核因子 κB(nuclear factor κB, NF-κB)活化,促进炎症因子分泌,导致脂代谢紊乱和炎症反应,诱发心血管疾病^[6,7]。CD36 和 ERK 通路参与脂代谢有关的炎症反应屡见报道,但其在 LPS 诱导巨噬细胞炎症因子分泌中的作用及相关机制研究甚少。本研究应用 LPS 刺激小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)转染和 ERK 抑制剂干预的巨噬细胞模型,探讨 CD36 和 ERK 通路对 LPS 诱导炎症因子分泌的影响,为深入研究其致病机制提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞及试剂 鼠源巨噬细胞 RAW264.7 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。试剂包括 LPS(*Escherichia coli* 0111 : B4)、CD36 siRNA 与 Negative control siRNA、脂质体 iMax、ERK 抑制剂(PD0325901)、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)、四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)等。兔抗磷酸化 ERK(phosphated ERK, pERK)、兔抗总 ERK(total ERK, tERK)和鼠抗 Tubulin 购自优宁维生物技术有限公司,鼠抗 GAPDH 购自 Bioworld Technology 公司,山羊抗鼠 CD36、兔二抗、鼠二抗和山羊二抗购自 R&D Systems 公司,酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自 eBioscience 公司。

1.1.2 实验仪器 CO₂ 细胞培养箱购自 Thermo 公司,倒置显微镜购自 Olympus 公司,低温高速离心机购自 Eppendorf 公司,连续光谱酶标仪购自 Thermo Fisher Scientific 公司,PowerPac Basic 电泳仪购自 Bio-Rad 公司,增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)全自动化学发光图像分析仪购自上海天能科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染 RAW264.7 细胞常规培养于 DMEM 培养基中。siRNA 序列设计参照文献^[8](表 1)。转染分为 2 组:阴性对照组中加入脂质体 iMax 和 Negative control siRNA 复合物,CD36 siRNA 转染组中加入脂质体 iMax 和 CD36 siRNA 复合物。转染前 1 d, 将细胞以 4×10⁵ 个/孔

表 1 siRNA 序列

Tab. 1 The sequences of siRNA

siRNA	Sequence (5'-3')
mCD36	F: AAACCCAGAUGACGUGGCAAATT R: UUUGCACGUCAUCUGGGUUUTT
Negative	F: UUCUCCGAACGUGUCACGUTT
control	R: ACGUGACACGUUCGGAGAATT

铺入 12 孔板,细胞融合度达 60%时转染,24 h 后进行后续实验^[8]。

1.2.2 MTT 法检测不同浓度 ERK 抑制剂对细胞活性的影响 将细胞以 5 000 个/孔接种于 96 孔板。将 0、5、10、20、50、100 nmol/L ERK 抑制剂作用于细胞,每个浓度设 8 个复孔。细胞置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h 后,参照文献^[9],用 MTT 法处理细胞并检测各孔 540 nm 和 570 nm 处的光密度(optical density, OD),计算平均值。细胞存活率(%) = 实验组 OD_{540~570} 值/空白组 OD_{540~570} 值 × 100%。

1.2.3 LPS 与细胞共作用模型的建立 首先用 LPS 刺激正常及转染 CD36 siRNA 的巨噬细胞,并设平行对照。参照文献^[10],将 100 ng/ml LPS 与细胞共作用 16 h 后收集蛋白,继而建立 ERK 抑制剂干预细胞模型。分组:对照组、ERK 抑制剂干预组、LPS 刺激组、LPS 刺激 + ERK 抑制剂干预组。参照预实验结果,ERK 抑制剂干预浓度为 20 nmol/L,作用 8 h 后,在 LPS 刺激组和 LPS 刺激 + ERK 抑制剂干预组加入 100 ng/ml LPS,继续作用 16 h,收集蛋白,用以进一步明确 LPS 与 ERK 活性的相关性。

1.2.4 蛋白免疫印迹法检测巨噬细胞 CD36、pERK 和 tERK 细胞经不同条件处理、裂解,提取蛋白并测定浓度。取 20 μg 样品进行 8% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),蛋白电转至硝酸纤维素(nitrocellulose, NC)膜上。5% 脱脂牛奶封闭 NC 膜 1 h,加入兔抗 pERK 和 tERK(1:1 000)、鼠抗 Tubulin 和 GAPDH(1:1 000)、山羊抗鼠 CD36(1:1 000),4 °C 孵育过夜。次日用含吐温 20 的 Tris 缓冲液(Tris buffered saline with Tween-20, TBST)洗膜 3 次,加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的抗兔、抗鼠或抗山羊二抗(1:5 000),室温孵育 1 h; TBST 洗膜 3 次,化学发光法显影,检测 CD36、pERK 和 tERK 蛋白表达。

1.2.5 ELISA 检测巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6 和白细胞介素 10 的水平 将细胞以 1×10⁶ 个/孔接种于 6 孔板中培养过夜,根据 LPS 与细胞共作用模型分组。① siRNA 转染细胞 24 h 后,DMEM 洗 3 次,所有 LPS 刺激组加入含 100

ng/ml LPS 的无血清培养基,其余组加入无血清培养基继续培养 16 h。② 20 nmol/L ERK 抑制剂干预细胞 8 h, DMEM 洗 3 次, 加入含 20 nmol/L ERK 抑制剂的无血清培养基,对照组加入无血清培养基; LPS 刺激方法同①。收集各组培养基并用 ELISA 试剂盒检测肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6) 和 IL-10 水平。

1.3 数据统计

用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,多组均数两两比较用 LSD-t 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD36 对 LPS 激活巨噬细胞 ERK 活性的影响

用蛋白免疫印迹法检测巨噬细胞中 CD36 表达和 ERK 磷酸化水平,发现 CD36 在巨噬细胞中高表达,且 LPS 刺激对 CD36 的表达无显著影响。与无 LPS 刺激的阴性对照组相比,ERK 磷酸化水平在 LPS 刺激后显著升高(P<0.01),表明 LPS 能激活巨噬细胞的 ERK 活性(图 1)。在 LPS 刺激条件下,经 CD36 siRNA 处理的巨噬细胞中 CD36 表达显著降低,ERK 活性亦降低(P<0.05),表明 CD36 表达下降可抑制 LPS 激活的 ERK 信号途径。

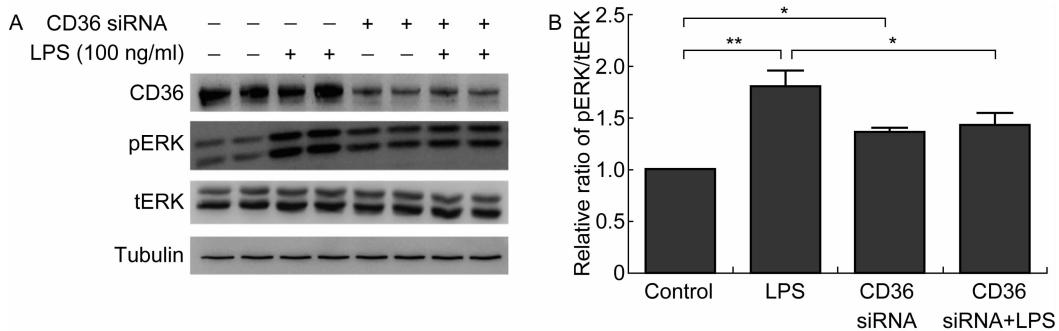
2.2 CD36 对 LPS 诱导巨噬细胞分泌炎症因子的影响

用 ELISA 检测炎症因子的分泌水平,结果显示,单独 LPS 刺激组与阴性对照组相比,TNF-α 和 IL-6 分泌水平显著升高(P<0.01),而 IL-10 分泌水平无显著差异。LPS 刺激 + CD36 siRNA 组与单独 LPS 刺激组相比,TNF-α 和 IL-6 分泌水平显著降低(P<0.05),而 IL-10 分泌水平显著升高(P<0.01)(图 2)。表明 LPS 刺激巨噬细胞后,通过其受体 CD36 诱导促炎因子产生,而 CD36 表达下降导致促炎因子分泌水平下降;对抗炎因子的影响则与之相反。

2.3 ERK 抑制剂工作浓度的确定

MTT 法结果显示,随 ERK 抑制剂工作浓度升高,细胞存活率逐渐降低。在不高于 20 nmol/L 的抑制剂作用下,细胞存活率均超过 50%(图 3A)。结合蛋白免疫印迹结果发现,在 20 和 50 nmol/L ERK 抑制剂作用下,细胞中 ERK 活性最小(P<

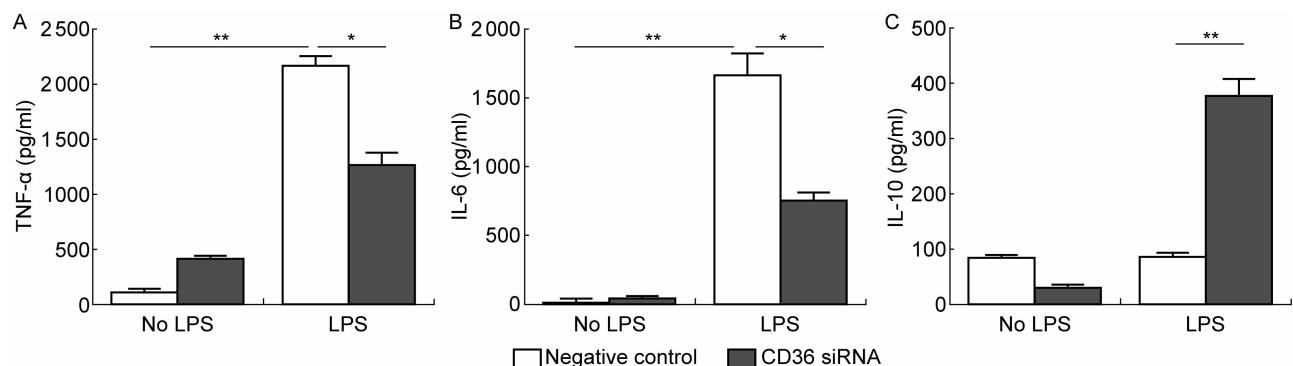
0.01), 抑制效果最好(图 3B、3C)。综合上述结果, 将 20 nmol/L 作为 ERK 抑制剂干预细胞的工作浓度。



RAW264.7 cells were treated with CD36 siRNA or negative control siRNA prior to treatment with 100 ng/ml LPS for 16 h. A: Lysates were subjected to Western blotting analysis. B: Relative ratio of pERK/tERK. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

图 1 CD36 对 LPS 激活巨噬细胞 ERK 活性的影响

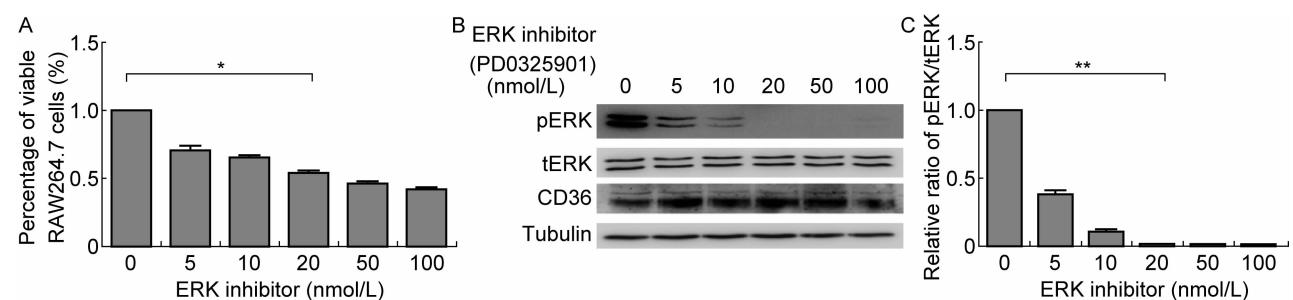
Fig. 1 CD36 influences the activation of ERK induced by LPS



RAW264.7 cells were treated with CD36 siRNA or negative control siRNA for 24 h prior to stimulation of 100 ng/ml LPS for 16 h. The media were collected for measurement of the levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 by ELISA. A: TNF- α . B: IL-6. C: IL-10. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

图 2 CD36 对 LPS 激活巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的影响

Fig. 2 Influence of CD36 on secretion of TNF- α , IL-6 and IL-10 measured by ELISA



RAW264.7 cells were incubated with different concentrations of ERK inhibitor (PD0325901) for 24 h. A: The survival ratios of cells incubated with different concentrations of ERK inhibitor. B: Lysates were subjected to Western blotting analysis. C: Relative ratio of pERK/tERK. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

图 3 ERK 抑制剂工作浓度的确定

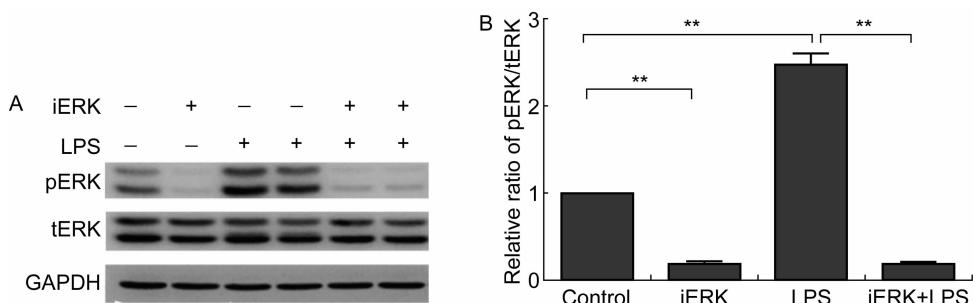
Fig. 3 Determination of the working concentration of ERK inhibitor

2.4 ERK 抑制剂对 LPS 诱导巨噬细胞 ERK 活化及分泌炎症因子的影响

LPS 与 ERK 抑制剂干预的细胞共作用后, 对细胞中 ERK 磷酸化水平进行检测。结果显示, 与对照组相比, LPS 刺激组 ERK 活性显著升高 ($P < 0.01$), 与 LPS 刺激正常巨噬细胞的结果一致。与对照组相比, ERK 抑制剂干预组 ERK 活性显著下降 ($P < 0.01$)。与单独 LPS 刺激组相比, LPS 刺激 + ERK 抑制剂干预组 ERK 活性显著下降 ($P < 0.01$) (图 4)。

检测各组炎症因子的分泌, 结果显示, 与对照组

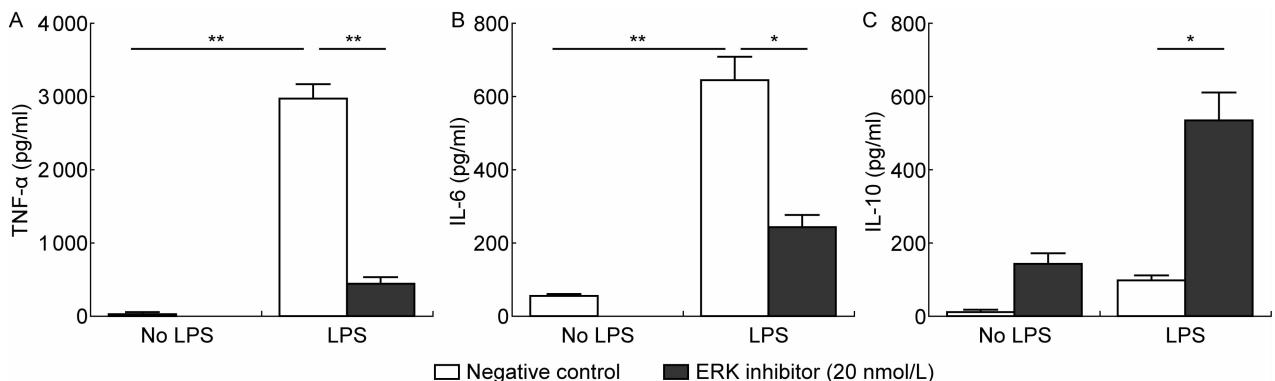
相比, 单独 LPS 刺激组 TNF- α 和 IL-6 分泌水平显著升高 ($P < 0.01$), 而 IL-10 分泌水平差异无统计学意义。与单独 LPS 刺激组相比, LPS 刺激 + ERK 抑制剂干预组 TNF- α 和 IL-6 分泌水平显著下降 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 而 IL-10 分泌水平显著升高 ($P < 0.05$) (图 5)。结果表明, LPS 诱导激活 ERK 通路, 提高促炎因子分泌水平; 而 ERK 抑制剂干预 ERK 通路后, LPS 诱导的促炎因子分泌下降, 抗炎因子分泌上升。上述结果与 CD36 表达下降对巨噬细胞炎症因子分泌的影响相似。



RAW264.7 cells were pretreated with 20 nmol/L ERK inhibitor for 8 h, then incubated with 100 ng/ml LPS for 16 h. A: Lysates were subjected to Western blotting analysis. B: Relative ratio of pERK/tERK. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

图 4 ERK 抑制剂对 LPS 激活巨噬细胞 ERK 活性的影响

Fig. 4 ERK inhibitor influences the activation of ERK induced by LPS



RAW264.7 cells were incubated with 20 nmol/L ERK inhibitor for 8 h, then stimulated by 100 ng/ml LPS for 16 h. The media were collected for measurement of the levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 by ELISA. A: TNF- α . B: IL-6. C: IL-10. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

图 5 ERK 抑制剂对 LPS 激活巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的影响

Fig. 5 Influence of ERK inhibitor on secretion of TNF- α , IL-6 and IL-10 measured by ELISA

3 讨论

炎症反应是巨噬细胞参与宿主抗菌免疫应答的重要部分, 是宿主抵抗病原体的一种保护机制。LPS 能诱导巨噬细胞分泌多种炎症因子, 包括

TNF- α 、IL-6、IL-1 和 IL-10 等。TNF- α 和 IL-6 是促炎因子的主要代表, TNF- α 能调节炎性细胞迁移, 促进其他炎症因子分泌, 是造成内毒素休克及弥漫性血栓的首要因素^[11]; IL-6 诱导肝细胞产生急性期蛋白, 与 TNF- α 共同介导微生物感染后宿主急性

期反应,参与革兰阴性菌内毒素血症的进展^[12]。IL-10作为免疫调节因子,能阻断TNF、IL-6和IL-12等炎症因子的合成和活性,具有强烈的抗炎作用,将炎症反应控制在适当范围内^[13]。TNF- α 、IL-6和IL-10是观察LPS诱导炎症反应的常用指标^[14]。

一方面,CD36介导细胞识别革兰阴性菌和LPS等不同的配体;另一方面,CD36作为一种“生物传感器”,利用其跨膜结构将信号通过末端传导至胞质内,激活下游信号途径,在调节细胞功能方面起重要作用^[15]。在神经细胞中,CD36结合 β 淀粉样蛋白肽,并激活下游炎症信号途径,包括Scr激酶家族蛋白、Fyn和ERK^[16]。研究发现,LPS刺激过表达CD36的人胚肾细胞HEK293后,JNK信号途径激活,从而触发IL-8分泌^[17]。不同细胞的CD36在介导信号转导和调节细胞功能的机制方面具有异质性^[18]。本研究显示,LPS刺激正常表达CD36的巨噬细胞后,ERK通路激活,诱导分泌的促炎因子TNF- α 和IL-6水平显著升高;当CD36表达下降,细胞中ERK通路受抑制,诱导分泌的促炎因子TNF- α 和IL-6水平降低,而抑炎因子IL-10水平显著升高。

ERK是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)家族中研究最为广泛的蛋白激酶之一。ERK磷酸化后成为有活性的蛋白激酶,可调节细胞的多种功能,包括细胞增殖、分化、凋亡和衰老,还能调节炎症因子的产生和分泌^[19]。在巨噬细胞中ERK通路调节TNF、IL-1 β 等炎症因子的产生,同时抑制IL-12、干扰素 β (interferon β ,IFN- β)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)等生成^[20]。本研究发现,20nmol/LERK抑制剂阻断ERK磷酸化后,LPS刺激巨噬细胞时ERK活性被明显抑制,细胞分泌促炎因子TNF- α 和IL-6的水平显著降低,而抑炎因子IL-10水平升高,此与LPS刺激CD36表达下降对巨噬细胞炎症因子分泌的影响结果一致。在单核细胞中活化的ERK能促进CD36正常表达。本研究发现,阴性对照组中低水平激活的ERK参与巨噬细胞CD36的正常表达;用CD36 siRNA阻断CD36的正常表达后,可使上游已活化的ERK累积而高于阴性对照组,其机制或与LPS刺激ERK活性升高不同,有待进一步研究。

综上所述,LPS作为PAMP存在于革兰阴性菌中,高度保守,其与巨噬细胞相互作用后,被CD36识别并通过激活ERK通路使促炎因子分泌水平升高,CD36和ERK通路参与了LPS诱发的巨噬细胞炎症因子释放,为革兰阴性菌LPS致病机制的研究提供了新的理论和实验依据。

参考文献

- [1] Solov'eva T, Davydova V, Krasikova I, Yermak I. Marine compounds with therapeutic potential in Gram-negative sepsis [J]. Mar Drugs, 2013, 11(6): 2216-2229.
- [2] 吴丽娜,刘勇.内毒素结合蛋白的研究进展[J].微生物与感染,2006,1(3):177-180, 183.
- [3] Dubaniewicz A. Microbial and human heat shock proteins as ‘danger signals’ in sarcoidosis [J]. Hum Immunol, 2013, 74(12): 1550-1558.
- [4] Su X, Abumrad NA. Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction [J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(2): 72-77.
- [5] Serghides L, Crandall I, Hull E, Kain KC. The Plasmodium falciparum-CD36 interaction is modified by a single amino acid substitution in CD36 [J]. Blood, 1998, 92(5): 1814-1819.
- [6] Cai L, Wang Z, Meyer JM, Ji A, van der Westhuyzen DR. Macrophage SR-BI regulates LPS-induced pro-inflammatory signaling in mice and isolated macrophages [J]. J Lipid Res, 2012, 53(8): 1472-1481.
- [7] Tran TT, Poirier H, Clément L, Nassir F, Pelsers MM, Petit V, Degrace P, Monnot MC, Glatz JF, Abumrad NA, Besnard P, Niot I. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis [J]. J Biol Chem, 2011, 286(28): 25201-25210.
- [8] Zhou D, Samovski D, Okunade AL, Stahl PD, Abumrad NA, Su X. CD36 level and trafficking are determinants of lipolysis in adipocytes [J]. FASEB J, 2012, 26(11): 4733-4742.
- [9] Wang W, Zheng JP, Zhu SX, Guan WJ, Chen M, Zhong NS. Carbocisteine attenuates hydrogen peroxide-induced inflammatory injury in A549 cells via NF- κ B and ERK1/2 MAPK pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2): 306-313.
- [10] Xu Y, Jagannath C, Liu XD, Sharafkhaneh A, Kolodziejska KE, Eissa NT. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity [J]. Immunity, 2007, 27(1): 135-144.
- [11] Sabio G, Davis RJ. TNF and MAP kinase signalling pathways [J]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 237-245.
- [12] Hassan W, Ding L, Gao RY, Liu J, Shang J. Interleukin-6

- signal transduction and its role in hepatic lipid metabolic disorders [J]. Cytokine, 2014, 66(2): 133-142.
- [13] Li H, Hu D, Fan H, Zhang Y, LeSage GD, Caudle Y, Stuart C, Liu ZM, Yin D. beta-Arrestin 2 negatively regulates Toll-like receptor 4 (TLR4)-triggered inflammatory signaling via targeting p38 MAPK and interleukin 10 [J]. J Biol Chem, 2014, 289(33): 23075-23085.
- [14] Tanaka KA, Kurihara S, Shibakusa T, Chiba Y, Mikami T. Cystine improves survival rates in a LPS-induced sepsis mouse model [J]. Clin Nutr, 2014, pii: s0261-5614 (14) 00296-00299.
- [15] Cabrera A, Neculai D, Kain KC. CD36 and malaria: friends or foes? A decade of data provides some answers [J]. Trends Parasitol, 2014, 30(9): 436-444.
- [16] Pan XD, Zhu YG, Lin N, Zhang J, Ye QY, Huang HP, Chen XC. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid is attenuated by oligomeric beta-amyloid: implications for Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2011, 6 (1): 45.
- [17] Baranova IN, Kurlander R, Bocharov AV, Vishnyakova TG, Chen Z, Remaley AT, Csako G, Patterson AP, Eggerman TL. Role of human CD36 in bacterial recognition, phagocytosis, and pathogen-induced JNK-mediated signaling [J]. J Immunol, 2008, 181 (10): 7147-7156.
- [18] Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior [J]. Sci Signal, 2009, 2(72): 3.
- [19] Deschênes-Simard X, Kottakis F, Meloche S, Ferbeyre G. ERKs in cancer: friends or foes [J]? Cancer Res, 2014, 74 (2): 412-419.
- [20] Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (9): 679-692.

(收稿日期:2015-05-06)