

潜在的代谢性疾病治疗靶点孤核受体NR4A的生物学特征及调控机制^Δ

刘艳^{1*}, 田怀平¹, 徐阿晶¹, 林志燕¹, 杨萍¹, 王芳¹, 孙建新^{2#}, 张健¹(1.上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092; 2.美国托马斯-杰弗逊大学转化医学中心, 费城 19107, 美国)

中图分类号 R977.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1227-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.27

摘要 目的:综述孤核受体NR4A在代谢性疾病药物治疗靶点中的潜在作用。方法:查阅1991—2011年的相关文献,总结NR4A的生物学特征及其参与糖类、脂质和能量代谢的调控机制。结果与结论:NR4A具有典型的核受体结构域特征,包括可变的氨基酸末端区(N末端,A/B区)、高度保守的DNA结合区(C区)、一个可变的连接D区、C末端的E/F区。NR4A能够调控糖原合成,是激素调控下游代谢基因途径中不可或缺的中间环节;也可能与脂肪细胞分化中一些相关基因存在交叉反应,从而在脂肪细胞分化中产生重要作用;还是机体维持能量平衡和调控食物摄入非常重要的调控因子,但目前机制尚未明确。因此,许多可激动NR4A的合成或天然化学物质,如6-巯基嘌呤、前列腺素A₂、苯并咪唑衍生物、二咪唑基甲烷衍生物等,可能是未来治疗代谢性疾病的潜在药物。

关键词 孤核受体NR4A;能量代谢;代谢性疾病;治疗靶点;潜在作用;综述

自发现核受体(Nuclear receptor, NR)以来,研究者意识到NR是肥胖、糖尿病和心血管疾病潜在的重要治疗靶点。虽然这些疾病都受到复杂信号网络的调控,但NR仍是调解网络中非常重要的一部分。因此研究NR对外界环境、体内激素等各种刺激因子的反应及其在调控体内代谢和心血管系统的作用,将有助于深入了解心血管和代谢性疾病的病理生理^[1]。

到目前为止,人类已发现NR家族有48个成员,如果包括全部激素类受体和孤核受体,NR家族将更加庞大。孤核受体是一类尚未发现配体和功能的核受体,虽然众多孤核受体的生理作用和调控靶基因的功能尚不清楚,但这些NR在进化过程中保持了高度的保守性,说明其在基因转录表达的过程中起重要作用。NR4A(Nuclear receptor 4A, NR4A)亚家族包括3

个成员:Nur77(NR4A1,也称TR3或NGFI-B)、Nurr1(NR4A2)和NOR-1(NR4A3)。鉴于以往研究^[1-3],NR4A在细胞周期调控、血管重构、能量代谢中起关键作用。笔者查阅1991—2011年的相关文献,就NR4A生物学特征及其在机体代谢中的调控机制进行了综述,旨在探寻其在代谢性疾病药物治疗靶点中的潜在作用。

1 NR4A亚家族的分子生物学特征

和所有的NR一样,NR4A亚家族有着核受体的典型结构域,即包括可变的氨基酸末端区(N末端,A/B区)、高度保守的DNA结合区(DNA-binding domain, DBD,C区)和一个可变的连接D区、C末端的E/F区,E/F区包含配体结合区域(Ligand binding domain, LBD)。其中A/B区包含不依赖配体激活的

=====

碱纳微米球的制备及抗小鼠肝纤维化作用[J].第二军医大学学报,2009,30(5):500.
[12] 周欣颖,王浩,贝永燕,等.去甲斑蝥素肝动脉栓塞缓释微球的制备及其体外释放性评价[J].中国药房,2011,22(13):1185.
[13] Kim JS, Kwak BK, Shim HJ, et al. Preparation of doxorubicin-containing chitosan microspheres for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *J Microencapsul*, 2007, 24(5):408.
[14] Barbu E, Molnár E, Tsibouklis J, et al. The potential for nanoparticle-based drug delivery to the brain: overcoming the blood-brain barrier[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(6):553.
[15] Alyaudtin R, Gother D, Petrov V, et al. Analgesic activity

of the hexapeptide dalargin absorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1995, 41(1):44.
[16] Wilson B, Samanta MK, Santhi K, et al. Targeted delivery of tacrine into the brain with polysorbate 80-coated poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(1):75.
[17] Makhlof A, Tozuka Y, Takeuchi H. PH-sensitive nanospheres for colon-specific drug delivery in experimentally induced colitis rat model[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(1):1.
[18] Chourasia MK, Jain SK. Polysaccharides for colon targeted drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2004, 11(2):129.
[19] 李扬,王强,陈涵,等.左氧氟沙星羧甲基壳聚糖微球结肠靶向释药的实验研究[J].中国新药杂志,2007,13(24):2062.
[20] 李可欣,赵秀峰,庞大海,等.5-氟尿嘧啶结肠定位聚糖微球在大鼠体内的药物动力学及生物利用度考察[J].沈阳药科大学学报,2008,25(6):439.

(收稿日期:2012-04-26 修回日期:2012-08-27)

Δ基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(No.81202598);上海市科委资助课题(No.11DZ1972500,12DZ1930404)
*主管药师,硕士。研究方向:临床药理。电话:021-25077156。E-mail:Liuyan160@163.com
#通信作者:教授,博士。研究方向:心血管转化医学。电话:021-25077156。E-mail:Jianxin.sun@jefferson.edu

转录激活功能区1(Activation function 1, AF1),其是调控NR4A进行转录激活的重要结构,并能决定NR4A的生物学功能。DBD结构域有90%的同源性,是高度保守的序列,包含2个高度保守的锌指结构,能介导与DNA之间的特定相互作用^[4-5]。LBD结构域有60%的同源性,对小的亲脂性分子(配体)的识别至关重要,此结构能让NR4A在特定条件下能够像激素类受体发挥作用,保证生理反应的特异性和选择性,被认为是一个分子开关,使受体向激活状态转变;LBD的C末端部分包含配体依赖的激活功能区2(Activation function 2, AF2)^[6-7]。

NR4A亚家族的3个成员有着高度同源的氨基酸同一性,特别是在其DBD结构域;而C末端区域表现较低的同源性;但差异最大的区域是N末端的转录激活区(AF1),从而导致了其性质、数量、功能上的显著差异^[5]。

2 NR4A的活性调控机制

自NR4A被发现以来,人们逐渐意识到NR4A的活性主要受到基因转录水平的调控。研究表明,被刺激因子激活后,NR4A将以单体和复合体的形式与下游靶基因的特定结合区结合,或以单体形式与下游基因NBRE(AAAGGTCA)结合,或以同源性二聚体形式与NurRE[AAAT(G/A)(C/T)CA]结合^[8],或以与视黄醇X受体(RXR)形成二聚体的方式与DR-5位点(AGGTCA)结合。值得注意的是,NOR-1不能与RXR形成同源二聚体,从而导致其与Nur77和Nurr1功能不同,有时甚至出现完全相反的调控效果。Nurr1与RXR结合时只与RXR α 和RXR γ 亚型结合,而不包括RXR β 亚型^[9]。

在大多数组织和细胞中,如上皮细胞、心肌细胞、平滑肌细胞等,NR4A的转录激活高度依赖于cAMP反应元件结合(cAMP response element binding, CREB)蛋白。CREB的激活受到NOR-1、Nurr1、Nur77诱导的共同信号转导通路的调控。干扰CREB上游信号途径的复合物,如蛋白激酶C抑制剂或钙离子螯合剂,可抑制CREB磷酸化和防止NOR-1水平上调^[10]。

受外界刺激后,NR4A能快速对外界发生反应。研究认为转录后调控是其能对外界快速反应的重要调控机制,如磷酸化、泛素化等。Nur77、Nurr1和NOR-1这3种NR4A受体均会在多种激酶作用下在丝氨酸(Ser)残基上发生磷酸化。这些激酶包括MAPK、PI3K、PKB/Akt、JNK以及RSK^[2]。例如,Nur77的DBD结构域内Ser350和Ser354位点发生磷酸化会抑制其转录活性;另外,在Nur77的Ser105位点磷酸化会诱导RXR α 亚型/Nur77二聚体出核,从而使Nur77的转录活性下降。

NR4A受体均有泛素化修饰位点。Nurr1有2个泛素化位点,分别为Lysin91和Lysin577。Nurr1泛素化会通过特异性途径诱导或抑制其转录活性。Galleguillos D等^[11]发现共转录活化STAT蛋白抑制剂PIAS能够提高NBRE-tk-luc基因的活性,且在免疫共沉淀试验中证实两者存在相互作用。

此外,NR4A也能被其他蛋白调控,如FHL2蛋白。FHL2在内皮细胞和血管平滑肌细胞中表达很高,且其抑制Nur77的转录活性呈剂量依赖性^[12]。虽然目前对NR4A转录后修饰调控的研究刚刚起步,但因转录后调控是调控NR4A快速反应的主要阶段,故其将是NR4A的主要研究方向之一。

3 NR4A参与能量代谢的调控机制

代谢性疾病是由于细胞内三磷酸腺苷(ATP)合成及能量转运的生化通路异常而产生的一组疾病,主要与糖原、脂质或线粒体代谢异常有关,包括代谢障碍和代谢旺盛等,临床常见糖尿病、蛋白质-能量营养不良症等。研究发现NR4A与葡萄糖、脂质代谢调控密切相关。

3.1 糖类代谢调控机制

在肝脏内,NR4A能被各种生理性刺激因子激动,如饥饿和糖原激动等^[3,13]。Pei L等^[3]发现NR4A能够调控糖原合成,是激素调控代谢途径中不可或缺的环节。他们发现糖尿病大鼠肝脏中NR4A的表达比对照组明显增强,且感染Nur77腺病毒的大鼠糖原合成相关基因G6PC、FBP1、FBP2和Enolase 3表达上调,从而刺激肝糖原的合成,另外还发现这些上调的基因启动子区都含有NBRE反应元件。

在骨骼肌中,NR4A能够被生长因子、 β 受体和运动等因素上调^[14]。Lim RW等^[15]首次发现敲除Nur77后的骨骼肌细胞中能量代谢和相关基因表达下调,如cAMP、UCP3、Glut4、CD36、CAV3等。但Chao LC等^[16]发现C2C12肌原细胞中Nur77高表达会促进糖原合成和相关基因上调;下调Nur77会减少骨骼肌中相关糖原代谢基因的表达。还发现,高脂肪饮食情况下敲除Nur77的小鼠更容易发生胰岛素抵抗,此现象是通过调控胰岛素代谢和减少Glut4表达途径调控。虽然到目前为止仍然无敲除NOR-1的相关研究,但体外试验的相关结果提示NOR-1的下调会导致脂肪氧化和丙酮酸利用的相关基因表达下降,如PGC-1 α 、PGC-1 β 、lipin-1 α 、PDP1 α 、PDP1 β 等。这些结果提示,NOR-1在氧化还原反应中非常重要,是通过调控胰岛素代谢和减少Glut4表达途径调控^[17]。

3.2 脂质代谢调控机制

Maxwell MA等^[18]发现在骨骼肌细胞中Nur77调控脂肪分解。随后,Polis TW等^[19]发现Nur77调控血液中脂蛋白形成和肝脏脂肪代谢,发现高表达Nur77腺病毒的小鼠会升高血浆中的低密度脂蛋白,降低高密度脂蛋白,从而降低肝脏中甘油三酯的含量;且在进一步研究中发现,此作用是通过降低脂质调控因子SREBP1c进行的。Chao LC等^[20]的研究结果与此一致,发现低表达Nur77的小鼠更容易患脂肪肝,且脂质调控因子SREBP1c表达水平也上调。但是,因为Nur77不直接调控SREBP1c,因此研究者推测低表达Nur77的小鼠脂肪肝可能是高胰岛素血症的继发效应。

在3T3-L1前脂肪细胞分化过程中,NR4A的表达上调。Au WS等^[21]利用siRNA干扰或使用感染显负性突变体Nur77(DN-Nur77)的细胞研究发现,Nur77并不是脂肪细胞分化的必要条件。但是有研究发现,在3T3-L1前脂肪细胞中,高表达Nur77会抑制脂肪细胞的分化。一种解释认为NR4A对脂肪分化的负反馈效应是来源于其能抑制前脂肪细胞的有丝分裂,但是也有人认为有其他的调控通路,如NR4A能够调控细胞外基质中的一些基因。此外,NR4A也可能与脂肪细胞分化中的一些相关基因存在交叉反应,如Nurr1和Nur77能够调控Wnt通路或与糖皮质激素受体相互作用,从而在脂肪细胞分化中产生重要作用^[17]。

3.3 能量代谢平衡调控机制

棕色脂肪组织在维持能量平衡中起着至关重要的作用,

其是线粒体呼吸解耦联中的主要产热器官。早期的研究发现,当暴露在寒冷的条件下时,NR4A家族的3个成员表达均升高,且 β 受体激动可以上调Nur77的表达。Kanzleiter T等^[24]报道在棕色脂肪组织中Nur77对UCP-1启动子有抑制作用,但是Nur77与UCP-1并不直接发生作用,因此Nur77对UCP-1的抑制作用被认为是间接通过其他途径进行的。但Kumar N^[23]认为NOR-1可以直接结合到UCP-1启动子的NBRE区域,且Nur77能介导 β 受体激动导致的UCP-1上调,而DN-Nur77却无此功能。两项研究结果几乎完全相反,其中机制不明,有研究认为是Nur77和NOR-1对UCP-1的不同调控机制所致。NR4A能影响神经中枢对能量代谢的调控,在小鼠中枢中注入NOR-1能抑制食物的摄入,导致体质量减轻。总之,NR4A是机体维持能量代谢平衡和调控食物摄入时非常重要的调控因子,但目前调控机制尚不明确。

4 NR4A激动因素

到目前为止,孤核受体尚未发现特异性配体,但NR4A能被种类繁多的刺激因子激活而发生快速反应。NR4A的3个成员mRNA表达在1h内被诱导达到最高峰,在诱导约8h后回到基础水平。目前已知激动药有近百种,众多病理或生理因素可以激动NR4A,如G蛋白偶联受体、酪氨酸激酶受体、cAMP蛋白激酶、紧张、紫外线等,详见表1。

表1 激动孤核受体NR4A的因素

| 激动因素 | 涉及的具体受体和酶或机制 |
|----------|--|
| G蛋白偶联受体 | β 受体 ^[14] 、促黑素激素(MSH)受体 ^[15] 、促肾上腺皮质激素(ATCH)受体 ^[15] 、血管紧张素受体 ^[26] 、前列腺素E2受体 ^[27] 、多巴胺受体 ^[28] 、 α 凝血酶受体 ^[29] 、绒毛膜促性腺激素(LH)受体/卵泡刺激素(FSH)受体 ^[16] 、胰高血糖素样肽1受体 ^[22] |
| 酪氨酸激酶受体 | 胰岛素受体 ^[3] 、血管内皮生长因子(VEGF)受体 ^[30] 、神经生长因子受体 ^[31] 、血小板衍生生长因子 ^[31] 、内皮素生长因子 ^[3] |
| 细胞因子受体 | 白细胞介素1(IL-1)受体 ^[32] 、肿瘤坏死因子(TNF)受体 ^[32] 、干扰素(INF)受体 ^[3] |
| TLRs受体 | TLR2\3\4配体(脂多糖) ^[33] |
| cAMP蛋白激酶 | 蛋白激酶C、磷酸酶抑制剂 ^[26] |
| 紧张 | 生理性紧张 ^[16-17] 、运动型紧张 ^[16-17] 、精神紧张 ^[16-17] |
| 葡萄糖 | 不明 ^[3] |
| 脂肪、胆固醇 | 不明 ^[3] |
| 低密度脂蛋白 | 低密度脂蛋白受体 ^[33] |
| 甘油三酯 | 过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR) α 受体 ^[33] |
| 紫外线 | 黑色素细胞内相关机制 ^[34] |
| 50Hz电磁波 | 不明 ^[34] |
| 双酚A | 内分泌毒素 ^[35] |
| 合成化合物 | 6-巯基嘌呤 ^[24] |
| 真菌 | 内生真菌HTF3 ^[25] |

NR4A能够参与机体的能量代谢调控,因此其激动药或拮抗药也是未来治疗代谢性疾病的潜在药物。但目前尚未发现能与NR4A的LBD区特异性结合的配体。研究表明,许多合成或天然的化学物质能激动NR4A,如6-巯基嘌呤、前列腺素A2、苯并咪唑衍生物、二吡啶基甲烷衍生物等,均能上调NR4A的表达。

传统观点认为,6-巯基嘌呤是抑制嘌呤合成途径的细胞周期特异性药物。研究发现其能激活NR4A的AF1区,从而上调Nur77而抑制平滑肌细胞的增殖和血管炎症病变,而非以细胞毒作用直接导致细胞凋亡。此有助于发现6-巯基嘌呤在心血

管疾病中的新适应证^[24]。HTF3真菌在生长过程中产生的CSN-B聚合物直接与Nur77的LBD端结合,体内实验发现小鼠在饥饿状态下注射CSN-B能迅速上调体内葡萄糖水平^[25],提示其可能是潜在的治疗药物。

虽然目前尚未发现NR4A的内源性配体,但有些小分子物质已经被证明是NR4A的激动药。对NR4A进行深入的药理学研究和开发,将有可能发现对肥胖、糖尿病、脂质代谢失调有治疗作用的新药。

5 展望

总之,NR4A孤核受体对众多的刺激因素发生早期快速反应,能调控糖类、脂质和能量代谢平衡中的一些重要转录因子,是调控体内代谢的重要基因。目前NR4A在代谢中的作用已经有部分研究结果,但3种NR4A受体在代谢过程中种类繁多的调控因子中的具体作用尚无定论,有些结果甚至截然不同,还需要进一步研究。尤其是在能量代谢平衡中的作用知之甚少,如能找到更多的NR4A靶基因并阐明转录机制,将会有巨大的临床和研究价值。在未来的研究中,进一步探究NR4A在代谢性疾病中的药理学特性,挖掘潜在NR4A激动药和拮抗药,能为代谢性疾病的药物治疗提供新途径。

参考文献

- [1] Olefsky JM. Nuclear receptor minireview series[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(40): 36 863.
- [2] Hawk JD, Abel T. The role of NR4A transcription factors in memory formation[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 85(1/2): 21.
- [3] Pei L, Castrillo A, Tontonoz P. Regulation of macrophage inflammatory gene expression by the orphan nuclear receptor Nur77[J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(4): 786.
- [4] Wansa KD, Harris JM, Yan G, et al. The AF-1 domain of the orphan nuclear receptor NOR-1 mediates trans-activation, coactivator recruitment, and activation by the purine anti-metabolite 6-mercaptopurine[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(27): 24 776.
- [5] Wansa KD, Harris JM, Muscat GE. The activation function-1 domain of Nur77/NR4A1 mediates trans-activation, cell specificity, and coactivator recruitment[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(36): 33 001.
- [6] Wilson TE, Fahrner TJ, Johnston M, et al. Identification of the DNA binding site for NGFIB by genetic selection in yeast[J]. *Science*, 1991, 252(5 010): 1 296.
- [7] Wilson TE, Padgett KA, Johnston M, et al. A genetic method for defining DNA-binding domains: application to the nuclear receptor NGFI-B[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(19): 9 186.
- [8] Philips A, Lesage S, Gingras R, et al. Novel dimeric Nur77 signaling mechanism in endocrine and lymphoid cells[J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(10): 5 946.
- [9] Perlmann T, Jansson L. A novel pathway for vitamin A signaling mediated by RXR heterodimerization with NGFI-B and NURR1[J]. *Genes Dev*, 1995, 9(7): 769.

- [10] Volakakis N, Kadkhodaei B, Joodmardi E, *et al.* NR4A orphan nuclear receptors as mediators of CREB-dependent neuroprotection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(27):12 317.
- [11] Galleguillos D, Vecchiola A, Fuentealba JA, *et al.* PIAS-gamma represses the transcriptional activation induced by the nuclear receptor Nur1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(3): 2 005.
- [12] Kurakula K, van der Wal E, Geerts D, *et al.* FHL2 protein is a novel co-repressor of nuclear receptor Nur77[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(52):44 336.
- [13] Susini S, Roche E, Prentki M, *et al.* Glucose and glucoincetin peptides synergize to induce c-fos, c-jun, junB, zif-268, and nur-77 gene expression in pancreatic (INS-1) cells[J]. *FASEB J*, 1998, 12(12):1 173.
- [14] Pearen MA, Ryall JG, Maxwell MA, *et al.* The orphan nuclear receptor, NOR-1, is a target of a-adrenergic signaling in skeletal muscle[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11):5 217.
- [15] Lim RW, Zhu CY, Stringer B. Differential regulation of primary response gene expression in skeletal muscle cells through multiple signal transduction pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1 266(1):91.
- [16] Chao LC, Zhang Z, Pei L, *et al.* Nur77 coordinately regulates expression of genes linked to glucose metabolism in skeletal muscle[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(9):2 152.
- [17] Chao LC, Bensinger SJ, Villanueva CJ, *et al.* Inhibition of adipocyte differentiation by Nur77, Nur1 and Nor1[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(12):2 596.
- [18] Maxwell MA, Cleasby ME, Harding A, *et al.* Nur77 regulates lipolysis in skeletal muscle cells. Evidence for cross-talk between the beta-adrenergic and an orphan nuclear hormone receptor pathway[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(13):12 573.
- [19] Pols TW, Ottenhoff R, Vos M, *et al.* Nur77 modulates hepatic lipid metabolism through suppression of SREBP1c activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366(4): 910.
- [20] Chao LC, Wroblewski K, Zhang Z, *et al.* Insulin resistance and altered systemic glucose metabolism in mice lacking Nur77[J]. *Diabetes*, 2009, 58(12):2 788.
- [21] Au WS, Payne VA, O'Rahilly S, *et al.* The NR4A family of orphan nuclear receptors are not required for adipogenesis[J]. *Int J Obes: Lond*, 2008, 32(2):388.
- [22] Kanzleiter T, Schneider T, Walter I, *et al.* Evidence for Nr4a1 as a cold-induced effector of brown fat thermogenesis[J]. *Physiol Genomics*, 2005, 24(1):37.
- [23] Kumar N, Liu D, Wang H, *et al.* Orphan nuclear receptor NOR-1 enhances 3', 5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent uncoupling protein-1 gene transcription [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(5):1 057.
- [24] Pires NM, Pols TW, de Vries MR, *et al.* Activation of nuclear receptor Nur77 by 6-mercaptopurine protects against neointima formation[J]. *Circulation*, 2007, 115(4):493.
- [25] Zhan Y, Du X, Chen H, *et al.* Cytosporone B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(9):548.
- [26] Demura M, Wang F, Yoneda T, *et al.* Multiple noncoding exons 1 of nuclear receptors NR4A family (nerve growth factor-induced clone B, Nur-related factor 1 and neuron-derived orphan receptor 1) and NR5A1 (steroidogenic factor 1) in human cardiovascular and adrenal tissues[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(6):1 185.
- [27] Zhu X, Walton RG, Tian L, *et al.* Prostaglandin A2 enhances cellular insulin sensitivity via a mechanism that involves the orphan nuclear receptor NR4A3[EB/OL]. (2012-10-26)[2013-02-19].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prostaglandin+A2+Enhances+Cellular+Insulin+Sensitivity+via+a+Mechanism+that+Involves+the+Orphan+Nuclear+Receptor+NR4A3>.
- [28] Mix KS, Attur MG, Al-Mussawir H, *et al.* Transcriptional repression of matrix metalloproteinase gene expression by the orphan nuclear receptor NURR1 in cartilage[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13):9 492.
- [29] Martínez-González J, Rius J, Castelló A, *et al.* Neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) modulates vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Circ Res*, 2003, 92(1):96.
- [30] Rius J, Martínez-González J, Crespo J, *et al.* NOR-1 is involved in VEGF-induced endothelial cell growth[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2):276.
- [31] Bandoh S, Tsukada T, Maruyama K, *et al.* Gene expression of NOR-1, a neuron-derived orphan receptor, is inducible in neuronal and other cell lineages in culture[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1995, 115(2):227.
- [32] Han YF, Cao GW. Role of nuclear receptor NR4A2 in gastrointestinal inflammation and cancers[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(47):6 865.
- [33] Rius J, Martínez-González J, Crespo J, *et al.* Involvement of neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) in LDL-induced mitogenic stimulus in vascular smooth muscle cells: role of CREB[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4):697.
- [34] Miyakoshi J, Tsukada T, Tachiiri S, *et al.* Enhanced NOR-1 gene expression by exposure of Chinese hamster cells to high-density 50 Hz magnetic fields[J]. *Mol Cell Biochem*, 1998, 181(1/2):191.
- [35] Song KH, Lee K, Choi HS. Endocrine disrupter bisphenol a induces orphan nuclear receptor Nur77 gene expression and steroidogenesis in mouse testicular Leydig cells [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(6):2 208.

(收稿日期:2012-09-18 修回日期:2013-02-19)