

# Nur77 参与自噬及老年常见疾病的研究进展

王佳蓓, 王涤非, 陈凤, 刘莹

中国医科大学附属第一医院老年病科, 辽宁 沈阳 110000

**摘要:** Nur77 是孤儿核受体,也是需要由特定配体激活的转录因子。由于细胞种类、细胞内定位以及细胞内 Nur77 的表达状态不同,Nur77 通过多种途径参与细胞增殖、凋亡以及自噬。甚至与多种老年性疾病如:动脉粥样硬化,肿瘤、炎症、糖尿病、帕金森病等密切相关。本文就 Nur77 参与调节自噬及一些老年常见疾病进行综述。

**关键词:** Nur77; 自噬; 动脉粥样硬化; 肿瘤; 炎症; 糖尿病; 帕金森病

**中图分类号:** R 592 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0560-04

Nur77 是由配体激活的转录因子,因为其特异性的生理学配体至今尚未被发现,所以被称为孤儿核受体。Nur77 位于 12 号染色体上,在结构上具有核受体的典型特征:氨基末端区域,中间的 DNA 结合结构域,以及羧基末端区域。Nur77 可通过基因转录、蛋白质相互作用以及亚细胞定位这三种方式发挥生物学功能<sup>[1]</sup>。孤儿核受体通过与相应的配体及其辅助调节因子相互作用,建立与转录应答间的联系,从而在机体的生长发育、新陈代谢、细胞分化、炎症免疫及体内许多其它生理过程中发挥重要作用<sup>[2]</sup>,其功能紊乱将导致一系列疾病,如肿瘤、糖尿病、炎症性疾病、免疫性疾病、心血管疾病等<sup>[3]</sup>。

近年来大量研究发现 Nur77 通过自噬参与调节多种疾病的发展,并且它与动脉粥样硬化,肿瘤、炎症、糖尿病、帕金森病(PD)等老年常见疾病密切相关。

## 1 Nur77 在多种细胞中参与自噬

自噬是一种分解代谢过程,可以降低损伤或冗余的细胞器和长寿命蛋白质,这就可以在应激条件下维持细胞内稳态,Nur77 参与多种细胞的自噬<sup>[4]</sup>。(1)在黑色素瘤细胞中:Nur77 通过线粒体信号通路作用于自噬性细胞凋亡<sup>[5]</sup>。黑色素瘤细胞对一般的抗肿瘤药物存在抵抗但是有研究证实 Nur77 在黑色素瘤细胞中过表达会导致细胞经历自噬性细胞死亡<sup>[6]</sup>。Nur77 诱导黑色素瘤细胞死亡具有特异性,只引发人黑色素瘤细胞系 Mel-11、ME4405、Mel-RM、A375、SK-MEL-1 和 MM200 等细胞的死亡,但不影响非黑色素瘤细胞的活力。THPN 为 Nur77 的靶向复合物,可以诱发自噬级联反应使 Nur77 结合到线粒体外膜结合蛋白 Nix,然后通过 Tom40 和 Tom70 连接蛋白进入线粒体内膜,通过线粒体通透性转换孔复合物 ANT1-VDAC1 改变线粒体膜电位。这个过程导致线粒体的过度清除和不可逆的细胞死亡<sup>[7]</sup>。最新的研究报告显示,天然类固醇生物碱 DDA 也可以刺激 Nur77 诱导黑色素瘤细胞死亡<sup>[8]</sup>。其机制也是通过 Nur77 在细胞内易位至线粒体从而导致细胞

死亡<sup>[9]</sup>。此外,抑制自噬途径或敲低核受体 Nur77 可以挽救细胞死亡<sup>[10]</sup>。(2)在 HEK293 细胞中:用胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1-R)或神经激肽-1 受体(NK1-R)与其配体刺激人胚胎肾 HEK293 细胞,它们可以诱导具有自噬特征的非凋亡性细胞死亡<sup>[11]</sup>。在这种情况下,Nur77 不仅在具有转录活性的细胞核中被发现,而且也位于细胞质中,在细胞质中它可以结合到 p53 蛋白上,Nur77 与 p53 相互作用可能有助于诱导自噬<sup>[12]</sup>。(3)在神经细胞中:神经激肽酶 1(NK1-R)在脊髓疼痛中起作用,NK1R/SP 激活促进细胞死亡具有自噬的特点且其分子途径涉及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联放大反应,起始通过 Raf-1 和包括特异型的 MEK2 和 ERK2 激活但不是 MEK1 和 ERK1<sup>[13]</sup>。同样 Nur77 由 ERK2 磷酸化而不是 ERK1,而且它的诱导作用在神经元细胞死亡中被发现过。在 SP 诱导的非凋亡性细胞死亡中,ERK2 会导致 Nur77 的磷酸化,而 Nur77 的功能对于自噬也是必须的,因为抑制 Nur77 可以阻止细胞死亡<sup>[14]</sup>。胰岛素样受体因子 1 诱导非凋亡细胞程序性死亡,和形态学上的 NK1-R/SP 诱导的死亡很像。也是由 MEK2 而不是 MEK1 介导。自噬有助于非凋亡细胞程序性死亡的报道以前就有。MEK2 在非凋亡细胞程序性死亡中是必须的,而 Nur77 是 ERK2 特异性底物<sup>[15]</sup>。因此在神经细胞内 Nur77 通过 NK1-R 和胰岛素受体因子 1 促进自噬的发生其机制则是通过 MAPK 信号通路。

## 2 Nur77 参与调节多种老年常见疾病

2.1 Nur77 与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化在老年患者心脑血管疾病中占很大比重,它是一种动脉血管壁的慢性炎症性疾病,最终导致血管内血流障碍,是局部缺血性疾病(如心肌梗死、脑梗死)发病的主要原因。在冠状动脉粥样硬化中,内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞均参与此病理过程。首先内皮细胞激活,紧接着单核细胞迁移至血管壁分化成巨噬细胞吞噬脂肪微滴形成泡沫细胞。巨噬细胞可释放细

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.032

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(31570819);辽宁省科技计划项目(2015225024);中央支持地方科技引导项目(2016007024)

**通讯作者:** 王涤非, E-mail: wdf81m@qq.com

胞因子加重局部炎症并激活下层的平滑肌细胞,平滑肌细胞随之迁移至损伤部位并增殖。近期研究显示,Nur77 在内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞中均发挥显著作用<sup>[16]</sup>。有研究表明在人脐静脉内皮细胞中过表达 Nur77 会导致细胞增殖和存活能力的增加,同时细胞周期相关基因的表达也会增加<sup>[17]</sup>。而抑制 Nur77 可以抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的增殖、存活<sup>[18]</sup>。动脉粥样斑块主要是由脂质沉积和炎症细胞浸润所致,而巨噬细胞是首先侵入的炎性细胞并且是形成动脉粥样斑块的主要成分。巨噬细胞会导致血管内膜组织缺氧、活性氧水平增高和脂质累积。而巨噬细胞自噬可以减轻上述因素导致的血管损伤<sup>[19]</sup>。Nur77 在巨噬细胞中过表达可使细胞摄取氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)减少,还可抑制 ox-LDL 诱导的炎症反应<sup>[20]</sup>。Nur77 抑制巨噬细胞形成泡沫细胞以及抑制炎症的根本机制可能涉及单核细胞向巨噬细胞分化减少且增强巨噬细胞自噬水平<sup>[21]</sup>。Nur77 在平滑肌细胞中表达可以通过抑制平滑肌细胞的过度增生和促进静止期平滑肌细胞向收缩型分化从而防止病变的形成<sup>[22-23]</sup>。Nur77 过表达在动脉粥样硬化发生的整个过程中起抑制作用,最重要是在巨噬细胞中通过自噬抑制斑块及炎症的形成。

**2.2 Nur77 与肿瘤** 老年人作为肿瘤高发人群。而 Nur77 被认为参与多种癌症的发生发展,如结肠癌、淋巴瘤、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、黑色素细胞瘤等<sup>[24]</sup>。Nur77 不仅有促癌作用更有抑癌作用。目前,以 Nur77 为靶点的药物为治疗肿瘤提供了方向。(1)在肠癌细胞中:顺铂以 Nur77 依赖的形式促进肿瘤死亡。顺铂激活细胞周期检测点激酶 2 (CHK2),继而导致 Nur77 的磷酸化。磷酸化的 Nur77 通过核受体辅助抑制因子(N-CoR)结合到下游基因 BRE 和 RNF-7,从而下调抗凋亡基因的表达从而导致肠癌细胞死亡。在 Nur77 敲除的小鼠模型中,顺铂抑制肿瘤细胞的作用也明显减弱<sup>[25]</sup>。(2)在淋巴瘤细胞中:离子霉素可以导致淋巴瘤细胞的凋亡,但是过表达 Nur77 却会抑制离子霉素的抗肿瘤效果并使其产生耐药性。用免疫抑制剂抑制 Nur77 与 DNA 结合,以及蛋白酶抑制剂阻止 Nur77 入核可以恢复离子霉素的抗肿瘤作用,因此 Nur77 也可能是治疗淋巴瘤的靶点<sup>[26]</sup>。(3)在卵巢癌中:紫杉醇模仿 Nur77 的促凋亡作用使肿瘤细胞死亡。Nur77 通过 BCL-2 使其从抑凋亡蛋白变成促凋亡蛋白,诱导细胞色素 C 的释放引起细胞凋亡发挥抗肿瘤的作用。而紫杉醇就是通过模仿这种机制来发挥抗肿瘤的作用<sup>[27]</sup>。(4)在黑色素瘤细胞中:人们首次发现 Nur77 可通过线粒体信号通路诱导自噬进而导致黑色素瘤细胞的自噬性死亡<sup>[28]</sup>。THPN 为 Nur77 的特异性靶点并且是一个选择性诱导细胞自噬的药物,它可以特异性的诱导黑色素瘤细胞死亡。敲除细胞内自噬关键基因 Atg5 或 Atg7 则 THPN 诱导黑色素瘤细胞凋亡的能力显著下降<sup>[29]</sup>。正如前面提到的,THPN 结合到 Nur77,通过线粒体信号通路导致线粒体膜电位的丧失,进而导致不可逆的自噬性死亡。

**2.3 Nur77 与炎症** 老年人机体免疫应答能力较差,免疫应答可保护机体免受各种致病病原体和微生物的侵袭,但不适当或过度的免疫应答可能导致器官组织损伤进而发生炎症性免疫疾病<sup>[30]</sup>。已有多人研究表明,Nur77 可在多种促炎因子

诱导下快速表达,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、脂多糖等<sup>[31]</sup>。其机制为 Nur77 可增加 I $\kappa$ B $\alpha$  启动子活性,促进其表达增加,从而抑制核因子(NF)- $\kappa$ B 的细胞核转位,产生抗炎作用<sup>[32]</sup>。在巨噬细胞中,过表达 Nur77,发现多种炎症相关基因表达明显降低,如 IL-1 $\beta$ 、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)等,以上均表明 Nur77 在炎症反应过程中起到抑制作用<sup>[33]</sup>。最新研究表明雷公藤红素可促进 Nur77 从细胞核易位至线粒体并与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)相互作用,从而发生泛素化,提高对自噬的敏感性,通过自噬清除损伤的线粒体进而产生抗炎作用<sup>[34]</sup>。

**2.4 Nur77 与糖尿病** 糖尿病在老年代谢性疾病中所占比例最大,其并发症更是给老年患者的健康带来很大影响。研究表明 Nur77 在多种组织细胞中调节糖代谢,为糖尿病的治疗提供了新的方向。(1)Nur77 在肝脏中调节糖代谢:在肝脏中,Nur77 是糖异生的转录调控者。当机体处于饥饿、禁食或胰高血糖素刺激状态下,肝脏中的 Nur77 受体含量明显增加。功能研究进一步表明,过表达 Nur77 可以使小鼠肝脏糖原合成和异生增加<sup>[35]</sup>。Nur77 缺乏的老鼠其肝脏会产生高脂饮食诱导的胰岛素抵抗。过表达 Nur77 可以通过上调葡萄糖 6-磷酸酶,果糖 1,6-二磷酸酶和烯醇化酶 3 刺激肝脏的糖异生,从而导致小鼠葡萄糖产生增加<sup>[35]</sup>。(2)Nur77 在骨骼肌中调节糖代谢:在骨骼肌中,过表达 Nur77 可使参与糖代谢的基因表达增加。与此对应的是,在 Nur77 敲除的小鼠骨骼肌细胞中,与糖利用相关的基因表达下降,包括与糖异生相关的酶 G6pc、Fbp1、Fbp2、enolase3,与糖酵解相关的酶己糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶(PK),以及与糖转运相关的蛋白 GLUT4<sup>[36]</sup>。这些基因的共同特点是其启动子上均含有可与 Nur77 结合的 NBRE 反应元件。有研究表明,高脂饮食喂养小鼠使其发生胰岛素抵抗后,过表达 Nur77 的骨骼肌其葡萄糖的摄取及糖原合成明显增加<sup>[37]</sup>。此外,肥胖男性骨骼肌与较瘦男性患者相比,Nur77 的表达含量明显降低,说明 Nur77 的表达与体脂含量、胰岛素敏感性明显相关。另有研究结果显示,高脂饮食喂养的 Nur77 基因敲除小鼠,其骨骼肌中葡萄糖转运体(GLUT4)的表达降低,也更易出现胰岛素抵抗的表现<sup>[38]</sup>。(3)Nur77 在胰岛  $\beta$  细胞中调节糖代谢:Nur77 通过上调生存蛋白的表达和下调 CHOP 的表达从而保护胰岛  $\beta$  细胞免受内质网应激介导的细胞凋亡,进而调节胰岛素的分泌<sup>[39]</sup>。过表达 Nur77 可以诱导胰岛  $\beta$  细胞的增殖,敲除 Nur77 会导致  $\beta$  细胞数量显著减少。并且  $\beta$  细胞缺乏 Nur77 会阻碍线粒体的呼吸作用和胰岛素的分泌<sup>[40]</sup>。胰腺发育相关转录因子 NKX6.1 在成熟的胰岛中过表达会导致葡萄糖刺激胰岛素的分泌增加以及增强  $\beta$  细胞的增殖。但是 NKX6.1 激活  $\beta$  细胞增殖则是通过诱导 NR4A1 的表达继而诱导细胞周期蛋白的表达来起作用。更有研究表明,Nur77 可通过自噬促进  $\beta$  细胞增殖,调节胰岛素的分泌及糖代谢<sup>[41]</sup>。Nur77 在多种细胞及组织中调节糖代谢,这为糖尿病的治疗提供了新的方向。

**2.5 Nur77 与 PD** PD 是一种常见的神经退行性疾病,它是继阿尔海默兹病的世界上第二常见的神经退行性疾病,大约

影响了百分之一的老年人。PD 主要的病理特征是中脑多巴胺能神经元的丧失和路易小体的形成。但是,PD 的确切病因仍然不清楚。目前已发现多种基因与 PD 的发生直接相关,其中一种就是 Nur77。研究表明,Nur77 激动剂真菌聚酮(Csn-B)对 PD 神经细胞产生保护作用。路易小体是 PD 的典型病理特征, $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)是路易小体的重要组成部分<sup>[42]</sup>。自噬是一个进化上保守的过程,在应激状态下,能够清除神经细胞内衰老的细胞器或错误折叠与聚集的  $\alpha$ -突触核蛋白,对神经细胞起保护作用。Nur77 激动剂在 PD 细胞模型中可以通过上调自噬水平降解  $\alpha$ -突触核蛋白从而为 PD 的治疗提供方向<sup>[43]</sup>。目前临床上治疗 PD 应用较多的药物为美金刚。有研究发现,美金刚治疗 PD 与 Nur77 也有着密切的关系。在 PD 模型中,Nur77 作为损伤性因子,介导了线粒体功能障碍和细胞凋亡及损伤。美金刚不仅抑制了 Nur77 介导的细胞损伤,也通过上调 Nurr1 相关信号通路产生神经保护作用。美金刚对 Nur77 和 Nurr1 的反向调节,提示 Nur77/Nurr1 在美金刚的神经保护功能发挥重要作用<sup>[44]</sup>。总之,Nur77 通过自噬对神经细胞起保护作用,而美金刚通过抑制 Nur77 的损伤作用保护神经细胞。深入探索 Nur77 对 PD 的影响还需要进一步的研究。

### 3 结 语

Nur77 广泛表达于多种组织细胞中,通过自噬在黑色素瘤细胞中抑制肿瘤细胞的增殖,在人胚肾母细胞中诱导非凋亡性细胞死亡,在神经细胞中影响神经细胞的活性。除此之外更与多种老年疾病的发生、发展密切相关。对动脉粥样硬化、糖尿病、PD 起积极的保护作用,对肿瘤及炎症更是起到抑制改善作用,在这些疾病中 Nur77 发挥着重要的作用,其中一条很重要的作用方式就是通过自噬。因此对其深入研究可能有助于这些疾病的诊断、治疗及预后监测,这就需要我们进一步探索与证实。

### 参考文献

- [1] Germain P, Staels B, Dacquet C, et al. Overview of nomenclature of nuclear receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(4) : 685 - 704.
- [2] Safe S, Jin UH, Morpurgo B, et al. Nuclear receptor 4A (NR4A) family-orphan no more[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 157: 48 - 60.
- [3] Pawlak A, Strzadala L, Kalas W. Non-genomic effects of the NR4A1/Nur77/TR3/NGFIB orphan nuclear receptor[J]. *Steroids*, 2015, 95: 1 - 6.
- [4] Bouzas-Rodríguez J, Zúrraga-Granados G, Sánchez-Carbente Mdel R, et al. The nuclear receptor NR4A1 induces a form of cell death dependent on autophagy in mammalian cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10) : e46422.
- [5] Wang WJ, Wang Y, Chen HZ, et al. Orphan nuclear receptor TR3 acts in autophagic cell death via mitochondrial signaling pathway[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2) : 133 - 140.
- [6] Corazzari M, Fimia GM, Lovat P, et al. Why is autophagy important for melanoma? Molecular mechanisms and therapeutic implications

- [J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(5) : 337 - 343.
- [7] Liu H, He Z, Simon HU. Targeting autophagy as a potential therapeutic approach for melanoma therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(5) : 352 - 360.
- [8] Poirot M, Silvente-Poirot S. The tumor-suppressor cholesterol metabolite, dendrogenin A, is a new class of LXR modulator activating lethal autophagy in cancers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 153: 75 - 81.
- [9] Segala G, David M, de Medina P, et al. Dendrogenin A drives LXR to trigger lethal autophagy in cancers [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1) : 1903.
- [10] Qi H, Jiang Z, Wang C, et al. Sensitization of tamoxifen-resistant breast cancer cells by Z-ligustilide through inhibiting autophagy and accumulating DNA damages [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17) : 29300 - 29317.
- [11] Zhao BX, Chen HZ, Lei NZ, et al. p53 mediates the negative regulation of MDM2 by orphan receptor TR3[J]. *EMBO J*, 2006, 25(24) : 5703 - 5715.
- [12] Gurkan AC, Arisan ED, Yerlikaya PO, et al. Inhibition of autophagy enhances DENSPm-induced apoptosis in human colon cancer cells in a p53 independent manner[J]. *Cellular Oncology*, 2018, 41(3) : 297 - 317.
- [13] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095) : 880 - 884.
- [14] Castro-Obrégón S, Rao RV, del Río G, et al. Alternative, nonapoptotic programmed cell death: mediation by arrestin 2, ERK2, and Nur77 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17) : 17543 - 17553.
- [15] Slagsvold HH, Østvold AC, Fallgren AB, et al. Nuclear receptor and apoptosis initiator NGFI-B is a substrate for kinase ERK2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(5) : 1146 - 1150.
- [16] Yan G, Zhu N, Huang S, et al. Orphan Nuclear Receptor Nur77 Inhibits Cardiac Hypertrophic Response to Beta-Adrenergic Stimulation [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(19) : 3312 - 3323.
- [17] Qin Q, Chen M, Yi B, et al. Orphan nuclear receptor Nur77 is a novel negative regulator of endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 77: 20 - 28.
- [18] Cui M, Cai Z, Chu S, et al. Orphan Nuclear Receptor Nur77 Inhibits Angiotensin II-Induced Vascular Remodeling via Downregulation of  $\beta$ -Catenin[J]. *Hypertension*, 2016, 67(1) : 153 - 162.
- [19] Shao Q, Shen LH, Hu LH, et al. Nuclear receptor Nur77 suppresses inflammatory response dependent on COX-2 in macrophages induced by oxLDL[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2) : 304 - 311.
- [20] Shao Q, Han F, Peng S, et al. Nur77 inhibits oxLDL induced apoptosis of macrophages via the p38 MAPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4) : 633 - 638.
- [21] Bonta PI, van Tiel CM, Vos M, et al. Nuclear receptors Nur77, Nurr1, and NOR-1 expressed in atherosclerotic lesion macrophages reduce lipid loading and inflammatory responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10) : 2288 - 2294.
- [22] Bonta PI, Matlung HL, Vos M, et al. Nuclear receptor Nur77 inhibits vascular outward remodelling and reduces macrophage accumulation and matrix metalloproteinase levels [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3) : 561 - 568.

- [23] de Waard V, Arkenbout EK, Vos M, et al. TR3 nuclear orphan receptor prevents cyclic stretch-induced proliferation of venous smooth muscle cells[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(6):2027–2035.
- [24] Zeng Y, Ye X, Liao D, et al. Orphan Nuclear Receptor TR3/Nur77 is a Specific Therapeutic Target for Hepatic Cancers[J]. *J Clin Exp Oncol*, 2017, 6(3):pii184.
- [25] Yao LM, He JP, Chen HZ, et al. Orphan receptor TR3 participates in cisplatin-induced apoptosis via Chk2 phosphorylation to repress intestinal tumorigenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2):301–311.
- [26] Cheng Z, Völkers M, Din S, et al. Mitochondrial translocation of Nur77 mediates cardiomyocyte apoptosis[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(17):2179–2188.
- [27] Ferlini C, Cicchillitti L, Raspaglio G, et al. Paclitaxel directly binds to Bcl-2 and functionally mimics activity of Nur77[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17):6906–6914.
- [28] Li XX, Wang ZJ, Zheng Y, et al. Nuclear Receptor Nur77 Facilitates Melanoma Cell Survival under Metabolic Stress by Protecting Fatty Acid Oxidation[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(3):480–492. e7.
- [29] Smith AG, Lim W, Pearen M, et al. Regulation of NR4A nuclear receptor expression by oncogenic BRAF in melanoma cells[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2011, 24(3):551–563.
- [30] Yin H, Zhang S, Sun Y, et al. MicroRNA-34/449 targets IGFBP-3 and attenuates airway remodeling by suppressing Nur77-mediated autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e2998.
- [31] Kurakula K, Vos M, Logiantara A, et al. Nuclear Receptor Nur77 Attenuates Airway Inflammation in Mice by Suppressing NF- $\kappa$ B Activity in Lung Epithelial Cells[J]. *J Immunol*, 2015, 195(4):1388–1398.
- [32] Rodríguez-Calvo R, Tajés M, Vázquez-Carrera M. The NR4A subfamily of nuclear receptors: potential new therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(3):291–304.
- [33] Hamers AAJ, Argmann C, Moerland P D, et al. Nur77-deficiency in bone marrow – derived macrophages modulates inflammatory responses, extracellular matrix homeostasis, phagocytosis and tolerance[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1):162.
- [34] Hu M, Luo Q, Alitongbieke G, et al. Celastrol-Induced Nur77 Interaction with TRAF2 Alleviates Inflammation by Promoting Mitochondrial Ubiquitination and Autophagy[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1):141–153.
- [35] Bian XL, Chen HZ, Yang PB, et al. Nur77 suppresses hepatocellular carcinoma via switching glucose metabolism toward gluconeogenesis through attenuating phosphoenolpyruvate carboxykinase sumoylation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14420.
- [36] Cortez-Toledo O, Schnair C, Sangngern P, et al. Nur77 deletion impairs muscle growth during developmental myogenesis and muscle regeneration in mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171268.
- [37] Tontonoz P, Cortez-Toledo O, Wroblewski K, et al. The orphan nuclear receptor Nur77 is a determinant of myofiber size and muscle mass in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(7):1125–1138.
- [38] Constantinescu S, Turcotte LP. Amelioration of palmitate-induced metabolic dysfunction in L6 muscle cells expressing low levels of receptor-interacting protein 140[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(11):913–922.
- [39] Yu C, Cui S, Zong C, et al. The Orphan Nuclear Receptor NR4A1 Protects Pancreatic  $\beta$ -Cells from Endoplasmic Reticulum (ER) Stress-mediated Apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34):20687–20699.
- [40] Reynolds MS, Hancock CR, Ray JD, et al.  $\beta$ -Cell deletion of Nr4a1 and Nr4a3 nuclear receptors impedes mitochondrial respiration and insulin secretion[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(1):E186–E201.
- [41] Ray JD, Kener KB, Bitner BF, et al. Nkx6. 1-mediated insulin secretion and  $\beta$ -cell proliferation is dependent on upregulation of c-Fos[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(12):1791–1803.
- [42] Sarkar S, Ravikumar B, Rubinsztein DC. Autophagic clearance of aggregate-prone proteins associated with neurodegeneration[J]. *Meth Enzymol*, 2009, 453:83–110.
- [43] Gao H, Chen Z, Fu Y, et al. Nur77 exacerbates PC12 cellular injury in vitro by aggravating mitochondrial impairment and endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:34403.
- [44] Wei X, Gao H, Zou J, et al. Contra-directional Coupling of Nur77 and Nurr1 in Neurodegeneration: A Novel Mechanism for Memantine-Induced Anti-inflammation and Anti-mitochondrial Impairment[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9):5876–5892.

收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-10-05 编辑:石嘉莹