

· 综述 ·

孤儿核受体 NR4A1 与动脉粥样硬化的研究进展

干 润^{1,2}, 霍 炎², 黄金路², 杨全军², 郭 澄^{1,2} (1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

[摘要] 孤儿核受体 NR4A1 是尚未发现特异性配体的转录因子之一, 属于 NR4A 亚家族。早期研究发现, NR4A1 可通过改变基因表达、翻译后修饰以及辅调蛋白间相互作用, 调控细胞的增殖、凋亡、分化和应激反应。近年来研究发现其在动脉粥样硬化损伤部位表达异常, 被认为是血管细胞功能紊乱过程中的关键调节基因。通过调控 NR4A1 基因的表达, 可对平滑肌细胞的增殖和内皮细胞的激活产生重要影响, 同时能够减少炎症反应、减少泡沫细胞的形成以及脂质沉积, 抑制血管重塑, 预防和阻止动脉粥样硬化的发生与发展。这些研究显示 NR4A1 可能成为研发预防和治疗动脉粥样硬化药物的新靶点。

[关键词] 孤儿核受体; NR4A1; 动脉粥样硬化; 血管细胞

[中图分类号] R972.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)04-0292-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.002

Research progress on orphan nuclear receptor NR4A1 in atherosclerosis

GAN Run^{1,2}, HUO Yan², HUANG Jinlu², YANG Quanjun², GUO Cheng^{1,2} (1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Pharmacy, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

[Abstract] Orphan nuclear receptor NR4A1 from the NR4A subfamily is one of the transcriptional factors that have not identified specific ligands. Previous studies have found that NR4A1 could regulate cell proliferation, apoptosis, differentiation and stress responses by changing gene expression, post-translational modification and interactions between coregulatory proteins. Recently, it has shown that NR4A1 has an abnormal expression in human atherosclerotic lesions and has been identified as a key regulator gene in vascular cells dysfunction. Regulating NR4A1 expression can have an important impact on the proliferation of smooth muscle cell and endothelial cell activation, meanwhile it could reduce inflammation, foam cell formation and lipid deposition, inhibit vascular remodeling, and prevent the development of atherosclerosis. These studies suggest that NR4A1 might be a novel target for drug development in prevention and treatment of atherosclerosis.

[Key words] orphan nuclear receptor; NR4A1; atherosclerosis; vascular cells

核受体(nuclear receptor, NR)是一类分布在胞浆或核内的配体依赖性转录因子亚家族, 在多细胞生物体内含量丰富, 其通过与相应配体结合及众多辅调因子间的相互作用, 调控基因网络的转录和表达, 从而参与机体内生殖发育、新陈代谢、炎症和免疫反应以及细胞信号等多种生理过程^[1]。迄今为止, 在人类基因组中已经有 48 种核受体被发现^[2], 如糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、

类视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)、甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)和维生素 D₃受体(vitamin D₃ receptor, VDR)等。此外, 还有一类尚未发现特异性配体的核受体, 被称为孤儿核受体(orphan nuclear receptor, ONR)。NR4A1(又称 Nur77、TR3 和 NGFI-B)作为其中一员, 同 NR4A2(Nurr1)和 NR4A3(NOR-1)组成了 NR4A 亚家族。这 3 种高度同源的受体可被胞内外多种刺激因素(TNF- α 、PDGF-BB 以及 ox-LDL 等)快速诱导, 调控细胞周期、凋亡以及机体的代谢、免疫反应等多种生理过程。近年来研究发现, 该亚家族成员在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发生部位中均表达异常, 其中尤以 NR4A1 差异最为显著, 并被认为是调控 AS 发生发展的关键转录因子之一^[3]。现将相关研究进展做一总结。

[基金项目] 国家自然科学基金(81503155); 上海市科委基金(14ZR1432200); 上海交通大学医工交叉项目(YG2014MS21)

[作者简介] 干 润, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学. E-mail: gaurancc@126.com

[通讯作者] 郭 澄, 教授, 主任药师, 博士生导师. 研究方向: 临床药理学. Tel: (021)24058098; E-mail: gboss@126.com

1 NR4A1 的结构特征和功能

Milbrandt^[4]于1988年用神经生长因子(NGF)诱导大鼠嗜铬细胞瘤细胞系PC12时首次发现NR4A1,因此其也被称为神经生长因子诱导基因I-B(NGFI-B)。典型的核受体结构(图1)主要分为3个区域:N端的转录激活区(TAD)、中部的DNA结合区(DBD)以及C端的配体结合区(LBD)。N端区含有一个配体非依赖的转录激活区域1

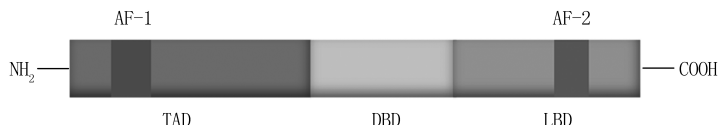


图1 核受体结构示意图

TAD:N端转录激活区;DBD:DNA结合区;LBD:配体结合区;
AF-1:转录激活区域1;AF-2:转录激活区域2

NR4A1参与众多的细胞生理过程,如细胞的增殖、凋亡、分化以及应激等。NR4A1可直接通过单体形式结合到下游基因启动子上的NGFI-B反应元件(NBRE;AAAGGTCA)上,诱导下游基因的表达;或以同源二聚体形式结合到下游靶基因启动子序列中的Nu反应元件(NuRE;TGATATTACCTCCAAATGCCA)上,诱导下游基因的表达。另外,NR4A1还能与RXR形成异源二聚体。在一些激酶(如PKB、ERK5、JNK等)的作用下,NR4A1的丝氨酸/苏氨酸残基上会发生磷酸化,从而导致其转录活性发生变化^[7]。

2 NR4A1 与动脉粥样硬化

AS是一种发生于动脉血管壁的慢性炎症疾病,可引发一系列缺血性心脑血管病(如冠心病、脑卒中),已经成为严重危害人类健康的主要疾病之一。内皮细胞在受到炎症、高血脂等刺激下发生功能紊乱和渗透性增高,是AS发生的起始因素,继而单核细胞渗透至内皮下分化成巨噬细胞,巨噬细胞释放炎症因子和生长因子加重局部炎症,并激活底层的平滑肌细胞迁移至受损内膜处过度增殖;巨噬细胞吞噬大量脂质,形成以泡沫细胞为基础的脂质核心,同时产生大量胶原、纤维等细胞外基质,渐渐合并演变为不稳定斑块,斑块糜烂或破裂而形成血栓,最终导致严重的心脑血管损害^[8]。血管内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞的病理变化贯穿了AS发生发展的全过程,而近年来的研究表明,NR4A1在这些细胞的病理生理过程中均具有重要的调控作用。

(AF-1)。C端则包含一个配体依赖的转录激活区域2(AF-2)。中心DNA结合区域包含两个高度保守的锌指结构,主要负责识别反应元件以及连接靶基因启动子。而早期研究认为NR4A亚家族的经典配体结合区(LBD)被疏水氨基酸侧链覆盖,导致在结构上无法与特异性配体结合^[5]。但之后的研究发现,人源NR4A1的LBD中,本应占据配体结合口袋的氨基酸却“躲藏”在底部,提示NR4A1可能有特异性配体存在^[6]。

2.1 平滑肌细胞

血管平滑肌细胞在一些细胞因子,如血小板源性生长因子(PDGF)的刺激下,由“伸缩型”向“合成型”发生转化,继而迁移至损伤血管内膜,包绕脂质条纹等形成纤维性粥样瘤,伴随着平滑肌细胞的过度增殖,逐渐促进了局部血管的狭窄以及AS的形成。

Carlie等^[9]对由激活的巨噬细胞分泌的炎症细胞因子和生长因子刺激的人血管平滑肌细胞的基因组进行了分析,发现NR4A1被明显诱导,这是首次将NR4A1与病理状态下的血管平滑肌细胞联系在一起。Arkenbou等^[10]在对14例处于不同病理时期的AS患者血管样本进行研究时发现,NR4A1在新生内膜(neointimal)的血管平滑肌细胞中明显表达异常,而正常的血管中膜层(由血管平滑肌细胞构成)则未见其表达;其抑制血管平滑肌细胞增殖的作用可能与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白p27^{kip1}有关;随后,研究者又构建了转基因小鼠模型,与野生型小鼠相比,上调NR4A1的表达可以明显抑制颈动脉结扎所导致的血管平滑肌细胞增殖以及新生内膜形成^[11]。另外,NR4A1可通过调控血管平滑肌细胞特异性标志蛋白的表达,如 α -肌动蛋白和钙结合蛋白等,来维持正常的平滑肌细胞表型——收缩表型^[10,11]。Bonta等^[12]采用小鼠颈动脉结扎模型研究发现,与野生型以及NR4A1基因敲除小鼠相比,NR4A1过表达转基因小鼠由于血流改变导致的血管外向型重塑明显减轻,其机制可能是通过减少巨噬细胞的浸润以及降低金属蛋白酶-2(MMP-2)在血管平滑肌细胞中的表达水平而非调节血管张力。Kim等^[13]发现 α -硫辛酸可通过上调NR4A1

表达及将其转移入胞浆中来诱导血管平滑肌细胞凋亡,从而抑制模型大鼠颈动脉新生内膜增生,这一作用可能与 p38 蛋白有关。Cui 等^[14]用血管紧张素 II (Ang II)持续刺激 NR4A1^{-/-}小鼠 2 周,与野生型小鼠相比, NR4A1^{-/-}小鼠胸主动脉中膜层(血管平滑肌层)面积增大,管腔变粗,弹性蛋白降解增加,胶原沉积增多,血管平滑肌细胞增殖显著,金属蛋白酶(MMPs)增多。进一步实验表明, NR4A1 可能是通过促进 β -catenin 降解和抑制其转录活性,抑制由 Ang II 诱导的血管重塑作用,他们认为 NR4A1 在由 Ang II 所诱导的血管平滑肌细胞的增殖、迁移和表型转换中是一个关键的负反应调节因子,可能成为治疗多种心血管疾病的重要靶点。而 Yu 等^[15]也发现,同时应用小鼠颈动脉部分结扎模型时,与野生型小鼠相比,低血流剪切力可明显增加 NR4A1 基因敲除小鼠颈动脉结扎部位血管中膜层的厚度。

2.2 单核-巨噬细胞 AS 发生早期的泡沫细胞多由单核-巨噬细胞吞噬大量胆固醇形成,巨噬细胞激活后可释放多种细胞因子,促进中膜平滑肌细胞的迁移和增生,同时释放炎症反应因子诱发炎症,并合成多种蛋白水解酶降解细胞外的大分子成分,最终引发硬化部位斑块破裂。

当 AS 发生时,斑块部位的 NR4A1 明显表达异常,特别是正处于斑块激活和重塑区域的巨噬细胞^[16]。多种公认的 AS 的致病因素,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂多糖(LPS)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)等可明显诱导单核细胞和巨噬细胞内 NR4A1 的表达。Pei 等^[17]发现脂多糖(LPS)、细胞因子以及氧化磷脂等可以诱导巨噬细胞中 NR4A1 的表达,并且发现 NF- κ B 信号通路是其主要信号通路。在后续的研究中,该研究者利用逆转录病毒将小鼠巨噬细胞中的 NR4A1 过表达,发现 IKKi 基因的表达明显升高,而 IKKi 是 NF- κ B 信号通路中非常重要的一个环节^[18]。研究者将原代巨噬细胞和 THP-1 中的 NR4A1 过表达后发现,炎症相关的 IL-1 β 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1 等促炎因子及趋化因子的表达和分泌明显减少;反之,如果将细胞中的 NR4A1 基因敲减后,上述细胞因子的表达分泌则明显增加,因此,研究者认为 NR4A1 可以抑制巨噬细胞的激活、泡沫细胞的形成以及分化^[16,19]。研究者用 ox-LDL 处理鼠的巨噬细胞后, NR4A1 的表达呈现剂量-时间依赖性上调,并且这种上调与 p38 有关,而与 ERK1/2 无关;同时,上调 NR4A1 表达可明显抑制由 ox-LDL 诱导的 COX-2 表达^[19]。研究者发现,将 LDLR^{-/-}和 ApoE^{-/-}小鼠的 NR4A1 基

因分别敲除后进行高脂饲料喂养,其 AS 程度明显高于未敲除 NR4A1 的单转基因小鼠,并且 NR4A1 可以调控单核细胞的发育,尤其是 Ly6C⁻单核细胞^[20]。研究者用 Csn-B(NR4A1 特异性激动剂)分别处理 THP-1、HepG2 和 Caco-2 细胞后,发现 NR4A1 表达均明显增加,可以相应减少泡沫细胞的形成、肝脂质沉积和炎症因子相关基因的表达;将 ApoE^{-/-}小鼠 NR4A1 的表达上调后,高脂饮食所导致的 AS 斑块相应减少^[21]。另有实验研究表明,单核细胞和巨噬细胞中 NR4A1 基因缺陷会导致 TLR 信号通路的激活以及巨噬细胞向 M1 型分化,而 M1 型巨噬细胞主要分泌促炎因子,会加重炎症反应^[20]。

2.3 内皮细胞 内皮细胞的功能紊乱首先导致血管张力调节障碍,引起冠状动脉血流淤滞、沉积物增多;内皮细胞受损还会增加其与血小板的黏附,使炎症细胞与因子聚集明显而引起局部炎症状态;同时可引发单核细胞及平滑肌细胞的一系列变化,最终形成 AS。

在血管内皮细胞中, NR4A1 可被多种刺激因素快速诱导表达,包括 IL-1 β 、TNF- α 以及血管内皮生长因子(VEGF)等^[22,23]。Zeng 等^[24]发现,如果在人脐静脉血管内皮细胞(HUVECs)中过表达 NR4A1,会出现不依赖于 VEGF 的促细胞增殖作用,并且数个细胞周期相关基因的表达增加,如 cyclin A、cyclin D1、增殖细胞核抗原(PCNA)以及转录因子 E2F 等,同时也会出现依赖于 VEGF 的促血管新生作用,并且敲除 NR4A1 基因会明显抑制 VEGF 诱导的促血管新生作用。另有研究表明, NR4A1 和 NR4A2 同时通过不同途径调控人内皮细胞中血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)的表达, NR4A1 可通过增加 TM mRNA 的稳定性来增加 TM 的表达,并且 NR4A1 可以明显增加人内皮细胞中蛋白 C 的表达,并且可以抑制 TNF- α 诱导的血栓形成^[25]。目前,对内皮细胞中 NR4A1 的直接靶基因的认知尚存在很大的局限性,有研究者认为 I 型纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)基因可能是 NR4A1 的靶基因之一, NR4A1 可以通过结合该基因启动子上的 NBRE 位点来诱导内皮细胞中 PAI-1 的表达^[22]。You 等^[23]发现 NR4A1 与 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)的启动子之间可能存在相互作用,其可以通过上调 I κ B α 的表达来抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 核转位,从而降低细胞间黏附分子 ICAM-1 及 VCAM-1 的表达。同样, NR4A1 表达增加会减少单核细胞与 TNF- α 和 IL-1 β 激活的内皮细胞之

间的黏附行为。Qin 等^[26]发现,如果在 HUVECs 中增加 NR4A1 的表达可以抑制内皮素-1(ET-1)的表达,从而保护内皮细胞,以降低 AS 等心血管疾病的危险因素水平,而这一作用与 c-Jun/AP-1 信号通路有关,他们认为 NR4A1 是一种作用于 ET-1 的新型负反馈调节因子,有可能成为心血管疾病治疗的新策略。

3 孤儿不“孤”

尽管 NR4A1 被称为孤儿核受体,但是随着研究的深入以及对其作用机制认识的不断完善, NR4A1 已被证实与大量的相关蛋白存在多种相互作用,多种不同构型的化合物可作为激动剂/抑制剂来调控它的表达,或诱导其出核参与更多的生理过程。如 NR4A1 受抗肿瘤药物 6-巯嘌呤(6-MP)激活后可保护血管,防止内膜新生^[11];Wu 等^[27]从小穴壳菌属(*Dothiorella* sp.)真菌 HTF3 中分离得到了首个能够直接与 LBD 结合的 NR4A1 天然激动剂 cytosporone B(Csn-B);本课题组发现天然活性成分金丝桃苷(hyposide, Hyp)可通过 ERK_{1/2}/MAPK/CREB 信号通路激活 NR4A1,从而抑制主动脉平滑肌细胞过度增殖以及小鼠颈动脉结扎诱导的新生内膜形成^[28]。PKB 可通过促进 NR4A1 的 ser350 位点磷酸化从而抑制其转录活性^[29]。二喹啉甲烷衍生物 DIM-C-pPhOH 则可直接与 NR4A1 的 LBD 结合,并产生拮抗作用^[30]。目前,科学家们正在积极探索研究新的 NR4A1 激动剂/抑制剂,而这些能够调控 NR4A1 表达的化合物则有望成为新型的治疗血管疾病以及其他疾病的潜在候选药物。

4 展望

孤儿核受体 NR4A1 作为机体应对外界刺激的早反应基因,广泛参与炎症、增殖、凋亡等机体的基本生理过程。在 AS 病变部位的斑块中,单核-巨噬细胞、平滑肌细胞以及内皮细胞中的 NR4A1 表达明显异常,并且通过调控 NR4A1 基因的表达,可对平滑肌细胞的增殖和内皮细胞的激活产生重要影响,同时能够减少炎症反应、泡沫细胞的形成以及脂质沉积,抑制血管重塑,预防和阻止 AS 的发生与发展,提示 NR4A1 可能是调控 AS 的关键靶点。但 NR4A1 参与调控细胞功能的机制尚未完全明确,未来的研究中,在继续明确 NR4A1 作用机制的同时,聚焦探索 NR4A1 的特异性配体、发现其激动剂/抑制剂,不仅会加深人们对 AS 发生发展机制的认识,也会为心血管疾病的预防、治疗以及新药研发提供

新的思路。

【参考文献】

- [1] Hollman DA, Milona A, van Erpecum KJ, et al. Anti-inflammatory and metabolic actions of FXR: insights into molecular mechanisms [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(11): 1443-1452.
- [2] Xiao X, Wang P, Chou KC. Recent progresses in identifying nuclear receptors and their families [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(10): 1192-1200.
- [3] 聂鹏. NR4A 孤儿核受体亚家族与动脉粥样硬化 [J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(5): 640-644.
- [4] Milbrandt J. Nerve growth factor induces a gene homologous to the glucocorticoid receptor gene [J]. *Neuron*, 1988, 1(3): 183-188.
- [5] Baker KD, Shewchuk LM, Kozlova T, et al. The Drosophila orphan nuclear receptor DHR38 mediates an atypical ecdysteroid signaling pathway [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 731-742.
- [6] 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.
- [7] Kurakula K, Koenis DS, van Tiel CM, et al. NR4A nuclear receptors are orphans but not lonesome [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(11): 2543-2555.
- [8] Libby P. History of discovery: inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [9] de Vries CJM, van Achterberg TAE, Horrevoets AJG, et al. Differential display identification of 40 genes with altered expression in activated human smooth muscle cells: local expression in atherosclerotic lesions of smags, smooth muscle activation-specific genes [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(31): 23939-23947.
- [10] Arkenbout EK, de Waard V, van Bragt M, et al. Protective function of transcription factor TR3 orphan receptor in atherogenesis: decreased lesion formation in carotid artery ligation model in TR3 transgenic mice [J]. *Circulation*, 2002, 106(12): 1530-1535.
- [11] 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): 493-500.
- [12] 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.
- [13] Kim HJ, Kim JY, Lee SJ, et al. α -Lipoic acid prevents neointimal hyperplasia via induction of p38 mitogen-activated protein kinase/Nur77-mediated apoptosis of vascular smooth muscle cells and accelerates postinjury reendothelialization [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11): 2164-2172.
- [14] Cui M, Cai Z, Chu S, et al. Orphan nuclear receptor Nur77

- inhibits angiotensin II-induced vascular remodeling via down-regulation of β -catenin [J]. *Hypertension*, 2016, 67(1): 153-162.
- [15] Yu Y, Cai Z, Cui M, *et al.* The orphan nuclear receptor Nur77 inhibits low shear stress-induced carotid artery remodeling in mice[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(6): 1547-1555.
- [16] Bonta PI, van Tiel CM, Vos M, *et al.* Nuclear orphan 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.
- [17] Pei L, Castrillo A, Chen M, *et al.* Induction of NR4A orphan nuclear receptor expression in macrophages in response to inflammatory stimuli[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(32): 29256-29262.
- [18] Pei L, Castrillo A, Tontonoz P. Regulation of macrophage inflammatory gene expression by the orphan nuclear receptor Nur77[J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(4): 786-794.
- [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] Hanna RN, Shaked I, Hubbeling HG, *et al.* NR4A1 (Nur77) deletion polarizes macrophages toward an inflammatory phenotype and increases atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2012, 110(3): 416-427.
- [21] Hu YW, Zhang P, Yang JY, *et al.* Nur77 decreases atherosclerosis progression in apoE (-/-) mice fed a high-fat/high-cholesterol diet [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e87313.
- [22] Gruber F, Hufnagl P, Hofer-Warbinek R, *et al.* Direct binding of Nur77/NAK-1 to the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) promoter regulates TNF alpha -induced PAI-1 expression[J]. *Blood*, 2003, 101(8): 3042-3048.
- [23] You B, Jiang YY, Chen S, *et al.* The orphan nuclear receptor Nur77 suppresses endothelial cell activation through induction of Ikappa Balpha expression[J]. *Circ Res*, 2009, 104(6): 742-749.
- [24] Zeng H, Qin L, Zhao D, *et al.* Orphan nuclear receptor TR3/Nur77 regulates VEGF-A-induced angiogenesis through its transcriptional activity [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(3): 719-729.
- [25] Yang P, Wei X, Zhang J, *et al.* Antithrombotic effects of Nur77 and Nor1 are mediated through upregulating thrombomodulin expression in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 36(2): 361-369.
- [26] 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.
- [27] Zhan Y, Du X, Chen H, *et al.* Cyclosporine B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77 [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(9): 548-556.
- [28] Huo Y, Yi B, Chen M, *et al.* Induction of Nur77 by hyperoside inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(4): 590-598.
- [29] Pekarsky Y, Hallas C, Palamarchuk A, *et al.* Akt phosphorylates and regulates the orphan nuclear receptor Nur77[J]. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2001, 98(7): 3690-3694.
- [30] Lee SO, Li X, Hedrick E, *et al.* Diindolylmethane analogs bind NR4A1 and are NR4A1 antagonists in colon cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(10): 1729-1739.
- [收稿日期] 2016-01-28 [修回日期] 2016-04-22
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 291 页)

- [14] Yao WF, Gu HW, Zhu JJ, *et al.* Integrated plasma and urine metabolomics coupled with HPLC/QTOF-MS and chemometric analysis on potential biomarkers in liver injury and hepatoprotective effects of Er-Zhi-Wan [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(28): 7367-7378.
- [15] 陆小鸿, 女贞子, 肝肾卫士[J]. *森林医学*, 2015, 5: 22-23.
- [16] Lin HM, Yen FL, Ng LT, *et al.* Protective effects of Ligustrum lucidum fruit extract on acute butylated hydroxytoluene-induced oxidative stress in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(1): 129-136.
- [17] 苏慧, 李翔, 李志毅, 等. 女贞子保肝作用机制的研究[J]. *华西药理学杂志*, 2014, 29(4): 380-382.
- [18] 吕娟涛, 汤浩. 女贞子多糖对肝损伤保护作用的实验研究[J]. *中国医院药理学杂志*, 2010, 30(12): 1024-1025.
- [19] 李阳, 左燕, 孙文基. 女贞子中 2 种主要裂环环醚萜苷成分的分离鉴定及其抗氧化活性研究[J]. *中药材*, 2007, 30(5): 543-546.
- [20] 石变华, 庄晓燕, 白秀珍. 墨旱莲水煎剂延缓肝脏衰老作用的研究[J]. *数理医药学杂志*, 2010, 23(3): 336-339.
- [21] 李春洋, 白秀珍, 程静, 等. 墨旱莲全草、茎、叶提取液对肝保护作用的研究[J]. *数理医药学杂志*, 2005, 18(6): 586-588.
- [22] 李春洋, 白秀珍, 杨学东. 墨旱莲提取物对肝保护作用的影响[J]. *数理医药学杂志*, 2004, 17(3): 249-250.
- [23] 许静, 陈杰, 孙萍萍, 等. 蟛蜞菊内酯抗大鼠肝缺血再灌注损伤作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(9): 2058-2059.
- [24] 徐汝明, 邓克敏, 陆阳. 墨旱莲活性成分对刀豆蛋白 A 诱导的小鼠肝损伤的作用[J]. *上海交通大学学报*, 2010, 30(1): 50-54.
- [25] Xia YZ, Chen J, Cao Y, *et al.* Wedelolactone exhibits anti-fibrotic effects on human hepatic stellate cell line LX-2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 105-111.
- [26] Lee MK, Ha NR, Yang H, *et al.* Antiproliferative activity of triterpenoids from *Eclipta prostrata* on hepatic stellate cells [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(9): 775-780.
- [收稿日期] 2015-08-28 [修回日期] 2015-10-19
[本文编辑] 李睿旻