

血小板源生长因子诱导核受体 Nur77调节血管平滑肌细胞增殖

王丽岳, 李俊, 王珣, 熊晓昉, 董晓雁

(武汉市第三医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 血小板源生长因子; 阿托伐他汀; 核受体 Nur77; 血管平滑肌细胞增殖

[摘要] 目的 研究血小板源生长因子诱导血管平滑肌细胞中核受体 Nur77表达机制及其与血管平滑肌细胞增殖的关系, 探讨阿托伐他汀对血小板源生长因子诱导的血管平滑肌细胞增殖和核受体 Nur77表达的关系。方法

分离培养鼠血管平滑肌细胞, 分别与 PD98059、阿托伐他汀、核受体 Nur77sRNA 孵育后应用血小板源生长因子刺激, 检测核受体 Nur77、细胞外调节蛋白激酶表达; 检测增殖细胞核抗原表达。结果 血小板源生长因子诱导的血管平滑肌细胞中核受体 Nur77通过 ERK-MAPK 信号途径表达。阿托伐他汀减少血小板源生长因子诱导的核受体 Nur77表达, 抑制血管平滑肌细胞增殖。在核受体 Nur77沉默后的血管平滑肌细胞中, 血小板源生长因子诱导的细胞增殖减少。结论 血小板源生长因子诱导的血管平滑肌细胞增殖受核受体 Nur77调控, 阿托伐他汀降低核受体 Nur77表达, 减少血管平滑肌细胞增殖, 这可能是他汀类药物抗细胞增殖的新的途径。核受体 Nur77可能是减少再狭窄的新的治疗靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Platelet Derived Growth Factor -Induced Nur77 Mediated Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells

WANG Li-Yue, Li Jun, WANG Xun, XIONG Xiao-Fang and DONG Xiao-Yan

(Department of Cardiology, The Third Hospital, Wuhan 430060, China)

[KEY WORDS] Platelet Derived Growth Factor; Atorvastatin; Nuclear receptor Nur77; Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expression of platelet derived growth factor induced nuclear receptor Nur77 mechanism and relationship with proliferation of vascular smooth muscle cell. **Methods** Vascular smooth muscle cells were isolated and cultured. The expression of nuclear receptor Nur77, extracellular regulated protein kinases, proliferating cell nuclear antigen induced by platelet derived growth factor were checked after incubation with PD98059, atorvastatin, Nur77 sRNA respectively. **Results** Platelet derived growth factor induced the expression of nuclear receptor Nur77 in vascular smooth muscle cell through ERK-MAPK signal pathway. Atorvastatin affected the expression of nuclear receptor Nur77 induced by platelet derived growth factor. Vascular smooth muscle cell proliferation was attenuated in nuclear receptor Nur77-deficient cells. **Conclusion** Nuclear receptor Nur77 regulated vascular smooth muscle cell proliferation induced by platelet derived growth factor. Atorvastatin decreased vascular smooth muscle cell proliferation by affecting the expression of nuclear receptor Nur77. This may be a new mechanism by which statins affected nuclear factor kappa B activity by regulating the nuclear receptor Nur77 expression. Down-regulation of nuclear receptor Nur77 suggests a novel therapy strategy for atherosclerosis based on suppression of vascular smooth muscle cell proliferation.

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 已经成为治疗冠心病的主要方法之一。但术后再狭窄严重影响了 PCI 的远期愈后。

为了更好的防治再狭窄, 学者们对血管损伤再狭窄的发病机制进行了大量的研究。研究认为, 再狭窄的基本病变是炎症反应、平滑肌细胞增生和细胞外

[收稿日期] 2010-11-12

[基金项目] 武汉市卫生局科研基金项目 [武卫 2009(76文)] 资助

[作者简介] 王丽岳, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病及心脏病介入治疗, Email 为 lingtingheyue@163.com。李俊, 硕士, 研究方向为冠心病, Email 为 ohfik@sina.com。通讯作者董晓雁, 博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向为冠心病及介入治疗, Email 为 D-XIAO-Y@163.com。

基质的积聚^[1],其中血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell VSMC) 的增殖、迁移被认为是 PCI 术后再狭窄的主要发生机制之一,亦成为全球研究热点之一^[2]。

在以往的研究中,许多核受体如 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)、肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 被证实参与炎症反应和血管平滑肌细胞的增殖,是动脉粥样硬化以及再狭窄发生进程中重要的调控因子^[3]。在已知的核受体中有一类至今未发现其有活性配体,称为核孤儿受体。这类孤儿受体在动脉粥样硬化 VSMC 增殖中的作用,成为新的研究热点^[4]。核孤儿受体 Nur77 (又称 TR3, NGF1-B) 属于 NR4A 超家族成员,与 PPAR 和 LXR 等不同,没有配体结合^[5,6],可以直接与 NBRE (NGF1-B response element) 反应组件序列 (AAAG-GTCA) 结合为单体^[7],也可以和核受体 Nur77 反应组件序列 (TGATATTTX6AAATGCCA) 结合形成二聚体。其活性受蛋白表达和翻译后修饰调控^[8],在细胞的生长、分化和凋亡等生物学过程中发挥重要的调节作用。近年的研究发现,人动脉粥样硬化斑块中核受体 Nur77 高表达。用不同的炎性刺激物和氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 刺激巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞,可见到核受体 Nur77 在这三种细胞中高表达^[9,10]。有研究指出,核受体 Nur77 促进了巨噬细胞和内皮细胞的炎症反应及巨噬细胞转变为泡沫细胞,同时也促进平滑肌细胞的迁移和增殖,从而促进了动脉粥样硬化进程^[11]。然而也有研究表明,核受体 Nur77 可减少动脉粥样硬化斑块损伤处巨噬细胞摄脂转变为泡沫细胞及巨噬细胞的炎症反应,在动脉粥样硬化进程发挥了重要的保护作用^[12]。但是,核受体 Nur77 在 PCI 术后 VSMC 增殖中发挥的作用有待进一步研究。

本实验用血小板源生长因子 B 链 (platelet derived growth factor BB, PDGF-BB) 刺激血管平滑肌细胞,发现核受体 Nur77 高表达。用 sRNA 沉默技术后血管平滑肌细胞增殖减少,证明核受体 Nur77 促进血管平滑肌细胞的增殖。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性成年 SD 大鼠由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,体重 150~200 g。

1.2 组织块贴壁法培养原代平滑肌细胞

1.5 mL 水合氯醛腹腔注射麻醉 (0.4 mL/100 g),颈部放血处死大鼠。75% 酒精消毒头、胸、腹后开胸取主动脉,放于 PBS 液中立即移入超净台,取出血管放入备好的 PBS 培养皿中,除去血污和血管外膜、内膜。在另一个含少量培养基的培养皿中,将血管中膜剪成 1 mm² 大小组织块平铺于培养瓶底面,间距 2~3 mm,翻转培养瓶,加入培养基 2~3 mL 置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱中。6 h 后组织贴壁,翻正培养瓶于培养箱中继续培养。每 3 天换培养基 1 次。

1.3 细胞传代

超净台中倒弃培养瓶中废液, PBS 液冲洗 1 次后加入消化液,铺于瓶底,于显微镜下观察细胞形态发生变化后倒尽消化液。加入新鲜培养基,吸管上下多次吹打使细胞脱落,标记后将培养瓶放入 37℃, 5% CO₂ 培养箱中。

1.4 光学显微镜下鉴定血管平滑肌细胞

生长良好的血管平滑肌细胞呈长梭形或不规则形,细胞胞质透明。细胞呈对数比例分裂生长时,彼此汇合在一起的细胞可呈现长梭形、放射性生长,或出现成束的细胞平行排列;部分区域呈单层,高低起伏,呈现平滑肌细胞特征性的“峰与谷”样生长。

1.5 免疫组织化学染色法鉴定血管平滑肌细胞

将传代获得的第 3~4 代平滑肌细胞行细胞爬片, 2~3 天后细胞生长呈单层亚汇合状态时,取出爬片, 0.01 mol/L PBS 清洗 3 次,每次 5 min,再采用小鼠抗大鼠 α -肌动蛋白抗体免疫组织化学染色鉴定 VSMC 肌动蛋白。按随机原则选取同代细胞分 4 组,均用 PDGF-BB 刺激,1 组作为对照,另外 3 组分别加入阿托伐他汀、PD98059, sRNA 核受体 Nur77 刺激后,于 1、2、4 h 和 8 h 以 Western blotting 检测细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、核受体 Nur77 表达, Western blotting 检测增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达。

实验前 48 h 换成不含血清的 DMEM,使细胞处于静止状态。ERK 信号转导通路阻断剂 PD98059 于 PDGF-BB 刺激前 1 h 提前加入,选用 PDGF-BB 浓度为 20 mg/L, PD98059 浓度为 30 μ mol/L,终止刺激观测指标时间选取 1、2、4 h 和 8 h。每一组实验至少重复 3 次。

1.6 转染

转染前,在 24 孔板内每孔接种 1×10^5 个细胞,

预先加 10% DMEM (含双抗及血清) 2 mL, 37℃, 5% CO₂ 培养箱内待细胞生长至汇合度达 80% ~ 90% 时转染。转染当天, 在 1.5 mL EP 管内用 250 μL 无血清、无抗生素的细胞培养基稀释 2 μg DNA 和 5 μL Lipofectin 2000 室温静置 15 min 后混合, 室温静置 20 min 形成 DNA /Lipofectin 2000 复合物。加入培养细胞中摇匀, 37℃ 温育 4~6 h。吸出含有脂质体的细胞培养基, 1 mL PBS 洗涤 3 次, 加入 10% 胎牛血清的细胞培养基 1 mL 置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱培养。转染 48 h 后加入 PDGF-BB, 以 Western blotting 检测 ERK、核受体 Nur77、PCNA 表达。

1.7 Western blotting 检测核受体 Nur77 蛋白表达

每个泳道取 1 g·L 加等体积 2×SDS 上样缓冲液, 经电泳、转膜、封闭过夜, 再加入一抗孵育 6 h, 再加 HRP 标记的二抗 37℃ 孵育 1.5 h 发光剂 ECL 盒显色反应, 检测 VSMC 中核受体 Nur77 蛋白表达。

1.8 凝胶图像分析

将胶片进行扫描或拍照, 用凝胶图像处理分析软件 Quantity One 分析目标条带吸光度值及其表达量。

1.9 统计学方法

组间比较用 *t* 检验, $P \leq 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 血管平滑肌细胞鉴定结果

大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞倒置显微镜下可见细胞呈典型的峰谷样生长, 免疫细胞化学染色血管平滑肌细胞内 α2 肌动蛋白呈阳性 (图 1)。

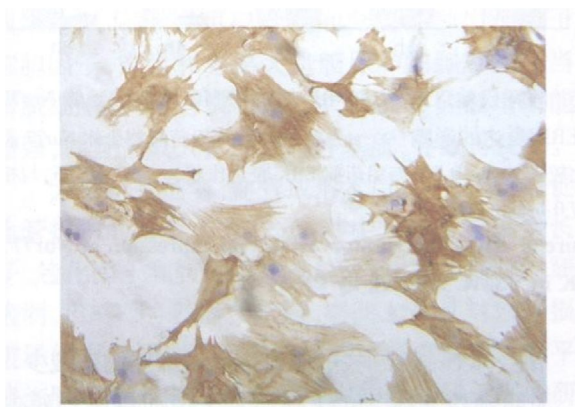


图 1. 血管平滑肌细胞鉴定 (×400)

Figure 1 Identification of VSMC

2.2 血小板源生长因子 BB 诱导血管平滑肌细胞增殖

血小板源生长因子 BB 刺激大鼠平滑肌细胞 0、

1、2、4 h 和 8 h 由 Western blotting 检测 PCNA 观察到, PDGF-BB (20 mg/L) 刺激血管平滑肌细胞 1 h 后细胞增殖出现明显增加, 至 2 h 左右平滑肌细胞增殖恢复, 并逐渐减少 (图 2)。

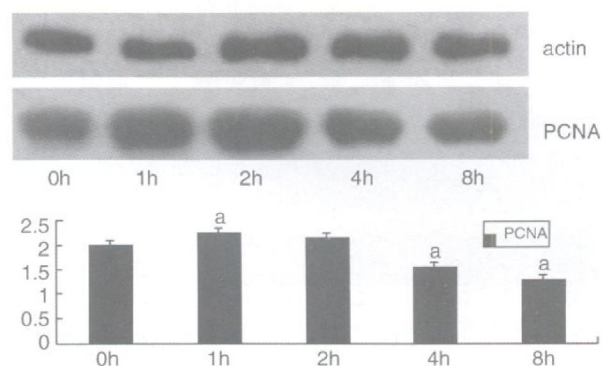


图 2 PDGF-BB 刺激 VSMC 增殖 PCNA 表达的时效反应

a 为 $P < 0.05$ 与 0 h PCNA 表达比较。

Figure 2 The time-effect relationship between PDGF-BB and the expression of PCNA in VSMC

2.3 血小板源生长因子 BB 刺激血管平滑肌细胞增殖与核受体 Nur77 蛋白表达的关系

血小板源生长因子 BB (20 mg/L) 刺激血管平滑肌细胞 0、1、2、4 h 和 8 h Western blotting 检测发现核受体 Nur77 的表达与血管平滑肌细胞增殖呈同向变化趋势, 核受体 Nur77 表达高峰与 PCNA 表达于刺激后的 1 h 时即达高峰, 2 h 后逐渐恢复, 4~8 h 后 PCNA 及核受体 Nur77 蛋白表达逐渐减少 (图 3)。

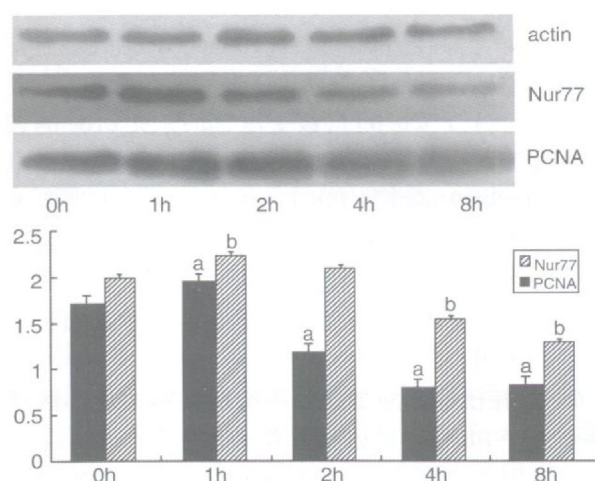


图 3 PDGF-BB 刺激 VSMC 不同时段核受体 Nur77 与 PCNA 表达的时效关系 a 为 $P < 0.05$ 与 0 h PCNA 表达比较; b 为 $P < 0.05$ 与 0 h 核受体 Nur77 表达比较。

Figure 3 The time-effect relationship between the expression of Nur77 and PCNA in VSMC induced by PDGF-BB

2.4 血管平滑肌细胞增殖核受体 Nur77 表达与细胞外调节蛋白激酶的关系

血小板源生长因子 BB 刺激血管平滑肌细胞 0、1、2、4 和 8 h Western blotting 检测到 ERK 的表达与核受体 Nur77 的表达变化趋势一致, 1 h 时两者的表达均达高峰, 于 4 h、8 h 后逐渐减少 (图 4)。

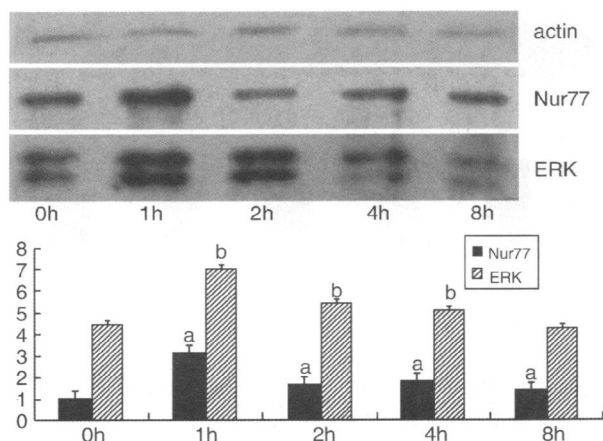


图 4 PDGF-BB 刺激 VSMC 增殖核受体 Nur77 与 ERK 表达的时效关系 a 为 $P < 0.05$ 与 0 h 核受体 Nur77 表达比较; b 为 $P < 0.05$ 与 0 h ERK 表达比较。

Figure 4 The time-effect relationship between the expression of Nur77 and ERK in VSMC induced by PDGF-BB

2.5 血小板源生长因子通过 ERK-MAPK 信号通路诱导血管平滑肌细胞核受体 Nur77 表达

为进一步明确 PDGF 是否通过 ERK-MAPK 信号通路调节核受体 Nur77 表达, 本实验进一步应用 ERK 特异性抑制剂 PD98059 (10 mol/L) 预处理血管平滑肌细胞, 再用 PDGF-BB 刺激, 核受体 Nur77 表达明显减弱 ($P < 0.05$), 核受体 Nur77 及 ERK 的表达时效关系被破坏 (图 5)。由此可以推断, ERK 阻断剂 PD98059 可抑制 PDGF-BB 诱导血管平滑肌细胞增殖中的核受体 Nur77 蛋白的表达, 同时也说明了 ERK 信号转导通路在 PDGF-BB 诱导血管平滑肌细胞增殖核受体 Nur77 蛋白表达的过程中起到了主导性的作用。

2.6 阿托伐他汀抑制血管平滑肌细胞中血小板源生长因子 BB 诱导的核受体 Nur77 表达

采用阿托伐他汀 (100 mmol/L) 预处理血管平滑肌细胞 30 min 后再用 PDGF-BB 刺激, 发现 ERK、核受体 Nur77 表达较前明显减弱 ($P < 0.05$)。ERK、核受体 Nur77 均在 1 h 开始升高, 表达较前减弱; 在 4 h 表达基本消失。阿托伐他汀明显减少了

PDGF-BB 诱导的核受体 Nur77 表达 (图 6)。

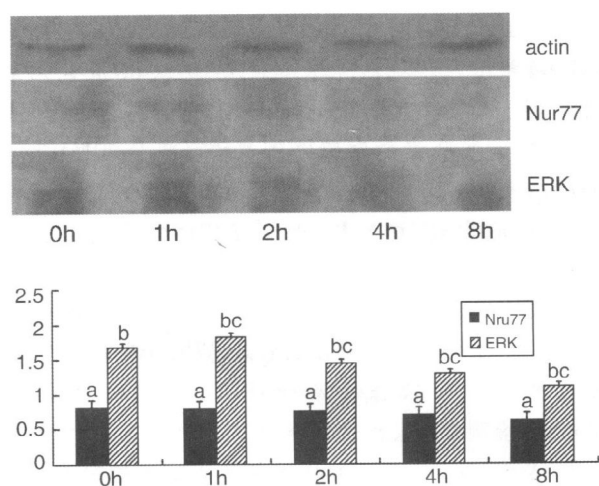


图 5 PD98059 对 PDGF-BB 刺激 VSMC 增殖核受体 Nur77 与 ERK 表达的影响 a 为 $P < 0.05$, 与干预前 Nur77 表达比较; b 为 $P < 0.05$, 与干预前 ERK 表达比较; c 为 $P < 0.05$, 与 0 h ERK 比较。

Figure 5 The effect of PD98059 on expression of Nur77, ERK in VSMC induced by PDGF-BB

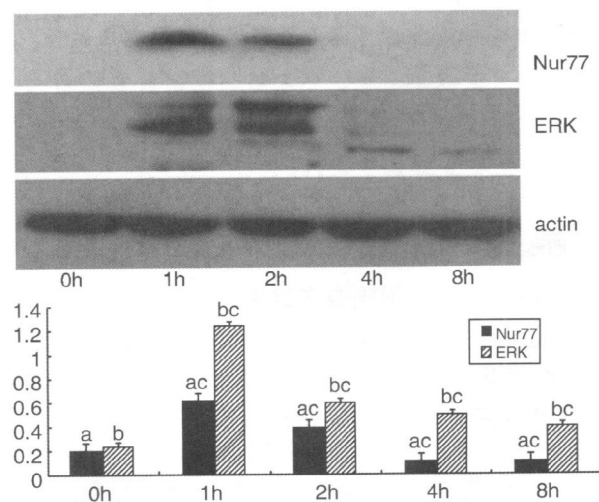


图 6 阿托伐他汀对 PDGF-BB 刺激 VSMC 增殖核受体 Nur77 和 ERK 表达的影响 a 为 $P < 0.05$, 与用药前核受体 Nur77 表达比较; b 为 $P < 0.05$, 与用药前 ERK 表达比较; c 为 $P < 0.05$, 与相对应 0 h 组比较。

Figure 6 The effect of atorvastatin on expression of Nur77, ERK in VSMC induced by PDGF-BB

2.7 核受体 Nur77 缺失的血管平滑肌细胞增殖减少

为明确核受体 Nur77 在血管平滑肌细胞增殖中的作用, 应用 sRNA 转染血管平滑肌细胞, 沉默细胞中核受体 Nur77 的表达, 发现 PDGF-BB 诱导血管平滑肌细胞中 ERK 表达未受影响, 但 PCNA 表达减少 ($P < 0.05$), 提示核受体 Nur77 在血管损伤后 PDGF-BB 诱导的血管平滑肌细胞增殖中起着极为重要的作用 (图 7)。

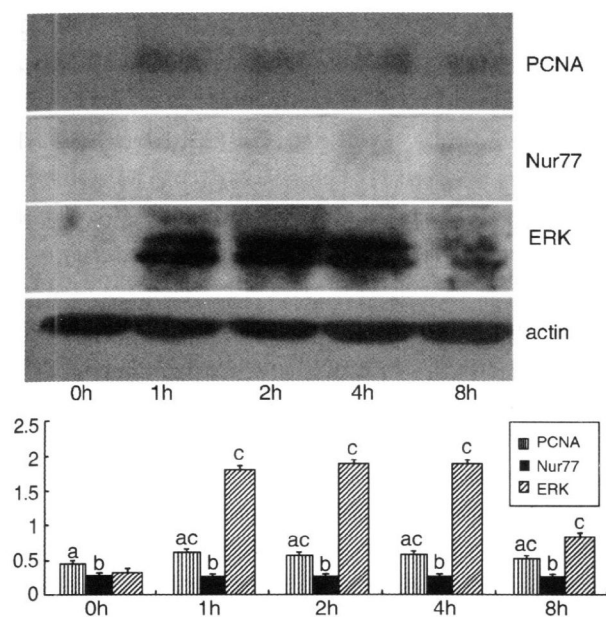


图 7 核受体 Nur77 缺失的 VSMC 中 PDGF-BB 诱导的 VSMC 增殖减少 a 为 $P < 0.05$ 与干预前 PCNA 比较; b 为 $P < 0.05$ 与沉默前 Nur77 比较, c 为 $P < 0.05$ 与相对应 0 h 组比较。

Figure 7 Reduction of VSMC proliferation induced by PDGF-BB, VSMC was transfected with Nur77 siRNA

3 讨 论

在动脉粥样硬化的发展过程中,以及冠状动脉成形术后的再狭窄中,血管平滑肌细胞的增殖迁移以及平滑肌细胞生成的细胞外基质的增生是导致血管内膜增生、管腔狭窄的重要病理生理机制^[13]。血管平滑肌细胞表型的改变使其在内膜中发挥不同的作用。收缩型平滑肌细胞呈分化状态,合成型平滑肌细胞则不同,它可以合成和分泌多种生长因子和细胞因子,产生和分泌大量胶原和细胞基质。当平滑肌细胞处于“合成状态”时,其迁移分裂增殖能力增强,并且合成大量的细胞外基质,导致再狭窄。

大量研究证实,血管成形术后,生长因子是促进血管损伤的重要信号分子,其中 PDGF 兼具生长因子、趋化因子和转化细胞的特性,最引人注目。研究表明,PDGF 的表达在时间、空间上与其对血管损伤进展的中心调控强度是一致的。具有促进血管平滑肌细胞增殖并向内膜组织浸润的作用。近来的研究发现,在人类动脉粥样硬化进展过程中,PDGF、肿瘤坏死因子 α 等可诱导血管平滑肌细胞核孤儿受体 Nur77 表达上调,从而促进了血管平滑肌细胞的增殖。Martinez-Gonzalez 等^[14]发现,血清、PDGF-BB、血栓、内皮生长因子及细胞因子(如白细胞介素 1β 、

肿瘤坏死因子 α 等)分别刺激血管平滑肌细胞,血管平滑肌细胞中核受体 Nur77 mRNA 表达在 1 h 即达高峰,8 h 后恢复到刺激前水平。Gmber 等^[15]观察到 PDGF-BB 和细胞因子的刺激尤能使核受体 Nur77 高表达,白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子 α 单独刺激及共刺激作用都非常显著。

核受体 Nur77 可以和视黄醇类 X 受体结合形成异二聚体^[16]。研究证实,此二聚体直接参与了动脉硬化形成和血管平滑肌细胞表型改变的调控机制^[17]。其它核受体的常见配体如 PPAR 或 RAR 亦调控血管平滑肌细胞功能,这种核受体彼此之间的相互关联作用对平滑肌细胞功能起着重要作用。Nur77/TR3 基因在动脉粥样病变及冠状动脉旁路搭桥手术、颈动脉结扎术等血管成形术后再狭窄的血管平滑肌细胞中均有表达^[18,19]。近期研究还发现小鼠经球囊损伤的血管壁平滑肌细胞在血管损伤 6 小时即开始表达 Nur77/TR3 并可持续到 7 天后^[20]。在本实验中,发现 PDGF 诱导血管平滑肌细胞中核受体 Nur77 表达,与前研究一致。而且核受体 Nur77 表达通过 ERK-MAPK 信号通路调节更提示了核受体 Nur77 在血管平滑肌细胞增殖中的作用。

为进一步证实假设,本实验用 siRNA 沉默平滑肌细胞中的核受体 Nur77 强烈抑制了血管平滑肌细胞的增殖。他汀类药物在体外研究中被证实对血管细胞有多种作用^[21,22]。有研究显示,在兔颈动脉球囊损伤术后,普伐他汀抑制平滑肌细胞增殖,降低了新生内膜的厚度^[23]。也有研究显示,普伐他汀在鼠颈动脉损伤模型中,抑制了 PDGF-B 诱导的血管平滑肌细胞增殖,但其机制尚不明确^[24,25]。本实验结果表明阿托伐他汀调节血管平滑肌细胞中核受体 Nur77 表达,抑制 PDGF-BB 诱导的平滑肌细胞增殖。

总之,核受体通过调节脂质代谢,直接参与血管的生物学功能,在动脉粥样硬化和冠心病的发生发展中扮演着重要角色。和其它核受体不同,核受体 Nur77 在平滑肌细胞受到生长因子和炎症因子刺激后迅速表达,近年研究中发现,核受体 Nur77 在巨噬细胞中可被氧化低密度脂蛋白、脂多糖、肿瘤坏死因子 α 等所诱导^[26]。在动脉粥样病变过程中,尤其是斑块启动、重塑中可观察到 Nur77/TR3 在巨噬细胞中的表达并参与斑块形成^[27]。尽管核受体 Nur77 的下游基因及其参与再狭窄的分子机制有待进一步研究,但核受体 Nur77 作为一个重要的血管平滑肌细胞调控基因可能成为新的治疗再狭窄的靶点,阿托伐他汀通过调节核受体 Nur77 表达抑制血管平滑肌细胞增殖可能是其抗动脉粥样硬化的新机制。

[参考文献]

- [1] Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2002 22 (11): 1769-776
- [2] Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology[J]. *Circulation* 1998 98(17): 1802-820
- [3] Law RE, Goetze S, Xi XP, et al Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation* 2000 101(11): 1311-318
- [4] 王丽岳, 龚凡, 曾秋棠, 等. 阿托伐他汀调节血管球囊损伤术后核受体 Nur77 的表达[J]. *临床心血管病杂志*, 2010 26(7): 540-544
- [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 Z, Benoit G, Liu J, et al Structure and function of Nurrl identifies a class of ligand-independent nuclear receptors[J]. *Nature* 2003 423(6939): 555-560
- [7] Fahmer TJ, Carroll SL, Milbrandt J The NGFI-B protein, an inducible member of the thyroid/steroid receptor family, is rapidly modified posttranslationally[J]. *Mol Cell Biol* 1990 10(12): 6454-459
- [8] Wilson TE, Fahmer TJ, Johnston M, et al Identification of the DNA binding site for NGFI-B by genetic selection in yeast[J]. *Science* 1991 252(5010): 1296-300
- [9] Arkenbout EK, van Bragt M, Eklering E, et al TR3 orphan receptor is expressed in vascular endothelial cells and mediates cell cycle arrest[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2003 23(9): 1535-540
- [10] Martinez-Gonzalez J, Badieron L. The NR4A subfamily of nuclear receptors: new early genes regulated by growth factors in vascular cells[J]. *Cardiovasc Res* 2005 65 (3): 609-618
- [11] 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
- [12] Bonta PI, van Tiel CM, Vos M, et al Nuclear receptors Nur77, Nurrl, and NOR-1 expressed in atherosclerotic lesion macrophages reduce lipid loading and inflammatory responses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2006 26 (10): 2288-294
- [13] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med* 1999 340(24): 115-126
- [14] Martinez-Gonzalez J, Badieron L. The NR4A subfamily of nuclear receptors: new early genes regulated by growth factors in vascular cells[J]. *Cardiovasc Res* 2005 65 (3): 609-618
- [15] Guber F, Hufnagl P, Hofer W, Arbinek 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): 3042-048
- [16] Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors[J]. *Cell* 1995 83(6): 841-850
- [17] Claudel T, Lebowitz MD, Fivert C, et al Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation on the retinoid X receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 98(5): 2610-615
- [18] Arkenbout EK, deWaal 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): 1530-535
- [19] deWaal 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): 2027-035
- [20] 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
- [21] Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2001 21(11): 1712-729
- [22] Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets[J]. *Nat Med* 2002 8(11): 1257-262
- [23] Kohno M, Shimoyama K, Abe S, et al Mizushige. Inhibition of migration and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by a new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin[J]. *Hypertens Res* 2002 25(2): 279-285
- [24] Porter KE, Nak J, Tumer NA, et al Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *J Vasc Surg* 2002 36(1): 150-157
- [25] Barish GD, Downes M, Alaynick WA, et al A Nuclear Receptor Atlas: macrophage activation[J]. *Mol Endocrinol* 2005 19(10): 2466-477
- [26] 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): 29256-262
- [27] Bonta PI, van Tiel CM, Vos M, et al Nuclear receptors Nur77, Nurrl, and NOR-1 expressed in atherosclerotic lesion macrophages reduce lipid loading and inflammatory responses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2006 26 (10): 2288-294

(此文编辑 李小玲)