

· 综述 ·

USP8 及核受体与库欣病

梁寒婷 卢琳 朱惠娟

中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院内分泌科,卫健委内分泌重点实验室,协和转化医学中心 100730;中国医学科学院罕见病研究中心,北京 100730

通信作者:朱惠娟, Email:shengxin2004@163.com

【摘要】 库欣病发生、发展的分子机制包括受体类、配体类、相关的转录因子、基因突变、蛋白修饰等,涵盖了促肾上腺皮质激素(ACTH)的产生及分泌的过程。泛素特异肽酶 8 及主要的核受体包括糖皮质激素受体、睾丸孤核受体 4、孤核受体 Nur77、视黄酸受体与类视黄醇 X 受体、肝 X 受体、过氧化物酶体增殖物活化受体,在库欣病发病机制中具有一定作用,对其深入研究,将为库欣病的早期诊断及潜在的靶向治疗提供思路。

【关键词】 库欣病;泛素特异肽酶 8;核受体;促肾上腺皮质激素

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-002, 2017-I2M-1-011)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.015

USP8, nuclear receptors and Cushing's disease Liang Hanting, Lu Lin, Zhu Huijuan. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; Center for Rare Disease Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Corresponding author: Zhu Huijuan, Email:shengxin2004@163.com

【Abstract】 The molecular mechanisms of the occurrence and development of Cushing's disease include receptors, ligands, related transcription factors, gene mutations, protein modifications etc, covering the process of adrenocorticotrophic hormone(ACTH) production and secretion. Ubiquitin specific peptidase 8 and major nuclear receptors include glucocorticoid receptor, testicular orphan receptor 4, nuclear receptor Nur77, retinoic acid receptor and retinoid X receptor, liver X receptor, peroxisome proliferator-activated receptor play a role in the pathogenesis of Cushing's disease, and its in-depth study will help to provide the ideas for early diagnosis and potential targeted therapy of Cushing's disease.

【Key words】 Cushing's disease; Ubiquitin specific peptidase 8; Nuclear receptor; Adrenocorticotrophic hormone

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Science(2016-I2M-1-002, 2017-I2M-1-011)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.015

库欣病是由于垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤合成并分泌过多的 ACTH,导致肾上腺过度分泌糖皮质激素(GC)所造成的一种内分泌疾病。库欣病约占库欣综合征患者病因的 70%。其中, ACTH 微腺瘤约占库欣病的 80%,约 10% 为 ACTH 大腺瘤,少数患者为 ACTH 细胞增生。库欣病的预估发病率为 0.7/100 万~ 2.4/100 万,患病率约为 1/25 000^[1],以女性多见,约占 75%~ 80%^[2-3]。生化治愈(指经治疗后,患者的皮质醇水平处于正常范围或低于正常)的库欣病患者死亡风险是正常人群的 2.5 倍,未治愈的库欣病患者死亡风险是正常人

群的 4.6 倍^[3]。未治疗的库欣病患者预后较差,其 5 年生存率仅为 50%^[3]。糖皮质激素受体(GR)广泛存在于全身各个器官和组织中,因此,当体内 GC 水平升高时,会累及全身各器官和系统,如腹型肥胖、满月脸、水牛背、多血质外貌、高血压、骨质疏松、代谢紊乱、凝血功能异常、感染风险高等,还会引起一系列并发症,其中心血管系统的并发症是导致库欣病患者死亡最重要的因素^[1]。

库欣病的首选治疗仍是手术治疗,主要采用经蝶腺瘤切除术(TSA)。TSA 术后缓解率为 42.0%~ 96.6%,其中,微腺瘤的缓解率为 72.8%~ 82.2%,

大腺瘤的缓解率为 42.9%~60.1%, TSA 术后复发率为 0~47.4%^[4-5]。与其他类型垂体腺瘤相比,垂体 ACTH 腺瘤具有更高的复发率。库欣病的术后复发,可以选择再次进行 TSA,但二次手术的治愈率仅为 50%^[6]。虽然还可以选择药物、放射治疗、双侧肾上腺切除术等治疗方式,但库欣病的缓解情况仍是临床医生所面临的巨大挑战。与其他类型的垂体腺瘤相比,垂体 ACTH 腺瘤缓解率低,复发率高,且用于治疗库欣病的药物十分有限。因此,为寻找针对库欣病更加有效的药物治疗靶点,开展进一步分子机制的研究十分有必要。目前已有不少关于库欣病的分子机制研究,包括泛素特异肽酶 8 (USP8)、各类受体、配体、转录因子、基因突变、蛋白修饰等。本文就 USP8 及主要的核受体在库欣病发病机制中的作用进行综述,为寻找潜在的治疗靶点提供思路。

1 USP8 与库欣病

USP8 是目前库欣病的研究热点,由定位于 15q21.2 上的 USP8 基因编码。USP8 结构复杂,从 N-末端到 C-末端依次是微管相互作用和运输结构域、硫氰酸结构域、SH3 结合基序、14-3-3 结合基序、SH3 结合基序、去泛素酶结构域^[7]。USP8 可以使表皮生长因子受体 (EGFR) 去泛素化,从而保护 EGFR 免受溶酶体降解^[8]。研究表明,库欣病的发病与 USP8 基因突变有关,约 62% ACTH 腺瘤中有 USP8 基因突变^[9-10]。USP8 基因突变主要发生在 14-3-3 结合基序,USP8 突变体无法与 14-3-3 结合蛋白进行结合,从而导致去泛素酶结构域活性增加,使 USP8 的去泛素化能力增强,EGFR 更不易被溶酶体降解,EGFR-细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路持续激活,继而促进阿片-促黑素细胞皮质素原 (POMC, 即 ACTH 前体) 转录,最终导致库欣病患者 ACTH 水平升高^[9-11]。

临床研究表明,体细胞 USP8 基因突变是儿童库欣病的常见原因,约占 31%,携带 USP8 基因突变的库欣病患者复发率为 46.2%,没有 USP8 基因突变的库欣病患者复发率为 10.3%,可见携带 USP8 基因突变的库欣病患者复发的可能性更高^[12]。

2 与库欣病相关的核受体

2.1 GR GR 是由定位于 5q31.1 的 NR3C1 基因编码的一种核受体,分为 hGR α 和 hGR β 两种亚型^[13]。GR 上含有 N-末端结构域、DNA 结合结构域、配体结合结构域、C-末端结构域^[13-14]。生理状态下,肾上腺分泌过多 GC 时,下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA

轴) 会启动负反馈调节。GC 进入垂体前叶细胞,与胞质中 GR 的配体结合结构域结合后进入细胞核,同时,在热休克蛋白 90 (HSP90) 的辅助下,GR 进行正确的折叠^[15],而后受体-配体复合物结合相应的 DNA 上,进行正向或负向调节。生理情况下,GR-GC 复合物结合到 POMC 基因上进行负向调节,可抑制 POMC 表达,从而减少 ACTH 生成,达到负反馈调节的作用^[16]。

然而,在部分库欣病患者的腺瘤组织中,可检测到 NR3C1 基因突变,不同的突变位点及形式可导致 GR 中 DNA 结合结构域或配体结合结构域结构改变,其中大多数是配体结合结构域结构改变,使得 GR 无法与 DNA 或者配体 GC 结合,从而无法发挥抑制 POMC 表达的作用^[17-18]。此外, Riebold 等^[15] 研究表明,ACTH 腺瘤高表达 HSP90, HSP90 与 GR 结合过多,无法释放出足够的 GR-配体复合物来抑制 POMC 的表达,导致 ACTH 水平持续升高,使用 HSP90 抑制剂可有效降低 ACTH 水平。

米非司酮是一种 GR 拮抗剂,但它用于治疗库欣病的临床研究较少。美国的一项多中心研究纳入了 43 例库欣病患者 (共 50 例库欣综合征患者),经过为期 24 周的米非司酮治疗,87% 的患者在临床症状上有了明显改善,尤其可改善糖代谢,88% 发生轻微不良反应,如头痛、恶心、呕吐、低钾等^[19]。对于米非司酮用于治疗库欣病的安全性和疗效性,仍需大量临床研究进行评估。

2.2 睾丸核受体 4 (TR4) TR4 是由定位于 3p25.1 上的 NR2C2 基因编码的一种核受体。TR4 广泛表达于全身各器官组织,是多种启动子的转录激活因子,可通过与类视黄醇 X 受体 (RXR) 形成二聚体,从而激活共转录功能^[20]。Du 等^[21] 研究表明,TR4 在 ACTH 腺瘤中过表达,可增强 POMC 的转录、ACTH 的分泌、细胞增殖和肿瘤细胞侵袭,其机制主要是通过增强丝裂原活化蛋白激酶通路介导的 TR4 磷酸化来启动 POMC 转录。其中,TR4 的 DNA 结合结构域对于 TR4 与 GR 的相互作用至关重要,二者相互结合,使得 GR 无法与 POMC 的启动子结合,消除 GR 对 POMC 表达的抑制作用^[22]。此外,TR4 本身是 POMC 转录激活的共刺激因子,可促进 POMC 的表达,从而导致 ACTH 过度生成^[22-23]。目前 TR4 与库欣病的基础研究有限,尚无相关的临床研究。

2.3 孤核受体 Nur77 孤核受体 Nur77 是由定位于 12q13.13 上的 NR4A1 基因编码的一种核受体,同时

也被称为神经生长因子诱导因子-B,属于类固醇受体超家族^[24]。该受体在肾上腺、胆囊及泌尿生殖系统中高表达。NR4A 亚家族中还包含Nurr1、Nor1,二者分别由NR4A2、NR4A3 基因编码。Nur77 可与Nurr1、Nor1形成同二聚体或异二聚体参与基因表达的调节,同时可在代谢、免疫、细胞应激、记忆、胰岛素敏感性和心脏稳态等方面进行调控^[25]。在 HPA 轴中,Nur77既可通过与促肾上腺皮质激素释放激素相互作用,与 Nur 反应元件结合,促进 POMC 表达^[26];也可通过与 GC 相互作用,进而与POMC启动子中的 GC 负反应元件结合,抑制POMC表达^[27-28]。Tabuchi等^[29]定量检测了库欣病患者和亚临床库欣病患者垂体瘤组织中POMC及相关因子的表达情况,发现二者POMC在mRNA表达水平上无显著差异(理论上库欣病患者 POMC 的表达量应比亚临床库欣病患者高),而库欣病患者的 Nur77 水平显著高于亚临床库欣病患者,表明Nur77可抑制库欣病患者 POMC的表达。可见在库欣病的激素调节机制中,Nur77通过与 GC 相互作用,抑制POMC表达的负反馈途径更为重要。

2.4 视黄酸受体(RAR)与 RXR RAR 是一类核受体,有RAR- α 、RAR- β 、RAR- γ 3 种亚型,分别由定位于17q21.2上的NR1B1基因、3p24.2 上的 NR1B2 基因、12q13.13 上的NR1B3基因编码。RXR 也是一类核受体,有RXR- α 、RXR- β 、RXR- γ 3 种亚型,分别由定位于9q34.2上的NR2B1基因、6p21.32 上的NR2B2 基因、1q23.3 上的NR2B3基因编码。RAR 与 RXR 结构相似,二者在全身各组织及器官中均有一定量的表达^[30-31]。RAR 与 RXR 异源二聚化后,与特定的 DNA 序列-视黄酸反应元件结合,协同增强转录活性,也可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭^[32-33]。Uruno等^[34]对小鼠 ACTH 肿瘤细胞(AiT20)进行研究,发现RAR- α 激动剂(Am80)可使POMC的其中一种转录因子Tpit过表达,从而增加POMC的表达,而 RAR 抑制剂(LE540)的作用恰好相反。视黄酸可通过抑制分泌ACTH肿瘤细胞中激活蛋白-1、Nur77、Nurr1的转录活性,从而抑制 POMC 转录和ACTH生成^[33]。Saito-Hakoda等^[35]研究表明,RXR 激动剂通过抑制转录因子Nur77与Nurr1表达,以及减少Nur77/Nurr1异二聚体与POMC启动子的结合,从而抑制AiT20增殖,促使其凋亡,并抑制 POMC 表达和 ACTH 分泌。贝沙罗丁是 RXR 激动剂,已用于治疗皮肤 T 淋巴瘤、肺癌、白血病等恶性疾病的 I 期/II 期/III 期临

床试验,但尚无与库欣病相关的临床研究。

2.5 肝 X 受体(LXR) LXR 有 LXR- α 和LXR- β 两种亚型。LXR- α 由定位于11p11.2上的NR1H3基因编码,LXR- β 由定位于 19q13.33 上的 NR1H2 基因编码。LXR- α 与LXR- β 的结构类似,主要作用是调节脂代谢和炎症反应相关的转录过程,参与 HPA 轴的调节,可能是神经内分泌系统与代谢调节的桥梁之一^[36-37]。研究表明,LXR- α 与 RXR- α 形成异二聚体,直接结合至POMC启动子上以促进其转录,LXR- α 可正向调节 POMC 的转录活性,相反,LXR- β 过表达会降低 POMC 启动子的活性。因此,LXR- α / β 比值可能是 ACTH 腺瘤中 POMC 基因表达的关键因素^[38-39]。Cho等^[40]在研究二甲双胍治疗糖尿病的分子机制时发现,二甲双胍可诱导 AMP 活化蛋白激酶/LXR- α 磷酸化,抑制大鼠垂体细胞POMC 转录,使 ACTH、皮质醇水平均降低,从而导致糖异生受干扰。目前,LXR 与库欣病的基础研究有限,尚无相关的临床研究。

2.6 过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)

PPAR 有PPAR- α 、PPAR- β / δ 、PPAR- γ 3 种亚型,分别由定位于22q13.31上的NR1C1基因、6p21.31上的NR1C2基因及3p25.2上的NR1C3基因编码,三者均属于类固醇受体超家族,具有核受体固有的结构。目前,关于 PPAR 的研究涉及各大系统疾病,如高血压、冠心病、糖尿病、肥胖、肿瘤等,其中关于PPAR- γ 的研究最多。PPAR- γ 可与 RXR 形成异二聚体,调控各种基因转录,从而对脂代谢、脂肪形成、细胞分裂及凋亡等多种生物学过程进行调节^[41]。Bogazzi等^[42]研究表明,PPAR- γ 高度表达于每一个正常垂体分泌细胞谱系。PPAR- γ 激动剂如罗格列酮可通过磷脂酰肌醇 3 激酶通路诱导ACTH腺瘤细胞凋亡、抑制POMC表达及ACTH分泌^[43-44]。目前,关于罗格列酮用于治疗库欣病尚有争议。多项临床研究表明,短期内罗格列酮可能对部分库欣病患者有效,但长期观察显示,该药并不能改善库欣病患者的症状,也不能抑制 ACTH 分泌^[45-48]。

综上所述,关于库欣病的相关分子机制研究涵盖了 POMC 与 ACTH 的产生及分泌过程,如果该过程产生异常,可致垂体 ACTH 细胞过度增殖,ACTH 过度生成与分泌,从而导致下游发生一系列反应。目前对库欣病的研究热点为 USP8 及相关核受体。USP8基因突变在库欣病的发病中起重要作用。与库欣病相关的核受体如 GR、Nur77、PPAR、RAR 与

RXR 与库欣病的研究较多,而 TR4、LXR 在库欣病的发病机制及治疗中的作用有待深入研究。总之,对 USP8 及核受体的进一步研究有助于库欣病的早期诊断和靶向治疗。

参 考 文 献

- [1] Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4 (7): 611-629. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (16)00086-3.
- [2] Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4 (7): 569-576. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (16)30005-5.
- [3] van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO, et al. Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (4): R143-R149. DOI: 10. 1530/EJE-14-0556.
- [4] Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (6): R227-R239. DOI: 10. 1530/EJE-14-0883.
- [5] Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168 (4): 639-648. DOI: 10. 1530/EJE-12-0921.
- [6] Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review [J]. *JAMA*, 2017, 317 (5): 516-524. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 19699.
- [7] Sbiera S, Deutschbein T, Weigand I, et al. The new molecular landscape of Cushing's disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26 (10): 573-583. DOI: 10. 1016/j. tem. 2015. 08. 003.
- [8] Alwan HA, van Leeuwen JE. UBPY-mediated epidermal growth factor receptor (EGFR) de-ubiquitination promotes EGFR degradation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (3): 1658-1669.
- [9] Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (3): 306-317. DOI: 10. 1038/cr. 2015. 20.
- [10] Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (1): 31-38. DOI: 10. 1038/ng. 3166.
- [11] Huang C, Shi Y, Zhao Y. USP8 mutation in Cushing's disease [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (21): 18240-18241. DOI: 10. 18632/oncotarget. 4856.
- [12] Faucz FR, Tirosh A, Tatsi C, et al. Somatic USP8 gene mutations are a common cause of pediatric Cushing disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (8): 2836-2843. DOI: 10. 1210/jc. 2017-00161.
- [13] Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA [J]. *Nature*, 1985, 318 (6047): 635-641.
- [14] Edman K, Hosseini A, Bjursell MK, et al. Ligand binding mechanism in steroid receptors: from conserved plasticity to differential evolutionary constraints [J]. *Structure*, 2015, 23 (12): 2280-2290. DOI: 10. 1016/j. str. 2015. 09. 012.
- [15] Riebold M, Kozany C, Freiburger L, et al. A C-terminal HSP90 inhibitor restores glucocorticoid sensitivity and relieves a mouse allograft model of Cushing disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (3): 276-280. DOI: 10. 1038/nm. 3776.
- [16] Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Identification of natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutations or polymorphisms and their functional consequences at the hormone-receptor interaction level [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 590: 33-60. DOI: 10. 1007/978-1-60327-378-7_3.
- [17] Hurt DE, Suzuki S, Mayama T, et al. Structural analysis on the pathologic mutant glucocorticoid receptor ligand-binding domains [J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30 (2): 173-188. DOI: 10. 1210/me. 2015-1177.
- [18] Vitellius G, Fagart J, Delemer B, et al. Three novel heterozygous point mutations of NR3C1 causing glucocorticoid resistance [J]. *Hum Mutat*, 2016, 37 (8): 794-803. DOI: 10. 1002/humu. 23008.
- [19] Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (6): 2039-2049. DOI: 10. 1210/jc. 2011-3350.
- [20] Zhou XE, Suino-Powell KM, Xu Y, et al. The orphan nuclear receptor TR4 is a vitamin A-activated nuclear receptor [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (4): 2877-2885. DOI: 10. 1074/jbc. M110. 168740.
- [21] Du L, Bergsneider M, Mirsadraei L, et al. Evidence for orphan nuclear receptor TR4 in the etiology of Cushing disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (21): 8555-8560. DOI: 10. 1073/pnas. 1306182110.
- [22] Zhang D, Du L, Heaney AP. Testicular receptor-4: novel regulator of glucocorticoid resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (8): 3123-3133. DOI: 10. 1210/jc. 2016-1379.
- [23] Yan ZH, Karam WG, Staudinger JL, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-induced transactivation by the nuclear orphan receptor TAK1/TR4 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (18): 10948-10957.
- [24] Hazel TG, Nathans D, Lau LF. A gene inducible by serum growth factors encodes a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85 (22): 8444-8448.
- [25] Ranthotra HS. The NR4A orphan nuclear receptors: mediators in metabolism and diseases [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35 (2): 184-188. DOI: 10. 3109/10799893. 2014. 948555.
- [26] 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): 5946-5951.
- [27] Okabe T, Takayanagi R, Adachi M, et al. Nur77, a member of the steroid receptor superfamily, antagonizes negative feedback of ACTH synthesis and secretion by glucocorticoid in pituitary corticotrope cells [J]. *J Endocrinol*, 1998, 156 (1): 169-175.
- [28] Martens C, Bilodeau S, Maira M, et al. Protein-protein interactions and transcriptional antagonism between the subfamily of NGFI-B/Nur77 orphan nuclear receptors and glucocorticoid receptor [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19 (4): 885-897. DOI: 10. 1210/me. 2004-0333.
- [29] Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, et al. Nur77 gene expression

- levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease [J]. *Endocr J*, 2016, 63 (6): 545-554. DOI: 10.1507/endocrj. EJ15-0695.
- [30] Martinez-Zapien D, Delsuc MA, Travé G, et al. Production and characterization of a retinoic acid receptor RAR γ construction encompassing the DNA binding domain and the disordered N-terminal proline rich domain [J]. *Protein Expr Purif*, 2014, 95: 113-120. DOI: 10.1016/j.pep.2013.12.001.
- [31] Egea PF, Mitschler A, Moras D. Molecular recognition of agonist ligands by RXRs [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16 (5): 987-997. DOI: 10.1210/mend.16.5.0823.
- [32] Ondkova S, Bakos J, Macejova D, et al. Changes in retinoic acid receptor status, 5'-deiodinase activity and neuroendocrine response to voluntary wheel running [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2010, 165 (2): 304-308. DOI: 10.1016/j.ygcen.2009.07.012.
- [33] Pérez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, et al. Retinoic acid prevents experimental Cushing syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108 (8): 1123-1131. DOI: 10.1172/JCI1098.
- [34] Uruno A, Saito-Hakoda A, Yokoyama A, et al. Retinoic acid receptor- α up-regulates proopiomelanocortin gene expression in AtT20 corticotroph cells [J]. *Endocr J*, 2014, 61 (11): 1105-1114.
- [35] Saito-Hakoda A, Uruno A, Yokoyama A, et al. Effects of RXR agonists on cell proliferation/apoptosis and ACTH secretion/Pomc expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0141960. DOI: 10.1371/journal.pone.0141960.
- [36] Waddington KE, Jury EC, Pineda-Torra I. Liver X receptors in immune cell function in humans [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43 (4): 752-757. DOI: 10.1042/BST20150112.
- [37] Maqdasy S, Trousson A, Tauveron I, et al. Once and for all, LXR α and LXR β are gatekeepers of the endocrine system [J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 49: 31-46. DOI: 10.1016/j.mam.2016.04.001.
- [38] Matsumoto S, Hashimoto K, Yamada M, et al. Liver X receptor- α regulates proopiomelanocortin (POMC) gene transcription in the pituitary [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23 (1): 47-60. DOI: 10.1210/me.2007-0533.
- [39] Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, et al. Liver X receptor- α/β expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 494 (1): 34-37. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.02.048.
- [40] Cho K, Chung JY, Cho SK, et al. Antihyperglycemic mechanism of metformin occurs via the AMPK/LXR α /POMC pathway [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8145. DOI: 10.1038/srep08145.
- [41] 马晶晶, 章涛. PPAR γ 功能与疾病关系研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28 (5): 601-604. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.05.003.
- [42] Bogazzi F, Russo D, Locci MT, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma is highly expressed in normal human pituitary gland [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28 (10): 899-904.
- [43] Heaney AP, Fernando M, Yong WH, et al. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (11): 1281-1287. DOI: 10.1038/nm784.
- [44] Torres RC, Magalhães NS, E Silva PM, et al. Activation of PPAR- γ reduces HPA axis activity in diabetic rats by up-regulating PI3K expression [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101 (2): 290-301. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.10.002.
- [45] Kreutzer J, Jeske I, Hofmann B, et al. No effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone on ACTH or cortisol secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Neuropathol*, 2009, 28 (6): 430-439.
- [46] Pecori Giralardi F, Scaroni C, Arvat E, et al. Effect of protracted treatment with rosiglitazone, a PPARgamma agonist, in patients with Cushing's disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64 (2): 219-224. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02452.x.
- [47] Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, et al. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151 (2): 173-178.
- [48] Cannavò S, Ambrosi B, Chiodini I, et al. Baseline and CRH-stimulated ACTH and cortisol levels after administration of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, rosiglitazone, in Cushing's disease [J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27 (5): RC8-RC11.

(收稿日期: 2018-06-04)

(本文编辑: 刘欣)

· 消息 ·

2019 年第 3 期部分文题介绍

1. 胰岛素无针注射的研究进展 2. 限时进食改善肥胖及代谢性疾病 3. Klinefelter 综合征合并糖尿病 2 例临床特征及文献复习 4. 血清肌钙蛋白水平与糖尿病肾脏疾病关系的研究进展 5. 外源性胰岛素抗体综合征一例 6. 甲状腺常见疾病的代谢组学研究现状 7. 二型脱碘酶泛素化修饰及其相关酶 8. 滤泡辅助性 T 细胞与自身免疫性甲状腺疾病 9. 外泌体与妊娠糖尿病 10. 2 型糖尿病患者 FNDC5 基因多态性与颈动脉粥样硬化相关性研究 11. Endocan 与 2 型糖尿病周围神经病的相关性研究 12. 原发性色素结节性肾上腺皮质病 (PPNAD) 的致病机制及遗传学研究进展 13. 睡眠与 2 型糖尿病 14. 大黄酸治疗代谢综合征的机制研究进展 15. FGF1 与糖脂代谢调节的研究进展

本刊编辑部