

## 核受体与眼科疾病

刘珂 综述 秦波 邹畅 审校

510632 广州,暨南大学第二临床学院眼科(刘珂,现在深圳市眼科医院);518040 深圳,深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院 深圳眼科学重点实验室 深圳眼外伤治疗与干细胞定向分化公共服务平台(秦波);518000 深圳,暨南大学第二临床学院 深圳市人民医院临床研究中心(邹畅)

通信作者:秦波,Email:qinbozf@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.017

**【摘要】** 核受体是人体中含量最丰富的转录因子之一,通过与相应的配体及其辅助调节因子相互作用,调控基因的表达,从而在机体的生长发育、新陈代谢、细胞分化、细胞内环境的稳定及体内许多生理过程中发挥重要作用。很多疾病的发生和发展都与核受体有着直接或间接的联系,这也是核受体受到广泛关注的原因。近年来大量的研究发现核受体产生的作用贯穿于眼球的发育、角膜病、白内障、青光眼、年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性、视网膜新生血管病变、眼科肿瘤等眼科疾病的发生和发展。值得注意的是,某些难治性疾病,特别是糖尿病和某些癌症,如前列腺癌和乳腺癌中已有核受体相关靶点药物进入临床,其研究前景可见一斑。相信不断发现相关核受体与眼科疾病的关系能更好地理解疾病的发展过程,利于疾病的诊断与鉴别诊断,也能在治疗上带来新的启发,使靶向治疗成为现实,甚至让个体化用药成为可能。本文主要就核受体的基本背景及其与眼科疾病的关系进行综述。

**【关键词】** 核受体;眼科疾病;靶向治疗

**A review of the association between nuclear receptors and ocular diseases** Liu Ke, Qin Bo, Zou Chang

Department of Ophthalmology, The Second Clinical College of Jinan University, Guangzhou 510632, China (Liu K, now Shenzhen Eye Hospital, Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University); Shenzhen Eye Hospital, Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Joint College of Optometry of Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform of Shenzhen, Shenzhen 518040, China (Qin B); The Second Clinical Collage of Jinan University, The People's Hospital of Shenzhen, Clinical Research Centre, Shenzhen 518000, China (Zou C)

Corresponding author: Qin Bo, Email: qinbozf@163.com

**【Abstract】** Nuclear receptor is one of abundant transcription factors in human body. Interacted with corresponding ligands, coactivators and corepressors, nuclear receptor can regulate the expression of genes and plays important roles in the development, cell differentiation, physiological and metabolic processes. Many diseases are directly or indirectly linked to nuclear receptor, which is the reason why nuclear receptor has recently attracted widespread attention. In recent years, a large number of studies have found that the abnormal expression of nuclear receptor is associated with a variety of ocular diseases. It is worth noting that nuclear receptor related target drugs in some refractory diseases, especially diabetes and some cancers such as prostate cancer and breast cancer have be used in clinic. It is not difficult to see the prospect of nuclear receptors. Continual exploration of the relationship between nuclear receptors and ocular diseases not only has an important significance in the study of the occurrence and development of diseases, but also brings new inspiration in the treatment. These studies make target therapy become a reality, and even make individualized medication possible. This article mainly reviewed the basic background knowledge of nuclear receptor and the relationship between nuclear receptor and ocular diseases.

**【Key words】** Nuclear receptors; Ocular diseases; Targeted therapy

核受体是人体中含量最丰富的转录因子之一,其通过与相应的配体及其辅助调节因子相互作用,调控基因的表达,从而

在机体的生长发育、新陈代谢、细胞分化及体内许多生理过程中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。很多疾病的发生和发展都与核受体有着

直接或间接的联系,这也是核受体不断成为药物作用靶点的原因,核受体在肿瘤,特别是在前列腺癌和乳腺癌中早已有相关靶点药物进入临床,其研究前景可见一斑。近年来,核受体在眼科领域受到广泛关注,其作用贯穿于眼球的发育及大量眼病的发生和发展。不断发现相关核受体与眼科疾病的关系能更好地理解疾病的发展过程,也能在治疗上带来新的启发。本文主要就核受体及其与眼科疾病的关系进行综述。

## 1 核受体的结构

典型的核受体包括 A、B、C、D、E、F 5 个区域(图 1),其中 A/B 区是整个蛋白可变性最高的部分,包含一配体非依赖性的转录激活域 AF-1; C 为 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD),是其中最保守的区域,含 2 个锌指模体; D 是可变的铰链区,该区含有核定位信号肽(nucleus localization sequence, NLS)并连接 C 区域和 E 区域; E 区是核受体典型结构中最大的结构域,即配体结合区(ligand binding domain, LBD),包含一配体依赖性转录激活域 AF-2, LBD 序列高度保守,其保守性仅次于 DBD,使选择性配体的识别得以保证;此外,一些核受体还包含 F 区,位于 E 区的 C 端外, F 区序列高度可变,其结构和功能尚不十分清楚<sup>[2]</sup>。

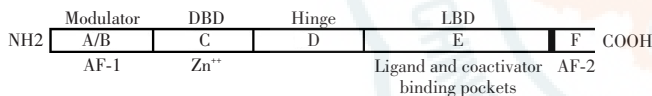


图 1 核受体结构模式图 DBD:DNA 结合域;LBD:配体结合区

## 2 核受体超家族的分类

迄今为止,在各个物种里发现超过 300 个核受体超家族成员,人类基因组仅含其中的 48 个<sup>[3]</sup>。随着对核受体认识的不断深入,核受体的命名也存在多种分类方法,最早是根据配体是否为类固醇激素分为类固醇激素受体和非类固醇激素受体,前者包括糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体、雌激素受体(estrone receptor, ER)、雄激素受体(androgen receptor, AR)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)等,后者包括甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)、视黄酸受体、视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)和维生素 D3 受体(vitamin D3 receptor, VDR)等,后来也分别叫二者 I 型核受体和 II 型核受体。随着分子克隆技术的运用,发现许多具有与核受体超家族相似结构特征的蛋白,但没有配体或当时没有发现其配体,因而称它们为孤核受体,如雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)。也有专家根据核受体与 DNA 结合的特性和二聚化的偏好分为 4 个亚科。1999 年核受体命名委员会根据进化同源性将核受体分为 1~6 亚家族,把仅含 1 个保守区域的非典型核受体归于 0 亚家族,便于核受体被不断发现后的命名。

## 3 核受体调节靶基因的表达

未激活的类固醇激素受体(steroid hormone receptors, SRs)

往往与热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)和 HSP90 等结合于细胞质, HSPs 抑制了 SR 向细胞核的移动及其与 DNA 的结合,配体进入靶细胞后, SR 构象发生改变,导致 HSP 解聚和 DBD 暴露,之后以同源二聚体的形式向核内转移,与靶基因中的激素应答元件(hormone response elements, HRE)结合,并聚集辅激活因子参与靶基因的转录。与类固醇激素受体不同, TRs、RARs 和 VDRs 等非类固醇激素受体在与配体结合前就已位于细胞核内,它们通常与 RXR 形成异二聚体并聚集辅助抑制因子,如 SMRT 和 NCoR 结合在 HRE 上,同时与组蛋白去乙酰酶,如 HDAC3 作用,组蛋白的去乙酰化造成 HRE 附近的组蛋白结构更加紧密,抑制了目的基因的转录,与相应配体结合后,导致辅助抑制因子的脱离及辅助激活因子的聚集,使组蛋白乙酰化并介导基因的表达。

## 4 核受体与眼发育

李英敏等<sup>[4]</sup>通过免疫组织化学染色的方法观察孤儿核受体 NGFIB- $\beta$  在大鼠视网膜发育过程中蛋白表达的变化,发现 NGFIB- $\beta$  在大鼠视网膜无长突神经细胞分化成熟中有重要的调控作用。Tang 等<sup>[5]</sup>发现鸡卵白蛋白上游启动子转录因子(chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factors, COUP-TFs)在发育的胚眼中高度表达,并且 PAX6 和 Otx2 受其亚型 COUP-TFI(又称 EAR-3 或 NR2F1)和 COUP-TFII(又称 ARP-1 或 NR2F2)的直接调控,在单基因敲除的条件下,另一种基因表达相对增高,以维持眼形态的正常发育,双基因敲除时小鼠背侧远端视泡的祖细胞不能适当分化。杜亚茹等<sup>[6]</sup>研究发现, COUP-TFs 可通过直接或间接调节 Pax2/6、Otx2、Mitf 和 Vax1/2 等眼形态形成所需相关转录因子的表达来调控胚眼发育。Bosch 等<sup>[7]</sup>研究发现,6 例伴视神经萎缩或视神经发育不全的脑视力损伤患者均存在 NR2F1 基因点突变或缺失,认为 NR2F1 在视觉系统神经发育中扮演重要角色,它的改变能引起视神经的萎缩及智力损伤。Mollema 等<sup>[8]</sup>研究发现, NR1D1 与 NR2E3 共表达对感光细胞的发育及其功能起重要调节作用。

## 5 核受体与眼科疾病

### 5.1 核受体与角膜病

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是由真菌引起的致盲率极高的感染性角膜病变。抗真菌治疗对于某些真菌菌株疗效欠佳。在 FK 早期,需要细胞因子和趋化因子来吸引嗜中性粒细胞的浸润以清除病原体,但在 FK 发展到后期时必须抑制角膜过度的炎症反应同时阻止真菌的侵犯<sup>[9]</sup>。全反式维甲酸(all-trans retinoic acids, ATRA)是维生素 A 的代谢中间产物,通过与核受体 RAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和 RXR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  结合来调节目的基因的转录水平,以达到抗炎以及免疫调节的作用<sup>[10]</sup>。ATRA 能抑制在 FK 中起重要作用的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达<sup>[11]</sup>。ATRA 被认为是 FK 潜在的治疗方法,Zhou 等<sup>[12]</sup>也准备制作 FK 的动物模型进一步研究。此外,郑宇等<sup>[13]</sup>通过对角膜基质细胞的培养以及对 MMPs 表达量的检测,证实 CD437 作为选择性 RAR $\gamma$  激动剂能通过抑制 MMP1、

MMP2、MMP3 和 MMP9 的表达抑制角膜基质胶原的降解,具有临床治疗角膜溃疡的潜力。

## 5.2 核受体与白内障

研究表明,过敏、自身免疫性疾病或器官移植术后的患者长期使用糖皮质激素容易发生后囊下白内障<sup>[14]</sup>。Xie 等<sup>[15-16]</sup>研究发现,通过使用 GR 拮抗剂 RU486 能抑制地塞米松诱导的晶状体上 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶的减少以及波形蛋白表达的降低,可能参与糖皮质激素介导的白内障形成。Wang 等<sup>[17]</sup>证实了 GRs 与人类晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)的凋亡过程有关,然而使用 GRs 的抑制剂 RU486 没有取得明显的治疗效果,这可能与 RU486 没有抑制 Bax 蛋白的表达并增加了半胱氨酸蛋白酶-3 的表达有关;另外,Colitz 等<sup>[18]</sup>发现在白内障 LECs 上 ER $\alpha$  的表达明显增加,但其具体机制还有待更多研究;此外,钙激酶的活化能导致晶状体蛋白的水解,造成晶状体的混浊,Nishikiori 等<sup>[19]</sup>发现 RAR $\alpha$  的激动剂能抑制钙离子的升高以及钙激酶的过度活化,因此 RAR $\alpha$  的激动剂对治疗糖尿病性白内障有潜在的可行性。

## 5.3 核受体与青光眼

糖皮质激素通过靶细胞内 GR 介导而发挥生物学效应,作为抗炎药物和免疫抑制剂在眼科相关疾病以及眼科术后的治疗中广泛应用。长期应用糖皮质激素滴眼液点眼可能导致眼压升高,其机制可能为糖皮质激素抑制了溶酶体活性,使小梁网对黏多糖的清除降低导致其蓄积,此外还可能直接通过改变小梁网的细胞骨架等参与类固醇性青光眼的发病。糖皮质激素与 GR 的结合具有高度的特异性及饱和性,其对机体的作用效应与细胞质中的 GR 数量密切相关。因而个体对糖皮质激素的敏感性可由小梁细胞中 GR 的水平来反映。张虹等<sup>[20]</sup>通过制作兔糖皮质激素性高血压模型发现,外周血淋巴细胞中 GR 数量可间接反映小梁细胞的 GR 水平,检测个体外周血 GR 可能帮助判断激素性青光眼的易感性,这种检测手段可能为诊断和鉴别诊断激素性青光眼提供客观标准。如能根据个体对糖皮质激素敏感性的差异进行个体化用药,将明显降低激素性青光眼的发病率。此外,GR 拮抗剂有望成为治疗激素性青光眼的新药物,其相关机制尚需进一步的研究结果证实。另外,Agapova 等<sup>[21]</sup>通过试管和活体动物实验发现 AR 在青光眼视盘星形胶质细胞中的表达水平明显高于正常胶质细胞,说明 AR 在青光眼病理生理中扮演了重要角色,但其具体机制有待更多研究。

## 5.4 核受体与葡萄膜炎

葡萄膜炎是一种多发于青壮年的眼病,种类繁多,病因相当复杂,主要由自身免疫紊乱或者感染引起,治疗不当可致盲,已引起世界范围内的重视。核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路激活诱导了多种炎症相关基因的表达,包括各种细胞因子、免疫受体、黏附分子和趋化因子。细胞因子和炎症介质的分泌是葡萄膜炎的重要原因,研究已表明使用肝 X 受体(liver X receptor, LXR)的激活剂能抑制炎症反应,封锁巨噬细胞内 NF- $\kappa$ B 通路的信号传导<sup>[22]</sup>。LXRs 内源性配体是氧甾酮, TO901317 (TO90) 和 GW3965 等人工配体表现出比氧甾酮更强

的效应并在探索 LXR 家族的生物学机制中充当了药理学工具。在实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)小鼠模型中,使用 TO90 治疗显著减少了促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1、干扰素- $\gamma$  和 IL-17 的产生,并使 NF- $\kappa$ B p65 的表达受到抑制<sup>[23]</sup>。Luger 等<sup>[24]</sup>阐述了 Th17 细胞主要通过分泌炎症因子 IL-17 在诱导葡萄膜炎的发病中发挥重要作用。此外, Th17 细胞还可通过与组织靶细胞直接接触诱导葡萄膜炎的发生。TO90 治疗同时阻止了 Th17 在 EAU 的表达,表明 TO90 有望成为葡萄膜炎活动期的治疗方案。

## 5.5 核受体与视网膜病变

### 5.5.1 核受体与年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)进行性损害视力,严重影响老年人的生存质量,是发达国家老年人致盲的主要原因。Feskanich 等<sup>[25]</sup>在绝经前期的病例中发现内源性雌激素减少和 AMD 的发病相关联,并且在绝经后期使用激素替代疗法可能延缓该疾病的进程。一项基于荷兰人群的前瞻性研究发现, ER $\alpha$  的多态性与湿性 AMD 进展有关<sup>[26]</sup>。另外,研究发现雌激素 17 $\beta$  与 ER $\beta$  结合后能保护视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞株 ARPE-19 细胞免受氧化应激损伤, ER $\beta$  在 ARPE-19 细胞上表达已被很多研究证实,但是迄今为止还没有在捐献的 RPE 细胞上发现<sup>[27]</sup>。此外,由于过氧化物酶体增生物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs),特别是 PPAR $\gamma$  参与脂质调节、免疫调节和氧化剂/抗氧化剂的通路, PPAR/RXR 信号通路也与 AMD 的病理过程有关。RXR/PPAR 的异构体已经被发现表达于人体的巨噬细胞、RPE 细胞和内皮细胞,虽然 PPAR $\gamma$  功能紊乱与 AMD 的直接联系有限,但其通过调控氧化应激和炎症反应在 AMD 中扮演着重要角色<sup>[28]</sup>。基因研究没有发现 LXRs/RXR 异二聚体和 AMD 有直接联系,但它们很可能是另一个在 AMD 病理过程中扮演重要角色的复合核受体, LXRs 能反向调节胆固醇的运输,使胆固醇流出通路正常化,预防过多的脂质积聚,维持整个身体胆固醇和脂肪酸的平衡,这些机制在 AMD 病程中发生了改变<sup>[29]</sup>。迄今为止,活体研究提出了很多令人信服的观点支持 LXR 在 AMD 上扮演重要角色。Sene 等<sup>[30]</sup>在眼内通过人工 LXR 激动剂治疗老龄小鼠,发现 LXR 激动剂能恢复组织特异的胆固醇流出功能并且减轻了激光治疗脉络膜新生血管的严重反应。

### 5.5.2 核受体与视网膜色素变性

NR2E3 也称光感受器特有核受体,属于孤儿核受体,它的表达局限于光感受器,与转录因子 CRX 和 NRL 协同促进和维持视杆细胞的生存、发育和分化<sup>[31]</sup>。该蛋白位于成人视网膜神经感觉层的外核层,其适当的表达对视锥视杆细胞的发育起着重要作用,并能维持视细胞的正常功能, NR2E3 基因的突变可导致严重的眼部疾病,包括蓝锥细胞增强症、Goldmann-Favre 综合征、云团型视网膜色素变性和视网膜色素变性等,共同的临床表现包括夜盲症和视杆细胞功能退化或丧失<sup>[32]</sup>。

### 5.5.3 核受体与视网膜新生血管病变

维甲酸受体相关孤核

受体  $\alpha$  (retinoid acid receptor related orphan receptor  $\alpha$ , ROR $\alpha$ ) 是一类对于油脂敏感的核受体,具有多种生物功能,包括脂类代谢和炎症调节。在氧气诱导血管增生性视网膜病变小鼠模型中发现 ROR $\alpha$  表达明显增加,而在有 ROR $\alpha$  遗传缺陷鼠中,未发现病理性视网膜新生血管。ROR $\alpha$  缺陷导致在视网膜上前炎症细胞活素水平减少和抗炎细胞因子增多,ROR $\alpha$  直接抑制细胞因子信号传导抑制因子 3 (suppressor of cytokinesignaling3, SOCS3) 基因的表达,SOCS3 是炎症中重要的负性调节因子,用 ROR $\alpha$  反向激动剂 SR1001 能有效防止病理性新生血管的产生。ROR $\alpha$  的抑制剂有望成为治疗眼部新生血管的新方式<sup>[33]</sup>。另外,Do 等<sup>[34]</sup>在缺氧环境下(体积分数 1% O<sub>2</sub>)培养视网膜神经节细胞 5,发现 ERR $\gamma$  mRNA 和蛋白质的水平显著增高,对氧诱导视网膜病变小鼠模型玻璃体腔注射 ERR $\gamma$  选择性抑制剂 GSK5182 阻碍了血管内皮生长因子 A mRNA 的表达,因此,ERR $\gamma$  可作为缺氧性视网膜病变的治疗靶点。研究表明,DNA 依赖性蛋白激酶能直接使孤核受体 NOR1 磷酸化,通过这种方式调节血管平滑肌的增生,这有助于理解血管重建的过程<sup>[35]</sup>。

### 5.6 核受体和眼科肿瘤

结膜和葡萄膜黑色素瘤细胞是否表达 ER 和 PR 研究较多。1995 年,Foss 等<sup>[36]</sup>证明绝大多数结膜和葡萄膜黑色素瘤大量表达 HSP27,但在这些瘤细胞内未发现 ER 和 PR 的表达,得出了雌激素和孕激素在黑色素瘤的进程中几乎没有发挥作用的结论。Groster 等<sup>[37]</sup>也没有在脉络膜黑色素瘤细胞中找到一型雌激素受体存在的免疫组织化学证据。Pache 等<sup>[38]</sup>通过组织微阵列的方法发现 PR 频繁表达于结膜的黑色素瘤细胞,并且随着年龄的增加,PR 表达也会相应增加,然而在所有瘤细胞内没有发现 ER 的表达。这些研究结果的差异可能与人和实验方法有关。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)在视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)中的表达显著高于正常细胞,并与肿瘤的侵犯高度相关。研究发现,FASN 的一种化学抑制剂浅蓝菌素作用于 RB 后改变了多种基因的表达,其中就包括 PPAR $\alpha$  和 RXR $\alpha$  的表达下调,PPAR $\alpha$  与 RB 的关系值得更深入的探究<sup>[39]</sup>。Samarawickrama 等<sup>[40]</sup>总结了维甲酸与相应受体结合后在眼部的多种作用,其中就包括能逆转眼部鳞状上皮细胞化生,降低肿瘤的发生率,这有待更深入的研究。此外,Jakobiec 等<sup>[41]</sup>通过免疫组织化学染色法,发现 AR 和脂肪分化蛋白能够鉴别眼睑肿瘤:眼周皮脂腺瘤呈现阳性,鳞状细胞瘤和黑色素瘤呈现阴性,基底细胞癌只是少数细胞阳性;至于瘤细胞在上皮内的扩散,AR 检测比脂肪分化蛋白更敏感和可靠。Mulay 等<sup>[42]</sup>也得出了 AR 表达可以鉴别皮脂腺瘤、鳞状细胞瘤和基底细胞癌结论。Kubota 等<sup>[43]</sup>在泪腺原发性腺癌患者中发现雄激素受体阳性,雌激素和孕激素受体阴性,其具体机制尚待进一步研究。

### 6 核受体与治疗

天然或者人工合成的配体激活或抑制相应核受体,从而影响靶基因表达的特性被广泛应用于药物治疗中。如 AR 选择性拮抗剂氟他胺治疗前列腺癌,它莫西芬部分拮抗 ER 用于治

疗乳腺癌,曲格列酮间接激活 PPAR $\gamma$  而降低 II 型糖尿病患者的血糖。核受体已成为第三大类非酶性治疗靶点。相信随着核受体与相关眼科疾病了解的不断深入,将会有更多的治疗药物进入眼科临床。

### 7 结语

核受体在眼病进展的过程中起重要调节作用,其异常表达能导致多种眼病,不断发现相关核受体与眼科疾病的关系能更好地理解疾病的发展过程,也能在治疗上带来新的启发,使靶向治疗成为现实,甚至让个体化用药成为可能,但这些都更需要更进一步的研究。疾病病程的不同阶段会出现相应核受体的高表达,我们可以通过建立相关眼部疾病动物模型或者体外细胞实验来研究具体核受体在眼病发展不同时期的表达程度,从而针对病程的这一阶段使用相应激动剂、抑制剂、辅激活因子或者辅抑制因子等,以达到治疗目的;此外,了解相关核受体的表达程度有助于诊断和鉴别诊断,这些都有待更深入的研究。

### 参考文献

- [1] McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators[J]. Cell, 2002, 108(4): 465-474.
- [2] Escriva H, Delaunay F, Laudet V. Ligand binding and nuclear receptor evolution[J]. Bioessays, 2000, 22(8): 717-727. DOI: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIESS>3.0.CO;2-I.
- [3] Yen PM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Meta, 2015, 29(4): 517-528. DOI: 10.1016/j.beem.2015.07.005.
- [4] 李英敏, 张国忠, 左敏, 等. 孤儿核受体 NGFIB- $\beta$  在大鼠视网膜发育过程中的表达及意义[J]. 山东医药, 2010, 50(1): 22-23. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.01.009.  
Li YM, Zhang GZ, Zuo M, et al. Expression and significance of orphan nuclear receptor NFIB- $\gamma$  in rat retina during development[J]. Shandong Med J, 2010, 50(1): 22-23. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.01.009.
- [5] Tang K, Xie X, Park JI, et al. COUP-TFs regulate eye development by controlling factors essential for optic vesicle morphogenesis[J]. Development, 2010, 137(5): 725-734. DOI: 10.1242/dev.040568.
- [6] 杜亚茹, 于靖. 鸡卵白蛋白上游启动子转录因子对胚眼发育的调控作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(8): 751-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.017.  
Du YR, Yu J. Regulation roles of COUP transcription factors in the development of embryonic eye[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(8): 751-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.017.
- [7] Bosch DGM, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, et al. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability[J]. American J Human Genetics, 2014, 94(2): 303-309. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.01.002.
- [8] Mollema NJ, Yuan Y, Jelcick AS, et al. Nuclear receptor Rev-erb alpha (Nr1d1) functions in concert with Nr2e3 to regulate transcriptional networks in the retina[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(3): e17494 [2016-02-19]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017494>. DOI: 10.1371/journal.pone.0017494.
- [9] Guo H, Gao J, Wu X. Toll-like receptor 2 siRNA suppresses corneal inflammation and attenuates Aspergillus fumigatus keratitis in rats[J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(3): 352-357. DOI: 10.1038/icb.2011.49.
- [10] Nezzar H, Chiambaretta F, Marceau G, et al. Molecular and metabolic retinoid pathways in the human ocular surface[J]. Mol Vis, 2007, 13: 1641-1650.
- [11] Ye Y, Dan Z. All-trans retinoic acid diminishes collagen production in a hepatic stellate cell line via suppression of active protein-1 and c-Jun

- N-terminal kinase signal [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2010, 30(6): 726-733. DOI: 10.1007/s11596-010-0648-5.
- [12] Zhou H, Zhong W, Zhang H, et al. Potential role of nuclear receptor ligand all-trans retinoic acids in the treatment of *fungus keratitis* [J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8(4): 826-832. DOI: 10.3980/j.issn.2222-395.2015.04.32.
- [13] 郑宇, 周鸿雁, 张文松, 等. 核受体 RAR $\alpha$  选择性激动剂 CD437 抑制 IL-1 $\beta$  诱导的角膜基溶解实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(8): 1372-1375.
- Zheng Y, Zhou HY, Zhang WS, et al. The inhibition effect of nuclear RAR- $\alpha$  selective agonist CD437 on corneal matrix degradation induced by IL-1 $\beta$  [J]. Chin J Lab Diagnosis, 2013, 17(8): 1372-1375.
- [14] Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract [J]. Ophthalmology, 2009, 116(4): 652-657. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.001.
- [15] Xie GL, Yan H, Lu ZF. Inhibition of glucocorticoid-induced changes of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in rat lens by a glucocorticoid receptor antagonist RU486 [J]. Exp Eye Res, 2010, 91(4): 544-549. DOI: 10.1016/j.exer.2010.07.005.
- [16] Xie GL, Yan H, Lu ZF. Inhibition of glucocorticoid-induced alteration of vimentin by a glucocorticoid receptor antagonist RU486 in the organ-cultured rat lens [J]. Mol Vis, 2011, 17: 32-40.
- [17] Wang L, Zhao W, Leng F, et al. Glucocorticoid receptors take part in the apoptotic process of human lens epithelial cells, but the glucocorticoid receptor antagonist RU486 does not rescue the cells fully [J]. Mol Biosyst, 2011, 7(6): 1926-1937. DOI: 10.1039/c1mb05045a.
- [18] Colitz CM, Sugimoto Y, Lu P, et al. ER $\alpha$  increases expression and interacts with TERT in cataractous canine lens epithelial cells [J]. Mol Vis, 2009, 15: 2259-2267.
- [19] Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, et al. Inhibitory effects of retinoic acid receptor alpha stimulants on murine cataractogenesis through suppression of deregulated calpains [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(5): 2224-2229. DOI: 10.1167/iops.06-1222.
- [20] 张虹, 赵国宏, 张祺, 等. 兔外周血淋巴细胞和小梁组织中糖皮质激素受体与激素性青光眼关系的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(5): 431-434.
- Zhang H, Zhao GH, Zhang Q, et al. Relationship between glucocorticoid receptors in the peripheral blood lymphocytes and trabecular meshwork and glucocorticoid induced glaucoma [J]. Chin J Ophthalmol, 2006, 42(5): 431-434.
- [21] Agapova OA, Kaufman PL, Hernandez MR. Androgen receptor and NF $\kappa$ B expression in human normal and glaucomatous optic nerve head astrocytes *in vitro* and in experimental glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2006, 82(6): 1053-1059. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.021.
- [22] Wu S, Yin R, Ernest R, et al. Liver X receptors are negative regulators of cardiac hypertrophy via suppressing NF- $\kappa$ B signalling [J]. Cardiovasc Res, 2009, 84(1): 119-126. DOI: 10.1093/cvr/cvp180.
- [23] Yang H, Zheng S, Qiu Y, et al. Activation of liver X receptor alleviates ocular inflammation in experimental autoimmune uveitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(4): 2795-2804. DOI: 10.1167/iops.13-13323.
- [24] Luger D, Caspi RR. New perspectives on effector mechanisms in uveitis [J]. Semin Immunopathol, 2008, 30(2): 135-143. DOI: 10.1007/s00281-008-0108-5.
- [25] Feskanich D, Cho E, Schaumberg DA, et al. Menopausal and reproductive factors and risk of age-related macular degeneration [J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(4): 519-524. DOI: 10.1001/archophth.126.4.519.
- [26] Seitzman RL, Mahajan VB, Mangione C, et al. Estrogen receptor alpha and matrix metalloproteinase 2 polymorphisms and age-related maculopathy in older women [J]. Am J Epidemiol, 2008, 167(10): 1217-1225. DOI: 10.1093/aje/kwn024.
- [27] Dwyer MA, Kazmin D, Hu P, et al. Research resource: nuclear receptor atlas of human retinal pigment epithelial cells: potential relevance to age-related macular degeneration [J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(2): 360-372. DOI: 10.1210/me.2010-0392.
- [28] Rodrigues GA, Maurier-Mahe F, Shurland DL, et al. Differential effects of PPAR $\gamma$  ligands on oxidative stress-induced death of retinal pigmented epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(2): 890-903. DOI: 10.1167/iops.10-5715.
- [29] Pikuleva IA, Curcio CA. Cholesterol in the retina: the best is yet to come [J]. Prog Retin Eye Res, 2014, 41: 64-89. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.03.002.
- [30] Sene A, Khan AA, Cox D, et al. Impaired cholesterol efflux in senescent macrophages promotes age-related macular degeneration [J]. Cell Metab, 2013, 17(4): 549-561. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.009.
- [31] Bernal S, Solans T, Gamundi MJ, et al. Analysis of the involvement of the NR2E3 gene in autosomal recessive retinal dystrophies [J]. Clin Genet, 2008, 73(4): 360-366. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.00963.x.
- [32] Schorderet DF, Escher P. NR2E3 mutations in enhanced S-cone sensitivity syndrome (ESCS), Goldmann-Favre syndrome (GFS), clumped pigmentary retinal degeneration (CPRD), and retinitis pigmentosa (RP) [J]. Hum Mutat, 2009, 30(11): 1475-1485. DOI: 10.1002/humu.21096.
- [33] Sun Y, Liu C, SanGiovanni JP, et al. Nuclear receptor ROR $\alpha$  regulates pathologic retinal angiogenesis by modulating SOCS3-dependent inflammation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(33): 10401-10406.
- [34] Do JY, Choi YK, Kook H, et al. Retinal hypoxia induces vascular endothelial growth factor through induction of estrogen-related receptor  $\gamma$  [J]. Bio Bio Res Commun, 2015, 460(2): 457-463. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.055.
- [35] Medunjanin S, Daniel J, Weinert S, et al. DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) permits vascular smooth muscle cell proliferation through phosphorylation of the orphan nuclear receptor NOR1 [J]. Cardiovascular Res, 2015, 106(3): 488-497. DOI: 10.1093/cvr/cvv126.
- [36] Foss AJ, Alexander RA, Guille MJ, et al. Estrogen and progesterone receptor analysis in ocular melanomas [J]. Ophthalmology, 1995, 102(3): 431-435.
- [37] Grostern RJ, Slusker SI, Bacus SS, et al. Absence of type I estrogen receptors in choroidal melanoma: analysis of Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) eyes [J]. Am J Ophthalmol, 2001, 131(6): 788-791.
- [38] Pache M, Glatz-Krieger K, Sauter G, et al. Expression of sex hormone receptors and cell cycle proteins in melanocytic lesions of the ocular conjunctiva [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(1): 113-117. DOI: 10.1007/s00417-005-0035-2.
- [39] Deepa PR, Vandhana S, Krishnakumar S. Fatty acid synthase inhibition induces differential expression of genes involved in apoptosis and cell proliferation in ocular cancer cells [J]. Nutr Cancer, 2013, 65(2): 311-316. DOI: 10.1080/01635581.2013.748923.
- [40] Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface [J]. Surv Ophthalmol, 2015, 60(3): 183-195. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.10.001.
- [41] Jakobiec FA, Werdich X. Androgen receptor identification in the diagnosis of eyelid sebaceous carcinomas [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(3): 687-696. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.009.
- [42] Mulay K, White VA, Shah SJ, et al. Sebaceous carcinoma: clinicopathologic features and diagnostic role of immunohistochemistry (including androgen receptor) [J]. Can J Ophthalmol, 2014, 49(4): 326-332. DOI: 10.1016/j.cjco.2014.04.004.
- [43] Kubota T, Moritani S, Ichihara S. Clinicopathologic and immunohistochemical features of primary ductal adenocarcinoma of lacrimal gland: five new cases and review of literature [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(8): 2071-2076. DOI: 10.1007/s00417-013-2350-3.

(收稿日期: 2016-05-20)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)