

NR4A1在肥胖相关炎症反应中的研究进展

信立霞¹, 何天阳¹, 张玉超², 左丹², 王延淼², 刘元涛^{3*}

¹大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

²青岛市市立医院内分泌科, 山东 青岛

³山东大学齐鲁医院(青岛)内分泌科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月9日; 录用日期: 2023年6月2日; 发布日期: 2023年6月12日

摘要

孤核受体NR4A1作为转录调节因子, 它可识别特异性受体并在转录水平调控线粒体自噬和细胞凋亡等生物学过程的基因表达, 在物质代谢、能量平衡、炎症反应等机体活动中发挥重要作用。肥胖是导致胰岛素抵抗和2型糖尿病等代谢性疾病的重要危险因素, 它的主要特征是脂肪组织低度慢性炎症和巨噬细胞浸润。肥胖的发展过程中, 营养过剩产生的危险分子信号会激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路, 导致炎症反应和细胞焦亡。本文旨在阐述肥胖与炎症反应的联系、NR4A1在炎症反应中的应用, 为治疗肥胖及预防相关炎症性疾病提供新的思路。

关键词

NR4A1, 肥胖, 炎症反应, NLRP3炎症小体信号通路, 细胞焦亡

Research Progress of NR4A1 in Obesity-Related Inflammatory Response

Lixia Xin¹, Tianyang He¹, Yuchao Zhang², Dan Zuo², Yanmiao Wang², Yuantao Liu^{3*}

¹Graduate School of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Department of Endocrinology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³Department of Endocrinology, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao Shandong

Received: May 9th, 2023; accepted: Jun. 2nd, 2023; published: Jun. 12th, 2023

Abstract

As a transcriptional regulator, orphan nuclear receptor NR4A1 can identify specific receptors and

*通讯作者。

文章引用: 信立霞, 何天阳, 张玉超, 左丹, 王延淼, 刘元涛. NR4A1 在肥胖相关炎症反应中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9182-9187. DOI: 10.12677/acm.2023.1361286

regulate gene expression in biological processes such as mitochondrial autophagy and apoptosis at the transcriptional level, and play an important role in body activities such as material metabolism, energy balance and inflammation. Obesity is an important risk factor for metabolic diseases such as insulin resistance and type 2 diabetes. It is characterized by low-grade chronic inflammation of adipose tissue and macrophage infiltration. In the development of obesity, the risk molecular signal produced by over nutrition will activate the NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3) inflammatory body signal pathway, leading to inflammatory response and pyroptosis. The purpose of this article is to explain the relationship between obesity and inflammation and the application of NR4A1 in inflammation, and to provide new ideas for the treatment of obesity and prevention of related inflammatory diseases.

Keywords

NR4A1, Obesity, Inflammatory Response, NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway, Pyroptosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖主要是由于能量摄入过多,导致脂肪堆积而导致的慢性代谢性疾病。随着社会经济水平的提高,居民肥胖和超重的患病率在全球范围内急剧增加,而中国超重和肥胖人数居全球首位,严峻的形势已成为中国亟待解决的重大公共卫生问题[1][2]。多项研究显示,肥胖可导致全身慢性炎症状态及胰岛素抵抗、糖尿病等多种代谢相关的并发症,炎症因子以及炎症反应是肥胖等代谢性疾病的重要发病机制[3]。目前研究发现 NLRP3 炎症体与巨噬细胞浸润与肥胖的发生、发展密切相关,慢性炎症反应使肥胖成为导致 2 型糖尿病、胰岛素抵抗的重要危险因素,通过抑制炎症反应将来有可能成为改善肥胖、糖尿病的有效策略之一。孤核受体 NR4A1 是一种参与调控细胞生长分化、物质代谢、炎症反应等生命活动的基因表达的转录调节因子, NR4A1 及其家族已经成为一项重要的潜在治疗靶点。

2. NR4A1 的结构与功能

核受体 NR4A 是一类由配体(如脂类激素)激活的转录因子,主要存在于细胞质或细胞核内。核受体参与了几乎所有生物过程的基因表达,包括细胞增殖和分化、细胞凋亡、新陈代谢和肿瘤发生等过程[4]。孤核受体 NR4A1 属于核受体 NR4A (包含 NR4A1, NR4A2, NR4A3)超家族,可在人体内如卵巢、输卵管、肾上腺、脑垂体等多处器官组织表达,参与了肥胖等代谢性疾病、炎症反应、肿瘤等疾病的发生发展[5]。

孤核受体 NR4A1 主要在细胞质或细胞核内发挥转录调节作用,在细胞质中通过结合靶基因的 DNA 调节转录水平;在细胞核中,核受体可通过与核质靶基因结合以实现转录翻译[6]。NR4A1 存在于人类的第 12 号染色体上,其蛋白质结构由 598 个氨基酸组成,包含六个功能域构成:DNA 结合域(含锌指结构)、转录激活域(氨基酸长度可改变)、铰链区(构象可改变)、配体结合域(含二聚化位点)、转录激活域(识别配体)、可变羧基端结构域[7]。各个结构域共同作用,使 NR4A1 核受体能够识别并结合特异性的配体,具备转录活性[8]。孤核受体 NR4A1 参与细胞的许多过程,它们的活性主要通过基因表达[9]、翻译修饰以及通过蛋白质之间的相互作用来调节[10]。NR4A 亚家族成员在代谢性疾病的调节中具有重要作用, NR4A1 功能亢进或障碍可以影响很多代谢组织(如肝脏、脂肪组织、骨骼肌等)的代谢过程,比如脂质代

谢、碳水化合物的代谢以及能量的平衡[11]等。

3. NR4A1 在炎症性疾病中的应用

NR4A 亚家族参与调控炎症反应平衡的负反馈机制, 这种负反馈的机制可以使 NR4A 亚家族抵抗大部分的炎症反应[12]。NR4A 亚家族的成员可以作为调控细胞炎症反应的抑制剂, 他们参与了巨噬细胞、内皮细胞等多种细胞类型炎症反应的负反馈调节[13] [14]。在炎症反应条件下, 存在于线粒体中泛素化的 NR4A1 对自噬敏感, 并揭示了核受体 NR4A1 通过依赖性清除发炎线粒体的机制以减轻炎症反应[15]。有研究证明, NR4A1 可以限制线粒体的代谢转录重编程, 进而抵抗促炎性巨噬细胞中的炎症反应[16], 由于对巨噬细胞炎症反应的负反馈调节, NR4A1 可作为关键靶点治疗动脉粥样硬化等炎症性疾病。有实验发现 NR4A1 在动脉粥样硬化病变的巨噬细胞中表达, 也可减轻巨噬细胞的炎症反应[17]。转录因子 NR4A1 通过调节脑脊髓炎小鼠中巨噬细胞产生儿茶酚胺, 限制神经炎症[18]。在脓毒症导致的全身多器官炎症反应中, NR4A1 可抑制 NF- κ B 活性及促炎细胞因子的释放来抵抗炎症反应, 此研究中 NR4A1 被证明是 NF- κ B 介导的炎症通路的关键制动器[19]。NR4A1 可以靶向诱导线粒体凋亡, 有研究证明雷公藤可以促进 NR4A1 从细胞核转运至线粒体发生泛素化, 与 p62 相结合并对自噬敏感, 清除炎症线粒体减轻炎症反应[20]。Qin Shao [21]等人通过实验验证了 NR4A1 高表达可以通过抑制活化巨噬细胞的 COX-2 途径发挥抗炎作用。

虽然大量研究表明 NR4A1 具有抑制炎症反应的作用, 但其在肥胖及代谢性疾病中的炎症反应作用仍需进一步证实。有研究表明, NR4A1 在巨噬细胞逆转录病毒的表达, 可诱导参与炎症和细胞基因的表达, NR4A1 参与促进了巨噬细胞炎症反应的进展[22]。也有实验证明, 在乳腺癌小鼠中, NR4A1 过表达会增加小鼠的炎症反应和疾病转移风险[23]。NR4A1 的过表达或基因敲低可通过靶向控制 SerpinA3 基因变化, 调节炎症反应[24]。在动脉粥样硬化炎症刺激下的巨噬细胞中, NR4A1 是高度诱导的, 表明其在巨噬细胞炎症反应中发挥了作用[25]。由此可见 NR4A1 在炎症反应中具有双向调节机制, 作为机体生物过程的关键调节因子, 核受体的抗炎作用使他们成为治疗多种炎症性疾病(如代谢紊乱、心血管疾病、炎症性肠病)的潜在靶点。

4. NR4A1 与肥胖相关炎症反应

诸多证据显示, 肥胖的脂肪组织中有局部炎症反应, 表现为全身炎症标志物增加[3]。肥胖以脂肪组织低度慢性炎症和脂肪组织中巨噬细胞浸润为主要特征[1]。炎症反应在肥胖引发的一系列代谢性疾病中发挥了重要作用, 与 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、脂肪肝、肿瘤等疾病密切相关[26] [27]。营养过度摄入导致肥胖, 可以被先天的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体并启动脂肪组织和细胞的炎症反应和应激反应, 呈低度慢性炎症状态[28]。高脂肪饮食导致脂肪酸增加可以激活 NLRP3 炎性体及炎症反应[29], 导致肥胖的前提是会被 PRRs 识别, 激活代谢组织的应激和炎症反应, 导致低度慢性炎症。Caspase-1 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase-1)是启动或执行细胞炎症反应或细胞死亡程序的半胱氨酸蛋白酶, 其催化活性受到 NLRP3 炎性体多蛋白复合物调节[30]。NLRP3 炎症小体活化需要双重刺激, 第一种刺激启动信号是通过 LPS 等激活 TLRs 信号通路, 诱导 NF- κ B 活化, 刺激 NLRP3 炎症体, 促进 IL-1 β 和 IL-18 的激活; 第二种刺激激活信号是通过 ATP 等激动剂使钾离子外流促进 NLRP3 炎症小体复合蛋白组装, 剪切 pro-Caspase-1 活化为 Caspase-1, Caspase-1 再将 IL-1 β 和 IL-18 的前体剪切为成熟形式并释放至细胞外[31] [32]。NLRP3 炎症体与肥胖、2 型糖尿病的代谢紊乱密切相关[33], 在肥胖的发病机制中, 高脂肪饮食可以导致脂肪组织巨噬细胞浸润, NLRP3 炎性体的参与起着关键的作用, 在缺乏 NLRP3 炎性小体成分的小鼠实验组中, 高脂肪饮食诱导后甘油三酯的含量、脂肪细胞

浸润和脂肪组织中的巨噬细胞数量都明显减少[34]。

细胞焦亡与炎症反应密切关联,它的主要特征是质膜快速破裂和促炎性细胞因子的释放[35]。其发生过程主要是依赖 Caspase-1 机制调节, NLRP3 是炎性体激活的关键环节, 机体受到外来刺激时可激活 NLRP3, 促进 Caspase-1 活化, 导致促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 向细胞外释放, 最终导致细胞焦亡[36], 产生炎症反应。有实验证明, 缺乏脂多糖 LPS 受体 CD14 的肥胖小鼠组炎症标志物明显减少[37], 说明 LPS 参与肥胖的炎症反应和代谢紊乱的调节。在肥大的脂肪细胞中, NLRP3 炎症小体及 Caspase-1 激活可能通过细胞焦亡诱导肥胖的脂肪细胞死亡, 这是一种促炎性程序性细胞死亡[38]。由此可见, 缺乏 NLRP3 炎症小体可抵抗高脂肪饮食诱导的肥胖。机体摄入高热量食物时, 会导致脂肪细胞中巨噬细胞浸润, 危险信号刺激 NLRP3 炎症小体激活, 可以影响脂肪细胞和脂肪组织生命周期中的状态和活性[39]。

目前已经提出了很多策略来改善代谢性疾病相关炎症反应, 如抑制可导致肥胖的炎症体信号通路的表达及炎症因子的释放、抑制巨噬细胞浸润等来抵抗炎症反应进程。诸多研究表明, NR4A 亚家族广泛参与代谢性疾病相关的生物过程, 在细胞和组织的炎症反应中高度表达。NR4A1 通过促进 YAP 的磷酸化抑制 2 型糖尿病胰岛 β 细胞脂毒性导致的细胞焦亡过程, 过表达的 NR4A1 可以增加 NLRP3 炎症体的降解[40]。细胞焦亡可以作为肥胖及相关炎症反应的治疗靶点, 针对焦亡的药物研制有利于延缓肥胖等代谢性疾病的炎症反应。尽管 NR4A1 在炎症刺激下会诱导表达, 但该核受体往往对机体起保护作用。鉴于众多研究证明 NR4A1 在炎症性疾病中的作用及肥胖相关的炎症反应机制, NR4A1 可能通过抑制 NLRP3 炎症体的活化及细胞焦亡过程、巨噬细胞浸润或其他炎症体信号通路抵抗肥胖相关的炎症反应, 仍需要通过大量的实验来验证这一设想。

孤核受体 NR4A1 作为细胞增殖分化、血管重塑、代谢紊乱等生命活动的关键调控因子, 可通过调控自噬实现机体自我保护机制。NR4A1 在炎症性疾病中发挥了重要调节作用, NR4A1 也可通过介导多种炎症因子和炎症体信号通路来调节炎症反应, 其中调控的具体生物机制我们尚不清楚, 未来需要深入的研究和探讨, 将有可能作为肥胖等炎症性疾病的潜在药物治疗靶点, 为基于 NR4A1 的分子结构研制出更加高效的靶向治疗药物提供了新的思路。

参考文献

- [1] Selassie, M. and Sinha, A.C. (2011) The Epidemiology and Aetiology of Obesity: A Global Challenge. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **25**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2011.01.002>
- [2] 曲伸, 陆灏, 宋勇峰. 基于临床的肥胖症多学科诊疗共识(2021 年版) [J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2021, 7(4): 211-226.
- [3] Karczewski, J., Śledzińska, E., Baturo, A., et al. (2018) Obesity and Inflammation. *European Cytokine Network*, **29**, 83-94. <https://doi.org/10.1684/ecn.2018.0415>
- [4] 袁亚慧, 袁蓉, 信琪琪, 等. NR4A1 在动脉粥样硬化炎症和病理性血管新生中作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(8): 1409-1412.
- [5] Mangelsdorf, D.J., Thummel, C., Beato, M., et al. (1995) The Nuclear Receptor Superfamily: The Second Decade. *Cell*, **83**, 835-839. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90199-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X)
- [6] 吴凌娟, 徐晓丽, 林峻, 等. 核受体参与调控细胞自噬的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2018, 35(5): 822-828.
- [7] Wu, L. and Chen, L. (2018) Characteristics of Nur77 and Its Ligands as Potential Anticancer Compounds (Review). *Molecular Medicine Reports*, **18**, 4793-4801. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9515>
- [8] 谷亚龙, 张新东, 金保方. 核受体 NR4A1 功能及调控的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(8): 1507-1511.
- [9] Nuclear Receptor 4A (NR4A) Family-Orphans No More.
- [10] Kurakula, K., Koenis, D.S., van Tiel, C.M., et al. (2014) NR4A Nuclear Receptors Are Orphans but Not Lonesome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1843**, 2543-2555.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2014.06.010>
- [11] Zhang, L., Wang, Q., Liu, W., *et al.* (2018) The Orphan Nuclear Receptor 4A1: A Potential New Therapeutic Target for Metabolic Diseases. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 9363461. <https://doi.org/10.1155/2018/9363461>
- [12] Rodríguez-Calvo, R., Tajés, M. and Vázquez-Carrera, M. (2017) The NR4A Subfamily of Nuclear Receptors: Potential New Therapeutic Targets for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **21**, 291-304. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1279146>
- [13] Hanna, R.N., Shaked, I., Hubbeling, H.G., *et al.* (2012) NR4A1 (Nur77) Deletion Polarizes Macrophages toward an Inflammatory Phenotype and Increases Atherosclerosis. *Circulation Research*, **110**, 416-427. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.253377>
- [14] You, B., Jiang, Y.-Y., Chen, S.P., *et al.* (2009) The Orphan Nuclear Receptor Nur77 Suppresses Endothelial Cell Activation through Induction of IκBα Expression. *Circulation Research*, **104**, 742-749. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.192286>
- [15] Hu, M.J., Luo, Q., Alitongbieke, G., *et al.* (2017) Celastrol-Induced Nur77 Interaction with TRAF2 Alleviates Inflammation by Promoting Mitochondrial Ubiquitination and Autophagy. *Molecular Cell*, **66**, 141-153.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.03.008>
- [16] Koenis, D.S., Medzikovic, L., van Loenen, P.B., *et al.* (2018) Nuclear Receptor Nur77 Limits the Macrophage Inflammatory Response through Transcriptional Reprogramming of Mitochondrial Metabolism. *Cell Reports*, **24**, 2127-2140.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.065>
- [17] Bonta, P.I., van Tiel, C.M., Vos, M., *et al.* (2006) Nuclear Receptors Nur77, Nurrl, and NOR-1 Expressed in Atherosclerotic Lesion Macrophages Reduce Lipid Loading and Inflammatory Responses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**, 2288-2288. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000238346.84458.5d>
- [18] Shaked, I., Hanna, R.N., Shaked, H., *et al.* (2015) Transcription Factor Nr4a1 Couples Sympathetic and Inflammatory Cues in CNS-Recruited Macrophages to Limit Neuroinflammation. *Nature Immunology*, **16**, 1228-1234. <https://doi.org/10.1038/ni.3321>
- [19] Li, L., Liu, Y., Chen, H., *et al.* (2015) Impeding the Interaction between Nur77 and p38 Reduces LPS-Induced Inflammation. *Nature Chemical Biology*, **11**, 339-346. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1788>
- [20] Hu, M., Luo, Q., Alitongbieke, G., *et al.* (2017) Celastrol-Induced Nur77 Interaction with TRAF2 Alleviates Inflammation by Promoting Mitochondrial Ubiquitination and Autophagy. *Molecular Cell*, **66**, 141-153.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.03.008>
- [21] Shao, Q., Shen, L.-H., Hu, L.-H., *et al.* (2010) Nuclear Receptor Nur77 Suppresses Inflammatory Response Dependent on COX-2 in Macrophages Induced by oxLDL. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **49**, 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.03.023>
- [22] Pei, L.M., Castrillo, A. and Tontonoz, P. (2006) Regulation of Macrophage Inflammatory Gene Expression by the Orphan Nuclear Receptor Nur77. *Molecular Endocrinology*, **20**, 786-794. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0331>
- [23] Holmes, W.F., Soprano, D.R. and Soprano, K.J. (2003) Early Events in the Induction of Apoptosis in Ovarian Carcinoma Cells by CD437: Activation of the p38 MAP Kinase Signal Pathway. *Oncogene*, **22**, 6377-6386. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206694>
- [24] Zhao, Y., Liu, Y. and Zheng, D. (2008) Alpha 1-Antichymotrypsin/SerpinA3 Is a Novel Target of Orphan Nuclear Receptor Nur77: SerpinA3 Is a Novel Target of Nur77. *FEBS Journal*, **275**, 1025-1038. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06269.x>
- [25] Pei, L., Castrillo, A., Chen, M., *et al.* (2005) Induction of NR4A Orphan Nuclear Receptor Expression in Macrophages in Response to Inflammatory Stimuli. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 29256-29262. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502606200>
- [26] Hotamisligil, G.S. (2006) Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature*, **444**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- [27] Lumeng, C.N. and Saltiel, A.R. (2011) Inflammatory Links between Obesity and Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2111-2117. <https://doi.org/10.1172/JCI57132>
- [28] Takeuchi, O. and Akira, S. (2010) Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, **140**, 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- [29] Wen, H.T., Gris, D., Lei, Y., *et al.* (2011) Fatty Acid-Induced NLRP3-ASC Inflammasome Activation Interferes with Insulin Signaling. *Nature Immunology*, **12**, 408-415. <https://doi.org/10.1038/ni.2022>
- [30] Schroder, K. and Tschopp, J. (2010) The Inflammasomes. *Cell*, **140**, 821-832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>

-
- [31] Jo, E.-K., Kim, J.K., Shin, D.-M., *et al.* (2016) Molecular Mechanisms Regulating NLRP3 Inflammasome Activation. *Cellular & Molecular Immunology*, **13**, 148-159. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.95>
- [32] Chen, S.Z. and Sun, B. (2013) Negative Regulation of NLRP3 Inflammasome Signaling. *Protein & Cell*, **4**, 251-258. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-2128-8>
- [33] Vandanmagsar, B., Youm, Y.-H., Ravussin, A., *et al.* (2011) The NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Nature Medicine*, **17**, 179-188. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>
- [34] Stienstra, R., van Diepen, J.A., Tack, C.J., *et al.* (2011) Inflammasome Is a Central Player in the Induction of Obesity and Insulin Resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 15324-15329. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100255108>
- [35] Bergsbaken, T., Fink, S.L. and Cookson, B.T. (2009) Pyroptosis: Host Cell Death and Inflammation. *Nature Reviews Microbiology*, **7**, 99-109. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2070>
- [36] Shi, J.J., Gao, W.Q. and Shao, F. (2017) Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends in Biochemical Sciences*, **42**, 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>
- [37] Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., *et al.* (2008) Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, **57**, 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- [38] Giordano, A., Murano, I., Mondini, E., *et al.* (2013) Obese Adipocytes Show Ultrastructural Features of Stressed Cells and Die of Pyroptosis. *Journal of Lipid Research*, **54**, 2423-2436. <https://doi.org/10.1194/jlr.M038638>
- [39] Sehgal, A., Behl, T., Kaur, I., *et al.* (2021) Targeting NLRP3 Inflammasome as a Chief Instigator of Obesity, Contributing to Local Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *Environmental Science and Pollution Research*, **28**, 43102-43113. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14904-4>
- [40] 吴旭婷. NR4A1 在 2 型糖尿病脂毒性诱导的胰岛 β 细胞焦亡中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.