

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.012

NR4A1 及其拮抗剂在肿瘤免疫中的研究进展

Research progress on NR4A1 and its antagonists in tumor immunology

甘秋婷 综述; 阳志军 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇科, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530022)

[摘要] 核受体亚家族4A成员1(NR4A1)是一个重要转录因子,在细胞的增殖、凋亡调控、肿瘤发生、炎症、代谢及免疫调节等生命活动中发挥重要作用,其功能受到磷酸化、蛋白质相互作用等多种途径的调控。近年来发现,NR4A1在T细胞增殖分化及耗竭和功能障碍中发挥关键作用。NR4A1缺失可提高T细胞的增殖和活化效率且对肿瘤发生产生影响。另外,NR4A1还能通过影响其他免疫细胞来影响免疫微环境的炎症反应及抗原提呈效率,从而影响肿瘤的发生、发展。因此,NR4A1抑制剂为肿瘤免疫靶向药物提供新思路,可通过抑制NR4A1表达来活化或增强T细胞的功能,增强其对肿瘤的杀伤力。目前,NR4A1作为肿瘤免疫靶点对肿瘤的作用仍在探索阶段,还需进一步的研究并将研究成果向临床应用转化。未来的研究将进一步探索NR4A1在肿瘤中的调节机制,从而为开发新型免疫疗法提供更多有效信息。

[关键词] 核受体亚家族4A成员1;肿瘤;免疫细胞;免疫治疗

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0538-06

核受体亚家族4A(nuclear receptor subfamily 4, group A, NR4A)亚家族包括3个成员:核受体亚家族4A成员1(nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1, NR4A1; 又称 Nur77 或 TR3)、核受体亚家族4A成员2(NR4A2, 又称 Nurr1)、核受体亚家族4A成员3(NR4A3, 又称 NOR-1)。它们具有高度同源的结构排列:N端的无结构的氨基末端,C端配体结合域及中部二锌指DNA结合域^[1]。与其他核受体家族不同,NR4A家族未发现有天然的配体,可能是由于其特殊结构——配体与共激活剂结合的疏水口袋被氨基酸侧链阻挡,因此其活性不受配体结合调节,被称为孤儿核受体^[2]。NR4A1作为一种转录因子,位于其结构中部的二锌指DNA结合域中的两个锌指介导与DNA的直接结合。一方面,当NR4A1被诱导时,它将以单体的形式与DNA靶位点,即NGFI-B反应元件(AAAGGTCA)结合^[3];另一方面,NR4A1和NR4A2形成同源二聚体或与类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)异二聚体化,与RXR应答元件发挥转录激活作用^[4-5]。NR4A1还可以作为调节因子通过蛋白互作调控其他蛋白的作用来发挥作用,如干扰素刺激基因12a(interferon-stimulated gene 12a, ISG12a)与NR4A1相互作用并促进其核输出和细胞质转位。NR4A1转位到细胞质后,靶向线粒体并诱导B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)构象变化,从而暴露其BH3结构域,进而调控肝癌细胞中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)介导的细胞凋亡过程^[6]。基于这些机制,NR4A1在肿瘤免疫中发挥多种

作用,具有成为肿瘤免疫治疗靶点的潜力。

1 NR4A1在肿瘤发生、发展中的作用

目前,在黑色素瘤^[7]、甲状腺癌^[8]、肝癌^[9]、肺癌^[10]、胃癌^[11]、骨肉瘤^[12]、乳腺癌^[13]及血液肿瘤^[14]等恶性肿瘤中,对NR4A1已有不同程度的研究。总的来说,NR4A1在不同肿瘤中的表达及作用各不相同。

1.1 促癌活性

相较于正常组织,NR4A1在结直肠癌^[15]、多发性骨髓瘤^[16]、横纹肌肉瘤^[17]、肾癌^[18]、胃癌^[19]等恶性肿瘤中呈高表达,表现出促癌活性。它通过调控一系列基因和信号通路来促进肿瘤细胞的增殖、生存、迁移和侵袭。例如,NR4A1能够激活硫氧还蛋白结构域5(thioredoxin domain containing 5, TXNDC5)和异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1 (NADP⁺), soluble, IDH1)等基因,从而降低细胞内活性氧(ROS)水平,进而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,促进横纹肌肉瘤和肾癌的肿瘤生长^[17-18]。除此之外,通过促进抗凋亡基因Bcl-2和存活素(survivin)的表达来调控细胞周期从而促进肿瘤的发生、发展^[18]。另外还发现,NR4A1耗竭通过与DEAD-box解旋酶3,X连锁(DEAD-box helicase 3, X-linked, DDX3)相互作用,通过维甲酸诱导基因I(retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)样受体途径促进结直肠

[作者简介] 甘秋婷(2000—),女,硕士生,主要从事妇科肿瘤相关研究

[通信作者] 阳志军(扫码获取作者联系方式)



癌的坏死性凋亡激活^[15];还能通过激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)^[16]、转化生长因子- β (TGF- β)^[20]、核因子 κ B(NF- κ B)/白细胞介素-6(IL-6)^[19]信号通路信号传递促进侵袭和转移。NR4A1在缺乏端粒维持机制(telomere maintenance mechanism, TMM)的胃癌细胞中通过抑制c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)/parkin依赖的线粒体自噬来防止细胞死亡,且NR4A1过表达与胃癌患者的不良预后相关^[21]。

1.2 抑癌活性

尽管NR4A1在多数实体肿瘤中表现为促癌作用,但在某些类型的肿瘤中,如宫颈癌^[22]、黑色素瘤^[23]、前列腺癌^[24]、血液肿瘤^[25]、食管鳞状细胞癌^[26]等恶性肿瘤中的NR4A1则表现出抑癌作用。例如,人急性髓细胞白血病细胞系中NR4A1或NR4A3的过表达会导致细胞增殖和存活减少,降低造血祖细胞的克隆形成潜力^[25]。另外NR4A1过表达可以通过招募赖氨酸特异性去甲基化酶1(lysine-specific demethylase 1, LSD 1)/组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC 1)/共抑制因子复合物1的组分(co-repressor element 1 silencing transcription factor, CoREST)转录抑制复合物到蛋白激酶B(protein kinase B, AKT1)启动子来抑制宫颈癌恶性进展^[22],还可以通过靶向并调节干扰素调控因子1(interferon regulatory factor 1, irf1)/细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)轴从而抑制食管鳞状细胞癌的发生、发展^[26]。

1.3 促癌与抑癌活性共存

然而NR4A1在乳腺癌原发肿瘤中表现为高表达,而在高级别或转移肿瘤中表现为低表达,同时体现促癌和抑癌活性^[27]。NR4A1通过激活TGF- β 信号转导促进乳腺癌的侵袭和转移^[28]。NR4A1可能通过调控细胞周期相关的表达,阻止细胞从静止期/脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成前期进入DNA合成期,从而抑制细胞增殖;同时, NR4A1也可能通过与p53结合,增强其转录活性,进而促进凋亡基因的表达,增加乳腺癌细胞对凋亡刺激的敏感性,从而抑制乳腺癌的发生、发展^[29]。NR4A1还能够通过抑制原癌基因Fos(proto-oncogene c-Fos, c-Fos)介导的脂质和氧化还原失衡来抑制乳腺癌生长^[30]。

2 NR4A1在肿瘤免疫中的作用

NR4A1在肿瘤发生、发展中发挥重要作用,主要的调控机制为对免疫细胞代谢的调控。近年来发现, NR4A1通过调控T细胞功能、免疫检查点及肿瘤

相关免疫细胞代谢,显著影响抗肿瘤免疫应答。

2.1 在T细胞中的作用

NR4A1可抑制CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的增殖。NR4A1在发育的CD8⁺T细胞中与CoREST相互作用并抑制Runt相关转录因子3(Runt-related transcription factor 3, Runx3)的表达。NOWYHED等^[31]发现,在缺乏NR4A1的情况下,Runx3表达增加,从而促进CD8⁺T细胞数量和频率增加。另外,还发现当缺乏NR4A1时可刺激初始CD4⁺T细胞增殖,且具有抑制CD4⁺T细胞增殖的负反馈功能^[32]。NR4A1还能够促进调节性T细胞(Treg细胞)的发育,通过比较不同基因敲除小鼠中Treg的数量和比例发现, NR4A1敲除对Treg细胞数量的影响更大;无论是在TCR转基因还是非转基因小鼠中均可发现NR4A1抑制了向Treg细胞谱系的初始分化^[33]。NR4A1还参与抗肿瘤和免疫细胞的衰竭。LIN等^[34]发现, NR4A1可以通过结合并抑制miR-379-5p的活性,从而抑制T细胞对肿瘤细胞的杀伤能力,削弱肿瘤免疫效应。以上研究结果提示,靶向NR4A1可能是一个有效的肿瘤免疫治疗策略。

CHEN等^[35]构建表达人CD19的黑色素瘤B16-OVA细胞、胸腺瘤EL4细胞和结肠癌MC38细胞小鼠模型,并将CAR-T细胞种植到携带肿瘤的小鼠体内,监测肿瘤生长和小鼠生存情况。结果发现, NR4A1、NR4A2和NR4A3三基因敲除(triple Knockout, TKO) CAR-T细胞能够促进肿瘤消退并延长荷瘤小鼠的生存期。SRIRAT等^[36]构建了CD8⁺T细胞中缺乏NR4A1的小鼠模型,将黑色素瘤B16细胞或结肠癌MC38细胞移植到这些小鼠体内,发现与对照组相比,实验组肿瘤体积减小;流式细胞术结果表明, CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞同时缺失NR4A1和NR4A2后通过增加抗肿瘤的效应/记忆干细胞数量和转录因子1阳性干细胞样前体细胞的积累、减少T细胞耗竭和CD8⁺T细胞的衰竭,达到有效的抗肿瘤免疫效果。NAKAGAWARA等^[37]利用肺腺癌A549细胞小鼠模型发现,与对照组相比, NR4A1缺失时, CD8⁺T细胞早期记忆标志物CD62抗原样家族成员L(CD62 antigen-like family member L, CD62L)、CD28和趋化因子C-C基元受体7[chemokine (C-C motif) receptor 7, CCR7]增加,耗竭标志物抗程序性细胞死亡1(programmed cell death protein 1, PD-1)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3)、CD39减少,抗肿瘤免疫活性增强;接受NR4A TKO CAR-T细胞治疗的小鼠存活时间明显长于其对照组的小鼠,

对浸润到肿瘤中的NR4A TKO CD8⁺CAR-T细胞和CD4⁺CAR-T细胞的分析均显示为记忆表型被保留,而耗竭相关标志物的表达减少。以上研究有力地证明,NR4A的缺失极大地提高了CAR-T细胞对实体瘤的抗肿瘤活性。

2.2 对NK细胞的调节

WANG等^[38]发现,巡逻型单核细胞(patrolling monocyte, PMo)通过调节NR4A1的表达使NK细胞激活性受体表达升高、抑制性受体表达降低,从而使其抗肿瘤活性增强。进一步研究表明,NR4A1能够抑制IFN- γ 诱导的中间型单核细胞(intermediate monocyte, IFN-IMo)的促NK细胞活性和抗转移活性。在NR4A1缺失的小鼠中,IFN-IMo表现出更强的抗肿瘤转移效果,且促进NK细胞增殖。NR4A1控制着单核细胞的分化和抑制癌症转移,也对IFN-IMo诱导的性NK细胞活性增强有促进作用。YU等^[39]发现,NR4A1在肿瘤浸润NK细胞中呈高表达,并通过调控IFN- γ /磷酸化信号转导子和转录激活子1(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 1, p-STAT1)/IRF1信号通路介导肿瘤浸润NK细胞功能障碍;在NK细胞中敲除NR4A1不仅能够恢复NK细胞的抗肿瘤功能,也增强抗PD-1治疗的疗效。

3 NR4A1与肿瘤免疫治疗

3.1 免疫治疗新策略-抑制NR4A1表达

SEKIYA等^[33]研究发现,接受NR4A抑制剂CPT-11和SC-236处理的小鼠肿瘤引流淋巴结中,Treg细胞数量减少,而增殖的CD8⁺T细胞比例上升。这些Treg细胞的Treg特征基因,如叉头框蛋白P3(forkhead box P3, Foxp3)和IKAROS家族锌指4蛋白[IKAROS family zinc finger 4(Eos), Ikzf4]表达水平降低,且其免疫抑制功能显著减弱。SRIRAT等^[36]研究发现,CD8⁺肿瘤浸润性淋巴细胞中NR4A1/NR4A2双基因缺失可显著提升抗肿瘤免疫效能:一方面显著削弱T细胞耗竭标志物表达;另一方面促进耗竭前体细胞(Pre-Tex)亚群扩增。有研究^[39]成功构建了一种针对NR4A1的红色荧光蛋白(red fluorescent protein, RFP)报告基因小鼠模型,通过该模型发现,在肿瘤微环境和慢性感染条件下,耗竭T细胞(Tpex细胞)呈现出明显的RFP高表达特征,而过表达NR4A1可显著促进Tpex细胞的聚集,而敲除NR4A1则能增强机体对肿瘤的控制能力,这与CD8⁺T细胞效应功能的增强及长期维持能力的减弱密切相关。在移植瘤模型中,Treg细胞中特异性缺乏NR4A1和NR4A2基因的小鼠对肿瘤生长具有抵抗性,而没有

表现出任何严重的系统性自身免疫^[40]。综上,这些发现表明在肿瘤中抑制NR4A1可能是有效的免疫肿瘤治疗策略。

WANG等^[41]开发了针对NR4A1的蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTAC),命名为NR-V04。NR-V04可以在体外数小时内有效降解NR4A1,并在体内表现出持久的NR4A1降解作用。NR-V04通过显著诱导肿瘤浸润B细胞以及抑制单核细胞骨髓源性抑制细胞来增强抗癌免疫反应。

3.2 NR4A1拮抗剂的多重抗癌作用

KARKI等^[42]使用NR4A1的双吡啶衍生物拮抗剂,通过调节PD-L1基因启动子区域上的GC富集区来降低PD-L1的表达。实验结果表明,这种拮抗剂能够有效地抑制PD-L1的表达、减少肿瘤生长和转移。这项研究为开发新型抗癌药物提供了新思路,也为免疫疗法的研究提供了新的方向。

NR4A1拮抗剂通过逆转T细胞耗竭和下调PD-L1的表达从而抑制结肠肿瘤及肿瘤细胞的生长^[43]。NR4A1拮抗剂处理会影响乳腺癌、肺癌、肝癌细胞中TGF- β 的表达,下调与肿瘤干细胞和上皮间质转化相关的基因^[44]。NR4A1拮抗剂能够抑制体外子宫内膜癌细胞的生长和体内子宫肿瘤的生长,同时使生长促进和生存基因的表达降低以及抑制mTOR通路^[45]。NR4A1拮抗剂如1,1-双(3'-吡啶基)-1-(对羟基苯基)甲烷(DIM-C-pPhOH)和1,1-双(3'-吡啶基)-1-(对取代苯基)甲烷(C-DIMs)在肿瘤细胞增殖和凋亡调控中扮演重要角色。在横纹肌肉瘤中,DIM-C-pPhOH通过调节TXNDC5和IDH1还原酶基因表达来实现其抗增殖和促凋亡效果^[17]。而在乳腺癌细胞中,C-DIMs则通过mTOR信号调节还原酶基因表达来实现其抗增殖和促凋亡效果^[46]。在肾癌细胞中敲低NR4A1可降低Bcl-2、survivin和表皮生长因子受体的表达,抑制mTOR信号通路,诱导氧化和内质网应激,降低TXNDC5和IDH1,更进一步提示NR4A1拮抗剂可能具有抑制肾癌增殖及促进其凋亡的潜力^[18]。

3.3 其他NR4A1抑制剂的抗癌机制

NR4A1抑制剂brousochalcone A (BCA)^[47]、fangchinoline (FCN)及其结构类似物粉防己碱(tetrandrine, TTD)^[48]均通过降低特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)依赖的抗凋亡基因survivin的表达和诱导ROS介导的内质网应激从而抑制人胰腺癌细胞的增殖并诱导其凋亡。而以NR4A1为靶点的天然产物马来酸苷对前列腺癌的治疗作用则主要是通过上调NR4A1的表达及其线粒体定位来诱导细胞凋亡来实现的^[48]。12-去乙酰基-12-表旋基可能通

过介导外源性途径触发细胞凋亡, 并抑制与癌细胞死亡相关的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路并通过调节 NR4A1 的作用从而影响宫颈癌的发生、发展^[49]。

另一方面, 一系列 1-(2-(6-甲氧基萘-2-基)-6-甲基烟碱基)-4 取代的氨基脲/硫代氨基脲衍生物, 特别是化合物 9 h, 表现出显著的抗肿瘤活性: 它不仅能有效抑制细胞增殖, 还可通过阻滞细胞周期进程抑制肿瘤生长^[50]。该化合物还能上调 NR4A1 的表达并促使其从细胞核转运至细胞质, 从而激活 NR4A1 介导的细胞凋亡信号通路。类似地, 5-[(8-甲氧基-2-甲基喹啉-4-基)氨基]-1H-吡啶-2-碳酰肼衍生物 Compound 10E 能将 NR4A1 作用于线粒体, 诱导肝癌细胞发生自噬性死亡, 而 NR4A1 的敲低则显著削弱了其抗肿瘤作用^[51]。此外, 5-[(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基]-1H-吡啶-2-甲酰胺衍生物和 5-[(8-甲氧基-2-甲基喹啉-4-基)氨基]-1H-吡啶-2-碳酰肼衍生物作为潜在的 NR4A1 调节剂, 能够上调肝癌细胞中 NR4A1 的表达, 并促使其从细胞核转运至细胞质, 从而激活 NR4A1 介导的自噬、内质网应激等细胞凋亡信号通路, 诱导肝癌细胞凋亡^[52-53]。

4 结语与展望

NR4A1 在肿瘤的发生发展过程中具有重要作用, 通过多种机制调控肿瘤的增殖与凋亡, 并与 T 细胞免疫治疗密切相关。NR4A1 具有成为肿瘤免疫治疗重要靶点的潜力, 有望在癌症的预防、发展和治疗中发挥关键作用, 成为一个有吸引力的药物靶点和治疗策略。尽管已对 NR4A1 在肿瘤免疫中的部分作用有所认识, 但仍有许多未知领域亟待探索。例如, NR4A1 的具体调控机制尚未完全阐明, 其与其他免疫调控分子的相互作用机制也有待深入研究; 此外, 如何有效针对 NR4A1 设计肿瘤免疫治疗方案等问题, 仍需进一步的科学研究来解答。

[参考文献]

- [1] HIWA R, BROOKS J F, MUELLER J L, *et al.* NR4A nuclear receptors in T and B lymphocytes: Gatekeepers of immune tolerance [J]. *Immunol Rev*, 2022, 307(1): 116-133. DOI:10.1111/imr.13072.
- [2] WANG Z L, BENOIT G, LIU J S, *et al.* Structure and function of Nurr1 identifies a class of ligand-independent nuclear receptors[J]. *Nature*, 2003, 423(6939): 555-560. DOI:10.1038/nature01645.
- [3] WILSON T E, FAHRNER T J, JOHNSTON M, *et al.* Identification of the DNA binding site for NGFI-B by genetic selection in yeast [J]. *Science*, 1991, 252(5010): 1296-1300. DOI: 10.1126/science.1925541.
- [4] PERLMANN T, JANSSON L. A novel pathway for vitamin A signaling mediated by RXR heterodimerization with NGFI-B and NURR1[J]. *Genes Dev*, 1995, 9(7): 769-782. DOI: 10.1101/gad.9.7.769.
- [5] ZETTERSTRÖM R H, SOLOMIN L, MITSIADIS T, *et al.* Retinoid X receptor heterodimerization and developmental expression distinguish the orphan nuclear receptors NGFI-B, Nurr1, and Nor1 [J]. *Mol Endocrinol*, 1996, 10(12): 1656-1666. DOI: 10.1210/mend.10.12.8961274.
- [6] LIU N L, WU Z Y, CHEN A X, *et al.* ISG12a and its interaction partner NR4A1 are involved in TRAIL-induced apoptosis in hepatoma cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3520-3529. DOI: 10.1111/jcmm.14251.
- [7] NIU T, WEI Z Y, FU J, *et al.* Venlafaxine, an anti-depressant drug, induces apoptosis in MV3 human melanoma cells through JNK1/2-Nur77 signaling pathway[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1080412[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686679/>. DOI:10.3389/fphar.2022.1080412.
- [8] JIANG C, HE J L, XU S W, *et al.* NR4A1 promotes LEF1 expression in the pathogenesis of papillary thyroid cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 46[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110542/>. DOI:10.1038/s41420-022-00843-7.
- [9] YU W W, HE J B, WANG F, *et al.* NR4A1 mediates NK-cell dysfunction in hepatocellular carcinoma *via* the IFN- γ /p-STAT1/IRF1 pathway[J]. *Immunology*, 2023, 169(1): 69-82. DOI: 10.1111/imm.13611.
- [10] ZHU B, YANG J R, JIA Y, *et al.* Retraction: Overexpression of NR4A1 is associated with tumor recurrence and poor survival in non-small-cell lung carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2023, 14: 242 [2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36961911/>. DOI: 10.18632/oncotarget.28396.
- [11] ZHANG C X, WANG X J, CAI G D, *et al.* Targeting KPNB1 with genkwadaphnin suppresses gastric cancer progression through the Nur77-mediated signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 977: 176697[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823760/>. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176697.
- [12] WANG J S, XUE J X, MA B J, *et al.* MEK5-ERK5 pathway mediates mitophagy by regulating Nur77 to promote tumorigenesis of osteosarcoma cells[J/OL]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 117[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39972514/>. DOI: 10.1186/s40001-025-02312-0.
- [13] BIAN H T, LIANG X H, LU D, *et al.* In silico discovery of stapled peptide inhibitor targeting the Nur77-PPAR γ interaction and its anti-breast-cancer efficacy[J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(26): e2308435 [2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38682467/>. DOI: 10.1002/advs.202308435.
- [14] MOHAMMADI M, ASGARIAN-OMRAN H, NAJAFI B, *et al.* Evaluation of mRNA expressions of TOX and NR4As in CD8⁺ T cells in acute leukemia[J]. *Iran J Immunol*, 2023, 20(4): 438-445. DOI:10.22034/iji.2023.97902.2537.
- [15] ZHU J H, LI J T, YANG K X, *et al.* NR4A1 depletion inhibits colorectal cancer progression by promoting necroptosis *via* the RIG-I-like receptor pathway[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216693 [2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38301909/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216693.

- [16] FENG Y F, WEI X F, FU Y, *et al.* LncRNA *RP11-1100L3.8* involves in the pathogenesis of multiple myeloma by regulating *NR4A1*[J]. *Discov Med*, 2023, 35(174): 82-94. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335174.9.
- [17] HEDRICK E, MOHANKUMAR K, LACEY A, *et al.* Inhibition of NR4A1 promotes ROS accumulation and IL24-dependent growth arrest in rhabdomyosarcoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(11): 2221-2232. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0408.
- [18] HEDRICK E, LEE S O, KIM G, *et al.* Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) as a drug target for renal cell adenocarcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128308[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035713/>. DOI:10.1371/journal.pone.0128308.
- [19] 李蔚, 石永康, 郭玉华, 等. Nur77通过NF- κ B/IL-6信号途径促进胃癌细胞的侵袭与迁移[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(9): 1410-1417. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2022.09.19.
- [20] HEDRICK E, MOHANKUMAR K, SAFE S. TGF β -induced lung cancer cell migration is NR4A1-dependent[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(12): 1991-2002. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0366.
- [21] SUNG J Y, CHEONG J H. Single cell analysis of gastric cancer reveals non-defined telomere maintenance mechanism[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(21): 3342[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36359738/>. DOI:10.3390/cells11213342.
- [22] YU T, WU F X, JIA Y, *et al.* RNA N⁶-methyladenosine modification mediates downregulation of NR4A1 to facilitate malignancy of cervical cancer[J/OL]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 207[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36566195/>. DOI:10.1186/s13578-022-00937-w.
- [23] YU H, KUMAR S M, FANG D, *et al.* Nuclear orphan receptor TR3/Nur77 mediates melanoma cell apoptosis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(3): 405-412. DOI:10.4161/cbt.6.3.3755.
- [24] HU Q Y, LIU J, ZHANG X K, *et al.* Nur77 serves as a potential prognostic biomarker that correlates with immune infiltration and may act as a good target for prostate adenocarcinoma[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1238[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36770929/>. DOI:10.3390/molecules28031238.
- [25] BOULET S, LE CORRE L, ODAGIU L, *et al.* Role of NR4A family members in myeloid cells and leukemia[J]. *Curr Res Immunol*, 2022, 3: 23-36. DOI:10.1016/j.crimmu.2022.02.001.
- [26] SHI H Y, CHEN L, WANG T X, *et al.* Nur77-IRF1 axis inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth and improves anti-PD-1 treatment efficacy[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 254[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789431/>. DOI: 10.1038/s41420-024-02019-x.
- [27] ALEXOPOULOU A N, LEO M, CABALLERO O L, *et al.* Dissecting the transcriptional networks underlying breast cancer: NR4A1 reduces the migration of normal and breast cancer cell lines [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(4): R51[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642837/>. DOI:10.1186/bcr2610.
- [28] ZHOU F F, DRABSCH Y, DEKKER T J A, *et al.* Nuclear receptor NR4A1 promotes breast cancer invasion and metastasis by activating TGF- β signalling[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3388[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584437/>. DOI: 10.1038/ncomms4388.
- [29] YOUSEFI H, FONG J, ALAHARI S K. NR4A family genes: a review of comprehensive prognostic and gene expression profile analysis in breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 777824[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35547878/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.777824.
- [30] JIANG C, ZHU Y Z, ZHANG J S, *et al.* NR4A1 suppresses breast cancer growth by repressing c-Fos-mediated lipid and redox dyshomeostasis[J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(4): 804-819. DOI: 10.1038/s12276-025-01430-3.
- [31] NOWYHED H N, HUYNH T R, THOMAS G D, *et al.* Cutting edge: the orphan nuclear receptor Nr4a1 regulates CD8⁺ T cell expansion and effector function through direct repression of Irf4[J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 3515-3519. DOI: 10.4049/jimmunol.1403027.
- [32] MYERS D R, LAU T, MARKEGARD E, *et al.* Tonic LAT-HDAC7 signals sustain Nur77 and Irf4 expression to tune naive CD4 T cells [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(8): 1558-1571. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.076.
- [33] SEKIYA T. Comparison between Nr4a transcription factor regulation and function in lymphoid and tumor Treg cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 866339[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35514961/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.866339.
- [34] LIN Y Z, LIU C H, WU W R, *et al.* Memory-promoting function of miR-379-5p attenuates CD8⁺ T cell exhaustion by targeting immune checkpoints[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e010363[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40221151/>. DOI: 10.1136/jitc-2024-010363.
- [35] CHEN J, LÓPEZ-MOYADO I F, SEO H, *et al.* NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours[J]. *Nature*, 2019, 567(7749): 530-534. DOI:10.1038/s41586-019-0985-x.
- [36] SRIRAT T, HAYAKAWA T, MISE-OMATA S, *et al.* NR4a1/2 deletion promotes accumulation of TCF1⁺ stem-like precursors of exhausted CD8⁺ T cells in the tumor microenvironment[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(3): 113898[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38451819/>. DOI:10.1016/j.celrep.2024.113898.
- [37] NAKAGAWARA K, ANDO M, SRIRAT T, *et al.* NR4A ablation improves mitochondrial fitness for long persistence in human CAR-T cells against solid tumors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e008665[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39151930/>. DOI:10.1136/jitc-2023-008665.
- [38] WANG R K, BAO W L, PAL M, *et al.* Intermediate monocytes induced by IFN- γ inhibit cancer metastasis by promoting NK cell activation through FOXO1 and interleukin-27[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003539[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35091454/>. DOI:10.1136/jitc-2021-003539.
- [39] HAO J, LI R F, ZHAO X H, *et al.* NR4A1 transcriptionally regulates the differentiation of stem-like CD8⁺ T cells in the tumor microenvironment[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(6): 114301[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823016/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114301.
- [40] HIBINO S, CHIKUMA S, KONDO T, *et al.* Inhibition of Nr4a receptors enhances antitumor immunity by breaking treg-mediated immune tolerance[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(11): 3027-3040. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3102.
- [41] WANG L, XIAO Y F, LUO Y W, *et al.* PROTAC-mediated NR4A1 degradation as a novel strategy for cancer immunotherapy[J/OL]. *J Exp Med*, 2024, 221(3): e20231519[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40221151/>.

- ncbi.nlm.nih.gov/38334978/. DOI:10.1084/jem.20231519.
- [42] KARKI K, WRIGHT G A, MOHANKUMAR K, *et al.* A bis-indole-derived NR4A1 antagonist induces PD-L1 degradation and enhances antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 1011-1023. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-2314.
- [43] MOHANKUMAR K, WRIGHT G, KUMARAVEL S, *et al.* Bis-indole-derived NR4A1 antagonists inhibit colon tumor and splenic growth and T-cell exhaustion[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12): 3985-3999. DOI:10.1007/s00262-023-03530-3.
- [44] MOHANKUMAR K, SHRESTHA R, SAFE S. Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) antagonists target paraspeckle component 1 (PSPC1) in cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61(1): 73-84. DOI:10.1002/mc.23362.
- [45] MOHANKUMAR K, LI X, SRIDHARAN S, *et al.* Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) antagonists induce ROS-dependent inhibition of mTOR signaling in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1): 218-227. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.04.678.
- [46] HEDRICK E, LEE S O, DODDAPANENI R, *et al.* Nuclear receptor 4A1 as a drug target for breast cancer chemotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5): 831-840. DOI:10.1530/ERC-15-0063.
- [47] LEE H S, KIM S H, KIM B M, *et al.* Brousochalcone A is a novel inhibitor of the orphan nuclear receptor NR4A1 and induces apoptosis in pancreatic cancer cells[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2316[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923503/>. DOI:10.3390/molecules26082316.
- [48] LEE H S, KIM D H, LEE I S, *et al.* Plant alkaloid tetrandrine is a nuclear receptor 4A1 antagonist and inhibits panc-1 cell growth *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5280[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563670/>. DOI: 10.3390/ijms23095280.
- [49] ZHOU M, PENG B R, TIAN W J, *et al.* 12-deacetyl-12-epi-scalarial, a scalarane sesterterpenoid from a marine sponge *Hippospongia* sp., induces HeLa cells apoptosis *via* MAPK/ERK pathway and modulates nuclear receptor Nur77[J/OL]. *Mar Drugs*, 2020, 18(7): 375[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708154/>. DOI:10.3390/md18070375.
- [50] HU H Y, HUANG J G, CAO Y, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 1-(2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-6-methylnicotinoyl)-4-substituted semicarbazides/thiosemicarbazides as anti-tumor Nur77 modulators[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1698[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268797/>. DOI: 10.3390/molecules27051698.
- [51] LI B C, YAO J, HE F M, *et al.* Synthesis, SAR study, and bioactivity evaluation of a series of Quinoline-Indole-Schiff base derivatives: Compound 10E as a new Nur77 exporter and autophagic death inducer[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2021, 113: 105008 [2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34089944/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105008.
- [52] QIN J B, CHEN X H, LIU W H, *et al.* Discovery of 5-((4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-indole-2-carboxamide derivatives as novel anti-cancer agents targeting Nur77[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114849[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36274272/>. DOI:10.1016/j.ejmech.2022.114849.
- [53] LI B C, YAO J, GUO K Q, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of 5-((8-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)amino)-1H-indole-2-carbohydrazide derivatives as novel Nur77 modulators[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112608[2025-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717483/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112608.

[收稿日期] 2024-12-27

[修回日期] 2025-05-15

[本文编辑] 黄静怡