

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1805.020.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1805.020.html(2020-08-27))

## 孕烷 X 受体在结直肠癌中的研究进展\*

陈治强 综述,赵辉辉,白 松<sup>△</sup> 审校

(昆明医科大学第一附属医院老年普外科,昆明 650032)

**[摘要]** 孕烷 X 受体(PXR)是核受体超家族成员,在肠和肝中广泛表达,能被多种内源性和外源性化学物质激活,PXR 的细胞功能主要是通过以配体依赖性方式与调节基因序列结合而发挥的。PXR 不仅在药物代谢和毒性反应中发挥作用,同时越来越多的研究表明 PXR 对癌症的发生、转移、凋亡、耐药及预后都有调控作用。本文将对 PXR 的结构特点、生物功能及其在结直肠癌(CRC)中的作用机制相关研究进展进行综述。

**[关键词]** 结直肠肿瘤;孕烷 X 受体;核受体;作用机制

**[中图分类号]** R730

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-4025-04

## Research progress of pregnane X receptor in colorectal cancer\*

CHEN Zhiqiang, ZHAO Huihui, BAI Song<sup>△</sup>

(Department of General Geriatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** Pregnane X receptor (PXR) is a member of the nuclear receptor superfamily, which is widely expressed in intestine and liver, and can be activated by a variety of endogenous and exogenous chemicals. The cellular function of PXR is mostly exerted by its binding to the regulatory gene sequences in a ligand-dependent manner. Not only does PXR play a role in drug metabolism and toxic reactions, more and more studies have shown that PXR can regulate the occurrence, metastasis, apoptosis, drug resistance and prognosis of cancer. This article reviews the research advances in PXR structural characteristics, biological functions, and the mechanisms in colorectal cancer (CRC).

**[Key words]** colorectal neoplasms; pregnane X receptor; nuclear receptor; mechanism

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一;根据美国癌症研究所(AICR)和国际癌症研究机构(IARC)公布的数据显示, CRC 在男性恶性肿瘤中的发病率居第三位,仅次于肺癌和前列腺癌;在女性恶性肿瘤中发病率居第二位,仅次于乳腺癌<sup>[1-2]</sup>。最近十年,全球 CRC 病死率下降明显放缓<sup>[3]</sup>,而我国近三十年 CRC 发病率、病死率仍急速增长<sup>[4]</sup>。因此,研究 CRC 中的信号传导和调控机制对于 CRC 的预防和诊治具有重大意义。孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)属于核激素受体超家族,主要在小肠、十二指肠、肝脏、直肠、结肠和胆囊中表达,而其在其他器官或组织中的表达则较低或无法检测到表达<sup>[5]</sup>。PXR 是一种能被内源性和异源性化合物激活的异种受体,可通过调节组织器官中药物代谢和转运基因的表达发挥作用。此外,一些研究还发现,在许多人类癌症中, PXR 的表达紊乱之间存在关联,包括肝癌<sup>[6]</sup>、胃癌<sup>[7]</sup>、前列腺癌<sup>[8]</sup>、子宫内膜癌<sup>[9]</sup>、

卵巢癌<sup>[10]</sup>、结直肠癌<sup>[11]</sup>。

### 1 PXR 的结构特点

PXR 于 1998 年被发现,是配体激活的核受体超家族的转录因子核受体亚家族 1 组第 2 号成员(NR1I2);该转录因子通过与基因的启动子结合来调节其靶基因的表达;是一种孤儿核受体,可通过与各种化学和结构不同的内生生物和异种生物结合而被激活,包括临床上使用的化疗药物(他莫昔芬、阿霉素、紫杉醇、长春新碱和伊立替康)和环境化学物质(双酚 A)<sup>[12]</sup>。由于其被内源性孕烷 21 碳甾体激活,因此被命名为 PXR;也因为能被类固醇激活,并且在细胞内起细胞内“异种传感器”的作用,可检测细胞内异生物素的水平<sup>[13]</sup>,人类 PXR 也称为类固醇和异种生物受体(SXR)。人类 PXR 编码基因位于 3 号染色体的 3q13 位置,跨度约 35 kb,包含 10 个外显子和 9 个内含子。PXR 是一种 434 个氨基酸,约  $50 \times 10^3$  的蛋白质,主要在肝、结肠和小肠中表达。与类固醇受

\* 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81660410)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: baisong523@163.com。

作者简介:陈治强(1993-),住院医师,硕士,主要从事胃肠道肿瘤的研究。

体相似, PXR 由保守的 N 端核受体 DNA 结合结构域 (DBD)、一个铰链区 (H)、C 端配体结合结构域 (LBD) 和一个依赖配体的反式激活功能 2 (AF-2) 组成; 与大多数核受体相反, PXR 没有独立于配体的激活功能 1 域 (AF-1)<sup>[12]</sup>。PXR 的 DNA 结合结构域由 2 个与激素反应元件相互作用的锌指基序组成<sup>[14]</sup>, PXR 配体结合结构域具有较大的配体结合腔, 可与分子量  $(250\sim 800)\times 10^3$  的各种疏水化合物相互作用, 这些化合物的结合导致配体诱导的 PXR 转录激活<sup>[15]</sup>。

## 2 PXR 参与 CRC 的发生、发展

### 2.1 CRC 细胞的生长、转移和凋亡

多项研究表明, PXR 促进 CRC 的生长和转移。有研究<sup>[16]</sup>在转基因雌性小鼠中激活人 PXR 的表达, 导致对百草枯 (一种氧化异种生物毒物) 的敏感性提高; 在细胞培养物中, 活化人 PXR 的表达使癌性结肠和肝细胞对百草枯的细胞毒性作用敏感。该研究认为 PXR 激活可使人结肠癌细胞对氧化应激敏感, 这对结肠癌的生长和转移有促进作用。

HABANO 等<sup>[17]</sup>通过实时定量 PCR 对 6 种结肠癌细胞系 (Caco-2、HT29、HCT116、SW480、LS180 和 LoVo) 的 PXR、CYP3A4 和维生素 D 受体 (VDR) 的 mRNA 水平进行评估。通过亚硫酸氢盐测序对 6 个细胞系和 18 个 CRC 组织样品进行了 DNA 甲基化状态检测。结果在癌细胞中 PXR 通过启动子甲基化参与肠道 PXR 和 CYP3A4 mRNA 的表达调控, 而在正常细胞中, PXR 转录被启动子甲基化所沉默。这一发现证实了 PXR 在癌细胞中的表达异常。

WANG 等<sup>[18]</sup>发现 PXR 在 LS174T 人结肠肿瘤细胞和正常肠道隐窝细胞中均与 FGF19 启动子结合。尽管两种细胞类型都响应 PXR 配体而增殖, 但 FGF19 启动子仅在癌细胞中被 PXR 激活, 反之, 抑制 PXR 的激活, 成功抑制了癌细胞的增殖。该研究认为在特定的 PXR 配体情况下肿瘤特异性诱导的 FGF19 信号转导促进 CRC 的生长和转移。

另一项研究<sup>[19]</sup>通过 PXR 激活抑制 HCT116 人 CRC 细胞中脱氧胆酸 (DCA) 诱导的凋亡, 以及 LS180 人结肠腺癌细胞中星型孢菌素诱导的凋亡; 发现 PXR 的抗凋亡作用与多个抗凋亡基因 (包括 BAG3、BIRC2 和 MCL-1) 的上调相关。另一方面, 包括 BAK1 和 P53 在内的促凋亡基因的表达被下调, 表明 PXR 激活阻止了结肠癌细胞中凋亡的诱导。

核受体, 包括 PXR, 被认为是配体依赖的转录因子, 但配体结合并不是激活的绝对要求。BAKSHI 等<sup>[20]</sup>研究指出 PXR 能够不通过配体与必需的赖氨酸乙酰基转移酶 (TIP60) 直接相互作用, 其机制是 TIP60 利用其 NR 盒与 PXR 的 LBD 区相互作用, 并在赖氨酸 170 处乙酰化 PXR, 以诱导其核内重组, 与 TIP60 结合形成 TIP60-PXR 复合物, 并且在 PXR 存在下 TIP60 介导的组蛋白乙酰化作用增强。同时通

过实验证实 TIP60-PXR 复合物促进细胞的迁移和黏附, 具体机制尚不明确。这一研究证实了 PXR 在不通过配体情况下对癌症细胞的转移有促进作用。

然而, 对于 PXR 对结肠癌的影响有其他观点, 另一项研究<sup>[21]</sup>通过组织化学分析发现许多结肠肿瘤中 PXR 表达丢失或大大减少。通过将 PXR 稳定转染到结肠癌细胞系 HT29 中, 成功抑制了癌细胞的增殖, 并且发现细胞周期停滞在 G0/G1 期, 伴随着 p21 表达的升高和 E2F1 表达的抑制。尽管此报道支持 PXR 的抗增殖作用, 但总体趋势支持 PXR 在结肠癌中促进增殖、转移和抗凋亡作用。

### 2.2 CRC 的治疗

PXR 能够被内源性和异源性化合物激活。除了孕烷、类固醇、胆汁酸和其他内生性化学物质外, 各种临床药物和环境污染物质还被证明可以激活 PXR, 活化的 PXR 通过直接结合至基因组区域或与其他转录因子间接串扰调节这些物质的代谢<sup>[22]</sup>。ABCB1、ABCC2 和 ABCG2 是 PXR 的靶基因<sup>[23]</sup>, 以此参与多种药物的代谢。伊立替康是喜树碱的水溶性衍生物, 能够充当 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂, 是转移性 CRC 患者与氟尿嘧啶/亚叶酸 (FOLFIRI) 或奥沙利铂 (FOLFIRINOX) 结合使用的标准一线治疗方案的一部分<sup>[24-25]</sup>; 中性粒细胞减少和严重腹泻是伊立替康的主要毒性反应<sup>[26]</sup>。MBATCHI 等<sup>[27]</sup>通过在 109 例接受伊立替康和其他药物联合治疗的转移性 CRC 患者中, 评估 PXR 或组成性雄烷受体 (CAR) 的 21 种选定单核苷酸多态性与伊立替康及其代谢产物的药代动力学参数或毒性之间的关联, 表明 PXR 和 CAR 是伊立替康代谢的关键调节剂。其机制是 PXR 和 CAR 在配体结合时与类维生素 X 受体- $\alpha$  异二聚, 或者通过磷酸化依赖性机制转运至细胞核, 在细胞核中, 异二聚体 PXR/RXR 和 CAR/RXR 与靶基因上游的核受体响应元件结合, 从而导致其转录激活, 诱导 CYP3A4 表达, 通过增强的 SN-38 葡萄糖醛糖化作用限制了伊立替康的化学敏感性, 相反, 用 shRNA 敲低过表达的 PXR 会降低 CYP3A4 的诱导并逆转对 SN38 的化学耐药性<sup>[28]</sup>。在这种情况下, PXR 有望作为生物标志物以预测 CRC 的治疗效果和毒性反应。

### 2.3 CRC 的预后

耐药性的频繁发生和治疗后肿瘤的复发严重地阻碍了治疗效率, 大多数 II~IV 期患者治疗后的复发通常导致 CRC 的致死性。有观点<sup>[29]</sup>认为, 癌细胞的高致瘤性亚群称为癌症干细胞 (CSC) 与治疗后的肿瘤复发有关。这些细胞的特征在于干细胞因子的表达, 这些因子赋予它们干性, 如自我更新的能力, 它们能够在系列移植试验中引发和维持肿瘤生长, 与其他肿瘤细胞相比, 它们的显著特征是具有更高的耐药能力。PLANQUE 等<sup>[30]</sup>在超过 200 例接受化疗的 II/III 期大肠癌患者队列中发现 PXR 水平与复发率相

关,机制可能是 PXR 的 shRNA 沉默增加了人类结肠 CSC 的化学敏感性,降低了它们的自我更新和启动肿瘤的能力,并大大延迟了化疗后肿瘤的复发。

在过去的几年中,药物遗传学已广泛应用于 CRC 治疗的个性化研究,尤其关注吸附、分布、代谢和排泄基因的遗传变异<sup>[31]</sup>。核受体充当癌症相关炎症和基因表达的介质,它们对编码与药物吸收、分布、代谢和排泄有关的蛋白质的基因具有调节作用。DE MAT-TIA 等<sup>[32]</sup>研究共包括 337 例接受一线 FOLFIRI 治疗的转移性 CRC 患者,分为两个独立的队列,使用磁珠阵列技术对 22 个基因中的 246 个单倍型标记多态性进行基因分型。该研究首次证明 PXR-rs1054190 和 VDR-rs7299460 多态性与转移性 CRC 患者的预后显著相关。

### 3 小结与展望

目前的研究结果显示,PXR 在 CRC 中的异常表达,参与肿瘤细胞的生长、侵袭、凋亡及耐药等生物学进程。因此,PXR 在临床上预防和治疗 CRC 有巨大的潜在应用价值,有望成为诊治 CRC 的特异性肿瘤标志物及特异性治疗新靶点。但是 PXR 在 CRC 进展过程中的机制并不全面,参与的信号通路较复杂,还需要对 PXR 的调控机制进一步完善,为 CRC 防治策略提供新的研究方向,改善患者的治疗疗效及预后。

### 参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, FITZMAURICE C, AKINYEMIJU T F, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1553-1568.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [4] 于永扬,陈海宁,周总光. 我国结直肠癌的现状、制约瓶颈与反思[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(8): 897-902.
- [5] PETRYSZAK R, KEAYS M, TANG Y A, et al. Expression Atlas update—an integrated database of gene and protein expression in humans, animals and plants[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D746-752.
- [6] BHAGYARAJ E, AHUJA N, KUMAR S, et al. TGF- $\beta$  induced chemoresistance in liver cancer is modulated by xenobiotic nuclear receptor PXR[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(24): 3589-3602.
- [7] ZHAO J, BAI Z, FENG F, et al. Cross-talk between EPAS-1/HIF-2 $\alpha$  and PXR signaling pathway regulates multi-drug resistance of stomach cancer cell[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 72: 73-88.
- [8] REYES-HERNÁNDEZ O D, VEGA L, JIMÉNEZ-RÍOS M A, et al. The PXR rs7643645 polymorphism is associated with the risk of higher prostate-specific antigen levels in prostate cancer patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99974.
- [9] MASUYAMA H, NAKATSUKASA H, TAKAMOTO N, et al. Down-regulation of pregnane X receptor contributes to cell growth inhibition and apoptosis by anticancer agents in endometrial cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(4): 1045-1053.
- [10] GUO J, LI W, WU Y, et al. Meclizine prevents ovariectomy-induced bone loss and inhibits osteoclastogenesis partially by upregulating PXR[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 693.
- [11] WANG H, VENKATESH M, LI H, et al. Pregnane X receptor activation induces FGF19-dependent tumor aggressiveness in humans and mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3220-3232.
- [12] PONDUGULA S R, MANI S. Pregnane xenobiotic receptor in cancer pathogenesis and therapeutic response[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(1): 1-9.
- [13] MEYER ZU SCHWABEDISSSEN H E, KIM R B. Hepatic OATP1B transporters and nuclear receptors PXR and CAR: interplay, regulation of drug disposition genes, and single nucleotide polymorphisms[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(6): 1644-1661.
- [14] KOTTA-LOIZOU I, PATSOURIS E, THEOCHARIS S. Pregnane X receptor polymorphisms associated with human diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(10): 1167-1177.
- [15] GILLAM E M. Coordinating clearance—the many

- phases of PXR [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23(12):548-549.
- [16] GONG H, SINGH S V, SINGH S P, et al. Orphan nuclear receptor pregnane X receptor sensitizes oxidative stress responses in transgenic mice and cancerous cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(2):279-290.
- [17] HABANO W, GAMO T, TERASHIMA J, et al. Involvement of promoter methylation in the regulation of pregnane X receptor in colon cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:81.
- [18] WANG H, VENKATESH M, LI H, et al. Pregnane X receptor activation induces FGF19-dependent tumor aggressiveness in humans and mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8):3220-3232.
- [19] ZHOU J, LIU M, ZHAI Y, et al. The antiapoptotic role of pregnane X receptor in human colon cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(4):868-880.
- [20] BAKSHI K, RANJITHA B, DUBEY S, et al. Novel complex of HAT protein TIP60 and nuclear receptor PXR promotes cell migration and adhesion [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3635.
- [21] OUYANG N, KE S, EAGLETON N, et al. Pregnane X receptor suppresses proliferation and tumorigenicity of colon cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(12):1753-1761.
- [22] XING Y, YAN J, NIU Y. PXR: a center of transcriptional regulation in cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(2):197-206.
- [23] ALBERMANN N, SCHMITZ-WINNENTHAL F H, GRAGGEN K, et al. Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(6):949-958.
- [24] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive her2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628.
- [25] YCHOU M, VIRET F, KRAMAR A, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(2):195-201.
- [26] INNOCENTI F, SCHILSKY R L, RAMÍREZ J, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(22):2328-2334.
- [27] MBATCHI L C, ROBERT J, YCHOU M, et al. Effect of single nucleotide polymorphisms in the xenobiotic-sensing receptors NR1I2 and NR1I3 on the pharmacokinetics and toxicity of irinotecan in colorectal cancer patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(9):1145-1157.
- [28] IWASE M, FUJITA K I, NISHIMURA Y, et al. Pazopanib interacts with irinotecan by inhibiting UGT1A1-mediated glucuronidation, but not OATP1B1-mediated hepatic uptake, of an active metabolite SN-38 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5):993-998.
- [29] DALERBA P, DYLLA S J, PARK I K, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(24):10158-10163.
- [30] PLANQUE C, RAJABI F, GRILLET F, et al. Pregnane X-receptor promotes stem cell-mediated colon cancer relapse [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56558-56573.
- [31] CECCHIN E, DE MATTIA E, ECCA F, et al. Host genetic profiling to increase drug safety in colorectal cancer from discovery to implementation [J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 39:18-40.
- [32] DE MATTIA E, POLESEL J, RONCATO R, et al. Germline polymorphisms in the nuclear receptors PXR and VDR as novel prognostic markers in metastatic colorectal cancer patients treated with folfiri [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1312.