

段红莉,徐东东,石宏,等. 睾丸孤核受体 4 在前列腺癌发生、发展和治疗中的作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31 (6): 102-106.

Duan HL, Xu DD, Shi H, et al. Recent advances in the role of testicular orphan nuclear receptor 4 in the initiation, advancement, and treatment of prostate cancer [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 102-106.

doi: 10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2021. 06. 016

睾丸孤核受体 4 在前列腺癌发生、发展和治疗中的作用研究进展

段红莉^{1,2}, 徐东东¹, 石宏³, 王绍波^{1*}

(1. 云南省第一人民医院 PET/CT 中心, 昆明 650100; 2. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000;
3. 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 昆明 650100)

【摘要】 睾丸孤核受体 4 (Testicular orphan nuclear receptor 4, TR4) 在许多关键的生理过程中起着重要的调节作用, 其控制的信号失调与许多疾病有关。近年来, TR4 在前列腺癌中的作用备受关注, 系统分析和认识 TR4 在前列腺癌的发生、发展及其治疗中的作用, 对完善前列腺癌精准治疗策略具有重要意义。

【关键词】 前列腺癌; 睾丸孤核受体 4; 分子靶向治疗; 信号通路; 分子机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0102-05

Recent advances in the role of testicular orphan nuclear receptor 4 in the initiation, advancement, and treatment of prostate cancer

DUAN Hongli^{1,2}, XU Dongdong¹, SHI Hong³, WANG Shaobo^{1*}

(1. the First People's Hospital of Yunnan Province, PET/CT center, Kunming 650100, China.
2. Clinical Medical College Dali University, Dali 671000. 3. Kunming University of Science and Technology, Primate Translational Medicine Academy, Kunming 650100,)

【Abstract】 Testicular orphan nuclear receptor 4 (TR4) plays an important regulatory role in many key physiological processes, and the signal dysregulation it controls are related to many diseases. In recent years, the role of TR4 in prostate cancer has received increasing attention. Systematic analysis and understanding of the role of TR4 in the initiation, development, and treatment of prostate cancer are of great significance to improving the precise treatment strategy for prostate cancer.

【Keywords】 prostatic neoplasms; testicular orphan nuclear receptor 4; molecular targeted therapy; signal transduction; molecular mechanism

近年来, 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 发病率不断上升。根据最新全球癌症数据库 (GLOBOCAN) 估算, 2018 年全球 PCa 新发 130 万例, PCa 相关死亡 35.9 万例, 是男性第二大高发癌症, 也是导致男性癌症死亡的第五大原因^[1]。PCa 在以往发病率较低的亚洲国家亦有增长^[2]。早期 PCa 的治疗方法包括

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81760306); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 (2018FE001 (-291)); 云南省卫生健康高层次人才 (D-2018011)。

【作者简介】 段红莉 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 分子影像。E-mail: 879071294@qq.com

【通信作者】 王绍波 (1980—), 男, 博士后, 研究方向: 分子影像。E-mail: 15812082912@126.com

积极监测、根治性前列腺切除和放疗等。然而,PCa 一旦发展到具有侵袭性或转移性,其治疗难度便会增大。转移性或高危局限性 PCa 的患者通常采用针对雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号的雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT)。尽管大多数患者 ADT 治疗初期反应良好,但平均只能维持 18~20 个月^[3]。激素治疗后,该病极有可能发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC),进一步发展可为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC),其中位生存期约 1~2 年^[4]。因此,进一步探究 PCa 发生、发展及治疗过程中复杂的分子作用机制,以寻找新的药物作用靶点及治疗策略具有重要的临床意义。近年来,PCa 潜在治疗靶点睾丸核受体 4 (TR4),逐渐进入研究者的视野,本文旨在对 TR4 在 PCa 发生发展和治疗中的研究现状和相关进展进行综述。

1 TR4 简介

TR4 是核受体 (nuclear receptor, NR) 超家族成员之一,首次从人类前列腺和睾丸 cDNA 库中克隆出来,在人类由 *NR2C2* 基因编码,因其内源性生理配体未知或不存在而得名^[5]。TR4 作为一种重要的转录调控因子,可与多种核受体相互作用,通过其多种下游靶基因影响细胞内活性氧、抗氧化应激和 DNA 损伤修复等;在肿瘤、多种代谢综合征、心血管疾病、衰老过程和生育能力中发挥着重要作用^[6-7]。

2 TR4 在 PCa 发生、发展中的应用

2.1 TR4 在 PCa 启动中的作用

前列腺上皮内瘤变 (prostatic intraepithelial neoplasia, PIN) 是 PCa 重要的独立危险因素, Lin 等^[8]发现 TR4^{-/-}小鼠在 12 个月时出现 PIN,并进一步发展为 PCa,而 TR4^{+/+}小鼠没有出现 PIN 和 PCa。进一步机制研究证实 TR4 缺失导致 DNA 损伤修复基因 *ATM* 表达水平降低、DNA 损伤加重,促进 PCa 启动;这一致病机制在人类 PCa 临床样本免疫组化实验中也得到印证,*ATM* 的表达随着 TR4 表达减少而减少^[8]。因此,可以认为 TR4 通过促进 DNA 修复和维持基因完整性,作为看守性抑癌基因抑制 PCa 的启动,TR4 缺失是 PCa 启动的重要因素之一。

但 TR4 在 PCa 中的抑癌作用可以被 PPAR γ 扭转。PPAR γ 也属于核受体 NR 超家族成员,与 TR4 共享相似的配体/激活体,但具有不同的病理生理功能^[9],PPAR 信号的中断会导致小鼠发生 PIN^[10]。PPAR γ 缺失或被抑制时,TR4 可以通过干细胞群和上皮-间质转化来促进 PCa 启动。用 PPAR 缺失 (mPrE^{-/-}) 的前列腺上皮细胞进行诱导转化实验,结果显示敲低 TR4 的细胞增殖受到抑制,而 TR4 的过表达促进了 mPrE^{-/-} 细胞的增殖^[8],与敲低 TR4 相比,高表达 TR4 的裸鼠肿瘤体积更大。

2.2 TR4 在 PCa 进展中的作用

TR4 在 PCa 进展中的作用与多种因素有关,目前的研究主要集中在信号通路和细胞所在环境两个方面。

2.2.1 信号通路

PPAR γ 信号扭转 TR4 的抑癌作用在 PCa 进展中发挥着重要的作用。有报道显示通过 PPAR γ 发挥作用的降糖药物噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD) 可以激活 TR4^[7]。Lin 等^[11]发现 TZD 促进 PCa 进展与 TR4 的表达水平有关,当 TR4 低表达时则促进 PCa 进展,相反则影响不大。国际糖尿病联合会 (International Diabetes Federation, IDF) 最新数据显示,2019 年全球糖尿病患者人数为 4.63 亿^[12]。因此,对于伴发 PCa 的糖尿病患者,选择 TZD 治疗糖尿病时应注意检测 TR4 的表达量,高表达 TR4 的患者应避免使用 TZD,否则将促进 PCa 进展。

TR4 在转录水平上调控 CCL2 的表达,从而促进 PCa 转移。Ding 等^[6]发现与低 Gleason 评分的 PCa 组织相比,高 Gleason 评分的组织中 TR4 的表达更高;并在 CWR22Rv1 细胞体外迁移/侵袭实验中发现 TR4 对 PCa 细胞的迁移/侵袭有促进作用,在原位异种移植小鼠模型中 CCR2 拮抗剂通过阻断 CCL2/CCR2 轴发挥抑制 TR4 的作用,从而抑制 PCa 转移。

Walter 等^[13]发现 miRNA 的差异可能与 PCa 的侵袭行为有关。Qiu 等^[14]进一步发现 TR4 通过下调 miR-373-3p 导致 TGF β 2/p-Smad3 表达降低,从而促进 PCa 转移。TGF β /Smad3 信号在肿瘤恶化的监管中发挥重要作用^[15],在三种 PCa 细胞实验中添加 miR-373-3p 后,Western blot 显示 TGF β 2 及其下游 Smad3 表达降低,体内实验显示 TR4 过表达 (overexpressed, OE) 的小鼠比用载体转导和 OE-TR4⁺OE-miR-373-3p 的 PCa 原位移植的小鼠转移

灶更多。

研究表明 CRPC 可通过增加 S/P 细胞数量来促进 CRPC 转移^[16],而 CD133⁺干细胞负责癌细胞的迁移和转移^[17-18],包括 PCa^[19-20]。Zhu 等^[21]研究发现前列腺癌 CD133⁺S/P 细胞中 TR4 的高表达导致 EZH2 及其下游转移相关靶基因高表达,从而促进 PCa 进展。敲除 CD133⁺S/P 细胞中的 TR4, PCa 细胞形态发生改变,分化程度增高;敲低 TR4 的小鼠比干扰控制组发生转移的数目少,当添加 EZH2 * 2 时可以逆转 TR4 介导的前列腺癌 S/P 细胞的侵袭性。

此外,陶伟^[22]研究发现 TR4 可以通过上调 circPLCL2 促进 PCa 转移。circPLCL2 为环状 RNA,通过海绵样作用与 miR-425-5P 结合,从而抑制 miR-425-5P 表达,而 miR-425-5P 可以与下游靶基因 *FGF9* 的 3'UTR 结合,调控 *FGF9* 的表达。TCGA 数据库也显示与局限性 PCa 相比,mCRPC 中 *FGF9* 更高,细胞侵袭实验也证实过表达 miR-425-5P 和 *FGF9* 时可以部分逆转 TR4 促进的 PCa 侵袭转移能力。

2.2.2 细胞环境

大约 1/4 肿瘤可归因于慢性感染和其他不明原因炎症^[23],在众多的浸润性免疫细胞中,巨噬细胞被证实促进 PCa 启动^[24]和侵袭^[25-26]方面发挥重要作用。Ding 等^[27]发现 TR4 通过增加金属肽酶抑制剂 1 (metallopeptidase inhibitor 1, TIMP-1) 的表达来抑制肌基质金属肽酶 2 (matrix metallopeptidase 2, MMP2)/肌基质金属肽酶 9 (MMP9) 的表达,从而增加巨噬细胞向 PCa 组织浸润来促进 PCa 进展。TIMP-1 是 MMP2 和 MMP9 的抑制因子^[28-29],在 PCa siTR4/THP-1 siTR4 共培养体系的 PCa 细胞中高表达 TIMP-1 mRNA,而 MMP2 和 MMP9 表达降低,同样在高 Gleason 分的 PCa 组织样本中 TIMP-1 表达更高,MMP2/MMP9 表达较低,巨噬细胞浸润也更多。当添加抗 TIMP-1 抗体时可抑制 TR4、促进 C4-4-2 细胞侵袭的能力。

2.3 TR4 在 PCa 化疗和放疗中的作用

绝大多数 ADT 治疗的 PCa 患者难于避免进展为 CRPC^[30]。化疗药物多西他赛 (docetaxel, DTX) 是 CRPC 的一线药物。然而,52% 的 CRPC 患者在接受治疗后出现了不同程度的耐药性^[31]。Yu 等^[32]首次通过检测接受 DTX 治疗患者的活检样本细胞实验发现 TR4 与 PCa 耐 DTX 相关,陈彼得

等^[33]实验结果与之一致。Hu 等^[34]进一步验证 TR4 的过表达可导致 lincRNA-p21 及其下游靶基因低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和血管内皮细胞生长因子-A (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) 的高表达,导致 DTX 抗性增加。早期报道提示 lincRNA-p21 可能与 HIF-1 α 在调节癌症中的 Warburg 效应有关^[35],应用 GPL8300 和 GDS4109 数据库分析发现 TR4 与 HIF-1 α 和 VEGF-A 正相关,对同一 PCa 患者 DTX 治疗前后行活检,接受治疗后 HIF-1 α 和 VEGF-A 明显表达增高。同样,高跃等^[36]在 PCa 细胞 DU145 的研究中发现 TR4 可与 miR-145 的启动子结合,抑制其表达,从而降低 PCa 对 DTX 的敏感性。在 DTX 为 PCa 一线用药前,依托泊苷也是 PCa 化疗药物之一,陈彼得等^[37]研究发现高表达 TR4 的 PC3 细胞对依托泊苷化疗有抵抗作用。

此外,依据早期报道提示,PCa CD133 S/P 细胞比非 S/P 细胞具有更高的耐药性^[38],Yang 等^[39]进一步研究发现 TR4 在 PCa C4-2 细胞系的 CD133⁺S/P 中高表达。据报 Oct4 在耐药癌症患者中高表达,包括 PCa^[40]、口腔鳞癌^[41]、直肠癌^[42]。而 TR4 在转录水平上调 Oct4 也得到证实^[43],将 Oct4 加入 PCSC siRNA 细胞逆转了 TR4 敲低介导的药物敏感性增加,同样,在 C4-2siTR4-CD133 细胞培养中加入 IL1Ra 得到相似的结果,以上结果表明 TR4 通过上调 Oct4-IL1Ra 信号来促进 PCa S/P 细胞耐药。

放疗是局限性 PCa 的标准治疗方法之一^[30-31],然而,相当数量的 PCa 对放疗有不同程度的抵抗。Yu 等^[32]通过细胞辐照实验发现 TR4 上调可以增强 PCa 细胞的耐辐射能力,进一步使用 gH2AX 聚焦动力学分析发现敲除 PCa 细胞中的 TR4 会损害 DNA 双链断裂 (DNA double-strand breaks, DSBs) 的再连接修复,而 DSBs 是 DNA 损伤最有害的类型。Yan 等^[44]人对电离辐射反应分子的检测发现敲除 TR4 使 Gadd45a 的表达缺失,并增加了电离辐射诱导的细胞毒性。

3 总结与展望

在 NR 超家族中,AR 被广泛研究,是 PCa 治疗中最成熟的靶点。然而,绝大多数所有接受以 AR 轴为靶点的激素治疗患者均难以避免地产生耐药性,因此,靶向替代信号通路有望成为 PCa 尤其是晚期 mCRPC 治疗的有效方法之一。TR4 在 PCa 的

发生、发展、耐药及放疗抵抗中起重要作用。贝沙罗汀^[34]、TRA16 蛋白^[45]等靶向抑制 TR4 的反式激活,具有增加化疗敏感性的潜能,但相关临床证据尚不充分,有待进一步研究。

NR 超家族的成员具有相似或同一转录因子或配体,存在复杂的共调节机制。尽管目前对这些调节机制仍知之甚少,相信深入探究其与 TR4 在 PCa 的交叉作用,将为发现新的肿瘤调节机制及新的药物作用靶点打开新天地,从而为临床提供更多、更为有效的 PCa 治疗策略,特别是对于常规治疗耐药的 PCa 患者。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries [J]. Int J Urol, 2018, 25(6): 524-531.
- [3] El-Amm J, Aragon-Ching JB. The current landscape of treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Clin Med Insights Onco, 2019, 13: 1179554919833927.
- [4] Gelmann EP. Androgen receptor biology in prostate cancer [M]. New York: Springer New York, 2010.
- [5] Lee YF, Lee HJ, Chang C. Recent advances in the TR2 and TR4 orphan receptors of the nuclear receptor superfamily [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 81(4-5): 291-308.
- [6] Ding X, Yang DR, Lee SO, et al. TR4 nuclear receptor promotes prostate cancer metastasis via upregulation of CCL2/CCR2 signaling [J]. Int J Cancer, 2015, 136(4): 955-964.
- [7] Xie S, Lee YF, Kim E, et al. TR4 nuclear receptor functions as a fatty acid sensor to modulate CD36 expression and foam cell formation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(32): 13353-13358.
- [8] Lin SJ, Lee SO, Lee YF, et al. TR4 nuclear receptor functions as a tumor suppressor for prostate tumorigenesis via modulation of DNA damage/repair system [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(6): 1399-1406.
- [9] Liu S, Lin SJ, Li G, et al. Differential roles of PPAR γ vs TR4 in prostate cancer and metabolic diseases [J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(3): 279-300.
- [10] Jiang M, Fernandez S, Jerome WG, et al. Disruption of PPAR γ signaling results in mouse prostatic intraepithelial neoplasia involving active autophagy [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(3): 469-481.
- [11] Lin SJ, Yang DR, Li G, et al. TR4 nuclear receptor different roles in prostate cancer progression [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 6: 78.
- [12] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional

- diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [13] Walter BA, Valera VA, Pinto PA, et al. Comprehensive microRNA profiling of prostate cancer [J]. J Cancer, 2013, 4(5): 350-357.
- [14] Qiu X, Zhu J, Sun Y, et al. TR4 nuclear receptor increases prostate cancer invasion via decreasing the miR-373-3p expression to alter TGF β R2/ β -Smad3 signals [J]. Oncotarget, 2015, 6(17): 15397-15409.
- [15] Niu Y, Wang J, Shang Z, et al. Increased CK5/CK8-positive intermediate cells with stromal smooth muscle cell atrophy in the mice lacking prostate epithelial androgen receptor [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e20202.
- [16] Luo J, Ok Lee S, Liang L, et al. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells increase prostate cancer stem cell population and metastatic ability via secreting cytokines to suppress androgen receptor signaling [J]. Oncogene, 2014, 33(21): 2768-2778.
- [17] Reggiani BL, Migaldi M, Boninsegna A, et al. Expression of CD133 correlates with tumor stage, lymph node recurrence in oral squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Sci Ther, 2014, 6(3): 94-98.
- [18] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer [J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(3): 313-323.
- [19] Mehra N, Penning M, Maas J, et al. Progenitor marker CD133 mRNA is elevated in peripheral blood of cancer patients with bone metastases [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(16): 4859-4866.
- [20] Eaton CL, Colombel M, Van Der Pluijm G, et al. Evaluation of the frequency of putative prostate cancer stem cells in primary and metastatic prostate cancer [J]. Prostate, 2010, 70(8): 875-882.
- [21] Zhu J, Yang DR, Sun Y, et al. TR4 nuclear receptor alters the prostate cancer CD133 + stem/progenitor cell invasion via modulating the EZH2-related metastasis gene expression [J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(6): 1445-1453.
- [22] 陶伟. 睾丸孤核受体 4 (TR4) 调控 circPLCL2 促进前列腺癌侵袭转移及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [23] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.
- [24] Fang LY, Izumi K, Lai KP, et al. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling [J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5633-5646.
- [25] Izumi K, Fang LY, Mizokami A, et al. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation [J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(9): 1383

- 1401.
- [26] Lin TH, Lee SO, Niu Y, et al. Differential androgen deprivation therapies with anti-androgens casodex/bicalutamide or MDV3100/Enzalutamide versus anti-androgen receptor ASC-J9 (R) Lead to promotion versus suppression of prostate cancer metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(27): 19359-19369.
- [27] Ding X, Yang DR, Xia L, et al. Targeting TR4 nuclear receptor suppresses prostate cancer invasion via reduction of infiltrating macrophages with alteration of the TIMP-1/MMP2/MMP9 signals [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 16.
- [28] Wilson MJ, Sellers RG, Wiehr C, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and their inhibitors, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2, in primary cultures of human prostatic stromal and epithelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2002, 191(2): 208-216.
- [29] Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2003, 6(3): 217-222.
- [30] Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 162-168.
- [31] Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial [J]. *Lancet*, 1999, 353(9149): 267-272.
- [32] Yu S, Wang M, Ding X, et al. Testicular orphan nuclear receptor 4 is associated with the radio-sensitivity of prostate cancer [J]. *Prostate*, 2015, 75(14): 1632-1642.
- [33] 陈彼得. 睾丸孤核受体 4 (TR4) 对去势抵抗性前列腺癌多西他赛化疗敏感性影响的研究 [D]. 浙江: 浙江大学, 2014.
- [34] Hu L, Sun Y, Luo J, et al. Targeting TR4 nuclear receptor with antagonist bexarotene increases docetaxel sensitivity to better suppress the metastatic castration-resistant prostate cancer progression [J]. *Oncogene*, 2020, 39(9): 1891-1903.
- [35] Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1): 88-100.
- [36] 高跃, 朱进, 阳东荣, 等. 睾丸孤核受体 4 通过调控微小 RNA-145 影响前列腺癌 DU145 细胞对多西他赛的敏感性 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(9): 1623-1625.
- [37] 陈彼得, 俞世成, 丁献凡, 等. 睾丸孤核受体 4 对前列腺癌 PC-3 细胞依托泊苷化疗敏感性的影响 [J]. *全科医学临床与教育*, 2013, 11(3): 246-248, 252.
- [38] Maitland NJ, Collins A. A tumour stem cell hypothesis for the origins of prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2005, 96(9): 1219-1223.
- [39] Yang DR, Ding XF, Luo J, et al. Increased chemosensitivity via targeting testicular nuclear receptor 4 (TR4)-Oct4-interleukin 1 receptor antagonist (IL1Ra) axis in prostate cancer CD133+ stem/progenitor cells to battle prostate cancer [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23): 16476-16483.
- [40] Linn DE, Yang X, Sun F, et al. A Role for OCT4 in tumor initiation of drug-resistant prostate cancer cells [J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(9): 908-916.
- [41] Tsai LL, Yu CC, Chang YC, et al. Markedly increased Oct4 and Nanog expression correlates with cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2011, 40(8): 621-628.
- [42] Wen K, Fu Z, Wu X, et al. Oct-4 is required for an antiapoptotic behavior of chemoresistant colorectal cancer cells enriched for cancer stem cells; effects associated with STAT3/Survivin [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(1): 56-65.
- [43] Shyr CR, Kang HY, Tsai MY, et al. Roles of testicular orphan nuclear receptors 2 and 4 in early embryonic development and embryonic stem cells [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(5): 2454-2462.
- [44] Yan SJ, Lee YF, Ting HJ, et al. Deficiency in TR4 nuclear receptor abrogates Gadd45a expression and increases cytotoxicity induced by ionizing radiation [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2012, 17(2): 309-322.
- [45] Yang Y, Wang X, Dong T. Identification of a novel testicular orphan receptor-4 (TR4)-associated protein as repressor for the selective suppression of TR4-mediated transactivation [J]. 2003, 278(9): 7709-7717.

[收稿日期]2020-06-18