

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250924.003

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1089.R.20250924.1624.006>

基于内质网应激探讨山奈酚抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖与迁移的机制研究

邵余典¹, 袁星星¹, 杨小芳²✉, 杨柳欣¹✉

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040 黑龙江省; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] **目的:** 观察山奈酚对内质网应激介导的细胞增殖与迁移的影响, 从而阐明其治疗前列腺癌的分子机制。 **方法:** 人前列腺癌 PC-3 细胞分为空白组、山奈酚低/高剂量组 (30/60 $\mu\text{g/mL}$) 及 *si*-PERK 基因干预组 (含空载对照)。采用 CCK8 实验和流式细胞术观察各组细胞活性及细胞周期分布水平; 利用 Transwell 实验检测细胞迁移水平; Western blot 和 RT-qPCR 分析增殖、细胞黏附和 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 通路中关键蛋白的表达。 **结果:** 与空白组相比, 山奈酚组 G0/G1 期分布比例明显增加, S 期细胞比例、细胞活性和细胞迁移的数量明显降低, E-cadherin、PERK、ATF4、CHOP 蛋白与 mRNA 的表达和 p-eIF2 α /eIF2 α 的比值明显上调, p-Rb/Rb 的比值和 Cyclin D1、N-cadherin 蛋白的表达明显下调, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。通过 *si*-PERK 基因干预实验证实, PERK 通路敲除可逆转山奈酚对细胞增殖和迁移的抑制作用, *si*-PERK 组与 *si*-PERK + 山奈酚组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论:** 山奈酚通过特异性激活 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号轴诱导持续性内质网应激, 进而抑制前列腺癌 PC-3 细胞的增殖与迁移能力。

[关键词] 山奈酚; 前列腺癌; 内质网应激; 增殖; 迁移

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2026)16-1242-08

Mechanism of kaempferol in inhibiting proliferation and migration of prostate cancer PC-3 cells via endoplasmic reticulum stress

SHAO Yudian¹, YUAN Xingxing¹, YANG Xiaofang²✉, YANG Liuxin¹✉

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Postdoctoral General Project of Heilongjiang Province (LBH-Z21218)

[Author]: SHAO Yudian, E-mail: shaoyudian2023@126.com.

[Correspondence to]: YANG Xiaofang, Deputy Chief Nursing Instructor, E-mail: 953266882@qq.com; YANG Liuxin, E-mail: yangliuxin2024@126.com.

Received: 2025-08-05

Revised: 2025-09-03

JHMu, 2026;32(16):1242-1249

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of kaempferol on endoplasmic reticulum stress (ERS)-mediated cell proliferation and migration, and to elucidate its molecular mechanism in treating prostate cancer. **Methods:** Human prostate cancer PC-3 cells were divided into a blank control group, low/high-dose kaempferol groups (30/60 $\mu\text{g/mL}$), and a *si*-PERK gene intervention group (including a vector control). Cell viability and cell cycle distribution were assessed using the CCK-8 assay and flow cytometry, respectively. Cell migration was evaluated using the Transwell assay. Western blot and RT-qPCR were employed to analyze the expression of key proteins involved in proliferation, cell adhesion, and the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP pathway. **Results:** Compared to the blank control group, the kaempferol groups showed a significant increase in the proportion of cells in the G0/G1 phase, while the proportion of cells in the S phase, cell viability, and the number of migrating cells were significantly reduced. The expression of E-cadherin, PERK, ATF4, and CHOP proteins and mRNA, as well as the ratio of p-eIF2 α /eIF2 α ,

[基金项目] 黑龙江省博士后面上项目 (LBH-Z21218)

[作者简介] 邵余典, E-mail: shaoyudian2023@126.com。

[通讯作者] 杨小芳, 副主任护师, E-mail: 953266882@qq.com; 杨柳欣, E-mail: yangliuxin2024@126.com。

[收稿日期] 2025-08-05

[修回日期] 2025-09-03

网络出版时间: 2025-09-25 09:19:28

were significantly upregulated. In contrast, the ratio of p-Rb/Rb and the expression of Cyclin D1 and N-cadherin proteins were significantly downregulated, with all differences being statistically significant ($P < 0.01$). The *si-PERK* gene intervention experiment confirmed that knocking out the PERK pathway reversed the inhibitory effects of kaempferol on cell proliferation and migration, with no significant changes observed between the *si-PERK* group and the *si-PERK* + kaempferol group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Kaempferol induces sustained endoplasmic reticulum stress by specifically activating the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP signaling axis, thereby inhibiting the proliferation and migration of prostate cancer PC-3 cells.

[Key words] Kaempferol; Prostate cancer; Endoplasmic reticulum stress; Proliferation; Migration

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是起源于前列腺上皮细胞的恶性肿瘤,作为男性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在男性肿瘤中位居前列^[1]。流行病学数据显示,2020年全球新发PCa病例约141.4万例,死亡人数约37.5万^[2]。尽管诊疗技术的进步提高了PCa的早期诊断率,但晚期PCa的治疗仍面临挑战,对现有疗法(如雄激素剥夺治疗及化疗)产生的耐药性问题日益突出^[3]。因此,探索新的治疗策略和分子靶点至关重要。

山奈酚(Kaempferol)是一种广泛存在于多种植物源性食物中的天然黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎及抗癌的活性。研究表明,山奈酚通过多种机制发挥抗癌作用,包括诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖与迁移以及调控肿瘤微环境^[4]。在PCa研究中,山奈酚已被证实可诱导癌细胞凋亡、抑制雄激素依赖性途径介导的细胞增殖以及抑制肿瘤血管生成^[5]。这些发现为山奈酚应用于PCa的治疗提供了理论基础。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞应对内质网功能紊乱时启动的保护性反应,涉及未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)和细胞凋亡通路的激活^[6]。研究表明,ERS在肿瘤发生、发展中具有双重作用,其中适度的ERS通过激活UPR促进肿瘤细胞存活与增殖,而过度的ERS则可诱导肿瘤细胞凋亡^[7]。在PCa中,ERS与肿瘤细胞的侵袭转移及治疗耐药性密切相关^[8]。此外,ERS还可通过调控肿瘤微环境中的免疫细胞功能影响PCa的进展^[9]。因此,本研究旨在通过探讨山奈酚对人PCa PC-3细胞ERS的影响,阐明其治疗PCa的分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞

人前列腺癌细胞系PC-3(细胞编号:SCSP-532)购于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。细胞在含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素溶液的RPMI-1640培养基中,并在37℃、100%湿度且含5%CO₂的细胞恒温培养箱中培养。每2~3天更换新鲜培养基,并观察细胞生长状态。当细胞生

长至80%~90%融合时,使用0.25%胰酶-EDTA溶液消化,以1:3~1:4的比例进行传代。所有实验使用对数生长期的细胞,以确保实验的一致性和可重复性。

1.2 药物与试剂

RPMI-1640培养基购于欧玛仕(上海)生物科技有限公司(货号:OMDCM-038);含0.25%胰酶细胞消化液、山奈酚标准品、结晶紫染色液和RIPA裂解液购于上海碧云天生物技术有限公司(货号:C0201、Y261837、C0121、P0013B);PERK沉默质粒和空载质粒由圣克鲁斯生物技术(上海)有限公司提供;细胞活力检测试剂盒购于武汉菲恩生物科技有限公司(货号:FNCK064);细胞周期检测试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(货号:E-CK-A351);Lipofectamine 3000、BCA蛋白定量试剂盒、TRIzol试剂和逆转录试剂盒购于美国Thermo Fisher公司(货号:L3000015、23225、15596-026、K16215);多聚甲醛购于美国Sigma公司(货号:P6148);PERK、p-eIF2 α 、eIF2 α 、ATF4、CHOP和 β -actin一抗购于美国Cell Signaling Technology公司(货号:3192、3398、5324、11815、2895、4967);HRP标记二抗购于英国Abcam公司(货号:ab6721);ECL发光试剂购于美国Millipore公司(货号:WB-KLS0500);SYBR Green qPCR Master Mix购于翌圣生物科技(上海)股份有限公司(货号:11201 ES08)。

1.3 细胞分组与药物干预

取对数生长期的PC-3细胞,胰酶消化后离心(1 000 r/min, 3 min),弃上清后加入完全培养基。细胞以完全培养基重悬后调整细胞密度,并以 2×10^5 个/孔接种于6孔板中培养至细胞贴壁。细胞分为空白组、山奈酚低剂量组(30 μ g/mL)和山奈酚高剂量组(60 μ g/mL),每组设置3个复孔。

此外,细胞分为空载组、*si-PERK*组和*si-PERK*+山奈酚高剂量组,每组设置3个复孔。其中空载组和*si-PERK*组及*si-PERK*+山奈酚高剂量组分别使用Lipofectamine 3000转染试剂,按照说明书分别将空载体质粒或*si-PERK*质粒转染至PC-3

细胞中。转染后6 h更换为完全培养基,继续培养24 h。此外,si-PERK+山奈酚高剂量组在转染后24 h给予山奈酚60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 进行干预,每组设置3个复孔。

1.4 指标检测

1.4.1 细胞活性检测 取“1.3”中PC-3细胞,弃培养基,每孔加入100 μL 含10% CCK-8试剂的新鲜培养基,继续孵育2 h。使用酶标仪在450 nm波长下测定各孔的吸光度值。

1.4.2 细胞周期检测 取“1.3”中PC-3细胞,弃培养基,用预冷的PBS洗涤2次,重悬于70%乙醇中,4 $^{\circ}\text{C}$ 固定过夜。次日,弃去固定液,用PBS洗涤细胞,加入含有RNase A和PI的染色缓冲液,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min。使用流式细胞仪检测细胞周期分布,通过FlowJo软件分析G0/G1、S和G2/M期的细胞比例。

1.4.3 Transwell实验 取“1.3”中PC-3细胞,将 2×10^4 个细胞接种于上室(无血清培养基),下室加入含10%胎牛血清的培养基作为趋化因子。置于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育24 h。取出小室,用棉签轻轻擦去上室未迁移的细胞,下室细胞用4%多聚甲醛固定,0.1%结晶紫染色。在显微镜下随机选取3个视野计数细胞数。

1.4.4 Western blot检测 取“1.3”中PC-3细胞,弃培养基,PBS洗涤 $\times 2$ 次。加入RIPA裂解液与冰上裂解30 min。4 $^{\circ}\text{C}$ 离心(12 000 r/min,15 min),取上清。BCA法测定蛋白浓度。上样后进行电泳,随后将凝胶中的蛋白转至PVDF膜。将膜浸至5%脱脂牛奶中室温摇床封闭1 h,加入适当比例稀释的PERK、p-eIF2 α 、eIF2 α 、ATF4、CHOP和 β -actin一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST洗涤 $\times 3$ 次,加入HRP标记的二抗后与室温下摇床孵育1 h,TBST洗涤 $\times 3$ 次。将ECL化学发光试剂均匀覆盖在膜上,避光反应1 min,凝胶成像系统成像,采用ImageJ软件分析各条带灰度值。

1.4.5 RT-qPCR检测 取“1.3”中PC3细胞,弃培养基,无菌PBS缓冲液洗涤 $\times 2$ 次。采用TRIzol法提取细胞总RNA,微量分光光度计测定RNA浓度与纯度。使用逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA,反应体系为20 μL ,实验步骤参照试剂盒说明书。配置反应体系,加入PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP及GAPDH引物。引物信息如下:PERK:上游引物,5'-TTCAATGCCTGGGACGTGGT-3',下游引物,5'-ACCTTTTCCCGAGCCAATTCC-3',产物长度:121 bp;eIF2 α :上游引物,5'-ACCCT-

GGAG AGAACAGAAGGC-3',下游引物,5'-TGCCTCGCAAGTTCAGTCTC-3',产物长度:146 bp;ATF4:上游引物,5'-ATGGGTGGT-CAGTCCCTCC-3',下游引物,5'-CCAA-CAGGGCATCCAAGTCG-3',产物长度:108 bp;CHOP:上游引物,5'-TTCACCACTCTT-GACCCTGC-3',下游引物,5'-CTCCTTCAT-GCG CTGCTTTC-3',产物长度:213 bp;GAPDH:上游引物,5'-ACAACCTTGGTATCGTG-GAAGG-3',下游引物,5'-GCCATCAGCCA-CAGTTTC-3',产物长度:101 bp。设置反应程序:预变性95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性30 s,循环40次(95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s和60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s),随后熔解曲线分析。使用GAPDH作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算PERK、eIF2 α 、ATF4和CHOP mRNA相对表达量。

1.5 统计学处理

数据采用SPSS 27.0统计软件进行分析。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间比较采用Tukey's HSD检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量山奈酚对PC-3细胞增殖的影响

与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组G0/G1期分布比例明显增加,S期细胞比例明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。而各组间G2/M期细胞比例差异无统计学意义($P>0.05$),见图1A。与空白组相比,山奈酚低剂量24 h的OD值明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),山奈酚高剂量组24 h的OD值明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$);与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组48 h的OD值明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),见图1B。此外,Western blot结果显示,与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组p-Rb/Rb的比值和Cyclin D1蛋白的表达明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。而各组间Rb蛋白的表达无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$),见图1C。

2.2 不同剂量山奈酚对PC-3细胞迁移的影响

与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组细胞迁移数量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),见图2A。与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组N-cadherin蛋白的表达明显降低,E-cadherin蛋白的表达上调,差异具有统计学意义($P<0.01$),见图2B。

2.3 不同剂量山奈酚对PC-3细胞PERK信号通路的影响

与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组

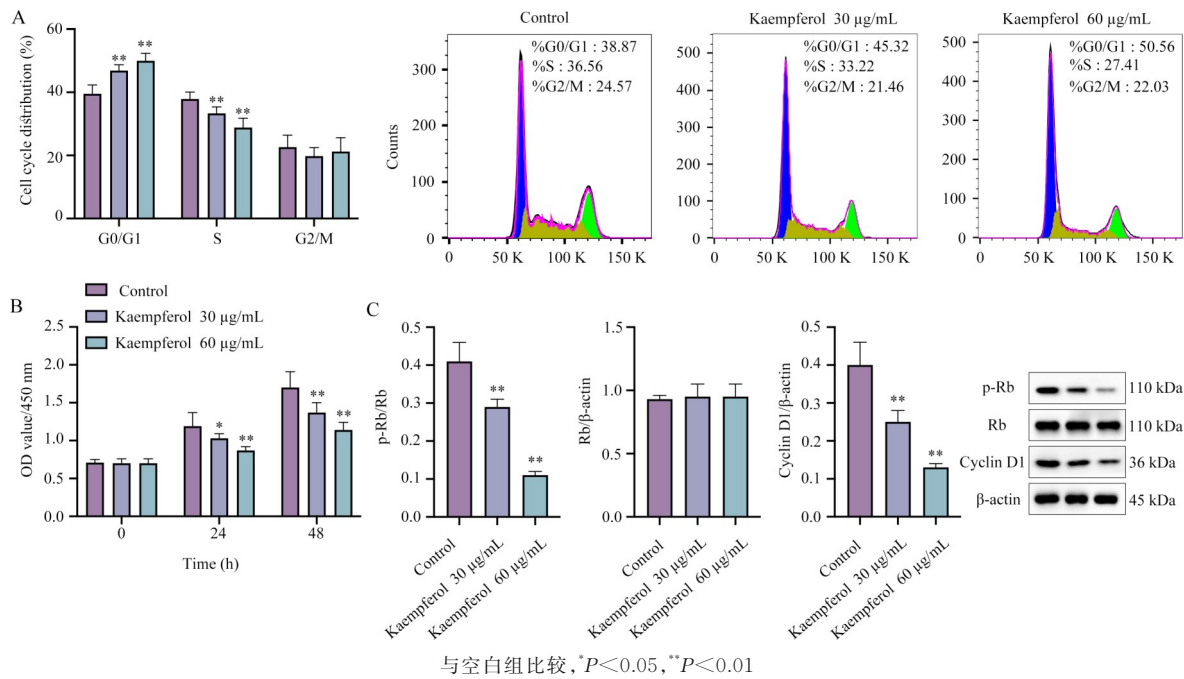


图1 不同剂量山奈酚对PC-3细胞增殖的影响

Fig 1 Effects of different doses of kaempferol on the proliferation of PC-3 cells

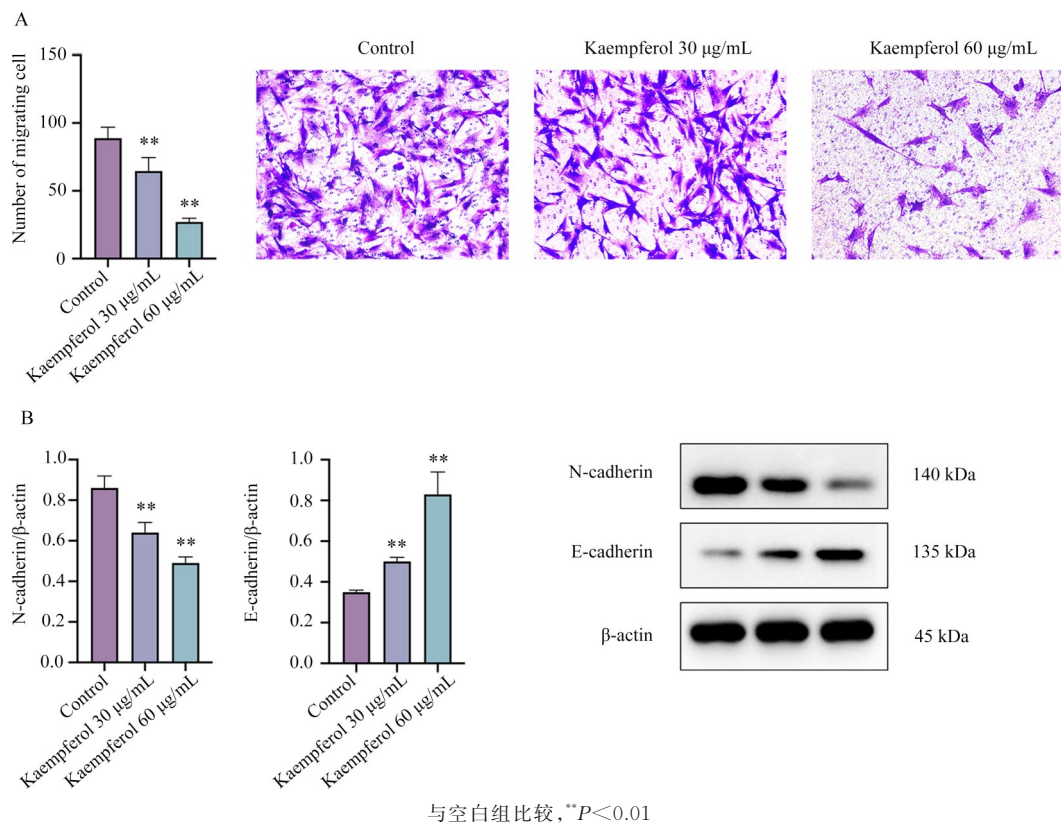
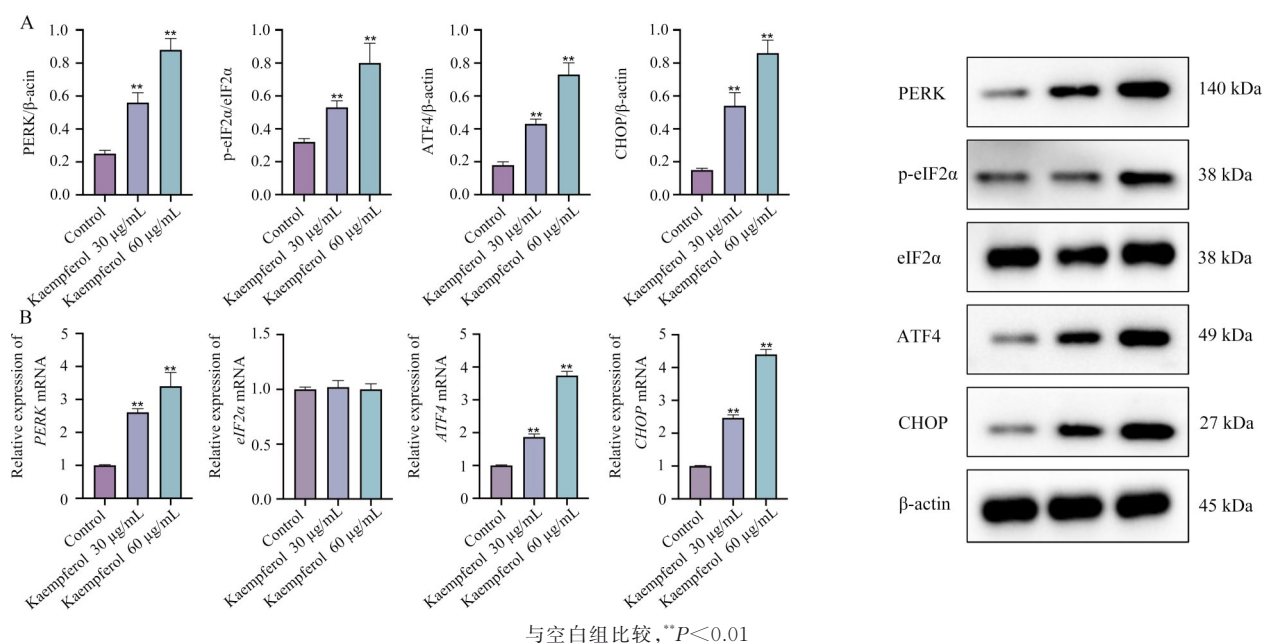


图2 不同剂量山奈酚对PC-3细胞迁移的影响

Fig 2 Effects of different doses of kaempferol on PC-3 cell migration

PERK、ATF4、CHOP蛋白的表达和p-eIF2 α /eIF2 α 的比值明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见图3A。此外,与空白组相比,山奈酚低剂量和高剂量组PERK、ATF4、CHOP mRNA的表达明显增

加,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。而各组间eIF2 α mRNA的表达无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图3B。



与空白组比较, $**P < 0.01$

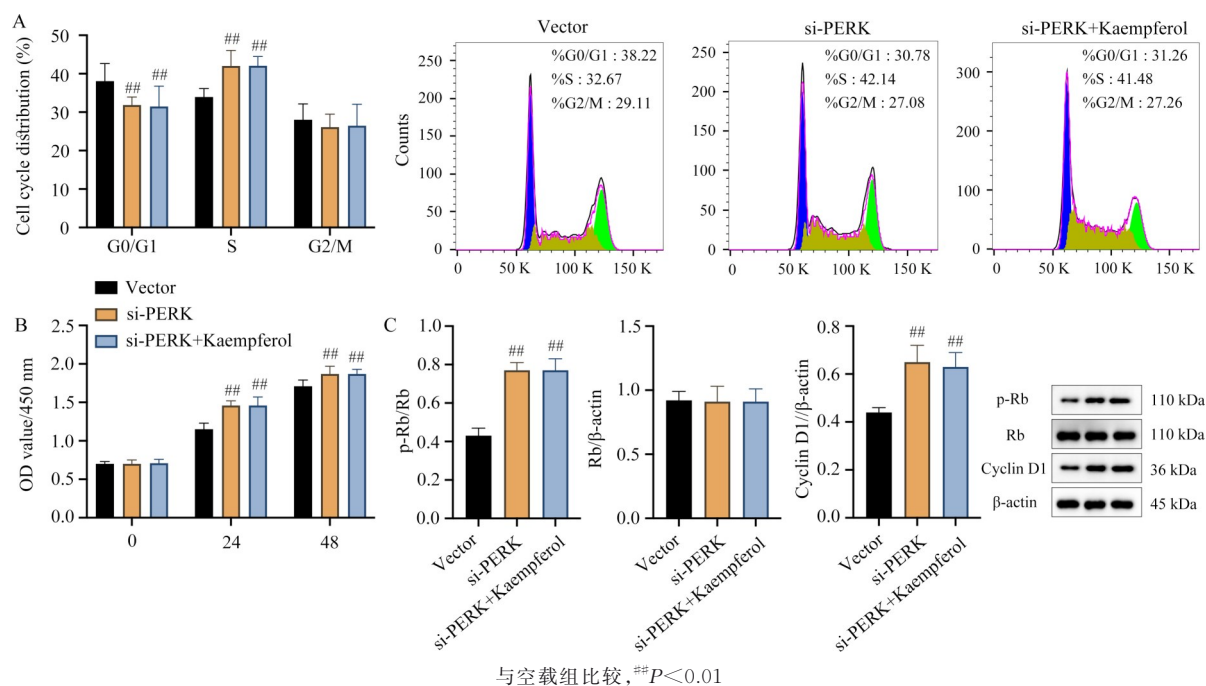
图3 不同剂量山奈酚对PC-3细胞PERK信号通路的影响

Fig 3 Effects of different doses of kaempferol on perk signaling pathway in PC-3 cells

2.4 山奈酚通过PERK对PC-3细胞增殖的影响

与空载组相比, *si*-PERK组和 *si*-PERK+山奈酚组G0/G1期分布比例明显降低, S期细胞比例明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。而各组间G2/M期细胞比例差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图4A。与空载组相比, *si*-PERK组和 *si*-PERK+山奈酚组24 h和48 h的OD值明显增加, 差异具有统

计学意义($P < 0.01$), 见图4B。Western blot结果显示, 与空载组相比, *si*-PERK组和 *si*-PERK+山奈酚组p-Rb/Rb的比值和Cyclin D1蛋白的表达明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。而各组间Rb蛋白的表达无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$), *si*-PERK组和 *si*-PERK+山奈酚组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图4C。



与空载组比较, $##P < 0.01$

图4 山奈酚通过PERK对PC-3细胞增殖的影响

Fig 4 Effect of kaempferol on the proliferation of PC-3 cells through perk

2.5 山奈酚通过PERK对PC-3细胞迁移的影响

与空载组相比, *si*-PERK组和 *si*-PERK+山奈

酚组细胞迁移数量明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), 见图5A。与空载组相比, *si*-PERK组和

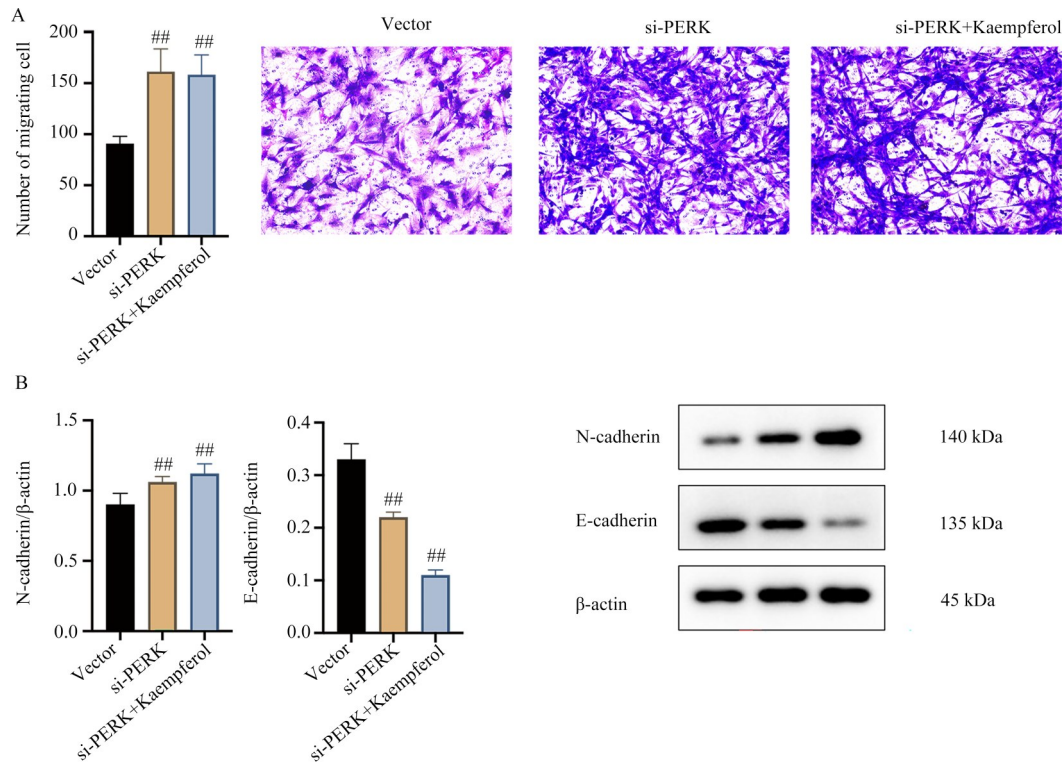


图5 山奈酚通过PERK对PC-3细胞迁移的影响

Fig 5 Effect of kaempferol on PC-3 cell migration through perk

si-PERK+山奈酚组 N-cadherin 蛋白的表达明显上调, E-cadherin 蛋白的表达下调, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 5B。

2.6 不同剂量山奈酚对PC-3细胞PERK信号通路的影响

与空载组相比, si-PERK 组和 si-PERK+山奈酚组 PERK、ATF4、CHOP 蛋白的表达和 p-eIF2 α /

eIF2 α 的比值明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 6A。与空载组相比, si-PERK 组和 si-PERK+山奈酚组 PERK、ATF4、CHOP mRNA 的表达明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 而各组间 eIF2 α mRNA 的表达无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 6B。

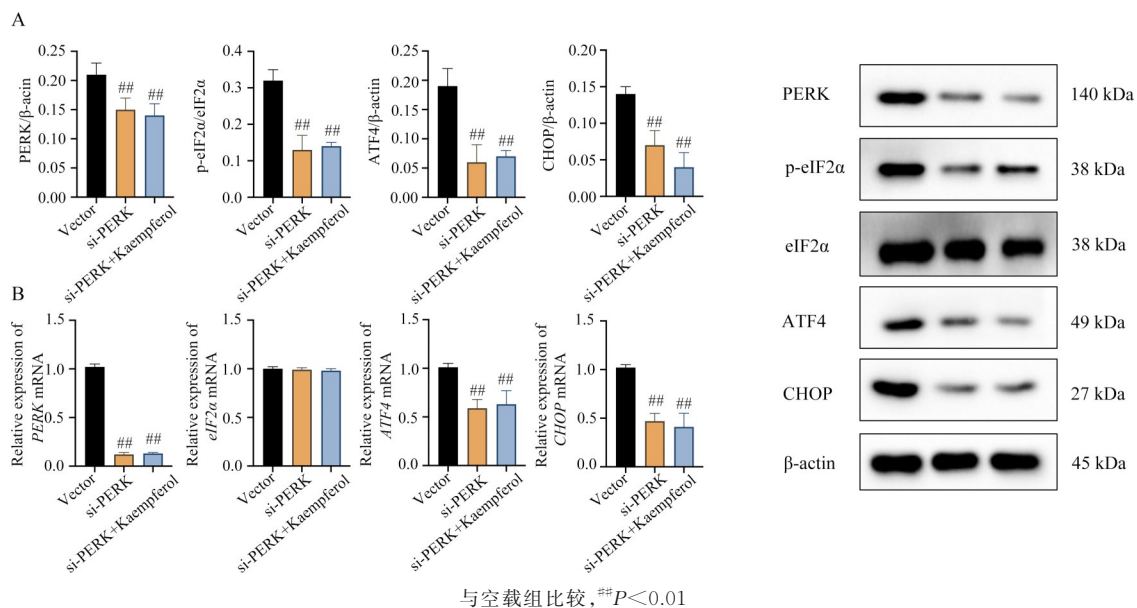


图6 山奈酚通过PERK对PC-3细胞PERK信号通路的影响

Fig 6 Effect of kaempferol on perk signaling pathway in PC-3 cells through perk

3 讨论

细胞增殖和细胞周期调控异常是肿瘤发生、发展的核心机制之一^[10]。细胞周期由G1期、S期、G2期和M期组成,其中G1/S期是关键的检查点,决定细胞是否进入DNA合成和增殖阶段。在G1/S期调控中,Rb与Cyclin D1是关键因子。作为细胞周期的“分子制动器”,Rb蛋白通过抑制E2F转录因子(E2F transcription factors, E2F)的活性来维持细胞静止状态。而Cyclin D1/CDK4复合物是解除这一制动机制的关键调控因子^[11]。在前列腺癌PC-3细胞模型中,Rb蛋白的失活导致对Cyclin D1的依赖性降低,然而Cyclin D1仍可通过CDK依赖性途径和非依赖性途径促进肿瘤侵袭和转移特性^[12]。本研究结果证实,山奈酚通过调控Rb和Cyclin D1蛋白的表达水平,明显抑制了PC-3细胞的增殖活性和G1/S期阻滞。

肿瘤细胞的迁移是癌症侵袭和转移的关键步骤,涉及细胞与细胞外基质(ECM)的相互作用、细胞骨架的重组以及细胞间黏附力的改变^[13]。E-cadherin和N-cadherin是Cadherin家族的重要成员,其中E-cadherin是上皮细胞间的主要黏附分子,通过其胞外结构域与相邻细胞的E-cadherin结合,形成稳定的同型黏附连接,维持上皮组织的完整性和极性^[14,15]。N-cadherin的表达通常与肿瘤的侵袭和转移呈现明显的正相关。在前列腺癌中,N-cadherin的表达上调是上皮间质转化的标志之一,其通过与成纤维细胞生长因子受体等分子相互作用,促进肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移^[16,17]。本研究结果表明,山奈酚能够明显抑制N-cadherin蛋白的表达,上调E-cadherin蛋白的表达,从而抑制PC-3细胞的迁移。

内质网作为真核细胞中关键的膜性细胞器,承担着蛋白质合成、正确折叠与修饰、脂质合成和钙离子稳态维持等的核心功能^[18]。当细胞在缺氧、氧化应激、钙失衡或蛋白质合成负荷过载等病理条件下,诱发ERS以恢复内质网稳态。PERK是一种I型跨膜蛋白,其N端位于内质网腔,C端位于细胞质。PERK是内质网应激的主要感受器之一,当内质网中未折叠或错误折叠蛋白质积累时,BiP从PERK上解离,导致PERK激活^[19]。eIF2 α 是蛋白质翻译起始过程中的关键调控因子,其中eIF2 α 是调控eIF2活性的核心亚基。PERK的激活通过促进eIF2 α 的磷酸化,进而促进ATF4的翻译^[20]。ATF4是一种碱性亮氨酸拉链转录因子,属于CREB/ATF转录因子家族。ATF4通过诱导CHOP的表达,促进细胞凋亡^[21]。本研究结果显示,山奈酚能

够明显上调PERK、ATF4和CHOP的表达,促进eIF2 α 的磷酸化,促进ERS反应。在此基础上,沉默PERK的基础上给予山奈酚干预,山奈酚并未明显表现出对ATF4和CHOP的表达和eIF2 α 的磷酸化的调控作用。

综上所述,山奈酚通过特异性激活PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号轴诱导持续性内质网应激,进而抑制前列腺癌细胞的增殖与迁移能力。

作者贡献度说明:

袁星星:设计实验;杨小芳:数据统计;杨柳欣和邵余典:完成实验;袁星星和邵余典:撰写论文。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 1 Tilki D, Van Den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II -2024 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2024, 86(2): 164-182.
- 2 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- 3 Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1119-1134.
- 4 Almatroudi A, Allemailem KS, Alwanian WM, et al. Effects and mechanisms of kaempferol in the management of cancers through modulation of inflammation and signal transduction pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8630.
- 5 Yu X, Ren Z, Wang Y, et al. Kaempferol attenuates particle-induced osteogenic impairment by regulating ER stress *via* the IRE1 α -XBP1s pathway [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(6): 107394.
- 6 Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: Molecular mechanism and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- 7 Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 71-88.
- 8 De La Calle CM, Shee K, Yang H, et al. The endoplasmic reticulum stress response in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2022, 19(12): 708-726.
- 9 Xu W, Lu M, Xie S, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes prostate cancer cells to release exosome and up-regulate PD-L1 expression *via* PI3K/Akt signal-

- ing pathway in macrophages [J]. J Cancer, 2023, 14(6): 1062-1074.
- 10 Gao T, Yang L, Zhang Y, et al. Cancer metabolic reprogramming and precision medicine-current perspective [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1450441.
- 11 Montalto FI, De Amicis F. Cyclin D1 in cancer: A molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. Cells, 2020, 9(12): 2648.
- 12 Baker SJ, Poulikakos PI, Irie HY, et al. CDK4: A master regulator of the cell cycle and its role in cancer [J]. Genes Cancer, 2022, 13: 21-45.
- 13 Joshi AS. Advancing *in vitro* cell migration studies: A review of open-source analytical platforms for cancer and wound healing research [J]. Cell Adh Migr, 2025, 19(1): 2488116.
- 14 Ma Z, Gao Y, Liu W, et al. CD82 suppresses ADAM17-dependent E-cadherin cleavage and cell migration in prostate cancer [J]. Dis Markers, 2020, 2020: 8899924.
- 15 Pascal LE, Igarashi T, Mizoguchi S, et al. E-cadherin deficiency promotes prostate macrophage inflammation and bladder overactivity in aged male mice [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(7): 2945-2965.
- 16 Quan Y, Zhang X, Butler W, et al. The role of N-cadherin/c-Jun/NDRG1 axis in the progression of prostate cancer [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(13): 3288-3304.
- 17 Varisli L, Tolan V, Cen JH, et al. Dissecting the effects of androgen deprivation therapy on cadherin switching in advanced prostate cancer: A molecular perspective [J]. Oncol Res, 2022, 30(3): 137-155.
- 18 张潇予, 田春燕, 孙丽丽, 等. 平喘颗粒通过PERK信号通路介导的内质网应激抑制细胞自噬改善哮喘小鼠气道重塑的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5104-5108.
- Zhang XY, Tian CY, Sun LL, et al. Mechanism research of Pingchuan Granules ameliorate airway remodeling in asthmatic mice by inhibiting autophagy through endoplasmic reticulum stress mediated by PERK signal pathway [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(9): 5104-5108.
- 19 Li C, Sun H, Wei W, et al. Mitoxantrone triggers immunogenic prostate cancer cell death *via* p53-dependent PERK expression [J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(6): 1099-1116.
- 20 Vanhoutte D, Schips TG, Vo A, et al. Thbs1 induces lethal cardiac atrophy through PERK-ATF4 regulated autophagy [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3928.
- 21 Fang F, Liu P, Huang H, et al. RGC-specific ATF4 and/or CHOP deletion rescues glaucomatous neurodegeneration and visual function [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 33: 286-295.

[本文编辑] 朱 昊