洛铂通过 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路调节肺癌细胞 A549 的作用机制

童　凯[1]，罗红兰[2]

（1. 长江大学附属黄冈市中心医院呼吸与危重症医学科，湖北黄冈 438021；2. 长江大学附属黄冈市中心医院肿瘤内科，湖北黄冈 438021）

摘要：目的　探讨洛铂通过调节蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）/ 真核生物起始因子 2α（eukaryotic initiation factor 2α，eIF2α）/ 活化转录因子 4（activating transcription factor 4，ATF4）/CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白（enhancer-binding protein homologous protein，CHOP）信号通路对肺癌细胞 A549 增殖、凋亡、迁移的影响。**方法**　将 A549 细胞分为对照组、洛铂组（12 μmol/L 洛铂）、PERK 抑制组（5 μmol/L GSK2606414）及洛铂（12 μmol/L）＋ PERK 抑制组（5 μmol/L GSK2606414）。通过 MTT 法、Transwell 实验及流式细胞术检测细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡；蛋白质印迹法检测细胞 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路相关蛋白水平。**结果**　与对照组比较，洛铂组细胞 24 及 48 h 的吸光度值、细胞迁移数和侵袭数均下降，细胞凋亡率、磷酸化 PERK/PERK、磷酸化 eIF2α/eIF2α、ATF4 以及 CHOP 蛋白水平均升高（$P < 0.01$），PERK 抑制组细胞 24 及 48 h 的吸光度值、细胞迁移数和侵袭数均升高，PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路相关蛋白水平降低（$P < 0.01$）。与洛铂组比较，洛铂＋ PERK 抑制组 A549 细胞增殖、迁移数以及侵袭数均升高，细胞凋亡率、PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路相关蛋白水平均下降（$P < 0.01$）。**结论**　洛铂可能通过激活 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路抑制 A549 细胞增殖、迁移以及侵袭，促进其凋亡。

关键词：洛铂；蛋白激酶 R 样内质网激酶；真核生物起始因子 2α；活化转录因子 4；增强子结合蛋白同源蛋白；肺癌

中图分类号：R734　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）08-0805-08

DOI：10.13683/j.wph.2023.08.007

Loplatin regulates the mechanism of action of lung cancer cell A549 through PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway

TONG Kai[1], LUO Honglan[2]

（*1. Department of Respiratory and Critical Care medicine, Huanggang Central Hospital Affiliated to Yangtze University, Huanggang 438021, Hubei Province, China;*

2. Department of Oncology, Huanggang Central Hospital Affiliated to Yangtze University, Huanggang 438021, Hubei Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of lobaplatin on proliferation, apoptosis and migration of lung cancer cell A549 by regulating protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase（PERK）/eukaryotic initiation factor 2α（eIF2α）/activating transcription factor 4（ATF4）/CCAAT/enhancer binding protein homologous protein（CHOP）signaling pathway. ***Methods*** A549 cells were divided into control group, lobaplatin group（12 μmol/L lobaplatin）, PERK inhibition group（5 μmol/L GSK2606414）and lobaplatin（12 μmol/L）＋PERK inhibition group（5 μmol/L GSK2606414）. MTT method, Transwell experiment and flow cytometry were used to detect cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis. Western blot was used to detect the protein levels of PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway. ***Results*** Compared with the control group, the absorbance value, cell migration number and invasion number in lobaplatin group were decreased at 24 h and 48 h, and the apoptosis rate, phosphrylated-PERK/PERK, phosphrylated-eIF2α/eIF2α, ATF4 and CHOP protein levels were increased（$P<0.01$）. The absorbance value, cell migration number and invasion number in PERK inhibited group were

收稿日期：2022-08-17；**修回日期：**2023-05-11

作者简介：童凯，主治医师，研究方向：呼吸与危重症医学方向。

increased at 24 h and 48 h, and the protein levels related to PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway were decreased ($P<0.01$). Compared with lobaplatin group, the proliferation, migration and invasion numbers of A549 cells in lobaplatin+PERK inhibitory group were increased, and the apoptosis rate and the protein levels of PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway were decreased ($P<0.01$). ***Conclusion*** Lobaplatin may inhibit the proliferation, migration and invasion of A549 cells and promote cell apoptosis by activating the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP pathway.

Key words: lobaplatin; protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase; eukaryotic initiation factor 2α; activating transcription factor 4; enhancer-binding protein homologous protein; lung cancer

肺癌是全球恶性肿瘤死亡的主要原因，2018年肺癌新发病例占全球恶性肿瘤新增病例的12%，死亡病例约180万例[1]，5年生存率仅为17.7%[2]。因此寻找更为有效的治疗药物已成为临床治疗的迫切需求。洛铂是第3代铂类化合物，与卡铂、顺铂相比，稳定性更高、抗肿瘤谱更广以及功效更强[3]。临床已将洛铂应用于多种恶性肿瘤的治疗，如肝癌、肺癌、食管癌、卵巢癌以及乳腺癌等[4]。多项研究表明，洛铂可通过多种机制抑制肿瘤增殖[5]。研究显示，蛋白激酶R样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）/真核生物起始因子2α（eukaryotic translation initiation factor 2α，eIF2α）/活化转录因子4（activating transcription factor 4，ATF4）/CAAT/增强子结合蛋白同源蛋白（enhancer-binding protein homologous protein，CHOP）通路在内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）中发挥重要作用，可通过调控肺癌细胞凋亡相关因子的表达诱导细胞凋亡[6—7]。本研究拟通过分析洛铂对肺癌A549细胞PERK/eIF2α/ATF4/CHOP通路的影响，探究洛铂抑制肺癌细胞增殖的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料及仪器

A549细胞购自中科院上海细胞库，注射用洛铂（20181207）购自海南长安国际制药有限公司，磷酸化PERK（phosphrylated-PERK，p-PERK）、磷酸化eIF2α（phosphrylated-eIF2α，p-eIF2α）兔抗单克隆抗体（AP328、AF5803）、BCA试剂盒（P0012S），Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒（C1062A）、酶标仪（E0225）均购自上海碧云天生物技术有限公司；PERK抑制剂GSK2606414（HY-18072）购自美国MCE公司；RPMI1640培养液（31800）、MTT试剂（M8180）、二甲基亚砜（dimethyl sulfoxide，DMSO）试剂（D8370）、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）试剂盒（P1200）均购自北京索莱宝科技有限公司；RIPA裂解缓冲液（N653-100ML）购自上海联硕生物科技有限公司；PERK（ab229912）、eIF2α（ab168528）、ATF4兔抗人单克隆抗体（ab184909）、CHOP（ab11419）、3-磷酸甘油醛脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH，ab8245）鼠抗人单克隆抗体、辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase，HRP）偶联的二抗（ab6721）均购自艾博抗（上海）贸易有限公司；倒置显微镜（IX73）购自奥林巴斯（中国）有限公司。

1.2 细胞培养与传代

在37 ℃的5%二氧化碳使用含10%胎牛血清的RPMI1640培养液培养A549细胞，培养液每2 d更换1次。细胞处于对数期且长满80%瓶底面积后，用0.25%胰蛋白酶消化、传代，取对数生长期细胞用于后续试验。

1.3 细胞转染与分组

取上述A549细胞，以1×10^4个/孔的密度接种于96孔板中，加入RPMI1640培养液，待细胞贴壁后，参考前期预实验结果及文献[8]处理细胞，分为对照组（未处理的A549细胞）、洛铂组（12 μmol/L洛铂）、PERK抑制组（5 μmol/L GSK2606414）及

洛铂＋PERK 抑制组（12 μmol/L 洛铂＋5 μmol/L GSK2606414），每组设 6 个复孔。

1.4 MTT 法检测细胞增殖

各组细胞经洛铂或 GSK2606414 处理后培养 0、24 及 48 h，向每孔加入 20 μl MTT 溶液，培养 4 h 后，弃上清，加入 DMSO，37 ℃孵育 30 min，振荡 20 s，采用酶标仪检测各组 490 nm 处光密度（optical density，OD）值，实验重复 3 次取平均值。

1.5 细胞形态学观察

对数生长期 A549 细胞，胰蛋白酶消化，细胞浓度调整至 5×10^4 个 /ml，接种于 6 孔板，过夜细胞贴壁后，按上述分组处理 48 h，倒置显微镜下观察并拍照。

1.6 Transwell 实验检测细胞迁移、侵袭

迁移实验：在 Transwell 小室上室中接种 100 μl 密度为 1×10^6 个 /ml 的 A549 细胞，向下室加入含 10% 胎牛血清的培养液，细胞经“**1.3**”中分组药物处理后，37 ℃、5% 二氧化碳培养 48 h，吸去上室细胞悬液，4% 多聚甲醛固定，结晶紫染色 15 min，于镜下观察并计数。侵袭实验：取基质胶于冰上融化，加入预冷的 RPMI1640 培养基稀释（1 ∶ 10），Transwell 小室上室中加入 50 μl 基质胶，每个小室加入 100 μl A549 细胞悬液（1×10^6 个 /ml），其余步骤同迁移实验。各组 A549 细胞分别随机选取 5 个视野，拍照并计数，通过各视野内的穿膜细胞数反映 A549 细胞的迁移、侵袭能力。

1.7 流式细胞术检测细胞凋亡

各组 A549 细胞经药物处理后，培养 48 h，PBS 洗涤，胰蛋白酶消化后，收集细胞，并制备细胞悬液，加入 Annexin V-FITC 5 μl 混匀，4 ℃孵育 30 min，加入 5 μl 碘化丙啶（propidium iodide，PI）溶液，室温孵育 5 min。流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。

1.8 蛋白质印迹法（western blot，WB）检测相关蛋白表达

采用 RIPA 裂解缓冲液裂解各组 A549 细胞，11 100 *g* 离心 10 min，收集总蛋白即上清，BCA 法测定蛋白浓度。50 μg 蛋白经 10% SDS-PAGE 分离，转至 PVDF 膜，脱脂奶粉封闭 1 h。加入对应一抗（1 ∶ 1 000），4 ℃过夜，加入二抗室温孵育 1 h。以 GAPDH 为内参，加入 ECL 发光液可视化蛋白，Image J 软件分析目标条带。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 23.0 分析数据。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两组间比较行 SNK-*q* 检验。以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 A549 细胞形态比较

对照组 A549 细胞轮廓清晰，贴壁良好，呈梭形或多角形；与对照组比较，洛铂组 A549 细胞数量减少，存在球形死亡细胞；PERK 抑制组细胞数量增多，形态未发生改变；洛铂＋PERK 抑制组细胞与洛铂组比较，A549 细胞贴壁性变强，数量增加。见图 1。

2.2 洛铂对 A549 细胞增殖的影响

与对照组比较，洛铂组 A549 细胞 24 及 48 h 的 OD 值较低（$P<0.01$），PERK 抑制组 A549 细胞 24

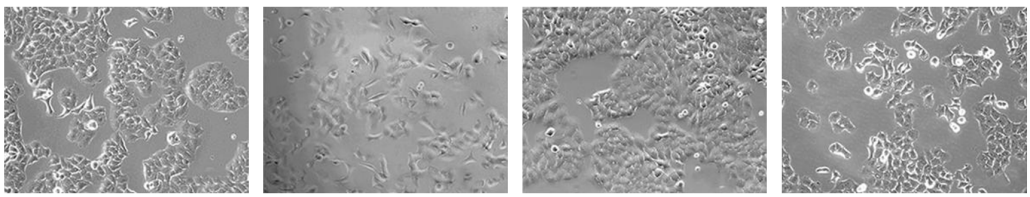


图 1 倒置显微镜观察各组细胞形态（×200）

Figure 1 Inverted microscope to observe the morphology of each group of cells（×200）

及 48 h 的 OD 值较高（$P < 0.01$），洛铂＋ PERK 抑制组 A549 细胞 24 及 48 h 的 OD 值高于洛铂组（$P < 0.01$），洛铂＋ PERK 抑制组 A549 细胞 24 及 48 h 的 OD 值低于 PERK 抑制组（$P < 0.01$），见表 1。

表 1　各组 OD 值比较

Table 1　Comparison of OD values in each group

分组	OD值		
	0 h	24 h	48 h
对照组	0.23±0.03	0.57±0.06	0.86±0.07
洛铂组	0.24±0.04	0.32±0.03*	0.51±0.04*
PERK抑制组	0.21±0.02	0.74±0.07*	1.09±0.08*
洛铂＋PERK抑制组	0.22±0.03	0.51±0.01$^{\&\#}$	0.78±0.06$^{\&\#}$
*F*值	1.053	60.571	83.297
*P*值	0.391	＜0.001	＜0.001

注：与对照组比较，*$P < 0.01$；与 PERK 抑制组比较，$^{\#}P < 0.01$；与洛铂组比较，$^{\&}P < 0.01$。

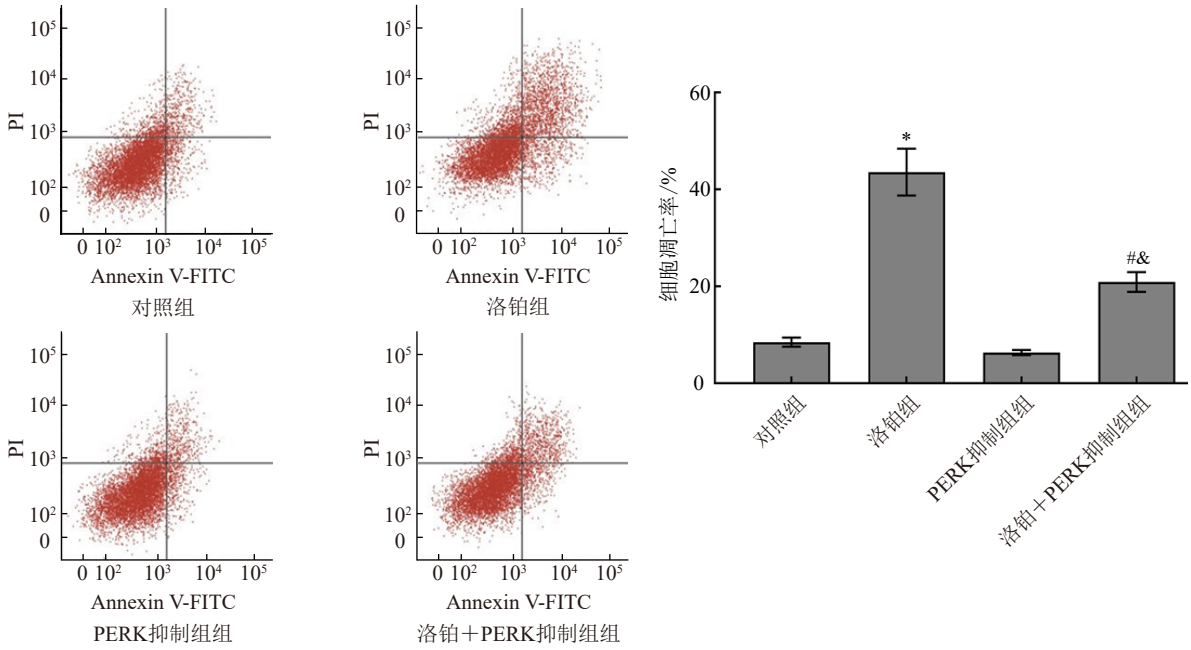
Note: *vs* control group, *$P < 0.01$; *vs* PERK inhibition group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* lobaplatin group, $^{\&}P < 0.01$.

2.3　洛铂对 A549 细胞凋亡的影响

对照组 A549 细胞凋亡率为（8.48±0.95）%，洛铂组 A549 细胞凋亡率为（43.57±4.82）%，PERK 抑制组 A549 细胞凋亡率为（6.31±0.53）%，洛铂＋ PERK 抑制组 A549 细胞凋亡率为（20.89±2.04）%，组间比较差异有统计学意义（$F = 245.319$，$P < 0.01$）；洛铂组 A549 细胞凋亡率高于对照组（$q = 32.157$，$P < 0.01$），PERK 抑制组 A549 细胞凋亡率与对照组比较，差异无统计学意义（$q = 1.989$，$P > 0.01$），洛铂＋ PERK 抑制组 A549 细胞凋亡率低于洛铂组（$q = 20.784$，$P < 0.01$），洛铂＋ PERK 抑制组 A549 细胞凋亡率高于 PERK 抑制组（$q = 13.361$，$P < 0.01$）。见图 2。

2.4　洛铂对 A549 细胞迁移的影响

对照组 A549 细胞迁移数为（126.82±13.57）个，洛铂组 A549 细胞迁移数为（57.46±8.53）个，



注：与对照组比较，*$P < 0.01$；与 PERK 抑制组比较，$^{\#}P < 0.01$；与洛铂组比较，$^{\&}P < 0.01$。

Note: *$P < 0.01$; *vs* PERK inhibition group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* lobaplatin group, $^{\&}P < 0.01$.

图 2　洛铂对 A549 细胞凋亡的影响

Figure 2　Effect of lobaplatin on apoptosis of A549 cells

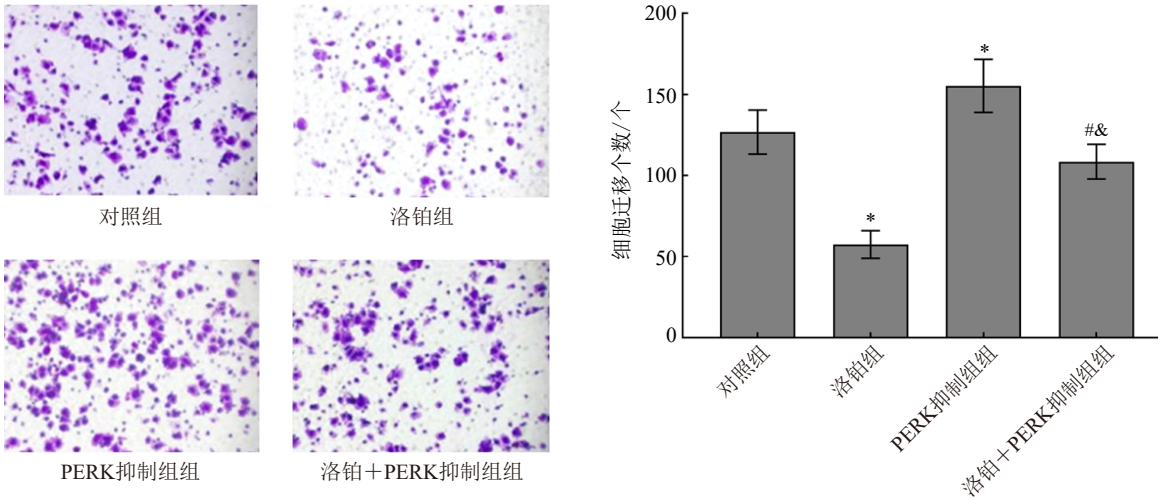
PERK 抑制组 A549 细胞迁移数为（155.28±16.39）个，洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞迁移数为（108.54±10.72）个，组间比较差异有统计学意义（$F=63.447$，$P<0.01$）；与对照组比较，洛铂组 A549 细胞迁移数显著减少（$q=13.427$，$P<0.01$），PERK 抑制组 A549 细胞迁移数显著增多（$q=5.509$，$P<0.01$）；洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞迁移数较洛铂组多（$q=9.888$，$P<0.01$），洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞迁移数较 PERK 抑制组少（$q=9.048$，$P<0.01$），见图 3。

2.5 洛铂对 A549 细胞侵袭的影响

对照组 A549 细胞侵袭数为（101.52±9.17）个，洛铂组 A549 细胞侵袭数为（55.87±7.04）个，PERK 抑制组 A549 细胞侵袭数为（134.38±12.63）个，洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞侵袭数为（89.45±8.72）个，组间比较差异有统计学意义（$F=68.360$，$P<0.01$）；洛铂组 A549 细胞侵袭数少于对照组（$q=11.639$，$P<0.01$），PERK 抑制组 A549 细胞侵袭数多于对照组（$q=8.378$，$P<0.01$）；与洛铂组比较，洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞侵袭数增多（$q=8.562$，$P<0.01$）；PERK 抑制组比较，洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞侵袭数减少（$q=11.455$，$P<0.01$），见图 4。

2.6 洛铂对 A549 细胞 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路的影响

洛铂组 A549 细胞 p-PERK/PERK（$q=15.756$）、p-eIF2α/eIF2α（$q=10.243$）、ATF4（$q=8.964$）以及 CHOP（$q=8.171$）蛋白水平均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$）；PERK 抑制组 A549 细胞 p-PERK/PERK（$q=9.355$）、p-eIF2α/eIF2α（$q=9.353$）、ATF4（$q=10.133$）以及 CHOP（$q=10.399$）蛋白水平均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$）；洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞 p-PERK/PERK（$q=17.233$）、p-eIF2α/eIF2α（$q=12.024$）、ATF4（$q=10.133$）以及 CHOP（$q=9.656$）蛋白水平均低于洛铂组，差异有统计学意义（$P<0.01$）；洛铂＋PERK 抑制组 A549 细胞 p-PERK/PERK（$q=7.878$）、p-eIF2α/eIF2α（$q=7.571$）、ATF4（$q=8.964$）以及 CHOP（$q=8.913$）蛋白水平均高于 PERK 抑制组，差异有统计学意义（$P<0.01$），见表 2，图 5。



注：与对照组比较，*$P<0.01$；与 PERK 抑制组比较，#$P<0.01$；与洛铂组比较，&$P<0.01$。

Note: *vs* control group, *$P<0.01$; *vs* PERK inhibition group, #$P<0.01$; *vs* lobaplatin group, &$P<0.01$.

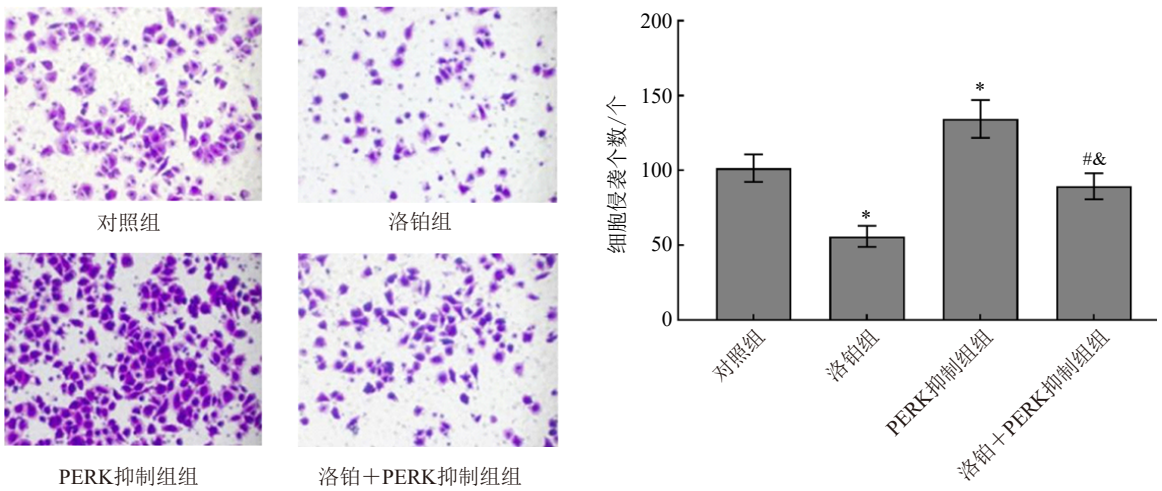
图 3 洛铂对 A549 细胞迁移的影响

Figure 3 Effect of lobaplatin on the migration of A549 cells

3 讨论

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤，也是最常见的恶性肿瘤死亡原因，预计 2035 年肺癌死亡人数将增至 300 万人[9]。肺癌的 5 年生存率为 4% ～ 17%，具体取决于患者的疾病分期[10]。肺癌细胞侵袭和转移是影响患者疗效的主要原因，该病理过程涉及多种蛋白和基因，同时细胞增殖、凋亡均出现异常[11]。从蛋白、基因水平探讨肺癌侵袭、转移，对于临床预防及治疗肺癌意义重大。

洛铂是铂复合物的非对映异构混合物，具有广谱、在水中稳定、溶解度好以及抗肿瘤活性强等优点，无显著肾毒性或神经毒性，且与顺铂无交叉耐药性[12]。此外，研究显示，部分顺铂耐药的肿瘤可能对洛铂敏感，如肝细胞癌对洛铂的敏感性高于顺铂，洛铂是肝细胞癌的有效治疗药物，且其不良反应较小[13]。洛铂通过 Pt-AG、Pt-GG 链内交叉连接影响 DNA 复制及转录，干扰细胞周期，目前主要适应证包括慢性粒细胞白血病、乳腺癌、胃癌、肠癌以及肺癌等[14]。Zhou 等[15] 研究表明，洛铂治疗广泛期小细胞肺癌，能够延长患者中位生存时间，且未观察到 3、4 级肝毒性或肾毒性，患者对洛铂治疗方案耐受性良好。这一结果与本研究结果基本一致，提示洛铂抑制恶性肿瘤细胞增殖的效果较好，但其具体作用机制仍需进一步探究。



注：与对照组比较，*$P < 0.01$；与 PERK 抑制组比较，$^{\#}P < 0.01$；与洛铂组比较，$^{\&}P < 0.01$。

Note: *vs* control group, *$P < 0.01$; *vs* PERK inhibition group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* lobaplatin group, $^{\&}P < 0.01$.

图 4 洛铂对 A549 细胞侵袭的影响

Figure 4 Effect of lobaplatin on A549 cell invasion

表 2 各组细胞的蛋白水平情况

Table 2 Protein levels in each group of cells

分组	p-PERK/PERK	p-eIF2α/eIF2α	ATF4	CHOP
对照组	0.51±0.04	0.56±0.05	0.68±0.06	0.73±0.07
洛铂组	0.83±0.07	0.79±0.08	0.91±0.09	0.95±0.08
PERK抑制组	0.32±0.03	0.35±0.04	0.42±0.04	0.45±0.05
洛铂＋PERK抑制组	0.48±0.05	0.52±0.04	0.65±0.05	0.69±0.06
*F*值	11.626	65.129	61.013	57.885
*P*值	*P*<0.01	*P*<0.01	*P*<0.01	*P*<0.01

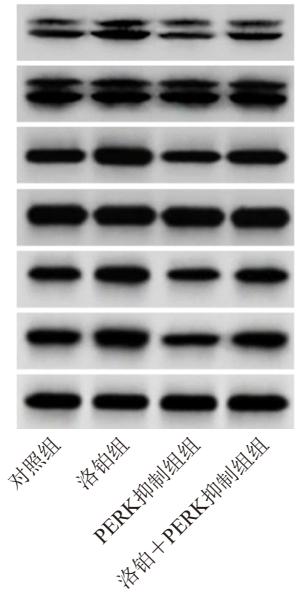


图 5 WB 检测各组 A549 细胞的相关蛋白表达
Figure 5 The expression of related proteins in A549 cells of each group was detected by WB

内质网（endoplasmic reticulum，ER）是一种多功能的细胞器，在蛋白质的折叠、磷脂的生物合成和维持钙平衡方面起核心作用，ER 环境中的充分氧化是形成二硫键的必要条件，二硫键可以稳定成熟蛋白质的构象[16]。由于恶性肿瘤细胞不受控制的生长形成扩大的肿块，导致现有血管形成不足，产生急性或慢性缺氧区域，而在缺氧条件下 ER 稳态被破坏，导致 ERS[17]。有研究显示，在 ERS 途径中，PERK 响应 ERS 的启动而发生自身磷酸化，p-PERK 随后磷酸化其下游靶 eIF2α，导致 ATF4 选择性增加翻译，ATF4 是 ERS 诱导自噬的关键信号，通过诱导下游 CHOP 蛋白表达将自噬转化为细胞凋亡[18]。研究还显示，CHOP 促进细胞凋亡与 Bcl-2 表达下降密切相关[19]。因此，ERS 时，细胞凋亡将通过 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 途径启动。Tsai 等[20]也发现 ERS 可激活 ERS 传感器 PERK 的表达，诱导 CHOP 转录，从而上调 PERK/ATF4/CHOP 通路，并促进细胞凋亡。同时，当 PERK 与其 ER 伴侣分子分离时，会引起 ER 腔内 PERK 寡聚化，导致其磷酸化并促进下游 eIF2α 磷酸化，p-eIF2α 和 CHOP 分别是 ERS 适应性反应和细胞凋亡过程的重要指标[21]。有研究显示，洛铂可通过上调 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路的表达，诱导肝癌细胞的凋亡，抑制细胞增殖[22]。本研究结果显示，经洛铂处理后，A549 细胞 p-PERK/PERK、p-eIF2α/eIF2α、ATF4 以及 CHOP 蛋白水平升高，添加 PERK 抑制剂可抑制 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路，降低 A549 细胞 p-PERK/PERK、p-eIF2α/eIF2α、ATF4 以及 CHOP 蛋白表达，同时可逆转洛铂对 A549 细胞的增殖、迁移、侵袭的抑制作用及对凋亡的促进作用，与 Li 等[22]研究结果相似，提示洛铂可能通过引发恶性肿瘤细胞 ERS 从而激活 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路，影响 A549 细胞的增殖、凋亡等过程。本研究为洛铂抑制肺癌的机制提供新的思路，也为以 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路作为靶点研究新的肺癌治疗药物提供新的思路，但本研究尚未探究其他铂类药物对 ERS 途径的影响，此为本研究不足之一，后续将进一步研究不同铂类药物对 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路的影响。

4 结论

综上所述，洛铂可能通过激活 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路抑制 A549 细胞增殖、迁移及侵袭，促进其凋亡。

参考文献：

[1] Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(10): 1563-1579.

[2] Zhang C, Ma L, Niu Y, *et al*. Circular RNA in lung cancer research: biogenesis, functions, and roles[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(5): 803-814.

[3] Cao H, Feng Y, Chen L, *et al*. Lobaplatin inhibits prostate cancer proliferation and migration through regulation of BCL2 and BAX[J]. Dose Response, 2019, 17(2): 1559325819850981.

[4] Ma D, Li S, Cui Y, *et al*. Paclitaxel increases the sensitivity of lung cancer cells to lobaplatin via PI3K/Akt pathway[J].

Oncol Lett, 2021, 21(3): 219.

[5] Chen Z, Xu G, Wu D, *et al*. Lobaplatin induces pyroptosis through regulating cIAP1/2, ripoptosome and ROS in nasopharyngeal carcinoma[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 177: 114023.

[6] Oakes SA. Endoplasmic reticulum stress signaling in cancer cells[J]. Am J Pathol, 2020, 190(5): 934-946.

[7] Tang Z, Du W, Xu F, *et al*. Icariside Ⅱ enhances cisplatin-induced apoptosis by promoting endoplasmic reticulum stress signalling in non-small cell lung cancer cells[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5): 2060-2074.

[8] Zhang H, Chen R, Wang X, *et al*. Lobaplatin-induced apoptosis requires p53-mediated p38MAPK activation through ROS generation in non-small-cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9: 538.

[9] Rahal Z, El Nemr S, Sinjab A, *et al*. Smoking and lung cancer: a geo-regional perspective[J]. Front Oncol, 2017, 7: 194.

[10] Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, *et al*. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4569.

[11] Yin Q, Han Y, ZHU D, *et al*. miR-145 and miR-497 suppress TGF-β-induced epithelial–mesenchymal transition of nonsmall cell lung cancer by targeting MTDH[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 105.

[12] 王芮, 王义俊. 两种评估方法探究洛铂对老年肿瘤患者肾功能的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(9): 1593-1597.

[13] Lv Y, Xu A, Wang N, *et al*. Retrospective study of TACE in the treatment of lobaplatin-induced thrombocytopenia in primary hepatocellular carcinoma[J]. J BUON, 2019, 24(6): 2385-2393.

[14] 李莹莹, 詹丽芬, 曾哲超, 等. 洛铂对肝癌HepG2细胞增殖和调亡的作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 784-788.

[15] Zhou NN, Zhao YY, Zhai LZ, *et al*. The efficacy and toxicity of lobaplatin-contained chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. J Cancer, 2018, 9(13): 2232-2236.

[16] Lin Y, Jiang M, Chen W, *et al*. Cancer and ER stress: mutual crosstalk between autophagy, oxidative stress and inflammatory response[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109249.

[17] Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, *et al*. The role of the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress[J]. Curr Mol Med, 2016, 16(6): 533-544.

[18] Liu X, Chen Y, Wang H, *et al*. Microglia-derived IL-1β promoted neuronal apoptosis through ER stress-mediated signaling pathway PERK/eIF2α/ATF4/CHOP upon arsenic exposure[J]. J Hazard Mater, 2021, 417: 125997.

[19] Guo Y, Guo R, Su Y, *et al*. The PERK/eIF2α/ATF4/CHOP pathway plays a role in regulating monocrotaline-induced endoplasmic reticulum stress in rat liver[J]. Res Vet Sci, 2020, 130: 237-239.

[20] Tsai TC, Lai KH, Su JH, *et al*. 7-acetylsinumaximol b induces apoptosis and autophagy in human gastric carcinoma cells through mitochondria dysfunction and activation of the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway[J]. Mar Drugs, 2018, 16(4): 104.

[21] Li J, Zhou JY, Zhou W, *et al*. Endoplasmic reticulum stress triggers delanzomib-induced apoptosis in HCC cells through the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP pathway[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(6): 2875-2889.

[22] Li D, Wang WJ, Wang YZ, *et al*. Lobaplatin promotes 125I-induced apoptosis and inhibition of proliferation in hepatocellular carcinoma by upregulating PERK-eIF2α-ATF4-CHOP pathway[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 744.

（编辑：沈佳婕）