

KCNN4调控前列腺癌细胞功能的作用研究



王丹琦^{1,2}, 习舒^{1,2}, 崔金龙^{1,2}, 王诗淳¹, 张佳^{1,2}, 史明慧^{1,2}, 袁帅¹, 曾宪涛^{1,2}

1. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
2. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

【摘要】目的 探索中电导钙激活钾离子通道 (intermediate-conductance calcium-activated potassium channel, KCNN4) 在前列腺癌细胞中的生物学功能, 及其小分子抑制剂塞尼卡泊对前列腺癌细胞的抑制作用。**方法** 利用 siRNA 构建干扰 KCNN4 的 DU145 及 C4-2 细胞系, 使用 CCK-8 法、Transwell 实验、划痕实验检测细胞增殖和迁移能力; 使用塞尼卡泊处理 WPMY-1、22RV-1、C4-2 及 DU145 细胞系, 通过 CCK-8 法、克隆形成、划痕实验检测细胞增殖和迁移能力。**结果** 利用 siRNA 干扰 KCNN4 显著降低了前列腺癌细胞增殖和迁移能力 ($P < 0.05$); 小分子抑制剂塞尼卡泊处理可显著抑制前列腺癌细胞活力、克隆形成和细胞迁移 ($P < 0.05$)。**结论** KCNN4 可促进前列腺癌细胞增殖和迁移, 靶向 KCNN4 有望成为新的前列腺癌治疗方法。

【关键词】 KCNN4; 前列腺癌; 离子通道; 增殖; 迁移

【中图分类号】 R 737.25 **【文献标识码】** A

Effects of KCNN4 on the biological functions of prostate cancer cells

WANG Danqi^{1,2}, XI Shu^{1,2}, CUI Jinlong^{1,2}, WANG Shichun¹, ZHANG Jia^{1,2}, SHI Minghui^{1,2}, YUAN Shuai¹, ZENG Xiantao^{1,2}

1. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding authors: YUAN Shuai, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn; ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the biological function of the intermediate-conductance calcium-activated potassium channel (KCNN4) and the inhibitory effect of its small molecule inhibitor, Senicapoc, in prostate cancer. **Methods** Small interfering RNA (siRNA)-mediated KCNN4 knockdown was performed in DU145 and C4-2 cell lines. Cell counting kit-8 (CCK-8) assays, Transwell assays, and wound-healing assays were conducted to evaluate the changes in cell proliferation and migration. The cell lines WPMY-1, 22RV-1, C4-2, and DU145 were treated with Senicapoc. The effects of Senicapoc on cell proliferation and migration were assessed using CCK-8 assays, colony formation assays, and wound-healing assays. **Results** Downregulation of KCNN4 significantly reduced cell viability and cell migration ($P < 0.05$). Senicapoc treatment significantly decreased cell viability, colony numbers, and migration rates ($P < 0.05$). **Conclusion** KCNN4 promotes the proliferation and migration of prostate

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412060

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82373411); 湖北省自然科学基金面上项目 (2023AFB742)

通信作者: 袁帅, 博士, 副教授, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@whu.edu.cn

cancer cells. Targeting KCNN4 may represent a novel therapeutic strategy for prostate cancer.

【Keywords】 KCNN4; Prostate cancer; Ion channels; Proliferation; Migration

前列腺癌是泌尿系统肿瘤相关死亡的主要原因之一，居男性人群癌症发病率第二位，亦是癌症死亡的主要原因之一^[1-2]。雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy, ADT）是早期前列腺癌的重要治疗方式^[3]。然而，癌细胞可对 ADT 产生耐药，导致部分患者接受 ADT 后进展为去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer, CRPC），导致治疗受限，5 年生存率仅为 32%，造成沉重的疾病负担^[4]。

离子通道是一类允许特定类型离子通过的跨膜蛋白，广泛参与细胞生理过程，因此其表达异常或功能障碍与肿瘤细胞恶性表型密切相关^[5]。钾离子通道广泛表达于各种细胞膜，主要控制细胞膜电位并调节细胞体积，也可通过改变钙离子浓度调节信号转导，从而参与调控细胞增殖、细胞周期、迁移、侵袭、肿瘤微环境和耐药性等癌症相关过程^[6]。其中，中电导钙激活钾离子通道（intermediate-conductance calcium-activated potassium channel）由 *KCNN4*（potassium calcium-activated channel subfamily N member 4）基因编码，是钙激活钾通道家族中的一员，已被发现在多种癌症中表达上调，包括甲状腺癌、胰腺癌、结直肠癌、黑色素瘤等^[7]。此前有研究显示，*KCNN4* 在前列腺癌组织中的表达高于非癌组织^[8]，提示 *KCNN4* 可能促进前列腺癌的发生发展，然而 *KCNN4* 在前列腺癌发生发展中的作用，以及是否可以作为前列腺癌潜在的治疗靶点仍需进一步研究。因此，本研究探索 *KCNN4* 及其小分子抑制剂塞尼卡泊（Senicapoc）对前列腺癌细胞增殖及迁移的作用，以期前列腺癌治疗提供新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 材料及主要试剂

人正常前列腺基质永生化细胞 WPMY-1、人前列腺癌细胞 22RV-1、DU145（上海中科院细胞库）及 C4-2（武汉普诺赛）；1 640 培养基、DMEM 培养基（Gibco）；胎牛血清（VivaCell）；青霉素-链霉素-两性霉素 B 溶液、RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂（碧云天）；Eastep®Super 总 RNA 提取试剂盒（Promega）、逆转录试剂盒（Takara

Bio）；Transwell 小室（Corning）；CCK-8 试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒（Biosharp）；塞尼卡泊（MCE）；Lipofectamine 2000 转染试剂（赛默飞）；GAPDH 一抗（Proteintech）；*KCNN4* 一抗（Proteintech）；HRP 标记的羊抗兔二抗（碧云天）。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组

22RV-1、C4-2 细胞培养于含有 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素-两性霉素 B 的 1640 培养基中，WPMY-1、DU145 细胞在含有 10% FBS 的 DMEM 培养基中培养。所有细胞置于 37 °C、5% CO₂、饱和湿度的恒温培养箱中培养。siRNA 处理分为 siNC 组、si*KCNN4*-1 组及 si*KCNN4*-2 组。塞尼卡泊使用无水 DMSO 配制，各处理组分别用 DMSO 稀释至 10、20、50、100 μM，以相同浓度的 DMSO（0 μM）组作为对照。

1.2.2 细胞转染

取对数生长期细胞，以 5×10^4 /孔的密度接种到六孔板中，待细胞生长至 60%~70% 密度后更换含血清无抗生素的培养基，按照 Lipofectamine 2000 转染试剂盒说明书对各组细胞进行转染，72 h 后收集细胞。siRNA 序列：si*KCNN4*-1 5'-CCAAGAUGCACAUGAUCCUTT-3'，si*KCNN4*-2 5'-GAACUGGCAUUGGACUCAUTT-3'。

1.2.3 Western Blot

吸去细胞培养皿中的培养基，PBS 洗涤三次，将培养皿置于冰上，在 RIPA 裂解液中按 50:1 的比例添加蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂，加入培养皿中裂解 30 min 提取蛋白，随后 $14\ 000 \times g$ 离心，取上清，BCA 法测定蛋白浓度，向蛋白样品中加入蛋白上样缓冲液，在 100 °C 水浴条件下煮 10 min。将蛋白样品在 10% 的 SDS-PAGE 凝胶中电泳并分离，电转于 PVDF 膜上。采用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h，一抗（GAPDH、*KCNN4* 稀释比例 1:1 000）4 °C 孵育过夜，再用辣根过氧化物酶标记的对应二抗（1:10 000）室温孵育 1 h 后，ECL 发光仪获取图像。

1.2.4 实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应（RT-qPCR）

细胞总 RNA 提取参照试剂盒提供的说

说明书进行, 随后使用逆转录试剂盒逆转录成 cDNA, 再进行 RT-qPCR 检测目的基因表达。引物序列: 人源 *KCNN4* 上游引物 5'-CAT TCCTGACCATCGGCTATGG-3', 下游引物 5'-GCCTTGTAAACTCCAGCTTCCG-3'; 人源 *GAPDH* 上游引物 5'-GTCTCCTCTGACTTGAAC AGCG-3', 下游引物 5'-ACCACCCTGTTGCTGTAG CCAA-3'。

1.2.5 CCK-8法检测细胞活性

对于干扰细胞系的细胞活性检测, 消化离心 siNC、siKCNN4-1 和 siKCNN4-2 细胞并使用培养基重悬, 使细胞悬液浓度为 2×10^4 /mL, 接种于 96 孔板中, 每孔加 100 μ L 细胞悬液, 分别在 24、48、72、96、120 h 将培养基更换为每孔 100 μ L 完全培养基及 10 μ L CCK-8, 2 h 后用酶标仪检测 A450 nm 值。对于塞尼卡泊处理的细胞活性检测, 接种细胞至 96 孔板中, 待细胞贴壁后将培养基更换为 0、20、50、100 μ M 浓度的塞尼卡泊, 分别在 24、48、72、96、120 h 进行检测, 超过 72 h 处理时间的组, 更换新的相同药物浓度的培养基。

1.2.6 细胞克隆形成实验

细胞计数后, 以 1 000 个/孔接种于 6 孔板中, 待细胞贴壁后更换为浓度为 0、10、20 μ M 塞尼卡泊的培养基进行培养, 放入培养箱中培养, 每 3 d 换液 1 次。14 d 后弃去培养液, 每孔细胞用 PBS 洗涤 2 次, 甲醇固定细胞 30 min, 结晶紫溶液染色 15 min 后蒸馏水洗涤, 晾干后拍照并计数。

1.2.7 Transwell实验

取对数生长期的 siNC 和 siKCNN4-1 细胞, 用无血清的培养基重悬至细胞浓度为 5×10^5 /mL, 向 8 μ m 孔径的 Transwell 小室中加

入 100 μ L 细胞悬液, 向下室加入 500 μ L 完全培养基, 每组设 3 个复孔, 将小室放入培养箱中培养过夜, 随后弃去培养基, 使用蒸馏水清洗小室 2 遍, 用棉签轻柔擦去小室内未迁移的细胞, 向下室加入甲醇固定 30 min, 弃去甲醇并待其晾干后加入结晶紫溶液染色 15 min 后再次清洗小室, 晾干后置于显微镜下拍照计数。

1.2.8 划痕实验

对于干扰细胞系, 消化离心 siNC 和 siKCNN4-1 细胞并使用培养基重悬, 以 3×10^5 /孔接种至六孔板, 待细胞达到近 100% 密度时, 使用 1 mL 移液枪头垂直于六孔板在细胞贴壁面进行划痕, 更换不含血清的培养基进行培养, 于划痕后 0 h、48 h 拍照记录, 使用 Image J 软件计算划痕面积及迁移率。对于塞尼卡泊处理实验, 接种细胞并进行划痕后, 分别更换塞尼卡泊浓度为 0 μ M 和 50 μ M 的无血清培养基进行培养, 于划痕后 0、48 h 拍照并统计结果。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 28.0 软件进行数据分析, 采用 GraphPad Prism 8 软件绘图。所有数据均以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 KCNN4干扰效果验证

分别使用 siNC 及 siKCNN4 转染细胞 72 h, 构建了干扰 KCNN4 的人前列腺癌 C4-2 和 DU145 细胞系。细胞 RNA 及蛋白水平的检测结果显示, 与对照组 siNC 相比, siKCNN4-1 及 siKCNN4-2 均有效降低了 mRNA 水平 (图 1-A) 和蛋白丰度 (图 1-B)。

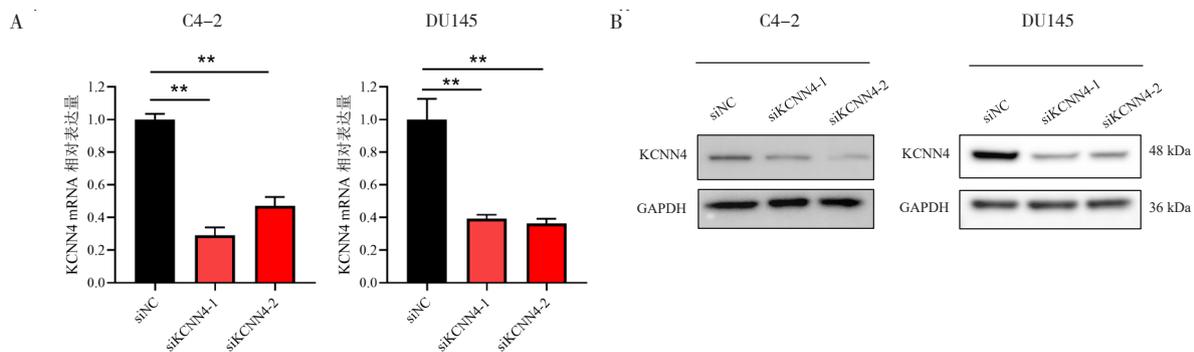


图1 KCNN4敲低细胞系构建效果验证

Figure 1. The establishment of KCNN4 knockdown cell lines

注: A.qPCR验证KCNN4的干扰效果; B.WB验证KCNN4的干扰效果; ** $P < 0.01$ 。

2.2 KCNN4对前列腺癌细胞增殖、迁移的影响

为探索 KCNN4 对前列腺癌细胞增殖的影响，使用 CCK-8 法检测细胞活力。结果显示，相比于对照组，siKCNN4-1 及 siKCNN4-2 均显著抑制了 C4-2 和 DU145 细胞的增殖（图 2）。

随后，通过 Transwell 实验及划痕实验检测 KCNN4 对前列腺癌细胞迁移能力的影响。Transwell 实验结果显示，干扰 KCNN4 后迁移的细胞数显著减少（图 3）。划痕实验结果显示，干扰 KCNN4 后前列腺癌细胞迁移率显著降低（图 4）。

2.3 KCNN4小分子抑制剂塞尼卡泊对前列腺癌细胞增殖的影响

分别在 WPMY-1、22RV-1、C4-2 及 DU145 细胞中加入不同浓度的塞尼卡泊（DMSO 作为对照），结果显示，正常的前列腺间质细胞系 WPMY-1 对塞尼卡泊不敏感，仅在 100 μM 浓度处理时受抑制；而在前列腺癌细胞系 22RV-1、C4-2、DU145 中，较低浓度的塞尼卡泊即可显著抑制前列腺癌细胞增殖（图 5）。以上结果表明，靶向 KCNN4 的小分子抑制剂塞尼卡泊对前列腺癌细胞增殖具有抑制作用。

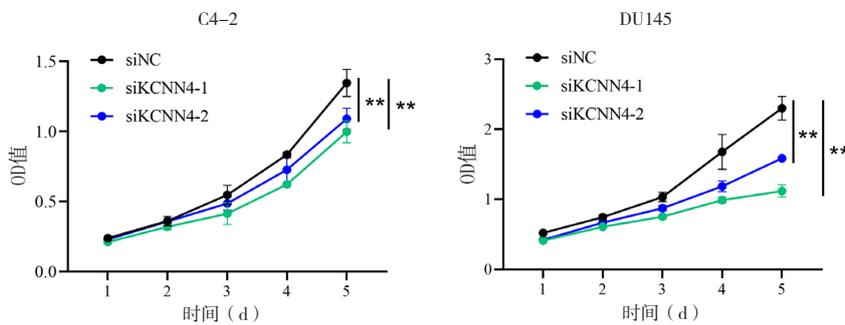


图2 KCNN4对前列腺癌细胞增殖的作用

Figure 2. Effects of KCNN4 on proliferation of prostate cancer cells

注：** $P < 0.01$ 。

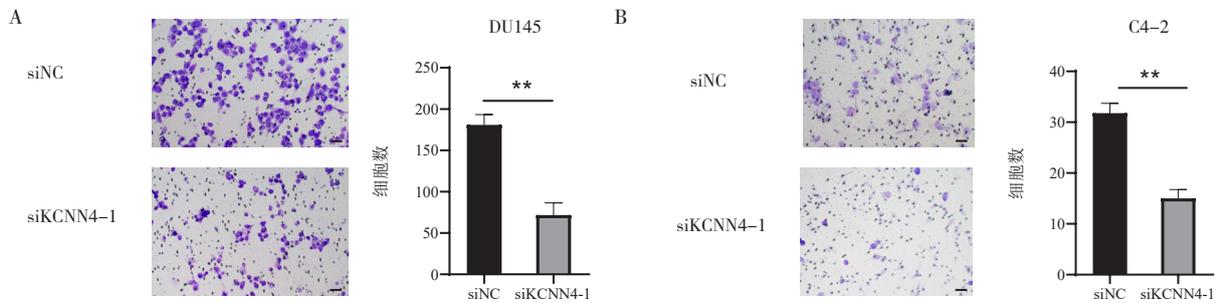


图3 Transwell实验检测KCNN4对前列腺癌细胞迁移的作用

Figure 3. Effects of KCNN4 on migration of prostate cancer cells by Transwell assay

注：A. DU145 细胞中 Transwell 实验的代表图像（左）和定量分析结果（右）；B. C4-2 细胞中 Transwell 实验的代表图像（左）和定量分析结果（右）；** $P < 0.01$ ；标尺：50 μm。

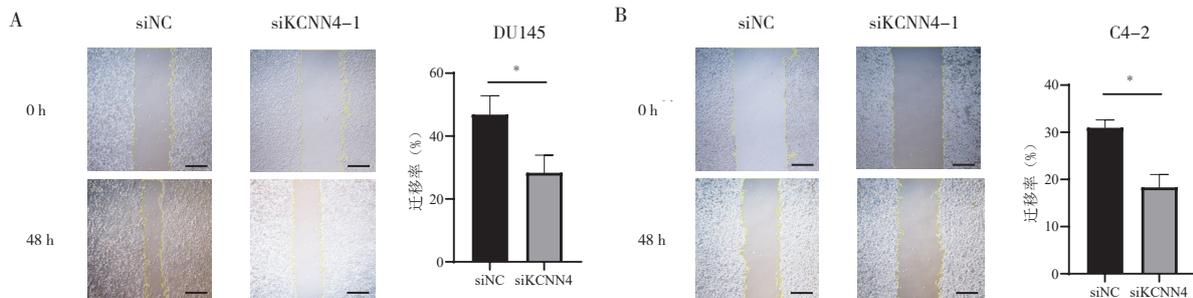


图4 划痕实验检测KCNN4对前列腺癌细胞迁移的作用

Figure 4. Effects of KCNN4 on migration of prostate cancer cells by wound-healing assay

注：A. DU145 细胞中划痕实验的代表图像（左）和定量分析结果（右）；B. C4-2 细胞中划痕实验的代表图像（左）和定量分析结果（右）；* $P < 0.05$ ；标尺：200 μm。

为进一步验证塞尼卡泊对前列腺癌细胞增殖的作用,用不同浓度塞尼卡泊持续处理 C4-2 及 DU145 细胞,随后观察细胞的克隆形成能力。结果表明,与对照组(0 μM)相比,塞尼卡泊处理组(10 μM 和 20 μM)细胞集落数显著降低,且较高药物浓度组抑制作用更明显(图 6)。

2.4 KCNN4小分子抑制剂塞尼卡泊对前列腺癌细胞迁移的影响

划痕实验结果显示,相比于 DMSO 处理组(0 μM),浓度为 50 μM 的塞尼卡泊显著抑制细胞迁移(图 7)。以上结果表明,应用小分子抑制剂塞尼卡泊对前列腺癌细胞迁移也有抑制作用。

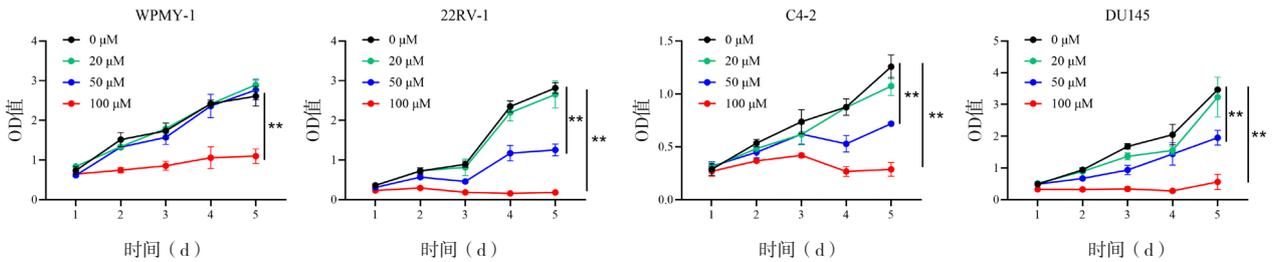


图5 塞尼卡泊对前列腺间质细胞及前列腺癌细胞增殖的作用

Figure 5. Effect of Senicapoc on the proliferation of prostate stromal cells and cancer cells

注: ** $P < 0.01$ 。

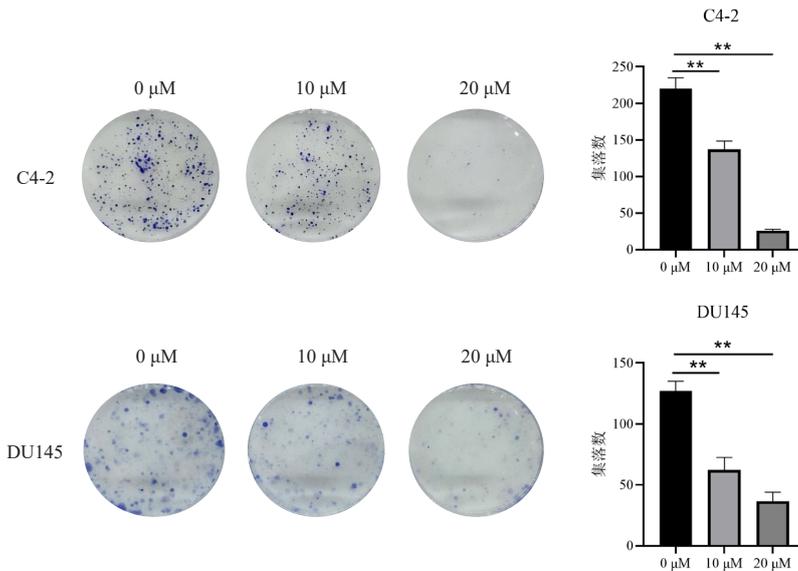


图6 塞尼卡泊处理对前列腺癌细胞克隆形成的影响

Figure 6. Effects of Senicapoc treatment on colony formation of prostate cancer cells

注: ** $P < 0.01$ 。

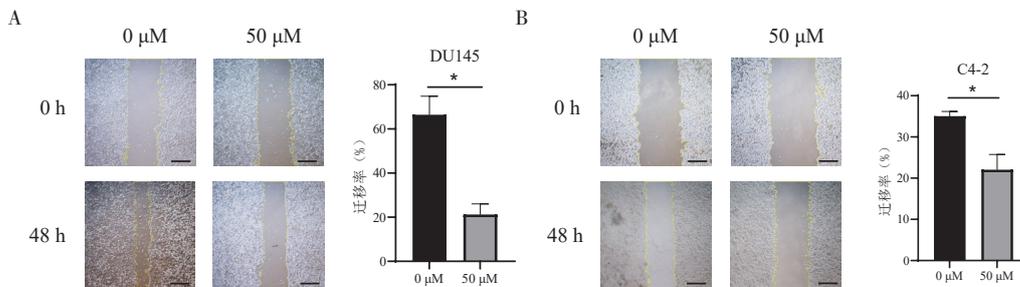


图7 塞尼卡泊处理对前列腺癌细胞迁移的影响

Figure 7. Effects of Senicapoc on migration of prostate cancer cells

注: A. DU145中给药组和对照组的划痕实验代表图像(左)和定量分析结果(右); B. C4-2中给药组和对照组的划痕实验代表图像(左)和定量分析结果(右); * $P < 0.05$; 标尺: 200 μm。

3 讨论

离子通道通过调控离子在细胞内外和胞内隔室间的不同分布,影响细胞膜电位、细胞体积,参与胞内信号转导等过程,从而在维持正常组织稳态中发挥重要作用^[9]。此前已有多项研究发现,部分离子通道在癌症中异常表达,参与肿瘤增殖、迁移、血管生成等多种恶性生物学行为及肿瘤微环境形成^[10-12]。此外,靶向离子通道的小分子药物或 siRNA 已被证实可影响肿瘤的发生发展^[13]。例如,阿司咪唑是一种经典的抗组胺药物,在后续研究中被发现是电压门控钾离子通道 Kv10.1 的抑制剂。有研究报道了阿司咪唑在体外实验中显著抑制了 A549 细胞的增殖,一项队列研究显示使用阿司咪唑的转移性非小细胞肺癌患者的死亡率显著降低^[14]。因此,离子通道异常表达及功能障碍与癌症特征紧密相关,离子通道具备成为肿瘤治疗新靶点的潜力。

钾离子通道是跨膜运输钾离子的膜蛋白,主要功能包括介导细胞间电信号传递,维持离子稳态,参与细胞内信号转导等^[15]。钾离子通道可通过介导钾离子外排调控膜电位及调节细胞体积,阻断钾离子通道可导致细胞周期停滞于 G0~G1 期,同时,细胞迁移也依赖于形态和体积的动态变化。因此,钾离子通道是细胞增殖和迁移的重要调控因素。KCNN4 是钙激活钾通道家族的成员,属于四聚体蛋白,每个亚基包含六个相同的跨膜片段。KCNN4 对 Ca²⁺ 的敏感性由其末端与钙调蛋白的结合决定。在生理条件下,细胞内钙离子增加达到阈值后,末端结合的钙调蛋白诱导 KCNN4 发生构象变化,导致通道孔打开,进而促使钾流出并引发膜超极化^[16]。塞尼卡泊是 KCNN4 的小分子高选择性抑制剂,其通过占据通道内孔,阻碍离子流动,从而抑制 KCNN4 的活性^[17]。KCNN4 广泛表达于红细胞及外周组织,如血管内皮、胃肠道分泌上皮、去分化血管平滑肌、T 淋巴细胞、巨噬细胞等,在红细胞体积调节、细胞增殖迁移、免疫细胞活化及细胞因子产生中发挥重要作用^[18]。有研究报道 KCNN4 可抑制肿瘤相关巨噬细胞产生 IL-10 和 IL-8,从而抑制其介导的肿瘤免疫监视逃逸和转移^[19]。除参与调控肿瘤微环境外,癌细胞中的 KCNN4 表达和功能也可调控癌细胞的表型。基于 TCGA 数据库的分

析显示, KCNN4 在胰腺癌、结肠癌、肺癌、肝癌等多种癌症类型中表达均显著上调^[20]。体内和体外实验均证实 KCNN4 在胰腺癌中与细胞增殖相关^[21],且在肺腺癌^[22]、肝细胞癌^[23]、结直肠癌^[24]中参与调控癌细胞侵袭迁移。在前列腺癌中,已有研究显示 KCNN4 基因 mRNA 水平在癌组织中表达上调,并可能促进前列腺癌的发生发展^[8]。本研究进一步证实干扰 KCNN4 后前列腺癌细胞增殖及迁移均受到抑制;此外,利用小分子抑制剂塞尼卡泊可以有效抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移,提示 KCNN4 有望成为前列腺癌潜在的治疗靶点。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究仅在前列腺癌细胞系中验证了靶向 KCNN4 的作用,未来还需体内实验和临床样本进一步验证;同时,也需动物模型验证小分子抑制剂塞尼卡泊在体内抑制前列腺癌的有效性和安全性。此外, KCNN4 促进前列腺癌发生发展的具体机制还需进一步研究探讨。

综上所述,本研究发现了 KCNN4 在前列腺癌细胞增殖和迁移中具有促进作用,此外,使用小分子抑制剂塞尼卡泊靶向 KCNN4 可有效抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移。本研究为 KCNN4 作为新的前列腺癌治疗靶点提供了依据。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 研究设计:曾宪涛、袁帅、王丹琦、习舒;实验操作:王丹琦、崔金龙、张佳;数据采集:王丹琦、王诗淳、史明慧;数据分析:王丹琦、习舒;论文撰写:王丹琦、袁帅;论文审定:曾宪涛、袁帅

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 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. DOI: 10.3322/caac.21834.
- 2 Zi H, Liu MY, Luo LS, et al. Global burden of benign prostatic hyperplasia, urinary tract infections, urolithiasis, bladder cancer, kidney cancer, and prostate cancer from 1990 to 2021[J]. Mil Med

- Res, 2024, 11(1): 64. DOI: [10.1186/s40779-024-00569-w](https://doi.org/10.1186/s40779-024-00569-w).
- 3 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. DOI: [10.1016/j.eururo.2024.04.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010).
 - 4 Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, et al. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity–United States, 2001–2017[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(41): 1473–1480. DOI: [10.15585/mmwr.mm6941a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a1).
 - 5 Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels in cancer: are cancer hallmarks oncochannelopathies?[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 559–621. DOI: [10.1152/physrev.00044.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2016).
 - 6 Xia C, Liu C, Ren S, et al. Potassium channels, tumorigenesis and targeted drugs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114673. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114673](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114673).
 - 7 Thi Hong Van N, Hyun Nam J. Intermediate conductance calcium–activated potassium channel (KCa3.1) in cancer: emerging roles and therapeutic potentials[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 230(Pt 1): 116573. DOI: [10.1016/j.bcp.2024.116573](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116573).
 - 8 Ohya S, Kimura K, Niwa S, et al. Malignancy grade–dependent expression of K⁺–channel subtypes in human prostate cancer[J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109(1): 148–151. DOI: [10.1254/jphs.08208SC](https://doi.org/10.1254/jphs.08208SC).
 - 9 Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(3): 107–121. DOI: [10.1016/j.molmed.2010.01.005](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.01.005).
 - 10 Bortner CD, Cidrowski JA. Ion channels and apoptosis in cancer[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1638): 20130104. DOI: [10.1098/rstb.2013.0104](https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0104).
 - 11 Lehen'kyi V, Shapovalov G, Skryma R, et al. Ion channels and transporters in cancer. 5. Ion channels in control of cancer and cell apoptosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(6): C1281–1289. DOI: [10.1152/ajpcell.00249.2011](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00249.2011).
 - 12 Stejerean–Todoran I, Bogeski I. Malignant currents: sodium leak channel NALCN propels prostate cancer aggressiveness[J]. *EMBO J*, 2023, 42(19): e114986. DOI: [10.15252/embj.2023114986](https://doi.org/10.15252/embj.2023114986).
 - 13 Arcangeli A, Becchetti A. Novel perspectives in cancer therapy: targeting ion channels[J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 21–22: 11–19. DOI: [10.1016/j.drug.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.drug.2015.06.002).
 - 14 Chávez–López MG, Zúñiga–García V, Hernández–Gallegos E, et al. The combination astemizole–gefitinib as a potential therapy for human lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5795–5803. DOI: [10.2147/OTT.S144506](https://doi.org/10.2147/OTT.S144506).
 - 15 Li Z, Huang L, Wei L, et al. KCNH3 predicts poor prognosis and promotes progression in ovarian cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10323–10333. DOI: [10.2147/OTT.S268055](https://doi.org/10.2147/OTT.S268055).
 - 16 Morales P, Garneau L, Klein H, et al. Contribution of the KCa3.1 channel–calmodulin interactions to the regulation of the KCa3.1 gating process[J]. *J Gen Physiol*, 2013, 142(1): 37–60. DOI: [10.1085/jgp.201210933](https://doi.org/10.1085/jgp.201210933).
 - 17 Brown BM, Pressley B, Wulff H. KCa3.1 channel modulators as potential therapeutic compounds for glioblastoma[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 618–626. DOI: [10.2174/1570159X15666170630164226](https://doi.org/10.2174/1570159X15666170630164226).
 - 18 Van NTH, Kim WK, Nam JH. Challenges in the therapeutic targeting of KCa channels: from basic physiology to clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2965. DOI: [10.3390/ijms25052965](https://doi.org/10.3390/ijms25052965).
 - 19 Ohya S, Matsui M, Kajikuri J, et al. Downregulation of IL–8 and IL–10 by the activation of Ca²⁺–activated K⁺ channel KCa3.1 in THP–1–derived M₂ Macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8603. DOI: [10.3390/ijms23158603](https://doi.org/10.3390/ijms23158603).
 - 20 Chen S, Su X, Mo Z. KCNN4 is a potential biomarker for predicting cancer prognosis and an essential molecule that remodels various components in the tumor microenvironment: a pan–cancer study[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 812815. DOI: [10.3389/fmolb.2022.812815](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.812815).
 - 21 Mo X, Zhang CF, Xu P, et al. KCNN4–mediated Ca²⁺/MET/ AKT axis is promising for targeted therapy of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 735–746. DOI: [10.1038/s41401-021-00688-3](https://doi.org/10.1038/s41401-021-00688-3).
 - 22 Xu P, Mo X, Xia R, et al. KCNN4 promotes the progression of lung adenocarcinoma by activating the AKT and ERK signaling pathways[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(2): 187–201. DOI: [10.3233/CBM-201045](https://doi.org/10.3233/CBM-201045).
 - 23 Li QT, Feng YM, Ke ZH, et al. KCNN4 promotes invasion and metastasis through the MAPK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Investig Med*, 2020, 68(1): 68–74. DOI: [10.1136/ijm-2019-001073](https://doi.org/10.1136/ijm-2019-001073).
 - 24 Ibrahim S, Chaigne J, Dakik H, et al. SK4 oncochannels regulate calcium entry and promote cell migration in KRAS–mutated colorectal cancer[J]. *Cell Calcium*, 2021, 96: 102384. DOI: [10.1016/j.ceca.2021.102384](https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102384).

收稿日期: 2024 年 12 月 11 日 修回日期: 2025 年 01 月 23 日
 本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 王丹琦, 习舒, 崔金龙, 等. KCNN4调控前列腺癌细胞功能的作用研究[J]. 医学新知, 2025, 35(2): 168–174. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412060](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412060).
 Wang DQ, Xi S, Cui JL, et al. Effects of KCNN4 on the biological functions of prostate cancer cells[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(2): 168–174. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412060](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412060).