

硫利达嗪通过调控miR-3174表达对肝癌 Huh-7 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

张笑丹¹, 苏江卫², 梁 惊³, 梁 平⁴

1. 河北省胸科医院药学部 (石家庄 050041)
2. 河北省胸科医院临床药理试验部 (石家庄 050041)
3. 河北省胸科医院医学装备处 (石家庄 050041)
4. 河北医科大学第四医院药学部 (石家庄 050011)

【摘要】目的 探讨硫利达嗪对肝癌 Huh-7 细胞生物行为的影响和机制。**方法** 肝癌 Huh-7 细胞分为对照组及硫利达嗪低、中、高浓度组。转染 miR-3174 模拟物及其阴性对照、miR-3174 抑制物及其阴性对照至 Huh-7 细胞, 并用硫利达嗪处理 miR-3174 模拟物。CCK-8 法和平板克隆实验检测硫利达嗪对 Huh-7 细胞增殖的影响; 划痕愈合实验和 Transwell 实验检测硫利达嗪对 Huh-7 细胞迁移和侵袭的影响; 实时荧光定量 PCR 检测硫利达嗪对 Huh-7 细胞中 miR-3174 表达的影响。蛋白质印迹法检测 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 的表达。并通过上述方法检测干扰 miR-3174 表达或上调 miR-3174 联合硫利达嗪对 Huh-7 细胞生物行为的影响。**结果** 硫利达嗪处理和干扰 miR-3174 表达后 Huh-7 细胞中 miR-3174 表达降低, 增殖、迁移和侵袭能力及 N-cadherin 蛋白表达降低, E-cadherin 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。上调 miR-3174 表达可减弱硫利达嗪处理对 Huh-7 细胞恶性生物学行为的影响。**结论** 硫利达嗪通过下调 miR-3174 表达可抑制肝癌 Huh-7 细胞增殖、迁移和侵袭。

【关键词】 硫利达嗪; 肝癌; miR-3174; 增殖; 迁移; 侵袭

Effect of thioridazine on the proliferation, migration and invasion of liver cancer Huh-7 cells by regulating miR-3174 expression

Xiao-Dan ZHANG¹, Jiang-Wei SU², Jing LIANG³, Ping LIANG⁴

1. Department of Pharmacy, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China
2. Department of Clinical Pharmacological Trial, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China
3. Department of Medical Equipment, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China
4. Department of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Jing LIANG, Email: woaiwojia750322@163.com

【Abstract】Objective To study the effect and possible mechanism of thioridazine on the biological behavior of liver cancer Huh-7 cells. **Methods** Hepatocellular carcinoma Huh-7 cells were randomly divided into a control group and low, medium, and high concentration

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310067

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2023310); 河北省医学科学研究课题计划 (20230877)

通信作者: 梁惊, 主管中药师, Email: woaiwojia750322@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

groups of thiazidine. The miR-3174 mimics and its negative control, miR-3174 inhibitor and its negative control were transfected to Huh-7 cells, and the miR-3174 mimics and its negative control were treated with thioridazine. Effect of thioridazine on the proliferation of Huh-7 cells was assessed by CCK-8 method and plate cloning experiment; effect of thioridazine on the migration and invasion of Huh-7 cells was calculated using scratch healing test and Transwell experiment; effect of thioridazine on the expression of miR-3174 in Huh-7 cells was detected by RT-qPCR; E-cadherin and N-cadherin proteins expression was analyzed using Western blotting. The effects of interference with miR-3174 or miR-3174 up-regulation combined with thioridazine on the biological behavior of Huh-7 cells were detected by the above methods. **Results** After thioridazine treatment and interference with miR-3174 expression, miR-3174 expression in Huh-7 cells was decreased, proliferation, migration and invasion ability, N-cadherin protein expression were decreased, and E-cadherin protein expression was increased ($P < 0.05$). Up-regulating the expression of miR-3174 attenuated the effect of thioridazine treatment on the malignant biological behavior of Huh-7 cells. **Conclusion** Thioridazine inhibits the proliferation, migration and invasion of liver cancer Huh-7 cells by down-regulating miR-3174 expression.

【Keywords】 Thioridazine; Liver cancer; miR-3174; Proliferation; Migration; Invasion

肝癌是常见的恶性肿瘤，发病率和死亡率均较高^[1]。手术加辅助放化疗是早期原发性肝癌的一线治疗方法，但大多数肝癌患者确诊时已为晚期或发生转移，无根治治疗策略，总体5年生存率仅为14%~44.5%^[2]。因此，探讨肝癌转移的分子机制、开发有效的治疗策略对改善肝癌患者长期预后意义重大。硫利达嗪是一种抗精神病药物，广泛用于严重精神障碍的治疗^[3]。近年研究报道硫利达嗪可诱导多种癌细胞凋亡、抑制血管生成、抑制转移、逆转化疗耐药，具有抗癌活性^[4-7]。然而，硫利达嗪在肝癌中的抗癌活性并未完全阐明。微小RNA (miRNA) 参与调控细胞增殖、凋亡、转移等过程^[8]。研究发现 miR-3174 在肝癌组织和细胞系中表达上调，其表达水平与肿瘤大小、Edmondson 分级相关，并促进肝癌细胞增殖、抑制细胞凋亡^[9]。然而，miR-3174 对肝癌细胞转移的影响尚未见报道。本研究以肝癌细胞 Huh-7 为研究对象，探讨硫利达嗪、miR-3174 对其生物行为的影响，并以 miR-3174 为切入点探讨硫利达嗪抑制肝癌的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人肝癌细胞 Huh-7 (武汉普诺赛生命科技公

司); 硫利达嗪 (纯度 99%, 货号: Y0000541, 美国 Sigma 公司); miR-3174 抑制物 (anti-miR-3174)、模拟物 (miR-3174-mimics) 以及各自的阴性对照 (anti-miR-NC、miR-mimics-NC)、PCR 引物均由上海生工生物提供; 细胞计数试剂盒 (CCK-8)、TRIzol 试剂 (北京索莱宝生物公司); 一抗 E-钙黏蛋白 (E-Cadherin, 货号: YT710)、N-钙黏蛋白 (N-Cadherin, 货号: YT745)、磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH, 货号: SY0636)、一步法 miRNA 反转录试剂盒、miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒 (北京百奥莱博生物公司)。

Multiskan FC 酶标仪 (美国 Thermo Fisher 公司); ABI Prism[®] 7500 型实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); Eclipse Ti-S 倒置荧光显微镜 (日本 Nikon 公司); DYY-6E 型电泳仪、WD-9413A 型凝胶成像分析系统 (北京六一生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组

Huh-7 细胞在 DMEM 培养基 (含 1% 青/链霉素、10% 胎牛血清) 中培养, 当细胞铺满瓶底的 80% 时胰酶消化, 按照 1:4 比例传代, 每周换液 3 次。以 2×10^5 个/孔的密度将第 5 代对数期 Huh-7 细胞接种至 6 孔板, 当细胞铺满 6 孔板

50% 时进行瞬时转染, 即用 Lipofectamine™ 2000 分别转染 miR-mimics-NC、miR-3174-mimics、anti-miR-NC、anti-miR-3174 至 Huh-7 细胞, 转染 48 h 收集 Huh-7 细胞, 采用 RT-qPCR 检测 miR-3174 表达以验证转染效果。实验分组: 分别用含 0, 10, 20, 30 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硫利达嗪^[3] 的培养液孵育 Huh-7 细胞, 分别命名为对照组 (control)、低、中、高浓度硫利达嗪组 (Thioridazine-L、M、H)。转染 anti-miR-3174、anti-miR-NC 的 Huh-7 细胞分别命名为 anti-miR-3174 组、anti-miR-NC 组; 用含 30 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硫利达嗪的培养液孵育转染 miR-3174-mimics、miR-mimics-NC 的 Huh-7 细胞, 别命名为硫利达嗪 + miR-NC 组、硫利达嗪 + miR-3174 组。

1.2.2 CCK-8法检测Huh-7细胞增殖

以 6×10^3 个/孔的密度将未转染或转染的 Huh-7 细胞接种于 96 孔板, 按照分组给予对应浓度的硫利达嗪, 37℃ 培养箱孵育 24 h 后, 每孔加 10 μL CCK-8 溶液, 培养箱再孵育 2 h。用分光光度计测定光密度 (OD) 值, 检测波长 450 nm, 并计算细胞抑制率 $[(\text{OD 对照孔} - \text{OD 实验孔}) / (\text{OD 对照孔} - \text{OD 空白孔}) \times 100\%]$ 。

1.2.3 平板克隆实验检测Huh-7细胞增殖

于培养板 (直径 60 mm) 中接种各组 Huh-7 细胞, 每孔 1 000 个, 孵育 2 周。当出现细胞集落时终止培养。将 Huh-7 细胞用甲醇固定、结晶紫染色, 显微镜下计数克隆形成数。

1.2.4 划痕实验检测检测Huh-7细胞迁移能力

将对数生长期的 Huh-7 细胞接种于 6 孔板, 当细胞 90% 融合时, 用无菌 100 μL 枪头在细胞生长单层垂直划线, PBS 漂洗细胞 2 次。随后加入含有不同浓度硫利达嗪的无血清培养基, 对照组加入相同浓度的二甲基亚砜无血清培养基, 继续培养 24 h 后进行拍照; 每组随机选取 4 个视野, 采用 Image J 软件对图片进行分析处理, 计算划痕愈合率 $[(1 - \text{划痕宽度} 24 \text{ h}) / \text{划痕宽度} 0 \text{ h}] \times 100\%$ 。

1.2.5 Transwell实验检测细胞侵袭

在 Transwell 上室 (含基质胶) 加入 200 μL 各组 Huh-7 细胞悬液 (5×10^5 个/mL), 下室加入 500 μL 培养基 (含血清)。培养 24 h 后, 将穿膜细胞用 4% 多聚甲醛固定, 结晶紫染色, 在

显微镜下计数侵袭数量。

1.2.6 蛋白质印记法检测E-cadherin和N-cadherin蛋白表达

提取各组细胞总蛋白, 通过电泳分离蛋白并转膜。于 5% 脱脂奶粉中将膜封闭 2 h 后, 4℃ 下与一抗 E-cadherin、N-cadherin、GAPDH (1:800) 孵育过夜, 室温下与二抗 (1:1 500) 孵育 2 h, 显影。Image J 软件分析条带灰度值, 计算目的蛋白相对表达量 (与 GAPDH 比较)。

1.2.7 RT-qPCR检测Huh-7细胞中miR-3174表达

按照 TRIzol 试剂使用说明提取各组 Huh-7 细胞的总 RNA。以总 RNA 为模板, 合成第一链 cDNA, 随后进行扩增反应。反应程序: 94℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 90 s, 共 40 个循环, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-3174 相对表达量。miR-3174 上游引物: 5' -GTCAGGGATGGCAAC TTTATCCACT-3', 下游引物: 5' -GGAACCTG AAGGTCCGAGTCA-3'; U6 上游引物: 5' -GCTT CGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 下游引物: 5' -CGCTTCAGAA TTTGCGTGCAT-3'。

1.3 统计分析

SPSS 22.0 统计软件用于统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 *t* 检验, 3 组及 3 组以上的组间比较采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 硫利达嗪对Huh-7细胞增殖的影响

与对照组比较, 低、中、高浓度硫利达嗪组 Huh-7 细胞克隆形成数显著减少, 增殖抑制率显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且硫利达嗪对 Huh-7 细胞克隆形成和增殖的抑制作用具有浓度依赖性。结果见图 1 和表 1。

2.2 硫利达嗪对Huh-7细胞迁移和侵袭的影响

与对照组比较, 低、中、高浓度硫利达嗪组划痕愈合率下降, 侵袭细胞数减少, N-cadherin 表达降低, E-cadherin 表达升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 此外, 硫利达嗪对 Huh-7 细胞迁移和侵袭的影响具有浓度依赖性。结果见图 2、图 3 和表 2。

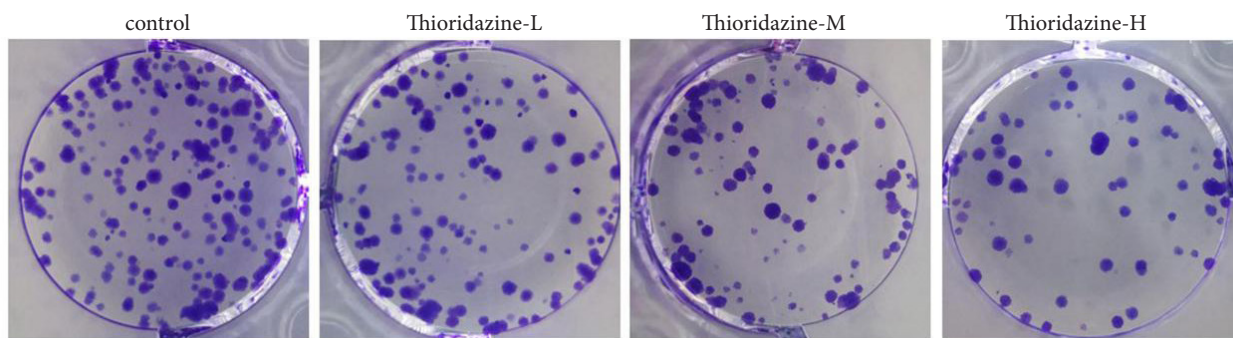


图1 硫利达嗪对Huh-7细胞克隆形成的影响

Figure 1. Effect of thioridazine on the clonal formation of Huh-7 cells

表1 硫利达嗪对Huh-7细胞增殖的影响
($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 1. Effects of thioridazine on the proliferation of Huh-7 cells ($\bar{x} \pm s, n=9$)

分组	抑制率 (%)	克隆形成数 (个)
control	0.00 ± 0.00	97.51 ± 7.57
Thioridazine-L	24.91 ± 2.04 ^a	78.80 ± 5.24 ^a
Thioridazine-M	54.74 ± 5.32 ^{ab}	61.12 ± 5.19 ^{ab}
Thioridazine-H	73.19 ± 6.16 ^{abc}	45.81 ± 4.35 ^{abc}
<i>F</i>	534.087	137.401
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注: 与 control 组比较, ^a*P*<0.05; 与 Thioridazine-L 组比较, ^b*P*<0.05; 与 Thioridazine-M 组比较, ^c*P*<0.05

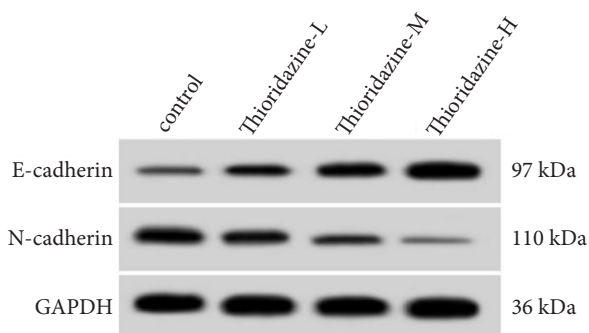


图2 迁移侵袭相关蛋白表达

Figure 2. Expression of migration-invasion related proteins

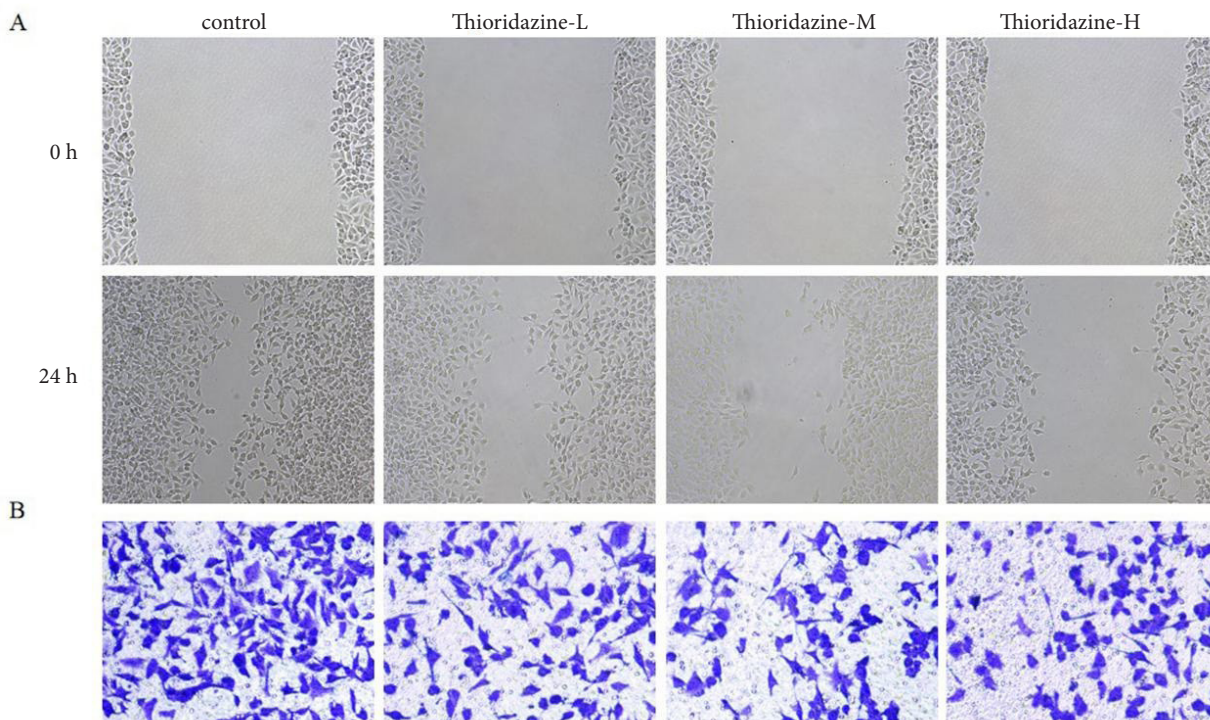


图3 硫利达嗪对Huh-7细胞划痕愈合和侵袭细胞数的影响

Figure 3. Effect of thioridazine on scratch healing and the number of invasive cells in Huh-7 cells

注: A: 划痕愈合实验 (×100); B: 细胞侵袭实验 (结晶紫染色, ×200)

表2 硫利达嗪对Huh-7细胞迁移侵袭的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2. Effects of thioridazine on migration and invasion of Huh-7 cells ($\bar{x} \pm s, n=9$)

分组	划痕愈合率 (%)	侵袭细胞数 (个)	E-cadherin	N-cadherin
control	73.17 ± 6.39	111.05 ± 10.94	0.26 ± 0.02	0.56 ± 0.04
Thioridazine-L	57.68 ± 4.02 ^a	86.16 ± 7.83 ^a	0.39 ± 0.04 ^a	0.44 ± 0.04 ^a
Thioridazine-M	41.73 ± 3.79 ^{ab}	69.09 ± 4.89 ^{ab}	0.51 ± 0.05 ^{ab}	0.32 ± 0.03 ^{ab}
Thioridazine-H	26.71 ± 2.36 ^{abc}	51.81 ± 4.31 ^{abc}	0.67 ± 0.05 ^{abc}	0.19 ± 0.02 ^{abc}
<i>F</i>	188.210	102.820	156.814	201.800
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与control组比较, ^a*P*<0.05; 与Thioridazine-L组比较, ^b*P*<0.05; 与Thioridazine-M组比较, ^c*P*<0.05

2.3 硫利达嗪对Huh-7细胞miR-3174表达的影响

与对照组比较, 低、中、高浓度硫利达嗪组Huh-7细胞miR-3174表达显著减少, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。此外, 硫利达嗪对miR-3174表达的抑制作用具有浓度依赖性。结果见表3。

2.4 干扰miR-3174表达对Huh-7细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与 anti-miR-NC 组相比, anti-miR-3174组

表3 硫利达嗪对Huh-7细胞miR-3174表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 3. Effects of thioridazine on miR-3174 expression in Huh-7 cells ($\bar{x} \pm s, n=9$)

分组	miR-3174
control	1.00 ± 0.00
Thioridazine-L	0.76 ± 0.05 ^a
Thioridazine-M	0.61 ± 0.05 ^{ab}
Thioridazine-H	0.42 ± 0.04 ^{abc}
<i>F</i>	327.109
<i>P</i>	<0.001

注: 与control组比较, ^a*P*<0.05; 与Thioridazine-L组比较, ^b*P*<0.05; 与Thioridazine-M组比较, ^c*P*<0.05

表4 干扰miR-3174表达对Huh-7细胞增殖、迁移侵袭的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 4. Effects of interference with miR-3174 expression on proliferation, migration and invasion of Huh-7 cells ($\bar{x} \pm s, n=9$)

分组	miR-3174	抑制率 (%)	克隆形成数 (个)	划痕愈合率 (%)	侵袭细胞数 (个)	E-cadherin	N-cadherin
anti-miR-NC	1.00 ± 0.00	5.81 ± 0.54	99.47 ± 6.92	74.48 ± 6.63	112.61 ± 10.92	0.24 ± 0.03	0.55 ± 0.04
anti-miR-3174	0.29 ± 0.03	58.52 ± 5.05	55.48 ± 5.05	33.77 ± 3.12	60.44 ± 5.93	0.61 ± 0.05	0.25 ± 0.02
<i>t</i>	71.000	21.135	15.405	16.667	12.592	19.036	20.125
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Huh-7 细胞中 miR-3174 表达水平显著降低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 表明转染 anti-miR-3174 后 Huh-7 细胞中 miR-3174 表达受到抑制。与 anti-miR-NC 组比, anti-miR-3174 组 Huh-7 细胞克隆形成数和侵袭细胞数减少, 划痕愈合率和 N-cadherin 表达水平降低, 增殖抑制率和 E-cadherin 表达升高, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。结果见图 4、表 4 和图 5。

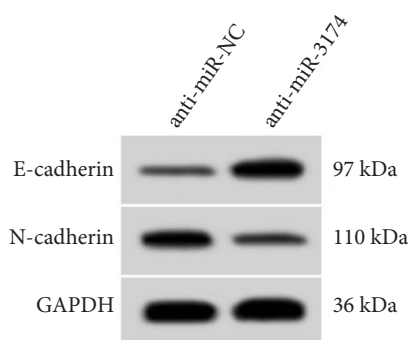


图4 迁移侵袭相关蛋白表达

Figure 4. Expression of migration and invasion related proteins

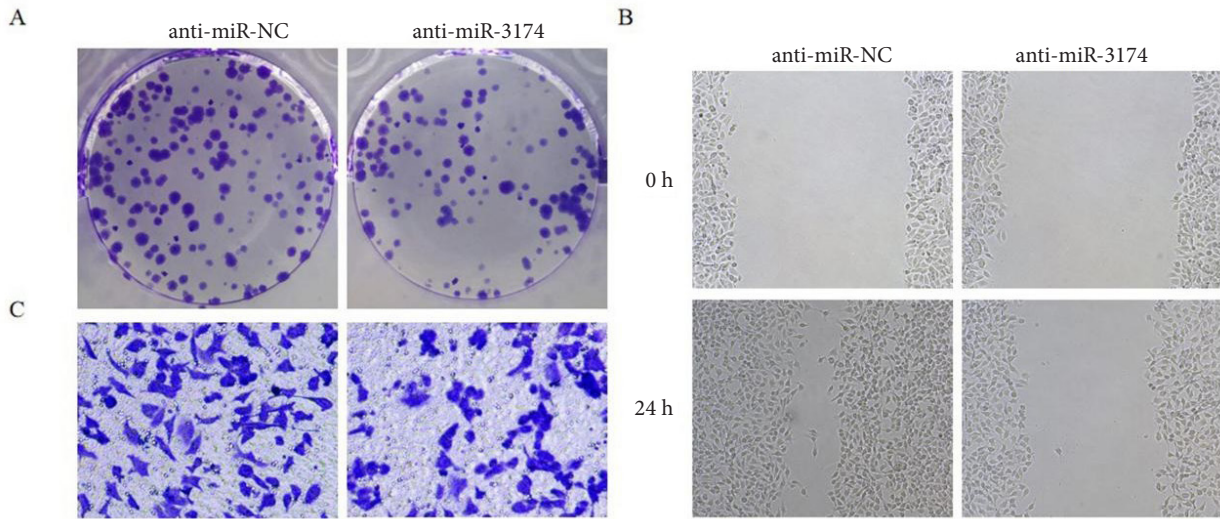


图5 干扰miR-3174表达对Huh-7细胞克隆形成、划痕愈合和侵袭细胞数的影响
Figure 5. Effects of interference with miR-3174 expression on clonal formation, scratch healing and the number of invasive cells in Huh-7 cells

注：A：细胞克隆形成；B：划痕愈合实验，×100；C：细胞侵袭实验（结晶紫染色，×200）

2.5 上调miR-3174逆转了硫利达嗪对Huh-7细胞恶性表型的作用

与硫利达嗪+miR-NC组比，硫利达嗪+miR-3174组克隆形成数和侵袭细胞数增加，miR-3174表达、划痕愈合率、N-cadherin表达升高，增殖抑制率和E-cadherin表达降低，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结果见图6、图7和表5。

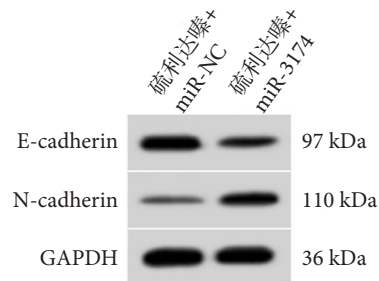


图6 迁移侵袭相关蛋白表达
Figure 6. Expression of migration-invasion related proteins

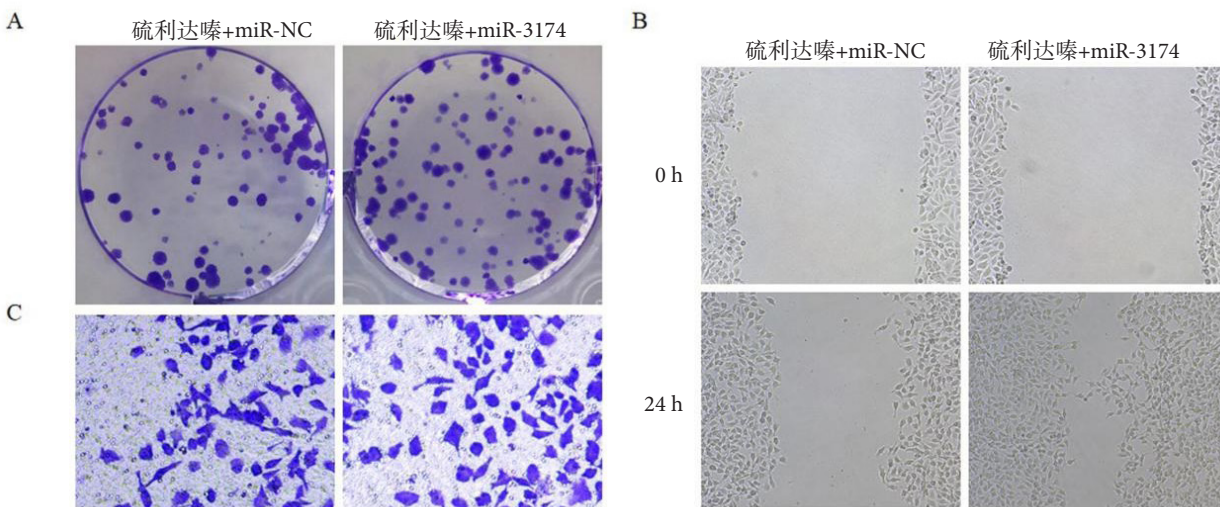


图7 上调miR-3174逆转了硫利达嗪对Huh-7细胞恶性表型的影响
Figure 7. Upregulation of miR-3174 reversed the effect of thiolidazine on the malignant phenotype of Huh-7 cells

注：A：细胞克隆形成；B：划痕愈合实验（×100）；C：细胞侵袭实验（结晶紫染色，×200）

表5 上调miR-3174逆转了硫利达嗪对Huh-7细胞恶性表型的作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)Table 5. Upregulation of miR-3174 reversed the effect of thiolidazine on the malignant phenotype of Huh-7 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

分组	miR-3174	抑制率 (%)	克隆形成数 (个)	划痕愈合率 (%)	侵袭细胞数 (个)	E-cadherin	N-cadherin
硫利达嗪+miR-NC	1.00 ± 0.00	74.38 ± 6.55	42.37 ± 4.29	25.27 ± 2.21	49.76 ± 4.65	0.69 ± 0.05	0.17 ± 0.02
硫利达嗪+miR-3174	2.86 ± 0.23	27.91 ± 2.86	83.79 ± 6.23	62.36 ± 5.03	91.17 ± 7.05	0.35 ± 0.03	0.47 ± 0.04
<i>t</i>	24.261	19.506	16.427	20.253	14.710	17.493	20.125
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

硫利达嗪已被证实通过多种途径发挥抗癌作用。研究显示硫利达嗪对乳腺癌细胞有显著的增殖抑制作用,诱导肿瘤细胞发生G0/G1期阻滞、自噬及凋亡,并抑制乳腺癌细胞裸鼠异种移植瘤生长和肺转移^[10-12]。胶质瘤中硫利达嗪可激活腺苷酸活化蛋白激酶、Wnt/β-连环蛋白信号通路进而增强p62介导的胶质瘤细胞自噬和凋亡^[13]。硫利达嗪还通过诱导含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶依赖性肺癌干细胞G0/G1周期阻滞和凋亡^[14-15]。在本研究中,硫利达嗪可降低Huh-7细胞的增殖、迁移和侵袭能力,与Lu等^[5]报道其抗肝癌作用吻合。上皮细胞-间充质转化是一个多步骤的生物学过程,在肿瘤转移初始阶段上皮细胞E-cadherin表达减少,N-cadherin表达增加,获得向周围或远处组织转移的能力^[16]。本研究发现,硫利达嗪可降低N-cadherin表达,增加E-cadherin表达,提示硫利达嗪可抑制肝癌Huh-7细胞增殖能力,并通过阻断上皮细胞-间充质转化抑制肝癌细胞迁移和侵袭。

为进一步证实硫利达嗪在肝癌中的作用机制,本研究在体外检测miR-3174表达水平。结果表明,硫利达嗪显著下调miR-3174的表达,且呈浓度依赖性。miR-3174是由约22 nt组成的单链非编码RNA,研究发现miR-3174在肝癌组织和细胞中上调,其表达水平与肿瘤大小和Edmondson分级高度相关,且上调的miR-3174在体内外促进肝癌细胞增殖并抑制细胞凋亡,是肝癌的潜在治疗靶点^[17]。此外,miR-3174通过靶向蝶呤-4α-甲醇胺脱水酶2促进结肠癌细胞增殖和周期进展^[18]。本研究证实转染anti-

miR-3174干扰miR-3174可降低N-cadherin表达,促进E-cadherin表达,抑制Huh-7细胞的恶性生物学行为。由于干扰miR-3174表达和硫利达嗪抗肿瘤作用类似,且硫利达嗪明显抑制miR-3174表达,表明硫利达嗪的抗肿瘤作用可能与下调miR-3174表达有关。恢复实验表明,上调miR-3174表达减弱了硫利达嗪对Huh-7细胞的抗增殖、抗迁移和侵袭作用。这些结果表明硫利达嗪通过下调miR-3174表达来抑制肝癌细胞Huh-7增殖、迁移和侵袭。

总之,硫利达嗪可抑制肝癌细胞Huh-7的增殖、迁移和侵袭,其机制与下调细胞内miR-3174表达有关,这初步揭示了硫利达嗪抗肝癌的分子机制,为硫利达嗪在肝癌中的应用提供了重要理论依据。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- 2 Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(12): 2140-2151. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.014.
- 3 刘金坤,郝亚娟,黄嘉维,等.硫利达嗪诱导SW480细胞凋亡的机制[J].南方医科大学学报,2015,35(4): 511-515. [Liu JK, Hao YJ, Huang JW, et al. Apoptosis of SW480 cells induced by thiolidazine[J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35(4): 511-515.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.09.
- 4 Byun HJ, Lee JH, Kim BR, et al. Anti-angiogenic effects of thioridazine involving the FAK-mTOR pathway[J].

- Microvasc Res, 2012, 84(3): 227–234. DOI: 10.1016/j.mvr.2012.09.006.
- 5 Lu M, Li J, Luo Z, et al. Roles of dopamine receptors and their antagonist thioridazine in hepatoma metastasis[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8(1): 1543–1552. DOI: 10.2147/OTT.S77373.
 - 6 Seo SU, Cho HK, Min KJ, et al. Thioridazine enhances sensitivity to carboplatin in human head and neck cancer cells through downregulation of c-FLIP and Mcl-1 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2599–e2609. DOI: 10.1038/cddis.2017.8.
 - 7 Moraes VWR, Santos VM, Suarez ER, et al. Targeting Ca and mitochondrial homeostasis by antipsychotic thioridazine in leukemia cells[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10): 1477. DOI: 10.3390/life12101477.
 - 8 Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723–1733. DOI: 10.3390/ijms21051723.
 - 9 Wang Q, Yang X, Zhou X, et al. MiR-3174 promotes proliferation and inhibits apoptosis by targeting FOXO1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4): 889–897. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.152.
 - 10 童斯浩, 汪毅, 龚理, 等. 硫利达嗪对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 的杀伤效应 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(4): 46–52. [Tong SH, Wang Y, Gong L, et al. Effect of thioridazine on MDA-MB-231 and MCF-7 cells of breast cancer[J]. *Journal of Anhui Medical University*, 2015, 50(4): 46–52.] DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2015.04.010.
 - 11 Wang Y, Xia L, Lin J, et al. Thioridazine combined with carboplatin results in synergistic inhibition of triple negative breast cancer by targeting cancer stem cells[J]. *Transl Oncol*, 2022, 26:101549. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101549.
 - 12 Yong M, Yu T, Tian S, et al. DR2 blocker thioridazine: a promising drug for ovarian cancer therapy[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8171–8177. DOI: 10.3892/ol.2017.7184.
 - 13 Song Y, Li L, Chen J, et al. Thioridazine hydrochloride: an antipsychotic agent that inhibits tumor growth and lung metastasis in triple-negative breast cancer via inducing G0/G1 arrest and apoptosis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(24): 3521–3533. DOI: 10.1080/15384101.2020.1850969.
 - 14 Chu CW, Ko HJ, Chou CH, et al. Thioridazine enhances P62-mediated autophagy and apoptosis through Wnt/ β -Catenin signaling pathway in glioma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 473–483. DOI: 10.3390/ijms20030473.
 - 15 Shen J, Ma B, Zhang X, et al. Thioridazine has potent antitumor effects on lung cancer stem-like cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1563–1568. DOI: 10.3892/ol.2017.5651.
 - 16 Giannelli G, Koudelkova P, Dituri F, et al. Role of epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 798–808. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.007.
 - 17 Wang Q, Yang X, Zhou X, et al. MiR-3174 promotes proliferation and inhibits apoptosis by targeting FOXO1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4): 889–897. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.152.
 - 18 Zhang DL, Yang N. MiR-3174 functions as an oncogene in rectal cancer by targeting PCBD2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6): 2417–2426. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17388.

收稿日期: 2023 年 10 月 20 日 修回日期: 2023 年 11 月 29 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮