

小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制研究进展

张明玥¹, 夏 玮¹, 韦珊珊¹, 耿一婷¹, 胡文蔚^{1,2*}

1. 常州市第一人民医院, 苏州大学第三附属医院肿瘤科, 江苏 常州 213003

2. 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 江苏 常州 213003

摘 要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 作为国内外常见的恶性肿瘤, 严重影响人们的生命健康, 传统的治疗手段对生存期的改善有限, 因此, 寻求新的治疗方式成为目前研究的热点之一。其中, 植物化合物小檗碱对于 CRC 的治疗作用逐渐受到关注, 它具有抑制肿瘤细胞的增殖迁移、促进肿瘤细胞的自噬凋亡、改善肠道菌群及代谢等作用。通过对小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制进行综述, 为进一步开发小檗碱的抗肿瘤作用以及形成中医药治疗 CRC 的治疗策略提供一定的理论参考。

关键词: 小檗碱; 结直肠癌; 细胞周期; 上皮-间充质转化; 细胞凋亡; 肠道菌群; 炎症反应

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)07-2491-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.034

Research progress on mechanism of action of berberine in treatment of colorectal cancer

ZHANG Mingyue¹, XIA Wei¹, WEI Shanshan¹, GENG Yiting¹, HU Wenwei^{1,2}

1. Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

2. Jiangsu Engineering Research Center for Tumor Immunotherapy, Changzhou 213003, China

Abstract: Colorectal cancer (CRC), as a common malignant tumor at home and abroad, seriously affects people's life and health. Traditional treatments have limited effects on survival. Therefore, seeking new treatment methods has become one of the hot spots in the current research. Among them, the plant compound berberine has gradually received attention for its therapeutic effect on CRC, which can inhibit the proliferation and migration of tumor cells, promote the autophagy apoptosis of tumor cells, improve intestinal flora and metabolism. This article reviews the mechanism of action of berberine in the treatment of CRC, so as to provide some theoretical reference for the further development of the anti-tumor effect of berberine and the formation of the therapeutic strategy of traditional Chinese medicine in the treatment of CRC.

Key words: berberine; colorectal cancer; cell cycle; epithelial-mesenchymal transition; apoptosis; intestinal flora; inflammatory response

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界上第 3 大常见的恶性肿瘤, 癌症相关死亡率位居世界第 2 位^[1], 手术、化疗、免疫和靶向治疗为常用的治疗手段, 但存在肿瘤复发率高、患者生存质量低、治疗不良反应大及耐药等问题。因此, 寻找新的抗肿瘤药物至关重要。近年来, 植物化合物被证实可以

延缓肿瘤生长, 并具有与传统治疗的化学药物类似的作用机制^[2], 逐渐成为抗肿瘤治疗的手段之一。

小檗碱 (berberine, $C_{20}H_{18}NO_4^+$) 是一种从小檗科、毛茛科、芸香科等天然植物中提取的季胺型异喹啉类生物碱, 含小檗碱类植物黄连的医学价值最早被记录在公元 200 年的《神农本草经》, 用于糖尿

收稿日期: 2023-08-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82002479); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20200179); 常州市科技局基础研究项目 (CJ20200116); 常州市卫计委青年人才开发计划 (CZQM2020006); 常州市青年科技人才支持项目 (2021) 引进国外人才专项计划 (CQ20214031); 2022 年常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养项目 (KY20221354, KY20221355); 仙连解毒优化方预防结肠癌术后复发的临床研究 (KY20231612); β -葡聚糖调控肠腺瘤样息肉瘤内微生物群的作用 (ZD202302)

作者简介: 张明玥 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤学。E-mail: zhangmingyue0817@163.com

***通信作者:** 胡文蔚 (1979—), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肿瘤学。E-mail: viphuwenwei@vip.163.com

病、胃肠炎、多囊卵巢综合征等疾病治疗^[3-4]。自 1999 年起^[5]，小檗碱对 CRC 的抗肿瘤作用逐渐被确立，并在临床治疗中卓越的成绩，在天津医科大学附属天津总医院消化内镜中心的 7 例患者中，以 300 mg 小檗碱每天 3 次的服用方式使用 6 个月后，取得了良好的肿瘤抑制效果^[6]。另外，小檗碱的制备成本低廉、获取途径方便，具有良好的安全性和耐受性，有希望成为抑制 CRC 进展的临床用药。

本文从细胞周期与增殖、上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 与迁移、自噬与凋亡、代谢与菌群、炎症与氧化等方面，总结小檗碱在 CRC 中的抗肿瘤作用机制，为小檗碱的临床用药提供参考依据。

1 小檗碱抑制 CRC 细胞周期与增殖

WNT 通路是调控细胞周期的主要通路之一，对于 CRC 的发生和发展有重要意义，WNT 受体和配体结合、 β -catenin 表达水平和 β -catenin/T 细胞因子 (T cell factor, TCF) 转录复合物的形成是级联反应的关键节点，小檗碱可通过多种途径抑制 WNT 通路活性。在 HCT116、RKO、DLD1 和 Caco2 细胞系中，小檗碱通过调控葡萄糖代谢的形式，抑制固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白 (SREBP cleavage-activating protein, SCAP)/胆固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein-1) 诱导的游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 生成，并减少表面标记为 CD9、CD63 和肿瘤易感基因 101 (tumor susceptibility gene 101, TSG101) 的胞外小泡的产生和分泌，从而抑制 WNT 通路^[7-8]。针对 WNT 通路下游 β -catenin 相关的转录激活途径，在 HT29 细胞系中，30 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱通过下调基因间长链非编码 RNA (large intergenic noncoding RNA, lincRNA) 表达以减少 β -catenin 表达^[9]，并在一项处理浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 的研究中发现，小檗碱还通过抑制 β -catenin 的核易位过程^[10]，以减少细胞核内 β -catenin 表达；而在 KM12C 细胞核内，12.5~25 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱与视黄醇 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α) 特异性结合，不仅提高了 RXR α 的下游靶基因叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3A) 和环氧化酶-2 (cyclooxygenase 2, COX2) 等因子的转录活性，而且增强了 RXR α 与 β -catenin 的结合；在此过程中，小檗碱还通过激活的 RXR α 途径和促进 E3 泛素连接酶 (Cbl proto-oncogene, c-Cbl) 的核易位方式增强 c-Cbl 的表达，导致 β -

catenin 与 c-Cbl 的相互作用增强以促进 β -catenin 的降解^[11]；最终抑制了 β -catenin/TCF 转录复合物的形成，导致下游细胞周期相关基因转录失活^[11]，诱导细胞周期阻滞。

其中，细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 是细胞周期 G₁ 过渡至 S 期的关键事件。小檗碱对 Cyclin D1 的调控，不仅通过抑制 WNT/ β -catenin 的信号通路，还通过影响其他通路作用以抑制 Cyclin D1 表达。研究发现，在 HCT116 和 SW480 细胞系中，25~100 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可以抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/磷酸激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路以抑制 Cyclin D1 表达，具体表现为小檗碱通过直接与胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3 (insulin like growth factor II mRNA binding protein 3, IGF2BP3) 的 Glu93、Trp94 和 Glu476 相互作用的方式，和增强三联基元 21 (tripartite motif containing 21, TRIM21) 与 IGF2BP3 结合的方式以促进 IGF2BP3 降解，从而干预 PI3K/AKT 通路^[12]；在 SW480 细胞中，1~9 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可以抑制 NOTCH 通路上调蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTEN) 蛋白，进而抑制 PI3K/AKT 通路^[13]。另外，在 HT29 和 HCT116 细胞系中，2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱与 M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase M2, PKM2) 的 I119 和 F244 结合并促进 PKM2 泛素化，导致信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的 Y705 位点磷酸化减少，进而抑制 Cyclin D1 表达^[14]。近期也有研究指出，在 HT29 和 SW480 细胞系中，小檗碱通过下调音猬因子 (sonic hedgehog, SHH)、补缀同源物 1 (patched homolog 1, PTCH1)，上调融合同源物抑制因子 (suppressor of fused homolog, SUFU) 的表达以抑制旁分泌 Hedgehog 通路，进而影响 Cyclin D1 表达^[15-17]。

小檗碱除了影响信号通路传导以抑制细胞增殖外，有研究在 10~40 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱处理的 HCT116 和 HT29 细胞系中发现，小檗碱不仅通过抑制 β -catenin/TCF 下游的肥胖基因相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 启动子的转录激活，而且下调甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like 3, METTL3) 和上调 Wilms 肿瘤蛋白 1 相关蛋白 (Wilms'tumor 1 associating protein, WTAP) 等因子以影响 FTO m6A 甲基化，进而抑制细胞干性以影

响细胞增殖^[18]。在 SW620 和 HCT116、CT26 细胞系中分别发现, 100 $\mu\text{mol/L}$ 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱通过末端堆叠、凹槽或环结合模式、 π - π 叠加的方式, 分别与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 和 C-髓细胞增生原癌基因 (C-myelocytomatosis viral oncogene homolog, C-MYC) 的启动子 G-四联体结合, 以降低其 mRNA 及蛋白表达^[19-20]。而且在 HCT116 细胞系中, 10.54 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱下调端粒酶逆转录酶 (telomerase

reverse tranase, *TERT*) mRNA 和端粒酶基因 (telomerase RNA component, *TERC*) 以缩短端粒长度^[21], 减少细胞 DNA 复制及寿命 (图 1)。

因此, 小檗碱对 CRC 细胞的增殖作用影响涉及多方面, 主要抑制 WNT/ β -catenin、PI3K/AKT、PKM2/STAT3、Hedgehog 等通路以影响细胞周期相关转录因子表达, 进而促进细胞周期阻滞, 还可以通过抑制细胞干性、直接结合 KRAS 和 C-MYC 等原癌基因和影响端粒长度, 抑制细胞增殖。

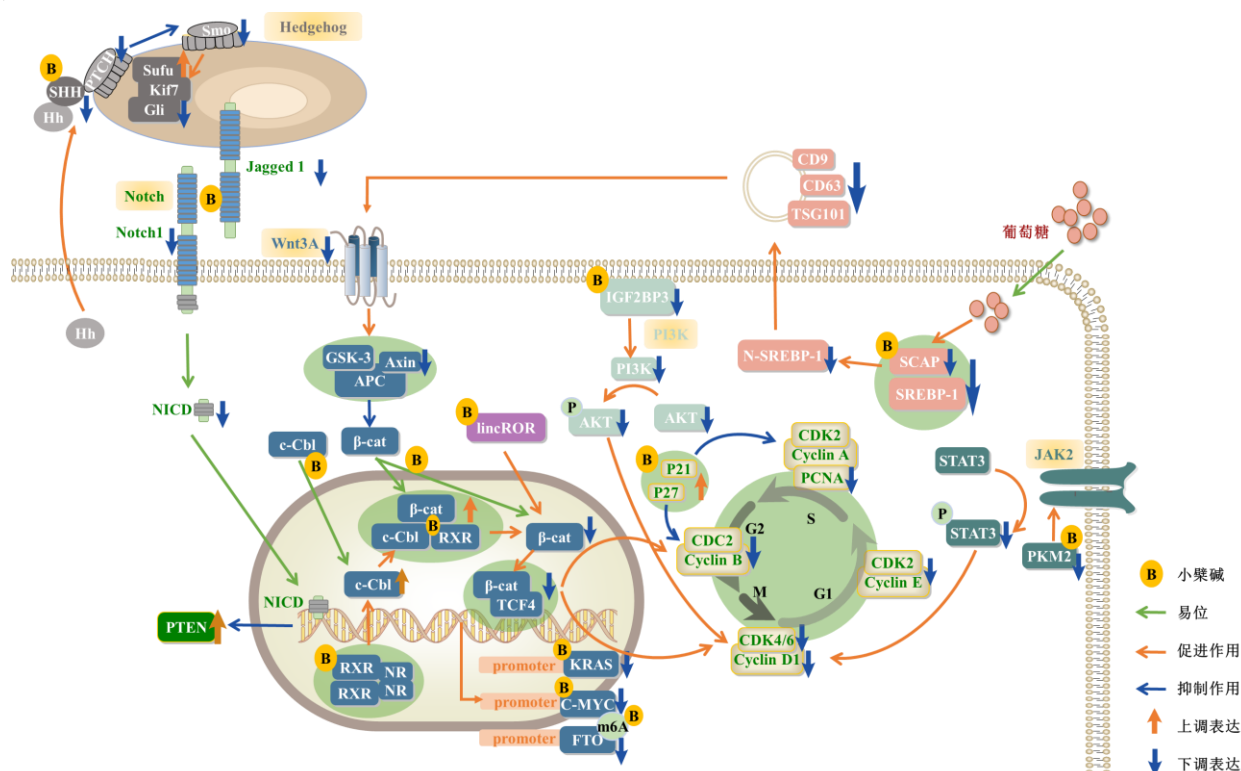


图 1 小檗碱抑制结直肠癌细胞的细胞周期和增殖

Fig. 1 Berberine inhibits cell cycle and proliferation of colorectal cancer cells

2 小檗碱抑制 CRC 细胞 EMT 与迁移

EMT 是指上皮细胞逐渐失去上皮表型, 获得间质性细胞的特征, 与细胞侵袭、迁移有关, 是肿瘤进展和转移的关键机制。小檗碱可以上调 E-钙黏附蛋白 (epithelial cadherin, E-cadherin), 下调波形蛋白 (vimentin) 以及 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 以抑制细胞 EMT 进程, 抑制基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinases-13, MMP13)、表皮调节素 (epiregulin, EREG) 和黏蛋白 16 (mucin 6, MUC6) 以抑制 CRC 细胞迁移。

转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) /果蝇母本抗生存因子蛋白 (small mother

against decapentaplegic, Smad) 是影响肿瘤细胞 EMT 过程的关键通路, 在肿瘤早期呈现抑癌作用, 在晚期反而会促进肿瘤发展。在肿瘤相关成纤维细胞 CCD-18Co 培养基诱导的结肠上皮细胞 HCoEpiCs 中, 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱下调 TGF- β 受体 I (TGF- β receptor I, *T β RI*)、*T β RII* mRNA 表达, 抑制 Smad2、Smad3、Smad4 表达水平及其磷酸化^[22]; 而另有研究显示, 在 SW480 细胞培养基诱导的结肠上皮细胞 HCoEpiCs 中, 同样剂量的小檗碱上调了 p-Smad3 及 Smad4 的表达, 因此推测小檗碱介导的抗 EMT 作用与 Smad3、Smad4 无关^[23]; 实验结果的差异考虑与细胞培养基有关, 也表明小檗碱对 TGF- β 通路的影响还需进一步研究, 但目前结果均显示, 小檗碱

可以调控 TGF- β 通路以抑制 EMT。

小檗碱对肿瘤细胞迁移的影响还与其他蛋白调控有关,在 HT29、HCT116 和 HCT8 细胞系中,12.5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱通过上调早幼粒细胞白血病锌指蛋白 (promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF) 表达,增加 SCAP 泛素化,从而抑制 SCAP/SREBP-1/脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN),进而抑制细胞迁移^[24],可能与细胞膜骨架重塑有关。另外,在 10 ng/ml TGF- β 1 处理的鼠源性 CRC 细胞中,105 μg 小檗碱可通过增加 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1)、DNMT3A、DNMT3B 和小分子核糖核酸 152 (micro RNA 152, miR-152)、

miR-429、miR-29a 的表达,从而下调 α -SMA 水平^[25]。在 HCA27 细胞中,30~100 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可剂量依赖性下调 EMT 相关的钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (Ca/calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII) 和细胞运动有关的四分子交联体 13 (transient overexpression lysate of tetraspanin 13, TSPAN13)^[26]。而在 100~200 mg/kg 小檗碱处理 4 周的荷瘤小鼠 CRC 转移灶中发现,小檗碱可以与 Hairy 相关分解基因 (Hairy/enhancer of split related with yrpw motif 2, HEY2) 的 HIS-99 基团形成氢键结合以下调 HEY2 表达,并上调 E-cadherin^[27] (图 2)。

因此,小檗碱对于细胞分化、迁移功能的影响,

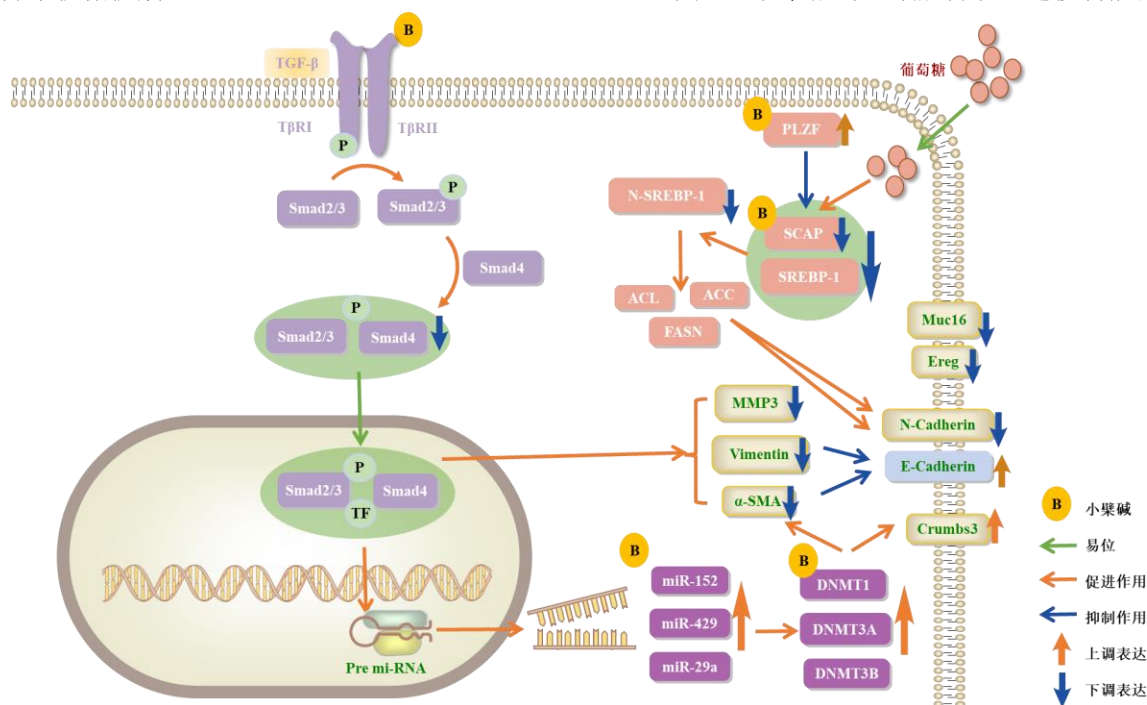


图 2 小檗碱抑制结直肠癌细胞的 EMT 过程和迁移

Fig. 2 Berberine inhibits EMT process and migration of colorectal cancer cells

主要涉及 TGF- β 和脂质代谢、DNA 复制等功能,还与转移灶中的 HEY2 表达有关,具体调控机制有待深入探讨。

3 小檗碱促进 CRC 细胞的凋亡与自噬

细胞自噬和凋亡之间存在错综复杂的关系,是细胞程序性死亡的重要方式。小檗碱可明显促进多种 CRC 细胞系的凋亡及自噬增加,多体现在下调抗凋亡蛋白 B 细胞白血病/淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 等表达,上调凋亡蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax)、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [Poly (ADP-ribose) Polymerase, PARP]、活化的半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cleaved cysteinyl

aspartate specific proteinase-3, c-Caspase-3)、c-Caspase-9, 并增加 3 型天然淋巴细胞 II (group 3 innate lymphoid cell II, ILC3-II) /ILC3-I 的值,促进自噬小体生成。

Bcl-2 蛋白家族的成员是内在线粒体凋亡途径的关键调节因子,与细胞凋亡密切相关。在 HT29 和 HCT116 细胞系中,小檗碱可以通过上调细胞质中长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 2 (long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2, lncRNA CASC2),增强 lncRNA CASC2 与 RNA 结合蛋白 AU 结合因子 1 (AU rich element RNA binding factor 1, AUF1) 结合以抑制 AUF1 与 Bcl-2 mRNA 的结

合^[28]；并通过上调的 lncRNA CASC2 以促进调味增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog, EZH2) 表达，增加 EZH2 与 Bcl-2 启动子的结合^[29]，进而破坏 Bcl-2 的翻译稳定性。在患者类器官模型、CCD-18Co 诱导的结肠上皮细胞 HCoEpiCs 细胞和 CRC 患者的手术标本中分别证实，小檗碱也可能通过抑制 PKM2/STAT3、TGF- β /Smad 信号通路，下调 Bcl-2 表达^[14,23,30]。针对 Bcl-2 的下游蛋白 Caspase 家族，在 HCT116、CACO2 和 HCT115 细胞系中，小檗碱可通过抑制 miR-21^[31]、上调 miR-515-5p^[32]、miR-429 和 miR-497-5p^[33]，促进 Caspase-3 的表达。另外，有研究在 1~10 mg/kg 饲养 4 周的 HCT116 荷瘤小鼠中证实，小檗碱可以破坏线粒体释放细胞色素 C (cytochrome C)^[34]，诱导 Caspase-3、Caspase-9 上调。

热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 是存在于细胞内的重要分子伴侣蛋白，具有维持细胞内外环境稳态、调节细胞凋亡的作用。有研究在 1~9 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱处理的 SW480 细胞和 5~10 mg/kg 小檗碱处理 3 周的 HCT116 荷瘤小鼠等实验中证明，小檗碱可抑制 Hsp90、组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC)、PI3K 和雷帕霉素机械靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 蛋白，以发挥其促凋亡能力^[14,35]。另外，在 HCT116、DLD1 和 HepG2 细胞中，50~350 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可通过上调转录激活因子 6 (recombinant activating transcription factor 6, ATF6) mRNA 水平、抑制 Hsp 70 成员之一的葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 的泛素化，并且促进 GRP78 与空泡分选蛋白 34 (vacuolar protein sorting 34, Vps34) 的结合，促进细胞自噬^[36]；但是，也有研究表明，50~100 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱处理 SW480 细胞系后，细胞膜及细胞内的 GRP78 下调^[37]。因此，在不同 CRC 细胞系中，小檗碱对 GRP78 的影响暂无法统一，但均导致自噬能力增加 (图 3)。

因此，小檗碱可通过促进 lncRNA CASC2 表达和抑制 PKM2/STAT3、TGF- β /Smad、PI3K/mTOR 信号通路影响细胞凋亡和自噬，还涉及 lncRNA、microRNA 和 HSP 的调控。

4 小檗碱影响 CRC 细胞代谢与肠道菌群

肠道代谢与菌群与肠道屏障、先天免疫和肠道修复功能息息相关，与饮食、运动、吸烟、饮酒、药物等环境因素有关，小檗碱可通过改善肿瘤细胞

代谢和恢复肠道菌群以抑制 CRC 进展。

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是 HIF-1 的氧调节亚基，具有强大的促血管生成作用并促进氧气向细胞运输，是糖酵解过程的关键蛋白。已有研究证实，在 HCT116 细胞中，50 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱直接与 HIF-1 α 的 G-四联体结合^[19]，并通过抑制 mTOR 的磷酸化以抑制 HIF-1 α 蛋白的表达，进一步抑制葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 和己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) mRNA 水平，导致细胞的葡萄糖摄取率降低^[38]；而且，有实验在 6.25~25 mg/kg 小檗碱处理 3 周的 HCT116 荷瘤小鼠中证实，小檗碱通过下调 HIF-1 α 、上调鸟氨酸脱羧酶抗酶 (ornithine decarboxylase antizyme 1, OAZ1)，进而降低肿瘤组织中 D-乳酸的含量^[39]。

小檗碱还通过其他途径参与葡萄糖代谢过程。有实验结合 2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱处理的 HT29 和 HCT116 细胞系、5~10 mg/kg 小檗碱喂养 4 周的 HT29 荷瘤小鼠证实，小檗碱通过改变 PKM2 空间结构以抑制其表达，进而抑制乳酸、丙酮酸生成^[14]；在 CACO2、LOVO 等细胞系中，20~40 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱也降低了柠檬酸合酶 (citrate synthase, CS)、线粒体翻译延伸因子 Tu (mitochondrial Tu translation elongation factor, TUFM)、线粒体核糖体蛋白 L11 (mitochondrial ribosomal protein L11, MRPL11) 等蛋白的表达，调控三羧酸循环等系统^[40-41]；

脂质是构成细胞骨架的主要结构，也是功能信号传导和细胞活动的主要能量来源，脂质代谢紊乱可帮助肿瘤生长和发展。小檗碱除了通过调控 HIF-1 α 以抑制多胺类物质生成^[39]，在 HT29、HCT116 和 HCT8 细胞中，12.5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱上调 PLZF 泛素酶以促进 SCAP 的降解^[24]；并在 DLD1 和 Caco-2 细胞系中进一步验证，6.25 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可通过抑制 SCAP 从内质网向高尔基体的易位，进而影响 SREBP-1 与 SCAP 的结合，以抑制 SREBP-1 的激活和核易位^[8]；而且在 HCT116 和 RKO 细胞系中，2.5~5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5' monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的 Thr172 位点和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 的 Ser79 位点磷酸化^[7]，从而抑制下游 FASN 和 ATP-柠檬酸裂解酶 (ATP citrate

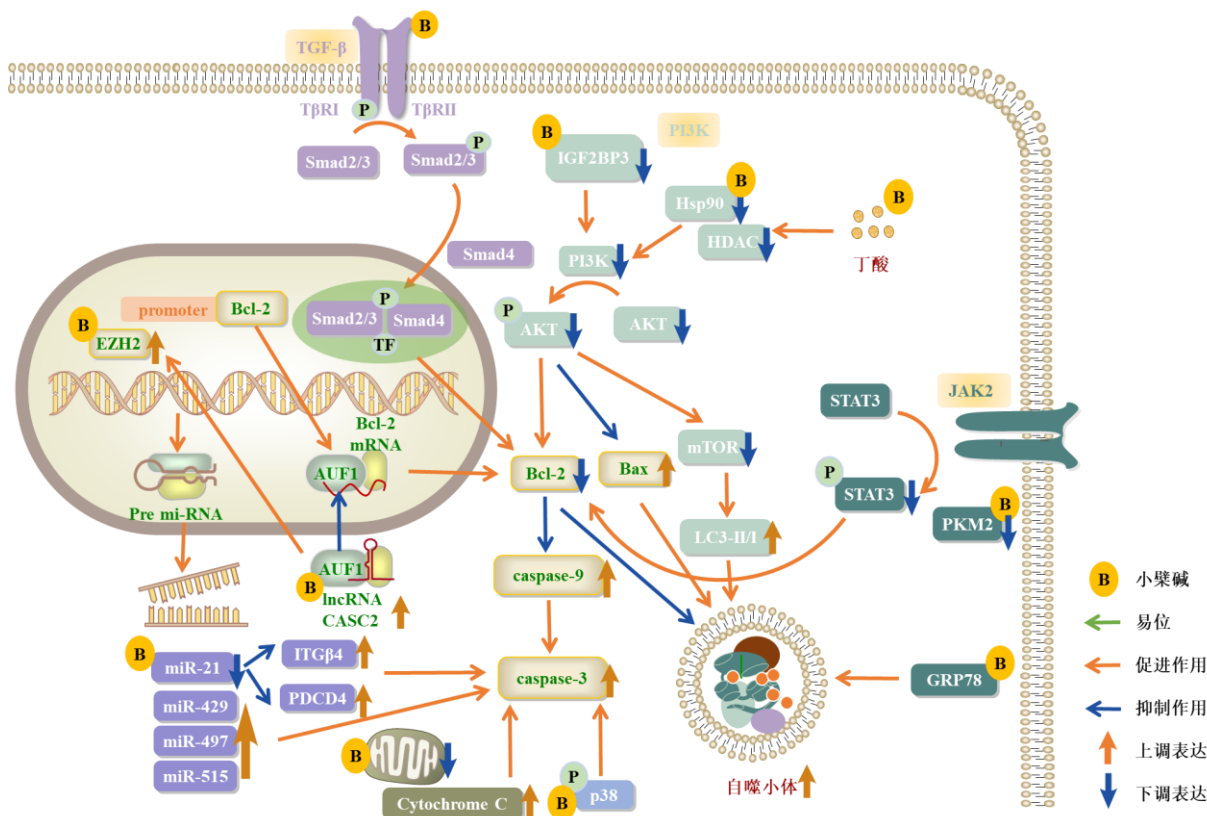


图 3 小檗碱促进结直肠癌细胞的凋亡和自噬

Fig. 3 Berberine promotes apoptosis and autophagy of colorectal cancer cells

lyase, ACL) 等脂肪生成酶的表达, 抑制 FFA 和三酰甘油 (triglyceride, TG) 的生成。

菌群影响着肠道内营养物质吸收、免疫防御功能、肠上皮化生等方面, 菌群失调通过毒性代谢物累积、诱导慢性炎症、抑制免疫等方面参与 CRC 的发展。有实验通过基于微生物功能的 PICRUST 分析 100 mg/kg 小檗碱处理 HCT116 荷瘤小鼠粪便发现, 小檗碱上调了糖代谢相关功能和短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) 相关菌群的浓度^[42-43]。表现为在门水平上, 厚壁菌门和放线菌门的丰度恢复, 以及拟杆菌门、变形菌门和疣微菌门的增生抑制, 在属水平上, 拟普雷沃氏菌属、黄曲霉属和颤杆菌属有关 SCFA 生成的菌群, 以及乳杆菌科等有益菌群的丰度恢复, 和紫单胞菌科、杜氏乳杆菌、另枝菌属等潜在致病菌的增长抑制。有研究通过基于 BugBase 的表型分析 8 mg/kg 小檗碱处理 HT29 荷瘤小鼠粪便显示, 小檗碱上调了革兰阴性菌、兼性菌、需氧菌的表达, 并下调了革兰阳性菌、厌氧菌的水平^[16,42-48] (图 4)。

因此, 小檗碱可以改善 CRC 患者的细胞代谢

和肠道菌群恢复, 表现为抑制 CRC 细胞的葡萄糖摄取、减少 FFA、TG 生成、增加 SCFA, 但对于氨基酸代谢影响研究较少。而且, 对于小檗碱对肠道菌群多样性的影响还没有统一意见, 可能原因是实验数据不足, 再或者是小檗碱在减少条件致病菌种类的同时, 促进了益生菌群的丰富, 导致的多样性变化差异, 但均显示, 小檗碱也可以通过恢复肠道菌群丰度, 增加益生菌/致病菌的比例, 促进肠道环境恢复。

5 小檗碱抑制细胞炎症与氧化

炎症反应是机体对刺激的自主防御反应并分泌炎症相关因子, 可以促进机体修复和损伤修复, 但当炎症长期存在时, 会逐渐演变成慢性炎症并促进肿瘤形成。有研究在 105~210 mg/kg 小檗碱处理 2 周的 AOS/DSS 小鼠和 100 mg/kg 小檗碱处理 14 周的 AOS/DSS 小鼠中证实, 小檗碱在影响菌群丰度的同时, 也抑制白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等转录因子表达^[40], 并在 50 mg/kg 小檗碱处理的 DSS 诱导 Apc^{Min/+}小鼠中进一步证明, 小檗碱抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N terminal kinase, JNK)、

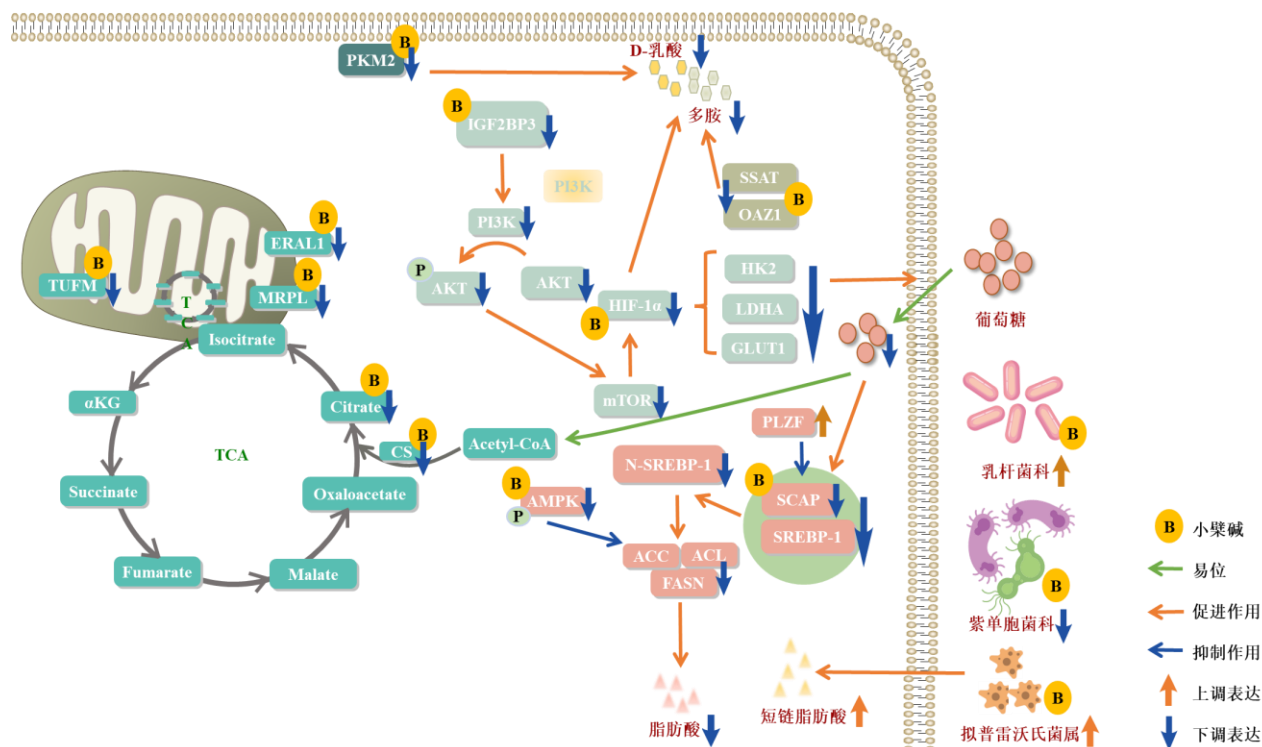


图 4 小檗碱影响结直肠癌的细胞代谢和肠道菌群

Fig. 4 Berberine affects cell metabolism and intestinal flora in colorectal cancer

STAT3、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 磷酸化, 并降低趋化因子配体 1 [chemokine (C-X-C Motif) ligand 1, Ccl1]、Ccl8 等炎症指标^[46-49]。

氧化应激是指细胞受到刺激后的氧自由基与氧化还原系统失衡, 生成大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 引起 DNA 损伤。小檗碱对于氧化应激诱导的 DNA 损伤恢复作用机制, 通过不同的小鼠模型展示。在细胞培养基中加入多环芳烃 B[a]P 后, 可见 5 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱降低 ROS、TNF- α 和解耦蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) mRNA 表达, 破坏了三者间的相互影响, 降低了肿瘤细胞团的形成^[50]。在 75 mg/kg 小檗碱处理 10 周的 1,2-二甲基肼 (1,2-dimethylhydrazine, DMH) 构建的 DNA 甲基化小鼠中, 小檗碱可下调髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、COX 等氧化物酶类表达, 并上调谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等还原酶类表达, 恢复 DMH 对结肠黏膜造成的杯状细胞丢失、层状结构紊乱等损伤^[51]。在腺病毒感染的偶氮甲烷/硫酸葡聚糖钠盐 (azoxymethane/dextran sulfate, AOM/DSS) 小鼠中, 28 mg/kg 小檗碱处理

5 周可以上调 Dicer 表达并降低 IL-6 表达, 减轻肠道损伤^[52]。

因此, 小檗碱可以降低炎症趋化相关因子、提高抗氧化自由基清除能力, 并修复 DNA 损伤, 以抑制 CRC 进展, 对于巨噬细胞等炎症细胞功能影响的研究还没有明确报道, 未来有望以此为新的研究方向, 深入认识小檗碱对于 CRC 的抗炎作用。

6 结语与展望

既往的 CRC 治疗方式往往以手术和西药治疗为主, 中医药学作为是中国古代科学的瑰宝, 至今已有数千年的历史, 但由于理论体系不同于西医学, 在临床的应用中受到限制。随着科学技术的发展, 学者们也可以从分子层面解释中医药学的治疗机制, 以期建立中西医结合防治肿瘤的治疗方式。

小檗碱治疗 CRC 的作用涉及多种机制 (表 1), 包括细胞周期、分化迁移、凋亡自噬、循环代谢、菌群调节、氧化应激等多方面, 但这些研究大多针对小檗碱对肿瘤细胞活性的影响, 而对病灶组织免疫细胞的影响作用尚且缺乏报道。目前已有研究发现, 小檗碱在肺癌中可以抑制 PD-L1 表达以活化 T 细胞^[53], 在黑色素瘤中可以调节巨噬细胞介导肿瘤细胞死亡^[54]。未来, 有望从免疫调节等方面, 进一步探索小檗碱对 CRC 患者的影响。

表 1 小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制

Table 1 Mechanism of berberine in treatment of colorectal cancer

抗肿瘤作用	研究对象	小檗碱给药剂量	作用机制	文献
细胞代谢	HCT116 和 RKO 细胞	2.5~5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-AMPK, p-ACC $\uparrow$, 脂肪酸 $\downarrow$, Syntenin, TSG10, CD9, CD63, TSG10 $\downarrow$	7
细胞代谢、周期	DLD1 和 Caco2 细胞; 雄性 BALB/c 鼠 (6~7 周龄) 注射 $5\times 10^6\text{ mL}^{-1}$ shCtrl 和 shSCAP	6.25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 18\text{ d}$	SCAP $\downarrow$, SREBP-1 $\downarrow$, FASN, ACC, ACL $\downarrow$, FFA, TG $\downarrow$, β -catenin $\downarrow$, PCNA, Cyclin E, Cyclin A $\downarrow$	8
细胞增殖	HT29 和 SW620 细胞; 雄性 BALB/c 鼠 (4 周龄) 注射 1.5×10^6 过表达 lincRNA 的 SW620 细胞	5~160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 39 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	lincROR $\downarrow$, β -catenin $\downarrow$, Axin2, Oct3/4, Survivin, CD44 $\downarrow$	9
细胞周期	HT29 细胞; 雄性 C57BL/6 鼠 (6~8 周龄) 注射 $1\times 10^7\text{ mL}^{-1}$ HT29 细胞	2~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 5~50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 3$ 周	β -catenin 核易位 $\downarrow$	10
细胞周期	KM12C 和 HCT116 细胞; BALB/c 鼠 (6~7 周龄, 16~18 g) 注射 shCtrl 和 shRXR α KM12C 细胞	12.5~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 2$ 周	RXR α + β -catenin $\uparrow$, c-Cbl+ β -catenin $\uparrow$, β -catenin+TCF4 $\downarrow$, CDC2, Cyclin D1, C-MYC $\downarrow$	11
细胞周期	HCT116 和 SW480 细胞; 雄性 BALB/c 鼠 (4 周龄) 注射 5×10^6 HCT116 细胞	25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 30~120 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	IGF2BP3, Cyclin D1, CDK4 $\downarrow$	12
细胞凋亡、自噬	SW480 细胞	1~9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Notch1, agged1, NICD, he-1 $\downarrow$, PTEN $\uparrow$, p-PI3K, p-AKT, p-mTOR $\downarrow$, LC3-II/I 的值 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, Bax, c-Caspase-3/9, c-PARP $\uparrow$	13
细胞周期、代谢、自噬	HT29 和 HCT116 细胞; 雄性 Nu/Nu 鼠 (5~6 周龄) 注射 $4\times 10^6\text{ mL}^{-1}$ HT29 细胞; MSS 患者来源的异种移植模型	2.5~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 5~10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周; 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	PKM2, p-STAT3 $\downarrow$, Bcl-2, Cyclin D1 $\downarrow$, 乳酸, 丙酮酸 $\downarrow$	14
细胞增殖	HT29 和 SW480 细胞; BALB/c 鼠 (6~8 周龄, 18~22 g) 注射 HT29 细胞	1~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	SHH $\downarrow$	15
细胞增殖、肠道菌群	HT29 细胞; 雄性 C57BL/6 鼠 (16~20 g) 注射 $12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ AOM 2.5% DSS	7.5~30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 20~80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 11$ 周	SHH, Pchl1, SMO, Gli1 $\downarrow$, SUFU $\uparrow$, Cyclin D1 $\downarrow$, 变形菌门, 异杆菌, 肠鼠杆菌 $\downarrow$, 杜氏乳杆菌, 嗜黏蛋白阿克曼菌, 拟普, 雷沃氏菌属 $\uparrow$	16
细胞周期	HCT116 和 SW480 细胞; 雄性 BALB/c 鼠 (5 周龄) 注射 $1\times 10^7\text{ mL}^{-1}$ HCT116 细胞	2.5~120 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 20~80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	SHH, Pchl1, SMO, Gli1 $\downarrow$, SUFU $\uparrow$	17
细胞周期、迁移	HCT116 和 HT29 细胞; 雄性 BALB/c 鼠 (4 周龄) 注射 5×10^5 HCT116 细胞	10~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 5~20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	β -catenin $\downarrow$, FTO m6A $\downarrow$ (METTL3, ALKBH5 $\downarrow$, WTAP, YTHDF1 $\uparrow$, Cyclin D1, Axin2 $\downarrow$, p27, p21 $\uparrow$	18
细胞代谢	HCT116 和 CT26 细胞; 雄性 BALB/c 鼠 (6 周龄, 17~19 g) 注射 $3\times 10^6/100\text{ }\mu\text{L}$ CT26 细胞	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 2$ 周	c-MYC, HIF-1 α , ATP, ADP, PEP $\downarrow$, 喹啉酸, 吡啶酸, 异柠檬酸 $\uparrow$	19
细胞增殖	SW620 细胞	3~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	KRAS $\downarrow$	20
细胞增殖	HCT116 细胞	10.54 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TERT, TERC $\downarrow$	21
细胞凋亡	SW480 和 HCoEpiC 细胞	25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	T β RII, Smad2/4, p-Smad3 $\uparrow$	22
细胞凋亡、迁移	CCD-18Co 和 HCoEpiC 细胞	25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	T β RI/II, Smad2/3/4, p-Smad2/3 $\downarrow$, Bax $\uparrow$, Bcl-2, MMP3 $\downarrow$	23
细胞代谢	HT29, HCT116 和 HCT8 细胞	12.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PLZF $\uparrow$, SREBP-1 $\downarrow$, FASN $\downarrow$, E-cadherin $\uparrow$, N-cadherin $\downarrow$	24
细胞迁移	10 ng/ml TGF- β 1 处理的鼠源性 CRC 细胞	105 μg	miR-152/429/29a $\uparrow$, DNMT1/3A/3B $\uparrow$, Crumbs3 $\uparrow$, α -SMA $\downarrow$	25
细胞迁移	HCA7 细胞	30~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ANAPC2, CCNA2, BMP7, PTP4A1, aMKII, ITGA5 $\downarrow$	26
细胞迁移	SW620, HCT116 和 LOVO 细胞; BALB/c 鼠 (6~8 周龄, 18~22 g) 注射 $3\times 10^6\text{ mL}^{-1}$ CT26 细胞	50~150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 100~200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	HEY2 $\downarrow$	27
细胞凋亡	HT29 和 HCT116 细胞	40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	lncRNA CASC2 $\uparrow$, AUFI+Bcl-2 $\downarrow$, Bcl-2 $\downarrow$	28
细胞凋亡	HT29 和 HCT116 细胞	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	lncRNA CASC2 $\uparrow$, EZH2 $\uparrow$, Bcl-2, c-Caspase-3/9 $\uparrow$	29
细胞自噬	HCT115 细胞+50~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BBR; 裸鼠 (5 周龄, 30 g) 注射 $1\times 10^3\text{ mL}^{-1}$ HCT15 细胞	50~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 10~20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 20\text{ d}$	p-p38 $\uparrow$, Caspase-3, Bax $\uparrow$, Bcl-2, Survivin $\downarrow$	30
细胞凋亡	HCT116 细胞	1~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	miR-21 $\downarrow$, ITG β 4, PDCD4 $\uparrow$, c-Caspase-3 $\uparrow$	31
细胞周期、凋亡	CACO2 细胞	10~80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	miRNA-515-5p $\uparrow$, Cyclin D1 $\downarrow$, c-Caspase-3 $\uparrow$	32
细胞增殖	广州中医药大学第一附属医院肛肠外科结直肠癌手术切除的病标本细胞	4~16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Hsa-miR-429/497-5p $\uparrow$	33
细胞凋亡	雄性 BALB/c 鼠 (10 周龄) 注射 100 μL HCT116 细胞	1~10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 4$ 周	Cytochrome C $\uparrow$, Caspase-9/3 $\uparrow$	34
细胞自噬	BALB/c 鼠注射 $1\times 10^6\text{ mL}^{-1}$ HCT116 细胞	5~10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 3$ 周	MPO, COX, P38-MAPK $\downarrow$, GSH, SOD $\uparrow$	35
细胞自噬	HCT116, DLD1 和 HepG2 细胞	50~350 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ATF6 mRNA $\uparrow$, GRP78 $\uparrow$, GRP78+VPS34 $\uparrow$; LC3, Beclin1 $\uparrow$, p62 $\downarrow$	36
细胞凋亡	SW480 和 HT29 细胞	50~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GRP78 $\downarrow$, Bax $\uparrow$, Bcl-2, c-Myc, Vimentin $\downarrow$, cytokeratin $\uparrow$	37
细胞代谢	HCT116 和 KM12C 细胞	6.25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-mTOR $\downarrow$, HIF-1 α $\downarrow$, GLUT1, LDHA, HK2 $\downarrow$, 葡萄糖 $\downarrow$	38
细胞代谢	SPF 裸鼠注射 HCT116 细胞	6.25~25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 3$ 周	ODC, C-MYC, HIF-1 α $\downarrow$, OAZ1, SSAT $\uparrow$, 腐胺, 亚精胺, 精胺 $\downarrow$, ZO1, Occludin $\uparrow$	39

表 1 (续)

抗肿瘤作用	研究对象	小檗碱给药剂量	作用机制	文献
细胞代谢	CACO2 和 LOVO 细胞	10~80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	CS, TUFM, PTC3D3, MRPL 48↓	40
细胞代谢	HCT116, DLD1, SW480, HT29, HCT8, LOVO 和 CACO2 细胞	20~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ERAL1, MRPL11/15/30/37/40/52↓	41
肠道菌群	HT29 细胞; BALB/c 鼠 (4~5 周龄) 注射 $2\times 10^6\sim 5\times 10^6\text{ mL}^{-1}$ HT29 细胞	120~420 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 78 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 3$ 周	拟普雷沃氏菌属, 黄曲霉属, 颤杆菌属, 乳杆菌科↑, 另枝菌属, 紫单胞菌科, 理研菌科↓, SCFA↑, HDAC1↓	42
肠道菌群	HCT116 细胞; 雌性 C57BL/6 鼠 (18~20 g) 注射 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ AOM 3% DSS	10~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BBR; 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 10$ 周	放线菌门, 疣微菌门, 巴恩斯氏菌, 紫单胞菌科↓, 拟普雷沃氏菌属, 黄曲霉属, 颤杆菌属, 副拟杆菌↑	43
肠道菌群	雄性 C57BL/6 鼠 (6 周龄, 18~20 g) 注射 10 600 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 5$ 周 $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ AOM 1% DSS		毛螺旋菌, G^+ 厌氧菌, 厚壁菌门↓, 阿克曼氏菌, G^- 厌氧菌, 拟杆菌门↑	44
细胞代谢、周期	雄性 C57BL/6J-Apcmin/+ 鼠 (6 周龄) 给予高脂饮食	500 $\times 10^{-6}\times 12$ 周	疣微菌门, 嗜黏蛋白阿克曼菌, 拟杆菌属 ↓, 毛螺旋菌属↑, β -catenin, Cyclin D1↓	45
肠道菌群、炎症反应	雄性 C57BL/6 鼠 (7 周龄, 18~22 g) 注射 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 30$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ AOM 2.5% DSS	7.5~15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 30$ d	厚壁菌门, 放线菌门↑, 变形菌门, 疣微菌门↓, 乳杆菌, 颤杆菌属↑, 拟杆菌属, 杜氏乳杆菌, 另枝菌属↓, IL-6, IL-1 β , COX-2, TNF- α ↓, p-JUN, p-STAT3↓	46
细胞代谢、炎症反应	雄性 C57BL/6J 鼠 (6~7 周龄) 注射 AOM/DSS	50~100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 12$ 周	普雷沃氏菌科, B-变形菌纲↑, 丁酸, 乙酸, 丙酸↑, TLR4, p-NF- κ B, IL-6, p-STAT3↓	47
肠道菌群、炎症反应	雌性 C57BL/6 鼠 (18~20 g) 注射 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ AOM 2% DSS	100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 14$ 周	梭杆菌门↑, 大肠杆菌, 脱铁杆菌门, 柔膜菌门↓, 罗氏菌属↑, 肠鼠杆菌, 血尿杆菌, 罗姆布茨菌↓, Ccl1, Ccl8, Cxcl9, IL-1b, TNF, EphA2↓, MMP13, Ereg, Muc16, β -catenin, PCNA↓	48
氧化应激	HCT116 细胞; C57BL/6J Apc ^{Min/+} (8 周龄) 注射 2% DSS	25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 2$ 周	IL-6, TNF- α ↓, p-EGFR, p-ERK↓	49
氧化应激	4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ B[a]P Bhas 42 细胞	5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-JNK, p-STAT3↓, ROS, TNF- α , UCP2 mRNA↓, β -catenin↓, C-Myc, Cyclin D1↓, ZO-1, Occludin↓	50
氧化应激	雄性 Swiss albino 鼠 (100~140 g) 给予 DMH $\times 8$ 周	20 mg 75 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 10$ 周	MPO, COX, P38-MAPK↓, GSH, SOD↑	51
氧化应激	FHC, CCD-18Co 和 THP-1 细胞; 雄性 C57BL/6 鼠 (6 周龄) 注射 12.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ AOM 3% DSS 和 10^8 慢病毒/ 10^9 腺病毒	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 28 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\times 5$ 周	Dicer↑, IL-6↓	52

“↑”上调, “↓”下调。

“↑”up-regulation, “↓”down-regulation.

为了进一步提高小檗碱的抗肿瘤作用, 学者们展开了对小檗碱的结构活性修饰研究, 研究位点主要集中于 C-8、C-9 和 C-13 位置, 并提出联合多位点修饰、修饰基团改进等方面拓宽发展空间, 现已成功构建 13-[CH₂CO-Cys (Bzl)-OBzl]-小檗碱^[55]、1,13-环化小檗碱^[56]、季小檗碱-12-*N,N*-二甲胺氯^[57]、9,13-二取代小檗碱^[58]、3,9-二甲氧基-5,6-二氢异喹啉并[3,2-*a*]异喹啉-7-氯化铵^[59], 并在体内体外实验中得到验证, 但这些结构修饰实验是否可以在临床治疗中获得类似效果, 还需探讨。

现已提出小檗碱联合伊立替康、5-氟尿嘧啶等化疗治疗策略, 可以有效减轻腹泻、便血等化疗副反应, 并有可能改善化疗耐药性^[12, 58, 60]。而小檗碱联合吴茱萸碱、低聚原花青素、穿心莲等其他植物化合物使用时, 也可以产生明显的协同作用^[7, 61-64]。而近年来新起的靶向和免疫治疗受到了药物副反应和作用靶点的局限性, 那么小檗碱是否可以联合靶向及免疫治疗, 改善患者治疗环境, 也是值得探讨的地方。

但是, 小檗碱的水溶性差、生物利用度较低 (在

小肠内的吸收度 0.5%, 体循环内下降至 0.35%)^[65], 影响肠道吸收效果, 目前已提出联合纳米技术 (聚合物基、磁性介孔二氧化硅基、石墨烯基等纳米颗粒载体) 克服该缺点^[66], 改善小檗碱药物动力学, 但在 CRC 的应用研究较少, 作用效能及安全性均需更多比对。而且, 目前的大部分实验仅停留在体外细胞株和小鼠模型阶段, 是否可以在广大患者身上取得普遍性疗效还尚未可知, 因此, 小檗碱的抗肿瘤作用迫切需要临床实际数据以进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Baidoun F, Elshiw Y, Elkeraie Y, *et al*. Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [2] Luo H, Vong C T, Chen H B, *et al*. Naturally occurring anti-cancer compounds: Shining from Chinese herbal medicine [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 48.
- [3] McCubrey J A, Lertpiriyapong K, Steelman L S, *et al*. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs [J]. *Aging*, 2017, 9(6): 1477-1536.

- [4] Hou Q, He W J, Wu Y S, *et al.* Berberine: A traditional natural product with novel biological activities [J]. *Altern Ther Health Med*, 2020, 26(S2): 20-27.
- [5] Lin J G, Chung J G, Wu L T, *et al.* Effects of berberine on arylamine *N*-acetyltransferase activity in human colon tumor cells [J]. *Am J Chin Med*, 1999, 27(2): 265-275.
- [6] Zhang J F, Cao H L, Zhang B, *et al.* Berberine potently attenuates intestinal polyps growth in ApcMin mice and familial adenomatous polyposis patients through inhibition of Wnt signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(11): 1484-1493.
- [7] Gu S G, Song X H, Xie R F, *et al.* Berberine inhibits cancer cells growth by suppressing fatty acid synthesis and biogenesis of extracellular vesicles [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118122.
- [8] Liu Y X, Hua W W, Li Y, *et al.* Berberine suppresses colon cancer cell proliferation by inhibiting the SCAP/SREBP-1 signaling pathway-mediated lipogenesis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 174: 113776.
- [9] Li S Y, Shi C J, Fu W M, *et al.* Berberine inhibits tumour growth *in vivo* and *in vitro* through suppressing the lincROR-Wnt/ β -catenin regulatory axis in colorectal cancer [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(1): 129-138.
- [10] Skonieczna M, Adamiec-Organisciok M, Hudy D, *et al.* Hepatocellular cancer cell lines, Hep-3B and Hep-G2 display the pleiotropic response to resveratrol and berberine [J]. *Adv Med Sci*, 2022, 67(2): 379-385.
- [11] Ruan H, Zhan Y Y, Hou J, *et al.* Berberine binds RXR α to suppress β -catenin signaling in colon cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(50): 6906-6918.
- [12] 张雅儒. 小檗碱靶向 IGF2BP3 抗结直肠癌活性及其机制研究 [D] 成都: 西南大学, 2021.
- [13] 张创. 小檗碱抗肿瘤活性筛选及作用机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [14] Yan S H, Hu L M, Hao X H, *et al.* Chemoproteomics reveals berberine directly binds to PKM2 to inhibit the progression of colorectal cancer [J]. *iScience*, 2022, 25(8): 104773.
- [15] Shen Z Q, Wang J, Tan W F, *et al.* Berberine inhibits colorectal tumor growth by suppressing SHH secretion [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(7): 1190-1194.
- [16] Sun Q, Yang H, Liu M L, *et al.* Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154227.
- [17] Sun Q, Tao Q, Ming T Q, *et al.* Berberine is a suppressor of Hedgehog signaling cascade in colorectal cancer [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154792.
- [18] Zhao Z Y, Zeng J H, Guo Q, *et al.* Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m⁶A methylation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 775418.
- [19] Wen L N, Han Z Q, Li J H, *et al.* *c-MYC* and *HIF1 α* promoter G-quadruplexes dependent metabolic regulation mechanism of berberine in colon cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3): 1152-1168.
- [20] Wen L N, Xie M X. Spectroscopic investigation of the interaction between G-quadruplex of KRAS promoter sequence and three isoquinoline alkaloids [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2017, 171: 287-296.
- [21] Samad M A, Saiman M Z, Abdul Majid N, *et al.* Berberine inhibits telomerase activity and induces cell cycle arrest and telomere erosion in colorectal cancer cell line, HCT 116 [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 376.
- [22] Huang C, Tao L, Wang X L, *et al.* Berberine reversed the epithelial-mesenchymal transition of normal colonic epithelial cells induced by SW480 cells through regulating the important components in the TGF- β pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11679-11691.
- [23] Huang C, Wang X L, Qi F F, *et al.* Berberine inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes apoptosis of tumour-associated fibroblast-induced colonic epithelial cells through regulation of TGF- β signalling [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(1): 53-66.
- [24] Liu Y X, Fang X J, Li Y, *et al.* Berberine suppresses the migration and invasion of colon cancer cells by inhibition of lipogenesis through modulation of promyelocytic leukemia zinc finger-mediated sterol-regulatory element binding proteins cleavage-activating protein ubiquitination [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(9): 1353-1363.
- [25] Huang C, Liu H, Gong X L, *et al.* Effect of evodiamine and berberine on the interaction between DNMTs and target microRNAs during malignant transformation of the colon by TGF- β 1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1637-1645.
- [26] Palmieri A, Scapoli L, Iapichino A, *et al.* Berberine and *Tinospora cordifolia* exert a potential anticancer effect on colon cancer cells by acting on specific pathways [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419855567.
- [27] Ni L L, Sun P, Ai M, *et al.* Berberine inhibited the formation of metastasis by intervening the secondary homing of colorectal cancer cells in the blood circulation to the lung and liver through HEY2 [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154303.
- [28] Dai W, Mu L Y, Cui Y L, *et al.* Berberine promotes apoptosis of colorectal cancer via regulation of the long non-coding RNA (lncRNA) cancer susceptibility candidate

- 2 (CASC2)/AU-binding factor 1 (AUF1)/B-cell CLL/lymphoma 2 (bcl-2) axis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 730-738.
- [29] Dai W, Mu L Y, Cui Y L, *et al.* Long non-coding RNA CASC2 enhances berberine-induced cytotoxicity in colorectal cancer cells by silencing BCL2 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 995-1006.
- [30] 周军挺, 王丽, 吴婷, 等. 小檗碱抗人结直肠癌的作用及其机制 [J]. *中草药*, 2017, 48(3): 519-525.
- [31] Lü Y F, Han B B, Yu H L, *et al.* Berberine regulates the microRNA-21-ITGB4-PDCD4 axis and inhibits colon cancer viability [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5971-5976.
- [32] 张荣枝, 廖超, 李毅忠. 小檗碱单体靶向微小 RNA-515-5p 基因对结直肠癌细胞增殖和凋亡作用的研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(11): 825-831.
- [33] 刘红. MicroRNA 在人结直肠癌不同部位的表达差异分析及中药单体干预 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [34] 李艳, 伊航, 蔡轶伦, 等. 小檗碱抑制 HCT116 细胞在小鼠体内增殖的分子机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 13-18.
- [35] 陈姿含, 闫秋莹, 顾俊菲, 等. 小檗碱通过激活自噬诱导 Caspase 依赖性凋亡发挥抗结直肠癌作用 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(1): 21-31.
- [36] La X Q, Zhang L C, Li Z Y, *et al.* Berberine-induced autophagic cell death by elevating GRP78 levels in cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20909-20924.
- [37] Gong C X, Hu X, Xu Y L, *et al.* Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78 [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(2): 141-149.
- [38] Mao L Y, Chen Q Y, Gong K, *et al.* Berberine decelerates glucose metabolism via suppression of mTOR-dependent HIF-1 α protein synthesis in colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2436-2442.
- [39] Wu Y Y, Li T M, Zang L Q, *et al.* Effects of berberine on tumor growth and intestinal permeability in HCT116 tumor-bearing mice using polyamines as targets [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 107: 1447-1453.
- [40] Tong M F, Liu H M, Hao J Y, *et al.* Comparative pharmacoproteomics reveals potential targets for berberine, a promising therapy for colorectal cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020: S0006-S291X(20)30320-X.
- [41] Li P, Hao Z, Liu H, *et al.* Quantitative proteomics analysis of berberine-treated colon cancer cells reveals potential therapy targets [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(3): 79-86.
- [42] Huang C, Sun Y, Liao S R, *et al.* Suppression of berberine and probiotics (*in vitro* and *in vivo*) on the growth of colon cancer with modulation of gut microbiota and butyrate production [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 869931.
- [43] Chen H, Zhang F, Zhang J, *et al.* A holistic view of berberine inhibiting intestinal carcinogenesis in conventional mice based on microbiome-metabolomics analysis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 588079.
- [44] 冯晨霖. 肠癌小鼠模型的建立及其在药物研究中的应用 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- [45] Wang H, Guan L N, Li J, *et al.* The effects of berberine on the gut microbiota in *apc^{min/+}* mice fed with a high fat diet [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2298.
- [46] Deng J Q, Zhao L L, Yuan X Y, *et al.* Pre-administration of berberine exerts chemopreventive effects in AOM/DSS-induced colitis-associated carcinogenesis mice via modulating inflammation and intestinal microbiota [J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 726.
- [47] Yan S H, Chang J Y, Hao X H, *et al.* Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154217.
- [48] Chen H, Ye C, Cai B, *et al.* Berberine inhibits intestinal carcinogenesis by suppressing intestinal pro-inflammatory genes and oncogenic factors through modulating gut microbiota [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 37-52.
- [49] Li D D, Zhang Y Y, Liu K, *et al.* Berberine inhibits colitis-associated tumorigenesis via suppressing inflammatory responses and the consequent EGFR signaling-involved tumor cell growth [J]. *Lab Invest*, 2017, 97(11): 1343-1353.
- [50] Omidian K, Rafiei H, Bandy B. Polyphenol inhibition of benzo[a]pyrene-induced oxidative stress and neoplastic transformation in an *in vitro* model of carcinogenesis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106(Pt A): 165-174.
- [51] Ghareeb A E, Moawad F S M, Ghareeb D A, *et al.* Potential prophylactic effect of berberine against rat colon carcinoma induce by 1,2-dimethyl hydrazine [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(6): 1685-1690.
- [52] Wu X L, Chen X, Liu H, *et al.* Rescuing Dicer expression in inflamed colon tissues alleviates colitis and prevents colitis-associated tumorigenesis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(13): 5749-5762.
- [53] Liu Y, Liu X J, Zhang N, *et al.* Berberine diminishes cancer cell PD-L1 expression and facilitates antitumor immunity via inhibiting the deubiquitination activity of CSN5 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12): 2299-2312.
- [54] Shah D, Challagundla N, Dave V, *et al.* Berberine mediates tumor cell death by skewing tumor-associated immunosuppressive macrophages to inflammatory macrophages [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153904.

- [55] Li G Y, Ren Y, Zhang X Y, *et al.* 13-[CH₂CO-cys-(bzI)-OBzl]-berberine: Exploring the correlation of anti-tumor efficacy with ROS and apoptosis protein [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10651-10662.
- [56] Zhao W L, Liu H, Wang J X, *et al.* Cyclizing-berberine A35 induces G₂/M arrest and apoptosis by activating YAP phosphorylation (Ser127) [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 98.
- [57] Wang B, Deng A J, Li Z H, *et al.* Syntheses and structure-activity relationships in growth inhibition activity against human cancer cell lines of 12 substituted berberine derivatives [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1871.
- [58] Chen H T, Zhang F, Li R R, *et al.* Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 124: 109829.
- [59] Xu B B, Jiang X J, Xiong J, *et al.* Structure-activity relationship study enables the discovery of a novel Berberine analogue as the RXR α activator to inhibit colon cancer [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(11): 5841-5855.
- [60] Yue B, Gao R Y, Lv C, *et al.* Berberine improves irinotecan-induced intestinal mucositis without impairing the anti-colorectal cancer efficacy of irinotecan by inhibiting bacterial β -glucuronidase [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 774560.
- [61] Huang C, Xiang K M, Liang B J, *et al.* Combination of evodiamine with berberine reveals a regulatory effect on the phenotypic transition of colon epithelial cells induced by CCD-18Co [J]. *Chung Kuo I Hsueh K'o Hsueh Tsa Chih*, 2020, 35(3): 195-206.
- [62] Guan X Y, Zheng X T, Vong C T, *et al.* Combined effects of berberine and evodiamine on colorectal cancer cells and cardiomyocytes *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 173031.
- [63] Okuno K, Garg R, Yuan Y C, *et al.* Berberine and oligomeric proanthocyanidins exhibit synergistic efficacy through regulation of PI3K-akt signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 855860.
- [64] Zhao Y H, Roy S, Wang C X, *et al.* A combined treatment with berberine and *Andrographis* exhibits enhanced anti-cancer activity through suppression of DNA replication in colorectal cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(3): 262.
- [65] Javed Iqbal M, Quispe C, Javed Z, *et al.* Nanotechnology-based strategies for berberine delivery system in cancer treatment: Pulling strings to keep berberine in power [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 624494.
- [66] Mirhadi E, Rezaee M, Malaekhe-nikouei B. Nano strategies for berberine delivery, a natural alkaloid of Berberis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 465-73.

[责任编辑 时圣明]