

小檗碱对多柔比星的增效减毒作用及其机制研究进展

宋霞^{1,2}, 程滨², 刘谋治³, 金鑫^{1,2}, 姜远英^{1,2}, 曹永兵^{1,2*}

1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108
2. 第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433
3. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009

摘要: 多柔比星是临床治疗中有效的抗肿瘤药, 但其严重的心脏、肝脏毒性使其临床应用受到了极大限制。小檗碱是从黄连属植物分得的生物碱, 具有多种生物活性和药理作用, 对痢疾、真菌感染、糖尿病、肿瘤等都有治疗作用。研究发现小檗碱不仅可以通过诱导肿瘤细胞的凋亡来增强多柔比星的抗肿瘤活性; 还可以通过改变多柔比星引起心肌病的相关指标来降低多柔比星引起的心肌细胞的损伤; 另外, 小檗碱对多柔比星引起的肝脏损伤也有一定的保护作用。综述了小檗碱对多柔比星的增效减毒作用及其机制的研究进展, 这种发现提供了一种新颖的治疗方法, 对多柔比星临床治疗的发展具有重要的意义。

关键词: 小檗碱; 多柔比星; 增效减毒; 作用机制

中图分类号: R979.1; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)03-0306-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.03.021

Research progress on synergistic attenuation of berberine on doxorubicin and its mechanism

SONG Xia^{1,2}, CHENG Bin², LIU Mou-zhi³, JIN Xin^{1,2}, JIANG Yuan-ying^{1,2}, CAO Yong-bing^{1,2}

1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China
2. Research Center of New Drug, School of Pharmacy, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Doxorubicin is frequently used in chemotherapy due to its potent anticancer efficacy. However, the clinical use of doxorubicin has been largely restricted because of its cumulative cardiotoxicity and hepatotoxicity. Berberine is a botanical alkaloid purified from *Coptis Salisb*. Increasing studies reveal that berberine possesses a broad spectrum of bioactivity and pharmacological actions, including antidiarrheal, antifungal, antidiabetic, and antitumor effects. Currently researches have shown that berberine could induce the apoptosis of tumor cells so as to enhance doxorubicin antitumor activity. Furthermore, berberine attenuates doxorubicin-induced cardiac myocyte apoptosis. In addition, berberine could decrease the hepatotoxicity caused by doxorubicin. The synergistic attenuation and its mechanism of berberine on doxorubicin are reported currently in this paper. These findings offer a novel therapeutic method, and have clinical significance of doxorubicin treatment.

Key words: berberine; doxorubicin; synergistic attenuation; mechanism

多柔比星是从链霉菌中分离出来的一种萘环类抗生素^[1], 是临床常用的肿瘤化疗药, 常用于多种实体瘤和恶性血液疾病的治疗^[2]。虽然多柔比星的临床疗效显著, 但其严重的毒副作用一直是人们关

注的焦点问题。心脏是多柔比星毒副作用的主要靶点, 多柔比星可能诱发心肌梗死, 并可能进一步发展为充血性心力衰竭, 危及患者生命^[3], 越来越多的研究显示多柔比星对肝、肾、脑也存在一定的毒

收稿日期: 2013-12-06

基金项目: 上海市自然科学基金面上资助项目 (12ZR1437700)

作者简介: 宋霞, 女, 硕士, 研究方向为中药联合化疗药抗肿瘤的机制研究。Tel: (021)81871361 E-mail: 344297674@qq.com

*通信作者 曹永兵, 男, 教授, 研究生导师。E-mail: ybcao@vip.sina.com

性作用^[4-5]。其中肝脏是除心脏外易受多柔比星损伤的器官，接受多柔比星治疗的患者中，40%的人承受着药物引起的肝脏损伤带来的痛苦^[6]。这使得多柔比星的临床应用受到很大限制，因此找到一种既可以减小多柔比星毒副作用，又不影响其原有疗效的药物是非常必要的。

小檗碱是从黄连中提取的一种植物来源生物碱，具有多种生物活性和药理作用，对腹泻、真菌感染、糖尿病、高脂血症、肿瘤均有一定的治疗效果^[7-16]。同时研究证实小檗碱不仅可以增加多柔比星对实体瘤生长的抑制作用，还可以减轻多柔比星造成的心脏损伤和肝脏损伤。这为多柔比星的临床治疗提供了新的发展方向。本文就近年来小檗碱对多柔比星的增效减毒作用的研究进行综述，并对其机制进行了简要分析。

1 小檗碱增加多柔比星对实体瘤细胞的效果及其可能机制

实体瘤是当前癌症治疗中最具挑战的一类肿瘤，约占癌症的 80%。作为临床常用的实体瘤化疗药，多柔比星虽然抗肿瘤效果较好，但其单用时治疗效果较低；近年来研究发现小檗碱也具有抗肿瘤作用，二者合用抗肿瘤作用显著提高。Tong 等^[14]用四甲基偶氮唑盐比色法 (MTT 法) 研究小檗碱和多柔比星对实体瘤生长的影响，结果显示小檗碱单用时对肺癌细胞 A549、宫颈癌细胞 HeLa 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 139.4、159.5 μmol/L，当小檗碱与多柔比星合用时抑瘤效果明显增强，8.6 μmol/L 小檗碱可使多柔比星对 A549 细胞的 IC₅₀ 由单用时的 3.1 μmol/L 降至 1.7 μmol/L；98.9 μmol/L 小檗碱可使多柔比星对 HeLa 细胞的 IC₅₀ 由单用时的 16.7 μmol/L 降至 1.9 μmol/L。两药联用对细胞 A549 和 HeLa 的协同指数 (CI) 分别为 0.61、0.73，表明小檗碱与多柔比星合用对肿瘤细胞 A549 和 HeLa 的生长有协同抑制作用。该研究还发现，当药物剂量增加时，抑制作用随之增强，说明这种协同抑制作用可能具有剂量相关性。此外，Lv 等^[15]通过 MTT 法证实小檗碱与多柔比星合用对乳腺癌 MCF-7 细胞有一定的抑制作用，0.25、1.0 μmol/L 小檗碱使 1.0 μmol/L 多柔比星对 MCF-7 的抑制率由单用时的 28% 分别增加至 33%、35%。王天晓等^[17]证实 1.0 μmol/L 小檗碱使多柔比星对耐多柔比星的慢性骨髓性白血病 K562 细胞的 IC₅₀ 降低了 2/3。这说明两药合用能够对肿瘤细胞的生长有更好的抑制

作用。

目前，小檗碱增强多柔比星抗肿瘤作用的机制研究得不是很透彻，有研究表明诱导细胞凋亡可能是小檗碱与多柔比星合用抑制肿瘤生长的机制之一。Tong 等^[14]用小檗碱、多柔比星及两药联用处理肺癌细胞 A549 后，经吖啶橙染色法 (AO staining) 用荧光显微镜观察不同处理组的凋亡情况，并与未经药物处理的空白组细胞做对比，发现给药组的凋亡率明显高于空白组，合用组效果最明显，且随着给药浓度的增加，凋亡率也增加，说明两药合用促凋亡具有一定的剂量相关性。

王天晓等^[17]利用高内涵活细胞成像系统检测证实 1.0 μmol/L 小檗碱可以增加多柔比星在耐药细胞 K562 内的蓄积量；通过罗丹明 123 的外排实验证实 1.0 μmol/L 小檗碱可以抑制耐药细胞 K562 的细胞膜 P-糖蛋白 (P-gp) 的外排功能。说明小檗碱可能是通过抑制 P-gp 的外排作用增加胞内化疗药的浓度来增加多柔比星对耐药细胞的抑制作用。然而，肿瘤的发生是多因素、多机制的，因此探讨小檗碱增强多柔比星抗肿瘤作用的机制是十分必要的。

2 小檗碱降低多柔比星引起的心脏毒性及其可能机制

2.1 多柔比星的心脏毒性及其潜在的分子机制

多柔比星具有良好的抗肿瘤效果，但其毒副作用严重时也危及生命。心脏是多柔比星毒副作用的主要靶点之一^[3]。相关文献^[18]显示多柔比星可以抑制离体心肌细胞的生长，注射多柔比星后，体内心肌损伤标记物乳酸脱氢酶 (LDH) 的活性也会因多柔比星的刺激而出现明显上升，动物体质量下降甚至出现死亡。研究显示用 1 μmol/L 多柔比星作用于大鼠离体心肌细胞，观察到半数以上的心肌细胞生长受到抑制；20 mg/kg 多柔比星 ip 两周后有 50% 的小鼠死亡；2.5 mg/kg 多柔比星 ip 两周后，小鼠的 LDH 活性约是对照组的 1.5 倍^[19]。这证明了多柔比星有着严重的心脏毒性。

多柔比星诱导心肌病发生潜在的分子机制有活性氧升高，线粒体膜电位下降，诱导细胞凋亡^[14, 17-18]。Sun 等^[20]用 1 μmol/L 多柔比星作用大鼠心肌细胞 2 h 后，细胞中活性氧明显升高，36 h 后活性氧荧光强度约为对照组的 3 倍；同时多柔比星促进了大鼠心肌细胞的凋亡，给药 36 h 后，多柔比星处理组细胞的凋亡明显高于对照组，脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (TUNEL) 的检测结果显示

实这一结论, 其 TUNEL 凋亡指数约为对照组的 8 倍。多柔比星还可以激活大鼠心肌细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)。1 $\mu\text{mol/L}$ 多柔比星作用 12 h 后, 大鼠心肌细胞 Caspase-3 的活性升高, 36 h 后 Caspase-3 荧光强度约为对照组的 2 倍, 并达到峰值。推测多柔比星可能是通过激活 Caspase-3 使细胞的凋亡率增加。此外, 线粒体膜电位的下降是细胞凋亡早期的一个标志性事件, 线粒体相关的凋亡通路是公认的多柔比星诱导心肌凋亡的主要通路。研究显示多柔比星可以引起大鼠心肌细胞线粒体膜电位明显下降, 导致心肌组织和心肌细胞中线粒体相关凋亡通路中的促凋亡因子细胞色素 C (Cyt-c), 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂降解产物 (cleaved PARP) 表达升高^[18-19]。

2.2 小檗碱的心肌保护作用

小檗碱作为一种植物性生物碱, 具有多种生物活性和药理作用, 近年来已有文献报道^[15, 20-22]小檗碱具有一定的心脏保护作用。心肌缺血时, 心脏的收缩舒张功能均下降, 心率不齐时间延长, 代表心室活动的 QTc 波形的持续时间增加, 左室舒张压降低, 左室舒张末期压升高, 而小檗碱可以使这些指标得到一定程度恢复。研究显示, 心肌缺血的糖尿病大鼠每天 ig 100 mg/kg 小檗碱, 7 d 后心率不齐的持续时间由 246 s 降低到 162 s; QTc 值由 214 ms 降为 189 ms^[21]。若心肌缺血大鼠每天 ig 100 mg/kg 小檗碱, 持续两周后进行观察, 则发现小檗碱能够明显地改善因局部缺血引起的大鼠心肌功能下降^[22]。体外模拟心肌在体环境, 使离体心肌缺血再灌注 30 min 后, 发现小檗碱使得左室舒张压和左室舒张末期压较空白组分别改善了 75%、29%; 体内实验中, 小檗碱使这两个指标分别改善了 10%、40%; 并且给缺血再灌注的大鼠 ig 100 mg/kg 小檗碱后死亡率约降低 50%^[22]。这为降低多柔比星引起的心脏毒性提供了新的参考方向。已有研究显示小檗碱和多柔比星合用后, 心肌功能的相关指标 (每搏射血量、射血分数、血清中 LDH 的含量) 均得到不同程度的改善。Lv 等^[15]在 ip 20 mg/kg 多柔比星的大鼠体内通过 iv 一定量的小檗碱, 两周内大鼠的存活率较多柔比星处理组明显上升, 当小檗碱剂量为 60 mg/kg 时大鼠的存活率较多柔比星处理组上升了 30%; 另外, 通过大鼠体内 LDH 活性的测定发现, iv 84 h 后, 多柔比星与小檗碱合用组的 LDH 活性降低为多柔比星单用组的 70%。同时, Zhao 等^[19]

研究报道小鼠 ig 两周后, 多柔比星与小檗碱合用组的 LDH 活性降低为多柔比星单用组的 76%。以上研究都说明小檗碱可以降低多柔比星引起的心肌细胞损伤作用。

2.3 小檗碱降低多柔比星引起的心肌损伤及其可能机制

小檗碱可以降低多柔比星引起的心肌细胞凋亡, 减弱多柔比星引起的线粒体膜电位的下降, 这可能是小檗碱减轻多柔比星引起的心肌损伤的机制。相关实验显示多柔比星作用于心肌细胞可以明显增加心肌细胞的凋亡率, 当加入小檗碱后, 细胞凋亡率下降。Lv 等^[15]使用 Elisa 探针和 TUNEL 法检测药物对大鼠离体心肌细胞凋亡的影响。给药 24 h 后, 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 多柔比星处理组心肌细胞的组蛋白相关的 DNA 片段及凋亡率均上升明显, 相比对照组而言, 前者上升了 120%, 后者上升了 40%; 加入小檗碱后两者均明显下降, 随着小檗碱的浓度依次增加, 测得 DNA 片段值和凋亡率依次减小; 当小檗碱浓度增加为 4 $\mu\text{mol/L}$ 时, 两者分别较多柔比星单用组下降了 70%、20%; 流式细胞检测结果显示, 小檗碱可以显著降低多柔比星引起的心肌细胞 Caspase-3 及 Caspase-9 活性的升高, 合用组荧光强度分别下降为多柔比星单用组的 25%、50%; Western blotting 研究结果表明, 小檗碱可以抑制多柔比星引起的心肌细胞凋亡蛋白表达的升高, 保护心肌细胞免受多柔比星的损害。该研究还发现与多柔比星单用相比, 合用组促凋亡蛋白 Cyt-c、Bax 与内参的比值分别下降了 40%、50%; 抑凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 与内参的比值则上升了 1.5 倍, 说明小檗碱可以抑制多柔比星引起的心肌细胞凋亡。小檗碱显著地改善多柔比星引起的心肌细胞线粒体膜电位的损失, 降低其 AMP 与 ATP 的比值 (AMP/ATP), 给药 0.5 h, 1 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱与 1 $\mu\text{mol/L}$ 多柔比星合用组比 1 $\mu\text{mol/L}$ 多柔比星单用组的 AMP/ATP 值下降了 86%; 药物处理 1 h 后, 合用组 JC-1 单体的绿色荧光明显较多柔比星处理组的心肌细胞减弱^[15]。这说明小檗碱能显著减弱多柔比星引起的线粒体膜电位的下降, 从而减轻多柔比星引起的心肌细胞的凋亡。

小檗碱保护心肌损伤的机制可能还与调节周期素依赖性激酶 (CDKs) 和细胞周期蛋白的表达有关, 也可以发挥类似毒蕈碱激动剂的作用及降低心肌细胞的氧化应激来降低心肌的损伤^[20, 23-25]。心肌缺血部位经小檗碱处理后 P-AMPK 的表达下调^[22],

这可能也是小檗碱保护心肌细胞的机制之一。

3 小檗碱降低多柔比星引起的肝脏毒性及其可能机制

3.1 多柔比星的肝脏毒性及其潜在的分子机制

肝脏是人体重要的解毒器官，也是易受到多柔比星损伤的器官之一。据报道，接受多柔比星治疗的患者中，40%的人承受着药物引起的肝脏损伤带来的痛苦^[6]。多柔比星严重损伤肝细胞，使用后体内谷丙转氨酶（ALT）和谷草转氨酶（AST）均明显升高。研究发现，隔日给大鼠 ip 3 mg/kg 多柔比星，28 d 后大鼠体内多柔比星累积剂量为 9 mg/kg 时测得大鼠体内 AST 较对照组上升了约 25%^[18]；当给小鼠 ip 20 mg/kg 的多柔比星，ALT 和 AST 分别较空白组增加了 765%、378%^[26]。

多柔比星造成肝脏损伤的可能机制包括阻滞肝细胞周期^[25]、氧化应激、破坏电子传递过程、自由基形成及 NF- κ B 的激活^[4,26,28]。另外，Patel 等^[29]发现，肝组织中凋亡相关基因的表达随着多柔比星的加入明显改变，小鼠 ip 60 mg/kg 多柔比星，2 d 后观察到肝脏中抑凋亡基因 Bcl-x1 的表达较对照组降低 40%；促凋亡基因 PARP、p53 表达的增加均大于 50%；且多柔比星作用后细胞质中 Cyt-c 的含量是线粒体中的 2 倍，说明多柔比星可以促进线粒体释放 Cyt-c。这说明引起肝脏细胞凋亡可能是多柔比星引起肝脏损伤的机制之一。

3.2 小檗碱的肝脏保护作用

而小檗碱对肝脏有一定的保护作用，小檗碱可以减轻肝脏损伤及肝脏受损引起的肝质量、体质量以及 ALT 和 AST 的水平下降。Chang 等^[30]研究表明给予小檗碱后，高脂饮食大鼠的肝质量、体质量及血浆中 ALT 和 AST 的水平均接近于正常大鼠，当给予小檗碱 8 周后大鼠体质量由 525.5 g 降低到 472.8 g；肝质量由 19.3 g 降为 18.0 g；接近于正常大鼠的体质量和肝质量（487.4、17.7 g）。给药前大鼠 ALT 和 AST 的水平分别为 106.7、239.9 U/L；给予小檗碱 16 周后 ALT 和 AST 的水平分别为 69.0、167.3 U/L，接近于正常饮食大鼠的 ALT 和 AST 的水平（68.0、194.7 U/L）。Wang 等^[31]分别用胆管结扎、CCl₄、酒精饲养等方法建立肝纤维化大鼠模型，研究不同药物给药不同时间对大鼠体质量的影响，比较正常组、模型组和 120 mg/kg 小檗碱组大鼠实验前后体质量的变化，结果显示，小檗碱可以明显减轻肝脏受损引起的体质量减轻。此

研究还证实小檗碱可使胆管结扎法、CCl₄ 法、酒精饲养法建造的肝纤维化大鼠模型中 ALT 和 AST 水平较各模型组均降低，其中 ALT 较各模型组分别降低了约 10%、26.7%、50%；AST 较各模型组降低了约 33.3%、20%、25%。说明小檗碱对肝脏有一定的保护作用，这为研究小檗碱降低多柔比星引起的肝脏毒性提供了依据。

3.3 小檗碱降低多柔比星引起的肝脏损伤及其可能机制

近来已有文献显示小檗碱确实可以降低多柔比星引起的肝脏损伤。Zhao 等^[7]通过组织病理学研究显示，小檗碱能够在一定程度上减轻多柔比星导致的肝脏损伤，如肝脏结构的损伤、肝脏出血、肝脏细胞的坏死和炎症浸润。肝脏细胞的坏死和炎症浸润程度可分 4 个级别：0 为正常，1 为较轻微，2 为轻微，3 为中等，4 为严重。结果显示多柔比星处理的 10 只小鼠中，肝细胞出现坏死和炎症浸润的等级分别为 3.15 ± 0.72 、 2.31 ± 0.57 ，当加入小檗碱后，两者的等级分别减轻至 2.28 ± 0.69 、 1.67 ± 0.56 ，前后结果差异具有显著性，说明了小檗碱的加入可以明显降低多柔比星引起的肝损伤。

多柔比星严重损伤肝细胞，引起体质量和肝质量的下降，使体内 ALT 和 AST 活性明显升高，而小檗碱本身对正常大鼠体质量、肝质量、ALT 和 AST 的活性无明显影响，但可以减少多柔比星引起的小鼠体质量、肝质量的降低和 ALT 及 AST 活性的升高^[7]。研究结果显示，小檗碱与多柔比星合用组实验前后小鼠体质量的增量为 (4.09 ± 0.92) g，而多柔比星单用组的增量为 (1.13 ± 1.81) g，参照空白组的 (8.17 ± 2.21) g，可知小檗碱与多柔比星合用组比多柔比星单用组引起的体质量降低减少了 2.96 g 左右；小檗碱与多柔比星合用组实验 24 h 后小鼠的肝质量为 (1.37 ± 0.03) g，而多柔比星单用组的为 (1.13 ± 0.02) g，参照空白组的 (1.64 ± 0.04) g，可得合用组小鼠肝质量的降低较多柔比星单用组减少 0.24 g 左右。通过检测血清中 ALT 及 AST 活性的变化，研究者发现多柔比星作用后 ALT 和 AST 活性升高至约 60、300 U/L，分别较对照组升高 15、200 U/L，加入小檗碱后 ALT 和 AST 活性均有明显的降低，约分别降至 50、200 U/L^[7]。表明小檗碱可以缓解多柔比星引起的肝脏损伤。

然而小檗碱减轻多柔比星引起的肝损伤的机制还不明确，推测可能与改变脂质代谢、改变酶的活

性以及抑制多柔比星引起的肝细胞的凋亡有关, 具体的机制还有待进一步阐明。

4 结语

小檗碱具有增加多柔比星对多种肿瘤细胞的抑制作用, 二者联合应用可以使肿瘤细胞存活率下降, 凋亡率升高, 证实小檗碱可以明显增加多柔比星的抗肿瘤活性。同时, 已有研究证明小檗碱可以缓解多柔比星引起的心脏损伤, 减小多柔比星对肝脏的毒副作用。然而, 关于两药合用的增效机制和减毒机制的研究还不够深入, 深入开展两者合用的作用机制研究对促进两者在临床的联合应用将具有重要意义。中药扶正固本的特性使得中药在肿瘤化疗方面的减毒增效方面具有一定的优势, 我国虽有丰富的中药资源, 然而该方面的研究仍有一定的局限, 如基础研究不够深入、着眼点较单一、研究面较局限等, 应该从临床的实际出发, 合理利用中药资源同时多借鉴中医理论, 以解决化疗药在临床实际应用中存在的缺陷, 这不仅可以减缓病人的痛苦, 对医药学的发展也将具有重要的意义。

参考文献

- [1] Carvalho C, Santos R X, Cardoso S, *et al.* Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(25): 3267-3285.
- [2] Chatterjee K, Zhang J Q, Honbo N, *et al.* Doxorubicin cardiomyopathy [J]. *Cardiology*, 2010, 115(2): 155-162.
- [3] Arola O J, Saraste A, Pulkki K, *et al.* Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1789-1792.
- [4] Kalender Y, Yel M, Kalender S. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin [J]. *Toxicology*, 2005, 209(1): 39-45.
- [5] Bardi E, Bobok I, V Olah A, *et al.* Anthracycline antibiotics induce acute renal tubular toxicity in children with cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2007, 13(3): 249-253.
- [6] Yang X L, Fan C H, Zhu H S. Photo-induced cytotoxicity of malonic acid [C(60)] fullerene derivatives and its mechanism [J]. *Toxicol Vitro*, 2002, 16(1): 41-46.
- [7] Zhao X, Zhang J, Tong N, *et al.* Protective effects of berberine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(5): 796-800.
- [8] Chua C C, Gao J, Ho Y S, *et al.* Over-expression of a modified bifunctional apoptosis regulator protects against cardiac injury and doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 20-27.
- [9] Liu J, Mao W, Ding B, *et al.* ERKs /p53 signal transduction pathway is involved in doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cells and cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(5): H1956-1965.
- [10] Zhang C, Feng Y, Qu S, *et al.* Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53 [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 538-545.
- [11] Chen M B, Wu X Y, Gu J H, *et al.* Activation of AMP activated protein kinase contributes to doxorubicin-induced cell death and apoptosis in cultured myocardial H9c2 cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 60(3): 311-322.
- [12] Yin J, Gao Z, Liu D, *et al.* Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(1): E148-156.
- [13] Cicero A F, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7(3): 330-337.
- [14] Tong N, Zhang J, Chen Y, *et al.* Berberine sensitizes multiple human cancer cells to the anticancer effects of doxorubicin *in vitro* [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(6): 1263-1267.
- [15] Lv X, Yu X, Wang Y, *et al.* Berberine inhibits doxorubicin-triggered cardiomyocyte apoptosis via attenuating mitochondrial dysfunction and increasing Bcl-2 expression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47351.
- [16] 丁阳平, 叶小利, 周洁, 等. 小檗碱降糖作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(6): 763-769.
- [17] 王天晓, 王世广, 时小燕, 等. 小檗碱增强 K562/DOX 细胞对多柔比星敏感性的研究 [J]. *中国药理学杂志* 2013, 48(6): 431-435.
- [18] An T, Zhang Y, Huang Y, *et al.* Neuregulin-1 protects against doxorubicin-induced apoptosis in cardiomyocytes through an Akt-dependent pathway [J]. *Physiol Res*, 2013, 62: 379-385.
- [19] Zhao X, Zhang J, Tong N, *et al.* Berberine attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(5): 1720-1727.
- [20] Sun J, Sun G, Meng X, *et al.* Isorhamnetin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity *in vivo* and *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64526.
- [21] Wang L H, Li X L, Li Q, *et al.* Berberine alleviates ischemic arrhythmias via recovering depressed I(to) and I(Ca) currents in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4): 206-210.
- [22] Chang W, Zhang M, Li J, *et al.* Berberine attenuates ischemia-reperfusion injury via regulation of adenosine-5'-monophosphate kinase activity in both non-ischemic

- and ischemic areas of the rat heart [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(6): 467-478.
- [23] 张 玉. 盐酸小檗碱对抗阿霉素致大鼠急性心、肝及肾损伤的作用及其机制 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [24] Marin-Neto J A, Maciel B C, Secches A L, *et al.* Cardiovascular effects of berberine in patients with severe congestive heart failure [J]. *Clin Cardiol*, 1988, 11(4): 253-260.
- [25] Wang Y Y, Li H M, Wang H D, *et al.* Pretreatment with berberine and yohimbine protects against LPS-induced myocardial dysfunction via inhibition of cardiac I-[kappa] B[alpha] phosphorylation and apoptosis in mice [J]. *Shock*, 2011, 35(3): 322-328.
- [26] Wang G, Zhang J, Liu L, *et al.* Quercetin potentiates doxorubicin mediated antitumor effects against liver cancer through p53/Bcl-xl [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51764.
- [27] Kassner N, Huse K, Martin H J, *et al.* Carbonyl reductase 1 is a predominant doxorubicin reductase in the human liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(10): 2113-2120.
- [28] Mimnaugh E G, Trush M A, Ginsburg E, *et al.* Differential effects of anthracycline drugs on rat heart and liver microsomal reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent lipid peroxidation [J]. *Cancer Res*, 1982, 42(9): 3574-3582.
- [29] Patel N, Joseph C, Corcoran G B, *et al.* Silymarin modulates doxorubicin-induced oxidative stress, Bcl-xL and p53 expression while preventing apoptotic and necrotic cell death in the liver [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 245(2): 143-152.
- [30] Chang X, Yan H, Fei J, *et al.* Berberine reduces methylation of the MTTP promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(9): 2504-2515.
- [31] Wang N, Feng Y, Cheung F, *et al.* A comparative study on the hepatoprotective action of bear bile and coptidis rhizoma aqueous extract on experimental liver fibrosis in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012(12): 239.