

• 综 述 •

小檗碱通过改善代谢水平抗肝细胞癌的研究进展

郭江红¹, 任 刚², 蒋建东^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 医药生物技术研究所以, 北京 100050

摘 要: 肝细胞癌的发病分子机制十分复杂, 具有预后差、死亡率高的特点, 并且对其有效的系统的治疗方案非常有限。近年来, 随着国家对传统民族医药发展的重视, 涌现出许多具有较好临床疗效的中药化合物。其中, 天然产物小檗碱包含多种药理活性并且无明显毒副作用。最近的研究表明小檗碱可以通过多个方面发挥预防和降低肝细胞癌的作用, 包括改善糖脂代谢, 作用于线粒体有氧呼吸链, 调节肠道微生态, 作用于 microRNAs, 以及诱导 p53 上调和抑制分化抑制因子-1 (Id-1) 表达等。综述小檗碱通过改善代谢水平抗肝细胞癌的研究进展, 为临床应用提供依据。

关键词: 小檗碱; 肝细胞癌; 肠道菌群; 糖代谢; 脂代谢; 线粒体

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)03-0703-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.056

Research progress on anti-hepatocellular carcinoma of berberine by improving metabolism

GUO Jiang-hong¹, REN Gang², JIANG Jian-dong¹

1. Institute of Materia Medica, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

2. Institute of Medicinal Biotechnology, Peking Union Medical, College Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: Due to the complicated molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC) with poor prognosis and high mortality, the option of effective systemic treatment of HCC is quite limited. In recent years, with the national attention on the development of traditional national medicine, lots of Chinese medicine compounds with good clinical effects have been found. Berberine as a natural product has multiple pharmacological activities, and has been used in traditional Chinese medicine with no significant side effects. Recent research has demonstrated that berberine has prevention and reduction activity against hepatocellular carcinoma through various pharmacological mechanisms, including the improvement of glucose, lipid metabolism, effect on mitochondrial aerobic respiration chain, regulating intestinal microecology, MicroRNAs, and inducing p53 up-regulation and suppressing Id-1 expression, etc. Research progress on anti-hepatocellular carcinoma of berberine by improving metabolism is reviewed in this paper, in order to provide the basis for clinical application.

Key words: berberine; hepatocellular carcinoma; gut microbiota; glucose metabolism; lipid metabolism; mitochondria

肝细胞癌是一种最为常见的原发性肝脏恶性肿瘤, 占到原发性肝癌的 90%^[1], 每年发病人数达 75 万, 在男性常见癌症中占到第 5 位, 女性中占第 7

位^[2]。由于肝细胞癌常在晚期阶段检测到, 同时其具有较高的复发率和较远组织转移能力, 因此造成患者生存期明显短于其他癌症, 且预后很差、死亡

收稿日期: 2018-02-06

基金项目: 国家自然科学基金创新研究群体项目 (81621064); 国家自然科学基金青年项目 (81302823); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-I2M-1-011)

作者简介: 郭江红 (1985—), 男, 硕士, 主要从事抗癌药物研究。E-mail: jhguo@imm.ac.cn

***通信作者** 蒋建东, 男, 研究员, 主要从事抗感染、抗癌和糖脂代谢紊乱的新药研究。E-mail: jiang.jdong@163.com

率高^[3],并且目前能有效治疗肝细胞癌的方法十分有限^[4],因此,急需研究一种可选的能够较好控制肝细胞癌的方案。近几年研究发现,源于中药的化合物或衍生物在癌症术后恢复阶段、放化疗期间以及癌症末期等整个疾病的治疗过程中均具有重要作用^[5]。肝细胞癌主要致病因素包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、酒精、黄曲霉素、血色病、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏和非酒精性脂肪肝等^[6]。研究表明糖、脂和氧代谢的异常及肠道微生态的改变在肝细胞癌的发生、发展和预后中起着重要作用^[7-11]。小檗碱是一种属于原小檗碱类的苄基异喹啉季铵生物碱,在黄柏、刺楸、黄连、印度小檗等多种植物中存在^[12]。20世纪70年代,我国完成了小檗碱的全合成,并以其盐酸盐或磷酸盐的形式应用于临床^[13]。小檗碱具有多种药理活性,如抗微生物^[14]、抗糖尿病及其并发症、降脂^[15]、预防及抗肿瘤、抗阿尔茨海默病和调节机体免疫等,以及复杂的作用机制,包括影响机体糖、脂、氧代谢水平^[16-17],改善肠道微生态调节代谢,作用于 microRNAs^[18]等,其中又以改善糖脂代谢最受关注^[19-20]。因此,本文对小檗碱通过改善代谢水平预防和降低肝细胞癌发生发展及改善预后进行阐述,以期小檗碱在肝细胞癌中的应用提供科学依据。

1 糖代谢

人们普遍认为癌症的诱发与遗传、基因突变、异常蛋白表达以及其他恶性改变相关,然而 Gold 指出癌症的首要原因是严重的能量代谢失衡^[21],并且诺贝尔奖获得者 Warburg 认为氧化应激和糖酵解等代谢的异常改变与癌症的发生发展相关,这一系列代谢变化称之为 Warburg 效应^[22]。早在 1996 年就有报道称糖尿病患者具有发生原发性肝癌的超高风险性^[23],而抗糖尿病药物二甲双胍可以降低并发慢性肝病糖尿病患者发生肝细胞癌的风险^[24-25],且小檗碱与二甲双胍有着相似的药理作用^[26-27],暗示小檗碱或许可以通过调节糖代谢降低肝细胞癌发生的风险。

1.1 激活 AMPK 纠正糖代谢

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为能量代谢变化感受器,能够被 AMP/ATP 的比值升高所激活,对机体糖代谢有着直接调节作用,具体表现为增加葡萄糖的转运,促进糖酵解,抑制糖原合成和糖异生。研究表明,肝细胞癌 AMPK 的磷酸化激活可以起到抑制癌细胞生长的作用^[28],而小檗碱可显著激

活 AMPK 磷酸化^[29],增加糖消耗,纠正糖代谢紊乱,为预防和降低肝细胞癌风险提供实验数据。

当分别以 12.5、50 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱处理 HepG2 细胞 24 h 后,发现 AMPK 磷酸化程度明显呈现剂量相关性的升高,且蛋白激酶 B(Akt)磷酸化受到抑制,最终导致半胱氨酸天冬酶(caspase)依赖的线粒体途径的肝细胞癌细胞凋亡^[30]。并且研究发现,小檗碱诱导的 HepG2 细胞凋亡和自噬与 AMPK 的显著激活以及非活性形式乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)表达升高相关^[31]。如果通过 RNAi 或 compound C 阻断 AMPK,则可抑制小檗碱诱导 HepG2 细胞的 caspase-3 裂解、凋亡和自噬,相反 AMPK 的激动剂 AICAR 则具有较强的 HepG2 细胞毒作用,并且小檗碱可以通过激活 AMPK 抑制对 HepG2 存活具有重要作用的雷帕霉素复合物(mTORC)-1^[31]。

1.2 增加糖酵解和减少糖异生

目前,研究表明包括代谢酶在内的代谢异常和癌基因突变共同参与了肿瘤的起始阶段,如癌基因 Myc、Ras、PI3K/AKT、p53 等在整个肿瘤信号转导过程中均与糖酵解和糖异生等糖代谢紧密关联^[32-34],并且 2016 年 Yang 等^[35]提出了是否可以通过重新编程癌症糖代谢用于治疗癌症,同时有人指出重编程糖代谢用于治疗肝细胞癌^[36]。

研究显示,与 1 mmol/L 二甲双胍相比,当小檗碱浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 mmol/L 时, HepG2 细胞的糖消耗分别增加 32%、60%^[37]。Yin 等^[38]通过体内外实验进一步指出连续给予饮食性肥胖大鼠 5 周小檗碱,可通过刺激糖酵解提高糖代谢而增加胰岛素敏感性,同时空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数分别降低 46%、48%。同样地, Yin 等^[39]发现小檗碱通过抑制糖异生改善糖尿病大鼠的糖代谢。

2 脂代谢

脂代谢在细胞生长、增殖、分化、凋亡、炎症、转移、膜平衡、化疗反应与耐药性中具有重要作用。异常的脂代谢被认为是癌细胞的一个重要特征,因为细胞的增殖需要脂质的合成和分解以便产生足够的生物活性信号分子调节癌细胞的转移^[40-42]。多数肝细胞癌患者的血浆三酰甘油(TG)、胆固醇、游离脂肪酸(FFA)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、脂蛋白 a(Lpa)和载脂蛋白 AI/B(apoAI/B)水平可发生轻微的明显下降,而在一些其他案例中, TG 和 Lpa 的血浆水平可能会升高^[43]。因此,可通过分析脂质、脂蛋白和载脂蛋白的血浆

代谢水平反应肝细胞癌的损伤程度。

小檗碱具有调节肿瘤代谢重编的作用,其中以脂代谢和线粒体功能改变最为关键。在反式-4-羧基-5-辛基-3-亚甲丁内酯(C75)、compound C和5-(十四烷基氧)-2-糠酸(TOFA)等一些能量代谢相关抑制剂存在的情况下,小檗碱在脂代谢和线粒体功能中具有不同的作用^[44]。当给予HepG2细胞15 μmol/L小檗碱时,结果显示,小檗碱及其4种代谢产物可以不同程度的增加LDLR的mRNA和蛋白水平,几乎也都可以抑制细胞脂质聚集^[45]。除了前述小檗碱可通过激活生物能量代谢调节的关键分子AMPK来增加糖消耗,纠正糖代谢紊乱降低肝细胞癌发生外,研究发现,当以15 μmol/L小檗碱处理HepG2细胞24 h后,可显著降低三酰甘油以及激活AMPK,抑制ACC、脂肪酸合成酶(FAS)、3-磷酸甘油酰基转移酶(GPAT)和羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGR)基因表达,但是以激发中链酰基辅酶A脱氢酶(mCAD)基因表达最明显^[46]。表明小檗碱可通过激活AMPK信号通路,部分介导一些脂基因上调或下调表达来降低三酰甘油。

3 线粒体

线粒体是细胞中的能量工厂,通过呼吸来释放能量,同时还能以三磷酸腺苷(ATP)的形式储存能量。来自麻省理工大学的科学家们揭示了肿瘤细胞增殖所需线粒体呼吸作用的分子机制,当细胞存在其他方式制造ATP时,在没有呼吸作用提供的电子受体时并不会进行增殖^[47]。研究人员通过遗传工程化操作使癌细胞不能呼吸,在没有任何干预的情况下,这些癌细胞则失去增殖能力,而且随着部分细胞死亡癌细胞群体就会慢慢下降^[47]。Vyas等^[48]用临床数据有力的证实了线粒体呼吸链紊乱(MRCD)患者继发肝细胞癌的部分危险,并指出在无论是否具有生物学或影像学确定继发性肝细胞癌的情况下,MRCD患者都应该尽早进行原位肝移植(OLT)手术。这些研究揭示了线粒体呼吸链在细胞增殖和肝细胞癌发生中的重要作用,对于肝细胞癌的研究非常关键。

3.1 呼吸复合物 I

呼吸复合物 I 是一些化合物的主要位点,包括小檗碱在内的这些化合物可以通过增加AMPK的活性改善整个机体对胰岛素的敏感性。小檗碱可剂量相关的抑制线粒体呼吸,其以类似于二甲双胍和罗格列酮激活AMPK的方式抑制线粒体呼吸复合

物 I,且AMPK的激活不依赖于LKB1或CAMKKβ^[49]。

为了验证是否在核酸水平抑制呼吸链,研究人员进行了氧消耗实验,发现以15 μmol/L小檗碱处理L6肌管细胞时,可抑制其50%的呼吸作用。然后,他们分离出含呼吸复合物 I 底物丙酮酸盐的肌线粒体,发现小檗碱剂量相关的抑制氧消耗,并且对呼吸复合物 II 没有明显影响^[49]。

3.2 线粒体凋亡途径

在以化学方式诱导的凋亡中,线粒体通过依赖细胞色素 C 的途径在细胞凋亡中起关键作用,并且小檗碱通过线粒体途径诱导癌细胞凋亡,也是预防和治疗肝细胞癌最受关注的焦点。Yang等^[50]选择12.5、25、50、100 μmol/L剂量组小檗碱分别预处理HepG2和正常肝细胞系HL-7702 24 h,对比发现小檗碱可显著增加HepG2细胞早晚期凋亡,进一步机制研究发现,肌酸激酶诱导的线粒体释放到细胞质的细胞素 C 及其下游的caspase-9和-3以剂量相关的方式增加,同时抗凋亡蛋白Bcl-2显著下降,前凋亡蛋白Bax明显升高,并且Bax/Bcl-2比例也增加。通过对Huh7、HepG2和M肝细胞癌97-L肝癌细胞系的研究发现,小檗碱可以通过procaspase-9以及其效应凋亡蛋白、procaspase-3和-7诱导肝癌细胞凋亡,并且Bax表达明显升高,最后均证明小檗碱诱导的肝癌细胞凋亡是通过半胱天冬酶-线粒体依赖的途径^[51-53]。

4 肠道菌群

肠道菌群不仅在消化、免疫方面起重要作用,还可影响机体能量摄取,与非传染性代谢失调有关,尤其是可通过调节宿主脂肪吸收、存储相关基因,影响宿主能量平衡^[54],而后者又与肝细胞癌的发生发展密切相关。肝脏与肠道在解剖与功能上关系密切,通过肝-肠循环和微生态-肝脏轴,肠道微生物与宿主相互作用,在肝脏炎症、慢性纤维化及肿瘤发生、发展中具有重要作用。研究发现肠道微生态与慢性肝病相关^[55],以及有学者提出肠道微生态失衡参与肝细胞癌进展以及HBV相关性肝细胞癌进展的假说^[56],还提出了其中一些关键功能菌可成为研究肝细胞癌的生物标志物和治疗靶标^[57]。肠道菌群迁移的增加是慢性肝病的标志,并且促进肝炎和肝纤维化发展,Dapito等^[58]提出了慢性肝损伤、炎症和纤维化长期后果的肝细胞癌的发展依赖于肠道菌群以及非骨髓来源的肝细胞Toll样受体家族(TLRs)的活化,后两者对于肝细胞癌产生是非必

须的,但是对于肝细胞癌的进一步发展却是必要的,其可以促进肝细胞癌增殖、肝有丝分裂原表皮调节素表达和抑制凋亡,因此肠道菌群和 TLRs 可作为预防晚期肝病患者发生肝细胞癌的靶点。

研究表明小檗碱可以诱导肠道菌群产生一些活性代谢产物而改善机体能量代谢,如小檗碱体内外研究发现其可增加丁酸的合成,后者进入血液中降低血脂和葡萄糖水平^[59],小檗碱与二甲双胍具有相似作用,可通过调节肠道菌群的整体比例治疗高脂饮食诱导肥胖大鼠,以及一些研究均指出小檗碱可以通过影响肠道菌群降脂、预防肥胖和胰岛素抵抗及治疗糖尿病,而小檗碱诱导肠道菌群抗肝细胞癌又与肝细胞癌的发生发展密切相关。

5 结语

2017 年全球癌症统计报告显示,肝癌在女性和男性中分别正在以每年 3%、4% 的发生率快速增长,与肥胖密切相关的肝癌具有很高的致死率,尤其在男性中,大约是女性的 3 倍,并且从 2010 年到 2014 年其致死率以每年 3% 的速率增加。

小檗碱除了具有抗炎、降脂、抗糖尿病、抗菌等诸多药理活性外,同时也具有抗癌作用,可通过广泛的机制预防和降低多种因素引起的肝细胞癌,尤其可以改善糖脂和氧代谢等异常的能量代谢,预防和降低肝细胞癌的发生发展,同时在调节与肝脏炎症、慢性纤维化及肿瘤发生、发展等慢性肝病有关的肠道微生态方面也发挥重要作用。本文综述了近年小檗碱在预防和降低肝细胞癌发生发展及改善预后方面的研究进展,以期小檗碱在肝细胞癌中的临床应用提供科学依据。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 10-29.
- [2] Brito A F, Abrantes A M, Tralhão J G, *et al.* Targeting hepatocellular carcinoma: what did we discover so far? [J]. *Oncol Rev*, 2016, 10(2): 47-53.
- [3] Bosch F X, Ribes J, Díaz M, *et al.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S5-S16.
- [4] Hu Y, Wang S, Wu X, *et al.* Chinese herbal medicine-derived compounds for cancer therapy: a focus on hepatocellular carcinoma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 601-612.
- [5] Qi F, Zhao L, Zhou A, *et al.* The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(1): 16-34.
- [6] Kumar V, Fausto N, Abbas A. (2015). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* [M]. 9th Edition. New York: Saunders, 2015: 870-873.
- [7] Shang R Z, Qu S B, Wang D S. Reprogramming of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma: Progress and prospects [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(45): 9933-9943.
- [8] Lee S, Mardinoglu A, Zhang C, *et al.* Dysregulated signaling hubs of liver lipid metabolism reveal hepatocellular carcinoma pathogenesis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(12): 5529-5539.
- [9] Birsoy K, Possemato R, Lorbeer F K, *et al.* Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides [J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 108-112.
- [10] Tao X M, Wang N, Qin W X. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastrointestinal Tumors*, 2015, 2(1): 33-40.
- [11] Hong M, Wang N, Tan H Y, *et al.* MicroRNAs and Chinese medicinal herbs: new possibilities in cancer therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(3): 1643-1657.
- [12] Komal S, Ranjan B, Neelam C, *et al.* Berberis aristata: a review [J]. *Int J Res Ayurveda Pharm*, 2011, 2(2): 383-388.
- [13] Battu S K, Repka M A, Maddineni S, *et al.* Physicochemical characterization of berberine chloride: a perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(3): 1466-1475.
- [14] Liu Y, Zhao Y, Guo D, *et al.* Synergistic antimicrobial activity of berberine hydrochloride, baicalein and borneol against candida albicans [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(4): 353-357.
- [15] 姜甜, 贾友宏, 李一石. 小檗碱调脂作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5): 727-730.
- [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] Pirillo A, Catapano A L. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: from *in vitro* evidence to clinical studies [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2): 449-461.
- [18] Ayati S H, Fazeli B, Momtazi-Borojeni A A, *et al.* Regulatory effects of berberine on microRNome in cancer and other conditions [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116: 147-158.
- [19] Wang K, Feng X C, Chai L W, *et al.* The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139-157.
- [20] Zhang Q, Xiao X, Feng K, *et al.* Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,

- 2011, 2011: 924851.
- [21] Gold J. What is cancer ? [OL]. [2011-10-29]. <http://the.pathogenesisofcancer.com/>.
- [22] Lu H, Li X, Luo Z, *et al.* Cetuximab reverses the Warburg effect by inhibiting HIF-1-regulated LDH-A [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(10): 2187-2199.
- [23] Adami H O, Chow W H, Nyrén O, *et al.* Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(20): 1472-1477.
- [24] Donadon V, Balbi M, Mas M D, *et al.* Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease [J]. *Liver Int*, 2010, 30(5): 750-758.
- [25] Chen H P, Shieh J J, Chang C C, *et al.* Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and *in vitro* studies [J]. *Gut*, 2013, 62(4): 606-615.
- [26] Zhang Y, Li X, Zou D, *et al.* Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2559-2565.
- [27] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2008, 57(5): 712-717.
- [28] Zheng L, Yang W, Wu F, *et al.* Prognostic significance of AMPK activation and therapeutic effects of metformin in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5372-5380.
- [29] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, *et al.* Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [30] Scheers I, Bachy V, Stephenne X, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma in liver mitochondrial respiratory chain disorders [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(3): 414-417.
- [31] Yang X, Huang N. Berberine induces selective apoptosis through the AMPK-mediated mitochondrial/caspase pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(2): 505-510.
- [32] Yu R, Zhang Z Q, Wang B, *et al.* Berberine-induced apoptotic and autophagic death of HepG2 cells requires AMPK activation [J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14: 49.
- [33] Ji S, Qin Y, Liang C, *et al.* FBW7 (F-box and WD repeat domain-containing 7) negatively regulates glucose metabolism by targeting the c-Myc/TXNIP (thioredoxin-binding protein) axis in pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3950-3960.
- [34] Gaglio D, Metallo C M, Gameiro P A, *et al.* Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth [J]. *Mol Syst Biol*, 2011, 7: 523.
- [35] Yang L, Hou Y X, Yuan J, *et al.* Twist promotes reprogramming of glucose metabolism in breast cancer cells through PI3K/AKT and p53 signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25755-25769.
- [36] Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10): 635-649.
- [37] Shang R Z, Qu S B, Wang D S. Reprogramming of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma: Progress and prospects [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(45): 9933-9943.
- [38] Yin J, Hu R M, Chen M D, *et al.* Effects of berberine on glucose metabolism *in vitro* [J]. *Metabolism*, 2002, 51(11): 1439-1443.
- [39] Yin J, Gao Z G, Liu D, *et al.* Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(1): E148-E156.
- [40] Xia X, Yan J H, Shen Y F, *et al.* Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis [J]. *Plos One*, 2011, 6(2): e16556.
- [41] Vance, J E, Vance, D. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* [M]. 5th ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2008.
- [42] Prasad, S K. *Biochemistry of Lipids* [M]. New Delhi: Discovery Publishing House, 2010.
- [43] Santos, C R, Schulze, A. Lipid metabolism in cancer. [J]. *FEBS J*, 2012, 279: 2610-2623.
- [44] Jiang J T, Peter N E, Xu N. Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Lipids Health Dis*, 2006, 5: 4.
- [45] Tan Wen, Zhong Z F, Wang S P, *et al.* Berberine regulated lipid metabolism in the presence of C75, compound C, and TOFA in breast cancer cell line MCF-7 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 396035.
- [46] Zhou Y, Cao S J, Wang Y, *et al.* Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells [J]. *Fitoterapia*, 2014, 92(2): 230-237.
- [47] Cao S J, Zhou Y, Xu P X, *et al.* Berberine metabolites exhibit triglyceride-lowering effects via activation of AMP-activated protein kinase in Hep G2 cells [J]. *J Ethnopharmacology*, 2013, 149: 576-582.
- [48] Vyas S, Zaganjor E, Haigis M C. Mitochondria and cancer [J]. *Cell*, 2016, 166(3): 555-566.
- [49] Turner N, Li J Y, Gosby A, *et al.* Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit

- mitochondrial respiratory complex I [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1414-1418.
- [50] Yang X, Huang N. Berberine induces selective apoptosis through the AMPK-mediated mitochondrial/caspase pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(2): 505-510.
- [51] Yip N K, Ho W S. Berberine induces apoptosis via the mitochondrial pathway in liver cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1107-1112.
- [52] Wang N, Feng Y, Zhu M, *et al.* Berberine induces autophagic cell death and mitochondrial apoptosis in liver cancer cells: the cellular mechanism [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(6): 1426-1436.
- [53] Hwang J M, Kuo H C, Tseng T H, *et al.* Berberine induces apoptosis through a mitochondria/caspases pathway in human hepatoma cells [J]. *Arch Toxicol*, 2006, 80(2): 62-73.
- [54] Kreznar J H, Keller M P, Traeger L L, *et al.* Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(7): 1739-1750.
- [55] Tato C M, Cua D J. Snap shot: cytokines IV [J]. *Cell*, 2008, 132(6): 1062.
- [56] 蒋建文, 任志刚, 郑树森. 肠道微生态与肝癌关系研究新进展 [J]. *传染病信息* 2016, 29(5): 264-265, 283.
- [57] Li J, Sung C Y, Lee N, *et al.* Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(9): E1306-E1315.
- [58] Dapito D H, Mencin A, Gwak G Y, *et al.* Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 504-516.
- [59] Wang Y, Shou J W, Li X Y, *et al.* Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.