

小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展

孙 强¹, 何 曼¹, 张 梦¹, 曾 沙¹, 陈 莉¹, 周丽娟², 徐海波^{1*}

1. 成都中医药大学药学院 药理系, 四川 成都 611137

2. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041

摘 要: 恶性肿瘤是人类面临的共同难题, 同时也给全世界带来了巨大的经济负担。在通常情况下抑制单个信号通路或单个基因的产物不足以实现对恶性肿瘤的预防或治疗, 但也不排除少数作用于单一靶点却能起到良好肿瘤治疗作用的药物如免疫检查点抑制剂。虽然如此, 目前用于癌症治疗的药物仍然大多只针对单一靶点产生生物学效应。中药在抗肿瘤的方面具有多途径、多靶点、多通路以及多效应的优势。小檗碱为黄连 *Coptis chinensis* 中的一种异喹啉类生物碱, 能够通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、诱导肿瘤细胞自噬、抗炎抗氧化以及免疫调节等方面产生抗肿瘤作用。与化学制剂相比, 其来源广泛, 安全易得, 在预防和治疗相关癌症方面具有较大的挖掘潜力。对小檗碱的抗肿瘤作用机制进行综述, 以期为其抗肿瘤研究提供一定的思路和理论依据。

关键词: 黄连; 小檗碱; 恶性肿瘤; 抗肿瘤活性; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)02-0603-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.035

Research progress on anti-tumor effect of berberine

SUN Qiang¹, HE Man¹, ZHANG Meng¹, ZENG Sha¹, CHEN Li¹, ZHOU Li-juan², XU Hai-bo¹

1. Department of Pharmacology, College of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Sichuan Academy of Chinese Medical Sciences, Chengdu 610041, China

Abstract: Malignant tumor, a common problem faced by human beings, which is a serious public economic burden to the world. Generally, inhibition of a single signaling pathway or one single product of a gene is insufficient for the prevention and treatment of malignant tumors, but a few agents such as immune checkpoint inhibitor that can also play an excellent role in tumor treatment. However, at present, most of the drugs used in cancer treatment are only aimed at a single target to produce biological effects. The anti-tumor activity and mechanism of traditional Chinese medicine have the advantages of multi-path, multi-target, multi-pathway and multi-effect. Berberine, as an isoquinoline alkaloid of *Coptis chinensis*, can produce anti-tumor effects via inhibiting tumor cell proliferation, promoting apoptosis of tumor cells, blocking cell cycle, inhibiting tumor cell migration and invasion, inducing autophagy of tumor cells, anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory and so on. Compared with chemical agents, it has an extensive range of sources, safe and easy to obtain, which has great potential in the prevention and treatment of related cancers. The anti-tumor effect and mechanism of berberine were reviewed in this paper, in order to provide some ideas and theoretical basis for its anti-tumor research.

Key words: *Coptis chinensis* Franch.; berberine; malignant tumor; anti-tumor activity; mechanism of action

恶性肿瘤是当今世界人类面临的共同难题之一。近年来, 全球恶性肿瘤的发病率与死亡率持续增长。《2018 年全球癌症统计数据》显示, 当年全

球分别约有 1810 万、960 万癌症新发病例和死亡病例^[1]。在我国, 这一形势更加不容乐观, 国家癌症中心 2019 年发布的中国癌症统计结果显示, 我国癌

收稿日期: 2020-05-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573813); 四川省教育厅省属高校科研创新团队建设计划 (18TD0017); 成都中医药大学“杏林学者”基金资助项目 (YXRC2019002, ZRYY1917)

作者简介: 孙 强, 男, 博士, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: sunqiang@stu.cdutcm.edu.cn

*通信作者: 徐海波, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: xuhb@hotmail.com

症患者人数约占全球的 40%^[2], 因此, 科学有效地制定预防和治疗癌症的用药策略至关重要。在临床上, 化疗、放疗以及手术治疗是恶性肿瘤的主要治疗手段, 但多数化学药物由于不良反应以及价格昂贵等问题, 加之可能影响患者免疫功能或易使机体产生耐药性, 受到患者诟病^[3]。中医药是我国传统特色医疗形式, 在恶性肿瘤防治过程中, 中医药的介入能够明显降低肿瘤治疗过程中的不良反应, 有效提高治疗率, 显著改善患者的生活质量^[4]。近年来, 随着国家扶持政策的向好趋势, 中医药国际化和现代化进程的不断加快, 优势也日益凸显, 多个传统中药成分因其卓越的抗肿瘤作用脱颖而出, 成为临床抗肿瘤的一线药物^[5]。

小檗碱又名黄连素, 来源于我国传统植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 中的一种异喹啉类生物碱^[6], 长期以来被用作非处方药物治疗肠道感染和腹泻^[7]。2004 年, 国内学者首先发现小檗碱在调节血脂方面具有与他汀类完全不同的新机制, 且显示出了非常可靠的安全性。近年来, 随着研究的不断深入, 小檗碱的抗肿瘤作用也逐渐得到认可, 尤其是作为临床肿瘤治疗的辅助药物^[8-10]。小檗碱具有广泛的抗肿瘤作用, 已有研究表明, 其抑瘤谱主要包括肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、胃癌、肝癌和肠癌等^[11-12]。近年来, 关于小檗碱的研究, 更多地从体外转向体内, 这一现象在很大程度上表明, 小檗碱在体外细胞模型和体内动物模型上抗肿瘤作用的重现性和转化潜力已经引起了人们的关注。然而, 目前小檗碱在临床上仍然仅仅局限于治疗菌痢、急性肠炎、胃肠炎等肠道感染疾病, 尚无关于抗肿瘤临床试验结果的报告^[13-14]。基于此, 本文主要从抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、诱导肿瘤细胞自噬、抗炎抗氧化以及免疫调节等方面综述了小檗碱的抗肿瘤作用及机制, 以期为其在临床肿瘤治疗中的研究提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

据报道, 小檗碱可从多条途径调节细胞信号传导, 抑制肿瘤细胞异常增殖。一项基于质谱的无标记蛋白质组学探索小檗碱治疗结直肠癌的研究显示, 其能通过降低柠檬酸合成酶的活性抑制人结肠癌细胞 Caco-2 细胞和 Lovo 细胞的增殖^[15]。研究发现, 小檗碱能通过抑制固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) -1 的激活和 SREBP 裂解激活蛋白的表达, 导致关键产脂

酶的下调, 使脂质合成受阻, 并通过 Wnt/ β -catenin 途径抑制结肠癌细胞的增殖^[16]。Gong 等^[17]发现小檗碱能够通过下调葡萄糖调节蛋白 (glucose-regulated protein, GRP) 78 的表达, 抑制人结直肠癌 HT-29 细胞的增殖。在人非小细胞肺癌 A549 细胞中, 小檗碱能够通过诱导衰老相关 β 半乳糖苷酶活性和细胞周期抑制剂 p21 野生型 p53 活化片段 (wild-type p53 activated fragment 1, WAF1) 的表达, 抑制肿瘤细胞的增殖^[18]。小檗碱还能降低黑素瘤 A375 细胞周期相关基因细胞周期蛋白依赖激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)、细胞周期蛋白依赖激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2)、细胞周期蛋白 D1 (cell cycle protein D1, Cyclin D1) 和细胞周期蛋白 A (cell cycle protein A, Cyclin A) 的表达, 升高 miRNA-582-5p 和 miRNA-188-5p 含量, 降低上述基因相关蛋白的表达而抑制肿瘤细胞的增殖^[19]。此外, 小檗碱在与其他成分协同抑制肿瘤细胞增殖方面已被报道, 如小檗碱在与人参皂苷 Rg₃ 联合应用时, 能够促进凋亡相关蛋白 (Bcl2-associated X, Bax) 的表达以及抑制凋亡抑制基因 Survivin、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的产生, 对 NPC-CNE2 细胞产生协同抗增殖作用^[20]。

2 促进肿瘤细胞凋亡

小檗碱主要通过影响活性氧相关的信号通路 JNK/p38、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 C (protein kinase C)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinases, ERK) 等来激活线粒体相关性途径诱导细胞凋亡。在人早幼粒白血病 HL-60 细胞中, 小檗碱能够引起染色质凝集和 DNA 断裂, 通过激活聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP)、半胱氨酸蛋白水解酶-3 (cysteine-containing aspartate-specific protease 3, Caspase-3) 和半胱氨酸蛋白水解酶-8 (cysteine-containing aspartate-specific protease 8, Caspase-8) 产生诱导凋亡的效应^[21]。在皮肤鳞状癌 A431 细胞中, 小檗碱能以浓度和时间相关的方式抑制细胞增殖, 与此同时, 在实验中观察到关于凋亡诱导的一系列生化反应, 包括线粒体膜电位的丧失、细胞色素 C 向胞浆的释放、Bcl-2 家族和 caspases 家族蛋白的表达, 以及聚 ADP 核糖聚合酶的裂解^[22]。此外, 与正常肝 HL-7702 细胞相比, 小檗碱能够通过诱导一磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase,

AMPK)介导的 caspase 相关性线粒体途径诱导细胞凋亡, 选择性降低人肝癌 HepG2、SMMC-7721 和 Bel-7402 细胞的存活率且较少引起对于正常细胞的毒性^[23]。小檗碱还能通过上调 XIAP 相关因子 1 (XIAP associated factor1, *XAF1*)和生长停滞与 DNA 损伤诱导基因 45 α (growth arrest and DNA damage-inducible gene 45 α , *GADD45 α*)的表达, 诱导 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 的表达, 诱导 EBV 转化 B 细胞的线粒体凋亡^[24]。经证实, 小檗碱介导的去乙酰化酶抑制作用导致 FoxO1/3a 和 p53 乙酰化, 继而引起 BH3 蛋白 Bim/PUMA 的激活, 该过程在一定程度上与线粒体介导的细胞凋亡有关^[25]。此外, 小檗碱还能通过非线粒体相关途径抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的激活, 从而促进细胞凋亡^[26]。实验发现, 小檗碱、放射线单独或合用均可对 SK-MES-1 细胞产生明显的诱导凋亡作用, 但合用时效果更显著, 单纯放射线照射可刺激 SK-MES-1 细胞上调磷脂酶 C γ 1 (phospholipase C γ 1, p-PLC γ 1) 蛋白的表达, 而小檗碱则可逆转这种作用并下调 p-PLC γ 1 蛋白^[27]。

3 阻滞细胞周期

细胞周期的改变能在不同程度上抑制或促进癌症的发展^[28-29]。研究表明, 小檗碱能够通过调节多种肿瘤细胞的周期产生抗肿瘤作用^[30]。一方面, 其能通过抑制 Cyclin D1 和 Cyclin E1 的表达, 阻滞人肺腺癌 A549 细胞于 G₁ 期^[31]。此外, Hsp90 抑制剂和小檗碱联合应用时, 能够协同抑制 CDK4 的表达和调节 Cyclin D1, 抑制结直肠癌细胞的生长^[32]。在人软骨肉瘤细胞 HBT-94 模型中, 小檗碱能够通过激活 PI3K/Akt 和 p38 信号通路, 上调 p53 和 p21 水平, 引起 G₂/M 期阻滞^[33]。在乳腺癌细胞中, 小檗碱能阻滞细胞于 S 期, 增强癌细胞对化疗的敏感性^[34]。此外, 小檗碱也被证明能够通过调节 *Rb* 基因的表达影响细胞周期。具体来说, 其通过抑制 *Rb* mRNA 的降解, 稳定 *Rb* mRNA 的翻译过程, 影响肿瘤细胞周期的进程^[35]。小檗碱还能通过抑制 *Rb* 蛋白的磷酸化, 阻止转录激活因子 E2F 蛋白与 *Rb* 蛋白的分离, 从而抑制细胞从 G₁ 期向 S 期转变^[36]。

4 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

在临床中, 多数肿瘤患者因癌细胞从单一病灶向其他远端组织的侵袭和转移而加重病情。肿瘤细胞的侵袭和转移为多环节、多因素参与的复杂过程。研究发现, 其能通过靶向 ephrin-B2 蛋白和抑制基

质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9) 的表达抑制乳腺癌细胞的转移^[37-38]。小檗碱还能通过下调大鼠维甲酸受体 α (rat retinoic acid receptor α , RAR α) 和上调 RAR β 抑制上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程, 引起对 PI3K/Akt 信号通路的抑制^[39]。此外, 在三阴性乳腺癌细胞中, 小檗碱通过抑制 EGFR/MEK/ERK 信号通路下调白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的表达, 进而抑制细胞的侵袭和转移^[40]。在人喉癌 Hep2 细胞中, 小檗碱的介入能够使侵袭细胞显著减少, 划痕闭合率降低, 细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平显著下调^[41]。血管生成在肿瘤的进展和转移中起着关键性作用^[42]。体外和体内研究表明, 小檗碱能够抑制肿瘤细胞 *VEGF* mRNA 的表达^[43], 提高结直肠癌 eEF2 细胞的磷酸化水平^[44]。采用反向筛选和分子对接实验, 研究者发现小檗碱能够结合并抑制血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 的活性, 阻断其介导的 Akt/mTOR/P70S6K 信号通路的激活, 进而发挥抗血管生成作用^[45]。有研究表明, EMT 与肿瘤的发生发展、耐药、侵袭、转移有着密切的联系。小檗碱能通过抑制转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β /Smad 信号通路, 干预 TGF- β 1 诱导人肝癌 HepG2 细胞的 EMT 进程, 影响细胞的迁移和侵袭能力^[46]。

5 诱导肿瘤细胞自噬

自噬是细胞程序性死亡的一种形式, 在维持细胞内稳态方面发挥着重要作用。在胶质母细胞瘤中, 小檗碱通过靶向 AMPK/mTOR/ULK1 途径, 引起自噬过程激活^[47]。在乳腺癌细胞中, 小檗碱通过调节 Jun 氨基末端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK) 的磷酸化和促进 Bcl-2/beclin-1 复合物的分离诱导肿瘤细胞自噬^[48]。在胃癌 BGC-823 细胞中, 小檗碱通过诱导细胞抑制性自噬发挥抗胃癌作用^[49]。此外, 小檗碱还能通过增加癌细胞与葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 和 III 型磷脂酰肌醇酶 VPS34 的结合能力而诱导自噬的发生^[50]。先前的一项研究表明, 小檗碱促进 miR30 家族与 beclin1 3'-UTR 区的结合, 下调自噬蛋白 BECN1 的表达, 抑制小鼠脂肪细胞的基础性自噬^[51]。基于上述研究, 小檗碱对自噬的作用比较复杂, 一方面诱

导自噬, 另一方面却抑制自噬发挥抗肿瘤作用。虽然近年来关于小檗碱在自噬调节方面有了较为广泛的研究, 但其具体机制还有待阐明。

6 抗炎和抗氧化

慢性炎症以及氧化损伤与癌症进程有着重要的联系, 肿瘤微环境中的炎症细胞及炎症因子可促进炎症发生, 进而引发肿瘤^[52]。据统计, 15%~20%的癌症引起的死亡与炎症相关^[53]。此外, 炎症细胞因子和肿瘤浸润性免疫细胞在肿瘤发生过程中的作用也已被证实。研究发现, 小檗碱通过调节 AMPK/mTOR 信号通路减少氧化型低密度脂蛋白诱导的炎症反应^[54]。在肝纤维化过程中, 小檗碱通过抑制硫代乙酰胺诱导的炎症反应以及抗氧化损伤作用来抑制其进程^[55]。在骨骼细胞中, 小檗碱通过激活 AMPK α -SIRT-1-PGC-1 α 信号通路和抑制有丝分裂原激活蛋白激酶 4-SAPK/JNK-C-Jun 发挥抗炎作用^[56]。此外, 小檗碱还能通过抑制炎症因子的过度表达, 改善胰岛素抵抗, 降低多囊卵巢综合征发展为子宫内膜癌的风险^[57]。

7 免疫调节

恶性肿瘤患者随着肿瘤的发生和发展, 或在化疗、放疗的过程中, 机体的免疫力显著降低。因此, 中药有效成分凭借其较小的不良反应和免疫调节功能在恶性肿瘤的免疫治疗过程中受到青睐。小檗碱对肿瘤免疫治疗有积极作用。研究表明, 其可作为多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体的拮抗剂, 抑制干扰素- γ 、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的分泌^[58]。小檗碱还能下调 TNF- α 和 IL-6 水平, 抑制 CD4⁺T 细胞的增殖, 改善自身免疫性神经病变^[59]。此外, 小檗碱还能通过抑制信号传导转录激活因子 1 (signal transducer activator of transcription 1, STAT1) 的磷酸化水平, 抑制 IFN- γ 诱导的吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 表达^[60]。这些结果表明小檗碱是一种潜在的肿瘤免疫治疗候选药物。

8 其他机制

8.1 干预 microRNA 的表达

MicroRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 其在动植物中参与转录后基因表达调控, 目前已经鉴定出大约 2500 个 microRNA 分子, microRNA 的过度表达与肿瘤的发生发展密切相关^[61-62]。研究表明, 在多发性骨髓瘤、肝癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胶质母细胞瘤等严重人类肿瘤中, 小檗碱通过靶向

microRNA 发挥抗肿瘤作用^[63]。在子宫内膜癌的治疗过程中, 小檗碱通过 miR-101/COX-2/PGE2 信号途径抑制子宫内膜癌肿瘤的生长和转移^[64]。在多发性骨髓瘤模型中, 小檗碱抑制细胞活性, 下调 miR-19a/92a 的表达, 靶向 microRNA 的核心区域进而抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖和迁移^[65]。

8.2 抑制端粒酶的活性

端粒酶是在细胞中主导端粒延长的一种酶, 为基本的核蛋白逆转录酶, 其异常激活可导致肿瘤细胞的永生^[66]。小檗碱能够抑制 AP-2 与人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 启动子的结合, 导致 hTERT 表达降低, 逆转肿瘤细胞的永生^[67]。另一项研究表明, 小檗碱能够通过稳定内源性端粒 G 四链的结构^[68], 抑制 RNA 模板 hTR 与相关复合物的结合, 从而抑制端粒酶活性^[69]。

8.3 肠道菌群的介导效应

肠道菌群是人体内比较复杂和庞大的体系。最新研究报道, 肠道菌群与多数疾病的发生密切相关, 如肥胖、糖尿病、心脏病等^[70-71]。小檗碱的治疗作用与肠道菌介导的效应密切相关^[72]。一项关于小檗碱对肠道菌群介导的高脂饮食 Apc (min/+) 小鼠结直肠癌发生率影响的研究显示, 小檗碱能显著降低高脂饮食小鼠肠道肿瘤的发生, 改变 Apc (min/+) 小鼠肠道菌群结构。在门水平上显著抑制疣状芽孢菌的繁殖。在属水平上, 抑制嗜黏蛋白阿克曼菌, 增加能产生短链脂肪酸的优势菌种丰度^[73]。

小檗碱的抗肿瘤作用机制见图 1, 部分小檗碱抗肿瘤作用的相关信息见表 1。

9 结语

恶性肿瘤已经成为危害人类健康的主要慢性疾病, 传统中医药在治疗恶性肿瘤方面彰显出独特的价值。《仁斋直指方论》指出, “毒根深藏” 为恶性肿瘤所呈现肿块的主要特点, 这一学说为中医学“苦寒解毒法” 治疗肿瘤提供了新的思路和依据。黄连为著名的川产道地药材, 具有清热燥湿、泻火解毒的功效, 被广泛用于抗菌、抗炎、抗肿瘤、调节血糖和血脂等。近年来的研究发现, 黄连富含的异喹啉生物碱小檗碱为其介导生物学效应的主要物质基础。因此, 本文对小檗碱抗肿瘤作用及其相关机制的研究进展进行综述, 以期为其在临床肿瘤治疗中的研究提供参考。

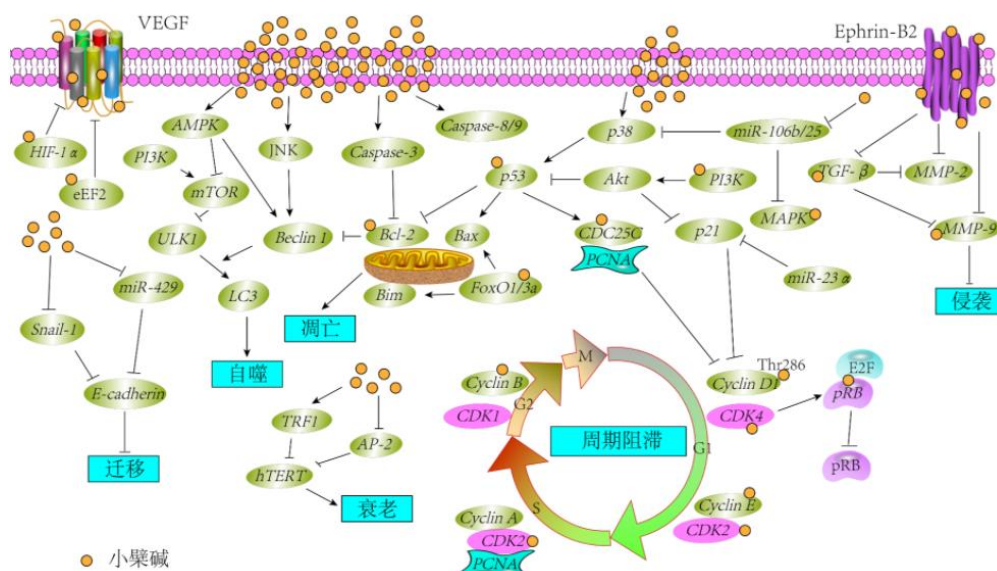


图 1 小檗碱抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Anti-tumor effect of berberine

表 1 小檗碱的抗肿瘤作用

Table 1 Anti-tumor activities of berberine

作用机制	作用途径	评价模型	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	应用	文献
抑制肿瘤细胞增殖	抑制 SCAP/SREBP-1 信号通路介导的脂肪生成	人结直肠癌 DLD-1 细胞	6.25~50.00	体外	16
	下调 GRP78 的水平	人结直肠癌 SW480 细胞	20~300	体外	17
	降低细胞中相关 mRNA 的表达水平, 提高 miRNA-582-5p 和 miRNA-188-5p 含量	人黑色素 A375 细胞	20~80	体外	19
	通过 MAPK/ERK 途径与人参皂苷 Rg ₃ 协同抑制细胞增殖	人鼻咽癌 CNE2 细胞株	2.5~40.0	体外	20
	抑制 CD206、IL-10、TGF- β 蛋白的表达	人肺癌 A549 细胞	5~50	体外	74
	抑制 AKT-mTOR 信号通路, 诱导 MDA-MB-231 细胞的自噬, 实现抑制增殖的效应	人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞	10~80	体外	75
	促使 DNA 断裂、抑制 DNA 的损伤修复, 抑制细胞增殖	人肾细胞癌 RCC 细胞	10~240	体外	76
促进肿瘤细胞凋亡	调控 Hedgehog 信号通路抑制细胞增殖	CD133 ⁺ 肺癌干细胞	2.5~40.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	体外	77
	激活 caspase-3 和 caspase-8 诱导细胞凋亡	人早幼粒白血病 HL-60 细胞	20~100	体外	78
	线粒体膜电位的丧失、细胞色素 c 向胞浆的释放、诱导相关凋亡蛋白的产生	皮肤鳞状癌 A431 细胞	12.5~100.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	体外	79
	通过 AMPK 介导的线粒体/caspase 途径诱导细胞选择性凋亡	人肝癌 HepG2、SMMC-7721 和 Bel-7402 细胞	3.125~100.000	体外	23
	上调 XAF1 和 GADD45 α 的表达, 诱导 EBV 转化 B 细胞的线粒体凋亡	多发性骨髓瘤 IM-9 细胞	10~100	体外	24
	导致 FoxO1/3a 和 p53 乙酰化, 继而引起 BH3-蛋白 Bim/PUMA 的激活	人肝癌 HepG2 细胞	25~100	体外	25
	诱导细胞凋亡相关因子, 下调 p-PLC γ 1 蛋白抑制细胞的侵袭和转移	人肺鳞癌 SK-MES-1 细胞	2、10	体外	27
	抑制 GRP78 蛋白的表达, 上调 Bax 蛋白, 下调 Bcl-2 蛋白	人结直肠癌 SW480 细胞	20~300	体外	78
	破坏线粒体释放细胞色素 c, 上调凋亡相关蛋白 Caspase-9 和 Caspase-3 的表达	BALB/C 雄性小鼠	10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	体内	79
	抑制细胞周期蛋白 D1 的表达	人肝癌 HepG2 和 MHCC97L 细胞	25~100	体外	30
阻滞细胞周期	提高 Thr286 位点 Cyclin D1 的磷酸化水平, 增强其从细胞核到细胞质的输出	人肺癌 A549 细胞	1~50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	体外	31
		BALB/C 雄性小鼠	120 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	体内	

续表 1

作用机制	作用途径	评价模型	剂量/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	应用	文献
阻滞细胞周期	通过 PI3K/Akt 和 p38 激酶途径阻滞细胞于 G ₂ /M 期	人软组织肉瘤细胞 HTB-94	10~100	体外	33
	干扰 XRCC1 介导的基底切除修复, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性	人乳腺癌 BT549 和 MDA-MB-231 细胞	20~400	体外	34
	抑制 Rb mRNA 的降解, 稳定 Rb 的翻译过程, 影响细胞周期进程	ICR 小鼠	1、2、4 mg·kg ⁻¹	体内	35
	诱导 G ₂ /M 周期阻滞, 下调细胞周期蛋白 A1、B1、Cdk1, 子宫平滑肌瘤 ULM 细胞上调 Cdk4、p21、p53 蛋白		10、20、50	体外	36
抑制肿瘤细胞	靶向肾上腺素 B2	人乳腺癌 ZR-75-30 细胞	0.39~50.00	体外	37
侵袭和转移	调控 PI3K/Akt 通路抑制喉癌细胞增殖、侵袭和转移抑制调控因子 Id-1 的表达	人喉癌 Hep2 细胞	5~20	体外	41
		人肝癌 MHCC-97L 细胞	125~250	体外	43
		人肝癌 HepG2 细胞	125~250	体外	
		人肝癌 SKHep1 细胞	125	体外	
		裸鼠	7、10 mg·kg ⁻¹ ·(2d) ⁻¹	体内	
	通过 eEF2 途径对抗血管生成结合并抑制 VEGFR2 的活性, 阻断其介导的 Akt/mTOR/P70S6K 信号通路的激活, 进而发挥抗肿瘤血管生成作用	人肝癌 HepG2 和 MHCC97L 细胞	8~512 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	体外	44
		人脐静脉内皮细胞与肺癌细胞 A549 融合细胞株 EA.hy926	5~80	体外	45
		人肝癌 HepG2 细胞	1~64	体外	46
	通过 TGF- β /Smad 通路抑制 TGF- β 1 诱导的细胞上皮间质转化				
	下调 COX-2/PGE2-JAK2/STAT3 信号通路	人结肠直肠癌 SW620 和 LoVo 细胞	5~80	体外	80
诱导肿瘤细胞自噬	抑制 Stat3 向细胞核的转移, 调节 MMP 蛋白的表达	人肺癌细胞 A549	5~30	体外	81
	抑制 mTOR/ULK1 途径, 引起糖酵解能力的受损	人神经胶质瘤 U251 和 U87 细胞	10~250	体外	47
	提高 JNK 和 Beclin1 的磷酸化水平, 降低 Bcl-2 的磷酸化, 引起自噬性细胞死亡	人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞	2.5~10.0	体外	48
	增加肿瘤组织中自噬标志性蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 的表达水平	移植瘤裸鼠	5、10、20 mg·kg ⁻¹	体内	49
	提高 GRP78 蛋白的水平以及 GRP78 与 VPS34 结合的能力诱导自噬性死亡	人肝癌 HepG2 细胞	50~350	体外	50
		人结肠直肠癌 DLD-1 细胞	50~350		
		人结肠直肠癌 HCT116 细胞	50~350		
	下调 BecN1 蛋白的表达, 抑制小鼠脂肪细胞和脂肪组织的基础性自噬	脂肪 3T3-L1 细胞	0.2、1.0、5.0	体外	51
	增强 AMPK 活化和自噬	小鼠足 MPC5 细胞	2.5、5.0	体外	82
	激活 p38 信号通路促进肿瘤细胞自噬和凋亡	人结肠癌 HCT-15 细胞	50、100	体外	83
其他	促进细胞内质网应激反应, 调节细胞自噬	人卵巢癌 SKOV3 细胞	12.5~400.0	体外	84
	通过激活 AMPK/mTOR 信号通路抑制炎症反应	单核巨噬细胞 J774A.1	2	体外	54
	减少 TGF- β 1 生成, 减少胶原和纤维黏连蛋白沉积, 减少肝纤维化纤维生成, 降低 Akt 蛋白的相对磷酸化水平	SD 大鼠	50 mg·kg ⁻¹	体内	55
	下调 caspase-1/IL-1 β 炎症信号轴	人成骨肉瘤 Saos-2 和 MG-63 细胞	10~120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	体内	85
	介导 miR-101 抑制人子宫内膜癌细胞生长和转移	人子宫内膜癌 AN3 CA 和 HEC-1-A 细胞	10~160	体外	64
	抑制细胞活力, 下调 miR-19a/92a 的表达	人多发性骨髓瘤 RPMI-8266 和 U266 细胞	20~80	体外	65
	下调 miR-429 的表达水平	手术切除的组织	4~16	体外	86
	稳定细胞内端粒 G-四折叠结构	人宫颈癌 Siha 细胞、人肺癌 A549 细胞、人早幼粒白血病 HL-60 细胞、成纤维细胞 BJ	1.25~15.00	体外	68
	抑制 GRP78 蛋白的分泌, 增强结肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性	人结肠癌 DLD1 和 HCT-116 细胞	1~20	体外	87

据文献报道,在通常情况下抑制单个信号通路或单个基因的产物不足以实现对恶性肿瘤的预防或治疗,但也不排除少数作用于单一靶点却能起到良好肿瘤治疗作用的药物如免疫检查点抑制剂。虽然如此,目前用于癌症治疗的药物仍然大多只针对单一靶点产生生物学效应。另一方面,肿瘤治疗以化学药物居多,而如何降低化疗药物的不良反应又是当前面临的一大难题。中草药凭借多靶点、多环节、多途径的优势以及较小的不良反应在疾病的防治方面优势显著,在此次抗击新型冠状病毒肺炎的过程中更是屡建奇功。小檗碱作为一种植物源活性成分,能够靶向肿瘤发生和发展的各个过程,如抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡和自噬,抗血管生成以及免疫调节等。与化学合成药物相比,其来源广泛且不良反应小,在恶性肿瘤的治疗方面呈现出巨大的潜力。然而,小檗碱作用靶点广泛,通路众多,在机制研究上较难明确相对突出的作用途径。况且,中药单体成分存在的众多靶点,是否也介导了其不良反应的产生,值得深入阐释。因此,单纯的以多路径和多靶点评判药物应用价值,在临床上有失偏颇,利弊难以定论。近年来,有研究者提出,在抑制肿瘤细胞迁移和侵袭方面,小檗碱主要是通过调控 Cadherin 和 MMP 介导的通路发挥效应^[9-10],而通过 Caspase 家族相关因素干预肿瘤细胞的增殖,部分概述了小檗碱抗肿瘤作用的主要靶点和路径,但仍需针对单一药物成分、单一疾病模型以及单一机制和靶点进行临床转化的深入探讨,实现基础研究与临床实践的深度融合,由广及深,为保障中药单体成分治疗肿瘤的安全性和有效性提供更为坚实的理论依据。

此外,尽管小檗碱在肿瘤的防治方面疗效显著,但其自身也存在一定的问题。化学结构解析发现,小檗碱为具有共轭双键的平面状结构(图 2),刚性较强,在水中的溶解性能较差。同时,其作为外排转运体 P-gp 的底物,口服后难以被肠道吸收进入血液,生物利用度较低。因此,小檗碱入血困难的瓶颈亟待突破。然而,王琰等^[7]发现肠道菌群中的硝基还原酶可将残留于肠腔的小檗碱转化为较易吸收的二氢小檗碱,当二氢小檗碱被小肠上皮细胞吸收进入肠壁后,在肠壁组织氧化因子的作用下被迅速氧化回小檗碱,进入血液发挥血脂调节作用。类似地,这种现象(或两种现象相互协同)是否也成为小檗碱抗肿瘤新的机制,值得深入探讨。此外,

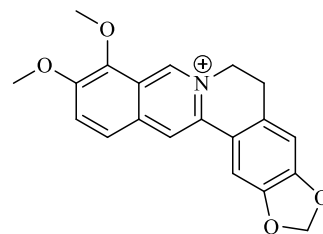


图 2 小檗碱的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of berberine

虽然目前的制剂学手段在一定程度上改善了小檗碱存在的上述缺陷,但对于理想的“精准、足量、可控”递送仍然存在一定的差距。因此,在传统中医药理论的指导下,结合现代医学实践经验和科技手段,深入研究药物作用机制,积极开发新型药物递送策略以及制定完善的质量评价体系,着力破除制约小檗碱临床应用的障碍和藩篱可能是未来研究的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2019, 68(1): 13-71.
- [3] Zhang L, Gao S, He J. The role of maintenance therapy in the treatment of elderly non-small-cell lung cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11(24): 3435-3440.
- [4] 李小江, 郭明歆, 孔凡铭, 等. 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2587-2592.
- [5] Tang H J, Shu P, Liu S L, et al. Traditional Chinese medicine in oncotherapy: The research status [J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(6): 992-998.
- [6] 杨念云, 张启春, 朱华旭, 等. 黄连生物碱类资源性化学成分研究进展与利用策略 [J]. *中草药*, 2020, 50(20): 5080-5087.
- [7] 王琰, 蒋建东. 肠道菌介导的 PK-PD 新模式: 小檗碱药代动力学引发的思考 [J]. *药理学学报*, 2018, 53(5): 659-666.
- [8] 方慧华, 李洪娇, 何小蕾, 等. 小檗碱及其衍生物抗肿瘤作用研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(6): 429-433.
- [9] Wang Y, Liu Y, Du X, et al. The anti-cancer mechanisms of berberine: A review [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 695-702.

- [10] Liu D, Meng X, Wu D L, *et al.* A natural isoquinoline alkaloid with antitumor activity: Studies of the biological activities of berberine [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 9.
- [11] Zou K, Li Z, Zhang Y, *et al.* Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 157-167.
- [12] Kaboli P J, Rahmat A, Ismail P, *et al.* Targets and mechanisms of berberine, a natural drug with potential to treat cancer with special focus on breast cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 584-595.
- [13] Song D, Hao J, Fan D, *et al.* Biological properties and clinical applications of berberine [J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 564-582.
- [14] Wang N, Tan H Y, Li L, *et al.* Berberine and *Coptidis Rhizoma* as potential anticancer agents: Recent updates and future perspectives [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 35-48.
- [15] 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 Bioph Res Co*, 2020, 525(1): 244-250.
- [16] 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.
- [17] Gong C, Hu X, Xu Y, *et al.* Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78 [J]. *Anticancer Drug*, 2020, 31(2): 141-149.
- [18] Kumar R, Awasthi M, Sharma A, *et al.* Berberine induces dose-dependent quiescence and apoptosis in A549 cancer cells by modulating cell cyclins and inflammation independent of mTOR pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 244: 117346.
- [19] 任敏, 李东霞, 杨凌, 等. 小檗碱抑制人黑素瘤 A375 细胞增殖的机制研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(6): 456-459.
- [20] Zhou F, Hu J, Dai N, *et al.* Berberine and ginsenoside Rg3 act synergistically via the MAPK/ERK pathway in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J Funct Foods*, 2020, 66: 103802.
- [21] Okubo S, Uto T, Goto A, *et al.* Berberine induces apoptotic cell death via activation of caspase-3 and -8 in HL-60 human leukemia cells: Nuclear localization and structure-activity relationships [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(7): 1497-1511.
- [22] Li D X, Zhang J, Zhang Y, *et al.* Inhibitory effect of berberine on human skin squamous cell carcinoma A431 cells [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 10553-10568.
- [23] 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.
- [24] Park G B, Park S H, Kim D, *et al.* Berberine induces mitochondrial apoptosis of EBV-transformed B cells through p53-mediated regulation of XAF1 and GADD45alpha [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(1): 411-421.
- [25] Shukla S, Sharma A, Pandey V K, *et al.* Concurrent acetylation of FoxO1/3a and p53 due to sirtuins inhibition elicit Bim/PUMA mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis in berberine-treated HepG2 cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 291: 70-83.
- [26] Pandey M K, Sung B, Kunnumakkara A B, *et al.* Berberine modifies cysteine 179 of IkappaBalpha kinase, suppresses nuclear factor-kappaB-regulated antiapoptotic gene products, and potentiates apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5370-5379.
- [27] 苟志斌, 邓守恒. 黄连素、放射线单独及联用对肺鳞癌细胞生物学行为的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(6): 1532-1535.
- [28] Matera R, Saif M W. New therapeutic directions for advanced pancreatic cancer: cell cycle inhibitors, stromal modifiers and conjugated therapies [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(3): 223-233.
- [29] Jahagirdar D, Gore C R, Patel H, *et al.* Induction of apoptotic death and cell cycle arrest in HeLa cells by extracellular factors of breast cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(12): 3307-3316.
- [30] Wang N, Wang X, Tan H Y, *et al.* Berberine suppresses cyclin D1 expression through proteasomal degradation in human hepatoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1899.
- [31] Xiao Y, Tian C, Huang T, *et al.* 8-cetylberberine inhibits growth of lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Life Sci*, 2018, 192: 259-269.
- [32] Su Y H, Tang W C, Cheng Y W, *et al.* Targeting of multiple oncogenic signaling pathways by Hsp90 inhibitor alone or in combination with berberine for treatment of colorectal cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10): 2261-2272.
- [33] Eo S H, Kim J H, Kim S J. Induction of G(2)/M arrest by berberine via activation of PI3K/Akt and p38 in human chondrosarcoma cell line [J]. *Oncol Res*, 2014, 22(3): 147-157.
- [34] Gao X, Wang J, Li M, *et al.* Berberine attenuates XRCC1-mediated base excision repair and sensitizes breast cancer

- cells to the chemotherapeutic drugs [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6797-6804.
- [35] Chai Y S, Yuan Z Y, Lei F, *et al.* Inhibition of retinoblastoma mRNA degradation through poly (A) involved in the neuroprotective effect of berberine against cerebral ischemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90850.
- [36] Wu H L, Chuang T Y, Al-Hendy A, *et al.* Berberine inhibits the proliferation of human uterine leiomyoma cells [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(4): 1098-1106.
- [37] Ma W, Zhu M, Zhang D, *et al.* Berberine inhibits the proliferation and migration of breast cancer ZR-75-30 cells by targeting Ephrin-B2 [J]. *Phytomed*, 2017, 25: 45-51.
- [38] Kim S, Lee J, You D, *et al.* Berberine suppresses cell motility through downregulation of TGF-beta1 in triple negative breast cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 795-807.
- [39] Naveen C R, Gaikwad S, Agrawal-Rajput R. Berberine induces neuronal differentiation through inhibition of cancer stemness and epithelial-mesenchymal transition in neuroblastoma cells [J]. *Phytomed*, 2016, 23(7): 736-744.
- [40] Kim S, You D, Jeong Y, *et al.* Berberine down-regulates IL-8 expression through inhibition of the EGFR/MEK/ERK pathway in triple-negative breast cancer cells [J]. *Phytomed*, 2018, 50: 43-49.
- [41] 谢天飞, 王凌云, 刘丽, 等. 小檗碱通过调控 PI3K/Akt 通路抑制喉癌细胞生长和转移 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(1): 43-48.
- [42] Ramjiawan R R, Griffioen A W, Duda D G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204.
- [43] Tsang C M, Cheung K C, Cheung Y C, *et al.* Berberine suppresses Id-1 expression and inhibits the growth and development of lung metastases in hepatocellular carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(3): 541-551.
- [44] Tan H Y, Wang N, Tsao S W, *et al.* Suppression of vascular endothelial growth factor via inactivation of eukaryotic elongation factor 2 by alkaloids in Coptidis rhizome in hepatocellular carcinoma [J]. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13(5): 425-434.
- [45] 李力, 武明飞, 余宏铸. 小檗碱靶向结合 VEGFR2 抑制血管生成作用的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 5-10.
- [46] 陈春苗, 张国哲, 刘平平. 小檗碱通过 TGF-β/Smad 通路抑制 TGF-β1 诱导的人肝癌 HepG2 细胞上皮间质转化的研究 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 261-267.
- [47] Wang J, Qi Q, Feng Z, *et al.* Berberine induces autophagy in glioblastoma by targeting the AMPK/mTOR/ULK1-pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66944-66958.
- [48] Wang K, Zhang C, Bao J, *et al.* Synergistic chemopreventive effects of curcumin and berberine on human breast cancer cells through induction of apoptosis and autophagic cell death [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26064.
- [49] 张强, 曹世杰, 康宁. 小檗碱通过诱导细胞抑制性自噬发挥抗胃癌作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 730-731.
- [50] La X, Zhang L, Li Z, *et al.* Berberine-induced autophagic cell death by elevating GRP78 levels in cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (13): 20909-20924.
- [51] Deng Y, Xu J, Zhang X, *et al.* Berberine attenuates autophagy in adipocytes by targeting BECN1 [J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1776-1786.
- [52] Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy [J]. *Cancer Prev Res*, 2016, 9: 895-905.
- [53] Eiro N, Vizoso F J. Inflammation and cancer [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2012, 4: 62-72.
- [54] Fan X, Wang J, Hou J, *et al.* Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 92.
- [55] Eissa L A, Kenawy H I, El-Karef A, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 294: 91-100.
- [56] Poudel A, Zhou J Y, Mekala N, *et al.* Berberine hydrochloride protects against cytokine-induced inflammation through multiple pathways in undifferentiated C2C12 myoblast cells [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(8): 699-707.
- [57] 刘思邈, 沈影, 李佳, 等. 基于抗炎机制的小檗碱防治多囊卵巢综合征相关子宫内膜癌的研究进展 [J]. 中国药房, 2019, 30(16): 2294-2297.
- [58] Kawano M, Takagi R, Kaneko A, *et al.* Berberine is a dopamine D1-and D2-like receptor antagonist and ameliorates experimentally induced colitis by suppressing innate and adaptive immune responses [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 289: 43-55.
- [59] Li H, Li X L, Zhang M, *et al.* Berberine ameliorates experimental autoimmune neuritis by suppressing both cellular and humoral immunity [J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(1): 12-19.
- [60] Wang Y X, Pang W Q, Zeng Q X, *et al.* Synthesis and biological evaluation of new berberine derivatives as cancer immunotherapy agents through targeting IDO1 [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 143: 1858-1868.

- [61] Syed S N, Brüne B. MicroRNAs as emerging regulators of signaling in the tumor microenvironment [J]. *Cancers* (Basel), 2020, 12(4): 911.
- [62] Banwait J K, Bastola D R. Contribution of bioinformatics prediction in microRNA-based cancer therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 81: 94-103.
- [63] 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.
- [64] Wang Y, Zhang S. Berberine suppresses growth and metastasis of endometrial cancer cells via miR-101/COX-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1287-1293.
- [65] Yin Z, Yang J, Ning R, et al. Signal pathways, diseases, and functions associated with the miR-19a/92a cluster and the use of berberine to modulate the expression of this cluster in multiple myeloma cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(6): e22057.
- [66] Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18 (3): 175-186.
- [67] Fu L, Chen W, Guo W, et al. Berberine targets AP-2/hTERT, NF-kappaB/COX-2, HIF-1alpha/VEGF and cytochrome-c/caspase signaling to suppress human cancer cell growth [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e69240.
- [68] Xiong Y X, Su H F, Lv P, et al. A newly identified berberine derivative induces cancer cell senescence by stabilizing endogenous G-quadruplexes and sparking a DNA damage response at the telomere region [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35625-35635.
- [69] Ivancich M, Schrank Z, Wojdyla L, et al. Treating cancer by targeting telomeres and telomerase [J]. *Antioxidants* (Basel), 2017, 6(1): 15.
- [70] Schulz M D, Atay C D, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity [J]. *Nature*, 2014, 514: 508-512.
- [71] Vadder F D, Petia K D, Goncalves D, et al. Microbiota generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156: 84-96.
- [72] Habtemariam S. Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104722.
- [73] Huan W, Lingnan G, Jing L, 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): 2298-2310.
- [74] 邱胜卫, 王彬, 蔡乃亮. 小檗碱对 A549 细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. *中成药*, 2019, 41(7): 1521-1526.
- [75] 钱洁, 谭佳妮, 程海波, 等. 小檗碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖抑制作用及其分子机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(3): 422-427.
- [76] 李孝峰. 小檗碱对人肾细胞癌细胞增殖、凋亡、DNA 断裂及损伤修复的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [77] 孙彦珍, 李珍, 袁征. 小檗碱对肺癌干细胞增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(9): 1313-1318.
- [78] 贡晨雪, 宗磊, 杨金焕, 等. 黄连素调控 GRP78 诱导结肠癌细胞凋亡的研究 [J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2343-2346.
- [79] 李艳, 伊航, 蔡铁伦, 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.
- [80] Liu X, Ji Q, Ye N, et al. Berberine inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via COX-2/PGE2 mediated JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123478.
- [81] 洪翠柳, 王晓玲. 小檗碱对人非小细胞肺癌细胞迁徙转移的影响及其分子机制的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(01): 73-76.
- [82] Jin Y, Liu S, Ma Q, et al. Berberine enhances the ampk activation and autophagy and mitigates high glucose-induced apoptosis of mouse podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794: 106-114.
- [83] 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.
- [84] 李松岩, 于洋, 刘师兵, 等. 黄连素对人卵巢癌 SKOV3 细胞内质网应激-自噬途径的调节作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(10): 1869-1873.
- [85] Jin H, Jin X, Cao B, et al. Berberine affects osteosarcoma via downregulating the caspase-1/IL-1beta signaling axis [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 72-736.
- [86] Liu H, Huang C, Wu L, et al. Effect of evodiamine and berberine on miR-429 as an oncogene in human colorectal cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4121-4127.
- [87] 刺晓琴, 金小弟, 张立超, 等. 黄连素通过靶向 GRP78 增强结肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性 [J]. *山西大学学报: 自然科学版*, 2020, 43(1): 164-172.

[责任编辑 崔艳丽]