

## 黄连-吴茱萸药对中生物碱成分改善三阴性乳腺癌的作用机制研究进展

赵倩<sup>1,2</sup>, 罗婧溪<sup>1</sup>, 于瀚<sup>1</sup>, 彭成<sup>1,2</sup>, 韩波<sup>2</sup>, 黄维<sup>2\*</sup>

1. 成都中医药大学基础医学院, 四川 成都 611137

2. 西南特色中药资源国家重点实验室, 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

**摘要:** 三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达均为阴性的乳腺癌亚型, 具有侵袭性强、复发转移率高、预后差的特点, 目前缺乏有效的靶向治疗手段。黄连-吴茱萸是中医经典药对, 其主要活性成分包括小檗碱、黄连碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等生物碱类化合物。近年来, 黄连-吴茱萸药对在抗肿瘤领域展现出巨大潜力, 而越来越多的研究关注到二者生物碱类活性成分在改善 TNBC 方面的药理作用。基于此, 梳理了黄连与吴茱萸的生物碱类活性成分, 重点从抑制细胞侵袭与转移、影响细胞周期、诱导细胞凋亡等多个维度阐述了近年来其主要活性成分改善 TNBC 的作用机制, 以期为黄连-吴茱萸药对进一步的开发利用提供参考, 为中医药防治 TNBC 提供新的思路和科学依据。

**关键词:** 黄连; 吴茱萸; 生物碱; 三阴性乳腺癌; 作用机制; 细胞侵袭与转移; 细胞周期; 细胞凋亡

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)13-5330-14

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.033

## Research progress on mechanisms of alkaloids from *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* herb pair in ameliorating triple-negative breast cancer

ZHAO Qian<sup>1,2</sup>, LUO Jingxi<sup>1</sup>, YU Han<sup>1</sup>, PENG Cheng<sup>1,2</sup>, HAN Bo<sup>2</sup>, HUANG Wei<sup>2</sup>

1. School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. State Key Laboratory of Characteristic Chinese Medicine Resources in Southwest China, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

**Abstract:** Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer characterized by the absence of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression. It exhibits high invasiveness, elevated rates of recurrence and metastasis, poor prognosis, and currently lacks effective targeted therapeutic approaches. The *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* herb pair is a classic Traditional Chinese Medicine (TCM), its major active components include alkaloid compounds such as berberine, coptisine, evodiamine, and rutaecarpine. In recent years, *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* herb pair has demonstrated tremendous potential in the field of anti-tumor therapy, with increasing research focusing on the pharmacological effects of their alkaloid components in ameliorating TNBC. Accordingly, this review briefly summarizes the alkaloid components of *Coptidis Rhizoma* and *Euodiae Fructus*, emphasizing their mechanisms of action in enhancing TNBC treatment, which include inhibiting cell invasion and metastasis, regulating the cell cycle, and inducing apoptosis. This aims to provide references for the further development and utilization of the *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* herb pair and to offer new insights and scientific evidence for the application of TCM in the prevention and treatment of TNBC.

**Key words:** *Coptidis Rhizoma*; *Euodiae Fructus*; alkaloids; triple-negative breast cancer; mechanisms of action; cell invasion and metastasis; cell cycle; apoptosis

乳腺癌是严重威胁全球女性健康的重大公共卫生问题。根据世界卫生组织国际癌症研究机构

(International Agency for Research on Cancer, IARC) 最新发布的全球癌症负担数据显示, 乳腺癌全球新

收稿日期: 2025-12-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82574707, 82374155); 四川省科技厅项目 (2024YFFK0092)

作者简介: 赵倩, 女, 副教授, 博士, 主要从事中药及复方物质基础与多维配伍研究。E-mail: zhaopian@cdutcm.edu.cn

\*通信作者: 黄维, 女, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事中药及复方物质基础与作用机制研究。E-mail: huangwei@cdutcm.edu.cn

发病例约为 230 万例，在女性癌症中发病率和死亡率分别高达 23.8% 和 15.4%，均居首位<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）是孕激素受体、雌激素受体及人表皮生长因子受体 2 表达均为阴性的乳腺癌亚型，具有侵袭性强、复发转移率高的特点。其发病机制复杂，涉及细胞凋亡、自噬、铁死亡、焦亡等多个调节性细胞死亡（regulated cell death, RCD）子程序，其内分泌治疗和靶向治疗效果较差，缺少有效的治疗手段和有针对性的药物治疗方案<sup>[2-4]</sup>。当前对于 TNBC 的临床治疗主要依赖于化疗药物，但密集型、高剂量化疗容易导致耐药性的产生，并发生肿瘤复发或转移。在此背景下，中医药以其整体调理、多靶点干预的独特优势，为 TNBC 的防治提供了新的策略与思路。

药对是中医理论指导下形成的两味药物配伍组合，配伍精当、主次分明，通过相须、相使或相杀配伍达到增效减毒目的，是中医临床用药的基本形式。黄连-吴茱萸是经典的“寒热并用”药对，其配伍首见于《丹溪心法》所载左金丸（6：1）；原方主治肝火犯胃证、肝郁化火证，临床表现为胸胁胀痛、急躁易怒、口苦呕恶、吞酸嘈杂、失眠多梦等；方中黄连苦寒，清泻心肝之火；吴茱萸辛热，疏肝解郁、降逆止呕，两药一寒一热，一苦一辛，一降一升，相反相成，正如《本草纲目》所赞誉：“阴阳相济，最得制方之妙，所以有成功而无偏胜之害也”。作为经典的配伍架构，黄连、吴茱萸通过加减、调整配比或联合用药，在现代临床应用已从消化道疾病拓展至失眠、高血压、乳房疼痛等多种“肝经火旺”相关病证<sup>[5-6]</sup>。近年来，其在抗肿瘤领域也展现出巨大潜力，在消化系统肿瘤中已有较多报道；而由于乳房为足厥阴肝经循行之处，其在乳腺癌尤其是 TNBC 中的研究也日益受到关注<sup>[7-11]</sup>。基于此，文章简单梳理了黄连、吴茱萸的主要活性成分，重点阐述其活性成分改善 TNBC 的多维度作用机制研究进展，以期将黄连-吴茱萸药对用于 TNBC 的防治提供参考和科学依据。

## 1 黄连-吴茱萸药对改善 TNBC 的理论基础

### 1.1 TNBC 的中医病机探讨

乳腺癌在临床上的首发表现通常为乳房出现质地坚硬、凹凸不平、边界不清、按压不痛的肿块，甚或乳头出血，晚期可有溃疡性凸起。现代医学所谓乳腺癌可归属于历代中医记载的“乳岩”“乳石痈”“奶岩”等范畴，其病因虽涉及湿、火、毒、痰、

瘀等多种病理因素，但肝气郁结是重要诱导因素。《临证指南医案》载：“女子以肝为先天。阴性凝结，易于怫郁，郁则气滞血亦滞”，强调肝在女性疾病中有着重要作用：肝主疏泄，调畅全身气机，足厥阴肝经布胸胁绕乳头而行。若肝失疏泄，气机郁滞于乳络，则经络不通，引发乳腺增生；日久郁而化火，火热灼津成痰，痰瘀毒互结，最终结块成岩。根据《乳腺癌中西医结合诊疗指南》，乳腺癌患者在中医分型中常见“肝气郁结证”，临床表现为精神抑郁或急躁易怒、乳房或胁肋胀痛、口苦等，同时常伴失眠或多梦等情志症状，这与肝郁气滞、郁久化火密切相关<sup>[12]</sup>。

相较于其他分型，TNBC 以其独特的侵袭性、高增殖性和易转移复发特征，展现出更为凶险的病理状态，这与肝郁气滞、郁久化火的病机演变存在一定的对应关系：从肿瘤生长而言，肝郁日久化火，火热之邪一则耗伤气阴，削弱机体抗病能力，使癌毒得以滋生蔓延；二则煎灼津血，炼液为痰、灼血为瘀，痰瘀火毒互结成块，蕴酿成癌毒盘踞于内，日益坚硬增大，这与 TNBC 肿瘤生长迅速、恶性程度高的特点契合。从转移倾向而言，肝主疏泄，肝之疏泄功能调畅一身之气机，肝气郁结，气机失调、气血运行不畅，停滞凝聚它处，则可能形成新的转移灶。因此，TNBC 不仅表现为肿块坚硬不移的痰瘀毒结之象，更因肝郁化火、气机失调而呈现远处转移（如肺、脑、淋巴等）和治疗后反复发作的临床特点。

### 1.2 黄连-吴茱萸配伍对肝郁化火的治疗价值

针对 TNBC 患者中常见的肝郁气滞及其进一步发展的肝郁化火特点，黄连、吴茱萸配伍提供了重要治疗思路。朱丹溪云“左金丸，治肝火”，精准定位其功效。方仅二药，配伍精妙：黄连，大苦大寒，不仅能直泻心、肝、胃之火，其清热解毒的功效从现代癌毒理论来看，亦可直接对抗肿瘤的热毒属性；而吴茱萸辛热疏肝，既能疏肝解郁以治其本，引导黄连的药力直达病所，又可制约黄连的寒凉之性，使泻火而不伤正。黄连-吴茱萸配伍体现了“辛开苦降”的经典思想：黄连苦降以清泻肝火，吴茱萸辛开以疏散郁结，二者协同恢复肝脏正常的疏泄功能和气机升降。张伯礼院士<sup>[13]</sup>指出：“左金丸治肝火之功，是通过黄连之苦降、吴茱萸之辛开的复合作用，实质是通过调畅中焦气机而实现的，辛开苦降是调理枢机之法。”《金匱要略》云：“若五脏元

真通畅，人即安”，气机调畅，则郁结之瘀毒得以消散，这是黄连-吴茱萸配伍对肝郁化火证型 TNBC 患者的治疗价值所在。

值得一提的是，TNBC 常依赖于化疗，化疗后易出现恶心呕吐、吞酸等不良反应。临床研究显示，左金丸加味内服治疗肿瘤患者化疗后吐酸总有效率达 80.6%<sup>[14]</sup>；左金丸外敷穴位联合西药格拉司琼能显著降低化疗后恶心呕吐发生率<sup>[15]</sup>。从中医理论来看，恶心呕吐等症状常与肝郁化火相关，这些研究为黄连-吴茱萸改善肿瘤化疗相关不良反应提供了临床依据，也为其在具有类似症状的 TNBC 患者中的应用提供了间接参考，但仍需更多专门针对 TNBC 人群的临床研究来进一步验证。此外，现代药理研究也已证实，黄连-吴茱萸药对及其主要生物碱类成分，具有抑制 TNBC 细胞增殖、诱导凋亡、抑制侵袭转移等多重药理作用，这在一定程度上为该药对治疗 TNBC 提供了科学依据，也印证了传统配伍理论的内涵。

综上，对于具有肝郁化火特点的 TNBC 患者，黄连-吴茱萸药对具有较好的理论适用性。但需要指出的是，TNBC 患者证型在疾病进展及治疗过程中具有阶段性和多样性，除肝气郁结、郁久化火外，临床上亦可见其他多种证型，如热毒蕴结型、脾虚痰湿型、气血两虚型、冲任失调型等<sup>[12,16]</sup>，因此，针对 TNBC 的中医药治疗需坚持辨证论治原则，灵活遣方用药。

## 2 黄连-吴茱萸药对的主要生物碱成分

中药的疗效根植于其复杂的化学成分，其来源多样，不仅涵盖各单味药材的固有成分，也包括成分间相互作用或转化生成的新物质。在黄连-吴茱萸复杂的成分体系中，生物碱是《中国药典》2025 年版规定的黄连和吴茱萸药材质量控制的核心指标成分，也是其发挥疗效的基础。

### 2.1 黄连的主要生物碱成分

黄连为毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C.Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎，始载于《神农本草经》，列为上品，具有清热燥湿、泻火解毒的功效。目前从中药黄连中分离得到的化学成分已有百余种<sup>[17-18]</sup>，生物碱是主要的活性成分类型，也是黄连药材质量评价的重要指标（图 1）。其中，含量最高、活性最强的为小檗碱型，如小檗碱、黄连碱、巴马汀、甲基黄连碱、非洲防己碱、药根碱、表小檗碱等。此外，还含有其他多种类型的生物碱：简单异喹啉型，如去氧化北美黄连次碱、紫堇碱、唐松草林碱、紫堇定等；原小檗碱型，如 8-氧化小檗碱、8-氧化表小檗碱、8-氧化黄连碱、四氢小檗碱、二氢小檗碱等。除生物碱外，黄连还含有多种非生物碱类成分，包括木脂素类、黄酮类、苯丙酸及其衍生物、挥发油、有机酸、多糖、甾醇及多种微量元素，构成了黄连多途径发挥药效的物质基础，为其广泛的药理作用提供了物质保障。

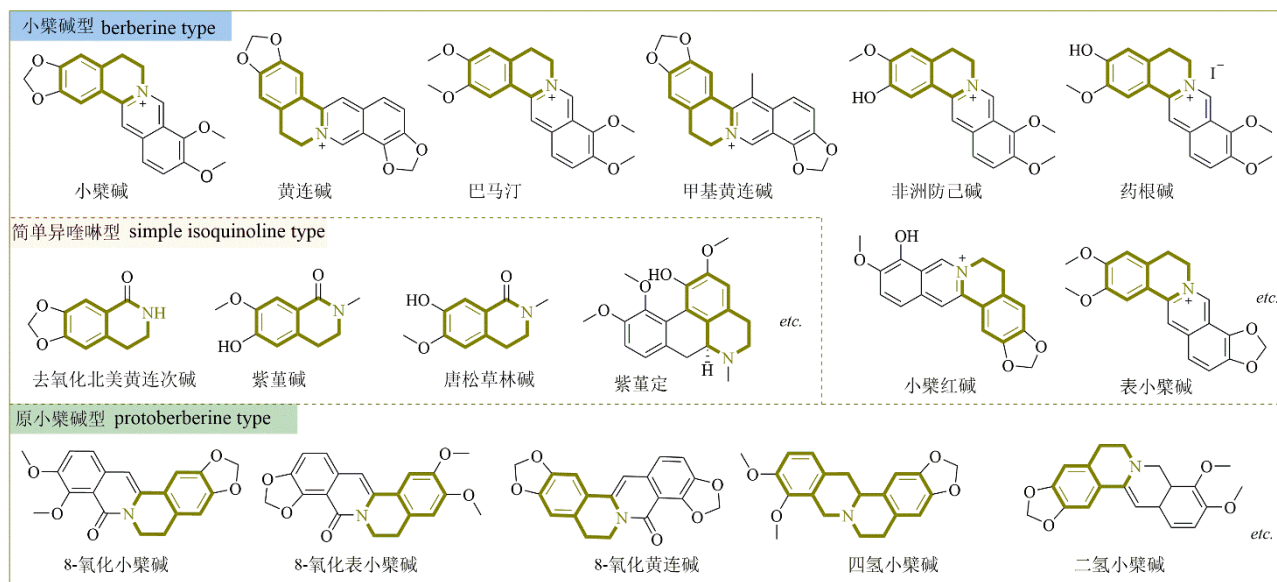


图 1 黄连中代表性生物碱类成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of representative alkaloid components in *Coptidis Rhizoma*

## 2.2 吴茱萸的主要生物碱成分

吴茱萸，为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 或石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实，始载于《神农本草经》，有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻之功。吴茱萸主要化学成分多样<sup>[19-20]</sup>，其中生物碱是具有抗炎、抗肿瘤等生理活性的主要药用成分和指标成分，多以吲哚类生物碱和喹诺酮类生物碱为主(图2)。

吲哚-喹啉型，如吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱、羧基吴茱萸碱、10-羟基吴茱萸碱、13b-羟甲基吴茱萸碱、1-羟基吴茱萸次碱、10-羟基吴茱萸次碱、evodiakine、吴茱萸酰胺等；喹诺酮型，如吴茱萸卡品碱、二氢吴茱萸卡品碱、evollionine C、阿塔宁等。其中，活性最强、研究最深入的是吲哚-喹啉型生物碱。除生物碱外，其非生物碱成分同样具有较高的药用价值，如萜类、挥发油类、黄酮类、有机酸类、葱醌类、甾醇类等其他成分。

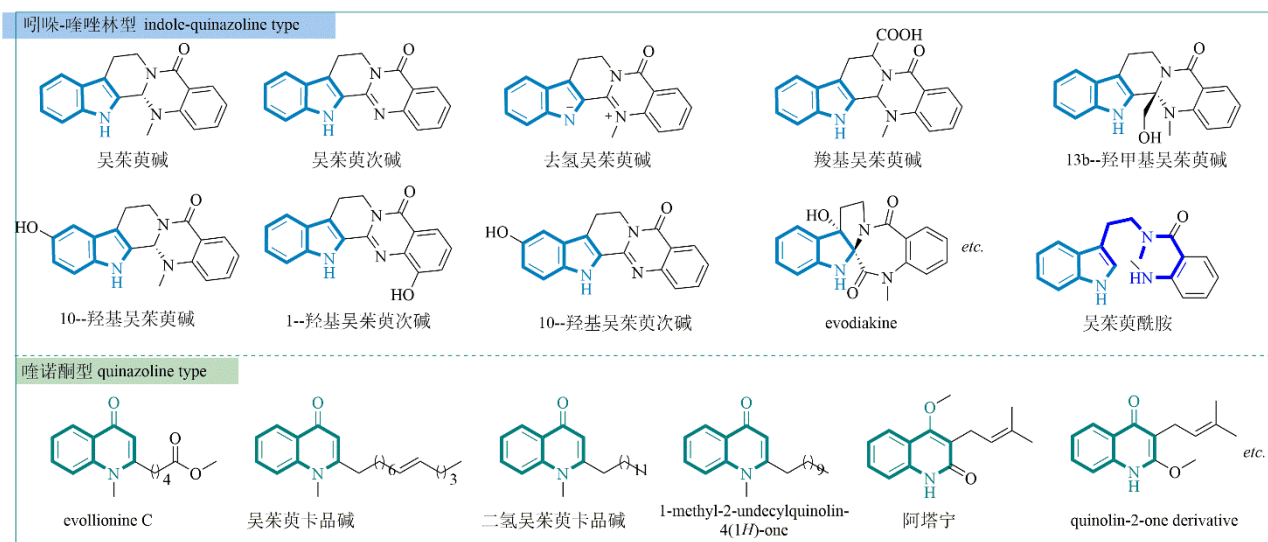


图2 吴茱萸中代表性生物碱类成分的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of representative alkaloid components in *Euodiae Fructus*

## 2.3 二者配伍后的成分变化

黄连和吴茱萸二者配伍后化学成分研究大多集中在生物碱，其变化主要体现在2个层面：首先是原有成分溶出率的改变。配伍后，一方面，小檗碱、巴马汀、药根碱、黄连碱的溶出率普遍呈下降趋势<sup>[21]</sup>，且黄连比例越高，溶出率越低；可能是黄连中的生物碱与吴茱萸中的黄酮类等成分在煎煮过程中形成了溶解度较低的复合物所致<sup>[22]</sup>。另一方面，得益于黄连中某些成分的“增溶”作用，吴茱萸碱等脂溶性生物碱的溶出率显著升高<sup>[23]</sup>，在左金丸经典配比下甚至提升近9倍<sup>[24]</sup>。其次是新化学成分的生成。配伍不仅改变原有成分含量，还可通过化学反应生成全新物质，或使微量成分溶出率极大提高至可检测水平<sup>[25]</sup>。研究发现从左金丸醇提取物中分离出10种在单味药材中未曾发现的新化合物，包括6种生物碱和4种柠檬苦素类化合物<sup>[26]</sup>。总之，黄连与吴茱萸配伍后成分的化学变化是一个复

杂的过程，这些复杂的化学变化对黄连-吴茱萸药对发挥药效亦可能存在作用，但其具体机制仍有待深入探究。

## 3 黄连-吴茱萸药对生物碱类活性成分改善TNBC的作用机制研究

尽管当前黄连-吴茱萸改善TNBC的作用机制研究主要集中在各自活性成分层面，但现代药理学已从动物模型和分子水平证实了以该药对为核心的左金丸具有直接抑瘤与整体调控的双重作用。在动物模型中，左金丸ig治疗4T1小鼠乳腺癌肝火犯胃证模型，能显著抑制乳腺肿瘤的体积与重量，降低“证候”评分，改善其易怒、食欲不振等症状，证候疗效指数为53%（顺铂组仅为6.2%）；同时降低因肿瘤负荷而升高的丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血清肌酐和血尿素氮水平，表现出良好的肝肾保护作用 and 安全性，展现出优于传统化疗药物的整体调控优势<sup>[27]</sup>。在分子层面，左金丸药

物血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的抑制作用<sup>[28]</sup>；其提取液可显著提高自噬相关基因 4B (autophagy-related gene 4B, ATG4B) 的表达，进而促进细胞自噬进程，特异性抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移侵袭，对正常乳腺上皮细胞无显著影响<sup>[29]</sup>。这些整体效应源于药对中核心活性成分的多途径抗癌作用。由于黄连、吴茱萸的现代药理研究主要集中在生物碱类有效成分上，因此，本文将着重探讨其生物碱类成分抗 TNBC 的机制研究进展，包括抑制侵袭转移、诱导凋亡、影响细胞周期、调控表观遗传、逆转多药耐药等，以期为该药对今后的临床实践奠定坚实基础。

### 3.1 抑制细胞侵袭与转移

侵袭和转移是恶性肿瘤区别于良性肿瘤的根本特征，也是导致 TNBC 患者治疗失败和死亡的重要原因之一。因此，有效抑制肿瘤向周围组织和血管的迁移和侵袭，是抗肿瘤治疗的关键环节。事实上，黄连-吴茱萸药对中的生物碱类活性成分小檗碱和吴茱萸碱均可通过多靶点、多途径发挥其抑制 TNBC 侵袭与转移的作用。

一方面，小檗碱能通过直接调控关键信号通路和蛋白来削弱细胞的迁移能力。研究表明，小檗碱可抑制 TNBC 中过度激活的转化生长因子- $\beta$ 1/果蝇母体抗背腹极性蛋白 3 (transforming growth factor- $\beta$ /Smad homolog 3, TGF- $\beta$ 1/SMAD3) 信号通路，下调基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的表达，减弱细胞迁移；动物实验也证实其能有效抑制 MDA-MB-231 和 4T1 异种移植瘤的生长及肺转移<sup>[30]</sup>。此外，小檗碱能显著抑制由肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 激活的激活蛋白 1 (activating protein 1, AP-1) 活化，下调基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 及纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的表达，从而阻断细胞侵袭与黏附，进一步遏制肿瘤转移<sup>[31-32]</sup>。另一方面，小檗碱通过多维度重塑肿瘤微环境展现出独特的抗转移优势。在炎症-代谢调控层面，小檗碱能够抑制 TNBC 细胞分泌促炎因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)，显著下调赖氨酰羟化酶-2 (lysyl hydroxylase-2, LH2) 的表达进而抑制细胞的糖酵解代谢和迁移侵袭能力；动物模型中也表现出较好的肿瘤生长和肺转移抑制，且高剂量组效果更显著<sup>[33]</sup>，这种炎症因子-关键酶-代谢/运动能力级联效应凸显了小檗碱通过重塑肿瘤代谢微

环境抑制转移的独特优势。在血管生成层面，小檗碱可抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达，减少肿瘤微血管生成，限制 TNBC 细胞的增殖与转移<sup>[34]</sup>。在低氧和宿主代谢调控层面，小檗碱不仅能通过调控上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白直接抑制 TNBC 细胞的迁移能力，还能通过抑制肿瘤低氧微环境中的缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 来削弱其侵袭性，并调节肠道菌群和宿主代谢，间接实现抗转移效果，且在动物实验中，高剂量生存率显著优于低剂量组和对照组<sup>[35]</sup>。

另一关键成分吴茱萸碱也被证实能够抑制高转移性 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移。体外实验显示，吴茱萸碱可在 15~60  $\mu$ mol/L 浓度范围内抑制细胞迁移和侵袭，并且在 MDA-MB-231 异种移植裸鼠模型中显著抑制肿瘤生长并减少肺转移，未引起小鼠体质量异常下降或其他明显毒性反应<sup>[36-37]</sup>。其机制涉及细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK) 信号通路，下调 MMP-9、尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 及其受体的表达。该研究也发现吴茱萸碱会显著上调白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的表达，可能存在一定促转移风险。在此背景下，有研究证实小檗碱能以剂量相关性方式抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖和 IL-8 分泌，并下调 MMP-2、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、上皮钙黏蛋白 (E-cadherin)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 和 FN 的基因表达<sup>[38]</sup>，能够有效拮抗由吴茱萸碱诱导 IL-8 表达上调所带来的潜在不良反应<sup>[39]</sup>。此外，其他生物碱也具有抗转移作用，二氢小檗碱可上调糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 表达，促进  $\beta$ -catenin 降解，从而抑制 MDA-MB-231 细胞的生长和转移<sup>[40]</sup>；药根碱则展现出更全面的 EMT 调控能力：通过激活 GSK-3 $\beta$  下调  $\beta$ -catenin 和神经钙黏蛋白 (N-cadherin)，同时上调 E-cadherin，双向阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 EMT 进程，体外抑制 MDA-MB-468 细胞增殖迁移的同时，在 4T1 小鼠移植瘤模型中亦显著抑制肿瘤生长及肺转移，且未见明显毒性<sup>[41]</sup>。

上述研究表明,小檗碱和吴茱萸碱均能通过下调 MMP-9、调控 MAPK 信号网络抑制 TNBC 细胞的侵袭与转移。值得注意的是,在抑制 MDA-MB-231 细胞迁移过程中,吴茱萸碱会上调促炎因子 IL-8 的表达,可能带来潜在的促转移风险,而小檗碱能够有效拮抗这一不良反应,二者联用(如小檗碱 15  $\mu\text{mol/L}$  与吴茱萸碱 45  $\mu\text{mol/L}$ )不仅能完全抑制吴茱萸碱诱导的 IL-8 表达增加,还能产生协同抗迁移效果,显著优于单药使用<sup>[38-39]</sup>,这种增效减毒的互补机制充分体现了该药对配伍科学价值。因此未来可以考虑进一步研究小檗碱和吴茱萸碱联用对侵袭转移相关靶点及信号通路是否具有协同增效作用,从而为通过药物联用降低抗肿瘤药物的严重不良反应提供了可能性。

### 3.2 影响细胞周期

细胞周期是细胞生命活动的基本过程,肿瘤的发生与细胞周期的失调密切相关。已有研究报道,由黄连-吴茱萸药对所组成的左金丸,其药物血清能有效下调细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 及细胞周期蛋白 E (Cyclin E) 表达,上调 p21、p27、p53 表达,从而使得乳腺癌 MCF-7 细胞周期停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 周期并诱导细胞凋亡<sup>[28]</sup>。而对于 TNBC,黄连-吴茱萸药对中的生物碱类活性成分也能够通过干扰细胞周期进程有效抑制 TNBC 细胞的增殖。

首先,黄连总生物碱显示出强大的抗 TNBC 活性。有文献报道,无论是单独使用黄连总生物碱,还是将其与中等强度游泳运动相结合,都能显著抑制 4T1 荷瘤小鼠的肿瘤生长,减小肿瘤体积和质量,且呈现明显的剂量和时间相关性特征;其核心作用机制包括下调细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs)、Cyclin D1 及 Cyclin E 的表达,阻滞细胞于 G<sub>1</sub>/S 期,限制 DNA 合成<sup>[42]</sup>。其次,在单体成分层面,小檗碱对不同 TNBC 亚型呈现出差异化的周期调控策略,且均表现出明显的剂量相关性效应:对于 MDA-MB-231 和 MDA-MB-453 细胞,小檗碱主要通过降低 Cyclin A 和 CDK1 的表达,导致细胞周期停滞在 S 及 G<sub>2</sub>/M 期;对于 MDA-MB-468 和 BT-549 细胞,小檗碱通过降低 Cyclin D 和 CDK4 的表达,导致细胞周期停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期<sup>[43]</sup>;而在 HCC70 细胞中,小檗碱则主要诱导 G<sub>2</sub>/M 期阻滞<sup>[44]</sup>。值得注意的是,对于通过失巢凋亡抗性获得耐药性的 TNBC 细胞,小檗碱同样显示出良好的抑制效果,其主要机制也是通过诱导

G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞实现的<sup>[45]</sup>。进一步的研究揭示了小檗碱可通过降低蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 活性,稳定并促使 p21 的表达上调和核转位,抑制 Cyclin D1、Cyclin E、CDK2、CDK4、CDK6 等,同时上调 GSK3 $\beta$ ,从而形成多层次的细胞周期调控网络<sup>[46]</sup>。除小檗碱外,其他生物碱类成分也贡献了多样化的周期调控作用,例如,黄连碱能上调 p21 mRNA 表达,下调 CDK4 和 CDK6 mRNA 表达,诱导 MDA-MB-231 细胞发生 G<sub>2</sub>/M 期阻滞<sup>[47]</sup>;巴马汀通过激活 p53 信号通路,上调其下游的细胞周期抑制蛋白 p21,在体内外表现出抑制肿瘤生长作用<sup>[48]</sup>;表小檗碱、小檗红碱、二氢小檗碱等同样能将 MDA-MB-231 细胞的周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期和 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[40]</sup>。

吴茱萸碱同样可以通过影响细胞周期来抑制 TNBC 细胞增殖,其作用机制也呈现出复杂性和对特定细胞群体的选择性:对于普通的 TNBC 细胞,吴茱萸碱主要诱导 G<sub>2</sub>/M 期阻滞;但对于癌干细胞 (cancer stem cells, CSCs),吴茱萸碱则展现出选择性杀伤作用,它通过特异性激活 p53-p21 信号通路,导致视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 去磷酸化,改变细胞周期蛋白表达水平而诱导 CSCs 发生 G<sub>1</sub> 期阻滞并触发下游的凋亡程序<sup>[49]</sup>。也有研究证实,吴茱萸碱可直接通过下调 Cyclin D1 和 CDK6、上调 p27 的表达使 MDA-MB-231 细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期<sup>[37]</sup>。

值得关注的是,小檗碱和吴茱萸碱在调控细胞周期方面展现出互补性:小檗碱主要阻滞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期或 S/G<sub>2</sub>/M 期,吴茱萸碱则可诱导 G<sub>2</sub>/M 期或 G<sub>1</sub> 期(对 CSCs)阻滞,两者联用可能实现多周期节点的协同阻滞;此外,两者均通过调控 p21、Cyclins、CDKs 等关键蛋白发挥作用,提示联用可能产生协同增效。目前,已有研究证实与单独使用小檗碱或吴茱萸碱治疗相比,小檗碱 (25  $\mu\text{mol/L}$ ) 和吴茱萸碱 (15  $\mu\text{mol/L}$ ) 的联合治疗可协同抑制 MCF-7 细胞的增殖,导致 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞,其作用机制与 p21、p27 表达上调, cyclin D1、cyclin E 及 CDK4、CDK6 等表达下调密切相关<sup>[50]</sup>;MCF-7 异种移植裸鼠模型验证了其协同抑瘤效果。研究提示联用策略具有显著协同优势,未来可深入研究两者联用对细胞周期调控网络的整体影响,并评估其在克服 TNBC 细胞亚型异质性、实现多周期节点广谱阻滞中的潜力。

### 3.3 诱导细胞凋亡

RCD 是受信号转导通路和分子机制精确调控

的细胞过程,对生物体发育、组织完整性及内环境稳态至关重要。细胞凋亡作为 RCD 的核心形式,与癌症进展密切相关。由于肿瘤细胞普遍存在凋亡逃逸机制,重启凋亡程序是抗癌药物的关键杀伤策略之一。

小檗碱能够显著提高 MDA-MB-231 细胞的凋亡率<sup>[51]</sup>,并通过多条信号通路诱导 TNBC 细胞凋亡。小檗碱通过提高细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平并激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),促使 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达下调、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)表达上调,线粒体膜电位下降,促进细胞色素 c 和凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)释放,进而激活 Caspase-9/Caspase-3 级联反应,诱导细胞凋亡<sup>[52-54]</sup>,其药效在 MDA-MB-231 小鼠异种移植模型中也得到验证:通过抑制沉默信息调节因子 2(silent information regulator 2, SIRT2)上调 p65 乙酰化水平<sup>[55]</sup>,或下调异黏蛋白(metadherin, MTDH)<sup>[56]</sup>,增强凋亡敏感性;同时,小檗碱还通过激活 MAPK 通路,阻断 Janus 激酶 2/磷脂酰肌醇 3 激酶/核因子- $\kappa$ B(Janus kinase 2/phosphoinositide 3-kinase/nuclear factor kappa B, JAK2/PI3K/NF- $\kappa$ B)通路抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及 Akt 磷酸化等,多途径并行协同诱导细胞凋亡,分子对接研究证实其能精确靶向 EGFR、Akt 等蛋白的活性位点<sup>[38,57]</sup>。此外,小檗碱可显著下调 DNA 连接酶 III(ligase III, LIGIII)的表达导致内源性 DNA 损伤累积<sup>[58]</sup>,激活 Caspase-8/Caspase-7 介导的凋亡通路,且对正常细胞毒性较低,具有良好的选择性<sup>[44]</sup>。更有趣的是,小檗碱的促凋亡效应还可通过与运动等非药物手段协同改善免疫系统,调节肠道微生物代谢物,进一步增强线粒体凋亡途径和 Fas 死亡受体途径,显著延缓 4T1 荷瘤小鼠乳腺癌的进展<sup>[59]</sup>。

吴茱萸碱同样可通过上调 Bax、下调 Bcl-2,显著促进 Caspase-7 活化及其底物多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)的裂解,启动 Caspase 依赖的线粒体内源性凋亡通路抑制 MDA-MB-231 细胞增殖<sup>[60]</sup>;同时,吴茱萸碱调控 ERK 和 p38 MAPK 信号通路的能力,在体内外均能有效抑制 MDA-MB-231 细胞的生长及肺转移,且联合 ERK 抑制剂可进一步增强其诱导凋亡效应,

体现出多靶点、多途径整合调节的作用特点<sup>[37]</sup>。除小檗碱与吴茱萸碱,其他生物碱类成分在 MDA-MB-231 细胞中亦表现出可观的凋亡诱导潜力:例如,药根碱能够下调 Bcl-2 表达,上调 Caspase-3 表达,从而诱导细胞凋亡<sup>[41]</sup>;表小檗碱、小檗红碱、二氢小檗碱等通过内源性和外源性凋亡途径的协同作用发挥诱导细胞凋亡的作用<sup>[40]</sup>;黄连碱可特异性地与线粒体复合物 I 的核心亚基结合,有效抑制线粒体的呼吸作用,扰乱 TNBC 细胞的能量代谢,触发其凋亡程序,其在 MDA-MB-231 小鼠异种移植模型中也显示出强大的抑制肿瘤生长效果<sup>[61]</sup>。

以上研究表明小檗碱和吴茱萸碱在诱导 TNBC 细胞凋亡方面具有高度一致的作用靶点,二者均能通过调控 Bcl-2/Bax 蛋白比率、激活 Caspase 家族级联反应、启动线粒体凋亡通路诱导 TNBC 细胞凋亡,这种靶点重叠提示两者联用可能产生协同增效作用。目前,已有研究证实小檗碱(25  $\mu$ mol/L)与吴茱萸碱(15  $\mu$ mol/L)联合应用可通过上调 p53 和 Bax、下调 Bcl-2,激活线粒体凋亡途径而诱导细胞凋亡,这种联用在 MCF-7 异种移植模型中也显著抑制肿瘤生长<sup>[50]</sup>,充分体现了活性成分联合应用的协同优势。值得注意的是,黄连碱可特异性靶向线粒体复合物 I 的机制为该药对的促凋亡作用增添了新的维度。因此,未来可进一步通过体内外实验系统验证小檗碱和吴茱萸碱联合给药对 TNBC 细胞的促凋亡效果是否优于单独用药,并探索其与黄连碱等其他活性成分的多组分协同作用。

### 3.4 抑制炎症因子

炎症在肿瘤进展早期即显著参与,肿瘤微环境中的慢性炎症已被证实是促进肿瘤发生、发展和转移的关键因素。炎症因子不仅直接刺激肿瘤细胞增殖,还帮助其逃避免疫监视。研究表明,小檗碱能通过多信号通路、多靶点的协同网络调控,显著减少 TNBC 细胞分泌的关键促炎因子,如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  以及 IL-8,实现广泛的抗炎效应。在 NF- $\kappa$ B 信号通路层面,降低 IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$  等的表达,同时阻止 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$ (inhibitor protein kappa B  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ )的降解,有效抑制脂多糖诱导的 MDA-MB-231 细胞炎症反应,抑制其增殖迁移<sup>[62]</sup>。在 NOD 样受体 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体通路层面,降低该通路中关键组分 P2X 嘌呤受体 7(P2X purinoceptor 7, P2X7)、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-

associated speck-like, ASC) 和 pro-Caspase-1 的表达,同时使促炎因子分泌减少,进而抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖<sup>[63]</sup>。在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路层面,下调 EGFR 蛋白表达并抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase, MEK/ERK)的磷酸化,显著抑制与肿瘤侵袭和不良预后密切相关的 IL-8 的转录和表达,从而发挥抗炎和抗肿瘤活性<sup>[64]</sup>。此外,也有研究发现小檗碱可以激活 G 蛋白偶联雌激素受体 1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1),通过抑制 p65 的核转位来阻断 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路,同时诱导溶酶体介导的自噬,多途径协同下调 IL-6、TNF- $\alpha$ ,改善肿瘤细胞的增殖、迁移、转移等恶性表型<sup>[65]</sup>。

以上研究表明,小檗碱可通过抑制 NF- $\kappa$ B、NLRP3 炎性小体、EGFR/MEK/ERK 等信号通路,多层次下调促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-8 等的表达,有效改善肿瘤炎症微环境。这些信号通路不仅单独参与炎症调控,更可互为补充、互作形成复杂信号网络,实现多环节、多层次、多靶点的抗炎及抗肿瘤协同效应。此外,尽管吴茱萸碱会上调 IL-8,但小檗碱多途径抑制 IL-8 的能力,能有效拮抗这一不良反应,实现配伍减毒目标,体药效成分配伍优势。然而,目前关于吴茱萸碱对其他炎性因子的影响研究较少,提示未来对小檗碱和吴茱萸碱联用调控炎症微环境的网络机制、可能的协同机制及其全局抗肿瘤效应有待进一步系统研究。

### 3.5 表观遗传调控

表观遗传是指在不改变 DNA 序列的情况下,通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控以及 RNA 修饰等机制来调控基因表达的过程。表观遗传异常是肿瘤发生发展的重要驱动因素,通过药物重编程肿瘤细胞异常的表观遗传状态已成为一种前沿的抗癌策略。研究表明,黄连-吴茱萸药对中的活性成分小檗碱和吴茱萸次碱能够作为表观遗传调节剂,通过多层次、多靶点的调控网络,纠正 TNBC 中失调的基因表达模式。

在组蛋白修饰层面,小檗碱能呈剂量依赖性地下调组蛋白脱乙酰酶 4(histone deacetylase 4, HDAC4)的表达,HDAC4 作为一种关键的表观遗传修饰酶,其水平的降低会直接导致下游细胞周期关键抑制蛋白 p21 的显著上调,从而实现了对细胞周

期的阻滞,最终抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖<sup>[66]</sup>。在非编码 RNA 调控层面,小檗碱和吴茱萸次碱均通过上调抑癌性 miRNA 发挥抗 TNBC 作用,且呈现明显的剂量-效应关系。小檗碱可上调 *miR-214-3p* 的表达,直接靶向并抑制其下游基因促胰液素(secretin, SCT),从而抑制 MDA-MB-231 细胞增殖与侵袭<sup>[67]</sup>;还能上调 *miR-34a* 和 *miR-145* 等多个抑癌 miRNA 的表达,有效抑制源自 4T1 和 MDA-MB-231 细胞系中 CSCs 的自我更新能力<sup>[68]</sup>。类似地,吴茱萸次碱能够上调 *miR-149-3p* 的表达,该 miRNA 通过靶向抑制癌基因 *S100A4*,实现对 MDA-MB-231 细胞增殖、侵袭、血管生成的广谱抑制,促进细胞周期阻滞和程序性死亡<sup>[69]</sup>。在 RNA 表观遗传修饰层面,小檗碱有效下调甲基转移酶 3(methyltransferase-like 3, METTL3)的表达,进而减少成纤维细胞生长因子 7(fibroblast growth factor 7, FGF7) mRNA 的 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰水平,使 FGF7 mRNA 稳定性下降和表达减少,最终抑制 TNBC 细胞的侵袭迁移并诱导凋亡<sup>[70]</sup>。

值得注意的是,小檗碱的表观遗传调控作用还可与其他信号通路形成协同效应,体现出多靶点、多途径调控的网络特征。例如,在上调抑癌 miRNA 的同时,小檗碱还能显著降低促炎细胞因子 IL-6 的水平<sup>[68]</sup>,提示表观遗传调控与炎症信号通路之间存在交互作用;此外,通过 HDAC4-p21 轴调控细胞周期的同时,其对 *miR-214-3p*-SCT 轴和 METTL3-m<sup>6</sup>A-FGF7 轴的调控也可协同影响细胞增殖和侵袭表型,这种效应有望进一步形成组蛋白修饰-非编码 RNA-RNA 甲基化的多层次表观遗传调控网络。以上研究揭示了小檗碱和吴茱萸次碱均能通过上调抑癌性 miRNA 发挥表观遗传调控作用:小檗碱上调 *miR-214-3p*、*miR-34a* 等,吴茱萸碱上调 *miR-149-3p*,两者作用的 miRNA 谱存在差异,但功能互补,有望共同构成针对 TNBC 的表观遗传调控网络,因此后续可进一步从整体配伍层面和成分配伍层面研究其是否具有协同增效作用,并探索其在调控表观遗传过程中与其他信号通路的交互机制。

### 3.6 逆转肿瘤多药耐药

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是导致癌症化疗失败的主要原因之一。在 TNBC 等难治性肿瘤的治疗中,MDR 问题尤为突出,因此药物的联合应用显得尤为重要。黄连生物碱成分通过多靶点、多途径的网络化调控逆转 TNBC 耐药性。在

DNA 修复调控层面,小檗碱可通过下调 X 射线修复交叉互补蛋白 1(X-ray repair cross complementing 1, XRCC1) 的表达,削弱 TNBC 细胞的碱基切除修复功能诱导 DNA 损伤,从而使 TNBC 细胞对顺铂、喜树碱、甲磺酸甲酯等化疗药物敏感<sup>[71]</sup>;在调控层面,小檗碱可下调葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulatory protein 78, GRP78) 表达,增加 Bax 表达并抑制 Bcl-2 直接诱导细胞凋亡,从而增强化疗敏感性<sup>[72]</sup>;有效逆转 MDA-MB-231 细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 的耐药性,且小檗碱与抗死亡受体 5(death receptor 5, DR5) 抗体联合治疗相比单药治疗能更有效地抑制原发肿瘤生长和肿瘤重量,显著减少肺转移灶数量<sup>[73]</sup>。机制研究显示,低浓度的小檗碱与 TRAIL 协同作用,通过上调 DR5 的表达,下调 Bcl-2 水平,激活凋亡以增强对耐药细胞的杀伤效果:进一步的研究发现,通过药物抑制 p38 MAPK 信号通路,可以明显增强小檗碱与 TRAIL 联合疗法的促凋亡效果<sup>[74]</sup>。在药物外排调控层面,黄连碱能通过抑制细胞膜上 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白,如 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP) 和多药耐药相关蛋白 1(multidrug resistance associated protein 1, MRP1) 的功能与表达,阻止癌细胞将化疗药物泵出,增加阿霉素等化疗药物在耐药细胞内的蓄积,从而逆转耐药性,增强化疗效果<sup>[75]</sup>。

以上研究揭示了小檗碱能逆转 TNBC 细胞的耐药性以及其作为化疗增敏剂的巨大潜力,通过同时作用于 XRCC1、GRP78、DR5 和 Bcl-2 等多个关键节点,协同增强化疗敏感性,体现出多靶点、多途径联合逆转耐药的调控网络特征。而目前关于吴茱萸碱在逆转 TNBC 耐药性方面的研究尚未见报道。同时,尽管相关实验显示联合小檗碱可逆转多药耐药,提高现有药物的抗肿瘤效力,但临床证据和系统研究仍较少。因此,后续可持续研究吴茱萸碱是否也具有耐药逆转作用,小檗碱和吴茱萸碱联用时是否具有协同增效作用,以及该药对中活性成分与现代化疗药物或靶向治疗药物的联合应用方案。

#### 4 结语与展望

TNBC 作为乳腺癌中最具侵袭性且治疗选择最为有限的亚型,其治疗突破迫在眉睫。黄连-吴茱萸药对作为经典配伍组合,其生物碱成分展现出显著

的抗 TNBC 潜力。本文系统阐述了其多层次、多靶点的协同作用机制:在细胞水平,能够有效抑制肿瘤细胞的侵袭转移、诱导细胞周期阻滞并促进细胞凋亡;在分子水平,作为强效的表观遗传调节剂,通过重塑组蛋白修饰、调控非编码 RNA 及 RNA 甲基化等方式,纠正失调的基因表达网络;在微环境水平,通过抑制 NF- $\kappa$ B 等关键炎症通路,重塑肿瘤免疫微环境,并有效逆转多药耐药,为联合治疗开辟新途径。值得注意的是,小檗碱与吴茱萸碱的配伍体现了中医理论的科学性:小檗碱能有效拮抗吴茱萸碱诱导的 IL-8 表达上调带来的促转移风险,两者在抑制迁移、影响周期、诱导凋亡等方面呈现协同增效;其作用靶点既有重叠又有差异,这种共性与个性的结合为药对的协同效应奠定了分子基础,充分体现了中医药“整体调控、多靶协同”的特色(图 3)。

尽管现有研究成果斐然,但黄连、吴茱萸药对及活性成分在 TNBC 防治中的应用仍面临诸多挑战。第一,配伍协同研究相对薄弱,缺乏量化评价体系。目前研究主要集中于单体成分,整体药对研究相对有限。与小檗碱相比,吴茱萸碱在炎症调控、耐药逆转等环节的研究明显不足,限制了对配伍协同机制的全面理解。尽管已有研究发现小檗碱能有效拮抗吴茱萸碱诱导的 IL-8 上调及潜在促转移风险,但二者在抑制侵袭转移、诱导凋亡、周期调控、表观遗传重塑、逆转耐药等方面的协同增效作用,仅有少量的体外研究和动物实验进行了初步验证,有待进一步探索。此外,黄连-吴茱萸药对的配伍比例直接影响其药效发挥<sup>[76]</sup>,除经典的 6:1(左金丸)外,临床常用比例还包括 1:1(茱萸丸)、反左金丸(1:6)等,但针对不同比例的抗 TNBC 效果缺乏系统比较研究,亟需明确最优配伍比例及量效关系。

第二,机制研究碎片化,缺乏网络整合与关键节点验证。现有研究多集中于单一通路或靶点,尽管涉及细胞凋亡、表观遗传调控、炎症微环境等环节,但其上下游调控关系、反馈调节等网络特征尚不完善,且缺乏基于基因敲除/敲低、过表达等遗传学手段的靶点验证。部分活性成分存在双刃剑效应:如小檗碱虽能通过下调 CDK6 和 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1) 以有效抑制细胞增殖,但在高浓度或长期处理等应激条件下,耐药 TNBC 细胞会激活 PI3K/Akt 等代偿性生存通路以对抗药物杀伤<sup>[77]</sup>,目前缺乏对这些代偿机

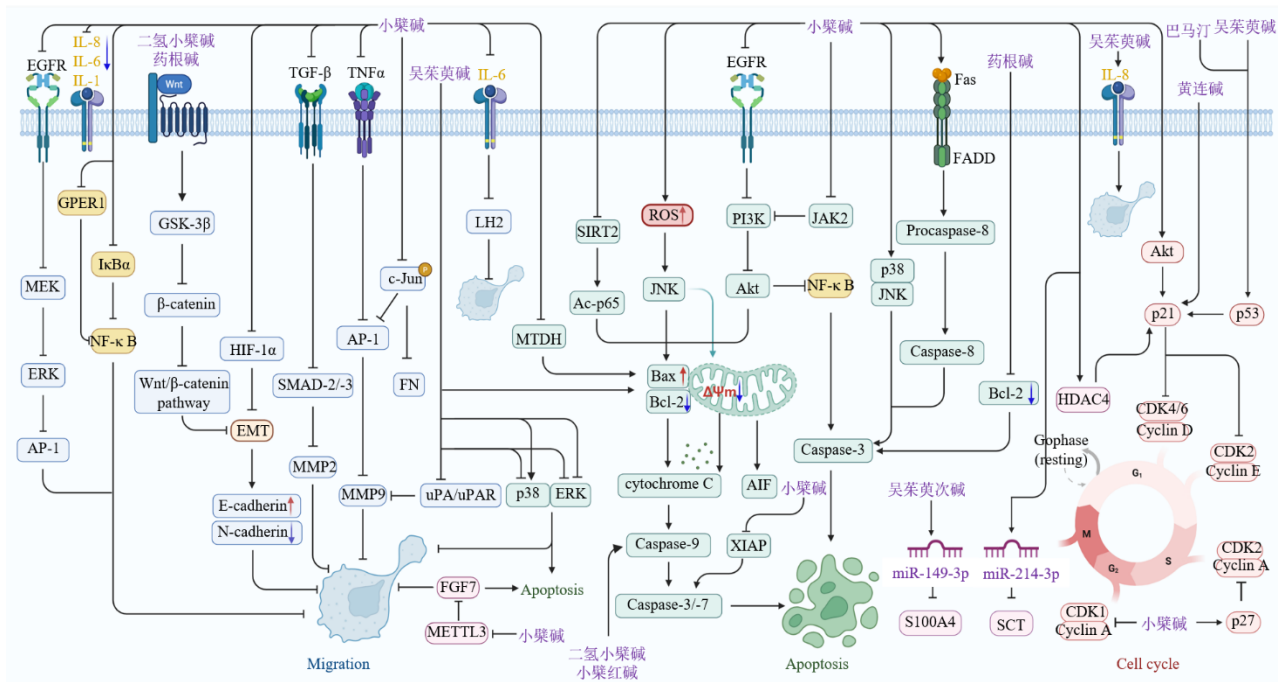


图3 黄连、吴茱萸主要生物碱成分改善 TNBC 的机制

Fig. 3 Mechanisms of major alkaloid components from *Coptidis Rhizoma* and *Euodiae Fructus* in improving TNBC

制的系统研究。此外，机制多集中于细胞实验，虽涉及动物模型，但需采用更能反映人类 TNBC 特征的新型肿瘤模型，如 3D 细胞培养（如球体、类器官）和患者来源的异种移植模型<sup>[78-79]</sup>，全面评价评价药对及活性成分配伍对肿瘤的影响。同时充分利用单细胞测序、空间转录组学、多组学整合等前沿技术以及 CRISPR/Cas9 或 shRNA 进行遗传学功能验证，深入解析不同通路间的串扰关系，识别关键调控节点和潜在生物标志物；并加强安全评价、药代动力学和药效动力学研究，为临床转化奠定坚实基础。

第三，RCD 机制探索不够全面。现有研究过度聚焦于对细胞凋亡的影响，对其他 RCD 形式探索不足。虽已有初步证据显示其在自噬和焦亡调控方面的潜力：如以该药对为核心组成的左金丸水提取液可特异性上调自噬关键蛋白 ATG4B 的表达促进细胞自噬<sup>[29]</sup>；小檗碱可通过抑制 Akt/雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）通路诱导细胞自噬<sup>[80]</sup>，或通过线粒体依赖的方式激活 Caspase-3/成孔蛋白 E（gasdermin E, GSDME）信号通路诱导细胞焦亡<sup>[81]</sup>。然而，这些研究多处于初步阶段，尚未深入阐明其在 TNBC 中的系统性作用和具体分子机制，尤其是关于铁死亡、坏死性凋亡和铜死亡等 RCD 形式的调控作用亟待进一步探索。

未来应加强对铁死亡、坏死性凋亡及铜离子依赖性细胞死亡标志物的检测，探索多模态 RCD 形式，并通过特异性抑制剂的组合实验，明确不同 RCD 形式间的相互促进或拮抗关系，绘制完整的 RCD 网络调控图谱。这种全景式的机制研究将为深入理解黄连-吴茱萸药对的多途径抗肿瘤提供全新的理论框架。

第四，分化诱导研究存在缺失。除了经典的凋亡和自噬途径直接清除肿瘤细胞外，诱导癌细胞向良性方向分化，是终止其恶性进程的另一种重要策略，尤其对于分化程度极低的 TNBC 而言极具吸引力。尽管直接诱导 TNBC 细胞分化的研究尚不多见，但已有研究证实，吴茱萸次碱可直接抑制三羧酸循环中的关键酶——富马酸水合酶（fumarate hydratase, FH），阻断其正常的代谢功能，使细胞内 ROS 水平升高，进而促进 TNBC 细胞分化<sup>[82]</sup>。考虑到部分活性成分已被证实能够有效调控肿瘤细胞能量代谢<sup>[35,60,83-85]</sup>，其是否也能通过重编程 TNBC 的细胞代谢诱导分化，值得深入挖掘。未来应系统评价药对及活性成分配伍对代谢关键酶（如糖酵解关键酶、三羧酸循环酶、脂肪酸合成酶等）的影响，检测分化标志物的表达，评价分化后的细胞增殖能力、成瘤能力、侵袭转移能力变化。这种从杀伤肿瘤到改造肿瘤的治疗思路转变，可能为 TNBC 治疗

开辟全新的路径。

第五, 在创新药物探索方面, 基于复方核心活性成分的协同作用来设计全新嵌合分子也展现出独特的优势和较高的应用潜力。目前已有许多研究证实直接将黄连-吴茱萸药对的核心成分小檗碱与吴茱萸碱联合应用在缓解肥胖、改善结肠炎和对抗肿瘤(如乳腺癌、胃癌、结直肠癌、黑色素瘤)等方面表现出高度的协同与互补作用<sup>[86-91]</sup>。因此, 若以小檗碱和吴茱萸碱为基础, 采用分子对接、药效团融合、连接链(linker)优化及计算机辅助药物设计等技术设计新型嵌合分子, 通过制备系列衍生物进行结构-活性关系研究, 系统评价不同取代基、linker长度和柔性、连接位点对抗TNBC活性的影响, 最终获取全新的先导嵌合分子, 则有望整合两种活性成分的优势, 实现“1+1>2”的药效飞跃。这种从传统中药药对配伍到现代创新药物分子配伍的转化研究, 不仅代表着中药现代化的重要方向, 也可为以中医药为导向的多靶点抗肿瘤药物研发提供新的思路参考。

第六, 与现代治疗方案的联合研究不足。TNBC具侵袭性强、复发转移率高的特点, 现有治疗主要依赖化疗(蒽环类、铂类药物)。尽管现有研究已证实小檗碱可增敏TNBC细胞对顺铂、阿霉素等化疗药物的敏感性, 黄连碱可逆转阿霉素耐药, 但缺乏药对/成分与现代主流治疗方案(化疗、靶向、免疫治疗)的系统性基础与临床研究, 限制了其增敏、减毒、逆转耐药等优势转化的应用。因此, 应加强药对/成分与标准治疗手段联用机制、疗效与安全性方面的系统性研究, 以证实其对TNBC患者治疗预后的潜在协同增益, 为临床转化奠定基础。

此外, 本文主要聚焦于黄连、吴茱萸中生物碱类活性成分的抗TNBC机制研究, 其非生物碱成分, 如黄酮类、多糖、木脂素类、萜类、挥发油等同样具有抗肿瘤潜力。例如, 黄连黄酮类成分具有抗氧化、抗炎等药理作用<sup>[92]</sup>, 吴茱萸挥发油及萜类成分具有抗炎、抗肿瘤等活性<sup>[93]</sup>, 但其在TNBC中的作用机制尚未得到系统研究。因此, 应拓展针对这些非生物碱成分及其与生物碱类成分联合的药理学探索, 借助网络药理学与实验验证以更全面地揭示该药对的多成分、多靶点协同改善TNBC的作用机制。尽管基础研究已证实黄连-吴茱萸药对改善TNBC的价值, 但仍需更多专门针对TNBC患者的临床研究, 尤其是经中医辨证为肝郁化火证的TNBC

患者的临床验证, 方能真正推动其临床转化应用。

总之, 当前针对黄连、吴茱萸生物碱类活性成分的作用机制研究为TNBC治疗带来了新的希望, 但从实验室到临床应用仍有漫长的道路, 而通过多学科交叉、多技术融合、多策略并举, 深化对药对“协同增效、配伍减毒”的理解, 为后续中药防治TNBC的多维药理机制和精准应用提供科学依据, 才有望实现这一经典药对在现代肿瘤治疗中的创新应用, 最终为TNBC患者带来切实的临床获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Zhang Y, Ji Y, Liu S, *et al.* Global burden of female breast cancer: New estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2025, 5(3): 287-296.
- [2] Bianchini G, De Angelis C, Licata L, *et al.* Treatment landscape of triple-negative breast cancer: Expanded options, evolving needs [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2): 91-113.
- [3] Britt K L, Cuzick J, Phillips K A. Key steps for effective breast cancer prevention [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 417-436.
- [4] Liao M R, Qin R, Huang W, *et al.* Targeting regulated cell death (RCD) with small-molecule compounds in triple-negative breast cancer: A revisited perspective from molecular mechanisms to targeted therapies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 44.
- [5] 赵志娟, 肖君. 左金丸治疗消化系统疾病的临床研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(10): 185-188.
- [6] 郭祖正, 王钰, 曹志群, 等. 左金丸治疗食管反流病的研究进展 [J]. *西部中医药*, 2025, 38(1): 119-122.
- [7] Wang X Y, Tang G H, Guo H, *et al.* Research progress on the anti-tumor mechanism and reversal of multidrug resistance of Zuojin Pill and its main components, evodiamine and berberine [J]. *Nat Prod Commun*, 2023, 18(3): 1934578X231161414.
- [8] 刘树森, 孙文斌, 李文兰, 等. 基于网络药理学的黄连-吴茱萸药对抗癌及治疗心脑血管疾病机制研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(1): 109-117.
- [9] 张汗顺, 谢斌, 余功. 左金丸抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *江西中医药大学学报*, 2024, 36(5): 108-111.
- [10] 刘霜, 旺建伟. 左金丸及其主要单体成分抗结直肠癌机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 204-214.
- [11] 褚璨灿, 师为人, 陈云志, 等. 左金丸临床应用与实验

- 研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 626-629.
- [12] 卢雯平, 王笑民, 马飞. 乳腺癌中西医结合诊疗指南 [J]. 北京中医药, 2024, 43(1): 7-16.
- [13] 江丰, 李彬, 郑文科, 等. 辛开苦降之法调理枢机之效: 张伯礼教授临床应用左金丸举隅 [J]. 天津中医药, 2014, 31(8): 451-452.
- [14] 奉永兰. 左金丸加味治疗肿瘤患者化疗后吐酸 36 例疗效观察 [J]. 四川中医, 2013, 31(5): 89-90.
- [15] 程剑, 肖龙生, 张虹, 等. 左金丸粉剂外敷涌泉穴联合格拉司琼与单用格拉司琼治疗肿瘤化疗后恶心呕吐疗效比较 [J]. 系统医学, 2020, 5(15): 109-111.
- [16] 姚颖. 三阴性乳腺癌藏象辨证规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [17] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.
- [18] 周瑞, 项昌培, 张晶晶, 等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4561-4573.
- [19] 孔奕丹, 齐英, 崔娜, 等. 吴茱萸化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(5): 79-83.
- [20] 何宁, 马珍珍, 王秋月, 等. 有毒中药吴茱萸及减毒配伍研究探讨 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1812-1838.
- [21] 彭明兴, 吴永江, 程翼宇. 黄连与吴茱萸配伍时黄连中主要化学组分溶出率变化规律研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 629-632.
- [22] 陈锐娥, 胡杨洋, 王胜鹏, 等. 中药药对的系统研究 (IV): 黄连吴茱萸药对研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(2): 1334-1341.
- [23] 涂瑶生, 刘法锦, 孙冬梅, 等. 黄连、吴茱萸配伍药对的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中成药, 2011, 33(1): 5-9.
- [24] 彭求贤, 蔡红兵, 史珏, 等. 黄连配伍吴茱萸后生物碱类成分的含量变化 [J]. 中药材, 2012, 35(5): 742-744.
- [25] 王旭, 徐蓓蓓, 吴迪, 等. 不同配伍比例的黄连-吴茱萸药对研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 21-30.
- [26] Qian P, Jin H W, Yang X W. New limonoids from *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* couple [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(4): 333-344.
- [27] Du J, Sun Y, Wang X F, et al. Establishment of an experimental breast cancer ZHENG model and curative effect evaluation of Zuo-Jin Wan [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2013, 2013: 324732.
- [28] 杜佳, 孙阳, 周钱梅, 等. 左金丸药物血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期和细胞凋亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2604-2606.
- [29] 朱会宇, 刘雅琳, 王思嘉, 等. 左金丸水提取液提高 ATG4B 含量促进自噬抑制三阴性乳腺癌进展 [J]. 北京工业大学学报, 2025, 51(8): 995-1003.
- [30] Kim S, Lee J, You D, et al. Berberine suppresses cell motility through downregulation of TGF- $\beta$ 1 in triple negative breast cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 795-807.
- [31] Kim S, Choi J H, Bin Kim J, et al. Berberine suppresses TNF- $\alpha$ -induced MMP-9 and cell invasion through inhibition of AP-1 activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells [J]. *Molecules*, 2008, 13(12): 2975-2985.
- [32] Jeong Y, You D, Kang H G, et al. Berberine suppresses fibronectin expression through inhibition of c-Jun phosphorylation in breast cancer cells [J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(1): 21.
- [33] Du Y S, Khan M, Fang N N, et al. Berberine attenuates cell motility via inhibiting inflammation-mediated lysyl hydroxylase-2 and glycolysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 856777.
- [34] 杨喜燕, 焦红军, 周建华, 等. 黄连素通过下调 VEGF 表达抑制三阴性乳腺癌生长实验研究 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(10): 38-44.
- [35] Sun Y F, Zhou Q Q, Chen F M, et al. Berberine inhibits breast carcinoma proliferation and metastasis under hypoxic microenvironment involving gut microbiota and endogenous metabolites [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 193: 106817.
- [36] 李想, 石海莲, 谢建群, 等. 吴茱萸碱对 MDA-MB-231 细胞增殖迁移及 IL-8 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 27-30.
- [37] Du J, Wang X F, Zhou Q M, et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits metastasis in MDA-MB-231 human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 685-694.
- [38] Li X, Zhao S J, Shi H L, et al. Berberine hydrochloride IL-8 dependently inhibits invasion and IL-8-independently promotes cell apoptosis in MDA-MB-231 cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2777-2788.
- [39] 吴焱, 李想, 石海莲. 盐酸小檗碱与吴茱萸碱联用抑制乳腺癌转移的作用机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1165-1168.
- [40] Dian L L, Xu Z Z, Sun Y F, et al. Berberine alkaloids inhibit the proliferation and metastasis of breast carcinoma cells involving Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and EMT [J]. *Phytochemistry*, 2022, 200: 113217.
- [41] Sun Y F, Gao X Y, Wu P P, et al. Jatrorrhizine inhibits mammary carcinoma cells by targeting TNIK mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signalling and epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153015.
- [42] 王斌, 许诗雨, 刘嘉欣, 等. 黄连总生物碱联合运动通过阻滞细胞周期 G1/S 转换抑制原位移植 4T1 乳腺癌

- 小鼠荷瘤生长的研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1635-1641.
- [43] Lin Y S, Chiu Y C, Tsai Y H, *et al.* Different mechanisms involved in the berberine-induced antiproliferation effects in triple-negative breast cancer cell lines [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13531-13544.
- [44] El Khalki L, Maire V, Dubois T, *et al.* Berberine impairs the survival of triple negative breast cancer cells: Cellular and molecular analyses [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 506.
- [45] Kim J B, Yu J H, Ko E, *et al.* The alkaloid Berberine inhibits the growth of Anoikis-resistant MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(6): 436-440.
- [46] Tak J, Sabarwal A, Shyanti R K, *et al.* Berberine enhances posttranslational protein stability of p21/cip1 in breast cancer cells via down-regulation of Akt [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 458(1): 49-59.
- [47] 李静, 曹素萍. 黄连碱对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞周期和增殖的作用及其机制 [J]. 江苏医药, 2015, 41(9): 1002-1004.
- [48] Ativui S, Danquah C A, Osafo N, *et al.* Palmatine modulates triple negative mammary carcinoma by regulating the endogenous function of p53, p21 and Mdm2 [J]. *Biomed Pharmacol J*, 2021, 14(2): 943-954.
- [49] Han S, Woo J K, Jung Y, *et al.* Evodiamine selectively targets cancer stem-like cells through the p53-p21-Rb pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4): 1153-1158.
- [50] Du J, Sun Y, Lu YY, *et al.* Berberine and evodiamine act synergistically against human breast cancer MCF-7 cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11): 6141-6151.
- [51] 秦田, 杨宇石, 尹明英, 等. 小檗碱对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖、迁移及凋亡的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(2): 179-184.
- [52] 谢娟, 黄新艳, 许银燕, 等. 盐酸小檗碱抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖及诱导凋亡的作用研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(9): 1220-1225.
- [53] Xie J, Xu Y Y, Huang X Y, *et al.* Berberine-induced apoptosis in human breast cancer cells is mediated by reactive oxygen species generation and mitochondrial-related apoptotic pathway [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(2): 1279-1288.
- [54] Zhao Y W, Jing Z L, Lv J, *et al.* Berberine activates Caspase-9/cytochrome c-mediated apoptosis to suppress triple-negative breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 18-24.
- [55] 秦田, 杨宇石, 尹明英, 等. 小檗碱通过 SIRT2 介导 NF- $\kappa$ B 乙酰化对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(5): 658-664.
- [56] Sun Y, Wang W T, Tong Y W. Berberine inhibits proliferative ability of breast cancer cells by reducing metadherin [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9058-9066.
- [57] Jabbarzadeh Kaboli P, Leong M P, Ismail P, *et al.* Antitumor effects of berberine against EGFR, ERK1/2, P38 and AKT in MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells using molecular modelling and *in vitro* study [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(1): 13-23.
- [58] Sun Y X, Li C, Yin H, *et al.* Berberine sensitises breast cancer cells to radiation via the attenuation of DNA ligase III [J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2025, 29(17): e70836.
- [59] Ma W Y, Zhang Y R, Yu M, *et al.* *In-vitro* and *in-vivo* anti-breast cancer activity of synergistic effect of berberine and exercise through promoting the apoptosis and immunomodulatory effects [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106787.
- [60] Wang K L, Hsia S M, Yeh J Y, *et al.* Anti-proliferative effects of evodiamine on human breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67297.
- [61] Shen Y F, Yang Y, Wang Z, *et al.* Coptisine exerts anti-tumour effects in triple-negative breast cancer by targeting mitochondrial complex I [J]. *British J Pharmacology*, 2024, 181(21): 4262-4278.
- [62] Zhao L N, Zhang C H. Berberine inhibits MDA-MB-231 cells by attenuating their inflammatory responses [J]. *BioMed Res Int*, 2020, 2020: 3617514.
- [63] Yao M J, Fan X D, Yuan B, *et al.* Berberine inhibits NLRP3 Inflammasome pathway in human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cell [J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2019, 19(1): 216.
- [64] 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]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 43-49.
- [65] Du Y S, Khan M, Fang N N, *et al.* Berberine attenuates cell motility via inhibiting inflammation-mediated lysyl hydroxylase-2 and glycolysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 856777.
- [66] 赵文佳. 小檗碱药理作用对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的影响 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14(17): 21-23.
- [67] Zhu C Y, Li J P, Hua Y M, *et al.* Berberine inhibits the expression of SCT through miR-214-3p stimulation in breast cancer cells [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 2817147.
- [68] Ibrahim N, Alsadi N, Yasavoli-Sharahi H, *et al.* Berberine inhibits breast cancer stem cell development and decreases inflammation: Involvement of miRNAs and IL-6 [J]. *Curr*

- Dev Nutr*, 2025, 9(2): 104532.
- [69] Xiong Y, Xiong C, Li P, *et al.* Rutaecarpine prevents the malignant biological properties of breast cancer cells by the miR-149-3p/S100A4 axis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(17): 930.
- [70] Fu W, Liu L X, Tong S J. Berberine inhibits the progression of breast cancer by regulating METTL3-mediated m6A modification of *FGF7* mRNA [J]. *Thorac Cancer*, 2024, 15(17): 1357-1368.
- [71] Gao X J, Wang J, Li M Q, *et al.* Berberine attenuates XRCC1-mediated base excision repair and sensitizes breast cancer cells to the chemotherapeutic drugs [J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2019, 23(10): 6797-6804.
- [72] 赵虹, 沃立科, 胡袁媛, 等. 黄连素抑制GRP78表达促进三阴乳腺癌细胞凋亡的研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(5): 407-412.
- [73] Refaat A, Abdelhamed S, Yagita H, *et al.* Berberine enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(3): 840-844.
- [74] Refaat A, Abdelhamed S, Saiki I, *et al.* Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase potentiates the apoptotic effect of berberine/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand combination therapy [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3): 1907-1911.
- [75] Eid S Y. Coptisine enhances the sensitivity of chemoresistant breast cancer cells by inhibiting the function and expression of ABC transporters [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1472458.
- [76] 任凯宁, 韩艺杰, 雷雪霏, 等. 黄连-吴茱萸药对传统汤剂与配方颗粒的药效对比研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(5): 168-171.
- [77] Jabbarzadeh Kaboli P, Luo S, Chen Y, *et al.* Pharmacotranscriptomic profiling of resistant triple-negative breast cancer cells treated with lapatinib and berberine shows upregulation of PI3K/Akt signaling under cytotoxic stress [J]. *Gene*, 2022, 816: 146171.
- [78] Jin J K, Yoshimura K, Sewastjanow-Silva M, *et al.* Challenges and prospects of patient-derived xenografts for cancer research [J]. *Cancers*, 2023, 15(17): 4352.
- [79] Langhans S A. Using 3D *in vitro* cell culture models in anti-cancer drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(8): 841-850.
- [80] 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.
- [81] Xie J J, Du X, Li Y K, *et al.* Berberine shaping the tumor immune landscape via pyroptosis [J]. *Cell Immunol*, 2025, 408: 104908.
- [82] Lei J, Pan Y J, Gao R, *et al.* Rutaecarpine induces the differentiation of triple-negative breast cancer cells through inhibiting fumarate hydratase [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 553.
- [83] 李赞, 卫真真, 王子元, 等. 左金丸醇提物调控糖代谢改善结肠癌细胞西妥昔单抗抵抗的作用机制 [J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(5): 439-446.
- [84] 余彩雁, 靳淑颖, 周四桂, 等. 左金丸对 IEC6、HCT116 细胞共培养模型肠上皮屏障功能的保护及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(1): 1-7.
- [85] Mao L Y, Chen Q Y, Gong K, *et al.* Berberine decelerates glucose metabolism via suppression of mTOR-dependent HIF-1 $\alpha$  protein synthesis in colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018: 2436-2442.
- [86] Du J, Sun Y, Lu Y Y, Lau E, *et al.* Berberine and evodiamine act synergistically against human breast cancer MCF-7 cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11): 6141-6151.
- [87] Cui G L, Wang M L, Li X F, *et al.* Berberine in combination with evodiamine ameliorates gastroesophageal reflux disease through TAS2R38/TRPV1-mediated regulation of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways and macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156251.
- [88] 陈宁宁, 蒋义芳, 杨懿, 等. 小檗碱与吴茱萸碱联用对结直肠癌细胞迁移、侵袭能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 98-104.
- [89] Lin H M, Lin L F, Choi Y, *et al.* Development and *in-vitro* evaluation of co-loaded berberine chloride and evodiamine ethosomes for treatment of melanoma [J]. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119278.
- [90] 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.
- [91] Tao X Y, Gao Y F, Jin Z S, *et al.* Co-administration of berberine and evodiamine: Mitigating evodiamine-induced hepatotoxicity and potentiating colitis treatment [J]. *Phytomedicine*, 2025, 147: 157185.
- [92] 秦瑞博, 王洁雪, 陈方梅. 川黄连黄酮类成分抗氧化活性研究 [J]. 工业微生物, 2023, 53(2): 32-36.
- [93] 尹丽, 彭苑霞, 陆华强. 吴茱萸挥发油研究进展 [J]. 广东化工, 2024, 51(24): 63-65.

[责任编辑 王文倩]