

小檗碱抗乳腺癌机制研究进展

李翀瑶, 杨宇石, 孙紫君, 徐澍

贵州医科大学附属医院病理科, 贵州 贵阳 550000

摘要: 本文通过整理分析近些年小檗碱抗乳腺癌作用方面相关文献, 初步探讨小檗碱抗乳腺癌的机制。研究发现, 小檗碱具有阻滞乳腺癌细胞周期, 促进凋亡, 诱导其分化并抑制其增殖转移的作用, 还可通过辅助其他药物和放疗抑制乳腺癌的发生发展。本文就小檗碱抗乳腺癌的作用机制及研究进展作一系统综述, 以期对乳腺癌临床治疗提供新思路。

关键词: 小檗碱; 乳腺癌; 化疗; 周期阻滞

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)08-1135-04

小檗碱 (Berberine) 又称黄连素, 是一种从毛茛科黄连属植物黄连根茎中提取的异喹啉类生物碱, 常以盐酸盐形式使用, 临床主要用于治疗由各种原因引起的腹泻等胃肠疾病。近年来小檗碱除了在治疗心血管疾病、风湿性疾病、神经性疾病和糖尿病等方面有显著疗效之外, 越来越多的研究发现小檗碱能抑制不同肿瘤细胞的生长如胶质母细胞瘤、黑色素瘤、表皮样上皮癌、口腔癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌等, 但其抗肿瘤机制尚不明确。据 2018 年世界卫生组织统计, 在全球绝大多数国家, 乳腺癌的发病率和死亡率均居女性癌症发病和死亡的首位, 并仍呈逐年上升趋势^[1-2]。目前关于小檗碱在乳腺癌治疗方面的报道甚少, 本文就小檗碱作用于乳腺癌的作用机制及研究进展作一系统综述, 为进一步深入研究提供参考。

1 盐酸小檗碱单独抑制乳腺癌

1.1 通过周期阻滞抑制乳腺癌 细胞周期分为静止期 (G0)、DNA 合成前期 (G1)、DNA 合成期 (S)、有丝分裂前期 (G2)、有丝分裂期 (M), 小檗碱对不同时期均有作用。小檗碱对乳腺癌 MCF-7 细胞的生长抑制作用是通过阻滞细胞周期和诱导凋亡而产生的^[3], 小檗碱能明显上调 MCF-7 细胞中周期负调控蛋白 P21 的表达, 抑制周期蛋白依赖性 CDK2 通路, 使 G1 期延迟^[4]。小檗碱还可阻滞细胞停滞在 S 期, 并诱导 DNA 断裂, 增强 MCF-MB-231 细胞对顺铂、喜树碱和甲基甲磺酸的药物敏感性^[5]。Li 等^[6]发现小檗碱通过抑制 p38 MAPK 和 JNK, 活化 PI3K、JAK2、NF- κ B、p85, 诱导细胞 G2/M 期阻滞和细胞凋亡。Lin 等^[7]进行了更为全面性的研究, 发现小檗碱浓度依赖性抑制 468/231 细胞增殖, 细胞周期分析显示 231/453 细胞中 S + G2/M 比例增加, 468/549 细胞的 G0/G1 比例增加, 小檗碱对不同亚型阴性乳腺癌细胞具有不同的抗增殖作用, 在三阴性乳腺癌患者中具有个性化治疗的潜力。

1.2 通过促进凋亡抑制乳腺癌 小檗碱可通过调控线粒体/胱天蛋白酶 (caspase)、凋亡基因和凋亡抑制基因、断裂 DNA、

环加氧酶等途径诱导肿瘤细胞发生细胞程序性死亡, 即凋亡。caspase-3 是 caspase 级联反应中关键的效应酶。盐酸小檗碱对 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制作用可能是通过诱导细胞内活性氧簇的生成、降低线粒体膜电位, 升高 caspase-3 活性诱导细胞凋亡^[8]。也有研究表明小檗碱由于激活了 caspase-3、caspase-9、Bcl-2 和 Bax, 降低了 Bcl-2 的表达来促进 MCF-7 细胞凋亡^[9], 并且诱导双链断裂, 进而增加细胞色素 C (cytochrome C) 的释放并最终触发了 caspase-9 依赖性凋亡, 并在 MCF-MB-231 小鼠异种移植模型中得到相同结果^[10]。其他环加氧酶在促进肿瘤细胞凋亡方面也起重要作用, 小檗碱浓度依赖性抑制三阴性乳腺癌细胞增殖, 抑制作用并非通过诱导细胞凋亡、坏死或自噬产生, 231/453 中小檗碱降低了 CyclinA 和周期素依赖性激酶 1 (CDK1) 的表达, 468、BT-549 中 CyclinD 和 CDK4 表达降低^[7]。关于自噬调节有研究表明小檗碱通过抑制细胞中 AKT-mTOR 通路使乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 LC3B/LC3A 蛋白表达的比值及自噬正调节因子 Beclin 1 的表达增加, 诱导细胞自噬泡的形成, 导致肿瘤细胞发生凋亡^[11]。

1.3 通过抗细胞增殖、转移抑制乳腺癌 大量研究证实, 小檗碱呈量-效和时-效关系抑制 MDA-MB-231 细胞增殖^[12-13], 小檗碱可以明显分别抑制 MDA-MB-231 和 MCF-7 乳腺癌细胞的 HK II 的表达增殖, 影响糖酵解发生的第一限速酶, 降低其能量供应, 从而抑制乳腺癌细胞增殖^[14]。小檗碱还可通过抑制 AP-1 的活性剂量依赖性地抑制 TNBC 细胞中 FN 的表达, 以此降低 231 细胞的增殖粘附^[15]。曾智豪^[16]在实体瘤实验中同样发现小檗碱能够抑制 MCF-7 乳腺癌裸鼠肿瘤生长, 且抑制作用呈浓度依赖性。

肿瘤转移同样是一个多环节、多因素参与的连续复杂过程, 是患者死亡的主要原因, 小檗碱可通过多种途径抑制肿瘤转移。Kim 等^[17]认为小檗碱通过抑制 TGF- β 1 的表达, 从而降低基质金属蛋白 MMP-2 的表达水平, 以此降低细胞迁移能力, 抑制 TNBC 细胞的致瘤性。Ma 等^[18]则发现小檗碱通过下调 EGFR2 和下游信号元件 (AKT and Erk1/2) 的磷酸化, 进而

下调 MMP2 和 MMP9 的表达来抑制 ZR-75-30 细胞的增殖和迁移,并且小檗碱对高表达的 ephrin-B2 细胞 (HEK293/ephrin-B2 cells) 的抑制作用大于普通 HEK293 细胞的作用。Su 等^[19]则在实体瘤中证实小檗碱通过与 VASP 结合导致其二级结构改变并抑制肌动蛋白聚合来抑制 231 细胞和 231 裸鼠移植瘤的增殖和迁移。还有研究显示盐酸小檗碱通过抑制 CYP1A1、CYP1B1 基因表达抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和迁移^[20]。

1.4 通过抗炎作用抑制乳腺癌 肿瘤微环境内的巨噬细胞可分化为功能不同的 2 种类型,即 M1 型和 M2 型。M2 型巨噬细胞又称为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),不但没有抗肿瘤作用,反而参与肿瘤的增殖、浸润及转移等过程。TAM 普遍被认可的表型是 IL-4(高)/IL-10(高)/IL-12(低)以及表面标记物 CD68、CD163、CD206 等高表达^[21]。黄连素或者小檗碱还与 TLR4/MYD88/NF- κ B、IL-6、TNF- α 、IL-8、IL-17、IL-10 等抗炎因子相关。赵文佳^[22]研究中 TNF- α 及 IL-8 的检测结果表明,小檗碱浓度越高,作用时间越长,对 MDA-MB-231 炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-8 分泌的抑制作用越大。在小檗碱作用 24 h 后 MDA-MB-231 细胞的 HDAC4 表达相对下调及 P21 表达相对上调。Tak 等^[23]在实体瘤中同样发现小檗碱不仅能上调大鼠 p21/cip1 和 p27/kip1 的 mRNA 和蛋白质水平,也能增加他们的核定位和翻译后蛋白的稳定性。并且发现小檗碱上调 p21/cip1 是通过 Akt 介导的。Yao 等^[24]发现小檗碱是通过增加 LDH 的释放抑制细胞的集落形成和迁移。另外小檗碱还能显著降低促炎细胞因子 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌,P2X purinoceptor 7 紫杉醇受体 (P2X7)、NLRP3、pro-caspase-1、ASC、caspase-1 p20、IL-18、IL-1 β 等促炎因子表达下调。同时提出小檗碱能通过抑制 NLRP3 通路从而抑制三阴性乳腺癌的生长和自发生长。Kim 等^[25]则证实小檗碱可下调 EGFR 蛋白的表达,并且在剂量依赖性地抑制 MEK 和 ERK 的磷酸化的同时通过 IL-8 相关机制抑制 TNBC 细胞的侵袭和生长。IL-8 在 TNBC 细胞中的表达明显高于非 TNBC 细胞,IL-8 高表达的乳腺癌患者结局差、易复发、易转移、预后差。Li 等^[6]深入研究 IL-8 的分泌通路表明小檗碱剂量依赖性抑制 MDA-MB-231 细胞增殖和通过诱导 PI3K、JAK2、NF- κ B、AP-1 的活化导致 IL-8 分泌下降。小檗碱抑制 IL-8 诱导的细胞侵袭,同时下调 MMP-2、EGF、E-cadherin、bFGF 和纤维连接蛋白的基因表达。Karnam 等^[26]通过实体瘤研究发现,荷瘤大鼠对 7,12-二甲苯并蒽(DMBA)诱导的导管型和浸润性乳腺癌有明显的抗肿瘤作用,小檗碱可显著降低脂质过氧化物(丙二醛)、促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、酶抗氧化剂(SOD、CAT)、非酶抗氧化剂(GSH 和维生素 C)和转录因子 NF- κ B 水平。

2 辅助其他药物和放疗对肿瘤的作用

结合临床治疗方案,乳腺癌一般使用蒽环类、紫杉类、氟尿嘧啶类药物化疗,化疗药物对身体有很大的毒副作用,并且随着疗程增加往往出现耐药性,最终导致治疗失败,患者死亡,因此很多学者对此进行深入研究发现,小檗碱和阿霉素可以协同诱导乳腺癌细胞凋亡,其抗乳腺癌机制是通过凋亡相关通路及 MAPK 通路协同发挥作用。Barzegar 等^[27]对药物作

用的周期阻滞研究显示,小檗碱和阿霉素单独或联合应用均能显著抑制乳腺癌细胞增殖,诱导乳腺癌细胞凋亡,改变细胞周期分布,小檗碱单独或联合阿霉素诱导 T47D 细胞 G2/M 期阻滞,MCF-7 细胞 G0/G1 期阻滞,阿霉素单独诱导这两个细胞阻滞在 G2/M 期。Pan 等^[28-29]研究表明低剂量小檗碱可通过 AMPK-HIF-1 α -P-gp 途径增强 MCF-7/缺氧细胞(阿霉素耐药乳腺癌细胞)对阿霉素的敏感性,高剂量小檗碱可通过 AMPK-HIF-1 α 的下调诱导 p53 激活诱导细胞凋亡,这与小檗碱阿霉素联合治疗或大剂量小檗碱单独治疗 MCF-7 细胞耐药小鼠模型的结果一致。Khan 等^[30]将自然来源的小檗碱和人工合成的阿霉素通过聚乙酸钠纳米粒(PLGA)进行共轭/包封后(产物 Pdbnp),发现其对 MDA-MB-231 细胞有明显的抗增殖作用,剂量依赖性增加 MDA-MB-231 细胞活性氧,T47D 细胞中活性氧无有效改变,Pdbnp 改变线粒体膜的渗透性并将细胞周期阻滞在亚 G1 期从而导致 MDA-MB-231 细胞的坏死。体内试验中,SD 大鼠的半衰期增加了 14 倍,血浆药物浓度显著增加,Pdbnp 的总途径显示阿霉素和小檗碱是协同作用,毒性降低。Kim 等^[17]提出小檗碱通过抑制 TGF- β 1 的表达抑制三阴性乳腺癌的成瘤性,在有骨转移的乳腺癌模型中联合应用 TGF- β 拮抗剂和阿霉素可提高治疗效果,减少化疗剂量。

程实等^[4]研究发现小檗碱能够增强紫杉醇对 ER α 阳性乳腺癌的治疗敏感性,两者联合应用能够抑制 MCF-7 细胞增殖、促进凋亡和下调 N-cad 基因表达。有研究显示,在与雷帕替尼联合应用治疗过程中,小檗碱与 EGFR、AKT、P38、ERK1/2 的活性位点反映准确,可降低细胞内相应酶的活性形式水平^[31]。Zhang 等^[32]则表示小檗碱可以通过下调 c-Myc,上调 ROS 水平,从而诱导雷帕替尼耐药细胞凋亡,两者联合治疗克服了雷帕替尼的耐药性。有研究发现小檗碱通过上调 Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,从而下调 Bcl-2/Bax 蛋白比例,以此增强 MCF-7 和 MCF-7/TAM 细胞对他莫昔芬的敏感性,诱导其发生凋亡,且具有剂量和时间依赖性的抗增殖活性^[33-34]。另外小檗碱还可以增加乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-468 细胞的放射敏感性,其主要作用机制为通过抑制放疗诱导的 G2/M 期阻滞,下调 DSB 同源重组修复中重要分子 RAD51 的表达阻碍放疗导致的 DNA 损伤的修复^[35]。除此之外小檗碱与扶正祛毒方、人参茎叶皂苷、吴茱萸碱、茶碱、异佛二胺、姜黄素、四氢巴马汀等中药联用亦可通过各种途径对乳腺癌细胞进行周期阻滞、诱导其凋亡,抑制增殖,从而协同降低抗肿瘤药物的不良反应(增效减毒),其治疗效果都优于单纯使用盐酸小檗碱,临床上能提高乳癌患者术后生存质量和五年生存率,并降低乳癌手术复发及转移的几率,且更安全^[36-42]。

针对以上小檗碱在联合用药方面的研究可发现小檗碱可与较多药物联用以降低原有药物对正常细胞及组织毒性,并增强其毒害癌细胞效用,更充分发挥传统中药在抗肿瘤方面的独特效用,为临床治疗肿瘤提供新的思路。

3 问题与展望

小檗碱作为一种天然抗肿瘤药物,药理活性显著,具有低毒廉价且对癌细胞有毒性作用等特点。体外实验研究发现其

可通过各种机制抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移等,但肿瘤细胞株的生物学特性毕竟与体内肿瘤存在较大差异,因而更具权威性的模型及临床试验有待深入研究。同时,加强小檗碱在联合用药方面的研究将更有助于早日摆脱乳腺癌细胞多药耐药窘境。

参考文献

- [1] 李红枚,党万太,杨小红. 小檗碱抗炎机制的研究进展[J]. 中国医药导报,2017,14(33):31-34.
- [2] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):87-97.
- [3] 王丽. 小檗碱对乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 生长的抑制作用[J]. 现代药物与临床,2009,24(2):115-116.
- [4] 程实,庞博,安成,等. 联合应用盐酸小檗碱和紫杉醇对乳腺癌 MCF-7 细胞生长及上皮-间质细胞转化的影响[J]. 中国医药,2018,13(5):733-737.
- [5] Gao XJ, Wang J, Li MQ, 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.
- [6] Li X, Zhao SJ, Shi HL, 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.
- [7] Lin YS, Chiu YC, Tsai YH, 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.
- [8] 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.
- [9] 冉广宇,杨彦彪. 盐酸小檗碱对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 临床荟萃,2013,28(6):683-685.
- [10] Zhao YW, Jing ZL, 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]. Biomedicine Pharmacother,2017,95:18-24.
- [11] 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.
- [12] 章涛,张潜,陈代雄,等. 小檗碱对人乳腺癌 MDA-MB-231 生长抑制作用不经 PPAR γ 介导[J]. 中成药,2009,31(4):510-515.
- [13] 章涛,李菘清,杨俊卿,等. 小檗碱抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖及其与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的关系[J]. 中草药,2009,40(2):244-247.
- [14] 任晖,章联,林晓燕. 小檗碱调节己糖激酶 II 抑制乳腺癌细胞糖酵解的作用研究[J]. 中国药师,2017,20(11):1945-1949.
- [15] Jeong Y, You D, Kang HG, et al. Berberine suppresses fibronectin expression through inhibition of c-Jun phosphorylation in breast cancer cells[J]. J Breast Cancer,2018,21(1):21-27.
- [16] 曾智豪. 盐酸小檗碱对人乳腺癌 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤的作用研究[D]. 广州:南方医科大学,2017.
- [17] Kim S, Lee J, You D, et al. Berberine suppresses cell motility through downregulation of TGF- β 1 in triple negative breast cancer cells[J]. Cell Physiol Biochem,2018,45(2):795-807.
- [18] Ma WN, Zhu M, Zhang DD, et al. Berberine inhibits the proliferation and migration of breast cancer ZR-75-30 cells by targeting Ephrin-B2 [J]. Phytomedicine,2017,25:45-51.
- [19] Su K, Hu PC, Wang XL, et al. Tumor suppressor berberine binds VASP to inhibit cell migration in basal-like breast cancer[J]. Oncotarget,2016,7(29):45849-45862.
- [20] 郭钢,金山,张永梅. 盐酸小檗碱对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和迁移的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(9):847-849.
- [21] Tajbakhsh A, Rivandi M, Abedini S, et al. Regulators and mechanisms of anoikis in triple-negative breast cancer (TNBC): a review [J]. Crit Rev Oncol,2019,140:17-27.
- [22] 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.
- [23] Tak J, Sabarwal A, Shyanti RK, et al. Berberine enhances posttranslational protein stability of p21/cip1 in breast cancer cells via downregulation of Akt[J]. Mol Cell Biochem,2019,458(1/2):49-59.
- [24] Yao MJ, Fan XD, Yuan B, et al. Berberine inhibits NLRP3 Inflammatory pathway in human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cell[J]. BMC Complement Altern Med,2019,19(1):216.
- [25] 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.
- [26] Karnam KC, Ellutla M, Bodduluru LN, et al. Preventive effect of berberine against DMBA-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats[J]. Biomedicine Pharmacother,2017,92:207-214.
- [27] Barzegar E, Fouladdel S, Movahhed TK, et al. Effects of berberine on proliferation, cell cycle distribution and apoptosis of human breast cancer T47D and MCF7 cell lines[J]. Iran J Basic Med Sci,2015,18(4):334-342.
- [28] Pan Y, Zhang F, Zhao YW, et al. Berberine enhances chemosensitivity and induces apoptosis through dose-orchestrated AMPK signaling in breast cancer[J]. J Cancer,2017,8(9):1679-1689.
- [29] Pan Y, Shao D, Zhao YW, et al. Berberine reverses hypoxia-induced chemoresistance in breast cancer through the inhibition of AMPK-HIF-1 α [J]. Int J Biol Sci,2017,13(6):794-803.
- [30] Khan I, Joshi G, Nakhate KT, et al. Nano-Co-delivery of berberine and anticancer drug using PLGA nanoparticles; exploration of better anticancer activity and in vivo kinetics [J]. Pharm Res, 2019, 36(10):149.
- [31] Kaboli PJ, Leong MP, 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.
- [32] Zhang RH, Qiao HY, Chen SN, et al. Berberine reverses lapatinib resistance of HER2-positive breast cancer cells by increasing the level of ROS[J]. Cancer Biol Ther,2016,17(9):925-934.

- [45] Sommers T, Mitsuhashi S, Singh P, et al. Prevalence of chronic constipation and chronic diarrhea in diabetic individuals in the United States[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1):135-142.
- [46] Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the small intestine[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2017, 15(4):490-507.
- [47] Shah SC, Day LW, Somsouk M, et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(8):925-934.
- [48] Fragkos KC, Zúrate-Lopez N, Frangos CC. What about clonidine for diarrhoea? A systematic review and meta-analysis of its effect in humans[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(3):282-301.
- [49] Russo A, Botten R, Kong MF, et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(2):176-182.
- [50] Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8):CD004464.
- [51] Olesen AE, Farmer AD, Olesen SS, et al. Management of chronic visceral pain[J]. *Pain Manag*, 2016, 6(5):469-486.
- [52] Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66(3):411-420.
- [53] Tömbblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(4):455-467.
- [54] Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(6):360-372.
- [55] Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, et al. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function[J]. *Diabetes*, 2014, 63(7):2232-2243.

收稿日期:2019-11-14 修回日期:2019-12-18 编辑:石嘉莹

(上接第 1137 页)

- [33] Wen CJ, Wu LX, Fu LJ, et al. Berberine enhances the anti-tumor activity of tamoxifen in drug-sensitive MCF-7 and drug-resistant MCF-7/TAM cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2250-2256.
- [34] 温纯洁. 盐酸小檗碱对乳腺癌细胞的生长抑制作用及其机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014.
- [35] 王静. 小檗碱对乳腺癌细胞的放射增敏作用及其机制研究[D]. 济南:山东大学, 2013.
- [36] 张晓亮, 邵磊. 扶正祛毒方联合盐酸小檗碱对乳腺癌细胞生长抑制作用的临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9):2289-2291.
- [37] 刘秀珍, 朱中木, 张崇建. 人参茎叶皂苷联合盐酸小檗碱在抑制乳腺癌术后复发及转移中的临床疗效分析[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4):125-128.
- [38] 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.
- [39] Hashemi-Niasari F, Rabbani-Chadegani A, Razmi M, et al. Synergy of theophylline reduces necrotic effect of berberine, induces cell cycle arrest and PARP, HMGB1, Bcl-2 family mediated apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106:858-867.
- [40] 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.
- [41] Wang K, Zhang C, Bao JL, 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.
- [42] Zhao Y, Gao JL, Ji JW, et al. Cytotoxicity enhancement in MDA-MB-231 cells by the combination treatment of tetrahydropalmatine and berberine derived from *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang[J]. *J Inter-cult Ethnopharmacol*, 2014, 3(2):68-72.

收稿日期:2020-01-15 修回日期:2020-02-02 编辑:王宇