

## 综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001680

## 连黄药对及其主要成分抗肿瘤作用研究进展

殷欢莉,冯 易,吴 敏,张 全

(成都医学院药学院药剂学教研室,成都 610500)

**【摘 要】**黄连-吴茱萸药对最早出现在宋朝时期,两者一苦一辛,一降一升,对消化系统具有良好的药理作用。现代研究表明,该药对对包括胃癌在内的多种肿瘤具有良好的抗肿瘤活性,但其有效物质基础与协同机制尚不明确。本文总结近 10 年文献,详细阐述了黄连-吴茱萸药对及其主要单体间的抗肿瘤机制和协同作用机制,文献研究发现该药对在治疗肿瘤与 2 型糖尿病靶点通路上的共通性。本综述为临床应用小檗碱与吴茱萸碱治疗肿瘤与 2 型糖尿病提供了新的思路,从信号通路角度讨论了小檗碱与吴茱萸碱协同抗肿瘤的作用机制,为临床抗肿瘤治疗奠定了理论基础。

**【关键词】**小檗碱;吴茱萸碱;抗肿瘤;机理;协同

**【中图分类号】**R730;R917

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2017-05-10

## Research progress on anti-tumor effects of herb pairs of coptis and evodia and its main components

Yin Huanli, Feng Yi, Wu Min, Zhang Quan

(Teaching and Research Section of Pharmaceutics College of Pharmacy, Chengdu Medical College)

**【Abstract】**The herb pairs of coptis and evodia first appeared in Song dynasty. One is bitter while the other one is pungent, one falls while the other rises, and this compatibility has an obvious pharmacological effects in digestive system. Modern studies show that the herb pairs of coptis and evodia has a certain anti-gastric cancer and other anti-tumor activity, but its efficient material base and cooperation mechanism remains unclear. This article summarizes literature within ten years, with detailed description about the anti-tumor mechanism and the mechanism of synergism of the couple and its main monomers. At the same time, the research finds out the commonality of the drug in the treatment of tumor and type 2 diabetes mellitus target pathway. This review provides a new idea for the clinical application of berberine and evodiamine in the treatment of tumors and type 2 diabetes mellitus, and elucidates the mechanism of the interaction of berberine and evodiamine in anti-tumor from the perspective of signal pathway, which lays a theoretical foundation for anti-tumor in the clinical.

**【Key words】**berberine; evodiamine; anti-tumor; mechanism; synergistic

黄连-吴茱萸药对(简称“连黄药对”)最早见于宋朝《太平圣惠方》中的茱萸丸,由黄连、吴茱萸按 1:1 组成,药对中的黄连具有清热燥湿、泻火解毒的功效;吴茱萸具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效<sup>[1]</sup>。两者药性一寒一热,属寒热配对,彼此间功能相互协调、制约,共同调整肝胃、肝心、脾胃

等的虚实、寒热、升降平衡<sup>[2]</sup>,常用作消化系统疾病的治疗。现代研究<sup>[3]</sup>表明,连黄药对不仅仅局限于胃肠道疾病,在糖尿病<sup>[4]</sup>、高血脂<sup>[5]</sup>、抑郁症<sup>[6]</sup>、肿瘤<sup>[7]</sup>和老年性疾病<sup>[8]</sup>等的预防与治疗方面的研究也有一定进展。小檗碱(Berberine, BBR)又称黄连素,属于季铵型异喹啉类生物碱,是黄连的主要有效成分之一。吴茱萸碱(Evodiamine, EVO)又称吴茱萸胺,为吴茱萸的有效成分之一。BBR 与 EVO 均为生物碱成分,展示出多种药理活性。BBR 在临床上常用来治疗腹泻、胃肠炎等消化道疾病,近年文献报道其可有效治疗糖尿病<sup>[9]</sup>、高脂血症<sup>[10]</sup>等代谢性疾病,有望对该老药进行二次开发并最终用于糖尿病等的治疗。EVO 临床上常用来镇痛,做利尿剂和发汗剂使用,

**作者简介:**殷欢莉, Email: 853239155@qq.com,

研究方向:纳米给药体系的构建研究。

**通信作者:**吴 敏, Email: 496600716@qq.com。

**基金项目:**国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:81603045);

四川省教育厅自然科学基金重点项目(编号:17ZA0110)。

**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180511.1725.003.html>

(2018-05-03)

在临床上的应用未有更多的研究报道。BBR 与 EVO 都具有多种抗肿瘤活性,研究者通过大鼠结肠癌模型<sup>[11]</sup>、肝癌模型<sup>[12]</sup>验证了其抗肿瘤活性。但其作用机制仍没有明确的概述,本文对连莢药对其主要单体的抗肿瘤作用机制和靶点的研究现状进行综述,探索 BBR 与 EVO 的协同抗肿瘤机制,为其临床应用奠定基础。

## 1 黄连与吴茱萸配伍研究现状

黄连与吴茱萸配伍使用历史悠久,两者配伍比例不同,功效也不尽相同,除经典方茱萸丸(连-萸 1:1 或 3:2)、左金丸(连-萸 6:1)外,通过改变其比例,还衍生出了变通丸、抑青丸、赤龙丹(连-萸 1:1)、甘露散(连-萸 2:1)、反左金丸(连-萸 1:6)、戊己丸(连-萸-白芍 6:1:6)、二宜散(连-萸 1:2 或 2:1)等方剂,可治疗多种与脾胃功能有关<sup>[13-14]</sup>的病症,文献记载以左金丸与反左金丸居多<sup>[15]</sup>。

### 1.1 连莢药对用于胃癌的治疗

连莢药对治疗胃癌的报道较为多见。胃癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤,而中国是胃癌高发率及高死亡地区<sup>[16]</sup>。连莢药对治疗胃癌,其药理活性主要体现在抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡两个方面。

Bcl-2 超家族包括抗凋亡成员 Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub>、Bcl-w (由 BCL2L2 基因编码)和促凋亡成员 Bax、Bak、Bad 等,两类蛋白的表达平衡影响细胞的存亡<sup>[17]</sup>。反左金丸水提物对胃癌 SGC-7901 细胞具有抑制增殖和诱导凋亡的作用<sup>[18]</sup>。进一步研究发现,与反左金丸相比<sup>[19]</sup>,相同浓度的左金丸对 SGC-7901 细胞增殖的抑制作用更强,凋亡特征更明显<sup>[20]</sup>。另有研究者发现,左金方对胃癌细胞诱导凋亡的作用优于单用黄连、吴茱萸,可视为黄连与吴茱萸具有协同效应,其作用主要通过下调 Bax/Bcl-2 比率<sup>[21]</sup>和降低细胞膜电位<sup>[22]</sup>来实现,也可通过降低线粒体内跨膜电位诱导胃癌细胞凋亡,且抑制效果强于单用黄连与吴茱萸<sup>[23]</sup>。

### 1.2 连莢药对用于腹水型肉瘤、结肠癌、肝癌、肺癌的治疗

王晓娜等<sup>[24]</sup>对接种多药耐药 S180 腹水型肉瘤小鼠给予左金丸、黄连和吴茱萸治疗 7 d 后,有效降低小鼠肝指数,升高脾指数,延长生存周期,该作用左金丸组优于黄连、吴茱萸单独治疗组。研究表明左金丸可能是通过降低多药耐药细胞膜上 P-gp 的表达,抑制抗肿瘤药物的外排,从而增强抗肿瘤作用。董立等<sup>[25]</sup>在研究连莢药对(1:1)水提物对二甲胂诱发的大鼠结肠上皮细胞癌的影响中发现,药对可以抑制结肠癌前病变变异肠腺病灶的形成,并抑制二甲胂所致的结肠黏膜上皮增殖,促进结肠上皮细胞凋亡,呈现出剂量依赖性,其作用多集中于肠腺中下部,可能具有一定的空间选择性<sup>[26]</sup>。

左金丸通过抑制转录激活因子(activator protein 1, AP-1)

和核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor of kappa B, NF- $\kappa$ B)通路从而抑制肝癌 HepG2 细胞增殖<sup>[27]</sup>。Xu 等<sup>[28]</sup>探究左金丸对肝癌系 SMMC-7721、BEL-7402、BEL-7404、HepG2、肺癌系 A549、NCI-H446、NCI-H460 和结肠癌系 HCT-116 共八种癌细胞的作用发现,左金丸对 SMMC-7721、HepG2 和 NCI-H460 细胞有较好的抑制增殖作用,可以将 SMMC-7721 和 HepG2 细胞周期阻滞在 G0/G1 期,将 NCI-H460 细胞周期阻滞在 S 期;通过免疫蛋白印迹观察到左金丸可以上调 SMMC-7721、A549 和 HCT-116 细胞中 Bax 和 Bak 蛋白水平,同时降低 Bcl-2 和 Bcl-X<sub>L</sub> 蛋白水平,通过单细胞凝胶电泳结果观测到左金丸可以激活 caspase-3 和 caspase-9 的表达从而诱导肿瘤细胞凋亡,因而其抗癌机制可归于线粒体介导的细胞凋亡途径。

综上,连莢药对可作为一种治疗胃癌、腹水型肉瘤、结肠癌、肝癌、肺癌等的潜在药物,其抗肿瘤活性研究从胃癌开始,逐步扩展到其他消化系统肿瘤,再到非消化系统肿瘤,其潜在抗肿瘤药理活性不断被发掘。其作用机制可能是线粒体介导的细胞凋亡途径,通过激活 Bax、Bak 蛋白表达,下调 Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub> 蛋白表达水平,刺激 caspase-3 和 caspase-9 活性增强,从而诱导细胞凋亡。

## 2 EVO 与 BBR 抗肿瘤作用

EVO 与 BBR 对多种肿瘤有药理活性,抗肿瘤机制的研究多集中在细胞学和分子学基础上。其作用主要体现为抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡和减少肿瘤的恶性转化与转移等方面<sup>[29]</sup>。

### 2.1 EVO 的抗肿瘤作用

NF- $\kappa$ B 参与调节多种基因的转录,如细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、C-Myc、环氧化酶-2、基质金属蛋白酶-9、细胞间粘附分子-1、生存蛋白、凋亡抑制蛋白、Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub> 等<sup>[30]</sup>。EVO 对大多数肿瘤细胞都会引起 NF- $\kappa$ B 的抑制与失活。丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, Akt)是参与磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)信号传导的主要效应分子, Akt 的活化异常是各种复杂疾病(含 2 型糖尿病和癌症)的病理生理学特性的基础<sup>[31]</sup>。

在胃癌、肝癌细胞系中,表现为抑制细胞增殖。经 caspase 抑制剂干扰, EVO 仍可抑制 SGC-7901 细胞增殖并诱导其凋亡,表明其除激活 caspase 途径外还有其他通路可诱导细胞凋亡<sup>[32]</sup>。EVO 也可以通过下调 Akt、低氧诱导因子、磷酸果糖激酶、PRPP 合成酶和 p53 的表达,影响特异糖代谢过程,抑制肝癌 HepG2 细胞增殖<sup>[33]</sup>。

在乳腺癌、宫颈癌、黑色素瘤细胞系中,机制主要是诱导细胞凋亡。EVO 通过下调 MMP-9,抑制血管新生,从而抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭;进而通过下调

Bcl-2、细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白依赖性激酶-6 的表达或上调 Bax 和 p27<sup>KIP1</sup> 的表达使细胞周期停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,诱导细胞凋亡<sup>[34]</sup>;EVO 也可将人乳腺癌 NCI/ADR-RES 细胞周期阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[35]</sup>。EVO 在 HeLa 细胞内诱导 DNA 的寡核小体片段化,在体外激活 caspase-3,并通过上调 Bax/Bcl-2 的比率促进细胞的凋亡<sup>[36]</sup>。EVO 作用于人黑色素瘤 A375-S2 细胞,激活 caspase-3,增强 Fas-L 表达和促使 Bcl-2 裂解,这些信号可通过泛素-蛋白酶途径增强<sup>[37]</sup>。

在鼻咽癌、结直肠癌细胞系中,多为抑制细胞迁移作用。EVO 通过抑制 p65 亚基的移位可同时降低 MMP-2 的 mRNA 和蛋白质水平及其在人鼻咽癌 NPC 细胞中的活性,同时强烈减弱 ERK1/2 磷酸化水平,抑制癌细胞的迁移和侵袭<sup>[38]</sup>。EVO 通过调节 p53 信号通路诱导人结直肠癌 HCT-116 细胞凋亡,也可通过下调胃蛋白酶原 I 抑制 JAK2/STAT3 通路减少 MMP3 的表达从而抑制细胞迁移<sup>[39]</sup>。

以上研究表明,EVO 对胃癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、人黑色素瘤、鼻咽癌、多发性骨髓瘤<sup>[40]</sup>、头颈部鳞状细胞癌<sup>[40]</sup>、白血病<sup>[40]</sup>、肺癌<sup>[41]</sup>、结肠癌<sup>[41]</sup>、大肠癌<sup>[42]</sup>等多种肿瘤细胞系都有抑制作用,可作为肿瘤治疗的潜在药物。其作用机制主要体现在以下方面:通过抑制 NF- $\kappa$ B 激活、使 Akt 活性丧失抑制肿瘤细胞的增殖;激活 caspase 途径抑制肿瘤细胞的增殖并诱导凋亡;降低基质金属蛋白酶的表达水平抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭。

## 2.2 BBR 的抗肿瘤作用

研究发现,BBR 对多种肿瘤细胞系都存在药理活性,多表现为抑制细胞增殖、诱导凋亡等。

在肝癌、黑色素瘤细胞系中,抑制细胞增殖作用较明显。Wang 等<sup>[43]</sup>证实了 BBR 可以抗肝癌 SMMC-7721 细胞增殖,将细胞阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,其机制可能是线粒体膜电位下降,激活 caspase3 信号通路所致。低浓度的 BBR 集中在线粒体中,将细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期;高浓度的 BBR 则作用于细胞质中,将细胞周期阻滞在 G<sub>2</sub> 期,并抑制 DNA 的合成,从而抑制黑色素瘤细胞增殖<sup>[44]</sup>。

在膀胱癌、胃癌、乳腺癌细胞系中,诱导凋亡作用居多。BBR 将人膀胱癌 BIU-87 和 T24 细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期;抑制原癌基因 H-Ras 及其下游基因 c-fos 的 mRNA 和蛋白质的表达,通过激活 caspase-3 和 caspase-9 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[45]</sup>。通过上调 Bax/Bcl-2 比率和野生型 p53 基因表达,BBR 可以抑制人胃癌 AGS<sup>[46]</sup>、SNU-5<sup>[47]</sup>细胞增殖,并诱导其凋亡。BBR 通过抑制 COX-2 作用和存活素表达水平,诱导人类导管乳腺上皮肿瘤 T47D 细胞凋亡<sup>[48]</sup>。BBR 将 MCF-7 细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期<sup>[50]</sup>,并通过增加细胞质细胞色素 c、caspase-9 活性和 PARP 切割水平,降低 Bcl-2 水平诱导凋亡<sup>[49]</sup>。BBR 可

通过抑制组织纤溶酶原激活物诱导的 MMP-1 和 MMP-9 mRNA 和其蛋白表达,从而抑制人乳腺癌转移<sup>[51]</sup>。

综上,BBR 对肝癌、膀胱癌、胃癌、乳腺癌、淋巴瘤<sup>[52]</sup>、卵巢癌<sup>[53]</sup>等肿瘤细胞系都有药理活性。其作用机制主要体现在激活 TNF 诱导反应,抑制 NF- $\kappa$ B 激活,使 Akt 活性丧失,破坏糖酵解过程等抑制肿瘤细胞增殖;激活 caspase 途径抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡;上调 Bax/Bcl-2 比率和野生型 p53 基因表达诱导细胞凋亡;抑制 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 的蛋白表达抑制细胞迁移。

## 2.3 BBR 与 EVO 协同抗肿瘤作用

在肝癌细胞系中,EVO 和 BBR 均可抑制 HepG2 细胞的增殖,其机制可能是抑制 AP-1 或抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路从而将细胞周期阻滞在 G<sub>2</sub> 期,抑制肝细胞增殖<sup>[7]</sup>。当 EVO 和 BBR 联合 (3:1) 使用时,对肝癌 SMMC-7721 细胞的抑制率高达 50.00%,抗肿瘤效果明显强于单独使用 EVO 20.24% 和 BBR 16.33% 的抑制率<sup>[54]</sup>。马超<sup>[29]</sup>先在细胞水平上确定了 EVO 与 BBR 两者的剂量范围及协同作用配比 (10:1),显示两者可协同抑制肝癌 BEL-7402 细胞增殖;而后在基因水平上采用 RNA seq 技术、基因富集和网络整合等手段对两者单独及联合作用于肿瘤细胞的差异基因进行图谱分析,发现与其协同抑制肿瘤细胞增殖相关的差异表达基因有 FZD1、GSK3B、CCND1、GILI、SOS1 和 AKT3。结果表明,两者合用可通过下调 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 基因表达,从而调节细胞增殖或凋亡基因 (CCND1 和 Bcl-X<sub>L</sub>) 的表达,也可下调 BCL2 和 BCL2L2 基因表达从而抑制癌细胞增殖或促进细胞凋亡。同时,推测 EVO 与 BBR 可能通过调节不同 microRNA 的表达致使某些特异性 mRNA 翻译活性改变,从而达到一定的协同效果。

在胃癌细胞系中,EVO 对胃癌 AGS 细胞表现出抗增殖和抗迁移作用,并有增加白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 表达和 AGS 细胞对内皮细胞的粘附能力的潜在倾向,但在联合 BBR 治疗后抑制了其副作用。即 IL-8 被中和后,由 EVO 诱导的增加 AGS 细胞粘附于人脐静脉内皮细胞作用被废除,同时仍保持 EVO 抗肿瘤细胞增殖和抗迁移能力,减少了胃癌细胞迁移或转移的风险<sup>[55]</sup>。

在乳腺癌细胞系中,吴焱等<sup>[56]</sup>验证了 EVO 与 BBR 联用能协同抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移,可减少 BBR 的不良反应,仍保持抗迁移的作用。Liu 等<sup>[57]</sup>发现 BBR 和 EVO 可以反转大肠癌中被上调的 miR-429,并增加钙黏蛋白和 Par3 的量,抑制肿瘤细胞分化与迁移,从而达到治疗癌症的目的。

目前的研究结果显示,EVO 与 BBR 在治疗机制上,具有一定的相似性,都可激活 caspase 途径诱导肿瘤细胞凋亡,推测其也可通过抑制 AP-1 或 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥作用。EVO



与 BBR 合用,比例为 3:1 时对肝癌细胞有协同作用,抑制肿瘤细胞增殖;比例为 10:1 时表达差异基因,可能为其协同作用结果;EVO 联合 BBR 治疗胃癌、乳腺癌时,可抵抗由 EVO 引起的副作用,仍保持抗增殖和抗迁移作用;两者合用治疗大肠癌时,可下调 miR-429 抑制肿瘤细胞迁移。EVO 与 BBR 的抗肿瘤作用呈现出多靶点、多通路的特点,尚有不明确的作用机制和靶点需要进一步研究。

### 3 连莨药对及其主要成分的临床应用

随着对连莨药对及其主要成分 BBR 和 EVO 在分子、细胞及动物水平的抗肿瘤作用研究的不断深入,其与肿瘤治疗相关的临床研究报道逐步涌现出来。2016 年张晓亮<sup>[58]</sup>的团队发现,盐酸小檗碱单用或是联用扶正祛毒方治疗乳腺癌均有明显效果,且联用效果优于单用;同年刘秀珍<sup>[59]</sup>的团队也发现,盐酸小檗碱联用人参茎叶皂苷能明显提高患者的五年生存率,降低乳癌手术复发及转移的概率,并能提高乳癌患者术后生存质量,与常规西药化疗相比无明显副作用。相关临床研究还有 2001 年由美国纪念斯隆-凯特林癌症中心发起的采用黄连提取物治疗实体肿瘤的 I 期临床试验以及尚未进行的另一项研究小檗碱治疗结直肠癌的 II/III 期临床试验<sup>[60]</sup>。以上研究一方面证明了 BBR 抗肿瘤作用的临床应用前景以及与其他中药联合应用协同治疗肿瘤的潜在临床价值,另一方面也表明连莨药对及其单体药最终应用于肿瘤的临

床治疗尚须开展更多的临床研究。

### 4 讨论与展望

连莨药对及其主要成分 BBR 和 EVO 的抗肿瘤作用在分子、细胞及动物水平均有阐释,主要涉及抗肿瘤细胞增殖、诱导凋亡与抑制迁移和侵袭 3 个方面。①药对及两个单体都能调控 NF- $\kappa$ B 或 AP-1 通路;BBR 与 EVO 参与调节 PI3K-AKT 通路;BBR 还可参与激活 Raf-1 蛋白激酶发挥作用。在 Akt 受到抑制时激活 GSK-3 触发细胞凋亡,但这一过程中 GSK-3 参与癌基因转化的机制仍然不清楚。②药对及 BBR、EVO 主要调控死亡受体和线粒体/细胞色素 c 介导的凋亡通路诱导细胞凋亡。③EVO 与 BBR 均可增加钙黏蛋白的表达,减少 MMP 的表达,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭;间接抑制新生血管的生成,阻止肿瘤的转移。

综上,EVO 与 BBR 治疗肿瘤的具体机制可归纳为如图 1 所示。图 1 表明其作用机制具有多靶点、多通路的特点,各通路间相互衔接,互相作用,搭建起肿瘤治疗通路网络中的一部分。由图可见,EVO 和 BBR 配伍抑制 Akt 激活,抑制肿瘤细胞增殖;同时 Akt 靶点下游信号 GSK3 $\beta$  也可以调节糖代谢功能<sup>[61-63]</sup>,可能为 2 型糖尿病的潜在靶点,与 Wnt1 通路也有一定联系。但 EVO 和 BBR 配伍,其相关变化机制仍然有不明确的地方,还需要进一步的基础研究,为临床应用提供参考依据。

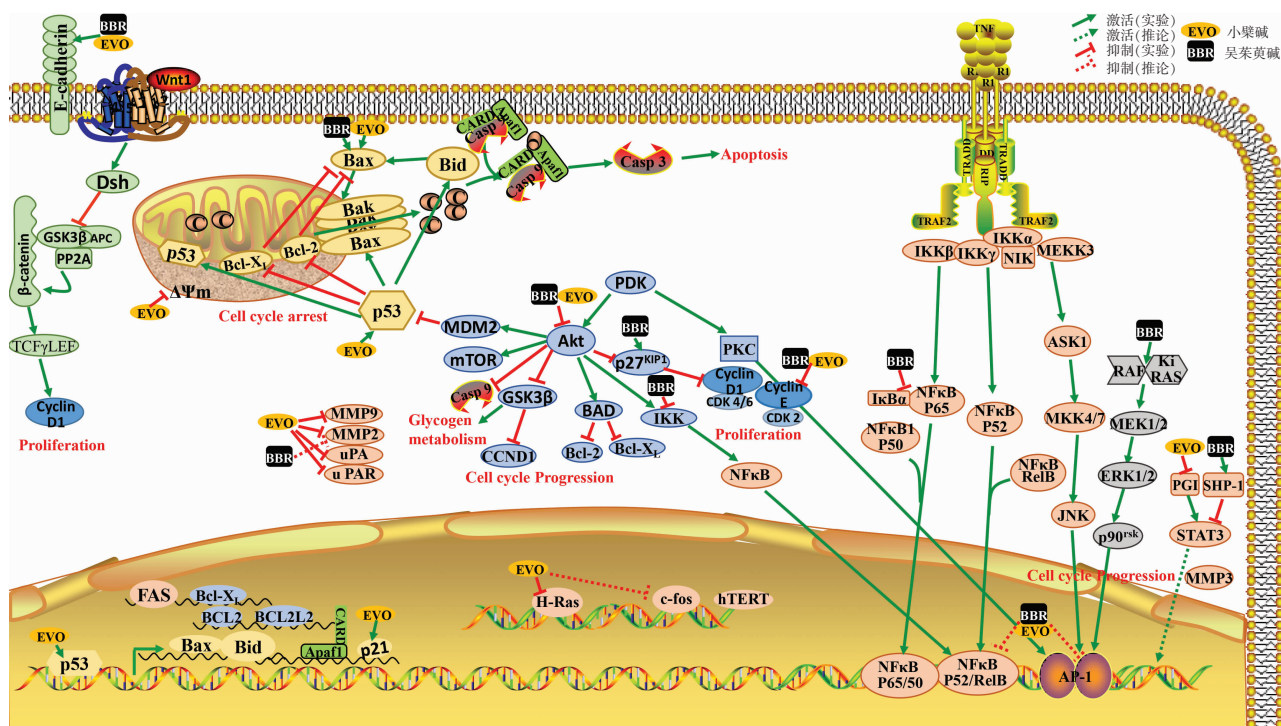


图 1 BBR 与 EVO 抗肿瘤机理图解

## 参 考 文 献

- [1] 国家药典编辑委员会. 中华人民共和国药典:2015 年版 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 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.
- [3] 王林艳,唐于平,刘欣,等. 药对研究(VI)——黄连-吴茱萸药对[J]. 中国中药杂志,2013,38(24):4214-4219.
- [4] Wang H, Mu W, Shang H, et al. The antihyperglycemic effects of Rhizoma Coptidis and mechanism of actions: a review of systematic reviews and pharmacological research[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 798093.
- [5] Tan HL, Chan KG, Pusparajah P, et al. Rhizoma Coptidis: a potential cardiovascular protective agent[J]. Front Pharmacol, 2016, 7:362.
- [6] Hu Y, Ehli EA, Hudziak JJ, et al. Berberine and evodiamine influence serotonin transporter(5-HTT) expression via the 5-HTT-linked polymorphic region[J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(5):372-378.
- [7] Tang J, Feng Y, Tsao S, et al. Berberine and Coptidis Rhizoma as novel antineoplastic agents: a review of traditional use and biomedical investigations[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 126(1):5-17.
- [8] Hu Y, Fahmy H, Zjawiony JK, et al. Inhibitory effect and transcriptional impact of berberine and evodiamine on human white preadipocyte differentiation[J]. Fitoterapia, 2010, 81(4):259-268.
- [9] Zhang Y, Li X, Liu W, 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.
- [10] Yao J, Kong W, Jiang J. Learning from berberine: treating chronic diseases through multiple targets[J]. Sci China Life Sci, 2015, 58(9):854-859.
- [11] Thirupurasundari CJ, Padmini R, Devaraj SN. Effect of berberine on the antioxidant status, ultrastructural modifications and protein bound carbohydrates in azoxymethane-induced colon cancer in rats[J]. Chem Biol Interact, 2009, 177(3):190-195.
- [12] Yang J, Cai X, Lu W, et al. Evodiamine inhibits STAT3 signaling by inducing phosphatase shatterproof 1 in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2013, 328(2):243-251.
- [13] 廖志成. 黄连吴茱萸不同比例配伍对寒热错杂型功能性消化不良大鼠胆碱能神经系统的影响机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
- [14] 梁媛. 肝胃同治法代表方左金丸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜保护作用的实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2014.
- [15] 邱超, 崔元璐, 齐学洁, 等. 黄连和吴茱萸配伍现代研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4):582-587.
- [16] 邹文斌, 李兆中. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4):408-415.
- [17] Rao L, White E. Bcl-2 and the ICE family of apoptotic regulators: making a connection[J]. Curr Opin Genet Dev, 1997, 7(1):52-58.
- [18] 余惠旻, 彭求贤, 刘塔斯, 等. 反左金丸水提物对人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡及 bcl-2、bax 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11):28-31.
- [19] 彭求贤, 杨大坚, 史珏, 等. 黄连、吴茱萸诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的配比研究[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(2):226-229.
- [20] 彭求贤, 余惠旻, 刘塔斯, 等. 左金丸与反左金丸诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的比较[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(6):459-461.
- [21] 汤庆丰, 刘宣, 葛艳, 等. 左金丸醇提物抑制幽门螺旋杆菌感染胃癌细胞增殖及诱导凋亡的实验研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(15):1462-1464.
- [22] 方玲子, 周红祖, 余惠旻. 左金方通过上调 Bax/Bcl-2 下调 MMP 诱导人胃癌细胞 SGC-7901 的凋亡[J]. 中南药学, 2015, 13(6):594-598.
- [23] 周红祖, 余惠旻. 左金方及其组方成分对人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡及膜电位的影响[J]. 中南药学, 2015, 13(6):598-602.
- [24] 王晓娜, 许丽娜, 齐艳, 等. 左金丸对小鼠 S180 肿瘤细胞获得性多药耐药 P-gp 的表达及血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12):2270-2274.
- [25] 董立, 石海莲, 季光, 等. 黄连吴茱萸药对水提物对大鼠结肠癌前病变的作用[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(9):1185-1188.
- [26] 周昕, 董立, 黄波, 等. 黄连、吴茱萸及其药对对大鼠结肠异变腺瘤的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(2):143-147.
- [27] Chao DC, Lin LJ, Kao ST, et al. Inhibitory effects of Zuo-Jin-Wan and its alkaloidal ingredients on activator protein 1, nuclear factor- $\kappa$ B, and cellular transformation in HepG2 cells[J]. Fitoterapia, 2011, 82(4):696-703.
- [28] Xu L, Qi Y, Lü L, et al. In vitro anti-proliferative effects of Zuo-jinwan on eight kinds of human cancer cell lines[J]. Cytotechnology, 2014, 66(1):37-50.
- [29] 马超. 黄连素和吴茱萸碱协同抑制肿瘤细胞增殖的网络药理学机制研究[D]. 上海:中国科学院大学, 2015.
- [30] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导与疾病[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2012.
- [31] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. Cell, 2007, 129(7):1261-1274.
- [32] 黄海, 张筠源, 刘鑫, 等. 吴茱萸碱抑制胃癌 SGC-7901 细胞生长及诱导凋亡作用的研究[J]. 检验医学, 2010, 25(12):952-955.
- [33] 江燕妮. 吴茱萸碱干预肿瘤特异糖代谢研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [34] Du J, Wang XF, Zhou QM, et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits metastasis in MDAMB-231 human breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2013, 30(2):685-694.
- [35] Liao CH, Pan SL, Guh JH, et al. Antitumor mechanism of evodiamine, a constituent from Chinese herb Evodia fructus, in human multiple-drug resistant breast cancer NCI/ADR-RES cells in vitro and in

- vivo[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 26(5): 968–975.
- [36] Fei XF, Wang BX, Li TJ, et al. Evodiamine, a constituent of *Evodia fructus*, induces anti-proliferating effects in tumor cells[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1): 92–98.
- [37] Wang C, Li S, Wang MW. Evodiamine-induced human melanoma A375-S2 cell death was mediated by PI3K/Akt/caspase and Fas-L/NF- $\kappa$ B signaling pathways and augmented by ubiquitin-proteasome inhibition[J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(3): 898–904.
- [38] Peng X, Zhang Q, Zeng Y, et al. Evodiamine inhibits the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro via repressing MMP-2 expression[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6): 1173–1184.
- [39] Zhao LC, Li J, Liao K, et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits migration of HCT-116 human colorectal cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 27411–27421.
- [40] Takada Y, Kobayashi Y, Aggarwal BB. Evodiamine abolishes constitutive and inducible NF- $\kappa$ B activation by inhibiting IkappaB $\alpha$  kinase activation, thereby suppressing NF- $\kappa$ B-regulated anti-apoptotic and metastatic gene expression, up-regulating apoptosis, and inhibiting invasion[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(17): 17203–17212.
- [41] Ogasawara M, Suzuki H. Inhibition by evodiamine of hepatocyte growth factor-induced invasion and migration of tumor cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(4): 578–582.
- [42] 常金荣, 陈蔚文, 王建华. 吴茱萸碱和盐酸小檗碱对大肠癌 HT29 细胞端粒酶活性的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 54(7): 1326–1329.
- [43] Wang GY, Zhang JW, Lü QH, et al. Berberine induces apoptosis in human hepatoma cell line SMMC7721 by loss in mitochondrial transmembrane potential and caspase activation[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(4): 248–255.
- [44] Serafim TL, Oliveira PJ, Sardao VA, et al. Different concentrations of berberine result in distinct cellular localization patterns and cell cycle effects in a melanoma cell line[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(6): 1007–1018.
- [45] 颜克强. 小檗碱对膀胱癌的抑制作用及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [46] 沙素梅, 张永国, 徐 斌, 等. 盐酸小檗碱对人胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(4): 629–633.
- [47] Lin JP, Yang JS, Lee JH, et al. Berberine induces cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma SNU-5 cell line[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(1): 21–28.
- [48] Pazhang Y, Ahmadian S, Javadifar N, et al. COX-2 and survivin reduction may play a role in berberine-induced apoptosis in human ductal breast epithelial tumor cell line[J]. *Tumor Biol*, 2012, 33(1): 207–214.
- [49] Patil JB, Kim J, Jayaprakasha GK. Berberine induces apoptosis in breast cancer cells(MCF-7) through mitochondrial-dependent pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 645(1–3): 70–78.
- [50] Kim JB, Lee KM, Ko E, et al. Berberine inhibits growth of the breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231[J]. *Planta Med*, 2008, 74(1): 39–42.
- [51] Kuo HP, Chuang TC, Tsai SC, et al. Berberine, an isoquinoline alkaloid, inhibits the metastatic potential of breast cancer cells via Akt pathway modulation[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(38): 9649–9658.
- [52] Kuo HP, Chuang TC, Yeh MH, et al. Growth suppression of HER2-overexpressing breast cancer cells by berberine via modulation of the HER2/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(15): 8216–8224.
- [53] 徐光伟. 小檗碱对人卵巢癌细胞的生长抑制作用及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [54] Wang XN, Han X, Xu LN, et al. Enhancement of apoptosis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through synergy of berberine and evodiamine[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(12): 1062–1068.
- [55] Shi HL, Wu XJ, Liu Y, et al. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine[J]. *Life Sciences*, 2013, 93(22): 830–839.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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, 35(9): 2289–2291.
- [59] 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.
- [60] Wang N, Tan HY, Li L, et al. Berberine and Coptidis Rhizoma as potential anticancer agents: recent updates and future perspectives[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 35–48.
- [61] Patel S, Doble B, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3 in insulin and Wnt signalling: a double-edged sword?[J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32(5): 803–808.
- [62] Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery[J]. *Biochem J*, 2001, 359(Pt 1): 1–16.
- [63] Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow[J]. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26(11): 657–664.

(责任编辑: 方 济)