

黄连素对肝癌细胞作用机制研究进展

李孟蓝¹, 王乾²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 黄连素是从黄连中提取的一种异喹啉类季铵生物碱, 通过多靶点、多途径共同发挥抗肝癌作用。黄连素抗肝癌作用机制主要为通过抑制肝癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、干预肝癌细胞上皮-间质转化、抑制肝癌细胞迁移及侵袭、诱导癌细胞自噬性死亡、诱导细胞周期停滞及抑制肿瘤血管生成等。通过查阅近几年的国内外相关文献, 整理体内外实验结果, 对黄连素在抗肝癌细胞方面的作用机制进行综述。揭示黄连素溶解性差、肠道吸收率低、口服生物利用度低等问题, 提出新剂型的研发可提高黄连素生物利用度和细胞摄取, 为黄连素抗肝癌细胞作用机制的深入研究及抗肝癌新药研发提供相应参考。

关键词: 黄连素; 肝癌; 细胞凋亡; 上皮间质-转化; 自噬

中图分类号: R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.023

Research Progress on the Mechanism of Berberine on Hepatocellular Carcinoma Cells

LI Menglan¹, WANG Qian²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Berberine, an isoquinoline quaternary ammonium alkaloid extracted from Huanglian (Coptidis Rhizome), exhibits anti-liver cancer properties by targeting multiple pathways. Its anti-hepatoma mechanism involves inhibition of cell proliferation, apoptosis induction, prevention of epithelial-mesenchymal transition, suppression of migration and invasion, promotion of autophagic cell death, cell cycle arrest, and inhibition of angiogenesis. This review summarizes recent literature on berberine's efficacy against hepatoma cells, highlighting challenges such as poor solubility and low bioavailability. Novel dosage forms are recommended to enhance berberine's therapeutic potential. Future research should focus on elucidating berberine's mechanisms and developing innovative anti-liver cancer therapies.

Keywords: berberine; hepatocellular carcinoma; apoptosis; epithelial mesenchymal transition; autophagy

肝癌是我国最常见的一种高发病率、高致死率恶性肿瘤, 据统计, 全球范围内肝癌及其潜在病因导致的死亡人数在非洲、亚洲、越南、柬埔寨和巴西等发展中国家呈上升趋势^[1]。原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)具有高度异质性、易转移复发和预后差的特点。该疾病起病隐匿, 早期临床症状不典型, 导致多数患者确诊时已是中晚期, 失去了根治机会。不经有效治疗, 患者的自然生存期仅为3~4个月^[2]。目前认为PLC的主要致病因素包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、非酒精性脂肪性肝病、饮酒和糖尿病等^[3]。原发性肝癌的主要治疗方式与肿瘤分期有关, 早期多采用手术治疗, 中晚期多采用介入治疗和序贯性靶向治疗以及免疫治疗等, 但晚期复发率较高, 高复发率是肝癌愈后差的主要原因之一^[4]。

近年中药制剂在肿瘤方面的治疗上取得较好疗效, 其优点体现在价格低廉, 能抑制肿瘤细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、提高化疗疗效、减轻化疗不良反应、预防复发转移和提高免疫功能等, 从而延长带瘤患者生存时间^[5]。黄连素(berberine, BBR), 又称

小檗碱, 是一种异喹啉类季铵生物碱, 源自中药黄连。作为黄连的主要有效成分之一, 黄连素被广泛研究并应用于临床实践中, 黄连素具有抗菌、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用, 其作用机制涉及多个方面, 包括抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 促进肝癌细胞凋亡^[6]; 抗氧化, 即激活抗氧化通路, 调节下游抗氧化因子, 提高抗氧化能力, 维持体内氧化还原平衡^[7]; 并具有抗胃肠炎、抗胰腺炎、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、调节血脂及免疫调节等作用^[8]。

黄连素在抗肝癌治疗中的作用机制是当前研究中药提取物抗肿瘤方面的焦点之一。现综述黄连素抗肝癌作用机制的研究进展, 为黄连素抗肝癌作用机制的深入研究及抗肝癌新药研发提供相应参考。

1 抑制肝癌细胞增殖, 诱导细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)指为维持内环境稳定, 由基因控制的由caspase级联激活介导的细胞程序性死亡。诱导癌细胞凋亡对肝癌治疗具有重要意义。

Wnt/ β -catenin信号通路作为一类高度保守的信号转导通路, 在细胞生长、分化和凋亡等关键生

基金项目: 陕西省中医药管理局中医药科研项目(SZY-KJCYC-2023-070)

作者简介: 李孟蓝(1997-), 女, 四川自贡人, 硕士在读, 研究方向: 普通外科疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 王乾(1984-), 男, 陕西咸阳人, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 普通外科疾病的基础与临床研究。

生物学过程中发挥重要作用。 β -catenin作为Wnt/ β -catenin信号通路的核心分子,在细胞核内积累,触发特定靶基因转录,从而激活Wnt/ β -catenin信号通路,促使肿瘤等疾病的发生,这一分子机制在肝癌发生发展过程中具有重要意义。Wnt/ β -catenin信号通路异常是黄连素诱导肝癌细胞凋亡的重要分子机制之一。VISHNOI等^[9]研究发现,黄连素可抑制不同肝癌细胞中 β -catenin的表达,拮抗Cap依赖的翻译和 β -catenin轴诱导肝癌细胞凋亡,并呈浓度和时间依赖性。黄连素对 β -catenin的新的翻译控制,还可用于促进 β -catenin突变的肝癌细胞的死亡,涉及内在凋亡途径。

半胱氨酸氨基转移酶在真核细胞凋亡中发挥着重要作用。Caspase-3作为关键的凋亡介导因子之一,参与死亡受体途径和线粒体途径的凋亡过程,并激活其他Caspase家族成员,最终诱导细胞凋亡。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)作为一种抗凋亡基因,在细胞凋亡调控中扮演关键角色,通过阻断一系列Caspase-3介导的促凋亡途径,调节细胞凋亡进程。赵玉泽等^[10]通过研究发现,黄连素抑制Hep-G2细胞增殖,诱导细胞凋亡,且随着黄连素浓度的增加,肿瘤细胞的抑制率也相应增高,其机制可能与caspase级联反应及抗凋亡蛋白Bcl-2减少相关。任晓凤等^[11]研究发现,黄连素可通过上调Bax蛋白、Bax/Bcl-2比值及下调Bcl-2蛋白表达抑制肝癌细胞SMMC-7721生长,诱导细胞凋亡。ZHANG等^[12]发现黄连素可通过抑制Caspase-3-iPLA2-COX-2通路,在体内外显著抑制阿霉素诱导的肝癌细胞再增殖。放射治疗是肝细胞癌的主要治疗方法。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是一类配体诱导的转录因子家族,调控肝脏和其他器官的各种基本代谢活动。SHOU等^[13]研究发现,肝脏-肠道微生物区系-PPAR δ 三部曲有助于黄连素的抗肝癌作用。黄连素诱导的PPAR δ 的激活可以介导与Caspase3、Bax和Bcl-2等凋亡基因启动子的结合,直接引发细胞凋亡,还能促进肠道微生物区系衍生丁酸(BA)的产生,从而减少PPAR δ 的降解,从而提高黄连素的疗效。

ROS是体内氧化还原的正常代谢产物,一定范围ROS能促进肿瘤细胞增殖、分化,高通量ROS则引起靶分子的不可逆改变,导致细胞氧化损伤进而抑制肿瘤生长。刘国安^[14]等研究发现,黄连素可通过提高活性氧水平促进肝癌Hep-G2细胞凋亡,其机制可能与细胞内ROS水平升高、导致细胞内抗氧化剂GSH耗竭、激活细胞凋亡通路有关。李晓武等^[15]发现,黄连素可能通过在体外增加ROS,导致ROS超负荷,提高促凋亡蛋白Bax并激活caspase-3表达,从而抑制肝癌Hep-G2细胞增殖、促进凋亡。Nrf2作为细胞内氧化还原稳态的主要调节因子,在肝细胞癌中扮演关键角色,是黄连素增强癌细胞放射敏感性的必需因子。吴文龙等^[16]通过研究发现,在肝癌小鼠体内注射黄连素能够显著抑制肿瘤细胞的生长,导致肿瘤细胞凋亡增加。实验结果显示,黄连素通过调节Nrf2/GSK3 β 信号通路,促使Nrf2蛋白通过泛素-蛋白酶体系统降解,降低肿瘤细胞的抗氧化应激能力,进而抑制肝癌细胞的活性和

增殖能力,最终促进肿瘤细胞的凋亡。YOU等^[17]通过研究发现,黄连素在保护HHL-5肝细胞免受辐射损伤的同时,通过抑制Huh7和Hep-G2细胞中Nrf2信号相关蛋白(Nrf2、HO-1和NQO-1)的表达增强HCC的放射敏感性,从而增强辐射诱导的Huh7和Hep-G2细胞的氧化应激和细胞凋亡,达到抗肝癌作用。

WANG等^[18]研究发现黄连素与瑞非尼联合使用时,黄连素增强了瑞非尼在HCC细胞中的细胞毒性,与单用瑞非尼相比,黄连素联合瑞非尼可显著抑制HCC细胞增殖,诱导细胞凋亡。SONG等^[19]发现黄连素通过下调MHCC97-H和Hep-G2细胞中磷酸化的AKT和PI3K的表达,抑制其生长、细胞迁移和侵袭,并呈剂量依赖关系;黄连素对AKT通路的抑制也促进了MHCC97-H和Hep-G2细胞的凋亡。黄连素还可以通过靶向Sp1上调miR-22-3p和抑制NF- κ B p65诱导细胞凋亡来抑制细胞增殖^[20]。CHEN等^[21]研究发现,黄连素可通过调节MicroRNA-22-3p(miR-22-3p)和SP1及其下游靶点CCND1和BCL2抑制肝癌细胞生长。李欧等^[22]通过体内、体外研究发现,黄连素可通过抑制花生四烯酸代谢途径中的关键酶cPLA2和COX-2的表达,调节花生四烯酸(AA)和前列腺素E2(PGE2)的含量比,从而激活AIF介导的细胞凋亡途径,促使肝癌细胞凋亡。

2 干预肝癌细胞上皮-间质转化

近年研究发现,在肝癌的发生和进展过程中,上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象发挥重要作用,特别在肝癌的侵袭和转移过程中。

ELK-3转录因子作为Ras-MAPK信号通路的激活剂,在生理和病理过程中发挥关键作用,包括血管生成、伤口愈合、细胞迁移以及抑制原癌基因c-fos的转录等功能。ELK-3通过MAPK信号通路调节EMT过程,促进肝纤维化的进展,同时也是肝癌发生和发展中的重要调控靶点^[23]。黄连素在调控ELK-3介导的EMT中具有潜在作用机制,其可通过干扰ELK-3对p38的下调,提高E-cadherin表达水平,降低波形蛋白(Vimentin)的表达水平,从而抑制人肝癌细胞的EMT^[24]。韩春生等^[25]研究发现,黄连素表现出对人肝癌细胞EMT、侵袭和迁移能力的抑制作用,其作用机制可能涉及黄连素抑制ELK-3的表达,阻断TGF- β 1/MAPK信号通路传导,导致Vimentin蛋白表达减少和E-cadherin蛋白表达增加。陈春苗等^[26]通过MTT实验、Western blot和激光共聚焦实验发现,黄连素可能通过抑制TGF- β /Smad信号通路,干预TGF- β 1信号通路诱导Hep-G2细胞的EMT,从而抑制Hep-G2细胞的迁移和侵袭能力,且呈浓度和时间依赖性。

上皮向间充质转化被认为是恶性肿瘤细胞转移和侵袭的关键过程,其特征包括肿瘤细胞上皮标志物的下调、间充质标志物的上调,以及细胞间连接的减少和细胞活力的增强。在这一过程中,E-cadherin(上皮钙黏蛋白)、ZO-1(紧密连接相关蛋白1)和Claudin 7等蛋白扮演着细胞黏附和连接的重要角色,它们是EMT负相关的上皮标志物。相反,N-粘

连蛋白、Vimentin、Snail和Slug等蛋白则被视为间充质标志物,它们在EMT中的表达显著增加。Snail和Slug作为转录因子参与调控EMT过程,与EMT呈正相关性。DU等^[27]通过KEGG通路的GO富集分析表明,黄连素在12 h时显著抑制TGF- β /Smad,在24 h时显著抑制PI3K/Akt和Wnt/ β -catenin信号通路,这些通路与增殖、迁移和EMT密切相关。转录组测序分析结果经Western Blot验证显示,上皮标志物E-cadherin和ZO-1的表达在黄连素处理后显著增加,而间质标志物(包括N-cadherin和Vimentin)的表达下降,转录因子Snail和Slug的表达减少。此外,他们通过Western印迹法和免疫荧光法分析了肿瘤细胞中与EMT相关的生物标记蛋白的表达。结果显示,黄连素(10、20、40 μ mol/L,24 h)处理后,cadherin、Vimentin、MMP-9、Snail和Slug间质标记物的表达明显受到抑制。表明黄连素能通过TGF- β /Smad和PI3K/Akt有效抑制Hep-G2细胞的上皮-间质转化。

3 抑制肝癌细胞迁移、侵袭

在肝癌细胞中,黄连素通过上调miR-23a的表达介导p21和生长抑制及DNA损伤诱导基因45 α (GADD45 α)的转录激活,通过上调miR-23a的表达下调miR-429的表达抑制E-cadherin蛋白的表达。表明黄连素可能通过调节microRNAs的表达或与其相互作用来抑制肿瘤的侵袭和转移^[28]。邓守恒等^[29]在体外采用经典细胞划痕法和Transwell小室法检测黄连素对肝癌细胞迁移和侵袭的影响,发现黄连素可明显下调基质金属蛋白酶MMP-9蛋白和VEGF蛋白表达,抑制肝癌细胞迁移和侵袭。

4 诱导癌细胞自噬性死亡

自噬性细胞死亡又称II型程序性细胞死亡,是细胞通过溶酶体自我分解细胞成分,以恢复蛋白质,维持细胞必要的新陈代谢,或清除老化、受损或多余的线粒体或其他细胞器,维持细胞内环境稳定的一种方式。如何诱导癌细胞自噬性死亡是肝癌治疗研究重点之一。黄连素可诱导癌细胞自噬性死亡,GRP78与应激诱导的自噬有关,LA等^[30]发现黄连素可通过提高葡萄糖调节蛋白78(GRP78)水平和GRP78与Vps34结合的能力诱导Hep-G2细胞自噬性死亡。此外,黄连素还能通过下调PI3K/Akt/mTOR信号通路和上调ROS介导的肝细胞肝癌Hep-3B细胞线粒体功能障碍诱导自噬细胞死亡^[31]。YU等^[32]通过研究发现,黄连素可诱导Hep-G2细胞的凋亡和自噬死亡,这与AMPK的显著激活和非活性形式的乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的表达增加有关。Beclin1蛋白在自噬调控中具有关键作用,其功能涉及引导自噬相关蛋白的定位。增强Beclin1介导的自噬水平有助于调节自噬活性,进而抑制肿瘤坏死细胞的死亡和炎症反应。黄连素在高糖环境中表现出对人肝癌细胞系HCC-LM3增殖的抑制效果。这种抑制机制可能通过调节核因子NF- κ B,降低IL-6和TNF- α 的表达,从而上调Beclin1基因的表达水平,从而促进自噬过程,发挥抗肿瘤作用^[33]。李晟等^[34]通过MTS实验、Transwell实验、Western blot研究发现,姜黄素、小檗碱联合治疗加3-MA处理肝癌细胞的增殖、迁移和

侵袭能力均明显增强,细胞中LC3 I和p-mTOR蛋白表达水平显著下降,而LC3 II蛋白表达水平显著上升,说明姜黄素、黄连素联合治疗可以更有效抑制肝癌细胞的增殖和转移,该效应的作用机制可能与其能有效激活肝癌细胞自噬有关。

5 诱导细胞周期停滞

有序细胞周期时相的维持是肿瘤发生过程中的一个关键生物学过程,也是抗癌药物的重要靶点。G1/S、G2/M细胞周期是肿瘤生长周期的关键环节,黄连素可诱导阻滞G1和G2/M细胞周期,达到抗增殖活性作用。谢俊杰等^[35]通过CCK-8法检测阿帕替尼、黄连素及联合用药对Hep-G2细胞增殖的抑制作用。用流式细胞仪检测3组细胞周期分布和细胞凋亡的变化,发现两种药物均能促进Hep-G2细胞凋亡,抑制细胞增殖;当两种药物联合使用时,效果更为明显;两药联合干预后,G0/G1期细胞数明显增加,而S期和G2/M期细胞数明显减少。表明黄连素与阿帕替尼联用可能通过诱导肝癌细胞进入G0/G1期抑制细胞增殖、促进肝癌细胞凋亡。LI等^[36]通过研究发现,黄连素通过使Akt途径失活,抑制与S期激酶相关的蛋白2(Skp2)的表达,改善FoxO3a的表达并促使其在细胞核内易位,FoxO3a在细胞核内的易位直接促进p21 Cip1和p27 Kip1的细胞周期蛋白激酶抑制剂(CDKI)的转录,抑制Skp2的表达。这两种蛋白的上调导致p21 Cip1或p27 Kip1的增加,进而导致HCC细胞周期G0/G1期的阻滞。研究结果表明,黄连素通过调节Akt/FoxO3a/Skp2信号轴,诱导HCC细胞进入G0/G1期,促进CDKI(如p21 Cip1和p27 Kip1)的表达,从而达到抗肝癌作用。

6 抑制肿瘤血管生成

血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成促进因子,具有较高特异性,对血管生成具有关键作用。黄连素可使VEGF蛋白表达水平和VEGF mRNA表达水平下降,抑制肿瘤血管生成,达到抗肝癌作用^[37]。

潘静洁等^[38]通过观察口服索拉非尼和联合服用索拉非尼和复方黄连素片两组晚期肝癌患者介入治疗后的临床疗效、生活质量及不良反应的发生情况,采用双抗体夹心法检测两组患者不同时间血清血管内皮生长因子VEGF、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和Smad4的水平,发现复方黄连素片与索拉非尼联合应用可提升肝癌患者的临床疗效,降低患者血清中VEGF水平,降低术后不良反应的风险,改善患者的生活质量,这种联合应用效果可能通过黄连素和索拉非尼共同抑制VEGF、TGF- β 1和Smad4的表达来实现。

7 结语和展望

体内外实验研究均证实黄连素在肝癌方面具有显著抗癌作用,其抗肝癌作用机制主要为抑制肝癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、干预肝癌细胞上皮-间质转化、抑制肝癌细胞迁移及侵袭、诱导癌细胞自噬性死亡、诱导细胞周期停滞和抑制肿瘤血管生成。

黄连素作为一种潜在的抗肝癌药物,其研究和应用前景备受期待。综述近年关于黄连素抗肝癌作用机制的相关文献,发现黄连素在抑制肝癌细胞

迁移、侵袭,抑制肝癌血管生成方面研究较少,可从上述方面继续对黄连素抗肝癌作用机制展开深入研究,以明确黄连素在抗肝癌方面的具体作用机制。此外,在黄连素抗肝癌研究中,除了从作用机制方面开展研究外,还需开展其剂型方面的相关研究。目前关于黄连素抗肝癌活性的稳定性、持久性方面研究较少,其溶解性差、肠道吸收率低、口服生物利用度低等问题亟待解决。黄连素在肝脏中的蓄积及其与P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)泵的相互作用导致黄连素有效成分外排,是口服生物利用度和肠道吸收不良的两个限制因素。此外,黄连素的生物利用度低与其高结合血浆蛋白有关,导致黄连素的游离部分较低,影响其对肿瘤组织的渗透性。有研究表明,将黄连素包裹到纳米微囊中可以防止与血浆蛋白结合,提高其生物利用度和细胞摄取^[39]。新型药物传递系统的设计为克服药物溶解障碍和提高药物在肿瘤中的有效浓度提供了新思路。尽管目前的研究取得了一定进展,但仍需进一步的努力和研究,以开发更高效、更精准的黄连素抗癌药物。

综上,黄连素通过多靶点、多途径发挥抗肝癌作用,继续深入开展黄连素抗肝癌作用机制及其新型药物传递系统的相关研究对促进抗肝癌治疗新药的研发以及临床应用具有重要指导意义,黄连素有望成为新的高效、低毒的抗肝癌药物。◆

参考文献

- [1] LI Y, OU Z, YU D, et al. The trends in death of primary liver cancer caused by specific etiologies worldwide: results from the global burden of disease study 2019 and implications for liver cancer management[J]. *Bmc cancer*, 2023, 23(1): 598.
- [2] 陈敏山. 中国肿瘤整合诊治指南-肝癌(2022精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(17): 865-873.
- [3] 李照,朱继业. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1324-1327.
- [4] 鲜林峰,方乐天,刘文斌,等. 原发性肝癌流行现状、主要发病机制及防控策略[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(3): 320-328.
- [5] 陈鹰娜,方芷若,谢志豪. 中药抗肿瘤有效成分及其作用机制[J]. *中药材*, 2023, 46(9): 2370-2376.
- [6] 邓守恒,海晓丫,张丽娜,等. 黄连素对体外培养肝癌细胞生物学行为的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(3): 543-545.
- [7] 王佳乐,刘跃,冯琦,等. 小檗碱保肝作用的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25(12): 101-105.
- [8] 陈维萍,南楚,刘怡伽,等. 黄连素通过调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路治疗各科疾病的药理机制研究进展[J]. *环球中医药*, 2023, 16(8): 1707-1714.
- [9] VISHNOI K, KE R, SAINI KS, VISWAKARMA N, et al. Berberine represses β -Catenin translation involving 4E-BPs in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Mol pharmacol*, 2021, 99(1): 1-16.
- [10] 赵玉泽,王旖,魏志刚,等. 黄连素通过调控Caspase-3、Bcl-2表达水平影响肝癌细胞HepG2的增殖和凋亡[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(5): 509-513.
- [11] 任晓凤,许亚军. 小檗碱对人肝癌SMMC-7721细胞bcl-2、bax表达的影响[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(14): 2151-2152.
- [12] ZHANG F, JIA Y, ZHENG X, et al. Janus nanocarrier-based co-delivery of doxorubicin and berberine weakens chemotherapy-exacerbated hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *Acta biomaterialia*, 2019, 100: 352-364.
- [13] SHOU JW, SHAW PC. Berberine activates PPAR δ and promotes gut microbiota-derived butyric acid to suppress hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154842.
- [14] 刘国安,李贵琛,孙志鹏,等. 黄连素通过提高活性氧水平促进HepG2细胞凋亡[J]. *西北师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 53(3): 93-99.
- [15] 李晓武,王俊江,梁顺添,等. 小檗碱通过ROS及caspase通路对肝癌HepG2细胞凋亡的作用[J]. *广东医学*, 2017, 38(11): 1663-1667.
- [16] 吴文龙,王权成,孟强,等. 小檗碱对肝癌细胞活性与增殖能力的影响及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(6): 653-662.
- [17] YOU X, CAO X, LIN Y. Berberine enhances the radiosensitivity of hepatoma cells by Nrf2 pathway[J]. *Frontiers in bioscience-landmark*, 2019, 24(7): 1190-1202.
- [18] WANG K, YU G, LIN J, et al. Berberine sensitizes human hepatoma cells to regorafenib via modulating expression of circular RNAs[J]. *Front pharmacol*, 2021, 17(12): 632201.
- [19] SONG L, LUO Y, WANG X, et al. Exploring the active mechanism of berberine against HCC by systematic pharmacology and experimental validation[J]. *Molecular medicine reports*, 2019, 20(5): 4654-4664.
- [20] ZHU Y, XIE N, CHAI Y, et al. Apoptosis induction, a sharp edge of berberine to exert anti-cancer effects, focus on breast, lung, and liver cancer[J]. *Front pharmacol*, 2022, 27(13): 803717.
- [21] CHEN J, WU FX, LUO HL, et al. Berberine upregulates miR-22-3p to suppress hepatocellular carcinoma cell proliferation by targeting sp1[J]. *Am j transl res*, 2016, 8(11): 4932-4941.
- [22] 李鸥,潘悦,王政,等. 黄连素通过抑制花生四烯酸代谢途径ePLA-Co χ^2 诱导肝癌细胞凋亡[J]. *中国药理通讯*, 2013, 31(3): 31.
- [23] LI TZ, KIM SM, HUR W, et al. Elk-3 contributes to the progression of liver fibrosis by regulating the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Gut liver*, 2017, 11(1): 102-111.
- [24] 李天柱,史铁伟,周静,等. 干扰ELK-3抑制人肝癌细胞的上皮-间质转化[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(2): 211-216.
- [25] 韩春生,闻涛,周伟,等. 小檗碱通过调控ELK-3抑制人肝癌细胞的上皮-间质转化[J]. *天津中医药*, 2023, 40(3): 395-401.
- [26] 陈春苗,张国哲,刘平平,等. 小檗碱通过TGF- β /Smad通路抑制TGF- β 1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.
- [27] DU H, GU J, PENG Q, et al. Berberine suppresses EMT in liver and gastric carcinoma cells through combination with TGF β R regulating TGF- β /Smad pathway[J]. *Oxid med cell longev*, 2021, 2021: 2337818.
- [28] WANG Y, LIU Y, DU X, et al. The anti-cancer mechanisms of berberine: A Review[J]. *Cancer manag res*, 2020, 12: 695-702.
- [29] 邓守恒,海晓丫,张丽娜,等. 黄连素对体外培养肝癌细胞生物学行为的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(3): 543-545.
- [30] LA X, ZHANG L, LI Z, et al. Berberine-induced autophagic cell death by elevating TRP78 levels in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20909-20924.
- [31] YOUNG S K, HYUN H, YEONG M K, et al. Coptisine induces autophagic cell death through down-regulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and up-regulation of ROS-mediated mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma Hep3B cells[J]. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2021, 2021: 697.
- [32] YU R, ZHANG Z Q, WANG B, et al. Berberine-induced apoptotic and autophagic death of HepG2 cells requires AMPK activation[J]. *Cancer cell int*, 2014, 14: 49.
- [33] 刘倩,傅嫒,资晓飞,等. 小檗碱干预高糖环境下人肝癌细胞株HCLLM3细胞的作用研究[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2019, 59(2): 15-19, 79.
- [34] 李晨,卢诗艺,蔡小亮,等. 姜黄素-小檗碱联合治疗通过激活自噬抑制肝癌细胞增殖和转移的研究[J]. *海峡药学*, 2023, 35(10): 61-65.
- [35] 谢俊杰,邓波,易峰涛,等. 小檗碱联合甲磺酸阿帕替尼对肝癌Hep-G2细胞增殖和凋亡及周期的影响[J]. *医药导报*, 2019, 38(11): 1414-1418.

补阳还五汤防治PCI术后心绞痛作用机制 及相关研究进展

高雨¹, 李平¹, 于金玉¹, 郑雨萌¹, 窦津航¹, 俞婷婷¹, 邹国良²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:补阳还五汤为《医林改错》中所记载补气活血的名方,常用于气虚血瘀证的临床治疗。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后所发心绞痛的辨证多属气虚血瘀。该文章综述了近几年应用补阳还五汤防治PCI术后心绞痛的作用机制及临床相关研究进展。在对抗炎症反应方面,补阳还五汤能够抑制核因子- κ B (NF- κ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等多种信号通路,降低超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-18(IL-18)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等多种炎症因子的水平发挥抗炎作用。在抗氧化损伤方面,补阳还五汤通过激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)信号通路;提高再灌注期超氧化物歧化酶(SOD)活性,增加丙二醛(MDA)浓度等抗氧化应激损伤途径对抗心肌再灌注时产生的损伤。在保护血管方面,补阳还五汤能够增加血管内皮生长因子(VEGF)水平,减缓内皮祖细胞(EPCs)凋亡进程,促进PCI术后损伤血管的修复以及新生血管的形成。在调节血脂方面,补阳还五汤能够改善血脂水平,降低血液黏稠度,改善PCI术后患者的预后。文章综述以上4个方面以期后续选择补阳还五汤防治PCI术后心绞痛进行相关作用机制及临床治疗研究提供参考和借鉴。

关键词:补阳还五汤; PCI术后; 心绞痛; 补气活血; 作用机制; 研究进展

中图分类号:R256.22

文献标志码:A

DOI:10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.024

Mechanism and Related Research Progress of Buyang Huanwu Decoction (补阳还五汤) in Preventing and Treating Postoperative Angina Pectoris after Percutaneous Coronary Intervention

GAO Yu¹, LI Ping¹, YU Jinyu¹, ZHENG Yumeng¹, DOU Jinhang¹, YU Tingting¹, ZOU Guoliang²

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Buyang Huanwu Decoction (补阳还五汤) is a famous prescription recorded in *Correction of Errors in Medical Classics* that tonifies Qi and promotes blood circulation. It is commonly used in the clinical treatment of Qi deficiency and blood stasis syndrome. The syndrome differentiation of angina pectoris after percutaneous coronary intervention (PCI) surgery often belongs to Qi deficiency and blood stasis. This article reviews the mechanism and clinical research progress of using Buyang Huanwu Decoction to prevent and treat postoperative angina after PCI in recent years. In terms of combating inflammatory reactions, Buyang Huanwu Decoction can inhibit various signaling pathways such as NF- κ B signaling pathway and MAPK signaling pathway, and reduce hs-CRP, IL-18, sICAM-1, TNF- α levels of various inflammatory factors to exert anti-inflammatory effects. In terms of antioxidant damage, Buyang Huanwu Decoction activates the Nrf2/ARE signaling pathway; Enhance SOD activity during reperfusion period, increase MDA concentration and other antioxidant stress damage pathways to counteract the damage caused by myocardial reperfusion. In terms of protecting blood vessels, Buyang Huanwu Decoction can increase VEGF levels, slow down the apoptosis process of EPCs, promote the repair of damaged blood vessels after PCI, and form new blood vessels. In terms of regulating blood lipids, Buyang Huanwu Decoction can improve blood lipid levels, reduce blood viscosity, and improve the prognosis of patients after PCI. The article reviews the above four aspects in order to provide reference and guidance for future research on the mechanism of action and clinical treatment of Buyang Huanwu Decoction in the prevention and treatment of post PCI angina.

基金项目:黑龙江省中医药管理局科研项目(ZHY2023-163)

作者简介:高雨(1999-),女,河北唐山,硕士在读,研究方向:中西医结合防治心血管疾病。

通讯作者:邹国良(1981-),男,黑龙江哈尔滨人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治心血管疾病。

- [36] LI F, DONG X, LIN P, et al. Regulation of Akt/FoxO3a/Skp2 axis is critically involved in berberine-induced cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int j mol sci*. 2018;23:19(2):327.
- [37] 汪玉芳,柯善栋,陶秀良. 黄连素对人肝癌HepG2细胞增殖及血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(3): 143-145.

- [38] 潘静洁,刘堂营,黄晋,等. 肝动脉化疗栓塞术联合索拉非尼及复方黄连素片治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(4): 38-44.
- [39] MIRHADI E, REZAEI M, MALAEKEH-NIKOUEI B. Nano strategies for berberine delivery, a natural alkaloid of berberis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 104: 465-473.