

小檗碱联合化疗药物的协同抗肿瘤作用及其共递送纳米载体的研究进展[△]

马晓星^{1,2*},李永吉^{1#},朱文全²,冯宇飞¹,袁 橙^{1,2}(1.黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040;2.齐齐哈尔医学院药学院,黑龙江 齐齐哈尔 161006)

中图分类号 R943;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2171-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.21



摘要 目的:了解小檗碱(BER)联合化疗药物的协同抗肿瘤作用及其共递送纳米载体的研究进展,以为BER联合化疗药物的临床应用和制剂开发提供参考。方法:以“小檗碱”“联合给药”“癌症”“纳米载体”“berberine”“co-delivery”“cancer”“nanocarriers”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、PubMed、Elsevier等数据库中查询2001年1月—2021年4月发表的相关文献,对BER联合化疗药物的协同抗肿瘤作用及其共递送纳米载体的研究进行归纳总结。结果与结论:BER可通过克服肿瘤细胞的多药耐药性(MDR),增加化疗药物的敏感性;可协同诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖;可减小化疗药物的毒副作用,进而发挥协同抗肿瘤作用。为了获得最佳的协同抗肿瘤作用,研究人员常利用脂质体、小分子/聚合物前药纳米粒、聚合物纳米粒、脂质纳米粒等纳米载体将化疗药物和BER共载。然而,目前BER与化疗药物的共递送纳米载体制剂尚未进入临床研究阶段。在后续研究中,应基于BER和化疗药物的理化性质,优化纳米载体的制备工艺,或对BER和化疗药物的共递送纳米载体进行修饰,以实现其在肿瘤细胞内的靶向递送,从而精准释放药物。

关键词 小檗碱;化疗药物;联合给药;纳米载体;抗肿瘤作用

肿瘤是全世界人类死亡的主要原因之一,据统计,2018年全世界有900多万人死于肿瘤^[1]。传统的肿瘤治疗方法包括手术切除、放疗、化疗或这些治疗方法的组合。其中,化疗仍是治疗许多晚期肿瘤的主要方法^[2]。然而,化疗往往导致严重的副作用并引起多药耐药(MDR);且单一药物治疗易导致替代途径的激活,使肿瘤复发^[3]。肿瘤是一种极其复杂的疾病,涉及多种信号通路,因此,结合不同作用机制的药物可协同增强治疗效果,其中一种理想的方法是将化疗药物与天然化合物联合应用,以发挥协同抗肿瘤作用^[4]。

小檗碱(berberine, BER)是黄连中的主要生物碱,可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期等多种机制发挥抗肿瘤作用,且对正常细胞的毒性较小^[5-6]。越来越多的研究表明,BER与化疗药物联用可以发挥协同抗肿瘤作用^[7-9]。尽管同时给予游离的化疗药物和BER实现了协同抗肿瘤作用,但由于两者在体内的分布不同,且到达肿瘤部位时药物的比例不可控制,导致游离药物联合治疗在临床应用中的效果并不理想,无法达到最佳的抗肿瘤疗效^[10-12]。为了达到最佳的

协同抗肿瘤作用,研究人员开发了共递送纳米载体,以共载化疗药物和BER,且这种纳米载体的药物剂量可按所需比例进行调整,然后共递送至肿瘤组织或细胞,目前在肿瘤的综合治疗中取得了一定的进展。

笔者以“小檗碱”“联合给药”“肿瘤”“纳米载体”“berberine”“co-delivery”“cancer”“nanocarriers”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、PubMed、Elsevier等数据库中查询2001年1月—2021年4月发表的相关文献,对BER联合化疗药物的协同抗肿瘤作用及其共递送纳米载体的研究进行归纳总结,以为BER联合化疗药物的临床应用和制剂开发提供参考。

1 BER联合化疗药物的协同抗肿瘤作用

1.1 克服肿瘤细胞的MDR,增加化疗药物敏感性

肿瘤化疗的效果往往受到MDR的影响^[13]。与单药疗法和新化合物相比,多药疗法更有可能避免或延迟MDR的产生^[14]。

拉帕替尼是一种新型的表皮生长因子受体2/表皮生长因子受体(HER2/EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,被用于治疗HER2阳性乳腺癌,但获得性耐药限制了拉帕替尼的临床治疗效果^[15]。Zhang等^[16]研究了拉帕替尼联合BER对拉帕替尼耐药细胞系BT-474 LapR和AU-565 LapR的影响,结果发现,拉帕替尼联合BER诱导上述耐药细胞发生的凋亡水平高于拉帕替尼或BER单药组;同时,两者联合用药上调了上述耐药细胞中活性氧簇

△ 基金项目:黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划项目(No.UNPYSCT-2018029)

* 讲师,博士研究生。研究方向:中药新剂型与新技术。电话:0452-2663360。E-mail:mxx19821111@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药药剂学。电话:0451-87267555。E-mail:Liyongji2009@163.com

(ROS)水平,下调了致癌转录因子(c-Myc)水平,从而证实BER增加了上述耐药细胞对拉帕替尼的敏感性。缺氧诱发的MDR是影响肿瘤治疗的主要因素之一^[17]。Pan等^[18]将乳腺癌MCF-7细胞置于缺氧条件下培养1周,以诱导其对阿霉素(DOX)耐药;同时,考察不同剂量的BER是否能克服DOX的耐药性。结果发现,低剂量BER可以通过抑制MCF-7细胞中缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)和P-糖蛋白(P-gp)的表达来增强DOX的敏感性;大剂量BER可通过腺苷酸激活蛋白激酶-HIF1 α -p53(AMPK-HIF-1 α -p53)途径直接诱导乳腺癌细胞凋亡。进一步的体内研究也显示,与BER、DOX单药组比较,低剂量BER联合DOX组乳腺癌模型小鼠的肿瘤体积和质量均显著减小,表明BER增加了DOX对肿瘤细胞的毒性。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是一种良好的癌症治疗药物,可选择性地诱导肿瘤细胞凋亡,但易产生耐药性,使得其应用受到限制^[19]。Refaat等^[20]将重组人TRAIL Apo II配体(rTRAIL)和BER联合使用后发现,两者可协同降低对TRAIL耐药的人乳腺癌MDA-MB-468细胞的活力,由此说明,BER可增加该耐药细胞对TRAIL的敏感性。

1.2 协同诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖

细胞凋亡是一种自主的细胞死亡,涉及多种蛋白质的激活、表达和调控,并受到相关基因(如p53、caspase家族基因、survivin)的控制^[21]。临床上,诱导细胞凋亡是化疗药物控制肿瘤发展的重要途径。

Tong等^[22]研究了DOX和BER在肺癌A549细胞和宫颈癌HeLa细胞中的联合作用。结果显示,DOX和BER联合使用可对A549细胞和HeLa细胞产生协同效应;且与单药组比较,DOX+BER联合组的凋亡细胞数显著增加,表明BER增强了DOX对A549细胞和HeLa细胞的抑制作用。Mittal等^[23]研究了BER联合DOX对黑色素瘤B16F10细胞的体内外抑制作用。结果显示,两者联合用药后,可导致B16F10细胞于G₂/M周期阻滞、抑癌基因p27/Kip1表达水平降低,同时对蛋白激酶B(Akt)的磷酸化抑制作用增强。在进一步的B16F10荷瘤模型小鼠实验中,与DOX单药组比较,DOX+BER联合组小鼠的肿瘤体积和质量均显著减小;经免疫组化分析显示,DOX+BER联合组小鼠肿瘤组织中增殖细胞核抗原(PCNA)阳性细胞显著减少,活化的胱天蛋白酶3(cleaved caspase-3)阳性细胞显著增加,表明DOX、BER联合用药具有较强的抑制肿瘤细胞生长和诱导细胞凋亡的作用。Du等^[24]研究了BER和吴茱萸碱联合使用在体内外对乳腺癌MCF-7细胞的协同作用。结果显示,与单药组

比较,BER+吴茱萸碱联合组可显著诱导MCF-7细胞凋亡和G₀/G₁周期阻滞;同时,两药联合后可显著抑制MCF-7荷瘤模型小鼠的肿瘤生长。

1.3 减小化疗药物的毒副作用

多数化疗药物在治疗期间会产生一系列副作用,而引起多种不良反应,如心脏毒性、肾毒性、肝毒性和周围神经病变等^[25]。目前,已有研究表明,BER与化疗药物联合使用,可在一定程度上减少化疗药物的毒副作用。

Guan等^[26]研究发现,BER联合吴茱萸碱可协同抑制结直肠癌Caco-2细胞生长;同时,BER能降低吴茱萸碱诱导的H9c2心肌细胞凋亡百分比,减轻细胞损伤。DOX作为临床常用的抗肿瘤药物,虽疗效确切,但却具有明显的心脏毒性,同时对肝、肾、脑也有一定的毒性,从而导致其在临床应用中受到限制^[27]。目前,已有相关研究发现BER可减轻DOX导致的心、肝、肾等毒性。例如Zhao等^[28]采用DOX诱导心肌损伤合并QRS波持续时间延长的模型小鼠,并研究BER对该模型小鼠的改善作用。结果发现,BER可明显抑制DOX诱导的QRS波持续时间延长,减轻小鼠心肌损伤,并降低血清中乳酸脱氢酶(LDH)活性,由此表明BER对DOX所致的心肌损伤具有保护作用。Wu等^[29]在DOX诱导的大鼠心肌损伤模型中发现,BER能显著降低模型大鼠心肌组织中丙二醛(MDA)水平,并减轻心肌组织损伤。Chen等^[30]研究了BER对DOX诱导的大鼠急性肾毒性的改善作用。结果发现,与DOX单药组比较,BER+DOX联合组大鼠肾脏组织中过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性显著升高,MDA含量显著下降,由此表明BER能减轻DOX诱导的肾毒性。

2 BER联合化疗药物的共递送纳米载体

相关研究发现,只有最佳比例的联合药物被递送至肿瘤细胞时,才能产生最佳的协同作用;由于联合药物具有不同的药动学行为,导致两者释放行为不同、生物分布不均匀,从而无法实现联合药物在肿瘤部位按最佳比例蓄积,进而限制了治疗效果^[31]。因此,研究人员开发了多种纳米载体用于共递送化疗药物和BER至肿瘤部位,使两药同时或连续释放,并增加其在体内外的稳定性,进一步提高协同作用。

2.1 脂质体

脂质体是由磷脂双分子层组成的囊泡,可将疏水性药物封装在脂质双分子层中,将亲水性药物包裹在内部的水核中;其可负载较多的药物至靶部位,具有生物相容性好等优点;此外,脂质体还可以通过表面修饰、连接

不同配体实现主动靶向作用,从而定位释放抗肿瘤药物^[32-33]。

Yang等^[34]采用薄膜水化法制备了米托蒽醌(MIT)与BER共载脂质体(MBL):该脂质体不仅能延长MIT和BER的血液循环时间,还能促进两者在肿瘤部位的积聚;在4T1乳腺癌模型小鼠中,与MIT脂质体的治疗结果比较,MBL能更好地抑制小鼠肿瘤的生长,并降低其心脏毒性。WANG等^[35]构建了伊立替康(IRI)和BER的共递送脂质体(lipBI),使lipBI进入胰腺癌模型小鼠体内后可保持协同比例,并改善IRI和BER在肿瘤部位的分布;与IRI脂质体比较,lipBI可显著抑制小鼠的肿瘤生长($P<0.05$),并降低IRI的胃肠道毒性。Tuo等^[36]将BER衍生物插入脂质体双层膜中,作为线粒体靶向配体,进而制备叶酸偶联的DOX脂质体(MT-FOL-PLS)。结果显示,MT-FOL-PLS对耐药乳腺癌MCF-7/ADR细胞的毒性和促凋亡作用强于游离DOX脂质体;此外,MT-FOL-PLS还可增加DOX在肿瘤部位的分布,进而更好地抑制肿瘤的生长。

2.2 小分子/聚合物前药纳米粒

药物可与小分子或聚合物通过物理或化学反应连接成具有两亲性的前药,然后自组装成纳米粒,以实现共递药、靶向性、肿瘤微环境响应性释药^[37]。

Lin等^[38]通过纳米沉淀法将BER衍生物和DOX制成自组装纳米药物,并以磷脂-聚乙二醇-叶酸(DSPE-PEG-FA)和透明质酸(HA)对纳米药物表面进行修饰,得到FA和HA共修饰的BER衍生物和DOX自组装纳米粒(HA-FA-BD NDs);当HA-FA-BD NDs到达肿瘤部位后,叶酸修饰的BER衍生物和DOX自组装纳米粒(FA-BD NDs)和未修饰的纳米粒(BD NDs)先后暴露,从而促进细胞摄取、溶酶体逃逸和靶向线粒体,进而诱导肿瘤细胞凋亡。Cheng等^[39]将喜树碱(CPT)和BER通过谷胱甘肽(GSH)响应的二硫键结合制得前药(CPT-ss-BER),然后包载光敏剂吡啶菁绿(ICG)共组装成纳米药物CPT-ss-BER/ICG NPs。结果发现,该纳米药物可特异性靶向癌细胞的线粒体;同时,在辐射、酸性条件和高浓度GSH的作用下,其表现出异常的不稳定性,并引起前药的快速分解和药物的加速释放,从而加速肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长。Zheng等^[40]设计了由4T1乳腺癌细胞的细胞膜囊泡覆盖的DOX和BER组成的前药自组装纳米制剂DBNP@CM,该制剂具有同源靶向性和低免疫原性,可增加药物在4T1乳腺癌模型小鼠的肿瘤部位的蓄积,且可通过阻断高迁移率族蛋白B1-Toll样受体4(HMGB1-TLR4)轴,显著地抑制了乳腺癌的肺

转移。Khan等^[41]将DOX通过碳化二亚胺反应共轭至聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA)上,得到PLGA-DOX共轭物(PDC),再以PDC封装BER得到PDBNP。结果显示,PDBNP对乳腺癌MDA-MB-231、T47D细胞均具有良好的抑制作用;进一步的体内药动学研究显示,与DOX、BER游离药物比较,PDBNP中DOX和BER的曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)分别增大了18倍和2.9倍,半衰期($t_{1/2}$)增大了14.65倍和5.52倍。由此说明,DOX和BER被制成PDBNP后,其生物利用度增加。

2.3 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒由天然或合成的高分子材料聚合而成,能增加药物的溶解性、稳定性,并提高生物利用度,同时具有缓释性、靶向性的特点^[42-43]。

Elgohary等^[44]以白蛋白纳米粒(HSA NPs)联合递送依托泊苷(ETP)和BER用于协同治疗肺癌:ETP被预先配制为水溶性纳米晶以克服其难溶性,水溶性的BER则采用去溶剂化法被直接封装于HSA NPs中;然后,以甘露糖和苯硼酸修饰HSA NPs,以实现最大化的肿瘤靶向性。结果显示,双靶向的HSA NPs可增强肺癌A549细胞对药物的摄取,从而抑制该癌细胞的生长;进一步的体内研究显示,与游离的BER+ETP联合给药比较,双靶向的HSA NPs具有更好的抗肿瘤效果。Abdelmoneem等^[45]使用乳糖酸(LA)和FA修饰的酪蛋白胶束(CAS-MCs)共包埋地奥司明(DSN)和BER,制得双靶向载DSN/BER的CAS-MCs(LA/FA-CAS-MCs)。结果显示,LA/FA-CAS-MCs可增强肝癌HepG2细胞对药物的摄取能力;进一步的体内研究显示,LA/FA-CAS-MCs能抑制肝癌模型小鼠的肿瘤生长,其作用机制可能与激活caspase-3,抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核转录因子 κ B(NF- κ B)和环氧合酶-2(COX-2)有关。

2.4 脂质纳米粒

脂质纳米粒通常由药物分子、固体脂质、表面活性剂和辅助表面活性剂组成,兼有聚合物纳米粒和脂质体的共同优势,能同时高剂量负载亲水和亲脂性药物;另外,表面的自由官能团可与配体连接,实现靶向性^[46-47]。

10-羟基喜树碱(10-HCPT)是一种有效治疗肝癌的拓扑异构酶抑制剂,但因耐药而阻碍了其应用;BER可显著降低缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)的水平,从而对抗10-HCPT耐药^[48]。因此,常将BER与10-HCPT联用,以产生协同抗肿瘤效应,增加10-HCPT的抗肿瘤活性。Qi等^[49]采用高压匀质法制备了一种共递送10-HCPT和BER的脂质微球(LM),用于协同治疗肝癌。结果显示,

LM对人肝癌Hep-3B细胞具有很强的抗增殖能力;进一步在动物实验中发现,与BER、10-HCPT单药组比较,LM组的 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均显著增加,且在肝肿瘤组织中的蓄积增多、生物利用度提高。

脂质纳米粒在体内由于稳定性差,可能会使得药物提前释放,从而导致药物通过网状内皮系统(RES)迅速从循环中清除^[46]。为了克服上述不足,研究人员利用蛋白质和多糖等亲水性聚合物制备层-层自组装脂质纳米粒,这一方面可以延缓RES清除、延长血液循环、增强透过及滞留(EPR)效应,另一方面还可实现靶向性^[50]。Kabary等^[51]利用乳铁蛋白(LF)和HA开发层-层组装的脂质纳米粒(HA/LF-LbL-RAP-BER/SLS-NPs),用于递送BER和拉帕霉素(RAP),以协同治疗肺癌。结果显示,HA/LF-LbL-RAP-BER/SLS-NPs中BER的释放加快,RAP的释放被控制,从而增加了肺癌细胞对RAP的敏感性。进一步在肺癌模型小鼠体内实验中发现,与BER+RAP游离药物组比较,HA/LF-LbL-RAP-BER/SLS-NPs组小鼠的肺病灶数减少了88.09%。

2.5 其他纳米载体

Zhang等^[52]开发了HA偶联的Janus磁-介孔二氧化硅纳米载体HA-MSN@DB,用于装载DOX和BER。结果显示,与DOX+BER游离药物组比较,HA-MSN@DB组中的DOX和BER在肝癌HepG2细胞中保留率更高,且该纳米载体能有效抑制HepG2细胞的再聚集;进一步在H₂₂异种移植荷瘤模型小鼠实验中发现,与DOX单药组比较,HA-MSN@DB组小鼠的存活率显著增加。

Lin等^[53]采用注入-超声结合法制备了BER联合吴茱萸碱的醇质体,并研究其对黑色素瘤B16细胞的抑制作用。结果显示,与BER+吴茱萸碱游离药物比较,该醇质体对B16细胞的抑制作用显著增强。

3 结语

联合治疗已成为各种不同类型癌症的标准治疗方法,可提高患者的整体疗效^[54]。BER已被证明可通过调节细胞周期等多种机制发挥抗肿瘤作用,对多种癌症有效,可作为化疗辅助剂或联合药物进一步加强其应用^[55]。经笔者整理文献后发现,BER可通过克服肿瘤细胞的MDR,增加化疗药物敏感性;可协同化疗药物诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖;可减小化疗药物的毒副作用,进而发挥协同抗肿瘤作用。然而,给予游离化疗药物和BER的传统方法可能会限制协同作用的有效发挥^[56]。因此,为了获得最佳的协同抗肿瘤作用,研究人员常利用纳米载体将化疗药物和BER共载,从而精确地将药物递送到肿瘤组织,并以最佳比例实现药物的

同时或连续释放。目前,BER联合化疗药物的共递送纳米载体有脂质体、小分子/聚合物前药纳米粒、聚合物纳米粒、脂质纳米粒等。

由于安全性、制备工艺的复杂性、精准释药等问题的限制,BER与化疗药物的共递送纳米载体制剂尚未进入临床研究阶段。首先,虽然纳米载体材料多为无毒或低毒,具有良好的生物相容性和可降解性,但当其粒径达到纳米级别时,可能会产生一些生物学效应,如引起炎症、氧化应激或线粒体功能紊乱等^[57]。其次,因为纳米载体至少要装载BER和化疗药物两种成分,在制备的过程中,一种药物的装载可能会影响另一种药物的包封率和载药量^[54]。因此,在后续研究中应基于化疗药物和BER的理化性质,优化其共递送纳米载体的制备工艺。此外,EPR效应使抗肿瘤药物能选择性地分布在肿瘤组织,但不能进入细胞释放药物;BER与化疗药物的作用靶点可能位于癌细胞的细胞质或细胞核,但纳米载体只能将药物递送至肿瘤组织^[50]。因此,后续研究也应对BER和化疗药物的共递送纳米载体进行修饰,以实现其在肿瘤细胞内的靶向递送,从而精准释放药物。

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] WEI Q Y, HE K M, CHEN J L, et al. Phytofabrication of nanoparticles as novel drugs for anticancer applications[J]. Molecules, 2019, 24(23):4246.
- [3] ZHANG J, LI X, HUANG L. Anticancer activities of phytoconstituents and their liposomal targeting strategies against tumor cells and the microenvironment[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 154/155:245-273.
- [4] TAN B L, NORHAIZAN M E. Curcumin combination chemotherapy: the implication and efficacy in cancer[J]. Molecules, 2019, 24(14):2527.
- [5] XU J, LONG Y, NI L, et al. Anticancer effect of berberine based on experimental animal models of various cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):589.
- [6] 孙强,何曼,张梦,等.小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中草药,2021,52(2):603-612.
- [7] WEN C, WU L, FU L, 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.
- [8] 蒋国君,李利,吴小祥,等.黄连素在A549细胞中对顺铂

- 抗肿瘤作用的影响及其机制[J].中国肺癌杂志,2015,18(8):481-486.
- [9] ZHU T, LI LL, XIAO G F, et al. Berberine increases doxorubicin sensitivity by suppressing STAT3 in lung cancer[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7):1487-1502.
- [10] 石金凤,李杰,杨晓琴,等.中药活性成分协同化疗药物的纳米共载体系联合抗肿瘤现状分析[J].*药学学报*,2019,54(2):258-268.
- [11] HE C, TANG Z, TIAN H, et al. Co-delivery of chemotherapeutics and proteins for synergistic therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 98:64-76.
- [12] 邢玉桂.吴茱萸碱脂质体在大鼠体内的药动学及小鼠体内的组织分布研究[J].*中国药房*,2016,27(16):2236-2239.
- [13] LI Y J, LEI Y H, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 6(1):52.
- [14] BLOCK K I, GYLLENHAAL C, LOWE L, et al. A broad-spectrum integrative design for cancer prevention and therapy: the challenge ahead[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35:S1-S4.
- [15] CAMPONE M, JUIN P, ANDRE F, et al. Resistance to HER2 inhibitors: is addition better than substitution? Rationale for the hypothetical concept of drug sedimentation[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 78(3):195-205.
- [16] ZHANG R, QIAO H, CHEN S, 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.
- [17] MANOOCHEHRI K H, AFSHAR S, NAJAFI R, et al. Hypoxia: a double-edged sword in cancer therapy[J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(10):536-545.
- [18] PAN Y, SHAO D, ZHAO Y, 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.
- [19] GALSKI H, OVED-GELBER T, SIMANOVSKY M, et al. P-glycoprotein-dependent resistance of cancer cells toward the extrinsic TRAIL apoptosis signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(5):584-596.
- [20] 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.
- [21] GOLDAR S, KHANIANI M S, DERAKHSHAN S M, et al. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2129-2144.
- [22] TONG N, ZHANG J, CHEN Y, et al. Berberine sensitizes multiple human cancer cells to the anticancer effects of doxorubicin in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(6):1263-1267.
- [23] MITTAL A, TABASUM S, SINGH R P. Berberine in combination with doxorubicin suppresses growth of murine melanoma B16F10 cells in culture and xenograft[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3):340-347.
- [24] DU J, SUN Y, LU Y Y, et al. Berberine and evodiamine act synergistically against human breast cancer MCF-7 cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Anti-cancer Res*, 2017, 37(11):6141-6151.
- [25] LIN S R, CHANG C H, HSU CF, et al. Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: preclinical evidence[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(6):1409-1423.
- [26] GUAN X, ZHENG X, 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.
- [27] 宋霞,程滨,刘谋治,等.小檗碱对多柔比星的增效减毒作用及其机制研究进展[J].*现代药物与临床*,2014,29(3):306-311.
- [28] ZHAO X Y, ZHANG J, TONG N N, et al. Berberine attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice[J]. *Int Med Res*, 2011, 39(5):1720-1727.
- [29] WU Y Z, ZHANG L, WU Z X, et al. Berberine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via a SIRT1/p66Shc-mediated pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:2150394.
- [30] CHEN X, ZHANG Y, ZHU Z, et al. Protective effect of berberine on doxorubicin induced acute hepatorenal toxicity in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5):3953-3960.
- [31] GUPTA P, JANI K A, YANG D H, et al. Revisiting the role of nanoparticles as modulators of drug resistance and metabolism in cancer[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(3):281-289.
- [32] ZUNUNI V S, SALEHI R, DAVARAN S, et al. Liposome-based drug co-delivery systems in cancer cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 71:1327-1341.
- [33] YU G, NING Q, MO Z, et al. Intelligent polymeric micelles for multidrug co-delivery and cancer therapy[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):1476-1487.
- [34] YANG Z, ZHAO L, WANG X, et al. Ratiometric delivery of mitoxantrone and berberine co-encapsulated liposomes

- to improve antitumor efficiency and decrease cardiac toxicity[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(1): 46.
- [35] WANG X, LIU Y, XU W, et al. Irinotecan and berberine co-delivery liposomes showed improved efficacy and reduced intestinal toxicity compared with Onivyde for pancreatic cancer[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021[2021-04-20]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-020-00884-4>. DOI:10.1007/s13346-020-00884-4.
- [36] TUO J, XIE Y, SONG J, et al. Development of a novel berberine-mediated mitochondria-targeting nano-platform for drug-resistant cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(42): 6856-6864.
- [37] 赵耀, 杨璨羽, 张强, 等. 肿瘤氧化还原微环境响应型小分子前药纳米粒的代谢与药效研究进展[J]. *药学学报*, 2021, 56(2): 476-486.
- [38] LIN C, YANG X, LI H, et al. Self-assembled nanomedicine combining a berberine derivative and doxorubicin for enhanced antitumor and antimetastatic efficacy via mitochondrial pathways[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(13): 6605-6623.
- [39] CHENG Y, JI Y, TONG J. Triple stimuli-responsive supramolecular nanoassembly with mitochondrial targetability for chemophotothermal therapy[J]. *J Control Release*, 2020, 327: 35-49.
- [40] ZHENG X, ZHAO Y, JIA Y, et al. Biomimetic co-assembled nanodrug of doxorubicin and berberine suppresses chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis[J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120716.
- [41] KHAN I, JOSHI G, NAKHATE K T, 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.
- [42] 谢顺岚, 宋金春, 杨小青, 等. 姜黄素聚合物纳米粒的研究进展[J]. *医药导报*, 2015, 34(10): 1325-1328.
- [43] 寇亮, 麻燕琴, 罗琨映, 等. 白蛋白纳米粒给药载体的研究进展[J]. *西北民族大学学报(自然科学版)*, 2017, 38(4): 9-13.
- [44] ELGOHARY M M, HELMY M W, MORTADA S M, et al. Dual-targeted nano-in-nano albumin carriers enhance the efficacy of combined chemo/herbal therapy of lung cancer[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(17): 2221-2224.
- [45] ABDELMONEEM M A, MAHMOUD M, ZAKY A, et al. Dual-targeted casein micelles as green nanomedicine for synergistic phytotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Control Release*, 2018, 287: 78-93.
- [46] RAJPOOT K. Solid lipid nanoparticles: a promising nanomaterial in drug delivery[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(37): 3943-3959.
- [47] 马钰, 胡静, 刘宝瑞, 等. 纳米给药系统抗恶性肿瘤治疗的研究进展[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(6): 541-545.
- [48] LIN S, TSAI S C, LEE C C, et al. Berberine inhibits HIF-1 α expression via enhanced proteolysis[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(3): 612-619.
- [49] QI Y, LIU G. Berberine-10-hydroxy camptothecin-loaded lipid microsphere for the synergistic treatment of liver cancer by inhibiting topoisomerase and HIF-1 α [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 171-182.
- [50] SABRA S, ABDELMONEEM M, ABDELWAKIL M, et al. Self-assembled nanocarriers based on amphiphilic natural polymers for anti-cancer drug delivery applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(35): 5213-5229.
- [51] KABARY D M, HELMY M W, ELKHODAIRYI K A, et al. Hyaluronate/lactoferrin layer-by-layer-coated lipid nanocarriers for targeted co-delivery of rapamycin and berberine to lung carcinoma[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 169: 183-194.
- [52] 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 Biomater*, 2019, 100: 352-364.
- [53] LIN H, LIN L, 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.
- [54] QI S S, SUN J H, YU H H, et al. Co-delivery nanoparticles of anti-cancer drugs for improving chemotherapy efficacy[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1909-1926.
- [55] WANG Y, LIU Y, DU X, et al. The anti-cancer mechanisms of berberine: a review[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 695-702.
- [56] 叶鹏, 张文典, 杨坦, 等. 纳米给药系统的抗肿瘤药物联合治疗策略[J]. *医药导报*, 2016, 35(7): 752-757.
- [57] KEMP J A, SHIM M S, HEO C Y, et al. "Combo" nanomedicine: co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 98: 3-18.

(收稿日期: 2021-04-25 修回日期: 2021-07-04)

(编辑: 唐晓莲)