

## · 专题 · 儿童肝母细胞瘤的诊治 ·

## 黄连素在儿童胚胎源性肿瘤中的研究进展



全文二维码

周恩卿 董瑞

复旦大学附属儿科医院肿瘤外科, 上海 201102

通信作者: 董瑞, Email: rdong@fudan.edu.cn

**【摘要】** 黄连素又名小檗碱, 是一种苯基四异喹啉生物碱, 可从黄连等多种植物中提取, 也是黄连解毒汤、左金丸等多种中药方剂的主要成分。黄连素已被证实对微生物感染、炎症、心血管疾病、胃肠疾病、神经退行性疾病、抑郁症、代谢功能障碍等疾病具有多种有益的生物活性。黄连素可通过不同机制抑制食管癌、结肠腺癌、肝癌、骨肉瘤、乳腺癌等多种肿瘤细胞的增殖, 促进凋亡; 并被发现可以作用于多种儿童胚胎源性肿瘤细胞, 如神经母细胞瘤、肝母细胞瘤、横纹肌肉瘤等。本文通过文献复习, 阐述黄连素在儿童胚胎源性肿瘤中的药物作用, 以期对后续黄连素用于胚胎源性肿瘤的研究有所帮助。

**【关键词】** 小檗碱; 胚胎源性肿瘤; 神经母细胞瘤; 肝母细胞瘤; 肾母细胞瘤; 儿童

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208042-008

**Research advances of berberine in pediatric embryonal tumors**

Zhou Enqing, Dong Rui

Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University; Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Dong Rui, Email: rdong@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Huangliansu, also known as berberine, is abenzyl tetra isoquinoline alkaloid. Extracted from *Coptis chinensis* and other plants, it is also a major ingredient of Huanglian Jiedu Decoction, Zuojin Pills and other traditional Chinese medicine prescriptions. It has proved to have a variety of beneficial biological activities for treating infection, inflammation, cardiovascular diseases, gastrointestinal diseases, neurodegeneration, depression and metabolic disorders. Furthermore, it inhibits the proliferation and promotes apoptosis of esophageal cancer, colonic adenocarcinoma, liver cancer, osteosarcoma, breast cancer and other tumor cells through different mechanisms. Also it may act on a variety of cells of pediatric embryonal tumors, such as neuroblastoma, hepatoblastoma and rhabdomyosarcoma. Thus it is a potential antineoplastic drug. Through a literature review, the authors summarized the drug effects of berberine in embryonal tumors to provide references for follow-up studies.

**【Key words】** Berberine; Embryonal Tumors; Neuroblastoma; Hepatoblastoma; Nephroblastoma; Child

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208042-008

黄连素是一种苯基四异喹啉生物碱, 广泛存在于多种植物的不同部位, 金印草、黄连、黄柏、刺梨等都可提取黄连素。黄连素的应用早已被中药古籍记载, 是黄连解毒汤的重要成分, 黄连解毒汤首次出现于晋代葛洪所著的《肘后备急方》, 唐代王焘在《外台秘要》中将其收录, 并命名黄连解毒汤<sup>[1]</sup>。此方由黄连、黄柏、黄芩、栀子配伍而成, 具有泻火解毒的功效<sup>[2]</sup>。黄连素能被肠道微生物转化为易吸收的二氢小檗碱, 但口服生物利用度较低, 临床实践需要相对较高的剂量<sup>[3]</sup>。黄连素对多种肿瘤及非肿瘤疾病均有药效, 可以抑制神经母细胞瘤、

肝母细胞瘤、肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、髓母细胞瘤等儿童胚胎源性肿瘤细胞的生长, 探索中药在多种儿童肿瘤中的作用可望为儿童肿瘤的治疗带来新的思路。

### 一、黄连素的药用价值

黄连素在中国自古被用于治疗腹泻、肠溃疡、呕血和肾结石等多种疾病<sup>[4]</sup>。已有文献表明, 黄连素对微生物感染、炎症、各种肿瘤、心血管疾病、胃肠疾病甚至抑郁症等多种疾病均有效, 且其临床疗效已被证实<sup>[5-8]</sup>。

在对胃癌、肝细胞瘤的研究中, 黄连素通过结

合 TGF- $\beta$  受体 1 和受体 2 抑制 TGF- $\beta$ /Smad 2 信号转导,进而通过 PI3K/AKT 等途径抑制肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[9]</sup>。在前列腺癌中,黄连素可以下调参与上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的基因表达<sup>[10]</sup>。在胶质母细胞瘤中,黄连素可以使细胞自噬增加<sup>[11]</sup>。黄连素通过诱导细胞凋亡、自噬、阻断细胞周期、抑制肿瘤转移和侵袭等不同分子途径发挥抗肿瘤作用。黄连素的抗肿瘤作用具有细胞类型特异性<sup>[12]</sup>。

## 二、黄连素应用于儿童胚胎源性肿瘤

儿童胚胎源性肿瘤是指胚胎成分来源的一大类肿瘤,病理学上,这类肿瘤形态与胚胎发育时对应的器官相似,反映了器官从起源至发育成熟的过程<sup>[13]</sup>。该类肿瘤主要发生于儿童,偶发于成人。如儿童最常见颅外实体肿瘤(神经母细胞瘤)、最常见肝脏肿瘤(肝母细胞瘤)都属于儿童胚胎源性肿瘤。

### (一) 黄连素应用于神经母细胞瘤

传统中药黄连解毒汤的多种成分(如黄连素、黄芩苷)可抑制神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞增殖,但黄连解毒汤对该细胞系的抑制作用并不明显<sup>[2]</sup>。黄连素可使表达 p53 的 SK-N-SH 细胞停滞于 G0/G1 期,从而导致细胞死亡;而在缺乏 p53 表达的 SK-N-MC 细胞中这种作用较弱。进一步的实验结果表明,黄连素可显著降低 SK-N-SH 细胞 G0/G1 期相关细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin D1、cyclin E、CDK2 和 CDK4)的表达<sup>[14]</sup>。另外,已有研究报道黄连素在肿瘤中的抗病毒作用,文献报道黄连素可抑制卡波西肉瘤相关疱疹病毒序列阳性的原发性渗出性淋巴瘤细胞的增殖<sup>[15]</sup>。该病毒感染后的 SH-SY5Y 细胞表现出高生长速度<sup>[16]</sup>。但此类情况尚无黄连素用药的报道,还需进一步研究。

黄连素能通过调节干细胞分化来抑制肿瘤进展。黄连素通过诱导肿瘤干细胞分化和抑制神经母细胞瘤细胞 EMT 来诱导神经分化。黄连素可诱导人神经母细胞瘤 IMR-32 细胞分化,使终末分化的细胞存活,增殖减少。实验研究显示 MAP2、 $\beta$ -III 微管蛋白和神经细胞黏附分子等神经元分化标志物增加,以及肿瘤干细胞特性标志物 CD133 和  $\beta$ -连环蛋白、关键转录因子 n-myc、Sox2 和 Notch2 的表达被抑制,神经肿瘤恶性标志物 Nestin 和 PSA-NCAM 的表达也同样被抑制。在肿瘤细胞中,EMT 细胞是肿瘤恶性程度的潜在影响因素。EMT 细胞具有间充质细胞的部分特征,如迁移能力、侵袭性、

细胞间低黏附性,且同时具有干细胞样特性,因此抑制 EMT 可降低肿瘤恶性程度。分子水平的研究表明,在 Neuro2A 细胞中,黄连素可以下调 PI3K/ $\beta$  和 RAS-RAF-ERK 信号,显著降低神经母细胞瘤中 PI3K 和 AKT 的磷酸化;上调 p38MAPK 信号通路,从而抑制 EMT 过程<sup>[4]</sup>。上述细胞实验揭示黄连素具有抗肿瘤转移,诱导肿瘤分化,进而降低肿瘤恶性程度的潜在作用。

黄连素具有促细胞凋亡的特性,表现为 Bclxl 和 Bcl2 过度表达。黄连素可通过增加凋亡关键蛋白 Bax/Bcl2 比值来诱导神经母细胞瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。黄连素通过破坏线粒体膜电位抑制细胞呼吸,从而实现在多种肿瘤中的促凋亡作用<sup>[8]</sup>。Choi 等<sup>[14]</sup>已经证明,与 SK-N-MC p53 缺失的细胞相比,黄连素处理导致 SK-N-SH p53 表达的细胞凋亡增加,p53 核转位增加,促凋亡的 Bax 蛋白表达增加,Caspase-3 和 PARP 被切割,而抗凋亡的 Bcl-2 蛋白表达降低。由此可知,黄连素具有 p53 依赖的促凋亡作用。癌基因双微体 2(murine double minute 2, MDM2)在肿瘤发生、发展和化疗药物耐药性产生过程中发挥重要作用。神经母细胞瘤 MDM2 高表达导致 p53 降解增加,及细胞对 VP-16 诱导的细胞凋亡抵抗增加。黄连素下调 MDM2 表达并显著诱导 wt-p53/MDM2 高表达的儿童肿瘤细胞凋亡<sup>[17]</sup>。一同参与调节细胞存活和凋亡的还有死亡结构域相关蛋白(death-domain-associated protein, DAXX)。体外细胞实验发现,黄连素与 DAXX 核心启动子区域结合并抑制其转录活性,可导致 MDM2 被抑制,随后 p53 被激活,肿瘤细胞死亡<sup>[18]</sup>。然而,黄连素对神经母细胞瘤不同细胞系的药效不同,在更早的研究中,黄连素对 SH-SY5Y 细胞的活力没有显著影响<sup>[19]</sup>。但导致这些差别的具体机制还有待进一步研究。黄连素已被证明可有效抑制单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)。在 SH-SY5Y 细胞中,MAOA 过表达被发现参与了提高基础 ROS 水平和通过磷酸化 Bcl-2 进行自噬,进而促进细胞死亡<sup>[6]</sup>。

黄连素与其他药物联用可获得更好的药效。Maiti 等<sup>[20]</sup>在神经母细胞瘤和胶质母细胞瘤细胞系中进行了黄连素与固体脂质姜黄素颗粒联合应用的观察。在 SH-SY5Y 细胞中,与黄连素单独应用相比,联合应用表现出更强的抗肿瘤作用。黄连素还可促进三氧化二砷( $As_2O_3$ )诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡。两药合用后细胞内活性氧水平和脂质过氧化水平明显高于单独使用  $As_2O_3$  或黄连素<sup>[21]</sup>。亦

有  $As_2O_3$ 、姜黄素和黄连素三药联合应用增强细胞毒性的报道<sup>[8]</sup>。

## (二) 黄连素应用于肝母细胞瘤

传统中药左金丸在亚洲已被用于治疗肝细胞瘤。左金丸及其成分黄连素和吴茱萸碱主要通过抑制 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 活性,进而抑制肝母细胞瘤细胞的促癌过程,黄连素的作用呈现剂量依赖性<sup>[22]</sup>。在肝母细胞瘤细胞系 HepG2 细胞中,黄连素通过激活 Beclin-1 (*BECN-1*) 诱导自噬细胞死亡,通过下调 Akt 活性和上调 p38 MAPK 信号通路抑制 m-Tor 信号通路<sup>[8]</sup>。就黄连素本身而言,Zhang 等<sup>[23]</sup>的实验表明,苯环上 C2 和 C3 位的官能团可能是黄连素及其类似物对 HepG2 细胞作用的决定性影响因素。然而,他们的研究也表明,黄连素的抗肿瘤作用是有限的,多种原黄连素生物碱(黄连素、非洲防己碱、黄连碱等)相较于顺铂对 HepG2 细胞没有明显的细胞毒作用。毒理学方面,一项为期 2 年的研究报告,服用 25 000 ppm 以黄连素为主要成分的白毛茛根粉末的雄性和雌性大鼠肝脏癌(肝细胞腺瘤)的发生率显著增加,而接受白毛茛根的雄性小鼠肝母细胞瘤和多发性肝细胞腺瘤的发生率增加,但是主要致癌成分是否包括黄连素还需进一步研究<sup>[24]</sup>。

## (三) 黄连素应用于肾母细胞瘤

体外实验证明,黄连素以剂量依赖的方式抑制肾母细胞瘤细胞生长。黄连素可激活肾母细胞瘤 G401 细胞 AMPK 并抑制 mTOR 信号转导。AMPK 激活诱导 p53 磷酸化,这种磷酸化被认为是启动依赖 AMPK 的细胞周期静止所必需的。此外,AMPK 的持续激活会加速依赖于 p53 的细胞衰老。经黄连素处理的 G401 细胞中细胞周期蛋白 E 的含量明显下调,而 p21 和 p27 的表达水平显著升高。X 染色体上的 Wilm's 肿瘤基因失活是散发性肾母细胞瘤最常见的遗传事件。据报道高达 30% 的病例表现此遗传特征,而黄连素可增加 G401 细胞相关基因的表达<sup>[12]</sup>。

## (四) 黄连素应用于横纹肌肉瘤

黄连素对横纹肌肉瘤细胞系也有抑制作用。在 Shinji 等<sup>[25]</sup>的研究中,黄连素能抑制 ERMS1、KYM1 和 RD 等多种横纹肌肉瘤细胞系的生长。巴马汀也可抑制 RD 细胞的增殖,但不抑制 ERMS1 和 KYM1 细胞的增殖。细胞周期分析和 MKI67 表达分析表明,黄连素使横纹肌肉瘤细胞系的细胞周期停滞在 G1 期,并上调 ERMS1 细胞中 CDKN1C mRNA 和 p57Kip2 蛋白的表达。由此可知,黄连素抑制

横纹肌肉瘤细胞的生长,部分是通过诱导 G1 期细胞周期停滞所致。在三维培养中,同样也观察到了黄连素对 RD 细胞瘤体扩张的较强抑制作用。

## (五) 黄连素应用于髓母细胞瘤

Sonic Hedgehog (SHH) 亚型是髓母细胞瘤的四个亚型之一,约占确诊病例的三分之一<sup>[26]</sup>。在小脑高表达 Sox2 的原始细胞群体中,SHH 通路的结构性激活导致它们异常持续存在并迅速发生髓母细胞瘤<sup>[27]</sup>。已在 *PTCH* + / - ; *P53* - / - 髓母细胞瘤模型中观察到,黄连素在体内外通过靶向抑制 SMO 来抑制对 Hedgehog 信号通路依赖的髓母细胞瘤的生长<sup>[28]</sup>。

## 三、展望

从植物中提取的生物碱黄连素具有广谱药理作用,适用范围涵盖了感染性疾病、代谢性疾病、肿瘤等。黄连素的抗肿瘤作用具有细胞类型特异性,它通过阻断细胞周期、抑制增殖、抑制 EMT 和诱导细胞分化、诱导细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤转移和侵袭等途径而发挥抗肿瘤作用。然而,我们总结的研究多为体外细胞研究和少量动物实验研究。目前黄连素在儿童胚胎源性肿瘤中的临床研究仍处于缺乏状态。与神经母细胞瘤相比,黄连素在其他儿童胚胎源性肿瘤中的研究更少。黄连素对多种儿童胚胎源性肿瘤细胞都表现出抑制作用,作为一种潜在抗肿瘤药物进行更深入的探索,为儿童胚胎源性肿瘤的治疗另辟蹊径。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 周恩卿负责文献检索和文章撰写;董瑞负责对文章知识性内容进行审阅

## 参 考 文 献

- [1] 张婷,宋厚盼,林也,等. 黄连解毒汤之“清热解毒”药效与作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(11):135-139. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2020.11.034.  
Zhang T, Song HP, Lin Y, et al. Research advances on pharmacological effects and mechanisms underlying heat-clearing and detoxifying effect of Huanglian Jiedu Decoction[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(11):135-139. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2020.11.034.
- [2] 彭扬中,崔海峰,冯淑怡,等. 黄连解毒汤对神经细胞保护作用活性成分的筛选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(16):203-207. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.2012.16.040.  
Peng YZ, Cui HF, Feng SY, et al. Screening of active constituents from Huanglian Jiedu Decoction for protective effects on neurocytes[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(16):203-207. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.2012.16.040.
- [3] Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, et al. Berberine as a potential anticancer agent: a comprehensive review[J]. Molecules, 2021, 26(23):7368. DOI:10.3390/molecules26237368.



- [4] Naveen CR, Gaikwad S, Agrawal-Rajput R. Berberine induces neuronal differentiation through inhibition of cancer stemness and epithelial-mesenchymal transition in neuroblastoma cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23 (7): 736–744. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.03.013.
- [5] Feng XJ, Sureda A, Jafari S, et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (7): 1923–1951. DOI: 10.7150/thno.30787.
- [6] Ugun-Klusek A, Theodosi TS, Fitzgerald JC, et al. Monoamine oxidase-A promotes protective autophagy in human SH-SY5Y neuroblastoma cells through Bcl-2 phosphorylation [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 167–181. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.003.
- [7] Zhang HJ, Zhao CH, Cao GQ, et al. Berberine modulates amyloid- $\beta$  peptide generation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 408–417. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.013.
- [8] Calvani M, Subbiani A, Bruno G, et al. Beta-blockers and berberine: a possible dual approach to contrast neuroblastoma growth and progression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7534693. DOI: 10.1155/2020/7534693.
- [9] Du HY, Gu JY, Peng Q, et al. Berberine suppresses EMT in liver and gastric carcinoma cells through combination with TGF $\beta$ R regulating TGF- $\beta$ /Smad pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2337818. DOI: 10.1155/2021/2337818.
- [10] Liu CH, Tang WC, Sia P, et al. Berberine inhibits the metastatic ability of prostate cancer cells by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-associated genes with predictive and prognostic relevance [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12 (1): 63–71. DOI: 10.7150/ijms.9982.
- [11] Agnarelli A, Natali M, Garcia-Gil M, et al. Cell-specific pattern of berberine pleiotropic effects on different human cell lines [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 10599. DOI: 10.1038/s41598-018-28952-3.
- [12] Samadi P, Sarvarian P, Gholipour E, et al. Berberine: a novel therapeutic strategy for cancer [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72 (10): 2065–2079. DOI: 10.1002/iub.2350.
- [13] Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, et al. A summary of the inaugural WHO classification of pediatric tumors: transitioning from the optical into the molecular era [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (2): 331–355. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1094.
- [14] Choi MS, Yuk DY, Oh JH, et al. Berberine inhibits human neuroblastoma cell growth through induction of p53-dependent apoptosis [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28 (6A): 3777–3784.
- [15] Šudomová M, Berchová-Bímová K, Marzocco S, et al. Berberine in human oncogenic herpesvirus infections and their linked cancers [J]. *Viruses*, 2021, 13 (6): 1014. DOI: 10.3390/v13061014.
- [16] Kong XH, Li DM, Mansouri A, et al. Bone marrow-derived SH-SY5Y neuroblastoma cells infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus display unique infection phenotypes and growth properties [J]. *J Virol*, 2021, 95 (13): e0000321. DOI: 10.1128/JVI.00003-21.
- [17] 张小玲. 小檗碱对儿童肿瘤细胞凋亡影响的实验研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.  
Zhang XL. Experimental study of apoptosis effect of berberine in pediatric cancer cells [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2009.
- [18] Li JS, Gu LB, Zhang HL, et al. Berberine represses DAXX gene transcription and induces cancer cell apoptosis [J]. *Lab Invest*, 2013, 93 (3): 354–364. DOI: 10.1038/labinvest.2012.172.
- [19] 陈青, 奉文尚, 何峰, 等. 原小檗碱类多靶点抗老年性痴呆症药理作用 [J]. *中山大学学报 (自然科学版)*, 2009, 48 (5): 86–90. DOI: 10.3321/j.issn:0529-6579.2009.05.018.  
Chen Q, Feng WS, He F, et al. Pharmacological action of multi-target-directed proberberine for Alzheimer's disease [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2009, 48 (5): 86–90. DOI: 10.3321/j.issn:0529-6579.2009.05.018.
- [20] Maiti P, Plemmons A, Dunbar GL. Combination treatment of berberine and solid lipid curcumin particles increased cell death and inhibited PI3K/Akt/mTOR pathway of human cultured glioblastoma cells more effectively than did individual treatments [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (12): e0225660. DOI: 10.1371/journal.pone.0225660.
- [21] Kim DW, Ahan SH, Kim TY. Enhancement of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)-mediated apoptosis using berberine in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2007, 42 (5): 392–399. DOI: 10.3340/jkns.2007.42.5.392.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.02.009.
- [23] Zhang LL, Ma LN, Yan D, et al. Dynamic monitoring of the cytotoxic effects of protoberberine alkaloids from *Rhizoma Coptidis* on HepG2 cells using the xCELLigence system [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12 (6): 428–435. DOI: 10.1016/S1875-5364(14)60067-4.
- [24] National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of goldenseal root? powder (*Hydrastis canadensis*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies): NTP TR 562 [R]. Bethesda: National Institutes of Health, 2010: 1–188.
- [25] Shinji S, Nakamura S, Nihashi Y, et al. Berberine and palmatine inhibit the growth of human rhabdomyosarcoma cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84 (1): 63–75. DOI: 10.1080/09168451.2019.1659714.
- [26] Garcia-Lopez J, Kumar R, Smith KS, et al. Deconstructing sonic hedgehog medulloblastoma: molecular subtypes, drivers, and beyond [J]. *Trends Genet*, 2021, 37 (3): 235–250. DOI: 10.1016/j.tig.2020.11.001.
- [27] Selvadurai HJ, Luis E, Desai K, et al. Medulloblastoma arises from the persistence of a rare and transient Sox2 + granule neuron precursor [J]. *Cell Rep*, 2020, 31 (2): 107511. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.03.075.
- [28] Wang J, Peng YQ, Liu Y, et al. Berberine, a natural compound, suppresses Hedgehog signaling pathway activity and cancer growth [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 595. DOI: 10.1186/s12885-015-1596-z.

(收稿日期: 2022-08-24)

**本文引用格式:** 周恩卿, 董瑞. 黄连素在儿童胚胎源性肿瘤中的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22 (12): 1135–1138. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208042-008.

**Citing this article as:** Zhou EQ, Dong R. Research advances of berberine in pediatric embryonal tumors [J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22 (12): 1135–1138. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208042-008.