

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.015

甘草抗肿瘤作用研究进展

Research progress on antitumor effect of licorice

王岭 综述; 顾伟 审阅(海军军医大学 中医系, 上海 200433)

[摘要] 近年来, 中医药在恶性肿瘤的治疗中发挥重要作用。甘草是最常用的中药之一, 主要活性成分为三萜皂苷类、黄酮类以及香豆素类物质。研究发现, 甘草可通过介导肿瘤细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤细胞增殖和转移等途径发挥抗肿瘤作用。目前, 甘草相关方剂, 如大黄甘草汤、补中益气汤和六君子汤等, 在肿瘤辅助治疗中多有应用, 可缓解肿瘤疼痛、黏膜刺激、胃肠道不良反应、贫血等。针对甘草抗肿瘤的主要有效成分异甘草素水溶性差、生物利用度低、体内半衰期短的问题, 纳米悬浮液、脂质-聚合物杂化纳米颗粒系统和聚合物胶束等新型药物递送系统的研究突飞猛进。开发甘草及其生物活性成分作为抗肿瘤药物具有巨大潜力和应用价值。

[关键词] 甘草; 肿瘤; 生物治疗; 中药

[中图分类号] R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0416-06

恶性肿瘤是威胁全球人类健康的公共卫生问题, 也是发达国家和发展中国家人民的主要死亡原因之一。针对无法进行手术切除或晚期转移的恶性肿瘤, 全身治疗是一线治疗方案, 然而, 放、化疗等传统治疗方法会产生严重的不良反应, 寻找高效、不良反应小的抗肿瘤药物迫在眉睫。甘草是最常用的中药之一, 具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗病毒以及免疫调节等作用^[1-2]。三萜皂苷类和黄酮类物质是甘草的主要有效成分, 可通过诱导肿瘤细胞凋亡与自噬、抑制肿瘤细胞增殖和转移等多种途径发挥抗肿瘤效应。此外, 针对甘草有效成分的新型给药载体研究为甘草作为临床抗肿瘤治疗用药提供了技术保障。本文就甘草有效成分的抗肿瘤活性、临床应用及生物制剂研究进展做一综述, 为甘草在肿瘤生物治疗领域的深入研究和应用提供理论依据。

1 甘草的生物抗肿瘤活性

中药甘草为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根茎, 是传统中医配方中最常见的中药之一。其味甘、性平, 归心、肺、脾、胃经^[3], 具有补中益气、缓急止痛、调和药性的作用。迄今已从甘草中分离出大量的活性成分, 其中三萜皂苷类的甘草甜素、甘草次酸、异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)^[4-6]和黄酮类的查尔酮类、6,8-diprenylolobol^[7-8]是甘草的主要活性成分, 具有良好的生物活性, 可通过诱导肿瘤细胞凋亡与自噬抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等发挥抗肿瘤作用。

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种经典的程序性细胞死亡方式。当细胞受到炎症因子、氧化应激等刺激时, 会发生凋亡以维持细胞内稳态。肿瘤发生的本质是细胞死亡

和增殖失衡, 因此使用药物诱导凋亡以限制肿瘤细胞无限增殖是治疗肿瘤的关键。

甘草甜素是一种五环三萜类化合物, 具有抗炎、抗病毒、免疫调节、抗肿瘤等药理作用^[1]。在多种类型的肿瘤中都发现甘草甜素可通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡。在人乳腺癌和宫颈癌细胞中, 甘草甜素通过调节凋亡相关蛋白 BAX、Bcl-2 的表达、增加细胞色素 C 的释放, 最终引起线粒体穿膜电位丧失而诱导肿瘤细胞凋亡^[9-10]。在肺腺癌中, 甘草甜素可抑制血栓素合成酶(thromboxane synthase, TxAS) 的表达及活性, 进而诱导肿瘤细胞凋亡^[11]。此外, 在人卵巢癌中, 甘草甜素的代谢产物甘草次酸可诱导丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14, 也称 p38) 和 MAPK8 磷酸化并激活 caspase3 及 caspase9, 进而诱导卵巢癌细胞凋亡^[12]。

6,8-diprenylolobol 是一种可诱导肿瘤细胞发生凋亡的天然黄酮类化合物, 被认为是天然的化疗药物。研究^[13]表明, 在 Huh7 和 HepG2 等肝癌细胞中, 6,8-diprenylolobol 可诱导细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS) 累积, 进而激活转录因子叉头框蛋白 O3 (fork head box O3, FOXO3) 并提高 BAX、Bcl-2 等凋亡分子的表达以促进凋亡发生。相似的, 在结直肠癌细胞 SW480 中, 6,8-diprenylolobol 除了激活 FOXO3, 还可通过自身的异戊二烯基直接启动 caspase3 活化, 诱导细胞凋亡, 进而发挥肿瘤细胞杀伤活性^[14]。

[作者简介] 王岭(1988—), 男, 硕士生, 主要从事中医药治疗肿瘤及训练伤防治研究。E-mail: 389898476@qq.com

[通信作者] 顾伟, E-mail: sam6116@163.com

1.2 抑制肿瘤细胞增殖

细胞周期是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束的全过程,完整的细胞周期对细胞增殖和损伤修复极为重要^[15]。因此,细胞周期受到生物体中多种蛋白质、激酶和转录因子的精密调控,其中主要调控途径为细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)轴的磷酸化和去磷酸化。上游细胞周期蛋白激活CDK后与其结合并组装形成激酶活性复合物,进而调节下游转录因子E2F的活性,促进DNA合成相关基因的表达以启动细胞周期。细胞周期失衡是恶性肿瘤的特征表现之一。

ISL是甘草中含量极低的活性成分之一,仅占甘草总成分的百万分之七,但该化合物的生物活性和体内生物利用度均很高。ISL对肝癌、胰腺癌、食管癌等多种肿瘤细胞均有增殖抑制作用。研究^[16-17]发现,ISL可逆转LY294002对PI3K信号通路的抑制作用,降低mTOR的激活,同时上调自噬调节蛋白Beclin-1表达,进而抑制肝细胞癌和胃癌细胞的生长。此外,ISL还可通过阻断G0/G1期转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)的活性来下调细胞周期蛋白D1的表达,促使细胞周期停滞^[18-19]。

甘草甜素也可抑制肿瘤细胞增殖。研究^[20]表明,甘草甜素可通过抑制NF- κ B信号通路抑制DNA损伤修复和肿瘤干细胞增殖分化,从而显著抑制结直肠癌的发生。此外,甘草甜素还可通过降低增殖标志物Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)以及环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达,进而抑制结肠癌细胞增殖^[21]。在胰腺癌中,甘草甜素可通过上调miR-216b-5p表达进而调控mTOR信号通路以抑制肿瘤细胞增殖^[22]。

甘草查尔酮B是一种类黄酮化合物,可通过介导细胞周期停滞发挥抗肿瘤活性。细胞周期检查点是一种DNA和染色体自我检查系统,若DNA在细胞周期中受损,检查点系统会迅速激活并阻止细胞周期循环继续。G2/M期的检查点的主要作用是防止受损的DNA基因组进入下一个有丝分裂时期,其中细胞周期蛋白B1、CDK1和检查点激酶2(checkpoint kinase 2, CHK2)对调节G2/M期的转换至关重要。CHK2磷酸化后启动G2/M期检查点,CDK1和细胞周期蛋白B1在细胞周期由G2向M期进展过程中负责促进肿瘤标志物间皮素(mesothelin, MPF)的表达。研究^[23-24]表明,10~120 μ mol/L剂量的甘草查尔酮B可下调肝癌细胞中细胞周期蛋白B1、CDK1和CHK2的表达,诱导细胞停滞在G2/M期。G1/S细胞周期检查点负责介导细胞通过G1期进入DNA合成的S期,主要受CDK4D和cyclin D调控。甘草西啶能够以剂量

依赖的方式诱导肿瘤细胞周期阻滞在G0/G1期,该效应可能与大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, Ras)蛋白的异戊烯基半胱氨酸羧基转移修饰过程有关^[25]。

1.3 抑制肿瘤细胞自噬

在肿瘤发生发展中,自噬具有“双刃剑”作用。一方面,自噬可介导肿瘤细胞逃逸和抵抗死亡,在缺氧和能量物质匮乏等环境中,溶酶体自噬可加速物质和能量的回收代谢过程,从而帮助肿瘤细胞度过危险期;另一方面,过度激活的自噬反应又会抑制肿瘤生长,这一过程也被称为“II型程序性死亡”^[26]。在自噬过程中,微管相关轻链蛋白3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)在自噬相关蛋白7(autophagy-related protein 7, ATG7)和ATG3的作用下被泛素系统加工、修饰及剪切,最后形成脂质形式的LC3-II,与自噬溶酶体的双层膜结合发挥作用。因此,LC3-II是自噬的重要分子标志物,其表达量与自噬程度呈正相关。

甘草甜素和甘草次酸均可通过诱导自噬发挥抗肿瘤活性。在肝癌细胞中,甘草甜素和甘草次酸可增强自噬溶酶体膜中MAPK1的磷酸化及其与LC3-II的结合,进而促进肝癌细胞自噬^[27-28]。甘草甜素也具有相似的作用,进入细胞质的甘草甜素可通过上调LC3-II的表达,增大LC3-II/I的比值,从而诱导自噬小体形成^[28-29]。此外,甘草甜素还可以通过激活蛋白激酶AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,同时抑制mTOR信号通路,促进人结直肠腺癌细胞自噬^[30]。

1.4 抑制肿瘤细胞发生上皮间质转化(EMT)

EMT是胚胎发育、组织修复和疾病发生发展的重要机制,也是癌症转移的主要驱动因素。激活EMT需要多种调控分子和转录因子参与,包括神经钙黏素(N-cadherin, N-cad)、上皮钙黏素(E-cadherin, E-cad)、转录因子锌指蛋白1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)、蜗牛家族转录抑制因子1(snail family transcriptional repressor 1, Snail1)等^[31]。研究^[32]表明,甘草甜素可通过介导PI3K/Akt信号通路失活降低E-cad表达,同时上调N-cad,从而抑制EMT进程。利科黄酮A也对胃癌和肝细胞癌的转移过程具有显著的抑制作用,研究^[33-36]表明,利科黄酮A可作用于血管内皮生长因子从而调节血管通透性和抑制细胞迁移;此外,利科黄酮A还可以调节Ras和PI3K/Akt信号通路抑制MMP 2、MMP 9及钙黏素的表达,最终抑制肿瘤细胞迁移。

HMGB1在癌症发展和转移中发挥重要作用,可通过激活高级糖基化终产物特异性受体(advanced

glycosylation end-product specific receptor, AGER)/NF- κ B 信号通路促进 EMT 的发生。研究^[36]发现, 使用 25~200 μ mol/L 甘草甜素处理前列腺癌细胞可有效抑制 HMGB1 诱导的 EMT 进程, 提示甘草甜素可作为转移性前列腺癌的治疗药物。在肺癌中, 甘草甜素可通过降低上游 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路的活性, 发挥抑制 HMGB1A 的作用^[37]。上述研究提示, 甘草甜素具有作为临床抑制肿瘤转移药物的潜在可能性。

2 含甘草方剂在临床抗肿瘤治疗中的应用

目前, 甘草的临床应用多集中于中药方剂辅助肿瘤治疗, 包括减轻肿瘤疼痛、黏膜刺激、胃肠道副作用、贫血等。

2.1 大黄甘草汤

大黄甘草汤是一种经典中医方, 由大黄和甘草根茎的粗提取物制成, 可治疗消化道溃疡、丙型肝炎及皮肤病等。研究^[38-39]表明, 甘草素是大黄甘草汤缓解肿瘤患者化疗所致胃肠道不良反应的主要活性化合物, 可改善化疗后的恶心、呕吐及便秘症状。此外, 大黄甘草汤还可介导促炎细胞因子 (如 IL-6 和 CXCL8) 以及 MMP 的分泌而发挥抗炎效应^[40], 或可用于治疗化疗引起的口腔及食管黏膜炎^[41]。

2.2 补中益气汤

补中益气汤主要含黄芪、白术、陈皮、升麻、柴胡、人参、甘草和当归, 常用于治疗肿瘤相关的疲劳和慢性腹泻。高效液相色谱检测发现, 补中益气汤中甘草的主要有效成分为甘草素和 ISL^[42]。有研究^[43]发现, 补中益气汤改善肿瘤患者疲劳和提高生活质量可能依赖于其对 T 淋巴细胞增殖、活化和细胞毒性的促进作用。此外, 一项包含 1 412 例晚期非小细胞肺癌患者的回顾性研究结果^[44]表明, 补中益气汤可改善患者对顺铂化疗的敏感性, 提高机体免疫力和总体生活质量。因此, 补中益气汤具有强大的免疫调节、抗癌和缓解疲劳的作用。

2.3 六君子汤

六君子汤的主要成分为党参、茯苓、白术、炙甘草、半夏和陈皮。组分测定发现, 甘草香豆素、ISL 及甘草次酸在六君子汤的活性成分中占主导地位^[45]。其中, ISL 是六君子汤最主要的活性成分之一, 可作为肾上腺皮质激素释放因子受体 1 (corticotropin releasing factor receptor 1, CRFR1) 和 5-羟色胺 2C 受体 (5-hydroxytryptamine 2C receptor, 5-HT2CR) 拮抗剂, 减少生长素释放肽的分泌, 从而进一步改善肿瘤引起的厌食症^[46-47]。

3 甘草活性成分 ISL 的新型递送系统

ISL 是一种具有查耳酮结构的天然生物活性化合物, 也是甘草中最有效的成分之一, 具有显著的抗肿瘤功效, 但其水溶性差、半衰期短, 用其治疗肿瘤需进行高剂量、高频次的给药, 但这会导致严重的急性不良反应。因此, 一系列优良的药物递送系统被开发出来, 用以提高 ISL 治疗肿瘤的有效性和安全性, 如纳米悬浮液、脂质纳米颗粒系统、聚合物胶束和纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC) 等。

3.1 纳米悬浮液

纳米悬浮液是使用羟丙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮对 ISL 进行研磨, 使之形成薄片状或椭圆形结构颗粒的悬浮液。羟丙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮纳米悬浮颗粒可充当稳定器, 不仅改善了 ISL 溶解度, 而且还能提高其药效 7.5~10 倍^[48]。

3.2 脂质纳米颗粒系统

ISL-iRGD-NPs 是封装 ISL 的 iRGD 修饰的脂质-聚合物杂化纳米颗粒 (lipid-polymer hybrid nanoparticle, LPHNP), 其中, LPHNP 由乳酸-羟基乙酸、卵磷脂和亲水性聚乙二醇组成, iRGD 肽 (CRGDK/RGPD/EC) 是一种肿瘤归巢肽, 可以将药物选择性地递送至肿瘤。研究^[49]表明, ISL-iRGD NPs 比单独的 ISL 或无 iRGD 修饰的载体具有更强的乳腺癌细胞毒作用和细胞凋亡诱导作用, 以及对乳腺癌 4T1 细胞小鼠移植瘤生长的抑制作用。因此, 构建具有良好溶解度、生物利用度、靶向分布的 iRGD 修饰 LPHNP 递送系统可提高 ISL 对乳腺癌细胞的杀伤作用。

固体脂质纳米颗粒 (solid lipid nanoparticle, SLN) 由天然脂质 (如卵磷脂或甘油三酯) 组成, 可在 37 $^{\circ}$ C 下保持固体形态。因此, SLN 可以保护不稳定的化合物免受化学降解, 并提高其生物利用度。低分子量肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 是肝素的片段, 包含亲水性聚阴离子。研究^[50]表明, 使用 LMWH 修饰的负载 ISL 的固体脂质纳米颗粒 (LMWH-ISL-SLN) 进行静脉注射可显著提高 ISL 的血药浓度和维持时间。

3.3 聚合物胶束

聚合物胶束是由合成的两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的一种热力学稳定的胶体溶液, 通过将特定的配体连接到胶束的亲水表面, 可以进行主动靶向药物递送^[51-52]。聚环氧乙烷 (polyethylene oxide, PEO)-聚环氧丙烷 (polypropylene oxide, PPO)-PEO 三嵌段聚合物具有高度的生物相容性, 可作为表面

活性剂。P123(PEO20-PPO65-PEO20)可显著增强难溶性药物在血液循环中的停留时间。此外,F127(PEO100-PPO69-PEO100)具有很强的生物相容性。因此,F127/P123混合聚合物胶束(F127/P123 polymeric micelles, FPM)的生物利用度显著提高,同时具备载体包封率高、粒径小的优点。目前,已开发的负载ISL的F127/P123聚合物胶束(ISL-FPM)可有效提高ISL的溶解度,并增强其生物利用度和抗氧化活性^[53]。

3.4 NLC

NLC是将固体脂质与空间不相容的液体脂质混合而产生的一种特殊的纳米结构,具有优良的载药性能^[54]。目前开发的ISL-NLC由单硬脂酸甘油酯和乙二醇-812作为固体和液体脂质材料构建。在药代动力学研究中,ISL-NLC经口服给药后仅有不足10%的NLC残留在胃中,其余均在结肠吸收^[55]。ISL-NLC可通过调节糖酵解蛋白和乳酸靶分子的表达显著抑制结肠癌细胞的增殖和葡萄糖摄取^[56]。此外,使用NLC同时负载ISL和盐酸多柔比星可减慢药物的释放,延长多柔比星和ISL的半衰期,进而缓解盐酸多柔比星的心脏毒副作用^[57]。因此,NLC是极具应用前景的ISL递送载体。

4 小结

古往今来,甘草始终是中医最常用的药物之一,对其化学成分、药理作用及临床应用的研究一直受到广泛关注。随着对甘草活性成分和抗肿瘤活性的深入研究,人们逐渐认识到甘草在抑制肿瘤发展和转移、提高化疗敏感性等方面均具有显著效果。此外,近年来新型生物材料的开发正在逐步提高甘草有效成分的溶解度和生物利用度,靶向肿瘤的纳米给药系统实现了对肿瘤的有效定位和缓释特性,为甘草相关生物制剂进入临床应用奠定了良好的基础。综上,随着中药的现代医学研究方法的日臻完善,甘草生物制剂有望在肿瘤生物治疗方面取得进展,促进甘草在抗肿瘤新药的研发及其在临床上的应用。

[参考文献]

- [1] CHEN K, YANG R, SHEN F Q, *et al.* Advances in pharmacological activities and mechanisms of glycyrrhizic acid[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(36): 6219-6243. DOI: 10.2174/092986732566619101115407.
- [2] ZHENG Y Q, ZENG J X, LIN J X, *et al.* Herbal textual research on glycyrrhizae radix et rhizoma in Chinese classical prescriptions [J]. *Mod. Chin. Med*, 2021, 46(16): 4293-4299. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210523.104.
- [3] CECCUZZI G, RAPINO A, PERNA B, *et al.* Licorice toxicity: a comprehensive narrative review[J/OL]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 3866[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37764649/>. DOI: 10.3390/nu15183866.
- [4] CHRZANOWSKI J, CHRZANOWSKA A, GRABOŃ W. Glycyrrhizin: an old weapon against a novel coronavirus[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 629-636. DOI: 10.1002/ptr.6852.
- [5] HUANG S, WANG Y H, XIE S W, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates liver fibrosis through caveolin-1-mediated hepatic stellate cells ferroptosis in zebrafish and mice[J/OL]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154117[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35489326/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154117.
- [6] HUSSAIN H, ALI I, WANG D J, *et al.* Glycyrrhetic acid: a promising scaffold for the discovery of anticancer agents[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(12): 1497-1516. DOI: 10.1080/17460441.2021.1956901.
- [7] SUN Q, LIU Q, ZHOU X, *et al.* Flavonoids regulate tumor-associated macrophages-from structure-activity relationship to clinical potential [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 184: 106419 [2024-02-12]. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106419.
- [8] 刘海帆, 崔洁, 王文全. 甘草地上部分黄酮类成分的代谢物及药代动力学参数研究概述[J]. *天津中医药大学学报*, 2022, 41(1): 90-101. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2022.01.19.
- [9] 高砚春, 陈竞, 蔡燕. 甘草甜素对人乳腺癌细胞MDA-MB-231生长的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(13): 1210-1213. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.13.017.
- [10] 刘长伟. 甘草素(liquiritigenin)诱导人宫颈癌HeLa细胞凋亡及其分子机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2010.
- [11] HUANG R Y, CHU Y L, JIANG Z B, *et al.* Glycyrrhizin suppresses lung adenocarcinoma cell growth through inhibition of thromboxane synthase[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(2): 375-388. DOI: 10.1159/000356677.
- [12] LI J J, TANG F, LI R K, *et al.* Dietary compound glycyrrhetic acid suppresses tumor angiogenesis and growth by modulating antiangiogenic and proapoptotic pathways *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2020, 77: 108268[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31830590/>. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108268.
- [13] LEE C M, LEE J, JANG S N, *et al.* 6, 8-diprenylorobol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells *via* activation of FOXO3 and inhibition of CYP2J2[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8887251[2024-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721496/>. DOI: 10.1155/2020/8887251.
- [14] SHAO X, CHEN X F, WANG Z Y, *et al.* Diprenylated flavonoids from licorice induce death of SW480 colorectal cancer cells by promoting autophagy: activities of lupalbigenin and 6, 8-diprenylgenistein[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115488 [2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35728712/>. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115488.
- [15] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
- [16] SONG L, LUO Y, LI S L, *et al.* ISL induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma *via* downregulation of PI3K/AKT/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4363-4376. DOI: 10.2147/DDDT.S270124.
- [17] HUANG F C, WANG J, XU Y, *et al.* Discovery of novel isoliquiritigenin analogue ISL-17 as a potential anti-gastric cancer

- agent[J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20201199[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515470/>. DOI: 10.1042/BSR20201199.
- [18] HUANG Y, LIU C, ZENG W C, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits the proliferation, migration and metastasis of Hep3B cells *via* suppressing cyclin D1 and PI3K/AKT pathway[J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20192727[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840737/>. DOI: 10.1042/BSR20192727.
- [19] YE L P, ZHANG J J, ZHANG Y, *et al.* Isoliquiritigenin suppressed esophageal squamous carcinoma growth by blocking EGFR activation and inducing cell cycle arrest[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9259852[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190688/>. DOI: 10.1155/2020/9259852.
- [20] WANG G F, HIRAMOTO K, MA N, *et al.* Glycyrrhizin attenuates carcinogenesis by inhibiting the inflammatory response in a murine model of colorectal cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2609 [2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807620/>. DOI: 10.3390/ijms22052609.
- [21] KHAN R, REHMAN M U, KHAN A Q, *et al.* Glycyrrhizic acid suppresses 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in Wistar rats: alleviation of inflammatory, proliferation, angiogenic, and apoptotic markers[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(12): 1272-1283. DOI: 10.1002/tox.22635.
- [22] ZHOU Y F, WANG J N, TAN P, *et al.* A novel method for quality consistency evaluation of *Glycyrrhiza* formula granules based on a spectrum-effect study[J/OL]. *J Sep Sci*, 2023, 46(2): e202200433 [2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36373183/>. DOI: 10.1002/jssc.202200433.
- [23] WANG J, LIAO A M, THAKUR K, *et al.* Licochalcone B extracted from *Glycyrrhiza uralensis* fish induces apoptotic effects in human hepatoma cell HepG2[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(12): 3341-3353. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00324.
- [24] ZHANG Y Y, FENG P P, WANG H F, *et al.* Licochalcone B induces DNA damage, cell cycle arrest, apoptosis, and enhances TRAIL sensitivity in hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110076[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948134/>. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110076.
- [25] MA H W, WU F H, BAI Y L, *et al.* Licoricidin combats gastric cancer by targeting the ICMT/Ras pathway *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 972825[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339587/>. DOI: 10.3389/fphar.2022.972825.
- [26] LEVY J M M, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542. DOI: 10.1038/nrc.2017.53.
- [27] TANG Z H, LI T, CHANG L L, *et al.* Glycyrrhetic acid triggers a protective autophagy by activation of extracellular regulated protein kinases in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(49): 11910-11916. DOI: 10.1021/jf503968k.
- [28] ZHANG X, YANG H, YUE S Q, *et al.* The mTOR inhibition in concurrence with ERK1/2 activation is involved in excessive autophagy induced by glycyrrhizin in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(8): 1941-1951. DOI: 10.1002/cam4.1127.
- [29] 李霄, 张玄, 张卓超, 等. 甘草甜素体外诱导肝癌细胞MHCC97-H自噬性死亡的实验[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(2): 116-121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.02.013.
- [30] JI S, TANG S N, LI K, *et al.* Licoricidin inhibits the growth of SW480 human colorectal adenocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo* by inducing cycle arrest, apoptosis and autophagy[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 326: 25-33. DOI: 10.1016/j.taap.2017.04.015.
- [31] CHEN H T, LIU H, MAO M J, *et al.* Crosstalk between autophagy and epithelial-mesenchymal transition and its application in cancer therapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 101[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126310/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1030-2.
- [32] MENG F C, LIN J K. Liquiritigenin inhibits colorectal cancer proliferation, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition by decreasing expression of runt-related transcription factor 2[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 139-146. DOI: 10.3727/096504018X15185747911701.
- [33] LIU X S, XING Y, LI M Y, *et al.* Licochalcone A inhibits proliferation and promotes apoptosis of colon cancer cell by targeting programmed cell death-ligand 1 *via* the NF- κ B and Ras/Raf/MEK pathways[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113989 [2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677006/>. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113989.
- [34] WU J, ZHANG X X, WANG Y H, *et al.* Licochalcone A suppresses hexokinase 2-mediated tumor glycolysis in gastric cancer *via* downregulation of the Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1181-1190. DOI: 10.3892/or.2017.6155.
- [35] TSAI J P, HSIAO P C, YANG S F, *et al.* Licochalcone A suppresses migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through downregulation of MKK4/JNK *via* NF- κ B mediated urokinase plasminogen activator expression[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86537 [2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24466137/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0086537.
- [36] CHANG H Y, CHEN S Y, WU C H, *et al.* Glycyrrhizin attenuates the process of epithelial-to-mesenchymal transition by modulating HMGB1 initiated novel signaling pathway in prostate cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(12): 3323-3332. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00251.
- [37] WU X J, WANG W T, CHEN Y Y, *et al.* Glycyrrhizin suppresses the growth of human NSCLC cell line HCC827 by downregulating HMGB1 level[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6916797 [2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29568761/>. DOI: 10.1155/2018/6916797.
- [38] 杨水秀, 余淑敏, 刘静, 等. 大黄甘草汤治疗化疗呕吐的效果观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(10): 6-8. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2020.10.003.
- [39] 潘龙赐, 王晶, 黄怡娴, 等. 大黄甘草汤结合穴位敷贴对非小细胞肺癌化疗致胃肠道反应的效果观察[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(17): 2918-2922. DOI: 10.11655/zgywylc2021.17.003.
- [40] FOURNIER-LARENTE J, AZELMAT J, YOSHIOKA M, *et al.* The daiokanzoto (TJ-84) kampo formulation reduces virulence factor gene expression in *Porphyromonas gingivalis* and possesses anti-inflammatory and anti-protease activities[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148860[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859747/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0148860.
- [41] NGUYEN H, SANGHA S, PAN M, *et al.* Oxidative stress and chemoradiation-induced oral mucositis: a scoping review of *in vitro*, *in vivo* and clinical studies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):

- 4863[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563254/>. DOI: 10.3390/ijms23094863.
- [42] KIM D S, ROH J H, CHO C W, *et al.* Analysis of bioconversion compositions from fermented Bojungikki-tangs [J]. YAKHAK HOEJI, 2011, 55: 361-366.
- [43] XU R H, WU J, ZHANG X X, *et al.* Modified Bu-zhong-yi-qi decoction synergies with 5 fluorouracil to inhibits gastric cancer progress via PD-1/PD-L1-dependent T cell immunization[J/OL]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104623[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899315/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104623.
- [44] 邱汉波, 周尧红, 赵艺蔓, 等. 补中益气汤加减联合铂类化疗对晚期非小细胞肺癌疗效及不良反应的Meta分析[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(11): 32-36, 151-154. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201288.
- [45] MOGAMI S, SADAKANE C, NAHATA M, *et al.* CRF receptor 1 antagonism and brain distribution of active components contribute to the ameliorative effect of rikkunshito on stress-induced anorexia [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 27516[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273195/>. DOI: 10.1038/srep27516.
- [46] YAMADA C, HATTORI T, OHNISHI S, *et al.* Ghrelin enhancer, the latest evidence of rikkunshito[J/OL]. Front Nutr, 2021, 8: 761631[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957179/>. DOI: 10.3389/fnut.2021.761631.
- [47] KO M H, SONG S Y, HA S J, *et al.* Efficacy and safety of yukgunja-Tang for patients with cancer-related anorexia: a randomized, controlled trial, pilot study[J/OL]. Integr Cancer Ther, 2021, 20: 15347354211019107[2024-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032151/>. DOI: 10.1177/15347354211019107.
- [48] QIAO F X, ZHAO Y, MAI Y P, *et al.* Isoliquiritigenin nanosuspension enhances cytostatic effects in A549 lung cancer cells[J]. Planta Med, 2020, 86(8): 538-547. DOI: 10.1055/a-1134-3378.
- [49] GAO F, ZHANG J M, FU C M, *et al.* iRGD-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles loaded with isoliquiritigenin to enhance anti-breast cancer effect and tumor-targeting ability[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 4147-4162. DOI: 10.2147/IJN.S134148.
- [50] ZHANG X Y, QIAO H, CHEN Y, *et al.* Preparation, properties and preclinical pharmacokinetics of low molecular weight heparin-modified isoliquiritigenin-loaded solid lipid nanoparticle[J]. Iran J Pharm Res, 2016, 15(3): 269-282.
- [51] 李恬, 黄钢, 宋少莉. 雷公藤甲素抗肿瘤机制及其新型给药系统[J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1452-1456. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.07.307.
- [52] 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. DOI: 10.2174/1381612823666170526111029.
- [53] XIE Y J, WANG Q L, ADU-FRIMPONG M, *et al.* Preparation and evaluation of isoliquiritigenin-loaded F127/P123 polymeric micelles [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(8): 1224-1232. DOI: 10.1080/03639045.2019.1574812.
- [54] ZHANG X Y, QIAO H, NI J M, *et al.* Preparation of isoliquiritigenin-loaded nanostructured lipid carrier and the *in vivo* evaluation in tumor-bearing mice[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 49(3): 411-422. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.020.
- [55] ZHANG X Y, QIAO H, ZHANG T F, *et al.* Enhancement of gastrointestinal absorption of isoliquiritigenin by nanostructured lipid carrier[J]. Adv Powder Technol, 2014, 25(3): 1060-1068. DOI: 10.1016/j.apt.2014.02.012.
- [56] WANG G, YU Y, WANG Y Z, *et al.* The effects and mechanisms of isoliquiritigenin loaded nanoliposomes regulated AMPK/mTOR mediated glycolysis in colorectal cancer[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 1231-1249. DOI: 10.1080/21691401.2020.1825092.
- [57] 王琪. 联合包载盐酸阿霉素-异甘草素纳米结构脂质载体的制备及其细胞毒性研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.

[收稿日期] 2024-02-13

[修回日期] 2024-03-26

[本文编辑] 黄静怡