

甘草有效成分抗肿瘤作用机制及联合抗肿瘤研究进展

连小龙¹, 令颖¹, 张尚龙¹, 马趣环¹, 闫潇¹, 张楠¹, 叶立巧¹, 邓毅^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000;

2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730000)

[摘要] 甘草为我国传统药材, 古有“十方九草”之说。现代药理学研究表明, 甘草具有抗肿瘤、抗炎杀菌、抗病毒、保肝、抗心衰、调节免疫及抗纤维化等作用。恶性肿瘤是由于多种因素引起的一种发病机制比较复杂的疾病, 是全世界面临的重大难题, 也是我国居民死亡的主要原因之一, 相关统计数据显示, 恶性肿瘤的发病率和死亡率呈不断增加趋势, 且年轻化, 严重威胁人们的健康安全, 临床对其治疗主要以放化疗为主。目前临床多数抗肿瘤药物无选择性, 在杀灭肿瘤细胞的同时对正常细胞也有严重损伤, 对机体重要器官有一定损伤, 且长期用药还会降低肿瘤细胞的敏感性, 传统中医药辨证论治思想和多成分、多靶点的特性使其在抗肿瘤中具有一定的优势。有研究显示, 中药与抗肿瘤药物联合用药在增强抗肿瘤作用的同时, 还能降低毒性, 故从中医药中寻找新的抗肿瘤药物成为一大热点。近年来, 甘草有效成分在抗肝癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌等肿瘤及联合抗肿瘤方面的研究取得了一定进展, 通过对其诱导细胞凋亡、干扰细胞周期、诱导自噬、抑制糖酵解、调节免疫、调控 miRNA 和信号通路等作用机制, 以及联合抗肿瘤增效减毒、增敏进行分析总结, 为甘草有效成分的进一步开发和临床应用提供理论基础和研究思路。

[关键词] 甘草; 甘草有效成分; 抗肿瘤; 作用机制; 联合抗肿瘤

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R2-0; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0238-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220922

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220311.1006.004.html>

[网络出版日期] 2022-03-11 17:07

Anti-tumor Mechanism of Active Ingredients of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma and Its Combined Use in Anti-tumor Treatment: A Review

LIAN Xiao-long¹, LING Ying¹, ZHANG Shang-long¹, MA Qu-huan¹, YAN Xiao¹, ZHANG Nan¹,
YE Li-qiao¹, DENG Yi^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] As a traditional Chinese medicinal material, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma has been extensively used in various formulae. According to modern pharmacological research, it has anti-tumor, anti-inflammatory, anti-viral, liver-protecting, anti-heart failure, immunoregulatory, and anti-fibrosis effects. Caused by the interaction of various factors, cancer features complex pathogenesis. It is a global challenge and one of the main causes of death in China. Statistics show that the morbidity and mortality of malignant tumors have been on the rise, particularly for the young, which threaten the health of human beings. At the moment, radiotherapy and chemotherapy are the main countermeasures. Most clinical anti-tumor drugs demonstrate non-selective toxicity. To be specific, they damage normal cells while killing tumor cells, thus injuring vital organs.

[收稿日期] 2021-11-22

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81960723); 甘肃省教育科技创新项目(2021CXZX-749)

[第一作者] 连小龙, 在读博士, 从事中药及复方临床应用基础研究, E-mail: 1028980450@qq.com

[通信作者] * 邓毅, 教授, 从事中药及复方临床应用基础研究, E-mail: dengyi@gszy.edu.cn

In addition, long-term medication will reduce the sensitivity of tumor cells. However, traditional Chinese medicine, which is characterized by treatment based on syndrome differentiation, multiple components, and multiple targets, is superior in the treatment of tumor. Studies have shown that the combination of anti-tumor drugs with Chinese medicine can not only enhance the anti-tumor effect but also alleviate toxicity. Therefore, it has been a research hotspot to develop anti-tumor drugs based on traditional Chinese medicine. In recent years, major headway has been made in the research on active ingredients of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* in anti-liver cancer, anti-breast cancer, anti-lung cancer, and anti-colon cancer and the combination with other drugs for anti-tumor. On this basis, we summarized the mechanisms of active ingredients of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* in inducing apoptosis, interfering with cell cycle, inducing autophagy, inhibiting glycolysis, regulating immunity, and modulating miRNA and signaling pathways, as well as the combination with other drugs in anti-tumor efficiency, toxicity reduction, and sensitivity enhancement, hoping to lay a theoretical basis for the further development and clinical application of active ingredients of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*.

[Keywords] *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; active ingredients of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; anti-tumor; mechanism; combined anti-tumor

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis*、胀果甘草 *G. inflata* 或光果甘草 *G. glabra* 的干燥根和根茎^[1]。甘草始载于《神农本草经》，位列药之上品，是中医药常用中药，性平，味甘，归心、肺、脾、胃经，具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效。现代药理学研究表明，甘草具有抗肿瘤、抗炎杀菌、抗病毒、保肝、抗心衰、调节免疫及抗纤维化等作用。甘草成分复杂，主要活性成分包括甘草次酸^[2]、甘草查尔酮A^[3]、光甘草定^[4]、甘草甜素、甘草素、甘草苷^[5]、异甘草素^[6]、甘草黄酮^[7]等，对结肠癌^[8]、肝癌^[9]、乳腺癌^[10]等多种恶性肿瘤具有明显的抑制作用。目前临床多数抗肿瘤药物无选择性，在杀灭肿瘤细胞的同时对正常细胞有严重损伤，对机体重要器官有一定损伤。如顺铂是临床常用化疗药物，但存在肝损伤及肾损伤，严重制约着临床应用，课题组在前期研究中证实，甘草与顺铂联合应用，会降低顺铂所致的肝肾损伤，恢复肝肾功能^[11]，故从传统中医药中寻找抗肿瘤药物成为热点。近年来，甘草有效成分在抗肿瘤方面研究取得了一定进展，本文在现有研究基础上，主要从诱导细胞凋亡、干扰细胞周期、诱导自噬、抑制糖酵解、调节免疫、调控 miRNA 和信号通路等作用机制，及联合抗肿瘤增效减毒、增敏等方面进行总结概括，为甘草有效成分的进一步开发和临床应用提供理论基础和研究思路。

1 抗肿瘤作用机制

1.1 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是基因调控下细胞自主有序的死亡^[12-13]，表现为核固缩、细胞皱缩及DNA断裂等特征^[14]。诱导肿瘤细胞凋亡是肿瘤最

有前途的治疗方案，目前，抗癌药物通过诱导肿瘤细胞凋亡是其最直接的作用方式^[15]。细胞凋亡有多种途径，其中凋亡诱导因子和凋亡抑制因子扮演着重要角色^[16]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族是与细胞凋亡密切相关的一类蛋白，包括Bcl-2等凋亡抑制因子和Bcl-2相关X蛋白(Bax)等促凋亡因子。刘景华等^[17]研究发现，甘草次酸对胃癌SGC7901细胞增殖剂量依赖性抑制，并能促进其凋亡，同时，细胞Bcl-2蛋白表达减弱，Bax蛋白表达增强，表明甘草次酸抗肿瘤作用机制与调节Bcl-2/Bax表达相关。

线粒体功能障碍是诱导细胞凋亡的早期步骤^[18]。抗凋亡蛋白Bcl-2/促凋亡蛋白Bax改变细胞线粒体膜电位(MMP)，释放促凋亡因子细胞色素C，进而促进肿瘤细胞凋亡^[19]。研究表明，甘草查尔酮A对人乳腺癌MDA-MB-231细胞存活有抑制作用，能够促进其凋亡，细胞Bcl-2表达减弱、Bax表达增强，同时线粒体MMP水平降低，其作用机制可能是通过调节Bcl-2/Bax的表达，降低MMP引起线粒体障碍，促进肿瘤细胞凋亡^[20]。

1.2 干扰细胞周期 细胞周期是指细胞增殖所经历的全过程，分为间期(G₁期，DNA合成前期；S期，DNA合成期；G₂期，DNA合成后期)与分裂期(M期)2个阶段。合理的细胞增殖是生物生存的基础，而细胞周期失控导致细胞恶性增殖成为肿瘤，故用药物阻滞细胞周期也是抗肿瘤的主要途径。甘草次酸对胃癌SGC7901细胞增殖有抑制作用，能使细胞阻滞在G₂/M期^[17]。

细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)是细胞周期的正向调控因子^[21]。黄尚校等^[22]发现，光甘草定可以降

低宫颈癌 HeLa 细胞活力, S 期与 G₂/M 期细胞占比下降, G₀/G₁ 期细胞占比降低, Cyclin D₁ 表达减弱, 表明甘草定可通过阻滞细胞周期达到抗肿瘤作用。

1.3 诱导自噬 细胞自噬, 又称“细胞自食”, 是真核生物进化中高度保守的细胞内物质分解代谢物质循环过程^[23]。细胞自噬与肿瘤的发生发展密切相关, 其作用机制也逐渐明确^[24], 有可能成为肿瘤治疗的新策略。

微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) 是自噬相关基因 8 的同源蛋白, 以 LC3 I 和 LC3 II 两种形式存在, 当自噬发生时, LC3 I 转化成 LC3 II, LC3 II 水平与自噬水平呈正相关, 是自噬形成的标志性分^[25]。李霄等^[26]在体外研究中发现, 甘草甜素 2 mmol·L⁻¹ 时对肝癌 MHCC97-H 细胞的抑制率可达到 50%, LC3 II 蛋白表达增强、LC3 II/LC3 I 上调, 表明其抗肿瘤作用机制为增强肝癌细胞自噬活性, 诱导细胞自噬性死亡。张荣芳等^[27]研究表明, 甘草素通过调节细胞中自噬体蛋白 LC3 II/LC3 I, 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞自噬, 抑制增殖, 促进凋亡。TANG 等^[28]报道, 甘草次酸可以降低肝癌细胞的活力, 诱导其自噬, 并能增强 LC3 II 在细胞中的表达。

1.4 抑制糖酵解 能量代谢是肿瘤的固有特征, 在有氧环境中也会选择供能效率极低的糖酵解途径来供能^[29], 故恶性肿瘤也是一种“代谢和能量失衡疾病”, 通过抑制肿瘤细胞的能量代谢, 可以抑制其生长, 促进凋亡^[30]。

糖酵解酶表达异常, 如己糖激酶- II (HK- II)、磷酸果糖激酶(PFK)、乳酸脱氢酶(LDH)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)等直接影响糖酵解的整个过程, 直接关系着肿瘤细胞的增殖和凋亡。李璐佳等^[31]以三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞为受试对象, 证实光甘草定对其细胞活性有抑制作用, 同时发现, 光甘草定能够减少细胞葡萄糖摄取量, 葡萄糖转运子 1(GLUT1) 蛋白表达下调, 表明其作用机制是通过降低三磷酸腺苷(ATP)水平、LDH 活力和乳酸(LD)浓度, 调控糖酵解, 起到抗肿瘤作用。

1.5 调节免疫 机体/细胞免疫功能与肿瘤的发生发展相关, 肿瘤可通过抑制免疫细胞活化, 来抵抗免疫系统对肿瘤细胞的杀伤和清除^[32], 故激活免疫反应、增加免疫因子的分泌, 进而增强免疫功能, 对肿瘤的调控具有重要意义^[33]。王娜等^[34]通过右侧腋窝处接种小鼠宫颈癌 U14 细胞系建立肿瘤模型的方法发现, 甘草甜素可以降低瘤体积和质量, 升高小鼠胸腺指数和脾脏指数, 相应的细胞因子, 如

白细胞介素-2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量增加, 证实其抑瘤作用机制与改善免疫功能有关。

1.6 调控微小 RNA(miRNA) miRNA 是一种内源性的非编码短小 RNA, 通过调节肿瘤细胞的增殖、凋亡等, 参与肿瘤的病理进程, 对肿瘤的发生发展有关键作用^[35]。miR-212-5p 在人甲状腺间变性癌 CAL-62 细胞中低表达, 给予甘草提取物干预后, 细胞活性降低, miR-212-5p 表达剂量依赖性上调, 抗凋亡 Bcl-2 样蛋白 2(BCL2L2) 表达下调, 其作用机制是调控 miR-212-5p, 抑制 BCL2L2 表达, 促进肿瘤细胞凋亡^[36]。

miR-216b-5p 是 miR-216 家族成员之一, 是一种肿瘤抑制因子, 在肿瘤组织中低表达^[37], 参与相应肿瘤细胞增殖、分化、凋亡等过程。甘草素对人肺癌 H1299 细胞有抑制作用, 能促进其凋亡, 其作用机制与调控细胞 miR-216b-5p 表达相关^[38]。

1.7 调控信号通路

1.7.1 内质网(ER)应激通路 ER 是一种亚细胞结构, 对于调节细胞内钙离子(Ca²⁺) 稳态, 蛋白质的合成、折叠和成熟中起着关键作用^[39], 而由各种因子, 如活性氧(ROS)和活性氮(RNS)刺激引起的内质网应激(ERS)是应激状态下重要的细胞反应^[40-41], 致使内质网功能紊乱, 引发未折叠蛋白反应(UPR), 恢复稳态。持续存在或过于强烈的应激会激活内质网到胞浆和胞核的蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)、肌醇必需酶 1 α (IRE1 α)、活化转录因子 6(ATF6) 信号通路, 进而通过下游信号分子的转导引起细胞凋亡。内质网应激与癌症密切相关^[42], 研究表明, 甘草查尔酮 A 能够降低乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的细胞活力, 促进细胞凋亡, 细胞内 ROS 水平和内质网应激相关蛋白(CHOP)、转录激活因子 4(ATF4)、磷酸化(p)-PERK, 磷酸化真核翻译起始因子 2 α (p-eIF2 α) 表达浓度依赖性增加, 提示其作用机制是通过增加 ROS 水平, 诱导内质网应激促进肿瘤细胞凋亡^[20]。

1.7.2 核转录因子- κ B(NF- κ B) 信号通路 NF- κ B 作为转录调节因子, 存在于各种类型的细胞中, 直接或间接影响着癌细胞的增殖和凋亡^[43]。因此, 阻断该信号通路是预防和逆转肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等恶性进程的一种重要手段。覃月穆等^[44]报道, 异甘草素对人肺癌 NCI-H460 细胞增殖呈时间和浓度依赖性抑制, 相关蛋白磷酸化 p65(p-p65)、NF- κ B 抑制蛋白激酶 α 和 β (I κ B α/β)、Bcl-2 表达上

调, Bax表达下调,表明异甘草素能够抑制NF-κB信号通路的活化,致使NF-κB p65不能发挥转录活性而影响Bax/Bcl-2表达,促进细胞凋亡。

1.7.3 腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路 AMPK/mTOR通路是一条重要的自噬调节途径。AMPK与mTOR的活性调节有关^[45],当细胞受到外界刺激时,AMPK被激活,负向调控下游mTOR基因磷酸化反应,诱导自噬^[46],进而促进细胞凋亡。研究报道,甘草素通过调控AMPK/mTOR信号通路,诱导人口腔鳞癌SCC-15细胞自噬,抑制细胞的增殖,促进凋亡^[47]。

1.7.4 mTOR/P70S6K信号通路 mTOR复合体为氨基酸、葡萄糖、能量营养状态的感受器^[48-50],主要包含近N末端heat结构亚基,介导蛋白与蛋白相互作用,是一种对细胞的生长、增殖非常关键的调节分子。激活后的mTOR对下游核糖体S6蛋白激酶(p70S6K)有磷酸化作用,可提高5'端含有末端寡聚嘧啶(TOP)一类mRNA的翻译效率,增加细胞生长和分裂所需蛋白产量^[51],利于肿瘤细胞的存活、增殖、迁移^[52]。mTOR/P70S6K信号通路的激活不仅能够促进血液恶性肿瘤的发生发展,还能加速实体肿瘤的发展,是肿瘤生长过程中重要的影响因素^[53-55]。姬超等^[56]选择SiHa人宫颈癌细胞为受试细胞,给予异甘草素干预后发现,与空白组比较,异

甘草素能够抑制细胞增殖,mTOR、P70S6K mRNA和蛋白表达减弱,表明其抗宫颈癌的作用机制是通过抑制mTOR/P70S6K信号通路。

1.7.5 脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)信号通路 PI3K/Akt/mTOR信号通路参与细胞的生长、生存、血管生成等众多过程^[57]。Akt是PI3K的下游分子,在介导细胞存活中起到重要作用^[58],是整个信号通路的核心。Akt通过磷酸化Bcl-2家族抗凋亡因子及阻止细胞色素C从线粒体中释放来抑制细胞凋亡^[59]。Akt的过度表达有助于肿瘤的发生和发展。mTOR是一种重要的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶处在PI3K/Akt下游的,能够抑制自噬,并且可作为营养物质和生长因子的细胞传感器,可以参与肿瘤细胞的多种生命活动^[60]。

抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路能够起到抗癌的作用^[61]。研究表明,异甘草素能够抑制人肾透明细胞癌786-O细胞增殖,细胞PI3K、p-Akt、p-mTOR蛋白表达降低,提示异甘草素通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的机制达到抗肿瘤作用^[62]。此外,邓溪川等^[63]通过体外、体内研究也证实,甘草苷通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,抑制人口腔鳞状细胞癌OSCCs细胞增殖和裸鼠瘤体积增长。

综上所述为甘草有效成分抗肿瘤作用及作用机制,对其进行归纳总结,见表1。

表1 甘草有效成分抗肿瘤作用机制

Table 1 Antitumor mechanism of effective components of Glycyrrhizae Radix

成分	研究对象	作用机制	参考文献
甘草次酸	胃癌SGC7901细胞	调节Bcl-2/Bax表达,干扰细胞周期	[17]
	肝癌	调节LC3 II表达,诱导自噬	[28]
甘草查尔酮A	乳腺癌MDA-MB-231细胞	调节Bcl-2/Bax表达,降低MMP引起线粒体障碍,诱导内质网应激	[20]
光甘草定	宫颈癌Hela细胞	调节CyclinD ₁ ,干扰细胞周期	[22]
	乳腺癌MDA-MB-231细胞	调控糖酵解	[31]
甘草甜素	肝癌MHCC97-H细胞	调节LC3 II/LC3 I表达,诱导自噬	[26]
	宫颈癌U14细胞	调节IL-2、IFN-γ、TNF-α表达,改善免疫功能	[34]
甘草素	鼻咽癌CNE-2细胞	调节LC3 II/LC3 I表达,诱导自噬	[27]
	肺腺癌H1299细胞	调节miR-216b-5p表达	[38]
	口腔鳞癌SCC-15细胞	调控AMPK/mTOR信号通路	[47]
异甘草素	肺癌NCI-H460细胞	调控NF-κB信号通路	[44]
	宫颈癌SiHa细胞	调控mTOR/P70S6K信号通路	[56]
甘草苷	口腔鳞状细胞癌OSCCs细胞	调控PI3K/Akt/mTOR信号通路	[62]

2 联合其他抗肿瘤药物

2.1 增效减毒 随着中医药在化疗减毒增效方面

的不断研究,中药活性成分与西药化疗药联合的抗癌疗法已被广泛应用,在抗癌方面发挥着增效减毒

的良好优势^[64]。陈岩岩等^[65]在研究中发现,甘草黄酮联合顺铂对Lewis肺癌荷瘤小鼠瘤质量的抑制优于甘草黄酮和顺铂单独给药,且甘草黄酮在增效的同时对顺铂所致的免疫力低下有改善作用。

2.2 增敏 临床上对于肿瘤的治疗方案面临很大的问题,如肿瘤细胞对放化疗的耐受性^[66],其主要是在促进肿瘤细胞凋亡进而抑制肿瘤恶化进程的同时会影响肿瘤细胞的敏感性^[67]。甘草素是甘草中的有效成分,研究报道,其作用于肺癌H1299细

胞后经X射线照射可降低细胞存活率,促进细胞凋亡,其作用机制是甘草素通过调控野生型p53诱导基因-1(WIG-1)基因表达,增强放疗敏感性,起到抗肿瘤作用^[68]。此外,甘草素也能通过影响细胞自噬行为及DNA修复能力,增强X射线对鼻咽癌CNE-2细胞的敏感性,促进细胞凋亡^[27]。

综上所述,甘草有效成分联合放化疗治疗肿瘤在很大程度上能够降低患者的不良反应,提高治疗效果,对其作用效果进行归纳总结,见表2。

表2 甘草有效成分联合放化疗抗肿瘤作用

Table 2 Antitumor effect of active ingredients of licorice combined with radiotherapy and chemotherapy

联合用药	研究对象	作用效果	参考文献
甘草黄酮+顺铂	Lewis肺癌荷瘤小鼠	增效减毒,联合用药抑制瘤体抑制效果优于顺铂单用,并能改善顺铂所致的免疫力低下	[65]
甘草素+X射线	肺癌H1299细胞	增加X射线敏感性,促进细胞凋亡	[68]
	鼻咽癌CNE-2细胞	影响细胞自噬行为及DNA修复能力,增强X射线敏感性	[69]

3 讨论

2020年统计结果显示,全球癌症的发病率和死亡率逐年上升,成为危害人类健康的重大疾病^[69],其中我国癌症发病率、病死率均居全球第一^[70],面对如此现状,寻找治疗效果好且质量稳定的抗肿瘤药物成为科学工作者的挑战。

传统医学认为肿瘤是由六淫邪毒、七情怫郁、饮食失调、宿有旧疾、脏腑受损等原因导致脏腑功能失调,气血津液运行失常,产生气滞、血瘀、痰结、湿聚、热毒等病理变化,相互纠结,蕴结于脏腑,日久积滞而成的一类恶性疾病^[71],治则当以解毒散结、活血化瘀、调畅情志、扶正祛邪为主,而西医对肿瘤的治疗主要以放化疗为主,但其术后复发、机体毒性、肿瘤耐药性等不良反应严重影响着患者的生活质量,甚者影响其治疗,故传统中医药抗肿瘤研究成为当前的一大热点,国家自然科学基金也在中医药抗肿瘤方面给予了大力支持,2011—2020年,中医药学科共收到肿瘤相关的项目申请10426项,资助1448项,申请量和资助量呈现不断增加的趋势^[72]。

甘草为我国常用大宗中药材,为“众药之主,经方少不用者”^[73],在抗肿瘤方面疗效显著,本文通过对甘草有效成分抗肿瘤的作用机制和联合抗肿瘤的协同作用进行综述,发现对不同肿瘤有明确的抑制作用,并对抗肿瘤的药物有增效减毒和增敏作用,但在甘草的研究中仍然存在一些问题:①甘草化学成分复杂,据报道,从不同品种甘草中分离获

得的各类化合物超过400个^[74],当前对甘草化学成分活性研究聚焦在主要的几个化学成分,其他化学成分研究较少,另对抗肿瘤机制的研究是从不同的角度进行探讨的,研究较分散,缺乏系统全面的解析;②甘草具有解毒、调和诸药的功效,能解百毒。基础研究结果表明,甘草有利于抗肿瘤药物导致的耐药性及肿瘤细胞的敏感性,但临床研究较少,与基础研究衔接不够充分。因此,今后应利用相关的网络药理学、生物信息学和多组学(蛋白组学、基因组学等)联用技术,对甘草进一步的深入研究和扩大应用。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[J]. 北京:中国医药科技出版社,2020:88.
- [2] HE J B, CHEN K, HU Z M, et al. UGT73F17, a new glycosyltransferase from *Glycyrrhiza uralensis*, catalyzes the regiospecific glycosylation of pentacyclic triterpenoids [J]. Chem Commun (Camb), 2018, 54(62):8594-8597.
- [3] FU Y, CHEN J, LI Y J, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice [J]. Food Chem, 2013, 141(2):1063-1071.
- [4] SONG W, QIAO X, CHEN K, et al. Biosynthesis-based quantitative analysis of 151 secondary metabolites of licorice to differentiate medicinal *Glycyrrhiza species* and their hybrids [J]. Anal Chem, 2017, 89(5):3146-3153.

- [5] 冷晶,朱云祥,陈璐琳,等.甘草中2个新三萜皂苷[J].中草药,2015,46(11):1576-1582.
- [6] 方诗琦,冷康,段金殿,等.甘草药渣中黄酮类成分及其抗氧化活性的研究[J].中成药,2015,37(11):2443-2448.
- [7] 刘芬,倪慧,卿德刚,等.甘草药渣化学成分的分离与鉴定[J].中国药物化学杂志,2011,21(4):312-314.
- [8] 孙宇,卿德刚,张娟,等.胀果甘草中查尔酮类物质对结肠癌的作用研究[J].中国民族医药杂志,2020,26(1):29-31.
- [9] 范敏慧,何晓其,吴亚萍.新甘草酚对HepG2人肝癌细胞增殖的影响及机制研究[J].浙江中西医结合杂志,2020,30(12):972-976.
- [10] 彭江华,马建永.甘草次酸对人乳腺癌MDA-MB-231细胞的影响研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(20):2616-2619.
- [11] MAN Q, DENG Y, LI P J, et al. Licorice ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity through antiapoptosis, antioxidative stress, anti-inflammation, and acceleration of metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:563750. doi: 10.3389/fphar.2020.563750.
- [12] CHENG X, FERRELL J E J R. *Apoptosis* propagates through the cytoplasm as trigger waves [J]. *Science*, 2018, 361(6402):607-612.
- [13] ZARE Z, ZARBAKHS S, TEHRANI M, et al. Paraoxon-induced damage in rat hippocampus is association with alterations in the expression of apoptosis-related proteins [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2020, doi:10.1016/j.pestbp.2020.104580.
- [14] PFEFFER C, SINGH A. *Apoptosis*: a target for anticancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):448. doi:10.3390/ijms19020448.
- [15] PISTRITTO G, D TRISCIUOGLIO, CECI C, et al. *Apoptosis* as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging*, 2016, 8(4):603-619.
- [16] WU R, TANG S, WANG M, et al. MicroRNA-497 induces apoptosis and suppresses proliferation via the Bcl-2/Bax- Caspase9-Caspase3 pathway and cyclin D₂ protein in HUVECs [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0167052.
- [17] 刘景华,赵阳,李宾,等.甘草次酸对胃癌细胞SGC7901增殖、凋亡及PI3K-Akt-mTOR通路的影响[J].药物评价研究,2020,43(12):2444-2449.
- [18] BROWN J M, ATTARDI L D. The role of *Apoptosis* in cancer development and treatment response [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(3):231-237.
- [19] ZHENG C, LIU T, LIU H, et al. Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis and its regulation by nutrients [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(8):799-806.
- [20] 袁永贵,张夏炎,朱晓俊,等.甘草查尔酮A对人乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(20):95-100.
- [21] WENZEL E S, SINGH A T K. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(1):1-5.
- [22] 黄尚校,李春君,黄剑锋,等.光甘草定对宫颈癌Hela细胞增殖、侵袭和凋亡的影响及其机制[J].现代肿瘤医学,2020,28(19):3289-3293.
- [23] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460-473.
- [24] WILDE L, TANSON K, CURRY J, et al. Autophagy in cancer: A complex relationship [J]. *Biochem J*, 2018, 475(11):1939-1954.
- [25] 郑方静,赖红华,赖晓兰,等.微小RNA-216a调控JAK2/STAT3通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭、自噬及血管生成的影响[J].肿瘤学杂志,2021,27(11):905-914.
- [26] 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.
- [27] 张荣芳,王春玲,李申,等.甘草素通过影响鼻咽癌CNE-2细胞的自噬增强其放疗敏感性[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(06):601-606.
- [28] 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.
- [29] WILDE L, ROCHE M, DOMINGO-VIDAL M, et al. Metabolic coupling and the reverse warburg effect in cancer: Implications for novel biomarker and anticancer agent development [J]. *Semin Oncol*, 2017, 44(3):198-203.
- [30] BARTRONS R, CARO J. Hypoxia, glucose metabolism and the Warburgs effect [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(3):223-229.
- [31] 李璐佳,李国文,谢燕.光甘草定和槲皮素对乳腺癌细胞能量代谢的调控作用[J].中国中药杂志,2019,44(17):3786-3791.
- [32] 杨楠,贾晓斌,张振海,等.黄酮类化合物抗肿瘤活性及机制研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(3):373-381.
- [33] CLENET M L, GAGNON F, MORATALLA A C, et al. Peripheral human CD4⁺CD8⁺ T lymphocytes exhibit

- a memory phenotype and enhanced responses to IL-2, IL-7 and IL-15[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11612.
- [34] 王娜,张霞. 甘草甜素调节U14宫颈癌小鼠免疫功能及诱导凋亡的作用[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(23):370-376.
- [35] PISHKARI S, PARYAN M, HASHEMI M, et al. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: A comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(3):269-283.
- [36] 王中琴,胡青,张晋锋. 甘草提取物通过调控 miR-212-5p/BCL2L2 基因抑制甲状腺肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. *中华细胞与干细胞杂志:电子版*, 2021, 11(1):25-33.
- [37] YU Y, JIAXIN T, YI G, et al. MicroRNA-216b-5p functions as a tumor-suppressive RNA by targeting TPT1 in pancreatic cancer cells[J]. *J Cancer*, 2017, 8(14):2854-2865.
- [38] 陈钰龙,王华启,张莉蓉. 甘草素通过调控 miR-216b-5p 对肺癌细胞增殖凋亡及化疗敏感性的作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(11):1559-1564.
- [39] HAWES C, KIVINIEMI P, KRIECHBAUMER V. The endoplasmic reticulum: A dynamic and well-connected organelle[J]. *J Integr Plant Biol*, 2015, 57(1):50-62.
- [40] HETZ C, PAPA F R. The unfolded protein response and cell fate control [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 169-181.
- [41] 周鑫,于睿,林萍. 参附汤通过 Ca²⁺SERCA2a 调控心力衰竭大鼠内质网应激改善心肌损伤研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9):36-40,260-261.
- [42] KIM I, XU W, REED J C. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(12): 1013-1030.
- [43] TANIGUCHI K, KARIN M. NF-kappa B, inflammation, immunity and cancer: coming of age[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5):309-324.
- [44] 覃月穆,姜泽群,马艳霞,等. 异甘草素对人肺癌细胞株 H460 增殖、凋亡及 NF-κB 信号通路的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(5):847-855.
- [45] TONG X S, GU J H, SONG R, et al. Osteoprotegerin inhibit osteoclast differentiation and bone resorption by enhancing autophagy via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2):1630-1642.
- [46] HUANG X, WU H, JIANG R, et al. The antidepressant effects of α-tocopherol are related to activation of autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.05.020.
- [47] 张炜,耿玉东,王书斌,等. 甘草素通过 AMPK/mTOR 通路对人口腔鳞癌细胞放疗敏感性的作用研究[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2021, 19(5):271-276.
- [48] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. *Cell*, 2006, 124(3):471-484.
- [49] HAISSAGUERRE M, COTA D. Role of the mTOR pathway in the central regulation of energy balance [J]. *Biol Aujourd'hui*, 2015, 209(4):295-307.
- [50] 肖昊,谭碧娥,吴苗苗,等. mTOR 信号通路调节细胞能量代谢的机制[J]. *中国科学:生命科学*, 2015, 45(11): 1124-1131.
- [51] LAWRENCE J, NHO R. The role of the mammalian target of rapamycin(mTOR) in pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):778.
- [52] XING X F, ZHANG L H, WEN X Z, et al. PP242 suppresses cell proliferation, metastasis, and angiogenesis of gastric cancer through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(10):1129-1140.
- [53] YERRA V G, KALVALA A K, Kumar A. Isoliquiritigenin reduces oxidative damage and alleviates mitochondrial impairment by SIRT1 activation in experimental diabetic Neuropathy [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47(1):41-52.
- [54] BABA M, ASANO R, TAKIGAMI I, et al. Studies on cancer chemoprevention by traditional folk medicines XXV. Inhibitory effect of isoliquiritigenin on azoxymethane-induced murine colon aberrant crypt focus formation and carcinogenesis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(2):247-250.
- [55] 傅丹青,陈超,侯晓丽,等. 绞股蓝总皂苷对高糖环境下小鼠肾脏足细胞自噬及 mTOR /4EBP1/P70S6K 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2499-2502.
- [56] 姬超,康媛,张月宁,等. 异甘草素对宫颈癌细胞生物学特性及 mTOR/P70S6K 信号通路的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(11):2630-2633.
- [57] RAMEH L E, CANTLEY L C. The role of phosphoinositide 3-kinase lipid products in cell function [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(13):8347-8350.
- [58] STAL O, PEREZ-TENORIO G, AKERBERG L, et al. Akt kinases in breast cancer and the results of adjuvant therapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(2): R37-R44.
- [59] KENNEDY S G, KANDEL E S, CROSS T K, et al.

- Akt/protein kinase B inhibits cell death by preventing the release of cytochrome C from mitochondria [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(8):5800-5810.
- [60] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/Akt/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7):1946-1954.
- [61] HAN X, XUE R, YUAN H J, et al. MicroRNA-21 plays a pivotal role in the oocyte-secreted factor-induced suppression of cumulus cell apoptosis [J]. *Biol Reprod*, 2017, 96(6):1167-1180.
- [62] 辛红, 孙鹏然, 宋鹏, 等. 异甘草素对人肾透明细胞癌786-O细胞抗癌作用及分子机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12):83-89.
- [63] 邓溪川, 刘璐, 王占利, 等. 甘草苷调控 PI3K/Akt/m-TOR 信号通路对口腔鳞状细胞癌细胞及裸鼠移植瘤小鼠的作用研究 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2021, 37(1):10-14.
- [64] 王超, 李元滨. 中药复方多靶点逆转肺癌化疗多药耐药机制效应的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(2):688-691.
- [65] 陈岩岩, 周淑娟, 夏玉朝, 等. 甘草黄酮联合顺铂对Lewis肺癌荷瘤小鼠的影响 [J]. *中成药*, 2020, 42(4):1035-1037.
- [66] MAYEKAR M K, BIVONA T G. Current landscape of targeted therapy in lung cancer [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(5):757-764.
- [67] 廖奎, 王志令, 彭志平, 等. 双氢青蒿素对肺癌细胞株H1299增殖与放疗增敏的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(2):185-188.
- [68] 王勇, 黄大兵, 沈夏波, 等. 甘草素调控 WIG-1 基因对肺癌细胞增殖、细胞凋亡及放疗敏感性影响的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(10):1194-1200.
- [69] SIEGEL R L, MILLER K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [70] 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.
- [71] 王璇. 中医药治疗恶性肿瘤淋巴结转移思路初探 [J]. *新中医*, 2021, 53(22):155-159.
- [72] 刘学伟, 娄彦妮, 冯哲, 等. 从国家自然科学基金资助项目浅谈中医药在恶性肿瘤治疗中的增效减毒作用研究现状 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1):253-258.
- [73] 张晨, 李娜, 钟赣生, 等. 十八反中甘草物种的本草考证 [J]. *中草药*, 2021, 52(20):6425-6430.
- [74] 郑云枫, 魏娟花, 冷康, 等. 甘草属 *Glycyrrhiza* L. 植物资源化学及利用研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2015, 17(10):1096-1108.

[责任编辑 张丰丰]