

甘草次酸衍生物的合成及其抗肝癌活性

张娜¹, 崔晓燕², 赵秀梅¹, 李冬冬¹, 代霖霖¹, 陶遵威^{1*}

(1. 天津市医药科学研究所, 天津 300020; 2. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070)

[摘要] 目的:以天然产物甘草次酸为原料来合成新型衍生物,并研究其体内外抗肿瘤活性。方法:利用拼合原理将具有保肝协同作用的苦参碱和氮芥类药物美法仑分别与18 α -甘草次酸连接,设计合成了2个未见文献报道的新型甘草次酸衍生物7和8。目标产物经元素分析,¹H-NMR,MS分析确证。采用MTT法测试甘草次酸衍生物在人肝癌细胞SMMC-7721的体外抗肿瘤活性和对大鼠正常肝细胞BRL的毒性。结果:化合物7活性较为显著且无细胞毒性,进一步进行小鼠体内试验,给药剂量为6,9 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$,化合物7对HepA肿瘤的抑瘤率分别为40.72%,60.12%,优于母体药物18 α -甘草次酸,而给药剂量为6 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的美法仑的抑瘤率为39.93%。结论:化合物7体外、体内对肝癌的抗肿瘤活性均较为显著,值得进一步研究开发。

[关键词] 18 α -甘草次酸; 衍生物; 拼合; 中医药; 抗肿瘤

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0037-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190037

Synthesis and Antitumor Activities of 18 α -Glycyrrhetic Acid Derivatives ZHANG Na¹, CUI Xiao-yan², ZHAO Xiu-mei¹, LI Dong-dong¹, DAI Lin-lin¹, TAO Zun-wei^{1*} (1. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China; 2. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] **Objective:** To synthesize the novel derivatives with the natural resource 18 α -glycyrrhetic acid and evaluate their antitumor activity. **Method:** The novel 18 α -glycyrrhetic acid derivatives (7 and 8) were synthesized by combining the matrine and nitrogen mustard melphalan with the 18 α -glycyrrhetic acid. The target compounds were characterized by ¹H-NMR, MS and elemental analyses. Their antitumor activities against SMMC-7721 cell lines and their toxicities on normal BRL cell lines were evaluated by MTT assay *in vitro*. **Result:** The compound 7 exhibited a higher antitumor activity and nontoxicity *in vitro*. In the *in vivo* test in mice, with the dose of 6, 9 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$, the inhibition rates of compound 7 in HepA tumor growth were 40.72% and 60.12%, which were higher than parent drug. Meanwhile, with the dose of 6 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$, the inhibition rate of melphalan was 39.93%. **Conclusion:** The compound 7 exhibited a high antitumor activity against hepatoma cells, which is worth further studying and developing.

[Key words] 18 α -glycyrrhetic acid; derivatives; combination; traditional Chinese medicine; antitumor

甘草是我国广泛应用的药用植物,被喻为国老,俗称十药九草。甘草次酸为中药甘草的主要活性成分之一,属于五环三萜类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗肝毒素等活性^[1],而且对肝癌和肺癌等多种肿瘤有明显抑制作用,是非常具备研发潜力的中药

先导化合物^[2]。临床长期大剂量使用该类药物常伴有类醛固酮增多等副作用,生物利用度偏低也限制了临床的应用,因此设计结构新颖的甘草次酸衍生物具有十分重要的研究意义。

近年来国内外学者在甘草次酸类化合物的结构

[收稿日期] 20141205(008)

[基金项目] 天津市卫生局科技基金项目(2014KY38)

[第一作者] 张娜,硕士,助理研究员,从事药物化学合成方面工作,Tel:13502039035,E-mail:mailofzhangna@sina.com

[通讯作者] *陶遵威,学士,研究员,从事药物化学合成工作,Tel:022-27236182,E-mail:taozunwei@126.com

改造方面做了大量的研究工作,通过改造和修饰设计了一系列甘草次酸衍生物^[3-6],有研究发现甘草次酸具有肝靶向性并用于肝靶向抗癌药物设计和研究之后,以小分子化学载体介导的肝靶向抗癌药物的研究愈来愈被国内外医学界所关注^[7-10]。最近 Parida 等^[8]以甘草次酸为载体设计合成了 FUROXAN 类衍生物,显示对人肝癌细胞 BEL-7420 和 HepG2 具有强大的杀伤力,而对正常细胞 LO2 生长影响不大,具有一定的选择性。木合布力·阿布力孜等^[3,7]合成了一系列甘草次酸和磷酸胺类、氟尿嘧啶等的衍生物,也提高了对肝癌细胞的抗癌活性。因此大量研究证实甘草次酸是一种非常有应用前景的新型肝靶向载体,以其为载体设计新型肝靶向抗癌药物已成为当前国内外药物开发领域的最新研究

热点。

本文在前期基础上选择苦参碱和美法仑对甘草次酸改造,其中苦参碱具有抗肿瘤活性且不破坏正常细胞,重要的是具有保肝护肝作用^[11],但存在活性不强的问题。美法仑作为氮芥类经典药物对多种恶性肿瘤均有效^[12],属于细胞毒药物,因此选择性较差、毒副作用较大。本文利用拼合原理将苦参碱和肝靶向潜力更强的 18 α -甘草次酸连接,设计合成了甘草次酸-苦参碱衍生物(化合物 7);同时选择氮芥类细胞毒药物美法仑与 18 α -甘草次酸拼合得到甘草次酸-美法仑衍生物(化合物 8),同时对目标化合物的体内外抗肿瘤活性进行了研究。设计的甘草次酸衍生物结构新颖,设计思路具有创造性,收率稳定,具有较好的应用前景。具体合成路线见图 1。

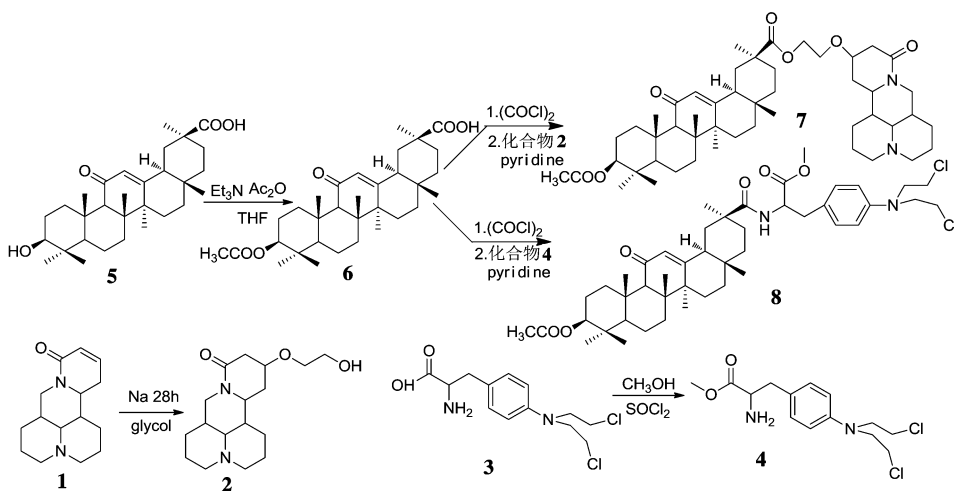


图 1 目标化合物的合成路线

Fig.1 Synthetic route of target compounds

1 材料

1.1 仪器 CK40 型倒置显微镜(日本奥林巴斯), BB16/BB5060 型 CO₂ 培养箱(上海力创科学仪器有限公司), Infinite M200 型酶联免疫检测仪(Tecan 公司), AC-P400 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司), Vanio-EL 型元素分析仪(德国贺利氏公司), VGZAB-HS 型质谱仪(岛津中国有限公司)。

1.2 试剂 四甲基偶氮唑盐(MTT)(Scientific research spesimal 公司), RPMI1640 型培养基(Hyclone 公司),新生牛血清(杭州四季青生物工程有限公司);人肝癌 SMMC-7721 由天津市医药科学研究所提供。SPF 级昆明种小鼠由中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所动物实验中心提供[动物许可证号 SCXK(军)2009-003]。小鼠肝癌 HepA 细胞株由天津市医药科学研究所提

供。18 α -甘草次酸(批号 140113,大连美仑生物技术有限公司),槐果碱(批号 131021,盐池县都顺生物化工有限公司),苦参碱(批号 130821,盐池县都顺生物化工有限公司),美法仑(批号 20140116,苏州市立德化学有限公司),聚乙二醇 400(PEG400,南京威尔化工有限公司),二甲基亚砜(DMSO)等其余试剂均为国产分析纯。

2 方法

2.1 甘草次酸衍生物的合成

2.1.1 13-(2-羟基)乙氧基苦参碱(2)的合成 于 100 mL 的三口瓶中加入乙二醇 40 mL, N₂ 条件下加入金属钠 0.12 g, 加热到 50 °C, 钠丝反应完全后降至室温。将 2.46 g(10 mmol) 化合物 1 溶于乙二醇 15 mL, 滴加到上述反应液中, 升温到 60 °C 反应 23 h。倒入水 10 mL, 反应终止。三氯甲烷(20 mL × 3)

萃取,无水硫酸钠干燥、过滤、旋蒸得黄色油状物粗品。用乙酸乙酯-乙醇(85:1)洗脱液进行柱色谱分离,得化合物**2**(2.15 g,69.8%)。淡黄色固体,Rf值为0.38(乙酸乙酯-乙醇5:1),mp 57.2~58.2℃。¹H-NMR(CDCl₃,400 MHz), δ_{H} :4.32(dd,1H, $J=12.9,4.4$ Hz,17-He),3.94(td,1H, $J=10.0,5.6$ Hz,11-H),3.80(dd,1H, $J=5.5,2.0$ Hz,17-Ha),3.68~3.65(m,2H,19-H),3.57~3.48(m,2H,18-H),3.05(m,1H,13-H),2.79(dd,2H, $J=16.4,13.4$ Hz,2,10-He),2.59~2.41(m,3H,2,10-Ha,14-He),2.26~2.19(1H,m,6-H),2.07(1H,s,OH),1.98~1.37(14H,m,14-Ha,CH,CH₂)。元素分析,C₁₇H₂₈N₂O₃,实测值(计算值):C 66.18%(66.20%);H 9.16%(9.15%);O 15.58%(15.56%);N 9.08%(9.08%)。MS(ESI) m/z 309.3[M+H]⁺,与文献[10]报道一致。

2.1.2 3-乙酰-18 α -甘草次酸(6)的合成 于250 mL三口瓶中依次加入化合物**5**(10 mmol)4.70 g,三乙胺(71.7 mmol)10 mL,DMAP(1 mmol)0.12 g,乙酸酐(52.9 mmol)5 mL和四氢呋喃150 mL,室温搅拌16 h,减压浓缩得淡黄色固体粗品。用二氯甲烷-甲醇(1:10)混合液进行洗脱,柱色谱分离得化合物**6**(3.51 g,69.2%)。白色固体,Rf值为0.35(二氯甲烷-甲醇1:12),mp 322.0~323.8℃。¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃) δ :5.65(s,1H,12-H),4.52(dd, $J=11.6,4.8$ Hz,1H,3-H),2.36(s,1H,9-H),2.24(s,3H,3-OOC-CH₃),2.18(t, $J=10.4$ Hz,1H,18-H),2.03~1.97(m,2H,21-H),1.70~1.57(m,8H,1,6,7,22-He,CH₂,CH),1.47~1.39(m,7H,1,6,7,22-Ha,CH₂,CH),1.36(s,3H,29-H),1.24(s,3H,27-H),1.16(s,3H,25-H),1.13(s,3H,26-H),1.07~1.01(m,2H,15,16-Ha),0.88(s,6H,23,24-H),0.84(s,3H,28-H)。元素分析,C₃₂H₄₈O₅,实测值(计算值):C 74.94%(74.96%);H 9.46%(9.45%);O 15.60%(15.61%)。MS(ESI) m/z 511.3[M-H]⁻。

2.1.3 化合物7的合成通法 将化合物**6**(5.0 mmol)2.56 g溶于二氯甲烷100 mL中,0℃滴加草酰氯(4 mL,42.5 mmol),室温搅拌0.5 h,继续加热回流反应2 h,旋蒸得黄色油状物,溶于二氯甲烷30 mL中备用。于250 mL三口圆底烧瓶中依次加入化合物**2**(6.0 mmol)1.85 g,吡啶(61.8 mmol)5 mL和二氯甲烷50 mL,冰浴下滴加上一步制备的

酰氯溶液,室温下反应24 h。TLC跟踪反应进度。反应液抽滤,蒸馏水洗涤数次,二氯甲烷溶液合并,无水硫酸钠干燥、过滤、旋蒸得黄色油状物粗品。用石油醚-乙酸乙酯(5:3)混合液进行洗脱,柱色谱分离得目标化合物**7**(1.16 g,28.9%)。白色固体,Rf值为0.34(石油醚-乙酸乙酯1:1),mp 118.4~121.5℃。¹H-NMR(400 MHz,CDCl₃) δ :5.68(s,1H,32-H),4.52(d, $J=11.7$ Hz,1H,17-He),4.33~4.17(m,3H,19,23-H),3.85(d, $J=4.7$ Hz,2H,18-H),3.49(s,1H,11-H),2.82~2.77(m,1H,17-Ha),2.36(s,1H,29-H),2.14(d, $J=13.1$ Hz,1H,14-He),2.05(s,3H,23-OOC-CH₃),2.04~1.92(m,4H,14-Ha,2,10-He,6-H),1.87~1.78(m,2H,2,10-Ha),1.73~1.56(m,15H,CH₂,CH),1.47~1.32(m,11H,CH₂,CH),1.17(m,9H,43,44-CH₃,CH₂,CH),1.12(s,3H,45-CH₃),1.10~1.00(m,3H,15,16,27-Ha),0.89~0.87(m,8H,46,47-CH₃,CH₂,CH),0.82~0.78(m,5H,48-CH₃,CH₂,CH)。元素分析,C₄₉H₇₄N₂O₇,实测值(计算值):C 73.26%(73.28%);H 9.20%(9.19%);O 13.97%(13.95%);N 3.49%(3.49%)。MS(ESI) m/z 803.5[M+H]⁺。

2.1.4 化合物8的合成 于250 mL三口瓶中依次加入化合物**3**(10 mmol)3.07 g和无水甲醇150 mL,冰浴下滴加二氯亚砷6 mL,滴毕后冰浴搅拌1 h,升温至55℃回流反应4 h,减压蒸出乙醇及多余的二氯亚砷,加入水30 mL,饱和碳酸氢钠溶液调pH到8.0,用三氯甲烷萃取(60 mL×3),合并萃取液,无水Na₂SO₄干燥过夜,减压浓缩得化合物**4**(2.40 g,72.0%)。淡黄色固体,Rf值为0.56(石油醚-乙酸乙酯1:2),mp 201.1~202.3℃。

将化合物**6**(5.0 mmol)2.56 g溶于二氯甲烷100 mL中,0℃滴加草酰氯(4 mL,42.5 mmol),室温搅拌0.5 h,继续加热回流反应2 h,旋蒸得黄色油状物,溶于二氯甲烷30 mL中备用。于250 mL三口圆底烧瓶中依次加入化合物**4**(6.0 mmol)1.91 g,碳酸钾(5.0 mmol)0.69 g和二氯甲烷80 mL,冰浴下滴加上一步制备的酰氯溶液,室温搅拌24 h。反应液抽滤,蒸馏水洗涤数次,二氯甲烷溶液合并,无水硫酸钠干燥、过滤、旋蒸得黄色油状物粗品。用石油醚-乙酸乙酯(4:1)混合液进行洗脱,柱色谱分离得目标化合物**8**(1.13 g,27.8%)。白色固体,Rf值为0.52(石油醚-乙酸乙酯2:1),mp 137.6~141.2℃。¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 5.62 (s, 1H, 12-H), 4.91 ~ 4.86 (m, 1H, 31-H), 4.51 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H, 3-H), 3.78 (s, 3H, 31-O-CH₃), 3.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, 2 × CH₂Cl), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, 2 × NCH₂), 3.12 (dd, *J* = 14.3, 5.1 Hz, 1H, 32-H), 3.02 (dd, *J* = 14.1, 6.3 Hz, 1H, 32-H), 2.33 (s, 1H, 9-H), 2.05 (s, 3H, 3-O-CH₃), 2.02-1.91 (m, 3H, 18, 21-H), 1.82 ~ 1.38 (m, 15H, 6, 7, 22-He, CH₂, CH), 1.34 (s, 3H, 29-H), 1.15 (s, 3H, 27-H), 1.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 6H, 25, 26-H), 1.05 ~ 0.97 (m, 2H, 15-16-H), 0.88 (s, 6H, 23, 24-H), 0.77 (s, 3H, 28-H)。元素分析, C₄₆H₆₆Cl₂N₂O₆, 实测值(计算值): C 67.85% (67.88%); H 8.18% (8.17%); O 11.81% (11.79%); Cl 8.72% (8.71%); N 3.48% (3.49%)。MS(ESI) *m/z* 813.5 [M + H]⁺。

2.2 甘草次酸衍生物对人体肝癌细胞 SMMC-7721 的抑制活性和对正常肝细胞 BRL 的毒性 MTT 法: 取处于对数生长期的 SMMC-7721 的细胞悬液接种于 96 孔培养板中, 置于恒温 CO₂ 培养箱中培养 24 h 换液, 每孔加入 8.0, 16.0, 31.0, 63.0, 125.0, 250.0, 500.0, 1 000.0, 2 000.0 μmol·L⁻¹ 的目标产物, 每孔 100 μL。培养 48 h 后加入 MTT 溶液 10 μL, 再反应 4 h 后弃去上清液, 每孔再加入 DMSO 150 μL, 平板摇床振摇 5 min, 用酶联免疫检测仪在波长 570 nm 处测定吸光度, 利用 [抑制率 = (A_{细胞对照组} - A_{实验组}) / A_{对照组} × 100%] 计算目标物对肿瘤细胞生长的抑制率, 得到 IC₅₀ 值。同样采用 MTT 法测试 2 个目标产物对大鼠正常肝细胞 BRL 的生长抑制作用, 具体操作方法同上。

2.3 甘草次酸衍生物的体内抗肿瘤活性测试 将体外抗肿瘤活性较为显著的甘草次酸衍生物进一步进行小鼠体内的抗肿瘤活性研究。首先建立肝癌 HepA 小鼠皮下移植瘤模型, 于肿瘤移植后次日, 随机分为模型组、美法仑组和 18α-甘草次酸组、待测化合物低、中、高剂量组, 每组均用 20% 的 PEG400 水溶液配制, 10 ~ 14 只/组。其中模型对照组给予对应量的 20% PEG400 水溶液, 其余各组给予相应剂量的待测化合物。按照 0.2 mL/20 g 进行腹腔注射给药 (*ip*) 1 次。给药 7 d 后处死, 剥离瘤体, 称重。按公式抑制率 = (1 - 试验组平均瘤重/对照组平均瘤重) × 100% 计算体重、瘤重、肿瘤抑制率。

3 结果

3.1 甘草次酸衍生物对人体肝癌细胞 SMMC-7721 的抑制活性和对正常肝细胞 BRL 的毒性 以 18α-甘草次酸、苦参碱和美法仑进行对照, 化合物 7, 8 对 SMMC-7721 细胞的抑制活性均高于对照母体药物, 其中化合物 7 的活性优于化合物 8 和美法仑, 且对大鼠正常肝细胞(BRL)的几乎无细胞毒性。因此将化合物 7 进一步进行小鼠体内的抗肿瘤活性研究, 结果见表 1, 2。

表 1 目标化合物对人肝癌细胞 (SMMC-7721) 体外抗肿瘤活性 IC₅₀

化合物	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
7	85.7
8	178.2
18α-甘草次酸	211.2
苦参碱	1 270.0
美法仑	199.0

表 2 目标化合物 5 种浓度对 BRL 正常细胞抑制率

化合物	浓度/μmol·L ⁻¹				
	31	63	125	250	500
7	3.73	4.30	6.21	6.77	8.30
8	19.13	23.24	51.79	82.32	86.53
美法仑	74.37	85.97	85.88	85.03	84.28

3.2 甘草次酸衍生物的体内抗肿瘤活性测试 与荷瘤对照组相比较, 化合物 7 各剂量、美法仑和 18α-甘草次酸均显著抑制小鼠 HepA 肿瘤的生长, 化合物 7 呈剂量依赖性, 尤其高剂量组的抑瘤效果优于美法仑和 18α-甘草次酸, 中低剂量组的抑瘤率均高于 18α-甘草次酸, 结果见表 3。

4 讨论

本文对设计合成的甘草次酸衍生物进行抗肿瘤活性的体内外筛选, MTT 结果显示苦参碱与 18α-甘草次酸拼合连接制备的化合物 7 的活性优于化合物 8, 美法仑及 18α-甘草次酸, 对大鼠正常肝细胞 (BRL) 的几乎无细胞毒性。小鼠体内给药剂量为 6, 9 μmol·kg⁻¹, 化合物 7 对 HepA 肿瘤的抑瘤率分别为 40.72% 和 60.12%, 优于母体药物 18α-甘草次酸, 而给药剂量 6 μmol·kg⁻¹ 的美法仑抑瘤率 39.93%。因此甘草次酸衍生物 7 的体内外抗肿瘤

表 3 化合物 7 对小鼠肿瘤 HepA 生长抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Compounds 7 growth inhibition on HepA tumor cell in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	动物数		动物体重/g		瘤重/g	抑瘤率/%
		开始	结束	开始	结束		
荷瘤对照	-	12	12	21.4 ± 1.1	29.3 ± 4.5	2.772 ± 0.742	-
美法仑	6	10	10	21.2 ± 1.6	29.5 ± 3.4	1.665 ± 0.654 ¹⁾	39.93
18 α -甘草次酸组	6	12	12	21.5 ± 0.9	30.8 ± 3.5	2.162 ± 0.728	22.01
化合物 7	3	12	12	21.2 ± 1.2	27.4 ± 3.4	1.833 ± 0.485 ¹⁾	33.87
	6	12	12	21.3 ± 0.8	28.4 ± 2.7	1.643 ± 0.867 ¹⁾	40.72
	9	12	12	21.1 ± 1.3	28.0 ± 1.9	1.105 ± 0.523 ^{1,2,3)}	60.12

注:与荷瘤对照组相比¹⁾ $P < 0.01$;与美法仑组相比²⁾ $P < 0.05$;与 18 α -甘草次酸组相比³⁾ $P < 0.01$ 。

活性显著、几乎无毒副作用,详细的作用机制目前正在进一步研究中。

苦参碱与甘草次酸拼合连接,同时改善了苦参碱和甘草次酸的溶解性问题,提高了生物利用度,对肝癌的体内外抗肿瘤活性明显提高,可能由于苦参碱本身具有保肝护肝作用,与甘草次酸对肝癌产生协同抗肝癌作用。因此将甘草次酸作为一种有前景的肝靶向载体进行修饰,为新型肝靶向抗癌候选药物的筛选奠定了一定的基础。本文设计的甘草次酸衍生物体内外抗肿瘤活性较为显著,有望发展成为新的肝靶向抗肿瘤候选化合物,若研究成功可为患者提供高效、低毒的肝靶向抗癌药物,为开展甘草次酸衍生物的结构改造和抗肿瘤活性研究提供参考。

[参考文献]

[1] Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, et al. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 99(3): 317-324.

[2] Yamaguchi H, Noshita T, Yu T, et al. Novel effects of glycyrrhetic acid on the central nervous system tumorigenic progenitor cells; induction of actin disruption and tumor cell-selective toxicity [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(7): 2943-2948.

[3] 高苗苗, 木合布力·阿布力孜, 徐方野, 等. 甘草次酸-氟尿嘧啶类抗癌复合物的合成及表征 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(2): 156-161.

[4] Oksana V, Salomatina, Andrey V, et al. Synthesis of novel 2-cyano substituted glycyrrhetic acid derivatives as inhibitors of cancer cells growth and NO production in LPS-activated J-774 cells [J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(1): 585-589.

[5] Csuk R, Schwarz S, Siewert B, et al. Synthesis of antitumor activity of ring A modified glycyrrhetic acid derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(11): 5356-5360.

[6] Parida P K, Sau A, Ghosh T, et al. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18 β -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(16): 3865-3868.

[7] 木合布力·阿布力孜, 董长治, Massicot, 等. 具有肝靶向潜力的甘草次酸酯和酰胺类衍生物的合成研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(2): 162-170.

[8] Parida P K, Sau A, Ghosh T, et al. Synthesis and biological evaluation of furoxan-based nitric oxide-releasing derivatives of glycyrrhetic acid as anti-hepatocellular carcinoma agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 20(22): 6416-6420.

[9] Lallemand B, Chaix F, Bury M, et al. N-(2-(3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ureido)ethyl)-glycyrrhetic acid derivative (6b): a novel anticancer acid derivatives as anticancer glycyrrhetic acid derivative that targets the proteasome and displays anti-kinase activity [J]. J Med Chem, 2011, 54(19): 6501-6507.

[10] Shetty A V, Thirugnanam S, Dakshinamoorthy G, et al. 18 α -glycyrrhetic acid targets prostate cancer cells by down-regulating inflammation-related genes [J]. Int J Oncol, 2011, 39(3): 635-640.

[11] 石鹏, 刘伟中, 梁超. 苦参碱对人肝癌细胞及正常细胞增殖和粘附功能影响的比较 [J]. 江西医药, 2009, 44(10): 955-958.

[12] Li D, Lu B, Huang Z J. A novel melphalan polymeric prodrug: Preparation and property study [J]. Carbohydr Polym, 2014, 111(8): 928-935.

[责任编辑 顾雪竹]