

甘草粗提物及其黄酮类成分的抗肿瘤作用

张明发, 沈雅琴

(上海美优制药有限公司, 上海 201423)

摘要: 甘草中的黄酮类成分是广谱抗肿瘤活性成分, 已发现异甘草素、异甘草苷、甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 E、甘草素、光甘草定、光甘草素和甘草醇等 8 个黄酮类成分具有抗肿瘤作用, 其中对异甘草素抗肿瘤作用的研究最为广泛和深入, 可望将其开发成低毒抗癌药。综述了甘草粗提物、甘草黄酮类化合物的抗肿瘤作用。

关键词: 甘草; 甘草提取物; 黄酮类; 抗肿瘤

中图分类号: R282.71; R979.19 文献标识码: A 文章编号: 1674-5515(2010)02-0124-06

Anticancer activities of crude extracts of licorice and its flavonoids

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

(Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co Ltd., Shanghai 201423, China)

Abstract: Flavonoid constituents from licorice have broad-spectrum anticancer activities. There are eight kinds of flavonoid compounds with anticancer activities, including isoliquiritigenin, isoliquiritin, licochalcone A, licochalcone E, liquiritigenin, glabridin, glabrene and glycyrol. Among the compounds, isoliquiritigenin is the one that has been deep and widely studied, which show that it is promising to become a hypotoxic anticancer drug. This review summarize the anticancer effects of crude extracts licorice and its flavonoids.

Key words: licorice; licorice extract; flavonoids; anticancer

豆科甘草属 *Glycyrrhiza* L. 植物全世界约 30 种, 我国有 6 种。甘草为乌拉尔甘草 *G. uralensis* Fisch.、光果甘草 *G. glabra* L.、胀果甘草 *G. inflata* Batal. 的根及根茎, 为《中国药典》收载品种。甘草酸是甘草中有效成分之一, 抗肿瘤作用已为众人所知, 然而仅仅是甘草抗肿瘤的有效成分之一, 其抗肿瘤作用与甘草有所不同。甘草还含有 160 多种黄酮类成分, 有研究证明甘草黄酮类成分也是甘草抗肿瘤的活性成分。综述了甘草粗提物、甘草总黄酮、甘草中黄酮类化合物单体的抗肿瘤作用。

1 甘草粗提物

甘草及其不含甘草酸的提取物均有抗肿瘤作用, 只是在抗诱变、抗乳腺癌和抗血管生成等方面与甘草酸有所不同。

给小鼠 ig 甘草水提液 1.25、2.5、5.0、10 g(生药, 下同)/kg, 连给 5 d, 不影响小鼠精子形态, 且剂量相关地明显降低醋酸铅诱导的小鼠精子畸形频

率, 显示了对遗传物质的保护作用, 即抗诱变作用^[1]。给小鼠 ig 甘草水提液 5、10 g/kg, 连给 10 d, 不影响小鼠骨髓细胞姐妹染色体单体交换(SCE), 即无致突变作用; 能显著对抗环磷酰胺升高 SCE 数, 但甘草酸 0.3 g/kg 无抗环磷酰胺的致突变作用。对人外周血淋巴细胞的体外微核试验也证明甘草水提液有抗环磷酰胺致突变的作用^[2]。在细菌回复突变试验中也发现甘草水提液浓度相关地阻断黄曲霉毒素 B 诱导的鼠伤寒沙门氏菌 TA97、TA98、TA100 和 TA102 菌株突变, 抑制吡喃丙胺、正定霉素和亚硝基胍诱导的 TA97、TA98 和 TA100 菌株突变^[3]。此外, 甘草可能通过抑制半胱天冬酶活性, 明显抑制亚硝酸盐、N-亚硝胺类(N-亚硝基二甲胺、N-亚硝基四氢吡咯、N-亚硝基二丁胺、N-亚硝基吡啶)诱导的大鼠肝细胞衍生的 H4IIE 细胞死亡^[4-5], 表明甘草具有细胞保护活性。

甘草己烷或乙醇提取物(不含甘草酸)对人乳腺

癌 MDA-MB-231 细胞和人前列腺癌 DU145 细胞增殖的 IC_{50} 分别为 7.5、4.7 mg/L,且可使阿霉素抑制 DU145 细胞增殖的作用增加 15%。以甘草己烷或乙醇提取物 0.15 mg/L 预处理,显著对抗阿霉素诱导的正常大鼠心脏肌原细胞凋亡,蛋白印迹分析显示甘草提取物通过对抗阿霉素裂解半胱天冬酶-3、-7 和-9 以及聚(ADP-核糖)聚合酶,升高 Bcl-xL 水平,降低阿霉素升高的 p⁵³、磷酸-p⁵³ 和 Bax 水平,保护心脏免受阿霉素毒害^[6]。甘草以浓度和时间相关方式抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,其甲醇-水、己烷、醋酸乙酯、三氯甲烷提取物在 50 mg/L,均引起癌细胞中 DNA 断裂,造成细胞凋亡(细胞周期停留在亚 G₁ 期),进一步研究表明,甘草是通过特异地分裂抗凋亡蛋白 Bcl-2 和上调前凋亡蛋白 Bax 引起癌细胞凋亡的^[7]。光果甘草提取物及从中分离得到的 1-(2,4-二羟基苯)-3-羟基-3-(4'-羟基苯)-1-丙酮,可引起乳腺癌和前列腺肿瘤细胞中的 Bcl-2 磷酸化,使细胞周期停留在 G₂/M 期而发生凋亡,作用与抗微管药紫杉醇相似^[8]。有实验显示,甘草提取物具有雌激素受体激动作用,像雌二醇那样提高肌酸激酶活性,激活 MCF-7 细胞中细胞外信号调节激酶-1/2 亚型(Erk1/2)和蛋白激酶 B (Akt B) 及雌激素应答基因的转录调节,诱导细胞增殖,而甘草酸无这些作用^[9-10]。甘草二甲亚砷提取物及其醋酸乙酯溶部位对 MCF-7 细胞具双相作用,即低浓度时呈雌激素受体依赖性促生长作用,高浓度时呈非雌激素依赖的抗增殖活性。它们是通过下调 α -雌激素受体蛋白和 mRNA 水平,上调 α -雌激素受体靶基因 pS2 和 GREB1,而激活 α -雌激素受体产生雌激素样作用的^[11]。

甘草 50%乙醇提取物 0.5、0.75、1.0、1.5 g/L,以质量浓度和时间相关方式诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡;以 1.5 g/L 处理 MGC-803 细胞 23 h 的凋亡细胞百分率达 68.7%,细胞呈典型的凋亡形态,即细胞由梭状逐渐变成圆形,细胞透明度和细胞黏附力降低,染色质凝集,DNA 呈断裂的梯状片段化并大量外漏,导致细胞内 DNA 的量下降,碘化丙啶染色呈凋亡峰,即细胞周期处在亚 G₁ 期。与此同时,甘草 50%乙醇提取物提高 MGC-803 细胞内 Ca²⁺ 的量并呈质量浓度和时间相关,质量浓度相关地快速升高细胞内 pH 值、降低线粒体膜电位并且提高浆膜通透性,推测甘草是通过提高 MGC-803 细胞内 Ca²⁺ 的量和促进环孢菌素敏感的线粒体通

透性转换而诱导癌细胞凋亡的^[12-14]。

光果甘草水提物通过抑制血管内皮细胞生长因子的生成(该细胞因子诱导新血管生成),阻滞埃利希腹水癌细胞生长^[15];也抑制佐剂诱导的慢性炎症时的肉芽肿血管生成;在 0.01~1 mg/mL 时以质量浓度相关方式抑制血管内皮细胞的血管形成^[16]。甘草提取物不仅自身具有,而且也能提高环磷酰胺对埃利希腹水癌的生长和 Lewis 肺癌在小鼠体内的转移,抑制环磷酰胺降低外周血白细胞的副作用;对切除 Lewis 肺癌的小鼠还具有抗转移和防止复发的作用^[17];也显著抑制小鼠接种结肠癌 CT-26 细胞后的肿瘤生长,且无不良反应;与顺铂联用虽降低顺铂的疗效,但在相当程度上增强甘草的抗肿瘤作用。甘草可恢复顺铂损害的小鼠肝肾功能,显著降低顺铂引起的氧化应激反应^[18]。甘草提取物抗人结肠癌 HT-29 细胞增殖的 IC_{50} 为 10.7 mg/L^[6],抑制人肝癌 Hep38 细胞生长,而不抑制正常人肝细胞生长^[19]。

2 甘草总黄酮

小鼠皮肤涂抹胀果甘草总黄酮 2 mg,明显抑制二甲基苯蒽合并巴豆油诱发的小鼠皮肤乳头瘤生成,且抑瘤作用主要在促癌阶段。甘草总黄酮 1 mg 显著抑制巴豆油诱发的小鼠耳肿,在体外实验中甘草总黄酮 20 mg/L 显著抑制巴豆油诱导的大鼠中性粒细胞和新生小鼠皮肤表皮细胞的化学发光以及肝线粒体的脂质过氧化反应,说明抗癌作用与抗炎和抗氧化作用有关。管燕等^[20]进行的药理实验显示,在小鼠麻醉后向其气管直接滴入内毒素脂多糖以制备肺部炎症前及炎症后,ig 甘草黄酮共 7 次,能改善脂多糖引起的小鼠肺部炎症,其抗炎作用可能与抑制细胞因子的表达和调节氧化或抗氧化反应有关。连续 7 d 给小鼠 ig 甘草总黄酮 0.5 g/kg,可明显对抗环磷酰胺诱导的骨髓微核细胞增多,给药 20~40 mg/L 时显著抑制佛波醇酯促进³²Pi 掺入人宫颈腺上皮癌 HeLa 细胞磷脂部位,显示了抗突变作用^[21]。给腹腔接种肉瘤 S₁₈₀ 或肝癌 H₂₂ 腹水型瘤株的小鼠 sc 胀果甘草总黄酮 5.58、11.25、25 mg/kg,均不同程度地明显抑制荷瘤小鼠肿瘤细胞 DNA、RNA 复制与合成^[22]。体外实验表明,甘草总黄酮 0.5~8 mg/L,以质量浓度和时间相关方式抑制人肝癌 BEL-7404 细胞增殖、提高细胞凋亡率,流式细胞仪分析可见细胞呈现亚 G₁ 峰及 DNA 电泳呈梯形条带,透射电镜观察呈典型的凋亡改变。因

此胀果甘草总黄酮是通过诱导肝癌细胞凋亡,抑制癌细胞生长的^[23]。

3 甘草查耳酮 A

甘草查耳酮 A (licochalcone A) 具有抗肿瘤促进作用。它能与佛波醇酯竞争细胞膜上受体,抑制佛波醇酯促进³²Pi 掺入 HeLa 细胞磷脂之中(磷脂磷酸化),也抑制花生四烯酸和佛波醇酯引起的小鼠耳肿,对抗以二甲苯葱启动的、以佛波醇酯促进的小鼠皮肤乳头瘤的生成,显著抑制人胃癌 HGC-27 细胞增殖^[24]。

甘草查耳酮 A 是一种具有抗肿瘤作用的植物雌激素,它通过降低癌细胞的 bcl-2 水平、bcl-2/bax 比值以及减弱 DNA 拓扑异构酶 I 活性,产生细胞毒活性,抑制人急性白血病、乳腺癌和前列腺癌细胞系,抑制人肺癌 A549 细胞、人卵巢癌 SK-OV-3 细胞、人黑色素瘤 SK-MEL-2 细胞和人结肠癌 HCT-15 细胞的增殖,增强紫杉醇和长春碱的化疗作用,也诱导 MCF-7 和人骨髓性白血病 HL-60 细胞凋亡^[25-26]。甘草查耳酮 E 也浓度相关地抑制 DNA 拓扑异构酶 I,从而产生抗肿瘤作用^[26]。甘草查耳酮 A 能显著抑制 Stat3 的核定位和磷酸化,从而阻滞 TEL-Jak2 基因融合物介导的癌细胞增殖,表明其抗肿瘤机制还可能与其是 Stat3 特异性抑制剂有关^[27]。甘草查耳酮 A 还可通过抑制血小板衍生生长因子激活 ERK1/2 通路和 Rb 磷酸化,导致细胞周期停止,抑制血管平滑肌细胞增殖,产生抗肿瘤作用^[28]。

4 异甘草素

异甘草素 (isoliquiritigenin) 为异甘草苷 (isoliquiritin) 的苷元,化学名为 2',4',4-三羟基查尔酮,是具有抗肿瘤作用的 α -和 β -雌激素受体激动剂。由于异甘草素在甘草中的量较高,且生物活性也较强,因而受到各国关注而被深入研究。异甘草素与人雌激素受体结合的亲和力较强 (IC_{50} 为 0.5 $\mu\text{mol/L}$),对乳腺癌细胞呈双相作用,即在低浓度 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 时呈雌激素受体依赖性促进生长作用,在高浓度 (15 $\mu\text{mol/L}$) 时呈非雌激素依赖性抗增殖作用^[9]。低浓度异甘草素能转活 (trans-activation) 人乳腺癌 MCF-7 细胞中的内源性 α -雌激素受体,下调 α -雌激素受体蛋白水平和上调 pS2 mRNA 表达,进而刺激乳腺癌细胞增殖;高浓度时对乳腺癌细胞、HeLa 细胞具有抗增殖活性^[29]。异

甘草素也是芳香酶抑制剂,也能抑制启动子 I.3 和 II 驱动 MCF-7 细胞表达细胞色素 P₄₅₀ 19 酶 mRNA。给移植 MCF-7aro 细胞(过度表达芳香酶的乳腺癌细胞),且切除卵巢、无胸腺的裸鼠喂饲异甘草素,显著抑制人乳腺癌在小鼠体内的生长,而不影响小鼠体质量;体外实验也表明,该成分抑制 MCF-7aro 细胞生长, K_i 约为 3 $\mu\text{mol/L}$ 。异甘草素抑制芳香酶活性可能是其抗乳腺癌的作用机制^[30]。

异甘草素水溶液 5~80 $\mu\text{mol/L}$,可浓度和时间相关地抑制体外培养的 HeLa 细胞和人宫颈鳞状上皮癌 SiHa 细胞的增殖,作用 48 h 的 IC_{50} 分别为 75.96 $\mu\text{mol/L}$;若将异甘草素制成脂质体,其抗肿瘤作用则提高 1 倍以上, IC_{50} 分别为 34、30 $\mu\text{mol/L}$ ^[31]。异甘草素抑制 HeLa 细胞增殖的机制是其抑制拓扑异构酶 II 活性,导致 DNA 损伤,使细胞周期停止在有丝分裂中期阶段,即 G₂/M 期,进而促成凋亡^[32]。人宫颈鳞状上皮癌 CaSki 细胞对异甘草素水溶液更敏感, IC_{50} 仅为 19 $\mu\text{mol/L}$,异甘草素浓度相关地阻滞 CaSki 细胞周期于 S、G₂/M 期,抑制细胞周期蛋白 B1 mRNA 表达,虽不明显影响 p^{34cdc2} 蛋白水平,但提高磷酸化 p^{34cdc2} 蛋白水平,推测其抗增殖机制是通过抑制细胞周期蛋白 B1 的 mRNA 表达,减少细胞周期蛋白 B1 和 p^{34cdc2} 形成促成熟因子、促进 p^{34cdc2} 磷酸化使促成熟因子失活,将细胞周期阻滞在 S 和 G₂/M 期,而抑制 CaSki 癌细胞增殖的。还有实验显示,给皮下接种 CaSki 细胞 2 周的裸鼠 ip 异甘草素 20、100、500 mg/kg,连续 10 d,可剂量相关地抑制 CaSki 移植瘤的生长,抑制率分别为 36.8%、51.2%、84.6%,且对动物体质量和外周血白细胞数无明显影响^[33]。

异甘草素 0~20 $\mu\text{mol/L}$,浓度相关地抑制人前列腺癌 DU145 细胞、前列腺癌 LNCaP 细胞和人大鼠前列腺癌 MAT-LyLu 细胞的增殖;它通过刺激 GADD153 启动子的转录活性,促进 GADD153 的 mRNA 和蛋白表达,使癌细胞周期停留在 S 和 G₂/M 期而抑制前列腺癌的生长^[34]。该成分也诱导前列腺癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖,该作用是通过损毁癌细胞的线粒体膜电位,释放细胞色素 C、Smac/Diablo,激活半胱天冬酶-9 等机制实现的^[35]。进一步研究发现,异甘草素浓度相关地降低前列腺癌 ErbB3 受体的 mRNA 表达和蛋白水平,虽不影响 heregulin 蛋白水平,但抑制 heregulin- β 诱导 ErbB3 的酪氨酸磷酸化、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 的 p⁸⁵

调节亚单位募集到 ErbB3 和 Akt 磷酸化,因此异甘草素还通过抑制 ErbB3 的信号转导和 PI3K/Akt 通路产生抗癌作用^[36]。异甘草素 0~20 $\mu\text{mol/L}$ 可能通过抑制 c-Jun 氨基端激酶/激活蛋白-1(JNK/AP-1) 信号转导,浓度相关地抑制基础和表皮生长因子诱导的 DU145 细胞分泌尿激酶型纤维蛋白酶原激动剂(uPA)、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶(MMP)和细胞迁移、侵袭,产生抗前列腺癌转移的活性^[37]。

用异甘草素处理体外培养的人胃癌 MGC-803 细胞,可观察到典型的形态学和生化学细胞凋亡表现:细胞皱缩、染色质凝集、DNA 梯形片段形成和凋亡峰出现(亚 G_1),该作用也是通过降低癌细胞线粒体膜电位和升高细胞内游离 Ca^{2+} 浓度引起细胞凋亡的^[38]。异甘草素抑制雄性 F344 大鼠发生结肠癌前畸变隐窝灶,抑制氧化偶氮甲烷诱发小鼠结肠癌,也抑制体外培养的小鼠和人结肠癌细胞生长并引起细胞凋亡^[39];还可通过增强细胞周期蛋白依赖性激酶的通用抑制剂 p²¹ 的表达使人肺癌 A549 细胞周期停留在 G_2/M 期,从而抑制肺癌细胞增殖^[40]。异甘草素除对癌细胞有直接的细胞毒活性、抑制增殖外,还可通过激活巨噬细胞和脾淋巴细胞的细胞毒活性显著抑制小鼠肾细胞癌的肺转移,且不发生动物体质量降低和白细胞数减少,甚至能防止 5-氟尿嘧啶引起严重的白细胞减少^[41]。

抑制血管生成也是异甘草素的抗肿瘤机制之一。异甘草素 0.31~3.1 mg/kg 抑制肉芽肿血管生成的能力是甘草提取物的 50 倍,异甘草素和异甘草苷 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地抑制血管内皮细胞的血管形成,而甘草酸和甘草次酸则促进血管形成,因此异甘草苷和异甘草素是甘草水提物抗血管生成的决定性成分^[16]。异甘草素 $\leq 25 \mu\text{mol/L}$ 时不诱导内皮细胞凋亡和坏死;其 $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ 时浓度相关地抑制佛波醇酯诱导 MMP 表达和活性,并逐渐降低升高的 MMP 转录水平,促进佛波醇酯上调的 MMP 组织抑制因子(TIMP)生成,与此相平行的是抑制佛波醇酯触发内皮细胞迁移和管形成。异甘草素浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 时,对抗佛波醇酯刺激的 JNK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导,因此异甘草素是通过抑制 MMP,使基质不降解的机制产生抗血管形成作用^[42]。

5 其他黄酮类

5.1 甘草素

甘草素(liquiritigenin)也抑制血管内皮细胞的血管形成,但作用弱于异甘草素和异甘草苷^[16]。甘草素是选择性 β -雌激素受体激动剂,这是因为它能选择性地给靶基因补充甾体激素受体共活化物-2(coactivator-2)。甘草素对 α -雌激素受体无作用,在小鼠异种移植模型中不刺激子宫变大,也不促进乳腺癌 MCF-7 细胞的肿瘤发生^[43]。

5.2 光甘草定和光甘草素

光甘草定(glabridin)和光甘草素(glabrene)均为雌激素受体激动剂。光甘草定与人雌激素受体的结合亲和力较光甘草素弱,IC₅₀分别为 5、1 $\mu\text{mol/L}$,在大鼠体内的刺激作用与雌二醇相似,能刺激大鼠子宫、骨骺软骨、骨干骨、主动脉、左心室中的肌酸激酶活性(雌激素应答基因的标记)。这 2 个化合物对乳腺癌细胞生长呈双相作用,在低浓度(0.010~10 $\mu\text{mol/L}$)时呈雌激素受体依赖性促生长作用,在大于 15 $\mu\text{mol/L}$ 时呈非雌激素受体依赖性抗增殖作用^[9,44]。

5.3 甘草醇

甘草醇(glycyrol)10 mg/L 抑制佛波醇酯诱导的人肾上皮肿瘤 239T 细胞产生 NF- κ B 依赖性转录活性和 NF- κ B 抑制因子(NF- κ B)降解,从而使肿瘤细胞凋亡。微点阵分析显示,甘草醇是通过显著下调 NF- κ B 依赖性致癌基因(NF- κ B, CCL2, CCL7, CD44 和 HSP88),核酸内切酶 G 诱导抗癌基因表达,产生 p⁵³ 依赖性凋亡的作用^[45]。

6 结语

甘草黄酮类成分是甘草广谱抗肿瘤的活性成分,其中对异甘草素抗肿瘤作用的研究最为广泛和深入,有望开发成低毒抗癌药。在提取过甘草酸的甘草下脚料中异甘草素的量很高,制药企业完全可以综合开发、利用,为临床提供甘草总黄酮和异甘草素。在目前尚无注册的甘草类新药可供临床应用时,医生可以利用甘草药材与化疗药联用,考察甘草是否如动物实验结果那样,在临床上也有抗癌和预防癌转移的作用。由于这些黄酮类化合物还具有植物雌激素样作用,临床医生可以先从抗性器官肿瘤着手进行考察。

参考文献

- [1] 温得中,刘阳,朱玉琢.甘草对醋酸铅诱发小鼠精子畸形的抑制作用[J].吉林大学学报:医学版,2004,30(6):868-870.
- [2] 王明艳,宋为民,贾敏.甘草抗变实验研究再报[J].南京中医药大学学报,1992,8(4):224-225.

- [3] 史桂芝,李吉友,纪新华,等. 甘草、白屈菜阻断亚硝基胍致癌作用的研究[J]. 中华预防医学杂志,1992,26(3):165-167.
- [4] Kim S C, Park S J, Lee J R, *et al.* Cytoprotective activity of *Glycyrrhizae radix* extract against arsenite-induced cytotoxicity [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2008, 5(2):165-171.
- [5] Martinez A, Cambero I I, Ikken Y, *et al.* Protective effect of broccoli, onion, carrot and licorice extracts against cytotoxicity of *N*-nitrosamines evaluated by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay [J]. J Agric Food Chem, 1998,46(2):585-589.
- [6] Choi H J, Seon M R, Lim S S, *et al.* Hexane/ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis* licorice suppresses doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 rat cardiac myoblasts [J]. Exp Biol Med, 2008,233(12):1554-1560.
- [7] Jo E H, Hong H D, Ahn N C, *et al.* Modulations of the Bcl-2/Bax family were involved in the chemopreventive effects of licorice root (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) in MCF-7 human breast cancer cell [J]. J Agric Food Chem, 2004,52(6):1715-1719.
- [8] Rafi M M, Vastano B C, Zhu N, *et al.* Novel polyphenol molecule isolated from licorice root (*Glycyrrhiza glabra*) induced apoptosis, G₂/M cell cycle arrest, and Bcl-2 phosphorylation in tumor cell lines [J]. J Agric Food Chem, 2002,50(4):677-684.
- [9] Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, *et al.* Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2001,78(3):291-298.
- [10] Dong S, Inoue A, Zhu Y, *et al.* Activation of rapid signaling pathways and the subsequent transcriptional regulation for the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by the treatment with an extract of *Glycyrrhiza glabra* root [J]. Food Chem Toxicol, 2007,45(12):2470-2478.
- [11] Hu C, Liu H, Du J, *et al.* Estrogenic activities of extracts of Chinese licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) rat in MCF-7 breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 113(3/5): 209-216.
- [12] 马靖,彭文烈,梁东,等. 甘草提取物诱导胃癌 MGC-803 细胞凋亡的初步研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(12):928-930.
- [13] 马靖,李玉梅,庞大本,等. 甘草水溶物诱导 MGC-803 细胞凋亡中胞内 Ca²⁺、pH 与线粒体膜电位的变化[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2000, 16(4):556-558.
- [14] 马靖,庞大本,彭文烈,等. 线粒体 PT 孔参与甘草诱导 MGC-803 细胞凋亡的调控[J]. 实验生物学报, 2001, 34(2): 101-108.
- [15] Sheela M L, Ramakrishna M K, Salimath B P. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra* [J]. Int Immunopharmacol, 2006,6(3):494-498.
- [16] Kobayashi S, Miyamoto T, Kimura I, *et al.* Inhibitory effect of isoliquiritin, a compound in licorice root, on angiogenesis *in vivo* and tube formation *in vitro* [J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(10):1382-1386.
- [17] Goldberg E D, Amosova E N, Zueva E P, *et al.* Licorice preparations improve efficiency of chemotherapy and surgical treatment of transplanted tumors [J]. Bull Exp Biol Med, 2008, 145(2):252-255.
- [18] Lee C K, Park K K, Lim S S, *et al.* Effects of the licorice extract against tumor growth and cisplatin-induced toxicity in a mouse xenograft model of colon cancer [J]. Biol Pharm Bull, 2007,30(11):2191-2195.
- [19] Chung W T, Lee S H, Kim J D, *et al.* Effect of the extracts from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch on the growth characteristics of human cell lines: anti-tumor and immune activation activities [J]. Cytotechnology, 2001, 37(1):55-64.
- [20] 管燕,谢强敏. 甘草黄酮对肺部炎症小鼠细胞因子表达和氧化反应的调节作用[J]. 中草药, 2009, 40(8):1254-1259.
- [21] 傅乃武,刘朝阳,张如意. 甘草黄酮体抗促癌、抗致突和抗氧化作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 1995, 7(4):29-34.
- [22] 季宇彬,姜薇,尚明,等. 甘草黄酮对 S₁₈₀ 和 H₂₂ 荷瘤小鼠肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的影响[J]. 中草药, 2005, 36(10): 1518-1520.
- [23] 赵世元,王乃平,钟振国,等. 甘草总黄酮诱导肝癌细胞凋亡的实验研究[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(2):235-237.
- [24] Shibata S. Anti-tumorigenic chalcones [J]. Stem Cells, 1994, 12(1):44-52.
- [25] Rafi M M, Rosen R T, Wassi A, *et al.* Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid [J]. Anticancer Res, 2000, 20(4):2653-2658.
- [26] Yoon G, Kang B Y, Cheon S H. Topoisomerase I inhibition and cytotoxicity of licochalcones A and E from *Glycyrrhiza inflata* [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(3):313-316.
- [27] Funakoshi-Tago M, Tago K, Nishizawa C, *et al.* Licochalcone A is a potent inhibitor of TEL-Jak2-mediated transformation through the specific inhibition of Stat3 activation [J].

- Biochem Pharmacol, 2008, 76(12):1681-1693.
- [28] Park I H, Lim H J, Lee K S, *et al.* Anti-proliferative effect of licochalcone A on vascular smooth muscle cells [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(11):1996-2000.
- [29] Maggiolini M, Statti G, Vivacqua A, *et al.* Estrogenic and antiproliferative activities of isoliquiritigenin in MCF-7 breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 82(4/5): 315-322.
- [30] Ye L, Gho W M, Chan F L, *et al.* Dietary administration of the licorice flavonoid isoliquiritigenin deters the growth of MCF-7 cells overexpressing aromatase [J]. Int J Cancer, 2009, 124(5):1028-1036.
- [31] 张晶, 杨静, 吴基良, 等. 异甘草素脂质体的制备及其对宫颈癌细胞体外增殖的抑制作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(11):1268-1272.
- [32] Park I, Park K K, Park J H, *et al.* Isoliquiritigenin induces G2 and M phase arrest by inducing DNA damage and by inhibiting the metaphase/anaphase transition [J]. Cancer Lett, 2009, 277 (2):174-181.
- [33] 张晶, 杨静, 汤宏斌. 异甘草素对大宫颈癌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2005, 19(6):436-442.
- [34] Kanazawa M, Satomi Y, Mizutani Y, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits the growth of prostate cancer [J]. Eur Urol, 2003, 43 (5):580-586.
- [35] Jung J I, Lim S, Choi H J, *et al.* Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells [J]. J Nutr Biochem, 2006, 17(10):689-696.
- [36] Jung J I, Chung E, Seon M R, *et al.* Isoliquiritigenin (ISL) inhibits ErbB3 signaling in prostate cancer cells [J]. Biofactors, 2006, 28(3/4):159-168.
- [37] Kwon G T, Cho H J, Chung W Y, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits migration and invasion of prostate cancer cells: possible mediation by decreased JNK/AP-1 signaling [J]. J Nutr Biochem, 2009, 20(9):663-676.
- [38] Ma J, Fu N Y, Pang D B, *et al.* Apoptosis induced by isoliquiritigenin in human gastric cancer MGC-803 cells [J]. Planta Med, 2001, 67(8):754-757.
- [39] Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, *et al.* Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E₂ and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development [J]. Cancer Sci, 2004, 95(5):448-453.
- [40] Ii T, Satomi Y, Katoh D, *et al.* Induction of cell cycle arrest and p²¹ (CIP1/WAF1) expression in human lung cancer cells by isoliquiritigenin [J]. Cancer Lett, 2004, 207(1):27-35.
- [41] Yamazaki S, Monta T, Endo H, *et al.* Isoliquiritigenin suppresses pulmonary metastasis of mouse renal cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2002, 138(1):23-30.
- [42] Kang S W, Choi J S, Choi J Y. Licorice isoliquiritigenin dampens angiogenic activity *via* inhibition of MAPK-responsive signaling pathways leading to induction of matrix metalloproteinases [J]. J Nutr Biochem, 2010, 21(1):55-65.
- [43] Iersereau J E, Levy N, Staub R E, *et al.* Liquiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor β agonist [J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 238(1/2):49-57.
- [44] Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, *et al.* Estrogenic and anti-proliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2000, 60 (20): 5704-5709.
- [45] Lee S, Oh M M, Lim W B, *et al.* Gene induction by glycyrol to apoptosis through endonuclease G in tumor cells and prediction of oncogene function by microarray analysis [J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(5):503-515.

(收稿日期 2009-11-30)

《现代药物与临床》杂志被确认为允许刊载 处方药广告的第一批医药专业媒体

根据国家食品药品监督管理局、国家工商行政管理总局和国家新闻出版总署发布的通知,《现代药物与临床》杂志作为第一批医药专业媒体,允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”广告。

电话:(022) 23006823

邮箱:dc@tiprpress.com

联系人:李红珠