

异甘草素抗肿瘤新型给药系统的研究进展

徐卓¹, 陈颖翀², 林龙飞¹, 李慧^{1,3*}, 刘宇灵^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 中国中医科学院中医药健康产业研究所, 江西 南昌 330006

摘要: 异甘草素是甘草中的黄酮类化合物, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等药理作用, 近年来在抗肿瘤领域备受关注。研究发现异甘草素具有广谱高效的抗肿瘤活性, 但因其水溶性差、生物利用度低、非特异性靶向等缺点而限制了临床的广泛应用, 新型给药系统的出现有望改善异甘草素的溶解度、提高生物利用度、降低不良反应等, 具有良好的应用前景。通过对近年来国内外文献中关于异甘草素的理化性质、抗肿瘤药理活性及其纳米粒、脂质体、聚合物胶束等抗肿瘤新型给药系统研究进展的梳理, 为异甘草素新型给药系统在肿瘤治疗领域的发展与应用提供参考与借鉴。

关键词: 异甘草素; 抗肿瘤; 新型给药系统; 药理活性; 理化特性; 纳米粒; 脂质体; 聚合物胶束

中图分类号: R283; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)17-5806-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.033

Research progress on antitumor new drug delivery system of isoliquiritigenin

XU Zhuo¹, CHEN Ying-chong², LIN Long-fei¹, LI Hui^{1,3}, LIU Yu-ling¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Institute of Traditional Chinese Medicine Health Industry, China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanchang 330006, China

Abstract: Isoliquiritigenin is a flavonoid compound in licorice with antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, and other pharmacological effects, which has attracted much attention in the field of antitumor in recent years. It is found that isoliquiritigenin has broad-spectrum and efficient antitumor activity, however, its poor water solubility, low bioavailability, non-specific targeting, and other shortcomings have limited its wide clinical application, the emergence of new drug delivery systems is expected to improve the solubility of isoliquiritigenin, improve bioavailability, reduce toxic side effects, etc., and has good application prospects. The research progresses on the physicochemical properties, antitumor pharmacological activities of isoliquiritigenin and its new antitumor drug delivery systems such as nanoparticles, liposomes, and polymeric micelles in recent years are reviewed to provide a reference for the development and application of new drug delivery systems of isoliquiritigenin in the field of tumor therapy.

Key words: isoliquiritigenin; antitumor; new drug delivery system; pharmacological activity; physicochemical properties; nanoparticles; liposome; polymer micelle

异甘草素是甘草中的生物标志性成分之一^[1], 具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等药理作用^[2], 近年来, 尤其其抗肿瘤活性受到业内广泛关注。异甘草素的

水溶性低、生物利用度不佳、存在系统毒性等问题, 一直制约其临床应用, 因此如何将异甘草素有效递送至肿瘤部位是亟需解决的重要问题之一, 而新型

收稿日期: 2023-03-28

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A04305); 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021B014); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (ZXT21013); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (ZZ13-YQ-041)

作者简介: 徐卓 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型及中药新药开发研究。E-mail: xuzhuo0222@163.com

*通信作者: 刘宇灵, 硕士生导师, 副研究员, 从事中药新剂型及中药新药开发研究。E-mail: liuyulinglyl@163.com

李慧, 博士生导师, 研究员, 从事中药新剂型及中药新药开发研究。E-mail: lihuizys@126.com

给药系统的出现有望为此提供新的有效策略。目前,针对抗肿瘤药物的新型给药系统多集中在纳米粒、脂质体、聚合物胶束等,基于肿瘤的微环境特点及病灶部位的特异性需求,研究者多在常规载体的基础上对其进行pH、氧化还原、酶等功能响应改造及靶头的特异性修饰,为实现药物的可控、高效释放及药物安全递送等研究提供新的路径。本文围绕异甘草素的理化性质、抗肿瘤药理活性及其新型给药系统进行综述,为异甘草素的抗肿瘤研究及新药开发提供参考。

1 理化性质

异甘草素为羟基查耳酮类化合物^[3]。在天然状态下,异甘草素为黄色粉末,显微镜下观察为针状晶体,熔点为200~204℃,极性较弱,在水中的溶解度仅为3.74 μg/mL,为疏水性药物^[4-6],分子式为C₁₅H₁₂O₄,化学结构见图1。异甘草素的化学结构上有3个酚羟基,极性较强,不利于跨膜转运,因其化学结构中的苯环上具有多个取代位点,为其通过结构修饰提高生物活性创造了有利条件,有助于更具临床价值的前体药物开发^[7]。Boyapelly等^[8]经结构修饰得到的异甘草素前药溶解度显著升高(9.6 mg/mL),且具有良好的稳定性。另一方面,还可能通过修饰基团,增强异甘草素的药效等。杨争^[7]通过对异甘草素进行氯代修饰得到一系列有效低毒查耳酮类衍生物,其中4-羟基-2',4'-二氯查耳酮、3-甲氧基-4-羟基-2',4'-二氯查耳酮和4-氯-2',4',5'-三甲氧基查耳酮对宫颈癌SiHa细胞和HeLa细胞的促凋亡作用显著,在周期实验中4-羟基-2',4'-二氯查耳酮、3-甲氧基-4-羟基-2',4'-二氯查耳酮、3,4,5-三甲氧基-2',4'-二氯查耳酮和4-氯-2',4',5'-三甲氧基查耳酮对SiHa和HeLa细胞S期阻滞作用明显。马永婷^[9]在3'-甲基异甘草素的A环3'-甲基位上分别引入二甲胺、吗啉、二异丙胺等10种Mannich基团,体内实验表明其肿瘤抑制率均优于异甘草素,其中二异丙胺衍生物抑制率最高,其衍生物180 mg/kg对小鼠腹水瘤S₁₈₀细胞抑制率达到71.68%,为异甘草素新药研究提供了科学研究基础。

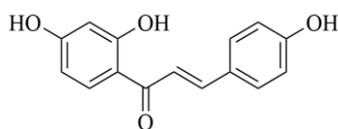


图1 异甘草素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of isoliquiritigenin

2 抗肿瘤活性

恶性肿瘤的治疗是当今医疗领域亟待突破的重大难题,大量研究表明异甘草素作为一种潜在的多靶点抗肿瘤药物,可对肝癌^[10]、乳腺癌^[11]、结肠癌^[12]等多种类型癌症发挥抗肿瘤活性。异甘草素可通过调控不同信号通路发挥其诱导细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤细胞侵袭和转移等药理作用^[13-14],对其进行归纳总结。

2.1 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是受基因调控的细胞程序性死亡,对于维持机体内环境稳态具有关键作用。细胞凋亡主要由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)蛋白家族执行^[15],Caspase-3作为凋亡执行蛋白,在细胞凋亡过程中发挥重要作用^[16]。研究表明,异甘草素可调控肝癌、脑胶质瘤、黑色素瘤等肿瘤细胞中的Caspase-3活性,上调cleaved Caspase-3表达,诱导细胞凋亡。此外,B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族也是与细胞凋亡密切相关的一类蛋白,可以通过改变线粒体膜的通透性并影响线粒体膜间隙蛋白的释放调节细胞凋亡^[17]。在细胞凋亡过程中,线粒体中的细胞色素C被释放到细胞质中,可以下调下游蛋白Bcl-2的表达并上调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达。Lin等^[18]通过流式细胞仪分析观察异甘草素诱导的凋亡细胞群,发现异甘草素处理可以降低Bcl-2蛋白表达,而升高Bax蛋白水平。进一步研究发现异甘草素可通过升高Bax、cleaved Caspase-3和聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]水平,降低Bcl-2表达,使人肝癌HepG2细胞发生线粒体依赖性凋亡^[19]。在宫颈癌CaSki细胞中^[20],异甘草素可降低人乳头瘤病毒16型致癌基因E6、Bcl-2表达,而p53、p21和Bax表达升高,Bid触发线粒体膜电位消散,使其释放细胞色素C至细胞质后激活Caspase级联反应,裂解Caspase-3/8/9、PARP,导致细胞凋亡。异甘草素也可通过激活线粒体凋亡途径并抑制信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路诱导喉癌细胞凋亡。STAT3是许多单基因信号通路的聚集点,在多种人类癌症中过度激活,并作为肿瘤细胞和肿瘤微细胞的关键信号传导节点。异甘草素可通过阻断STAT3通路下调微小RNA-21(microRNA-21, miR-21)表达,进而诱导

细胞凋亡。

此外, 异甘草素可基于磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路的调控, 影响相关蛋白的表达, 诱导肝癌^[21]、胶质瘤^[22]等细胞凋亡。梁松林^[22]研究发现异甘草素可通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 降低人胶质瘤 SHG44 细胞中 CD44、乙酰脱氢酶 1 蛋白的表达, 从而诱导细胞凋亡。在人胃癌 SGC7901 细胞中^[23], 异甘草素可通过下调 PI3K/Akt 信号通路中相关蛋白表达及上调 Bax 表达, 诱导 SGC7901 细胞凋亡。

2.2 诱导细胞自噬

自噬作为细胞中自我降解的正常生理过程, 通过清除错误折叠的蛋白质、受损的细胞器和活性氧, 抑制慢性组织损伤, 进而防止肿瘤的发生^[24]。异甘草素可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 表达诱导细胞发生自噬性死亡。Chen 等^[25]发现异甘草素可通过抑制肿瘤细胞中 mTOR 并上调自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, Atg5) 表达, 诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡。据报道, 在胃癌^[26]和肾透明细胞癌^[27]中, 异甘草素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬。辛红等^[27]发现异甘草素能够提高微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)、Beclin-1、Atg5 蛋白表达, 降低 p62 蛋白表达, 与空白组比较, 异甘草素作用于人肾透明细胞癌 786-O 细胞后, PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达降低。Chen 等^[28]发现异甘草素治疗可激活细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路, 增强与自噬相关的 LC3BII 的表达。王颖等^[29]发现在人卵巢浆液性乳头状腺癌 SKOV3 细胞中, Beclin1、LC3 蛋白表达与异甘草素浓度呈正相关, 从而诱导细胞自噬。此外, 异甘草素可通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 表达, 激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路相关蛋白的表达, 促进肿瘤组织微环境自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达^[30]。Zhang 等^[31]发现异甘草素诱导的 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 激活可阻断自噬, 为异甘草素作为一种新型自噬抑制剂的研发提供了新思路。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

恶性肿瘤细胞的侵袭和转移给肿瘤治疗带来极大的挑战, 研究发现基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 活性的上调与肿瘤的生长、侵袭和转移呈正相关, 异甘草素可作为 MMP 抑制剂实现抗肿瘤作用^[32]。党莹等^[33]发现异甘草素可通过下调 MMP2 和 MMP9 表达抑制 SHG44 细胞的侵袭和转移。此外, 异甘草素可呈剂量相关性抑制人鼻咽癌 C666-1 细胞和 CNE2 细胞的增殖和集落形成, 同时通过下调 MMP2 和 MMP9 表达, 抑制鼻咽癌细胞的迁移和侵袭^[34]。

miRNA 作为内源性的非编码分子, 在癌细胞中对细胞稳态和各种癌基因和抑癌基因的表达具有重要作用^[35]。Xiang 等^[36]发现异甘草素可通过下调 *miR-27a* 表达抑制黑色素瘤细胞的增殖和迁移。此外, *miR-32* 作为一种肿瘤致癌基因, 参与多种癌症的发生和发展, 其过表达可促进鼻咽癌细胞的生长、迁移和侵袭, 而异甘草素可以显著下调 *miR-32* 的表达^[34]。

2.4 阻滞细胞周期进程

肿瘤细胞生长过程中, 在细胞周期过程受 p21、p27 等多种相关基因调控, 研究表明异甘草素可阻滞食管鳞状细胞癌、卵巢癌等多种细胞周期进程。在人前列腺癌 PC-3 细胞和 22RV1 细胞中^[37], 异甘草素可在引起 G₂/M 细胞周期停滞, 并改变细胞周期调节因子。Huang 等^[38]发现异甘草素可通过诱导 G₁/S 细胞周期停滞抑制人肝癌 Hep3B 细胞的增殖, 这可能与异甘草素抑制细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 表达并上调对细胞周期有负调控作用的蛋白 p21、p27 有关。Li 等^[39]发现异甘草素在人成骨肉瘤 Saos-2 细胞中抑制肿瘤细胞增殖也与 cyclin D1 的下调和 p53、p21 和 p27 的上调有关。此外, 异甘草素对 HepG2 和 Hep3B 细胞具有良好的杀伤作用, 其机制可能与调控 MAPK/STAT3/NF- κ B 信号通路, 导致 HepG2 细胞发生 G₂/M 细胞周期阻滞有关。

2.5 抑制肿瘤血管生成

由于肿瘤的发生和发展需要血液供应, 以满足其对氧气和养分的需求, 并完成其他新陈代谢功能, 因此肿瘤血管生成对于肿瘤的生长及转移至关重要^[40]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与肿瘤血管生成密切相关, 研究表明, 异甘草素可通过促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 蛋白酶体降解,

抑制 VEGF 在乳腺癌细胞中的表达，并直接与 VEGFR-2 相互作用，阻断其激酶活性^[41]。Wang 等^[42] 研究发现异甘草素可靶向抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、膜结合型前列腺素 E₂ 合酶-1 (microsomal prostaglandin E₂ synthase-1,

mPGES-1) 可以抑制下游血管 Akt/成纤维细胞生长因子-2/转化生长因子-β/VEGF 信号通路，阻断胶质瘤血管生成。因此，异甘草素具有成为新型天然肿瘤血管生成抑制剂的潜力。

异甘草素的抗肿瘤机制见图 2。

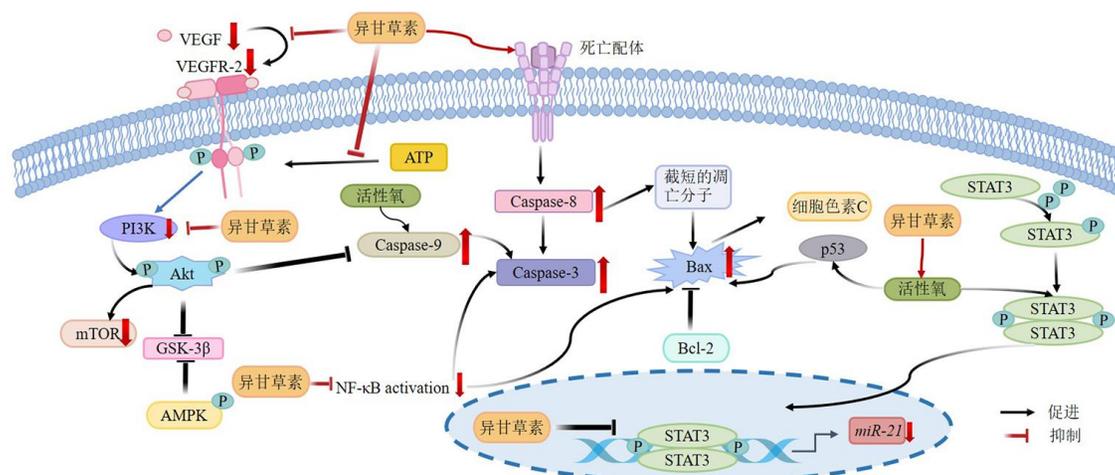


图 2 异甘草素抗肿瘤作用机制

Fig. 2 Antitumor pharmacological mechanism of isoliquiritigenin

3 新型给药系统

异甘草素对多种肿瘤的生长具有抑制作用，但因水溶性差、生物利用度低、体内半衰期短、非特异性靶向等缺点，限制了其临床应用，新型给药系统在提高异甘草素的渗透性、实现缓释给药及靶向递送药物等方面体现出诸多优势，具有良好的应用前景。为了更有效的发挥异甘草素的抗肿瘤活性，近年来国内外学者对异甘草素在抗肿瘤领域的新型给药系统进行了一系列研究。

3.1 纳米粒

3.1.1 壳聚糖纳米粒 纳米粒是指药物溶解或包裹于高分子材料中形成的粒径为 10~1000 nm 的载体纳米粒子，在抗肿瘤药物递送方面表现出良好的特性^[43]。研究发现，以壳聚糖类天然高分子材料为载体包载异甘草素，利用离子交联法制备的纳米粒形态圆整，具有良好的缓慢释放特性，对人肺癌 A549 细胞增殖的抑制效果显著高于游离异甘草素^[44]。此外，以壳聚糖-环糊精聚合物为载体制备的异甘草素纳米制剂，除了同样具有缓释效果，还可有效提高异甘草素的生物利用度，这可能与壳聚糖黏附肠道黏膜，并对小肠上皮细胞的紧密连接具有调节性有关^[45]。

3.1.2 固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles,

SLNs) SLNs 是以毒性低、生物相容性好、生物可降解的固态天然或合成的类脂为载体，将药物吸附或包裹于脂质膜中制成，可提高被包载药物的稳定性、有效控制药物释放^[46]。由于异甘草素的消除半衰期较短，频繁或高剂量的静脉给药可能导致严重或急性不良反应，Zhang 等^[47]等制备了低相对分子质量肝素修饰的异甘草素-SLNs，在 HepG2 细胞中显示出良好的抑制增殖效果，且具有良好的血液相容性，可提高肝肾靶向性，显著降低毒性，是静脉内递送异甘草素颇具潜力的药物载体。

由于异甘草素在体内不具备靶向性，不仅影响抗肿瘤疗效，而且可能引发不良反应。为了提高异甘草素的抗肿瘤效果和靶向性，Gao 等^[48]开发了一种肿瘤靶向脂质-聚合物杂化纳米颗粒体系，可以将药物输送到肿瘤，采用改进的单步纳米沉淀法制备杂化纳米粒包封异甘草素，具有较高的稳定性、封装率和负载效率。该纳米粒在体外表现出更强的抑制作用和诱导凋亡作用。在体内可增强对肿瘤细胞的活力。此外，在毒性评价中证实该纳米粒对小鼠无明显毒性。

3.1.3 仿生纳米粒 生物膜具有物质转运、信息传递、能量转换的功能，而且有较好的生物相容性，为开发设计出仿生生物膜药物递送系统提供了新思

路^[49]，由于实体瘤的高通透性和滞留效应，药物递送系统可以促进药物聚集在肿瘤位置，提高肿瘤部位的药物浓度，有望克服血脑屏障的阻塞和异质性。在药物载体表面修饰红细胞膜，可避免网状内皮系统对药物的识别和吞噬，并提高其生物相容性。基于红细胞和肿瘤细胞膜的独特性，Shi 等^[50]将红细胞与人胶质瘤 U251 细胞融合形成融合膜，合成了异甘草素杂交膜衍生的纳米粒，具有良好的生物相容性，且异甘草素的溶解度显著增加，此外，对 U251 细胞的增殖和迁移具有显著抑制作用，导致 U251 细胞的凋亡和衰老。

为了克服癌症干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 的多药耐药性，Jia 等^[51]提出了一种肿瘤微环境响应的纳米中药递送系统，协同抑制肿瘤干细胞。运用单分散空心结构的二氧化锰用于靶向递送，以实现异甘草素和吲哚菁绿的共递送，协同抑制 CSCs 和治疗肿瘤。肿瘤微环境响应型纳米治疗平台可以实现血浆的长期循环，提高对肿瘤的靶向性，克服了异甘草素和吲哚菁绿溶解性差、代谢率高的缺点。通过在裸鼠中建立 A549 肿瘤模型等评估其治疗潜力，在近红外辐照下表现出协同治疗作用，证明了该递送系统可同时向 CSCs 和非 CSCs 递送 2 种有效载荷。此外，CSCs 特异性靶向纳米载体在体内表现出良好的生物相容性和治疗效果。因此，吲哚菁绿和异甘草素联合治疗可能是一种通过靶向 CSCs 抑制肿瘤发展的可行技术，预示着 CSCs 相关化疗耐药治疗的光明前景。

3.2 脂质体

脂质体由磷脂和胆固醇组成，具有类似生物膜的双分子层结构，有缓释作用、生物可降解性且相容性好^[52-53]。体内研究发现异甘草素脂质体可显著促进药物在大鼠小肠的吸收，其在肠道的吸收呈表观一级动力学过程，吸收机制为被动扩散。异甘草素脂质体 5~80 $\mu\text{mol/L}$ 可呈剂量和时间相关性抑制 SiHa 和 HeLa 细胞增殖，其抑制率分别为 83.44% 和 96.14%^[54-55]。

为了解决癌症治疗中溶解性差、生物利用度、器官靶向性和临床使用有限等问题，还可使用其他物质修饰载药脂质体提高靶向能力。Liu 等^[56]以 *D*- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (*D*- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS) 为赋形剂，采用膜分散法制备载异甘草素的 TPGS 修饰前体脂质体，平均粒径均小于 50 nm，表明该脂质体

更容易被巨噬细胞摄取并转运至肝脾系统，改善异甘草素溶解度、生物利用度和肝靶向能力，可以作为肝癌治疗中有前途的纳米载体。Wang 等^[57]制备的载异甘草素纳米脂质体，其物理稳定性较好，装载药物的聚乙二醇化纳米材料显示出有效的癌细胞杀伤能力，在人直肠癌 CRC 细胞中，可上调腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 蛋白的表达，抑制乳酸的生成，表明异甘草素纳米脂质体对 AMPK 介导的糖酵解和乳酸生成具有抑制作用。此外，异甘草素纳米脂质体可能通过调节人结肠癌 HCT116 细胞内 Akt/mTOR 信号通路抑制糖酵解，实现抑制肿瘤细胞生长和诱导细胞凋亡的作用。

王胜兰等^[58]通过构建壳聚糖包覆异甘草素脂质体，采用乙醇注入法，并利用壳聚糖与脂质体间的静电吸附和氢键作用制备壳聚糖包覆异甘草素脂质体，表征良好。较游离异甘草素，对 HepG2 细胞表现出更强的体外增殖抑制效果，可实现对异甘草素的有效包载和胞内转运，从而提高肿瘤细胞内有效药物浓度。与异甘草素脂质体相比，经壳聚糖包覆后稳定性的提高和表面带电性的反转均提升了其对异甘草素的胞内递送效果，使其表现出较强的肿瘤增殖抑制效果。为肝癌临床治疗的化疗药物递送提供了研究价值。

3.3 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，通过将特定的靶向配体连接到胶束的亲水表面，可以利用两亲性胶束进行主动靶向药物输送^[59-61]。Xie 等^[62]利用薄膜分散法将异甘草素负载到不同的两亲性聚合物材料 (F127/P123) 上形成了澄清的胶束溶液，药动学研究表明，与游离异甘草素相比，其生物利用度显著提高。这可能与引入聚合物胶束后，由于纳米粒子的高分散度和核壳胶束的容量大，异甘草素的溶解度显著提高，且异甘草素混合胶束在 P123 存在的情况下，可有效阻止 P-糖蛋白介导的细胞外排有关^[63]。

pH 敏感型聚合物胶束是基于生理条件下的包载药物，在特定 pH 条件下释放药物而达到药物靶向释放的目的^[64]。为了克服血脑屏障的障碍，Song 等^[65]采用薄膜旋转蒸发法制备异甘草素负载胶束 (异甘草素-M)，以 DSPE-PEG2000 为药物载体修饰脑靶向多肽 angiopep-2，更容易被细胞吸收，通过

静脉注射可以成功进入到中脑动脉缺血模型 (middle cerebral artery ischemia model, MCAO) 小鼠体内, 并通过血液循环透过血脑屏障, 增强异甘草素在脑组织中的积聚, 改善其药动学特性并增加大脑摄入。此外, 异甘草素-M 可通过抑制细胞自噬和神经元凋亡的发生减轻 MCAO 小鼠诱导的脑损伤。可见, 异甘草素胶束载药系统可改善异甘草素的溶解度、口服生物利用度和靶向性, 且对主要组织器官未见细胞结构损伤等不良反应。

3.4 微乳

微乳液是由油相、水相、乳化剂和助乳化剂以一定比例组成的胶体分散体系, 具有低表面张力、小尺寸、高溶解性和易于制备的特点^[66]。Wang 等^[67]用超声和相位反转组合法制备异甘草素纳米乳液, 发现其溶解度增加约 1000 倍, 且在紫外光照射下, 纳米乳液包封可有效防止异甘草素的降解, 提高了化学稳定性和体外释放速率。此外, 与原

药相比, 表现出更高的细胞摄取和对 4T1 癌细胞的细胞毒性。

自微乳给药系统是由油相、乳化剂和助乳化剂以适宜比例混匀后形成的混合体系, 具有热力学稳定性、低黏性和各向同性等特点^[68]。Zhang 等^[69]制备了异甘草素自微乳给药系统, 体外研究表明, 与原药相比, 口服生物利用度提高了 4.71 倍, 显著提高了异甘草素的血药浓度和口服生物利用度。异甘草素自微乳给药系统还可通过抑制黄嘌呤氧化酶活性显著降低高尿酸血症模型大鼠尿酸水平, 增强异甘草素对脏器的保护作用。Cao 等^[70]优化上述微乳的质量比为 3:6:1 后, 对模拟胃肠道的累积释放率显著高于游离异甘草素混悬液, 血药浓度曲线下面积是异甘草素混悬液的 3.95 倍。可见, 异甘草素自微乳给药系统是增强异甘草素的溶解度和口服生物利用度的潜在有效载体^[71]。

异甘草素新型给药系统相关研究见表 1。

表 1 异甘草素新型给药系统研究

Table 1 Examples of studies of novel drug delivery systems for isoliquiritigenin

给药系统	载体材料	表征评价	模型	作用机制	文献
纳米粒	壳聚糖	(159±20) nm	A549 细胞	呈剂量相关性抑制 A549 细胞的生长, 具有良好的缓释性能, 提高了异甘草素对 A549 细胞增殖的抑制作用	44
	聚乳酸	(190.22±3.09) nm; 粒径分布均匀	SD 大鼠	循环时间显著延长, 口服吸收生物利用度提升至 170.02%	72
	壳聚糖-环糊精聚合物	(219.91±1.23) nm; 球形, 较为均匀	—	具有明显缓释效果, 生物利用度上升	45
	DSPE-PEG2000-Mal、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、卵磷脂和 iRGD 肽	(137.2±2.6) nm; 稳定性好	4T1 乳腺肿瘤小鼠模型、人乳腺癌和小鼠乳腺癌细胞	提高了异甘草素的抗乳腺癌疗效, 细胞毒性效应、增敏增强, 抑制作用和诱导凋亡作用上升	48
	由红细胞和肿瘤细胞组成的纳米级混合膜衍生系统	负载效率最高为 (38.90±2.99)%	U251 细胞	显著抑制 U251 细胞迁移, Bax 水平显著上升, Bcl-2 水平显著下降, 促进 U251 细胞凋亡和衰老	50
	H-MnO ₂ @(吡啶菁绿+异甘草素)@HA 纳米复合材料+近红外光照射	具有良好的载药性能; 在 300~500 和 650~850 nm 分别表现出典型的异甘草素和吡啶菁绿吸收峰	A549 肿瘤小鼠模型	肿瘤体积和肿瘤质量下降	51
	H-MnO ₂ @(吡啶菁绿+异甘草素)@HA+激光组治疗	—	原位肿瘤模型	肺部肿瘤结节数量明显减少	—
SLNs	大豆卵磷脂、十六醇、中碳链三甘酯、泊洛沙姆、硬脂酸等	(217.53±4.86) nm; 电位 (-18.24±2.47) mV	HepG2 细胞、昆明小鼠	增殖抑制效果优异; 良好的血液相容性	47
脂质体	注射用大豆卵磷脂、胆固醇	233.1 nm; 稳定性好	SiHa、HeLa 细胞	对体外增殖的抑制作用上升	54
	豆磷脂、胆固醇	(311±46) nm; 稳定性较好	雌性昆明小鼠	雌激素活性提高	55

续表 1

给药系统	载体材料	表征评价	模型	作用机制	文献
脂质体	乙酰苯胺、胆酸钠、胆固醇和 TPGS、大豆卵磷脂和肉豆蔻酸异丙酯	(23.8±0.9) nm; 载药量大、稳定性好, 包封率 (97.33±0.40) %	SD 大鼠	改善异甘草素的溶解度、生物利用度和靶向性	56
	卵磷脂、壳聚糖、胆固醇	形态规整, 分散性好, 粒径<150 nm, 表面荷正电, 较高的药物包封率和良好的储存稳定性	HepG2 细胞	体外增殖抑制效果、药物缓释性能上升	58
胶束	泊洛沙姆衍生物 F127 和 P123	(20.12±0.72) nm; 包封率 (93.76±0.31) %	SD 大鼠	提高生物利用度和抗氧化活性, 半衰期延长, 改善溶解度	62
	DSPE-PEG2000、angioprep-2	(40.87±4.82) nm; 呈球形	MCAO 小鼠	通过抑制细胞自噬和神经元凋亡来减轻脑损伤; 相对生物利用度较高	65
纳米结构脂质载体	单硬脂酸甘油酯、辛酸/癸基三酰甘油等	(160.73±6.08) nm	S180 细胞和小鼠肝癌 H22 细胞	显著提高抗癌作用和聚集性	73
	胆酸钠、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯	(48.9±36.2) nm; 颗粒呈球形, 尺寸窄, 直径小; 载药量较高; 稳定性良好	结肠癌细胞	可显著提高细胞内活性氧水平	57
	单硬脂酸甘油酯、中链三酰甘油、大豆卵磷脂和泊洛沙姆 188	均匀球形, 平均粒径为 162.9 nm	HeLa 细胞	杀伤呈相加或增强作用	74
纳米混悬液	PVPK30-泊洛沙姆 188	(163.5±6.8) nm; 45 min 内累积溶出度为 90.37%	SD 大鼠	相对生物利用度提高	75
	羟丙基纤维素 SSL	(238.1±4.9) nm	A549 细胞	细胞凋亡率增强, 提高异甘草素的溶解度和细胞毒活性	76
	聚乙烯吡咯烷酮 K30	(354.1±9.1) nm	A549 细胞	诱导细胞凋亡能力强于羟丙基纤维素 SSL	76
微乳	油酸乙酯、聚山梨酯 80、PEG400	(44.78±0.35) nm; 包封率 (98.17±0.24) %	SD 大鼠	有缓释效果, 生物利用度提高 4.71 倍, 显著降低尿酸水平	69
	油酸乙酯、聚山梨酯 80 和 PEG400	(20.63±1.95) nm; 药物含量高、稳定性好	哮喘模型	显著提高生物利用度和抗哮喘作用	70

4 结语与展望

异甘草素作为甘草的主要有效成分, 具有抗肿瘤、抗炎等多种功效^[77]。异甘草素抗肿瘤机制主要涉及抑制细胞凋亡、自噬和肿瘤血管形成等方面, 涉及多条信号通路, 如 PI3K/Akt 和 VEGF/VEGF2 等。近年来, 异甘草素新型给药系统在药物递送方面已经有了广泛研究, 如脂质体、聚合物胶束、纳米粒等, 在改善异甘草素的溶解度、增加稳定性和疗效等方面取得了较大的进展。

值得注意的是, 异甘草素在抗肿瘤新药研发中仍有许多有待解决的问题。(1) 对异甘草素抗肿瘤的作用机制还需进一步探究, 如针对调控肿瘤细胞自噬活性的研究尚待完善, 其发挥作用的潜在机制尚未阐明。(2) 目前异甘草素的新型给药系统研究

还处于基础研究阶段, 多停留在解决药物释放、体内分布等基础问题, 存在设计复杂、理化性质不稳定、质量控制不理想, 难以实现工业化大生产等工艺问题, 缺乏与疾病病理特征和新型治疗手段的结合。未来异甘草素的新型给药系统可利用新开发的光、热、pH、酶等敏感型功能材料或仿生型载体(外泌体、细胞膜载体等), 结合肿瘤微环境多重响应型纳米载体(如 pH/温度、pH/还原、还原/酶、pH/温度/磁场等), 拓展治疗手段, 充分发挥异甘草素的治疗潜力。(3) 目前异甘草素和其制剂还缺乏临床研究, 后续应加强其有关临床方面的相关研究, 使其疗效得到确证以获得推广及应用。临床安全性也是研究重点, 为扩大基础研究的成果, 建议对异甘草素制剂开展安全性评价, 只有开展临床试验和积

累临床资料,才能真正认识其抗癌作用。综上,随着现代科技的日臻完善,期望异甘草素能在将来取得突破性进展,这对促进抗肿瘤新药的研发及临床应用具有重要的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han Y J, Kang B, Yang E J, *et al.* Simultaneous determination and pharmacokinetic characterization of glycyrrhizin, isoliquiritigenin, liquiritigenin, and liquiritin in rat plasma following oral administration of *Glycyrrhizae Radix* extract [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1816.
- [2] 魏海霞, 孔伟, 巩萍. 异甘草素的药效学研究进展 [J]. *药物生物技术*, 2019, 26(5): 467-470.
- [3] 叶扬. 异甘草素对小鼠肠系膜动脉舒张的作用机制研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [4] 孙英甲, 乐利明, 荔志云. 异甘草素抗胶质瘤作用机制的研究进展 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(1): 110-113.
- [5] 涂清波, 马宇凡, 王赛男, 等. 异甘草素抗肿瘤作用机制及其结构修饰研究进展 [J]. *中南药学*, 2017, 15(11): 1581-1585.
- [6] 谢育娇. 异甘草素混合胶束的制备与质量评价 [D]. 镇江: 江苏大学, 2020.
- [7] 杨争. 查耳酮类衍生物异甘草素的氯代修饰和抗宫颈癌活性及作用机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [8] Boyapelly K, Bonin M A, Traboulsi H, *et al.* Synthesis and characterization of a phosphate prodrug of isoliquiritigenin [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(4): 879-886.
- [9] 马永婷. 异甘草素及其衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2009.
- [10] 马朋, 曹璋, 张瑾锦, 等. 异甘草素对人肝癌 HepG2 细胞的增殖及超微结构的影响 [J]. *解剖学杂志*, 2018, 41(1): 20-22.
- [11] 王浩, 矫喜梅, 杨晓丽, 等. 异甘草素制备分离和抗乳腺癌机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(23): 4731-4735.
- [12] 冯言晓. 异甘草素对氧化偶氮甲烷和右旋葡聚糖苷钠诱导小鼠炎症相关结肠癌的预防作用及其机制 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(8): 873-878.
- [13] Peng F, Du Q H, Peng C, *et al.* A review: The pharmacology of isoliquiritigenin [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(7): 969-977.
- [14] 石玉花, 李瑞萍, 陈小芸, 等. 异甘草素抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(4): 371-375.
- [15] Nguyen T T M, Gillet G, Popgeorgiev N. Caspases in the developing central nervous system: Apoptosis and beyond [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 702404.
- [16] Pistritto G, Trisciuglio D, 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.
- [17] Liu L, Zhang Z Z, Xing D. Cell death via mitochondrial apoptotic pathway due to activation of Bax by lysosomal photodamage [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(1): 53-68.
- [18] Lin P H, Chiang Y F, Shieh T M, *et al.* Dietary compound isoliquiritigenin, an antioxidant from licorice, suppresses triple-negative breast tumor growth via apoptotic death program activation in cell and xenograft animal models [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(3): 228.
- [19] 王加茹. 异甘草素诱导肝癌细胞凋亡机制的研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2020.
- [20] Hirchaud F, Hermetet F, Ablise M, *et al.* Isoliquiritigenin induces Caspase-dependent apoptosis via downregulation of HPV16 E6 expression in cervical cancer Ca Ski cells [J]. *Planta Med*, 2013, 79(17): 1628-1635.
- [21] Song L, Luo Y, Li S L, *et al.* ISL induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma via down-regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4363-4376.
- [22] 梁松林. 异甘草素调控 PI3K/Akt 通路对 SHG44 人脑胶质瘤干细胞 CD44 和 ALDH1 表达的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [23] 刘方康. 异甘草素对胃癌 SGC7901 细胞生物学行为的影响及其可能机制 [D]. 滨州: 滨州医学院, 2016.
- [24] Ferro F, Servais S, Besson P, *et al.* Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 129-138.
- [25] Chen G, Hu X, Zhang W, *et al.* Mammalian target of rapamycin regulates isoliquiritigenin-induced autophagic and apoptotic cell death in adenoid cystic carcinoma cells [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(1): 90-101.
- [26] Zhang X R, Wang S Y, Sun W, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits proliferation and metastasis of MKN28 gastric cancer cells by suppressing the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3429-3436.
- [27] 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.
- [28] Chen H Y, Huang T C, Shieh T M, *et al.* Isoliquiritigenin induces autophagy and inhibits ovarian cancer cell growth

- [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2025.
- [29] 王颖, 洪铭岩, 周秀敏. 异甘草素对人卵巢浆液性乳头状腺癌细胞株 SKOV3 体外增殖的抑制和诱导自噬作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(20): 5000-5001.
- [30] Ren Y S, Yan Y, Tan Y J, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits mouse S₁₈₀ tumors with a new mechanism that regulates autophagy by GSK-3 β /TNF- α pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 838: 11-22.
- [31] Zhang Z, Chen W Q, Zhang S Q, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits pancreatic cancer progression through blockade of p38 MAPK-regulated autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154406.
- [32] Jian M H, Sun X D, Cheng G R, *et al.* Discovery of phenolic matrix metalloproteinase inhibitors by peptide microarray for osteosarcoma treatment [J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(10): 2424-2432.
- [33] 党莹, 林瑜亮, 孙红军, 等. 异甘草素通过下调基质金属蛋白酶抑制人脑胶质瘤干细胞迁移和侵袭 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2018, 47(2): 181-186.
- [34] Wang T T, Chen Z Z, Xie P, *et al.* Isoliquiritigenin suppresses the proliferation and induced apoptosis via miR-32/LATS2/Wnt in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172352.
- [35] Calin G A, Croce C M. MicroRNA signatures in human cancers [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(11): 857-866.
- [36] Xiang S J, Zeng H Y, Xia F, *et al.* The dietary flavonoid isoliquiritigenin induced apoptosis and suppressed metastasis in melanoma cells: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118598.
- [37] Zhang B Y, Lai Y, Li Y F, *et al.* Antineoplastic activity of isoliquiritigenin, a chalcone compound, in androgen-independent human prostate cancer cells linked to G₂/M cell cycle arrest and cell apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 821: 57-67.
- [38] 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]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20192727.
- [39] Li C J, Zhou X, Sun C, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits the proliferation, apoptosis and migration of osteosarcoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2502-2510.
- [40] 毛登焯, 赵杨, 刘玉萍, 等. “血管-免疫交联”策略在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 212-218.
- [41] Wang Z Y, Wang N, Han S W, *et al.* Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68566.
- [42] Wang C L, Chen Y X, Wang Y, *et al.* Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through ceRNA effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 371.
- [43] Khan H, Mirzaei H R, Amiri A, *et al.* Glyconanoparticles: New drug delivery systems in cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 24-42.
- [44] 吕文娟, 刘福定, 王桃姣, 等. 制备异甘草素壳聚糖纳米粒抑制人肺癌细胞 A549 的增殖 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(26): 4200-4205.
- [45] 张忠斌, 李艳华, 沈洪宽, 等. 异甘草素纳米制剂的制备及其性质分析 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2020(13): 128-131.
- [46] Hu X, Tian H L, Jiang W, *et al.* Rational design of IR820- and Ce6-based versatile micelle for single NIR laser-induced imaging and dual-modal phototherapy [J]. *Small*, 2018, 14(52): e1802994.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Yu H L, Yang Z H, Li F, *et al.* Cell-mediated targeting drugs delivery systems [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1425-1437.
- [50] Shi W W, Cao X, Liu Q, *et al.* Hybrid membrane-derived nanoparticles for isoliquiritin enhanced glioma therapy [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9): 1059.
- [51] Jia Y Y, Sun J, Yang J J, *et al.* Tumor microenvironment-responsive nanoherb delivery system for synergistically inhibition of cancer stem cells [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(13): 16329-16342.
- [52] 孙慧萍, 张国喜, 程光, 等. 脂质体药物的制备方法及临床应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(10): 1160-1171.
- [53] 张艳霞. 抗肿瘤药物及其新型给药系统的应用及研究进展 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(24): 16-17.
- [54] 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.
- [55] 王奇. 异甘草素脂质体的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大

- 学, 2004.
- [56] Liu J, Wang Q L, Adu-Frimpong M, *et al.* Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of isoliquiritigenin-loaded TPGS modified proliposomes [J]. *Int J Pharm*, 2019, 563: 53-62.
- [57] 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.
- [58] 王胜兰, 刘伟, 亓文霞, 等. 壳聚糖包覆异甘草素脂质体的构建及体外抗肿瘤效果 [J]. 滨州医学院学报, 2023, 46(1): 1-6.
- [59] 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.
- [60] Wang Z, Deng X P, Ding J S, *et al.* Mechanisms of drug release in pH-sensitive micelles for tumour targeted drug delivery system: A review [J]. *Int J Pharm*, 2018, 535(1/2): 253-260.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Guan Y B, Huang J G, Zuo L, *et al.* Effect of pluronic P123 and F127 block copolymer on P-glycoprotein transport and CYP3A metabolism [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(10): 1719-1728.
- [64] 侯露. pH 敏感型聚合物胶束作为药物载体研究进展 [J]. 广州化工, 2022, 50(9): 14-16.
- [65] Song W T, Bai L, Yang Y Y, *et al.* Long-circulation and brain targeted isoliquiritigenin micelle nanoparticles: Formation, characterization, tissue distribution, pharmacokinetics and effects for ischemic stroke [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 3655-3670.
- [66] 郭宣城, 付志媛, 李小兰. 微乳作为经皮给药载体在皮肤病治疗方面的应用进展 [J]. 药品评价, 2022, 19(8): 509-512.
- [67] Wang J M, Chen H J, Guo T, *et al.* Isoliquiritigenin nanoemulsion preparation by combined sonication and phase-inversion composition method: *in vitro* anticancer activities [J]. *Bioengineering*, 2022, 9(8): 382.
- [68] 仲粒, 李小芳, 刘罗娜, 等. 自微乳技术在中药制剂中的应用及其固化研究进展 [J]. 中药与临床, 2019, 10(S2): 53-58.
- [69] Zhang K Y, Wang Q L, Yang Q X, *et al.* Enhancement of oral bioavailability and anti-hyperuricemic activity of isoliquiritigenin via self-microemulsifying drug delivery system [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(5): 218.
- [70] Cao M Z, Zhan M L, Wang Z, *et al.* Development of an orally bioavailable isoliquiritigenin self-nanoemulsifying drug delivery system to effectively treat ovalbumin-induced asthma [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8945-8961.
- [71] Zhang R, Yang J J, Luo Q, *et al.* Preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluation of an isoliquiritigenin-loaded ophthalmic nanoemulsion for the treatment of corneal neovascularization [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2217-2233.
- [72] 高青, 马记平. 异甘草素聚乳酸纳米粒的制备及在大鼠体内药动学 [J]. 医药导报, 2020, 39(1): 85-89.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 刘勇华, 张留超, 郭晓娜. 异甘草素纳米混悬剂的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2022, 44(5): 1379-1385.
- [76] 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.
- [77] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.

[责任编辑 赵慧亮]