

甘草次酸的生物活性及其应用研究进展

陈 艳^{1,2}, 李 滢¹, 杨 琼¹, 余 林¹, 黄晓雅¹, 彭 成^{2*}

1. 成都中医药大学公共卫生学院, 四川 成都 611137

2. 西南地区特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

摘 要: 甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 属豆科植物, 其干燥根和根茎是常见的药食两用的中药材。根部含有多种活性成分, 其中甘草次酸被广泛研究和应用。甘草次酸是一种五环三萜, 具有多种生物活性, 如护肝、抗氧化、抗菌等, 并且通过修饰能够得到大量衍生物以解决其不溶于水等问题, 从而扩大研究范围, 因此引起了广泛的关注。通过系统总结甘草次酸的结构修饰、生物活性及其在医学、食品和化妆品等领域的应用, 并且讨论了当前甘草次酸有待研究的限制问题, 为甘草的开发利用提供参考。

关键词: 甘草次酸; 五环三萜; 护肝; 抗菌和抗病毒; 酶抑制剂; 抗癌; 抗氧化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7507-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.028

Research progress on biological activity and application of glycyrrhetic acid

CHEN Yan^{1,2}, LI Ying¹, YANG Qiong¹, SHE Lin¹, HUANG Xiaoya¹, PENG Cheng²

1. School of Public Health, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China

Abstract: Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) belongs to Leguminosae family, and its dried roots and rhizomes are common herbs used for both medicinal and food purposes. The roots contain a variety of active ingredients, among which glycyrrhizic acid has been widely studied and applied. Glycyrrhizic acid is a pentacyclic triterpene with various bioactivities, such as hepatoprotective, antioxidant, antibacterial, etc., and has attracted extensive attention because it can be modified to obtain a large number of derivatives to solve the problem of its insolubility in water, thus expanding the scope of research. By systematically summarizing the structural modification and biological activities of glycyrrhizic acid and its applications in the fields of medicine, food and cosmetics, and discussing the current limitations of glycyrrhizic acid to be researched, we can provide a reference for the development and utilization of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*.

Key words: glycyrrhizic acid; pentacyclic triterpene; liver protection; antimicrobial and antiviral; enzyme inhibitors; anti-cancer; antioxidant

植物合成的有机化合物在药物开发中具有重要作用, 其中五环三萜类化合物因其有趣的药用和药理作用而被广泛研究。甘草次酸是具有齐墩果烷型骨架的五环三萜类皂苷。甘草次酸按 C-18 位上氢原子分类可分为 α 型和 β 型, 由于天然存在的甘草次酸中, β 型远多于 α 型^[1], 所以目前研究较多的是 β 型, 即甘草次酸。甘草次酸的分子式为 $C_{30}H_{46}O_4$, 相对分子质量为 470.69, 常温下为白色针状结晶, 熔点为 291~294 °C, 难溶于水, 易溶于甲醇、乙醇、

氯仿等有机溶剂。甘草次酸是甘草的重要活性成分之一, 天然存在于光果甘草、胀果甘草等各种甘草, 质量分数一般在 0.01%~0.20%^[2]。

甘草次酸的提取方法主要有常规提取、超声辅助提取、超临界萃取等。传统的中药提取方法为将甘草根碾磨成粉, 然后采用乙醇、水等溶剂浸出、渗滤、浓缩等方法获得甘草次酸提取物。超声波辅助提取法为在常规萃取方法的基础上, 借助超声的机械振荡作用, 加快萃取过程中溶剂与甘草根间的

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81891012); 国家自然科学基金资助项目 (U19A2010); 四川省中医药科技产业创新团队 (2022C001); 大学生创新创业训练计划 (202310633006)

作者简介: 陈 艳, 博士, 副教授, 从事功能性食品开发研究。E-mail: danshuicao@cdutcm.edu.cn

***通信作者:** 彭 成, 博士, 教授, 从事中药药效与毒理研究。E-mail: cdcmpengcheng@126.com

物质转移,从而提高萃取效果。超临界流体萃取技术是利用超临界流体(如二氧化碳)的特殊性质,在临界温度和压力下进行提取的一种高效、环保的萃取技术。

目前,国内外大量研究证明甘草次酸具有多种生物活性,如抗病毒、抗炎、抗溃疡、抗肿瘤、降血糖、调血脂等^[3-4]。Luo 等^[5]发现甘草次酸能够减轻 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的神经毒性,同时还能增强髓系细胞触发受体 2 表达,减轻 1-甲基-4-苯基吡啶处理的 BV2 细胞的炎症,起到抗炎效果。Kalaierasi 等^[6]研究证明甘草次酸可以降低糖尿病大鼠中血浆葡萄糖和糖基化血红蛋白水平,还可以调节肝脏中参与糖代谢的关键酶的活性,促进糖原合成,维持血糖恢复正常水平,具有与格列本脲相当的降血糖作用。甘草次酸虽然具有良好的生物活性,但也存在不良反应,主要表现为使类醛固酮减少,导致低血钾、水肿、高血压,对甲状腺功能造成抑制,导致基础代谢率下降,并且浓度过高还会抑制细胞的生命活动^[7]。此外,由于其特殊的分子结构,导致其具有较高的亲脂性和较低的水溶性,从而限制了其在临床上的应用。本文通过查阅大量文献总结了甘草次酸的结构修饰、生物活性及其机制,及甘草次酸在医药、食品和化妆品领域的应用,为甘草次酸的深入研究和临床应用提供有益参考。

1 甘草次酸结构修饰

尽管甘草次酸的药理效应多样,但其不良反应也是影响其临床应用的重要因素。鉴于此,国内外研究者以甘草次酸为先导物,通过结构改造,提高其生物利用度,减少不良反应,以期获得疗效显著、不良反应小的新型新药。甘草次酸有 3 个主要官能团,分别是有 C-3 位羟基、C-11 位羰基及 C-30 位羧基,因此结构修饰主要集中在 A、C 和 E 环,修饰位点见图 1。

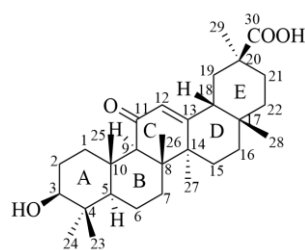


图 1 甘草次酸修饰位点图

Fig. 1 Diagram of glycyrrhizic acid modification sites

1.1 C-3 位羟基修饰

Liang 等^[8]采用化学合成的方法,在 C-3 位引入 β -环糊精,并发现其溶解度及抗流感病毒活性均较母体甘草次酸有了明显的改善。Takiura 等^[9]在甘草次酸甲酯的基础上,将溴乙酰葡萄糖接入 C-3 位,再将乙酰基脱去合成甘草次酸甲酯-3-O-葡萄糖苷,其溶解性、抗炎、抗病毒活性均优于甘草次酸,见图 2-A。

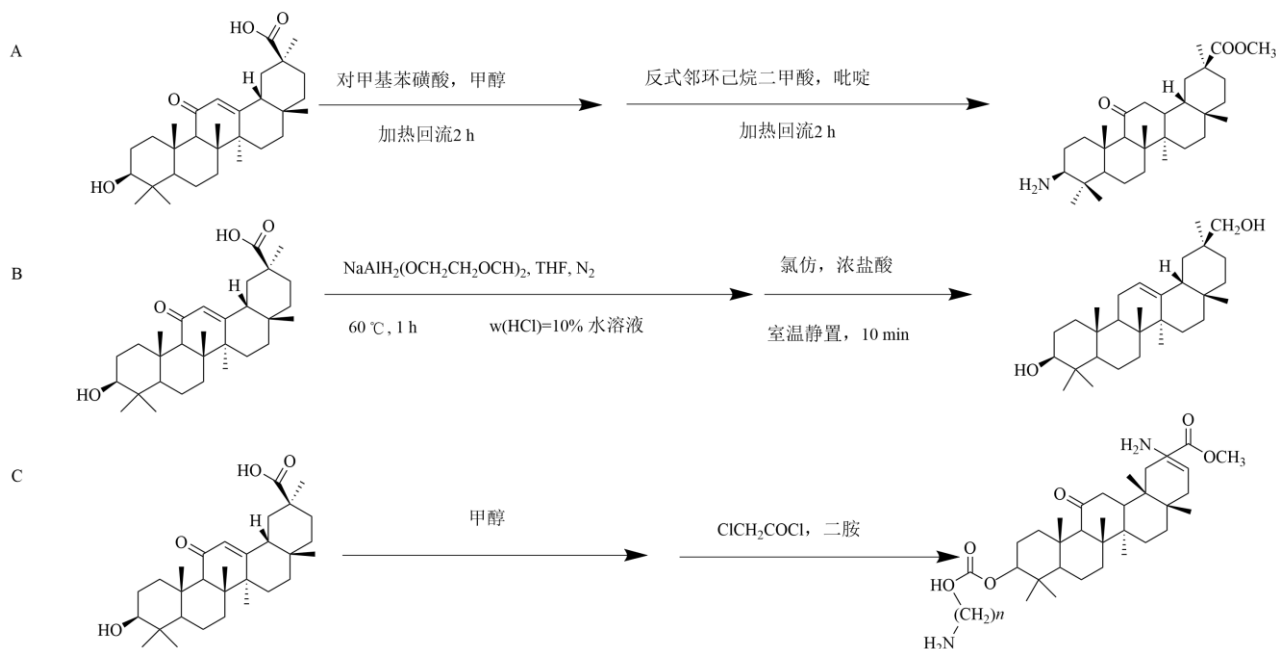


图 2 甘草次酸 C-3 (A)、C-11 (B)、C-30 (C) 位结构修饰图

Fig. 2 Structural modifications of C-3 (A), C-11 (B), and C-30 (C) positions of glycyrrhizic acid

1.2 C-11 位羰基修饰

已有研究提示,甘草次酸之所以会产生假醛固酮增多症可能是由自身结构中的 C-11 位羰基发生变化^[10](图 2-B)。当前研究主要采用 Zn、Zn-Hg 将羰基还原为亚甲基,或使用硼氢化钠选择性还原为羟基,保留 C-30 位羧基。Lin 等^[11]将 C-11 位羰基还原成羟基,得到的衍生物可有效抑制裸鼠胃癌肿瘤细胞形成,并且对其体内外毒性显著低于甘草次酸,表明通过 C-11 位羰基修饰可有效降低甘草次酸的细胞毒性。

1.3 C-30 位羧基修饰

Radwan 等^[12]将芳香环、脂环、杂环、芳香酚类化合物引入到 C-30 位,获得与其对应的酰胺和酯类化合物,实验证明合成衍生物的抗炎效果优于甘草次酸,部分化合物的抗炎效果优于泼尼松龙和消炎痛,且对大鼠的小肠没有毒性。Csuk 等^[13]通过对 C-30 位羧基甲酯化后的细胞毒性进行检测,结果表明,对自由羧基进行了甲基化后,其对细胞的毒性明显减少(图 2-C)。

2 生物活性

2.1 护肝

甘草次酸在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝纤维化、肝损伤、肝中毒等肝脏疾病中发挥较好的护肝作用,具体机制包括调控相关信息通路,调节相关基因和相关蛋白的表达水平等。

巨噬细胞参与肝细胞脂肪变性和坏死性炎症,在 NAFLD 的发病机制中发挥重要作用。Fan 等^[14]建立高脂高糖饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型,探讨甘草次酸的治疗作用,结果表明甘草次酸可通过抑制巨噬细胞信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)通路的过度激活和改善肝细胞的过度凋亡来抑制 NAFLD 引起的巨噬细胞自噬通量受损和炎症因子的过度产生,从而发挥 NAFLD 的治疗作用。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是纤维化的重要驱动因子,诱导活化的 HSC 细胞凋亡是治疗肝纤维化的一种很有前途的策略。Zhang 等^[15]研究发现甘草次酸可以通过直接与过氧还蛋白 1(peroxiredoxin 1, PRDX1)和 PRDX2 结合并抑制其抗氧化活性,从而诱导活性氧介导的 HSC 细胞凋亡,进而减轻肝纤维化。微小 RNAs(microRNAs, miRNAs)是一

类小的非编码 RNA,可以调节多种生物过程^[16]。一项研究发现 miR-663a 可抑制 HSC 增殖和活化及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号通路,表明 miR-663a 可以作为肝纤维化的治疗靶点,而甘草次酸可以诱导 miR-663a 通过减弱 TGF- β /Smad 信号通路减轻 HSC 活化^[17]。氧化应激是肝纤维化的关键因素。CCl₄在体内会被激活为三氯甲基自由基(CCl₃N 和/或 CCl₃OON),进而引起氧化应激并导致肝纤维化。Chen 等^[18]研究发现甘草次酸对 CCl₄ 诱导的小鼠慢性肝纤维化具有保肝作用,其作用机制可能是甘草次酸通过促进核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)核转录和增强 Nrf2 靶基因的表达,然后诱导丙二醛含量和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)活性下降,抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性增加。为开发甘草次酸作为一种治疗肝纤维化的新型治疗药物提供了强有力的证据。

胆汁淤积是一种具有不同病因的肝胆疾病^[19]。Wang 等^[20]研究了甘草次酸对石胆酸所致胆汁淤积性肝损伤的保护作用。结果发现甘草次酸可以通过上调肝脏中法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)的表达和抑制 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的激活来发挥较好的抗胆汁淤积性肝损伤作用。小鼠在肝缺血/再灌注(ischemic reperfusion, I/R)损伤前用甘草次酸 100 mg/kg 进行预处理,然后评估肝脏组织病理学损伤、生化参数和炎症分子,结果发现甘草次酸预处理显著改善肝功能、肝组织病理学,降低肝细胞凋亡和中性粒细胞浸润。此外,进一步分析表明,甘草次酸预处理可减少 I/R 诱导的细胞外高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)表达,抑制 TLR4 的激活及白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)受体相关激酶 1、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、p38 蛋白和 NF- κ B 磷酸化,并减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-1 β 的产生。这些数据表明,甘草次酸可通过 HMGB1/TLR4 信号通路对肝脏 I/R 损伤具有保护作

用^[21]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源的外泌体和甘草次酸联合处理可有效抑制肝脏 I/R 损伤, MSC 来源的外泌体治疗可减弱肝脏 I/R, 而甘草次酸预处理可进一步促进 MSC 来源的外泌体对急性肝脏 I/R 损伤的治疗作用^[22]。这些研究结果表明甘草次酸可能是一种有希望用于肝移植的临

床药物^[21]。雄黄中含有可溶态砷, 长期使用或过量使用含雄黄的药物可能会因砷在肝脏中的积累而导致肝中毒。1 项研究推测甘草次酸对雄黄诱导肝损伤的潜在保肝机制可能与降低肝脏中砷的积累及其甲基化代谢、促进砷与 GSH 结合来进行解毒、改善肝脏代谢紊乱有关^[23]。具体的护肝作用机制见图 3。

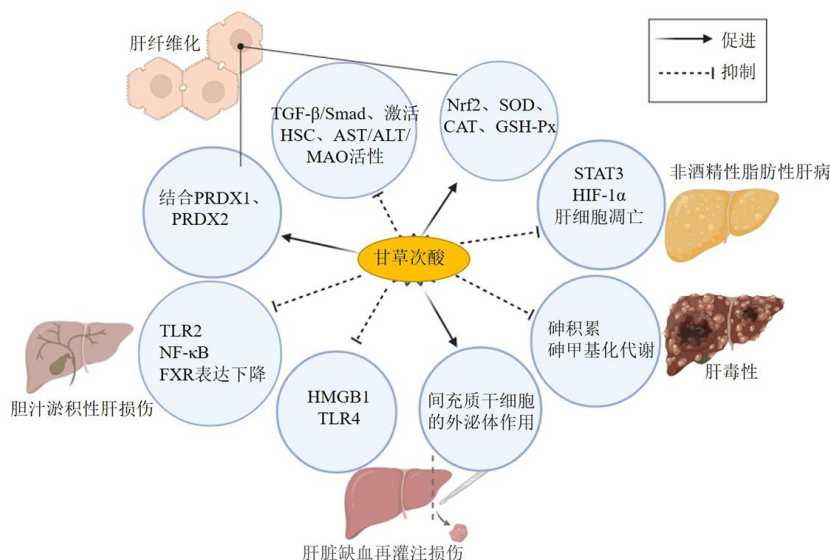


图3 甘草次酸的护肝机制

Fig. 3 Hepatoprotective effect mechanism of glycyrrhetic acid

2.2 抗菌和抗病毒

甘草次酸是一种天然抗菌剂, 对多种细菌都表现出较好的抗菌作用^[24]。具体的作用机制包括抑制细菌的生长、降低细菌的毒力基因表达、扰乱细菌的代谢过程、破坏细胞的形态结构等。

1 项研究发现, 在高浓度时(超过 0.223 mol/L), 甘草次酸对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有杀菌作用。在亚致死剂量时, 能够降低金黄色葡萄球菌的毒力基因(*saeR*、*hla* 等)表达^[25]。*Aeromonas hydrophila* 是淡水养殖动物的重要病原, 甘草次酸不影响 *A. hydrophila* 的体外生长, 但可下调溶血相关基因 *hly*、*aerA* 的 mRNA 表达, 并显著抑制 *A. hydrophila* 的溶血活性^[26]。Dewake 等^[24]研究了甘草次酸对牙周上菌斑细菌的调节作用。结果表明甘草次酸可以抑制牙周上菌斑细菌的生长和其生物被膜的形成, 同时还能抑制牙周杆菌与菌斑细菌的共聚集, 表明甘草次酸是预防牙周病爆发和发展的一种很好的天然药物。Oyama 等^[27]使用 50 个金黄色葡萄球菌探究甘草次酸的抑菌效果, 结果显示甘草次酸的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 16~512 mg/L。此外, 许多涉及糖、氨基酸和核酸代谢的

基因显著减少, 表明甘草次酸可能通过抑制营养获取和影响细菌代谢来诱导抗菌作用。Weaver 等^[28]用甘草次酸处理浮游 MRSA 细胞培养物发现, 在处理 1 h 内细胞代谢状况发生了显著变化: 胞内琥珀酸和柠檬酸水平的显著增加及支链氨基酸在内的几种氨基酸的显著减少, 结果表明甘草次酸通过促进三羧酸循环和氨基酸分解代谢的失调来发挥抑菌作用。此外, 甘草次酸可能通过干扰细胞-细胞聚集来破坏生物膜。另一项研究观察了甘草次酸对 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25619 的抗菌膜和抗病毒能力, 结果发现甘草次酸对 *P. aeruginosa* 的 MIC 和最低杀菌浓度分别为 160、420 μg/mL。*P. aeruginosa* 的生物膜厚度从 (39.00±2.51) μm 减少到 (11.33±2.08) μm; 细胞中发生巨大的形态变化, 如菌落解聚、细胞溶解损伤、细胞破裂、内物质损失、形态转化等; 同时也发现甘草次酸能够导致运动性、生物被膜形成、绿脓菌素分泌、分泌蛋白酶等多种毒力因子的减弱, 这些研究结果都表明甘草次酸存在潜在的抑菌作用^[29]。

甘草次酸除了对细菌具有较好的作用, 对病毒也有一定的影响。Yi 等^[30]发现甘草次酸通过靶向结

合严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的刺突蛋白来影响病毒的侵入和复制, 进而有效抑制 SARS-CoV-2 感染。其中半数效应浓度为 3.17 $\mu\text{mol/L}$ 。Wang 等^[31]研究了甘草次酸对于轮状病毒

的作用, 发现不同浓度的甘草次酸可以抑制病毒复制, 减少对感染细胞的损伤。同时甘草次酸对病毒生物合成的抑制作用呈剂量相关性。些研究结果应用甘草次酸治疗轮状病毒感染提供了理论基础。具体抗菌抗病毒原理见图 4。

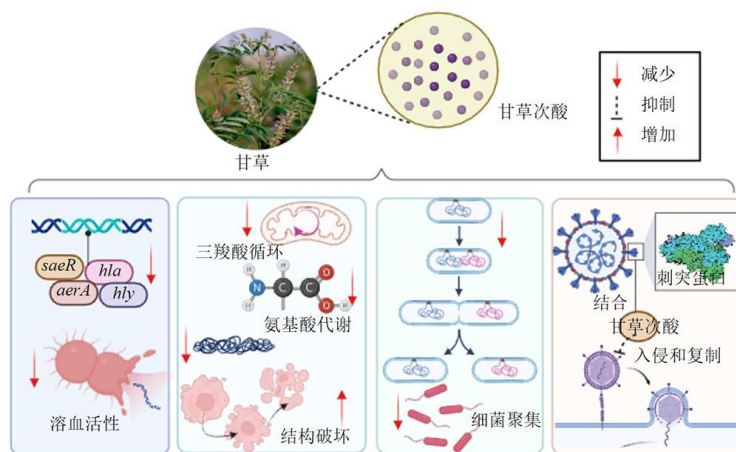


图 4 甘草次酸抗菌和抗病毒机制

Fig. 4 Antibacterial and antiviral effect principles of glycyrrhetic acid

2.3 酶抑制剂

甘草次酸也可以作一些酶的有效抑制剂, 通过抑制酶活性降低体内代谢物含量。Tshiyoyo 等^[32]通过计算机反向对接和体外研究发现甘草次酸是 α -葡萄糖苷酶和胰腺 α -淀粉酶有效的抑制剂。另一项研究发现甘草次酸也可以抑制视黄醇代谢酶的活性, 从而影响视黄醇的代谢^[33]。甘草次酸的酶抑制效果分为竞争性和非竞争性 2 类。Huang 等^[34]研究了甘草次酸对肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 的抑制作用, 结果发现甘草次酸对 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9 和 UGT2B7 这 4 种 UGT 异构体表现出较强的抑制作用, 其活性分别被抑制了 78.4%、93.6%、72.5% 和 99.7%。其中甘草次酸对 UGT1A3 和 UGT2B7 的抑制分别为竞争性和非竞争性类型, 抑制常数 (inhibition constant, K_i) 分别为 0.2、1.7 mmol/L。并且甘草次酸在特异性结合竞争性抑制的同时利用分子间作用加强抑制效果, 乙二醛酶 I (glyoxalase I, GLOI) 是一种谷胱甘肽依赖性酶, 在肿瘤细胞中过度表达, 与化疗中的多药耐药有关, 因此 GLOI 抑制剂是潜在的抗肿瘤药物。甘草次酸是一种有效的小鼠 GLOI (mouse GLOI, mGLOI) 竞争性抑制剂, 其 K_i 为 0.29 $\mu\text{mol/L}$, 同时 mGLOI 复合物的晶体结构显示甘草次酸的羧基通过氢键结

合到 mGLOI 的谷胱甘肽结合位点中的谷氨酰位点 (残基 Arg38B、Asn104B 和 Arg123A) 来模拟谷胱甘肽的 γ -谷氨酰残基。甘草次酸和周围残基间广泛的范德华相互作用力也极大地促进了甘草次酸和 mGLOI 的结合, 因此甘草次酸显示出较好的抑制作用^[35]。甘草次酸与酶的抑制性结合还能有效减少受体的暴露达到保护的作用, 如 11β -羟基类固醇脱氢酶 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11β -OHSD) 将皮质酮代谢为无活性的 11-脱氢皮质酮, 从而保护非特异性肾盐皮质激素受体免于体内暴露于皮质酮。甘草次酸是 11β -OHSD 的抑制剂, 可改变体内局部脑葡萄糖的利用, 即在使用甘草次酸后, 下丘脑、海马、新皮质和丘脑底部的亚区中葡萄糖的使用增加^[36]。并且 Marandici 等^[37]发现 ip 甘草次酸后可降低大多数器官中的 11β -OHSD 水平, 且呈剂量相关性。

2.4 抗癌

甘草次酸在抗癌方面表现出显著的活性, 能抑制多种癌细胞的增殖和转移, 并诱导癌细胞凋亡。此外, 甘草次酸还具有提高化疗药物化疗效果并降低其不良反应的作用。甘草次酸可活化人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞还原型辅酶 II 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和诱导型一氧化氮合酶, 使三阴乳腺癌中

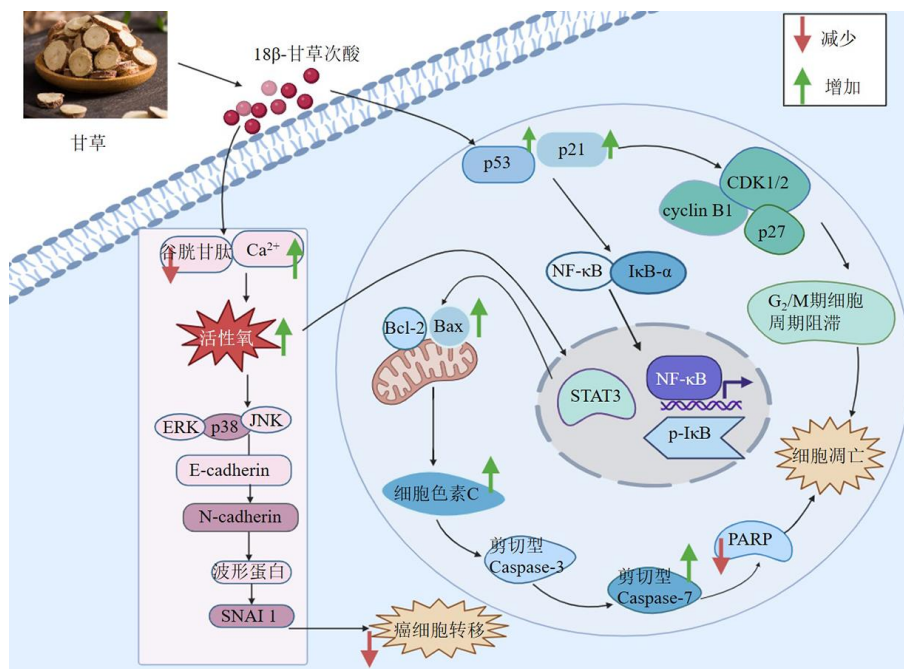
的谷胱甘肽缺失,引起氧化/硝基化应激,导致细胞内的铁死亡,从而发挥抗肿瘤作用^[38]。其次甘草次酸还可利用抑制线粒体活性,诱导线粒体凋亡,阻滞细胞周期的形式抑制癌细胞增殖,起到抗癌的效果。Jin 等^[39]发现甘草次酸是线粒体酶丝氨酸羟甲基转移酶 2 (serine hydroxymethyltransferase 2, SHMT2) 的靶标,且其与 SHMT2 存在结合及抑制作用。敲除 SHMT2 或用甘草次酸抑制 SHMT2 基因表达,可显著降低线粒体氧化磷酸化和脂肪酸 β -氧化水平,减少线粒体能量供应,抑制癌细胞增殖。有研究通过酯化反应合成甘草酸衍生物 3a,发现其对宫颈癌 HeLa 细胞具有较强的抗增殖活性。该化合物通过下调黏附斑激酶的表达,从而阻滞肿瘤细胞 S 期,并抑制肿瘤细胞的迁移。具体机制为胞内谷胱甘肽浓度下降,钙离子浓度上升,活性氧浓度上升,线粒体膜电势下降, B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) /Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的值降低,引起线粒体凋亡^[40]。进一步研究发现,甘草次酸可通过活性氧/丝裂原活化蛋白激酶/STAT3/NF- κ B 信号通路诱导人肺癌 A549 细胞凋亡,阻滞 G₂/M 细胞周期,抑制迁

移^[41]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是一种在全球范围内发病率急剧上升的最常见癌症,在对其相关研究中发现,甘草次酸能够抑制 NSCLC 的 G₁ 期,促进 NSCLC 的细胞凋亡,降低迁移潜能和表皮生长因子受体/PI3K/Akt 蛋白表达水平^[42]。

除自身抗癌作用外,甘草次酸还可作为抗癌物质结合的支架增强抗癌效果。基于甘草次酸支架特有的半合成细胞毒性,同时甘草次酸具有很强的与其他抗癌分子结合的能力,官能团结合其他化合物后能显示出较高的细胞毒性,发挥其协同增效作用^[43]。如某研究中将甘草次酸取代杂交后构建了一个杂交分子,经检测发现细胞毒性加强,抗肿瘤水平远比单独使用效果更好^[44]。具体抗癌机制见图 5。

2.5 抗氧化

甘草次酸的抗氧化活性主要通过减少氧化因子含量,减少抗氧化因子损失,上调 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等信号通路抑制氧化应激以达到抗氧化效果。Qing 等^[45]将新生大鼠分别置于 21% (常氧) 和 80% (高氧) 环境,同时按



Caspase-3-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3; JNK-c-Jun 氨基末端激酶; cyclin B1-细胞周期蛋白 B1; SNAIL-1-锌指转录因子 1; PARP-聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶; CDK1/2-周期蛋白依赖性蛋白激酶 1/2; Bad-Bcl-2 相关的细胞死亡激动因子; p-IκB-磷酸化-NF-κB 抑制蛋白。

Caspase-3-cystein-aspartate protease-3; JNK-c-Jun N-terminal kinase; SNAIL-1-snail family transcriptional repressor 1; PARP-poly(ADP-ribose)polymerase; CDK1/2-cyclin-dependent kinase 1/2; Bad- Bcl-2 associated agonist of cell death; p-IκB-phospho-Inhibitor of NF-κB.

图 5 甘草次酸抗癌机制

Fig. 5 Anti-cancer mechanism of glycyrrhetic acid

体质量 ig 甘草次酸,经测量评估后发现甘草次酸可降低高氧新生大鼠体内活性氧水平,改善肺泡发育。对丙烯酰胺诱导的糖尿病大鼠单独 ig 甘草次酸,检测后发现可增加肝脏和肾脏的谷胱甘肽、GSH-Px、SOD 和 CAT 水平,抑制活性氧的生成^[46]。另一研究发现甘草次酸可通过改善强氧化剂产生的氧化应激,提高细胞抗氧化防御能力,减少碳酸酐酶单体化和活化,降低膜对氧化应激的敏感性和谷胱甘肽的损失来减轻氨苯砜羟胺诱导红细胞的不良反应^[38]。甘草次酸还可通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡,从而防止四氢吡喃基阿霉素诱导的心脏毒性^[47]。

2.6 其他

甘草次酸除以上生物活性外,还包括保护慢性心力衰竭^[48]、治疗放射性肺损伤^[49]、减轻皮肤光老化^[50]、调节肠胃^[51]等。

3 应用

3.1 医药领域

甘草次酸作为一种有效成分被广泛加入各类药物中,其医药用途大致可分为 2 类:(1)止痛止痒方面,复方甘草次酸霜能迅速缓解由蚊虫叮咬、皮疹或其他原因引起的皮肤不适、瘙痒^[52]。(2)抗肿瘤方面,用甘草次酸修饰的姜黄素超分子前凝胶剂与羧乙酸修饰的姜黄素超分子前凝胶剂相比,具有更好的细胞吞取能力和肝癌细胞抑制能力^[53]。基于甘草次酸的肝癌纳米递送系统具有很高的位点特异性和治疗效率,可以递送化疗药物或基因药物^[54],甘草次酸的主要研究方向为靶向给药相关方面,以期提升相关药品疗效。

3.1.1 甘草次酸作为纳米给药主动靶向载体 纳米药物载体是指将难溶性的药物包裹在纳米颗粒中,使药物在外界条件下不能被破坏,并能更精确地控制药物的释放速率和位置,从而减少药物的不良反应,提高药物的生物利用度。近年来,纳米药物载体的应用日益受到重视^[55-56]。

3.1.2 甘草次酸修饰纳米颗粒 多项研究显示,甘草次酸可作为一种新型的肝脏靶向纳米颗粒,使其具有主动肝脏靶向功能^[57]。在协同增效方面,Mezghrani 等^[58]利用二硫键对甘草次酸和透明质酸进行了二硫键偶联,制备了一种具有氧化-还原响应性的双靶向纳米颗粒。甘草次酸与肝脏表面甘草次酸受体结合,而透明质酸与 CD44 受体结合,可实现对肝癌组织高表达 CD44 受体的高效靶向性,提

高肝癌组织中化疗药物的靶向性。对肝脏靶向性配体的研究中发现,尽管甘草次酸为疏水化合物,但在与纳米粒偶联后,多数甘草次酸可暴露于纳米粒表面,并与肝实质细胞上甘草次酸受体结合,进而介导纳米粒的吞噬^[59,60]。Li 等^[61]和 Qi 等^[62]将甘草次酸修饰在白蛋白纳米粒 (glycyrrhetic acid reduced human serum albumin nanoparticles, GA-rHSANPs) 上,并证实 GA-rHSANPs-肝细胞膜上甘草次酸受体介导纳米粒的胞吞,进而揭示甘草次酸对其肝脏靶向性的作用机制。

3.1.3 甘草次酸修饰脂质体 甘草次酸修饰脂质体可以提高治疗效果。He 等^[63]利用甘草次酸和聚乙二醇修饰胆固醇制备得到甘草次酸修饰的聚乙二醇交联剂 (glycyrrhetic acid modified polyethylene glycol crosslinker, GA-PEG-CLs),并利用 GA-PEG-CLs 来载送质粒 DNA,显示包载质粒 DNA 的 GA-PEG-CLPs 在人肝癌 HepG2 细胞中的转染效率远高于普通脂质体和聚乙二醇修饰脂质体。吴梅梅等^[64]用甘草次酸修饰姜黄素阳离子脂质体,并将其作用于大鼠腹水癌 Walker256 细胞,证明该修饰脂质体明显增强细胞对姜黄素的吸收和对 Walker256 细胞的增殖抑制、凋亡、细胞周期 G₂ 期的阻滞作用。陈芳宁^[65]筛选丹参酮 II_A-甘草次酸固体脂质纳米粒 (tanshinone II_A-glycyrrhetic acid solid lipid nanoparticles, GT-SLNs) 的最优处方工艺时,通过实验证明 GT-SLNs 可以针对雄激素增多、皮脂腺分泌异常及炎症损害这两方面的痤疮起到一定的治疗作用。

3.1.4 甘草次酸修饰聚合物胶束 甘草次酸修饰的聚合物胶束具有肝靶向特性。耿宇婷等^[56]通过酯化反应得到甘草次酸修饰的细菌纤维素两亲性聚合物载体 (bacterial cellulose-glycyrrhetic acid, BC-GA) 并负载疏水性药物紫杉醇 (paclitaxel, PTX),体外研究表明 BC-GA-PTX 对肝癌细胞有明显抑制作用,能在模拟胃肠道介质中能稳定存在,实现药物缓释,帮助药物在病灶部位的富集,改善其口服生物利用度。Zhang 等^[66]先后利用甘草次酸修饰聚乙二醇-乳酸羟基乙酸共聚物 (glycyrrhetic acid modified polyethylene glycol-poly(lactic acid) copolymer, PEG-SS-PLGA) 和聚乙二醇-聚组氨酸-乳酸羟基乙酸共聚物 (polyethylene glycol-polyhistidine-poly(lactic acid)-glycolic acid, PEG-PHIS-PLGA),分别制得氧化还原敏感型聚合物胶束 GA-

PEGSS-PLGA 和 pH 敏感型聚合物胶束 GA-PEG-PHIS-PLGA。结果表明 HepG2 细胞摄取 GA-PEG-SS-PLGA 胶束和 GA-PEG-PHIS-PLGA 胶束的量远高于 A549 细胞的摄取量,也远高于 HepG2 细胞摄取非甘草次酸修饰胶束的量,证实了甘草次酸修饰的聚合物胶束能特异性识别肝癌细胞表面的受体并与之结合而有利于胶束被肝癌细胞摄取。

3.2 食品领域

3.2.1 食品补充剂 甘草次酸食品补充剂可有效降低慢性血液透析患者的血清钾浓度^[67];每日补充甘草次酸 1.2 mg/kg 可抑制高脂饲料诱导的大鼠肝脏脂质蓄积,并抑制其脂肪变性^[68]。每日摄入含有 0.3% 的铜,并 ig 甘草次酸 5 mg/kg 的小鼠,可有效地补充有关髓鞘破坏和行为失调的营养^[69]。连续 ig 甘草次酸 4 d,可以提高肌糖元储备,提高葡萄糖依赖的能量生成,提高抗氧化能力,从而有效地缓解运动疲劳^[70]。以鱼类为例,Jiang 等^[71]通过添加赤霉素 0~0.6 g/kg,每日喂养 3 次,结果表明甘草次酸不仅能降低腹部脂肪沉积,还能提高鱼类的脂肪降解能力。用含有甘草次酸 5 μg/g 的鱼粮饲养 2 周后,淡水硬骨鱼(虹鳟鱼)的血清皮质醇水平和鳃 11β-OHSD 2 型 mRNA 丰度增加^[72]。

3.2.2 甜味剂 一般可以添加到饮料、罐头或糖果中,如用单葡萄糖醛酸甘草次酸可以制作抗炎压片糖果。相对于普通的甜味剂如蔗糖,这种甜味剂的甜度比较低,但在口腔中停留的时间更长,可以用于改善食品的口感和口味。甘草次酸对丙烯酰胺诱导的糖尿病大鼠细胞损伤的具有保护作用^[46],故甘草次酸可用作甜味剂代替高糖制备含糖量低的食物。

3.2.3 食品添加剂 甘草次酸可以添加到调味品、饮料、糖果、糕点或冰淇淋等食品中。由于甘草次酸具有一定的抗氧化、抗炎和抗菌活性,可添加到各种功能性食品中,如保健饮料、保健糕点、保健营养品等。甘草次酸还可用作食品的防腐剂,保持食品的新鲜度和延长其货架寿命,广泛用于肉制品、鱼类制品、酱料等易腐食品。

3.3 其他

甘草次酸还广泛用于日用品、化妆用品、畜牧业领域。甘草次酸免洗洗手液可有效抑菌^[73]。甘草次酸对牙龈上菌斑细菌生长和生物膜的形成有抑制作用,及对牙龈卟啉单胞菌与菌斑的共聚集有抑制作用^[23],因此加入甘草次酸的牙膏可用于口

腔清洁护理液、义齿稳固剂等口腔护理清洁,其漱口水可用于治疗口腔溃疡和炎症。甘草次酸洗发水^[74]可治疗头皮脂溢性皮炎(seborrheic dermatitis, SD),缓解头皮 SD 中的细菌和真菌生态失调。含甘草次酸的增白剂、抗衰老剂、毛发生长剂等多种商品在市面上也有许多商家进行销售。甘草次酸用于化妆品,质量分数高达 2%,常见甘草次酸化妆品为甘草次酸火山面膜;甘草次酸甘油与市场上的普通甘油相比,更适用于敏感脂质体。在畜牧业领域,陈鹏飞等^[75]发现日常饲料中添加甘草次酸可显著降低羔羊断奶应激,增加断奶后羔羊日增重、提高 SOD、GSH-Px、总抗氧化能力,增强免疫因子干扰素、IL-2 水平,降低丙二醛、IL-4、IL-10 的产生,减少断奶羔羊腹泻的发生。甘草次酸相关产品见表 1。

4 结语与展望

甘草是一种常用的“药食兼用”的植物药材,具有多种生理功能,如抗氧化、抗肿瘤、护肝、抗菌、抗病毒等。其中,甘草次酸在医药、食品、化妆品等领域已经得到了广泛的应用,并产生了巨大的影响。在医药领域方面,甘草次酸具有较强的生物活性,可用于治疗肝脏损伤和糖尿病等。同时,甘草次酸还可以利用其特殊的化学结构,对纳米粒、脂质体等进行靶向递送,增强其疗效。在食品领域中,由于甘草次酸具有良好的抗氧化、抗菌性能,所以可以被用作食品添加剂,还可以对机体对营养物质的吸收能力进行调节,从而将其用作食品补充剂,并且其甜度为蔗糖的 250 倍,它还可以被用作食品中的甜味剂。在化妆品、日用品等领域,基于甘草次酸的抗氧化和抗菌活性,将甘草次酸加入到产品中,具有很好的抑菌、消炎和抗衰老等功效。

目前,甘草次酸的药理作用研究已涉及多个领域,但仍有一定的研究局限,今后还可以从如下几个方面拓展其开发前景。(1)甘草次酸预处理后可明显改善辐射后的皮肤纤维化,但其调控机制仍不明确,有待更深入的研究,以期能为放射性皮肤纤维化的发生机制和干预措施提供新思路。(2)对甘草次酸进行结构修饰和改造,尤其是对其抗癌机制的深入研究,将会使其在临床上得到广泛应用。研究表明,甘草次酸类化合物具有高效、低不良反应、易得等优点,是一种极具应用前景的新型抗肿瘤药物。因其具有靶向性和富集性,有望在肝癌的精准

表 1 甘草次酸相关产品
 Table 1 Glycyrrhizic acid related products

品牌	产品名称	类型	作用	来源
苗颜堂	甘草次酸痒膏	医药	抑菌、止痒	湖南七草健康科技有限公司
艾达璞	TAT PUR 法国艾达璞甘草次酸精华液	化妆品	保湿、祛痘、舒缓	法国 NAOS 集团
JuliArt	甘草次酸角质净化液	化妆品	防脱发、去屑止痒 深层清洁	美科實業股份有限公司
霸王狼	甘草次酸癣痒清	医药	抑菌、止痒	江西海邦生物科技有限公司
齿博士	齿博士牙龈膏(甘草次酸)	日用品	缓解牙龈红肿、消炎	博存贸易有限公司
艾酸氏 (AISUANIS)	甘草亭酸舒缓精华液	化妆品	抗应激、褪红、舒缓	上海谦佐品牌管理有限公司
摩耶堂制药	甘草次酸乳膏软膏	医药	治疗湿疹、皮肤瘙痒症、神经皮炎	摩耶堂制药株式会社
muhi	日本池田强力无比强力膏	医药	滋润皮肤、镇痛、止痒	日本株式会社池田模范堂
霸王狼	甘草次酸草本抑菌乳膏	医药	抑菌、止痒	江西海邦生物科技有限公司
征服	小胶蓝	化妆品	温和清洁头部、修护、改善头痒	云南群优生物科技有限公司
DR.WU	达尔肤三重修护精华液	化妆品	修护皮肤	达尔夫生医科技有限公司
毛起来洗 MAOWASH	台湾毛起来洗草本狗沐浴露	动物用化妆品	消炎止痒	上海莫奥信息科技有限公司

治疗中发挥重要作用。(3) 由于甘草次酸在水中的溶解性较差，若能增加其溶解性，加快溶出率，有利于药物的快速吸收，使其更好地发挥药效，这对甘草次酸在制药工业中的推广具有很大的促进作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sabbioni C, Mandrioli R, Ferranti A, *et al.* Separation and analysis of glycyrrhizin, 18beta-glycyrrhetic acid and 18alpha-glycyrrhetic acid in liquorice roots by means of capillary zone electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1081(1): 65-71.

[2] 王国敬. 酶法制备甘草次酸及其分离工艺设计 [D]. 北京: 北京理工大学, 2016.

[3] 李硕, 白金钊, 刘闰平. 18β-甘草次酸增强固有免疫细胞中 I 型干扰素响应进而协同抑制肝癌生长的机制研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5034-5043.

[4] Yang Y F, Yang L Y, Han Y D, *et al.* Protective effects of hepatocyte-specific glycyrrhetic derivatives against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice [J]. *Bioorg Chem*, 2017, 72: 42-50.

[5] Luo H Y, Zhang C H, He L J, *et al.* 18β-glycyrrhetic acid ameliorates MPTP-induced neurotoxicity in mice through activation of microglial anti-inflammatory phenotype [J]. *J Psychopharmacol*, 2023, 240(9), 1947-1961.

[6] Kalaierasi P, Pugalendi K V. Antihyperglycemic effect of

18 beta-glycyrrhetic acid, aglycone of glycyrrhizin, on streptozotocin-diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 606(1/3): 269-273.

[7] 代静. 甘草次酸结构改造的研究进展 [J]. *山东化工*, 2017, 46(24): 57-60.

[8] Liang S B, Li M, Yu X J, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship studies of water-soluble β-cyclodextrin-glycyrrhetic acid conjugates as potential anti-influenza virus agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 328-338.

[9] Takiura K, Honda S, Yamamoto M, *et al.* Studies of oligosaccharides. XII. Hydrophilization of glycyrrhetic acid by coupling to gentio oligosaccharides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1974, 22(7): 1618-1623.

[10] 李斌, 江涛, 万升标, 等. 甘草次酸的化学修饰和结构改造研究进展 [J]. *精细化工*, 2006, 23(7): 643-648.

[11] Lin D J, Zhong W, Li J, *et al.* Involvement of BID translocation in glycyrrhetic acid and 11-deoxy glycyrrhetic acid-induced attenuation of gastric cancer growth [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(3): 463-473.

[12] Radwan M O, Ismail M A H, El-Mekkawy S, *et al.* Synthesis and biological activity of new 18β-glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Arab J Chem*, 2016, 9(3): 390-399.

[13] Csuk R, Schwarz S, Kluge R, *et al.* Synthesis and biological activity of some antitumor active derivatives from glycyrrhetic acid [J]. *Eur J Med Chem*, 2010,

- 45(12): 5718-5723.
- [14] Fan Y, Dong W, Wang Y, *et al.* Glycyrrhetic acid regulates impaired macrophage autophagic flux in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 959495.
 - [15] Zhang Q, Luo P, Zheng L, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid induces ROS-mediated apoptosis to ameliorate hepatic fibrosis by targeting PRDX1/2 in activated HSCs [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(4): 570-582.
 - [16] Qu P, Shao Z A, Wang B, *et al.* MiR-663a inhibits radiation-induced epithelium-to-mesenchymal transition by targeting TGF- β 1 [J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35(5): 437-447.
 - [17] Guo X X, Yang W N, Dong B S, *et al.* Glycyrrhetic acid-induced miR-663a alleviates hepatic stellate cell activation by attenuating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3156267.
 - [18] Chen S R, Zou L Y, Li L, *et al.* The protective effect of glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced chronic liver fibrosis in mice via upregulation of Nrf2 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53662.
 - [19] Pan P H, Wang Y Y, Lin S Y, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid protects against cholestatic liver injury in bile duct-ligated rats [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(5): 961.
 - [20] Wang Q, Song G C, Weng F Y, *et al.* Hepatoprotective effects of glycyrrhetic acid on lithocholic acid-induced cholestatic liver injury through choleretic and anti-inflammatory mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 881231.
 - [21] Jiang X, Kuang G, Gong X, *et al.* Glycyrrhetic acid pretreatment attenuates liver ischemia/reperfusion injury via inhibiting TLR4 signaling cascade in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105870.
 - [22] Wei X, Zheng W, Tian P, *et al.* Administration of glycyrrhetic acid reinforces therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived exosome against acute liver ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11211-11220.
 - [23] Huo T G, Fang Y, Zhang Y H, *et al.* Liver metabolomics study on the protective effect of glycyrrhetic acid against realgar-induced liver injury [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(2): 138-147.
 - [24] Dewake N, Ma X, Sato K, *et al.* β -Glycyrrhetic acid inhibits the bacterial growth and biofilm formation by supragingival plaque commensals [J]. *Microbiol Immunol*, 2021, 65(9): 343-351.
 - [25] Long D R, Mead J, Hendricks J M, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival and attenuates virulence gene expression [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(1): 241-247.
 - [26] Chen K, Qin T, Pan L, *et al.* Effects of glycyrrhetic acid β on growth and virulence of *Aeromonas hydrophila* [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1043838.
 - [27] Oyama K, Kawada-Matsuo M, Oogai Y, *et al.* Antibacterial effects of glycyrrhetic acid and its derivatives on *Staphylococcus aureus* [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165831.
 - [28] Weaver A J Jr, Borgogna T R, O'Shea-Stone G, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid induces metabolic changes and reduces *Staphylococcus aureus* bacterial cell-to-cell interactions [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(6): 781.
 - [29] Kannan S, Sathasivam G, Marudhamuthu M. Decrease of growth, biofilm and secreted virulence in opportunistic nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25619 by glycyrrhetic acid [J]. *Microb Pathog*, 2019, 126: 332-342.
 - [30] Yi Y, Li J H, Lai X Y, *et al.* Natural triterpenoids from licorice potently inhibit SARS-CoV-2 infection [J]. *J Adv Res*, 2022, 36: 201-210.
 - [31] Wang X, Xie F, Zhou X, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid inhibits the apoptosis of cells infected with rotavirus SA11 via the Fas/FasL pathway [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1098-1105.
 - [32] Tshiyoyo K S, Bester M J, Serem J C, *et al.* *In-silico* reverse docking and *in-vitro* studies identified curcumin, 18 α -glycyrrhetic acid, rosmarinic acid, and quercetin as inhibitors of α -glucosidase and pancreatic α -amylase and lipid accumulation in HepG2 cells, important type 2 diabetes targets [J]. *J Mol Struct*, 2022, 1266: 133492.
 - [33] Shi L, Guo S, Zhang S, *et al.* Glycyrrhetic acid attenuates disturbed vitamin A metabolism in non-alcoholic fatty liver disease through AKR1B10 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173167.
 - [34] Huang Y P, Cao Y F, Fang Z Z, *et al.* Glycyrrhetic acid exhibits strong inhibitory effects towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A3 and 2B7 [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(9): 1358-1361.
 - [35] Zhang H, Huang Q, Zhai J, *et al.* Structural basis for 18 β -glycyrrhetic acid as a novel non-GSH analog glyoxalase I inhibitor [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(9): 1145-1150.
 - [36] Seckl J R, Kelly P A, Sharkey J. Glycyrrhetic acid, an inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, alters local cerebral glucose utilization *in vivo* [J]. *J Steroid*

- Biochem Mol Biol*, 1991, 39(5A): 777-779.
- [37] Marandici A, Monder C. Inhibition by glycyrrhetic acid of rat tissue 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase *in vivo* [J]. *Steroids*, 1993, 58(4): 153-156.
- [38] Wen Y, Chen H S, Zhang L, *et al.* Glycyrrhetic acid induces oxidative/nitrative stress and drives ferroptosis through activating NADPH oxidases and iNOS, and depriving glutathione in triple-negative breast cancer cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173: 41-51.
- [39] Jin X X, Li L, Peng Q, *et al.* Glycyrrhetic acid restricts mitochondrial energy metabolism by targeting SHMT2 [J]. *iScience*, 2022, 25(5): 104349.
- [40] Chen J, Xu Y, Yang Y, *et al.* Evaluation of the anticancer activity and mechanism studies of glycyrrhetic acid derivatives toward HeLa cells [J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 3164.
- [41] Luo Y H, Wang C, Xu W T, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid has anti-cancer effects via inducing apoptosis and G2/M cell cycle arrest, and inhibiting migration of A549 lung cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 5131-5144.
- [42] Irshad R, Raj N, Gabr G A, *et al.* Integrated network pharmacology and experimental analysis unveil multi-targeted effect of 18 α -glycyrrhetic acid against non-small cell lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018974.
- [43] 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.
- [44] Huang M, Xie X R, Gong P, *et al.* A 18 β -glycyrrhetic acid conjugate with Vorinostat degrades HDAC3 and HDAC6 with improved antitumor effects [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 188: 111991.
- [45] Qing C, Ziyun L, Xuefei Y, *et al.* Protective effects of 18 β -glycyrrhetic acid on neonatal rats with hyperoxia exposure [J]. *Inflammation*, 2022, 45(3): 1224-1238.
- [46] Alanazi I S, Emam M, Elsabbagh M, *et al.* The protective effects of 18 β -glycyrrhetic acid against acrylamide-induced cellular damage in diabetic rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(41): 58322-58330.
- [47] Cao N B, Liu X M, Hou Y B, *et al.* 18- α -glycyrrhetic acid alleviates oxidative damage in periodontal tissue by modulating the interaction of Cx43 and JNK/NF- κ B pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1221053.
- [48] Cheng Y F, Wu X P, Nie X, *et al.* Natural compound glycyrrhetic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154407.
- [49] Chen J, Zhang W, Zhang L, *et al.* Glycyrrhetic acid alleviates radiation-induced lung injury in mice [J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(1): 41-47.
- [50] Kong S Z, Chen H M, Yu X T, *et al.* The protective effect of 18 β -glycyrrhetic acid against UV irradiation induced photoaging in mice [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 61: 147-155.
- [51] Chen G, Bei B, Feng Y, *et al.* Glycyrrhetic acid maintains intestinal homeostasis via HuR [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 535.
- [52] 高晨光, 张猜, 刘姝琳, 等. 复方甘草次酸霜的长期毒性研究 [J]. 天津医科大学学报, 2017, 23(4): 304-309.
- [53] Chen G Q, Li J, Cai Y, *et al.* A glycyrrhetic acid-modified curcumin supramolecular hydrogel for liver tumor targeting therapy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44210.
- [54] 李鞠, 夏昭睿, 于欣, 等. 甘草次酸修饰马钱子碱纳米给药系统的体内外肝靶向性评价 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(12): 2478-2485.
- [55] 赵宇, 曹琬晴, 刘阳. 聚合物纳米药物载体的研究进展 [J]. 高等学校化学学报, 2020, 41(5): 909-923.
- [56] 耿宇婷, 张晓雪, 康荷笛, 等. 甘草次酸修饰细菌纤维素包载紫杉醇口服胶束的构建与评价 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6451-6461.
- [57] 梁劲康, 吴志玲, 吴广辉, 等. 甘草次酸的抗肝癌作用机制及其作为肝靶向配体的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3150-3154.
- [58] Mezghrani O, Tang Y, Ke X, *et al.* Hepatocellular carcinoma dually-targeted nanoparticles for reduction triggered intracellular delivery of doxorubicin [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2): 553-568.
- [59] Tian Q, Wang X H, Wang W, *et al.* Self-assembly and liver targeting of sulfated chitosan nanoparticles functionalized with glycyrrhetic acid [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2012, 8(6): 870-879.
- [60] Zhang C, Wang W, Liu T, *et al.* Doxorubicin-loaded glycyrrhetic acid-modified alginate nanoparticles for liver tumor chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2187-2196.
- [61] Li J J, Chen T, Deng F, *et al.* Synthesis, characterization, and *in vitro* evaluation of curcumin-loaded albumin nanoparticles surface-functionalized with glycyrrhetic acid [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 5475-5487.
- [62] Qi W W, Yu H Y, Guo H, *et al.* Doxorubicin-loaded glycyrrhetic acid modified recombinant human serum albumin nanoparticles for targeting liver tumor chemotherapy [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(3): 675-683.
- [63] He Z Y, Zheng X, Wu X H, *et al.* Development of glycyrrhetic acid-modified stealth cationic liposomes for gene delivery [J]. *Int J Pharm*, 2010, 397(1/2): 147-154.
- [64] 吴梅梅, 李瀚旻, 常明向. 甘草次酸修饰姜黄素阳离子

- 脂质体对肿瘤 Walker256 细胞的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1129-1134.
- [65] 陈芳宁. 丹参酮 II_A 联合甘草次酸的不同纳米制剂对痤疮的作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [66] Zhang J, Zhang M, Ji J, *et al.* Glycyrrhetic acid-mediated polymeric drug delivery targeting the acidic microenvironment of hepatocellular carcinoma [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(10): 3376-3390.
- [67] Farese S, Kruse A, Pasch A, *et al.* Glycyrrhetic acid food supplementation lowers serum potassium concentration in chronic hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(8): 877-884.
- [68] Desouky H E, Jiang G Z, Zhang D D, *et al.* Influences of glycyrrhetic acid (GA) dietary supplementation on growth, feed utilization, and expression of lipid metabolism genes in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) fed a high-fat diet [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2020, 46(2): 653-663.
- [69] Tian H, Cheng Y H, Zhang Y Y, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid alleviates demyelination by modulating the microglial M₁/M₂ phenotype in a mouse model of cuprizone-induced demyelination [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 755: 135871.
- [70] Ma X, Chen H, Cao L, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid improves high-intensity exercise performance by promoting glucose-dependent energy production and inhibiting oxidative stress in mice [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12): 6932-6943.
- [71] Jiang G Z, Liu W B, Li G F, *et al.* Effects of different dietary glycyrrhetic acid (GA) levels on growth, body composition and plasma biochemical index of juvenile channel catfish, *Ictalurus punctatus* [J]. *Aquaculture*, 2012, 338/339/340/341: 167-171.
- [72] Chen C C, Kolosov D, Kelly S P. Effect of the liquorice root derivatives on salt and water balance in a teleost fish, rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2015, 180: 86-97.
- [73] 阮仁余, 徐静怡, 马宇春, 等. 甘草次酸抑菌免洗洗手液的研制 [J]. 科技视界, 2020(12): 71-73.
- [74] Wang H C, Wang C S, Hsieh S C, *et al.* Evaluation of a new-formula shampoo containing 6% glycyrrhetic acid complex for scalp seborrheic dermatitis: A pilot study [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(8): 3423-3430.
- [75] 陈鹏飞, 赵正伟, 王锦, 等. 日粮添加 18 β -甘草次酸对羔羊断奶应激的影响 [J]. 饲料工业, 2021, 42(23): 13-19.

[责任编辑 赵慧亮]