

甘草黄酮调节糖脂代谢作用的研究进展

陈竞苗, 秦虹, 郑温雅*

中南大学湘雅公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 湖南长沙 410006

摘要: 甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 药材是我国常用的中药, 甘草黄酮是从甘草中提取出来的一类小分子植物黄酮类化学成分, 根据其结构的不同, 可将甘草黄酮分为黄酮、二氢黄酮、黄酮醇、异黄酮和查耳酮。甘草黄酮具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等生物活性, 近年来, 许多研究发现其对于调节糖脂代谢的作用显著, 具有较好的开发前景, 但目前尚缺少针对甘草黄酮调节糖脂代谢作用及其机制的总结归纳。对甘草黄酮类化合物对糖脂代谢的影响以及作用机制进行综述, 旨在为糖脂代谢紊乱相关疾病的中医防治提供参考。

关键词: 甘草; 黄酮; 糖代谢; 脂代谢; 抗氧化; 抗炎; 抗肿瘤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)23-8301-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.034

Research progress on licorice flavonoids regulating glucose and lipid metabolism

CHEN Jingmiao, QIN Hong, ZHENG Wenya

Department of Nutrition and Food Hygiene, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410006, China

Abstract: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (Licorice) flavonoids are plant-derived chemicals of small molecule extracted from licorice, a traditional Chinese herbal medicine commonly used in China. According to their structure, licorice flavonoids can be divided into flavones, flavanones, flavonols, isoflavones and chalcones, which have been shown to have varieties of biological activities such as anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-tumor. In recent years, many studies have found their important roles in regulate glucose and lipid metabolism, thereby showing a potential value for further development. However, there is no summary of the mechanism of licorice flavones regulating glucose and lipid metabolism. This paper reviews the effects of licorice flavonoids on modulating glucose and lipid metabolism and the underlying mechanisms of their actions, aiming to provide reference for prevention and treatment of chronic diseases related to disorders of glucose and lipid metabolism with traditional Chinese medicine.

Key words: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; flavonoid; glucose metabolism; lipid metabolism; anti-oxidant; anti-inflammatory; anti-tumor

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.或光果甘草 *G. glabra* L.的干燥根和根茎^[1], 为我国传统的常用中药, 入药时间悠久, 有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效^[2]。现代药理学认为甘草中含有许多重要化学物, 包括三萜类、黄酮类、多糖类、香豆素类、生物碱类以及多种微量元素等, 具有多种生物活性^[3]。其中, 甘草黄酮由于其种类丰富、作用广泛, 特别是其在糖脂代谢调节方面的研究前景而受到人们关注。

糖脂代谢是维持人体正常生长发育的重要生命

活动, 两者参与的主要代谢物质不同, 但可相互影响。作为体内能源供应的主要途径, 糖脂代谢紊乱与肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、高脂血症、动脉粥样硬化等疾病的发生和发展息息相关。由于现代饮食习惯和生活方式的改变, 糖脂代谢紊乱相关疾病已成为全球重大公共卫生问题, 严重威胁人类的健康^[4]。中医学认为, 糖脂代谢紊乱相关疾病属于消渴、脾瘅、痰浊、瘀血、症瘕、积聚范畴, 是一组以脏腑功能失调, 津液失于输化导致的综合症^[5]。也有专家提出

收稿日期: 2024-07-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204043); 湖南省卫生健康委项目 (202112021806); 中南大学研究生自主创新项目 (1053320232412)

作者简介: 陈竞苗, 硕士研究生, 研究方向为植物化学物与慢性病防治。E-mail: Jingmiao2022@163.com

*通信作者: 郑温雅, 博士, 副教授, 从事植物化学物与慢性病防治研究。E-mail: wenyazheng@csu.edu.cn

“枢纽肝代谢稳态调节系统”理论，系统揭示肝脏在脂质代谢紊乱相关疾病发生发展中的核心和枢纽作用，并在此基础上建立以“调肝启枢化浊法”为代表的脂质代谢病综合一体化防控策略和创新方药^[6]。目前，针对脂质代谢紊乱诱发的相关疾病的药物的疗效和安全性难以满足临床需求^[7]，因此，专家们希望从传统中草药中探寻潜在药物。甘草黄酮类物质作为从我国传统中药材甘草中提取的活性物质引起人们关注，但目前缺少对甘草黄酮调节脂质代谢机制的总结归纳。因此，本文针对甘草黄酮调节脂质代谢的作用及分子机制的研究进行综述，为今后中医缓解脂质代谢紊乱相关疾病的进一步研究提供参考依据。

1 甘草黄酮的种类和化学结构

甘草黄酮是一系列从甘草中提取出来的小分子化合物，基本骨架为由 3 个碳原子连结的 2 个含酚羟基的苯环 (A 与 B 环)。近年来，随着对天然成分提取、分离、纯化技术的不断发展，对甘草黄酮化合物研究也越来越丰富。甘草黄酮的提取方法主要有溶剂提取法、超声辅助提取法、微波辅助提取法、酶提取法等^[8]，超临界 CO₂ 萃取法、半仿生提取法、高速逆流色谱技术等新方法的应用也得到证实^[9-11]。分离、纯化甘草黄酮主要采用薄层色谱法、硅胶柱色谱法、聚酰胺柱色谱法、高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC)、大孔吸附树脂柱色谱法、膜技术等方法^[12-14]。目前已发现、分离的甘草黄酮类化合物及衍生物约有 300 种^[15]，根据黄酮类化合物结构类型不同，可将甘草黄酮分为黄酮 (flavone)、二氢黄酮 (flavanone)、黄酮醇 (flavonol)、异黄酮 (isoflavone) 和查耳酮 (chalcone) 5 大类^[16]。

甘草黄酮类化合物的结构多样性取决于苯环取代基的可变位置、中央 3 碳链的氧化程度、苯酚基团位置以及糖基化程度。同时具有羟基和异戊烯基的化合物的活性高于只具有羟基或异戊烯基的化合物，如果异戊烯基形成环，而羟基位于黄酮醇和异黄酮 C5 位或查耳酮 C2' 位时，则活性会减弱。甘草查耳酮表现出比黄酮醇和异黄酮更强的 α -葡萄糖苷酶 (α -glucosidase, α -GC) 抑制作用，黄酮醇和查耳酮表现出比异黄酮类更强的蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 抑制活性，这主要与羟基和异戊烯基的数量及位置有关^[17]。具有异戊烯基侧链的黄酮被称为异戊烯

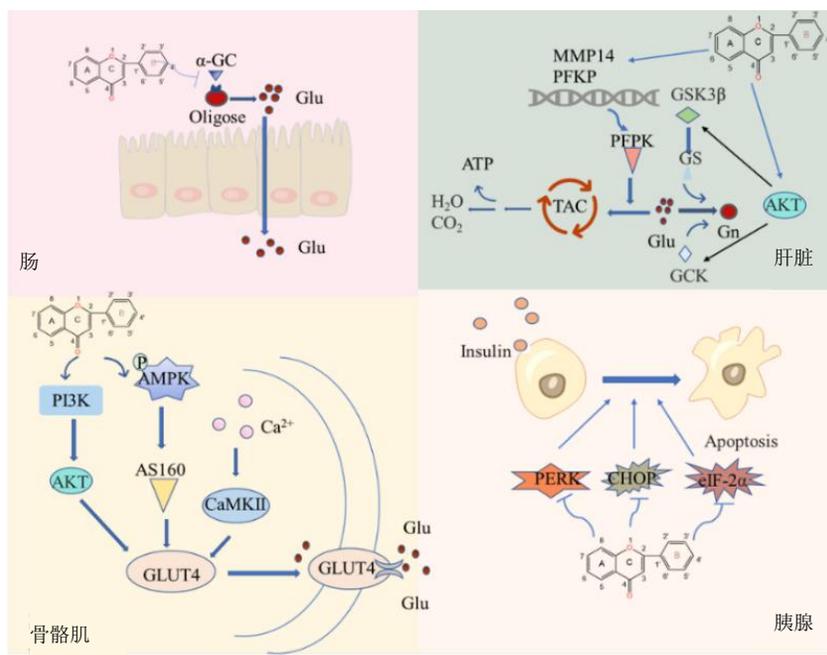
基黄酮，是黄酮类化合物中独特的一个分支，一般而言，异戊烯基黄酮与其他黄酮类化合物相比显示出更为突出的生物活性^[18]。Lee 等^[19]证明异戊烯基黄酮对醛糖还原酶的抑制作用最强，该作用与 γ, γ -二甲基苯环并吡喃环抑制醛糖还原酶活性有关。Birari 等^[20]发现，具有查耳酮结构的甘草黄酮，如异甘草素和异甘草苷，对胰脂肪酶 (pancreatic lipase, PL) 表现出较强的抑制作用，而具有黄酮、二氢黄酮结构的化合物则对 PL 的抑制作用较弱。酚羟基可清除体内氧自由基，具有抗氧化的作用。甘草黄酮化合物中的黄酮、异黄酮、查耳酮多含有酚羟基结构，其抗氧化能力与酚羟基的数目和位置有关，数目越多，黄酮化合物的抗氧化能力越强^[21]，C7 位上的酚羟基活性最强，C4' 位酚羟基也具有一定的活性^[22]。此外若 B 环上的 C3'、C4' 位置形成邻位双羟基结构时，可络合 Cu²⁺、Fe²⁺ 等金属离子，增强抗氧化活性^[16, 23]。

2 甘草黄酮类化合物对糖代谢的影响及机制

健康人群的血糖浓度保持在相对稳定的水平，即血糖的代谢处在动态平衡，长期的糖代谢紊乱可发展为糖尿病，表现为血糖异常升高和胰岛素的异常分泌。Yang 等^[24]研究发现，高脂高糖饮食诱导的 T2DM 模型小鼠平均血糖浓度高达 (14.90 ± 0.84) mmol/L，明显高于正常小鼠血糖 (9.95 ± 0.91 mmol/L)。低 (10 mg/kg)、中 (20 mg/kg)、高 (40 mg/kg) 剂量的异甘草素治疗 3 d 均可使糖尿病小鼠空腹血糖水平显著降低，降至与正常对照组小鼠相似的水平，而正常小鼠的血糖水平不受影响，说明甘草黄酮对改善血糖异常有明显效果。甘草黄酮对机体糖代谢的作用可体现在直接改善肝脏、小肠、骨骼肌等器官中糖的吸收、利用、分解和合成等代谢过程，也可间接通过调节胰岛 β 细胞的功能并通过胰岛素信号传导通路调节糖代谢 (图 1)。

2.1 甘草黄酮类化合物对葡萄糖的吸收的影响

甘草黄酮类化合物可抑制消化酶活性从而抑制葡萄糖在小肠中的消化和吸收。淀粉进入消化道后，经过多次酶解，最终被 α -GC 水解成葡萄糖^[25]。 α -GC 已被公认为是调节餐后高血糖的治疗靶点，临床上常用 α -GC 抑制剂阿卡波糖治疗 T2DM。许多研究表明甘草黄酮具有 α -GC 抑制作用^[26-28]。Guo 等^[17]从甘草根中提取纯化总黄酮，再通过 HPLC-MS/MS 分析鉴定各组分，共获得 18 种黄酮类化合



“→”-促进; “—|”-抑制; α -GC- α -葡萄糖苷酶; Glu-葡萄糖; Gn-糖原; AKT-蛋白激酶 B; GSK-3 β -糖原合酶激酶-3 β ; GSK-葡萄糖激酶; TAC-三羧酸循环; PI3K-磷脂酰肌醇 3 激酶; AMPK-腺苷酸活化蛋白激酶; CaMKII-Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II; GLUT4-葡萄糖转运蛋白 4; GAPDH-甘油醛-3-磷酸脱氢酶; PKM-丙酮酸激酶; MMP14-基质金属蛋白酶 14; PFKFB3-磷酸果糖激酶; PERK-蛋白激酶 R 样内质网激酶; CHOP-C/EBP 同源蛋白; eIF-2 α -真核起始因子-2 α 。

“→”-promote; “—|”-inhibit; α -GC- α -glucosidase; Glu-glucose; Gn-glycogen; AKT-protein kinase B; GSK-3 β -glycogen synthase kinase-3 β ; GSK-glucokinase; TAC-tricarboxylic acid cycle; PI3K-phosphoinositide 3 kinase; AMPK-adenylate activated protein kinase; ACC-acetyl-CoA carboxylase; CaMKII-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II; GLUT4-glucose transporter 4; GAPDH-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; PKM-pyruvate kinase; MMP14-matrix metalloproteinase 14; PFKFB3-phosphofructokinase; PERK-protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase; CHOP-C/EBP homologous protein; eIF-2 α -eukaryotic initiation factor-2 α 。

图 1 甘草黄酮调节糖代谢的机制

Fig. 1 Licorice flavonoids regulate mechanism of glycometabolism

物, 通过测定 α -GC 活性, 发现总黄酮提取物对 α -GC 有较强的抑制作用[半数抑制浓度 (IC₅₀) < 0.1 μ g/mL]。在测定的 18 种组分中, 查耳酮的抑制活性高于黄酮醇和异黄酮。韩芬霞等^[29]通过检测 α -GC 活性, 并采用荧光猝灭以及分子模拟对接等方法, 发现异甘草素以竞争性与非竞争性抑制的方式抑制 α -GC。异甘草素可与 α -GC 残基的 Asp202 和 Arg400 氢键结合生成复合物, 并存在疏水作用以保持复合物的稳定。因此甘草黄酮通过抑制 α -GC 活性抑制淀粉的酶解, 减缓碳水化合物释放葡萄糖并延迟葡萄糖吸收, 从而降低餐后血糖水平。

2.2 甘草黄酮类化合物对糖原合成的影响

甘草黄酮类化合物可促进血液中的葡萄糖进入肝脏并在肝脏合成糖原。葡萄糖激酶 (glucokinase, GSK) 是肝脏中将葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸的酶, 糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 可激活糖原合酶 (glycogen synthase, GS)

活性 (糖原合成的限速酶)。金鑫等^[30]发现甘草黄酮可通增加大鼠肝脏中 GSK-3 β 的表达, 促进肝脏糖原合成, 显著降低糖尿病模型大鼠空腹血糖并增加其胰岛素敏感性。Yang 等^[24]通过肝脏切片过碘酸-雪夫染色法 (periodic acid-schiff stain, PAS 染色法) 发现异甘草素治疗的糖尿病小鼠肝糖原的积累增加, 该研究证实异甘草素诱导肝内蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) 激活, 使糖尿病小鼠中降低的 GSK-3 β 和 GSK 活性得到恢复。异甘草素使体外培养的人肝癌 HepG2 细胞中 GSK-3 β 和 GSK 的活性也显著升高。异甘草素通过抑制线粒体功能抑制 ATP 的产生, 可能与激活 AMPK 和抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1 (mammalian target of rapamycin C1, mTORC1) 关键能量代谢信号因子有关。因此可认为异甘草素等甘草黄酮可能通过 AKT/GSK-3 β /GSK 促进糖原合成从而降低血糖。

2.3 甘草黄酮类化合物对葡萄糖摄取转运的影响

甘草黄酮类化合物促进骨骼肌细胞等组织细胞摄取转运并利用葡萄糖,对维持餐后血糖稳定具有重要意义。葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 参与葡萄糖摄取转运,其在骨骼肌和脂肪组织中高度表达。Sawada 等^[31]发现在大鼠成肌细胞 (rat L6 skeletal muscle cells, L6) 中,光甘草定可激活腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]及其下游蛋白 AS160 的磷酸化,随后诱导 GLUT4 从细胞内囊泡到细胞膜的易位,促进葡萄糖摄取。体内实验证实小鼠口服 80%光甘草定可诱导小鼠骨骼肌中的 GLUT4 易位,并且在口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 中预防餐后高血糖的发生。此外, Ca^{2+} 浓度通过 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 影响光甘草定对葡萄糖的摄取作用。李德锋等^[32]则认为胰岛素抵抗的 HepG2 细胞中 GLUT4 易位受到抑制,而光甘草定通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3 kinase, PI3K) /Akt 信号通路,促进 GLUT4 易位至肝细胞膜,进而促进葡萄糖摄取。因此,甘草黄酮可能通过 AMPK/CaMKII 以及 PI3K/Akt 信号通路调节 GLUT4 易位从而促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取,改善餐后血糖代谢紊乱,预防 T2DM。

2.4 甘草黄酮类化合物对糖酵解的影响

甘草黄酮类化合物可通过调节糖酵解/糖异生相关信号促进糖酵解。糖酵解是葡萄糖分解为丙酮酸的过程,需要多种酶的参与。甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 可激活糖酵解途径;丙酮酸激酶 (pyruvate kinase muscle type, PKM) 表达增加有助于代谢向糖酵解转变;磷酸果糖激酶 (platelet isoform of phosphofructokinase, PFKP) 是细胞糖代谢必不可少的酶。Wu 等^[33]通过基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 发现, 25 μ mol/L 甘草查耳酮 A 干预可激活糖酵解/糖异生信号通路,使糖酵解信号通路相关的 *GAPDH*、*PKM*、*MMP14* 和 *PFKP* 基因及基质金属肽酶 14 (matrix metalloproteinase 14, MMP14) 和 PFKP 的蛋白表达上调。监测细胞外酸化率 (extracellular acidification rate, ECAR) 和耗氧速率 (oxygen consumption rate, OCR) 也提示甘草查耳酮 A 可促进糖酵解。程丽娜

等^[34]发现甘草中的异甘草素和异甘草苷均可显著增加 L6 细胞中 PFKP-1、PKM 和己糖激酶 (hexokinase, HK) mRNA 表达,促进糖酵解,进而改善胰岛素抵抗。因此,甘草黄酮可通过激活糖酵解信号通路的表达促进糖酵解。

2.5 甘草黄酮类化合物对胰岛 β 细胞的影响

甘草黄酮类化合物可抑制脂毒性诱导的 β 细胞凋亡。胰岛 β 细胞通过分泌胰岛素参与血糖代谢,胰岛 β 细胞受损可使胰岛素分泌不足,导致血糖代谢紊乱。Bae 等^[35]发现甘草素增加大鼠胰岛细胞瘤细胞 (rat islet cell tumor cells, INS-1) 活力和胰岛素的释放,逆转棕榈酸引起的促凋亡因子 (如 cleaved PARP、cleaved caspase-3 和 Bax) 的表达水平升高和抗凋亡因子 Bcl-2 的表达水平降低。其机制可能与甘草素下调传感器蛋白在蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 表达,抑制内质网应激有关。PERK 及下游磷酸化的真核起始因子-2 α (eukaryotic initiation factor-2 α , eIF-2 α)、转录因子-4 (activating transcription factor-4, ATF-4) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的激活,可上调促凋亡蛋白,下调抗凋亡蛋白,促进细胞凋亡^[36]。同时,甘草素作为一种雌激素受体激动剂,可逆转棕榈酸对 AKT 磷酸化的抑制,可能与内质网应激存在串扰作用。因此,甘草素通过抑制 PERK/eIF-2 α /CHOP 信号通路依赖性内质网应激和雌激素受体介导的 AKT 磷酸化,抑制胰岛 β 细胞凋亡。

2.6 甘草黄酮类化合物对胰岛素信号传导的影响

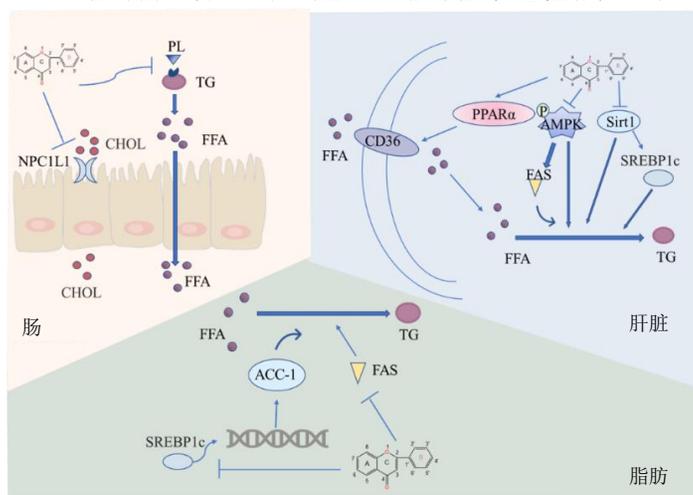
甘草黄酮类化合物可通过调节胰岛素的信号传导参与胰岛素作用。细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 是一个重要的信号传导蛋白,激活后可使胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 磷酸化,抑制 IRS-1 与胰岛素受体胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 的结合,进而抑制 PI3K/Akt 信号通路并使葡萄糖利用受阻^[37-38]。光甘草定通过与 ERK2 结合并抑制其活性,进而抑制 IR-HepG2 细胞中 ERK/IRS-1 途径的激活,恢复 PI3K/Akt 信号通路的活性,改善胰岛素抵抗^[32]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是一种有效的胰岛素增敏剂,其激动剂 (如吡格列酮) 可用于 T2DM 的治疗^[39]。GAL-4-

PPAR- γ 嵌合体测定表明甘草根乙酸乙酯提取物中的 6 种黄酮类化合物具有 PPAR γ 的配体活性，可激活 PPAR γ ，显著降低 T2DM 模型小鼠的血糖浓度^[40]。另外，PTP1B 是一种胰岛素传导的负信号因子，可通过去磷酸化 IR 和 IRS 中的酪氨酸残基来抑制胰岛素信号传导，使机体产生胰岛素抵抗作用^[41]。Yoon 等^[42]证明甘草查耳酮 A 及其衍生物对 PTP1B 具有明显的抑制作用，增加机体对胰岛素的敏感性，因此，甘草黄酮通过上调 PPAR γ 、下调 PTP1B 信号等胰岛素信号通路改善胰岛素抵抗，具有潜在的 T2DM 的治疗作用。

3 甘草黄酮类化合物对脂代谢的影响及机制

长期脂质代谢紊乱是肥胖、冠状动脉粥样硬化、NAFLD 等诸多疾病的危险因素，具体可表现为血浆和周围组织中甘油三酯、脂肪酸或(和)胆

固醇含量异常^[43]。甘草黄酮类化合物具有改善脂质代谢紊乱，抑制脂肪堆积的作用。Liou 等^[44]发现分别用 5、10 mg/kg 甘草黄酮化合物处理 12 周后，肥胖模型小鼠体质量以及附睾和腹股沟脂肪组织质量显著下降，血清中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平降低而高密度脂蛋白 (high density lipid-cholesterol, HDL-C) 水平升高，并显著减少肝脏中的脂质积累。脂质代谢途径包括脂质摄取、转运、合成和分解等过程，在体内存在动态平衡，平衡被打破即出现脂质代谢紊乱。甘草黄酮对于体内脂肪堆积的明显改善作用，则与其调节脂质代谢的各个途径相关 (图 2)。



“→”-促进; “—|”-抑制; PL-胰脂肪酶; TG-三酰甘油; NPC1L1-样细胞内胆固醇转运蛋白 1; CHOL-胆固醇; FFA-游离脂肪酸; PPAR- α -过氧化物酶体增殖物激活受体- α ; FAT/CD36-脂肪酸转位酶; Sirt1-沉默信息调节因子-1; ACC-1-乙酰辅酶 A 羧化酶 1; FAS-脂肪合成酶; SREBP-1c-固醇调节元件结合蛋白 1c。

→: promote; —|: inhibit; PL-pancreatic lipase; TG-triglyceride; NPC1L1-Niemann-pick C1 like-1; CHOL-cholesterol; FFA-free fatty acids; PPAR- α -peroxisome proliferator activated receptor- α ; FAT/CD36-fatty acid translocase/cluster of differentiation 36; Sirt1-silent information regulatory factor-1; ACC-1-acetyl CoA carboxylase-1; FAS-fatty acid synthase; SREBP-1c-sterol regulatory element binding protein-1c.

图 2 甘草黄酮调节脂质代谢的机制

Fig. 2 Licorice flavonoids regulate mechanism of lipid metabolism

3.1 甘草黄酮类化合物对脂质吸收的影响

甘草黄酮类化合物通过抑制肠道中脂质的消化吸收，减少脂质进入血液循环，调节血脂水平。膳食中脂肪的消化起始于胃，而后在小肠中由 PL 彻底水解。抑制 PL 可抑制肠道对脂肪的消化吸收，临床上常用 PL 抑制剂奥利司他治疗肥胖^[45]。体外实验发现，从甘草中提取的黄酮类化合物，特别是查耳酮类，均可抑制 PL 的活性，甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 D 和甘草查耳酮 E 效果显著 (IC₅₀ 分别为

4.9、3.2 和 5.8 $\mu\text{mol/L}$)^[20, 46]。通过分子对接实验，可知查耳酮与 PL 的 N 端结构域残基 His263、Arg256、Asp79、Phe215 等位点具有很强的结合潜力。构-效关系结果表明，异戊烯基和酚羟基取代会显著影响查耳酮的抑制效力，异戊二烯查耳酮是甘草黄酮抑制 PL 活性的主要成分。体内实验验证甘草根提取物和分离、纯化后的查耳酮可显著逆转高脂饮食小鼠的血清 TG 和 TC 水平的升高^[20]。甘草黄酮对胆固醇的吸收也具有抑制作用。Filipin 染色

试验 (filipin Bacteriocin Staining) 结果显示, 异甘草素显著抑制 HepG2 细胞和人结肠腺癌细胞 (human intestinal epithelial cells, Caco-2) 对胆固醇的摄取, 其机制可能与异甘草素下调样细胞内胆固醇转运蛋白 1 (niemann-pick C1 like-1, NPC1L1) 的活性有关^[47]。NPC1L1 是肠道中胆固醇摄取的特异性转运蛋白, 异甘草素通过与其关键残基 His124 结合, 竞争性抑制 NPC1L1-胆固醇复合体形成, 抑制胆固醇吸收。因此, 甘草黄酮通过抑制肠道中 PL 的活性抑制脂肪的消化, 抑制肠道中 NPC1L1 与胆固醇的结合, 从而减少脂肪和胆固醇吸收入血。

3.2 甘草黄酮类化合物对脂肪酸转运的影响

甘草黄酮类化合物可促进脂肪酸转运从而降低血脂。脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase/cluster of differentiation 36, FAT/CD36) 属于清道夫受体 B 族, 是一种位于细胞膜上的脂肪酸转运蛋白, 参与脂肪酸特别是长链脂肪酸的转运, 在骨骼肌、心肌、脂肪等组织中均有表达^[48-49]。Quan 等^[50]发现甘草查耳酮 A 激活 HepG2 细胞和小鼠的肝组织中 AMPK, 并上调下游靶点过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 和脂肪酸转位酶 FAT/CD36 的 mRNA 和蛋白质表达, 从而促进脂肪酸转运, 抑制肝脏脂质积累。另一项研究也表明, 运动联合甘草黄酮治疗可促进大鼠肱四头肌中 FAT/CD36 的表达, 增加脂肪酸的转运效率, 并维持骨骼肌脂质代谢稳态^[51]。因此, 甘草黄酮可通过上调肝脏及骨骼肌中 AMPK/PPAR- α /FAT/CD36 信号通路的表达, 促进脂肪酸的转运, 从而降低血脂水平。

3.3 甘草黄酮类化合物对脂肪合成的影响

甘草黄酮类化合物通过抑制脂肪合成过程中的转录因子和酶的表达, 抑制脂肪的从头合成。固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 是一种促进脂肪合成的转录因子, 甘草查耳酮 A、甘草素和异甘草素均可下调 SREBP-1c 及下游相关蛋白的表达, 抑制肝脏和脂肪组织中的脂肪合成^[24, 50, 52-54]。Qin 等^[52]发现甘草素通过下调参与脂肪合成的转录因子 SREBP-1c 及下游乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl CoA carboxylase-1, ACC-1) 和脂肪合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 的表达; 并通过激活 mTOR 的磷酸化介导细胞自噬, 抑制小鼠前脂肪细胞 (mouse preadipocytes cells, 3T3-L1) 中的脂质积累。异甘草

素可上调小鼠肝细胞及 HepG2 细胞中沉默信息调节因子-1 (silent information regulator 1, Sirt1) 的表达, 抑制 SREBP1c、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1) 的活性, 抑制肝脏脂肪堆积, 改善 NAFLD 和 NASH^[53-54]。Sirt1/AMPK 信号通路是重要能量调节因子, AMPK 激活可直接抑制脂肪生成, 并通过抑制 FAS 的表达减少脂肪合成^[55]。甘草查耳酮 A 和光甘草定通过可上调肝细胞中 Sirt1 和磷酸化 AMPK 蛋白的表达, 抑制 ACC 和 FAS 的活性, 降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体质量、脂肪组织质量及肝脏的 TC 和 TG 水平^[31, 44]。因此, 甘草黄酮调节脂肪合成过程中的 SREBP1c、Sirt1/AMPK 等信号分子和 ACC-1、FAS、FASN 等酶, 减少脂肪积累, 预防和改善肥胖和 NAFLD。

3.4 甘草黄酮类化合物对脂肪分解的影响

甘草黄酮类化合物可促进肝脏中脂肪氧化分解。Quan 等^[50]发现, 甘草查耳酮 A 抑制体外实验中 HepG2 细胞和体内实验中肝细胞内 TG 积累, 其机制可能是通过间接性激活 AMPK, 显著上调小鼠 HepG2 细胞和肝组织中 PPAR- α 和 CD36 基因的表达, 增强脂肪酸氧化分解和脂肪酸转运。异甘草素也可抑制高脂诱导的肝脂肪变性, 并增加与脂肪酸氧化相关的 PPAR- α 、肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase I A, CPT1A)、酰基辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase 1, ACOX1) 和丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (malonyl-CoA decarboxylase, MLYCD) 的信号因子和酶的蛋白表达, 促进肝组织中脂肪氧化分解, 其机制可能与异甘草素与含 IQ 模序 GTP 酶激活蛋白 2 (IQ motif containing GTPase activating protein 2, IQGAP2) 直接结合, 随后通过 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 激活 Sirt1 表达, 促进 PPAR- α 及下游蛋白表达^[53]。Ahn 等^[11]通过超临界 CO₂ 萃取法从甘草中提取出光甘草定。体内外实验表明光甘草定可抑制高脂喂养的小鼠体质量、脂肪组织质量的增加, 并可上调 CPT1A 的表达, 减少肝脏脂肪堆积, 防止高脂引起的肝脂肪变性。因此, 甘草黄酮可通过增加 PPAR α 表达, 上调脂肪酸分解的 CPT1A、ACOX1、MLYCD 等酶的活性, 促进线粒体和过氧化物酶体的脂肪酸 β 氧化, 减少脂肪堆积。

甘草黄酮调节糖脂代谢的机制总结见表 1。

表 1 甘草黄酮调节糖脂代谢的机制

Table 1 Licorice flavonoids regulate mechanism of glycometabolism and lipid metabolism

类别	化合物种类	实验对象	作用	相关机制	文献
糖代谢	异甘草素		淀粉酶解↓	α-GC↓	29
	异甘草素	小鼠	血糖↓	AKT↑	24
		L6 细胞	胰岛素抵抗↓	GSK-3β↑	
			肝糖原↑	GCK↑	
	甘草黄酮	大鼠	空腹血糖↓	GSK-3β↑	30
			胰岛素敏感指数↑		
	光甘草定	L6 细胞	2-DG 摄取↑	GLUT4 易位	31
			葡萄糖浓度↑	AMPK/AS160↑	
	光甘草定	HepG2 细胞	葡萄糖摄取↑	ERK/IRS-1↓	32
			糖原合成↑	PI3K/Akt	
			糖酵解↑	GLUT4 易位	
	甘草查耳酮 A	INS-2 细胞	细胞活力↑	GAPDH↑	33
	异甘草素和异甘草苷	L6 细胞	糖原含量↑	PFKP-1↑	34
			糖酵解↑	PKM↑, HK↑	34
	甘草素	小鼠	细胞活性↑	PERK↓	35
		胰岛素↑			
甘草提取物		血糖↓	PPAR-γ↑	40	
		胰岛素抵抗↓			
		肝糖原↑			
甘草查耳酮 A 及衍生物	大鼠	胰岛素敏感性↑	PTP1B↓	42	
脂代谢	甘草黄酮	小鼠	血浆 TG & TC↓	PL↓	20,46
		HepG2 细胞			
	异甘草素	HepG2/ Caco-2 细胞	胆固醇摄取↓	NPC1L1↓	47
	甘草查耳酮 A	小鼠	脂肪 & TG↓	AMPK↑	50
		HepG2 细胞		PPAR-α↑, FAT/CD36↑	
	甘草黄酮	大鼠	脂肪酸转运↑	FAT/CD36↑	51
	甘草素	3T3-L1 细胞	体质量↓	SREBP1c↓	52
			TG↓	ACC-1↓	
				FAS↓	
	异甘草素	小鼠	TC & TG↓	CREB↑	53
		HepG2 细胞		Sirt1↑	
	甘草黄酮	大鼠	脂肪组织质量↓	PPAR-α↑	54
	甘草查耳酮 A	小鼠	体质量↓	Sirt1↑	44
		3T3-L1 细胞	脂肪组织质量↓	AMPK↑	
			TC & TG↓		

↑-上调; ↓-下调; 2-DG-D-2-脱氧葡萄糖; ERK-细胞外调节蛋白激酶; IRS-1-胰岛素受体底物-1; PFKP-1-磷酸果糖激酶 1; HK-己糖激酶; PPAR-γ-过氧化物酶体增殖物激活受体-γ; PTP1B-蛋白酪氨酸磷酸酶 1B; TC-总胆固醇; CREB-cAMP 反应元件结合蛋白。

↑-up-regulation; ↓-down-regulation; 2-DG-D-2-deoxyglucose; ERK-Extracellular regulated protein kinases; IRS-1-Insulin receptor substrate-1; PFKP-1-Platelet isoform of phosphofructokinase-1; HK-Hexokinase; PPAR-γ-Peroxisome proliferator-activated receptor-γ; PTP1B-Protein tyrosine phosphatase 1B; TC-Total cholesterol; CREB-Cyclic-AMP response binding protein.

4 临床应用进展

传统中药汤剂中便有利用甘草调节糖脂代谢的药方。王炳恒等^[56]研究表明,甘草泻心汤(生甘草、清半夏、黄芩、黄连、干姜、党参)可明显改善糖调节受损患者临床证候,降低空腹、餐后血糖浓度和胰岛素抵抗指数,作用机制可能与其抑制炎症反应有关。骆婷婷等^[57]研究发现加味六君子汤(丹参、

党参、葛根、首乌、白术、茯苓、黄精、山楂、陈皮、法半夏、荷叶、炙甘草)治疗 1 个月后,高血脂患者的中医证候及血脂指标的改善明显优于辛伐他汀治疗的对照组。虽然甘草黄酮尚未作为调节糖脂代谢药物进入临床试验,但已有部分临床研究证实甘草黄酮在调节糖脂代谢的重要作用。马秀玲^[58]通过人群研究发现麦芪降糖丸联合甘草黄酮可降低

妊娠糖尿病患者空腹血糖、餐后血糖，并降低不良妊娠结局的风险。Bell 等^[59]通过随机对照试验发现，每日摄入 600 mg 甘草黄酮可减缓过度饮食的超重、I、II 级肥胖者的体质量及全身脂肪、躯干脂肪增加量，但对 TG、TC、LDL 等无明显影响。另一试验证明食用甘草根提取物 (100 mg/d) 1 个月可使高胆固醇血症患者血清中 TG 和 LDL 显著降低，使其体内 LDL 氧化、聚集及与硫酸软骨素结合能力也随之降低，对延缓高胆固醇血症患者动脉粥样硬化的进程具有良好效果^[60]。

口服甘草黄酮溶解率低、生物利用率低，严重限制甘草黄酮的临床应用，近年来有许多研究者尝试开发新的给药方式改善此问题。Wang 等^[61]制备出甘草素前体脂质体 (LTMs)，体外药物释放研究和体内药代动力学结果表明，LTMs 明显提高药物溶解度、释放率和生物利用度，并在糖尿病小鼠模型中具有更佳的降血糖作用。Liu 等^[62]采用薄膜分散法制备负载异甘草素的 D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) 修饰的多胞质体 (ISL-TPGS-PLP)，TPGS 是一种非离子表面活性剂，可在给药系统中作为稳定剂并具有抗氧化活性。ISL-TPGS-PLP 粒径小，包封效率和载药量高，具有良好的稳定性，与 ISL-PLP 和游离 ISL 混悬液相比，ISL-TPGS-PLP 可显著提高 ISL 溶解率和相对生物利用度。

5 结语与展望

目前，糖脂代谢紊乱带来的健康危害日益显著，已经成为全球范围内的重要公共卫生问题。除了生活方式的干预外，研制开发出效果佳、副作用小的药物也十分必要。甘草作为一种传统中药，资源丰富，临床应用广泛，素有“十方九草”的美誉。甘草泻心汤、加味六君子汤等包含甘草的传统汤剂便有改善糖脂代谢紊乱相关疾病的作用，现代药理学则通过对甘草中有效成分的生物活性和作用靶点的研究，进一步说明甘草黄酮化合物在调节糖脂代谢的作用机制。通过查阅、整理大量国内外文献，本文综述甘草中主要活性物质甘草黄酮从糖的吸收、利用、转运及胰岛素的作用等方面调节糖代谢，从脂肪和胆固醇的摄取、转运、合成、分解等方面调节脂代谢的作用及机制 (表 1)。甘草黄酮在糖脂代谢途径中发挥维持体内代谢平衡的积极作用，可能成为有效防治糖尿病、肥胖、NAFLD 等代谢性疾病的药物。甘草作为我国传统中药材，也具有独特的

开发利用优势。

虽然甘草黄酮治疗糖脂代谢紊乱相关疾病的实验和临床研究有一定的进展，但现有的研究仍有诸多不足。其一是如何改进甘草中黄酮化合物的提取、纯化方法和给药方式，提高提取效率和纯度以及生物利用度；其二是甘草黄酮作用靶点和作用机制复杂，目前尚未完全阐明；其三是大多甘草黄酮改善糖脂代谢的研究仍停留在体内、体外实验层面，尚缺乏大量临床应用数据；最后，目前的研究主要针对甘草黄酮的药理作用，而对其毒性作用认识不足并缺乏统一的质量评价标准。因此，在进一步的研究中，可利用近年来迅速发展的提取方法 (如大孔树脂吸附法、超临界流体萃取法、半仿生提取法、酶法、超声提取法、微波提取法、分子蒸馏法等) 及分离纯化方法 (如溶剂分离法、两相溶剂萃取法、色谱法、大孔树脂吸附技术、膜技术、澄清技术等)，对甘草黄酮化合物进行提取、分离、纯化，并开发新的剂型。在已有的动物实验和细胞实验研究上，还可利用分子生物学、代谢组学等生物技术对其调节糖脂代谢作用靶点和作用机制进一步探讨，并开展临床研究验证其有效性。另外，针对甘草黄酮毒性的认识和质量标准较少的现状，可尽快开展急慢性毒性实验并建立一套行之有效的评价标准。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 88.
- [2] 何微微, 张亚龙, 席少阳, 等. 全球视域下的甘草科研知识图谱构建及可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2351-2365.
- [3] 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.
- [4] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, et al. Global epidemiology of dyslipidaemias [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 689-700.
- [5] 曾颜, 田珈瑜, 詹权操, 等. 基于网络药理学研究 6-姜辣素改善 L6 成肌细胞糖脂代谢紊乱的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(6): 1057-1066.
- [6] 郭姣, 肖雪, 荣向路, 等. 糖脂代谢病与精准医学 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(1): 50-54.
- [7] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [8] 裴炜, 李梦洁, 柯燕娜, 等. 甘草黄酮的提取与检测方

- 法研究进展 [J]. 农产品加工: 学刊, 2014(9): 38-42.
- [9] 孙秀梅, 张兆旺. 建立中药用“半仿生提取”研究的技术平台 [J]. 中成药, 2006, 28(4): 614-616.
- [10] 邸多隆, 郑媛媛, 陈小芬, 等. 高速逆流色谱技术分离纯化天然产物中黄酮类化合物的研究进展 [J]. 分析化学, 2011, 39(2): 269-275.
- [11] Ahn J, Lee H, Jang J, *et al.* Anti-obesity effects of glabridin-rich supercritical carbon dioxide extract of licorice in high-fat-fed obese mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 51: 439-445.
- [12] 傅博强, 刘劼, 王小如, 等. XDA-1 大孔吸附树脂对甘草酸及甘草总黄酮的吸附分离 [J]. 现代中药研究与实践, 2004, 18(S1): 45-50.
- [13] 王世苗, 张晓妍, 李紫薇. 甘草黄酮提取分离及药理活性研究进展 [J]. 伊犁师范大学学报: 自然科学版, 2021, 15(4): 35-42.
- [14] 杨少娟, 赵海燕, 马永平, 等. 聚酰胺树脂层析纯化甘草黄酮的研究 [J]. 广东农业科学, 2011, 38(16): 85-87.
- [15] Yang R, Yuan B C, Ma Y S, *et al.* The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 5-18.
- [16] 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.
- [17] Guo Z H, Niu X L, Xiao T, *et al.* Chemical profile and inhibition of α -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activities by flavonoids from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) [J]. *J Funct Foods*, 2015, 14: 324-336.
- [18] 伍宇娟, 张刘强, 李医明. 甘草属植物中异戊烯基黄酮类成分及其药理活性研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(6): 1358-1365.
- [19] Lee Y S, Kim S H, Jung S H, *et al.* Aldose reductase inhibitory compounds from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(5): 917-921.
- [20] Birari R B, Gupta S, Mohan C G, *et al.* Antiobesity and lipid lowering effects of *Glycyrrhiza* chalcones: Experimental and computational studies [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9): 795-801.
- [21] 孟庆华, 于晓霞, 张海凤, 等. 天然黄酮类化合物清除自由基机理及其应用进展 [J]. 云南民族大学学报: 自然科学版, 2012, 21(2): 79-83.
- [22] 张鑫, 杨英杰, 吕庆章. 4 种甘草黄酮类化合物抗氧化活性的密度泛函理论研究 [J]. 计算机与应用化学, 2012, 29(6): 656-660.
- [23] 刘莉华, 宛晓春, 李大祥. 黄酮类化合物抗氧化活性构效关系的研究进展 [J]. 安徽农业大学学报, 2002, 29(3): 265-270.
- [24] Yang L, Wang D D, Zhang Z X, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates diabetic symptoms via activating AMPK and inhibiting mTORC1 signaling in diet-induced diabetic mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153950.
- [25] Kashtoh H, Baek K H. Recent updates on phytoconstituent α -glucosidase inhibitors: An approach towards the treatment of type two diabetes [J]. *Plants*, 2022, 11(20): 2722.
- [26] 杨剑萍, 苏婷婷, 张韩洁, 等. 甘草黄酮的提取分离及其葡萄糖苷酶抑制活性研究 [J]. 化学与生物工程, 2017, 34(11): 15-18.
- [27] 余颖, 樊金玲, 程源斌, 等. 甘草酸提取废液 α -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选与鉴定 [J]. 食品科学, 2018, 39(13): 22-28.
- [28] Fan J R, Kuang Y, Dong Z Y, *et al.* Prenylated phenolic compounds from the aerial parts of *Glycyrrhiza uralensis* as PTP1B and α -glucosidase inhibitors [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(4): 814-824.
- [29] 韩芬霞, 范新景, 耿升, 等. 异甘草素抑制 α -葡萄糖苷酶的分子机制 [J]. 食品科学, 2019, 40(15): 37-42.
- [30] 金鑫, 赵海燕, 马永平. 甘草黄酮对 2 型糖尿病大鼠肝脏中 GSK-3 β 蛋白表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(3): 419-422.
- [31] Sawada K, Yamashita Y, Zhang T S, *et al.* Glabridin induces glucose uptake via the AMP-activated protein kinase pathway in muscle cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1/2): 99-108.
- [32] 李德锋, 樊金玲, 杜琳, 等. 光甘草定通过调节 ERK/IRS-1 和 PI3K/Akt 信号通路改善 HepG2 细胞的胰岛素抵抗 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7751-7762.
- [33] Wu Y T, Wang H, Zhu J B, *et al.* Licochalcone A activation of glycolysis pathway has an anti-aging effect on human adipose stem cells [J]. *Aging*, 2021, 13(23): 25180-25194.
- [34] 程丽娜, 曹世杰, 曲明, 等. 甘草主要成分改善 L6 大鼠成肌细胞胰岛素抵抗的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 88-94.
- [35] Bae G D, Park E Y, Baek D J, *et al.* Liquiritigenin prevents palmitate-induced beta-cell apoptosis via estrogen receptor-mediated AKT activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 348-354.
- [36] Biden T J, Boslem E, Chu K Y, *et al.* Lipotoxic endoplasmic reticulum stress, β cell failure, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(8): 389-398.
- [37] Wang J, Wu T, Fang L, *et al.* Peptides from walnut (*Juglans mandshurica* Maxim.) protect hepatic HepG2 cells from high glucose-induced insulin resistance and oxidative stress [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 8112-8121.

- [38] Bouzakri K, Roques M, Gual P, *et al.* Reduced activation of phosphatidylinositol-3 kinase and increased serine 636 phosphorylation of insulin receptor substrate-1 in primary culture of skeletal muscle cells from patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(6): 1319-1325.
- [39] Janani C, Ranjitha Kumari B D. PPAR gamma gene: A review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(1): 46-50.
- [40] Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, *et al.* Phenolics with PPAR-gamma ligand-binding activity obtained from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* roots) and ameliorative effects of glycyrrin on genetically diabetic KK-a(y) mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(24): 4267-4272.
- [41] Yang Y M, Seo S Y, Kim T H, *et al.* Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2209-2220.
- [42] Yoon G, Lee W, Kim S N, *et al.* Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(17): 5155-5157.
- [43] Huang C F, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 924-949.
- [44] Liou C J, Lee Y K, Ting N C, *et al.* Protective effects of licochalcone A ameliorates obesity and non-alcoholic fatty liver disease via promotion of the sirt-1/AMPK pathway in mice fed a high-fat diet [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 447.
- [45] Kumar A, Chauhan S. Pancreatic lipase inhibitors: The Road voyaged and successes [J]. *Life Sci*, 2021, 271: 119115.
- [46] Zeng F, Wu W X, Zhang Y Y, *et al.* Rapid screening of lipase inhibitors in licorice extract by using porcine pancreatic lipase immobilized on Fe₃O₄ magnetic nanoparticles [J]. *Food Funct*, 2021, 12(12): 5650-5657.
- [47] Zeng J, Liu W J, Liang B, *et al.* Inhibitory effect of isoliquiritigenin in niemann-pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7494.
- [48] Holloway G P, Luiken J J, Glatz J F, *et al.* Contribution of FAT/CD36 to the regulation of skeletal muscle fatty acid oxidation: An overview [J]. *Acta Physiol*, 2008, 194(4): 293-309.
- [49] Le Foll C, Dunn-Meynell A A, Levin B E. Role of FAT/CD36 in fatty acid sensing, energy, and glucose homeostasis regulation in DIO and DR rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308(3): R188-R198.
- [50] Quan H Y, Kim S J, Kim D Y, *et al.* Licochalcone A regulates hepatic lipid metabolism through activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 208-216.
- [51] 王兆锋, 宫明明, 陈家群, 等. 甘草黄酮对运动大鼠股四头肌病理学变化及 FAT/CD36 表达的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(4): 529-534.
- [52] Qin H, Song Z Y, Zhao C Y, *et al.* Liquiritigenin inhibits lipid accumulation in 3T3-L1 cells via mTOR-mediated regulation of the autophagy mechanism [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1287.
- [53] Zhang L, Yang S Y, Qi-Li F R, *et al.* Administration of isoliquiritigenin prevents nonalcoholic fatty liver disease through a novel IQGAP2-CREB-SIRT1 axis [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3898-3915.
- [54] Honda K, Kamisoyama H, Tominaga Y, *et al.* The molecular mechanism underlying the reduction in abdominal fat accumulation by licorice flavonoid oil in high fat diet-induced obese rats [J]. *Nihon Chikusan Gakkaiho*, 2009, 80(5): 562-569.
- [55] Yang S M, Lv Q, Luo T, *et al.* Metformin inhibits expression and secretion of PEDF in adipocyte and hepatocyte via promoting AMPK phosphorylation [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 429207.
- [56] 王炳恒, 陈新旺, 吴明阳. 甘草泻心汤对糖调节受损湿热蕴脾证患者血清炎症因子、脂联素、胰岛素抵抗的影响 [J]. *中医学报*, 2022, 37(7): 1530-1534.
- [57] 骆婷婷, 俞丽婷, 王媛, 等. 加味六君子汤治疗高血脂临床效果分析 [J]. *新疆中医药*, 2021, 39(2): 9-11.
- [58] 马秀玲. 麦芪降糖丸联合甘草黄酮对妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局的影响 [J]. *现代医用影像学*, 2018, 27(4): 1373-1374.
- [59] Bell Z W, Canale R E, Bloomer R J. A dual investigation of the effect of dietary supplementation with licorice flavonoid oil on anthropometric and biochemical markers of health and adiposity [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 29.
- [60] Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M, *et al.* Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: Increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure [J]. *Nutrition*, 2002, 18(3): 268-273.
- [61] Wang Q L, Wei C M, Weng W, *et al.* Enhancement of oral bioavailability and hypoglycemic activity of liquiritin-loaded precursor liposome [J]. *Int J Pharm*, 2021, 592: 120036.
- [62] Liu J, Wang Q, 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