

## 甘草黄酮类成分抗肿瘤研究进展

黄 菊<sup>1</sup>, 张玮扬<sup>2</sup>, 邹 灿<sup>2</sup>, 陈秋言<sup>2</sup>, 林 妮<sup>2</sup>, 朱 禹<sup>2\*</sup>

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

2. 成都体育学院运动医学与健康学院, 四川 成都 610041

**摘 要:** 癌症是威胁人类生命健康的主要公共卫生问题之一, 传统的化疗手段药物缺乏选择, 开发来自于中草药中的天然抗肿瘤成分正受到越来越多的关注。甘草是最常用的中药材之一, 甘草中的黄酮类成分作为其主要活性成分, 在现代研究中被报道具有广泛的抗肿瘤活性。为进一步明确甘草黄酮类成分的抗肿瘤活性, 该文对近十年关于甘草黄酮类成分抗肿瘤研究进行综述。通过检索 PubMed、Web of Science、中国知网等数据库, 对甘草黄酮类成分中具有抗肿瘤活性的主要成分及其抗肿瘤机制进行了总结, 同时综述了甘草黄酮类成分不同的纳米递送给药在抗肿瘤领域的应用, 并对甘草黄酮类成分的毒理机制研究进行了梳理。结果发现甘草黄酮类成分在多种类型癌症中具有抗癌活性, 合适的纳米给药方式能增强甘草黄酮类成分的抗肿瘤活性, 关于甘草黄酮类成分的毒理学研究还较少。总的来说, 甘草中的黄酮类成分是十分具有开发潜力的抗肿瘤天然产物, 对甘草黄酮类成分的纳米递送及毒理研究可能未来研究热点, 值得进一步开发研究。

**关键词:** 甘草; 黄酮类成分; 肿瘤; 纳米递送; 毒理研究; 活性成分

中图分类号: R284

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)04-1456-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.032

## Research progress of anti-tumor effect of licorice flavonoids

HUANG Ju<sup>1</sup>, ZHANG Weiyang<sup>2</sup>, ZOU Chan<sup>2</sup>, CHEN Qiuyan<sup>2</sup>, LIN Ni<sup>2</sup>, ZHU Yu<sup>2</sup>

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

2. School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China

**Abstract:** Cancer represents a significant public health challenge that jeopardizes human life and well-being. Traditional chemotherapy options are limited, the development of natural anti-tumor agents derived from Chinese herbal medicine is receiving more and more attention. Licorice, one of the most frequently utilized medicinal materials in Chinese tradition, contains flavonoids that have been reported to exhibit considerable anti-tumor activity according to contemporary research. To further elucidate the anti-tumor properties of licorice flavonoids, the relevant studies conducted over the past decade are reviewed in this article. By examining databases such as PubMed, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure, the primary components of licorice flavonoids that possess anti-tumor activity and their corresponding mechanisms of action are summarized. Additionally, the application of nano-delivery systems for various licorice flavonoid components in drug delivery, as well as the research surrounding the toxicological mechanisms associated with these flavonoids are explored. The findings indicate that licorice flavonoids exhibit anti-cancer properties across multiple cancer types, and that appropriate nano-delivery methods can enhance their anti-tumor efficacy. However, there is a paucity of toxicological studies on licorice flavonoids. Overall, the flavonoids present in licorice are promising natural anti-tumor agents that merit further development and investigation.

**Key words:** licorice; flavonoids; tumors; nano delivery; toxicological research; active ingredients

癌症严重影响着人类健康, 是世界各个国家和地区的主要死亡原因之一<sup>[1]</sup>, 癌症发病率的上升在

我国构成了重大的公共卫生问题<sup>[2]</sup>。传统的癌症化疗手段常常导致严重的不良反应, 开发更高效的

收稿日期: 2024-11-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82074397); 四川省科技创新苗子工程培育项目 (MZGC20230053); 成都体育学院卓越科研计划项目 (ZYRC2406)

作者简介: 黄 菊, 博士, 主治医师, 研究方向为中医药防治肿瘤疾病的临床与基础研究。E-mail: huangju0777@163.com

\*通信作者: 朱 禹, 博士, 讲师, 研究方向为中医药防治代谢性疾病的研究。E-mail: 315208912@qq.com

抗肿瘤药物势在必行，从传统中草药中寻找更好疗效和低不良反应的天然成分用以治疗癌症成为了当前研究热点。甘草是临床最常见的中药之一，也是国家药品监督管理局认证的多种中成药的主要成分，具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、平喘等药理活性，以及免疫调节、肝脏保护、神经保护、心脏保护等作用<sup>[3-4]</sup>。甘草主要活性成分包括三萜皂苷类和黄酮类成分，其中黄酮类成分由于突出的抗肿瘤活性引起了研究者注意，本综述系统地回顾了甘草黄酮类成分在不同肿瘤中的抗肿瘤作用。

## 1 甘草的黄酮类成分

黄酮类化合物是指大量以苯环与吡喃酮环相连为特征的具有相似结构的小分子总称，黄酮类化合物广泛存在于自然界中，植物中通常以 O-或 C-连接糖苷的形式存在。黄酮类成分是从甘草的根和根茎中分离得到的主要活性成分，近 10 年来在甘草中鉴定出多种黄酮类成分和 300 多种黄酮单体成分，包括二氢黄酮类、查耳酮类、异黄酮类以及其

他类型的黄酮类成分。甘草的黄酮类成分被报道具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等生物活性，尤其是甘草黄酮类成分抗肿瘤研究近年来不断增加，其中研究最多的黄酮类成分包括甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 B 和异甘草素，而其他黄酮类成分的研究相对有限。本文总结了研究较多的 8 种黄酮类成分在不同肿瘤中的抗癌研究，包括甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 B、甘草查耳酮 C、甘草查耳酮 D、异甘草素、甘草素、甘草苷、光甘草定（图 1），这些黄酮类成分的抗肿瘤作用已在多种类型癌症中得到证实。这些研究表明，甘草黄酮类成分主要通过阻断细胞周期进程和诱导细胞凋亡，干预细胞内信号转导来发挥抗癌活性。其靶标通路包括磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）信号通路、丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路、死亡受体依赖的外在信号传导途径和线粒体凋亡途径等（图 2）。

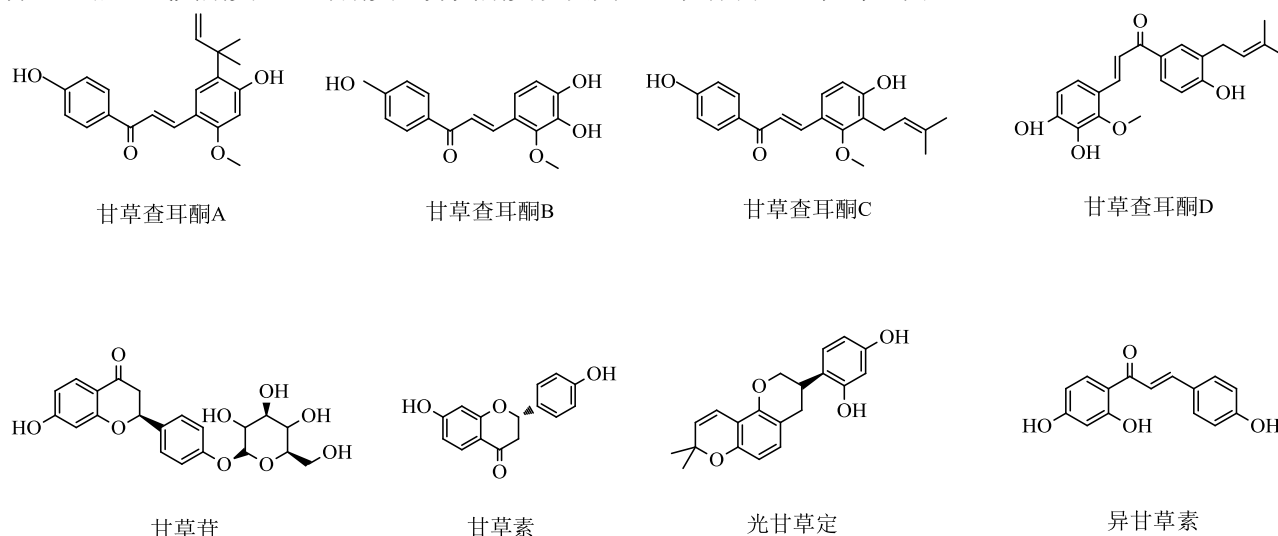


图 1 甘草中具有抗癌活性的重要黄酮类成分

Fig. 1 Important flavonoid components of licorice with anticancer activities

## 2 甘草黄酮类成分在不同类型癌症中的研究

### 2.1 肺癌

肺癌是全球最常诊断的癌症之一，也是癌症相关死亡最常见原因，流行病学研究显示，估计每年有 200 万新发病例和 176 万人死亡<sup>[5-6]</sup>，甘草的多种黄酮类成分被发现具有抗肺癌的作用（表 1）。

甘草查耳酮 A 是从甘草根中分离出的一种特征性黄酮类成分，已被证明通过不同的机制对多种类型的癌细胞具有抗肿瘤作用。在肺癌中甘草查耳酮 A 主要通过诱导肺癌细胞凋亡和自噬发挥抗肿

瘤作用，如 Tang 等<sup>[7]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够以浓度相关性方式诱导人肺癌 A549 细胞和人肺癌 H1299 细胞凋亡，增加乳酸脱氢酶释放，而对正常的人胚胎肺成纤维细胞没有明显毒性。甘草查耳酮 A 通过增加内质网（endoplasmic reticulum, ER）应激蛋白 C/EBP 同源蛋白（C/EBP homology protein, CHOP）的表达，诱导肺癌细胞产生凋亡和自噬，敲低 CHOP 可逆转甘草查耳酮 A 在肺癌细胞中的抗肿瘤作用。Qiu 等<sup>[8]</sup>发现甘草查耳酮 A 降低了人肺癌 H460 和 A549 细胞的细胞活力，并以剂量相关

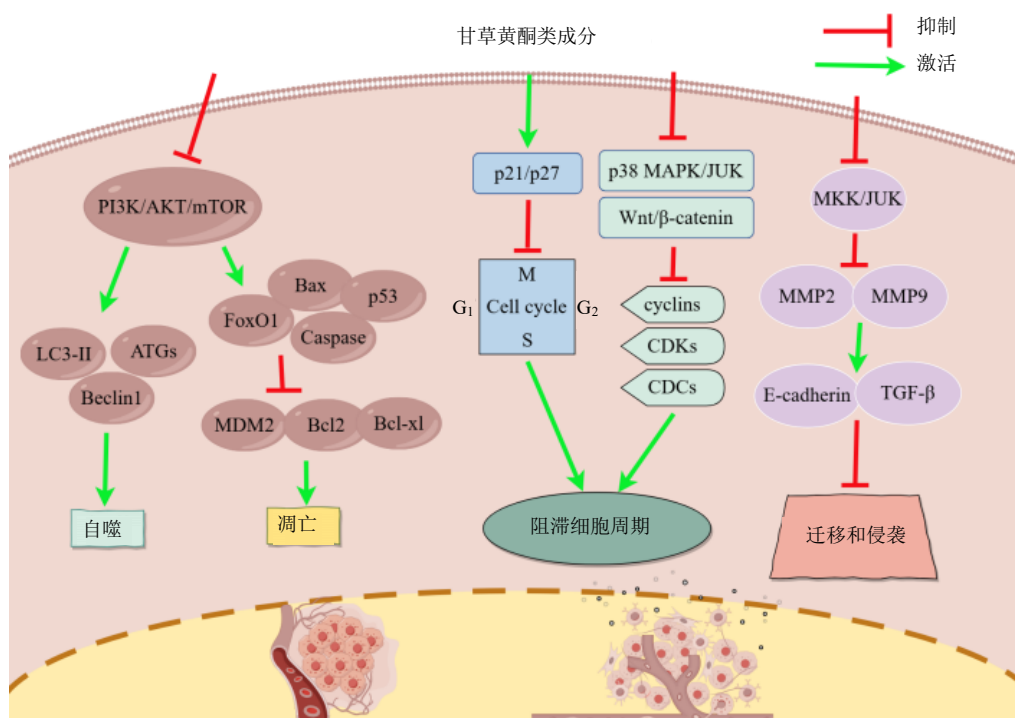


图 2 甘草黄酮类成分抗肿瘤分子机制

Fig. 2 Anti-tumor molecular mechanism of licorice flavonoids

性方式诱导细胞凋亡，阻断 G<sub>2</sub>/M 转换的细胞周期进程来抑制肺癌细胞的生长，这可能与甘草查耳酮 A 处理降低了肺癌细胞鼠双微体 2 蛋白 (murine double minute2, MDM2)、细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1)、细胞周期依赖性蛋白激酶 2 (cell division cycle 2 kinase, CDC2) 和细胞分裂周期蛋白 25C (cell division cyclin 25 homolog C, CDC25C) 的表达，增加了内质网应激相关蛋白磷酸化真核翻译起始因子 2α (eukaryotic translation initiation factor 2α, p-EIF2α) 和转录激活因子 4 重组蛋白 (recombinant activating transcription factor 4, ATF4) 的表达相关。Huang 等<sup>[9]</sup>发现甘草查耳酮 A 可有效抑制 A549 和 H460 细胞的细胞迁移和侵袭，抑制 AKT 信号通路和下游转录因子 Sp1 的表达，激活 AKT 通路显著抑制了甘草查耳酮 A 的迁移和侵袭作用<sup>[9]</sup>。Chen 等<sup>[10]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够抑制 H292 肺癌细胞增殖，诱导细胞自噬从而导致细胞凋亡，其潜在机制涉及肿瘤抑制因子 *miR-144-3p* 的上调。甘草查耳酮 B 是一种重要的甘草黄酮类成分，在多种肿瘤中具有抗癌活性。Oh 等<sup>[11]</sup>发现甘草查耳酮 B 能够抑制吉非替尼敏感的人非小细胞癌 HCC827 细胞和吉非替尼耐药的人非小细胞肺癌 HCC827GR 细胞活力，同时对正常细胞没有细胞毒性，甘草查耳酮 B 能够阻滞

细胞于 G<sub>2</sub>/M 期并诱导细胞凋亡，发挥抗肺癌的作用。异甘草素是研究最多的甘草黄酮类成分之一，具有广泛的抗肿瘤活性。Tian 等<sup>[12]</sup>发现异甘草素会显著抑制 A549 细胞增殖和迁移，呈剂量相关性诱导细胞凋亡，其机制可能与异甘草素调节磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase, PI3K/AKT) 通路相关。Li 等<sup>[13]</sup>发现异甘草素以剂量和时间依赖性方式显著抑制 A549 细胞的增殖，并阻滞细胞周期在 G<sub>2</sub>/M 期。Zhou 等<sup>[14]</sup>发现异甘草素通过调节 p53 蛋白、B 淋巴细胞瘤-2 (b-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白、半胱天冬酶级联和蛋白激酶 B 之间的串扰诱导 A549 细胞凋亡。甘草素是提取自甘草中的黄酮类成分，Wang 等<sup>[15]</sup>发现甘草素可以抑制 A549 细胞的迁移，其机制可能是通过抑制 PI3K/AKT 通路实现的。在文献报道中发现不同的甘草黄酮类成分抗肺癌的作用机制存在不同，如甘草查耳酮 A 通过激活内质网应激通路、调控 AKT 信号通路等途径诱导肺癌细胞凋亡，抑制细胞迁移和侵袭等机制发挥抗肺癌作用，异甘草素通过调控 PI3K/AKT 信号通路及线粒体凋亡通路，诱导肺癌细胞增殖和凋亡发挥抗肺癌作用，这可能是受到中药成分多靶点、多途径的复杂起效机制所影响。

表 1 甘草黄酮类成分的抗肿瘤作用  
Table 1 Antitumor effects of licorice flavonoids

| 癌症类型  | 成分      | 研究对象                                | 机制                               | 文献 |
|-------|---------|-------------------------------------|----------------------------------|----|
| 肺癌    | 甘草查耳酮 A | A549、H1299 细胞                       | 诱导细胞凋亡和自噬                        | 7  |
|       |         | H460、A549 细胞                        | 诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期                   | 8  |
|       |         | A549、H460 细胞                        | 抑制细胞迁移和侵袭                        | 9  |
|       |         | H292 细胞                             | 抑制细胞增殖, 诱导细胞自噬和凋亡                | 10 |
|       | 甘草查耳酮 B | HCC827、HCC827GR 细胞                  | 抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡           | 11 |
|       | 异甘草素    | A549 细胞                             | 抑制细胞增殖和迁移, 诱导细胞凋亡                | 12 |
|       |         | A549 细胞                             | 抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期                   | 13 |
|       |         | A549 细胞                             | 诱导细胞凋亡                           | 14 |
|       | 甘草素     | A549 细胞                             | 抑制细胞迁移                           | 15 |
|       | 甘草查耳酮 A | HepG2 细胞                            | 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡                   | 16 |
|       |         | SK-Hep-1、HA22T/VGH 细胞               | 抑制细胞的迁移和侵袭                       | 17 |
|       |         | Huh7、HepG2 细胞                       | 诱导细胞自噬, 诱导细胞凋亡                   | 18 |
|       |         | HepG2 细胞                            | 增加细胞内 ROS 水平, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡     | 19 |
|       |         | PLC/PRL/5、HepG2 细胞, PLC/PRL/5 移植瘤小鼠 | 降低细胞活力, 诱导细胞凋亡                   | 20 |
|       |         | Huh7、HepG2、Sk-Hep-1 细胞              | 抑制细胞增殖, 诱导细胞自噬和凋亡                | 21 |
|       |         | HepG2 细胞                            | 抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期                   | 22 |
| 乳腺癌   | 甘草查耳酮 A | MCF-7 细胞                            | 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡                   | 23 |
|       |         | MCF-7 细胞                            | 抑制细胞增殖, 诱导细胞自噬和凋亡                | 24 |
|       | 甘草查耳酮 B | MCF-7、MDA-MB-231 细胞                 | 抑制细胞增殖和迁移, 诱导细胞凋亡                | 25 |
|       |         | MDA-MB-231 细胞                       | 抑制细胞迁移和侵袭                        | 26 |
|       | 异甘草素    | MCF-7 细胞                            | 阻滞细胞周期                           | 27 |
| 胃癌    | 甘草查耳酮 A | SGC7901、MKN-45 细胞                   | 抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡           | 28 |
|       |         | MKN45、SGC7901 细胞, MKN45 移植瘤小鼠       | 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡                   | 29 |
|       |         | BGC-823 细胞                          | 诱导细胞凋亡                           | 30 |
|       | 异甘草素    | MKN28 细胞                            | 抑制细胞增殖, 抑制迁移和侵袭                  | 31 |
|       | 甘草苷     | SGC7901 细胞, SGC7901 移植瘤裸鼠           | 抑制细胞增殖, 诱导细胞自噬, 诱导细胞凋亡           | 32 |
| 膀胱癌   | 甘草查耳酮 A | T24 细胞                              | 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡                   | 33 |
|       |         | T24 细胞                              | 增加细胞内 ROS 水平, 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡     | 34 |
|       | 甘草查耳酮 B | T24、EJ 细胞, MB49 移植瘤小鼠               | 抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡, 抑制体内肿瘤生长 | 35 |
|       |         | T24 膀胱癌细胞                           | 抑制肿瘤的迁移、粘附和侵袭                    | 36 |
|       |         | T24 细胞                              | 诱导细胞凋亡                           | 37 |
|       | 异甘草素    | T24 细胞                              | 诱导细胞凋亡                           | 38 |
|       | 甘草查耳酮 A | M059K、U-251 MG、GBM8901 细胞           | 抑制细胞迁移和侵袭                        | 39 |
| 神经胶质瘤 | 异甘草素    | SHD44 细胞                            | 抑制细胞增殖和诱导分化                      | 40 |
|       | 甘草素     | U138 细胞                             | 抑制细胞增殖                           | 41 |
|       | 甘草查耳酮 A | KB 细胞                               | 诱导细胞凋亡                           | 42 |
| 口腔癌   | 甘草查耳酮 B | HN22、HSC4 细胞                        | 抑制细胞增殖, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡           | 43 |
|       | 甘草查耳酮 C | HN22、HSC4 细胞                        | 增加细胞内 ROS 水平, 诱导细胞凋亡             | 44 |
|       | 甘草查耳酮 D | HN22 细胞                             | 增加细胞内 ROS 水平抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡       | 45 |
|       | 异甘草素    | HSC-3、OEC-M1 细胞                     | 抑制细胞周期, 诱导细胞凋亡                   | 46 |
|       | 光甘草定    | SCC-9、SAS 细胞                        | 诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期                   | 47 |
|       | 异甘草素    | OVCAR5、ES-2 细胞                      | 阻滞细胞周期, 诱导细胞自噬和凋亡                | 48 |
|       |         | SKOV3、OVCAR3 细胞                     | 抑制细胞迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡                | 49 |
| 结肠癌   | 异甘草素    | HCT-116 细胞, 结肠癌荷瘤裸鼠                 | 诱导细胞凋亡, 减缓肿瘤生长                   | 50 |
|       | 甘草素     | HCT-116 细胞                          | 抑制细胞增殖, 抑制细胞侵袭                   | 51 |
| 宫颈癌   | 甘草苷     | SiHa、CaSki 细胞, SiHa 荷瘤小鼠            | 抑制细胞迁移、侵袭和克隆, 诱导细胞凋亡             | 52 |
| 肾癌    | 异甘草素    | Caki 细胞                             | 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡                   | 53 |
| 前列腺癌  | 异甘草素    | PC-3、22RV1 细胞                       | 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期           | 54 |

## 2.2 肝癌

肝癌是全球第六大常见癌症，占据世界癌症死亡原因第 3<sup>[55-57]</sup>，肝癌是唯一在过去十年里其死亡率没有得到改善的主要癌症，给人类健康造成了巨大影响。甘草黄酮类成分能够通过诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期发挥抗肝癌作用，如 Wang 等<sup>[16]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖，导致细胞内活性氧（reactive oxygen species, ROS）的产生，阻滞细胞周期在 G<sub>2</sub>/M 期，并进一步诱导细胞凋亡，其抗癌机制可能与甘草查耳酮 A 调节细胞内凋亡途径有关。Tsai 等<sup>[17]</sup>发现甘草查耳酮 A 以剂量依赖性方式抑制人肝癌 SK-Hep-1 细胞和人肝癌 HA22T/VGH 细胞的迁移和侵袭。Niu 等<sup>[18]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够通过自噬激活激酶 1/自噬相关蛋白 13 和 ROS 途径诱导人肝癌 Huh7 和 HepG2 细胞的自噬，抗氧化剂 N-乙酰基-L-半胱氨酸联合甘草查耳酮 A 能够增强甘草查耳酮 A 诱导的细胞凋亡，促进甘草查耳酮 A 杀伤肝癌细胞的功能。Wang 等<sup>[19]</sup>发现甘草查耳酮 B 能阻滞 HepG2 细胞期于 G<sub>2</sub>/M 期，诱导细胞内 ROS 生成并导致细胞凋亡，其作用机制可能是通过激活死亡受体和线粒体介导的细胞凋亡途径实现的。Wang 等<sup>[20]</sup>报道了甘草素能显著降低人肝癌 PLC/PRL/5 细胞和 HepG2 细胞活力，诱导细胞凋亡，增加细胞内 ROS 产生并提高胱天蛋白酶-3（Caspase-3, CASP3）活性，降低 Bcl-2、Bcl-xl 表达，并上调 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）和 p38 的磷酸化，ROS 抑制剂的使用能够部分降低甘草素的抗肝癌活性，同样的现象在 PLC/PRL/5-异种移植小鼠模型中得到进一步证实。Hsieh 等<sup>[21]</sup>发现光甘草定能够显著抑制 Huh7、HepG2 和 Sk-Hep-1 细胞增殖，诱导细胞自噬，促使细胞凋亡，其机制可能是通过 p38 MAPK 和 JNK1/2 通路实现的。Wang 等<sup>[22]</sup>发现光甘草定能显著抑制 HepG2 细胞增殖，通过下调细胞周期素 D3（Cyclin D3）、细胞周期蛋白依赖性激酶 2（cyclin dependent kinase 2, CDK2）和 CDK4 阻滞细胞周期发挥抗肝癌作用。甘草黄酮类成分发挥抗肝癌的机制存在不同，这种复杂的起效机制需要更多的研究进一步总结。

## 2.3 乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的癌症类型之一，也是女性癌症死亡的主要原因，有研究显示在过去十年乳腺癌发病率以每年 0.5% 的速度增长<sup>[58-60]</sup>。甘草黄酮

类成分能通过诱导细胞凋亡和自噬，发挥抗乳腺癌作用。如甘草查耳酮 A 会诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡，并在 G<sub>1</sub> 期阻滞细胞周期，降低 Bcl-2 和 CDK1 等蛋白表达<sup>[23]</sup>。Xue 等<sup>[24]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够抑制 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）活化，促进 MCF-7 细胞自噬和凋亡。Peng 等<sup>[25]</sup>发现异甘草素能够抑制 MCF-7 和人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖和迁移，诱导细胞凋亡，其机制可能与异甘草素调节 miR-374a/PTEN/AKT 通路相关。Wang 等<sup>[26]</sup>发现异甘草素能够通过抑制 PI3K/AKT 上游信号通路来抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭。异甘草素还能通过影响 *WIF1* 基因并下调  $\beta$ -catenin 信号，导致乳腺癌细胞停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期<sup>[27]</sup>。

## 2.4 胃癌

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，由于早期疾病的细微症状和定期筛查的低比率，大多数患者被诊断即为晚期<sup>[61-62]</sup>，甘草黄酮类成分在体内外实验均发现了抗胃癌作用。如 Lin 等<sup>[28]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够抑制人胃癌 SGC7901 和 MKN-45 细胞增殖，在 G<sub>2</sub>/M 期阻滞细胞周期，诱导细胞凋亡，其作用机制可能与上调 Bax、p53、Caspase-3 蛋白表达，下调 Bcl-2 蛋白水平相关。Wu 等<sup>[29]</sup>发现甘草查耳酮 A 能够显著抑制 MKN45 和 SGC7901 细胞增殖，诱导细胞凋亡，体内实验显示甘草查耳酮 A 能够延缓 MKN45 移植小鼠肿瘤生长期，降低小鼠组织中己糖激酶 2（hexokinase 2, HK2）的表达，通过阻断 AKT/HK2 通路抑制糖酵解并诱导胃癌细胞凋亡。Hao 等<sup>[30]</sup>发现甘草查耳酮 A 可以增加人胃癌 BGC-823 细胞中 ROS 水平，诱导细胞凋亡，发生机制可能与甘草查耳酮 A 激活 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK 通路相关。Zhang 等<sup>[31]</sup>发现异甘草素能够通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路发挥抑制 MKN28 细胞增殖，抑制细胞迁移和侵袭，并诱导胃癌细胞发生凋亡。Wei 等<sup>[32]</sup>发现甘草苷单用能够抑制 SGC7901 细胞增殖和迁移，将顺铂和甘草苷联合使用能阻滞细胞周期于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期，并抑制细胞增殖，其机制可能与降低 Cyclin D1、Cyclin A、CDK4、p53、p21 蛋白表达相关，在体内实验发现两药联合使用能够有效抑制荷瘤裸鼠肿瘤的生长。

## 2.5 膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤，在世界范围具有较高的发病率和死亡率<sup>[63]</sup>。Hong 等<sup>[33]</sup>发



现甘草查耳酮 A 能够增强人膀胱癌 T24 细胞内 ROS 水平, 阻滞细胞周期在 G<sub>2</sub>/M 期并诱导细胞凋亡, ROS 清除剂的使用阻断了甘草查耳酮 A 的抗肿瘤效应。Yang 等<sup>[34]</sup>研究发现甘草查耳酮 A 能够显著抑制 T24 细胞的增殖, 增加细胞内 ROS 水平, 并通过线粒体和内质网应激触发的信号通路诱导细胞凋亡。Yuan 等<sup>[35]</sup>发现甘草查耳酮 B 以浓度相关性和时间相关性方式显著抑制 T24 细胞和人膀胱癌 EJ 细胞增殖, 阻滞细胞周期在 S 期, 在小鼠膀胱癌 MB49 细胞肿瘤模型 C57BL/6 小鼠中抑制肿瘤生长, 并具有很好的安全性。Zhao 等<sup>[36]</sup>的研究发现甘草查耳酮 B 以浓度相关性方式减弱了 T24 细胞的迁移、黏附和侵袭, 下调了基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 蛋白表达并降低了核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 的核易位。Wang 等<sup>[37]</sup>发现甘草查耳酮 C 以浓度相关性诱导 T24 细胞凋亡, 降低了 Bcl-2、Bcl-w 和 Bcl-xl 等抗凋亡 mRNA 水平, 增加了 Bax 和 Bim 等促凋亡 mRNA 水平。Si 等<sup>[38]</sup>发现异甘草素处理后 T24 细胞发生了明显的凋亡形态学变化, 异甘草素以浓度依赖性方式诱导细胞凋亡, 同时上调了 Bax、Bim、Apaf-1、Caspase-9 和 Caspase-3 的表达, 下调了 Bcl-2 的表达, 并增加了 CDK2 活性。

## 2.6 其他癌症

甘草黄酮类成分还在其它多种肿瘤中显示了抗癌活性(图 3), 比如胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发恶性肿瘤之一<sup>[64-65]</sup>。Huang 等<sup>[39]</sup>发现甘草查耳酮 A 显著抑制人神经胶质瘤 M059K、U-251 MG 和 GBM8901 细胞的活性, 并抑制了细胞迁移和侵袭, 这可能与甘草查耳酮 A 调节 MEK/胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路相关。头颈癌是世界上第七大常见癌症, 其中几乎一半的肿瘤是口腔癌, 口腔鳞状细胞癌是最常见的口腔癌, 预后不良, 死亡率高<sup>[66]</sup>。Oh 等<sup>[43]</sup>发现甘草查耳酮 B 以时间和浓度相关性方式显著抑制人口腔鳞癌 HN22 和 HSC-4 细胞增殖, 在 G<sub>1</sub> 期引起细胞周期阻滞, 下调 CDK1 蛋白表达, 上调 p21 和 p27 蛋白表达, 促进细胞内 ROS 产生, 并诱导细胞凋亡。甘草查耳酮 C 以剂量相关性方式抑制 HN22 和 HSC-4 细胞活力, 提高细胞内 ROS 水平, 并诱导细胞凋亡<sup>[44]</sup>。Seo 等<sup>[45]</sup>发现甘草查耳酮 D 能够通过激活 JAK2/STAT3 信号通路, 抑制 HN22 细胞增殖, 增加细胞内 ROS 水平并诱导

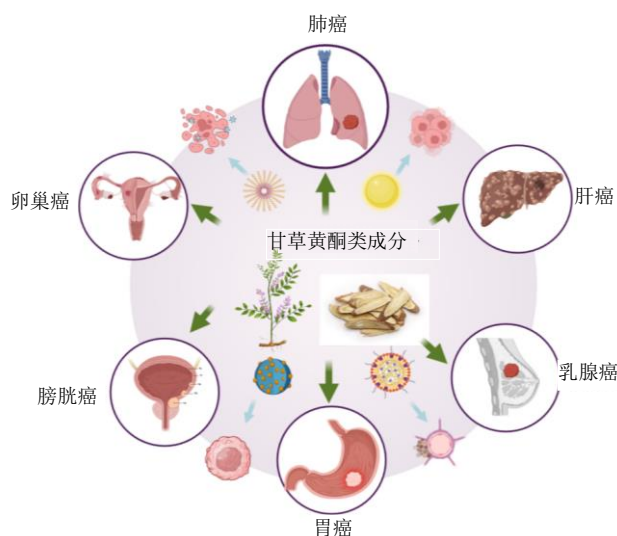


图 3 甘草黄酮类成分在不同癌症中发挥抗肿瘤作用

Fig. 3 Licorice flavonoids exert antitumor effects in different cancers

细胞凋亡。Hsia 等<sup>[46]</sup>发现异甘草素能够引起 DNA 损伤并抑制共济失调毛细血管扩张突变表达, 导致人口腔鳞癌 HSC-3 和 OEC-M1 细胞在 G<sub>2</sub>/M 期停滞, 诱导细胞凋亡, 并在荷瘤裸鼠中也发挥显著的抗肿瘤作用。Chen 等<sup>[47]</sup>发现光甘草定能够显著抑制人口腔鳞癌 SCC-9 和 SAS 细胞增殖, 通过 JNK1/2 通路诱导细胞凋亡。卵巢癌是妇科癌症中的第 2 大死因, 常因为耐药复发而导致死亡<sup>[67-68]</sup>, Chen 等<sup>[48]</sup>发现异甘草素以浓度和时间相关性方式显著抑制人卵巢癌 OVCAR-5 和 ES-2 细胞增殖, 在 G<sub>2</sub>/M 期阻滞细胞周期, 诱导卵巢癌细胞自噬和凋亡。Li 等<sup>[49]</sup>发现异甘草素通过调节 PI3K/AKT/mTOR 通路显著抑制人卵巢癌 SK-OV-3 和 OVCAR-3 细胞的增殖, 并抑制细胞迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡, 发挥抗卵巢癌的作用。结直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 并且在越来越多年轻个体中发现结直肠癌<sup>[69]</sup>。Jin 等<sup>[50]</sup>发现异甘草素通过抑制人结肠癌 HCT-116 细胞凋亡发挥抗结肠癌作用, 在动物实验中也发现异甘草素具有显著的抑制肿瘤生长作用。Meng 等<sup>[51]</sup>发现甘草素能够通过调节 PI3K/AKT 通路抑制 HCT-116 细胞增殖和侵袭。宫颈癌给人类健康带来巨大挑战, 研究报道世界范围内每年有 50 多万妇女被诊断患有宫颈癌, 这导致全世界超过 30 万人死亡<sup>[70]</sup>。He 等<sup>[52]</sup>发现甘草苷能够抑制人宫颈癌 SiHa 和 CaSki 细胞迁移、侵袭和克隆能力, 同时对人类正常细胞几乎没有细胞毒性, 甘草苷通过激活 Caspase-3 和、聚 ADP-核

糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 裂解诱导宫颈癌细胞凋亡, 在体内实验中也发现甘草苷呈剂量相关性抑制肿瘤生长。

### 3 甘草黄酮类成分在抗肿瘤领域的纳米递送

甘草黄酮类成分具有广泛的抗肿瘤活性, 但在传统的给药方式中存在水溶性较差、生物利用度较低等缺陷, 难以充分发挥其治疗潜力<sup>[71]</sup>。纳米脂质体、聚合物纳米粒子、自组装纳米粒子等纳米给药系统能够改善甘草黄酮类成分的水溶性和稳定性, 提高生物利用度, 赋予肿瘤特异性靶向的特点, 同时经过处理的纳米递送系统还能够减少药物的副作用, 从而发挥增效减毒的作用, 纳米递送为甘草黄酮类成分在抗肿瘤领域的应用提供了契机<sup>[72-73]</sup>。

甘草黄酮类成分纳米递送领域研究最多的是异甘草素, 异甘草素是重要的甘草黄酮类成分, 具有显著的抗肿瘤作用, 但具有水溶性差、生物利用度低等缺点。Gao 等<sup>[74]</sup>采用改进的单步纳米沉淀法制备出封装异甘草素的纳米粒子, 并通过后插入法将 iRGD 肽修饰在纳米粒子表面, 形成具有肿瘤靶向性的脂质-聚合物混合纳米粒 (简称 ISL-iRGD NPs)。ISL-iRGD NPs 形状圆润光滑, 平均粒径分布为  $(137.2 \pm 2.6)$  nm, Zeta 电位为  $(-34.21 \pm 1.23)$  mV, 具有良好的稳定性和较高的包封率。在细胞实验中发现, ISL-iRGD NPs 对 3 种乳腺癌细胞 MDA-MB231、MCF7、4T1 均比游离的异甘草素具有更好的抑制肿瘤细胞生长和诱导凋亡的作用, 这可能得益于纳米粒子的肿瘤蓄积效应以及更高的细胞摄取效率。在 4T1 乳腺癌小鼠模型也发现 ISL-iRGD NPs 具有更好的肿瘤抑制作用, 同时 ISL-iRGD NPs 在体内具有良好的安全性, 生物分布测试发现 ISL-iRGD NPs 更容易靶向和在乳腺肿瘤中积累。Zhang 等<sup>[75]</sup>成功制备了开发了用于注射应用的低相对分子质量肝素修饰异甘草素固体脂质纳米粒 (简称 LMWH-ISL-SLN), LMWH-ISL-SLN 平均包封率为  $(99.80 \pm 3.27)\%$ , 载药量为  $(18.68 \pm 1.51)\%$ , 平均粒径为  $(217.53 \pm 4.86)$  nm, Zeta 电位为  $(-18.24 \pm 2.47)$  mV。LMWH-ISL-SLN 具有良好的安全性及稳定性, 并比游离异甘草素具有更好的血液循环和组织分布。Xie 等<sup>[76]</sup>采用改良的薄膜水化法制备了负载异甘草素的聚合物胶束, 其包封率为  $(93.76 \pm 0.31)\%$ , 平均粒径为  $(20.12 \pm 0.72)$  nm, Zeta 电位为  $(-38.31 \pm 0.33)$  mV, 这种负载异甘草素的纳米胶束溶解度提高了 232 倍, 并拥有比游离异甘草

素更好的生物利用度和更强的抗氧化活性。吕文娟等<sup>[77]</sup>利用离子交联法制备了异甘草素壳聚糖纳米粒, 其形态为球形或类球形, 包封率为  $(85.28 \pm 1.31)\%$ , 载药量为  $(13.28 \pm 0.53)\%$ , 平均粒径为  $(159 \pm 20)$  nm, Zeta 电位为  $+17.2$  mV。异甘草素壳聚糖纳米粒具有缓慢释放特性, 游离异甘草素在 8 h 释放完毕, 而异甘草素壳聚糖纳米粒 72 h 累积释放量为 83.98%。在相同质量浓度下, 异甘草素壳聚糖纳米粒对 A549 细胞生长的抑制作用强于异甘草素。甘草查耳酮 A 因为其结构中的亲脂性部分导致其水溶性差, 通过纳米递送也可以增加其溶解度和生物利用率, 如 Sun 等<sup>[78]</sup>利用超声方法成功将甘草查耳酮 A 负载在空心金纳米颗粒上, 该纳米颗粒直径约 200 nm。溶解度测试发现, 甘草查耳酮 A 在水中的溶解浓度为  $136.1 \mu\text{g/mL}$ , 而负载甘草查耳酮 A 的纳米粒子上升为  $488.9 \mu\text{g/mL}$ , 甘草查耳酮 A 在水中的溶解度被显著提高了, 这种纳米递送系统与水溶性较差的天然产物之间的联合有望增加天然产物的临床应用机会。Liu 等<sup>[79]</sup>采用薄膜分散法成功制备了甘草查耳酮 A 的脂质体, 该纳米脂质体外形为球形, 平均粒径为  $(71.78 \pm 0.99)$  nm, Zeta 电位为  $(-38.49 \pm 0.06)$  mV, 具有良好的稳定性和药物释放特性, 能够提高甘草查耳酮 A 的水溶性及生物利用率, 并提高其抗氧化活性。Song 等<sup>[80]</sup>采用超声法成功制备了甘草酸/姜黄素纳米复合物, 平均粒径为  $(164.8 \pm 51.7)$  nm, 在 MCF-7 细胞中观察到该纳米复合物比游离姜黄素具有更强的细胞内摄取及抗肿瘤作用。总的来说, 采用合适的纳米递送系统能够提高甘草黄酮类成分的溶解度和生物利用率, 增加药物的靶向性, 有助于更好地开发甘草黄酮类成分的抗肿瘤潜力。

### 4 甘草黄酮类成分的不良反应研究

关于甘草黄酮类成分对不同细胞的细胞毒性的研究较少, 目前报道的研究结果显示, 甘草黄酮类成分一般对正常细胞的细胞毒性作用低于对肿瘤细胞的细胞毒性作用。如 Qiu 等<sup>[8]</sup>发现  $40 \mu\text{mol/L}$  的甘草查耳酮 A 能够抑制 A549 和 H460 肺癌细胞生长 (存活率 45%~80%), 但对正常人肺上皮细胞的细胞毒性较低 (存活率 80%~90%)。在胃癌细胞系中也发现甘草查耳酮 A 对多种胃癌细胞具有高细胞毒性, 但对正常胃黏膜细胞表现出低细胞毒性<sup>[81]</sup>。在 Wu 等<sup>[82]</sup>的研究中, 低于  $27 \mu\text{mol/L}$  的异甘草素能够抑制抑制人子宫内膜癌细胞系 HEC-1A 和

RL95-2 生长,同时对正常细胞几乎无影响。但是有研究发现某些甘草黄酮类成分在较高浓度下有一定不良反应,如 Mahalingam 等<sup>[83]</sup>的研究发现 36、100  $\mu\text{mol/L}$  的异甘草素会影响小鼠肛门卵泡的发育,扰乱雌二醇及其前体激素、睾酮和黄体酮的正常产生。Song 等<sup>[84]</sup>报道了高剂量 (16.31  $\mu\text{mol/L}$ ) 的异甘草素干预还有可能影响斑马鱼的生长发育。甘草黄酮类成分对细胞内信号传导途径和细胞过程的作用十分复杂,这也许是动物实验中出现一定毒性的原因。理想中的抗肿瘤药物应该对肿瘤细胞和组织具有较强的杀伤作用,而对正常细胞和组织没有(或很少)的不良反应,甘草黄酮类成分具有很好的抗癌潜力,想要将甘草黄酮类成分开发成抗癌药物需要更好地了解其毒性机制,识别对其高度敏感的癌症,同时可以结合合适的纳米递送手段,发挥增效减毒的目的。总的来说,对甘草黄酮类成分不良反应的研究是开发甘草黄酮类成分的重要一步,目前相关研究较少,值得研究者进一步关注。

## 5 结语与展望

本文总结了 8 种常见的具有抗癌活性的甘草黄酮类成分,其中研究最多的是甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 B 以及异甘草素,其他黄酮类成分的研究相对较少。甘草中的不同黄酮类成分在肺癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌等多种肿瘤细胞和动物模型中表现出不同的抗肿瘤活性,这些差异源于其各自不同的分子机制,如甘草查耳酮 A 通过激活内质网应激通路、调控 AKT、MAPK 信号通路等途径,诱导肺癌细胞凋亡,抑制细胞迁移和侵袭。异甘草素通过调控 PI3K/AKT 信号通路及线粒体凋亡通路,抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。甘草查耳酮 B 能够通过诱导细胞内 ROS 生成,激活死亡受体和线粒体介导的细胞凋亡途径发挥抗肿瘤作用。甘草黄酮类成分在同一类型癌症中可能展现出不同的作用强度和效果,这与它们在分子层面上作用的靶点和通路密切相关,未来研究应更多关注这些黄酮类成分之间的相互作用与联合作用,以期为癌症治疗提供更加精确的靶向治疗策略。总的来说,甘草黄酮类成分能够通过诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期及调节多种信号通路发挥抗肿瘤作用,不同的甘草黄酮类成分抗肺癌的作用机制存在不同,可能是因为中药成分多靶点、多途径的复杂起效特点,有待更多更深入的研究为同种癌症中不同甘草黄酮类成分的起效机制进行探讨。同时,研究表明,甘

草中的黄酮类成分在多种类型癌症中的抗肿瘤效果往往通过调节一些共性的作用机制来实现。例如,在肺癌、肝癌和乳腺癌等不同癌症类型中,甘草黄酮类成分常通过抑制细胞增殖、诱导凋亡、调控细胞周期、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭等机制发挥抗肿瘤作用,这些共性机制在不同类型的癌症中均得到验证,揭示了甘草黄酮类成分作为抗肿瘤天然产物的广泛潜力。此外,甘草黄酮类成分的多靶点作用也引起了人们对其在临床应用中潜在毒性和药物相互作用的担忧,为了评估其治疗潜力并预测可能的副作用,需要对其毒理作用进行进一步的研究。考虑到甘草黄酮类成分的溶解性和生物利用度等问题,采用合适的纳米递送系统能够更好地提高其抗肿瘤疗效,这也成为未来热点研究方向。同时要注意的是,尽管甘草黄酮类成分已经证明了其作为抗肿瘤药物的价值,但这些研究大多数处于细胞实验阶段,需要更多的动物研究和临床研究来证实甘草黄酮类成分的抗肿瘤作用,并进一步探讨甘草黄酮类的抗肿瘤机制。综上,甘草黄酮类成分是甘草发挥抗肿瘤作用的主要活性成分,推动甘草黄酮类成分抗肿瘤相关研究对开发抗肿瘤新药和促进中医药现代化具有重要的意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Jassim A, Rahrman E P, Simons B D, *et al.* Cancers make their own luck: Theories of cancer origins [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(10): 710-724.
- [2] Lu Z H, Chen Y, Liu D, *et al.* The landscape of cancer research and cancer care in China [J]. *Nat Med*, 2023, 29(12): 3022-3032.
- [3] 连小龙, 令颖, 张尚龙, 等. 甘草有效成分抗肿瘤作用机制及联合抗肿瘤研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 238-245.
- [4] 贾梦楠, 李天娇, 包永睿, 等. 基于“质-量”双标的甘草质量分析方法研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(22): 7306-7312.
- [5] Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, *et al.* Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299-311.
- [6] Thai A A, Solomon B J, Sequist L V, *et al.* Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535-554.
- [7] Tang Z H, Chen X, Wang Z Y, *et al.* Induction of C/EBP homologous protein-mediated apoptosis and autophagy by licochalcone A in non-small cell lung cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26241.
- [8] Qiu C Y, Zhang T T, Zhang W X, *et al.* Licochalcone A inhibits the proliferation of human lung cancer cell lines



- A549 and H460 by inducing G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and ER stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1761.
- [9] Huang H C, Tsai L L, Tsai J P, *et al.* Licochalcone A inhibits the migration and invasion of human lung cancer cells via inactivation of the Akt signaling pathway with downregulation of MMP-1/-3 expression [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 12139-12149.
  - [10] Chen G, Ma Y P, Jiang Z, *et al.* Lico A causes ER stress and apoptosis via up-regulating miR-144-3p in human lung cancer cell line H292 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 837.
  - [11] Oh H N, Lee M H, Kim E, *et al.* Licochalcone B inhibits growth and induces apoptosis of human non-small-cell lung cancer cells by dual targeting of EGFR and MET [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153014.
  - [12] Tian T, Sun J P, Wang J X, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits cell proliferation and migration through the PI3K/AKT signaling pathway in A549 lung cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6133-6139.
  - [13] Li 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.
  - [14] Zhou Y L, Ho W S. Combination of liquiritin, isoliquiritin and isoliquiritigenin induce apoptotic cell death through upregulating p53 and p21 in the A549 non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 298-304.
  - [15] Wang Y, Xie S R, Liu C W, *et al.* Inhibitory effect of liquiritigenin on migration via downregulation proMMP-2 and PI3K/Akt signaling pathway in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(4): 627-634.
  - [16] Wang J, Zhang Y S, Thakur K, *et al.* Licochalcone A from licorice root, an inhibitor of human hepatoma cell growth via induction of cell apoptosis and cell cycle arrest [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120: 407-417.
  - [17] Tsai J P, Hsiao P C, Yang S F, *et al.* Licochalcone A suppresses migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through downregulation of MKK4/JNK via NF- $\kappa$ B mediated urokinase plasminogen activator expression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86537.
  - [18] Niu Q, Zhao W, Wang J, *et al.* LicA induces autophagy through ULK1/Atg13 and ROS pathway in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2601-2608.
  - [19] Wang J, Liao A M, Thakur K, *et al.* Licochalcone B extracted from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch induces apoptotic effects in human hepatoma cell HepG2 [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(12): 3341-3353.
  - [20] Wang D, Lu J H, Liu Y, *et al.* Liquiritigenin induces tumor cell death through mitogen-activated protein kinase-(MPAKs-) mediated pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 965316.
  - [21] Hsieh M J, Chen M K, Chen C J, *et al.* Glabridin induces apoptosis and autophagy through JNK1/2 pathway in human hepatoma cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(4): 359-366.
  - [22] Wang Z Y, Luo S Q, Wan Z, *et al.* Glabridin arrests cell cycle and inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma by suppressing braf/MEK signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 5837-5846.
  - [23] Bortolotto L F, Barbosa F R, Silva G, *et al.* Cytotoxicity of trans-chalcone and licochalcone A against breast cancer cells is due to apoptosis induction and cell cycle arrest [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 85: 425-433.
  - [24] Xue L, Zhang W J, Fan Q X, *et al.* Licochalcone A inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation and promotes autophagy in breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1869-1873.
  - [25] Peng F, Tang H L, Liu P, *et al.* Isoliquiritigenin modulates miR-374a/PTEN/Akt axis to suppress breast cancer tumorigenesis and metastasis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9022.
  - [26] Wang K, Hsia S M, Chan C J, *et al.* Inhibitory effects of isoliquiritigenin on the migration and invasion of human breast cancer cells [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(4): 337-349.
  - [27] Dandawate P R, Subramaniam D, Jensen R A, *et al.* Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 40/41: 192-208.
  - [28] Lin X L, Tian L, Wang L S, *et al.* Antitumor effects and the underlying mechanism of licochalcone A combined with 5-fluorouracil in gastric cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1695-1701.
  - [29] Wu J, Zhang X X, Wang Y H, *et al.* Licochalcone A suppresses hexokinase 2-mediated tumor glycolysis in gastric cancer via downregulation of the Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1181-1190.
  - [30] Hao W J, Yuan X, Yu L N, *et al.* Licochalcone A-induced human gastric cancer BGC-823 cells apoptosis by regulating ROS-mediated MAPKs and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10336.
  - [31] 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.
  - [32] Wei F, Jiang X, Gao H Y, *et al.* Liquiritin induces apoptosis and autophagy in cisplatin (DDP)-resistant gastric cancer cells *in vitro* and xenograft nude mice *in vivo* [J]. *Int J*

- Oncol*, 2017, 51(5): 1383-1394.
- [33] Hong S H, Cha H J, Hwang-Bo H, *et al.* Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of licochalcone A through ROS-mediated cell cycle arrest and apoptosis in human bladder cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3820.
- [34] Yang X H, Jiang J T, Yang X Y, *et al.* Licochalcone A induces T24 bladder cancer cell apoptosis by increasing intracellular calcium levels [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 911-919.
- [35] Yuan X, Li T, Xiao E L, *et al.* Licochalcone B inhibits growth of bladder cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 242-251.
- [36] Zhao H, Yuan X, Jiang J T, *et al.* Antimetastatic effects of licochalcone B on human bladder carcinoma T24 by inhibition of matrix metalloproteinases-9 and NF- $\kappa$ B activity [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(6): 527-533.
- [37] Wang P L, Yuan X, Wang Y, *et al.* Licochalcone C induces apoptosis via B-cell lymphoma 2 family proteins in T24 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7623-7628.
- [38] Si L L, Yang X H, Yan X Y, *et al.* Erratum: Isoliquiritigenin induces apoptosis of human bladder cancer T24 cells via a cyclin-dependent kinase-independent mechanism [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 268.
- [39] Huang C F, Yang S F, Chiou H L, *et al.* Licochalcone A inhibits the invasive potential of human glioma cells by targeting the MEK/ERK and ADAM9 signaling pathways [J]. *Food Funct*, 2018, 9(12): 6196-6204.
- [40] Lin Y L, Sun H J, Dang Y, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits the proliferation and induces the differentiation of human glioma stem cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 687-694.
- [41] Liu X Y, Wang L B, Chen J J, *et al.* Estrogen receptor  $\beta$  agonist enhances temozolomide sensitivity of glioma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1516-1522.
- [42] Kim J S, Park M R, Lee S Y, *et al.* Licochalcone A induces apoptosis in KB human oral cancer cells via a caspase-dependent FasL signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 755-762.
- [43] Oh H, Yoon G, Shin J C, *et al.* Licochalcone B induces apoptosis of human oral squamous cell carcinoma through the extrinsic- and intrinsic-signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1749-1757.
- [44] Oh H N, Seo J H, Lee M H, *et al.* Licochalcone C induced apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells by regulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 10118-10130.
- [45] Seo J H, Choi H W, Oh H N, *et al.* Licochalcone D directly targets JAK2 to induced apoptosis in human oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1780-1793.
- [46] Hsia S M, Yu C C, Shih Y H, *et al.* Isoliquiritigenin as a cause of DNA damage and inhibitor of ataxia-telangiectasia mutated expression leading to G2/M phase arrest and apoptosis in oral squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E360-E371.
- [47] Chen C T, Chen Y T, Hsieh Y H, *et al.* Glabridin induces apoptosis and cell cycle arrest in oral cancer cells through the JNK1/2 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(6): 679-685.
- [48] 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.
- [49] Li N, Yang L, Deng X N, *et al.* Effects of isoliquiritigenin on ovarian cancer cells [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 1633-1642.
- [50] Jin H, Seo G S, Lee S H. Isoliquiritigenin-mediated p62/SQSTM1 induction regulates apoptotic potential through attenuation of caspase-8 activation in colorectal cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 841: 90-97.
- [51] Meng F C, Lin J K. Liquiritigenin inhibits colorectal cancer proliferation, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition by decreasing expression of runt-related transcription factor 2 [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 139-146.
- [52] He S H, Liu H G, Zhou Y F, *et al.* Liquiritin (LT) exhibits suppressive effects against the growth of human cervical cancer cells through activating Caspase-3 *in vitro* and xenograft mice *in vivo* [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 92: 215-228.
- [53] Kim D H, Park J E, Chae I G, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits the proliferation of human renal carcinoma Caki cells through the ROS-mediated regulation of the Jak2/STAT3 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 575-583.
- [54] 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.
- [55] Singal A G, Llovet J M, Yarchoan M, *et al.* AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922-1965.
- [56] 于春, 高芬, 郑兰兰, 等. 肝癌相关信号通路的中药调控研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 232-243.
- [57] Tang W W, Chen Z Y, Zhang W L, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma:

- Theoretical basis and therapeutic aspects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 87.
- [58] Giaquinto A N, Sung H, Miller K D, *et al.* Breast cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(6): 524-541.
- [59] Farkas A H, Nattinger A B. Breast cancer screening and prevention [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(11): ITC161-ITC176.
- [60] 詹颖瑛. HER2 阳性乳腺癌的检测 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 134.
- [61] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [62] Guan W L, He Y, Xu R H. Gastric cancer treatment: Recent progress and future perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 57.
- [63] Jubber I, Ong S, Bukavina L, *et al.* Epidemiology of bladder cancer in 2023: A systematic review of risk factors [J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 176-190.
- [64] Chen X, Guo G, Lu Y, *et al.* Mechanisms and functions of long non-coding RNAs in glioma [J]. *Oncol Rep*, 2021, doi: 10.3892/or.2021.7960.
- [65] Li X Y, Liu M, Zhao J F, *et al.* Research progress about glioma stem cells in the immune microenvironment of glioma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 750857.
- [66] Vitória J G, Duarte-Andrade F F, Dos Santos Fontes Pereira T, *et al.* Metabolic landscape of oral squamous cell carcinoma [J]. *Metabolomics*, 2020, 16(10): 105.
- [67] Teng Y H, Liu F C, Huang S Y, *et al.* Epidemiology and mortality of ovarian cancer in Taiwan: A population-based study [J]. *J Clin Med*, 2022, doi: 10.3390/jcm11195627.
- [68] Chen Y A, Lu C Y, Cheng W F, *et al.* An experimental model for ovarian cancer: Propagation of ovarian cancer initiating cells and generation of ovarian cancer organoids [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 967.
- [69] Weinberg B A, Marshall J L. Colon cancer in young adults: Trends and their implications [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(1): 3.
- [70] Cohen P A, Jhingran A, Oaknin A, *et al.* Cervical cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169-182.
- [71] 叶礼巧, 邓毅, 马趣环, 等. 甘草的抗肿瘤活性研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(5): 655-662.
- [72] 徐卓, 陈颖翀, 林龙飞, 等. 异甘草素抗肿瘤新型给药系统的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5806-5815.
- [73] 黄菊, 朱禹, 肖航, 等. 中药自组装纳米策略在肿瘤治疗中应用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24): 185-193.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Sun Y W, Wang L H, Meng D L, *et al.* A green and facile preparation approach, licochalcone A capped on hollow gold nanoparticles, for improving the solubility and dissolution of anticancer natural product [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105673-105681.
- [79] Liu J, Zhu Z A, Yang Y H, *et al.* Preparation, characterization, pharmacokinetics, and antirenal injury activity studies of licochalcone A-loaded liposomes [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(1): e14007.
- [80] Song J, Kim J Y, You G, *et al.* Formulation of glycyrrhizic acid-based nano complexes for enhanced anti-cancer and anti-inflammatory effects of curcumin [J]. *Biotechnol Bioprocess Eng*, 2022, 27(2): 163-170.
- [81] Xiao X Y, Hao M, Yang X Y, *et al.* Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 2011, 302(1): 69-75.
- [82] Wu C H, Chen H Y, Wang C W, *et al.* Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73432-73447.
- [83] Mahalingam S, Gao L Y, Eisner J, *et al.* Effects of isoliquiritigenin on ovarian antral follicle growth and steroidogenesis [J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 66: 107-114.
- [84] Song Z Z, Zhang Y, Zhang H Z, *et al.* Isoliquiritigenin triggers developmental toxicity and oxidative stress-mediated apoptosis in zebrafish embryos/larvae via Nrf2-HO1/JNK-ERK/mitochondrion pathway [J]. *Chemosphere*, 2020, 246: 125727.

[责任编辑 王文倩]