

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^Δ

梁劲康^{1,2*}, 吴志玲¹, 吴广辉¹, 张桂君^{1#} (1. 广东温氏大华农生物科技有限公司, 广东 云浮 527400; 2. 广东药科大学药学院, 广州 510006)

中图分类号 R94;R28 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3150-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.34

摘要 目的:为甘草次酸作为肝靶向配体的开发应用提供参考。方法:以“甘草次酸”“肝癌”“肝靶向”“给药系统”“Glycyrrhetic acid”“Liver cancer”“Hepatocellular carcinoma”“Liver targeting”“Drug delivery system”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、泉方学术等数据库中的相关文献,从甘草次酸的抗肝癌药理活性、肝靶向作用机制以及作为肝靶向修饰配体的研究等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献2796篇,其中有效文献34篇。甘草次酸可通过多种途径抑制肝癌细胞的增殖。甘草次酸具有毒性低、易结合的特点,不仅可作为前药的靶向配体,而且其修饰的药物载体也能特异性地靶向至肝癌病变部位。但是,甘草次酸介导的靶向给药体系在肝疾病模型中能否达到理想的肝靶向作用以及如何避免损伤正常肝组织,仍需进一步的研究探索。

关键词 甘草次酸;肝癌;作用机制;肝靶向;配体;给药系统

肝靶向药物递送系统主要采用物理或化学的方法将特定的配体引入药物载体,通过配体与细胞膜上的相应受体发生特异性结合,介导细胞实现对修饰有配基的载体材料的高效内吞,提高被包载药物在肝的累积量、延长药物半衰期,从而达到减少给药剂量和次数、降低药物毒副作用的目的。目前在肝靶向给药系统的研究中,应用较广泛的肝靶向配体包括识别去唾液酸糖蛋白

受体的半乳糖和乳糖、识别胆酸受体的胆酸盐、识别清道夫受体的高密度脂蛋白、识别甘露糖受体的甘露糖、识别甘草酸/甘草次酸受体的甘草酸以及甘草次酸等^[1-4]。但是,王蔚等^[5]认为,去唾液酸糖蛋白受体的密度和结合活性会随着生理病理条件的变化而发生改变,可能会导致其对半乳糖配基的特异性识别作用减弱;而胆酸及清道夫受体介导的肝靶向给药系统在体内并无显著的肝

- [27] 宋韶鹤, 苗明三. 益母草碱的研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(3): 141-143.
- [28] 叶绿萍. 水苏碱的药理作用研究进展[J]. 河北医药, 2016, 38(1): 118-121.
- [29] 刘新华. 益母草碱的合成及其对心血管保护作用的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [30] 单晓莉, 章忱, 廖月玲, 等. 益母草水苏碱抑制去甲肾上腺素诱导心肌细胞胚胎基因再表达的作用[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2): 70-72.
- [31] 赵培, 吕嵘, 卫洪昌. 益母草水苏碱干预NE诱导乳鼠心肌细胞肥大的作用[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 16-19.
- [32] 秦美蓉, 王平, 王晓炜, 等. 盐酸益母草碱和盐酸水苏碱对大鼠离体子宫收缩的影响[J]. 今日药学, 2013, 23(7): 410-412.
- [33] 赵彩霞, 蔡长春, 张增巧, 等. 益母草的药理作用及临床应用研究进展[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(2): 82-84.
- [34] 梁大华. 益母草的药理学研究进展[J]. 中外医学研究, 2015, 13(3): 160-162.
- [35] 杨明华, 王万青, 金祖汉, 等. 新鲜益母草缩宫作用的研究[J]. 基层中药杂志, 2001, 15(3): 61-62.
- [36] 孙蓉, 冯群, 赵庆华, 等. 益母草毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(2): 70-73.
- [37] 赵红, 李世民, 窦立雯, 等. 益母草生物碱药理毒理学研究进展[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(12): 722-726.
- [38] 孙蓉, 吴旭东, 刘建伟, 等. 雷公藤、关木通、益母草对大鼠肾毒性的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 26-28.
- [39] 黄伟, 孙蓉. 益母草肾毒性与氧化损伤机制的相关性研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 54-56.
- [40] 罗毅, 冯晓东, 刘红燕, 等. 益母草总生物碱对小鼠肝、肾的亚急性毒性作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(1): 7-10.
- [41] 罗毅, 刘红燕, 马郁文, 等. 大鼠口服益母草石油醚提取物的毒性研究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(7): 499-502.
- [42] 黄伟, 孙蓉, 张作平. 益母草不同炮制品的小鼠急性毒性实验研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2): 65-69.

^Δ 基金项目: 广东省科技计划项目 (No. 2012A020800004)

* 硕士。研究方向: 药物新剂型与新技术研究。电话: 0766-2929830。E-mail: liang_jingkang123@163.com

通信作者: 博士。研究方向: 兽医药理学与毒理学研究。电话: 0766-2929830。E-mail: lc zgj1987@163.com

(收稿日期: 2016-09-27 修回日期: 2017-02-14)

(编辑: 余庆华)

靶向作用。鉴于乳糖、半乳糖和胆酸等肝靶向配体的不足以及甘草次酸自身的抗肝癌药理活性,研究学者开始关注具有潜在肝靶向能力的甘草次酸,他们利用甘草次酸开展了一系列研究并且取得了一定成果。笔者以“甘草次酸”“肝癌”“肝靶向”“给药系统”“Glycyrrhetic acid”“Liver cancer”“Hepatocellular carcinoma”“Liver targeting”“Drug delivery system”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、泉方学术等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献2 796篇,其中有效文献34篇。现从甘草次酸的抗肝癌药理活性、肝靶向作用机制以及作为肝靶向修饰配体的研究等方面进行综述,为甘草次酸作为肝靶向配体的开发应用提供参考。

1 甘草次酸的抗肝癌药理活性

甘草次酸为中药甘草的主要活性成分甘草酸的代谢苷元,也是甘草中的活性成分之一,属于齐墩果烷型五环三萜皂苷类化合物。现代药理研究表明,甘草次酸具有明显的抗炎、抗病毒、抗肿瘤作用,临床上常用来治疗慢性肝炎及肝癌。研究表明,甘草次酸的抗肝癌的活性远高于其母体——甘草酸,甘草次酸在浓度为80 $\mu\text{mol/L}$ 时即可抑制肝癌细胞HepG2的增殖,而甘草酸在1 200 $\mu\text{mol/L}$ 时仍没有表现出明显的抑制作用^[6]。甘草次酸可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻遏细胞周期、抑制肿瘤细胞侵袭、诱导肿瘤细胞分化、抑制肿瘤多药耐药等多种途径发挥抗癌作用;与化学药物联合应用时可以增强化疗效果,并减轻不良反应;对于佛波酯或杀鱼菌素等促癌剂诱发的癌变也表现出一定的抑制功能^[7]。一方面,甘草次酸可通过激活凋亡因子半胱天冬酶3(Caspase-3)、Caspase-8、Caspase-9以及Bax等促凋亡蛋白的表达;另一方面,甘草次酸可通过下调Bcl-2和Bcl-xL等抗凋亡蛋白以及细胞核因子 κB (NF- κB)、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶2(COX-2)等炎症相关蛋白的表达,提高肝癌细胞线粒体膜通透性,降低线粒体膜电位差,提高细胞内活性氧和一氧化氮的水平,并降低谷胱甘肽含量,阻滞细胞周期于G₁期,从而抑制肝癌细胞的增殖^[6-9]。此外,Kuang PH等^[10]还证实了甘草次酸可通过抑制T细胞的凋亡以及增强T细胞的免疫活性来逆转肝癌微环境的免疫抑制状态,进而抑制肝癌细胞的生长。

尽管上述结果均表明甘草次酸具有良好的抗肝癌活性,但是大多数研究仍然集中在体外细胞水平,体内研究的报道仍较少。因此,甘草次酸抗肝癌的作用机制仍需进一步深入研究阐明。

2 甘草次酸的肝靶向作用机制

20世纪90年代初,日本学者Negishi M等^[11]首次发现大鼠肝细胞膜上含有甘草酸及甘草次酸结合位点,甘草次酸与该位点的结合呈可饱和性和高度特异性。随

后,国内学者进一步证实了肝实质细胞膜上存在丰富的甘草次酸受体^[12]。根据这一发现,国内外的学者相应报道了以甘草次酸及其衍生物修饰的脂质体及纳米粒等载药体系均可在肝富集。虽然肝细胞膜上均存在甘草酸和甘草次酸的结合位点,但是Negishi M等^[11]也发现甘草次酸与肝细胞的结合能力远远大于甘草酸。杨山麦等^[12]则证实了肝细胞膜上甘草次酸受体的表达量远高于甘草酸受体的表达量。因此,以甘草次酸作为肝靶向配体可以达到更好的靶向效果。

随着对肝细胞膜表面结构功能认识的不断深入,研究者发现甘草次酸在肝实质细胞膜上的结合位点可能为蛋白激酶C α ^[13],而该蛋白激酶在肝癌细胞膜上的表达水平远高于正常肝细胞^[14]。也就是说,与正常肝细胞比较,甘草次酸更易于被肝癌细胞识别并与其结合。因此,甘草次酸修饰的载药纳米系统可特异性地靶向于肝癌病灶部位,从而减少药物在正常肝组织的累积^[15]。

2.1 18 α 和18 β -甘草次酸的肝靶向作用

由于甘草次酸结构中的C18位H构型不同(反式和顺式),甘草次酸存在两种异构体,即18 α -甘草次酸和18 β -甘草次酸。构象分析表明,18 α -H由于位阻效应,亲脂性强于18 β -H,更易于与受体蛋白结合。范益等^[16]的研究也证实,18 α -异构体在肝选择性和静脉注射后肝分布浓度等方面都明显高于18 β -异构体,即18 α -甘草次酸的肝靶向能力远强于18 β -甘草次酸。虽然如此,但18 α -甘草次酸在植物内的天然含量甚微。经甘草酸水解而得的甘草次酸中,97%以上都是18 β -甘草次酸,18 α -甘草次酸的含量则约占3%^[17],而且18 α -甘草次酸的合成步骤烦琐复杂。因此,在目前的研究中,18 β -甘草次酸也常用作肝靶向的配体。

2.2 甘草次酸结构修饰及其衍生物的肝靶向作用

甘草次酸上存在C3位羟基和C30位羧基两个可反应位点,因此可从羧基或羟基出发制备不同位点改性的载体材料,赋予载药系统肝靶向功能。大多数研究学者更倾向于选用C30位羧基作为与药物载体偶联的活性基团并且证实了该甘草次酸修饰的药物载体均能选择性地靶向至肝。那么,利用C3位羟基作为与药物载体连接的活性基团是否也能达到理想的肝靶向作用呢?为了验证这一猜想,Tian Q等^[18]利用甘草次酸的C30位羧基和C3位羟基作为活性基团分别合成得到了两种甘草次酸修饰的壳聚糖/PEG纳米粒,即CTS/PEG-GA(c) NPs和CTS/PEG-GA(h) NPs。进一步研究发现,虽然两种纳米粒中甘草次酸的修饰位置不同,但是该两种纳米粒的粒径和Zeta电位差异均无统计学意义。与无甘草次酸修饰的CTS/PEG NPs比较,CTS/PEG-GA(c) NPs和CTS/PEG-GA(h) NPs均能有效地靶向至肝,但是两者在肝中累积量差异却无统计学意义,这就说明尽管甘草次酸的修饰部位(C30羧基和C3羟基)不同,但其肝靶

向作用并不受影响。

除了C3位羟基和C30位羧基外,也有研究者对C11位的C11=O共轭系统进行结构修饰。虽然甘草次酸C11-羰基被还原后可改善其伪醛甾酮样副作用,但关于11-脱氧甘草次酸的肝靶向性及抗癌活性尚无相关研究,仍需进一步考察^[19]。

3 甘草次酸作为肝靶向修饰配体的研究

3.1 甘草次酸衍生物作为肝靶向前药的研究

考虑到肝靶向性抗肿瘤药物在减少传统抗癌药物的全身性毒副作用和提高疗效方面的优越性,研究者开始将目光聚焦到以甘草次酸为母体的前药上,以具有肝靶向特性的甘草次酸及其半合成衍生物作为肝靶向的化学载体,与化疗药物进行偶联而制成具有肝靶向潜能的前药。

虽然利用甘草次酸与化疗药物偶联合成肝靶向前药能在一定程度上使化疗药物在肝癌部位富集从而提高其生物利用度,但是并非所有甘草次酸前药都能达到理想的治疗效果。木合布力·阿布力孜等^[17]利用甘草次酸偶联化疗药物二氯磷酰氮芥,分别合成得到18 α -和18 β -甘甲磷氮芥。虽然18 α -甘甲磷氮芥在500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对肝癌细胞BEL-7402的抑制活性接近于顺铂,但是在相同条件下,18 β -甘甲磷氮芥对肝癌细胞BEL-7402并没有表现出理想的抑制活性。张娜等^[20]则发现,18 α -甘草次酸-苦参碱化合物对大鼠正常肝细胞几乎无细胞毒性,而对肝癌细胞SMMC-7721的抑制活性则显著高于母体药物。与之相反,18 α -甘草次酸-美法仑却对大鼠正常肝细胞表现出强烈的毒性作用,但其对肝癌细胞SMMC-7721的抑制活性与母体药物比较也并没有表现出不同之处。

笔者认为出现上述情况的原因可能有两方面:一方面,化疗药物(尤其是小分子量化疗药)经甘草次酸修饰后,其分子量和与细胞膜的亲和性均发生了改变,其进入细胞的方式也随之发生改变,会影响其抗癌活性;另一方面,甘草次酸的引入导致一定的空间位阻,从而阻碍了化疗药物与癌细胞表面结合位点的亲和性,进而影响了化疗药物的抗癌活性。另外,上述研究虽然在体外细胞水平验证了甘草次酸前药的活性,但其并未对甘草次酸的肝靶向性进行评价,也缺乏数据证实其在体内的抗癌活性。因此,以甘草次酸为母体衍生肝靶向前药的研究仍需进一步探索。

3.2 甘草次酸作为纳米给药系统的肝靶向配体研究

虽然纳米给药系统进入体内后可通过渗透与滞留增强效应被动靶向至肿瘤组织,但是研究也发现粒径在100~200 nm范围内的纳米给药系统很容易被网状内皮系统摄取而富集在巨噬细胞中肝中主要是枯否细胞^[21]。而恶性肝肿瘤主要发生在肝实质细胞,这就造成大量药物无法直接作用于肿瘤部位而影响治疗效果^[22]。因此,

研究者根据甘草次酸能特异性识别肝实质细胞表面的甘草次酸受体这一特性,开展了以甘草次酸及其衍生物修饰纳米粒、胶束和脂质体等药物载体的一系列研究,取得了一定成果。

3.2.1 甘草次酸修饰纳米粒的研究 大量研究表明,甘草次酸能用作肝靶向纳米粒的修饰配体,从而赋予其主动肝靶向的能力。Tian Q等^[23]研究发现,与宫颈癌细胞Hela比较,甘草次酸修饰的壳聚糖纳米粒(GA-SCTS NPs)更易于被肝癌细胞HepG2识别并摄取,而且肝癌细胞HepG2内吞GA-SCTS NPs的量也远高于硬脂酸修饰壳聚糖纳米粒(SA-SCTS NPs)的量;肝癌细胞HepG2摄取阿霉素(DOX)/GA-SCTS NPs的量是正常肝细胞的2.8倍,表明GA-SCTS NPs与肝癌细胞的亲和力也显著高于正常肝细胞。Zhang CN等^[24]的研究发现,包载DOX的甘草次酸修饰海藻酸钠纳米粒(DOX/GA-ALG NPs)经静脉注射3 h后主要富集于小鼠肝处;肝中DOX的浓度远高于心脏等其他器官,大大降低了DOX对心脏的毒性作用,而且DOX/GA-ALG NPs组小鼠肝中DOX的浓度分别是未修饰纳米粒组和游离药物组的2.3倍和4.7倍,表明甘草次酸修饰载药纳米粒能靶向至肝。上述结果均充分证实了甘草次酸修饰纳米粒具有肝靶向功能。

为了进一步探索甘草次酸修饰纳米粒的肝靶向作用机制,Li JJ、Qi WW等^[25-26]以甘草次酸对白蛋白纳米粒(GA-rHSA NPs)表面进行修饰,并将该纳米粒包载阿霉素和姜黄素等药物。结果发现,肝癌细胞HepG2对载药GA-rHSA NPs的摄取量显著高于rHSA NPs,也显著高于GA+GA-rHSA NPs组,表明游离的甘草次酸能竞争GA-rHSA NPs与肝细胞的结合位点,进一步阐明了GA-rHSA NPs主要通过识别肝细胞表面的甘草次酸受体而介导纳米粒被内吞进入细胞。

除了甘草次酸单独修饰纳米粒外,研究者也开展了一系列甘草次酸联合其他靶向配基双重修饰纳米粒的研究。Mezghrani O等^[27]将甘草次酸与透明质酸通过二硫键偶联制得氧化还原敏感型双重靶向纳米粒。他们发现,甘草次酸能识别肝细胞表面的甘草次酸受体,而透明质酸则能特异性识别肿瘤细胞膜表面高表达的CD44受体。这样的双重靶向修饰纳米粒的肝靶向效果优于甘草次酸单独修饰纳米粒,更有利于化疗药物在肝病变部位的富集。

值得一提的是,虽然甘草次酸属于疏水性化合物,但是,偶联于纳米粒表面的甘草次酸绝大部分均能暴露于纳米粒表面,且均能被肝实质细胞表面的甘草次酸受体识别,从而介导纳米粒被吞噬进入目标细胞^[23-24]。

3.2.2 甘草次酸修饰聚合物胶束的研究 为了使载药胶束更好地在肝癌病变部位富集,研究者也利用甘草次酸对各种聚合物胶束进行表面修饰,从而赋予其一定的

肝靶向特性。Zhang JM等^[28]课题组先后利用甘草次酸修饰聚乙二醇-乳酸羟基乙酸共聚物(PEG-SS-PLGA)和聚乙二醇-聚组氨酸-乳酸羟基乙酸共聚物(PEG-PHIS-PLGA),分别制得氧化还原敏感型聚合物胶束GA-PEG-SS-PLGA和pH敏感型聚合物胶束GA-PEG-PHIS-PLGA。结果表明,肝癌细胞HepG2摄取GA-PEG-SS-PLGA胶束和GA-PEG-PHIS-PLGA胶束的量远高于肺癌细胞A549的摄取量,也远高于肝癌细胞HepG2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也能特异性识别肝癌细胞表面的受体并与其结合而有利于胶束被肝癌细胞摄取。此外,载药GA-PEG-PHIS-PLGA胶束和GA-PEG-聚谷氨酸苄酯胶束经静脉给药后均能在小鼠肝积聚,肝中的药物浓度远高于其他器官^[28-29]。这些结果验证了甘草次酸修饰聚合物胶束的肝靶向特性。

3.2.3 甘草次酸修饰脂质体的研究 研究者将甘草次酸与硬脂醇、琥珀酸酐或者胆固醇偶联,合成一系列新型两性性导向分子并将其掺入脂质体中,介导该修饰脂质体与肝细胞表面的甘草次酸受体特异性结合,以期达到主动靶向至肝细胞的作用^[30-32]。由于甘草次酸受体主要在肝实质细胞表面高表达,肝细胞L-02和肝癌细胞HepG2内吞甘草次酸修饰脂质体(GA-Lip)的能力远高于内吞非修饰脂质体的能力,但是肝星形细胞LX-2(肝非实质性细胞)摄取GA-Lip和非修饰脂质体的能力并没有差别。肝细胞L-02摄取GA-Lip的量是肝星形细胞LX-2摄取量的2.28倍,而肝癌细胞HepG2摄取GA-Lip的量则是肝细胞L-02的2.5倍^[31-32]。这表明载药GA-Lip特异性地靶向至肝后,更易于被肝癌细胞表面的受体识别并被摄取进入细胞从而发挥抑制肝癌细胞增殖的作用。动物体内分布实验结果也进一步证实了这一结论^[31-32]。

除了用作化学药物的载体外,甘草次酸修饰的阳离子脂质体也被用作基因药物的输送载体。He ZY等^[19]利用甘草次酸和PEG修饰胆固醇并运用该修饰胆固醇制备得到GA-PEG-CLs,并利用GA-PEG-CLs来载送质粒DNA。虽然GA-PEG-CLs的粒径随着GA修饰程度的升高而增大,但是包载质粒DNA的5% GA-PEG-CLPs在肝癌细胞HepG2中的转染效率远高于1% GA-PEG-CLPs、普通脂质体和PEG修饰脂质体,而上述各脂质体在人胚肾细胞HEK293(非肝细胞)中的转染效率却没有差异。这说明了载带基因药物的GA-PEG-CLPs主要还是通过识别甘草次酸受体而介导GA-PEG-CLPs被肝癌细胞HepG2内吞摄取。

3.2.4 甘草次酸修饰固体脂质纳米粒的研究 固体脂质纳米粒是近年来发展起来的一种性能优良的新型药物传递系统,其能控制药物释放、避免药物的降解或者泄漏,具有广阔的发展前景^[33]。Chu Y等^[34]发现,与

Cur-PEG-NLC和游离姜黄素溶液比较,包载姜黄素的甘草次酸修饰固体脂质纳米粒(Cur-GA-PEG-NLC)更易于被肝癌细胞HepG2内吞摄取,证实了Cur-GA-PEG-NLC能特异性识别肝癌细胞。但是,肝癌细胞HepG2内吞摄取Cur-GA10%-PEG-NLC的能力却显著高于Cur-GA5%-PEG-NLC和Cur-GA15%-PEG-NLC。这提示在进行甘草次酸修饰纳米载药系统的研究中,甘草次酸的修饰程度更高并非意味着更优良的肝靶向能力。当肝细胞表面的甘草次酸受体已经达到饱和时,纳米载体表面过多修饰的甘草次酸并无更大的意义;相反,这部分多余的甘草次酸可能会导致一定的立体空间位阻而阻碍甘草次酸和肝细胞表面受体的结合,从而使其结合能力减弱。

4 结语

基于其自身的保肝解毒、抗肝肿瘤等多方面的药理作用及较高的肝组织分布特征和肝细胞靶向性,甘草次酸已成为了一种具有潜在应用前景的肝靶向配体。国内外一系列研究从细胞水平和动物水平也均充分证实了甘草次酸介导的给药体系能特异性地靶向至肝癌病变部位。虽然甘草次酸作为肝靶向配体的研究取得了一定的成绩,但是目前为止甘草次酸介导的靶向给药系统的研究几乎仍停留在实验室阶段。该靶向给药系统也还有许多待解决的问题,如肝疾病患者的体内环境可能会发生较大改变,甘草次酸介导的靶向给药体系在肝脏疾病患者体内是否也能达到理想的肝靶向作用,甘草次酸介导的靶向给药体系将药物大量聚集在肝的同时能否避免损伤正常肝组织。针对这些问题,甘草次酸作为肝靶向配体的研究仍需进一步探索。

参考文献

- [1] Ma PA, Liu S, Huang YB, *et al.* Lactose mediated liver-targeting effect observed by ex vivo imaging technology[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(9):2646-2654.
- [2] Rui M, Guo W, Ding Q, *et al.* Recombinant high-density lipoprotein nanoparticles containing gadolinium-labeled cholesterol for morphologic and functional magnetic resonance imaging of the liver[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, doi:10.2147/IJN.S33139.
- [3] Lin AH, Liu Y, Huang Y, *et al.* Glycyrrhizin surface-modified chitosan nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery[J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2):247-253.
- [4] Tian Q, Zhang CN, Wang XH, *et al.* Glycyrrhetic acid-modified chitosan/poly(ethylene glycol) nanoparticles for liver-targeted delivery[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(17):4748-4756.
- [5] 王蔚,袁直.肝靶向纳米给药系统的最新研究进展[J]. *高分子通报*, 2013, 26(1):137-154.
- [6] Satomi Y, Nishino H, Shibata S. Glycyrrhetic acid and related compounds induce G1 arrest and apoptosis in hu-

- man hepatocellular carcinoma HepG2[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(6B):4043-4048.
- [7] 高振北, 康潇, 许传莲. 甘草次酸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22):3213-3216.
- [8] Hasan SK, Siddiqi A, Nafees S, *et al.* Chemopreventive effect of 18 β -glycyrrhetic acid via modulation of inflammatory markers and induction of apoptosis in human hepatoma cell line (HepG2)[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 416(1/2):169-177.
- [9] Zong L, Qu Y, Xu MY, *et al.* 18 α -glycyrrhetic acid extracted from Glycyrrhiza radix inhibits proliferation and promotes apoptosis of the hepatic stellate cell line[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(6):328-336.
- [10] Kuang PH, Zhao WX, Su WX, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits hepatocellular carcinoma development by reversing hepatic stellate cell-mediated immunosuppression in mice[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8):1831-1841.
- [11] Negishi M, Irie A, Nagata N, *et al.* Specific binding of glycyrrhetic acid to the rat liver membrane[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1066(1):77-82.
- [12] 杨山麦, 周方成, 顾云娣, 等. 离体鼠肝细胞膜上甘草次酸和甘草酸受体的表达[J]. 中华肝脏病杂志, 1999, 7(增):27-29.
- [13] O'Brian CA, Ward NE, Vogel VG. Inhibition of protein kinase C by the 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate antagonist glycyrrhetic acid[J]. *Cancer Lett*, 1990, 49(1):9-12.
- [14] Ying TH, Tsai JH, Wu TT, *et al.* Immunohistochemical localization of protein kinase C α in the biopsies of human hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Physiol*, 2008, 51(5):269-274.
- [15] He ZY, Zheng X, Wu XH, *et al.* Development of glycyrrhetic acid-modified stealth cationic liposomes for gene delivery[J]. *Int J Pharm*, 2010, 397(1/2):147-154.
- [16] 范益, 丁建花, 刘苏怡, 等. α -与 β -甘草酸在小鼠体内分布的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(6):619-622.
- [17] 木合布力·阿布力孜, 郑大成, 热娜·卡斯木, 等. 甘草次酸类化合物的制备和抗肿瘤活性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(2):125-133.
- [18] Tian Q, Wang XH, Wang W, *et al.* Insight into glycyrrhetic acid: the role of the hydroxyl group on liver targeting[J]. *Int J Pharm*, 2010, 400(1/2):153-157.
- [19] 王梦弟, 平欲晖. 肝靶向载体甘草次酸结构修饰及纳米制剂的研究进展[J]. 中中药学, 2016, 14(8):841-846.
- [20] 张娜, 崔晓燕, 赵秀梅, 等. 甘草次酸衍生物的合成及其抗肝癌活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19):37-41.
- [21] 马丽芳, 马鹏里, 张婷, 等. 甘草次酸修饰的聚天冬氨酸苜蓿酯纳米粒制备及表征[J]. 四川大学学报(工程科学版), 2015, 47(3):187-192.
- [22] 胡慧中. 甘草次酸修饰的PEI-PLGA的合成及其作为纳米粒载体的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [23] Tian Q, Wang XH, Wang W, *et al.* Self-assembly and liver targeting of sulfated chitosan nanoparticles functionalized with glycyrrhetic acid[J]. *Nanomedicine*, 2012, 8(6):870-879.
- [24] Zhang CN, Wang W, Liu T, *et al.* Doxorubicin-loaded glycyrrhetic acid-modified alginate nanoparticles for liver tumor chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7):2187-2196.
- [25] Li JJ, 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, doi: 10.2147/IJN.S88253.
- [26] Qi WW, Yu HY, 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.
- [27] 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.
- [28] Zhang JM, 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):3379-3390.
- [29] Chen FQ, Zhang JM, He Y, *et al.* Glycyrrhetic acid-decorated and reduction-sensitive micelles to enhance the bioavailability and anti-hepatocellular carcinoma efficacy of tanshinone II A[J]. *Biomater Sci*, 2015, 4(1):167-182.
- [30] 吴超, 郭伟英, 张磊. 甘草次酸衍生物修饰去甲斑蝥素脂质体的制备及其小鼠肝靶向性实验研究[J]. 中国药房, 2009, 20(28):2184-2186.
- [31] Tian JL, Wang L, Wang L, *et al.* A wogonin-loaded glycyrrhetic acid-modified liposome for hepatic targeting with anti-tumor effects[J]. *Drug Deliv*, 2013, 21(7):553-559.
- [32] Li J, Xu H, Ke X, *et al.* The anti-tumor performance of docetaxel liposomes surface-modified with glycyrrhetic acid[J]. *J Drug Target*, 2012, 20(5):467-473.
- [33] 王炯, 周小菊, 胡先明. 甘草次酸长循环固体脂质纳米粒的制备与体外性能研究[J]. 中国药房, 2012, 23(15):1364-1367.
- [34] Chu Y, Li D, Luo YF, *et al.* Preparation and in vitro evaluation of glycyrrhetic acid-modified curcumin-loaded nanostructured lipid carriers[J]. *Molecules*, 2014, 19(2):2445-2457.

(收稿日期:2016-10-12 修回日期:2017-02-06)

(编辑:余庆华)