

甘草中黄酮类化合物的网络药理学研究^Δ

张霞^{1,2*}, 张芳³, 赵建军^{1,2}, 雍婧姣^{1,2}, 高晓娟^{1,2}, 张文华⁴, 王汉卿^{1,2#}(1.宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 2.回医药现代化省部共建教育部重点实验室, 银川 750004; 3.南京中医药大学药学院, 南京 210023; 4.百瑞源枸杞股份有限公司, 银川 750299)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1529-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.18

摘要 目的:分析、预测甘草中黄酮类化合物的潜在药理作用及可能作用机制。方法:采用网络药理学方法,依据中药整合药理学计算平台(TCMSP)等数据库,以化合物的口服药物生物利用度(OB)>30%和类药性(DL)>0.18为标准,筛选甘草中的黄酮类化合物。采用药效团匹配与PharmMapper数据库预测其潜在的作用靶点,随后借助生物学信息注释数据库V 6.8(DAVID V 6.8)分析工具对获得的靶点蛋白进行京都基因与基因组数据库(KEGG)信号通路分析和基因本体(GO)生物过程富集分析(以 $P < 0.05$ 为标准判断相关),并运用Cytoscape 3.5.1软件构建甘草中黄酮类化合物-靶点蛋白-信号通路网络图。结果:共从甘草中筛选出了19个黄酮类化合物(如甘草苷、异甘草苷、甘草素等),涉及细胞视黄酸结合蛋白2、脑啡肽酶等78个靶点蛋白(共188次),以及胰岛素信号通路、磷脂酰肌醇3激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(PI3K-Akt)等40条信号通路(其中与癌症相关的通路8条、与内分泌系统相关的通路7条、与信号转导相关的通路6条、与传染病相关的通路5条、与代谢相关的通路3条等);所建黄酮类化合物-靶点蛋白-信号通路网络图显示,甘草中黄酮类化合物可通过多个靶点作用于不同的疾病代谢通路。结论:甘草中黄酮类化合物对癌症、内分泌系统、传染病、代谢系统等方面疾病可能具有治疗作用,且可能有潜在的抗帕金森症作用。

关键词 甘草;网络药理学;黄酮;靶点蛋白;信号通路

Research on Network Pharmacology of Flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis*

ZHANG Xia^{1,2}, ZHANG Fang³, ZHAO Jianjun^{1,2}, YONG Jingjiao^{1,2}, GAO Xiaojuan^{1,2}, ZHANG Wenhua⁴, WANG Hanqing^{1,2}(1.School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2.Key Lab of Hui Ethnic Medicine Modernization, Ministry of Education, Yinchuan 750004, China; 3.School of Pharmacy, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 4. Bairuiyuan Gouqi Co., Ltd., Yinchuan 750299, China)

- [9] 陈晓莉, 汤海峰, 刘明义, 等. 乐尔脉胶囊对大鼠缺血再灌注后期大脑皮层细胞凋亡的干预作用[J]. 中国药房, 2008, 19(27):2089-2092.
- [10] 李剑锋, 刘明义, 田卫斌, 等. 乐尔脉对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织炎症反应的影响[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(9):703-708.
- [11] LI F, LIANG J, TANG DF, et al. Brahma-related gene 1 ameliorates the neuronal apoptosis and oxidative stress induced by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation through activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018. DOI:10.1016/j.biopha.2018.09.144.
- [12] BAI S, HU Z, YANG Y, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of triptolide via the NF- κ B signaling pathway in a rat MCAO model[J]. *Anat Rec*, 2015, 299(2):256-266.
- [13] REN JW, FAN CC, CHEN N, et al. Resveratrol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury by upregulating expression of transcription factor Nrf2 and HO-1 in rats[J]. *Neurochemical Research*, 2011, 36(12):2352-2362.
- [14] 吴露, 黄小平, 邓常清, 等. 人参皂苷 Rg1 对小鼠脑缺血再灌注后脑组织损伤及 Nrf2/HO-1 途径的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(11):2066-2071.
- [15] 袁牧, 王昌留, 王一斐, 等. 超氧化物歧化酶的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(6):550-558.
- [16] ZHANG W, WEI R, ZHANG L, et al. Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation[J]. *Neuroscience*, 2017. DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.09.035.
- [17] 王宁, 马慧萍, 漆欣筑, 等. Nrf2-ARE 信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(12):21-27.
- [18] 于利人, 周蔚, 陈立军, 等. 大鼠脑组织总超氧化物歧化酶、锰超氧化物歧化酶和铜锌超氧化物歧化酶活性在不同训练条件下的变化[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(6):546-549, 554.
- [19] 王盼盼. 脑心通胶囊治疗脑梗死的临床疗效与安全性 Meta 分析[D]. 郑州: 河南中医药大学.

(收稿日期:2019-02-08 修回日期:2019-03-27)

(编辑:林 静)

Δ 基金项目:宁夏自然科学基金资助项目(No.2018AAC03095)

* 高级工程师, 硕士。研究方向:中药药效物质与质量控制。电话:0951-6980170。E-mail: ydzhx@126.com

通信作者:副教授, 博士。研究方向:中药资源开发与利用。电话:0951-6880693。E-mail: wwhhq@163.com

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze and predict potential pharmacological effects and mechanism of flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis*. METHODS: By the means of network pharmacology, according to TCM integrative pharmacology platform (TCMSP), using oral bioavailability (OB) > 30% and drug-likeness (DL) > 0.18 of compound as reference, flavonoids compound of *G. uralensis* were screened. The potential targets of flavonoids were predicted with pharmacophore matching and PharmMapper date base. DAVID V 6.8 analysis tool was used for KEGG signaling pathway analysis and GO biological process enrichment analysis (using $P < 0.05$ as judgement standard) of target protein. A flavonoids-targets-signaling pathways network was built through Cytoscape 3.5.1 software. RESULTS: A total of 19 flavonoids compounds (such as liquiritin, isoliquiritin and liquiritigenin, etc.) were screened, involving 78 target proteins as cellular retinoic acid-binding protein 2 and neprilysin (188 times in total), 40 signaling pathways (among them, 8 pathways related to cancer, 8 pathways related to endocrine system, 6 pathways related to signal transduction, 5 pathways related to infectious diseases and 3 pathways related to metabolism) as insulin signaling pathway, PI3K-Akt and so on. The flavonoids-targets-signaling pathways network model showed that flavonoids compounds of *G. uralensis* could act on different metabolic pathways through multiple targets. CONCLUSIONS: The flavonoids of *G. uralensis* have therapeutic effect on diseases of cancer, endocrine system, infectious diseases, metabolism and so on. It may have potential anti-parkinson's effect.

KEYWORDS *Glycyrrhiza uralensis*; Network pharmacology; Flavonoids; Target protein; Signaling pathway

甘草为豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、胀果甘草(*Glycyrrhiza inflata* Bat.)或光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.)的根及根茎,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之功效^[1]。现代药理学研究表明,甘草具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、防治病毒性肝炎、降血糖、降血压等作用;甘草的化学成分较复杂,主要为黄酮类、皂苷类、生物碱类和多糖类化合物,其中,黄酮类化合物是甘草中最重要的化学成分之一^[2-4]。近年来,针对甘草黄酮类化合物药理作用的研究不断深入,但是其药效学和作用机制尚不完全明确。网络药理学(Network pharmacology)是通过分析基因、蛋白、疾病、药物等网络数据库的信息资料,利用专业分析及算法,整体、系统地揭示药物、靶点蛋白、疾病之间的关联,从网络层面预测药物对疾病的干预与影响。中药具有多成分、多靶点、多通路的特点,与网络药理学的系统整体观相契合^[5-6]。故本研究拟采用网络药理学技术与方法,分析甘草中黄酮类化合物的靶点蛋白和作用通路,预测其可能存在的药理作用和作用机制,为进一步研究甘草的药效学、药理学及药效物质基础提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据库及软件

中药整合药理学计算平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>);有机小分子生物活性数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>);网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.5.1 (<http://www.cytoscape.org>);药效团匹配与潜在识别靶标数据库 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>);生物学信息注释数据库 DAVID V 6.8 (<https://david.ncicrf.gov/>)。

1.2 甘草中黄酮类化合物的收集与筛选

依据 TCMSP 数据库及文献报道^[7-8],结合柱色谱分离得到并经核磁共振(NMR)、质谱(MS)等分析手段确认的甘草黄酮类化合物。采用 ChemBioDraw Ultra 14.0 软件获取每个化合物相对分子质量和脂水分配系数信息,从 PubChem 数据库获取氢键给体数目和氢键受体数目,根据化合物的药动学参数中口服生物利用度

(OB) > 30%、类药性(DL) > 0.18 的标准^[9],筛选出候选化合物,并下载各化合物的分子结构式,保存为 MDL SDfile(*.sdf)文件格式,备用。

1.3 甘草中主要黄酮类化合物潜在作用靶点预测

将上述文件格式为*.sdf的化合物导入 PharmMapper 数据库,对其可能的作用靶点进行预测。将目标靶点设为“Human protein targets only”,靶点匹配值设为 100,获取靶点蛋白的数据库标识符(PDB ID)、靶点名称(Target name)、匹配值(Fit score)等信息。其中匹配值为分子和靶点的匹配度,取匹配值排名前 10 位的作为该化合物的重要靶点蛋白。根据数据库标识符找到相对应的蛋白编号 Uniprot,同时获取这些靶点相应的基因名称。

1.4 通路注释和分析

采用 DAVID V 6.8 分析工具对获得的靶标蛋白进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,以 $P < 0.05$ 为标准确定重要通路,对该通路进行注释和分析。并进行基因本体(Gene ontology, GO)生物过程富集,分析 GO 生物过程(以 $P < 0.05$ 判断相关)。

1.5 甘草中黄酮类化合物-靶点-通路关系分析

将筛选到的甘草中主要黄酮类化合物预测结果导入 Cytoscape 3.5.1 软件,构建甘草黄酮类化合物-靶点-通路网络图,该网络图由化学成分、蛋白、通路 3 个部分组成。从软件输出“Default node”数据,摘录“Degree”和“Name”项。选出“Degree”分别排名前 10 的化合物、蛋白和通路进行分析。

2 结果

2.1 甘草中主要黄酮类化合物的筛选结果

根据方法中设定的筛选标准,共有 19 个化合物符合要求,具体信息见表 1。

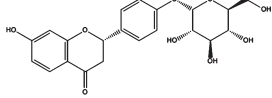
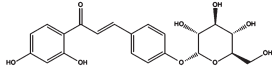
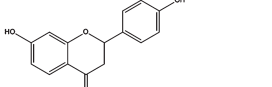
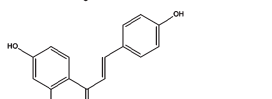
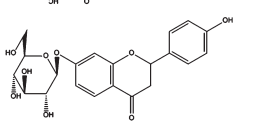
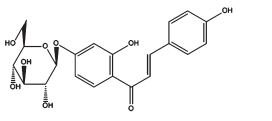
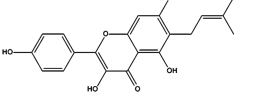
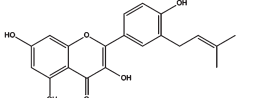
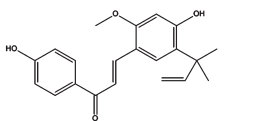
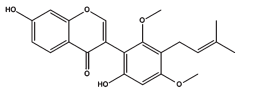
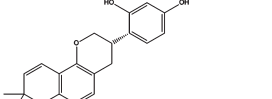
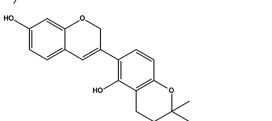
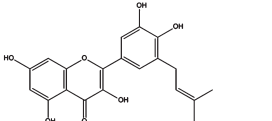
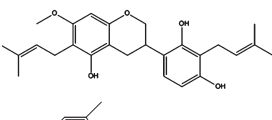
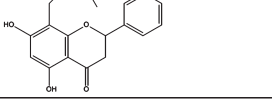
2.2 潜在作用靶点预测结果

甘草中 19 个主要黄酮类化合物共涉及 78 个作用靶点蛋白(共 188 次),其中细胞视黄酸结合蛋白 2 (Cellular retinoic acid-binding protein 2)、脑啡肽酶 (Neprilysin)、甲状腺素运载蛋白 (Transthyretin)、醛糖还原酶

表1 甘草中主要黄酮类化合物的具体信息

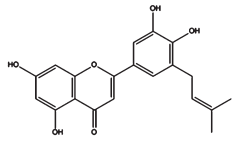
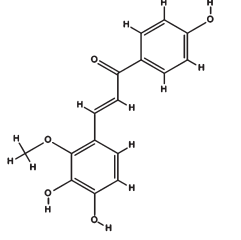
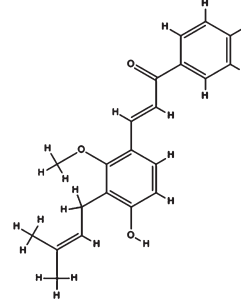
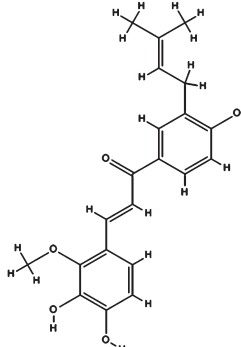
Tab 1 Detail information of main flavonoids from *G.*

uralensis

编号	化合物	分子式	结构式
1	甘草苷(Liquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	
2	异甘草苷(Isoliquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	
3	甘草素(Liquiritigenin)	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	
4	异甘草素(Isoliquiritigenin)	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	
5	新甘草苷(Neo-liquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	
6	新异甘草苷(Neisoliquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	
7	甘草黄酮醇(Licoflavonol)	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	
8	异甘草黄酮醇(IsoLicoflavonol)	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	
9	甘草查耳酮A(Licochalcone A)	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	
10	甘草利酮(Licoricone)	C ₂₂ H ₂₂ O ₆	
11	光甘草定(Glabridin)	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	
12	光甘草素(Glabrene)	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	
13	乌拉尔醇(Uralenol)	C ₂₀ H ₁₈ O ₇	
14	甘草西定(Licoricidin)	C ₂₆ H ₃₂ O ₈	
15	光甘草宁(Glabranin)	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	

续表1

Continued tab 1

编号	化合物	分子式	结构式
16	乌拉尔宁(Uralenin)	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	
17	甘草查耳酮B(Licochalcone B)	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	
18	甘草查耳酮C(Licochalcone C)	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	
19	甘草查耳酮D(Licochalcone D)	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	

(Aldose reductase)等靶点蛋白出现的频数较高,排名前40的甘草中主要黄酮类化合物的潜在靶点信息结果见表2。

2.3 甘草中主要黄酮类化合物潜在靶点蛋白的通路分析结果

运用DAVID V 6.8分析工具对甘草中主要黄酮类化合物78个靶点蛋白的KEGG通路进行分析,共得到40条重要通路($P < 0.05$)。用KEGG数据库对通路进行注释和分析发现,与癌症相关的通路8条,与内分泌系统相关的通路7条,与信号转导相关的通路6条,与传染病相关的通路5条,与代谢相关的通路3条,与细胞代谢过程相关的通路3条,与免疫系统相关的通路2条,与神经系统相关的信号通路2条,与消化系统相关的信号通路1条,与发育有关的通路1条,另外有2条通路没有明确的分类归属。甘草中主要黄酮类化合物的潜在作用通路分析结果见表3。

2.4 GO生物过程富集分析结果

GO生物过程富集分析结果显示,靶点蛋白参与的

表2 排名前40的甘草中黄酮类化合物的潜在靶点信息

Tab 2 Information of potential targets of the flavonoids from *G. uralensis* in the top 40

编号	蛋白编号	靶点蛋白	基因靶点	频次
1	P29373	Cellular retinoic acid-binding protein 2	CRABP2	12
2	P08473	Nephrilysin	MME	8
3	P02766	Transthyretin	TTR	8
4	P35558	Phosphoenolpyruvate carboxykinase, cytosolic	PCK1	6
5	P15121	Aldose reductase	AKR1B1	6
6	P18031	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	PTPN1	5
7	P00918	Carbonic anhydrase 2	CA2	5
8	P36873	Serine/threonine-protein phosphatase PP1-gamma catalytic subunit	PPP1CC	5
9	P27338	Amine oxidase[flavin-containing]B	MAOB	5
10	P01112	GTPase HRas	HRAS	4
11	P06213	Insulin receptor	INSR	4
12	P50579	Methionine aminopeptidase 2	METAP2	4
13	P02768	Serum albumin	ALB	4
14	P08581	Hepatocyte growth factor receptor	MET	4
15	P49638	Alpha-tocopherol transfer protein	TTPA	4
16	P14061	Estradiol 17-beta-dehydrogenase 1	HSD17B1	4
17	P42330	Aldo-keto reductase family 1 member C3	AKR1C3	3
18	P49841	Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	3
19	P09211	Glutathione S-transferase P	GSTP1	3
20	P19793	Retinoic acid receptor RXR-alpha	RXRA	3
21	Q08499	cAMP-specific 3,5-cyclic phosphodiesterase 4D	PDE4D	3
22	P11766	Alcohol dehydrogenase class-3	ADH5	3
23	P13631	Retinoic acid receptor gamma	RARG	3
24	P56817	Beta-secretase 1	BACE1	3
25	O15530	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1	PDPK1	3
26	P53779	Mitogen-activated protein kinase 10	MAPK10	2
27	P04035	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	HMGR	2
28	P24941	Cell division protein kinase 2	CDK2	2
29	Q07343	cAMP-specific 3,5-cyclic phosphodiesterase 4B	PDE4B	2
30	P98170	E3 ubiquitin-protein ligase XIAP	XIAP	2
31	Q02127	Dihydroorotate dehydrogenase, mitochondrial	DHODH	2
32	P00734	Prothrombin	F2	2
33	P00517	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha	PRKACA	2
34	P62942	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP1A	FKBP1A	2
35	P08246	Leukocyte elastase	ELANE	2
36	P08263	Glutathione S-transferase A1	GSTA1	2
37	P43235	Cathepsin K	CTSK	2
38	Q14376	UDP-glucose 4-epimerase	GALE	2
39	P55055	Oxysterols receptor LXR-beta	NR1H2	2
40	P50613	Cell division protein kinase 7	CDK7	1

生物过程主要有代谢过程(77个靶点, 43.5%)、单有机体过程(77个靶点, 43.5%)、生物调节(67个靶点, 37.9%)、刺激反应(63个靶点, 35.6%)、生物过程调节(63个靶点, 35.6%)、多有机体生物过程(51个靶点, 28.8%)、生物信号(47个靶点, 26.6%)、发育过程(46个靶点, 26.0%)、免疫系统过程(19个靶点, 16.4%)、生长过程(14个靶点, 7.9%)、生殖过程(14个靶点, 7.9%)、繁殖(14个靶点, 7.9%)等, 表明甘草中主要黄酮类化合物参与体内多种生物过程。甘草中主要黄酮类化合物的GO生物过程富集分析结果见图1。

2.5 甘草中主要黄酮类化合物-靶点蛋白-通路网络图构建结果

甘草中主要黄酮类化合物通过不同的靶点蛋白在

表3 甘草中主要黄酮类化合物的潜在作用通路

Tab 3 Potential pathways for main flavonoids from *G. uralensis*

编号	通路名称	通路分类
S1	胰岛素信号通路	内分泌系统
S2	癌症通路	癌症
S3	胰岛素抵抗	内分泌代谢性疾病
S4	磷脂酰肌醇3-激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(P13K-Akt)信号通路	信号转导
S5	小细胞肺癌	癌症
S6	非小细胞肺癌	癌症
S7	恶性肿瘤中的蛋白聚糖	癌症
S8	FoxO 信号通路	信号转导
S9	甾体激素生物合成	脂质代谢系统
S10	甲状腺癌	癌症
S11	黏着斑	细胞群落-真核生物
S12	过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路	内分泌系统
S13	药物代谢-细胞色素P ₄₅₀	新陈代谢:外源生物的生物降解和代谢
S14	Fc-RI 信号通路	免疫系统
S15	甲状腺激素信号通路	内分泌系统
S16	黑色素瘤	癌症
S17	肾素-血管紧张素系统(Ras)信号通路	信号转导
S18	细胞色素P ₄₅₀ 对外源生物的代谢作用	新陈代谢:外源生物的生物降解和代谢
S19	单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)信号通路	信号转导
S20	化学致癌	癌症
S21	多巴胺能神经突触	神经系统
S22	丙型肝炎	传染性疾病
S23	前列腺癌	癌症
S24	卵巢类固醇生成	内分泌系统
S25	乙型肝炎	传染性疾病
S26	抑制激活蛋白1(Rap1)信号通路	信号转导
S27	抗生素的生物合成	未给出
S28	弓形虫病	传染性疾病
S29	p53 信号通路	细胞生长与死亡
S30	幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号转导	传染性疾病
S31	神经营养因子信号通路	神经系统
S32	胆汁分泌	消化系统
S33	脂肪细胞因子信号通路	未给出
S34	泌乳素信号通路	内分泌系统
S35	黏着连接	细胞群落-真核生物
S36	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路	信号转导
S37	EB病毒感染	传染性疾病
S38	血小板激活	免疫系统
S39	破骨细胞分化	发育
S40	孕激素调节	内分泌系统

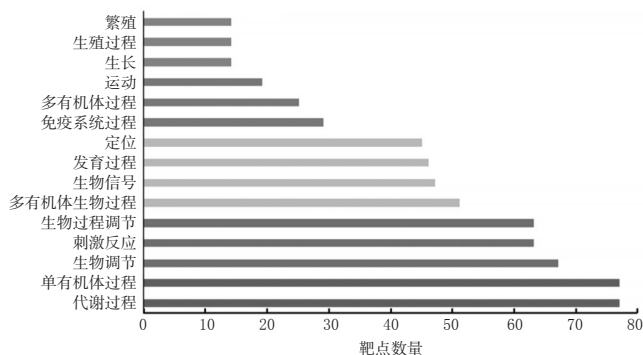


图1 甘草中主要黄酮类化合物的GO生物过程富集分析结果

Fig 1 GO biological process analysis of the main flavonoids from *G. uralensis*

葡萄糖苷酶及蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP-1B)具有明显的抑制作用,表明甘草黄酮是可用于预防和治疗2型糖尿病的潜在成分。上述文献报道也与本次网络药理学分析结果一致。研究显示,GTPase HRas酶、促分裂素原活化蛋白激酶10、3-磷酸依赖性蛋白激酶1、糖原合成酶激酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、cAMP依赖性蛋白激酶、胰岛素受体等靶点蛋白在胰岛素信号通路中发挥重要作用。此外,网络药理学研究显示,甘草中黄酮类化合物具有神经系统保护作用也与文献报道相一致^[17-18]。

一直以来,甘草的抗传染病作用研究,尤其是抗肝炎病毒作用研究多以甘草中的皂苷类成分甘草酸及其衍生物为主,目前上市药品有甘草酸二铵注射液及胶囊,适用于伴有转氨酶升高的急、慢性病毒性肝炎的治疗。甘草中黄酮类化合物网络药理学研究显示,丙型肝炎(S22)、乙型肝炎(S25)也是甘草黄酮化合物发挥作用的主要信号通路,甘草的抗病毒性肝炎作用可能是以甘草酸为代表的皂苷类与黄酮类化合物协同作用的结果。

本研究结果还显示,多巴胺能神经突触是甘草中黄酮类化合物发挥作用的主要信号通路之一,当多巴胺神经元系统发生障碍而导致多巴胺含量减少时,便出现肌肉紧张和震颤,即帕金森症。因此,甘草中黄酮类化合物有可能通过多巴胺能神经突触调节多巴胺的分泌,从而起到抗帕金森症作用。本研究结果还显示,甘草中黄酮类化合物对甲状腺激素分泌有调节作用。以上预测得到的药理作用,需进一步通过细胞及动物实验来进行验证。

综上所述,近年来,随着甘草中黄酮类化合物药理作用研究的不断深入,甘草资源将得到更加充分的利用,但其单体化合物的药理作用研究涉及面较窄且不够深入,作用机制也有待进一步探究。为了加大对甘草资源的进一步开发利用,一方面应加速黄酮类单体化合物的高效分离和结构解析,另一方面可利用网络药理学等现代研究手段,不断挖掘其潜在的构效关系,从而更加精准、合理、有效地分离出具有新功效的新型黄酮类化合物。相信,随着甘草中黄酮类化合物功能作用的不断明确,潜在的药用价值以及应用领域不断被开发出来,其作为新药或新产品的研发,必将具有广阔的前景。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:86-87.

[2] Al-HAZIMI HMA, Al-JABER NA. Phenolic compounds from Glycyrrhiza plants (Leguminosae) review article I [J]. *J Saudi Chem Soc*, 2005, 9(2): 347-380.

[3] 邢国秀,李楠,王童,等. 甘草中黄酮类化学成分研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(7): 593-597.

[4] ZHANG Q, YE M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1954-1969.

[5] 刘志华,孙晓波. 网络药理学:中医药现代化的新机遇[J]. *药学报*, 2012, 47(6): 696-703.

[6] HOPKINS AL. Network pharmacology: the next paradigm

in drug discovery[J]. *Nature Chemical Biology*, 2008, 4(11): 682-690.

[7] 赵艳敏,刘素香,张晨曦,等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析[J]. *中草药*, 2016, 47(12): 2061-2068.

[8] 王青,苗文娟,向诚,等. 乌拉尔甘草中黄酮类化学成分的研究[J]. *中草药*, 2014, 45(1): 31-36.

[9] 杨释岑,刘志强,刘和波,等. 利用网络药理学方法研究交泰丸治疗糖尿病的作用机制[J]. *中国药房*, 2018, 29(19): 2656-2661.

[10] ZHAO HX, ZHANG XH, CHEN XW, et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, blocks M2 macrophage polarization in colitis-associated tumorigenesis through downregulating PGE2 and IL-6[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2014, 279(3): 311-321.

[11] SUN ZJ, CHEN G, ZHANG W, et al. Mammalian target of rapamycin pathway promotes tumor-induced angiogenesis in adenoid cystic carcinoma: its suppression by isoliquiritigenin through dual activation of c-Jun NH₂-terminal kinase and inhibition of extracellular signal-regulated kinase[J]. *Bio Med Search*, 2010, 334(2): 500-512.

[12] TSAI YM, YANG CJ, HSU YL, et al. Glabridin inhibits migration, invasion, and angiogenesis of human non-small cell lung cancer A549 cells by inhibiting the FAK/rho signaling pathway[J]. *Integr Cancer Ther*, 2011, 10(4): 341-349.

[13] VERATTI E, ROSSI T, GIUDICE S, et al. 18β-glycyrrhetinic acid and glabridin prevent oxidative DNA fragmentation in UVB-irradiated human keratinocyte cultures[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6): 2209-2215.

[14] XIAO XY, HAO M, YANG X. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis[J]. *Cancer Letters*, 2011, 302(1): 69-75.

[15] GAUR R, YADAV KS, VERMA RK, et al. In vivo anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4): 415-422.

[16] GUO ZH, NIU XL, XIAO T, et al. Chemical profile and inhibition of α-glycosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activities by flavonoids from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) [J]. *J Funct Foods*, 2015. DOI: 10.1016/j.jff.2014.12.003.

[17] YANG EJ, PARK GH, SONG KS. Neuroprotective effects of liquiritigenin isolated from licorice roots on glutamate-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells[J]. *Neuro Toxicology*, 2013. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.08.012.

[18] PATI SP, LIU CD, JOSEPH A, et al. Glycyrrhiza uralensis flavonoids inhibit brain microglial cell TNF-α secretion, p-IκB expression, and increase brain-derived neurotrophic factor (BDNF) secretion[J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2014. DOI: 10.1016/j.jtcms.2014.11.004.

(收稿日期:2019-01-01 修回日期:2019-03-25)

(编辑:林 静)