

甘草查耳酮 A 药理作用研究进展

赵虹¹, 蒋江涛¹, 郑秋生^{1,2*}

(1. 新疆特种植物药资源教育部重点实验室 石河子大学 药学院, 新疆 石河子 832002;
2. 烟台大学 生命科学学院, 山东 烟台 264005)

[摘要] 甘草查耳酮 A (licochalcone A) 为甘草中黄酮类化合物, 近年来其药理活性倍受关注。研究表明甘草查耳酮 A 有抗肿瘤, 抗炎, 抗菌, 抗寄生虫, 成骨活性等多种药理作用。文章对甘草查耳酮 A 各种药理作用的国内外研究文献进行综述。

[关键词] 甘草查耳酮 A; 药理作用; 抗肿瘤

甘草查耳酮 A (licochalcone A) 是从豆科植物甘草中提取的查耳酮类化合物, 已有研究表明其具有较为广泛的药理活性, 包括抗肿瘤, 抗炎, 抗菌, 抗寄生虫等。为深入研究甘草查耳酮 A 的作用机制, 促进该化合物的进一步开发利用, 本文结合国内外研究对其各方面的药理作用进行综述。

1 抗肿瘤作用

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡 (apoptosis) 又称程序性细胞死亡 (programmed cell death), 是一种主动性的细胞自杀行为。正常情况下, 细胞的增殖与凋亡保持着一种平衡关系, 一旦这种平衡关系遭到破坏, 就可能致肿瘤发生, 肿瘤细胞能被化学药物诱导变异和凋亡。

甘草查耳酮 A 作用于人卵巢癌 OVCAR-3 及 SK-OV-3 细胞, 可下调 Bid, Bcl-2, Bcl-xL 和 survivin 蛋白水平, 上调 Bax 蛋白水平; 能引起线粒体膜电位下降, 促进细胞色素 C 释放, 活化 Caspases (-8, -9, -3); 促进 PARP-1 裂解; 上调抑癌基因 p53 表达水平, 从而促进细胞凋亡^[1]。类似的研究发现甘草查耳酮 A 可以通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 降低 Bcl-2/Bax 比率, 促进 PARP 蛋白裂解, 从而诱导人乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞和人早幼粒白血病细胞系 HL-60 细胞凋亡^[2]; 最近的研究也表明, 甘草查耳酮 A 可以诱导胃癌细胞凋亡, 机制可能与裂解 PARP 蛋白, 下调 Caspase-3, Bcl-2 蛋白表达, 上调 Bax 蛋白表达有关^[3]。体内实验表明, 甘草查耳酮 A 可显著抑制皮下接种结直肠癌 CT-26 细胞 BALB/c 小鼠的肿瘤生成, 免疫组织化学 TUNEL 染色发现, 随甘草查耳酮 A 剂量增加, 凋亡细胞比例逐渐增加^[4]。

1.2 阻遏细胞周期 细胞周期的有序运转受到细胞内外各种因素如细胞周期蛋白 cyclin、细胞周期蛋白依赖性激酶

Cdks 等的严密调控。肿瘤细胞的恶性增殖, 与细胞周期调控异常密切相关。甘草查耳酮 A 可以上调 Rb 蛋白表达, 下调 cyclin A, cyclin B 和 MDM2 表达, 将细胞周期阻滞在 G₂/M 期从而抑制人胃癌 MKN-28, AGS 和 MKN-45 细胞增殖^[3]; 甘草查耳酮 A 可以诱导前列腺癌 PC-3 细胞凋亡, 抑制 cyclin B1 和 cdc2 的表达, 抑制 Rb, S780 蛋白磷酸化, 减少转录因子 E2F 表达的同时伴随着 cyclin D1, CDKs 4 和 6 的表达下调和 cyclin E 的表达上调, 将细胞周期阻滞在 G₂/M 期^[5]。

1.3 预防化学致癌, 抑制肿瘤侵袭和转移 恶性肿瘤细胞的转移是其区别于正常细胞的特征之一, 是其本身的生物学特征。肿瘤的转移是其危及宿主生命及影响治疗效果的主要原因。甘草查耳酮 A 对化学药物诱导的肿瘤有明显预防作用, 氧化偶氮甲烷化学方法诱导的 C57BL/6 结肠癌小鼠经口服给予 5, 15, 30 mg · kg⁻¹ 甘草查耳酮 A, 肿瘤发生率均明显降低, 并呈剂量依赖性。另外对甘草查耳酮 A 预防转移的研究中发现, 甘草查耳酮 A 可明显提高脾脏内注射 CT-26 细胞裸鼠成活率, 同时抑制肝脏转移^[6]。

1.4 诱导肿瘤细胞分化 恶性肿瘤细胞在形态、功能等方面都类似于未分化的胚胎细胞具有高分裂特征。诱导分化 (induction of differentiation) 是指恶性肿瘤在诱导分化剂的存在下重新分化向正常成熟方向逆转的现象。目前肿瘤诱导分化治疗是肿瘤治疗的一种新思路、新方法。甘草查耳酮 A 体外研究显示对多种肿瘤细胞具有抑制作用, 甘草查耳酮 A 作用于人早幼粒白血病 HL-60 细胞, 可以诱导非特异性酯酶 (NSE) 表达升高, 对硝基蓝四氮唑 (NBT) 还原能力没有影响, NSE 是巨噬细胞 (单核细胞) 形成的标志, 而 NBT 还原能力是粒细胞形成的标志, 推测甘草查耳酮诱导 HL-60 细胞向单核细胞分化而不是粒细胞^[7]。

1.5 抑制血管新生 肿瘤的生长和转移依赖血管生成。研究发现甘草查耳酮 A 在体外、体内均能抑制血管生成。体外研究发现, 甘草查耳酮 A 能显著抑制人类脐带血管内皮细胞 (HUVECs) 增殖 (20 μmol · L⁻¹)、迁移 (5 ~ 20 μmol · L⁻¹)

[收稿日期] 2013-05-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81260338); 兵团杰出青年创新基金专项 (2011CD006); 国际科技合作计划项目 (2012BC001)

[通信作者] * 郑秋生, 博士, 教授, E-mail: zqsyts@sohu.com

和管腔形成($10 \sim 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),以及大鼠主动脉环微血管生长($10 \sim 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),并呈剂量依赖性。体内研究表明,甘草查耳酮 A 显著地抑制 BALB/c 小鼠体内接种结直肠癌 CT-26 细胞的生长,随浓度增加肿瘤组织 CD31 和 Ki-67 阳性细胞减少,但是凋亡率明显增加。其抗血管新生机制可能与下调血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2 活化,阻断 VEGF / VEGFR-2 信号通路有关^[4]。

1.6 增强抑癌剂的抗肿瘤作用 化学药物对大部分的实体肿瘤都有比较好的治疗作用,但是伴随化学疗法的毒性作用,往往限制其临床应用。目前,发现与化疗药物合用能够抑制肿瘤生长并且降低毒副作用的辅助药物,已经成为研究热点。甘草查耳酮 A 能够增强肿瘤细胞对抑癌剂的敏感性, Szliszka 等研究了 5 种查耳酮类化合物联合肿瘤坏死因子诱导凋亡配体 TRAIL 的抗肿瘤作用,结果表明甘草查耳酮 A 可以增强 TRAIL 对前列腺癌细胞系(LNCaP)的细胞毒性,显著增强 TRAIL 诱导前列腺癌细胞凋亡的比率^[8]。

甘草查耳酮单独作用于皮下移植 CT-26 细胞的裸鼠,可通过减少 DNA 合成明显抑制其肿瘤生长而未检测到肾毒性,肝毒性和氧化损伤。当甘草查耳酮 A 与顺铂联合用药时,可降低荷瘤鼠血清尿素氮(BUN)、血清肌酸酐(Creatinine)、丙氨酸转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平,从而减轻顺铂诱导的肾毒性和肝毒性。此外荷瘤小鼠顺铂给药前,给予甘草查耳酮 A 治疗,可以降低其血清一氧化氮水平和脂质过氧化水平,从而抵抗顺铂所引起的氧化损伤^[9]。

1.7 其他途径抗肿瘤作用 甘草查耳酮 A 通过抑制 DNA 拓扑异构酶 I 的活性对人非小细胞肺癌 A549 细胞、人卵巢癌 SK-OV-3 细胞、人黑色素瘤 SK-MEL-2 细胞和人结直肠腺癌 HCT-15 细胞产生抑制作用^[10]。甘草查耳酮 A 能诱导人前列腺癌细胞(LNCaP)出现明显的自噬形态特征,包括自噬泡的形成和酸性囊泡细胞器的形成,诱导产生自噬的同时下调 Bcl-2 的表达并对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路产生抑制作用^[11]。甘草查耳酮 A 在 $5 \sim 250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对宫颈癌 SiHa 细胞增殖的抑制率始终保持在较高的水平。在 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率达到最大,为 90.75%;此后,随着浓度的增加,抑制率略微有所下降,这可能与高浓度的甘草查耳酮 A 诱导癌细胞产生耐药性有关^[12]。另外研究发现甘草查耳酮 A 显著抑制 STAT3 的磷酸化和核定位,而异常活化 JAK/STAT 信号会导致很多造血系统疾病甚至肿瘤发生,提示甘草查耳酮 A 可能通过抑制 JAK/STAT 信号通路发挥抗肿瘤作用^[13]。

2 抗炎作用

2.1 抑制 NO 合成 急、慢性炎症的发生均和 NO 有关,诱导型 NO 合酶(iNOS)是介导炎症反应的重要的酶,病理状态下 iNOS 催化产生过多的 NO。花生四烯酸代谢产物前列腺素(PG)作为一种炎症介质,在组织的炎症反应中也起着重要的作用,环氧化酶(COX)在 PG 合成途径中起关键作

用,其中炎症发生时 COX-2 会催化合成大量的 PG。甘草查耳酮 A 可降低 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶(COX)-2 表达,从而抑制细胞 NO 和前列腺素(PG)E(2)生成,同时还抑制炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 的产生。体内实验结果表明甘草查耳酮 A 通过抑制多种炎性细胞因子和 NO 的产生对 LPS 诱导的裸鼠内源性休克起保护作用^[14]。

2.2 抑制 NF- κ B 激活 NF- κ B 可以高效诱导炎症细胞因子(TNF- α , IL-1, IL-6 等)、趋化因子、黏附因子(ICM-1, VCM-1)、炎性酶(iNOS, COX-2)等基因表达,对炎症反应级联放大,在多种炎症性疾病的炎症部位高度活化。甘草查耳酮 A 可通过抑制 NF- κ B 的激活发挥抗炎作用,甘草查耳酮 A 可抑制 TNF- α 诱导的核定位(nuclear localization)、DNA 结合活性和 NF- κ B 的转录活性,其机制可能与甘草查耳酮 A 抑制 I κ K 的激活和 I κ B 降解有关^[15]。甘草查耳酮 A 作用于脂多糖(LPS)诱导的 RAW267.4 细胞和巨噬细胞,其 NO 产生、TNF- α 表达和 MCP-1 表达水平均受到显著抑制。C57BL/6 小鼠注射 LPS 前给予甘草查耳酮 A,其血浆 TNF- α 和 MCP-1 水平也明显降低。甘草查耳酮 A 显著抑制 LPS 诱导的 TNF- α 转录激活,然而对 I κ B α 降解和磷酸化作用以及 NF- κ B P65 的核转运和 DNA 结合活性不产生影响,推测甘草查耳酮 A 抗炎作用可能是通过抑制 NF- κ B 的激活^[16]。

另外,甘草查耳酮 A 可以降低肾炎小鼠尿蛋白水平^[17],显著抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀和角叉菜胶所致的大鼠足肿胀^[18],对抗多种皮肤炎症,包括儿童特异性皮炎^[19]以及紫外照射导致的皮肤炎症^[20]等。

3 抗菌作用

甘草查耳酮 A 对多种致病菌具有抑制作用。金黄色葡萄球菌产生的肠毒素可能会导致人体多种疾病,包括金黄色葡萄球菌胃肠炎,食物中毒等,亚抑菌浓度的甘草查耳酮 A 可显著减少甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的肠毒素 A(SEA)和肠毒素 B(SEB)分泌^[21]。甘草查耳酮 A 体外可以显著下调金黄色葡萄球菌 hla 和 agr 基因表达,抑制其 α -毒素分泌,并抑制其溶血活性^[22-23],抑制白色念珠菌生物被膜形成,阻止其向致病性更强的菌丝生长状态改变^[24]。另有研究指出甘草查耳酮 A 能够抑制食品中芽孢杆菌生长^[25],对人类致病性分枝杆菌种和军团菌种等也具有较好的抑菌效果^[26]。

4 抗寄生虫作用

寄生虫具有不同于哺乳动物宿主的特殊呼吸能量代谢系统,研究表明对寄生虫厌氧呼吸传递链相关酶系: Complex I (NADH-rhodoquinone reductase) 和 Complex II (Rhodoquinone-fumarate reductase) 具有选择抑制作用的化合物有望成为新的一类抗寄生虫药物。

4.1 抗疟活性 甘草查耳酮 A 外抗恶性疟原虫 IC₅₀ 为 $1.43 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[27],可以在较低浓度下抑制恶性疟原虫线粒体泛

醇-细胞色素 C 还原酶 (ubiquinol-cytochrome C reductase) 和呼吸链复合物 II (Complex II) 活性,提示其抗疟疾活性可能通过抑制疟原虫线粒体呼吸链有关^[28],与青蒿素联合应用可以增强青蒿素的抗疟活性^[29]。甘草查耳酮 A 是一种强效的膜活性剂,可以将正常红细胞转化为棘红细胞,从而抑制恶性疟原虫的生长,体外同步培养实验结果显示其抑制机制主要是抑制侵入,小鼠体内注射甘草查耳酮 A 也可观察到红细胞膜的改性现象^[30]。

4.2 抗利什曼原虫活性 甘草查耳酮 A 显著抑制利什曼原虫生长,改变硕大利什曼原虫前鞭毛体和无鞭毛型线粒体超微结构,却不影响巨噬细胞的细胞器和吞噬活性。甘草查耳酮 A 对寄生虫线粒体超微结构的改变可能与其抑制寄生虫线粒体脱氢酶及其他与呼吸相关酶类的活力有关^[31]。甘草查耳酮 A 能抑制寄生虫呼吸链,显著抑制利什曼原虫前鞭毛体和线粒体延胡索酸还原酶 (FRD) 的活性^[32]。

5 成骨活性

骨骼动态平衡的维护主要依赖于骨骼重塑所控制的破骨细胞骨吸收能力和成骨细胞骨形成能力的平衡,增加破骨活性或者抑制成骨活性都将诱导骨骼重塑的失衡,导致骨量减少,而骨量减少会增加骨折和其他骨代谢疾病发生的风险。

甘草查耳酮 A 既能抑制破骨细胞的骨吸收能力^[33]又能促进成骨细胞的形成能力^[34]。5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 甘草查耳酮 A 显著抑制抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 的活性和破骨细胞形成,同时对细胞活力不产生影响。低浓度的甘草查耳酮 A 可刺激小鼠原成骨细胞 (MC4) 分化,激活双潜能间质细胞 (C2C12) 的成骨活性。甘草查耳酮 A 作用于 MC4 细胞和 C2C12 细胞均伴随着 ERK 磷酸化和 JNK 去磷酸化水平的提高,提示甘草查耳酮 A 的成骨活性可能与 ERK 的活化和 JNK 的失活有关。运用斑马鱼的骨骼发展模型和鼠标颅骨骨形成模型证实,甘草查耳酮 A 在体内能够促进骨骼形成并抑制骨骼再吸收。

6 其他药理作用

6.1 免疫调节作用 甘草查耳酮 A 及其他 4 种具有查耳酮骨架结构的类似化合物可以抑制由 PHA 诱导的人淋巴细胞增殖,并能抑制单核细胞和 T 细胞免疫相关细胞因子的产生,提示甘草查耳酮 A 具有免疫调节作用,有可能用于治疗多种类型的疾病^[35]。

6.2 解痉作用 甘草查耳酮 A 预处理可以对卡巴胆碱 (carbachol)、氯化钾、氯化钡等诱导的肌肉收缩产生松弛作用。其解痉机制可能与抑制环磷酸腺苷-磷酸二酯酶 (cAMP PDE) 活性有关^[36]。

6.3 抑制血管平滑肌细胞增殖 血管平滑肌增生是高血压患者特有的病理表现,甘草查耳酮 A (5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可以降低鼠血管平滑肌细胞 (rVSMC) 内 cyclin A, cyclin D1, CDK2, CDK4 表达和 Rb 磷酸化,将细胞周期阻滞在 G₁ 期,从而抑制

PDGF 诱导的细胞增殖^[37]。

6.4 减少脂肪形成 甘草查耳酮 A 体外显著减少脂肪细胞的脂质堆积,下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , CCAAT 增强子结合蛋白 α 和胆固醇调节元件结合蛋白-1c 以及其靶向基因 (脂肪酸结合蛋白、脂肪酸合成酶、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶和甘油-3-磷酸乙酰转移酶) 的表达。10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 甘草查耳酮 A 处理组小鼠体重、甘油三酯、胆固醇和非脂化脂肪酸水平显著降低^[38]。

6.5 抗氧化活性 10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 甘草查耳酮 A 可显著抑制 H₂O₂ 的溶血作用^[39],大鼠口服甘草查耳酮 A (30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),减少尿蛋白排泄量大约为 35%,但对胆固醇、肌酐、血尿素氮水平等没有显著的影响。电子自旋共振光谱表明,甘草查耳酮 A 体外对超氧阴离子自由基有微弱的清除活性^[16]。

6.6 抗 HIV 活性 甘草查耳酮 A 在质量浓度为 20 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,能抑制 HIV 诱导的巨细胞形成^[40]。

6.7 雌激素作用 酵母菌筛选试验检测甘草查耳酮 A 的雌激素作用,50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 甘草查耳酮 A 引起的 URA3 基因表达升高仅与 0.1 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 雌二醇引起的升高相同,推测甘草查耳酮 A 是一种较弱雌激素,但还需要其他定量试验对此进行验证^[2]。

7 总结与展望

甘草是一味最常用的中药,随着对其化学成分研究的日益深入,发现了许多具有药用价值的生物活性化合物。甘草查耳酮是新发现的一种雌激素黄酮,又可分为多种不同类型^[41]。研究发现甘草查耳酮 A 具有广泛的药理作用,甘草查耳酮 A 可以通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞转移、诱导肿瘤细胞分化、抑制血管新生等途径发挥抗肿瘤作用,对于促癌剂诱发的癌变也表现出一定的抑制作用,与化疗药物合用能减轻化疗药物的毒性作用;通过抑制 NO 合成、抑制 NF- κ B 激活等途径减轻多种炎症反应;对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、分枝杆菌、芽孢杆菌等多种致病细菌真菌具有良好地抑制效果;选择性抑制寄生虫厌氧呼吸传递链相关酶活性发挥抗寄生虫作用;抑制破骨细胞的骨吸收能力,促进成骨细胞的形成能力等。然而目前对于甘草查耳酮 A 部分药理作用的具体机制研究还不明确,进一步研究阐明甘草查耳酮 A 的各种药理作用机制,特别是抗肿瘤机制,将为合理研发高效低毒的抗肿瘤药物提供新的思路,也为高效利用甘草资源奠定了理论基础。

[参考文献]

- [1] Lee C S, Kwak S W, Kim Y J, et al. Guanylate cyclase activator YC-1 potentiates apoptotic effect of licochalcone A on human epithelial ovarian carcinoma cells via activation of death receptor and mitochondrial pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 683 (1/3): 54.
- [2] Rafi M M, Rosen R T, Vassil A, et al. Modulation of bcl-2 and

- cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20 (4) : 2653.
- [3] 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.
- [4] Kim Y H, Shin E K, Kim D H, et al. Antiangiogenic effect of licochalcone A[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80 (8) : 1152.
- [5] Fu Y, Hsieh T C, Guo J, et al. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (*Glycyrrhiza glabra*), causes G2 and late-G1 arrests in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322 (1) : 263.
- [6] Kim J K, Shin E K, Park J H, et al. Antitumor and antimetastatic effects of licochalcone A in mouse models [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88 (8) : 829.
- [7] Park E J, Park H R, Lee J S, et al. Licochalcone A: an inducer of cell differentiation and cytotoxic agent from *Pogostemon cablin* [J]. *Planta Med*, 1998, 64 (5) : 464.
- [8] Szliszka E, Czuba Z P, Mazur B, et al. Chalcones enhance TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2009, 11(1) : 1.
- [9] Lee C K, Son S H, Park K K, et al. Licochalcone A inhibits the growth of colon carcinoma and attenuates cisplatin-induced toxicity without a loss of chemotherapeutic efficacy in mice [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 103 (1) : 48.
- [10] Yoon G, Kang B Y, Cheon S H. Topoisomerase I inhibition and cytotoxicity of licochalcones A and E from *Glycyrrhiza inflata* [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30 (3) : 313.
- [11] Yo Y T, Shieh G S, Hsu K F, et al. Licorice and licochalcone-A induce autophagy in LNCaP prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression and the mTOR pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57 (18) : 8266.
- [12] 李宏智. 甘草查耳酮类化合物的制备及体外抗宫颈癌活性研究 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2010.
- [13] Funakoshi-Tago M, Tago K, Nishizawa C, et al. Licochalcone A is a potent inhibitor of TEL-Jak2-mediated transformation through the specific inhibition of Stat3 activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76 (12) : 1681.
- [14] Kwon H S, Park J H, Kim D H, et al. Licochalcone A isolated from licorice suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory reactions in RAW264.7 cells and endotoxin shock in mice [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86 (11) : 1287.
- [15] Funakoshi-Tago M, Tanabe S, Tago K, et al. Licochalcone A potently inhibits tumor necrosis factor alpha-induced nuclear factor-kappaB activation through the direct inhibition of IkappaB kinase complex activation[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76 (4) : 745.
- [16] Furusawa J, Funakoshi-Tago M, Mashino T, et al. Glycyrrhiza inflata-derived chalcones, licochalcone A, licochalcone B and licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF-kappaB p65 in LPS signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9 (4) : 499.
- [17] Fukai T, Satoh K, Nomura T, et al. Antinephritis and radical scavenging activity of prenylflavonoids[J]. *Fitoterapia*, 2003, 74 (7/8) : 720.
- [18] 崔永明. 甘草黄酮的分离鉴定、药效及其指纹图谱研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2008.
- [19] Udumataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25 (6) : 660.
- [20] Kolbe L, Immeyer J, Batzer J, et al. Anti-inflammatory efficacy of licochalcone A: correlation of clinical potency and *in vitro* effects[J]. *Arch Dermatol Res*, 2006, 298 (1) : 23.
- [21] Qiu J, Feng H, Xiang H, et al. Influence of subinhibitory concentrations of licochalcone A on the secretion of enterotoxins A and B by *Staphylococcus aureus*[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2010, 307 (2) : 135.
- [22] Qiu J, Jiang Y, Xia L, et al. Subinhibitory concentrations of licochalcone A decrease alpha-toxin production in both methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2010, 50 (2) : 223.
- [23] 邱家章, 姜游帅, 夏礼杰, 等. 甘草查耳酮 A 对金黄色葡萄球菌 α -溶血素分泌的影响 [C]//武汉:中国畜牧兽医学学会兽医药理毒理学分会第十次研讨会, 2009.
- [24] Messier C, Grenier D. Effect of licorice compounds licochalcone A, glabridin and glycyrrhizic acid on growth and virulence properties of *Candida albicans*[J]. *Mycoses*, 2011, 54 (6) : e801.
- [25] Tsukiyama R, Katsura H, Tokuriki N, et al. Antibacterial activity of licochalcone A against spore-forming bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 (5) : 1226.
- [26] Friis-Moller A, Chen M, Fuursted K, et al. *In vitro* antimycobacterial and antilegionella activity of licochalcone A from Chinese licorice roots [J]. *Planta Med*, 2002, 68 (5) : 416.
- [27] Yadav N, Dixit S K, Bhattacharya A, et al. Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives *in vitro*[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 80 (2) : 340.
- [28] Mi-Ichi F, Miyadera H, Kobayashi T, et al. Parasite mitochondria as a target of chemotherapy: inhibitory effect of licochalcone A on the *Plasmodium falciparum* respiratory chain[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1056: 46.
- [29] Mishra L C, Bhattacharya A, Bhasin V K. Phytochemical licochalcone A enhances antimalarial activity of artemisinin *in vitro* [J]. *Acta Trop*, 2009, 109 (3) : 194.
- [30] Ziegler H L, Hansen H S, Staerk D, et al. The antiparasitic compound licochalcone a is a potent echinocytogenic agent that modifies the erythrocyte membrane in the concentration range where antiplasmodial activity is observed[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (10) : 4067.
- [31] Zhai L, Blom J, Chen M, et al. The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria

- [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39 (12): 2742.
- [32] Chen M, Zhai L, Christensen S B, et al. Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45 (7): 2023.
- [33] Kim S N, Kim M H, Min Y K, et al. Licochalcone A inhibits the formation and bone resorptive activity of osteoclasts [J]. Cell Biol Int, 2008, 32 (9): 1064.
- [34] Kim S N, Bae S J, Kwak H B, et al. *In vitro* and *in vivo* osteogenic activity of licochalcone A [J]. Amino Acids, 2012, 42 (4): 1455.
- [35] Barfod L, Kemp K, Hansen M, et al. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines [J]. Int Immunopharmacol, 2002, 2 (4): 545.
- [36] Nagai H, He J X, Tani T, et al. Antispasmodic activity of licochalcone A, a species-specific ingredient of *Glycyrrhiza inflata* roots [J]. J Pharm Pharmacol, 2007, 59 (10): 1421.
- [37] Park J H, Lim H J, Lee K S, et al. Anti-proliferative effect of licochalcone A on vascular smooth muscle cells [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31 (11): 1996.
- [38] Quan H Y, Baek N I, Chung S H. Licochalcone A prevents adipocyte differentiation and lipogenesis via suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ and sterol regulatory element-binding protein pathways [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60 (20): 5112.
- [39] 傅乃武, 刘朝阳, 张如意, 等. 甘草黄酮类和三萜类化合物抗氧化作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 1994(5): 26.
- [40] 陈惠芳. 植物活性成分大辞典. 第3册 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 711.
- [41] 高雪岩, 王文全, 魏胜利, 等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695.

Advance in studies on pharmacological effects of licochalcone A

ZHAO Hong¹, JIANG Jiang-tao¹, ZHENG Qiu-sheng^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Xinjiang Endemic Phytomedicine Resources Under Ministry of Education, School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China;
2. Life Science School, Yantai University, Yantai 264005, China)

[Abstract] Licochalcone A (LCA), as a major flavonoid in *Glycyrrhiza inflata*, has attracted wide attention in recent years. Studies showed that LCA has multiple pharmacological effects such as anti-tumour, anti-inflammation, anti-bacteria and anti-parasite. We made a summary for domestic and foreign study literatures for various pharmacological effects of LCA.

[Key words] licochalcone A; pharmacological effect; anti-tumor

doi:10.4268/cjcm20132204

[责任编辑 张宁宁]