电子、语音版

·综述·

异甘草素抗胶质瘤的研究进展

孙启皓[1,2]，荔志云[1]，孙建军[1]，梁松林[2]，李贺[3]，乐利明[1]
1. 联勤保障部队第九四〇医院神经外科，甘肃 兰州 730050
2. 甘肃中医药大学第一临床医学院，甘肃 兰州 730030
3. 宁夏医科大学研究生院，宁夏 银川 750004

摘　要：异甘草素（ISL）为一类黄酮类化合物。研究表明，ISL在多种类型的肿瘤中都能够发挥抗肿瘤作用。关于ISL抗胶质瘤的研究较为深入。该文就ISL抗胶质瘤研究的相关作用机制和进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 89-92.]

关键词：胶质瘤；异甘草素；替莫唑胺；机制

中图分类号：R739.41　　**DOI:**10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.02.018

Research advances in isoliquiritigenin against glioma

SUN Qi-Hao[1,2], *LI Zhi-Yun*[1], *SUN Jian-Jun*[1], *LIANG Song-Lin*[2], *LI He*[3], *LE Li-Ming*[1]
1. *Department of Neurosurgery*, 940 *Hospital of Joint Service Support Force*, *Lanzhou*, *Gansu* 730050, *China*
2. *The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine*, *Lanzhou*, *Gansu* 730030, *China*
3. *Graduate School of Ningxia Medical University*, *Yinchuan*, *Ningxia* 750004, *China*
Corresponding author: *Li Zhi-Yun*（1962—）, *Chief physician*, *Professors*, *Research interests*: *basic and clinical research of brain trauma*, *cerebrovascular disease and brain tumor*; *Email*: *lizhiyun*456@163.*com*

Abstract: Isoliquiritigenin（ISL）is a flavonoid. Studies have shown that ISL can exert an anti-tumor effect in various types of tumor, and in-depth studies have been performed on the anti-glioma effect of ISL. This article reviews the mechanism of action of ISL and the research advances in the anti-glioma effect of ISL.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(2): 89-92.]

Keywords: glioma; isoliquiritin; temozolomide; mechanism

近年来，针对中草药有效活性成分治疗某些疾病效果的研究已经取得了一定的进展，对深度发掘中草药及其有效成分的广泛应用有着积极的意义。异甘草素（Isoliquiritigenin，ISL）是一类黄酮类化合物，是从天然草本植物甘草中所提取，其分子式为$C_{15}H_{12}O_4$[1]。由于目前针对癌症的传统治疗方式主要是以单向靶向药物治疗为主，但单向靶向药物治疗存在着较多的局限性，如单向靶向药物治疗对肿瘤的其他靶向治疗无效、治疗成本高、毒副作用强、易耐药等。与单向靶向药物治疗这种传统的治疗方式相比，天然的中草药成本低，毒副作用小，作用的靶点多，所以ISL抗肿瘤治疗具有较大的潜力和优势。

研究表明，ISL对多种类型的肿瘤有抑制作用。它可以抑制胃癌细胞增殖迁移和侵袭，其机制可能通过磷脂酰肌醇三激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶标通路来调控[2]；ISL可以抑制卵巢癌细胞的生长并诱导其凋亡，并可以诱导细胞周期的阻滞[3]；ISL可以诱导鼻咽癌细胞的生长并诱导其凋亡，同时可以抑制鼻咽癌细胞的迁移与侵袭。其机制为Isl诱导鼻咽癌细胞凋亡基因B细

基金项目：甘肃省重点研发专项计划(17YF1FA136)。
收稿日期：2021-09-01；**修回日期：**2022-03-29
作者简介：孙启皓(1995—)，男，硕士研究生，研究方向为颅脑外伤和脑肿瘤的基础和临床研究。
通信作者：荔志云(1962—)，主任医师，教授，研究方向为颅脑外伤、脑血管病和脑肿瘤的基础和临床研究。Email: lizhiyun456@163.com。

胞淋巴瘤2相关X蛋白、半胱氨酸蛋白酶3和半胱氨酸蛋白酶9的表达,并下调抑制凋亡基因B细胞淋巴瘤2的表达。同时ISL可以抑制侵袭与迁移相关基因基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)与MMP-9的表达;研究还发现ISL可以让促进鼻咽癌细胞生长迁移侵袭有关的微核糖核酸32基因低表达[4]。另外,ISL可以诱导乳腺癌、骨肉瘤、肝癌、食管癌及胃癌等多种肿瘤细胞的凋亡并抑制其增殖、迁徙、侵袭[5-8]。体内外研究已经证明,ISL抗肿瘤机制具有多样性[9-10]。如可以阻滞肿瘤细胞分裂周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制活性氧的产生、诱导肿瘤细胞分化、抑制花生四烯酸代谢酶、促进肿瘤细胞自噬的发生、抑制肿瘤新生血管生成[11]。

胶质瘤为成人中最常见的恶性原发性脑癌类型,预后较差。近年来,关于ISL抗胶质瘤方面的研究较为深入,ISL可以通过多机制发挥其抗胶质瘤的能力。本文就近年来ISL抗胶质瘤研究的相关作用机制进行综述。

1　ISL可以抑制胶质瘤细胞的迁徙与侵袭

一般情况下肿瘤细胞的迁移侵袭性与肿瘤的恶性程度成正比,因此阻断血管生成途径作为治疗策略已证明在抗癌症治疗中有着巨大的潜力[12-13]。有研究[14]发现黄酮类化合物CH625可以延长胶质瘤的生存期并促进胶质瘤血管的正常化,机制可能与其通过大麻素受体2和表皮生长因子受体/转录激活因子3轴抑制肿瘤相关巨噬细胞中细胞色素P450-4X1的表达,表明黄酮类药物或许可以运用于胶质瘤抗血管治疗之中。在ISL抗脑胶质瘤的相关研究中,ISL可以通过多种机制,多种靶点抑制胶质瘤细胞血管的生成,ISL具有良好的抗胶质瘤的迁徙侵袭性。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是具有重要的促血管生成活性的生长因子,与2个VEGF受体VEGF-1和VEGF-2结合,在血管内皮细胞上表达。VEGF促进血管内皮细胞有丝分裂和抗血管内皮细胞凋亡,增加血管通透性,促进细胞迁移等。目前,贝伐珠单抗是一种针对VEGF靶点研究出的特异性抗血管生成的药物,是乳腺癌、脑癌、肺癌、卵巢癌和肾癌等多种癌症患者的最新治疗药物之一[15]。在多种肿瘤中VEGF是高表达的,它受到癌基因表达、多种生长因子和缺氧等因素的影响。肿瘤产生的VEGF和其他血管内皮生长因子称为"血管生成开关"[16]。例如研究发现磷脂酰肌醇三激酶通路通常由VEGF和其他生长因子受体激活,几乎所有胶质母细胞瘤在这条通路的某处都显示出增强的活性,磷脂酰肌醇三激酶负责将磷脂酰肌醇二磷酸转化为磷脂酰肌醇三磷酸从而激活下游目标蛋白激酶B。一种新的黄酮类化合物FLA-16可以通过磷脂酰肌醇三激酶/蛋白激酶B通路下调肿瘤相关巨噬细胞和内皮祖细胞源性的促血管生成因子如VEGF、转化生长因子β与细胞色素P450-4A,显示出强大的促肿瘤血管正常化的活性[17]。ISL可以使大鼠胶质瘤组织中的VEGF表达量降低,表明ISL可以在一定程度上抑制胶质瘤的迁徙和侵袭性。也有研究表明,ISL通过上游环加氧酶2/微粒体前列腺素E合酶1和细胞色素P450-4A介导的VEGF信号通路,从而促使胶质瘤血管正常化,来抑制胶质瘤的侵袭性[18]。

MMP与肿瘤细胞侵袭性有关[19-20]。MMP家族中又以MMP-2和MMP-9这2种增加胶质瘤侵袭能力的基质金属肽酶最为重要。大量研究表明,MMP-2与MMP-9高表达预示着肿瘤病理分级高、侵袭性强,容易破坏血管基底膜,增加其通透性,导致肿瘤间质中液体和血浆蛋白聚集形成肿瘤间质水肿。其中MMP-2上调VEGF蛋白并通过多种信号转导途径诱导肿瘤血管生成,而且,它使癌细胞的血行转移形成肉眼无法区分的新癌灶,从而影响患者的预后[21-22]。研究显示,随着ISL浓度梯度的增加其抑制原本胶质瘤细胞中高表达的MMP-2与MMP-9蛋白的效果越来越明显[23]。

单核细胞趋化因子1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)可以有助于将血液单核细胞募集到炎症细胞和肿瘤部位,目前的研究指出MCP-1与巨噬细胞相互发展形成的恶性循环促进肿瘤细胞的发展。而且其可促进胶质瘤细胞的生长以及参与促进胶质瘤细胞的破坏与重塑。研究显示,ISL可以下调大鼠胶质瘤组织中MCP-1的蛋白表达水平,表明其在抑制胶质瘤侵袭性方面的潜力[24-25]。

细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)在许多细胞类型中充当黏附分子和信号受体,以引发炎症反应、启动炎症的消退和愈合,并调节肿瘤细胞的增殖和迁移。血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)是一种细胞因子诱导的黏附分子,表达于癌细胞表面,VCAM-1表达与神经胶质瘤的临床病理分级相关。VCAM-1表达与单核细胞和胶质瘤细胞的黏附呈正相关。研究表明,ISl可以使在大鼠胶质瘤组织中高表达的ICAM-1与VCAM-1表达量降低[26]。

2　ISL可以抑制脑胶质瘤细胞的增殖并诱导其凋亡

研究发现,在电镜下观看ISL诱导后的胶质瘤细胞中可见大量的自噬体及自噬溶酶体,说明ISL可以诱导胶质瘤细胞发生自噬与凋亡,且ISL药物浓度的增加其诱发胶质瘤细胞凋亡的作用更加明显。研究还发现,ISL会使凋亡基因半胱天冬酶3蛋白表达增加以及抗凋亡基因B细胞淋巴瘤2有关蛋白表达减少[27]。

由于胶质瘤干细胞具有自我更新、多分化、对放疗、化疗等多种治疗策略具有耐药性,容易导致胶质瘤的复发,所以胶质瘤干细胞在抗胶质瘤的相关研究中具有非常重要的生物学意义[28-29]。经典的胶质瘤干细胞标记物

$CD133^+$的胶质瘤干细胞通常共表达巢蛋白,这是一种由神经干细胞和祖细胞表达的蛋白质。无论是蛋白质还是mRNA表达水平,巢蛋白表达都与更高级别的胶质瘤和较低的患者存活率相关。Notch受体家族是由异二聚体跨膜蛋白构成,异二聚体跨膜蛋白决定着细胞的命运。迄今为止,已在人类中鉴定出4种Notch受体(Notch1-4),相应的配体有5种,包括Delta-like-1、Delta-like-3、Delta-like-4、Jagged-1和Jagged-2。Notch增强胶质瘤干细胞放射抗性、可以在体外和体内调节胶质瘤干细胞的数量,并维持胶质瘤干细胞的表型,并且通过γ分泌酶抑制剂抑制Notch信号来减少肿瘤神经球的生长[30]。研究发现,ISL可以下调Notch1通路中的Notch1、疫球蛋白κJ区重组信号结合蛋白及分裂同源物1的表达来抑制胶质瘤干细胞的分化,并可以使胶质瘤干细胞的增殖率降低[9]。

叉头盒M1(forkhead box M1, FoxM1)蛋白是许多生物过程和组织的关键调节剂,它与细胞增殖、自我更新和肿瘤发生的过程密切相关,目前许多抗胶质瘤的研究中都尝试将FoxM1作为抗肿瘤治疗的潜在靶点,研究表明[31],FoxM1表达水平越高预示胶质瘤的恶性程度越高以及患者不良的预后,且高表达的FoxM1表现出抗放疗抗性。FoxM1是重要的细胞周期增殖因子,参与诱导胶质瘤细胞有丝分裂过程。同时FoxM1是蛋白激酶B信号级联反应中的关键下游基因,参与胶质瘤中的血管生成、迁移和侵袭的调控。在ISL抗胶质瘤的研究中表明ISL可以使FOXM1的表达量下降,说明ISL在抗胶质瘤治疗中的潜在作用,FOXM1或许是胶质瘤治疗中潜在靶点[32-34]。

3　ISL在肿瘤耐药患者中的应用

目前许多肿瘤对传统化疗药物都表现出耐药现象,多数胶质细胞瘤患者后期会对替莫唑胺(Temozolomide,TMZ)产生耐药性。近年来提出ISL作为中草药与其他化疗药物联用的联合治疗策略[35]。研究表明[36],ISL联合TMZ提高了胶质瘤细胞对化疗药物TMZ的敏感性,使胶质瘤组织内的TMZ的浓度增加,诱导胶质瘤组织中的血管正常化[37]。同时SUN等[38]的研究也指出,较单用ISL或者单用TMZ,ISL联合TMZ发挥着更强的抗胶质瘤的能力,可以促进脑胶质瘤细胞及脑胶质瘤干细胞凋亡,其机制为上调凋亡相关蛋白半胱天冬酶3、B细胞淋巴瘤2相关X蛋白表达,同时下调抗凋亡蛋白基因B细胞淋巴瘤2的表达。

4　总结与展望

ISL在抗胶质瘤活性过程中为多靶点作用,在抗胶质瘤时会干扰胶质瘤细胞相关的DNA合成,以及抑制胶质瘤细胞药理作用过程。ISL抗胶质瘤的研究或许能够促进对中药有效成分对抗胶质瘤细胞疗效的探索,对深度发掘中药及其有效成分的广泛应用有着积极的意义。

但是ISL作为一种难溶性于水的化合物,几乎不溶解于水,是今后将ISL运用于临床所面临的挑战。最近有研究指出,一些使用了糖基化修饰的药物,经糖类修饰显示出良好的药效,不仅能提高药物分子的可溶性和稳定性、降低药物本身的不良反应,还具有靶向性治疗的特点。不仅仅糖基化修饰,其他的可以使ISL发挥药效与降低ISL的药物毒性的方法将是ISL抗胶质瘤的研究方向。其次,ISL可以通过多途径发挥其抗胶质瘤的作用,并且ISL联合传统抗肿瘤药物时要比单用药物取得更加好的疗效,增加了化疗药物的敏感性,克服了传统化疗药物存在的缺陷,需要进一步发现ISL联合其他抗肿瘤药物来发现ISL抗肿瘤疗效的潜能。

参　考　文　献

[1] XIN WX, FANG LQ, SUN J, et al. Anticancer activity of Isoliquiritigenin: biological effects and molecular mechanisms [J]. J Chin Pharm Sci, 2019, 28(10): 673-686.

[2] ZHANG XR, WANG SY, 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.

[3] WU CH, CHEN HY, WANG CW, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice[J]. Oncotarget, 2016, 7(45): 73432-73447.

[4] WANG TT, CHEN ZZ, XIE P, et al. Isoliquiritigenin suppresses the proliferation and induced apoptosis via miR-32/LATS2/Wnt in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 856: 172352.

[5] LI CJ, ZHOU X, SUN C, et al. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation, apoptosis and migration of osteosarcoma cells[J]. Oncol Rep, 2019, 41(4): 2502-2510.

[6] SONG L, LUO Y, LI SL, et al. ISL induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma via downregulation of PI3K/AKT/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4363-4376.

[7] PETRICK JL, STECK SE, BRADSHAW PT, et al. Dietary intake of flavonoids and oesophageal and gastric cancer: incidence and survival in the United States of America (USA)[J]. Br J Cancer, 2015, 112(7): 1291-1300.

[8] PENG F, TANG HL, 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.

[9] LIN YL, SUN HJ, 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.

[10] LALL RK, ADHAMI VM, MUKHTAR H. Dietary flavonoid fisetin for cancer prevention and treatment[J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(6): 1396-1405.

[11] 涂清波, 马宇凡, 王赛男, 等. 异甘草素抗肿瘤作用机制及其

结构修饰研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(11): 1581-1585.

[12] WROBLEWSKI M, BAUER R, CUBAS CÓRDOVA M, et al. Mast cells decrease efficacy of anti-angiogenic therapy by secreting matrix-degrading granzyme B[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 269.

[13] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(5): 325-340.

[14] WANG CL, LI Y, CHEN HL, et al. CYP4X1 inhibition by flavonoid CH625 normalizes glioma vasculature through reprogramming TAMs via CB2 and EGFR-STAT3 axis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 365(1): 72-83.

[15] MELINCOVICI CS, BOŞCA AB, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2): 455-467.

[16] CARMELIET P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer[J]. Oncology, 2005, 69 Suppl 3: 4-10.

[17] WANG CL, LI Y, CHEN HL, et al. Inhibition of CYP4A by a novel flavonoid FLA-16 prolongs survival and normalizes tumor vasculature in glioma[J]. Cancer Lett, 2017, 402: 131-141.

[18] WANG CL, CHEN YX, WANG Y, et al. Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through ceRNA effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 371.

[19] PHILLIPS TM, FADIA M, LEA-HENRY TN, et al. MMP2 and MMP9 associate with crescentic glomerulonephritis[J]. Clin Kidney J, 2017, 10(2): 215-220.

[20] KALHORI V, TÖRNQUIST K. MMP2 and MMP9 participate in S1P-induced invasion of follicular ML-1 thyroid cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 404: 113-122.

[21] ZHOU W, YU XJ, SUN S, et al. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 indicates poor prognosis in glioma recurrence[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109369.

[22] ZHANG H, MA YX, WANG HB, et al. MMP-2 expression and correlation with pathology and MRI of glioma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 1826-1832.

[23] 党莹, 林瑜亮, 孙红军, 等. 异甘草素通过下调基质金属蛋白酶抑制人脑胶质瘤干细胞迁移和侵袭[J]. 浙江大学学报(医学版), 2018, 47(2): 181-186.

[24] 曹阳, 戴金应, 李论, 等. 异甘草素对大鼠脑胶质瘤MCP-1和IL-17表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(6): 610-613.

[25] YOSHIMURA T. The chemokine MCP-1 (*CCL2*) in the host interaction with cancer: a foe or ally[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(4): 335-345.

[26] 曹阳, 王勇, 戴金应, 等. 异甘草素对大鼠脑胶质瘤ICAM-1和VCAM-1表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(5): 513-515.

[27] 姜拓之, 荔志云, 孙红军, 等. 异甘草素诱导人胶质瘤细胞SHG44自噬及凋亡的实验研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(3): 1-6.

[28] MAJIDINIA M, ALIZADEH E, YOUSEFI B, et al. Downregulation of notch signaling pathway as an effective chemosensitizer for cancer treatment[J]. Drug Res (Stuttg), 2016, 66(11): 571-579.

[29] COJOC M, MÄBERT K, MUDERS MH, et al. A role for cancer stem cells in therapy resistance: cellular and molecular mechanisms[J]. Semin Cancer Biol, 2015, 31: 16-27.

[30] YI L, ZHOU XC, LI T, et al. Notch1 signaling pathway promotes invasion, self-renewal and growth of glioma initiating cells via modulating chemokine system CXCL12/CXCR4[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 339.

[31] ZHANG X, LV QL, HUANG YT, et al. Akt/FoxM1 signaling pathway-mediated upregulation of MYBL2 promotes progression of human glioma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 105.

[32] 唐军海. FOXM1在脑胶质瘤生长、耐药中的作用及分子机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.

[33] 孙瑞丽, 朱淑霞, 张燕燕, 等. 异甘草素对小儿脑胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响及相关机制研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(6): 624-626, 643.

[34] LIAO GB, LI XZ, ZENG S, et al. Regulation of the master regulator FOXM1 in cancer[J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 57.

[35] KARACHI A, DASTMALCHI F, MITCHELL DA, et al. Temozolomide for immunomodulation in the treatment of glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(12): 1566-1572.

[36] 孙红军, 林瑜亮, 党莹, 等. 异甘草素联合替莫唑胺对SHG44人脑胶质瘤干细胞增殖的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(5): 405-409.

[37] 李雅娟, 甘露, 王占洋, 等. 异甘草素对大鼠C6胶质瘤细胞增殖和分化的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1298-1303.

[38] 孙英甲. 异甘草素协同替莫唑胺抑制SHG44人脑胶质瘤细胞增殖的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.

责任编辑:王荣兵