



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.014  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1168-1174.

· 基础研究 ·

## 18β-甘草次酸抑制肝癌细胞生长的实验研究

周长升<sup>1</sup>, 苟欣<sup>1</sup>, 王效民<sup>2</sup>, 黄建钊<sup>1</sup>

(1. 贵州省人民医院肝胆外科, 贵州 贵阳 550002; 2. 厦门大学附属中山医院肝胆外科, 福建 厦门 361004)

### 摘要

**目的:** 探讨 18β-甘草次酸(GA)对肝癌细胞生长的影响。

**方法:** 用不同浓度的 GA 或阿霉素(ADM)处理肝癌细胞(Hepa1-6)及正常肝细胞(AML-12)不同时间后,分析细胞的抑制情况及半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>);根据 IC<sub>50</sub>,选择合适浓度的 GA 处理 Hepa1-6 细胞一定时间后,检测细胞的凋亡情况。

**结果:** 低浓度 GA 对两种细胞增殖均无明显影响,当 GA 浓度 >8 μg/mL 时,对两种细胞的增殖均有明显的抑制作用,且抑制作用随药物浓度升高、作用时间延长而增加;ADM 所有浓度对两种细胞的增殖均有抑制作用,且抑制作用随浓度升高而增加,但随时间延长而减弱。GA 对 Hepa1-6 细胞的 IC<sub>50</sub> 低于对 AML-12 细胞的 IC<sub>50</sub>,当药物作用 48 h 时,GA 对两种细胞的 IC<sub>50</sub> 的差值最大,而 ADM 对 Hepa1-6 细胞的 IC<sub>50</sub> 在任何时间都高于对 AML-12 细胞的 IC<sub>50</sub>;选择 25 μg/mL 的 GA 处理 Hepa1-6 细胞 48 h(该条件下, Hepa1-6 细胞的增殖抑制率为 50%,而 AML-12 细胞的增殖抑制率为 3.8%),Hepa1-6 细胞的明显增加,且主要是早期凋亡(P<0.05)。

**结论:** GA 能够抑制肝癌的生长,其机制可能与诱导肝癌细胞凋亡有关;在治疗肝癌方面,GA 可能较 ADM 更为安全,毒副作用更小。

### 关键词

癌,肝细胞;甘草次酸;细胞增殖;细胞凋亡

中图分类号: R735.7

## Experimental study of 18-glycyrrhetic acid inhibiting growth of hepatocellular carcinoma cells

ZHOU Changsheng<sup>1</sup>, GOU Xin<sup>1</sup>, WANG Xiaomin<sup>2</sup>, HUANG Jianzhao<sup>1</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the effect of 18β-glycyrrhetic acid (GA) on growth of hepatocellular carcinoma cells.

**Methods:** The hepatocellular carcinoma cells (Hepa1-6) and normal hepatic cells (AML-12) were exposed to different concentrations of GA or adriamycin (ADM) for different time periods, after that, the cell growth inhibition and half inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) were analyzed. Then, after Hepa1-6 cells were treated with GA of an appropriate concentration selected according to IC<sub>50</sub> for a certain time period, the cell apoptosis was

基金项目: 重大传染病防治重大科技专项基金资助项目(2008ZX 10002-019)。

收稿日期: 2016-05-30; 修订日期: 2016-07-08。

作者简介: 周长升, 贵州省人民医院主治医师, 主要从事肝胆胰外科疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 王效民, Email: zhouszhoujia@126.com

measured.

**Results:** Low concentrations of GA exerted no obvious inhibitory effects on proliferations of the two types of cells, but had remarkable inhibitory effects on proliferations of them at the concentrations  $>8 \mu\text{g/mL}$ , and the effects were increased with the elevation of the GA concentration and time prolongation. All concentrations of ADM showed evident inhibitory effects on proliferations of the two types of cells, and these effects were increased with the rising of the ADM concentration but decreased as time elapsed. The  $\text{IC}_{50}$  of GA for Hepa1-6 cells was lower than that for AML-12 cells, and the  $\text{IC}_{50}$  difference between them reached a largest value at 48 h treatment, while the  $\text{IC}_{50}$  of ADM for Hepa1-6 cells was higher than that for AML-12 cells at any time period of treatment. After treatment with  $25 \mu\text{g/mL}$  GA for 48 h (under this condition, the inhibition rate of proliferation in Hepa1-6 cells was 50%, while in AML-12 cells was only 3.8%), the apoptosis in Hepa1-6 cells was significantly increased, which mainly resulted from early apoptosis ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** GA can inhibit the growth of hepatocellular carcinoma cells and the mechanism may be related to its inducing cells apoptosis. GA may be safer and has less toxic side effects for treatment of hepatocellular carcinoma.

#### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Glycyrrhetic Acid; Cell Proliferation; Apoptosis

**CLC number:** R735.7

肝癌是威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一。在世界范围内,其发生率和病死率在消化系统肿瘤中都仅次于结肠癌和胰腺癌,位居第3位<sup>[1]</sup>,而在中国,其发生率仅次于肺癌、胃癌和食管癌,位居第4位,但其病死率仅次于肺癌和胃癌,居第3位<sup>[2]</sup>。尽管对肝癌的治疗进行了大量的研究,也取得了不少研究成果<sup>[3-20]</sup>。但是,肝癌的治疗目前还是世界性难题,其治疗目前还是以手术切除为主,但是手术切除后复发率较高,而且预后不理想<sup>[8]</sup>。因此,寻找一种新的治疗肝癌的策略特别是药物治疗就显得至关重要。

18 $\beta$ -甘草次酸(GA)是甘草中三萜类化合物甘草甜素(glycyrrhizin)水解后脱去两分子葡萄糖醛酸的产物<sup>[21-22]</sup>。研究<sup>[23-24]</sup>表明GA具有较强的抗癌和抗肿瘤转移活性,能够抑制非小细胞肺癌的增殖<sup>[25]</sup>,对人乳腺癌细胞具有较强的抗肿瘤活性<sup>[26]</sup>,但是GA与肝癌的相关研究国内外报道较少。因此,本研究观察GA对肝癌生长的影响作用,以便为进一步研究GA在肝癌治疗中的应用提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞、试剂及仪器

细胞株:肝癌细胞(Hepa1-6,厦门大学附属中山医院消化病研究所实验室提供)、正常肝细胞(AML-12,厦门大学生命科学院实验室提

供);DMEM高糖细胞培养基(Hyclone公司),胎牛血清(Hyclone公司)、青霉素和链霉素混合试剂(Invitrogen公司)、F-12细胞培养基(厦门大学生命科学院实验室提供)、阿霉素(ADM)(Hisun公司)、GA(Sigma公司)、Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒(KeyGEN)、CCK-8细胞增殖和细胞毒性检测试剂盒(碧云天公司)、流式细胞仪(BECKMAN COULTER EPICS XL)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞培养** 将Hepa1-6和AML-12细胞分别用DMEM高糖和F-12培养基培养于100 mm $\times$ 200 mm培养盘中,放于37 $^{\circ}\text{C}$ ,5% $\text{CO}_2$ 培养箱中培养,隔天换液1次。取对数生长期的细胞进行实验。

**1.2.2 ADM (1 mg/mL)和GA (80 mg/mL)溶液的准备** 取ADM粉末10 mg,加生理盐水至10 mL;取GA粉末2 g,加无水乙醇至25 mL,充分混匀至无沉淀后,通过0.2  $\mu\text{m}$ 滤器过滤灭菌处理,避光保存于4 $^{\circ}\text{C}$ 待用。

**1.2.3 ADM和GA对肝癌细胞和肝细胞抑制作用检测** 将Hepa1-6和AML-12细胞接种于96孔培养皿中( $4 \times 10^3/200 \mu\text{L} \cdot \text{孔}$ ),加入不同浓度的ADM和GA溶液,放于37 $^{\circ}\text{C}$ ,5% $\text{CO}_2$ 培养箱中培养,分别于24、48、72、96 h于显微镜下观察细胞的生长状态和数量变化,同时按照试剂盒说明书用CCK-8细胞增殖和细胞毒性检测试剂盒检测细胞的变化,结果用450 nm的OD值表示。

**1.2.4 细胞抑制率和50%细胞被抑制时的药物浓**

度 (IC<sub>50</sub>) 的计算 细胞抑制率和 IC<sub>50</sub> 按下面的公式进行计算: 细胞抑制率 (%) = [1 - (实验组细胞的 OD 值) / (对照组细胞的 OD 值)] × 100%; 然后将细胞抑制率和药物浓度通过软件 (IC<sub>50</sub> 计算器) 计算 IC<sub>50</sub>

1.2.5 GA 对肝癌细胞凋亡作用的影响 将 Hepa1-6 细胞接种于 100 mm × 200 mm 培养盘中 (2 × 10<sup>4</sup>/mL), 加入前面实验确定好浓度 (25 μg/mL) 的 GA 溶液, 放于 37 °C, 5%CO<sub>2</sub> 培养箱中培养, 于 48 h 后按照 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒说明书加入 Annexin V 和 PI, 然后用流式细胞仪检测 Hepa1-6 细胞的凋亡, 实验重复 4 次。

### 1.3 统计学处理

所有数据都用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间的数据用独立样本 t 检验进行统计分析, 设定 P < 0.05 时差异具有统计学意义, 用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 ADM 和 GA 对肝癌细胞及正常肝细胞生长的影响

Hepa1-6 细胞加入不同浓度的 GA 和 ADM, 分别于 24、48、72、96 h 观察细胞的生长情况, 结果显示, 低浓度的 GA 对 Hepa1-6 细胞的增殖无明显影响, 但当药物浓度 > 8 μg/mL 时, 其对 Hepa1-6 细胞即表现为抑制作用, 而 ADM 的所有浓度对 Hepa1-6 细胞都表现为抑制作用而无促增殖作用。另外, 还发现 GA 和 ADM 对 Hepa1-6 细胞的抑制作用都具有浓度依赖性, 浓度越高, 抑制作用越明显, 而与药物作用时间的关系则表现为: 作用时间越长, GA 的抑制作用越明显, 而 ADM 的抑制作用却越弱 (图 1-2)。

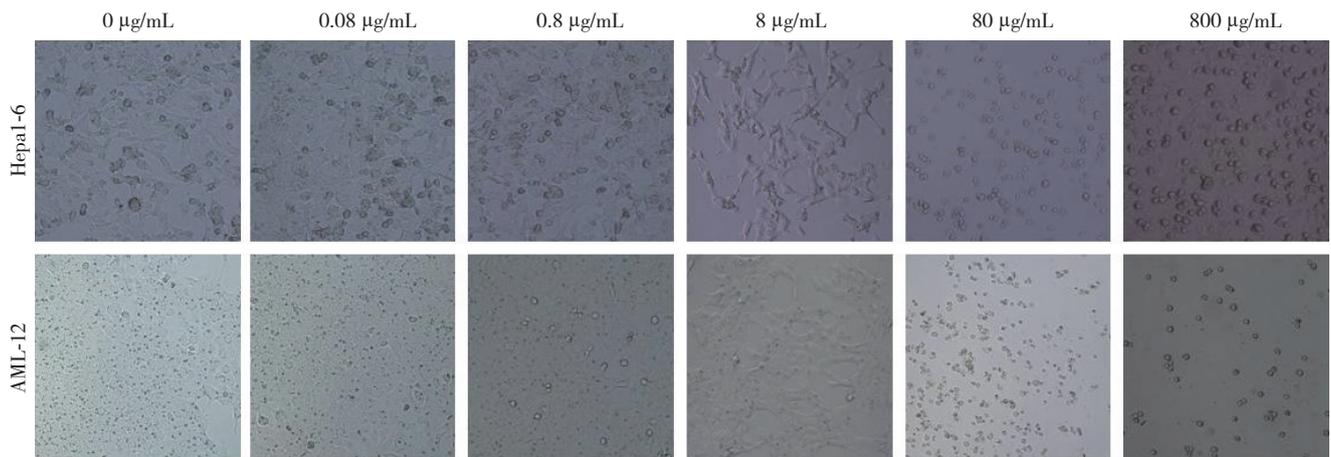


图 1 GA 作用于 Hepa1-6 和 AML-12 细胞 48 h 后的生长情况 (× 100)

Figure 1 Hepa1-6 and AML-12 cells exposed to GA for 48 h (×100)

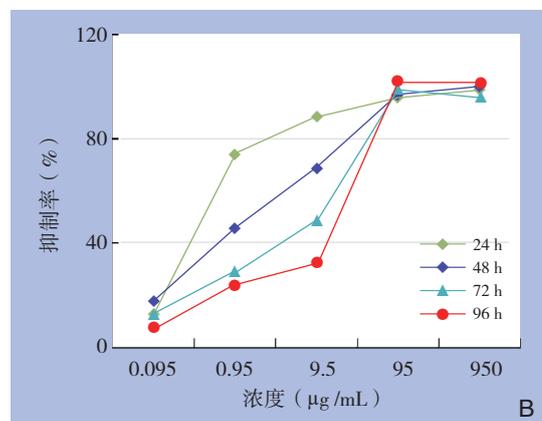
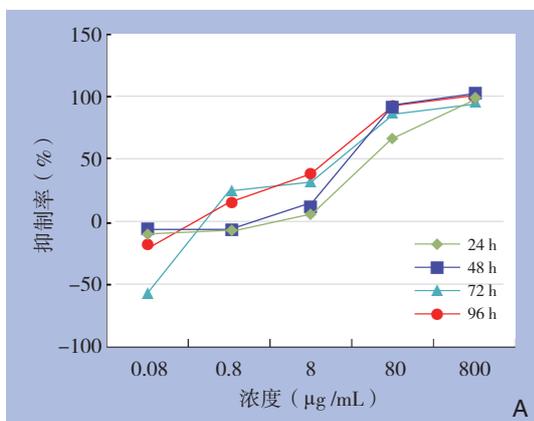


图 2 GA 与 ADM 对 Hepa1-6 细胞生长的影响

Figure 2 Influences of GA and ADM on growth of Hepa1-6 cells concentrations of ADM

A: 不同浓度 GA 作用; B: 不同浓度 ADM 作用

A: Effects of different concentrations of GA; B: Effects of different concentrations of ADM

加入不同浓度的GA和ADM, 分别于24、48、72、96 h观察正常肝细胞的生长情况, 结果发现低浓度的GA对AML-12细胞的增殖无明显影响, 当药物浓度>8 μg/mL时, 其对AML-12细胞也表现为抑制作用, ADM的所有浓度对AML-12细胞也都具有抑制作用。另外, GA和ADM对AML-12细胞的抑

制作用也与药物浓度和药物作用时间有关, 药物浓度越高, 作用时间越长, 抑制作用就越明显。但是ADM作用96 h后, 抑制作用反而减弱, 说明当ADM作用一定时间后, 就会失去药效, 这时未被抑制的AML-12细胞就会开始重新生长(图1、图3)。

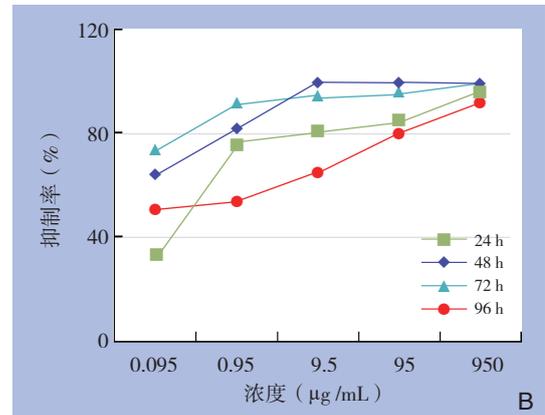
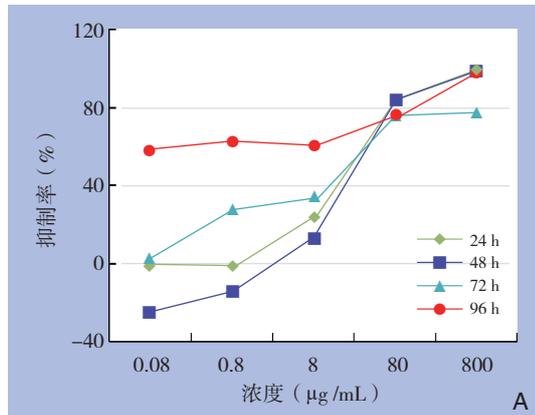


图 3 GA 与 ADM 对 AML-12 细胞生长的影响

A: 不同浓度 GA 作用; B: 不同浓度 ADM 作用

Figure 3 Influences of GA and ADM on growth of AML-12 cells concentrations of ADM

A: Effects of different concentrations of GA; B: Effects of different concentrations of ADM

### 2.2 GA 和 ADM 对肝癌细胞和正常肝细胞的 IC<sub>50</sub>

为了探讨GA对肝癌的抑制作用是否优于ADM, 计算不同时间(24、48、72、96 h)GA和ADM对Hepa1-6和AML-12细胞的IC<sub>50</sub>。结果显示, GA对Hepa1-6和AML-12细胞的IC<sub>50</sub>都随着药物作用时间的增加而减小, 而ADM对Hepa1-6和AML-12细胞的IC<sub>50</sub>却随着时间的增加而增加。而且, 当药物作用48 h时, GA对Hepa1-6和AML-12细胞的IC<sub>50</sub>的差值明显高于其他作用时间, 而ADM在任何时间对Hepa1-6细胞的IC<sub>50</sub>都高于对AML-12细胞的IC<sub>50</sub>(图4A)。

另外, 为了进一步探讨GA对Hepa1-6细胞抑制的最佳浓度, 将Hepa1-6细胞培养于96孔板中, 然后加入不同浓度的GA(25、30、35、40、45 μg/mL)处理48 h, 然后观察Hepa1-6细胞的生长情况。结果发现, 当GA的浓度为25 μg/mL时, 其对Hepa1-6细胞的抑制率约为50%, 而对AML-12几乎没有抑制作用(抑制率为3.8%), 而其他浓度的GA对Hepa1-6和AML-12细胞都有抑制作用, 而且浓度越高抑制越明显。当GA浓度达到45 μg/mL时, Hepa1-6细胞已经完全被抑制, 而此时的AML-12细胞也抑制了将近一半(图4B)。

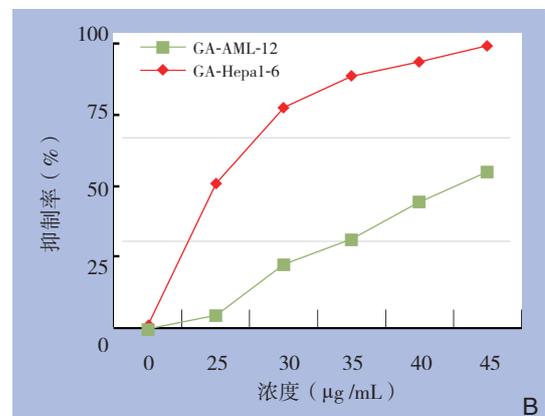
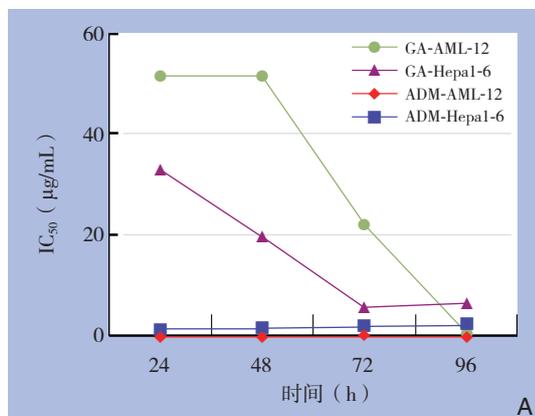


图 4 GA、ADM 对 Hepa1-6 与 AML-12 细胞的 IC<sub>50</sub> 及抑制率比较  
GA 对 Hepa1-6 和 AML-12 细胞的抑制率

A: GA 和 ADM 不同作用时间的 IC<sub>50</sub>; B: 不同浓度 GA 对 Hepa1-6 和 AML-12 细胞的抑制率

Figure 4 Comparison of the IC<sub>50</sub> values and inhibition rates of GA and ADM on Hepa1-6 and AML-12 cells  
A: IC<sub>50</sub> values of GA and ADM under different treatment times; B: Inhibition rates of different concentrations of GA Hepa1-6 and AML-12 cells

### 2.3 GA 对肝癌细胞凋亡的影响

为了观察GA对肝癌细胞凋亡的影响作用，将Hepa1-6细胞用25 μg/mL的GA溶液处理48 h后，收集细胞制成单细胞悬液，然后通过流式细胞仪检测Hepa1-6细胞的凋亡。结果显示，GA

处理组的Hepa1-6细胞的凋亡率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )；而且GA主要影响Hepa1-6细胞的早期凋亡 ( $P < 0.05$ )，而对其晚期凋亡几乎没有影响 ( $P > 0.05$ ) (图5)。

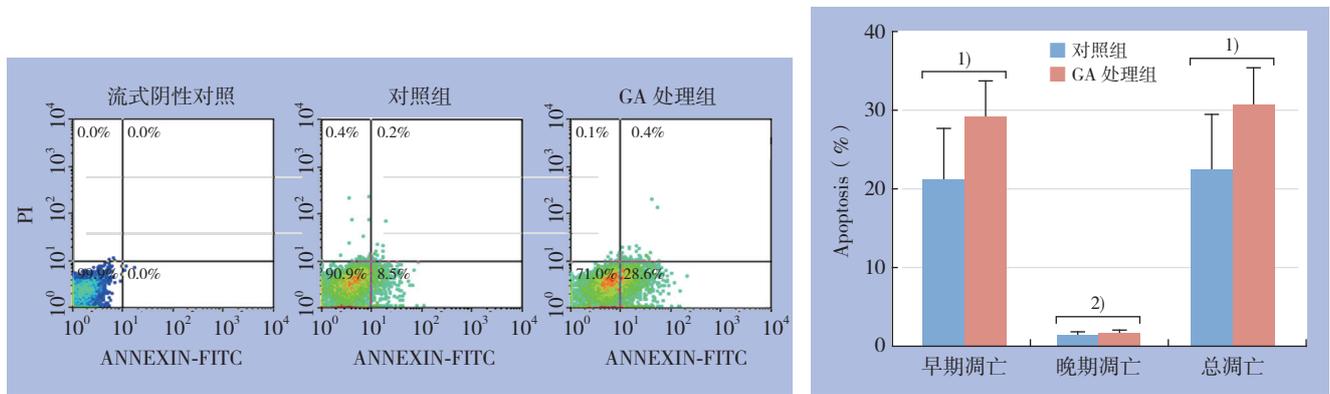


图 5 GA 对 Hepa1-6 细胞凋亡的影响 1)  $P < 0.05$ ; 2)  $P > 0.05$   
 Figure 5 Influence of GA on apoptosis in Hepa1-6 cells 1)  $P < 0.05$ ; 2)  $P > 0.05$

### 3 讨论

GA是甘草中三萜类化合物甘草甜素水解后脱去两分子葡萄糖醛酸的产物(图6)<sup>[21-22]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明GA在游离脂肪酸介导的肝脂肪变动物模型中具有治疗作用，能够改善实验小鼠的急性肝损伤病变<sup>[27]</sup>，具有较强的抗癌和抗肿瘤转移活性<sup>[23-24]</sup>，能

够抑制非小细胞肺癌的增殖，对人乳腺癌细胞具有较强的抗肿瘤活性<sup>[26]</sup>，对肝癌HepG2细胞具有化学保护作用，可以作为肝癌的化学保护剂<sup>[22]</sup>，能够抑制人肝癌细胞的增殖，诱导其凋亡和分化<sup>[28-29]</sup>，能够抑制肝星状细胞的免疫抑制活性进而抑制肝癌的发生和发展<sup>[30]</sup>。

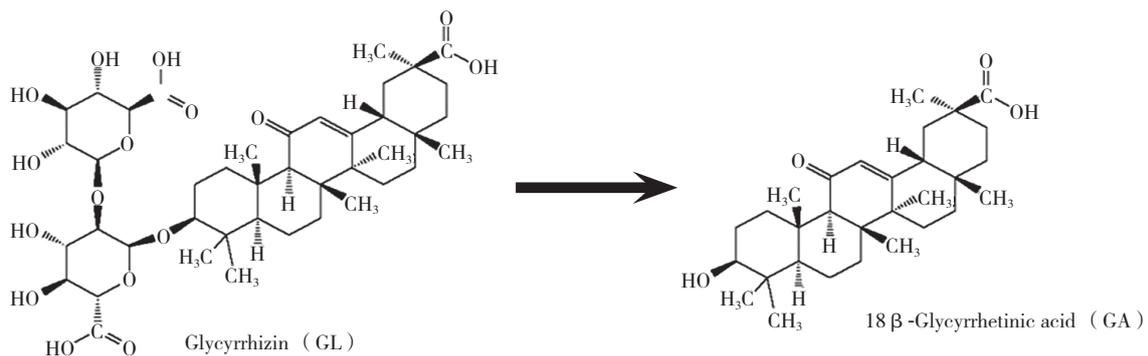


图 6 GA 的形成  
 Figure 6 Formation process of GA

本研究也证明GA能够抑制肝癌细胞的生长，诱导其凋亡。结果发现低浓度的GA对肝癌细胞的增殖无明显影响，当药物浓度 $> 8 \mu\text{g/mL}$ 时，其对肝癌细胞即表现为抑制作用。

目前已经有好些药物被临床用于肝癌的治

疗，比如常见的有阿霉素、丝裂霉素和顺氯氨铂等。但是这些药物在杀伤肝癌细胞的同时对正常肝细胞的毒性作用也非常明显。所以，为了分析GA的安全性，本研究分析GA和ADM对肝癌细胞和肝细胞的 $\text{IC}_{50}$ ，发现GA对肝癌细胞和肝细胞的

IC<sub>50</sub>都随着药物作用时间的增加而减小,而ADM对肝癌细胞和肝细胞的IC<sub>50</sub>却随着时间的增加而增加。而且,GA对肝癌细胞的IC<sub>50</sub>明显低于对肝细胞的IC<sub>50</sub>,特别当药物作用48 h时,GA对肝癌细胞和肝细胞的IC<sub>50</sub>的差值最大,而ADM在任何时间对肝癌细胞的IC<sub>50</sub>都高于对肝细胞的IC<sub>50</sub>,当GA的浓度为25 μg/mL时,其对Hepa1-6细胞的抑制率约为50%,而对AML-12几乎没有抑制作用(抑制率为3.8%),说明当GA的浓度为25 μg/mL,药物作用48 h时,GA能够对肝癌细胞产生较好的抑制作用,而对正常肝细胞的影响较小,几乎没有抑制作用,但ADM在抑制肝癌细胞的同时也对正常肝细胞产生明显的抑制作用,而且杀伤的正常肝细胞更多,这说明在治疗肝癌方面GA可能较ADM更为安全,毒副作用更小。另外,本研究还发现,GA和ADM对肝癌细胞的抑制作用与药物作用时间有关,作用时间越长,GA对肝癌细胞的抑制作用越明显,而ADM对肝癌细胞的抑制作用却越弱,说明ADM是短时间内起作用,药效不够持久,当作用超过一定时间后,就会对肝癌失去抑制作用,这时未被抑制的肝癌细胞重新开始生长,但GA不同,其抑制效果比较持久,能够很好的抑制肝癌的生长。

凋亡是细胞的程序性死亡,本研究发现GA能够诱导肝癌细胞的凋亡,而且主要影响肝癌细胞的早期凋亡,这可能是GA抑制肝癌细胞生长的一种机制。

综上所述,GA能够抑制肝癌的生长,可能机制为诱导肝癌细胞凋亡。在治疗肝癌方面,GA可能较ADM更为安全,毒副作用更小。GA对肝癌生长的研究值得进一步开展。

#### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in china, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Wang CY, Wang XQ, Lu T, et al. Multi-functionalized graphene oxide complex as a plasmid delivery system for targeting hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Rsc Adv*, 2016, 6(27):22461-22468.
- [4] Song MJ, Bae SH, Lee JS, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(2):242-252.
- [5] Mohné F, Meyer C, Kuhl CK, et al. Transarterial alcohol-lipiodol therapy in patients with hepatocellular carcinoma using low alcohol concentrations[J]. *Rofo*, 2016, 188(7):676-683.
- [6] Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A review of the university of tsukuba experience[J]. *Int J Part Ther*, 2016, 2(4):570-578.
- [7] Bertino G, Di Carlo I, Ardiri A, et al. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma: present and future[J]. *Future Oncol*, 2016, 9(10):1533-1548.
- [8] Pham T, Todo T, Gish R, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation, Part of the series *Difficult Decisions in Surgery: An Evidence-Based Approach*, 2016:73-84.
- [9] Hu Z, Lv G, Li Y, et al. Enhancement of anti-tumor effects of 5-fluorouracil on hepatocellular carcinoma by low-intensity ultrasound[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1):71. doi: 10.1186/s13046-016-0349-4.
- [10] Taketomi A. Clinical trials of antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(2):213-218.
- [11] 陈敏山. 肝癌射频消融治疗及综合治疗[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(27):2174-2177.  
Chen MS. Radiofrequency ablation and comprehensive treatment of liver cancer[J]. *National Medical Journal of China*, 2015, 95(27):2174-2177.
- [12] 杨阳, 杨龙, 魏燕, 等. 抗病毒联合微种植锥治疗乙型肝炎病毒阴性肝癌的临床研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(1):25-29.  
Yang Y, Yang L, Wei Y, et al. Clinical efficacy of combination of antiviral plus transarterial chemoembolisation in treatment of HBV DNA negative HBV related hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2016, 23(1):25-29.
- [13] 何永燕, 遇珑, 容雁, 等. 靶向上皮特异性抗原阳性肝癌干细胞单克隆抗体联合顺铂治疗肝癌的实验研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(5):333-339.  
He YY, Yu L, Rong Y, et al. Treatment of liver cancer in vitro and in mice by monoclonal antibody targeting epithelial specific; antigen-positive liver cancer stem cells in combination with cisplatin[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2016, 38(5):333-339.
- [14] 赵中伟, 纪建松, 邵国良, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗包膜下肝癌的疗效和安全性[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(5):380-383.  
Zhao ZW, Ji JS, Shao GL, et al. Clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma under liver capsular[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2016, 50(5):380-383.
- [15] 王纪渊, 丁国善. 三氧化二砷治疗肝癌的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(1):102-105.  
Wang JY, Ding GS. Arsenic Trioxide in treatment of liver cancer:

- recent advances[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(1):102-105.
- [16] 牟廷刚, 赖良, 谢飞, 等. TACE联合CT引导RFA治疗肝癌疗效评价[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(7):996-999.
- Mou TG, Lai L, Xie F, et al. Combination of TACE and CT-guided radiofrequency ablation in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):996-999.
- [17] 张江洲, 王斌, 黄颖, 等. 双靶区序贯调强放疗联合介入治疗巨块型肝癌的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1):32-38.
- Zhang JZ, Wang B, Huang Y, et al. Sequential dual-target intensity-modulated radiotherapy combined with interventional therapy for giant liver cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):32-38.
- [18] 许贇, 王能, 沈强, 等. 经皮微波消融治疗较大原发性肝癌的可行性及疗效研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1):39-44.
- Xu Y, Wang N, Shen Q, et al. Efficacy and feasibility of percutaneous microwave ablation for relatively large hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):39-44.
- [19] 许贇, 王能, 沈强, 等. 经皮热消融治疗极早期肝癌的疗效及预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):945-951.
- Xu Y, Wang N, Shen Q, et al. Percutaneous thermal ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: efficacy and prognostic factors[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):945-951.
- [20] 潘婷婷, 茆卫东, 许戈良. 索拉非尼治疗进展期胆管细胞型肝癌的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):163-169.
- Pan TT, Jia WD, Xu GL. Clinical observation of sorafenib for advanced cholangiocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):163-169.
- [21] Wu X, Zhang L, Gurley E, et al. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways[J]. Hepatology, 2008, 47(6):1905-1915.
- [22] Hasan SK, Siddiqi A, Nafees S, et al. Chemopreventive effect of 18 $\beta$ -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.
- [23] Parida PK, Sau A, Ghosh T, et al. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(16):3865-3868.
- [24] Gao C, Dai FJ, Cui HW, et al. Synthesis of novel heterocyclic ring-fused 18  $\beta$  -glycyrrhetic acid derivatives with antitumor and antimetastatic activity[J]. Chem Biol Drug Des, 2014, 84(2):223-233.
- [25] Huang RY, Chu YL, Huang QC, et al. 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid suppresses cell proliferation through inhibiting thromboxane synthase in non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2013, 9(4):e93690. doi: 10.1371/journal.pone.0093690.
- [26] Yadav DK, Kalani K, Singh AK, et al. Design, synthesis and in vitro evaluation of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid derivatives for anticancer activity against human breast cancer cell line MCF-7[J]. Curr Med Chem, 2013, 21(9):1160-1170.
- [27] Xiao Y, Xu J, Mao C, et al. 18Beta-glycyrrhetic acid ameliorates acute Propionibacterium acnes-induced liver injury through inhibition of macrophage inflammatory protein-1alpha[J]. J Biol Chem, 2010, 285(2):1128-1137.
- [28] 黄炜, 黄济群, 张东方, 等. 18 $\beta$ -甘草次酸和甘草酸对人肝癌细胞增殖的抑制和诱导分化作用[J]. 中国中医药科技, 2002, 9(2):92-93.
- Huang W, Huang JQ, Zhang DF, et al. the proliferation inhibition and differentiation induction of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid and glycyrrhizin of Bel-7402 human hepatocarcinoma cells[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2002, 9(2):92-93.
- [29] 黄炜, 黄济群, 张东方, 等. 全反式维甲酸、18 $\beta$ -甘草次酸和甘草酸诱导人肝癌细胞分化和凋亡的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13(3):148-150.
- Huang W, Huang JQ, Zhang DF, et al. Studies on differentiation and apoptosis of human hepatocarcinoma cells induced by all-trans retinoic acid, 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid and glycyrrhizin[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2003, 13(3):148-150.
- [30] Kuang P, Zhao W, Su W, et al. 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid inhibits hepatocellular carcinoma development by reversing hepatic stellate cell-mediated immunosuppression in mice[J]. Int J Cancer, 2013, 132(8):1831-1841.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 周长升, 苟欣, 王效民, 等. 18 $\beta$ -甘草次酸抑制肝癌细胞生长的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8):1168-1174. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.014

Cite this article as: Zhou CS, Gou X, Wang XM, et al. Experimental study of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid inhibiting growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(8):1168-1174. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.014