

甘草防治心血管疾病的机制研究进展

惠晨静, 陈会君*

黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月17日

摘要

心血管疾病是目前全球最重要的公共卫生问题之一, 居于我国城乡居民死亡构成比中的首位, 目前治疗以西药为主, 但常出现较多不良反应, 预后欠佳。甘草, 豆科甘草属多年草本植物, 其内含有甘草素、甘草苷、甘草酸、甘草查耳酮A等多种活性成分。通过对已有研究进行综述, 发现甘草及其活性成分具有保护心肌细胞、恢复心肌能量、保护血管内皮等作用, 且传统中药治疗具有多靶点、多途径的优势, 安全性较高, 其主要通过减轻氧化应激、抗炎、改善线粒体功能等作用机制发挥功用。目前, 甘草治疗心血管疾病方面已有诸多研究并取得一定成果, 本文旨在总结近些年甘草及其活性成分治疗心血管疾病的相关机制研究, 以期为甘草作为心血管疾病治疗药物提供理论依据, 也为甘草作用机制的进一步研究提供参考。

关键词

甘草, 活性物质, 心血管疾病, 作用机制, 综述

Research Progress on the Mechanism of *Glycyrrhiza uralensis* on Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases

Chenjing Hui, Huijun Chen*

The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 17th, 2024

Abstract

Cardiovascular disease is one of the most important public health problems in the world, which

*通讯作者。

文章引用: 惠晨静, 陈会君. 甘草防治心血管疾病的机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 536-543.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472047

ranks first in the mortality ratio of urban and rural residents in China. Western medicine is the main treatment at present, but there are often many adverse reactions and poor prognosis. Licorice, Leguminosae licorice is a perennial herb, which contains glycyrrhizin, glycyrrhizin, glycyrrhizic acid, licorice chalcone An and other active ingredients. Through the review of existing studies, it is found that licorice and its active components can protect cardiomyocytes, restore myocardial energy and protect vascular endothelium, and traditional Chinese medicine has the advantages of multi-targets, multi-pathways and high safety. It works mainly by reducing oxidative stress, anti-inflammation, improving mitochondrial function and so on. At present, there have been many studies on licorice in the treatment of cardiovascular diseases and some achievements have been made. The purpose of this paper is to summarize the related mechanisms of licorice and its active components in the treatment of cardiovascular diseases in recent years. It is expected to provide a theoretical basis for licorice as a cardiovascular disease treatment drug, and also provide a reference for further study of the mechanism of action of licorice.

Keywords

Licorice, Active Substances, Cardiovascular Disease, Mechanism of Action, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甘草属豆科植物甘草、胀果甘草 G，或光果甘草 G 的根和根茎。分布于东北、华北等地，于春秋二季采挖。甘草始载于《尔雅》一书，药用最早见于《神农本草经》[1]，味甘，性平，无毒，归心、肺、脾、胃经，具有补脾益气，祛痰止咳，缓急止痛，清热解毒，调和诸药的作用[2]，现代药理研究表明，甘草内含有甘草素、甘草苷、甘草酸、甘草查耳酮 A 等成分[3]。近代研究表明，甘草可用于过敏性炎症性疾病，心血管疾病等[4]，其有效成分对抑制血管炎症过程、降低血脂水平、降低收缩压、抗心律失常[5]等均有一定的影响。目前在心血管系统疾病的预防及治疗中，甘草及其活性成分使用频繁且疗效显著，现将近些年甘草及其活性成分治疗心血管疾病的相关机制研究做一综述，以求为甘草作用机制的进一步研究及心血管疾病治疗新方法的开展提供参考。

2. 保护心肌功能

2.1. 抑制心肌损伤

近年来的多项研究表明，氧化应激是心肌损伤的重要机制之一[6]，过多的活性氧会打破还原系统的平衡，超出心肌细胞的抗氧化能力，从而造成 DNA 受损、蛋白功能紊乱等，通过多途径介导细胞发生凋亡、自噬，以致出现不同程度的心肌损伤。卓凤巧等[7]的研究表明甘草素能够减少 ROS 的产生，抑制氧化应激、抑制心肌细胞凋亡，从而降低高糖状态下的 H9C2 心肌细胞损伤。THAKUR V 等[8]的研究表明甘草甜素可以通过激活 Nrf2 和抑制 CXCR4/SDF1 以及 TGF- β /p38MAPK 信号通路来介导心脏保护作用。ZHANG X [9]的研究提示异甘草素对心肌细胞缺氧所导致的收缩功能障碍的改善是通过抑制 AMPK 信号通路从而体现出的抗氧化作用。于辉等[10]的研究表明异甘草素可以增强细胞抗氧化能力，抑制活化半胱氨酸蛋白酶 3 的表达，下调 SETD7 的表达进而抗氧化应激，保护心肌细胞。TANG T J 等[11]的研究通过分子对接发现甘草素的抗氧化作用是通过调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路实现的，可促进 AMPK α 磷

酸化和 sirtuin 1 (SIRT1) 蛋白表达, 抑制核因子 κ B p65 (NF- κ B p65) 的磷酸化。在 LI H 等[12]的研究中发现甘草素通过抑制 TNFR1/NF- κ B/MMP9 通路发挥抗氧化应激作用, 从而减轻 H/R 诱导的心肌细胞损伤。刘萌[13]的研究表明甘草苷可以调控 SLC7A11 和 GPX4 表达, 降低心肌细胞 MDA 含量和 ROS 水平, 减缓阿霉素诱导心肌细胞氧化应激水平, 调控 SLC7A11/GPX4 轴以降低阿霉素对心肌细胞的损伤作用。

2.2. 改善心肌缺血

冠状动脉血流量减少出现的心肌供血不足会减少心肌氧等物质的供应及代谢产物清除的减少[14]。ZHAI C L 等[15]的研究表明甘草素可以通过直接抑制细胞外 HMGB1 细胞因子活性和阻断磷酸化 JNK/Bax 通路来减轻大鼠心肌缺血再灌注诱导的损伤。CAI X 等[16]的研究表明甘草甜素可以通过抑制氧化应激、iNOS 蛋白表达和炎症反应, 抑制 p-ERK、p-p38 MAPK 和 p-c-Jun N 末端激酶蛋白的表达减少大鼠心肌缺血再灌注损伤。LAI T 等[17]的研究表明甘草酸通过下调 CK、CK-MB、LDH、AST、TNF- α 、IL-6 和 MDA 水平, 上调 SOD 水平, 降低 CHOP、GRP78 和 p-PERK 的表达来改善大鼠心肌缺血再灌注损伤。LI M 等[18]的研究表明甘草酸可以通过抑制 L 型 Ca^{2+} 通道, 降低 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 瞬时来保护心肌免受 ISO 引起的缺血损伤。HAN J 等[19]的研究表明 18 β -甘草次酸和甘草甜素可通过对增强的晚期钠电流的抑制来改善大鼠缺血再灌注损伤引起的舒张功能障碍。Xu, C 等[20]的研究结果表明甘草酸可以改善心肌缺血, 其增加了心肌中的 Nrf-2 和 HO-1 的蛋白水平, 抑制 NF- κ B 信号通路进而下调了 I κ B 和 NF- κ B p65 的磷酸化。LIN J H 等[21]的研究中表明甘草查耳酮 a 可以降低心肌细胞中 Fe-SP 增加的核因子红细胞 2 相关因子 2 和血红素加氧酶-1 蛋白水平, 从而抑制铁死亡以预防大鼠心肌缺血再灌注损伤。

2.3. 恢复心肌能量

能量生成、氧化应激和细胞凋亡的主要场所为线粒体。心肌细胞是线粒体含量最高的细胞类型之一, 维持心肌细胞正常的泵血和收缩功能需要线粒体不断地合成 ATP。马治等[22]的研究表明 18 α -GA 和 18 β -GA 可以提高 Bcl-2/Bax 的表达, 提高线粒体生物活性, 抑制 Cyt-c 的外排、Caspase3 的表达以及 ROS 的生成并改善心肌细胞线粒体功能障碍。何苗等[23]的研究表明 GA 可以降低 ROS 含量、线粒体内 Ca^{2+} 浓度, 使心肌细胞 ATP 含量及膜电位水平升高, 从而升高心肌细胞内各种酶的活性, 如 Ca^{2+} -ATP 酶、 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶、 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶等, 使得 Ca^{2+} 由细胞内转出到肌浆网或细胞外, 这样可以达到减轻线粒体钙超载, 维持钙稳态的目的。赵秀荣等[24]的研究表明, ISL 能够显著降低 RAW264.7 细胞中 NO、TNF- α 的释放以及降低 iNOS 蛋白水平, 改善线粒体膜电势及胞内 ATP 水平, 改善由 LPS 导致的线粒体功能障碍。TANG Q 等[25]的研究表明甘草酸可以降低缺氧/复氧(H/R)介导的细胞内和线粒体活性氧(ROS)的累积, 且在 H/R 后维持线粒体膜电位, 抑制 H/R 诱导的线粒体功能障碍。在 UPADHYAY S 等[26]的研究中, 光甘草提取物允许恢复核 SIRT-1 和 PPAR- γ 水平, 降低 ROS 水平, 修复抗氧化状态, 从而有助于修复线粒体功能。

2.4. 抗心肌纤维化

心肌纤维化是心血管疾病患者最显著的病理过程, 当细胞外基质(ECM)的产生和降解出现不平衡的时候, 会使得瘢痕组织积累、心肌的弹性减弱, 心输出量减少, 最终发展为心功能不全。牛丕莲等[27]的研究表明用 80% 甲醇溶液提取的甘草提取物能够抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活, 通过降低 TGF- β 1 诱导 CFs 中的 α -SMA、Smad2/3 磷酸化水平, 进而减轻 ECM 的沉积, 抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路来改善心肌纤维化的发生。异甘草酸镁(MgIG)是 18- α 甘草酸立体异构体的镁盐, 具有抗炎、抗氧化和抗病毒活性的作用。MA D 等[28]的研究表明 MgIG 对异丙肾上腺素(ISO)诱导的心肌纤维化具有保护作用, 这主要是通过抑制 TLR4/NF- κ B(p65)信号通路来实现的。甘草酸(GA)是一种源自天然产物的 HMGB1 抑制

剂, WU R N 等[29]的研究表明 TLR2 和 HMGB1 之间的相互作用通过抑制成纤维细胞自噬促进心脏纤维化的发病机制, GA 治疗缓解了心脏纤维化。在 ZHANG Y 等[30]的研究中发现, 甘草素通过抑制 IKK α /I κ B α 信号通路显著降低炎症细胞因子释放和 NF- κ B 磷酸化, 抑制 MAPKs 信号通路对高果糖诱导的心肌纤维化具有保护作用。HAN X 等[31]的研究表明, 甘草素通过抑制 CCL5 表达和 NF- κ B 通路, 降低氧化应激和炎症的水平, 显著下调 I、III 胶原、TGF- β 1、MMP-9、 α -SMA、CCL5 和 p-NF- κ B 的表达来预防心肌梗死后的心肌纤维化。

2.5. 抑制心室重构

由于各种损伤导致心脏原有物质及心脏形态学发生变化称为心室重构, 这是机体为了适应变化而出现的一种反应。心室重构几乎是所有心血管疾病共同的病理改变, 可导致心功能异常, 增加心力衰竭的发病率和死亡率。一项连续入选 284 例接受经皮腔内冠状动脉成形术(PCI)治疗的急性心肌梗死(AMI)患者的研究, 在观察了 24 h、1 个月、6 个月的心电图和心脏造影后, 30% 的 AMI 患者在 PCI 后 6 个月发生了心室重构[32]。姚德山[33]的研究表明异甘草素通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路, 减轻 AM 诱导的氧化应激损伤, 并抑制 NF- κ B 信号通路, 减轻炎症反应, 增加心肌组织中 Brcc36 的表达, 抑制 TGF β /Smad3 信号通路, 发挥改善心肌重构的保护作用。GAO M 等[34]的研究表明异甘草素通过激活 AMPK α 来抑制压力超负荷诱导的心脏肥大, 可以作为心脏重塑的治疗靶点。

2.6. 减轻药物毒性

使用某些药物可以对心肌和(或)心电传导系统产生毒性作用, 使得心脏出现类似于心律失常、心脏舒缩功能障碍、心肌肥厚扩大等的病变, 我们称之为药物的心脏毒性作用。庄开颜等[35]的研究表明甘草酸(GA)通过调控 PI3K-Akt、Ras、Fox O 信号通路, 逆转体内 ROS 积累, 通过减少心肌细胞的凋亡以及对氧化应激的抑制来拮抗乌头碱对心脏的毒性。侯佳华等[36]的研究表明甘草次酸可通过抑制细胞凋亡, 促进心脏中 p-STAT3 和 Bcl-2 蛋白表达来拮抗阿霉素心脏毒性。刘萌等[13]的研究表明甘草苷通过调控 SLC7A11/GPX4 信号通路以及抑制心肌细胞铁死亡发挥对阿霉素诱导心脏毒性的保护作用。陆文强[37]的研究表明异甘草素能够通过调节 UCP2 水平降低氧化应激及细胞凋亡水平以对抗阿霉素所导致的心脏毒性。吕雪丽[38]的研究表明甘草酸能够通过抑制 HMGB1 介导的 Akt/mTOR 自噬信号通路降低阿霉素的心脏毒性。甘草甜素(GL)是 HMGB1 的直接抑制剂, LV X 等[39]的研究表明通过 HMGB1 依赖性 Akt/mTOR 信号通路改善自噬通量可以改善阿霉素有道的的心脏毒性。ZHENG B [40]的研究表明异甘草酸镁(MgIG)能够减轻三氧化二砷导致的心脏毒性, 其机制主要与激活 Nrf2 通路、抑制 TLR4/NF- κ B 通路有关。

3. 对血管的保护作用

3.1. 舒张血管

血管的舒张指的是让血管壁平滑肌在保持松弛状态下, 阔宽体内血管的情况。这可以增大血流流过的空间, 从而降低血压。与它相反的过程称为血管收缩。叶杨[41]的研究表明异甘草素的舒张作用依赖于 L-型钙通道、BK $_{Ca}$ 通道发挥, 通过抑制电压依赖性钙通道抑制 Ca $^{2+}$ 内流使血管舒张。GADANEK L K 等[42]的研究表明甘草酸可以抑制在同型半胱氨酸血症中起到诱导血管功能障碍的 HMGB-1, 从而改善血管功能。

3.2. 保护血管内皮

血管内皮细胞分泌的血管活性物质如 NO、PGI $_2$ 、ET-1 等可以调节血管紧张性、防止血栓形成、减

缓平滑肌细胞的增殖以及血管壁的炎症反应, 而心血管疾病的病理基础则是内皮细胞的结构和功能发生了变化。韩维维等[43]的研究表明 18 β -甘草次酸可以通过抑制 PGK1 介导的糖酵解途径进而抑制 oxLDL 诱导的血管内皮细胞凋亡。卢治言等[44]的研究表明异甘草素能通过 HDAC3 抑制血管内皮细胞的炎症反应。LIU S 等[45]的研究表明甘草甜素可以抑制高糖诱导的 HMGB1 释放并上调 P53 表达, 从而减轻内皮损伤和血管老化。FENG L 等[46]的研究表明甘草酸通过抑制 RAGE/NF- κ B 通路对 AGEs 诱导的内皮功能障碍具有保护作用。

4. 血液学改善作用

4.1. 抗凝血

血小板主要是通过形成可以堵塞创口的血栓, 释放凝血因子等发挥止血凝血的作用。而血小板凝聚性增高导致出现心梗等疾病的原因是由于血流速度减慢, 使狭窄的动脉内形成了血栓。光甘草定是甘草根中的生物碱, 可以增强代谢, 预防心血管疾病。CHUNG C L 等[47]的研究示光甘草定能降低 P-选择素的胶原蛋白刺激表面表达。光甘草定对 PLC γ 2 有直接影响, 可以降低胶原蛋白刺激的血小板且抑制细胞外信号调节激酶(ERK)1/2、Jun N 末端激酶(JNK)1/2 和 p38 MAPK 的胶原蛋白刺激磷酸化, 从而抑制血小板活化。LIEN C L 等[48]的研究表明甘草查耳酮 A 通过阻断颗粒释放、抑制胶原受体下游信号传导来抑制胶原蛋白介导的血小板活化, 通过阻断钙动员和随后的 GPIIb/IIIa 激活, 从而抑制血小板聚集, 同时 LA 可以减弱 GPVI 下游信号传导, 从而阻断胶原蛋白诱导的血小板聚集。

4.2. 调脂

正常的血脂在人体中有许多重要功能, 但如果血脂过高, 在血管内皮堆积, 可逐渐形成动脉粥样硬化斑块, 斑块增多、增大后, 血管内径逐渐变得狭小, 甚至阻碍血管内血液流动。这种动脉粥样硬化斑块也可能发生破碎脱落, 斑块内物质释放到血管内, 使慢性心脑血管疾病变为急性心血管疾病。许心蕊等[49]的研究表明异甘草素能够通过激活 PPAR- γ 、上调 LXR- α , 减少 FABP-4 表达, 降低 ox-LDL 水平, 减少 MMP-2 和 MMP-9 的蛋白表达, 从而降低斑块的易损指数, 增加斑块稳定性, 发挥抗动脉粥样硬化的作用。ZENG J 等[50]的研究中发现 ISL 通过体外以浓度依赖性方式与 NPC1L1 的结合来下调 NPC1L1 表达并显著地抑制 HepG2 细胞和 Caco-2 细胞对胆固醇的摄取, 从而较为安全有效地调节脂质代谢。DU F 等[51]的研究表明, ISL 能够有效抑制巨噬细胞中 LPS 诱导的炎症, 上调细胞中的 PPAR γ 来调节胆固醇通量中关键基因的表达, 同时能够调低极低、低密度脂蛋白级分中的胆固醇水平, 降低脂肪酸合酶的 mRNA 水平, 提高载脂蛋白 E 肝脏中 PON1 mRNA 水平, 降低炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平, 增加肝细胞中 SR-BI 的表达从而增强肝脏对脂质的摄取, 抑制脂肪酸合成, 增加胆固醇的排泄。

5. 小结

甘草在临床上应用较为广泛, 其有效成分多样, 均对心血管疾病的治疗具有较好的疗效。现代药理学研究甘草其有效成分的微观作用机制, 发现其主要通过抑制 AMPK 信号通路及调控 SLC7A11 和 GPX4 表达等来实现抗氧化作用, 从而抑制心肌凋亡; 通过阻断磷酸化 JNK/Bax 通路、降低 CHOP、GRP78 和 p-PERK 的表达、抑制 L 型 Ca²⁺通道以及增强的晚期钠电流等来改善心肌缺血; 通过提高 Bcl-2/Bax 的表达、降低线粒体内 Ca²⁺浓度、改善线粒体膜电势及胞内 ATP 水平等以改善心肌细胞线粒体功能障碍, 从而恢复心肌能量; 通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路、抑制 TLR4/NF- κ B (p65)信号通路等实现抗心肌纤维化; 通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路、抑制 TGF β 0/Smad3 信号通路等以期实现抑制心室重构作用; 通过调控 SLC7A11/GPX4、PI3K-Akt、Ras、Fox O 等各种信号通路减轻各种药物对心脏的毒性作用; 通过 L-型钙

通道、BK_{Ca}通道抑制 Ca²⁺内流等以达到舒张血管的作用；通过抑制 RAGE/NF- κ B 等通路调节血管活性物质，从而保护血管内皮，同时其也发挥着抗凝调脂作用，具有中西医结合诊疗特色，为后面的科学论证打下了基础。但以上论述的甘草对于心血管疾病的作用机制都是甘草中单个有效成分的作用，各个成分之间是否具有协同作用目前尚未有研究论述。综上所述，应当进一步加深对甘草及其有效成分协同作用的研究，为心血管疾病的防治提供更多证据和思路。

基金项目

青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020] 7 号)。

参考文献

- [1] 刘萍. 甘草功效和临床用量的本草考证[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 73-77.
- [2] 段君, 许海, 沈峰. 甘草古今炮制方法考证及饮片质量研究现状[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(9): 1655-1658.
- [3] 李冀, 李想, 曹明明, 等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(7): 83-87.
- [4] Liu, H., Wang, J., Zhou, W., Wang, Y. and Yang, L. (2013) Systems Approaches and Polypharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines: An Example Using Licorice. *Journal of Ethnopharmacology*, **146**, 773-793. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.004>
- [5] 王世苗, 张晓妍, 李紫薇. 甘草黄酮提取分离及药理活性研究进展[J]. 伊犁师范大学学报(自然科学版), 2021, 15(4): 35-42.
- [6] 宋鉴书, 曹策, 李浩然, 等. 心肌缺血再灌注损伤氧化应激机制及中药的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2024: 1-11.
- [7] 卓凤巧, 黄占红, 刘宇捷. 甘草素对高糖诱导心肌细胞凋亡的影响及机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(2): 147-151.
- [8] Thakur, V., Alcoreza, N., Delgado, M., Joddar, B. and Chattopadhyay, M. (2021) Cardioprotective Effect of Glycyrrhizin on Myocardial Remodeling in Diabetic Rats. *Biomolecules*, **11**, Article No. 569. <https://doi.org/10.3390/biom11040569>
- [9] Zhang, X., Zhu, P., Zhang, X., Ma, Y., Li, W., Chen, J., et al. (2013) Natural Antioxidant-Isoliquiritigenin Ameliorates Contractile Dysfunction of Hypoxic Cardiomyocytes via AMPK Signaling Pathway. *Mediators of Inflammation*, **2013**, Article ID: 390890. <https://doi.org/10.1155/2013/390890>
- [10] 于辉, 赵阳, 费家玥, 等. 异甘草素抑制 SETD7 表达可保护缺氧/复氧诱导心肌细胞的氧化损伤[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(35): 5613-5618.
- [11] Tang, T., Wang, X., Wang, L., Chen, M., Cheng, J., Zuo, M., et al. (2022) Liquiritin Inhibits H₂O₂-Induced Oxidative Stress Injury in H9c2 Cells via the AMPK/SIRT1/NF- κ B Signaling Pathway. *Journal of Food Biochemistry*, **46**, e14351. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14351>
- [12] Li, H., Bu, L., Sun, X., Chu, X., Xue, Y., Zhang, M., et al. (2024) Mechanistic Investigation of the Ameliorative Effect of Liquiritin on Hypoxia/Reoxygenation-Induced Cardiomyocyte Injury Based on Network Pharmacology and *in Vitro* Validation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **27**, Article No. 117. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12405>
- [13] 刘萌. 甘草苷调控 SLC7A11/GPX4 信号通路预防阿霉素心脏毒性的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2022.
- [14] 吴媛媛, 田萌, 谢锋, 等. TRPV1 参与心肌缺血/再灌注损伤保护作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 67-71.
- [15] Zhai, C., Zhang, M., Zhang, Y., Xu, H., Wang, J., An, G., et al. (2012) Glycyrrhizin Protects Rat Heart against Ischemia-Reperfusion Injury through Blockade of HMGB1-Dependent Phospho-JNK/Bax Pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, **33**, 1477-1487. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.112>
- [16] Cai, X., Wang, X., Li, J. and Chen, S. (2017) Protective Effect of Glycyrrhizin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Oxidative Stress, Inducible Nitric Oxide Synthase and Inflammatory Reactions through High-Mobility Group Box 1 and Mitogen-Activated Protein Kinase Expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 1219-1226. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4617>
- [17] Lai, T., Shen, Y., Chen, C., Huang, B., Deng, T., Zhao, Z., et al. (2021) Glycyrrhizic Acid Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats through Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *European Journal of Pharma-*

- cology, **908**, Article ID: 174353. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174353>
- [18] Li, M., Wen, Z., Xue, Y., Han, X., Ma, D., Ma, Z., *et al.* (2019) Cardioprotective Effects of Glycyrrhizic Acid Involve Inhibition of Calcium Influx via L-Type Calcium Channels and Myocardial Contraction in Rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **393**, 979-989. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01767-3>
 - [19] Han, J., Su, G., Wang, Y., Lu, Y., Zhao, H. and Shuai, X. (2020) 18 β -Glycyrrhetic Acid Improves Cardiac Diastolic Function by Attenuating Intracellular Calcium Overload. *Current Medical Science*, **40**, 654-661. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2232-y>
 - [20] Xu, C., Liang, C., Sun, W., Chen, J. and Chen, X. (2018) Glycyrrhizic Acid Ameliorates Myocardial Ischemic Injury by the Regulation of Inflammation and Oxidative State. *Drug Design, Development and Therapy*, **12**, 1311-1319. <https://doi.org/10.2147/dddt.s165225>
 - [21] Lin, J., Yang, K., Ting, P., Lee, W., Lin, D. and Chang, J. (2023) Licochalcone a Improves Cardiac Functions after Ischemia-Reperfusion via Reduction of Ferroptosis in Rats. *European Journal of Pharmacology*, **957**, Article ID: 176031. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176031>
 - [22] 马治, 王欣爽, 刘玥, 等. 甘草次酸的差向异构体对顺铂诱导 H9c2 心肌细胞损伤的保护机制[J]. 天津医药, 2022, 50(12): 1264-1269.
 - [23] 何苗, 李耀伟, 王志琪, 等. 基于细胞线粒体能量代谢研究甘草次酸拮抗乌头碱的心肌毒性作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(11): 1650-1656.
 - [24] 赵秀荣, 侯绍郅, 皇甫通, 等. 异甘草素改善 RAW264.7 细胞线粒体生物发生抑制 LPS 诱导的炎症反应[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2022, 35(1): 60-69.
 - [25] Tang, Q., Cao, Y., Xiong, W., Ke, X., Zhang, J., Xia, Y., *et al.* (2020) Glycyrrhizic Acid Exerts Protective Effects against Hypoxia/Reoxygenation-Induced Human Coronary Artery Endothelial Cell Damage by Regulating Mitochondria. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 335-342. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8668>
 - [26] Upadhyay, S., Mantha, A.K. and Dhiman, M. (2020) Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Root Extract Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity via Alleviating Oxidative Stress and Stabilising the Cardiac Health in H9c2 Cardiomyocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, **258**, Article ID: 112690. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112690>
 - [27] 牛丕莲, 范永鑫, 路富瑞, 等. 甘草提取物对 TGF- β 1 诱导心肌成纤维细胞纤维化的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 129-135.
 - [28] Ma, D., Zhang, J., Zhang, Y., Zhang, X., Han, X., Song, T., *et al.* (2018) Inhibition of Myocardial Hypertrophy by Magnesium Isoglycyrrhizinate through the Tlr4/NF-K β Signaling Pathway in Mice. *International Immunopharmacology*, **55**, 237-244.
 - [29] Wu, R., Yu, T., Zhou, J., Li, M., Gao, H., Zhao, C., *et al.* (2018) Targeting HMGB1 Ameliorates Cardiac Fibrosis through Restoring Tlr2-Mediated Autophagy Suppression in Myocardial Fibroblasts. *International Journal of Cardiology*, **267**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.103>
 - [30] Zhang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Xu, J., Sun, L. and Li, S. (2016) The Protective Role of Liquiritin in High Fructose-Induced Myocardial Fibrosis via Inhibiting NF-K β and MAPK Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **84**, 1337-1349. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.036>
 - [31] Han, X., Yang, Y., Zhang, M., Li, L., Xue, Y., Jia, Q., *et al.* (2022) Liquiritin Protects against Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction by Inhibiting CCL5 Expression and the NF-K β Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 4111-4125. <https://doi.org/10.2147/dddt.s386805>
 - [32] Bolognese, L., Neskovic, A.N., Parodi, G., Cerisano, G., Buonamici, P., Santoro, G.M., *et al.* (2002) Left Ventricular Remodeling after Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation*, **106**, 2351-2357. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000036014.90197.fa>
 - [33] 姚德山. Brcc36 对心脏应激状态下 DNA 损伤的保护机制及异甘草素的干预研究[D]: [博士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2022.
 - [34] Gao, M., Cai, Q., Si, H., Shi, S., Wei, H., Lv, M., *et al.* (2022) Isoliquiritigenin Attenuates Pathological Cardiac Hypertrophy via Regulating AMPK α in Vivo and in Vitro. *Journal of Molecular Histology*, **53**, 679-689. <https://doi.org/10.1007/s10735-022-10090-w>
 - [35] 庄开颜, 高硕, 柳晴, 等. 基于斑马鱼模型和网络药理学的甘草酸拮抗乌头碱心脏毒性作用与机制研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1368-1376.
 - [36] 侯佳华, 韦秋, 黄露, 等. 甘草次酸拮抗阿霉素心脏毒性的作用研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2022, 55(6): 7-14.
 - [37] 陆文强. 异甘草素通过调节 UCP2 对抗阿霉素所致心脏毒性[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2021.

- [38] 吕雪丽. 甘草酸调控 HMGB1 介导自噬改善阿霉素心脏毒性的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [39] Lv, X., Zhu, Y., Deng, Y., Zhang, S., Zhang, Q., Zhao, B., *et al.* (2020) Glycyrrhizin Improved Autophagy Flux via Hmgb1-Dependent AKT/Mtor Signaling Pathway to Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Toxicology*, **441**, Article ID: 152508. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152508>
- [40] Zheng, B., Yang, Y., Li, J., Li, J., Zuo, S., Chu, X., *et al.* (2021) Magnesium Isoglycyrrhizinate Alleviates Arsenic Trioxide-Induced Cardiotoxicity: Contribution of Nrf2 and Tlr4/NF-K β Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 543-556. <https://doi.org/10.2147/dddt.s296405>
- [41] 叶扬. 异甘草素对小鼠肠系膜动脉舒张的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 东莞: 江南大学, 2019.
- [42] Gadanec, L.K., Andersson, U., Apostolopoulos, V. and Zulli, A. (2023) Glycyrrhizic Acid Inhibits High-Mobility Group Box-1 and Homocysteine-Induced Vascular Dysfunction. *Nutrients*, **15**, Article No. 3186. <https://doi.org/10.3390/nu15143186>
- [43] 韩维维, 王博, 钟晴, 等. 18 β -甘草次酸通过 PGK1 糖酵解途径抑制 oxLDL 诱导的血管内皮细胞凋亡研究[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(3): 478-484.
- [44] 卢治言, 李奕男, 袁玥, 等. 异甘草素通过 HDAC3 抑制血管内皮细胞的炎症反应[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(6): 852-858.
- [45] Liu, S., Hu, R., Du, J., Li, Y. and Li, X. (2022) Glycyrrhizin Ameliorates Vascular Endothelial Cell Senescence by Inhibiting HMGB1 in HFD/STZ-Induced Diabetic Rats and Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *European Journal of Pharmacology*, **931**, Article ID: 175196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175196>
- [46] Feng, L., Zhu, M., Zhang, M., Wang, R., Tan, X., Song, J., *et al.* (2013) Protection of Glycyrrhizic Acid against Ages-Induced Endothelial Dysfunction through Inhibiting RAGE/NF-K β Pathway Activation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **148**, 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.035>
- [47] Chung, C., Chen, J., Huang, W., Sheu, J., Hsia, C., Jayakumar, T., *et al.* (2022) Glabridin, a Bioactive Flavonoid from Licorice, Effectively Inhibits Platelet Activation in Humans and Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 11372. <https://doi.org/10.3390/ijms231911372>
- [48] Lien, L., Lin, K., Huang, L., Tseng, M., Chiu, H., Chen, R., *et al.* (2017) Licochalcone a Prevents Platelet Activation and Thrombus Formation through the Inhibition of PLC γ 2-PKC, Akt, and MAPK Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1500. <https://doi.org/10.3390/ijms18071500>
- [49] 许心蕊, 高照, 张晴玥, 等. 异甘草素通过激活 PPAR- γ 信号通路调控 ox-LDL 稳定动脉粥样硬化斑块[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(18): 1367-1374.
- [50] Zeng, J., Liu, W., Liang, B., Shi, L., Yang, S., Meng, J., *et al.* (2022) Inhibitory Effect of Isoliquiritigenin in Niemann-Pick C1-Like 1-Mediated Cholesterol Uptake. *Molecules*, **27**, Article No. 7494. <https://doi.org/10.3390/molecules27217494>
- [51] Du, F., Gesang, Q., Cao, J., Qian, M., Ma, L., Wu, D., *et al.* (2016) Isoliquiritigenin Attenuates Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 1932. <https://doi.org/10.3390/ijms17111932>