DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.07.035

γ-环糊精金属有机骨架负载异甘草素复合物的制备及其抗炎活性研究

樊翠萍[1],尚鑫[2],刘旭洋[1],刘萌芽[1],鲁妍妍[1],蔡邦荣[1],刘改枝[1]
(1.河南中医药大学药学院,河南 郑州 450046;2.长春健康职业学院,吉林 长春 130012)

摘要:目的 γ-环糊精金属有机骨架(γ-CD-MOF)为载体负载异甘草素(ISO)形成γ-环糊精金属有机骨架复合物(γ-CD-MOF/ISO)以改善ISO的物理化学性质及其抗炎活性。方法 ①运用水热合成法制备γ-CD-MOF,通过加热搅拌法负载ISO形成γ-CD-MOF/ISO。利用扫描电镜和红外光谱分析对其形态结构进行表征,并对其载药量进行评价。②以脂多糖(LPS)诱导的小鼠单核巨噬细胞(RAW 264.7)为炎症模型,考察γ-CD-MOF/ISO的体外抗炎活性。采用CCK-8法检测γ-CD-MOF/ISO的细胞毒性;Griess法检测细胞上清液一氧化氮(NO)水平;酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测细胞上清液白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;蛋白免疫印迹技术(WB)检测环氧化酶(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白表达量。结果 γ-CD-MOF/ISO为立方晶体,形状规则,负载ISO前后其形态和粒径无明显变化。γ-CD-MOF/ISO的载药量为5.01%±0.21%。2.5 μg/mL的γ-CD-MOF/ISO对RAW 264.7细胞活力无影响。γ-CD-MOF/ISO(0.1、0.5、2.5 μg/mL)呈浓度依赖性抑制RAW 264.7细胞NO的生成、促炎因子IL-6、TNF-α的分泌,降低COX-2和iNOS蛋白表达水平。结论 γ-CD-MOF/ISO生物安全性良好,具有较好的抗炎活性,为治疗急性肺损伤提供新剂型。

关键词:异甘草素;环糊精金属有机骨架;急性肺损伤;抗炎活性
中图分类号:R283.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2026)07-0204-06

Preparation and Biological Evaluation of Isoliquiritigenin-Loaded γ-Cyclodextrin Metal-Organic Framework Complex

FAN Cuiping[1], SHANG Xin[2], LIU Xuyang[1], LIU Mengya[1], LU Yanyan[1], CAI Bangrong[1], LIU Gaizhi[1]
(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China;
2. Changchun Vocational College of Health, Changchun 130012, Jilin, China)

Abstract: *Objective* In order to improve the physicochemical properties of isoliquiritigenin(ISO) and its anti-inflammatory activity, ISO-loaded γ-cyclodextrin metal-organic framework complex(γ-CD-MOF/ISO) was prepared. *Methods* ①γ-CD-MOF was synthesized by hydrothermal synthesis method, and ISO was loaded to form γ-CD-MOF/ISO by agitating heater. γ-CD-MOF/ISO was characterized by scanning electron microscopy(SEM) and Fourier transform infrared spectrometer(FR-IR). The drug loading of γ-CD-MOF/ISO was evaluated. ②The anti-inflammatory activity of γ-CD-MOF/ISO was investigated in LPS-induced RAW 264.7 cell model *in vitro*. The effect of γ-CD-MOF/ISO on cell viability was detected by CCK-8 assay. NO content in the supernatant was detected by Griess assay and the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α were measured by ELISA kit. The expressions of COX-2 and iNOS in protein level were detected by Western blot(WB). *Results* The morphology of γ-CD-MOF/ISO was cubic crystals with uniform size. Drug loading efficiency of γ-CD-MOF/ISO was 5.01%±0.21%. γ-CD-MOF/ISO at 2.5 μg/mL had no toxin in RAW 264.7 cells. γ-CD-MOF/ISO(0.1, 0.5, 2.5 μg/mL) concentration-dependently inhibited the NO production, the secretion of pro-inflammatory

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104561);中国博士后科学基金面上项目(2020M682311);河南省高等学校重点科研项目(25A350007)

作者简介:樊翠萍(2002-),女,河南南阳人,硕士在读,研究方向:中药活性成分及天然产物修饰、新剂型研发。
通讯作者:刘改枝(1981-),女,河南新乡人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药活性成分与新药研发、药物新制剂与新技术。E-mail:liugaizhi@126.com。

cytokines IL-6 and TNF-α, and COX-2 and iNOS in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Conclusion* γ-CD-MOF/ISO exhibits high biocompability and improves the anti-inflammatory activity, which provides a new formulation in the treatment of acute lung injury.

Keywords: isoliquiritigenin; cyclodextrin metal-organic framework; acute lung injury; anti-inflammatory activity

急性肺损伤(ALI)是严重威胁人类健康的呼吸危重症,进一步加重可发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),ALI/ARDS在临床上病死率高达30%~40%[1]。异甘草素(ISO)是甘草根部提取的天然黄酮类化合物,具有抗肿瘤[2]、抗炎[3]、抗氧化及免疫调节等多种药理学特性[4]。ISO可通过激活AMPK/Nrf2/ARE信号通路抑制NF-κB和NLRP3信号通路治疗急性肺损伤[5]。ISO稳定性差、消除半衰期短、给药剂量大等缺点[6]严重限制其在临床实践中的应用。

吸入给药可将药物直接递送于肺部病变部位,具有肺局部药物浓度高、无首过效应、药物吸收快等优势,已成为肺部疾病治疗的首选制剂形式[7-8]。γ-环糊精-金属有机骨架(γ-CD-MOF)具有良好的生物相容性[9],可有效改善客体药物分子的稳定性[10],用于制备干粉吸入剂的载体[11]。课题组前期研究发现γ-CD-MOF的溶血率低于5%,表明其血液相容性与生物安全性良好,可用于呼吸道给药[12]。因此,本实验选择γ-CD-MOF作为给药载体负载ISO制备γ-CD-MOF/ISO干粉吸入剂,改善ISO稳定性,并进一步对γ-CD-MOF/ISO的体外抗炎活性进行评价,以期为ISO干粉吸入剂治疗ALI的治疗提供新思路和新方法。

1 材料与方法

1.1 仪器

磁力搅拌器(德国IKA公司);UV-9100紫外分光光度计(北京瑞利分析仪器公司);傅里叶变换红外光谱分析仪(Thermo Fisher Nicolet IS5);扫描电子显微镜(SEM,Phenom Pharos);pH计(PY-P11-2S,德国赛多利斯有限公司);低温高速离心机(赛默飞世尔科技有限公司);Biotek酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)。

1.2 试剂

异甘草素(H2112119,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);CCK-8试剂盒(K00-500,ZETA™ LIFE);小鼠白细胞介素-6(IL-6)ELISA试剂盒(555240,美国BD医疗器械有限公司);小鼠肿瘤坏死因子-α(TNF-α)ELISA试剂盒(555268,美国BD医疗器械有限公司);一氧化氮检测试剂盒(S0021S,上海碧云天生物技术有限公司);BCA蛋白定量试剂盒(PC0020,北京索莱宝科技有限公司);β-Actin Rabbit Polyclonal antibody(20536-1-AP,proteintech);COX-2 Rabbit Polyclonal antibody(12375-1-AP,proteintech);iNOS antibody(AF0199,Affinity);DMEM高糖培养基(80226777,ATCC);青霉素-链霉素溶液(15140-122,Gibco);胎牛血清FBS(10099-141C,Gibco);胰蛋白酶EDTA溶液(0.25%)(25200-072,Gibco);脂多糖(SMB00704,Sigma)。

1.3 细胞株

小鼠单核巨噬细胞RAW 264.7细胞(70026471,ATCC)。

1.4 载体γ-CD-MOF的合成及γ-CD-MOF/ISO干粉吸入剂的制备

将γ-环糊精(γ-CD)和氢氧化钾(KOH)按照一定比例($M_{\gamma-CD}$∶M_{KOH}=1∶8/反应摩尔比)混匀,经0.45 μm水系滤膜过滤,滤液置60 ℃水浴加热搅拌。向体系中滴加一定量甲醇待饱和后趁热过滤,向滤液中加入PEG20000甲醇/水溶液(V∶V=1∶1,$C_{PEG20000}$=8 mg/mL),室温搅拌(600 r/min)4 h。离心(4000 r/min,10 min),弃上清,沉淀用甲醇洗涤3次。二氯甲烷浸泡沉淀过夜,移除上清,50 ℃真空干燥即得碱性γ-CD-MOF固体载体材料。用无水乙醇将其重新分散,加入适量冰醋酸。缓慢振摇(100 r/min)2 h后离心,乙醇洗涤3次,真空干燥,即得中性化γ-CD-MOF固体载体材料。

采用加热搅拌方法负载ISO。向ISO无水乙醇溶液中加入γ-CD-MOF,35 ℃水浴搅拌4 h。载药混悬液于4000 r/min离心,弃上清。无水乙醇润洗3次,真空干燥,得淡黄色γ-CD-MOF/ISO粉末。

1.5 表征

1.5.1 傅里叶变换红外光谱(FT-IR) 无需与溴化钾混合、压片制样,分别将异甘草素原料药、γ-CD-MOF、γ-CD-MOF/ISO,γ-CD-MOF和异甘草素的物理混合物置于检测器上,拧紧旋钮,在波数4000~400 cm^{-1}范围内对样品进行红外吸收光谱的测定。

1.5.2 扫描电子显微镜(SEM) 样品均匀涂抹于双面导电胶表面,进行镀金处理后,在适当的放大倍数下观察样品的外观形貌。

1.6 γ-CD-MOF/ISO载药量的测定

1.6.1 紫外检测波长的选择 精密称取异甘草素标准品5 mg于50 mL容量瓶中,加无水乙醇溶解并定容至刻度即得0.1 g/L异甘草素储备液。精密吸取6 mL异甘草素储备液置100 mL容量瓶中,乙醇定容,以乙醇为空白对照,进行紫外全波长扫描,波长扫描范围为240~800 nm,取最大吸收波长为测定波长。

精密称取γ-CD-MOF样品5 mg于10 mL容量瓶中,加超纯水超声溶解并定容至刻度即得0.5 g/L γ-CD-MOF储备液。用紫外分光光度计进行扫描,以超纯水为空白对照,波长扫描范围为240~800 nm。

1.6.2 标准曲线的建立 精密量取异甘草素储备液1、2、3、4、8、12 mL置于100 mL容量瓶中,用纯水定容至刻度制备系列浓度,在"1.6.1"中测得的最大吸收波长下测定吸光度,以标准溶液浓度为横坐标,吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程。

1.6.3 载药量 精密称取2 mg γ-CD-MOF/ISO置于5 mL离心管中,加入2 mL纯水超声溶解,再加入2 mL无水乙醇涡旋混匀,取溶液2 mL在"1.6.1"中测得的最大吸收波长下测定吸光度,代入回归方程计算浓度。样品中测得ISO的量记为W_0,样品总重记为W,载药量按下述公式进行计算。

载药量(%) = $W_0/W \times 100\%$

1.7 γ-CD-MOF/ISO体外活性评价

1.7.1 细胞分组 (1)空白组(Control组):含10%血清的完全培养基培养。(2)模型组(Model组):含100 ng/mL脂多糖(LPS)的完全培养基培养。(3)ISO给药组:分别加入0.1、0.5、2.5 μg/mL的ISO,预处理1 h,再依次加入100 ng/mL LPS共同培养。(4)γ-CD-MOF/ISO给药组:分别加入0.1、0.5、2.5 μg/mL(ISO含量)的γ-CD-MOF/ISO,预处理1 h,再依次加入100 ng/mL LPS培养。(5)药物单独处理组:分别加入2.5 μg/mL的ISO或γ-CD-MOF/ISO培养。

以上实验组处理时间均为24 h,收集细胞培养液,离心后上清液用于一氧化氮(NO)和促炎因子检测;细胞用PBS润洗后加入RAPI(含1%蛋白酶抑制剂)提取液,高速低温离心,BCA试剂盒检测蛋白浓度。

1.7.2 CCK-8法检测细胞毒性 RAW 264.7细胞以1×10^5 cells/mL接种于96孔板,培养过夜,分别用不同浓度γ-CD-MOF(25、50、100、200、400 μg/mL),γ-CD-MOF/ISO(0.1、0.5、2.5、5、10 μg/mL)处理24 h,空白组加入等量DMSO培养基作对照。采用CCK-8法检测细胞存活率,即加入10 μL CCK-8试剂,37 ℃孵育1 h,酶标仪450 nm处检测OD值。根据测得的OD值,计算细胞的相对存活率。

1.7.3 NO水平 将RAW 264.7细胞以1×10^4 cells/孔密度接种于96孔板,孵育24 h。按照"1.7.1"中分组处理细胞,上清液转移至新的96孔板中,依次加入标准品及样品(50 μL/孔)、室温Griess Reagent Ⅰ(50 μL/孔)、Griess Reagent Ⅱ(50 μL/孔),酶标仪540 nm波长处测定吸光度值,根据标准品曲线计算出不同组别样品中NO的释放量。

1.7.4 酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测IL-6和TNF-α水平 将RAW 264.7细胞以5×10^4 cells/孔密度接种于24孔板,培养过夜,按照"1.7.1"中分组处理细胞。按照试剂盒步骤测定细胞上清中IL-6及TNF-α水平。

1.7.5 蛋白免疫印迹技术(WB)检测环氧化酶(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白表达量 将RAW 264.7细胞以2×10^5 cells/孔的密度接种于6孔板,培养过夜,按照"1.7.1"中分组处理细胞。采用WB检测RAW 264.7细胞中COX-2、iNOS蛋白表达量的变化。

所有实验至少重复3次。

1.8 统计学方法

实验结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,利用Graphpad prism 8.0软件进行正态性检验及One-way ANOVA比较各组内及组间差异,$P<0.05$表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 γ-CD-MOF/ISO干粉吸入剂结构表征

采用SEM对其粒径和形态进行表征(图1),载药前γ-CD-MOF为形状规则的立方晶体,粒径1~5 μm,负载ISO后形态和粒径维持原状。

如图2所示。ISO在3461 cm^{-1}处吸收峰为羟基伸缩振动吸收(ν_{O-H})峰,1629 cm^{-1}处为羰基伸缩振动峰($\nu_{C=O}$),1543 cm^{-1}处的峰是苯环骨架的伸缩振动($\nu_{C=C}$),苯环羟基(δ_{O-H})剪式振动为1249 cm^{-1},968~792 cm^{-1}为苯环上芳氢的面外弯曲振动($\gamma_{=C-H}$)峰。γ-CD观察到两个特征吸收谱带:3600~3200 cm^{-1}处的强吸收带由O-H伸缩振动(ν_{O-H})产生,2926 cm^{-1}处为C-H的伸缩振动(ν_{C-H}),而1335 cm^{-1}处为甲基、亚甲基剪式振动(δ_{C-H}),1077~996 cm^{-1}处宽峰为C-O-C的伸缩振动峰(ν_{C-O-C})。γ-CD-MOF材料的红外光谱与γ-CD的没有显著差异,仅在1019 cm^{-1}处C-O-C的伸缩振动峰(ν_{C-O-C})为一尖峰,这主要是K^+配位干扰的原因,表明环糊精骨架存在于合成材料中[13]。

ISO与γ-CD-MOF的物理混合物兼有ISO和γ-CD-MOF的特征吸收峰,而γ-CD-MOF/ISO的FT-IR图在1627 cm^{-1}处未发现C=O羰基伸缩振动峰($\nu_{C=O}$),但1556 cm^{-1}处仍有明显的苯环骨架的伸缩振动($\nu_{C=C}$),表明γ-CD-MOF的羟基与ISO羰基之间可能存在相互作用形成了氢键。γ-CD-MOF/ISO中1672 cm^{-1}处的吸收峰相较于ISO与γ-CD-MOF的物理混合物明显变弱,说明ISO已被载入γ-CD-MOF中,ISO的特征峰被掩盖,形成了复合物。

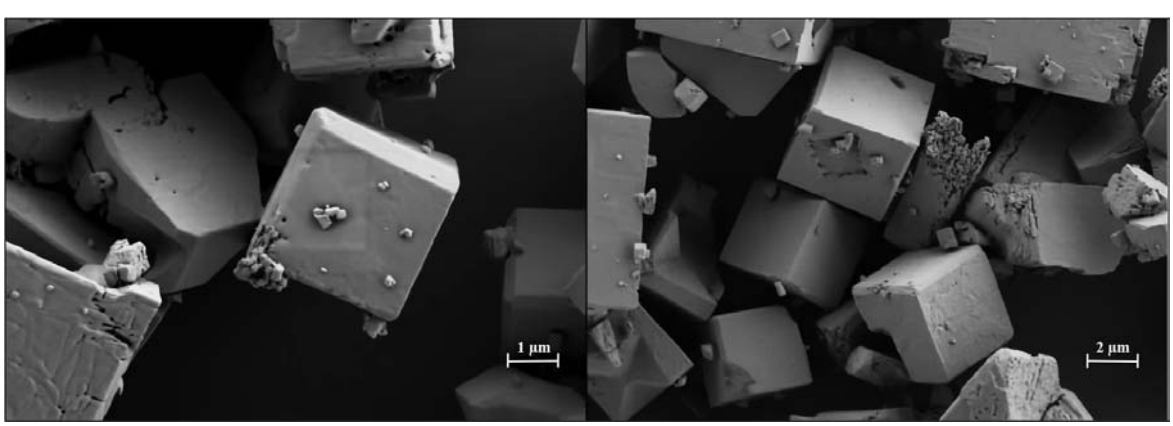


图1 中性化γ-CD-MOF(左)和γ-CD-MOF/ISO(右)电镜图

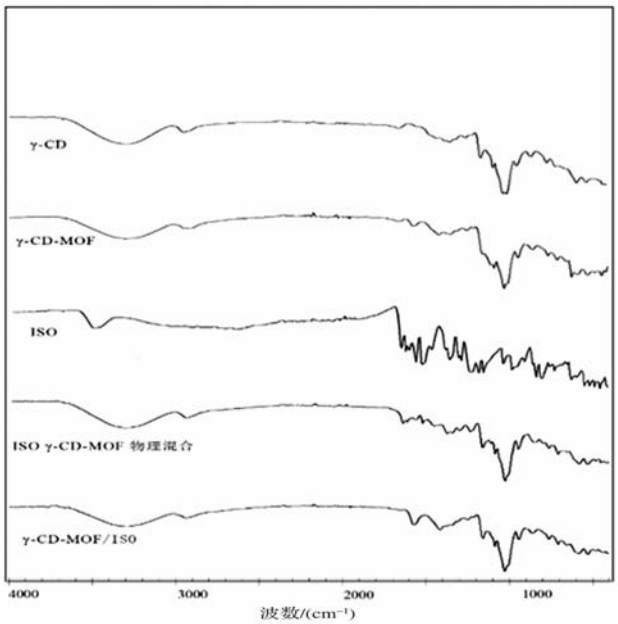


图2 γ－CD－MOF/ISO的红外光谱

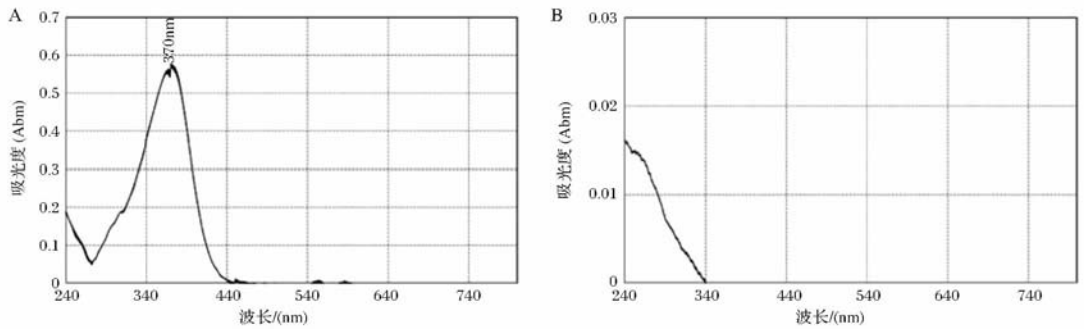


图3 ISO(A)和γ－CD－MOF(B)的紫外光谱

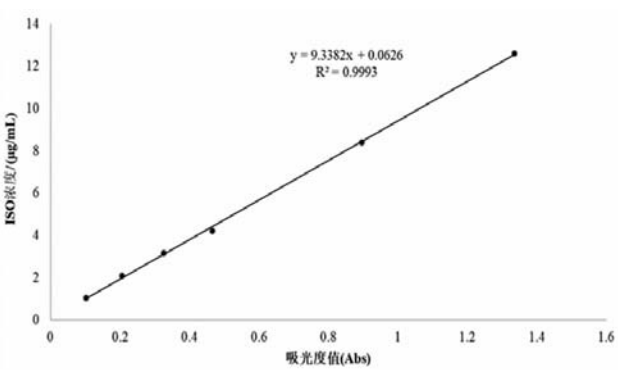


图4 ISO浓度与吸光度线性关系

2.4 γ－CD－MOF/ISO显著抑制LPS诱导的RAW 264.7细胞NO的生成

如图6所示，LPS诱导RAW 46.7细胞能产生过量的NO，γ－CD－MOF/ISO处理后，0.1～2.5 μg/mL浓度范围内NO释放量显著降低，且呈剂量依赖性，γ－CD－MOF/ISO单独处理不会引起NO生成。

2.5 γ－CD－MOF/ISO显著降低LPS诱导的RAW 264.7细胞促炎因子IL－6、TNF－α的分泌

与空白组相比，促炎因子IL－6、TNF－α的表达量在LPS诱导的RAW 264.7细胞中显著增加，ISO和γ－CD－MOF/ISO组对IL－6的表达量呈剂量依赖性抑制作用(图7A)，对TNF－α的表达量仅在2.5 μg/mL时有显著抑制作用(图7B)。ISO负载到γ－CD－MOF不会影响其抗炎活性。

2.6 γ－CD－MOF/ISO显著抑制LPS诱导的RAW 264.7细胞iNOS和COX－2蛋白表达水平

与空白组相比，LPS处理后COX－2和iNOS的表达水平显著升高，γ－CD－MOF/ISO干预后能显著降低iNOS蛋白表达，且呈剂量依赖性(图8A)；0.5 μg/mL ISO及γ－CD－MOF/ISO对COX－2表达量有一定的抑制作用(图8B)。

2.2 γ－CD－MOF/ISO载药量的测定

2.2.1 检测波长的选择 由紫外吸收图谱(图3)可知，在240～800 nm扫描区间，ISO在370 nm处有最大吸收峰，γ－CD－MOF在此波长无干扰，故测定吸收波长选择370 nm。

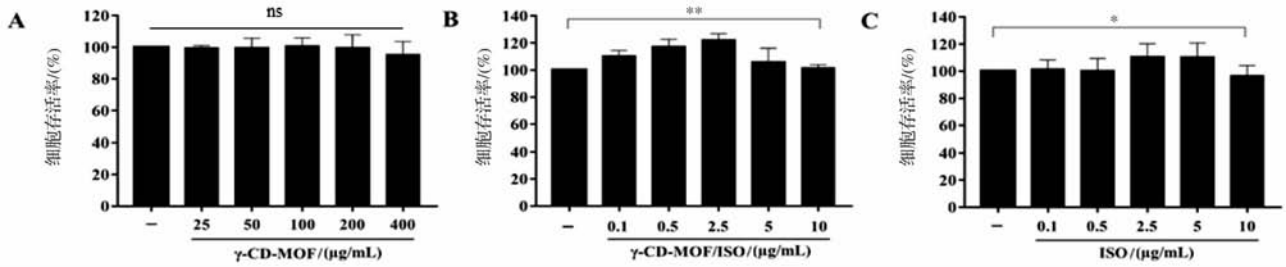
2.2.2 标准曲线的建立 异甘草素标准品吸光度值为X轴，浓度为Y轴进行回归，得线性回归方程：$y = 9.338\,2x + 0.062\,6$，$R^2 = 0.999\,3$，表明ISO在1.05～12.6 μg/mL浓度范围内，吸光度值与浓度呈良好的线性关系(如图4所示)。经计算，ISO在γ－CD－MOF中的载药量为5.01% ±0.21%。

2.3 γ－CD－MOF/ISO的细胞活性评价

由图5可知，γ－CD－MOF在检测的浓度范围内均无毒性，其作为载体不会引起细胞毒性；ISO与γ－CD－MOF/ISO在0.1～5 μg/mL浓度范围内对RAW 264.7细胞活力无影响，10 μg/mL时对细胞产生了毒性作用，提示ISO负载到γ－CD－MOF/ISO并不会降低其安全性。根据结果，γ－CD－MOF/ISO选择0.1、0.5、2.5 μg/mL浓度进行后续细胞实验。

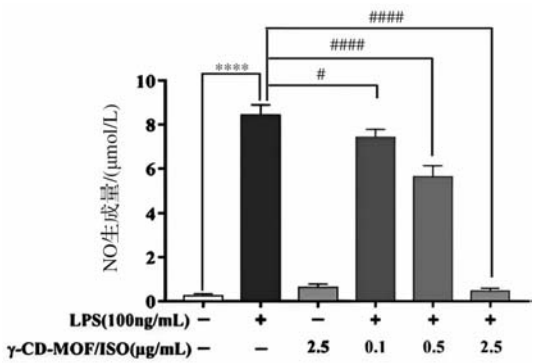
3 讨论

ALI是一种由外部或者肺内部因素刺激引起肺部炎症反应，导致肺泡上皮细胞，或毛细血管内皮细胞损伤使细胞通透性增加、炎性细胞的浸润、促炎细胞因子释放，进而引起肺部失控的免疫炎症反应和组织损伤的弥漫性肺部疾病[14]。中药防治ALI具有较好的效果，异甘草素是甘草的主要活性成分，具有抗动脉粥样硬化、抗癌、抗糖尿病、抗微生物、解痉、抗炎和抗哮喘等特性[15]。已有研究证明异甘草素对ALI有一定的治疗作用，能够减轻炎症与氧化应激反应[16]。异甘草素经口服易被肠道和肝脏大量代谢导致其生物利用度低[17]，从而影响其



注：A. γ－CD－MOF 对 RAW 264.7 细胞活力的影响；B. γ－CD－MOF/ISO 对 RAW 264.7 细胞活力的影响；C. ISO 对 RAW 264.7 细胞活力的影响。＊$P<0.05$；＊＊$P<0.01$；ns$P>0.05$。

图 5 γ－CD－MOF/ISO 对 RAW 264.7 细胞存活率的影响



注：＊＊＊＊$P<0.0001$；#$P<0.05$；####$P<0.0001$。

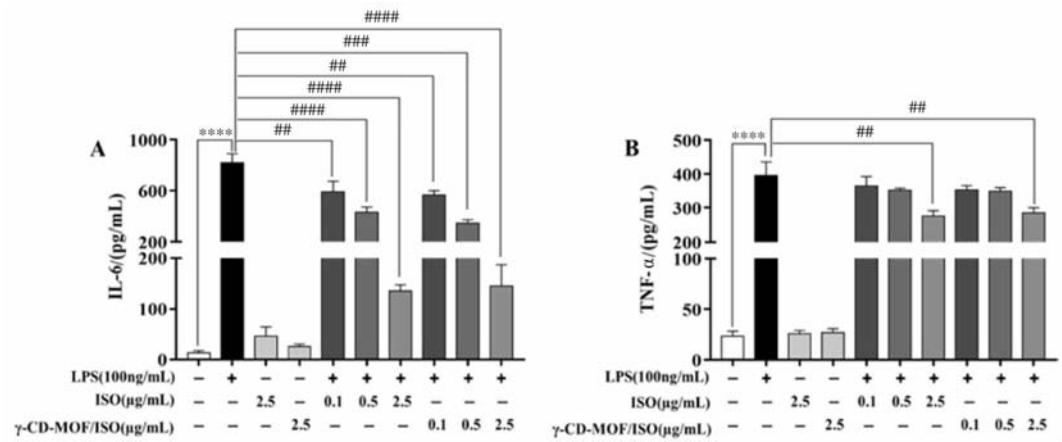
图 6 γ－CD－MOF/ISO 对 RAW 264.7 细胞 NO 生成量的影响

临床应用。

肺吸入给药作为一种非侵入性给药方式，可将药物直接递送至肺部，避免首过效应，减少给药剂量，增加药物的肺组织分布，提高药物的生物利用度[18]。环糊精金属有机骨架因具备良好的生物相容性、高载药量等优点被认为是一种极具潜力药物载体[13, 19-21]。张忠斌等[22]以壳聚糖－环糊精聚合物为载体制备异甘草素纳米制剂，载药量为(4.460±0.230)%。相比之下，γ－CD－MOF 作为载体负载异甘草素后载药量具有一定程度的提高。与 α、β－CD－MOF 相比，γ－CD－MOF 因其独特的结构优势被应用于肺部给药[23]。γ－CD－MOF/ISO 粒径在1～5 μm，符合吸入粉雾剂对药物微粒的要求，在呼吸道递药系统中具有潜在应用价值。

肺泡巨噬细胞位于肺泡腔内，是呼吸道的第一道防线，其在肺损伤的病理发展过程中起着重要作用[24]。巨噬细胞是参与肺部疾病进展的关键效应细胞，能够释放多种与免疫相关的炎症因子[25]。因此，抑制巨噬细胞介导的炎症反应可能是 ALI 治疗的有效策略。LPS 作为一种内毒素和炎症介质，可以刺激机体的免疫系统，引起巨噬细胞的活化，诱发炎症因子的分泌，从而导致肺损伤[26]。IL－6、TNF－α 等促炎因子的分泌会使大量炎症细胞浸润聚集，继续加重 ALI[27]。因此，本研究采用 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞为炎症模型进行体外抗炎活性研究。

实验结果表明 γ－CD－MOF/ISO 与 γ－CD－MOF 在一定浓度范围内对细胞均无明显毒性，提示其生物安全性良好。γ－CD－MOF/ISO 能够减少 RAW 264.7 细胞炎症模型中促炎因子 IL－6、TNF－α 的释放，ISO 负载到 γ－CD－MOF 并不会降低其活性。COX－2 是炎症反应的关键酶，机体受炎症因子刺激时，单核巨噬细胞诱导 COX－2 的表达，加速炎症反应[28]，γ－CD－MOF/ISO 能抑制其生成。NO 是内毒素血症和炎症反应的重要调节分子，iNOS 是 NO 产生的关键酶，抑制 iNOS 对维持生理功能至关重要[29]。在 γ－CD－MOF/ISO 干预下，NO 释放量和 iNOS 蛋白表达量均有显著抑制作用。总之，细胞试验结果证明 γ－CD－MOF/ISO 对 LPS 诱导的炎症反应有较好的抑制作用。



注：A. IL－6 蛋白表达量；B. TNF－α 蛋白表达量。＊＊＊＊$P<0.0001$；##$P<0.01$；###$P<0.001$；####$P<0.0001$。

图 7 γ－CD－MOF/ISO 对 RAW 264.7 细胞 IL－6、TNF－α 分泌量的影响

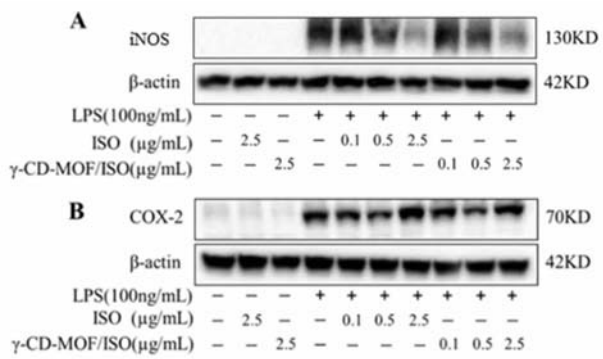


图 8 γ－CD－MOF/ISO 对 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞 iNOS、COX－2 表达的影响

本实验成功制备了 γ－CD－MOF/ISO 复合物，体外试验表明γ－CD－MOF/ISO 生物相容性好，并且具有较好的抗炎活性，为 ALI 的治疗提供新剂型和新方法。

参考文献

[1] MATTHAY M A, ZEMANS R L, ZIMMERMAN G A, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18.

[2] ZHAO T T, XU Y Q, HU H M, et al. Isoliquiritigenin (ISL) and its formulations: potential antitumor agents[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(37): 6786－6796.

[3] CHEN Z Y, DING W W, YANG X X, et al. Isoliquiritigenin, a potential therapeutic agent for treatment of inflammation－associated diseases[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt B): 117059.

[4] PENG F, DU Q H, PENG C, et al. A review: the pharmacology of isoliquiritigenin[J]. Phytother Res, 2015, 29(7): 969－977.

[5] HE Y Q, ZHOU C C, YU L Y, et al. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms[J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105224.

[6] 徐卓，陈颖翀，林龙飞，等. 异甘草素抗肿瘤新型给药系统的研究进展[J]. 中草药，2023，54(17)：5806－5815.

[7] KUZMOV A, MINKO T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases[J]. J Control Release, 2015, 219: 500－518.

[8] YANG M Y, CHAN J G Y, CHAN H K. Pulmonary drug delivery by powder aerosols[J]. J Control Release, 2014, 193: 228－240.

[9] HE Y Z, ZHANG W, GUO T, et al. Drug nanoclusters formed in confined nano－cages of CD－MOF: dramatic enhancement of solubility and bioavailability of azilsartan[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(1): 97－106.

[10] 薛茜，胡雄伟，蔡挺. 基于 γ－环糊精金属有机骨架的药物载体研究进展[J]. 中国新药杂志，2020，29(6)：629－633.

[11] HU X X, WANG C F, WANG L B, et al. Nanoporous CD－MOF particles with uniform and inhalable size for pulmonary delivery of budesonide[J]. Int J Pharm, 2019, 564: 153－161.

[12] 李金鑫. 负载淫羊藿苷、川陈皮素的环糊精金属有机骨架包合物的制备及药效学研究[D]. 郑州：河南中医药大学，2023.

[13] ROY I, STODDART J F. Cyclodextrin metal－organic frameworks and their applications[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(6): 1440－1453.

[14] 郑妮，汪梦含，王国玉，等. 甘草酸对急性肺损伤的防治作用研究[J]. 中华中医药学刊，2022，40(1)：134－138.

[15] WAHAB S, ANNADURAI S, ABULLAIS S S, et al. Glycyrrhiza glabra (licorice): a comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology[J]. Plants, 2021, 10(12): 2751.

[16] 王贵佐，王霜，陈芬芬，等. 异甘草素对小鼠急性肺损伤的保护作用及其机制[J]. 山西医科大学学报，2021，52(3)：283－288.

[17] LEE Y K, CHIN Y W, BAE J K, et al. Pharmacokinetics of isoliquiritigenin and its metabolites in rats: low bioavailability is primarily due to the hepatic and intestinal metabolism[J]. Planta Med, 2013, 79(17): 1656－1665.

[18] YUE P F, ZHOU W C, HUANG G T, et al. Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system: advance and challenge[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 637－651.

[19] CHOI K M, JEON H J, KANG J K, et al. Heterogeneity within order in crystals of a porous metal－organic framework[J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(31): 11920－11923.

[20] KONG X Q, DENG H X, YAN F Y, et al. Mapping of functional groups in metal－organic frameworks[J]. Science, 2013, 341(6148): 882－885.

[21] DUMMERT S V, SAINI H, HUSSAIN M Z, et al. Cyclodextrin metal－organic frameworks and derivatives: recent developments and applications[J]. Chem Soc Rev, 2022, 51(12): 5175－5213.

[22] 张忠斌，李艳华，沈洪宽，等. 异甘草素纳米制剂的制备及其性质分析[J]. 黑龙江畜牧兽医，2020(13)：128－131.

[23] HAMEDI A, ANCESCHI A, PATRUCCO A, et al. A γ－cyclodextrin－based metal－organic framework (γ－CD－MOF): a review of recent advances for drug delivery application[J]. J Drug Target, 2022, 30(4): 381－393.

[24] WOO Y D, JEONG D, CHUNG D H. Development and functions of alveolar macrophages[J]. Mol Cells, 2021, 44(5): 292－300.

[25] BYRNE A J, MATHIE S A, GREGORY L G, et al. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways[J]. Thorax, 2015, 70(12): 1189－1196.

[26] HE H Q, WU Y X, NIE Y J, et al. LYRM03, an ubenimex derivative, attenuates LPS－induced acute lung injury in mice by suppressing the TLR4 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(3): 342－350.

[27] BOS L D J, WARE L B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145－1156.

[28] 抗晶晶，张丽娟，刘晓宁，等. 绿原酸对脂多糖致炎症小鼠体内体外 COX－2 的影响[J]. 河南师范大学学报(自然科学版)，2017，45(5)：49－52.

[29] CINELLI M A, DO H T, MILEY G P, et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition[J]. Med Res Rev, 2020, 40(1): 158－189.