

甘草酸对肾损伤的保护作用和临床应用研究进展

张明发¹, 沈雅琴¹, 张艳霞²

1. 上海美优制药有限公司, 上海 201422

2. 青岛即墨市食品药品监督管理局, 山东 即墨 266200

摘要: 动物实验研究证实甘草酸对缺血再灌注性、梗阻性、高血糖性、药物性(如马兜铃酸、庆大霉素、顺铂、阿霉素、镉等引起的)、变态反应性肾损伤都有保护作用。临床研究肯定了甘草酸在治疗肾综合征出血热中的疗效。已经有一些报道称甘草酸对慢性肾脏疾病、原发性干燥综合征并肾小管酸中毒、阿昔洛韦致急性肾衰竭和防治心脏手术引起的缺血再灌注性肾损伤也有疗效, 但还需要其他研究在临床上进一步证实。

关键词: 甘草酸; 缺血再灌注; 慢性肾脏疾病; 临床应用

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)06-0655-05

Advances in studies on protection and clinical application of glycyrrhizic acid in renal injury

ZHANG Ming-fa¹, SHEN Ya-qin¹, ZHANG Yan-xia²

1. Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

2. Qingdao Jimo Food and Drug Administration, Jimo 266200, China

Abstract: It has been proved that glycyrrhizic acid (GA) possesses renal protection against ischemia-reperfusion-, obstruction-, hyperglycemia-, drug (i.e. aristolochic acid, gentamycin, cisplatin, adriamycin or cadmium)-, and allergy-induced renal injury by animal experiments. In clinical studies, the curative effect of GA on hemorrhagic fever with renal syndrome has been confirmed. GA has efficacy in the treatment of chronic renal disease, primary sjogren syndrome with renal tubular acidosis, Acyclovir-induced renal failure and renal ischemia-reperfusion injury after cardiac operation in some reports, but some further researches should be done in clinic in future.

Key words: glycyrrhizic acid; ischemia-reperfusion; chronic renal disease; clinical application

肾脏不仅排泄废物, 净化血液, 调节水盐、酸碱平衡, 而且能分泌重要生物活性物质(如肾素、活化维生素 D 等), 因此肾脏是保持内环境恒定的调节器官, 地位同于心、肝、脑。所以应该像保护心、肝、脑等器官一样保护肾脏。肾脏疾病可分为两大类: 肾脏原发疾病和继发于其他疾病。高血压肾病、代谢性肾病——糖尿病肾病、痛风性肾病、淀粉样变肾病等, 属于继发性肾损伤; 而肾病综合征、原发性肾小球肾病、肾小球硬化、胶原性肾小球肾病、肾小管间质性肾病、膜性肾病、系膜增生性肾炎、血管炎性肾病、血栓性微血管肾病、梗阻性肾病、药物性肾损伤等属于肾原发损伤。甘草酸(glycyrrhizic acid)是甘草的有效成分, 属五环三萜类, 立体结构有 18 β -甘草酸、18 α -甘草酸, 已有研

究表明该化合物具有肾脏保护作用^[1]。本文综述甘草酸对不同类型肾损伤的保护作用, 以为新药开发提供依据。

1 药理作用

一般所说的甘草酸通常是指 18 β -甘草酸, 其对肾脏的作用随浓度变化, 所以应用时必须注意。甘草酸质量浓度在 1.25 mg/mL 时可延缓体外培养的兔肾传代细胞的自然老化(凋亡)过程, 但高于 5 mg/mL 时使贴壁生长的肾细胞变性, 坏死脱落, 表现出一定的毒性作用^[2]。本文综述甘草酸对缺血再灌注性肾损伤、梗阻性肾损伤、药物性肾损伤、高血糖性肾损伤和变态反应性肾损伤的保护作用。

1.1 对缺血再灌注性肾损伤的保护作用

在夹兔肾动脉缺血前 10 min 和再开放灌注时

收稿日期: 2012-05-28

作者简介: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

分别 iv 甘草酸 7、13 mg/kg, 使再灌注 1 h 时血清丙二醛及再灌注 24 h 时血清肌酐、尿素氮都明显低于对照组, 使肾小管病理损伤评分由对照组的平均 35 分明显降至 20 分^[3]。在肾缺血再灌注损伤术前 1 d 及术后 3 d 给大鼠 ip 甘草酸 50 mg/kg, 3 次/d, 可明显降低肾损伤模型升高的血丙二醛、乳酸脱氢酶水平, 血尿素氮和肌酐升高幅度明显低于对照组, 且恢复正常所需时间也较对照组短, 表明甘草酸既有保护肾缺血再灌注损伤作用, 也有促进肾修复作用^[4]。有人发现甘草水提物及其所含的甘草酸和 3-甘草次酸单糖苷 (3-glycyrrhetic monodesmoside) 显著减少肾缺血再灌注时的乳酸脱氢酶漏出和丙二醛释放, 而甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 无作用。还发现在缺血再灌注前连续 ig 甘草酸 30 d, 可明显降低肾损伤大鼠血清尿素氮和肌酐水平, 并恢复大鼠内源性抗氧化酶 (包括过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶) 的活性^[5]。

在夹闭肾动脉前 30 min, iv 甘草酸二铵 (系甘草酸的差向异构体, 即 18 α -甘草酸的二铵盐) 15、30 mg/kg, 可显著抑制肾缺血再灌注导致的大鼠血清尿素氮、肌酐升高, 减少肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白介素 (IL) 和丙二醛的产生, 提高肾组织超氧化物歧化酶活性^[6]。李开龙等^[7-8]认为甘草酸二铵是通过上调肾脏细胞周期调节蛋白 p21 以及 p53 的表达, 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 表达, 减轻肾小管坏死, 从而对缺血再灌注损伤肾脏产生保护作用的。可见甘草酸是通过抗氧化作用, 减少炎症细胞因子生成, 减轻缺血再灌注对肾脏的损伤, 从而改善肾功能的。

1.2 对梗阻性肾损伤的保护作用

结扎大鼠单侧输尿管可造成梗阻性肾病并导致肾间质纤维化。在结扎手术前 2 周或术后开始 sc 甘草酸二铵 20 mg/(kg·d), 从梗阻 12 h 至 56 d, 镜下观察到肾间质内成纤维细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞等有核细胞浸润数都明显低于对照组, 梗阻 3~56 d 的肾间质 I、III 型胶原蛋白表达也都明显低于对照组, 由于甘草酸二铵治疗组和预防治疗组之间各项数据均十分相近, 提示甘草酸二铵对大鼠梗阻性肾病有治疗作用而无预防作用。进一步检测发现甘草酸二铵下调肾间质中结缔组织生长因子、转化生长因子- β 1、受体调控型胞内信号分子 Smad 2、III 型胶原蛋白、纤维连接蛋白表达, 而这些表达之间相互均呈显著正相关^[9-11]。甘草酸二铵也下调梗阻性肾病大鼠肾间质中 NF- κ B 和 III 型胶原蛋白表

达^[12]。甘草酸在 0.01~1 μ g/mL 直接抑制体外培养的成纤维细胞 I、III 型前胶原 mRNA 表达^[13]。笔者推测甘草酸类化合物抗肾间质纤维化的作用机制可能与其抗肝纤维化的机制相同^[14]: (1) 直接抑制成纤维细胞前胶原的 mRNA 表达, 减少胶原蛋白生成; (2) 下调 NF- κ B 表达, 减少前炎症细胞因子分泌, 抑制肾组织慢性炎症和坏死, 阻碍肾细胞纤维化发展; (3) 下调 NF- κ B 表达, 抑制成纤维细胞和肾小管上皮细胞转化成肌成纤维细胞; (4) 下调 NF- κ B 表达, 造成转化生长因子- β 1 生成减少, 使肾间质肌成纤维细胞和肾小管细胞分泌结缔组织生长因子减少而抑制肾间质细胞外基质生成; (5) 抑制转化生长因子- β 1/Smads 信号通路激活, 减少细胞外基质合成和沉积, 减轻肾间质纤维化。

1.3 对药物性肾损伤的保护作用

马兜铃酸肾病是一种有名的药物性肾损伤。马兜铃酸对体外培养的肾小管上皮细胞呈剂量相关的细胞毒作用。而甘草酸二铵 10~200 mg/L 剂量相关地对抗马兜铃酸抑制肾小管上皮细胞增殖和对细胞的杀伤作用, 阻止受损细胞释放乳酸脱氢酶、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶、内皮素和血管紧张素 II, 并改善马兜铃酸对细胞超微结构的病理学改变^[15-16]。给大鼠 ig 含马兜铃酸 20 mg/(kg·d) 的关木通乙醇浸膏, 2 h 后再 ig 甘草酸二铵 25 mg/(kg·d), 连续 12 周, 结果甘草酸二铵并不影响马兜铃酸明显减缓大鼠体质量增长, 但能明显对抗马兜铃酸升高尿白蛋白、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶和血肌酐量^[17]。通过调节肾小管间质血管内皮细胞生长因子和转化生长因子的表达, 抑制肾间质纤维化的发生, 对抗马兜铃酸的慢性肾损伤作用^[18]。另有人给大鼠 ig 关木通水煎剂相当于生药 6 g/(kg·d) 和甘草酸二铵 2.5 mg/(kg·d), 连续 6 周, 小剂量甘草酸二铵也能对抗关木通升高血尿素氮、肌酐和 K^+ 浓度, 但不对抗其升高血 Na^+ 、 Cl^- 和 Ca^{2+} 浓度, 具有一定的肾功能改善作用, 也能明显对抗关木通升高与纤维化相关的血液 III 型前胶原、透明质酸和层黏蛋白浓度, 可是并不对抗关木通对肾脏组织纤维化形态学改变^[19]。

甘草酸也可改善庆大霉素所致的肾损伤, 恢复肾皮质和髓质中 AQP2 表达, 同时部分恢复肌酐清除率、尿渗透性等, 逆转大鼠急性肾衰引起的组织学改变^[20]。给大鼠 ig 甘草次酸衍生物地格氯唑 (deoxyglycylochloz) 10、30、100 mg/kg, 对庆大霉素或顺铂造成的急性肾功能损伤有显著保护作

用, 剂量相关地降低 2 种模型大鼠血清尿素氮和肌酐水平^[21]。给小鼠单剂量 ip 顺铂后肾脏脂质过氧化物、黄嘌呤氧化酶和 H_2O_2 水平增高; 谷胱甘肽耗竭、抗氧化酶(谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽-S-转移酶和醌还原酶)活性降低; 引起 DNA 断裂和微核形成, 肾脏结构严重受损。预先 ig 甘草酸 75、150 mg/kg (连续 7 d) 都能通过恢复抗氧化酶活性, 防止氧化应激, 减少 DNA 碎片和微核形成, 恢复肾脏组织学结构和肾毒性标志物血尿素氮、肌酐和乳酸脱氢酶水平^[22]。

于力等^[23]用 iv 阿霉素建立的大鼠肾小球硬化模型实验发现甘草酸通过抑制模型大鼠肾组织内结缔组织生长因子、转化生长因子 $\beta 1$ 和金属蛋白酶组织抑制物-1 的蛋白和 mRNA 表达, 减轻肾小球硬化的组织病理学改变, 改善尿蛋白定量, 血清尿素氮、肌酐、胆固醇和白蛋白等指标。预先连续 5 d 给动物 ig 甘草酸二铵 20、40、60 mg/kg 可剂量相关地增加染镉小鼠肝肾组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶及过氧化氢酶活性, 抑制肝肾组织中丙二醛生成, 明显减轻镉引起的急性肝肾损伤性病理组织学改变^[24]。

1.4 对高血糖性肾损伤的保护作用

给高脂饲料性肥胖高血糖大鼠 ig 甘草酸 100 mg/(kg·d), 在显著降低血糖、血脂水平, 提高胰岛素敏感性同时, 上调肾等非肝组织脂蛋白脂酶表达, 减少脂质在组织内沉积^[25]。甘草酸在对抗链脲佐菌素致大鼠糖尿病时也显著减轻肾脏和胰腺的组织学损伤^[26]。甘草酸在不明显降低链脲佐菌素性高血糖的小剂量 ig 30 mg/(kg·d)时就能显著降低高血糖大鼠的尿白蛋白含量, 上调肾脏 Bcl-2 表达, 下调 Bax 表达, 减轻肾脏细胞凋亡形态学改变, 减少肾小球基底膜厚度和系膜间隙面积, 改善糖尿病大鼠肾脏结构和功能, 从而延缓糖尿病肾病的发展^[27]。进一步研究发现甘草酸还显著降低糖尿病大鼠血清尿素氮、肌酐、超氧化物歧化酶、丙二醛水平, 以及肾脏指数和肾脏组织醛糖还原酶活性、醛糖还原酶 mRNA 表达, 提示甘草酸可能通过抗氧化应激, 减少肾脏醛糖还原酶活性和基因表达, 以及抑制多元醇通路的激活, 发挥肾脏保护作用^[28]。甘草酸也抑制 D-半乳糖性高血糖大鼠体内增高的醛糖还原酶活性^[29]。甘草酸的这个作用也可延缓糖尿病肾病的发展。人肾小球系膜细胞体外实验也发现甘草次酸可通过抑制结缔组织生长因子的表达, 阻滞高浓度

葡萄糖刺激肾小球系膜的基质沉积^[30]。

1.5 对变态反应性肾损伤的保护作用

给被动型 Heymann 肾炎大鼠连续 4 周 ip 甘草酸单铵 30 mg/kg, 可使肾小球肿胀, 毛细血管壁增厚, 管腔内充血的病变明显减轻, 尿蛋白排出量始终明显低于模型组, 明显降低肾炎升高的血液黏度、血细胞比容、血尿素氮、总胆固醇、三酰甘油水平, 升高被降低的血总蛋白和白蛋白水平。也明显降低被动型 Heymann 肾炎大鼠的兔 IgG 和鼠 IgG 水平, 免疫组化所见的兔 IgG、鼠 IgG 沿肾小球毛细血管壁和肾小管上皮细胞刷状缘处的沉积明显减少, 染色度大为减轻, 电镜所见的基底膜上皮下团块电子致密物(免疫球蛋白)沉积明显减少, 基底膜基本正常, 证明甘草酸不但抑制异相期兔 IgG 沉积, 也抑制自相期鼠 IgG 沉积^[31]。甘草酸的此种保护作用与其抗炎和免疫调节机制有关^[32]。

2 临床疗效

2.1 治疗肾综合征出血热

226 例肾病综合征出血热患者在常规补液和预防休克治疗基础上再静滴 120~200 mg/d 甘草酸 3 d, 体温复常所需时间为 (1.9 ± 1.4) d, 明显短于常规治疗对照组(213 例)的 (2.3 ± 1.5) d; 低血压休克的出现率为 9.7% (22/226), 明显低于常规对照组的 19.2% (41/213), 即低血压休克越期率 90.3% 明显高于对照组的 80.8%; 甘草酸组尿蛋白和管型的复常所需时间分别为 (3.2 ± 1.8) 、 (2.8 ± 2.0) d, 都明显短于常规对照组的 (4.7 ± 2.9) 、 (4.2 ± 5.2) d; 血中白细胞、血小板、丙氨酸转氨酶、尿素氮水平复常所需时间分别为 (3.9 ± 2.3) 、 (3.8 ± 1.9) 、 (6.1 ± 3.3) 、 (5.0 ± 2.1) d, 都明显短于常规组的 (5.5 ± 3.9) 、 (5.3 ± 3.0) 、 (7.8 ± 4.4) 、 (6.6 ± 5.0) d。入院时甘草酸组危重和重型患者占 15.9%, 出院时分型降为 11.5%; 而常规组入院时占 13.1%, 出院时分型上升为 19.2%, 说明甘草酸能阻滞病情进展, 而常规组不能阻滞病情进展。甘草酸组病死率为 0.44% (1 例), 低于常规组的 1.4% (3 例), 但对患者的体液免疫功能(IgG、IgA、IgM、 C_3 、 CH_{50})和细胞免疫功能(总玫瑰花结形成率、活玫瑰花结形成率和淋巴细胞转化)的影响与常规组比较无明显差异, 说明甘草酸对肾综合征出血热的疗效与免疫调节关系不大^[33]。另有研究发现将静滴甘草酸 3 d 延长到 7 d, 并不提高对该病的疗效^[34]。

80 例肾综合征出血热患者在综合治疗基础上

加用甘草酸二铵 150 mg/d, 静滴 3 d, 低血压休克和少尿的越期率分别为 65%(52/80)和 70%(56/80), 都明显高于综合治疗对照组的 40.2% (33/82) 和 51.2% (42/82); 此 2 期持续时间分别为 (7.8±6.9) h、(2.1±1.1) d, 也都明显短于对照组的 (12.1±9.5) h、(3.1±1.3) d; 体温、尿蛋白、白细胞、血小板、异型淋巴细胞、丙氨酸转氨酶和尿素氮复常所需时间分别为(1.9±1.4)、(5.6±2.6)、(4.0±2.8)、(4.2±2.7)、(3.8±2.3)、(6.7±3.3)、(6.7±3.4) d, 都明显短于对照组的 (2.4±1.5)、(6.6±2.9)、(5.2±3.6)、(5.4±3.1)、(5.2±2.9)、(8.8±3.8)、(8.0±4.2) d; 出院时分型危重和重型病人占 16.2%, 也明显低于对照组的 31.7%。与甘草酸不影响免疫功能有些不同, 甘草酸二铵组血 IgE 升高和补体 C₃ 下降程度明显不如对照组强烈^[35], 三痛消退及球结膜消肿明显快于对照组^[36]。

有人将 18 α -甘草酸即甘草酸二铵与 18 β -甘草酸进行临床治疗肾综合征出血热比较, 均在体液疗法为主的综合治疗基础上, 分别连续 7 d 静滴 200 mg/d 这 2 种差向异构体, 结果甘草酸二铵组低血压休克和少尿的越期率分别为 13.5% (5/37) 和 24.3% (9/37), 都明显低于甘草酸组的 41.5% (17/41) 和 68.3% (28/41); 少尿期和多尿期持续时间分别为 (3.2±2.1)、(6.6±3.7) d, 都明显长于甘草酸组的 (2.1±1.0)、(4.1±2.2) d; 体温、尿蛋白、血中血小板、肌酐复常所需时间分别为 (2.1±1.4)、(3.3±1.9)、(4.8±2.4)、(5.8±1.6) d, 也都明显长于甘草酸组的 (1.4±0.8)、(2.3±1.0)、(3.3±2.2)、(3.9±0.8) d, 认为 18 β -甘草酸制剂的疗效明显优于 18 α -甘草酸制剂^[37]。

2.2 治疗其他肾病

宋明爱等^[38]在常规治疗基础上给 18 例慢性肾病患者静滴甘草酸 120 mg/d, 共 28 d, 发现降血清肌酐、尿素氮和尿蛋白作用明显优于 20 例常规治疗对照组。这 3 个指标由治疗前的 (8.2±1.1)、(198±20) μ mol/L、(1.4±0.6) g/24h, 治疗后分别降至 (3.8±1.3)、(82±11) μ mol/L、(0.78±0.18) g/24h。

在羟氯喹、必漱平口服及人工泪液点眼, 纠酸补钾常规治疗基础上, 给 36 例原发性干燥综合征并肾小管酸中毒患者口服甲氨蝶呤 7.5 mg/周和静滴甘草酸 80 mg/d, 疗程 3 个月, 疗程总有效率 88.9%, 明显高于常规治疗对照组 (32 例) 的 71.9%^[39]。

在常规治疗基础上给 73 例阿昔洛韦致急性肾

衰竭患者静滴甘草酸二铵 20 mg/(kg·d), 结果患者平均透析时间和住院天数分别为 (24.2±8.4) h 和 (28.6±6.7) d, 均显著少于 49 例常规治疗对照组的 (32.4±11.3) h 和 (37.7±16.6) d^[40]。

心脏手术后出现的肾损伤 (包括急性肾衰) 属于肾缺血再灌注损伤。在心脏手术前 1 d、术后当天和术后 48、72 h 共 4 次静滴甘草酸二铵 150 mg, 使 72 例术后第 1 天的尿量明显多于 68 例对照组, 血尿素氮、肌酐和乳酸脱氢酶升高明显低于对照组, 术后第 6 天恢复至术前水平^[41]。

3 结语

动物实验研究证实甘草酸对缺血再灌注性、梗阻性、高血糖性、药物性 (马兜铃酸、庆大霉素、顺铂、阿霉素、镉等引起的)、变态反应性肾损伤都有保护作用。临床研究肯定了甘草酸在治疗肾综合征出血热中的疗效。已有一些报道称甘草酸对慢性肾脏疾病、原发性干燥综合征并肾小管酸中毒、阿昔洛韦致急性肾衰竭和防治心脏手术引起的缺血再灌注性肾损伤也有疗效, 但还需其他研究者在临床上进一步证实。

参考文献

- [1] 黄群荣, 马哲. 甘草酸的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 384-387.
- [2] 刘军, 吴一迪, 董占双, 等. 甘草酸单铵对体外培养的兔肾传代细胞的影响 [J]. 中国医科大学学报, 1995, 24(3): 265.
- [3] 孙淑清, 陈国忠, 孙秀英, 等. 强力宁对家兔肾缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 广东医学, 2000, 21(3): 194-195.
- [4] 焦文建, 李笑宏, 徐潮, 等. 甘草酸对大鼠急性缺血/再灌注肾损伤的保护作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(3): 50-51.
- [5] Yokozawa T, Liu Z W, Chen C P. Protective effects of *Glycyrrhizae Radix* extract and its compounds in a renal hypoxia (ischemia)-reoxygenation (reperfusion) model [J]. *Phytomedicine*, 2000, 6(6): 439-445.
- [6] 陈雄. 甘草酸二铵注射液对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2197-2198.
- [7] 李开龙, 何娅妮, 王惠明, 等. 甘草酸 18 α 体对缺血再灌注损伤后肾小管上皮细胞 p21 蛋白表达的影响 [J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2550-2552.
- [8] 李开龙, 何娅妮, 赵玲, 等. 甘草酸 18 α 体上调 p53 的表达保护肾脏缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(22): 2078-2081.
- [9] 李开龙, 贾昆霞, 张建国, 等. 甘草酸对实验性梗阻性肾病大鼠的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2001,

- 23(5): 573-575.
- [10] 李开龙, 张建国, 王慧民, 等. 甘草酸 18 α 体调节梗阻性肾病大鼠肾间质中 CTGF 和 TGF- β 1 表达的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(4): 323-326.
- [11] 马立彬, 邓 刚, 王 鸣, 等. 甘草酸二铵抗大鼠肾间质纤维化作用及其机制 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2007, 38(6): 756-759.
- [12] 李开龙, 张建国, 王慧民, 等. 甘草酸 18 α 体对梗阻性肾病大鼠肾间质中 NF- κ B 表达的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2004, 21(1): 31-33.
- [13] 王吉耀, 刘维田, 胡美玉, 等. 甘草酸对成纤维细胞 I、III 型前胶原 mRNA 表达的抑制作用 [J]. 中华消化杂志, 1997, 17(1): 60-61.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸防治肝损伤药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(4): 232-236.
- [15] 王会玲, 张金元. 甘草酸对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损伤保护作用的初步研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(4): 200-203.
- [16] 王会玲, 张金元, 万晨旭, 等. 马兜铃酸对肾小管上皮细胞释放 ET、Ang- II 的影响及甘草酸干预作用的实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(9): 47-49.
- [17] 王会玲, 张金元, 黄 健. 甘草酸对慢性马兜铃酸肾病大鼠尿蛋白与尿酶排泄及肾功能的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(2): 52-54.
- [18] 王会玲, 张金元. 甘草酸对大鼠慢性马兜铃酸肾脏损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(4): 305-308.
- [19] 朱少铭, 金朝霞. 甘草酸二铵对关木通所致大鼠肾脏纤维化的影响 [J]. 医药导报, 2005, 24(9): 762-764.
- [20] Sohn E J, Kang D G, Lee H S, *et al.* Protective effects of glycyrrhizin on gentamicin-induced acute renal failure in rat [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 93(3): 116-122.
- [21] 崔李平, 王玉丽, 张士俊, 等. 甘草次酸衍生物对大鼠肾损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1177-1179.
- [22] Arjumand W, Sultana S. Glycyrrhizic acid: A phytochemical with a protective role against cisplatin-induced genotoxicity and nephrotoxicity [J]. *Life Sci*, 2011, 89(13/14): 422-429.
- [23] 于 力, 张 蕾, 郝志宏, 等. 甘草甜素对大鼠肾小球硬化早期的防护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 250-255.
- [24] 阚周密, 王 侠, 张馨予, 等. 甘草酸二铵对镉致小鼠急性肝肾毒性影响的实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(12): 899-902.
- [25] Eu C H A, Lim W Y A, Ton S H, *et al.* Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats [J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 81-89.
- [26] Sen S, Roy M, Chakraborti A S. Ameliorative effects of glycyrrhizin on streptozotocin-induced diabetes in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(2): 287-296.
- [27] 刘长山, 王秀军, 柳 林, 等. 甘草酸对糖尿病大鼠肾脏细胞凋亡的影响及防治糖尿病肾病的临床意义 [J]. 实用糖尿病杂志, 2011, 7(2): 43-45.
- [28] 丁颖超, 刘长山, 李 萍, 等. 甘草酸对糖尿病大鼠肾脏氧化应激及醛糖还原酶水平的影响 [J]. 中日友好医院学报, 2012, 26(2): 93-96.
- [29] 周 艳, 谭海荣, 潘竞锵, 等. 甘草酸对 D-半乳糖诱导大鼠醛糖还原酶活性的抑制 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 89-91.
- [30] Li J, Lee Y S, Choi J S, *et al.* Roasted licorice extracts dampen high glucose-induced mesangial hyperplasia and matrix deposition through blocking Akt activation and TGF- β signaling [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(10): 800-810.
- [31] 石永兵, 钱桐荪. 强力宁对被动型 Heymann 肾炎的疗效研究 [J]. 南通医学院学报, 1994, 14(4): 434-436.
- [32] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其衍生物抗炎和抗变态反应研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 359-364.
- [33] 徐向田, 荆培裳, 王翠林, 等. 强力宁治疗流行性出血热临床研究和免疫学观察 [J]. 中华内科杂志, 1990, 29(12): 739-741.
- [34] 孙 武, 彭来军, 李士民, 等. 强力宁治疗流行性出血热确有良效 [J]. 新医学, 1992, 23(11): 598.
- [35] 陈学权, 陆仲昌, 吴丽芳. 甘利欣治疗肾综合症出血热临床和免疫学观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(1): 10-11.
- [36] 余临洲, 于 强, 席启辉, 等. 甘利欣治疗肾综合症出血热临床观察 [J]. 现代诊断与治疗, 1999, 10(3): 166-167.
- [37] 孙屹峰, 孙立华, 高海丽. 甘草酸两种异构体治疗肾综合症出血热的疗效观察 [J]. 中国药房, 2003, 14(11): 677-678.
- [38] 宋明爱, 阎灵芝, 王小雪. 复方甘草酸苷对慢性肾脏疾病蛋白尿和肾功能的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(1): 82-83.
- [39] 陈宜恒. 甲氨喋呤联合复方甘草酸苷注射液治疗 pSS 并肾小管酸中毒 36 例临床观察 [J]. 山东医药, 2010, 50(23): 82-83.
- [40] 彭 忠, 李兴泉, 李开龙. 甘草酸 18 α 体辅助治疗阿昔洛韦致急性肾衰竭 73 例 [J]. 重庆医学, 2011, 40(36): 3694-3695.
- [41] 朱少铭, 罗 强, 金朝霞, 等. 甘草酸二铵防治心脏手术患者肾损伤 72 例 [J]. 医药导报, 2004, 23(9): 626-627.