

甘草及其有效成分的皮肤药理和临床应用

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: 近年来临床上正在试用甘草及其有效成分的制剂治疗各种皮肤病, 包括过敏性紫癜、银屑病、湿疹、玫瑰糠疹、荨麻疹、系统性红斑狼疮、小儿丘疹性肢端皮炎样皮疹、带状疱疹、扁平疣、斑秃、白癜风和皮肤色素沉着等。综述甘草提取物及其黄酮类化合物、甘草酸等对变态反应性皮肤病、皮肤肿瘤、病毒性皮肤病、色素沉着等皮肤病的药理作用和临床应用研究进展。

关键词: 甘草; 甘草黄酮类; 甘草酸; 变应性皮肤病; 病毒性皮肤病; 毛发生成; 黑素生成

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)02-0146-0011

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.02.017

Dermatopharmacology and clinic application of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its active components

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: In recent years, in clinic the preparations of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its active components are being tried to treat various skin diseases, such as anaphylactoid purpura, psoriasis, eczema, pityriasis rosea, urticaria, systemic lupus erythematosus, eruption like papular acrodermatitis of childhood, herpes zoster, verruca plana, alopecia areata, leucoderma, skin pigmentation, etc. Research advances on the dermatopharmacology and clinic application of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* as well as its flavonoids and glycyrrhizic acid in allergic dermatosis, tumor of skin, viral dermatosis, pigmentation, etc. are reviewed in this paper.

Key words: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; flavonoids; glycyrrhizic acid; allergic dermatosis; viral dermatosis; piliation; melanogenesis

许多皮肤病,尤其是顽固性变态反应性皮肤病,目前尚无令人满意的特效药。临床上的糖皮质激素类药物和细胞毒免疫抑制剂虽能很好控制症状,但往往有严重的鼻梁反应,且容易复发。为了寻找到疗效高、毒副作用低的皮肤病治疗药物,人们把研发目标投向了中草药。近20年来取得了很大进展,开发了甘草、雷公藤、白芍、川芎、苦参等单味中药提取物以及许多中药复方治疗皮肤病,其中对甘草及其有效成分的研究最为广泛与深入。

甘草是中医临床各科中最常用的中药之一,具有广泛的药理作用(如保肝,抗动脉粥样硬化,心、肾、脑等保护作用等)。其中甘草及其有效成分的抗炎和免疫调节作用、皮质激素样作用、抗菌、抗病毒、抗肿瘤作用常被皮肤科采用。为了推动甘草在

皮肤病领域中的研究和进一步开发,笔者比较全面综述甘草及其有效成分的皮肤药理作用及其临床应用,供学界参考。

1 皮肤药理作用

甘草提取物及其黄酮类化合物、甘草酸等对变态反应性皮肤病、皮肤肿瘤、病毒性皮肤病、色素沉着等皮肤病均有药理活性。

1.1 抗皮肤炎症和变态反应

1.1.1 甘草粗提物 连续3d给小鼠ig甘草75%乙醇提取物2、6g/kg可以明显抑制外涂二甲苯致小鼠耳肿,4h的耳肿厚度平均抑制率分别为29.4%和47.5%,也明显抑制sc角叉菜胶导致小鼠足趾肿胀。连续3d给小鼠ig甘草水煎剂1.2、4g/kg也明显抑制二甲苯致耳肿,连续3d给大鼠ig甘草水煎剂

收稿日期: 2013-01-10

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

0.7、1.4、2.8 g/kg 显著抑制 sc 蛋清致足跖肿胀, 但无明显剂量依赖性。sc 甘草水浸膏可抑制巴豆油导致的小鼠耳肿, 但如摘除双侧肾上腺后甘草的抗炎作用丧失, 提示甘草抗炎需要糖皮质激素参与。炙甘草对 IgE 介导的小鼠三相耳肿的抑制作用强于生甘草, 从中分离得到一种相对分子质量在 15 000 以上的抗变态反应部位(不含甘草酸和甘草次酸), 给小鼠 ig 此部位 3、15、75 mg/kg 也显示抗三相耳肿作用^[1]。

1.1.2 黄酮类化合物 甘草中的黄酮类化合物是其抗炎、抗变态反应成分, ig 给予甘草查耳酮甲(licochalcone A) 2.5、5、10 mg/kg 可显著抑制角叉菜胶引起的小鼠足跖肿胀, 抑制二甲苯、花生四烯酸和佛波醇酯引起的小鼠耳肿。体外实验发现甘草查耳酮甲抑制白介素(IL)-1 β 诱导人皮肤纤维细胞产生前列腺素 E₂, 半数抑制浓度(IC₅₀)为 15.0 nmol/L, 但不抑制其诱生 IL-6 和 IL-8。浓度高至 1 μ mol/L 也不影响 IL-1 β 升高环氧化酶-2 mRNA 和蛋白水平, 而地塞米松对以上反应都有强烈抑制作用。由于甘草查耳酮甲也不影响环氧化酶-1 依赖性前列腺素 E₂ 合成, 提示甘草查耳酮甲与激素不同, 是环氧化酶-2 选择性抑制剂^[1]。

甘草素(liquiritigenin)较甘草酸明显抑制小鼠被动皮肤过敏反应和化合物 48/80 引起的瘙痒行为。光甘草定(glabridin)外用可抑制紫外线引起皮肤红斑和色素沉着。ip 给予甘草醇(glycyrol) 30、100 mg/kg 也显著降低 sc 角叉菜胶引起的小鼠足跖肿胀, 剂量依赖性降低小鼠迟发型过敏反应, 延长皮肤移植片存活时间。而甘草查耳酮 E 抑制噻唑酮引起的慢性变应性接触性皮炎, 使耳廓的肿胀减轻^[1]。

1.1.3 甘草酸类化合物 甘草酸(glycyrrhizic acid)是甘草中另一类抗炎、抗变态反应成分。小鼠 ip 甘草酸 100、300 mg/kg 连续 7 d 能抑制福氏佐剂性足跖肿胀和巴豆油诱发的耳肿。在绵羊红细胞致敏和激发过程中 ip 甘草酸 50 mg/kg 连续 6 d, 可显著抑制小鼠迟发型过敏反应, 减轻过敏足跖肿胀、减少过敏足表皮水肿细胞和真皮炎症细胞数^[2]。

一次 ig 甘草次酸(glycyrrhetic acid) 5、10、20、40 mg/kg, 并不抑制巴豆油诱发的小鼠耳肿, 但 ig 10、20 mg/kg 连续 5 d 组显著抑制巴豆油诱发的小鼠耳肿。给佐剂性关节炎大鼠 ig 甘草次酸 20、40 mg/kg 连续 26 d, 仅在关节炎的急性期和慢性期有抑制作用。而强的松对关节炎的各个时期都有抑

制作用, 但是对关节炎组织病理学病变的保护作用明显不如甘草次酸 40 mg/kg 组。小鼠 ip 甘草次酸 8、16、32、64 mg/kg 都显著抑制二甲苯诱发的耳肿, 但无量效关系, 也抑制巴豆油诱发摘除肾上腺小鼠耳肿和 sc 蛋清或酵母引起的大鼠足跖肿胀, 并明显降低炎足组织液中前列腺素 E₂ 的量, 由于花生四烯酸能完全取消甘草次酸降低蛋清致炎小鼠炎足中丙二醛的量, 提示甘草次酸是通过抑制细胞膜磷脂酶 A2 活性抑制前列腺素的合成与释放。有研究显示甘草次酸抑制被动皮肤过敏反应和化合物 48/80 引起小鼠瘙痒行为的作用强于甘草酸^[2]。

皮肤朗格汉斯细胞是表皮内的主要抗原提呈细胞, 与巨噬细胞类似。免疫组化技术检测发现连续 4 周 ip 甘草酸 5、10、20、40、80 mg/kg 对小鼠表皮朗格汉斯细胞分布密度有双向调节作用, 但对这种双向调节作用仅能维持 2 周。甘草酸在低剂量(5、10 mg/kg)时显著降低朗格汉斯细胞密度, 在高剂量(80 mg/kg)时显著提高朗格汉斯细胞密度, 然而连续 4 周 ip 地塞米松始终显著抑制朗格汉斯细胞密度, 显示了与糖皮质激素不同的作用^[2]。

甘草酸和甘草黄酮类成分可能是通过抑制炎症介质(前列腺素、组胺、一氧化氮等)、各种前炎性细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)、核因子(NF)- κ B 等]和抗体生成及提高巨噬细胞吞噬功能^[1-2]抑制皮肤变态反应和炎症反应的。甘草酸还通过抑制补体系统和调节淋巴细胞比例及诱生干扰素, 提高细胞内环磷酸腺苷水平而抑制表皮细胞异常增殖^[2]。

高流动性组蛋白-1(HMGB-1)是由坏死和严重应激的细胞释放的一种核蛋白。HMGB-1 通过与把关受体 4(TLR4)相互作用募集炎性细胞和促进炎性细胞因子释放, 产生炎症作用。甘草酸是 HMGB-1 抑制剂, 可抑制募集炎性细胞作用^[3]。也可通过抑制 p38 依赖性线粒体通路, 对抗 HMGB-1 诱导细胞凋亡^[4]。这与甘草酸能与 HMGB-1 结合使其不能磷酸化而失活有关^[5-6]。

由于甘草酸和甘草次酸的化学结构与糖皮质激素相似, 它们既是糖皮质激素受体的部分激动拮抗剂, 又是糖皮质激素的代谢抑制剂, 能对抗应激下调的糖皮质激素受体数量^[7]。最近张剑锋等^[8-9]报道甘草酸二铵(18 α -甘草酸的二铵盐)也上调糖皮质激素受体和抗炎介质 IL-10 的表达, 也能抑制 HMGB-1 表达。还能竞争性抑制糖皮质激素的各种代谢失活酶活性(如 3-酮基甾体还原酶、 Δ^4 -5 β -甾

体还原酶、20-酮基甾体还原酶及 11β -羟基甾体脱氢酶), 产生类似激素样抗炎抗变态反应。正常皮肤组织含有 11β -羟基甾体脱氢酶, 而患病皮肤(如银屑病、湿疹性皮肤) 含量更高。甘草次酸和甘草酸都能抑制这种酶的活性, 造成更多的有活性的氢化可的松进入皮肤组织产生抗炎抗变态反应^[7], 因此单用或与激素合用可以治疗各种皮肤病。

1.2 抗皮肤肿瘤

1.2.1 黄酮类化合物 皮肤涂抹胀果甘草总黄酮 2 mg 可明显抑制二甲基苯蒽合并巴豆油诱发的小鼠皮肤乳头瘤生成, 抑制作用主要在促癌阶段, 因为 1 mg 总黄酮还可以抑制巴豆油(含佛波醇酯) 诱发的小鼠耳肿。体外实验表明甘草总黄酮(20 mg/L) 显著抑制巴豆油诱发大鼠中性粒细胞和新生小鼠皮肤表皮细胞的化学发光以及肝线粒体的脂质过氧化反应, 说明抗促癌作用与其抗炎、抗氧化作用有关。甘草查耳酮甲是甘草总黄酮中抑制皮肤乳头瘤生成的活性成分^[10]。

光甘草定是一种抗氧化剂, 可通过抑制活性氧产生和激活 p53, 调控 BCL-2 和聚 ADP 核糖聚合酶蛋白裂解, 对抗紫外线诱导人角质形成细胞产生氧化 DNA 碎片, 防止阳光引起皮肤衰老和皮肤癌^[11]。给小鼠背部脱毛区外涂 3% 甘草黄酮乳膏后照射紫外线也能阻止皮肤衰老, 维护皮肤组织结构完整。其抗皮肤光老化的保护机制可能为甘草黄酮通过抑制半胱天冬酶-12 活化, 进而阻断半胱天冬酶-3 激活, 抑制细胞凋亡^[12]。

1.2.2 甘草酸类化合物 甘草酸和甘草次酸都能抑制二甲基苯蒽启动和佛波醇酯促进小鼠皮肤癌形成。小鼠饮用含甘草酸的水可明显延长皮肤癌发生前的潜伏期, 显著减少实验结束时的肿瘤发生数, 并抑制 ^3H -苯并芘和 ^3H -二甲基苯蒽与表皮的 DNA 结合。二甲基苯蒽启动的小鼠皮肤癌实验发现对照组和预先局部应用 18α -和 18β -甘草次酸组于第 9 周的皮肤癌发生率分别为 100%、65%、45%; 第 16 周 18α -和 18β -甘草次酸对每只小鼠皮肤癌数量的抑制率分别为 20% ($P < 0.05$)、50% ($P < 0.01$)。两种甘草次酸均显著抑制 ^3H -苯并芘和 ^3H -二甲基苯蒽与表皮细胞 DNA 结合, 18β -甘草次酸的抑制作用强于 18α -甘草次酸。在佛波醇酯促进皮肤癌实验中, 对照组和局部应用 18α -和 18β -甘草次酸组在第 9 周的皮肤癌发生率分别为 100%、10%、40%; 第 16 周时 18α -和 18β -甘草次酸对每只小鼠皮肤癌数

量的抑制率分别为 80%、60%^[13]。

甘草酸有显著的抗光衰老作用, 它通过降低活性氧、NF- κ B、细胞色素 C、半胱天冬酶-3 水平和抑制透明质酸酶, 阻止紫外线诱导人皮肤成纤维细胞凋亡^[14]。甘草次酸也是一种抗氧化剂, 可通过抑制活性氧产生和激活 p53, 调控 BCL-2 和聚 ADP 核糖聚合酶蛋白裂解, 对抗紫外线诱导人角质形成细胞产生氧化 DNA 碎片, 防止阳光照射引起皮肤衰老和皮肤癌^[11]。皮肤中的水通道蛋白 3(aquaporin 3, AQP3) 的甘油转运功能对皮肤的保湿、弹性及损伤后的屏障修复功能起关键作用。甘草酸在质量浓度为 62.5~250 mg/L 时不明显影响人角质形成细胞株 HaCaT 的生长, 剂量相关地促进 HaCaT 细胞表达 AQP3, 显示了甘草酸修复皮肤损伤的功能^[15]。

甘草酸和甘草次酸都能抑制体外培养的黑素瘤 B16 细胞生长, 引起细胞形态学改变并刺激黑素形成, 它们也是通过阻止细胞周期由 G_1 期向 S 期移行, 抑制 B16 细胞增殖。在 iv 接种黑素瘤 B16 细胞后 1、3、5、7 d 给予甘草酸 10 mg/kg, 使肺转移明显减少, 由对照组的 208 个肿瘤细胞集落降为 48 个, 如用甘草酸处理过的小鼠脾脏 $CD4^+$ T 细胞接种荷 B16 细胞小鼠, 则肺转移率同样明显下降, 抑制率为 84%, 提示甘草酸通过诱导 $CD4^+$ T 细胞, 抑制肿瘤相关性辅助型 T2 细胞产生辅助型 T2 细胞素阻止肿瘤转移^[13]。体外实验发现甘草次酸(0~240 $\mu\text{mol/L}$) 剂量相关地抑制黑素瘤 SK-MEL-1 细胞侵袭能力和增殖, 并认为可能与剂量相关地抑制黑素瘤细胞明胶酶 A 和 B 的 mRNA 表达有关。还发现甘草次酸较高浓度时也抑制明胶酶活性^[16]。

1.3 抗病毒

甘草酸具有广谱抗病毒作用, 能抑制乙型肝炎病毒、HIV 病毒、EB 病毒、乙型脑炎病毒、柯萨奇病毒、腺病毒、合胞病毒、副流感病毒、传染性非典型肺炎冠状病毒、单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒(VZV) 的增殖^[17]。

甘草酸能抑制 VZV 在人胚胎成纤维细胞内的复制, IC_{50} 为 0.71 mmol/L, 选择性指数为 30。甘草酸也可直接灭活 VZV, 浓度在 2.4 mmol/L 时使 99% 以上 VZV 颗粒失活。VZV 吸附细胞 1 h 后加甘草酸或预先用甘草酸处理细胞, 然后感染病毒, 都能抑制病毒复制。病毒感染 16 h 后加入甘草酸可抑制病毒从感染细胞向未感染细胞扩散, 因此甘草酸抗 VZV 机制是抑制病毒颗粒穿入、脱壳和释放。与

其他抗疱疹药(阿昔洛韦、阿胞腺苷、人干扰素等)联用,抗VZV作用呈相加或协同作用^[17]。

1.4 促进毛发生长

0.5 mmol/L 甘草酸对体外培养的小鼠触须毛囊生长有明显促进作用,在培养 8 d 时毛发生长平均增快 32%。可是浓度大于 2.5 mmol/L 以上呈浓度相关地抑制毛发生长。遗憾的是研究者没有研究甘草酸浓度小于 0.5 mmol/L 时是否也浓度相关地促进毛发生长^[18]。张国强等^[19]报道 0.5~20 mg/L 甘草酸浓度相关地促进人毛乳头细胞增殖,当质量浓度大于 20 mg/L 时其促进增殖作用反而减弱。这种表现与地塞米松相似,但在倒置显微镜下可见甘草酸组人毛乳头细胞较地塞米松组细胞生长状态更好,胞浆更为丰富。因此推测在治疗脱发性疾病方面甘草酸可能较传统的糖皮质激素更有优势。

1.5 调节皮肤黑素形成

1.5.1 促进黑素形成 姜日花等^[20]用过氧化氢脱色的白癜风豚鼠模型研究发现甘草酸剂量相关地抑制模型皮损区 TNF- α 和 IL-6 表达升高,从而促进黑素生成。

1.5.2 抑制黑素形成 光果甘草 80%乙醇提取物(0.05、0.2、0.5 mg/mL)对蘑菇酪氨酸酶(属酪氨酸酶单酚酶)活性的抑制率分别为 38.7%、62.9%、98.3%,是 169 味中药中抑制作用最强的,但乌拉尔甘草 80%乙醇提取物在上述浓度时抑制率却不高,分别为 21.9%、36.9%、42.3%^[21]。

甘草酸二铵在 0.01~0.5 mmol/L 时不影响体外培养的鼠黑素瘤 B16F10 细胞增殖,但抑制 B16F10 细胞中的酪氨酸酶活性和降低黑素含量,该抑制作用无量效关系^[22]。

不少甘草黄酮类化合物是酪氨酸酶抑制剂。用 L-酪氨酸作底物测得异甘草苷(isoliquiritin)、异甘草素-葡萄糖芹糖苷(licuraside)和甘草查耳酮甲对蘑菇酪氨酸酶的 IC₅₀ 分别为 72、38、25.8 μ mol/L,而甘草苷没有抑制活性。作用机制研究发现前 3 种查耳酮化合物与游离酶结合,竞争性阻止酪氨酸与酶结合,也阻止酪氨酸与酶-抑制剂复合物结合,从而抑制黑素合成^[23]。而苷元异甘草素和光甘草素能浓度相关地抑制酪氨酸酶活性。用酪氨酸作底物,它们的 IC₅₀ 分别为 8.1、3.5 μ mol/L,并抑制黑素细胞的黑素合成^[24]。光甘草定在 0.1~1 mg/L 抑制鼠黑素瘤 B16 细胞中的 T1 和 T3 酪氨酸酶同功酶活性,而不影响它们的 DNA 合成。外用 0.5%光甘草

定抑制中波紫外线引起豚鼠皮肤红斑和色素沉着,体外实验也发现光甘草定抑制超氧阴离子产生和环氧化酶活性,提示光甘草定的抗炎作用也参与抑制皮肤黑素形成。构效关系研究发现光甘草定分子结构中的 2 个羟基对抑制黑素合成很重要,而其中的 4'-羟基更为重要^[25]。氢醌和熊果苷是临床治疗色素沉着性疾病的常用药。光甘草定与这两种药比较,在 1~80 mg/L 的相同浓度下对黑素细胞 B16 的酪氨酸酶活性及黑素合成的抑制作用都显著强于氢醌和熊果苷;而对 B16 细胞的增殖抑制作用均明显低于氢醌和熊果苷:光甘草定在 1~10 mg/L 时对细胞活力几乎无影响,在 80 mg/L 时抑制率也仅为 14.2%,而氢醌对 B16 的细胞毒作用最大,在 1 mg/L 时抑制率就达 24.2%,在 80 mg/L 时细胞几乎无生长,因此光甘草定是对黑素细胞毒性低而对黑素合成抑制能力强的治疗色素沉着性疾病用药^[26]。

2 临床应用

2.1 治疗变态反应性皮肤病

2.1.1 过敏性紫癜 过敏性紫癜是一种全身性弥漫性小血管炎症反应。T 细胞亚群改变是其主要的发病机制,患者外周血 CD3⁺、CD4⁺细胞数和 CD4⁺/CD8⁺都明显低于正常人。30 例过敏性紫癜患者连续 2 周静滴甘草酸(甘草酸单铵)160~200 mg,可使上述异常低下的 T 细胞亚群恢复到正常水平:CD3⁺由(65 \pm 9)%升至(70 \pm 9)%、CD4⁺由(33 \pm 7)%升至(40 \pm 7)%、CD4⁺/CD8⁺由 1.2 \pm 0.4 升至 1.6 \pm 0.4。而 30 例静滴雷尼替丁对照组无明显影响患者外周血 T 细胞亚群^[27]。于春燕^[28]给 30 例过敏性紫癜患儿静滴甘草酸 2~4 mg/(kg·d),不仅证实甘草酸能恢复上述血清 T 细胞亚群水平,而且提高血清 IgG 水平,降低甘草次酸水平,明显缩短皮疹、腹痛和关节痛消退时间,有效率达到 93.3%(其中治愈率为 66.7%),明显高于基础治疗对照组的 70.0%(21/30)。40 例过敏性紫癜患儿连续 10 d 静滴甘草酸 80~160 mg,并服用维生素,有效率 82.5%,治愈率 65%,其中对皮肤型过敏性紫癜疗效最好,治愈率为 78.3%(18/23)^[29]。在常规治疗基础上静滴甘草酸 2~4 mg/(kg·d)和西米替丁 10 mg/(kg·d),56 例无肾损伤过敏性紫癜患儿治疗 2 周后,31 例治愈(55.4%)、10 例好转、15 例出现肾损伤(26.8%),明显优于 40 例常规治疗组的 12 例治愈(30%)、9 例好转和 19 例肾损伤(47.5%)^[30]。甘草酸能明显提高西米替丁的疗效,使有效率由

40.0% (8/20) 提高至 72.3% (16/22)^[31]。也能明显提高葡萄糖酸钙治疗过敏性紫癜疗效, 使有效率由 75.0% 提高至 93.5%^[32]。在基础治疗时联合静滴甘草酸 2~4 mg/(kg·d) 和 sc 低分子肝素钙治疗小儿过敏性紫癜的有效率为 86.25%, 明显高于基础治疗对照组的 62.5%, 皮肤症状消失时间和关节症状消失时间分别为 (5.27±0.74)、(2.36±0.31) d 明显快于对照组的 (8.81±1.12)、(4.21±0.68) d^[33]。

2.1.2 银屑病 给红皮病型银屑病患者静滴甘草酸 200 mg/d、环磷酰胺 200 mg/d 或氟美松 10 mg/d, 有效率分别为 55.2%、53.9%、57.1%, 治疗 1 年后复发率分别为 28.6%、32.0%、23.5%, 3 种药疗效无明显差异, 但甘草酸组不良反应明显少于和轻于环磷酰胺和氟美松组, 仅 2 例出现胃肠道反应^[34]。给 28 例服阿维 A 胶囊的红皮病型银屑病患者静滴甘草酸 160 mg/d 共 8 周, 有效率和平均起效时间分别为 82.1% 和 (6±4) d, 都明显优于 25 例单用阿维 A 对照组的 44.0% 和 (10±4) d, 1 年内和 2 年内的复发率分别为 27.3% 和 63.6%, 均低于对照组的 66.6% 和 100%^[35]。给 27 例服阿维 A 胶囊的脓疱型银屑病患者静滴甘草酸 120~160 mg 共 8 周, 有效率为 85.2%, 明显高于 25 例单用阿维 A 胶囊组的 60.0%^[36]。

给寻常型进行期银屑病患者静滴甘草酸 120 mg/d, 2 周后改为隔日 1 次, 共治疗 8 周, 而对照组 *po* 维生素 A、维生素 E、氨肽素及抗组胺药对症治疗。2 组均局部外涂哈西奈德或曲安奈德。结果甘草酸组有效率和平均显效时间分别为 66.7%、(16.2±2.4) d, 明显优于对照组的 36.7%、(26±4) d。对患者的外周血淋巴细胞的凋亡控制蛋白表达研究发现, 甘草酸组凋亡蛋白 Fas 表达由治疗前的 (5.6±2.2)% 明显降至 (2.59±0.20)%, 而抗凋亡蛋白 bcl-2 表达由 (6.7±2.3)% 明显升至 (15±4)%, 而对照组均无明显变化, 提示甘草酸纠正银屑病患者外周血淋巴细胞凋亡异常是治疗机制之一^[37]。而每天静滴甘草酸 120 mg, 共 8 周, 有效率提高至 81.2%, 稍高于 *po* 雷公藤多苷片的 76.6%^[38]。在外用乳膏基础上静滴甘草酸 80 mg, 4 周的有效率和皮疹开始消退时间分别为 86.7% (其中治愈率为 43.3%) 和 (6.1±1.8) d, 明显优于对照组的 56.7% (治愈率为 10%) 和 (14±3) d。甘草酸组 13 例痊愈者经 3 个月随访均未见复发, 而 17 例显效和有效者停药后各有 2 例复发或加重, 但再用甘草酸仍然有效^[39]。陈

云龙等^[40]用同样剂量的甘草酸并外用维 A 酸霜治疗 115 例寻常型银屑病, 总显效率为 53.0%, 并能降低 CD3-CD19⁺、CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 和升高 CD3⁺CD8⁺ 亚群水平, 而对照的自血穴位注射组的总显效率高达 75.4%。静滴甘草酸 80 mg/d 并加服白芍总苷胶囊 0.6 g, 3 次/d, 共 1 个月, 白芍总苷使甘草酸治疗寻常型银屑病的有效率由原来的 65.4% 明显提高至 88.9%, 皮损面积和严重程度评分 (PASI) 平均积分下降 6.4, 明显优于单用甘草酸组的 4.5^[41]。加用川芎嗪静滴 80 mg/d^[42] 或者联合窄谱中波紫外线照射^[43-44] 或结合低能量氩-氟激光血管内照射^[45] 都能明显提高甘草酸疗效。

po 甘草酸 25~50 mg, 3~4 次/d, 4~12 周的有效率为 72.2%^[46], 如加服阿维 A, 联合用药的有效率为 93.1% (54/48)^[47] 或 86.0% (43/50)^[48], 分别明显高于单用阿维 A 的 75.0% (32/40) 和 72.5% (29/40)。甘草酸似乎能避免阿维 A 引起脱发、升高血脂和 GPT 的不良反应, 但并不减少口干、眼干及皮肤干燥的不良反应^[48]。外用复方氟米松软膏同时加服甘草酸 50、75 mg, 3 次/d, 共 4 周, 甘草酸使单用复方氟米松软膏治疗寻常型银屑病的有效率由 51.2%^[49] 或 63.6%^[50] 分别明显上升至 72.3% 和 87.5%。甘草酸联合复方氟米松软膏组 PASI 积分平均下降 7.1±0.3, 也明显优于单用复方氟米松组的 4.3±0.4^[37]。

甘草酸二铵 (18 α -甘草酸的二铵盐), 150 mg/d 静滴 8 周, 而对照组 *po* 维生素 A、维生素 E、氨肽素及抗组胺药对症治疗寻常型银屑病, 2 组均局部外涂硼酸软膏或达克罗宁软膏, 结果甘草酸二铵有效率和平均显效时间分别为 67.9% 和 (17.4±2.4) d, 明显优于对照组的 30% 和 (26±4) d^[51]。*po* 甘草酸二铵 150 mg, 3 次/d 治疗寻常型进行期银屑病 8 周的有效率为 82.5%, 平均治愈时间为 18.1 d, 明显优于 *po* 复方青黛丸 6 g、3 次/d 组的 70% 和 23.6 d^[52]。

给掌跖脓疱病患者 *po* 甘草酸二铵胶囊 150 mg, 3 次/d 加米诺环素胶囊 100 mg, 2 次/d, 4 周的有效率为 94.1% (16/17), 痊愈率为 58.8%, 平均起效时间 5~6 d, 明显优于 *po* 四环素片 500 mg, 2 次/d 对照组的 73.3% (11/15)、40%、12~14 d^[53]。

2.1.3 湿疹 在外用湿疹皮炎药的基础上静滴甘草酸 80 mg, 治疗湿疹皮炎 2 周的有效率、治愈率和皮疹开始消退时间分别为 88%、50%、(0.4±1.6) d, 明显优于仅外用对照组的 68%、10%、(4.6±2.4) d。

但复发率为 20.4%^[39]。如加服西替利嗪片 10 mg/d, 痊愈率提高至 84.9%^[54]。如甘草酸联合咪唑斯汀治疗慢性湿疹, 痊愈率和有效率分别为 56%和 86%, 明显高于咪唑斯汀对照组的 24%和 54%^[55]。单纯静滴甘草酸 100 mg/d, 20 d 治疗 60 例湿疹的有效率为 83.3%, 皮损面积和严重度评分及瘙痒评分由治疗前的 5.2±1.3 及 2.8±0.5 分别显著下降为 2.2±0.6 及 0.8±0.3, 血清辅助性 T 细胞 Th1、Th2 百分比、IL-5 和 IL-10、IgE 和嗜酸粒细胞计数均较治疗前明显下降, 而 Th1/Th2 和 IL-2 水平明显上升。苦参素注射液对甘草酸的上述所有指标均有明显增效作用^[56]。在外用艾洛松乳膏和 *po* 左西替利嗪胶囊 5 mg/d 基础上加服甘草酸片 75 mg, 3 次/d 治疗慢性湿疹的痊愈率和有效率分别为 51.2%和 86.0%, 明显高于对照组的 29.3%和 63.4%, 湿疹面积、严重度指数评分及瘙痒评分都明显低于对照组^[57]。*po* 甘草酸片 50 mg、3 次/d 并联合窄谱中波紫外线照射, 治疗湿疹 21 d 的有效率为 92.1%, 明显高于紫外线对照组的 73.3%^[58]。

2.1.4 玫瑰糠疹 静脉注射甘草酸 80 mg/d 联合窄谱中波紫外线照射治疗玫瑰糠疹 2 周的治愈率和有效率分别为 79.0%和 89.5%, 明显高于紫外线对照组的 52.8%和 61.1%^[59], 林秉杰和朱敬爱^[60-61]分别报道有效率为 90.4%和 90.6%, 都明显高于对照组的 51.0%和 38.2%。120 例玫瑰糠疹患者仅接受静滴甘草酸 40 mg/d, 共 2 周的治愈率和有效率分别为 75.0%和 90.8%, 也明显高于 *po* 赛庚啶、维生素 C、葡萄糖酸钙和病毒唑对照组的 41.8%和 73.5%^[62]。单纯 *po* 甘草酸 75 mg、3 次/d, 治疗 30 例玫瑰糠疹 7 d 和 14 d 的有效率分别为 53.3%和 86.7%, 如联合 *po* 伐昔洛韦 30 mg, 2 次/d, 用药 7 d 和 14 d 的有效率分别提高至 84.4%和 93.8%, 提示玫瑰糠疹与病毒感染有关^[63]。*po* 甘草酸片 75 mg、3 次/d 和复方青黛丸 6 g, 3 次/d 治疗玫瑰糠疹 1 周的有效率为 83.3%, 明显高于复方青黛丸的 62.5%, 但服药 2 周的有效率无明显差异 (95.2%对 87.5%)^[64]。

2.1.5 荨麻疹 静滴甘草酸 80 mg 同时 *po* 抗组胺药地氯雷他定 5 mg, 1 次/d, 治疗慢性荨麻疹 2 周的痊愈率和有效率分别为 82.7%和 96.2%, 明显高于单用地氯雷他定组的 58.8%和 82.4%^[65], 如同时 *po* 西替利嗪 10 mg/d, 治疗慢性荨麻疹的有效率为 76.6%, 明显高于西替利嗪对照组的 51.9% (28/54)^[66]。甘草酸能使慢性荨麻疹患者的症状积分

由治疗前的 7.3±2.4 明显降至 1.9±1.0, 外周血 CD4⁺ 明显增加、CD8⁺ 明显减少, 使低下的 CD4⁺/CD8⁺ 比值升高, 使升高的外周血 IgE 和嗜酸性粒细胞数明显降低^[67]。*po* 给予 H₁ 受体拮抗剂咪唑斯汀 10 mg, 1 次/d 和 H₂ 受体拮抗剂西咪替丁 0.2 g, 3 次/d, 共 2 周, 停药后随访 4 个月, 治疗慢性荨麻疹的痊愈率为 55.3% (26/47), 痊愈者风团消退时间平均为 12 d。如联合静滴甘草酸 160 mg/d, 可使痊愈率显著提高至 82.2% (37/45), 痊愈者风团消退时间平均为 7 d, 明显缩短^[68]。

加服甘草酸片 50 mg、3 次/d 可使 *po* 抗组胺药依巴斯汀 10 mg/d 治疗慢性荨麻疹的有效率由 71.1% (27/38) 明显升高至 100% (42/42)^[69]。*po* 甘草酸 75 mg, 3 次/d 也可明显提高 *po* 左西替利嗪治疗儿童慢性荨麻疹的疗效^[70]。扑尔敏联合甘草酸片 15 mg, 3 次/d 治疗儿童复发性丘疹性荨麻疹 4 周的有效率为 88.3% (53/60), 明显高于 *po* 扑尔敏对照组的 28.3% (27/60), 而且复发率仅为 4.87% (2/41), 明显低于对照组的 71.4% (5/7)^[71]。*po* 甘草酸二铵 150 mg、3 次/d 也能显著提高依巴斯汀治疗慢性荨麻疹的疗效, 使单服依巴斯汀的有效率由 74.2% (23/31) 升高至 90.0% (28/31), 也使症状总分数、风团大小、风团数和瘙痒程度更显著减轻^[72]。小儿痒疹常是丘疹性荨麻疹反复发作所致。将 656 例痒疹患儿分成 3 组: A 组 216 例 *po* 甘草酸片 (1~3 岁 25 mg, 2 次/d, 3~10 岁 25 mg、3 次/d, 10~14 岁 50 mg、3 次/d)。B 组 210 例 *po* 抗组胺药曲普利啶胶囊 (1~2 岁 0.05 mg/kg, 2~6 岁 0.8 mg, 6 岁以上 1.25 mg, 均 2 次/d)。C 组 230 例同时 *po* 上述两药, 疗程均为 30 d。痊愈率和有效率: A 组分别为 20.8%和 69.4%, B 组为 28.6%和 81%, 而 C 组为 46.5%和 96.1%, 结果认为甘草酸与曲普利啶合用明显提高痊愈率和有效率^[73]。

2.1.6 其他变态反应性皮肤病 36 例小儿异位性皮炎患儿 *po* 甘草酸 1.5 mg/kg, 3 次/d 并外用艾洛松霜, 治疗 8 周的治愈率和有效率分别为 52.8%和 69.5%, 明显优于 *po* 赛庚啶 0.25 mg/kg, 3 次/d 加艾洛松霜对照组的 12.5%和 33.3%。87% 患儿血清 IgE 升高, 甘草酸治疗后 IgE 明显下降, 有的甚至达到正常^[74]。

系统性红斑狼疮患者在 *po* 强的松治疗同时联合静滴甘草酸 80~120 mg, 1 个月, 然后 *po* 甘草酸片 75 mg, 3 次/d, 连续 5 个月, 与 *po* 强的松对

对照组(34例)的系统性红斑狼疮损伤指数明显升高而低下的 $CD4^+CD25^+T$ 细胞水平无明显变化,联用甘草酸组(34例)损伤指数不再升高,而 $CD4^+CD25^+T$ 细胞水平显著回升至 $(22.5\pm 5.8)\%$,接近正常人组的 $(24.7\pm 6.4)\%$,不仅有效地治疗了系统性红斑狼疮,而且减少糖皮质激素用量及其不良反应^[75-76]。

20例寻常型银屑病、16例玫瑰糠疹、8例多形性红斑和5例离心性环形红斑,共计49例皮肤病患者静滴甘草酸:成人160~200 mg/d、儿童120 mg/d,治疗时间最短5 d,最长30 d。结果痊愈率和有效率分别为65.3%和85.7%,其中对寻常型银屑病疗效最差,分别为35%(7/20)和70%;玫瑰糠疹全部治愈^[77]。

给54例皮肤病(湿疹、荨麻疹和皮炎等)患者外涂2%甘草酸凝胶剂2~3次/d,2周的痊愈率和有效率分别为57.4%和87%,与外涂恩肤霜的疗效相似^[78]。

给3例合并慢性重症肝炎的银屑病、慢性泛发性湿疹或原发性淀粉样变患者静滴甘草酸150 mg/d和护肝、退黄、利尿等常规治疗,不仅慢性重症肝炎达到临床治愈,合并的皮肤病也都达到临床治愈^[79]。

2.2 治疗病毒性皮肤病

2.2.1 治疗带状疱疹 临床上给带状疱疹病人静滴甘草酸160 mg/d,7 d,与常规治疗组比,能明显缩短止疱、结痂、止痛和治愈天数,疗效与静滴阿糖胞苷100 mg/d相同。与静滴阿昔洛韦0.5 g/d联用,在止疱、结痂、止痛和治愈方面都显著优于单用阿昔洛韦组,且联合应用组的后遗神经痛的发生率6.1%(3/49)也明显低于单用阿昔洛韦组的18.4%(9/49)。即使改为*po*甘草酸50~75 mg,3次/d加*po*阿昔洛韦0.5 g,5次/d,疗效也显著优于单用阿昔洛韦组^[17,80-82]。郭世俊^[83]报道即使阿昔洛韦*po*剂量增大为0.8 g,5次/d,共10 d,*po*甘草酸50 mg,3次/d仍能显著提高阿昔洛韦治疗带状疱疹的疗效,使单用阿昔洛韦的有效率由61.8%(21/34)明显上升至93.3%(28/30),使止痛时间 (3.38 ± 0.58) d、结痂时间 (6.87 ± 0.86) d、痊愈时间 (9.66 ± 1.34) d分别明显缩短为 (1.34 ± 0.25) 、 (4.26 ± 0.76) 、 (7.29 ± 0.56) d。

静滴更昔洛韦0.5 g,3次/d,14 d的有效率为55.4%,其中痊愈率为22.2%;如果联合静滴甘草酸80 mg,有效率显著提高至88.0%,其中痊愈率52.0%

提高最为显著^[84]。与雷明君等^[85]报道有效率分别为64.0%和88.0%,以及刘劲松等^[86]报道有效率分别为54.3%和82.9%相一致。联用甘草酸的止疱时间、结痂时间、止痛时间和痊愈时间分别为 (2.7 ± 1.8) 、 (5.3 ± 2.5) 、 (5.5 ± 1.9) 、 (9.6 ± 3.5) d,均明显少于更昔洛韦组的 (3.7 ± 2.9) 、 (7.6 ± 3.3) 、 (7.2 ± 2.9) 、 (12.5 ± 2.8) d。如果将更昔洛韦静滴剂量降为100 mg/d,甘草酸静滴剂量提高为120 mg/d,联合用药的有效率、痊愈率、皮疹消退时间和疼痛缓解率分别为95.6%、86.7%、 (6.3 ± 2.8) d和95.6%,但是更昔洛韦对照组分别为80.0%、65.7%、 (12.1 ± 2.5) d和80.0%^[87],也优于更昔洛韦静滴0.5 g组。

甘草酸与阿糖腺苷联用的有效率为93.3%(28/30),明显高于单用阿糖腺苷的70.0%(21/30),带状疱疹的止疱时间 (2.5 ± 0.4) d、疼痛减轻时间 (2.7 ± 0.3) d、止痛时间 (3.9 ± 0.4) d和皮损痊愈时间 (7.3 ± 0.3) d都分别明显少于阿糖腺苷对照组的 (2.8 ± 0.6) 、 (3.3 ± 0.5) 、 (5.1 ± 1.1) 、 (9.4 ± 0.4) d^[88]。

2.2.2 治疗小儿丘疹性肢端皮炎样皮疹 一般认为小儿丘疹性肢端皮炎样皮疹是乙型肝炎病毒以外的其他病毒引起的。有人将82例小儿丘疹性肢端皮炎样皮疹分为两组:对照组41例静滴利巴韦林10 mg/(kg·d)、葡萄糖酸钙和维生素C,并*po*抗组胺药酮替芬;治疗组41例在对照组治疗的基础上再加服甘草酸片(2~4岁患儿12.5~18.75 mg,4~7岁患儿18.75~25 mg,均3次/d)。治疗7 d时治疗组的痊愈率和有效率分别为41.5%和85.4%,明显高于对照组的12.2%和51.2%。在治疗3 d时两组的皮疹分布评分、皮疹情况评分、瘙痒评分和淋巴结评分都较治疗前明显降低,但加用甘草酸片的治疗组降低前3项评分作用又明显强于对照组。在治疗7 d时上述4项评分仍在明显下降,且还明显降低血常规中淋巴细胞比例,治疗组降淋巴细胞比例的作用又明显强于对照组。疗后3周时复诊,治疗组中仅3例双手背有少量散在皮疹发生,而对照组中19例手腕及手背伸侧仍有皮疹未退、5例皮疹增多,说明甘草酸明显提高利巴韦林的疗效^[89]。

2.2.3 治疗扁平疣和传染性软疣 给每晚外用1次0.025%维A酸霜的扁平疣患者加服甘草酸50~75 mg,3次/d,3个月,有效率94.3%(34/35),其中痊愈率71.4%,均分别明显高于仅外用维A酸霜组的71.1%(25/35)和45.7%,而随访6个月的复发率6.1%(2/33)明显低于对照组的28.0%(7/25)^[90]。

然而每晚外用1次第三代维A酸乙炔类药物他扎罗汀乳膏并 *po* 甘草酸 75 mg, 3次/d, 6周有效率仅为 73.3% (22/30), 虽然高于仅外用他扎罗汀乳膏组的 46.7% (14/30) [91]。

在单纯一次液氮冷冻轻压法对照治疗基础上加服甘草酸 50 mg (小儿 25 mg), 3次/d, 15 d, 治疗传染性软疣的痊愈率高达 86.4% (19/22) [92]。

2.3 治疗斑秃

临床上有报道 *po* 甘草酸片 75 mg, 3次/d 并外用卤米松乳膏治疗斑秃 2周, 治愈率和有效率分别为 55.0% (22/40) 和 92.5%, 都明显高于卤米松乳膏对照组的 30.0% (9/30) 和 66.7% [93]。

如甘草酸与外用米诺地尔酊联用, 有效率也可达到 91.7% (40/48) [94]。 *po* 甘草酸 75 mg, 3次/d 并涂抹 5%米诺地尔, 2次/d, 共3个月, 治疗斑秃的有效率、痊愈率分别为 88.1% (37/42) 和 54.8%, 都明显高于米诺地尔对照组的 65.9% (29/44) 和 27.3%, 皮损表现累计积分由治疗前的 32.8 ± 5.2 显著降至治疗后的 12.3 ± 2.3 , 也明显优于对照组 [95]。也有报道 2个月疗程的有效率和痊愈率分别为 92.0% (46/50) 和 82.0%, 但米诺地尔对照组的疗效更高些, 分别为 66.0% (33/50) 和 60.0% [96]。可是杨灿等 [97] 报道甘草酸与米诺地尔联用 1、2、3个月的有效率分别为 56.7% (17/30)、76.7% 和 86.7%, 疗效随疗程延长而提高。

陆福永等 [98] 将 90 例斑秃患者均分为 3 组: 单服甘草酸 75 mg、3次/d 组, 光化学疗法组和甘草酸联合光化学疗法组, 疗程均为 8 周。结果 3 组痊愈率分别为 50.0%、53.3%、80.0%, 有效率分别为 70.0%、73.3%、93.3%, 联合用药组疗效明显高于单独用药组。其单服甘草酸组的疗效略低于周静 [99] 报道的甘草酸对活动期斑秃 76.8% (43/56) 有效率和对稳定期斑秃 90.2% (46/51) 有效率。在 He-Ne 激光治疗基础上 *po* 甘草酸 50 mg, 3次/d, 3个月, 治疗 36 例斑秃的痊愈率和有效率分别为 55.6% 和 94.4%, 明显高于单纯激光治疗对照组的 33.3% (10/30) 和 73.3% [100]。

po 甘草酸 75 mg, 3次/d 并同时配合液氮局部冷冻治疗 3 个月, 痊愈率和有效率分别为 52.8% (19/36) 和 83.3%, 都明显高于 *po* 养血生发胶囊配合冷冻对照组的 25.0% (8/32) 和 56.2% [101]。另有报道 [102] 单用养血生发胶囊 2 g、2次/d, 2个月治疗斑秃的痊愈率和有效率分别为 37.5% (12/32) 和

62.5%, 而加服甘草酸 50 mg、3次/d, 痊愈率和有效率分别明显提高至 56.2% (18/32) 和 87.5%。

在斑秃的治疗机制研究中, 陈旭娥等 [103] 认为是甘草酸的抗炎、免疫调节作用在起作用。给 17 例轻型和 21 例重型斑秃患者 *po* 甘草酸 25 mg、3次/d、共 3 个月, 发现甘草酸对患者血清高 Th1 型细胞因子 γ -干扰素水平无明显影响, 但明显提高血清 Th2 型细胞因子 IL-10 水平, 认为甘草酸是通过上调 Th2 型细胞因子, 纠正 Th1/Th2 平衡失调, 逆转斑秃患者 Th1 反应, 发挥治疗作用。黄卫宁等 [104] 给 30 例重型斑秃患者 *po* 甘草酸 50 mg (剂量增加 1 倍), 3次/d, 疗程也增加 1 倍 (6 个月), 发现甘草酸不仅显著升高血清 Th2 型细胞因子 IL-4 水平, 也显著降低血清高 Th1 型细胞因子 γ -干扰素和 IL-12 水平, 可进一步纠正 Th1/Th2 的平衡失调, 但作者没有提供与临床疗效之间是否有平行关系的资料。

2.4 治疗白癜风

王福喜等 [105] 报道给白癜风患者 *po* 甘草酸 75 mg, 3次/d, 并照射窄谱中波紫外线, 3 个月疗程的有效率为 90.9% (60/66), 其中进展期患者的有效率 (100%) 明显高于稳定期 (80%), 有效率也明显高于仅照射紫外线的对照组 (73.3%)。308 nm 准分子激光照射联合 *po* 甘草酸 50 mg、3次/d, 3个月治疗 47 例稳定期白癜风, 痊愈率和有效率分别为 36.2% 和 61.7%, 明显高于单纯激光治疗对照组的 28.6% 和 45.2% [106]。 *po* 甘草酸 50 mg、3次/d 和中药白癜风丸 6 粒、2次/d, 4 周和 12 周的有效率分别为 62.5% 和 81.2% (37/46), 明显高于白癜风丸对照组的 33.3% 和 56.7% (21/36) [107]。

2.5 治疗色素沉着

甘草黄酮是抑制能力强的治疗色素沉着性疾病药 [108]。国内有人用主要成分为光甘草定的甘草黄酮系列产品外用和内服治疗 1 260 例黄褐斑, 有效率为 91.9%, 复发率为 4.9%, 其中对妊娠引起的黄褐斑的有效率为 95.2% (257/270)、*po* 避孕药引起的为 96.2% (77/80)、应用化妆品引起的为 84.9% (275/324)、精神紧张引起的为 94.1% (539/573), 但复发率高达 8.0% (46/573) [108]。甘草黄酮外用也可减轻皮炎反复发作后的色素沉着 [109]。

3 结语

甘草及其有效成分在皮肤科领域的应用已被深入研究, 可是甘草及其有效成分并不是治疗皮肤病的注册药物。甘草酸仅仅注册保肝治疗肝病这一适

应症。正是由于甘草酸是注册药物，医生和患者可以从正规渠道获得，从而推动了甘草酸试用于皮肤病的治疗，尽管取得了成功，但不能推广使用，必须在生产厂家申请并注册了治疗皮肤病（变态反应性皮肤病、病毒性皮肤病、斑秃或白癜风）这类新适应症后，推广应用才是合法的。现有的皮肤药理研究资料以及大量的临床观察数据（尽管不够正规和严格）已足够让广大新药研发单位和生产厂家有信心，申请到这类新适应症是十分有把握的。

药理研究已证明甘草黄酮类化合物抑制黑素形成，临床初步观察治疗色素沉着性疾病有效。药厂可以综合利用提取甘草酸后的甘草残渣，进一步提取甘草总黄酮，将甘草总黄酮开发成治疗黄褐斑等色素沉着性疾病新药及化妆品，加强资源的综合利用。由于甘草总黄酮毒性较低，在临床应用中具有很大的竞争优势。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 甘草抗炎和免疫调节药理研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其衍生物抗炎抗变态反应药理研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 359-364.
- [3] Schiraldi M, Raucci A, Munoz L M, *et al.* HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(3): 551-563.
- [4] Gwak G Y, Moon T G, Lee D H, *et al.* Glycyrrhizin attenuates HMGB1-induced hepatocyte apoptosis by inhibiting the p38-dependent mitochondrial pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(7): 679-684.
- [5] Mollica L, De Marchis F, Spitaleri A, *et al.* Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities [J]. *Chem Biol*, 2007, 14(4): 431-441.
- [6] Kim S W, Jin Y, Shin J H, *et al.* Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(1): 147-156.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 33-35.
- [8] 张剑锋, 李超乾, 郑晓文, 等. 甘草酸二铵上调急性肺损伤大鼠糖皮质激素受体的表达 [J]. 重庆医学, 2012, 41(10): 970-972.
- [9] 张剑锋, 李超乾, 磨静佳, 等. 甘草酸二铵对急性肺损伤大鼠肺组织转化生长因子 β 1及HMGB1表达的影响 [J]. 中国急救医学, 2010, 30(5): 435-438.
- [10] 张明发, 沈雅琴. 甘草粗提物及其黄酮类成分的抗肿瘤作用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(2): 124-129.
- [11] Veratti E, Rossi T, Giudice S, *et al.* 18 β -glycyrrhetic acid and glabridin prevent oxidative DNA fragmentation in UVB-irradiated human keratinocyte cultures [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6): 2209-2215.
- [12] 宁舒鹏, 杨桂兰, 王佳媚, 等. 甘草黄酮对小鼠光老化皮肤中 caspase-3、caspase-12 表达的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2011, 33(3): 234-236.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸的抗肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2010, 31(11): 492-495.
- [14] Afnan Q, Adil M D, Nissar-Ul A, *et al.* Glycyrrhizic acid (GA), a triterpenoid saponin glycoside alleviates ultraviolet-B irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(7): 658-664.
- [15] 郭波, 宋为民, 胡玲玲. 复方甘草酸对 HaCaT 细胞表达 AQP3 的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(4): 219-221.
- [16] 王玥, 张金玲, 周飞红, 等. 甘草次酸对黑素瘤细胞侵袭力及明胶酶表达的影响 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(4): 207-210.
- [17] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸抗病毒药理研究进展 [J]. 中国执业药师, 2008, 5(12): 18-22.
- [18] 范卫新, 朱文元. 55 种中药对小鼠触须毛囊体外培养生物学特性研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2001, 30(2): 81-84.
- [19] 张国强, 程毅, 李玲, 等. 复方甘草酸苷、地塞米松对毛乳头细胞活性影响的研究 [J]. 天津医药, 2011, 39(2): 127-129.
- [20] 姜日花, 周明伟, 孙晶. 复方甘草酸苷对白癜风豚鼠模型皮损区 HMB45、TNF- α 和 IL-6 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(9): 813-814.
- [21] 傅国强, 马鹏程, 吴学勤, 等. 196 味中药乙醇提取物对酪氨酸酶的抑制作用 [J]. 中华皮肤科杂志, 2003, 36(2): 103-106.
- [22] 雷铁池, 朱文元, 夏明玉, 等. 甘草酸、熊果苷及氢醌对小鼠黑素瘤细胞黑素生成影响的比较研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2000, 29(2): 69-72.
- [23] 傅博强, 李欢, 王小如, 等. 甘草黄酮类化合物对酪氨酸酶单酚酶的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(4): 391-94.
- [24] Nerya O, Vaya J, Musa R, *et al.* Glabrene and isoliquiritigenin as tyrosinase inhibitors from licorice roots [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(5): 1201-1207.
- [25] Yokto J, Nishio H, Kubota Y, *et al.* The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation [J]. *Pigment Cell Res*, 1998, 11(6): 355-361.
- [26] 马晶波, 冯树芳, 李锋, 等. 甘草黄酮对 B16 黑色素瘤细胞代谢的影响 [J]. 复旦学报: 医学版, 2003, 30(4): 353-355.
- [27] 苏铭, 麦土兴. 强力宁对过敏性紫癜患者 T 细胞亚群改变的干预作用 [J]. 海南医学, 2004, 15(8): 66-67.
- [28] 于春燕. 复方甘草甜素对过敏性紫癜患儿免疫功能的

- 影响 [J]. 右江医学, 2011, 39(3): 266-268.
- [29] 张三泉, 周素荣, 刘淑梅. 强力宁治疗儿童过敏性紫癜 40 例 [J]. 西北药学杂志, 1999, 14(4): 171.
- [30] 杨惠泉, 黄玉柱, 王秀华. 强力宁合并西米替丁治疗过敏性紫癜临床观察 [J]. 淮海医药, 2004, 22(6): 460-461.
- [31] 李志祥, 朱 华. 复方甘草酸苷治疗儿童过敏性紫癜临床观察 [J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(2): 218-219.
- [32] 何秋波. 复方甘草酸苷联合葡萄糖酸钙治疗过敏性紫癜的疗效观察 [J]. 中国药房, 2010, 21(12): 1119-1120.
- [33] 刘茂花. 复方甘草酸苷与低分子肝素联合治疗小儿过敏性紫癜 80 例临床疗效观察 [J]. 吉林医学, 2011, 32(9): 1718.
- [34] 周素荣, 刘传玉, 付红军. 强力宁治疗红皮病型银屑病 [J]. 西北药学杂志, 1998, 13(2): 84.
- [35] 韩 科, 龙福泉, 蒙秉新. 复方甘草酸苷联合阿维 A 治疗红皮病性银屑病分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(4): 254-255.
- [36] 张蕴颖, 赵 晔, 涂彩霞, 等. 阿维 A 联合复方甘草酸苷治疗脓疱性银屑病的疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(2): 123.
- [37] 林能兴, 涂亚庭, 连 昕, 等. 复方甘草酸苷治疗寻常型银屑病 30 例 [J]. 医药导报, 2004, 23(12): 910-912.
- [38] 亓玉青, 王惠平, 侯淑萍, 等. 复方甘草酸苷治疗寻常性银屑病的疗效观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(2): 129-130.
- [39] 王冬云, 张 茹, 刘 平, 等. 复方甘草酸苷注射液治疗寻常型银屑病及湿疹皮炎的疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(15): 1690-1691.
- [40] 陈云龙, 杨庆镗, 林研研, 等. 自血穴位注射治疗银屑病 118 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(10): 41-42.
- [41] 刘 玉, 王 丽. 白芍总苷联合复方甘草酸苷治疗寻常性银屑病临床观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(2): 118-119.
- [42] 吴桂芳, 金 玲. 强力宁加川芎嗪治疗银屑病 118 例 [J]. 河南医药信息, 2002, 10(9): 51-52.
- [43] 王爱民, 杨 斌, 刘 巧, 等. 复方甘草酸苷联合窄谱中波紫外线照射治疗寻常性银屑病疗效观察 [J]. 临床皮肤科杂志, 2007, 36(5): 332-333.
- [44] 李慧芳, 苏 娜. 复方甘草酸苷与窄谱中波紫外线联合治疗寻常型银屑病临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(10): 1334-1335.
- [45] 禚沛慧, 周利平, 曾宪玉. 甘草酸单铵结合氦-氖激光治疗银屑病 62 例 [J]. 医药导报, 2001, 20(6): 349.
- [46] 吴绍熙, 郭宁如, 周维纯. 甘草甜素治疗进行期银屑病初探 [J]. 临床皮肤科杂志, 1994, 23(1): 9.
- [47] 金春玉, 郑美花, 朱莲花. 阿维 A 联合复方甘草甜素片治疗寻常性银屑病疗效观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(3): 188-189.
- [48] 王 晴. 复方甘草酸苷片联合阿维 A 治疗寻常型银屑病疗效观察 [J]. 中国社区医学: 医学专业, 2011, 13(16): 188.
- [49] 周立奉, 茆建国, 路 荣, 等. 复方甘草酸苷片联合复方氟米松软膏治疗寻常型银屑病临床观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(1): 46-47.
- [50] 姚 舒, 都日亮, 徐世新. 复方甘草酸苷片联合氟米松治疗寻常型银屑病临床观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(34): 152-153.
- [51] 陈 岚, 徐祖森, 李慎秋. 甘草酸二铵治疗寻常型银屑病 28 例 [J]. 医药导报, 2001, 20(6): 350.
- [52] 周 评. 甘利欣与复方青黛丸治疗银屑病对比观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2001, 15(6): 388-389.
- [53] 庞晓文, 杨雪琴, 江 丽, 等. 甘草酸二铵联合米诺环素治疗掌跖脓疱病 [J]. 中华皮肤科杂志, 2002, 35(6): 438.
- [54] 李健波, 周锡生, 黄耀创. 复方甘草酸苷注射液治疗湿疹的疗效观察 [J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2009, 16(2): 113-114.
- [55] 陈办成, 姚思敏, 朱亦男, 等. 咪唑斯汀联合复方甘草酸苷治疗慢性湿疹疗效观察 [J]. 中外医疗, 2009, 19(5): 84.
- [56] 孙丽梅, 刘 静, 刘会彬. 苦参素联合甘草酸苷对湿疹患者辅助性 T 细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(2): 99-101.
- [57] 叶 萍, 黄伟林, 郑 力, 等. 复方甘草酸苷辅助左西替利嗪治疗慢性湿疹 43 例 [J]. 中国药业, 2010, 19(5): 54-55.
- [58] 王 洁. 复方甘草酸苷联合窄谱 UVB 治疗湿疹疗效观察 [J]. 西部医学, 2009, 21(4): 622-623.
- [59] 马文宇. 复方甘草甜素结合 UVB 治疗玫瑰糠疹 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(2): 146-147.
- [60] 朴秉杰. 复方甘草酸苷联合窄谱 UVB 治疗玫瑰糠疹疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2009, 24(10): 90.
- [61] 朱敬爱. 复方甘草酸苷联合窄谱中波紫外线治疗玫瑰糠疹临床观察 [J]. 中国医药导报, 2009, 24(5): 149-150.
- [62] 骆泽宇, 吴栋杰. 复方甘草酸单铵注射液治疗玫瑰糠疹的疗效观察 [J]. 广西医学, 2010, 32(2): 203-204.
- [63] 陈 敏. 盐酸伐昔洛韦、复方甘草酸苷治疗玫瑰糠疹 32 例疗效观察 [J]. 上海预防医学杂志, 2011, 23(6): 307-308.
- [64] 高俊玲, 胡银娥. 复方甘草酸苷联合复方青黛丸治疗玫瑰糠疹疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(4): 88-89.
- [65] 吴文中, 刘妹莉, 张书岭. 复方甘草酸苷联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效观察 [J]. 中国药房, 2005, 16(15): 1162-1163.
- [66] 刘巨川. 复方甘草酸铵注射液治疗慢性荨麻疹 118 例疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(7): 119.
- [67] 张灵鹏. 复方甘草酸苷对慢性荨麻疹患者外周血 T 细胞亚群等的影响 [J]. 中国药业, 2010, 19(3): 15-16.
- [68] 何卫国. 复方甘草酸单铵联合抗组织胺药物治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(2): 94.
- [69] 向建光, 朱建洲, 宋娜辉. 复方甘草酸苷联合依巴斯汀治疗慢性荨麻疹临床疗效观察 [J]. 中国实用医药,

- 2009, 4(7): 24-25.
- [70] 张宁. 复方甘草酸苷片加左西替利嗪治疗儿童慢性荨麻疹40例[J]. 交通医学, 2009, 23(1): 55-56.
- [71] 丁俊孝, 尤敏. 复方甘草酸苷治疗儿童复发性丘疹性荨麻疹临床疗效观察[J]. 中国医学文摘: 皮肤科学, 2010, 27(1): 17-18.
- [72] 诸葛战. 依巴斯汀与依巴斯汀联合甘草酸二铵胶囊治疗慢性荨麻疹的临床对比研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(12): 2348.
- [73] 张晓茹, 马玉虎. 复方甘草酸苷片联合盐酸曲普利啶治疗小儿痒疹疗效观察[J]. 中国药房, 2005, 16(8): 609-610.
- [74] 王晓哲, 王宝章. 复方甘草酸苷片治疗小儿异位性皮炎60例疗效观察[J]. 中国药房, 2004, 15(12): 748-749.
- [75] 李毓阳, 戴永江, 邓斌, 等. 复方甘草酸苷对系统性红斑狼疮患者CD4+CD25+T细胞的表达及损伤指数的影响[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(7): 1285-1286.
- [76] 林能兴, 刘斌, 于春润, 等. 复方甘草酸苷治疗系统性红斑狼疮的疗效观察[J]. 中国药房, 2004, 15(3): 173.
- [77] 朱全一. 强力宁治疗49例皮肤病的临床观察[J]. 中华皮肤科杂志, 1992, 25(1): 35.
- [78] 阎军, 李昌生, 苏春英. 甘草酸铵凝胶剂的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(1): 47.
- [79] 李苏. 甘利欣治疗3例难治性皮肤病的观察[J]. 中国现代应用药学杂志, 1999, 16(2): 69-70.
- [80] 罗光浦. 复方甘草酸苷片联合阿昔洛韦治疗中老年人带状疱疹[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(12): 135.
- [81] 郭晓霞. 复方甘草酸苷注射液治疗带状疱疹96例临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(12): 931.
- [82] 汪明华, 赵华, 林碧雯, 等. 复方甘草酸苷联合阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. 中国药房, 2007, 18(5): 358-359.
- [83] 郭世俊. 复方甘草酸苷联合阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(5): 400-401.
- [84] 陈燕. 复方甘草酸苷联合更昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. 当代医学, 2011, 17(12): 58.
- [85] 雷明君, 董耀, 赵云夕. 复方甘草酸苷联合更昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. 中国医学文摘: 皮肤科学, 2009, 26(2): 79-80.
- [86] 刘劲松, 罗丽敏, 刘菡, 等. 更昔洛韦联合复方甘草酸苷治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(24): 42-43.
- [87] 刘亚. 复方甘草酸苷联合更昔洛韦治疗带状疱疹的临床分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(11): 149-150.
- [88] 武卫民, 周奇志. 复方甘草酸苷联合单磷酸阿糖腺苷治疗带状疱疹疗效观察[J]. 食品与药品, 2009, 11(3): 48-49.
- [89] 仝敏. 复方甘草酸苷片联合利巴韦林治疗小儿丘疹性肢端皮炎样皮疹[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(3): 203-206.
- [90] 余慧敏, 陈勇. 复方甘草酸苷联合维A酸霜治疗扁平疣35例疗效观察[J]. 内科, 2011, 6(3): 236-237.
- [91] 肖卫棉, 罗兵. 复方甘草酸苷片联合他扎罗汀乳膏治疗扁平疣疗效观察[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2011, 18(3): 181-182.
- [92] 黄荣东. 液氮冷冻联合复方甘草酸苷片治疗传染性软疣疗效观察[J]. 临床合理用药, 2011, 4(2B): 5-6.
- [93] 李敏, 付丹丹, 田中伟. 复方甘草酸苷联合卤米松乳膏治疗斑秃疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(5): 33-34.
- [94] 向建光, 朱建洲, 宋娜辉. 复方甘草酸苷联合米诺地尔酊治疗斑秃临床疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(4): 786-787.
- [95] 曹海育. 复方甘草酸苷联合米诺地尔酊治疗斑秃的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 484-485.
- [96] 吴国根. 复方甘草酸苷联合5%米诺地尔液治疗斑秃50例疗效观察[J]. 江西医药, 2011, 46(10): 936-937.
- [97] 杨灿, 张楠. 复方甘草酸苷片治疗斑秃疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(14): 142-143.
- [98] 陆福永, 明海霞, 刘懿, 等. 复方甘草酸苷联合治疗光化学疗法治疗斑秃30例疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25(2): 163-164.
- [99] 周静, 杨群萍, 徐峰, 等. 复方甘草酸苷治疗斑秃107例临床疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(7): 446-447.
- [100] 林挺, 吴凯玲, 肖敏, 等. 复方甘草酸苷片联合He-Ne激光治疗斑秃疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(2): 284.
- [101] 王玉玲, 安霞, 赵随英. 复方甘草酸苷联合液氮冷冻治疗斑秃临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 25(12): 86-87.
- [102] 古丽巴哈尔·阿木提, 阿不都热合曼·阿不都克力木. 复方甘草酸苷治疗斑秃疗效观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(3): 49.
- [103] 陈旭娥, 周雅, 李红梅. 复方甘草酸苷对斑秃患者Th1/Th2型细胞因子水平的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(1): 93-94.
- [104] 黄卫宁, 黄卓辉, 卢肖霞, 等. 甘草酸苷对重型斑秃外周血Th1/Th2细胞因子的调控研究[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2011, 18(5): 321-323.
- [105] 王福喜, 王彦青, 廉翠红. 复方甘草酸苷联合窄谱中波紫外线治疗白癜风疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(4): 394-395.
- [106] 杜秋燕, 刘样满. 激光联合复方甘草酸苷治疗白癜风的疗效分析[J]. 中国热带医学, 2011, 11(12): 1536.
- [107] 苏青, 何启敏, 李达. 复方甘草酸苷联合白癜风丸治疗白癜风疗效观察[J]. 西部医学, 2011, 23(6): 1123-1124.
- [108] 王明利, 李春明, 董萍, 等. 甘草黄酮治疗黄褐斑临床疗效观察[J]. 辽宁药物与临床, 2003, 6(3): 128-129.
- [109] Davis E C, Callender V D. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010, 3(7): 20-31.