

甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 甘草酸在体内水解成甘草次酸, 因此甘草酸是甘草次酸的前体药物, 而甘草次酸的药理作用强于甘草酸。甘草次酸的化学结构类似于甾体激素。甘草次酸和甘草酸是甾体激素代谢失活酶抑制剂, 可提高内源性和外源性糖皮质激素的活性。甘草次酸和甘草酸又可作为配体, 与糖皮质激素受体结合, 由于甘草次酸和甘草酸的糖皮质激素受体激动活性远低于糖皮质激素, 因此是糖皮质激素受体的部分激动拮抗剂。临床上可将甘草酸作为弱糖皮质激素样药物应用, 不仅增强糖皮质激素的作用, 而且拮抗大剂量糖皮质激素的不良反应。

关键词: 甘草酸; 甘草次酸; 糖皮质激素样作用; 糖皮质激素受体; 激素代谢

中图分类号: R282.710.5; R977.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)01-0033-03

Glucocorticoid-like effect of glycyrrhizic acid and its aglycone glycyrrhetic acid

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: Glycyrrhizic acid is hydrolyzed to glycyrrhetic acid *in vivo*. Pharmacological action of glycyrrhetic acid is higher than that of glycyrrhizic acid, so glycyrrhizic acid is a prodrug of glycyrrhetic acid. Chemical structure of glycyrrhetic acid is similar to steroid hormone. Glycyrrhetic acid and glycyrrhizic acid are the inhibitors of enzymes in steroid hormone metabolism, therefore they can enhance effects of endogenous and exogenous glucocorticoids. Glycyrrhetic acid and glycyrrhizic acid, as ligands, can combine with glucocorticoid receptor, but receptor activation is far inferior to glucocorticoid. For this reason, glycyrrhetic acid and glycyrrhizic acid are partial agonists of glucocorticoid receptor. In clinic, glycyrrhizic acid may be used as weak glucocorticoid-like drug, not only enhances glucocorticoid effects but also antagonizes adverse reactions of large dose glucocorticoids.

Key words: glycyrrhizic acid; glycyrrhetic acid; glucocorticoid-like effect; glucocorticoid-like receptor; hormone metabolism

甘草酸 (glycyrrhizic acid) 又名甘草甜素 (glycyrrhizin) 是甘草中量最高的苷类化合物, 也是甘草的主要甜味成分^[1]。天然甘草酸主要由顺式甘草酸 (18 β -甘草酸) 和少量反式甘草酸 (18 α -甘草酸) 组成, 它们在体内水解成的苷元甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 具有广泛的药理作用^[2-3]。甘草酸本身也具有生物活性, 但均较甘草次酸弱, 是甘草次酸的前体药物。甘草酸及其盐或酯 (如甘珀酸, carbenoxolone) 作为药品、药用辅料和食品添加剂被广泛应用。

由于甘草次酸的化学结构与甾体激素颇为相似, 因此也可作为配体与甾体激素的受体及其代谢酶结合, 演变出丰富多彩和复杂多样的生物学效应, 其中糖皮质激素样作用是其一项十分重要的药理作用, 因此笔者参考从 20 世纪 90 年代至今的研究成

果进行阐述。

1 抑制糖皮质激素代谢

人和动物口服或注射甘草酸或甘草次酸, 均可增加血中游离型氢化可的松的量, 而其结合型则相对减少, 可的松水平明显降低。尿中游离型氢化可的松排泄增加, 可的松排泄减少, 使血和尿中氢化可的松 - 可的松比值显著升高^[4-5]。各类肝炎 (急性黄疸型肝炎、慢性迁移性肝炎、慢性活动性肝炎、亚急性重型肝炎和肝硬化) 患者静脉滴注 18 α -甘草酸或 18 β -甘草酸 14 d 均可迅速降低血清转氨酶活性和升高血清氢化可的松水平^[6-7]。降低外源性肾上腺皮质激素血浆总清除率、延长体内平均滞留时间、提高血浆浓度和药时曲线下面积, 显示甘草酸和甘草次酸通过抑制糖皮质激素的失活代谢产生糖皮质激素样作用^[4-5]。

收稿日期: 2010-09-25

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

杨锦南等^[8]的研究发现甘草酸和甘草次酸对糖皮质激素的多处代谢有抑制作用：抑制肝微粒体中的 3-酮基甾体还原酶（亦称 3 β -羟基甾体脱氢酶），使糖皮质激素 3 位酮基不被代谢成羟基；抑制肝胞浆中的 Δ^4 -5 β -甾体还原酶，使糖皮质激素 C-4、C-5 的双键不被氢化还原；抑制 20-羟基甾体脱氢酶（亦称 20-酮基甾体还原酶）使糖皮质激素 C-20 的侧链酮基不被还原失活；许多靶组织细胞为了调控糖皮质激素（如氢化可的松）的强大生物学作用，均含有 11 β -羟基甾体脱氢酶。此酶也属于可逆性氧化还原酶，人们把内源性氢化可的松（在啮齿类动物为皮质酮）催化成可的松（在啮齿类动物为 11-脱氢皮质酮），即 11 β -羟基甾体向 11-酮基方向催化的酶称为 11 β -羟基甾体脱氢酶 II 型（也可直接称为 11 β -羟基甾体脱氢酶），把反方向催化的酶称为 11-酮基甾体还原酶或 11 β -羟基甾体脱氢酶 I 型。II 型酶催化氧化反应，使皮质激素暂时失活，I 型酶催化还原反应，使暂时失活的皮质激素活化。所以 11 β -羟基甾体脱氢酶在调控皮质激素进入靶细胞皮质激素受体中起了十分重要的作用。

甘草次酸和甘草酸是 11 β -羟基甾体脱氢酶 I 和 II 型抑制剂。18 α -甘草次酸抑制 I、II 型酶的 IC₅₀ 分别为 42、14 nmol/L，18 β -甘草次酸分别为 13、2.9 nmol/L，均是抑制 II 型酶作用大于 I 型酶，18 β -甘草次酸的酶抑制作用强于 18 α -甘草次酸^[8]。而 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸抑制 II 型酶的 IC₅₀ 分别为 1.14、0.35 mmol/L，也是 18 β -甘草酸的抑制作用强于 18 α -甘草酸^[9]，也提示甘草酸是甘草次酸的前体药物。

I 型酶在增强关键的糖皮质激素依赖性妊娠后期胎肺成熟过程中起了重要作用。甘草次酸抑制妊娠后期大鼠胎肺 11 β -羟基甾体脱氢酶 I 型活性，使来自血浆高浓度的无活性的糖皮质激素在胎肺无法活化，造成胎肺的表面活性蛋白 A 及其 mRNA 水平降低，羊水中卵磷脂 - 鞘磷脂比值下降，胎仔出生前后肺表面活性剂显著耗竭，显示了妊娠后期应用甘草次酸和甘草酸损害胎肺成熟的不良反应^[10]。但抑制 II 型酶能保护有活性的糖皮质激素充分发挥糖皮质激素作用和增强其内在的盐皮质激素样作用。正常皮肤组织也含 11 β -羟基甾体脱氢酶，患病皮肤（如银屑病和湿疹性皮肤）甚至含得更多。甘草次酸浓度相关性地抑制此酶活性，单用或与激素合用（无论是局部还是全身用药）治疗各种皮肤病

均可以取得疗效^[11-16]。

2 对糖皮质激素受体的部分激动拮抗作用

很早就发现甘草酸具有促皮质激素样作用，如 ip 甘草酸 100~600 mg/kg，能使大鼠胸腺萎缩，肾上腺质量增加，肾上腺皮质束状带幅度加宽，肾上腺中维生素 C 水平下降，嗜酸细胞和淋巴细胞减少。甘草次酸也有此作用。甘草酸对抗地塞米松导致的大鼠肾上腺萎缩、降低肾上腺皮质葡萄糖-6-磷酸脱氢酶组织化学活性和皮质激素释放功能；也对抗可的松抑制肾上腺切除大鼠腺垂体合成和分泌促皮质激素，对抗可的松升高的肝色氨酸吡咯酶活性、胆固醇合成和肝糖原蓄积，对抗可的松抑制肉芽肿形成和胸腺萎缩作用，但不影响可的松抗渗出性炎症作用，增强可的松抑制抗体形成和应激反应（如增强可的松阻止应激状态时大鼠肾上腺维生素 C 的量下降）^[4-5]。

由于甘草次酸和甘草酸对兔肝胞浆中氢化可的松 - 糖皮质激素受体结合（解离常数为 1.0 nmol/L）的抑制常数分别为 1.7、2.0 nmol/L，即甘草次酸和甘草酸能与糖皮质激素受体结合^[17]。由此可见，甘草酸和甘草次酸是糖皮质激素受体拮抗剂，所以能对抗地塞米松和可的松对垂体 - 肾上腺轴的负反馈，刺激腺垂体合成和分泌促皮质激素，表现出促皮质激素样作用，所以能对抗可的松导致胸腺萎缩、抑制肉芽肿形成和对肝糖、蛋白质和脂肪代谢作用。由于甘草次酸在切除肾上腺皮质动物中仍有去氧皮质酮样作用和抗炎作用，提示甘草酸和甘草次酸不是单纯的糖皮质激素受体拮抗剂，可能是部分激动拮抗剂。这可以解释甘草酸和甘草次酸增强可的松抑制应激反应和抗体形成，不影响抗炎作用以及大剂量单独应用甘草酸时糖皮质激素样作用不明显增强现象。应激状态（如慢性阻塞性肺疾病急性加重期）刺激下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴使促皮质激素和氢化可的松的合成及释放增加，过多的氢化可的松与糖皮质激素受体结合产生效应同时也下调糖皮质激素受体数量。甲泼尼龙虽减轻病人症状，反馈性减少促皮质激素和氢化可的松的合成及释放，但进一步加重糖皮质激素受体数量减少，增加病人对激素的依赖性。而 po 甘草水煎剂（含甘草酸）30 g，每日 2 次，作为糖皮质激素受体的部分激动拮抗剂，通过对抗氢化可的松下调受体数量的作用，反馈性地恢复患者血浆促皮质激素和氢化可的松水平并改善症状。甘草与甲泼尼龙合用不仅协同改善症

状,且对抗甲泼尼龙进一步减少受体数量的不良反应^[18]。

3 结语

甘草酸和甘草次酸通过抑制糖皮质激素的失活代谢,延长甚至提高内源性和外源性糖皮质激素的有效血浓度和时间,加之它们对糖皮质激素受体的部分激动拮抗作用,在单独应用时表现出温和的激素样作用。与糖皮质激素合用时,可增强激素的抗炎、抗变态反应和抗应激反应(如肾综合征出血热^[19]、流行性乙型脑炎^[20]、传染性非典型肺炎^[21])等作用,也可对抗激素抑制下丘脑-垂体-肾上腺-受体系统,减少和减轻激素的某些副作用以及停药反应和依赖性^[22]。但母亲妊娠期长期摄食甘草(按甘草酸计每周服甘草酸 ≥ 500 mg)后生产的儿童(平均年龄8.1岁)的唾液中氢化可的松基础水平较少量摄食甘草(每周服甘草酸0~249 mg)的母亲生产的儿童唾液中氢化可的松提高30.8%,觉醒时唾液氢化可的松峰值升高19.2%,斜率提高33.1%,曲线下面积提高15.4%,且与剂量相关。提示孕妇长期使用甘草酸有可能造成子女出生前下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能亢进^[23]。

参考文献

- [1] Hou Y Y, Yang Y, Yao Y, *et al.* Neuroprotection of glycyrrhizin against ischemic vascular dementia *in vivo* and glutamate-induced damage *in vitro* [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 125-131.
- [2] 张明发,沈雅琴.甘草及其提取物对呼吸系统的药理作用[J].*现代药物与临床*,2010,25(4):262-267.
- [3] 柯文娟,刘新月,陈燕,等.甘草次酸对K562细胞增殖抑制作用及其机制[J].*中草药*,2008,39(5):714-718.
- [4] 阴健,郭力弓.中药现代研究与临床应用[M].第一卷.北京:学苑出版社,1994.
- [5] 郑虎占,董泽宏,余靖.中药现代研究与应用[M].第二卷.北京:学苑出版社,1997.
- [6] 沈慧玲,詹鸿鹏.强力宁治疗病毒性肝炎后患者血清皮质醇浓度[J].*中华传染病杂志*,1992,10(1):24.
- [7] 沈慧玲,朱梦飞,王树民,等.甘草酸二铵对肝炎病人血清氢化可的松的影响[J].*新药与临床*,1997,16(6):379-380.
- [8] 杨锦南,朱明.甘草次酸及其衍生物药理作用研究进展[J].*中国药理学通报*,1997,13(2):110-114.
- [9] 俞进,林康,楼宜嘉. α 甘草酸对豚鼠肾 11β -羟基类固醇脱氢酶活性的影响[J].*中国现代应用药学*,2003,20(3):181-184.
- [10] Hundertmark S, Dill A, Buhler H, *et al.* 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a new regulator of fetal lung maturation [J]. *Horm Metab Res*, 2002, 34(10): 537-544.
- [11] Teelucksingh S, Mackie A D R, Burt D, *et al.* Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid [J]. *Lancet*, 1990, 335(8697): 1060-1063.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Tamaya T, Sato S, Okada H H. Possible mechanism of steroid action of the plant herb extracts glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and paeoniflorin: inhibition by plant herb extracts of steroid protein binding in the rabbit [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(5): 1134-1139.
- [18] 郝涛,王保法,王晓红,等.甘草对慢性阻塞性肺疾病患者糖皮质激素受体的影响[J].*中华结核和呼吸杂志*,1999,22(10):595-597.
- [19] 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.
- [20] 姚文虎,范积华,张明霞.甘草甜素治疗流行性乙型脑炎38例[J].*新药与临床*,1991,10(2):72-73.
- [21] 陈宇萍,刘新记,刘克锋,等.复方甘草酸苷注射液治疗传染性非典型肺炎的临床观察[J].*中国药房*,2004,15(5):294-295.
- [22] 林晓兰,崔琪,王育琴,等.复方甘草酸苷对SARS患者激素撤药综合症的影响[J].*中国药房*,2004,15(6):357-359.
- [23] Raikkonen K, Seckl J R, Heinonen K, *et al.* Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in children [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(10): 1587-1593.