

## 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

**摘要:** 甘草及其活性成分能提高吞噬细胞的吞噬功能、调节淋巴细胞数量与功能、抑制 IgE 抗体形成、抗炎症介质及前炎症细胞因子, 具有抗炎、抗变态反应的药理活性。甘草黄酮类化合物(异甘草素、异甘草苷、甘草素、甘草查耳酮 A、光甘草定、甘草醇等)、甘草多糖和甘草酸是其抗炎、抗变应性炎症的活性成分。其中对异甘草素、甘草查耳酮 A 和甘草酸的抗炎及抗变应性炎症作用的研究较为深入。综述甘草及其活性成分的抗炎作用及抗炎机制的研究进展。

**关键词:** 甘草; 甘草黄酮类; 甘草多糖; 甘草查耳酮 A; 抗炎

**中图分类号:** R285.5; R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)04-0261-08

## Advances in studies on *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its active components in anti-inflammation and mechanism

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

**Abstract:** *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its active components can enhance the phagocytic function of phagocytes, modulate the quantity and function of lymphocytes, inhibit the antibody formation of IgE, possess the effects against inflammatory mediator and proinflammatory cytokines, and induce pharmacologic activities against inflammation and allergy. Flavonoids (isoliquiritigenin, isoliquiritin, liquiritigenin, licochalcone A, glabridin, glycyrol, and so on), glycyrrhiza polysaccharide and glycyrrhizic acid are active components of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* on anti-inflammation and immunoregulation. Among others, the anti-inflammation and anti-allergy of isoliquiritigenin, licochalcone A and glycyrrhizic acid are studied more profoundly. Research advances on the anti-inflammation and mechanism of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its active components are reviewed in this paper.

**Key words:** *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; flavonoids; glycyrrhiza polysaccharide; licochalcone A; anti-inflammation

甘草别名“国老”,意思是中医药王国之重臣,可见其不仅是最常用的中药,更是活性高、作用广的重要中药之一。笔者在实验研究中药药性规律的过程中,一直将甘草作为主要研究对象,积累了大量的研究报道,分 20 多个专题论述甘草的药理作用,分别综述了甘草及其黄酮类成分和甘草酸的抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>、甘草酸糖皮质激素样作用<sup>[2]</sup>、甘草酸防治肝损伤药理作用<sup>[3]</sup>、甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成作用<sup>[4]</sup>、甘草对呼吸系统的药理作用<sup>[5-6]</sup>、甘草酸抗病毒作用<sup>[6]</sup>、甘草抗菌和抗原虫的药理作用<sup>[7]</sup>、甘草对消化系统的药理作用<sup>[8]</sup>。广泛的药理作用使甘草用于许多系统的炎症性疾病、变态反应性疾病和免疫低下性疾病。甘草酸虽然是甘草抗炎和抗变应性炎症的活性成分,但并不是甘草中唯一

的活性成分。甘草黄酮类化合物——异甘草素(isoliquiritigenin)、异甘草苷(isoliquiritin)、甘草素(liquiritigenin)、甘草查耳酮 A(licochalcone A)、光甘草定(glabridin)、甘草醇(glycyrol)等<sup>[9-10]</sup>,甘草多糖和甘草酸是其抗炎、抗变应性炎症的活性成分。其中异甘草素、甘草查耳酮 A 和甘草酸的抗炎和抗变应性炎症作用被研究得较为深入。本文主要综述甘草粗提取物、甘草黄酮类化合物的抗炎作用,以及抗炎症介质及前炎症细胞因子、提高吞噬细胞的吞噬功能、影响抗体产生、提高免疫调节功能等抗炎作用机制。

### 1 抗炎

#### 1.1 抗非特异性炎症

连续 3 d 给小鼠 ig 甘草的 75%乙醇提取物 2、6

收稿日期: 2011-02-11

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

g/kg, 明显抑制二甲苯致小鼠耳肿, 4 h 的平均抑制率分别为 29.4%、47.5%; 也明显抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀, 4 h 的平均抑制率分别为 22.8%、20.7%; 对醋酸提高小鼠腹腔毛细血管通透性的抑制率分别为 18.8%、28.1%<sup>[11]</sup>。连续 3 d 给小鼠 ig 甘草水煎剂 1、2、4 g/kg 也明显抑制二甲苯致耳肿胀和醋酸致腹腔毛细血管通透性增高, 连续 3 d 或 7 d 给大鼠 ig 甘草水煎剂 0.7、1.4、2.8 g/kg 也显著抑制蛋清致足跖肿胀和棉球致肉芽肿形成, 但这些抑制作用无明显剂量相关性<sup>[12]</sup>。小鼠 sc 甘草水浸膏同样能抑制醋酸提高腹腔毛细血管通透性、抑制巴豆油致小鼠耳肿胀和棉球致肉芽组织慢性增生, 但摘除双侧肾上腺后甘草的抗炎作用丧失, 提示甘草抗急慢性炎症需要糖皮质激素参与<sup>[13]</sup>。

## 1.2 抗变应性炎症

从大鼠过敏前 3 d 开始至攻击前 1 d, 每天 ip 甘草粗提物 240 mg, 对青霉噻唑蛋白致敏性休克有显著保护作用, 使休克的发生率由 100%降至 5%, 死亡率由 70%降至 5%<sup>[14]</sup>。甘草水提物滴鼻可明显减轻豚鼠变应性鼻炎模型的鼻痒、喷嚏、流涕等症状, 明显减少鼻分泌物及鼻黏膜组织中的炎性细胞数、嗜酸性粒细胞数、肥大细胞数及脱颗粒数, 降低组胺水平, 明显增加鼻黏膜组织中嗜酸性粒细胞凋亡率<sup>[15]</sup>。炙甘草同样有抗炎作用, 其中甘草酸的量低于生甘草, 但对 IgE 介导的小鼠三相耳肿的抑制作用却强于生甘草。从炙甘草和生甘草中均分离到 1 个相对分子质量在 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, 且从炙甘草中提到的这种大分子部位的抗变态反应性炎症作用强于从生甘草中提到的<sup>[16-17]</sup>。

甘草水提物既抑制佐剂引起的慢性变应性炎症, 也抑制肉芽肿内血管形成, 而异甘草苷剂量在 0.31~3.1 mg/kg 时抑制肉芽肿组织血管形成的活性是甘草水提物的 50 倍, 甘草酸剂量在 20~80 mg/kg 时抑制作用很弱。在体外甘草水提物 0.01~1 g/L 时也剂量相关地抑制血管内皮细胞管状形成, 甘草黄酮类化合物在 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$  时, 抗血管内皮细胞管状形成的作用强度依次为异甘草素>异甘草苷>甘草素>去异甘草苷部位。相反, 甘草酸 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$  和甘草次酸 0.1~10  $\mu\text{mol/L}$  促进血管内皮细胞管状形成。异甘草苷可强烈对抗甘草酸的促进作用。82 mg/L 甘草酸和 4.2 mg/L 异甘草苷混合物 (相

当于甘草水提物中的比例) 的抗血管内皮细胞管状形成作用与 100 mg/L 甘草水提物相当, 所以甘草抗血管形成作用主要来自于异甘草苷<sup>[18]</sup>。异甘草苷的苷元异甘草素通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) 协同下调雷帕霉素的哺乳动物靶点 (mTOR) 通路, 抑制血管内皮生长因子生成, 从而阻滞人内皮杂交瘤 EAhy926 细胞的管状形成和降低微血管密度<sup>[19]</sup>。而甘草查耳酮 A 通过抑制血管内皮生长因子受体-2 激活, 显著抑制人脐静脉血管内皮细胞管状形成、迁移和增殖的有效剂量分别为 10~20、5~20、20  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[20]</sup>。

甘草中的黄酮类化合物是其抗炎、抗变态反应的有效成分。现已发现甘草查耳酮 A 抑制二甲苯、花生四烯酸和佛波醇酯引起的小鼠耳肿, 给动物 ig 2.5、5、10 mg/kg 显著抑制角叉菜胶引起的足跖肿胀和脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞环氧化酶的活性和表达<sup>[21-22]</sup>。甘草素较甘草酸明显抑制小鼠被动皮肤过敏反应和化合物 48/80 引起的搔抓行为<sup>[23]</sup>。光甘草定外用可抑制紫外线引起皮肤红斑和色素沉着<sup>[24]</sup>。对硫酸葡聚糖钠引起的小鼠急性结肠炎, 10、50 mg/kg 的光甘草定能显著降低死亡率, 减少体重质量丢失, 减轻结肠结构破坏和结肠变短以及严重的临床症状<sup>[25]</sup>。给小鼠 ip 甘草醇 30、100 mg/kg 也显著抑制角叉菜胶引起的足跖肿胀<sup>[26]</sup>, 剂量相关地降低小鼠迟发型过敏反应, 延长皮肤移植片存活的时间<sup>[27]</sup>。而甘草查耳酮 E 抑制噻唑酮 (oxazolone) 引起的慢性变应性接触性皮炎, 使耳肿胀减轻<sup>[28]</sup>。国外有人将甘草提取物制成生物黏附贴片剂, 用于治疗反复发作的口疮性口炎溃疡, 可显著减轻疼痛、炎症和细胞坏死<sup>[29]</sup>。

## 2 抗炎机制

### 2.1 抗炎症介质、前炎性细胞因子

炎症介质和前炎性细胞因子是引起炎症反应的关键生物活性物质。甘草粗提物和甘草黄酮类成分可抑制前炎性细胞因子及炎症介质的合成与释放, 对于异甘草素和甘草查耳酮 A 的抗炎机制研究得较多, 其中异甘草素的抗炎机制已经比较清楚: 异甘草素是通过抑制把关受体 4 (TLR4) 的二聚化反应, 在受体水平阻滞炎性信号转导通路, 从而抑制一系列前炎性细胞因子和炎症介质的合成与释放。

**2.1.1 甘草粗提物** 甘草粗提物不影响青霉噻唑蛋白被动致敏大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒, 但显著抑制致敏大鼠肺内组胺的合成, 使组胺的量由 (99±6)

ng/g 下降到  $(64 \pm 8)$  ng/g ( $P < 0.01$ )<sup>[12]</sup>。甘草甲醇提取物能缓解组胺、乙酰胆碱和氯化钡致离体肠管痉挛。连续 14 d 给大鼠 ig 甘草煎剂 10 g/kg, 在明显减弱胃肠收缩的同时, 明显减少胃、小肠嗜铬细胞、肌间神经丛 5-羟色胺表达<sup>[30-31]</sup>。

甘草甲醇提取物剂量相关地抑制牛精囊前列腺素合成酶, 也抑制小鼠子宫内膜癌细胞的环氧化酶、白介素 (IL) -1 $\alpha$  和肿瘤坏死因子 (TNF) - $\alpha$  mRNA 的表达<sup>[32]</sup>。与生甘草比较, 炙甘草更强烈抑制 LPS 刺激小鼠巨噬细胞 RAW264.7 产生前列腺素 E<sub>2</sub>、一氧化氮 (NO) 和前炎性细胞因子, 也显著抑制 LPS 诱导 RAW264.7 细胞中结合 DNA 的核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 降解和磷酸化。炙甘草乙醇提取物可提高 LPS 处理小鼠的存活率, 降低血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平, 增加 IL-10 生成<sup>[33]</sup>。甘草的超临界 CO<sub>2</sub> 提取物可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$ , 抑制巨噬细胞内重要的炎症信号转导蛋白 (包括 NF- $\kappa$ B p65 核转录因子和 Jun 原癌基因编码激活蛋白-1 转录因子的磷酸化), 体外抑制人全血中的前炎性细胞因子分泌<sup>[34]</sup>。甘草的非极性部位 (己烷或乙醇提取物) 也抑制 LPS 诱导巨噬细胞表达前炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、环氧化酶-2 和诱导型 NO 合酶的 mRNA 和蛋白的表达, 以及 NO 的生成, 而这些作用与其抑制 NF- $\kappa$ B 荧光素酶 (luciferase) 有关<sup>[35]</sup>。

甘草总皂苷也显著减少 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞释放 NO、IL-1 和 TNF- $\alpha$ , 并通过抑制磷脂酶 A<sub>2</sub> 活性和环氧化酶-2 表达减少前列腺素 E<sub>2</sub> 合成<sup>[36]</sup>。甘草酸是其抗炎症介质和前炎性细胞因子的活性成分之一。

**2.1.2 甘草黄酮类成分** Xie 等<sup>[37]</sup>用 LPS 气道滴注致小鼠肺炎模型研究甘草黄酮类成分的抗炎机制。结果发现 3、10、30 mg/kg 的甘草总黄酮不仅降低肺含水量, 还削弱 LPS 引起的组织学改变, 使 LPS 诱导并积聚在支气管肺泡灌洗液中的炎性细胞 (包括中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞) 显著减少, 并抑制中性粒细胞浸润, 使 LPS 灌洗液中超氧化物歧化酶活性升高, 肺髓过氧化物酶活性、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达降低。提示甘草总黄酮是通过抑制炎性细胞浸润和炎症介质释放从而减少中性粒细胞募集, 以及减轻中性粒细胞的氧化损伤, 有效对抗 LPS 诱导的肺炎。甘草总黄酮还能抑制人肺成纤维细胞分泌嗜酸细胞活化趋化因子-1, 可望阻滞嗜

酸性粒细胞向抗原致炎部位募集。甘草总黄酮中甘草素、异甘草素、7,4'-二羟基黄酮体外抑制人肺成纤维细胞分泌嗜酸细胞活化趋化因子-1 作用较强, IC<sub>50</sub> 分别为 4.2、0.92、0.21 mg/L<sup>[38]</sup>。

光甘草定在减轻磷酸葡聚糖钠致小鼠结肠炎时, 显著降低结肠髓过氧化物酶活性和炎症介质前列腺素 E<sub>2</sub>、NO 和前炎性细胞因子产生<sup>[25]</sup>, 也显著抑制 LPS 诱导鼠巨噬细胞释放前列腺素 E<sub>2</sub>、卡西霉素 (A23187) 诱导人中性白细胞释放血栓素 B<sub>2</sub> 和白三烯 B<sub>4</sub>, 提示光甘草定是环氧化酶和脂氧化酶双重抑制剂<sup>[39]</sup>。而甘草醇下调 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞中环氧化酶-2 和诱导型 NO 合酶的 mRNA 和蛋白表达及前炎性细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的 mRNA 表达, 并认为甘草醇是通过抑制 NF- $\kappa$ B 抑制因子 (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 磷酸化反应, 阻止 LPS 诱导 NF- $\kappa$ B 机制, 阻断上述级联反应产生抗炎作用<sup>[26]</sup>。甘草西定 (licoricidin) 和甘草异黄酮 A (licorisoflavan A) 在对人单核细胞源巨噬细胞无毒浓度时, 通过阻滞 NF- $\kappa$ B p65 激活, 剂量相关地抑制 LPS 诱导巨噬细胞分泌 IL-6、B 类趋化因子 CCL5 和基质金属蛋白酶-7、8、9, 产生抗炎作用<sup>[40]</sup>。

异甘草素在 0.01 mg/mL 能缓解组胺、乙酰胆碱和氯化钡导致的大鼠离体肠管痉挛<sup>[30-31]</sup>。异甘草素剂量相关抑制 LPS 诱导 RAW264.7 细胞表达环氧化酶-2、诱导型 NO 合酶、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的蛋白和 mRNA 表达, 而且异甘草素降低 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合活性和转录活性, 与减少 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化进而阻滞 p65 和 p50 蛋白易位至细胞核相一致。由于异甘草素抑制 I $\kappa$ B 激酶 (IKK)、细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和 p38 磷酸化, 不影响 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 (JNK1/2) 磷酸化。进一步研究提示异甘草素的抗炎机制是通过抑制 RAW264.7 细胞中 IKK、ERK1/2、p38 磷酸化, 抑制 NF- $\kappa$ B, 调控含有诱导干扰素- $\beta$  结合体的把关-IL-1 受体区 (TRIF) 依赖的信号转导通路, 抑制炎症基因表达, 如下调干扰素、环氧化酶-2、诱导型 NO 合酶、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达来实现的<sup>[41-43]</sup>。异甘草苷抑制前列腺素 E<sub>2</sub> 和 NO 生成的作用弱于其苷元异甘草素。异甘草素在  $\geq 10$   $\mu$ mol/L 时阻滞激活的人脐静脉内皮细胞诱导血管细胞黏附分子-1 和 E-选择素, 并抑制单核细胞黏附于 TNF- $\alpha$  激活的内皮细胞, 也能削弱 TNF- $\alpha$  诱导血小板内皮细胞黏附分子-1 表达及血管细胞黏附分子-1 和 E-选择素 mRNA 表达, 提示异甘草素阻滞炎症时

NF- $\kappa$ B 的核易位,抑制多种细胞黏附分子 mRNA 和蛋白表达,从而阻碍白细胞游走和黏附于炎症部位<sup>[44]</sup>。Park 等<sup>[45]</sup>报道异甘草素是通过抑制 LPS 诱导的慢性炎症先期的 TLR4 的二聚化反应,在受体水平阻滞信号转导通路,从而抑制 NF- $\kappa$ B、干扰素调节因子 3 活化和环氧化酶-2、诱导型 NO 合酶表达,产生抗炎作用。

Kwon 等<sup>[46]</sup>报道甘草查耳酮 A 通过抑制环氧化酶-2 和诱生型 NO 合酶表达,抑制 RAW264.7 细胞合成前列腺素 E<sub>2</sub> 和 NO。甘草查耳酮 A 抑制 IL-1 $\beta$  诱导人皮肤成纤维细胞产生前列腺素 E<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> 为 15.0 nmol/L,但不抑制其诱生 IL-6 和 IL-8; 浓度高至 1  $\mu$ mol/L 也不影响 IL-1 $\beta$  升高环氧化酶-2 mRNA 和蛋白水平,而地塞米松对这些都有强烈抑制作用。由于甘草查耳酮 A 不影响环氧化酶-1 依赖性前列腺素 E<sub>2</sub> 合成,提示甘草查耳酮 A 与皮质类激素不同,是环氧化酶-2 选择性抑制剂<sup>[47]</sup>。以前有人报道甘草查耳酮 A、B 抑制花生四烯酸代谢中的 5-脂氧化酶。它们在  $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-6}$  mol/L 抑制钙离子载体 A23187 诱导人中性多形核白细胞产生白三烯 B<sub>4</sub> 和白三烯 C<sub>4</sub>, 甘草查耳酮 A 对白三烯 B<sub>4</sub> 和 C<sub>4</sub> 形成的 IC<sub>50</sub> 分别为  $4.6 \times 10^{-7}$ 、 $4.2 \times 10^{-6}$  mol/L, 而甘草查耳酮 B 的 IC<sub>50</sub> 分别为  $1.2 \times 10^{-6}$ 、 $2.0 \times 10^{-6}$  mol/L。提示甘草查耳酮对前列腺素和白三烯 2 种炎症介质生成都有抑制作用。甘草查耳酮 A 也可通过抑制丝氨酸 276 上的 NF- $\kappa$ B p65 核转录因子的磷酸化,阻断 LPS 的信号转导通路产生抗炎作用<sup>[48]</sup>。进一步研究发现甘草查耳酮 A 通过抑制 TNF- $\alpha$  活化 IKK 和降解 I $\kappa$ B $\alpha$  以及 TNF 引起的 NF- $\kappa$ B 的核易位及其 DNA 结合活性和转录活性,显著抑制炎症细胞因子、B 类趋化因子 CCL2/单核细胞趋化蛋白-1 和 A 类趋化因子 CXCL1/KC 表达,产生抗炎作用。并认为甘草查耳酮 A 化学结构中的 1,1-二甲基-2-丙烯基团及  $\alpha,\beta$ -不饱和酮基是抗炎作用的重要基团<sup>[49-50]</sup>。甘草查耳酮 A 还抑制 LPS 诱导 RAW264.7 细胞产生前炎性细胞因子(包括 IL-1 $\beta$  和 IL-6)并能对抗 LPS 引起小鼠内毒素性休克<sup>[46]</sup>。甘草查耳酮 A、C 和 D 抑制大鼠 RBL-2H3 嗜碱性粒细胞脱颗粒,其中甘草查耳酮 D 在无细胞毒作用时就显著抑制脱颗粒。进一步研究发现甘草查耳酮 D 通过阻滞 ERK 和丝裂原激活的蛋白激酶(MEK)磷酸化以及细胞外 Ca<sup>2+</sup> 内流,抑制肥大细胞脱颗粒<sup>[51]</sup>。甘草查耳酮 E 剂量相关地抑制 LPS 诱导巨噬细胞产生 IL-12 和 IL-13

的亚单位 IL-12 p40,从而抗慢性变应性炎症<sup>[28]</sup>。

斯洛伐克学者从抗氧化角度探讨了甘草抗炎机制,甘草甲醇提取物能剂量相关地与自由基 1,1'-二苯基-2-芳基胍(1,1'-diphenyl-2-picrylhydrazyl)反应,也剂量相关地抑制单层二油酰磷脂酰胆碱脂质体膜过氧化反应和全血活性氧化学发光(即活性氧释放),而甘草酸则没有类似的抗氧化活性。他们认为甘草黄酮类化合物中的苯酚基团的抗氧化活性抑制了中性粒细胞功能,产生抗炎作用<sup>[52]</sup>。

## 2.2 提高吞噬细胞的吞噬功能

早已发现甘草水煎剂促进白细胞吞噬金葡萄菌,腹腔注射时能提高应激状态(4  $^{\circ}$ C 冷刺激和 35  $^{\circ}$ C 热刺激)小鼠腹腔巨噬细胞对鸡红细胞的吞噬率和吞噬指数。除甘草酸外,甘草多糖也是促进网状内皮系统吞噬功能和抗补体的活性成分<sup>[53-54]</sup>。连续 10 d 给小鼠 ig 或 ip 甘草多糖 0.25、0.5、1 g/kg, 都能剂量相关地提高网状内皮系统吞噬(碳粒)指数,其中 ip 增强这种非特异性免疫功能的能力高于 ig 给药<sup>[55]</sup>。甘草多糖剂量相关地增强小鼠腹腔巨噬细胞的胞饮作用和 NO、IL-1、IL-6 及 IL-12 的生成;在 10 mg/L 诱生 IL-1, 但需在 100 mg/L 才能显著诱生 NO、IL-6 和 IL-12。以上这些诱生作用也与时间相关。用甘草多糖处理过的小鼠巨噬细胞产生超氧阴离子的能力以及对佛波醇酯刺激后产生超氧阴离子能力都高于对照组小鼠<sup>[56]</sup>。甘草多糖是通过上调巨噬细胞中诱生型 NO 合酶的 mRNA 和蛋白表达促进 NO 生成的。用 LPS 预处理巨噬细胞,再用甘草多糖处理,NO 和诱生型 NO 合酶的生成量较单独应用或二者同用为多<sup>[56-57]</sup>。

## 2.3 影响抗体产生

连续 7 d 给小鼠 ig 甘草水煎剂明显减少用绵羊红细胞免疫的脾脏细胞中抗原结合细胞数。后来发现甘草能选择性地抑制免疫小鼠 IgE 抗体产生,而不影响 IgG 抗体产生<sup>[58]</sup>,抑制致敏大鼠血清抗青霉噻唑基抗体产生<sup>[14]</sup>。甘草素、甘草酸和甘草次酸抑制卵白蛋白致哮喘小鼠产生 IgE<sup>[23]</sup>。然而甘草皂苷是一种免疫佐剂,明显提高小鼠血清中卵白蛋白特异抗体 IgG、IgG<sub>1</sub> 和 IgG<sub>2b</sub> 滴度,显著增强刀豆蛋白 A、LPS 和卵白蛋白诱发脾细胞增殖,即增强体液免疫和细胞免疫<sup>[59]</sup>。

## 2.4 影响免疫细胞活性,提高免疫调节功能

给照射  $\gamma$ -射线小鼠连续 10 d 应用甘草或甘草酸都能提高被  $\gamma$ -射线减少的外周血总白细胞数、淋巴

细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数以及恢复被抑制的脾脏细胞对丝裂原（植物血凝素、美洲商陆丝裂原、刀豆蛋白 A 和 LPS）的母细胞化反应，显示出恢复细胞免疫活性作用<sup>[60]</sup>。体外实验发现炙甘草增强植物血凝素诱导人外周血淋巴细胞产生 IL-2 的作用强于生甘草<sup>[61]</sup>。甘草乙醇提取物促进人 B 细胞分泌 IL-6 和 TNF- $\alpha$ <sup>[62]</sup>。人口服甘草酊剂 7 d 能刺激免疫细胞表达 CD69，这种激活免疫细胞的作用从服药第 1 天即可产生，并持续至少 7 d<sup>[63]</sup>。甘草浸剂（主要含甘草苷和甘草酸）在 100~800 mg/L 非量效关系地刺激人淋巴细胞表达 CD69，但甘草苷和甘草酸在 12~100 mg/L 时并不刺激淋巴细胞表达 CD69。由于该浸剂不影响人淋巴细胞的细胞周期，提示甘草浸剂可能是特异性地刺激免疫<sup>[64]</sup>。

甘草多糖在 50 mg/L 时增强刀豆蛋白 A 刺激离体小鼠脾脏 T 细胞增殖<sup>[65]</sup>。甘草多糖皮下注射能明显降低荷肝癌 H<sub>22</sub> 细胞小鼠的脾调节性 T 细胞比例，提高脾淋巴细胞转化率<sup>[66]</sup>。连续 9 d 灌服甘草总黄酮可显著提高荷瘤（S<sub>180</sub>）小鼠血液中白细胞总数、淋巴细胞总数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群比值<sup>[67]</sup>。然而甘草查耳酮 A 抑制人外周血淋巴细胞增殖、抑制 T 细胞和单核细胞产生前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子<sup>[68]</sup>。甘草醇通过抑制钙调神经磷酸酶活性（IC<sub>50</sub> 为 84.6  $\mu$ mol/L），剂量相关地抑制 IL-2 生成，在无细胞毒浓度时显著抑制刀豆蛋白 A 诱导小鼠脾 T 淋巴细胞增殖和混合淋巴细胞反应，呈现出免疫抑制作用<sup>[27]</sup>。因此甘草酸、甘草多糖和甘草中的一些黄酮类化合物都是影响淋巴细胞的活性成分。

### 3 结语

甘草能提高吞噬细胞的吞噬功能，调节淋巴细胞数量和功能，抑制 IgE 抗体形成，具有抗炎介质、前炎性细胞因子作用，可以产生抗炎、抗变态反应的药理作用。甘草黄酮类化合物（如异甘草素、异甘草苷、甘草素、甘草查耳酮 A、光甘草定、甘草醇等）、甘草多糖和甘草酸是甘草抗炎和免疫调节的活性成分。

日本已将甘草类黄酮油（系甘草乙醇提取物中的疏水性黄酮）批准为新功能性食品，用于降脂减肥，防治代谢综合征，并发现异戊烯基黄酮类化合物是其活性成分。从非水溶性部位分离到的异戊烯基黄酮类化合物如甘草香豆素（glycycoumarin）、格里西轮（glycyrin）、dehydroglyasperin C 和 D、光甘草酚（glabrol）、光甘草酮（glabrone）、甘草二氢黄

酮 A（licoflavanone A）、5'-甲酰基光甘草定、(2R,3R)-3,4',7-三羟基-3'-异戊烯基黄烷、(3R)-2',3',7-三羟基-4'-甲氧基异黄烷、echinatin、kanzonol X 和 W、shinpterocarpin、shinflavanone、gancaonin L 都具有过氧化物酶体增殖子激活型  $\gamma$ -受体（PPAR- $\gamma$ ）配体结合活性，这些化合物在 10 mg/L 时，配体结合活性是 0.5  $\mu$ mol/L 曲格列酮的 3 倍<sup>[69-70]</sup>。已知激动 PPAR- $\gamma$  可稳态平衡糖、脂代谢，也可产生抗炎、抑制细胞生长和促进细胞凋亡等生物活性，推测甘草类黄酮油及其上述活性成分具有抗炎作用。总之，甘草及其活性成分的抗炎作用及其作用机制值得进一步深入研究，具有广阔的开发与应用前景。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成作用 [J]. 西北药学杂志, 2011, 26(3): 222-226.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 甘草抗菌和抗寄生虫药理研究进展 [J]. 临床药物治疗学, 2009, 7(2): 49-53.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 甘草消化系统药理研究进展 [J]. 上海医药, 2009, 30(6): 264-267.
- [9] 管燕, 谢强敏. 甘草黄酮对肺部炎症小鼠细胞因子表达和氧化反应的调节作用 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1254-1259.
- [10] 杨洁红, 张宇燕, 万海同, 等. 附子生物碱与甘草活性物质组合抗大鼠佐剂性关节炎的实验研究 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 439-444.
- [11] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)归脾胃经中药药性研究(III)抗炎作用 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(6): 12-16.
- [12] 曲晓梅, 金钟太, 尚艳华, 等. 甘草水煎液抗炎作用的实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2005, 8(5): 14-16.
- [13] 张宝恒, 贾健宁, 王惠琴, 等. 乌拉尔甘草的抗炎作用 [J]. 中草药, 1991, 22(10): 452-453.
- [14] 乔海灵, 马统勋. 甘草 Lx 对青霉噻唑蛋白致敏大鼠过敏性休克的保护作用 [J]. 河南医科大学学报, 1992, 27(1): 14-16.
- [15] 吴敏曼, 郭兆刚. 甘草提取物防治变应性鼻炎的实验

- 研究 [J]. 中国民间民族医药, 2010, 17(5): 37-39.
- [16] 孙秀梅, 张兆旺, 卢朝辉. 炮制对芍药汤中鞣质含量及对小鼠抗炎作用的影响 [J]. 中药材, 1991, 14(3): 27-29.
- [17] Majima T, Yamada T, Tega E, *et al.* Pharmaceutical evaluation of licorice before and after roasting in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(5): 589-595.
- [18] Kobayashi S, Miyamoto T, Kimura I, *et al.* Inhibitory effect of isoliquiritin, a compound in licorice root, on angiogenesis *in vivo* and tube formation *in vitro* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(10): 1382-1386.
- [19] Sun Z J, Chen G, Zhang W, *et al.* Mammalian target of rapamycin pathway promotes tumor-induced angiogenesis in adenoid cystic carcinoma: its suppression by isoliquiritigenin through dual activation of c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase and inhibition of extracellular signal-regulated kinase [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(2): 500-512.
- [20] Kim Y H, Shin E K, Kim D H, *et al.* Antiangiogenic effect of licochalcone A [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(8): 1152-1159.
- [21] Shibata B, Inoue H, Iwata S, *et al.* Inhibitory effects of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata* root on inflammatory ear edema and tumour promotion in mice [J]. *Planta Med*, 1991, 57(3): 221-224.
- [22] Cui Y, Ao I, Li W, *et al.* Anti-inflammatory activity of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata* [J]. *Z Naturforsch*, 2008, 63(5/6): 361-365.
- [23] Shin Y W, Bae E A, Lee B, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antiallergic effects of *Glycyrrhiza glabra* and its components [J]. *Planta Med*, 2007, 73(3): 257-261.
- [24] Yokota T, 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.
- [25] Kwon H S, Oh S M, Kim J K. Glabridin, a functional compound of licorice, attenuates colonic inflammation in mice with dextran sulphate sodium-induced colitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 151(1): 165-173.
- [26] Shin E I, Zhou H Y, Guo L Y, *et al.* Anti-inflammatory effects of glycyrol isolated from *Glycyrrhiza uralensis* (Leguminosae) in LPS-induced RAW264.7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(11): 1524-1532.
- [27] Li J, Tu Y, Tong L, *et al.* Immunosuppressive activity on the murine immune responses of glycyrol from *Glycyrrhiza uralensis* via inhibition of calcineurin activity [J]. *Pharm Biol*, 2010, 48(10): 1177-1184.
- [28] Cho Y C, Lee S H, Yoon G, *et al.* Licochalcone E reduces chronic allergic contact dermatitis and inhibits IL-12 p40 production through down-regulation of NF- $\kappa$ B [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1119-1126.
- [29] Moghadamnia A A, Motallebnejad M, Khanian M. The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2): 246-250.
- [30] 寻庆英, 王翠芳, 何琳, 等. 甘草对大鼠胃动力功能影响的实验研究 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2005, 24(4): 226-229.
- [31] 寻庆英, 周怀君, 窦国祥, 等. 甘草对大鼠小肠运动功能影响的实验研究 [J]. 南京铁道医学院学报, 2000, 19(4): 238-240.
- [32] Niwa K, Lian Z, Onogi K, *et al.* Preventive effects of glycyrrhizin on estrogen-related endometrial carcinogenesis in mice [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(3): 617-622.
- [33] Kim J K, Oh S M, Kuon H S, *et al.* Anti-inflammatory effect of roasted licorice extracts on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3): 1215-1223.
- [34] Bodet C, La V D, Gafner S, *et al.* A licorice extract reduces lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine secretion by macrophages and whole blood [J]. *J Periodontol*, 2008, 79(9): 1752-1761.
- [35] Wu T Y, Khor T O, Saw C L, *et al.* Anti-inflammatory/anti-oxidative stress activities and differential regulation of Nrf2-mediated genes by non-polar fractions of tea *Chrysanthemum zawadskii* and licorice *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *AAPS J*, 2011, 13(1): 1-13.
- [36] 李晓红, 齐云, 蔡润兰, 等. 甘草总皂苷抗炎作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 110-113.
- [37] Xie Y C, Dong X W, Wu X M, *et al.* Inhibitory effects of flavonoids extract from licorice on lipopolysaccharide-induced acute pulmonary inflammation in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(2): 194-200.
- [38] Jayaprakasam B, Doddaga S, Wang R, *et al.* Licorice flavonoids inhibit eotaxin-1 secretion by human fetal lung fibroblasts *in vitro* [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(3): 820-825.
- [39] Chandrasekaran C V, Deepak H B, Thiyagarajan P, *et al.* Dual inhibitory effect of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard TM) on COX and LOX products [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(4): 278-284.
- [40] La V D, Tanabe S I, Bergeron C, *et al.* Modulation of matrix metalloproteinase and cytokine production by licorice isolates licoricidin and licorisoflavan A: potential

- therapeutic approach for periodontitis [J]. *J Periodontol*, 2011, 82(1): 122-128.
- [41] Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, *et al*. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E<sub>2</sub> and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(5): 448-453.
- [42] Kim J Y, Park S J, Yun K J, *et al*. Isoliquiritigenin isolated from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* inhibits LPS-induced iNOS and COX-2 expression via the attenuation of NF- $\kappa$ B in RAW264.7 macrophage [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 584(1): 175-184.
- [43] Park S J, Song H Y, Youn H S. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of toll-like receptors by isoliquiritigenin in RAW264.7 macrophages [J]. *Mol Cells*, 2009, 28(4): 365-368.
- [44] Kwon H M, Choi Y J, Choi J S, *et al*. Blockade of cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression by licorice isoliquiritigenin through NF- $\kappa$ B signal disruption [J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232(2): 235-245.
- [45] Park S J, Youn H S. Suppression of homodimerization of toll-like receptor 4 by isoliquiritigenin [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(14/15): 1736-1740.
- [46] Kwon H S, Park J H, Kim D H, *et al*. Licochalcone A isolated licorice suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory reactions in RAW264.7 cell and endotoxin shock in mice [J]. *J Mol Med*, 2008, 86(11): 1287-1295.
- [47] Furuhashi I, Iwata S, Shibata S, *et al*. Inhibition by licochalcone A, a novel flavonoid isolated from liquorice root, of IL-1 $\beta$ -induced PGE<sub>2</sub> production in human skin fibroblasts [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(12): 1661-1666.
- [48] Furusawa J I, Funakoshi-Tago M, Tago K, *et al*. Licochalcone A significantly suppresses LPS signaling pathway through the inhibition of NF- $\kappa$ B p65 phosphorylation at serine276 [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(5): 778-785.
- [49] Funakoshi-Tago M, Tanabe S, Tago K, *et al*. Licochalcone A potently inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced nuclear factor- $\kappa$ B activation through the direct inhibition of I $\kappa$ B kinase complex activation [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(4): 745-753.
- [50] Funakoshi-Tago M, Nakamura K, Tsuruya R, *et al*. The fixed structure of licochalcone A by  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketone is necessary for anti-inflammatory activity through the inhibition of NF- $\kappa$ B activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(5): 562-571.
- [51] Tanifuji S, Aizu-Yokota E, Funakoshi-Tago M, *et al*. Licochalcones suppress degranulation by decreasing the intracellular Ca<sup>2+</sup> level and tyrosine phosphorylation of ERK in RBL-2H3 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(7): 769-776.
- [52] Racková L, Jancinová V, Petříková M, *et al*. Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(14): 1234-1241.
- [53] Shimizu N, Tomoda M, Takada K, *et al*. The core structure and immunological activities of glycyrrhizan UA, the main polysaccharide from the root of *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(8): 2125-2128.
- [54] Takada K, Tomoda M, Shimizu N. Core structure of glycyrrhizan GA, the main polysaccharide from the stolon of *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera*; anticomplementary and alkaline phosphatase-inducing activities of the polysaccharide and its degradation products [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(9): 2487-2490.
- [55] 郑尧, 何景华, 高建华, 等. 甘草多糖对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(2): 254-255.
- [56] Cheng A, Wan F, Wang J, *et al*. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(1): 43-50.
- [57] Cheng A, Wan F, Jin Z, *et al*. Nitrite oxide and inducible nitric oxide synthase were regulated by polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(1): 59-64.
- [58] 殷金珠, 金四立, 白小微, 等. 甘草及枸杞子对 IgE 抗体应答的调节作用 [J]. 北京医科大学学报, 1992, 24(2): 115-117.
- [59] Sun H X, Pan H J. Immunological adjuvant effect of *Glycyrrhiza uralensis* saponins on the immune responses to ovalbumin in mice [J]. *Vaccine*, 2006, 24(11): 1914-1920.
- [60] Lin I H, Han D M, Chen W C, *et al*. Effects of glycyrrhizae and glycyrrhizic acid on cellular immunocompetence of  $\gamma$ -ray-irradiated mice [J]. *Chin Med J*, 1996, 57(2): 138-142.
- [61] 潘菊芳, 符磊, 易亚军, 等. 甘草与黄芩免疫调节作用的体外观察 [J]. 天津医药, 1991, 19(8): 468-470.
- [62] Chung W T, Lee S H, Kim J D, *et al*. Effect of the extracts from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch on the growth characteristics of human cell lines: Anti-tumor and immune activation activities [J]. *Cytotechnology*, 2001, 37(1): 55-64.
- [63] Bruh J, Mendenhall E, Guggenheim A, *et al*. The effect of

- Echinacea purpurea*, *Astragalus membranaceus* and *Glycyrrhiza glabra* on CD69 expression and immune cell activation in humans [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(8): 687-695.
- [64] Cheel J, Onofre G, Vokurkova D, *et al.* Licorice infusion: Chemical profile and effects on the activation and the cell cycle progression of human lymphocytes [J]. *Pharmacogn Mag*, 2010, 6(21): 26-33.
- [65] 聂小华, 尹光耀, 史宝军, 等. 甘草有效成分体外抗肿瘤活性和免疫活性的研究 [J]. *中药材*, 2003, 26(7): 507-509.
- [66] 李晓冰, 何小鹏, 刘 彪, 等. 甘草多糖对 H22 荷瘤小鼠的免疫调节作用 [J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(4): 358-362.
- [67] 刘 强, 陈兴兴, 孙学刚, 等. 甘草黄酮对荷瘤(S<sub>180</sub>)小鼠免疫细胞数量的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2007, 22(12): 904-906.
- [68] Barfod L, Kemp K, Hansen M, *et al.* Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(4): 545-555.
- [69] Mae T, Kishida H, Nishiyama T, *et al.* A licorice ethanolic extract with peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligand-binding activity affects diabetes in KK-Ay mice, abdominal obesity in diet-induced obese C57BL mice and hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3369-3377.
- [70] Kuroda M, Mimaki Y, Honda S, *et al.* Phenolics from *Glycyrrhiza glabra* roots and their PPAR- $\gamma$  ligand-binding activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(2): 962-970.

### 《现代药物与临床》杂志过刊征订

《现代药物与临床》(2009年1月由原《国外医药·植物药分册》改刊名)现有少量《国外医药·植物药分册》1996—2005年年度合订本,每年一本,每本80元(含邮资);2006—2008年年度合订本,每年一本,每本90元(含邮资);2009—2010年《现代药物与临床》年度合订本,每年一本,每本100元(含邮资)。

地址:天津市南开区鞍山西道308号

邮编:300193

电话:022-23006823

网址:www.中草药杂志社.中国;www.tiprpress.com

电子信箱:dc@tiprpress.com

开户银行:兴业银行天津南开支行

帐号:441140100100081504

户名:天津中草药杂志社