甘草酸及其衍生物的抗炎和抗变态反应研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 甘草酸是甘草的有效成分, 其选择性诱导成熟的 T 淋巴细胞凋亡, 调节淋巴细胞数量和功能, 纠正外周血 T 淋巴细胞亚群的紊乱, 具有抗炎、抗变态反应的药理作用; 其机制为抑制抗体 (IgG、IgE) 生成, 多靶点地抑制补体系统, 抑制炎症细胞因子和炎症介质生成, 以及对炎症介质的致炎作用。综述了近年来国内外对甘草酸及其衍生物抗炎、抗变态反应的药理作用及其机制的研究进展。

关键词: 甘草酸; 甘草酸单铵; 甘草酸二铵; 甘草次酸; 抗炎; 抗变态反应; 免疫调节

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2011)05 - 0359 - 06

Advances in studies on glycyrrhizic acid and its derivatives in anti-inflammation and anti-allergy

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

Abstract: Glycyrrhizic acid, a bioactive constituent from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, selectively induces mature T lymphocyte apoptosis, modulates quantity and function of lymphocytes, and corrects disorder of T lymphocytic subgroups in circular blood. Glycyrrhizic acid possesses the efficacy against inflammation and allergy. Its mechanisms were counted as that glycyrrhizic acid inhibited the production of antibodies (IgG and IgE), and complement system by acting on multi-target; glycyrrhizic acid also could inhibit the production of inflammatory cytokines and inflammatory mediator, and antagonizes inflammatory reaction of inflammatory mediator. Research advances on pharmacological actions and mechanisms against inflammation and allergy of glycyrrhizic acid and its derivatives are reviewed in this paper.

Key words: glycyrrhizic acid; monoammonium glycyrrhizinate; diammonium glycyrrhizinate; glycyrrhetic acid; anti-inflammation; anti-allergy; immunoregulation

甘草酸 (glycyrrhizic acid) 是甘草的有效成分, 其在体内水解产物甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 的化学结构与甾体激素颇为相似, 作为配体竞争性地抑制糖皮质激素的代谢失活酶, 所以表现出激素样作用, 其本身也能竞争糖皮质激素受体, 表现出部分激动拮抗剂的特征^[1]。因此临床上甘草酸用于肝炎、肾炎、肺炎、脑炎、皮炎及各种变态反应性疾病时较少出现糖皮质激素样不良反应^[2-6], 在增强糖皮质激素抗炎、抗变态反应和抗应激作用的同时也可减少或减轻激素的不良反应及停药反应和依赖性^[1]。但把甘草酸和甘草次酸的抗炎、抗变态反应作用完全归因于其糖皮质激素样作用则不够全面。了解近 20 年的甘草酸和甘草次酸的抗炎、抗变态反应药理研究进展, 将有利于临床上正确与合理应用。

1 抗炎

连续 10 d 给大鼠 ip 甘草酸 240 mg/kg 能抑制棉球肉芽组织增生, 连续 7 d 给小鼠 ip 100、300 mg/kg 甘草酸均能抑制巴豆油诱导的急性耳肿、醋酸诱导的腹腔毛细血管通透性升高^[7]。给大鼠 ig 25、50 mg/kg 甘草酸也能显著降低角叉菜胶引起的胸腔渗出液和其中的白细胞总数, 表现出抑制炎症细胞趋化和浸润的作用^[8]。在行苯酚糊剂注入大鼠子宫角致输卵管炎症术后第 2 天开始 ig 甘草酸 50、100 mg/kg, 连续 9 d, 使输卵管阻塞率分别明显地下降为 65%、45% (模型组为 95%), 甘草酸在抗输卵管炎时也明显提高大鼠脾脏和胸腺的质量指数、网状内皮系统的吞噬功能和提高外周血淋巴细胞比率, 降低中性粒细胞的比率^[9]。

收稿日期: 2011-03-21

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

在机械刮擦子宫角粘连术关闭腹腔前灌注甘草酸 5 mg/kg, 可使严重粘连率从 100% 降至 20%, 粘连评分从 8.9 ± 1.0 降至 4.6 ± 2.0 ($P < 0.01$)。子宫角粘连部位光镜检查显示表面无或极少量纤维组织附着, 无肉芽组织增生, 固有层极少量炎性细胞浸润, 不影响大鼠胸腺质量; 地塞米松虽有相同抗炎作用, 却减轻胸腺质量^[10]。甘草酸 10、25、50 mg/kg ip 给药可防止气管内滴注脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤: 显著减轻脂多糖引起的肺组织病理性改变、牙槽出血、中性粒细胞浸润和髓过氧化物酶活性降低, 显著降低肺湿质量/干质量, 减轻肺水肿^[11]。

给炎症模型小鼠单次 ig 甘草次酸 5、10、20、40 mg/kg, 并不抑制巴豆油诱导的小鼠耳肿; 但连续 5 d 给药, 10、20 mg/kg 显著抑制巴豆油诱导的耳肿^[12]。给小鼠 ip 甘草次酸 8、16、32、64 mg/kg 均显著抑制二甲苯诱导的耳肿, 但无量效关系, 而可的松有剂量相关的抑制作用。给炎症模型动物 ip 28 mg/kg 甘草次酸可抑制蛋清或酵母引起的大鼠足跖肿胀, 也抑制巴豆油诱导去肾上腺小鼠耳肿。甘草次酸 20 mg/kg im 给药可显著减少组胺、角叉菜胶或花生四烯酸致大鼠腹膜炎时渗出液及其中的中性粒细胞和蛋白的数量^[13-14]。

甘草酸二铵是甘草酸的差向异构体, 即 18 α -甘草酸的二铵盐 (通常所说的甘草酸实为 18 β -甘草酸的单铵盐)。连续 10 d 给大鼠 ip 甘草酸二铵 40 mg/kg, 显著改善 10% 醋酸灌肠引起的急性期结肠炎, 使疾病活动 (腹泻、症状、体质量减轻等) 和结肠组织炎性损伤评分明显降低^[15]。连续 7 d 给大鼠 ig 18 α -甘草次酸、甘草次酸 30 mg/kg 对皮下肉芽肿形成的抑制率分别为 51%、28%, 提示甘草酸的 α -差向异构体抗炎作用较 β -异构体强^[16]。

2 抗变态反应

连续 7 d 给小鼠 ip 甘草酸 100、300 mg/kg 可抑制弗氏完全佐剂性足跖肿胀^[4]。在绵羊红细胞致敏和激发过程中连续 6 d ip 甘草酸 50 mg/kg, 显著抑制小鼠迟发型过敏反应 (减轻过敏足肿胀, 减少过敏足表皮水肿细胞和真皮炎症细胞数) 以及弗氏完全佐剂性豚鼠过敏性哮喘迟发反应时支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞和白细胞总数^[8,17]。连续 4 d 给被动型 Heymann 肾炎大鼠 ip 甘草酸 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^[18]。40 例慢性荨麻疹病人应用甘草酸 12 周后临床症状明显改善, 症状积分由治疗前的 7.3 ± 2.4 显著降至 1.9 ± 1.0 , 外周血嗜酸性粒细胞计数和 IgE 水平明显下降^[19]。

连续 26 d 给佐剂性关节炎大鼠 ig 甘草次酸 20、40 mg/kg, 仅在关节炎的急性期和慢性期有抑制肿胀作用。而强的松对关节炎的各个阶段都有抑制作用, 可是对关节炎组织病理学改变的保护作用明显不如甘草次酸 40 mg/kg^[12]。甘草次酸抑制被动皮肤过敏反应及化合物 48/80 引起小鼠搔抓行为的作用强于甘草酸^[20]。

从第二次用卵白蛋白致敏日起 sc 18 α -甘草酸, 连续 12 d, 使哮喘大鼠的呼吸曲线幅度明显变小, 肺组织病理切片显示支气管壁炎症细胞浸润明显减轻、无大量杯状细胞增殖, 血清 IgE 水平明显降低^[21]。

3 作用机制

变态反应实际上就是免疫特异性炎症反应, 与非特异性炎症反应比较, 变态反应性炎症多了抗原致敏和攻击两个过程。甘草酸和甘草次酸对非特异性炎症和变态反应性炎症都有抑制作用, 提示其可能具有多种复杂的作用机制。

3.1 抑制抗体产生

以前研究发现甘草酸在体外增强抗体 (如 IgM、IgG) 产生, 在体内则抑制抗体产生^[22]。甘草酸 30 mg/kg ip 给药明显降低被动型 Heymann 肾炎模型大鼠肾小球免疫复合物兔 IgG 和鼠 IgG 的水平, 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团块电子致密物沉积明显减少, 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^[18]。甘草次酸、甘草酸和 18 α -甘草酸在抑制卵白蛋白致小鼠或大鼠哮喘的同时, 明显降低血清 IgE 水平^[20-21], 也明显降低慢性荨麻疹病人血清 IgE 的水平^[19]。12 例哮喘病人 iv 18 α -甘草酸 7 d, 然后改为 po 14 d, 结果血清 IgE 从平均 331 U/mL 降至 92 U/mL, 其中 9 例至正常水平, 且临床症状和体征完全消失^[21]。

3.2 抑制补体系统

早有报道称甘草酸对补体有较强抑制作用, 其抑制血清补体总活性的有效浓度为 1 mmol/L。日本曾报道动脉硬化病人服用甘草酸 2 个月后半数补体

溶血活性 (CH_{50}) 明显降低^[22]。以后发现甘草次酸对人经典的补体激活途径有强烈抑制作用, IC_{50} 为 0.035 mmol/L, 对补体旁路激活途径无抑制作用 ($IC_{50} > 2.5$ mmol/L), 而 18 α -甘草次酸及可的松、氢化可的松都不抑制人补体活性, 提示甘草次酸是作用在补体 C_2 水平上而起作用的^[23]。可是近年来日本有人发现血清补体 C_3 与亲和甘草酸的高效液相色谱柱有高度亲和力, 甘草酸和甘草次酸可以引起 C_3 构象改变。在 0.1 mmol/L 甘草次酸存在下, 用胰蛋白酶消化 ^{32}P -标记的 C_{3a} 时, 其中得到的 2 个耐胰蛋白酶片段 p^{25} 和 p^{15} 能与抗 C_{3a} 血清发生免疫性沉淀。而且 C_{3a} 中含有甘草酸结合区, 因为人 C_{3a} 与亲和甘草酸的色谱柱有高度亲和力, 利用亲和甘草酸的色谱柱可以从类风湿关节炎病人的滑液中分离纯化 C_{3a} (过敏素)。另外 0.03 mmol/L 甘草次酸和 0.1 mmol/L 甘草酸能完全抑制 C_3 中的 C_{3a} (p^{15}) 被酪蛋白激酶 2 磷酸化^[24], 所以甘草酸和甘草次酸通过与补体 C_3 、 C_{3a} 、 C_{3a} 结合并改变它们的构象, 使之不被磷酸化激活, 产生抗炎作用。甘草酸还通过阻断经典的和旁路的 2 个补体激活途径抑制补体的溶解细胞活性, 但不影响免疫黏附, 提示甘草酸阻滞了 C_5 或后一阶段的补体级联。进而研究发现甘草酸是抑制溶解途径中膜攻击复合物形成, 从而阻止慢性肝炎、各种自身免疫性和炎症疾病中补体参与的膜攻击复合物对组织的损伤^[25]。因此甘草酸和甘草次酸是多靶点地抑制补体系统。

3.3 抗炎症(过敏)介质

甘草酸和甘草次酸对一些炎症(过敏)介质有直接对抗作用, 对组胺、乙酰胆碱及过敏慢反应物质(即白三烯)收缩豚鼠离体气管和兔离体回肠有抑制作用。甘草次酸抑制乙酰胆碱、组胺、5-羟色胺、过敏慢反应物质收缩豚鼠离体回肠的 IC_{50} 分别为 44.0、12.7、16.1、17.0 mg/L, 抑制前列腺素 E_2 收缩大鼠离体胃条的 IC_{50} 为 82.2 mg/L^[13]。甘草酸对非炎症介质如血清刺激引起的大鼠离体气道平滑肌细胞增殖有双向调节作用, 即在低浓度时促进增殖, 较高浓度时呈剂量相关的抑制增殖。但对组胺刺激的气道平滑肌细胞增殖, 甘草酸只表现出剂量相关的抑制作用, 使平滑肌细胞周期停留在 G_1 期。与之不同的是, 地塞米松并不抑制组胺的刺激增殖作用, 提示甘草酸能直接对抗组胺致哮喘病人气道平滑肌增殖, 阻止气道狭窄阻塞^[26]。整体实验也发现 sc 甘草酸 10、20 mg/kg 显著减少组胺致大鼠腹膜

炎时的渗出液及其中性粒细胞和蛋白的数量^[14]。

3.4 抑制炎症介质的合成与释放

甘草酸 ip 50 mg/kg 显著延长被组胺缩短的内毒素(脂多糖)敏化豚鼠的哮喘潜伏期, 也增强异丙肾上腺素对组胺致喘的保护作用。在组胺收缩上述离体气管条实验中也获得类似的对抗作用。由于甘草酸明显减少脂多糖敏化豚鼠升高的血浆和肺中的组胺水平及升高被降低的血清糖皮质激素和环磷酸腺苷(cAMP)水平, 陈剑雄等^[27-28]认为甘草酸是通过提高体内糖皮质激素水平, 从而稳定肥大细胞膜, 减少组胺释放及上调肾上腺素 β 受体-cAMP 系统而产生平喘作用的。体外实验发现甘草酸在 20、40、80、160 mg/kg 都不明显抑制刀豆蛋白 A、化合物 48/80 触发离体大鼠腹腔肥大细胞释放组胺, 但剂量相关且程度几乎相等地抑制抗 IgE 抗血清非特异性触发肥大细胞和抗原(卵白蛋白)特异性触发肥大细胞释放组胺。甘草酸与卵白蛋白同时作用于肥大细胞, 则不抑制组胺释放, 只有在甘草酸预先作用于肥大细胞时才有阻滞释放作用, 预先作用 10 min 后, 阻滞释放效果趋于稳定^[29]。电镜观察显示, 200 mg/L 甘草酸预处理后, 肥大细胞表面产生突起, 此时使用抗原刺激不发生脱颗粒^[22]。以上离体实验也与文献报道的 ip 甘草次酸在抗酵母或蛋清致炎大鼠足跖肿胀时不降低炎足组织渗出液中组胺水平^[13](地塞米松降低组胺水平)相一致。有人认为在体外甘草次酸较甘草酸更强烈地抑制 IgE+抗原(二硝基苯基化人血清白蛋白)触发大鼠嗜碱细胞白血病 RBL-2H3 细胞、化合物 48/80 触发大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒^[20]。

甘草次酸在抗酵母或蛋清致大鼠足跖肿胀时明显降低组织渗出液中前列腺素 E_2 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水平, 吴勇杰等^[13]认为甘草次酸是通过抑制细胞膜磷脂酶 A_2 活性来抑制前列腺素的合成与释放。这与以前报道甘草酸抑制磷脂酶 A_2 活化, 阻滞花生四烯酸释放从而抑制前列腺素和白三烯(过敏慢反应物质)合成是一致的^[22]。Bao 等^[14]报道甘草次酸降低花生四烯酸或角叉菜胶致大鼠腹膜炎渗出液中前列腺素 E_2 的量, 但由于甘草次酸提高腹膜炎渗出液中中性粒细胞 cAMP 和超氧化物歧化酶水平, 而不降低渗出液中 β -葡萄糖醛酸酶活性(地塞米松降低此酶活性), 因此认为甘草次酸可能是通过抑制磷酸二酯酶升高中性粒细胞中 cAMP 水平以及

超氧化物歧化酶活性抑制中性粒细胞激活,从而抑制前列腺素生物合成。在四氯化碳诱导小鼠肝损害前 24、0.5 h、或损伤后 4 h 给予 50~400 mg/kg 的甘草酸,均能对抗四氯化碳升高血清转氨酶活性、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和丙二醛水平以及降低还原型谷胱甘肽浓度,也能对抗四氯化碳引起的肝脏 TNF- α mRNA 和诱生型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2) 蛋白和 mRNA 的高表达,进一步提高四氯化碳引起的肝血红素氧化酶-1 及其 mRNA 的高表达,提示甘草酸是通过诱生血红素氧化酶-1 和下调上述前炎症介质的表达,对抗四氯化碳对肝脏的损伤的^[30]。甘草酸还通过抑制肺组织中 COX-2 和 iNOS 的表达,抑制脂多糖升高支气管肺泡灌洗液中前炎症细胞因子白介素 (IL)-1 β 、TNF- α 及一氧化氮浓度,即抑制炎症介质合成和释放,产生肺保护作用^[11]。

3.5 抑制炎症细胞因子产生

甘草酸本身不诱导人外周血淋巴细胞产生 IL-2,但剂量相关地增强刀豆蛋白 A 诱生 IL-2。与地塞米松不同,甘草酸在预防大鼠子宫角粘连同时明显提高腹腔液中 IL-2 水平。由于甘草酸促进干扰素和 IL-2 生成,从而显著增强自然杀伤 (NK) 细胞活性,临床应用甘草酸后常见患者 NK 细胞活性大为提高^[10,22]。刀豆蛋白 A 引起肝炎小鼠肝树突状细胞产生 IL-10 显著减少,体内外实验证明甘草酸能对抗 IL-10 减少,即甘草酸促进肝树突状细胞产生 IL-10, Abe 等^[31]认为这是甘草酸治疗刀豆蛋白 A 性肝炎的机制之一。

也有人报道甘草酸在降低脂多糖/D-半乳糖胺升高小鼠血清转氨酶水平同时降低血清中的 IL-18,但不降低血清中升高的 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF- α 。由于外源性 IL-18 使给以脂多糖/D-半乳糖胺的小鼠转氨酶活性升高,而甘草酸完全抑制 IL-18 升高转氨酶活性,且免疫组化检测发现甘草酸抑制肝损伤组织中中性粒细胞和巨噬细胞对 IL-18 的反应,所以甘草酸是通过抑制 IL-18 生成和 IL-18 介导的炎症反应,阻滞脂多糖/D-半乳糖胺损害肝脏^[32]。甘草酸也抑制 IL-4 产生,也抑制小鼠子宫内膜癌细胞表达 IL-1 α 、环氧化酶-2 和 TNF- α mRNA 表达^[33]。甘草酸在预防大鼠子宫角粘连同时,也明显降低腹腔液中 TNF- α 水平^[10]。在 TNF- α 和 IL-4 刺激人胎儿肺成纤维细胞系 HFL-1 构建肺炎的体外模型中,甘草酸和 18 α -甘草酸能剂量相关地抑制炎症因子 IL-8

产生,仅轻度减少另一类炎症因子嗜酸性粒细胞趋化因子 1 的产生;而昔元甘草次酸和 18 α -甘草次酸对 IL-8 产生无效,却显著抑制嗜酸性粒细胞趋化因子 1 产生^[34]。18 α -甘草酸 ip 给药在防止刀豆蛋白 A 诱导小鼠肝炎同时显著降低肝脏 NK 细胞和 T 细胞绝对数量,即抑制淋巴细胞募集。18 α -甘草酸还促进 IL-6 和 IL-10 生成,提示 18 α -甘草酸是通过诱生 IL-6 直接保护肝细胞免遭凋亡,通过诱生 IL-10 间接抑制 T 细胞介导炎症反应而保护肝细胞免受损伤^[35]。18 α -甘草酸在改善醋酸性结肠炎时,显著降低结肠组织中升高的髓过氧化物酶活性和 TNF- α 、细胞间黏附分子-1 和核因子- κ B (NF- κ B) 等炎症细胞因子的表达^[15]。在小鼠硬脑脊膜挤压性脊髓损伤造模前 0.5 h 和造模后 1、6 h 分别 ip 甘草酸 10 mg/kg,显著降低脊髓炎症反应和脊髓组织损伤的组织学评分,并显著改善四肢功能,同时也显著抑制脊髓组织中硝基酪氨酸和聚(二磷酸腺苷-核糖)形成、iNOS 表达、NF- κ B 激活和细胞凋亡。在胸腔内注射角叉菜胶前 5 min ip 甘草酸 10 mg/kg,同样能显著对抗小鼠急性胸膜炎炎症反应(减少胸膜积液和其中的中性白细胞数、肺组织中中性粒细胞浸润及并发的脂质过氧化反应),同时也显著抑制角叉菜胶上调肺组织细胞间黏附分子-1 和 P-选择素的蛋白表达,硝基酪氨酸、聚(二磷酸腺苷-核糖)、TNF- α 和 IL-1 β 生成及 NF- κ B 和激活子转录-3 的激活,因此他们认为甘草酸是通过阻止 NF- κ B 和激活子转录-3 激活产生抗急性炎症作用的^[36-37]。

最近研究发现甘草酸和甘草次酸是通过不同机制抑制炎症细胞因子生成,产生抗炎作用。其中甘草酸是通过使糖皮质激素受体-热休克蛋白 90 复合物解离,进而激活糖皮质激素;甘草次酸却是通过 PI3K/Akt/GSK3 β 信号转导而抑制炎症细胞因子生成的^[38]。甘草酸还能与高迁移率族蛋白-1 (HMGB1) 直接结合 (K_d 约 150 μ mol/L),抑制该细胞因子的趋化和丝裂原活性,从而产生抗炎作用^[39]。

3.6 对淋巴细胞的影响

最近发现甘草酸在 12.5~100 mg/L 抑制刀豆蛋白 A 诱导小鼠脾脏 T 细胞增殖^[40],剂量相关地促进体外培养的小鼠脾细胞和胸腺细胞 DNA 断裂(即诱导细胞凋亡),其中诱导脾细胞凋亡的作用强于胸腺细胞。给每只小鼠单次或连续 7 d sc 0.1 mg 甘草酸,只有连续注射组的脾细胞可见 DNA 断裂数量增多,尽管脾脏细胞总数未明显变化,但 Thy-1⁺T

细胞百分率明显下降,其中 $CD4^+$ 辅助性T细胞和 $CD8^+$ 细胞毒性T细胞下降显著;由于小鼠胸腺细胞未见DNA断裂,胸腺 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 未成熟T细胞百分率无显著减少,所以甘草酸选择性诱导成熟的T细胞凋亡^[41]。甘草酸在预防大鼠子宫角粘连时能使降低的胸腺组织 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 恢复正常水平^[10]。

小鼠ig甘草次酸20、40 mg/kg连续8 d,血涂片中T细胞百分率显著升高;但同样剂量却明显降低佐剂性关节炎大鼠升高的血T细胞,使恢复到正常水平,呈现出双向调节作用。但不明显影响关节炎大鼠胸腺指数,而强的松在降低T细胞百分率的同时也明显降低胸腺指数,即有萎缩胸腺作用^[12]。

给30例过敏性紫癜病人iv甘草酸160~200 mg,每天1次,共14 d,血中T细胞亚群 $CD3^+$ 由治疗前的(65±9)%上升到(70±9)%, $CD4^+$ 由治疗前的(33±7)%上升到(40±7)%, $CD8^+$ 未见明显变化, $CD4^+/CD8^+$ 由1.2±0.4明显上升到1.6±0.4。而雷尼替丁对照组30例血中这些T细胞亚群均未出现明显变化^[42]。甘草酸在改善慢性荨麻疹病人症状的同时能纠正外周血T细胞亚群紊乱,使高水平的 $CD8^+$ 显著下降,低水平的 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 显著升高^[19]。22例肝损害并发传染性单核细胞增多症儿童在接受常规治疗基础上iv甘草酸(2岁以下、2~4岁、5~7岁和8~12岁儿童的剂量分别为20、40、60、80 mg),共14 d,较20例常规治疗组更显著降低升高的血清转氨酶、总胆红素、 $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 水平,更显著升高降低的 $CD4^+/CD8^+$,说明甘草酸不仅明显促进患儿肝功能恢复,也能纠正细胞免疫功能的异常^[43]。

4 结语

甘草次酸是甘草酸在体内的水解产物,而甘草次酸的抗变态反应性炎症和非特异性炎症反应的作用明显强于甘草酸,所以甘草酸可能是甘草次酸的前体药物。

甘草酸选择性诱导成熟的T淋巴细胞凋亡,调节淋巴细胞数量和功能,纠正外周血T淋巴细胞亚群的紊乱。甘草酸抑制抗体(IgG、IgE)生成,多靶点地抑制补体系统,抑制炎症细胞因子和炎症介质生成,以及对抗炎症介质的致炎作用。提示甘草酸对炎症发生、发展和反应等许多环节均有对抗作用。然而甘草酸对其中哪一个环节的作用是最重要的,现有研究资料尚未得出结论。炎症介质之间、炎症细胞因子之间以及炎症介质与炎症细胞之间往

往是相互影响,互为因果关系。因此,很有必要研究甘草酸对细胞内外各条炎症信号转导通路的影响,探讨甘草酸对其中哪一条信号转导通路的影响最为重要。在研究对各个环节或信号转导通路的影响时,最好能进行细化(不同时间段),找出甘草酸作用的启动点、起始点在什么靶点上,这些研究可能揭示甘草酸的确切抗炎机制。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.甘草酸的糖皮质激素样作用[J].现代药物与临床,2011,26(1):33-35.
- [2] 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.
- [3] 张明发,沈雅琴.18 α -甘草酸(甘草酸二铵)保肝药理作用研究近况[J].抗感染药学,2011,8(1):11-13.
- [4] 张明发,沈雅琴.甘草酸二铵治疗肝病的临床评价[J].上海医药,2011,32(4):174-178.
- [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] 李若洁,石倩,程彬峰,等.甘草酸协同麻黄碱的平喘作用机制研究[J].药物评价研究,2010,33(3):183-186.
- [7] 黄能慧,李诚秀,罗俊,等.甘草酸铵的抗炎作用[J].贵阳医学院学报,1995,20(1):26-28.
- [8] 唐法娣,王砚,谢强敏,等.甘草酸铵对胸膜炎和支气管肺泡灌洗液中炎症细胞的影响[J].中药药理与临床,1999,15(5):17-18.
- [9] 高章圈,张建新,陈铎,等.甘草酸单铵对输卵管炎大鼠免疫功能的影响[J].解放军药学学报,2000,16(6):296-299.
- [10] 王莉,于俊荣,樊瑞琴,等.甘草酸单铵配伍复方丹参注射液预防大鼠子宫角粘连以及对大鼠免疫机能调节作用的研究[J].中国中医药科技,2005,12(5):289-291.
- [11] Ni Y F, Kuai J K, Lu Z F, et al. Glycyrrhizin treatment is associated with attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression [J]. *J Surg Res*, 2011,165(1): e29-e35.
- [12] 朱任之.甘草次酸钠口服给药的抗炎及免疫调节作用[J].中国药理学通报,1996,12(6):542-544.
- [13] 吴勇杰,李新芳,何琳,等.甘草次酸钠的抗炎作用机理[J].中国药理学通报,1991,7(1):46-49.
- [14] Bao J F, Wu Y J, Yang Y J, et al. Effect of sodium glycyrrhetinate on chemical peritonitis in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1997, 18(3): 277-280.
- [15] 原皓,林嗜仁,吴克香,等.甘草酸二铵对大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究[J].中华消化杂志,2006,

- 26(1): 22-25.
- [16] 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.
- [17] 余其斌, 张汝芝. 强力宁对迟发型过敏反应的影响 [J]. 安徽医学, 2000, 21(1): 4-5.
- [18] 石永兵, 钱桐菽. 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 王朝霞, 杨贵贞, 宋丽君. 甘利欣对大鼠哮喘型及哮喘患者血清 IgE 水平的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(2): 124-127.
- [22] 李铁民, 梁再赋. 甘草甜素免疫调节作用研究进展 [J]. 中草药, 1993, 24(10): 553-556.
- [23] Kroes B H, Beukelman C J, van den Berg A J, *et al.* Inhibition of human complement by β -glycyrrhetic acid [J]. *Immunology*, 1997, 90(1): 115-120.
- [24] Kawakami F, Shimoyama Y, Ohtsuki K. Characterization of complement C₃ as a glycyrrhizin(GL)-binding protein and the phosphorylation of C_{3 α} by CK-2, which is potently inhibited by GL and glycyrrhetic acid *in vitro* [J]. *J Biochem*, 2003, 133(2): 231-237.
- [25] Fujisawa Y, Sakamoto M, Matsushita M, *et al.* Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement-possible mechanism of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis [J]. *Microbiol Immunol*, 2000, 44(9): 799-804.
- [26] 覃冬云, 谢佳星, 吴铁, 等. 甘草酸对血清和组织胺诱导的大鼠气道平滑肌细胞增生的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 904-907.
- [27] 陈剑雄, 曹永舒. 甘草酸单铵对内毒素诱导支气管高反应性的作用—— β -cAMP 向下调节的影响 [J]. 中药药理与临床, 1994, 10(1): 17-18.
- [28] 陈剑雄, 曹永舒. 甘草酸单铵对内毒素诱导支气管高反应性的预防作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(3): 235-236.
- [29] 马建吟, 陆珊华. 甘草甜素对大鼠肥大细胞释放组胺的抑制作用 [J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2000, 16(5): 289-290.
- [30] Lee C H, Park S W, Kim Y S, *et al.* Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(10): 1898-1904.
- [31] Abe M, Akbar F, Hasebe A, *et al.* Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 962-967.
- [32] Yoshida T, Abe K, Ikeda T, *et al.* Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and *d*-galactosamine induced mouse liver injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 576(1/3): 136-142.
- [33] 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.
- [34] Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, *et al.* Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(13): 1633-1644.
- [35] Feng C, Wang H, Yao C, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate, a component of traditional Chinese medicine Gan-Cao, prevents murine T-cell-mediated fulminant hepatitis in IL-10- and IL-6-dependent manners [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(10): 1292-1298.
- [36] Genovese T, Ienegazzi I, Iazzon E, *et al.* Glycyrrhizin reduces secondary inflammatory process after spinal cord compression injury in mice [J]. *Shock*, 2008, 31(3): 367-375.
- [37] Ienegazzi I, Di Paola R, Iazzon E, *et al.* Glycyrrhizin attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(1): 22-31.
- [38] Kao T C, Shyu M H, Yen G C. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid inhibit inflammation via PI3K/Akt/GSK3 β signaling and glucocorticoid receptor activation [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(15): 8623-8629.
- [39] 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.
- [40] 聂小华, 尹光耀, 史宝马, 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.
- [41] Oh C, Kim Y, Eun J, *et al.* Induction of T lymphocyte apoptosis by treatment with glycyrrhizin [J]. *Am J Chin Med*, 1999, 27(2): 217-226.
- [42] 苏铭, 麦士兴. 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.
- [43] Cao Z X, Zhao Z F, Zhao X F. Effect of compound glycyrrhizin injection on liver function and cellular immunity of children with infectious mononucleosis complicated liver impairment [J]. *Chin J Integr Med*, 2006, 12(4): 268-272.