

甘草酸类和甘草黄酮类化合物对心脏保护作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 甘草的心脏保护作用是由其中所含的黄酮类化合物和甘草酸类化合物引起的。这两类化合物都具有抗心律失常和心肌细胞保护作用。其中异甘草素是通过抗氧化、抗炎以及阻滞 L 型钙电流通道和电压依赖性钾电流通道, 而甘草酸类化合物是通过抗氧化、抗炎以及阻滞心血管细胞间缝隙连接, 产生抗心律失常和心肌保护作用。临床上已经将甘草酸和甘草酸二铵试用于心内直视手术病人心肌缺血再灌注损伤的保护和治疗急性重症病毒性心肌炎。

关键词: 甘草酸; 黄酮类化合物; 心脏保护; 抗心律失常

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)04 - 0429 - 06

Advances in studies on cardioprotection of glycyrrhizic acid compound and flavonoids

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

Abstract: Cardioprotective effects of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* are due to its flavonoids and glycyrrhizic acid compounds. Both of the two kinds of compounds have antiarrhythmic and myocardial protection. Isoliquiritigenin is through anti-oxidation, anti-inflammation, and blocking L-type Ca^{2+} channel, and voltage-dependent K^{+} channel, however, glycyrrhizic acid compounds are through anti-oxidation, anti-inflammation, and blocking gap junctions of cardiovascular cells. In clinic, glycyrrhizic acid and diammonium glycyrrhizinate have been tried for the protection of myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing open heart surgery and treatment of serious type of acute virus myocarditis.

Key words: glycyrrhizic acid; flavonoids; cardioprotection; antiarrhythmic

早在 20 世纪 70 年代就有人报道炙甘草水煎剂相当于生药 1 g/kg, 给兔 iv 可对抗乌头碱诱发的心律失常, 灌流蟾蜍离体心脏有明显的强心作用。以后有人给 20 例辨证为心气虚的患者口服 10 g 炙甘草水煎剂, 发现可明显降低其心肌耗氧量而不影响每搏心搏量和心内膜心肌血液供耗率, 又能明显提高血管弹性扩张系数, 使主动脉排空系数恢复至正常范围进而改善心脏功能^[1]。这就提示甘草除有肝、肺保护作用外^[2-9], 也可能有心脏保护作用。最近的 2 篇报道证实了甘草的心脏保护作用: 给小鼠 ig 乌拉尔甘草粗提物 100 mg/kg 连续 8 d 能防止阿霉素诱发心脏毒性, 明显改善心脏形态学, 降低血清乳酸脱氢酶和心肌型肌酸激酶同工酶水平, 提高谷胱甘肽过氧化物酶活性和还原型谷胱甘肽水平, 且不影响阿霉素的抗肿瘤活性^[10]。光果甘草粗提物对冠状动脉结扎性缺血再灌注大鼠的心脏有保护作用: 显著减轻心肌坏死和细胞浸润, 防止抗氧化酶 (超

氧化物歧化酶、过氧化物酶和谷胱甘肽过氧化物酶) 水平下降, 阻止心脏内发生脂质过氧化反应和还原型谷胱甘肽耗竭以及心肌细胞损伤标志酶心肌型肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶水平升高, 恢复大鼠的平均动脉压、心率、左心室压力最大变化率、消除左心室舒张末期压突然升高^[11]。深入研究发现甘草酸类化合物和甘草黄酮类化合物是甘草的两大类心脏保护活性成分。本文综述近十多年来对这些甘草活性成分的心脏保护作用的研究进展, 为临床医生应用甘草活性成分保护心脏提供药理学资料。

1 抗心律失常

1.1 甘草酸类化合物

1.1.1 甘草酸 甘草酸 (glycyrrhizic acid) 75 mg/kg 给大鼠 iv 能显著缩短大剂量藜芦碱诱发的室性心律失常持续时间, 但对传导阻滞、结性逸搏、游走心律无影响, 阿托品可增强甘草酸的抗心律失常作用, 致使传导阻滞、结性逸搏和游走心律发生率显

收稿日期: 2012-04-23

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

著降低^[12]。但是大剂量甘草酸 500 mg/kg 对乌头碱诱发的小鼠和大鼠心律失常无对抗作用^[13]。0.16 mg/mL 甘草酸明显降低缺血再灌注离体大鼠心脏触发活动和心律失常发生率, 对抗再灌后心率减慢和冠脉流出液中乳酸脱氢酶和心肌组织 Ca^{2+} 和丙二醛含量升高, 明显升高心肌组织超氧化物歧化酶含量, 不影响心肌组织 K^+ 和冠脉流出液中肌酸磷酸激酶含量^[14]。

1.1.2 甘草次酸 甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 是甘草酸的水解代谢物, 即甘草酸的苷元。甘草次酸 ip 给药预防氯仿引起小鼠室颤发生的半数有效量 (ED_{50}) 为 21.1 mg/kg, 半数致死量 (LD_{50}) 为 135 mg/kg, 故治疗指数为 6.4, 比较安全。给大鼠 iv 甘草次酸 20 mg/kg 能使 CaCl_2 引起的室性心律失常潜伏期由对照组的 (9 ± 4) s 显著延长到 (19 ± 5) s, 但不能明显提高乌头碱引起大鼠室性早搏、室性心动过速和室颤的用量。给正常兔 iv 甘草次酸 10 mg/kg 能明显减慢心率, 对抗异丙肾上腺素加快心率的作用, 而不影响肾上腺素引起窦性心动过缓, 使氯仿-肾上腺素致室性心律失常持续时间由对照组的 (2.3 ± 0.6) min 显著缩短为 (0.5 ± 0.3) min。甘草次酸在 10、50 mg/L 时不影响去甲肾上腺素、高钾和高钙引起离体兔主动脉条收缩, 提示其抗心律失常可能与 α -受体、钙通道阻滞无关^[15]。

大鼠 iv 甘草次酸 10、20 mg/kg, 都明显缩短乌头碱、 BaCl_2 和结扎左冠状动脉前降支引起的心律失常持续时间, 都能明显降低结扎引起的室性早搏数、室速时程和室颤出现率, 减慢正常麻醉大鼠心率、延长心电图中的 P-R 间期和 Q-T 间期; 该剂量也能缩短 CaCl_2 -乙酰胆碱混合液引起的小鼠房性心律失常持续时间, 说明甘草次酸具有负性频率、负性传导和广泛的抗心律失常作用^[16]。可是甘草次酸不影响离体兔窦房结起搏细胞的 L 型钙电流和起搏电流 (I_f , 即超极化激活的内向电流)^[17]。

1.1.3 甘草酸二铵 甘草酸二铵系 18α -甘草酸的二铵盐, 是甘草酸 (即 18β -甘草酸) 的差向异构体。在大鼠心脏缺血后再灌注前 1 min, iv 甘草酸二铵 20 mg/kg 显著降低心律失常评分和心律失常发生率, 室速的发生率由对照组的 90% 降至 10%, 室颤的发生率由 80% 降至 10%, 显著降低被升高的心肌丙二醛的量、升高被降低的心肌超氧化物歧化酶活性, 也明显降低被升高的血清乳酸脱氢酶和肌酸磷酸激酶活性, 使被降低的心肌膜 Na^+ - K^+ -ATP 酶、

Ca^{2+} -ATP 酶和 Mg^{2+} -ATP 酶活性恢复近正常, 提示甘草酸二铵具有保护心肌超氧化物歧化酶、 Na^+ - K^+ -ATP 酶的活力, 提高清除自由基的能力, 减少脂质过氧化反应和 Ca^{2+} 超载, 从而阻止心肌细胞膜受损和膜内外离子分布异常, 产生抗心律失常的作用^[18]。

可是在甘草酸二铵 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 对离体豚鼠心房自律性和收缩力的影响实验中, 发现仅 10 $\mu\text{mol/L}$ 有作用, 明显提高右心房自律性和降低左心房收缩力, 在 1、3、10、30、100 $\mu\text{mol/L}$ 时剂量相关地缩短离体豚鼠心室乳头肌的 20%、50%、90% 动作电位时程, 不明显影响动作电位振幅和静息电位^[19]。

1.2 甘草黄酮类化合物

小鼠 ip 甘草总黄酮 50、100 mg/kg 可明显延长乌头碱引起的心律失常潜伏期, 延长率分别为 26.3% 和 45.1%, 上述剂量 iv 给药可明显降低氯仿致小鼠室颤率; iv 甘草总黄酮 25、50 mg/kg 可明显缩短乌头碱致大鼠心律失常持续时间 (分别缩短 24.1% 和 33.1%), 明显提高哇巴因诱发豚鼠室性早搏、室速、室颤和心搏停止所用剂量^[13,20]。

甘草黄酮 2 mg/kg iv 给药可明显缩短乌头碱、 BaCl_2 导致的大鼠心律失常持续时间和结扎左冠状动脉前降支引起的室性异常搏数、室速时程和室颤出现率, 完全抑制 CaCl_2 -乙酰胆碱混合液诱发小鼠房性心律失常出现, 减慢正常麻醉大鼠心率和延长心电图 P-R 间期和 Q-T 间期。说明甘草黄酮具有负性频率和负性传导及广泛的抗心律失常作用^[21]。

实验动物 iv 异甘草素 (isoliquiritigenin) 4、8、16 mg/kg, 可剂量相关地降低氯仿诱导的小鼠室颤, ip 8、16 mg/kg 明显延长乌头碱致小鼠心律失常潜伏期, 延长率分别为 29.7% 和 45.9%; 实验动物 iv 异甘草素 2、4、8 mg/kg 可剂量相关地缩短乌头碱引起的大鼠心律失常持续时间和提高哇巴因诱发的豚鼠室性早搏、室速、室颤、心搏停止所用剂量^[13,22]。

异甘草素 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 剂量相关地抑制豚鼠单个心室肌细胞膜 L 型钙电流峰值, 使电流-电压曲线明显上移。3 $\mu\text{mol/L}$ 异甘草素具有刺激频率依赖性抑制作用, 能使 L 型钙电流稳态激活曲线右移、失活曲线左移, 并延长失活后恢复时间, 提示异甘草素对 L 型钙电流通道的激活态和失活态有较高的亲和力, 是 L 型钙通道阻滞剂型抗心律失常药物^[20]。这一作用似乎与甘草酸相反。异甘草素也是

一种钾通道阻滞剂,能剂量相关地抑制离体大鼠心脏肌原细胞的电压依赖性延迟整流 K^+ 电流, IC_{50} 约为 $0.11 \mu\text{mol/L}$ ^[24]。

2 心肌保护作用

2.1 甘草酸类化合物

2.1.1 甘草次酸 甘草次酸有明显的抗缺氧作用, ip 14、21 mg/kg 时明显延长常压密闭缺氧小鼠的存活时间和降低小鼠死亡时瓶内残存的氧含量、小鼠血内氧分压和提高血 pH 值,说明甘草次酸不是通过减慢耗氧速度,而是通过提高机体在低氧条件下的氧利用能力而产生抗缺氧作用的,甘草次酸在抗缺氧时不影响缺氧小鼠血中的甲状腺素的量^[25]。给兔行冠状动脉结扎前 3 d 连续 im 甘草次酸 9、15 mg/kg,并在结扎前 30 min 和结扎后 40、100 min 共 3 次 iv 甘草次酸 3、5 mg/kg,能使 24 h 梗死心肌质量占全心室肌质量的百分率较模型对照组分别减少 27.6%和 58.8%,血清乳酸脱氢酶含量分别降低 42.5%和 49.6%,已经升高的心电图 ST 段分别降低 47.7%和 52.3%^[26]。

甘草次酸浓度在 0.1、0.2、0.4 mmol/L 时呈剂量相关地降低乳鼠 (Wistar 大鼠) 心室肌细胞搏动频率、细胞内 Ca^{2+} 和环磷酸腺苷浓度,但是 0.1、0.2 mmol/L 明显提高离体心肌细胞悬液氧分压变化率,而 0.4 mmol/L 则降低氧分压变化率^[27]。

对缺糖缺氧、缺氧再给氧、黄嘌呤 - 黄嘌呤氧化酶、氯丙嗪和丝裂霉素损伤体外培养的乳鼠心室肌细胞释放乳酸脱氢酶,甘草次酸都呈剂量相关地抑制,提示甘草次酸对多种机制引起的心肌损伤有保护作用^[28]。1 $\mu\text{mol/L}$ 甘草次酸灌流豚鼠心室肌细胞可使 L 型钙通道电流峰值增加 22.5% ($P < 0.05$),电流 - 电压曲线平行移动,开放心肌细胞膜上 L 型钙通道,可能使甘草次酸加强心肌收缩力^[29]。用表达人心脏钠通道的蟾蜍卵母细胞体外培养实验发现 90 $\mu\text{mol/L}$ 甘草次酸抑制钠电流峰值 33%,抑制晚期钠电流 72%,防止 Na^+ 诱导 Ca^{2+} 超载和细胞损伤^[17]。

国外报道甘草次酸对与氧化应激有关的心脏线粒体通透性转换具有抑制和放大双相作用,即在浓度低于 7.5 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制线粒体通透性转换和超生理浓度 Ca^{2+} 引起的氧化应激,在大于 7.5 $\mu\text{mol/L}$ 时由于与 Complex I 的 Fe-S 中心相互作用,放大的转换孔,产生活性氧而引起氧化应激,一旦 Ca^{2+} 再次诱发时,甘草次酸仍抑制心脏线粒体的 Ca^{2+} 转运而阻止 Ca^{2+} 引起的氧化应激^[30]。

2.1.2 甘草酸 给大鼠饮用含甘草酸的水溶液[200 mg/(kg·d)],6 周后不仅收缩压和舒张压明显升高,而且出现心肌损伤,心肌超微结构出现肌束和核周水肿、肌小节排列紊乱、灶性断裂、肌浆网扩张、线粒体肿胀、形态大小不一、基质变淡、嵴变短小、空泡变^[31]。提示甘草酸保护心脏时剂量不能过大。

2.1.3 甘草酸二铵 给动物 ip 甘草酸二铵 20、40、60 mg/kg 连续 5 d,剂量相关地防止垂体后叶素引起大鼠心肌缺血性心电图出现,延长夹闭气管小鼠心电消失时间、亚硝酸钠中毒死亡时间、常压密闭缺氧死亡时间和断头小鼠张口喘气动作时间^[32]。在结扎大鼠左冠状动脉前降支前 10 min iv 甘草酸二铵 20 mg/kg 不影响大鼠缺血前、缺血时和再灌注后的心率,但显著对抗缺血时和再灌注后的左心室收缩压峰值和等容收缩期最大压力变率和左心室舒张期压最大变率下降及左心室舒张末压升高,对急性心肌缺血再灌注损伤左心室功能有保护作用^[33]。在再灌注前 10 min iv 甘草酸二铵显著对抗结扎缺血再灌注引起的大鼠血清乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶、心肌组织琥珀酸脱氢酶和丙二醛水平升高,心肌组织超氧化物歧化酶和心肌肌膜 Na^+-K^+-ATP 酶、 $Ca^{2+}-ATP$ 酶和 $Mg^{2+}-ATP$ 酶活性降低^[34]。同样剂量也对抗异丙肾上腺素致大鼠急性心肌缺血心电图 ST 段异常抬高,心肌丙二醛和血清乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶异常升高,以及心肌超氧化物歧化酶异常降低^[35]。离体大鼠心脏缺血再灌注损伤实验也证实甘草酸二铵显著对抗再灌注引起的心功能下降,冠脉流出液中心肌型肌酸激酶同工酶和心肌丙二醛含量升高,电镜显示明显减轻缺血再灌注心肌组织超微结构损伤程度^[36]。

在进行冠状动脉前降支阻断再灌注的兔心肌损伤模型的阻断前 iv 甘草酸二铵 2.5 mg/kg 可产生心肌保护作用,发现甘草酸二铵是通过下调心肌 p38 丝裂原活化的蛋白激酶 (MAPK) 表达,显著减少炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白介素-8 (IL-8) 的生成,抑制过度的炎症反应,改善心肌细胞超微结构损伤和减少心肌梗死面积^[37]。可是熊昊等^[38]报道甘草酸二铵 0.01~10 $\mu\text{mol/L}$ 剂量相关地促进新生大鼠离体心肌细胞凋亡,并认为与上调 Bax 和下调 Bcl-2 蛋白表达有关。而 Shi 等^[39]报道甘草酸可通过阻滞 β_2 肾上腺素受体与 β_2 -抑制蛋白 (β_2 -arrestins) 和笼形蛋白重链连接并降低 β_2 受体磷酸化水平,又可通过调控 Bcl-2 家族基因表达,对抗 β_2 受体激动

剂诱导细胞（包括心肌细胞）凋亡。

异常细胞的伤害性信息可通过细胞间缝隙连接传递给正常细胞并引起病理性改变，缝隙连接阻断剂能阻滞其发生。研究表明缝隙连接阻断剂能明显减少缺血再灌注心脏的心肌梗死面积，改善心室力学指标，缓解冠脉流量的减少。18 α -甘草次酸半琥珀酸酯二钠（也称甘珀酸，carbenoxolone）^[40-41]和18 β -甘草次酸^[42]都是缝隙连接阻断剂，因此阻断细胞间缝隙连接也可能是甘草酸类化合物的心脏保护机制之一。

临床上有人将甘草酸的 2 种差向异构体用于心内直视手术病人心肌缺血再灌注损伤的保护。12 例瓣膜置换患者在麻醉后切皮前静滴甘草酸二铵 2.5 mg/kg，术毕开放主动脉后甘草酸二铵组患者血清心肌酶漏出量明显少于不用甘草酸二铵对照组（12 例），其中血清心肌型肌酸激酶同工酶在所测的 2、6、12、24 h 时段都明显低于对照组；天冬氨酸转氨酶在 2 h 时段、乳酸脱氢酶在 24 h 时段、 α -羟丁酸脱氢酶在 2、12 h 时段明显低于对照组，仅肌酸激酶浓度降低未达到明显程度，血清丙二醛含量也明显低于对照组^[43]。他们又在先天性心脏病室间隔缺损手术心肌缺血再灌注损伤中比较了 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸的保护作用，2 药（各 12 例）都在静滴 2.5 mg/kg 并开放主动脉后各时段，血清上述 5 种心肌酶浓度都明显低于对照组（12 例），心脏电击复跳、心律失常、用升压药维持例数也明显低于对照组，其中 18 α -甘草酸组的心脏保护作用又明显优于 18 β -甘草酸^[44]。

在常规治疗基础上 iv 甘草酸二铵 150 mg/d 共 14 d，37 例急性重症病毒性心肌炎患者的临床疗效总有效率为 89.2%，心电图总有效率为 91.9%，心肌损伤标志物（血清肌酸磷酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I 及肌钙蛋白 T）改善总有效率为 94.6%，均分别明显高于 32 例常规治疗加地塞米松对照组的 65.6%、71.9%和 75.0%^[45]。他们用慢性病毒性心肌炎小鼠模型实验证明，甘草酸二铵可减轻心肌细胞肿胀、扭曲和中性粒细胞浸润，心脏保护机制可能与抑制细胞间黏附分子-1 mRNA 和蛋白表达、血清 IL-6、IL-2、可溶性 IL-2 受体水平以及肌酸激酶活性升高有关^[46-47]。另外，甘草酸类化合物的广谱抗病毒作用^[48]以及甘草次酸剂量相关促进巨噬细胞表达把关受体 4（TLR-4），从而大量诱导干扰素、IL-6 和髓细胞样分化因子生成^[49]，这些都有利于治

疗病毒性心肌炎。

2.2 甘草总黄酮苷

给冠状动脉左心室支结扎 1 h 后再灌注前 5 min，静滴甘草总黄酮苷 60 mg/kg，与对照组比较可明显减轻再灌注后心肌收缩指标（室内压变化速率和压力对数微分值）下降，心脏缺血部位与非缺血部位丙二醛量之比为 1.18 \pm 0.06，明显低于对照组的 2.10 \pm 0.12，表明甘草总黄酮苷能减少自由基产生，抑制自由基引起的心肌损伤而保护心肌收缩功能，具有心肌保护作用^[50]。甘草己烷、乙醇提取物（不含甘草酸）0.15 mg/L 预处理，显著对抗阿霉素诱导正常大鼠心脏肌原细胞凋亡，蛋白印迹分析显示甘草提取物通过对抗阿霉素裂解半胱天冬酶-3、-7 和-9 以及聚（ADP-核糖）聚合酶，升高 Bcl-xL 水平，降低阿霉素升高 p53、磷酸-p53 和 Bax 水平，保护心脏免受阿霉素毒害^[51]。

其中苷元异甘草素通过激活 AMPK，促进糖原合酶激酶-3 β 磷酸化，保护细胞免除花生四烯酸加铁诱导过氧化氢产生和线粒体功能障碍，防止 Bcl-xL 减少以及聚（ADP-核糖）聚合酶和前半胱天冬酶-3 裂解，从而对抗细胞凋亡^[52]。甘草苷（liquiritin）通过拮抗乌头碱上调钙离子通道编码基因 Cav1.2 的 mRNA 表达，下调钾离子通道编码基因 Kv4.3 的 mRNA 表达，抑制乌头碱诱导大鼠心肌细胞释放乳酸脱氢酶，从而产生心肌保护作用^[53]。

3 结语

甘草酸类化合物和甘草黄酮类化合物是甘草产生心脏保护作用的活性成分。这 2 类化合物都具有抗心律失常和心肌细胞的保护作用，其中异甘草素是通过抗氧化、抗炎以及阻滞 L 型钙电流通道和电压依赖性钾电流通道而起作用的；而甘草酸类化合物则是通过抗氧化、抗炎以及阻滞心血管细胞间缝隙连接，产生抗心律失常和心肌保护作用的。这 2 类化合物的抗氧化^[54]和抗炎作用^[55-57]可能是保护心脏免受伤害的主要机制。冠状动脉粥样硬化可引起心肌缺血，因此甘草活性成分的抗动脉粥样硬化作用^[54]也可间接保护心脏。临床上已经将甘草酸和甘草酸二铵试用于心内直视手术患者的心肌缺血再灌注的保护，以及治疗急性重症病毒性心肌炎。

参考文献

- [1] 许玲, 张申, 高慧晨, 等. 炙甘草、黄芪、党参对心气虚患者心脏功能及血管状况的影响 [J]. 实用中医药杂志, 1996,(2): 28-29.

- [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] 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. 18 α -甘草酸保肝药理作用研究近况 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(1): 11-13.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸治疗肝病的临床再评价 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(2): 82-87.
- [7] 罗 雄, 胡瑞刚, 陈兰英, 等. 大鼠灌服炙甘草汤后甘草次酸药动学研究 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1580-1584.
- [8] 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.
- [9] 罗祖良, 李 倩, 覃洁萍, 等. 光果甘草的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2154-2158.
- [10] Zhang L, Yang Y, Yu L, *et al.* Cardioprotective effects of *Glycyrrhiza uralensis* extract against doxorubicin-induced toxicity [J]. *Int J Toxicol*, 2011, 30(2): 181-189.
- [11] Ojha S, Golechha M, Kumari S, *et al.* *Glycyrrhiza glabra* protects from myocardial ischemia-reperfusion injury by improving hemodynamic, biochemical histopathological and ventricular function [J/OL]. *Exp Toxicol Pathol*, 2011-10-03. PMID:21975080 [PubMed-as supplied by publisher]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- [12] 郭春花. 甘草酸钾和阿托品抗藜芦碱实验性心律失常作用 [J]. 长治医学院学报, 1998, 12(4): 251-252.
- [13] 胡小鹰, 彭国平, 陈汝炎. 甘草拮抗附子心律失常毒性的机理研究 [J]. 南京中医药大学学报, 1996, 12(5): 23-24.
- [14] 李兴高, 陈 奇, 黄梦雨, 等. 炙甘草汤有效成分及其配伍对缺血再灌注离体大鼠心脏触发活动及心肌损伤的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(1): 6-9.
- [15] 李新芳, 吴勇杰, 郭朝晖, 等. 18 β -甘草次酸钠对实验性心律失常的影响 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(3): 176-178.
- [16] 谢世荣, 黄彩云, 黄胜英, 等. 甘草次酸抗心律失常作用的实验研究 [J]. 医药导报, 2004, 23(3): 140-142.
- [17] Du Y, Zhang S, Wu H, *et al.* Glycyrrhetic acid blocks cardiac sodium channels expressed in *Xenopus oocytes* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(2): 318-323.
- [18] 蒋建刚, 吴基良, 陈金和, 等. 甘草酸二铵对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(2): 90-92.
- [19] 刘爱华, 汤 强, 王国斌, 等. 甘草酸二铵对豚鼠心肌生理特征及离体乳头肌动作电位的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(增刊): 147-149.
- [20] 胡小鹰, 彭国平, 陈汝炎. 甘草总黄酮抗心律失常作用研究 [J]. 中草药, 1996, 27(12): 733-735.
- [21] 谢世荣, 黄彩云, 杨静娴, 等. 甘草黄酮抗实验心律失常的作用 [J]. 基础医学与临床, 1998, 18(2): 152-154.
- [22] 胡小鹰, 陈汝炎, 彭国平. 异甘草素抗心律失常作用研究 [J]. 中药药理与临床, 1996(5): 13-15.
- [23] 冯斯婷, 唐其柱, 易方方, 等. 异甘草素对豚鼠心肌细胞 L 型钙通道的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2006, 27(1): 28-31.
- [24] Noguchi C, Yang J, Sakamoto K, *et al.* Inhibitory effects of isoliquiritigenin and licorice extract on dependent K⁺ currents in H9c2 cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(4): 439-445.
- [25] 葛明珠, 张志琳, 潘兴斌, 等. 18 β -甘草次酸钠抗缺氧机理的初步研究 [J]. 中国药理学通报, 1991, 7(4): 297-299.
- [26] 朱任之. 甘草次酸钠对兔实验性心肌梗死的影响 [J]. 兰州医学院学报, 1996, 22(1): 1-2.
- [27] Zhu X W, Meng F M. Effects of sodium glycyrrhetinate on neonatal rat myocardial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1996, 17(4): 331-333.
- [28] 朱晓卫. 甘草次酸钠对培养乳鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(1): 74-76.
- [29] 仰礼真, 姚 望, 祁小燕, 等. 甘草次酸对豚鼠心肌单个细胞 L 型钙通道的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 161-163.
- [30] Battaglia V, Brunati A M, Fiore C, *et al.* Glycyrrhetic acid as inhibitor or amplifier of permeability transition in rat heart mitochondria [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(1): 313-323.
- [31] 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 甘草甜素致心肌损伤的电镜观察 [J]. 中国现代医学, 2000, 10(10): 68-69.
- [32] 江 南, 但汉雄, 刘翠霞. 甘草酸二铵对心肌缺氧缺血保护作用实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(8): 10-11.
- [33] 蒋建刚, 吴基良, 陈金和. 甘草酸二铵对大鼠心肌缺血再灌注损伤左心室功能的影响 [J]. 医药导报, 2001, 20(5): 282-284.
- [34] 余修洪, 李远重, 蒋建刚. 甘草酸二铵对大鼠心肌缺血再灌注损伤脂质过氧化及心肌酶活性的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(8): 921-924.
- [35] 刘 超, 蒋建刚, 吴基良. 甘草酸二铵对大鼠心肌损伤的保护 [J]. 医药导报, 2001, 20(8): 477-478.
- [36] 欧阳碧山, 陈启智, 徐军美. 甘利欣对大白鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 1999, 19(6): 381.
- [37] 刘 流, 周海洋, 冉 珂, 等. p38MAPK 信号通路在甘

- 草酸二铵减轻兔心肌缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2): 298-300.
- [38] 熊 昊, 朱润庆. 甘草酸二铵对新生大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 华中医学杂志, 2006, 30(6): 493-494.
- [39] Shi Q, Hou Y, Yang Y, *et al.* Protective effects of glycyrrhizin against β_2 -adrenergic receptor agonist-induced receptor internalization and cell apoptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(5): 609-617.
- [40] 丁美萍, 徐珑珑, 包颖颖. 甘珀酸对点燃大鼠的保护作用和连接蛋白 32 的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(3): 182-185.
- [41] Sagar G D, Larson D M. Carbenoxolone inhibits junctional transfer and upregulates connexin 43 expression by a protein kinase A-dependent pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 98(6): 1543-1551.
- [42] 李新芝, 司军强, 李 丽, 等. 18 β -甘草次酸对豚鼠微动脉平滑肌细胞间缝隙连接的抑制作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(3): 413-417.
- [43] 欧阳碧山, 陈启智, 徐军美, 等. 甘利欣对心肌缺血再灌注损伤保护作用的临床研究 [J]. 临床麻醉学杂志, 2001, 17(11): 607-609.
- [44] 刘 流, 陈启智, 谢才姣, 等. 强力宁与甘利欣对心内直视手术患者血清心肌酶及心脏复苏的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2001, 17(1): 7-9.
- [45] 马 路, 葛金波, 朱晓法, 等. 甘酸二铵治疗急性重症病毒性心肌炎疗效观察 [J]. 中国现代应用药理学, 2010, 27(10): 958-960.
- [46] 马 路, 王忠卯, 李文强, 等. 甘草酸二铵对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(16): 1361-1364.
- [47] 马 路, 王忠卯, 李文强, 等. 甘草酸二铵对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌中性粒细胞浸润及细胞间粘附分子-1 表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(9): 739-742.
- [48] 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.
- [49] Peng L N, Li L, Qiu Y F, *et al.* Glycyrrhetic acid extracted from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. induced the expression of toll-like receptor 4 in Ana-1 murine macrophages [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(10): 942-950.
- [50] 潘 燕. 甘草水溶性总黄酮抗心肌缺血作用的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(2): 173.
- [51] Choi H J, Seon M R, Lim S S, *et al.* Hexane/ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis* licorice suppresses doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 rat cardiac myoblasts [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(12): 1554-1560.
- [52] Choi S H, Kim Y W, Kim S G. AMPK-mediated GSK3 β inhibition by isoliquiritigenin contributes to protecting mitochondria against iron-catalyzed oxidative stress [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(9): 1352-1362.
- [53] 董 晞, 赵世萍, 刘 岩, 等. 甘草苷对乌头碱致心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(2): 163-166.
- [54] 张明发, 沈雅琴. 甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2011, 26(3): 222-226.
- [55] 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.
- [56] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [57] 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.