

甘草酸的药理作用研究进展

黄群荣^{1,2}, 马哲^{2,3}

1. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850

2. 北京卫生学校, 北京 100053

3. 北京中新制药厂, 北京 102206

摘要: 甘草酸在食品、化妆品以及医疗领域具有广泛的用途, 综述了甘草甜素在抗炎保肝、抗病毒、抗肿瘤以及解毒等方面的药理作用。

关键词: 甘草; 甘草甜素; 甘草酸; 抗炎; 抗病毒; 抗肿瘤

中图分类号: R2.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0384-04

Pharmacological research progress of glycyrrhizic acid

HUANG Qun-rong^{1,2}, MA Zhe^{2,3}

1. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

2. Beijing Health School, Beijing 100053, China

3. Beijing Zhongxin Pharmaceutical, Beijing 102206, China

Abstract: Glycyrrhizin is widely applied in food, cosmetics, and medical field. The pharmacologic effects of glycyrrhizin in anti-inflammation, protecting liver, antiviral, antitumor, and detoxification are reviewed in this paper.

Key words: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch; glycyrrhizin; glycyrrhizic acid; anti-inflammation; antiviral; antitumor

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat.或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L.的干燥根和根茎, 分布于我国东北、西北地区, 在中亚、南欧也广泛分布, 素有“中草药之王”的美誉。其主要有效成分为甘草酸 (glycyrrhizic acid), 又称甘草甜素 (glycyrrhizin), 在甘草中以钾盐或钙盐的形式存在。

甘草酸 (图 1-A) 是一种五环三萜系列皂苷,

存在 18 α 和 18 β 两种立体异构体。纯品为白色针晶, 味极甜。可水解为甘草次酸和两分子葡萄糖醛酸而发挥药理作用。常温下甘草酸的水溶性较差, 为便于食用, 一般制成水溶性较好的盐, 比较常见的盐有甘草酸单胺盐、甘草酸二胺盐、甘草酸一钠 (钾) 盐、甘草酸二钠 (钾) 盐 (图 1-B)、甘草酸三钠 (钾) 盐等。甘草酸具有安全无毒、甜度高、热能低、起泡性和溶血作用低等特点, 具有较强的医疗保健功

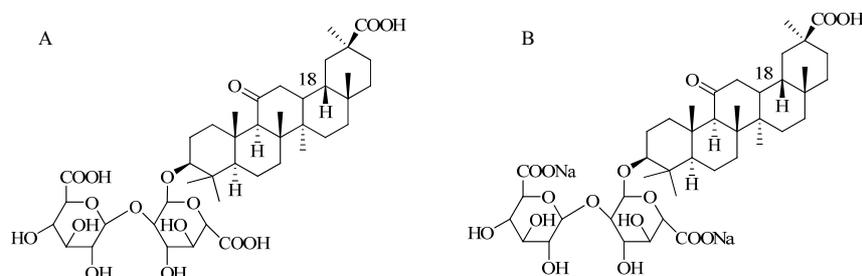


图 1 甘草酸 (A) 和甘草酸二钠 (B) 的结构

Fig. 1 Structures of GA (A) and disodium glycyrrhizinate (B)

收稿日期: 2011-04-28

作者简介: 黄群荣, 女, 48岁, 军事医学科学院毒物药物研究所、北京卫生学校讲师, 研究方向为药物化学、药物分析化学。

Tel: 13439737136 E-mail: qun_rong_huang@126.com

效^[1], 被广泛应用于食品、医药、化妆品等行业。

1 抗病毒作用

1986年日本福岛医科大学伊藤正彦等对甘草酸的抗病毒活性进行了筛选, 发现它对艾滋病病毒(HIV)的增殖及对细胞变性有抑制作用, 甘草酸抑制HIV复制的作用机制主要是降低蛋白激酶C的活性, 并且能有效阻止HIV的传播, 另外甘草酸还具有免疫激活作用, 可见甘草酸对艾滋病病毒的作用是多方面的, 因此其在抗耐药性方面可能会有更好的表现。但缺点是甘草酸抑制艾滋病毒的有效浓度高, 范围狭窄, 要想维持其有效浓度需要持续大量给药。

甘草酸对乙肝病毒具有一定的抑制作用, 可以抑制被感染细胞的乙肝表面抗原(HBsAg)的分泌, 从而抑制肝细胞被破坏。甘草酸还可有效降低SARS病毒的增殖, 以及水泡性口膜炎病毒和甲型流感病毒的感染。甘草酸能有效抑制伪狂犬病病毒^[2], 除此以外甘草酸及其单铵盐还能抑制带状疱疹病毒和水痘病毒的增殖, 以及H₉N₂禽流感病毒^[3]对组织细胞的吸附。虽然甘草酸对多种病毒具有良好的抑制作用, 但它不是万能的, 有报道称其不能降低脊髓灰质炎病毒的感染^[4]。

2 抗炎保肝活性

甘草酸盐可用于治疗慢性肝炎。目前已经有多种以甘草酸盐为主要成分的抗肝炎药物上市。甘草甜素片(乙肝宁)为治疗慢性肝炎的药物, 强力新甘草甜素(甘草酸盐、甘氨酸和半胱氨酸组成的注射剂)是治疗慢性肝炎及肝硬化的药物, 在临床上广为应用的Minophagen C(含甘草酸盐40 mg/mL), 对乙型肝炎有治疗作用, 并对非甲、非乙型肝炎有预防效果。甘草酸二钠散剂具有较强的抗炎、保肝、降酶、解毒及改善肝功能的作用, 其化学结构与糖皮质激素相似, 具有抗炎、抗过敏等类固醇样功效, 但没有皮质激素的不良反应。目前已被用于治疗皮炎、药疹及结缔组织病等多种疾病, 如荨麻疹、过敏性紫癜、药疹、系统硬皮病、红斑狼疮、湿疹、小儿异位性皮炎、带状疱疹以及自身免疫性疾病如银屑病等, 可作为皮质激素减量或撤退过程中的替代药物。甘草酸二铵对于降低慢性病毒性肝炎病人的谷氨酰转氨酶(ALT)效果显著。静脉给药后, 85%以上的病人ALT显著降低并且恢复正常。甘草酸二铵具有较强的抗炎、保护肝细胞膜和改善肝功能作用, 对多种肝毒剂致肝脏损伤有防治作用。甘

草酸二铵能明显抑制半乳糖胺、四氯化碳等引起的血清ALT增高, 并相应改善肝组织损害情况。对复合致病因子引起的小鼠慢性肝损害, 能明显提高成活率及改善肝功能。临床研究发现, 甘草酸二铵对于慢性乙肝的治疗没有明显的不良反应^[5]。另外, 甘草酸在结肠炎的治疗过程中能够起到很好的保护作用^[6]。

甘草酸对肝脏的保护作用机制并不明确。近几年来, 对甘草酸保肝机制的研究是全球性研究热点之一, 也取得了一定的进展。据相关文献报道, 甘草酸对各种不同的肝损伤都有明显的保护作用, 如术后内毒素引起的肝损伤^[7]、苍耳子诱导的肝毒性^[8]、CCl₄诱导的急性和慢性肝损伤^[9]、脂多糖和D-氨基半乳糖诱导的肝损伤^[10]、异硫氰酸 α -萘酯诱导的肝损伤^[11]等。甘草酸可促进肝脏组织再生和功能恢复, 对于肝脏切除的术后恢复非常有益。另外, 甘草酸还能有效降低丙肝患者肝癌的发生率。根据相关文献报道, 甘草酸对于肝脏的保护作用可能与其抗炎抗氧化活性密切相关。Tang等^[7]发现甘草酸可抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的释放, 抑制髓过氧化物酶的活性, 并抑制核因子kappa B向细胞核中的释放。甘草酸可抑制细胞凋亡蛋白酶3的表达, 减少线粒体中的细胞色素C释放到胞浆中, 从而抑制肝细胞坏死。Lee等^[12]发现甘草酸可诱导亚铁血红素加氧酶1的生成, 同时减低促炎症反应; Guo等^[9]研究发现甘草酸可提高血清中的ALT水平, 增强血液清除活性氧的能力, 从而降低氧化应激损伤。Yoshida等^[13]发现甘草酸能够抑制炎症, 抑制白介素IL-18的生成; Abe等^[10]发现甘草酸可下调基质金属蛋白酶MMP-9的水平, 上述各反应最终都会导致抗炎活性的产生。有研究发现 α 型的甘草酸在不良反应方面优于 β 型, 前者的水钠潴留明显低于后者^[14]。可见, 甘草酸的保肝作用与其对各种炎症因子和活性氧的抑制作用密切相关。炎症因子的释放存在级联放大效应, 各阶段释放的炎症因子和攻击部分及程度不同, 而肝病的发生有着明显的阶段性, 开始于炎症, 而后发展成为肝纤维化、肝硬化, 最后成为肝癌。由动物和临床试验结果可知, 甘草酸几乎对整个肝病的发展过程均有一定的作用, 不同的阶段具有不同的分子作用机制。

3 抗肿瘤作用

甘草酸对癌前病变的发生均有明显抑制作用, 对病变过程中DNA损伤修复有明显的保护作用,

使 DNA 修复功能接近正常水平,从而降低了 DNA 的变异概率。甘草酸单铵盐对小鼠艾氏腹水癌及肉瘤均有抑制作用,甘草酸还能抑制皮下移植的吉田肉瘤;甘草酸的代谢产物 18 β -甘草次酸的 C₂₀ 位上的羧基能够与氨基聚乙二醇的氨基缩合形成 18 β -甘草次酸的聚乙二醇衍生物。18 β -甘草次酸的聚乙二醇衍生物的水溶性比 18 β -甘草次酸高出约 280 倍;用 B16 小鼠黑色素瘤细胞测定该化合物的抗肿瘤活性,结果表明其抗肿瘤活性与对照物 18 β -甘草次酸相当^[15]。甘草酸也可抑制子宫内膜癌的发生和发展,抑制人胃癌 KATOIII 细胞和白血病原髓细胞 HL60 的增殖,导致癌细胞凋亡^[16]。

4 解毒作用

甘草酸具有解毒活性^[17]。甘草酸是植物性的凝血酶抑制剂,可用于治疗蝮蛇咬伤和术中静脉血栓的形成。甘草酸对多种毒素,如白喉毒素、河豚毒素、破伤风毒素和蛇毒等有着较强的解毒功效。此外,甘草酸可有效对抗铅引起的各种应激反应和毒副作用,可用于防治环境污染引发的疾病^[18]。研究表明甘草酸具有的抗辐射、神经保护、防紫外线、抑制线粒体通透性变化、防缺血再灌注损伤、缓解肝损伤等多种活性,也与其清除自由基、对抗氧化应激的作用密切相关。强力新甘草甜素抗变态反应和解毒作用效果明显,小檗碱甘草酸盐是无苦味的胃肠变态反应治疗药,甘草酸单铵盐对某些抗癌药(如丝裂霉素 C)有解毒作用,甘草酸单铵盐与川楝素的合剂对治疗肉毒中毒药川楝素具有显著的减毒增效作用。

5 其他作用的研究

除以上 4 种主要作用外,甘草酸及其盐还有另外一些药理作用,如抗痉挛作用^[19]、神经保护作用^[20-21]、与其他药物协同抗哮喘作用^[22]及抗结核作用等^[23]。

6 展望

在医药领域,甘草酸的最大优势是安全性,同时具有多种药理作用,主要集中在抗炎保肝、抗病毒、抗肿瘤等方面,这使其具有广阔的应用前景。虽然其保肝机制还不清楚,但是随着研究的进行,其保肝机制会被逐步发现,一旦得到清楚的解释,甘草酸会得到更广泛的应用,而且利用其保肝机制会有更多、更好的结构改造保肝药物出现。抗病毒药物的最大缺陷是耐药性,比如目前上市的抗艾滋病药物,都是因为耐药性的出现而导致药效大大降

低,究其原因,主要是药物的作用靶点单一,一旦靶点发生变异,药效就会大大降低。从目前研究来看,甘草酸对于病毒的作用机制,并不是单一的靶点作用,它可以同时作用于多个靶点,从而能够有效地降低耐药性。对于甘草酸的抗病毒研究虽然不多,但是如果可以详细研究其与病毒的作用机制,有可能发现新机制、多靶点作用的抗病毒新药。目前,对于甘草酸在抗癌领域的研究也只是处于一个起步的阶段,其对何种癌症有明显的疗效以及作用机制等尚不清楚。相信随着研究的深入,甘草酸以及以甘草酸为先导物的抗癌药物会相继出现。

在化妆品行业,化妆品的主要要求是安全且有美容效果。甘草酸的安全性已经有很多实验得以证明,其良好的气味,优越的抗炎、抗氧化性能,使其在化妆品行业拥有广阔的前景。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Sui X, Yin J, Ren X. Antiviral effect of diammonium glycyrrhizinate and lithium chloride on cell infection by pseudorabies herpesvirus [J]. *Antiviral Res*, 2010, 85(2): 346-353.
- [3] 陈建新,邱灵才,方炳虎,等.甘草酸单铵盐对 H₃N₂ 禽流感病毒的作用机制研究[J].中草药,2008,39(6):896-899.
- [4] Harada S. The broad antiviral agent glycyrrhizindirectly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope [J]. *Biochem J*, 2005, 392(Pt1): 191-199.
- [5] 郑永利.甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J].中国中医药咨讯,2010,2(17):207-208.
- [6] Liu Y, Xiang J, Liu M, et al. Protective effects of glycyrrhizic acid by rectal treatment on a TNBS-induced rat colitis model [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(3): 439-446.
- [7] Tang B, Qiao H, Meng F, et al. Glycyrrhizin attenuates endotoxin induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2007, 40(12): 1637-1646.
- [8] Abe K, Ikeda T, Wake K, et al. Glycyrrhizin prevents of lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury through down regulation of matrix metalloproteinase-9 in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(1): 91-97.
- [9] Guo J S, Wang J Y, Koo W L. Anti-oxidative effect of glycyrrhizin on acute and chronic-CCl₄ induced liver injuries [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2006, 21(suppl. 2): 154.
- [10] Armanini D, Mattarello M J, Fiore C, et al. Licorice

- reduces serum testosterone in healthy women [J]. *Steroids*, 2004, 69(11/12): 763-766.
- [11] Zhai D, Zhao Y, Chen X, *et al.* Protective effect of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and matrine on acute cholestasis induced by alpha-naphthyl isothiocyanate in Rats [J]. *Planta Med*, 2007, 73(2): 128-133.
- [12] Lee C H, Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(10): 1898.
- [13] 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.
- [14] 李 婷, 陈 黎, 郭 册. α -体甘草酸与 β -体甘草酸治疗病毒性肝炎的临床疗效比较 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18): 119-120.
- [15] 洪 玮, 何明磊, 魏东芝. 18 β -甘草次酸聚乙二醇衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2006, 32(4): 415-417.
- [16] Hibasami H, Iwase H, Yoshioka K, *et al.* Glycyrrhizin induces apoptosis in human stomach cancer KATOIII and human promyelotic leukemia HL-60 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(2): 233-236.
- [17] Rahman S, Sultana S. Glycyrrhizin exhibits potential chemopreventive activity on 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate-induced cutaneous oxidative stress and tumor promotion in Swiss albino mice [J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2007, 22(3): 363-369.
- [18] Rahman S, Sultana S. Chemopreventive activity of glycyrrhizin on lead acetate mediated hepatic oxidative stress and its hyperproliferative activity in Wistar rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(1): 61-69.
- [19] Kale S S, Shete R V, Kore K J, *et al.* Anticonvulsant activity of glycyrrhizic acid in mice [J]. *Int J Pharm Res & Devel*, 2010, 2(10): 123-128.
- [20] Kao T C, Shyu M H, Yen G C. Neuroprotective effects of glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid in PC12 cells via modulation of the PI3K/Akt pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(2): 754-761.
- [21] Hou YY, 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.
- [22] Yang Y, Shi Q, Liu Z, *et al.* The synergistic anti-asthmatic effects of glycyrrhizin and salbutamol [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(4): 443-449.
- [23] 胡彦龙, 周丹丹, 韩凤文. 甘草酸二胺临床疗效研究 [J]. 黑龙江医药, 2010, 23(1): 97-98.

欢迎订阅《中成药》杂志

《中成药》是由上海市卫生局主管、国家食品药品监督管理局信息中心中成药信息站出版的国家级中文核心期刊，国内外公开发行。

本刊主要报道中成药临床应用，药理作用，制剂工艺，质量标准，成分分析，饮片炮制，综述，古方研究，植物提取物等方面的研究论文。

《中成药》杂志为月刊，每期184页，每月20日出版。2012年定价32元/期，全年384元。全国各地邮局均可订阅，国内统一刊号CN31-1368/R，国内邮发代号4-249，国际连续出版物号ISSN 1001-1528，国外邮发代号M1093。

《中成药》杂志编辑部常年接受各地读者的邮购订阅（通过邮局汇款直接订阅）。

地址：上海市汉口路239号450室

邮编：200002

电话：(021) 63213275, 63213363

传真：(021) 63213275

E-mail: zcy.med@foxmail.com

银行开户名称:上海中药行业协会

开户银行名称:工行黄浦南京东路第一支行

银行帐号: 1001234619016835835