

甘草酸保护脑损伤及改善记忆功能的药理作用研究进展

张明发¹, 金玉洁², 沈雅琴¹

1. 上海美优制药有限公司, 上海 201423

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 甘草酸对出血性、缺血性或缺血-再灌注性脑损伤、缺血-再灌注性脊髓损伤以及化学品造成的神经损伤有显著的保护作用, 也能改善脑缺血性痴呆大鼠的学习记忆功能。综述了甘草酸、甘草次酸、甘草酸二铵、甘珀酸对脑损伤的保护作用以及改善学习记忆功能的药理作用研究进展。认为甘草酸的脑保护作用可能是其抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、抗胆碱酯酶和温和的糖皮质激素样作用等基本药理作用综合的结果。

关键词: 甘草酸; 甘草酸二铵; 甘草次酸; 甘珀酸; 脑保护作用; 神经药理

中图分类号: R96 R743 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)01-0059-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.01.015

Advances in pharmacologic study on encephalic injury protection and memory improvement of glycyrrhizic acid

ZHANG Ming-fa¹, JIN Yu-jie², SHEN Ya-qin¹

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

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Glycyrrhizic acid has significantly protective effects on hemorrhagic, ischemic, ischemic-reperfusion encephalic injury, ischemic-reperfusion spinal cord injury, and chemicals-induced neuron damage, and improves the performance of learning and memory of rats with ischemic dementia. In this paper, the advances in pharmacologic studies on glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid, diammonium glycyrrhizinate, and carbenoxolone in the protection of encephalic injury and the improvement of memory are reviewed. It is suggested that the encephalic protection of glycyrrhizic acid is a comprehensive result of the basic actions with anti-inflammatory, anti-oxidative, anti-apoptosis, anti-cholinesterase, and moderate glucocorticoid-like effects.

Key words: glycyrrhizic acid; diammonium glycyrrhizinate; glycyrrhetinic acid; carbenoxolone; encephalic protection; neuropharmacology

随着科技的进步、人类寿命的增长和生活方式的改变, 代谢综合症、肥胖、糖尿病、高血压、心血管疾病发病率不断攀升, 脑病并发症和后遗症(如脑缺血、脑卒中、血管性痴呆等)以及阿尔茨海默病、帕金森病等老年性脑病的发生率也迅速升高。脑是生命活动的中枢, 支配着行动、思维和精神活动, 所以脑病不仅极大地降低患者的生活质量, 而且使社会负担沉重, 因此研究和开发脑保护作用的药物越来越受到重视。研究者在20世纪90年代发现甘草酸治疗流行性乙型脑炎疗效显著的基础上, 对甘草酸的脑保护药理作用进行了深入研究, 现已为临床提供了防治脑病的治疗学基础。

通常所说的甘草酸(glycyrrhizic acid)是18 β -

甘草酸, 临床上以甘草酸单铵盐的形式应用。甘草次酸(18 β -glycyrrhetinic acid)是甘草酸的体内代谢物, 甘草酸是由甘草次酸与2分子葡萄糖醛酸组成的苷; 另一个应用较多的甘草酸二铵是18 α -甘草酸的二铵盐, 为18 β -甘草酸的差向异构体, 而甘珀酸(carbenoxolone)是18 α -甘草次酸琥珀酸氢酯。本文主要综述甘草酸对脑损伤的保护作用以及改善学习记忆功能的药理作用研究进展。

1 对脑损伤的保护作用

1.1 甘草酸

给心脏停跳复苏的缺血-再灌注性脑损伤犬, 在恢复血循环5 min后静滴8 h甘草酸(80 mg/kg), 其自主呼吸、瞳孔对光反射、角膜和睫毛反射等生

收稿日期: 2012-11-08

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

命指征出现时间明显快于对照组,肌震颤和抽搐的缺氧性脑损伤症状发生率为16.7%,明显低于对照组(83.3%),神经机能综合评分为 26.0 ± 0.8 ,接近正常值27,明显高于对照组。电镜和光镜检查均显示甘草酸组脑皮质细胞和血管损伤明显轻于对照组,部分细胞的超微结构仍在正常范围,锥体细胞密度为 $(32.0 \pm 1.6)\%$,明显低于对照组 $(52.4 \pm 3.0)\%$,说明神经元肿胀明显轻于对照组,脑皮质含水率明显降低、与电镜和光镜检查结果一致。脑线粒体膜流动性显著改善,被降低的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性以及脑组织超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶、肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶水平显著提高,脑组织丙二醛水平显著降低。甘草酸的脑保护机制与提高神经细胞线粒体ATP酶和代谢酶活性、保障能量代谢、抑制脂质过氧化反应、保护线粒体膜流动性有关^[1-3]。

在脑缺血前iv给予20 mg/kg甘草酸也能显著对抗急性不完全性脑缺血-再灌注大鼠脑组织含水率、丙二醛水平的升高,以及超氧化物歧化酶、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性的降低^[4]。Kim等^[5-6]在大鼠大脑中动脉闭塞1 h的手术前0.5 h或术后0.5、3 h,iv给予2 mg/kg甘草酸,平均脑梗死体积分别减少至对照组的 $(27 \pm 4)\%$ 、 $(37 \pm 12)\%$ 、 $(68 \pm 6)\%$ 。术后3、6 h,iv给予甘草酸10 mg/kg,平均脑梗死体积分别减少至对照组的 $(13 \pm 4)\%$ 、 $(46 \pm 10)\%$,可见增大剂量或及时给药效果更佳。伴随这种神经保护作用,运动损伤和神经学缺失获得改善。由于甘草酸抑制缺血后脑内中性粒细胞浸润和小神经胶质细胞活化,抑制脂多糖诱导小神经胶质细胞产生亚硝酸和前炎性细胞因子,提示甘草酸的脑保护作用与其抗炎作用有关。进一步研究发现甘草酸是通过与高流动性组合蛋白-1(HMGB1)直接结合,阻滞HMGB1磷酸化,抑制小神经胶质细胞分泌HMGB1,从而拮抗了HMGB1的趋化性和促前炎性细胞因子释放作用,产生抗炎效应。

体外实验发现甘草酸(0.1 mmol/L)能显著对抗帕金森神经毒素(1-甲基-4-苯基吡啶)诱导分化的儿茶酚胺能神经PC12细胞的线粒体膜通透性转换形成、谷胱甘肽耗竭和神经细胞死亡。甘草次酸浓度为0.01 mmol/L时对抗作用增强,超过此浓度时对抗作用降低。甘草酸和甘草次酸也通过抑制线粒体膜通透性改变,对鱼藤酮或7-酮胆固醇损伤PC12细胞产生保护作用^[7-8]。进一步研究发现甘草

酸和甘草次酸通过降低线粒体Bax/Bcl-2比例和激活PI3K/Akt信号转导,提高谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性,减少细胞内活性氧水平和谷胱甘肽消耗,对抗缺血或6-羟多巴胺损伤PC12细胞^[9],显示出神经保护作用。

1.2 甘草酸二铵(18 α -甘草酸)

18 α -甘草酸也有抗缺氧作用^[10]。机体缺氧时首当其冲的受损器官就是脑,因此有抗缺氧作用的化合物有潜在的脑保护作用。在缺血前iv给予大鼠18 α -甘草酸(20 mg/kg)能明显保护大脑中动脉闭塞型缺血-再灌注性脑损伤,使梗死侧脑组织中丙二醛的量、脑组织超微结构的病理损伤、脑神经细胞凋亡明显减少,抗细胞凋亡基因bcl-2的蛋白表达增加,提示18 α -甘草酸是通过抑制脑神经细胞凋亡起到保护再灌注损伤作用的^[11-12]。用此种模型小鼠实验,从再灌注开始ip给予20 mg/kg甘草酸二铵连续7 d,也能显著改善局灶性脑缺血-再灌注损伤和神经功能,减轻脑水肿和脑梗死体积。其脑保护作用与显著降低受损脑组织中的星形细胞的神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及白介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、环氧化酶-2、诱导型一氧化氮合酶和核因子(NF)- κB 等炎性细胞因子水平相关^[13]。

向大鼠脑右侧基底节区注入自体血液,形成血肿并致使血肿周围产生炎症,制造脑出血后脑水肿模型。在造模后24 h ip给予动物50 mg/kg甘草酸二铵共4 d,头颅磁共振扫描显示血肿周围未见脑水肿的明显高信号,脑组织含水量也较模型组明显降低。由于甘草酸二铵显著降低血肿周围脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的高表达水平,推测甘草酸二铵减轻大鼠脑出血后脑水肿机制可能与其抗炎作用有关^[14]。

丁磊等^[15-18]对甘草酸二铵保护大鼠脊髓缺血-再灌注损伤进行了一系列研究。采用手术夹闭大鼠左右肾动脉之间的腹主动脉30 min致脊髓缺血-再灌注损伤模型,发现在缺血前10 min iv给予大鼠20 mg/kg甘草酸二铵,能显著提高其后肢功能。腰段脊髓组织切片HE染色,可见模型对照组缺血-再灌注3 h脊髓组织水肿、神经细胞形态基本正常;24、72 h组织病理学改变进一步加重;168 h时灰质前角中大量空泡形成,尚残存多个结构清楚的运动神经元。而甘草酸二铵组各时间点情况明显好于对照组,脊髓前角运动神经元超微结构形态也明显好于对照组;用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺

口末端标记 (TUNEL) 法检测细胞凋亡, 发现甘草酸二铵对缺血-再灌注 3、24、72、168 h 时神经元凋亡表达抑制率分别为 27.8%、27.2%、13.1%、26.7%。甘草酸二铵对脊髓的保护作用与其下调凋亡信号转导通路中的半胱天冬酶、NF- κ B p65、IL-8、和 TNF- α 表达以及上调 IL-4 表达有关。

1.3 甘珀酸

甘珀酸系 18 α -甘草次酸琥珀酸氢酯, 具有自由基清除作用, ip 甘珀酸 100~200 mg/kg 能使急性缺血-再灌注大鼠脑海马和骨骼肌丙二醛水平明显恢复, 肌电图中的峰-峰间距增大, 显示了抗缺血-再灌注损伤的药理作用^[19]。提示 18 α -甘草次酸是它们的共同有效活性成分。

2 改善学习记忆功能

2.1 甘草酸

采用两侧颈总动脉永久性闭塞手术制造慢性脑缺血的大鼠血管性痴呆模型, 在闭塞手术后第 14 天开始 ip 甘草酸 20 mg/(kg·d) 共 12 d, Morris 水迷宫法检测发现甘草酸改善此种血管性痴呆大鼠的学习记忆功能, 缩短逃避潜伏期、延长平台藏匿时间; 明显降低缺血脑组织中的丙二醛水平: 在大脑皮层和海马中的丙二醛的量分别为 (25 $\pm$ 4)、(34 $\pm$ 10) nmol/mg, 而模型对照组分别为 (32 $\pm$ 8)、(55 $\pm$ 9) nmol/mg; 明显提高缺血脑组织中的超氧化物歧化酶活性: 在皮层和海马中的超氧化物歧化酶活性分别为 (438 $\pm$ 32)、(214 $\pm$ 20) nU/mg, 而模型组分别为 (338 $\pm$ 36)、(161 $\pm$ 14) nU/mg; 明显改善缺血脑组织海马 CA1 和 CA3 区域组织形态学损伤^[20]。

甘草酸 (0.03~0.6 mmol/L) 对抗谷氨酸对 PC12 细胞的损伤, 具有浓度和时间相关性, 逆转谷氨酸上调 Bax mRNA 表达和下调 Bcl-2 mRNA 表达的作用^[20]。甘草酸和甘草次酸在 0.1~100 μ mol/L 时浓度相关地对抗硫胺缺乏妨碍大鼠星形胶质细胞摄取谷氨酸, 可能通过抑制蛋白激酶 C 活性, 改善星形胶质细胞中谷氨酸转运子功能紊乱, 产生神经保护作用^[21]。

体外实验发现甘草酸和甘草次酸是乙酰胆碱酯酶的竞争-非竞争型混合抑制剂, 可与酶活性中心结合, 表现出竞争性抑制; 也可与酶活性中心以外的必需基团结合表现出非竞争性抑制, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 (25.6 $\pm$ 1.4)、(21.8 $\pm$ 1.1) mg/L^[22]。因此, 甘草酸的抗胆碱酯酶活性可能也参与其改善学习记忆过程。

2.2 甘草酸二铵

iv 给予小鼠和兔甘草酸二铵 10、20 mg/kg, 对小鼠血清乙酰胆碱酯酶活性抑制率分别为 22.9%、32.1%, 对兔血清乙酰胆碱酯酶活性抑制率分别为 54.9%、62.0%^[23]。iv 给予兔甘草酸二铵 20、40、60 mg/(kg·d) 共 14 d, 脑脊液中的乙酰胆碱酯酶活性呈剂量相关下降, 抑制率分别为 28.4%、39.6%、52.9%。iv 给予小鼠上述剂量的甘草酸二铵 14 d, Y 形迷宫实验观察到 60 mg/(kg·d) 组有提高学习记忆作用, 明显减少小鼠获得性记忆所需电击次数^[24]。

3 抗感染性脑炎

甘草酸 (500 mg/L) 抑制 3 株流行性乙型脑炎病毒致宿主细胞 (猪肾细胞) 空斑形成, 而甘草酸对宿主细胞的毒性和亚毒性质量浓度分别为 10、5 g/L^[25]。临床药理研究发现, 在综合性对症治疗基础上加用甘草酸 4 mg/kg 静滴 5~7 d, 治疗流行性乙型脑炎儿童 34 例, 与 34 例仅综合性对症治疗的对照组比较, 除呼吸改善时间缩短不明显外, 退热、止痉、神志转清醒和进入恢复时间均明显缩短。加用甘草酸组并发症、后遗症发生率为 11.7%, 明显低于对照组 (31.3%)。死亡率为 2.9%, 也明显低于对照组 (21.9%)^[26]。利巴韦林加综合性对症治疗重型、极重型流行性乙型脑炎的治愈好转率为 42.8%, 如再联用或单用上述剂量的甘草酸可使治愈好转率明显提高到 83.3%^[27-28]。

Li 等^[29]用甘草酸二铵联用抗蠕虫感染药阿苯达唑治疗广州管圆线虫引起的小鼠嗜酸性细胞性脑膜炎, 较地塞米松联用阿苯达唑方案更佳: 能更显著延长感染小鼠存活时间, 缓解神经功能障碍, 改善组织病理学改变, 减少体质量丢失和嗜酸性细胞数量, 降低 IgE、IL-5、嗜酸性粒细胞趋化因子水平、CD4⁺、CD25⁺调节性 T 细胞的 Foxp3 表达水平。提示甘草酸与抗感染药联用治疗感染性脑病可能优于激素与抗感染药联用。这可能与甘草酸脑保护作用外, 还具有一定的抗菌、抗病毒作用有关^[30-31]。

4 结语

甘草酸极性很大, 很难分布到脑组织^[32], 而其苷元甘草次酸能通过血脑屏障进入脑组织。甘草次酸通过人造血脑屏障 (由内皮细胞、外膜细胞、星形细胞等组成) 的表观通透系数和通透率分别为 (0.165 $\pm$ 0.007) μ m/s、(13.3 $\pm$ 0.5) %^[32-33], 认为甘草酸起脑保护作用的核心成分是苷元。那么以后有关甘草酸的脑保护作用药理机制及临床研究应多以

苷元为主,并适时开展药动学研究。

陈小枫等^[34]报道在常规治疗基础上静滴甘草酸二铵 2 mg/(kg·d),可使急性多器官功能障碍综合征患者的病死率由常规治疗对照组的 44.4%明显降为 30%,从治疗第 3 天开始甘草酸二铵组的血清 TNF- α 呈进行性下降,且明显优于常规治疗组,第 7 天的患者急性生理及慢性健康状况评分Ⅲ级的分数和多器官功能障碍综合征评分分数下降也明显优于常规治疗组。因此笔者推测甘草酸的糖皮质激素样作用^[35]、抗炎作用^[36]、抗血栓形成作用^[37]以及对重要器官的保护作用^[38-39]可能是其降低病死率的作用机制。

甘草酸对出血性、缺血性或缺血-再灌注性脑损伤、缺血-再灌注性脊髓损伤以及化学品的神经损伤有显著的保护作用,也能改善脑缺血性痴呆大鼠的学习记忆功能。甘草酸的脑保护作用可能是其抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、抗胆碱酯酶和温和的糖皮质激素样作用等药理作用的综合结果。甘草酸单铵和甘草酸二铵是我国批准的保肝药物,临床上应用也比较广泛。通过对上市药物的临床再评价,有关单位可以对这一“老药”进行二次开发,增加治疗脑卒中及其后遗症以及多器官功能障碍综合症的新适应症,为医生和广大患者增加更多的用药选择。

参考文献

- [1] 麻兴利,徐启明,谭秀娟,等.强力宁对犬循环骤停后缺血性脑损伤的影响[J].中华麻醉杂志,1994,14(6):403-406.
- [2] 蔡宏伟,谭秀娟,王云姣,等.甘草酸对缺血再灌注犬脑线粒体 ATP 酶活性的影响[J].中国药理学通报,1996,12(6):549-550.
- [3] 王云姣,程智刚,郭曲练,等.甘草酸对犬心脏停跳复苏后脑复苏的影响[J].中华麻醉杂志,2006,26(2):163-165.
- [4] 刘超,蒋建刚,吴基良.强力宁对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].医药导报,2001,20(7):407-408.
- [5] Kim S W, Lim C M, Lee H K, *et al.* The use of stronger neo-minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, in robust neuroprotection in the postischemic brain [J]. *Anat Cell Biol*, 2011, 44(4): 304-313.
- [6] Kim S W, Jin Y, Shin J H, *et al.* Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(1): 147-156.
- [7] Yim S B, Park S E, Lee C S. Protective effect of glycyrrhizin on 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced mitochondrial damage and cell death in differentiated PC12 cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(2): 816-822.
- [8] Kim D E, Youn Y C, Lee C S, *et al.* Glycyrrhizin prevents 7-ketocholesterol toxicity against differentiated PC12 cells by suppressing mitochondrial membrane permeability change [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(8): 1433-1442.
- [9] 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.
- [10] 江南,但汉雄,刘翠霞.甘草酸二铵对心肌缺氧、缺血保护作用的实验研究[J].湖北中医杂志,2004,26(8):10-11.
- [11] 刘亚军,陈金和,李立中,等.甘草酸二铵对缺血再灌注诱导的脑神经细胞凋亡的影响[J].咸宁医学院学报,2002,16(2):92-94.
- [12] 刘亚军,陈金和.甘草酸二铵对大鼠脑缺血再灌注致神经细胞凋亡的保护作用[J].中国药理学通报,2005,21(1):126-127.
- [13] Hou S Z, Li Y, Zhu X L, *et al.* Ameliorative effects of diammonium glycyrrhizinate on inflammation in focal cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. *Brain Res*, 2012, 1477: 20-27.
- [14] 付怀栋,林福军,潘永进,等.甘草酸二铵对大鼠脑出血后脑水肿的疗效研究[J].海南医学,2012,23(2):21-23.
- [15] 丁磊,马玉林,马国强,等.甘草酸二铵对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后运动神经元 Caspase-3 表达的影响[J].中国脊柱脊髓杂志,2008,18(10):776-779.
- [16] 丁磊,刘秉锐,罗小军,等.甘草酸二铵对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后神经元超微结构的影响[J].宁夏医学杂志,2008,30(4):292-294.
- [17] 刘秉锐,殷刚,丁磊,等.甘草酸二铵对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后 NF- κ B 表达及神经元凋亡影响的研究[J].中国修复重建外科杂志,2008,22(12):1466-1469.
- [18] 殷刚,丁磊,刘秉锐,等.甘草酸二铵对脊髓缺血再灌注损伤后 IL-4/IL-8/TNF- α 表达的影响[J].宁夏医学杂志,2010,32(6):510-512.
- [19] Hosseinzadeh H, Nassiri A M, Parvardeh S. The effects of carbenoxolone, a semisynthetic derivative of glycyrrhizic acid, on peripheral and central ischemia-reperfusion injuries in the skeletal muscle and hippocampus of rats [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(9): 632-637.
- [20] 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.

- [21] Kawakami Z, Ikarashi Y, Kase Y. Glycyrrhizin and its metabolite 18 β -glycyrrhetic acid in glycyrrhiza, a constituent herb of yokukansan, ameliorate thiamine deficiency-induced dysfunction of glutamate transport in cultured rat cortical astrocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(2/3): 154-158.
- [22] 张泽林, 吴丹. 甘草酸和甘草次酸对乙酰胆碱酯酶的抑制作用 [J]. 中草药, 1990, 21(2): 69-71.
- [23] 江南, 刘翠霞, 但汉雄, 等. 甘草酸二铵对动物血清胆碱酯酶的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(10): 595-596.
- [24] 丁莉, 江南, 雷红伟. 甘草酸二铵对动物中枢胆碱酯酶和学习记忆力的影响 [J]. 内科, 2010, 5(3): 237-239.
- [25] Badam L. *In vitro* antiviral activity of indigenous glycyrrhizin, licorice and glycyrrhizic acid (Sigma) on Japanese encephalitis virus [J]. *J Commun Dis*, 1997, 26(2): 91-99.
- [26] 徐新猷, 付敏, 胡正旺. 强力宁治疗流行性乙型脑炎疗效观察 [J]. 实用儿科临床杂志, 1993, 8(5/6): 436-437.
- [27] 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.
- [28] 韩新, 刘立. 强力宁治疗乙脑 6 例 [J]. 江西医药, 1991, 26(3): 192.
- [29] Li Y, Tang J P, Chen D R, *et al*. The use of albendazole and diammonium glycyrrhizinate in the treatment of eosinophilic meningitis in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis* [J]. *J Helminthol*, 2011-12-13. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0022149X11000745>.
- [30] 张明发, 沈雅琴. 甘草抗菌和抗原虫药理研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(2): 49-53.
- [31] 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.
- [32] 张明发, 张军. 甘草酸药动学研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(2): 44-49.
- [33] Tabuchi M, Imamura S, Kawakami Z, *et al*. The blood-brain barrier permeability of 18 β -glycyrrhetic acid, a major metabolite of glycyrrhizin in *Glycyrrhiza* root, a constituent of the traditional Japanese medicine yokukansan [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(7): 1139-1146.
- [34] 陈小枫, 叶记录, 叶军. 甘草酸二铵对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床观察 [J]. 中国急救医学, 2005, 25(7): 495-497.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 张明发, 沈雅琴. 18 α -和 18 β -甘草酸治疗肝病的疗效比较 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(3): 163-170.
- [39] 张明发, 沈雅琴, 张艳霞. 甘草酸对肾损伤的保护作用和临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 655-659.