

甘草及甘草酸类成分抗病毒性肺炎的药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 甘草及甘草酸类成分有抗冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒和人巨细胞病毒等呼吸道病毒的作用, 其机制可能与抑制病毒的蛋白合成, 导致病毒复制受阻; 改善免疫调控, 上调一氧化氮表达, 抑制血小板聚集, 抑制炎症反应, 保护宿主有关。甘草及甘草酸类成分有止咳祛痰、平喘及肺保护和抗肺纤维化作用, 其机制可能是通过上调过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR γ)、血管紧张素转化酶2 (ACE2) 和 I κ B- α 的表达, 阻滞 ERK/NF- κ B 信号通路, 又能与高迁移率蛋白 B1 (HMGB1) 结合直接抑制 HMGB1 的化学趋化和促有丝分裂的活性, 抑制炎症细胞因子表达、杯状细胞增生和黏蛋白过表达, 以及上调水通道蛋白表达, 减轻炎症反应; 通过阻滞 TLR-4/MyD88/NF- κ B 信号通路保护肺上皮细胞; 通过阻滞 IL-17/TGF β 1/Smad 信号通路, 抑制胶原合成和成纤维细胞增生, 减轻肺纤维化形成; 也可通过上调 Smad7 的表达, 抑制气道重塑, 改善肺功能。

关键词: 甘草; 甘草酸; 抗病毒; 新冠病毒性肺炎; 肺炎; 哮喘; 止咳祛痰

中图分类号: R285.5, R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 07-1452-17

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.046

Research progress on pharmacologic effects of licorice and glycyrrhizic acids against virus pneumonia

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Licorice and glycyrrhizic acid have the effects against coronavirus, influenza virus, RSV, PRRSV, cytomegalovirus, their mechanisms can relate to inhibit synthesis of protein in virus to obstruction replication of virus; and can relate to improve immunoregulation, up-regulating the expression of NO, inhibiting platelet aggregation and inflammation, so can protect host. Licorice and glycyrrhizic acid can stop cough, expel phlegm, asthma, protect lung and resist pulmonary fibrosis, their mechanisms may be up-regulating the expressions of PPAR γ , ACE2, and I κ B- α , to blockade ERK/NF κ B pathway; and can combine with HMGB1 to directly inhibit its activities of chemotaxis and mitogenesis, to inhibit the expression of inflammatory cytokines, caliciform cell hyperplasia and mucin expression, and up-regulate aquaporin expression, so can alleviate inflammatory response; may be through blocking TLR-4/MyD88/ NF κ B pathway to protect pulmonary epithelial cells, and through blocking IL-17/TGF β 1/Smad pathway to inhibit collagen synthesis and fibrocyte hyperplasia, so can alleviate pulmonary fibrogenesis; may be through up-regulating the expression of Smad7 to inhibit airway remodeling, so can ameliorate pulmonary function.

Key words: licorice; glycyrrhizic acid; antiviral; novel coronavirus pneumonia; pneumonia; asthma; anti-tussis and expectoration

进入21世纪以来,冠状病毒多次肆虐人类。尤其是新型冠状病毒(SARS-COV-2)来势凶猛,造成新型冠状病毒性肺炎(COVID-19)全球大流行。各国医务人员试用了多种药品进行治疗,尽管取得了一定的疗效,但仍没有控制住病毒传播。为了防止疫情蔓延和下一次流行,医药研究者们向临床医生推荐氯喹类、青蒿素类药品等。中国的COVID-19

治疗经验中使用了一系列中药组方,如莲花清瘟胶囊、藿香正气胶囊、疏风解毒胶囊、清肺排毒汤、麻杏石甘汤、小柴胡汤、达原饮、清温败毒饮、痰咳净等,这9种中药组方都含有甘草。中医一直用甘草止咳祛痰,治疗咳嗽、支气管炎和肺炎等呼吸系统疾病^[1]。西方国家将甘草浸膏、复方甘草合剂治疗多痰哮喘也有200多年的历史^[2]。综述甘草(水煎

收稿日期: 2020-05-20

第一作者: 张明发(1946—),男,研究员。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

剂、提取物)、甘草酸及其衍生物等防治病毒性肺炎的药理作用及其机制,以期为临床应用甘草及甘草酸防治新冠病毒性肺炎提供药理学依据。

1 抗呼吸道病毒

抗呼吸道病毒的研究中,已经发表的论文进行了甘草酸、甘草酸二铵、甘草提取物、甘草水煎剂的药理研究,以甘草酸的报道为多。

1.1 抗冠状病毒

Cinatl等^[3]报道甘草酸(系18 β -甘草酸)抑制2株分离自人的重症急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒(SARS-COV)致非洲绿猴肾细胞(Vero)病变,半数有效浓度(ED₅₀)为51~410 mg/L。浓度为1 g/L时有效抑制细胞中SARS冠状病毒复制和减少培养液中病毒抗原表达。4 g/L时则完全阻断冠状病毒复制。抗病毒活性较利巴韦林、麦考酚酸、6-氮尿苷(6-azauridine)和吡唑咪喃菌素(pyrazofurin)强。甘草酸可能是通过诱导细胞合成一氧化氮抑制病毒复制。静脉注射甘草酸可抑制SARS模型小鼠肺部血小板凝集,降低急性休克严重程度,延缓死亡^[4]。

陈宇萍等^[5]报道,在综合治疗SARS的基础上加用甘草酸80 mg/d静滴可使病人症状体征(体温、干咳、胸闷气促、乏力、纳差、恶心、腹胀)复常所需时间明显缩短,X线胸片肺部阴影吸收消散所需时间和丙氨酸氨基转移酶复常所需时间也都明显缩短。即使在综合治疗中途加用甘草酸也可改善干咳、胸闷、气短症状和肝功能^[6],降低激素撤药综合症的发生率,尤其明显降低气短和胸闷的发生率,分别由对照组的24.5%和22.6%降至3.6%和7.1%^[7]。

周外民等^[8]报道104例普通型COVID-19患者均进行有效氧疗、加强支持治疗、维持水电解质平衡和内环境稳定,并给与洛匹那韦/利托那韦片(200 mg:50 mg/片)500 mg、2次/d进行抗病毒治疗;其中52例再加服甘草酸二铵(系18 α -甘草酸)肠溶胶囊150 mg,3次/d,均治疗2周。加用甘草酸二铵组总有效率为61.54%,其中治愈率和显效率分别为19.23%和28.85%,均明显高于不加用甘草酸二铵组的40.38%、7.69%和17.31%;2组均显著降低患者血清C反应蛋白、白介素-4(IL-4)和TNF- α 水平,加用甘草酸二铵组降低上述作用均较对照组更为显著;两组均升高外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺,也是加用甘草酸二铵组的升高作用更为显著。加用甘草酸二铵组的不良反应发生率为

15.38%,其中恶心呕吐4例、腹泻3例、肝功能异常1例,明显低于对照组的28.85%,其中恶心呕吐3例、腹泻3例、肝功能异常9例,显示甘草酸二铵能对抗抗病毒西药肝损伤的不良反应。

席加喜等^[9]回顾性总结了46例以普通型为主的新冠病毒性肺炎患者在有效氧疗和注重支持治疗基础上应用甘草酸二铵肠溶胶囊150 mg、3次/d,联用阿比朵尔200 mg、3次/d的经验,结果显示体温和IL-6水平较治疗前明显降低,淋巴细胞和白蛋白水平较治疗前明显升高,但下降白细胞、血沉。C反应蛋白和降钙素原水平不明显。发热、咳嗽和乏力症状治愈率分别为86.67%、85.28%、81.82%;影像学改善率为86.36%,核酸转阴率为73.19%;总有效率为78.26%,其中治愈率63.04%。

采用网络药理学与分子对接的方法,马青云等^[10]虚拟筛选出甘草和甘草酸可能是SARS-COV-2的3CL水解酶抑制剂。而周珊珊等^[11]经过虚拟筛选认为甘草和甘草酸能与新冠病毒S蛋白受体结合结构域与血管紧张素转化酶II蛋白酶结构域复合物(SARS-COV-2-S-RBD-ACE2)有较强的结合力,从而影响SARS-COV-2-S-RBD-ACE2复合物的稳定性,产生抗SARS-COV-2作用。以上这些还有待实验证实。

1.2 抗流感病毒

1.2.1 甘草提取物 钱凯^[12]报道甘草总提取物,人中黄(即甘草的人粪炮制品)的总提取物、正丁醇部位和水部位,体外抗流感病毒H1N1致狗肾传代细胞(MDCK细胞)病变的ED₅₀分别为184.07、44.44、40.21、84.28 mg/L,抑制H1N1病毒在细胞内复制的治疗指数(TI)分别为2.41、5.16、7.54和49.52,人中黄水部位作用最强。只有人中黄正丁醇部位有直接灭活H1N1病毒作用,ED₅₀为90.91 mg/L, TI为3.34,与利巴韦林的117.64 mg/L和3.91相当。

1.2.2 甘草酸类 付新亮等^[13]报道甘草酸二铵作用于MDCK细胞48 h的半数中毒浓度(TC₅₀)接近2 g/L。甘草酸二铵50、250、500 mg/L浓度相关地降低已感染H1N1在MDCK细胞内的病毒滴度和核蛋白的表达,说明有抗病毒复制作用。上述浓度对H1N1无直接灭活作用,也不影响H1N1吸附和进入MDCK细胞,但浓度相关地抑制进入细胞的H1N1病毒复制。500 mg/L甘草酸二铵能显著上调H1N1感染的细胞干扰素- γ 基因表达,下调TNF- α 基因表达,因此甘草酸二铵能减轻H1N1诱导的炎症反应,降低宿主细胞的免疫损伤。

陈秀秀等^[14]报道小鼠连续6 d每天ig甘草酸25、50、100 mg/kg,能使感染H1N1的小鼠存活率由0分别提高到11%、44%和56%,平均存活天数由对照组的(7.1±1.3)d分别延长到(7.6±1.5)d、(8.8±1.2)d和(10.2±1.6)d,当利巴韦林与甘草酸25、50 mg/kg联用时,感染H1N1小鼠的存活率和存活天数进一步提高。甘草酸50 mg/kg与利巴韦林40 mg/kg联用对感染小鼠的保护率达到100%、肺质量指数下降36%,明显高于单用甘草酸50 mg/kg组的19%和利巴韦林40 mg/kg组的21%。两药均能降低感染小鼠肺组织中的病毒滴度和血清中炎症因子肿瘤坏死因子(TNF- α)、IL-6和IL-1 β 的表达,2药联用时均产生相加作用。

Utsunomiya等^[15]给感染流感病毒A₂前1 d、后1 d和后4 d给小鼠ip甘草酸10 mg/kg,在21 d的实验期间所有小鼠无1例死亡,而对照组小鼠全部死亡(平均存活10.5 d)。甘草酸组小鼠肺组织中病毒滴度和肺实变分级显著低于生理盐水对照组。将来自甘草酸处理过的小鼠的脾脏T细胞转移给流感病毒感染小鼠,受感染小鼠无1例死亡。而接种甘草酸处理过的小鼠的脾脏B细胞和巨噬细胞或未用甘草酸处理过的小鼠的T细胞的小鼠,则全部死亡。给流感病毒感染小鼠并用抗干扰素单克隆抗体,则甘草酸的抗流感病毒活性丧失。体外实验发现甘草酸对流感病毒A₂的生存和复制无任何作用,因此提示甘草酸是通过刺激T细胞产生干扰素保护小鼠免于致死量流感病毒A₂。

Michaelis等^[16]报道甘草酸100 mg/L能对抗流感病毒H5N1诱导人巨噬细胞表达趋化因子配体-10、趋化因子配体-5和IL-6,即通过抗炎,抑制H5N1诱导细胞凋亡。甘草酸还能通过抑制高迁移率蛋白B1(HMGB1)与DNA结合,抑制流感病毒多聚酶活性,阻滞病毒复制^[17]。

1.3 抗呼吸道合胞病毒

黄筱钧^[18]报道甘草醇提取液致人喉癌上皮细胞(Hep-2)增殖的TC₅₀为3.21 g/L,抑制呼吸道合胞病毒(RSV)致Hep-2病变的ED₅₀为0.273 g/L, TI为11.76,较利巴韦林的(TI为8.18)为高。甘草醇提取液直接灭活RSV和RSV吸附细胞的ED₅₀均为0.4 g/L。

董艳梅等^[19]报道甘草水煎剂抑制RSV病毒的ED₅₀为0.253 g/L,对其宿主细胞人宫颈癌HeLa细胞的半数中毒浓度为3.43 g/L,因此治疗指数为13.5,而病毒唑治疗指数仅为7.23。甘草不仅通过抑制病毒融合穿入宿主细胞,也通过抑制病毒生物合成和

成熟释放,阻止病毒增殖。李霞等^[20]报道甘草水煎剂对HeLa细胞的TC₅₀为5.1 g/L,对RSV感染HeLa细胞的ED₅₀为0.215 g/L, TI为23.72,较病毒唑的13.9为高。先将甘草水煎剂250 mg/L与HeLa细胞一起培养,可以预防RSV感染细胞,抑制率达到82.05%;在RSV感染细胞后6 h内给与甘草水煎剂1.5 g/L均能抑制RSV在细胞内复制;而甘草酸250 mg/L无上述抗RSV作用。

可是廖卫波等^[21]报道甘草酸对RSV病毒无直接灭活和抑制复制作用,但能阻断RSV吸附细胞,ED₅₀为(464±31)mg/L, TI为2.7,并发现当绿原酸与甘草酸的质量浓度比为2:1时与其他浓度比较,对RSV病毒的抑制率和TI均最高,病毒滴度最小。

王秀琴等^[22]从甘草中分离得到的活性成分GD4(不含甘草酸)对RSV病毒的ED₅₀为28.7 mg/L, TC₅₀为230 mg/L, TI为8.0。而张建军等^[23]从水煎剂中分离得到1个不是甘草酸也不是甘草多糖的活性成分GX。GX对HeLa细胞的TC₅₀为460 mg/L,对RSV在HeLa细胞内复制的ED₅₀为23.53 mg/L, TI为19.55。在RSV感染2、4、6、8、10 h后给与GX,仍能抑制RSV在细胞内的复制。GX浓度在15.55 mg/L以上时能浓度相关地直接灭活RSV。

蔡旭玲等^[24-26]采用大孔吸附树脂HPD722、HPD750和D101吸附甘草的醇沉淀物,用乙醇洗脱得到HPD722乙醇部位、HPD750乙醇部位和D101乙醇部位(均不含甘草酸、黄酮类物质和甘草多糖)或用蒸馏水洗脱得到HPD722水部位、HPD750水部位和D101水部位,这6个部位对RSV感染的细胞的TI分别为123.93、3.13、5.35、13.70、261.58和1.46,而甘草酸的TI为1.71。他们又采用大孔吸附树脂HPD750吸附,用50%乙醇洗脱,得到HPD750-502、HPD750-504、HPD750-505和HPD750-509 4个提取部位,发现只有HPD750-504有抗RSV作用,治疗感染的HeLa细胞的ED₅₀为0.28 g/L, TI为14.4,但对RSV无直接灭活和预防感染作用。

1.4 抗猪繁殖与呼吸综合征病毒和人巨细胞病毒

1.4.1 甘草水煎剂 曾强等^[27]报道甘草水煎剂能预防非洲绿猴胚胎肾上皮样细胞系Marc-145细胞感染猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV),最佳质量浓度为391 mg/L,而直接灭活PRRSV以及抑制PRRSV在Marc-145细胞内复制的最佳质量浓度均为782 mg/L。

1.4.2 甘草酸二铵及甘草酸 孙娜^[28]报道甘草酸二铵对Marc-145细胞的TC₅₀大于4 g/L,抗PRRSV

的 ED_{50} 为241 mg/L, TI大于16.6, 并认为甘草酸二铵是通过直接灭活PRRSV以及持续抑制其在细胞内的复制产生抗PRRSV作用, 但不能阻止PRRSV对Marc-145细胞的吸附; 甘草酸二铵还可通过阻滞半胱天冬酶-3的活化, 对抗PRRSV诱导细胞凋亡的机制, 产生抗PRRSV作用。

胡安君等^[29]报道甘草酸0.25、0.5和1 g/L浓度相关地抑制PRRSV在Marc-145细胞内增殖, 抑制率分别为46.64%、77.59%和105.02%; 甘草酸作用于PRRSV后2 h再加入到细胞中, 也能浓度相关地抑制PRRSV在细胞内的增殖, 抑制率分别为16.92%、28.86%和104.00%, 表现出直接灭活PRRSV作用, 使Marc-145细胞趋于正常; 预先加入甘草酸也可浓度相关地抑制PRRSV感染Marc-145细胞, 1 g/L的甘草酸感染抑制率为15.74%; 也可抑制PRRSV吸附细胞, 但无量效关系; 甘草酸与PRRSV同时加入到Marc-145细胞, 浓度相关地抑制病毒侵入细胞, 抑制率分别为41.43%、87.40%和97.61%, 加病毒后1 h加入甘草酸, 侵入的抑制率分别为19.22%、65.51%和82.75%, 加病毒后2 h加入甘草酸, 均无抑制侵入作用。机制研究发现: 甘草酸是通过抑制PRRSV表达其结构蛋白GP4和Marc-145细胞表达受体CD163, 抑制吸附; 通过抑制GP4表达和上调细胞受体CD163和CD151的表达, 抑制病毒侵入; 通过下调细胞表达CD163和CD151以及病毒表达GP4, 防止病毒进入细胞。甘草酸抑制PRRSV增殖的机制可能是抑制细胞内PRRSV的非结构蛋白nsp9和nsp10的表达, 在前期有抑制病毒上调把关受体-3表达的趋势, 在后期促进把关受体-3表达, 以及在中后期下调和末期上调干扰素- α 的表达, 调控宿主细胞的免疫系统以及抑制病毒的蛋白表达, 对抗PRRSV感染Marc-145细胞。

杨婉莉等^[30]报道甘草酸与苦参碱联用可产生协同抗PRRSV作用, 二者质量比为4:1, 浓度为0.25 g/L时效果最佳, 在增殖抑制和直接灭活试验的Marc-145细胞病变的抑制率分别为76.95%和83.25%, TI达到12.696。

王永洪等^[31]报道甘草酸使人胚肺成纤维细胞中毒的 TC_{50} 为7.65 g/L, 而对感染人巨细胞病毒AD169的人胚肺成纤维细胞的 ED_{50} 为311.55 mg/L, TI为24.55, 均高于更昔洛韦的0.98 g/L、44.15 mg/L和22.20。Li等^[32]报道甘草酸二铵直接抑制鸟传染性支气管炎病毒对细胞的感染, 因为甘草酸二铵预

处理或在病毒感染后再加入, 不能减轻病毒对细胞的感染。

2 止咳祛痰

2.1 甘草水提取物

张志峰等^[33]连续7 d给小鼠ig新疆野生胀果甘草水提取物5、10、20 g/kg及甘草酸0.4 g/kg能使氨水引咳潜伏期由对照组的36.26 s分别延长至43.11、48.36、51.69、46.22 s; 咳嗽次数由对照组的26.2次分别减少至20.20、14.00、12.00、18.62次, 也能增加气管酚红的排泌和抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀, 表明甘草和甘草酸有止咳祛痰和抗炎作用。俞腾飞等^[34]给小鼠ig 250和500 mg/kg甘草浸膏或10、20 mg/kg甘草次酸都能显著延长氨水、二氧化硫引咳潜伏期, 但均需大剂量才有明显祛痰作用, 促进酚红自小鼠呼吸道分泌、增强毛果芸香碱的流涎作用。ip甘草次酸10、20、40 mg/kg均明显减少氨水引咳次数, 但无量效关系, 减少率分别为50%、49%和52%; im上述剂量明显减少酚红自小鼠呼吸道分泌, 减少率分别为60%、70%和26%^[35]。

Kamei等^[36]报道甘草水提取物的50%甲醇洗脱液给动物ig 100 mg/kg可使辣椒素引咳次数减少60%以上, 从中分离得到的liquiritin apioside给动物ig 3~30 mg/kg能剂量相关地减少咳嗽次数(但甘草昔无作用), 由于二甲麦角新碱(5-羟色胺拮抗剂)能拮抗, 而纳络酮不能拮抗liquiritin apioside的止咳作用, 格列本脲(ATP酶敏感的钾通道阻滞剂)也显著削弱其镇痛作用, 推测liquiritin apioside是一种外周性和中枢性止咳药。

韩洁等^[37]采用健康人新鲜粪便厌氧菌培养制备肠菌群转化模型, 比较甘草水提液转化前后抗氨水引咳的作用, 发现甘草水提液1、2、4 g/kg在转化前的咳嗽潜伏期延长率分别为30.3%、27.5%和52.5%, 咳嗽次数减水率分别为19.9%、16.7%和33.1%; 转化后这2个指标均显著提高: 延长率分别为134.3%、140.4%和250.5%, 减水率分别为39.0%、47.4%和54.2%。还发现甘草水提液中检测不到甘草次酸, 肠菌群转化后甘草次酸含量明显增加。与甘草的粪炮制品人中黄抗流感病毒作用强于甘草相一致^[10]。

杨志军等^[38]和曼琼^[39]都报道甘草内生菌中的多种芽孢杆菌与其宿主甘草具有相同的止咳祛痰作用: 给小鼠连续7 d每天ig各种甘草芽孢杆菌内生菌的发酵液烘干粉末、炙甘草水煎剂、总皂苷和总黄酮, 剂量均为1.3 g/kg, 结果多数内生菌发酵液

粉末与炙甘草水煎剂、总皂苷和总黄酮均能延长氨水引咳的ED₅₀、延长二氧化硫引咳的潜伏期并减少咳嗽次数以及减少机械刺激大鼠的咳嗽次数,也均能增加正常小鼠气管酚红排泌量,提示甘草芽孢杆菌属内生菌可替代甘草。

2.2 甘草酸二铵及甘草酸

刘宾等^[40]、严进等^[41]报道甘草酸二铵30、60 mg/kg明显延长小鼠的氨水半数致咳所需时间(EDT₅₀),在成年小鼠中分别延长32%和74%;在幼年小鼠中分别延长44%和129%;在老年小鼠中分别延长5%和90%,可见甘草酸在幼年小鼠中止咳作用最强。给小鼠ig甘草总黄酮50、100、200 mg/kg可呈剂量相关地延长氨水、二氧化硫的引咳潜伏期,促进酚红的呼吸道分泌和毛果芸香碱的流涎作用^[32]。

Nishimoto等^[42]报道甘草酸能显著抑制气道滴注脂多糖或IL-4引起小鼠杯状细胞增殖和黏蛋白5AC基因过表达。体外实验也发现甘草酸是通过抑制黏蛋白基因转录,抑制黏液过度产生和气管上皮细胞炎症反应。肖清容等^[43]报道甘草酸100 μmol/L能对抗中性粒细胞弹性蛋白酶诱导气道上皮细胞(16HBE)高表达黏蛋白5AC、p38和核因子-κBp65的基因、蛋白和磷酸化,对抗下调IκBα基因和蛋白磷酸化,即甘草酸可通过下调p38和核因子-κB(NF-κB),上调NF-κB与IκBα结合,抑制中性粒细胞弹性蛋白酶诱导黏蛋白过表达,降低气道黏液高分泌,这些可能是其祛痰的作用机制。而绵羊连续30 d喂饲含甘草粉饲料,能增加绵羊支气管黏膜中杯状细胞体积和数量并增加IgA分泌量^[44]。

3 平喘

3.1 甘草水煎剂及提取物

甘草水煎剂浓度在14~56 mg/mL时能明显抑制组胺或乙酰胆碱引起的豚鼠离体气管条收缩^[45]。豚鼠经反复sc异丙肾上腺素7 d后,可见β-肾上腺素能受体反应性降低(组胺引喘潜伏期延长百分率明显降低),肺组织β-受体数目明显减少,如同时ip甘草水煎剂4.5 g/kg或甘草提取物Lx 1 g/kg可防止上述变化,即防止β-肾上腺素能受体耐受性产生,但ig甘草水煎剂上述剂量或ip生胃酮(甘草次酸琥珀酸氢酯二钠)225 mg/kg无此种保护作用^[46]。在致敏前3 d开始至攻击前1 d每天ip甘草提取物Lx 1.3 g/kg明显降低青霉噻唑蛋白致敏大鼠过敏性休克发生率和死亡率,同时也明显降低过敏大鼠肺组胺含量和血清抗体峰效价^[47],提示甘草提取物Lx具有抗过敏性哮喘作用。

吕小华等^[48]报道在用卵白蛋白雾化激发慢性哮喘小鼠发生哮喘前0.5 h,ig甘草提取物0.5 g/kg,共4周,能使慢性哮喘小鼠肺组织炎性细胞浸润减少,80%小鼠支气管及肺组织结构基本正常;能使哮喘小鼠血清IL-4水平显著下降、干扰素-γ水平显著升高,即甘草通过调节免疫平衡减轻气道炎症,缓解哮喘。

胡伟林等^[49]在临床报道,160例急性发作期支气管哮喘(风痰阻肺型)患者在基础治疗基础上,其中80例加用沙美特罗替卡松气雾剂作为对照组,另外80例加服定喘汤和炙甘草20 g中药组方作为观察组,均治疗4周。结果观察组第1秒用力呼气容积(FEV1)和第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)均明显高于对照组,而最大呼吸中期流量(MMEF)和呼气峰值流速(PEF)均明显低于对照组;但两组IL-17和IL-23水平均无明显差异;观察组总有效率为90.00%明显高于对照组的77.50%,不良反应发生率2.5%明显低于对照组的13.75%。

方芳^[50]报道94例风痰阻肺型哮喘患者在常规治疗基础上,其中47例加用沙美特罗替卡松粉吸入剂作为对照组,另外47例加服祛风宣痹汤和炙甘草25 g中药组方作为观察组,均治疗21 d。结果观察组的总有效率和不良反应率分别为93.6%和10.6%,都明显优于对照组的80.9%和27.7%;观察组肺功能指标FEV1和FEV1/FVC均高于对照组,PEF低于对照组;血C反应蛋白和嗜酸性粒细胞分别为(7.2±4.5)mg/L和(3.6±1.5)%均明显低于对照组的(11.6±3.9)mg/L和(5.1±1.8)%。

李瑞婷等^[51]报道60例咳嗽变异性哮喘儿童均喷辅舒酮125 μg、2次/d,其中30例加服甘草颗粒3 g、2次/d,均治疗8周,结果加服甘草组日间和夜间咳嗽积分显著低于对照组,总有效率为96.60%稍高于对照组的93.33%,但能显著降低气道炎症标志物呼气中的NO水平,而对照组不降低。以上临床观察表明加用甘草可有效缓解哮喘症状和气道炎症反应。

3.2 甘草酸类成分

刘斌等^[52]报道异甘草素(isoliquiritigenin)可能是甘草平喘的活性成分之一,能浓度相关地抑制豚鼠离体气管条的基础张力及乙酰胆碱和KCl所诱发的气管条收缩,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为0.79、0.16、0.39 mmol/L,也浓度相关地抑制组胺和CaCl₂所诱发的气管条收缩,在0.04、0.12、0.4 mmol/L时

使组胺的量效曲线明显右移,最大反应分别为对照值的76.3%、51.0%和6.1%,也使CaCl₂的量效曲线明显右移,最大反应分别为对照值的66.0%、46.7%和25.2%。整体实验发现异甘草素显著延长组胺-乙酰胆碱气溶胶引起豚鼠跌倒潜伏期,抑制iv组胺引起的肺溢流增加。进一步研究认为异甘草素通过激活可溶性鸟核苷酸和抑制磷酸二酯酶,联合激活环磷酸鸟苷/蛋白激酶G(cGMP/PKG)信号级联放大,促使大电导Ca²⁺激活的钾通道(BKCa)开放,从而降低细胞内钙浓度,松弛豚鼠气管平滑肌。

陈剑雄等^[54-55]报道ip甘草酸50 mg/kg显著延长被组胺缩短的内毒素(脂多糖)敏化的哮喘潜伏期,也增强异丙肾上腺素对组胺上述引喘的保护作用,在组胺收缩上述内毒素敏化的离体气管条实验中也获得类似的对抗作用。由于甘草酸明显降低内毒素敏化豚鼠升高的血浆和肺中的组胺水平以及升高被降低的血清糖皮质激素和环磷酸腺苷水平,推测甘草酸是通过提高机体糖皮质激素水平,从而稳定肥大细胞膜,减少组胺释放和上调肾上腺素能β-受体-环磷酸腺苷系统产生平喘作用。

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生有双向调节作用,即在0.6 μmol/L时促进增生,较高浓度时(2.4~153.6 μmol/L)呈浓度相关地抑制增生,但对组胺刺激的气道平滑肌增生甘草酸只表现出浓度相关的抑制作用,使平滑肌细胞周期停留在G₁期,提示甘草酸能直接对抗组胺致哮喘病人气道平滑肌增生,阻止气道狭窄阻塞^[56]。

李若洁等^[57]报道10 μmol/L甘草酸不能明显对抗乙酰胆碱收缩豚鼠离体气管,但能显著增强麻黄碱对抗乙酰胆碱的收缩作用,而β-阻滞剂普萘洛尔可阻断麻黄碱这一对抗作用,也能取消甘草酸增强麻黄碱的上述协同作用;不明显延长组胺致豚鼠哮喘潜伏期的甘草酸剂量能协同增强麻黄碱延长组胺致喘的潜伏期;10 μmol/L甘草酸明显增强麻黄碱的激动β₂-肾上腺素能受体活性,使活性-浓度曲线左移。他们又采用TNF-α致人支气管平滑肌细胞炎症的模型以及基因芯片技术,发现1×10⁻⁹ mol/L麻黄碱和1×10⁻⁹ mol/L甘草酸联用,可使支气管平滑肌细胞发生33种基因表达上调、20种基因表达下调,认为甘草酸在G蛋白偶联受体途径、细胞周期与凋亡以及离子通道等不同途径协同麻黄碱的平喘作用,推测甘草酸是通过糖皮质激素样作用,上调β₂-肾上腺素能受体表达,提高受体与G蛋白偶联的效

率,保护受体免于由炎症引起的下调和解偶联;与β-肾上腺素能受体激动剂联用不仅可以发挥缓解气道紧张和抗炎协同作用,还可以起到对抗β-受体激动剂诱导细胞凋亡,保护心肌、肺上皮等细胞的作用,从而减轻激动剂引起的不良反应^[58]。

王冰冰等^[59]采用卵白蛋白致大鼠哮喘模型进行实验,在每次激发前1 h,ip甘草酸200 μg,能减轻大鼠被激发后的呼吸系统症状;降低模型大鼠静脉血和支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞计数,不影响单核巨噬细胞计数,对抗IL-4含量升高、干扰素-γ含量下降。即甘草酸通过促进Th1细胞因子干扰素-γ生成、减少Th2细胞因子IL-4生成,调节Th1/Th2细胞平衡,减轻过敏性哮喘大鼠的气道炎症反应。

吴巧珍等^[60-61]报道,在给卵白蛋白致敏性哮喘小鼠连续7次雾化激发前0.5 h,ip甘草酸25、50、100 mg/kg,均能减轻哮喘发作症状;能剂量相关地对抗乙酰胆碱升高哮喘小鼠肺阻力和下调肺顺应性,即降低气道高反应性;剂量相关地降低血浆IgE、卵白蛋白特异性IgE水平,降低支气管肺泡灌洗液中的细胞总数、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及中性粒细胞计数、IL-4、IL-5和IL-13含量,提高IL-10、IL-12p70和干扰素-γ含量;下调哮喘小鼠肺组织中嗜酸性粒细胞趋化因子、单核细胞趋化因子-1和中性粒细胞趋化因子-1的蛋白表达,减轻气道黏膜充血水肿、气道壁及管周以嗜酸性粒细胞为主的炎症细胞浸润。即通过调节Th1/Th2平衡,减轻哮喘气道炎症。对作用机制的进一步研究发现:甘草酸剂量相关地下调哮喘小鼠肺和脾的肿瘤坏死因子超家族成员OX40和OX40配体(OX40L)的表达和下调肺组织磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)蛋白表达以及脾脏树突状细胞表面MHC-II、CD40和OX40配体的分子表达。甘草酸还能抑制哮喘小鼠脾脏CD4⁺T细胞增殖、抑制磷酸化p38MAPK蛋白表达和IL-5、IL-13分泌、促进干扰素-γ分泌。而p38MAPK抑制剂SB203580可产生如同甘草酸的上述所有作用,因此认为甘草酸是通过阻滞OX40/OX40L/p38MAPK信号通路抑制CD4⁺T细胞向Th2方向分化,平衡Th1/Th2,调节免疫功能,减轻哮喘气道炎症。

王真等^[62]报道在卵白蛋白致敏大鼠第22天起ip甘草酸二铵25、50、75 mg/kg连续14 d,可使外周血嗜酸性粒细胞百分比呈剂量相关地下降,由模型对照组的2.45%分别降至2.29%、0.54%和0.45%;

支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞百分比由模型对照组的36.69%分别降至33.09%、22.13%和19.78%；支气管和肺组织形态学检查可见甘草酸二铵明显改善气道炎症，减轻嗜酸性粒细胞浸润、支气管上皮损伤及基底膜增厚。王朝霞等^[63]报道从第2次用卵白蛋白致敏日起连续12 d sc 甘草酸二铵能使哮喘大鼠的呼吸曲线幅值明显变小，肺组织病理切片支气管壁炎性细胞浸润明显减轻、无大量杯状细胞增生，血清IgE水平明显降低。

宋丽娟等^[64]报道在卵白蛋白致敏大鼠后第3天sc 甘草酸二铵46.88 mg/kg连续12 d，明显减轻卵白蛋白激发的哮喘症状，偶有咳嗽，呼吸曲线幅值由模型对照组的0.139 mV明显降至0.085 mV；肺组织病理切片可见炎性细胞浸润明显减轻、杯状细胞增生不明显；刀豆蛋白A诱导脾细胞释放细胞因子试验可见甘草酸二铵促进干扰素- γ 分泌、减少IL-4分泌，即可纠正哮喘大鼠Th1/Th2偏移。

肖敏等^[65]报道从卵白蛋白致敏小鼠第15天到第75天，每次卵白蛋白激发前0.5 h ip 甘草酸二铵10 mg/kg能显著减轻哮喘小鼠的肺组织病理性改变：减轻小气道及血管周围炎性细胞浸润、支气管上皮细胞增生、杯状细胞和黏液分泌增加、基底膜增厚和平滑肌增殖。Masson染色可见支气管基底膜胶原面积由对照组的 $0.74 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$ 显著降至 $0.46 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$ ，并能对抗哮喘小鼠肺组织过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR γ)的基因和蛋白表达下调、 α -平滑肌肌动蛋白的基因和蛋白表达上调，认为甘草酸二铵是通过上调PPAR γ 的表达，减轻卵白蛋白诱导的慢性哮喘导致的气道平滑肌增殖和基底膜下的胶原沉积，缓解气道狭窄。

吴勇杰^[35]报道甘草次酸在0.1、0.22和0.5 g/L浓度相关地扩张正常离体豚鼠气管，对组胺所诱发的豚鼠气管收缩的抑制率分别为14.3%、42.8%和43.5%，强于对乙酰胆碱所诱发的气管收缩的抑制(抑制率分别为1.6%、3.8%和39.2%)，甘草次酸对抗组胺引起离体豚鼠肺溢流量减少作用也强于对抗乙酰胆碱。

陈伟等^[66-67]报道，在喷雾卵白蛋白激发哮喘前ig 甘草次酸50、100、200 mg/kg，哮喘大鼠呼吸急促、喷嚏、抓鼻、点头呼吸等异常行为学评分由模型对照组的7.67分别降为6.33、2.33和1.67；剂量相关地降低哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞和嗜酸性粒细胞计数、增加中性粒细胞计数，使哮喘大鼠肺组织和血清中的IgE、IL-4、TNF- α 的蛋白含量

下降；上调哮喘大鼠肺组织Bax和半胱天冬酶-3的基因和蛋白表达、下调Bcl-2的基因和蛋白表达；明显减弱肺组织炎性细胞浸润以及肺组织、支气管壁和气道平滑肌的增厚。提示甘草次酸可通过减少炎性细胞浸润和下调炎性细胞因子表达、以及上调促凋亡因子Bax和半胱天冬酶-3表达和下调抗凋亡因子Bcl-2表达，改善哮喘炎症和气道重塑，治疗哮喘。Shin等^[68]也报道甘草酸和甘草次酸在抑制卵白蛋白致小鼠哮喘同时明显降低血清IgE水平。

张涛^[69]采用卵白蛋白制作豚鼠支气管哮喘气道重塑模型进行实验，在用卵白蛋白激发前0.5 h分别ig 甘草次酸200 mg/kg或白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠15 mg/kg或两药同剂量联用。不激发时仍然继续用药(从致敏14 d后连续用药6周)，3个给药组均能减轻卵白蛋白激发的呼吸系统症状，在每次激发后10 min左右均转为正常；豚鼠肺组织病理形态检查均能减轻支气管上皮细胞脱落、黏膜水肿、支气管平滑肌细胞增厚、肺泡腔内炎性分泌物、黏膜层及周边炎性细胞浸润；均能显著缩小标准化支气管总管壁面积，由模型对照组的 $58.80 \mu\text{m}$ 分别降为甘草次酸组的 $51.34 \mu\text{m}$ 、孟鲁司特钠组的 $52.13 \mu\text{m}$ 和联合用药组的 $46.53 \mu\text{m}$ ，均能显著缩小标准化的气管平滑肌面积，由模型对照组的 $5.80 \mu\text{m}$ 分别降为 5.11 、 5.20 、 $4.54 \mu\text{m}$ ；均可显著下调支气管肺泡灌洗液中的转化生长因子- β 1(TGF β 1)的基因和蛋白表达、上调Smad7的基因和蛋白表达。以上作用都是联合用药组明显强于单独用药组。提示2药都是通过调控TGF β 1/Smad7信号通路抑制气道重塑。

尉捷等^[70]报道给豚鼠超声喷雾甘草次酸0.5 mg/kg，可使组织胺致豚鼠哮喘的潜伏期由原来的15.39 s显著延长到41.13 s，与不同剂量的茶碱联用可进一步增强茶碱延长潜伏期的作用。

3.3 临床应用

赵建平^[71]报道75例小儿喘息性肺炎在综合治疗基础上静滴甘草酸40 mg/d，用药5 d症状体征消失率为94.7%，其中用药2 d症状体征消失率为48%，明显高于综合治疗对照组的66.6%和13.3%(10/75)，退热、咳嗽、气喘、干罗音消失所需时间分别为 (1.4 ± 0.6) 、 (4.4 ± 0.8) 、 (2.4 ± 0.6) 、 (2.6 ± 0.7) d都明显短于综合治疗对照组的 (3.1 ± 2.6) 、 (7.0 ± 2.7) 、 (5.8 ± 2.4) 、 (5.2 ± 1.4) d。

刘羽飞^[72]报道60例轻中度急性哮喘发作儿童均进行常规治疗，其中20例加用地塞米松0.25~0.5 mg/kg，另外20例iv加用甘草酸10~40 mg，均

治疗2周,有效率分别为50%、90%和80%;血浆干扰素- γ 水平:甘草酸组明显高于对照组,而激素组干扰素水平下降;血浆IL-4水平:甘草酸组下降明显优于对照组,而激素组下降又明显优于甘草酸组;由于甘草酸组降低CD4⁺水平和升高CD8⁺水平,降低CD4⁺/CD8⁺比值的作用均较另外2组更为强大。说明甘草酸可诱导干扰素- γ 生成,进而调节Th1/Th2的失衡,并纠正T细胞亚群的紊乱,使CD4⁺/CD8⁺比值恢复正常,产生抗过敏性哮喘的治疗作用。

韩美玉等^[73]报道105例哮喘患者均吸入布地奈德混悬液,其中53例加服甘草酸二铵胶囊150 mg、3次/d,均治疗4周。结果显示加用甘草酸二铵组的FEV1、FEV1占预计值百分率、FEV1/FVC、痰细胞中巨噬细胞、外周血CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于单用布地奈德组,痰细胞中嗜酸性粒细胞及血清C反应蛋白、IL-4和TNF- α 水平均低于单用布地奈德组;总有效率为92.45%,明显高于布地奈德组的78.85%,表明甘草酸二铵能明显抑制哮喘患者的气道炎症,改善机体免疫功能和肺功能。12例哮喘病人静滴甘草酸二铵1周后改为口服2周,血清IgE从原来的平均331 IU/mL降为92 IU/mL,其中9例降至正常水平,且在用药5~7 d临床症状和体征完全消失^[63]。

4 肺保护作用 and 抗肺纤维化

甘草水煎剂及甘草酸类成分的上述抗呼吸道病毒、止咳祛痰及平喘作用,对肺组织都可起到一定的保护作用。本节着重探讨甘草水煎剂、甘草黄酮类及甘草酸类成分抗急性、慢性肺损伤和肺纤维化的药理作用及临床研究。

4.1 抗急性肺损伤

4.1.1 甘草水煎剂 甘肃中医药大学的邓毅团队^[40-41,74-76]给大鼠烟熏二氧化硫和冷风刺激,制作中医的痰浊阻肺型肺损伤模型,造模10 d后,从第11天开始ig炙甘草水煎剂0.95 g/kg连续7 d或各种甘草芽孢杆菌内生菌发酵液烘干粉末0.95 g/kg。与模型对照组比较,甘草及甘草内生菌各组可见不同程度皮毛恢复光泽、痰鸣音减轻、偶可听到咳嗽;肺功能呼气时间、吸气时间、潮气量、肺泡通气量均升高,而呼吸道酚红排放量均下降;大鼠肺组织形态与模型对照组比较:甘草及甘草内生菌各组大鼠可见支气管上皮较为完整、支气管壁略增厚、纤毛增多、黏膜下及间质炎性细胞浸润减轻、肺泡腔轻度扩大;支气管肺泡灌洗液中IL-17、IL-23含量下降;

肺组织中一氧化氮、TNF- α 、环氧酶-2、细胞间黏附分子-1水平和Na⁺、K⁺-ATP酶活性下降,并上调水通道蛋白AQP1和AQP5表达,并认为甘草内生菌与甘草的作用相当,都是通过上调水通道蛋白表达、下调炎性因子在肺组织中的表达,产生止咳祛痰、改善肺功能和减轻肺损伤作用。

邓毅等^[77]采用滴鼻法制作成功肺炎链球菌感染小鼠肺炎后,给肺炎小鼠连续15 d,ig野生黄甘草、野生光果甘草、野生胀果甘草以及野生或栽培乌拉尔甘草水煎剂,剂量均为2.96 g/kg。结果各品种甘草均可延长肺炎小鼠的生命,生命延长率分别为40.29%、35.35%、45.06%、40.29%和38.83%;各品种甘草对肺炎小鼠肺质量指数的抑制率在17.50%~19.00%,也是野生胀果甘草最强为19.00%;肺组织病理检查显示:各品种甘草水煎剂均能对抗肺炎链球菌引起的肺炎病变,即能明显减轻模型对照组小鼠肺毛细血管扩张、充血、肺泡内纤维素渗出、肺泡断裂、融合、闭塞、肺泡结构破坏,减少肺泡腔内浆液性渗出物、红细胞、中性粒细胞和巨噬细胞。其中也是野生胀果甘草最佳。

4.1.2 甘草黄酮类成分 用脂多糖气道滴注法制造小鼠急性肺炎模型进行实验,发现3、10、30 mg/kg的甘草总黄酮不仅降低肺含水量也削弱脂多糖引起的组织学改变,使脂多糖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,也使脂多糖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- α 和IL-1 β 基因表达降低,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,有效对抗脂多糖诱发肺炎^[78-79]。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'-二羟黄酮抑制体外人肺成纤维细胞分泌嗜酸细胞活化趋化因子-1作用较强,IC₅₀分别为4.2、0.92、0.21 mg/L^[80],因此总黄酮是甘草抗急性肺损伤的有效部位之一。其中甘草查尔酮A是其活性成分之一。

任倩倩等^[81]在用香烟烟雾诱导小鼠急性肺损伤前2 d,每天ig甘草查尔酮A 10、20和40 mg/kg,然后在连续4 d烟雾暴露前1 h,ig上述剂量的甘草查尔酮A。结果甘草查尔酮A剂量相关地抑制吸烟诱导小鼠支气管肺泡灌洗液中白细胞总数、中性粒

细胞、淋巴细胞和巨噬细胞增加;显著减轻吸烟小鼠肺组织中中性粒细胞和巨噬细胞浸润;对抗肺组织和支气管肺泡灌洗液中TNF- α 、IL-1 β 、角质形成细胞衍生趋化因子和基质金属蛋白酶-9的表达上调;也能对抗吸烟小鼠肺组织中髓过氧化物酶水平升高以及超氧化物歧化酶和还原型谷胱甘肽水平下降。甘草查尔酮A浓度在2.5和5 $\mu\text{mol/L}$ 时能显著对抗香烟烟雾提取物促进人肺上皮细胞IL-8和基质金属蛋白酶的基因表达。由于能抑制细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)磷酸化和NF- κB 表达,认为甘草查尔酮A是通过阻滞ERK/NF- κB 信号转导通路,抑制炎症因子过表达和纠正氧化/抗氧化失衡,保护肺免遭香烟烟雾的伤害。这也与甘草查尔酮A通过阻滞ERK/NF- κB 信号转导通路,下调肺组织TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达,对抗气道滴入脂多糖(即内毒素)引起小鼠急性肺损伤的报道^[82-83]相一致。

4.1.3 甘草酸类成分 汤慧芳等^[84]报道,在气道滴入脂多糖诱导小鼠肺损伤前1 h和滴入后3 h,各1次ip甘草酸单铵3、10、30 mg/kg,结果甘草酸剂量相关地减轻脂多糖诱导的肺损伤程度;降低肺湿/干质量比及肺组织伊文思蓝的渗出,即减轻肺水肿;降低支气管肺泡灌洗液中白细胞总数和中性粒细胞数比例以及肺组织中TNF- α 含量;抑制肺组织中髓过氧化物酶释放和增加IL-10释放。王冰冰等^[85]报道给大鼠ip脂多糖造模后6 h,ip复方甘草酸苷4、8、12 mg/kg,均能减轻大鼠肺组织肺泡间隔增厚,其中12 mg/kg组的作用明显优于4 mg/kg组;可剂量相关地下调模型大鼠血清TNF- α 和IL-1 β 过表达,对抗IL-10表达下调;下调肺组织中Bax过表达和对抗Bcl-2表达下调。即甘草酸可通过调节促炎症因子和抗炎性因子的释放以及抑制细胞凋亡,产生对急性肺损伤的保护作用。

李懿^[86]预先1 h给小鼠ip甘草酸200 mg/kg,能降低ip脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠的肺质量指数,减轻肺水肿,并能减轻肺泡出血和炎症细胞浸润;下调模型小鼠肺组织中的IL-1 β 、环氧化酶-2、单核细胞趋化因子-1、HMGB1和小窝蛋白-1(cav-1)水平,降低NF- κB 抑制蛋白(I κB - α)和NF- κB p65的磷酸化水平。用甘草酸50、100、200 mg/L预处理巨噬细胞RAW264.7细胞均能对抗脂多糖诱导TNF- α 、IL-1 β 的蛋白过表达,并通过抑制I κB - α 磷酸化(即降解)上调I κB - α 蛋白表达,减少NF- κB p65进入细胞核,即抑制NF- κB 的激活。陈旻晔^[87]用同样

的整体实验发现甘草酸还能对抗脂多糖下调肺组织血管紧张素转化酶2(ACE2)表达、下调黏附分子内皮细胞选择素、血管细胞黏附分子-1的表达。用人脐静脉内皮细胞离体实验显示用甘草酸100 mg/L预处理,也可通过上调ACE2和I κB - α 的表达,下调NF- κB 表达,抑制脂多糖引起人脐静脉内皮细胞的NF- κB 激活,下调cav-1、内皮细胞选择素、血管细胞黏附分子-1的表达,而ACE2表达抑制剂MLN-4760能对抗甘草酸的上述作用。提示甘草酸是通过上调ACE2的表达,抑制cav-1/NF- κB 信号转导通路,保护肺受损。

Mollica等^[88]和Girard等^[89]都报道甘草酸可直接与HMGB1结合,形成甘草酸-HMGB1三维复合体,抑制HMGB1的化学趋化和促有丝分裂活性,但不影响HMGB1的释放。

高力扬等^[90]报道甘草酸浓度为12、120 $\mu\text{mol/L}$ 时显著提高RAW264.7巨噬细胞活力,但浓度为1.2、12 mmol/L时抑制其活力。12 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的甘草酸能提高RAW264.7细胞周期中的G₂期细胞数、减少G₁期和S期细胞数。12 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的甘草酸也能提高绵羊肺炎支原体感染的RAW264.7细胞活性,促进TNF- α 表达,下调半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8表达,不影响半胱天冬酶-9表达,上调自噬相关蛋白Atg7、Becline 1表达,不影响感染的RAW264.7细胞的Bax和Bcl-2表达。12 $\mu\text{mol/L}$ 甘草酸对正常的RAW264.7细胞亦具有上述这些作用。提示甘草酸促进巨噬细胞增殖、自噬和分泌TNF- α ,从而在清除绵羊肺炎支原体感染中发挥作用。

张纬建等^[91]报道预先连续5 d,并在激光照射后连续21 d,ip复方甘草酸苷10 mL/kg,复方甘草酸苷在照射后2和6周均能显著降低模型小鼠全鼠CT扫描的平均灰度值;肺病理检查可见给药组在照射后2周肺泡间隔变小,在照射后6周肺泡壁增厚和细胞增殖均明显减轻。张纬建等^[92]又采用甘草酸的苷元甘草次酸进行实验,于激光照射前0.5 h开始连续7 d每天ig甘草次酸40 mg/kg,然后改为隔日ig,直到照射后1个月,能使模型小鼠的体质量下降明显回升,肺组织中肺泡壁增厚减轻、渗出减少;照射后第2、17、30天肺组织HE染色评分显著下降,照射17和30 d肺组织Masson染色胶原沉积积分也显著下降。杨梅春等^[93]继续报道40 mg/kg甘草次酸显著下调放射性肺损伤小鼠肺组织中TGF β 1、Smad2、Smad3的基因和蛋白表达,认为甘草次酸是通过阻滞TGF β 1/Smad信号转导通路产生抗急性放

射性肺损伤作用的。

唐法娣等^[94]给大鼠 ig 甘草酸 25 和 50 mg/kg 显著降低角叉菜胶引起的大鼠胸腔渗出液量和其中的白细胞总数,以及福氏完全佐剂性豚鼠过敏性哮喘迟发反应时支气管肺泡灌流液中嗜酸性粒细胞和白细胞总数,表现出保护呼吸系统免遭炎症细胞浸润之作用。甘草酸 10 mg/kg ip 给药同样能对抗角叉菜胶引起小鼠胸膜炎炎症反应:减少胸腔积液和其中的中性白细胞数、肺组织中中性白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-选择蛋白的表达,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,认为是通过阻止 NF- κ B 和激活子转录-3 的激活产生肺保护作用^[95]。

体外实验发现甘草酸和甘草次酸通过抑制导致细胞色素 C 释放的线粒体通透性转换和半胱天冬酶-3 激活,对抗一氧化氮和过氧化物供体 3-morpholinosydonine 诱发肺上皮细胞线粒体损伤、活性氧形成和还原型谷胱甘肽消耗,产生保护肺细胞作用,甘草酸在 10 μ mol/L 而甘草次酸在 1 μ mol/L 时保护作用最大^[96]。尽管甘草酸对肺上皮细胞的保护作用在表现形式上与地塞米松相似:抑制 TNF- α 和 IL-1 诱导 IL-8 基因和蛋白表达、启动子活性以及 NF- κ B 转化,不抑制 NF- κ Bp65 亚基易位至胞核,但糖皮质激素受体拮抗剂 RU486 或毁坏糖皮质激素受体并不影响甘草酸的作用,甘草酸不通过糖皮质激素受体,而是通过抑制 p65 的 DNA 结合到 IL-8 启动子区,阻滞 IL-8 生成,产生肺细胞保护作用^[97]。

张剑锋^[98]在给失血性休克大鼠 ip 内毒素制作急性肺损伤前 1 h 给动物 ip 甘草酸二铵 20 mg/kg,能明显减轻急性肺损伤大鼠的呼吸困难,降低肺湿/干质量比,提高动脉氧分压;减轻肺组织病变、肺间质水肿、肺泡内出血及炎症细胞浸润;支气管肺泡灌洗液中蛋白水平下降、降低支气管肺泡灌洗液和血清 TNF- α 、TGF β 1 含量和升高 IL-10 含量;下调肺组织中 TNF- α 、NF- κ Bp65 表达和 TGF β 1、HMGB1 和 NF- κ B 的基因表达,上调 IL-10 和糖皮质激素受体的基因和蛋白表达。而糖皮质激素受体阻滞剂 RU486 不明显影响甘草酸二铵对急性肺损伤的保护作用,提示甘草酸二铵并非完全通过与糖皮质激素受体结合,起到抗炎作用,可能是通过调节炎症早期的 TGF β 1 和晚期的 HMGB1 表达,防治急性肺损伤。

刘梅梅等^[99]在给 ip 脂多糖前 1 h 的大鼠 ig 甘草酸二铵脂质配位体 30、60、120 mg/kg,均能剂量相关地抑制脂多糖诱导的急性肺损伤,减轻肺水肿,减少支气管肺泡灌洗液中的蛋白含量和肺组织伊文思蓝的渗出;对抗肺组织髓过氧化物酶阳性细胞数增多,下调肺组织中 TNF- α 、IL-6 和细胞间黏附分子-1 表达;抑制血管内皮钙黏蛋白和 ZO-1、闭锁蛋白、连接附着分子-1 等紧密连接蛋白的降解,认为甘草酸二铵抗急性肺损伤机制可能与抑制炎症细胞浸润和细胞间连接蛋白降解有关。

肖敏等^[100]采用小鼠气道内注入脂多糖后 ip 甘草酸二铵的方法进行实验,发现甘草酸二铵也能减轻脂多糖引起的急性肺损伤,认为甘草酸二铵也可通过抑制 NF- κ Bp65 的活化,上调水通道蛋白-5 的基因和蛋白表达,降低肺损伤评分和肺湿/干质量比。

广西医科大学的张剑锋团队^[101-103]报道大鼠 ig 百草枯后立即 ip 甘草酸二铵 50 mg/kg,给药 7 d 的死亡率由对照组的 90% 降至 40%;给药 48 h 时显著降低肺湿/干质量比;HE 染色显示能减轻肺组织水肿、出血及炎症细胞浸润等肺损伤;显著下调肺组织及血清中的 IL-6 和 IL-17 含量、下调把关受体-4 (TLR-4) 和 NF- κ B 的基因表达。大鼠 II 型肺泡上皮细胞培养实验发现,在百草枯诱导下,甘草酸二铵浓度为 0.6 g/L 时肺泡上皮细胞 24 h 培养的成活率最高,并能对抗百草枯的转化生长因子- β (TGF β 1) 过表达, HMGB1、Toll 样受体-4 (TLR-4)、NF- κ Bp65、髓样分化因子-88 (MyD88) 和 TNF- α 的基因和蛋白的过表达,认为甘草酸二铵也可能通过阻滞 TLR-4/MyD88/NF- κ B 信号通路保护肺泡上皮细胞。

曾明辉等^[104]报道在用油酸造模前 0.5 h 给小鼠 ip 甘草酸二铵 100、200 mg/kg,对油酸诱导的急性肺损伤小鼠无保护作用,即不影响模型小鼠的肺质量指数以及肺组织中的丙二醛和还原型谷胱甘肽水平。

在结扎兔右肺门前 30 min 给动物 iv 甘草酸二铵 30 mg/kg 可以显著抑制肺缺血再灌注损伤刺激肺局部内皮素-1 合成和分泌,并使缺血再灌注侧肺组织肺泡 II 型上皮细胞胞浆内板层小体结构和肺泡壁毛细血管内皮细胞线粒体形态保持正常,不出现肿胀、空泡变^[105]。

4.1.4 临床应用 杨立平等^[106]给 12 例风心病内直视瓣膜置换术患者在麻醉诱导后,静脉泵入甘草酸二铵 2.5 mg/kg,能对抗手术时体外循环引起的呼吸

指数升高,血浆TNF- α 、IL-1 β 、丙二醛水平升高,并进一步升高血浆IL-10和锰超氧化物歧化酶水平。认为甘草酸二铵可能是通过抑制TNF- α 和IL-1 β 生成、促进IL-10生物合成,抑制机体炎症反应和增加超氧化物歧化酶活性,减少自由基生成,阻滞炎症细胞因子与自由基之间的恶性循环及连锁反应,减轻体外循环引起的肺损伤。

杜赢等^[107]报道82例支原体肺炎伴肝功能损伤儿童均常规治疗加静滴阿奇霉素10 mg/kg治疗7 d,其中40例再静滴甘草酸二铵150 mg,2组治疗4周后,血清炎症细胞因子IL-6、IL-12、TNF- α 、血清II型肺泡表面抗原-6和NF- κ B水平,肝功能谷氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、胆红素水平均较治疗前明显下降,而加用甘草酸二铵组下降程度均比不加用组更为显著。加用甘草酸二铵组的发热、咳嗽和肺湿啰音的消失时间均显著短于对照组。

4.2 抗慢性肺损伤和肺纤维化

4.2.1 抗肺纤维化 陆国辉等^[108]给气管注入博来霉素制作的肺纤维化大鼠每天ig甘草干姜汤0.5、1、2 g/kg连续28 d,其中1、2 g/kg组显著减轻模型大鼠的肺泡结构,减轻炎症细胞浸润;提高肺组织超氧化物歧化酶活力和血清还原型谷胱甘肽含量,降低血清活性氧、丙二醛和羟脯氨酸的含量,认为甘草干姜汤是通过下调TGF β 1、Smad3、 α -平滑肌肌动蛋白、I型胶原和上调Smad7和SIRT1的蛋白表达,以及提高机体的抗氧化能力,减轻博来霉素致大鼠肺纤维化。

何燕等^[109-111]给博来霉素造模24 h的大鼠连续28 d每天ip复方甘草酸苷10、15、20 mg/kg,于给药14 d以后各剂量组大鼠体质量显著高于模型对照组;给药12 d以后大、中剂量组肺质量指数明显低于模型对照组,显著降低肺泡间隔面积、肺组织中炎症细胞面积和积分光密度值,并能减轻肺组织病理形态,认为甘草酸是通过下调Smad4和Smad7和上调Smad3的基因表达,对抗博来霉素过表达基质金属蛋白酶-2和-9及基质金属蛋白酶组织抑制因子-1和-2的基因表达,阻滞肺泡腔外基质的过度增生与异常沉积,促进细胞外基质降解,对抗肺纤维化进程。叶进燕等^[112]给大鼠气管注入博来霉素造模当天,每天ip甘草酸注射液10 mL/kg,肺组织光镜下检查显示给药7、28 d均可减轻肺泡炎程度、降低肺组织羟脯氨酸含量和单核细胞趋化因子-1的基因和蛋白表达,给药28 d时显著减轻肺纤维化程度,认为甘草酸是通过下调单核细胞趋化因子-1的

表达,抑制TGF β 1等生长因子分泌,从而抑制胶原纤维合成和成纤维细胞增生,产生抗肺纤维化作用。

李祎等^[113]报道给小鼠气管吸入博来霉素造模当天开始,连续21 d每天ig甘草酸40 mg/kg能显著减轻模型小鼠肺组织的炎症细胞浸润和胶原纤维沉积;显著降低肺组织TGF β 1基因表达和羟脯氨酸含量;显著降低给药3和7 d的外周血Ly6C^{hi}单核细胞亚群比例及给药7、14 d肺泡巨噬细胞M2表型比例,认为甘草酸减轻博来霉素诱导的肺纤维化可能与纠正单核巨噬细胞的表型偏移,下调肺组织TGF β 1的表达有关。李俸敏等^[114]报道,在用博来霉素制作小鼠肺纤维化模型的第2天,连续21 d每天ig甘草酸250 mg/kg或雾化吸入甘草酸48、96 mg/kg,结果2个甘草酸吸入组均能显著降低模型小鼠肺组织中IL-6、IL-17、TGF β 1和磷酸化Smad2的水平以及血清羟脯氨酸水平,以上这些作用还优于ig甘草酸组。提示甘草酸可通过抑制肺纤维化中的IL-17/TGF β 1/Smad通路阻滞肺纤维化。

王韬渊等^[115]也是在造模第2天,连续21 d给小鼠ip左卡尼汀150 mg/kg或甘草酸250 mg/kg或二者联合用药。甘草酸组和联合用药组的肺组织HE染色肺炎评分,在用药7、14、21 d的3个时间点均显著降低评分;肺组织Masson染色的胶原沉积面积比例,在用药14、21 d的时间点均明显降低,而左卡尼汀组作用均不显著;给药21 d时3个给药组均能降低肺组织中磷酸化NF- κ Bp65和磷酸化Smad3的蛋白表达,上调PPAR γ 的表达;以上作用均是联合用药组较单独用药组更强。

叶进燕等^[116]在用博来霉素造模28 d后,连续15 d给模型大鼠ip甘草酸二铵50 mg/kg进行治疗,发现甘草酸二铵使模型大鼠肺组织表面出血点减少、充血水肿不明显、肺泡腔内残留少量炎症细胞、肺组织结构趋于完整;肺纤维化的发生率明显降低且程度减轻、肺纤维化分级和羟脯氨酸含量均明显降低;而血清IL-4含量下降和干扰素- γ 含量升高。乔青^[117]在用博来霉素造模后21 d开始连续14 d每天ip甘草酸二铵75 mg/kg,肺HE染色和Masson染色均显示甘草酸二铵减轻模型大鼠肺纤维化程度,提高支气管肺泡灌洗液中还原型谷胱甘肽含量,降低血清基质金属蛋白酶-2含量和肺组织 α -平滑肌肌动蛋白、Smad3、TGF β 1的蛋白含量,提示抗氧化应激和减少TGF β 1表达及其通路的激活可能是其抗肺纤维化的机制。

殷宗宝等^[118-119]给博来霉素造模 28 d 的大鼠连续 14 d 每天 ip 甘草酸二铵 25、50、100、150 mg/kg, 均能减轻肺组织的肺泡炎和肺纤维化程度; 浓度相关地下调肺组织中的 α -平滑肌肌动蛋白、NF- κ B 和 TGF β 1 的表达, 上调干扰素- γ 的表达, 也能上调血清干扰素- γ 的表达, 下调血清 α -平滑肌肌动蛋白、NF- κ B、IL-4 和 II 型肺泡表面抗原-6 的表达, 产生防治肺纤维化作用。

黄坤等^[120]给大鼠气管注入博来霉素后 7 d, 1 次 iv 大鼠髓间充质干细胞和连续 21 d 每天 ip 甘草酸二铵 150 mg/kg。单用大鼠髓间充质干细胞组不明显降低博来霉素肺纤维化评分和肺炎评分, 不影响肺组织丙二醛、超氧化物歧化酶和总抗氧化能力, 但能明显降低纤维化大鼠肺组织羟脯氨酸、TNF- α 和 TGF β 1 的含量。而加用甘草酸二铵组进一步降低羟脯氨酸、TNF- α 、TGF β 1 的含量, 而且使其能降低肺纤维化评分、肺炎评分、丙二醛含量, 提高超氧化物歧化酶活性和总抗氧化能力的作用显著增强, 还能明显增加 II 型肺泡上皮细胞的数量。说明甘草酸二铵抗促进髓间充质干细胞在肺组织定植、转化和成熟。

向沥^[121]采用百草枯制作大鼠肺纤维化模型, 于 ig 百草枯中毒 24 d 后, 连续 12 d 每天 ip 甘草酸二铵 75 mg/kg, 能减轻百草枯的中毒反应, 较少出现呼吸急促、体质量随着用药时间的延长而增加; 肺组织 HE 染色显示减轻肺泡间隔充血水肿、增宽、炎性细胞浸润和组织增生; Masson 染色显示减轻肺泡间隔纤维沉积; 明显降低肺组织羟脯氨酸含量和 TGF β 1、结缔组织生长因子的基因表达, 即甘草酸二铵通过减少肺组织中 TGF β 1 和结缔组织生长因子的分泌, 产生抗肺纤维化作用。

4.2.2 防治慢性阻塞性肺疾病 卜丽梅等^[122]采用被动吸烟和气管内注入脂多糖的方法制作大鼠慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 模型, 在造模第 16 天开始连续 30 d 每天 ip 甘草酸二铵 12.5 mg/kg, 能显著对抗 COPD 大鼠的血清透明质酸、层黏蛋白和 TNF- α 含量升高, NF- κ Bp50 表达上调; 减轻气管腔狭窄、管壁平滑肌增生、肌束增粗、气道上皮细胞脱落、炎性细胞浸润、杯状细胞增生等病理形态改变。提示甘草酸二铵是通过抗炎减轻慢性肺损伤。

4.2.3 临床应用 叶秀桢等^[123]给 52 例支气管肺发育不良早产儿进行常规治疗, 其中 27 例加用甘草酸二铵 7.5 mg/kg 连续 14 d 静滴后, 明显提高血氧分压, 由治疗前的 7.76 kPa 升高到 9.84 kPa, 而对照组

分别为 7.82、8.33 kPa; 明显降低 CO₂ 分压, 由治疗前的 7.22 kPa 降至 5.38 kPa, 对照组分别为 7.13、6.76 kPa; 患儿氧疗时间: 加用甘草酸二铵组为 (458 \pm 253)h 明显少于对照组的 (598 \pm 282)h。2 组间的肝肾功能异常、电解质紊乱、高血压、高血糖、感染的发生率以及神经行为评分均无差异, 说明甘草酸二铵能改善支气管肺发育不良新生儿的肺功能, 减少对氧的依赖性, 且无毒副作用。

方妮等^[124]报道 25 例稳定期 COPD 患者在止咳基础上加服甘草酸二铵胶囊 150 mg, 3 次/d; 对照组 25 例在止咳基础上加服茶碱缓释片 0.1 g, 2 次/d, 均治疗 8 周, 与加服茶碱缓释片组比较, 加服甘草酸二铵组明显提高患者肺功能 FEV1/FVC、FEV1 和 6 min 行走距离; 明显降低呼吸困难评分和血中 IL-6、IL-8、TNF- α 水平。此后他们又给 123 例稳定期 COPD 患者进行常规治疗, 其中 62 例加服甘草酸二铵胶囊 150 mg/kg, 3 次/d, 治疗 3 个月后总有效率为 90.3%, 明显高于不加服组的 75.4%; 加服组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 等肺功能指标均明显高于治疗前和不加服组; 血清 C 反应蛋白、IL-6 和 TNF- α 水平均明显低于治疗前和不加服组; 外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于治疗前和不加服组; CD8⁺ 水平明显低于治疗前和不加服组。说明 COPD 稳定期患者加服甘草酸二铵可提高临床疗效、改善肺功能、减轻炎症反应和增强免疫功能^[125]。

COPD 急性加重期 (应激状态) 刺激下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴, 使促皮质激素和氢化可的松合成和释放增加, 过多的氢化可的松与糖皮质激素受体结合产生效应同时下调糖皮质激素受体数量。在综合治疗基础上加用甲泼尼龙 (15 例) 虽明显提高 FEV1, 反馈性减少促皮质激素和氢化可的松的合成和释放, 但进一步加重白细胞糖皮质激素受体数量减少和病人对激素的依赖性。15 例病人口服甘草 (含甘草酸) 水煎剂 30 g 生药, 2 次/d, 通过对抗氢化可的松下调受体数量的作用, 反馈性地恢复病人血浆促皮质激素和氢化可的松水平, 并提高 1 秒钟用力呼气容积。甘草与甲泼尼龙合用 (15 例) 不仅协同提高病人 1 秒钟用力呼气容积, 而且对抗甲泼尼龙进一步减少受体数量的不良反应^[126]。

笔者以为这可能与甘草中所含的甘草酸是糖皮质激素受体的部分激动拮抗剂和糖皮质激素代谢失活抑制剂^[127]有关, 也是甘草酸治疗小鼠慢性哮喘不会导致骨质丢失^[128]的原因。因此甘草及甘草酸在某种程度上可以替代或部分替代糖皮质激素

治疗各种疾病。

5 结语

甘草提取物及甘草酸等有效成分有抗冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、猪繁殖与呼吸道综合征病毒和人巨细胞病毒等呼吸道病毒的作用。其作用机制可能与稳定 SARS-COV-2-S-RBD-ACE2 复合物和抑制 SARS-COV-2 的 3CL 水解酶,以及抑制病毒的蛋白合成,导致病毒复制受阻有关;还可能与改善免疫调控,上调 NO 表达,抑制血小板聚集,抑制炎症反应,保护宿主有关。

甘草提取物及甘草酸等有效成分具有止咳祛痰、平喘及肺保护和抗肺纤维化作用。其作用机制可能是通过上调 PPAR γ 、ACE2 和 I κ B- α 的表达,阻滞 ERK/NF- κ B 信号通路,又能与 HMGB1 结合直接抑制 HMGB1 的化学趋化和促有丝分裂的活性,通过抗氧化作用抑制氧化应激和免疫调控机制抑制炎症细胞因子表达,抑制杯状细胞增生和黏蛋白过表达,以及上调水通道蛋白表达,减轻炎症反应;通过阻滞 TLR-4/MyD88/NF- κ B 信号通路保护肺上皮细胞;通过阻滞 IL-17/TGF β 1/Smad 信号通路,抑制胶原合成和成纤维细胞增生,减轻肺纤维化形成;也可通过上调 Smad7 的表达,抑制气道重塑,改善肺功能。

甘草提取物及甘草酸等有效成分在临床上用于治疗 SARS 和新冠病毒肺炎以及哮喘、外科体外循环时的肺损伤、支原体肺炎、支气管肺发育不良和 COPD 有效,但这些研究仅是初步的、没经过严格试验设计的临床观察,还需要今后大量的、严谨试验设计的临床观察进行验证。

不少手术患者和危重病人常常需要气管插管以保持气道畅通,可是气管插管往往会引起呼吸道损伤。甘草对气管插管后呼吸道损伤也具有保护作用。梁曦等^[129]报道大鼠全麻行气管插管前喷入甘草喷雾剂 0.5、1、2 g/kg,浸润大鼠悬雍垂及软腭周围组织,插管持续 60 min 后拔出,组织病理学检查显示甘草 1、2 g/kg 组均减轻咽部黏膜及其下组织上皮表面炎性渗出和固有膜内炎性细胞浸润;对抗插管引起的血清 TNF- α 、IL-1 含量升高和 IL-10 含量下降,并能对抗插管至拔管后 30 min 时的血糖和皮质醇水平升高,认为在全麻前 30 min 喷雾甘草较前 10 min 喷雾,效果更好。甘草是通过抗炎和抑制插管拔管时升高血糖和糖皮质激素的应激反应,防止插管后的呼吸道损伤^[130]。他们又在 60 例腹腔镜手术患者行全麻气管插管前喷雾 2 mL 甘草喷雾剂,

充分浸润口腔咽喉部位,与另外 60 例喷雾 2% 利多卡因 2 mL 组比较,手术后甘草喷雾组咽痛、咳嗽和恶性呕吐发生率分别为 58.3%、33.3% 和 13.3%,均明显低于利多卡因组的 75.0%、50.0% 和 30.0%;不同时间点咽痛视觉模拟评分显著低于利多卡因组;伯格曼舒适度评分显著高于利多卡因组;甘草喷雾组手术后镇痛作用持续 12 h,而利多卡因组仅维持 2 h^[131]。甘草比利多卡因作用好且持久。

甘草提取物及甘草酸类成分还具有抗菌、抗炎和抗变态反应的作用^[132],因此对其他呼吸道疾病也可以有治疗作用。甘草和甘草酸还具有抗糖尿病及其并发症、抗动脉粥样硬化、抗血栓、抗脂肪肝以及心、脑、肝、肾保护作用,临床上已被广泛应用于肝病的治疗^[133-138],也有抗肿瘤作用^[139],因此更适用于具有基础疾病的各种肺炎的治疗。笔者希望临床医生能全面了解甘草及甘草酸的相关药理作用,主动、正确和合理地应用于 COVID-19 和其他肺炎的治疗。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 5 67-573.
- [2] 中国商品大辞典编辑委员会. 中国商品大辞典药品分册 [M]. 北京: 中国商业出版社, 1992: 283-284.
- [3] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. Lancet, 2003, 361 (9374): 2045-2046.
- [4] 刘彬, 齐云. 甘草酸及甘草次酸的药理研究进展 [J]. 国外医学: 植物药分册, 2006, 21(3): 100-104.
- [5] 陈宇萍, 刘新记, 刘克锋, 等. 复方甘草酸苷注射液治疗传染性非典型肺炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2004, 15 (5): 294-295.
- [6] 陆海英, 霍娜, 王广发, 等. 复方甘草酸苷治疗传染性非典型肺炎(SARS)的临床研究 [J]. 中国药房, 2003, 14 (10): 610-612.
- [7] 林晓兰, 崔琪, 王育琴, 等. 复方甘草酸苷对 SARS 患者激素撤药综合症的影响 [J]. 中国药房, 2004, 15(6): 375-378.
- [8] 周外民, 赵富明, 李榜龙, 等. 甘草酸二铵在普通型新型冠状病毒肺炎患者中的临床价值 [J]. 病毒学报, 2020, 36(2): 160-164.
- [9] 席加喜, 向淑麟, 张华君, 等. 阿比朵尔联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗新冠肺炎的临床观察研究 [J/OL]. 中国医院药学杂志, (2020-05-15)[2020-05-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200515.1208.004.html>.

- [10] 马青云, 刘辰, 杜海涛, 等. 基于高通量分子对接虚拟筛选 SARS-COV-2 3CL 水解酶中药小分子抑制剂及抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中药及其复方预测[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1397-1405.
- [11] 周珊珊, 李伟男, 艾中柱, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1804-1813.
- [12] 钱凯. 人中黄的质量控制及其体外抑菌、抗流感病毒(H1N1)的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [13] 付新亮, 范迪, 刘乙兴, 等. 甘草酸二铵抗流感病毒的作用机制[J]. 中国兽医学报, 2020, 40(2): 330-335.
- [14] 陈秀秀, 周红霞, 陈建新, 等. 甘草酸联合利巴韦林体内抗甲型H1N1流感病毒作用[J]. 药科学报, 2015, 50(8): 966-972.
- [15] Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard R B, et al. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(3): 551-556.
- [16] Michaelis M, Geiler J, Naczek K, et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages [J]. Med Microbiol Immunol, 2010, 199: 291-297.
- [17] Moisy D, Avilov S V, Jacob Y, et al. HMGB1 protein binds to influenza virus nucleoprotein and promotes viral replication [J]. J Virol, 2012, 86: 9122-9133.
- [18] 黄筱钧. 甘草体外抗呼吸道合胞病毒的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2315-2317.
- [19] 董艳梅, 李洪源, 姚振江, 等. 甘草体外抑制呼吸道合胞病毒作用研究[J]. 中药材, 2004, 27(6): 425-427.
- [20] 李霞, 李洪源, 张凤梅, 等. 甘草水提液、甘草酸体外抗呼吸道合胞病毒作用的比较[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2006, 40(4): 305-308.
- [21] 廖卫波, 申宝德, 沈成英, 等. 绿原酸与甘草酸联合应用体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. 解放军药科学报, 2017, 33(1): 12-16.
- [22] 王秀琴, 李洪源, 刘鑫妍, 等. 甘草抗病毒有效部分(GD4)体外抑制呼吸道合胞病毒作用的研究[J]. 中药材, 2006, 29(7): 692-696.
- [23] 张建军, 李洪源, 王吉锡, 等. 甘草活性成分抗呼吸道合胞病毒作用[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(6): 723-724.
- [24] 蔡旭玲, 黄晓晖, 周俊立, 等. 甘草的醇沉淀物体外抗RSV有效部位的筛选[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 669-672.
- [25] 蔡旭玲, 黄晓晖, 周俊立, 等. 甘草醇沉淀物有效部位对RSV作用的体外实验研究[J]. 中国热带医学, 2013, 13(7): 793-796.
- [26] 蔡旭玲, 黄晓晖, 周俊立, 等. 甘草不同提取部位的体外抗RSV作用及机制研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(5): 609-612.
- [27] 曾强, 黄良宗, 李丹, 等. 3种中药体外抗猪繁殖与呼吸综合征病毒的作用[J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2010, 36(4): 459-463.
- [28] 孙娜. 抗猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)天然化合物的体外筛选及其抗病毒机制研究[D]. 晋中: 山西农业大学, 2013.
- [29] 胡安君, 杨婉莉, 张红英, 等. 甘草酸体外抗PRRSV的作用机制[J]. 中国兽医学报, 2018, 38(7): 1386-1393.
- [30] 杨婉莉, 杜芳芳, 张红英, 等. 甘草酸与苦参碱组方体外抗PRRSV效果的研究[J]. 河南农业大学学报, 2018, 52(6): 935-942.
- [31] 王永洪, 兰婉莹, 陈恬. 甘草酸体外抗人巨细胞病毒AD169的作用[J]. 中成药, 2016, 38(10): 126-132.
- [32] Li J, Yin J, Sui X, et al. Comparative analysis of the effect of glycyrrhizin diammonium and lithium chloride on infectious bronchitis virus infection *in vitro* [J]. Avian Pathol, 2009, 38(3): 215-221.
- [33] 张志峰, 夏婷婷, 廖秋萍. 新疆野生胀果甘草止咳、祛痰和抗炎作用研究[J]. 中兽医医药杂志, 2012(4): 28-31.
- [34] 俞腾飞, 田向东, 李仁, 等. 甘草黄酮、甘草浸膏及甘草次酸的镇咳祛痰作用[J]. 中成药, 1993, 15(3): 32-33.
- [35] 吴勇杰. 甘草次酸钠的镇咳、消痰、降低气道阻力作用的研究[J]. 兰州医学院学报, 1996, 22(2): 23-25.
- [36] Kamei J, Nakamura R, Ichiki H, et al. Antitussive principles of *Glycyrrhizae radix*, a main component of the Kampo preparation Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang) [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 469(1/3): 159-163.
- [37] 韩洁, 赵品, 田维毅, 等. 肠菌群体外转化对甘草药用成分及镇咳作用的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 46(4): 422-424.
- [38] 杨志军, 邓毅, 曼琼, 等. 甘草水煎液和内生菌止咳祛痰作用的比较研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(12): 1143-1148.
- [39] 曼琼. 甘草内生菌与宿主不同提取物化痰止咳作用比较研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [40] 刘宾, 江南. 序贯法研究甘草酸二铵对小鼠镇咳作用[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(10): 820-822.
- [41] 严进, 江南. 甘草酸二铵对不同龄小鼠镇咳作用之研究[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(4): 8-9.
- [42] Nishimoto Y, Hisatsune A, Katsuki H, et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression *in vivo* and *in vitro* [J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113(1): 76-83.
- [43] 肖清容, 周向东. 甘草酸对炎性刺激诱导气道黏蛋白5AC高表达的抑制作用[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(3): 252-257.
- [44] 张海燕. 甘草添加剂对绵羊支气管粘膜中杯状细胞数

- 量及IgA分泌量的影响[J]. 中国动物保健, 2016, 18(7): 66-68.
- [45] 李岩, 王丽华, 盛莉. 紫菀与甘草对豚鼠气管作用研究[J]. 中医药信息, 1999(4): 47.
- [46] 赵树进, 吴红霞, 曹永舒. 甘草及其提取物对豚鼠 β -肾上腺素受体耐受性的保护作用[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(6): 370-371.
- [47] 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.
- [48] 吕小华, 吴铁, 覃冬云. 甘草对慢性小鼠哮喘模型气道炎症及外周血Th1/Th2失衡的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(5): 532-534.
- [49] 胡伟林, 赵珊珊, 周耀政, 等. 大剂量甘草组方治疗风痰阻肺型支气管哮喘急性发作的临床研究[J]. 中国中医急症, 2016, 25(7): 1278-1280, 1297.
- [50] 方芳. 大剂量甘草组方治疗风痰阻肺型哮喘的疗效与安全性分析[J]. 当代医学, 2017, 23(25): 89-91.
- [51] 李瑞婷, 王爱丽, 张月萍. 甘草联合辅舒酮治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(6): 615-616.
- [52] 刘斌, 杨静. 异甘草素对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(7): 892.
- [53] Liu B, Yang J, Wen Q, et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, relaxes guinea-pig tracheal smooth muscle *in vitro* and *in vivo*: role of cGMP/PKG pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 587(1/3): 257-266.
- [54] 陈剑雄, 曹永舒. 甘草酸单铵对内毒素诱发支气管高反应性的作用—— β -cAMP向下调节影响[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(1): 17-18.
- [55] 陈剑雄, 曹永舒. 甘草酸单铵对内毒素诱发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.
- [56] 覃冬云, 谢佳星, 吴铁, 等. 甘草酸对血清和组织胺诱发的大鼠气管平滑肌细胞增生的影响[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 904-907.
- [57] 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.
- [58] 石倩, 李若洁, 程彬峰, 等. 利用基因芯片阐述甘草酸协同麻黄碱的分子作用机制[J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 85-90.
- [59] 王冰冰, 傅祖红, 胡振红. 复方甘草酸苷对哮喘大鼠的免疫调节作用[J]. 华南国防医学杂志, 2009, 23(5): 16-18.
- [60] 吴巧珍, 汤颖, 赵光明, 等. 甘草酸对实验性哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 江苏医药, 2015, 41(4): 383-387, 497.
- [61] 吴巧珍. 甘草酸对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响及其免疫学机理研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [62] 王真, 杨珺超, 王新华, 等. 甘利欣注射液对哮喘大鼠支气管和肺组织形态及嗜酸粒细胞数的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 774-776.
- [63] 王朝霞, 杨贵贞, 宋丽君. 甘利欣对大鼠哮喘模型及哮喘患者血清IgE水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(2): 124-127.
- [64] 宋丽君, 王朝霞, 杨贵贞, 等. 甘草酸二铵对支气管哮喘辅助T细胞1/2偏移调节作用的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(40): 2865-2867.
- [65] 肖敏, 朱涛, 汪涛, 等. 甘草酸二铵抑制慢性哮喘模型小鼠气道平滑肌增生[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(10): 1416-1420.
- [66] 陈伟, 马磊, 杨立山. 甘草次酸对支气管哮喘大鼠IgE、IL-4及TNF- α 的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 52-55.
- [67] 陈伟, 朱涛, 杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠气道重塑及肺组织Caspase-3、Bax、Bcl-2表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 16-19.
- [68] Shin Y W, Bae E A, Lee B, et al. In vitro and *in vivo* anti-allergic effects of *Glycyrrhiza glabra* and its components [J]. Plant Med, 2007, 73(3): 257-261.
- [69] 朱涛. 白三烯受体拮抗剂联合甘草次酸干预支气管哮喘豚鼠气道重塑的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2018.
- [70] 尉捷, 张奇. 甘草次酸与茶碱联用的体内及体外平喘作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(12): 45-47.
- [71] 赵建平. 强力宁治疗喘息性肺炎75例[J]. 实用儿科临床杂志, 1993, 8(3): 165-166.
- [72] 刘羽飞. 甘草甜素治疗儿童支气管哮喘的疗效观察[D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [73] 韩美玉, 韩志远. 甘草酸二铵佐治支气管哮喘对肺功能、气道炎症和免疫功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(18): 56-58.
- [74] 曼琼, 邓毅, 杨志军, 等. 甘草内生菌菌株对痰浊阻肺型大鼠干预作用的对比研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(2): 161-165.
- [75] 杨志军, 邓毅, 曼琼, 等. 甘草内生菌发酵物对痰浊阻肺型大鼠炎症相关因子、水通道蛋白的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(5): 410-414.
- [76] 杨志军, 邓毅, 曼琼, 等. 甘草内生菌对痰浊阻肺型大鼠炎症因子、Na⁺-K⁺-ATP酶、AQP1、AQP5表达的影响[J]. 中药材, 2017, 40(1): 177-182.
- [77] 邓毅, 丁仁伟, 张艳萍, 等. 甘肃不同品种甘草对肺炎链球菌感染小鼠肺炎的药效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 212-214.
- [78] 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.

- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 任倩倩, 汪丽佩, 赵炜, 等. 甘草查尔酮A抑制ERK_{1/2}/NF- κ B途径减轻吸烟诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 643-651.
- [82] Furusawa J, Funaoshi-Tago M, Tago K, et al. Licochalcone A significantly suppresses LPS signaling pathway through the inhibition of NF- κ B p65 phosphorylation at serine 276 [J]. Cell Signal, 2009, 21(5): 778-785.
- [83] Chu X, Ci X, Wei M, et al. Licochalcone A inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(15): 3947-3954.
- [84] 汤慧芳, 毛连根, 陈季强, 等. 甘草酸单铵对脂多糖致小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 药学报, 2007, 42(9): 954-958.
- [85] 王冰冰, 胡振红, 傅祖红, 等. 复方甘草酸苷对脂多糖诱导大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2012, 33(5): 627-632.
- [86] 李懿. 甘草酸对LPS引起的急性肺损伤的作用及机制初探 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2018.
- [87] 陈阳晔. 甘草酸对LPS诱导的急性肺损伤模型血管内皮功能的影响 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2019.
- [88] Mollica L, De Marchis F, Spitateri 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.
- [89] Girard J P. A direct inhibitor of HMGB1 cytokine [J]. Chem Biol, 2007, 14(4): 345-347.
- [90] 高力扬, 张凯, 王巧辉, 等. 甘草酸对巨噬细胞抗绵羊肺炎支原体感染的调控作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31: 1075-1081.
- [91] 张纬建, 许建华, 陈秀英, 等. 复方甘草酸苷防治早期放射性肺损伤的实验研究 [J]. 光明中医, 2012, 27(3): 453-455.
- [92] 张纬建, 许建华, 陈秀英, 等. 甘草次酸对小鼠急性放射性肺损伤的防治作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(6): 629-633.
- [93] 杨梅春. 甘草次酸抗急性放射性肺损伤的作用研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] Lee C S, Kim Y T, Han E S. Glycyrrhizin protection against 3-morpholinosydnonime-induced mitochondrial dysfunction and cell death in lung epithelial cells [J]. Life Sci, 2007, 80(19): 1759-1767.
- [97] Takei H, Baba Y, Hisatsune A, et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor- κ B activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors [J]. J Pharmacol Sci, 2008, 106(3): 460-468.
- [98] 张剑锋. 甘草酸二铵对急性肺损伤大鼠糖皮质激素受体及高迁移率蛋白1表达的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [99] 刘梅梅, 王齐, 杨珺, 等. 甘草酸二铵脂质配位体抑制内毒素引起的急性肺损伤中炎症细胞浸润及细胞间连接蛋白的降解 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2017, 26(6): 546-553.
- [100] 肖敏, 朱涛, 王涛, 等. 甘草酸二铵通过上调水道蛋白5减轻小鼠急性肺损伤水肿的实验研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2014, 45(3): 376-370, 404.
- [101] 李浩. 甘草酸二铵对百草枯中毒致急性肺损伤大鼠TLR-4及NF- κ B表达的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [102] 方辰, 张剑锋, 向沥, 等. 甘草酸二铵对百草枯诱导肺泡水平II型细胞高迁移率蛋白1的影响 [J]. 临床误诊误治, 2017, 30(4): 99-103.
- [103] 向沥, 方辰, 张剑锋, 等. 甘草酸二铵对百草枯刺激大鼠II肺泡上皮细胞分泌TGF- β 1的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(14): 2320-2323, 2328.
- [104] 曾明辉, 谭正怀. 5种中药制剂对急性肺损伤小鼠的保护作用 [J]. 华西药学杂志, 2015, 30(3): 305-307.
- [105] 阎雪彬, 王明安, 欧阳文, 等. 甘利欣对兔缺血/再灌注时肺内皮素-1生成的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2003, 23(1): 46-49.
- [106] 杨立平, 常业恬, 周海洋, 等. 甘利欣对体外循环患者急性肺损伤的保护作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24(2): 109-112.
- [107] 杜赢, 牛焕红, 温慧, 等. 甘利欣联合阿奇霉素治疗支原体肺炎伴肝功能损伤患儿的效果及对血清炎症因子、KL-6及NF- κ B水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6348-6352, 6328.
- [108] 陆国辉, 李艳茹, 高健美. 甘草干姜汤对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化SIRT1和TGF- β 1蛋白表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 25-28.
- [109] 何燕, 邓国忠, 高天, 等. 复方甘草酸苷拮抗博来霉素致大鼠肺纤维化的实验研究 [J]. 中国药房, 2006, 17(7): 497-499.
- [110] 何燕, 丁维俊, 高天, 等. 肺纤维化模型鼠MMP/TIMP

- 基因表达异常及复方甘草酸苷的调控机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(30): 4681-4684.
- [111] 何燕, 丁维俊, 高天, 等. 复方甘草酸苷对肺纤维化模型大鼠Smad家族基因表达的调控作用研究[J]. 中国药房, 2009, 20(19): 1454-1456.
- [112] 叶进燕, 陈少贤, 谢于鹏, 等. 甘草甜素抑制肺纤维化大鼠肺组织单核细胞趋化蛋白-1的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(5): 1019-1021.
- [113] 李伟, 李鑫, 李琦, 等. 甘草酸对博来霉素诱导的实验性肺纤维化的干预作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 528-533.
- [114] 李俸敏, 王火, 曹波, 等. 雾化吸入甘草酸减轻博来霉素所致小鼠肺纤维化的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(13): 1-8.
- [115] 王韬渊, 刘斌, 曹波, 等. 左卡尼汀联合甘草酸改善实验性小鼠肺纤维化[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 16(3): 1-4.
- [116] 叶进燕, 殷宗宝, 陈少贤. 甘利欣对大鼠肺纤维化的治疗作用及对血清IL4/IFN- γ 浓度的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(6): 960-962.
- [117] 乔青. 甘草酸二铵对博来霉素致大鼠肺纤维化的治疗作用[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [118] 殷宗宝, 邓超, 李英, 等. 甘草酸二铵对博来霉素致肺纤维化大鼠的治疗作用[J]. 重庆医学, 2011, 40(2): 122-125.
- [119] 殷宗宝, 李景辉, 曹玉芳, 等. 甘利欣注射液对肺纤维化大鼠 α -SMA、KL-6和NF- κ B的影响[J]. 中国新药与临床药理, 2014, 25(5): 586-589.
- [120] 黄坤, 周勇, 刘美芳, 等. 甘草酸二铵联合髓间充质干细胞治疗大鼠肺纤维化急性加重的实验研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(1): 64-69.
- [121] 向沥. 甘草酸二铵对百草枯致大鼠肺纤维化中TGF- β 1和CTGF的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [122] 卜丽梅, 刘芬, 屈洪源, 等. 甘草酸二铵对COPD大鼠肺组织NF- κ B的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(22): 3346-3348.
- [123] 叶秀楨, 杨杰, 张春一, 等. 甘利欣治疗支气管肺发育不良的疗效评价[J]. 中国妇女保健, 2009, 24(2): 267-269.
- [124] 方妮, 周鸿江, 陈俊健. 甘草酸二铵对稳定期慢性阻塞性肺病患者肺功能及炎症指标的影响[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(8): 133-134.
- [125] 方妮, 周鸿江, 陈俊健. 甘草酸二铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效及对患者血清炎症因子和外周血T淋巴细胞水平的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1326-1330.
- [126] 柳涛, 王保法, 王晓红, 等. 甘草对慢性阻塞性肺病患者糖皮质激素受体的影响[J]. 中国结核与呼吸杂志, 1999, 22(10): 595-597.
- [127] 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.
- [128] 吕小华, 陈科, 叶华, 等. 甘草酸对慢性哮喘小鼠骨代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 110-111.
- [129] 梁曦, 薛建军. 甘草喷雾剂对大鼠全麻气管插管后呼吸道粘膜及细胞因子的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(2): 16-19.
- [130] 张杰, 张国欣, 薛建军, 等. 甘草喷雾剂防治大鼠全麻气管插管呼吸道并发症作用机制研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(7): 823-827.
- [131] 张国欣, 张凌云, 王东红, 等. 甘草喷剂和利多卡因用于气管插管全麻术后咽痛的效果比较[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(1): 81-83.
- [132] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [133] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其有效成分抗糖尿病并发症药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2015, 12(3): 324-327.
- [134] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其有效成分的抗脂肪肝和抗肥胖的研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 439-44.
- [135] 张明发, 金玉洁, 沈雅琴. 甘草酸保护脑损伤及改善记忆功能的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 59-63.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸治疗肝病的临床评价[J]. 抗感染药学, 2011, 8(2): 82-87.
- [139] 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.