

甘草在医药等方面的深度开发及综合利用

兰州大学化学系(730000) 胡金锋 沈凤嘉*

摘要 介绍甘草的分布、种类、组成、人工栽培、商品生产、药理作用等方面的内容。着重阐述甘草甜素类、甘草次酸类、甘草葡萄糖醛酸类、甘草黄酮类、甘草中其它提取物、甘草汤剂与中成药的药理作用及其应用,并介绍了甘草甜素类药物的改良方法,为甘草的深度开发和综合利用提供依据。

甘草是豆科 *Leguminosae* 甘草属植物的根和根状茎,是最常见的中草药和经济植物。《神农本草经》把它列为上品,称“此草最为众药之王,经方少有不用者”。自1964年荷兰 Revers 发表甘草提取物对医治胃溃疡有较好疗效后,引起了国内外医药及化学工作者的广泛重视,并对甘草的化学成分及药理作用进行了广泛而深入的研究。至1990-04为止,已从中分离得到100多个黄酮类化合物、60多种三萜类化合物。甘草主要生长在法国、意大利、西班牙、伊拉克、伊朗、前苏联各加盟共和国以及中国。日本、美国等国都要大量进口甘草,多者逾万t/年,随着甘草的医疗保健作用的进一步被认识,全世界对甘草的需求也将日益增长。目前出口多限于甘草原料及粗制品,价值较低。为此,对甘草的深度开发和综合利用是一项值得重视的课题。

1 我国甘草品种的分布、资源及其作用

1.1 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch (乌拉尔甘草)^[2],分布较广,以西北、华北、东北等地区为主。

1.2 *G. glabra* (光果甘草,亦称欧甘草),主要分布在甘肃、青海、新疆一带。

1.3 *G. inflata* (胀果甘草),分布在新疆南部、甘肃的酒泉、金塔一带。

1.4 *G. korshinski* (黄甘草),分布在新疆的东疆盆地、甘肃等地。

1.5 *G. aspera* Pall. (粗毛甘草),分布于新疆一带。

1.6 *G. yunnanensis* (云南甘草)^[3],分布于四川、云南的北部高寒地区。

甘草具有通经脉、利血气、清热解毒、止血祛痰,补脾和胃,调和诸药及益血之功;近年发现有抗变态、抗溃疡、消炎、防治病毒性肝炎、高脂血症、抗癌、抗利尿、抗干扰素诱生剂及增强细胞免疫调节之功效。1986年以来还发现甘草具有防治艾滋病(AIDS)的效果,更加引起人们的注意和重视。甘草提取物还有用作烟草及食品添加剂、作甜味或矫味剂,还可作润肤化妆品。此外,提取甘草甜素后的残液,可开发为天然色素及其它重要药物。甘草分布广,它是荒漠地区固沙性能很强的沙生植被,也能生长在不宜粮林的山坡荒地。若能合理采挖,加强管理,科学规划,扩大人工栽培,这样不但大幅度提高这种天然药物资源的储量,而且还能起到涵养土地,整治国土,扩大植被,保持生态平衡的作用。

2 甘草中甘草酸与甘草次酸的含量分析

甘草酸存在于乌拉尔甘草,胀果甘草,光果甘草,黄甘草和粗毛甘草,而云南甘草、刺果甘草、圆果甘草中未被检出^[4]。下列6种甘草中甘草次酸的含量大致为^[2]:乌拉尔甘草3.27%~4.48%;欧甘草3.40%;胀果甘草2.42%;黄甘草2.40%;云南甘草2.52%;粗

*Address: Shen Fengjia, Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou

毛甘草0.72%。可见甘草次酸的含量是很高的,而甘草酸的含量往往比它还高,其含量虽与甘草的品种,株龄,生长地区,采挖季节等有关,以人工栽培为例^[5]:甘肃酒泉人工栽培胀果甘草中甘草酸的平均含量:1年生3.50%,2年生3.60%,3年生3.84%。而这个地区野生胀果甘草中甘草酸的含量一般在5%以上。人工栽培、种子繁殖3、4年或种节繁殖2、3年后即可采收。有人认为^[6]栽培甘草最佳采取期以4年生株龄为宜。我国地域辽阔,各地气候有异,致使甘草酸的含量差别很大,乌拉尔甘草的甘草酸含量最高可达6%~14%^[7]。甘草酸(单铵盐)收率可达3%左右。甘草的不同部位甘草酸含量亦有明显差别,如根部:4.5%~13.13%,茎部:0.58%~0.87%,叶部1.26%~1.74%。实际上考虑到叶中色素较深,一般采用甘草的根和根茎(地下部分)作为提取对象。若以甘草酸作为衡量甘草质量的主要指标,则以内蒙古甘草为最优;西北甘草贮量丰富,但质地稍差;而东北甘草味很甜,主要供给烟草,食品等轻工业品作配料。

目前,日本等国主要从我国进口原料甘草或粗制品,再自行加工成精品或其它产品,不但满足本国需要,还向其它国家出口,占据了甘草制品的极大部分市场。近年国际市场甘草酸盐的价格在6~12万美元/t,甘草次酸12~17万美元/t。

3 甘草甜素类

甘草酸(glycyrrhiza acid, GA),是甘草甜味的有效成分,为便于食用,一般制成易溶的盐(称作甘草甜素, glycyrrhizin),已被列为重要的精细化工产品^[8],它具有高甜度,低热能,起泡性和溶血作用很低,安全无毒和较强的医疗保健功效,广泛应用于医药,食品,化妆品,卷烟等行业,加之该甜素属高技术,高附加值产品,开发应用前景广阔。甘草酸单铵盐是白色针状结晶,无臭,味极甜,易溶于水和氨水,溶于醋酸,几乎不溶于乙醚。甘草甜素系列产品有含量为90%,95%和98%(UV法)、以上的甘草酸单铵盐,一钠(钾)盐,二钠(钾)盐,三钠(钾)盐,以及含量(重量法)分别为92%,75%和21%~26%的甘草酸粉,甘草霜(膏)。其中甘草酸单铵盐国际上通行的质量标准:含量 $\geq 95\%$ (干燥物,UV法),氯化物 $\leq 0.014\%$,硫酸盐 $\leq 0.029\%$,干燥减量 $\leq 6.0\%$,强热残分 $\leq 0.1\%$,重金属 $\leq 10 \times 10^{-6}$,砷盐 $\leq 2 \times 10^{-6}$,比旋度 $+46.9^\circ$ (c, 1.5, 40%乙醇)。甘草酸单钾盐,通常含量达90%以上,医药级产品比旋度 $+45 \sim 55^\circ$,在市场上有销售。

甘草甜素(GL)能与多种生物碱、抗生素,氨基酸等生成复盐或复方制剂,常具协同,增溶、增加药物稳定性^[9],提高生物利用度及降低毒副作用等功效,具有重要的开发价值,应予以足够的重视。甘草酸的金属盐,在医疗临床上竞相问世,人体可适当吸收,不易造成元素的积蓄中毒,如甘草锌(licorzin,含锌约4%~5%,甘草酸约25%),对胃肠道的刺激明显小于国内常用的补锌剂硫酸锌^[10],这是因为人体对甘草锌有选择性吸收与释放,保持一定的平衡。甘氯喘^[11]是甘草酸铵(MGA)与肾上腺 B_2 受体兴奋剂氯喘碱的复盐,是治疗支气管哮喘的新型良药,其祛痰作用是促进咽喉及支气管的分泌,使痰容易咯出。强力新GL(GL,甘氨酸与半胱氨酸组成的注射剂),具有抗变态反应及解毒作用,本品吸收后,在肝脏中分解为甘草次酸和葡萄糖醛酸,后者能与毒物结合而解毒,因此强力新GL还是治疗慢性肝炎及肝硬化的药物^[12]。

甘草甜素(GL)的药理作用表现在:a)抗病毒作用:具有诱生动物与人血中干扰素(IFN)作用,同时增强巨噬细胞与NK细胞的活性。b)降血脂作用:降低血液中胆固醇

含量,治疗动脉粥样硬化。c) 药物化妆品,天然甜味剂与调味剂,疗效食品与饮料。d) 抗艾滋病病毒。

甜味剂与人们的生活密切相关,蔗糖虽久负盛名,但糖尿病,肥胖症高血压,心脏病等患者慎用,也会诱发种种疾病。糖精虽属低热值甜素,但由于是人工合成品,再加上它的甜味不纯而不受欢迎。而甘草甜素可弥补上述甜素的弊端,集甜味与保健于一体,是十分有前途的甜素。在日本市场上,对某些用途,尚需将其与柠檬酸、甘氨酸,丙二醇、糊精等配伍,方能获得较为可口的甜味。甘草酸二钠及三钠盐系白色粉末,极甜,即使稀释4000倍仍有甜味,且甜味持续时间长。

中国、美国等国的名牌饮料均有甘草成分,可克服多用糖而引起的发酵,酸败等缺点。另有专利报道美国生产的啤酒中,用甘草甜素代替白糖,甘美多泡,竞争力极强。含甘草甜素的糖果,巧克力和口香糖等,有杀菌、洁齿,消炎,润喉等功用,颇受欢迎。甘草甜素粗品矫味剂,应用于酱油中,可增强酱油风味,抑制盐味和消除糖精苦味;对化学调味剂有增效作用,还有防腐防霉变,防沉淀,上色等作用;应用于腌制品,可增甜香抑腥臭,在腌制过程中,可克服因少加糖而出现的发酵腐败、变色、硬化等弊端。甘草甜素在面包、蛋糕、饼干等食品中应用,具有甜味,疏松增泡,柔软化的效果。日本有一种说法“几乎所有的食品中都使用甘草”。在食品添加剂方法,规定甘草提取物最高参考用量:软饮料 13×10^{-5} ,糖果 46×10^{-5} ,焙烤食品 75×10^{-6} ,胶姆糖 32×10^{-4} 。日本厚生省调查报告明确提出甘草提取物作为主要天然食品添加剂,甘草酸二钠,三钠盐是日本法定的食品添加剂。

在化妆品中,甘草甜素可配制护肤霜,祛斑霜高级珍珠膏等,既有美容护肤,又能消炎、抗变态反应,治疗皮肤病等作用^[13]。甘草甜素水溶液具有胶凝性、可制成变凝性的化妆水剂或乳液,使用时振摇即成液态,不用则静置成凝胶状,使用与保存均方便。目前,高级香烟中常用甘草制品作为烟草的甜润,增香和保湿剂。无害香烟、保健香烟的研制是一个国际性的重要问题,甘草残渣可作为烟叶的添加剂,使烟味柔和,减少烟的毒害,或许对保健烟的研究有所裨益。

日本学者对甘草甜素的抗病毒性进行了筛选,表明它对艾滋病病毒(HIV)的增殖及对细胞变性有抑制作用^[14]。HIV感染者的治疗原则是阻止病毒增殖和激活网状内皮系统,使免疫力增强。1986-09-20,日本报道甘草对艾滋病病毒的抑制率高达98%,甘草被视为战胜AIDS病的“仙草”。

甘草甜素可使白细胞尤其是嗜中性和单核细胞数目明显增加,但对红细胞和血红蛋白则无明显影响,可能具有非特异性的免疫增强的作用,这些可能与它们的化学结构中含有多糖分子有关^[15]。甘草甜素在体外能抑制痘苗等增殖,用于治疗慢性迁延性肝炎,取得了满意的效果。1992年甘草甜素片(乙肝宁)被国家卫生部确定为治疗慢性肝炎的首选药物。乙肝宁有直接诱导干扰素的作用,这对于调整干扰素系统的紊乱,阻断乙肝病情发展起作用^[16]。

甘草甜素的工业生产方法有:a) 溶剂萃取,皂化沉淀法;b) 选择吸附法;c) 植物组织培养法^[17];此法成本较高,但它为中草药有效成分的提取展示了新的前景。甘草酸的测量方法有:香草醛显色法,亚甲兰显色法与比色法,紫外分光光度法,气相与高效液相色谱法,薄层层析光密度法,极谱法,电位滴定法,¹³C-核磁共振法等等。

4 甘草次酸类

甘草次酸 (glycyrrhetic acid), 又名甘草亭酸。本品为白色粉末结晶, 熔点 $297 \sim 298^{\circ}\text{C}$, 微溶于水, 溶于乙醇和乙醚, 易溶于氯仿。甘草次酸在抗炎和抗溃疡等方面的研究在临床上有重要的应用价值, 可避免甾体类抗炎药及非甾体类抗炎药的许多不良反应。甘草次酸结构中第3位碳原子上的羟基和第11碳原子上的酮基具有肾上腺皮质激素样的特性。甘草次酸抑制黄酮体和DOC的代谢, 可能是由于三磷酸吡啶核苷酸的降低而直接抑制其代谢酶, 间接或直接抑制了肾上腺皮质激素类在体内的破坏。

象甘草酸一样, 甘草次酸 (GTA) 的复盐或络合物有特定的药理作用。 CCl_4 是典型的肝细胞毒药物, 甘草次酸可抑制 $\text{CCl}_3 \cdot$ 自由基的生成, 而不使肝脏损伤。甘草次酸铵具有免疫调节功能, 对前列腺素 E_2 , $\text{F}_2\alpha$ 的合成有影响, 能明显地抑制 PGE_2 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的合成^[18], 此药可治目前流行的中老年男性前列腺炎。甘草次酸能改善内耳的听觉功能, 类同于肾上腺皮质激素^[19]。

甘珀酸钠 (18 β -甘草次酸半琥珀酸酯二钠盐) 是甘草次酸最重要的衍生药物, 参考价格2000元/kg (1991)。

5 葡萄糖醛酸类

该品为白色针状结晶或粉末, 有酸味, 溶于醇和水, 能还原斐林氏溶液, 熔点 165°C 。易形成内酯, 其内酯亦称肝泰乐, 味微苦, 见光颜色变深, 能溶于水, 微溶于乙醇, 以它为基础研制了一系列具有广谱药理作用的药物^[20]。

目前, 葡萄糖醛酸一般由多糖、阿拉伯树胶水解以及葡萄糖衍生物的氧化来制备。这些方法, 合成葡萄糖醛酸比较复杂, 收率也低。如果以我国资源丰富的甘草中提取得到的甘草甜素为原料, 可以得到具有很高药用价值的甘草次酸及具有广泛用途的葡萄糖醛酸是非常经济而又有价值的。

我们曾经使用的方法是将甘草酸单铵盐加硫酸水解, 过滤 (沉淀为甘草次酸), 母液经脱色, 加氢氧化钡 (调 $\text{pH} > 7$), 加热赶尽 NH_3 ; 再过滤 (沉淀为硫酸钡), 母液加少量硫酸至微酸性, 过滤 (沉淀为少量硫酸钡), 母液再经脱色, 减压浓缩后, 倾入适量乙醇, 得白色粉末结晶即为葡萄糖醛酸。上述方法较复杂, 可用甘草甜素加酸先得到甘草酸, 然后以甘草酸为原料, 用硫酸水解, 这样可省去除 NH_4^+ 带来的麻烦。另外葡萄糖醛酸不必重结晶, 直接可用溶液作商品投放市场。

Myraben^[21]在以甘草酸铵制得葡萄糖醛酸取得可喜进展。甘草酸铵在 β -葡萄糖醛酸酶存在下水解, 才能游离出分子的糖部分。作者认为甘草甜素酸性水解时, 在无机酸介质中, 长时间 100°C 加热导致葡萄糖醛酸分解为糠醛。酶水解分离出甘草次酸沉淀并定量测定酶水解液中葡萄糖醛酸的实际含量为 $46\% \sim 48\%$, 制得的葡萄糖醛酸 (内酯型) 为淡黄色结晶粉末, 易溶于水和乙醚, 熔点 $148 \sim 150^{\circ}\text{C}$, 与标准品混合熔点不下降。

6 甘草黄酮类 (glycyrrhiza flavonoids, FG)

甘草黄酮类是一类生物活性较强的成分, 甘草中已发现多种黄酮具有抗病毒活性^[22]。日本Takagi报道^[23], 将东北甘草除去甘草甜素后得到一种黄酮类成分, 命名为 FM_{100} (商品名Aspallon), 具有抗实验消化性溃疡作用、抗炎作用。FG对脂质过氧化终产物丙二醛的生成有明显抑制作用, 能有效地清除体内产生的 O_2^- 和 $\text{OH} \cdot$ 等自由基, 从而阻断脂质过氧化反应的增殖。据报道, 黄酮类化合物结构中 $3'$, $4'$ 位置上的2个羟基是其抗氧化的功能基团^[24], 目前已经利用ESR自旋技术捕集直接证明FG的这种作用^[25]。

日本人奥田拓男教授与宫本宽治助教报道,甘草中有3种黄酮成分对艾滋病病毒(HIV)的增殖抑制能力为甘草甜素的25倍,另据报道,甘草素、异甘草素的抗HIV的能力更高,引起国内外广泛的注意。1,4-甘草查尔酮,甘草异黄酮,甘草查尔酮甲(licochalone A,已由人工合成^[26])及glycoumarin亦有抑制HIV的增殖作用^[27]。最近我们还合成了甘草素、异甘草素,药理实验表明具有抗癌作用。

7 甘草中其它提取物

甘草的稀碱提取液中可得到甘草葡聚糖(GEW)亦有抗真菌作用^[28]。国外报道甘草地上部分含有一种雌激素,称为雌性三醇(estriol),经动物实验,生理活性很强。从乌拉尔甘草中分离得到抗菌作用的甘草苯骈呋喃^[29],具有补益身体的作用,对金黄色葡萄球菌亦有明显抑制。另有人从欧甘草中分离得到的皂甙,能明显抑制流感A。

从甘肃民勤甘草的研究可以看出,甘草至少含有18种氨基酸,其中至少有8种是人体所必需的^[30]。用氨基酸分析仪测定青海等地区的甘草,测出17种氨基酸,其总量为4.99%~8.59%,甘草提取物中分离得到的阿魏酸,主治虫积,痞坏及胸腹胀痛,民间曾用它作堕胎药。

8 甘草汤剂与中成药

《本草备要》记载“……仲景有甘草汤,甘草芍药汤,甘草茯苓汤,炙甘草汤,……即如后人益气、补中、泻火、解毒诸剂,皆倚甘草为君,必须重用”。甘草根的甲醇抽提成分FM₁₀₀与芍药花甙合并制成甘草芍药汤,对治疗高雄激素的女性不孕病有作用,它可降低清睾酮,促使妊娠^[31]。甘草制剂——甘酮酸,是甘草酸及甘草黄酮的制剂,显示较强的抗溃疡或减少胃液分泌降低胃酸酸度的作用,且对慢性胃粘膜损伤有修复保护作用^[32]。

柴胡甘草汤对病毒性肺炎有明显抑制作用^[33]。由甘草、人参、白术、茯苓组成的四君子汤对T细胞、NK细胞、巨噬细胞,体液均有调理作用^[34]。甘草、芍药、竹叶泡制而成的叫做“中国茶”的汤剂能消除儿童和成年人身上的湿疹,治愈率高达75%以上。甘草与七叶树、皂角素、七叶甙等组成复方汤剂,用作高效止汗剂,这对在南方炎热夏天及高温环境工作很有用途。总之,很多中成药里配伍有甘草这种传统的中草药,在此不一一列举。

9 GL类药物的改进

甘草的毒性很低,但临床上长期使用或甘草甜素每天连续服用2~5g,由于其去氧皮质酮(DOC)样作用而能产生某些副作用,如水肿及血压升高以及轻度低钾血症^[35]。停止服用后,浮肿很快消退,血压恢复正常,而甘草甜素在体内蓄积不会引起不良作用。

Malhuysen等报道甘草皂甙和甘草次酸有内皮质激素样作用,能引起排钾留钠与氯。Artherden等进一步证明C-环上的11-氧代- Δ^4 系统是甘草次酸的活性中心,考虑到这个系统是一些类固醇激素A环上的3-氧代- Δ 系统的竞争物,可制备甘草次酸的衍生物,以便消除它的伪醛固酮样作用,而保留或提高它的疗效。这些衍生物中,齐墩果酸-12-烯-11-氧代- 3β , 30-二醇(I)经动物实验和酶催化实验证明可能成为没有醛固酮样作用的最有希望的产品。将(I)与甘草次酸和甘草皂甙的毒性及疗效作了比较,结果表明(I)的毒性较低,抗过敏活性与甘草次酸类似,但(I)在不抑制3-酮- Δ^4 -类固醇的 Δ^4 -5 α 和 Δ^4 -5 β 还原酶情况下,对实验性胃损害显示明显的预防作用。(I)的最近合成方法^[36]:将甘草次酸用 $\text{NaAlH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 在四氢呋喃溶液中进行还原,产物用钯碳作催化剂加氢即可得到(I),熔点251 $^\circ\text{C}$,收率达80%。

随着人们对甘草的有效化学成分, 药理学, 生理化学, 临床医学等深入研究, 甘草得到了充分利用。我国还有多种尚未深入研究的甘草资源品种, 有待进一步开发利用, 使甘草造福于人类。

参 考 文 献

- 1 刘勤, 等. 中国药学杂志, 1989, 24(12): 705
- 2 林寿全, 等. 植物分类学报, 1977, 15(2): 47
- 3 曾育麟. 云南医学杂志, 1962, 1: 60
- 4 曾路, 等. 药学报, 1991, 26(10): 788
- 5 左梅香, 等. 甘肃药学, 1989, 4(2): 36
- 6 李强, 等. 现代应用药学, 1992, 9(6): 261
- 7 忻鼎熙. 江西中医药, 1958, 7: 36
- 8 化工部科技情报研究所. 世界精细化工手册. 北京: 化工部科技情报研究所, 1982.428
- 9 胡志厚. 药学报, 1988, 23(7): 553
- 10 Liska S K, et al. Clin Chim Acta, 1985, 151: 237
- 11 陈新谦. 新编药理学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 1981.474
- 12 赵敏崎, 等. 药学报, 1983, 18(5): 325
- 13 张宝恒. 药学报, 1983, 10(11): 688
- 14 海老名卓三郎. 国外医学—中医中药分册, 1988, 10(4): 16
- 15 张洪泉, 等. 药学报, 1984, 19(12): 926
- 16 陈莉萍, 等. 中成药, 1993, 15(6): 27
- 17 藤田泰宏, 他. 日本特许公报, 昭59 23798
- 18 任骏, 等. 科学通报, 1988, 3: 227
- 19 董维嘉, 等. 中草药, 1989, 20(11): 27
- 20 中尾顺子, 他. 日新医学, 1960, 47(7): 454
- 21 Муравьев Н А. Фармация, 1990, 34(1): 26
- 22 贾世山, 等. 药学报, 1992, 27(6): 441
- 23 Takagi K, et al. Arzneim Forsch, 1967, 17: 1544
- 24 Younes M, et al. Planta Med, 1981, 43: 240
- 25 Tajima K, et al. Biochem Commun, 1983, 115: 1002
- 26 徐任生, 等. 化学学报, 1979, 37(4): 289
- 27 WHO Current Future Dimension of HIV/AIDS Pademic, 1990
- 28 刘丙灿, 等. 药学报, 1991, 26(9): 672
- 29 畅行若, 等. 中草药, 1981, 12(12): 2
- 30 马昭礼, 等. 中草药, 1987, 18(2): 2
- 31 Takagi K, et al. Jap J Pharmacol, 1971, 21: 833
- 32 戴静芝, 等. 中国医药工业杂志, 1992, 23(11): 509
- 33 周海钧, 等. 中国药学杂志, 1992, 27(2): 673
- 34 窦骏, 等. 中成药, 1992, 14(11): 38
- 35 郑兆炽, 等. 武汉医药卫生, 1958, 1(4): 38
- 36 Takahashi K, et al. Chem Pharm Bull, 1980, 28(11): 3449

(1994-01-17收稿
1994-09-27修回)

关于征订《中国男科学》启事

本书16开平装, 定价19.80元, 书号黔新登(90)03号, 贵州科技出版社出版, 已于1994年8月出版, 是我国现今汇通中西医, 中西医结合的第一部专著, 由著名男科专家安崇辰主任主编, 男性病专家马永江教授主审。

全书汇集了国内外中、西医有关男性生殖、生理、病理最新理论, 介绍了有关男科疾病的最新诊断, 检查及治疗手段, 同时汇集了国内从事中医男科的名家在继承、整理、发掘、弘扬祖国医学实践中总结出的经验和用之有效的验方、秘方、单方。

读者对象, 医药院校教师、学生、临床医学工作者及自学者, 需要者请将数量、书款及地址寄《中草药》编辑部, 地址: 天津鞍山西道308号, 邮编300193