

中的变化机制。

### 参考文献

- 1 邹文铨,等.中国中药杂志,1995,20(2):86
- 2 徐东铭,等.中国中药杂志,1989,14(6):3
- 3 李向高.中药材,1990,13(2):22
- 4 刘星塔.中国中药杂志,1993,18(2):87
- 5 刘成基,等.中药材,1990,13(5):25
- 6 陆敏仪,等.中国中药杂志,1990,15(12):18
- 7 Cai Bao-chang, et al. 生薬学雑誌(日),1990,44(1):42
- 8 蔡宝昌,等.中国药理学杂志,1994,29(3):169

- 9 蔡宝昌,等.中国药理学杂志,1994,29(5):302
- 10 罗尚凤,等.中国中药杂志,1994,19(1):23
- 11 郭 戎,等.中成药,1993,15(9):20
- 12 许益民.中成药,1992,14(3):20
- 13 张兆旺,等.中药炮制现代研究.长沙:湖南科学技术出版社,1992.192
- 14 米田该典,等.生薬学雑誌,1989,43(2):129
- 15 魏均娴.药学报,1982,17(7):549
- 16 徐绥绪,等.药学报,1986,21(1):71

(1996-07-05 收稿)

## 甘草及其制剂药理与临床应用研究新进展

山东中医药大学中药系(济南 250014) 张 萍\* 祝希娴

**摘 要** 概述了国内外对甘草药理药效及医疗作用研究的最新成果,重点介绍了近年来甘草及其制剂在解痉镇痛、预防糖尿病并发症、治疗皮肤病、老年性骨质疏松症、抗利什曼原虫、抗癌、抗病毒等方面的作用及其机理,并介绍了对甘草毒副作用的研究情况。

**关键词** 甘草 药理药效 临床应用 毒副作用

祖国医学认为甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛及调和药性等功效。西方国家传统把甘草作为矫味剂和祛痰剂。随着科技发展,各国对甘草的研究逐步深入,发现了许多新的药理药效作用。我们就甘草及其制剂的最新研究情况加以概述。

### 1 解痉镇痛作用

甘草具有解痉镇痛作用,尤其在痉挛状态下更明显。甘草与芍药可相互协同,故甘草配芍药疗效更好。甘草中解痉的主要化学成分为黄酮类化合物,其中的异甘草素(isoliquiritigenin)镇痉作用最强<sup>[1]</sup>,临床已有许多新应用。

1.1 用于胃 X 线及大肠内窥镜检查:日本报道芍药甘草汤可作为胃 X 线及大肠内窥镜检查的解痉剂。在造影或内窥镜检查前需肌注解痉剂以减轻患者的痛苦,但传统的解痉剂可引起排尿功能障碍等副作用。现已证

明高浓度的芍药甘草汤对人工诱导的异常兴奋状态的抑制作用比对正常运动更明显;芍药甘草汤有松弛骨骼肌和镇痛作用;大肠内窥镜检查时投与芍药甘草汤确可减轻患者的痛苦。作为胃 X 线检查前处理剂所具有的抑制胃液分泌的作用,芍药甘草汤仅比解痉剂略弱。因此,对慎用或禁用传统解痉剂的患者可应用芍药甘草汤达到解痉镇痛之目的<sup>[2]</sup>。

1.2 治疗小儿腹痛:用甘草汤或芍药甘草汤治疗小儿腹痛显效迅速。口服与口含疗效对比:前者约 1.5 min 半数患儿腹痛消失;后者 2 min 内半数见效,在 4 min 左右 80%以上的患儿腹痛消失。在口腔内涂布苯佐卡因使神经知觉暂时麻痹,在此情况下上述试验仍有 3 例腹痛消失。另外甘草汤对持续 3 个月的腹部绞痛也有显著疗效<sup>[3]</sup>。

1.3 对肌痉挛的作用:给予芍药甘草汤同时并用当归芍药散或桂枝茯苓丸等活血祛瘀剂

\* Address: Zhang Ping, Dept. of Chinese Materia Medica, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan

可治疗由类风湿性关节炎、哮喘、角膜溃疡引起的以及不明原因的眼睑肌痉挛,疗程3~5 d或1~2周,症状全部消失<sup>[4]</sup>。由脑血管障碍引起的腓肠肌痉挛,给予甘草汤提取剂,其症状有明显或轻度改变,且显效较早。该效果与服用肌松弛剂及弱安定药相当<sup>[5]</sup>。对长期接受血液透析并多次出现肌痉挛的4例患者,在不改变透析液与理想体重的条件下,连续1个月给予芍药甘草汤(6 g/d),结果肌痉挛1例完全消失,2例出现频率明显减少并且程度减轻,1例肌痉挛的频率未见变化,次月出现频率减少。服药后1例血清K由4.7升高到5.8,其余未见明显变化。末梢神经传导速度在能探讨的3例中,2例腓肠肌感觉神经传导速度较服药前有改善趋势<sup>[6]</sup>。

## 2 预防糖尿病并发症

糖尿病人体内由葡萄糖还原为糖醇的活性增强,血小板的凝聚性增高。糖尿病性神经病变的机理可部分解释为对醛糖还原酶的抑制作用。试验证明异甘草素是一种最强的醛糖还原酶抑制剂,它以浓度依赖方式抑制大鼠晶状体内醛糖还原酶的活性,当1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时其抑制率为81.4%,0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时为61.7%;以甘油醛为底物时的 $\text{IC}_{50}$ 为 $362 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ,以葡萄糖为底物时为 $1.6 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ 。动力学研究表明,它对大鼠晶状体的醛糖还原酶具有非竞争抑制特性。此外,抑制人体血红细胞中山梨醇的积集时其 $\text{IC}_{50}$ 为 $2.0 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ 。将异甘草素用于糖尿病大鼠,其血红细胞、坐骨神经和晶状体中山梨醇积集分别降低了44.3%、63.9%和13.7%<sup>[7]</sup>。异甘草素还具有强力的抗血小板作用<sup>[7]</sup>。另外从甘草中提取的一种3-芳基衍生物GV-7也可抑制血小板聚集<sup>[8]</sup>。

## 3 对皮肤病的作用

主要成分为甘草提取物和碳酸氢钠的溶液对特应性皮炎有一定疗效,用浸浴式疗法浴疗4周,测定临床皮肤表现(皮肤瘙痒、皮疹及皮肤干燥情况)和角质层含水量,与浴疗前相比,角质层含水量上升,临床皮肤表现改

善率为76.2%<sup>[9]</sup>。对进行性银屑病患者仅给予GL(甘草甜素 glycyrrhizin)25 mg,日3次,个别患者50 mg,日4次。4周为1疗程,有的用药3个疗程以上,结果临床18例中显效7例、有效9例,无加重者<sup>[10]</sup>。

## 4 治疗老年性骨质疏松症

由骨质疏松症引起的老年性疾病,如腰背痛、胸椎腰椎压迫性和疲劳性骨折引起的疼痛给予甘草附子汤有较好疗效。因疼痛而卧床不能翻身、排便困难者,服用甘草附子汤数日后可自行或借助于外力活动,2周左右疼痛消失,多数病例可简单料理日常生活。同西医疗程(3~5周)相比,可缩短治疗时间,且效果良好<sup>[11]</sup>。

## 5 抗利什曼原虫作用

甘草查尔酮A是一有效的抗利什曼原虫药物。体外试验表明,A能抑制杜氏利什曼原虫 *Leishmania donovani* Laveran & Mesnil 和硕大利什曼原虫 *L. major* 的体前鞭毛体和无鞭毛体的生长,还可控制硕大利什曼原虫对小鼠的感染和杜氏利什曼原虫对仓鼠的感染。其靶组织可能是寄生物的线粒体<sup>[12]</sup>。

## 6 抗癌作用

甘草次酸(glycyrrhetic acid)能抑制巴豆油(其成分TDA为强促癌剂)诱发的小鼠耳肿胀和鸟氨酸脱羧酶(ODC)活性。对强致癌剂苯并芘诱发的DNA损伤有一定保护作用,还可降低苯并芘引起的非程序DNA合成<sup>[13]</sup>。GL对黄曲霉毒素 $\text{B}_1$ ( $\text{AFB}_1$ )和二乙基亚硝胺(DEN)致大鼠肝癌前病变的发生均有明显抑制作用,并且GL在抑制DEN致肝癌前病变发生过程中,对DNA损伤修复有明显保护作用,使DNA修复功能接近正常水平,从而降低了DEN的致癌性,同时GL还可使肝癌前病变 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)阳性肝细胞增生灶减少。此作用可解释GL抑制癌前病变发生的部分机理<sup>[14]</sup>。

## 7 抗病毒作用

7.1 对艾滋病(AIDS)的作用:艾滋病病毒

HIV 感染者的治疗原则是阻止病毒增殖和增强机体免疫力。试验证明 GL 可明显抑制 HIV 增殖,并具有免疫激活作用。1.23  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 GL 对 HIV 增殖抑制率达 50%。但 GL 抑制 HIV 感染的有效浓度(0.2~1.0  $\text{mg}/\text{mL}$ )高,范围狭窄,若要维持其在血液中的有效浓度,须持续大量给药。临床实践表明,给予 SNMC(强力新甘草甜素,含 0.2% GL、2%甘氨酸及 0.1%半胱氨酸)超大量疗法,每日静注 800 mL(GL1 600 mg),1 周后 HIV-Ag 减少, $T_4$ 、 $T_8$  细胞(T 淋巴细胞亚群)和 DR 阳性细胞增加。 $T_8$  细胞增加是 GL 的免疫激活作用所致,此类细胞上升可改善临床症状。从临床疗效看,SNMC 用量不少于 600  $\text{mg}/\text{d}$ (12  $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ )才能有效。但 GL 对治疗呈现精神神经症状的 AIDS 患者无效。尸检表明脑脊髓液中 HIV-Ag 值异常高,并分离出 HIV,血液中抗原阴性,未分离到 HIV,说明 GL 可抑制血中 HIV 增殖,不能抑制中枢神经组织中 HIV 增殖<sup>[15]</sup>。

7.2 对肝炎病毒的作用:静脉滴注 SNMC 可治疗慢性乙型肝炎。连续 4 周 40  $\text{mL}/\text{d}$ (含 GL 80 mg)静滴,总改善率为 64%,肝功能改善率为 78%。对 HBe 抗原持续阳性患者用 SNMC 进行长期间歇治疗,其中 66.6%的患者 HBe 抗原转阴,44.4%出现 HBe 抗体,治疗 3 个月后 GPT 降至正常,有效率达 99.4%。SNMC 也可用于预防输血后感染的非甲非乙型肝炎,连日静滴,输血后观察 18 周,100  $\text{mL}/\text{d}$  静滴组肝炎发病率为 3.6%,40  $\text{mL}$  剂量组发病率为 12.8%,未静滴的对照组发病率为 17.6%<sup>[16]</sup>。目前未发现 SNMC 对人体的耐药性及明显副作用。甘草酸(glycyrrhizic acid)抑制乙肝表面抗原(HBsAg)在细胞内穿过高尔基区运转,这种抑制发生在 O-链糖化之后和被唾液酸修饰之前。甘草酸处理的培养细胞导致 HBsAg 颗粒表面的性状变化,且与 HBsAg 唾液酸修饰障碍相对应。因甘草酸阻碍了唾液酸的补充,其近期效果是乙肝病毒(HBV)感染细胞的 HBsAg

分泌受到抑制,从而改善乙肝患者肝功能障碍;其远期效果是由于对 HBsAg 颗粒上唾液酸的清除,原发性免疫增强,HBsAg 的抗原性提高,最终改善对 HBV 的免疫状况<sup>[17]</sup>。使用  $\beta$ -干扰素(IFN- $\beta$ )治疗慢性丙型肝炎,在停药后血清转氨酶(TA)正常化率低,若 IFN 与 SNMC 合用,停药后 TA 的正常化率明显提高,疗效统计显著和有效率达 66%,HCV-RNA 阴转率达 67%,副作用仅与单独使用 IFN- $\beta$  相似,故 IFN- $\beta$  与 SNMC 合用是治疗慢性丙肝的一种理想方法<sup>[18]</sup>。GL 治疗病毒性肝炎高胆红素血症有较好疗效。用 GL 针剂 80~120  $\text{mL}$  与 10%葡萄糖溶液静滴,丹参注射液 15~30 g 与 10%葡萄糖静滴,每日各 1 次,同时口服常规护肝药,疗程 1~3 月,有效率达 90%<sup>[19]</sup>。GL 对  $\text{CCl}_4$  引起的实验性肝炎 GOT 上升也有显著抑制作用<sup>[20]</sup>。

## 8 甘草的副作用

有的患者在服用甘草制剂后出现水肿和血压升高等症状,这是由甘草次酸及其衍生物引起的醛固酮增多症样的病态,Conn 把摄取甘草引起的醛固酮增多症样的病态称为甘草性假性醛固酮增多症(licorice-induced pseudoaldosteronism)<sup>[21]</sup>。其特征是低肾素、高醛固酮活性,同时血钾明显降低<sup>[22]</sup>。

甘草造成钾丢失的机制(盐皮质激素样作用)目前大致有 5 种假说<sup>[21]</sup>:a)甘草次酸的促肾上腺皮质激素(ACTH)样作用。甘草次酸作为 ACTH 样物质刺激肾上腺,使内源性类固醇上升;b)甘草次酸有增强醛固酮活性的作用;c)甘草次酸对  $5\alpha$  及  $5\beta$ -类固醇还原酶有明显抑制作用,使醛固酮的灭活作用受阻;d)通过甘草次酸本身与盐皮质激素受体结合形成的醛固酮作用;e)甘草次酸在胃中抑制  $11\beta$ -羟类固醇脱氢酶活性。发生本病后应立即停止使用甘草制剂,血压则迅速降低,低血钾性症状亦可迅速缓解,血钾的恢复略慢,若补钾和进行抗醛固酮制剂治疗可加快恢复。但如果不停用甘草制剂即使大量补

钾也不能提高血钾浓度,只能使尿中排钾量增加<sup>[23]</sup>。中医认为若需大量久服甘草,可配适量泽泻、茯苓等利水渗湿药同用,以预防或减轻副作用。

假性醛固酮增多症的发生较少见。此病的发生与服用含甘草类药物的时间长短剂量大小无密切联系,而与用药者个体体质有关<sup>[23]</sup>。此外,目前还发现GL导致儿童乳腺发育(1例)<sup>[24]</sup>,致非哺乳期妇女泌乳(2例)<sup>[25]</sup>,致精神症状(1例)<sup>[26]</sup>,生药甘草致全身搔痒、出现药疹(1例)<sup>[27]</sup>,致婴儿腹泻(1例)<sup>[28]</sup>,甘草加工现场致胸闷憋喘(1例)<sup>[27]</sup>。

## 9 结束语

近年来国内外对甘草的研究主要集中在药源开发、提取新的有效成分及药理药效研究方面,使之临床应用范围得到扩展,由传统应用向预防糖尿病并发症、抗寄生虫、抗癌、抗病毒等新领域拓展,对预防、治疗某些常见、多发、疑难症有新发现。甘草的作用机理及其药理等方面仍是今后研究的重点。甘草毒性小,副作用很少发生,有望成为以各种有效成分制剂参与临床治疗的中药。我国是甘草主产地之一,应加强对其从药源开发到临床应用的一系列研究。

### 参考文献

1 刘勤,等.中国药学杂志,1989,24(12):705

- 2 黄欣编译.国外医学-中医中药分册,1995,17(1):3
- 3 金嫣莉摘译.国外医学-中医中药分册,1995,17(3):32
- 4 王雅新摘译.国外医学-中医中药分册,1996,18(1):28
- 5 崔昕摘译.国外医学-中医中药分册,1996,18(2):20
- 6 怡悦摘译.国外医学-中医中药分册,1995,17(6):29
- 7 Kaoru A, et al. *Planta Med*, 1990, 56(3): 254
- 8 Masato T. *Planta Med*, 1990, 56(3): 259
- 9 黄欣摘译.国外医学-中医中药分册,1994,16(2):26
- 10 吴绍熙,等.临床皮肤科杂志,1994,23(1):9
- 11 张志军摘译.国外医学-中医中药分册,1993,15(4):38
- 12 陈蕙芳摘译.国外医药-植物药分册,1994,9(4):173
- 13 陈晓光.药学学报,1994,29(10):725
- 14 严瑞琪,等.癌症,1995,14(4):245
- 15 贾钰华摘译.国外医学-中医中药分册,1990,12(1):13
- 16 李长格摘译.国外医学-中医中药分册,1988,10(4):16
- 17 张秀珍摘译.国外医药-植物药分册,1996,11(5):224
- 18 沈志平摘译.国外医学-药学分册,1994,21(5):308
- 19 过建春,等.中西医结合肝病杂志,1994,4(2):32
- 20 张子义摘译.国外医学-中医中药分册,1992,14(5):13
- 21 张金铭摘译.国外医学-中医中药分册,1992,14(6):14
- 22 周德文摘译.国外医药-植物药分册,1994,9(3):112
- 23 梁嶸摘译.国外医学-中医中药分册,1992,14(4):4
- 24 孙明.江西医药,1995,30(4):255
- 25 石维福,等.新药与临床,1994,13(2):123
- 26 高希斋,等.新药与临床,1994,13(1):54
- 27 刘淑芳.新疆中医药,1994,(4):封四
- 28 王仁群.中国中药杂志,1994,19(10):631

(1997-01-03 收稿)

1997-04-14 修回)

## 治疗甲状腺机能亢进的中药——龙胆

天津医科大学第三医院(300203)

高麟第

天津市南开医院

门玉华 杨振凤

龙胆为龙胆科植物条叶龙胆 *Gentiana manshurica* Kitag.、龙胆 *G. scabra* Bge.、三花龙胆 *G. triflora* Pall. 或坚龙胆 *G. rigescens* Franch. 的干燥根及根茎。前3种习惯称“龙胆”,后1种称“坚龙胆”。春秋两季采挖、洗净、干燥<sup>[1]</sup>。味苦、性寒,为清肝胆湿热,泻下焦郁火之常用中药<sup>[2]</sup>。始载于《神农本草经》,列为中品<sup>[2,3]</sup>。现代医学列为苦味健胃药,能促进消化液分泌<sup>[4]</sup>,有利胆、抗菌、降低血压,保肝作

用<sup>[2,5]</sup>。近年来我国用于治疗甲状腺机能亢进(简称甲亢),特别是对肝火旺盛阴虚型的甲亢患者,应用龙胆草收到了满意疗效。以现代科学技术为指导,通过动物实验,对其抗甲亢的药理活性进行了探讨,得出了龙胆草治疗甲亢临床应用的理论根据。笔者拟对龙胆的化学成分、抗甲亢机理及临床应用作一综述。

### 1 化学成分