

18 β -甘草次酸结构修饰及生物活性研究进展

康 蕾², 李学强^{1*}, 王凤荣¹

1. 宁夏大学化学化工学院 宁夏天然药物工程技术研究中心, 宁夏 银川 750021

2. 宁夏工业职业学院, 宁夏 银川 750021

摘 要: 18 β -甘草次酸是甘草的主要活性成分之一。由于其较好的生理活性、生物相容性和较低的不良反应, 因而成为重要的医药中间体, 具有广阔的临床应用和开发前景。综述了自 1937 年至今, 18 β -甘草次酸在结构修饰改造、生物活性等方面的重要研究进展, 将为甘草这一传统中药材现代化研究开发提供一定的理论依据。

关键词: 18 β -甘草次酸; 五环三萜类化合物; 结构修饰; 生物活性; 抗肿瘤

中图分类号: O624 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)07-1430-13

Advances in studies on structural modifications and biological activities of 18 β -glycyrrhetic acid

KANG Lei², LI Xue-qiang¹, WANG Feng-rong¹

1. Development Center of Natural Products and Medication, School of Chemistry and Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021, China

2. Ningxia Vocational College of Industry, Yinchuan 750021, China

Key words: 18 β -glycyrrhetic acid; pentacyclic triterpenoid; structural modification; biological activities; antitumor

甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 为豆科植物, 始载于《神农本草经》。《伤寒论》的 110 多个处方中有 74 个有甘草入药, 说明甘草是一味应用极其广泛的中药材。甘草性平, 味甘, 归心、肺、脾、胃, 具有补脾益气、润肺止咳、缓急止痛、调和诸药、缓和药性等功效^[1]。国内外已从甘草中分离得到 100 多种黄酮类化合物、60 多种三萜以及香豆素类化合物、18 种氨基酸、多种生物碱、雌性激素以及有机酸等^[2]。近年来, 我国宁夏、甘肃、陕西等地努力发展沙生道地中药材产业, 取得了令人瞩目的成绩, 已建立道地甘草的规模化种植, 围栏保护达数十万公顷, 道地甘草资源规模优势已初步呈现。随着科研水平的不断提升, 甘草有效成分已逐步扩大应用于食品、烟草、化妆品等精细化工领域。甘草资源的深入挖掘利用对于发展农牧经济、改善生态环境、推进特色沙生药材现代化都具有十分重要的现实意义和理论意义。

现代药理学研究认为: 甘草的主要有效成分是甘

草酸 (glycyrrhizic acid, 甘草甜素) 及其盐, 以及其苷元甘草次酸 (glycyrrhetic acid)^[3-4]。甘草酸类成分在人体内的代谢过程已比较清楚: 经胃酸水解或经肝脏中 β -D-葡萄糖醛酸酶分解为 3-单-葡萄糖酸甘草次酸, 再经肝肠循环中肠内 LJ-22 链霉菌作用, 部分生成 3-表-甘草次酸和少量 3-脱氢甘草次酸, 最终吸收进入血液而发挥药理活性。因此, 甘草次酸在甘草酸类药物功效的发挥上起着重要的作用^[5-6]。甘草次酸及其衍生物的研究与开发, 近年来已成为各国科研工作者的研究热点之一。

20 世纪 30 年代, Ruzicka 小组^[7-9]和 Beaton 小组^[10]最早研究并确认了甘草次酸的分子结构, 甘草次酸属于五环三萜类化合物, 骨架 11 位上有 C=O, 类似 18-*H*-齐墩果烷型结构。甘草次酸结构存在不同的光学异构体如 18 α 型、18 β 型 (图 1), 这些异构体的药效作用并不完全相同, 其中 18 α -甘草次酸在药物的肝靶向性、抗炎等方面较 18 β -甘草次酸更为出色^[10], 但是由于自然界中 18 α 异构体的量极

收稿日期: 2011-11-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21062014); 教育部科学技术研究重点项目 (210237); 宁夏自然科学基金资助项目 (NZ0606)

作者简介: 康 蕾 (1984—), 女, 宁夏银川人, 助教, 研究方向为精细有机化工、化工教育。E-mail: kangleiksgz@sina.com

*通讯作者 李学强 Tel: (0951)2062406 E-mail: lixq@nxu.edu.cn

少, 仅占甘草次酸天然总量的 3% 左右, 故甘草次酸及其衍生物的开发研究仍以 18 β 异构体为主。本文也将主要针对 18 β -甘草次酸对其衍生物的结构修饰改造和药理活性的相关研究进展进行综述。

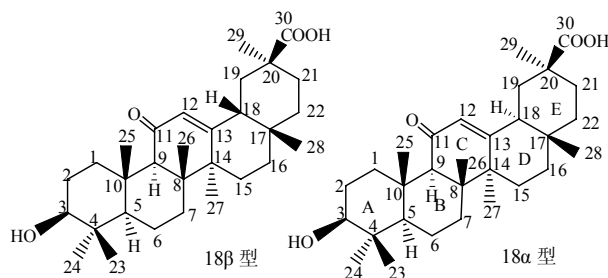


图 1 甘草次酸的结构类型

Fig. 1 Structure types of glycyrrhetic acid

1 18 β -甘草次酸结构改造的研究进展

现代药理学研究均证实 18 β -甘草次酸具有丰富的生物活性。但是, 临床上长期、大剂量服用该类物质, 常引起药源性高血压和水肿等不良反应, 医学上称之为类醛固酮增多症 (pseudoaldosteronism) [12-13], 其临床表现为钠潴留、钾排泄量增加, 进而引起水肿、湿疹、高血压、低血钾等症状, 重度甚至会导致四肢瘫痪。分子生物学和药理学最新研究分析其可能的原因 [14]: 18 β -甘草次酸在体内可无选择性地抑制氢化可的松的代谢酶 11 β -羟基类固醇脱氢酶 (11 β -HSD-I、11 β -HSD-II) 的活性, 特别是 11 β -HSD-II 活性受到抑制容易导致体内氢化可的松的过量富集, 从而直接引发类醛固酮增多症的临床表现。因此, 选择性地降低 18 β -甘草次酸类药物对 11 β -HSD-II 的抑制作用, 应是降低或消除类醛固酮增多症的重要途径。然而, 11 β -HSD 抑制剂在动物和人体内的细胞分化、增殖、内蛋白表达等方面又都发挥着极重要的作用, 如 11 β -HSD-I 抑制剂可用于研制调节代谢类药物, 治疗肥胖症、糖尿病等; 而 11 β -HSD-II 抑制剂可用于抗炎、抗癌类药物的研发。因此, 在甘草次酸类药物设计改造的初选阶段, 应权衡利弊、综合考量其药理活性以及可能带来的类醛固酮增多症等不良反应的影响, 力求高效、低毒。

国内外对 18 β -甘草次酸已经进行了大量富有成效的化学修饰与结构改造。从分子结构来看, 由于 A、C、E 环分别含有特定官能团, 因而结构改造也主要集中在这 3 个环上, 另外改造其五环三萜的骨架环系结构的研究也日渐兴起。本文对自 1937

年以来, 18 β -甘草次酸结构修饰方面的研究进展做简要综述。

1.1 A 环结构修饰

对于 A 环结构修饰, 国内外的研究主要着眼于 2、3 位羟基以及整个 A 环骨架重构等方面。2009 年, 杨晓辉等 [15] 合成一系列甘草次酸 3 位酯类衍生物 (典型化合物结构见图 2), 并发现该类衍生物具有明显的抗炎活性, 抗炎活性接近于氢化可的松, 部分化合物的活性甚至高于氢化可的松。

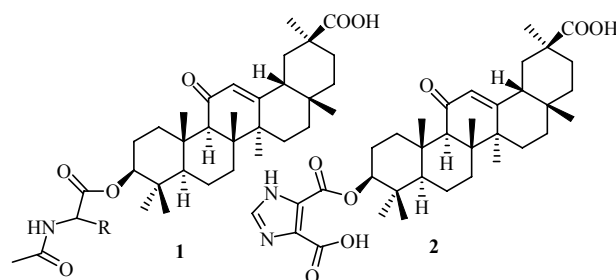


图 2 典型甘草次酸 C-3 位酯类衍生物

Fig. 2 Typical glycyrrhetic acid C-3 ester derivatives

2007 年以来, 刘丹等 [16-18] 连续以 18 β -甘草次酸为起始原料, 先后经氧化、酯化, 在氰化钠作用下与甲酸乙酯反应, 2 位引入羟亚甲基, 再与盐酸羟胺反应形成异噁唑类甘草次酸衍生物; 异噁唑类甘草次酸衍生物还可以在甲醇钠/甲醇作用下, 开环得到 2-氰基取代化合物 (9), 化合物 7 再在苯基氯化硒及体积分数 30% 双氧水作用下生成 1, 2-脱氢-2-氰基取代化合物 (10), 如若在此基础上继续引入不同的含氮杂环, 最终得到的这类新型 1, 2-烯-2-氰基-3-羰基结构甘草次酸衍生物均表现出对白血病 HL-60 细胞株不同程度的抑制活性, 具体合成路线见图 3。

2010 年, 胡君等 [19] 研究发现利用化学方法, 可以在甘草次酸 A 环分别引入环内和环外双键, 同时利用重排反应合成了一系列新颖的 A 环环己内酰胺、环己内酯以及相应的开环衍生物 (典型化合物结构见图 4), 并初步研究了它们对人肝癌细胞 HepG-2 的体外细胞毒活性。

2010 年, Hu 等 [20] 又以链接化学为手段, 非常巧妙地合成 A 环 2、3 位均被 1, 2, 3-三氮唑杂环取代甘草次酸酯衍生物 (图 5)。目的是借助 18 β -甘草次酸五环三萜的刚性骨架, 以 1, 2, 3-三氮唑和醛基为配基高选择性、高亲和力捕获 Hg^{2+} 等重金属离子, 这一类合成设计新颖的络合物将有助于 18 β -甘

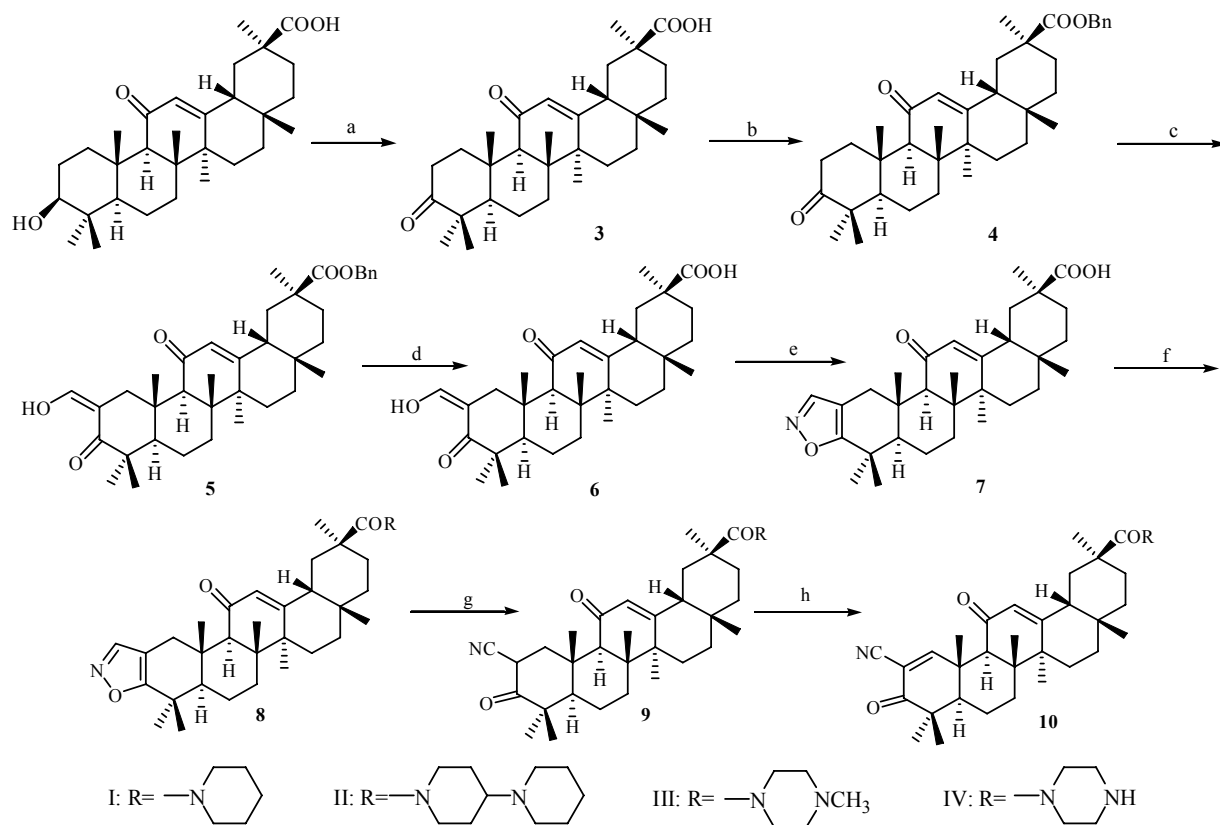


图3 异噁唑类甘草次酸衍生物的合成路线

Fig. 3 Synthesis of isoxazole glycyrrhetic acid derivatives

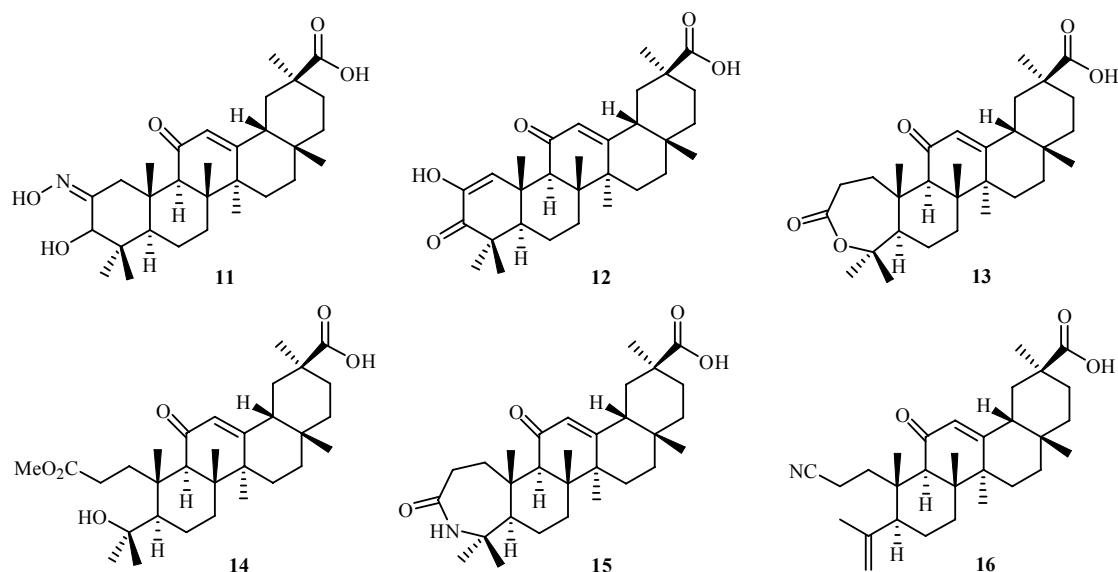


图4 甘草次酸A环分别引入环内和环外双键衍生物

Fig. 4 Glycyrrhetic acid derivatives with double bonds inside and outside A ring

草次酸应用于环境污染治理特别是重金属离子中毒救治等方面的研究。

随着近年来科研工作者把合成视角聚焦于生命活性物质以来,糖苷配基衍生物的合成变得愈发

重要。鉴于甘草酸在人体代谢过程中糖苷键最终会断裂,以往普遍认为糖苷配基在甘草次酸活性增效方面所起的作用可能微乎其微。但后续研究发现18 β -甘草次酸糖缀后,水溶性和生物活性等方面又

有很大的提升。1993 年, Saito 小组^[21-25]以 Koenigs-Knorr 法合成了一系列糖苷配基甘草次酸衍生物, 经过相关活性研究, 发现部分化合物对肝损伤细胞具有很好的修复和保护功能。Tsuyoshi^[26]和

Ullah 等^[27]在此基础上又分别尝试用不同二糖修饰 C-3 羟基位, 这些研究进一步丰富了 18 β -甘草次酸糖苷配基衍生化的研究 (典型化合物结构见图 6)。

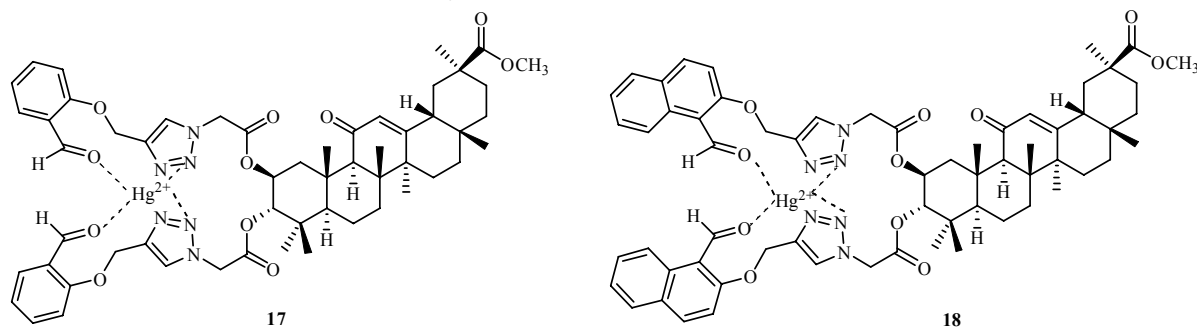


图 5 可识别 Hg^{2+} 的 1, 2, 3-三氮唑双取代甘草次酸酯衍生物

Fig. 5 1, 2, 3-Triazole-disubstituted glycyrrhetic acid derivatives for recognition of Hg^{2+}

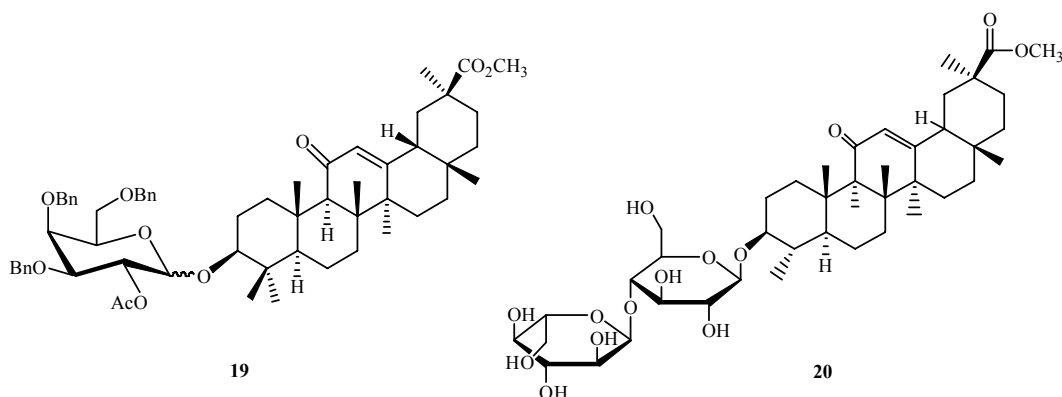


图 6 18 β -甘草次酸糖苷配基衍生物

Fig. 6 18 β -Glycyrrhetic acid aglycone derivatives

2008 年, Huang 等^[28]以 18 β -甘草次酸为母核, 衍生合成了 21 种新型化合物, 从中筛选发现 18 β -甘草次酸-3-*O*-间苯二甲酸单酯具有良好的抑制癌细胞核内蛋白酶的作用, 这类抑制剂可以通过对泛素化通路进行阻断, 从而具有潜在、广谱的抗肿瘤作用, 为研发甘草次酸类蛋白酶抑制剂提供了有力的理论支撑。

2010 年, Hassan 等^[29]通过消除、环氧反应合成了 2 α , 3 α -环氧-18 β -甘草次酸化合物 21, 然后以此环氧衍生物为起始底物, 进一步经开环、消除以及重排反应得到 1 α -羟基-2, 3-烯-甘草次酸 (22), 继续加氢还原则可得 1 α -羟基-2, 3-二甲基-18 β -甘草次酸 (23)。化合物 21 也可在 45 $^{\circ}\text{C}$, DMTF、TFA 作用下环合生成相应的 2 β , 3 β -环硫乙烷-18 β -甘草次酸 (24), 化合物 24 可以分别在乙酰氯和氯化钴、乙酸-乙酸酐 (1:1) 作用下开环成相应的化

合物 25、26。以上衍生合成方法在 A 环结构修饰技巧上有很大的突破, 但其合成产物生物活性的研究还有待进一步深入探讨, 具体合成路线见图 7。

Gayathri 等^[30]通过分析构效关系, 在 18 β -甘草次酸 A 环 C-2 位引入一系列吸电子基团合成 1-烯-3-氧-甘草次酸衍生物 (典型化合物结构见图 8), 通过后续生物活性研究发现这些衍生物对 KU7、253JB-V 膀胱癌细胞和 Panc-1、Panc-28 胰腺癌细胞均有不同程度的抑制活性, 尤其是 1, 2-烯-2-三氟甲基-3-羰基-18 β -甘草次酸 (28)、1, 2-烯-2-氰基-3-羰基-18 β -甘草次酸 (29) 的抗癌效果更为出色, 这也为今后的结构修饰策略提供了非常好的思路。

2009 年, Abd 等^[31]以 2 β , 3 α -二羟基-18 β -甘草次酸为底物成功合成了奥沙利铂甘草次酸络合物, 通过对比第 3 代铂类抗癌药物-奥沙利铂发现其对入直肠癌细胞有更好的抑制效果; 同时其还具备更

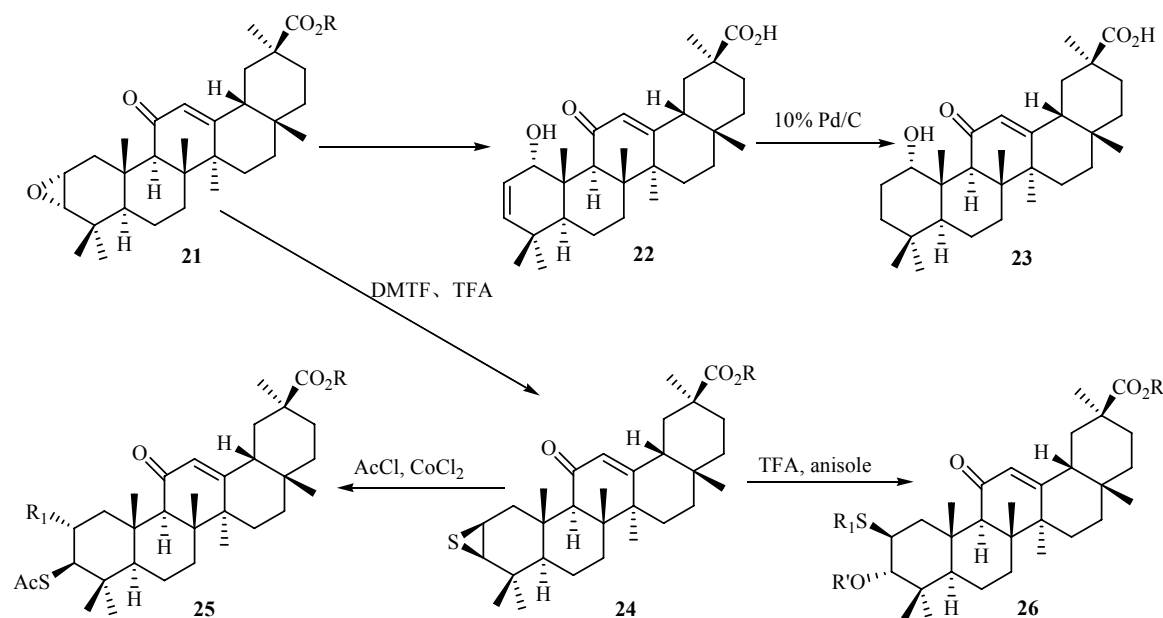


图7 2β, 3β-环硫乙烷-18β-甘草次酸的合成

Fig. 7 Synthesis of 2β, 3β-thiirane glycyrrhetic acid

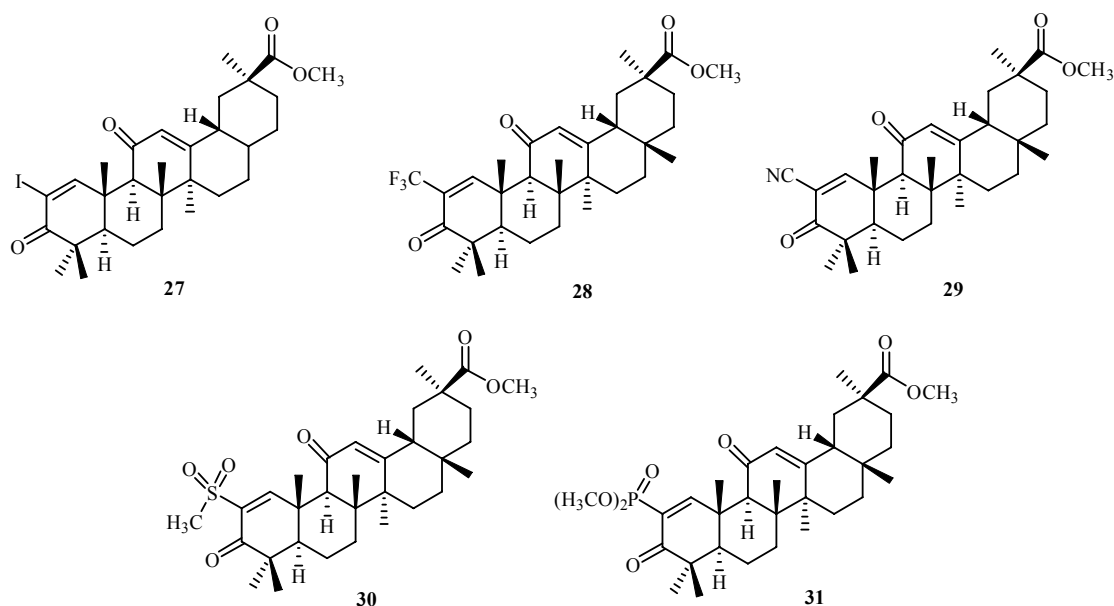


图8 1-烯-3-氧-18β-甘草次酸衍生物

Fig. 8 1-en-3-oxy-18β-Glycyrrhetic acid derivatives

好的清除自由基的作用, 临床试验表现优于抗氧化药物 VC, 具体合成路线见图 9。

2010 年, René 等^[32]最新研究发现通过在甘草次酸 C-3 位引入酰氯等活泼基团, 可合成系列不同碳链数的 C-3 位烷胺基取代 18β-甘草次酸甲酯衍生物 (43, 图 10), 通过初步生物活性测试发现 7 个碳原子的烷胺基取代生物活性表现更为出色。

1.2 C 环结构修饰

18β-甘草次酸 C 环的结构修饰一般主要集中在

C-11 位羰基上。羰基通常可以用 Zn 或 Zn-Hg 齐还原成亚甲基, 或者硼氢化钠选择性还原成羟基, 而保留 C-30 位羧基。张迎新等^[33]研究报道, C-11 位羰基被还原后可有效降低 18β-甘草次酸类醛固酮增多症等不良反应的发生。Shibata 等^[34]由此合成了一系列的 11-脱氧甘草次酸萜醇衍生物, 并发现它们均具有良好的抗胃溃疡和抗炎作用。Saito 等^[35]在使用催化剂 AgOTf 或 Hg(CN)₂ 和 HgBr₂, 能有效克服其骨架结构的空

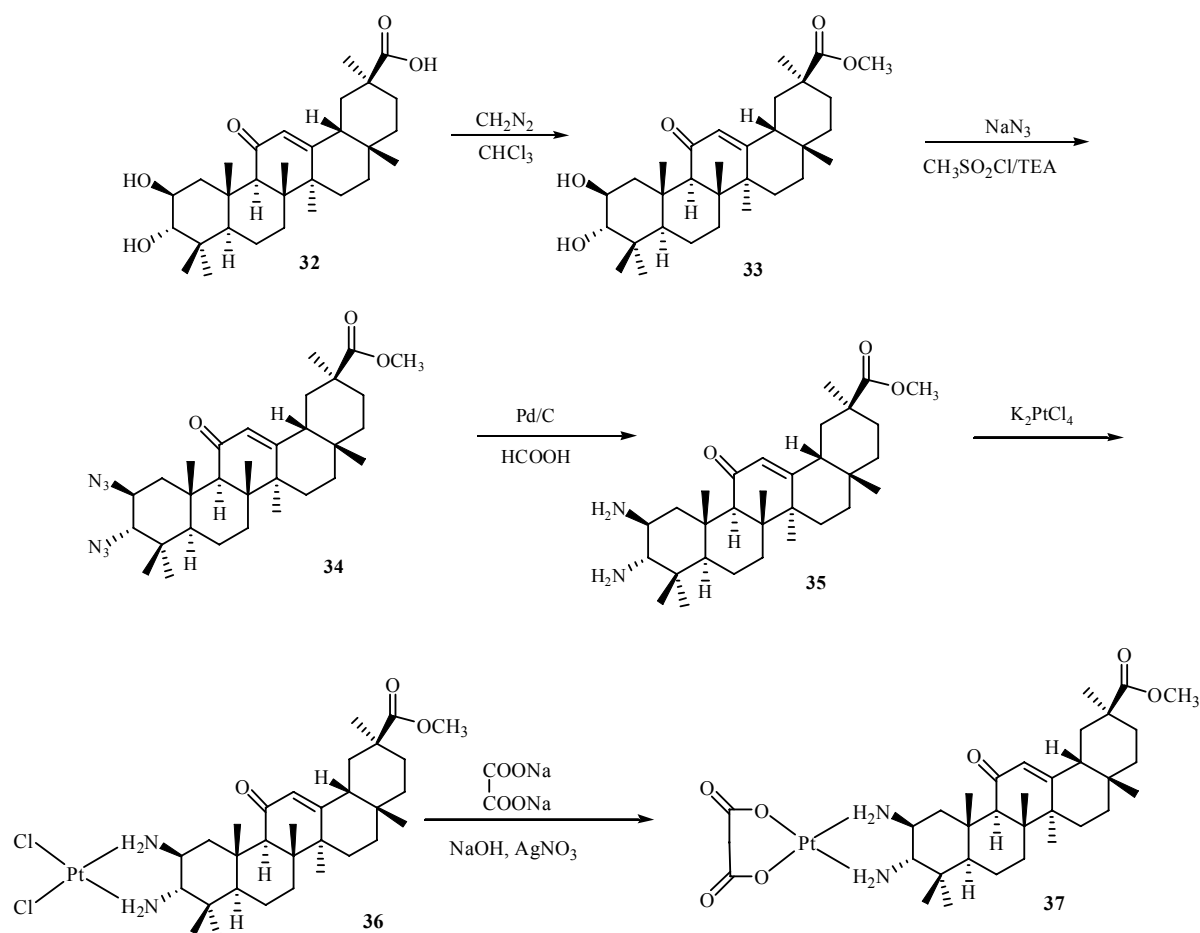


图9 奥沙利铂-18β-甘草次酸络合物的合成

Fig. 9 Synthesis of 18β-glycyrrhetic acid complex

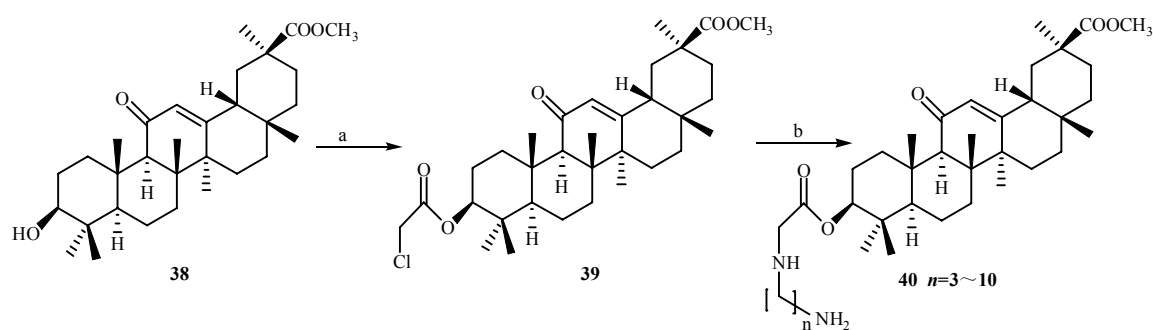


图10 C-3位烷基胺取代18β-甘草次酸甲酯衍生物

Fig. 10 Derivatives of C-3 aminoalkyl 18β-glycyrrhetic acid methyl ester

攻 C-11 羰基形成类似烯醇结构糖苷配基甘草次酸衍生物 (图 11), 极大地丰富了羰基位的修饰策略。

1.3 E 环结构修饰

2003 年, Soo 等^[36]分别以 18β-甘草次酸、脱氧甘草次酸为起始物, 在其 C-30 羧基上分别用 4-氟苯酚、4-氨基哌啶等分别酯化、酰胺化, 从而合成了一系列新型 18β-甘草次酸衍生物 (45、46), 具

体合成路线见图 12。通过后续的生物活性测试, 发现此类化合物对酪氨酸酶具有较强的抑制作用, 而酪氨酸酶是体内黑色素合成的关键酶, 对比发现此类化合物比传统的抗黑色素沉积药物 VC 和曲酸有更好的活性和稳定性, 且药物动力学研究表明其抑制作用随着时间的推移而愈加显著, 这些研究将有助于此类 18β-甘草次酸衍生物应用于化妆品等精

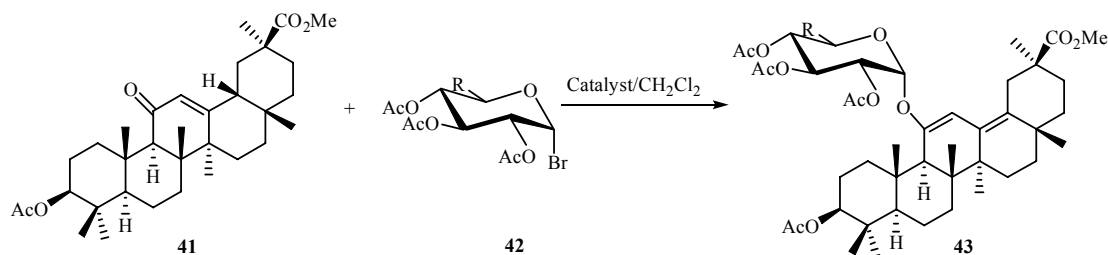


图 11 18β-甘草次酸的 C 环结构修饰

Fig. 11 Structure modification of ring C in 18β-glycyrrhetic acid

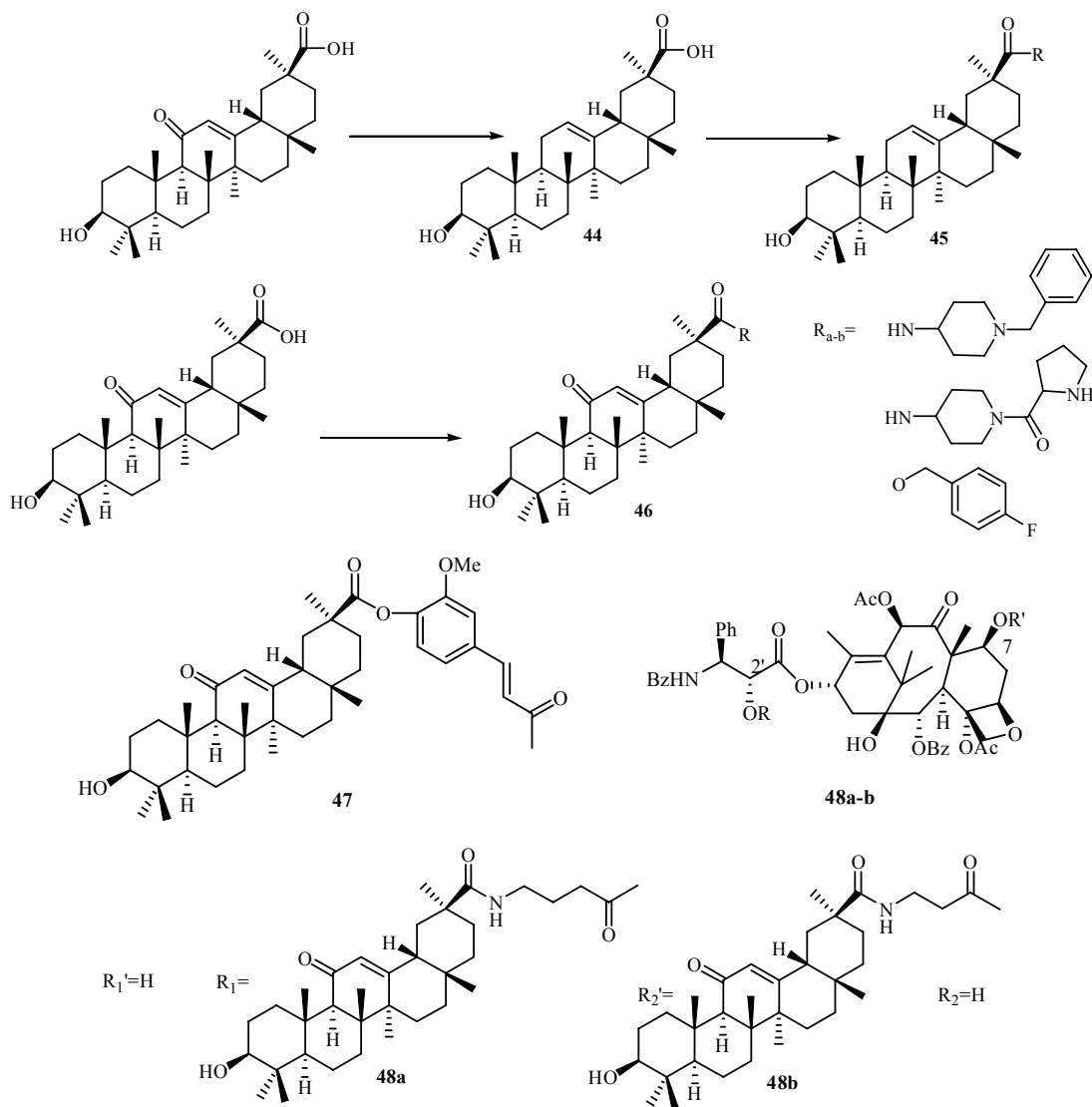


图 12 18β-甘草次酸的 E 环结构修饰衍生物

Fig. 12 Derivatives of 18β-glycyrrhetic acid modification of ring E

细日用化学品领域。

2007 年, Jin 等^[37]研究合成了 18β-甘草次酸氢化姜油酮 (47, 图 12), 对其生物活性研究发现其对多种恶性肿瘤细胞有细胞毒活性, 对比齐墩果酸、熊果酸氢化姜油酮衍生物, 18β-甘草次酸氢化姜油酮的

抗癌活性更为出色。同年, Kyoko 等^[38]研究将以 18β-甘草次酸为增效活性基团, 在紫杉醇 C-2'或者 C-7 位进行拼接酯修饰 (48a、48b, 图 12), 遗憾的是这两种活性分子拼接后药效并没有如预期的明显提升, 但这种拼接设计思路还是非常值得借鉴。

2012 年,陈凑喜等^[39]以 18 β -甘草次酸为起始原料,“一锅煮”法快速、高效地合成了 10 种含氨基二硫代甲酸酯结构的新型 18 β -甘草次酸酰胺类衍生物(50, 图 13),并以 MTT 法评价了该类化合物

对人肝癌细胞株 SMMC-7721 的细胞毒活性。初步研究发现,该类化合物具有明显的抑制人肝癌细胞增殖,以及诱导其凋亡的细胞毒活性,给药 72 h,半数抑制浓度 IC₅₀ 为 14.42 μ g/mL。

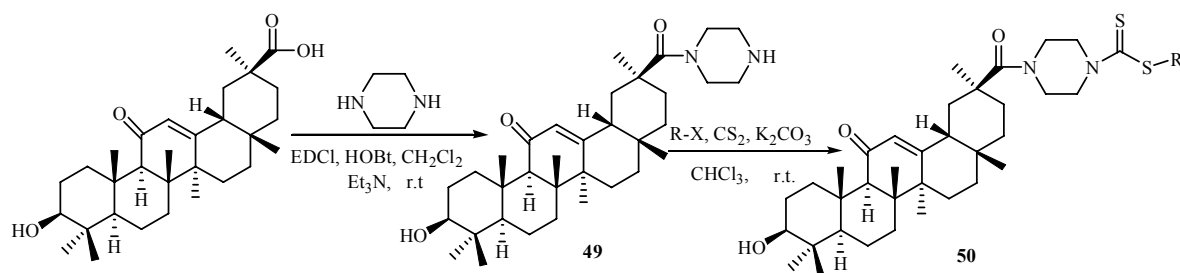


图 13 18 β -甘草次酸-30-哌嗪-氨基二硫代甲酸酯衍生物的合成

Fig. 13 Synthesis of 18 β -glycyrrhetic acid-30-piperazine-dithiocarbamate derivatives

1.4 多环同时结构修饰

2006 年,刘利军等^[40]和汤立达等^[41]合成了一系列 18 β -脱氧甘草次酸异噁唑衍生物(51, 图 14),初步生物活性研究发现此类化合物具有较高的抗炎活性。2010 年,Christian 等^[42]研究合成了一系列 3-*N*-30-异羟肟酸-18 β -甘草次酸衍生物,具体合成路线见图 14,生物活性研究发现,该类化合物 N 上甲基取代(54, 图 14)后表现出更为出色的活性,并且对 11 β -HSD II 选择性抑制作用也愈加显著。2011 年,Gaware 等^[43]研究 A 环经 Beckman 重排合成了一类结构新颖的己内酰胺-30-脲甘草次酸(59, 图 14),具体合成路线见图 14。生物活性研究发现此类化合物对 11 β -HSD II 也具有很好的选择性抑制作用。Gaware 等^[43]继续研究发现,C 环经重排反应可得到 12-羰基-9(11)-烯-30-脲乙酰甘草次酸(66, 图 14),经生物活性研究发现这类衍生物对 11 β -HSD II 具有很好的选择性抑制作用。

2 18 β -甘草次酸及其衍生物的药理活性

2.1 镇咳、祛痰作用

中医临床上很早就有用甘草粉或甘草浸膏治疗顽固性支气管炎、哮喘的传统。甘草有效成分 18 β -甘草次酸及其衍生物具有中枢镇咳作用。吴勇杰^[44]通过实验证明 18 β -甘草次酸钠有镇咳、消痰作用,其镇咳作用虽然弱于可待因,但不会成瘾;可对呼吸道炎症引起的痰、咳、喘产生较为全面的抑制作用。

2.2 抗炎作用

研究发现甘草次酸在结构上同氢化可的松类

似,因此将其应用于诸多皮肤病的治疗,通过大量临床试验证实 18 β -甘草次酸具备很好的抗炎功效。由此开始,医学界对其进行了广泛的药理学研究,发现众多 18 β -甘草次酸衍生物也具有类似的抗炎活性^[45]。吴勇杰等^[46]研究发现甘草次酸钠对多种急性炎症有很好的抑制作用,其抗炎作用不依赖于垂体-肾上腺皮质系统,而与抑制炎症组织中前列腺素 E₂ (PGE₂) 生成、拮抗炎症介质组胺等有关。

2.3 抗溃疡作用

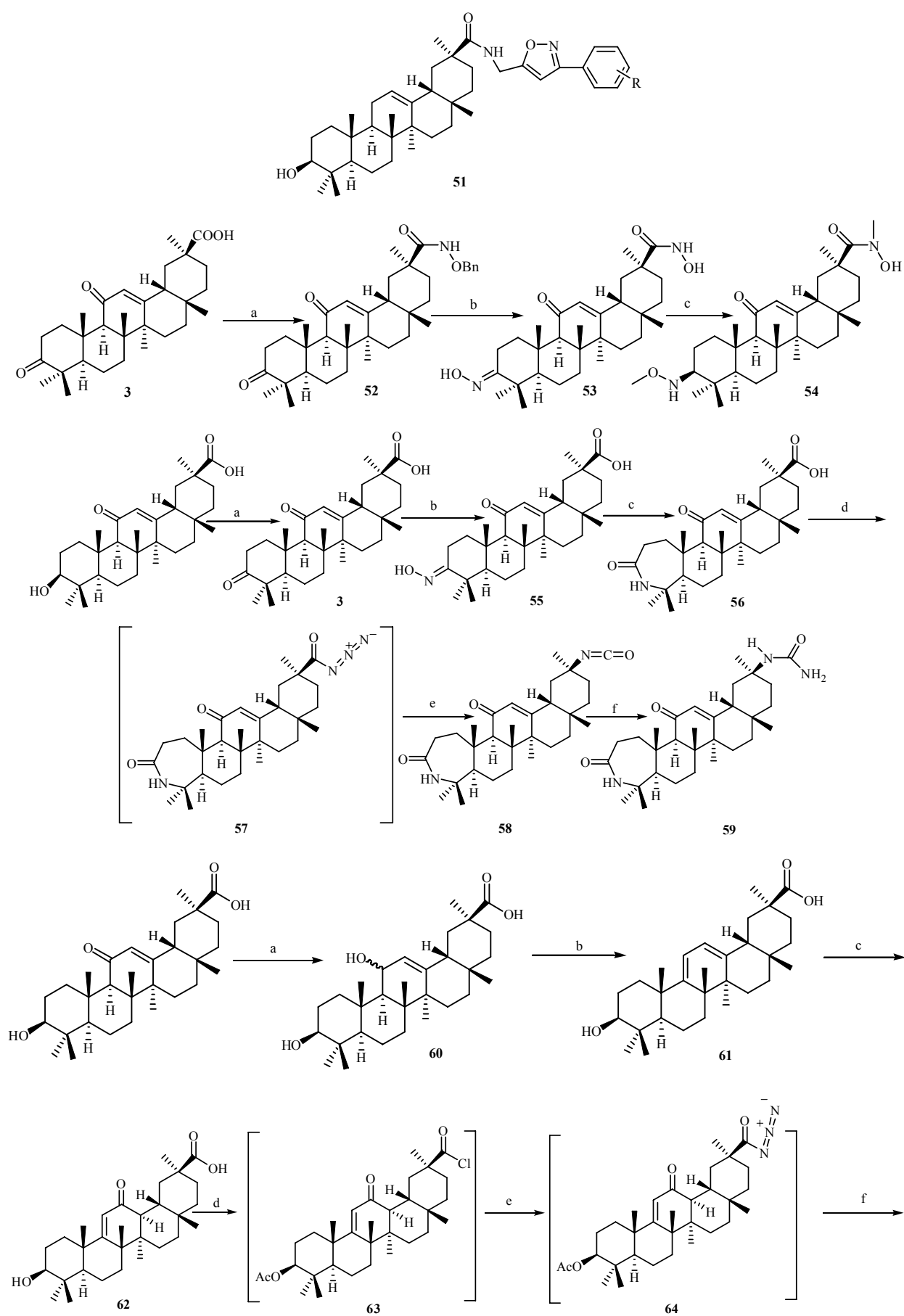
Rovers^[47]最早报道了甘草次酸的抗溃疡功效。相关衍生物-甘铂酸钠已发展成为抗胃、十二指肠溃疡的经典临床用药。研究发现,3-乙酰基-18 β -甘草次酸及其铝盐可明显增加胃内游离黏液及胃壁黏液量,从而促进胃壁黏膜 PGE₂ 的合成,同时增加胃黏膜血流量^[48]。近年来发现部分 18 β -甘草次酸酰胺类衍生物也具有良好抗溃疡作用^[49]。

2.4 抗氧化作用

18 β -甘草次酸及其衍生物具有显著的抗氧化作用,逐渐引起科研工作者的重视^[50]。He 等^[51]研究发现,18 β -甘草次酸对羟自由基和超氧阴离子自由基均有较强的清除作用,这为寻找天然、高效的自由基清除剂提供一定理论依据。

2.5 免疫调节作用

李红^[52]通过分析 18 β -甘草次酸对大鼠新生血管化角膜穿透性移植术后免疫抑制的影响,发现其可以抑制 T 淋巴细胞和巨噬细胞的活化、增殖,并能通过强化地塞米松的疗效,从而发挥抗免疫的活性。Inoue 等^[53]等研究发现,18 β -甘草次酸衍生物



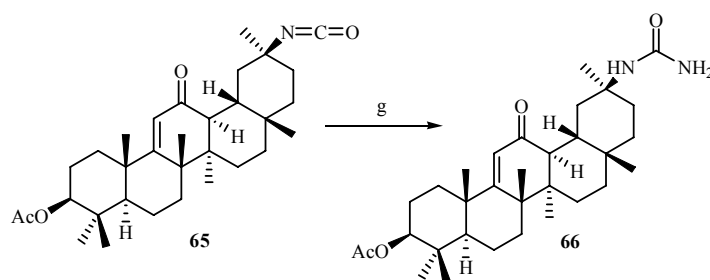


图 14 18β-甘草次酸多环修饰衍生物的合成

Fig. 14 Synthesis of multi rings modified 18β-glycyrrhetic acid derivatives

还可以高效抑制脂氧酶和环氧酶，从而抑制炎性介质的生成，进而产生抗过敏的功效。

2.6 肾上腺皮质激素样作用

18β-甘草次酸及其衍生物的肾上腺皮质激素样作用具有双重性^[54]：既有与肾上腺皮质激素相似和协同的作用，可减少肾上腺皮质激素药物不良反应；同时也易产生类醛固酮增多不良反应。以往普遍认为，18β-甘草次酸及其衍生物的肾上腺皮质激素样作用是由于甘草次酸与氢化可的松的结构相似，因而在肝脏内的代谢中产生竞争性抑制作用，间接地增加了皮质激素的活性。近年来，进一步研究发现，甘草次酸还能抑制皮质激素代谢过程中的众多酶活性，并能明显地降低皮质激素代谢的清除率和氢化可的松的半衰期。

2.7 抗癌作用

自有报道五环三萜类物质具有抗癌活性以来，人们便开始探讨 18β-甘草次酸及其衍生物对不同恶性肿瘤的抑制效果。近 20 多年来，18β-甘草次酸及其衍生物的抗癌活性研究已越来越成为研究的热点，发现其对肝癌、胃癌、乳腺癌、白血病、肺癌、直肠癌、黑色素瘤、膀胱癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用^[55-59]。最新研究发现，18β-甘草次酸可使大鼠肝癌细胞线粒体溶胀、丧失膜电位、吡啶核酸氧化。以此推测 18β-甘草次酸结构中 C-11 位上的羰基氧与线粒体复合物 I 的 Fe/S 中心相互作用，产生以氧为中心的氧化反应。这可能是 18β-甘草次酸及其衍生物诱导癌细胞凋亡的第一步反应^[60]。

Takizawa 等^[61]和金辉等^[62]研究证实，18β-甘草次酸对肝癌细胞具有增殖抑制作用；黄炜等^[63]研究 18β-甘草次酸对人原发性肝癌 BEL-7402 细胞株的影响，证明其对肝癌细胞有较好的抑制和诱导分化逆转的效果；王银环等^[64]以不同浓度的 18β-甘草次酸处理胃癌 BGC823 细胞，采用 MTT 法检测后发

现，甘草次酸可明显抑制 BGC823 细胞的增殖，且抑制作用在一定范围内呈剂量依赖性；刘丹等^[65-67]也发现 18β-甘草次酸衍生物对白血病 HL-60 细胞具有较好的抑制生长和诱导凋亡的活性，其机制可能是通过抑制血管紧张素 II 与其受体的结合而抑制肿瘤细胞的增殖^[68]；Luo 等^[69]则发现 18β-甘草次酸具有抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和诱导凋亡的作用，其机制可能与细胞内 Ca^{2+} 水平上调有关^[70]；葛艳等^[71]发现 18β-甘草次酸作用于人结肠癌细胞 (HT29) 后，细胞阻滞于 G₁/S 期，增殖受到明显抑制，并出现 p16、p21、p27 蛋白水平上调，其机制可能与上调相关蛋白水平有关；王月等^[72]研究 18β-甘草次酸对黑色素瘤细胞的侵袭力及明胶酶表达的影响，结果表明 18β-甘草次酸能在一定程度上抑制黑色素瘤的增殖和侵袭能力；Hideaki 等^[73]研究发现甘草次酸可以通过促使肌动蛋白降解，对中枢神经系统肿瘤病变具有选择性的抑制作用。

2.8 抗病毒作用

甘草酸及甘草次酸很早就被发现具有抗病毒活性^[74]，能抑制多种 DNA、RNA 病毒的增殖，并且不影响正常细胞的活性，目前研究已发现，18β-甘草次酸对疱疹病毒、艾滋病病毒 (HIV)、肝炎病毒 (HBV、HCV)、冠状病毒等均有很好的亲和力^[75]。

近年来，18β-甘草次酸抑制疱疹病毒的研究又取得了新的进展。Lampi 等^[76]和 Curreli 等^[77]研究发现，一些抗疱疹病毒的相关酶和蛋白质与 18β-甘草次酸的临床联合应用能产生很好的协同作用，可显著提高 18β-甘草次酸类药物抗疱疹病毒的活性。Vodovozova 等^[78]研究表明，18β-甘草次酸具有较强的抗 HIV 的功效，可供预防和辅助治疗艾滋病药物筛选。

2.9 保肝作用

Taira^[79]和 Shim 等^[80]研究发现，通过 *po* 或 *ip* 给药，18β-甘草次酸能显著抑制 β-葡萄糖苷酶的

活性,使得受损肝细胞释放 β -葡萄糖酸苷酶的水平降低,进而起到保护受损肝细胞的作用。18 β -甘草次酸药物还具有较好的肝组织分布特性,即具有较好的肝细胞靶向性^[81-82]。

3 结语

国内外科研工作者对18 β -甘草次酸展开了丰富的包括结构修饰、构效关系、药理活性等多方面的深入研究,取得了长足的进展,但是就目前的结构改造研究现状而言,18 β -甘草次酸修饰策略路线冗长、技巧复杂、反应条件苛刻,甚至完全剥离五环三萜的骨架结构。即便后续能进入临床试验,其合成成本也愈发昂贵,而生物活性并未得到相应的显著提升。为此,笔者认为应该在综合考虑普遍认可的18 β -甘草次酸构效关系的基础上,理清思路,在保留其基本骨架结构的前提下,努力寻求对其结构进行高效、便捷的修饰改造途径,并辅以活性测试手段,进一步寻找经济、可靠、活性优异的18 β -甘草次酸类药物,从而为传统中药材甘草的现代化研究提供更多的思考和更好的理论支撑。

参考文献

- [1] 丛雅琴,孔令嘉,樊友平.甘草研究新进展[J].日本医学介绍,1991,12(6):286-288.
- [2] 惠寿年,董阿玲.国内对甘草化学成分的研究进展[J].中草药,1999,30(4):313-315.
- [3] 张宝恒.甘草药理作用研究的进展[J].药学学报,1963,10(11):688-700.
- [4] 黄群荣,马哲.甘草酸的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2011,34(5):384-387.
- [5] Kobashi K, Nanba T, Hattori Y, *et al.* Preparation of 3-*epi*-glycyrrhetic acid [P]. JP: 5914799, 1984-01-25.
- [6] Kim D H, Lee S W, Han M J, *et al.* Biotransformation of glycyrrhizin to 18- β -glycyrrhetic acid-3-*O*- β -D-glucuronide by *Streptococcus* LJ-22, a human intestinal bacterium [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(3): 320-322.
- [7] Ruzicka L, Leuenberger H, Schellenberg H. Polyterpene und polyterpenoide CXVIII. Katalytische hydrierung der α , β -ungesättigten ketogruppe in der Glycyrrhetinsäure und dem keto- α -amyrin [J]. *Helv Chim Acta*, 1937, 20(1): 1271-1279.
- [8] Ruzicka L, Jeger O. Zur kenntnis der triterpene. (67. Mitteilung). Zur Lage der carboxylgruppe bei der glycyrrhetinsäure [J]. *Helv Chim Acta*, 1942, 25(4): 775-785.
- [9] Ruzicka L, Jeger O, Ingold W. Zur kenntnis der triterpene. (84. Mitteilung). Neuer beweis für die verschiedene lage der carboxylgruppe bei der oleanolsäure und der glycyrrhetinsäure [J]. *Helv Chim Acta*, 1943, 26(7): 2278-2282.
- [10] Beaton J M, Spring F S. Triterpenoids. Part XLII. The configuration of the carboxyl group in glycyrrhetic acid [J]. *J Chem Soc*, 1955(9): 3126-3129.
- [11] 范益,丁建花,刘苏怡,等. α -和 β -甘草酸在小鼠体内分布的研究[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(6): 619-622.
- [12] 梁庆.由甘草酸引起的假醛固酮过多症[J].中草药通讯,1979,10(6):45-46.
- [13] Wu P, Zhang Y, Liu Y. Effects of glycyrrhizin on production of vascular aldosterone and corticosterone [J]. *Horm Res*, 1999, 51(4): 189-192.
- [14] Shimoyama Y, Hirabayashi K, Matsumoto H, *et al.* Effects of glycyrrhetic acid derivatives on hepatic and renal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(6): 811-817.
- [15] 杨晓辉,刘利军,任彬彬,等.甘草次酸3位酯类衍生物的合成及其抗炎活性的研究[J].华西药理学杂志,2009,24(3):221-223.
- [16] Liu D, Song D, Guo G, *et al.* The synthesis of 18 β -glycyrrhetic acid derivatives which have increased antiproliferative and apoptotic effects in leukemia cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(16): 5432-5439.
- [17] 刘丹,寇丽影,崔婷秀,等.18 β -甘草次酸类衍生物的合成及抑制白血病细胞生长和诱导细胞凋亡活性研究[J].中国药物化学杂志,2010,20(2):84-89.
- [18] Yuan G, Xin G, Xiao J L, *et al.* The synthesis of glycyrrhetic acid derivatives containing a nitrogen heterocycle and their antiproliferative effects in human leukemia cells [J]. *Molecules*, 2010, 15(6): 4439-4449.
- [19] 胡君,吴洋,赵长崎,等.18 β -甘草次酸A环开环衍生物的合成及抗肿瘤活性[J].高等学校化学学报,2010,31(9):1762-1768.
- [20] Hu J, Zhang M, Yu L B, *et al.* Synthesis and binding ability of 1, 2, 3-triazole-based triterpenoid receptors for recognition of Hg^{2+} ion [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(15): 4342-4345.
- [21] Saito S, Kuroda K, Hayashi Y, *et al.* Preparation of glycyrrhetic acid glycosides having various β (1 $\rightarrow$ 2)-linked disaccharides and their cytoprotective effects on carbon tetrachloride-induced hepatic injury [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(9): 2333-2339.
- [22] Saito S, Sasaki Y, Kuroda K, *et al.* Preparation of glycyrrhetic acid β -glycosides having β (1 $\rightarrow$ 2)-linked disaccharides by the use of 2-*O*-trichloroacetyl- β -D-pyranosyl chlorides and the cytoprotective effects on hepatic injury *in vivo* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(3): 539-543.
- [23] Saito S, Sumita S, Kanda Y, *et al.* Syntheses of glycyrrhetic acid α -diglycosides and enol α -glycosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(5): 1016-1027.
- [24] Saito S, Sumita S, Furumoto T, *et al.* Studies on synthesis and structure-activity relationships against cytoprotective activity of triterpenoidal diglycosides with an acid saccharide, D-glucopyranosuronic acid [J]. *Eur J Med*

- Chem*, 1994, 29(6): 455-470.
- [25] Saito S, Nagase S, Kawase M, *et al.* Synthesis of glycyrrhetic acid diglycosides and their cytoprotective activities against CCl₄-induced hepatic injury *in vitro* [J]. *Eur J Med Chem*, 1996, 31(7/8): 557-574.
- [26] Tsuyoshi I, Hiroyuki M, Tetsuya K. *et al.* Synthesis of neosaponins having an α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]-D-glucopyranosyl glycol-linkage [J]. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42(12): 2353-2356.
- [27] Ullah N, Seebacher W, Haslinger E, *et al.* Synthesis and hemolytic properties of lactosides of glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Monatsh Chem*, 2002, 133(2): 139-150.
- [28] Huang L, Yu D L, Ho P, *et al.* Synthesis and proteasome inhibition of glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(14): 6696-6701.
- [29] Hassan A, Kurt M, Christian S, *et al.* Synthesis and crystal structures of ring A modified glycyrrhetic acid derivatives derived from 2, 3-oxirane and 2, 3-thiirane intermediates [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(24): 4390-4402.
- [30] Gayathri C, Indira J, Alan M, *et al.* Structure-dependent inhibition of bladder and pancreatic cancer cell growth by 2-substituted glycyrrhetic and ursolic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(8): 2633-2639.
- [31] Abd E-G E A, Korany A A, Mohamed M A. Cytotoxic, antioxidant activities and structure activity relationship of some newly synthesized terpenoidal oxaliplatin analogs [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(2): 901-907.
- [32] René C, Stefan S, Ralph K, *et al.* Synthesis and biological activity of some antitumor active derivatives from glycyrrhetic acid [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(12): 5718-5723.
- [33] 张迎新, 范学森, 彭宇, 等. 相转移催化合成 11-脱氧甘草次酸-3-位酯类衍生物 [J]. *化学世界*, 2001(10): 533-536.
- [34] Shibata S, Takahashi K, Yano S, *et al.* Chemical modification of glycyrrhetic acid in relation to the biological activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(5): 1910-1918.
- [35] Saito S, Sumita S, Kanda Y, *et al.* Enol glycosylation at α , β -unsaturated ketone on glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33(48): 7381-7384.
- [36] Soo J U, Myoung S P, Si H P, *et al.* Synthesis of new glycyrrhetic acid (GA) derivatives and their effects on tyrosinase activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(24): 5345-5353.
- [37] Jin T, Masahiko T, Kenneth F, *et al.* Anti-tumor agents 255: Novel glycyrrhetic acid-dehydrozingerone conjugates as cytotoxic agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(18): 6193-6199.
- [38] Kyoko N G, Seikou N, Kenneth F B, *et al.* Antitumor agents. 256. Conjugation of paclitaxel with other antitumor agents: Evaluation of novel conjugates as cytotoxic agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(10): 2894-2898.
- [39] 陈凑喜, 李学强, 李天才, 等. 新型 18 β -甘草次酸氨基二硫代甲酸酯衍生物的合成及抗癌活性研究 [J]. *化学学报*, 2012, 70(7): 852-858.
- [40] 刘利军, 雍建平, 戴小军, 等. 新型甘草次酸异噁唑衍生物的合成 [J]. *高等学校化学学报*, 2006, 27(9): 1669-1672.
- [41] 汤立达, 王建武, 雍建平. 新型 11-脱氧甘草次酸-30-酰胺衍生物的研究 [J]. *中草药*, 2006, 37(1): 20-25.
- [42] Christian S, Laszlo C, Iris K, *et al.* Synthesis of novel 3-amino and 29-hydroxamic acid derivatives of glycyrrhetic acid as selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(21): 7522-7541.
- [43] Gaware R, Khunt R, Czollner L, *et al.* Synthesis of new glycyrrhetic acid derived ring A azepanone, 29-urea and 29-hydroxamic acid derivatives as selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(6): 1866-1880.
- [44] 吴勇杰. 甘草次酸钠的镇咳、消炎、降低气道阻力作用的研究 [J]. *兰州医学院学报*, 1996, 22(2): 23-25.
- [45] 靳如芳, 刘静, 张金晓, 等. 甘草次酸及其衍生物 TY501 对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 增殖的影响 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(4): 255-257.
- [46] 吴勇杰, 李新芳, 何琳. 甘草次酸钠的抗炎作用机理 [J]. *中国药理学通报*, 1991, 7(1): 46-49.
- [47] Rovers F E. Effect of antiulcer of glycyrrhetic acid [J]. *Tijdschr Geneesk*, 1946, 90(12): 135.
- [48] 彭子模. 甘草次酸及其衍生物的研究现状和展望 [J]. *中医药学报*, 1998(1): 32-35.
- [49] Dalinov D N, Dzhuraev A, kamaev F G. Synthesis of amides of 3-O-acetyl-18-betaglycyrrhetic acid [J]. *Chem Nat Compd*, 2001, 37 (2): 148-150
- [50] Polyakov N E, Leshina T V, Salakhutdinov N F, *et al.* Antioxidant and redox properties of supra molecular complexes of carotenoids with beta-glycyrrhizic acid [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(10): 1804-1809.
- [51] He J R, Zhang Y, Cheng J F, *et al.* Study of the astragalus polysaccharide, general flavone, ferulic acid, glycyrrhetic acid clean out oxygen-free radical [J]. *Chin J Aesthetic Med*, 2001, 10(3): 191-193.
- [52] 李红. 甘草次酸抑制大鼠新生血管化角膜穿透性移植术后排斥反应的免疫病理研究 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2002, 12(1): 17-20.
- [53] Inoue H, Saito H, Koshihara Y, *et al.* Inhibitory effect of glycyrrhetic acid derivatives on lipoxigenase and prostaglandin synthetase [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(2): 897-901.
- [54] 蔡少青. 生药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [55] Lee C S, Kim Y J, Lee M S, *et al.* 18 beta-glycyrrhetic acid induces apoptotic cell death in SiHa cells and exhibits a synergistic effect against antibiotic anti-cancer drug toxicity [J]. *Life Sci*, 2008, 83(13/14): 481-489.
- [56] Jutooru I, Chadalapaka G, Chintharlapalli S, *et al.* Induction of apoptosis and nonsteroidal anti-

- inflammatory drug-activated gene 1 in pancreatic cancer cells by a glycyrrhetic acid derivative [J]. *Mol Carcinogen*, 2009, 48(8): 692-702.
- [57] Hibasami H, Iwase H, Yoshioka K, *et al.* Glycyrrhetic acid (a metabolic substance and aglycon of glycyrrhizin) induces apoptosis in human hepatoma, promyelotic leukemia and stomach cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2006, 17(2): 215-219.
- [58] 柯文娟, 刘新月, 陈燕, 等. 甘草次酸对 K562 细胞增殖抑制作用及其机制研究 [J]. *中草药*, 2008, 39(5): 714-718.
- [59] Satomi Y, Nishino H, Shibata S. Glycyrrhetic acid and related compounds induce G1 arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(6B): 4043-4047.
- [60] Mauro S, Cristina F, Decio A, *et al.* Glycyrrhetic acid induced permeability transition in rat liver mitochondria [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(12): 2375-2379.
- [61] Takizawa K, Konishi S, Nishino H. Effect of anti-neoplastic of glycyrrhetic acid [J]. *Kyoto-furitsu Ika Daigaku Zasshi*, 1985, 94(10): 999-1004.
- [62] 金辉, 毛声俊, 张昆, 等. 甘草次酸类衍生物的合成及其离体大鼠肝细胞摄取的研究 [J]. *华西药学杂志*, 2010, 25(6): 652-654.
- [63] 黄炜, 黄济群, 张东方, 等. 18 β -甘草次酸和甘草酸对人肝癌细胞增殖的抑制和诱导分化作用 [J]. *中国中医药科技*, 2002, 9(2): 92-93.
- [64] 王银环, 范钰, 张允历, 等. 18 β -甘草次酸对人胃癌细胞 BGC823 增殖的抑制 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2007, 17(3): 251-253.
- [65] Liu D, Song D D, Guo G, *et al.* The synthesis of 18 β -glycyrrhetic acid derivatives which have increased anti-proliferative and apoptotic effects in leukemia cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(16): 5432-5439.
- [66] 刘丹, 寇丽影, 崔婷秀, 等. 18 β -甘草次酸类衍生物的合成及抑制白血病细胞生长和诱导细胞凋亡活性研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2010, 20(2): 84-89.
- [67] Yuan G, Xin G, Xiao J L, *et al.* The synthesis of glycyrrhetic acid derivatives containing a nitrogen heterocycle and their antiproliferative effects in human leukemia cells [J]. *Molecules*, 2010, 15(6): 4439-4449.
- [68] Hibasami H, Iwase H, Yoshioka K, *et al.* Glycyrrhetic acid (a metabolic substance and aglycon of glycyrrhizin) induces apoptosis in human hepatoma, promyelotic leukemia and stomach cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2006, 17(2): 215-219.
- [69] Luo H L, Huang W, Zhang Z L, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid-induced apoptosis and relation with intracellular Ca²⁺ release in human breast carcinoma cells [J]. *Chin Ger J Clin Oncol*, 2004, 3(3): 137-140.
- [70] 陈新美, 张志凌, 张东方, 等. 18 β -甘草次酸诱导人乳腺癌细胞凋亡及其细胞内 Ca²⁺水平的变化 [J]. *中国癌症杂志*, 2006, 16(2): 102-106.
- [71] 葛艳, 范钰, 李仪奎. 18 β -甘草次酸抑制人结肠癌 HT29 细胞增殖的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(1): 143-144.
- [72] 王月, 张金玲, 周飞红, 等. 甘草次酸对黑色素瘤细胞侵袭力及明胶酶表达的影响 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2009, 23(4): 207-210.
- [73] Hideaki Y, Toshiro N, Tao Y, *et al.* Novel effects of glycyrrhetic acid on the central nervous system tumorigenic progenitor cells: Induction of actin disruption and tumor cell-selective toxicity [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(7): 2943-2948.
- [74] 段伟奇, 姬胜利. 甘草酸抗病毒活性的研究进展 [J]. *中草药*, 2007, 38(4): 附 1-附 3.
- [75] Pompei R, Flore O, Marccialis M A, *et al.* Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles [J]. *Nature*, 1979, 281(5733): 689-690.
- [76] Lampi G, Deidda D, Pinza M, *et al.* Enhancement of anti-herpetic activity of glycyrrhizic acid by physiological proteins [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2001, 12(2): 125-131.
- [77] Curreli F, Friedman K A E, Flore O. Glycyrrhizic acid alters Kaposi sarcom associated herpes virus latency. triggering p53-mediated apoptosis in transformed blymphocytes [J]. *Clin Invest*, 2005, 115(3): 642-652.
- [78] Vodovozova E L, Kuznetsova N R, Gaenko G P, *et al.* Liposomal formulation of a methotrexate diglyceride conjugate: Activity toward a culture of methotrexate-resistant leukemia cells [J]. *Russian J Bioorg Chem*, 2007, 33(4): 436-438.
- [79] Taira Z, Yabe K, Hamaguchi Y, *et al.* Effects of Sho-saiko-to extract and its components, baicalin, alicalein, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, on pharmacokinetic behavior of salicylamide in carbon tetrachloride intoxicated rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 803-807.
- [80] Shim S B, Kim N J, Kim D H. β -Glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of 18 β -glycyrrhetic acid from the rhizomes of *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(1): 40-43.
- [81] 范益, 丁建花, 刘苏怡, 等. α -和 β -甘草酸在小鼠体内分布的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(6): 619-622.
- [82] Negishi. Specific binding of glycyrrhetic acid to the liver membrane [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1066(1): 77-82.