

甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展

李葆林^{1,2,3}, 麻景梅^{1,2,3}, 田宇柔^{1,2,3}, 张铁军⁴, 牛丽颖^{1,2,3*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050091

2. 河北省中药配方颗粒创新中心, 河北 石家庄 050091

3. 河北省中药材品质评价与标准化工程研究中心, 河北 石家庄 050091

4. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

摘要: 甘草为临床常用配伍药材, 在《神农本草经》中列为上品。甘草化学成分多样, 至今已发现黄酮、三萜、香豆素、二苯乙烯等化合物共 400 余种。现代药理学研究表明, 甘草具有广泛的抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、神经保护、肝脏保护等药理作用。对甘草中新发现的化学成分、人工合成化学成分、炮制对化学成分的影响以及药理作用的国内外相关研究进展进行综述, 以期对甘草的进一步开发利用提供参考。

关键词: 甘草; 化学成分; 炮制; 作用机制; 抗肿瘤; 新型冠状病毒肺炎

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)08-2438-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.029

Research progress on newly discovered chemical constituents and pharmacological effects of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

LI Bao-lin^{1,2,3}, MA Jing-mei^{1,2,3}, TIAN Yu-rou^{1,2,3}, ZHANG Tie-jun⁴, NIU Li-ying^{1,2,3}

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Hebei TCM Formula Granule Innovation Center, Shijiazhuang 050091, China

3. Hebei TCM Quality Evaluation & Standardization Engineering Research Center, Shijiazhuang 050091, China

4. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* is a commonly used clinical compatible Chinese herbal medicine, which is listed as one of the highest grade herb in *Shennong's Classic of Materia Medica*. *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* has a variety of chemical constituents, and more than 400 kinds of flavonoids, triterpenoids, coumarins, stilbenoids and other kinds of compounds have been found so far. Modern pharmacological studies have shown that *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* has a wide range of anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, neuroprotective, liver protective, and other pharmacological effects. Related research progress on newly discovered chemical components, artificially modified chemical constituents, effects of processing on chemical components, and pharmacological effects at home and abroad in recent years are reviewed in this paper, which will provide references for the further development of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*.

Key words: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; chemical constituents; processing; mechanism of action; antitumor; COVID-19

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.或光果甘草 *G. glabra* L.的干燥根和根茎, 具有补中益气、缓急止痛、清热解毒、化痰止咳、调和药性之功效。其初载于《神农本草经》, 列为上品, 距今已有千载史长。据现代

药理学研究表明, 有关甘草的研究方向已由药效活性成分、药效学研究逐渐向药效机制研究过渡。本文总结近 5 年来国内、外相关的研究进展, 对甘草中新发现化学成分、药理作用及其机制进行综述, 以期为进一步研究提供数据上的支持和理论上的

收稿日期: 2020-08-04

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (H2019423050); 河北省中医药管理局科研计划项目 (2017014)

作者简介: 李葆林, 助理研究员, 博士研究生, 研究方向为中药分析及药效物质基础研究。Tel: (0311)89926750 E-mail: libao2016@163.com

*通信作者: 牛丽颖, 教授。Tel: (0311)89926548 E-mail: niuliyinggy@163.com

参考。

1 化学成分

古语有云，十方九草，无草不成方。甘草，历经千余年用药实践检验，现流传下来的经典方剂搭配，如芍药甘草汤、大黄甘草汤、甘草附子汤、枳壳甘草汤等枚不胜数，均为其疗效之佐证，仅《伤寒论》一部中所载方剂就有约 74% 的处方使用甘草，足以说明甘草的药用价值^[1-4]。

1.1 新发现的化学成分

据报道，甘草属中已分离检测出化学成分多达 400 余个，主要成分为黄酮类和三萜类化合物，同时含有香豆素类和二苯乙烯类化合物^[5-9]。其常用研究模式主要为以 HPLC、GC、pH 区带、大孔树脂、硅胶、ODS、凝胶、IPL 等色谱手段进行分离，通过 UV、MS、NMR 等手段进行检测^[10-16]。近 5 年来甘草中新发现的化学成分见表 1。

表 1 近 5 年来甘草中新发现的化学成分

Table 1 Newly discovered chemical constituents in *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* in recent five years

序号	化合物名称	类别	文献
1	2',4'-dihydroxydihydrochalcone-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	黄酮类	17
2	medicarpin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	黄酮类	17
3	异甘草查耳酮 B 4',6,7-三羟基-2'-甲氧基查耳酮	黄酮类	12
4	甘草异黄酮 G 3',4',5,7-四羟基-8-(3-羟基-3-甲基丁基)-异黄酮	黄酮类	12
5	南酸枣苷	黄酮类	12
6	羟甘草黄烷酮	黄酮类	18
7	sigmoidin B	黄酮类	18
8	短叶松素	黄酮类	18
9	高良姜素	黄酮类	18
10	红车轴草素	黄酮类	18
11	(2 <i>S</i>)-甘草素-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	黄酮类	19
12	(2 <i>R</i>)-甘草素-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	黄酮类	19
13	7,5'-dihydroxy-6,3'-dimethoxy-isoflavone-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	黄酮类	20
14	7,5'-dihydroxy-6,3'-dimethoxy-isoflavone-7- <i>O</i> -(7,8-dihydro- <i>p</i> -hydroxycinnamoyl)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	黄酮类	20
15	macedonoside E	三萜皂苷类	21
16	22 β -乙酰基乌拉尔甘草皂苷	三萜皂苷类	21
17	licoricesaponin M3	三萜皂苷类	20
18	licoricesaponin N2	三萜皂苷类	20
19	licoricesaponin O2	三萜皂苷类	20
20	licoricesaponin P2	三萜皂苷类	20
21	licostilbene A 3-hydroxy-1-(2-(3-hydroxy-4-methoxy-5-(3-methyl-2-butenyl)-phenyl)-ethyl)benzofuran	二苯乙烯类	22
22	licostilbene B 7,8-dihydro-3,11,13-trihydroxy-4-methoxy-5,12-diisopentenylstilbene	二苯乙烯类	22
23	glycypytilbene A	二苯乙烯类	23
24	glycydipytilbene	二苯乙烯类	23
25	glycypytilbene B	二苯乙烯类	23
26	licofuranol A (<i>R</i>)-7-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-4-hydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydrofuro(3,2- <i>g</i>)chromen-5-one	香豆素类	22
27	licofuranol B (<i>S</i>)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-hydroxy-3-methoxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydrofuro(3,2- <i>g</i>)chromen-5-one	香豆素类	22
28	4',3''-dihydroxy-5-methoxy-4'',5''-dimethyl-[2,1- <i>b</i>]furano-coumestan	香豆素类	24

1.2 人工修饰的化学成分

研究发现, 通过特定化学成分生物合成相关酶编码基因, 结合基因组和转录组数据, 可在体外利用前体化合物人工合成目标产物, 提高产物的产量和质量分数^[25]。

同时, 甘草中活性成分种类繁多, 部分化合物的药理效应仍不尽理想, 因此, 通过人工修饰化合物并以此增强药效成为中药临床应用的又一突破口。Hu 等^[26]研究设计合成了一系列甘草素缩氨基

硫脲衍生物, 并通过体外试验对化合物抗肿瘤活性进行检测。结果表明, 在甘草素骨架的 4 位引入缩氨基硫脲官能团可显著抗肿瘤活性, 结构见图 1 中化合物 1。Gaur 等^[27]在人工合成异甘草素和甘草素衍生物的过程中发现, 引入醚基和酯基可显著提高药物的降糖活性, 结构见图 1 中化合物 2~7。Lin 等^[28]发现在甘草酸的糖苷处引入氨基酸残基, 可有效增强化合物的抗菌活性, 结构见图 1 中化合物 8。

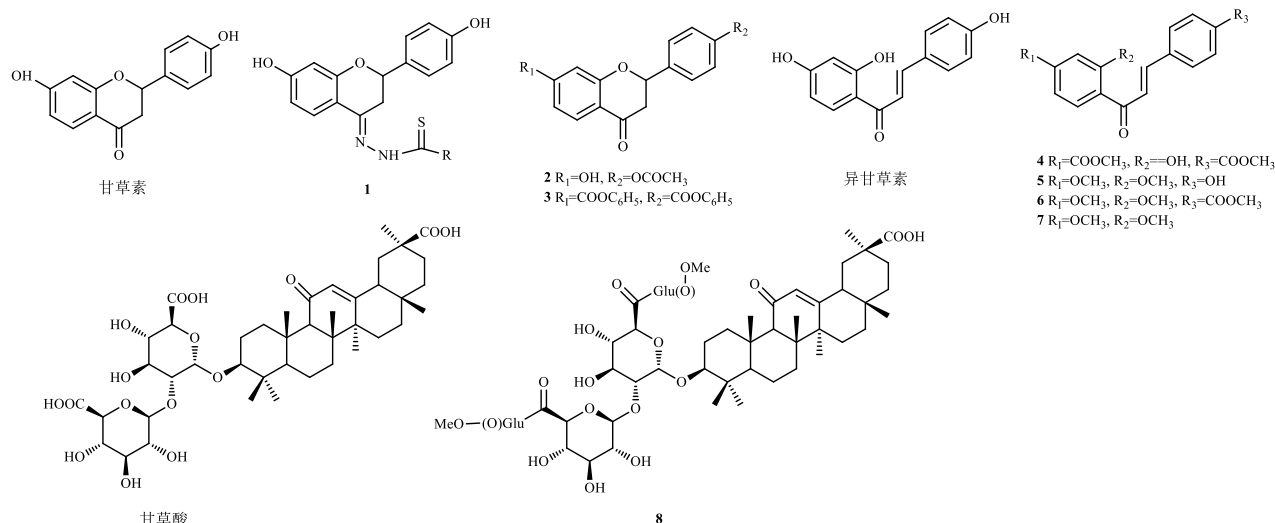


图 1 近年来甘草中人工修饰的化学成分

Fig. 1 Artificially modified chemical constituents in *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* in recent years

1.3 炮制对化学成分的影响

中药材化学成分受产地、气候、土地环境、日照条件、采集方式、炮制方式、贮存条件等诸多影响因素。炮制, 作为中药特有的前处理方法, 其经热、水、酒、蜜、醋等方式处理, 可达到增效减毒, 缓和药性之功效。甘草常以生制、炒制、蜜炙为多, 其成分含量受炮制方式不同而有所差异^[29-31]。周倩等^[32]研究发现蜜炙后甘草中化学成分比例发生改变, 葡萄糖与果糖含量增加, 新产生了 5-羟甲基糠醛, 增加了补脾作用。鲁亚奇等^[33]通过 HPLC 比较甘草炒制前后 8 个药效成分的含量变化。研究发现, 甘草炒制后, 药效成分较炮制前有所差异, 其中异甘草苷、异甘草素均呈上升趋势。Zhang 等^[34]采用 UPLC-MS/MS 法考察蜜炙前后甘草中 6 个生物活性成分体内药动学差异, 发现蜜炙后异甘草苷吸收减少, 而异甘草素的吸收增加。

此外, 同一炮制方法, 可能也受其炮制过程的影响产生差异性变化。Ota 等^[35]以 3 批野生甘草药

材为原料, 采用 HPLC-ESI-IT-TOF-MSⁿ 对生品、炒制和蜜炙甘草样品中的化学成分进行了分析。发现共有 41 个峰的面积在加工过程中发生了明显的变化, 其中 12 个峰面积与炮制温度呈正相关。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

恶性肿瘤已成为严重威胁人类生命安全的重大疾病, 其病因复杂, 死亡率高、预后较差, 暂无有效的治疗手段。现代医学研究表明, 甘草中药效成分具有广谱的抗肿瘤作用, 可通过抑制肿瘤细胞的增殖减少迁移, 促进机体自噬等方式进行治疗, 同时可通过修饰化学成分取代基达到增强药效的作用^[17,26,37]。各类抗肿瘤活性成分及药效机制见表 2。

2.1.1 抗肝癌 肝癌临床症状不明显, 如食欲减退、身体消瘦、肝区疼痛等, 其发病机制常与病毒性肝炎、肝硬化或其他致病物质有关, 是我国男性高发癌症之一。Wang 等^[38-39]对甘草提取物对肝癌 HCC 细胞的潜在抗癌作用及其分子机制进行了

表 2 甘草抗癌活性成分及作用机制

Table 2 Anticancer active components and mechanism of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

药理作用	活性成分	作用通路/作用机制	文献
抗肝癌	甘草苷	MAPK/Akt/NF-κB	38
	甘草素	MAPK/STAT3/NF-κB	39
	光甘草定	braf/MEK	40
	甘草酸	c-Jun 氨基末端激酶 1	41
抗胃癌	甘草苷	作用于 c-Jun 氨基末端激酶 1, 抑制细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡	42-43
抗子宫内膜癌	异甘草素	阻滞细胞周期	44
卵巢癌	异甘草素	抑制上皮细胞-间充质转化	45
宫颈癌	甘草苷	抑制细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡	46
黑色素瘤	异甘草素	miR-301b/LRIG1 信号通路	47-48
	光甘草定	形成稳定复合物, 非竞争性抑制酪氨酸酶	49
肾癌	异甘草素	STAT3 信号通路	50
前列腺癌	异甘草素	阻滞细胞周期	51
结肠癌	甘草多糖	影响肠道菌群	52
舌鳞状细胞癌	异甘草素	抑制细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡	53
食管鳞状细胞癌	甘草查耳酮 H	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	54

MAPK-丝裂原活化蛋白激酶 Akt-蛋白激酶 B NF-κB-核转录因子-κB STAT3-信号传导转录激活因子 3 BRAF-丝氨酸/苏氨酸激酶 v-RAF 鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B MEK-丝裂原活化蛋白/细胞外调节蛋白激酶 LRIG1-富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域 1
 MAPK-mitogen-activated protein kinase Akt-protein kinase B NF-κB-nuclear factor kappa-B STAT3-signal transducer and activator of transcription 3
 BRAF-the serine threonine kinase v-RAF murine sarcoma viral oncogene homologue B MEK-mitogen-activated protein kinase/ERK kinase LRIG1-leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1

研究。结果发现, 甘草苷可通过活性氧介导的 MAPK/Akt/NF-κB 信号通路诱导肝癌细胞周期阻滞和凋亡。同时, 甘草素可通过活性氧介导的 MAPK/STAT3/NF-κB 信号通路诱导肝癌细胞凋亡, 二者具有协同作用。

Wang 等^[40]研究采用形状筛选和诱导拟合对接的方法研究光甘草定的抗肝癌机制, 发现光甘草定能抑制 BRAF/MEK 通路, 减少 MEK1/2 的磷酸化及其下游分子细胞外调节蛋白激酶 1/2、转录激活因子 1 和环磷腺苷效应元件结合蛋白的磷酸化水平, 同时通过下调细胞周期蛋白 D3、周期蛋白依赖性激酶 2、4, 使细胞周期阻滞在 G₁ 期, 抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖。Cai 等^[41]从蛋白质组学和化学生物学的角度评价了甘草酸对肝癌细胞的影响, 发现甘草酸可作用于 c-Jun 氨基末端激酶 1, 抑制肝癌干细胞特性, 诱导分化。

2.1.2 抗胃癌 胃癌是发病率最高的消化道恶性肿瘤, 其治疗方式单一, 预后较差, 常伴随有溃疡、穿孔、食管梗阻等并发症。Xie 等^[42]研究肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体联合甘草苷的抗胃癌作用机

制, 发现当 2 种药物联合使用时, 二者共同作用于 c-Jun 氨基末端激酶, 协同增强药理效应。Wei 等^[43]发现甘草苷通过下调细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 A 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 水平, 促进 p53、p21 基因表达, 抑制胃癌细胞增殖和迁移, 进而诱导凋亡和自噬。

2.1.3 抗妇科癌 妇科癌症特指发病于女性的恶性肿瘤, 常指包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌在内的 3 大癌症。Wu 等^[44]以人子宫内膜基质 T-hESCs 细胞系和人子宫内膜癌 Ishikawa、HEC-1A 和 RL95-2 细胞为靶细胞, 检测异甘草素对细胞增殖、细胞周期调控、凋亡或自噬相关蛋白表达的影响。研究发现, 异甘草素可诱导细胞周期阻滞于亚 G₁ 期或 G₂/M 期, 激活细胞外信号调节激酶信号通路, 促进天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-7 (cysteine-containing aspartate-specific protease-7, Caspase-7)/LC3BII 蛋白的表达, 诱导小鼠子宫内膜癌细胞凋亡、自噬。

Chen 等^[45]发现异甘草素能够通过抑制卵巢癌 SKOV3、OVCAR5 细胞的间充质特征, 抑制上皮细胞-间充质转化, 阻断癌细胞腹腔内移, 延长了荷瘤

小鼠的生存时间。He 等^[46]研究发现甘草苷可通过激活 Caspase-3 和多聚多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶核糖聚合酶酶, 诱导宫颈癌细胞凋亡, 抑制宫颈癌细胞的迁移、侵袭和克隆能力。

2.1.4 抗皮肤癌 研究发现, 异甘草素可以作用于黑色素瘤细胞代谢 201 条生化通路共计 390 个基因表达, 诱导黑色素瘤 B16F0 细胞分化^[47]。Xiang 等^[48]对异甘草素的抗黑色素瘤作用及其可能机制开展研究。结果显示, 异甘草素可通过抑制 miR-301b/LRIG1 信号通路来抑制黑色素瘤细胞的增殖。Chen 等^[49]选用斑马鱼模型和分子对接技术研究了光甘草定对酪氨酸酶的抑制动力学及其作用机制, 发现光甘草定可通过形成稳定的复合物方式, 对酪氨酸酶产生非竞争性抑制作用, 影响黑色素的形成。

2.1.5 其他 Kim 等^[50]研究发现异甘草素可显著降低人肾癌 Caki 细胞的存活率并诱导其凋亡, 其机制为通过产生活性氧诱导 Caki 细胞凋亡, 减少 p53 的表达, 抑制 STAT3 信号通路。Zhang 等^[51]研究发现, 异甘草素对人前列腺癌 PC-3、22Rv1 细胞有抗癌作用, 机制可能与其使细胞周期阻滞于 G₂/M 期相关。Zhang 等^[52]以结肠癌 CT-26 细胞建立荷瘤小鼠模型为研究对象, 从肠道微生物区系的角度探讨了甘草多糖的抗肿瘤作用机制。研究发现, 治疗 14 d 后, 肿瘤质量明显减轻, 其机制可能通过影响肠道菌群

组成而发挥抗肿瘤作用。此外, 已有研究证实, 甘草中黄酮成分对鳞状细胞癌也有治疗作用^[53-54]。

2.2 抗炎作用

2.2.1 广谱抗炎及机制 甘草活性成分通过作用于源性代谢物质, 如亚油酸、鞘氨醇、色胺、皮质酮和白三烯 B₄ 等, 影响到机体内花生四烯酸代谢, 鞘脂、色氨酸和脂肪酸的代谢以及磷脂的合成等多种途径, 表现出广泛地抗炎作用, 现已应用于临床治疗肺损伤和哮喘等疾病^[36,55-56], 见表 3。

2.2.2 抗病毒作用 2020 年 1 月, 全球爆发新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19), 其发病速度之快, 传染能力之强, 实属罕见。在 COVID-19 临床诊治过程中, 目前仍无明确特效药物, 中医药在预防和治疗中发挥了不可或缺的重要作用。杨璐等^[69]基于网络药理学, 对小柴胡汤治疗 COVID-19 发热的可行性进行了研究, 运用分子对接技术将小柴胡汤中柴胡、黄芩、甘草等成分和作用靶点与 COVID-19 感染受体进行拟合, 初步探讨了甘草抑制 COVID-19 发热的可能性。

周珊珊等^[70]基于网络药理学和分子对接技术, 探讨了清肺达原颗粒治疗 COVID-19 的作用机制, 验证了甘草酸可能作为抗新型冠状病毒的潜在活性成分, 推测了 COVID-19 的治疗机制可能与调节炎症和免疫相关的信号通路有关。

表 3 甘草的抗炎作用及机制

Table 3 Anti-inflammatory effects and mechanism of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

药理作用	活性成分	作用通路/作用机制	文献
慢性阻塞性肺疾病	甘草酸	降低中性粒细胞数量, 阻断 IL-17/STAT3 通路, 调节炎症细胞因子和趋化因子-2 的表达	57
肺动脉高压	异甘草素	抑制肺动脉平滑肌细胞增殖	58
急性肺损伤	甘草酸	抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路	59
	甘草甜素	抑制 Toll 样受体 4/NF-κB 信号通路	60
哮喘	甘草黄酮	抑制嗜酸性粒细胞趋化因子-1	14
	18β 甘草次酸	调节细胞因子 Th2、转录因子 GATA 结合蛋白 3、STAT6 和叉头框蛋白 P3, 降低 IL-5、IL-13 和 IgE 水平	61
肝损伤	甘草酸、甘草苷和甘草素	抑制细胞内促炎介质水平, 如 COX-2、IL-6 等	62
急性肾损伤	甘草酸	抑制 NF-κB 通路	63
视神经脊髓炎	甘草酸	抑制血清补体 C1q 与视神经脊髓炎-IgG 结合	64
肠炎	异甘草素	抑制 IL-8、IL-1β 和 COX-2 等炎症分子的表达	65
结肠炎	甘草提取物	抑制 IL-6 信号通路, 促进 TNF-α 水平下调	66
皮炎	异甘草素	抑制 IgE、Th2 细胞因子、CD86 和 CD54 上调, 下调 TNF-α、IL-6 和 IL-4 水平, 抑制 p38-α 和 ERK 的激活	67
神经炎症	甘草甜素	抑制高迁移率族蛋白-1 表达, 下调炎症细胞因子水平	68

IL-白细胞介素 IgE-免疫球蛋白 E COX-2-环氧化酶-2 TNF-α-肿瘤坏死因子-α

IL-interleukin IgE-immunoglobulin E COX-2-cyclooxygenase-2 TNF-α-tumor necrosis factor-α

2.3 神经系统作用

2.3.1 神经保护 Zhu 等^[71]建立了大鼠认知障碍模型,通过异甘草素处理,对模型小鼠的认知功能、海马损伤、突触蛋白等进行了评价。结果表明,异甘草素可通过磷酸化降低糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 活性,增强核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, NRF2) 表达,降低 NF- κ B 响应,抑制神经炎症,对认知损伤和神经元损伤进行保护。

Teng 等^[72]研究发现甘草苷可作用于 ERK 和 AKT/GSK-3 β 通路,增强细胞外信号调节激酶 AKT 和 GSK3 β 的磷酸化水平,使谷氨酸诱导的大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的存活率显著提高。Rashedinia 等^[73]研究发现甘草酸可通过维持线粒体功能,促进能量代谢和线粒体生物合成,发挥其细胞保护作用。

2.3.2 抗抑郁 抑郁症生理变化主要表现为机体内 5-羟色胺或去甲肾上腺素分泌减少。Wang 等^[74]采用强迫游泳试验和悬尾试验评价了甘草苷和异甘草苷的抗抑郁活性。结果发现,2 种化合物均能显著增加海马、下丘脑和皮层中主要神经递质 5-羟色胺和去甲肾上腺素的浓度,具有明显的抗抑郁作用。

Su 等^[75]对甘草素减轻脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为进行了研究,结果发现,甘草素能有效降低促炎细胞因子水平,降低 NF- κ B/p-p65 和 p-I κ B α 表达,上调海马脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 的含量。Tao 等^[76]发现甘草素可通过 PI3K/Akt/mTOR 介导的 BDNF/TrkB 通路治疗慢性抑郁症,具有明显改善抑郁症状。

2.3.3 治疗神经退行性疾病 神经退行性疾病临床表现为大脑和脊髓的细胞神经元丧失的疾病状态,包括阿尔茨海默病、帕金森症等。Mirza 等^[77]通过文献调研,筛选出 40 种具有抗帕金森病活性的植物化学物质,使用 AutoDock 和 AutoDockVina 将配体受体信息对接,分析了这些化合物的药动学情况。研究发现,甘草次酸和白藜芦醇苷是具有较高结合能的强效化合物,可作为抗帕金森病的潜在药物。Abdel Bar 等^[78]合成了 14 个甘草次酸类乙酰胆碱酯酶抑制剂衍生物,具有明显的乙酰胆碱酯酶抑制活性,可增加乙酰胆碱的水平和作用时间,从而减轻阿尔茨海默病的症状。此外,研究发现,甘草素具有增强记忆的作用,可用于治疗学习和记忆障碍^[79]。

2.4 心脑血管系统保护作用

研究发现,甘草次酸可与 11 β -羟基类固醇脱氢酶-2 相互作用,具有显著的降压作用。同时,甘草甜素和甘草次酸可作为凝血因子 Xa 和凝血酶抑制剂,具有抗血栓作用,可用于颅内出血性中风的治疗^[80]。Qi 等^[81]研究发现,异甘草素可以减轻模型小鼠动脉粥样硬化病变,降低血脂水平,抑制瞬时受体电位通道 5 的表达。

Xu 等^[82]发现,甘草酸可激活心肌 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase, HO-1),抑制 NF- κ B 信号通路,改善心肌缺血性损伤,对心肌梗死有保护作用。Zhang 等^[83]研究发现,甘草苷通过抑制 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路对高糖诱导的心肌纤维化具有保护作用。

2.5 其他作用

2.5.1 肝脏保护 体外研究发现,甘草中黄酮、二苯乙烯、游离酚类化合物,可参与到体内代谢之中,改善肝组织病理表征,调节总胆固醇、总三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,具有肝脏保护活性,其机制可能与上调 Nrf2 通路有关^[23,84-86]。Huo 等^[87]研究发现,甘草酸不同构型配比可以体现不同的肝脏保护活性,其中以 18 α -H-甘草酸与 18 β -H-甘草酸配比为 4:6 时活性最强,其机制与调节氧化应激和脂质代谢有关。

2.5.2 抗糖尿病 Sawada 等^[88]研究发现,光甘草定可通过调节骨骼肌细胞内的一磷酸腺苷活化蛋白激酶途径刺激 L6 肌管摄取葡萄糖,对糖尿病、高血糖等代谢紊乱有一定的治疗作用。Gaur 等^[27]通过合成异甘草素和甘草素衍生物,并对其口服葡萄糖耐量进行筛选,发现在衍生物中引入醚基和酯基可显著提高其抗糖活性。

2.5.3 解毒 在传统经方中,甘草常作为解毒良方与部分毒性中药,如草乌、附子、雷公藤、牛黄等配伍使用^[89],其机制可能与调节 P 糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白和多药耐药相关蛋白 2 等外排转运蛋白的表达,抑制肠道吸收,促进外排转运有关^[90-91]。

2.5.4 抗骨质疏松 Choi 等^[92]研究发现,光甘草定可通过改善线粒体功能,保护成骨细胞免受抗霉素 A 诱导影响,减少骨细胞衰老过程中引起的线粒体功能障碍,防止成骨细胞损伤。Uchino 等^[93]研究发现,甘草素同时具有促进成骨细胞分化和抑制破骨细胞分化的双重作用,可用于进一步开发治疗和预防骨质疏松症的新药研究。

2.5.5 免疫调节 Han 等^[94]发现,甘草酸通过调节过敏相关免疫细胞,对 IgE 介导的变态反应具有抗过敏作用。Ayeka 等^[95]以 CT26 荷瘤 BALB/c 小鼠为试验动物,以甘草多糖作用后免疫器官质量和指数、免疫器官指数、免疫细胞数量和血清细胞因子水平的变化为评价指标,验证了甘草多糖可提高试验动物的免疫器官指数,具有免疫调节作用。

2.5.6 其他 Choi 等^[96]研究发现异甘草素在溃疡小鼠体内具有胃黏膜保护作用,其机制为药物生物利用度较低,在胃中分布较高,继而增强胃黏膜分泌,降低 COX-2 活性,起到保护作用。Zhao 等^[97]研究发现,大鼠服用甘草酸后,可诱导 P-gp 和细胞色素 P450 酶活性,提高大鼠肝脏清除率,减少对扁蒴藤素的吸收,影响其药动学特性。此外,甘草提取物还具有抗菌、抗病毒、改善发育、增强肌肉质量等药理作用^[98-104]。

3 结语

甘草的化学成分复杂,药效作用广泛,如何进一步开展甘草药效成分系统研究和药理作用机制研究,对于中药药效物质基础研究、掌握中药材禁忌配伍和临床不良反应、指导临床用药均有重大意义^[105]。当前,研究方向已由提取分离有效成分、临床疗效评价转为修饰甘草药效成分、优化药理作用、研究药效机制。随着现代分析手段,如分子生物学、代谢组学、网络药理学等的不断发展,甘草的药用价值还有进一步挖掘的客观需求,对于 COVID-19 的治疗作用仍有待进一步研究与验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li L T, Qiu H Y, Liu M M, *et al.* A network pharmacology-based study of the molecular mechanisms of Shaoyao-Gancao Decoction in treating Parkinson's disease [J]. *Interdiscip Sci*, 2020, 12(2): 131-144.
- [2] Chen Y Y, Cao Y J, Tang Y P, *et al.* Comparative pharmacodynamic, pharmacokinetic and tissue distribution of Dahuang-Gancao decoction in normal and experimental constipation mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(11): 871-880.
- [3] Liu Y Y, Wei M Y, Yue K X, *et al.* Non-target metabonomic method provided new insights on the therapeutical mechanism of Gancao Fuzi decoction on rheumatoid arthritis rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1105: 93-103.
- [4] Shen X F, Li L, Ma Q H, *et al.* Pharmacokinetic study of eight bioactive components following oral administration of Zhiqiao Gancao decoction and observation of its clinical efficacy [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(2): e4706.
- [5] Xiang C, Qiao X, Ye M, *et al.* Classification and distribution analysis of components in Glycyrrhiza using licorice compounds database [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(8): 1023-1030.
- [6] 马海娟, 高简, 张亚丽, 等. 基于 HPLC-MSⁿ 的甘草成分快速鉴定及质谱裂解途径研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3): 1120-1123.
- [7] 孙立丽, 游广娇, 任晓亮, 等. 甘草化学成分快速定性分析与化学模式识别研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 2074-2079.
- [8] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析 [J]. *中草药*, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [9] 赵洋, 张涛, 贾红梅, 等. 苦参-甘草药对提取工艺的优化及其化学成分分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3): 18-24.
- [10] Cui Y, Wang R, Zhang Y, *et al.* Investigation of the mechanism of incompatible herb pair Gansui-Gancao-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity and the attenuated effect of gansuibanxia decoction by UHPLC-FT-ICR-MS-based plasma metabonomic analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 173: 176-182.
- [11] Lu P F, Chen Y, Tan M L, *et al.* Chemical profiling by LC-MS/MS and HPLC fingerprint combined with chemometrics and simultaneous determination of 16 characteristic ingredients for the quality consistency evaluation of Shaoyao-Gancao Decoction [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(2): e4401.
- [12] 胡耿, 黄绮韵, 张甜, 等. 甘草黄酮类化学成分研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5187-5192.
- [13] Xu J F, Luo J G, Kong L Y. Simultaneous separation of triterpenoid saponins and flavonoid glycosides from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch by pH-zone-refining counter-current chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(19): 3295-3301.
- [14] 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.
- [15] Farag M A, Porzel A, Wessjohann L A. Comparative metabolite profiling and fingerprinting of medicinal licorice roots using a multiplex approach of GC-MS, LC-MS and 1D NMR techniques [J]. *Phytochemistry*, 2012, 76: 60-72.
- [16] Zheng Z G, Xu Y H, Liu F, *et al.* Screening bioactive

- components of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. with isolated perfused lung extraction and HPLC-ESI-MSⁿ analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 169: 127-132.
- [17] Cheng M, Ding L Q, Kan H F, *et al.* Isolation, structural elucidation and *in vitro* hepatoprotective activity of flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *J Nat Med*, 2019, 73(4): 847-854.
- [18] 周彪, 万传星. 甘草地上部分化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 21-25.
- [19] 刘圆圆, 杨桢楠, 王尉, 等. 乌拉尔甘草中两个新的二氢黄酮苷类成分 [J]. 药学报, 2017, 52(6): 948-951.
- [20] Shakeri A, Masullo M, D'Urso G, *et al.* In depth chemical investigation of *Glycyrrhiza triphylla* Fisch roots guided by a preliminary HPLC-ESIMSⁿ profiling [J]. *Food Chem*, 2018, 248: 128-136.
- [21] 冷晶, 朱云祥, 陈璐琳, 等. 甘草中 2 个新三萜皂苷 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1576-1582.
- [22] Wang L Y, Zhang K X, Han S, *et al.* Constituents isolated from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* and their anti-inflammatory activities on LPS-induced RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(10): E1923.
- [23] Fan Y H, Ye R, Xu H Y, *et al.* Structures and *in vitro* antihepatic fibrosis activities of prenylated dihydrostilbenes and flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* leaves [J]. *J Food Sci*, 2019, 84(5): 1224-1230.
- [24] Bao F, Bai H Y, Wu Z R, *et al.* Phenolic compounds from cultivated *Glycyrrhiza uralensis* and their PD-1/PD-L1 inhibitory activities [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(4): 562-569.
- [25] Yin Y, Li Y, Jiang D, *et al.* De novo biosynthesis of liquiritin in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(4): 711-721.
- [26] Hu K, Yang Z H, Pan S S, *et al.* Synthesis and antitumor activity of liquiritigenin thiosemicarbazone derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(8): 3453-3458.
- [27] Gaur R, Yadav K S, Verma R K, *et al.* In vivo anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4): 415-422.
- [28] Lin J C, Cherng J M, Hung M S, *et al.* Inhibitory effects of some derivatives of glycyrrhizic acid against Epstein-Barr virus infection: Structure-activity relationships [J]. *Antiviral Res*, 2008, 79(1): 6-11.
- [29] Li D, Xu G J, Ren G X, *et al.* The application of ultra-high-performance liquid chromatography coupled with a LTQ-orbitrap mass technique to reveal the dynamic accumulation of secondary metabolites in licorice under ABA stress [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): E1742.
- [30] Wang M, Zhang M, Tang Q, *et al.* Influence of honey-roasting on the main pharmacological activities and the water-soluble active glycosides of licorice [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2012, 9(2): 189-196.
- [31] 文旺, 李莉, 李德坤, 等. 基于液质联用技术和植物代谢组学的甘草炮制品化学成分差异性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 104-110.
- [32] 周倩, 孙立立. 蜜炙对甘草化学成分影响研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(10): 768-772.
- [33] 鲁亚奇, 罗寒燕, 王丽霞, 等. 甘草炒制过程中主要成分的含量变化及转化规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 100-106.
- [34] Zhang Y L, Wang M Y, Yang J Y, *et al.* The effects of the honey-roasting process on the pharmacokinetics of the six active compounds of licorice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5731276.
- [35] Ota M, Xu F, Li Y L, *et al.* Comparison of chemical constituents among licorice, roasted licorice, and roasted licorice with honey [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 80-95.
- [36] Lin Y, Kuang Y, Li K, *et al.* Screening for bioactive natural products from a 67-compound library of *Glycyrrhiza inflata* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(14): 3706-3713.
- [37] Yang R, Wang L Q, Liu Y. Antitumor activities of widely-used Chinese herb: Licorice [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(4): 274-281.
- [38] Wang J R, Li T Z, Wang C, *et al.* Liquiritin inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via the ROS-mediated MAPK/AKT/NF-κB signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(10): 1987-1999.
- [39] Wang J R, Luo Y H, Piao X J, *et al.* Mechanisms underlying isoliquiritigenin-induced apoptosis and cell cycle arrest via ROS-mediated MAPK/STAT3/NF-κB pathways in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(4): 461-470.
- [40] Wang Z Y, Luo S Q, Wan Z, *et al.* Glabridin arrests cell cycle and inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma by suppressing braf/MEK signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 5837-5846.
- [41] Cai S, Bi Z, Bai Y, *et al.* Glycyrrhizic acid-induced differentiation repressed stemness in hepatocellular carcinoma by targeting c-Jun N-terminal kinase 1 [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1431.
- [42] Xie R, Gao C C, Yang X Z, *et al.* Combining TRAIL and liquiritin exerts synergistic effects against human gastric cancer cells and xenograft in nude mice through potentiating apoptosis and ROS generation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 948-960.
- [43] Wei F, Jiang X, Gao H Y, *et al.* Liquiritin induces apoptosis

- and autophagy in cisplatin (DDP)-resistant gastric cancer cells *in vitro* and xenograft nude mice *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1383-1394.
- [44] Wu C H, Chen H Y, Wang C W, *et al.* Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73432-73447.
- [45] Chen C, Huang S, Chen C L, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits ovarian cancer metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3725.
- [46] He S H, Liu H G, Zhou Y F, *et al.* Liquiritin (LT) exhibits suppressive effects against the growth of human cervical cancer cells through activating Caspase-3 *in vitro* and xenograft mice *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 215-228.
- [47] Chen X, Yang M, Hao W, *et al.* Differentiation-inducing and anti-proliferative activities of isoliquiritigenin and all-trans-retinoic acid on B16F0 melanoma cells: Mechanisms profiling by RNA-seq [J]. *Gene*, 2016, 592(1): 86-98.
- [48] Xiang S J, Chen H J, Luo X J, *et al.* Isoliquiritigenin suppresses human melanoma growth by targeting miR-301b/LRIG1 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 184.
- [49] Chen J M, Yu X J, Huang Y F. Inhibitory mechanisms of glabridin on tyrosinase [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2016, 168: 111-117.
- [50] Kim D H, Park J E, Chae I G, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits the proliferation of human renal carcinoma Caki cells through the ROS-mediated regulation of the Jak2/STAT3 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 575-583.
- [51] Zhang B Y, Lai Y, Li Y F, *et al.* Antineoplastic activity of isoliquiritigenin, a chalcone compound, in androgen-independent human prostate cancer cells linked to G2/M cell cycle arrest and cell apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 821: 57-67.
- [52] Zhang X Y, Zhao S W, Song X B, *et al.* Inhibition effect of glycyrrhiza polysaccharide (GCP) on tumor growth through regulation of the gut microbiota composition [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(4): 324-332.
- [53] Hou C, Li W, Li Z, *et al.* Synthetic isoliquiritigenin inhibits human tongue squamous carcinoma cells through its antioxidant mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1379430.
- [54] Kwak A W, Cho S S, Yoon G, *et al.* Licochalcone H synthesized by modifying structure of licochalcone C extracted from *Glycyrrhiza inflata* induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2020, 78(1): 65-76.
- [55] Xie C F, Li X T, Wu J S, *et al.* Anti-inflammatory activity of magnesium isoglycyrrhizinate through inhibition of phospholipase A2/arachidonic acid pathway [J]. *Inflammation*, 2015, 38(4): 1639-1648.
- [56] Yu X, Bao Y, Meng X, *et al.* Multi-pathway integrated adjustment mechanism of licorice flavonoids presenting anti-inflammatory activity [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4956-4963.
- [57] Kim S H, Hong J H, Yang W K, *et al.* Herbal combinational medication of *Glycyrrhiza glabra*, *Agastache rugosa* containing glycyrrhizic acid, tilianin inhibits neutrophilic lung inflammation by affecting CXCL2, interleukin-17/STAT3 signal pathways in a murine model of COPD [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): E926.
- [58] Jin H F, Jiang Y, Du F X, *et al.* Isoliquiritigenin attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension via inhibition of the inflammatory response and PASMCs proliferation [J]. *Evid - Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 4568198.
- [59] Zhao H Y, Zhao M, Wang Y, *et al.* Glycyrrhizic acid prevents sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(2): 125-137.
- [60] Lee S A, Lee S H, Kim J Y, *et al.* Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1287-1302.
- [61] Kim S H, Hong J H, Lee J E, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid, the major bioactive component of *Glycyrrhizae Radix*, attenuates airway inflammation by modulating Th2 cytokines, GATA-3, STAT6, and Foxp3 transcription factors in an asthmatic mouse model [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 52: 99-113.
- [62] Yu J Y, Ha J Y, Kim K M, *et al.* Anti-Inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 13041-13054.
- [63] Zhao H, Liu Z, Shen H, *et al.* Glycyrrhizic acid pretreatment prevents sepsis-induced acute kidney injury via suppressing inflammation, apoptosis and oxidative stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 781: 92-99.
- [64] Kim J S, Cheon S, Kim S W, *et al.* Glycyrrhizic acid prevents astrocyte death by neuromyelitis optica-specific IgG via inhibition of C1q binding [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 553-558.
- [65] Chi J H, Seo G S, Cheon J H, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits TNF- α -induced release of high-mobility group box 1 through activation of HDAC in human intestinal epithelial HT-29 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 796: 101-109.

- [66] Cho J, Kweon H S, Huh S O, *et al.* Augmented reduction in colonic inflammatory markers of dextran sulfate sodium-induced colitis with a combination of 5-aminosalicylic acid and AD-lico™ from *Glycyrrhiza inflata* [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, 22(3): 189-196.
- [67] Yu H Y, Li H Y, Li Y X, *et al.* Effect of isoliquiritigenin for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice [J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(10): 805-813.
- [68] Paudel Y N, Angelopoulou E, Semple B, *et al.* Potential neuroprotective effect of the HMGB1 inhibitor glycyrrhizin in neurological disorders [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(4): 485-500.
- [69] 杨璐, 崔换天, 刘相国, 等. 基于网络药理学的小柴胡汤治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 发热的可行性探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1761-1775.
- [70] 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.
- [71] Zhu X B, Liu J K, Chen S J, *et al.* Isoliquiritigenin attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment through antioxidant and anti-inflammatory activity [J]. *BMC Neurosci*, 2019, 20(1): 41.
- [72] Teng L S, Meng Q F, Lu J H, *et al.* Liquiritin modulates ERK- and AKT/GSK-3 β -dependent pathways to protect against glutamate-induced cell damage in differentiated PC12 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 818-824.
- [73] Rashedinia M, Saberzadeh J, Khosravi Bakhtiari T, *et al.* Glycyrrhizic acid ameliorates mitochondrial function and biogenesis against aluminum toxicity in PC12 cells [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(3): 584-593.
- [74] Wang W X, Hu X Y, Zhao Z Y, *et al.* Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [75] Su Q, Tao W W, Huang H, *et al.* Protective effect of liquiritigenin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240: 131-136.
- [76] Tao W W, Dong Y, Su Q, *et al.* Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308: 177-186.
- [77] Mirza M U, Mirza A H, Ghorri N U, *et al.* Glycyrrhetic acid and E.resveratrolside act as potential plant derived compounds against dopamine receptor D3 for Parkinson's disease: A pharmacoinformatics study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 187-198.
- [78] Abdel Bar F M, Elimam D M, Mira A S, *et al.* Derivatization, molecular docking and *in vitro* acetylcholinesterase inhibitory activity of glycyrrhizin as a selective anti-Alzheimer agent [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(18): 2591-2599.
- [79] Ko Y H, Kwon S H, Lee S Y, *et al.* Liquiritigenin ameliorates memory and cognitive impairment through cholinergic and BDNF pathways in the mouse hippocampus [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(10): 1209-1217.
- [80] Shin H, Chung M, Rose D Z. Licorice root associated with intracranial hemorrhagic stroke and cerebral microbleeds [J]. *Neurohospitalist*, 2019, 9(3): 169-171.
- [81] Qi J, Cui J G, Mi B B, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits atherosclerosis by blocking TRPC5 channel expression [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 1926249.
- [82] Xu C L, Liang C H, Sun W X, *et al.* Glycyrrhizic acid ameliorates myocardial ischemic injury by the regulation of inflammation and oxidative state [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1311-1319.
- [83] Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, *et al.* The protective role of liquiritin in high fructose-induced myocardial fibrosis via inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, 84: 1337-1349.
- [84] Kuang Y, Lin Y, Li K, *et al.* Screening of hepatoprotective compounds from licorice against carbon tetrachloride and acetaminophen induced HepG2 cells injury [J]. *Phytomedicine*, 2017, 34: 59-66.
- [85] Tan Q Y, Hu Q, Zhu S N, *et al.* Licorice root extract and magnesium isoglycyrrhizinate protect against triptolide-induced hepatotoxicity via up-regulation of the Nrf2 pathway [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1213-1223.
- [86] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其有效成分抗脂肪肝和抗肥胖的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(4): 439-447.
- [87] Huo X W, Yang S, Sun X K, *et al.* Protective effect of glycyrrhizic acid on alcoholic liver injury in rats by modulating lipid metabolism [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): E1623.
- [88] Sawada K, Yamashita Y, Zhang T S, *et al.* Glabridin induces glucose uptake via the AMP-activated protein kinase pathway in muscle cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1/2): 99-108.
- [89] Xu W F, Xu S, Zhang S S, *et al.* Arsenic bioaccessibility of realgar influenced by the other traditional Chinese medicines in Niu Huang Jiedu Tablet and the roles of gut

- microbiota [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 8496817.
- [90] He Y, Ci X, Xie Y, *et al*. Potential detoxification effect of active ingredients in liquorice by upregulating efflux transporter [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 175-182.
- [91] Li N, Zhou T, Wu F, *et al*. Pharmacokinetic mechanisms underlying the detoxification effect of *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* (Gancao): Drug metabolizing enzymes, transporters, and beyond [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(2): 167-177.
- [92] Choi E M. Glabridin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells against antimycin A induced cytotoxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 193(1): 71-78.
- [93] Uchino K, Okamoto K, Sakai E, *et al*. Dual effects of liquiritigenin on the proliferation of bone cells: Promotion of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast differentiation [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1714-1721.
- [94] Han S W, Sun L, He F, *et al*. Anti-allergic activity of glycyrrhizic acid on IgE-mediated allergic reaction by regulation of allergy-related immune cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7222.
- [95] Ayeka P A, Bian Y H, Githaiga P M, *et al*. The immunomodulatory activities of licorice polysaccharides (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) in CT 26 tumor-bearing mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 536.
- [96] Choi Y H, Kim Y J, Chae H S, *et al*. *In vivo* gastroprotective effect along with pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of isoliquiritigenin in mice [J]. *Planta Med*, 2015, 81(7): 586-593.
- [97] Zhao X F, Wu Y, Wang D M. Effects of glycyrrhizic acid on the pharmacokinetics of pristimerin in rats and its potential mechanism [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 43(1): 63-68.
- [98] Rahman H, Khan I, Hussain A, *et al*. *Glycyrrhiza glabra* HPLC fractions: Identification of aldehydo isoophiopogonone and liquiritigenin having activity against multidrug resistant bacteria [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 140.
- [99] Huang C H, Chan W H. Protective effects of liquiritigenin against citrinin-triggered, oxidative-stress-mediated apoptosis and disruption of embryonic development in mouse blastocysts [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2538.
- [100] Wu S C, Yang Z Q, Liu F, *et al*. Antibacterial effect and mode of action of flavonoids from licorice against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2489.
- [101] Qu Q W, Wang J P, Cui W Q, *et al*. *In vitro* activity and *In vivo* efficacy of isoliquiritigenin against *Staphylococcus xylosus* ATCC 700404 by IGPD target [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226260.
- [102] Li Z, Zhao Y, Lin W, *et al*. Rapid screening and identification of active ingredients in licorice extract interacting with V3 loop region of HIV-1 gp120 using ACE and CE-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 111: 28-35.
- [103] Wang C, Yang L, Hu Y H, *et al*. Isoliquiritigenin as an antioxidant phytochemical ameliorates the developmental anomalies of zebrafish induced by 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 666: 390-398.
- [104] Yoshioka Y, Yamashita Y, Kishida H, *et al*. Licorice flavonoid oil enhances muscle mass in KK-Ay mice [J]. *Life Sci*, 2018, 205: 91-96.
- [105] Koyama M, Shirahata T, Hirashima R, *et al*. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-mediated glycyrrhetic acid 3-*O*-glucuronidation by polyphenols and triterpenoids [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 32(4): 218-223.

[责任编辑 崔艳丽]