

甘草酸及其制剂治疗皮肤疾病的研究进展

金文静^{1,3}, 李子豪^{1,2}, 陈永方^{1,3}, 杨妍梅^{1,2}, 冯若飞^{1,3*}

1. 西北民族大学生物医学研究中心 生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃 兰州 730030

2. 西北民族大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730030

3. 西北民族大学生物医学研究中心, 细胞基质疫苗关键技术与产业化教育部工程研究中心, 甘肃 兰州 730030

摘要: 皮肤疾病作为慢性炎症性疾病, 常伴随皮肤屏障功能障碍及异常免疫激活, 严重时可进展为系统性并发症。多以糖皮质激素、免疫抑制剂等进行治疗, 易引发耐药性, 治疗效果不佳。甘草酸作为天然活性成分, 凭借其多靶点抗炎、免疫调节及抗氧化特性, 为皮肤疾病治疗提供了新思路。中医理论强调“内外同治”, 甘草酸复方制剂可通过系统性调节免疫稳态与局部微环境修复协同作用, 重塑皮肤“免疫-屏障”动态平衡, 因此对于甘草酸的研究有助于为靶点药物的开发提供理论基础。通过对不同皮肤疾病中甘草酸免疫调节的机制进行总结, 为新型靶向治疗皮肤疾病药物的开发和疫苗防控策略的制备提供理论基础。

关键词: 甘草酸; 皮肤疾病; 带状疱疹; 脓疱病; 艾滋病; 接触性皮炎; 荨麻疹; 红斑狼疮; 白癜风; 银屑病; 湿疹; 特应性皮炎; 皮肤肿瘤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)18-6833-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.18.031

Research progress on glycyrrhizic acid and its preparations for treating skin diseases

JIN Wenjing^{1,3}, LI Zihao^{1,2}, CHEN Yongfang^{1,3}, YANG Yanmei^{1,2}, FENG Ruofei^{1,3}

1. Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China

2. School of Life Sciences and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China

3. Engineering Research Center of Key Technology and Industrialization of Cell-based Vaccine, Ministry of Education, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Skin diseases, as chronic inflammatory conditions, are often accompanied by impaired skin barrier function and abnormal immune activation. In severe cases, the disease may progress to systemic complications. Treatment typically involves glucocorticoids and immunosuppressants, which can easily lead to drug resistance and suboptimal therapeutic outcomes. Glycyrrhizic acid, a natural active ingredient, offers a novel approach to dermatological treatment due to its multi-targeted anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant properties. The theory of traditional Chinese medicine emphasizes “simultaneous internal and external treatment”. Compound glycyrrhizic acid formulations synergistically restore the skin’s “immune-barrier” dynamic equilibrium by systemic immune homeostasis regulation and local microenvironment repair. Consequently, glycyrrhizic acid research provides a theoretical foundation for developing targeted drugs. By summarizing the immunomodulatory mechanisms of glycyrrhizic acid across various skin diseases, this work establishes a theoretical foundation for developing novel targeted therapies and vaccine prevention strategies against skin disorders.

Key words: glycyrrhizic acid; skin diseases; herpes zoster; impetigo; acquired immune deficiency syndrome; contact dermatitis; urticaria; lupus erythematosus; vitiligo; psoriasis; eczema; atopic dermatitis; skin tumors

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 西北民族大学中央高校基本科研业务费资金项目 (31920250053); 西北民族大学大学生创新创业训练计划项目 (X202410742290)

作者简介: 金文静, 硕士研究生, 研究方向为生物医药材料。E-mail: 18856983463@163.com

*通信作者: 冯若飞, 教授, 博士生导师, 从事病原生物学与基因工程研究。E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn

皮肤疾病是发生在皮肤及皮肤附属器官的疾病总称^[1]。其分类众多,包括病毒性皮肤病(单纯疱疹、带状疱疹)^[2]、细菌性皮肤病(脓疱病)^[3]、真菌性皮肤病(头癣、手足癣)^[4]、过敏性与自身免疫性皮肤病(接触性皮炎、湿疹、荨麻疹)、结缔组织疾病(红斑狼疮、硬皮病)^[5]、皮肤附属器疾病(痤疮、酒渣鼻)^[6]。皮肤疾病不仅显著降低患者的生存质量,更对全球经济发展和公共卫生体系造成巨大压力,已成为当前国际社会面临的重大健康议题。皮肤疾病在全球发病率呈逐年上升趋势,其病理机制涉及遗传、环境、免疫和微生物等多方面因素^[7],目前治疗方法主要包括药物治疗和手术治疗,其中以药物治疗应用更为广泛,常用药物以糖皮质激素和免疫抑制剂为主^[8],但长期使用可能会引发不良反应,因此寻找安全有效的替代疗法成为研究热点。

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,广泛分布于中国北方及中亚地区^[9-10]。作为中医药宝库中最常用的药材之一,甘草自古就有“国老”“十方九草”的美誉^[11],甘草主要含有甘草酸、甘草次酸等三萜皂苷类成分,及甘草苷、异甘草苷等黄酮类化合物,还包含多糖、氨基酸等活性物质^[12]。甘草酸是甘草的主要活性成分,现代研究表明,甘草酸具有补脾益气、清热解毒等传统功效^[13],同时在免疫调节、抗炎保肝、抗病毒等方面展现出显著的药理活性^[14],广泛用于消化系统疾病、呼吸系统疾病、皮肤病等。目前已有甘草酸二铵注射液、复方甘草片等现代制剂用于临床,是中医药现代化研究的代表性药物之一。

甘草中的活性成分甘草酸在传统医学中广泛用于抗炎和保肝治疗^[15],近年来在皮肤病领域也受到广泛关注。基于此,本文对甘草酸在皮肤病中的作用机制进行总结,为其在皮肤病治疗中的进一步应用提供理论依据和实践指导。

1 甘草酸及其制剂的药理活性

甘草酸又称甘草甜素,属于三萜皂苷类化合物,其结构由1分子的甘草次酸和2分子的葡萄糖醛酸组成,分子式为 $C_{42}H_{62}O_{16}$,相对分子质量为 822.93^[16]。甘草酸的药用历史可追溯至公元前 2000 多年的古埃及和古代中国医学典籍,在《神农本草经》和《伤寒论》等中医经典中,甘草被记载具有“调和诸药”“解毒止痛”的功效^[17],而现代研究揭

示这些作用很大程度上归因于甘草酸的多种生物活性。随着现代分离技术和药理学研究的发展,甘草酸药理作用逐渐丰富^[18],主要有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗过敏、免疫调节、促进肝细胞的修复和再生^[19-20],可作用于呼吸道黏膜,减轻炎症刺激并缓解咳嗽反射^[21]。

目前,常见的甘草酸制剂是复方甘草酸苷(Compound Glycyrrhizin, CG),由甘草酸苷、甘氨酸和甲硫氨酸组成,其主要活性成分是甘草酸。CG 中的辅助活性成分甘氨酸和甲硫氨酸除了可以抑制或减轻因长期大量使用甘草酸苷可能出现的假性醛固酮增多症外,还具有保肝功效^[22]。CG 自 20 世纪末引入我国后,因其生物活性广、不良反应发生率低,在感染性皮肤病、炎症与变态反应性皮肤病、自身免疫性皮肤病等领域中广泛应用。

2 甘草酸治疗皮肤疾病的作用机制

2.1 感染性皮肤病

2.1.1 带状疱疹 带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒激活引起的急性皮肤病,典型表现为单侧沿神经节分布的簇集性水疱伴剧烈神经痛^[23]。该病毒初次感染表现为水痘,痊愈后潜伏于神经节,当免疫力下降时可再次激活,多见于胸背部和头面部,疼痛常先于皮疹出现,皮疹呈烧灼样或电击样。早期治疗以抗病毒药物如阿昔洛韦为主,联合 CG 可减轻神经炎症,配合镇痛药物管理疼痛。甘草酸具有凉血解毒的功效,现代研究表明甘草酸具有显著的抗病毒作用^[24]。在临床研究中,许诚贵等^[25]研究表明联用阿昔洛韦缓释片与 CG 胶囊对成人水痘患者优于单用利巴韦林片治疗,且不会增加其发生不良反应的几率,CG 对减轻皮肤炎症反应、缓解症状有一定的辅助疗效。李欢欢^[26]研究表明 CG 中的甘草酸苷进入人体后会产生类皮质类固醇的效果,能显著降低机体炎性水平,白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)水平与病毒感染程度呈反比,IL-6 是炎症反应的递质,可产生慢性炎症,IL-10 会加快病情的进展,抵抗神经节的炎症后纤维化,抑制病毒增殖,避免病毒扩散,可起到稳定、收敛皮肤的作用,为皮肤自我修复打下了良好的基础。且有研究表明,甘草酸能够有效抑制疱疹病毒在小鼠脑内的复制,增加患病小鼠存活率^[27]。综上,CG 主要通过抑制 IL-2、IL-6 等炎症通路,提高水痘、带状疱疹治疗有效率,及减少带状疱疹后遗神经痛发病率,且不良反应少。

2.1.2 脓疱病 脓疱病是一种以皮肤或黏膜出现脓疱为特征的炎症性皮肤病，其病因涉及细菌、病毒、真菌感染或自身免疫异常、药物反应等非感染性因素。脓疱的形成主要由于中性粒细胞在表皮或真皮上层聚集，伴随角质形成细胞坏死，临床表现为界限清楚的隆起性皮损，内含脓液，周围常有炎性红晕^[28]。根据病因和临床表现，可分为感染性脓疱病（脓疱疮）和非感染性脓疱病（脓疱型银屑病、天疱疮）。治疗主要通过抗感染药物、局部处理及免疫调节治疗方法。甘草酸可通过抗炎、免疫调节辅助治疗脓疱病，尤其适用于缓解神经炎症和皮肤症状。方兴^[29]发现甘草酸可下调核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）信号通路，抑制 T 淋巴细胞过度活化及 IL-17A、IL-22、 γ 干扰素等促炎因子的释放，改善免疫异常驱动的脓疱。陈璋等^[30]研究发现 CG 联合雷公藤治疗掌跖脓疱病有效率显著高于对照组单用雷公藤，即复方甘草酸苷片有糖皮质激素样作用，可抗变态反应、抗炎，发挥免疫激活及免疫调节作用，可抑制亢进毛细血管通透性，并对 T 细胞活性进行调节，治疗后鳞屑、水疱、红斑、脓疱等症状改善更显著，且瘙痒、疼痛等症状消失时间更短。研究表明，2 药联用可协同增效，快速缓解症状并减少雷公藤的肝毒性风险，安全性更高，适合临床推广。

2.1.3 艾滋病 艾滋病也被称为获得性免疫缺陷综合征，是由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染引起的一种性传染病，其主要特征是病毒特异性攻击 CD4⁺ T 淋巴细胞，导致宿主免疫系统进行性破坏^[31]，该病毒会破坏人体免疫系统，使患者易感染各种皮肤病，如带状疱疹、单纯疱疹等病毒性皮肤病，念珠菌病等真菌性皮肤病，毛囊炎等细菌性皮肤病。同时，免疫系统紊乱还可能引发银屑病、湿疹等非感染性皮肤病^[32]。艾滋病目前无法彻底治愈，但通过规范治疗可有效控制病情。主要采用抗病毒治疗抑制病毒复制、保护免疫系统，结合并发症预防、定期监测和生活方式调整，患者寿命和生活质量可接近正常水平^[33]。基于其卓越的膜调控能力，甘草酸被开发为一种多功能载体，用于提高难溶性药物和低膜渗透性药物的生物利用度^[34]。近年来，甘草酸和甘草次酸已被证明在体外抑制包括 HIV-1 在内的多种 DNA 和 RNA 病毒。

Harada^[35]发现甘草酸 1 mg/mL 可显著抑制质

膜和病毒包膜的流动性，当膜流动性降低 5%时，HIV 的传染性下降 56%；相反，若膜流动性增加 5%，则会使其传染性提高 2.4 倍，从而推测甘草酸可通过降低膜的流动性来降低 HIV 感染性。Ito 等^[36]研究表明甘草酸能够抑制 HIV-1 对急性淋巴母细胞性白血病 MOLT-4 细胞及 T 细胞白血病 MT-4 细胞的吸附作用。其机制可能涉及干扰病毒壳膜蛋白结构与细胞表面 CD4 受体之间的相互作用，从而抑制合胞体的形成。在甘草酸质量浓度为 0.3、0.6 mmol/L 时，可完全抑制 HIV 所致的细胞病变效应及 MT-4 细胞中 HIV 特异性抗原的表达，并阻止感染 HIV 的 MOLT-4 细胞形成巨细胞，推测这些效应可能与甘草酸降低病毒包膜流动性有关。Utsunomiya 等^[37]通过研究甘草酸对艾滋病小鼠的影响，发现甘草酸可以诱导患病小鼠的 CD4⁺ T 细胞的生成，抑制辅助型 T 细胞 2（T helper 2 cell, Th2）产生 2 型细胞因子，从而增强机体对白色念珠菌感染的防御能力。此外，甘草次酸可通过上调 T 细胞数量，增加小鼠血液中的白细胞数量和脾脏指数等途径也可提高机体免疫能力。

袁波等^[38]研究表明在高效抗逆转录病毒治疗基础上联合使用 CG 胶囊治疗艾滋病合并皮肤病患者，其疗效显著优于单用对照组，且联合治疗组皮肤损害改善程度显著优于对照组。经过 6 个月随访观察，2 组患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数均较治疗前显著升高，且联合治疗组 CD4⁺ T 淋巴细胞计数提升幅度显著高于单用对照组。甘草酸的抗 HIV 作用与其浓度也有关联，较高浓度下可表现出较明显的抗病毒活性。据报道，临床上甘草酸 400~800 mg 可以增加 HIV 感染的血友病患者 CD4⁺ T 淋巴细胞的促有丝分裂活性，高剂量甘草酸可有效预防无症状携带者或艾滋病相关综合征患者朝艾滋病方向发展^[39]。Sasaki 等^[40]通过使用甘草酸对 HIV 感染者外周血单核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）培养物中 HIV 复制的影响，发现 60%非合胞体诱导型 HIV 变异体患者中 90%的 HIV 复制受到抑制，当在补充有趋化因子配体 4（chemokine C-C motif ligand 4, CCL4）和 CCL5 单克隆抗体混合物的 PBMC 培养物中测定时，甘草酸的抗 HIV 活性消失，从而说明 CCL4 和 CCL5 为甘草酸抗 HIV 活性的效应分子，甘草酸是 β -趋化因子的诱导剂，能促进 CCL4 和 CCL5 的产生来抑制 HIV 的复制。综上，复方甘草酸苷对 HIV-1 的复制有抑制作用，

对于艾滋病及各种细菌病毒感染都有治疗作用,CG治疗不仅能够有效改善患者肝功能,在治疗皮肤病方面也有非常理想的疗效。

2.2 过敏性与自身免疫病皮肤病

2.2.1 接触性皮炎 接触性皮炎是指皮肤接触某些外源性物质后,在接触部位甚至以外部位发生的炎症性反应。通常表现为红斑、肿胀、丘疹、水疱等症状,严重时可能出现糜烂、渗出^[41]。接触性皮炎分为2类,一类是刺激性接触性皮炎,由强酸、强碱等刺激性物质引起;另一类是变应性接触性皮炎,由过敏原引发,属于T细胞介导的迟发型变态反应。目前,临床治疗接触性皮炎主要用抗组胺药(以氯雷他定为代表及地塞米松类激素药为主),虽然能消除局部皮肤炎症反应及调节机体免疫状态,但疗效不稳定且不良反应较大。

在临床研究中,甘草酸展现出良好的潜在治疗能力。许莎等^[42]研究发现CG可促使皮肤颜色、瘙痒、鳞屑及皮损温度等的评分指标改善更显著,其机制可能是甘草酸通过竞争性抑制11 β -羟类固醇脱氢酶2型,增强内源性皮质激素活性,下调促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和IL-6的转录,及甘草酸能协同参与调节免疫功能、抑制炎症反应,显著提升疗效且安全性良好。位争伟等^[43]研究发现单用复方甘草酸苷对接触性皮炎的治疗效果优良,甘草酸治疗后治疗组IL-2受体和 γ 干扰素水平显著低于对照组,IL-2水平显著升高,同时阻断NF- κ B信号通路,减少朗格汉斯细胞对接触性抗原的呈递效率,抑制Th1/Th17细胞过度活化。研究表明,联合方案通过调节免疫和抑制炎症反应,显著提升疗效且安全性良好,为CD提供了更优的治疗选择。综上,甘草酸能通过下调促炎因子,协同参与免疫稳态调节,预防急性接触性皮炎的发生,并加速皮肤修复过程,从而增强皮肤的屏障功能。

2.2.2 荨麻疹 荨麻疹是一种以风团和血管性水肿为特征的皮肤黏膜过敏性疾病,临床表现为风团或血管性水肿,发作形式多样,风团的大小和形态不一,多伴有瘙痒,可自行消退不遗留痕迹。其核心发病机制为免疫球蛋白E (immunoglobulin E, IgE)超敏反应诱发肥大细胞活化和脱颗粒进程异常激活导致的变态反应性皮肤病^[44]。甘草酸抗荨麻疹的机制主要是通过调节Th细胞分化恢复Th1/Th2免疫平衡,并显著抑制B细胞产生特异性

IgE,从而发挥抗变态反应作用。其机制还涉及抑制钙通道蛋白内流,减少炎性介质释放,进而稳定肥大细胞并降低血管通透性,呈现多靶点抗变态反应特性^[45]。临床研究表明,CG片联合抗组胺药治疗急性荨麻疹^[46]和慢性荨麻疹^[47]时,其疗效显著优于单用抗组胺药物治疗。Wen等^[48]研究发现地氯雷他定分散片联合CG胶囊治疗慢性荨麻疹的疗效显著高于单药组,复发率更低,还能改善免疫指标:降低血清IgE,调节CD4⁺和CD8⁺T细胞比例,且二者安全性无显著差异。综上,甘草酸通过调节Th1/Th2平衡、抑制IgE生成及阻断钙通道减少炎性介质释放,从而多靶点抑制变态反应,发挥抗荨麻疹作用。

2.2.3 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) SLE是一种弥漫性、全身性自身免疫性疾病,可累及皮肤黏膜、骨骼肌肉、肾脏、中枢神经系统,及肺、心脏、血液等器官和系统,典型的症状是脸上长蝴蝶形状的红斑,也称“蝴蝶病”^[49]。在治疗方面,SLE目前尚无根治手段。但是,却可以通过早期诊断及规范性的综合治疗,改善病情,绝大多数患者疾病可得到控制。现有证据表明甘草酸其可能通过抗炎、免疫调节和抗氧化等机制对SLE产生一定影响。Li等^[50]研究发现甘草酸苷能显著抑制SLE模型小鼠的高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1, HMGB1)表达,同时大幅降低炎症因子。该研究提示HMGB1可能是甘草酸治疗SLE的新作用靶点。在临床实验上,罗成城^[51]研究显示采用CG联合醋酸泼尼松治疗SLE时,联合治疗组的Th细胞水平等免疫指标显著优于单用激素治疗组。研究表明CG能够有效改善SLE患者的免疫功能,并有助于病情缓解。即现有研究提示,甘草酸可能通过抑制HMGB1表达、调节Th细胞功能等机制改善SLE,但其疗效和安全性仍需进一步临床验证。

2.2.4 白癜风 白癜风是由于皮肤黑色素细胞被破坏,引发皮肤黑色素缺乏,形成局部白斑的疾病。白癜风是非传染性的疾病,主要临床表现为一片或几片大小不一的白色斑片,通常无自觉症状,极少数患者可在病情发展初期和进展期有一定的瘙痒^[52]。白癜风的治疗主要包括药物治疗、光疗、激素治疗和小区域皮肤移植等,药物治疗主要包括激素、钙调磷酸酶抑制剂和维生素D₃衍生物的应用。临床研究显示联合甘草酸可缓解白癜风。Mou等^[53]研究

发现联用 CG 片 25~50 mg 和紫外线 6 个月治疗白癜风, 其疗效显著, 可促使患者从进展期恢复到稳定期, 甘草酸能够直接激活黑色素细胞内酪氨酸酶的活性, 推动黑色素的合成, 并且促使合成的黑色素转运至角质形成细胞对白癜风治疗有良好效果。Li 等^[54]研究发现, 使用 CG 片联合二氧化碳激光与曲安奈德溶液治疗白癜风, 治疗半年及随访半年后发现实验组的 IL-17 水平明显降低, 且转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 水平明显升高, 即 CG 显著增强白癜风治疗疗效。综上, 甘草酸联合光疗或激光治疗可通过激活酪氨酸酶、调节 IL-17 和 TGF- β 水平促进黑色素合成与转运, 从而有效改善白癜风病情。

2.3 炎症性皮肤病

2.3.1 银屑病 银屑病是一种常见的慢性皮肤病, 俗称“牛皮癣”, 主要特征是皮肤表面出现覆盖银白色鳞屑的红色斑块, 这种皮损可能出现在局部皮肤, 也可能扩散到全身。该病的发病机制尚未完全阐明, 目前普遍认为是在遗传易感性基础上, 由环境因素如感染、药物等触发免疫系统异常活化所致。其核心病理改变包括角质形成细胞异常增殖导致的表皮增厚、角化障碍, 以 T 淋巴细胞、树突细胞和巨噬细胞为主的免疫细胞浸润, 及不同 T 细胞亚群通过分泌特征性细胞因子如 Th1 产生的 γ 干扰素、Th17 分泌的 IL-17 等, 构成复杂的细胞因子网络, 共同参与银屑病的发生发展过程^[55]。

在临床研究中, 联合使用 CG 对银屑病有良好的治疗潜力。邹小扣^[56]使用 CG 与消银胶囊与窄谱紫外线 (narrow-band ultraviolet B, NB-UVB) 的三联疗法治疗银屑病患者。研究显示, 患者的皮肤屏障功能如脂含量、角质层含水量改善更优, 皮损面积与严重程度及生活质量评分亦显著改善。其机制可能为通过甘草酸苷的抗炎免疫调节、消银胶囊的凉血润燥作用与 NB-UVB 抑制角质细胞增殖的协同效应, 共同改善皮肤炎症、修复屏障功能并调节免疫应答, 从而显著提升疗效。顾秋琳^[57]分析了阿维 A 联合 CG 治疗银屑病, 治疗效果优良, 表明甘草酸可下调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- α 、IL-17、IL-23 水平, 改善银屑病, 即联合 CG 治疗银屑病可以达到更好的治疗效果。Zhang 等^[58]探讨由甘草酸为主要成分的复方软膏对咪喹莫特诱导的小鼠牛皮鲜样疾病的疗效及其作用机制。发现甘草酸复方软膏在治疗

咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮炎中表现出显著的剂量相关性, 其效果优于卡泊三醇软膏。甘草酸降低了人永生化角质形成细胞角质形成活性和诱导的凋亡, 降低了皮肤中促炎因子 TNF- α 、IL-12、IL-17A 和 IL-23 的表达, 调节免疫反应发挥治疗作用, 具有潜在的临床应用价值。综上, 甘草酸联合光疗或激素治疗白癜风可能通过激活酪氨酸酶、调节 IL-17、TNF- α 平衡促进黑色素生成和转运, 从而增强疗效。

2.3.2 湿疹 湿疹是一种常见的皮肤炎症性疾病, 病因多样。内部因素包括遗传、自身免疫功能异常、内分泌和代谢紊乱; 外部因素有接触化学物质、花粉、尘螨等过敏原。症状有明显渗出现象且明显瘙痒, 具有发病率高、皮损多样、易复发等特点^[59]。在临床研究上, 闫云^[60]发现对皮炎湿疹患者采取 CG 联合氯雷他定与葡萄糖酸钙治疗的效果优良, 研究显示 CG 对 IL-2、IL-4、 γ 干扰素及 IgE 均具有显著调节作用, 降低血管通透性的协同作用, 共同发挥抗炎、免疫调节及改善皮肤屏障功能的效果。即慢性湿疹患者联合应用 CG 治疗, 疗效显著, 能有效缓解临床症状, 改善免疫功能, 抑制炎症反应, 降低复发率, 且安全性良好。

2.3.3 特应性皮炎 特应性皮炎是一种常见的慢性、复发性炎症性皮肤病, 全球发病率呈逐年上升趋势, 尤其在儿童中更为普遍。特应性皮炎的主要特征包括皮肤屏障功能障碍、免疫失调和剧烈瘙痒, 严重影响患者的生活质量。其病理机制涉及遗传、环境、免疫和微生物等因素, 其中皮肤屏障蛋白缺陷和 Th2 型免疫反应的过度激活是核心环节^[61]。目前, 特应性皮炎的治疗主要依赖糖皮质激素和免疫抑制剂, 但长期使用可能引发不良反应, 因此寻找安全有效的替代疗法成为研究热点^[8]。在实验研究上, 吴百威等^[62]研究发现甘草酸可调节特应性皮炎小鼠免疫功能, 抑制炎症反应, 同时上调皮损组织抗菌肽蛋白表达, 下调胸腺基质淋巴细胞生成素蛋白表达, 进而保护皮肤屏障功能。Wang 等^[63]探讨甘草酸改善 2,4-二硝基氯苯 (dinitrochlorobenzene, DNCB) 诱导的小鼠特应性皮炎样症状, 实验表明甘草酸降低了血清 IgE 水平, 减少了表皮过度角化和炎症细胞浸润, 甘草酸通过靶向 HMGB1/糖基化终产物受体, 抑制 NF- κ B 信号通路及肥大细胞活化, 有效缓解 DNCB 诱导的特应性皮炎样炎症反应。综上, 甘草酸通过调节 Th2 免疫反应、抑制

HMGB1/NF-κB 通路及修复皮肤屏障缓解特应性皮炎，为特应性皮炎治疗提供潜在新策略。

2.4 皮肤肿瘤

皮肤肿瘤是指发生在皮肤组织中的异常细胞增生，形成肿块或病变的一类疾病。包括良性肿瘤和恶性肿瘤 2 类，其中良性肿瘤如痣、脂肪瘤等，通常生长缓慢，不会对身体造成严重威胁；而恶性肿瘤如黑色素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌等，则具有侵袭性和转移性，可能危及生命^[64]。皮肤肿瘤的发生与多种因素有关，包括遗传、环境、紫外线辐射、免疫状态等。其症状多样，可能表现为皮肤上的肿块、溃疡、色素沉着或颜色改变等^[65]。目前，甘草酸与皮肤肿瘤研究多聚焦于活性成分的基础研究，鲜有临床研究。

甘草酸通过多靶点协同作用发挥抗皮肤肿瘤效应，其机制主要包括调控关键信号通路和增强抗氧化防御系统。甘草酸能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 并抑制 NF- κ B 信号，从而下调 VEGF、基质金属蛋白酶 1、IL-6、IL-8 和 HMGB1 等促肿瘤

因子，进而诱导肿瘤细胞凋亡并抑制侵袭转移^[66]。此外，甘草酸还能抑制细胞色素 P450 的异常激活，降低前致癌物的代谢活化，最终通过抗炎、抗氧化及促凋亡等多重途径预防和改善慢性炎症相关的皮肤肿瘤发生发展^[67]。颜克香等^[68]一项关于 CG 注射液抑制 B16 鼠黑色素瘤细胞生长的研究发现，质量浓度低于 30 μ L/mL，细胞生长无明显抑制；质量浓度大于 50 μ L/mL，细胞生长速率减慢，质量浓度达到 500 μ L/mL，细胞生长明显被抑制。国内研究显示，甘草酸 120 μ mol/L 可能通过抑制明胶酶的表达，从而抑制黑色素瘤细胞的增殖、侵袭能力^[69]。甘草酸抗皮肤病机制见图 1。

3 结语与展望

CG 在皮肤科疾病治疗中的多维药理作用与临床转化价值日益受到认可，这不仅体现了传统中医药“调和诸药解百毒”的广泛理念，更通过现代分子生物学和免疫学研究逐步揭示出其独特的调控机制。现有研究证实，CG 通过靶向 NF- κ B/MAPK 等经典炎症信号通路，同时调节 Th1/Th17 细胞平衡形成了一个覆盖“免疫-炎症-表皮增殖”的多靶点

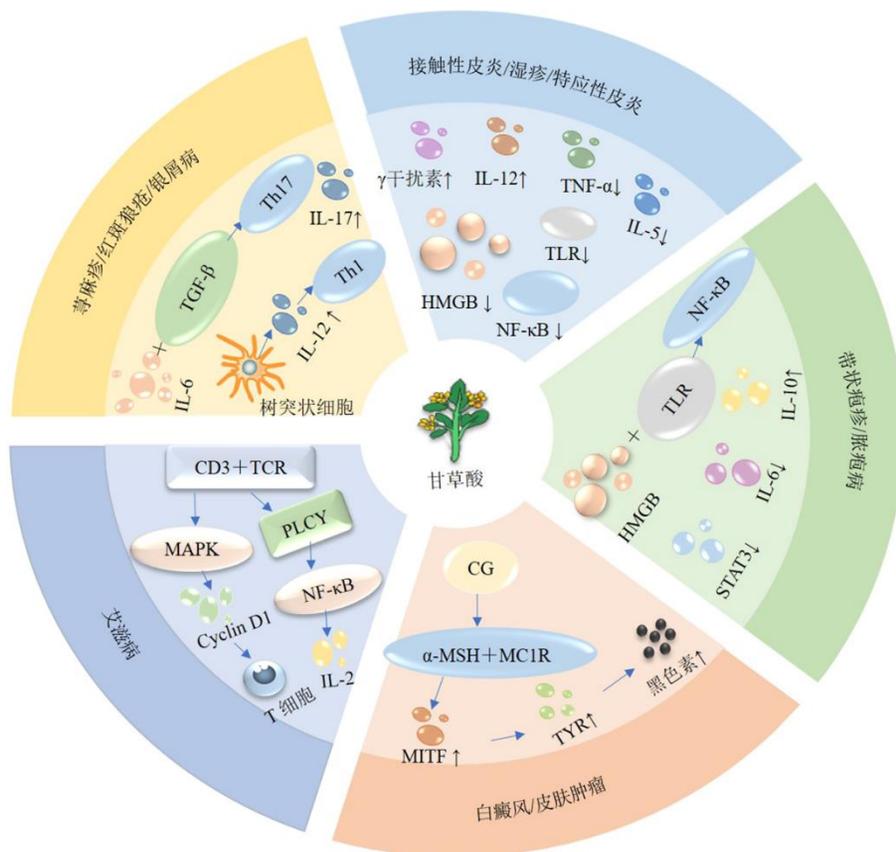


图 1 甘草酸抗皮肤病机制

Fig. 1 Mechanism of glycyrrhizic acid in treating skin diseases

干预网络。这一发现不仅解释了CG在银屑病、特异性皮炎等炎症性皮肤病中的确切疗效，也为探索其在皮肤肿瘤、感染性皮肤病等更广泛疾病谱中的应用提供了理论依据。值得注意的是，与传统治疗药物如糖皮质激素和生物制剂相比，CG具有独特优势，尤其在减少激素用量、降低不良反应发生率方面具有重要临床价值。

然而，当前对CG作用机制的认知仍存在局限性。在分子机制层面，NF- κ B和IL-23/IL-17轴的作用已被部分阐明，但对磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、Janus激酶/信号传导及转录激活蛋白等关键通路的调控仍缺乏系统性研究，而这些通路在皮肤免疫微环境稳态中发挥着核心作用。在表皮屏障修复方面，CG是否通过上调丝聚蛋白、紧密连接蛋白等关键屏障蛋白的表达来促进皮肤修复，目前仍缺乏直接证据。针对这些关键科学问题，未来研究需采用多学科交叉的研究策略。在基础研究方面，整合蛋白质组学等其他前沿技术，构建人源化3D皮肤类器官模型，系统解析CG对皮肤免疫微环境的调控网络。特别需要关注，CG对表皮屏障相关蛋白的动态调节作用，以及其在不同免疫细胞亚群中的特异性效应。临床转化研究需采用更加严谨的设计，开展多中心、大样本的随机对照试验，结合生物标志物动态监测，建立基于患者个体特征的精准用药模型。同时，需要探索CG新型递药系统，如纳米载体技术，以提高其皮肤靶向性和生物利用度。值得关注的是，CG与传统药物或生物制剂的联合治疗方案可能产生协同效应，为开发安全有效的皮肤病治疗策略提供了新的思路。

从更广阔的视角来看，对CG的深入研究不仅有助于推动中医药现代化进程，也为理解皮肤疾病的发病机制提供了新的视角。通过系统阐明CG的多靶点作用机制，有望开发出更具针对性的皮肤病治疗策略，推动从症状控制到治疗疾病的理念转变。这种基于传统药物的创新研究模式，或将为其他中药活性成分的研究提供有价值的参考，促进中医药在皮肤科领域的广泛应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Soldatenko N, Sherengovskaya Y, Prokhorov D, et al. Microbial eczema - inflammatory skin disease [J]. *Tavricheskiy Mediko Biol Vestnik*, 2022, 23(3): 117-124.
- [2] Elkada L, Ouanounou A. Management of oral

- manifestations of herpes simplex virus, varicella zoster virus, and human papillomavirus [J]. *Compend Contin Educ Dent*, 2024, 45(4): 192-197.
- [3] Partridge A C R, Bai J W, Rosen C F, et al. Pyoderma gangrenosum and systemic treatment [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(2): e98.
- [4] Ismail F, Ghani A, Akbar S. Emergence of antifungal azole resistance in the fungal strains of *Tinea corporis*, *Tinea capitis*, *Tinea cruris* and *Tinea pedis* from the locality of southern punjab, Pakistan [J]. *RADS J Biol Res Appl Sci*, 2021, 12(1): 24-38.
- [5] Ständer S. Atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1136-1143.
- [6] 曹泽湘, 李雨西, 刘思涵, 等. 糖皮质激素类药物在瘙痒性皮肤病治疗中的应用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2024, 40(4): 525-527.
- [7] Hashida Y, Higuchi T, Tanaka M, et al. Prevalence and viral loads of cutaneous human polyomaviruses in the skin of patients with chronic inflammatory skin diseases [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(10): 1564-1573.
- [8] Thyssen J P, Thomsen S F. Treatment of atopic dermatitis with biologics and Janus kinase inhibitors [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2126-2128.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 88.
- [10] 李瑞华, 林夏, 罗京超, 等. 基于变异系数的模糊物元模型评价不同基原甘草药材质量及快速判别研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(11): 3866-3873.
- [11] Zuo J W, Meng T, Wang Y Y, et al. A review of the antiviral activities of glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid and glycyrrhetic acid monoglucuronide [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(5): 641.
- [12] Ji S, Li Z W, Song W, et al. Bioactive constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (licorice): Discovery of the effective components of a traditional herbal medicine [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(2): 281-292.
- [13] 于滩泽, 王腾飞, 雷婷. 甘草酸及其衍生物对艾滋病治疗和预防的研究进展 [J]. *中药材*, 2024, 47(11): 2930-2939.
- [14] Kao T C, Wu C H, Yen G C. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid recover glucocorticoid resistance via PI3K-induced AP1, CRE and NFAT activation [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 295-302.
- [15] VasanthM P, Kg P, Sathish M, et al. In-vitro anti-inflammatory activity of Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) using aqueous extract [J]. *Int J Res Pharm Sci*, 2018, 11: 657-662.
- [16] Gong H, Zhang B K, Yan M, et al. A protective mechanism of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*): Isoliquiritigenin

- stimulates detoxification system via Nrf2 activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 134-139.
- [17] Pastorino G, Cornara L, Soares S, *et al.* Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2323-2339.
- [18] Sun Z G, Zhao T T, Lu N, *et al.* Research progress of glycyrrhizic acid on antiviral activity [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19(10): 826-832.
- [19] 李伟, 李晓彬, 董宇晴, 等. 基于斑马鱼模型的 5 种甘草酸类药物心脏保护作用评价 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(9): 1995-2005.
- [20] 曾衍洋. 甘草酸通过调节炎症反应抑制颅内动脉瘤的形成和进展 [D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [21] Kowalska A, Kalinowska-Lis U. 18 β -Glycyrrhetic acid: Its core biological properties and dermatological applications [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2019, 41(4): 325-331.
- [22] Md F D, Md A H, Md G C, *et al.* Acute pain and postherpetic neuralgia related to varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpette [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(2): 287-295.
- [23] Park S Y, Kim J Y, Kwon J S, *et al.* Relationships of varicella zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity and persistence of VZV DNA in saliva and the development of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(11): 1995-2000.
- [24] 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): 2121-2127.
- [25] 许诚贵, 黄伟雄. 联用阿昔洛韦缓释片与复方甘草酸苷胶囊治疗成人水痘的效果观察 [J]. *当代医药论丛*, 2016, 14(4): 163-164.
- [26] 李欢欢. 复方甘草酸苷与泛昔洛韦治疗带状疱疹患者的临床效果 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2024, 41(5): 492.
- [27] Sekizawa T, Yanagi K, Itoyama Y. Glycyrrhizin increases survival of mice with herpes simplex encephalitis [J]. *Acta Virol*, 2001, 45(1): 51-54.
- [28] Johnston A, Xing X Y, Wolterink L, *et al.* IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(1): 109-120.
- [29] 方兴. 复方甘草酸苷片与火把花根片治疗掌跖脓疱病疗效比较 [J]. *中国医药指南*, 2024, 22(8): 113-116.
- [30] 陈璋, 何平, 龙剑. 复方甘草酸苷联合雷公藤治疗掌跖脓疱病的临床效果 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(1): 83-84.
- [31] Eisinger R W, Dieffenbach C W, Fauci A S. HIV viral load and transmissibility of HIV infection: Undetectable equals untransmittable [J]. *JAMA*, 2019, 321(5): 451-452.
- [32] 万江桔, 罗季, 刘疆, 等. 人参辅助治疗艾滋病及其机会性感染的研究进展 [J]. *云南医药*, 2024, 45(6): 75-79.
- [33] Salvatore C, Tullio P, Francesco D L. Antiretroviral therapy in early HIV infection [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 393-394.
- [34] Shen C Y, Shen B D, Zhu J J, *et al.* Glycyrrhizic acid-based self-assembled micelles for improving oral bioavailability of paeoniflorin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(2): 207-214.
- [35] Harada S. The broad anti-viral agent glycyrrhizin directly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope [J]. *Biochem J*, 2005, 392(Pt 1): 191-199.
- [36] Ito M, Sato A, Hirabayashi K, *et al.* Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *Antiviral Res*, 1988, 10(6): 289-298.
- [37] Utsunomiya T, Kobayashi M, Ito M, *et al.* Glycyrrhizin improves the resistance of MAIDS mice to opportunistic infection of *Candida albicans* through the modulation of MAIDS-associated type 2 T cell responses [J]. *Clin Immunol*, 2000, 95(2): 145-155.
- [38] 袁波, 俞莺. 复方甘草酸苷辅助治疗艾滋病合并皮肤病的临床疗效分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22(6): 413-415.
- [39] Mori K, Sakai H, Suzuki S, *et al.* Effects of glycyrrhizin (SNMC: Stronger neo-minophagen C) in hemophilia patients with HIV-1 infection [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1990, 162(2): 183-193.
- [40] Sasaki H, Takei M, Kobayashi M, *et al.* Effect of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on HIV replication in cultures of peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive patients [J]. *Pathobiology*, 2002, 70(4): 229-236.
- [41] Salava N B, Pembroke N, Luz F. Irritant contact dermatitis [J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2018, 56(6): 99-109.
- [42] 许莎, 谭虹, 步青云. 消风散联合复方甘草酸苷治疗急性接触性皮炎的临床研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(30): 3381-3384.
- [43] 位争伟, 杜朝阳, 姜恩林. 复方甘草酸苷联合丹皮酚软膏治疗 48 例变应性接触性皮炎临床观察 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(5): 595-597.
- [44] 王辉, 李燕, 燕鹏荣, 等. 慢性自发性荨麻疹严重程度与治疗反应的预测因素 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2024, 53(6): 379-381.
- [45] 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.
- [46] 姚海云, 董淑通, 吕继君, 等. 依巴斯汀片联合复方甘草酸苷片治疗急性荨麻疹疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(6): 78-79.
- [47] Chen S J, Cao W, Xiao X J, *et al.* A systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety of compound glycyrrhizin combined with second-generation non-sedated antihistamine for the treatment of chronic urticaria [J]. *J Dermatolog Treat*, 2024, 35(1): 2299597.
- [48] Wen Y L, Tang Y D, Li M Y, *et al.* Efficiency and safety of desloratadine in combination with compound glycyrrhizin in the treatment of chronic urticaria: A Meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1276-1285.
- [49] Hoi A, Igel T, Mok C C, *et al.* Systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 2024, 403(10441): 2326-2338.
- [50] Li X Y, Yue Y, Zhu Y Y, *et al.* Extracellular, but not intracellular HMGB1, facilitates self-DNA induced macrophage activation via promoting DNA accumulation in endosomes and contributes to the pathogenesis of lupus nephritis [J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(1): 177-188.
- [51] 罗成城. 复方甘草酸苷片联合醋酸泼尼松片治疗系统性红斑狼疮临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(10): 140-142.
- [52] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, *et al.* Vitiligo [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 74-84.
- [53] Mou K H, Han D, Liu W L, *et al.* Combination therapy of orally administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(8): e5354.
- [54] Li L, Ma Q S, Li H Y. Effect of vitiligo treatment using compound glycyrrhizin combined with fractional carbon dioxide laser and topical triamcinolone acetonide on serum interleukin-17 and tissue growth factor- β levels [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(11): 5623-5631.
- [55] 刘立夏, 刘晓辉, 郭婕, 等. 炎症小体激活介导 IL-18 释放在银屑病发病机制中的作用 [J/OL]. 中国皮肤性病学杂志, [2025-06-11]. <https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202408134>.
- [56] 邹小扣. 复方甘草酸苷片及消银胶囊联合 NB-UVB 治疗寻常型银屑病疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2025, 23(9): 145-148.
- [57] 顾秋琳. 阿维 A 联合复方甘草酸苷治疗银屑病疗效分析 [A] // 2023 年全国皮肤病防治学术年会论文集 [C]. 泰安: 2023 年全国皮肤病防治学术年会, 2023: 385-387.
- [58] Zhang Y W, Wang Q, Sun S Y, *et al.* The therapeutic effect of glycyrrhizic acid compound ointment on imiquimod-induced psoriasis-like disease in mice [J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0290637.
- [59] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1109-1122.
- [60] 闫云. 复方甘草酸苷联合氯雷他定与葡萄糖酸钙治疗皮炎湿疹的临床效果与安全性 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(17): 97-100.
- [61] Mennini M, Di Nardo G, Fiocchi A G. Atopic dermatitis: Time for tailored therapy [J]. *Lancet*, 2022, 400(10348): 252-253.
- [62] 吴百威, 羊小华, 占润之. 甘草酸对特异性皮炎小鼠皮肤屏障功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1324-1327.
- [63] Wang Y, Zhang Y, Peng G, *et al.* Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 9-17.
- [64] Sterz H, Kendler M, Simon J C, *et al.* Malignant collision tumor of the skin: melanoma, cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma [J]. *Pathologe*, 2019;40 (5):534-538.
- [65] Roohbakhsh A, Iranshahy M, Iranshahi M. Glycyrrhetic acid and its derivatives: Anti-cancer and cancer chemopreventive properties, mechanisms of action and structure- cytotoxic activity relationship [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(5): 498-517.
- [66] Stridh M T, Hult J, Merdasa A, *et al.* Photoacoustic imaging of periorbital skin cancer *ex vivo*: Unique spectral signatures of malignant melanoma, basal, and squamous cell carcinoma [J]. *Biomed Opt Express*, 2021, 13(1): 410-425.
- [67] Grudzińska M, Stachnik B, Galanty A, *et al.* Progress in antimelanoma research of natural triterpenoids and their derivatives: Mechanisms of action, bioavailability enhancement and structure modifications [J]. *Molecules*, 2023, 28(23): 7763.
- [68] 颜克香, 祝绿川, 郑志忠. 复方甘草酸苷注射液对 B16 鼠黑色素瘤细胞黑素生成的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(10): 598-602.
- [69] 王玥, 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]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(4): 207-210.

[责任编辑 赵慧亮]