甘草甜素的研究现状

王朝霞¹ 宋丽君¹ 杨贵贞^{2△}

早在《伤寒论》中已将甘草的功用归纳为^{〔1〕};养心复脉、扶正泄痞、补中温阳、协调阴阳、柔肝调脾、缓急和胃、益气健中、健脾利水、泻火解毒、利咽清热、调和营卫、通达表里、祛痰止咳等十几种。甘草甜素(glycyrrhizin, GL)是从药用植物甘草根、茎中提取的一种有效活性成分,具有高甜度、低热量、安全无毒的特点,具有抗炎、抗病毒、抗变态反应、免疫调节等作用。近几年来,甘草甜素在治疗乙型肝炎、类风湿病、艾滋病等方面已取得巨大进展,受到国内外学者的高度重视。

1 化学成分 甘草甜素^{〔2〕}是从甘草中分离出来的三萜类成分,又称甘草酸(glycyrrhizic acid GA),分子式 C₄₂H₆₂O₁₆^{〔3〕},可水解产生两分子葡萄糖醛酸和一分子(18β-)甘草次酸(glycyrrheic acid)^{〔2〕}。甘草酸须通过甘草次酸及葡萄糖醛酸发挥作用。甘草甜素的商品名为甘草酸的铵盐或钠盐。

2 甘草甜素的药代动力学 GL口服给药可以GL或GA两种形式吸收,但口服给药的吸收率较低,这是其生物利用率低的主要原因。肠道细菌的作用使复方GL或GL制剂变成GA或18β-GA而被吸收,从而使GL的生物利用率也减低。研究还发现^{〔4〕},甘草复方比纯GL的吸收率低,从而使GL的生物利用率也减低。因此,在临床上,可以通过改变GL的给药途径来提高GL的吸收及生物利用率。

GL分布的药代动力学是非线性的。GL主要是以与血浆蛋白结合的形式转运和分布到各组织器官的。大鼠和兔血浆GL的分布都有双相现象,包括一个快速的分布相和一个缓慢的清除相,血浆中GL的分布有剂量依赖性,表现为:随着给药剂量的增加,血浆GL浓度高于比例地增加。表现总体积内清除随着剂量增加而明显下降,但是,表现分布体积不受剂量影响。

体内的GL主要在消化管内和肝脏代谢,口服给药的GL在消化管内被肠道细菌分解成GA而被吸收,静脉给药或从肠道吸收的GL可在肝脏中被转化为GA,GA也可有肝脏中通过羟化反应被转化,反应在肝细胞内微粒体中由氧化酶系统催化完成。血浆GL和GA主要从胆汁排泄,部分可以从尿中排出,且

GA也存在着肠肝循环。

GL具有氢化可的松样抗炎作用,口服GL可改变氢化可的松的总量和游离的氢化可的松的药代动力学,即口服GL可增加血浆氢化可的松浓度,提高其抗炎作用。在研究GL的中药方剂或GL与强的松龙共同应用时的药代动力学^{〔4〕},得到了类似结论。

通过对甘草甜素的药代动力学研究表明,GA是GL的主要活性成分,对于进一步研究GL的药理作用及临床用药具有重要意义。

3 甘草甜素的药理作用

3.1 抗病毒作用 甘草甜素具有直接的抗乙型肝炎病毒作用及对肝功能障碍的改善作用^{〔5〕}。动物实验表明^{〔5〕};甘草甜素具有促肝细胞再生作用,并可驱脂,同时可抑制肝脏纤维组织的增生,降低肝硬化的发生率,血清γ-球蛋白含量减低,对减轻肝脏间质的炎症反应明显,但对肝硬化形成后纤维的重吸收无作用。临床上用甘草甜素治疗急性和慢性病毒性肝炎与西药对照组相比较,具有明显缩短疗程和恢复肝功能、降低谷丙转氨酶活力和使乙型肝炎表面抗原及e抗原阳性病例大部分转阴的作用。其作用机理可能是甘草甜素诱导IFN-γ参与抗病毒^{〔6〕},而临床剂量的GL在体内抗HBV作用可能是微弱的^{〔6〕}。因此,认为甘草甜素具有直接抗乙型肝炎病毒作用以及改善肝功能障碍的作用。

GL不但可抑制水痘-带状疱疹病毒(VZV)的增殖,而且可直接灭活VZV^{〔6〕}。对GL的作用机理研究表明,病毒吸附细胞1h后,加GL处理,不但可有效抑制VZV增殖;而且对先用GL处理细胞,再感染病毒也是有效的,这与GL诱导干扰素无关。此外,病毒感染细胞后加GL可抑制病毒从感染细胞向未感染细胞扩散。GL的抗VZV活性是抑制病毒颗粒穿入、脱壳或释放^{〔6〕}。

甘草甜素已应用于处理输血用的血制品,以预防因输血而引起的艾滋病病毒(HIV)传播,已获美国专利^{〔7〕}。HIV繁殖过程包括吸附、穿入、脱壳、早期蛋白的合成、病毒基因组核酸复制、晚期蛋白质合成、核蛋白质合成、核壳体装配、病毒成熟、释放等,其中最关键的步骤是基因核酸复制、核蛋白质的合成以及参与合成特异性的酶。GL通过抑制细胞膜蛋白激酶C和蛋白激酶P的活性抑制艾滋病毒的感染,而且也可以通过抑制艾滋病毒逆转录酶的活性而发挥作用^{〔7〕}。又有

1. 吉林大学第一医院(长春 130021);2. 吉林大学基础医学院
△审校

研究发现^[6], GL 的硫化物 (GLS) 不仅可以与 GL 相同作用机理抑制 HIV 感染, 而且, 也可抑制 HIV 和禽类骨髓母细胞瘤病毒 (AMV) 逆转录酶活性, 由于 GL 不具抑制逆转录酶活性, 因此认为 GLS 作为治疗 AIDS 药物比 GL 更有效。

3.2 抗肿瘤作用 甘草甜素对黄曲霉素 B₁ (AFB₁) 和乙基亚硝胺 (DEN) 致大鼠肝癌前病变具有明显抑制作用^[8]。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, GL 使 DNA 修复功能接受正常水平, 从而降低了 DEN 的致癌性, 同时 GL 还可使肝癌前病变 γ -谷氨酸转氨酶阳性肝细胞增生灶减小。

甘草甜素水解为甘草次酸单葡萄糖醛酸甙对各种原因诱发的小鼠皮肤癌、肺癌有抑制作用^[8]。

体外人体肿瘤细胞实验证明^[8], GL、18 α -甘草次酸和 18 β -甘草次酸均有抑制肿瘤细胞生长的作用。从 GL 的抗肿瘤作用的研究中可以推测, 自然界存在的所有 GL 结构的化合物都可能具有抗肿瘤作用。

3.3 免疫调节作用

3.3.1 甘草甜素与免疫活性细胞 甘草甜素是一种有效的生物应答修饰剂^[6], 其免疫调节作用可能是通过消除抑制性巨噬细胞的活性; 抑制磷酸酶 A₂ 活性而抑制前列腺素 E₂ 的产生; 促使 IL-1 产生从而增强淋巴细胞产生干扰素和 IL-2; 消除 T_s 细胞活性; 与 IL-2、干扰素协同 NK 细胞活性增强。使免疫细胞的生物学效应放大, 从而调节抗体产生细胞活性。

对巨噬细胞 (M ϕ) 活性及其产生免疫调节介质的调节: GL 能非特异地增强 M ϕ 的吞噬活性, 并可清除抑制性 M ϕ 的抑制活性, GL 对 M ϕ 产生的免疫调节介质具有一定调节作用。GL 抑制 PG 合成的限速酶—磷脂酶 A₂ 的活性, 从而抑制 M ϕ 产生前列腺素 E₂ (PGE₂)^[3]。GL 在 M ϕ 和淋巴细胞的协同下诱生 IFN, 且能增强 IL-1 的产生。IL-1 既对 M ϕ 有正反馈调节作用, 又可诱导淋巴细胞分泌淋巴因子及其受体表达, 进而调节多种免疫细胞活性。

对 NK 细胞活性的调节: GL 使人血和肝脏中 NK 细胞活性增强, 但不增加 NK 细胞数量^[5]。一些体外实验表明^[9], GL 本身无增强 NK 细胞活性作用, 但可促进 IFN- γ 和 IL-2 增强 NK 细胞活性。

对肥大细胞的调节: 预先用 200mg/ml GL 处理肥大细胞, 抑制组胺释放率最高可达 100%^[3]。电镜下显示^[3], 添加 200mg/ml GL, 肥大细胞表面产生突起, 在此状态下, 即使用抗原刺激, 也不发生脱颗粒, 还观察到 GL 处理的肥大细胞发生明显变形, 看不到开口

处的脱颗粒特征。

3.3.2 甘草甜素与细胞因子网络 甘草甜素具有间接诱生 IFN- γ 的活性^[9], 有人认为^[10] GL 促进 IL-2 的分泌, 可能是 IFN- γ 分泌增加的原因。IL-2 的产生可以促进抑制性 T 细胞或细胞毒性 T 细胞产生 IFN- γ 。IL-2 的产生受 IL-1、前列腺素 PG 的双重调节, IL-1 可以促进 IL-2 的产生, PG 则可以抑制 IL-2 的产生^[11], GL 可以通过抑制前列腺素合成的限速酶—磷脂酶 A₂ 的活性减少前列腺素的产生, 并诱导 IL-1 的产生, 从而促进 IL-2 的产生, 进而促进 IFN- γ 的分泌, 同时可能抑制 IL-4 的产生, 从而使 TH₁ 的功能增强, 抑制 TH₂ 的功能, 调节 TH₁/TH₂ 失衡。

3.3.3 甘草甜素对抗体及补体的影响 对抗体产生的调节: GL 体外可增强抗体产生, 而体内对抗体产生是抑制作用^[3]。

对补体产生的调节: GL 有较强的补体抑制作用, 其抑制血清补体总活性 (CH₅₀) 的有效浓度为 1mmol/L, 用 GL 治疗 2 个月后, CH₅₀ 值明显降低。

3.4 类糖皮质激素作用 甘草甜素水解的甘草次酸具有肾上腺皮质激素的作用^[9], 可能是由于三磷酸吡啶核苷酸的降低而直接抑制黄体酮和去氧皮质醇的代谢酶, 直接或间接抑制了肾上腺皮质激素在体内的破坏而发挥作用。了解这一作用, 使甘草甜素在临床上可以减少糖皮质激素的用量或作为肾上腺皮质激素的替代品广泛应用。

3.5 清除氧自由基作用 甘草次酸钠有清除自由基作用^[12] 及对缺血心肌的保护作用^[13]。其机制可能与甘草次酸钠降低心肌细胞内 Ca²⁺ 有关。

4 临床应用 如上所述, 甘草甜素具有广泛药理作用, 故临床上已广泛应用于急性、慢性肝炎的治疗且取得显著疗效^[14]。同时用于治疗湿疹、荨麻疹及过敏性皮肤病、药物疹和嗜酸性粒细胞增多症等, 其机理系甘草酸可明显抑制肥大细胞释放组织胺等化学介质; 可作用于细胞膜抑制花生四烯酸的游离, 降低过敏反应介质的生成^[15]。根据甘草甜素诱生 IFN- γ 、增强天然杀伤细胞活性的作用, 也用于癌症的治疗。另外 GL 对 HIV 病毒有抑制作用, 用 0.5~1mg/ml 浓度对 HIV 病毒增殖的抑制率高达 98%^[15], 故也应用于 AIDS 的治疗, 但对 AIDS 的确切疗效正在进一步研究, 近年来也有人采用 GL 治疗结缔组织疾病, 如红斑狼疮、类风湿关节炎^[16] 和重症肌无力等均取得可喜的效果, 确切疗效有待进一步实现。目前治疗一些结缔组织疾病无特效药物, 长期使用肾上腺皮质激素又有很多的副反应, 甘草甜素注射是具有类肾上腺皮质激素

素样作用,但无其副作用,且疗程短,GL 对临床症状严重的也能明显减少肾上腺皮质激素的应用,从而减少其副作用。

5 用药方法和副反应 甘草甜素的药代动力学特点,口服吸收率差,生物学活性低,且口服甘草酸大部分在胃内分解为甘草次酸,引起类似类固醇增多症的临床表现,因此要发挥 GL 的药理作用,又要避免其副反应,应采取静脉给药。

甘草甜素的常见副反应是低血钾症和高血压等假醛固酮增多症,故长期用药者需定期测定血钾和血压,如出现改变及时纠正。

6 小结与展望 随着分子生物学技术的发展,甘草的研究也从宏观走向微观,是宏观与微观融合发展,既涉及复方应用,又涉及基因分析,有关甘草及其复方的药理作用研究已开展较为广泛,但甘草化学成分微量鉴定及甘草甜素的临床作用机制和效果评定有待进一步研究。随着中药学的迅猛发展,与现代技术研究手段的结合,甘草甜素这一有效成分的分离鉴定及其药理作用,会更广泛地应用于临床,同时有可能成为癌症 AIDS 的有效治疗药物将指日可待。甘草甜素的多靶点药理作用为其临床的广泛应用奠定了基础。

参 考 文 献

1. 张 胜.《伤寒论》中甘草用义浅探. 中医药研究 2001;17(1):6—7.
2. 骆和生,罗鼎辉.免疫中药学.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:50—53.
3. 李铁民,梁再赋.甘草甜素免疫调节作用研究进展.中草药

- 1993;24(9):553—554.
4. 王骊丽,黄 熙,张 莉.甘草甜素药代动力学.世界华人消化杂志 2000;38(5):567—569.
5. 苏先狮,陈惠明,王立庄.甘草甜素治疗急性和慢性病毒性肝炎的疗效观察及实验研究.中医杂志 1982;11:33—36.
6. 李铁民,梁再赋.甘草提取物及其衍生物的抗病毒研究现状.中草药 1994;25(12):655—658.
7. Nakashima H, Matsui T, Yoshida Y, et al. A new anti-human immunodeficiency virus substance glycyrrhizin sulfate; cndowment of glycyrrhizin reverse transcriptase inhibitor activity by chemical modification. Jpn J Cancer Res 1987;78(8):767—771.
8. 严瑞琪,黄小延,李俊丽,等.甘草甜素抑制致癌过程中对 DNA 损伤修复的影响.癌症 1995;14(4):245—248.
9. 李金兴,郭履嫒.甘草甜素对新生儿脐血单个核细胞产生 γ -干扰素的影响.上海医科大学学报 1991;18(2):104—107.
10. 梁再赋,朱天孝,洪文廉.甘草甜素免疫调节机理初探.中国医科大学学报 1991;20(4):257—259.
11. 中野昌康,インターロイキンを介しての細胞間相互作用.临床免疫 1983;15(2):129—136.
12. 句海松,李小结,赵葆路,等.阿魏酸钠和 18 β -甘草次酸对氧自由基的清除作用.中药药理学报 1990;11:465—467.
13. 朱晓卫.甘草次酸钠对培养乳鼠心肌细胞损伤的保护作用.中国药理学通报 1996;12(1):73—75.
14. 贾辅忠.强力新用于肝病治疗的近况.中华传染病杂志 1988;6(1):39—41.
15. 徐向田,邹鲁贤.强力宁临床应用的进展.中国医院药学杂志 1989;9(8):358—359.
16. 牛红华,赵正举,牟乃洲.甘草甜素注射液治疗风湿性疾病的临床研究.山东中医杂志 1996;15(8):345—347.

(收稿:2001-12-10 修回:2002-07-02)

《新中医》2003 年征订启事

《新中医》是国家级中医药学术期刊,杂志坚持中医特色,面向广大读者,内容丰富,实用性强。是中国自然科学核心期刊、中国中文核心期刊、中国生物医学核心期刊、中国中医药核心期刊,并获全国优秀科技期刊、全国中医药优秀期刊、广东省优秀科技期刊、中国期刊方阵“双效期刊”称号。

《新中医》在 2003 年将进一步充实内容,增强文章的可读性、实用性和临床指导性,设有名医医谈、学术论坛、老中医经验、铁涛医话、临床论著、针灸推拿、中西医结合、实验研究、中医急症、糖尿病证治、高血压证治、临床经验、医案精华、古方新用、用药心得、老年病防治、验方介绍、随笔杂谈、综述等专栏,以满足广大读者日益增长的需要。

本刊国内邮发代号 46-38,国外代号 M186,每册定价 6.00 元。编辑部地址:广州机场路 12 号大院广州中医药大学内,邮政编码:510405。发行科电话:(020)86591233-2482。

欢迎订阅《临床皮肤科杂志》

《临床皮肤科杂志》是皮肤性病学的专业性期刊,创刊于 1972 年。现已成为中国科技论文统计源期刊、皮肤科学中文核心期刊、中国生物医学核心期刊,2001 年又入选中国期刊方阵“双百”期刊行列。常设栏目有:彩色图谱、看图诊断、临床及实验研究、皮肤病治疗、病例报告、调查报告、新药介绍、综述、讲座、专家笔谈,皮肤科医师继续教育。本刊从 2002 年起改为月刊,大 16 开,全彩铜版印刷,图文并茂。本刊国内外公开发行,刊号:ISSN 1000-4963 CN32-1202/R,国内邮发代号:28-7。2003 年起本刊每期定价:7.80 元,全年定价:93.60 元,可在当地邮局订阅或直接汇款至编辑部办理邮购(免邮资费)。欢迎全国各级皮肤科工作者投稿和订阅。本刊地址:南京市广州路 300 号《临床皮肤科杂志》编辑部,邮编:210029,电话:3729951。