

甘草提取物活性成分药理作用研究进展

李 想 李 冀

(黑龙江中医药大学,黑龙江哈尔滨 150040)

摘 要 甘草性平味甘,归脾、胃、心、肺经,为临床常用药,具有补中益气、润肺止咳、清热解毒、缓急止痛、调和诸药之功。甘草提取物主要活性成分包括甘草皂苷类的甘草皂苷、甘草酸、甘草次酸,甘草黄酮类的甘草总黄酮、甘草苷、异甘草素、光甘草定,以及甘草多糖。近期的研究集中在甘草活性成分的抗肿瘤、抗炎杀菌、抗病毒、保肝、抗心肌缺血、抗纤维化等药理作用方面,而对于抗氧化、抗动脉粥样硬化和神经保护作用等的药效物质基础及作用机制还有待进一步研究,甘草其他有效成分及其综合作用的研究也还需要加强。

关键词 甘草;甘草提取物;活性成分;药理学;综述

中图分类号 R282.710.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2019)05-0081-06

基金项目 国家中医药管理局名老中医工作室项目

甘草为豆科多年生草本植物,是临床常用、不可或缺的中药材。因其能调和百药、解百毒,故有“国老”之称。甘草初载于《神农本草经》,被称为美草、密甘,列为上品,认为其主五脏六腑寒热邪气、坚筋骨、长肌肉、倍力、金疮肿、解毒^[1]。甘草主要用于治疗炎症、心脑血管疾病、氧化衰老、肿瘤等,这些与甘草提取物活性成分的药理作用密不可分。甘草提取物主要活性成分包括甘草皂苷类的

甘草皂苷、甘草酸、甘草次酸,甘草黄酮类的甘草总黄酮、甘草苷、异甘草素、光甘草定,以及甘草多糖。本文就这些活性成分的不同药理作用研究进展进行综述。

1 甘草皂苷类

1.1 甘草总皂苷

1.1.1 抗炎杀菌 甘草活性成分有较好的抗炎作用。研究表明甘肃野生甘草总皂苷可以抑制一氧化

- [4] 董柯,陈香美,汤力.水蛭对系膜增殖性肾炎蛋白尿、脂质代谢及凝血机制的影响[J].中华内科杂志,1995,34(4):250.
- [5] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:33.
- [6] 孙瑞涛,李黎丽,王铁良,等.肾宁水丸治疗系膜增生性肾小球肾炎的疗效观察[J].中医药学报,2007,35(6):39.
- [7] KURODA T, YOSHIDA Y, KAMIIE J, et al. Expression of MMP-9 in mesangial cells and its changes in anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats[J]. Clin Exp Nephrol, 2004, 8(3): 206.
- [8] KHACHIGIAN M, RESNICK N, GIMBRONE A Jr, et al. Nuclear factor-kappa B interacts functionally with the platelet-derived growth factor B-chain shear-stress response element in vascular endothelial cells exposed to fluid shear stress[J]. J Clin Invest, 1995, 96(2): 1169.
- [9] MORRISSEY J, KLAHR S. Transcription factor NF-kappaB regulation of renal fibrosis during ureteral obstruction[J]. Semin Nephrol, 1998, 18(6): 603.

- [10] RANGAN G, WANG Y, HARRIS D. NF-kappaB signalling in chronic kidney disease[J]. Front Biosci, 2009, 14: 3496.
- [11] 袁斌,汪受传,任现志,等.益气化痰法对大鼠系膜细胞增殖及细胞外基质分泌的影响[J].江西中医学院学报,2008,20(4):67.
- [12] 任现志,蒋淑敏,翟文生,等.黄芪、水蛭及其配方含药血清对大鼠系膜细胞生长周期及凋亡的影响[J].中医杂志,2009,50(3):255.
- [13] 任现志,汪受传,翟文生.黄芪、水蛭及其不同比例配方含药血清对大鼠系膜细胞外纤维连接蛋白和IV型胶原的影响[J].中华中医药杂志,2006,21(11):690.

第一作者:顾叶云(1993—),女,硕士研究生,中医儿科学专业。

通讯作者:任现志,博士,主任医师,博士研究生导师。renxzc@126.com

收稿日期:2018-11-12

编辑:吴 宁

氮(NO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6炎症因子的分泌,以达到抗炎功效^[2]。李晓红等^[3]研究发现甘草总皂苷不仅能显著降低脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞系RAW264.7细胞NO、IL-1及TNF- α 的释放,还可通过抑制磷脂酶A₂ (PLA₂)酶活性及环氧合酶-2 (COX-2)表达而降低花生四烯酸代谢途径PGE₂的合成,从而发挥抗炎作用。提示甘草总皂苷的抗炎作用与其减少巨噬细胞炎症介质生成与释放、抑制花生四烯酸代谢途径PGE₂合成的关键酶密切相关。

1.1.2 保肝 高雪岩等^[4]建立四氯化碳(CCl₄)致小鼠急性肝损伤模型和DL-乙硫氨酸致急性脂肪肝模型,研究甘草总皂苷的保肝作用,结果表明:甘草总皂苷可显著降低CCl₄肝损小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性,降低脂肪肝模型小鼠的胆固醇和甘油三酯,提示甘草总皂苷对两种肝损伤模型小鼠具有一定的保护作用。

1.1.3 抑制酪氨酸酶活性 李俊强等^[5]分别采用蜗牛酶、酵母菌、黑曲霉3种媒介对甘草总皂苷溶液进行体外生物转化,结果发现采用蜗牛酶、黑曲霉可以实现部分转化,但酵母菌不能使甘草总皂苷转化为次生苷,甘草总皂苷溶液抑制酪氨酸酶活性要强于3种转化溶液,且酵母菌处理后的溶液活性也优于其他两个样品,由此可见甘草总皂苷抑制酪氨酸酶的活性要大于其生物转化后的次生产物,这可以很好地进行化妆品的后期开发。

1.2 甘草酸

1.2.1 抗病毒 TENG L S等^[6]研究发现甘草酸对1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)神经毒性具有明显的保护作用,如抑制细胞内Ca²⁺超载,恢复线粒体功能障碍,增加磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)的表达和迁移。王永洪等^[7]通过体外研究甘草酸抗人巨细胞病毒AD169的作用,发现甘草酸的半数中毒浓度(TC₅₀)为7.65mg/mL,比更昔洛韦的TC₅₀高出将近8倍,甘草酸的治疗指数也大于更昔洛韦,故甘草酸在体外具有较好的抗人巨细胞病毒作用。另据报道,甘草酸能够通过抑制由巨噬细胞趋化性(R5)艾滋病病毒刺激中性粒细胞而产生的单核细胞趋化蛋白(CCL2)/IL-10,从而间接抑制来源于单核细胞的巨噬细胞培养基中的多形核中性粒细胞(PMNs)增殖^[8]。

1.2.2 抗肿瘤 核因子 κ B (NF- κ B)高表达可诱导肿瘤的发生,李松^[9]研究发现甘草酸可通过抑制

NF- κ B表达,来抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡,为治疗胶质瘤的临床药物研究提供依据。此外,甘草酸还能有效地抑制人红系白血病细胞(TF-1)的迁移和侵袭。更值得关注的是,甘草酸对TF-1细胞的作用可能是通过AKT/mTOR/STAT3pat-hway信号通路介导的^[10]。

1.2.3 抗炎杀菌 WANG B K等^[11]研究发现甘草酸可显著增加活性氧和氮的产生,增加抗菌基因的表达,激活鸡巨噬细胞,增强吞噬细胞和沙门氏菌的杀伤能力。此外,还需要进行体内研究,以验证甘草酸作为减少或消除家禽生产中沙门氏菌污染的饮食干预措施的有效性。张丽宏等^[12]采用30mJ/cm²的UVB照射人皮肤角质形成细胞(HaCaT),建立光老化模型,研究甘草酸对UVB光老化HaCaT的保护作用及对炎症因子影响,结果表明:甘草酸能保护UVB诱导的HaCaT细胞光老化,其机制可能与其抑制氧化损伤,减少炎症因子的产生有关。

1.2.4 抗心肌缺血 王军等^[13]通过建立大鼠心肌缺血再灌注损伤(MIRI)模型,研究甘草酸预处理对MIRI模型大鼠心肌的保护作用及对B细胞淋巴瘤/白血病-2原癌基因(Bcl-2)和其相关X蛋白(Bax)表达的影响,结果表明:甘草酸能上调心肌Bcl-2表达,下调Bax表达,从而抑制心肌细胞凋亡。此外,钱国强^[14]研究发现甘草酸还可通过上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS) mRNA表达,下调诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA表达,增强MIRI模型大鼠心肌微血管内皮细胞(MMVEC)功能,为防治MIRI提供新的思路。甘草酸还可通过抑制MKK/JNK信号通路中丝分裂原活化蛋白激酶4/7(MKK4/7)和c-Jun氨基末端激酶1/2/3(JNK1/2/3)磷酸化机制,降低半胱天冬酶-8(Caspase-8)、Bax、Caspase-3表达,升高Bcl-2表达,减少缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡及心肌组织损伤^[15]。

1.3 甘草次酸

1.3.1 抗氧化 甘草是一种天然的抗氧化剂,氧化应激导致各种疾病,包括局部缺血。邢燕等^[16]用H₂O₂处理建立H9c2大鼠心肌细胞氧化损伤模型,用100 μ mol/L和200 μ mol/L的甘草次酸分别作用24h和48h,研究结果表明甘草次酸可能通过磷酸肌醇3激酶-蛋白激酶B(PI3K-AKT)途径抑制H₂O₂致大鼠心肌细胞氧化损伤,且呈时间依赖效应。

1.3.2 抗肿瘤 18 β -甘草次酸通过诱导肝癌细胞内质网应激激活转录因子4/CCAAT增强子结合蛋白

同源蛋白(ATF4/CHOP)和肌醇要求蛋白/X盒结合蛋白1(IRE1 α /XBP1s)通路,减轻肝癌细胞内质网(ER)负荷,提示甘草次酸可以通过介导ATF4/CHOP信号通路诱导肝癌细胞凋亡^[17]。此外,陈福等^[18]研究发现甘草次酸对前列腺癌细胞(PC3细胞)的增殖、侵袭和迁移具有抑制作用,对PC3细胞的凋亡具有促进作用,前者与降低Bloom综合征(BLM)解旋酶表达有关,后者与升高细胞凋亡因子Caspase-3表达有关。

1.3.3 抗炎杀菌 研究表明,18 β -甘草次酸还可强有力地抑制曲霉蛋白酶诱导的炎症介质的表达。此外,在体内,曲霉蛋白酶刺激引起的上皮炎症也可被18 β -甘草次酸抑制。这些抑制作用与线粒体活性氧/丝裂原活化蛋白激酶(ROS/MAPK)轴和解偶联蛋白-2(UCP-2)的表达调控有关。因此,18 β -甘草次酸可能是阻断气道炎症反应的一种有效的治疗药物^[19]。甘草次酸还可以阻止由TNF- α 活化的C-JunN端激酶(JNK/c-Jun)和核因子抑制蛋白(I κ B)/NF- κ B信号通路,该通路可以分别调控激活蛋白-1(AP-1)和NF- κ B介导的基因转录和翻译,抑制胞间黏附分子1的表达,从而抑制单核细胞黏附于TNF- α 活化的内皮细胞上,这可能是甘草次酸新的抗炎机制^[20]。

2 甘草黄酮类

2.1 甘草总黄酮

2.1.1 抗炎杀菌 郑君^[21]建立慢性萎缩性胃炎模型,用甘草总黄酮作用,发现其可抑制胃黏膜固有腺体萎缩,改善胃肠激素分泌,改善胃微循环状况,调控Bcl-2和Bax蛋白的表达,促进胃黏膜上皮细胞的正常凋亡及增强自我修复,保护受损大鼠胃黏膜。甘草总黄酮可改善溃疡性结肠炎模型动物的体重、肠道出血、粪质,具有治疗溃疡性结肠炎的作用^[22]。

2.1.2 抗肿瘤 JIANG Y X等^[23]通过建立乳腺肿瘤原位移植模型,探讨甘草总黄酮是否通过激活iNOS信号通路发挥抗肿瘤作用,结果表明:甘草总黄酮能有效阻断LPS/干扰素- γ (IFN- γ)诱导的NO生成和iNOS表达,无细胞毒性,可达到抗肿瘤功效。赵世元等^[24]建立S₁₈₀小鼠肉瘤和H₂₂肝癌腹水瘤模型,研究甘草总黄酮体内抗肿瘤作用,结果证实了甘草总黄酮通过提高H₂₂腹水瘤小鼠的生命延长率,增加肉瘤小鼠的胸腺指数,降低S₁₈₀小鼠肉瘤的脾指数,来抑制体内肿瘤生长。

2.1.3 抗纤维化 景晶等^[25]用硫代乙酰胺(TAA)诱导慢性大鼠肝纤维化,用甘草总黄酮干预后

发现,肝细胞变性坏死和纤维组织增生程度得以改善,血清中AST、ALT和碱性磷酸酶(ALP)、透明质酸(HA)水平显著降低,肝组织中肝羟脯氨酸(HYP)含量降低,甘草总黄酮可呈剂量依赖性地下调肝组织中转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、Caspase-3的表达,提示甘草总黄酮对肝纤维化有很好的干预作用。

2.1.4 抗抑郁 果嘉等^[26]研究甘草总黄酮抗抑郁作用发现,使用甘草总黄酮(30、100、300mg/kg)干预后,大鼠在旷场试验中表现直立次数增多,穿格数增多,粪便粒数明显减少,强迫游泳不动时间明显减少,悬尾试验不动时间明显减少;使用甘草黄酮300mg/kg剂量干预后大鼠血清皮质酮明显低于模型组;甘草总黄酮对供试小鼠无中枢兴奋作用。

2.2 甘草苷

2.2.1 抗氧化 陈晶晶等^[27]通过H₂O₂肝癌细胞SH-EPI细胞株氧化应激损伤模型,研究甘草苷对模型细胞的活力值及线粒体凋亡分子、抗氧化分子含量的影响,结果表明:甘草苷能显著上调细胞活力值以及X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、Bcl-2、Bax、超氧化物歧化酶(SOD)、核因子NF-E2相关因子(Nrf2)、抗氧化反应元件(ARE)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、儿茶酚-1(HO-1)含量,下调Bax、Caspase-3水平,并呈剂量依赖性。所以甘草苷可抑制氧化应激导致的细胞凋亡。此外,甘草苷还可应用于UVB照射后氧化应激导致的皮肤损伤,提示其可以作为一种有效的光化学预防候选物^[28]。

2.2.2 抗动脉粥样硬化 朱有胜等^[29]探讨甘草苷对大鼠动脉粥样硬化(AS)的治疗作用及其抗炎和抗氧化活性,结果表明对AS大鼠连续8周灌胃给药甘草苷,能显著降低AS大鼠主动脉胆固醇含量和调节血脂代谢,进一步研究发现,甘草苷还可降低AS大鼠血清TNF- α 、IL-1和丙二醛(MDA)水平,提高SOD水平,因此,甘草苷对大鼠AS具有治疗作用。

2.3 异甘草素

2.3.1 抗心脑血管再灌注损伤 刘敬^[30]研究表明异甘草素可明显逆转心肌缺血再灌注(I/R)所致心肌线粒体膜电势,使心肌组织ATP含量下降,来达到抗心肌缺血再灌注损伤的目的。此外,研究发现异甘草素还可显著改善反复脑缺血再灌注损伤小鼠认知功能障碍,其作用机制可能与改善脑能量代谢有关^[31]。

2.3.2 抗炎杀菌 通过异甘草素对小鼠胰腺炎影响研究发现,异甘草素可显著减轻氧化应激损伤,增加Nrf2/HO-1通路的蛋白表达,提示异甘草素可抑制氧化应激和调节Nrf2/HO-1通路,对小鼠急性胰腺炎有保护作用^[32]。吴珊珊^[33]通过构建IFN- γ 诱导肝细胞炎症反应细胞模型,用异甘草素干预,结果显示:异甘草素可下调趋化因子CXCL9、CXCL10、CXCL11和IL-6炎症因子水平,其分子机制可能是通过抑制JAK1/STAT1、ERK/MAPK、JNK/MAPK、干扰素调节因子3/髓样分化因子(IRF3/MyD88)和Akt/PI3K信号通路来发挥抗炎作用的。

2.3.3 保肝 NA A Y等^[34]通过构建酒精导致肝脂肪变性大鼠模型,研究异甘草素对酒精性脂肪变性的影响,结果发现异甘草素能有效地增加SIRT1和AMPK的磷酸化,从而减少酒精性脂肪变性中甘油三酯(TG)的积累。因此,异甘草素可能是酒精性脂肪变性的一种适宜的药物干预手段。邓阳等^[35]运用胆汁酸代谢网络分析异甘草素在氧化/化学应激防御通路Nrf2/ARE中的保肝作用,结果表明异甘草素显著激活了Nrf2驱动的报告基因表达,进而激活通路Nrf2/ARE,促进胆汁酸外排,降低肝细胞和血液中的胆汁酸水平,从而达到保肝目的。

2.4 光甘草定

2.4.1 抗肿瘤 研究表明,光甘草定对肝癌细胞Huh7和Sk-Hep-1的迁移/侵袭能力有明显的抑制作用,一方面抑制I κ B的磷酸化,下调原癌基因蛋白c-jun和c-Fos的表达,进而干扰NF- κ B和AP-1/DNA的结合活性,最终导致基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达的下调和转移的抑制;另一方面还通过上调金属蛋白酶-1(TIMP-1)的表达和抑制p-细胞外调节激酶(ERK1/2)和JNK1/2的磷酸化来抑制肝癌细胞的侵袭和迁移^[36]。提示光甘草定有可能成为肿瘤转移的预防和治疗药物。HUANG H L等^[37]研究了光甘草定对急性髓细胞白血病(AML)细胞的抗癌作用分子机制,结果表明:光甘草定以剂量和时间依赖的方式增加ERK1/2、p38MAPK和JNK1/2的磷酸化,进而激活caspase-3、caspase-8和caspase-9和多聚酶(PARP)的切割作用,诱导AML细胞凋亡,提示光甘草定可作为一种有效治疗AML的化疗药物。

2.4.2 抗炎杀菌 KWON H S等^[38]采用5%葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导BALB/c小鼠急性实验性结肠炎模型,研究光甘草定对小鼠结肠炎症的干预作用,结果显示:光甘草定对结肠炎症的抑制作用可能是通过抑制Akt、ERK和NF- κ B/rel信号通路来实现的。赵

全民等^[39]通过微孔板阿拉玛蓝试验(MABA)药物敏感性试验方法研究光甘草定对结核分枝杆菌H37Rv和H37Ra的体外抗菌活性,结果证实光甘草定对以上菌种均具有显著抗菌活性,且抑菌最低浓度为25 μ g/mg。

2.4.3 抗动脉粥样硬化 王淦娴等^[40]通过建立AS兔模型,证实了光甘草定可通过改善血管内膜病变程度,使主动脉内皮细胞肌球蛋白轻链激酶(MLCK)、动脉p38磷酸化水平有所下降,介导p38/MAPK通路影响AS兔模型主动脉内皮细胞MLCK的表达。此外研究表明,光甘草定对TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的细胞黏附分子-1(ICAM-1)表达有抑制作用,呈浓度依赖性;核转录因子NF- κ B活性也随着光甘草定浓度的增加而降低^[41]。提示光甘草定可能对阻止血单核细胞向血管内皮细胞聚集和黏附,延缓动脉粥样硬化的发生和发展有一定作用。

3 甘草多糖

3.1 抗肿瘤 AYEKA P A等^[42]研究了甘草多糖在CT-26荷瘤BALB/c小鼠体内的肿瘤发生和免疫调节差异抗癌活性,结果显示:甘草多糖,特别是低分子量多糖,可显著升高IL-2、IL-6、IL-7水平,降低TNF- α 水平,从而显著抑制肿瘤生长,提高免疫器官指数。提示甘草多糖可以将miRNA作为治疗肿瘤的新靶。甘草多糖还可通过刺激肠上皮细胞株(IEC-6)直接分泌IL-7和上调结肠癌细胞株(CT-26)中IL-7因子的表达,使细胞具有免疫调节能力,所以推测甘草多糖具有直接的抗癌作用^[43]。

3.2 增强免疫 王悦等^[44]采用环磷酰胺(CTX)饲喂小鼠制造免疫功能抑制动物模型,研究新疆胀果甘草多糖对小鼠免疫功能促进作用,结果表明:甘草多糖可改善小鼠的免疫指标,对特异性免疫、非特异性免疫有正向调节作用,且有剂量效果关系。因此甘草多糖具有保护免疫功能的作用。丛媛媛等^[45]进一步研究发现,胀果甘草多糖还可增强RAW264.7巨噬细胞增殖率和吞噬能力,促TNF- α 、IL-1 β 、NO及一氧化氮合酶(NOS)释放,上调iNOS、TNF- α 、IL-1 β 的mRNA水平,从而增强RAW264.7巨噬细胞的免疫功能。

3.3 保肝 陈冬雪等^[46]研究发现甘草多糖各剂量可下调肝损伤小鼠AST、ALT、NOS、NO、MDA水平,升高肝脏组织中SOD和GSH-Px水平,减轻肝细胞肿胀、变性、坏死程度,改善病理损伤。因此甘草多糖对CCl₄诱导的小鼠急性肝损伤具有一定的保护作用。曹丽萍等^[47]采用叔丁基氢过氧化物(t-BHP)诱导异

育银鲫原代培养肝细胞损伤模型,并用甘草多糖进行干预,结果表明甘草多糖能通过提高上清中GSH-Px和SOD酶活力以及抑制脂质过氧化产物MDA的生成来减轻t-BHP对肝细胞的损伤,减少丙氨酸氨基转移酶(GPT)的释放,使GPT活力水平的升高受到明显抑制,显著提高肝细胞的存活率,且具有剂量依赖性,提示甘草多糖对肝细胞的保护作用可能与其抗氧化、清除自由基能力有关。

4 结语

甘草活性成分具有丰富的药理学作用,科学地印证了古代文献里所记载的其防病健身、补益强身的功用。随着人民生活水平的普遍提高,肿瘤、心血管病、免疫功能下降等在人群常见,迫切需要一种无毒、天然的治疗药物,预防和治疗上述疾病,而甘草具有重要的研究价值。目前对于甘草的活性成分、药理作用等方面的研究虽然取得了一些进展,但仍有不少问题需要进一步研究,如抗氧化、抗动脉粥样硬化和神经保护作用等的药效物质基础及作用机制等。另外,对于甘草的各种有效成分药理作用的研究还不均衡,主要集中在甘草皂苷类、甘草黄酮类、甘草多糖等方面,对其他有效成分及其综合作用的研究也还需要加强。

参考文献

- [1] 陈保华,高颖.甘草及其制品在牙膏中的应用[J].口腔护理用品工业,2017,27(6):6.
- [2] 董金香,邓毅,刘靓,等.甘肃野生甘草内生菌发酵液与宿主水煎液、总黄酮、总皂苷对LPS致RAW264.7分泌炎症因子的影响[J].北方药学,2016,13(7):137.
- [3] 李晓红,齐云,蔡润兰,等.甘草总皂苷抗炎作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(5):110.
- [4] 高雪岩,郑巧云,孙建宁,等.甘草总皂苷的制备及其保肝作用的研究[J].中药药理与临床,2011,27(2):78.
- [5] 李俊强,李星辰,刘晓静.甘草总皂苷生物转化与抑制酪氨酸酶活性研究[J].中国药事,2018,32(2):234.
- [6] TENG L S, KOU C J, LU C Y, et al. Involvement of the ERK pathway in the protective effects of glycyrrhizic acid against the MPP⁺-induced apoptosis of dopaminergic neuronal cells[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(3):742.
- [7] 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.
- [8] YOSHIDA T, KOBAYASHI M, LI X D, et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the neutrophil-dependent increase of R5 HIV replication in cultures of macrophages[J]. Immunol Cell Biol, 2009, 87(7):554.
- [9] 李松.甘草酸对人胶质瘤U251细胞的作用及其机制的研究[D].广州:南方医科大学,2014.
- [10] HE S Q, GAO M, FU Y F, et al. Glycyrrhizic acid inhibits leukemia cell growth and migration via blocking AKT/mTOR/STAT3 signaling[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5):5175.
- [11] WANG B K, MAO Y L, GONG L, et al. Glycyrrhizic acid activates chicken macrophages and enhances their Salmonella-killing capacity in vitro[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(10):785.
- [12] 张丽宏,傅云,王业秋,等.甘草酸对光老化HaCaT细胞的保护作用及炎症因子影响[J].中医药信息,2018,35(2):9.
- [13] 王军,张虹,谢凤杰,等.甘草酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及Bcl-2和Bax表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(6):126.
- [14] 钱国强.甘草酸预处理对MIR1大鼠MMVEC的影响研究[C]//中国生理学会.中国生理学会心血管生理学术研讨会论文集.2011:2.
- [15] 余鑫鑫,陈阳.甘草酸对缺血/再灌注大鼠心肌细胞凋亡的影响及机制探讨[J].山东医药,2018,58(6):38.
- [16] 邢燕,历飞,林大勇,等.甘草次酸通过PI3K-AKT途径抑制H₂O₂所致大鼠心肌细胞氧化损伤[J].现代生物医学进展,2018,18(6):1044.
- [17] CHEN J, ZHANG Z Q, SONG J, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid-mediated unfolded protein response induces autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8:9365.
- [18] 陈福,许厚强,段志强,等.甘草次酸下调Bloom综合征解旋酶的表达及PC3细胞的增殖凋亡和侵袭迁移[J].中国药理学杂志,2018,53(5):346.
- [19] KIM Y H, KIM D E, LEE S H. Effects of 18 β -glycyrrhetic acid on fungal protease-induced airway inflammatory responses[J]. Mediators of Inflammation, 2018:1.
- [20] CHANG Y L, CHEN C L, KUO C L, et al. Glycyrrhetic acid inhibits ICAM-1 expression via blocking JNK and NF-kappaB pathways in TNF-alpha-activated endothelial cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(5):546.
- [21] 郑君.甘草总黄酮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用及药理机制研究[D].广州:南方医科大学,2014.
- [22] GUO A, HE D M, XU H B, et al. Promotion of regulatory T cell induction by immunomodulatory herbal medicine licorice and its two constituents[J]. Sci Rep, 2015, 5:14046.
- [23] JIANG Y X, DAI Y Y, PAN Y F, et al. Total flavonoids from radix glycyrrhiza exert anti-inflammatory and antitumorigenic effects by inactivating iNOS signaling pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018:6714282.
- [24] 赵世元,农智新,钟振国.甘草总黄酮体内抗肿瘤作用的实验研究[J].广西医学,2006,28(9):1348.

- [25] 景晶,赵金英,华冰,等.甘草总黄酮抑制硫代乙酰胺诱导肝纤维化大鼠肝组织中TGF- β 1及Caspase-3的表达[J].中国中药杂志,2015,40(15):3034.
- [26] 果嘉,赵伟鸿,樊紫周,等.甘草总黄酮抗抑郁作用研究[J].中药药理与临床,2012,28(6):59.
- [27] 陈晶晶,李向进.甘草苷对H₂O₂所致SH-EPI细胞株氧化应激损伤中细胞活力值及细胞中线粒体凋亡分子、抗氧化分子含量的影响[J].中医药信息,2018,35(3):36.
- [28] LI X Q, CAI L M, LIU J, et al. Liquiritin suppresses UVB-induced skin injury through prevention of inflammation, oxidative stress and apoptosis through the TLR4/MyD88/NF- κ B and MAPK/caspase signaling pathways[J]. Int J Mol Med, 2018: 42(3): 1445.
- [29] 朱有胜,褚俊.甘草苷对大鼠动脉粥样硬化的作用及机制[J].广东医学,2015,36(3):365.
- [30] 刘敬.异甘草素对小鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用研究[D].烟台:烟台大学,2018.
- [31] 詹春,杨静,詹莉,等.异甘草素对脑缺血再灌注小鼠认知功能障碍及能量代谢的影响[J].中国药理学通报,2005,21(2):26.
- [32] LIU X N, ZHU Q T, ZHANG M, et al. Isoliquiritigenin ameliorates acute pancreatitis in mice via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018: 7161592.
- [33] 吴珊珊.异甘草素对IFN- γ 诱导的肝细胞炎症反应的作用及其机制研究[D].杭州:浙江大学,2016.
- [34] NA A Y, YANG E J, JEON J M, et al. Protective effect of isoliquiritigenin against ethanol-induced hepatic steatosis by regulating the SIRT1-AMPK pathway[J]. Toxicol Res, 2018, 34(1): 23.
- [35] 邓阳,张毕奎,樊新荣,等.基于胆汁酸代谢网络分析异甘草素通过氧化/化学应激防御通路Nrf2/ARE的保肝作用[J].中国药学杂志,2015,50(21):1905.
- [36] HSIEH M J, LIN C W, YANG S F, et al. Glabridin inhibits migration and invasion by transcriptional inhibition of matrix metalloproteinase 9 through modulation of NF- κ B and AP-1 activity in human liver cancer cells[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(12): 3037.
- [37] HUANG H L, HSIEH M J, CHIEN M H, et al. Glabridin mediate caspases activation and induces apoptosis through JNK1/2 and p38 MAPK pathway in human promyelocytic leukemia cells[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98943.
- [38] KWON H S, OH S M, KIM J K. Glabridin, a functional compound of liquorice, attenuates colonic inflammation in mice with dextran sulphate sodium-induced colitis[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 151(1): 165.
- [39] 赵全民,于录,邓旭明,等.中药单体化合物光甘草定的体外抗菌活性研究[J].中国预防兽医学报,2010,32(3):225.
- [40] 王淦娟,王怡,丁俊丽,等.光甘草定通过p38/MAPK通路调控动脉粥样硬化模型兔动脉MLCK表达[J].安徽医科大学学报,2017,52(3):309.
- [41] 许谔,章荣华,徐彩菊.光甘草定对HUVEC细胞粘附分子ICAM-1表达影响及作用机理研究[J].现代实用医学,2008,20(9):672.
- [42] 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.
- [43] AYEKA P A, BIAN Y H, MWITARI P G, et al. Immunomodulatory and anticancer potential of Gan cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) polysaccharides by CT-26 colon carcinoma cell growth inhibition and cytokine IL-7 upregulation in vitro[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 206.
- [44] 王悦,贾李佳,韩蓓佳,等.新疆胀果甘草多糖对小鼠免疫功能促进作用研究[J].食品研究与开发,2016,37(7):41.
- [45] 丛媛媛,热米拉·米吉提,帕丽达·阿不力孜,等.胀果甘草多糖对RAW264.7巨噬细胞免疫功能的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(5):1043.
- [46] 陈冬雪,陈亮.甘草多糖对CCl₄诱导急性肝损伤模型小鼠的保护作用及其机制研究[J].中国药房,2016,27(10):1322.
- [47] 曹丽萍,丁炜东,张超,等.异育银鲫体外肝细胞损伤模型的建立及甘草多糖的保肝作用[C]//中国水产科学研究院.2010水产科技论坛论文集.2010:387.

第一作者:李想(1995—),女,硕士研究生,研究方向为方剂配伍规律。

通讯作者:李冀,博士后,教授,博士研究生导师。lijihljf@126.com

收稿日期:2018-11-13

编辑:吴宁

