

· 综述 ·

甘草及其活性成分的药理活性研究进展

高雪岩¹, 王文全^{1, 2*}, 魏胜利¹, 李卫东^{1, 2}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

2. 中药材规范化生产教育部工程研究中心, 北京 100102)

[摘要] 甘草是一味常用大宗药材, 来源于乌拉尔甘草、光果甘草和胀果甘草的干燥根和根茎, 其主要活性成分是三萜皂苷和黄酮类化合物, 具有抗溃疡、抗炎、解痉、抗氧化、抗病毒、抗癌、抗抑郁、保肝、祛痰和增强记忆力等多种药理活性。三萜皂苷是甘草中含量较高的成分, 其药理活性研究的较为深入和明确。近年来, 甘草黄酮类化合物被证明具有多种药理活性后, 也成为药理研究的热点之一。作者综述了甘草提取物、三萜皂苷和类黄酮成分近 5 年的药理活性研究进展, 试验研究表明甘草对消化系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统等均具有调节和保护活性。

[关键词] 甘草; 三萜皂苷; 黄酮; 药理活性

甘草是一味重要的大宗中药材, 常作佐使药入多种中药复方, 味甘, 性平, 归心、肺、脾、胃经, 具有补脾益气, 清热解毒, 祛痰止咳, 缓急止痛, 调和诸药的功效^[1]。截至目前, 甘草中共分离得到 300 多种黄酮类混合物、20 余种三萜皂苷类化合物及多糖成分^[2]。现代药理学研究^[3]表明, 甘草具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、镇咳、抗疟、抗氧化、抗癌、免疫调解、降糖和抗血小板凝集等多种活性。除作为传统药材和现代医药原料外, 甘草作为矫味剂添加到糖果、饮料、香烟中, 作为美白剂添加到化妆品中, 作为表面活性剂以促进难吸收药物的吸收。本文就近 5 年来甘草及其活性成分的药理活性进行了全面综述, 尤其是对其主要药用活性成分甘草酸及其代谢产物甘草次酸的药理活性进行了详细的阐述, 此外还阐述了多种黄酮类和酚类化合物的药理活性研究进展。

1 甘草及其提取物的药理活性研究

作为一味古老的植物药, 甘草在中国、印度和希腊的古代医药典籍中多有记载, 至今已有几千年的使用历史, 临床用于治疗呼吸系统、消化系统、免疫系统等多种疾病。由于甘草对多种疾病表现了良好的预防和治疗作用且毒副作用较小, 近年来, 对甘草潜在的多种药理活性的研究和挖掘一

直是国内外药理界的研究热点。目前, 多个试验结果表明甘草及其提取物具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗癌、抗氧化、保肝、神经保护、美白、降糖、增强记忆力等多种活性, 预示了甘草在肝病治疗、糖尿病治疗、缺血再灌注损伤、阿尔茨海默症、帕金森氏症、癫痫、抑郁、癌症治疗及化妆品方面有更好的开发和应用前景。

1.1 抗菌与抗病毒活性 细菌和病毒的耐药性促使人们不断地寻找新的、更有效的抗菌和抗病毒药物。甘草多年临床应用与病毒性呼吸系统疾病、肝炎、呼吸道感染、口腔溃疡等多种细菌或病毒性疾病, 提示甘草可能具有良好的抗菌和抗病毒作用。现代试验表明, 甘草的水提取部位^[4]、甲醇提取部位^[5]、超临界提取物^[6]都具有一定的抗菌活性, 对多种革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌均表现一定的抑制作用, 提示甘草具有开发成为抗结核药物、防治龋齿、牙周病药物和治疗消化系统溃疡药物的潜力。此外, 试验还发现甘草体外可抑制人类免疫缺陷病毒(HIV-1)、传染性非典型肺炎病毒(SARS)、呼吸系统病毒、水泡性口膜炎病毒等多种病毒的增殖^[7]。

1.2 抗炎活性 甘草的水提取部位与甲醇提取部位均具有一定的抗炎活性。Rackova 等^[8]对甘草提取物的抗炎机制进行了研究, 发现甘草提取物的抗炎活性与抑制氧化应激直接并无直接联系, 提示甘草酸可能不是甘草抗炎的活性成分。Kim 等^[9]研究比较了炙甘草的乙醇提取部位、水部位和生甘草的乙醇提取部位、水部位的抗炎活性, 结果发现炙甘草的乙醇提取部位可降低 NO 和前列腺素 E₂ 的生产, 抑制致炎细胞因子和 CD₄ 的表达, 具有更强的抗炎活性。

1.3 抗癌活性 甘草提取物可直接有效抑制乳腺癌、欧利希肿瘤、埃列希腹水肿瘤、子宫内膜癌及多种实体瘤的生长和细胞增殖, 同时还有效抑制肺癌的转移^[10-11]。此外甘

[收稿日期] 2009-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30572328); 高等学校博士点科研基金项目(20050026006); 国家科技基础性工作项目(SL2007FY020)

[通信作者] *王文全, 教授, Tel: (010)84738623 E-mail: wqw57@126.com

[作者简介] 高雪岩, 在读博士, 研究方向为中药资源开发与利用, E-mail: mjinca118@163.com



草与常用的顺铂联合服用,还能降低顺铂诱导的氧化应激,减少其毒副作用,增强癌症化疗的效果。

1.4 增强记忆力及神经保护活性 甘草水提物可有效增强学习和记忆能力,且其药效与血液中的甘草次酸含量不相关^[12],这可能与其能有效降低乙酰胆碱酯酶的活性有关。甘草的甲醇提取部位可有效预防和抵抗 H₂O₂ 诱导的白细胞 DNA 损伤和 PC₁₂ 细胞的程序性凋亡,具有一定的神经保护作用^[13],水提物可有效治疗认知缺陷和氧化应激诱导,缓解阿尔茨海默病发病进程,对抑郁症、帕金森氏症、癫痫也有一定的疗效。

1.5 其他活性 此外,研究还发现甘草提取物具有一定的降糖^[14]、降胆固醇作用^[15],可有效预防糖尿病的血管并发症和內皮机能紊乱,有效缓解高胆固醇血症。甘草具有盐皮质激素样作用^[16],可调节妇女体内睾酮的含量,诱导生长激素的生成等。甘草提取物具有良好的清除自由基和抗氧化的功效^[17],还能有效提高机体的抵抗力^[18],具有良好的抗溃疡和镇咳祛痰活性。此外,甘草还有一定的美白功效,可以用来治疗炎症后的色素沉积等多种皮肤疾病,现已广泛应用于化妆品产业。

2 甘草三萜皂苷类化合物的药理活性研究

三萜皂苷是甘草的特异性标志成分,因具有比蔗糖甜度高数十倍的甜味,且在甘草中含量较高,很早就被人们认识和开发。至今,从 3 种甘草中分离到的皂苷已有 20 余种,多以葡萄糖糖苷的形式存在,具有良好的水溶性,其苷元多为齐墩果烷型三萜类。甘草酸是甘草中含量最高的皂苷类成分,含量超过 2%,野生优质甘草的含量甚至可达 7%,具有多种药理活性。甘草酸经胃肠道的代谢,生成甘草次酸。近年来,发现其代谢产物甘草次酸同样具有多种药理活性。

2.1 甘草酸 (glycyrrhizic) 的药理活性研究 甘草酸是甘草的主要活性成分,由一分子甘草次酸和两分子葡萄糖醛酸组成,存在 18 α 和 18 β 2 种立体异构体^[19]。甘草酸制剂具有抗过敏和抗炎作用,20 世纪中期之前,主要用于过敏性皮肤病的治疗。1958 年甘草酸制剂由山本佑夫^[20]尝试应用于临床治疗肝病的治疗,取得良好的疗效,而后甘草酸被广泛应用于多种肝病的治疗,包括乙肝、丙肝、慢性肝炎、胆汁淤积导致的肝损伤、肝纤维化、肝硬化和肝癌等,但甘草酸对肝脏的保护和作用机制并不明确。近年来,对甘草酸的保肝机制的研究是国际性的焦点,也取得了较大的研究突破和进展。

通过采用不同的动物模型,体内试验证明了甘草酸对 CC₄ 诱导的急性和慢性肝损伤^[21]、 α 茶基异硫氰酸盐诱导的肝损伤^[22]、术后内毒素引起的肝损伤^[23]、苍耳子诱导的肝毒性^[24]、脂多糖和 D 氨基半乳糖诱导的肝损伤^[25] 均有明显的保护作用。临床试验还发现,甘草酸可有效降低丙肝患者肝癌的发生率,还可促进肝脏组织的再生和功能的恢复,有益于肝脏切除的术后恢复。有关甘草酸的保肝作用机制的多项研究表明,甘草酸对肝脏的保护作用与其抗氧化和抗

炎活性密切相关。Guc 等^[21] 研究发现甘草酸可提高血清中 ALT 的含量,增强血液清除活性氧的能力,从而降低氧化应激损伤; Tang 等^[23] 发现甘草酸可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放,抑制髓过氧化物酶的活性,并抑制核因子 kappa B 向细胞核中的释放; Lee 等^[26] 发现甘草酸可诱导亚铁血红素加氧酶 1 的生成,同时减低促炎症反应; Yoshida 等^[27] 发现甘草酸通过抑制炎症反应及白介素 IL-18 的生成; Abc 等^[24] 发现甘草酸可下调基质金属蛋白酶 MMP-9 的含量,上述各反应最终都会导致抗炎活性的产生。此外, Tang 等^[23] 还发现甘草酸可下调细胞凋亡蛋白酶 3 的表达,抑制线粒体中的细胞色素 C 释放到胞浆中,从而显著抑制肝细胞坏死。由此可见,甘草酸的保肝作用与其对活性氧和各种炎症因子的抑制作用密切相关。炎症因子的释放存在级联放大效益,各阶段释放的炎症因子和攻击部分及程度不同,而肝病的发生有着明显的阶段性,开始于炎症,而后发展成为肝纤维化、肝硬化,最后成为肝癌。由动物和临床试验结果可知,甘草酸几乎对整个肝病的发展过程均有一定的作用,不同的阶段具有不同的分子作用机制。甘草的保肝机制与其抗氧化和抗炎活性密切相关,但甘草酸保肝的系统机制仍有待进一步研究。

除保肝活性外,甘草酸还具有其他多种生理功能。甘草酸可有效降低 HIV 甲型流感病毒和水泡性口膜炎病毒的感染,降低 SARS 病毒的增殖,但不能降低脊髓灰质炎病毒的感染^[28]。甘草酸可抑制子宫內膜癌的发生和发展,抑制人胃癌 KATO III 细胞和白血病原髓细胞 (HL-60) 的增殖,导致程序性死亡^[29]。甘草酸对上呼吸道感染、哮喘病具有良好的治疗功效。Rahman 等^[30] 报道甘草酸具有抗炎、解毒和抑制致癌因子等活性。甘草酸是植物性的凝血酶抑制剂,体内可具有抗凝血活性,可用于治疗蝮蛇咬伤和术中静脉血栓的形成。此外, Rahman 等^[31] 还发现甘草酸可有效对抗铅引起的各种应激反应和毒副作用,可用于防治环境污染引发的疾病。研究表明甘草酸具有的抗辐射、神经保护、防紫外线、抑制线粒体通透性变化、防缺血再灌注损伤、缓解肝损伤等多种活性也与其清除自由基、对抗氧化应激的作用密切相关。

2.2 甘草次酸 (glycyrrhetic acid) 的药理活性研究 甘草次酸是甘草酸的苷元,可由甘草酸水解脱去糖链生成,甜度为蔗糖的 250 倍。由于甘草酸存在 18 α 和 18 β 2 种立体异构体,甘草次酸同样也存在 18 α 和 18 β 2 种立体异构体^[32]。试验和临床研究发现,甘草次酸具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种活性^[33-34],其中有关甘草次酸的抗癌活性研究较为深入。研究表明,甘草次酸体外可抑制白血病细胞、肝癌细胞、结肠癌细胞、胃癌细胞、宫颈癌细胞的增殖,其可能的作用机制包括对 P 糖蛋白和多药耐药蛋白 1 有抑制作用、使细胞分裂停滞在 G₁ 期、阻止促分裂原活化蛋白激酶的磷酸化、诱导线粒体细胞膜渗透性变化、导致细胞色素 C 的释放、激活细胞凋



亡蛋白酶等^[35],上述试验提示甘草次酸是一种很有前景的抗癌药物。另外,甘草次酸具有抗 α 萘基异硫氰酸盐诱导的肝损伤作用具有肝脏保护作用^[22],对注射 CCl_4 导致的肝纤维化有一定的缓解作用,可用于治疗肝纤维化。目前,甘草次酸的保肝作用机制有待进一步研究,但根据各种肝损伤和肝纤维化的发病机制,推测甘草次酸的保肝作用与其抗氧化活性相关。另外,研究还发现甘草次酸是 11β 羟基类固醇脱氢酶的抑制剂^[36],具有降低脂肪蓄积的作用,可用于特定部位的减脂。此外,对甘草次酸的抗病毒和抗炎活性也有相关报道, Ikeda等^[37]发现甘草次酸的抗疱疹病毒的活性比甘草酸强 10 倍, Tsukahara等^[38]报道甘草次酸及其衍生物通过抑制白介素 L-1 和前列腺素 E-2 的生成抑制炎症的发生和发展。

作为甘草酸的苷元,甘草次酸与甘草酸活性的比较,近年来也多人研究,两者既有一些共有的药理活性,也存在一些不同的药理活性。研究发现甘草酸和甘草次酸均有一定的神经保护作用、缓解含氮氧化物诱导的线粒体损伤、缓解帕金森治疗药物 1 甲基-4 苯基吡啶的毒性,而这些作用均与它们抗氧化活性相关。Gumprecht等^[39]在体外研究甘草酸与 1β 甘草次酸对肝毒性的保护机制时发现,两者虽然均具有保肝和抗肝损伤的功效,但作用机制不同,甘草次酸可抑制坏死和程序性死亡,而甘草酸则加速程序性死亡。Masu等^[40]研究甘草酸衍生物对肺纤维化的抑制作用时,发现甘草次酸的毒性比甘草酸大。有关甘草酸与甘草次酸各种药理活性的比较其机制的探讨有待进一步研究。

此外,除甘草酸和甘草次酸外,甘草中还包含如甘草皂苷 A 甘草皂苷 B₂ 和甘草皂苷 C₂ 等共有三萜皂苷,及仅存于胀果甘草中的胀果皂苷系列成分^[2]。但由于含量较低,且难于分离提纯,上述皂苷的药理活性尚未见报道。

3 甘草黄酮类及其他酚类化合物的药理活性研究

甘草黄酮是甘草中除三萜皂苷外的另一大类重要化合物。目前,甘草中分离得到了 300 多种黄酮类化合物,包括二氢黄酮、二氢黄酮醇、查耳酮、异黄酮、黄酮、黄酮醇、异黄酮和异黄酮等,其中,二氢黄酮和查耳酮是主要类型。最初甘草的所有药理作用都被归因于甘草三萜皂苷类成分,自甘草抗溃疡的作用被证实来源于甘草黄酮后,甘草黄酮的药理作用才开始受到关注。目前已证实甘草黄酮存在抗氧化、抗炎、抗菌、保肝、激素样作用、降糖、降脂、抗癌、解痉、抗抑郁等诸多药理作用。临床用于治疗急慢性肝损伤、各类炎症、心脑血管疾病、肿瘤的治疗、神经退化性疾病等的治疗。

3.1 甘草素 (liquiritigenin) 的药理活性研究 甘草素是甘草中含量较高的黄酮类成分之一,为甘草苷的苷元,是 Akt 蛋白激酶抑制剂,也是一种高选择性的雌激素受体激动剂,具有细胞保护作用,可抑制扑热息痛诱导的急性肝损伤^[41]。但是,有关甘草素具有上述药理活性的分子机制尚不明确。

3.2 异甘草素 (isoflaurigenin) 的药理活性研究 异甘草素是甘草中含量较高的另一种黄酮,一种常用天然色素,具有抗炎、抗癌、抗组织胺、抗氧化、抗血小板凝集、抗癌、抗过敏、抗病毒和雌激素样等多种活性,其中,抗癌活性较为突出。异甘草素可抑制多种癌细胞的生长和增殖,并诱导其凋亡,包括结肠癌细胞、肺癌细胞、前列腺癌细胞、肝癌细胞、子宫内膜癌、平滑肌瘤细胞,其可能的机制包括降低巨噬细胞中前列腺素 PGE₂ 和 NO 的生成,抑制细胞增殖加速细胞凋亡,阻止细胞分裂周期停滞在 G₁ 期,抑制 NF- κ B 细胞生存信号通路,诱导 Bcl-2 的生成,调节某些特异靶向分子,抑制 DNA 的合成。除对肿瘤细胞和肿瘤组织有直接的抑制生长和增殖作用外,异甘草素与顺铂合用,还能降低顺铂导致的肾损伤和肝损伤,可降低癌症病人顺铂化疗的副作用。同时,异甘草素还能促进正常细胞的增殖,对癌症患者的恢复有益。异甘草素可抑制上皮细胞中肿瘤坏死因子诱导的活性氧生成,阻止肿瘤坏死因子 TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子 VCAM-1 和 E 选择蛋白 mRNA 的积累,减弱肿瘤坏死因子 TNF- α 诱导的血小板-内皮细胞黏附分子的表达,治疗各种炎症反应^[42]。异甘草素还具有解痉平喘的功效,可改善脑缺血损伤,降低胃酸的分泌保护胃黏膜。Jang 等^[43]发现异甘草素通过调节 GABA(B) 受体,可抑制可卡因诱导的多巴胺的释放,表明异甘草素可能对阻断可卡因的成瘾性有一定疗效。此外它还是一种有效的松弛剂,具有血管舒张作用,可抑制多种中枢神经兴奋药引起的挛缩,包括 CCh KCl 和 BaCl₂ 等,效用同罂粟碱接近^[44]。

3.3 光甘草定 (glabridin) 的药理活性研究 光甘草定属于异黄酮类黄酮,为光果甘草特有的黄酮种类之一^[2],具有抗菌、抗炎、保护心血管等多种活性,并具有雌激素样作用,在多种炎症^[45]、心血管疾病和中枢神经系统疾病的治疗上常用。光甘草定的抗炎作用至少部分与其抗氧化清除活性氧的功效有关^[46],光甘草定可通过抑制巨噬细胞中 NO 的生成和诱生型 NO 合酶的表达,抑制炎症的发展。Cu 等^[47]发现光甘草定具有良好的记忆改善作用,可用于治疗阿尔茨海默病的药物和制剂。Smjcn 等^[48]发现光甘草定可刺激人上皮细胞 DNA 的合成,对血管平滑肌细胞的增殖有双相作用,可被雷洛昔芬抑制。Cho 等^[49]的研究结果表明光甘草定可增强骨母细胞功能,用于预防骨质疏松和骨病的炎症。Cui 等^[50]发现光甘草定可改善记忆力,可用于阿尔茨海默病的治疗。同其他多种药物一样,长期服用光甘草定同样可以导致耐药性的发生。Yu 等^[51]研究发现光甘草定是 P 糖蛋白的底物,其耐药性的产生与血脑屏障和 P 糖蛋白降低光甘草定的脑渗入量相关。

3.4 甘草查耳酮 (licochalcone) 的药理活性研究 甘草查耳酮是近年来新发现的一种雌激素黄酮,又可分为多种不同类型,目前仅见对甘草查耳酮 A 和甘草查耳酮 E 药理活性的相关报道^[52]。甘草查耳酮 A 具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌、



降脂活性及解痉作用^[50, 53-54]。Kolbe等^[55]发现甘草查耳酮 A 的抗炎作用与抑制多种致炎因子的生成相关, 甘草查耳酮 A 可抑制人皮肤成纤维细胞中白介素 1 诱导的前列腺素 E 的生成, 具有抗炎活性。甘草查耳酮的抗癌活性是由于其诱导细胞周期停滞在 G₂和 G₁后期的作用。基于其的抗炎、抗氧化活性, 甘草查耳酮 A 可用于敏感性皮肤病的治疗, 如酒渣鼻等。另外, 还发现甘草查耳酮 A 体外具有抗幽门杆菌的活性, 还有抗 HIV 的活性。此外, 甘草查耳酮 E 通过调节 NF- κ B 和 Bcl-2 家族, 诱导上皮细胞凋亡。

3.5 其他黄酮类成分的药理活性研究 甘草中的黄酮和酚类化合物是甘草属化学分类的标志化合物, 主要成分如甘草素、甘草苷、异甘草素和异甘草苷在 3 种甘草中均存在。但是, 有些成分是种特异性成分, 也就是说它们仅在特定种出现。例如, 光甘草定和光甘草素仅在光果甘草中有, 而甘草香豆素仅在乌拉尔甘草中含有, 甘草查耳酮 A 和 B 仅在胀果甘草中含有。除甘草素、异甘草素、光甘草定和甘草查耳酮被证明存在多种药理活性外, 其他甘草黄酮和酚类成分的药理活性也有见报道。甘草苷和异甘草苷均具有抗抑郁作用^[56], 同时, 异甘草苷还具有抗氧化活性。光甘草醇具有抗菌活性, 可抑制变形链球菌的生长, 抗肿瘤转移和复发, 并且是 1 种胆固醇酰基转移酶抑制剂。Somjen等^[48]研究了 1 种异黄酮——光甘草素, 发现它具有雌激素样作用, 可刺激上皮细胞 DNA 的合成, 可被用来开发绝经后妇女的血管损伤和动脉粥样硬化, 预防心血管疾病的发生。皮肤病学研究发现甘草的 3 种黄酮类化合物, 异甘草素葡萄糖洋苜蓿糖苷、异甘草苷和甘草查耳酮 A 能抑制酪氨酸酶活性, 存在开发为褪色剂的潜力。甘草异黄酮 glycyrrhizoflavone 和 glyasperin C 也被报道有上述活性^[57]。

4 讨论

三萜皂苷和黄酮类是甘草的主要活性成分, 此外, 甘草还含有香豆素、脂肪酸、多糖、葡萄糖、蔗糖、淀粉、醇类化合物等多种其他成分。有关甘草提取物及其主要组分的药理活性, 国内外进行了大量的研究。结果表明甘草存在抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、保肝、抗癌、抗疟原虫、保护神经中枢系统、保护心脑血管系统、抗肾损伤、治疗呼吸系统疾病、调节内分泌、增强免疫功能等诸多活性。近年来, 有研究表明甘草多糖、香豆素也具有免疫调节、抗炎、解痉等功效, 但是对甘草中除三萜皂苷和黄酮成分外的其他组分的活性, 有待进一步筛选和研究。其次, 对甘草及其活性组分各种药理活性的作用机制的研究, 虽取得一定成果, 但尚未有定论, 目前仍是国内外研究的热点之一。甘草及其制剂已广泛应用于临床, 用于肠胃病、癌症、各种肝病、皮肤病、内分泌系统病变、上呼吸道感染、口腔护理等多种疾病的治疗。鉴于甘草及其活性成分的药理使用, 甘草有可能开发成为治疗包括癌症、动脉粥样硬化、免疫缺陷、激素缺乏、内分泌疾病和皮肤病等多种疾病的药物。但是, 上述疗效仍需要更多的试验进

一步验证。《中国药典》规定甘草有 3 个来源, 化学分析表明, 3 种来源的甘草在成分上存在一定的物种差异。作为药理活性的物质基础, 化学成分的差异必导致药理活性的差异, 而目前对 3 种基源的甘草进行系统药理活性比较的研究尚未见报道。此外, 由于甘草在医药尤其是食品添加剂行业的大量使用, 过量服用导致的假性醛固酮症、低钾血症等毒副作用, 日益受到重视。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部 [S]. 2005: 59.
- [2] Zheng Q Y, Ye M. Chemical analysis of Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. J Chromatogr A. 2009; 1216 (11): 1954.
- [3] Marjan N A, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds [J]. Phytother Res. 2008; 22: 709.
- [4] Alturki A, El-Ziney M G, Abdel-Salam A M. Chemical and antibacterial characterization of aqueous extracts of oregano, marjoram, sage and licorice and their application in milk and lamb. J Food Agr Eny. 2008; 6(1): 39.
- [5] Park I K. In vivo fungicidal activity of medicinal plant extracts against six phytopathogenic fungi [J]. Int J Pest Manag. 2008; 54 (1): 63.
- [6] Bodelt C, La V D, Gafner S et al. A licorice extract reduces lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine secretion by macrophages and whole blood [J]. J Periodontol. 2008; 79(9): 1752.
- [7] Fiore C, Eisenhut M, Krauss R et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species [J]. Phytother Res. 2008; 22(2): 141.
- [8] Rackova L. Mechanism of anti-inflammatory action of licorice extract and glycyrrhizin [J]. Nat Prod Res. 2007; 21 (14): 1234.
- [9] Kim J K, Oh S, Kwon H S et al. Anti-inflammatory effect of roasted licorice extracts on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages [J]. Biochem Bioph Res Co. 2006; 345(3): 1215.
- [10] Goldberg E D, Amosova E N, Zueva E P et al. Licorice preparations improve efficiency of chemotherapy and surgical treatment of transplanted tumors [J]. B Exp Biol Med. 2008; 145 (2): 252.
- [11] Lee C K, Park K K, Lim S S et al. Effects of the licorice extract against tumor growth and cisplatin-induced toxicity in a mouse xenograft model of colon cancer [J]. Biol Pharm Bull. 2007; 30(11): 2191.
- [12] Sharifzadeh M, Shamsa F, Shiran S et al. A time course analysis of systemic administration of aqueous licorice extract on spatial memory retention in rats [J]. Planta Med. 2008; 74(5): 485.
- [13] Lee H J, Yoon M Y, Kim J Y et al. Antioxidant activity of Glycyrrhiza uralsis Fisch extracts on hydrogen peroxide induced DNA damage in human leucocytes and cell death in PC12 cells



- [] J. Food Sci Biotech 2008 17(2): 343
- [14] Choi Y J, Lim S S, Jung J Y, et al. Blockade of nitrooxidative stress by roasted licorice extracts in high glucose-exposed endothelial cells. *J. Cardiovasc Pharm* 2008 52(4): 344
- [15] Visavadya N P, Narasimhacharya A. Hypocholesterolemic and antioxidant effects of Glycyrrhiza glabra (Linn) in rats. *J. Mol Nutr Food Res* 2006 50(11): 1080
- [16] Lee H Y, Jung D Y, Ha H, et al. Induction of growth hormone release by Glycyrrhiza Radix on rat. *J. Biochem Mol Biol* 2007 40(6): 979.
- [17] Wojcikowski K, Stevenson L, Leach D, et al. Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: A comparison using a sequential three solvent extraction process. *J. Altern Complm Med* 2007 13(1): 103
- [18] Adamyan T J, Gevorkyan E S, Minasyan S M, et al. Effect of licorice root on peripheral blood indexes upon vibration exposure. *J. Bull Exp Biol Med* 2005 140(2): 197.
- [19] Logemann W, Laurja F, Cudkowicz G, et al. Antileukemic activity of glycyrrhetic acid. *J. Nature* 1960 13(187): 607
- [20] 山本佑夫, 前川义彦, 今村政弥, 他. 抗アレルギー剤アミノ酸制剤による肝炎の治療. *臨床内科小児科*, 1958 13: 73.
- [21] Guo J S, Wang J Y, Kou W L. Antioxidative effect of glycyrrhizin on acute and chronic CCl₄-induced liver injuries. *J. Gas troen Hepatol* 2006 21 (Suppl 2): 154
- [22] Zhai D, Zhao Y, Chen X, et al. Protective effect of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and matrine on acute cholestasis induced by alpha-naphthyl isothiocyanate in rats. *J. Planta Med* 2007 73(2): 128.
- [23] Tang B, Qiao H, Meng F, et al. Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats. *J. Braz J Med Biol Res* 2007 40(12): 1637
- [24] Abe K, Ikeda T, Wake K, et al. Glycyrrhizin prevents of lipopolysaccharide/D-galactosamine induced liver injury through down-regulation of matrix metalloproteinase9 in mice. *J. J Pharm Pharm* 2008 60(1): 91.
- [25] Amanjiri D, Matsumoto M, J F, Jore C, et al. Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *J. Steroids* 2004 69(11/12): 763.
- [26] Lee C H. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. *J. Biol Pharm Bull* 2007 30(10): 1898
- [27] Yoshida T, Abe K, Ikeda T, et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and D-galactosamine induced mouse liver injury. *J. Eur J Pharmacol* 2007 576(1/3): 136
- [28] Harada S. The broad antiviral agent glycyrrhizin directly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope. *J. Biochem J* 2005 392: 191.
- [29] Hibasami H, Wase H, Yoshikawa K, et al. Glycyrrhizin induces apoptosis in human stomach cancer KATO III and human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J. Int J Mol Med* 2005 16(2): 233.
- [30] Rahman S, Suljana S. Glycyrrhizin exhibits potential chemopreventive activity on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced cutaneous oxidative stress and tumor promotion in Swiss albino mice. *J. J Enzym Inhib Med Chem* 2007 22(3): 363.
- [31] Rahman S, Suljana S. Chemopreventive activity of glycyrrhizin on lead acetate mediated hepatic oxidative stress and its hyperproliferative activity in Wistar rats. *J. Chem Biol Interact* 2006 160(1): 61.
- [32] Amagaya S, Sugishita E, Ogihara Y, et al. Comparative studies of the stereoisomers of glycyrrhetic acid on anti-inflammatory activities. *J. J Pharmacodyn* 1984 7(12): 923
- [33] Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, et al. Glycyrrhizin and related compounds down regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin-1 in a human lung fibroblast cell line. *J. Int Immunopharmacol* 2004 4(13): 1633.
- [34] Zhang W, Lu C, Liu Z, et al. Therapeutic effect of combined triptolide and glycyrrhizin treatment on rats with collagen induced arthritis. *J. Planta Med* 2007 73(4): 336
- [35] Nabekura T. Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals. *J. Cancer Chemother Pharm* 2008 62(5): 867
- [36] Li R, Nakagawa Y, Nakanishi T, et al. Different responsiveness in body weight and hepatic 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 beta-HSD) type 1 mRNA to 11 beta-HSD inhibition by glycyrrhetic acid treatment in obese and lean Zucker rats. *J. Metabolism* 2004 53(5): 600
- [37] Ikeda T, Yokomizo K, Okawa M, et al. Anti-hepatitis virus type 1 activity of oleanane type triterpenoids. *J. Biol Pharm Bull* 2005 28(9): 1779
- [38] Tsukahara M, Nishino T, Fumihashi J, et al. Synthesis and inhibitory effect of novel glycyrrhetic acid derivatives on L-1 beta-induced prostaglandin E-2 production in normal human dermal fibroblasts. *J. Chem Pharm Bull* 2005 53(9): 1103.
- [39] Gumprich E, Dahlg R, Devereaux M W, et al. Licorice compounds glycyrrhizin and 18β-glycyrrhetic acid are potent modulators of bile acid-induced cytotoxicity in rat hepatocytes. *J. J Biol Chem* 2005 280: 10556
- [40] Matsui S, Sonoda Y, Sekiya T, et al. Glycyrrhizin derivative inhibits eotaxin-1 production via STAT6 in human lung fibroblasts. *J. Int Immunopharmacol* 2006 6(3): 369
- [41] Kim Y W, Ki S H, Lee J R, et al. L-fuqinigenin, an aglycone of liquiritin in Glycyrrhiza Radix, prevents acute liver injuries in rats induced by acetaminophen with or without buthionine sulfoxide. *J. Chem Biol Int* 2006 161(2): 125.
- [42] Kwon H M. Blockade of cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression by licorice isofluorinigenin through NF-kappa B signal disruption. *J. Exp Biol Med* 2007 232(2): 235.
- [43] Jang E Y, Choe E S, Hwang M, et al. Isoflavonigenin suppress



- ses cocaine induced extracellular dopamine release in rat brain through GABA(B) receptor J. Eur J Pharm 2008 587(1/3): 124.
- [44] Saio Y, He JX, Nagai H, et al. Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of *Glycyrrhiza uralensis* roots, acts in the lower part of intestine J. Biol Pharm Bull 2007 30(1): 145.
- [45] Kwon H S, Oh S M, Kim J K, et al. Glabridin, a functional compound of licorice, attenuates colonic inflammation in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis J. Clin Exp Immunol 2008 151(1): 165.
- [46] Kang J S, Yoon Y D, Kang I J C, et al. Glabridin, an isoflavan from licorice root, inhibits inducible nitric oxide synthase expression and improves survival of mice in experimental model of septic shock J. J Pharmacol Exp Ther 2005 312(3): 1187.
- [47] Cui Y M, Aom Z, Li W, et al. Effect of glabridin from *Glycyrrhiza glabra* on learning and memory in mice J. Planta Med 2008 74(4): 377.
- [48] Simjen D, Katzung S, Vaya J, et al. Estrogenic activity of glabridin and glabrene from licorice roots on human osteoblasts and prepubertal rat skeletal tissues J. J Steroid Biochem 2004 91(4/5): 241.
- [49] Choi E M. The licorice root derived isoflavan glabridin increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells J. Biochem Pharmacol 2005 70(3): 363.
- [50] Cui Y M, Aom Z, Li W, et al. Anti-inflammatory activity of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata* J. Z Naturforsch C 2008 63(5/6): 361.
- [51] Yu X Y, Lin S G, Zhou Z W, et al. Role of P-glycoprotein in limiting the brain penetration of glabridin, an active isoflavan from the root of *Glycyrrhiza glabra* J. Pharm Res 2007 24(9): 1668.
- [52] Yoon G, Kang B Y, Cheon S H. Topoisomerase I inhibition and cytotoxicity of licochalcones A and E from *Glycyrrhiza inflata* J. Arch Pharm Res 2007 30(3): 313.
- [53] Park J H, Lim H J, Lee K S, et al. Anti-proliferative effect of licochalcone A on vascular smooth muscle cells J. Biol Pharm Bull 2008 31(11): 1996.
- [54] Chang H J, Yoon G, Park J S, et al. Induction of apoptosis by the licochalcone E in endothelial cells via modulation of NF- κ B, p38 and Bcl2 family J. Biol Pharm Bull 2007 30(12): 2290.
- [55] Kolbe L, Immeier J, Batzer J, et al. Anti-inflammatory efficacy of licochalcone A: correlation of clinical potency and in vitro effects J. Arch Dem Res 2006 298(1): 23.
- [56] Wang W X, Hua X Y, Zhao Z H 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 Neuro Psychoph 2008 32(5): 1179.
- [57] Kim H J, Seo S H, Lee B G, et al. Identification of tyrosinase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis* J. Planta Med 2005 71: 785.

Review of Pharmacological effects of *Glycyrrhiza Radix* and its bioactive compounds

GAO Xueyan¹, WANG Wenqiang^{2*}, WEI Shengli, LIW eidong²

(1. Institute of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Engineering Research Center of Good Agricultural Practice for Chinese Crude Drugs, Ministry of Education, Beijing 100102, China)

[Abstract] *Glycyrrhiza Radix* is a commonly used Chinese herbal medicine derived from the dried roots and rhizomes of *Glycyrrhiza uralensis*, *G. glabra* and *G. inflata*. The main bioactive constituents of licorice are triterpene saponins and flavonoids. There are various types of pharmacological properties of licorice are proved, including anti-ulcer, anti-inflammation, spasmolysis, antioxidant, type contravariance, antiviral, anticancer activities, hepatoprotective, elminating phlegm and reinforcing remembrance effects. Triterpene saponins are the main components of *Glycyrrhiza Radix* and its pharmacological activities are comparatively thorough and clear. In recent years, licorice flavonoids proved to have a variety of pharmacological activities, become one of the hot of pharmacological studies. In this review, we summarized the latest five-year progress in pharmacological activities of licorice extract, its triterpenoid saponins and flavonoids, and experimental researches indicated that licorice had both accommodation and protection activity on the digestive system, respiratory system, nervous system, and endocrine system, etc.

[Key words] *Glycyrrhiza Radix*; triterpene saponins; flavonoids; pharmacological activities

[责任编辑 古云侠]