

异甘草素的脑保护作用研究进展

孙建军^{1,2} 李长栋^{1,2} 荔志云^{1,△}

(1 兰州军区兰州总医院神经外科 甘肃 兰州 730050 2 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730000)

摘要 心脑血管疾病一直是医学界研究的一个热点,如何对脑损伤后缺血、缺氧的脑组织进行有效的保护和修复是目前研究的难点,有学者运用甘草及其提取物在这方面进行研究,取得一定效果,笔者就针对甘草提取物--异甘草素在脑保护方面的研究做一综述。

关键词 异甘草素 脑保护 脑缺血再灌注

中图分类号 R285.5 R74 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)14-2791-03

Research Advances of Cerebral Protection by Isoliquiritigenin

SUN Jian-jun^{1,2}, LI Chang-dong^{1,2}, LI Zhi-yun^{1,△}

(1 Lanzhou general hospital of PLA, Gansu, Lanzhou, 730050, China;

2 The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Gansu, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Cardiovascular disease has been a hot topic in medical research. Recently how to take effective protection and restoration on ischemic or hypoxic brain tissue after brain injury becomes the research difficulty. Some scholars applied licorice and its extracts to this area study and achieved certain results. Thus here the author made a comprehensive overview on effect of licorice extract-isoliquiritigenin in aspect of brain protection.

Key words: Isoliquiritigenin; Cerebral protection; Cerebral ischemia and reperfusion

Chinese Library Classification(CLC): R285.5, R74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)14-2791-03

随着人类生活水平的提高,目前心脑血管疾病、癌症以及糖尿病成为危害人类健康的三大杀手。其中心脑血管疾病是心血管疾病和脑血管疾病的统称,而脑血管疾病则指一类由脑外伤、脑肿瘤、颈部血管粥样硬化、脑内血管发育异常、脑内动脉瘤、高血压等引起脑内出血或者脑部血液供应障碍等所引发的脑部机能障碍疾病。甘草是一味应用非常广泛的中药,在中医上具有清热解毒、止咳祛痰、补脾和胃、调和诸药等功效。近年来甘草的主要生物活性成分在诸多疾病的治疗方面有较多研究,发现其可缓解脑血管痉挛,有效改善供血,具有脑保护作用,用于脑缺血等疾病的治疗。

1 异甘草素的主要成分

甘草(Glycyrrhiza uralensis Fisch)又称甜草根、灵通、国老等,为豆科甘草属,以根茎入药,味甘,性平。归心、肺、脾、胃经。在中医上具有清热解毒、止咳祛痰、调和诸药之作用。近年来国内外学者对甘草有效成分进行了广泛研究,发现甘草的有效成分主要有甘草甜素、甘草次酸、甘草醇、异甘草醇、甘草酸、甘草次酸、甘草黄酮、甘草多糖、香豆素、生物碱等多种有效成分^[1-2]。

异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)是甘草中的一种黄酮类成分,属于羟基酮类化合物。异甘草素主要从甘草中提取分离及用人工合成方法制备。

2 异甘草素的神经保护作用

脑损伤的原因很多,通过研究发现异甘草素对各种原因导致的脑缺血型损伤及脑缺血再灌注损伤有保护及修复作用。

2.1 增强记忆力

詹春等^[3]发现异甘草素具有松弛血管、抗氧化、抑制血小板聚集等作用,可提高脑缺血再灌注小鼠学习记忆能力,改善脑缺血再灌注小鼠异常血液流变学变化和提高了脑组织能量代谢水平,对脑缺血再灌注脑损伤有保护作用。

2.2 改善脑能量代谢

研究还发现异甘草素可以增加脑细胞 Na⁺K⁺-ATP 酶活性,改善脑细胞能量代谢,达到脑细胞保护作用。另外因为异甘草素具有清除氧自由基、抑制脂质过氧化等作用,亦可对脑再灌注损伤的脑细胞起到修复和保护作用^[4]。

2.3 增加脑灌注

异甘草素在脑内可使脑血管 L- 钙通道激活,扩张脑内血管,增加脑灌注,防止神经元损害。用于治疗脑缺血性疾病,如各种原因引起的脑梗塞、椎动脉型颈椎病所致的脑供血不足等疾病^[5]。

2.4 抑制神经毒性作用

异甘草素能够抑制谷氨酸的神经毒性,且能够特异性抑制乙酰胆碱酯酶活力,可能对阿尔茨海默病的预防或治疗具有一定研究价值^[7]。

2.5 抗氧化作用

作者简介: 孙建军(1981-),男,硕士,医师,硕士研究生,主要从事脑外伤及脑肿瘤基础与临床研究工作

E-mail: 610231141@qq.com, Tel: 13919135482

△通讯作者: 荔志云(1962-),男,硕士,教授,主任医师,兰州军区兰州总医院神经外科主任,主要从事脑肿瘤及脑血管病基础与临床研究工作。E-mail: lizhiyun456@163.com, Tel: 13993109239

(收稿日期: 2011-10-26 接受日期: 2011-11-19)

异甘草素的酚羟基基团具有具有抗生物氧化过程而达到抗氧化、清除氧自由基作用以抑制细胞或者组织在损伤过程中脂质过氧化或氧自由基产生过多进一步加重损伤^[9]。

2.6 抗炎作用

在细胞组织损伤过程中,由于细胞崩解、体内防御机制激活等,在此过程中产生大量的细胞因子,如白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等。异甘草素能有效降低细胞间粘附分子(ICM-A-1)和血管细胞粘附分子(VCAM-1)在免疫调节中的作用,阻断白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子的表达,达到抗炎作用^[9]。通过抑制某些炎性促进因子等的作用,抗炎以防止进一步脑损伤。

3 异甘草素的其他药理作用

近年来研究发现异甘草素还具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用,并能扩张动脉,对心脏和脑有保护作用,异甘草素还在保护肺、肝、肾等功能方面有显著作用。

3.1 抗癌作用

国内外研究发现异甘草素具有抗癌作用,其主要作用机理是通过:①抑制促癌剂或诱癌剂的致癌作用^[10];②通过抑制葡萄糖的跨膜转运和促进 Bax 的表达,抗癌细胞增殖和诱导癌细胞凋亡^[11];③促进 p53 抑癌基因的表达抑制癌细胞生长,诱导癌细胞凋亡^[12];④诱导肿瘤细胞分化^[9]等作用达到抗癌作用。

3.2 在心血管方面的作用

异甘草素具有抗血栓、防止动脉粥样硬化、扩张血管、抗心肌缺血作用。用于治疗心肌缺血、动脉粥样硬化以及激活心肌 L-钙通道、Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,增加心肌细胞的收缩力,达到抗心律失常、治疗心肌病等的作用^[13]。

3.3 在呼吸系统的作用

在中医上甘草具有镇咳祛痰之作用。通过对异甘草素研究发现其具有镇咳、祛痰、平喘、肺保护及抗呼吸道病原体等作用。国外科学家发现异甘草素能显著抑制气道杯状细胞增殖和 MUC5AcmRNA 表达及转录,抑制气道分泌物过度产生及炎性细胞浸润达到祛痰作用^[14]。异甘草素还可以使呼吸道平滑肌细胞的钙通道开放,松弛气道平滑肌,以达到平喘作用^[15]。用于治疗支气管哮喘及喘息型支气管炎。另外还发现异甘草素具有肺保护及抗病毒作用^[16]。

3.4 在消化系统的作用

因甘草在中医上归脾、胃、心、肺经,因此甘草可治疗消化系统疾病。研究发现异甘草素通过非竞争性抑制胃肠道平滑肌上的乙酰胆碱受体达到解除胃肠道痉挛作用^[17],用于治疗急性胃肠炎。同时发现异甘草素还具有抗幽门螺旋杆菌作用及止泻作用,用于消化性溃疡的治疗^[18]。

3.5 保肝作用

章道华等研究发现异甘草素具有对化学性及免疫性肝细胞损伤有保护作用^[19]。结果发现异甘草素可显著降低小鼠药物性肝损害引起的 ALT 和 AST 升高;下调肝细胞 CYP2E1 活性和 mRNA 表达,同时同时可使损伤肝细胞 GSH 含量下降。

3.6 对肾脏的保护作用

王永柏等^[20]通过观察异甘草素对肾综合征出血热(HFRS)患者血清指标的影响,发现异甘草素对肾综合征出血热患者治

疗有效,有缩短病程和抑制 FT3 和 FT4 水平下降的作用。

3.7 防止骨质疏松作用

异甘草素可促进补骨脂素及异补骨脂素的吸收,能较好的预防骨质疏松^[21]。

3.8 防治接触性过敏性皮炎作用

徐建国等^[22]通过动物实验发现异甘草酸镁注射液对小鼠接触性过敏性皮炎有治疗作用,这种作用可能与降低 INF- γ 和 IgE 的分泌有关。

3.9 抗休克作用

陈祖武等^[23]通过制作大鼠内毒素性休克模型,应用异甘草素后,发现异甘草素具有防治内毒素性休克的作用,其机理可能与减轻自由基对心脑肾等重要脏器及循环血管的进一步损伤有关。

4 存在的问题与展望

异甘草素具有抗肿瘤、抗氧化、镇咳祛痰、解痉、扩血管等多重作用。其在脑缺血及脑缺血再灌注性脑损伤等方面有较好的脑保护作用。近年来学者在异甘草素对脑缺血及脑缺血型损伤方面的保护作用做了大量研究,通过天然提取及人工合成方法制备药用剂型,为临床及新药开发积累了宝贵的试验数据。脑损伤后脑保护需早期进行,目前脑保护药物很多,但效果都不十分肯定,且中药及其提取物在脑保护方面的效果如何及其对脑保护的机理是什么等上不够清楚,故异甘草素在脑保护方面临床应用前景广阔,但还需要在药物代谢动力学、药效学及药物毒性及脑保护机理等方面进行深入研究。

参考文献(References)

- [1] 孙明谦.甘草中化学成分的研究[D].硕士,吉林大学,2006
Sun Ming-qian. Studies on Chemical Constituents in the Liquorice[D]. Master, JILIN University, 2006
- [2] 邵玉蓝,曹岗,熊耀康.甘草生物活性研究的某些新进展[J].中国实用医药,2009,(13):228-230
Shao Yu-lan, Cao Gang, Xiong Yao-kang. Some new progress of Liquorice biological activity in research [J]. China Prac Med, 2009, (13):228-230
- [3] 詹春,杨静,詹莉,等.异甘草素对小鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J].武汉大学学报(医学版),2005,(03):398-401
Zhan Chun, Yang Jing, Zhan Li, et al. Protective Effects of Isoliquiritigenin against Cerebral Ischemia-reperfusion Injury in Mice[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2005, (03):398-401
- [4] 詹春,杨静,詹莉.RP-HPLC 法测定异甘草素对脑缺血再灌注小鼠脑能量代谢的影响[J].药物分析杂志,2005,(06):639-642
Zhan Chun, Yang Jing, Zhan Li. RP-HPLC Determination of Effects of Isoliquiritigenin on Brain Energy Metabolism in Repeated Cerebral Ischemia-reperfusion Mice[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2005, (06):639-642
- [5] 詹春.异甘草素对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[D].硕士,武汉大学,2005
Zhan Chun. Protective Effects and Mechanisms of Isoliquiritigenin on Cerebral Ischemia-reperfusion in Rats and Mice[D]. Master, WUHAN University, 2005
- [6] Hou YY. Neuroprotection of glycyrrhizin against ischemic vascular de-

- mentia in vivo and glutamate-induced damage in vitro [J]. Chin Herb Med, 2010, 2(2):125-131
- [7] 刘睿婷, 卞广兴, 邹莉波, 等. 甘草苷的神经保护及对胆碱酯酶的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2008, (07):574-577, 5781
Liu Rui-ting, Bian Guang-xing, Zou Li-bo, et al. Neuroprotective effects of liquiritin and its inhibitory actions on cholinesterase activity[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2008, (07):574-577, 5781
- [8] 王振华, 李德芳, 陈红梅, 等. 异甘草素作为癌分化诱导剂的应用[D]. 硕士, 石河子大学, 2010
Wang Zheng-hua, Li De-fang, Chen Hong-mei, et al. Application of isoliquiritigenin as Carcinoma differentiation inducer [D]. Master, Shi hezi University, 2010
- [9] 李德芳, 王振华, 罗锋, 等. 异甘草素的药理作用研究[J]. 时珍国医国药, 2010, (02):362-364
Li De-fang, Wang Zheng-hua, Luo Feng, et al. Pharmacological Activities of Isoliquiritigenin [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, (02):362-364
- [10] 吴仲儿, 林洪, 梁瑞云. 甘草中抗氧、抗黄曲霉有效成分的分离和结构鉴定[J]. 食品科学, 1996, (04):12-15
Wu Zhong-er, Lin Hong, Liang Rui-yun. Food Sciences, 1996, (04):12-15
- [11] 王艾丽, 郑航, 郑新民, 等. 异甘草素对人前列腺癌细胞体外增殖的抑制作用[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, (11):867-868
Wang Ai-li, Zheng Hang, Zheng Xin-min, et al. Inhibitive effects of isoliquiritigenin on proliferation of human prostate cancer cells in vitro[J]. Journal of Clinical Urology, 2007, (11):867-868
- [12] 施晓光. 异甘草素体外抗肿瘤活性及作用机制研究[D]. 硕士, 东北林业大学, 2007
Shi Xiao-guang. In Vitro Antitumor Activity and Action Mechanism of Isoliquiritigenin[D]. Master, Northeast forestry University, 2007
- [13] Jing WA, AO YY. Metallothionein mediates cardioprotection of isoliquiritigenin against ischemia-reperfusion through JAK2/STAT3 activation[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2006, (11):1431-1437
- [14] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其提取物对呼吸系统的药理作用[J]. 现代药物与临床, 2010, (04):262-267
Zhang Ming-fa, Shen Ya-qin. Effects of licorice and its extracts on respiratory system[J]. Drugs & Clinic, 2010, (04):262-267
- [15] 刘斌, 文青山, 张建荣, 等. 异甘草素的抗哮喘活性及其机制[J]. 中国临床药学杂志, 2007, (06):348-352
Liu Bin, Wen Qing-shan, Zhang Jian-rong, et al. Antiasthmatic effect of isoliquiritigenin and its mechanism[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2007, (06):348-352
- [16] 于辉, 李春香, 宫凌涛, 等. 甘草的药理作用概述[J]. 现代生物医学进展, 2006, (04):77-79
Yu Hui, Li Chun-xiang, Gong Ling-tao, et al. Outlines of Pharmacological Action of Glycyrrhizae[J]. Biomagnetism, 2006, (04):77-79
- [17] 陈晓玲. 甘草根中的抗痉挛成分之一——异甘草素及其作用部位[J]. 国外医药(植物药分册), 2007, (06):270-271
Chen Xiao-ling. Isoliquiritigenin is one of the ingredients of the spasm in the Licorice root and its site of action[J]. World Phytomedicines, 2007, (06):270-271
- [18] 张明发, 沈雅琴. 甘草消化系统药理研究进展[J]. 上海医药, 2009, (06):264-267
Zhang Ming-fa, Shen Ya-qin. Effects of licorice and its extracts on digestive system [J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2009, (06):264-267
- [19] 章道华, 叶岚岚, 程昊, 等. 异甘草素对醋氨酚诱导的急性肝细胞损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, (03):293-298
Zhang Dao-hua, Ye Lan-lan, Chen Hao, et al. Cytoprotective effect and its mechanisms of isoliquiritigenin on acetaminophen induced acute injury of hepatocytes[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2008, (03):293-298
- [20] 王永柏, 陈素明. 异甘草酸镁对肾综合征出血热患者甲状腺激素水平的影响[J]. 临床医学, 2010, 30(1):53-54
Wang Yong-bai, Chen Su-ming. Isoglycyrrhizinate magnesium in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in thyroid hormone levels[J]. Clinical Medicine, 2010, 30(1):53-54
- [21] 李爱群, 王洪彪. 甘草提取物促进补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素在鼻腔粘膜的吸收[J]. 中草药, 2000, 31(8):602-603
Li Ai-qun, Wang Hong-biao. Effect of the Extract of Root of Glycyrrhiza uralensis on the Absorption of Psoralen and Isopsoralen by Nasal Mucosa[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2000, 31(8):602-603
- [22] 徐建国, 刘继勇, 彭程, 等. 异甘草酸镁抗小鼠接触性过敏性皮炎的药效学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(13):1311-1314
Xu Jian-guo, Liu Ji-yong, Peng Cheng, et al. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate on allergy contact dermatitis (ACD) in mice[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35(13):1311-1314
- [23] 陈祖武, 余蓉, 卢映青, 等. 异甘草酸镁对家兔内毒素休克的防治作用[J]. 中国临床药学杂志, 2006, 15(3):160-163
Chen Zu-wu, Yu Rong, Lu Ying-qing, et al. Therapeutic and preventive effects of magnesium isoglycyrrhizinate on endotoxin-induced shock in rabbits [J]. Chinese Journal of clinical Pharmacy, 2006, 15(3):160-163