

综述

甘草有效成分及其作用机制研究进展

韩维维¹, 钟晴², 张蓉², 徐驰^{1*}¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

摘要: 甘草是一种常见中药, 资源丰富且药用价值高, 已作为一种重要药物用于疾病治疗之中。近年来, 甘草中黄酮类、三萜皂苷类、多糖类等有效成分被证实具有多种良性药理活性。甘草具有良好的抗炎、抗肿瘤、保肝、增强免疫等作用。本文主要介绍了甘草的有效成分及其作用机制, 旨在为甘草的推广及临床应用提供参考。

关键词: 甘草; 黄酮类; 三萜皂苷类; 多糖类

Research progress of active constituents and their mechanism of action in *Glycyrrhiza uralensis* FischHAN Weiwei¹, ZHONG Qing², ZHANG Rong², XU Chi^{1*}¹The First Clinical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;²School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch is a common Chinese medicine with abundant resources and high medicinal value. It has been used as an important medicine in the treatment of diseases. In recent years, flavonoids, triterpenoid saponins, polysaccharides and other active components in *G. uralensis* Fisch have been proved to have a variety of benign pharmacological activities. *G. uralensis* Fisch has the role of anti-inflammation, anti-tumor, liver protection and immune enhancement. In this paper, the active components of *G. uralensis* Fisch and their mechanism of action were introduced, aiming to provide reference for the promotion and clinical application of *G. uralensis* Fisch.

Key Words: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch; flavonoids; triterpene saponins; polysaccharides

甘草初载于《神农本草经》, 又名粉草、蜜草、美草^[1], 是豆科甘草属植物甘草(亦称乌拉尔甘草)的干燥根和根茎^[2]。于春、秋两季采挖, 生用或蜜炙用。全世界范围内甘草属植物大约有30种^[3], 我国甘草属植物有14种^[4]。甘草味甘、平, 归心、肺、脾、胃经, 具有缓急止痛、祛痰止咳、解毒清热、益气补中、调和诸药等功效^[2]。因

甘草安全无毒、入药方便、应用广泛、药用价值高, 其药理成分受到越来越多的关注。据报道, 甘草中富含黄酮类300余种、三萜皂苷类60余种^[3]、香豆素类18种^[5], 以及多种多糖类、有机酸类和生物碱类等有效成分。本文对黄酮类、三萜皂苷类和多糖类等甘草中的有效成分及其作用机制进行综述, 旨在更进一步了解甘草中的有效成

收稿日期: 2023-03-16

基金项目: 黑龙江省中医药管理局重点资助项目(ZYW2023-001); 黑龙江中医药大学面上项目(2019MS01)

第一作者: E-mail: hanweiwei0921@163.com

*通信作者: E-mail: xuchi3663@163.com

分, 为其更好地研发与应用提供科研思路与临床参考。

1 黄酮类

黄酮类化合物是苯并吡喃的衍生物, 泛指两个苯环(A环与B环)通过三个碳原子相互连接而成的一系列化合物, 根据中央三个碳链的氧化程度和B环的连接位置等特点^[6], 又可分为黄酮类、异黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类、二氢异黄酮类、查尔酮类、二氢查尔酮类等, 其中二氢黄酮类和查尔酮类含量较高^[7], 药理活性广泛^[8,9], 如抗炎抗菌、抗高血糖、抗过敏、神经保护、癌症的化学预防。现阶段研究表明, 甘草中黄酮类成分在抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等方面有显著作用^[10]。

1.1 抑制细胞增殖

陈钰龙等^[11]研究发现, 甘草黄酮中的甘草素可通过上调微小核糖核酸-216b-5p(miR-216b-5p)表达、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路来抑制人肺腺癌H1299细胞增殖, 加速细胞产生凋亡, 从而达到肿瘤缩小、消失的目的。陈岩岩等^[12]研究发现, 甘草黄酮与顺铂联合使用可有效抑制肺癌动物肿瘤的增加, 升高模型动物血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素2(interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)水平, 降低血清缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、IL-10水平, 减少化疗药顺铂带来的不良反应, 从而提高肺癌动物机体免疫能力, 抑制肿瘤组织血管生成, 以达到良好的抗癌作用。

1.2 抗炎杀菌

Zhang等^[13]通过建立小鼠溃疡性结肠炎模型(ulcerative colitis, UC)发现, 甘草黄酮可显著降低促炎因子的浓度, 包括TNF- α 、IL-4、IL-6和IL-1 β , 并增加了抗炎因子IL-10的水平, 这说明甘草黄酮可以通过抑制炎症来减弱UC。李冰等^[14]研究发现, 甘草黄酮可以明显降低血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶

(aspartate aminotransferase, AST)的分泌水平, 减缓肝细胞及炎性细胞的浸润及损伤。Kim等^[15]研究表明, 甘草素和异甘草素具有抑制氧化性肝损伤的能力, 还能抗肝脏X受体- α 激动剂引起的脂肪肝炎变性, 表现出明显的保肝作用。

1.3 抗抑郁

相关研究表明, 甘草苷是黄酮类化合物中重要的单体活性成分, 具有较好的抗抑郁作用^[16]。果嘉等^[17]和樊紫周等^[18]发现, 甘草总黄酮可增加慢性不可预见性温和应激大鼠在旷场实验中的穿格数、减少强迫游泳等。程瑞凤等^[19]研究表明, 甘草总黄酮可通过保护海马神经再生损害、增强脑内5-羟色胺神经功能、保护神经细胞凋亡来达到抗抑郁的目的。

上述研究显示, 甘草黄酮可通过触发细胞凋亡的信号, 抑制肿瘤细胞进一步增殖和恶化, 来发挥抗肿瘤作用; 也可通过抑制炎症介质的合成与释放, 减少炎症因子表达, 促进细胞诱导等方式来抗炎杀菌; 还可通过增强中枢单胺神经递质功能等达到抗抑郁的效果。

2 三萜皂苷类

三萜类化合物结构多样, 由6个异戊二烯单元(C_5H_8)组成, 这类化合物往往以自身糖基化形式——三萜皂苷存储于自然界植物中^[20]。三萜皂苷是甘草的特异性标志成分。研究发现, 乌拉尔甘草中还含有甘草皂苷A3、B2、C2、D3、E2、F3、G2、H2、J2、K2等三萜皂苷及甘草次酸、甘草次酸甲酯、24-羟基甘草次酸甲酯、甘草内酯、3 β ,2,4-二羟基齐墩果-11,13(18)-二烯-30羧酸甲酯等三萜皂苷元^[21]。三萜皂苷类化合物水溶性良好, 其苷元大多数为齐墩果烷型三萜类^[22]。三萜类化合物中最主要的化合物是有甜味的甘草酸(glycyrrhizic acid, GL)^[23]。且研究发现, GL具有抑制肿瘤坏死因子- α 释放、肝脏保护、抗炎、抗氧化、抗过敏等多种药理活性^[24]。GL经过胃肠道代谢作用, 生成甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA), GA也同样具有多种药理活性。

2.1 抗肿瘤

He等^[25]发现, 100 mg/kg GL能下调人血液白血病细胞中蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、

mTOR、信号转导与转录激活子3(signal transduction and transcriptional activator 3, STAT3)的磷酸化水平,可通过阻断mTOR/Akt/STAT3信号通路来实现抑制体内肿瘤细胞的生长。Zhang等^[26]提出, GL的抗癌作用可能与其诱导癌细胞自噬有关。在GL诱导的肝癌细胞(HepG2、MHCC97-H)自噬和细胞毒性研究中发现, Akt/mTOR信号通路受到抑制时, 细胞外调节蛋白激酶1/2活性增强, 从而抑制细胞增殖以及细胞生长。Wang等^[27]研究了GA对大肠癌细胞(SW620、SW480、LoVo)的作用, 发现GA可通过抑制PI3K和STAT3通路的激活, 下调凋亡抑制基因、基质金属蛋白酶的表达, 从而抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

2.2 抗病毒

研究发现, 以GL和GA为基本结构的多类衍生物均显示出较强的抑制病毒作用。与GL相比, GA的抑制作用最高可超出GL 70倍, 但随着细胞毒作用的增强, 这些药物的选择性也随之降低^[28]。Curreli等^[29]研究发现, GA可通过上调病毒周期蛋白表达, 下调与潜伏相关的核抗原活性, 有选择性地诱导卡波西肉瘤相关疱疹病毒(kaposi sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)潜伏感染的细胞凋亡。Cohen等^[30]同样发现, GL可以抑制病毒潜伏蛋白的合成, 阻遏潜伏期KSHV病毒的再次复制。

2.3 抗炎

GL能够抑制结肠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO), 减少活性氧化物质导致的脂质蛋白变性, 显著缓解右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱发的结肠炎^[31]。Liu等^[32]通过直肠实验发现, GL可降低丙二醛活性水平, 减轻炎症, 提高血清和组织中的抗炎细胞因子-1b(interleukins-1b, IL-1b)、IL-6、IL-10水平和超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)的活性。GL也可明显改善三硝基苯磺酸引起的结肠组织病理变化。Ge等^[33]在实验小鼠体内发现, GA可降低由环磷酸腺苷诱导引起的血清中IL-6、TNF- α 和乳酸脱氢酶的水平。另外, 给予GA干预的小鼠膀胱内含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(caspase-3)、PARP阳性细胞的数量下降明显, 同时GA还可以剂量依赖性的方式下调由环磷酸腺苷诱导的小鼠体内上升的TNF- α 水平。

上述研究显示, 三萜皂苷类化合物可通过诱导肿瘤细胞自噬等途径来发挥抑制肿瘤细胞生长、迁移和侵袭的作用; 通过抑制病毒DNA的复制、抑制病毒的附着渗透和相关蛋白的表达等途径发挥抗病毒的作用; 通过扼制趋化因子和促炎细胞因子等来发挥抗炎的作用。

3 多糖类

多糖广泛存在于微生物和植物等天然产物中, 是一类重要的生物大分子^[34]。甘草多糖(glycyrrhiza polysaccharide, GPS)由甘露糖、半乳糖、鼠李糖、葡萄糖和阿拉伯糖等成分组成。其中, 葡萄糖占比较高, 且比较重要^[35]。研究表明, GPS具有调节肠道菌群、抗肿瘤、抗炎抑菌和免疫调节的作用^[36,37]。并且GPS提取工艺简单, 属实际无毒物质, 具有较大的开发价值和应用潜力^[38]。

3.1 抗肿瘤

研究表明, 甘草多糖能够抑制CT26荷瘤小鼠的肿瘤生长, 并且改善荷瘤小鼠体质量降低、炎症反应等恶病质症状^[39]。Ayeka等^[40]发现, 甘草多糖的低相对分子质量(<10 000)组分在体外能明显抑制结肠癌CT-26细胞的增殖, 进而抑制CT-26荷瘤小鼠肿瘤的生长; 同时, 能扩充CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞在外周血管的分布, 提高胸腺和脾脏指数, 提高血清IL-2、IL-6、IL-7水平, 表明该成分的低相对分子质量组分可作为潜在抗癌药, 其机理可能与免疫调节有关。

3.2 增强免疫

GPS对人体外周血管 $\gamma\delta$ T细胞增殖可产生促进作用, 增加IFN- γ 和TNF- α 的分泌^[41]。甘草多糖GiP-B1具有增强免疫的作用, 在25~100 μ g/mL浓度范围内能诱导Th1细胞增殖, 分泌IL-2、TNF- α , 这可能与T淋巴细胞的激活有关, 进而增强免疫活性^[42]。陈橙^[43]发现, 甘草多糖GiP及其纯化组分GiP-B1在一定浓度范围内均可促进小鼠骨髓源树突状细胞功能及表型成熟, 增强树突状细胞抗原提呈能力, 其作用机制可能与激活NF- κ B/TLRs信号通路相关。

3.3 保肝

Du等^[44]研究发现, 甘草多糖能显著降低急性肝损伤模型中血清中天冬氨酸氨基转移酶(aspartate

aminotransferase, GOT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, GPT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)活性及总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, Alb)水平, 增加肝组织中SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、谷胱甘肽过氧化物酶(catalase, CAT)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)的活性, 上调细胞色素P4501A(cytochrome P4501A, CYP1A)、芳烃受体2(aryl hydrocarbon receptor 2, AHR2)和芳烃受体核易位子2(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2, ARNT2)的mRNA表达, 从而发挥保肝作用。陈冬雪等^[45]通过小鼠急性肝损伤实验发现, 各个剂量的甘草多糖均可改善其病理性损伤, 下调丙二醛、一氧化氮、一氧化氮合酶、ALT、AST水平, 提升肝脏组织中的GSH-Px和SOD水平。该保护机制可能与GPS减少自由基的产生, 抑制一氧化氮、一氧化氮合酶生成等有关。

上述研究显示, 甘草多糖可通过增强机体免疫力、提高肝脏组织中血清水平、降低血管内皮生长因子含量、减少对肿瘤血管增生的刺激等达到抑制肿瘤的效果; 可通过诱导细胞增殖等来增强免疫活性; 可通过中和肝内自由基、修复受损肝细胞膜、增加肝组织活性等来达到护肝目的。

4 其他成分

甘草中的香豆素类化合物常为苯骈 α -吡喃酮母核基本骨架。王丽瑶^[46]总结指出, 甘草中含有甘草醇、异甘草醇、东莨菪素以及甘草香豆素等化合物。Zhang等^[47]亦通过研究指出, 甘草香豆素是从甘草中分离得到的一种重要的香豆素类化合物, 具有良好的生物利用度。在小鼠空肠收缩模型中, 甘草香豆素能抑制不同刺激诱导的空肠收缩, 如氨甲酰胆碱KCl、BaCl₂和A23187(钙离子载体III), 且效果与罂粟碱(有代表性的平滑肌解痉剂)相似, 说明甘草香豆素通过cAMP的积累发挥作用^[48]。除以上成分外, 甘草还包含少部分挥发油、二苯乙烯类成分、甾醇类成分、有机酸、氨基酸等。甘草中挥发油成分主要包括酮类、醇类

和烷烃类等化合物, 特别是醛类、醇类、烷类化合物, 如壬醛、 α -松油醇、2-甲基庚烷等^[49]。Li等^[50]在研究甘草中抗肿瘤活性成分的基础上, 分离出两种新二苯乙烯类成分(glycybridin F和glycybridin G)。刘育辰等^[51]在甘草中除了分离出黄酮类、香豆素类化学成分外, 还分离出咖啡酸二十二酯、二十二烷醇、 β -谷甾醇等成分。甘草中存在天冬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丙氨酸等18种氨基酸, 其中8种为人体必需氨基酸^[52]。

5 甘草的不良反应和安全性

甘草在应用过程中不仅引起高血压, 还可以出现皮肤过敏反应、胆汁淤积性肝硬化、上消化道或口腔出血甚至精神异常等。内分泌紊乱以泌乳为主, 表现为非哺乳期女性乳房胀痛, 甚至分泌乳汁; 发育期可出现乳房胀痛和肿块。消化系统主要表现为反酸、恶心、腹泻等, 以腹泻较为多见。神经系统表现为无故发笑、表情难以控制、兴奋等; 血液系统表现为血小板减少症^[53]。甘草摄入导致血压升高, 进而出现头痛、视力障碍和全身强直-阵挛性癫痫发作等可逆性脑病综合征^[54]。有研究者发现, 静脉滴注甘草制品导致肝源性糖尿病患者的血糖在7~14 d内升高^[55]。与此同时, 甘草与洋地黄类强心药物合用时, 可保钠排钾, 使心肌细胞对洋地黄类强心药的敏感性增强, 易发生洋地黄中毒^[56]。与四环素、氯霉素、红霉素等联合应用时, 可降低四环素、氯霉素、红霉素等的吸收率, 长期使用导致二重感染。此外, 与两性霉素联合应用, 可增加恶心、呕吐、食欲减退等不良反应。虽然甘草被认为是一种天然、安全、有效的药物, 但根据中医“是药三分毒”理论, 其给药剂量和给药时间仍需进行安全性考察。对甘草酸治疗急性自身免疫性肝炎的研究表明, 甘草酸的不良反应取决于用量和使用时间, 使用正常剂量低于100 mg/天的甘草酸是安全的^[57]。甘草的糖皮质激素样作用可以刺激中枢神经系统, 因此, 精神和心血管疾病患者用甘草治疗时应注意剂量和持续时间^[58]。此外, 甘草及其制剂可引起胃肠道反应, 而停药后, 多数患者无

需特殊治疗即可恢复^[59]。综上,未来需要通过临床评估甘草在疾病应用中的有效性和安全性。

6 结语

甘草是一种天然植物,有“十方九草”的美誉,甘草中含有丰富的营养物质和活性成分,安全性相对较高,故甘草的开发应用前景广阔。本文主要探讨了甘草中黄酮类、三萜皂苷类、多糖类、香豆素类成分起到保肝、抗病毒、抗抑郁、抗肿瘤、抗炎、增强免疫的作用。此外,甘草还含有多种药用价值高、应用范围广的活性成分,如葡萄糖、蔗糖、淀粉、脂肪酸等。现代医学中,主要是将甘草中的主要活性成分提取出来,开发单体活性药物或者复合制剂,如甘草酸二铵、复方甘草酸苷、异甘草酸镁用于病毒性肝炎的治疗,复方甘草酸苷用于急性呼吸道综合征的治疗,联合复方谷氨酰胺肠溶胶囊用于溃疡性结肠炎的治疗等,都有较好的临床效果。近年来,甘草有效成分在抗肿瘤、抗病毒方面越来越受到人们的重视,但对其他活性成分及其作用机制的研究报道还相对较少,而且不够全面和深入。因此,充分利用现代科学技术,研究甘草有效成分及其作用机制,对推动新药研制、临床治疗、防病保健意义重大。

参考文献

- [1] 中国中医研究院. 中医大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 138-140
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 569-572
- [3] Zhang Q, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice). *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1954-1969
- [4] 刘洋洋, 刘春生, 曾斌芳, 等. 甘草种质资源研究进展. 中草药, 2013, 44(24): 3593-3598
- [5] 邓桃妹, 彭灿, 彭代银, 等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2660-2676
- [6] 于姝燕, 马宇衡, 王建华, 等. 色酮及其衍生物的生物活性研究进展. 中国药物化学杂志, 2020, 30(5): 310-317
- [7] 段志涛, 高英, 李卫民, 等. 甘草中黄酮类成分的研究. 北方药学, 2013, 10(7): 6-11
- [8] 李萌茹, 周玉枝, 杜冠华, 等. 中药黄酮类化合物抗衰老作用及其机制研究进展. 药学学报, 2019, 54(8): 1382-1391
- [9] Wang X, Cao Y, Chen S, et al. Anti-inflammation activity of flavones and their structure-activity relationship. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(26): 7285-7302
- [10] Li W, Asada Y, Yoshikawa T. Flavonoid constituents from *Glycyrrhiza glabra* hairy root cultures. *Phytochemistry*, 2000, 55(5): 447-456
- [11] 陈钰龙, 王华启, 张莉蓉. 甘草素通过调控miR-216b-5p对肺腺癌细胞增殖凋亡及化疗敏感性的作用研究. 中国药理学通报, 2021, 37(11): 1559-1564
- [12] 陈岩岩, 周淑娟, 夏玉朝, 等. 甘草黄酮联合顺铂对Lewis肺癌荷瘤小鼠的影响. 中成药, 2020, 42(4): 1035-1037
- [13] Zhang J, Xu X, Li N, et al. Licoflavone B, an isoprene flavonoid derived from licorice residue, relieves dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by rebuilding the gut barrier and regulating intestinal microflora. *Eur J Pharmacol*, 2022, 916: 174730
- [14] 李冰, 杨薇娜, 杨广德. 甘草黄酮对小鼠急性炎症的影响及机制研究. 现代中药研究与实践, 2018, 32(4): 14-17,21
- [15] Kim YM, Kim TH, Kim YW, et al. Inhibition of liver X receptor- α -dependent hepatic steatosis by isoliquiritigenin, a licorice antioxidant flavonoid, as mediated by JNK1 inhibition. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1722-1734
- [16] 王秀云, 李云, 朱含笑, 等. 甘草苷对脑卒中后抑郁大鼠额前皮质脑源性神经营养因子及Bax和Bcl-2蛋白表达的影响. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 647-650
- [17] 果嘉, 赵伟鸿, 樊紫周, 等. 甘草总黄酮抗抑郁作用研究. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 59-62
- [18] 樊紫周, 赵伟鸿, 果嘉, 等. 甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用. 药学学报, 2012, 47(12): 1612-1617
- [19] 程瑞凤, 景晶, 华冰, 等. 甘草总黄酮提取部位抗小鼠抑郁活性可能与其增强中枢5-羟色胺能神经功能有关. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 484-490
- [20] Vincken JP, Heng L, de Groot A, et al. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry*, 2007, 68(3): 275-297
- [21] 刘刚, 吴燕, 刘育辰, 等. 乌拉尔甘草化学成分研究进展. 中国现代中药, 2021, 23(11): 2006-2016
- [22] 张耀峰. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展. 中医临床研究, 2019, 11(9): 141-142
- [23] 徐国杰. 甘草酸生物合成相关糖基转移酶的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017
- [24] 赵云生, 毛福英, 赵启鹏, 等. 甘草多糖抗炎与抗胃溃疡作用研究. 亚太传统医药, 2015, 11(9): 12-14
- [25] He SQ, Gao M, Fu YF, et al. Glycyrrhizic acid inhibits

- leukemia cell growth and migration via blocking AKT/mTOR/STAT3 signaling. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5175-5181
- [26] Zhang X, Yang H, Yue S, et al. The mTOR inhibition in concurrence with ERK1/2 activation is involved in excessive autophagy induced by glycyrrhizin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*, 2017, 6(8): 1941-1951
- [27] Wang S, Shen Y, Qiu R, et al. 18 β -glycyrrhetic acid exhibits potent antitumor effects against colorectal cancer via inhibition of cell proliferation and migration. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 615-624
- [28] Hoefer G, Baltina L, Michaelis M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. *J Med Chem*, 2005, 48(4): 1256-1259
- [29] Curreli F, Friedman-Kien AE, Flore O. Glycyrrhizic acid alters Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency, triggering p53-mediated apoptosis in transformed B lymphocytes. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 642-652
- [30] Cohen JJ. Licking latency with licorice. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 591-593
- [31] Kudo T, Okamura S, Zhang Y, et al. Topical application of glycyrrhizin preparation ameliorates experimentally induced colitis in rats. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(17): 2223-2228
- [32] Liu Y, Xiang J, Liu M, et al. Protective effects of glycyrrhizic acid by rectal treatment on a TNBS-induced rat colitis model. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(3): 439-446
- [33] Ge B, Yang D, Wu X, et al. Cytoprotective effects of glycyrrhetic acid liposome against cyclophosphamide-induced cystitis through inhibiting inflammatory stress. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 139-144
- [34] Yu Y, Shen M, Song Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: a review. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 91-101
- [35] Pan LC, Zhu YM, Zhu ZY, et al. Chemical structure and effects of antioxidation and against α -glucosidase of natural polysaccharide from *Glycyrrhiza inflata* Batalin. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 560-571
- [36] 董永军, 王丽荣, 齐永华, 等. 甘草多糖对肉仔鸡肠道微生物调控的研究. *粮食与饲料工业*, 2012, (4): 47-49
- [37] 武晓英, 刘地, 李娜, 等. 甘草多糖对小鼠肺组织炎症及氧化损伤的修复机制. *甘肃农业大学学报*, 2020, 55(5): 8-14,30
- [38] 乙凯强. 甘草中活性成分连续提取纯化及多孔炭材料制备工艺研究[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2022
- [39] Ayeka PA, Bian YH, Githaiga PM, et al. The immunomodulatory activities of licorice polysaccharides (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) in CT 26 tumor-bearing mice. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 536
- [40] Ayeka PA, Bian Y, Mwitari PG, 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*. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 206
- [41] 孙舒玉, 何小鹏, 柴旺, 等. 甘草多糖对人外周血 $\gamma\delta$ T细胞的免疫调节作用. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(6): 242-245
- [42] 热米拉·米吉提, 丛媛媛, 帕丽达·阿不力孜, 等. 胀果甘草多糖对小鼠脾淋巴细胞增殖及诱生细胞因子的影响. *中华中医药学刊*, 2016, 34(7): 1647-1649
- [43] 陈橙. 胀果甘草多糖对树突状细胞表型和功能的影响及作用机制的初步研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019
- [44] Du J, Cao L, Jia R, et al. Hepatoprotective and antioxidant effects of dietary *Glycyrrhiza polysaccharide* against TCDD-induced hepatic injury and RT-PCR quantification of AHR2, ARNT2, CYP1A mRNA in Jian Carp (*Cyprinus carpio* var. Jian). *J Environ Sci*, 2017, 51: 181-190
- [45] 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. *中国药房*, 2016, 27(10): 1322-1325
- [46] 王丽瑶. 乌拉尔甘草叶乙酸乙酯部位的化学成分研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020
- [47] Zhang E, Yin S, Zhao C, et al. Involvement of activation of PLIN5-Sirt1 axis in protective effect of glycycomarin on hepatic lipotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(1): 7-13
- [48] Lee KK, Omiya Y, Yuzurihara M, et al. Antispasmodic effect of shakuyakukanzoto extract on experimental muscle cramps *in vivo*: role of the active constituents of *Glycyrrhizae radix*. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 286-293
- [49] 郭耀, 尚琼, 汪森, 等. 甘草挥发油的提取及鉴定分析. *甘肃高师学报*, 2013, 18(2): 37-41
- [50] Li K, Ji S, Song W, et al. Glycybridins A-K, Bioactive Phenolic Compounds from *Glycyrrhiza glabra*. *J Nat Prod*, 2017, 80(2): 334-346
- [51] 刘育辰, 陈有根, 王丹, 等. 甘草化学成分研究. *药物分析杂志*, 2011, 31(7): 1251-1255
- [52] 杨光勇, 葛婧. 柱后衍生阳离子交换色谱法测定甘草中18种氨基酸的含量. *食品安全导刊*, 2015, 9(18): 154-156
- [53] Celik MM, Karakus A, Zeren C, et al. Licorice induced hypokalemia, edema, and thrombocytopenia. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(12): 1295-1298
- [54] O'Connell K, Kinsella J, McMahon C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with liquorice consumption. *Ir J Med Sci*, 2016, 185(4):

945-947

- [55] Tassinari D, Bergamaschi R, Corsini I, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with licorice consumption: a case report in a 10-year-old boy. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(4): 457-459
- [56] Harada T, Ohtaki E, Misu K, et al. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative. *Cardiology*, 2002, 98(4): 218
- [57] Yasui S, Fujiwara K, Tawada A, et al. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(12): 3638-3647
- [58] Armanini D, Calò L, Semplicini A. Pseudohyperaldosteronism: pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2003, 40(3): 295-335
- [59] 武媛媛, 顾坤, 高茜茜, 等. 甘草类制剂不良反应及其机制研究进展. *药物评价研究*, 2018, 41(7): 1363-1368