

# 甘草各有效成分对神经保护作用的研究进展

付亚杰<sup>1</sup> 综述 荔志云<sup>2</sup> 审校

1. 甘肃中医学院,甘肃省兰州市 730000

2. 兰州军区兰州总医院神经外科,甘肃省兰州市 730050

**摘要:**甘草是一味应用十分广泛的中药,近几年来国内外学者的研究表明其主要有效成分具有明显的神经保护作用。文章就此对甘草主要的活性成分甘草酸、甘草次酸、甘草素、甘草苷、以及异甘草素在神经保护方面的作用作一综述。

**关键词:**甘草;神经保护;甘草酸;甘草次酸;甘草素;甘草苷;异甘草素

中药甘草指多年生草本植物甘草属部分植物的根及根茎。甘草(glycyrrhiza)的药用价值十分广泛,与其中的有效化学成分密切相关。其中主要的有效成分包括三萜类化合物和黄酮类化合物。目前已从甘草中分离出20余种三萜类化合物,300多种黄酮类化合物。

现代药理表明,甘草除具有镇痛、镇咳、抗炎、抗溃疡、抗变态反应等作用外还具有明显的神经保护作用。在神经保护方面主要有抗缺血再灌注损伤,抗缺氧及改善学习、记忆能力的作用。近几年来,国内外学者对甘草各有效成分的神经保护作用作了大量研究,取得了丰富的研究成果。兹将有关研究近况综述如下。

## 1 三萜类

### 1.1 甘草酸

甘草酸(glycyrrhizic acid, GCA)为甘草的主要成分,甘草酸及其盐统称为甘草甜素(glycyrrhizin, GL),是甘草甜味的主要来源。

**1.1.1 抗神经细胞凋亡作用** 刘秉锐等<sup>[1]</sup>通过研究甘草酸二铵(diammonium glycyrrhizinate, DG)对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)表达的影响,发现脊髓缺血再灌注可导致脊髓灰质内NF- $\kappa$ B表达及神经元凋亡增多,DG可抑制脊髓神经元NF- $\kappa$ B的表达及减少神经元凋亡。且另有实验证明GCA在谷氨酸诱导的大鼠初级神经元凋亡过程中具有保护作用<sup>[2]</sup>。有关研究还证实DG能通过减少丙二醛(MDA)含量明显抑制局灶性脑缺血再灌注所诱导的神经细胞凋亡<sup>[3]</sup>。

**1.1.2 减轻神经元水肿的作用** Ohnishi等<sup>[4]</sup>通过研究GCA对凝血酶诱导的脑出血大鼠脑皮质切片的影响,发现GCA能够减轻脑皮质的损伤,并通过每日一次向脑出血大鼠腹腔内注射GCA,发现其能够减轻血肿周围神经元的水肿,改善大鼠前肢运动功能的作用。

**1.1.3 抗炎反应** GL可抑制大鼠脑毛细血管内皮细胞(CCEC)和多形核白细胞(PMN)的黏附作用,从而减轻由于缺血组织的炎症反应引起的脑损伤<sup>[5]</sup>。刘亚军等<sup>[6]</sup>通过研究DG对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后细胞黏附分子-1 mRNA的表达与白细胞浸润的影响,表明DG可减少大鼠脑缺血再灌注损伤后ICAM-1 mRNA阳性血管数,下调ICAM-1 mRNA的表达,抑制血管内皮细胞与白细胞的黏附,从而对局灶性脑缺血再灌注所致的脑损伤具有保护作用。

**1.1.4 提高神经细胞线粒体ATP酶的活性** 有研究表明GCA可改善狗心脏停跳后脑的复苏,其机制与提高脑线粒体ATP酶活性,抑制脂质过氧化反应,保护线粒体膜流动性有关<sup>[7]</sup>。

**1.1.5 改善学习、记忆能力** 丁莉等<sup>[8]</sup>通过研究DG对家兔脑脊液中胆碱酯酶(ACHE)活性及对小鼠学习和记忆的影响,发现DG可抑制脑脊液ACHE活性,增强学习记忆力,其同时对小鼠的研究表明高剂量组DG可增强小鼠的记忆力。

### 1.2 甘草次酸

18 $\beta$ -甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)是甘草酸在小肠内由细菌葡萄糖苷酸酶分解而成的。

收稿日期:2011-10-19;修回日期:2012-01-13

作者简介:付亚杰(1987-),男,在读硕士,主要从事中药提取物对脑保护作用的研究。

通信作者:荔志云(1962-),主任医师,教授,硕士生导师。主要从事脑肿瘤、颅脑损伤基础与临床研究。E-mail:lizhiyun456@163.com。

1.2.1 抗神经细胞凋亡 Kim 等<sup>[9]</sup>的研究表明 GA 可通过抑制凋亡蛋白 3 (caspase-3) 的活性,减少 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的 PC12 细胞的凋亡。

1.2.2 抗氧化作用 Hosseinzadeh 等<sup>[10]</sup>研究发现甘珀 (甘草次酸的半琥珀酸酯) 在大鼠海马缺血再灌注损伤模型中具有清除自由基,降低 MDA 水平的作用,从而对大鼠海马急性缺血再灌注损伤具有保护作用。

1.2.3 抗脑线粒体损伤的作用 Azarashvili 等<sup>[11]</sup>通过研究甘珀对  $\text{Ca}^{2+}$  诱导的大鼠脑线粒体通透性的影响,发现甘珀具有抑制  $\text{Ca}^{2+}$  诱导的转孔蛋白的开放,从而抑制随之而来的线粒体损伤和细胞的死亡。

## 2 黄酮类

### 2.1 甘草素

2.1.1 对阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的作用 Liu 等<sup>[12]</sup>研究表明甘草素 (liquiritigenin, LG) 能够抑制  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $\text{A}\beta$ ) 25-35 引起的大鼠海马神经元内活性氧 (ROS) 水平及  $\text{Ca}^{2+}$  的升高,减少细胞凋亡,抑制  $\text{A}\beta$  25-35 的神经毒性,且能够减少大鼠海马神经元  $\text{A}\beta$  1-40 的分泌。

2.1.2 脑损伤组织修复和再生的作用 Zou 等<sup>[13]</sup>研究表明 LG 能够诱导大鼠神经干细胞的分化,同时减少 Notch-2 mRNA 和蛋白的表达,这可能是促进神经细胞生长的原因。

### 2.2 甘草苷

2.2.1 抗脑缺血再灌注损伤 Sun 等<sup>[14]</sup>研究表明甘草苷 (liquiritin, LN) 具有降低小鼠大脑局灶性脑梗死后脑 MDA 和羰基的水平,升高 GSH/GSSG 的比例和超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性,减轻缺血再灌注损伤小鼠脑细胞的凋亡。

2.2.2 促进神经元生长及干细胞分化 Chen 等<sup>[15]</sup>的研究表明 LN 显著促进神经生长因子刺激的 PC12 细胞轴突的生长。杨云等<sup>[16]</sup>研究表明 LN 能够显著增加神经生长因子 (NGF) 介导的海马神经元轴突延长,另外 LN 可以诱导神经干细胞体外定向分化为胆碱能神经元。

### 2.3 异甘草素

2.3.1 抗脑缺血再灌注损伤 Zhan 等<sup>[17]</sup>通过研究 ILG 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的作用,结果显示 ILG 可降低脑缺血大鼠脑组织 MDA 含量,

促进 SOD 的活性,增加脑组织 ATP 含量,腺苷酸池 (TAN) 水平和能量负荷值 (EC 值)。ILG 通过改善脑的能量代谢,抗氧化的作用保护缺血再灌注损伤后的脑组织。

2.3.2 改善学习、记忆能力 朱敏娟等<sup>[18]</sup>的研究显示 ILG 可改善丙泊酚所致小鼠学习记忆障碍。

## 3 总结与展望

脑缺血是由于血管狭窄、血栓形成等多种原因导致局部脑组织血流下降。此时,氧自由基增多,线粒体功能障碍,神经元凋亡,  $\text{Ca}^{2+}$  超载等机制相互作用,相互影响,造成脑细胞功能障碍及形态学破坏。如上所述,甘草的多种活性成分能够针对这些机制,对抗脑缺血再灌注损伤。脑血管疾病在我国的发生率高,是致死、致残的重要原因之一。给家庭和社会造成了极大的负担。预防脑血管疾病的发生,提高老年人生活质量已经成为当社会最为关注的热点之一,对甘草及其活性成分的进一步研究,必将发现甘草中更多的活性物质对防治脑血管疾病具有重要意义,有望将其开发成新型药物应用于临床。

随着我国人口老龄化的进一步发展,越来越多的人患有老年痴呆症,即阿尔兹海默症。其主要引起记忆力、学习能力、注意力和判断力的下降。甘草中的黄酮类化合物是一种天然的抗氧化剂,能够针对氧化应激机制改善 AD 认知功能<sup>[19]</sup>。如上所述,甘草素和甘草苷还能够诱导神经干细胞分化,促进神经细胞轴突生成,抑制乙酰胆碱酯酶活力。提示甘草及其提取物可能用于 AD 等疾病的治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 刘秉锐,殷刚,丁磊,等. 甘草酸二铵对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后 NF- $\kappa$ B 表达及神经元凋亡影响的研究. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22 (12): 1466-1469.
- [2] Cherng JM, Lin HJ, Hung MS, et al. Inhibition of nuclear factor kappa B is associated with neuroprotective effects of glycyrrhizic acid on glutamate-induced excitotoxicity in primary neurons. Eur J Pharmacol, 2006, 547 (1-3): 10-21.
- [3] 刘亚军,陈金和. 甘草酸二铵对大鼠脑缺血再灌注致神经细胞凋亡的保护作用. 中国药理学通报, 2005, 21 (1): 126-127.
- [4] Ohnishi M, Katsukib H, Fukutomia C, et al. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats. Neuropharmacology, 2011, 61 (5-6): 975-980.

- [5] 黄文,谢鹏,董为伟,等. 急性脑缺血后甘草甜素抗细胞黏附作用实验研究. 药理研究, 2008, 17(12): 28-29.
- [6] 刘亚军,高俊. 甘草酸二铵对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后细胞黏附因子-1 mRNA 的表达与白细胞浸润的影响. 数理医药杂志, 2004, 17(5): 460-461.
- [7] 王云娇,程智刚,郭曲练,等. 甘草酸对犬心脏停跳复苏后脑复苏的影响. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(2): 163-165.
- [8] 丁莉,江南,雷红伟. 甘草酸二铵对动物中枢胆碱酯酶和学习记忆力的影响. 内科, 2010, 5(3): 237-239.
- [9] Kim YJ, Lee CS. Glycyrrhizin Attenuates MPTP Neurotoxicity in Mouse and MPP-Induced Cell Death in PC12 Cells. Korean J Physiol Pharmacol, 2008, 12(2): 65-71.
- [10] Hosseinzadeh H, Nassiri Asl M, Parvardeh S. The effects of carbenoxolone, a semisynthetic derivative of glycyrrhizinic acid, on peripheral and central ischemia-reperfusion injuries in the skeletal muscle and hippocampus of rats. Phytomedicine, 2005, 12(9): 632-637.
- [11] Azarashvili T, Baburina Y, Grachev D, et al. Calcium-induced permeability transition in rat brain mitochondria is promoted by carbenoxolone through targeting connexin 43. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(3): 707-720.
- [12] Liu RT, Zou LB, Lü QJ. Liquiritigenin inhibits A beta (25-35)-induced neurotoxicity and secretion of A beta (1-40) in rat hippocampal neurons. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(7): 899-960.
- [13] Liu RT, Zou LB, Fu JY, et al. Promotion of rat brain-derived progenitor cell neurogenesis by liquiritigenin treatment: underlying mechanisms. Neurosci Lett, 2010, 481(3): 139-143.
- [14] Sun YX, Tang Y, Wu AL, et al. Neuroprotective effect of liquiritin against focal cerebral ischemia/reperfusion in mice via its antioxidant and antiapoptosis properties. J Asian Nat Prod Res, 2010, 12(12): 1051-1060.
- [15] Chen ZA, Wang JL, Liu RT, et al. Liquiritin potentiate neurite outgrowth induced by nerve growth factor in PC12 cells. Cytotechnology, 2009, 60(1-3): 125-132.
- [16] 杨云,卞广兴,吕秋军. 甘草苷对原代海马神经细胞的保护和营养作用. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 931-935.
- [17] Zhan C, Yang J. Protective effects of isoliquiritigenin in transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats. Pharmacol Res, 2006, 53(3): 303-309.
- [18] 朱敏娟,杨静. 异甘草素对丙泊酚致小鼠学习记忆障碍的影响. 数理医药学杂志, 2011, 24(2): 170-172.
- [19] 付艳玲,薛寿儒. 氧化应激与阿尔兹海默病以及抗氧化治疗研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(4): 336-340.