

甘草化学成分及其对心血管系统影响的机理*

□刘 萍 王 平**

(湖北中医药大学 武汉 430065)

摘 要:本文围绕甘草中三萜皂苷类、黄酮类、多糖和香豆素类成分及这些成分对心血管系统影响的机理进行分析,结果表明甘草有效成分对心血管系统有广泛的治疗作用,其机理与抗心律失常、抗氧化、抗缺血缺氧、调血脂有关。

关键词:甘草 化学成分 心血管系统

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.018

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat, 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根及根茎。别名甜草根、红甘草、粉草等,味甘、性平,归心、肺、脾、胃经,具有补益中气、清热解毒、润肺止咳、缓急止痛、缓和药性之功效。早在东汉的《神农本草经》就被列为药之上乘;医药名家陶弘景将其尊为“国老”。从古至今,广为药用,并有“十方九草”之说。在临床上常用于治疗倦怠无力、心悸气短、咳嗽痰多、脘腹挛急疼痛、痈疽疮毒,缓解药物毒性等。由此可见,甘草不仅药用历史悠久,并具有极高的药用价值。

近年,随着药学及相关学科的发展,人们对甘草的认识越来越深入,先后从甘草属植物中提取、分离、鉴定了 200 多种化学成分^[1]。研究已证实具有生物活性的成分主要是三萜皂苷类(甘草酸)、黄酮类、香豆素类、多糖、生物碱、氨基酸等^[2]。其中,甘草三萜

皂苷类成分具有含量高、生理活性强的特点,且甘草许多药理作用都与这类成分有直接关系。因此,甘草酸一直被认为是甘草中最重要三萜类化合物,是甘草的主要有效成分。甘草酸是由甘草次酸及 2 分子葡萄糖醛酸所组成,以钾盐或钙盐形式存在于甘草中^[3]。迄今已在甘草属植物中鉴定得到 61 种三萜类化合物,其中苷元 45 个,如甘草萜醇、甘草内酯、去氧甘草内酯及异甘草内酯等^[4]。这些三萜类化合物其苷元均为 3 β -羟基齐墩果烷型化合物的衍生物;皂苷一般为 3 β -羟基上的氧苷,糖元多为 D-葡萄糖酸或 D-葡萄糖。

另外,甘草中的黄酮类成分,也是近年来研究最活跃的天然活性成分之一。黄酮类成分是一类具有 C6-C3-C6 基本母核的天然产物,广泛存在自然界,是一类重要的天然有机化合物。甘草黄酮是从甘草提取物中得到的一类生物活性较强的成分,许多学者对其化学成分进行了大量的研究工作。目前,从甘草属植物中已发现黄酮及其衍生物 153 种,其基本

收稿日期: 2010-06-07

修回日期: 2010-06-25

* 国家自然科学基金(30901925):“桂枝-甘草”药对干预 MAPK 信号通路对抗缺血再灌注心肌损伤的作用机制及物质基础研究,负责人:刘萍。

** 通讯作者:王平,本刊编委,教授,博士生导师,湖北中医药大学副校长,主要研究方向:中医基础理论,Tel:027-63718725,E-mail:pwang54@yahoo.com.cn。

母核结构类型有 15 种,其中包括:黄酮、黄酮醇、双氢黄酮、双氢黄酮醇、查尔酮、异黄酮、双氢异黄酮、异黄烷、异黄烯等^[5]。并对其药理作用进行研究,结果表明,这些成分在抗肿瘤、抗氧化、抗病毒方面作用显著。

近年来,植物中活性多糖受到人们的青睐,从甘草药材中也提取分离出一种活性多糖,其多糖由鼠李糖、葡萄糖、阿拉伯糖和半乳糖组成。药理作用初步研究显示,甘草多糖具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒作用、无细胞毒性^[6]。

贾世山^[7]等从内蒙古自治区西部地区产的乌拉尔甘草中分离到 1 个酚酸苷类成分。蔡立宁等^[8]从刺果甘草中还分得 β -谷甾醇,谷氨酸乙酰化物和棕榈酸。李伟东等用 GC/MS 法对刺果甘草中低熔点成分进行分析鉴定,分离出 80 个组分,鉴定了 51 个成分,其中含单萜、含氧单萜、醛和羧酸及其同系物^[9]。

随着对甘草药用成分的深入研究,表明甘草对心血管系统、呼吸系统、消化系统、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、及免疫功能等方面均有良好的作用^[10]。其中,甘草的抗心律失常作用被人们认识的较早。随着研究的深入,甘草对心血管系统的药理作用越来越受到重视,其作用机制与抗心律失常、抗氧化、抗缺血缺氧、调血脂有关。临床资料表明,甘草能明显改善室上性心律失常患者的心悸等自觉症状,并与客观指标(心电图和超声心电图)的改善成正比例。甘草同桂枝同用,效果更佳^[11]。如仲景经方“桂枝甘草汤”以桂枝 4 两,甘草 2 两,大量顿服,温通心阳,用于治疗心阳不足,心神失于温养的“其人叉手自冒心,心下悸,欲得按”。又如炙甘草汤方中以炙甘草 4 两、桂枝 3 两辛甘化阳,用于治疗气阴两虚的心律失常病证。实验研究亦表明,甘草中的甘草次酸和黄酮类成分具有广泛的抗心律失常作用,可明显对抗由乌头碱($20\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), BaCl_2 ($2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 和结扎左冠状动脉前降支等各种原因诱发的室性心律失常,并具有负性频率和负性传导作用,减少室颤率。其机制可能与阻滞 L 型钙通道,抑制 L 型钙离子内流有关^[12-14]。

近年的研究表明,甘草改善心血管功能的机理还与其抗氧化、保护心肌细胞、降血脂有关。傅乃武等^[15]报道了 14 种甘草黄酮类化合物对 4 种活性氧的清除作用,证实了甘草中含有的黄酮类成分具有明显的抗氧化作用。甘草中黄酮类成分对能引起生物组织膜因产生过氧化作用而导致结构和功能损伤的超氧阴离

子和羟基等自由基有明显的清除作用,从而起到对生物组织的保护作用。日本学者 Hatano 等^[16]报道,甘草根中黄酮类成分有清除自由基作用,其 $\text{licoshalconeB} > \text{licochalconeA} > \text{isoliquirtigenin} > \text{liquirtigenin}$ 。该作用与 5-脂质过氧化酶抑制作用相同,其中具有邻位酚羟基黄酮的作用最强。同时,研究表明,甘草次酸钠能减少缺糖缺氧 6、9h 心肌细胞乳酸脱氢酶(LDH)的释放;对缺氧再给氧损伤 6、9h 的心肌细胞有相似的保护作用^[17];亦可减少氯丙嗪和黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶损伤 6、9h 及丝裂霉素 C 损伤 24h 心肌细胞 LDH 的外漏。 18β -甘草次酸钠可使低压缺氧小鼠的存活时间延长、耗氧率下降、改善代谢性酸中毒、增强组织用氧能力^[18]。甘草对氧自由基诱导心肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低也有一定的保护作用^[19]。近年研究表明,甘草的有效成分甘草酸、甘草次酸及甘草黄酮类化合物对羟基自由基($\cdot\text{OH}$)、超氧阴离子自由基和过氧化氢等均有明显的清除作用及有显著的抗脂质过氧化作用^[20]。

自由基是导致缺血-再灌注等心肌损伤的关键因素,其中羟基自由基($\cdot\text{OH}$)是一个极其活泼的氧化剂,能与众多的细胞有机成分和生物膜起反应,使膜脂质过氧化,导致通透性增加,使膜内酶蛋白发生交联反应,降低 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,增高细胞内 $[\text{Na}^+]$,继而增加 $\text{Na}^+ - \text{Ca}_2^+$ 交换,使细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 超负荷,继发引起心肌组织的一系列损伤。实验表明,甘草对缺血心肌及缺血再灌注心肌损伤亦有一定的保护作用。如甘草次酸钠能缩小兔心肌梗塞范围、纠正血清 LDH 异常升高,并能改善缺血性心电图变化,起到保护心肌、减轻心肌缺血性损伤的作用^[21]。同时,甘草总皂苷对 Fenton 反应生成的 $\cdot\text{OH}$ 有较强的清除作用和抗脂质过氧化作用,从而提示其可用于防治心肌缺血-再灌注损伤^[22]。

近年药理实验发现,甘草次酸能显著降低动脉粥样硬化家兔或大鼠血中胆固醇、 β -脂蛋白及甘油三酯。氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)能够诱导内皮细胞产生单核细胞趋化蛋白(MCP-1),后者可趋化单核细胞进入内膜下分化为巨噬细胞,并大量吞噬 oxLDL 形成泡沫细胞,泡沫细胞坏死、破裂,释放大量的脂质于血管内膜下形成动脉粥样病变。陈惠玲等^[23]研究发现 18β -甘草次酸钠(β -SG)能显著抑制体外培养的小鼠腹腔巨噬细胞对 oxLDL 的摄取,此作用可能与其能提高巨噬细胞的抗氧化能力有关,从而抑制动脉

粥样硬化的形成。从而提示甘草具有降血脂与抗动脉粥样硬化作用。进一步的研究表明,甘草酸能促使胆固醇含量降低,磷脂质明显下降,抑制机体和血管壁的炎症反应,防止动脉粥样硬化的发生及发展。甘草酸有明显的降脂作用,能阻止大动脉及冠状动脉粥样硬化的发展^[24]。甘草酸盐可抑制血小板的凝集作用。同时,研究表明,甘草黄酮类物质可以防止低密度脂蛋白(LDL)发生脂质过氧化反应^[25]。

甘草作为常见药,临床应用广泛,一直受到国内外学者的关注。大量临床实践与实验研究已证实,甘草对心血管系统具有重要的药理作用,具有良好的药物开发前景。因此,对其活性成分和药理作用机制的深入研究,对进一步研发甘草的药用成分,开发利用甘草药物资源具有重要的临床意义。

参考文献

- 田庆来,官月平,刘会洲,等.甘草有效成分的药理作用研究进展.天然药物研究与开发,2006,18(2):343-347.
- 彭励,胡正海.甘草生物学及化学成分的研究进展.中草药,2005,36(11):1744-1748.
- 谢世荣,赵洁,刘琳等.甘草次酸的研究与展望.大连大学学报,2005,26(4):85-88.
- 王敏.甘草研究综述.齐鲁药事,2005,24(10):614-616.
- 刑国秀,李楠,王童,等.甘草中黄酮类化学成分的研究进展.中国中药杂志,2003,28(7):593-597.
- 王玲.甘草及其主要成分药理作用的实验研究.天津中医学院学报,2000,20(1):27-28.
- 贾世山,马超英,李英和,等.甘草叶中酚酸和黄酮甙类成分的分离鉴定.药学报,1992,27(6):441-444.
- 蔡立宁,张如意,张志亮,等.刺果甘草化学成分的研究.药学报,1992,27(10):748-751.
- 李伟东,阚毓铭.刺果甘草化学成分的研究.中国药学杂志,1992,34(1):11-13.
- 邵玉蓝,曹岗,熊耀康,等.甘草生物活性研究的某些新进展.中国实用医药,2009,4(13):228-231.
- 李德顺.经方中挂枝与甘草的配伍规律分析.黑龙江中医药,2009,38(1):53-54.
- 谢世荣,黄彩云,黄胜英.甘草次酸抗心律失常作用的实验研究.医药导报,2004,23(3):140-142.
- 陶春祥.甘草酸的药用研究.中华实用中西医杂志,2004,17(15):2285.
- 仰礼真,姚望,祁小燕,等.甘草次酸对豚鼠心室肌单个细胞L型钙通道的影响.中药新药与临床药理,2002,13(3):161-163.
- 傅乃武,刘朝阳,张如意,等.甘草黄酮类和三帖类化合物抗氧化作用的研究.中药药理与临床,1994,5:26-30.
- HanLano T, Kagawa H, Yasuhara T, et al. Two new flavonoids and other constituents in licorice root, their relative astringency and radical scavenging effects. Chem Pharm Bull, 1988, 36(6):2090.
- 朱晓卫.甘草次酸钠对培养乳鼠心肌细胞损伤的保护作用.中国药理学通报,1996,12(1):74-76.
- 葛明珠.18 β -甘草次酸钠抗缺氧机理的初步探讨.中国药理学通报,1991,7(4):297-299.
- 刘磊,张学梅.云南甘草总苷对氧自由基诱导羊心肌细胞膜Na⁺-K⁺-ATP酶活性降低的保护作用.中国药理学通报,1996,12(3):277-279.
- 傅乃武,刘朝阳,张如意,等.甘草黄酮类和三帖类化合物抗氧化作用的研究.中药药理与临床,1994,10(5):26-29.
- 朱任之.甘草次酸钠对兔实验性心肌梗塞的影响.兰州医学院学报,1996,22(1):1-2.
- 邓柯玉,辛洪波,张宝恒,等.云南甘草总苷清除自由基和抗脂质过氧化作用.中国药理学通报,1993,9(5):350-352.
- 陈惠玲,唐富天,冯光.18 β -甘草次酸钠对小鼠腹腔巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白的影响及其作用机制研究.中国药房,2006,17(20):1534-1536.
- 胡志厚.甘草酸类药物的研制及应用.药学报,1988,23(7):553.
- Jacob waya, Paula a Belinky. Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. Free Radical Biology Medicine, 1997, 23(2):302-309.

Component Analysis of Gancao and Its Effects on the Cardiovascular System

Liu Ping, Wang Ping

(Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resource and Compound Prescription, Ministry of Education, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

Abstract: Gancao (*Radix Glycyrrhiza*) has been widely used in the clinical practice as a Chinese herbal medicine. This study showed that Gancao has good prospects in the treatment of cardiovascular system disorders. The drug development has been conducted on the basis of component analysis of Gancao and its mechanism study on the cardiovascular system. An in-depth study is necessary for the further development and utilization of Gancao resources.

Keywords: Gancao, Chemical component, Cardiovascular system

(责任编辑:李沙沙 张志华,责任译审:王 晶)