

甘草配伍应用的药理作用及机制分析

李泽宇^{1,2}, 郝二伟^{1,2}, 李卉³, 王嘉玉³, 李心鑫⁴, 曹瑞^{1,2}, 林思^{1,2}, 秦慧真^{1,2},
谢金玲^{1,2}, 杜正彩^{1,2}, 侯小涛^{1,2*}, 邓家刚^{1,2*}

- (1. 广西中医药大学 中国-东盟传统药物研究国际合作联合实验室, 南宁 530200;
2. 广西中医药大学 广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530000;
3. 中国中医科学院 望京医院, 北京 100102; 4. 北京市隆福医院, 北京 100010)

[摘要] 甘草药用价值高,配伍应用广泛,在中药方剂配伍中使用频率最高,被称为“国老”“众药之主”,特征活性成分以甘草苷、甘草酸、甘草素、甘草查尔酮等为主,其基于传统和现代药理学理论,在不同的配伍应用中通过不同的作用机制发挥相应的功效。该文首先基于甘草补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的传统药理,应用本草考证的方法对其配伍应用和机制进行了分析,发现其可通过“补”“和”“调”在配伍中发挥相应功效,如配伍人参、白术等补药用于补益五脏是基于其强大的补虚作用,配伍芍药、附子等用于多种急症和痛症是基于其缓和药力、药性的作用,配伍大黄、芒硝用于降其烈性是基于其调和药性及机体的特性等。应用数据挖掘和网络药理学的方法对其现代药理配伍的应用规律和机制进行了分析,发现现代临床方剂常配伍甘草用于抗炎、保护心脑血管及神经、抗病毒、抗肿瘤,配伍麻黄、黄芩用于抗炎,配伍竹茹、丹参、枳实用于保护心脑血管,配伍麦冬、川芎用于保护神经等,同时确定了其特征性成分发挥相关作用的重要靶点为蛋白激酶B(Akt)1、白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)、表皮生长因子受体(EGFR)等,其中发挥心脑血管保护作用的重要特征通路为酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、环磷酸鸟苷(cGMP)/PKG信号通路,发挥神经保护作用的重要特征通路为癌症中的蛋白多糖通路等,以为甘草的合理配伍应用提供一定的基础和思路,同时为广大中药复方的配伍应用研究提供一定的方法和借鉴意义。

[关键词] 甘草; 配伍; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 机制; 本草考证; 数据挖掘; 网络药理学

[中图分类号] R284.2; R285; R289; R22; R2-031; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0270-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220816 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220415.1613.006.html>

[网络出版日期] 2022-04-19 11:52

Pharmacological Effect of Glycyrrizae Radix et Rhizoma Compatibility and Its Mechanism

LI Zeyu^{1,2}, HAO Erwei^{1,2}, LI Hui³, WANG Jiayu³, LI Xinxin⁴, CAO Rui^{1,2}, LIN Si^{1,2},
QIN Huizhen^{1,2}, XIE Jinling^{1,2}, DU Zhengcai^{1,2}, HOU Xiaotao^{1,2*}, DENG Jiagang^{1,2*}

- (1. *China-ASEAN Joint Laboratory for International Cooperation in Traditional Medicine Research, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;*
2. *Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;* 3. *Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;* 4. *Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China*)

[Abstract] Glycyrrizae Radix et Rhizoma has high medicinal value and is widely used in compatibility. It

[收稿日期] 2021-12-08

[基金项目] 中国-东盟传统药物研究国际合作联合实验室建设(二期)新中心建设项目(AD19110165);广西科技重大专项(桂科AA18118049);广西创新驱动重大专项(桂科AA19254033)

[第一作者] 李泽宇,在读硕士,从事中药理论与药效筛选研究,E-mail:937748197@qq.com

[通信作者] *侯小涛,教授,博士生导师,从事中药活性成分与质量控制研究,E-mail:xthou@126.com;

*邓家刚,教授,博士生导师,从事中药理论与药效筛选研究,E-mail:dengjg53@126.com

is used most frequently in the compatibility of Chinese medicine prescriptions, and is known as "Guolao" (national medicine) and "master of all medicines". The characteristic active ingredients are mainly liquitin, glycyrrizic acid, glycyrrizin, and licochalcone. In different compatibilities, based on traditional and modern pharmacological theories, the corresponding effect of *Glycyrrizae Radix et Rhizoma* are brought into play through different mechanisms. Based on the traditional pharmacology of *Glycyrrizae Radix et Rhizoma* for tonifying spleen, replenishing Qi, clearing heat, removing toxin, dispelling phlegm, relieving cough and pain, and harmonizing various medicines, this paper used herbal authentication to analyze its compatibility application and mechanism. It was found that *Glycyrrizae Radix et Rhizoma* played corresponding effect in compatibilities through "tonification", "harmonization", and "regulation". For example, *Glycyrrizae Radix et Rhizoma* was combined with tonics including *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* to tonify the five Zang-organs through its strong tonifying effect, combined with *Paeoniae Radix Alba* and *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* to relieve emergencies and pains through harmonizing medicine power and properties, and combined with *Rhei Radix et Rhizoma* and *Natrii Sulfas* to reduce medicine intensity through regulating medicine properties and body characteristics. The application law and mechanism of the modern pharmacological compatibility of *Glycyrrizae Radix et Rhizoma* were analyzed by data mining and network pharmacology. It was found that the modern clinical formula was often compatible with *Glycyrrizae Radix et Rhizoma* for anti-inflammation, cardiovascular and cerebrovascular protection, anti-virus, and anti-tumor, *Ephedrae Herba* and *Scutellariae Radix* for anti-inflammation, *Bambusae Caulis in Taenias*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, and *Aurantii Fructus Immaturus* for cardiovascular and cerebrovascular protection, and *Ophiopogonis Radix* and *Chuanxiong Rhizoma* for nerves protection. Meanwhile, the important targets of the characteristic ingredients were protein kinase B1 (Akt1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), and epidermal growth factor receptor (EGFR). The important characteristic pathways such as tyrosine kinase inhibitor resistance pathway and cyclic guanosine monophosphate (cGMP)/protein kinase G (PKG) signal pathway played the role of cardiovascular and cerebrovascular protection, and proteoglycan pathway in cancer played a neuroprotective role. This study is expected to provide references for the rational compatibility and application of *Glycyrrizae Radix et Rhizoma*, as well as the compatibility application of Chinese medicine prescriptions.

[Keywords] *Glycyrrizae Radix et Rhizoma*; compatibility; pharmacological effect; chemical composition; clinical application; mechanism; herbal authentication; data mining; network pharmacology

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis*、胀果甘草 *G. inflata* 或光果甘草 *G. glabra* 的干燥根和根茎,始载于《神农本草经》,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^[1-2]。现代研究表明,甘草具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等广泛的药理活性,这与其内在的甘草苷、异甘草苷、甘草酸、甘草次酸、甘草素/甘草甜素、异甘草素、isoangustone A、光甘草定、甘草查尔酮 A、B、C、D、E、F、H 等特征活性成分有关。甘草配伍应用广泛,在中药方剂配伍中使用频率最高,因此也被称为“国老”“众药之主”。本文首先基于传统药理论,应用本草考证等方法对甘草的配伍进行了分析,涉及到药物性味、阴阳等配伍总结,并深层次分析了其“补”“和”“调”在方剂配伍中的实际应用情况和机制。然后应用数据挖掘和网络药理学对其现代

药理配伍的应用规律和机制进行了分析,通过归纳总结知网、万方、维普近5年有明确临床治疗效果的含甘草处方,发现这些处方在抗炎、心脑血管保护、神经保护、抗病毒、抗肿瘤方面研究较多,疗效突出。甘草除了其传统药理中的“调和诸药”等作用外,其自身在这些现代功效方面也具有一定的药理活性,因此处方配伍甘草的增效作用也有着一定的理论支持。本文从传统药理和现代药理两个方面分析了甘草的配伍应用情况,拟为甘草配伍的深层次开发及应用提供一定的借鉴意义。

1 基于传统药理的甘草配伍分析

始于《神农本草经》,称甘草能“主五脏六腑寒热邪气,坚筋骨,长肌肉,倍力,金创肿,解毒,久服轻身延年”,《医学启源》^[3]中也曾对甘草功效归纳为“五用”,即“和中、补阳气、调诸药、解其太过、去寒

邪”。现代《中药学》^[4]将其功效归结为补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒、调和诸药。阴阳失调是疾病的发病机制,调整阴阳、以偏纠偏是治疗疾病的基本原则和方法。而甘草为典型的平性中药,具有“体平用偏”“双向适用、条件显性”“合和调平”的药性特征,能够在实际应用时表现出寒热偏性,可用于寒热诸证,达到对整体的调和辅助作用,如辛平、甘平配伍可用于治疗阴盛阳衰,酸平、苦平、咸平配伍可用于治疗阳盛阴虚。甘草味甘,能补,能缓,能和,《本草述钩元》^[5]中谓甘草“一和足以概众美矣!”“其功有缓,而缓之中,其功又有泻,就缓泻之中,其功更有补也”。因此,甘草能在配伍中广泛应用依赖于其强大的性味理论基础,其功效的发挥与其补、和、缓的特性有关,能够在补益机体的同时,表现出对其他配伍药物解毒、缓和药力药性等作用。

1.1 补脾益气 补脾益气作为甘草的第一大传统功效,可用于脾虚气弱之证,如腹泻,腹胀,食欲不振,面色萎黄,神疲倦怠,形体瘦弱,舌质淡,苔薄白等。此外,甘草补虚作用强大,可配伍应用于补益五脏,如《圣济总录》^[6]中记载的甘草汤(甘草、茯苓、杏仁、人参)具有补肺之功,可用于肺气伤损,咳唾血出;《伤寒论》^[7]中记载的炙甘草汤(甘草、人参、生姜、阿胶)具有补心之功,可用于复脉通心,《金匱要略》中记载的甘麦大枣汤(甘草、小麦、大枣)补脾益心、安神宁心作用也较强;宋代《御药院方》^[8]中的封髓丹(黄柏、砂仁、甘草)可益肾水,《袖珍》中记载的芎黄散(大芎、地黄、山薯蕷、当归、芍药、甘草)可治疗肾气不足;《圣济总录》中记载的“甘草汤”(甘草、防风、乌豆、细辛)也可用于肝气不足诸证。

甘草与人参、白术、肉桂、茯苓、黄芪配伍应用于补脾益气的频次较高。在含甘草配伍处方中,甘草与人参配伍出现的频次排在首位^[9],甘草与茯苓、白术配伍用于补脾益气也较为普遍,其中人参味甘性温,具有负脉固脱、大补元气之功,白术味甘苦性温,也具有补脾益气之功,茯苓味甘淡性平,具有健脾、补益之功,甘草与人参、白术、茯苓同用,可增加三者补益功效,用于治疗脾虚气陷、脾胃气虚诸证,这也是经典补脾益气名方四君子汤的组成。现代多种补脾益气方如六君子汤、保元汤等都是四君子汤为基础衍生出来的。

1.2 祛痰止咳 甘草亦可用于外感咳嗽或内伤咳嗽,其善于治疗虚证咳嗽,如肺痿咳嗽,《证类本草》中记载有用其治疗“肺痿久咳”的实例,肺结核也以

肺阴虚为表证,甘草也可用于治疗肺结核引起的痰热咳嗽。甘草祛痰止咳的具体作用机制在《神农本草经疏》《本草正义》^[10-11]中有提到,归功于其补脾、缓和的特性,现代研究也证实了甘草水提物、甘草醇提物、甘草苷、甘草多糖具有显著的镇咳祛痰作用^[12],其中的甘草次酸成分能够通过下调白细胞介素(IL)-4、IL-13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、免疫球蛋白(Ig)E的表达,调控凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、Bcl-2、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达,降低嗜酸性粒细胞和淋巴细胞增生发挥止咳平喘的作用^[13-14]。甘草中的7,4'-二羟基黄酮也能降低嗜酸性粒细胞增生和气道黏蛋白分泌,通过上调蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)的表达、抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号转导、转录活化因子6的活化发挥抗哮喘作用^[15-16]。甘草片已被开发成为较为成熟和常用的止咳制剂,甘草一直以来也在咳嗽方剂的配伍中广泛应用,如甘桔汤(桔梗、甘草、紫苏叶、乌梅肉)可用于外感咳嗽,甘草饮(甘草、黑豆、生姜、乌梅肉)可用于燥热咳嗽等。

甘草多配伍桔梗、干姜、麻黄、苦杏仁等用于祛痰止咳。如在甘草-桔梗药对中,桔梗善于宣泄,甘草善于清热,两者配伍共奏宣肺祛痰、消肿排脓、解毒利咽之功,可用于肺失宣降、肺痈吐脓、痰多咳嗽诸证;在麻黄汤中,麻黄善于发汗,以宣肺为主,苦杏仁善于降利肺气,麻黄与苦杏仁配伍,通过一宣一降恢复肺的宣降功能,而甘草可调和其宣降之功,用于治疗外感风寒导致的肺气不宣、咳嗽等。此外,甘草与石膏结合有生津止渴之功,可用于肺热咳嗽;与桑叶、菊花配伍可助其疏散风热之功,可用于风热咳嗽。

1.3 缓急止痛 《汤液本草》^[17]中曾记载甘草“性缓,善解诸急”,《本草品汇精要》^[18]中记载生甘草偏于泻火,而炙甘草偏于缓和,所以发挥其“缓急止痛”之功多矣。甘草的缓性体现在缓和药物的药力及烈性,其中缓和药力体现在热药缓其热、寒药缓其寒,缓和烈性是针对峻猛中药造成的机体正气损失而言。如附子理中时配伍甘草,能有效缓解其热力攻上;麻黄开泄之性峻猛,配伍甘草可有效缓解其造成的津液缺失;而四逆汤中的甘草可有效缓和附子、干姜的燥烈之性;甘草之“缓”的意义在于降低中药的不良反应,同时还能在一定程度上使补药作用更加缓和持久。甘草“缓急止痛”之功可用于多种急症和痛证,如肝急、脾急、肾急、腹痛、腰痛等,该功效的发挥多依赖于其强烈的甘味,正如《要

药方剂》^[19]中提到的“借其甘味以止痛”，经典止痛方甘草附子汤、芍药甘草汤等均为借甘草缓急止痛之功。

甘草配伍芍药发挥缓急止痛之功较为常见，张锡纯曾言芍药与甘草配伍可“调和气血，善治腹痛”^[20]，《滇南本草》中提到芍药可“收肝气逆痛、止肝气痛”，甘草可缓解胃肠平滑肌痉挛，达到酸甘化阴，调养肝脾，舒经止痛之功。两者合用可用于肝脾失调造成的脏腑四肢疼痛，方如芍药甘草汤。此外，现代药代动力学表明，甘草可有效促进芍药苷的吸收^[21]，这也是其配伍增效的原因之一。

1.4 清热解毒 早在《神农本草经》中就记载有甘草清热作用较强，能“主五脏六腑寒热邪气”。古代对甘草清热作用的机制存在分歧，大体分为两种流派，其一认为甘草能清热是因为其生用性寒，从而达到泻火之功；另一学派认为甘草清热归功于其药性甘温。李时珍在《本草纲目》^[22]中提到甘草生用可“补脾胃不足而大泻心火”，甘草炙用可“补三焦元气而散表寒除邪热”，这说明甘草可清虚实两热，达到扶正祛邪的功用。甘草用于热证的配伍组方诸多，如《幼幼新书》^[23]中记载的地黄散（滑石、绿豆、地黄、炙甘草）具有清脏腑积热之功，可用于实热证，《太平圣惠方》^[24]中记载的秦艽散（秦艽、炙甘草）可清虚热，可用于骨热、心烦闷、不思饮食。甘草解毒之功也较强，有着普及性的配伍应用，甘草的解毒功效始载始于《神农本草经》，现代研究表明，甘草中的甘草甜素成分具有拟肾上腺皮质激素的作用，可提高机体的毒性耐受力，减少相关毒性物质的吸收^[25]。有关其具体的作用机制，《本草约言》^[26]中曾提到甘草解百毒归因其甘能缓急，《神农本草经疏》^[10]中提到甘草“解一切金石草木虫鱼禽兽之毒”归因于甘草入脾属土之性，现代药理研究证实了甘草可能通过调控P糖蛋白、多药耐药相关蛋白2等外排转运蛋白的表达，促进外排的转运发挥解毒作用^[27-28]。此外，甘草具有生肌、解毒消肿之功，除了能解药物、食物等毒，还可用于治疗湿毒疮疡、寒毒阴疽、热毒疮疡诸证，其具体的作用机制可能与补中气，托毒外出有关。

黄芩、黄连具有清热解毒之功，其常与甘草配伍达到缓和清泄之力的作用，方如甘草泻心汤，可用于湿热虫毒导致的相关疾病。在葛根芩连汤中，甘草与葛根、黄芩、黄连配伍清热力强，可用于邪陷阳明造成的协热下利。在传统经方中，甘草常配伍附子、牛黄、草乌、雷公藤等毒性中药发挥其解毒之

功，如甘草常与附子配伍，解其炮制之毒，这可能与降低附子毒性成分乌头碱的吸收，保护心肌细胞有关^[29-30]。

1.5 调和诸药 “和”是人机体正常运转和发挥生理功能的基础，甘草作为调和的代表性药物，其可有效纠正机体之偏，达到和中的作用。甘草调和之功一方面体现在其对机体调和，一方面体现在其对药性的调和，多炙用增加其调和之功。甘草对机体的调和主要是指平和中焦脾胃，“中”不合则易导致乏力、泄泻诸证，严重者更甚造成脏腑经络疾患。在配伍应用中如《外台秘要方》^[31]中记载的甘草饮（炙甘草、大黄、黄芩），其中的大黄、黄芩善于急下，其苦寒之功易伤胃气，而甘草的应用可巧妙得调和脾胃之气，达到和中之功。甘草在配伍应用中对药性的调和普遍存在，甘草“国老”之称的由来正是由于其广泛的调和药性之功^[32]，正如《汤液本草》^[17]中说道：“寒热皆用，调和药性，使不相悖”，《本草汇言》中也提到“寒热相杂之药，必用甘草以和其性”^[33]，甘草调和药性的意义是使寒热两性药物功效的发挥各不冲突，同时避免了寒热偏盛导致的机体正气亏损。但也需注意，这里的调和药性与上文缓急止痛中的缓和药力是有区别的，如在小柴胡汤中，人参、半夏性温，柴胡、黄芩性寒，而用之甘草，则达到调和药性之功，而附子配伍甘草用于理中则归功于甘草缓和药力之功，甘草能够有效缓和附子攻上的药力。

甘草调和之功常配伍大黄、芒硝等，以降其烈性。以甘草-大黄为例，大黄苦寒，泻下之力峻猛，甘草辅之，可有效缓和其烈性，又能够缓急和中，降其苦寒，同时能够补益机体正气，达到调中有补之功。此外，大黄善于走而不守，而甘草善于守而不走，两者动静结合，攻守兼施，相得益彰，达到攻邪而不伤正，扶正而不碍邪的异曲同工之妙。

2 基于现代药理的甘草配伍分析

甘草具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒等作用，为确定其常见配伍应用的具体药理作用及临床表现，笔者通过查阅万方数据库、维普数据库、中国知网数据库最新5年有关甘草配伍的研究文献，发现其配伍组方目前在多种炎症、心脑血管系统疾病、神经系统疾病、病毒感染和肿瘤方面疗效显著，这不仅依赖于其调和诸药，也来源于其自身的特征性药理作用。甘草提取物药效显著，其中的甘草苷、异甘草苷甘草酸、甘草次酸、甘草素/甘草甜素、异甘草素、isoangustone A、光甘草定、甘草查尔酮A、B、C、D、

E、F、H成分为其主要的药效物质,见表1。笔者首先归纳分析了其活性成分的药理作用及机制,同时考虑到中药多以复方配伍形式存在,所以确定这些甘草特征性成分的联合作用机制尤为重要,拟应用现代网络药理学分析手段,从中药系统药理学数据库与分析平

台(TCMSP)、GeneCards数据库获取相关活性成分和疾病的靶点,去重后共确定这些活性成分的作用靶点共381个,然后对相应作用靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析,以期为其配伍应用提供一定的借鉴意义。

表1 甘草主要特征活性成分及其药理作用

Table 1 Main characteristic active components of Glycyrrizae Radix and their pharmacological effects

甘草主要特征活性成分	主要药理作用
甘草苷(liquiritin)	心脑血管系统保护 ^[34] 、神经保护 ^[35] 、抗肿瘤 ^[36-39] 、抗病毒 ^[40] 、抗纤维化 ^[41]
异甘草苷(isoliquiritin)	神经保护 ^[35]
甘草酸(glycyrrhizic acid)	心脑血管系统保护 ^[42] 、神经保护 ^[43] 、抗病毒 ^[44-45] 、抗肿瘤 ^[46] 、保肝 ^[47] 、免疫调节 ^[48]
甘草次酸(glycyrrhetic acid)	止咳平喘 ^[13-14] 、抗炎 ^[49] 、心脑血管系统保护 ^[50] 、神经保护 ^[51] 、抗菌 ^[52] 、抗纤维化 ^[53]
甘草素/甘草甜素(glycyrrhizin)	抗炎 ^[54] 、心脑血管系统保护 ^[50] 、神经保护 ^[55-57] 、抗肿瘤 ^[58-59] 、抗糖尿病 ^[60] 、抗骨质疏松 ^[61]
异甘草素(isoliquiritigenin)	抗炎 ^[62-63] 、心脑血管系统保护 ^[64] 、神经保护 ^[65] 、抗肿瘤 ^[66-70] 、抗糖尿病 ^[60] 、抗菌 ^[52]
isoangustone A	抗肿瘤 ^[71]
光甘草定(glabridin)	抗糖尿病 ^[72] 、抗骨质疏松 ^[73-74]
甘草查尔酮A(licochalcone A)	神经保护 ^[71] 、抗病毒 ^[75] 、抗肿瘤 ^[76-77] 、抗菌 ^[52]
甘草查尔酮B(licochalcone B)	神经保护 ^[78] 、抗肿瘤 ^[79-81]
甘草查尔酮C(licochalcone C)	抗肿瘤 ^[82]
甘草查尔酮D(licochalcone D)	抗肿瘤 ^[83-84]
甘草查尔酮E(licochalcone E)	神经保护 ^[85]
甘草查尔酮F(licochalcone F)	抗炎 ^[86]
甘草查尔酮H(licochalcone H)	抗肿瘤 ^[87-88]

2.1 抗炎 甘草抗炎作用显著,其抗炎的特有成成分众多,配伍应用后能够有效增加方剂治疗炎症的功效。研究表明甘草提取物对肾小球肾炎、结肠炎症状改善明显^[89-90],甘草总黄酮能够抑制环氧化酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,通过调控细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)信号通路来发挥抗炎作用^[91]。甘草皂苷能够用来治疗胰腺炎,这与其下调IL-6、TNF- α 、血清淀粉酶(AMY)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的相关应激表达有关^[92]。甘草次酸可通过调控还原型辅酶II(NADPH)氧化酶/活性氧(ROS)/p38 MAPK信号通路而发挥抗炎作用^[49]。甘草素能够用于神经炎症,这可能与抑制HMGB1表达,下调炎症性细胞因子水平有关^[54]。异甘草素抗炎效果较强,能够通过下调IL-8、IL-1 β 和COX-2的表达发挥抗肠炎的作用^[62],也能够通过下调细胞间黏附因子1、免疫球蛋白CD86、TNF- α 、IL-6和IL-4水平发挥抗皮炎作用^[63]。甘草查尔酮F能够通过调控蛋白激酶B(Akt)和p38 MAPK来减轻慢性炎症^[86]。

数据挖掘分析共收集到近5年有明确治疗炎症功效的含甘草处方114首,这些含甘草处方已被证实有关节炎、溃疡性结肠炎、肝炎、胃炎、心肌炎、强直性脊柱炎、支气管炎、皮炎、肾炎、食管炎、咽炎、膀胱炎、肺炎、鼻炎、外痔炎症、胰腺炎中均有明显的治疗效果,其中对炙甘草汤用于心肌炎、甘草泻心汤用于溃疡性结肠炎、甘草附子汤用于骨关节炎和强直性脊柱炎的研究较多。通过进一步SPSS分析发现,甘草用于炎症的高频配伍中药为生姜、白术、芍药、茯苓、麻黄、黄芩、人参、半夏、大枣、桂枝。取靶点交集共确定了甘草活性成分抗炎靶点299个,为确定核心作用靶点,对这些靶点交集进行PPI分析,首先按照度值(degree)>42进行第一次筛选,再按照degree 52、介度0.006、紧密度0.537及degree 95.5、介度0.021、紧密度0.583筛选得到12个核心靶点Akt1、TNF、IL-6、表皮生长因子受体(EGFR)、PPARG、SRC、JUN、转录激活因子3(STAT3)、HSP90AA1、MAPK3、Caspase-3、ESR1。通过对这些交集靶点进行KEGG分析,确定了主要通路为癌症通路、前列腺癌、cAMP信号通路、神经活性配体/

受体相互作用、5-羟色胺能突触、病毒致癌等。见增强出版附加材料。

2.2 心脑血管系统保护作用 与甘草配伍用于心脑血管疾病的方剂也较多,甘草中的多成分已被证实具有显著的心脑血管保护作用,甘草苷能够通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路延缓心肌纤维化过程^[34]。甘草酸可以有效改善心肌缺血症状,也有一定的抗心肌梗死作用,这可能与其诱导心肌核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1),抑制 NF- κ B 信号通路有关^[42]。甘草次酸降血压、抗血栓作用较强,甘草次酸和甘草甜素可改善颅内出血性中风症状^[50]。异甘草素可抑制瞬时受体电位通道 5 的表达,具有抗动脉粥样硬化的作用^[64]。

通过数据挖掘共收集到近 5 年有明确心脑血管系统保护作用的含甘草处方 180 首,这些处方可用于治疗心律失常、冠心病、心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压、心肌缺血、风湿性心脏病,其中在炙甘草汤用于心律失常、冠心病、心力衰竭及桂枝甘草龙骨牡蛎汤用于冠心病方面的研究较多。SPSS 分析表明,甘草用于保护心脑血管常配伍生姜、白术、竹茹、芍药、茯苓、陈皮、丹参、半夏、枳实、桂枝。靶点分析共确定了甘草与心血管交集靶点 171 个,PPI 分析首先按照 degree>34 进行初筛,再按照 degree>47、介度>0.015,紧密度>0.56 进行第 2 次筛选共得到 13 个核心靶点 IL-6、Akt1、EGFR、JUN、Caspase-3、PPARG、MAPK1、ESR1、MAPK3、HSP90AA1、SRC、TNF、PTGS2。KEGG 分析显示其主要作用通路为癌症的途径、神经活性配/受体相互作用、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、5-羟色胺能突触、cGMP/PKG 信号通路、IL-17 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等。见增强出版附加材料。

2.3 神经保护作用 甘草神经保护作用显著,可用于抑郁症、阿尔兹海默症、帕金森等神经系统疾病,其余大宗中药与其配比用于神经系统疾病有着较强的理论支持,目前全球老龄化现象加剧,神经退行性疾病患者比例不断上升,因此对甘草配伍处方防治该方面疾病的开发意义及价值重大。tau 蛋白在阿尔兹海默症发生过程中具有重要的作用,有研究表明甘草水提物可有效减少 tau 蛋白的折叠错误^[93]。甘草醇提物能提高大鼠记忆力,具有一定的中枢保护作用^[94]。甘草总黄酮能够通过增强中枢 5-羟色胺活性、抑制神经细胞凋亡发挥抗抑郁作用^[95-96]。甘草苷和异甘草苷可增强 5-羟色胺活性、促进去甲肾上腺素释放,从而发挥抗抑郁作用^[35]。

甘草酸对神经细胞也具有一定的保护作用,可维持其线粒体功能,促进能量代谢^[43]。甘草次酸与帕金森靶点分子对接的结合能较高,有潜力成为治疗帕金森的治疗药物^[51]。甘草素能够通过下调磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白、NF- κ B/p-p65 表达,增加酪氨酸激酶受体 B(TrkB)、海马脑源性神经营养因子(BDNF)含量,调控 BDNF/TrkB 通路发挥抗抑郁作用^[55-56],其也具有增强记忆力的作用^[57]。异甘草素也可保护神经,其能够减少神经组织损伤和脑梗死面积,也可降低糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性和 NF- κ B 响应,从而抑制神经炎症^[65]。最新研究证实,甘草查尔酮 A 也能够通过调节 T 和 B 细胞增殖来提高小鼠的认知能力^[74]。甘草查尔酮 B 具有一定的神经保护活性,可用于治疗阿尔兹海默症^[78]。甘草查尔酮 E 能够激活神经元和小胶质细胞中的 Nrf2/抗氧化反应元件信号通路,也可用于神经退行性疾病^[85]。见增强出版附加材料。

数据挖掘分析共收集到近 5 年有明确神经保护作用的含甘草处方 38 首,这些处方可有效治疗抑郁、失眠、帕金森病、焦虑、癫痫、阿尔兹海默病这些神经系统疾病,其中在抑郁、失眠方面的研究较多。SPSS 分析表甘草配伍用于神经系统疾病的常用组合为生姜、白术、芍药、茯苓、陈皮、麦冬、人参、半夏、川芎、柴胡。甘草活性成分与神经系统疾病的交集靶点共 312 个,然后对这些交集靶点进行 PPI 分析,首先按照 degree>40 进行了第 1 次筛选,再按照 degree>56、介度>0.007,紧密度>0.525 及 degree>105、介度>0.023,紧密度>0.587 进行了第 2、3 次筛选,最终确定了 10 个核心靶点,分别为 Akt1、TNF、JUN、ESR1、SRC、IL-6、HSP90AA1、MAPK3、Caspase-3、EGFR。KEGG 分析显示其主要作用通路为癌症的途径、神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路、癌症中的蛋白多糖、病毒致癌、孕酮介导的卵母细胞成熟、5-羟色胺能突触等。见增强出版附加材料。

2.4 抗病毒 方剂配伍甘草也可增强其抗病毒的能力,现代研究表明,甘草多糖具有抗牛病毒性腹泻病毒(BVDV)作用,这可能与其调控牛肾细胞(MD-BK)中干扰素调节因子-1(IRF-1)和 IRF-3 表达有关^[97]。甘草酸在体外具有抗人巨细胞病毒 AD169 的作用^[44],甘草查尔酮 A 能够抑制肠道病毒 A71 的体内外复制^[75]。2019 年底,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)肆虐全球,中医药以其多靶点作用、副作用小等独特优势在新冠疫情中发挥了巨大作

用。新冠疫情发生后,石正丽团队在Nature上发文,证明了新冠病毒通过与血管紧张素转化酶2(ACE2)细胞受体结合的方式进入人体细胞^[98],斯坦福大学医学院与香港大学中医药学院团队随后采用分子对接的方法验证了甘草酸能够与ACE2受体有效结合,表明了甘草酸制剂在抗新冠病毒感染上具有潜在的临床应用价值^[45]。此外,也有研究证实了甘草苷能显著抑制Vero E6细胞中SARS-CoV-2(COVID-19的病原体)的复制^[40]。现多用中药复方治疗新冠,而甘草因其“调和诸药”“解毒”等功效在新冠治疗中得到了普及性的配伍应用。

目前甘草抗病毒配伍研究多集中于新冠病毒,共收集到35首含甘草处方用于新冠病毒的研究。SPSS显示其发挥作用的主要搭配石膏、茯苓、荆芥、连翘、金银花、陈皮、麻黄、半夏、大黄、苦杏仁、桔梗。通过取甘草活性成分与病毒的靶点交集共得到有效靶点317个,然后进行靶点间的PPI筛选,先按照degree>38的条件进行第一次筛选,然后分别按照degree>55、介度>0.006,紧密度>0.527及degree>97、介度>0.023,紧密度>0.577进行后续2次筛选,得到的11个核心靶点分别为Akt1、SRC、JUN、EGFR、Caspase-3、STAT3、HSP90AA1、MAPK3、IL-6、TNF、ESR1。根据KEGG分析结果,确定了其发挥抗病毒的主要通路为癌症通路、前列腺癌、病毒致癌、孕酮介导的卵母细胞成熟、胰岛素抵抗、神经活性配体-受体相互作用等。见增强出版附加材料。

2.5 抗肿瘤 甘草多种提取物及成分抗肿瘤作用明显,处方配伍甘草能够对肿瘤的治疗起到较强的增效作用。研究证实甘草乙醇提取物、正己烷提取物及其黄酮类化合物isoangustone A能诱导前列腺癌DU145细胞和乳腺癌4T1细胞G₁期阻滞,这与其抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)活性有关^[71]。甘草多糖可通过影响肠道菌群成分发挥抗结肠癌作用^[99]。甘草苷可通过调控MAPK/Akt/NF- κ B通路诱导肝癌细胞周期阻滞和凋亡^[36],也可抑制胃癌细胞增殖和迁移,促进细胞凋亡和自噬^[37-38],甘草苷也可促进宫颈癌细胞凋亡,这可能与其激活多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶和Caspase-3有关^[39]。甘草酸可通过作用于c-Jun氨基末端激酶1发挥抗肝癌作用^[46]。甘草素可通过调控MAPK/STAT3/NF- κ B信号通路诱导肝癌细胞凋亡^[58],其也可通过下调Runt相关转录因子2(Runx2)的表达发挥抗结肠癌作用^[59]。异甘草素可对抗多种恶性肿瘤,其抗子宫内

膜癌作用可能与诱导细胞G₁/G₂/M期阻滞,上调天冬氨酸特异性Caspase-7/LC3B II抗体表达,诱导细胞凋亡和自噬有关^[66];异甘草素可抑制卵巢癌细胞间充质转化,阻断其内部转移^[67];其也可通过上调Caspase-3、Bax、DNA修复酶PARP表达,下调Bcl-2表达,抑制miR-301b/LRIG1通路发挥抗黑色素瘤的作用^[68];异甘草素也可通过抑制p53表达和STAT3信号通路发挥抗肾癌作用^[69];其也可诱导前列腺癌22Rv1、PC-3细胞G₂/M期阻滞^[70]。此外,甘草查耳酮也具有一定的抗肿瘤活性,甘草查耳酮A可通过上调自噬蛋白LC3-II、Beclin1、Atg5表达,下调p62表达,抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路发挥抗肾癌作用^[76],其也能够通过NF- κ B和膜受体酪氨酸蛋白激酶信号传递途径(Ras/Raf/MEK)途径靶向细胞程序性死亡配体1,从而抑制结肠癌细胞增殖,促进凋亡^[77]。甘草查耳酮B可诱导非小细胞肺癌细胞凋亡,这可能与降低间质表皮转化因子(MET)蛋白激酶和EGFR活性,抑制RBB3和Akt表达有关^[79],此外,其还能诱导人肝癌细胞HepG2凋亡^[80],通过抑制Janus激酶2抑制食管鳞癌生长的作用^[81]。甘草查耳酮C能够通过激活ROS/MAPK信号通路诱导人食管鳞癌细胞周期G₁期阻滞和细胞凋亡^[82]。甘草查耳酮C经过结构修饰合成的甘草查耳酮H也能够抑制食管癌细胞增殖,促进其凋亡^[87],最新研究显示,甘草查耳酮H也可通过调节JAK2/STAT3信号传导诱导人皮肤癌细胞周期阻滞和凋亡^[88]。甘草查耳酮D对黑色素瘤^[83]、口腔癌^[84]也有一定的抑制作用。

通过数据挖掘共收集到18首含甘草处方用于抗肿瘤的研究,其中以抗乳腺癌研究偏多。SPSS系统分析处方显示其发挥抗肿瘤作用常搭配柴胡、当归、白术、莪术、陈皮、黄芪、人参、升麻、半夏、大枣。交集靶点图显示,甘草活性成分与肿瘤共有263个交集靶点,PPI按照degree>41进行初筛,degree>57.5、介度>0.007,紧密度>0.542及degree>101.5、介度>0.024,紧密度>0.612进行后续筛选,共得到10个核心靶点分别为IL-6、Akt1、TNF、SRC、Caspase-3、ESR1、EGFR、JUN、MAPK3、HSP90AA1。KEGG结果也显示其抗肿瘤主要作用通路为癌症的途径、前列腺癌、乙型肝炎、孕酮介导的卵母细胞成熟、病毒致癌、5-羟色胺能突触、神经活性配体-受体相互作用等。Akt1作为甘草核心靶点,其具体调控相关癌症基因及通路情况见增强出版附加材料,其可通过调控Caspase-9、MDM2等基因促进癌细胞凋亡,

通过调控 GSK3、CNKN1A 等基因抑制癌细胞增殖,通过调控 TSC2、mTOR 等基因抑制癌细胞生长。见增强出版附加材料。

2.6 其他 甘草中的成分还具有保肝、抗糖尿病、抗骨质疏松、免疫调节、抗菌、抗纤维化等药理作用,但目前其配伍应用的研究还较少,因此含甘草处方在这些药理作用方面有着较大的研究和开发价值。如甘草酸可通过调节氧化应激和脂质代谢发挥保肝作用^[47];光甘草定可通过活化蛋白激酶途径刺激 L6 肌管摄取葡萄糖,从而发挥抗糖尿病作用^[72],有研究证实了异甘草素和甘草素衍生物中引入醚基和酯基可显著提高其相关抗糖活性^[60];光甘草定能够有效防止成骨细胞损伤,这可能与保护成骨细胞免受抗毒素 A 诱导影响、改善骨细胞衰老过程中的线粒体功能障碍有关^[73],甘草素也具有抑制破骨细胞分化和促进成骨细胞分化的双重作用,在预防和治疗骨质疏松症方面开发潜力较大^[61];甘草酸对免疫球蛋白(Ig)E 介导的变态反应具有抗过敏作用,这与其调节过敏性免疫细胞有关^[48];甘草次酸、异甘草素、甘草查尔酮 A 能够与氟康唑联用于抗耐药白念珠菌,其中甘草查尔酮 A 抑菌作用较强^[52]。甘草苷可通过调控 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制心肌纤维化^[41]。甘草次酸可通过调控层黏连蛋白-1(laminin-1)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)治疗糖尿病肾纤维化^[53]。

3 小结

甘草有着很高的药用价值,临床应用也十分广泛。中医学认为人体疾病的发生是“正邪相争”的反映,虚证是人体正气不足,脏腑功能衰退所表现的证候,甘草可基于其强大的补虚作用,配伍人参、白术等补药用于补益五脏;脾虚表现为脾功能减弱,运化失调,甘草可基于其补脾、缓和的特性,配伍桔梗、干姜等用于外感、燥热咳嗽;缓和药力可有效降低中药的毒副作用,使药效发挥更加持久,且峻猛中药易造成机体正气损失,甘草可基于其缓和药力、烈性的作用,配伍芍药、附子等用于多种急症和痛症;平性中药具有“双向适用、条件显性”的特点,甘草作为典型的平性中药,可基于其性平、甘缓作用,配伍黄芩、黄连用于清热解毒;机体中焦脾胃不和易导致乏力、泄泻诸症,且药性寒热偏盛也易致机体正气亏损,甘草可基于其调和药性及机体的特性,配伍大黄、芒硝用于降其烈性。甘草配伍其他中药用于治疗诸多疾病除了与其强大的“缓和”“补”“调”“解毒”之功有关外,也与其甘草苷、甘草

酸、甘草素、甘草查尔酮等成分自身的药理活性有关。

数据挖掘分析确定了甘草现代药理在抗炎、心脑血管保护、神经保护、抗病毒、抗肿瘤方面的十大核心配伍中药,通过归纳整理发现甘草现代药理配伍均搭配了半夏,说明甘草可配伍半夏用于这些药理作用涉及到的诸证。甘草与白术、茯苓、陈皮搭配用于现代药理疾病也较常见,其与生姜、芍药、人参的现代配伍应用频次也较高。此外,也发现了甘草的抗炎作用常配伍麻黄、黄芩两味特征性中药,心脑血管保护作用常配伍竹茹、丹参、枳实 3 味特征性中药,神经保护作用常配伍麦冬、川芎 2 味中药。其发挥抗病毒作用常特征性搭配石膏、荆芥、连翘、金银花、麻黄、大黄、苦杏仁、桔梗这些中药,发挥抗肿瘤作用常特征性搭配当归、莪术、黄芪、升麻这些中药,具体见表 2。

通过分析甘草常用配伍的现代药理,发现甘草特征性成分发挥相应功效的核心靶点集中于 Akt1、IL-6、TNF、EGFR、JUN、SRC、HSP90AA1、Caspase-3、MAPK3、ESR1。其中网络分析均突出了 Akt1 这个靶点,说明 Akt1 在这些甘草特征活性成分发挥抗炎、保护心脑血管及神经、抗病毒、抗肿瘤作用中起到了关键性调控作用。有研究证实 Akt1 能够调控细胞生长和存活,可通过自身磷酸化调节 VEGF、MAPK、NF- κ B 等相关通路及靶点发挥作用,其也与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移密切相关^[100-101]。前文也载有甘草苷、甘草素、异甘草素、甘草次酸、甘草查尔酮能够通过调控 Akt、MAPK、NF- κ B 发挥抗炎、抗肿瘤等相应的药理活性,其药效的发挥除了与直接作用于 MAPK、NF- κ B 通路有关,还与直接作用于 Akt 靶点,通过 Akt 调控间接作用于 MAPK、NF- κ B 等通路有关。TNF 也是人免疫系统的关键作用靶点,能够调控 NF- κ B 途径,其也可促进 IL-6、IL-10、PTGS2 等细胞因子的产生^[102-103]。IL-6 能够直接激活血管内皮细胞和炎症细胞产生炎症^[104]。EGFR 在癌细胞增殖与再生中发挥关键作用,能够促进癌变^[105-106]。

甘草活性成分发挥不同功效对其作用通路的影响较大,通过分析其不同功效间的作用通路,发现都能够显著影响癌症通路,其中发挥心脑血管及神经保护作用时,对神经活性配体-受体相互作用通路的影响较强;发挥抗炎、神经保护、抗病毒、抗肿瘤作用时,能够对病毒致癌和孕酮介导的卵母细胞成熟通路产生特异性影响;发挥抗炎、抗病毒、抗肿

表2 甘草现代药理学的常用配伍

Table 2 Common compatibility of Glycyrrhizae Radix in modern pharmacology

常用配伍中药	频数/次	配伍涉及的药理作用
半夏	5	抗炎、心脑血管保护、神经保护、抗病毒、抗肿瘤
白术	4	抗炎、心脑血管保护、神经保护、抗肿瘤
茯苓	4	抗炎、心脑血管保护、神经保护、抗病毒
陈皮	4	心脑血管保护、神经保护、抗病毒、抗肿瘤
生姜	3	抗炎、心脑血管保护、神经保护
芍药	3	抗炎、心脑血管保护、神经保护
人参	3	抗炎、神经保护、抗肿瘤
桂枝	2	抗炎、心脑血管保护
柴胡	2	神经保护、抗肿瘤
大枣	2	抗炎、抗肿瘤
麻黄、黄芩	1	抗炎
竹茹、丹参、枳实	1	心脑血管保护
麦冬、川芎	1	神经保护
石膏、荆芥、连翘、金银花、麻黄、大黄、苦杏仁、桔梗	1	抗病毒
当归、莪术、黄芪、升麻	1	抗肿瘤

瘤作用时,能够对前列腺癌通路产生特异性影响;发挥抗炎、心脑血管保护、抗肿瘤作用时,能够对5-羟色胺能突触通路产生特异性影响;发挥抗炎及神经保护作用时,能够对cAMP信号通路产生特异性影响。其中,发挥心脑血管保护作用的重要特征通路为酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、cGMP/PKG信号通路;发挥神经保护作用的重要特征通路为癌症中的蛋白多糖通路;发挥抗肿瘤作用的重要特征通路为乙型肝炎通路。由此可见甘草活性成分可通过调节不同的作用通路来治疗不同类型疾病。同时网络药理学的多成分-多靶点-多通路分析与其单成分的药理作用间也存在一定的印证和参考价值,如异甘草素可通过调控TNF、IL-6水平发挥抗炎作用,甘草查尔酮能够通过抑制Akt表达发挥抗肿瘤作用等。此外,甘草苷可通过调控MAPK/NF- κ B通路抑制癌症发展进程及心肌纤维化,这也与中医中的异病同治、同病异治理念相符合。

甘草配伍应用十分广泛,其能够基于传统和现代药理学理论,在不同的配伍应用中通过不同的作用机制发挥相应的功效,合理应用其配伍规律,对于疾病的防治意义重大。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:88.
[2] 高晓娟,赵丹,赵建军,等. 甘草的本草考证[J]. 中国

实验方剂学杂志,2017,23(2):193-198.
[3] 张元素. 医学启源[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:103.
[4] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:507.
[5] 杨时泰. 本草述钩元[M]. 北京:华夏出版社,1999:168.
[6] 赵佶. 圣济总录[M]. 北京:人民卫生出版社,1962:372.
[7] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:4.
[8] 许国桢,王淑民,关雪点. 御药院方[M]. 北京:人民卫生出版社,1992:108.
[9] 曹玉洁,唐于平,沈娟,等. 基于数据挖掘分析甘草药对配伍应用规律[J]. 中草药,2017,48(21):4552-4559.
[10] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 北京:华夏出版社,1999:418.
[11] 张德裕. 本草正义[M]. 北京:华夏出版社,1999:479.
[12] KUANG Y, LI B, FAN J, et al. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds [J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26 (1) : 278-284.
[13] 陈伟,马磊,杨立山. 甘草次酸对支气管哮喘大鼠IgE、IL-4及TNF- α 的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(3):52-55.
[14] 陈伟,马磊,杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠气道重塑

- 及肺组织 Caspase-3、Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 16-19.
- [15] LIU C, YANG N, CHEN X, et al. The flavonoid 7, 4'-dihydroxyflavone prevents dexamethasone paradoxical adverse effect on eotaxin production by human fibroblasts[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(3): 449-458.
- [16] LIU C, WEIR D, BUSSE P, et al. The flavonoid 7, 4'-dihydroxyflavone inhibits MUC5AC gene expression, production, and secretion via regulation of NF- κ B, STAT6, and HDAC2[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(6): 925-932.
- [17] 王好古. 汤液本草[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 55.
- [18] 刘文泰. 本草品汇精要[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 894.
- [19] 沈金鳌. 要药分剂[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 442.
- [20] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 河北新医大学《医学衷中参西录》修订小组, 修订. 石家庄: 河北人民出版社, 1977: 74.
- [21] 王文萍, 王垂杰, 谷松, 等. 芍药甘草汤配伍意义的药动学研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(3): 382-387.
- [22] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 514.
- [23] 刘昉撰. 幼幼新书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 800.
- [24] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 143.
- [25] 田圣志, 赖宝林, 施钧翰, 等. 甘草解毒作用研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(9): 560-562.
- [26] 薛己. 本草约言[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 191.
- [27] LI N, ZHOU T, WU F, et al. Pharmacokinetic mechanisms underlying the detoxification effect of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (Gancao): Drug metabolizing enzymes, transporters, and beyond [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(2): 167-177.
- [28] HE Y, CI X, XIE Y, et al. Potential detoxification effect of active ingredients in liquorice by upregulating efflux transporter [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 175-182.
- [29] 解素花, 张广平, 孙桂波, 等. 附子与甘草不同配伍比例配伍减毒的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2210-2214.
- [30] 王志琪, 曾嵘, 谭志荣, 等. 附子与甘草配伍前后乌头碱和甘草次酸在大鼠体内的药动学比较[J]. 中成药, 2012, 34(12): 2305-2309.
- [31] 王焘. 外台秘要方[M]. 高文铸, 校注. 北京: 华夏出版社, 1993: 753.
- [32] 陶弘景. 本草经集注[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 91.
- [33] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 51.
- [34] ZHANG Y, ZHANG L, ZHANG Y, et al. The protective role of liquiritin in high fructose-induced myocardial fibrosis via inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1337-1349.
- [35] WANG W, HU X, ZHAO Z, 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [36] WANG J R, LI T Z, WANG C, et al. Liquiritin inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via the ROS-mediated MAPK/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(10): 1987-1999.
- [37] XIE R, GAO C C, YANG X Z, et al. Combining TRAIL and liquiritin exerts synergistic effects against human gastric cancer cells and xenograft in nude mice through potentiating apoptosis and ROS generation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 948-960.
- [38] WEI F, JIANG X, GAO H Y, et al. Liquiritin induces apoptosis and autophagy in cisplatin (DDP)-resistant gastric cancer cells *in vitro* and xenograft nude mice *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1383-1394.
- [39] HE S H, LIU H G, ZHOU Y F, et al. Liquiritin (LT) exhibits suppressive effects against the growth of human cervical cancer cells through activating Caspase-3 *in vitro* and xenograft mice *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 215-228.
- [40] ZHU J, DENG Y Q, WANG X, et al. An artificial intelligence system reveals liquiritin inhibits SARS-CoV-2 by mimicking type I interferon [J]. *BioRxiv*, 2020, doi:10.1101/2020.05.02.074021.
- [41] ZHANG Y, ZHANG L, ZHANG Y, et al. The protective role of liquiritin in high fructose-induced myocardial fibrosis via inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1337.
- [42] XU C, LIANG C, SUN W, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates myocardial ischemic injury by the regulation of inflammation and oxidative state [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1311-1319.

- [43] RASHEDINIA M, SABERZADEH J, KHOSRAVI BAKHTIARI T, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates mitochondrial function and biogenesis against aluminum toxicity in PC12 cells [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(3):584-593.
- [44] 王永洪, 兰婉莹, 陈恬. 甘草酸体外抗人巨细胞病毒 AD169 的作用 [J]. *中成药*, 2016, 38(10):2121-2127.
- [45] YU S, ZHU Y, XU J, et al. Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2 [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85:153364.
- [46] CAI S, BI Z, BAI Y, et al. Glycyrrhizic acid-induced differentiation repressed stemness in hepatocellular carcinoma by targeting c-Jun N-terminal kinase 1 [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1431.
- [47] HUO X W, YANG S, SUN X K, et al. Protective effect of glycyrrhizic acid on alcoholic liver injury in rats by modulating lipid metabolism [J]. *Molecules*, 2018, 23(7):E1623.
- [48] HAN S, SUN L, HE F, et al. Anti-allergic activity of glycyrrhizic acid on IgE-mediated allergic reaction by regulation of allergy-related immune cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7222.
- [49] 苏丽, 王铿, 黄菲, 等. 甘草次酸减轻放射性炎症反应的作用机制研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(10):1088-1094.
- [50] SHIN H, CHUNG M, ROSE D Z. Licorice root associated with intracranial hemorrhagic stroke and cerebral microbleeds [J]. *Neurohospitalist*, 2019, 9(3):169-171.
- [51] MIRZA M U, MIRZA A H, GHORI N U, et al. Glycyrrhetic acid and E. resveratrolside act as potential plant derived compounds against dopamine receptor D3 for Parkinson's disease: A pharmacoinformatics study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:187-198.
- [52] 王元花, 阎芳, 金永生. 甘草有效成分的提取及协同氟康唑抗真菌活性研究 [J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(3):218-222.
- [53] 朱世超, 郑学敏, 张玥, 等. 甘草次酸衍生物抗肝纤维化的实验研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(17):3554-3559.
- [54] PAUDEL Y N, ANGELOPOULOU E, SEMPLE B, et al. Potential neuroprotective effect of the HMGB1 inhibitor glycyrrhizin in neurological disorders [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(4):485-500.
- [55] SU Q, TAO W, HUANG H, et al. Protective effect of liquiritigenin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240:131-136.
- [56] TAO W, DONG Y, SU Q, et al. Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308:177-186.
- [57] KO Y H, KWON S H, LEE S Y, et al. Liquiritigenin ameliorates memory and cognitive impairment through cholinergic and BDNF pathways in the mouse hippocampus [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(10):1209-1217.
- [58] WANG J R, LUO Y H, PIAO X J, et al. Mechanisms underlying isoliquiritigenin-induced apoptosis and cell cycle arrest via ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathways in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(4):461-470.
- [59] MENG F C, LIN J K. Liquiritigenin inhibits colorectal cancer proliferation, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition by decreasing expression of runt-related transcription factor 2 [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2):139-146.
- [60] GAUR R, YADAV K S, VERMA R K, et al. *In vivo* anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4):415-422.
- [61] UCHINO K, OKAMOTO K, SAKAI E, et al. Dual effects of liquiritigenin on the proliferation of bone cells: Promotion of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast differentiation [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(11):1714-1721.
- [62] CHI J H, SEO G S, CHEON J H, et al. Isoliquiritigenin inhibits TNF- α -induced release of high-mobility group box 1 through activation of HDAC in human intestinal epithelial HT-29 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 796:101-109.
- [63] YU H, LI H, LI Y, et al. Effect of isoliquiritigenin for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice [J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(10):805-813.
- [64] QI J, CUI J, MI B, et al. Isoliquiritigenin Inhibits Atherosclerosis by Blocking TRPC5 Channel Expression [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020:1926249.
- [65] 张沛, 卢宝全, 杨洁. 异甘草素联合骨髓间充质干细胞在脑梗死大鼠中的保护作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(3):305-310.
- [66] WU C H, CHEN H Y, WANG C W, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):73432-73447.
- [67] CHEN C, HUANG S, CHEN C L, et al.

- Isoliquiritigenin inhibits ovarian cancer metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3725.
- [68] XIANG S, CHEN H, LUO X, et al. Isoliquiritigenin suppresses human melanoma growth by targeting miR-301b/LRIG1 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 184.
- [69] KIM D H, PARK J E, CHAE I G, et al. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation of human renal carcinoma Caki cells through the ROS-mediated regulation of the Jak2/STAT3 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 575-583.
- [70] ZHANG B-Y, LAI Y, LI Y-F, et al. Antineoplastic activity of isoliquiritigenin, a chalcone compound, in androgenindependent human prostate cancer cells linked to G₂/M cell cycle arrest and cell apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 821: 57-67.
- [71] SEON M R, PARK S Y, KWON S J, et al. Hexane/ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis* and its active compound isoangustone A induce G₁ cycle arrest in DU145 human prostate and 4T1 murine mammary cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(1): 85-92.
- [72] SAWADA K, YAMASHITA Y, ZHANG T, et al. Glabridin induces glucose uptake via the AMP-activated protein kinase pathway in muscle cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1-2): 99-108.
- [73] CHOI E M. Glabridin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells against antimycin A induced cytotoxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 193(1): 71-78.
- [74] WU Y, ZHU J, LIU H, et al. Licochalcone A improves the cognitive ability of mice by regulating T- and B-cell proliferation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6): 8895-8915.
- [75] CAO Y, LEI E, WANG X, et al. Licochalcone A inhibits enterovirus A71 replication *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2021, 195: 105091.
- [76] 辛红, 徐巍. 甘草查尔酮A通过PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导肾癌细胞自噬的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(17): 3545-3552.
- [77] LIU X, XING Y, LI M, et al. Licochalcone A inhibits proliferation and promotes apoptosis of colon cancer cell by targeting programmed cell death-ligand 1 via the NF- κ B and Ras/Raf/MEK pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113989.
- [78] CAO Y, XU W, HUANG Y, et al. Licochalcone B, a chalcone derivative from *Glycyrrhiza inflata*, as a multifunctional agent for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(5): 736-739.
- [79] OH H N, LEE M H, KIM E, et al. Licochalcone B inhibits growth and induces apoptosis of human non-small-cell lung cancer cells by dual targeting of EGFR and MET [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153014.
- [80] WANG J, LIAO A M, THAKUR K, et al. Licochalcone B Extracted from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch induces apoptotic effects in human hepatoma cell HepG2 [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(12): 3341-3353.
- [81] SONG M, YOON G, CHOI J S, et al. Janus kinase 2 inhibition by licochalcone B suppresses esophageal squamous cell carcinoma growth [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 2032-2043.
- [82] SI L, YAN X, HAO W, et al. Licochalcone D induces apoptosis and inhibits migration and invasion in human melanoma A375 cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2160-2170.
- [83] SEO J H, CHOI H W, OH H N, et al. Licochalcone D directly targets JAK2 to induced apoptosis in human oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1780-1793.
- [84] KIM S S, LIM J, BANG Y, et al. Licochalcone E activates Nrf2/antioxidant response element signaling pathway in both neuronal and microglial cells: Therapeutic relevance to neurodegenerative disease [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(10): 1314-1323.
- [85] BAK E J, CHOI K C, JANG S, et al. Licochalcone F alleviates glucose tolerance and chronic inflammation in diet-induced obese mice through Akt and p38 MAPK [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(2): 414-421.
- [86] KWAK A W, CHO S S, YOON G, et al. Licochalcone H synthesized by modifying structure of licochalcone c extracted from *Glycyrrhiza inflata* induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2020, 78(1): 65-76.
- [87] PARK K H, JOO S H, SEO J H, et al. Licochalcone H induces cell cycle arrest and apoptosis in human skin cancer cells by modulating JAK2/STAT3 signaling [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2022, 30(1): 72-79.
- [88] 金亚香, 张研, 刘天戟, 等. 甘草水提物对大鼠C-BSA肾炎模型治疗作用的研究 [J]. *世界临床药物*, 2016, 37(1): 29-32.
- [89] CHO J, KWEON H S, HUH S O, et al. Augmented reduction in colonic inflammatory markers of dextran sulfate sodium-induced colitis with a combination of 5-aminosalicylic acid and AD-licoTM from *Glycyrrhiza inflata* [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, 22(3): 189-196.
- [90] 杨晓露, 刘朵, 卞卡, 等. 甘草总黄酮及其成分体外抗

- 炎活性及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 99-104.
- [91] 费书珂, 张靓, 何苦寒. 甘草皂苷对小鼠急性胰腺炎疗效及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(19): 26-29.
- [92] CHANG K H, CHEN I C, LIN H Y, et al. The aqueous extract of *Glycyrrhiza inflata* can upregulate unfolded protein response-mediated chaperones to reduce tau misfolding in cell models of Alzheimer's disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 885-896.
- [93] 崔永明, 余龙江, 丁巧, 等. 甘草醇提物对大鼠学习记忆障碍的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(12): 1055-1057.
- [94] 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[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 484-490.
- [95] 程瑞凤, 华冰, 景晶, 等. 甘草总黄酮抗大鼠应激抑郁行为作用及对海马脑区神经细胞凋亡调控相关蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 69-72.
- [96] WANG Y, WANG X, ZHANG K, et al. Extraction kinetics, thermodynamics, rheological properties and anti-BVDV activity of the hot water assisted extraction of *Glycyrrhiza* polysaccharide [J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 4067-4080.
- [97] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020: 579 (7798): 270-273.
- [98] ZHANG X, ZHAO S, SONG X, et al. Inhibition effect of glycyrrhiza polysaccharide (GCP) on tumor growth through regulation of the gut microbiota composition [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(4): 324-332.
- [99] HINZ N, JÜCKER M. Distinct functions of Akt isoforms in breast cancer: A comprehensive review [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 154.
- [100] MARTINEZ-RODRIGUEZ O P, THOMPSON-BONILLA M, JARAMILLO-FLORES M E. Association between obesity and breast cancer: Molecular bases and the effect of flavonoids in signaling pathways [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(22): 3770-3792.
- [101] LI J, ZHANG H, HUANG W, et al. TNF- α inhibitors with anti-oxidative stress activity from natural products [J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(13): 1408-1421.
- [102] CHATZANTONI K, MOUZAKI A. Anti-TNF-alpha antibody therapies in autoimmune diseases [J]. *Curr Top Med Chem*, 2006, 6(16): 1707-1714.
- [103] QIAN Y, HAN J, ZHOU L, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) reduces lipopolysaccharide (LPS) -induced activation and inflammatory cytokines in hepatic stellate cells *in vitro* [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5533-5541.
- [104] MICHALOPOULOS G K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(1): 485-513.
- [105] URIBE M L, MARROCCO I, YARDEN Y. EGFR in cancer: Signaling mechanisms, drugs, and acquired resistance [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2748.

[责任编辑 顾雪竹]