

甘草酸的免疫调节作用研究进展

刘丽萍¹, 任翠爱¹, 赵宏艳^{2*}

(1. 潍坊医学院附属潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261041;

2. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700)

[摘要] 作为甘草的重要活性成分, 甘草酸具有抗病毒、抗炎、抗过敏、抗变态反应、抗肿瘤及免疫调节等作用。其中免疫调节作用备受关注。甘草酸通过双重调节细胞免疫及体液免疫来发挥作用。甘草酸是一种有效的生物应答修饰剂, 其免疫调节作用表现在对免疫活性细胞、细胞因子、补体等多方面。甘草酸能够增强辅助性 T 淋巴细胞的增殖能力和活性, 促进淋巴细胞产生 IL-2, IFN- γ , IL-1 等细胞因子, 抑制 IL-4, IL-10, IL-8 等的生成, 同时具有抗补体活性, 可选择性抑制补体系统的激活途径。甘草酸因具有免疫调节作用而在临床上得到广泛应用。在银屑病、慢性持发性荨麻疹、支气管哮喘、慢性肝病、艾滋病及肿瘤等疾病中作为主要的药物取得了良好的治疗效果。本文结合国内外研究进展对甘草酸的免疫调节作用做简要阐述。

[关键词] 甘草酸; 免疫活性细胞; 细胞因子; 补体; 白介素; 免疫治疗

[中图分类号] R 285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0272-05

Research Progress on Immunomodulatory Effects of Glycyrrhizin

LIU Li-ping¹, REN Cui-ai¹, ZHAO Hong-yan^{2*}

(1. Weifang People's Hospital, Weifang Medical College, Weifang 261041, China;

2. Institute of Basic Theory, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] As an important active ingredient of liquorice, glycyrrhizin has anti-virus, anti-inflammatory, anti-allergy, anti-allergy, anti-tumor and immunomodulatory effects. Which concern the role of immune regulation. Glycyrrhizin play a double role on cellular immunity and humoral immunity. Glycyrrhizin is an effective biological response modifier, the performance of the immune regulation in the immune active cells, cytokines, complement. Glycyrrhizin can enhance the helper T lymphocyte proliferation and activity, the promotion of lymphocytes IL-2, INF- γ , IL-1 and other cytokines, inhibition of IL-4, IL-10, IL-8, etc. It also has anti-complement activity, selectively inhibiting the activation of the complement system approach. Because of the immunomodulatory effects, glycyrrhizin has been widely used in clinical practice. In psoriasis, chronic idiopathic urticaria, bronchial asthma, chronic liver disease, AIDS and cancer and other diseases as the main drug treatment achieved good results. The immunomodulatory effects of glycyrrhizin is reviewed in this paper according to the investigation of the world.

[Key words] glycyrrhizin; immunocompetent cell; cytokine; complement; interleukin; immunotherapy

甘草 (liquorice), 性平味甘, 具有补脾益气, 祛痰止咳, 缓急止痛, 清热解毒, 调和诸药等作用, 在方剂配伍中占有重要地位^[1-2]。正如南朝医学家陶弘景所言“此草最为众药之王, 经方少有不用者”。现代研究发现, 甘草含甘草酸 (glycyrrhizin)、甘草次酸、黄酮、生物碱等多种成分, 其中甘草酸是最重要的活性成分, 具有抗病毒、抗炎、抗过敏、抗变态反应、抗肿瘤及免疫调节等作用, 本文主要针对甘草酸的免

疫调节作用进行阐述。

1 甘草酸的结构

甘草酸的化学结构是五环三萜皂类, 1 分子甘草酸水解后生成 1 分子甘草次酸和 2 分子葡萄糖醛酸。甘草次酸分子式为 $C_{30}H_{46}O_4$, 含有 A, B, C, D, E 5 环, 其中 A, C, E 3 个环含有官能团, 其 3 位、30 位分别有一羟基和羧基, 甘草次酸的衍生物大部分是对上述位置进行化学修饰而得到。摄取后, 糖苷配基部分被葡萄糖醛酸酶水解后形成两个同分异构体, 即 18 α 体和 18 β 体甘草次酸, 两者的差异仅为 C18-H 的构像不同。 α 体的亲脂性大于后者, 在体内容易与受体蛋白结合, 而其 D/E 环的反式构型与泼尼松龙相似, 易于与类固醇

[收稿日期] 2009-11-30

[通讯作者] * 赵宏艳, Tel: (010) 64014411-2556, E-mail: zhaohongyan@163.com

激素的靶细胞结合,故其抗毒、抗炎作用远大于 β 体。 β 体极性大,所以消化道吸收差,而在相同条件下, α 体不形成聚合体,在胃肠道中呈单体而易被吸收。

2 甘草酸免疫调节作用机制

甘草酸免疫活性的研究源于 1979 年,石田证实甘草甜素能在血液中诱生出免疫活性较高的 γ 干扰素。国内李新芳等^[3]给小鼠注射甘草次酸钠,发现其可提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力,表明甘草次酸钠可增强机体非特异性细胞免疫功能。但对 E 玫瑰花环形成试验和 EA-花环形成试验却无影响,后期学者作了大量的试验,认为甘草酸对免疫功能的影响较为复杂,与抗炎、抗过敏、抗病毒、抗变态反应等密不可分。甘草酸是一种有效的生物应答修饰剂,其免疫调节作用表现在对免疫活性细胞、细胞因子、补体等多方面。

2.1 免疫活性细胞 甘草酸类具有非特异性免疫调节作用,这方面研究主要集中在早期。实验表明其显著提高小鼠静脉对碳粒的廓清指数,增强了网状内皮系统的活力,增强腹腔巨噬细胞吞噬功能及消除腹腔巨噬细胞的抑制活性^[4]。在巨噬细胞和淋巴细胞的协同下诱生 IFN,并增强 IL-1 的产生。IL-1 既对巨噬细胞有正反馈调节作用,又可诱导淋巴细胞分泌淋巴因子及其受体表达,进而调节多种免疫细胞活性^[5]。甘草酸还可选择性地增强辅助性 T 淋巴细胞的增殖能力和活性,使 CD4 细胞增加、CD8 细胞减少及胸腺外 T 淋巴细胞分化。同时可促进淋巴细胞产生 IL-2, IFN- γ , 抑制 IL-4, IL-10 的生成^[6-7]。朱任之等^[8]用强的松及甘草次酸钠干预大鼠佐剂性关节炎模型,发现两者都使异常升高的 T 淋巴细胞比率明显降低,使细胞免疫失调恢复正常。较大剂量(20, 40 mg/kg)的甘草次酸钠使 T 淋巴细胞百分率明显升高;低剂量甘草次酸钠对 T 淋巴细胞百分率无明显影响,表明甘草次酸钠具有双向免疫调节作用。金建军等^[9]对慢性活动性肝炎患者给予甘草酸二胺治疗,发现单核细胞吞噬率明显提高,吞噬指数也有提高;IgM、CD8 细胞水平下降,而 CD4 细胞及 CD4/CD8 的比值升高。这提示甘草酸二胺治疗慢性活动性肝炎部分是通过调节细胞免疫功能而发挥作用。Takahara 等^[10]在 HBsAg 表达的重组水痘病毒感染细胞中,发现甘草酸阻碍 HBsAg 颗粒上唾液酸的补充,同时清除 HBsAg 颗粒上的唾液酸,使其抗原性提高,机体的原发性免疫增强。但由于甘草酸同时具有类糖皮质激素样作用,因而不能简单地把它归为免疫抑制剂或免疫增强剂,而是具有双向作用的免疫调节剂。

2.2 细胞因子 甘草酸及其衍生物对一些细胞因子有作用已如上述。甘草酸促使淋巴细胞产生干扰素和 IL-2。IL-2 亦称为 T 细胞分化因子,促进 T、B 淋巴细胞和胸腺细胞的增生。Zhang 等^[11-12]报道甘草酸单铵提高 IL-2 产生和 IL-2R 表达,可促进 IL-2 刺激自然杀伤细胞生长并增强它的细胞活性,使免疫细胞的生物学效应放大。IL-2 的产生促进抑制性 T 细胞或细胞毒性 T 细胞产生 IFN- γ 。同时还可抑制 IL-4 的

产生,增强 Th3 功能,抑制 Th2,调节 Th3/Th2 失衡。人肺成纤维细胞具有潜在的产生炎症因子 IL-8 和嗜酸细胞活化趋化因子 1 的能力。而甘草酸和其衍生物有降低炎症活化因子 IL-8 和嗜酸细胞活化趋化因子的作用^[13]。这种作用在 A549 肺上皮细胞中被证实是通过 TNF- α 和 IL-1 β 诱导 IL-8 产生和 IL-8 mRNA 表达^[14]。Abe 等^[15]证实,甘草酸制剂在刀豆素 A 诱导的小鼠肝炎中可以使小鼠肝脏树突状细胞产生 IL-10 增加,这可能是它下调肝脏免疫反应的作用机制之一。IL-12 具有抑制肝炎病毒的作用,研究发现甘草酸可以上调 IL-12 mRNA 的转录水平^[16]。韩俊岭等^[17]在急性胰腺炎引起的肝脏损害中应用复方甘草酸苷,可使 TNF- α , IL-6 明显下降,ALT, TB 明显降低。说明复方甘草酸苷可以通过降低 TNF- α , IL-6 而发挥肝细胞保护作用。利用基因表达谱芯片对甘草酸诱导 Jurkat 细胞后的差异表达基因的研究发现,IL-18 基因表达增强。IL-18 是一种强力 IFN- γ 诱导因子,甘草酸通过上调 IL-18 的表达发挥其介导炎症反应、诱发靶细胞凋亡等多种生物学活性^[18]。

2.3 补体 甘草酸还可以直接抑制补体活化,降低循环免疫复合物水平。 β -甘草酸具有抗补体活性,可选择性地抑制补体系统的激活途径而直接发挥抗炎作用。研究表明 β -甘草酸作用在补体 C2 水平,对补体经典途径有很强的抑制作用,而 α -甘草酸无这种活性^[19]。Fujisawa 等^[20]发现甘草酸制剂可以抑制补体的细胞溶解活性,阻滞了 C5 或以后的补体瀑布效应,抑制细胞溶酶通路,从而阻止了膜攻击复合物的形成,因此在肝损伤中具有组织保护作用。Kawakami 等^[21]发现补体 C3 与甘草酸亲和色谱柱有很强的亲和力,补体 C3 与甘草酸结合后可使其空间构象发生改变。

3 甘草酸免疫调节作用的应用

3.1 甘草酸与皮肤病 目前在银屑病发病机制的研究中, T 细胞调节紊乱占主导地位。银屑病皮损的自然消退与皮损内 CD8⁺ 细胞的介入和 CD4⁺ T 细胞的减少有关。王英杰等^[22]在 50 例银屑病患者应用复方甘草酸片,结果显示,治疗前寻常型银屑病患者外周血 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 比值和 mIL-2R α 表达率均较正常人明显降低, CD8⁺ 水平明显升高;治疗后上述指标表达率明显提高,提示复方甘草酸对机体的 T 细胞免疫功能具有一定的调节作用。研究显示银屑病红细胞天然免疫功能存在亢进和紊乱。红细胞 CD35 数量及其活性过度增强与病情轻重呈正相关^[23]。刘辉等^[24]对 32 例银屑病患者使用复方甘草酸苷,通过流式细胞仪检测红细胞 CD35 水平,发现复方甘草酸可以显著降低银屑病红细胞表面 CD35 的表达水平,并通过影响天然免疫功能间接调控获得性免疫中 T 细胞的活化和增殖,从而发挥免疫治疗作用。当然在银屑病治疗中甘草酸除了改善免疫系统微环境外,还有抗炎、抗变态反应及镇静、催眠等作用^[25-26]。慢性特发性荨麻疹患者外周血 Th1 细胞因子 INF- γ , IL-2 水平低于正常人, Th2 细胞因子 IL-4 水平高于正常人,慢性特发性荨麻疹患者存在 Th1/Th2 反应向 Th2 反应偏移现象,表现为

Th2 细胞因子升高, Th1 细胞因子降低^[27]。用复方甘草酸注射液治疗慢性特发性荨麻疹患者, Th1 细胞水平较治疗前升高, 有统计学差异, Th2 细胞因子水平较治疗前数值上降低, 但无统计学差异。表明复方甘草酸注射液可以通过逆转慢性特发性荨麻疹失衡的 Th1/Th2 免疫反应, 达到临床疗效^[28]。

3.2 甘草酸与哮喘 近几年 Th1/Th2 细胞的偏移成为支气管哮喘发病机制的研究热点, 认为支气管哮喘以 Th2 细胞反应增强为主。IFN γ , IL4 可作为 Th1/Th2 偏移的细胞因子检测指标。宋丽君等^[29]在大鼠哮喘模型中分别给予生理盐水、甘草酸二铵及地塞米松, 发现甘草酸二铵及地塞米松用药组肺组织仍有炎症细胞浸润, 但明显减轻, 杯状细胞增生不明显。而且确实存在 Th2 类细胞因子 IL4 增高, Th1 类细胞因子 IFN- γ 减少。吕小华等^[30]在用卵蛋白建立的小鼠哮喘模型中, 同样发现甘草酸治疗后, 哮喘小鼠肺组织的炎症病理变化减轻, 血清 IgE 和 IL-4 的表达降低。泼尼松组与甘草酸组相似。但甘草酸组免疫器官脾指数和胸腺指数无明显改变, 泼尼松组脾指数和胸腺指数明显减少。

3.3 甘草酸与肝病 甘草酸是率先用于治疗慢性肝病的药物, 具有抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肝细胞凋亡、预防肝纤维化的作用^[31-32]。肝炎病毒感染及其感染后所形成的免疫复合物均能作用于单核巨噬细胞分泌转化生长因子 β (TGF- β 1), TNF- α 等细胞因子^[33]。TGF- β 1, TNF- α 通过活化肝星状细胞使细胞外基质如胶原蛋白 (I, III, V 和 IV 型胶原蛋白)、非胶原蛋白 (如层黏蛋白) 和蛋白聚糖 (如透明质酸) 等过度表达, 上述指标能反映肝脏的炎症及纤维化程度。多项研究表明复方甘草酸苷能显著降低肝纤维化血清中透明质酸、IV 型胶原、层黏蛋白含量, 其作用机制可能是通过抑制巨噬细胞、枯否氏细胞等间质细胞的活性及 T, B 淋巴细胞和肝星状细胞的增殖, 降低或阻断 TGF- β 1, TNF- α 分泌, 抑制肝星状细胞转化为肌纤维母细胞, 从而抑制细胞外基质的合成, 促进其分解, 进而起到抗肝纤维化的作用^[34-35]。同样的结论在甘草酸类制剂干预的大鼠试验中也得到验证^[36-38]。

3.4 甘草酸与艾滋病 20 世纪 80 年代日本学者首次报道了甘草甜素抗免疫缺陷病毒 (HIV) 的作用曾引起轰动。HIV 感染者的治疗原则是阻止病毒增殖和增强机体免疫力。实验证明甘草酸不仅具有诱导干扰素增强自然杀伤细胞活动功能, 抑制 HIV 增殖, 并具有免疫激活作用^[39]。甘草酸可以抑制 R5 HIV 病毒的复制。R5HIV 与新鲜分离的分叶核粒细胞共培养时可促进病毒复制, 而且 R5HIV 培养基中产生了 CCL₂ 和 IL-10, 二者又显著地促进病毒的复制, 而甘草酸通过抑制 CCL₂ 和 IL-10 而抑制病毒的复制^[40]。HLA-DR 表达是 T 细胞活化的标志, 其在免疫应答中的主要作用是与 T 细胞表面的 CD4 分子和/或抗原结合, 促进抗原传递。CD38 蛋白主要表达于大多数的 NK 细胞、T 细胞、B 细胞和单核/巨噬细胞。HIV 感染者外周血 CD4⁺, CD8⁺ T 细胞表面分子 CD38, HLA-DR 随着病情的发展, 均有不同程度的增加。研

究表明, 高效抗逆转录病毒治疗后 CD38, HLA-DR 显著下降, 特别是 CD8⁺, CD38⁺ T 细胞百分率与病毒载量呈正相关^[41]。姚文虎等^[42]在高效抗逆转录病毒治疗基础上应用复方甘草酸苷辅助治疗艾滋病 20 例, 并进行 T 细胞亚群的观察。复方甘草酸苷治疗组 CD38⁺, CD8⁺ T 细胞的表达明显降低, 治疗 6 个月后, 治疗组 CD8⁺, CD38⁺ T 细胞下降较对照组更明显, CD4⁺ T 细胞计数升高较对照组更显著, 说明复方甘草酸苷对 T 细胞部分激活亚群有抑制作用, 联合复方甘草酸苷治疗对艾滋病高效抗逆转录病毒治疗后的免疫重建有支持作用。李太生等^[43]使用流式细胞仪检测 HIV 感染患者 T 淋巴细胞计数及激活亚群, 研究表明, T 细胞激活亚群的免疫激活状况不仅可以衡量血浆病毒载量的变化, 还可以预示随后 CD4⁺ T 细胞计数变化的快慢。

3.5 甘草酸与肿瘤 甘草酸对免疫系统的调节作用是抗癌作用的另一重要机制。肝细胞癌常常由乙型肝炎及丙肝病毒等慢性肝病发展而来。研究表明甘草酸及衍生物在肝细胞癌中可以预防致癌物质导致的 DNA 损伤, 可以抑制脂氧合酶和环氧合酶活性及抑制蛋白激酶 C, 下调表皮生长因子受体, 促使肿瘤细胞凋亡等^[44]。在小鼠子宫内腺癌模型中, 使用甘草酸后抑制了 COX-2 表达, 且显著地抑制了 IL-1 α 和 TNF- α mRNA 的表达, IL-1 α 和 TNF- α mRNA 表达被认为有助于肿瘤的抑制^[45]。在人类前列腺癌细胞系 LNCaP (激素依赖性) 和 DU-145 (激素非依赖性) 中发现, 甘草酸以时间及剂量依赖的方式抑制前列腺癌细胞的增殖, 通过流式细胞仪检测发现细胞出现凋亡, 并且甘草酸通过时间依赖方式使细胞发生凋亡, 但是在甘草酸处理的细胞中未发现 Caspase-3 和 Caspase-8 的活性, 表明可能有其他的途径参与了细胞的凋亡^[46]。

4 结语

总之, 随着国内外对甘草酸及其衍生物药理作用研究的进一步深入, 其抗炎、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化、免疫调节等作用使甘草酸的临床应用前景更加广阔。上述药理作用在临床应用上是密不可分的。免疫调节作为其重要的作用之一, 在多种疾病的治疗中占有重要地位, 但是甘草酸对细胞免疫及体液免疫的双重影响, 为其确切的作用机制蒙上了神秘的面纱。随着甘草酸作用机制的明朗, 相信将来其在临床会得到越来越多的应用。

[参考文献]

[1] 陈奇, 连晓媛, 陈兰英, 等. 炙甘草汤一些问题的考证及药理学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(2): 54.
[2] 罗裕兴, 毛淑敏, 陈建萍, 等. 从仲景方中生姜、大枣、甘草的使用看佐药在方剂配伍中的作用与意义[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(1): 65.
[3] 李新芳, 孟富敏, 潘福生, 等. 甘草次酸钠对炎症和免疫功能的影响[J]. 中国药理学通报, 1990, 6(2):

- 105.
- [4] Yi H, Nakashima I, Isobe K. Enhancement of nitric oxide production from activated macrophages by glycyrrhizin [J]. *Am J Chin Med*, 1996, 24:271.
- [5] Kondo Y, Takano F. Nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages enhanced with glycyrrhizin [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(5):759.
- [6] Nakajima N, Utsanomiya T, Kobayashi M, *et al.* *In vitro* induction of anti-type2 T cells by glycyrrhizin [J]. *Burns*, 1996, 22(8):612.
- [7] Yoshikawa M, Matsui Y, Kawamoto H, *et al.* Effects of glycyrrhizin on immune-mediated cytotoxicity [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 12(3):243.
- [8] 朱任之. 甘草次酸钠口服给药的抗炎及免疫调节作用 [J]. *中国药理学通报*, 1996, 12(6):542.
- [9] 金建军, 王建军, 夏德全, 等. 甘草酸二铵对慢活肝的疗效及免疫调节作用 [J]. *洛阳医专学报*, 1995, 1(2):66.
- [10] Takahara T, Watanabe A, Shiraki K. Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study [J]. *J Hepatol*, 1994, 21(4):601.
- [11] Zhang Y H, Isbe K, Nagase R, *et al.* Glycyrrhizin as a promoter of the late signal transduction for interleukin-2 production by splenic lymphocytes [J]. *Immunology*, 1993, 79:528.
- [12] Zhang Y H, Kato M, Isobe K, *et al.* Dissociated control by glycyrrhizin of proliferation and IL-2 production of murine thymocytes [J]. *Cell Immunol*, 1995, 162:97.
- [13] Sachiko M, Hiroatsu M, Yoshiko S, *et al.* Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4:1633.
- [14] Takei H, Baba Y, Hisatsune A, *et al.* Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 106(3):460.
- [15] Abe M, Akbar F, Hasebe A, *et al.* Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38:962.
- [16] Dai J H, Iwatani Y, Terunuma H, *et al.* Glycyrrhizin enhances interleukin-12 production in peritoneal macrophages [J]. *Immunology*, 2001, 103(2):235.
- [17] 韩俊岭, 郭显. 复方甘草酸苷治疗急性胰腺炎肝损害的疗效观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(3):556.
- [18] 刘妍, 成军, 杨倩, 等. 应用基因表达谱芯片技术克隆甘草甜素诱导 Jurkat 细胞后的差异表达基因 [J]. *世界华人消化杂志*, 2004, 2(1):70.
- [19] Kimura M, Inoue H, Hirabayashi K, *et al.* Glycyrrhizin and some analogues induce growth of primary cultured adult rat hepatocytes via epidermal growth factor receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 431:15.
- [20] Fujisawa Y, Sakamoto M, Matsushita M, *et al.* Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement-possible mechanism of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis [J]. *Microbiol Immunol*, 2000, 44(9):799.
- [21] Kawakami F, Shimoyama Y, Ohtsuki K. Characterization of complement C3 as a glycyrrhizin (GL)-binding protein and the phosphorylation of C3 α by CK-2, which is potently inhibited by GL and glycyrrhetic acid in vitro [J]. *J Biochem*, 2003, 133(2):231.
- [22] 王英杰, 范慧英, 路云环. 复方甘草酸苷对银屑病患者 T 细胞免疫功能的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2007, 23(6):533.
- [23] 顾军, 刘辉, 郭峰, 等. 银屑病患者红细胞 CD35 和红细胞趋化因子受体的测定 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2003, 36:148.
- [24] 刘辉, 罗平, 储利亚. 复方甘草酸苷对银屑病红细胞天然免疫功能的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2007, 23(3):220.
- [25] 刘彬, 齐云. 甘草酸及甘草次酸的药理学研究进展 [J]. *国外医药·植物药分册*, 2006, 21(3):100.
- [26] 汪明华, 樊建峰, 李峰. 复方甘草酸苷治疗寻常型银屑病疗效观察及药物经济学评价 [J]. *中国药物应用与监测*, 2008, 5(3):19.
- [27] Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, *et al.* Th1/Th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsies specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109:694.
- [28] 郭红卫, 王京滨, 汤洪伟. 复方甘草酸苷注射液治疗对慢性特发性荨麻疹外周血 T 细胞细胞因子水平的影响 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2006, 5(4):214.
- [29] 宋丽君, 王朝霞, 迟宝荣, 等. 甘草酸二铵对支气管哮喘辅助 T 细胞 1/2 偏移调节作用的实验研究 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 57(40):2865.
- [30] 吕小华, 吴铁, 覃冬云. 甘草酸防治小鼠哮喘的作用及其免疫学机理探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(8):1434.
- [31] Kim K Y, Rhim T, Choi I, *et al.* N-acetylcysteine induces

- cell cycle arrest in hepatic stellate cells through its reducing activity[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44):40591.
- [32] Miyake K, Tango T, Ota Y, *et al.* Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(11):1198.
- [33] Bissell D M, Roulot D, George J. Transforming growth factor β and the liver[J]. *Hepatology*, 2001, 34:859.
- [34] 金志刚, 孔艺, 周祖模, 等. 血浆转化生长因子 $\beta 1$ 与其他肝纤维化指标的关系[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(3):345.
- [35] 宋新文, 王宏伟, 申保生. 复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标及细胞因子的影响[J]. 中国药房, 2006, 17(2):128.
- [36] 田静, 吕坚. 18 α -甘草酸抗大鼠肝纤维化实验研究[J]. 中国药房, 2002, 13(9):528.
- [37] 蔡瑜, 沈锡中, 王吉耀. 甘草酸对大鼠肝纤维化过程中肝组织基因表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(13):1122.
- [38] 欧强, 陈良, 谭德明, 等. 甘草酸二铵抗大鼠免疫性肝纤维化作用研究[J]. 中成药, 2006, 28(7):1046.
- [39] Pliasunova O A, Il'ina T V, Iaiu K, *et al.* The anti-HIV activity of glycyrrhizic acid penta-*O*-nicotinate[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2004: 4246.
- [40] Yoshida T, Kobayashi M, Li X D, *et al.* Inhibitory effect of glycyrrhizin on the neutrophil-dependent increase of R5 HIV replication in cultures of macrophages [J]. *Immunol Cell Biol*, 2009, 87(7):554.
- [41] Burgisser P, Hammann C, Kaufmann D, *et al.* Expression of CD28 and CD38 by CD8⁺ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment[J]. *Clin Exp Immunol*, 1999, 115(3):458.
- [42] 姚文虎, 赵伟, 吴引伟. 复方甘草酸苷辅助治疗对艾滋病患者 T 细胞亚群的影响[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(7):598.
- [43] 李太生, 邱志峰, 王爱霞, 等. T 细胞激活亚群在 HIV 感染中的变化及其临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(4):199.
- [44] Wang Z Y, Nixon D W. Licorice and cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2001, 39(1):1.
- [45] Niwa K, Lian Z, Onogi K. Preventive effects of glycyrrhizin on estrogen-related endometrial carcinogenesis in mice [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(3):617.
- [46] Thirugnanam S, Xu L, Ramaswamy K. Glycyrrhizin induces apoptosis in prostate cancer cell lines DU-145 and LNCaP[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(6):1387.

[责任编辑 何伟]