

甘草多糖药理作用研究进展

刘三侠, 吴俊伟, 林永乐

(西南大学动物医学系, 重庆 402460)

[收稿日期] 2012-06-17 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 01-0064-04 [中图分类号] S853.76

[摘要] 从调节机体免疫、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化作用等方面综述了甘草多糖的药理作用, 以期
为甘草多糖的开发应用提供参考。

[关键词] 甘草; 甘草多糖; 药理作用

Research Progress in Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* Polysaccharide

LIU San-xia, WU Jun-wei, LIN Yong-le

(Animal Medicine Department of Southwest University, Chongqing 402460, China)

Abstract: *Glycyrrhiza* was one of the common traditional Chinese herbal medicines, *Glycyrrhiza* polysaccharide was the active polysaccharides extracted from *Glycyrrhiza*, which can adjust the body's immunity, anti-tumor, anti-virus, antioxidant and so on. This treatise summarized the latest research results of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* polysaccharide according to related literatures of *Glycyrrhiza* polysaccharide, which provided reference for development and application of *Glycyrrhiza* polysaccharide.

Key words: *Glycyrrhiza*; *Glycyrrhiza* polysaccharide; pharmacological effect

甘草为常用中药材, 有“药中之国老”的美称。甘草应用极其广泛, 在兽医临床亦是如此, 例如可以作为免疫调节剂、饲料添加剂、抗病毒制剂、肿瘤治疗辅助药物以及抗氧化剂等。现代研究发现, 甘草含有多种活性成分, 主要是三萜类、黄酮类、甘草多糖类, 另外还有香豆素类、氨基酸类、生物碱类、挥发油类及多种微量元素等。甘草多糖(简称 GP)是从甘草中提取的活性多糖, 研究表明^[1], 甘草多糖主要由鼠李糖、葡聚糖、阿拉伯糖和半乳糖组成。甘草多糖含有大量的还原结构, 这些结构决定其强还原性^[2]。对多糖结构的研究表明, 多糖的生物活性大多与其空间结构密切相关。原子力显微镜分析结果表明, 甘草多糖最少有三种主要的核心结构, 分别是由含有 $\beta-1,3-D$ -半乳糖组成一个主

链的甘草多糖, 支链由 $\beta-1,6-D$ -半乳糖残基组成的结构式; 以葡萄糖为主链的甘草多糖, 完全由 D -葡萄糖单位通过 $\alpha-1,4$ -葡萄糖苷连接的单一葡萄糖结构式; 由 $\beta-1,3-D$ -半乳糖组成一个主链的甘草多糖, 所有支链由 $\alpha-1,5$ -阿拉伯糖残基组成的结构式。

一般而言, 水提粗糖由中性多糖组成, 碱提粗糖则含有酸性多糖。丛媛媛^[3]对新疆胀果甘草多糖的体外免疫活性、抗肿瘤活性和抗氧化作用研究结果表明, 酸性多糖具有较强的体外免疫活性和一定的抗肿瘤活性; 甘草多糖对自由基也具有一定的清除作用及抗氧化活性。对其结构分析的结果表明, 甘草多糖中性糖支链结构能显著影响其体外免疫活性以及抗肿瘤活性的表达, 多糖结构中支链的

基金项目: 重庆市科技攻关项目(CSTC2011AB1026)

作者简介: 刘三侠, 硕士研究生, 从事兽医药理与毒理学研究。

通讯作者: 吴俊伟。E-mail: wjw999@163.com

不同能够导致其生物学功能的差异性。某些酸性多糖的体外免疫活性和抗肿瘤活性可能与其结构中所含糖醛酸基团有关。而且,主链的结构、支链的长度与位置、取代基的种类和数量都对多糖及其衍生物的活性有显著影响。近年来研究人员对甘草多糖的药理作用进行了广泛的研究,本文就甘草多糖药理作用进行了全面的综述。

1 调节机体免疫作用

研究表明,多糖是一种免疫调节剂,它能激活免疫细胞,提高机体的免疫功能,而对正常细胞无毒副作用。有报道 GP 在体内和体外均能提高自然杀伤(NK)细胞活性和抗体依赖细胞介导的细胞毒效应,具有激活小鼠淋巴细胞增殖的作用,选择性增强辅助性 T 淋巴细胞的增殖能力和活性,调节多种细胞因子的生成与分泌。比较发现,体内给药的增强作用较体外试验增强作用明显。还有试验表明,从甘草中分离的 3 种酸性多糖(GR-2 II a、GR-2 II b、GR-2 II C)具有明显的抗补体活性,且 GR-2 II C 具有促有丝分裂活性。

王丽荣等^[4]给予试验小白鼠不同剂量的 GP,在试验期内 GP 能明显提高小鼠体重和淋巴细胞的 E2 玫瑰花环形成率,表明甘草多糖能提高机体的细胞免疫功能。程安玮等^[5]研究结果显示,GP 能刺激小鼠腹腔巨噬细胞活性,且呈剂量依赖关系。主要表现为刺激巨噬细胞的吞噬能力以及激活巨噬细胞分泌多种具有多种免疫调节功能的细胞因子。李发胜等^[6]研究结果表明,GP 对小鼠免疫应答水平呈现出剂量依赖性。对小鼠受抗原激发后 IFN- γ 水平进行检测,发现 IFN- γ 水平明显升高,GP 可通过 IFN- γ 发挥广泛的免疫增强作用,上调机体免疫水平。闵静等^[7]观察甘草多糖对细胞免疫的调节作用,发现甘草多糖对小鼠迟发性超敏反应有一定的增强作用,能提高血中 IL-2、TNF- α 含量,说明甘草多糖能明显增强小鼠细胞免疫功能。

植物多糖是来源于天然、无污染的绿色植物,与抗生素相比,畜禽不产生抗药性,对环境、人类无不良影响,具有改善机体代谢、促进生长发育、提高免疫功能、防治畜禽疾病等作用。王丽荣等^[9]研究甘草多糖对肉仔鸡生长性能的影响,结果表明甘草多糖能够提高肉仔鸡的生长性能,在饲料中添加甘草多糖能提高肉仔鸡日增重,降低料肉比。将中草药作为饲料添加剂使用,不仅具有扶正祛邪、健脾

开胃、抗菌促生长、增强动物免疫机能、改善动物产品品质等效果,而且还具有来源广泛、价格低、安全方便、无抗药性等特点^[9],已引起国内外研究人员的广泛重视。在对一些新疾病尚缺乏有效治疗药物的情况下,如何发挥祖国医学的优势,应用兽医中药防治新疾病,将成为国内研究探索的新课题。

2 抗肿瘤作用

王忱等^[10]探讨了甘草多糖对 S-180 荷瘤小鼠体内肿瘤的抑制作用及其机制,结果表明,甘草多糖对小鼠 S-180 肿瘤具有抑制作用,并使小鼠肿瘤中 Bcl-2 和突变型 P53 蛋白的表达降低,起到下调癌基因表达的作用,从而使肿瘤缩小,提示这有可能是甘草多糖抑瘤作用的一个重要机制。王岳五等^[11]的试验也表明,甘草多糖具有一定的抗肿瘤活性,可以延长腹水瘤小鼠的生存期,抑制实体瘤的生长;而且甘草多糖对于小鼠 S180 肿瘤的抑制作用,可能是通过影响 Bcl-2、P53 及 bax 基因蛋白的表达发挥作用。

Xiaojuan He 等^[12]研究发现,GP 能够下调 Treg 细胞和 Foxp3 的比例,降低 Treg 细胞的表达以及上调 Th1/Th2 细胞因子在荷瘤小鼠血清细胞中的比例,在一定程度上抑制肿瘤的生长。聂小华等^[13]实验表明 GP 对 ConA 诱导的淋巴细胞增殖有较好的促进作用,其作为生物多糖,主要是通过调节免疫、抑制变态反应起到抗肿瘤的效果。目前国内外多数研究人员认为多糖的抗肿瘤作用是通过增强机体免疫功能以及激活免疫监视系统来实现^[14]。也有人认为多糖可能是通过激活补体从而间接影响巨噬细胞、淋巴细胞或其他细胞因子,进而协同杀伤肿瘤细胞。因此,多糖是治疗肿瘤非常有效的辅助药物,具有重要的医疗价值。

3 抗病毒作用

常雅萍等^[15]从甘草中提取甘草多糖对 7 种 RNA 和 DNA 类病毒作了体外抗病毒研究,结果表明,GP 可直接灭活其中 4 种病毒,而且对细胞内的病毒也有作用,可阻止病毒吸附进入细胞。也有试验表明,GP 对病毒复制有一定抑制作用。王岳五等^[11]研究采用甘草多糖作为抗病毒制剂,检测其抗牛艾滋病病毒、腺病毒、柯萨奇病毒作用。结果表明 GP 对三种病毒均有较明显的拮抗作用,对艾滋病病毒的抑制可通过影响病毒合胞体形成从而达到保护细胞作用;对腺病毒和柯萨奇病毒的抑

制,可以通过防止吸附进入细胞达到保护细胞作用,可适用于预防病毒感染和治疗。GP 能够直接或间接地抑制或降低某些 DNA 和 RNA 病毒导致的细胞病变程度^[16],其机理可能是由于免疫细胞所产生的细胞因子或通过增强细胞免疫功能,或改变细胞膜的化学结构,使病毒难以侵入靶细胞。

高焕等^[17]研究发现,甘草多糖的抗病毒活性优于甘草酸。预示着甘草多糖在抗病毒方面具有良好的应用前景,为临床进一步开发此类新药提供了理论基础。中草药价格低廉,药源广泛,为病毒性疾病较为理想的治疗药物。中草药的特点是配伍应用,即通过配伍组方来应对病情变化,实现治疗的个体化和整体性^[18],GP 具有较强的抗病毒作用,在临床上可以和其他中药配伍使用,具有良好的应用前景。

4 防治骨关节炎作用

甘草为中医骨关节炎治疗方剂中的常用单味药,甘草多糖是其活性成分之一。李小军等^[19]研究表明,GP 可以促进正常软骨细胞释放硫酸化糖胺聚糖,对抗 H₂O₂ 造成的氧化损伤,具有显著的促软骨细胞增殖作用,推测 GP 具有防治骨关节炎作用,其有临床应用前景。甘草常加在治疗方剂中使用,袁立霞等^[20]研究“当归拈痛汤”对佐剂性关节炎大鼠红细胞免疫功能的影响,机理可能与扶正药当归具有增强大鼠骨髓造血功能,增加大鼠血液中红细胞数量的作用以及甘草多糖的促软骨细胞增殖作用有关,有利于机体清除免疫复合物,从而起到抑制致炎因素,减轻机体炎性反应的作用。

5 抗氧化作用

氧自由基是需氧生物细胞正常代谢的副产品,少量氧自由基是维持生命所必需的,但过多氧自由基可引起疾病^[21]。自由基的数量与抗氧化防御系统之间存在着动态平衡。生物抗氧化剂能够阻止自由基以及活性氧反应,包括抗氧化酶 SOD、CAT、GPX、GR 以及非酶抗氧化剂 GSH、Vc 和 VE。动物体内存在着清除自由基的抗氧化酶系统 SOD、GSH - Px 等,其活力水平的高低可以反映出机体抗氧化能力的强弱。自由基水平的升高往往伴随着血清中 TC、LDL - c、TG 水平的升高以及 HDL - c 水平的降低。Ying - Kai Hong 等^[22]研究发现,加入 GP 后,小鼠血清中 TC、TG 和 LDL - c 水平明显降低,HDL - c 水平轻微升高。而且,血清中 SOD、CAT、GSH - Px

和 TAOC 活性水平显著升高。总之,GP 可以通过改善抗氧化防御系统发挥抗氧化作用从而阻止氧化损伤^[22]。目前已发现中药有效成分能够通过调节机体内部抗氧化防御系统,增强机体的抗氧化能力,提高氧化应激状态下机体保护作用,从而达到防病治病的目的^[23]。中兽医学认为常见多发病与脾、肝、肾虚有关,这些脏器清除自由基及过氧化脂质的抗氧化系统比较发达,是疾病防御和物质代谢的主要器官。GP 既能调节机体免疫力,又能改善抗氧化防御系统,保护机体免受氧化损伤,可以应用于兽医临床,改善动物生理性能。

综上所述,甘草多糖具有调节机体免疫、抗肿瘤、抗病毒、防治骨关节炎、抗氧化等功能,可以作为兽医临床的免疫调节剂,肿瘤治疗辅助药物,抗病毒、防治骨关节炎常用配伍药,抗氧化剂等。甘草多糖应用相当广泛,对其进行深入研究可以为相关药物的开发以及应用提供参考。

参考文献:

- [1] 汲晨峰,姜 薇,王晓晶. 甘草多糖的化学与药理研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2004,(5):515-518.
- [2] Tianshui Niu, Jianshe Yang, Long Zhang, et al. Research Advances on Anticancer Effect of Licorice[J]. Current Bioactive Compounds,2009,5:234-242.
- [3] 从媛媛. 新疆胀果甘草多糖的分离纯化、结构分析和生物活性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2008.
- [4] 王丽荣,李 杰,董永军,等. 甘草多糖对小鼠生长性能及细胞免疫能力的影响[J]. 西北农业学报,2007,(1):220-222.
- [5] 程安玮,金征宇,万发春. 甘草多糖对小鼠腹腔巨噬细胞的激活作用[J]. 食品科学,2007,(12):220-222.
- [6] 李发胜,赵 珏,池晓峰,等. 甘草多糖对小鼠免疫调节作用的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2009,(6):35-36.
- [7] 闵 静,敖敏章,胡 菁,等. 甘草多糖对小鼠细胞免疫的影响[J]. 湖北职业技术学院学报,2009,(2):106-108.
- [8] 王丽荣,张海棠,刘保国,等. 甘草多糖的提取及其对肉仔鸡生长性能的影响[J]. 饲料工业,2004,(8):44-45.
- [9] 裴文芳,单安山. 中草药调节畜禽免疫功能的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医,2009,(3):29-30.
- [10] 王 忱,谢广茹,史玉荣,等. 甘草多糖的体内抑瘤作用及其机制的研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2003,(2):85-87.
- [11] 王岳五,张海波,史玉荣,等. 甘草多糖 GPS 对病毒的抑制作用[J]. 南开大学学报(自然科学版),2001,(2):126-128.
- [12] Xiaojuan He X L B L. Down - regulation of treg cells and up - regulation of TH1/TH2 cytokine ratio were induced by polysaccharide from radix glycyrrhizae in h22 hepatocarci[J]. Molecules, 2011,(16):8343-8352.

[13] 聂小华,尹光耀,史宝军,等. 甘草有效成分体外抗肿瘤活性和免疫活性的研究[J]. 中药材,2003,(7):507-509.

[14] 王岳五,张海波,吕杰,等. 甘草残渣中多糖 GPS 抗肿瘤作用的研究[J]. 南开大学学报(自然科学版),2000,(4):46-48.

[15] 常雅萍,毕无邪,杨贵贞. 甘草多糖抗病毒作用研究[J]. 中国中药杂志,1989,(4):44-46.

[16] 韩娟. 甘草免疫药理与临床[J]. 内蒙古中医药,2008,(14):62.

[17] 高焕,杨淑娟,郭利伟,等. 甘草多糖和甘草酸对 NDV 感染鸡胚成纤维细胞能力的影响[J]. 畜牧与兽医,2010,42(11):19-23.

[18] 赵凤柱,韩小敏. 抗病毒中药及其活性成分研究进展[J]. 实用中医药杂志,2009,(6):428-430.

[19] 李小军,汪巍,范雯,等. 甘草多糖抗骨关节炎作用及其机

制研究[Z]. 中国河南郑州:2009.

[20] 袁立霞,吴茜. 当归拈痛汤及其拆方对佐剂性关节炎大鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技,2008,(5):367.

[21] 潘家祜,赵泳苹. 中药在清除体内自由基上的作用[J]. 湖南中医杂志,1996,(5):48-49.

[22] Hong Y, Hua - Taowu, Ma T, et al. Effects of Glycyrrhiza glabra polysaccharides on immune and antioxidant activities in high - fat mice [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2009,45:61-64.

[23] 杨宏斌,温洁,温伟业. 中药复方制剂对雏鸡抗氧化作用及生长性能的影响[J]. 中国兽医杂志,2008,(3):44-45.

(责任编辑:侯向辉)

(上接第 63 页)

megaplasmids hosted by major hospital - adapted lineages [J]. FEMS Immunology and Medical Microbiology,2012. doi:10.1111

[13] Munita J M, Arias C A, Murray B E. Enterococcal endocarditis: Can we win the war? [J]. Current Infectious Disease Reports, 2012,14(4):339-349.

[14] Li J, Ma Y, Hu C, et al. Dissemination of cefotaxime - M - producing *Escherichia coli* isolates in poultry farms, but not swine farms, in China [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2010,7(11):1387-1392.

[15] 吴聪明,汪洋. 动物源细菌耐药性检测与流行病学研究[J]. 中国兽药杂志,2010,44(1):23-25.

[16] 张苗苗,戴梦红,黄玲利,等. 美国受用抗菌药耐药性管理[J]. 中国兽药杂志,2010,44(2):39-42.

[17] Wen L F, He J G. Dose - response effects of an antimicrobial peptide, a cecropin hybrid, on growth performance, nutrient utilisation, bacterial counts in the digesta and intestinal morphology in broilers [J]. The British Journal of Nutrition, 2012,17:1-8.

[18] Ma D, Zhou C, Zhang M, et al. Functional analysis and induction of four novel goose (*Anser cygnoides*) avian beta - defensins in response to salmonella enteritidis infection [J]. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 2012,35(2):197-207.

[19] Jozefiak D, Sip A, Rawski M, et al. Dietary divercin modifies gastrointestinal microbiota and improves growth performance in broiler chickens [J]. British Poultry Science, 2011,52(4):492-499.

[20] Wang H T, Yu C, Hsieh Y H, et al. Effects of albumin B (a bacteriocin) of *Ruminococcus albus* 7 expressed by yeast on growth performance and intestinal absorption of broiler chickens—its potential role as an alternative to feed antibiotics [J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2011, 91 (13) :

2338-2343.

[21] Hume M E. Historic perspective: Prebiotics, probiotics, and other alternatives to antibiotics [J]. Poultry Science, 2011,90(11):2663-2669.

[22] Pasipanodya J G, Gumbo T. A new evolutionary and pharmacokinetic - pharmacodynamic scenario for rapid emergence of resistance to single and multiple anti - tuberculosis drugs [J]. Current Opinion in Pharmacology, 2011,11(5):457-463.

[23] MacGowan A, Bowker K. Developments in PK/PD: Optimising efficacy and prevention of resistance. A critical review of PK/PD in *in vitro* models [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2002,19(4):291-298.

[24] Hagihara M, Crandon J L, Nicolau D P. The efficacy and safety of antibiotic combination therapy for infections caused by gram - positive and gram - negative organisms [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2012,11(2):221-233.

[25] Mugabe C, Azghani A O, Omri A. Liposome - mediated gentamicin delivery: Development and activity against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients [J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005, 55 (2) : 269-271.

[26] Zhao Y, Tian Y, Cui Y, et al. Small molecule - capped gold nanoparticles as potent antibacterial agents that target gram - negative bacteria [J]. Journal of the American Chemical Society, 2010,132(35):12349-12356.

[27] 马铎,陈杖榴. 抗微生物药的残留危害及其合理应用 [J]. 中国家禽, 2011,33(21):1-7.

[28] 陈杖榴,吴聪明,蒋红霞,等. 兽用抗菌药物耐药性研究概况 [J]. 四川生理科学杂志, 2005,27(4):177-180.

(责任编辑:李文平)