

· 专题 ·

甘草酸的抗病毒作用

杨秀伟*

北京大学药学院天然药物学系/天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100191

[摘要] 从药用植物中获得抗病毒物质可能是良好途径之一, 甘草属药用植物已在传统医学和现代医学中普遍使用。甘草酸是甘草的主要生物活性成分之一。本文综述甘草酸的抗病毒作用, 为甘草酸及其衍生物的进一步研究与开发利用提供参考。

[关键词] 甘草属; 甘草酸; 抗病毒作用

[中图分类号] R282; R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0533-09

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200221002

Antiviral Effect of Glycyrrhizic Acid

YANG Xiu-Wei*

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Natural Medicines,
School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

[Abstract] Antiviral substances obtained from medicinal plants are one of potentially good targets to study. *Glycyrrhiza* medicinal herbs have been commonly used in both traditional and modern medicine. Glycyrrhizic acid (glycyrrhizin) is one of the major bioactive constituent in *Glycyrrhiza* medicinal herbs. The paper reviewed antiviral effect of glycyrrhizic acid to provides basis for the further research and development as well as rational utilization of glycyrrhizic acid and its derivatives.

[Keywords] genus *Glycyrrhiza*; glycyrrhizic acid; antiviral effect

入侵人类的病毒基本上可分为两类, 一类是以人类为长期宿主的病毒群, 如人类常见的流行性病毒性疾病: 水痘、风疹、疱疹、麻疹、天花、脊髓灰质炎、乙脑、腮腺炎、巨细胞病毒, 甲型和乙型肝炎病毒, 登革热病毒以及人流感病毒等, 亦包括人类免疫缺陷病毒(HIV)和人类乳头瘤病毒(HPV), 亦称人类长驻病毒群, 这些病毒参与人类微生态学组成; 重症急性呼吸综合征(SARS)、埃博拉(Ebola)、中东呼吸综合征(MERS)等冠状病毒科(coronavirus)病毒和寨卡(Zika)黄病毒科、黄病毒属病毒等也归于人类的长驻病毒群。因为入侵途径和感染细胞的差异、宿主免疫反应强度以及免疫病理分布不同而导致临床各类疾病表现不同。另一类是以临近人类的物种(鸡、狗、猪、马、羊等)为长期宿主但能跨物种感染人类的病毒群, 如禽流感、狂

犬病、汉坦等病毒。实际上, 冠状病毒是致人类呼吸道感染常见病毒之一, 在全世界普遍存在, 造成的临床表现各不相同^[1]。科学家将已知的冠状病毒分为4组: 1) 犬冠状病毒、猫冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、人冠状病毒等; 2) 牛冠状病毒、人冠状病毒 OC43、小鼠肝炎病毒等; 3) 鸟传染性支气管炎病毒、火鸡冠状病毒和大鼠冠状病毒; 4) SARS 病毒。SARS 之后, 在人类中又相继发现 HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 2 种病毒。2020 年 1 月 7 日, 实验室检出造成我国湖北武汉肺炎疫情的病毒, 其为 1 种新型冠状病毒^[2], 世界卫生组织(WHO)于 2020 年 1 月 12 日将这种新型冠状病毒正式命名为“2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)”^[3], 日内瓦时间 2020 年 2 月 11 日 WHO 发布了新冠病毒肺炎的疾病名称 COVID-19(Corona Virus Disease 2019); 其后, 国际病毒

* [通信作者] 杨秀伟, 教授, 博士生导师, 研究方向: 天然产物化学与药物代谢; Tel: (010)82801569, E-mail: xwyang@bjmu.edu.cn

分类委员会将其命名为“SARS-CoV-2”(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)。2019-nCoV 究竟是发源于中国?还是其他国家?目前是一个未明的问题。延着2003年和2012年分别暴发的SARS、MERS冠状病毒的研究历史,人们在追溯2019-nCoV的来源,蝙蝠→果子狸或穿山甲→人的传播链等被提出,但证据都不足;病毒是绝对的寄生物种,离开宿主细胞就没有生命了。人体估计至少存有38万亿个细菌^[4]与380万亿多个病毒^[5],在人体肠道发现1200多种病毒基因组^[6],但这个庞大的人体病毒组(human virome)并不完全属于人体,大部分是以人体肺与呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道等部位的细菌为宿主而存在的,其可能影响细菌微生态平衡,间接影响人体。因此,是否也存在人类长驻病毒群变异所致2019-nCoV也是一个需要考虑的问题。最近,美国得克萨斯大学奥斯汀分校McLellan团队在BioRxiv上发表论文,报道了2019-nCoV突刺蛋白的首个冷冻电镜结构^[7],提供了大量信息,为相关医疗对策的开发奠定了基础,如推动新型冠状病毒疫苗的研发。目前,对确诊COVID-19患者给予 α -干扰素雾化吸入治疗、洛匹那韦(Lopinavir)/利托那韦(Ritonavir)(抗HIV病毒药物)等抗菌抗病毒治疗,但洛匹那韦/利托那韦可引起腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应^[8-10]。虽然非典期间用糖皮质激素治疗SARS挽救了许多患者的生命,但也带来了多方面的不良反应,如SARS恢复期的骨坏死、二重感染、结核播散、电解质紊乱以及糖尿病等。尽管随着现代科学的进步,人们对不可预料的新生事物的认知不断加快和加深,但祖国中医药事业发展的历史实践,积累了许多抗病毒药物的经验,如甘草就是值得一提的中药之一,尤其是甘草的主要成分之一的甘

草酸具有糖皮质激素样作用。本研究对其抗病毒活性的研究进展进行综述,希望能为新冠肺炎疫情的防控提供参考。

1 甘草的资源

甘草为豆科(Leguminosae)蝶形花亚科(Papilionatae Taub.)的多年生草本植物,全球均有分布,约18种^[11],分布遍及全球各大洲,以欧亚大陆为多,但以亚洲中部的分布最为集中。我国处于甘草资源中心地带。我国生药学家楼之岑院士早在1954年发表了《国产甘草成分含量测定的研究》的论文,证明国产甘草完全符合苏、英、日、美各国药典规定的甘草品质标准^[12],为我国甘草首次进入国际市场提供了科学依据。迄今,我国已是世界上甘草使用量及出口量最大的国家。除了药用价值外,甘草及其提取物在食品、饮料、化妆品等工业中也有广泛的应用。甘草属(*Glycyrrhiza* L.)植物药用历史悠久,国外早在古埃及、古希腊时期就用甘草治疗咳嗽、胃病及肝脏疾病^[13]。在我国历史上,成书于汉代的《神农本草经》将甘草列为上品。甘草素有“国老”“十方九草”之誉,具有益气补中、祛痰止咳、缓急止痛、缓和药性和清热解毒的功能,临床应用广泛。

我国有甘草7种^[11],分别为粗毛甘草 *G. aspera* Pall.、光果甘草 *G. glabra* L.、胀果甘草 *G. inflata* Batalin、刺果甘草 *G. pallidiflora* Maxim.、圆果甘草 *G. squamulosa* Franch.、甘草 *G. uralensis* Fisch. ex DC.和云南甘草 *G. yunnanensis* S. H. Cheng et L. K. Dai ex P. C. Li,其中的光果甘草、胀果甘草和甘草已收载在《中华人民共和国药典》中^[14]。这些种在其他国家也有分布(见表1)。

表1 7种甘草的主要分布地

种	主要分布地
粗毛甘草	内蒙古、陕西、甘肃、青海、新疆;俄罗斯欧洲部分及西伯利亚、哈萨克斯坦、乌兹别克斯坦、土库曼斯坦、吉尔吉斯斯坦、塔吉克斯坦、伊朗、阿富汗。
光果甘草	东北、华北、西北各省区;欧洲、地中海区域、哈萨克斯坦、乌兹别克斯坦、土库曼斯坦、吉尔吉斯斯坦、塔吉克斯坦、俄罗斯西伯利亚地区以及蒙古。
胀果甘草	内蒙古、甘肃和新疆;哈萨克斯坦、乌兹别克斯坦、土库曼斯坦、吉尔吉斯斯坦和塔吉克斯坦。
刺果甘草	东北、华北各省区、陕西、山东、江苏;俄罗斯远东地区。
圆果甘草	内蒙古、河北、山西、宁夏、新疆;蒙古。
甘草	东北、华北、西北各省区及山东;蒙古及俄罗斯西伯利亚地区。
云南甘草	云南。

2 抗病毒作用

2.1 甘草在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中出现的频数

2019年12月以来,湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒感染的肺炎患者,随着对疾病认识的深入和诊疗经验的积累,国家卫生健康委员会和国家中医药管理局形成了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[15],包括推荐使用的中药复方,其中,甘草出现的频数为4,为最高之一。

2.2 实验研究

2.2.1 抗流感病毒和冠状病毒

2.2.1.1 提取物水平 灌胃小鼠甘草粗提取物能明显抑制H9N2亚型流感病毒感染小鼠的肺炎病变,明显延长感染小鼠的生存时间^[16]。甘草提取物有抑制流感病毒单股负链RNA包膜病毒蛋白的作用,最大半数抑制浓度(IC₅₀)为0.27 mg·mL⁻¹,选择性地抑制单股负链RNA包膜病毒蛋白的合成^[17]。

2.2.1.2 单体化合物水平 甘草属植物化学成分具有化学结构多样性,迄今为止从不同种甘草中分离鉴定的各类化合物超过400余个^[11,18],主要成分为五环三萜和黄酮等类化合物^[19],不同化学结构类型化合物在肠内吸收可能各异^[20],且在肠内具有代谢不稳定性^[21]。

如甘草中典型的三萜类化合物甘草酸(glycyrrhizic acid; glycyrrhizin, **1**)在人肠内细菌的作用下首先转化为甘草次酸-3-O-单-β-D-葡萄糖醛酸苷(glycyrrhetic acid-3-O-mono-β-D-glucuronide, **2**),后者继续脱去葡萄糖醛酸基,转化为甘草次酸(glycyrrhetic acid, **3**),转化过程见图1。与原形甘草酸相比,甘草次酸在肠内细菌作用下由甘草酸

释放出,是分子状态,更易被吸收入体循环。如果是甘草次酸直接给药,可能其在肠内会有颗粒析出,导致生物利用度降低。甘草酸可在人工条件下转化为甘草酸单铵盐(monoammonium glycyrrhizinate)、甘草酸二铵盐(diammonium glycyrrhizinate)、甘草酸单钾盐(monopotassium glycyrrhizinate)、甘草酸二钠盐(disodium glycyrrhizinate)等。

研究表明,灌胃小鼠甘草酸单铵盐能明显抑制H9N2亚型流感病毒鼠肺炎病变^[16]。给感染致死剂量A2型流感病毒(H2N2)的小鼠腹腔注射甘草酸,小鼠的平均存活时间明显延长,肺组织的实变程度和病毒滴度明显低于对照组。深入研究发现,如果在小鼠同时给予抗γ-干扰素的单克隆抗体,则检测不到甘草酸抗流感病毒的活性,提示甘草酸抗流感病毒是通过刺激T细胞产生γ-干扰素实现的^[22]。亦有研究表明,高迁移率组框蛋白1(High-mobility-group box protein 1, HMGB 1)在细胞核内流感病毒复制中起着非常重要的作用,HMGB 1与流感病毒核蛋白结合能促进病毒生长并增强病毒聚合酶的活性,甘草酸通过抑制其结合,能降低流感病毒聚合酶的活性而抑制流感病毒复制^[23]。

甘草酸在培养的气道上皮细胞有糖皮质激素样的抗炎作用,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或白介素-4(interleukin-4, IL-4)诱导的小鼠肺炎模型体内实验中,甘草酸能明显减少杯状细胞(goblet cell)增生和MUC(mucin)5AC mRNA的表达^[24],提示甘草酸对呼吸道炎症有治疗作用。在LPS所致急性肺损伤模型中,甘草酸能缓解组织病理变化、中性粒细胞浸润,抑制环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达^[25];甘草酸单铵盐能提高肺泡灌洗液中超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛含量,同时避免环磷酸腺苷磷酸二酯酶(cAMP-PDE)活性的

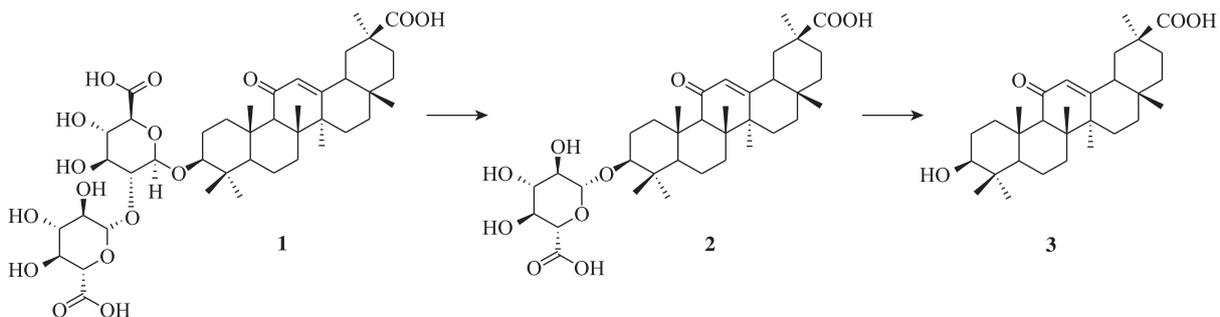


图1 甘草酸在人肠内菌作用下的转化

增强,在肺组织中上调IL-10的水平,下调肿瘤坏死因子- α ^[26];在角叉菜胶所致急性肺损伤模型,腹腔给予甘草酸能显著降低核因子 κ B和信号转导与激活转录-3(signal transducer and activator transcription-3, STAT-3)^[27]。

对于冠状病毒,甘草酸对SARS-CoV(SARS-coronavirus)也有抑制作用^[28-29]。在其后对15个甘草酸衍生物和甘草次酸(化学结构见图2)进行抗SARS-CoV活性研究中,发现甘草酸的某些衍生物抗SARS-CoV活性更强,结果见表2^[30]。如果在甘草酸的C-3糖苷链上引入2-乙酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖胺(2-acetamido- β -D-glucopyranosylamine, **1**)基,则抑

制活性增加了近9倍,且其细胞毒性降低;化合物**2**的半数最大效应浓度(EC_{50})是 $35 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,在汇合Vero细胞培养上,使50%细胞死亡时的药物质量浓度(CC_{50})是 $1462 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,抑制作用是原形化合物甘草酸的10倍,选择指数(CC_{50}/EC_{50} 的比值,SI)是41;对于结合2个氨基酸残基和1个游离的C₃₀-COOH衍生物来说,抑制活性比甘草酸强70倍,但其细胞毒性升高,因而降低了治疗的安全性。这些研究结果有助于筛选到药效优秀、治疗安全指数高的抗SARS-CoV的甘草酸衍生物药物。文献中亦有报道认为:甘草酸衍生物的药理活性比原形甘草酸强,不良反应较少^[31]。

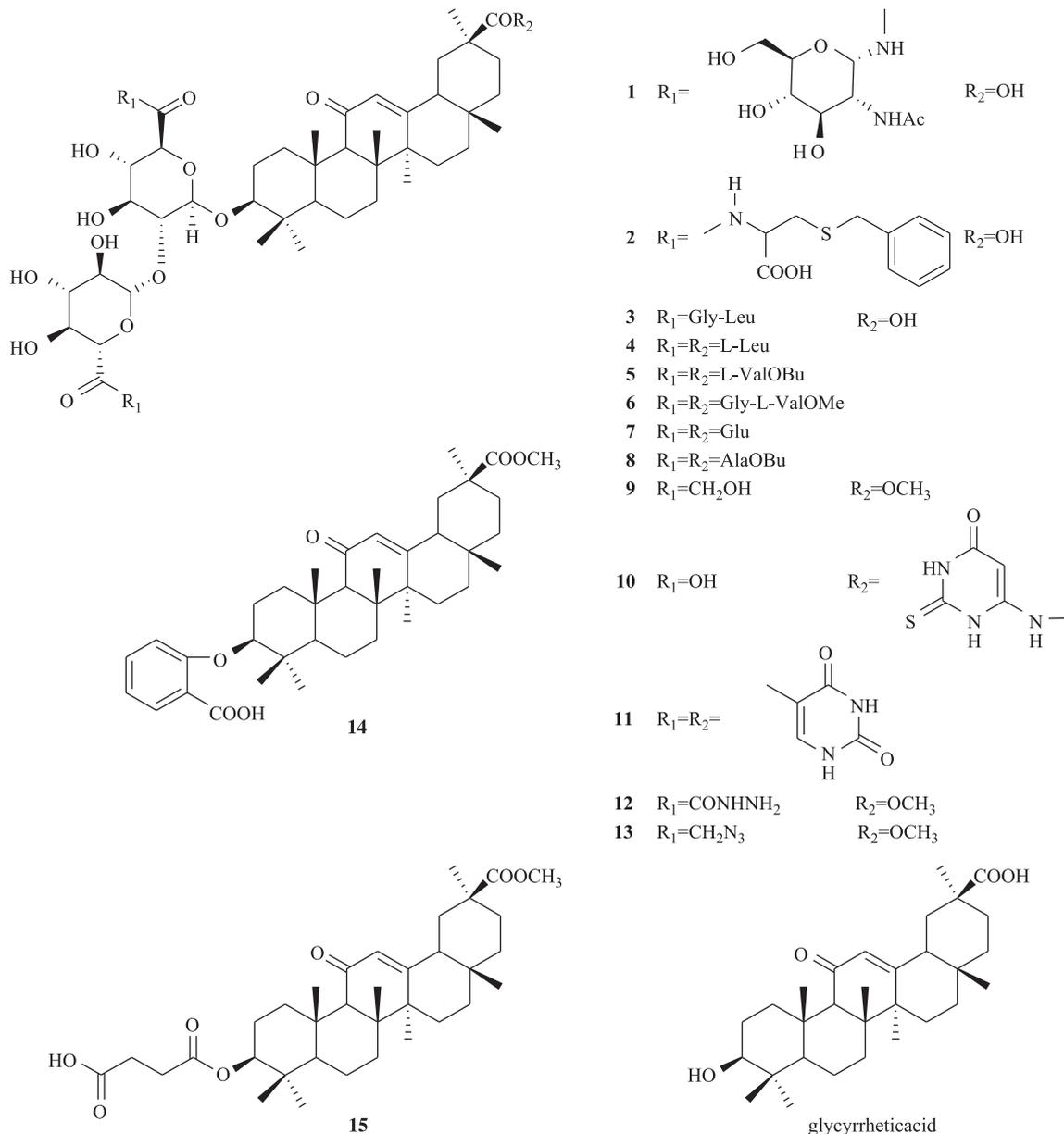


图2 15个甘草酸衍生物和甘草次酸的化学结构

表2 甘草酸、甘草次酸及甘草酸衍生物在 Vero 细胞对 SARS-CoV 复制的影响

化合物	EC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	CC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	SI
甘草酸	365 ± 12	> 24 000	> 65
甘草次酸	> 20	20 ± 5	—
1	40 ± 13	> 3000	> 75
2	35 ± 7	1462 ± 50	41
3	139 ± 20	215 ± 18	2
4	> 1000	> 1000	—
5	> 1000	> 1000	—
6	> 1000	> 1000	—
7	> 1000	> 1000	—
8	> 1000	> 1000	—
9	8 ± 2	44 ± 6	6
10	50 ± 10	250 ± 19	5
11	5 ± 3	15 ± 3	3
12	16 ± 1	66 ± 8	4
13	> 1000	> 1000	—
14	> 1000	> 1000	—
15	> 1000	> 1000	—

注：—表示无法计算。

从图1可知,甘草次酸是甘草酸在体内的代谢产物或肠内菌生物转化产物。甘草次酸不但能诱导一氧化氮产生,而且还可通过激活巨噬细胞中调控一氧化氮合酶(iNOS)转录的核因子κB转录因子复合物上调iNOS基因在小鼠腹腔巨噬细胞中的表达^[32]。甘草次酸可促使核因子κB的蛋白质/DNA结合位点结合到其同源位点上,进而激活核因子κB,从而调控iNOS的转录。一氧化氮作为1个宿主防御分子,在天然免疫中发挥作用,具有抗病毒活性。

由于肺炎重症死亡大都是“炎症风暴”无法控制,所以,理论上推测甘草酸对肺炎应该具有治疗作用。鉴于2019-nCoV具有血管紧张素转化酶2(ACE2)受体,因此,ACE2上的靶点作为抗2019-nCoV药物研发筛选模型已被应用。最近,采用分子对接的方法,对中药中能够与ACE2结合的化合物进行了筛选,结果表明,甘草中的甘草酸能够与ACE2结合,提示甘草酸是潜在的抗COVID-19的化合物^[33]。此外,研究发现ACE2在心脏、食管、肾脏、膀胱和回肠均有表达,且表达量高于肺。因此,甘草酸对于2019-nCoV累及的这些器官损伤可能具有潜在的作用。

2.2.2 抗单纯疱疹病毒 目前发现的疱疹病毒超过100种,与人类感染相关的至少有8种,包括单纯疱疹病毒1(herpes simplex virus 1, HSV-1)、HSV-2、

非洲淋巴细胞瘤病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、水痘-带状疱疹病毒和巨细胞病毒等。疱疹病毒广泛存在于自然界。

一项对光果甘草根水提取物治疗感染HSV-1有效性的研究表明,其具有抗HSV-1病毒的特性,其机制可能是其具有很强的抗粘附性,可直接抑制HSV-1病毒感染的细胞间粘附^[34-35],它的主要成分之一的甘草酸不但能抑制病毒生长而且可使病毒颗粒失活^[36]。甘草次酸衍生物甘珀酸钠(carbenoxolone, CBX)和环胃酮钠(ciclocholone, CCX)具有抗HSV-1和HSV-2的作用^[37],化学结构见图3。其可显著抑制HSV-1和HSV-2的复制,使感染性病毒颗粒的数量减少10 000~100 000倍。CBX和CCX在高剂量下,可使HSV-1和HSV-2对幼仓鼠肾细胞的吸附减少20%~40%;两者比较后发现,CCX抑制HSV复制的作用比CBX更强;两者抑制HSV-2复制的作用更强。

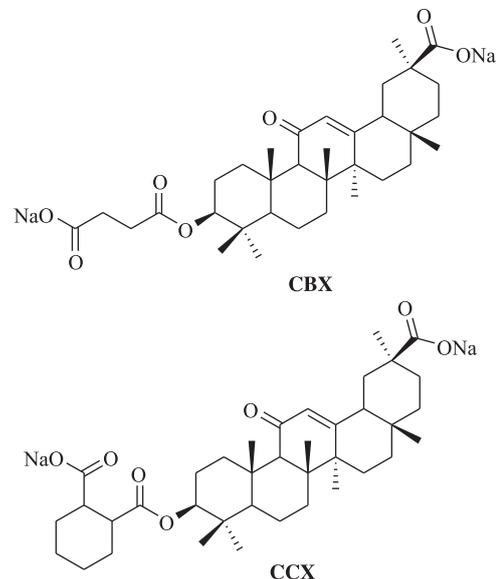


图3 CBX和CCX的化学结构

甘草酸对EBV的复制具有抑制活性,并呈剂量依赖效应,对病毒的IC₅₀为0.04 mmol·L⁻¹;对宿主细胞毒的IC₅₀为4.8 mmol·L⁻¹;治疗指数为120。甘草酸主要在EBV复制循环的早期发挥作用,对病毒吸附没有影响,也不会使EBV颗粒失活^[38]。提示甘草酸抗EBV可能是在病毒复制早期通过抑制病毒侵入宿主细胞来实现的。甘草酸还对卡波济氏肉瘤疱疹病毒-8(Kaposi's sarcoma herpesvirus-8)具有抑制活性,抑制其裂解性复制,且能有效清除处于潜伏感染期的疱疹病毒^[39],其潜在的机制主要是多顺反子潜在的复制表

达异常,包括不能产生编码潜伏相关核抗原(latency associated nuclear antigen, LANA)病毒 mRNA 的成熟形式^[40]。甘草酸亦能抑制慢性乙肝病人的卡波济氏肉瘤病毒的复制^[41]。

2.2.3 抗艾滋病病毒 自1981年美国报告首例艾滋病以来,目前艾滋病已蔓延至全球150多个国家。有效控制、根治艾滋病已成为全球亟待解决的问题。艾滋病是1种危害性大的传染病,由感染艾滋病病毒(human immuno-deficiency virus, HIV)引起。HIV把人体免疫系统中最重要CD4T淋巴细胞作为主要攻击目标,使人体丧失免疫功能。HIV在人体内的潜伏期平均为8~9年,患艾滋病以前,可以没有任何症状地生活和工作多年。早在20世纪80年代末,日本学者首次报道了甘草酸抗HIV的作用。实验结果表明,甘草酸能有效抑制HIV的复制^[42-44],且具有免疫激活作用。甘草酸对HIV增殖的 IC_{50} 值约为 $1.23 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,抑制HIV感染的有效浓度高,范围狭窄,如果维持其在血液中的有效浓度,须持续大量给药^[42]。甘草酸抗HIV的机制可能是通过降低蛋白激酶C的活性从而间接抑制HIV的复制;同时还具有抑制HIV吸附宿主细胞的作用^[43]。实验在HIV感染者的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells)中检测到甘草酸的抗HIV作用,甘草酸可诱导趋化因子配体(chemokine ligand)4(CCL4)和CCL5的产生。研究表明:甘草酸具有通过诱导 β -趋化因子产生从而抑制HIV复制的潜力^[45]。研究亦发现,甘草酸还可以通过降低细胞膜的流动性以减少细胞间的融合而抑制HIV在细胞间的繁殖和扩散^[46]。在单核细胞源性的巨噬细胞中也证实了甘草酸能通过抑制CCL2或白介素-10的产生从而抑制多形核中性粒细胞依赖性的R5 HIV(利用CC趋化因子受体5辅助受体进入细胞的HIV-1称为R5 HIV)病毒的复制^[47]。

2.2.4 抗肝炎病毒 作为流行广泛且危害严重的传染性疾病,慢性乙型肝炎和丙型肝炎已成为一个社会性的健康问题。乙型肝炎由感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起,丙型肝炎由感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起。目前全球约有3.5亿~4亿HBV慢性感染者;1.7亿HCV感染者,感染率约为3%。

甘草酸具有直接抗HBV的活性,且对宿主细胞没有毒性^[48]。有研究表明,甘草酸能抑制HBV感染细胞乙肝表面抗原(HBsAg)向细胞外分泌,可能抑制肝细胞的破坏,改善慢性乙肝患者肝功能障碍,

从而改善了对HBV的免疫状况。由此推论甘草酸有直接的抗HBV作用及对肝功能障碍的改善作用^[49]。甘草酸抗HBV的作用机制复杂,实际上目前尚未完全清楚。临床上,甘草酸在降低谷氨酰转氨酶、乙肝病毒等指标上有明显的疗效^[50]。甘草酸二铵盐在临床上的应用也取得了良好的疗效,活性更佳,具有较强的抗炎、保护肝细胞膜和改善肝功能的作用^[51-52]。

甘草酸亦有较强的抗HCV作用。在感染HCV的肝细胞使用无毒剂量的甘草酸,HCV核心基因(core gene)在mRNA和蛋白质水平的表达水平下降,呈剂量依赖性,且与干扰素有协同作用^[53]。含有甘草酸的制剂SNMC(stronger neo-minophagen C)可保护线粒体免受HCV蛋白诱导的氧化应激损伤,有效降低丙型肝炎患者罹患肝硬化的几率^[54]。甘草酸和它的单铵盐是良好的抗HCV药物的先导化合物^[55]。

3 新型冠状病毒肺炎患者“肺泡黏液病理性充盈”适合甘草酸的糖皮质激素样作用治疗

由于甘草酸的苷元甘草次酸的化学结构与甾体激素酷似,因此可作为配体与甾体激素受体及其代谢酶结合,演变出丰富多彩和复杂多样的生物学效应。糖皮质激素样作用是甘草酸及其苷元甘草次酸的重要的药理作用之一^[56-58]。COVID-19患者的病理解剖学研究表明^[59],流式细胞术可发现淋巴细胞减少,淋巴细胞同时也被过度激活。此外高度促炎性的CCR4⁺CCR6⁺Th17细胞增加,此部分解释了肺部严重的免疫损伤;同时,伴有“肺泡黏液(痰液)病理性充盈”。这适合临床上将甘草酸作为弱糖皮质激素样药物应用,不仅能增强糖皮质激素的作用,而且拮抗大剂量糖皮质激素的不良反^[60]。

4 临床常用的甘草酸现代中药制剂

来源于中药,通过现代科技手段和技术研制的药物,称为现代中药。甘草为传统中药,由于其广泛的生物学活性和作用,甘草酸制剂在20世纪40年代即应用于肝病的治疗,70年代开始有明确的科学性研究论述^[61]。目前市场上已有甘草酸单铵、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、甘草酸二铵脂质体和异甘草酸镁等多种形式的产品,研制成许多现代中药制剂在临床上应用(见表3),积累了许多临床经验。随着研究的深入,循证医学证据将不断指导甘草酸制剂新的临床应用。

表3 中国临床常用的甘草酸制剂

药品通用名	英文通用名	研发阶段	批准时间/年-月-日
复方甘草酸铵	compound ammonium glycyrrhizinate	批准上市	1984-01-01
复方甘草酸单铵	compound monoammonium glycyrrhizinate	批准上市	1987-01-01
甘草酸单钾	monopotassium glycyrrhizinate	批准上市	1992-01-01
甘草酸单铵	monoammonium glycyrrhizinate	批准上市	1992-01-01
甘草酸二铵	diammonium glycyrrhizinate	批准上市	1994-01-01
甘草酸二钠	disodium glycyrrhizinate	批准上市	1996-01-01
甘草酸 A	glycyrrhizic acid A	批准上市	1996-01-01
甘草酸三钠	trisodium glycyrrhizinate	批准上市	1996-01-01
甘草酸二钾	dipotassium glycyrrhizinate	批准上市	1996-01-01
复方甘草酸单铵 + 半胱氨酸	compound monoammonium glycyrrhizinate + cysteine	批准上市	1996-01-01
甘草酸铋	bismuth glycyrrhizinate	批准上市	1996-01-01
复方门冬氨酸 + 维生素 B6 + 甘草酸二钾	compound aspartic acid + vitamin B6 + dipotassium glycyrrhizinate	批准上市	1997-01-01
复方甘草酸苷	compound glycyrrhizin	批准上市	2000-05-19
异甘草酸镁	magnesium isoglycyrrhizinate	批准上市	2005-09-26

5 结语

虽然目前多种冠状病毒的分离、结构解析已经完成^[62-65]，对2019-nCoV亦有了一些了解^[7,62-63,66-67]，但至今仍没有针对性的特效药物^[68]。中医没有病毒性肺炎的病名，此病属于中医疫病的范畴，病因为感受疫戾之气，病位在肺，基本病机特点为“风、热、湿、毒、瘀”。西汉以来的两千多年里，中国先后发生过321次疫病流行^[69]，中医药辩证治疗疫病有着丰富的临床经验，在有限的地域和时间内控制住了疫情的蔓延。中医药在中华民族历次疫病中不断发展完善，在守正中不断创新突破，潜力巨大。随着生物的进化或变异，亦可能产生新的“疫病”，应该严阵以待，打有准备之仗。

参考文献

- [1] LU R J, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574.
- [2] HUI D S, AZHAR E I, MADANI T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91: 264-266.
- [3] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506.
- [4] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS*

Biol, 2016, 14 (8): e1002533.

- [5] MOKILI J L, ROHWER F, DUTILH B E. Metagenomics and future perspectives in virus discovery [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2 (1): 63-77.
- [6] 曹婧, 张海林, 张云智. 病毒宏基因组研究方法和鼠类肠道病毒宏基因组研究进展 [J]. *国际病毒学杂志*, 2016, 23 (1): 66-69.
- [7] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, doi:10.1126/science.abb2507.
- [8] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the united states [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382 (10): 929-936.
- [9] ROTHE C, SCHUNK M, SOTHMANN P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in germany [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382 (10): 970-971.
- [10] CARLOS W G, DELA C C S, CAO B, et al. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus [J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2020, 201 (4): 7-8.
- [11] 朱相云. 中国药用植物志: 第五卷(上) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 612.
- [12] 楼之岑, 曾美怡. 国产甘草成分含量测定的研究 [J]. *药学学报*, 1954, 2 (2): 121-128.
- [13] SHIBATA S. A drug over the millennia: Pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2000, 120 (10): 849-862.
- [14] 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, 2015: 86.
- [15] 国家卫健委, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [J/OL]. 中国中西医结合

- 杂志, 2020. /http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20200208.1034.002.html.
- [16] 方炳虎, 邱灵才, 陈建新, 等. 甘草主要成分抗 H₉N₂ 亚型流感病毒作用研究[J]. 广东农业科学, 2007(3):66-69.
- [17] NOMURA T, FUKUSHI M, ODA K, et al. Effects of traditional kampo drugs and their constituent crude drugs on influenza virus replication *in vitro*; Suppression of viral protein synthesis by Glycyrrhizae Radix [J]. Evid-based Compl Altern Med; eCAM, 2019, 2019:3230906.
- [18] 郑云枫, 魏娟花, 冷康, 等. 甘草属 *Glycyrrhiza* L. 植物资源化学及利用研究进展[J]. 中国现代中药, 2015, 17(10):1096-1108.
- [19] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析[J]. 中草药, 2016, 47(12):2061-2068.
- [20] WANG X X, LIU G Y, YANG Y F, et al. Intestinal absorption of triterpenoids and flavonoids from Glycyrrhizae Radix et Rhizoma in the human Caco-2 monolayer cell model[J]. Molecules, 2017, 22(10):1627-1638.
- [21] 杨秀伟. 中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效: 上册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006:1076-1104.
- [22] UTSUNOMIYA T, KOBAYASHI M, POLLARD R, et al. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(3):551-556.
- [23] MOISY D, AVILOV S V, JACOB Y, et al. HMGB1 protein binds to influenza virus nucleoprotein and promotes viral replication[J]. J Virol, 2012, 86(17):9122-9133.
- [24] NISHIMOTO Y, HISATSUNE A, KATSUKI H, et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression *in vivo* and *in vitro* [J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113(1):76-83.
- [25] NI Y F, KUAI J K, LU Z F, et al. Glycyrrhizin treatment is associated with attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression[J]. J Surg Res, 2011, 165(1):e29-e35.
- [26] SHI J R, MAO L G, JIANG R A, et al. Monoammonium glycyrrhizinate inhibited the inflammation of LPS-induced acute lung injury in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(10):1235-1241.
- [27] MENEGAZZIM M, PAOLAR R D, MAZZON E, et al. Glycyrrhizin attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice[J]. Pharmacol Res, 2008, 58(1):22-31.
- [28] CINATL J, MORGENSTERN B, BAUER G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. Lancet, 2003, 361(9374):2045-2046.
- [29] CHEN F, CHAN K H, JIANG Y, et al. *In vitro* susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds[J]. J Clin Virol, 2004, 31(1):69-75.
- [30] HOEVER G, BALTINA L, MICHAELIS M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus[J]. J Med Chem, 2005, 48(4):1256-1259.
- [31] POMPEI R, LACONI S, INGIANNI A. Antiviral properties of glycyrrhizic acid and its semisynthetic derivatives[J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(8):996-1001.
- [32] JEONG H G, KIM J Y. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by 18 β -glycyrrhetic acid in macrophages[J]. FEBS Lett, 2002, 513(2/3):208-212.
- [33] CHEN H S, DU Q H. Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection [J]. doi: 10.20944/preprints2020001.0358.V3.
- [34] SABOURI GHANNAD M, MOHAMMADI A, SAFIALLAHY S, et al. The effect of aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* on herpes simplex virus 1 [J]. Jundishapur J Microbiol, 2014, 7(7):e11616.
- [35] HUANG W, CHEN X, LI Q, et al. Inhibition of intercellular adhesion in herpes simplex virus infection by glycyrrhizin[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 62(1):137-140.
- [36] POMPEI R, FLORE O, MARCCIALIS M, et al. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles[J]. Nature, 1979, 281(5733):689-690.
- [37] DARGAN D J, SUBAK-SHARPE J H. The antiviral activity against herpes simplex virus of the triterpenoid compounds carbenoxolone sodium and cicloxolone sodium[J]. J Antimicrob Chemother, 1986, 18(Suppl B):185-200.
- [38] LIN J C. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication *in vitro* [J]. Antiviral Res, 2003, 59(1):41-47.
- [39] KLASS C M, OFFERMANN M K. Targeting human herpesvirus-8 for treatment of Kaposi's sarcoma and primary effusion lymphoma[J]. Curr Opin Oncol, 2005, 15(5):447-455.
- [40] KANG H, LIEBERMAN P M. Mechanism of glycyrrhizic acid inhibition of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: disruption of CTCF-cohesin-mediated RNA polymerase II pausing and sister chromatid cohesion [J]. J Virol, 2011, 85(21):11159-11169.
- [41] XIE Y R, RUAN B, CHEN Y G, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2011, 83(5):879-883.
- [42] NAKASHIMA H, MATSUI T, YOSHIDA O, et al. A new anti-human immunodeficiency virus substance, glycyrrhizin sulfate; endowment of glycyrrhizin with reverse transcriptase-

- inhibitory activity by chemical modification [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1987, 78(8):767-771.
- [43] ITO M, SATO A, HIRABAYASHI K, et al. Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *Antiviral Res*, 1988, 10(6):289-298.
- [44] HATTORI T, IKEMATSU S, KOITO A, et al. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS [J]. *Antiviral Res*, 1989, 11(5/6):255-261.
- [45] SASAKI H, TAKEI M, KOBAYASHI M, et al. Effect of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on HIV replication in cultures of peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive patients [J]. *Pathobiology*, 2003, 70(4):229-236.
- [46] HARADA S. The broad anti-viral agent glycyrrhizin directly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope [J]. *Biochem J*, 2005, 392(1):191-199.
- [47] 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):554-558.
- [48] ROMERO M R, EFFERTH T, SERRANO M A, et al. Effect of artemisinin/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an "in vitro" replicative system [J]. *Antiviral Res*, 2005, 68(2):75-83.
- [49] 白木公康. 甘草酸抗乙肝病毒的作用机理 [J]. *和汉医药学杂志*, 1995, 12(1):24-28.
- [50] 宋星宏. 甘草甜素治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(8):294-495.
- [51] 李旭. 甘草酸类药物治疗慢性病毒性肝炎的疗效与评价 [J]. *中国药理学通报*, 1999, 15(4):383-384.
- [52] 吴锡铭. 甘利欣——一种新型抗肝炎剂的研究 [J]. *现代应用药学*, 1995, 12(4):52-53.
- [53] ASHFAQ U A, NAWAZ Z, RIAZUDDIN S. Glycyrrhizin as antiviral agent against hepatitis C virus [J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1):112-113.
- [54] KORENAGA M, HIDAKA I, NISHINA S, et al. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice [J]. *Liver Int*, 2011, 31(4):552-560.
- [55] ADIANTI M, AOKI C, KOMOTO M, et al. Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species [J]. *Microbiol Immunol*, 2014, 58(3):180-187.
- [56] NISHIMOTO Y, HISATSUNE A, KATSUKI H, et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 113(1):76-83.
- [57] KAO T C, WU C H, YEN G C. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid recover glucocorticoid resistance *via* PI3K-induced API1, CRE and NFAT activation [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4):295-302.
- [58] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(1):33-35.
- [59] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Resp Med*, 2020, 8(4):420-422.
- [60] RAMLI E S M, SUHAIMI F, ASRI S F M, et al. Glycyrrhizic acid (GCA) as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor exerts protective effect against glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(3):262-273.
- [61] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(5):844-852.
- [62] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733.
- [63] COUTARD B, VALLE C, de LAMBAILLERIE X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade [J]. *Antiviral Res*, 2020, 176:104742.
- [64] HU X L, TIAN J, KANG H T, et al. Transmissible gastroenteritis virus papain-like protease 1 antagonizes production of interferon- β through its deubiquitinase activity [J]. *BioMed Res Int*, 2017, 7089091/1-7089091/8.
- [65] YAN L, MENG B, XIANG J C, et al. Crystal structure of the post-fusion core of the Human coronavirus 229E spike protein at 1.86 Å resolution [J]. *Acta Crystallogr, Sect D: Struct Biol*, 2018, 74(9):841-851.
- [66] JI W, WANG W, ZHAO X F, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):433-440.
- [67] BENVENUTO D, GIOVANETTI M, CICCOCCHI A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):455-459.
- [68] 陈丹龙, 杨芳, 罗志英, 等. 全球抗新型冠状病毒药物研发现状和瓶颈 [J]. *中国药理学通报*, 36(4):459-469.
- [69] 中国中医研究院. 中国疫病史鉴 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2003:103-131.