



(OSID 码)

• COVID-19 专栏 •

甘草酸制剂防治新型冠状病毒肺炎的可能机制

李变玲¹, 黄会芳², 王晓阳¹, 严微¹, 霍丽娟²

【摘要】 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染引起的一种急性呼吸道传染病, 具有传播速度快、范围广、传染性强等特点, 已对公众健康构成严重威胁, 并引起全球广泛关注。目前, COVID-19 的治疗尚无特效药, 主要治疗方案仍是以抗炎为主的辅助性治疗。COVID-19 和严重急性呼吸综合征均由冠状病毒感染导致, 病原体同源性高并具有共同受体——血管紧张素转换酶 2 (ACE2), 而甘草酸可与 ACE2 结合, 故认为甘草酸制剂有预防 COVID-19 的潜在价值。本文通过检索相关文献旨在综述甘草酸制剂防治 COVID-19 的可能机制, 以为甘草酸制剂在防治 COVID-19 方面提供一定理论依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 甘草酸; 甘草酸制剂; 防治; 综述

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.11.003

李变玲, 黄会芳, 王晓阳, 等. 甘草酸制剂防治新型冠状病毒肺炎的可能机制 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (11): 13-18. [www.syxnf.net]

LI B L, HUANG H F, WANG X Y, et al. Possible mechanisms of glycyrrhizic acid preparation against coronavirus disease 2019 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (11): 13-18.

Possible Mechanisms of Glycyrrhizic Acid Preparation Against Coronavirus Disease 2019 LI Bianling¹, HUANG Huifang², WANG Xiaoyang¹, YAN Wei¹, HUO Lijuan²

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2. Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: HUANG Huifang, E-mail: shxhhf@126.com

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which is highly contagious and potentially pandemic, has led a serious risk to public health and attracted much attention from all over the world. There is no availability of effective treatment except anti-inflammatory primarily as an additional treatment on COVID-19 at present. Both COVID-19 and severe acute respiratory syndrome (SARS) are infected by the member of coronaviruses family and that the two viruses used the same entry receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which can be binded with glycyrrhizic acid. Therefore, glycyrrhizic acid preparation might have potential value to the prevention of COVID-19. This review aims to summarize the possible mechanism of glycyrrhizic acid preparation in COVID-19 in control and provide theoretical basis, additionally.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Glycyrrhizic acid; Glycyrrhizic acid preparation; Against; Review

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 已波及全球 170 多个国家和地区, 严重威胁到世界各国人民的生命健康。目前, COVID-19 的治疗尚无特效药, 以对症、预防干预为主, 而开发安全、稳定的疫苗是一个巨大挑战, 因此寻找安全有效的治疗药物仍迫在眉睫。研究表明, COVID-19 与严重急性呼吸综合征 (SARS) 有相同的受体——血管紧张素转换酶 2 (ACE2), 而甘草酸制剂不仅可以抑制新型冠状病毒与 ACE2 结合, 还可以发挥免疫调节、类固醇样作用, 从而抑制病毒的复制。本文基于大量关于甘草酸制剂的最新研究及在抗 SARS 中的应用经验, 综述了甘草酸

制剂防治 COVID-19 的可能机制, 以为甘草酸制剂在防治 COVID-19 方面提供一定的理论依据。

1 COVID-19 概述

COVID-19 是人体感染严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的一种急性呼吸道传染病。自 20 世纪 60 年代首次发现人类冠状病毒以来, SARS-CoV-2 是目前已知感染人类的第七种冠状病毒^[1]。所有冠状病毒中, HCoV-NL63、HCoV-229E、HCoV-OC43 和 HKU1 可引起轻微疾病, 而 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 可导致严重呼吸综合征^[2]。

COVID-19 初期以发热、干咳、乏力为主要表现, 后期可逐渐出现呼吸困难, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综

1. 030000 山西省太原市, 山西医科大学

2. 030000 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

通信作者: 黄会芳, E-mail: shxhhf@126.com

合征、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出血功能障碍、多器官功能衰竭等。COVID-19 具有传播速度快、范围广、传染性强等特点,可通过飞沫、密切接触传播,且存在经气溶胶传播的可能,其临床分型包括轻型、普通型、重型、危重型。

2 甘草酸制剂

甘草酸又称为甘草皂甙、甘草甜素,是一种从甘草的根和茎中提取的三萜皂苷,分子式为 $C_{42}H_{62}O_{16}$,以顺式甘草酸(18 β -甘草酸)和反式甘草酸(18 α -甘草酸)两种立体异构体形式存在,是甘草中最重要的有效成分之一。目前已经有甘草酸单铵、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、甘草酸二铵脂质体及异甘草酸镁等多种形式的产品,不同甘草酸制剂的作用机制基本一致,均可能通过抗炎作用、抗病毒作用、免疫调节、抑制 ACE2 活性、保肝作用及激素样作用而达到治疗 COVID-19 的目的。

2.1 抗炎作用 COVID-19 发病人群中男性占比高于女性,多数患者以发热、干咳、乏力、肌肉疼痛、咳痰、呼吸困难等全身症状及呼吸道症状为主,部分患者可出现恶心、呕吐等消化道症状,部分患者无任何临床表现。朱洁云等^[3]研究表明,大部分 COVID-19 患者白细胞计数正常、淋巴细胞计数减少、C 反应蛋白升高,但降钙素原正常。甘草酸可通过选择性抑制花生四烯酸、核因子 κB (NF- κB)、磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K) 等多种代谢途径的产物及细胞色素 C 的释放而减弱前列腺素 E2 (PGE2)、前列腺素 2 (PGI2)、血栓烷 2 (TXA2)、白三烯等炎性递质的释放,进而抑制炎症反应^[4];此外,其还可通过诱导抗氧化剂防御系统而抑制脂质过氧化作用,减轻氧化和组织损伤,减少一氧化氮 (NO)、环氧合酶 2 (COX-2) 和白介素 (IL)-1 β 的分泌及释放,抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、磷脂酶 A2 (PLA2) 蛋白质表达及转录活性,抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 的释放^[5]。LEE 等^[6]认为,甘草酸可通过细胞内信号通路而抑制中性粒细胞的迁移和浸润,从而对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠发挥一定抗炎作用。甘草酸还能通过直接与高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1, HMGB-1) 的 BOX-A 结合^[7]而抑制 HMGB-1 磷酸化,通过降低 HMGB-1 含量而发挥抗炎作用。既往研究发现,甘草酸可有效降低细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平^[8],间接增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 的活性及 Akt、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 的表达^[9]。

2.2 抗病毒作用 方炳虎等^[10]研究表明,甘草粗提物能有效抑制 H9N2 亚型禽流感病毒感染小鼠的肺实变。CHENG 等^[11]研究表明,甘草多糖能通过调节巨噬细胞而提高细胞内 NO、IL-1、IL-6 和 IL-12 含量。ASHRAF 等^[12]研究证实,甘草酸对新城疫病毒 (newcastle disease virus, NDV) 具有较强的抗病毒作用。甘草酸是一种有效的抗丙型肝炎病毒 (HCV)、

人类免疫缺陷病毒 (HIV)、柯萨奇病毒 B3 (CVB3)、鸭肝炎病毒 (DHV)、肠病毒 71 型 (EV71)、柯萨奇病毒 A16 (CVA16)、单纯疱疹病毒 1 型 (HSV1) 和 H5N1 病毒的化合物,其作用机制是通过减弱病毒活性(如抑制病毒基因的表达和复制)而减少病毒黏附力和应力,进而减少 HMGB-1 与 DNA 结合^[13]。CINATL 等^[14]通过评估利巴韦林、6-氮胞苷、吡唑喹林、霉酚酸和甘草酸对两种冠状病毒毒株 (FFM-1 和 FFM-2) 的抗病毒潜力,发现甘草酸可通过抑制病毒的吸附和穿膜而抑制病毒早期复制,且高浓度甘草酸可完全阻止 SARS-CoV 复制。有多项研究证实,甘草酸制剂治疗 SARS 患者疗效确切^[15-17]。FU 等^[18]研究证实,甘草酸二铵可通过上调干扰素 γ (IFN- γ) mRNA 表达及下调 TNF- α mRNA 表达而发挥抗病毒作用。

2.3 免疫调节 SARS-CoV-2 感染人体后首先通过 ACE2 受体而进入肺上皮细胞并增殖、释放到细胞周围和血液中,此时机体产生免疫球蛋白 M (IgM) 抗体并形成病毒抗原-抗体复合物,被巨噬细胞或树突细胞吞噬并释放出 RNA,进而导致病毒大量复制,产生更多病毒。大部分 COVID-19 患者可通过产生强大抗体而中和病毒,进而使病情趋于好转并痊愈;但也有约 10% 的 COVID-19 患者不能形成足够多的中和抗体来有效清除病毒,进而启动细胞免疫系统。T 淋巴细胞等免疫细胞活化可释放细胞因子,清除局限在肺上皮细胞周围的病毒,可通过正反馈循环机制而导致细胞因子风暴,造成机体严重损伤甚至死亡。HUANG 等^[19]研究发现,与健康人相比,被 SARS-CoV-2 感染的患者入院时血浆 IL-1 β 、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、IFN- γ 、 γ 干扰素诱导蛋白-10 (IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白 1A (MIP-1A)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 及 TNF- α 等促炎因子水平明显升高;同时还发现,ICU SARS-CoV-2 感染患者血浆 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP-10、MIP-1A、MCP-1、TNF- α 水平高于非 ICU SARS-CoV-2 感染患者,表明 SARS-CoV-2 感染患者存在细胞因子风暴。有研究发现,甘草酸能通过抑制 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 及 IL-6 等相关炎症因子表达及激活转录因子 NF-E2 相关因子 2 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- γ) 的表达而阻断下游炎症通路,进而使 NO、血栓素 B2、PGE2、白三烯和细胞内活性氧 (ROS) 等促炎基因表达受抑制^[20-21]。周外民等^[22]研究发现,甘草酸二铵能通过抑制 IL-4、TNF- α 水平而调节免疫反应。也有研究显示,静脉注射甘草酸二铵能抑制 TNF- α 释放,同时促进抗炎递质 IL-10 表达,对急性肺损伤患者具有一定治疗作用^[23]。甘草酸二铵能明显提高 COVID-19 患者临床疗效,抑制血清 IL-4、TNF- α 水平,提高 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值,进而起到增强机体免疫功能的作用。XU 等^[24]通过检测 1 例 COVID-19 死亡患者外周血发现,CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞数量明显减少,且 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞处于过度激活状态,主要表现为人白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 双阳性比例增高,

CD₄⁺T 淋巴细胞中高度促炎的 CCR₆⁺、Th17 浓度升高, CD₈⁺T 淋巴细胞中含有高浓度细胞毒颗粒, 提示 T 淋巴细胞过度活化, 机体免疫反应被过度激活。甘草酸具有非特异性免疫调节作用, 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。甘草酸铵盐可通过调节 Th1/Th2/Treg/Th17 免疫细胞的细胞因子和转录因子表达而调节免疫细胞平衡^[25]。周外民等^[22] 研究结果显示, 甘草酸二铵治疗组 CD₃⁺ 细胞、CD₄⁺ 细胞、CD₈⁺ 细胞多于对照组, CD₄⁺/CD₈⁺ 高于对照组 ($P<0.05$), 提示甘草酸二铵能提高机体免疫功能。

2.4 抑制 ACE2 活性 ACE2 是一种 I 型跨膜糖蛋白, 具有 N- 末端胞外结构域、C- 末端胞质结构域、信号肽和跨膜结构域, 其活性位点暴露于细胞外表面。ZHOU 等^[26] 通过测序技术发现, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的基因组序列具有 79.6% 的同源性, 与蝙蝠冠状病毒具有 96% 的同源性; 同时笔者还使用表达或不表达 ACE2 蛋白的人类、马蹄蝠、麝香猫、猪和小鼠的 HeLa 细胞进行了病毒感染性研究, 结果显示, SARS-CoV-2 能够使用人类、马蹄蝠、麝香猫、猪 ACE2 蛋白作为进入受体而进入表达 ACE2 的细胞, 但不能进入不表达 ACE2 的细胞, 表明 ACE2 可能是 SARS-CoV-2 进入细胞的细胞受体。XU 等^[27] 通过对 S 蛋白结构建模研究证实, SARS-CoV-2 基因组与 SARS-CoV 基因组的序列高度同源, 并提出了人类 ACE2 分子与 SARS-CoV-2 的强相互作用。SARS-CoV-2 囊膜上 S 蛋白是入侵靶细胞的关键蛋白, 人体感染 SARS-CoV-2 后通过 S 蛋白主要与肺部纤毛支气管上皮细胞和 II 型肺泡细胞上的受体 ACE2 结合, 通过内吞作用进入细胞内并开始大量复制。LIU 等^[28] 研究发现, 与正常人相比, 感染 SARS-CoV-2 的患者血清中血管紧张素 II (Ang II) 水平明显升高, 表明 COVID-19 可能导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 失衡。CHEN 等^[29] 通过分子对接方法研究发现, 甘草酸可通过抑制 SARS-CoV-2 的刺突蛋白 (S- 蛋白) 与 ACE2 相互作用而抑制病毒进入细胞。研究发现, ACE2 还存在于血管内皮细胞、心脏、肾脏、肝脏、消化道等多个组织器官, 故血管内皮细胞、心脏、肾脏、肝脏、消化道等组织器官均可能被 SARS-CoV-2 感染, 最终导致多器官衰竭, 危及机体生命安全, 而甘草酸对于 COVID-19 累及器官组织可能具有潜在的治疗作用^[30-31]。

2.5 保肝作用 在 COVID-19 病程进展过程中, 机体可出现不同程度肝损伤。姚娜等^[32] 研究结果显示, COVID-19 相关肝损伤发生率为 55%, 其中危重型 COVID-19 是肝损伤的独立危险因素。CHEN 等^[33] 通过对 99 例 COVID-19 患者进行流行病学及临床特征分析发现, 43 例患者伴有不同程度肝损伤, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 高于参考范围, 其中 1 例患者发生严重肝损伤 (ALT 为 7 590 U/L, AST 为 1 445 U/L)。多项研究表明, ALT、AST 升高主要见于重型 COVID-19 患者^[19, 34-36]。COVID-19 患者肝活检标本显示, 中度微泡脂肪变性及轻度小叶和门脉活动^[24]。分析 COVID-19 患者肝损伤原因可能如下: (1) 病毒直接感染肝细胞; (2) 与细胞因子风暴有关; (3) COVID-19 可导致

肝脏缺血和低氧; (4) 原有基础肝病的激发或加重; (5) 药物导致肝损伤。既往研究表明, 甘草酸可有效减轻四氯化碳 (CCL₄) 诱导的肝损伤, 分析这种保肝作用可能是通过诱导血红素加氧酶 1 和下调促炎递质实现的^[37-38]。GUO 等^[39] 研究表明, 甘草酸可通过 p53 依赖的线粒体途径而抑制 CCL₄ 诱导的肝细胞凋亡, 通过调节 Bcl-2 蛋白家族、Smac 表达和 Caspase 裂解而发挥保肝作用。YU 等^[40] 研究表明, 甘草酸可逆转脂肪酸代谢, 进而可对乙酰氨基酚所致肝损伤具有明显保护作用。KORENAGA 等^[41] 研究表明, 甘草酸可明显减轻肝细胞的脂肪变性和坏死, 保护线粒体免受丙型肝炎病毒蛋白和铁超载诱导的氧化应激, 减轻间质炎症和肝纤维化, 促进细胞再生。

2.6 激素样作用 在 COVID-19 病理机制中, SARS-CoV-2 可直接导致肺组织损伤, 同时其引发的细胞因子风暴会对机体造成严重损伤, 进而加速肺损伤, 甚至引发全身多器官功能障碍。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》^[42] 中指出, 可将糖皮质激素应用于重型、危重型 COVID-19 患者治疗中, 以控制细胞因子风暴。研究表明, 糖皮质激素可能会导致继发感染、病程延长等不良预后, 且使用大剂量糖皮质激素有导致骨折倾向、股骨头坏死、肌无力、高血糖、消化道出血等并发症风险^[43-45]。早在 20 世纪末, MACKENZIE 等^[46] 研究就发现, 甘草酸具有激素样作用, 但无激素相关性副作用。甘草酸及其代谢产物甘草次酸与皮质激素的化学结构相似, 均能与机体内的皮质激素竞争肝脏还原酶 (包括 $\Delta 4-5\beta$ - 甾体还原酶、3- 酮基甾体还原酶和 20- 酮基甾体还原酶), 可增加内源性及外源性皮质激素的有效血浓度, 延长其作用时间。同时, 甘草酸和甘草次酸也是 11 β - 羟化甾体脱氢酶 (11 β -OHS) 等甾体激素代谢失活酶的抑制剂, 可提高体内天然激素的活性, 并延缓其灭活; 此外, 二者还可以作为配体与皮质激素受体结合, 进而呈现激素样作用^[47]。《肝脏炎症及其防治专家共识》指出, 甘草酸类制剂具有类似肾上腺皮质激素的非特异性抗炎作用, 但无抑制免疫功能的不良反应^[48]。目前甘草酸二铵在临床上用于对抗乙肝病毒所致的炎症瀑布, 可发挥护肝作用。研究发现, 激素联合复方甘草酸苷治疗 SARS 患者时, 可有效减少激素最大剂量、缩短激素减量时间及患者住院时间^[49]。

3 小结

COVID-19 致病机制复杂, 传播速度快、范围广、传染性强。甘草酸制剂具有抗炎、抗病毒、调节免疫、抑制 ACE2 活性、保肝等作用, 且不良反应少, 但其治疗 COVID-19 的临床报道较少, 有效性和安全性仍有待通过更多临床研究证实。

作者贡献: 李变玲进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 撰写并修订论文; 李变玲、王晓阳、严微进行文献/资料的收集及整理; 王晓阳进行英文的修订; 黄会芳负责文章的质量控制及审校; 黄会芳、霍丽娟对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17 (3): 181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- [3] 朱洁云, 庞杰龙, 钟枝梅, 等. 新型冠状病毒肺炎患者临床特征的 Meta 分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (6): 6–12. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.002.
ZHU J Y, PANG J L, ZHONG Z M, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients: a meta-analysis [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (6): 6–12. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.002.
- [4] LI J, CAO H, LIU P, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver disease: a literature review [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 872139. DOI: 10.1155/2014/872139.
- [5] WU T Y, KHOR T O, SAW C L, et al. Anti-inflammatory/anti-oxidative stress activities and differential regulation of Nrf2-mediated genes by non-polar fractions of tea *Chrysanthemum zawadskii* and licorice *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *AAPS J*, 2011, 13 (1): 1–13. DOI: 10.1208/s12248-010-9239-4. Epub 2010 Oct 22.
- [6] LEE S A, LEE S H, KIM J Y, et al. Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (4): 1287–1302. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.14.
- [7] MOLLICA L, DE MARCHIS F, SPITALERI A, et al. Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities [J]. *Chem Biol*, 2007, 14 (4): 431–441. DOI: 10.1016/j.chembiol.2007.03.007.
- [8] XIAO Z W, ZHANG W, MA L, et al. Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate in rats on lung injury induced by paraquat poisoning [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (3): 311–320.
- [9] HUANG X, QIN J, LU S. Magnesium isoglycyrrhizinate protects hepatic L02 cells from ischemia/reperfusion induced injury [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (8): 4755–4764.
- [10] 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, 26 (3): 66–69. DOI: 10.3969/j.issn.1004-874X.2007.03.025.
FANG B H, QIU L C, CHEN J X, et al. The anti-influenza H9N2 virus effects of active compounds from *Radix Glycyrrhizae* [J]. *Guangdong Agricultural Sciences*, 2007, 26 (3): 66–69. DOI: 10.3969/j.issn.1004-874X.2007.03.025.
- [11] CHENG A, WAN F, WANG J, et al. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fish [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8 (1): 43–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.10.006.
- [12] ASHRAF A, ASHRAF M M, RAFIQUE A, et al. In vivo antiviral potential of *Glycyrrhiza glabra* extract against Newcastle disease virus [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30 (2): 567–572.
- [13] WANG L, YANG R, YUAN B, et al. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5 (4): 310–5. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.005.
- [14] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (03) 13615-x.
- [15] 陈宇萍, 刘新记, 刘克锋, 等. 复方甘草酸苷注射液治疗传染性非典型肺炎的临床观察 [J]. *中国药房*, 2004, 15 (5): 294–295. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2004.05.020.
CHEN Y P, LIU X J, LIU K F, et al. Clinical observation of compound glycyrrhizin injection in the treatment of SARS [J]. *China Pharmacy*, 2004, 15 (5): 294–295. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2004.05.020.
- [16] 吴赤红, 徐小元, 陆海英, 等. 复方甘草酸苷治疗传染性非典型肺炎患者胸部 X 线表现分析 [J]. *中国药房*, 2004, 15 (1): 40–42. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2004.01.023.
WU C H, XU X Y, LU H Y, et al. Analysis of the chest X-ray manifestations in SARS patients treated with compound glycyrrhizin [J]. *China Pharmacy*, 2004, 15 (1): 40–42. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2004.01.023.
- [17] 陆海英, 霍娜, 王广发, 等. 复方甘草酸苷治疗传染性非典型肺炎 (SARS) 的临床研究 [J]. *中国药房*, 2003, 14 (10): 610–612. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2003.10.015.
LU H Y, HUO N, WANG G F, et al. Clinical observation of therapeutic effect of compound glycyrrhizin on SARS [J]. *China Pharmacy*, 2003, 14 (10): 610–612. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2003.10.015.
- [18] FU X L, FANG D, LIU Y X, et al. Mechanism of diammonium glycyrrhizinate against influenza virus [J]. *Chin J Veterinay Med*, 2020, 40 (2): 330–335.
- [19] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.
- [20] WANG C Y, KAO T C, LO W H, et al. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ inhibitions [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59 (14): 7726–7733. DOI: 10.1021/jf2013265.
- [21] MAHMOUD A M, AL DERA H S. 18 β -Glycyrrhetic acid exerts protective effects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: potential role of PPAR γ and Nrf2 upregulation [J]. *Genes Nutr*, 2015, 10 (6): 41. DOI: 10.1007/s12263-015-0491-1.
- [22] 周外民, 赵富明, 李榜龙, 等. 甘草酸二铵在普通型新型冠状病毒

- 病毒肺炎患者治疗中的临床价值[J]. 病毒学报, 2020, 36(2): 160-164.DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003679.
- [23] 张剑锋, 曾光, 李超乾, 等. 甘草酸二铵治疗急性肺损伤的临床观察[J]. 中国急救医学, 2011, 31(7): 646-648.DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.07.019.
- ZHANG J F, ZENG G, LI C Q, et al. Effects of diammonium glycyrrhizinate on the patients with acute lung injury [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2011, 31(7): 646-648. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.07.019.
- [24] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422.DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [25] TIAN X, LIU Y, LIU X, et al. Glycyrrhizic acid ammonium salt alleviates concanavalin A-induced immunological liver injury in mice through the regulation of the balance of immune cells and the inhibition of hepatocyte apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109481.DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109481.
- [26] 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.DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [27] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460.DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [28] LIU Y, YANG Y, ZHANG C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 364-374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
- [29] CHEN H S, DU Q H. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection [J]. Preprints, 2020, 2020010358.DOI: 10.20944/preprints202001.0358.v3.
- [30] LAU Y L, PEIRIS J S. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome [J]. Curr Opin Immunol, 2005, 17(4): 404-410. DOI: 10.1016/j.coi.2005.05.009.
- [31] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. J Pathol, 2004, 203(2): 631-637.DOI: 10.1002/path.1570.
- [32] 姚娜, 王素娜, 连建奇, 等. 陕西地区新型冠状病毒肺炎合并肝损伤患者的临床特征与影响因素[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(3): 234-239.DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070.
- YAO N, WANG S N, LIAN J Q, et al. Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2020, 28(3): 234-239.DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070.
- [33] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [34] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069.DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [35] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [36] 方丹, 马敬东, 官佳轮, 等. 武汉地区新型冠状病毒肺炎住院患者消化系统表现的单中心描述性研究[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(3): 151-156.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.003.
- FANG D, MA J D, GUAN J L, et al. Manifestations of digestive system of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a single-center descriptive study [J]. Chinese Journal of Digestion, 2020, 40(3): 151-156.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.003.
- [37] LEE C H, PARK S W, KIM Y S, et al. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(10): 1898-1904.DOI: 10.1248/bpb.30.1898.
- [38] LIANG B, GUO X L, JIN J, et al. Glycyrrhizic acid inhibits apoptosis and fibrosis in carbon-tetrachloride-induced rat liver injury [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(17): 5271-5280. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5271.
- [39] GUO X L, LIANG B, WANG X W, et al. Glycyrrhizic acid attenuates CCl₄-induced hepatocyte apoptosis in rats via a p53-mediated pathway [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(24): 3781-3791.DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3781.
- [40] YU J, JIANG Y S, JIANG Y, et al. Targeted metabolomic study indicating glycyrrhizin's protection against acetaminophen-induced liver damage through reversing fatty acid metabolism [J]. Phytother Res, 2014, 28(6): 933-936.DOI: 10.1002/ptr.5072.
- [41] 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.DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02469.x.
- [42] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [EB/OL]. (2020-08-18) [2020-08-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [43] 邱南海, 张文龙. 传染性非典型肺炎后股骨头坏死的病因及治疗[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(30): 5525-5530. DOI: 2095-4344(2013)30-05525-06.
- QIU N H, ZHANG W L. Femoral head necrosis after severe acute

- respiratory syndrome: etiology and treatment [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2013, 17 (30): 5525-5530. DOI: 2095-4344 (2013) 30-05525-06.
- [44] ORAY M, ABU SAMRA K, EBRAHIMIADIB N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15 (4): 457-465. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2013.30.017.
- [45] CAPLAN A, FETT N, ROSENBACH M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review; a review of glucocorticoid pharmacology and bone health [J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.062.
- [46] MACKENZIE M A, HOEFNAGELS W H, JANSEN R W, et al. The influence of glycyrrhetinic acid on plasma cortisol and cortisone in healthy young volunteers [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70 (6): 1637-1643. DOI: 10.1210/jcem-70-6-1637.
- [47] 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.
- ZHANG M F, SHEN Y Q. Glucocorticoid-like effect of glycyrrhizic acid and its aglycone glycyrrhetic acid [J]. Drugs & Clinic, 2011, 26 (1): 33-35.
- [48] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专业委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2014, 7 (1): 4-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.02.001.
- [49] 蔡玲, 张泰昌, 张玫. 复方甘草甜素治疗严重急性呼吸综合症的疗效 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13 (9): 842-845. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2004.09.024.
- CAI L, ZHANG T C, ZHANG M. Observation of the efficacy of compound glycyrrhizic acid in treatment of SARS [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2004, 13 (9): 842-845. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2004.09.024.
- (收稿日期: 2020-08-12; 修回日期: 2020-10-09)
(本文编辑: 谢武英)
-
- (上接第 12 页)
- [20] 张依倩, 史嘉雯, 刘园华, 等. 补气活血中药在新型冠状病毒肺炎低氧血症的潜在临床应用价值及其机制浅析 [J]. 中草药, 2020, 51 (6): 1435-1442. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.008.
- ZHANG Y Q, SHI J W, LIU Y H, et al. Exploration of potential clinical application value and mechanism of Chinese materia Medica for tonifying Qi and activating blood in COVID-19 with hypoxemia [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51 (6): 1435-1442. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.008.
- [21] 巴元明, 李晓东, 闵晓俊, 等. 湖北省中医院新型冠状病毒肺炎中医药防治方案 (第三版) [J]. 湖北中医杂志, 2020, 42 (2): 7-8.
- BA Y M, LI X D, MIN X J, et al. Novel coronavirus pneumonia in Hubei Provincial Hospital of TCM: a Chinese medicine prevention and treatment plan (third edition) [J]. Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 42 (2): 7-8.
- [22] 李晓东, 刘保延, 王宜, 等. 关于《新型冠状病毒肺炎恢复期中医康复指导建议 (试行)》的解读 [J]. 中医杂志, 2020, 61 (11): 928-934. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.11.002.
- LI X D, LIU B Y, WANG Y, et al. Interpretation of recommendation on the rehabilitation guidance of traditional Chinese medicine for coronavirus disease in the recovery period (trial) [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 61 (11): 928-934. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.11.002.
- [23] 张佳, 李晓东. 基于数据挖掘的各地区新冠肺炎恢复期中医药组方用药规律研究 [J/OL]. 湖北中医药大学学报. (2020-03-31) [2020-04-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1844.R.20200330.1654.002.html>.
- [24] 薛博瑜, 孙丽霞, 万凌峰, 等. 基于案例解析新型冠状病毒肺炎的常用治法 [J]. 江苏中医药, 2020, 52 (4): 14-17.
- [25] 李建生, 李素云, 谢洋. 河南省新型冠状病毒肺炎中医辨证治疗思路与方法 [J]. 中医学报, 2020, 35 (3): 453-457. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.03.101.
- LI J S, LI S Y, XIE Y. Ideas and methods of TCM syndrome differentiation and treatment for COVID-19 in Henan Province [J]. China Journal of Chinese Medicine, 2020, 35 (3): 453-457. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.03.101.
- [26] 江苏省新型冠状病毒肺炎中医辨治方案 (试行第三版) [J]. 江苏中医药, 2020, 52 (3): 1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2020.03.001.
- [27] 刘晓, 姜淼, 龚婕宁. 从伏邪致病角度探讨益气养阴化痰法在肺纤维化中的应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47 (1): 79-80. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.01.026.
- LIU X, JIANG M, GONG J N. Discussion on application of nourishing Qi, nourishing Yin and removing blood stasis in pulmonary fibrosis from latent-Qi leading to disease therapy [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 47 (1): 79-80. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.01.026.
- (收稿日期: 2020-08-15; 修回日期: 2020-09-30)
(本文编辑: 谢武英)