

甘草酸: 一种治疗新型冠状病毒肺炎的潜在药物

葛孚晶¹, 曾晨鸣¹, 严芳洁², 钱美佳¹, 王伟华¹, 罗沛华¹, 翁勤洁¹, 庄让笑³,
席建军³, 黄劲松³, 杨波¹, 朱虹^{1*}, 何俏军^{1,2*}

(1. 浙江大学药学院, 浙江省抗肿瘤药物临床前研究重点实验室, 浙江 杭州 310058; 2. 浙江大学智能创新药物研究院, 浙江 杭州 310018; 3. 杭州市西溪医院, 浙江 杭州 310023)

摘要: 新型冠状病毒引发的肺炎严重威胁全球人类的生命和健康, 造成大量患者的死亡。病毒感染和剧烈炎症是造成患者死亡的重要原因, 因此对患者进行抗病毒治疗的同时联合抗炎治疗就显得尤为关键。甘草酸是甘草根提取物的主要成分, 具有广泛的药理作用和高效、低毒的作用特点, 其制剂已经广泛应用于治疗慢性肝炎等疾病。甘草酸可以调节多种细胞因子的表达和释放, 发挥显著的抗炎作用。同时, 甘草酸对多种类型病毒也显示出显著的抑制作用。因此, 对甘草酸治疗新型冠状病毒肺炎展开相关研究, 有望为临床治疗提供潜在新方案。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 甘草酸; 细胞因子风暴; 抗炎治疗; 抗病毒治疗

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)05-1211-06

Glycyrrhizic acid: a potential drug against COVID-19

GE Fu-jing¹, ZENG Chen-ming¹, YAN Fang-jie², QIAN Mei-jia¹, WANG Wei-hua¹, LUO Pei-hua¹,
WENG Qin-jie¹, ZHUANG Rang-xiao³, XI Jian-jun³, HUANG Jin-song³, YANG Bo¹, ZHU Hong^{1*},
HE Qiao-jun^{1,2*}

(1. Zhejiang Province Key Laboratory of Anti-cancer Drug Research, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Innovation Institute for Artificial Intelligence in Medicine of Zhejiang University, Hangzhou 310018, China; 3. Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310023, China)

Abstract: Pneumonia caused by SARS-CoV-2 has seriously threatened human life and health worldwide and caused a large number of deaths. Viral infection and acute inflammation are important causes of death, so it is particularly important to combine antiviral therapy with anti-inflammatory therapy. Glycyrrhizic acid, the main component of the glycyrrhizic root extract, has a wide range of pharmacological effects as well as high efficiency and low toxicity, its preparation has been widely used in the treatment of chronic hepatitis and other diseases. Glycyrrhizic acid can regulate the expression and release of a variety of cytokines and play a significant anti-inflammatory effect. At the same time, glycyrrhizic acid also showed significant inhibition towards a variety types of viruses. Therefore, the potential application of glycyrrhizic acid as COVID-19 treatment should be explored.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; glycyrrhizic acid; cytokine storm; anti-inflammatory treatment; anti-viral therapy

收稿日期: 2020-12-08; 修回日期: 2021-01-11.

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LED20H190002); 浙江省重点研发计划 (2021C03042).

*通讯作者 Tel: 86-571-88208400,

E-mail: qiaojunhe@zju.edu.cn; hongzhu@zju.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1894

新型冠状病毒引发的肺炎严重威胁全球人类的生命和健康^[1]。世界卫生组织将该种新型病毒命名为“severe acute respiratory syndrome corona-virus 2, SARS-CoV-2”, 由其所引起的肺炎被命名为“coronavirus disease 2019, COVID-19”。SARS-CoV-2 可引起患者

强烈的肺部炎症反应,从而引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),并最终导致患者多器官衰竭。大量研究认为,SARS-CoV-2所引起的患者体内的剧烈炎症反应和“细胞因子风暴”是造成患者机体损伤和死亡的重要原因^[2]。

甘草是一种常见的中药,在中医体系中具有祛痰止咳、清热解毒、调和诸药的功效。甘草酸(glycyrrhizic acid, GA)是甘草中最重要活性成分,具有非常广泛的药理作用。早在2005年,甘草酸具有辅助“非典”治疗的作用就已经被报道^[3]。近年来,大量研究也表明甘草酸可以减少细胞内的氧化应激,降低高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)的表达水平,抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)的表达和活性等,从而在炎症的缓解和治疗中起到积极的作用。本文旨在结合现有的科学研究,归纳和分析甘草酸发挥抗炎和抗病毒作用的理论基础,为甘草酸作为COVID-19的辅助治疗提供新的见解和思路,以期为临床治疗提供新的参考。

1 新型冠状病毒肺炎概况

1.1 治疗药物和治疗策略 随着对于SARS-CoV-2的进一步认识和诊疗经验的进一步积累,针对COVID-19的药物治疗方案不断更新。然而迄今为止,尽管有大量药物正处于研究阶段,但并没有药物已经证实可以用来特异性抑制SARS-CoV-2的体内扩增,COVID-19的治疗方案仍很大程度上参考SARS冠状病毒(SARS-CoV)的治疗经验。自COVID-19暴发以来,国家先后制定了八版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》,同时各个地区也根据患者病情需要和当地治疗特点,积极出台了治疗补充方案。总体来说,COVID-19在药物治疗方面主要分为抗病毒药物治疗和免疫调节药物治疗。

国家卫生健康委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第八版)》中明确指出“仍未发现经严格‘随机、双盲、安慰剂对照研究’证明有效的抗病毒药物”。国际数据亦表明,随机对照实验尚未发现有效的抗SARS-CoV-2药物^[4,5],对于新型冠状病毒肺炎患者一般采取隔离与对症治疗。目前,临床推荐的抗病毒药物主要包括 α -干扰素(interferon- α , IFN- α)、利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔等。另外,推荐的免疫调节药物主要有COVID-19人免疫球蛋白、托珠单抗和糖皮质激素等。

1.2 炎症及其引起的并发症在新冠病程中的作用 COVID-19患者主要有4种临床分型,即轻型、普通型、重型和危重型。多数患者表现为肺部炎症的症状,其

表现通常为类似流感的症状,例如咳嗽、发烧、呼吸短促和肌肉疼痛等;部分患者则快速进展为急性呼吸窘迫综合征、呼吸困难和低氧血症等;危重型患者的主要特征是呼吸衰竭和休克等。部分患者在病情后期会发展出多系统器官衰竭,并伴有强烈并发症,包括血栓、心肌炎和其他主要脏器的炎症。

SARS-CoV-2在感染早期便开始在人体内进行大量复制,并猛烈攻击人体内正常的组织细胞。受到SARS-CoV-2感染的组织细胞会迅速坏死并释放大量的细胞因子,包括白细胞介素(interleukins, ILS)、集落刺激因子(colony stimulating factors, CSFs)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等。这些细胞因子可以招募、激活免疫细胞,从而进一步促进细胞因子的释放,形成细胞因子释放的正反馈环,引起肺部剧烈的炎症反应^[6]。严重的肺部炎症会导致呼吸困难和低氧血症,对患者的生命造成巨大的威胁^[7]。

目前研究表明,COVID-19患者的肺部炎症是否能有效控制,很大程度上决定了患者从轻症向重症的转化率,即早期肺部炎症的治疗和有效控制对于降低死亡率至关重要。因此,除了有效的隔离等防控措施之外,在对患者进行抗病毒治疗的同时联合抗炎治疗就显得尤为关键。

2 甘草酸抗炎作用靶点

甘草酸是甘草根、茎中具有天然生物活性的三萜类化合物,是甘草根提取物的主要成分。虽然大量文献已经报道了甘草酸的抗炎作用,但是迄今为止,其机制尚未完全阐明。越来越多的研究表明,甘草酸通过调节HMGB1、NF- κ B、环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)、ILS和TNF等因子的表达,减少细胞因氧化应激而出现的损伤和凋亡,改善细胞的炎症因子水平,从而发挥抗炎作用。

2.1 HMGB1 HMGB1是一种在进化上高度保守的蛋白质,在所有组织细胞中均表达。当组织细胞受到损伤刺激时,HMGB1的赖氨酸残基被乙酰化,然后释放到细胞外,通过募集免疫细胞来激活人体的免疫系统。活化的免疫细胞和内皮细胞会更加大量地分泌HMGB1,形成HMGB1分泌的正反馈环,从而引起机体产生剧烈的炎症反应。近几年来有大量的研究报告,甘草酸抑制HMGB1诱导的单核细胞迁移,并增加单核细胞的凋亡,从而在多种疾病中发挥抗炎作用^[8]。

HMGB1在多种肺部炎症性疾病中均表现出强烈的促炎活性,其释放会促进TNF- α 、IL-6和IL-33等炎症因子的释放,从而促进了肺部炎症的迅速进展^[9],并最终导致ARDS的发生。HMGB1是引起ARDS的关键原因,甘草酸可以通过抑制HMGB1的活性使小鼠

的肺损伤得到改善^[10]。此外, 甘草酸降低了慢性阻塞性肺疾病患者血清内的 HMGB1, 从而发挥明显的抗炎作用^[11]。

除了肺部炎症之外, HMGB1 还在肝脏、肾脏和心脏等多种其他脏器的损伤和炎症中扮演关键作用。HMGB1 在肝脏^[12]和肾脏^[13]的缺血再灌注损伤中充当炎症和器官损伤的早期介体, 其通过扩大炎症反应促进器官功能障碍。通过甘草酸抑制 HMGB1 的活性, 是减轻肝脏和肾脏手术后引起的缺血再灌注损伤的有效治疗策略。HMGB1 及其主要受体晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 是自身免疫性心肌炎和肠炎发病的关键分子, 甘草酸通过抑制 HMGB1 减缓了自身免疫性心肌炎^[14]和肠炎^[15]的进展。

2.2 NF- κ B NF- κ B 是细胞内最为重要的核转录因子之一, 参与细胞内多种蛋白的转录调控。NF- κ B 在许多生理过程中扮演着重要角色, 如免疫反应、细胞增殖、细胞凋亡和炎症等^[16,17]。NF- κ B 的激活会促进一系列基因的表达, 主要包括: 免疫功能和炎症刺激相关的细胞因子和生长因子^[18]; 细胞增殖和细胞凋亡有关的蛋白^[19]。另外, NF- κ B 会诱导趋化因子、黏附因子、COX-2 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等的产生, 加剧最初的炎症反应^[20]。

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是肺部疾病患者最为常见的并发症, 是导致患者死亡的主要原因^[21]。甘草酸可以通过抑制 NF- κ B 和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinases, AMPK) 通路抑制炎症反应和氧化应激损伤^[22,23], 显著减轻金黄色葡萄球菌感染后的肺部炎症^[24], 是一种治疗肺部炎症的潜在药物^[25,26]。有研究表明, 甘草酸可以减少巨噬细胞产生 NF- κ B 等炎性因子^[27,28], 并促进体内巨噬细胞的极化^[29], 增强巨噬细胞吞噬和杀菌能力, 从而发挥其抗炎活性。

2.3 ILS ILS 是由免疫细胞产生的一类发挥免疫调节作用的细胞因子, 其中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 IL-33 等多种白细胞介素均参与炎症的发生和进展^[30-32]。除了负性调控 HMGB1 之外, 甘草酸还可以显著降低细胞内的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平, 并抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路和磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号通路的激活和磷酸化^[33]。甘草酸可通过降低 IL-6 和 IL-17 等细胞因子的产生, 促进树突状细胞和巨噬细胞诱导的 Th17 细胞增殖和分化, 治疗改善了结肠炎^[34]。

2.4 COX-2 COX-2 将花生四烯酸转化为前列腺素 (prostaglandin, PG), 进而在受损的组织细胞中引起炎

症反应^[32]。甘草酸可以显著抑制 COX-2 的表达, 从而抑制 HMGB1 的分泌^[35], 并减少炎症部位一氧化氮和前列腺素的水平, 发挥抗炎和镇痛作用。同时, 甘草酸可以降低胃部 COX-2、iNOS 和 IL-8 的表达, 发挥有效的抗氧化和抗炎作用, 可显著减轻幽门螺杆菌诱导的胃炎发生^[36]。此外, 甘草酸可以提高抗氧化酶的活性, 防止谷胱甘肽耗竭, 抑制脂质过氧化, 从而抑制了 COX-2 和 iNOS 水平的升高, 发挥神经保护作用^[37]。

2.5 TNF TNF 也是炎症中的关键下游介质, 在调节细胞因子、趋化因子分泌, 调控细胞黏连以及促血管生成中发挥重要的作用^[38]。甘草酸降低了 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 等促炎因子的表达, 并增加抗炎因子 IL-10 的分泌, 调节免疫功能和肠道菌群来减轻肺部感染^[39]。此外, 由于甘草酸抑制了大脑中 TNF- α 和 IL-1 β 的产生和激活, 明显改善缺血性脑卒中过程中细胞因子过度分泌的现象, 对大鼠的缺血后脑损伤产生保护作用^[40]。坎地沙坦和甘草酸合用可以显著改善缺血性脑卒中的症状^[41], 在脑缺血的治疗中具有巨大潜力^[42]。

综上所述, 甘草酸通过调节 HMGB1、NF- κ B、ILS、COX-2 和 TNF 等因子的表达发挥抗炎作用。SARS-CoV-2 所引发的剧烈炎症是 COVID-19 患者疾病进展和死亡的重要原因, 甘草酸的抗炎效果对新型冠状病毒肺炎具有潜在的治疗意义。

3 甘草酸抗病毒作用机制

除了调节各类细胞因子的表达、发挥抗炎作用外, 甘草酸的抗病毒作用也受到广泛关注。研究表明, 甘草酸对乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV)、艾滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、流感病毒 (influenza virus) 和疱疹病毒 (herpes virus) 等显示出体外杀伤活性。越来越多的临床证据证实了甘草酸的抗病毒作用。临床研究指出, 拉米夫定和甘草酸制剂联合用药极大地降低了乙型肝炎患者的血清中转氨酶的含量, 加快了患者的恢复进程^[43]。甘草酸通过抑制 HCV 全长病毒颗粒和核心基因的表达^[44], 改善丙型肝炎患者的病情^[45]。甘草酸不仅通过抑制病毒附着和渗透, 抑制病毒的复制和转录等直接途径发挥抗病毒作用^[46,47], 亦可通过调节人体内免疫系统的功能等间接途径发挥抗病毒作用。

3.1 抑制病毒的附着和渗透 病毒颗粒进入宿主细胞需要与宿主细胞膜上特定的受体结合。甘草酸可以抑制病毒的附着和渗透过程, 从而直接抑制病毒的入侵。甘草酸降低了细胞膜的流动性, 从而显著抑制 HIV 的感染性, 并且抑制了 HIV-1 所诱导的细胞间融合^[46]。甘草酸对呼吸道合胞病毒也具有显著的抑制作用, 抗病毒机制研究表明, 甘草酸抑制了呼吸道合胞病

病毒的附着和渗透^[48]。甘草酸亦可抑制猪流行性腹泻病毒的渗透,并降低促炎细胞因子的 mRNA 水平^[49]。甘草酸抑制了病毒渗透阶段并显著降低了病毒编码的蛋白表达,从而对猪繁殖与呼吸综合征病毒(一种小动脉病毒)的活性有一定的抑制作用^[50]。此外,甘草酸可以抑制甲型流感病毒与细胞膜的相互作用,从而导致内吞活性降低,病毒吸收降低,保护细胞免受甲型流感病毒的感染^[51]。

3.2 抑制病毒 DNA 的复制 病毒 DNA 的大量复制是引起宿主细胞坏死和剧烈炎症的重要原因之一。越来越多的证据表明,甘草酸抑制了病毒 DNA 的大量复制,从而发挥抗病毒作用。甘草酸可以抑制猪繁殖和呼吸障碍综合征病毒 DNA 复制和 N 基因表达,从而抑制病毒的复制和暴发^[52]。此外,有研究利用鸡胚胎成纤维细胞考察了 20 种中草药提取物对马立克氏病毒和传染性法氏囊病毒的抗病毒活性。结果显示,甘草酸在整个复制周期中抑制了病毒复制^[53,54]。

3.3 抑制病毒相关蛋白的表达 甘草酸通过抑制病毒相关蛋白的转录和翻译,从而抑制病毒颗粒的形成,发挥抗病毒作用。利用甘草酸处理感染卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)的宿主细胞,可减少病毒潜伏期蛋白的合成并诱导宿主细胞凋亡,从而降低了肿瘤发生风险^[55]。甘草酸还可以下调 KSHV 感染潜伏期相关核抗原的表达,并且上调病毒周期蛋白的表达,从而降低感染^[56]。此外,甘草酸以剂量依赖的方式抑制 HCV 全长病毒颗粒和核心基因的表达,并与干扰素具有协同作用^[44]。

综上所述,甘草酸通过抑制病毒的附着和渗透,抑制病毒 DNA 的复制和抑制病毒相关蛋白的表达等途径发挥抗病毒作用。病毒的入侵、复制和表达是引起患者炎症和死亡的重要原因,甘草酸的抗病毒作用对新型冠状病毒肺炎具有潜在的治疗意义。

4 甘草酸在治疗新冠中的潜在应用

2004 年,有研究利用 10 种 SARS-CoV 临床分离株筛选了传统中药提取的潜在抗病毒化合物^[57]。结果表明,甘草酸等化合物具有抗病毒活性,因此建议将它们单独或组合用于预防或治疗 SARS。此外,对 15 种甘草酸衍生物抗 SARS-CoV 活性的测试结果表明,甘草酸在体外可抑制 SARS-CoV 复制,并且向甘草酸的糖苷链中引入 *N*-乙酰氨基葡萄糖胺可以使甘草酸的抗 SARS-CoV 活性增加 9 倍。由此推测,甘草酸衍生物中的 *N*-乙酰氨基葡萄糖胺与高度糖基化的刺突蛋白(spike proteins)的相结合会抑制病毒的吸附和渗透,从而抑制病毒的生长和复制^[3]。

刺突蛋白对于 SARS-CoV-2 经由受体进入宿主细胞

至关重要。因此,基于刺突蛋白筛选抗 SARS-CoV-2 药物迫在眉睫^[58,59]。最新的研究结合了计算机辅助药物设计和生物学验证,发现了甘草酸是种具有潜力的抗病毒活性分子。利用表面等离子共振技术(surface plasmon resonance, SPR)和活细胞实时蛋白相互作用检测技术发现,甘草酸可以直接结合 SARS-CoV-2 的刺突蛋白,从而影响 SARS-CoV-2 与血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)相互作用^[60]。

非结构蛋白 1(nonstructural protein 1, Nsp1)是 SARS-CoV-2 的复制、转录和翻译过程中所必需的,因此抑制 Nsp1 的功能可发挥抗 SARS-CoV-2 的作用。计算机模拟技术研究表明,甘草酸与 Nsp1 具有较强的亲和力,可以阻断 Nsp1 与 RNA 的相互作用^[61]。因此,甘草酸可能通过与 Nsp1 相互结合发挥抗 SARS-CoV-2 作用,从而抑制 SARS-CoV-2 病毒的复制、转录和翻译过程。

以上研究提示,甘草酸具有潜在的抗 SARS-CoV-2 作用,并可以提高多种抗炎和抗病毒药物的疗效^[62],药效明确、安全性高,有望成为 COVID-19 的潜在治疗药物。

5 结论和展望

甘草酸是甘草根提取物的主要成分,具有广泛的药理作用和高效、低毒的作用特点,其制剂广泛用于治疗慢性肝炎等疾病。甘草酸可以调节 HMGB1 等多种细胞因子的表达和释放,发挥显著的抗炎作用。此外,甘草酸对某些病毒亦表现出显著的抑制作用,并可增强多种抗病毒药物的疗效。

基于甘草酸的抗炎作用,作者认为甘草酸可以作为一种辅助治疗手段,以减轻 COVID-19 重症患者体内的细胞因子风暴和炎症反应,从而减轻 COVID-19 患者的 ARDS,对危重患者生命的维持发挥积极的作用。此外,甘草酸的抗病毒作用,以及对于抗病毒药物的增效作用也值得进一步研究。综上所述,兼具抗炎与抗病毒作用的甘草酸可以成为辅助治疗新型冠状病毒肺炎的潜在药物。

作者贡献: 葛孚晶、曾晨鸣、严芳洁、钱美佳、王伟华、罗沛华、翁勤洁、庄让笑、席建军和黄劲松负责综述的文献调研与撰写;何俏军、杨波和朱虹负责论文的指导和审阅。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87: 281-286.
- [2] Perrin P, Collongues N, Baloglu S, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19

- [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 248-258.
- [3] Hoever G, Baltina L, Michaelis M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 1256-1259.
- [4] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7: 4.
- [5] Yang L, Wang HQ, Li YH. Research progress on therapeutic drugs for corona virus disease 2019 [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 55: 1081-1090.
- [6] Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative physiology of pneumonia [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98: 1417-1464.
- [7] Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, 23: 193-197.
- [8] Tan JY, Zhao F, Deng SX, et al. Glycyrrhizin affects monocyte migration and apoptosis by blocking HMGB1 signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 5970-5975.
- [9] Wu CX, He LX, Guo H, et al. Inhibition effect of glycyrrhizin in lipopolysaccharide-induced high-mobility group box 1 releasing and expression from RAW264.7 cells [J]. *Shock*, 2015, 43: 412-421.
- [10] Fu J, Lin SH, Wang CJ, et al. HMGB1 regulates IL-33 expression in acute respiratory distress syndrome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 267-274.
- [11] Le Y, Wang Y, Zhou L, et al. Cigarette smoke-induced HMGB1 translocation and release contribute to migration and NF-kappaB activation through inducing autophagy in lung macrophages [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 1319-1331.
- [12] Ogiku M, Kono H, Hara M, et al. Glycyrrhizin prevents liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 production by Kupffer cells after ischemia-reperfusion in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339: 93-98.
- [13] Lau A, Wang S, Liu W, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates HMGB1-mediated cell death and inflammation after renal ischemia reperfusion injury [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40: 84-95.
- [14] Bangert A, Andrassy M, Muller AM, et al. Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E155-E164.
- [15] Vitali R, Palone F, Pierdomenico M, et al. Dipotassium glycyrrhizate *via* HMGB1 or AMPK signaling suppresses oxidative stress during intestinal inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97: 292-299.
- [16] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression [J]. *Nature*, 2006, 441: 431-436.
- [17] Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 33-40.
- [18] Inoue J, Gohda J, Akiyama T, et al. NF-kappaB activation in development and progression of cancer [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98: 268-274.
- [19] Jimi E, Ghosh S. Role of nuclear factor-kappaB in the immune system and bone [J]. *Immunol Rev*, 2005, 208: 80-87.
- [20] Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47: 584-590.
- [21] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. *Nature*, 2002, 420: 885-891.
- [22] Zhao H, Zhao M, Wang Y, et al. Glycyrrhizic acid prevents sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64: 125-137.
- [23] Wang CY, Kao TC, Lo WH, et al. Glycyrrhizic acid and 18beta-glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF-kappaB through PI3K p110delta and p110gamma inhibitions [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 7726-7733.
- [24] Yao L, Sun T. Glycyrrhizin administration ameliorates *Streptococcus aureus*-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 504-511.
- [25] Lee SA, Lee SH, Kim JY, et al. Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11: 1287-1302.
- [26] Tang HF, Mao LG, Jiang RA, et al. Protective effect against monoammonium glycyrrhizinate on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2007, 9: 954-958.
- [27] Xie C, Li X, Zhu J, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses LPS-induced inflammation and oxidative stress through inhibiting NF-kappaB and MAPK pathways in RAW264.7 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27: 516-524.
- [28] Ishida T, Mizushima Y, Yagi S, et al. Inhibitory effects of glycyrrhetic acid on DNA polymerase and inflammatory activities [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 650514.
- [29] Mao Y, Wang B, Xu X, et al. Glycyrrhizic acid promotes M1 macrophage polarization in murine bone marrow-derived macrophages associated with the activation of JNK and NF-kappaB [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 372931.
- [30] Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8: 1254-1266.
- [31] Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease [J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32: 23-63.
- [32] Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development [J]. *Oncogene*, 1999, 18: 7908-7916.
- [33] Liu W, Huang S, Li Y, et al. Synergistic effect of tolfenamic acid and glycyrrhizic acid on TPA-induced skin inflammation in mice [J]. *Medchemcomm*, 2019, 10: 1819-1827.
- [34] Chen X, Fang D, Li L, et al. Glycyrrhizin ameliorates experi-

- mental colitis through attenuating interleukin-17-producing T cell responses *via* regulating antigen-presenting cells [J]. *Immunol Res*, 2017, 65: 666-680.
- [35] Kim YM, Kim HJ, Chang KC. Glycyrrhizin reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and endotoxemic mice by p38/Nrf2-dependent induction of HO-1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26: 112-118.
- [36] Park JM, Park SH, Hong KS, et al. Special licorice extracts containing lowered glycyrrhizin and enhanced licochalcone A prevented *Helicobacter pylori*-initiated, salt diet-promoted gastric tumorigenesis [J]. *Helicobacter*, 2014, 19: 221-236.
- [37] Ojha S, Javed H, Azimullah S, et al. Glycyrrhizic acid attenuates neuroinflammation and oxidative stress in rotenone model of Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29: 275-287.
- [38] Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13: 135-141.
- [39] Xu X, Gong L, Wang B, et al. Glycyrrhizin attenuates *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection: new insights into its protective mechanism [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2321.
- [40] Gonzalez-Reyes S, Santillan-Cigales JJ, Jimenez-Osorio AS, et al. Glycyrrhizin ameliorates oxidative stress and inflammation in hippocampus and olfactory bulb in lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rats [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 126-133.
- [41] Barakat W, Safwet N, El-Maraghy NN, et al. Candesartan and glycyrrhizin ameliorate ischemic brain damage through down-regulation of the TLR signaling cascade [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724: 43-50.
- [42] Akman T, Guven M, Aras AB, et al. The neuroprotective effect of glycyrrhizic acid on an experimental model of focal cerebral ischemia in rats [J]. *Inflammation*, 2015, 38: 1581-1588.
- [43] Matsuo K, Takenaka K, Shimomura H, et al. Lamivudine and glycyrrhizin for treatment of chemotherapy-induced hepatitis B virus (HBV) hepatitis in a chronic HBV carrier with non-Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 41: 191-195.
- [44] Ashfaq UA, Masoud MS, Nawaz Z, et al. Glycyrrhizin as anti-viral agent against hepatitis C virus [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 112.
- [45] Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial [J]. *J Hepatol*, 2006, 45: 539-546.
- [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: 191-199.
- [47] Mori K, Sakai H, Suzuki S, et al. Effects of glycyrrhizin (SNMC: stronger Neo-Minophagen C) in hemophilia patients with HIV infection [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1989, 158: 25-35.
- [48] Feng Yeh C, Wang KC, Chiang LC, et al. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148: 466-473.
- [49] Huan CC, Wang HX, Sheng XX, et al. Glycyrrhizin inhibits porcine epidemic diarrhea virus infection and attenuates the proinflammatory responses by inhibition of high mobility group box-1 protein [J]. *Arch Virol*, 2017, 162: 1467-1476.
- [50] Duan E, Wang D, Fang L, et al. Suppression of porcine reproductive and respiratory syndrome virus proliferation by glycyrrhizin [J]. *Antiviral Res*, 2015, 120: 122-125.
- [51] Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, et al. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell [J]. *Antiviral Res*, 2009, 83: 171-178.
- [52] Wang ZW, Sun N, Wu CH, et al. *In vitro* antiviral activity and underlying molecular mechanisms of dipotassium glycyrrhetate against porcine reproductive and respiratory syndrome virus [J]. *Antivir Ther*, 2013, 18: 997-1004.
- [53] Sun Y, Song M, Niu L, et al. Antiviral effects of the constituents derived from Chinese herb medicines on infectious bursal disease virus [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51: 1137-1143.
- [54] Sun Y, Niu L, Song M, et al. Screening compounds of Chinese medicinal herbs anti-Marek's disease virus [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52: 841-847.
- [55] Cohen JI. Licking latency with licorice [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115: 591-593.
- [56] Curreli F, Friedman-Kien AE, Flore O. Glycyrrhizic acid alters Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency, triggering p53-mediated apoptosis in transformed B lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115: 642-652.
- [57] Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. *In vitro* susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds [J]. *J Clin Virol*, 2004, 31: 69-75.
- [58] Liu AL, Du GH. Drug discovery for COVID-19 treatment based on drug targets [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 55: 1073-1080.
- [59] Liu QY, Wang XL. Strategies for the development of drugs targeting novel coronavirus 2019-nCoV [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 55: 181-188.
- [60] Yu S, Zhu Y, Xu J, et al. Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2 [J]. *Phyto-medicine*, 2020, 2: 153364.
- [61] Vankadari N, Jeyasankar NN, Lopes WJ. Structure of the SARS-CoV-2 Nsp1/5'-untranslated region complex and implications for potential therapeutic targets, a vaccine, and virulence [J]. *J Phys Chem Lett*, 2020, 11: 9659-9668.
- [62] Bailly C, Vergoten G. Glycyrrhizin: an alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 214: 107618.