

甘草酸 (glycyrrhizic acid) 是从甘草的干根中分离获得的天然组分。甘草酸盐广泛用作甜味剂和制作甜食、药品、饮料、口香糖、嚼烟和牙膏中的芳香剂。已有报道甘草的粗提物内服可缓解消化性溃疡的疼痛, 然而引起约 20% 的病人增重, 并发生踝水肿。后来又证明甘草提取物经口服可引起钠滞留、钾排出和高血压, 甘草的这些性质 (肾上腺) 皮质素类效应 (mineralocorticoid effects) 在临床医学上已有报导。当前的研究目的是要弄清甘草酸的毒物动力学和有害健康的机制, 总结报告的临床病例和有关研究情况, 在此基础上, 探讨对甘草中主要活性成分进行定量危险性评价的可行性。

甘草的主要组分

干燥的甘草水提取物含 10% ~ 20% 甘草酸。甘草酸由一分子甘草苦质酸 (属药理活性分子) 和二分子葡萄糖醛酸组成, 可由 β -葡萄糖醛酸酶水解甘草酸获得。甘草酸以 18 α 和 18 β 立体异构的形式存在, 有些结构类似于醛甾酮、脱氧皮质酮和许多环戊烯菲类固醇。除甘草酸外, 甘草中许多其他成分已被鉴定, 如除淀粉、糖、氨基酸和固醇外, 约有 50 种酚类, 及经蒸馏所获得的挥发油中已鉴定的 80 种化合物。甘草的感官特性是由挥发油中所含对烯丙基茴香醚、茴香脑、丁子香酚、呋喃、桔醛和 γ -壬内酯的浓度所决定的。强烈的甜味似乎主要存留在甘草酸中, 还有其他决定甘草味道的一些组分。

甘草酸生产、使用和消费

甘草和甘草酸广泛用于各种产品。在美国 90% 甘草用于烟草工业, 其次用于食品和药品工业。

德国、比利时、英国和美国曾检测过市场上糖果中的甘草酸水平。甘草酸的浓度均在相似的范围, 18 种产品中仅有 2 种超过 3.5mg/g, 德国 3 种产品超过 4.2mg/g; 某些保健食品如甘草味口香糖、甘草茶、咽喉珠剂含更高浓度的甘草酸 (分别为 15、20 和 47mg/g)。仅通过贸易和生产难以估计平均每年甘草酸的摄入水平, 因为在制备提取物时, 浓度各异, 甜食中甘草酸含量差别较大。粗略估计北欧各国 (根据甘草甜食进口和生产的资料) 一年约人均消费 1.5kg。假设甘草甜食平均含 0.2% 甘草酸, 1.5kg/年即等于每日摄食 8mg 甘草酸。此数字与英国、美国和比利时的报导相近。新西兰对 603 名高中学生调查表明, 有 29% 女生和 17% 男生经常吃甘草, 其中 5.9% 女生和 4.9% 男生每周至少消耗 200g, 1.8% 女生和 1% 男生至少每周吃 500g, 有 2 个学生每周吃 1000g 以上。

甘草酸的代谢和药物动力学

大鼠实验表明甘草酸可完全被吸收, 人体口服甘草酸后, 绝大部分被吸收, 人血清和尿中可测出水解产物甘草苦

质酸, 但不能测出未水解的甘草酸。甘草酸可由肠道细菌水解为甘草苦质酸。

人体口服和静注甘草酸和甘草苦质酸后可用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行测定。3 个健康志愿者注射甘草酸 80mg 后, 血清中甘草酸的最大浓度为 10 ~ 15 μ g/mL, 半减期约为 5h。6h 后出现甘草苦质酸, 15h 达到最大值为 150ng/mL。5 个志愿者口服甘草酸 100mg 后, 血清中甘草苦质酸水平约为 50 ~ 100ng/mL (100 ~ 1000nmol/L)。不同个体血清中甘草苦质酸的峰值出现时间为 2 ~ 25h, 其中只有 2 人在摄食后 48h 测得甘草苦质酸。

2 个病人给予 1 次 (4g) 或 6 次 (每次 2g) 剂量的 18 β 甘草苦质酸后, 9 天和 13 天内分别从粪便中排出 53% 和 61%, 大部分为代谢产物。表明了甘草苦质酸在肠道内的代谢情况。

摄食甘草后, 甘草苦质酸在血和尿中的水平也有人作了研究。新西兰 15 名健康志愿者每天吃 2 至 4 根 (摄入量不详) 甘草, 为期 2 ~ 4 周, 血浆中甘草苦质酸水平为 0 ~ 480ng/mL。因甘草中毒而住院的 1 名 70 岁男性, 在 18 天中, 甘草苦质酸从尿中排泄量从 320nmol/d 下降到 0。该病人在过去 4 ~ 5 年中, 每天吃约含 0.3% 甘草酸的甜食 60 ~ 100g。在另一个试验中, 7 个志愿者每天吃 200g 含甘草甜食 (相当于 580mg 甘草酸) 连续 10 天, 停止 10h 后, 血浆中已测不出甘草苦质酸。

Ichikawa 等 (1984) 年应用胆囊瘻管和膀胱插管来测定甘草酸和甘草苦质酸在血浆中消失的曲线, 2 种化学物的半减期分别为 54min 和 82min, 其中 90% 在胆汁中未发生变化。在大鼠体内, 在胆汁分泌前甘草苦质酸先发生葡萄糖醛酸化和硫酸化, 此结合物可能被肠道菌水解成甘草苦质酸。人体肠道菌也能代谢甘草酸, 通过 3-氧化-18 β -甘草苦质酸代谢而成 3-表-18 β -甘草苦质酸。体外代谢研究表明, 大鼠肝能逆转甘草苦质酸转化为它的酮和羟基化甘草苦质酸的类似物。

目前, 已经建立了预测大鼠血浆组织及人血清中甘草酸代谢的药代动力学模型。人体组织中甘草酸的分布模式与小鼠的类似。但不知道大鼠的药理学模型是否与人类类似, 因为人口服甘草酸后, 在血浆中只测出甘草苦质酸。

甘草酸的作用机制

甘草酸的大量摄食可引起称为“假醛甾酮过多症” (Pseudohyperaldosteronism) 或“高矿物质皮质类固醇症” (Hypermineralocorticosteroid), 本症以钠滞留、钾丢失和其他生化和激素活性变化为特征, 表现为醛甾酮水平降低, 肾素-血管紧张素系统抑制及前房尿钠排泄激素水平提高;

随之发生代偿性失调,产生许多临床和毒性症状,如水肿、血压升高和低血钾症。

甘草酸的毒作用

甘草酸对人体有广泛的作用。根据暴露的剂量和时间,可产生下列一些症状:电解质不平衡(高钠、低钾)、水肿、血压升高、肾素—血管紧张素—醛固酮系统的抑制。因此可进一步导致体重增加、心脏问题、衰弱和许多其他疾病,如轻度耳鸣、疲劳、感觉异常、肌球蛋白尿、麻痹、轻瘫、横纹肌溶解、视网膜病、肺血管充血、胸膜积液、呼吸浅促、血红蛋白含量下降、脑血管损伤和肾衰竭。

短期内(1~4周)每天摄食甘草100g和200g(相当于每日0.7g和1.4g甘草酸),在停食甘草后,尿中排泄的氢化考的松(cortisol)升高,持续一周。一个每日消耗60~100g甘草甜食的病人(相当于每天0.18~0.3g甘草酸),持续几年,在停食甘草后,11 β -羟基类固醇脱氢酶活性仍被抑制,电解质平衡的变化几乎持续8周。在此期间,甘草苦质酸的排泄逐渐减少。延长对酶活性的抑制作用是由于甘草苦质酸的持续作用。尿中甘草苦质酸水平下降时,11 β -羟基类固醇脱氢酶的活性增加。此外,停食甘草后几个月,肾素—血管紧张素—醛固酮系统仍被抑制。

象甘草酸的矿质皮质素类的作用也发生在结肠组织,对电解质平衡有明显的作用,同时也观察到从结肠丢失钾。

甘草酸也可导致高催乳激素血症(hyperprolactinaemia),如一个妇女在停食甘草后1个月内,血中催乳激素、肾素和醛固酮值仍异常。6个月后激素水平渐渐恢复正常。

危险性评价

吃甘草可发生各种有害作用,其中如水肿、衰弱和高血压,可归咎于甘草酸的矿质皮质素类的作用,而其他副作用的机制尚难确定。依据剂量和时间,可能会发展为严重的临床症状,必须送医院治疗。

因为甘草苦质酸对11 β -羟基类固醇脱氢酶的作用是可逆的,一次给予抑制酶水平剂量的甘草苦质酸可能不致于发生问题,只要酶的抑制只是短时间的。然而有规律地摄食

甘草(每天或每周),且足以抑制11 β -羟基类固醇脱氢酶,将导致因长期的补偿失调随之而来的生理性补偿作用,最终出现临床症状。为了保护公众免遭甘草酸的有害作用,把此酶的抑制作用看作是关键性和有害的指标是合适的。个体之间对甘草及甘草酸诱发的有害作用的易感性差异是显而易见的,此差异的原因尚不清楚,有可能由于甘草酸的毒代动力学的差异和11 β -羟基类固醇脱氢酶水平的不同。

此外,某些患病人群,如高血压、心脏和肾脏病可能更易遭受甘草酸的有害作用。高盐饮食加之甘草的摄食,其危害更大。

从已有的资料准确地评价甘草摄入的安全水平是不可能的。最敏感的个体每天固定摄食约100mg甘草酸,即出现症状和生化变化,更低的剂量则难以观察到有害作用,但对于大多数个体,似乎每天摄入400mg甘草酸才发生不良作用。以每天固定摄入100mg甘草苦质酸(几周)为最低有害效应剂量(LOAEL)可能是合适的。根据此水平,并应用10倍安全系数,则对于大多数健康人的安全剂量为每日10mg甘草酸,即等于5g甘草甜食。

将来研究的建议

确定甘草的每日安全摄入量是困难的,应由LOAEL或无害效应剂量(NOAE)得出人体甘草酸的安全摄入量。但是评估甘草酸的LOAEL或NOAE是困难的,因为用于确定其有害效应的参数(如血压),往往受其它许多因素的影响。然而,由于已了解甘草苦质酸引起的矿质皮质素类作用的基本机制,因而研究甘草酸的摄入在什么水平能抑制11 β -羟基类固醇脱氢酶应是可能的,这可通过测定血浆中的考的松和氢化考的松的比例或考的松在尿中的代谢物,或其他研究方法进行(如放射性同位素标记的氢化考的松)。应该测定血清中甘草苦质酸去研究消耗相同剂量的甘草酸在作用上的差异,是否由药代动力学或酶的敏感性差异所引起的。

(袁振华译,徐向群校,节译自Fd Chem Toxic 1993;31:303~312)

(上接第50页)

参考文献

- 1 Mandeus C F, Bulow L, Danielsson B, et al. Monitoring and Control of Enzymic Sucrose Hydrolysis Using On-line Biosensor. Appl Microbiol Biotechnol, 1985; 21:135
- 2 Wagner G, Guilbault G G. Food Biosensor Analysis. Marcel Dekker, Inc. New York, 1994; 13~63
- 3 Whitaker J R. Enzymes: monitors of Food Stability and Quality. Trends Food Sci Technol, 1991; 2:94

- 4 Luong J.H.T., Male K B. Development of a New Biosensor System for the Determination of the Hypoxanthine Ratio, an Indicator of Fish Freshness. Enzyme Micro Technol, 1992; 14:125
- 5 Sauerbrey G.Z. Use of a Quartz Vibrator for Weighing Thin Layers on a Microbalance. Z Physik 1959; 155:206
- 6 Turner A.P.F.. Advances in Biosensors, JAI Press Ltd., London, 1991; 1:264~173

(下接第57页)