مقاله مروری

مروری بر اثرات ضدویروسی گیاه شیرین‌بیان (*Glycyrrhiza glabra* L.) و ترکیب موثره آن گلیسیریزین

مرجان نصیری‌اصل[1]*، حسین حسین‌زاده[2]

۱- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۲- استاد، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
*آدرس مکاتبه: قزوین، دانشکده پزشکی، صندوق‌پستی: ۵۹۸۱ - ۳٤۱۱۹۷، تلفن: ٦ - ۳۳۳٦۰۰۱ (۰۲۸۱)
نمابر: ۳۳۲٤۹۷۰ (۰۲۸۱)
پست الکترونیک: mnnassiriasl@qums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸٤/۱۲/۷ **تاریخ تصویب:** ۸۵/۱۲/۲۰

چکیده

مقدمه: گیاه شیرین‌بیان از خانواده لگومیناسه است. تعدادی از مواد موثره این گیاه شامل تری‌ترپن‌های ساپونینی، فلاونوییدها، چالکون‌ها و ایزوفلاون‌ها است. مهم‌ترین ماده موجود در گیاه شیرین بیان، اسید گلیسریزیک است.

هدف: ارایه یک مقاله مروری از بررسی‌های انجام شده در زمینه اثرات ضدویروسی گیاه شیرین‌بیان و ترکیب موثره آن گلیسیریزین بود.

روش بررسی: بررسی مقالات ارایه شده در مورد گیاه شیرین بیان با استفاده از پایگاه اطلاعاتی اینترنتی نظیر **MEDLINE** و در محدوده سال‌های ۲۰۰۵-۱۹۸۰ صورت گرفت.

نتایج: عصاره‌های ریشه گیاه شیرین‌بیان در برابر طیف وسیعی از ویروس‌ها مانند هرپس سیمپلکس (**HSV-1**)، واریسلا زوستر ویروس (**VZV**)، سایتومگالوویروس (**CMV**)، ویروس هپاتیت **A**، **B**، **C**، ویروس آنفلوآنزا، سارس و ویروس تضعیف‌کننده سیستم ایمنی انسان (**HIV-1**)، اثر ضدویروسی فعالی را نشان داده است. به طوری که امروزه گلیسیریزیک اسید در درمان بیماران مبتلا به هپاتیت فعال مزمن استفاده می‌شود. به نظر می‌آید که این ماده از تکثیر ویروس‌ها جلوگیری به عمل می‌آورد و همچنین مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی، بیان ژنی، نیتریک اکسید سینتاز القایی و تولید نیتریک اکسید را در ماکروفاژ تحت تاثیر قرار می‌دهد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌آید که پژوهش‌های وسیع‌تر بالینی به منظور استفاده از این گیاه و ماده موثره آن یعنی گلیسیریزیک اسید، در درمان سایر عفونت‌های ویروسی لازم است.

گل‌واژگان: شیرین بیان، گلیسیریزیک اسید، هپاتیت **C**، سایتومگالوویروس، ضدویروس

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

مقدمه

شیرین‌بیان شامل ریشه خشک شده با پوست و شاخه‌های پایه درخت .*Glycyrrhiza glabra* L عضوی از خانواده لگومیناسه (فاباسه) است [۱]. این گیاه به طور معمول به نام‌های licorice، liquorice، glycyrrhiza، چوب شیرین[1]، liquirritiae radix (انگلیسی)، Süssholz، Lakritzenwurzel (آلمانی)، reglisse، bios doux (فرانسوی)، liquirizia (ایتالیایی) و regaliz (اسپانیایی) شناخته شده است [۱،۲،۳،٤،٥،٦،۷].

شیرین‌بیان تجاری از چندین واریته .*G. glabra* L شامل واریته *typica* (شیرین بیان اسپانیا و ایتالیا)، واریته *glandulifera* (شیرین‌بیان روسی) و واریته beta-violacea (شیرین‌بیان فارسی) تهیه می‌شود. از *G. uralensis* Fisch (شیرین‌بیان چینی یا منچوری) نیز در تهیه شیرین‌بیان تجاری استفاده می‌شود [۱،۷،۸] و گونه‌های دیگری نیز استفاده و یا در دست تحقیق هستند [۱،٥،۹].

گونه‌های *Glycyrrhiza* گیاهانی پایا با شاخه‌های کوچک با رشدی تا ارتفاع ۲ متر و ساقه‌های افقی زیرزمینی (ریزوم یا شاخه‌های پایه درخت) هستند. این گیاهان برگ‌های سبز تیره و گل‌های زرد، آبی یا بنفش داشته که شبیه نخودفرنگی باغچه‌ای است. ریشه‌ها طعم شیرین دارند [۱،۲،۳،۷،۸،۹] . ریشه‌ها و ریزوم‌های خشک (که با هم «ریشه» نامیده می‌شوند) آن نیز کاربرد دارند [۲،۷].

گلیسیریزیک اسید، دارای اثرات بیولوژیکی بسیاری است: از جمله اثرات ضدالتهابی، آلفا اینترفرون و در حال حاضر از جنبه بالینی در درمان افراد مبتلا به هپاتیت C استفاده می‌شود [۱۰،۱۱،۱۲،۱۳].

عصاره‌های ریشه گیاه شیرین‌بیان (*G. radix*) در برابر طیف وسیعی از ویروس‌ها نظیر هرپس سیمپلکس (HSV-1)، واریسلا زوستر ویروس (VZV)، سایتومگالوویروس (CMV)، ویروس هپاتیت A، B، C و ویروس تضعیف‌کننده سیستم ایمنی انسان (HIV-1)، اثر ضدویروسی فعالی را نشان داده است [۱٤،۱٥،۱٦،۱۷،۱۸،۱۹،۲۰،۲۱،۲۲،۲۳].

مواد موثره گیاهی

گیاه شیرین‌بیان، محتوی ساپونین‌های تری‌ترپنوئید (۲۰- ٤ درصد) است که مهم‌ترین آن اسیدگلیسریزیک است و این اسید ۵۰ بار شیرین‌تر از شکر است [۲٤].

سایر ترکیبات موثره آن فلاونوئیدهای liquiritin، liquiritigenin، چالکون‌های isoliquiritin، isoliquiritigenin، مشتقات کومارین، ۲۲، ۲۳- دی هیدرواستیگماسترول، آمینو اسید (۲-۱ درصد)، آسپارژیناز، گلوکز و سوکروز (۱٥-۳ درصد) نشاسته، پلی ساکاریدها (۳۰-۲ درصد)، استرول‌ها، رزین‌ها و روغن‌های فرار است [۲٤،۲٥،۲٦]. سایر ترکیبات آن نظیر ایزوفلاونون‌های glabridin، galbrene مشتق از *G. glabra* و رتروچالکون‌های licochalcone A, B, C, D مشتق از *G. inflata* است [۲۷،۲۸].

فارماکوکینتیک

پس از تجویز شیرین‌بیان در انسان، گلیسیریزین که مهم‌ترین ماده موثره آن است توسط باکتری‌های روده که دارای آنزیم β- D گلوکورونیداز هستند، به گلیسیریتینیک اسید متابولیزه می‌شود [۲۹].

اما گلیسیریزین در تجویز وریدی، توسط آنزیم β- D گلوکورونیداز لیزوزومی ابتدا به ۳- مونو گلیسیریتینیک اسید متابولیزه می‌شود که از طریق ترشح صفراوی به داخل روده وارد می‌شود و در آنجا توسط باکتری‌ها به گلیسیریتینیک اسید تبدیل شده و باز جذب می‌شود (شکل شماره ۱) [۳۰].

گلیسیریتینیک اسید، یک مشتق تری ترپن از نوع β - آمیرین، دارای حجم توزیع و نیمه عمر بالا بوده و متحمل سیکل انتروهپاتیک قابل توجهی است [۲٤].

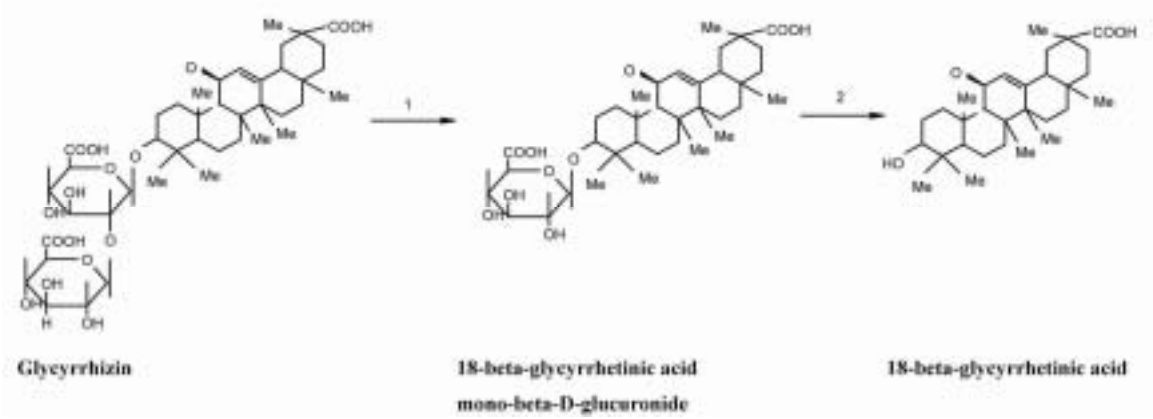
ویروس آنفلوآنزا

گلیسیریزین اثر ضدویروسی در برابر عفونت ناشی از ویروس آنفلوآنزا نشان داده است (جدول شماره ۱). همان‌گونه که در جدول شماره ۱ نشان داده شده‌است بعد از آلودگی موش‌ها به ویروس آنفلوآنزا A2، تجویز داخل صفاقی گلیسیریزین (۱۰ mg/kg) یک روز قبل و یک و چهار روز بعد از عفونت، باعث زنده ماندن حیوانات در طول مدت زمان ۲۱ روز بررسی شد و این در حالی بود که متوسط طول عمر حیوانات کنترل (سالین) ۱۰/٥ روز بود و هیچ کدام تا ۲۱ روز زنده نماندند. در مورد ریباویرین هم در (10LD50) و (20 LD50) متوسط طول عمر حیوانات به ترتیب ۱٦/۹ و ۱٥/۳

[1] Sweet wood

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]



شکل شماره ۱- متابولیسم گلیسیریزین بعد از تجویز وریدی: ۱) توسط آنزیم β- D گلوکورونیداز لیزوزومی در کبد و ۲) توسط آنزیم β- D گلوکورونیداز باکتریایی در روده [۳۰]

جدول شماره ۱- بررسی تاثیر گلیسیریزین بر میزان زنده ماندن موش‌های آلوده به دوزهای مختلف از ویروس آنفلوآنزا A_2 [۱۷]

درصد زنده ماندن[c]	MSD[b]	تعداد موش	درمان[a]	دوز ویروس (LD_{50})
۰	٦/۷	۱۵	سالین	۱۰۰
۰	۸/۷	۱۰	ریباویرین	
۰	۸/٤	۲۰	گلیسیریزین	
۰	۱۰/۱	۱۵	سالین	۲۰
۲۰	>۱۵/۳	۱۰	ریباویرین	
۷۰**	>۱۹/٤	۱۰	گلیسیریزین	
۰	۱۰/۵	۱۵	سالین	۱۰
۳۰*	>۱٦/۹[d]	۲۰	ریباویرین	
۱۰۰**	>۲۱[d]	۲۰	گلیسیریزین	
۵۰	>۱٤/۵[d]	۱۵	سالین	۱
۱۰۰**	>۲۱[d]	۱۵	ریباویرین	
۱۰۰**	>۲۱[d]	۲۰	گلیسیریزین	

a: موش‌های آلوده به عفونت ویروس آنفلوآنزا ۱۰۰-۱ دوز LD50، تحت درمان داخل صفاقی با سالین (۰/۲ میلی‌لیتر/ هر موش) یا گلیسیریزین (۱۰ mg/kg) یک روز قبل و یک و چهار روز بعد از عفونت، ریباویرین به عنوان کنترل مثبت (۵۰mg/kg) ٢٤، ۳ و ۱ ساعت قبل و ۱ و ۳ ساعت بعد از عفونت و سپس ۲ با در روز به مدت ٤ روز قرار گرفتند. **b**: میانگین زمان زنده ماندن در مدت ۲۱ روز زمان آزمایش **c**: درصد موش‌های زنده مانده ۲۱ روز پس از ابتلا به عفونت **d** : student' s t-test

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

روز بود. همچنین در این تحقیق مشاهده شد که بیشترین قدرت محافظتی گلیسیریزین در برابر ویروس آنفلوآنزا در محدوده دوزهای mg/kg ۴۰-۱۰ است [۱۷].

در این بررسی ۲۰ دقیقه پس از افزودن گلیسیریزین (mg/kg ۱۰)، اینترفرون گاما در ریه موش دیده شد [۱۷].

علاوه بر این در لنفوسیت‌های خون محیطی انسانی کشت داده شده، تولید اینترفرون گاما توسط گلیسیریزین تحریک شده است. این افزایش در میزان اینترفرون، در نتیجه فعالیت سلول‌های T میتوژن نیز مشاهده شده است. همچنین با توجه به بررسی‌های انجام شده که خلاصه آن در جدول شمارهٔ ۲ آمده است به نظر می‌رسد که گلیسیریزین، تولید اینترفرون گاما را توسط سلول‌های T تحریک کرده است. این احتمال وجود دارد که اگر سلول‌های T نوع ۲ در پاتوژنز این عفونت دخالت داشته باشند، ضدسلول‌های T نوع ۲ تولید شده توسط گلیسیریزین، بتواند اثرات محافظتی خود را نشان دهد [۱۷].

در بررسی دیگری موش‌هایی که در معرض دوز کشنده از ویروس آنفلوآنزا قرارگرفته بودند با پیوند سلول‌های T طحالی از موشی که تحت درمان با گلیسیریزین بود، در برابر ویروس آنفلوآنزا محافظت شده و میزان کل آنتی‌ژن ویروسی در آن‌ها کاهش یافت [۱۲]. در مورد گلیسیریزین نشان داده شده است که سبب القای ضدسلول‌های T نوع ۲ گشته به طوری که با سیتوکین‌های تولیدکننده سلول‌های T نوع ۲ مقابله می‌کند [۱۸].

هپاتیت

از گلیسیریزیک اسید در درمان بیماران مبتلا به هپاتیت فعال مزمن استفاده می‌شود [۱۳] اثرات درمانی و پیش‌گیری‌کننده گلیسیریزیک اسید در درمان هپاتیت مزمن کبدی فعال مشخص شده است [۳۲] به گونه‌ای که در بیمارانی که به درمان با اینترفرون جواب نمی‌دهند استفاده می‌شود [۳۳].

گلیسیریزین ترشح آنتی ژن سطحی HbsAg، ویروس هپاتیت B (HBV) را در بیماران مبتلا به HBV مهار می‌کند. به نظر می‌شود این ترکیب در غلظتی قادر است که به سلول‌های کبدی متصل شود و بیان آنتی‌ژن HBV را تغییر دهد و سیالیشن HbsAg را مهار کند [۱۵]. گلیسیریزین تکثیر ویروس‌ها را مهار کرده و سبب تنظیم فعالیت سلول‌های T شده است [۲۰،۳۴] همچنین فعالیت سلول‌های «کشندهٔ طبیعی»[1] را تشدید کرده و سبب غیرفعال‌سازی بررسی‌ها شده است [۱۴،۳۵].

گلیسیریزین در سلول‌های کبدی آلوده به هپاتیت A سبب مهار بیان آنتی‌ژن ویروس می‌شود که احتمالاً از طریق کاهش در بار منفی در سطح سلولی و یا کاهش در ویسکوزیته غشای سلولی سبب مهار ورود ویروس به داخل سلول می‌شود. همچنین ممکن است سبب افزایش ایمونوژنیسیتی نسبت به HbsAg از طریق مهار سیالیشن آن گردد [۳۶].

گلیسیریزین توانسته سبب کاهش ترنس آمینازهای سرم در هپاتیت C شود. اما به دنبال قطع مصرف آن ممکن است میزان آن‌ها مجدداً افزایش یابد [۳۶].

پژوهش‌های کارآزمایی بالینی

تجویز متناوب داروی Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) به صورت وریدی که محتوی ۲ میلی‌گرم گلیسیریزین، ۱ میلی‌گرم سیستئین و ۷۲۰ میلی‌گرم گلیسین در هر میلی‌لیتر سالین فیزیولوژیکی است، به طور موثری سبب کاهش سطح آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی و یا سیروز کبدی جبرانی شده است [۳۷،۳۸،۳۹]. نمونه‌ای از پژوهش‌های انجام شده بر روی ۳۵ بیمار دریافت‌کننده داروی "SNMC" و مشخصات این افراد در جدول شماره ۳ جمع‌آوری شده است. از نتایج این جدول چنین برمی‌آید که میزان سطح سرمی ALT در گروهی که دریافت‌کننده ۲۴۰ میلی‌گرم ۳ بار در هفته به مدت ۴ هفته از این دارو بوده‌اند بیشتر از سایر گروه‌ها و به صورت معنی‌داری کاهش یافته است (جدول شماره ۳) [۳۷].

تجویز متناوب و تصادفی داروی "SNMC" در دوزهای ۴۰ و ۱۰۰ میلی‌لیتر به صورت ۳ بار در هفته به مدت ۱۲ هفته

[1] Natural Killer

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

جدول شماره ۲- رابطه میان گلیسیریزین (GA) و اینترفرون با درمان عفونت آنفلوآنزا

گلیسیریزین / اینترفرون	نتایج
القاء اینترفرون گاما توسط GA	نجات ۸۰ درصد درصد موش‌های تحت درمان با GA [۱۷]
GA + آنتی اینترفرون گاما-MAb (Anti- INFγ- MAb)	زنده نماندن موش‌های تحت درمان [۱۷]
Anti- INFγ- MAb	افزایش میزان مرگ و میر در موش‌های آلوده به آنفلوآنزا [۳۱]
GA در موش فاقد سلول‌های T یا تحت درمان پرتو ایکس و یا هیدروکورتیزون استات	عدم توانایی برای تولید اینترفرون [۱۰]

جدول شماره ۳- مشخصات مربوط به ۳۵ بیمار تحت درمان با گلیسیریزین [۳۷]

	(تعداد بیماران) دوز، میلی‌گرم			
	۸۰ (۸)	۱۶۰ (۷)	۲۴۰ (۷)	۲۰۰ (۱۳)
تعداد دفعات تجویز دارو	**۳ بار در هفته**	**۳ بار در هفته**	**۳ بار در هفته**	**۶ بار در هفته**
جنس				
مرد	۶	۵	۷	۱۱
زن	۲	۲	۰	۲
سن (سال)				
میانگین	۴۷	۵۴	۴۳	۵۰
محدوده	۶۶-۳۵	۶۰-۴۳	۵۹- ۳۴	۷۰-۳۹
وزن (کیلوگرم)				
میانگین	۷۱	۷۸	۷۹	۷۹
محدوده	۱۰۷-۵۵	۹۴-۶۴	۱۱۹-۶۲	۱۰۹-۶۳
سیروز	۳	۳	۳	۷
بدون سیروز	۵	۴	۴	۶
ALT				
متوسط	۳/۸	۳/۶	۲/۱*	۳/۹

ALT: آلانین آمینوترانسفراز * معنی‌داری (p= ۰/۰۲)

در بیماران (n=۱۱۲)، سبب کاهش سطح سرمی ALT گردیده که این اثر در بیماران دریافت‌کننده ۱۰۰ میلی‌لیتر از دارو بیشتر بوده است و در هر دو گروه دریافت‌کننده "SNMC"، عوارض جانبی خفیفی گزارش شده است؛ به گونه‌ای که تجویز متناوب طولانی مدت این دارو در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن سبب نگهداری کیفیت زندگی بیمار در وضعیت بهتری شده است [۴۰].

تجویز متناوب گلیسیریزین، سطح سرمی ALT را در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی C (HCV) کاهش داده، اما میزان RNA آن را کاهش نداده است. به ۵۷ بیمار به صورت تصادفی ۲۴۰، ۱۶۰، ۸۰ و یا ۰ میلی‌گرم به صورت وریدی گلیسیریزین به صورت SNMC، ۳ بار در هفته به مدت ۴ هفته به صورت دوسویه کور ناآگاه تجویز گردید. اولین نتیجه این بود که میزان ALT در درصدی از بیماران کاهش یافت اما در تعدادی دیگر به حالت طبیعی برگشته بود. دومین نتیجه تغییر در پاسخ‌های ویرولوژی بود که با کاهش در میزان RNA ویروس همراه بود. در سه گروه تحت درمان با دوزهای مختلف گلیسیریزین، ALT به میزان ۱۵ درصد زیر خط پایه، دو روز بعد از شروع درمان کاهش یافت و با اختلاف معنی‌داری در طول درمان پایین‌تر ماند (p<۰/۰۲). در

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

مدت ۸ هفته از کنترل بیماران (٤ هفته درمان و ٤ هفته بعد از درمان)، میزان ALT افزایش یافت. میزان افزایش ALT در گروه ۸۰ و ۲٤۰ میلی‌گرمی به صورت معنی‌داری به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$ کمتر از گروه پایه بود. در طول درمان درصد کاهش ALT به صورت معنی‌داری بیشتر از تمام گروه‌های درمانی در مقایسه با گروه دارونما بوده است ($p<۰/۰۲$). هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری میان ALT طبیعی شده و میزان RNA ویروس در میان چهار گروه در انتهای درمان و چهار هفته بعد از درمان مشاهده نشد [۳٦].

در یک تحقیق گذشته نگر بر روی ۱۹۲ بیمار مبتلا به HCV، استفاده طولانی مدت از محلول محتوی گلیسیریزین در پیش‌گیری از وقوع کارسینوم سلول‌های کبدی (HCC) در افراد مبتلا به هپاتیت C مزمن بررسی شد. در این پژوهش ۱۰۰ میلی‌لیتر SNMC روزانه به ۸۳ نفر از بیماران به مدت ۸ هفته و سپس به صورت ۷-۲ بار در هفته به مدت ۱٦-۲ سال (متوسط ۱۰/۱ سال) تجویز گردید. بیماران دیگر (۱۰۹ نفر) به مدت ۱٦-۱ سال (متوسط۹/۲ سال) تحت درمان با سایر مواد از جمله ویتامین K، قرار گرفتند. در مدت ۱۰ سال احتمال وقوع HCC در گروه دریافت‌کننده SNMC، ۷ درصد و در گروه دیگر ۱۲ درصد بوده است و در مدت ۱۵ سال این احتمال در گروه تحت درمان با SNMC، ۱۲ درصد و در گروه دیگر ۲۵ درصد بوده است ($p=۰/۰۳۲$). افزایش سطح ALT، فاکتور مشخص‌کننده هپاتیت مزمن و یک عامل خطرناک برای پیشرفت HCC، در ۳۵/۷ درصد بیماران دریافت‌کننده SNMC، به طور معنی‌داری بهتر از گروه دیگر (٦/٤ درصد) به حالت طبیعی باز گشته بود [۱٦].

ویروس HIV

اثر ضدویروسی گلیسیریزین بر ویروس تضعیف‌کننده سیستم ایمنی بدن (HIV) از طریق مهار تکثیر[1]، به واسطه تداخل با اتصال ویروس به سلول و همچنین مهار تشکیل سلول بزرگ[2] بوده است [۲۰،۲۱].

در تحقیقات برون تنی، در سلول‌های MT-4 پس از آلودگی به ویروس HIV، گلیسیریزین سولفات سنتز شده (۰/۱۸٤ میلی‌مول)، اثرات آسیب سلولی و بیان آنتی‌ژن‌های ویروسی را مهار کرده است. همچنین گلیسیریزین سولفات تشکیل پلاک‌های HIV را در سلول‌های MT-4 و در غلظت ۷۳٦ میکرومول مهار کرده است. گلیسیریزین سولفات در مهار آنزیم ترنس کریپتاز معکوس سودمند بوده و این اثر آن در غلظت برابر با گلیسیریزین ٤ برابر قوی‌تر بوده است [٤۱].

گلیسیریزین در دوزهای ۱٦۰۰-٤۰۰ میلی‌گرم در روز (۳۰/۸ mg/kg/day – ۷/۲) به صورت وریدی در مدت بیش از یک ماه، در ٦ مرحله به ۳ بیمار هموفیلی مبتلا به ایدز، تجویز شد. آنتی‌ژن p24 در ویروس HIV انسانی در مراحل ابتدایی درمان در ۳ دوره از ۵ دوره درمانی مشخص شد اما در انتهای این دوره‌های درمانی و در ۲ دوره دیگر در مقایسه با ابتدای دوره‌های قبل از درمان، به میزان ناچیزی یافت می‌شد. از نتایج این پژوهش برمی‌آید که گلیسیریزین احتمالاً تکثیر ویروس HIV نوع ۱ را در تحقیقات برون‌تنی مهار می‌کند [٤۲].

سایتومگالو ویروس CMV

تاثیر گلیسیریزین بر سنتز DNA ویروسی و بیان آنتی‌ژن سایتومگالوویروس انسانی (HCMV) در رده سلول‌های مونوسیت انسانی U-937 و رده سلول‌های ریه انسانی MRC-5 بررسی شده است. این دو رده سلولی، برای بررسی مکانیسم عفونت‌زایی ویروس و بررسی اثر ضدویروسی داروها و مواد شیمیایی علیه HCMV استفاده می‌شوند. در این تحقیق که با روش‌های فلوسیتومتری و ایمونوفلورسنس انجام شده است، گلیسیریزین بیان آنتی‌ژن سایتومگالوویروس HCMV را در رده سلول‌های مونوسیت انسانی U-937 و رده سلول‌های ریه انسانی MRC-5 مهار کرده است اما یک افزایش اولیه سریع در مقدار DNA مربوط HCMV به واسطه واکنش زنجیره پلیمرازی مشاهده شده است [۱۹].

در سه نوزاد SNMC، حداقل به مدت یک هفته و به طور انفوزیون مداوم وریدی تجویز شده بود، نارسایی کبدی درمان شده، عملکرد کبد طبیعی شده و ویروس CMV در ادرار آنان مشاهده نشد، هم‌چنین درمان هم به خوبی تحمل شده بود. در دو نوزاد، SNMC به صورت سه بار در هفته به مدت دو

[1] Replication [2] Giant

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

هفته، دو بار در هفته به مدت یک هفته و یک‌بار در هفته به مدت یک هفته تجویزشده بود [۴۳].

ابشتن بار ویروس (EBV)

گلیسیریزیک اسید با ماده موثره *Glycyrrhiza radix* به صورت وابسته به دوز از تکثیر EBV در سلول‌های Raji آلوده به ویروس، جلوگیری کرده‌است. IC50 گلیسیریزیک اسید برای مهار ویروس و مهار رشد سلولی به ترتیب ۰/۰۴ و ۴/۸ میلی‌مول گزارش شده است. نسبت IC50 رشد سلولی به IC50 سنتز DNA ویروسی، ۱۲۰ بوده که این نسبت در مورد ۳′ –آزیدو ۳′– دئوکسی تیمیدین (AZT)، ماده موثر در برابر HIV، ۶۷ و در مورد آسیکلوویر ۲۵۰ بوده است [۴۴،۴۵،۴۶].

به نظر می‌رسد گلیسیریزین بر مرحله آغاز تکثیر چرخه EBV (مرحله نفوذی) تاثیر دارد. در این پژوهش گلیسیریزین هیچ‌گونه اثری بر جذب سطحی ویروس نداشته و سبب غیرفعال‌شدن ویروس نگردید. به نظر می‌رسد گلیسیریزین یک دسته جدیدی از ترکیبات موثر بر EBV را به وجود می‌آورد که محل اثر آن‌ها متفاوت از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی است که پلی مراز DNA ویروس را مهار می‌کند [۴۷].

سارس (SARS)

در بررسی‌های برون‌تنی به نظر می‌رسد گلیسیریزین فعالیت ضدویروسی قوی در برابر سندرم حاد تنفسی (SARS) نشان داده است، و این در شرایطی است که اهمیت بالینی آن ناشناخته است.

فعالیت ضدویروسی ریباویرین، ۶– آزایوریدین، پیرازوفورین، میکوفنولیک اسید و گلیسیریزین در برابر سارس همراه با کرونوویروس جدا شده (FFM-1،FFM-2) در محیط کشت بررسی شده است. ضریب انتخابی[1] که عبارت است از نسبت غلظتی از ماده که سبب نابودی سلول تا ۵۰ درصد می‌شود به غلظتی از ماده که سبب جلوگیری از بیماری‌زایی سلول تا ۵۰ درصد در مقایسه با کنترل می‌شود، برای گلیسیریزین به عنوان قوی‌ترین مهارکننده تکثیر ویروس SARS، ۶۷ (در حین اتصال به سلول و بعد جذب سطحی ویروس به سلول) و برای آزایوریدین و پیرازوفورین، ۶ و ۱۲ بود. ریباویرین و میکوفنولیک اسید هیچ‌گونه فعالیتی را نشان نداده‌اند. البته زمان تجویز مهم بوده است. گلیسیریزین بیشترین اثر را در جریان و بعد از اتصال سطحی ویروس به سلول نشان داده است و ضریب انتخابی برای آن بعد از جذب سطحی ویروس ۳۳ و در جریان جذب سطحی آن ۸/۳ بوده است [۴۸].

مکانیسم اثر گلیسیریزین در برابر SARS ناشی از ابتلا به کرونوویروس نامشخص است. گلیسیریزین مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی نظیر پروتئین کیناز C، کازئین کیناز II و فاکتورهای ترنس کریپشن نظیر فاکتور هسته‌ای κβ را تحت تاثیر قرار می‌دهد. علاوه بر این گلیسیریزین و متابولیت آگلیکون آن، ۱۸– β گلیسیریتینیک اسید، بیان ژنی، نیتریک اکسید سینتاز القایی و تولید نیتریک اکسید را در ماکروفاژ افزایش می‌دهند. نیتریک اکسید از تکثیر چندین ویروس از جمله ویروس انسفالیت ژاپنی (از خانواده فلاوی ویریده) که توسط گلیسیریزین مهار می‌شود، جلوگیری می‌کند [۴۹،۵۰،۵۱].

آقای سیناتل[1] و همکارانش در پژوهش‌های اولیه خود نشان دادند که گلیسیریزین سبب القای نیتریک اکسید سینتاز در سلول‌های Vero می‌شود و تکثیر ویروس در شرایطی که ماده دهنده نیتریک اکسید (DETA NONOate) به محیط کشت افزوده شود، مهار می‌شود [۴۸].

گلیسیریزین در درمان بیماران مبتلا به HIV-1 و هپاتیت C مزمن استفاده می‌شود. نتایج مربوط به غلظت پایین آنتی‌ژن P24 در بیماران HIV-1 دریافت‌کننده گلیسیریزین، به افزایش اثر تنظیمی بر کموکین‌ها برمی‌گردد.

در تعدادی از بیماران، پس از چند ماه درمان با گلیسیریزین، عوارض جانبی غیرشایع نظیر افزایش فشار خون و هیپوکالمی گزارش شده است. معمولاً درمان بیماری SARS به صورت کوتاه مدت بوده و با توجه به شناخت عوارض جانبی گلیسیریزین و با کنترل صحیح عوارض آن می‌توان جهت درمان این بیماری استفاده کرد. آقای بوث[2] و همکارانش گزارش دادند که ریباویرین در بیماران مبتلا به SARS اثرات سمی بسیاری مانند همولیز (۷۶ درصد بیماران)

[1] Selectivity index

[1] Cinatl [2] Booth

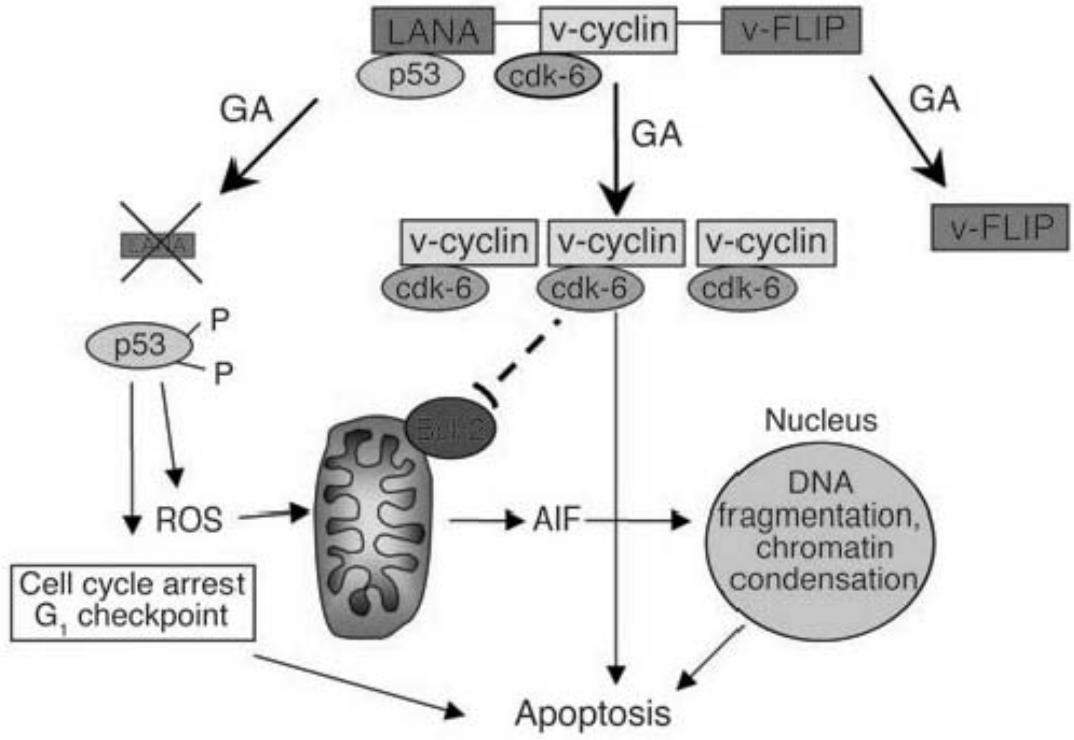
[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

و کاهش شدید میزان هموگلوبین (۴۹ درصد بیماران) ایجاد می‌کند. اما با وجود آن که در تحقیقات بالینی، دوزهای بالایی از گلیسیریزین استفاده شده است، اثر بخشی بالای آن همراه با اثرات سمی کمتر بوده است [۴۸،۵۲].

کاپوسی سارکوما همراه با هرپس ویروس (KSHV)

گلیسیریزیک اسید تولید پروتئین‌های تاخیری ویروسی را در کاپوسی سارکوما همراه با هرپس ویروس در B لنفوسیت‌ها کاهش داده و سبب القای آپپتوزیس در سلول‌های آلوده به ویروس می‌شود. به نظر می‌رسد که اثر آن از طریق کاهش بیان ژنی آنتی‌ژن هسته‌ای تاخیری (LANA) و افزایش بیان ژنی سیکلین (Cyclin) مربوط به ویروس و القای انتخابی مرگ سلولی در سلول‌های کاپوسی سارکوما آلوده به هرپس ویروس است (شکل شماره۲) [۵۳،۵۴].



شکل شماره ۲ – طرح شماتیک مربوط به روند وقایع تاخیری در B لنفوسیت‌های آلوده به کاپوسی سارکوما پس از درمان با گلیسیریزین (GA). کاهش بیان ژنی آنتی‌ژن هسته‌ای تاخیری (LANA)، سبب افزایش فعالیت p53 (با ایجاد فسفریلاسیون آن) گشته و در نتیجه سبب افزایش میزان ROS (افزایش فعالیت کاتالاز) شده که خود منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و نفوذپذیری غشاء خارجی میتوکندری می‌شود و در نتیجه، جریان الکترونی میان شبکه زنجیره تنفسی قطع شده و AIF به داخل هسته انتقال یافته و سبب تراکم هسته و آپوپتوزیس می‌شود. از سوی دیگر افزایش بیان ژنی v-cyclin همراه با cdk6 مجموعه‌هایی را پدید می‌آورد که منجر به غیرفعال شدن Bcl-2 (آنتی آپوپتوزیس سلولی) و ایجاد آپوپتوزیس در B لنفوسیت‌های آلوده به کاپوسی سارکوما می‌شود که دارای سطوح بالایی از cdk6 هستند [۵۳].

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

نتیجه‌گیری

با توجه به استفاده وسیع از گیاه شیرین‌بیان در اکثر نقاط جهان به صورت طب سنتی و استفاده آزمایشی آن در سال‌های اخیر بر روی افراد مبتلا به هپاتیت و موفقیت‌آمیز بودن نتایج آن در مقایسه با سایر روش‌های درمانی و از سوی دیگر وجود نتایج چشم‌گیر مواد موثره این گیاه بر روی سایر ویروس‌ها در پژوهش‌های برون تنی، این ضرورت وجود دارد که تحقیقات وسیع‌تر بالینی به منظور استفاده از این گیاه و ماده موثره ارزشمند آن یعنی گلیسیریزیک اسید، در درمان سایر عفونت‌های ویروسی نظیر ایدز، سارس، آنفلوآنزا و نظایر آن انجام پذیرد.

منابع

1.Evans WC. Trease and Evans' Pharmacognosy. 13th ed. Bailliere Tindall. London. 1989, pp: 495-498.

2.Leung AY. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics. Wiley Interscience. Glen Rock, NJ. 1980, pp: 220-223.

3.Morton JF. Major Medicinal Plants: Botany, Culture, and Uses. Thomas. Springfield, IL. 1997, pp. 154-158.

4.British Herbal Medicine Association. British Herbal Pharmacopeia. Bournemouth, Megaron Press. U.K.1983, pp: 104-105.

5.Osol A, Farrar GE. The Dispensatory of the United States of America. 25th ed. Lippincott. Philadelphia. 1955, pp: 617-621.

6.Reynolds JEF .Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29th ed. Pharmaceutical Press. London. 1989. pp: 1093-1094.

7.Simon JE, Chadwick AF, Craker LE. Herbs: An Indexed Bibliography, 1971-1980. Hamden, Connecticut: Shoe String Press. 1984, pp: 159-161.

8.Lutomski J. Chemie und therapeutische Verwendung von Siissholz. *Pharm Unserer Zeit*. 1983; 12: 49-54.

9.Grieve M. A Modern Herbal. Hafner. New York. 1974, pp: 487-492.

10. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhetinic acid in mice. *Microbiol. Immunol*. 1982; 26: 535–539.

11. Finney RSH, Somers GF. The anti-inflammatory activity of glycyrrhetinic acid and derivatives. *J. Pharmacol*. 1958; 10: 613-620.

12. Shinada M, Azuma M, Kawai H, Sazaki K, Yoshida I, Yoshida T, Suzutani T, Sakuma T. Enhancement of interferon-γ production in glycyrrhizin-treated human peripheral lymphocytes in response to concanavalin A and to surface antigen of hepatitis B virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1986; 181, 205-210.

13. Suzuki H, Ohta Y, Takino T, Fujisawa K, Hirayama D. Effects of glycyrrhizin on biomedical tests in patients with chronic hepatitis-double blind trial. *Asian Med. J*. 1983; 26: 423-438.

14. Baba M, Shigeta S. Antiviral activity of glycyrrhizin against varicella-zoster virus in vitro. *Antiviral Res*. 1987; 7: 99-107.

15. Sato H, Goto W, Yamamura J, Kurokawa M, Kageyama S, Takahara T, Watanabe A, Shiraki K. Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. *Antiviral Res*. 1996; 30: 171–177.

16. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997; 79: 1494-1500.

17. Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 1997; 41: 551-556.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

18. Utsunomiya T M, Kobayashi D N, Herndon R B, Pollard and F. Suzuki. Glycyrrhizin (20b-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3b-y1-2-O-b-glucopyranuronosyl- a-D-glucopyranosiduronic acid) improves the resistance of thermally injured mice to opportunistic infection of herpes simplex virus type 1. *Immunol Lett*. 1995; 44:59–66.

19. Numazaki K, Nagata N, Sato T, Chiba S. Effect of glycyrrhizin, cyclosporin A, and tumor necrosis factor alpha on infection of U-937 and MRC-5 cells by human cytomegalovirus. *J. Leukoc. Biol*. 1994; 55: 24-28.

20. Ito M, Nakashima H, Baba M, Pauwels R, De Clercq E, Shigeta S, Yamamoto N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus [HIV (HTLV-III/LAV)]. *Antiviral Res*. 1987; 7: 127-37.

21. Ito M, Sato A, Hirabayashi K, Tanabe F, Shigeta Sh, Baba M, De Clerq E, Nakashima H, Yamamoto N. Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral Res*. 1988; 10: 289-298.

22. Pompei R, Flore O, Marccialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 1979; 281; 689–690.

23. Crance JM, Leveque F, Biziagos E, Van Cuyck-Gandre H, Jouan A, Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res*. 1994; 23: 63-76.

24. Tyler VE, Bradly LR, Robbers JE. Pharmacognosy. 9th ed. Lea and Febiger. Philadlphia. 1988, pp: 68-69.

25. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Newton. American Botanical Council. 2000, pp: 233–236.

26. Hayashi H, Hiraoka N, Ikeshiro Y, Yamamoto H, Yoshikawa T. Seasonal variation of glycyrrhizin and isoliquiritigenin glycosides in the root of Glycyrrhiza glabra L. *Biol. Pharm. Bull*. 1998; 21: 987-989.

27. De Simone F, Aquino R, De Tommasi N, Mahmood N, Piacente S, Pizza C: Anti-HIV aromatic compounds from higher plants. In: Tringali C, (ed). *Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties*. Taylor and Francis Inc. New York. 2001, pp: 325.

28. Haraguchi H. Antioxidative plant constituents. In: Tringali, C, (ed). *Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties*. Taylor and Francis Inc. New York. 2001, pp: 348- 352.

29. Hattori M, Sakamoto T, Yamagishi T, Sakamoto K, Konishi K, Kobashi K, Namba T. Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora. II. Isolation and characterization of human intestinal bacteria capable of metabolizing glycyrrhizin and related compounds. *Chem. Pharm. Bull*. 1985; 33: 210-217.

30. Akao T, Akao T, Hattori M, Kanaoka M, Yamamoto K, Namaba T, Kobashi K, Hydrolysis of glycyrrhizin to 18 beta-glycyrrhetyl monoglucuronide by lysosomal beta-D-glucuronidase of animal livers. *Biochem. Pharmacol*. 1991; 41: 1025-1029.

31. Hoshino A, Takenaka H, Mizukoshi A, Imanishi J, Kishida T, Tovey MG. Effect of anti-interferon serum on influenza virus infection in mice. *Antiviral Res*. 1983, 3:59-65.

32. Fujisawa K, Watanabe Y, Kimura K. Therapeutic approach to chronic active hepatitis with glycyrrhizin. *Asian Med. J*. 1980; 23: 754–756.

33. Okuno M, Kojima S, Moriwaki H. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma: concept, progress and perspectives. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001; 16: 1329-1335.

34. Kimura Y, Okuda H, Okuda T. Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*Glycyrrhiza inflata* bat) on deregulation in human polymorphonuclear neutrophis. *Phytother. Res.*

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

1993; 7: 335- 340.

35. Itoh K, Tsuchikawa K, Awatagushi T, Shiiba K, Kumagai K. A case of chronic lymphocytic leukemia with properties characteristics of natural killer cells. *Blood*. 1983; 61: 940-948.

36. Van Rossum TGJ, Vulto AG, De Man RA, Brouwer JT, Schalam SW. Glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1998; 12: 199-205.

37. Van Rossum TGJ, Vulto AG, Hop WCJ, Brouwer JT, Niesters HGM, Schalm SW. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1999; 14: 1093-1099.

38. Iino S, Tango T, Matsushima T, Toda G, Miyake K, Hino K, Kumada H, Yasuda K, Kuroki T, Hirayama C, Suzuki H. Therapeutic effects of Stronger Neo-Minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2001; 19: 31 – 40.

39. Zhang L, Wang B. Randomized clinical trial with two doses (100 and 40 ml) of Stronger Neo-Minophagen C in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol. Res.* 2002; 24: 220.

40. Miyake K, Tango T, Ota Y, Mitamura K, Yoshiba M, Kako M, Hayashi S, Ikeda Y, Hayashida N, Iwabuchi S, Sato Y, Tomi T, Funaki N, Hashimoto N, Umeda T, Miyazaki J, Tanaka K, Endo Y, Suzuki H. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002; 17: 1198-11204.

41. Nakashima H, Matsui T, Yoshida O, Isowa Y, Kido Y., Motoki Y, Ito M, Shigeta S, Mori T, Yamamoto N. A new anti-human immunodeficiency virus substance, glycyrrhizin sulfate; endowment of glycyrrhizin with reverse transcriptase-inhibitory activity by chemical modification. *Jpn. J. Cancer Res*. 1987; 78: 767-771.

42. Hattori T, Ikematsu S, Koito A, Matsushita S, Maeda Y, Hada M, Fujimaki M, Takatsuki K. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Res*. 1989; 255-261.

43. Numazaki K, Umetsu M, Chiba S. Effect of glycyrrhizin in children with liver dysfunction associated with cytomegalovirus infection. Tohoku. *J. Exp. Med*. 1994; 172: 147-53.

44. Lin JC, Smith MC, Pagano JS. Prolonged inhibitory effect of 9-(1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine against replication of Epstein-Barr virus. *J. Virol*. 1984; 50: 50-55.

45. Lin JC, Zhang ZX, Smith MC, Biron K, Pagano JS. Anti-human immunodeficiency virus agent 3′-azido-3′-deoxythymidine inhibits replication of Epstein-Barr virus. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1988; 32; 265-267.

46. Lin JC. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication in vitro. *Antiviral Res*. 2003; 59: 41-47.

47. Pagano JS, Gertrude and Werner Henle lecture on viral oncology. In: Ablashi, DV, (ed). *Epstein-Barr Virus and Human Disease*. The Humana Press, Totowa, NJ. 1991. pp: 19-32.

48. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045-2046.

49. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine, and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res*. 2003; 58: 73-79.

50. Lin YL, Huang YL, Ma SH. Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by nitric oxide: antiviral effect of nitric oxide on RNA virus replication. *J. Virol*. 1997; 71: 5227-35.

51. Jeong HG, Kim JY. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by 18-glycyrrhetinic acid in macrophages. *FEBS. Lett.* 2002; 513: 208-12.

52. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA,

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]

Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Ephtimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003; 289: 1–9.

53. Cohen JI. Licking latency with licorice. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 591–593.

54. Curreli F, Friedman-Kien AE, Flore O. Glycyrrhizic acid alters Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency, triggering p53-mediated apoptosis in transformed B lymphocytes. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 642-652.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-09-14]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.22.1.4]