

·基础研究·

甘草甜素镁的合成及其辐射防护作用研究

牟感恩 贾艺悦 龙伟 李园园 周则卫

300192 天津, 中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与核医学重点实验室

通信作者: 周则卫, Email: zhouzewe@irm-cams.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.02.009

【摘要】目的 研究甘草甜素衍生物-甘草甜素镁(Gly-Mg)的合成及其辐射防护作用。**方法** 采用甘草甜素(Gly)与镁进行取代反应合成 Gly-Mg 化合物, 并应用磁共振氢谱及质谱鉴定其结构。以 ^{137}Cs γ 射线照射的 ICR 小鼠为实验对象, 将小鼠分为 5 组: 单纯照射对照组(生理盐水)、Gly (50 mg/kg)给药照射组、Gly-Mg 低、中、高剂量给药照射组(25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg)。7.8 Gy 致死剂量照射小鼠, 观察各组照射小鼠(12 只/组)30 d 存活率。6.0 Gy 亚致死剂量照射小鼠进行体内抗辐射实验, 计算各组小鼠(8 只/组)脏器指数, 并测定 WBC 计数、骨髓有核细胞数、骨髓 DNA 的含量和脾结节数。采用 Student-Newman-Keuls 检验进行多组间显著性差异分析, 两组间比较采用 t 检验。**结果** 磁共振氢谱及质谱鉴定表明, 成功合成化合物 Gly-Mg。小鼠 30 d 存活率实验结果表明, Gly 50 mg/kg 给药照射组、Gly-Mg 低、中、高剂量给药照射组小鼠的存活率由单纯照射对照组的 8.3% 分别升高至 25.0%、25.0%、33.3%、41.7%, Gly-Mg 高剂量给药照射组小鼠平均存活天数明显延长, 差异有统计学意义($t=3.418$, $P<0.05$)。小鼠体内抗辐射活性实验结果表明, 与单纯照射组比较, Gly-Mg 低、中、高剂量给药照射组受照小鼠的胸腺指数($t=3.259$ 、7.580、3.415, 均 $P<0.01$)、脾指数、肝脏指数($t=4.615$ 、1.797, 均 $P<0.05$; $t=3.341$, $P<0.01$)、性腺指数($t=1.826$, $P<0.05$; $t=2.631$ 、2.893, 均 $P<0.01$) 均有增高, 其中胸腺指数和肝脏指数、性腺指数差异具有统计学意义; Gly-Mg 中剂量给药照射组可显著提高 WBC 计数($t=2.888$, $P<0.01$)、骨髓有核细胞数(BMNC)($t=4.570$, $P<0.05$)、骨髓 DNA 含量($t=6.139$, $P<0.01$)和脾结节数($t=1.872$, $P<0.05$), 差异均有统计学意义。**结论** Gly-Mg 合成步骤简单, 易获得。Gly-Mg 具有显著的辐射防护作用, 有望开发成为辐射防护药。

【关键词】 甘草甜素; 甘草甜素镁; 辐射防护**基金项目:** 天津市自然科学基金重点项目(15JCZDJC33400)

Study on the synthesis and anti-radiation activity of glycyrrhizin magnesium Mu Ganen, Jia Yiyue, Long Wei, Li Yuanyuan, Zhou Zewei

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, 300192 Tianjin, China

Corresponding author: Zhou Zewei, Email: zhouzewe@irm-cams.cn

【Abstract】 Objective To explore the synthesis and anti-radiation activity of glycyrrhizin magnesium through classic animal experiments. **Methods** The Gly-Mg compound was synthesized by the substitution reaction of glycyrrhizin(Gly) and magnesium, and the structure was identified by magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. ICR mice irradiated with ^{137}Cs γ -rays were used as experimental subjects. The mice were divided into 5 groups: single-irradiation control group (physiological saline), Gly (50 mg/kg) group, Gly-Mg low, medium and high dose administration groups (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg). The 30-day survival rate of mice irradiated with 7.8 Gy (lethal dose) and the 7-day radiation resistance of mice irradiated with 6.0Gy (sub-between groups). The t -test was used to compare the two groups. **Results** The Gly-Mg was successfully synthesized. After the irradiation of 7.8 Gy γ -ray emitted from ^{137}Cs radiation resource, the survival rates of mice irradiated with 7.8 Gy and given Gly-Mg at 25, 50, and 75 mg/kg increased

to 25.0%, 33.3%, and 41.7%, respectively. The average survival time was prolonged significantly compared with the control group($t=3.418, P<0.05$). The thymus index($t=3.259, 7.580, 3.415$, all $P<0.05$), spleen index, liver index($t=4.615, 1.797$, both $P<0.05$; $t=3.341, P<0.01$), gonadal index($t=1.826, P<0.05$; $t=2.631, 2.893$, both $P<0.01$) were improved of all Gly-Mg irradiated groups. Thymus, liver, and gonad indexes were statistically significant in different groups. The medium dose group of Gly-Mg significantly increased the number of WBC($t=2.888, P<0.01$), bone marrow nucleated($t=4.570, P<0.05$), percentages of DNA($t=6.139, P<0.01$), and colony forming unit of spleen($t=1.872, P<0.05$) the difference was statistically significant.

Conclusions The steps involved in Gly-Mg synthesis are simple, and raw materials are easily available. Gly-Mg showed a protective effect against damage induced by irradiation. It is expected to be developed into anti-radiation drugs.

【Key words】 Glycyrrhizin; Glycyrrhizin Magnesium; Radioprotective

Fund program: Key Program of Natural Science foundation of Tianjin (15JCZDJC33400)

随着世界各国核应用能力的不断提升,核能作为一种清洁、高效的能源,在发电和医疗等方面得到了广泛的利用。与此同时,核电站事故对人们的生命财产安全也存在着严重威胁。临床上,由于癌症患者的不断增加,放射治疗作为一种有效的医疗手段也已是屡见不鲜。近年来发生的日本福岛核电站事故以及临床上肿瘤患者接受放疗之后对身体状况的影响,表明核能及放射治疗的广泛应用在为人类造福的同时也存在较大的健康隐患^[1-3]。因此,为防患于未然,提高放射治疗对恶性肿瘤疾病的治疗效果,寻找有效防护电离辐射损伤的药物就显得尤为重要。临床上用于辐射防护的药物较多,主要有含硫化合物、雌激素、细胞因子类等,但多数都有一定的不良反应,不可长期服用。

甘草是一种古草本植物,在中国传统医学中有着广泛的应用^[4]。甘草甜素(glycyrrhizin, Gly)^[5]是从药用植物甘草根茎中提取出来的一种具有特殊甜味及多种生理功效的活性成分,又名甘草酸。因其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、调节免疫等药理活性^[6-10],还有甜度高、热能低、起泡性和溶血作用低、安全无毒等特点,具有良好的医疗保健功效及广泛的应用前景^[11]。镁是人体不可缺少的重要矿物质元素之一,几乎参与人体所有的新陈代谢过程,而且对神经系统等具有保护作用^[12-15]。到目前为止,有关甘草甜素矿物质衍生物应用于辐射损伤防护的研究报道较少。我们通过甘草甜素与金属镁进行取代反应合成甘草甜素镁盐(Gly-Mg),在甘草甜素原有的药理活性上发挥二者的协同作用,可望达到更好的辐射防护效果。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

旋转蒸发器 RE-5299(巩义市予华仪器有限公司); ¹³⁷Cs γ 射线照射源(加拿大原子能公司生产,剂量率为 0.99 Gy/min); 精密电子天平 PL203(梅特勒-托利多仪器有限公司); 全自动血液细胞计数仪 BC-2800vet(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); 紫外分光光度计 ZW0307060610(上海光谱仪器有限公司)。本实验室自行合成 Gly-Mg, 纯度 $\geq 97\%$ (高效液相色谱法分析结果); Gly(纯度 $\geq 98\%$, 郑州鸿祥化工有限公司); 镁粉(天津天大化工); 生理盐水(中国大冢制药有限公司)。

1.2 实验动物

以雄性 ICR 小鼠为实验对象,其初始体质量为 18~20 g,购置于北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号[SCXK(京)2016-0011]。饲养于中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心 SPF 级动物房(饲养设施合格证号:SYXK 津 2009-0002)。

1.3 Gly-Mg 的合成

称取 Gly 纯品 2.47 g (0.003 mol) 放入容积为 100 mL 的圆底烧瓶中,加入 60 mL 70%的乙醇做溶剂。油浴锅中加热搅拌溶解后加入镁粉 0.072 g (0.003 mol), 70 °C 下搅拌回流 4 h, 期间有气泡产生说明有反应进行。反应完成后,趁热抽滤,将滤液旋干得固体,用 100%乙醇在 40 °C 条件下洗涤固体 2~3 次,置于 40 °C 恒温干燥箱干燥,磁共振氢谱和质谱检测确证化合物结构备用。

1.4 致死剂量照射小鼠 30 d 存活率实验

1.4.1 分组及给药

雄性 ICR 小鼠 60 只, 按体质量随机分为 5 组, 12 只/组。分别为单纯照射对照组, Gly 给药照射组(50 mg/kg), Gly-Mg 低(25 mg/kg)、中(50 mg/kg)和高(75 mg/kg)剂量给药照射组。单纯照射组给予生理盐水, 给药组给予用生理盐水溶解的 Gly 或 Gly-Mg。所有小鼠均在照射前 3 d 开始每天灌胃给药(1 次/d, 0.2 mL/只), 于给药 30 min 后给予 ^{137}Cs γ 射线一次性全身照射, 照射剂量为 7.8 Gy, 剂量率为 0.99 Gy/min。

1.4.2 检测指标

观察并记录各组小鼠的存活情况, 并对各组照射小鼠的 30 d 存活率、平均存活天数和保护指数按相应方法进行计算^[6]。

保护指数 = $[(ab+30c)/n] / [(a'b'+30c')/n']$ 。

式中, a、a' 分别表示给药组和单纯照射对照组死亡小鼠的平均存活天数; b、b' 分别表示给药组和单纯照射对照组的小鼠死亡只数; c、c' 分别表示给药组和单纯照射对照组的 30 d 小鼠存活只数; n、n' 分别表示给药组和单纯照射对照组的小鼠总数。

1.5 亚致死剂量照射小鼠体内抗辐射活性实验

1.5.1 分组及给药

雄性 ICR 小鼠 40 只, 按体质量随机分为 5 组, 8 只/组。分别为单纯照射对照组(生理盐水), Gly 给药照射组(50 mg/kg), Gly-Mg 低(25 mg/kg)、中(50 mg/kg)、高(75 mg/kg)剂量给药照射组。单纯照射组给予生理盐水, 给药组给予用生理盐水溶解的 Gly 或 Gly-Mg。所有小鼠均在照射前 3 d 开始每天灌胃给药(1 次/d, 0.2 mL/只), 于给药 30 min 后给予 ^{137}Cs γ 射线一次性全身照射, 照射剂量为 6.0 Gy, 剂量率为 0.99 Gy/min, 照射后第 7 天解剖。

1.5.2 检测脏器、免疫及造血系统指标

各组小鼠于照射后第 7 天, 称取其体质量, 眼眶取血后颈椎脱臼处死。完整剖取胸腺、心脏、肺脏、肝脏、脾脏、胰腺、肾脏和性腺, 准确称取各项脏器质量, 计算脏器指数。脾脏称其质量后将其放入 Bouin 固定液中固定, 6~24 h 内肉眼计数脾脏表面突出的脾结节数。对 WBC 计数、骨髓有核细胞数(bone marrow nucleated cells, BMNC)和骨髓 DNA 含量进行测定^[7]。

1.6 数据处理及统计学分析

采用 ChemBioOffice 13.0.2 绘图分析软件进行化学结构的绘制, 用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。对受照小鼠整体保护性实验 30 d 存活率实验数据进行分析, 并计算存活率、平均存活时间和保护指数。脏器指数、造血免疫系统结果计量资料的实验数据均以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 使用 Student-Newman-Keuls 检验进行多组间显著性差异分析, 对符合正态分布的数据, 两组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Gly-Mg 的鉴定

化合物核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance spectroscopy, $^1\text{H-NMR}$)解析^[18](D_2O , 500 MHz): δ 5.49(1H, s), δ 4.31(1H, s)化学位移 1.60, 1.36, 1.19, 0.90, 0.84, 0.61 为甲基氢, 其中 1.19 处为两个甲基信号, 由此可初步判定化合物为皂苷类化合物, δ 5.49(1H, s)为一个 H, 判断是双键上的一个 H, 由于其仅有一个 H 且是单峰, 这就表明该 H 周围是季碳, 这又可判断为齐墩果烷型。化学位移 4.31 处的一个单峰为糖的端基原子, 因 Gly 两个糖应为双峰, 说明另一个糖端基 H 可能被 -Mg 取代, 从其偶合常数可见, 其应为 β 连接构型。可以说明目标化合物是 Gly-Mg。

将 Gly-Mg 进行负离子质谱检测结果: 原料 Gly 的相对分子量为 842.93, 经反应接上 Mg^{2+} 后相对分子量为 845.23。由于 Gly-Mg 分子结构中含有 3 个羧基氢, 在质谱图中会出现(-1H)、(-2H)、(-3H) 3 种碎片离子峰, 质/荷比如下: 843.39(M-2H)、821.42(M-Mg)、410.22 [(M-Mg-2H)/2]、273.15 [(M-Mg-3H)/3]。

磁共振波谱和质谱分析 Gly-Mg 的结构见图 1 所示, Gly 结构中共有 3 个羧基, 两个糖端基羧基的酸性较强。因此, 镁离子应该接在图中箭头所指位置。

2.2 照射小鼠 30 d 存活率实验结果

由表 1 可知, 与单纯照射组比较, Gly 给药组小鼠 30 d 存活率升高到 25.0%; Gly-Mg 高剂量给药照射组小鼠 30 d 存活率提升到 41.7%, 明显延长了辐射损伤小鼠的平均生存时间, 差异有统计学意义($t=3.418$, $P < 0.05$); 低剂量给药照射组和中剂量

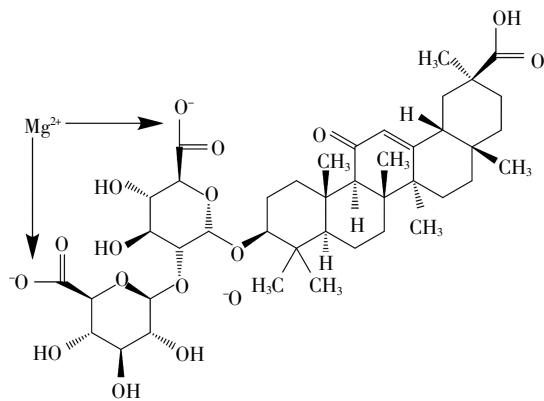


图1 目标化合物 Gly-Mg 结构式

Fig.1 The structural formula of target compound Gly-Mg

给药照射组小鼠的 30 d 存活率也有不同程度的升高, 分别升高至 25.0%和 33.3%。结果提示 Gly-Mg 对辐射损伤小鼠有较好的辐射防护作用。

2.3 Gly-Mg 对受照小鼠脏器保护作用

由表 2 可知, 与单纯照射组比较, Gly-Mg 低、中、高给药照射组对小鼠的胸腺($t=3.259$ 、7.580、

$t=3.415$, 均 $P<0.01$)、性腺($t=1.826$, $P<0.05$; $t=2.631$ 、2.893, 均 $P<0.01$)、肝脏($t=4.615$ 、1.797, 均 $P<0.05$, $t=3.341$, $P<0.01$)的保护作用显著, 差异具有统计学意义, 但对脾脏的保护作用不明显。Gly 给药对照组统计数据显示, 对胸腺($t=3.894$, $P<0.01$)和性腺($t=2.305$, $P<0.05$)的保护作用也比较明显, 但 Gly 对脾脏和肝脏的保护效果较差。各项数据统计分析结果提示, Gly-Mg 对辐射损伤小鼠的脏器组织具有良好的保护作用。

2.4 Gly-Mg 对受照小鼠造血免疫系统保护作用

由表 3 可知, 与单纯照射组比较, Gly-Mg 低、中、高给药照射组的 WBC 计数、BMNC 数、骨髓 DNA 含量和脾结节数均升高, 以 Gly-Mg 中剂量给药照射组的辐射防护作用更加显著, 差异具有统计学意义($t=2.888$, $P<0.01$; $t=4.570$, $P<0.05$; $t=6.139$, $P<0.01$; $t=1.872$, $P<0.01$)。而 Gly 给药照射组各项数据较 Gly-Mg 给药照射各组均降低。结果提示 Gly-Mg 对辐射损伤小鼠的造血免疫系统具有较好的保护功效。

表 1 照射小鼠 30 d 存活率、平均存活时间及保护指数的实验结果 ($\bar{x}\pm s, n=12$)

Table 1 The results statistics of 30 days survival rate, the average survival time and protection index in irradiated mice ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	给药剂量/ (mg/kg)	存活数/ 量/只	存活率/ %	平均存活 时间/d	保护 指数
单纯照射对照组	0	1	8.3	8.08±7.10	-
Gly 50 mg/mL 给药照射组	50	3	25.0	14.42±9.64	1.85
Gly-Mg 低剂量给药照射组	25	3	25.0	12.75±8.00	1.58
Gly-Mg 中剂量给药照射组	50	4	33.3	15.58±10.83	2.06
Gly-Mg 高剂量给药照射组	75	5	41.7	18.17±10.66 ^c	2.33

注: 表中, *: 与单纯照射组比较, 差异具有统计学意义($t=3.418$, $P<0.05$); -: 无此项数据; Gly: 甘草甜素; Gly-Mg: 甘草甜素镁。

表 2 Gly-Mg 对辐射损伤小鼠脏器保护作用结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Protective effects of Gly-Mg in irradiated mice ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	胸腺指数/ (mg/g)	脾指数/ (mg/g)	肝脏指数/ (mg/g)	性腺指数/ (mg/g)
单纯照射对照组	1.23±0.292	1.32±0.443	63.67±4.15	12.5±2.87
Gly 50 mg/mL 给药照射组	1.76±0.275 ^a	1.16±0.231	65.86±3.73	15.2±2.28 ^d
Gly-Mg 低剂量给药照射组	1.75±0.482 ^a	1.32±0.387	70.06±4.59 ^b	14.9±1.99 ^d
Gly-Mg 中剂量给药照射组	1.93±0.203 ^a	1.54±0.505	68.35±3.49 ^b	15.9±1.95 ^e
Gly-Mg 高剂量给药照射组	1.95±0.376 ^a	1.33±0.169	72.25±5.20 ^c	15.7±1.62 ^e

注: ^a: 与单纯照射组比较, 差异具有统计学意义($t=3.894$ 、3.259、7.580、3.415, 均 $P<0.01$); ^{b,c}: 与单纯照射组比较, 差异具有统计学意义(^b: $t=4.615$ 、1.797, 均 $P<0.05$; ^c: $t=3.341$, $P<0.01$); ^{d,e}: 与单纯照射组比较, 差异具有统计学意义(^d: $t=2.305$ 、1.826, 均 $P<0.05$; ^e: $t=2.631$ 、2.893, 均 $P<0.01$); Gly: 甘草甜素; Gly-Mg: 甘草甜素镁。

3 讨论

机体受到一定剂量的辐射后, 会产生大量的自由基造成机体氧化损伤和炎性损伤^[9]。因 Gly 具有良好的抗炎和抗氧化的药理活性^[11], 我们以 Gly 为原料, Gly 化学结构中的双葡萄糖醛酸具有较强的酸性, 通过进一步与镁进行取代反应合成 Gly-Mg。因镁离子参与体内所有能量代谢, 并能激活和催化体内酶系统。另外, 镁元素通过激活生物体膜上的 Na⁺-K⁺-ATP 酶, 保持细胞内钾的稳定, 维持心肌、神经、肌肉的正常功能^[20]。因此, 镁元素摄入不足会导致人体许多正常组织功能失调。本研究中, Gly 经化学结构改造后成功合成 Gly-Mg, 经化学结构鉴定后表明该方案可行, 为进一步的小鼠辐射防护实验提供了目的化合物。

相关研究结果表明, Gly 可以通过减少促炎性因子和趋化因子的表达, 降低活性氧化物导致的脂质蛋白变性和器官损伤^[8]。Schröfelbauer 等^[21]也发

表 3 Gly-Mg 对辐射损伤小鼠造血免疫系统保护作用结果
($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 3 Protective effects of Gly-Mg on hemopoietic and immune system in irradiated mice ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	WBC $\times 10^9$ 个/L	BMNC/ $\times 10^6$ / 根股骨	DNA 含 量/A	脾结节 数/个
单纯照射组	0.425 \pm 0.158	7.55 \pm 4.63	1.280 \pm 0.201	19.40 \pm 9.84
Gly 50 mg/mL 给药照射组	0.363 \pm 0.130	7.20 \pm 4.63	1.130 \pm 0.232	17.90 \pm 8.10
Gly-Mg 低剂量 给药照射组	0.463 \pm 0.239	7.64 \pm 3.63	1.320 \pm 0.228	22.10 \pm 9.19
Gly-Mg 中剂量 给药照射组	0.663 \pm 0.159 ^a	11.05 \pm 2.29 ^b	1.790 \pm 0.223 ^c	28.40 \pm 6.64 ^d
Gly-Mg 高剂量 给药照射组	0.538 \pm 0.185	8.24 \pm 2.47	1.330 \pm 0.227	22.20 \pm 4.02

注:表中,^{a-d}:与单纯照射组比较,差异具有统计学意义($t=2.888, P<0.01; t=4.570, P<0.05; t=6.139, P<0.01; t=1.872, P<0.05$); Gly:甘草甜素; Gly-Mg:甘草甜素镁; WBC:白细胞; BMNC:骨髓有核细胞。

现, Gly 及甘草酸盐不仅抑制核因子- κ B 介导的炎症反应,而且还抑制 Toll 样受体 4 和 Toll 样受体刺激的丝裂原活化蛋白激酶信号级联放大,及其他 Toll 样受体介导的促炎症反应。Gly 具有一定的辐射防护效果,但是辐射防护效果不十分明显。因此,我们通过化学反应在 Gly 的化学结构上联结具有辐射防护作用的基团或化合物来提高其整体的辐射防护效果。经前期大量的实验研究,筛选出辐射防护效果明显的改造化合物 Gly-Mg,并做了进一步研究。本研究通过经 ^{137}Cs γ 射线照射小鼠 30 d 存活率、平均存活时间、保护指数以及受照小鼠第 7 天解剖指标的脏器指数、WBC、骨髓 DNA 含量以及 BMNC 数等实验指标说明 Gly-Mg 和 Gly 对受照小鼠的辐射防护效果,结果显示 Gly-Mg 相较于单纯照射对照组能够明显提高小鼠存活率,延长小鼠的平均存活天数,而且比 Gly 的作用效果要明显。另外, Gly-Mg 对胸腺指数、脾指数、肝指数、性腺指数等都有不同程度的提高,特别是中剂量给药组对造血、免疫系统指标 WBC、BMNC 数、骨髓 DNA 含量和脾结节数增幅作用效果明显。本研究数据显示, Gly-Mg 较 Gly 有更加明显的辐射防护效果。结果提示 Gly-Mg 通过清除照射引起过多的活性氧;抑制核因子- κ B 介导的炎症反应;活化与炎症相关的细胞信号通路和抑制 Toll 样受体起到辐射防护作用,其具体的作用机制有待深入研究。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 牟感恩负责研究过程的实施、数据的获取与分析、论文的撰写与修订;贾艺悦、李园园负责研究过程的实施;龙伟负责论文的修订;周则卫负责研究命题的提出与设计、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Coleman CN, Blakely WF, Fike JR, et al. Molecular and cellular biology of moderate-dose(1~10 Gy) radiation and potential mechanisms of radiation protection: report of a workshop at Bethesda, Maryland, December 17-18, 2001[J]. Radiat Res, 2003, 159(6): 812-834.
- [2] Meng A, Wang Y, Brown SA, et al. Ionizing radiation and busulfan inhibit murine bone marrow cell hematopoietic function via apoptosis-dependent and -independent mechanisms[J]. Exp Hematol, 2003, 31(12): 1348-1356. DOI: 10.1016/j.exphem.2003.08.014.
- [3] Meng A, Wang Y, Van Zant G, et al. Ionizing radiation and busulfan induce premature senescence in murine bone marrow hematopoietic cells[J]. Cancer Res, 2003, 63(17): 5414-5419.
- [4] 张胜.《伤寒论》中甘草用义浅探[J]. 中医药研究, 2001, 17(1): 6-7.
Zhang S. The use of glycyrrhiza in treatise on febrile diseases[J]. Res Tradit Chin Med, 2001, 17(1): 6-7.
- [5] 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 MF, Shen YQ. Glucocorticoid-like effect of glycyrrhizic acid and its aglycone glycyrrhetic acid[J]. Drugs Clinic, 2011, 26(1): 33-35.
- [6] 张明发,沈雅琴.甘草酸的抗肿瘤作用[J]. 上海医药, 2010, 31(11): 492-495. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2010.11.005.
Zhang MF, Shen YQ. The anti-tumor effects of glycyrrhizic acid[J]. Shanghai Med Pharm J, 2010, 31(11): 492-495.
- [7] Veratti E, Rossi T, Giudice S, et al. 18 beta-Glycyrrhetinic acid and glabridin prevent oxidative DNA fragmentation in UVB-irradiated human keratinocyte cultures[J]. Anticancer Res, 2011, 31(6): 2209-2215.
- [8] Kudo T, Okamura S, Zhang YJ, et al. Topical application of glycyrrhizin preparation ameliorates experimentally induced colitis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(17): 2223-2228. DOI: 10.3748/wjg.v17.i17.2223.
- [9] Liu Y, Xiang J, Liu M, et al. Protective effects of glycyrrhizic acid by rectal treatment on a TNBS-induced rat colitis model[J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 63(3): 439-446. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01185.x.
- [10] 丁岗强,康宜,刘俊平,等.甘草甜素对脓毒症小鼠急性肺损伤保护作用的实验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19): 4742-4744. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-140953.
Ding GQ, Kang Y, Liu JP, et al. The experiment research about protective effect of glycyrrhizin on sepsis mice with acute lung injury[J]. Chin J Nosocomiol, 2014, 24(19): 4742-4744.

- [11] 王肖娜, 金玉姬, 刘洋, 等. 甘草甜素的应用及研究现状[J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(2): 144-147.
Wang XN, Jin YJ, Liu Y, et al. Application and research of glycyrrhizin[J]. J Jilin Med College, 2014, 35(2): 144-147.
- [12] Teigen L, Boes CJ. An evidence-based review of oral Magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine[J]. Cephalalgia, 2015, 35(10): 912-922. DOI: 10.1177/0333102414564891.
- [13] Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health[J]. Adv Nutr, 2013, 4(3): 378S-383S. DOI: 10.3945/an.112.003483.
- [14] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy [J/OL]. Nutrients, 2015, 7(9): 8199-8226[2017-11-20]. <http://www.com/journal/nutrients>. DOI: 10.3390/nu7095388.
- [15] 王晓波, 张乐善, 郭丽莉, 等. 补镁对人体健康的意义[J]. 河北医科大学学报, 2000, 21(5): 311-313.
Wang XB, Zhang LS, Guo LL, et al. Magnesium supplementation on human health significance[J]. Acta Hebei Med University, 2000, 21(5): 311-313.
- [16] 龙伟, 牟感恩, 张广慧, 等. 黑茶提取物的辐射防护作用及其机制研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2017, 41(6): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.006.
Long W, Mu GE, Zhang GH, et al. Anti-radiation effects of dark tea and its mechanism[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2017, 41(6): 407-412.
- [17] 牟感恩, 龙伟, 李园园, 等. N-乙酰基-S-烯丙基-L-半胱氨酸的合成及其抗辐射活性[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2017, 35(5): 9-16. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2017.rj.35.050201.
Mu GE, Long W, Li YY, et al. Synthesis and anti-irradiation activities of N-acetyl-S-allyl-L-cysteine[J]. Radiat Res Radiant Process, 2017, 35(5): 9-16.
- [18] 程娟, 胡长鹰, 徐德平. 甘草甜素与甘草苷的提取分离与结构鉴定[J]. 食品工业科技, 2010, 31(9): 127-129.
Cheng J, Hu CY, Xu DP. Isolation and determination of glycyrrhizin A and liquiritin from licorice[J]. Sci Technol Food Industry, 2010, 31(9): 127-129.
- [19] 张广慧, 吴红英, 周则卫, 等. 湖南黑茶对小鼠辐射损伤的保护作用[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(5): 775-780. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.5.025.
Zhang GH, Wu HY, Zhou ZW, et al. Protective effects of Hunan dark tea against radiation injuries in mice[J]. Nat Prod Res Dev, 2016, 28(5): 775-780.
- [20] Berhan Y, Berhan A. Should Magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia[J]. J Obstetrics Gynaecol Res, 2015, 41(6): 831-842. DOI: 10.1111/jog.12697.
- [21] Schrfelbauer B, Raffetseder J, Hauner M, et al. Glycyrrhizin, the main active compound in licorice, attenuates proinflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling[J]. Biochem J, 2009, 421(3): 473-482. DOI: 10.1042/BJ20082416.

(收稿日期: 2017-11-26)

(上接第 114 页)

- [8] Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, et al. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma [J]. ISRN Endocrinol, 2012, 2012: 816386. DOI: 10.5402/2012/816386.
- [9] Park JP, Roh JL, Lee JH, et al. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma[J]. Am J Surg, 2014, 208(3): 412-418. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.032.
- [10] Papini E, Guglielmi R, Gharib H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 917-920. DOI: 10.1089/thy.2010.0447.
- [11] Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(4): 581-586. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03537.x.
- [12] Jeong JS, Kim HK, Lee CR, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(8): 883-889. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.8.883.
- [13] 葛华, 陈文新. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的特征及预后研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2017, 41(6): 443-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.011.
Ge H, Chen WX. Research progress of characteristics and prognosis for the Hashimoto's thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma[J]. Inter J Radiat Med Nucl Med, 2017, 41(6): 443-447.
- [14] Giordano D, Gradoni P, Oretti G, et al. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Clin Otolaryngol, 2010, 35(2): 118-124. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2010.02085.x.
- [15] 孙丹阳, 郑薇, 张桂芝, 等. 甲状腺全切术后接受 ¹³¹I 治疗的微小乳头状癌淋巴结转移临床特点[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(11): 900-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.11.003.
Sun DY, Zheng W, Zhang GZ, et al. Clinical features of lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma with ¹³¹I treatment [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2016, 32(11): 900-905.
- [16] 郑薇, 谭建, 张桂芝, 等. 甲状腺全切的微小乳头状癌临床特点的回顾性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(1): 14-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.01.004.
Zheng W, Tan J, Zhang GZ, et al. A retrospective study of the clinical features in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2015, 31(1): 14-17.

(收稿日期: 2017-12-12)