

Lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra* L.) i glicyryzyna w zapobieganiu i leczeniu infekcji koronawirusem (SARS-CoV-2).

Czy to działa? Przegląd literatury

Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) and glycyrrhizin for the prevention and treatment of coronavirus infection (SARS-CoV-2).

Does it work? Literature review

Oskar Puk

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

■ **Słowa kluczowe:** glicyryzyna, kwas glicyryzynowy, *Glycyrrhiza glabra*, COVID-19, SARS-CoV-2, koronawirus, leczenie.

■ **Keywords:** glycyrrhizin, glycyrrhizinic acid, *Glycyrrhiza glabra*, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, therapy.

■ **Abstract:** SARS-causing coronavirus infections have also occurred in the past, and one of such outbreak was in 2003. It was at that time that scientists turned their attention to the use of the liquorice root (*Glycyrrhiza glabra* L.), and more precisely its main component - glycyrrhizin in the treatment of respiratory infections, and that interest increased in 2020 due to the SARS-CoV-2 epidemic. To date, many studies have reported that glycyrrhizin inhibits the multiplication and the infection ability of different strains of coronaviruses and protects the lungs by reducing inflammation and inhibiting apoptosis. Due to its properties, the glycyrrhizin contained in liquorice root extract can be an excellent drug in the fight against COVID-19. However, this effect requires confirmation in clinical trials, and particular attention should be paid to assessing whether a therapeutic dose in plasma can be achieved due to metabolism and rapid excretion of glycyrrhizinic acid.

■ Wprowadzenie

Infekcje wirusami wywołującymi SARS, czyli ciężki, ostry zespół niewydolności oddechowej pojawiały się także w przeszłości. Epidemia tego typu wystąpiła na początku XXI w. w Chinach, a kilka zachorowań wywołanych nowym rodzajem koronawirusa odnotowano także w Europie w 2003 r. [1] Sytuacja ta skłoniła naukowców do poszukiwania skutecznych form farmakoterapii tego typu zakażeń, a chińscy naukowcy w swoich badaniach uwzględnili także powszechne, ludowe metody leczenia.

Jednym z głównych preparatów ziołowych w tradycyjnej medycynie chińskiej od tysięcy lat jest korzeń lukrecji gładkiej (*Glycyrrhiza*

glabra L.), który jest stosowany m.in. do leczenia infekcji dróg oddechowych.

Obiecujące wyniki badań in vitro skłoniły naukowców do rozważenia stosowania wyciągu z korzenia lukrecji gładkiej (*LRE – licorice root extract*) w leczeniu SARS. Choć w ciągu ostatnich kilku lat nie pojawiły się nowe projekty naukowe dotyczące tej formy terapii, to zainteresowanie nią wzrosło w 2020 r. ze względu na epidemię SARS-CoV-2 i potencjalne użycie ekstraktu z korzenia lukrecji gładkiej w leczeniu COVID-19 [2].

■ Lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra* L.)

Lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra* L.) jest byliną z rodziny bobowatych (*Fabaceae*) wystę-

pującą powszechnie na terenie Azji Południowo-Zachodniej, Eurazji i w rejonie Morza Śródziemnego [3,4]. Surowiec stanowią płytko okorowane i wysuszone korzenie oraz rozłogi roślin 3-4-letnich, które zostały zebrane jesienią lub wczesną wiosną, chociaż używany jest także świeży korzeń [3,4].

Chemizm

Lukrecja gładka zawiera następujące substancje aktywne: kwas glicyryzynowy (glicyryzyna) i jego sole – jest to substancja wykazująca właściwości przeciwwirusowe i na niej skupia się niniejszy artykuł, inne saponozydy triterpenowe, flawonoidy, kumaryny, węglowodany.

Farmakodynamika

Mechanizm działania glicyryzyny w ujęciu wirusów nadal nie jest poznany, jednak z badań wynika, że substancja ta poprzez kinazę proteinową C, kinazę kazeinową, AP-1 (*activator protein 1*), MAPK i czynnik jądrowy κ B wpływa na naprawę DNA i ekspresję genów [1]. Ponadto kwas glicyryzynowy oraz jego metabolit kwas glicyretynowy zwiększają ekspresję indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS) w makrofagach, przez co zwiększa się ich zdolność do produkcji NO i zabijania drobnoustrojów [1].

Wpływ wyciągu z korzenia lukrecji na wirusy

W odpowiedzi na wykrycie nowego koronawirusa (SARS-CoV-2) powodującego zespół ciężkiej, ostrej niewydolności oddechowej, Cinatl i współpracownicy zbadali wpływ różnych substancji na jego zdolność do infekowania komórek. W tym celu wyizolowali wirusa od dwóch pacjentów przyjętych do centrum klinicznego uniwersytetu we Frankfurcie i nanieśli izolaty na hodowlę komórek Vero. Po 72-96 godz. badacze ocenili cytopatogeniczność wirusa oraz liczbę żywych komórek w celu oceny efektywności zahamowania zjadliwości SARS-CoV-2 w 50% (EC50) oraz toksycznej daw-

ki leku, która uszkodziłaby 50% komórek Vero (CC50).

Rybawiryne w stężeniu 1000 μ g/ml nie wpłynęła na rozwój wirusa. Z kolei dla glicyryzyny EC50 = 300 μ g/ml, CC50 > 20 000 μ g/ml, a co za tym idzie indeks terapeutyczny (TI) wynosił > 67 (stężenie było utrzymane w trakcie i po adhezji wirusa) [1]. Podobne badanie przeprowadził Chen i współpracownicy z wykorzystaniem szczepu 39849 koronawirusa SARS, wykazując, że glicyryzyna nie wpływa na zjadliwość i namnażanie się wirusa w hodowli komórek fRhK-4. Jednakże powtórzenie badania na linii komórkowej Vero E6 wykazało, że glicyryzyna hamuje rozwój i zjadliwość wirusa z EC50 = 100 μ g/ml [5]. Badania te wskazują, że kwas glicyryzynowy może być skutecznym lekiem w walce z infekcjami układu oddechowego wywołanymi m.in. przez koronawirusy.

Farmakokinetyka

Mimo opisanych powyżej obiecujących badań stwierdzających właściwości przeciwwirusowe LRE, zastosowanie lukrecji w terapii stoi pod znakiem zapytania ze względu na jej farmakokinetykę. Chen i współpracownicy w swoim artykule donoszą, że po podaniu doustnym zdrowym osobom 100 mg glicyryzyny, nie wykryto jej we krwi badanych, co więcej dożylnie podanie 200 mg glicyryzyny skutkowało osiągnięciem maksymalnego stężenia w surowicy w wysokości 80 μ g/ml, czyli wartości mniejszej niż dawka skuteczna [5]. Według autorów może to być związane z metabolizowaniem kwasu glicyryzynowego do kwasu glicyretynowego przez bakterie jelitowe i szybkim wydalaniem glicyryzyny z żółcią i moczem.

Jednak warto mieć na uwadze, że kwas glicyretynowy także wykazuje właściwości przeciwwirusowe [1]. W związku z powyższym Chen i wsp. poddali w wątpliwość skuteczność terapii korzeniem lukrecji [5]. Jednakże Jiang i współpracownicy zbadali farma-

kokinetykę glicyryzyny na modelach mysich w celu określenia, jak na nią wpływają węglowodany zawarte np. w miodzie. Po podaniu 8 myszom Kunming o masie 30 ± 2 g wody o stężeniu glicyryzyny $638 \mu\text{g/mL}$, maksymalna jej wartość we krwi wynosiła $143.81 \pm 19.34 \mu\text{g/mL}$ i została osiągnięta w ciągu 45 ± 25.20 minut [6]. Z powyższych danych wynika, że w celu uzyskania maksymalnego stężenia glicyryzyny we krwi równego $100 \mu\text{g/mL}$, należy podać ok. 15 mg glicyryzyny na 1 kg masy ciała.

Ekstrapolując te informacje można przypuścić, że doustne zażycie przez ważącego 70 kg mężczyznę 1,05 g glicyryzyny pozwoli osiągnąć chwilowo stężenie terapeutyczne. Dawka ta odpowiada 26,25 g surowca, który powinien zawierać minimum 4% kwasu glicyryzynowego, co przekracza zalecane przez Komisję Europejską średnie dzienne spożycie, jednak nie wydaje się niemożliwe do wprowadzenia.

■ **Ekstrakt z korzenia lukrecji (LRE) w leczeniu COVID-19**

W związku z epidemią SARS-CoV-2 i opisanymi powyżej badaniami naukowcy zainteresowali się potencjałem LRE i glicyryzyny w leczeniu COVID-19, a Yang i wsp. donoszą, że ponad 85% chorych na COVID-19 w Chinach, oprócz standardowej terapii, otrzymuje także środki tradycyjnej medycyny chińskiej, w tym zioła na bazie korzenia lukrecji [2]. SARS-CoV-2 wnika do komórek płuc poprzez receptory ACE 2, z którymi się łączy. W swoim niedawno opublikowanym badaniu Chen i Du wykazali, że glicyryzyna ma zdolność do wiązania się z ACE2 w miejscach ARG-559, GLN-388, ARG-393, ASP-30 z $\Delta G = -9 \text{ kcal/mol}$ [7]. Dzięki tej właściwości glicyryzyna może potencjalnie blokować wnikanie wirusa do komórek i rozwój choroby, chociaż potrzebne są dalsze badania, aby to potwierdzić.

Co więcej, Zhao i współpracownicy wykazali, że glicyryzyna działa ochronnie na płuca

i zmniejsza śmiertelność w przebiegu sepsy u szczurów. Po podaniu osobnikom rasy Sprague-Dawley 25 mg/kg glicyryzyny współczynnik przeżycia wzrósł z 0% do 40%, a przy dawce 50 mg/kg do 60%. Badacze odkryli, że glicyryzyna zmniejsza stan zapalny i napływ leukocytów do płuc, stymuluje ekspresję iNOS, zmniejsza wrażliwość komórek na stres oksydacyjny i poprzez czynniki transkrypcyjne, takie jak MAPK oraz czynnik jądrowy κB hamuje apoptozę. Efekt ten był wprost proporcjonalny do dawki glicyryzyny [8]. Wskazuje to, że LRE i glicyryzyna mogą nie tylko zapobiegać infekcji, ale także łagodzić jej przebieg i zmniejszać śmiertelność.

■ **Skutki uboczne**

Glicyryzyna okazała się silnym inhibitorem 5 β -reduktazy, która jest odpowiedzialna m.in. za rozkład kortyzolu i aldosteronu [2]. Spadek ekspresji tego enzymu powoduje wzrost stężenia aldosteronu we krwi, a co za tym idzie może powodować podwyższenie ciśnienia, stężenia sodu i spadek stężenia potasu ze względu na jego zwiększone wydalanie z moczem. Niski poziom potasu w osoczu może powodować zaburzenia pracy serca, dlatego spożywaniu więcej niż 2 mg/kg/dobę glicyryzyny powinni towarzyszyć kontrola ciśnienia i stężenia potasu w osoczu [2].

Hiperkortyzolemia, którą może wywołać kwas glicyryzynowy, może przyczyniać się do zmniejszenia stanu zapalnego w przebiegu infekcji, np. COVID-19, jednak należy pamiętać o niekorzystnych skutkach długotrwałego podwyższonego poziomu kortyzolu, a także o doniesieniach, że pacjenci zarażeni SARS-CoV-2 i leczeni steroidami mieli cięższy przebieg choroby, choć dane te wymagają potwierdzenia. Ważnym aspektem jest także wpływ glicyryzyny na krzepliwość krwi, którą zmniejsza, dlatego należy być ostrożnym przy stosowaniu jej u osób, u których prowadzona jest terapia przeciwplatekowa lub przeciwkrzepliwa [2].

Podsumowanie

Glicyryzyna znajdująca się w korzeniu lukrecji gładkiej (*Glycyrrhiza glabra L.*) wykazuje właściwości przeciwwirusowe, przeciwzapalne, działa ochronnie na płuca i ma zdolność do wiązania się z receptorami ACE 2, dzięki czemu potencjalnie może być znakomitym lekiem w walce z SARS-CoV-2. Ze względu na swoje właściwości może zapobiegać infekcji, hamować namnażanie się wirusa i jego zdolność do wnikania do komórek gospodarza oraz łagodzić przebieg COVID-19. Jednakże to działanie glicyryzyny wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych, a na szczególną uwagę zasługuje ocena, czy możliwe jest osiągnięcie dawki terapeutycznej w osoczu, ze względu na metabolizm i szybkie wydalanie kwasu glicyryzynowego.

Pomocne także może okazać się połączenie glicyryzyny z fruktozą, która co prawda obniża jej stężenie maksymalne, ale powoduje utrzy-

manie się wyższego średniego poziomu glicyryzyny [6].

© P

Oskar Puk
oskar.trebacz@gmail.com
Nadesłano: 23.04.2020

Piśmiennictwo:

1. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, & Doerr H. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *The Lancet*. 2003;361(9374):2045–2046. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13615-x.
2. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, & Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019–New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10): 1708–1717. doi: 10.7150/ijbs.45538.
3. Lim TK. *Glycyrrhiza glabra*. Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants. 2016:354–457. doi: 10.1007/978-94-017-7276-1_18.
4. Matławska I. *Farmakognozja: podręcznik dla studentów farmacji*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego; 2008.
5. Chen F. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of Clinical Virology*. 2004. doi: 10.1016/s1386-6532(04)00055-1.
6. Jiang B, Qu H, Kong H, Zhang Y, Liu S, Cheng J, Zhao Y. The Effects of Sweet Foods on the Pharmacokinetics of Glycyrrhizic Acid by icELISA. *Molecules*. 2017;22(3):498. doi: 10.3390/molecules22030498.
7. Chen H, & Du Q. Potential Natural Compounds for Preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Infection. 2020. doi: 10.20944/preprints202001.0358.v3.
8. Zhao H, Zhao M, Wang Y, Li F, & Zhang Z. Glycyrrhizic Acid Prevents Sepsis-Induced Acute Lung Injury and Mortality in Rats. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2015;64(2):125–137. doi: 10.1369/0022155415610168.



Twoje ziołowe wsparcie

LUKRECJA:

- łagodzi górne drogi oddechowe, wspomaga ich oczyszczenie.
- wspiera układ odpornościowy.
- pomaga utrzymać równowagę i komfort przewodu pokarmowego.

zobacz również nasze produkty antybakteryjne



Znajdziesz nas w aptekach, sklepach zielarskich oraz na sklep.herbapol.krakow.pl