

استفاده از گلیسرین در درمان بیماری هپاتیت

دکتر احمد کرباسی، دکتر محمد اسماعیل ذوالفقاری، فاخته واحدی

■ مقدمه

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، ۱۷۰ میلیون نفر در جهان به هپاتیت C مبتلا هستند و ۹۰ درصد از این افراد به علت خصوصیات منحصر به فرد این ویروس و عدم وجود واکسن قابل درمان نمی باشند. مرگ و میر ناشی از بیماری هپاتیت C و بیماری های وابسته کبدی بسیار زیاد می باشد. در ایران نیز طی بررسی انجام شده در طول ۲ سال، ۱۲ درصد از اهداکنندگان خون به سازمان انتقال خون ایران در تهران مبتلا به هپاتیت C بوده اند. این بیماری خطرناک کبدی به صورت آهسته پیشرفت می کند، مزمن می شود و امکان تبدیل

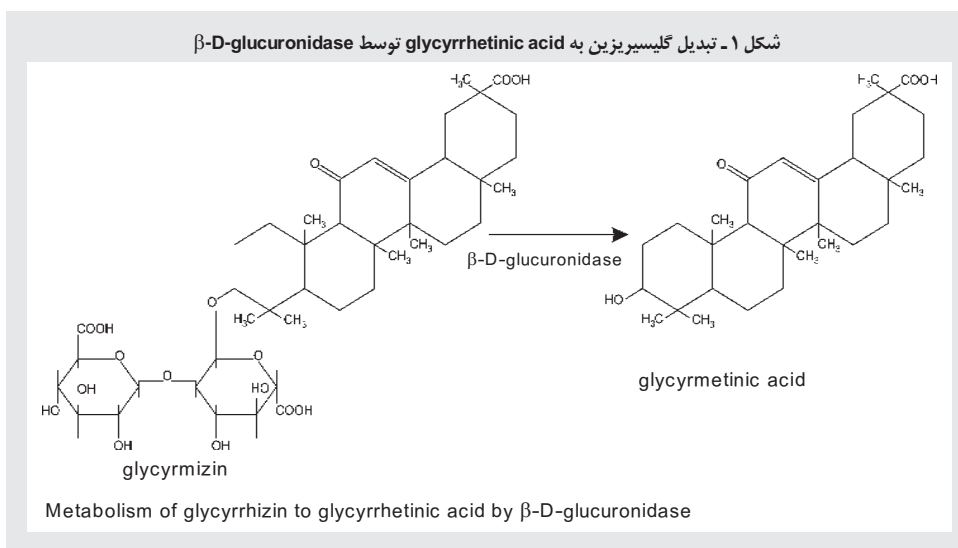
آن به سیروز و حتی سرطان کبدی زیاد می باشد. بنابراین، لازم است تا این افراد به سرعت تحت درمان موثر قرار گیرند. تنه‌اروش درمان دارویی هپاتیت C استفاده از اینترفرون و داروهای ضد ویروسی می باشد که درمان با اینترفرون آلفا منجر به طبیعی شدن سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و از بین رفتن HCV در ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران می گردد ولی بازگشت به حالت اولیه بعد از قطع دارو نادر است. اخیراً Famiciclovir و Lamivudine نیز در کاهش ویروس در بیماران با عفونت مزمن موثر بوده اند اما این داروها گران و همراه با عوارض جانبی می باشند. بنابراین،

از گلیسیریزین برای درمان بیماری‌های آلرژیک (به ویژه پوستی) استفاده می‌گردیده و در یک آزمایش که از گلیسیریزین در درمان التهاب کبدی آلرژیک استفاده کرده بودند، متوجه شدند که سطح ترانس آمینازهای خون توسط گلیسیریزین کاهش یافته و از آن زمان به بعد گلیسیریزین برای درمان بیماری‌های کبدی مزمن در ژاپن کاربرد زیادی دارد.

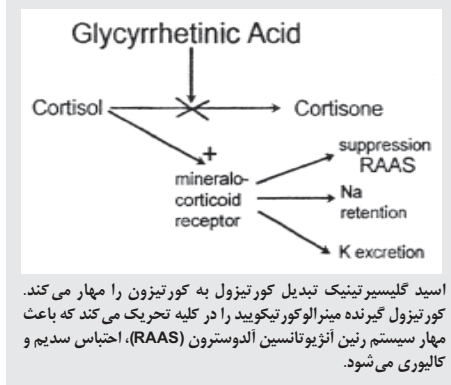
■ متابولیسم

گلیسیریزین یک ترکیب کونژوگه شامل یک مولکول اسید گلیسیرتینیک با دو مولکول اسید گلوکورونیک می‌باشد. گلیسیریزین بعد از تجویز خوراکی توسط باکتری‌های روده که حاوی β -D-glucuronidase می‌باشند، به اسید گلیسیرتینیک متابولیزه می‌شود و بعد از تجویز وریدی، گلیسیریزین در کبد به وسیله

برنامه‌های درمانی متفاوتی برای افرادی که به درمان پاسخ نداده‌اند، موجود است. در کشورهای آسیایی به خصوص چین و ژاپن از دیرباز تاکنون از انواع فرآورده‌های طبیعی به خصوص مکمل‌ها و داروهای گیاهی برای درمان اختلالات کبدی و هیپاتیت استفاده می‌شود. هم‌اکنون این فرمول‌های گیاهی در کشورهای غربی نیز جهت درمان این بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. یکی از گیاهانی که از سال‌ها پیش تاکنون به عنوان دارو مصرف می‌شود، شیرین بیان است و از مهم‌ترین اجزای آن گلیسیریزین می‌باشد که بسیاری از خواص دارویی و مزه شیرین گیاه مربوط به آن می‌باشد. Revers در سال ۱۹۴۶، اثر ضد زخم معده شیرین بیان را گزارش کرد و از آن به بعد از گلیسیریزین به عنوان یک داروی ضد اولسر استفاده زیادی می‌شود. در ژاپن از مدت‌ها قبل،



شکل ۲. مکانیسم اثرات جانبی گلیکوسیرتینیک اسید



بستاد گلوکوکورونیداز لیزوزومی به تری منوگلوکورونید اسید گلیکوسیرتینیک متابولیزه می شود ولی کبد انسان قادر به تبدیل آن به اسید گلیکوسیرتینیک نیست. تری منوگلوکورونید اسید گلیکوسیرتینیک با صفرا به روده می رود و در آن جا توسط باکتری ها به اسید گلیکوسیرتینیک که دوباره جذب می شود، متابولیزه می گردد و گلیکوسیریزین و اسید گلیکوسیرتینیک در پلاسما ظاهر می شوند (شکل ۱).

■ عوارض جانبی

پسودوآلدوسترونیسم با احتباس سدیم، هیپوکالمی و هیپرتنشن از عوارض جانبی شناخته شده گلیکوسیریزین می باشند. اسید گلیکوسیرتینیک (متابولیت گلیکوسیریزین) با مهار آنزیم ۱۱-بتا - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ($11-\beta\text{-HSD}$) باعث بروز این عوارض می شود. $11-\beta\text{-HSD}$ به صورت دو ایزوform موجود است. ایزوform کلیوی آن، کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می کند و ایزوform کبدی واکنش عکس را کاتالیزه می کند. اسید گلیکوسیرتینیک فقط ایزوform کلیوی را مهار می کند و باعث افزایش سطح کورتیزول در کلیه می شود. چون کورتیزول و آلدوسترون با تمایل یکسان به گیرنده های مینرالوکورتیکوئیدی متصل می شوند، افزایش در میزان کورتیزول کلیوی، باعث اثر هیپر مینرالوکورتیکوئیدی می شود. تحریک گیرنده مینرالوکورتیکوئید باعث احتباس سدیم، مهار تولید رنین و سپس کاهش تشکیل آنژیوتانسین I و آلدوسترون

می شود (شکل ۲). جدول [۱] تغییرات فعالیت رنین پلاسما، آلدوسترون، سدیم، پتاسیم، کورتیزول و کورتیزون را در پلاسما و ادرار در طول تجویز خوراکی گلیکوسیریزین (mg/day) (۲۲۵) به مدت ۷ روز نشان می دهد. فعالیت رنین پلاسما و آلدوسترون در طول تجویز گلیکوسیریزین مهار می شود و همچنین دفع ادراری به صورت مشخص کاهش می یابد. سدیم بدون هیچ کاهشی در دفع ادراری باقی می ماند. کالپوری با کاهش مشخص در میزان پتاسیم پلاسما دیده می شود. دفع ادراری کورتیزول افزایش می یابد ولی سطح کورتیزول پلاسمایی طبیعی باقی می ماند و غلظت پلاسمایی و ادراری کورتیزون کاهش می یابد. در این مطالعه هیچ تغییری در وزن بدن و متوسط فشار خون افراد مشاهده نشد، گرچه افزایش وزن بدن و هیپرتنشن از عوارض جانبی عمومی گلیکوسیریزین می باشند. بعد از قطع، میزان الکتروولیت ها بعد از یک هفته به حد عادی باز می گردند ولی فعالیت رنین پلاسما و

در خطر هیپوکالمی شدید هستند و در طول درمان باید به دقت تحت نظر باشند.

■ اثرات فارماکولوژیک

□ اثر ضد ویروسی

گلیسریریزین رشد ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ را در سلول‌های HEP₂ آنالوئید انسانی مهار می‌کند و باعث از بین رفتن غیر قابل برگشت آن می‌شود. در سال ۱۹۹۰، ۴۰ ترکیب ضد ویروسی جهت اثر بر روی رده‌های سلولی هیپاتومای انسانی (PLC PRF/5) که با هیپاتیت ویروسی A آلوده شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. گلیسریریزین در غلظت‌های غیر سمی ۱۰۰۰-۲۰۰۰ μg/ml بروز آنتی ژن ویروسی را کاملاً مهار می‌کند. ویروس هیپاتیت A نیز با اندوسیتوز وابسته به گیرنده وارد سلول می‌شود و گلیسریریزین با ایجاد یک کاهش در بار منفی بر روی سطح سلول و یا کاهش سیالیت غشا، نفوذ ویروس را مهار می‌کند.

□ اثر محافظ سلولی

هیپاتوسیت‌های موشی ایزوله شده با آنتی‌بادی ضد غشا سلول کبدی همراه با مکمل، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) آزاد می‌کنند. این آزادسازی به وسیله لیز غشا سلول، بعد از فعال شدن فسفولیپاز A₂ غشا، به وسیله واکنش آنتی ژن - آنتی‌بادی می‌باشد و بعد از اضافه کردن گلیسریریزین به این سیستم، آزادسازی AST به وسیله هیپاتوسیت‌ها به طور مشخص کاهش می‌یابد. مطالعات بعدی نشان دادند که گلیسریریزین فعال‌سازی فسفولیپاز A₂ را مهار می‌کند. Nakamura و همکاران ترشح لاکتیک

آلدوسترون به مدت ۲ تا ۴ ماه پایین باقی می‌ماند. میزان شیوع اثرات جانبی وابسته به دوز است و در میان افراد مختلف می‌باشد. اثرات جانبی اغلب در شرایطی که تمایل به احتباس سدیم باشد (همانند زمان قبل از قاعدگی یا مصرف ضد بارداری‌های خوراکی) رخ می‌دهند و بیماری‌های مثل هیپرتنشن مرزی و فعالیت رنین پلاسمایی بالا باعث تسهیل در بروز عوارض می‌شوند. ۳ مورد هیپوکالمی شدید (<2mmol/L) حاصل از مصرف زیاد لیکوریس که باعث القا آریتمی قلبی شده بود، گزارش گردید و در یک مورد باعث ایست قلبی شد. همچنین هیپوکالمی می‌تواند باعث القا رابدومیولیز حاد همراه با ضعف عضلانی و فلج شود. این علائم بعد از قطع مصرف دارو و طبیعی شدن غلظت پتاسیم، کاملاً برطرف می‌گردند. بیمارانی که از مدرهای تیازیدی استفاده می‌کنند و پتاسیم از دست می‌دهند،

جدول ۱ - تغییرات فعالیت رنین پلازما (PRA)، آلدوسترون، سدیم، پتاسیم، کورتیزول و کورتیزون در پلازما و ادرار در طول تجویز خوراکی گلیسریریزین به مدت ۷ روز (۲۲۵ mg/day)

ترکیب	پلازما	ادرار
PRA	↓ (کاهش مشخص)	(انجام نشده) n.d.
Aldosterone	↓	↓
Sodium	↑ (افزایش مشخص)	(بدون تغییر مشخص)
Potassium	↓	↑
Cortisol	=	↑
cortisone	↓	↓

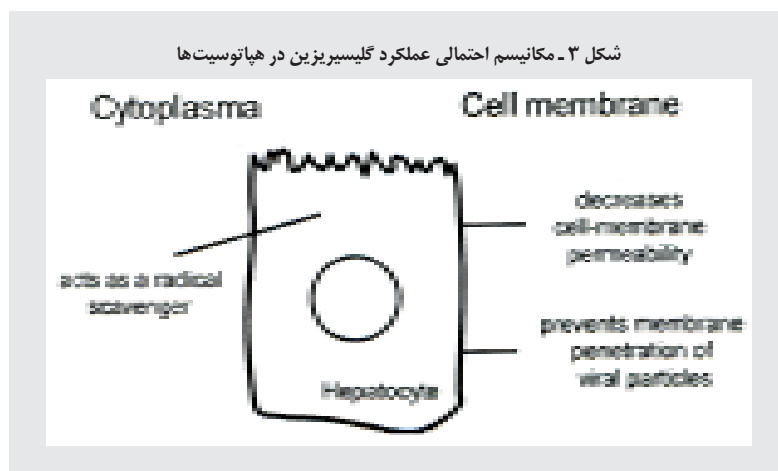
موش‌ها، سطوح سرمی AST، ALT، LDH و لیپوپراکسیدها در بافت کبدی افزایش یافت، در حالی که سطح گلوکوتایون کبدی کاهش معنی‌دار پیدا کرده بود. درمان اولیه موش‌ها با گلیسیریزین تحت جلدی به مدت ۱۰ روز باعث تسوقف افزایش AST، ALT، LDH و لیپوپراکسیدهای سرم شد و غلظت گلوکوتایون در بافت کبد در سطح شاهد باقی ماند. گلیسیریزین با عمل به عنوان یک جمع‌آوری کننده رادیکال‌های هیدروکسیل، آسیب کبدی را متوقف می‌کند (شکل ۳).

□ تنظیم سیستم ایمنی

گلیسیریزین ترشح HBsAg را مهار می‌کند و تجمع وابسته به دوز آن را در سلول‌های سرطانی کبد انسانی (PLC/PRF/5) تولید کننده HBsAg، بدون سمیت سلولی افزایش می‌دهد. مکانیسم عمل در سلول‌های آلوده به ویروس واریسلای تولید کننده HBsAg بدین صورت است که گلیسیریزین تولید HBsAg را

دهیدروژناز (LDH) و گلوتامیک اگزالواستیک ترانس آمیناز (GOT) را در بافت یک لایه‌ای از هیپاتوسیت‌های موش، به وسیله تماس این سلول‌ها با CCl_4 القا نمود. این ترشح آنزیم با تغییر در نفوذ پذیری غشا ایجاد شده بود. اضافه کردن گلیسیریزین باعث کاهش وابسته به دوز ترشح این آنزیم‌ها گردید. گلیسیریزین در غلظت $25 \mu\text{g/ml}$ اثر متوسط و در غلظت $200 \mu\text{g/ml}$ دارای حداکثر اثر بوده است. گلیسیریزین با اثر محافظتی مستقیم بر روی غشای هیپاتوسیت‌ها از تغییر در نفوذ پذیری سلول‌ها جلوگیری به عمل می‌آورد. در یک مطالعه *in vitro* اثر محافظت کبدی گلیسیریزین و اسید گلیسیرتینیک مقایسه شدند. اسید گلیسیرتینیک با غلظت $5 \mu\text{g/ml}$ و گلیسیریزین با غلظت $1000 \mu\text{g/ml}$ در کاهش ترانس آمینازها موثر هستند، در نتیجه استفاده از اسید گلیسیرتینیک جهت محافظت کبدی بهتر می‌باشد. بعد از آسیب ایسکمیک کبدی در

شکل ۳- مکانیسم احتمالی عملکرد گلیسیریزین در هیپاتوسیت‌ها



آزمون های سرولوژی از HBeAg مثبت به HBeAg منفی در ۱۵ درصد از افراد و از HBeAg مثبت به HBeAg منفی در ۲۵ درصد از بیماران درمان شده با گلیسریریزین مشاهده گردید. طی ۱۲ سال آزمایش، Wild hirt نشان داد که بهبود بیوشیمیایی و بافت شناسی هپاتیت مزمن بعد از درمان با SNMC بیشتر از اینترفرون بوده است، در حالی که اینترفرون هم گران تر و هم عوارض جانبی زیادتری دارد و اثر ضدویروسی SNMC قابل مقایسه با اینترفرون است. Arase و همکاران در مطالعه ای گذشته نگر نشان داد که استفاده طولانی مدت SNMC در پیشگیری از سرطان سلول های کبدی (HCC) در بیماران با هپاتیت مزمن موثر است. ۸۴ بیمار (بدون سیروز) درمان شده با ۱۰۰ ml SNMC روزانه به مدت ۸ هفته و سپس ۷-۲ بار در هفته به مدت متوسط ۱۰ سال با ۱۰۹ بیمار درمان نشده با SNMC مورد مقایسه قرار گرفتند. میزان ظهور HCC در گروه SNMC و شاهد بعد از ۱۰ سال به ترتیب ۷ و ۱۲ درصد و بعد از ۱۵ سال به ترتیب ۱۲ و ۲۵ درصد بوده است. سطح ALT در ۲۵/۷ درصد افراد درمان شده با SNMC به حد طبیعی رسید که در بیماران با ALT طبیعی بروز سرطان کبدی نادر است. در سال ۲۰۰۰ یک مطالعه گسترده جهت ارزشیابی اثر درمانی گلیسریریزین بر روی بیماری های مزمن کبدی در چین انجام گرفت. ۱۰۹ بیمار SNMC وریدی به مدت ۲ هفته و سپس ۲ تا ۳ عدد قرص گلیسریریزین ۳ بار در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. ۶۶ درصد بهبودی کامل و ۷۵ درصد بهبودی نسبی یافتند و این

مهار می کند. از آنجایی که مهار HBSAg باعث افزایش ایمنی همورال و سلولی می شود، گلیسریریزین به این وسیله باعث بهبود وضعیت ایمنی فرد آلوده به HBV می گردد و تزریق وریدی گلیسریریزین در موش باعث ایجاد دو پیک گاما- اینترفرون می شود. برای ایجاد این اینترفرون ماکروفاژها و سلول های T مورد نیاز هستند ولی تزریق وریدی اسید گلیسیرتینیک یک پیک اینترفرون می دهد. در نتیجه، گلیسریریزین از اسید گلیسیرتینیک در القا اینترفرون (IFN) قوی تر است.

■ یافته های بالینی

اولین مطالعه دوسوکور بر روی بیماران هپاتیتی مزمن توسط Suzuki و همکاران در ۱۹۷۷ به ژاپنی و در ۱۹۸۳ به انگلیسی منتشر شد. در این مطالعه داروی تزریقی SNMC حاوی گلیسریریزین، سیستئین (افزایش دهنده سمیت زدایی کبدی) و گلایسین (جلوگیری کننده پسودوآلدوسترونسیم) به مدت ۴ هفته به بیماران هپاتیت مزمن تجویز شد. در طول درمان، بهبودی کاملاً مشخصی در میزان ترانس آمینازهای سرم در بیماران درمان شده با SNMC در مقایسه با گروه دارونما دیده شد (بدون اثر جانبی خاص) و همچنین دوز روزانه ۱۰۰ ml به مدت ۸ هفته نه تنها سطح ترانس آمینازها را بهبود می بخشد، بلکه بیوپسی بافت کبدی در مقایسه با قبل از درمان نیز بهبود را نشان می دهد و در Xianshi، ۱۹۸۴، نشان داد که تجویز خوراکی گلیسریریزین نیز عملکرد کبدی را بهبود می بخشد. تغییر

منابع

1. Rossum TGI, Vulto AG, Man RA. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Alimen Pharmac Ther.* 1998; 12: 199-205.
2. Susuki H, Ohta Y, Takino T, Fujisawa K, Hirayama C. Effects of glycyrrhizin on biochemical tests in patient with chronic hepatitis - double blind trial. *Asi Med J.* 1983; 26: 423-438.
3. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Suzuki Y. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer.* 1997; 79: 1494-1500.
4. Zhang L, Cui Z, Wang B. Therapeutic effects of SNMC in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res.* 2000; 16: 145-154.
5. Kumada H. Long term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin (SNMC) for preventing liver cirrhosis and hepatocellular Carcinoma. *Oncology.* 2002; 62(1): 94-100.

دارو میزان AST و AL سرم را به ویژه در بیماران با سطح بالای سرمی، کاهش می دهد و هم زمان بیلی روبین سرم نیز کاهش یافته و متابولیسم پروتئین ها بهبود می یابد. مطالعات دیگری نیز در این زمینه انجام شده و تحقیقات ادامه دارد. همچنین آزمایشاتی بر روی اثر گلیسیریزین بر HIV به عمل آمده است و نتایج حاصل از همه آن ها نشان دهنده موثر بودن این ماده در درمان بیماری های ویروسی (هپاتیت و ایدز، ...) می باشد.

در نهایت، گلیسیریزین دارویی مفید، ارزان و با عوارض جانبی کم جهت درمان هپاتیت و جلوگیری از مزمن شدن و ایجاد سرطان کبدی می باشد. در ایران نیز به علت وفور منابع شیرین بیان و بالا بودن آمار بیماری هپاتیتی استفاده گردیده و تاکنون نتایج مثبتی از این مطالعات به دست آمده است.

