

甘草提取物中甘草次酸的精制工艺研究

张红霞¹, 冯梅梅¹, 刘丽华¹, 王朝卿² (1. 石家庄市第四医院药剂科, 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050000)

摘要: 目的 优选甘草提取物中甘草次酸的精制工艺。方法 以甘草次酸的转移率和含量为指标, 单因素筛选甘草的粗提取工艺, 进一步筛选和优化阴离子交换树脂对甘草次酸的纯化过程。结果 甘草的粗提取工艺为将甘草药材用 20% 乙醇回流提取 3 次, 每次 10 倍药材体积, 合并提取液浓缩至相对药材 5 倍体积, 加入 50% 硫酸, 使浓缩液中的硫酸浓度为 5%, 加热回流 5 h, 放冷, 弃去酸液, 水洗沉淀至中性, 烘干, 研细, 得甘草次酸粗产品; 精制工艺为将甘草次酸粗产品用适量水稀释, 调节 pH 至 11, 过阴离子交换树脂柱, 盐酸酸化, 10 倍量 85% 以上乙醇洗脱, 减压回收乙醇, 将析出的沉淀过滤, 50 °C 以下干燥, 得黄棕色粉末, 甘草次酸含量为 55.5%, 转移率为 53.3%。结论 制备得到的甘草次酸含量较高, 采用阴离子交换树脂提取纯化甘草次酸的工艺可行。

关键词: 甘草提取物; 甘草次酸; 精制; 阴离子交换树脂

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)02-0209-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.02.016

引用本文: 张红霞, 冯梅梅, 刘丽华, 等. 甘草提取物中甘草次酸的精制工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 209-214.

Extraction and Purification Techniques of Glycyrrhetic Acid in Liquorice Extract

ZHANG Hongxia¹, FENG Meimei¹, LIU Lihua¹, WANG Chaoqing² (1. Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the extraction and purification techniques of glycyrrhetic acid(GA) in liquorice extract. **METHODS** With the transfer rate and content of GA as the index, the crude extraction process of *Glycyrrhiza uralensis* was screened by single factor. Then the purification process of GA by anion exchange resin was further screened by single factor. **RESULTS** The extraction process of GA was determined as follows: The liquorice was immersed with 20% ethanol for reflux extraction 3 times, 10 times volume of liquorice each time, the extract was concentrated to 5 times volume of liquorice. Added 50% sulfuric acid, made the concentrate containing 5% sulfuric acid, heated reflux for 5 h, abandoned the acid, washed to neutral and dry, porphyried and liquorice obtained the GA extract. And the process of purification of GA was added appropriate amount of water to the extract, adjust pH to 11, made through the anion exchange resin column, added hydrochloric acid for acidification, eluted with 10 times 85% ethanol or more, evaporated ethanol under reduced pressure, filtered the precipitate, dry the filtrate below 50 °C, obtained brown powder. The content of glycyrrhetic acid was 55.5%, transfer rate was 53.3%. **CONCLUSION** The high content of GA obtained by the preparation indicates that the extraction and purification of GA by anion exchange resin is feasible.

KEYWORDS: liquorice extract; glycyrrhetic acid; extraction; anion exchange resin

甘草为豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)、胀果甘草(*Glycyrrhiza inflata* Batalin)或光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.)的干燥根和茎^[1], 具有解毒、抗炎、镇咳、平喘等功效^[2-3]。甘草的主要成分是甘草酸和甘草次酸, 均为含有羟基的酸性三萜皂苷, 甘草次酸为甘草酸的苷元。口服甘草酸后, 在肠道细菌的作用下水解成甘草次酸发挥作用, 甘草次酸是体内起作用的最终物质^[4]。甘草酸味甜, 如甘草酸二钾和三钾的甜度是蔗糖的

150 倍, 甘草酸铵的甜度是蔗糖的 200 倍^[5], 而甘草次酸无味, 制备口服制剂时, 如果采用甘草次酸代替甘草酸投料, 顺应性更好。文献报道将甘草酸水解可得到甘草次酸^[6], 但是此法得到的甘草次酸含量较低, 制备新制剂需要加入辅料, 为了减少服用量, 需要将甘草次酸的含量提高。本研究以甘草次酸为指标性成分, 采用阴离子交换树脂提取精制甘草次酸, 筛选最优的提取精制工艺, 得到的产品含量较高, 可为后续的实验研究提供样品。

作者简介: 张红霞, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0311)89911602

E-mail: 1347193083@qq.com

1 仪器与试剂

1260 高效液相色谱仪(检测器 G1315D, 泵 G1311C, 美国 Agilent); JA2003 电子分析天平(上海精科); KQ-100E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); TGL-16G 型离心机、GL-20B 型高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂); AG-254 型分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司); FZ102 微型植物试样粉碎机(天津泰斯特仪器有限公司); GQ76 管式离心机(上海市离心机械研究所); R2002 旋转蒸发器(上海申顺生物科技有限公司); DR-2N20A 多功能提取罐(江苏常熟中药制药机械总厂)。

甘草药材购自石家庄市医药公司, 经河北省药品检验研究院段吉平教授鉴定为甘草; 甘草酸对照品(上海纯优生物, 批号: 110731-201418; 纯度: 98%); 甘草次酸对照品(中国药品生物制品检定研究院, 批号: 110723-201514; 纯度: 97.8%); 甲醇为色谱醇(美国 Fisher); 水为双蒸水; 其他试剂均为分析纯; 201×2, 201×4, 201×7 型阴离子交换树脂(天津南开大学化工厂)。

2 方法与结果

2.1 甘草次酸的含量测定^[7-8]

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Agilent C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长: 248 nm; 柱温: 25 °C; 流动相: 甲醇(A)-0.1%甲酸溶液(B), 梯度洗脱(0~5 min, 85%A; 5~12 min, 100%A); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 进样量: 10 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取甘草次酸对照品适量, 置于 25 mL 量瓶中, 用甲醇适量超声溶解, 放冷后加甲醇定容, 摇匀, 配成 191.26 μg·mL⁻¹ 的甘草次酸对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 参照文献^[6], 采用加热酸解法提取甘草, 操作步骤如下: 称取甘草 50 g, 分别用 10, 8, 8 倍乙醇 80 °C 回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并 3 次提取液, 滤过。将提取液减压浓缩至相对药材 5 倍体积, 加入 50%硫酸, 使浓缩液的硫酸浓度为 5%, 加热回流 5 h, 放冷, 弃去酸液, 水洗沉淀至中性, 烘干, 研细, 得甘草次酸粗产品。精密称取甘草次酸粗产品约 10 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加入适量甲醇超声溶解, 放冷后定容, 离心, 取上清液, 即得供试品溶液。

2.1.4 含量测定 精密吸取一定体积的供试品溶液, 注入高效液相色谱仪, 同时进样对照品溶液,

测定峰面积, 采用外标一点法, 计算含量, 即得。

2.2 甘草次酸的粗提取工艺

2.2.1 提取方法 按照“2.1.3”项下方法提取并制备样品溶液, 按照“2.1.4”项下方法测定甘草次酸的含量。

2.2.2 乙醇浓度对甘草次酸收率的影响 取甘草饮片 3 份, 每份 50 g, 分别用 10 倍量体积蒸馏水, 20%, 40% 的乙醇浸泡, 回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 过滤, 减压浓缩回收乙醇, 余下操作参照“2.1.3”项下方法制备甘草次酸粗产品, 干燥后称质量, 再按照“2.1.4”项下方法测定甘草次酸含量并计算收率, 结果见图 1。虽然 40% 乙醇回流提取时收率最高, 但 20% 和 40% 回流提取时, 收率相差不大; 考虑收率和成本问题, 选择用 20% 乙醇回流提取。

收率=甘草次酸粗产品质量/药材质量×100%。

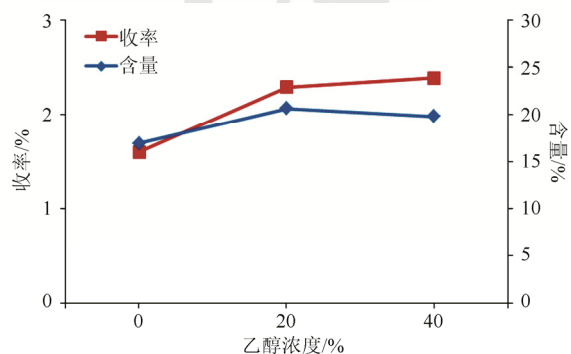


图 1 乙醇浓度对甘草次酸收率的影响

Fig. 1 Effect of concentration of ethanol on glycyrrhetic acid extraction ratio

2.2.3 乙醇用量对甘草次酸收率的影响 取甘草饮片 4 份, 每份 50 g, 用 5, 8, 10, 15 倍量的 20% 乙醇浸泡, 回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 过滤, 减压浓缩回收乙醇, 余下操作参照“2.1.3”项下方法制备甘草次酸粗产品, 干燥后称质量, 再按照“2.1.4”项下方法测定甘草次酸含量并计算收率, 结果见图 2。用 10 和 15 倍药材质量的 20% 乙醇提取时, 收率和含量相差不大, 考虑到成本, 选择用 10 倍药材质量的 20% 乙醇提取。

2.2.4 提取时间对甘草次酸收率的影响 取甘草饮片 4 份, 分别用 20% 乙醇回流提取 3 次(乙醇用量均为 10 倍), 提取时间变化见表 1, 合并提取液, 过滤, 减压浓缩回收乙醇, 余下操作参照“2.1.3”项下方法制备甘草次酸粗产品, 干燥后称质量, 按照“2.1.4”方法测定甘草次酸的含量,

并计算收率,结果见表1。组C和组D的提取时间变化对含量影响不大,最终选择提取3次,每次时间为2 h。

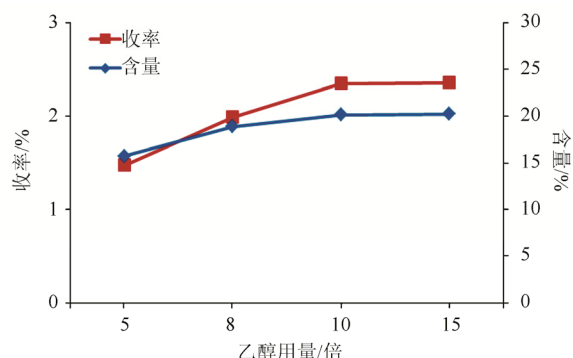


图2 乙醇用量对甘草次酸收率的影响

Fig. 2 Effect of ethanol amount on glycyrrhetic acid extraction ratio

表1 提取时间对甘草次酸收率的影响(n=3)

Tab. 1 Effect of reflux extraction time on glycyrrhetic acid extraction ratio(n=3)

组别	提取时间/h	收率/%	含量/%
A	1, 0.5, 0.5	1.32±0.11	14.96±0.86
B	2, 1, 1	1.71±0.21	15.81±0.90
C	2, 2, 2	2.32±0.25	20.51±0.81
D	4, 3, 3	2.35±0.28	20.59±0.96

综上,确定甘草的粗提取工艺为:20%乙醇回流提取3次,乙醇用量为10倍,每次2 h,合并提取液,滤过。减压浓缩至相对药材5倍体积,加入50%硫酸,使浓缩液的硫酸浓度为5%,加热回流5 h,放冷,弃去酸液,水洗沉淀至中性,烘干,研细,得甘草次酸粗产品。再按照一定浓度加水溶解稀释后,进行精制实验。

2.3 离子交换树脂精制甘草次酸

甘草次酸可以和碱反应成盐,使其母核带阴离子,可以通过阴离子交换树脂进行交换,富集提高含量,通过预实验,确定采用阴离子交换树脂对甘草次酸粗产品进行精制。

2.3.1 树脂种类的筛选 取不同交联度的阴离子交换树脂(型号分别为201×2, 201×4, 201×7, 2型交联度低,7型交联度高)装柱,径高比为1:6。取浓度0.10 g·mL⁻¹的提取液,用5% NaOH调节pH为10,离心,上清液以1.5~2 BV·h⁻¹的流速吸附,去离子水洗至中性,盐酸酸化,用95%乙醇洗脱,减压回收乙醇,分别得到3种树脂的甘草次酸精制产品,按照“2.1.4”项下方法测定精制

产品中甘草次酸的含量,并计算转移率。

转移率(%)=(甘草次酸精制产品质量×甘草次酸精制产品中甘草次酸含量)/(甘草次酸粗产品质量×甘草次酸粗产品中甘草次酸含量)×100%。

结果显示,201×2, 201×4, 201×7型阴离子树脂的转移率分别为52.6%, 50.4%, 34.4%。说明阴离子交换树脂的交联度高,甘草次酸的转移率相对偏低,在试验中发现,201×2型阴离子树脂在使用过程中容易碎成小颗粒,影响交换时的流速,故选择201×4型阴离子交换树脂。

2.3.2 泄漏曲线的绘制 取处理好的阴离子交换树脂400 g装柱,径高比为1:6。取浓度0.10 g·mL⁻¹的提取液以1.5~2 BV·h⁻¹的流速吸附,流出液每50 mL收集1份,测定流出液中甘草次酸的含量。以每份流出液中甘草次酸的含量为纵坐标,流份为横坐标,绘制泄漏曲线。甘草次酸从75份时开始泄漏,确定甘草次酸提取液最大上样量为3 750 mL(75份×50 mL),得药材最大上样量为375 g,即树脂量:上样量约为1:1。结果见图3。

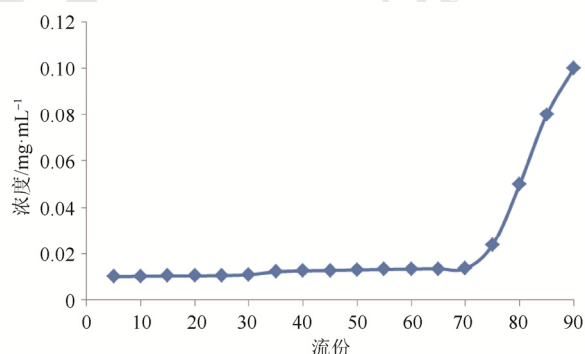


图3 甘草次酸的泄漏曲线

Fig. 3 Leakage curve of glycyrrhetic acid

2.3.3 离子交换时药液pH值考察 按照“2.2”项下甘草的粗提取工艺制备上样液,平均分为4份,采用5% NaOH调至不同的pH,离心后,过处理好的离子交换树脂柱,上样流速为1.5~2.0 mL·min⁻¹,吸附后,洗至中性,盐酸酸化,500 mL 95%乙醇洗脱,测定洗脱液中有效成分的转移率。

结果显示,当离子交换时药液的pH值为9, 10, 11, 12时,有效成分的转移率分别为20.43%, 39.32%, 47.98%和48.39%。当离子交换时药液pH值为11时,甘草次酸转移率较高,pH为9时,甘

草次酸离子化不完全, 转移率较低; 虽然 pH 为 12 时, 转移率最高, 但和 pH 为 11 时相差不大, 调节 pH 至 12 需要用到更多的 NaOH, 成本较高, 因此确定离子交换时药液 pH 为 11。

2.3.4 上样液浓度考察 按“2.2”项下的甘草粗提取工艺, 用 5% NaOH 调节 pH 为 11, 制备上样液, 平均分为 3 份, 蒸馏水调至 0.06, 0.1, 0.2 g·mL⁻¹, 上样流速均为 1.5~2.0 mL·min⁻¹, 水洗至中性后, 盐酸酸化, 500 mL 95%乙醇洗脱, 测定洗脱液中有效成分的转移率。

结果显示当上样液浓度为 0.06, 0.1, 0.2 g·mL⁻¹ 时, 有效成分的转移率分别为 50.68%, 51.32%, 45.98%。上样液浓度为 0.1 g·mL⁻¹ 时, 甘草次酸转移率比 0.2 g·mL⁻¹ 时所得洗脱液的转移率高, 因此确定上样液浓度为 0.1 g·mL⁻¹。

2.3.5 洗脱剂的浓度考察 按照“2.2”项下甘草的粗提取工艺, 用 5% NaOH 调节 pH 为 11, 制备上样液, 平均分为 4 份, 过离子交换树脂柱, 在甘草次酸离子交换吸附完成后, 以适量蒸馏水洗脱流出液无色后, 盐酸酸化, 分别以 50%, 70%, 85%, 95%浓度的乙醇各 360 mL 洗脱, 流速为 1.5~2 mL·min⁻¹, 每 30 mL 收集 1 份, 测定每份洗脱液中甘草次酸的含量。以每份洗脱液中甘草次酸的质量浓度为纵坐标, 洗脱液体积为横坐标, 绘制洗脱曲线。

结果显示, 当乙醇浓度为 85%和 95%时, 洗脱效果较好, 乙醇浓度为 50%时洗脱效果不好, 乙醇浓度为 70%时洗脱不完全, 有拖尾现象; 由于回收乙醇时浓度一般>85%, 考虑溶剂的循环利用, 选择 85%乙醇洗脱。结果见图 4。

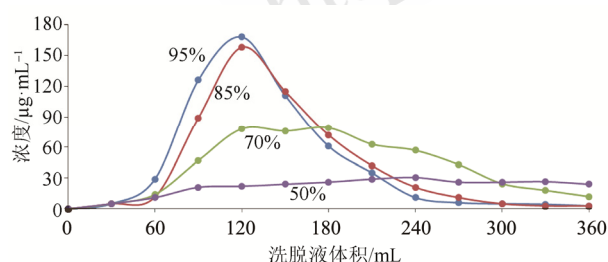


图 4 甘草次酸的洗脱曲线

Fig. 4 Dynamic desorption curve of glycyrrhetic acid

2.3.6 上样液的流速考察 以浓度为 0.1 g·mL⁻¹ 的上样液 2 000 mL 上样, 分别以 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 10.0 mL·min⁻¹ 的流速吸附, 水洗至中性后,

盐酸酸化, 500 mL 85%乙醇洗脱, 测定洗脱液中有效成分的转移率。

结果显示, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 10.0 mL·min⁻¹ 的流速吸附时, 有效成分的转移率分别为 49.46%, 50.05%, 50.87%, 45.86%, 30.25%。上样流速达 10 mL·min⁻¹ 时, 转移率反而较低; 确定最大上样流速为 4 mL·min⁻¹。

2.3.7 洗脱液体积考察 在甘草次酸离子交换吸附完成后, 采用 85%乙醇洗脱, 洗脱体积分别为药材质量的 5, 10, 15, 20 倍(即药材质量与乙醇洗脱液的体积比分别为 1:5, 1:10, 1:15, 1:20), 测定洗脱液中有效成分的转移率。

结果显示, 药材质量与乙醇洗脱液的体积比为 1:5, 1:10, 1:15, 1:20 时, 有效成分的转移率分别为 33.43%, 48.32%, 49.45%, 50.21%。说明洗脱液体积为 10 倍药材量以上时, 转移率变化不大, 考虑成本和时间, 确定洗脱液体积为 10 倍药材量。

2.4 阴离子交换树脂精制工艺的优化^[9]

2.4.1 因素和水平 根据甘草次酸的性质以及预实验结果, 选定 4 个因素(A, B, C, D)以及每个因素 3 个水平, 见表 2。

表 2 因素和水平表

Tab. 2 Factors and levels

水平	因素			
	A 树脂(干重)与药材饮片的 质量比	B 离子交换 时药液 pH 值	C 上样液 浓度/ g·mL ⁻¹	D 药材的质量与 洗脱液的体积比
1	1:2	10	0.20	1:5
2	1:1	11	0.10	1:10
3	2:1	12	0.06	1:15

2.4.2 精制的过程 取甘草饮片, 用 20%乙醇浸泡一段时间, 然后回流提取 3 次, 每次 2 h, 过滤, 合并 3 次滤液, 将提取液减压浓缩回收乙醇, 并浓缩至相对药材 5 倍体积, 在浓缩液中加入 50%硫酸, 使浓缩液含有硫酸浓度为 5%, 再加热回流 5 h, 放冷, 弃去酸液, 水洗沉淀至中性, 烘干, 研细, 得甘草次酸粗产品。将粗产品称重, 然后平均分成 9 份, 用适量水混悬均匀, 分别按正交表调整规定的上样液体积及 pH 值, 过阴离子交换树脂柱, 再用去离子水洗至流出液无色, 2 mol·L⁻¹ 盐酸酸化, 再用 85%乙醇洗脱, 减压回收乙醇, 得沉淀, 过滤, 滤饼用水洗至中性, 50 ℃干燥,

称质量，按照“2.1.4”项方法测定精制产品中甘草次酸的含量，计算转移率，含量和转移率分别各占 50%的权重，计算评分，结果见表 3~4。

表 3 正交试验结果

Tab. 3 Orthogonal design and experiment results

因素 试验	A	B	C	D	精制产品 中甘草次 酸含量/%	甘草次 酸的转 移率/%	评分
1	1	1	1	1	48.6	30.2	68.86
2	1	2	2	2	46.9	44.0	80.46
3	1	3	3	3	35.9	39.6	67.18
4	2	1	2	3	52.3	53.0	93.44
5	2	2	3	1	50.3	42.7	82.06
6	2	3	1	2	45.6	51.3	86.27
7	3	1	3	2	58.6	49.2	95.09
8	3	2	1	3	60.2	47.8	95.09
9	3	3	2	1	58.2	48.3	93.90
K_1	16.49	257.38	250.22	244.82			
K_2	261.77	257.62	267.81	261.82			
K_3	284.09	247.35	244.32	255.71			
R	22.53	3.42	7.83	5.67			

表 4 方差分析表

Tab. 4 Variance analysis of the experiment results

方差来源	SS	自由度	均方(MS)	F	P
A	790.7	2	395.35	34.53	<0.05
B	22.9	2	11.45	1	
C	99.51	2	49.75	4.35	
D	49.42	2	24.71	2.16	

从试验结果和方差分析表看，因素 A 对实验结果有显著的影响，即交换树脂与药材的质量比，因素 B、C 和 D 影响较小，影响顺序为 A>C>D>B，经综合考虑得出最佳工艺条件：A₃B₂C₂D₂，即树脂与药材质量比为 2：1，交换时药液的 pH=11，药材质量与交换时药液的体积比为 1：10，洗脱溶剂的体积为药材质量的 10 倍。

2.5 树脂交换性能的考察

取 201×4 阴离子交换树脂，分别按正交试验确定的工艺过柱，重复精制实验 10 次，以得到提取物中甘草次酸含量为指标，以第一次交换得到精制产品的含量为 100%，每次交换得到精制产品的含量与第一次得到的含量进行比较，比较离子交换树脂的交换能力，结果见图 5。经 10 次重复

操作后，阴离子交换树脂的交换能力下降很小，表明该型号的树脂进行精制甘草次酸时可以循环使用 10 次。

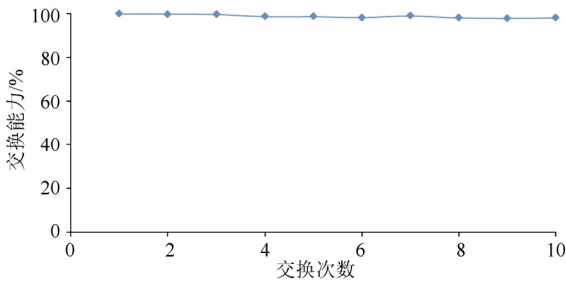


图 5 交换次数对树脂交换能力的影响

Fig. 5 Effect of exchange times on the exchange capacity of resin

2.6 工艺验证

取甘草药材饮片，按照“2.4”项下正交试验确定的最佳工艺提取精制，测定精制产品中甘草次酸的含量，计算转移率。结果精制产品中甘草次酸的含量分别为 55.2%，53.5%，57.7%，平均含量为 55.5%；转移率分别为 52.3%，53.5%，54.1%，平均转移率为 53.3%。每 100 g 粗产品精制后得到精制产品质量分别为 3.84，3.73，3.68 g，平均为 3.75 g。结果表明在上述工艺条件下，得到的甘草次酸含量、转移率均较高。

3 讨论

文献报道了多种不同的方法提取甘草次酸，如采用超临界流体萃取^[10]、煎煮法、超声波法、纤维素酶-超声波联用等提取工艺^[11-12]，生物转化方法^[13-14]等，但部分研究并未进行含量测定，存在部分出膏率较高的情况。本研究利用阴离子交换树脂的性质，结合甘草次酸可以在碱性条件产生阴离子的特点，用阴离子交换树脂提取精制甘草次酸，精制产品中甘草次酸含量>50%，出膏率为 3.75%左右。

采用离子交换的工艺可将甘草次酸的含量精制到 50%以上，得到的甘草次酸的含量平均为 55.5%，转移率达到 53.3%。在实验中，上样后的树脂在酸化后，为了减少洗脱液中酸的量，洗脱前，如先用水将流出液洗至中性后再用乙醇洗脱，则甘草次酸的转移率下降，因此选择将树脂加盐酸酸化后直接采用 85%的乙醇洗脱，洗脱液在含有盐酸的酸性条件下减压回收乙醇的方法。

虽然甘草酸味甜，如甘草酸铵的甜度是蔗糖的 200 倍，但是与其他药物制备复方制剂如复方甘草片，味道却令人难以接受。而甘草次酸无味，制备口服制剂时，如果采用甘草次酸代替甘草酸投料，患者顺应性更好。且甘草次酸药效强于甘草酸，以其为原料制备制剂还可以提高药效。本研究采用阴离子交换树脂提取精制甘草次酸，筛选最优的提取精制工艺，得到的产品含量较高，可为后续的实验研究提供样品。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 附录 86.
- [2] ZHU Y H, LIU X X, SONG X C, et al. Study on the extraction of total flavonoids from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* by ammonia and the purification of ultrafiltration [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, 34(4): 492-495.
- [3] MAN Q, DENG Y, YANG Z J, et al. Comparative study on the intervention effects of endophytic bacteria isolated from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* on rats with phlegm turbidity obstructing in the lung [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, 34(2): 161-165.
- [4] 范云鸽, 史作清, 何炳林. 甘草酸、甘草次酸的提取分离及应用概况[J]. *天然产物研究与开发*, 1996, 8(4): 93-99.
- [5] CHEN J F, XU P, ZHU S Y, et al. Effect of licorice on zolpidem pharmacokinetics in rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2015, 32(7): 831-834.
- [6] XU J, SHI G F, DENG L, et al. Separation and purification of glycyrrhetic acid by acid hydrolysis of monoammonium glycyrrhizinate [J]. *Chin J Bio Eng*(生物加工过程), 2011, 9(4): 27-30.
- [7] SONG Y L, XU K, HAN T F, et al. Preparation and transdermal delivery of glycyrrhetic acid loaded solid lipid nanoparticles gel [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2014, 34(5): 952-956.
- [8] 肖志德, 赵瑞芝, 卢传坚. 甘草次酸微乳的制备及质量评价 [J]. *中成药*, 2016, 36(1): 187-190.
- [9] HU Y J, LIANG W Q, ZHANG H J, et al. Study on extraction and purification of the total alkaloids from *Apios Fortunei Maxim.* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, 34(1): 57-61.
- [10] FU Y J, ZU Y G, LI C Y, et al. Study on supercritical CO₂ extraction process of glycyrrhetic acid in *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2003, 34(1): 34-36.
- [11] WU Z Y, MENG R X, LIU F F, et al. Study and preparation technology of glycyrrhetic acid extracted from *Glycyrrhiza* [J]. *China J Chin Med*(中医学报), 2011, 26(2): 186-187.
- [12] 刘育辰, 王文全, 郭洪祝. 甘草有效成分的提取纯化方法研究进展[J]. *中成药*, 2010, 30(11): 1953-1957.
- [13] GAO Y. Extraction method using ionic liquid and research technology of effective constituent in *Glycyrrhiza* [D]. Northwest A&F University, 2015.
- [14] 沈寿茂, 黄明进, 王文全, 等. 甘草酸与甘草次酸的生物转化方法研究概述[J]. *中国现代中药*, 2009, 11(12): 10-13.

收稿日期: 2018-02-19

(本文责编: 李艳芳)