

· 论著 ·

甘草药材主成分异构体含量及比例在不同炮制和提取条件下的变化

刘菁华, 刘亚南, 胡莹莹 (中国中医科学院望京医院药学部, 100102)

[摘要] **目的** 探究甘草药材主成分异构体含量及比例在不同炮制和提取条件下的变化。**方法** 采用 RP-HPLC 法, 取样品中 18β -甘草酸 (18β -Gly) 与 18α -甘草酸 (18α -Gly) 的含量作为评估的依据, 测定甘草饮片主成分及杂质的含量, 比较炮制温度和炮制时间对甘草饮片和标准品混合物中主成分、杂质含量以及 18β -Gly 和 18α -Gly 比例变化的影响。**结果** 升高炮制温度、延长炮制时间都会造成甘草饮片中甘草酸主成分异构体 18α -Gly、 18β -Gly 的分解, 其总含量略有下降。炮制过程中主成分异构体未发生构型转变, 对两者比例关系也无影响。炮制后甘草饮片中主成分 18α -Gly、 18β -Gly 含量比炮制前有所降低。**结论** 甘草饮片炮制时间不能过长、温度不可过高, 以免造成有效成分的过度丢失。烘制法的适宜条件为: 时间 1~2 h、温度 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。该炮制条件操作便利, 时间和温度均可控, 样品质量稳定性好。

[关键词] 甘草; 炮制; 提取条件; 含量; 异构体

[中图分类号] R284.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)02-0140-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.010

The changes of content and proportion of main components in *glycyrrhiza uralensis* Fisch under different processing and extraction conditions

LIU Jinghua, LIU Yanan, HU Yingying (Department of Pharmacy, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, 100102)

[Abstract] **Objective** To explore the licorice herbs principal component isomer content and percentage change in different processing and extracting conditions. **Methods** RP-HPLC method were used with 18β glycyrrhizic acid (18β -Gly) and 18α glycyrrhizic acid (18α -Gly) as the basis of evaluation, determination of main components and impurities of licorice pieces, effects of processing temperature and processing time on licorice pieces and standard mixture of principal components and impurities the content of 18β -Gly and 18α -Gly and 18β -Gly ratio change. **Results** During the process of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, increasing the processing temperature and prolonging the processing time caused the decomposition of 18β -Gly and 18α -Gly, which was the main component isomer of licorice root, and the total content of licorice root was slightly decreased. During the processing, the main components did not change the conformation, and had no effect on the proportion of the two. The content of 18β -Gly and 18α -Gly content of glycyrrhizic acid in *Glycyrrhiza uralensis* Fisch after processing were lower than those before processing in 18β -Gly and 18α -Gly. **Conclusion** The processing time of licorice pieces could not be too long, the temperature could not be too high, so as to avoid excessive loss of active ingredients. Baking conditions suitable for baking temperature was $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, time was 1-2 h. The processing condition was convenient, the time and the temperature were controllable, and the sample quality was stable.

[Key words] sweet herbs; processing; extraction conditions; content; isomer

1 引言

甘草 (*glycyrrhiza uralensis* Fisch) 别名乌拉尔甘草, 属豆科, 其根与根状茎是一种对人体很好的补益中草药, 功能主治祛痰止咳、清热解毒等^[1-3]。甘草酸的 18 位手性碳原子具有不同的构型, 存在两种差向异构体, 分别为 18β -Gly 和 18α -Gly^[4]。甘草中

的甘草酸有部分差向异构体, 两者之间结构的差距虽然不大, 但是在某些性质方面差异较大, 例如临床疗效、理化性质、副作用等^[5]。当两者不同结构的异构体的比例不同时, 在治疗方面所产生的作用也不同, 例如, 抗肝损伤和抗炎等方面, 在一定条件下, 两者可发生转化^[6]。简而言之, 就是在对甘草的处理过程中也就是提取甘草酸的过程中, 改变相关条件, 会使饮片中 18β -Gly 和 18α -Gly 的比例不同。

近年来, 学者们主要探索甘草酸提取方法以及甘草炮制方法对甘草中甘草酸收率的影响, 对甘草

[作者简介] 刘菁华, 本科, 主管药师, 研究方向: 中草药炮制与提取, Tel: 13621236150

酸两种差向异构体比例的影响研究较少^[3,7-9]。笔者采用 RP-HPLC 法,评价指标为 18 β -Gly 和 18 α -Gly 的含量,并对甘草饮片中主成分 18 β -Gly 含量、18 α -Gly 含量、杂质含量进行测定,比较不同条件下的炮制品和甘草饮片,研究炮制温度和炮制时间对甘草饮片和标准品混合物中主成分、杂质含量的影响,同时还研究了提取条件对两种异构体比例的影响,为制订相关工艺、起草相关标准提供科学依据。

2 实验部分

2.1 仪器及试剂

超纯化水机(重庆颐洋企业发展有限公司),KQ5200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),AUW120D 电子分析天平(日本岛津公司),DELTA-320 型酸度计(梅特勒-托利多仪器有限公司),TGL-16G 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂),SK-1 快速混匀器(常州国华电器有限公司),0.45 mm 孔径标准检验筛(浙江上虞市道墟张兴纱筛厂),RT-9 型中药粉碎机(浙江省缙云县超力机械厂),LC-10ATVP 高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

杂质 A 标准品(ALPS 制药,批号:10B002S),18 β -Gly 标准品(ALPS 制药,批号:10B001S);杂质 B 标准品(ALPS 制药,批号:10B003S),18 α -Gly 标准品(ALPS 制药,批号:10B001S),甘草原药材和饮片(河北省安国中药材市场,并已经过王景红主任药师鉴定并签字),高氯酸铵及炼蜜(分析纯,天津市康科德科技有限公司),甲醇(色谱纯,杭州邦易化工有限公司)。

2.2 色谱条件

色谱柱为 Durashell-C₁₈ 柱(5 μ m,4.6 mm \times 250 mm),流动相为甲醇(0.01 mol/L)-高氯酸铵(48 : 52, V/V); 流速 0.80 ml/min, 检测波长 254 nm,柱温 50 $^{\circ}$ C,进样量 10 μ l。

2.2.1 线性关系及检出限

分别精密吸取 18 α -Gly、杂质 A、18 β -Gly、杂质 B 以及标准品储备液各 1 ml,将这 5 种物质分别放入 10 ml 容量瓶内,采用流动相将其定容至刻度,并将其摇匀,获得标准品溶液的质量浓度为 100 μ g/ml,使用流动相将其进行逐级稀释,形成质量浓度分别为 0.15、0.55、1.5、5.5、10.5、25.5、50.5、100.5 μ g/ml 的溶液,然后进行色谱分析^[10]。

2.2.2 色谱分析

量取一定量的标准品溶液,色谱条件根据“2.2”项分析,连续进样 6 次,对杂质 A、18 β -Gly、杂质 B、

18 α -Gly 的 RSD ($n=6$)进行峰面积的计算,检测该方法的准确度。取 6 份同一批次的甘草饮片溶液,依据“2.2”项下色谱条件分析样品,采用面积归一化法,对 4 种物质的 RSD ($n=6$)进行计算,对方法重复性进行考察。按照选定的色谱条件,取相同的甘草饮片溶液,分别在 0、2、4、6、8、10 d 时进行分析测定,对 4 个化合物 RSD ($n=6$)进行峰面积的计算,借此来评价样品的稳定性。对蜜炙甘草溶液和甘草饮片溶液,取 3 种不同浓度(125%、105%、85%),各自精确称量相同质量的 9 份样品,单份样品体积为 10 ml,依据不同浓度样品各加入 3 份 18 α -Gly、3 份 18 β -Gly、3 份杂质 A、3 份杂质 B 标准品,依据“2.2”项下色谱条件分析样品,保存分析文件,采取加样回收率试验($n=3$)。

2.3 标准品溶液配制

2.3.1 标准品溶液

精确称取一定量的 18 α -Gly、杂质 A、18 β -Gly、杂质 B,将其分别放入 10 ml 容量瓶内,采用 50% 的甲醇进行溶解并定容,最后得到 4 种标准品储备液,其质量浓度分别为 1mg/ml,将其放入冰箱中保存,温度设定为 4 $^{\circ}$ C。准确量取上述 4 种制得的储备液,置于 10 ml 容量瓶中,配置 50% 甲醇溶液对其进行定容处理,即可得到所需溶液。准确量取上述 4 种制得的储备液,将其放入同一容量瓶中,选择流动相进行定容,并使其混合均匀,获得所需要的混合标准品溶液。

2.3.2 标准品混合物

准确量取适量 18 α -Gly、适量杂质 A、适量 18 β -Gly、适量杂质 B,其中 2 个异构体的质量比例为 18 β -Gly : 18 α -Gly = 15 : 1,将 4 种物质均匀混合,获得标准品混合物。

2.4 样品处理

2.4.1 标准品混合物

精密称定适量标准品混合物,分别放入称量瓶内,在温度为 45、65、95、145 $^{\circ}$ C 的条件下进行烘制,每个温度分别在 0.3、0.6、1.2、2.4、4.8 h 条件下进行烘制,待标准品混合物冷却至室温后,准确称取相同质量的粉末 20 份,各自放入 25 ml 容量瓶中,溶剂溶解,自然冷却,在温度到达室温后,采用流动相进行定容,并使其均匀混合,获得标准品混合物储备液,将该储备液放入冰箱中保存,设置温度为 4 $^{\circ}$ C。准确称取标准品混合物储备液,依次采用流动相定容于 10 ml 容量瓶中,振荡摇晃均匀之后即得所需溶液,溶液浓度为 50.5 μ g/ml。

2.4.2 甘草炮制依据

《中华人民共和国药典》(2015年版,简称《中国药典》)中记载了甘草炮制的闷润方法,采用10%的沸水稀释炼蜜,加入甘草饮片并拌匀,每100 kg甘草饮片使用25 kg炼蜜,然后进行闷透^[10]。在搪瓷盘中,进行单层平铺,炮制使用烘制法,在60℃下烘制1~2 h,烘制结束后,使用机器进行粉碎,过筛(孔径0.45 mm)即得所需样品粉末。

2.4.3 样品溶液配制

精确称量0.15 g甘草饮片粉末,0.15 g蜜炙甘草粉末,分别置25 ml容量瓶中,加入流动相25 ml,超声处理40 min,然后冷却,在温度到达室温后,将

损失的质量补足,通过摇匀和离心处理,采用微孔滤膜(0.45 μm)过滤上清液,获得蜜炙甘草溶液、甘草饮片溶液。

3 实验结果

3.1 混合标准品溶液色谱图

分别量取一定量的甘草饮片溶液、混合标准品溶液、蜜炙甘草、蜜炙甘草溶液,加入混合标准品溶液、甘草饮片中加入混合标准品溶液。按照“2.2”项进行色谱分析,图1为各标准溶液色谱图。

3.2 主成分异构体及杂质的分离检测

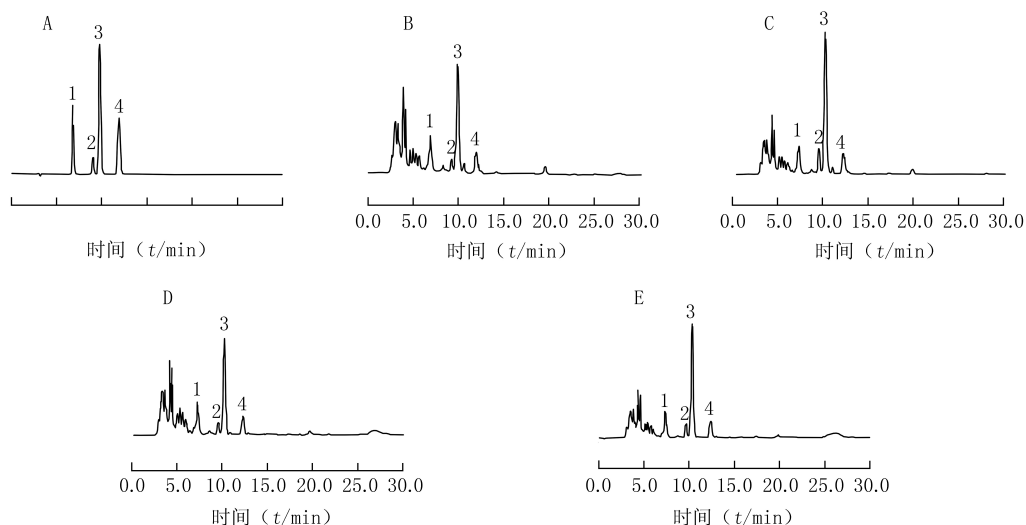


图1 5种标准溶液的HPLC图

A.混合标准品溶液;B.甘草饮片溶液;C.甘草饮片中加入混合标准品溶液;D.蜜炙甘草溶液;
E.蜜炙甘草中加入混合标准品溶液;1.杂质A;2.18α-甘草酸;3.18β-甘草酸;4.杂质B

3.2.1 线性关系及检出限

对4种物质的检出限和线性关系进行分析,结果显示,4种物质的线性回归方程分别为:

$$Y_{\alpha} = 7.067 \times 10^3 x + 4.665 \times 10^3 (r = 0.9999),$$

$$Y_A = 1.411 \times 10^4 x - 6.725 \times 10^3 (r = 0.9999),$$

$$Y_{\beta} = 7.734 \times 10^3 x + 4.028 \times 10^3 (r = 0.9999),$$

$$Y_B = 1.200 \times 10^4 x - 5.000 \times 10^3 (r = 0.9999).$$

当检出限范围为1.00~100 μg/ml,待测物浓度线性关系良好,4种物质的检出限依次为:0.30、0.25、0.30、0.25 μg/ml。

3.2.2 主成分及杂质的考察结果

考察主成分及杂质的一些参数,例如精密性、重复性等,分析发现,4种物质的色谱峰峰面积RSD值均<1.85%,在10 d内对甘草饮片溶液的稳定性进行评估,结果良好,《中国药典》中要求色谱峰峰面积RSD值应<2%,因此本次结果符合《中国药典》的规定,甘草饮片中主成分及杂质的加样回收率试

验结果见表1^[11-13]。

3.3 不同炮制条件各成分的含量

精确称量标准品溶液,依据上述条件进行色谱分析,为了使主成分色谱峰高为量程的25%,调节检测的灵敏度。准确称取甘草饮片和适量标准品混合物,依据上述条件进行炮制和色谱分析,对色谱图进行记录,分别计算几种待测成分的含量^[14]。不同炮制条件下各成分百分含量见表2。

3.4 炮制对各成分含量及异构体比例的影响

3.4.1 不同炮制时间的影响

图2和图3是在相同温度、不同时长下,炮制各阶段样品中18α-Gly和18β-Gly、标准品混合物的比例与含量的条形图,在表2中列出了其他杂质(包括杂质A和杂质B)的百分含量。

标准品混合物的实验表明,在温度点相同时,18α-Gly、18β-Gly的含量随着炮制时间的延长而逐渐降低,而杂质A、杂质B的含量则逐渐升高。在

表1 加样回收率试验结果(n=3)

样品	成分	含量 ($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	加入量($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)			测得量($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)			平均回收率(%)	RSD(%)
			低	中	高	低	中	高		
甘草饮片	杂质A	6.5	5.29	6.50	7.80	5.11	6.34	7.67	96.66	1.31
	18 α -Gly	21.05	15.00	20.00	24.00	16.37	20.23	24.38	96.77	1.66
	18 β -Gly	155.41	123.00	154.00	186.00	119.74	149.88	179.70	96.45	1.84
	杂质B	18.59	14.00	18.00	21.00	14.60	18.50	21.35	97.28	1.58
蜜炙甘草	杂质A	16.61	12.00	15.00	19.00	12.60	15.54	19.39	97.05	0.93
	18 α -Gly	18.61	14.00	18.00	21.00	14.65	18.40	21.28	97.12	1.47
	18 β -Gly	138.63	110.00	138.00	165.00	107.40	135.52	160.35	96.95	0.85
	杂质B	27.62	21.00	27.00	32.00	21.24	27.01	31.77	96.46	1.72

表2 不同炮制条件下各成分百分含量(n=3)

样品	炮制温度 ($t/^\circ\text{C}$)	炮制时间 (t/h)	杂质A(%)		18 α -Gly(%)		杂质B(%)		18 β -Gly(%)		其他杂质(%)	
			含量	RSD	含量	RSD	含量	RSD	含量	RSD		
标准品混合物	室温	0	4.30	0.31	5.44	0.30	9.56	0.14	80.66	0.11	—	
		45	0.3	4.83	0.33	5.43	0.33	10.26	0.22	79.44	0.17	—
		0.6	4.87	0.27	5.43	0.31	10.48	0.16	79.18	0.08	—	
		1.2	5.08	0.24	5.38	0.39	11.11	0.18	78.39	0.10	—	
		2.4	5.21	0.30	5.30	0.37	11.35	0.25	78.10	0.14	—	
	65	4.8	5.81	0.29	5.21	0.41	12.17	0.20	76.77	0.06	—	
		0.3	4.87	0.28	5.42	0.32	10.68	0.21	78.98	0.07	—	
		0.6	4.94	0.33	5.37	0.36	10.47	0.14	78.82	0.12	—	
		1.2	5.56	0.31	5.23	0.43	12.03	0.18	77.14	0.08	—	
		2.4	5.61	0.23	5.13	0.40	12.40	0.15	76.82	0.17	—	
	95	4.8	5.82	0.26	4.95	0.34	12.79	0.19	76.40	0.16	—	
		0.3	5.44	0.35	5.25	0.45	11.52	0.23	77.75	0.07	—	
		0.6	5.47	0.21	5.21	0.35	11.64	0.26	77.64	0.12	—	
		1.2	5.76	0.32	5.13	0.44	12.32	0.28	76.75	0.11	—	
		2.4	5.90	0.36	5.02	0.38	12.72	0.12	76.32	0.13	—	
	145	4.8	6.18	0.25	4.93	0.42	13.38	0.28	75.47	0.16	—	
0.3		6.01	0.34	5.14	0.31	11.44	0.17	75.65	0.08	1.71		
0.6		7.51	0.22	4.80	0.40	13.15	0.15	71.57	0.15	2.92		
1.2		7.69	0.26	4.70	0.33	12.94	0.21	71.06	0.12	3.56		
2.4		7.87	0.38	4.60	0.36	12.97	0.27	68.81	0.11	5.70		
甘草饮片	室温	4.8	7.84	0.32	3.54	0.42	12.83	0.29	54.72	0.18	21.02	
		0	0.10	0.21	0.34	0.28	0.29	0.33	2.58	0.42	—	
		45	0.3	0.11	0.27	0.34	0.14	0.33	0.31	2.53	0.32	—
		0.6	0.13	0.38	0.33	0.26	0.36	0.25	2.49	0.39	—	
		1.2	0.16	0.20	0.32	0.15	0.40	0.32	2.42	0.35	—	
	65	2.4	0.19	0.24	0.31	0.25	0.46	0.28	2.35	0.31	—	
		4.8	0.24	0.26	0.30	0.16	0.48	0.21	2.29	0.40	—	
		0.3	0.12	0.17	0.33	0.21	0.35	0.27	2.51	0.33	—	
		0.6	0.17	0.22	0.32	0.29	0.37	0.29	2.45	0.41	—	
		1.2	0.24	0.28	0.31	0.18	0.41	0.35	2.34	0.34	—	
	95	2.4	0.26	0.37	0.30	0.28	0.45	0.22	2.30	0.45	—	
		4.8	0.31	0.26	0.29	0.14	0.52	0.30	2.18	0.38	—	
		0.3	0.15	0.17	0.32	0.22	0.38	0.24	2.45	0.37	—	
		0.6	0.21	0.22	0.31	0.15	0.41	0.26	2.36	0.30	—	
		1.2	0.26	0.29	0.30	0.23	0.45	0.29	2.29	0.36	—	
	145	2.4	0.30	0.33	0.29	0.21	0.50	0.36	2.20	0.43	—	
		4.8	0.39	0.36	0.27	0.18	0.56	0.38	2.08	0.31	—	
		0.3	0.22	0.28	0.30	0.27	0.45	0.32	0.30	0.40	—	
		0.6	0.28	0.25	0.27	0.19	0.46	0.33	1.85	0.33	—	
		1.2	0.29	0.32	0.23	0.20	0.48	0.26	1.77	0.44	—	
145	2.4	0.29	0.31	0.17	0.17	0.47	0.34	1.32	0.36	—		
	4.8	0.27	0.28	0.11	0.12	0.46	0.23	0.65	0.42	—		

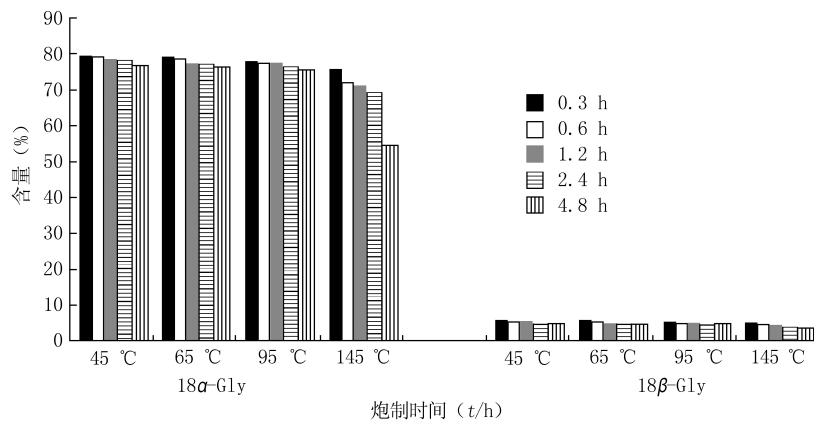


图2 炮制时间点标准品混合物中异构体百分含量与比例关系

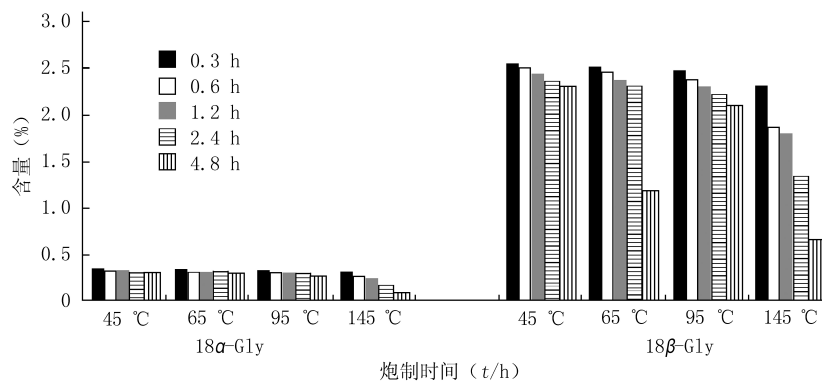


图3 炮制时间点甘草饮片中异构体百分含量与比例关系

炮制温度低于 95 °C 时,在相同温度点,18 α -Gly、杂质 A、18 β -Gly、杂质 B 含量受炮制时间的影响较小;18 α -Gly、18 β -Gly 的损失量随着炮制时间的延长相差微小,杂质 A、杂质 B 的增加量随着炮制时间的延长基本相同,在 2.86% 时未生成其他杂质。在炮制温度为 145 °C 时,18 α -Gly、18 β -Gly 的分解随着炮制时间的延长而加速,含量约降低 19%;杂质 A 和杂质 B 的含量基本保持稳定,其他杂质的含量则均有不同程度的增加。

甘草饮片的实验表明,在炮制前,甘草饮片中甘草酸主成分总含量为 2.93%,炮制后,样品主成分总含量有所降低。在温度点相同时,甘草酸主成分异构体总含量随着炮制时间的延长逐渐减少,而杂质 A、杂质 B 总含量随着炮制时间的延长而慢慢增加。当炮制过程中的温度低于 95 °C 时,当炮制温度一致时,时长对 18 α -Gly、18 β -Gly、杂质 A、杂质 B 含量的影响很小;在炮制温度为 145 °C 时,延长炮制时间会加快 18 α -Gly 和 18 β -Gly 的分解,导致主成分含量明显降低。在同一温度点,炮制时间不会影响甘草饮片和标准品混合物中的 18 α -Gly、18 β -Gly 的比例关系。

3.4.2 炮制温度对各成分含量及异构体比例的影响

影响

图 4 和图 5 是在同一时间点,不同温度下,甘草饮片和标准品混合物中两种异构体 18 α -Gly、18 β -Gly 的比例关系和百分含量,在表 2 中列出了其他杂质(包括杂质 A 和杂质 B)的百分含量。

从图 4 可以看出,在炮制时长一致时,随着炮制温度的升高,18 α -Gly 和 18 β -Gly 的含量缓慢下降。当炮制过程中的温度低于 95 °C 时,继续提升温度,杂质 A、杂质 B 仅仅增加了约 3.26%,而 18 α -Gly、18 β -Gly 的损失约为 3.26%,未生成其他杂质,这表明含量受炮制温度的影响较小;在炮制温度为 145 °C 时,两个异构体 18 α -Gly 和 18 β -Gly 的含量显著下降,杂质 A 和 B 含量增加,过程中未发现其他杂质。

从图 5 可以看出,在相同时间点,随炮制温度的升高,甘草饮片主成分含量逐渐减小,在 145 °C 的炮制温度下,18 α -Gly 和 18 β -Gly 含量明显降低。炮制温度在同一时间点不影响甘草饮片和标准品混合物中的 18 α -Gly、18 β -Gly 的比例关系。

4 讨论

甘草是重要的中药材,甘草的主要成分是甘草

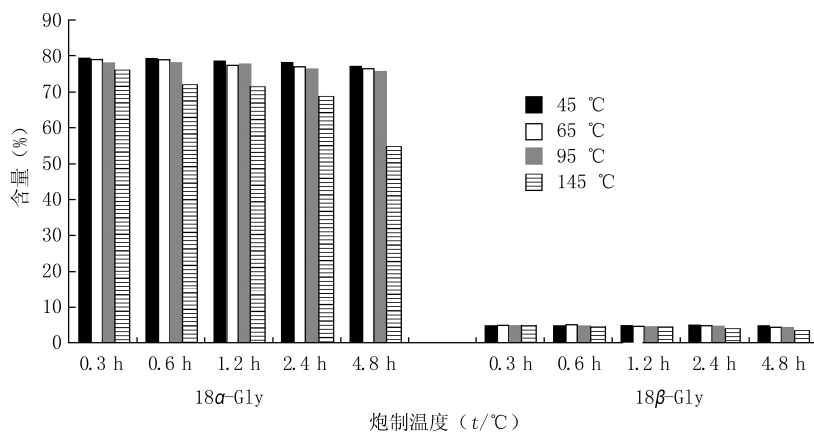


图4 炮制温度点标准品混合物中异构体百分含量与比例关系

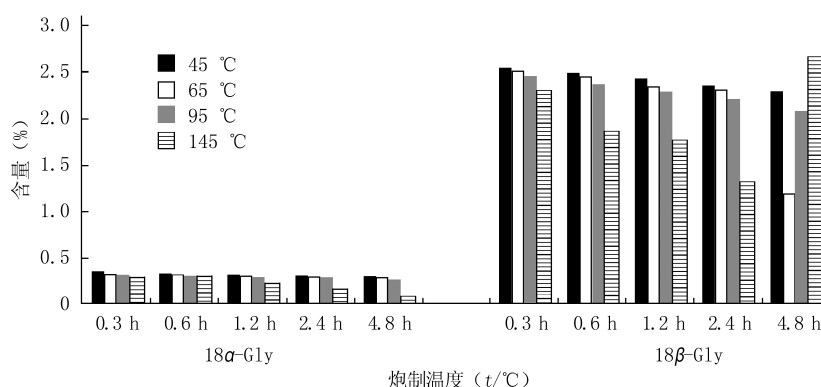


图5 炮制温度点甘草饮片中异构体百分含量与比例关系

酸,而甘草酸由于18位手性碳原子具有不同的构型,存在两种差向异构体,分别为 18β -Gly和 18α -Gly,两者结构差异很小,但是理化性质差别较大,两者在一定条件下可以转化^[15-17]。因此,研究甘草酸炮制过程对两者主成分、杂质含量及两种异构体比例的影响具有重要意义。

研究结果表明,甘草在炮制过程中,在温度点相同时,随着炮制时间的延长,在炮制时长一致时,随着炮制温度的升高,均会引起 18α -Gly和 18β -Gly含量缓慢下降,部分成分分解^[18]。炮制过程中主成分异构体的构型未发生转变,并且在炮制过程中不影响 18α -Gly、 18β -Gly的比例。

甘草在炮制过程会致使 18α -Gly和 18β -Gly含量降低,所以甘草在收获后,不要暴晒,炮制的温度不宜过高,炮制时间不可过长,在 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下炮制 $1\sim 2\text{ h}$ 较为适宜。此时,产品的质量稳定性好,便于操作,适合工业化生产^[19]。

5 结论

甘草饮片的炮制时间不能过长、温度不可过高,

否则会造成有效成分的过度丢失。甘草饮片的烘制适宜条件为:时间 $1\sim 2\text{ h}$ 、温度 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。该炮制条件操作便利,时间和温度均可控,样品质量稳定性好。

【参考文献】

- [1] 张友波,徐 隼,杨秀伟,等.RP-HPLC法同时测定不同产地甘草中9个主要成分的含量[J]. 药物分析杂志,2013,33(2):214-219.
- [2] 张应鹏,杨云裳,杜玉龙,等.响应曲面法优化微波提取甘草酸的工艺研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(8):1959-1961.
- [3] Qian JD, He LH. Clinical effects of compound glycyrrhizin combined with glutathione for 60 cases with alcoholic liver disease[J]. Jilin medical J, 2011, 32(32): 6784-6785.
- [4] 杨柏灿,潘颖宜.甘草“调和”的影响因素探析[J]. 中成药,2013,35(1):154-156.
- [5] Huo HZ, Wang B, Liang YK, et al. Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCl_4 -induced oxidative damage in rats [J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(10): 6529-6543.
- [6] 王巧娥,任 虹,曹雪丽.甘草中甘草酸的多级逆流提取技术研究[J]. 北京工商大学学报,2011,29(1):33-37.
- [7] Yuan XD, Hu MY, Koh HL, et al. The quality control and pharmaceutical analysis of nonvolatile and volatile bioactive

- compounds in Chinese herbal medicine by HPLC and GC[J]. *Curr Pharm Anal*, 2011, 7 (2):133-140.
- [8] 董红丽. 甘草的现代炮制研究[J]. *新中医*, 2011, 43(9):127-128.
- [9] 丁楠, 高晓黎. 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸差向异构体的比较研究概况[J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(S1):1312-1315.
- [10] 赵燕燕, 石敏健, 刘丽艳, 等. 4代甘草酸制剂主成分异构体及有关物质含量差异分析与变化趋势[J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(2):247-254.
- [11] 李杨. 不同炮制和提取条件对甘草药材中主成分异构体含量及比例的影响[D]. 保定: 河北大学, 2015.
- [12] 韩静, 邵瑞. 甘草化学成分植物雌激素活性研究进展[J]. *天津中医药*, 2017, 34(3):212-216.
- [13] 刘鑫, 刘洪君. 应用甘草的临床体会[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(59):4.
- [14] 王小春. 甘草炮制前后药效学比较[J]. *临床心身疾病杂志研讨会综合刊*, 2015, 3(6):11.
- [15] 张彦焘, 詹爱萍. 甘草的炮制经验[J]. *海峡药学*, 2014(4):47-48.
- [16] 赵燕燕, 李杨, 刘丽艳, 等. 甘草炮制条件对 18 α -Gly 和 18 β -Gly 含量及比例的影响[J]. *河北大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(2):138-146.
- [17] 沈洁. 甘草等药材炮制前后成品性状对比[J]. *中国现代药物应用*, 2014(14):238-238.
- [18] 宋梦哈, 吴鹏, 张学兰, 等. HPLC 法比较远志 3 种炮制品中 8 种有机酸[J]. *中成药*, 2016, 38(7):1565-1569.
- [19] 周明霞, 彭雄颖, 彭新华, 等. 红外光谱法快速鉴别甘草及炙甘草配方颗粒[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(2):16-20.
- [收稿日期] 2017-06-06 [修回日期] 2017-12-22
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 139 页)

- [16] Schmelzer TM, Christmas AB, Norton HJ, *et al*. Vancomycin intermittent dosing versus continuous infusion for treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients[J]. *Am Surg*, 2013, 79(11):1185-1190.
- [17] Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, *et al*. vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(12):2527-2536.
- [18] Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, *et al*. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection[J]. *Chemotherapy*, 1998, 44(1):63-68.
- [19] Akers KS, Cota JM, Chung KK, *et al*. Serum vancomycin levels resulting from continuous or intermittent infusion in critically ill burn patients with or without continuous renal replacement therapy[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(6):e254-e262.
- [20] Saugel B, Nowack MC, Hapfelmeier A, *et al*. Continuous intravenous administration of vancomycin in medical intensive care unit patients[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(1):9-13.
- [21] 薛敬一, 徐晓涵, 陈 昱, 等. 万古霉素持续输注与间断输注的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(13):1348-1352.
- [收稿日期] 2017-06-30 [修回日期] 2017-09-28
[本文编辑] 李睿旻