

## 甘草类制剂不良反应及其机制研究进展

武媛媛, 顾 坤, 高茜茜, 杨非凡, 刘传鑫, 李遇伯, 范思邈\*

天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

**摘要:**近年来中药及其制剂的安全用药备受国内外学者的关注。综述了甘草酸苷注射液、复方甘草口服液、复方甘草片等甘草类制剂不良反应的研究进展, 从其引发的内分泌、心血管、神经、生殖、消化、免疫等多个系统的不良反应进行总结阐述, 其中主要涉及到的作用机制包括雌激素样作用、糖皮质激素样作用、盐皮质激素样作用等, 希望能够指导甘草及其制剂在临床上的合理使用。

**关键词:**甘草酸苷制剂; 甘草酸苷; 药物不良反应; 安全用药

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 07-1363-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.039

## Adverse reactions and mechanisms of glycyrrhiza preparation

WU Yuanyuan, GU Kun, GAO Qianqian, YANG Feifan, LIU Chuanxin, LI Yubo, FAN Simiao

College of Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** In recent years, the safety of traditional Chinese medicine and its preparations have attracted much attention. The research progress of the adverse reactions of glycyrrhizin injection, compound licorice oral liquid, compound licorice tablets and other licorice preparations is reviewed. From the licorice-induced endocrine, cardiovascular, neurological, reproductive, digestive, immune and other systemic adverse reactions is summarized. The main mechanisms involved are estrogen-like effects, glucocorticoid-like effects, and mineralocorticoid-like effects, hope to guide the correct use of licorice and its preparations in clinical practice.

**Key words:** glycyrrhiza preparation; glycyrrhizin; drug adverse reaction; drug safety

甘草是一种以其独特的甜味而命名的中草药。甘草中的三萜类成分(甘草酸、甘草次酸等), 黄酮类成分(异甘草素、异甘草苷等)以及游离酚类成分为主要活性成分<sup>[1-2]</sup>。现代药理研究表明甘草及其生物活性化合物有抗氧化<sup>[3]</sup>, 抗病毒<sup>[4]</sup>, 保肝和抗肿瘤<sup>[4-5]</sup>, 抗菌, 抗原虫, 抗炎和免疫调节<sup>[6]</sup>等作用。甘草作为最著名和最古老的草药之一, 已被中国、日本和英国等亚欧国家的药典收录<sup>[6]</sup>。已经上市的甘草类制剂有口服、注射等多种, 如甘草酸苷注射液、甘草甜素注射剂、复方甘草片、复方甘草酸苷片、复方甘草口服液等在临床上广泛应用于治疗胃溃疡, 支气管哮喘和炎症<sup>[7-8]</sup>、病毒性肝炎, 哮喘, 肿瘤<sup>[4]</sup>, 以及防治食物中毒等<sup>[5]</sup>。

自20世纪60年代以来国内外关于甘草及甘草

制剂不良反应的报道屡见不鲜。在国内, 有患者因服用甘草水煎剂产生血压升高、水肿、腹痛等不适症状<sup>[9-10]</sup>。近期有多个临床报告显示患者使用了甘草酸苷注射液出现血钾降低的症状<sup>[11]</sup>。关于甘草制剂导致不良反应的病例分析中发现, 在内分泌、神经等多系统均有显现<sup>[12]</sup>。国外有临床报告患者在甘草所致的低钾血症或假性醛固酮增多症的情况下, 口服加尼沙星及丙吡胺等影响细胞色素 P450 的亚型(CYP3A4)的药物可诱发尖端扭转型室性早搏<sup>[13]</sup>。近期国外研究者通过对2006—2010年间欧洲和巴西毒物中心收集的数据进行分析, 甘草被评为最常见的导致不良反应的植物性食物<sup>[14]</sup>。美国食品和药品管理局(FDA)的报告显示, 中年人每日食用两盎司黑甘草超过2周, 可能有引发窦性心律

收稿日期: 2018-01-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573825)

第一作者: 武媛媛(1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析。Tel: 15620935753 E-mail: 15620935753@163.com

\*通信作者: 范思邈, 研究方向为药理学。Tel: 18222697075 E-mail: fansimiao@aliyun.com

不齐或心律失常的危险<sup>[15]</sup>。因此临床上使用甘草类制剂时应特别注意。本文主要综述了甘草及其制剂引发的不良反应及其机制,希望能够指导甘草及其制剂在临床上的正确使用。

## 1 甘草的不良反应

甘草及其制剂引发的不良反应涉及内分泌、心血管、神经、生殖、消化及免疫等多个系统。

### 1.1 内分泌系统

**1.1.1 假性醛固酮增多症** 甘草在不良反应主要为“假性醛固酮增多症”,该症特征有高血压,低钾血症,肾小管功能障碍,低血浆肾素、水肿、肌病引起的肌肉酸痛或麻木等<sup>[16]</sup>。该症起因于甘草中某些成分或成分的代谢产物直接或间接激动皮质激素受体,发挥皮质激素样作用,进而引发该类不良反应。在不停止用药的情况下,大量补钾也无法提高血清中钾离子的浓度,即便迅速停药也不能马上恢复,需要通过停药配合使用抗醛固酮制剂和钾制剂加快恢复<sup>[17]</sup>。停药不能立即恢复的原因:甘草中的甘草次酸对2型11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶和肾素-血管紧张素-醛固酮轴的抑制作用不能马上中断,而正常化增加尿中皮质醇的排泄可能需要2周,血浆中肾素和醛固酮水平的恢复可能持续很长一段时间<sup>[18]</sup>。

**1.1.2 血糖升高** 有研究表明,通过静脉点滴甘草甜素注射剂40 mL/d可使肝源性糖尿病患者的血糖水平在1~2周内升高,无明显长期升血糖作用<sup>[19]</sup>。此外甘草对降糖药有拮抗作用,会使降糖药的治疗效果减弱,其原因可能是甘草的糖皮质激素样作用导致血糖升高<sup>[20]</sup>,因此医师对糖尿病患者用药时应慎用甘草类药物。

### 1.2 心血管系统

甘草及其制剂可能导致血压升高、心悸气短、心律失常,严重的会引发心功能不全、心力衰竭等心血管系统病变。对于老年人及患有心血管疾病和肾脏疾病的人,甘草及其制剂的不当使用更易导致高血压,而高血压可能引发心肌损伤<sup>[20]</sup>。甘草次酸已被报道在孤立灌流的大鼠心脏中显示负性肌力作用<sup>[21]</sup>。通过用甘草酸水溶液(日摄入量200 mg/kg)作为大鼠的饮用水,大鼠给药5周后与正常组相比血压显著性升高<sup>[22]</sup>。给药6周后与正常组相比出现心肌肌间动脉损伤血管壁增厚,平滑肌痉挛、增生,外膜细胞增生并可见透明变性<sup>[23]</sup>。透射电镜观察发现大鼠心肌细胞损伤,发生了形态学的变化<sup>[24]</sup>。

### 1.3 神经精神系统

甘草类制剂对中枢神经系统具有兴奋作用,临床症状包括兴奋、无故发笑、不能自主等反应;有癫痫病史的患儿使用后容易引起复发,罕见患者被诱发精神病<sup>[16]</sup>。在临床使用中发现,患者长期服用复方甘草片会产生成瘾依赖性,成瘾主要原因与甘草本身无关而是其中的阿片成分。现已将甘草片列为处方药,建议临床使用甘草片时,常用量控制在3 d内,持续时间不得超过7 d<sup>[25]</sup>。

### 1.4 生殖系统

作为具有植物雌激素活性的中药,甘草被广泛用于多种疾病的预防和治疗<sup>[26]</sup>。虽然甘草的雌激素样作用能够有效治疗多种疾病,但对于不以雌激素样作用为治疗目的的患者来说,则造成了许多不良反应。已有报道,在甘草甜素片的使用过程中,可引起女性患者非哺乳期泌乳<sup>[27]</sup>,发育期患儿乳腺发育<sup>[28]</sup>。

### 1.5 消化系统

少数患者因使用甘草类制剂出现消化系统不良反应,临床症状多为腹泻等胃肠道不良反应。有患者因注射甘草甜素制剂出现呃逆、腹泻等症状<sup>[29]</sup>。个别患者因服用复方甘草酸苷片以后出现腹泻等症状<sup>[30]</sup>。

### 1.6 免疫系统

复方甘草口服液容易引起皮肤过敏,临床表现有皮肤瘙痒、脸部肿胀、全身多处出现红疹,有时伴有头晕恶心、胸闷呕吐等<sup>[31-32]</sup>。反应严重者可引起过敏性休克,如心慌气短、口唇及四肢末梢紫绀等病症<sup>[33]</sup>。过敏反应多为使用含甘草酸苷的注射用制剂引起<sup>[33-34]</sup>,引起不良反应的原因可能与患者体质、药物本身、注射剂添加的辅料、注射剂的质量、制剂的抗原性等密切相关<sup>[35]</sup>,因此医师在用药时需明确患者的体质,并且注意用药疗程和剂量。

### 1.7 其他不良反应

有数例因使用了甘草酸苷制剂产生低血钾和横纹肌溶解的症状的报道<sup>[36]</sup>。此外也有患者由于连续使用了10 d甘草锌出现了上述症状的报道。病因可能与甘草类制剂中的有效成分甘草酸有保钠排钾的作用,长期应用可引起低血钾。建议医师在临床使用甘草制剂时,要注意监测血钾的变化,避免长疗程应用,以防横纹肌溶解的发生。

此外,有一患者胆囊切除后静滴头孢哌酮舒巴坦,2 d后因咳嗽服用复方甘草口服液致双硫仑样反应,出现胸闷心悸、头面、颈胸部皮肤潮红,出现

窦性心动过速等症状。其主要原因是合剂中的乙醇与头孢哌酮舒巴坦同用产生了双硫仑样反应<sup>[37]</sup>。

临床研究表明,女性在妊娠期间摄入甘草,会显著降低胎龄<sup>[38]</sup>并诱发早产<sup>[39]</sup>。妊娠期间女性的甘草消耗量与产后儿童的认知功能障碍和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能造成的影响呈剂量相关<sup>[40]</sup>。对于有先兆子痫遗传史的患者,使用甘草可能会增加其发病率<sup>[41]</sup>。因此妊娠期女性和新生儿应谨慎使用甘草及其制剂,有先兆子痫的家族史的孕妇使用时更需谨慎<sup>[42]</sup>。

## 2 不良反应的机制

目前的研究显示甘草及其制剂产生不良反应的机制主要与其雌激素样作用、糖皮质激素样作用、假性醛固酮增多症的病理机制有关。

### 2.1 雌激素样作用

用人乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞进行研究发现,具有雌激素样作用的三萜成分甘草次酸能够显著上调雌激素受体的两种亚型 ER $\alpha$  与 ER $\beta$  蛋白和 mRNA 的表达,说明其雌激素样作用机制可能与其对雌激素受体的激活有关<sup>[43]</sup>。此外,研究表明甘草定结构与雌二醇相似,能够激活雌激素反应标志物肌酸激酶,对雌二醇受体具有低结合亲和力<sup>[44]</sup>,可引起雌激素相关的不良反应。

### 2.2 糖皮质激素样作用

甘草酸和甘草次酸作为皮质激素代谢失活酶抑制剂,可以通过抑制酶的活性,间接升高体内糖皮质激素水平,从而升高血糖。具体的作用机制为:甘草次酸和甘草酸抑制糖皮质激素 3 位酮基的代谢与抑制肝微粒体中的 3 $\beta$ -羟基甾体脱氢酶相关;抑制 4 位碳原子和 5 位碳原子之间的双键被氢化还原与抑制肝胞浆中的  $\Delta$ 4-5 $\beta$ -甾体还原酶;抑制糖皮质激素 20 位碳原子的侧链酮基失活与抑制 20-酮基甾体还原酶相关<sup>[45]</sup>。抑制糖皮质激素代谢失活还与抑制 11 $\beta$ -羟基甾体脱氢酶的活性相关<sup>[46]</sup>。此外,其可作为糖皮质激素受体的配体,对受体有部分激动作用,从而发挥弱糖皮质激素样作用<sup>[47]</sup>。

### 2.3 假性醛固酮增多症的病理机制

甘草类制剂在临床中常出现假性醛固酮增多症,因此该症的机制研究相较于其他机制更为深入。有学者认为甘草酸或甘草次酸与能够直接激动皮质激素受体引发假性醛固酮增多症。然而,它们与受体的亲和力显著低于醛固酮<sup>[48]</sup>。

在正常情况下,11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 II 型

(11 $\beta$ -HSD2) 能将细胞质中皮质醇降解成与皮质激素受体亲和力低的可的松,从而防止细胞内会存在大量皮质醇,进而防止皮质激素受体被过度激活<sup>[16]</sup>。甘草酸和甘草次酸对 11 $\beta$ -HSD2 均有抑制作用<sup>[49]</sup>。因此,甘草酸和甘草次酸通过抑制肾小管细胞中的 11 $\beta$ -HSD2,使肾小管上皮细胞中皮质醇的积聚,延长皮质激素受体被激活的时间<sup>[46]</sup>,最终导致假性醛固酮增多症。然而,这只能解释依赖于剂量和甘草给药期的持续时间程度诱发的假性醛固酮增多症。难以解释个别患者即使以最小剂量在短时间内使用甘草也会引起假性醛固酮症<sup>[50]</sup>。

最近有研究利用大鼠肾微粒体比较了 3-单葡萄糖醛酸-甘草次酸 (3MGA) 与甘草次酸对大鼠 11 $\beta$ -HSD2 抑制作用的活性<sup>[51]</sup>。结果发现 3MGA 与甘草次酸的抑制活性相似,均能够在体外抑制 11 $\beta$ -HSD2 从而导致假性醛固酮增多症。还有文献报道,通过对甘草组分的药动学代谢产物,以及假性醛固酮症与 3MGA 之间的关系进行研究,3MGA 为甘草次酸在肝中的代谢产物,其通过多药耐药蛋白 2 (Mrp2) 被排泄到胆汁中<sup>[52-53]</sup>。如果 Mrp2 功能由于某种原因被破坏,则 3MGA 从肝脏分泌到循环中,并通过在肾小管上皮细胞的基底外侧表达的有机阴离子转运蛋白主动转运到细胞中,进而抑制 11 $\beta$ -HSD2 不能透过肾小管上皮细胞,所以不能抑制细胞内的 11 $\beta$ -HSD2。造成假性醛固酮增多症的主要原因是 11 $\beta$ -HSD2 被抑制。由上述分析可知:3MGA 能进入肾小管上皮细胞抑制 11 $\beta$ -HSD2,而甘草次酸不能进入肾小管上皮细胞,不能抑制细胞内的 11 $\beta$ -HSD2,因此通过抑制 11 $\beta$ -HSD2 造成假性醛固酮增多症的主要原因是甘草次酸的代谢产物 3MGA,而非甘草次酸自身<sup>[54]</sup>。

## 3 结语

甘草作为中药复方中使用频率较高的药材,素有“国老”之称,在临床中常用于配伍诸药以减毒增效,如可以减轻马钱子的毒性<sup>[55]</sup>。目前临床上常用的甘草及其制剂有甘草饮片、口服液、片剂、注射液等形式,其不良反应机制主要是甘草中某些成分或成分的代谢产物与皮质激素的结构类似,能够直接激动受体;或通过抑制甾体激素代谢失活酶,抑制皮质激素的失活;从而直接或间接的激动皮质激素受体,发挥皮质激素样作用,最终在内分泌、心血管、免疫、神经、消化生殖等系统中显示出与治疗目的无关的作用。

### 3.1 目前研究中存在的问题

甘草具有多种激素样活性, 由于其化学成分的复杂性, 其活性成分作用机制的繁杂以及其激素样作用机制研究不够全面等问题的存在, 使得其激素样作用可以用于替代激素用于治疗一些激素缺乏症, 却因使用不当而引发一系列不良反应。为避免因其不良反应造成不必要的损失, 应加紧其不良反应机制的研究, 建议科研工作者从多角度(分子、细胞、动物和临床), 全面研究甘草类制剂中活性成分对人体的作用, 对其作用机制进行深入研究。对其使用时可能产生的不良反应, 及使用人群加以明确标示。为甘草类制剂的安全用药以及开发甘草的新用途提供依据。

### 3.2 临床合理用药建议

为了减少甘草及其制剂在临床使用中的不良反应, 本文为临床上使用甘草类制剂时提供以下几点注意事项: ①注意把握好甘草的适应症, 避免由于甘草的滥用而引起一系列不良反应。若有糖尿病、高血压、精神疾病、心力衰竭等病史的患者, 为防止患者病情加重, 处方中应注明禁用甘草类药物。②对甘草类制剂的使用剂量进行严格掌控, 以患者的病情变化以及个体间的差异为依据, 控制给药剂量, 避免超剂量服用导致不良反应的发生。一般情况下, 在中药汤剂中甘草饮片, 每日单次剂量不超过 10 g; 甘草酸配伍量不超过 300 mg/d; 对于患有醛固酮增多症、肌无力或低血钾症的病人, 处方中应注明含甘草量在 5 g 以上的药品禁止使用<sup>[12]</sup>。③对于存在过敏史的患者, 在应用甘草类制剂的过程中, 需要严格监控其体征的变化。如果病人在使用甘草类制剂有过敏症状, 应立刻停药接受治疗。④若患者需要长期使用甘草类制剂, 医师指导其合理用药的同时, 必须嘱咐患者定期接受检查, 保证其用药安全。尤其是用于止咳的甘草类制剂, 其中可能含有阿片类受体激动剂, 更应引起注意。⑤医师用药前须询问患者是否正在使用其他药品, 避免因药物间的相互作用而影响疗效或增加药物的不良反应。在甘草的复方配伍中, 应注意配伍禁忌, 不可与海藻、大戟、甘遂、芫花等中药配伍使用<sup>[56]</sup>; 也不可和强心苷药物、降压药、降糖药、利尿药、水杨酸等西药配伍使用<sup>[57]</sup>, 以免药物的疗效减弱, 产生或增加药物的毒副作用。⑥甘草及其成分的毒性取决于给药途径和盐类型。口服给药后由于首关代谢和给药后吸收率较低, 口服给药后的毒性风险低

于静脉注射和腹腔注射<sup>[40]</sup>。医生在处方开药时可以把给药方式作为减少副作用的一个考虑因素。

### 参考文献

- [1] Zhang Q, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1954.
- [2] Song W, Qiao X, Chen K, et al. Biosynthesis-based quantitative analysis of 151 secondary metabolites of licorice to differentiate medicinal *Glycyrrhiza* species and their hybrids [J]. *Anal Chem*, 2017, 89(5): 3146-3153.
- [3] [Sil R, Chakraborti A S. Oxidative inactivation of liver mitochondria in high fructose diet-induced metabolic syndrome in rats: effect of glycyrrhizin treatment [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(9): 1503-1512.
- [4] Asl M N, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(6): 709-724.
- [5] Chigurupati H, Auddy B, Biyani M, et al. Hepatoprotective effects of a proprietary glycyrrhizin product during alcohol consumption: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(12): 1943-1953.
- [6] Xing P P, Wu W H, Du P, et al. Effects of brucine combined with glycyrrhetic acid or liquiritin on rat hepatic cytochrome P450 activities *in vivo* [J]. *Acta Pharma Sin*, 2011, 46(5): 573-580.
- [7] Fu Y, Chen J, Li Y J, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice [J]. *Food Chem*, 2013, 141(2): 1063-1071.
- [8] Furusawa J, Funakoshi-Tago M, Mashino T, et al. *Glycyrrhiza inflata*-derived chalcones, licochalcone A, licochalcone B and licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF-kappaB p65 in LPS signaling pathway [J]. *Int Immunopharm*, 2009, 9(4): 499-507.
- [9] 蒋荣耀. 服甘草煎剂引起腹痛 1 例 [J]. *中国中药杂志*, 2004,(1):94.
- [10] 张志荣, 李书香. 大剂量服用甘草引起血压升高与下肢水肿 1 例 [J]. *河北医药*, 2004(1): 58.
- [11] 黄红萍, 于 阗. 复方甘草酸苷治疗肝功能异常引起低钾的病例分析 [J]. *海峡药学*, 2017, 29(8): 244-245.
- [12] 毛 敏, 李 伟, 王 巍, 等. 甘草制剂导致不良反应 93 例病例分析 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(21): 3768-3772.
- [13] Miyamoto K, Kawai H, Aoyama R, et al. Torsades de pointes induced by a combination of garenoxacin and disopyramide and other cytochrome P450, family 3, subfamily A polypeptide-4-influencing drugs during

- hypokalemia due to licorice [J]. Clin Exp Nephrol, 2010, 14(2): 164-167.
- [14] Lüde S, Vecchio S, Sinno-Tellier S, et al. Adverse effects of plant food supplements and plants consumed as food: results from the poisons centres-based plantlibra study [J]. Phytother Res, 2016, 30(6): 988-996.
- [15] US. FDA. Black Licorice: Trick or Treat? [EB/OL]. (2017-10-30)[2017-12-30]. <https://www.fda.gov/Forconsumers/Consumerupdates/ucm277152.htm>.
- [16] Armanini D, Calò L, Semplicini A. Pseudohyperaldosteronism: pathogenetic mechanisms [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003, 40(3): 295-335.
- [17] 苏文凌, 杨洋, 苗芳, 等. 复方甘草片致低钾血症2例 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15): 1439-1440.
- [18] Jr F R, Biglieri E G, Shackleton C H, et al. Licorice-induced hypermineralocorticoidism [J]. N Engl J Med, 1991, 325(17): 1223-1227.
- [19] 王东红. 复方甘草甜素注射剂对肝源性糖尿病患者血糖的影响 [J]. 中国医学装备, 2014, 11(S1): 135-136.
- [20] 刘然. 甘草及甘草酸制剂引起的假性醛固酮增多症及防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(6): 416-419.
- [21] Parisella M L, Angelone T, Gattuso A, et al. Glycyrrhizin and glycyrrhetic acid directly modulate rat cardiac performance [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(1): 69-75.
- [22] 张永生, 吴平生, 刘伊丽, 等. 甘草甜素对大鼠血压的影响及其机制 [J]. 中华内科杂志, 1999, 38(5): 302-305.
- [23] 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 甘草甜素和胆酸引起大鼠血压升高致心肌间动脉损伤的光镜观察 [J]. 中国现代医学杂志, 1999, 9(2): 6-7.
- [24] 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 甘草甜素致心肌损伤的电镜观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(10): 68-69.
- [25] 汤明启. 复方甘草片临床合理应用及剂型改良 [J]. 中国疗养医学, 2015, 24(7): 695-697.
- [26] 韩静, 邵瑞, 王飞跃, 等. 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.
- [27] 石维福, 田素香. 甘草甜素致非哺乳期妇女泌乳2例 [J]. 新药与临床, 1994(2): 123.
- [28] 孙明. 甘草甜素片致儿童乳腺发育1例 [J]. 江西医学院学报, 1995, 30(4): 255.
- [29] 张渊博, 张有仓. 强力宁致腹泻30例 [J]. 中国医院药学杂志, 1996(1): 44.
- [30] 徐雪钰, 李国栋. 复方甘草酸苷片引起腹泻1例报告 [J]. 解放军药学学报, 2012, 28(2): 178.
- [31] 唐政. 复方甘草口服溶液致过敏1例 [J]. 齐鲁医学杂志, 2014, 29(2): 166.
- [32] 张民成, 胡金艳, 赵瑾, 等. 复方甘草口服溶液致过敏反应二例 [J]. 华北国防医药, 2008(5): 69.
- [33] 徐丽婷, 赵静, 杜慧. 脓疱型银屑病静脉滴注复方甘草酸苷致严重过敏反应二例 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(9): 1225-1226.
- [34] 李红霞, 张晋, 刘冬, 等. 复方甘草酸苷注射剂致过敏性休克文献分析及预防措施 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1308-1310.
- [35] 高贵元, 陈丽华, 张芳, 等. 复方甘草酸苷致不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(14): 1932-1935.
- [36] 李印肖, 王宪玲, 张新卿. 甘草锌引起横纹肌溶解1例 [J]. 临床荟萃, 2010, 25(1): 11.
- [37] 解修锋, 王竹涛, 腾洪松. 头孢哌酮舒巴坦联用所致双硫仑样反应文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2016, 22(6): 359-363.
- [38] Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlatto G, et al. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19(11): 1151-1158.
- [39] Strandberg T E, Andersson S, Jarvenpaa A L, et al. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy [J]. Am J Epidemiol, 2002, 156(9): 803-805.
- [40] Raikkonen K, Pesonen A K, Heinonen K, et al. Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children [J]. Am J Epidemiol, 2009, 170(9): 1137-1146.
- [41] Hauksdottir D, Sigurjonsdottir HA, Arnadottir M, et al. Severe, very early onset pre-eclampsia associated with liquorice consumption [J]. Hypertens Pregnancy, 2015, 34(2): 221-226.
- [42] Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): a review [J]. Phytother Res, 2017, 31(11): 1635-1650.
- [43] 李建民, 杨柳, 王业秋, 等. 甘草次酸和甘草甜素雌激素样作用研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(3): 168-172.
- [44] Somjen D, Knoll E, Vaya J, et al. Estrogen-like activity of licorice root constituents: glabridin and glabrene, in vascular tissues in vitro and in vivo [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 91(3): 147-155.
- [45] 杨锦南, 朱明. 甘草次酸及其衍生物药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(2): 110-114.
- [46] Stewart P M, Wallace A M, Valentino R, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age [J]. Lancet, 1987, 2(8563): 821-824.
- [47] 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.
- [48] Armanini D, Karbowski I, Funder J W. Affinity of

- liquorice derivates for mineralcorticoid and glucocorticoid receptors [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1983, 19(5): 609-612.
- [49] Edwards C R. Renal 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a mechanism ensuring mineralocorticoid specificity [J]. *Horm Res*, 1990, 34(3/4): 114-117.
- [50] Homma M, Ishihara M W, Qian W, et al. Effects of long term administration of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To on serum potassium levels [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2006, 126(10): 973-978.
- [51] Kato H, Kanaoka M, Yano S, et al. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(6): 1929-1933.
- [52] Makino T, Ohtake N, Watanabe A, et al. Down-regulation of a hepatic transporter multidrug resistance-associated protein 2 is involved in alteration of pharmacokinetics of glycyrrhizin and its metabolites in a rat model of chronic liver injury [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(7): 1438-1443.
- [53] Makino T, Okajima K, Uebayashi R, et al. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a substrate of organic anion transporters expressed in tubular epithelial cells and plays important roles in licorice-induced pseudoaldosteronism by inhibiting 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(2): 297-304.
- [54] Makino T. 3-Monoglucuronyl glycyrrhetic acid is a possible marker compound related to licorice-induced pseudoaldosteronism [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(6): 898-902.
- [55] 郭玉岩, 马文保, 肖洪彬, 等. 基于 UPLC-MS 技术分析马钱子-甘草药对配伍汤液不同相态中毒效物质的变化规律 [J]. *中草药*, 2017, 48(23): 4880-4884.
- [56] 陈艳琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [57] 苗春平, 刘茵, 惠金玲. 含甘草的复方制剂与西药配伍禁忌 [J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(2): 219-220.