

甘草酸凝胶的流变学性质及其对橙皮苷的增溶作用研究

杨凯丽, 郭子硕, 张翼, 陈宛灵, 王晓静, 杜守颖, 李鹏跃*

北京中医药大学中药学院, 北京 102442

摘要:目的 探究甘草酸凝胶的流变学性质及其对疏水性药物橙皮苷的增溶作用。方法 采用旋转流变仪对不同制备条件得到的甘草酸凝胶进行应变扫描实验与稳态流动实验, 探究甘草酸质量浓度、溶剂 pH 值、金属离子种类和质量浓度对甘草酸凝胶流变学性质的影响; 考察甘草酸凝胶对橙皮苷的增溶效应及其对橙皮苷释放行为的影响。结果 在质量浓度 5~60 mg/mL 时, 甘草酸凝胶的黏度、零剪切黏度、剪切稀化指数、剪切应力和黏弹性与甘草酸质量浓度间存在较高的相关性, 甘草酸质量浓度的改变亦影响凝胶向溶胶转换时的模量的大小与应变值。此外, 甘草酸凝胶的流变学性质还受到体系 pH 值、Na⁺质量浓度、Ca²⁺质量浓度的影响; 橙皮苷在室温下的平衡溶解度为 (21.47±1.10) μg/mL, 橙皮苷-甘草酸凝胶中橙皮苷质量浓度为 (126.95±2.83) μg/mL, 甘草酸凝胶能够增大橙皮苷溶解度, 提高其体外释放率, 并对橙皮苷溶液发挥缓释作用。结论 基于不同制备条件下甘草酸凝胶流变学性质的可调节性及其对疏水性药物优异的增溶效果, 甘草酸凝胶有望作为药物载体用于外用制剂及新型递药系统的开发。

关键词: 甘草酸; 凝胶; 流变学; 橙皮苷; 增溶; 缓释; 溶解度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)11-3468-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.009

Study on rheological properties of glycyrrhizic acid gel and its solubilization to hesperidin

YANG Kai-li, GUO Zi-shuo, ZHANG Yi, CHEN Wan-ling, WANG Xiao-jing, DU Shou-ying, LI Peng-yue

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102442, China

Abstract: Objective To investigate the rheological properties of glycyrrhizic acid gel and its solubilization effect on the hydrophobic drug hesperidin. **Methods** The rotational rheometer was used to carry out the strain scanning experiment and steady flow experiment on the glycyrrhizic acid gel obtained under different preparation conditions. The effects of the concentration of glycyrrhizic acid, the pH of solvent, the type and concentration of metal ions on the rheological properties of glycyrrhizic acid gel were investigated; The solubilization effect of glycyrrhizic acid gel on hesperidin and its effect on hesperidin release behavior were investigated. **Results** In the concentration range of 5–60 mg/mL, the viscosity, zero shear viscosity, shear thinning index, shear stress and viscoelasticity of glycyrrhizic acid gel are highly correlated with the concentration of glycyrrhizic acid, and the change of the concentration of glycyrrhizic acid also affects the modulus and strain value when the gel converts to sol. In addition, the rheological properties of glycyrrhizic acid gel were also affected by pH, Na⁺ concentration and Ca²⁺ concentration of the system; The equilibrium solubility of hesperidin at room temperature is (21.47 ± 1.10) μg/mL, the concentration of hesperidin in hesperidin glycyrrhizic acid gel is (126.95 ± 2.83) μg/mL, glycyrrhizic acid gel can increase the solubility of hesperidin, improve its *in vitro* release rate, and play a sustained release role on hesperidin solution. **Conclusion** Based on the adjustability of the rheological properties of glycyrrhizic acid gel under different preparation conditions and its excellent solubilization effect on hydrophobic drugs, glycyrrhizic acid gel is expected to be used as a drug carrier in the development of external preparations and new drug delivery systems.

Key words: glycyrrhizic acid; gel; rheology; hesperidin; solubilization; slow release; solubility

甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、光果甘草 *G. glabra* L.或胀果甘草 *G. inflata* Bat.的干燥根及根茎, 其味甘、性平, 具有补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛等功效。甘草酸

收稿日期: 2022-11-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274111)

作者简介: 杨凯丽 (1998—), 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 18801374364 E-mail: yklsxyc@163.com

*通信作者: 李鹏跃, 博士, 副教授, 主要从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (010)53912123 E-mail: pengyuelee@126.com

(glycyrrhizic acid, GA) 属三萜皂苷类化合物, 是甘草中含量最高的有效成分, 具有抗肿瘤^[1-2]、抗炎^[3]、抗病毒^[4]等药理作用。甘草酸由 1 分子甘草次酸和 2 分子葡萄糖酸组成, 其两亲性结构使甘草酸具有自组装性, 能够形成具有疏水性内腔的纳米纤维^[5]或凝胶, 从而提高疏水性药物的溶解度^[6], 同时, 凭借其抗菌性强、临界凝胶浓度低、可实现可逆性凝胶-溶胶转变等优异性能, 甘草酸已成为一种具有巨大应用价值的药物递送系统而被广泛研究^[7]。

半固体制剂的流变学性质一定程度上能够反映制剂的微观结构, 对药物从制剂中的释放具有重要影响, 但目前甘草酸凝胶的流变学特性尚缺乏深入研究。橙皮苷是芸香科植物中含有的一种黄酮类化合物, 具有抗肿瘤^[8]、抗炎^[9]、调节免疫^[10]、抗心血管疾病^[11]等药理作用, 但由于其溶解度低, 极大地限制了其在医学、食品领域中的应用。因此, 本研究拟探究甘草酸质量浓度、溶剂 pH 值、Na⁺质量浓度、Ca²⁺质量浓度对甘草酸凝胶流变学性质的影响, 同时评价其对疏水性药物橙皮苷的溶解度和体外释药行为的影响, 为甘草酸凝胶的实际应用提供部分参考依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

BSA 224S 型电子分析天平, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; HH-G1 型数显恒温水浴锅, 常州普天仪器制造有限公司; Anton Paar MCR 302 型旋转流变仪, 奥地利安东帕有限公司; Ultimate U3000 型高效液相色谱仪, 美国赛默飞世尔科技有限公司; Waters X Bridge-Shield RP₁₈ C₁₈ 色谱柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm)。

1.2 试药

对照品甘草酸(批号 A25GS146530, 质量分数 ≥ 95%)、橙皮苷(批号 N22GS168518, 质量分数 ≥ 95%), 上海源叶生物科技有限公司; 娃哈哈纯净水, 杭州娃哈哈集团有限公司; 氢氧化钠、盐酸、氯化钙、氯化钠, 分析纯, 北京化学试剂公司; 乙腈、磷酸, 色谱级, 美国赛默飞世尔科技有限公司; pH 7.4 磷酸盐缓冲液(PBS)片剂, 北京索莱宝科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 甘草酸凝胶样品的制备

2.1.1 不同质量浓度甘草酸凝胶的制备 分别精密称取甘草酸 50、100、200、300、400、500、600 mg

于 10 mL 水中, 在 60 °C 水浴下缓慢搅拌, 使甘草酸充分溶解, 形成透明均一的甘草酸水溶液, 室温静置 12 h 使其凝固, 即得不同质量浓度甘草酸凝胶。

2.1.2 不同 pH 值甘草酸凝胶的制备 以氢氧化钠溶液和稀盐酸调节纯净水 pH 值分别至 3、7、11, 精密称取甘草酸 300 mg 于 10 mL 不同 pH 值的水中, 在 60 °C 水浴下缓慢搅拌, 使甘草酸充分溶解, 形成透明均一的甘草酸水溶液, 室温静置 12 h 使其凝固, 即得不同 pH 值甘草酸凝胶。

2.1.3 含不同质量浓度 Na⁺的甘草酸凝胶的制备 分别配制质量浓度为 0.5、1.0、5.0、8.6 mg/mL 的 NaCl 溶液作为溶剂, 精密称取甘草酸 300 mg 于 10 mL 不同质量浓度的 NaCl 溶液中, 在 60 °C 水浴下缓慢搅拌, 使甘草酸充分溶解, 形成透明均一的甘草酸水溶液, 室温静置 12 h 使其凝固, 即得含不同质量浓度 Na⁺的甘草酸凝胶。

2.1.4 含不同质量浓度 Ca²⁺的甘草酸凝胶的制备 分别配制质量浓度为 0.1、0.2 mg/mL 的 CaCl₂ 溶液作为溶剂, 精密称取甘草酸 300 mg 于 10 mL 不同质量浓度的 CaCl₂ 溶液中, 在 60 °C 水浴下缓慢搅拌, 使甘草酸充分溶解, 形成透明均一的甘草酸水溶液, 室温静置 12 h 使其凝固, 即得含不同质量浓度 Ca²⁺的甘草酸凝胶。

2.2 甘草酸凝胶的流变学性能测试

2.2.1 应变扫描实验 选择 25 mm 平板转子, 于旋转流变仪上对各样品进行应变扫描, 测试温度 25 °C, 测试间距 1 mm, 角频率 10 rad/s, 应变由 0.01% 扫描至 100%, 绘制各凝胶的储能模量 (G')、损耗模量 (G'') 随剪切应变的变化曲线, 由 G'' 与 G' 的比值求得各凝胶的损耗系数。

2.2.2 稳态流变实验 选择 25 mm 锥板转子, 锥角为 2°, 于旋转流变仪上对各样品进行稳态扫描, 测试温度 25 °C, 测试间距 1 mm, 应变为 0.01%, 剪切速率由 0.01 s⁻¹ 扫描至 100 s⁻¹, 绘制各凝胶的流变曲线即黏度随剪切速率的变化曲线, 对流变曲线进行拟合得零剪切黏度 (η_0)、无穷剪切黏度 (η_∞)、特征松弛时间 (c)、剪切稀化指数 (n)、剪切应力 (γ)。

2.2.3 不同质量浓度的甘草酸凝胶的流变学性质 按“2.2.2”项下方法对不同质量浓度的甘草酸凝胶进行稳态流变实验, 分别得到各凝胶的黏度-剪切速率曲线及 γ -剪切速率曲线。利用 Power Law、Herschel-Bulkley、Casson、Carreau/Yasuda、Cross 5 种常用的流变学模型对各甘草酸凝胶的流变曲线进

行拟合, 根据各模型对不同质量浓度甘草酸凝胶流变参数拟合的流变曲线决定系数 (R) 的平均值, 选择最佳的流变学模型对凝胶性质进行分析^[12], 各模型拟合结果如表 1 所示, Cross 模型拟合的 R 值最大, 拟合效果最佳, 因此, 选择 Cross 模型对甘草酸凝胶的流变学行为进行分析。

表 1 常用流变学模型及拟合情况

Table 1 Common rheological models and fitting

模型	公式	R
Power Law	$\tau = C\dot{\gamma}^p$	0.972 6
Herschel-Bulkley	$\tau = \tau_{HB}C\dot{\gamma}^p$	0.966 6
Bingham	$\tau = \tau_B + \eta_B\dot{\gamma}$	0.882 1
Carreau/Yasuda	$[\eta(\dot{\gamma}) - \eta_\infty] / (\eta_0 - \eta_\infty) = 1 / [1 + (\lambda\dot{\gamma})^p]^{(1-p)/P_1}$	0.990 5
Cross	$\eta = \eta_\infty + (\eta_0 - \eta_\infty) / (1 + c\dot{\gamma}^n)$	0.996 9

η_0 是指物料在接近于零的剪切速率下表现为黏性流体特征时所具有的恒定不变的黏度, 反映物料在未受到剪切作用时的黏度; η_∞ 是指剪切速率趋于无穷大时物料的黏度。 c 是指凝胶受外力作用发生形变时, 去除外力后恢复到原有结构所需的时间。 η_0 和 c 均与流体微观结构和分子间作用力有关, 能够反映凝胶网络结构中分子链间活性联结点的密度和支链长度^[13]。 n 能够表征流体剪切稀化的程度, 其值越大, 流体剪切稀化的程度越小^[14]。对不同质量浓度甘草酸凝胶的流动曲线进行 Cross 模型拟合, 拟合结果如表 2 所示, 当甘草酸质量浓度在 5~60 mg/mL 时, 甘草酸凝胶的 η_0 和 c 随甘草酸质量浓度的提高而增大, 表明甘草酸纳米纤维延伸长度可能随着甘草酸质量浓度增加而延长, 纳米纤维活性联结点的数量更加密集, 缠结程度提高, 对甘草酸凝胶各层间发生相对位移具有阻碍作用。随着甘草

表 2 不同质量浓度甘草酸凝胶的稳态流动特性

Table 2 Steady flow characteristics of glycyrrhizic acid gel with different concentrations

甘草酸质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	η_0 /(mPa·s)	η_∞ /(mPa·s)	c /s	n
5	2 152.75	37.40	7.09	0.75
10	5 543.33	116.03	7.53	1.04
20	17 780.08	361.49	10.41	1.05
30	2.83×10^6	2 224.53	3.26×10^3	1.09
40	1.65×10^{11}	10 422.34	8.53×10^6	1.11
50	1.65×10^{11}	15 681.03	1.77×10^7	1.20
60	2.75×10^{11}	15 471.14	3.02×10^7	1.23

酸质量浓度增大, 甘草酸凝胶的 η_∞ 和 n 逐渐增大, 剪切稀化能力减弱。

在锥板旋转剪切过程中, 50、60 mg/mL 的甘草酸凝胶出现一定程度的失水现象, 发生相分离。不同质量浓度甘草酸凝胶的 γ 、黏度随剪切速率变化的曲线如图 1 所示, 甘草酸质量浓度为 5~40 mg/mL 时, 各质量浓度甘草酸凝胶的 γ 均随剪切速率的不断增大而增大; 当甘草酸质量浓度为 50~60 mg/mL 时, 随着剪切速率的增大, 同一甘草酸凝胶的 γ 先增大后减小, 推测其 γ 的减小与该质量浓度凝胶实验过程中的相分离现象有关, 可能是由于剪切速率大于某一临界值后, 甘草酸凝胶结构突然破坏导致的^[15]。在测试的剪切速率范围内, 不同质量浓度甘草酸凝胶的黏度均随剪切速率的增大而减小, 即发生剪切稀化; 任一剪切速率下, 甘草酸凝胶的黏度

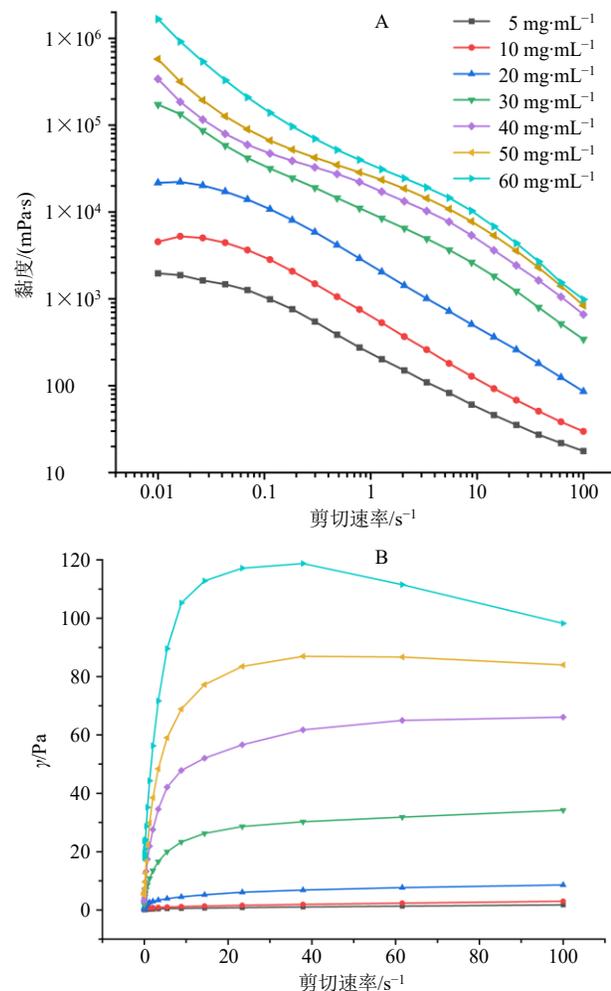


图 1 不同质量浓度甘草酸凝胶的黏度 (A) 和 γ (B) 随剪切速率变化曲线

Fig. 1 Curves of viscosity (A) and γ (B) of glycyrrhizic acid gel with different concentrations versus shear rate

随甘草酸质量浓度的增大而增大。

按“2.2.1”项下方法对不同质量浓度的甘草酸凝胶进行应变扫描实验，得到不同质量浓度甘草酸凝胶的 G' 、 G'' ，结果如图 2-A 所示。在凝胶的应变扫描曲线中，曲线上平台区对应的模量值为平台模量，其大小与凝胶微观结构中纳米纤维间的缠结密度呈正比^[16]。

损耗系数是流体的 G'' 与 G' 的比值，当损耗系数小于 1 时，主要表现出弹性行为，当损耗系数大于 1 时，流体主要表现出黏性行为^[17]。由应变扫描结果可知，当甘草酸质量浓度不断增大时，甘草酸凝胶的 G' 与 G'' 均不断增大，表明随质量浓度增大甘草酸凝胶的黏弹性变强，甘草酸凝胶微观结构中纳米纤维间的物理联结点密度增大，这与不同质量浓度甘草酸 η_0 所反映的变化趋势相一致。

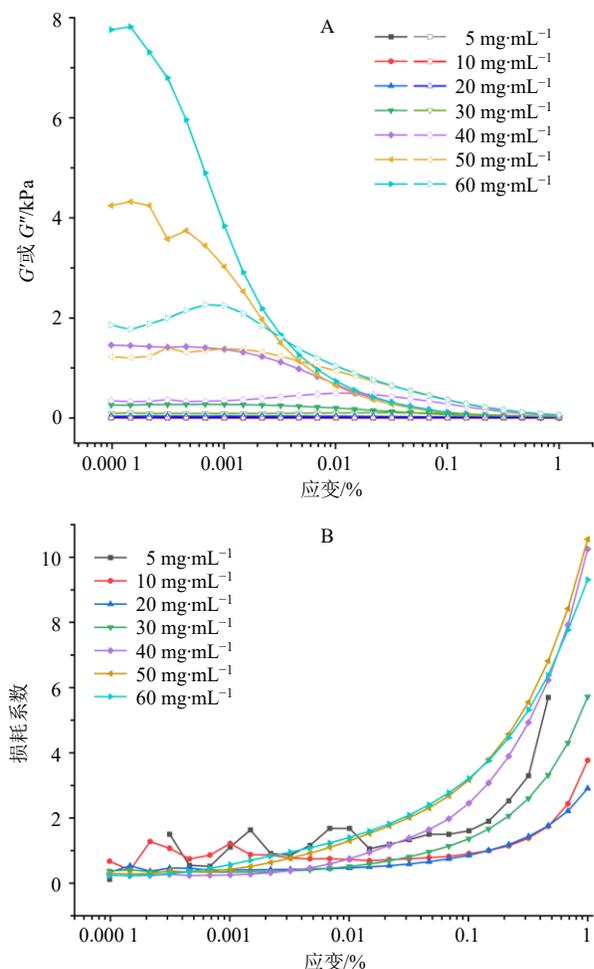


图 2 不同质量浓度甘草酸凝胶 G' 或 G'' (A) 和损耗系数 (B) 随应变变化曲线

Fig. 2 Curves of G' or G'' (A) and loss coefficient (B) of glycyrrhizic acid gel with different concentrations changing with strain

不同质量浓度甘草酸凝胶的损耗系数随应变值的变化曲线如图 2-B 所示，甘草酸质量浓度在 20~60 mg/mL 时，随着甘草酸质量浓度的增大，甘草酸凝胶损耗系数等于 1 的应变值，即甘草酸凝胶转变为甘草酸溶胶的应变值总体呈减小趋势，凝胶的弹性性质逐渐减弱。甘草酸质量浓度在 5~10 mg/mL 时，可能由于凝胶剪切稀化作用强烈，受剪切后凝胶稀化为近溶液状态，因此，在同一测试条件下测得的损耗系数波动较大，导致其与较高质量浓度甘草酸凝胶变化规律相反。

2.2.4 不同 pH 值对甘草酸凝胶流变学性质的影响按“2.2.2”项下方法对不同 pH 值溶剂制备得到的甘草酸凝胶进行稳态流变实验和 Cross 模型拟合，结果如表 3 所示。随着 pH 值的增大，甘草酸凝胶的 η_0 和 c 不断减小，提示甘草酸凝胶体系中纳米纤维间的联结点密度及支链长度随 pH 值增大而减小，这可能是由于甘草酸分子中存在大量羧基，其 pK_{a1} 分别为 $pK_{a1}=3.98$ 、 $pK_{a2}=4.62$ 、 $pK_{a3}=5.17$ ^[18]，当分散介质 pH 值小于羧基的 pK_a 时，发生解离的羧基数目少；随着分散介质 pH 值增大，发生解离的羧基数目大大增加，有效电荷密度提高，导致甘草酸分子间氢键减弱，静电斥力增强，从而导致凝胶的 η_0 降低， c 缩短。而随着分散介质 pH 值的增大，甘草酸凝胶的 η_{∞} 和 n 也不断减小，表明其剪切稀化特征逐渐增强。

不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶的 γ 、黏度随剪切速率变化的曲线如图 3 所示，随着剪切速率的不断增大，不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶的 γ 均不断增大。而在相同剪切速率下，溶剂 pH 值为 7 时，制备得到的甘草酸凝胶 γ 最大，pH 值为 3 或 11 时甘草酸凝胶的 γ 减小。不同 pH 值甘草酸凝胶的黏度均随着剪切速率的增大而减小。当剪切速率小于 0.13 s^{-1} 时，甘草酸凝胶的黏度大小为 $\text{pH } 3 > \text{pH } 11 > \text{pH } 7$ ；当剪切速率大于 0.13 s^{-1} 且小于 5.4 s^{-1} 时，甘草酸凝胶的黏度大小为 $\text{pH } 3 > \text{pH } 7 > \text{pH } 11$ ；当剪切速率大于 5.4 s^{-1} 时，甘草酸凝胶的黏度大小

表 3 不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶的稳态流动特性
Table 3 Steady flow characteristics of glycyrrhizic acid gel prepared with different pH solvents

pH 值	$\eta_0/(\text{mPa}\cdot\text{s})$	$\eta_{\infty}/(\text{mPa}\cdot\text{s})$	c/s	n
3	6.79×10^{11}	10 546.10	2.11×10^8	1.14
7	1.56×10^{11}	8 958.89	4.87×10^7	1.04
11	2.10×10^{10}	6 289.55	4.60×10^5	1.00

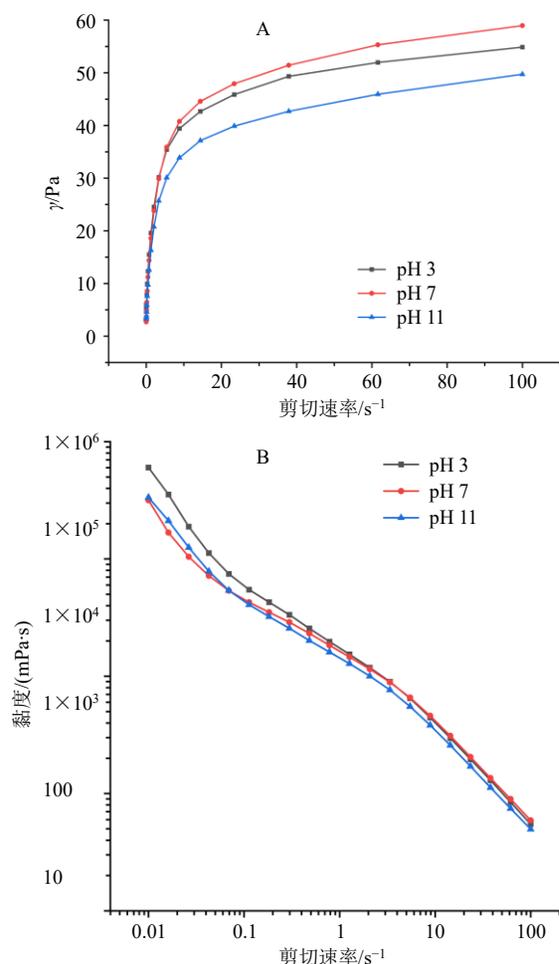


图3 不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶的 γ (A)、黏度 (B) 随剪切速率变化曲线

Fig. 3 Curves of γ (A) and viscosity (B) of glycyrrhizic acid gel prepared with different pH solvents versus shear rate

为 pH 7 > pH 3 > pH 11, 总体来看 pH 值对甘草酸凝胶的黏度影响较小。

按“2.2.1”项下方法对不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶进行应变扫描实验, 结果如图 4-A 所示, 随着 pH 值的增大, 甘草酸凝胶的初始平台模量先增大后减小, 提示在凝胶的微观结构中, 纳米纤维间的物理联结点密度随体系 pH 值的增大先增大后减小。不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶的损耗系数随应变值的变化曲线如图 4-B 所示, 损耗系数随着 pH 值的增大表现出先增大后减小的趋势, 不同 pH 值溶剂配制的甘草酸凝胶转变为甘草酸溶胶的应变值先减小后增大, 表明随着 pH 值的增大甘草酸凝胶的弹性性质先减小后增大。

2.2.5 不同 NaCl 质量浓度对甘草酸凝胶力学性质的影响 按“2.2.2”项下方法对不同质量浓度 NaCl 溶液配制的甘草酸凝胶进行稳态流变实验和 Cross

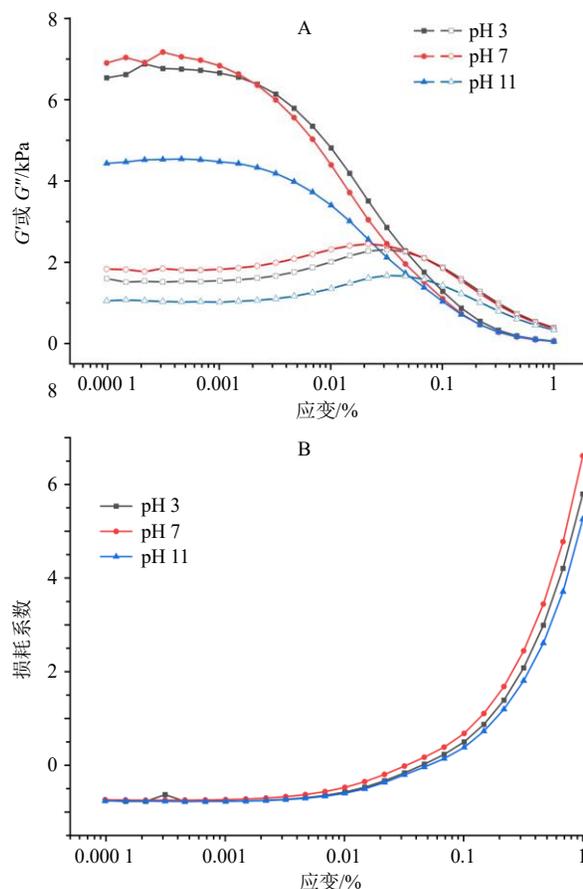


图4 不同 pH 值溶剂制得的甘草酸凝胶 G' 或 G'' (A) 和损耗系数 (B) 随应变变化曲线

Fig. 4 Curves of G' or G'' (A) and loss coefficient (B) of glycyrrhizic acid gel prepared with different pH solvents versus strain

模型拟合, 结果如表 4 所示。随着体系中 Na^+ 质量浓度的提高, 甘草酸凝胶的 η_0 和 c 不断增大, 这可能是由于 Na^+ 的静电屏蔽效应随其质量浓度的提高而增强, 且 Na^+ 的存在抑制了甘草酸的电离, 使得甘草酸分子间的静电力斥力减小^[19], 分子间作用力增强, η_0 增大。 η_∞ 和 n 也随 Na^+ 质量浓度的提高而增大, 甘草酸凝胶的剪切稀化能力减弱。

表 4 不同质量浓度 NaCl 溶液制得的甘草酸凝胶的稳态流动特性

Table 4 Steady flow characteristics of glycyrrhizic acid gel prepared with NaCl solution of different concentrations

NaCl 质量浓度/ (mg·mL ⁻¹)	η_0 /(mPa·s)	η_∞ /(mPa·s)	c /s	n
0.5	1.46×10^{11}	5 645.97	564.895	1.03
1.0	2.22×10^{11}	7 866.91	2.20×10^5	1.06
5.0	2.79×10^{11}	55 951.25	2.31×10^7	1.22
8.6	4.61×10^{11}	2.86×10^6	3.80×10^7	4.37

在锥板旋转剪切过程中, 体系中 NaCl 质量浓度等于或高于 5.0 mg/mL 的甘草酸凝胶出现一定程度的失水现象, 发生相分离。不同质量浓度 NaCl 溶液制得的甘草酸凝胶 γ 、黏度随剪切速率变化曲线如图 5 所示, 随着体系中 Na⁺质量浓度的提高, 甘草酸凝胶获得相同剪切速率所需的 γ 明显增大。当体系中 NaCl 质量浓度等于或高于 5.0 mg/mL 时, 同一甘草酸凝胶的 γ 随剪切速率的增大首先发生骤降然后逐渐升高, 表明此时甘草酸凝胶在 γ 作用下, 具有明显的脆性特征^[20], 的增大首先发生骤降然后逐渐升高, 表明此时甘草这该凝胶在锥板旋转剪切过程中失水发生相分离的现象相应, 说明当体系中 NaCl 质量浓度等于或高于 5.0 mg/mL 以上时, 甘草酸凝胶的网络结构易被破坏, 结构发生破坏后

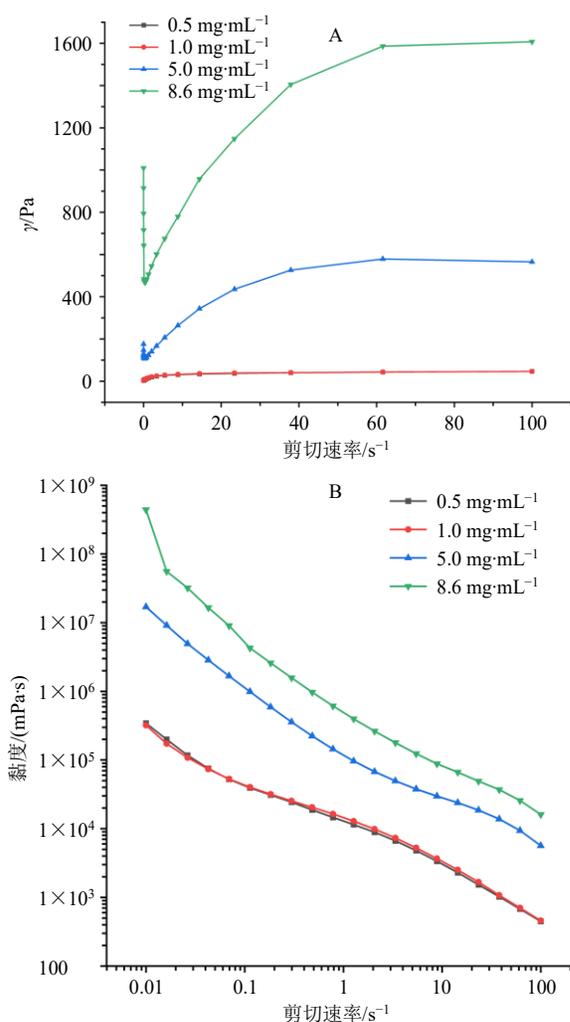


图 5 不同质量浓度 NaCl 溶液制得的甘草酸凝胶的 γ (A)、黏度 (B) 随剪切速率变化曲线
Fig. 5 Curves of γ (A) and viscosity (B) of glycyrrhizic acid gel prepared with different concentrations of NaCl solution versus shear rate

的甘草酸凝胶仍具有剪切稀化特征。

按“2.2.1”项下方法对不同质量浓度 NaCl 溶液制得的甘草酸凝胶进行应变扫描实验, 结果如图 6-A 所示, 随着 Na⁺质量浓度的提高, 甘草酸凝胶的初始平台模量显著增大, 说明在 Na⁺存在下, 甘草酸凝胶中纳米纤维间活性联结点数量明显增加, 但当剪切应变增大到某一临界值时, G' 与 G'' 均骤减至 10 kPa 以下, 黏弹性突然降低, 与稳态流动实验中甘草酸凝胶 γ 骤减的现象相符合。但溶剂中 Na⁺质量浓度对甘草酸凝胶骤降后的平台模量无显著影响, 说明 NaCl 的加入虽提高了甘草酸凝胶中活性联结点的数量, 但活性联结点数量的增加对甘草酸凝胶在外力作用下的抗形变能力和发生形变后的黏弹性没有明显影响, 而使凝胶的脆性增大, 趋近于固体性质。不同质量浓度 NaCl 溶液制得的甘草酸凝胶的损耗系数随应变值的变化曲线如图 6-B 所示, 由于体系中 NaCl 的存在, 甘草酸凝胶转变为溶液的应变值有所减小, 即凝胶弹性减弱。且随着 Na⁺质量浓度的提高, 甘草酸凝胶转变为溶液的应变值先减小后增大, 表明甘草酸凝胶的弹性性质在 0.5~5.0 mg/mL 逐渐减弱, 在 5.0~8.6 mg/mL 逐渐增强, 且在凝胶制备过程中发现, 当溶液中 NaCl 质量浓度等于或高于 5.0 mg/mL 时, 甘草酸凝胶不再澄清, 宏观抗形变能力明显增强。

2.2.6 不同 CaCl₂ 质量浓度对甘草酸凝胶力学性质的影响 按“2.2.2”项下方法对不同质量浓度 CaCl₂ 水溶液配制的甘草酸凝胶进行稳态流变实验和 Cross 模型拟合, 结果如表 5 所示, 溶剂中加入 CaCl₂ 后甘草酸凝胶的 η_0 显著增大, 但随着 CaCl₂ 质量浓度的提高, 甘草酸凝胶 η_0 逐渐降低, 这可能是由于 Ca²⁺质量浓度的提高, 在其所产生的静电屏蔽效应和配位键共同作用下, 甘草酸纳米纤维内部分子缩合作用增强, 导致甘草酸纳米纤维的延伸受到抑制并发生卷曲闭合^[21]。随着 Ca²⁺质量浓度的提高, 甘草酸凝胶的 c 缩短, n 增大, 剪切稀化能力减小。同时, 随着 Ca²⁺质量浓度的提高, η_∞ 增大, 表明 η_∞ 与 η_0 的变化趋势不一定相同。

不同质量浓度 CaCl₂ 溶液制得的甘草酸凝胶的 γ 、黏度随剪切速率变化曲线如图 7 所示, 随着体系中 Ca²⁺质量浓度的提高, 甘草酸凝胶获得相同剪切速率所需的 γ 增大, 凝胶的黏度随 Ca²⁺质量浓度的提高而增大。

按“2.2.1”项下方法对不同质量浓度 CaCl₂ 溶

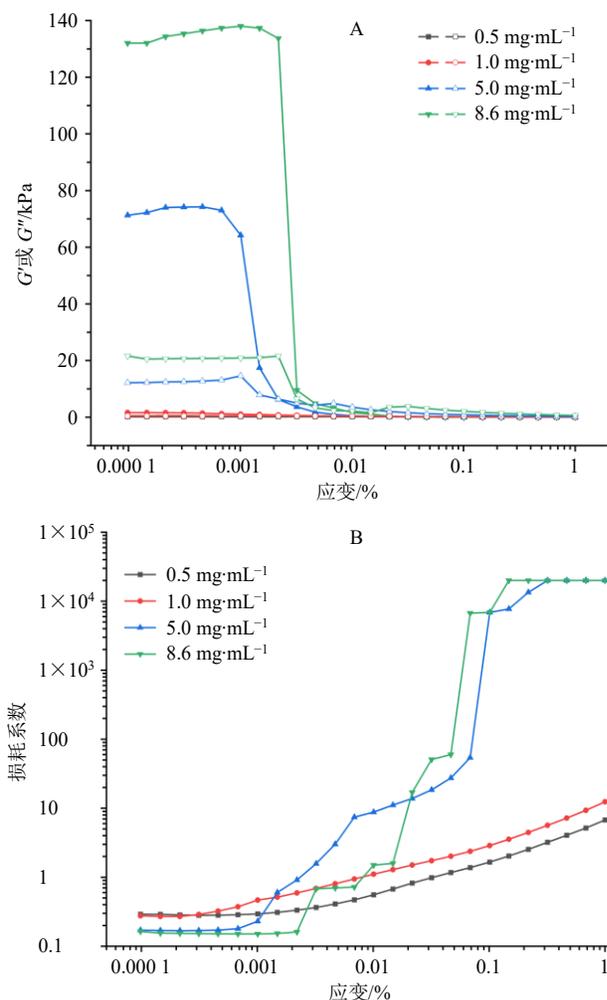


图6 不同质量浓度 NaCl 溶液制得的甘草酸凝胶 G' 或 G'' (A) 和损耗系数 (B) 随应变变化曲线

Fig. 6 Curves of G' or G'' (A) and loss coefficient (B) of glycyrrhizic acid gel prepared with NaCl solution of different concentrations versus strain

表5 不同质量浓度 CaCl₂ 溶液制得的甘草酸凝胶的稳态流动特性

Table 5 Steady flow characteristics of glycyrrhizic acid gel prepared with CaCl₂ solution of different concentrations

CaCl ₂ 质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	η_0 /(mPa·s)	η_{∞} /(mPa·s)	c/s	n
0.1	1.27×10^{11}	11 033.87	7.32×10^6	1.11
0.2	4.95×10^{10}	14 338.84	4.57×10^5	1.17

液制得的甘草酸凝胶进行应变扫描实验, 结果如图 8-A 所示, 随着 CaCl₂ 质量浓度的提高, 甘草酸凝胶的初始平台模量增大, 可能是由于 Ca²⁺ 促进甘草酸凝胶中网络结构的构建, 能够增加甘草酸纳米纤维间活性联结点数量。不同质量浓度 CaCl₂ 溶液制得的甘草酸凝胶的损耗系数随应变值的变化曲线

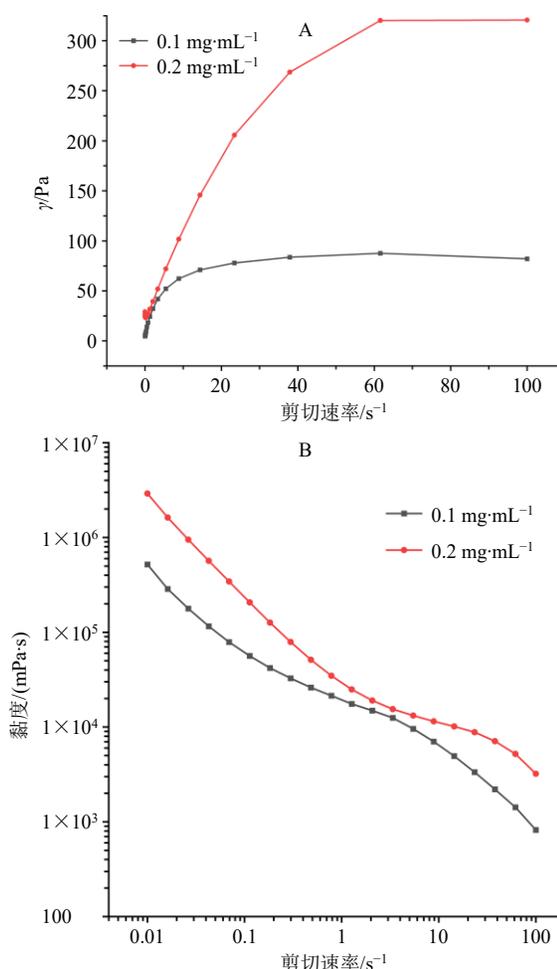


图7 不同质量浓度 CaCl₂ 溶液制得的甘草酸凝胶的 γ (A)、黏度 (B) 随剪切速率变化曲线

Fig. 7 Curves of γ (A) and viscosity (B) of glycyrrhizic acid gel prepared with different concentrations of CaCl₂ solution versus shear rate

如图 8-B 所示, 体系中 Ca²⁺ 的存在使得甘草酸凝胶向溶胶转变的应变值显著减小, 凝胶的弹性明显降低, 且随着 Ca²⁺ 质量浓度的增大, 体系由凝胶转变为溶胶的应变值减小, 表明甘草酸凝胶的弹性性质在 0.1~0.2 mg/mL 减弱。

2.3 HPLC 法测定甘草酸含量

2.3.1 甘草酸对照品溶液的制备 精密称取甘草酸对照品适量, 加 70% 乙醇制得质量浓度为 150.80 $\mu\text{g/mL}$ 的甘草酸对照品母液, 取不同体积甘草酸对照品母液加 70% 乙醇稀释得质量浓度分别为 75.40、37.70、18.85、9.42、4.71、2.36 $\mu\text{g/mL}$ 的甘草酸对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液的制备

(1) 甘草酸凝胶供试品溶液: 取甘草酸凝胶于 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶解得甘草酸溶胶, 取甘草酸溶胶

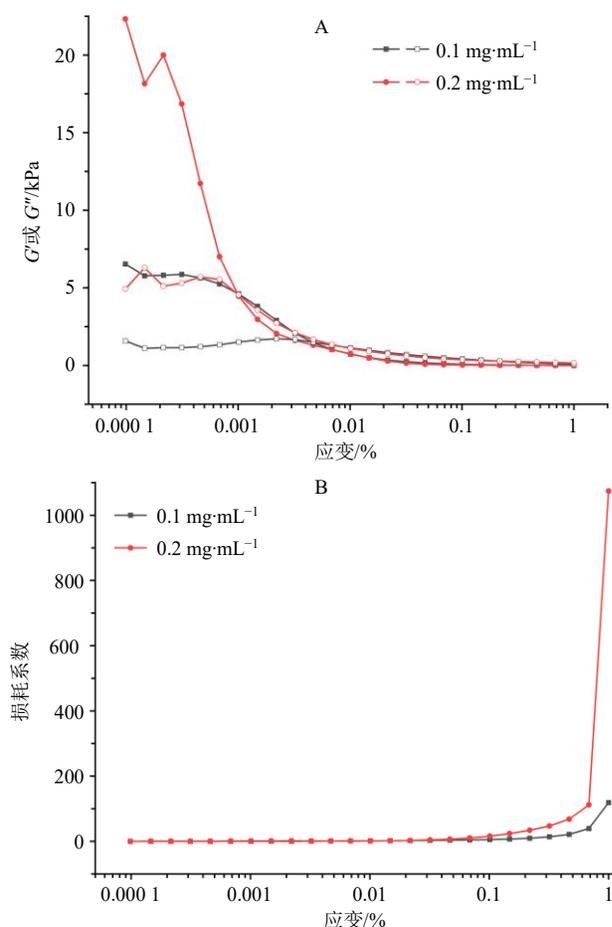


图8 不同质量浓度CaCl₂溶液制得的甘草酸凝胶G'或G''(A)和损耗系数(B)随应变变化曲线

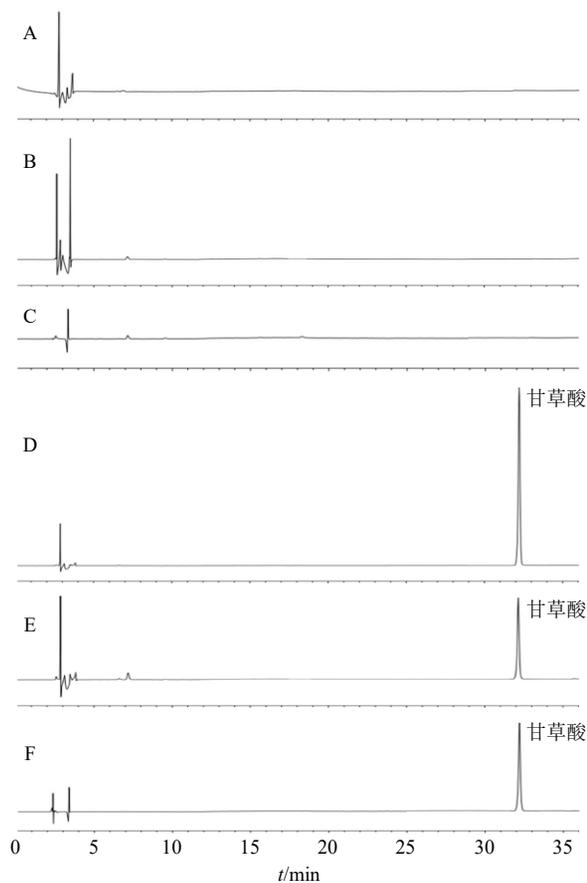
Fig. 8 Curves of G' or G'' (A) and loss coefficient (B) of glycyrrhizic acid gel prepared with different concentrations of CaCl₂ solution versus strain

0.2 mL于50 mL量瓶中,滴加甲醇至刻度线并混匀,即得。

(2)甘草酸凝胶释放供试品溶液:取甘草酸凝胶释放介质1 mL,即得。

2.3.3 色谱条件 色谱柱为Waters XBridge Shield RP₁₈ C₁₈色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~8 min, 19%乙腈;8~35 min, 19%~50%乙腈;35~36 min, 50%~100%乙腈;36~40 min, 100%~19%乙腈;体积流量1.0 mL/min;柱温30 ℃;进样量10 μL;检测波长237 nm;理论塔板数均大于370 000。

2.3.4 专属性考察 取甘草酸凝胶、甘草酸凝胶释放样品按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,与“2.3.1”项下甘草酸对照品母液、70%乙醇溶液、甲醇、PBS缓冲液分别按“2.3.3”项下色谱条件进样分析,考察该方法的专属性,结果如图9所示。结



A-70%乙醇溶液 B-甲醇 C-PBS缓冲液 D-甘草酸对照品 E-甘草酸凝胶 F-甘草酸凝胶释放样品
A-70% ethanol solution B-methanol C-PBS buffer D-glycyrrhizic acid reference substance E-glycyrrhizic acid gel F-release sample of glycyrrhizic acid gel

图9 甘草酸的专属性考察

Fig. 9 Specificity investigation of glycyrrhizic acid

果表明,各样品溶液的出峰时间与甘草酸对照品溶液相同,峰形均良好,且未见杂峰,表明该方法专属性良好。

2.3.5 线性关系考察 按“2.3.1”项下方法制备不同浓度甘草酸对照品溶液,按“2.3.3”项下色谱条件进样测定甘草酸峰面积,以峰面积为纵坐标(Y),质量浓度为横坐标(X)绘制标准曲线,得回归方程为 $Y=0.086 X-0.339$, $R^2=0.999$,表明甘草酸在2.36~150.80 μg/mL线性关系良好。

2.3.6 精密度考察 取“2.3.1”项下甘草酸对照品母液按“2.3.3”项下色谱条件连续进样6次测定甘草酸峰面积,计算RSD值为0.89%,表明该仪器精密度符合实验要求。

2.3.7 重复性考察 按“2.3.2”项下方法平行制备6份甘草酸凝胶供试品溶液,按“2.3.3”项下色谱条件进样测定甘草酸峰面积,计算RSD值为0.09%,

表明该方法重复性良好。

2.3.8 稳定性考察 取同一甘草酸凝胶释放供试品溶液,分别于0、1、2、4、8、16、24 h时按“2.3.3”项下色谱条件进样测定甘草酸峰面积,计算RSD值为0.45%,表明样品稳定性良好。

2.3.9 加样回收率考察 按“2.3.2”项下方法制备甘草酸溶胶,取甘草酸溶胶0.2 mL于50 mL量瓶中,加入200 $\mu\text{g/mL}$ 甘草酸对照品溶液30 mL,滴加甲醇至刻度线得甘草酸加样回收率供试品溶液,按“2.3.3”项下色谱条件进样测定甘草酸峰面积,计算甘草酸平均加样回收率为98.37%,RSD值为0.96%,表明该方法加样回收率符合实验要求。

2.4 甘草酸凝胶的释放特性研究

分别制备5、10、30 mg/mL 甘草酸凝胶,取不同体积的含甘草酸45 mg的各甘草酸凝胶于截留相对分子质量3500的透析袋中,取pH 7.4 PBS缓冲液片剂5片溶于500 mL纯净水制得PBS缓冲液。以pH 7.4 PBS缓冲液为释放介质,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴摇床以100 r/min振摇,分别于0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、18、24、36、72、96 h吸取1 mL释放介质,同时向释放介质中补足等温等体积的空白释放介质,按“2.3.3”项下色谱条件测定释放介质中甘草酸含量;另取各质量浓度甘草酸凝胶按“2.3.2”项下方法制备甘草酸凝胶供试品溶液,按“2.3.3”项下色谱条件测定甘草酸凝胶中甘草酸总含量,计算各时间点甘草酸凝胶的累积释放率,绘制释放曲线图。不同质量浓度甘草酸凝胶的释放情况如图10所示,不同质量浓度的甘草酸凝胶达到释放平衡的时间无明显差别,由此可见,甘草酸质量浓度的提高虽然能够增大甘草酸凝胶中网

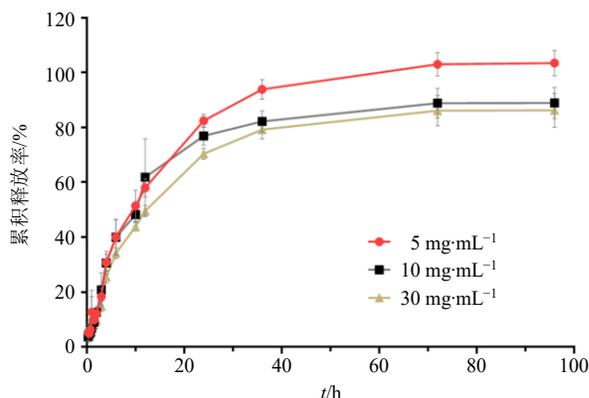


图10 不同质量浓度甘草酸凝胶的释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 10 Release curve of glycyrrhizic acid gel with different concentrations ($\bar{x} \pm s, n=3$)

络结构的密度及缠结程度,但对于其达到累积释放平衡的时间无影响。30 mg/mL 甘草酸凝胶的释放速率较5、10 mg/mL 甘草酸凝胶的释放速率小,达到释放平衡阶段时的累积释放率随着甘草酸凝胶质量浓度的增大而减小。这可能是高质量浓度使甘草酸在透析袋中形成了在实验时间内无法分解释放的纳米纤维。

2.5 HPLC法测定橙皮苷含量

2.5.1 橙皮苷对照品溶液的制备 精密称取橙皮苷对照品适量,加甲醇制得质量浓度为120.00 $\mu\text{g/mL}$ 的橙皮苷对照品母液,取不同体积橙皮苷对照品母液加甲醇稀释得质量浓度分别为60.00、40.00、20.00、10.00、5.00、2.50、1.00 $\mu\text{g/mL}$ 的橙皮苷对照品溶液。

2.5.2 供试品溶液的制备

(1)橙皮苷水溶液供试品溶液:取橙皮苷60 $^{\circ}\text{C}$ 水溶液/室温饱和水溶液/混悬液0.2 mL于10 mL量瓶中,滴加甲醇至刻度线并混匀,即得。

(2)橙皮苷-甘草酸凝胶供试品溶液:取橙皮苷-甘草酸凝胶于60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶解得橙皮苷-甘草酸溶胶,取橙皮苷-甘草酸溶胶0.2 mL于10 mL量瓶中,滴加甲醇至刻度线并混匀,即得。

(3)橙皮苷释放供试品溶液:取橙皮苷室温饱和水溶液/橙皮苷-甘草酸凝胶释放介质1 mL,即得。

2.5.3 色谱条件 色谱柱为Waters XBridge Shield $\text{RP}_{18}\text{C}_{18}$ 柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水(25:75),等度洗脱;体积流量1.0 mL/min;柱温30 $^{\circ}\text{C}$;进样量10 μL ;检测波长284 nm;理论塔板数均大于7000。

2.5.4 专属性考察 取橙皮苷室温饱和水溶液、橙皮苷-甘草酸凝胶释放样品按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液,与“2.5.1”项下橙皮苷对照品母液、甲醇、PBS缓冲液分别按“2.5.3”项下色谱条件进样分析,考察该方法的专属性,结果如图11所示。结果表明,各样品溶液的出峰时间与橙皮苷对照品溶液相同,峰形均良好,且未见杂峰,表明该方法专属性良好。

2.5.5 线性关系考察 按“2.5.1”项下方法制备不同浓度橙皮苷对照品溶液,按“2.5.3”项下色谱条件进样测定橙皮苷峰面积,以峰面积为纵坐标(Y),质量浓度为横坐标(X)绘制标准曲线,得回归方程为 $Y=0.253X-0.031$, $R^2=0.999$,结果表明橙皮苷在1.00~60.00 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

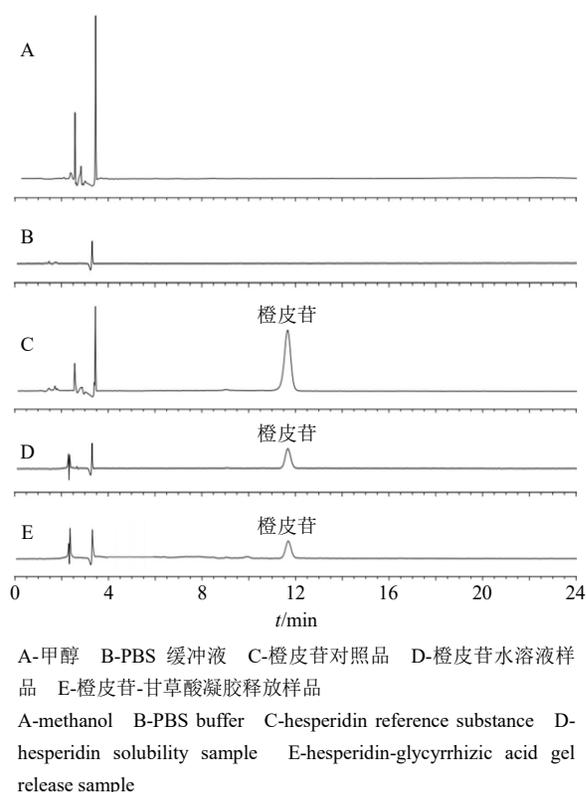


图 11 橙皮苷的专属性考察

Fig. 11 Specificity investigation of hesperidin

2.5.6 精密度考察 取“2.5.1”项下橙皮苷对照品母液按“2.5.3”项下色谱条件连续进样6次测定橙皮苷峰面积,计算RSD值为0.27%,表明该仪器精密度符合实验要求。

2.5.7 重复性考察 按“2.5.2”项下方法平行制备6份橙皮苷-甘草酸凝胶供试品溶液,按“2.5.3”项下色谱条件进样测定橙皮苷峰面积,计算RSD值为0.26%,表明该方法重复性良好。

2.5.8 稳定性考察 取同一橙皮苷-甘草酸凝胶释放供试品溶液,分别于0、1、2、4、8、16、24h时按“2.5.3”项下色谱条件进样测定橙皮苷峰面积,计算RSD值为0.65%,表明样品稳定性良好。

2.5.9 加样回收率考察 按“2.5.2”项下方法制备橙皮苷-甘草酸溶胶,取橙皮苷-甘草酸溶胶0.2 mL于10 mL量瓶中,加入100 μg/mL橙皮苷对照品溶液0.25 mL,滴加甲醇至刻度线得橙皮苷加样回收率供试品溶液,按“2.5.3”项下色谱条件进样测定橙皮苷峰面积,计算橙皮苷的平均加样回收率为97.81%,RSD值为1.22%,表明该方法加样回收率符合实验要求。

2.6 甘草酸凝胶对橙皮苷的增溶效果考察

2.6.1 橙皮苷-甘草酸凝胶的制备 精密称取橙皮

苷20 mg、甘草酸100 mg于10 mL水中,在60 °C水浴下缓慢搅拌,溶解20 min,于6475×g离心5 min,取上清液于室温静置12 h凝固,即得。

2.6.2 橙皮苷室温饱和水溶液的制备 精密称取橙皮苷20 mg于10 mL水中,在室温搅拌溶解24 h,将过饱和橙皮苷悬液过0.45 μm滤膜,即得。

2.6.3 橙皮苷60 °C水溶液的制备 精密称取橙皮苷20 mg于10 mL水中,在60 °C水浴下缓慢搅拌溶解20 min,恢复至室温后,将过饱和橙皮苷悬液过0.45 μm滤膜,即得。

2.6.4 不同溶解条件橙皮苷溶解能力的测定 取“2.6.1”项下橙皮苷-甘草酸凝胶、“2.6.2”项下橙皮苷室温饱和水溶液、“2.6.3”项下橙皮苷60 °C水溶液按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.5.3”项下色谱条件进样测定不同溶解条件下橙皮苷的溶解能力。实验结果(表6)表明,橙皮苷-甘草酸凝胶中橙皮苷溶解度最高,为橙皮苷室温平衡溶解度的5.91倍,为60 °C水浴20 min溶解度的1.87倍,表明甘草酸凝胶对橙皮苷具有一定的增溶作用,增溶的机制可能包括由甘草酸分子疏水基团朝内、亲水基团朝外所形成的中空纳米纤维为橙皮苷提供了较大的疏水性结构域,或甘草酸与橙皮苷形成主客体复合物从而提高橙皮苷的溶解度,除此之外,当甘草酸浓度达到临界胶束浓度以上时能够形成胶束,胶束能够通过包裹作用提高疏水性药物橙皮苷的溶解度。

表 6 橙皮苷溶解能力 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Solubility of hesperidin ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	溶解度/(μg·mL ⁻¹)
常温平衡 24 h	21.47 ± 1.10
60 °C水浴 20 min	67.84 ± 2.22
橙皮苷-甘草酸凝胶	126.95 ± 2.83

2.7 橙皮苷-甘草酸凝胶中橙皮苷释放特性考察

2.7.1 橙皮苷混悬液的制备 精密称取12.70 mg橙皮苷于100 mL纯净水中,室温搅拌溶解24 h得127.00 μg/mL橙皮苷混悬液。

2.7.2 橙皮苷溶液 精密称取12.70 mg橙皮苷于10 mL甲醇中溶解制得10倍量橙皮苷甲醇母液,取橙皮苷甲醇母液2 mL加纯净水稀释至20 mL得127.00 μg/mL橙皮苷溶液。

2.7.3 不同形式橙皮苷释放差异考察 分别取“2.6.1”项下橙皮苷-甘草酸凝胶、“2.7.1”项下橙皮

昔混悬液、2.7.2”项下橙皮苷溶液 1 mL 于截留相对分子质量 3500 的透析袋中,以 100 mL pH 7.4 的 PBS 为释放介质,置于 37 °C 恒温水浴摇床以 100 r/min 振摇,分别于 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、10、12、24、48 h 吸取 1 mL 释放介质,同时向释放介质中补足等温等体积的空白释放介质,按“2.5.3”项下色谱条件测定释放介质中橙皮苷含量;另取橙皮苷-甘草酸凝胶、橙皮苷混悬液、橙皮苷溶液按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.5.3”项下色谱条件测定各样品中橙皮苷总含量,计算各时间橙皮苷-甘草酸凝胶中橙皮苷的累积释放率,绘制释放曲线图,结果如图 12 所示。等体积、等含药量的橙皮苷溶液、橙皮苷-甘草酸凝胶达到释放平衡的累积释放率相近,而橙皮苷混悬液释放缓慢且平衡释放率低于 30%,橙皮苷-甘草酸凝胶和橙皮苷溶液释放速率快且平衡释放率远高于橙皮苷混悬液;相较于橙皮苷溶液,橙皮苷-甘草酸凝胶具有明显的缓释作用。因此,橙皮苷-甘草酸凝胶能够显著改善橙皮苷分散性能,改善其释放率低的特点,并相较于橙皮苷溶液能够发挥一定程度的缓释作用。

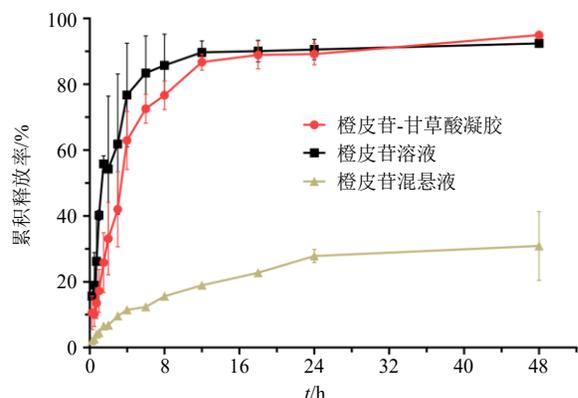


图 12 橙皮苷溶液、橙皮苷混悬液、橙皮苷-甘草酸凝胶释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 12 Release curve of hesperidin solution, hesperidin suspension and hesperidin-glycyrrhizic acid gel ($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

基于自身分子结构的两亲性,甘草酸在水中能够通过分子间氢键及 π - π 堆积作用形成螺旋状的甘草酸纳米纤维并进一步缠结形成甘草酸凝胶网络结构^[22],凝胶的流变学性质是分子间作用力和微观结构中纳米纤维间缠结程度的宏观表现。甘草酸分子中多个羟基及羧基的存在使得甘草酸分子间非共价键相互作用灵活多变,从而形成具有不同性质和微观结构的自组装体^[23]。自组装体大多数由氢键及静

电力驱动形成,因此 pH 值、离子强度等客观条件对自组装体的形成具有重要影响。pH 值对甘草酸分子间氢键、静电力相互作用具有显著影响,表现为甘草酸溶解度的 pH 值依赖性及其在不同 pH 值的溶剂中的不同聚集形式。Matsuoka 等^[24]研究表明,浓度为 5 mmol/L 的甘草酸能够在 pH 5 的溶剂中形成半径和长度分别为 1.5 nm 和 21 nm 的杆状胶束,在 pH 7 的溶剂中则以单体形式存在,而金属离子能够通过其静电屏蔽效应及配位键影响水凝胶的流变学性质。

流变学研究中, η_0 能够反映凝胶未受剪切作用时所具有的真实黏度, γ 侧面反映凝胶受到剪切作用时的强度。平台模量与凝胶纤维网络间的缠结密度呈正比, G' 和 G'' 的绝对大小反映凝胶的流动性,而损耗系数则能够反应凝胶的弹性和软硬程度。该研究结果表明,甘草酸凝胶的黏度、强度和弹性对凝胶中甘草酸质量浓度、溶剂 pH 值、离子种类、离子质量浓度的变化敏感,且实验证明了甘草酸凝胶对模型药物橙皮苷的增溶及缓释作用,基于此,甘草酸凝胶有望作为药物载体用于外用制剂或新型递药系统的开发。在实际应用中,则需结合给药方法和生理状况,对甘草酸用量、溶剂 pH 值或离子组成进行考察与选择,使甘草酸凝胶具备符合应用条件的黏度、弹性和强度。本研究丰富了甘草酸凝胶流变学性质的现有认识,为甘草酸在药学领域中的应用提供了更坚实的理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hibasami H, Iwase H, Yoshioka K, *et al.* Glycyrrhizin induces apoptosis in human stomach cancer KATO III and human promyelotic leukemia HL-60 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(2): 233-236.
- [2] 洪玮, 何明磊, 魏东芝. 18 β -甘草次酸聚乙二醇衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2006, 32(4): 415-417.
- [3] Liu Y, Xiang J, Liu M, *et al.* Protective effects of glycyrrhizic acid by rectal treatment on a TNBS-induced rat colitis model [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(3): 439-446.
- [4] Sui X W, Yin J C, Ren X F. Antiviral effect of diammonium glycyrrhizinate and lithium chloride on cell infection by pseudorabies herpesvirus [J]. *Antivir Res*, 2010, 85(2): 346-353.
- [5] Saha A, Adamcik J, Bolisetty S, *et al.* Fibrillar networks of

- glycyrrhizic acid for hybrid nanomaterials with catalytic features [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(18): 5408-5412.
- [6] Kong R P, Zhu X Y, Meteleva E S, *et al.* Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes [J]. *Int J Pharm*, 2017, 534(1/2): 108-118.
- [7] Selyutina O Y, Polyakov N E, Korneev D V, *et al.* Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: Perspectives for drugs delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 858-865.
- [8] Nazari M, Ghorbani A, Hekmat-Doost A, *et al.* Inactivation of nuclear factor- κ B by citrus flavanone hesperidin contributes to apoptosis and chemo-sensitizing effect in Ramos cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(2/3): 526-533.
- [9] Guo K, Ren J N, Gu G S, *et al.* Hesperidin protects against intestinal inflammation by restoring intestinal barrier function and up-regulating treg cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(11): 1800975.
- [10] Fujita T, Shiura T, Masuda M, *et al.* Anti-allergic effect of a combination of *Citrus unshiu* unripe fruits extract and prednisolone on picryl chloride-induced contact dermatitis in mice [J]. *J Nat Med*, 2008, 62(2): 202-206.
- [11] Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Lorzadeh E, *et al.* Hesperidin, a major flavonoid in orange juice, might not affect lipid profile and blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 534-545.
- [12] 刘智豪, 衡伟利, 钱帅, 等. 皮肤外用制剂的流变学研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2022, 53(1): 105-112.
- [13] 李昆. 振荡剪切对聚乳酸熔体状态及结晶行为的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [14] 熊恒, 左孝青, 梅俊. 铁铬铝粉末增塑体的流变性研究 [J]. *云南冶金*, 2007, 36(5): 41-45.
- [15] 马喜平, 杨立, 张蒙, 等. 疏水聚合物压裂液稠化剂 PDAM-16 的合成与评价 [J]. *化学研究与应用*, 2017, 29(9): 1362-1369.
- [16] Pei X M, Zhao J X, Ye Y Z, *et al.* Wormlike micelles and gels reinforced by hydrogen bonding in aqueous cationic gemini surfactant systems [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(6): 2953-2960.
- [17] 曾浩吉, 白刚, 刘艳春. 离型剂 LR-119 的流变性及在湿法转移印花中的应用 [J]. *纺织科学与工程学报*, 2022, 39(3): 82-87.
- [18] Zeng C X, Hu Q. Determination of the polyacid dissociation constants of glycyrrhizic acid [J]. *Indian J Chem Sect A Inorg Phys Theor Anal Chem*, 2008, 47(1): 71-74.
- [19] 熊壮, 邓婷, 徐晗, 等. 一种疏水缔合聚合物溶液性能评价 [J]. *广东石油化工学院学报*, 2022, 32(1): 23-26.
- [20] 周林强. 服役后层板胶合木的耐久性研究 [D]. 西安: 西京学院, 2021.
- [21] 彭新文. 功能化半纤维素高效合成及其材料应用研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2012.
- [22] Wan Z L, Sun Y G, Ma L L, *et al.* Thermoresponsive structured emulsions based on the fibrillar self-assembly of natural saponin glycyrrhizic acid [J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 75-85.
- [23] 马璐璐. 甘草酸的纤维化自组装及在界面主导食品胶体的应用研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [24] Matsuoka K, Miyajima R, Ishida Y, *et al.* Aggregate formation of glycyrrhizic acid [J]. *Colloid Surface A*, 2016, 500: 112-117.

[责任编辑 郑礼胜]