

当归补血汤煎煮过程发生美拉德反应的物质基础研究

杨岩涛^{1,2,4,5}, 唐闻汉^{1,4,5}, 陶叶琴^{1,4,5}, 刘金玲^{1,4,5}, 刘文龙^{1,2,4}, 周逸群^{1,4}, 石继连^{1,4*}, 贺福元^{1,2,3,4,5*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 湖南省“十二五”省级药学重点学科, 湖南 长沙 410208
3. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
4. 湖南中医药大学 中药饮片与制剂超分子技术工程实验室, 湖南 长沙 410208
5. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 中药的“黑”长期为人诟病, 能影响产品色泽和气味的美拉德反应广泛存在于食品加工过程中, “与食同源”的中药加工过程中亦存在有其发生的合适条件, 该反应的发生对中药复方物质基础研究具有重大影响, 应展开中药加工过程中美拉德反应及其产物的研究。以当归补血汤为例, 利用西北农林科技大学生命科学院所创的中药系统药理学数据库查阅方中药材所含化学成分, 并进行归类, 分析加工过程中美拉德反应发生的可能性, 探讨中药复方物质基础研究的新思路。

关键词: 当归补血汤; 美拉德反应; 类黑素; 中药复方; 超分子化学; 当归; 黄芪

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)07-1432-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.07.029

Study on material basis of Maillard reaction occurrence in decocting process of Danggui Buxue Decoction

YANG Yan-tao^{1,2,4,5}, TANG Wen-han^{1,4,5}, TAO Ye-qin^{1,4,5}, LIU Jin-ling^{1,4,5}, LIU Wen-long^{1,2,4}, ZHOU Yi-qun^{1,4}, SHI Ji-lian^{1,4}, HE Fu-yuan^{1,2,3,4,5}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Province “12-5” Provincial Key Disciplines of Pharmacy, Changsha 410208, China
3. Hunan provincial Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. Supramolecular Technology Engineering Laboratory of TCM Decoction Pieces and Preparations, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
5. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: The “black” of Chinese materia medica (CMM) has been criticized all the time. The Maillard reaction exists widely in the course of food processing, which affects the product's color and odor. The suitable conditions of Maillard reaction also exist in the processing of CMM preparation. The Maillard reaction has significant impact to the study of CMM's material basis. So the Maillard reaction and its products in the processing of CMM preparation should be studied. Taking the Danggui Buxue Decoction for instance, the chemical composition of the prescription was consulted by the TCMS of Northwest A&F University, and then the constituents were classified, the possibility of the Maillard reaction occurred in the processing of CMM preparation was analyzed. New ideas on study of material basis of CMM will be put forward.

Key words: Danggui Buxue Decoction; Maillard reaction; melanoid; Chinese materia medica compound; supramolecule chemistry; *Angelicae Sinensis Radix*; *Astragali Radix*

收稿日期: 2016-10-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073142, 81173558, 81573691, 81270055); 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室资助 (2016TP1017); 湖南省教育厅优秀青年基金项目 (2015B172); 湖南省中医药科研基金 (201494); 湖南省教育厅一般项目 (2015C1039); 湖南省“十二五”省级药学重点学科 (1007) 开放基金资助项目

作者简介: 杨岩涛 (1981—), 男, 河南太康人, 博士, 副教授, 主要从事中药药剂学、中药制药工程方面的教学与科研工作。

Tel: (0731)88458223 E-mail: xdyt1@163.com

*通信作者 贺福元, 教授, 博士生导师。Tel: (0731)85381372 E-mail: pharmsarking@tom.com

石继连, 副教授, 主要从事中药炮制与超分子的研究工作。Tel: (0731)88458242 E-mail: hnsjl@163.com

“粗、大、黑”是中药为人诟病的根源之一，是在中药及其复方开发研究过程中希望改变的固有印象^[1]。然而来源于自然界、多以动植物药用部位入药的中药多为“药食同源”的物质^[2]，由多味中药依中医基本理论遣方用药组成的中药复方也理应具有“药食同源”性。美拉德反应的最终产物是棕色甚至是黑色大分子物质，在食品加工过程中普遍存在^[3]。“与食同源”的中药在加工过程中也具备了美拉德反应发生的条件，源于此，是否中药的“黑”具有一定的科学内涵，并不是非除不可，甚至可能是其治病救人的物质基础？在中药制剂制备过程中美拉德反应是否具有普遍性？因此，从美拉德反应发生的角度来探讨中药复方作用的物质基础很可能是个值得注意且需深入研究的方向。

1 美拉德反应及其研究简况

1912 年，法国化学家 Louis Maillard 发现甘氨酸和葡萄糖混合加热时形成褐色物质，1953 年 John Hodge 等把该反应正式命名为美拉德反应，又称为非酶褐变，主要是氨基化合物和羰基化合物之间发生的非酶促反应^[4]，也称为羰氨反应。时至今日，美拉德反应已成为与现代食品工业密不可分的技术，在肉类加工、食品储藏、香精生产、中药研究等领域较为常见。

1.1 美拉德反应物及反应影响因素

美拉德反应的反应物中羰基化合物包括还原糖、脂质以及由此而来的醛、酮、多酚、抗坏血酸、类固醇等；氨基化合物包括氨基酸、蛋白质、胺、肽等。其反应过程一般可归纳为 3 个阶段即开始阶段、中间阶段、终期阶段^[5]。影响美拉德反应的因素很多，反应程度受糖和氨基酸的种类、数量影响；反应底物（糖和氨基酸）和蛋白质的种类、结构与浓度将会影响到美拉德反应产物的类型；反应温度、时间、反应体系的 pH 值、水分的量、反应体系的压力、存在的金属离子以及辐照触发反应^[6-10]等因素将会对美拉德反应的动力学过程产生影响^[11]。

1.2 反应产物的生理活性

美拉德反应产物中含有类黑精、还原酮及一系列含氮、硫的挥发性杂环化合物。研究表明，美拉德反应产物具有抗氧化、抗突变、抗菌以及保护机体等作用^[12-17]，目前虽然美拉德反应产物的活性作用机制尚未完全清晰，但大量研究亦表明其生理活性多与美拉德反应终产物类黑精中的活性物质有密切关系。此外，美拉德反应在长时间加热过程中所

产生的一些成分为毒性物质，目前研究较清楚的有丙烯酰胺和糖基化终末产物。

1.3 美拉德反应对制剂加工过程的影响

中药复方是中医治病的物质载体，通过加工成适宜的剂型应用于临床。复方药材中成分多样，结合美拉德反应发生的条件，中药加工过程中将发生更为复杂的美拉德反应，而该反应的发生及其产物的存在必将影响制剂加工过程的提取工艺、浸出物的物性参数、制剂成型工艺、制剂质量乃至质量标准。美拉德反应的黑色物质有很强的吸附、运送功能，且在人体的细胞组织和新陈代谢过程中也起着很重要的作用。这些黑色物质在人体内经过酶的活化后，可能具有很强的吸附病毒、细菌和体内代谢产物的作用，从而调整机体内环境的紊乱，达到阴平阳谧。因此，要阐明复方制剂的物质基础，不应停留在对体外成分变化的研究上，更重要的是研究其进入体内后美拉德反应黑色产物间的相互作用，以及活性成分的转化、吸收、转运、分布、代谢、解毒等各个环节^[18]。因此，有必要开展美拉德反应的发生对中药制剂加工过程产生影响的研究，以改进制剂工艺，完善质量标准，为中药制剂加工过程的深入研究提供支撑。

2 当归补血汤所含药材的化学成分

当归补血汤系中医经典名方，首载于李东垣《内外伤辨惑论》，该方由黄芪 *Astragali Radix*、当归 *Angelicae Sinensis Radix* 组成，具补气、通络、生血之功，广泛应用于妇科、内科、外科病症，疗效确切，有一定安全性。前人对该方展开了大量的研究^[19]，尝试探求其活性成分，获得了丰富的研究资料，但其物质基础一直未完全明了，未能开发出成药制剂。因此，笔者利用西北农林科技大学生命科学院所创的中药系统药理学数据库^[20]查阅了该方中药材所含的化学成分，并对其进行了归类，尝试探讨该方煎煮加工过程中美拉德反应发生的可能性，为其物质基础研究奠定基础。

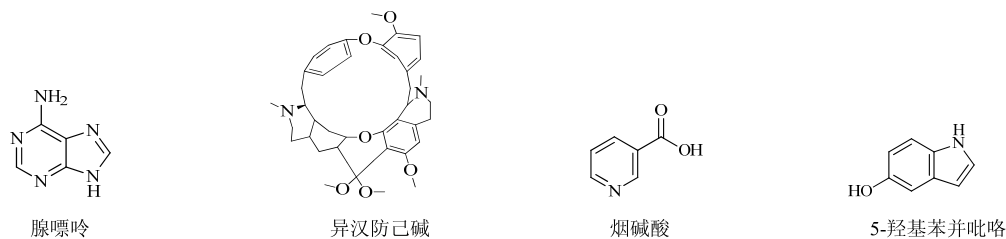
2.1 当归

在该数据库中收录有当归中结构明确的成分 125 种，其中含有氨基的化合物 9 种，含有羰基的化合物 63 种，化合物的结构式及类别见图 1、2。

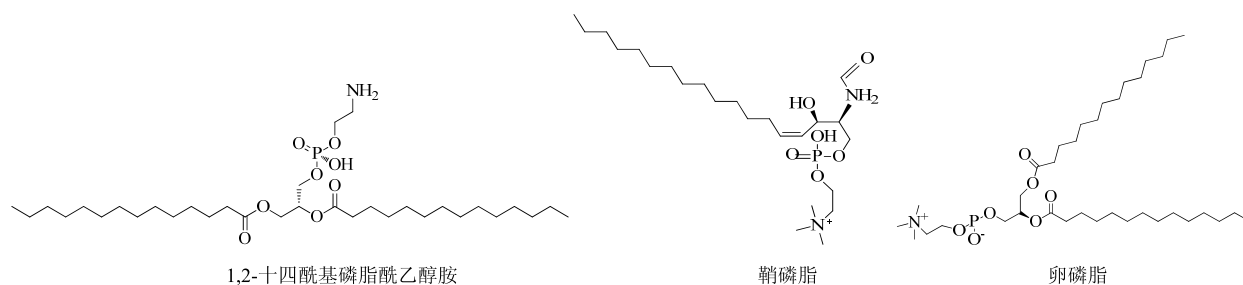
2.2 黄芪

该数据库收录了黄芪中结构明确的成分 87 种，其中含有氨基的化合物 11 种，含有羰基的化合物 54 种，化合物的结构式及类别见图 3、4。

生物碱类



磷脂类



氨基酸类

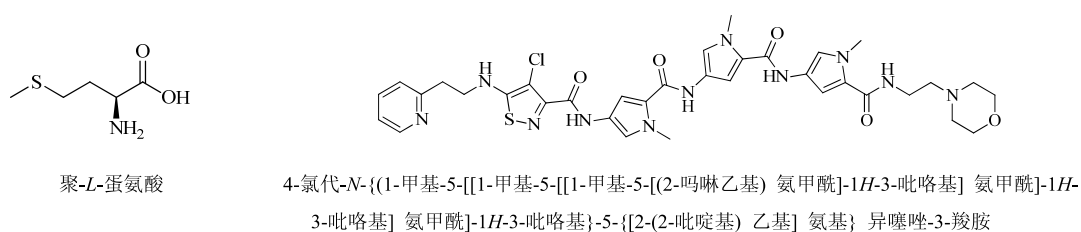
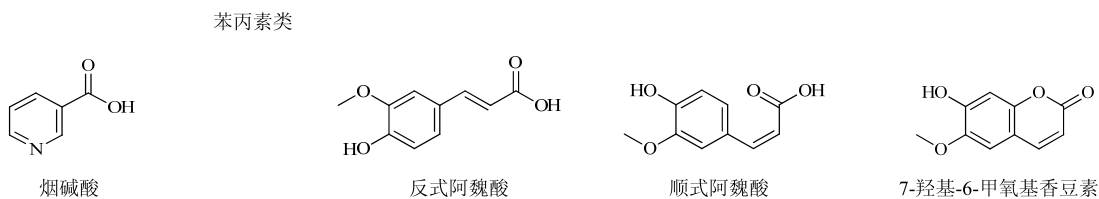


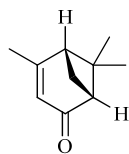
图1 当归中含有氨基的化合物类别及化学结构

Fig. 1 Types and chemical structures of amino-compounds in *A. sinensis*

生物碱类

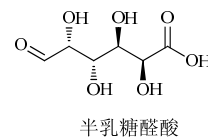


萜类



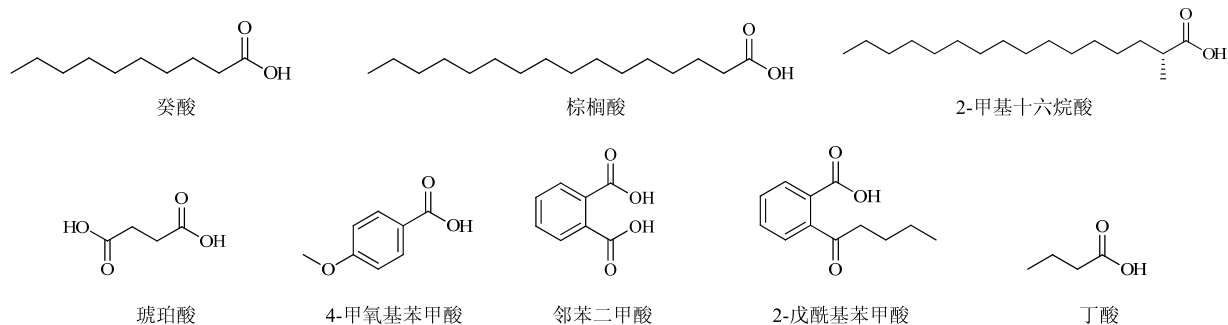
(1R,5R)-4,6,6-三甲基二环 [3.1.1] 庚-3-烯-2-酮

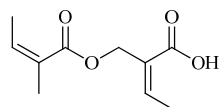
糖类



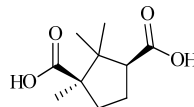
半乳糖醛酸

酸类

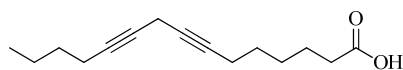




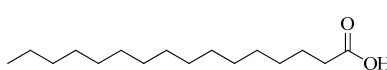
(2Z)-2-甲基丁烯酸-[(2Z)-2-羧基]-2-丁烯酯



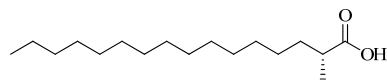
(1R,3S)-1,2,2-三甲基-环戊烷-1,3-二羧酸



7,10-十五碳二炔酸

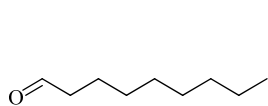


癸二酸

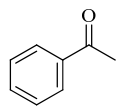


杜鹃花酸

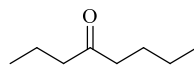
醛酮类



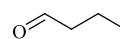
壬醛



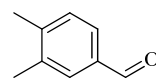
乙酰苯



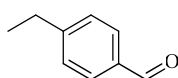
4-辛酮



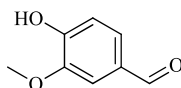
丁醛



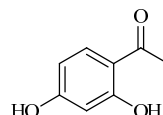
3,4-二甲基苯甲醛



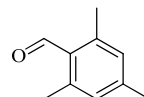
4-乙基苯甲醛



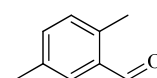
香草醛



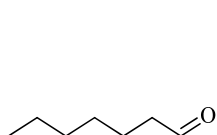
2,4-二羟基苯乙酮



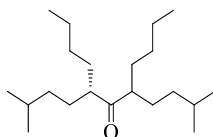
米醛



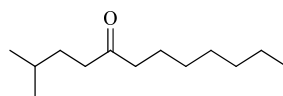
2,5-二甲基苯甲醛



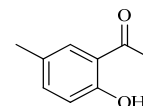
庚醛



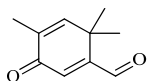
(5S)-5,7-丁基-2,10-二甲基-十一碳-6-酮



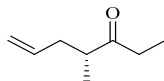
2-甲基-5-十二烷酮



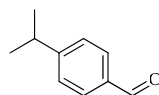
2-羟基-5-甲基苯乙酮



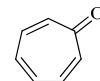
1,1,5-三甲基-2-甲酰基-2,5-环己二烯-4-酮



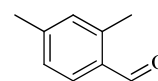
(R)-4-甲基-6-烯基-3-己酮



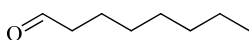
枯茗醛



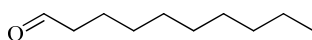
环庚三烯酮



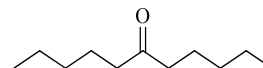
2,4-二甲基苯甲醛



辛醛

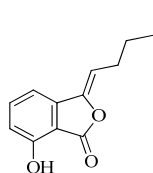


癸醛

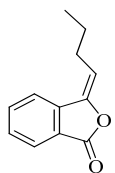


6-十一酮

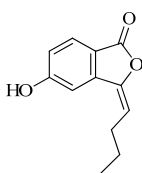
酯类



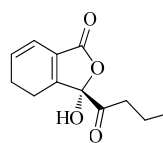
川芎内酯酚



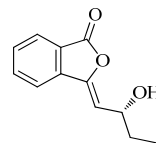
3-亚丁基-1 (3H)-异苯并呋喃酮



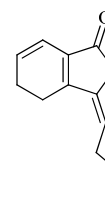
川芎内酯 C



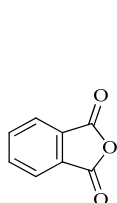
川芎内酯 D



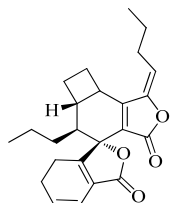
川芎内酯 E



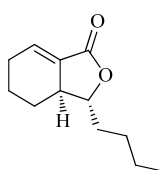
Z-茺本内酯



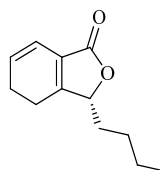
苯酐



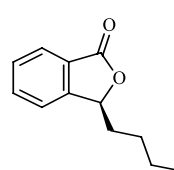
6,8',7,3'-二聚茺本内酯



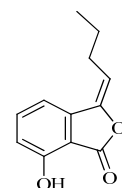
瑟丹酸内酯



川芎内酯



3-丁基-1(3H)-异苯并呋喃酮



(3E)-3-丁烯基太内酯-

7-羟基 2-香豆酮

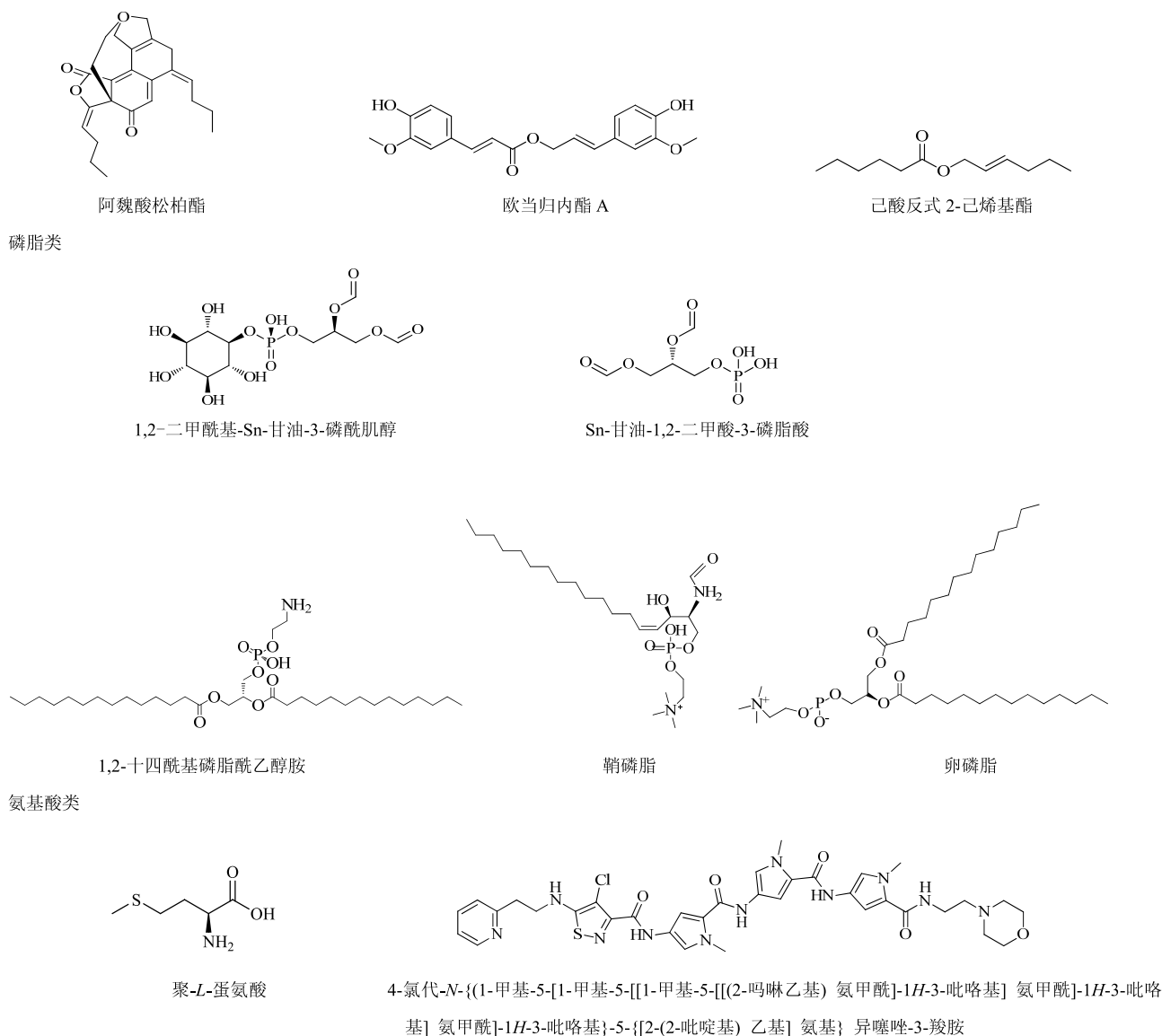


图 2 当归中含有羰基的化合物类别及化学结构

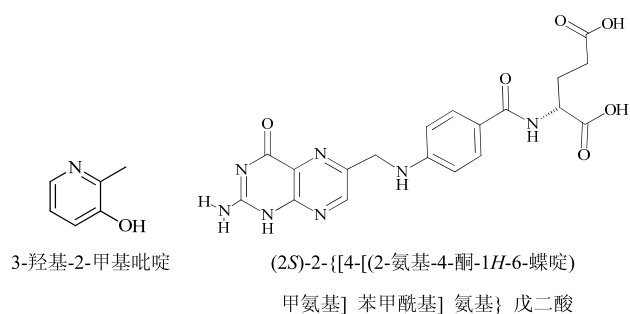
Fig. 2 Types and chemical structures of carbonyl-compounds in *A. sinensis*

3 美拉德反应发生的可能性

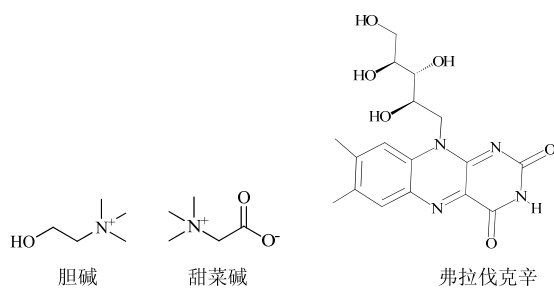
从当归、黄芪当中所包含的成分可以看出, 2 味药材中富含还原糖和氨基酸, 亦存在还原性较强的醛基和碱性较强的生物碱, 包含了大量含有氨基和羰基的化合物, 同时在中药煎煮提取过程中又创造了适合美拉德反应发生的条件: 氧的存在、较高的水分活度以及较高的温度, 因此在当归补血汤煎煮过程中发生美拉德反应的概率极大。而由美拉德反应可知, 中药浸膏“黑”的物质基础有可能是美拉德反应的产物, 该产物的产生与美拉德反应前体物质(含有氨基和羰基的化合物)或维生素 C 的量、pH 值、水分活度、氧气浓度和温度密切相关。有氧存在时, 反应速度会大大增加^[19]。众所周知, 超临

界二氧化碳提取中药复方时, 提取物几乎没有“黑”物质的产生, 这有可能由于超临界二氧化碳提取过程在二氧化碳环境中进行, 避免了氧的存在, 同时提取温度较低, 因此很大程度上抑制了美拉德反应的发生, 这也从另一个侧面验证了中药复方煎煮过程中美拉德反应的发生。因此, 美拉德反应有可能发生在中药制剂过程中的提取、浓缩甚至是成型过程中。从当归、黄芪中含羰基和羧基的化合物种类的多样性也可以看出, 在制剂加工过程中可能发生的美拉德反应也是多种多样、较为复杂的, 而美拉德产物的多种生理活性已得到证明, 其还原性能是美拉德产物的一个基本特性。目前, 本课题组已尝试以当归补血汤煎煮过程中样品液的还原性能为考

生物碱类



维生素



氨基酸类

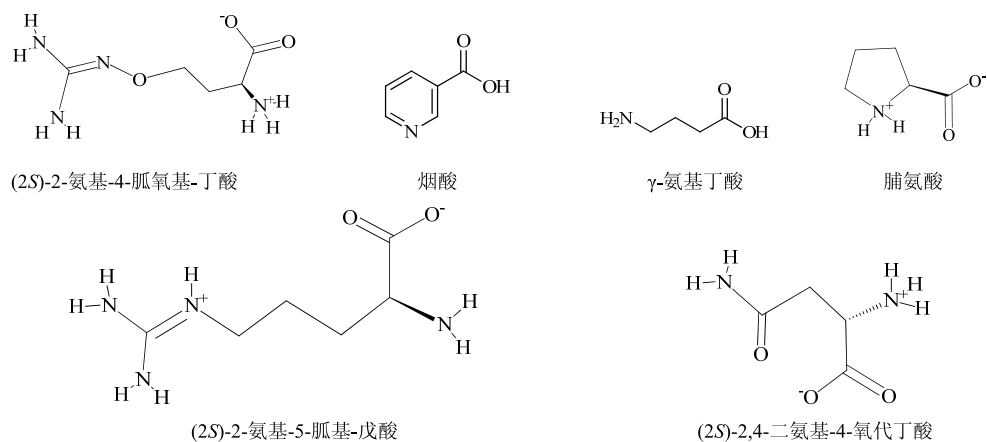
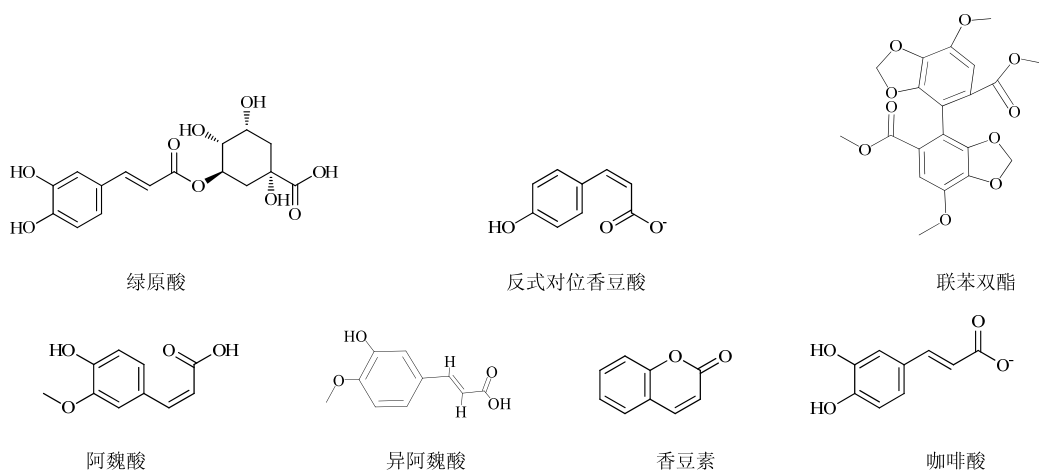


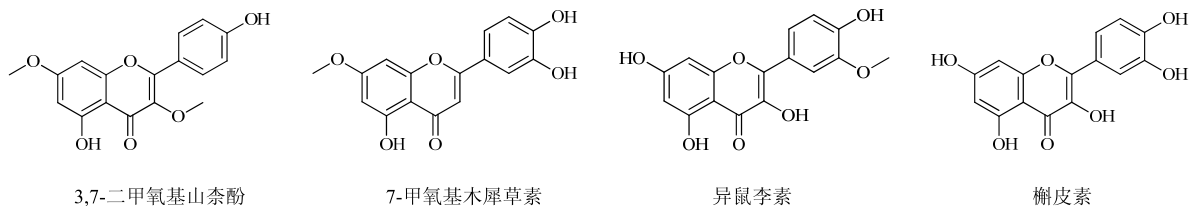
图3 黄芪中含有氨基的化合物的类别及化学结构

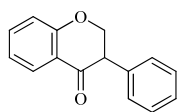
Fig. 3 Types and chemical structures of amino-compounds in *Astragali Radix*

苯丙素类

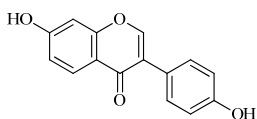


黄酮类

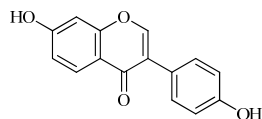




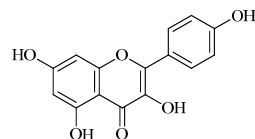
二氢异黄酮



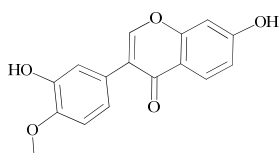
大豆苷元



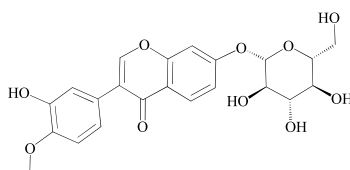
大豆素



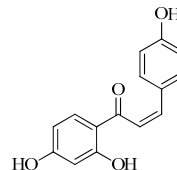
山柰酚



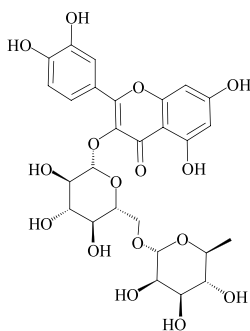
毛蕊异黄酮



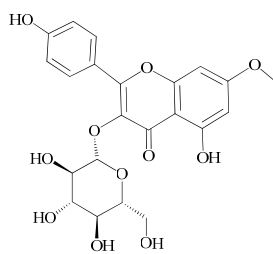
3'-羟基-4'-甲氧基异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷



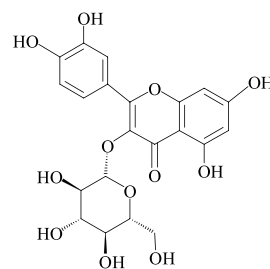
4,4',6'-三羟基查耳酮



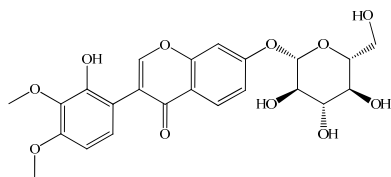
芦丁



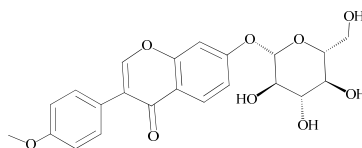
鼠李柠檬素-3-葡萄糖苷



樱草苷

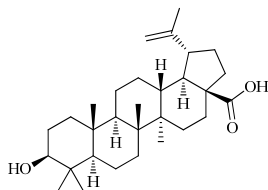


7,2'-二羟基-3',4'-二甲氧基异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷

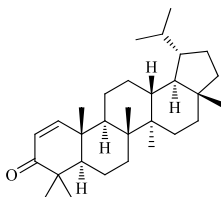


芒柄花苷

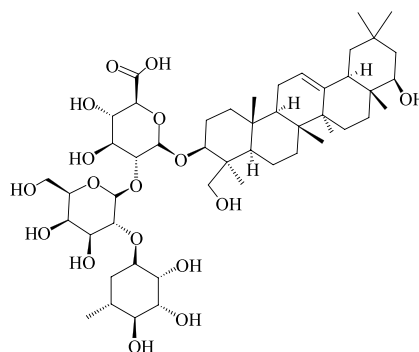
萜类



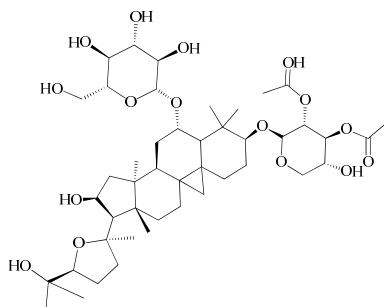
丁子香萜



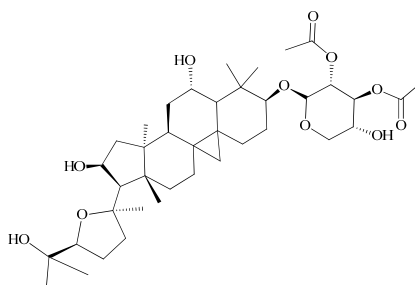
羽扇豆烯酮



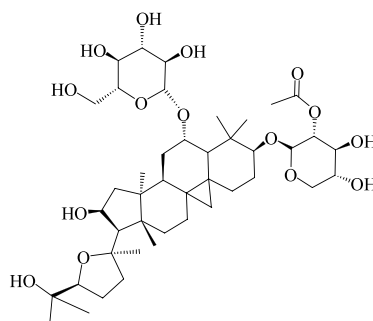
大豆皂苷 I



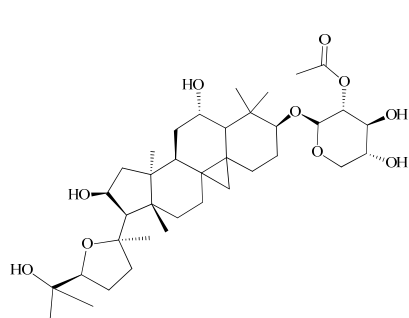
黄芪苷 I



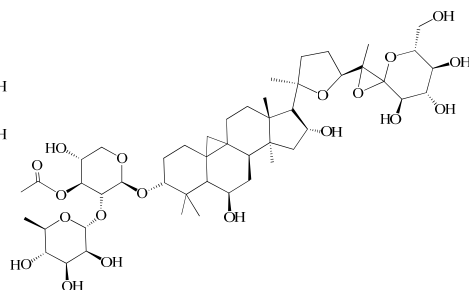
黄芪苷 I-qt



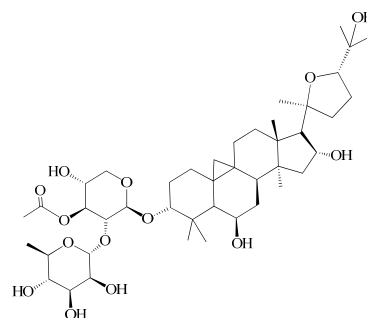
黄芪苷 II



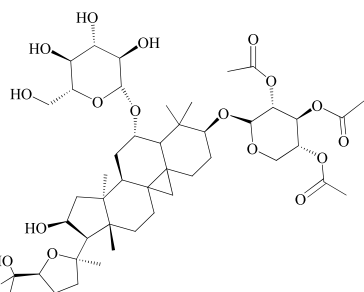
黄芪苷 II-qt



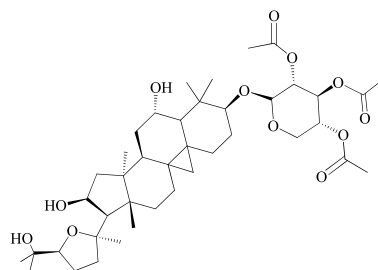
梭果黄芪苷 B



梭果黄芪苷 B-qt



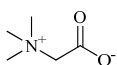
乙酰黄芪甲苷 I



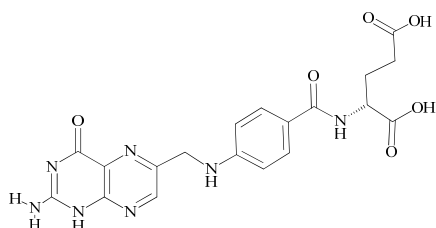
乙酰黄芪甲苷 I-qt

生物碱类

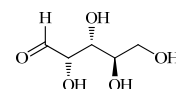
糖类



甜菜碱

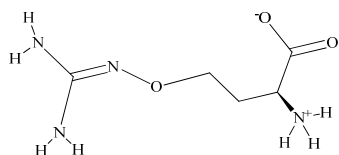


(2S)-2-{[4-[(2-氨基-4-酮-1H-6-蝶啶) 甲氨基] 苯甲酰基] 氨基} 戊二酸

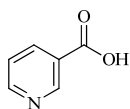


树胶醛糖

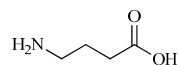
氨基酸类



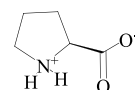
(2*S*)-2-氨基-4-胍氧基-丁酸



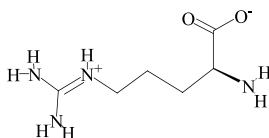
烟酸



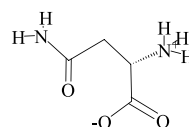
γ -氨基丁酸



脯氨酸



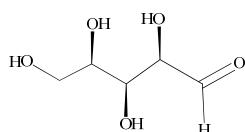
(2S)-2-氨基-5-胍基-戊酸



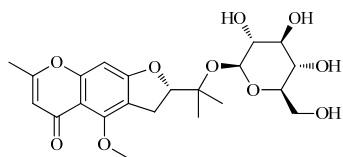
(2S)-2,4-二氨基-4-氧代丁酸

醛酮类

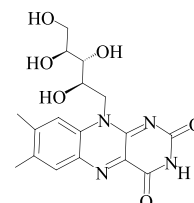
维生素



(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-四羟基戊醛



(2S)-4-甲氧基-7-甲基-2-[2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)-2-氧基]-2-氧丙基]-2,3-二氢呋喃 [3,2-g]-5-色烯酮



弗拉伐克辛

酸类

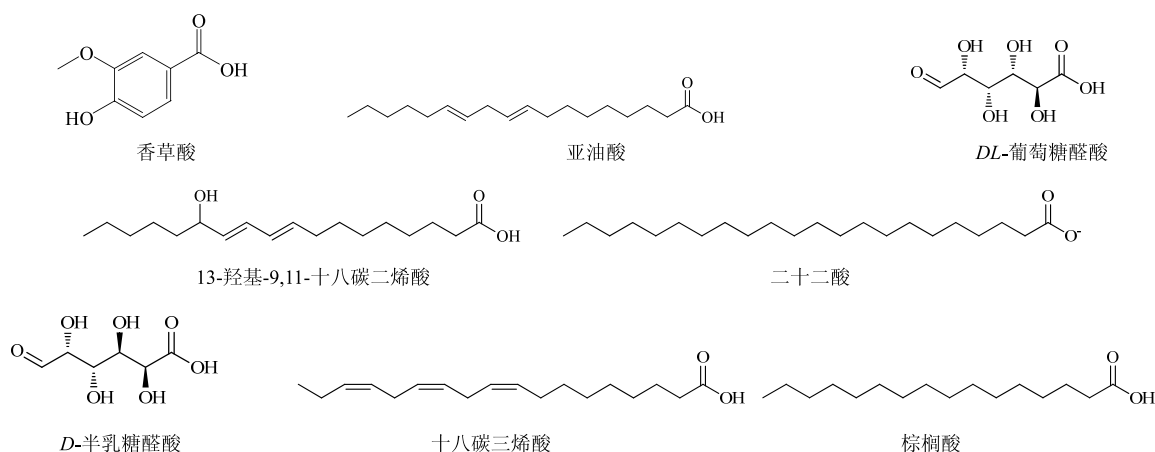


图4 黄芪中含有羰基的化合物的类别及化学结构

Fig. 4 Types and chemical structures of carbonyl-compounds in *Astragalus*

察指标,同时考察在浸膏制备过程中样品液指纹图谱相似度,以验证美拉德反应在该过程中是否存在,结果显示令人欣喜,相关内容待发表,然而对于当归补血汤煎煮过程中美拉德产物的具体类别及其生理活性的影响仍有待于进一步深入探讨。

因此,中药的“黑”可能来自于加工过程中美拉德反应产物——类黑素,结合前述美拉德产物所具有的抗氧化、抗突变、抗菌等生理活性,甚至有可能是其发挥治疗作用的重要组成部分,值得在进行中药现代化研究过程中予以足够重视。当然,中药煎煮过程中,除美拉德产物类黑素的产生以外,提取物色黑的原因亦有可能是多种反应产物颜色叠加所产生的,黑色可由红色、绿色、蓝色3原色组成,由于中药复方成分的复杂性,煎煮过程中化学反应亦多种多样,这些都给中药复方物质基础的研究带来了复杂性,另外美拉德反应在高温长时间加热条件下会产生大量的中间体或终产物(MRPs),其中一些成分为毒性物质,目前研究得比较清楚的有丙烯酰胺(acrylamide)和糖基化终末产物(AGEs)。这也给中药复方加工过程提出了新的课题。

4 讨论

中药用药的精髓在于复方,因此在研究其物质基础时,似更应着眼于整体,探讨在中药加工的全过程中复方成分的变化。中药复方绝非简单化合物的堆积,而是多味中药的有机整合,在中药加工过程中,多味中药的化学成分必将发生一系列的化学反应,如将中药复方割裂成一个个的化学成分进行研究,研究思路囿于单成分药物研究思维,在一定程度上割裂了中药复方的整体性,与中药用药整体

观背道而驰,将有违于中医用药的基本特点。

在进行中药复方物质基础研究过程中,应注重引入现代科学知识,注重学科交叉,重视中药“与食同源”的属性,将食品加工过程中普遍存在的美拉德反应引入中药研究,探讨中药“黑”的物质基础。同时,中药中多成分的属性亦与具有自组织、自识别、自组装特性的超分子化学有众多吻合之处^[21],中药加工过程中,药材中固有成分和新生成分可以通过自组织、自识别、自组装构成超分子结构,在用药过程中发挥作用。因此,在阐明中药复方作用物质基础时,应注意加工过程中美拉德反应发生、产物种类、生理活性及中药超分子的存在形式,这些都为中药复方物质基础的研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] 谢兴亮,杨明,岳鹏飞.对中药制剂“粗大黑”问题的辨证解析[J].医药导报,2010,29(8):1054-1056.
- [2] 范文昌,任冬梅,梅全喜.《肘后备急方》中“药食同源”与药膳食疗之探讨[J].亚太传统医药,2016,12(12):48-51.
- [3] 李亚丽,刘晓徐,郑培华,等.美拉德反应研究进展[J].食品科技,2012,37(9):82-87.
- [4] 谢嘉宾,谢青.美拉德反应产物的研究现状[J].四川畜牧兽医,2010,37(1):29-31.
- [5] 汪东风,孙丽平,张莉.非酶褐变反应的研究进展[J].农产品加工·学刊,2006(10):9-19.
- [6] 张英锋,阮栋梁,邵光杰.美拉德反应的化学体系和影响反应的因素[J].化学教学,2013(6):71-73.
- [7] Chen S L, Jin S Y, Chen C S. Relative reaction of glucose and galactose in browning and pyruvaldehyde formation in sugar/glycine model systems[J]. Food Chem, 2005, 92(1): 597-605.

- [8] 孙丽平, 汪东风, 徐莹, 等. 初探 pH 和加热时间对美拉德反应挥发性产物的影响 [J]. 食品工业科技, 2009, 30(4): 122-125.
- [9] Martins S I, Marcelis A T, van Boekel M A. Kinetic modelling of amadori *N*-(1-deoxy-*D*-fructos-1-yl)-glycine degradation pathways. part I reaction mechanism [J]. *Carbohydr Res*, 2003, 338(16): 1651-1663.
- [10] 赵丹, 肖平, 任雁, 等. 辐照加工技术在食品中的应用 [J]. 农产食品科技, 2007, 1(2): 42-46.
- [11] 邵澜媛, 周建伟, 刘东红. 食品中美拉德反应机理及动力学模型的研究进展 [J]. 中国食品学报, 2012, 12(12): 103-112.
- [12] 严昊, 付惠, 谢冰. 美拉德反应及其产物抗氧化活性研究进展 [J]. 宜宾学院学报, 2007, 7(12): 82-84.
- [13] 周向军, 周健, 冯进兵, 等. 4 种模式美拉德反应条件及其产物抗氧化作用 [J]. 食品与发酵工业, 2014, 40(6): 27-36.
- [14] 张亦鸣. 低聚木糖美拉德反应及其衍生物活性 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2015.
- [15] 李西海, 梁文娜, 刘献祥. 中药研究的新模式——美拉德反应 [N]. 中国中医药报, 2007-10-29(007).
- [16] Yihnaz Y, Toledo R. Antioxidant activity of water-soluble Maillard reaction products [J]. *Food Chem*, 2005, 93(2): 273-278.
- [17] 刘平, 黄梅桂, 张晓鸣, 等. 不同分子量分布的美拉德产物的呈味特性及抗氧化抗菌活性研究 [J]. 食品工业科技, 2012, 33(4): 100-103.
- [18] 周逸群, 贺福元, 杨岩涛, 等. 美拉德反应研究现状及对中药炮制和制剂工艺研究方法的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 125-130.
- [19] 马家骅, 李霞, 谭承佳, 等. 基于药效理化表征的当归补血汤质量控制模式初探 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 901-905.
- [20] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2015.
- [21] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.