

• 专 论 •

仿生技术在中药五味辨识研究中的进展与实践

马文凤¹, 许 浚^{2,3}, 韩彦琪^{2,3}, 张洪兵^{2,3}, 龚苏晓^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 刘昌孝^{3*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院 中药现代研究部, 天津 300193

3. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要:“四气五味”是中药药性理论的核心内容之一,应用现代仿生技术阐释中药性味的科学内涵是中药现代化研究的重要内容。近年来发展起来的电子舌、电子鼻等仿生技术是判定滋味、气味等的客观方法,基于中药“五味”的滋味、气味内涵,对电子鼻、电子舌等仿生技术的工作原理、研究方法以及在中药性味物质基础的辨识,中药基原品种、产地、生长时期、储藏年限以及炮制工艺等方面的应用进展进行综述,并结合本课题组对中药五味药性表征的实践,提出中药五味药性物质基础界定和表征的基本研究模式,为中药五味药性研究提供可参照的技术方法。

关键词: 电子鼻; 电子舌; 中药五味; 仿生技术; 中药药性; 药效物质基础

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)05-0993-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.05.001

Practice and progress on bionic technology in identification on five tastes of Chinese materia medica

MA Wen-feng¹, XU Jun^{2,3}, HAN Yan-qi^{2,3}, ZHANG Hong-bing^{2,3}, GONG Su-xiao^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, LIU Chang-xiao³

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Department of Modern Chinese Materia Medica, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Four properties and five tastes are the core content of medicinal theory of Chinese materia medica (CMM), and it is important for modern study of CMM to elucidate the scientific connotation of five tastes based on the application of bionic technology. With the development of bionic technology, electronic nose and electronic tongue have become the objective method to determine the taste and smell in recent years. Based on the taste and odour connotation of five tastes of CMM, the working principle, research method, and identification of flavor substances in CMM of electronic nose and electronic tongue were summarized, and the progress on original variety, production place, growth period, storage life and processing technology of CMM were reviewed in this article. Combined with the practice of our research group on the characterization of medicinal properties, the basic research model of the definition and characterization of the five tastes of effective materials basis was proposed, which would provide a reference method for the medicinal research on five tastes of CMM.

Key words: electronic nose; electronic tongue; five tastes of Chinese materia medica; bionic technology; property of Chinese materia medica; effective material basis

中药药性理论是中医药学理论体系的重要组成部分,药性是根据药物作用于机体所产生的效应和

针对临床病症的实际疗效而形成的,是对药物多种作用的高度概括^[1]。“四气五味”是中药药性理论的

收稿日期: 2017-10-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81430096)

*通信作者 张铁军, 研究员。E-mail: zhangtj@tjpr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

核心内容之一,药物的“味”最初是根据药物的真实滋味和气味确定的,后来又以“味”归纳和解释药物的功效。五味主要包括酸、苦、甘、辛、咸 5 种基本味道,在功效方面的表现为“辛散、酸收、甘缓、苦坚、咸软”,并作为临症立法、配伍组方的重要依据^[2-7]。近年来发展起来的电子舌、电子鼻等仿生技术是判定滋味、气味等的客观方法,已在食品等领域广泛应用。将电子鼻、电子舌技术应用到中药研究方面的文献也不断增多,但多数集中在对中药气味的简单识别,而对于产生气味的物质基础研究则较少,特别是利用仿生技术研究中药五味药性理论更鲜见报道。由于中药的物质基础拆分不完全及没有合适的表征界定方法,使中药五味物质基础的研究受到了限制。本课题组基于文献梳理和实验研究,建立了中药五味物质基础拆分、表征和界定的系统研究方法。本文针对中药五味的滋味内涵,对电子鼻、电子舌等仿生技术的工作原理、数据统计方法以及在中药五味辨识研究中的应用进展进行论述,并对本课题组已开展的中药五味的物质基础相关研究进行介绍,以期对中药五味的药性理论研究提供可参照的技术方法。

1 嗅觉、味觉仿生技术的概述

1.1 工作原理

《说文解字》中“味,滋味也。从口未声。无沸切。”即药物的味最初是由口尝而得,评价滋味的常用方法是由有经验的药工通过口尝鼻闻来确定的,但是该方法主观性太强、重复性差、易疲劳等使之不能得到广泛应用,因此需要一种科学、可量化的手段来对味进行科学的评价。近年来,随着科学技术的进步,许多仿生模型被应用到中药药性方面的评价,其中应用较多的有电子鼻、电子舌技术。电子鼻、电子舌是模仿人类嗅觉系统、味觉系统来设计的,其获取的是样品的整体信息,是对样品整体性质的一个反映。嗅觉、味觉的产生是一种物质作用于嗅觉、味觉感受器,产生相应信号,然后通过细胞内传导、神经传导等,最后传至大脑。典型的电子鼻、电子舌设备主要由样品处理器、传感器阵列、信号处理系统 3 部分构成。其中样品处理器相当于嗅觉感受器,传感器阵列相当于信号传导通路,信号处理系统相当于人的大脑。其中传感器阵列交叉灵敏度较大,具有广谱响应特性等特点,可以看成是电子鼻、电子舌的硬件部分,常见的传感器主要有金属氧化物传感器、导电聚合物气敏传感

器、石英晶体微平衡传感器和声表面波传感器等^[8]。其中应用较多的为金属氧化物传感器。信号处理系统部分包括信号预处理及模式识别技术,其中模式识别是对预处理过的信号进行再处理的过程。其主要包括主成分分析(PCA)、线性判别分析(LDA)、聚类分析(CA)、人工神经网络(ANN)等。

1.2 方法学研究

电子鼻、电子舌技术被应用到多个领域,不同领域的不同样品进行检测时,所需要的传感器阵列也会有所差别。邹慧琴等^[9]在鉴别姜科常见的 10 味中药时,采用 MOS 传感器阵列,基于逐步判别分析法和聚类分析结合典型指标筛选法,建立了传感器阵列的优化方法,并利用主成分分析、Fisher 判别分析和随机森林算法对优化前后的数据进行对比,确立了最佳传感器阵列,且表明优化后的传感器阵列比优化前的判别率高。电子鼻对差别微小、浓度甚微的样品进行检测时,正判率较低,而选择合适的特征集合有助于提高正判率,伍世元等^[10]在对不同采收期的阳春砂和不同产地的薄荷进行鉴别时,利用主成分分析和判别因子分析对特征子集进行筛选,确立最合适的特征子集,最后对未知样本进行鉴别时,正判率较高,因此在实验中选择合适的特征子集显得尤为重要。电子鼻、电子舌检测条件因样品而异,因此检测条件的摸索显得尤为重要。邹慧琴等^[11]在对不同储藏时间的西洋参进行鉴别时,对样品的粒径、孵化温度、孵化时间等影响实验结果的条件进行了摸索,最终确定了一套适合检测西洋参的检测方法。药物有酸、苦、甘、辛、咸 5 种基本滋味,那么电子舌能否作为味觉的仿生模型很好地将滋味区域进行划分是首要面临的问题。杜瑞超等^[12]选取了 5 种苦味药、6 种甜味药,6 种酸味药、6 种咸味药,采用不同的煎煮方法进行处理,利用电子舌进行检测,并采用主成分分析和判别因子分析分别对原始数据进行处理,相同味道的中药能够很好地聚类,建立好的滋味区域能够很好地辨别中药的酸、苦、甜、咸。电子鼻与电子舌单独应用时并不能很好地反映物质的整体信息,而电子鼻与电子舌融合技术可以很好地反映样品整体信息,宁珂^[13]在对酒类和掺假油检测时,利用融合方式中的特征级数据融合,利用主成分分析和贝叶斯分类法对分别采用电子鼻、电子舌以及电子鼻舌融合的特征数据进行处理,用电子鼻舌融合技术得到的分类效果较好,在对掺假油检测时,利用 PCA 和

偏最小二乘法分别对单独采用电子鼻、电子舌以及二者融合的数据进行处理,结果表明融合后的分类效果较好,为以后电子鼻、电子舌融合技术的研究提供了依据。

2 电子鼻、电子舌技术应用于中药的研究进展

电子鼻、电子舌已被应用到多个领域,但在医药领域研究的有关综述不多,现对电子舌、电子鼻技术在中药五味辨识方面的应用研究进展进行介绍。

2.1 五味物质基础研究

五味药性理论中,“味”最初是指药物的真实滋味,电子舌可以对其进行客观表征。黄连 *Coptis chinensis* Franch. 性寒、味苦,具有很广的抗菌谱,为了研究苦味药黄连的物质基础,梁晓光等^[14]采用电子舌技术对色谱分离得到的7种化合物中的6种进行苦度评价,并结合大肠杆菌和金黄色葡萄球菌抑菌活性实验,对结果进行相关性评价,除非洲防己碱外,发现苦度越大,抑菌效果越好,并进一步证实苦味化合物应为苦味药的主要药效物质基础。沉香 *Aquilariae Lignum Resinatum* 性微温,味辛、苦,归脾、胃、肾经,主要具有行气止痛、温中止呕、纳气平喘等功效。李志远^[15]利用电子鼻技术分别对国产、进口、伪品沉香进行了气味判别,同时采用顶空进样 GC-MS 技术对沉香气味成分进行分析,并与电子鼻数据进行双变量相关性分析,得到沉香气味电子鼻响应的物质基础主要为倍半萜类,为以后将电子鼻技术应用到五味物质基础研究方面提供了参考。

2.2 药材品种鉴别

电子鼻在对同种药材不同品种鉴别中发挥了重要作用。莪术是一类多基原的中药材,包括蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val.、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 和温郁金 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling, 三者之间的化学成分存在一定的差异,其中挥发油类成分莪术酮、莪术二酮差别较大^[16],这可能是导致三者气味微小差别的原因。李羿等^[17]利用电子鼻对3种莪术进行检测,利用主成分分析和判别因子分析进行处理,能很好地区分3种莪术,为电子鼻检测不同基原莪术提供了依据。野生当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 与栽培当归功效存在差异,气味是当归药材质量评价的重要依据,野生当归挥发油的含量显著高于栽培当归,挥发油含量的不同导致了野生与栽培当归的气味差异。杨文玺等^[18]用电子鼻对2种当归进行了区分,

对用电子鼻获得的原始数据进行主成分分析和判别因子分析,二者均能很好地被区分,与传统经验鉴别结果一致,为以后用电子鼻评价不同当归品质奠定了基础。血竭 *Draconis Sanguis* 为珍贵的中药材,分为进口血竭和国产血竭,二者外观上不易区分,但化学成分存在一定差异^[19],使二者的性味有一定的差异,刘杰等^[20]利用电子鼻技术获得原始数据,并利用判别因子分析对原始数据进行处理,该法可以较好地将二者进行区分,为电子鼻用于品种鉴定提供了依据。

2.3 药材产地判定

电子舌在中药产地鉴别方面应用较多,枳实 *Aurantii Fructus Immaturus* 性微寒,味苦、辛、酸,其主要成分为生物碱类、黄酮类、挥发油类。不同产地的枳实中黄酮类成分差别很大,可能是导致气味差异的原因。吴飞等^[21]为了鉴别不同产地的枳实,利用电子舌对枳实进行检测,并用主成分分析和判别因子分析对数据进行处理,该方法能较好地区分不同产地枳实,并结合高效液相色谱法进行验证,结果表明该法可靠性较高,为电子舌应用到枳实不同产地鉴别提供了依据。黄芩 *Scutellariae Radix* 味苦、性寒,不同来源的黄芩在味上具有一定差别,曾燕等^[22]利用电子舌检测不同产地、不同生长期限的黄芩,并利用高效液相色谱法对黄芩主成分进行分析,不同来源的黄芩能得到很好地区分,黄芩苷的含量与黄芩的味呈正相关。

在产地鉴别方面,电子鼻的应用也较多,20世纪60~70年代,由于引种现象普遍,杭菊产区较多,不同产地杭菊所含的绿原酸、黄酮类、挥发油类成分有一定的差异,气味上也存在细微的差异,韩邦兴等^[23]在对不同产地大白菊进行鉴别时,利用电子鼻技术对得到的原始数据进行主成分分析和判别因子分析,不同产地大白菊 *Dendranthema. morifolium* (Ramat.) Tzvel. ‘Dabaiju’ 能够明显被区分,可作为大白菊产地鉴别的辅助手段。喜马拉雅紫茉莉 *Mirabilis himalaica* (Edgew) Heim 为藏医常用药,其主要含有皂苷类、黄酮类、多糖类、鞣质等成分,不同产地栽培及野生的喜马拉雅紫茉莉化学成分之间存在一定的差异,西藏产的各样品化学成分含量普遍高于甘肃产的,它们之间的气味也存在一定差异,林辉等^[24]利用电子鼻技术对不同产地栽培及野生的喜马拉雅紫茉莉进行鉴别,并利用判别因子分析、分层聚类分析、人工神经网络对数据进行处理,

除了分层聚类分析效果欠佳以外,其他 2 种统计方法均能较好将样品区分开来,为电子鼻鉴定不同产地药材提供了实验依据。川芎 *Chuanxiong Rhizoma* 为川产大宗药材,以香气浓郁者为佳,不同产地川芎所含挥发性成分在含量和组成上存在一定差异^[25],致使气味有一定差别,陈林等^[26]采用电子鼻鉴别不同产地川芎,利用主成分分析和判别因子分析得出彭州敖平与都江堰徐渡川芎挥发性组分整体性质较为接近,与新都新繁川芎有一定差别,均可明显区别于新产地彭山谢家,为电子鼻应用于药材产地鉴别提供了参考。黑顺片气微,不同产地黑顺片的生物碱成分有差异,气味也有微小差别,用电子鼻可以实现对它们的区分,判别因子分析可以很好地将四川江油、四川拖布、陕西汉中的样品区分开来,且以四川江油的质量好一些,为以后气微中药的鉴别提供了技术手段^[27]。市场上砂仁 *Amomi Fructus* 可以分为国产砂仁和进口砂仁,以广东、云南、缅甸、越南和老挝等不同产地砂仁药材为研究对象,利用电子鼻和 HS-GC-MS 技术检测挥发性成分,不同产地砂仁可以得到很好地区分,部分萜烯类、酯类和醇类成分在不同产地的砂仁中含量有差异,致使它们有不同的气味,在传感器上有不同的响应^[28]。

2.4 药材生长期分析

白花前胡以气味浓香者为好,开花后的前胡气味淡而弃用,开花前后前胡挥发性成分组成及比例存在一定的差异,使气味有所不同,韩邦兴等^[29]用电子鼻对开花前后前胡进行检测,并利用主成分分析、判别因子分析、统计质量控制进行统计处理,较好地将二者加以区分,为中药气味的鉴定奠定了基础。黄芪 *Astragali Radix* 味甘,性微温,归肺、脾经,含有多挥发化学成分,生长年限不同的黄芪,化学成分含量存在差异,杨庆珍等^[30]利用电子鼻技术对 2、7、10 年生黄芪进行区分,利用主成分分析和判别因子分析对其进行统计处理,并且对不同生长年限黄芪化学成分进行主成分分析,能很好地将不同生长年限的黄芪区分开,并且所含的化学成分也可以用来区分不同生长年限的黄芪。

2.5 储藏年限研究

化橘红 *Citri Grandis Exocarpium* 性温,味辛、苦,其主要成分为挥发油类、黄酮类、多糖类等,功效为止咳平喘、解酒宽中,但是不同年份化橘红功效差别很大,不同储藏年份化橘红总黄酮量差别很大,随着储存年限增加,总黄酮量呈上升趋势,

多糖含量呈先上升后下降的趋势,挥发油成分逐渐减少,可能是这些成分的相互作用导致不同储藏年限化橘红具有不同的气味。为了鉴别不同年份的化橘红,利用电子舌技术对 2001—2010 年的 10 个样品和一个盲样进行了分析,对得到的原始数据进行主成分分析和判别因子分析,二者均能对样品进行很好区分,并且判别因子分析的效果优于主成分分析,有望实现不同储藏年份化橘红的快速检测^[31]。

电子鼻技术在检测中药不同储藏年限方面也有一定的研究,西洋参 *Panacis Quinquefolii Radix* 为补气药,性寒,味甘、微苦,其主要含有皂苷类、挥发油类等,随着储藏时间延长,西洋参气味会减弱,而某些气味会增强,这可能与其内部某些成分的变化有关,为了区分不同储藏年限的西洋参,邹慧琴等^[11]利用电子鼻技术对储藏时间为 1 年和 3 年的西洋参进行检测,用多层感知器神经网络对数据进行处理,所建模型对西洋参鉴别准确,能对气味进行很好地辨识。

2.6 炮制研究

生黄连苦寒之性颇胜,味极苦,药力过于生猛;酒黄连能借酒力引药上行,缓其寒性,具炒香气且略带酒香。姜黄连与萸黄连也能缓和其苦寒之性,姜黄连有姜的辛辣味,萸黄连有吴茱萸的辛辣味^[32],4 者在气味上有一定差别,为了鉴别生黄连、酒黄连、姜黄连及萸黄连 4 种不同的黄连炮制品,周霞等^[33]采用电子舌技术,并用软独立建模分析、主成分分析、判别因子分析、线性判别分析及反向传播人工神经网络模型的分析方法对数据进行处理,不同的处理方法得出的识别率有一定的差别,但是均能较好地将黄连的不同炮制品加以区分,实现了黄连及其炮制品的味觉特征的客观化。山楂 *Crataegi Fructus* 作为食品药品被广泛应用,生山楂活血化瘀,消食作用亦强;炒山楂酸味减弱,可缓和对其胃的刺激;焦山楂不仅焦味增强,而且增加了苦味,多用于食积腹泻;山楂炭味微苦涩,有收敛的功效,偏于止血^[32]。为了对山楂及其炮制品进行区分,黎量等^[34]利用电子舌获取它们的原始数据,并利用主成分分析和判别因子分析进行统计分析,能很好地将它们区分开来,有利于对炮制品品质进行控制。

电子鼻技术也可以很好地对不同的炮制品气味变化进行检测。益智 *Alpiniae Oxyphyllae Fructus* 仁生品辛温而燥,而炮制后燥性减弱,气味减弱,这与炮制后挥发油含量降低有关。为了区分益智仁

不同的炮制品,利用电子鼻分别对益智仁生品、清水炒制品、盐炙品进行检测,利用主成分分析、判别因子分析及统计质量控制分析等统计方法对数据进行处理,结果表明益智仁生品及炮制品可以被明显区分,为以后用仿生手段鉴别炮制品提供了思路^[35]。为了延长菊花 *Chrysanthemi Flos* 的储藏期,使外观美观,一些不法商贩利用硫磺熏制菊花,硫熏过后的菊花酚酸类及黄酮苷类成分含量明显降低,而黄酮苷元类化合物含量明显升高^[36],任智宇等^[37]利用电子鼻技术鉴别菊花硫熏前后气味的差异,用传感器阵列上的最大响应值做原始数据,利用主成分分析和 10 种机器学习法对原始数据进行分析并建立判别模型,实验结果表明用电子鼻技术可以很好地通过气味来区分菊花是否进行过硫熏,为电子鼻在中医药行业中的应用提供了更多思路。天南星 *Arisaematis Rhizoma* 味苦、辛,性温,归肺、肝、脾经,具有燥湿化痰、祛风止痉、消肿散结的功能。胆南星可降低毒性,缓和燥烈之性,使药性由温转凉,味由辛转苦,功能由温化寒痰转化为清化热痰,其有特异性的腥气^[32]。胆南星的特异腥臭味可以与天南星直接区分开来,但是不同发酵时间以及胆汁与天南星不同配比下的炮制品很难通过嗅觉直接区分,李欣逸等^[38]利用电子鼻获取不同发酵时间以及胆汁与天南星不同配比下样品的原始数据,并利用主成分分析、统计质量控制分析对数据进行处理,实验结果表明电子鼻能对它们进行很好的区分。

3 气、味仿生技术在五味表征研究中的实践

迄今,电子鼻、电子舌等仿生技术已应用于中药基原品种、产地、生长时期、储藏年限以及炮制等方面的研究,但在中药五味方面的研究尚较少,中药五味具有滋味、气味的内涵,更适合利用电子鼻、电子舌等仿生技术进行表征和界定。本课题组承担国家自然科学基金重点项目——“活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究”,采用嗅觉、味觉仿生模型及分子对接技术、受体结合实验、药体内过程及整体动物症候模型等方法对不同性味的代表性活血化瘀类中药进行研究,初步形成中药五味药性物质基础界定和表征的基本研究模式。本文基于中药五味的“气味”“滋味”的原语义内涵及电子鼻、电子舌等仿生技术,建立中药五味物质基础拆分和表征的方法,为中药药性理论研究提供新的思路。

3.1 中药五味化学物质组群拆分

中药有效性的表达体现“性-效-物”的三元关联规律,而“性-效”之间复杂的离合关系和关联规律及其物质基础的可拆分性是研究的前提和必要条件。首先要利用化学分离手段有目的地拆分获取不同部位、不同组群及不同成分,并进行“性(味)”“效”表征和界定,探索“性”“效”及其物质基础,建立三者之间的联系,阐释中药的物质基础及作用机制,为物质基础的拆分提供研究思路^[39]。以本实验室研究较多的活血化瘀中药延胡索为例,简要说明基于“性-效-物”三元关联规律的物质组群拆分。延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 味辛、苦,性温,具有活血、行气、止痛等功效,以原小檗碱型和小檗碱型异喹啉类生物碱为主。生物碱类成分可能是其体现药性及药效的物质基础。利用生物碱的特性,采用酸溶碱沉法对生物碱进行提取,并将提取得到的总生物碱进行萃取,进而将叔胺碱类、季铵碱类及其他类分离开,实现物质基础的拆分。

3.2 中药五味物质基础的界定

电子舌在对不同味道进行辨识时,为了使不同滋味的区域明确,本课题组分别选择苦味、酸味、甘味及咸味代表性药材黄柏、苦参、黄连、大黄;乌梅、山楂、木瓜;罗汉果、大枣;芒硝作为模型药材样品,奎宁、蔗糖、醋酸、柠檬酸、氯化钠作为模型苦味、甘味、酸味及咸味标准物质样品,采用判别因子分析方法建立滋味区域模型(图 1)来实现对不同滋味的划分,并分别对样品的制备方法、样品测定次数、样品测试时的取值点等参数进行考察,确定分析参数。

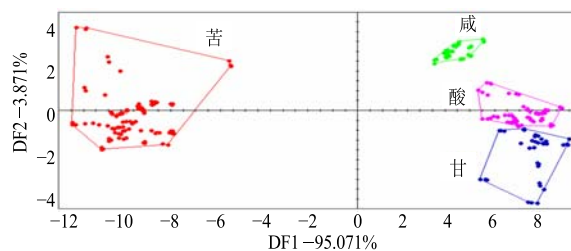


图 1 电子舌判别不同滋味的模型图

Fig. 1 Model map of electronic tongue for distinction of different taste

滋味区域模型确立后,将延胡索药材样品、物质组群(总生物碱类、季铵碱类、叔胺碱类、其他类)、单体成分投射到滋味区域模型中(图 2),除其他类、黄连碱及原阿片碱样品未被识别外,剩余

样品均判别为苦味, 识别值为 100, 由此可判断延胡索药材样品、物质组群、单体成分(除黄连碱及原阿片碱以外)可能均为苦味。

在判定延胡索药材中的生物碱类除黄连碱及原阿片碱外, 其余均为苦味的基础上, 以不同浓度的延胡索药材样品为一组, 比较不同浓度的物质组群(总生物碱类、季铵碱类、叔胺碱类、其他类)、单体成分与延胡索药材之间的距离, 距离越小, 样品之间的滋味越相近, 由图 3 可知生物碱类对延胡索苦味的贡献率较大, 生物碱类可能是延胡索苦味的物质基础。

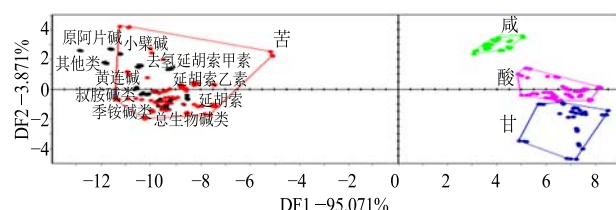
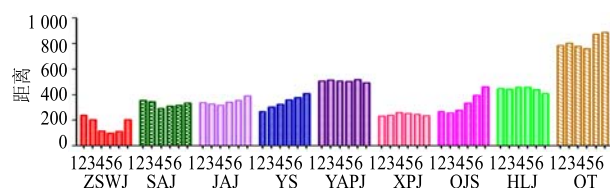


图 2 滋味区域模型识别延胡索样品的结果

Fig. 2 Identification results of *Corydalis Rhizoma* samples by taste zone models



ZSWJ-总生物碱类 SAJ-叔胺碱类 JAJ-季铵碱类 YS-延胡索乙素 YAPJ-原阿片碱 XPJ-小檗碱 QJS-去氢延胡索甲素 HLJ-黄连碱 QT-其他类, 1~6-6 个不同的浓度, 下同

ZSWJ-total alkaloids SAJ-tertiary alkaloids JAJ-quaternary ammonium alkaloids YS-tetrahydropalmatine YAPJ-protopine XPJ-berberine QJS-dehydrocorydaline HLJ-coptisine QT-others

1—6-six different concentrations, same as below

图 3 不同样品与延胡索药材的苦味距离分析结果

Fig. 3 Results of bitter distance between different samples and *Corydalis Rhizoma*

辛味有口尝和鼻嗅 2 种, 电子舌不具有辛味电极, 而且辛味物质基础多为挥发性成分^[3], 运用电子鼻能较好识别和检测样品中的辛味。延胡索味苦、辛, 辛味属嗅觉范围, 运用电子鼻采用自身对照判定哪类成分对辛味的贡献大。从图 4 可以看出总生物碱类对辛味的贡献较大。之所以没有参照电子舌味觉表征方法建立滋味区域, 是因为未找到合适的药材及单体成分划分辛味及非辛味。如川芎、薄荷、白芷、藁本等伞形科中药, 柠檬烯、 γ -松油烯等单

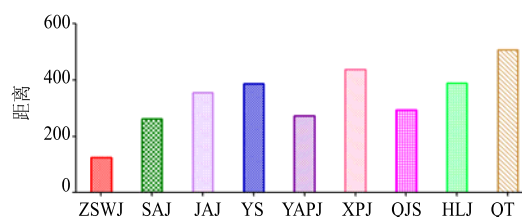


图 4 不同样品与延胡索药材样品的辛味距离分析结果

Fig. 4 Results of pungent distance among different samples and *Corydalis Rhizoma*

体成分, 虽具有辛味, 但主要是挥发油类, 而延胡索不含挥发油, 辛味物质基础为生物碱类, 化学性质不同, 电子鼻的响应值不同, 因此不能作为标准对辛味进行划分。本课题组下一步将会针对此问题进行进一步的研究。

3.3 中药五味物质基础的化学表征

本课题组在用电子鼻、电子舌技术对中药材及物质组群样品的滋味、气味判定的基础上, 借助高效液相及 UPLC/Q-TOF-MS 联用技术等现代分析技术对物质基础的具体成分进行辨识。利用 UPLC/Q-TOF-MS 对延胡索药材、物质组群进行辨识时, 得到总离子流(图 5), 其中鉴定出的 17 个成分为叔胺碱类(图 6), 9 个成分为季铵碱类(图 7), 其他类成分均不含生物碱类成分(图 8), 进一步说明各拆分组基本无交叉, 延胡索苦味的物质基础为生物碱类成分。鉴定的化合物见表 1。

3.4 成分-嗅觉、味觉受体分子对接

本课题组在对活血化瘀类中药进行研究时, 从滋味气味、生物效应、体内过程及动力学规律等不同侧面, 提出了中药五味的表征研究方法^[1]。其中分子对接技术可以从微观角度研究作用机制。分子对接技术即当受体三维结构已知时, 可以根据形状互补、性质互补的原则将配体放在活

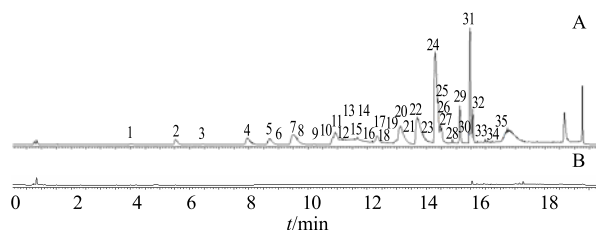


图 5 延胡索药材 UPLC/Q-TOF-MS 的正离子 (A) 和负离子 (B) 总离子流图

Fig. 5 TIC of positive ion (A) and negative ion (B) of *Corydalis Rhizoma* by UPLC/Q-TOF-MS

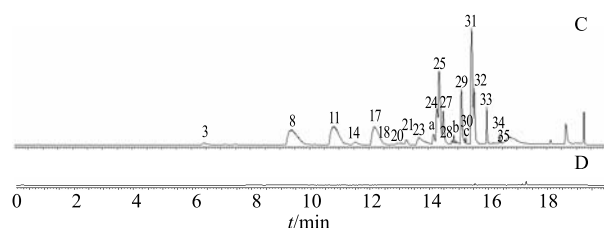


图 6 叔胺碱类 UPLC/Q-TOF-MS 的正离子 (C) 和负离子 (D) 总离子流图

Fig. 6 TIC of positive ion (C) and negative ion (D) of tertiary alkaloids by UPLC/Q-TOF-MS

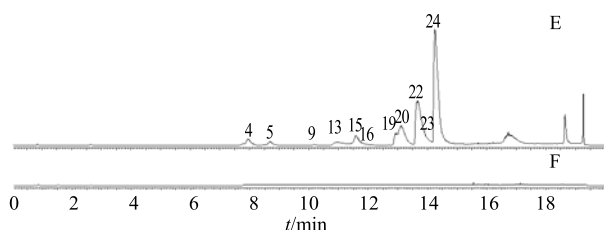


图 7 季铵碱类 UPLC/Q-TOF-MS 的正离子 (E) 和负离子 (F) 总离子流图

Fig. 7 TIC of positive ion (E) and negative ion (F) of quaternary ammonium alkaloids by UPLC/Q-TOF-MS

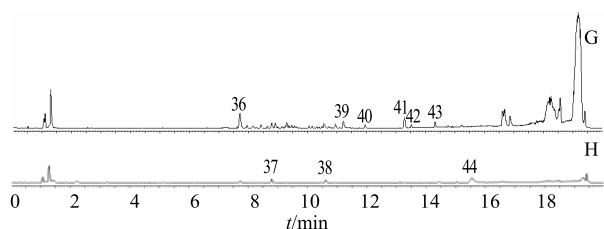


图 8 其他类成分 UPLC/Q-TOF-MS 的正离子 (G) 和负离子 (H) 总离子流图

Fig. 8 TIC of positive ion (G) and negative ion (H) of other types by UPLC/Q-TOF-MS

性部位,使之形成有利于相互作用的配体-受体复合物。在对延胡索进行研究时,利用延胡索乙素(叔胺碱型)和小檗碱(季铵碱型)与构建的苦味受体 hTAS2R10 结合,对接分值较高,故叔胺碱型及季铵碱型化合物可能为延胡索药材中的苦味物质基础。

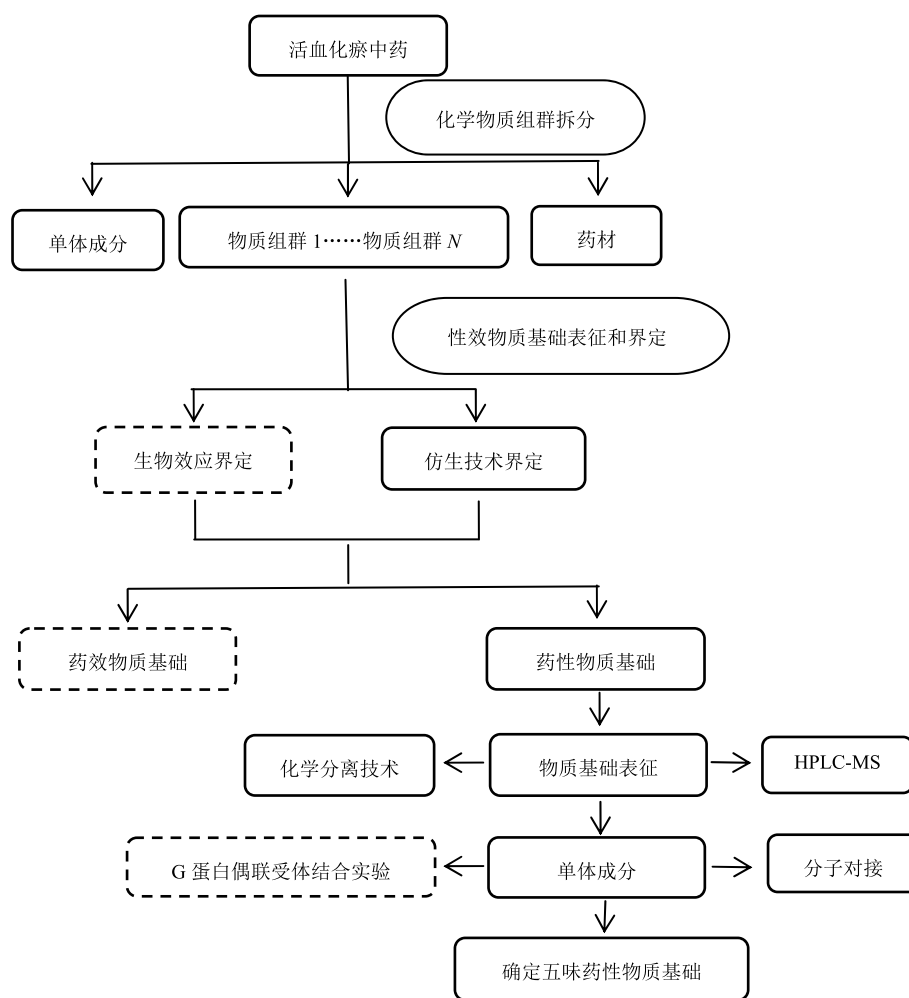
4 展望

中药药性理论发展历史悠久,是中医遣药组方的重要理论依据,其中五味药性是中药药性理论的重要组成部分之一,而如何表征、界定和辨识中药五味的物质基础是研究中药药性理论的前提和打开黑箱的钥匙。本课题组将电子鼻、电子

表 1 延胡索药材、物质组群的 UPLC/Q-TOF-MS 鉴定结果
Table 1 Identification results of medicinal materials and substance groups of *Corydalis Rhizoma* based on UPLC/Q-TOF-MS

峰号	化合物	峰号	化合物
2	armepavine	23	小檗碱
3	斯阔任碱	24	去氢延胡索甲素
4	紫堇球碱	25	延胡索乙素
5	异紫堇球碱	26	methoxyberberine
6	D-鹅掌楸啡碱	27	元胡菲碱
7	pseudoprotopine	28	氧海罂粟碱
8	原阿片碱	29	四氢小檗碱
9	13-甲基去氢延胡索胺	30	taxilamine
10	四氢非洲防己胺	31	延胡索甲素
11	α -别隐品碱	32	四氢黄连碱
12	pseudocoptisine	34	二氢白屈菜红碱
13	药根碱	35	二氢血根碱
14	四氢药根碱	36	β -羟基-齐墩果烷
15	N-甲基四氢巴马汀	37	山嵛酸
16	黄连碱	38	δ -乙酰鸟氨酸
17	脱氢海罂粟碱	39	大黄素甲醚
18	延胡索寅素	41	β -谷甾醇
19	去氢紫堇球碱	43	β -羟基-齐墩果烷-11,13-
20	pesudopalmatine		(18)-二烯-28-酸
21	元胡宁	44	麦角甾-4-烯-3-酮
22	黄藤素		

舌用于五味药性的研究,通过系统化学分离方法对物质基础进行拆分,使其各拆分组之间互不交叉和可组合,再利用电子鼻、电子舌等仿生模型进行表征和界定,最后结合液-质联用等技术对其化学物质组进行辨识,进一步结合分子对接技术,利用中药小分子与味觉、嗅觉受体进行对接来进行验证^[40],并采用 G-蛋白偶联受体结合实验从功效的角度表征界定中药五味的物质基础(图 9)。本课题组所建立的中药五味物质基础拆分、表征和界定的系统方法,为中药药性理论研究提供了新的思路和研究路径。



实线框中的内容为本文重点介绍内容

The content in the solid wire frame is the focus of this article.

图 9 五味拆分表征技术路径

Fig. 9 Technological path of characterization of five taste resolution

参考文献

- [1] 刘昌孝, 张铁军, 何新, 等. 活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 615-624.
- [2] 张铁军, 刘昌孝. 中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 1-6.
- [3] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [4] 曹煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
- [5] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [6] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [7] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药咸味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2797-2802.
- [8] 邓炳荣. 基于仿生嗅觉和核方法的中药材鉴别研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2011.
- [9] 邹慧琴, 刘勇, 陶欧, 等. 电子鼻 MOS 传感器阵列优化及其在中药材快速鉴别中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 161-166.
- [10] 伍世元, 骆德汉, 邓炳荣, 等. 不同产地和采收期的中药材电子鼻鉴别研究 [J]. 传感技术学报, 2011, 24(1): 10-13.
- [11] 邹慧琴, 李硕, 邢姝, 等. 电子鼻技术结合 MLP 网络对不同贮藏时间西洋参的鉴别研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1683-1685.
- [12] 杜瑞超, 王俊杰, 吴飞, 等. 电子舌对中药滋味的区分辨识 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 154-160.
- [13] 宁珂. 电子鼻与电子舌融合技术及其应用 [D]. 吉林: 东北电力大学, 2014.

- [14] 梁晓光, 吴 飞, 王俊杰, 等. 基于现代电子舌技术的传统苦味中药黄连的苦味物质基础研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3326-3329.
- [15] 李志远. 基于电子鼻技术的沉香气味巧别及其物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [16] 李 勇, 孙秀燕, 林翠英, 等. 3 个品种莪术挥发油化学成分的比较 [J]. 中草药, 2005, 36(12): 1785-1787.
- [17] 李 弈, 吴浩忠, 刘春生. 基于电子鼻技术的多基原莪术鉴定 [J]. 成都医学院学报, 2015, 10(5): 556-570.
- [18] 杨文玺, 张尚智, 贺莉萍, 等. 基于电子鼻技术的野生当归与栽培当归气味比较 [J]. 中兽医医药杂志, 2014, 33(4): 50-52.
- [19] 张 琳, 吕华冲, 王建壮. 进口血竭和国产血竭中总黄酮的鉴别比较研究 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(3): 263-267.
- [20] 刘 杰, 杨瑶琨, 王文诗, 等. 基于电子鼻技术的国产血竭与进口血竭快速鉴别研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(4): 583-585.
- [21] 吴 飞, 杜瑞超, 洪燕龙, 等. 电子舌在鉴别中药枳实药材产地来源中的应用 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(10): 808-812.
- [22] 曾 燕, 郭兰萍, 王继永, 等. 基于电子舌技术的不同来源黄芩药材味觉信息分析及味觉信息与主要化学成分的相关性研究 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(11): 1139-1147.
- [23] 韩邦兴, 赵杨阳, 朱志祥, 等. 基于电子鼻技术的不同产地大白菊鉴别研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(1): 16-18.
- [24] 林 辉, 赵 婷, 邹慧琴, 等. 基于电子鼻技术的不同产地栽培及野生喜马拉雅紫茉莉的鉴别研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1834-1837.
- [25] 王 海, 严铸云, 何冬梅, 等. 川产川芎挥发性组分的气相色谱-质谱联用比较分析 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9): 2070-2074.
- [26] 陈 林, 刘友平, 陈鸿平, 等. 电子鼻在川芎不同产地不同等级评价中的应用 [J]. 中药与临床, 2013, 4(1): 7-10.
- [27] 汪云伟, 钟 恋, 谭茂兰, 等. 基于电子鼻技术的附子(黑顺片)等级及产地的区分研究 [J]. 中成药, 2014, 36(12): 2565-2569.
- [28] 刘梦楚, 邹晓红, 蓝伦礼, 等. 基于电子鼻及顶空-气质联用技术结合化学计量学区分不同产地的砂仁 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 35-42.
- [29] 韩邦兴, 陈乃富, 周晓坤, 等. 基于电子鼻技术分析开花对前胡气味的影响 [J]. 食品科学, 2010, 31(4): 132-134.
- [30] 杨庆珍, 郑司浩, 黄林芳, 等. 基于电子鼻技术和化学成分分析对不同生长年限黄芪的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3): 723-728.
- [31] 熊萧萧, 王鲁峰, 徐晓云, 等. 基于电子舌技术对不同年份的化橘红的识别 [J]. 宁波大学学报: 理工版, 2012, 25(3): 21-24.
- [32] 叶定江, 张世臣. 中药炮制学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [33] 周 霞, 杨诗龙, 胥 敏, 等. 电子舌技术鉴别黄连及其炮制品 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1993-1997.
- [34] 黎 量, 杨诗龙, 汪云伟, 等. 电子舌分析山楂炮制过程中“味”的变化 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 153-156.
- [35] 汪云伟, 杨诗龙, 钟 恋, 等. 基于电子鼻技术区分益智仁的不同炮制品 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 12-14.
- [36] 李友连. 硫磺熏蒸对菊花化学成分、吸收及代谢影响研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [37] 任智宇, 拱健婷, 赵丽莹, 等. 电子鼻技术在硫熏菊花鉴别中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(11): 2405-2409.
- [38] 李欣逸, 解达帅, 张 超, 等. 基于电子鼻技术的胆南星定性鉴别研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 6-10.
- [39] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [40] 韩彦琪, 许 浚, 龚苏晓, 等. 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 14-19.