

## 美拉德反应对中药品质的影响及调控研究进展

宫瑞泽, 霍晓慧, 张磊, 刘畅, 李珊珊, 孙印石\*

中国农业科学院特产研究所, 吉林 长春 130112

**摘要:** 美拉德反应是一种普遍存在于食品工业和中药加工炮制中的非酶褐变反应。美拉德反应不仅能改变中药的色泽、香味, 延长中药的货架期和保质期, 还能产生新的活性物质。除此之外, 美拉德反应产生的 5-羟甲基糠醛、晚期糖基化终产物等微量有毒有害物质逐渐被人们所重视。通过改变反应温度、反应时间、pH 值, 添加抑制剂、抗氧化剂等调控美拉德反应, 进而控制中药品质的研究具有重要意义。综述了美拉德反应研究概况及其对中药品质影响及调控方面的研究进展, 为进一步研究调控美拉德反应控制中药品质提供了参考。

**关键词:** 美拉德反应; 中药品质; 影响因素; 调控研究; 抑制剂干预; 动力学调控

**中图分类号:** R282.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)01-0243-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.01.035

## Advances in effects and regulation of Maillard reaction on quality of Chinese materia medica

GONG Rui-ze, HUO Xiao-hui, ZHANG Lei, LIU Chang, LI Shan-shan, SUN Yin-shi

Institute of Special Wild Economic Animal and Plant, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Changchun 130112, China

**Abstract:** Maillard reaction is a non-enzymatic browning reaction which is ubiquitous in the food industry and processing of Chinese materia medica (CMM). Maillard reaction can not only change the color and aroma of CMM, extend the shelf life of CMM, but also produce new active substances in CMM. In addition, a small amount of toxic and harmful substances such as 5-hydroxymethylfurfural and advanced glycation end-products produced by Maillard reaction have been given increasingly attention. It is of great significance to control the quality of CMM by changing the reaction temperature, time, potential of hydrogen, adding inhibitors, and anti-oxidants to regulate Maillard reaction. This paper reviews the general situation of Maillard reaction research and its research progress on the quality and regulation of CMM, and provides a reference for further research on the regulation of Maillard reaction for the quality control of CMM.

**Key words:** Maillard reaction; quality of Chinese materia medica; influencing factors; regulation research; inhibitor intervention; kinetic regulation

美拉德反应 (Maillard reaction) 又称羰氨反应, 是一类广泛存在于食品工业、中药加工炮制中的非酶褐变反应, 是氨基化合物 (蛋白质、多肽、氨基酸等) 和羰基化合物 (还原糖、不饱和脂肪酸、醛、酮等) 之间经缩合、聚合生成类黑精等褐色物质的反应, 此反应最初是由法国化学家 Maillard 于 1912 年提出<sup>[1]</sup>。美拉德反应的研究主要集中在食品领域, 在中药领域研究较少, 无论是植物药还是动物药中均含有大量能发生美拉

德反应的物质, 包括蛋白质、多肽、氨基酸、还原糖、不饱和脂肪酸等。美拉德反应不仅能改变中药的色泽、香味, 延长中药的货架期和保质期, 还能产生新的活性物质<sup>[2]</sup>。除此之外, 美拉德反应产生的 5-羟甲基糠醛、丙烯酰胺、晚期糖基化终产物等微量有毒有害物质逐渐被人们所重视。随着大健康产业的持续推进和食品安全意识的提高, 中药的药效物质及其安全性逐渐受到重视。特别是中药所特有的饮片炮制技术是中药的最大特

收稿日期: 2018-09-11

基金项目: 中国农业科学院科技创新工程项目 (CAAS-ASTIP-2016-ISAPS); 吉林省科技发展计划项目 (20170309002YY); 吉林省科技发展计划项目 (20170311027YY); 吉林省科技发展计划项目 (20180201076YY)

作者简介: 宫瑞泽 (1993—), 男, 山东青岛人, 硕士研究生, 研究方向为野生动植物保护与利用。E-mail: grz2017caas@163.com

\*通信作者 孙印石 (1980—), 男, 内蒙古兴安盟人, 博士, 研究员, 主要从事特种动植物贮藏与产品开发。E-mail: sunyinshi2015@163.com

色和优势,是中国几千年传统文化的结晶,是中华文化的瑰宝。

研究和探讨饮片加工炮制过程中美拉德反应对中药成分的影响,对于阐明中药的药效物质基础、有毒有害物质的产生及机制、保证人们用药安全具有重要意义。本文对美拉德反应研究概况及其对中药品质的影响进行综述,进一步对影响中药中美拉德反应的因素进行分析,探讨通过调控美拉德反应控制中药品质的可行性,为研究美拉德反应控制中药品质提供新的思路。

### 1 美拉德反应概述

美拉德反应是指氨基化合物(蛋白质、多肽、氨基酸等)和羰基化合物(还原糖、不饱和脂肪酸、醛、酮等)之间经缩合、聚合生成类黑精等褐色物质的反应。美拉德反应是由法国化学家 Maillard 于 1912 年提出,1953 年 Hodge 将其命名为美拉德反应。美拉德反应的产物结构复杂、种类繁多,包括醛、酮、吡嗪、吡咯、糠醛、5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF)、丙烯酰胺、杂环胺等中间产物,以及羧甲基赖氨酸 [ $N^{\epsilon}$ -(carboxymethyl) lysine, CML]、羧乙基赖氨酸 [ $N^{\epsilon}$ -(carboxyethyl) lysine, CEL]、糠氨酸 [ $N^{\epsilon}$ -(2-furoylmethyl)-L-lysine, FML]、戊糖素(pentosidine)、吡咯素(pyrrolidine)等晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)和类黑精<sup>[3-5]</sup>。AGEs 和类黑精的形成机制、检测技术、代谢调控等是现今研究的热点和难点。

### 1.1 美拉德反应机制

美拉德反应机制和反应产物十分复杂,迄今为止,Hodge 于 1953 年归纳总结的美拉德反应历程框架(图 1)被公认是对美拉德反应最经典的诠释<sup>[6]</sup>。该理论提出美拉德反应包括初始阶段、中间阶段和终末阶段 3 个反应阶段<sup>[7-8]</sup>。

**1.1.1 初始阶段** 羰基化合物中的羰基和氨基化合物中的自由氨基失水缩合生成 Schiff 碱(*N*-葡萄糖基胺, *N*-substituted glycosyamine), Schiff 碱通过 Amadori 重排形成 Amadori 重排产物(1-氨基-1-脱氧-2-酮糖)。

**1.1.2 中间阶段** Amadori 重排产物根据 pH 值的不同发生降解。当 pH 值 $\leq 7$ 时,主要发生 1,2-烯醇化形成糠醛或 5-HMF; 当 pH 值 $> 7$ 且温度较低时,主要发生 2,3-烯醇化生成还原酮类(reductones),还原酮不稳定,可异构成二羰基化合物脱氢还原酮(dehydroreductones); 当 pH 值 $> 7$ 且温度较高时,产物容易裂解,产生 1-羟基-2-丙酮、丙酮醛、二乙酰基等物质,这些高活性的中间体将继续参与反应,如脱氢还原酮易使氨基酸发生脱羧、脱氨反应形成醛类和  $\alpha$ -氨基酮类,这个反应又称为 Strecker 降解。

**1.1.3 终末阶段** 反应过程中生成的醛类、酮类都不稳定,它们可能发生缩合,产生醛醇类及脱氮聚合物类物质。在氨基存在的情况下,这些物质会继续和氨基发生一系列反应,包括缩合、脱氢、重排、异构化等,进一步缩合,最终形成复杂的高分子含氮棕色聚合物或共聚物,统称为类黑精(melanoidin)。

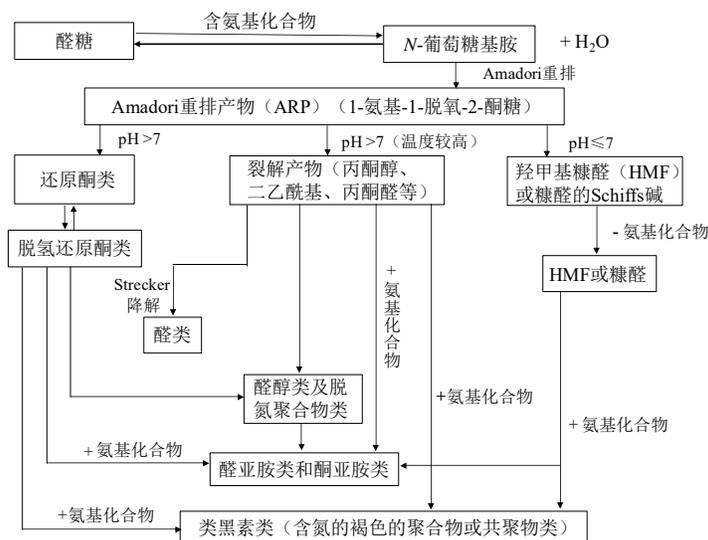


图 1 Hodge 美拉德反应历程示意图

Fig. 1 Schematic diagram of Hodge Maillard reaction process

虽然 Hodge 的美拉德反应历程在学术界被广泛认可,但其仅表述了反应历程的大致情况,很多细节还没有被揭示出来。近年来,随着科学技术的发展,很多科学家试图从多个维度解释美拉德反应的机制。

## 1.2 美拉德反应机制现代动力学研究

同位素标记技术是利用放射性同位素或稳定性同位素标记目标物,利用其示踪性来研究物质运动和变化规律,常用于代谢组学及合成物质的研究。同位素示踪技术的发展为美拉德反应机制的研究提供了新的契机。Tressl 等<sup>[9]</sup>应用碳标记技术研究 Amadori 重排产物的反应历程,研究发现 Amadori 重排产物经过烯醇化和反醛醇裂解,生成活性更强的醛酮类物质(甘油醛、二酮等)。有研究学者通过标记不同位置的 <sup>13</sup>C 反应物,研究参与反应的中间产物、终产物的产生及降解的变化规律<sup>[10-11]</sup>。

运用数学建模的方法建立美拉德反应动力学模型对更好地解释美拉德反应机制及过程意义重大。美拉德反应动力学模型是利用数学建模的方法对美拉德反应产物的形成及降解进行描述,通过大量数据,表征各级反应的反应速率、能级、活化能等参数。美拉德反应动力学模型的发展包括简单动力学模型和多响应动力学模型 2 个阶段。简单动力学模型,构建零级、一级或二级反应对产物的形成及降解进行建模。Higgins 等<sup>[12]</sup>最先提出美拉德反应早期简单动力学模型,认为 Schiff 碱的形成是二级反应,Amadori 产物的形成是一级反应;Davies 等<sup>[13]</sup>随后提出了 3 步模型,得到褐变指数与反应时间的关系式;Leong 等<sup>[14]</sup>对 3 步模型进一步验证,通过非线性回归拟合了类黑精的产生与反应时间的关系。美拉德反应是很多复杂反应的交叉,简单动力学模型很难准确反映各化合物的变化,构建多响应动力学模型可同时兼顾底物、中间产物和终产物的变化。Martins 等<sup>[15]</sup>应用多响应动力学模型研究模拟体系美拉德反应机制,研究表明反应速率常数与温度呈 Arrhenius 关系。Brands 等<sup>[16]</sup>利用多级动力学建模方法研究单糖与酪蛋白发生美拉德反应的途径,研究反应体系中的 3 个主要反应路径。

虽然碳标记技术和动力学模型初步证实了部分美拉德反应产物的产生和转化,但美拉德反应的机制极其复杂,目前还没有统一的动力学模型能够完全解释美拉德反应的全过程。食品加工、中药炮制条件的不同,势必造成美拉德反应中间产物及其反

应路径的变化,在一定程度上阻碍了抑制美拉德反应产物生成和转化的研究。

## 2 美拉德反应对中药品质的影响

美拉德反应是把双刃剑,其对中药品质的影响主要包括 2 个方面:一方面是对中药品质有利的影响,包括改变中药色泽、香味,延长中药的货架期和保质期,产生新的药理活性物质等;另一方面是对中药品质不利的影响,包括降低营养成分含量、矿质元素生物利用度,产生杂环胺、丙烯酰胺、5-HMF、AGEs 等微量有毒有害物质。

### 2.1 影响中药的色泽和香味

饮片炮制过程中通过美拉德反应产生包括相对分子质量低于 1 000 的水溶性有色小分子化合物 (*E*)-2-(furan-2-ylmethylene)-4-hydroxy-5-methylfuran-3-(2*H*)one (1, 黄色)、4-(furan-2-yl)-2-[(2-(hydroxylmethyl)-4-oxocyclopent-2-en-1-yl)methyl]cyclopent-4-ene-1,3-dione (2, 黄色)、4-(furan-2-yl)-5-[(3-(hydroxymethyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)methyl]cyclopent-3-ene-1,2-dione (3, 黄色)、2-[(*Z*)-4-[(*Z*)-1-(furan-2-yl)prop-1-en-2-yl]-2-(furan-2-yl-methylene)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]-2-methylpropanoic acid (4, 红色)、(*Z*)-5-[(*E*)-2-(furan-2-yl)-vinyl]-2-(furan-2-yl-methylene)-4-hydroxyfuran-3(2*H*)-one (5, 红色)、(2*R*,8*aR,Z*)-4-(furan-2-yl)-7-(furan-2-ylmethyl-ene)-2-hydroxy-8*a*-methyl-7,8*a*-dihydropyrano[2,3-*b*]pyran-3(2*H*)-one (6, 橘黄色)、(*E*)-4-[7,8-dihydroxy-6-(hydroxylmethyl)-1,4-dipropyl-4,4*a*,6,7,8,8*a*-hexahydro-1*H*-pyrano[2,3-*b*]pyrazin-2-yl]-1-hydroxybut-3-en-2-one (7, 黄色)(结构见图 2)和水不溶性大分子类黑精等棕黑色物质使炮制品颜色加深,色泽更好,如九蒸九晒的地黄、蒸制晾晒后的红参、炒焦后的山楂等。类黑精主要是由吡咯和呋喃通过缩合反应形成高聚物,或是低相对分子质量生色团通过赖氨酸、精氨酸和蛋白质交联而成。

在炮制过程中颜色变化的同时会产生醛、酮、吡嗪、吡咯等香气成分,如丙酮醛、麦芽酚和乙基麦芽酚,这些产物的产生均会赋予中药独特的风味。张韵<sup>[17]</sup>和景亚凤等<sup>[18]</sup>从香气成分的角度出发研究山楂炮制前后发生美拉德反应产香气成分的变化,发现炒制后的山楂中 2-甲基丁醛、3-甲基丁醛、糠醛等成分的含量显著增加。

### 2.2 延长中药的保质期

中药炮制过程中发生美拉德反应产生的部分醛、

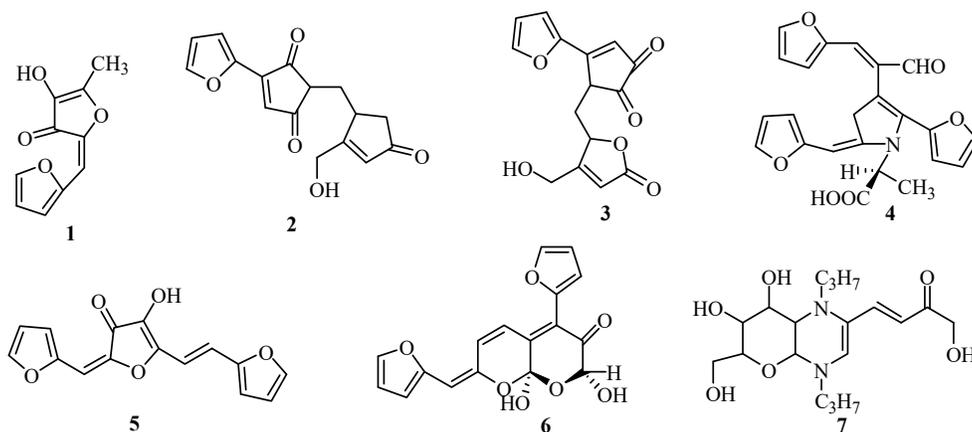


图 2 美拉德反应产生的水溶性小分子呈色成分

Fig. 2 Water-soluble small molecule color forming components produced by Maillard reaction

酮等还原性物质还具有一定的抗氧化活性。美拉德反应中间产物醛、酮类化合物能与金属离子螯合，具有一定的抗氧化作用。提高中药及其炮制品的抗氧化能力，对于延长中药货架期和保质期具有重要作用，尤其是防止富含油脂的果实、种子类中药中油脂的氧化作用较为显著。另外，现代研究表明美拉德反应中间产物醛、酮类化合物通过提供氢原子终止自由基链反应。1954年，Franzke和Iwainsky发现经过热加工的甘氨酸和葡萄糖具有提高脂质氧化稳定性的作用。吴翠等<sup>[19]</sup>研究表明，醛、酮等美拉德反应产物对于延长五味子商品的货架期和保质期具有一定的积极作用。

### 2.3 产生新的活性物质

中药在加工和炮制过程中发生美拉德反应可以产生新的药理活性物质。现代研究表明，生晒参、红参、黑参随着热加工程度不断增加，鲜人参中的人参二醇组 C-20 位连接的葡萄糖、阿拉伯糖易与氨基酸发生美拉德反应转化成 20R-人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 和 20S-人参皂苷 Rg<sub>3</sub>，人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 进一步裂解产生 Rk<sub>1</sub> 和 Rg<sub>5</sub> 等稀有人参皂苷，且上述成分的抗氧化、抗肿瘤及抗抑郁等活性均较原成分更强<sup>[20-21]</sup>。

### 2.4 营养物质降低

美拉德反应会消耗蛋白质、氨基酸、还原糖、不饱和脂肪酸等营养物质，引起中药加工、炮制后上述成分含量降低。高观祯等<sup>[22]</sup>研究表明，三七在干燥过程中发生美拉德反应造成各氨基酸（特别是精氨酸）含量均有一定程度的降低；王燕华等<sup>[23-24]</sup>通过比较不同加工方式鹿茸中脂肪酸和氨基酸含量，发现冻干茸中不饱和脂肪酸和总氨基酸的含量要显著高于煮炸茸，煮炸高温条件下不饱和脂

肪酸、氨基酸发生美拉德反应是造成其含量降低的主要原因。

### 2.5 矿物质生物利用度降低

美拉德反应会造成中药中矿物质元素的生物利用度降低。Whitelaw等<sup>[25]</sup>采用同位素标记 <sup>65</sup>Zn 混合加入美拉德反应模拟体系（甘氨酸+葡萄糖）加热，反应后透析得到 <sup>65</sup>Zn 化合物进行动物实验发现，代谢物中锌含量增多，而体内含量减少，表明美拉德反应使锌的生物有效性显著降低。

### 2.6 产生有害成分

随着现代仪器分析技术的进步，美拉德反应过程中产生的微量有毒有害物质，如杂环胺（致突变、致畸）、丙烯酰胺（一种神经毒物，潜在的致癌物）、5-HMF（对人体横纹肌、内脏、基因和神经等具有毒副作用）及羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸、糠氨酸、戊糖素、吡咯素等 AGEs（这类化合物与人类的白内障、阿尔茨海默病、糖尿病、尿毒症等疾病及衰老密切相关）逐渐被人们重视。

早在《中国药典》1985年版即对葡萄糖注射液中的 5-HMF 的检测做了规定；臧清策等<sup>[26]</sup>利用 LC-MS/MS 法筛查了中药注射液中的 5-HMF，结果表明中药注射液中 5-HMF 的含量差异较大，并建议对中药注射液中 5-HMF 的安全性予以关注，提高中药注射液的用药安全。国内诸多学者也对黄精、党参、地黄、山萸肉、五味子等不同炮制品中的 5-HMF 进行了报道<sup>[19,27-30]</sup>。杨岩涛等<sup>[31]</sup>对当归补血汤煎煮过程发生美拉德反应的物质基础进行了探讨，归纳了当归、黄芪中能参与美拉德反应的氨基酸、生物碱、醛酮等物质，探讨了类黑精形成的物质基础。Li等<sup>[32]</sup>研究了糠氨酸在不同人参制品中的含量变化，结果

表明糠氨酸在鲜人参、生晒参、红参、黑参中含量分别为(3.35±0.18)、(10.81±0.21)、(29.16±1.85)、(42.28±2.78) g/kg; 并随着加热时间的延长和蜂蜜

的介入, 其糠氨酸显著增加, 文中同时指出, 糠氨酸可以作为人参热加工程度一个重要的指标性成分(表 1)。

表 1 中药中美拉德反应有害成分检测

Table 1 Summary of harmful components of Maillard reaction in CMM

成分	中药	分析方法	结果	参考文献
5-HMF	五味子	HPLC	醋五味子 5-HMF 含量大于生五味子; 随着仓储时间的延长, 五味子的色泽加深, 5-HMF 含量升高	19
	刺五加、清开灵、生脉等 23 种中药注射液	LC-MS/MS	不同种类、厂家、批次中药注射液中 5-HMF 含量差异很大	26
	黄精	HPLC	黄精经干切、清蒸、酒蒸后多糖含量依次减少, 5-HMF 含量依次增加	27
	党参	HPLC	米炒党参多糖含量显著低于党参饮片, 5-HMF 显著高于党参饮片	28
	地黄	HPLC	随着蒸制次数的增加, 5-HMF 含量逐渐增加	29
	山萸肉	HPLC	随着仓储时间的延长, 山萸肉色泽逐渐加深, 5-HMF 含量显著升高	30
	牛膝	HPLC	牛膝泛糖越严重, 5-HMF 含量越高; 泛糖严重至黑色的牛膝中 5-HMF 含量达到淡黄色正常牛膝含量的 10 倍	33
	薏苡仁	HPLC	麸炒薏苡仁中 5-HMF 及糠醛含量较高, 炮制前后变化显著	34
	白术	UPLC	麸炒白术中 5-HMF 及糠醛含量较高, 炮制前后有明显的变化	35
	白附子	HPLC	白附子不同炮制品中都检测出 5-HMF, 其含量随加热时间延长而增加, 随辅料白矾用量的增加而增加	36
	白茅根	HPLC	炒炭后, 炮制品中 5-HMF 含量增加 32 倍	37
	巴戟天	HPLC	随着巴戟天盐蒸时间的不断延长, 环烯醚萜苷类水晶兰苷含量逐渐下降, 去乙酰车叶草苷酸含量变化不大; 巴戟天盐蒸后 5-HMF 的含量逐渐升高	38
	鹿茸	HPLC	5-HMF 含量: 煮炸茸>冻干茸, 带血茸>排血茸; 蜡片、粉片、纱片、骨片含量依次递减	39
	蜂蜜	HPLC	不同产地、蜜源、炼蜜温度和时间对蜂蜜中 5-HMF 含量均有较显著影响	40
	四物汤配方颗粒	HPLC	四物汤传统饮片汤剂中 5-HMF 含量为 3.30 mg; 配方颗粒汤剂中 5-HMF 含量为 1.61 mg	41
FML	人参	LC-MS/MS	糠氨酸在鲜人参、生晒参、红参、黑参中含量分别为(3.35±0.18)、(10.81±0.21)、(29.16±1.85)、(42.28±2.78) g/kg; 并随着加热时间的延长和蜂蜜的介入, 其糠氨酸显著增加	32

随着科学技术的进步, 越来越多的美拉德反应产物被分离鉴定出来, 部分对人体有益, 而部分却能损害人体健康, 所以, 有必要对美拉德反应进行深入研究。已证实的美拉德反应产物中对人体有害的物质主要是 5-HMF、丙烯酰胺和 AGEs 等。这类化合物与许多慢性退化性疾病如白内障、阿尔茨海默病、糖尿病、尿毒症、视网膜病等疾病的发生及人体的衰老都存在着千丝万缕的关系<sup>[42-46]</sup>。美拉德反应产物结构复杂, 难以分离出单个 AGEs 产物,

分析检测 AGEs 也受到方法、仪器的限制, 这些因素导致目前对美拉德反应产物中的有害物质形成机制认识不够深刻, 因而也就无法抑制食品加工和中药炮制品中 AGEs 的产生。

### 3 影响中药中美拉德反应的因素

美拉德反应是一系列复杂反应的交叉, 中药炮制方式的不同产生的美拉德反应产物种类繁多, 结构复杂。影响中药中美拉德反应的因素包括反应温度、时间、pH 值、水分活度等, 同时也和参与反应

的糖、氨基酸、蛋白质种类及辅料的引入、抑制剂的含量等有很大关系。

### 3.1 温度

美拉德反应在任何温度下均能普遍发生, 大于 30 °C 反应较快。加工和炮制温度是影响中药美拉德反应最直接的因素, 温度越高, 褐变速度越快。一般来说, 温度每提高 10 °C, 美拉德反应速率提高 3~5 倍, 生成美拉德反应产物的种类和总量也迅速增加<sup>[47-48]</sup>。中药加工包括产地初加工和饮片炮制, 不同产地初加工对温度的控制势必会造成美拉德反应产物含量的不同, 如不同干燥方式对五味子中 5-羟甲基糠醛的含量产生影响; 中药炮制过程中火力的控制直接影响加工过程中的温度, 炒制、蒸制, 文火、武火的选择都会影响美拉德反应的程度, 对炮制品品质均有较大影响。李沙等<sup>[49]</sup>研究了不同烘焙温度对中药口服液中美拉德反应产物生成的影响。结果表明, 高温烘焙条件下会增加美拉德反应产物 FML、糠醛、5-HMF 和丙烯酰胺含量, 且含量随烘干温度的升高而增加。

### 3.2 时间

炮制时间对美拉德反应的影响也较大, 将还原糖和氨基酸模拟美拉德反应体系在 100 °C 加热, 通过监测吸光度的变化发现, 随着时间的增加吸光度与加热时间呈一定的线性关系。通过控制炮制时间, 能够控制美拉德反应, 防止中药出现严重的褐变和焦糊现象, 降低有害物质的产生, 从而使美拉德反应向着对中药加工、炮制和人体健康有益的方向发展。

### 3.3 pH 值

不同 pH 值条件下, 美拉德反应驱向不同。如上所述, 在美拉德反应中间阶段, 当  $\text{pH} \leq 7$  时, 戊糖生成的产物主要是糠醛, 己糖主要生成羟甲基糠醛; 当  $\text{pH} > 7$  且温度较低时, 主要生成还原酮和脱氢还原酮类; 当  $\text{pH} > 7$  且温度较高时, Amadori 产物裂解产生 1-羟基-2-丙酮、丙酮醛、二乙酰基等物质, 之后继续发生反应形成醛类和  $\alpha$ -氨基酮类等。现代研究表明, 美拉德反应在较高 pH 值下更容易发生, 在  $\text{pH} > 3$  时, 随着 pH 值的增加, 反应越剧烈; 降低 pH 值可以减弱美拉德反应, 如高酸度的泡菜使美拉德反应褐变程度减弱。

### 3.4 水分活度

水分活度与美拉德反应密切相关。水分活度 (water activity) 是指水与各种非水成分缔合的强度。一般来说, 中药水分活度在 0.3~0.7 的情况下容易

发生美拉德反应, 水分有利于氨基化合物和羰基化合物的流动, 当然并非水分含量越高越好, 含水量高参与反应的底物浓度低, 反应不易发生; 在无水的条件下, 氨基化合物和羰基化合物分子无法运动, 因此不能发生美拉德反应。Jiménez-Castaño 等<sup>[50]</sup>研究水分活度等因素对美拉德反应的影响, 研究发现水分活度为 0.65 的加热模型美拉德反应程度高于水分活度为 0.44 的加热模型。控制水分活度能够影响中药加工和炮制过程中的美拉德反应。

### 3.5 氨基、羰基化合物种类

羰基和氨基化合物是美拉德反应的底物, 其结构和种类的不同会影响美拉德反应的速率, 导致产物产生差异。羰基化合物中发生美拉德反应的速率顺序: 单糖 > 双糖, 醛糖 > 酮糖, 五碳糖 > 六碳糖; 五碳糖中反应速率顺序: 核糖 > 阿拉伯糖 > 木糖; 六碳糖中反应速率顺序: 半乳糖 > 甘露糖 > 葡萄糖。氨基化合物中发生美拉德反应的速率顺序: 胺 > 氨基酸 > 蛋白质; 碱性氨基酸 > 酸性氨基酸;  $\epsilon$ -氨基 >  $\alpha$ -氨基<sup>[51-53]</sup>。

### 3.6 辅料的引入

辅料的引入是中药炮制的重要方面。辅料炮制中药是指根据中医药基础理论, 依照用药需要和药物自身性质, 在中药炮制过程中加入蜂蜜、醋、酒、麸皮等辅料, 以达到增强药效或减弱毒性的制药技术。辅料的加入一方面能够引入更多发生美拉德反应的氨基化合物和羰基化合物, 另一方面会改变中药中易发生美拉德反应羰基化合物和氨基化合物的比例; 另外, 辅料的加入还有可能改变中药 pH 值和反应体系极性, 使美拉德反应向不同方向进行。例如, 蜂蜜中富含能参与美拉德反应的还原糖, 增大了中药中还原糖的浓度, 添加辅料蜂蜜使美拉德反应产物增多<sup>[32]</sup>; 此外, 果糖较其他糖类更容易发生美拉德反应, 蜂蜜中果糖含量较高, 更容易产生较多的美拉德反应产物。中药炮制中添加辅料醋和酒, 能改变体系的 pH 值和极性, 能在一定程度上改变美拉德反应的方向, 进而改变美拉德反应产物的种类及比例。

### 3.7 抑制剂含量

抑制剂方面对美拉德反应的影响主要包括: 还原剂、金属离子、次生代谢产物、维生素等。Hartkopf 等<sup>[54]</sup>发现硼氢化钠 ( $\text{NaBH}_4$ ) 能将美拉德反应过程中产生的果糖基赖氨酸等中间产物还原成底物抑制其进一步转化为 AGEs; Ramonaityte 等<sup>[55]</sup>研究表明,

2 价金属离子会影响美拉德反应进程, 其中,  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Cu}^{2+}$  对反应有一定的促进作用且  $\text{Fe}^{2+}$  作用较大,  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$  对反应有一定的抑制作用; Ardestani 等<sup>[56]</sup> 研究表明, 次生代谢产物黄酮(儿茶素、表儿茶素、芦丁等) 会捕获电子, 夺取与氨基化合物反应的活性羰基化合物, 进而抑制美拉德反应进一步发生; 付全意<sup>[57]</sup> 研究发现, 维生素 C 和维生素 E 等维生素均能在一定程度上抑制美拉德反应。近年来, 对美拉德反应产物抑制的研究愈来愈多, 与碳标记同位素示踪技术及多级反应动力学模型相结合, 对进一步阐明美拉德反应及其抑制机制具有较深远意义。

综合来看, 中药中美拉德反应产物的生成和转化, 不仅与参加反应的糖、氨基酸和蛋白质, 辅料的引入, 抑制剂的含量等有关, 还与加工温度、时间、体系 pH、水分活度等微环境具有密切的关系。

#### 4 通过调控美拉德反应控制中药品质

在研究美拉德反应产物产生的同时, 也有部分学者进行了美拉德反应产物抑制方面的研究。美拉德反应的调控研究在控制中药品质上具有重要意义, 抑制食品加工和中药炮制过程中的美拉德反应主要包括 2 个方面: 一方面通过添加抑制剂调控美拉德反应发生, 这些抑制剂能通过捕捉具有强反应活性的二羰基化合物或能竞争反应物等抑制美拉德反应; 另一方面通过动力学调控美拉德反应。

##### 4.1 添加抑制剂调控美拉德反应

抑制剂的添加主要包括: 抗氧化剂、二价金属离子、天然次生代谢产物、维生素等。 $\text{NaBH}_4$  作为一种还原剂, 在美拉德反应中对醛类、酮类等 AGEs 中间产物具有很强的还原能力, 因此从形成 AGEs 角度看, 抑制二羰基化合物乙二醛的产生, 就能抑制乙二醛进一步反应生成 AGEs, 已有研究表明, 经  $\text{NaBH}_4$  还原食品中 CML 的含量仅为未还原食品的 8%~55%<sup>[54]</sup>。美拉德反应糖基化反应产生大量活性自由基, 其通过多种氧化作用生成 AGEs<sup>[58]</sup>, 部分抗氧化剂能有效抑制 AGEs 的形成<sup>[59-60]</sup>, 其抑制机制与抗氧化活性和清除自由基作用密切相关<sup>[61-62]</sup>。Ramonaityte 等<sup>[55]</sup> 研究表明,  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$  能抑制美拉德反应,  $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Cu}^{2+}$  能促进美拉德反应的发生。黄酮类化合物抑制 AGEs 生成的机制与其抗氧化活性和清除自由基作用呈正相关<sup>[63]</sup>。Ricevans 等<sup>[64]</sup> 研究发现, 芦丁和槲皮素的羟基苯环(B 环) 具有很强的还原性, 能够有效抑制葡萄糖的自氧化反应, 从而抑制氧化产物 AGEs, 增加食品模拟体系中的

芦丁和槲皮素浓度可以提高 AGEs 的抑制率。Srey 等<sup>[65]</sup> 研究发现维生素  $\text{B}_1$  对食品加工模拟体系中 AGEs 生成有较好的抑制效果, 而且随着维生素  $\text{B}_1$  浓度的增加抑制率逐渐增加。

##### 4.2 动力学调控美拉德反应

通过控制动力学条件调控中药加工炮制中的美拉德反应也是一条重要举措, 包括控制反应温度、时间、体系 pH、水分活度等。目前, 通过控制动力学条件调控中药加工炮制中的美拉德反应研究较少, 主要集中在食品工业领域。在果蔬饮料加工过程中, 由于其富含氨基酸和还原糖, 容易发生美拉德反应而导致褐变影响品质, 生产中常通过控制 pH 值和糖浓度来控制美拉德反应。乳及乳制品在生产过程中通常通过控制温度、使用还原糖含量低的糖类、控制原料奶的 pH 值、成品含水量和添加抑制剂等<sup>[66]</sup> 控制美拉德反应, 避免酪蛋白与乳糖发生褐变, 导致风味及外观恶化。

目前通过动力学抑制和添加抑制剂调控美拉德反应在食品中的应用较多且研究较深入, 中药加工、炮制比食品加工更为复杂, 可以效仿食品中应用的方法调控美拉德反应进而控制中药品质。

#### 5 展望

美拉德反应一直以来都是食品化学研究的重点领域, 研究方向包括: 美拉德反应对食品风味、色泽及抗氧化的影响, 美拉德反应有毒有害产物检测, 美拉德反应机制研究, 抑制和调控美拉德反应发生等。美拉德反应同样广泛存在于中药加工、炮制过程中, 对中药品质及安全性的影响不容忽视, 美拉德反应对中药品质和安全性的影响逐渐引起人们的关注。中药作为传承千年的传统药物, 保证其质量安全的重要性日益凸显。加强中药美拉德反应产物检测、风险评估、反应机制及调控研究对生产绿色、安全中药具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Waller G R, Feather M S. The Maillard reaction in foods and nutrition [D]. Pennsylvania: American Chemical Society, 1983.
- [2] 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.
- [3] Semedo Tavares W P, Dong S, Jin W, et al. Effect of different cooking conditions on the profiles of Maillard reaction products and nutrient composition of hairtail (*Thichiurus Lepturus*) fillets [J]. *Food Res Int*, 2018,

- 10(3): 390-397.
- [4] Zhao D, Le T T, Larsen L B, *et al.* Effect of glycation derived from  $\alpha$ -dicarbonyl compounds on the *in vitro* digestibility of  $\beta$ -casein and  $\beta$ -lactoglobulin: A model study with glyoxal, methylglyoxal and butanedione [J]. *Food Res Int*, 2017, 10(2): 313-317.
- [5] Niu L, Sun X, Tang J, *et al.* Formation of advanced glycation end-products in fish muscle during heating: Relationship with fish freshness [J]. *J Food Compos Ana*, 2017, 6(3): 281-287.
- [6] Hodge J E. Dehydrated foods. Chemistry of browning reactions in model systems [J]. *J Agr Food Chem*, 1953, 1(1): 625-651.
- [7] Martins S I F S, Jongen W M F, Boekel M A J S. A review of maillard reaction in food and implications to kinetic modelling [J]. *Trends Food Sci Te*, 2000, 11(9/10): 364-373.
- [8] 汪东风. 食品化学 [M]. 第 2 版. 北京: 化学工业出版社, 2014.
- [9] Tressl R, Nittka C, Kersten E. Formation of isoleucine-specific maillard products from [ $^{1-13}$ C]-D-glucose and [ $^{1-13}$ C]-D-fructose [J]. *J Agr Food Chem*, 1995, 43(5): 243-251.
- [10] Yaylayan V A, Keyhani A. Origin of carbohydrate degradation products in l-alanine/d-[ $^{13}$ C]glucose model systems [J]. *J Agr Food Chem*, 2000, 48(6): 2415-2418.
- [11] Schieberle P, Baynes J W, Mönner V M, *et al.* The carbon module labeling (CAMOLA) technique: A useful tool for identifying transient intermediates in the formation of maillard-type target molecules [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2005, 1043(1): 236-248.
- [12] Higgins P J, Bunn H F. Kinetic analysis of the nonenzymatic glycosylation of hemoglobin [J]. *J Biol Chem*, 1981, 256(10): 5204-5208.
- [13] Davies C G A, Wedzicha B L, Gillard C. Kinetic model of the glucose-glycine reaction [J]. *Food Chem*, 1997, 60(3): 323-329.
- [14] Leong L P, Wedzicha B L. A critical appraisal of the kinetic model for the maillard browning of glucose with glycine [J]. *Food Chem*, 2000, 68(1): 21-28.
- [15] Martins S I F S, Marcelis A T M, Boekel M A J S. Kinetic modelling of amadori N-(1-deoxy-D-fructosyl)-glycine degradation pathways. Part I—Reaction mechanism [J]. *Carbohydr Res*, 2003, 338(16): 1651-1663.
- [16] Brands C M J, Boekel M A J S. Kinetic modeling of reactions in heated monosaccharide-casein systems [J]. *J Agri Food Chem*, 2002, 50(23): 6725-6739.
- [17] 张 韵. 山楂炒焦机理及其焦香气味物质基础研究 [D]. 重庆: 西南交通大学, 2016.
- [18] 景亚凤. 基于传统功效的山楂炒焦物质基础及相关药效学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [19] 吴 翠, 高岳瑞, 巢志茂, 等. 五味子中 5-羟甲基糠醛含量与仓储和色泽的相关性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 24-27.
- [20] 夏 娟. 酸性氨基酸催化水解制备稀有人参皂苷的研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2017.
- [21] 刘 志, 李 伟, 张 晶, 等. 天冬氨酸降解人参二醇组皂苷及其美拉德反应产物的抗氧化活性 [J]. 食品科学, 2018, 39(7): 20-26.
- [22] 高观祯, 柯李晶, 饶平凡, 等. 阳光晒干对三七根中氨基酸含量的影响 [A] // 华东六省一市生物化学与分子生物学会 2008 年学术交流会论文摘要汇编 [C]. 南通: 华东六省一市生物化学与分子生物学会, 2008.
- [23] 王燕华, 金春爱, 孙印石, 等. 不同加工方式的鹿茸脂肪酸的气相色谱分析 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2431-2441.
- [24] 王燕华, 张秀莲, 赵 卉, 等. 不同加工方式对鹿茸中粗蛋白与水解氨基酸量的影响研究 [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3085-3091.
- [25] Whitelaw M L, Weaver C M. Maillard browning effects on *in vitro* availability of zinc [J]. *J Food Sci*, 2010, 53(5): 1508-1510.
- [26] 臧清策, 何菁菁, 白进发, 等. 快速筛查中药注射液中有害物质 5-羟甲基糠醛的 LC-MS/MS 方法及其质量评价研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(11): 1705-1709.
- [27] 宋艺君, 郭 涛, 周晓程. 不同产地黄精经不同方法炮制后多糖、5-羟甲基糠醛的含量变化 [J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2256-2258.
- [28] 邹 利, 邱炳勋, 刘 珂, 等. 党参炒前后党参多糖与 5-羟甲基糠醛的变化及其对胃肠平滑肌运动的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 149-154.
- [29] 朱梅芬, 刘向前, 吴柱熹, 等. 地黄的炮制对梓醇和 5-羟甲基糠醛含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(12): 1155-1157.
- [30] 于 莉, 吴晓毅, 梁曜华, 等. 山萸肉不同仓储时间与 5-羟甲基糠醛含量的相关性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(6): 95-98.
- [31] 杨岩涛, 唐闻汉, 陶叶琴, 等. 当归补血汤煎煮过程发生美拉德反应的物质基础研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1432-1441.
- [32] Li Y, Liu X, Meng L, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of furosine in fresh and processed ginsengs [J]. *J Gins Res*, 2018, 42(1): 21-27.
- [33] 刘振丽, 宋志前, 王 淳, 等. 泛糖程度不同的牛膝中 5-羟甲基糠醛含量测定 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 298-300.
- [34] 张令志, 吴 皓, 李 伟, 等. HPLC 法测定薏苡仁不同炮制品中 5-羟甲基糠醛及糠醛的含量 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20(6): 574-576.
- [35] 崔小兵, 李 伟, 文红梅, 等. UPLC 法测定白术不同炮制品中 5-羟甲基糠醛及糠醛的含量 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(5): 477-478.
- [36] 张振凌, 张红伟, 刘 博, 等. 白附子不同炮制品中 5-羟甲基糠醛的含量变化研究 [J]. 中药材, 2009, 32(8):

- 1207-1208.
- [37] 曹雨诞, 和颖颖, 张丽, 等. 白茅根炒炭前后 5-羟甲基糠醛的变化研究 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1475-1477.
- [38] 王佳, 宋海荣, 魏晓峰, 等. 巴戟天盐蒸过程中梅拉德反应及其产物的研究 [J]. 中药材, 2017(7): 1582-1585.
- [39] 宫瑞泽, 王燕华, 赵卉, 等. 鹿茸加工过程中 5-羟甲基糠醛的产生及影响因素探讨 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3270-3278.
- [40] 钟银燕, 毛淑杰, 顾雪竹, 等. 中药炮制辅料蜂蜜中 5-羟甲基糠醛的含量测定 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(20): 2203-2206.
- [41] 雷鹏, 李媛, 李新中, 等. 四物汤饮片与配方颗粒汤剂中没食子酸、5-羟甲基糠醛含量比较 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(5): 468-470.
- [42] Vlassara H, Palace M R. Glycoxidation: The menace of diabetes and aging. [J]. *J Med NY*, 2003, 70(4): 232-235.
- [43] Drenth H, Zuidema S U, Krijnen W P, et al. Advanced glycation end-products are associated with the presence and severity of paratonia in early stage alzheimer disease [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(7): 636-637.
- [44] de Vos L C, Lefrandt J D, Dullaart R P, et al. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 25(4): 291-299.
- [45] Henle T. AGEs in foods: Do they? [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(84): 145-147.
- [46] Reynaert N L, Gopal P, Rutten E P A, et al. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; overview of clinical evidence and potential contributions to disease. International [J]. *J Biochem Cell B*, 2016, 81(Pt B): 403-408.
- [47] Gu F L, Jinmoon K, Hayat K, et al. Characteristics and antioxidant activity of ultrafiltrated maillard reaction products from a casein-glucose model system [J]. *Food Chem*, 2009, 117(1): 48-54.
- [48] 龚巧玲, 张建友, 刘书来, 等. 食品中的美拉德反应及其影响 [J]. 食品工业科技, 2009, 53(2): 330-334.
- [49] 李沙, 郭栋, 王晓雯, 等. HPLC 法检测分析温度对中药口服液品质的影响 [J]. 中国酿造, 2015, 34(4): 30-34.
- [50] Jiménez-Castaño L, Villamiel M, Martín-Álvarez P J, et al. Effect of the dry-heating conditions on the glycosylation of b-lactoglobulin with dextran through the Maillard reaction [J]. *Food Hydrocoll*, 2005, 19(5): 831-837.
- [51] Jing H, Kitts D D. Antioxidant activity of sugar-lysine Maillard reaction products in cell free and cell culture systems [J]. *Arc Biochem Biophy*, 2004, 429(2): 154-163.
- [52] Friedman M. Food browning and its prevention: An overview [J]. *J Agr Food Chem*, 1996, 44(3): 631-653.
- [53] 尤新. 氨基酸和糖类的美拉德反应开发新型风味剂和食品抗氧剂的新途径 [J]. 食品工业科技, 2004, 48(7): 138-139.
- [54] Hartkopf J, Pahlke C, Lüdemann G, et al. Determination of N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine by a reversed-phase high-performance liquid chromatography method [J]. *J Chromatogr A*, 1994, 672(1/2): 242-246.
- [55] Ramonaityte D T, Adams K A, Tehrani K A, et al. The interaction of metal ions with maillard reaction products in a lactose-glycine model system [J]. *Food Res Inter*, 2009, 42(3): 331-336.
- [56] Ardestani A, Yazdanparast R. Inhibitory effects of ethyl acetate extract of teucricium polium on *in vitro* protein glycoxidation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(12): 2402-2411.
- [57] 付全意. 食品模拟体系糖化反应过程中羧甲基赖氨酸的形成和抑制 [D]. 广州: 华南理工大学, 2012.
- [58] Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, et al. Minodronate, a nitrogen-containing bisphosphonate, inhibits advanced glycation end product-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells by suppressing reactive oxygen species generation [J]. *Inter J Tissue React*, 2005, 27(4): 189-195.
- [59] Robert B, Harding J J. Prevention of cataract in diabetic rats by aspirin, paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen [J]. *Exp Eye Res*, 1992, 54(4): 509-518.
- [60] Guardiola F, Tres A, Codony R, et al. Lack of effect of oral supplementation with antioxidants on cholesterol oxidation product concentration of human plasma, as revealed by an improved gas chromatography method [J]. *Ana Biol Chem*, 2007, 389(1): 277-289.
- [61] Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine [J]. *Diabetes*, 1992, 41(1): 26-29.
- [62] 庄秀园, 瞿伟菁, 杨现艳. 几种中药有效成分对糖基化终产物形成的抑制作用 [J]. 中成药, 2006, 28(5): 732-734.
- [63] Urios P, Grigorovaborsos A M, Sternberg M. Flavonoids inhibit the formation of the cross-linking AGE pentosidine in collagen incubated with glucose, according to their structure [J]. *Eur J Nutr*, 2007, 46(3): 139-146.
- [64] Riceevans C A, Miller N J, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids [J]. *Free Rad Biol Med*, 1996, 20(7): 933-956.
- [65] Srey C, Hull G L, Connolly L, et al. Effect of inhibitor compounds on N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl) lysine (CML) and N<sup>ε</sup>-(carboxyethyl)lysine (CEL) formation in model foods [J]. *J Agr Food Chem*, 2010, 58(22): 12036-12041.
- [66] 于彭伟. 美拉德反应对食品加工的影响及应用 [J]. 肉类研究, 2010, 12(10): 15-19.