

• 专 论 •

基于“霰弹理论”的中药汤剂伴侣的研发策略与实践：以黄连解毒汤为例

柯秀梅^{1,3}, 张立胜³, 张定堃^{2*}, 仇敏², 杨军宣¹, 王建伟¹, 瞿礼萍², 韩丽^{2*}

1. 重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016

2. 成都中医药大学药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

3. 九江学院机械与材料工程学院, 江西 九江 332005

摘要: 中药汤剂普遍存在味苦、口感差的共性问题, 严重制约服药顺应性与中医临床疗效。这与汤剂混相体系下众多成分与苦味受体之间复杂的多对多时空响应与苦味信号综合叠加密切相关, 单一的掩味或矫味方法效果有限, 亟需寻找新的研究思路与策略。受咖啡伴侣的启示, 首次提出基于“霰弹理论”的中药汤剂伴侣的研制思路, 并选择疗效确切、苦味显著的经典名方黄连解毒汤为模型药, 研究汤剂伴侣的基本配方。针对黄连解毒汤中黄芩、黄连、黄柏、栀子的呈味特征, 采用单因素实验筛选出适宜的矫味剂纽甜、 γ -环糊精 (γ -cyclodextrin, γ -CD) 和 mPEG2000-PLLA₂₀₀₀, 并采用星点设计-响应面优化法优化矫味剂配方, 得到黄连解毒汤最优伴侣剂配方为纽甜-mPEG2000-PLLA₂₀₀₀- γ -CD-黄连解毒汤的质量比为 0.028 : 0.15 : 1.5 : 100。实验结果表明伴侣剂配方中 3 个矫味剂达到了 1+1+1>3 的协同矫味增甜的效果, 对于提高汤剂服药顺应性、提升中药制剂临床疗效具有重要意义。

关键词: 中药汤剂伴侣; 霰弹理论; 矫味; 黄连解毒汤; 纽甜; γ -环糊精

中图分类号: R283.661

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)15-4443-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.001

Research and development strategy and practice of traditional Chinese medicine decoction companion based on “grape-shot theory”: Huanglian Jiedu Decoction as an example

KE Xiu-mei^{1,3}, ZHANG Li-sheng³, ZHANG Ding-kun², QIU Min², YANG Jun-xuan¹, WANG Jian-wei¹, QU Li-ping², HAN Li²

1. College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resources with Southwest Characteristics, College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. College of Mechanical and Material Engineering, Jiujiang University, Jiujiang 332005, China

Abstract: Bitter and poor taste is the common problem of traditional Chinese medicine (TCM) decoction that seriously restrict the compliance and clinical efficacy of it. This is closely related to the complex many-to-many spatiotemporal response and comprehensive superposition between many components and bitter taste receptors in the decoction miscibility system. The effect of single masking or flavor correction method is limited, thus it is urgent to find new research ideas and strategies. Based on the “grape-shot theory” and learning from success of the coffee companion to develop TCM decoction companion agent, Huanglian Jiedu Decoction (黄连解毒汤), a classic famous prescription with definite curative effect and significant bitter taste, was selected as the model drug to study the

收稿日期: 2020-12-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803745); 国家自然科学基金资助项目 (81960721); 国家博士后科学基金面上项目 (2020M683269); 江西省自然科学基金青年项目 (20181BAB215040); 四川省科技厅杰出青年人才项目 (2019JDJQ0007); 2019—2021 年度中华中医药学会青年人才托举工程项目 (2019-QNRC2-B05)

作者简介: 柯秀梅 (1987—), 女, 博士, 从事中药制剂新技术、新工艺及基础研究。E-mail: 458624665@qq.com

***通信作者:** 张定堃 E-mail: zhangdingkun@cduetcm.edu.cn

韩丽 E-mail: hanliyix@163.com

basic formula of decoction companion. According to the taste characteristics of Huangqin (*Scutellariae Rhizoma*), Huanglian (*Coptidis Rhizoma*), Huangbo (*Phellodendri Chinensis Cortex*) and Zhizi (*Gardeniae Fructus*), neotame, γ -cyclodextrin (γ -CD) and mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ were selected as corrigents by single factor experiment. And the central point design-response surface optimization was used to optimize the formulation of the chaperone agent. The optimal formula of bitterness suppression agent was optimized as neotame-mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀- γ -CD-Huanglian Jiedu Decoction with the mass ratio of 0.028 : 0.15 : 1.5 : 100. The experimental results showed that the three taste masking agents in the chaperone formula achieved synergistic effect of 1 + 1 + 1 > 3, which is of great significance for improving the compliance of Chinese medicine and improving the clinical efficacy of TCM preparations.

Key words: TCM decoction companion; grape-shot theory; modifying taste; Huanglian Jiedu Decoction; neotame; γ -cyclodextrin

中药汤剂是真溶液、胶体、乳浊液、混悬液等组成的混合相态体系。苦味物质多以分子态或胶体形式存在，高度分散，能瞬时形成广泛而强烈的刺激。中药汤剂的苦感为复杂相态下众多成分与苦味受体之间复杂的多对多时空响应与综合叠加效应的结果^[1]。单一的掩（矫）味手段如包含^[2]、添加苦味受体抑制剂^[3]和添加甜味剂在中成药中取得了一定的效果，但在液体制剂中的使用效果受到包封率、使用量等的限制，难以达到预期效果。基于此，本文选择疗效确切、苦味突出的中药汤剂黄连解毒汤（方中黄连、黄柏极苦，黄芩微苦，栀子苦；已知苦味成分小檗碱、黄柏碱、黄连碱为生物碱，阿魏酸为有机酸，黄芩苷为黄酮，栀子苷为环烯醚萜，柠檬苦素为苦味素）为代表，引入“霰弹理论”，借鉴霰弹枪发弹多、打击面广、命中率高的特点，有机整合现有掩味[环糊精（cyclodextrin, CD）包含]、矫味（甜味剂）和两亲性嵌段聚合物的特点，以期形成有效的矫味新策略。针对黄连解毒汤，本文采用从单味药到汤剂，自单元向整体、各个击破的策略，对其进行矫味研究。即分别从黄连、黄柏、黄芩和栀子 4 个单味药苦味特点及有效矫味到黄连解毒汤方剂的抑苦味工艺进行研究，借鉴咖啡伴侣的成功经验，拟开发中药汤剂伴侣剂。

1 基于“霰弹理论”的中药汤剂伴侣思路

1.1 苦味形成机制

味觉感知的基本单元是味蕾，人类口腔内大约有 5000 个味蕾，主要分布于舌头的上表皮^[4]。每个味蕾由 50~100 个味细胞组成^[5]。根据显微结构特征，可将哺乳动物的味细胞分为 I、II、III 和 IV 型 4 种细胞。其中，II 型细胞能感知甜、苦和鲜味 3 种基本味道^[6]。而酸、苦、甜、咸和鲜味分别由不同的味觉受体感知。由于需要识别数量庞大、结构和特征相异的苦味物质，苦味受体亚型最多。目前，已在人类中发现 25 种苦味受体。苦味物质与苦味受体相互作用

后，经过苦味信号传导，使大脑感受到苦味^[7]。

在味觉受体细胞的信号传导中，目前已知有 2 条苦味信号传导途径：（1）苦味物质与苦味受体（bitter taste receptors, Tas2Rs）结合，激活 α -味觉素-磷酸二酯酶（phosphodiesterase, PDE, 效应酶）-环核苷酸（cyclic nucleotides, cNMP）通路，使细胞质内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）浓度降低，解除对钙通道的抑制， Ca^{2+} 被释放，最终导致膜去极化和神经递质释放。（2）激活 β -味觉素-磷脂酶 C（phospholipase C, PLC）-1,4,5-三磷酸肌醇（inositol triphosphate, IP_3 ）/二酰基甘油（diacylglycerol, DAG）通路，磷脂酶 β 活化产生 IP_3 和 DAG，导致 Ca^{2+} 释放^[8-9]，见图 1。

1.2 中药汤剂苦味特殊的形成模式

中药苦味的感知原理与单一成分类似，却更加复杂、特殊。首先，中药苦味成分具有普遍性与多样性。统计《中国药典》2020 年版发现超过 50% 的中药和中成药具有不同程度的苦味，超过 80% 的成方和单味制剂有苦味和/或涩味。尤其是常用的解表药、清热解毒药等，多含有味苦的生物碱、萜类、蒽醌、黄酮、多酚、糖苷和苦味素等成分。

其次，汤剂是一个包括真溶液、胶体、乳浊液和混悬液等复杂的混合相态体系，其化学成分亦具有多态性。同一汤液，不同相态中的化学成分组成和含量各异，同一种类成分可能同时存在于多种相态中^[10]。与单一成分的溶液相比，汤液在服药时进入口腔后，真溶液中的苦味成分分子和离子刺激苦味受体，形成苦味感知。而包埋在胶体颗粒中和悬浮于混悬液的苦味成分受状态限制，在入口到吞咽的瞬间苦味信号被屏蔽，影响了其对苦味受体的激活。

再次，中药汤液在煎煮中，很多苦味成分如糖苷类、黄酮类、生物碱类、萜类和苦味素类等被煎出。这些成分在形成苦味刺激时，有的成分能同时

激活多个苦味受体，有的苦味受体能被多个成分同时激活（图2），最后输出的苦味结果为各成分和相应受体不同时间作用的累积叠加^[3]。即成分和相态

体系复杂的中药汤液的苦味是浓度和时间先后集合与叠加的结果，显著放大了刺激效果，使其苦味强烈持久。

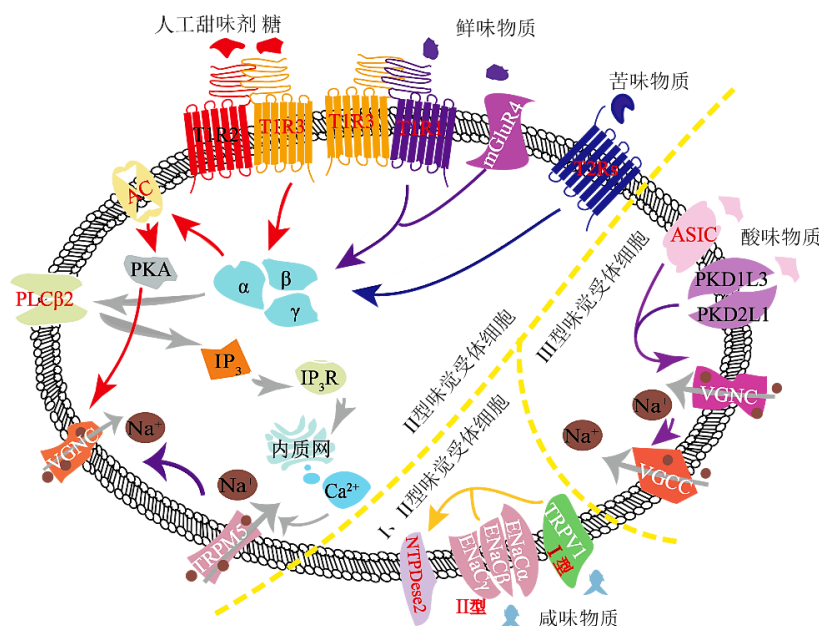


图1 人类味觉细胞的味觉信号转导通路
T1R-味觉受体第一家族 T2R-味觉受体第二家族 mGluR-代谢性谷氨酸受体家族 ASIC-酸敏感离子通道 ENaCs-上皮钠通道 TRPV1-非选择性阳离子通道 PKD2L1-多囊肾显性蛋白2L1 AC-腺苷酸环化酶 PKA-蛋白激酶 A TRPM5-瞬时受体电位 M 亚型 5
T1R-taste receptor family 1 member T2R-taste receptor family 2 member mGluR-metabotropic glutamate receptor ASIC-acid-sensing ion channel ENaCs-epithelial Na⁺ channel TRPV1-transient receptor potential vanilloid 1 PKD2L1-polycystic kidney dominant 2 like 1 AC-adenylate cyclase PKA-protein kinase A TRPM5-transient receptor potential melastatin 5

图1 人类味觉细胞的味觉信号转导通路
Fig. 1 Taste signal transduction pathway in human taste cells

$$(C_1, C_2, \dots, C_{m-1}, C_m) \times (T_1, T_2, \dots, T_{n-1}, T_n) =$$

C_1T_1	C_1T_2	...	C_1T_{n-1}	C_1T_n
C_2T_1	C_2T_2	...	C_2T_{n-1}	C_2T_n
...	...	...	...	...
$C_{m-1}T_1$	$C_{m-1}T_2$	...	$C_{m-1}T_{n-1}$	$C_{m-1}T_n$
C_mT_1	C_mT_2	...	C_mT_{n-1}	C_mT_n

C-化合物 T-苦味受体
C-components T-bitter receptor

图2 中药汤剂苦味信号形成模式示意图

Fig. 2 Schematic diagram of bitter signal formation mode of traditional Chinese medicine decoction

当 m 个化合物刺激 n 个苦味受体时，产生的苦味刺激结果为 $\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n B_{ij}$ 。当化合物 C_i 激活苦味受体 T_j 时，形成苦味信号， B_{ij} （苦味感知）为正值；当化合物 C_i 对苦味受体 T_j 无刺激时，不形成苦味信号， B_{ij} 为零；当苦味受体 T_j 被化合物 C_i 抑制时，则苦味信号传导受到抑制， B_{ij} 为负值。

综上所述，中药苦味的特殊之处在于众多成分与苦味受体之间复杂的多对多时空响应与综合叠加效应，这是“良药苦口”的生物化学机制。

1.3 现有掩味与矫味技术在中药液体制剂中的适宜性分析

针对苦味感知途径与机制，目前主要包括掩味与矫味（呈味物质相互作用）2 类技术。

1.3.1 掩味技术 掩味是指物理隔离苦味物质，如 CD 包合、微囊等。但这类方法在液体制剂中的应用面临诸多挑战。以 β -CD 包合为例，往往要求主客体分子之间的空间匹配、能量适合，目前较多应用于中药单一成分或某味药提取物的掩味，且水溶性

差, 不适宜于汤剂掩味。但实际应用中, 中药所含成分相对分子质量跨度大、结构各异, 理想装载客体分子或苦味基团的难度较大, 且受制于包封率的影响, 效果并不理想。

1.3.2 矫味技术

(1) 抑制苦味受体: 抑制苦味受体是指针对性地采用苦味受体抑制剂, 与苦味物质竞争结合苦味受体, 抑制受体活性, 或诱导受体异构化, 阻断苦味感知细胞内信号的形成等。如安赛蜜、肠二醇、 γ -氨基丁酸等。这是近年来备受关注的方法, 但这类方法在中药制剂中的应用面临较多难题。第一, 苦味受体亚型众多, 尚缺乏广谱受体抑制剂, 难以适用于中药复方制剂。第二, 苦味受体广泛分布于脑、呼吸道^[11]、肾、胃、十二指肠等脏器, 单纯抑制苦味受体, 可能影响多脏器的生理功能^[12]。

(2) 呈味物质干扰苦味信号的传导: 目前发现, 添加甜味、鲜味物质对部分物质的苦味感知有干扰作用。甜、鲜、苦 3 种味觉受体类型虽不一致, 但他们的受体和信号传导通路均存在于 II 型味觉细胞中, 并且感知通路存在部分重叠。人工甜味剂刺激的甜味反应通路与苦味 β 、 γ -味导素-PLC-IP₃/DAG 通路一致, 代谢四型谷氨酸受体诱导的鲜味反应通路与 α -味导素-PDE-cNMP 通路相同。当味觉信号传递至突触部分, 苦味与甜味的信号传导开始竞争。由于苦味和甜味传导过程中的正负反馈交织、相互抑制的综合博弈, 使得大脑感知的结果是苦甜并存, 甚至伴随奇怪的兼味, 这也解释了单纯使用甜味剂难以完全抑苦矫味的现象。

客观而言, 甜味剂的使用对于部分中成药取得了较好效果^[13], 如在中成药中使用较多的阿斯巴甜^[14]、甜菊素^[15]和纽甜。但“苦甜并存”的口感仍是常态。人类苦味受体数量多、阈值低、感知占优势, 一旦药物中苦味物质作用强、浓度高时, 苦味信号传递占据绝对优势, 甜味剂作用难以凸显。如小儿感冒口服液、小儿退热口服液等儿童制剂, 尽管使用了甜味剂, 苦味仍然很突出。

传统的物理隔离、抑制苦味受体、混淆苦味感知在中药液体制剂的抑苦应用均有其局限性, 为了确保用药安全, 亟需在不干扰受体功能的前提下, 寻找新的抑苦手段与策略。

1.4 实现中药液体制剂抑苦新模式

苦味感知的生理机制极其复杂, 至今尚无明确的苦味感觉生物学机制。比如, 为何结构各异的化

合物能呈现同种苦味? 这可能与苦味受体及其信号传导有关。而苦味物质(配体)与受体的结合是苦味形成的第一步。目前, 关于苦味物质如何激活受体, 主要有空间专一性学说、内氢键学说^[16]与三点接触理论, 广为认可的是三点接触理论。三点接触理论认为, 苦味模式包括亲电性基团 AH、亲核基团 B 及疏水基团 X 3 个部分, 当苦味物质 AH 与受体 A'结合, X 与受体 X'结合, B'位置悬空^[17]时, 则产生苦味。

综合来看, 苦味感知的触发须同时具备 2 个条件: 一是苦味成分结构上的 AH 与受体 A'结合, 如 -NO₂、=N、=N-、-SH、-S-、-SO₂H、-S-S-、=C=S 等; 二是苦味成分的疏水性基团与受体多烯磷脂疏水口袋之间形成疏水作用。

基于上述分析, 本文提出在液体状态下, 添加两亲性嵌段聚合物, 一方面, 利用其疏水端屏蔽苦味分子的疏水基团, 亲水端在成分与受体之间形成阻隔, 以期实现苦味成分的“隐形修饰”^[18]; 另一方面, 两亲性嵌段聚合物的加入增加了原体系中胶体相的占比, 使得苦味物质重新分配, 降低其在真溶液中的分配量和浓度, 减少苦味成分与受体的直接接触和刺激, 达到抑苦效果。即通过两亲性嵌段聚合物屏蔽疏水基团是实现中药苦味成分“隐形修饰”的可能途径。

1.5 基于“霰弹理论”矫味

中药汤液中苦味成分对苦味受体的作用具有多成分、多靶点和多层次的特点, 类似于“集团军式作用”, 为其矫味带来巨大的挑战。采用单一矫味方法对中药汤液进行矫味, 就好像打仗中单兵面对众多敌军的作战, 很可能寡不敌众, 抑苦效果难达预期。因此, 本文引入“霰弹理论”对中药汤液进行矫味。与步枪相比, 霰弹具有单次射击子弹多、覆盖面广、命中率高, 造成多部位、大面积、多层次和多系统、整体打击的特点。

本文将 CD 掩味、人工甜味剂矫味和聚合物“隐形修饰”苦味成分而抑苦的多种矫味途径进行有机整合, 以期在类似作用中产生“叠加作用”, 不同作用间形成“协同作用”, 以达到 1+1+1>3 的效果。在提高矫味效果的同时, 减少单一矫味剂的使用量, 避免大量使用某单一矫味剂而带入其他不良风味和不良反应, 如甜菊糖苷的苦涩味、部分人工甜味剂的金属味和对肠道菌群、代谢等的影响。

基于“霰弹理论”的矫味策略, 作用范围从切

断苦味信号形成的源头（隔断受体与配体接触）到干扰信号的形成和传导过程（竞争苦味信号形成和传导通路中的靶点），实现多层次、大面积的整体矫味效果，有望为中药汤剂矫味提供有效可行的策略。

苦味成分通常具有一定的疏水性，在混杂了真溶液、胶体和混悬液的中药汤液这个复杂体系中，苦味成分的分布也具有多样性：有的仅存在于真溶液、胶体或混悬液中，而有的则同时分布于其中的 2 相（如真溶液和胶体）或 3 相（真溶液、胶体和混悬液）中。这种分布处于动态平衡中，随着时间和外界条件如温度、pH 值和其他条件（如两亲性聚合物的加入）的改变而发生变化。不同相态中的苦味成分都能对苦味受体形成刺激，其中以真溶液中的成分刺激效果最强。

加入伴侣剂后，中药汤液中原来的相态和苦味成分分布的平衡被打破：两亲性嵌段聚合物在增加体系中胶体占比的同时减少了真溶液中苦味成分的分布；包合物（如 γ -CD）能结合真溶液中苦味成分的疏水基团，将更多苦味成分分子“装”入“桶”内。以上为从药的角度，对苦味成分层层防护，隔断苦味成分与受体的接触，阻止苦味信号的形成；“漏网之苦”则从人的角度，以矫味剂（如甜味剂）干扰苦味信号的形成或传导。

综上所述，本策略的矫味宗旨为基于“霰弹理论”，分别从药和人的角度，汤液相态、真溶液中的苦味成分及其电子云状态以及苦味信号传导的起始

和过程进行多角度、多层次的矫味，实现在苦味受体激活前到临激活，再到被漏网的苦味成分激活后对其进行全方位的整体阻击拦截，以达到强效矫味之功。

2 以黄连解毒汤为例的矫味实践

2.1 模型药黄连解毒汤的选择依据

黄连解毒汤是由黄连、黄芩、黄柏和栀子 4 味药组成的复方，功能泻火解毒，主治三焦火毒热盛之证，为清热解暑的代表方和基础方。该方味极苦，略酸，严重影响成人和儿童的服药顺应性。方中黄连、黄柏极苦，黄芩微苦，栀子苦中夹酸，已知苦味成分小檗碱、黄柏碱、黄连碱为生物碱，阿魏酸为有机酸，黄芩苷为黄酮，栀子苷为环烯醚萜，柠檬苦素为苦味素，具有很好的代表性。对 4 味药水煎液的研究发现，黄芩苦味微弱，黄连和黄柏味极苦且后味绵长（尤其是黄连），栀子味苦微酸，即黄连解毒汤的苦味主要来自于黄连、黄柏和栀子，且黄连对其后味贡献最大。故针对黄连、黄柏和栀子的苦味进行矫味，采用志愿者感官评价法，筛选黄连解毒汤的伴侣剂。

2.2 定量描述分析(quantitative description analysis, QDA)评价抑苦效果^[19-20]

采用 QDA 评价抑苦效果。借用对甜味剂感官评价的指标定义，筛选 4 个感官特征及其参照物，如表 1 所示，按表中内容对评价人员进行培训。感官评价实验重复 2 次。甜度值越大越甜，苦度值越大越苦。

表 1 感官评价术语

Table 1 Sensory evaluation terms

术语	定义	参照物	强度	评分
入口甜	由样品（如纽甜）溶液进入口腔中 30 s 后产生的味道	纽甜溶液	0.02%	甜度为 10
余甜味	吐出样品 30 s 后感受到的甜味			
入口苦	由样品（如黄连解毒汤水煎液）溶液进入口腔中 30 s 后产生的味道	黄连解毒汤煎液	0.2 g/mL（生药量）	苦度为 10
余苦味	吐出样品 30 s 后感受到的苦味			

在评定 2 h 前，采用蒸馏水配制各溶液，配好的溶液在 $(40 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的恒温水浴中保持温热状态。每次提供 25 mL 样品并随机编码，随机品尝评价。评价者评价后吐出所有样品，每个样品品尝间休息 1 min 以减少上一次样品的余味影响。评定时用纯净水和无糖馒头去除上一个样品的残留味道。评定室温度保持在 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 。

感官评价小组由 12 位评价员组成（7 位男生和 5 位女生），年龄在 18~25 岁，是九江学院生命科

学与药学院的本科生与研究生。感官评价小组成员通过基本味道识别和阈值测定对甜味（质量分数为 0.3% 的蔗糖）和苦味（剂量为 16 mg/kg 的奎宁）的区别能力进行筛选确定。

2.3 药液质量浓度的选择

预实验分别以 0.02% 纽甜对 0.05、0.1、0.2、0.3 g/mL（生药量）黄连、黄柏、栀子和黄连解毒汤水煎液进行矫味。结果表明，质量浓度低时药液苦味低，易于矫味，但药液量大，影响患者服药顺应性；质量

浓度高时药液太苦,难以实现志愿者评分。综合考虑,0.1 g/mL 单味药和 0.2 g/mL 黄连解毒汤的样品质量浓度适合本矫味实验。黄连解毒汤临床用量为 30 g/d (生药量),3 次/d,50 mL/次,符合临床用药规律。

2.4 数据处理方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 21.0 (美国 IBM 公司) 软件对实验数据进行单因素方差分析。

2.5 针对各药苦味特征的矫味

2.5.1 种类筛选

(1) 甜味剂: 不同种类和来源的甜味剂,其口感特征和甜度差异显著,本实验从不同种类和甜度的甜味剂中选择代表性甜味剂进行矫味。从糖醇类的 D-甘露醇 (甜度为 0.57~0.72),糖类中的经典甜味剂蔗糖 (甜度为 1.0),配糖体中的罗汉果甜苷 (甜

度为 200) 和甜菊糖苷 (甜度为 180~200),蛋白质中的索马甜,人工甜味剂中的三氯蔗糖 (甜度为 600)、阿斯巴甜 (甜度为 200) 和纽甜 (甜度为 7000~13 000) 中选出矫味效果极显著优于其他甜味剂的纽甜 (图 3),有效矫味浓度为 0.020% (表 2)。甜度过高则易引起甜腻感,浓度过低则矫味效果不佳,

预实验结果表明,0.02% 纽甜溶液为甜度适中,且矫味效果佳,故本实验以 0.02% 纽甜溶液为最佳甜度 10; 苦味越低越好,且为与甜度值平衡,此处取苦味评价值倒数的 50 倍作为统计值。本实验发现,甜味剂的甜度越高,对黄连、黄柏、栀子和黄连解毒汤的抑苦效果就越好,特别是对黄连和黄柏等苦味强烈、持久的中药。如纽甜,它不仅能显著降低药物的入口苦味,还高度抑制了其余味苦,达到有效矫味的效果。

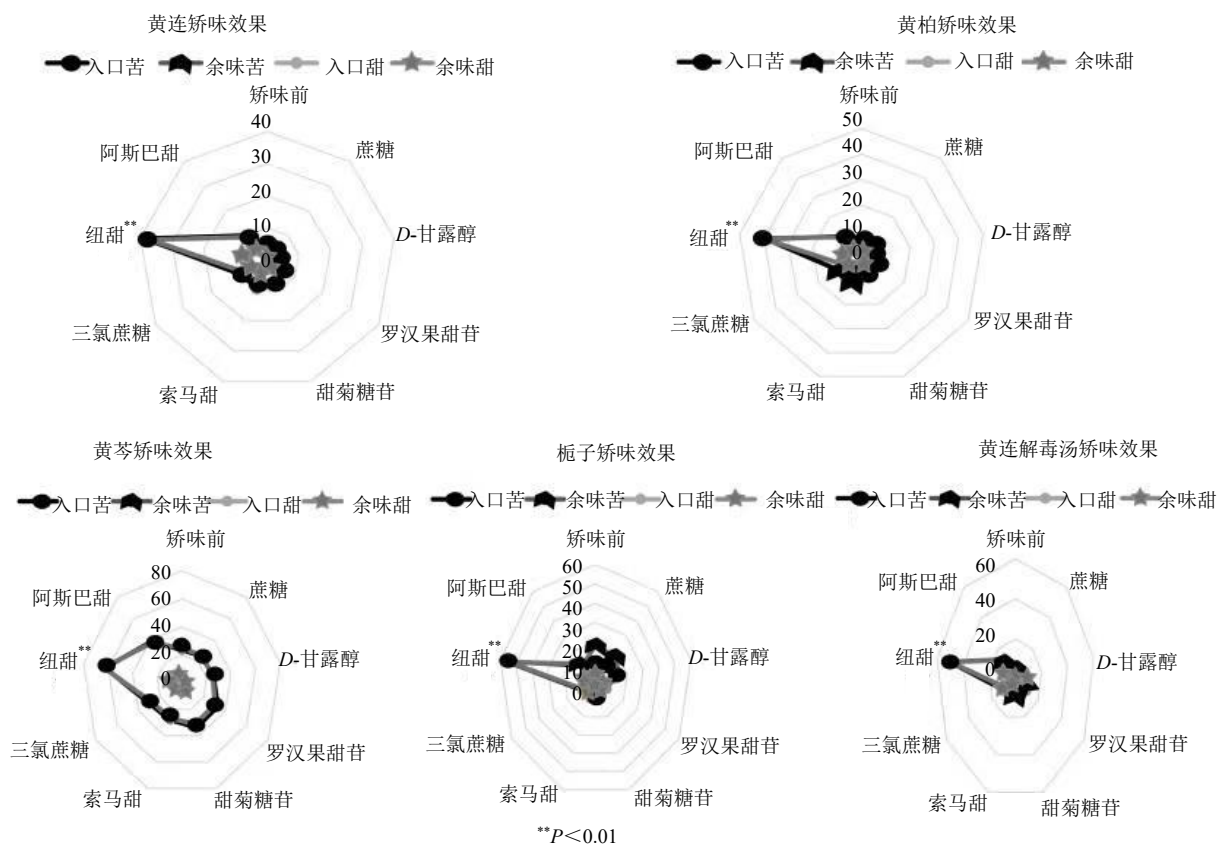


图3 甜味剂的筛选结果 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 3 Results of sweeter masking ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

(2) CD: 由于黄连和黄柏等目标药物苦味太强,低浓度的 CD 不能有效抑制其苦味。而 β -CD 的溶解度远低于 γ -CD, 仅 1.85%, 故本实验选择 γ -CD 作为矫味剂之一, 结果见图 4。 γ -CD 能显著抑制各药的苦味和栀子、黄连解毒汤的酸味, 有效掩味浓

度为 1.6%, 见表 3。但经其矫味后的黄连、黄柏和黄连解毒汤的苦味仍然较强。

(3) 聚合物: 自常用表面活性剂聚山梨酯 20、CC497、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188 以及两亲性嵌段聚合物 mPEG₂₀₀₀-PCL₂₀₀₀、mPEG₅₀₀₀-PLLA₅₀₀₀、

表 2 纽甜浓度初筛 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Primary screening of neotame concentration ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

口感	矫味前评分	矫味后评分				
		0.001%	0.010%	0.020%	0.040%	0.060%
入口苦	10.9 ± 1.4	9.3 ± 0.4**	5.5 ± 0.1** ^{ΔΔ}	2.8 ± 0.5*** ^{ΔΔ}	2.3 ± 0.1**	1.4 ± 0.3***
余苦味	11.6 ± 1.2	9.0 ± 0.2**	7.3 ± 0.3** ^{ΔΔ}	2.0 ± 0.2*** ^{ΔΔ}	1.9 ± 0.2**	2.1 ± 0.2**
入口甜	0	5.5 ± 0.5**	8.4 ± 0.6** ^{ΔΔ}	10.0 ± 0.7*** ^{ΔΔ}	5.0 ± 0.3** ^{ΔΔ}	6.5 ± 1.5**
余甜味	0	5.0 ± 0.9**	6.0 ± 0.8**	10.0 ± 1.2*** ^{ΔΔ}	6.2 ± 1.3** ^{ΔΔ}	5.9 ± 0.6**

与矫味前的汤液比较: ** $P < 0.01$; 经 0.010% 纽甜矫味的汤液与经 0.001% 纽甜矫味的汤液比较: ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 经 0.020% 纽甜矫味的汤液与经 0.010% 纽甜矫味的汤液比较: *** $P < 0.01$; 经 0.040% 纽甜矫味的汤液与经 0.020% 纽甜矫味的汤液比较: ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 经 0.060% 纽甜矫味的汤液与经 0.040% 纽甜矫味的汤液比较: * $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs decoction before taste masking; ^{ΔΔ} $P < 0.01$ decoction after taste masking by 0.010% neotame vs decoction after taste masking by 0.001% neotame; *** $P < 0.01$ e decoction after taste masking by 0.020% neotame vs decoction after taste masking by 0.01% neotame; ^{ΔΔ} $P < 0.01$ decoction after taste masking by 0.040% neotame vs decoction after taste masking by 0.020% neotame; * $P < 0.05$ decoction after taste masking by 0.060% neotame vs decoction after taste masking by 0.040% neotame

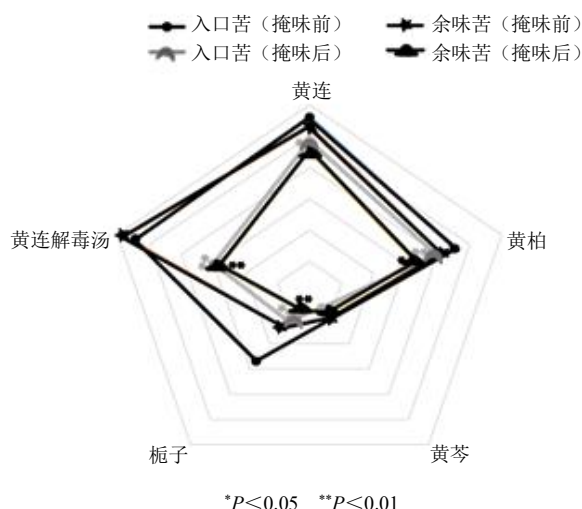


图 4 γ -CD 的掩味结果 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 4 Results of bitter masking of γ -CD ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

表 3 γ -CD 浓度的初筛 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Primary screening of γ -CD concentration ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

口感	掩味前评分	掩味后评分							
		0.1%	0.2%	0.4%	0.8%	1.6%	3.2%	6.4%	10.0%
入口苦	10.9 ± 1.4	8.6 ± 1.0**	8.0 ± 0.9**	7.3 ± 0.6** ^Δ	6.1 ± 0.7** ^{ΔΔ}	5.0 ± 0.6** ^{ΔΔ}	4.3 ± 0.4**	4.7 ± 0.3**	4.0 ± 0.7**
余苦味	11.6 ± 1.2	7.9 ± 1.1**	7.7 ± 0.8**	6.8 ± 0.9** ^{ΔΔ}	6.4 ± 1.0**	4.3 ± 0.4** ^{ΔΔ}	4.3 ± 0.6**	5.1 ± 1.0**	4.6 ± 0.6**
甜	0	0	0	0	0	0	1.3 ± 0.6**	3.4 ± 0.5**	5.6 ± 0.6**

与掩味前的汤液比较: ** $P < 0.01$; 经 0.4% γ -CD 掩味的汤液与经 0.2% γ -CD 掩味的汤液比较: ^Δ $P < 0.05$ ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 经 0.8% γ -CD 掩味的汤液与经 0.4% γ -CD 掩味的汤液比较: *** $P < 0.01$; 经 1.6% γ -CD 掩味的汤液与经 0.8% γ -CD 掩味的汤液比较: ^{ΔΔ} $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs decoction before taste masking; ^Δ $P < 0.05$ ^{ΔΔ} $P < 0.01$ decoction after taste masking by 0.4% γ -CD vs decoction after taste masking by 0.2% γ -CD; *** $P < 0.01$ decoction after taste masking by 0.8% γ -CD vs decoction after taste masking by 0.4% γ -CD; ^{ΔΔ} $P < 0.01$ decoction after taste masking by 1.6% γ -CD vs decoction after taste masking by 0.8% γ -CD

PLLA₂₀₀₀ 为 0.1%~0.2%、 γ -CD 为 1.0%~2.0%，采用 Design-Expert V8.0.6.1 软件对黄连解毒汤的矫味伴侣剂处方进行 CCD-RSM 设计，以优化伴侣

剂配方。选择纽甜、mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 和 γ -CD 为影响黄连解毒汤感官评分的考察因素，纽甜、mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、 γ -CD 的用量分别用 X_1 (%)、

PLLA₂₀₀₀-PEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、mPEG₂₀₀₀-PDLLA₂₀₀₀ 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 中选出能显著削弱黄连、黄柏、栀子和黄连解毒汤苦味、并调和各样品入口口感的 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀，见图 5，有效浓度为 0.15%，见表 4。

综上所述，筛选出对栀子苦味和酸味有较好掩蔽效果的 1.6% γ -CD，能削弱黄连、黄柏、栀子和黄连解毒汤的苦味并调和其入口口感的 0.15% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 和能显著抑制黄连和黄柏的苦味（入口苦和余味苦）的 0.02% 纽甜，3 者合用能显著改善黄连解毒汤的患者服药顺应性。

2.5.2 伴侣剂配方优化 星点设计-效应面 (central composite design-response surface method, CCD-RSM) 实验设计，基于单因素筛选结果，设定纽甜取值水平为 0.01%~0.03%、mPEG₂₀₀₀-

X_2 (%)、 X_3 (%) 表示, X_1 、 X_2 和 X_3 为自变量, 经矫味后黄连解毒汤的入口苦味 Y_1 (分)、入口甜味 Y_2 (分)、后苦味 Y_3 (分) 和后甜味 Y_4 (分) 为

考察指标, 进行 3 因素 3 水平 (-1, 0, 1) 的 CCD-RSM 实验, 经 Design-Expert V8.0.6.1 软件设计 20 组实验组合, 见表 5。

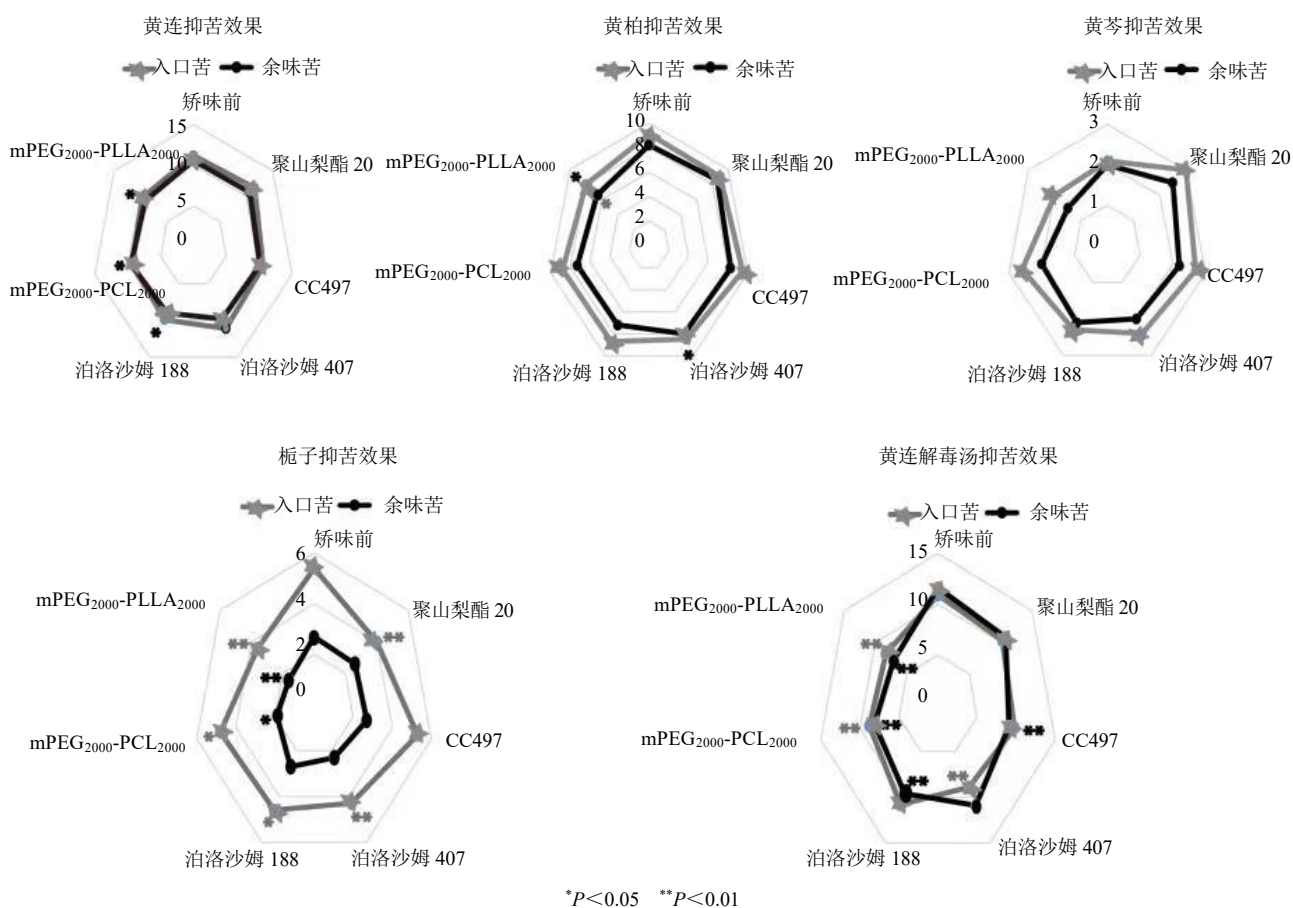


图 5 聚合物对黄连解毒汤及各单味药的抑苦效果 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 5 Effect of polymer on bitterness of Huanglian Jiedu Decoction and each herb ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

表 4 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 浓度初筛 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 4 Primary screening of mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ concentration ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

口感	抑苦前评分	抑苦后评分				
		0.05%	0.10%	0.15%	0.20%	0.25%
入口苦	10.9 ± 1.4	8.9 ± 0.9**	7.9 ± 1.3** ^Δ	6.8 ± 0.9** ^Δ	6.2 ± 1.3**	6.1 ± 1.0**
余苦味	11.6 ± 1.2	8.8 ± 1.0**	6.9 ± 0.8** ^{ΔΔ}	6.1 ± 0.4**	6.5 ± 1.0**	6.0 ± 1.3**

与抑苦前的汤液比较: ** $P < 0.01$; 经 0.10% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 抑苦的汤液与经 0.05% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 抑苦的汤液比较: ^Δ $P < 0.05$ ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 经 0.15% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 抑苦的汤液与经 0.10% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 抑苦的汤液比较: * $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs decoction before taste masking; ^Δ $P < 0.05$ ^{ΔΔ} $P < 0.01$ decoction after taste masking by 0.10% vs decoction after taste masking by 0.05% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀; * $P < 0.05$ decoction after taste masking by 0.15% vs decoction after taste masking by 0.10% mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀

2.5.3 数据分析与最优方案验证^[21]

(1) 数据回归分析: 以回归模型的拟合度、失拟项、决定系数和校正系数为综合指标, 选择 2FI、线性、二次方程、三次方程 4 种数学模型中的最优模型, 结果见表 6, 4 种模型中, 2FI 为各响应值的最适模型。 $Y_1 = 4.390 - 0.460 X_1 - 0.150 X_2 + 0.094 X_3 - 0.290 X_1 X_2 + 0.140 X_1 X_3 - 0.370 X_2 X_3 + 0.089 X_1 X_2 X_3$;

$Y_2 = 4.300 + 0.550 X_1 + 0.077 X_2 - 0.006 X_3 + 0.600 X_1 X_2 + 0.004 X_1 X_3 + 0.220 X_2 X_3 + 0.089 X_1 X_2 X_3$; $Y_3 = 4.330 - 0.430 X_1 - 0.093 X_2 + 0.046 X_3 - 0.340 X_1 X_2 + 0.190 X_1 X_3 - 0.310 X_2 X_3 - 0.006 X_1 X_2 X_3$; $Y_4 = 3.530 + 0.540 X_1 - 0.001 X_2 + 0.041 X_3 + 0.350 X_1 X_2 - 0.087 X_1 X_3 + 0.410 X_2 X_3 + 0.087 X_1 X_2 X_3$ 。

(2) 方差分析: 经方差分析结果知, 4 个响应

值选择的拟合模型 $P < 0.05$, 即本实验中采用的 2FI 模型显著, 拟合度佳。失拟项表示模型实际值与预测值不拟合概率, 本实验中 4 个拟合方程的失拟项 $P > 0.05$, 无显著差异, 即回归模型在研究区域中无失拟情况, 且信噪比均 > 4 , 表明实验误差小, 实验数据可靠度高。4 个响应值的回归模型均能用于组甜、mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 和 γ -CD 3 种矫味剂用量进

行优化, 同时能预测其协同作用于黄连解毒汤的综合感官影响, 且证明了黄连解毒汤综合感官与矫味伴侣剂存在显著的相关性, 即实验设计科学合理。

(3) 效应面分析及预测: 为进一步探索因素间的协同作用, 对经 Design-Expert V8.0.6.1 软件及 2FI 方程绘制的响应值受考察因素影响的二维等高线图和三维曲线图进行分析, 结果见图 6。

表 5 CCD-RSM 实验设计及结果

Table 5 Experimental design and results of CCD-RSM

序号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
1	0.03	0.15	1.94	5.05	4.13	4.75	3.25
2	0.04	0.20	1.50	3.25	6.13	3.25	5.13
3	0.03	0.07	0.85	4.60	3.75	4.63	3.50
4	0.03	0.15	0.85	5.49	3.38	5.50	3.50
5	0.04	0.10	1.50	4.50	4.25	4.50	3.38
6	0.05	0.15	0.85	3.90	4.50	3.88	4.00
7	0.03	0.15	0.85	4.31	4.00	4.38	2.88
8	0.03	0.15	-0.24	3.76	4.75	3.75	3.63
9	0.01	0.15	0.85	5.19	3.25	5.13	2.38
10	0.03	0.15	0.85	4.14	4.25	4.00	3.88
11	0.01	0.20	0.20	5.80	2.88	5.75	2.13
12	0.03	0.15	0.85	4.13	5.50	4.13	3.75
13	0.01	0.20	1.50	4.38	3.38	4.50	3.25
14	0.03	0.23	0.85	3.70	4.25	3.75	3.38
15	0.04	0.10	0.20	3.88	4.63	3.75	4.25
16	0.01	0.10	1.50	4.84	4.25	4.38	3.25
17	0.03	0.15	0.85	5.10	4.25	4.75	2.88
18	0.03	0.15	0.85	3.60	4.88	3.63	4.75
19	0.01	0.10	0.20	4.43	4.29	4.43	3.43
20	0.04	0.20	0.20	3.75	5.25	3.75	4.00

表 6 数据回归分析结果

Table 6 Regression analysis results of data

响应值	模型	拟合度	P 值	失拟项	信噪比	决定系数	校正系数	结论
Y_1	2FI	0.045*	$P_{X_1}=0.008, P_{X_2}=0.330, P_{X_3}=0.525$	0.922	6.441	0.582	0.389	建议
	线性方程	0.056		0.781		0.368	0.249	
	二次方程	0.209		0.806		0.606	0.251	
	三次方程	0.425		0.982		0.726	0.131	
Y_2	2FI	0.018*	$P_{X_1}=0.003, P_{X_2}=0.620, P_{X_3}=0.967$	0.922	8.246	0.648	0.485	建议
	线性	0.057		0.656		0.368	0.249	
	二次方程	0.097		0.845		0.682	0.395	
	三次方程	0.372		0.509		0.746	0.194	
Y_3	2FI	0.040*	$P_{X_1}=0.007, P_{X_2}=0.501, P_{X_3}=0.709$	0.933	6.975	0.590	0.401	建议
	线性	0.075		0.755		0.342	0.219	
	二次方程	0.202		0.817		0.609	0.258	
	三次方程	0.427		0.960		0.725	0.130	
Y_4	2FI	0.012*	$P_{X_1}=0.001, P_{X_2}=0.994, P_{X_3}=0.761$	0.986	9.251	0.672	0.521	建议
	线性	0.029*		0.801		0.422	0.314	
	二次方程	0.093		0.938		0.685	0.401	
	三次方程	0.442		0.537		0.720	0.112	

* $P < 0.05$ 表示该考察因素模型有显著影响; $P_{X_i} < 0.01$ 表示该因素对响应值有显著性影响

* $P < 0.05$ indicates that the factor model has a significant effect; and $P_{X_i} < 0.01$ indicates that this factor has a significant influence on the response value

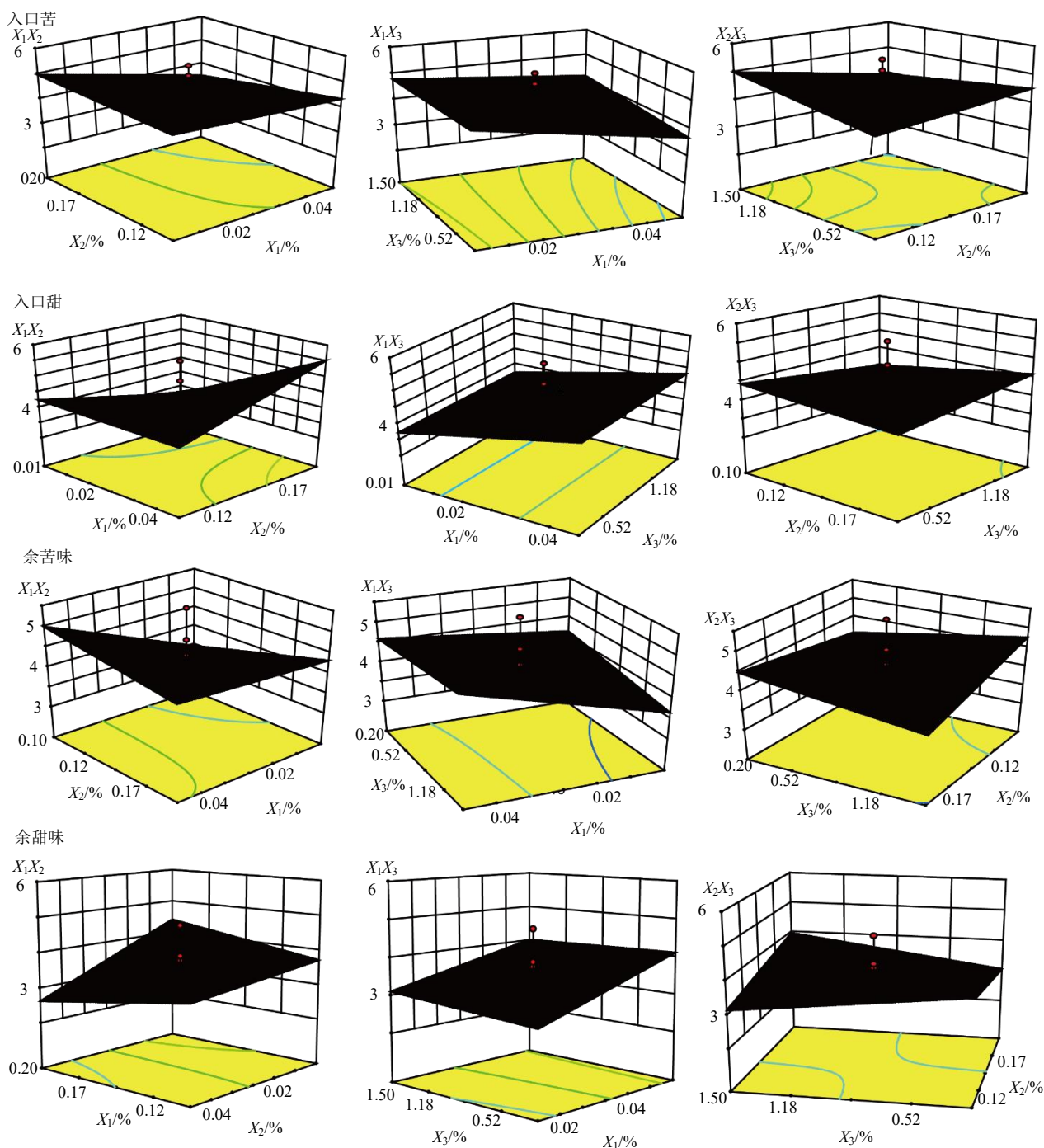


图6 矫味效果中伴侣剂相互作用的二维等高线图和三维曲线图

Fig. 6 Two-dimensional contour diagram and three-dimensional curve diagram of interaction of partner agents in taste masking effects

对于入口苦味的抑制, γ -CD 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 的协同作用最强, 其次为纽甜和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀, γ -CD 和纽甜的协同作用最差。对于后苦味, 纽甜和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 的协同抑制效果最佳, 其次为 γ -CD 和纽甜, γ -CD 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 的相互协同作用最差。对于入口甜味的贡献, 纽甜

和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、 γ -CD 和纽甜、 γ -CD 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 的协同作用依次减弱。对于后甜味的贡献, γ -CD 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、纽甜和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、纽甜和 γ -CD 的协同作用依次递减。对黄连解毒汤入口苦味的抑制效果, 各矫味剂的贡献由大到小依次为纽甜、 γ -CD、mPEG₂₀₀₀-

PLLA₂₀₀₀。对黄连解毒汤后苦味的抑制效果,各矫味剂的贡献由大到小依次为纽甜、mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、 γ -CD。甜味来源于纽甜。

综上所述,本伴侣剂中各矫味剂各有所长、协同增效,共奏对黄连解毒汤的矫味和增甜之效,达到 1+1+1>3 的效果,缺一不可。

(4) 最优方案验证: Y_1 和 Y_3 分别为加入矫味伴侣剂后黄连解毒汤的入口苦和余味苦的得分,越小越好,取最小值; Y_2 和 Y_4 分别为入口甜和余味甜的得分,在 0~10 内越大越好,故取最大值。优化后的最佳配方为纽甜-mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀- γ -CD-黄连解毒汤的质量比为 0.028:0.15:1.5:100,4 个指

标的预测评分结果分别为 3.5、4.5、3.0、3.5。

最优配方验证结果及其口感评分真实值与预测值结果见图 7。优化配方各指标的真实值与预测值接近。表明 CCD-RSM 设计能优化黄连解毒汤的矫味伴侣剂配方配比,优化配方实现了对黄连解毒汤口感的改善。

采用 IBM SPSS 21 软件对经 CCD-RSM 优化处方的伴侣剂矫味后黄连解毒汤评分的预测值和真实值进行 Pearson 相关性分析,结果见表 7。本实验相关系数 $P>0.7$,说明真实值与预测值强相关,即真实值接近预测值,CCD-RSM 能准确预测黄连解毒汤矫味伴侣剂的配方。

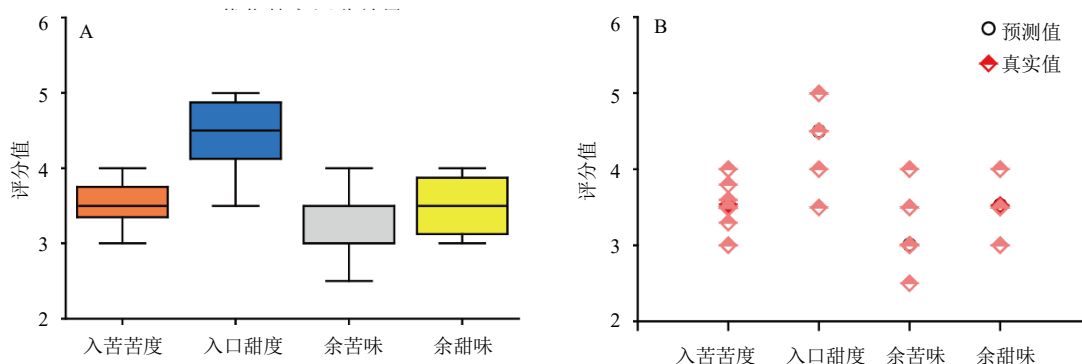


图 7 优化配方评分结果 (A) 及真实评分值与预测值相关性 (B)

Fig. 7 Scoring results of optimized prescription (A) and correlation between real score and predicted value (B)

表 7 真实值与预测值的 Pearson 相关性分析结果

Table 7 Pearson correlation analysis results between experimental and predicted values

数值	Pearson 相关系数	显著性 (双侧)
预测值	1.000	0.009**
真实值	0.991	0.009**

**表示在 0.01 水平 (双侧) 显著相关

** indicates a significant correlation at the 0.01 level (bilateral)

3 结语

筛选优化伴侣剂处方实验中发现,纽甜的用量越大,矫味效果越好。但大量使用纽甜会导致以下问题:首先,在矫味的同时,引入强烈的甜腻味,增加了入口刺激性,反而影响口感;其次,本课题组研究发现,人工甜味剂(纽甜)可以对鼠肠道菌群产生不良影响。在一定范围内, γ -CD 的掩味效果随其用量的增加而增强,但存在拐点,当用量增至 1.6%后,掩味效果随其用量增加的变化不显著。表明 γ -CD 的掩味效果有一定的局限性,特别是单独

使用针对苦味强烈的中药时。同时,当 γ -CD 的用量高于 3.0%时,会引入特殊的甜味。mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 抑苦同样具有有效使用范围,用量少时难达良效,用量多则带入酸涩味。总之,以上 3 种抑苦掩味剂各有优缺点。针对黄连解毒汤的抑苦掩味,单独使用任何一种抑苦掩味剂均难达良效。

本策略下,虽然纽甜矫味和增甜的贡献最大,但要对黄连解毒汤抑苦掩味取得显著效果,还需要与 γ -CD、mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 合用,在达到 3 者抑苦增甜协同作用(如抑制苦味协同作用最显著的为 γ -CD 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀、纽甜和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀)的同时,减弱了单独使用某一种抑苦掩味剂后黄连解毒汤的刺激性,改善口感。总之,纽甜、 γ -CD 和 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 合用,效果并非简单的叠加,而是三者协同起效、增加其抑苦掩味和增甜之效,实现 1+1+1>3 的效果,避免了大量单独使用某一种矫味剂引入的不良风味和不良反应。

本文针对中药汤剂的苦感为复杂相态下(包括

真溶液、胶体、乳浊液和混悬液等) 众多成分(多含有生物碱、黄酮、糖苷、苦味素和萜类等苦味成分)与苦味受体之间复杂的多对多时空响应与综合叠加效应的结果,单一的抑苦掩味手段难以达到预期效果。基于其苦味成分“集团军式作战”形成苦味信号的特点,借鉴霰弹枪发弹多、打击面广、命中率高的实践经验,引入“霰弹理论”,有机整合现有掩味(CD包合)、矫味(甜味剂)和两亲性嵌段聚合物“隐形修饰”苦味成分而抑苦的多种手段。

从药的角度,聚合物影响相态组成、降低真溶液中苦味成分分布, γ -CD包合真溶液中的苦味物质、隔离苦味基团与受体接触,阻止苦味信号的形成,对苦味物质进行层层防护;而“漏网之苦”则从人的角度,以矫味剂组甜与苦味物质竞争性结合苦味传导通路中G蛋白偶联受体,干扰苦味信号的形成和传导,实现多靶点、多层次和多角度的抑苦掩味,进而达到强效矫味的效果。

宏观上,实现了从人和药2个终极角度(层次)的矫味;微观上,从汤剂相态到苦味成分再到苦味信号传导等不同层面揭示了矫味伴侣剂的作用机制。综上所述,本文基于“霰弹理论”,从多靶点、多角度和多层面面对中药液体制剂进行了矫味,形成了中药液体制剂矫味新策略,为解决中药液体制剂患者服用顺应性差提供了新的思路和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李潘, 张定堃, 林俊芝, 等. 基于时间优势描述结合多元统计分析法构建中药含片制剂处方的优选模式: 以复方草珊瑚含片为例 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3035-3041.
- [2] 宋波, 程艳菊, 操锋. 电子舌在六神- β -环糊精组合物掩味研究中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2257-2265.
- [3] Slack J P, Brockhoff A, Batram C, *et al.* Modulation of bitter taste perception by a small molecule hTAS2R antagonist [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(12): 1104-1109.
- [4] 杨建民. 味觉的细胞生物学研究进展 [J]. 动物医学进展, 2004, 25(2): 8-10.
- [5] 张芬妮. 味觉组织生物传感器的构建与味觉评价分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [6] 王腾浩, 张根华, 秦玉梅, 等. 哺乳动物味蕾细胞分型及其细胞间信息传递 [J]. 生命的化学, 2008, 28(3): 346-348.
- [7] Ma W, Guo A Q, Zhang Y L, *et al.* A review on astringency and bitterness perception of tannins in wine [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2014, 40(1): 6-19.
- [8] Bufe B, Hofmann T, Krautwurst D, *et al.* The human TAS2R16 receptor mediates bitter taste in response to beta-glucopyranosides [J]. *Nat Genet*, 2002, 32(3): 397-401.
- [9] Ke X, Lin J, Li P, *et al.* Transcriptional profiling of genes in tongue epithelial tissue from immature and adult rats by the RNA-Seq technique [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 3069-3078.
- [10] 张喜武, 刘美欣, 李秋晗, 等. 以有效相态为视角探讨中药复方药性传递规律 [J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 1-4.
- [11] Depoortere I. Taste receptors of the gut: Emerging roles in health and disease [J]. *Gut*, 2014, 63(1): 179-190.
- [12] Clark A A, Liggett S B, Munger S D. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects [J]. *FASEB J*, 2012, 26(12): 4827-4831.
- [13] 刘颖, 闫恒妹, 宋晓芳, 等. 儿茶口含片的制备工艺研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(8): 1025-1026.
- [14] 张义智, 李怀平, 姬涛. 安儿宁含片制备工艺研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(19): 70-71.
- [15] 邓桂明, 何海, 葛金文, 等. 连苓解毒颗粒成型工艺研究 [J]. 中南药学, 2016, 14(6): 595-598.
- [16] 张开诚. 苦味机理与苦味抑制技术研究概况 [J]. 中国调味品, 2004, 29(11): 39-42.
- [17] 刘晶晶. 苦味机理及苦味物质的研究概况 [J]. 食品科技, 2006, 31(8): 21-24.
- [18] Li P, Tian Y, Ke X M, *et al.* Amphiphilic block copolymers: A novel substance for bitter-masking in aqueous solutions [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(5): 1586-1595.
- [19] 李潘, 韩雪, 林俊芝, 等. 志愿者感官实验在药物味觉评价的运用及发展研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(22): 1971-1975.
- [20] 赵生玉, 夏鹏, 张婷, 等. 基于“无水服药”新理念的天地震速溶散的设计及评价 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2835-2840.
- [21] 柯秀梅. 姜黄素类成分自乳化释药系统(SEDSS)的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.

[责任编辑 崔艳丽]