

• 药剂与工艺 •

中药汤剂伴侣用于经典名方抑苦掩味的适宜性研究

仇敏¹, 杨静¹, 王晓宇², 张前会¹, 韩雪³, 黄伟¹, 林俊芝⁴, 韩丽^{1*}, 张定¹

1. 成都中医药大学 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137
2. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041
3. 成都医学院药学院, 四川 成都 610500
4. 成都中医药大学附属医院, 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610072

摘要: **目的** 探究不同组方原理的中药汤剂伴侣用于经典名方抑苦掩味的适宜性。**方法** 以课题组前期基于“霰弹理论”提出的多途径抑苦掩味伴侣剂 A (γ -环糊精+纽甜+mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀) 与市售伴侣剂 B (γ -环糊精+罗汉果甜苷+甜菊糖苷) 为研究对象, 选取三化汤、半夏泻心汤、当归六黄汤、黄连汤、清胃散 5 个不良味感突出且兼味差异明显的经典名方为模型药物, 采用志愿者视觉模拟评分法、电子舌等方法研究 2 种伴侣剂的掩味效果与适用范围。**结果** 伴侣剂 A、B 对于苦味明显且兼有酸涩味的三化汤均有较好改善效果; 但对于苦味更加强烈、味感更加复杂的其他经典名方, 伴侣剂 A 的改善效果优于伴侣剂 B。对于不同味感, 伴侣剂 A 可改善苦味评分 53%~71%, 涩味评分约 62%, 酸味评分约 30%, 辣味评分 38%~65%, 且增甜效果明显; 而伴侣剂 B 的掩味效果相对较弱, 可改善苦味评分 24%~52%, 涩味评分约 50%, 酸味评分约 21%, 辣味评分 19%~52%, 增甜效果一般。**结论** 不同辅料的抑苦掩味特点不同, 环糊精可广泛改善各类不良味感, mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 可缓和强烈苦味药物的入口口感, 纽甜适用于苦味强烈且持久的药物掩味, 罗汉果甜苷可较好改善汤剂余味, 这是伴侣剂 A 掩味效果优于伴侣剂 B 的重要原因。

关键词: 中药汤剂伴侣; 抑苦掩味; 经典名方; 适应性; 矫味; 三化汤; 半夏泻心汤; 当归六黄汤; 黄连汤; 清胃散

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)08-2292-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.005

Suitability of traditional Chinese medicine decoction mate for inhibiting bitterness and masking taste in classic famous prescriptions

QIU Min¹, YANG Jing¹, WANG Xiao-yu², ZHANG Qian-hui¹, HAN Xue³, HUANG Wei¹, LIN Jun-zhi⁴, HAN Li¹, ZHANG Ding-kun¹

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China
3. School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China
4. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Objective To explore the suitability of traditional Chinese medicine decoction mates with different principles for inhibiting bitterness and masking taste in classic famous prescriptions. **Methods** Based on the multi-channel bitterness inhibiting and taste masking mate A (γ -cyclodextrin + neotame + mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀) proposed by the research group in the early stage based

收稿日期: 2021-11-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803745); 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: 仇敏, 硕士研究生, 主要从事中药制剂新技术。E-mail: 1026578215@qq.com

*通信作者: 张定堃, 主要从事中药制剂与品质评价新技术研究。E-mail: zhangdingkun@cdutcm.edu.cn

韩丽, 主要从事中药制剂新技术。E-mail: hanliy@163.com

on the “grape-shot theory” and commercial mate B (γ -cyclodextrin + mogrosides + stevioside) as the research object, five classic prescriptions with a prominent bad taste and obvious difference in flavor, such as Sanhua Decoction (三化汤), Banxia Xiexin Decoction (半夏泻心汤), Danggui Liu Huang Decoction (当归六黄汤), Huanglian Decoction (黄连汤), and Qingwei Powder (清胃散), were selected as model drugs. The taste-masking effect and application scope of the two mates were studied by volunteer visual simulation score method and electronic tongue. **Results** Mate A and B had a good effect on Sanhua Decoction with obvious bitterness and acid astringency; However, for other classic prescriptions with a stronger bitterness and more complex taste, the improvement effect of mate A was better than that of mate B. For a different taste, mate A could improve the bitterness score by 53%—71%, astringency score by 62%, acidity score by 30%, and spicy score by 38%—65%, and the sweetening effect was obvious; The masking effect of mate B was relatively weak, which can improve the bitterness score of 24%—52%, astringency score of about 50%, acidity score of about 21%, spicy score of 19%—52%, and the sweetening effect was general. **Conclusion** Different excipients have different characteristics of inhibiting bitterness and masking taste. Cyclodextrin can widely improve all kinds of bad taste. mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ can alleviate the entrance taste of strong bitter drugs. Neotame is suitable for drug masking with strong and lasting bitterness. Mogroside can better improve the aftertaste of decoction, which is an important reason why the masking effect of mate A is better than mate B.

Key words: Chinese medicine decoction mate; taste masking; classic famous prescriptions; adaptability; flavor correction; Sanhua Decoction; Banxia Xiexin Decoction; Danggui Liu Huang Decoction; Huanglian Decoction; Qingwei Powder

中药汤剂作为中医临床防病治病最主要的方式, 具有个性处方、随证加减、因人制宜的特点, 但口感普遍较差、滋味怪异, 患者依从性低, 儿童接受度尤低。从一定程度讲, 汤剂口感已成为制约中医临床服务能力的痛点之一^[1]。

针对不良口感的感知途径与机制, 目前的掩味与矫味技术主要通过以下几种方式实现: ①干扰味蕾对不良味道的感知, 如添加甜味剂(如阿斯巴甜和甜菊糖苷)、鲜味物质(如谷氨酸钠)或加入味觉阻滞剂(单磷酸腺苷)或味觉麻痹剂(薄荷脑)等^[2-5]; ②减少药物和味蕾的直接接触, 如包衣、包合、固体分散、离子交换等^[6-7]; ③对药物分子结构进行改造修饰, 如制成前体药物、酶处理等。

这些方法在化药中应用效果显著, 但在中药汤剂中使用效果并不理想。究其根源, 中药汤剂是真溶液、胶体、乳浊液、混悬液等组成的混相体系。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。中药汤剂的苦感是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, 单一的掩味或矫味方法对中药汤剂效果有限, 亟需寻找新的研究思路与策略^[8]。

课题组前期针对汤剂的相态与呈味特点, 提出基于“霰弹理论”的中药汤剂伴侣研制思路, 即针对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, 选用针对不同作用途径的掩味剂和矫味剂, 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、大面积的抑苦掩味效果, 筛选出中药汤剂伴侣剂配方 A: γ -环糊精(γ -cyclodextrin, γ -CD)、纽甜、mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀^[8], 从改变汤剂相态组成-包含不良味感成分-竞争抑制苦味感知等多途径改善汤剂口感。通过对多款上市中药伴侣剂配方进行总结分析, 得出共性基础配方 B: γ -环糊精、罗汉果甜苷、甜菊糖苷, 主要是通过包含与竞争抑制苦味改善汤剂口感。

2 种伴侣配方的掩味效果, 以及对中医处方的普适性尚待研究。因此, 本实验选取《古代经典名方目录(第一批)》中黄连汤、清胃散、半夏泻心汤、当归六黄汤、三化汤 5 个不良味感明显且各有兼味特点的经典名方为模型药物, 探究两种汤剂伴侣配方对于中药汤剂的掩味效果与适用范围, 以期更好地服务中医临床。

1 仪器与材料

1.1 仪器

SA402B 系列智能味觉分析系统, 日本 INSENT 公司; BT25S 型 1/10 万电子分析天平, 德国赛多利斯公司。

1.2 材料

γ -CD, 批号 20201203, 江苏丰园生物技术有限公司; 纽甜, 批号 21022203, 山东奔月生物技术有限公司; mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀, 批号 2020071415, 济南岱罡生物技术有限公司; 罗汉果甜苷(批号 20201214)、甜菊糖苷(批号 20201107), 河南万邦化工科技有限公司; 硫酸喹啉, 上海源叶生物科技

有限公司,批号 S31M10W89822;鞣酸,成都市科龙化工试剂厂,批号 2015113001;柠檬酸,成都克洛玛生物科技有限公司,批号 CHB180125;食盐,四川久大制盐有限责任公司,批号 221003;蔗糖,苏州悠时食品有限公司,批号 YST0318A。

中药饮片均购于四川新荷花中药饮片股份有限公司,法半夏(批号 2009002)、生黄芩(批号 20120101)、干姜(批号 20201130)、生甘草(批号 20201024)、黄连(批号 20090101)、厚朴(批号 20080101)、生大黄(批号 2008096)、大枣(批号 201001)、人参(批号 2011098)、麸炒枳壳(批号 20080101)、桂枝(批号 20201213)、当归(批号 20090101)、生地黄(批号 20100101)、熟地黄(批号 20100101)、牡丹皮(批号 20090101)、生升麻(批号 2012025)、羌活(批号 201203)、生黄柏(批号 191001)、生黄芪(批号 20090101),均经成都中医药大学药学院中药炮制教研室许润春副教授鉴定,分别为天南星科半夏属植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.的干燥块茎、唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根、姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc.的干燥根茎、豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根和根茎、毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.的干燥根茎、木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.的干燥干皮、蓼科大黄属植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.的干燥根和根茎、鼠李科枣属植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill.的干燥成熟果实、五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.的干燥根和根茎、芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L.的干燥未成熟果实、樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝、伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根、玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch.的干燥块根、毛茛科芍药属植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr.的干燥根皮、毛茛科升麻属植物大三叶升麻 *Cimicifuga heracleifolia* Kom.的干燥根茎、伞形科羌活属植物羌活 *Notopterygium inchum* Ting ex H. T. Chang 的干燥根茎和根、芸香科黄柏属植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid.的干燥树皮、豆科黄芪属植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.的干燥根。

实验经成都中医药大学附属医院医学伦理委员会审查通过,伦理证书编号 2020SL-017。

2 方法

2.1 5种汤剂样品的制备

三化汤出自《素问病机气宜保命集》(金·刘完素)^[9],组方为厚朴、大黄、枳实、羌活;半夏泻心汤出自《伤寒论》(汉·张仲景)^[10],组方为半夏、黄芩、干姜、甘草、黄连、大枣;当归六黄汤出自《兰室秘藏》(金·李东垣)^[11],组方为当归、生地黄、熟地黄、黄柏、黄芩、黄连、黄芪;黄连汤出自《伤寒论》(汉·张仲景)^[12],组方为黄连、甘草、干姜、桂枝、半夏、大枣、人参;清胃散出自《兰室秘藏》(金·李东垣)^[13],组方为当归、黄连、生地黄、牡丹皮、升麻。根据《古代经典名方目录(第一批)》记载处方的剂量比^[14]称取药物,浸泡饮片 30 min,第 1 次煎煮 30 min,第 2 次煎煮 20 min,合并 2 次煎液,制备生药质量浓度为 0.2 g/mL 的供试品药液。

2.2 中药汤剂伴侣剂制备

按预实验结果制备,精密称取 γ -CD 16 g, mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 1.5 g,纽甜 0.2 g 至 1000 mL 药液中,搅拌使溶解,制备为含伴侣剂 A 的供试品溶液,38 °C 保温备用。精密称取 γ -CD 16 g、甜菊糖苷 0.2 g、罗汉果甜苷 0.2 g 至 1000 mL 药液中,搅拌溶解,制备为含伴侣剂 B 的供试品溶液,38 °C 保温备用。

2.3 志愿者的筛选与训练

筛选志愿者条件如下:年龄 22~28 岁,无严重过敏、遗传病史、无胆囊炎、无不良嗜好、无近期病史,实验前 1 d 未饮酒或吸烟,实验前 1 h 禁食但不禁水。分别用硫酸奎宁、鞣酸、柠檬酸、食盐、蔗糖配制苦、涩、酸、咸、甜味溶液,志愿者随机品尝 3 种样品,完全正确后则测试通过,进行评分训练。分别制备 0.02、0.1、0.5 mg/mL 的硫酸奎宁溶液,通过预试确定对应苦味分值分别为 2、6、10。志愿者逐一品尝样品溶液,采用视觉模拟评分法(visual analogue scoring, VAS)见图 1^[15],告知并要求志愿者记住不同样品的 3 个质量浓度梯度所对应的苦味分值。采取单盲试验,从 3 种苦味药物溶液中随机抽取 1 个样品溶液,若志愿者尝味分值正确,则训练通过,进行正式感官评价实验,共筛选合格志愿者 16 名(男性志愿者 4 名,女性志愿者 12 名,年龄 22~28 岁)。

2.4 志愿者口尝评价方法

志愿者量取 20 mL 样品溶液并含于口中,此间口腔做漱口动作,使舌头和口腔能充分感受药物滋

味，并根据面部微表情变化按图1进行VAS评分。样品入口后，大约15 s可充分感知滋味，故选择入口第15 s时的感知强度为峰值评分；随后吐出药液，以第60 s时的感知强度为余味评分；用纯净水漱口



图1 苦味评分的VAS^[15]

Fig. 1 VAS for bitter taster evaluation^[15]

5次，至口腔无苦味，1 h后评价下一样品。在此过程中，需对苦味、涩味、酸味、辣味、甜味等多种味感评分，分值为0~10分。实验流程如图2所示。

2.5 数据处理

采用 Grubbs 检验法对数据进行了异常值的循环检验和剔除，检验水平 0.05，剔除异常值后数据按以下方式计算^[16]。

各味感 (I) 的计算公式如下。

$$I = (I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n) / n$$

I_1, I_2, \dots, I_n 为每位志愿者给出的不良味感值， n 为参与感官评价的志愿者人数

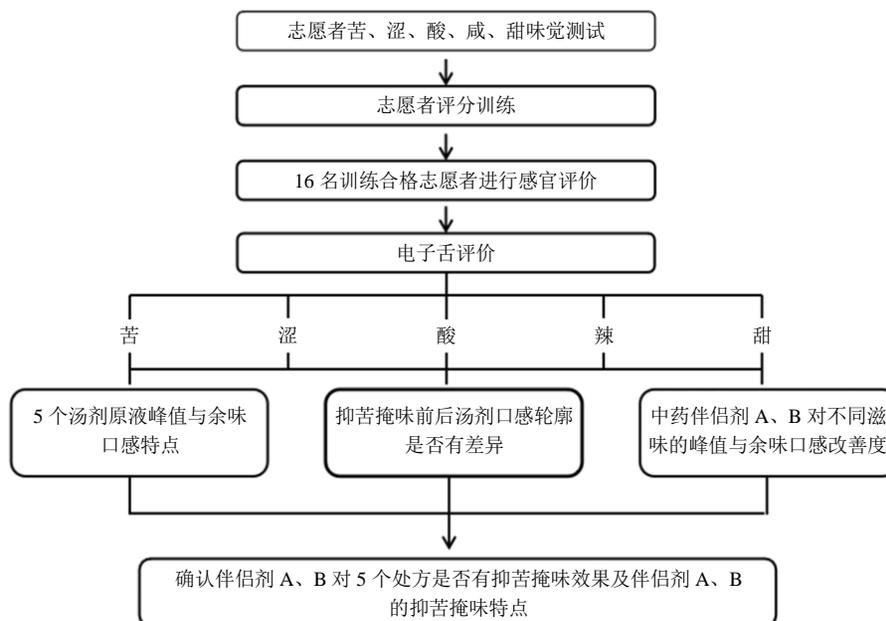


图2 实验流程图

Fig. 2 Experimental flow chart

峰值口感与余味口感改善度 (ΔI) 的计算公式如下。

$$\Delta I = (I_a - I_b) / I_a$$

I_a 为样品矫味前的口感评分， I_b 为样品矫味后的口感评分

2.6 电子舌评价

2.6.1 参比液的制备 精密称定 2.236 5 g 氯化钾和 0.045 g 酒石酸，加入蒸馏水 500 mL，搅拌使溶解，转移至 1000 mL 量瓶中，定容。

2.6.2 正极清洗液的配制 准确称量 7.46 g 氯化钾，加入蒸馏水 500 mL，搅拌使溶解，准确加入 300 mL 无水乙醇，边搅拌边加入准确称量的 0.56 g 氢氧化钾，溶解后转移至 1000 mL 量瓶中，定容。

2.6.3 负极清洗液的配制 准确量取 300 mL 无水乙醇，与 500 mL 蒸馏水震荡混匀，加入 8.3 mL 浓盐酸，搅拌混合后转移至 1000 mL 量瓶中，定容。

2.6.4 供试品的制备 取“2.1”与“2.2”项下汤剂原液与伴侣剂 A、B 药液，三化汤与半夏泻心汤稀释至生药浓度为 10 mg/mL，当归六黄汤、黄连汤、清胃散稀释至生药质量浓度为 5 mg/mL，作为电子舌评价样品溶液。

2.6.5 电子舌测试方法 电极在清洗液中清洗 90 s，并用参比液清洗 2 次，传感器在平衡位置归零 30 s，达到平衡条件后，开始测试，测试时间 30 s。在 2 组参比液中分别短暂清洗 3 s，传感器插入新的参比液中测试回味 30 s，循环测试 4 次，去掉第 1 循环，取后 3 次平均数据作为测试结果。

3 结果

3.1 5 个处方所含单味药及复方原液味感分析

计算 16 位志愿者对 5 个处方各味感属性的峰值口感与余味口感评分的平均值，作为处方原液整体

味感评价, 采用 Origin 9.0 软件绘图分析, 如图 3 所示。总体上看, 5 个处方的苦度范围介于苦味明显到剧烈苦; 其次为涩味, 强度较苦味弱; 个别汤剂还兼有酸味、辣味, 甚至略有甜味, 所选处方基本涵盖常见不良口感, 代表性好。具体而言, 5 个处方味感特点各异(表 1)。其中, 三化汤苦味明显,

兼有酸、涩味; 半夏泻心汤苦味明显, 兼有辣、涩味, 并略有甜味; 当归六黄汤苦味严重, 兼有涩味; 黄连汤苦味严重, 兼有辣、涩味, 并略有甜味; 清胃散剧烈苦, 兼有辣、酸、涩味。余味消退最快为不良味感相对较弱的三化汤, 其余处方呈现苦味越强, 余味消退越慢的规律。

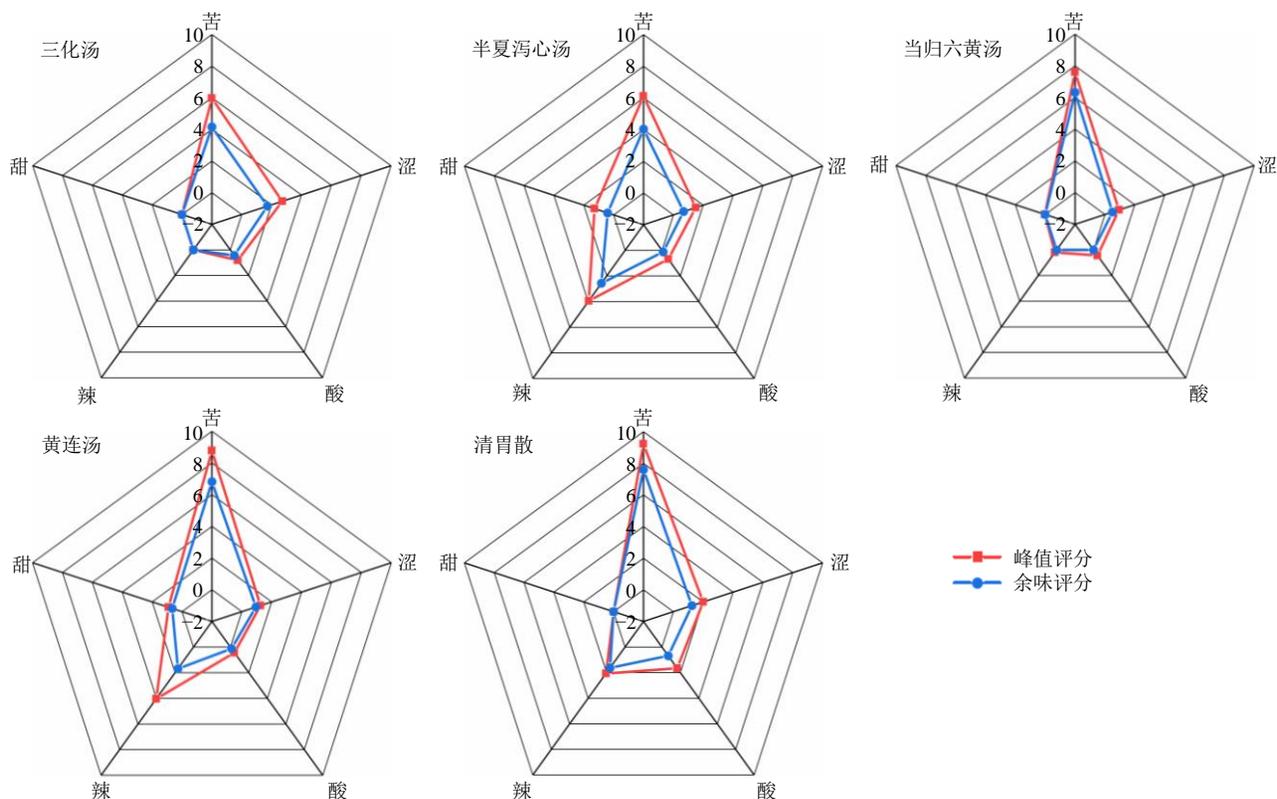


图 3 5 个处方原液峰值与余味口感特点

Fig. 3 Taste characteristics of peak value and aftertaste of five decoction stock solutions

表 1 5 个处方原液味感

Table 1 Taste of five prescription stock solutions

处方	味感	苦	涩	酸	辣	甜
三化汤	苦、涩、酸	6.0 分, 苦味明显	2.7 分, 微涩	0.8 分, 微酸	0 分	0 分
半夏泻心汤	苦、辣、涩、甜	6.2 分, 苦味明显	1.5 分, 微涩	0 分	4.0 分, 辣味明显	1.2 分, 微甜
当归六黄汤	苦、涩	7.6 分, 苦味严重	1.0 分, 微涩	0 分	0 分	0 分
黄连汤	苦、辣、涩、甜	8.8 分, 苦味严重	1.3 分, 微涩	0 分	4.0 分, 辣味明显	0.9 分, 微甜
清胃散	苦、涩、酸、辣	9.2 分, 剧烈苦	2.0 分, 微涩	1.7 分, 微酸	2.0 分, 微辣	0 分

进一步分析各处方的不良口感药物及其呈味物质, 结果见表 2 所示。黄连、黄柏、大黄、黄芩、枳实、人参等是主要苦味药物, 其苦味呈味物质主要为生物碱、苷类、萜类、苦味肽。大黄是涩味药物, 其涩味呈味物质为鞣质。干姜是辣味药物, 其辣味物质主要为挥发油、姜辣素。枳实具有一定酸性, 其酸味物质主要为有机酸。

3.2 伴侣剂 A、B 对 5 个处方的矫味效果分析

对 5 个处方原液以及伴侣剂 A、B 矫味后药液的苦、涩、酸、辣、甜等感官属性的峰值、余味感评分进行主成分分析 (principal component analysis, PCA)。结果如图 4 所示, 5 个处方原液与伴侣剂 A、B 矫味后的散点能较为明显地区分, 说明矫味后药液的味感特点发生明显变化。

表 2 5 个处方所含主要不良味感药物、真实味感与呈味物质基础

Table 2 Real taste and flavor material basis of main bad taste traditional Chinese medicine contained in five decoctions

药物	真实味感	化学成分	可能呈味物质基础
黄连	苦	生物碱类、木脂素类、挥发油类、黄酮类、萜类等	生物碱 ^[17]
黄柏	苦	生物碱、内酯、酚酸、苯丙素等	生物碱 ^[17]
大黄	苦、涩	蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、黄酮类、鞣质类、挥发油、有机酸类等	蒽醌、鞣质 ^[18]
黄芩	苦	黄酮及其苷类、萜类化合物及挥发油等	苷类、萜类 ^[19]
枳实	苦、酸	黄酮类、生物碱类、挥发油、有机酸类等	生物碱、有机酸 ^[20]
干姜	辣	挥发油、姜辣素和二苯基庚烷等	姜辣素 ^[21]
人参	苦	人参皂苷、人参多糖、挥发油、氨基酸等	皂苷、苦味肽 ^[22]
牡丹皮	苦、微辣	酚及酚苷、萜类、甾醇类、有机酸、黄酮、挥发油	酚类、挥发油 ^[23]
升麻	苦	三萜及其苷类、酚酸类、色酮类、生物碱类	三萜、生物碱 ^[24]

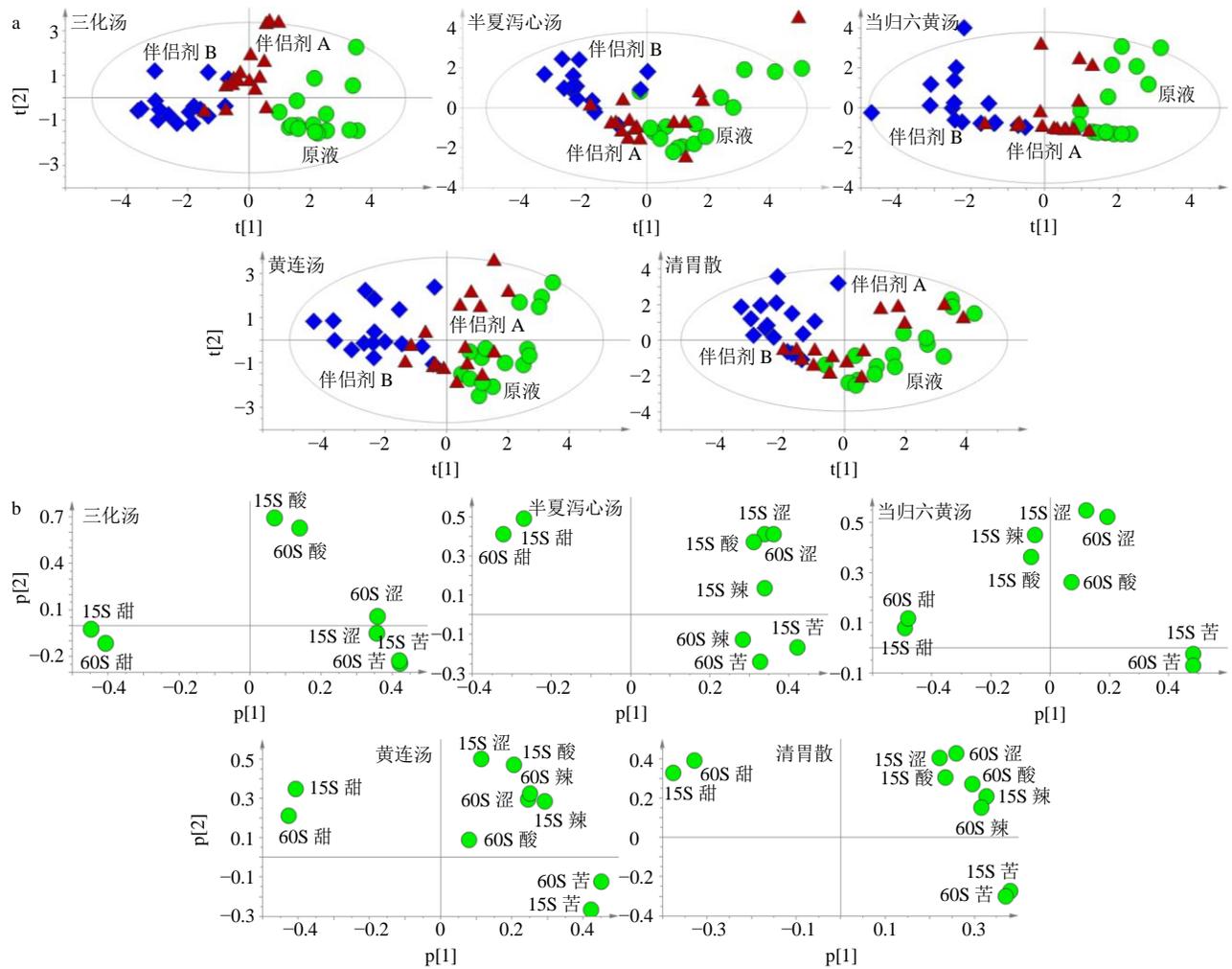


图 4 中药汤剂伴侣剂 A、B 矫味效果的 PCA 图 (a) 及载荷图 (b)

Fig. 4 PCA (a) and loading diagram (b) of taste-masking effect of traditional Chinese medicine decoction mates A and B

对比分析三化汤 PCA 结果图与载荷图, 伴侣剂 A、B 对三化汤的苦味与涩味具有明显改善效果, 伴侣剂 A 在矫正苦涩味的同时, 引入了明显甜味, 伴侣剂 B 加入后虽甜味不明显, 却引入了轻微的酸味。

对比分析半夏泻心汤与当归六黄汤 PCA 结果

图与载荷图, 伴侣剂 A 对 2 种汤剂的苦、辣、酸、涩口感皆有明显改善, 伴侣剂 B 仅对苦味有明显改善, 部分志愿者评价对涩、辣、酸味改善不明显。

对比分析苦味剧烈的黄连汤与清胃散 PCA 结果图与载荷图, 多数志愿者感知伴侣剂 A、B 对 2

种汤剂的苦味皆有较好的改善效果, 伴侣剂 A 的改善程度明显优于伴侣剂 B, 对于其他兼味, 伴侣剂 A 也能较好改善, 而少部分志愿者认为伴侣剂 B 对 2 种汤剂的酸、涩、辣味改善程度有限。

整体而言, 对于苦味明显兼有涩味的三化汤, 伴侣剂 A、B 皆有明显改善效果; 对于苦味严重兼有涩味的当归六黄汤, 苦味明显兼有辣、涩味的半夏泻心汤, 苦味接近剧烈兼有涩、辣味、轻微甜味的黄连汤和苦味剧烈兼有涩、酸、辣味的清胃散, 伴侣剂 A 改善明显, 伴侣剂 B 改善有限。汤剂口感改善度主要受苦度及口感复杂程度影响, 对于苦味严重兼味复杂的汤剂, 多途径抑苦掩味伴侣剂的矫味效果明显优于环糊精与甜味剂的复配伴侣剂。

3.3 伴侣剂 A、B 对不同味感的改善度

采用 Hem I 分析软件对伴侣剂 A、B 对 5 个处方不同味感的峰值口感与余味口感改善度进行热图分析, 结果见图 5。

16 位志愿者评价伴侣剂 A 对三化汤苦味峰值平均改善度为 67%, 余苦味改善度 81%, 从苦味明显改善至轻微苦; 半夏泻心汤苦味峰值平均改善度为 71%, 余苦味改善度 65%, 从苦味明显改善至轻微苦; 当归六黄汤苦味峰值平均改善度为 57%, 余苦味改善度 66%, 从苦味严重改善至轻微苦; 黄连汤苦味峰值平均改善度为 56%, 余苦味改善度 62%, 从苦味严重改善至轻微苦~明显苦; 清胃散苦味峰值平均改善度为 53%, 余苦味改善度 59%, 从剧烈

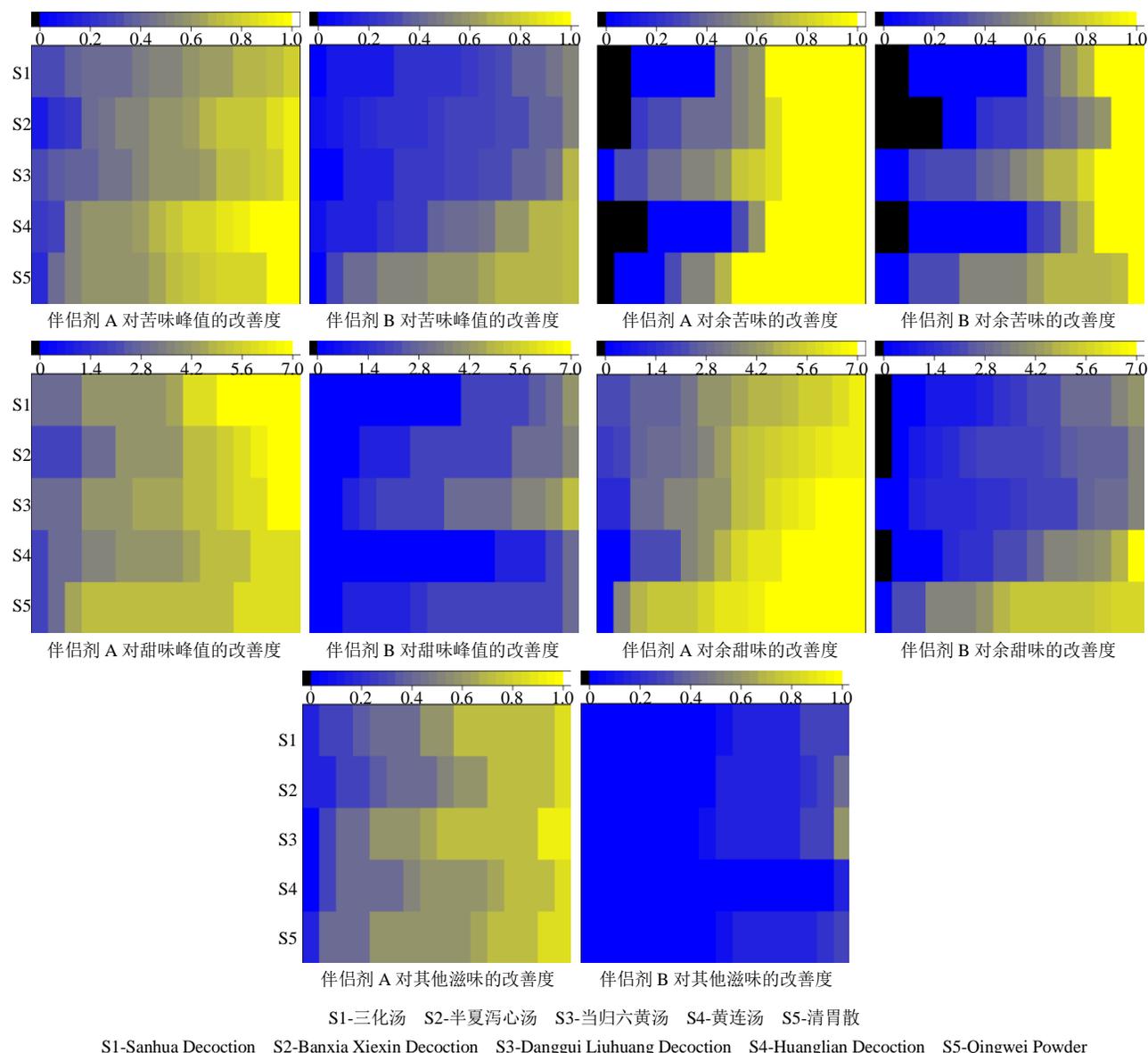


图 5 伴侣剂 A、B 对不同味感的改善度

Fig. 5 Improvement of Chinese medicine decoction mates A and B on different tastes

苦改善至轻微苦~明显苦。伴侣剂 A 可显著降低苦味 2~3 个梯度标准。

伴侣剂 B 对三化汤苦味峰值平均改善度为 52%，余苦味改善度 60%，从苦味明显改善至轻微苦；半夏泻心汤苦味峰值平均改善度为 38%，余苦味改善度 33%，从苦味明显改善至轻微苦；当归六黄汤苦味峰值平均改善度为 27%，余苦味改善度 24%，从苦味严重改善至苦味明显；黄连汤苦味峰值平均改善度为 26%，余苦味改善度 25%，从苦味严重改善至苦味明显；清胃散苦味峰值平均改善度为 24%，余苦味改善度 24%，从剧烈苦改善至苦味明显。伴侣剂 B 可降低苦味 1~2 个梯度标准，对苦味评分 6 分左右的汤剂有较好的改善作用，对苦味更剧烈处方的改善度有限。

对 5 个处方的其他味感进行热图分析，伴侣剂 A 对 5 个处方峰值甜味引入平均值处于甜味明显程度，余甜味处于轻微甜到甜味明显程度，对三化汤涩味平均改善度为 62%，对清胃散酸味改善度为 30%，对半夏泻心汤、黄连汤、清胃散辣味改善度分别为 65%、46%、38%。伴侣剂 B 对 5 个处方峰值甜味引入平均值处于轻微甜程度，余甜味处于无甜味到轻微甜程度，对三化汤涩味平均改善度为 50%，对清胃散酸味改善度为 21%，对半夏泻心汤、黄连汤、清胃散辣味改善度分别为 52%、20%、19%。

伴侣剂 A、B 对不同味感的改善效果如表 3 所示。伴侣剂 A 对苦味有明显改善，对兼味有较好改善，引入明显甜味；伴侣剂 B 对苦味有明显改善，对其他兼味有一定改善作用，引入轻微甜味。伴侣剂 A 中所含的纽甜为超强甜味剂，对于苦味及兼味有较强的掩盖作用，尤其适用于含有盐酸小檗碱类苦味剧烈且余味持久的药物，可用于苦味严重至剧

烈苦味汤剂；而伴侣剂 B 中的甜菊糖苷具有较好的掩盖苦味却不引入明显甜味的特点，同时罗汉果甜苷甜味绵长，可较好改善汤剂余苦味，但此类甜味剂掩盖效果有限，适用于苦味轻微至苦味明显汤剂。

3.4 电子舌评价伴侣剂 A、B 矫味前后味感差异

电子舌评价结果如图 6 所示。结果表明，三化汤与半夏泻心汤分别加入伴侣剂 A、B 后，汤剂的苦味、余苦味、涩味等均有所降低，且伴侣剂 A 的矫味效果略优于伴侣剂 B，这与志愿者感官评价的规律一致。但从数值变化程度来看，电子舌的电极信号变化程度较低，不同于志愿者感官评价所呈现出的显著变化。对于苦味更加强烈的当归六黄汤、黄连汤、清胃散，电子舌评价结果难以反映伴侣剂加入前后的味感差异，与志愿者感官评价结果相差甚大，其他研究也报道了类似结果^[3,25-27]。究其原因，电子舌检测信号为膜电势，依据韦伯-费希纳定律将差值转化为味觉数值^[28]。加入伴侣剂矫味后，混淆味觉感知的甜味是通过竞争性结合苦味传导通路中的受体蛋白抑制苦味信号传导，但溶液中苦味及兼味分子的浓度不变，电子舌所测得的苦味及兼味膜电势无明显变化。其次，电子舌传感器对于某些苦味物质无响应信号，而对于某些味感尤其复杂的复方汤剂，也可能导致电子舌响应无规律性^[25-26]。因此，电子舌主要适用于评价溶液中苦味分子浓度减少的掩味工艺，以及某些传感器能够响应的样品，对其他原理矫味效果的评价存在一定局限性，志愿者感官评价反而更能反映汤剂的真实口感。

4 讨论

汤剂真实口感与药物中呈味物质密切相关，也与药物用量、呈味物质含量、呈味阈值、多味感的交互作用有较大相关性。现有研究尚停留在对苦、涩、酸、辣味物质的大类成分认识上，对于具体苦味或其他兼味的呈味物质认识尚不十分明确。矫味辅料种类、用量、复配关系同样对矫味效果有重要影响。但目前的掩味与矫味辅料应用多依赖经验试错，缺少对辅料应用科学性与规律性的深入认识。因此，本研究尝试将所选处方从不良味感强度与兼味特征角度进行分类，研究多途径抑苦掩味伴侣剂与环糊精和甜味剂简单复配伴侣剂的抑苦掩味效果、差异及普适性。

伴侣剂 A 所含的人工甜味剂纽甜可通过竞争抑制苦味受体，有效抑制药物的入口苦味和余苦味； γ -CD 可显著掩盖药物苦味与其他兼味，两亲性嵌段

表 3 伴侣剂 A、B 不同味感改善对比

Table 3 Comparison of different taste improvement of mates A and B

味	伴侣剂 A	伴侣剂 B
苦	适用于苦味明显至剧烈苦汤剂 降低 2~3 个梯度标准 改善 53%~71%	适用苦味轻微至苦味明显汤剂 降低 1~2 个梯度标准 改善 24%~52%
涩	改善 62%	改善 50%
酸	改善 30%	改善 21%
辣	改善 38%~65%	改善 19%~52%
甜	增加明显甜味	增加轻微甜味

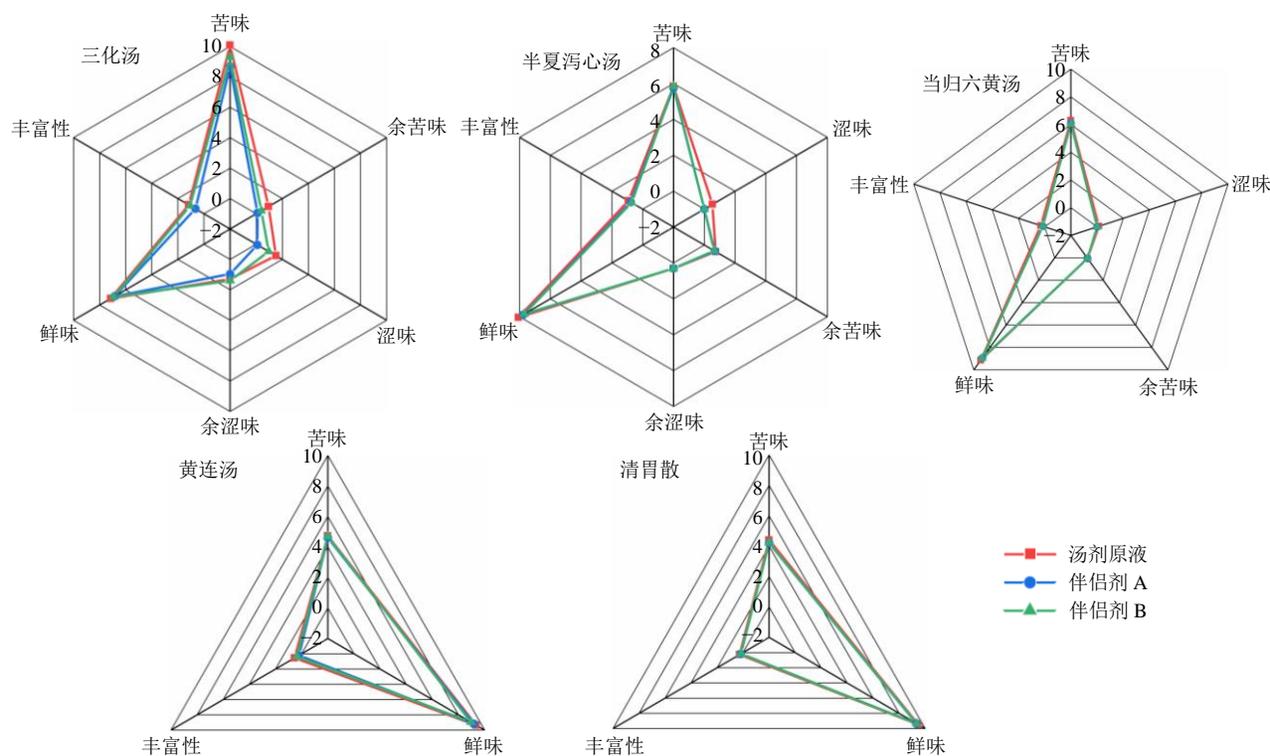


图 6 电子舌评价伴侣剂 A、B 的矫味效果

Fig. 6 Evaluation of taste-masking effect of TCM decoction mates A and B by electronic tongue

共聚物 mPEG₂₀₀₀-PLLA₂₀₀₀ 可改变苦味分子在分子溶液和胶体相中的分布,降低苦味分子在真溶液中的浓度^[8,17,29],达到多途径掩蔽汤剂的不良口感。伴侣剂 B 所含 γ -CD 通过包合作用改善不良味感,甜菊糖苷^[30]具有较好的掩盖苦味而不引入明显甜味的特点^[31],罗汉果甜苷甜味绵长,可有效改善汤剂余苦味^[32]。伴侣剂 A 与伴侣剂 B 整体比较而言,伴侣剂 A 的适用范围更广,其对剧烈苦汤剂仍有较好的改善作用,其次伴侣剂 A 对不良味感的改善程度更大,可将苦味明显、苦味严重汤剂改善至轻微苦,剧烈苦味汤剂改善至轻微苦~明显苦,而伴侣剂 B 对苦味严重与剧烈苦汤剂只可改善至苦味明显程度,针对汤剂成分多样相态复杂的特点,多途径改善汤剂口感的伴侣剂 A 较伴侣剂 B 具有更好的应用前景。

中药汤剂矫味从单一辅料应用发展到多辅料联合应用,设计出的汤剂伴侣对于大多数处方具有一定效果。但面对真实世界千变万化的临床处方,尤其是高浓度的极苦处方,仍可能出现矫味不足、矫味无效甚至不良口感增强的现象。因此,依据真实世界中药汤剂千变万化的呈味物质与特征,科学匹配辅料组成与用量,形成个性化掩味配方,实现“一

方一策、精准抑苦”的掩味效果,将是未来中药汤剂伴侣可能的发展方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈少芳,梁惠卿. 中药汤剂掩味探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2348-2350.
- [2] 杨挡,姜梦华,封亮,等. 基于中药口服液体剂不良口感综合分析的蒲地蓝消炎口服液顺应性改善研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4316-4323.
- [3] 李学林,康欢,田亮玉,等. 不同类型掩味剂对龙胆、苦参、穿心莲、莲子心 4 种中药水煎液的抑苦效能及抑苦规律评价 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5280-5291.
- [4] Sugiura T, Uchida S, Namiki N. Taste-masking effect of physical and organoleptic methods on peppermint-scented orally disintegrating tablet of famotidine based on suspension spray-coating method [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(3): 315-319.
- [5] Fischer A, Jönsson M, Hjelmström P. Pharmaceutical and pharmacokinetic characterization of a novel sublingual buprenorphine/naloxone tablet formulation in healthy volunteers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(1): 79-84.
- [6] 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.

- [7] 刘聪燕, 瞿鼎, 黄萌萌, 等. 中药配方颗粒掩味技术研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3658-3661.
- [8] 柯秀梅, 张立胜, 张定堃, 等. 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 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4443-4454.
- [9] 刘完素. 素问病机气宜保命集 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 39-43.
- [10] 张仲景. 伤寒杂病论: 桂林古本 [M]. 第2版. 南宁: 广西人民出版社, 1980: 82, 84.
- [11] 李杲. 兰室秘藏 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 103.
- [12] 姜建国. 伤寒论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 116.
- [13] 天津科学技术出版社总. 金元四大家医学全书 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 642.
- [14] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知 [EB/OL]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7017.html>, 2018-04-16/2019-05-20.
- [15] 李潘, 韩雪, 林俊芝, 等. 志愿者感官试验在药物味觉评价的运用及发展研究 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(22): 1971-1975.
- [16] 刘瑞新, 王艳丽, 张耀, 等. 基于 Grubbs 规则和 MATLAB 语言快速剔除异常值方法的建立及其在药物苦度评价中的应用 [J]. 中国药房, 2019, 30(2): 176-182.
- [17] 李潘, 仇敏, 田寅, 等. mPEG-PLLA 掩蔽黄连生物碱苦味的构-效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3128-3135.
- [18] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 412-413.
- [19] 柴冲冲. 基于颜色-滋味-成分-代谢的黄芩酒炙前后药性变化的科学内涵研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [20] 刘丹宁, 黄洁瑶, 杨璐嘉, 等. 超声波辅助低共熔溶剂提取枳实中芸香柚皮苷、柚皮苷和橙皮苷 [J]. 中药材, 2020, 43(1): 155-160.
- [21] 卢泰, 谢正江, 刘霖, 等. 中药辣味的主要物质、形成机制与掩蔽技术研究概况 [J/OL]. 中国中药杂志: 1-9 [2022-02-25]. <http://lib.cdutcm.edu.cn:7001/rwt/CNKI/https/MSYXTLUQPJUB/10.19540/j.cnki.cjcmm.20211123.302>.
- [22] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 409.
- [23] 欧叶涛. 牡丹皮有效成分丹皮酚的提取及其药理作用的研究 [D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2015.
- [24] 孙启泉, 左爱侠, 张婷婷. 升麻属植物化学成分、生物活性及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 3005-3016.
- [25] 李学林, 陈鹏举, 桂新景, 等. 电子舌在羟丙基-β-环糊精抑苦规律研究中的应用 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4235-4244.
- [26] 李学林, 田亮玉, 张耀, 等. 4种苦味抑制剂对3种苦味成分的掩味效果 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1741-1747.
- [27] 刘瑞新, 李慧玲, 李学林, 等. 基于电子舌的穿心莲水煎液的掩味效果评价研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2240-2245.
- [28] Lee T, Lin Lee H, Hsun Tsai M, *et al.* A biomimetic tongue by photoluminescent metal-organic frameworks [J]. *Biosens Bioelectron*, 2013, 43: 56-62.
- [29] 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.
- [30] 韩仁娇, 蓝航莲, 王彩云, 等. 天然甜味剂: 甜菊糖苷及其在食品中的应用 [J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(21): 312-319.
- [31] 张亮存. 甜菊糖苷对黄柏苍术汤矫味及疗效影响的临床研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(2): 13-15.
- [32] 黄华学, 刘庚贵, 何安乐, 等. 高纯度罗汉果甜苷产业的发展现状与趋势 [J]. 企业科技与发展, 2021(5): 34-36.

[责任编辑 郑礼胜]