

• 药剂与工艺 •

基于经典人群口尝法的中药伴侣抑苦规律及应用规律研究

张迪¹, 张耀¹, 施钧瀚^{2,3,4,5}, 王艳丽^{2,3,4,5}, 李晨旭¹, 苗妍¹, 范雪花¹, 李涵¹, 李学林^{2,3,4,5}, 刘瑞新^{2,3,4,5*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

3. 河南省中药临床应用评价与转化工程研究中心, 河南 郑州 450000

4. 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南 郑州 450000

5. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 掌握中药复合掩味佐剂-中药伴侣的抑苦规律, 促进其科学规范地应用于临床。方法 以御寒汤 (Yuhan Decoction, YD)、龙胆泻肝汤 (Longdan Xiegan Decoction, LXD)、三黄泻心汤 (Sanhuang Xiexin Decoction, SXD) 的传统汤剂 (traditional decoction, TD) 与配方颗粒汤剂 (formula granule decoction, FGD) 为载体, 以甜橙味 (M₁)、巧克力味 (M₂)、咖啡味 (M₃) 中药伴侣为掩味佐剂, 制备原始汤剂和掩味汤剂, 及其 2、4、8、16、32 倍稀释液, 基于经典人群口尝法 (traditional human taste panel method, THTPM), 以苦度降低值 (ΔI_1)、修正抑苦率 (calibrated rate of bitterness suppressing, CRBS) 为指标, 评价中药伴侣抑苦效能, 并通过建立①原始汤剂苦度 (I_0) 及掩味汤剂苦度值 (I_0') 与二者体积 (V)、②同体积下掩味汤剂较原始汤剂的苦度降低值 (ΔI_1) 与二者体积 (V)、③稀释前后掩味汤剂苦度降低值 (ΔI_2) 与稀释前后体积差值 (V') 的预测模型, 探索不同稀释倍数下中药伴侣的抑苦规律, 进而总结应用规律以指导实际应用。结果 测得不同体积下的中药伴侣对中药汤剂的 ΔI_1 、CRBS, 中药伴侣对 TD 掩味效果相对较好 ($P < 0.05$), M₂ 掩味效果相对较好 ($P < 0.05$); 抑苦规律: ① $I_0/I_0'-V$ 共 24 组 ($R^2 \geq 0.724\ 2$, $P < 0.05$), 随等比稀释, 二者并非平行降低 ($P < 0.01$); ② ΔI_1-V 共 18 组 ($R^2 \geq 0.842\ 8$, $P < 0.01$), 掩味汤剂在 100~800 mL 时, 3 种中药伴侣均能不同程度地降低中药汤剂的苦度 ($P < 0.01$); ③ $\Delta I_2-V'$ 共 18 组, 拟合出 17 组预测模型 ($R^2 \geq 0.756\ 4$, $P < 0.05$), M₁ 掩味汤剂随稀释苦度变化幅度相对较小 ($P < 0.01$); 应用规律: 同等剂量等比稀释条件下, M₁ 适合“浓喝”, M₂、M₃ 适合“稀喝”。结论 基于口尝法揭示了中药伴侣抑苦规律, 进而总结了中药伴侣的应用规律, 为中药伴侣的合理应用提供参考。

关键词: 中药伴侣; 抑苦; 经典人群口尝法; 食品型复合掩味佐剂; 御寒汤; 龙胆泻肝汤; 三黄泻心汤; 传统汤剂; 配方颗粒汤剂; 苦度; 修正抑苦率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)20-6603-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.20.006

Study on bitter inhibition and application of Chinese medicine decoction mates based on traditional human taste panel method

ZHANG Di¹, ZHANG Yao¹, SHI Jun-han^{2,3,4,5}, WANG Yan-li^{2,3,4,5}, LI Chen-xu¹, MIAO Yan¹, FAN Xue-hua¹, LI Han¹, LI Xue-lin^{2,3,4,5}, LIU Rui-xin^{2,3,4,5}

收稿日期: 2023-05-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81774452); 国家自然科学基金资助项目 (81001646); 河南省中医药拔尖人才培养项目资助 (2019ZYBJ07); 河南省高层次人才特殊支持“中原千人计划”——“中原青年拔尖人才”项目 (ZYQR201912158); 河南省卫生健康中青年学科带头人专项 (HNSWJW-2020014); 河南省中医药科学研究专项 (2021JDZY106); 国家中医药管理局 2022 年青年岐黄学者培养项目 (国中医药人教函[2022]256 号)

作者简介: 张迪 (1996—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药饮片临床应用现代化关键技术研究。

Tel: 15097312703 E-mail: zz103650@163.com

***通信作者:** 刘瑞新 (1980—), 男, 博士后合作导师, 主任药师, 从事中药饮片临床应用现代化关键技术研究。

Tel: (0371)66233562 E-mail: liuruixin7@163.com

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
4. Henan Key Laboratory for Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
5. Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To master the law of bitterness inhibition of Chinese herbal compound masking adjuvant, which is the Chinese medicine decoction mate, and promote its scientific and standard application in clinic. **Method** Traditional decoction (TD) and formula granule decoction (FGD) of Yuhan Decoction (YD, 御寒汤), Longdan Xiegan Decoction (LXD, 龙胆泻肝汤), and Sanhuang Xiexin Decoction (SXD, 三黄泻心汤) were used as carriers, and sweet orange flavor (M_1), chocolate flavor (M_2), and coffee flavor (M_3) Chinese medicine decoction mates were used as masking adjuvants to prepare the original decoction and masking decoction, as well as 2, 4, 8, 16, and 32 times diluents. The traditional human taste panel method (THTPM) was used, with bitterness reduction (ΔI_1) and calibrated rate of bitterness suppressing (CRBS) as indicators, to evaluate the bitter inhibition effect of Chinese medicine decoction mates. A prediction model was established for ① the bitterness of the original decoction (I_0), the bitterness value of the masking decoction (I_0') and the volume of both (V), ② the bitterness reduction value (ΔI_1) and the volume of both (V) of the masking decoction compared with the original decoction at the same volume, and ③ the prediction model of the bitterness reduction value (ΔI_2) and volume difference before and after dilution (V') of the masking decoction, to explore the bitterness inhibition rule of Chinese medicine decoction mates under different dilution times, and then summarize the application law for guiding practical application. **Results** The ΔI_1 and CRBS of Chinese herbal decoction under different volumes, the taste masking effect of Chinese medicine decoction mates on TD was relatively better, and that of M_2 was relatively better ($P < 0.05$). The law of bitterness inhibition was as follows: ① $I_0/I_0'-V$, a total of 24 groups ($R^2 \geq 0.724\ 2$, $P < 0.05$), with proportional dilution, the two did not decrease in parallel ($P < 0.01$); ② ΔI_1-V consists of 18 groups ($R^2 \geq 0.842\ 8$, $P < 0.01$), all three Chinese medicine decoction mates could reduce the bitterness of traditional Chinese medicine decoction to varying degrees when the masking decoction was 100—800 mL ($P < 0.01$); ③ A total of 18 groups of $\Delta I_2-V'$ were fitted with 17 prediction models ($R^2 \geq 0.756\ 4$, $P < 0.05$), and M_1 masking decoction had a relatively small change in bitterness with dilution ($P < 0.01$). The application rule suggested that under the condition of equal ratio dilution of the same dose, M_1 is suitable for “strong drinking”, while M_2 and M_3 are suitable for “light drinking”. **Conclusion** Based on the oral taste method, the law of inhibiting bitterness in Chinese medicine decoction mates has been revealed, and the application rules of Chinese medicine decoction mates have been summarized, providing a reference for the rational application of Chinese medicine decoction mates.

Key words: Chinese medicine decoction mates; bitter masking; traditional human taste panel method; food-type compound masking adjuvant; Yuhan Decoction; Longdan Xiegan Decoction; Sanhuang Xiexin Decoction; traditional decoction; formula granule decoction; bitterness; calibrated rate of bitterness suppressing

中药汤剂是我国应用最早最广泛的剂型，可随症加减药物，体现了中医治病的精髓。中药汤剂常含有复杂的苦味，很多时候给人的苦味感受并不是单一苦味成分所致，而是多种苦味化合物联合呈现的一种混合苦味。由于剂型限制，中药汤剂的掩味更多还是借助于掩味剂来达到掩味效果^[1-3]。

根据中药的苦味特点，课题组经过 10 余年的研究，通过掩味实验筛选出一些对中药苦味物质有抑制作用的添加剂，并融合“抑苦、加香、增甜”3 种手段进一步研发了满足不同人群喜好的甜橙味、巧克力味、咖啡味中药伴侣^[4-6]用于中药汤剂的掩味，可明显改善汤剂的口感，且对药物化学成分和

药效几乎无影响^[7-9]，并实现了转化上市，对于有效提高中药汤剂的服用依从性及推动其应用发展起到了一定的作用。

中药伴侣已具有普遍适用的应用方法，但在使用过程中缺乏对其抑苦规律的把握及其应用的研究。中药汤剂使用中药伴侣后最终呈现的苦度可能受汤剂种类、中药伴侣的类别及加入方法等多种因素的影响，因此本实验拟从中药汤剂及中药伴侣等比稀释、中药伴侣的不同类别 2 个层面进行探讨，选用御寒汤（Yuhan Decoction, YD）、龙胆泻肝汤（Longdan Xiegan Decoction, LXD）、三黄泻心汤（Sanhuang Xiexin Decoction, SXD）3 个处方的传

统汤剂 (traditional decoction, TD) 及配方颗粒汤剂 (formula granule decoction, FGD) 为研究载体, 通过经典人群口尝法 (traditional human taste panel method, THTPM) 评价原始汤剂、掩味汤剂在稀释过程中的苦度变化, 纵向对比不同中药伴侣在同一汤剂中的抑苦效果, 并分析掩味汤剂在稀释体积与掩味剂双重因素的影响下的苦味呈味规律, 探索中药伴侣在应用过程中的效果, 给出精细化的使用方法, 使其应用更加精准、科学、规范、安全, 更好改善中药汤剂的口感, 促进中药现代化的发展。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BCA224S-CW 型万分之一电子天平、CP225D 型十万分之一电子天平, 德国 Sartorius 公司; LCD-A200 型百分之一电子天平, 福州华志科学仪器有限公司; HK250 型科导台式超声清洗器, 上海科导超声仪器有限公司; TD360 型红外测温仪, 深圳市泰克曼电子有限公司; HHS 型电热恒温水浴锅, 北京科伟公司; AM-5250B 型磁力搅拌器, 天津奥特赛恩斯仪器有限公司。

1.2 材料

本实验用中药饮片经河南中医药大学第一附属医院施钧瀚副主任药师鉴定均合格, 符合《中国药典》2020 年版规定, 各中药饮片的产地、批号和基原分别为大黄, 产地甘肃, 批号 2111033, 基原为蓼科大黄属植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根; 黄连, 产地重庆, 批号 2110101, 基原为毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎; 黄芩, 产地山西, 批号 2203291, 基原为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根; 羌活, 产地四川, 批号 2201181, 基原为伞形科羌活属植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang 的干燥根茎; 防风, 产地内蒙古, 批号 2204171, 基原为伞形科防风属植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 的干燥根; 白芷, 产地安徽, 批号 2007151, 基原为伞形科当归属植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根; 升麻, 产地黑龙江, 批号 2112101, 基原为毛茛科升麻属植物大三叶升麻 *Cimicifuga heracleifolia* Kom. 的干燥根茎; 黄芪, 产地甘肃, 批号 210902, 基原为豆科黄芪属植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根; 苍术,

产地内蒙古, 批号 220102, 基原为菊科苍术属植物北苍术 *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎; 党参, 产地甘肃, 批号 210802, 基原为桔梗科党参属植物素花党参 *Codonopsis pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 的干燥根; 陈皮, 产地浙江, 批号 2112223, 基原为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮; 款冬花, 甘肃, 批号 2203232, 基原为菊科款冬属植物款冬 *Tussilago farfara* L. 的干燥花蕾; 甘草, 产地内蒙古, 批号 210916, 基原为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根; 龙胆, 产地辽宁, 批号 2109162, 基原为龙胆科龙胆属植物龙胆 *Gentiana scabra* Bge. 的干燥根; 栀子, 产地江西, 批号 211101, 基原为茜草科栀子属植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实; 泽泻, 产地四川, 批号 2111123, 基原为泽泻科泽泻属植物东方泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎; 木通, 产地四川, 批号 2203211, 基原为木通科木通属植物三叶木通 *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. 的干燥藤茎; 车前子, 产地江西, 批号 20180430, 基原为车前科车前属植物车前 *Plantago asiatica* L. 的干燥成熟种子; 当归, 产地甘肃, 批号 210802, 基原为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根; 生地黄, 产地河南, 批号 2201111, 基原为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根; 柴胡, 产地陕西, 批号 2203093, 基原为伞形科柴胡属植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 的干燥根。

配方颗粒均购自河南中医药大学第一附属医院, 批号及厂家分别为大黄 (批号 1512617)、黄连 (批号 1604633)、黄芩 (批号 1601614)、羌活 (批号 1604681)、防风 (批号 1603699)、白芷 (批号 1606707)、升麻 (批号 1603603)、黄芪 (批号 1601633)、苍术 (批号 1602617)、党参 (批号 1606655)、陈皮 (批号 1605603)、款冬花 (批号 1606670)、甘草 (批号 1605662)、龙胆 (批号 18127114)、泽泻 (批号 18106704)、木通 (批号 1505685)、当归 (批号 1601622)、柴胡 (批号 18037254), 厂家均为江阴天江药业股份有限公司; 栀子, 批号 19004221, 北京康仁堂药业有限公司; 车前子, 批号 1811000, 四川新绿色药业科技发展有限公司; 生地黄, 批号 8095762, 广东一方制药有限公司。对照品盐酸小檗碱, 批号 170406, 质量

分数 98.62%，四川省玉鑫药业有限公司。水为纯化水，自制。

中药伴侣均为实验室自制，所用辅料名称、批号和生产企业分别为三氯蔗糖，批号 B1610018，北京庄盟国际生物科技有限公司；柠檬酸，批号 2016121503A，河南明瑞食品添加剂有限公司；香草香精，批号 201714124，江苏新星食品添加剂有限公司；苹果酸，批号 00400345，阳东县化工工业公司； β -环糊精，批号 20160116，山东滨州智源生物有限公司；甜橙果粉，批号 20151011，西安天瑞生物技术有限公司；甜橙香精，批号 201714122，阳东县中大食品配料厂；大麦麦芽精（批号 20160126）、麦芽糊精（批号 20160102），山东西塘生物技术有限公司；可可粉，批号 2016106105，无锡市先得生化有限公司；蔗糖，批号 20170513，河南华瑞生物工程有限公司；乳粉，批号 20160216，双城雀巢有限公司；食盐，批号 20170415D16，河南省卫群多品种盐有限公司；黑咖啡，批号 20151212，文昌市春光食品有限公司；植脂末，批号 151223，郑州裕和食品添加剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 待测样品的制备

2.1.1 中药伴侣的制备

(1) 甜橙味中药伴侣 (M_1): 蔗糖 50%~70%、三氯蔗糖 0.05%~0.10%、甜橙果粉 2%~5%、柠檬酸 0.5%~1.0%、苹果酸 0.25%~0.50%、 β -环糊精 22%~50%和甜橙香精 0.01%~0.05%。先将蔗糖、柠檬酸和苹果酸粉碎，三氯蔗糖用等量递增法与柠檬酸、苹果酸、 β -环糊精和甜橙香精混合均匀，再与蔗糖粉、甜橙果粉混合均匀，经充分混合后，55~65℃干燥，冷却至室温 18~25℃，即可使用，记为 M_1 。

(2) 巧克力味中药伴侣 (M_2): 蔗糖 20%~50%、大麦麦芽精 20%~40%、乳粉 10%~30%、可可粉 5%~20%、麦芽糊精 5%~15%、香草香精 1%~4%、食盐 0.5%~1.0%、 β -环糊精 22%~50%和三氯蔗糖 0.1%~0.2%。先将蔗糖粉碎，三氯蔗糖用等量递增法与食盐、 β -环糊精、可可粉混合均匀，再与蔗糖粉、乳粉、麦芽糊精、大麦麦芽精、香草香精混合均匀，经充分混合均匀后，55~65℃干燥，冷却至室温 18~25℃，即可使用，记为 M_2 。

(3) 咖啡味中药伴侣 (M_3): 黑咖啡 3%~5%、植脂末 14%~35%、 β -环糊精 5%~20%、蔗糖 40%~

65%和三氯蔗糖 0.03%~0.20%。先将黑咖啡、蔗糖粉碎，三氯蔗糖用等量递增法与 β -环糊精、黑咖啡粉混合均匀，再与植脂末、蔗糖粉混合均匀，经充分混合后，55~65℃干燥，冷却至室温 18~25℃，即可使用，记为 M_3 。

2.1.2 原始汤剂及其稀释液的制备

(1) 御寒汤传统汤剂 (YD-TD) 的制备: 取羌活 150 g，防风 150 g，白芷 150 g，升麻 150 g，黄芪 750 g，苍术 250 g，黄芩 250 g，黄连 75 g，党参 250 g，陈皮 150 g，款冬花 250 g，甘草 225 g，置于适宜容器中加水没过药材 2~3 cm，浸泡 30 min，置于电磁炉上加热，功率 600 W，待沸腾后，功率改为 300 W，煎煮 30 min，滤出，二煎时加水没过药材 1~2 cm，沸腾后煎煮 20 min，余同一煎；合并滤液，浓缩至 1 L，备用。

(2) 龙胆泻肝汤传统汤剂 (LXD-TD) 的制备: 取龙胆草 150 g，黄芩 225 g，栀子 225 g，泽泻 300 g，木通 225 g，车前子 225 g，当归 200 g，生地黄 500 g，柴胡 250 g，生甘草 150 g，按上述方法制备得到 1 L 药液。

(3) 三黄泻心汤传统汤剂 (SXD-TD) 的制备: 取大黄 400 g，黄连 200 g，黄芩 200 g，按上述方法制备得到 1 L 药液。

(4) FGD 制备: 御寒汤配方颗粒汤剂 (YH-FGD): 羌活 12.5 g，防风 12.5 g，白芷 12.5 g，升麻 12.5 g，黄芪 107.5 g，苍术 35 g，黄芩 22.5 g，黄连 7.5 g，党参 42.5 g，陈皮 12.5 g，款冬花 32.5 g，炙甘草 32.5 g；龙胆泻肝汤配方颗粒汤剂 (LXD-FGD): 龙胆草 15 g，黄芩 20 g，栀子 20 g，泽泻 27.5 g，木通 10 g，车前子 10 g，酒当归 32.5 g，生地黄 72.5 g，柴胡 22.5 g，生甘草 22.5 g；三黄泻心汤配方颗粒汤剂 (SXD-FGD): 大黄 57.5 g，黄连 17.5 g，黄芩 17.5 g，分别置于适宜容器中，加水 600 mL 超声搅拌溶解，冷却至室温，定容至 1 L，备用。

(5) 原始汤剂的稀释: 分别取 100 mL 原始汤剂原液 6 份，其中 5 份加水稀释至 200、400、800、1600、3200 mL。最终得到原液及 2、4、8、16、32 倍体积的稀释液，进行后续测试。

2.1.3 掩味汤剂及其稀释溶液的制备

(1) 掩味汤剂的制备: 取 100 mL TD/FGD，加入 14 g 中药伴侣，溶解，得到掩味汤剂。

(2) 掩味汤剂的稀释: 分别取 100 mL 掩味汤剂原液 6 份，其中 5 份加水稀释至 200、400、800、

1600、3200 mL。最终得到原液及 2、4、8、16、32 倍体积的稀释液，进行后续测试。

2.2 口尝评价

采用 THTPM^[10]评价原始汤剂、掩味汤剂及其稀释液的苦度。

2.2.1 苦味参比液的质量浓度选择及制备 参照文献方法^[11-13]，将苦味分为 5 个等级，每个等级对应一定的苦度范围，以不同质量浓度的盐酸小檗碱溶液作为苦味参比液，以 THTPM 为苦度评价方法，以苦度值 (*I*) 作为量化指标，评价原始汤剂、掩味汤剂待测样品的苦度，中药 *I* 定性定量范围具体见表 1。

表 1 *I* 的定性描述、等级及定量范围

Table 1 Qualitative description, grade and quantitative range of *I*

参比溶液质量 浓度/(g·L ⁻¹)	苦度的口感描述	赋予的 等级	<i>I</i> 取值 范围
0	几乎没有苦味	I	[0.5, 1.5)
0.01	略有苦味	II	[1.5, 2.5)
0.05	可接受的苦味	III	[2.5, 3.5)
0.10	很苦，但是仍然可以忍受	IV	[3.5, 4.5)
0.50	不能忍受的苦味	V	[4.5, 5.5]

2.2.2 志愿者的筛选 本研究经河南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查批准（伦理审查批件号 2019HL-066-01）后，对招募的志愿者进行了包括苦味敏感度等在内的筛选。参照文献方法^[10]最终选择健康志愿者 21 例（男性 5 例、女性 16 例）作为受试者。上述志愿者均在实验前签署了知情同意书。

2.2.3 志愿者口尝评价标准化培训 具体方法参照文献报道^[10]，分别取 20 mL 各质量浓度的盐酸小檗碱参比溶液于口尝杯中，由志愿者含于口中，计时 15 s，在口腔中进行漱口动作，使舌根及舌侧苦味的感受区域能够感知样品的苦味，根据表 1 的描述对比记忆参比溶液的苦度分级和具体苦度值，吐出

后漱口至少 3 次，直至口腔中不再有苦味感受，15 min 后测定另一质量浓度的参比溶液，最终完成苦味的标准化感官记忆。

2.2.4 待测样品组的口尝评价 待测样品组具体的口尝操作要求同标准化培训，口尝后将样品的苦度等级及苦度值记录在口尝评价表中。

2.3 数据处理与分析

本实验由志愿者分别进行感官评价，由于人的主观性及个体差异可能造成不同志愿者之间的苦味评价存在差异，实际测试中个别数据会偏离整体水平，但又不能作为异常值直接予以剔除，因此，参照文献采用 Grubbs 检验法^[14]对数据进行异常值的循环检验和剔除。每组数据每轮仅剔除 1 个异常值，进行多轮的循环检验剔除。同时过大和过小的可疑测试数据值均有成为异常值的可能，因此，采用双侧检验进行剔除^[2]，本实验选择检出水平为 0.1、剔除水平为 0.05。

对口尝实验结果共 2808 个苦度数据进行异常值检验，查 Grubbs 临界值表 $G_p(n)$ 表，对实验结果中达到剔除水平的数据进行循环剔除，共剔除 33 个口尝苦度数据，剔除后不再进行补充测试，以每组剩余未剔除数据的平均值为最终苦度值。以 YD-TD 为例，展示剔除异常值后的最终平均值见表 2。

2.4 中药伴侣抑苦效能评价

2.4.1 抑苦效能评价指标的建立 课题组前期在中药苦味评价方面进行了多层次的研究和探讨^[15-16]，基于前期研究成果，整理建立下列抑苦效能指标及方法。

(1) 苦度降低值 (ΔI_1): $\Delta I = I_b - I_a$ ，其中 I_b 为掩味前苦度 (intensity of bitterness before taste masking)， I_a 为掩味后苦度 (intensity of bitterness after taste masking)。

(2) 修正抑苦率 (calibrated rate of bitterness suppressing, CRBS): 即 ΔI_1 所占掩味前有效苦度的比率。课题组前期设计苦度表时，未设低于 0.5 的

表 2 YD-TD 口尝苦度测试结果 ($\bar{x} \pm s, n = 21$)

Table 2 Bitterness test results of YD-TD ($\bar{x} \pm s, n = 21$)

中药汤剂	<i>I</i>					
	原液	2 倍体积稀释液	4 倍体积稀释液	8 倍体积稀释液	16 倍体积稀释液	32 倍体积稀释液
TD	3.43 ± 0.96	3.09 ± 0.76	2.67 ± 0.59	2.25 ± 0.47	1.88 ± 0.39	1.20 ± 0.49
TD+M ₁	1.73 ± 0.98	1.54 ± 0.76	1.47 ± 0.56	1.45 ± 0.62	1.33 ± 0.52	1.12 ± 0.56
TD+M ₂	1.66 ± 0.95	1.38 ± 0.70	1.24 ± 0.58	1.01 ± 0.44	0.84 ± 0.31	0.65 ± 0.20
TD+M ₃	2.01 ± 1.12	1.81 ± 0.88	1.47 ± 0.71	1.29 ± 0.44	1.09 ± 0.48	0.87 ± 0.40

范围, 故减去 0.5。

$$\text{CRBS} = \Delta I_1 / (I_a - 0.5) \quad (1)$$

2.4.2 不同中药伴侣对中药汤剂的 ΔI_1 比较 ΔI_1 结

果如表 3 所示。整体来看, 中药伴侣对 TD 的掩味效果优于对 FGD 的掩味效果 ($P < 0.05$)。

2.4.3 不同中药伴侣对中药汤剂的 CRBS 比较 计

表 3 不同中药伴侣对中药汤剂的 ΔI_1 比较

Table 3 Comparison of ΔI_1 of traditional Chinese medicine decoction with different Chinese medicine decoction mates

中药汤剂	中药 伴侣	ΔI_1					
		原液	2 倍体积稀释液	4 倍体积稀释液	8 倍体积稀释液	16 倍体积稀释液	32 倍体积稀释液
YD-TD	M ₁	1.70	1.55	1.20	0.81	0.55	0.08
	M ₂	1.77	1.71	1.43	1.24	1.04	0.55
	M ₃	1.42	1.28	1.21	0.96	0.79	0.33
YD-FGD	M ₁	1.48	1.24	0.91	0.28	-0.26	-0.48
	M ₂	1.19	1.12	1.07	0.69	0.47	0.52
	M ₃	0.82	0.60	0.51	0.23	-0.03	0.02
LXD-TD	M ₁	1.81	1.36	1.21	0.89	0.45	0.28
	M ₂	1.75	1.44	1.31	1.13	0.98	0.63
	M ₃	1.36	1.02	0.93	0.78	0.52	0.51
LXD-FGD	M ₁	1.06	0.75	0.66	0.51	0.48	0.40
	M ₂	1.06	0.94	0.74	0.66	0.48	0.23
	M ₃	0.88	0.65	0.38	0.43	0.49	0.40
SXD-TD	M ₁	1.42	0.85	0.38	0.17	-0.32	-0.51
	M ₂	1.67	1.14	0.77	0.50	0.31	0.14
	M ₃	1.71	1.14	0.68	0.44	0.15	-0.16
SXD-FGD	M ₁	1.80	1.01	0.67	0.28	0.36	0.15
	M ₂	2.05	1.27	1.11	0.88	0.63	0.98
	M ₃	1.40	0.56	0.15	0.22	-0.01	0.12

算不同体积时 3 种中药伴侣对 3 种 TD/FGD 的 CRBS, 结果如表 4 所示。在等比稀释条件下, 中药伴侣对中药汤剂抑苦效果的趋势并不是单一的, 而是波动变化的。在实验条件范围内, 最小及最大体积时 M₂ 的抑苦效果均相对较好 ($P < 0.01$)。

2.5 中药伴侣抑苦规律探索

2.5.1 模型构建 本实验基于经典人群口尝法, 探索掩味汤剂稀释后苦度降低规律。以稀释后体积 (V) 为自变量, 以对应的 I 为因变量, 采用对数回归拟合模型, 对于无法拟合的 1 组, 选用对数结合多元线性回归模型用以补充。通过拟合原始汤剂 (I_0) 与掩味汤剂的苦度 (I_0') 与二者体积 (V)、同体积下掩味汤剂较原始汤剂苦度降低值 (ΔI_1) 与二者体积 (V)、稀释前后掩味汤剂苦度降低值 (ΔI_2) 与稀释前后体积差值 (V') 的预测模型, 探索中药伴侣对 TD 与 FGD 的抑苦规律。

模型构建:

$$I/\Delta I = f_1(V) = a \ln V + b \quad (2)$$

$$I/\Delta I = f_2(V) = a (\ln V)^2 + b \ln V + c \quad (3)$$

V 表示体积, a , b , c 为待定参数

采用 SPSS 26.0 软件对实验结果进行回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5.2 原始汤剂苦度 (I_0)、掩味汤剂苦度 (I_0') 与二者体积 (V) 的关系 如表 5 所示, 24 组汤剂均拟合出有意义的方程 ($R^2 \geq 0.724$, $P < 0.05$)。根据图 1 拟合曲线可知, 当达到一定稀释倍数时, 二者均能降至几乎无苦味[0.5, 1.5]或略有苦味[1.5, 2.5)。原始汤剂及掩味汤剂并不是等距曲线, 表明二者苦度值并不是随稀释平行降低, 原始汤剂苦度值降低较快 ($P < 0.01$)。

2.5.3 同体积下掩味汤剂较原始汤剂苦度降低值 (ΔI_1) 与二者体积 (V) 的关系 中药汤剂苦度是中药中苦味物质的表现, 掩味汤剂苦度是中药汤剂中苦味物质与中药伴侣的掩味物质相互影响所表现的最终苦度, 以二者苦度降低值为切入点分析中药伴侣在各个体积区间的掩味效果并加以对比, 预测模

表 4 M₁、M₂、M₃对中药汤剂的 CRBS
Table 4 CRBS of M₁, M₂, and M₃ on Chinese medicine decoction

中药汤剂	中药 伴侣	CRBS/%					
		原液	2 倍体积稀释液	4 倍体积稀释液	8 倍体积稀释液	16 倍体积稀释液	32 倍体积稀释液
YD-TD	M ₁	58.12	59.96	55.30	46.00	39.81	10.79
	M ₂	60.51	66.15	65.90	70.86	75.71	79.14
	M ₃	48.38	49.52	55.53	54.86	57.58	46.76
YD-FGD	M ₁	56.12	52.83	41.10	16.78	-21.90	-58.78
	M ₂	45.24	47.75	48.12	41.61	40.00	62.91
	M ₃	31.27	25.78	23.08	13.91	-2.86	2.09
LXD-TD	M ₁	49.90	44.61	47.66	43.93	33.10	37.41
	M ₂	48.02	47.37	51.24	55.56	72.24	85.69
	M ₃	37.28	33.44	36.40	38.14	38.29	69.00
LXD-FGD	M ₁	37.48	31.57	34.11	33.55	42.67	59.64
	M ₂	37.66	39.83	38.54	43.52	42.22	33.83
	M ₃	31.38	27.74	19.53	28.57	43.11	60.15
SXD-TD	M ₁	43.57	30.90	16.28	8.58	-19.93	-46.46
	M ₂	51.01	43.85	28.64	24.13	26.87	9.09
	M ₃	52.53	41.23	29.40	22.57	9.48	-14.55
SXD-FGD	M ₁	46.54	33.09	25.74	12.62	20.19	9.29
	M ₂	52.79	41.58	42.55	39.41	35.43	60.09
	M ₃	36.02	18.18	5.79	9.72	-0.62	7.05

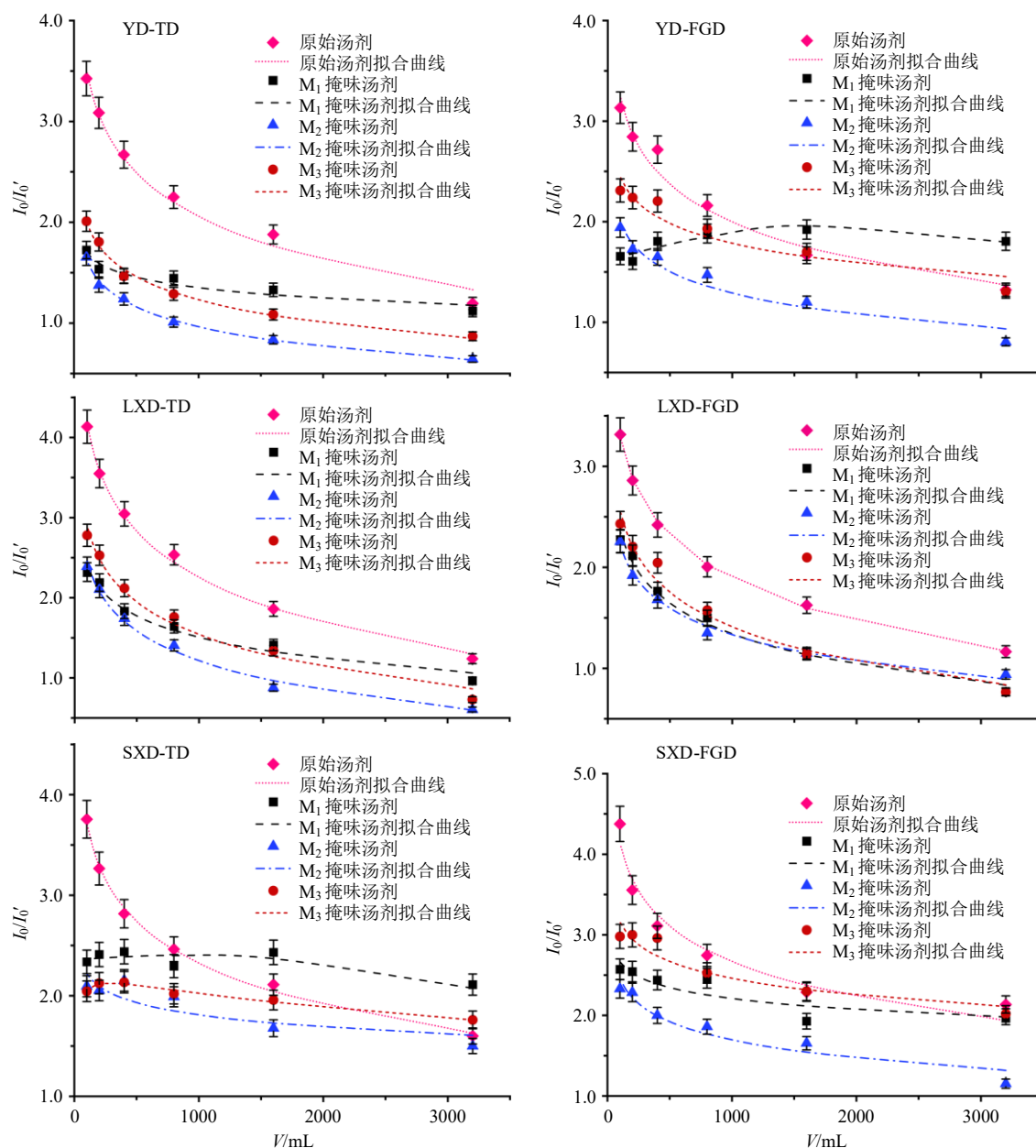
表 5 原始汤剂的苦度 (I_0)、掩味汤剂的苦度 (I_0') 与二者体积 (V) 的关系拟合模型结果 ($n=6$)

Table 5 Fitting model results of relationship between bitterness (I_0) of original decoction, bitterness (I_0') of masking decoction and their volume (V) ($n=6$)

名称	回归模型	R^2	P	名称	回归模型	R^2	P
YD-TD	$I_0 = -0.626 1 \ln V + 6.385 3$	0.987 6	0.01	LXD-FGD	$I_0 = -0.612 9 \ln V + 6.116 5$	0.999 3	0.01
YD-TD+M ₁	$I_0' = -0.151 1 \ln V + 2.395 0$	0.933 1	0.01	LXD-FGD+M ₁	$I_0' = -0.438 3 \ln V + 4.370 1$	0.987 1	0.01
YD-TD+M ₂	$I_0' = -0.284 4 \ln V + 2.929 3$	0.993 9	0.01	LXD-FGD+M ₂	$I_0' = -0.379 8 \ln V + 3.956 6$	0.992 0	0.01
YD-TD+M ₃	$I_0' = -0.331 2 \ln V + 3.520 0$	0.991 8	0.01	LXD-FGD+M ₃	$I_0' = -0.494 6 \ln V + 4.828 3$	0.973 5	0.01
YD-FGD	$I_0 = -0.541 8 \ln V + 5.741 4$	0.971 5	0.01	SXD-TD	$I_0 = -0.601 4 \ln V + 6.480 2$	0.996 1	0.01
YD-FGD+M ₁	$I_0' = -0.036 2 (\ln V)^2 + 0.532 2 \ln V + 0.088 2$	0.724 2	0.05	SXD-TD+M ₁	$I_0' = -0.000 1 \ln V + 2.354 0$	0.752 2	0.05
YD-FGD+M ₂	$I_0' = -0.306 7 \ln V + 4.868 8$	0.911 0	0.01	SXD-TD+M ₂	$I_0' = -0.175 7 \ln V + 3.024 5$	0.759 3	0.05
YD-FGD+M ₃	$I_0' = -0.285 2 \ln V + 3.756 2$	0.902 9	0.01	SXD-TD+M ₃	$I_0' = -0.062 4 (\ln V)^2 + 0.706 4 \ln V + 0.122 7$	0.975 9	0.05
LXD-TD	$I_0 = -0.826 5 \ln V + 7.967 1$	0.997 3	0.01	SXD-FGD	$I_0 = -0.634 0 \ln V + 7.051 4$	0.957 2	0.01
LXD-TD+M ₁	$I_0' = -0.384 1 \ln V + 4.160 8$	0.977 4	0.01	SXD-FGD+M ₁	$I_0' = -0.197 0 \ln V + 3.568 1$	0.783 6	0.01
LXD-TD+M ₂	$I_0' = -0.533 3 \ln V + 4.900 9$	0.992 5	0.01	SXD-FGD+M ₂	$I_0' = -0.326 0 \ln V + 3.948 7$	0.931 7	0.01
LXD-TD+M ₃	$I_0' = -0.584 6 \ln V + 5.581 9$	0.984 2	0.01	SXD-FGD+M ₃	$I_0' = -0.302 0 \ln V + 4.547 0$	0.893 4	0.01

型如表 6 所示 ($R^2 \geq 0.842 8$, $P < 0.01$), 拟合曲线如图 2 所示。由图 2 可知, M₂掩味汤剂苦度降低值较高, 表明其掩味效果优于其他 2 种中药伴侣 ($P < 0.01$)。100 mL 时, 3 种中药伴侣均能将中药汤剂的

苦度值降低 1、2 梯度水平 {0.5, 1.5), [1.5, 2.5)}, 此时掩味汤剂与原始汤剂苦度相差最大 ($P < 0.01$), 含不同口味中药伴侣的掩味汤剂之间差异较小 ($P < 0.01$)。随着掩味汤剂稀释 2~8 倍, 其中的中药苦

图 1 原始汤剂 (I_0) 与掩味汤剂的苦度 (I_0') 与二者体积 (V) 的预测模型Fig. 1 Prediction models of original decoction (I_0), bitterness of masking decoction (I_0') and volume (V) of both表 6 掩味汤剂较原始汤剂的 ΔI_1 与二者体积 (V) 的拟合模型结果 ($n = 6$)Table 6 Results of fitting model between ΔI_1 and volume (V) of masking decoction compared with original decoction ($n = 6$)

掩味汤剂	回归模型	R^2	P	掩味汤剂	回归模型	R^2	P
YD-TD+M ₁	$\Delta I_1 = -0.475\ 0 \ln V + 3.990\ 3$	0.984	0.01	LXD-FGD+M ₁	$\Delta I_1 = -0.174\ 7 \ln V + 1.746\ 4$	0.895	0.01
YD-TD+M ₂	$\Delta I_1 = -0.341\ 6 \ln V + 3.456\ 0$	0.946	0.01	LXD-FGD+M ₂	$\Delta I_1 = -0.233\ 1 \ln V + 2.159\ 9$	0.982	0.01
YD-TD+M ₃	$\Delta I_1 = -0.294\ 9 \ln V + 2.865\ 3$	0.922	0.01	LXD-FGD+M ₃	$\Delta I_1 = 0.076\ 5 (\ln V)^2 - 1.087\ 7 \ln V + 4.252\ 7$	0.871	0.01
YD-FGD+M ₁	$\Delta I_1 = -0.615\ 0 \ln V + 4.425\ 9$	0.977	0.01	SXD-TD+M ₁	$\Delta I_1 = -0.551\ 6 \ln V + 3.824\ 9$	0.976	0.01
YD-FGD+M ₂	$\Delta I_1 = -0.235\ 1 \ln V + 2.332\ 2$	0.896	0.01	SXD-TD+M ₂	$\Delta I_1 = -0.425\ 8 \ln V + 3.455\ 7$	0.924	0.01
YD-FGD+M ₃	$\Delta I_1 = -0.256\ 6 \ln V + 1.985\ 2$	0.944	0.01	SXD-TD+M ₃	$\Delta I_1 = -0.517\ 3 \ln V + 3.9398$	0.973	0.01
LXD-TD+M ₁	$\Delta I_1 = -0.442\ 5 \ln V + 3.806\ 2$	0.983	0.01	SXD-FGD+M ₁	$\Delta I_1 = -0.436\ 9 \ln V + 3.4834$	0.842	0.01
LXD-TD+M ₂	$\Delta I_1 = -0.293\ 3 \ln V + 3.062\ 2$	0.977	0.01	SXD-FGD+M ₂	$\Delta I_1 = 0.195\ 5 (\ln V)^2 - 2.785\ 0 \ln V + 10.680\ 7$	0.948	0.01
LXD-TD+M ₃	$\Delta I_1 = -0.241\ 9 \ln V + 2.385\ 2$	0.948	0.01	SXD-FGD+M ₃	$\Delta I_1 = 0.205\ 8 (\ln V)^2 - 2.940\ 2 \ln V + 10.483\ 6$	0.945	0.01

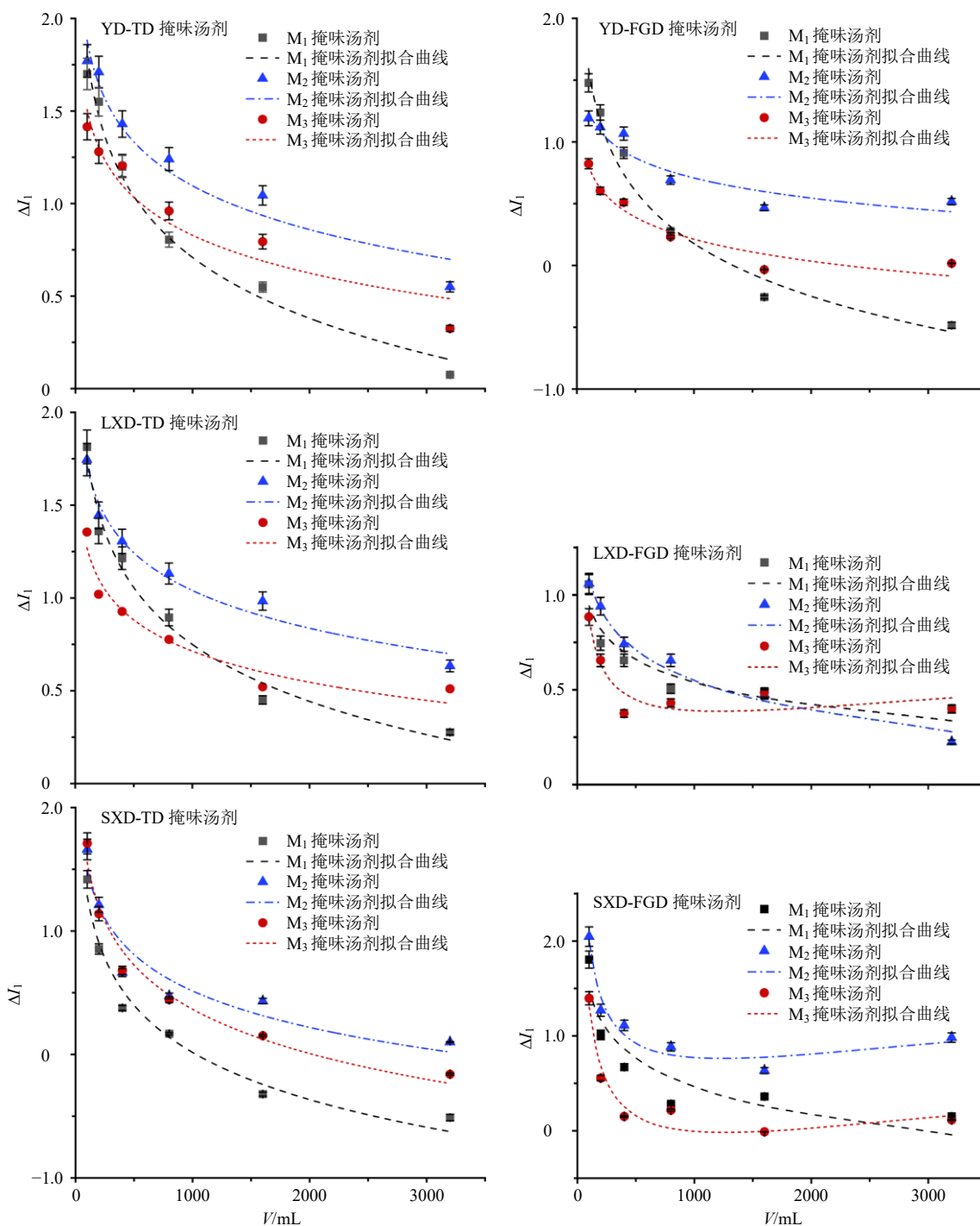


图 2 掩味汤剂与原始汤剂的 ΔI_1 与二者体积 (V) 关系的预测模型

Fig. 2 Prediction model of relationship between ΔI_1 and volume (V) of masking decoction and original decoction

味物质及中药伴侣的掩味物质等比下降,掩味汤剂与原始汤剂苦度差距逐渐减小 ($P < 0.01$)。当稀释至 16~32 倍时,含不同口味中药伴侣的掩味汤剂之间差异性增大 ($P < 0.05$),同时苦度降低值骤减, YD-FGD+M₁、YD-FGD+M₃、SXD-TD+M₁、SXD-TD+M₃、SXD-FGD+M₃ 苦度均不同程度地高于同体积的原始汤剂,这表明 M₁、M₃ 在对以上汤剂掩

味时其效果会随着稀释降低,甚至在某些情况下略有回增。

2.5.4 稀释前后掩味汤剂的 ΔI_2 与稀释前后体积差值 (V') 的关系 通过拟合稀释前后掩味汤剂苦度降低值 (ΔI_2) 与 V' 的预测模型评价掩味汤剂苦度降低速率。除 SXD-TD+M₁ 外,均拟合出预测方程 ($R^2 \geq 0.7564$, $P < 0.05$),如表 7 所示,拟合曲线见

表 7 掩味汤剂稀释前后的 ΔI_2 与稀释前后体积差值 (V') 拟合模型结果 ($n=5$)Table 7 Results of fitting model between reduction of bitterness reduction value of masking decoction after dilution (ΔI_2) and volume difference before and after dilution (V') ($n=5$)

掩味汤剂	回归模型	R^2	P	掩味汤剂	回归模型	R^2	P
YD-TD+M ₁	$\Delta I_2=0.110\ 9\ \ln V'-0.369\ 4$	0.836\ 3	0.05	LXD-FGD+M ₁	$\Delta I_2=0.387\ 1\ \ln V'-1.692\ 6$	0.985\ 3	0.01
YD-TD+M ₂	$\Delta I_2=0.217\ 6\ \ln V'-0.768\ 0$	0.981\ 5	0.01	LXD-FGD+M ₂	$\Delta I_2=0.292\ 8\ \ln V'-1.039\ 1$	0.992\ 8	0.01
YD-TD+M ₃	$\Delta I_2=0.265\ 8\ \ln V'-1.005\ 4$	0.996\ 4	0.01	LXD-FGD+M ₃	$\Delta I_2=0.438\ 8\ \ln V'-1.941\ 5$	0.955\ 4	0.01
YD-FGD+M ₁	$\Delta I_2=0.076\ 5\ (\ln V')^2-1.087\ 7\ \ln V'+4.252\ 7$	0.970\ 8	0.01	SXD-TD+M ₁	无		
YD-FGD+M ₂	$\Delta I_2=0.262\ 2\ \ln V'-1.117\ 0$	0.884\ 7	0.01	SXD-TD+M ₂	$\Delta I_2=0.178\ 1\ \ln V'-0.927\ 1$	0.762\ 3	0.05
YD-FGD+M ₃	$\Delta I_2=0.272\ 2\ \ln V'-1.319\ 6$	0.893\ 1	0.01	SXD-TD+M ₃	$\Delta I_2=0.103\ 2\ \ln V'-0.619\ 3$	0.823\ 3	0.05
LXD-TD+M ₁	$\Delta I_2=0.336\ 0\ \ln V'-1.451\ 1$	0.967\ 4	0.01	SXD-FGD+M ₁	$\Delta I_2=0.188\ 4\ \ln V'-0.912\ 5$	0.756\ 4	0.05
LXD-TD+M ₂	$\Delta I_2=0.451\ 7\ \ln V'-1.867\ 8$	0.982\ 3	0.01	SXD-FGD+M ₂	$\Delta I_2=0.302\ 8\ \ln V'-1.411\ 1$	0.923\ 8	0.01
LXD-TD+M ₃	$\Delta I_2=0.509\ 9\ \ln V'-2.200\ 8$	0.970\ 1	0.01	SXD-FGD+M ₃	$\Delta I_2=0.303\ 3\ \ln V'-1.535\ 3$	0.933\ 0	0.01

图 3。

由图 3 可知, 中药伴侣对不同中药汤剂掩味效果不同, 随着掩味汤剂的稀释, 所含药量与掩味剂等比降低, 除 YD-FGD+M₁、SXD-TD 掩味汤剂外, 其余掩味汤剂 ΔI_2 均在苦度梯度标准 $\{[0.5, 1.5), [1.5, 2.5)\}$ 之间, 且随体积升高呈增加趋势, 当 V' 在 1600~3200 mL 时增加趋于平缓。整体来看, 使用 M₁ 掩味汤剂随着稀释, 苦度变化幅度较小 ($P<0.01$)。M₂ 与 M₃ 的 ΔI_2 随稀释倍数增加变化相近, 均高于 M₁ ($P<0.01$)。YD-FGD+M₁ 除稀释至 200 mL 时苦度降低 0.05 外, 其余稀释倍数均比稀释前苦度值升高 0.15 以上; 掩味汤剂 SXD-TD、SXD-FGD 的苦度随稀释降低幅度较小, 200~400 mL 时苦度较稀释前变化不明显或稍有升高。

2.6 中药伴侣应用规律探索

通过对中药伴侣成分及抑苦效能、抑苦规律的分析, 对其应用规律进行归纳总结。

对于不同人群, 可选择的中药伴侣不同。M₂ 含乳粉成分, 对乳粉过敏人群可选择 M₁、M₃; 失眠患者及儿童建议使用 M₁、M₂; 胃溃疡患者建议使用 M₂、M₃; 3 种口味的中药伴侣均含有蔗糖, 不适合糖尿病患者使用。

在同等剂量条件下经等比稀释后, 3 种中药伴侣均能不同程度地降低中药汤剂苦度。根据抑苦规律可知, 整体上稀释后体积在 100~400 mL 区间内掩味汤剂与原始汤剂苦度差值较大 ($P<0.05$), 同时较稀释前苦度差值增幅较大 ($P<0.05$), 服用量可优先选择此区间内。在实际应用中, 中药汤剂的成人与儿童服用量不同, 医疗机构中药煎药室管理规范规定, “儿童每剂一般煎至 100~300 mL, 成人

每剂一般煎至 400~600 mL, 一般每剂按 2 份等量分装, 或遵医嘱”^[17]。根据稀释后较稀释前苦味变化规律, 在使用 M₁ 时, 不宜增加饮用量来降低苦度, 适合在稀释体积小时“浓喝”, 因此, 在遵医嘱的前提下, 儿童使用时可选择服用量为每次 50~100 mL, 成人使用时可选择服用量为每次 200~250 mL; M₂ 与 M₃ 掩味汤剂随体积变化幅度接近且略高于 M₁, 适合在稀释体积大时“稀喝”, 因此儿童使用时可选择服用量为 100~150 mL, 成人使用时可选择服用量为 250~300 mL。

3 讨论

3.1 载体的选择

中药种类繁多, 且苦味中药占有较大比重, 所含有的苦味物质更是不计其数, 主要分为生物碱类, 萜类, 糖苷类等。基于课题组前期对苦味中药水煎液苦味叠加规律的研究^[18], 选择 YD、LXD、SXD 3 个临床常用处方进行掩味规律探索。3 个方剂均为经典方剂, YD 出自《兰室秘藏·眼耳鼻门》, LXD 出自《太平惠民和剂局方》, SXD 出自《伤寒论》, 方剂中所含中药的 4/5 在 2020 年版《中国药典》的性状描述中为“微苦”“苦”“甚苦”或“极苦”, 在预实验中发现苦味是其最明显的味觉, 未发现甜、咸等明显口感及其他特殊口感, 因此, 以其苦味变化作为主要研究对象。

中药 FGD 其在保持 TD 随证加减优势的前提下, 改进了 TD 绝大多数弊端, 成为多数人的首要选择, 而真实世界中多数 TD 与 FGD 存在成分含量上的差异^[19-24], 可能会对掩味效果产生影响, 故选择两种汤剂类型以全面评价中药伴侣的掩味效果, 总结其掩味规律。

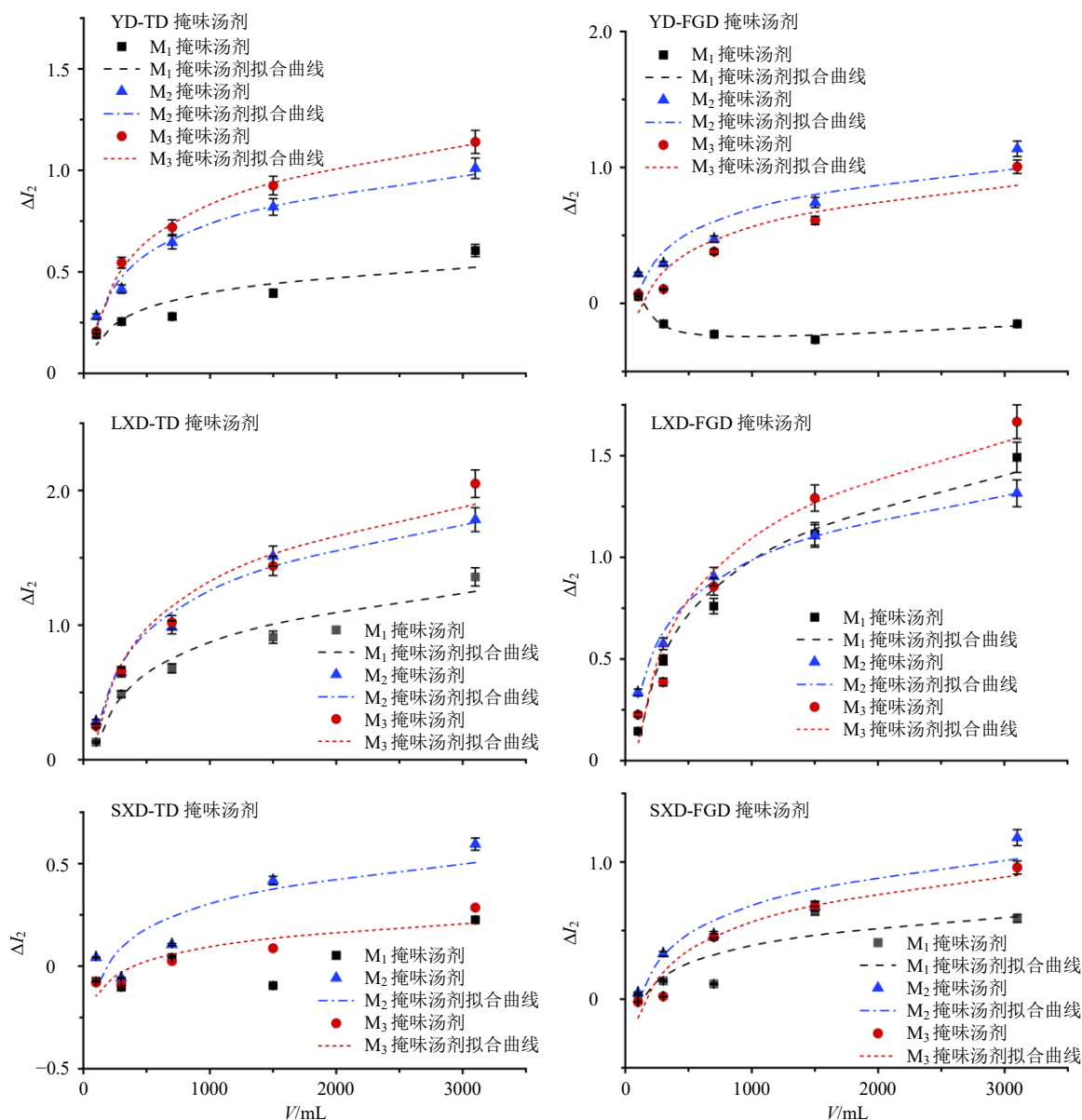


图 3 掩味汤剂稀释后的 ΔI_2 与稀释前后体积差值 (V') 关系的预测模型

Fig. 3 Prediction model of relationship between reduction of bitterness reduction value of masking decoction after dilution (ΔI_2) and volume difference before and after dilution (V')

本实验使用中药伴侣对 3 种中药汤剂进行掩味, 将原始汤剂和掩味汤剂体积以 2 倍比例增加, 共设置 6 个体积梯度, 尽可能使体积覆盖从小到大区间, 能够最大限度考察不同体积下中药伴侣对中药汤剂的掩味效果, 后期研究中可增加中药汤剂的种类或设置中药伴侣对不同浓度中药汤剂进行掩味, 以便更加全面地评价中药伴侣的掩味效果。

3.2 苦味评价方法的确定

进行苦度定量的基本方法是基于口尝的方法, 即 THTPM^[25-28], 是目前广泛应用于食品和药学领域口感评价的方法。人体口腔中丰富的味蕾细胞具

有复杂的味觉感受, 实验结果能够充分代表人类的口尝感受, 是最有说服力的味觉评价方法。THTPM 以多名评价员充当“分析仪器”角色, 具有一定的局限性, 如伦理要求高, 不能口尝对人体有毒副作用的物质, 同时评价员作为一种主观能动性很强的“仪器”, 虽然先进行了志愿者的筛选, 剔除了与普通人群有较大差异的个体, 并且在样品测试前以不同浓度盐酸小檗碱溶液作为不同苦度等级的苦味标准溶液, 进行了苦味标准化培训, 但是不同个体评价同一样品依旧会产生一定的个体差异, 其稳定性、准确度等受身体状况、情绪及周围环境等多方面影

响,但只要评价员人数不过少,并有控制误差的措施,则能够得到较为准确的结果^[29]。

3.3 中药伴侣的抑苦机制及效果分析

很多药物有较高的苦度,若仅仅依靠加入芳香剂和甜味剂无法达到完全掩味的目的,反而可能使药物的味道变得更加复杂,因此,课题组基于前期制定的抑苦策略^[30]对掩味剂进行优选,融合了“抑苦、加香、增甜”3种手段研发了中药伴侣,几乎不影响中药的化学成分和药效^[7-9],从成分层面说明对药性几乎无影响。本实验所使用的 M₁ 及 M₂ 已上市销售, M₃ 未上市销售,为达到除配方外制备条件均一致,故全部选择实验室自制。针对 2 个已经上市的中药伴侣与自制中药伴侣进行了比较,口感与整体的性状具有一致性。

中药伴侣中所含 β -环糊精^[31]为 7 个葡萄糖分子构成,为内疏水,外亲水的中空环状结构,这种特性可以选择性的包合具有疏水特性的苦味基团,以此来实现对苦味成分“抑苦”;三氯蔗糖为强力甜味剂,大约是 5%蔗糖溶液的 600 倍,具有化学性质稳定、无毒无副作用、甜味纯正等优点^[32],与蔗糖粉等辅料结合使用达到“增甜”以改善口感的效果;甜橙香精、香草香精等香精类辅料可“加香”以改善中药汤剂的气味,三者结合可以起到互相协助和加强的作用。

掩味汤剂等比稀释,稀释倍数最小时,含不同中药伴侣的掩味汤剂之间差异较小,此时中药伴侣对苦味物质有绝对优势,随着稀释倍数的增加,含不同中药伴侣的掩味汤剂之间差异性增大,在中药伴侣含量较少的情况下,掩味作用较强的物质依旧能起到很好的掩味效果,3 种中药伴侣的差距逐渐表现出来。与其他 2 种中药伴侣相比, M₂ 掩味效果较好。根据课题组前期研究,中药伴侣中对掩味效果具有显著影响的共性成分是三氯蔗糖,三氯蔗糖作为一种高倍甜味剂,在中药伴侣的掩味中起到了举足轻重的作用, M₂ 较 M₁ 与 M₃,三氯蔗糖占比相对较高,且 β -环糊精的用量也是较高水平,这可能是 M₂ 掩味效果较好的主要原因。

3.4 THTPM 测试结果分析与讨论

整体来看,中药伴侣对 TD 的掩味效果优于对 FGD 的掩味效果,且随着稀释,掩味 TD 苦度降低幅度更大。 β -环糊精包合时要求药物分子的原子数要大于 5,药物的相对分子质量在 100~400^[31],中药汤剂成分复杂,而配方颗粒是经提取精制制成,

二者存在化学成分差异,并且 FGD 的辅料可能会对掩味效果产生影响,因此,中药伴侣对 TD/FGD 掩味效果不尽相同。

中药汤剂的掩味具有特殊性和复杂性,在稀释后出现有些掩味汤剂的苦度大于原始汤剂的情况,如 SXD 掩味汤剂,推测可能与药物苦味成分的分子结构和理化性质有关,例如黄连碱在水中溶解度较小,且相对分子质量为 320.32,中药伴侣中含有 β -环糊精,加入中药伴侣后增加了其溶解度,稀释倍数小时,其他掩味成分占据优势,未体现出苦度较原始汤剂增加的情况,而当稀释至一定倍数,中药伴侣优势下降至消失,出现苦味大于原始汤剂的结果;部分掩味汤剂随稀释苦度变化不明显,如 SXD-TD+M₁ 的苦度从 2.34 降至 2.11, SXD-TD+M₃ 的苦度由 2.05 降至 1.76,苦度变化范围较窄,推测其原因为中药伴侣配方比例不同,对 SXD 中某些特异性成分的掩味效果不同,具体原因有待进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张璐,施钧瀚,康冰亚,等. 纽甜对 5 种苦味中药的掩味效果 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(9): 1904-1907.
- [2] Yoshida M, Kojima H, Uda A, *et al.* Bitterness-masking effects of different beverages on zopiclone and eszopiclone tablets [J]. *Chem Pharm Bull*, 2019, 67(5): 404-409.
- [3] 胡连栋,贾慧卿. 口服药物掩味方法的研究进展 [J]. 中国药房, 2007, 18(7): 552-554.
- [4] 李学林,刘瑞新,张璐,等. 甜橙味中药伴侣: 中国, CN 103800914 A [P]. 2014-05-21.
- [5] 李学林,刘瑞新,施钧瀚,等. 巧克力味中药伴侣: 中国, CN 103800908 A [P]. 2014-05-21.
- [6] 李学林,刘瑞新,康冰亚,等. 咖啡味中药伴侣: 中国, CN 103766557 A [P]. 2014-05-07.
- [7] 施钧瀚,姚静,陈鹏举,等. 采用 HPLC 考察疏风化痰汤掩味后化学成分变化 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2450-2454.
- [8] 姚静,施钧瀚,桂新景,等. 基于 HPLC 指纹图谱考察 3 种复合掩味佐剂对御寒颗粒汤剂成分的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1128-1134.
- [9] Hou F G, Miao Y, Wu X X, *et al.* Study on masking the bitterness of Chinese medicine decoction-mate [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2022, doi: 10.1155/2022/3701288.
- [10] 桂新景,张璐,张璞,等. 基于经典人群口尝评价法的

- 中药饮片水煎液味觉评价 [J]. 医药导报, 2021, 40(11): 1544-1551.
- [11] 王优杰, 徐德生, 冯怡. 中药及其制剂苦味评价方法的建立 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1511-1514.
- [12] 李晨旭, 任延娜, 姚静, 等. 基于经典人群口尝法的苦味药物“比苦度”定量方法研究 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2758-2764.
- [13] 李学林, 张耀, 陈鹏举, 等. 基于口尝评价和电子舌评价的药物苦味叠加规律研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5134-5142.
- [14] 焦秀珍, 石子焯. 基于格拉布斯校验法的陆军模拟训练学员成绩评估方法 [J]. 中国电子科学研究院学报, 2016, 11(3): 283-287.
- [15] 刘瑞新, 王艳丽, 田亮玉, 等. 基于口尝法和电子舌法的多类苦味抑制剂对盐酸小檗碱的抑苦效能及抑苦规律研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(3): 208-218.
- [16] 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.
- [17] 国家中医药管理局, 卫生部. 国家中医药管理局、卫生部关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知 (国中医药发〔2009〕3 号) [J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2009(6): 29-31.
- [18] 张璞, 张耀, 桂新景, 等. 基于经典人群口尝法和电子舌法的中药饮片水煎液苦度叠加规律研究 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 653-668.
- [19] Zhang C Y, Li X X, Li P, *et al.* Consistency evaluation between dispensing granule and traditional decoction from *Coptidis Rhizoma* by using an integrated quality-based strategy [J]. *Phytochem Anal*, 2021, 32(2): 153-164.
- [20] Li J E, Li P, Li H J. Quality consistency evaluation between dispensing granules and traditional decoction of *Gardeniae Fructus* based on chemical similarity and bioequivalence [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 213: 114708.
- [21] Ma L J, Zhang H J, Xu M W, *et al.* A comparative study of consistency between *Paeonia rubra* Hort. traditional decoction and dispensing granule decoctions from different sources [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2022, 48(12): 708-716.
- [22] 姚静, 施钧瀚, 桂新景, 等. 基于 HPLC 指纹图谱评价的当归补血汤传统汤剂与配方颗粒汤剂的成分差异分析 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2567-2574.
- [23] 权建野, 范斌, 曹俊岭, 等. 基于化学指标性成分含量差异的吴茱萸汤配方颗粒与传统汤剂比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 617-620.
- [24] 岳佑淞, 张璐, 谢梦迪, 等. 茯苓传统汤剂与配方颗粒汤剂化学成分的对比如研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3852-3861.
- [25] Bastiaans D E T, Immohr L I, Zeinstra G G, *et al.* *In vivo* and *in vitro* palatability testing of a new paediatric formulation of valaciclovir [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(12): 2789-2797.
- [26] Bai S, Dormer N, Shoults C, *et al.* Palatability of a novel oral formulation of prednisone in healthy young adults [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(4): 489-496.
- [27] Vikas A, Vandana K, Mahesh K, *et al.* Taste assessment trials for sensory analysis of oral pharmaceutical products [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2008, 21(4): 438-50.
- [28] 王鑫, 张定堃, 林俊芝, 等. 口腔给药系统中口感的评价方法研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2167-2172.
- [29] 刘瑞新, 张杏芬, 李学林, 等. 3 种口尝评价方法用于药物苦度评价的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 118-122.
- [30] 刘瑞新, 李学林, 吴子丹, 等. 论中药煎剂掩味研究的必要性、现状与对策 [J]. 中国药房, 2012, 23(27): 2497-2500.
- [31] 章一. β -环糊精包合技术研究进展 [J]. 化工设计通讯, 2016, 42(12): 87.
- [32] 徐春发, 陈萍, 袁耀锋. 三氯蔗糖简介及其在有机化学授课中的探索 [J]. 大学化学, 2022, 37(7): 103-107.

[责任编辑 郑礼胜]