

地龙腥臭气特征、来源及矫臭方法研究进展

杨静¹, 叶慧¹, 马鸿雁¹, 廖嘉宝², 韩丽¹, 林俊芝^{3*}, 张定堃^{1,4*}

1. 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
2. 华润三九现代中药制药有限公司, 广东 深圳 518110
3. 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
4. 成都中医药大学 天府中医药创新港, 四川 彭州 611930

摘要: 地龙 *Pheretima* 是临床常用动物药, 广泛应用于小儿惊风、高热抽搐等儿科疾病的治疗及溶栓、卒中后遗症等心脑血管疾病的防治。但地龙药材、饮片及相关中成药具有显著的腥臭气, 热水冲服时尤为强烈, 导致患者服药顺应性差, 尤其不利于儿童自主服药。究其根本, 是地龙腥臭气物质的基础研究不深、产生的主要途径不明、矫臭技术有待提高。为此, 归纳了地龙腥臭气的物质基础及其3种腥臭气特征分型, 分析了生长代谢、生长环境、产地加工等多因素对地龙腥臭气物质形成的影响规律, 总结了传统炮制技术、气味吸附技术、包合技术、包衣技术等矫臭方法对地龙腥臭气的掩蔽效果, 为解决地龙的腥臭气难题、推动地龙相关产品的高质量创新发展提供参考。

关键词: 地龙; 动物药; 腥臭气; 物质基础; 产生途径; 矫臭方法

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)02-0670-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.02.032

Research progress on characteristics, sources and odor correction methods of *Pheretima stench* odor

YANG Jing¹, YE Hui¹, MA Hongyan¹, LIAO Jiabao², HAN Li¹, LIN Junzhi³, ZHANG Dingkun^{1,4}

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. China Resources Sanjiu Modern Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China
3. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China
4. Tianfu TCM Innovation Harbour, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Pengzhou 611930, China

Abstract: Dilong (*Pheretima*) is a commonly used animal medicine in clinic, widely used in the treatment of pediatric diseases such as convulsions and high fever, as well as the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases such as thrombolysis and stroke sequelae. However, the *Pheretima* medicinal materials, decoction pieces and related Chinese patent medicines have significant stench odor, which is particularly strong when taken in hot water, resulting in poor compliance of patients, especially not conducive to children's self-medication. The fundamental reason is that the basic research on the substances with stench odor of the *Pheretima* is relatively shallow, the main pathways of their generation are unclear, and the technology for masking and correcting the stench odor needs to be improved. Therefore, this paper summarizes the material basis and three types of stench odor characteristics in the *Pheretima*, analyzes the influence of multiple factors such as growth metabolism, growth environment, processing of production place on the formation of the stench odor substances in the *Pheretima*, and summarizes the masking effect of traditional processing technology, odor adsorption technology, inclusion technology, coating technology and other odor correction methods on the stench of the *Pheretima*, aiming at solving the problem of the stench of the *Pheretima* and promoting

收稿日期: 2023-06-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173991); 成都中医药大学杏林学者提升计划青年科技创新团队项目(QNTD2022002)

作者简介: 杨静, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新剂型、新技术与炮制。E-mail: yangjing2@stu.cdutcm.edu.cn

*通信作者: 张定堃, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂新技术与质量评价研究。E-mail: zhangdingkun@cdutcm.edu.cn
林俊芝, 助理研究员, 从事中药制剂新技术与分子生物学研究。E-mail: 582097013@qq.com

the high-quality innovation and development of the related products.

Key words: *Pheretima*; animal medicine; stenchy odor; material basis; generation pathway; odor correction methods

地龙 *Pheretima* 是临床常用动物药，最早收载于《神农本草经》，被列为下品，别名蚰蜒、土龙等。《中国药典》2020年版中收载的地龙为环节动物门钜蚓科 (Megascolecidae) 动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum* (E. Perrier)、通俗环毛蚓 *P. vulgaris* Chen、威廉环毛蚓 *P. guillelmi* (Michaelsen) 或栉盲环毛蚓 *P. pectinifera* Michaelsen 的干燥体^[1]，性味咸，寒。前1种习称“广地龙”，宜春秋季节捕捉，后3种习称“沪地龙”，宜夏季捕捉^[2]。地龙具有清热息风、通络、平喘、利尿等功效，临床常用于治疗高热神昏、惊痫抽搐、关节麻痹、半身不遂、肺热喘咳、水肿尿少等病证，对于小儿惊风、高热抽搐、咳喘等儿科疾病疗效显著^[3-6]，此外，也广泛应用于溶栓、卒中后遗症等心脑血管疾病的防治^[7-8]。

地龙临床应用广泛且形式多样，但因其具有特殊的腥臭气，易导致患者出现恶心、呕吐等不良反应，服药顺应性差。从古至今，地龙的腥臭气始终是困扰医者和患者的难题。陶弘景谓：“若服干蚰，须熬作屑。”中药炮制广泛应用于动物类中药，主要起到增效、减毒、去腥矫味等作用^[9]，目前地龙中常用的炮制方法有炒制、酒灸、醋灸、甘草泡制等，均能降低地龙的不良气味^[10]，但在煎煮和粉末冲服使用时，仍暴露出不同程度的腥臭气。地龙配方颗粒是近年来广泛应用的新品种，因其药物浓度高，腥臭气更为显著。此外，地龙在超过210个中成药中使用，2009年地龙蛋白还被列为新资源食品^[11]。目前，地龙已形成了药材-饮片（配方颗粒）-中成药-资源食品的系列产品，但地龙腥臭气的研究基础不深、产生的主要途径不明、掩蔽技术效果有待提升，严重制约了地龙及相关产品的高质量创新发展。因此，本文围绕地龙腥臭气的物质基础、生长代谢、生长环境和药材加工中腥臭气的产生及矫臭方法进行综述，为地龙及其他具有腥臭气的动物药研究发展提供依据。

1 腥臭气物质基础

《中国药典》2020年版中标记具有腥气或臭气的动物药有30种，占动物药总数的58.82%，其中地龙气味为腥。动物药的腥臭气主要由挥发性化合物导致，主要有醛、酮、醇、烃、胺类等成分^[12-13]。目前，对地龙腥臭气的研究发现，其主要是由鱼腥

气、烟熏气、发霉/泥土气3种气味特征构成，见图1。刘晓梅等^[10]采用顶空-气相色谱-质谱联用技术确定了生地龙中共25种挥发性成分，含醛类、酮类、羧酸类、醇类、杂环类、胺类等，主要腥味成分为醛类（异戊醛、异丁醛、2-甲基丁醛、2-乙基己醛、己醛）和胺类（三甲胺）；张萌等^[14]发现地龙水煎液挥发性成分含有二甲基二硫、苯甲醛、苯乙醛、3-(甲硫基)-丙醛、(E)-2-辛醛、己醛、2-庚酮、2-辛酮、4-甲基苯酚、冰片、萘等。叶慧等^[15]采用顶空-固相微萃取-气相色谱-三重四极杆质谱联用确定了地龙中有间甲基苯酚、2-甲氧基-3-异丁基吡嗪、二甲基三硫、正己醛、4-甲基苯酚、2-甲基异冰片、愈创木酚、仲辛酮、庚酸、2-茨醇和反式-2-壬醛11种关键腥臭味物质，并通过主客观相关性分析发现，二甲基三硫、甲基苯酚（间甲基苯酚和4-甲基苯酚）、2-甲氧基-3-异丁基吡嗪分别是地龙鱼腥气、烟熏气、发霉/泥土气的关键特征异味物质。

在众多腥臭物质中，醛类占首要地位。不饱和脂肪酸氧化产生醛类腥臭物质，其挥发性强、嗅阈值较低，具有鱼腥气味、脂肪气味，是水质^[16-17]、鱼类^[18-20]、美洲大蠊、水蛭、地龙等^[21-22]动物药材

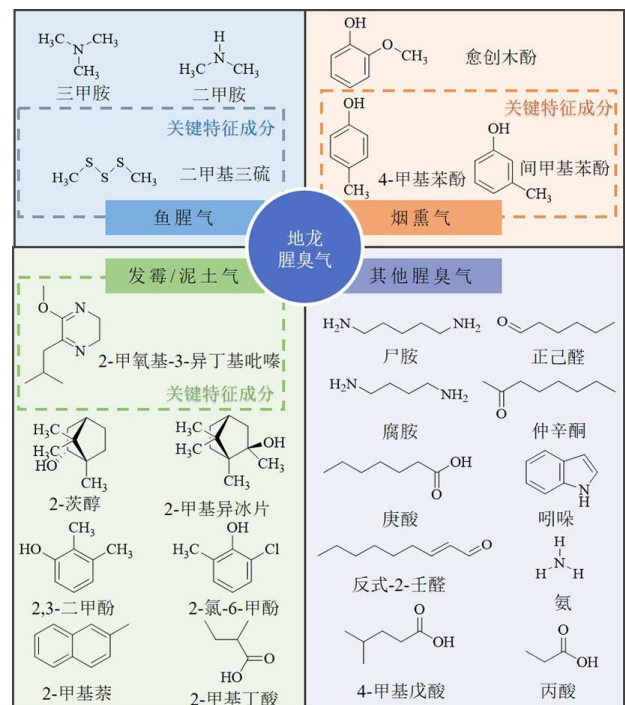


图1 地龙腥臭气物质基础

Fig. 1 Material basis of *Pheretima* stenchy odor

中腥气的主要贡献者。低等碳链(C1~C5)的饱和醛常具有令人不适的刺激性气味,中等碳链(C6~C9)的醛类物质具有脂肪、苦或油腻气味,碳数更高的醛类含有柑橘皮香味;C5~C7的(Z)-2-烯醛具有新鲜的油漆或油灰气味;C8~C9的2-烯醛含有坚果、牛脂或黄瓜香气^[23-24]。醛类气味特征还与浓度相关,低浓度气味温和清新,高浓度时异味明显,还具有气味叠加效应,对独特气味的形成贡献较大,药用动物的生长过程中都存在醛的转化。芳烃类物质是鱼肉中常见的腥臭气味成分^[23],地龙中烷烃类含量较低,且嗅阈值较高,对气味贡献较小。但一些芳香烃化合物如甲苯、萘等嗅阈值较低,且会产生刺激性气味^[25],萘、甲基萘等物质产生的焦油味、腐臭味,也是不良异味的常见组成。醇类通常来源于糖、氨基酸及羰基化合物的还原,而饱和醇多来源于脂肪氧化分解和醛酮还原,其嗅阈值较高,在较高浓度下才对气味特征产生贡献;不饱和醇嗅阈值较低,一般呈蘑菇、金属、泥土气味。酮类具有脂肪、烧焦气味等,可能来源于脂肪酸氧化、氨基酸降解等,一定程度上能够增强其腥臭气^[12]。醇酮等羰基化合物对肉制品气味的形成具有极大贡献,但嗅阈值普遍较高,且刘晓梅等^[10]的研究结果显示地龙中酮醇类成分的相对质量分数较低,因此认为其对地龙气味贡献较小。杂环类主要为呋喃、吡嗪化合物,嗅阈值较低,多为香气成分。硫醚类物质(二甲基二硫、二甲基三硫)具有嗅阈值低和强烈刺激性气味的特点,是一类典型的腥臭物质^[26],是地龙腥臭气味的关键物质。胺类、吡啶、噻唑、酰胺等含氮杂环类化合物可能来源于蛋白质、氨基酸的氧化分解、代谢转化,嗅阈值低,主要呈现氨味、臭味。课题组前期采用顶空气相色谱-串联四极质谱法检出地龙中三甲胺含量为137.34 mg/kg,是导致腥臭气的主要成分^[27]。

2 生长代谢产生内源性腥臭气

地龙富含的蛋白质、多肽、核苷、氨基酸类物质是其抗炎镇痛、抗凝血、抗血栓、抗肿瘤等药效的物质基础,也是地龙腥臭气的主要来源。

2.1 蛋白质、多肽、氨基酸分解

地龙中富含56%~66%的蛋白质,如脂类蛋白、地龙新钙结合蛋白、溶血蛋白、地龙降压蛋白肽等^[28]。总游离氨基酸质量分数为8.629%,富含亮氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、缬氨酸、精氨酸等20多种氨基酸^[29-30]。此外,还含有腺苷、黄

嘌呤、次黄嘌呤、腺嘌呤等人体核酸代谢必需的核苷酸成分^[31-32],及亮氨酸苯丙氨酸、组氨酸天冬酰胺、环缩二亮氨酸、谷氨酰苯丙氨酸等多肽成分^[33]。

地龙生长在潮湿疏松的土壤中,其中存在芽孢杆菌、变形杆菌、假单胞菌等腐败微生物,可将蛋白质分解为多肽,再水解为氨基酸。通过复杂的生物化学反应,将氨基酸分解为醛酮类、醇类、胺类、硫化物、低级脂肪及其酯类等物质^[12,34-35]。这些分解产物中富含异味物质,如胺类中的尸胺、腐胺、吲哚等,多具有腐臭气味。地龙中含有半胱氨酸等含硫氨基酸,在分解过程中可形成许多杂环产物,如吡嗪、甲基吡嗪、甲基噻唑等^[36]。精氨酸可在酶的作用下,通过先脱脲再脱羧、或先脱羧再脱脲,先形成中间产物鸟氨酸或鲱精胺,进而形成腐胺^[12]。赖氨酸在关键酶的作用下可形成尸胺。酪氨酸可能在微生物作用下生成4-甲基苯酚,地龙中的4-甲基苯酚可能来源于酪氨酸转化^[37]。此外,蛋氨酸也是硫醚类物质的产生前体^[38-39]。

2.2 脂肪酸的氧化分解

地龙中不饱和脂肪酸含量较高,广地龙中不饱和脂肪酸占总脂肪酸含量的50.59%,沪地龙中占48.06%^[33],主要包括脂肪酸、肉豆蔻酸、油酸、棕榈酸、花生三烯酸、花生四烯酸等。暴露在空气中或在脂氧化酶催化作用下,不饱和脂肪酸极易发生氧化反应,产生过氧化物,过氧化物发生 β 断裂可形成多羟基化合物,如相对分子质量较小且具有挥发性的醛、酮、酸、醇等物质^[40],产生腥臭气。脂肪酸含量越高,氧化产生的腥臭气物质越多,腥臭气越重^[41-42]。

2.3 氧化三甲胺的分解

氧化三甲胺是一种广泛分布于各种水产动物体内的天然组分,也是海产鱼虾类味道鲜美的主要因素^[43-45],主要来源于动物摄取的食物及自身代谢产生^[42]。氧化三甲胺口感呈现鲜味,不具异味,但在微生物降解、酶催化或是高温条件下,极易产生二甲胺、三甲胺、氨等腥臭气物质。在有氧情况下,三甲胺及其分解产物在三甲胺单加氢酶、氧化三甲胺脱甲基酶、二甲胺单加氢酶的催化作用下生成氧化三甲胺、二甲胺、甲胺,二甲胺在甲胺脱氢酶的作用下可快速分解为甲醛和氨。在厌氧情况下,氧化三甲胺及其分解产物通过氧化三甲胺还原酶、三甲胺脱氢酶、二甲胺单加氧酶、甲胺单加氧酶等转化为三甲胺、二甲胺、甲胺、甲醛、氨等物质^[42,46]。

三甲胺具有强烈的鱼腥气，嗅觉阈值很低(0.000 51 $\mu\text{mol/mol}$)^[47]。二甲胺在低浓度时具有鱼腥气，高浓度时表现出氨臭气。甲胺在不同浓度时具有不同程度的臭气。氨具有强烈的刺激性恶臭气。这些关键成分分布在地龙的肌肉组织、脏器及消化道中，共同作用使地龙产生腥臭气。

3 外源性腥臭气引入途径

地龙药源动物地龙在我国分布较广，主产于我国东南地区，因其独特的身体结构和生活习性，其生长状态极易受到其产地气候、水体、微生物种群、饲养方式等因素的直接影响。因此，以上因素也可能为地龙引入外源性腥臭气物质，见图2。

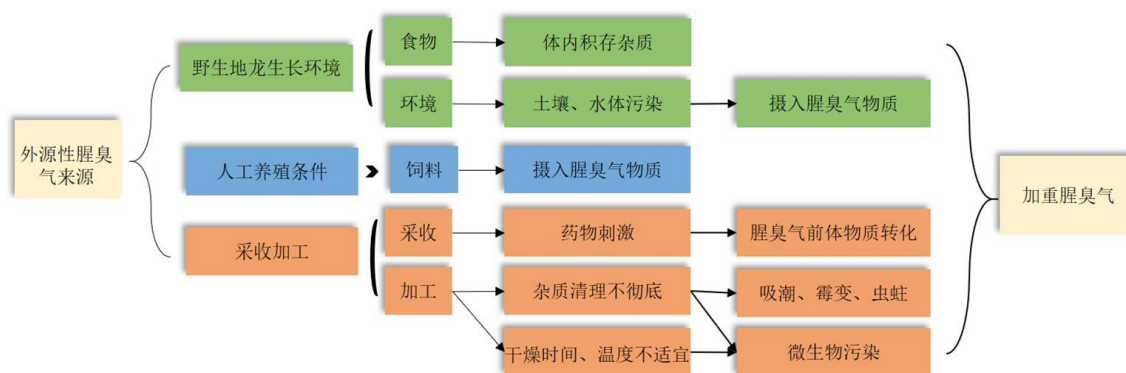


图2 地龙外源性腥臭气引入途径

Fig. 2 Introduction pathway of exogenous stench odor of *Pheretima*

3.1 野生地龙生长环境

地龙是杂食性环节动物，环境反应敏感，是一种需保持身体湿润以进行呼吸的变温动物，适宜生活在相对湿度60%~70%、温度15~25℃、pH为6.5~7.5的潮湿疏松土壤中^[48]，多以土壤中的有机质、腐烂植物和畜粪等为食，因此其体内积存了大量泥沙等杂质^[33,48]。药源地龙以野生为主，主产于广州、上海等地，但随着东南地区工业飞速发展、工矿企业逐渐发达，使其土壤和水体环境都遭到不同程度的污染。二甲基三硫、4-甲基苯酚均是水体、土壤中常见的臭味物质。二甲基三硫作为地龙腥臭气的关键特征性物质，在水中被确定为沼泽/腐败气的主要来源，而我国东南地区水域检测到高浓度硫醚类物质，水体中也常见酚类污染，常造成鱼类的“酚臭味”^[38-39,49]，很难确保地龙腥臭气不受产地土壤、水体中污染物的影响。

3.2 人工养殖条件

众所周知，以美国、加拿大、日本等为代表的世界各地都在大力发展地龙养殖业，已发展到工厂化养殖和商品化生产。在我国，随着中医药事业对蚓激酶、地龙蛋白等产物的需求量增加，人工养殖地龙逐渐成为主要来源。地龙人工养殖所用饲料大多由粪料和草料组成，粪料为马粪、牛粪、鸡粪、猪粪、人粪、淤泥和腐烂的果蔬等。草料为植物秸秆、茎叶、垃圾等，其中牛粪和稻草的养殖效果最

佳，猪粪次之^[50]。所有饲料必须腐熟分解后使用，否则会影响地龙的生长发育甚至引起死亡。参环毛蚓养殖法所用的营养基质为植物提取物残渣发酵产物，不同于其他养殖方式^[51]。

有研究表明，土壤中的颗粒物会被地龙摄取，如银纳米粒子、磺酸黏多糖等均可被地龙摄入^[52]。因此人工养殖地龙时，饲料中的臭气物质或臭气前体物质会被地龙吸收或携带，在地龙的长期生长中，可能会转化成无法除去的腥臭气物质或前体。总之，地龙的生长发育直接受外界环境和饲养条件的影响，不良养殖环境及条件极可能加剧其腥臭气。

3.3 采收加工

关于地龙的采收加工方法最早记载于《神农本草经》，但古代本草中所记载的采收时间与现代研究有所差别。如《神农本草经》中称地龙应在“二月取，阴干”，而《本草纲目》也记载地龙应在“三月取，曝干”。现常在7~9月份采收地龙，不仅能够错开地龙的繁殖期，利于资源保护，还有利于获得高质量药材。海南、广西等地为了提高地龙捕捉的效率，大量使用“茶麸”药物引诱地龙出土^[53]，不仅污染地龙生存环境，强烈的刺激还可能影响地龙体内腥臭气物质前体转化。地龙采集后需从头至尾剖开腹部，除去或洗去体内泥沙，干燥后即可供药用^[33]。地龙的产地加工多通过手工完成，不仅效率低下，质量也参差不齐。当地龙作为药材或饮片

采制加工时,如未按要求将其从头至尾整体剖开、完全清除体内积存物,则易在运输和贮藏过程中吸潮,大大增加其霉变、虫蛀的几率,也易被环境中的微生物污染,引起地龙营养成分继续分解,加重地龙腥臭异味。地龙干燥过程中还需要控制温度和时间,若温度过低、干燥时间过长,也易被微生物污染。

4 地龙腥臭气的矫臭方法

4.1 传统炮制矫臭

动物药传统多通过炮制方法来减弱其腥臭气味。在中医药理论的指导下,根据药材自身特性及其临床需求,选用不同的炮制处理方法,不仅能达到减毒增效的作用,还可以矫正药物不良气味/口感。其中炒制、甘草炮制、醋灸、酒灸等对地龙有一定的矫臭效果。刘晓梅等^[10]的研究表明,地龙经不同方法炮制后,其中主要的腥臭物质醛类和胺类较其生品降低5%~17%,腥臭气得到改善。各炮制方法减轻地龙腥臭气的效果为醋灸>甘草炮制>酒灸>炒制,且发现酒地龙中的杂环类和酯类2种香气成分有所增加,有利于掩盖地龙不良气味。但张萌等^[14]的实验研究表明,酒灸地龙会在短时间内加剧其腥臭气。传统炮制矫臭的效果不稳定,可能是炮制方法不当,也可能与药材质量有关。

4.2 去除腥臭物质矫臭

吸附去腥法和萃取去腥法是以去除腥臭物质达到矫臭目的的2种方法。其中,吸附去腥法采用吸附剂,如活性炭、高岭土、玻璃纤维、多糖凝胶等富集腥臭物质以达到去腥效果。其中,活性炭应用最为广泛,其结构孔隙发达、比表面积大、表面化学基团丰富,对腥臭物质吸附能力优异^[54]。腥臭物质种类复杂,且常为混合作用以产生特殊气味,因此,根据实际情况调配混合吸附剂可更好的达到去腥效果。萃取去腥法采用乙醇、乙醚等挥发性有机溶剂对腥臭物质进行溶解萃取,不仅可以达到去腥目的,还可去除部分油脂,以减少腥臭物质产生。史振策等^[55]利用正己烷作为溶剂,采用索氏提取对地龙提取液进行去腥脱臭处理,结果表明所得的地龙提取液呈微黄色且无腥臭气。但2种方法均可能造成营养成分及药效物质流失,有机溶剂也存在影响地龙整体气味的可能性。

4.3 物理包合去腥矫臭

近年来,采用物理包合不良滋味/气味物质的矫臭方法在食品、药品行业发展迅速、应用广泛。 β -

环糊精是其中常用的包合剂之一^[56-57],在地龙的矫臭研究中也表现出卓越的矫臭能力。王昶等^[58]在对地龙 β -环糊精的包合工艺及验证研究中,发现 β -环糊精包合可有效改善地龙的不良气味,其中,地龙生药与 β -环糊精比例为15:1进行包合时,儿童、青年和老年3个年龄段的满意度较包合前提升70%,矫臭效果显著。

4.4 包衣矫臭

口服固体制剂中,采用丙烯酸树脂、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等包衣材料,对药物粉末或药芯进行包衣以达到掩味的目的。粉末包衣因其粉末较细、受静电影响,回收率低等问题,应用较为受限。故常将药物制成颗粒、微丸等药芯后,再进行包衣。采用缓释包衣材料(苏丽丝E-7-19050水分散体)对地龙药粉制成的超细颗粒进行包衣^[59],可以有效掩盖地龙的腥臭气,减少服药后迅速释放对消化道的刺激造成的反胃、呕吐现象,提高患者的服药顺应性。

4.5 添加甜味剂和芳香剂矫臭

甜味剂和芳香剂作为药用辅料和食品添加剂,在我国制药行业中应用较为广泛。甜味剂产生的甜味和芳香剂的特殊香气能够干扰大脑对不良口味和气味的感知。吴飞等^[60]发明了一种掩盖中药颗粒腥臭的方法,首先将腥味生药粉或提取物包合后,再加入甜味剂和香精进行矫臭,可显著改善地龙等腥臭动物药颗粒剂的口感。石国剑^[61]发明了一种腥臭气掩蔽配方,其中含有薄荷香精和柠檬香精,与地龙等动物药干浸膏粉混合均匀后制粒,可制成腥臭气明显减弱的动物类中药配方颗粒。

5 结语与展望

地龙的腥臭气味不仅与自身生长代谢密切相关,生长环境、产地加工等因素也可能造成外源性腥臭气味物质的引入。目前研究已证明,地龙药材的腥臭气会随炮制、制剂生产等过程传递到炮制品、地龙制剂中,仍然会造成患者临床用药依从性不佳。随着地龙各类活性成分及药理作用的发现和广泛应用,促使人们对地龙进行更深入的研究,但仍然存在许多问题亟待解决,如野生药用资源不足、药材品种混杂、缺乏标准化养殖、产地加工和炮制等技术不足、地龙药材质量良莠不齐等。市场上地龙药材来源杂乱,以次充好、鱼目混珠的情况层出不穷。劣质的生长环境和饲养手段、加工不到位等,不仅影响地龙药材的质量,还会加重地龙的腥臭气,而

药材质量与地龙的相关研究紧密相关。把控地龙来源、提高标准化养殖和加工炮制水平,能够在保证药材质量的同时,减少外源性腥臭物质的引入,为地龙腥臭气研究结果提供有力保障。

地龙药材质量与其药效密切相关,其主要的药效成分如蚓纤溶酶、蚓激酶、蚓胶原酶等具有抗血栓活性^[62-65],次黄嘌呤、琥珀酸具有止喘^[66-67]、抗肿瘤^[68]等活性,氨基酸具有抗凝血作用^[69],肌苷具有抗炎^[70]、镇痛^[71]等活性, α -亚麻酸、二十碳五烯酸等多不饱和脂肪酸具有抗动脉粥样硬化^[72]、改善气道通气功能^[73]等作用,肽类和环二肽类具有抗哮喘、抗肿瘤、调节免疫等^[74]作用。而地龙腥臭气成分大多为具有挥发性的小分子醛、酮、醇、烃、胺类等,尚无直接证据表明地龙腥臭气与其药效直接相关。但值得关注的是,蛋白质类、肽类、氨基酸类、不饱和脂肪酸等药效物质均可能是腥臭气成分的转化前体。不同产地的地龙在其腥臭气特征上也略有不同,叶慧等^[15]研究结果表明广东、广西、海南、越南等临海地区的地龙鱼腥气与烟熏气更为明显,而四川等内陆地区的地龙各类型腥臭气均不突出。

目前地龙腥臭气的矫臭方法主要围绕减少腥臭气成分含量、阻隔腥臭气扩散、添加干扰型矫臭剂3个方面,且各有适应性及局限性。传统炮制矫臭在矫正不良口感时,还可达到减毒增效作用,但去腥、去臭的效果不理想、不稳定;腥臭物质去除矫臭操作简单,但会造成药效成分流失;添加甜味剂和芳香剂矫臭适用性好,但种类和剂量需谨慎选择,否则会造成味道不协调甚至怪异;物理包合去腥矫臭和包衣矫臭无毒且稳定性好,能够在包覆腥臭气物质物质的同时,防止脂肪、氨基酸等成分与空气接触发生氧化变质,但亲水性强的腥臭气物质包埋效果不佳。地龙制剂在矫臭后能得到改善,但仍普遍存在遇水后腥臭气迅速激发而出的现象,地龙的腥臭气矫臭研究仍然需要拓展和进步。

综上,地龙腥臭气研究甚少,基础研究数据较为匮乏。因此,需加强地龙及其他动物药化学成分、腥臭气物质基础及其来源、变化规律等基础研究,在保证药效的前提下,开发动物药去腥矫臭技术的重要前提,为促进动物药、动物药制剂开发、应用与发展提供基础保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 127.

- [2] 关水清. 酒炙广地龙的炮制工艺与质量分析研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [3] 利红宇, 李钟, 黄艳玲, 等. 不同炮制的广地龙平喘化痰止咳药效比较 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1464-1465.
- [4] 李芸, 薛征. 地龙治疗小儿热哮 [J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(3): 412-414.
- [5] Chu X P, Xu Z H, Wu D Z, et al. In vitro and in vivo evaluation of the anti-asthmatic activities of fractions from *Pheretima* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 490-495.
- [6] Li L, Li X, Gan M, et al. Comparison on pharmacological functions of *Pheretima* [J]. *J Chin Med Mater*, 1997, 20(7): 361-363.
- [7] 吴娅丽, 马韞楠, 杜守颖. 中药地龙抗血栓活性研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3015-3018.
- [8] 刘巧, 毕启瑞, 谭宁华. 地龙蛋白多肽类成分的研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 252-261.
- [9] 叶定江, 张世臣, 吴皓. 中药炮制学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 38.
- [10] 刘晓梅, 张存艳, 刘红梅, 等. 基于电子鼻和HS-GC-MS研究地龙腥味物质基础和炮制矫味原理 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 154-161.
- [11] 朱婧, 张立实, 杨月欣. 蛋白质类新资源食品比较研究 [J]. 中国卫生监督杂志, 2011, 18(1): 55-59.
- [12] 范红, 张定堃, 李雪, 等. 动物药腥臭气物质基础研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(20): 5452-5459.
- [13] de Bruyne M, Baker T C. Odor detection in insects: Volatile codes [J]. *J Chem Ecol*, 2008, 34(7): 882-897.
- [14] 张萌, 徐硕, 高志, 等. 地龙酒炙前后水煎液气味的吹扫捕集-GC-MS-嗅闻联用研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(35): 129-131.
- [15] 叶慧, 张定堃, 韩丽, 等. HS-SPME-GC-MS结合主观嗅觉评价研究不同批次地龙腥臭气特征性物质基础 [J]. 中成药, 2022, 45(12): 4151-4156.
- [16] Guo Q Y, Yu J W, Zhao Y Y, et al. Identification of fishy odor causing compounds produced by *Ochromonas* sp. and *Cryptomonas* ovate with gas chromatography-olfactometry and comprehensive two-dimensional gas chromatography [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 671: 149-156.
- [17] Zhao Y Y, Yu J W, Su M, et al. A fishy odor episode in a north China reservoir: Occurrence, origin, and possible odor causing compounds [J]. *J Environ Sci*, 2013, 25(12): 2361-2366.
- [18] Zhang Y Y, Tang L, Zhang Y, et al. Comparison of different volatile extraction methods for the identification of fishy off-odor in fish by-products [J]. *Molecules*, 2022,

- 27(19): 6177.
- [19] Zhang W, Wei Y R, Jin X L, *et al.* Spoilage of tilapia by *Pseudomonas putida* with different adhesion abilities [J]. *Curr Res Food Sci*, 2022, 5: 710-717.
- [20] Miyasaki T, Hamaguchi M, Yokoyama S. Change of volatile compounds in fresh fish meat during ice storage [J]. *J Food Sci*, 2011, 76(9): C1319-C1325.
- [21] 邓雨娇, 李燕, 贺亚男, 等. 基于主客观嗅觉评价结合挥发性成分分析优选美洲大蠊去腥矫臭炮制方法 [J]. *中草药*, 2020, 51(2): 338-347.
- [22] 杨梅, 李蔚群, 张微, 等. 基于模糊数学综合评价的水蛭掩味方法 [J]. *中国现代中药*, 2021, 23(4): 685-690.
- [23] 文志勇, 孙宝国, 梁梦兰, 等. 脂质氧化产生香味物质 [J]. *中国油脂*, 2004, 29(9): 41-44.
- [24] Guo T T, Wan C Y, Huang F H, *et al.* Process optimization and characterization of arachidonic acid oil degumming using ultrasound-assisted enzymatic method [J]. *Ultrason Sonochem*, 2021, 78: 105720.
- [25] Frank D, Poole S, Kirchhoff S, *et al.* Investigation of sensory and volatile characteristics of farmed and wild barramundi (*Lates calcarifer*) using gas chromatography-olfactometry mass spectrometry and descriptive sensory analysis [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(21): 10302-10312.
- [26] 钟映茹, 陈新欣, 周辉, 等. 烟熏材料对湘西腊肉品质的影响 [J]. *现代食品科技*, 2016, 32(5): 241-252.
- [27] Ye H, Liu X M, Huang H Z, *et al.* An improved technique for trimethylamine detection in animal-derived medicine by headspace gas chromatography-tandem quadrupole mass spectrometry [J]. *J Vis Exp*, 2023, doi: 10.3791/65291.
- [28] 王春玲. 中药地龙的活性成分与药理作用研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(7): 53-54.
- [29] 肖继先, 陈敬炳, 王先忠, 等. 通环毛蚓的化学成分研究 [J]. *时珍国医国药*, 2002(10): 586-587.
- [30] 商烨, 齐丽娜, 金华, 等. 地龙化学成分及药理活性研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5): 989-996.
- [31] 肖寄平, 张炜煜, 杨雪, 等. 地龙中脂肪酸成分研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(11): 2760-2762.
- [32] Liu X M, Liu H M, Zhang C Y, *et al.* Combination of c oxidase subunit I based deoxyribonucleic acid barcoding and HPLC techniques for the identification and quality evaluation of *Pheretima aspergillum* [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(15): 2989-2995.
- [33] 周晓, 季倩, 张汉明, 等. 地龙的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(5): 396-400.
- [34] Casaburi A, Piombino P, Nychas G J, *et al.* Bacterial populations and the volatilome associated to meat spoilage [J]. *Food Microbiol*, 2015, 45(Pt A): 83-102.
- [35] Rouger A, Tresse O, Zagorec M. Bacterial contaminants of poultry meat: Sources, species, and dynamics [J]. *Microorganisms*, 2017, 5(3): 50.
- [36] 康乐. 牛肉中 Maillard 反应风味前体肽的鉴定及其产物形成机理的研究 [D]. 北京: 北京工商大学, 2017.
- [37] 耿平兰, 黄卫红, 程化鹏. 白酒中酚类物质及检测方法的研究进展 [J]. *酿酒科技*, 2020(8): 83-88.
- [38] 孙钰清, 孔凡玉, 吴继红, 等. 多酚对热处理甜瓜汁挥发性关键异味组分的抑制作用 [J]. *食品科学*, 2020, 41(16): 21-28.
- [39] Wang C M, Yu J W, Guo Q Y, *et al.* Occurrence of swampy/septic odor and possible odorants in source and finished drinking water of major cities across China [J]. *Environ Pollut*, 2019, 249: 305-310.
- [40] 杨红菊, 乔发东, 马长伟, 等. 脂肪氧化和美拉德反应与肉品风味质量的关系 [J]. *肉类研究*, 2004, 18(1): 25-28.
- [41] 李钰金, 隋娟娟, 李银塔, 等. 金枪鱼鱼松的工艺研究 [J]. *食品研究与开发*, 2012, 33(3): 67-70.
- [42] 邓雨娇, 张定堃, 刘倩, 等. 动物药腥臭气味形成机制及掩味技术研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10): 2353-2359.
- [43] 俞其林, 励建荣. 食品中甲醛的来源与控制 [J]. *现代食品科技*, 2007, 23(10): 76-78.
- [44] Chytiri S, Chouliara I, Savvaidis I N, *et al.* Microbiological, chemical and sensory assessment of iced whole and filleted aquacultured rainbow trout [J]. *Food Microbiol*, 2004, 21(2): 157-165.
- [45] Sadok S, M'Hetli M, El Abed A, *et al.* Changes in some nitrogenous compounds in the blood and tissues of freshwater pikeperch (*Sander lucioperca*) during salinity acclimation [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2004, 138(1): 9-15.
- [46] 李军生, 杨军, 阎柳娟, 等. 氧化三甲胺与鱼产品品质及加工性能关系的研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2012, 33(3): 388-390.
- [47] 张凤菊, 李红莉, 曹方方, 等. 顶空-气相色谱法 (氮磷检测器) 测定固定污染源废气中三甲胺 [J]. *中国环境监测*, 2019, 35(3): 34-41.
- [48] 张莉, 张婷婷, 李丹. 中药材地龙的质量状况研究 [J]. *中国药事*, 2020, 34(7): 825-828.
- [49] 颜志明. 水中酚的危害与治理技术 [A] // 2013 中国环境科学学会学术年会论文集 [C]. 昆明: 中国环境科学学会, 2013: 3866-3869.
- [50] 母治平, 吴林春. 牛粪养殖红蚯蚓技术简析 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2014(14): 115-116.
- [51] 毛歌, 董娟娥, 韩思军, 等. 一种参环毛蚓营养基质、

- 制备方法及其参环毛蚓的养殖方法: 中国, CN 107691379 A [P]. 2018-02-16.
- [52] Wang L, Peng Y W, Xu Y L, *et al.* Earthworms' degradable bioplastic diet of polylactic acid: Easy to break down and slow to excrete [J]. *Environ Sci Technol*, 2022, 56(8): 5020-5028.
- [53] 李焕普. 浅析地龙 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(12): 47.
- [54] Li X, Wang J, Zhang X J, *et al.* Powdered activated carbon adsorption of two fishy odorants in water: *Trans, trans*-2,4-heptadienal and *trans, trans*-2,4-decadienal [J]. *J Environ Sci*, 2015, 32: 15-25.
- [55] 史振策, 杨焕, 游崇娟. 一种地龙提取物的制备方法及其应用: 中国, CN 108354949 B [P]. 2020-08-11.
- [56] Yang L L, Zi Y, Shi C P, *et al.* Effect of β -cyclodextrin deodorization on the volatile chemicals and functional properties of three types of gelatins [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1059403.
- [57] Pan J F, Jia H, Shang M J, *et al.* Effects of deodorization by powdered activated carbon, β -cyclodextrin and yeast on odor and functional properties of tiger puffer (*Takifugu rubripes*) skin gelatin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt A): 116-123.
- [58] 王昶, 魏文峰, 张树明, 等. 地龙 β -环糊精包合除味工艺研究 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 282-285.
- [59] 张贵民, 李艳芳, 关永霞, 等. 动物药材掩味缓释颗粒的制备方法: 中国, CN 111568883 A [P]. 2021-07-02.
- [60] 吴飞, 冯怡, 洪燕龙, 等. 一种掩盖中药颗粒腥味的办法: 中国, CN 104906046 A [P]. 2015-09-16.
- [61] 石国剑. 动物类中药配方颗粒腥臭味的掩盖方法: 中国, CN 108743623 A [P]. 2018-11-06.
- [62] 毕燕芳, 马书林. 中药地龙中溶栓成分研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(8): 60-62.
- [63] Mihara H, Sumi H, Yoneta T, *et al.* A novel fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm, *Lumbricus rubellus* [J]. *Jpn J Physiol*, 1991, 41(3): 461-472.
- [64] Yang Y W, Sun Y J, Zhang N, *et al.* The up-regulation of two identified wound healing specific proteins-HSP70 and lysozyme in regenerated *Eisenia fetida* through transcriptome analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 64-73.
- [65] Liu H, Yang J Q, Li Y M, *et al.* A novel fibrinolytic protein from *Pheretima vulgaris*: Purification, identification, antithrombotic evaluation, and mechanisms investigation [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 772419.
- [66] Padro X M. Case of bronchial asthma treated with succinic acid [J]. *Rev Clin Esp*, 1951, 40(1): 42-43.
- [67] Tao J L, Chen Y Z, Dai Q G, *et al.* Urine metabolic profiles in *Paediatric asthma* [J]. *Respirology*, 2019, 24(6): 572-581.
- [68] Yoshida M, Hoshi A, Kuretani K. Prevention of antitumor effect of 5-fluorouracil by hypoxanthine [J]. *Biochem Pharmacol*, 1978, 27(24): 2979-2982.
- [69] 何红, 车庆明, 孙启时. 地龙提取物的抗凝血作用 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 733-735.
- [70] Junqueira S C, Dos Santos Coelho I, Lieberknecht V, *et al.* Inosine, an endogenous purine nucleoside, suppresses immune responses and protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis: A role for A2A adenosine receptor [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3271-3285.
- [71] Nascimento F P, Figueredo S M, Marcon R, *et al.* Inosine reduces pain-related behavior in mice: Involvement of adenosine A1 and A2A receptor subtypes and protein kinase C pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(2): 590-598.
- [72] 赵银娇, 姚柳, 张栩, 等. *Omega-3* 多不饱和脂肪酸代谢产物的动脉粥样硬化拮抗机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(6): 461-467.
- [73] 史艳莉, 李翠娥, 代方梅, 等. *n-3* 多不饱和脂肪酸对运动性哮喘豚鼠气道炎症和气道高反应性的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2010, 29(6): 669-672.
- [74] 李思维, 郝二伟, 杜正彩, 等. 广地龙化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2560-2571.

[责任编辑 赵慧亮]