

• 实验研究 •

基于电子舌法对中药苦味化合物苦度的预测

李学林^{1,2}, 桂新景¹, 刘瑞新^{1,2}, 高晓洁¹, 孟祥乐², 陈鹏举¹, 康冰亚², 张璐², 施钧瀚²

(1 河南中医学院, 郑州 450046; 2 河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450000)

[摘要] 目的: 建立一种基于电子舌对药物的苦度进行预测的方法。方法: 以盐酸小檗碱为参比, 苦参碱和氧化苦参碱为模型药物, 基于 25 位口尝评价员的口感评价结果和 TS-5000Z 电子舌传感器的味觉信息数据建立相应的苦度预测模型(BMP), 并使用交互验证和残差分析法对模型拟合精度和优度进行评价, 对电子舌预测苦味化合物苦度能力进行探索和评价。结果: 本研究建立的电子舌对苦参碱和氧化苦参碱的苦度预测模型决定系数 R^2 分别为 0.895 5 ($P < 0.01$, $n = 6$) 和 0.979 3 ($P < 0.01$, $n = 6$), 均方根误差 RMSE 分别是 0.563 1 和 0.290 3; 交互验证的预测值与真实值之间的相关系数 R 分别为 0.963 9 ($P < 0.01$, $n = 4$) 和 0.953 5 ($P < 0.01$, $n = 4$), 交互验证均方根误差 RMSECV 分别为 0.306 9, 0.276 5; 标准化残差在 ± 2.776 范围内呈随机分布, 显示回归结果较好。结论: 本研究建立的模型拟合精度和拟合优度均较高, 能够较准确的预测苦参碱和氧化苦参碱的苦度, 可以作为苦参碱和氧化苦参碱溶液苦度预测的模型, 并为其他药物苦度预测模型的建立提供参考。

[关键词] 电子舌; 苦度; 苦度预测模型; 苦参碱; 氧化苦参碱; 交互验证

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2016)11-1307-08

Bitterness intensity prediction of bitter compounds of traditional Chinese medicine based on an electronic tongue

LI Xue-lin^{1,2}, GUI Xin-jing¹, LIU Rui-xin^{1,2}, GAO Xiao-jie¹, MENG Xiang-le²,CHEN Peng-ju¹, KANG Bing-ya², ZHANG Lu², SHI Jun-han²

(1 Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2 Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method that can predict the bitterness intensity of drugs based on an electronic tongue. **Methods:** The bitter prediction model (BMP) was established based on the taste evaluation of 25 tasting assessors and the taste information data from TS-5000Z electronic tongue sensors. Berberine was used as the reference, and matrine and oxymatrine were the model drugs. The cross-validation and model fitting residual analysis method were used to evaluate the accuracy and goodness of BMP. The final intention was to explore and evaluate the prediction ability of the electronic tongue in terms of bitter compounds of traditional Chinese medicine. **Results:** The R^2 (determination coefficient) of the electronic tongue to bitter prediction models of matrine and oxymatrine established in this paper were 0.895 5 ($P < 0.01$, $n = 6$) and 0.979 3 ($P < 0.01$, $n = 6$); the RMSE were 0.563 1 and 0.290 3; R (correlation coefficient) between predictive value and true value of the cross-validation were 0.963 9 ($P < 0.01$, $n = 4$) and 0.953 5 ($P < 0.01$, $n = 4$); the RMSECV (Root Mean Square Error of Cross

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81001646); 河南中医学院省属高校基本科研业务费优青培育项目(2014KYYWF-YQ01); 河南省中医管理局中医药科学研究专项课题(2014ZY02066); 天江药业横向联合项目(XZ2011030042); 中国博士后科学基金特别资助项目(2015T80772)

[作者简介] 李学林, 博士生导师, 主任药师, 主要从事中药应用形式研究。联系电话: (0371) 66245142, E-mail: xuelinli450000@163.com。

[通讯作者] 刘瑞新, 研究生导师, 副主任药师, 主要从事中药药剂及其质控分析研究。联系电话: (0371) 66233562, E-mail: liuruixin7@163.com。

Validation) were 0.306 9 and 0.276 5; the standardized residuals were randomly distributed within the range of ± 2.776 and regression results were good. **Conclusion:** The fitting precision and goodness-of-fit of the established model in this study are high, and this model can accurately predict the bitterness degree of matrine and oxymatrine. Therefore, this model is able to predict the bitterness degree of matrine and oxymatrine, as well as provide reference for the establishment of bitterness prediction models of other drugs.

[Key words] electronic tongue; bitterness intensity; bitter prediction model; matrine; oxymatrine; cross validation

对苦味药物进行掩味是药学工作者面临的重要课题。苦度(intensity of bitterness, I)是药物苦味程度的量度。对药物的苦度进行定量研究并掌握其规律,有利于药学工作者更好的开展药物的掩味研究。

进行苦度定量的基本方法是基于口尝的方法,即经典人群口感评价法(traditional human taste panel method, THTPM)^[1],简称口尝法。基于 THT-PM 定量的苦度称为口尝苦度(human taste bitterness intensity, I_0)根据不同的定量方法,口尝苦度又分为等级苦度(rank bitterness intensity, RB)、标准表观苦度(standard apparent bitterness, SAB)、比苦度(ratio of bitterness, ROB)等。口尝法应用广泛,但其同时具有模糊、易疲劳、主观性强、重复性差、操作繁琐费时等不足,因此不能适应发展的需求^[2]。智舌或电子舌技术(electronic tongue analyzer, E-tongue),可以通过其传感器实现对药物溶液的各类化学信息的收集^[3],再基于已知的信息如口尝方法得到的味觉信息,通过一定的数学方法就可以实现对苦度、甜度等各类味觉信息的辨识。基于 E-tongue 定量的苦度我们称之为电子舌苦度(E-tongue bitterness intensity, I_e)。这种方法具有可量化、不易疲劳、数据电子化、无潜在安全性风险等较多优势,可弥补口尝法的不足^[4],因此具有良好的应用前景和发展潜力。目前,电子舌在环境^[5-6]、食品^[7-9]、药品^[10-12]等多个领域均有所涉及和应用。

电子舌在药物研究方面的应用多集中在对药物口感评价^[13-15]和药物味道辨识^[16-17]方面,且以法国 Alpha MOS 公司 α -Astree II 电子舌较多^[18],日本 Insent 公司 TS-5000Z 电子舌在食品味道检测方面研究较多^[19-21],在药物研究方面集中于药物掩味效果评价^[22-23],对中药苦味单体化合物苦度预测的研究报道较少。基于 E-tongue 得到的样品的味觉信息,结合口尝试验结果,在电子舌传感器信息和口尝

苦度之间建立准确可靠的苦度预测模型(bitterness prediction model, BPM)^[24-26],方可实现对药物苦度的准确预测。苦参碱(matrine, MT)和氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)为传统中药苦参(*Sophora flavescens Ait*)的主要生物活性成分,具有广泛的药理学活性^[27],其味感较苦,常被作为苦味药物掩味的研究载体^[28]。本研究将以 6 种不同浓度的苦参碱和氧化苦参碱溶液为研究载体,基于 E-tongue 和口尝评价结果,建立苦度预测模型,实现对药物口尝苦度(I_0)的预测。

材料与方法

1 材料

1.1 药品 盐酸小檗碱(四川省玉鑫药业有限公司,批号:140406,纯度:98.62%);苦参碱、氧化苦参碱(西安嘉天生物科技有限公司,批号:JT20140418, YHKSJ20150409,纯度分别为 98.12%, 98.50%);水为纯化水。

1.2 仪器 TS-5000Z 电子舌(日本 Insent 公司);BSA224S-CW 电子天平(Sartorius 公司);HK250 科导台式超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);AM-5250B 磁力搅拌器(天津奥特赛恩斯仪器有限公司)。

2 口尝苦度的测定

2.1 志愿者筛选 经河南中医学院第一附属医院伦理委员会审查批准后,课题组对招募的志愿者进行了包括苦味敏感度等在内的严格筛选,最终选择 25 名健康志愿者(男 11 名、女 14 名)作为受试者,在试验前签订知情同意书。

2.2 参比样品组的浓度选择及样品制备 参照文献^[29]方法,将苦味分为 5 级,每个级别再赋予一定的苦度值范围。配制不同浓度的盐酸小檗碱溶液作为参比样品组。经志愿者对多个浓度进行预试后,确定了对应各苦度级别的盐酸小檗碱的不同浓度,见表 1。

表1 苦度等级与对应的参比样品的浓度

样品编号	苦味程度描述	赋予的等级	I 的取值范围	对应的参比溶液的浓度/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
1	不苦	I	[0.5, 1.5)	0
2	微苦	II	[1.5, 2.5)	0.027
3	中等苦度	III	[2.5, 3.5)	0.134
4	很苦(但仍可接受)	IV	[3.5, 4.5)	0.269
5	极苦(几乎不能接受)	V	[4.5, 5.5]	1.344

2.3 待测样品组制备 将苦参碱配制成浓度(c)为0.15, 0.25, 0.39, 0.63, 1.01, 1.61 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 共6个浓度的药液, 编号依次记为 $M_1 \sim M_6$ 。将氧化苦参碱配制成浓度(c)为0.03, 0.07, 0.17, 0.40, 0.95, 2.27 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 共6个浓度的药液, 编号依次记为 $O_1 \sim O_6$ 。

2.4 志愿者口感评价与参比样品组既定苦度值之间的“标化” 具体方法参照文献[18], 分别取20 mL 各浓度的参比溶液于口尝杯中, 由志愿者含于口中, 计时15 s, 此间口腔做漱口动作, 以使舌根及舌侧的苦味感受区能够感受药物苦味, 并被告知该参比溶液的苦度分级和具体苦度值, 吐出, 漱口5次, 至口腔内无苦味, 15 min 后测定另一浓度的参比溶液。

2.5 待测样品组的口尝评价 同上操作, 受试者根据自己的口尝感受, 结合之前的参比液的苦度等级, 确定该样品所在的苦度级别, 并给出具体的苦度值, 记录于预先设计好的“苦味等级评价表”中, 漱口, 至口腔内无苦味, 15 min 后测定另一样品。

2.6 离群值的处理 由于本实验对象为生物样本, 且不同受试者之间可能存在个体差异, 实验测试数据中有个别异常值, 但不能随意取舍, 因此采用Grubbs 检验法^[30]对数据进行了异常值的循环检验和剔除。每一组每一轮仅剔除一个异常值。口尝试验中过大的异常值和过小的异常值均有存在的可能, 因此采用双侧检验进行剔除。参考相关资料考虑到生物样本的特点, 故本次实验选择检出水平为0.1、剔除水平为0.05。

3 电子舌测定

3.1 TS-5000Z 电子舌简介 TS-5000Z 多通道味觉传感器, 即电子舌, 是采用了类似于人类舌头味觉细胞工作原理的人工脂膜传感器技术, 可以客观数字化的评价食品或药品等样品的酸味、甜味、苦味、咸味、鲜味、涩味等基本味觉指标, 同时还可以分析苦味的回味、涩味的回味和丰富度。在整个测量过程中, 味觉传感器具有整体选择性, 就像人的舌头一

样, 可以对同一种味道具有连续的响应。这个传感器技术的响应状态同人的舌头对味道的响应极为相似, 如图1所示, 味觉传感器上的脂膜通过静电作用和疏水作用同不同的味觉物质发生反应, 导致脂膜上的膜电势发生变化, 这种变化会通过传感器输出终端的计算机检测到, 并依据韦伯-费希纳定律将差值转化为味觉数值^[31]。

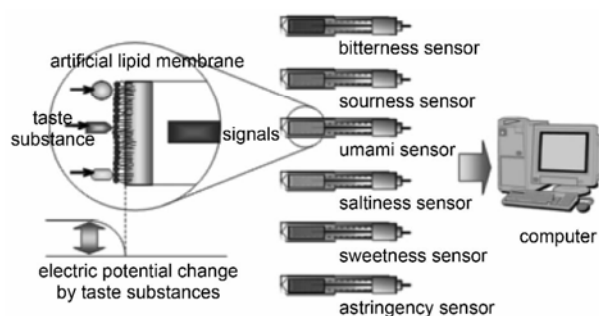


图1 传感器响应原理

3.2 样品制备 ① 正极清洗液配制: 准确称量7.46 g 氯化钾, 用500 mL 纯化水搅拌溶解, 然后准确加入300 mL 无水乙醇溶液, 边搅拌边加入准确称量的0.56 g 氢氧化钾, 溶解完毕后, 转移到1 000 mL 的容量瓶, 定容。② 负极清洗液配制: 准确量取300 mL 无水乙醇, 与500 mL 纯化水震荡混合, 然后加入8.3 mL 的浓盐酸搅拌混合转移到1 000 mL 的容量瓶, 定容。③ 参比液: 准确称量2.24 g 氯化钾和0.045 g 酒石酸用500 mL 水溶解, 然后转移到1 000 mL 的容量瓶, 定容。④ 待测样品配制: 将苦参碱、氧化苦参碱配制成与2.3项下浓度相同的溶液, 每种浓度配制100 mL。

3.3 电子舌测试方法 TS-5000Z 型电子舌测量程序: 首先在清洗液中清洗90 s, 接着用参比液清洗120 s, 继续用另一参比液清洗120 s, 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; 在两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 次循环, 取后 3 次平均数据作为测试结果。每次清洗、平衡和测试回味的液体均分布在不同样品杯中。

4 模型构建及其优化与评估

4.1 电子舌苦度与口尝苦度关系预测模型 分别以苦参碱和氧化苦参碱测得的口尝苦度和电子舌苦度数据建立电子舌对口尝苦度预测模型。具体步骤如下: 对苦参碱的电子舌苦度和测得对应浓度下的口尝苦度进行线性拟合, 得到的拟合方程即为苦参碱电子舌对口尝苦度的预测模型。氧化苦参碱电子舌对口尝苦度的预测模型同理可得。

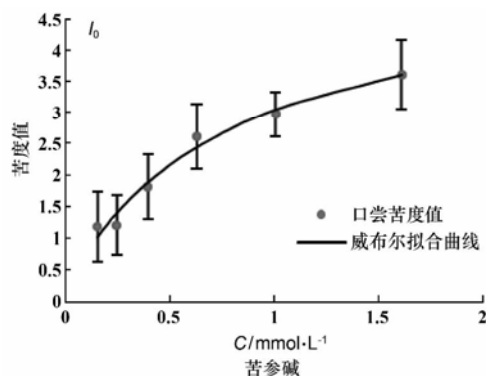
4.2 模型的优化与评估 拟合优度评价: 以线性回归方程的决定系数 R^2 、均方根误差 RMSE 为指标对所建模型拟合优度进行评价。均方根误差 RMSE 的公式如下:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n}} \quad (\text{式 1})$$

其中 n 为总测试数; Y_i 为第 i 个测试对应的 Y 值; $\hat{Y}_i$ 为所建模型对 Y_i 的预测值。

交叉验证: 采用 Jackknifing 交叉验证方法对所建电子舌预测口尝苦度模型进行优化和评估。以交叉验证平均绝对误差 (mean absolute error of cross validation, MAECV)、交叉验证平均绝对百分比误差 (mean absolute percent error of cross validation, MAPECV) [32]、交叉验证均方根误差 (root mean square error of cross validation, RMSECV) 和交叉验证预测值与实际值的相关系数 R 为指标对所建模型进行评价。相关系数 R 的计算公式略, MAECV, MAPECV, RMSECV 的计算公式如下:

$$\text{MAECV} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |Y_i - \hat{Y}_i| \quad (\text{式 2})$$



$$\text{MAPECV} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|Y_i - \hat{Y}_i|}{|Y_i|} \quad (\text{式 3})$$

$$\text{RMSECV} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n}} \quad (\text{式 4})$$

其中 n 为总观测数; Y_i 为第 i 个观测对应的 Y 值; $\hat{Y}_i$ 为用 $n-1$ 个观测所建模型对 Y_i 的预测值。

残差分析: 电子舌对苦度预测模型得到的预测值与实测苦度值之差即残差, 通过计算得到标准残差, 查 t 检验临界值表得到临界值, 绘制标准残差图。当描绘的点围绕残差等于 0 的直线上下随机散布, 说明回归曲线对原观测值的拟合情况良好。

结 果

1 口尝苦度的测试结果

1.1 离群值的处理 对本次实验数据进行处理, 结果显示没有数据达到设定的剔除水平, 故均予以保留。

1.2 口尝苦度测试结果及其与浓度的关系 按照上述的口尝苦度测定方法分别测得 6 种不同浓度苦参碱和氧化苦参碱的标准表观苦度 (I_0), 如图 2 所示, 每个浓度对应的苦度观测结果用 $\bar{x} \pm s$ ($n=25$) 表示。采用 3 种方法基于浓度对口尝苦度建立预测模型, 最终选择拟合精度最优的威布尔模型来表示口尝苦度与浓度关系。苦参碱和氧化苦参碱浓度对口尝苦度预测模型威布尔拟合方程分别为:

$$I_0 = 4.38 \left(1 - e^{\frac{-c^{0.80}}{0.85}} \right), (R^2 = 0.9786, P < 0.001, n = 6) \quad (\text{式 5})$$

$$I_0 = 5.38 \left(1 - e^{\frac{-(c-0.01)^{0.42}}{0.70}} \right), (R^2 = 0.9818, P < 0.001, n = 6) \quad (\text{式 6})$$

其中 I_0 代表口尝苦度值, c 代表浓度, e 是自然对数。

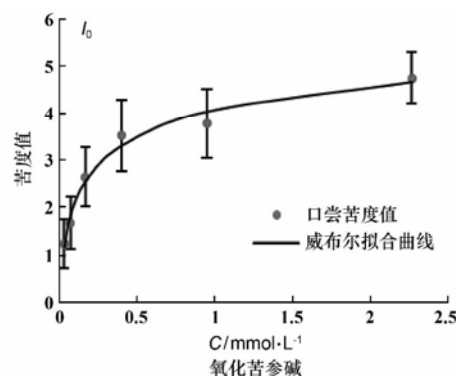
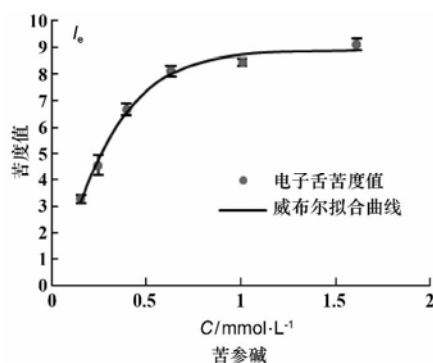


图 2 口尝苦度与苦参碱和氧化苦参碱浓度关系图

2 电子舌测定结果及其与浓度的关系

分别对苦参碱和氧化苦参碱的不同浓度 (X) 下的电子舌转化的味觉信息 (Y) 做威布尔拟合曲线,如图3所示,每个浓度对应的电子舌测试结果用 $\bar{x} \pm s (n=3)$ 表示。苦参碱和氧化苦参碱浓度对电子舌苦度预测模型威布尔拟合方程分别为:



$$I_e = 8.88 \left(1 - e^{-\frac{C^{1.18}}{0.25}}\right), (R^2 = 0.9921, P < 0.001, n=6) \quad (\text{式 } 7)$$

$$I_e = 5.38 \left(1 - e^{-\frac{(C-0.01)^{0.44}}{0.58}}\right), (R^2 = 0.9999, P < 0.001, n=6) \quad (\text{式 } 8)$$

其中 I_e 代表电子舌苦度值, C 代表浓度, e 是自然对数。

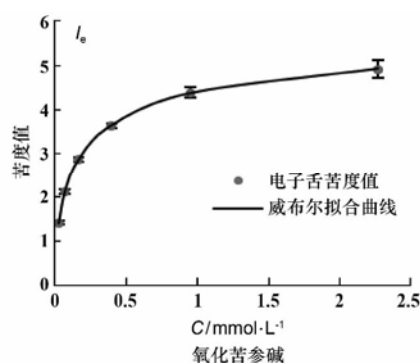


图3 电子舌味觉信息值与苦参碱和氧化苦参碱浓度关系图

3 模型构建及其优化评估结果

3.1 模型构建结果 由样品检测结果,结合回归分析,得到苦参碱和氧化苦参碱苦度预测最佳拟合方式为线性拟合。以电子舌苦度值为横坐标,对应口尝苦度值为纵坐标,建立口尝苦度对电子舌苦度的相关性拟合曲线。

苦参碱的线性回归方程为:

$$I_0 = 0.4036 I_e - 0.4656, (R^2 = 0.8955, P < 0.01, n=6) \quad (\text{式 } 9)$$

其中 I_0 代表苦参碱口尝苦度, I_e 代表苦参碱电

子舌苦度。

氧化苦参碱的线性回归方程为:

$$I_0 = 0.9850 I_e - 0.2385, (R^2 = 0.9793, P < 0.01, n=6) \quad (\text{式 } 10)$$

其中 I_0 代表氧化苦参碱口尝苦度, I_e 代表氧化苦参碱电子舌苦度。

结果表明,电子舌测试所得到的味觉信息数据与口尝苦度存在很好的线性相关性。苦参碱和氧化苦参碱苦度预测模型均有 $P < 0.01$,说明这2个预测模型在测试浓度范围内均有意义。见图4。

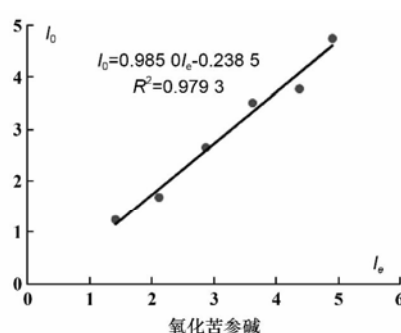
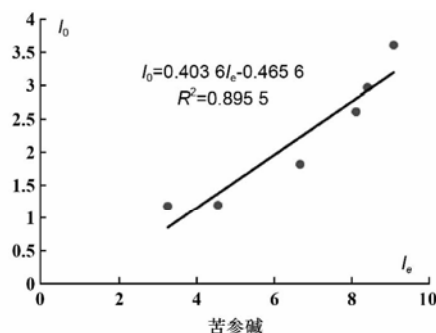


图4 不同浓度苦参碱和氧化苦参碱口尝苦度与电子舌苦度关系图

3.2 电子舌预测模型优化与评估结果 拟合优度评价结果:本研究建立的电子舌对苦参碱和氧化苦参碱

的苦度预测模型决定系数 R^2 分别为 0.8955 ($P < 0.01, n=6$) 和 0.9793 ($P < 0.01, n=6$),均方根误差

RMSE 分别为0.563 1 和0.290 3。显示预测模型预测结果与实际值相关性较好,预测精度较高。

交叉验证结果:在进行交互验证时,两端数据(最大苦度和最小苦度2组数据)将会在处理

时超出正常值范围,造成较大误差;且模型预测时也不能向两端大幅延伸。因此,以下数据均为去除对两端数据的预测结果后的结果。验证结果见表2。

表2 交叉验证结果

项目	数据组	口尝苦度	预测值	MAECV	MAPECV	RMSECV	R
苦参碱	M ₂	1.20	1.45	0.263 4	14.91%	0.306 9	0.963 9
	M ₃	1.81	2.31				
	M ₄	2.61	2.87				
	M ₅	2.97	2.91				
氧化苦参碱	O ₂	1.68	1.92	0.244 2	8.80%	0.276 5	0.953 5
	O ₃	2.64	2.57				
	O ₄	3.52	3.30				
	O ₅	3.78	4.22				

残差分析结果:以3.1中建立的电子舌苦度预测模型预测的苦度 $\hat{Y}_i$ 为自变量,以标准化残差 e_i ’为因变量,作散点图,可得标准残差图,见图5。标

准残差点的分布越是没有趋势即越是随机,回归的结果就越是可靠。

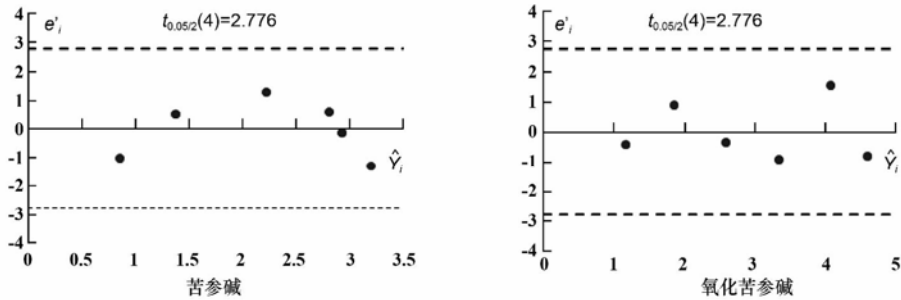


图5 苦参碱和氧化苦参碱苦度预测模型标准残差图

讨论

1 基于电子舌所建预测模型可准确预测中药苦味化合物苦度

本研究采用了线性拟合的方法,建立了苦参碱和氧化苦参碱溶液的苦度预测模型。所建立的模型,对训练集样本拟合优度高(苦参碱 $R^2=0.895\ 5$, $P<0.01$, $n=6$;氧化苦参碱 $R^2=0.979\ 3$, $P<0.01$, $n=6$),均方根误差 RMSE 分别是0.563 1 和0.290 3;交互验证均方根误差 RMSECV 分别为0.306 9, 0.276 5,交互验证的预测值与真实值之间的相关系数 R 分别为为0.963 9 ($P<0.01$, $n=4$) 和0.953 5 ($P<0.01$, $n=4$),说明该建模方法可靠,模型具有良好的预测能力。在对试验数据进行分析处理过程

中发现,电子舌在每个浓度点的测试次数低于口尝的情况下,其6个测试点的平均变异系数(苦参碱4.56%,氧化苦参碱2.94%)远小于口尝法(苦参碱26.84%,氧化苦参碱25.03%),说明电子舌法对苦度测量精确度要优于口尝法。标准残差图显示预测模型标准化残差在 ± 2.776 范围内呈随机分布,显示回归结果较好。

2 电子舌苦度和口尝苦度与浓度关系探索

由苦参碱和氧化苦参碱的口尝及电子舌实验数据可以得知,苦度与苦味质浓度呈对数关系。这一结论符合韦伯-费希纳定律(Weber-Fechner Law, WFL)关于中等强度刺激条件下人类的感官强度与刺激物理量呈对数关系的规律($S=K\lg R$)^[33]。本研究在选择药物测试浓度时也充分考虑其呈味规

律,并按照对数关系对模型药物的浓度梯度进行设置。由于苦度与苦味质浓度呈对数关系,分析苦参碱和氧化苦参碱的口尝苦度与电子舌味觉信息值可能成线性关系,最终建立的模型也验证了这一分析。

在探索苦参碱和氧化苦参碱苦度与浓度关系时使用了线性拟合法、普通对数拟合法和威布尔分布函数拟合法3种方法对其进行研究,最终发现普通对数模型($R^2 \geq 0.9504$, $P < 0.01$)和威布尔模型($R^2 \geq 0.9730$, $P < 0.01$)均有意义,但威布尔模型预测准确度更优,与课题组前期结果一致^[34],故选择其作为本研究中苦度与浓度关系的模型。

3 TS-5000Z型电子舌苦度预测特点

在使用TS-5000Z型电子舌评价药品的苦味时,常用到药物苦味传感器BTO,ANO,以及食品苦味传感器C00^[35-36]。在对苦参碱和氧化苦参碱进行测量时,由于传感器BTO和ANO均未达到最佳的输出范围,即在此浓度下BTO,ANO对苦参碱和氧化苦参碱不应答,故选择苦味传感器C00的味觉信息值作为苦参碱和氧化苦参碱电子舌苦度值。TS-5000Z型电子舌传感器能够模拟舌头对味觉信息的感知,能够持续感应味觉信息,但是其对苦味物质的检测具有一定的选择性,不同传感器所能响应的苦味物质类型有一定范围,且对苦味物质苦度预测需要达到其检测限才能够检测到。

4 载体药物的选择

苦味物质的来源主要有生物碱、萜类、糖苷、苦味肽等。以苦味中药中生物碱类成分作为抑苦研究的载体,并以此为突破口进行中药汤剂的掩味研究,具有一定的代表意义^[37]。苦参碱和氧化苦参碱是中药苦参的有效成分,其苦味纯正,无其他不良味道,且苦参碱类化合物及其总碱是一类极具抑菌活性的前体药物,苦参碱在抗肿瘤方面有较广的应用前景^[38]。以其为载体,有一定的临床意义。

基于电子舌和线性拟合方法建立的苦度预测模型,可以准确预测不同浓度的苦参碱和氧化苦参碱溶液的苦度。该方法可以为其他药物苦度预测模型的建立提供参考。另一方面,本文提供的方法可作为电子舌快速、准确的定量苦度方法之一。总体来看,利用电子舌对苦味中药化合物苦度的快速检测、预测是可行的。

[参 考 文 献]

[1] LIANLI L, VENKATESH N, AHMED SU. Utilization of a modi-

fied special-cubic design and an electronic tongue for bitterness masking formulation optimization [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96 (10): 2723-2734.

[2] 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.

[3] GUPTA H, A SHARMA, S KUMAR, et al. E-tongue: a tool for taste evaluation [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2010, 4 (1): 82-89.

[4] 刘瑞新, 吴子丹, 李学林. 电子舌在药学领域的应用 [J]. *中药与临床*, 2011, 2 (5): 61-64.

[5] MIMENDIA A, LEGIN A, MERKOÇI A, et al. Use of sequential injection analysis to construct a potentiometric electronic tongue: application to the multidetermination of heavy metals [J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2010, 146 (2): 420-426.

[6] 黄星奕, 张春霞. 应用电子舌技术识别水体的水华污染程度 [J]. *江苏大学学报(自然科学版)*, 2010, 31 (5): 506-509.

[7] 李阳, 陈芹芹, 胡雪芳, 等. 电子舌技术在啤酒口感评价中的应用 [J]. *食品研究与开发*, 2008, 29 (11): 122-127.

[8] 陈冬梅, 周媛. 电子舌技术及其在食品工业中的应用 [J]. *现代农业科技*, 2010 (7): 26-29.

[9] 滕炯华, 王磊, 袁朝辉. 基于电子舌技术的果汁饮料识别 [J]. *测控技术*, 2004 (11): 4-5.

[10] 梁晓光, 吴飞, 王俊杰, 等. 基于现代电子舌技术的传统苦味中药黄连的苦味物质基础研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (17): 3326-3329.

[11] 李文敏, 吴纯洁, 艾莉, 等. 基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望 [J]. *中成药*, 2009, 31 (2): 282-284.

[12] 吴子丹. 基于电子舌技术的中药汤剂苦味的辨识 [D]. 郑州: 河南中医学院. 2012.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 李学林, 李慧玲, 刘瑞新, 等. 电子舌用于药物掩味效果评价的研究 [J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2013, 15 (7): 1532-1537.

[16] 杜瑞超, 王俊杰, 吴飞, 等. 电子舌对中药滋味的区分辨识 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38 (2): 154-160.

[17] 盛良, 陈建伟, 王光耀, 等. 电子鼻舌检测量化解表药四气五味的探讨 [J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31 (5): 437-444.

[18] LIU R, ZHANG X, GAO X, et al. Bitterness intensity prediction of berberine hydrochloride using an electronic tongue and a GA-BP neural network [J]. *Exp Therapeut Med*, 2014, 7 (6): 1696-1702.

[19] 邓莉, 潘从道, 何静仁, 等. 电子舌在啤酒区分辨识中的应用 [J]. *分析仪器*, 2013 (2): 63-68.

[20] 赫君菲, 耿利华, 陈庆森, 等. 咖啡味觉量化的初步研究

- [] . 食品工业科技, 2014, 35 (9) : 307 - 311
- [21] 舒静, 陈轩, 潘从道, 等. 不同品牌食醋味感特征的电子舌分析 [J]. 中国调味品, 2013, 38 (8) : 95 - 98.
- [22] MARIE G, MAREN P, FRÉDÉRIC G, *et al.* Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438 (1 - 2) : 81 - 90.
- [23] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Development of a taste-masked generic ibuprofen suspension: Top-down approach guided by electronic tongue measurements [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100 (10) : 4460 - 4470.
- [24] KAYUMBA PC, HUYGHEBAERT N, CORDELLA C, *et al.* Quinine sulphate pellets for flexible pediatric drug dosing: formulation development and evaluation of taste-masking efficiency using the electronic tongue [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66 (3) : 460 - 465.
- [25] XIAO H, TIAN Y. Prediction of mine coal layer spontaneous combustion danger based on genetic algorithm and BP neural networks [J]. *Proce Engineer*, 2011, 15 (1) : 139 - 146.
- [26] LIU K, GUO W, SEN XL, *et al.* Research on the forecast model of electricity power industry loan based on GA-BP neural network [J]. *Energy Proce*, 2012 (14) : 1918 - 1924.
- [27] 吴琴, 高云. 氧化苦参碱药理作用的分子机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31 (6) : 759 - 762.
- [28] 康冰亚, 施钧瀚, 张璐, 等. 两种掩味剂对苦参水煎液的掩味作用考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (15) : 5 - 8.
- [29] LIANLI L, VENKATESH N, AHMED SU, *et al.* Utilization of a modified special-cubic design and an electronic tongue for bitterness masking formulation optimization [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96 (10) : 2723 - 2734.
- [30] 刘瑞新, 李学林, 陈天朝, 等. 一种基于格拉布斯规则和矩阵实验室语言的药理学测试数据中异常值的剔除方法: 中国, 201110283466.3 [P]. 2012 - 05 - 02.
- [31] KOBAYASHI Y, HABARA M, IKEZAKI H, *et al.* Advanced taste sensors based on artificial lipids with global selectivity to basic taste qualities and high correlation to sensory scores [J]. *Sensors*, 2010, 10 (4) : 3411 - 3443.
- [32] 刘瑞新, 史新元, 乔延江. 支持向量回归等 6 种方法用于均匀设计优化的比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15 (11) : 89 - 92.
- [33] OMUR-OZBEK P, DIETRICH AM. Developing hexanal as an odor reference standard for sensory analysis of drinking water [J]. *Water Res*, 2008, 42 (10 - 11) : 2598 - 2604.
- [34] 李学林, 张杏芬, 刘瑞新, 等. 药物苦度的定量及其与浓度的关系研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2013, 15 (4) : 667 - 671.
- [35] TANIGAKE A, MIYANAGA Y, NAKAMURA T, *et al.* The bitterness intensity of clarithromycin evaluated by a taste sensor [J]. *Chem Pharm Bullet*, 2003, 51 (11) : 2541 - 2545.
- [36] TOKO K. *Biochemical Sensors* [M]. CRC Press. 2013.
- [37] 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.
- [38] 陈晓峡, 向小庆, 叶红. 苦参碱及氧化苦参碱抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (11) : 361 - 364.

编辑: 韩培 / 接受日期: 2016 - 02 - 20