

· 药剂与炮制 ·

### 3 种掩味剂单独或联合应用对黄柏的掩味作用探究及掩味前后化学成分的比较

李学林<sup>1,2</sup>, 王盼盼<sup>1</sup>, 刘瑞新<sup>1,2\*</sup>, 仇继玺<sup>1</sup>, 张璐<sup>2</sup>, 桂新景<sup>1</sup>,  
陈小菲<sup>2</sup>, 康冰亚<sup>2</sup>, 施钧瀚<sup>2</sup>

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** 目的:探讨三氯蔗糖、阿魏酸钠和 $\beta$ -环糊精单独或联合应用对黄柏水煎液的掩味效果,比较黄柏掩味前后的化学成分变化。方法:3种苦味抑制剂采用单独抑制苦味、两两联合抑制苦味、三者联合抑制苦味共计7种组合对黄柏水煎液进行掩味,考察掩味前后黄柏水煎液的苦度变化;利用HPLC建立掩味前后各样品液的指纹图谱,以共有峰相对峰面积、共有峰总面积为指标,分析其化学成分变化的程度与特点。结果:7种组合对黄柏水煎液均具有较好的抑苦作用。掩味剂联用后掩味效果更佳,优于单独使用,掩味后平均苦度均为I级(不苦或几乎不苦)。指纹图谱共有峰有8个,掩味后7组供试品的56个峰中,除3个色谱峰在掩味前后相对峰面积具有显著性差异(但总变化率均 $<10\%$ )外,其余53个峰面积均无显著性差异;掩味前后黄柏的指纹图谱共有峰总面积无显著性差异。结论:3种掩味剂单独或联合应用对黄柏水煎液均具有较好的抑苦作用,且掩味前后对黄柏中化学成分的总量无显著影响。

**[关键词]** 黄柏;掩味剂;指纹图谱;苦味抑制剂;盐酸小檗碱

**[中图分类号]** R283.6;R284.1;R942;S853.73+3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0007-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020007

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1441.004.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-07 14:41

### Investigation of Taste-masking Effects of Three Kinds of Masking Agents Used Alone or in Combination on Phellodendri Chinensis Cortex and Comparison on Its Chemical Components Before and After Taste-masking

LI Xue-lin<sup>1,2</sup>, WANG Pan-pan<sup>1</sup>, LIU Rui-xin<sup>1,2\*</sup>, QIU Ji-xi<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>2</sup>,  
GUI Xin-jing<sup>1</sup>, CHEN Xiao-fei<sup>2</sup>, KANG Bing-ya<sup>2</sup>, SHI Jun-han<sup>2</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate taste-masking effects of sucralose,  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) and sodium ferulate used alone or in combination on Phellodendri Chinensis Cortex decoction, and establish its the fingerprint for comparing chemical components before and after taste-masking. **Method:** Seven combinations (sucralose,  $\beta$ -CD and sodium ferulate used alone or in combination) was adopted to cover up the taste of Phellodendri Chinensis Cortex decoction, and change of its bitterness before and after taste-masking was

**[收稿日期]** 20160719(005)

**[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)

**[第一作者]** 李学林,博士生导师,主任药师,从事中药应用形式研究,Tel:0371-66245142,E-mail:xuelinli450000@163.com

**[通讯作者]** \*刘瑞新,博士,硕士生导师,副主任药师,从事中药药剂及其质控分析研究,Tel:0371-66233562,E-mail:liuruixin7@163.com

investigated. HPLC was employed to collect the fingerprints of every sample before and after taste-masking, taking relative peak area and total area of the common peak as indexes, characteristics and degree of chemical components changes were analyzed. **Result:** Seven combinations showed good taste-masking effects on *Phellodendri Chinensis* Cortex decoction. Taste-masking agents used in combination showed more significant effects than that used alone, the average bitterness belonged to grade I (not bitter or almost not bitter). There were eight common peaks in the HPLC fingerprint of *Phellodendri Chinensis* Cortex before and after taste-masking, 7 groups had 56 peaks in total, the relative peak areas of three peaks had significant difference before and after taste-masking (the total variation rate was < 10%), and there were no significant difference in other 53 peaks. There was no great difference in total peak area of common peaks before and after taste-masking. **Conclusion:** Sucralose,  $\beta$ -CD and sodium ferulate used alone or in combination all have taste-masking effects on *Phellodendri Chinensis* Cortex decoction, and there are no significant difference about the total contents of its chemical components.

**[Key words]** *Phellodendri Chinensis* Cortex; taste-masking agents; fingerprint; bitterness inhibitor; berberine hydrochloride

在中医药迈向现代化、国际化的大背景下,中药汤剂的苦味口感已成为制约其发展的一个主要瓶颈。改善药物不良口味,可大大提高患者用药的顺应性。目前,药物掩味研究集中在口含片等固体制剂和某些液体制剂方面,针对中药苦味掩味的研究屡见报道<sup>[1-2]</sup>,采用苦味抑制剂进行掩味的研究也有突破性进展<sup>[3]</sup>。应用的矫味方法很多,如添加矫味剂<sup>[4]</sup>、包衣<sup>[5]</sup>、离子交换树脂<sup>[6]</sup>等。有文献报道阿魏酸钠、三氯蔗糖和 $\beta$ -环糊精有很好的矫味或掩味作用<sup>[7-9]</sup>。

黄柏为临床常用药,性味苦寒,具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮之功效,临床用于治疗湿热黄疸、骨蒸劳热、皮肤湿疹等证<sup>[10]</sup>。现代药理学研究表明黄柏含小檗碱、巴马汀、黄柏碱、药根碱等生物碱类成分<sup>[11]</sup>。小檗碱是其主要有效成分之一,具有抗炎、抗病毒、抗心律失常等作用,能用于治疗细菌和病毒感染、肿瘤、高血脂等疾病<sup>[12]</sup>。黄柏是代表性的口感较苦的中药饮片,2015年版《中国药典》一部描述其性状为“……气微,味极苦,嚼之有黏性”。因此,将其苦度降至大家所能接受的程度范围内很有必要。但掩味剂对极苦药物的掩味效果有时候并不理想,为了更有效地提高患者用药的顺应性,本实验使用3种掩味剂的不同组合对黄柏水煎液进行掩味效果评价,以掩味前后 HPLC 指纹图谱和代表性成分含量为指标,探讨3种苦味抑制剂及其联合应用对黄柏掩味的可行性,为苦味中药掩味剂的临床应用提供参考。

## 1 材料

LC-10AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司), CP225D 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司),

Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司), Eclipse XDB C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5  $\mu$ m, 杭州瑞析科技有限公司)。

黄柏药材购于安徽普仁中药饮片有限公司,由河南中医学院第一附属医院药学部陈天朝主任药师鉴定为芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* 的干燥树皮;盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110713-200911), $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD, 淄博千汇精细化工有限公司),阿魏酸钠(上海波以尔化工有限公司),三氯蔗糖(北京庄盟国际生物科技有限公司),水为超纯水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为国产分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 掩味效果考察

**2.1.1 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 23 名健康志愿者(男性 10 名,女性 13 名)作为受试者,在试验前签订知情同意书。

**2.1.2 参比样品组的浓度选择及样品制备<sup>[13]</sup>** 配制不同浓度的盐酸小檗碱溶液作为参比样品组。将苦味分为 5 级,每个级别再赋予一定的苦度值范围。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质量浓度,见表 1。

**2.1.3 样品的制备** 取黄柏 112.5 g(常用量范围平均值的 15 倍量),置适宜容器中,加水 3 L,浸泡 30 min,置于电磁灶上加热(功率 2.1 kW),待沸腾后,功率改为 900 W,煎煮 20 min;滤出,二煎时加水 3 L,沸腾后煎煮 10 min,余同一煎;合并滤液,混匀,冷却至室温,4 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取上清液,

表 1 苦度等级与对应参比样品的质量浓度

Table 1 Degree of bitterness and concentration of corresponding reference samples

No.	苦味程度描述	苦度等级	苦度值	盐酸小檗碱质量浓度(物质的量)/g·L <sup>-1</sup> (mol)
1	不苦或几乎不苦	I	0.5 ~ 1.5	0(0)
2	微苦	II	1.5 ~ 2.5	0.01(0.027)
3	中等苦度	III	2.5 ~ 3.5	0.05(0.134)
4	很苦(但仍可接受)	IV	3.5 ~ 4.5	0.1(0.269)
5	极苦(几乎不能接受)	V	4.5 ~ 5.5	0.5(1.344)

加水定容至 6 L, 灌装, 压盖, 灭菌, 备用, 得黄柏水煎液(原液), 记作 S<sub>0</sub>。取黄柏水煎液 2.4 L, 加水稀释至 4.8 L, 备用。分别取阿魏酸钠, β-CD 和三氯蔗糖 1.8, 24, 0.24 g, 单独或联合应用 3 种苦味抑制剂对稀释后的黄柏水煎液进行掩味, 供试品溶液记为 S<sub>1</sub> ~ S<sub>7</sub>, 依次为 S<sub>0</sub> 稀释液 + 阿魏酸钠, S<sub>0</sub> 稀释液 + β-CD, S<sub>0</sub> 稀释液 + 三氯蔗糖, S<sub>0</sub> 稀释液 + 阿魏酸钠 + β-CD, S<sub>0</sub> 稀释液 + 阿魏酸钠 + 三氯蔗糖, S<sub>0</sub> 稀释液 + 阿魏酸钠 + 三氯蔗糖 + β-CD, S<sub>0</sub> 稀释液 + 阿魏酸钠 + 三氯蔗糖 + β-CD。

**2.1.4 口尝评价**<sup>[14]</sup> 采用排序 + 评分法, 受试者对样品测试时, 采用随机、单盲法对样品进行测试。取 2.1.2 项下 0.05 g·L<sup>-1</sup> 盐酸小檗碱参比溶液 20 mL 于口尝杯中, 由评价员含于口中, 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分别为 III 和 3.0。口尝供试品时受试者根据自己的口尝感受, 按照从不苦到苦的顺序给供试品排序, 结合之前的参比液等级, 确定某样品所在的苦度级别, 给所尝样品赋予一个具体的苦度值, 记录于预先设计好的“药物苦味排序评分表”中。

**2.1.5 离群值的处理** 为消除个别评价员对整轮结果的影响, 对评价员的排序结果根据国标 GB/T 12315-2008 计算每个评价员的 Spearman 系数<sup>[15]</sup>, 剔除 Spearman 系数不合格(小于其具体临界值)的评价员数据。查询 Spearman 系数临界值表得当样品数 8, 显著水平 α = 0.05 下, 临界值 0.738, 在排序法中 14 号评价员得分 0.613, 故合格评价员总数为 22 个。由于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, 测试数据中有个别异常值, 但不能随意取舍, 故采用 Grubbs<sup>[16]</sup> 检验法对数据进行了异常值的循环检验和剔除。考虑到生物样本的特点, 选择检出水平 0.1, 剔除水平 0.05。结果显示 15 号评价员第 1 组的 5.5, 第 4 组的 4.0 和第 6 组的 3.2 属于歧离值<sup>[17]</sup>, 达到剔除水平, 予以剔除。

**2.1.6 掩味效果对比** 数据经处理结果显示单独抑制苦味、两两联合抑制苦味、三者联合抑制苦味 7 种方法对黄柏水煎液均具有较好的抑苦作用。经 *t* 检验发现, 掩味后的黄柏水煎液苦度值与掩味前相比均具有显著性差异 (*P* < 0.01)。S<sub>0</sub> ~ S<sub>3</sub> 的苦度值分别为 4.05 ± 0.52, 3.25 ± 0.47, 2.55 ± 0.39 和 1.76 ± 0.74, 抑苦后的苦度分别属于中等苦度、中等苦度、微苦, 收到了较好的掩味效果。苦味抑制剂两两联合及三者联合抑苦时, 掩味剂之间具有协同增效作用, S<sub>4</sub> ~ S<sub>7</sub> 的苦度值分别为 1.37 ± 0.59, 1.19 ± 0.65, 0.86 ± 0.47 和 0.93 ± 0.38。与单独掩味相比, 联合掩味后的苦度值具有显著性差异或极显著性差异 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 掩味效果显著。

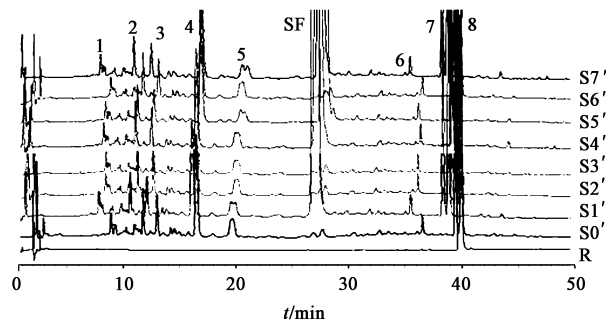
## 2.2 指纹图谱变化研究

**2.2.1 参比溶液的制备** 以盐酸小檗碱为参照物。精密称取盐酸小檗碱适量, 用甲醇溶解并稀释, 制成 90.5 mg·L<sup>-1</sup> 的溶液, 记为 R。

**2.2.2 供试品溶液的制备** 取 2.1.3 项下 S<sub>0</sub> ~ S<sub>7</sub> 各 5 mL, 加甲醇稀释并定容至 10 mL 量瓶中, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得, 分别记为 S<sub>0'</sub> ~ S<sub>7'</sub>。

**2.2.3 掩味前后黄柏指纹图谱的采集** 流动相 0.2% mol·L<sup>-1</sup> 磷酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱 (0 ~ 5 min, 0 ~ 13% B; 5 ~ 20 min, 13% B; 20 ~ 35 min, 13% ~ 30% B; 35 ~ 40 min, 30% ~ 40% B; 40 ~ 45 min, 40% ~ 50% B; 45 ~ 55 min, 50% ~ 100% B), 流速 0.8 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 265 nm, 柱温 30 ℃, 进样量 10 μL。见图 1。结果显示 S<sub>1'</sub>, S<sub>4'</sub>, S<sub>5'</sub>, S<sub>7'</sub> 比 S<sub>0'</sub> 多出一个明显的色谱峰 SF, 根据单独采集的阿魏酸钠指纹图谱的信息可知, 该色谱峰为阿魏酸钠在此波长范围内的特征峰。

**2.2.4 掩味前后共有峰相对峰面积的比较** 以黄柏样品的 8 个色谱峰的相对峰面积积为 1 个单位, 比较指纹图谱中各共有峰的相对峰面积积分值, 见图 2。结果显示掩味后的 7 组供试品共 56 个峰, 除供试品 S<sub>5'</sub> 的 2 号共有峰及 S<sub>4'</sub> 的 7 号和 8 号共有峰

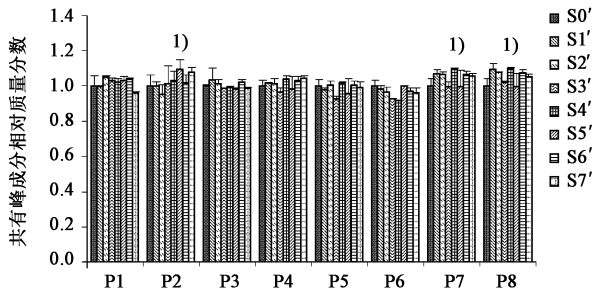


R. 盐酸小檗碱对照品; S0' ~ S7'. 供试品; SF. 阿魏酸钠特征峰

图 1 黄柏掩味样品的 HPLC 指纹谱

Fig. 1 HPLC fingerprint of taste-masking samples of Phellodendri Chinensis Cortex

峰面积掩味前后相对峰面积具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ) 外,其余 53 个峰面积均无显著性差异。



P1 ~ P8. 1 ~ 8 号色谱峰; P8. 盐酸小檗碱; S0' ~ S7'. 供试品; 掩味前后黄柏饮片中指标性成分比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$

图 2 黄柏掩味样品中共有峰相对峰面积的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 2$ )

Fig. 2 Comparison on relative peak areas of common peaks in taste-masking samples of Phellodendri Chinensis Cortex ( $\bar{x} \pm s, n = 2$ )

**2.2.5 掩味前后共有峰总面积比较** 设定掩味前黄柏水煎液供试品 S0' 色谱图中所有共有峰总面积的均值为 1, 采用归一化法计算 S0' ~ S7' 化学成分相对质量分数的比值为 1.00:1.05:1.04:0.99:1.07:0.99:1.05:1.04, 说明 8 种样品中共有化学成分的总量大致相同, 无显著性差异。

### 3 讨论

**3.1 苦味抑制剂的选择**  $\beta$ -CD 可将苦味分子包合, 使其进入  $\beta$ -CD 的空穴结构内, 从而提高药物稳定性, 增加苦味药物溶解度, 降低游离药物在口中的浓度, 避免苦味分子与味蕾接触, 达到掩盖苦味的目的, 已被广泛应用于医药领域<sup>[18-20]</sup>。前期研究表明以部分苦味中药饮片为载体时,  $\beta$ -CD 对其水煎液的抑苦效果明显, 能够明显改善药物口感<sup>[21]</sup>。阿魏酸源于天然物质, 具有抗氧化、抗癌、抗炎、抗血小板凝集和抗血栓等药理作用<sup>[22]</sup>; 成盐后, 可增加其溶解性, 有效降低苦味物质的苦度。三氯蔗糖是一种新

型高甜度非营养型甜味剂, 安全性高、甜度高、味质好、储存期长且无热量, 甜度为蔗糖的 600 倍, 是阿斯巴甜的 3 倍, 而且甜味纯正。对酸味和咸味有淡化效果, 对涩味、苦味、酒味等有掩盖效果, 对辛辣、奶香等有增效作用<sup>[23]</sup>。有研究报道三氯蔗糖对复方板蓝根口服液的矫味效果良好, 且稳定性好、用量少, 可有效改善苦味物质的适口性<sup>[9]</sup>。本实验选取上述 3 种掩味效果显著且应用范围广的掩味剂来进行研究, 所选剂量也是经多次预试验所得出的最佳掩味剂量, 运用口尝法和 HPLC 技术评价单独及联合应用掩味剂对苦味中药矫味的可行性, 对具有苦味中药口服液体剂的生产与研发具有指导意义。

**3.2 苦味评价方法的确定** 人体感官评价是最能反映人体真实感受的评价方法。体内口感评价最常用的方法是经典人群口感评价方法 (简称口尝法), 由经过筛选和培训的口尝评价员对样品进行口尝评价, 是最直接的评价方法。对于苦度的口尝测试方法, 本课题组曾以苦参碱为载体, 探讨排序法、评分法及排序法 + 评分法 3 种方法在药物苦度评价方法中的特点<sup>[14]</sup>。结果表明排序法是对样品初筛的简单、有效方法, 只排出样品的次序, 表明样品间相对强度大小。评分法可用于评价样品一个或多个特性的强度, 实践中常用于产品感观质量评价; 但其一般每 2 个样品间有较长间隔时间, 效率稍低。排序法 + 评分法整合了以上 2 种方法的优势, 排序正确率、判断灵敏度、拟合度均较高, 可作为一般口感评价中的方法。

**3.3 参比峰与共有峰的确定** 黄柏的主要活性成分为生物碱类化合物, 包括盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸药根碱等。盐酸小檗碱是黄柏药材的特征性成分, 且为主要有效成分, 其指纹图谱研究多以 HPLC<sup>[24-26]</sup> 为工具。本实验选盐酸小檗碱为参比峰<sup>[27]</sup>, 样品中 1 ~ 8 号峰确立为黄柏药材的共有峰, 采用 HPLC 研究其掩味前后指纹图谱的差异性, 对主要共有峰的成分变化进行研究, 揭示了掩味前后化学成分的种类和含量的变化规律。

**3.4 掩味效果及成分变化分析**  $\beta$ -CD, 阿魏酸钠和三氯蔗糖这 3 种苦味掩味剂单独使用或联合应用均具有良好的抑苦效果, 但单独使用时, 掩味后的平均苦度均  $> 1.5$ , 属于 III 级 (中等苦度) 和 II 级 (微苦), 而联用后抑苦效果更佳, 掩味后平均苦度均为 I 级 (不苦或几乎不苦), 提示临床掩味应用时优选掩味剂联用。经测定 8 种样品中共有化学成分的含量发现, 掩味后黄柏水煎液的化学成分种类并未增

加或减少,不同供试品中化学成分的相对含量仅个别成分具有显著性差异。供试品 S1' ~ S7' 与 S0' 相比, S4' 中盐酸小檗碱和未知成分 P7 的含量具显著性差异,变化率分别为 9.9% 和 9.8%。峰面积之所以增大的原因可能是其与 2 种苦味抑制剂的相互作用使得这 2 种成分的溶解性增加,但这种影响机制有待进一步研究证实。供试品 S5' 与掩味前供试品 S0' 相比,未知成分 P2 的含量具显著性差异,变化率 9.3%。原因可能是 2 号峰未得到有效分离,导致相对峰面积变化较大。HPLC 分析结果从侧面反映了药物所含化学成分含量的增减,至于这些成分的微小变化及苦味抑制剂本身的活性是否会对药效产生足够的影响,尚需相关的临床药效学研究证实。

[参考文献]

[1] 邓晓彬. 苦味形成机理与中药苦味掩味技术的研究概况[J]. 中医导报, 2008, 14(5): 119-121.

[2] 廖正根, 钟文静, 蒋且英, 等. 苦味形成机理与中药苦味掩味技术的研究概况[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1276-1278.

[3] 李学林, 仇继玺, 刘瑞新, 等. 苦味抑制剂的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 335-338.

[4] 余楚钦, 许丹翘, 王远苹, 等. 颗粒剂中丹皮酚掩味技术探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 10-13.

[5] 柴振平, 黄占周, 何丽娟, 等. 护肝片薄膜包衣工艺研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 803-805.

[6] 孙艳冬, 张张然, 赵源, 等. 离子交换树脂作为药物载体的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(6): 802-806.

[7] 王伟江, 郑建仙. 天然苦味抑制剂的研究与应用[J]. 中国调味品, 2006, 2(2): 13-16.

[8] 王瑜真, 张卫星, 谭晶.  $\beta$ -环糊精包合穿心莲内酯方法比较[J]. 实用医药杂志, 2004, 21(1): 45-46.

[9] 祝洪艳, 张秋梅, 王国丽, 等. 复方板蓝根口服液矫味的模糊数学综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 8-10.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 305-306.

[11] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(精选本). 下册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1039-1050.

[12] 王小逸, 史亦丽, 曾衍钧. 小檗碱的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(7): 523-525.

[13] LI L, Naini V, Ahmed S U. 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.

[14] 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.

[15] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 感官分析方法学排序法[M]. 北京: 中国标准出版社, 2008: 4-5.

[16] 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.

[17] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 数据的统计处理和解释——正态样本离群值的判断和处理[M]. 北京: 中国标准出版社, 2008: 4-5.

[18] 马素英, 张疆莉, 尚校军, 等. 小檗碱  $\beta$ -环糊精包合物研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(10): 754-757.

[19] 宋波, 程艳菊, 操峰. 电子舌在六神- $\beta$ -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.

[20] 白艳杰, 孙国祥, 王平. 星点设计-效应面法优化小檗碱  $\beta$ -环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 63-68.

[21] 施钧瀚, 张杏芬, 仇继玺, 等.  $\beta$ -环糊精对几种苦味中药的掩味作用考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 1-4.

[22] Ou S Y, Kwok K C. Ferulic acid: pharmaceutical functions, preparation and applications in foods[J]. J Sci Food Agric, 2004, 84(11): 1261-1269.

[23] 沈云飞, 马正智, 李慧, 等. 三氯蔗糖的特性及其在食品中的应用[J]. 中国食品添加剂, 2007(4): 132-137.

[24] 张子龙, 刘东辉, 黄月纯, 等. 关黄柏、黄柏及其精制提取物 HPLC 指纹图谱的相关性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 549-553.

[25] 高源, 胡昌江, 吴珊珊, 等. 基于 HPLC 指纹图谱及多指标成分对黄柏片剂的等级研究[J]. 中成药, 2012, 34(12): 2395-2399.

[26] 可维, 马春辉, 季宇彬. 不同产地川黄柏 HPLC 指纹图谱的研究[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(1): 62-65.

[27] 李学林, 仇继玺, 刘瑞新, 等. 龙胆掩味前后指纹图谱变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 104-106.

[责任编辑 刘德文]