药物苦味评价技术研究进展

刘欣旸[1]，欧水平[2]，赵　云[1]，杨　明[3*]，王　森[1*]
（1. 遵义医科大学药学院，药剂学教研室，贵州遵义 563099；2. 遵义医科大学附属医院，贵州遵义 563099；
3. 江西中医药大学，创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室，江西南昌 330004）

摘要：选择有效的掩味技术是改善药物口感的关键，药物掩味技术研究的重点则是苦味评价方法的灵敏度和准确性。该研究从药物苦味的体内、体外评价技术进行综述，着重归纳总结这些技术的优缺点及适用性。建议在保证安全性的前提下优先通过人群口尝法进行评判后规范相关的测定范围，再通过电子舌等其他方法对其他相似的制剂及处方进行筛选，以期为苦味药物的掩味研究提供参考。

关键词：口服制剂；苦味；口感；评价技术
中图分类号：R94　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1699-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.004

Research Progress of Bitterness Evaluation Technology of Drugs

LIU Xinyang[1], OU Shuiping[2], ZHAO Yun[1], YANG Ming[3*], WANG Sen[1*]
(*1. Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563099; 2. Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099; 3. State Key Lab. of Innovative Medicine and High Efficiency and Energy Saving Pharmaceutical Equipment, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004*)

ABSTRACT: The selection of an effective taste masking technique is the key to improving the taste of drugs, and the research on drug taste masking techniques focuses on the sensitivity and accuracy of bitterness evaluation methods. This paper aims to review the *in vivo* and *in vitro* evaluation techniques of drug bitterness, and put an emphasis on advantages, disadvantages, and applicability of these techniques. It is suggested that the scope of determination should be standardized after the evaluation by traditional human taste panel method under the premise of ensuring safety, and then other methods, for example, electronic tongue method, should be used to screen other similar preparations and formulations to provide some references for bitter taste masking research.

Key Words: oral preparation; bitterness; taste; evaluation method

人对甜味和苦味分辨率分别是0.5%和0.001 6%，这也就表明人类对于苦的味觉感知更敏感[1]。在分子水平上，味觉与位于舌头上味觉感受器细胞（taste receptor cell，TRC）中相关的几个G蛋白受体的离子通道相关[2]，其中苦味感受器第二家族（T2R）就是G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR）的一种[3]，这些受体使我们能够在药物到达舌头上的TRC后立即分析其中所含的物质成分。苦味的产生是当TRC受到外界刺激时，经过细胞内信号传导使细胞膜去极化，同时由TRC分泌出的神经递质（ATP、乙酰胆碱等）传入神经纤维把兴奋信号传递给皮层下中枢，最后经过皮层下中枢的信号整合而实现的[4—5]。BitterDB数据库中收录了超过1 000个苦味分子，其中的270个苦味分子均能结合一种及以上苦味受体，而相关配体-T2R的总数已接近800个[6]。

收稿日期：2022-08-30
作者简介：刘欣旸(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：药物新新剂型与新制剂。
通信作者：杨　明(1962—)，男，教授，从事中药新剂型与新技术、制药装备技术研究。
E-mail：yangming16@126.com
王　森(1978—)，男，教授，从事药物新剂型与新制剂研究。
E-mail：wangsen912912@126.com

在应用口服及鼻用制剂时，患者会因药物与舌面接触感受到苦味而影响用药顺应性。掩味技术在苦味药物的开发及应用中有重要意义，药物苦味评价技术对于评价苦味药物的适口度也是研究重点之一。更好地筛选出苦味药物的有效掩味方式在制剂设计中至关重要。目前该技术分为体内及体外方法两类，其中体内方法包括人群口尝法（traditional human taste panel method，THTPM）、动物偏好试验（animal preference tests）、短暂摄取味觉试验（brief gustatory test）等；体外方法包括体外溶出（*in vitro* release）试验、电子舌法（electronic tongue method）、钙成像法（calcium imaging）、微电极阵列（multi-electrode array，MEA）、细胞形态观察（cell morphology observation）及气管味蕾法（using airways smooth muscle to evaluate bitterness）等。本研究对体内外苦味评价技术的原理、特点、适用性等进行综述，以期为药物苦味评价技术选择提供参考。

1　药物苦味评价技术的体内方法

1.1　THTPM

THTPM 是指受试者根据自己的感受给予的具体口感评价[7]，也是较为直观的评价技术。根据试验设计需要，可以分为单一样品对照评价方法、等级评价方法（rank evaluation methods，REM）、排序评价方法（order evaluation methods，OEM）、评分法（score evaluation method，SEM）、结合排序方法（integrated score evaluation method，ISEM）等[8]。目前我国常采用“排序法＋评分法”的评价方法；国外还采用直比标度法（visual analog scale，VAS）、标示等级标度法（labeled magnitude scale，LMS）等方法[9]。各评价方法的特点、适用性及优缺点如表 1 所示。

人工口尝的评定依据国家标准（葡萄酒、果酒通用分析方法：GB/T 15038—2006，附录 F）和《Sensory Anaylsis — Guidelines for the Use of Quantitative Response Scales（ISO4121）》进行。首先筛选无严重过敏、遗传病史、无近期病史的志愿者，签署知情同意书后，试验前 1 d 禁烟酒，试验前 1 h 禁食但不禁水。预试前对志愿者进行培训后，分别制备不同浓度的参比溶液（硫酸奎宁、苦参碱、盐酸小檗碱等），志愿者对各个参比溶液进行品尝，同时记录下不同质量浓度梯度参比溶液所对应的苦味分值。随后采取单盲试验，从 3 种苦味药物参比溶液中随机抽取 1 个由志愿者尝味，若其尝味分值正确，则通过预试，可正式进行感官评价试验[10]。

THTPM 应用较为广泛，如用于评价中药汤剂等口感较为复杂的多成分制剂时，其准确性明显高于电子舌法[18]。传统的口尝法由于人体感觉器官在分辨力、灵敏度和稳定性等方面存在个体差异，并未形成标准化的研究体系，容易受到外界因素的干扰，存在较大的局限性[19]。为了克服“饱和效应”，试验过程中可依据从低到高设置不同浓度的参比溶液，确定出相应的线性范围；为了降低“意识惯性”的影响，可在口尝过程中对某些样品进行重复测试或局部打乱浓度顺序[20]。此外，刘瑞新等报道应用 Grubbs 规则（即剔除数据集中偏离较远的数据，减少异常值对总体数据的影响）和 MATLAB 软件中的异常值自动循环剔除功能，可快速、准确、批量地进行苦味异常值的多轮循环剔除，并一次性给出准确的结果[21]。由于不同人群对味道的敏感性、耐受性均不同，这使得药物的苦味评价也更加复杂[22]，因此可在试验前开展培训，培训合格者方可继续进行试验。但 THTPM 不适宜有潜在毒性的药物评价，其结果一般仅作为初步结论，后续仍需借助现代科学技术与其他方法进行综合性研究[23]。

1.2　动物偏好试验

动物偏好试验主要来源于大鼠、小鼠等啮齿类动物，其口味偏好及嗅觉感知与人类具有相似性，通过实验动物趋利避害的特性，反映其对外界刺激的喜好偏差[24]。主要采用的是双瓶喜好法（two-bottle-preference，TBP），通过按时记录实验动物不同的饮水量等进行综合评价。

刘斯斯采用双瓶喜好法，将动物按性别、体质量进行分组试验，再进行偏好指数的测定，克服了实验动物标准不统一、指标难以量化的问题[25]。动物偏好试验法也适于对有毒及具有较强烈刺激性

表 1 THTPM 的方法、特点及适用性

Tab.1 Methods, Characteristics and Applicability of THTPM

方法	说明	适用性	优缺点
单一样品对照法	首先“标化”参比样品，规定为不同的苦味分值，受试者随机抽取一杯样品，在舌头根部浸泡 10 s，漱口 1 min 后对下一个试样进行品尝，并对 2 种苦味进行比较[11]	适用于单样品苦味评价	优点：方便快捷；缺点：不适用于多种样品
等级评价方法	首先“标化”参比样品，受试者根据样品及所参照的溶液口感，判定苦度等级并进行记录[11]	适用于已知参比溶液苦度值范围的口感评价	优点：准确直观；缺点：不适用于无苦度范围的样品
排序法	首先“标化”参比样品，受试者根据口感，判定样品的苦度，按照从不苦到苦的顺序给不同样品进行排序[12]	适用于样品数量较少，各样品之间相互独立时的口感评价	优点：应用广泛；缺点：受主观因素影响较大
评分法	首先“标化”参比样品，受试者根据口感，判定样品的苦度，并将得分记录在“药物苦味等级评价表”(如表 2 所示）中，并用清水漱口，直至口中无苦味 20 min 后，再次进行测试[12]	适用于测定不同原料、处理条件等口感的影响；或预先筛选，以便进行细致的口感评价	优点：方便快捷；缺点：受主观因素影响较大
排序+评分综合评价法	首先“标化”参比样品，受试者根据口感，判定样品的苦度，除排序外再将得分记录在“药物苦味等级评价表”中，并用清水漱口，直至口中无苦味 20 min 后，再次进行测试[12]	适用于一般口感评价	优点：排序正确率、判断灵敏度、拟合度均较高；缺点：不适用于大样本量的样品
模糊评价法	运用模糊数学理论，采用将多个指标视为一个因素，采用多级评语进行评价，将定性评价转换为定量评价[13]	适用于多项指标的口感评价	优点：逻辑严密，科学性强；缺点：不适用于大样本量的样品
直比标度法	横线的末端分别是没有苦味和强烈的苦味，而在中部则是不同的苦味。志愿者在横线上选取一个点用以代表苦味的程度[14]	适用于大多数口感评价	优点：快捷简便，应用范围广；缺点：受主观因素影响较大
多因素调查评价法	采用问卷调查法对多种影响因素(如质地、味道或余味等)进行分析，综合后进行评价[15]	适用于多项指标的口感评价	优点：综合性强，考虑因素全面；缺点：不适用于大样本量的样品
味觉磁共振成像法	采用 MRI 技术对所选取的实验对象进行短暂味觉刺激后的检查，通过软件对 DW-MRI 原始图像进行处理，绘制刺激强度及唾液流率等数据变化曲线，并以此评分[16]	适用于磁共振信号较强的物质的口感评价	优点：试验数据客观性强，较大程度地避免了传统口尝方法主观性强的缺点；缺点：对于磁共振信号较弱的口感评价不准确
经典心理物理学最小极限法	测得不同浓度下尝到苦味的人数后，进行离群值剔除，将所得人数比与不同浓度之间建立威布尔方程评估出苦度阈值浓度[17]	适用于单体成分的分子苦度的口感评价	优点：为药物的苦度评价提供量化指标；缺点：无法准确测定较为复杂的混合苦味成分

表 2 药物苦味等级评价表

Tab.2 Drug Bitterness Scale

苦度口感描述	苦度值的等级	苦度值范围
几乎无苦味	Ⅰ	(0.5，1.5)
略有苦味	Ⅱ	(1.5，2.5)
可接受的苦味	Ⅲ	(2.5，3.5)
很苦，但仍然能忍受	Ⅳ	(3.5，4.5)
不能忍受的苦味	Ⅴ	(4.5，5.5)

的口服制剂进行评价[26]。由于实验动物饮用的为适口性差的液体，相较于其他方式更易受到实验动物个体差异的影响，因此可以加大样本数量并剔除离群值以提高准确性。

1.3 短暂摄取味觉试验

短暂摄取味觉试验指观察并记录实验动物在摄取待测样品后一定时间内的自身反应及享乐性行为与厌恶性行为数量的试验。MASAMOTO 等在大鼠短暂摄取味觉试验中发现氨基酸的衍生物如 γ- 氨基丁酸（GABA）和 *N*,*N*- 双（羧甲基）-L- 赖氨酸（BCML）可以阻断人类 T2R 对喹啉的反应，因此可以作为苦味阻断剂使用[27]。短暂摄取味觉试验的局限性在于不能体现出受试样品的味道属性，因此仅适用于成分较为明确且品种单一的苦度比较评价方法。由于大鼠的味觉喜好易受到各个鼠群之间释放出的信息素的影响，为确保数据准确性，可以采取单笼饲养的方法，但会造成动物试验的成本相应提高、耗时较长，难以在短时间内给出准确客观的评价数据。

2 药物苦味评价技术的体外方法

2.1 体外溶出试验

体外溶出试验通过模拟药物在口腔环境的介质中的释放，再定量检测以评价药品的掩味效果和适口度[9]。根据国际药学联合会（International Pharmaceutical Federation，FIP）和美国药学科学家协会（American Association of Pharmaceutical Scientists，AAPS）的相关指导原则，在药物溶出的

前 5 min 内进行了多点采样，尤其当 30 s 内药物溶出量低于总药物量的 10%或比苦味浓度阈值低的时候，就可认为该药品具有一定的掩味效果。

VERMA 等通过体外溶出试验验证了依法韦仑的掩味 - 树脂复合物速溶片可以有效掩盖药物的苦味[28]。ZHANG 等通过体外溶出试验证明盐酸阿托西汀（atomoxetine hydrochloride，ATX）反相脂质纳米粒（reversed lipid-based nanoparticles，RLBN）- 固体脂质微球（solid lipid microspheres, SLM）具有优异的掩味效果[29]。体外溶出试验的结果与介质 pH 值（pH 6.2 ～ 7.3）、温度（人体口腔温度为 37 ℃）等有较大相关性[30—31]，在试验过程中应尽可能接近真实口腔环境[26]。体外溶出试验方便快捷，适用于成分较为明确的固体及半固体制剂，对于液体制剂存在一定局限性，适用于早期处方的开发及大量样品的测定。

2.2 电子舌法

电子舌作为由模拟味觉系统构成的电子分析检测器，以敏感膜为传感器的材料，由多个传感器阵列组成，其中一氧化钴（CoO）苦味传感器可检测到苦味及苦味回味[32]，当传感器接触到被测物质的相关信号时，敏感膜的电位发生变化并产生响应值，再根据响应值的变化来检测样品间味道的差异[33]。

SHISHKANOVA 等通过电子舌区分和评估布洛芬药品，发现电子舌的味觉电位传感器系统可以很好地替代人体感官，并且能够检测出味觉的细微变化[34]。WANG 等通过电子舌法进行苦味评价，提高了 3D 打印的左乙拉西坦速溶片的适口性[35]。传统的电子舌法，实际上是在测量溶液中离子的强度和电信号等，但味觉的感受是依靠分布在舌头不同部位的味蕾收集产生的一系列信号变化的过程，远比检测器能够检测到的信号复杂得多，导致电子舌在某些方面仍存在检测不到的缺陷[24]。对于一些不含电荷的苦味药物如咖啡因等的检测效果较差，ISHIDA 等为解决此类问题利用羟基苯甲酸（HBA）与羧基可形成氢键的原理，设计出含有经 HBA 修饰后的脂质 - 聚合物膜的味觉传感器，通过测量形成氢键的数量将苦味信号量化并以此来进行苦味评价[36]。

2.3 钙成像法

钙成像的原理是模拟苦味传导机制，当苦味物质与 T2R 结合时，协同作用的 GPCR 被活化，细胞内的 Ca^{2+} 浓度上升[23]，因此通过钙成像技术可以检测到细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化，实现苦味评价。

DE LEÓN 等通过钙成像法进行研究发现，hTAS2R14（系 T2R 的一种亚型）是拥有选择性激动剂的接受位点数目较多的 T2R 之一，为苦味评价提供了更为准确的判断[37]。YANAGISAWA 等用钙成像技术分析了人类 T2R 和嵌合 G 蛋白细胞对莴苣中含有的 4 种倍半萜内酯的反应，证明了通过控制 pH 值来调控菊科植物的苦味的可行性[38]。不同的苦味物质会与 T2R 特异性结合，例如 TAS2R43（系 T2R 的一种亚型）是奎宁、苦龙胆脂苷、表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate）、咖啡因等 4 种混杂化合物的共同受体[39]，因此，钙成像法适用于已知的、明确苦味的物质的定量检测。

2.4 微电极阵列（MEA）

MEA 是一种能持续性监测多个连接点的电生理信号的技术。与电子舌不同，它是一种以整个细胞作为敏感元件的细胞传感器，具有响应更迅速、灵敏度更高等优势[40]。MEA 适用于对不同药物或相同药物的不同浓度进行口感评价。在试验过程中，首先将从组织上提取出的完整细胞固定在 MEA 表面，检测并记录磷酸盐缓冲液中细胞的内在兴奋性，以此作为对照组。将待测样品添加到 MEA 槽室内，记录其室温条件下的电生理信号。具体方法是记录下电信号的振幅和持续时间，利用振幅间比值和振幅与持续时间的比值表示响应值。生物传感器对不同浓度梯度的药物刺激表现出剂量依赖性响应，以此量化指标进行评价[41]。WEI 等首次利用大鼠心肌细胞作为主要味觉传感元件，将 MEA 作为次要传感器，实现了对 2 种苦味剂（苯甲酸地那铵、地芬尼多）的特异性检测，在味觉检测和药物研究中提供了重要的参考依据[42]。MEA 检测细胞的体外培养技术已被广泛用于药理学、毒理学等方面，但

味觉细胞在体外存活时间仅约为 10 d，重复使用会影响信号的采集，也会增加试验成本。大鼠麻醉后直接暴露出舌头，同时将 MEA 移植到大鼠味觉皮层苦味响应区，便于直接施加味觉刺激，该法提高了试验的效率和准确性 [43]。

2.5 细胞形态观察

细胞形态观察是指 GPCR 激活后除影响 Ca^{2+} 的浓度外，同时也会对细胞形态产生一定影响，因此可以通过观察细胞形态并使用细胞阻抗传感器对其进行监测，统计细胞的数量、形态等变化，从而将苦味信息进行量化处理。LISZT 等通过调节培养的人胃壁细胞的活细胞、死细胞数量及活细胞的形态来显示细胞对于苦味化合物和苦味化合物与相应苦味掩蔽物质的组合物的反应，以此鉴定潜在的苦味掩蔽化合物 [44]。该方法中细胞的培养及传代都有一定的操作难度，且只有在表面表达受体的细胞，才能用于细胞形态观测，量化评价苦味口感。

2.6 气管味蕾法

气管味蕾法是指利用从实验动物气管平滑肌中提取出的 T2R，检测与其结合的苦味化合物的量，从而评估出苦味的强度 [45]。有相关研究表明，T2R 的不同亚型和 T2R 信号传导的关键成分也可以在包括气道平滑肌细胞、各种上皮细胞以及免疫细胞在内的口腔外组织中表达 [46]。JAGGUPILLI 等以奎宁为苦味化合物刺激支气管上皮、气道平滑肌及肺动脉平滑肌细胞中的 T2R，测量细胞内 Ca^{2+} 的浓度，发现 Ca^{2+} 浓度的变化主要通过奎宁 -T2R-Gαβγ- 脂酶 C（protein-phospholipase C，PLC）途径发生 [47]。朱友伟将从猪气管平滑肌提取的 T2R 和蛋白超滤管（截留分子量 10 000）作为“气管味蕾”，并加入盐酸奎宁，经过多次离心、洗涤后，通过高效液相色谱法检测其中剩余的苦味化合物，以此量化该物质的苦味强度 [45]。该法适用于大多数可与 T2R 结合的苦味物质，但需及时对提取出的苦味受体进行检测，且受超滤方法的影响较大，因此应进一步优化超滤方法以减少超滤过程中的残留滤液。从实验动物中提取的 T2R 虽与人有高同源性，但仍存有一定差异。因此，可以在条件允许的情况下，从人的气管平滑肌进行提取 T2R，排除这种影响。

3 结论与展望

在药物苦味评价技术的体内方法中，THTPM 是目前应用较广泛的评价技术之一。但人体唾液成分与大鼠和小鼠唾液成分的区别较大，ALI 等将枸橼酸西地那非和依非韦伦分别溶解于人唾液与大鼠唾液中，再进行比较，发现与人唾液相比，大鼠唾液具有更高的 pH 值，但缓冲能力和表面张力显著降低 [48]，而唾液成分不同对口感影响较大，因此 THTPM 得到的试验结果较为准确。此外，固体制剂受唾液因素的影响程度较液体制剂更大，因此动物偏好试验及短暂摄取试验更适用于液体制剂。 药物苦味评价技术的体外方法也有其局限性，电子舌法检测不出不含电信号的苦味成分，而细胞的传代培养等均存在较大操作难度。

上述药物苦味评价技术均有其不同的局限性，如果仅采用单一的方法进行试验，其结果可能存在偏差。国家药品监督管理局发布了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》[49]，用药时的口感评价应遵循以下原则：以制剂矫、掩味策略及其相应体外试验结果、成人口感评价结果为基础，以动物味觉试验结果等作为支持性依据或补充，以目标治疗人群为受试者开展的口感评价结果来验证良好口感设计的合理性。该指导原则收载了体外溶出试验，电子舌技术，成人、儿童口尝试验，动物偏好试验和短暂摄取味觉测试。较为理想的策略是，尽早启动口感设计与评价工作，在保证安全性的前提下，口感设计与初步评价应尽量在进入疗效确证性试验前完成，以确保与不良口感相关的问题不会影响到试验中受试者的依从性，也能尽量保证受试者可以使用到具有良好口感设计的制剂形式，利于相关口感设计与评价结果的验证。目前已有实践表明，人工智能（artificial intelligence，AI）技术与医药行业的融合日益密切，也为定向药物设计拓展提供了更多新的可能 [50]。我们可以应用现代技术通过 AI 模拟苦味在人脑中的传递，结合不同的数据资源并配合不同的口味偏好进行大数据分析，在现有发展需求的基础上进一步深化研究。同时，也

应对药物苦味评价技术进行规范化研究，尽快建立标准统一的方法，以期进一步促进掩味技术的发展。

参考文献：

[1] 杨　挡, 姜梦华, 封　亮, 等. 基于中药口服液体制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.

[2] GRAU-BOVÉ C, GRAU-BOVÉ X, TERRA X, *et al*. Functional and genomic comparative study of the bitter taste receptor family TAS2R: insight into the role of human TAS2R5 [J]. *FASEB J*, 2022, **36**(3): e22175.

[3] JALŠEVAC F, TERRA X, RODRÍGUEZ-GALLEGO E, *et al*. The hidden one: what we know about bitter taste receptor 39 [J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2022, **13**: 854718.

[4] ROPER S D. Chemical and electrical synaptic interactions among taste bud cells [J]. *Curr Opin Physiol*, 2021, **20**: 118-125.

[5] 韩彦琪, 许　浚, 龚苏晓, 等. 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法[J]. 中草药, 2018, **49**(1): 14-19.

[6] DAGAN-WIENER A, DI PIZIO A, NISSIM I, *et al*. BitterDB: taste ligands and receptors database in 2019 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, **47**(D1): D1179-D1185.

[7] 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]. 中国药学杂志, 2019, **54**(3): 208-218.

[8] 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.

[9] 黄蓓莉, 钱　勇, 林巧平. 药物掩味技术及其评价方法研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(11): 1559-1568.

[10] 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.

[11] 朱春媚, 滕健皓, 张　梦, 等. 咀嚼片质量评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(7): 645-654.

[12] 颜彦武. 不同口尝评价方法在苦参碱苦度评价中的应用比较[J]. 黑龙江医药, 2016, **29**(6): 1065-1067.

[13] 张　璐, 高晓洁, 桂新景, 等. 基于经典人群口感评价方法的苦度评价中评价员分级探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, **23**(2): 12-18.

[14] LIU D T, BESSER G, OELLER F, *et al*. Bitter taste perception of the human tongue mediated by quinine and caffeine impregnated taste strips [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, **129**(8): 813-820.

[15] PREIS M, GROTHER L, AXE P, *et al*. *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of taste-masked cetirizine hydrochloride formulated in oral lyophilisates [J]. *Int J Pharm*, 2015, **491**(1/2): 8-16.

[16] 徐　亮, 范国华, 金　丹, 等. 短暂味觉刺激后磁共振扩散加权成像为主的评价方法: 中国, 113712532A [P]. 2021-11-30.

[17] 刘瑞新, 李学林, 姚　静, 等. 一种基于苦度阈值浓度的药物苦度测量方法: 中国, 108318628A [P]. 2018-07-24.

[18] 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.

[19] 何朝星, 杜宇坤, 杨　鑫, 等. 应用电子舌和感官评定方法考察孟鲁司特钠口崩片的掩味效果[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(16): 1354-1357.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 陈丹丹, 平其能, 蒋曙光. 儿童药物制剂掩味技术研发进展[J]. 药学进展, 2018, **42**(8): 615-621.

[23] 王盼盼, 凌　霄, 马　静, 等. 口尝法在中药药性研究中的作用与改进思考[J]. 中华中医药杂志, 2021, **36**(1): 126-129.

[24] 韩　雪, 姜　红, 林俊芝, 等. 基于动物偏好指数与电子舌评价关联的中药涩味整体量化表征方法研究[J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(3): 486-492.

[25] 刘斯斯. 咖啡因苦味适应小鼠模型的建立及其外周机制初步研究[D]. 苏州: 苏州大学硕士学位论文, 2012.

[26] HAN X, JIANG H, HAN L, *et al*. A novel quantified bitterness evaluation model for traditional Chinese herbs based on an animal ethology principle [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(2): 209-217.

[27] MASAMOTO M, MITOH Y, KOBASHI M, *et al*. Effects of bitter receptor antagonists on behavioral lick responses of mice [J]. *Neurosci Lett*, 2020, **730**: 135041.

[28] VERMA U, MUJUMDAR A, NAIK J. Preparation of efavirenz resinate by spray drying using response surface methodology and its physicochemical characterization for

taste masking [J]. *Dry Technol*, 2020, **38**(5/6): 793-805.

[29] ZHANG Y, SHEN L, WANG T, *et al*. Taste masking of water-soluble drug by solid lipid microspheres: a child-friendly system established by reversed lipid-based nanoparticle technique [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, **72**(6): 776-786.

[30] 陈建设, 王鑫淼, 袁 博, 等. 一种含有秋葵提取物的人工唾液及其制备方法与应用: 中国, 109662981A [P]. 2019-04-23.

[31] 王 超, 杨 继, 杨 柳, 等. 模拟溶出法研究袋装口含烟烟碱口腔释放规律[J]. 中国烟草学报, 2019, **25**(1): 8-14.

[32] 谢亚妮, 沈思涵, 陈光宇, 等. 基于电子舌智能感官评定与人工评价结合的五汁饮矫味技术研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(6): 772-776.

[33] 白 杰, 高利利, 张志勤, 等. 电子舌技术的原理及在中药领域的应用[J]. 中南药学, 2021, **19**(1): 78-84.

[34] SHISHKANOVA T V, BRONCOVÁ G, SKÁLOVÁ A, *et al*. Potentiometric electronic tongue for taste assessment of ibuprofen based pharmaceuticals [J]. *Electroanalysis*, 2019, **31**(10): 2024-2031.

[35] WANG Z, LI J, HONG X, *et al*. Taste masking study based on an electronic tongue: the formulation design of 3D printed levetiracetam instant-dissolving tablets [J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(5): 831-842.

[36] ISHIDA M, IDE H, ARIMA K, *et al*. Identification of the principle of taste sensors to detect non-charged bitter substances by ^{1}H-NMR measurement [J]. *Sensors* (Basel), 2022, **22**(7): 2592.

[37] DE LEÓN G, FRÖHLICH E, SALAR-BEHZADI S. Bitter taste in silico: a review on virtual ligand screening and characterization methods for TAS_2R-bitterant interactions [J]. *Int J Pharm*, 2021, **600**: 120486.

[38] YANAGISAWA T, MISAKA T. Characterization of the human bitter taste receptor response to sesquiterpene lactones from *Edible asteraceae* species and suppression of bitterness through pH control [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(6): 4401-4407.

[39] BAYER S, MAYER AI, BORGONOVO G, *et al*. Chemoinformatics view on bitter taste receptor agonists in food [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, **69**(46): 13916-13924.

[40] 秦春莲, 袁群琛, 庄柳静, 等. 基于苦味受体表达的多组织细胞传感器及其应用[J]. 仪器仪表学报, 2021, **42**(12): 127-135.

[41] 刘 倩, 范 红, 邓雨娇, 等. 药物制剂口感评价方法及其在中药制剂中的应用进展[J]. 中成药, 2022, **44**(5): 1531-1534.

[42] WEI X, QIN C, GU C, *et al*. A novel bionic in vitro bioelectronic tongue based on cardiomyocytes and microelectrode array for bitter and umami detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, **145**: 111673.

[43] 秦 臻. 基于生物味觉的仿生电子舌及其在味觉检测与识别中的应用[D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2018.

[44] LISZT K I, HANS J, LEY J P, *et al*. Characterization of bitter compounds via modulation of proton secretion in human gastric parietal cells in culture [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, **66**(10): 2295-2300.

[45] 朱友伟. 苦味评价技术“气管味蕾”的研究及ITC筛选掩味物质[D]. 南京: 南京大学硕士学位论文, 2015.

[46] SHARMA P, CONAWAY S Jr, DESHPANDE D. Bitter taste receptors in the airway cells functions [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, **275**: 203-227.

[47] JAGGUPILLI A, SINGH N, UPADHYAYA J, *et al*. Analysis of the expression of human bitter taste receptors in extraoral tissues [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, **426**(1/2): 137-147.

[48] ALI J, CHIANG M, LEE J B, *et al*. Is rat a good model for assessment of particulate-based taste-masked formulations? [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **146**: 1-9.

[49] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》的通告(2022年第37号)[EB/OL]. (2022-11-02)[2022-08-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/35fa15bba5721b0c653262d14792f3b6.

[50] 蔡菲菲, 马立新, 胡元佳, 等. “AI+中医药”: 迈向智慧中医药时代的新途径[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, **21**(9): 1968-1973.