

- chemistry (Mosc), 2016, 81 (4): 315-328.
- [3] 陈冬冬, 林佳生, 严伟, 等. 胫骨内移植 UMR-106 成瘤组织块构建裸鼠骨肉瘤模型 [J]. 福建医药杂志, 2018, 40 (6): 134-136, 141.
- [4] Sun R F, Liu Z G, Ma G, et al. Associations of deregulation of mir-365 and its target mRNA TTF-1 and survival in patients with NSCLC [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (3): 2392-2399.
- [5] Chen Z Z, Huang Z F, Ye Q F, et al. Prognostic significance and antiproliferation effect of microRNA-365 in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (2): 1705-1711.
- [6] Kushlinskii N E, Fridman M V, Braga E A. Molecular mechanisms and microRNAs in osteosarcoma pathogenesis [J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81 (4): 315-328.

• 基础研究 •

葛明胶囊防潮辅料的优选研究

厦门市健康医疗大数据中心 厦门市医药研究所 厦门市天然药物研究与开发重点实验室 (厦门 361008) 杨 辉
张东元¹ 张青铃¹ 罗友华² 刘晓娟 许光辉 黄亦琦

【摘要】 目的 优选葛明胶囊的防潮辅料。**方法** 以称重法测定含辅料葛明胶囊浸膏粉 (HFLJGF) 在 25 ℃ 不同相对湿度 (RH) 下 120 h 内每隔 24 h 的含水率。应用 originPro8 软件, 以残差平方和 (RSS)、相关系数 (R^2)、赤池信息准则 (AIC) 为指标, 优选 HFLJGF 吸湿等温和吸湿动力学曲线模型; 以吸湿等温曲线下面积 (AUHIC) 优选葛明胶囊的防潮辅料。**结果** 18 种 HFLJGF 在不同 RH 下放 120 h 的含水率为 0.17%~47.52%。HFLJGF 的最优吸湿动力学曲线为 SWeibull2 和双指数模型, 吸湿等温曲线均为 Peleg 模型。18 个 HFLJGF 中, AUHIC 最小的防潮辅料为山嵛酸甘油酯。**结论** 葛明胶囊的最优防潮辅料为山嵛酸甘油酯, AUHIC 可数字化表征和定量评价药物吸湿性强弱, 为中药制剂防潮辅料优选提供参考。

【关键词】 葛明胶囊; 防潮辅料; 优选; 吸湿动力学曲线; 吸湿等温曲线下面积

【中图分类号】 R944 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)02-0119-05

Study on optimum selection of moisture-proof excipients for Geming Capsules YANG Hui, ZHANG Dongyuan, ZHANG Qingling, LUO Youhua, LIU Xiaojuan, XV Guanghui, HUANG Yiqi. Xiamen Key Laboratory of Natural Medicine Research and Development, Xiamen Medicine Institute, Xiamen Health and Medical Big Data Center, Xiamen, Fujian 361008, China

【Abstract】 Objective To optimize the moisture-proof excipients of Geming Capsules. **Methods** The moisture content of Geming Capsules extract powder with excipient (HFLJGF) was determined by weighing method at intervals of 24 h within 120 h at different relative humidity (RH) under 25 ℃. OriginPro8 software was used to optimize the models of the hygroscopic isothermal curve and the hygroscopic dynamics curve of Geming Capsules extract powder with excipients (HFLJGF), taking the sum of residual squares (RSS), the correlation coefficient (R^2) and the akaike information criterion (AIC) as indicators. The area under the hygroscopic isothermal curve (AUHIC) was used to select the moisture-proof auxiliary material for Geming capsules. **Results** The moisture content of 18 kinds of HFLJGF under the different RH for 120 h ranged from 0.17% to 47.52%. The optimal mathematical model of hygroscopic dynamics curve of HFLJGF was SWeibull2 and double exponential model, and the hygroscopic isothermal curve was Peleg model. In the 18 HFLJGF, the smallest moisture-proof excipient of AUHIC was glyceryl behenate. **Conclusion** Glyceryl behenate is the best moisture proof excipient for Geming Capsules, and AUHIC can digitally characterize and evaluate the hygroscopicity of drugs, providing reference for the selection of moisture-proof excipients for traditional Chinese medicine preparations.

【Key words】 Geming Capsules; moisture-proof excipients; optimize; hygroscopic dynamics curve; area under the hygroscopic isothermal curve

葛明胶囊由葛根、决明子等精制成胶囊剂, 具有辅助降血脂保健功能, 已获保健食品批文^[1]。为进一步改善其吸湿性, 根据前期辅料吸湿性研究结果^[2], 本文选用山嵛酸甘油酯等 17 种辅料, 分别考察了含辅料葛明胶囊浸膏粉

(HFLJGF) 的吸湿行为。以称重法测定 HFLJGF 在 25 ℃ 6.0%~100.0% 相对湿度 (relative humidity, RH) 下 0、24、48、72、96、120 h 的含水率, 绘制吸湿动力学曲线和

基金项目: 厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20209258); 福建省医学创新课题 (2016-CXB-16)

1 福建中医药大学药学院; 2 通信作者, Email: youhualuo@163.com

吸湿等温曲线。应用 originPro8 软件拟合并优选 18 种 HFLJGF 的吸湿等温和吸湿动力学曲线,以吸湿等温曲线下面积 (area under the hygroscopic isothermal curve, AU-HIC) 优选防潮辅料,为葛明胶囊工艺品质提升提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器: XS205 型电子天平 (瑞士梅特勒托利多, $d=0.01\text{ mg}$); LRH-150B 生化培养箱 (广东医疗器械厂); SF-1703B 高速粉碎机 (上海中药机械厂); ZG-10 真空干燥箱 (天津大明制药设备厂)。

1.2 材料: 五氧化二磷 (20171017)、氯化钠 (20171030)、醋酸钾 (20170527)、碳酸钾 (20171024)、硫酸铵 (20180110)、氯化镁 (20180227), 国药集团化学试剂有限公司; 硝酸钾 (F20120712), 中国医药集团上海化学试剂公司; 碘化钾 (970806), 广东汕头北宁化工厂; 溴化钠 (0902011), 汕头市西陇化工厂有限公司。葛明胶囊稠浸膏, 厦门市医药研究所制剂室自制。蔗糖粉 (80 目, 20170315), 厦门古龙食品有限公司; 无水磷酸氢钙 (20191017)、硬脂酸 (20180108)、硬脂酸镁 (20180201)、羟丙甲纤维素 E6 (HPMCE6, 20191220)、微晶纤维素 (PH302, 20170526)、低取代羟丙纤维素 (LHPMC, 20170115)、二氧化硅 (20171104), 湖州展望药业有限公司; 硬脂酸钙 (1FH0854), 上海泛科史康医药科技公司; 山嵛酸甘油酯 (20190701), 江西阿尔法高科药业公司; 乳糖 (结晶粉碎 200 目, 2005009), 江苏道宁药业有限公司; 硅化微晶纤维素 90 (P9S5490), 德国 JRS 公司; 糊精

(200319), 安徽山河药用辅料公司; 麦芽糊精 (20150101), 秦皇岛骊骅淀粉股份有限公司; 多孔淀粉 (20190420), 苏州郎福物资有限公司; 玉米淀粉 (20160911), 山东阿华制药有限公司; 共聚维酮 (030918007), 重庆斯泰克瑞登梅尔材料有限公司。试剂均为分析纯。辅料均为药用或食用级别。

2 方法与结果

2.1 HFLJGF 的制备: 选用“1.2 材料”项的蔗糖粉等 17 种辅料,按批准的产品比例 (干膏粉:辅料=9:1) 称取适量辅料和葛明胶囊稠浸膏,搅匀,在 $-0.085\text{ MPa} \sim -0.095\text{ MPa}$ 、 $45 \sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 真空干燥 16 h, 粉碎成 60 目粉末, 即得, 密封防潮备用。

2.2 HFLJGF 初始含水率测定: 采用《中国药典》2020 年版四部 0832 法测定初始含水率, 计算公式为 $[(\text{干燥前质量} - \text{干燥后质量}) \times 100 / \text{干燥前质量}]$, 结果见表 1。

2.3 HFLJGF 在不同 RH 下各时间段含水率测定: 将底部放有 P_2O_5 、各单一溶质的饱和盐溶液 [分别为 CH_3COOK 、 MgCl_2 、 K_2CO_3 、 NaBr 、 KI 、 NaCl 、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$]、纯化水的 9 个干燥器放入 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 生化培养箱 24 h。把编号的称量瓶放入上述干燥器中 24 h, 在称量瓶中分别放入约 1 g 的 HFLJGF, 平行 2 份, 精称后放在相应的干燥器内, 于 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 分别在 0、24、48、72、96、120 h 精称并记录质量。按公式 $[(\text{初始质量} \times \text{初始含水率} + \text{吸湿后质量} - \text{吸湿前质量}) \times 100 / \text{吸湿后质量}]$ 计算样品在不同 RH 下各时间段的含水率, 120 h 的含水率见表 1。

表 1 HFLJGF 初始含水率及不同 RH 下 120 h 含水率 ($n=2, \%$)

所含辅料名称	初始含水率	RH									
		100.0%	92.5%	81.0%	75.3%	68.9%	57.6%	43.2%	32.8%	22.5%	6.0%
乳糖	1.31	47.52	38.90	22.54	21.63	17.34	12.3	8.12	5.97	3.23	0.59
蔗糖粉	1.20	44.29	35.94	22.50	21.09	16.90	12.07	8.17	5.88	3.08	0.59
硬脂酸镁	1.17	39.34	33.05	23.04	20.37	16.47	12.35	8.12	5.01	3.06	0.74
玉米淀粉	0.95	47.07	35.30	21.27	20.32	16.06	11.19	7.64	4.85	3.02	0.33
纯干膏粉	0.91	45.53	34.98	20.81	19.76	15.76	11.35	7.17	4.31	2.59	0.29
二氧化硅	1.08	44.11	34.42	20.66	19.37	15.58	11.06	7.25	4.51	2.86	0.58
共聚维酮粉	0.91	41.57	33.89	20.43	19.31	15.58	10.92	6.13	4.55	2.71	0.24
糊精	0.81	42.76	33.28	20.18	19.16	15.35	11.07	7.31	4.44	2.76	0.23
多孔淀粉	0.99	45.39	32.64	22.20	19.16	15.23	11.29	7.43	4.67	2.90	0.47
硬脂酸钙	1.24	37.17	31.08	21.44	18.71	15.13	11.20	7.32	4.62	2.89	0.73
麦芽糊精	1.00	37.67	32.66	21.32	18.95	15.11	11.19	7.27	4.38	2.59	0.37
微晶纤维素	1.09	43.13	34.35	20.53	19.39	15.07	10.64	7.22	4.59	2.83	0.56
硬脂酸	0.92	43.39	33.33	19.68	18.41	14.77	10.41	6.85	5.02	2.80	0.40
羟丙甲纤维素 E6	0.90	40.71	31.78	19.10	18.29	14.70	10.30	6.83	4.54	2.73	0.17
硅化微晶纤维素 90	0.88	41.86	32.16	19.04	17.92	14.36	10.19	6.75	4.19	2.65	0.39
低取代羟丙纤维素	0.78	36.83	31.09	20.44	18.01	14.30	10.55	6.66	3.92	2.43	0.32
无水磷酸氢钙	0.74	39.34	31.95	18.92	17.56	13.54	9.49	6.29	4.48	2.31	0.24
山嵛酸甘油酯	0.87	35.71	29.10	19.17	16.66	13.23	9.66	6.23	3.84	2.42	0.31

由表 1 可见, HFLJGF 的初始含水率在 $0.74\% \sim 1.31\%$ 之间, 在 $\text{RH} 6.0\% \sim 100.0\%$ 下 120 h 含水率在 $0.17\% \sim 47.52\%$ 之间, 在 $68.9\% \text{ RH}$ 下 (在长期稳定性试

验的 $\text{RH} 50.0\% \sim 70.0\%$ 范围内), 分别含山嵛酸甘油酯等 13 种辅料的葛明胶囊浸膏粉含水率均低于纯干膏粉, 可见在 $68.9\% \text{ RH}$ 下, 上述 13 种辅料可初步作为葛明胶囊的防

潮辅料进一步筛选。由表 1 还可知, 物料在不同 RH 下含水率高低排序并不完全一致, 因此, 为了在一定 RH 范围内综合比较吸湿性强弱, 应测定在一定 RH 范围内物料的总体含水率, 即计算一定 RH 范围内的 AUHIC 才能更全面比较物料的吸湿性强弱, 详见表 3。

2.4 HFLJGF 在 68.9%RH 下吸湿动力学曲线绘制: 以含水率为纵坐标, 吸湿时间为横坐标, 绘制各 HFLJGF 在 RH 68.9%、25℃ 下的吸湿动力学曲线。结果见图 1。

由图 1 可见, HFLJGF 在 68.9%RH 下均会吸湿, 且在 48 h 内吸湿速率较快, 之后趋于平缓, 120 h 吸湿基本达平衡。

2.5 HFLJGF 在 68.9%RH 下吸湿动力学曲线模型优选: 用 originPro8 软件, 以一元二次曲线 ($y = A + Bx + Cx^2$)、双指数 ($y = y_0 + Ae^{-x/B} + Ce^{-x/D}$)、Higuchi 方程 ($y = Ax^{1/2}$)、Logarithmic 方程 ($y = A + B \ln x$)、一级过程 ($y = A - Be^{-Cx}$)、零级过程 ($y = y_0 + Ax$)、SWeibull2 ($y = A - (A - B)e^{-(Cx)^D}$)、SWeibull1 ($y = A - Ae^{-(Bx(1-C))^D}$) 等 8 种模型对 HFLJGF 在 RH 68.9%、25℃ 下的吸湿动力学曲线进行拟合 [模型中, y 为含水率 (%), x 为时间 (h), 其

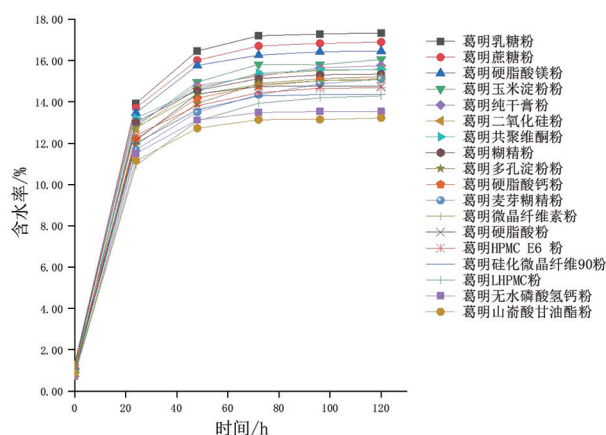


图 1 HFLJGF 吸湿动力学曲线 (n=2)

余字母为模型参数]。本实验采用残差平方和 (residual sum of squares, RSS)、相关系数 (R^2)、赤池信息量准则 (akaike information criterion, AIC) 为指标优选模型, RSS 值越接近于 0、 R^2 值越接近于 1、AIC 值越小, 表示模型拟合效果越好^[3-4]。结果见表 2。

表 2 HFLJGF 吸湿动力学曲线最优模型及参数和评价指标 (n=2)

所含辅料名称	评价指标			模型参数					最优模型
	RSS	R^2	AIC	A	B	C	D	y_0	
蔗糖粉	0.001	0.999 9	-49.494	16.89	9.29	0.04	1.31		SWeibull2
无水磷酸氢钙	0.000	1.000 0	-74.192	13.54	8.73	0.04	1.51		SWeibull2
乳糖	0.001	0.999 9	-47.385	17.32	10.62	0.03	1.60		SWeibull2
硬脂酸	0.000	1.000 0	-101.723	14.77	9.09	1.81	0.04		SWeibull2
硬脂酸钙	0.000	1.000 0	-64.067	-9.57	10.55	-4.41	30.89	15.22	双指数
山萘酸甘油酯	0.003	0.999 1	-39.480	13.20	8.47	0.04	1.47		SWeibull2
硬脂酸镁	0.000	1.000 0	-58.113	-13.34	13.09	-2.00	29.90	16.51	双指数
硅化微晶纤维素 90	0.000	1.000 0	-84.595	14.36	11.25	0.02	2.37		SWeibull2
羟丙甲纤维素 E6	0.000	1.000 0	-62.680	14.72	10.78	0.03	1.49		SWeibull2
微晶纤维素	0.000	1.000 0	-53.121	-8.41	7.31	-5.61	23.56	15.11	双指数
二氧化硅	0.000	1.000 0	-93.248	15.60	7.81	0.04	1.10		SWeibull2
麦芽糊精	0.001	1.000 0	-43.745	-8.30	7.28	-6.17	41.75	15.47	双指数
多孔淀粉	0.002	0.999 7	-41.228	15.21	10.30	0.02	1.73		SWeibull2
低取代羟丙纤维素	0.000	1.000 0	-53.995	14.32	7.43	0.03	1.27		SWeibull2
糊精	0.000	1.000 0	-68.103	15.37	10.43	0.03	1.28		SWeibull2
共聚维酮	0.000	1.000 0	-57.850	15.57	12.60	0.02	2.26		SWeibull2
玉米淀粉	0.036	0.999 8	-24.322	-5.08	0.09	-10.02	21.30	16.05	双指数
纯干膏粉	0.016	0.997 0	-29.025	15.88	0.00	0.09	0.64		SWeibull2

由表 2 可见, HFLJGF 吸湿动力学曲线最优模型有: 双指数 (5 个)、SWeibull2 (13 个), 说明大多数 HFLJGF 的最优模型为威布尔模型, 部分为双指数模型。

2.6 HFLJGF 吸湿等温曲线数学模型优选及 AUHIC 计算: 选用 GAB [$y = acbx / ((1 - bx)(1 - bx + cbx))$]、Peleg ($y = ax^c + bx^d$)、Henderson [$y = (-\ln(1 - x) / a)^{(1/b)}$]、BETm [$y = abx / (1 + (b - 2)x - (b - 1)x^2)$]、Smith [$y = a - b \ln(1 - x)$]、Halsey [$y = (a / \ln(1/x))^{(1/b)}$]、Oswin [$y = a(x / (1 - x))^b$] 等 7 种模型, 同 “2.5” 法优

选模型 [其中: x 为水分活度 (水分活度 = RH 百分值/100, 无单位), y 为含水率, 其余字母为模型参数], 并计算 AUHIC。结果见表 3。可见, Peleg 模型的 3 个评价指标在 7 种数学模型中均最优, 因此 HFLJGF 的吸湿等温曲线最优模型均为 Peleg。

按表 3 所列 0.06~0.81 水分活度之间 (RH 在 6% 到 81% 之间) AUHIC 从大到小排序可知, 含山萘酸甘油酯的浸膏粉最小, 说明山萘酸甘油酯是葛明胶囊的最优防潮辅料。

2.7 HFLJGF 临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH) 测定: 采用吸湿等温曲线两侧各 5 点拟合直线, 直线交点横坐标为 CRH。结果见表 3。从表 3 可见, HFLJGF 的

CRH 为 66.1%~68.7%。CRH 大于葛明胶囊纯干膏粉的辅料有: 硬脂酸、多孔淀粉、硅化微晶纤维素 90、糊精, 说明这些辅料稍微提高了葛明胶囊内容物的 CRH。

表 3 HFLJGF 吸湿等温曲线最优方程及 AUHIC 和 CRH (n=2)

所含辅料名称	AUHIC		评价指标			最优模型	CRH/%
	0.06~0.81	0.81~1.00	RSS	R ²	AIC		
乳糖	7.12	6.69	11.325	0.994 7	7.476	y=27.63x5.36+20.59x1.17	68.2
蔗糖粉	7.00	6.31	5.031	0.997 3	-0.639	y=22.85x5.42+21.84x1.23	67.6
硬脂酸镁	6.87	5.88	1.359	0.999 1	-13.726	y=18.88x4.27+20.76x1.26	66.1
玉米淀粉	6.51	6.28	4.782	0.997 6	-1.147	y=22.73x7.44+24.51x1.43	68.4
多孔淀粉	6.36	5.99	0.660	0.999 6	-20.954	y=18.80x8.92+26.51x1.54	68.7
硬脂酸钙	6.30	5.52	1.078	0.999 2	-16.043	y=20.81x4.05+16.66x1.16	66.2
二氧化硅	6.27	6.05	4.738	0.997 4	-1.239	y=22.39x6.38+22.04x1.37	68.1
纯干膏粉	6.27	6.16	5.307	0.997 3	-0.104	y=20.80x7.32+25.03x1.52	68.5
麦芽糊精	6.22	5.64	4.519	0.996 9	-1.712	y=21.43x3.99+16.94x1.24	66.6
糊精	6.20	5.87	4.613	0.997 3	-1.505	y=19.53x6.98+23.52x1.44	68.5
微晶纤维素	6.19	6.00	5.561	0.996 8	0.364	y=24.71x5.47+18.82x1.24	67.9
共聚酯酮	6.07	5.91	6.443	0.996 2	1.835	y=22.11x5.16+19.87x1.37	66.8
硬脂酸	6.05	5.86	4.342	0.997 5	-2.110	y=24.01x6.40+19.68x1.27	68.7
羟丙甲纤维素 E6	5.92	5.59	4.759	0.996 9	-1.195	y=19.73x6.60+21.26x1.38	68.2
低取代羟丙纤维素	5.82	5.43	2.613	0.998 1	-7.188	y=20.27x4.24+17.05x1.30	66.6
硅化微晶纤维素 90	5.79	5.66	4.229	0.997 4	-2.375	y=21.37x6.77+20.77x1.38	68.6
无水磷酸氢钙	5.56	5.52	5.418	0.996 4	0.102	y=24.44x5.02+15.42x1.19	67.9
山嵛酸甘油酯	5.44	5.14	1.172	0.999 1	-15.209	y=19.86x4.70+16.15x1.27	67.2

3 讨论

为了精密测定物料的吸湿量, 必须严格控制实验环境的 RH, 应将装有样品的干燥器存放在 25℃、50.0% RH 的称量间, 避免环境 RH 对称量的影响。在制备含辅料中药浸膏粉时, 应将稠浸膏和辅料搅匀, 干燥粉碎后的粉末也须混匀, 避免物料不均的误差。

常用的吸湿动力学曲线模型有双指数、一元二次曲线、Logarithmic 方程、Higuchi 方程、零级过程、一级过程、SWeibull1、SWeibull2; 吸湿等温曲线模型有 Peleg、GAB、BETm、Henderson、Smith、Oswin、Halsey。数学模型可定量表征中药制剂吸湿行为, 利于揭示吸湿规律, 为中药制剂的吸湿性预测和防潮研究提供依据^[5]。SWeibull1 和 SWeibull2 由 Weibull 发展而来, 可用于描述具有某种程度变化的系统行为^[6], HFLJGF 吸湿动力学曲线最优模型以 SWeibull2 为主。Peleg 方程是在大量实验基础上提出的只有两个参数的非指数经验方程, 用于描述一些 S 型和非 S 型物料的吸湿特性, 具有良好的拟合性和预测性^[7], 本文研究表明 HFLJGF 吸湿等温曲线最优数学模型均为 Peleg。

目前在评价药物吸湿性的指标中, 可见《中国药典》24 小时吸湿率、平衡含水率、CRH 等指标是在某一 RH 下的“点”上评价, 吸湿等温曲线、吸湿动力学曲线等是在曲线图中的“线”上进行评价, 以上指标均无法在一定湿度范围内的“面”上定量评价吸湿性。因此, 有必要建立一种数字化定量评价药物吸湿性的方法。本文以葛明胶囊内容物防潮辅料的优选为模型, 计算其 AUHIC 数字化表征和评价 HFLJGF 的吸湿性。

因 CRH 是物料吸湿速度明显加快的 RH 临界点, 但无法客观比较物料在某个 RH 或某段 RH 下的吸湿性强弱, 所以无法以 CRH 定量优选防潮辅料。本文测定 CRH 的目的是为了指导葛明胶囊生产时控制生产车间 RH 在其 CRH 之下, 以减少生产过程中的吸湿量。

综上, 本文研究的 HFLJGF 中, 含山嵛酸甘油酯浸膏粉的 AUHIC 最小, 因此, 葛明胶囊的最优防潮辅料为山嵛酸甘油酯。山嵛酸甘油酯是山嵛酸(正二十二碳烷酸)与甘油经酯化而得, 主要成分为山嵛酸单甘油酯、山嵛酸二甘油酯及山嵛酸三甘油酯的混合物, 其较强的防潮机理可能是由于其熔点较低(65~77℃), 在和浸膏粉混匀制粒过程中, 受热熔化后包裹浸润在浸膏粉末表面, 降低了浸膏粉的吸湿性; 同时作为助流剂可提高葛明胶囊内容物的流动性。本文创建了 AUHIC 法比较 HFLJGF 的吸湿性, 为中药制剂防潮辅料优选提供参考, 为评价药物吸湿性提供一种新方法。

参考文献

- [1] 戚欢阳, 许光辉, 黄亦琦, 等. 葛明胶囊对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 海峡药学, 2018, 30 (6): 28-31.
- [2] 张青铃. 常用固体制剂辅料吸湿行为及 3 种中药制剂防潮工艺研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2021: 4-24.
- [3] 张崇岐, 闫湛. 混料试验设计变量选择 AIC 准则研究 [J]. 广州大学学报: 自然科学版, 2016, 15 (2): 21-24.
- [4] 廖晓芳, 周立东, 孔维军. 基于动态露点等温线法的莲子吸湿和解吸特性考察及模型确定 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22 (3): 817-822.

- [5] 韩鹏军, 薛志峰, 张丽娜, 等. 3 种中药颗粒剂的吸湿性及数学模型拟合 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37 (4): 326-331.
- [6] 杨薇, 王雅洁, 汤成成, 等. 三七提取物吸湿性及其数学模型

研究 [J]. 中药材, 2018, 41 (3): 670-676.

- [7] 王珊, 李洪军, 贺稚非, 等. 干鱿鱼 Peleg 复水模型的建立与复水品质特性 [J]. 食品科学, 2015, 36 (21): 56-61.

• 基础研究 •

血清 VEGF、BDNF 水平与老年糖尿病大鼠认知功能障碍相关性研究

福建医科大学临床医学部 (福州 350108) 林燕玲 叶 静 黄淑玲 刘辉阳 张伟生 涂文劭¹

【摘 要】 目的 探讨血清血管内皮生长因子 (VEGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达水平与老年糖尿病 (DM) 大鼠认知功能障碍相关性, 为老年 DM 认知功能障碍患者早期诊断和治疗提供参考依据。**方法** 将 40 只 18~20 个月龄清洁级老年雄性 SD 大鼠随机分为两组: 对照组 (C 组) 和糖尿病组 (T 组)。C 组 (n=10): 为老年非 DM 大鼠; T 组 (n=30): 采用高糖高脂饲料喂养+腹腔内注射链脲佐菌素方法建立老年 DM 大鼠模型, 根据成模后高血糖持续时间长短将 T 组进一步随机分为 3 个亚组: T1 (1 周)、T2 (3 周)、T3 (6 周), 每组 10 只。采用 Morris 水迷宫测试各组大鼠认知水平, 酶联免疫吸附法测定各组大鼠血清 VEGF、BDNF 表达水平, 应用 Pearson 相关分析法分析血清 VEGF、BDNF 表达水平与老年 DM 大鼠 Morris 水迷宫测试指标的关系。**结果** 老年糖尿病大鼠血清 VEGF、BDNF、120 s 内目标象限停留时间和穿越原平台位置的次数随着高血糖持续时间的延长而降低, 而潜伏期随着高血糖持续时间的延长而延长 ($P<0.05$)。经 Pearson 相关分析可知, 血清 VEGF、BDNF 表达水平与潜伏期呈负相关, 而与 120 s 内目标象限停留时间和穿越原平台位置的次数呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** 血清 VEGF、BDNF 表达降低水平与老年 DM 大鼠认知功能障碍严重程度正相关, 临床上检测血清 VEGF、BDNF 表达水平对早期诊断和预防老年 DM 认知功能障碍发生有重要的参考意义。

【关键词】 老年; 糖尿病; 认知功能; VEGF; BDNF

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)02-0123-03

Correlation between serum levels of VEGF and BDNF and cognitive dysfunction in elderly diabetic rats LIN Yanling, YE Jing, HUANG Shuling, LIU Huiyang, ZHANG Weisheng, TU Wenshao. Department of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350108, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum levels of VEGF and BDNF and cognitive dysfunction in elderly diabetic rats, so as to provide reference for early diagnosis and treatment of elderly DM patients with cognitive dysfunction. **Methods** Forty 18 to 20-month-old clean male SD rats were randomly divided into two groups as control group (group C) and diabetic group (group T). Group C (n=10): Aged rats without diabetes; Group T (n=30): The aged DM rat model was established by feeding a high sugar and fat diet to the rats, combined with the intraperitoneal injection of streptozotocin, according to the duration of hyperglycemia after modeling, group T was further randomly divided into three subgroups: T1 (1 week), T2 (3 weeks), and T3 (6 weeks), with 10 rats in each subgroup. Morris water maze was used to test the cognitive level, enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the serum levels of VEGF and BDNF. Pearson correlation was used to analyze the relationship between the serum levels of VEGF and BDNF and Morris water maze test parameters in elderly diabetic rats. **Results** The serum levels of VEGF and BDNF, the residence time of target quadrant and the times of crossing the original platform within 120 s decreased with the extension of hyperglycemia duration, while the latency prolonged with the extension of hyperglycemia duration ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of VEGF and BDNF were negatively correlated with the latency, but positively correlated with the residence time in the target quadrant and the times of crossing the original platform within 120 s ($P<0.05$). **Conclusion** The decreased expression of serum VEGF and BDNF are positively correlated with the severity of cognitive dysfunction in elderly DM rats. Clinically, the detection of the expression levels of serum VEGF and BDNF has important reference significance for early diagnosis and prevention of cognitive impairment in elderly DM patients.

【Key words】 aged; diabetic; cognitive function; VEGF; BDNF

近年来, 老年糖尿病 (DM) 患者发病率逐年升高, 研究发现长期控制不良的高血糖可直接损害中枢神经系统, 导

基金项目: 福建医科大学大学生创新创业训练计划资助项目 (C20039)

¹ 通信作者, 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院麻醉科 (福州 350001), Email: 648065953@qq.com