

# 奎宁的热解机理、动力学及贮存期研究

肖卓炳\*, 宋科, 刘建兰, 田春莲

吉首大学 林产化工工程湖南省重点实验室, 张家界 427000

**摘要:**利用热重-红外联用技术测得奎宁在氮气气氛中的热分解曲线,协同使用 Achar 法和 Coats-Redfern 法两种方法同时进行动力学处理,根据热分解的表观活化能( $E_a$ )和指前因子( $A$ )计算推断奎宁的贮存期。奎宁晶体在 219.93 ~ 389.93 °C 发生了第一步分解,先后释放了醇类、CO、CO<sub>2</sub>、醚类、胺类等物质,反应机理为化学反应控制,对应的函数名称是反应级数方程,反应级数  $n=2$ ;第二步分解(389.93 ~ 800 °C)是由于残余分子骨架中苯并吡啶环的深度裂解碳化,过程较为缓慢,形成了 CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O、NH<sub>3</sub> 等气体。经红外光谱解析和热重数据结合分析,晶体在第一步分解时又先后分为两个阶段,首先是苯并吡啶环上与两个氧原子相连的化学键断裂,其次是支链上的其它原子化学键相继发生断裂并裂解;根据第一步热分解的表观活化能( $E_a$ )和指前因子( $A$ )推断,在室温 25 °C 下,奎宁的贮存期为 4 ~ 5 年。

**关键词:**奎宁;热重-红外联用;热分解动力学;贮存期

中图分类号:TQ351;TQ460.7

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)4-0717-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.4.025

## Thermal decomposition mechanism, kinetics and shelflife of quinine

XIAO Zhuo-bing\*, SONG Ke, LIU Jian-lan, TIAN Chun-lian

Key Laboratory for Forest Products and Chemical Industry Engineering, Jishou University, Zhangjiajie 427000, China

**Abstract:** Thermal decomposition curves of quinine were measured by thermo-gravimetric and Fourier-transform infrared spectroscopy coupled technology, and the experimental data of TG were synergistically processed by Achar method and Coats-Redfern method to infer the thermal decomposition mechanism and the kinetics parameters (apparent activation energy  $E_a$  and pre-exponential factor  $A$ ), which were also used to calculate the shelflife of quinine. Based on TG data and FT-IR spectra analysis, thermal decomposition of the first stage started from 219.93 °C to 389.93 °C, chemical bonds between oxygen atoms and quinolone ring cracked and released ROH, CO, CO<sub>2</sub>, R-O-R, R-NH<sub>2</sub>, etc., which was followed by Chemical Reaction mechanism and corresponding with Reaction Order equation (the order of reaction  $n=2$ ). At the second stage, residual molecular skeleton (quinolone ring) was thermally cracked deeply from 389.93 °C to 800 °C and the gases such as CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O and NH<sub>3</sub> were released. According to the kinetic parameters of thermolysis at the first stage, the shelflives of quinine were inferred, which were 4-5 years at room temperature (25 °C).

**Key words:** quinine; TG-FTIR; thermal decomposition kinetics; shelflife

奎宁,是一种天然的生物碱类(Alkaloids)化合物,无臭味,微苦,易溶于乙醇、氯仿、乙醚中,微溶于水 and 甘油,主要存在于茜草科植物金鸡纳树及其同属植物的树皮中,占树皮生物碱总量的 70%,故又名金鸡纳碱<sup>[1]</sup>。1817 年,法国药剂师 Caventou 和 Pelletier 合作从金鸡纳树皮中分离得到了奎宁单体,后来被证实就是存在于金鸡纳树皮中的抗疟疾有效

成分<sup>[2]</sup>。到目前为止,疟疾仍是全球儿童致命的疾病之一<sup>[3]</sup>。奎宁的抗疟活性主要表现在,能影响疟原虫的生长和繁殖<sup>[2,4]</sup>;抑制原虫的蛋白合成<sup>[5]</sup>;干扰其糖代谢<sup>[6]</sup>。除了抗疟作用外,奎宁还可用于治疗免疫失调类疾病<sup>[7,8]</sup>,如红斑狼疮、类风湿性关节炎。另外,2004 年美国 FDA 批准奎宁用于治疗口腔和咽喉疾病以及癌症<sup>[9]</sup>。国内外对其药理、提取、分离纯化、化学合成、含量检测等均有大量研究,但未见有对其热稳定性及其分解机理进行研究。鉴于在新药开发和临床应用中的重要性,探讨奎宁的热稳定性规律、揭示其降解机理,能够为改进提取和

收稿日期:2017-11-10 接受日期:2018-03-13

基金项目:林产化工工程湖南省重点实验室开放基金课题(JDZ201403,JDZ201704);生态旅游湖南省重点实验室开放基金课题(1)

\* 通信作者 E-mail:xiaoyddd@163.com

合成工艺、选择合适剂型、提高制剂质量、药物的合理使用等提供重要科学依据<sup>[10-12]</sup>。

## 1 材料方法

### 1.1 样品

奎宁标准品,由西安飞达生物技术有限公司提供,纯度在99%以上。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 热重分析

热重分析实验在德国 NETZSCH 公司的 STA-409-PC 型同步热分析仪上进行。称取 8 ~ 10mg 奎宁晶体粉末,采用 10 °C/min 的线性动态升温速率从室温升至 800 °C,同时以高纯度动态氮气作为保护气体,氮气的流量为 35 mL/min,以配套的 70 μL 氧化铝制陶瓷坩埚盛样。测试过程中热分析系统自动采集数据,同时得到样品的热重(TG)曲线和微分热重(DTG)曲线。

#### 1.2.2 傅里叶红外光谱分析

热分解逸出气体的红外光谱由德国 Bruker 公司的 TENSOR 27 型傅里叶变换红外光谱仪检测,将升温过程产生的气体经传输管(保持毛细传输管温度在 220 ~ 250 °C 之间)导入红外光谱仪气体检测腔(输气线路及光谱仪气室均保持 200 °C),在 4000 ~ 600 cm<sup>-1</sup> 之间扫描逸出气体的红外光谱。

### 1.3 热分析动力学方法

本研究采用普适微分 Achar 法和积分 Coats-Redfern 法同时对热重数据和微分热重数据进行动力学分析<sup>[12,13]</sup>,两者所采用的方程如下所示:

$$\ln \frac{g(\alpha)}{T^2} = \ln \left( \frac{AR}{\beta E_a} \right) - \frac{E_a}{RT} \quad (1)$$

$$\ln \left[ \frac{1}{f(\alpha)} \frac{d\alpha}{dt} \right] = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (2)$$

式中: $g(\alpha)$ —积分形式机理函数; $f(\alpha)$ —微分形式机理函数; $T$ —热力学温度, K;  $E_a$ —表观活化

能, kJ/mol;  $A$ —指前因子, min<sup>-1</sup>;  $R$ —气体常数, J/(mol · K);  $\beta$ —升温速率, K/min;  $\alpha$ —转化分数。

分别以  $\ln [g(\alpha)/T^2]$  对  $1/T$  和  $\ln [d\alpha/dt/f(\alpha)]$  对  $1/T$  作图,采用最小二乘法进行线性回归可得到一条直线,从截距和斜率可计算出活化能( $E_a$ )和指前因子( $A$ )。

## 2 结果与分析

### 2.1 奎宁的热解机理推断

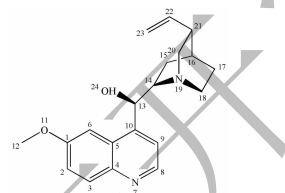


图1 奎宁分子的结构

Fig. 1 Molecular structure of quinine

图1为奎宁分子的平面结构。由图2(a)所示,奎宁在 219.93 °C 之前,热重曲线和微分热重曲线一直都平滑无降低,说明在此之前奎宁一直处于稳定状态而未分解。219.93 °C 之后, TG 曲线和 DTG 曲线开始降低,奎宁开始发生分解,热分解共分为两步,第一步由 219.93 °C 至 389.93 °C,结合实验失重率 58.67% (见图 2(a) 和表 1) 初步推断化学键断裂情况<sup>[13-16]</sup>,推断可能首先是 O11-C12、C13-O24 这两个化学键的断裂,其次与 C10 相连支链上的原子相继发生断裂,这些化学键断裂形成小分子气体逸出,造成的理论失重率为 55.26%,与实验失重率相吻合;第二步分解在 389.93 °C 开始,一直到 800 °C 时结束,该过程 TG 曲线下下降缓慢,而 DTG 曲线基本保持水平,主要是残余骨架中苯并吡啶环的深度裂解碳化造成的缓慢失重过程,过程将产生大量挥发性气体产生,而残留物中的氢和氧受热继续分离<sup>[17]</sup>。

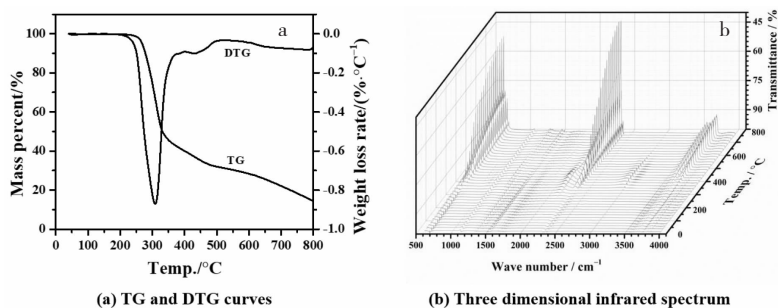


图2 奎宁晶体在 10 °C/min 下测定的 (a) 热重-微分热重曲线和 (b) 热分解过程逸出气体的三维红外光谱图

Fig. 2 (A) TG and DTG curves at 10 °C/min of quinine and (B) three dimensional infrared spectrum of evolved gases from the thermal decomposition

表 1 奎宁各步热分解的特征参数

Table 1 Characteristic parameters in the every-stage thermal decomposition of quinine

步骤 Stage	起始温度 Initial temperature (°C)	终止温度 Final temperature (°C)	失重百分数 Weightlessness percentage (%)	最大失重速率 Maximum weightlessness (%/°C)	最大失重速率时的温度 Temp. at maximum weightlessness rate (°C)
第一步 First	219.93	389.93	58.67	-0.8705	309.93
第二步 Second	389.93	800.00	28.81	-	-

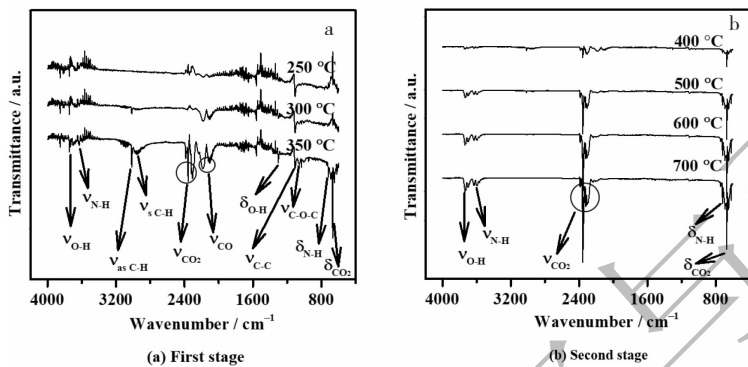


图 3 奎宁 (a) 第一步和 (b) 第二步热分解过程中不同温度下的逸出气体的红外光谱曲线

Fig. 3 Infrared spectrum of evolved gases from the thermal decomposition of quinine (A) at first stage and (B) at second stage

图 2b 为奎宁热分解时逸出气体随温度变化的红外吸收光谱,分别选取 250、300、350 °C 处的红外光谱解析第一步分解时逸出气体的官能团,经解析其主要的波数、振动类型及对应的吸收基团(见图 3a),首先温度低于 300 °C 时,检测到 O-H (3 741  $\text{cm}^{-1}$ )、C-H (2954 ~ 3 019  $\text{cm}^{-1}$ ) 和 CO (2 102 ~ 2 183  $\text{cm}^{-1}$ ) 等官能团的伸缩振动峰,印证了之前推断奎宁第一步分解分子中 O11-C12、C13-O24 这两个化学键的优先断裂的推断,它们在断裂之后形成了醇类和 CO;当温度为 350 °C 时,除了发现上述官能团振动并进一步增强外,还检测到  $\text{CO}_2$  (2 305 ~ 2 362  $\text{cm}^{-1}$ , 667  $\text{cm}^{-1}$ )、N-H (3 627  $\text{cm}^{-1}$ , 715  $\text{cm}^{-1}$ ) 和 C-O-C (1 056  $\text{cm}^{-1}$ ) 的伸缩振动和弯曲振动,说明与 C10 相

连支链上的原子相继发生断裂并裂解,形成了 CO、 $\text{CO}_2$ 、醇类、醚类和胺类等物质。选取 400 °C、500 °C、600、700 °C 处的红外光谱解析第二步分解时逸出气体的官能团,这四个温度处的吸收峰波数基本相一致,仅随时间的增加对应吸收处的吸光度增大,说明它们为同一种类气体,产自同一步骤的热解,仅检测到 O-H (3 741  $\text{cm}^{-1}$ )、N-H (3 627  $\text{cm}^{-1}$ , 715  $\text{cm}^{-1}$ ) 和  $\text{CO}_2$  (2 305 ~ 2 362  $\text{cm}^{-1}$ , 667  $\text{cm}^{-1}$ ) 等简单基团的伸缩振动和弯曲振动,印证了该步骤属于残余骨架中苯环、吡啶环的深度裂解碳化过程,形成了  $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_3$  等气体。至此,如图 4 所示,奎宁的热解过程可以做以下描述。

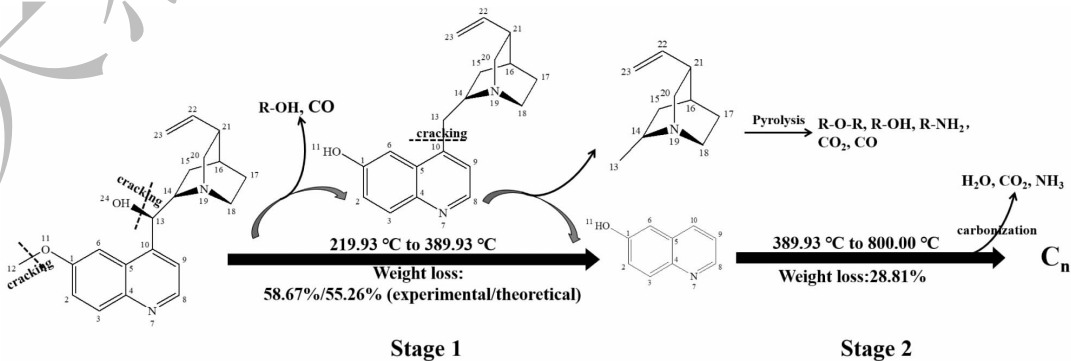


图 4 不同温度范围内奎宁热分解机理推断

Fig. 4 Inference for the thermal decomposition mechanism of quinine at various temperatures

## 2.2 热解动力学

### 2.2.1 最概然动力学模型

由于奎宁晶体在 219.93 ~ 389.93 °C 之间, 晶体分子中与苯并吡啶环相连基团的化学键先后发生了断裂, 先后释放了醇类、CO、CO<sub>2</sub>、醚类、胺类等物质, 且分解失重速度快; 在第二步失重即 389.93 °C 之后的区间中, 残余分子骨架中苯并吡啶环的深度裂解

碳化过程较为缓慢, 且无明显的失重台阶和微分失重峰, 过程较复杂。因此本研究对第一步 (219.93 ~ 389.93 °C) 分解进行动力学分析。

采用普适 Achar 法和 Coats-Redfern 法对 10 °C/min 的 TG-DTG 曲线进行动力学处理, 微分法和积分法两者的计算可以同时进行, 相互印证, 所需数据如表 2 所示。

表 2 采用 Achar、Coats-Redfern 法计算所需的失重数据 ( $\beta = 10$  °C/min)

Table 2 Weightlessness data by Achar and Coats-Redfern methods ( $\beta = 10$  °C/min)

序号 No.	温度 Temp. (T)/K	转化率 Conversion percentage $\alpha$	转化速率 Rate of conversion ( $d\alpha/dt$ )/min <sup>-1</sup>
1	545.58	0.1110	0.0807
2	550.58	0.1563	0.0947
3	555.58	0.2073	0.1063
4	560.58	0.2634	0.1167
5	563.08	0.2932	0.1217
6	568.08	0.3570	0.1315
7	570.58	0.3909	0.1360
8	575.58	0.4623	0.1439
9	578.08	0.4997	0.1467
10	583.08	0.5771	0.1484
11	585.58	0.6166	0.1465
12	588.08	0.6557	0.1423
13	590.58	0.6937	0.1357
14	595.58	0.7635	0.1154
15	598.08	0.7929	0.1028
16	605.58	0.8535	0.0651
17	615.58	0.8960	0.0380

将表 2 中数据  $T$ 、 $\alpha$ 、 $d\alpha/dt$  代入 40 种常用机制函数<sup>[18,19]</sup>, 求得对应的  $f(\alpha)$  和  $g(\alpha)$  的值, 再代入积分法 Coats-Redfern 方程和微分法 Achar 方程, 经最小二乘法线性拟合, 计算出  $E_a$ 、 $\ln A$  和  $r$ , 数据见表

3。当线性相关性较好 (接近 1), 两种方法所得  $E_a$  和  $\ln A$  最为接近时, 所对应编号的机制函数即为该反应最可能的反应机制函数, 相应的  $E_a$  和  $A$  即为该反应的活化能和指前因子。

表 3 采用 Coats-Redfern、Achar 法求得的具有较好线性相关的动力学参数 ( $\beta = 10$  °C/min)

Table 3 Linearly dependent kinetic parameters by Achar and Coats-Redfern methods ( $\beta = 10$  °C/min)

序号 No.	Achar 法 Achar method			Coats-Redfern 法 Coats-Redfern method		
	活化能 Apparent activation energy $E_a$ (kJ/mol)	指前因子 Pre-exponential factor $\ln A$	线性相关系数 Linear correlation coefficient $r$	活化能 Apparent activation energy $E_a$ (kJ/mol)	指前因子 Pre-exponential factor $\ln A$	线性相关系数 Linear correlation coefficient $r$
9	236.41	46.37	0.9908	262.76	51.87	0.9964
18	192.33	38.96	0.9774	232.28	47.29	0.9919
19	313.27	64.10	0.9844	353.23	72.45	0.9921
20	434.22	89.12	0.9871	474.18	97.48	0.9923
36	157.91	32.41	0.9929	161.79	33.18	0.9990

由表3所示,经过40组函数模型的线性回归分析,发现奎宁分子第一步分解只有5组模型的相关性比较好(接近于1),因此奎宁热分解最可能的机制函数将在这几组函数模型中产生。

### 2.2.2 动力学三因子

将表3中Achar法和Coats-Redfern法计算所得两组数据对比可知,当失重机制函数为36号时,不

表4 奎宁的热分解动力学参数

Table 4 Kinetic datas for the thermal decomposition of quinine

方法 Method	活化能 Apparent activation energy $E_a$ (kJ/mol)	指前因子 Pre-exponential factor $\ln A$	线性相关系数 Linear correlation coefficient $r$
Achar method	157.91	32.41	0.9929
Coats-Redfern method	161.79	33.18	0.9990
Average	159.85	32.79	-

### 2.3 奎宁贮存期的推断

根据求算得到的奎宁晶体第一步分解时的表观活化能  $E_a$  和指前因子  $A$ ,则在一定反应温度  $T_c$  下的反应速率常数  $k = Ae^{-E_a/RT_c}$ ,进一步求算得到分解反应速率常数  $k$  的负对数值  $\ln k$ 。在贮存温度(室温  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )下,根据药品  $\ln k$  值和药品商品规定贮存期的相关性,即  $\ln k < 7.5$  的区间内,贮存有效期为  $1.5 \sim 2a$ ;在  $7.5 < \ln k < 11$  的区间内,贮存有效期为  $3a$ ;当  $\ln k > 10.5$ ,贮存期有效期为  $4 \sim 5a$ <sup>[12,20]</sup>。

经计算在室温下( $25\text{ }^\circ\text{C}$ )贮存,奎宁降解反应速率常数的负对数  $\ln k$  为  $13.76$ ,处于  $\ln k > 10.5$  的区间内,进而推断奎宁的贮存期为  $4 \sim 5a$ 。

### 3 结论

通过热重-红外联用分析并结合量子化学计算,可知奎宁晶体的热分解分两步,第一步从  $219.93\text{ }^\circ\text{C}$  到  $389.93\text{ }^\circ\text{C}$ ,奎宁晶体分子中与苯并吡啶环相连基团的化学键先后发生了断裂,先后释放了醇类、 $\text{CO}$ 、 $\text{CO}_2$ 、醚类、胺类等物质,且分解失重速度快;第二步从  $389.93\text{ }^\circ\text{C}$  至  $800\text{ }^\circ\text{C}$ ,残余分子骨架中苯并吡啶环的深度裂解碳化过程较为缓慢,且无明显的失重台阶和微分失重峰,形成了  $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_3$  等气体,分解机理经热重数据和红外光谱解析对比能够相互验证,吻合。通过对奎宁第一步分解过程的热分析数据进行动力学分析,发现微分Achar法与积分Coats-Redfern法的结果相互验证,基本一致,可以确定第一步热分解为化学反应控制机制,符合反应级数方程,反应级数  $n = 2$ ,  $E_a = 133.16\text{ kJ/mol}$ ,  $\ln A = 29.17$ ,  $f(\alpha) = (1-\alpha)^2$ ,  $g(\alpha) = (1-\alpha)^{-1}-1$ 。最终,根据奎宁

但线性相关性较好( $r$ 接近于1),而且两种方法所得  $E_a$  和  $\ln A$  最为接近。

表4比较了在不同方法所得动力学参数,可以确定奎宁第一步热分解为化学反应控制机制,符合反应级数方程,反应级数  $n = 2$ ,  $E_a = 159.85\text{ kJ/mol}$ ,  $\ln A = 32.79$ ,  $f(\alpha) = (1-\alpha)^2$ ,  $g(\alpha) = (1-\alpha)^{-1}-1$ 。

的热分解动力学参数推断在室温( $25\text{ }^\circ\text{C}$ )下,奎宁的贮存期为  $4 \sim 5a$ 。此结果可以为目前大量含奎宁药品的质量监控和评价提供依据。

### 参考文献

- Guo RX, Li LG, Fu Y, et al. Historical story on natural medicinal chemistry: Isolation, structure, and total synthesis of quinine [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2014, 45: 2737-2741.
- Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria [J]. Malaria J, 2011, 10: 144.
- Buonsenso D, Cataldi L. Watch out for malaria; still a leading cause of child death worldwide [J]. Ital J Pediatr, 2010, 36 (1): 58.
- Zidovetzki R, Sherman IW, O'Brien L. Inhibition of Plasmodium falciparum phospholipase A2 by chloroquine, quinine, and arteether [J]. J Parasitol, 1993, 565-570.
- Hahn FE, Krey AK. Interactions of alkaloids with DNA/proceedings of the research symposium on complexes of biologically active substances with nucleic acids and their modes of action [M]. Springer Berlin Heidelberg, 1971: 134-151.
- Kumar N, Kar A. Pyrroloquinoline quinine has potential to ameliorate PTU induced lipid peroxidation and oxidative damages in mice [J]. Int J Pharm Pharm Sci, 2014, 6: 880-885.
- Bougie DW, Birenbaum J, Rasmussen M, et al. Quinine-dependent, platelet-reactive monoclonals mimic antibodies found in patients with quinine-induced immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2009, 113: 1105.
- Ruocco V, Ruocco E. Kaposi sarcoma and quinine: A poten-

- tially overlooked triggering factor in millions of Africans. *J Am Acad Dermatol*[J], 2011, 64:434-436.
- 9 Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery[J]. *Metabolites*, 2012, 2:303.
  - 10 Tang WJ, Cheng DH, Zhang J, et al. The application of thermal analysis techniques in drug research[J]. *Chem Res Appl (化学研究与应用)*, 2001, 13(1):16-20.
  - 11 Wang F, Sheng SJ, Huang D, et al. Investigation on crystal structure and thermal stability of risperidone [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2014, 34:673-680.
  - 12 Yuan JJ, Ye JZ, Wang CZ, et al. Thermal stability and decomposition kinetics of hydroxytyrosol[J]. *Chem Ind Forest Prod(林产化学与工业)*, 2016, 36(6):87-92.
  - 13 Tian CL, Xiao ZB. Thermal decomposition mechanism and kinetics of lycorine hydrochloride [J]. *Chem Ind Forest Prod(林产化学与工业)*, 2012, 32(5):77-82.
  - 14 Zhu XM. The thermal stability and thermal decomposition kinetics of ofloxacin[J]. *Chem World(化学世界)*, 2008, 49:333-335.
  - 15 Xiao ZB, Guo MM, Guo RK, et al. Purity, thermal decomposition kinetics and shelflife of artemisinin by thermal analysis [J]. *Chem Ind Forest Prod(林产化学与工业)*, 2013, 33(1):13-20.
  - 16 Wang XJ, You JZ. Thermal decomposition mechanism and kinetics of stavudine [J]. *Chin J Appl Chem(应用化学)*, 2011, 28:709-715.
  - 17 Lin LY, Chen ZL, Fu F. Research on development of wood carbonization and charcoals [J]. *World Forest Res(世界林业研究)*, 2007, 20(5):22-26.
  - 18 Ren N, Zhang JJ, Zhang CY, et al. Thermal decomposition kinetics of Sn(III) complex with o-nitrobenzoate and 1, 10-phenanthroline [J]. *Chin J Inorg Chem(无机化学学报)*, 2007, 23:1078-1084.
  - 19 Hu RZ, Shi QZ. Thermal analysis kinetics(热分析动力学) [M]. Beijing: Science Press, 2001. 127-131.
  - 20 Xu F. Calorimetry and thermal analysis studies on thermodynamic properties of drugs [D]. Dalian: Dalian institute of chemical physics, Graduate school of Chinese academy of sciences(中国科学院研究生院, 大连化学物理研究所), 2005.
- 
- (上接第 688 页)
- 15 Xie Y, Li X, Xu J, et al. Two phenolic antioxidants in suoyang enhance viability of  $\cdot$ OH-damaged mesenchymal stem cells; comparison and mechanistic chemistry [J]. *Chem Cent J*, 2017, 11(1):84.
  - 16 Wang F, Wang W, Huang Y, et al. Characterization of a novel polysaccharide purified from a herb of *Cynomorium songaricum* Rupr [J]. *Food Hydrocolloids*, 2015, 47:79-86.
  - 17 Li C, Mao CL, Yong KL. Water extraction of cinnamon proanthocyanidins and its inhibitory effect on the formation of advanced glycation end products [J]. *Food Sci(食品科学)*, 2012, 33:126-130.
  - 18 Wu Q, Dong LH, Li SY, et al. Inhibitory effect of lotus seed-pod procyanidin oligomers on non-enzymatic glycosylation in  $\alpha$ -lactose-L-lysine system with fatty acids of different degree of saturation [J]. *Food Sci(食品科学)*, 2015, 36(13):18-22.
  - 19 Li SY, Qin XG, Huang W, et al. Inhibitory effect of Litchi pericarp procyanidins on maillard reactions in protein-based systems [J]. *Mod Food Sci Tech(现代食品科技)*, 2017, 33(1):68-73.
  - 20 Xia QQ, Lyu LS. Factors influencing the formation of fluorescent AGEs in arginine-reducing sugar model system [J]. *Food Sci(食品科学)*, 2015, 36(15):50-55.
  - 21 Zha XQ, Li XL, Zhang HL, et al. Pectinase hydrolysis of dendrobium huoshanense, polysaccharide and its effect on protein nonenzymatic glycation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 61:439-447.