

神经酸来源及分离方法的研究进展

王 婕, 施嘉仪, 高盈玺, 张文静, 胡雄杰, 李群生, 周智勇, 任钟旗

(北京化工大学 化学工程学院, 北京 100029)

摘要:神经酸是一种能够疏通、修复受损神经纤维和促进神经细胞再生的单不饱和脂肪酸,可用于预防及治疗脑萎缩、阿尔茨海默病等脑疾病,具有较高的药用价值。旨在为高纯度神经酸产品的生产和发展提供参考,综述了神经酸的功效和来源,详细阐述了植物来源神经酸的分离方法,包括其原理和特点。不同分离方法的耦合可克服单一分离方法的某些缺点,且一定程度上解决对神经酸纯度、产量双重提高的难题,成为重要的研究方向。

关键词:神经酸;植物;来源;分离方法

中图分类号:TQ645.6; TS225 文献标识码:A 文章编号:1003-7969(2024)03-0041-06

Research progress on sources and separation methods of nervonic acid

WANG Jie, SHI Jiayi, GAO Yingxi, ZHANG Wenjing, HU Xiongjie,
LI Qunsheng, ZHOU Zhiyong, REN Zhongqi

(College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Nervonic acid is a monounsaturated fatty acid that can unblock and repair damaged nerve fibers and promote nerve cell regeneration, so it can be used to prevent and treat brain diseases such as brain atrophy and Alzheimer's disease, and has high medicinal value. In order to provide reference for the production and development of high-purity nervonic acid products, the efficacy and sources of nervonic acid were reviewed, and the separation methods of nervonic acid, including their principles and characteristics were described. The coupling of different methods can overcome some disadvantages of single separation method, solve the problem of improving the purity and yield of nervonic acid to a certain extent, which has become an important research direction for the separation of nervonic acid.

Key words: nervonic acid; plant; source; separation method

神经酸(Nervonic acid),又称鲨鱼酸,化学名为顺-15-二十四碳一烯酸是一种 $\omega-9$ 型的单不饱和脂肪酸,因最早发现于哺乳动物的神经组织中而得名^[1-2]。神经酸有助于修复受损神经细胞和组织,促进大脑发育,在脑疾病的预防和治疗领域有重要的研究意义^[1]。人体中合成的神经酸不能完全满足人体健康的需求,尤其是新生儿等特殊人群,需要额外从体外摄取。但目前神经酸的来源稀缺^[2],分离方法有一定的限制,导致神经酸产品纯度较低,

难以满足人们对神经酸产品日益增加的需求。因此,本文综述了神经酸的功效、来源及分离工艺,强调了分离工艺耦合联用对生产高纯度神经酸的重要作用,以为寻找新的神经酸来源提供参考,并为推进高纯度神经酸产品的工业化生产提供理论依据。

1 神经酸的功效

神经酸是脊椎动物神经系统中的功能性脂肪酸,能完整透过血脑屏障,可通过诱导神经纤维的自我生长和分裂恢复神经网络系统,保证大脑神经中枢正常功能的执行,所以神经酸在一定程度上可以促进大脑发育,增强记忆和认知功能,增强免疫力及预防和治疗脑疾病^[3-6]。呼晓姝^[6]采用分离纯化后的神经酸进行小鼠水迷宫和跳台实验,结果表明,神经酸对小鼠记忆有一定程度的改善,尤其是对工作记忆、空间记忆和空间辨别能力改善明显。

收稿日期:2022-11-23;修回日期:2023-11-12

基金项目:国家自然科学基金(22125802)

作者简介:王 婕(1996),女,硕士研究生,研究方向为天然产物提取(E-mail) wangjie06@foxmail.com。

通信作者:任钟旗,教授,博士(E-mail) renzq@mail.buct.edu.cn。

Laasonen 等^[7]对脂肪酸和认知处理敏锐度之间的关系进行了探究,发现神经酸与认知处理敏锐度密切相关,摄入神经酸可促进大脑发育,增强认知功能。王建民等^[8]开发了一种神经酸钙生产工艺并将其应用于阿尔茨海默病的治疗中。韩锋等^[9]通过对神经酸改善记忆力的研究,发现神经酸可促进婴儿的大脑发育,增强智力。王熙才等^[10]研究了艾舍尔软胶囊对于免疫系统的影响,发现软胶囊中含有的神经酸能促进淋巴细胞的增殖,增加抗体数量,增强免疫力。宋爽等^[11]对60岁以上有老年认知障碍的人群进行了调查和分析,发现阿尔茨海默病的风险随血清中神经酸水平的升高而降低。Sinclair 等^[12]通过神经酸产品的临床数据,得出神经酸对记忆力衰退、脑瘫等常见脑疾病的抑制率高达96.6%。作为大脑白质的组成成分,人体缺乏神经酸将会导致帕金森综合征、阿尔茨海默病、脑萎缩、失眠健忘等脑疾病。此外,大脑是人体的控制中枢,我国每年脑疾病新发病人数高达1 000万例,且有很高的致死致残率,市场上治疗脑部疾病的药品大多是靶向药物,着重于神经信号传递、氧化清除,缺少针对神经细胞修复的产品,而能够穿过血脑屏障的神经酸可以从源头上修复大脑功能,增强大脑活力,神经酸为攻克脑疾病翻开了新篇章,且有望攻克部分癌症^[13]。

神经酸也可用于美容行业。研究发现神经酸可以作为水溶性维生素的载体,辅助其渗入角质层,提

高皮肤水分,从而达到护肤效果^[1,14]。谈满良等^[15]研究了神经酸抑制黑色素生成的方式,结果表明,神经酸具有美白作用,同时可以加速角质细胞分解,促进细胞新陈代谢。

2 神经酸的来源

2.1 动物来源

1925年,Klenk^[16]利用从人脑和牛脑中分离出的脑苷脂水解生成不饱和脂肪酸,并从中分离出神经酸。1926年,Tsujimoto^[17]从鲨鱼油中分离出了神经酸,第一次确定了神经酸是顺式脂肪酸。早期神经酸的主要来源是鲨鱼油,但随着国际组织对鲨鱼等稀缺海洋生物的保护,动物来源神经酸更为紧缺,提取成本也大幅上升^[2]。

2.2 植物来源

研究发现某些植物中含有一定量的神经酸,因此可以综合考虑植物的生物学特性、果实含油率、油中神经酸含量及分离难度等各个方面,将植物作为神经酸来源。欧乞铎^[18]发现蒜头果油中神经酸含量高达67%。侯镜德等^[19]从蒜头果油中提取神经酸,并研制出口服剂型,开创了从植物中提取神经酸的新途径。马柏林等^[20]在分属11个科的31种植物中发现了神经酸。王性炎等^[21]对油料含油率、油中神经酸含量进行统计和分析,推动了从植物中提取分离神经酸的研究进展。神经酸主要植物来源及含量如表1所示^[21-23]。

表1 神经酸主要植物来源及含量

科名	属名	种名	部位	含油率/%	油中神经酸含量/%
槭树科	槭属	色木槭	种仁	36.3	4.9
槭树科	槭属	苦茶槭	果实	7.8	7.1
槭树科	槭属	元宝枫	种仁	37.5	5.8
冬青科	冬青属	冬青	种子	18.1	5.5
大戟科	血桐属	盾叶木	种仁	60.3	55.9
铁青树科	蒜头果属	蒜头果	种仁	51.9	62.6
无患子科	文冠果属	文冠果	种仁	59.9	2.6
马鞭草科	牡荆属	牡荆	种子	16.1	3.1
蔷薇科	石楠属	罗木石楠	种子	17.2	6.9
十字花科	芸薹属	白芥	种子	29.6	3.4
十字花科	芸薹属	芜菁	种子	34.4	2.4
十字花科	萝卜属	萝卜	种子	36.9	2.6
十字花科	遏蓝菜属	遏蓝菜	种子	25.1	14.6
十字花科	缀花属	缀花	种子	25~35	14.0~24.2

木本植物中蒜头果油的神经酸含量高于60%,但蒜头果资源紧缺,1987年其被列为国家二级保护植物,并被世界自然保护联盟列为濒危物种。盾叶木种仁油中也含有丰富的神经酸,含量达55.9%,

由于其适应性差和产量低等问题限制了从其种仁油中提取神经酸的发展。槭树科植物如色木槭、苦茶槭、元宝枫种仁或果实中均含有一定量的神经酸,且槭树科植物具备耐旱、耐寒、易成活等特性,可大面

积推广种植^[24],其中元宝枫种仁含油率较高且油中含有约6%的神经酸,是优质的植物神经酸来源。此外,草本植物遏蓝菜种子油中神经酸含量在14.6%^[20],同时遏蓝菜生长繁殖速度较快,也是较有潜力的植物神经酸来源。综上所述,从植物中提取分离神经酸来源广泛,发展前景较好,有望成为获取神经酸的主要途径。

2.3 微生物来源

天然神经酸不只存在于部分动植物体内,利用微藻、真菌等微生物转化提取神经酸的方法也逐渐发展起来^[25]。李福利等^[26]发现微藻藻株 *Mychonastes* sp. HSO-3-1 在一定条件下培养后,细胞油脂中含有2.1%的神经酸。范勇等^[27]筛选出的微藻 *Mychonastes afer* HSO-3 细胞油脂中神经酸含量为6.5%。微藻生产的神经酸含量与大部分植物中神经酸含量相近,但脂肪酸种类繁多,增大了筛选和培养过程产业化生产的难度。Umamoto等^[2]发现丝状真菌 *M. capitata* RD000969 发酵可以产生神经酸,其产量达到186.3 mg/L。Wassef等^[28]研究发现,利用 *M. phaseolina* 植物病原丝状真菌可以生产纯度为16.1%~48.8%的神经酸。Jantzen等^[29]发现 *Francisella tularensis* 可以产生大量长链单不饱和脂肪酸,其中神经酸占11.2%~19.3%。

3 神经酸的分离方法

目前主要对植物来源的神经酸进行分离纯化,且主要集中在植物油中神经酸的提纯,一般是将植物油进行酯化或制备成混合脂肪酸后,再进行提纯。

3.1 金属盐沉淀法

金属盐沉淀法是基于不同脂肪酸金属盐溶解性的差异而实现分离的方法^[19]。侯镜德等^[19]以纯度为70.10%的神经酸为原料,采用金属盐沉淀法将神经酸纯度提升至87.96%。林秀椿等^[30]以神经酸含量为3.45%的荆条籽油为原料,采用皂化酸化法将其制备成脂肪酸,再用金属盐沉淀法分离纯化,神经酸含量达到16.45%。

尽管金属盐沉淀法在一定程度上可以将神经酸分离纯化,但该方法会导致金属离子的引入,需要使用大量溶剂以及存在溶剂残留问题,分离后的神经酸不适用于医药保健领域。

3.2 尿素包合法

尿素包合法是基于体系中物质饱和度和碳链长度的差异,实现脂肪酸的分离与纯化。饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的结构几乎呈线性,容易进入尿素的空腔,因此尿素包合过程可以将饱和度高的物质富集在包合物中,饱和度低的物质富集在滤液中,

从而实现不同饱和度物质的分离。饱和度相同的物质,碳链越长与尿素形成的分子间作用力越大,包合物越稳定,因此尿素包合也可以实现不同碳链长度物质的分离。郭莹莹等^[31]采用尿素包合法将油脂中神经酸含量由2.59%富集至9.49%。徐文晖等^[32]将元宝枫籽油制备成脂肪酸甲酯,在包合温度 -10°C ,包合时间20 h, m (脂肪酸甲酯): m (尿素): V (甲醇)1:3:9的条件下,利用尿素包合法进行2次富集,将神经酸甲酯含量从5.484%提高至17.103%。郝旭亚^[33]以神经酸初始含量为40.92%的蒜头果油为原料,采用尿素包合法将神经酸含量富集至78.01%。张文静^[34]将元宝枫籽油酯化后进行六级尿素包合富集神经酸乙酯,最终神经酸乙酯纯度可达52.4%。

尿素包合法操作简单、成本低,但尿素和溶剂的大量使用限制了方法的生产应用,其回收问题也增加了大规模应用的难度。

3.3 低温结晶法

低温结晶法主要是根据分离体系中不同物质在溶剂中溶解度和凝固点差异而进行分离的一种方法^[35]。碳链长度和饱和度影响物质的溶解度^[36],一般碳链越长或饱和度越高,溶解度越小,物质越容易析出。

熊德元等^[37]采用低温结晶法从蒜头果油中分离纯化神经酸,结果表明,石油醚与10%无水乙醇的混合溶剂可将神经酸含量从39.12%富集至75.39%。葛智勤等^[38]采用低温结晶法从元宝枫籽油中分离提纯神经酸,在乙醇为溶剂、溶剂比1:3、温度 -40°C 下结晶4 h后,析出晶体中神经酸的含量可达13.11%。骆芬芳^[23]使用低温结晶法进行文冠果油中神经酸的提纯,经过反复结晶,神经酸纯度提升至33.20%。郝旭亚^[33]在以乙醇为溶剂、溶剂比1:3、结晶温度 -10°C 的条件下低温结晶3次,将蒜头果油中的神经酸含量从40.92%提升至82.99%。

低温结晶法分离不饱和脂肪酸具有设备简单、工艺路线短、条件温和的优点,且低温有利于脂肪酸的保存,易于工业化生产,具有良好的发展前景。

3.4 分子蒸馏法

分子蒸馏法是基于不同物质分子平均自由程的差异进行分离的^[39]。当物料被加热时,轻组分子平均自由程大于蒸发面与冷凝面间距离,到达冷凝面被冷凝收集,重组分子平均自由程小于蒸发面与冷凝面间距离,沿管壁直接流出。刮膜式分子蒸馏

由于稳定性强、操作简便、效果好等优点应用最为广泛^[40]。

罗永珠等^[41]采用分子蒸馏法从元宝枫籽油中分离纯化神经酸,经过六级分子蒸馏,神经酸含量提高至 50%。胡雄杰^[42]采用六级分子蒸馏从元宝枫籽油中分离得到纯度为 66.32% 的神经酸。张文静^[34]采用七级分子蒸馏从元宝枫籽油中提取纯化神经酸乙酯,最终纯度达到 77.25%。侯相林等^[43-44]分别采用两级分子蒸馏和五级分子蒸馏从元宝枫籽油中得到纯度为 46.0%、80.3% 的神经酸。呼晓姝^[6]以元宝枫油混合脂肪酸为原料,在蒸馏温度 114.5 °C、进料速率 12 mL/h、系统压力 0.1 Pa 的条件下,经三级分子蒸馏得到纯度为 39.02% 的神经酸,总收率为 46.0%。郝旭亚^[33]以蒜头果油为原料制备混合脂肪酸乙酯,经四级分子蒸馏,神经酸乙酯含量达到 87.03%。

分子蒸馏法操作温度低、时间短,可以防止热敏性脂肪酸在高温下分解,但难以有效分离芥酸、木焦油酸等与神经酸分子平均自由程接近的脂肪酸;同时分子蒸馏需要在高真空下进行,设备要求高、价格贵、能耗大,生产成本较高。

3.5 减压精馏法

精馏主要根据不同物质的沸点和相对挥发度的差异进行分离,是目前工业中应用最广泛的分离工艺。但是由于脂肪酸分子质量较大、沸点高,普通的精馏操作需要较高温,物料在反复加热过程中容易发生不良热敏性反应,影响产品的纯度和收率^[45],也增大了进一步分离提纯的难度。减压操作可以降低生产温度,进而保护热敏性物质,提高分离效率,降低因加热而产生的能耗。

任钟旗等^[46]以元宝枫籽油制得的脂肪酸甲酯为原料,对减压精馏富集神经酸甲酯条件进行了优化,结果表明,经过四级减压精馏神经酸甲酯纯度从 5.30% 提高至 90.02%。目前采用减压精馏法提取神经酸的研究鲜有报道,但在其他脂肪酸的分离中展现出了较好的效果,如:姚静雯^[47]以沙棘果油为原料,经过甲酯化和减压精馏,获得纯度 98% 以上的 C16 脂肪酸甲酯产品;齐金龙^[48]利用减压精馏分离 C16 和 C18 脂肪酸甲酯,一次减压精馏的油酸甲酯含量约为 85%,二次减压精馏后其含量提升至 92%。

减压精馏法工艺简单、成本低,产品纯度高,有利于大规模工业化生产,将其应用于神经酸的分离纯化具有较好的可行性。

3.6 柱层析法

柱层析法主要是利用不同物质在层析柱上吸附

能力的差异进行分离的一种方法。刘雪松等^[49]用改性的硅胶柱吸附神经酸,用专用洗脱剂洗脱后回收固定相中的神经酸,经浓缩干燥,得到纯度为 85.4% 的神经酸。王娟等^[50]以蒜头果油为原料,用硅胶 G 板吸附,洗脱、浓缩后获得纯度为 95% 的神经酸结晶物,但神经酸收率仅为 10%。王性炎等^[51]采用硅胶柱进行元宝枫籽油中神经酸的分离纯化,洗脱、回收后神经酸纯度从 5.5% 提高至 90% 以上。

层析法分离效果好、产品纯度高,但处理量小,在实验室层面制取上有明显优势,但工业化应用上发展尚不成熟^[23]。

3.7 乳化分离法

乳化分离法是通过添加乳化剂、电解质和水,在一定条件下进行液液分离的方法^[52]。不同饱和度的脂肪酸其熔点也不同,所以乳化分离法也适用于神经酸的分离纯化。王建民^[53]制备混合脂肪酸后,添加十二烷基苯磺酸钠、硫酸镁和水,经离心、结晶、干燥得到纯度为 95%~96% 的神经酸产品,回收率达 90% 左右。

乳化分离法通过控温使饱和脂肪酸结晶,不饱和脂肪酸呈液态,所以整个混合脂肪酸呈黏性比较大的粥状物,操作过程目标组分损失率较大。

3.8 耦合法

单一分离方法多级使用虽然能在一定程度上提高神经酸的纯度,但一般收率不高,分离效果有限。不同方法耦合使用可有效利用不同脂肪酸之间的物性差异进行分离纯化,在一定程度上能克服单一分离方法的某些缺点,解决神经酸纯度、产量双重提高的难题。

周小波^[54]采用精馏与分子蒸馏联合的方法从元宝枫籽油中分离纯化神经酸,以脂肪酸乙酯为原料,采用三级精馏将 C22 及以下的脂肪酸乙酯去除,然后进行一级分子蒸馏除去原料中植物沥青和残留色素,最终将神经酸乙酯含量提高至 90%。李俊雯等^[55]采用分子蒸馏-尿素包合工艺从罗汉菜籽油中分离神经酸,利用分子蒸馏去除轻组分,利用尿素包合法分离饱和度较高的脂肪酸,将神经酸纯度从 6.40% 提高至 26.23%。张元等^[56]对元宝枫籽油进行酯化反应后,建立二级分子蒸馏-尿素包合法提纯神经酸乙酯工艺,二级分子蒸馏分别脱除甾醇、色素等重组分和 C16~C22 脂肪酸乙酯,然后经 2 次尿素包合,神经酸乙酯含量提高至 66.21%。刘速速^[57]采用制备型高效液相色谱法联合分子蒸馏-尿素包合工艺从元宝枫籽油中分离纯化得到纯

度为95.8%的神经酸。韩文毅等^[58]使用尿素包合-真空蒸馏-低温分步结晶-层析法对元宝枫籽油中的神经酸进行分离纯化,最终得到纯度大于99%的神经酸。苏云鹏等^[59]利用柱层析法提纯蒜头果油中神经酸,得到纯度为90%左右的神经酸产品。张文静^[34]以元宝枫籽油为原料,构建了尿素包合-分子蒸馏-尿素包合的神经酸乙酯提纯工艺路线,将元宝枫籽油中神经酸乙酯提纯至91.8%。胡雄杰^[42]构建了分子蒸馏-尿素包合-多级低温结晶法分离纯化元宝枫籽油中神经酸工艺,采用该方法可得到纯度为96.53%的神经酸,且该工艺具有条件温和、绿色环保的特点。任钟旗等^[46]以元宝枫籽油制备的脂肪酸甲酯为原料,构建了减压精馏-低温结晶提纯工艺,经过四级减压精馏,神经酸甲酯含量提高至90%左右,联用低温结晶工艺后神经酸甲酯含量提高至97.56%,该工艺设备操作简单,产品纯度高,且生产成本低,便于工业化生产的推广应用。

4 结 语

从植物中分离纯化神经酸具有来源广泛、成本低的优势,使得神经酸的大规模生产成为可能,元宝枫等槭属树种中含有一定量的神经酸,虽然低于蒜头果、盾叶木,但槭属树种分布广、结实量大、含油率较高,且不受国家保护政策的限制,有望成为目前提取神经酸的主要来源。为了满足人们对神经酸的需求,寻找更多富含神经酸的植物来源及高产量的生产方式有利于神经酸的工业化生产和应用。

植物来源神经酸的多种分离方法中:金属盐沉淀法、尿素包合法和低温结晶法条件温和,设备简单,但都存在溶剂大量使用的问题;乳化分离法中表面活性剂与饱和脂肪酸结合,增大了破乳的难度;分子蒸馏法得到的神经酸纯度较高,操作温度低,不易破坏热敏性物质,但设备成本高;柱层析法可以得到较高纯度的神经酸,但处理量小、耗时长,难以实现工业化生产;减压精馏法工艺简单,得到的神经酸纯度较高,但分离较长碳链的脂肪酸时温度要求较高,物料容易裂解。以上神经酸分离工艺单独使用时都有一定的劣势,因此多种工艺的耦合使用更具发展前景。

参考文献:

[1] 侯镜德,陈至善. 神经酸与脑健康[M]. 北京:中国科学技术出版社,2006.
[2] UMEMOTO H, SAWADA K, KURATA A, et al. Fermentative production of nervonic acid by *Mortierella capitata* RD000969[J]. J Oleo Sci, 2014, 63(7): 671-679.

[3] COUPLAND K, LANGLEY N A. Use of nervonic acid and long chain fatty acids for the treatment of demyelinating disorders: US5194448[P]. 1993-03-16.
[4] BETTGER W J, DIMICHELE - RANALLI E, DILLINGHAM B, et al. Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups[J]. J Nutr Biochem, 2003, 14(3): 160-165.
[5] UZMAN L L, RUMLEY M K. Changes in the composition of the developing mouse brain during early myelination[J]. J Neurochem, 1958, 3(2): 170-184.
[6] 呼晓妹. 元宝枫种仁油的提取及其神经酸分离纯化的研究[D]. 北京:北京林业大学,2010.
[7] LAASONEN M, ERKKILÄ A T, ISOTALO E, et al. Serum lipid fatty acids and temporal processing acuity in children with oral clefts[J]. Prostag Leukotr Ess, 2006, 74(4): 263-270.
[8] 王建民,胡晓凯,王建林,等. 生物活性物质神经酸钙的分离提取纯化生产工艺及其在治疗老年痴呆症中的应用:CN101991564A[P]. 2009-08-18.
[9] 韩锋,王建民,邓邵清,等. 食品添加剂新品种:神经酸对改善记忆的影响及在益智食品方面的应用研究进展[J]. 中国供销商情:乳业导刊,2003(1): 18-20.
[10] 王熙才,左曙光,邱宗海,等. 艾舍尔软胶囊增强小鼠免疫力的实验研究[J]. 昆明医学院学报,2008, 29(6): 71-75, 89.
[11] 宋爽,王慧,贾珊珊,等. 血清脂肪酸谱与老年认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志,2018, 52(6): 636-641.
[12] SINCLAIR A J, CRAWFORD M A. The accumulation of arachidonate and docosahexaenoate in the developing rat brain[J]. J Neurochem, 1972, 19(7): 1753-1758.
[13] 范一铭,高桂珍,薛羽君,等. 植物神经酸研究进展[J]. 生物技术进展,2022, 12(5): 664-672.
[14] 朱东升,何国庆. 神经酸的研究进展[J]. 粮油加工, 2008(8): 65-67.
[15] 谈满良,李小冬,杨英士,等. 高纯度神经酸在美白方面的应用及其制备方法:CN110801447A[P]. 2020-02-18.
[16] KLENK Z. A new cerebroside from the brain[J]. Phys Biol Chem,1925, 145: 244-260.
[17] TSUJIMOTO M. On new fatty acids in shark-liver oil[J]. J Soc Chem,1926, 46: 385-388.
[18] 欧乞斌. 一个重要脂肪酸 CIS-TETRACOS-15-ENOIC 的新存在:蒜头果油[J]. 植物分类与资源学报,1981, 3(2): 181-184.
[19] 侯镜德,袁晓悟,胡伟,等. 金属盐沉淀法分离神经酸[J]. 生物技术,1996, 6(1): 39-41.
[20] 马柏林,梁淑芳,赵德义,等. 含神经酸植物的研究[J]. 西北植物学报,2004, 24(12): 2362-2365.

- [21] 王性炎, 樊金栓, 王姝清. 中国含神经酸植物开发利用研究[J]. 中国油脂, 2006, 31(3): 69-71.
- [22] LIU F, WANG P, XIONG X, et al. A review of nervonic acid production in plants: Prospects for the genetic engineering of high nervonic acid cultivars plants[J/OL]. Front Plant Sci, 2021, 12: 626625 [2022-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.626625>.
- [23] 骆芬芳. 文冠果油中神经酸提取纯化及生物柴油制备工艺研究[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2021.
- [24] 王性炎. 中国元宝枫[M]. 成都: 四川民族出版社, 2003.
- [25] 玛依乐·艾海提, 侯晨, 孟永宏, 等. 神经酸的来源与功能研究进展[J]. 中国油脂, 2019, 44(10): 105-109.
- [26] 李福利, 袁程, 刘君寒, 等. 培养淡水微藻及其用于生产生物柴油以及神经酸的应用: CN102220241A[P]. 2011-10-19.
- [27] 范勇, 袁程, 刘君寒, 等. 利用微藻 *Mychonastes afer* HSO-3 生产神经酸的研究初探[C]//中国藻类学会第八次会员代表大会暨第十六次学术讨论会论文摘要集. 上海: 中国藻类学会, 2011: 245.
- [28] WASSEF M K, AMMON V, WYLLIE T D. Polar lipids of *Macrophomina phaseolina*[J]. Lipids, 1975, 10(3): 185-190.
- [29] JANTZEN E, BERDAL B P, OMLAND T. Cellular fatty acid composition of *Francisella tularensis* [J]. J Clin Microbiol, 1979, 10(6): 928-930.
- [30] 林秀椿, 王建中, 武建云. 荆条籽油的理化性质和神经酸的分离提纯[J]. 中国油脂, 2008, 33(10): 37-39.
- [31] 郭莹莹, 刘玉兰, 梁绍全, 等. 尿素包合法富集文冠果油中神经酸的研究[J]. 中国油脂, 2018, 43(7): 119-123.
- [32] 徐文晖, 王俊儒, 梁倩. 元宝枫油中神经酸的初步分离[J]. 中国油脂, 2007, 32(11): 49-51.
- [33] 郝旭亚. 蒜头果油中神经酸的分离提纯研究[D]. 南宁: 广西大学, 2011.
- [34] 张文静. 尿素包合联用分子蒸馏用于元宝枫籽油中高纯神经酸乙酯提取的工艺研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2022.
- [35] BROWN J B. Low-temperature crystallization of the fatty acids and glycerides [J]. Chem Rev, 1941, 29(2): 333-354.
- [36] ZHANG Y, WANG X, XIE D, et al. One-step concentration of highly unsaturated fatty acids from tuna oil by low-temperature crystallization [J]. J Am Oil Chem Soc, 2017, 94(3): 475-483.
- [37] 熊德元, 刘雄民, 李伟光, 等. 结晶法分离蒜头果油中神经酸溶剂选择研究[J]. 广西大学学报(自然科学版), 2004, 29(1): 85-88.
- [38] 葛智勤, 金文华, 黄楠, 等. 低温结晶法纯化元宝枫籽油中神经酸[J]. 中国油脂, 2021, 46(4): 99-102.
- [39] 喻健良, 翟志勇. 分子蒸馏技术的发展及研究现状[J]. 化学工程, 2001, 29(5): 70-74.
- [40] 张相年. 分子蒸馏技术及其应用[J]. 中国食品添加剂, 1996(4): 26-29.
- [41] 罗永珠, 任玉馨, 王性炎. 一种用分子蒸馏技术从元宝枫油中提取神经酸的方法: CN101092344A[P]. 2007-12-26.
- [42] 胡雄杰. 水酶法提取元宝枫籽油及高纯神经酸分离纯化的研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2022.
- [43] 侯相林, 张元. 从元宝枫油分子蒸馏分离出神经酸和芥酸混合物的方法: CN101429112A[P]. 2009-05-13.
- [44] 侯相林, 张元. 利用分子蒸馏从元宝枫油中提取神经酸的方法: CN101575282A[P]. 2009-11-11.
- [45] 徐文晖, 王俊儒, 梁宗锁. 不饱和脂肪酸分离技术研究概况[J]. 食品研究与开发, 2007, 28(8): 153-156.
- [46] 任钟旗, 王婕, 周智勇, 等. 一种从元宝枫籽油中分离制备高纯神经酸酯的方法: CN115160129A[P]. 2022-10-11.
- [47] 姚静雯. 不饱和脂肪酸的分离纯化[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2019.
- [48] 齐金龙. C18 脂肪酸甲酯的高真空间歇精馏初步研究[D]. 天津: 天津大学, 2016.
- [49] 刘雪松, 栾连军, 谈满良, 等. 分离精制神经酸的方法: CN108409555B[P]. 2021-08-10.
- [50] 王娟, 施蕊, 杨宇明, 等. 一种治疗神经衰弱和预防老年痴呆症的药物组合物: CN104258193A[P]. 2014-10-17.
- [51] 王性炎, 马新世, 李全新, 等. 用元宝枫油提取神经酸的工艺方法: CN1609090A[P]. 2005-04-27.
- [52] 周琴芬. 蒜头果种仁神经酸制备工艺研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [53] 王建民. 神经酸的提取、纯化生产工艺: CN1398844A[P]. 2003-02-26.
- [54] 周小波. 以元宝枫油为原料制备神经酸乙酯的方法: CN106496026A[P]. 2017-03-15.
- [55] 李俊雯, 朱明明, 吴梦琪, 等. 分子蒸馏结合尿素包合法富集罗汉菜籽油中神经酸[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(2): 82-87.
- [56] 张元, 侯相林. 元宝枫油中神经酸乙酯的分离提纯[J]. 中国油脂, 2010, 35(1): 28-31.
- [57] 刘速速. 神经酸的提取纯化及对脑脊髓炎小鼠髓鞘损伤修复的影响[D]. 天津: 天津科技大学, 2020.
- [58] 韩文毅, 杨彬. 从元宝枫油中提取神经酸的方法: CN100341839C[P]. 2005-11-22.
- [59] 苏云鹏, 栾玉泉, 付艳芬, 等. 一种从蒜头果中提取神经酸的方法及神经酸包合物: CN108467345B[P]. 2021-03-09.