

离子交换树脂分离纯化加纳籽中 5-羟基色氨酸

冯建光

深圳职业技术学院 科研处, 广东 深圳 518055

摘要: 目的 研究离子交换树脂对加纳籽提取液中 5-羟基色氨酸的吸附分离性能, 筛选出具有较高选择吸附性的离子交换树脂。方法 考察 8 种阴阳离子交换树脂的静态吸附性能, 以树脂的吸附量、解吸率、吸附速率、吸附温度作为考察指标, 选出最优的离子交换树脂, 并考察不同 pH 值、上样速度、上样液质量浓度、洗脱剂浓度、洗脱速度对树脂吸附性能的影响。结果 001×7 阳离子交换树脂吸附分离效果最佳, 001×7 树脂吸附分离的条件为: 在常温下, 上样液 5-羟基色氨酸质量浓度为 10.8 mg/mL, 调 pH 为 3.5, 以 4.0 mL/min 的上样速度上样, 以 3 倍树脂体积的 7.0% 氨水以 3.0 mL/min 的洗脱速度进行洗脱, 洗脱液浓缩结晶后获得的产品中 5-羟基色氨酸质量分数大于 99.0%, 灰分小于 1.0%, 产品的平均得率为 7.95%, 产品质量符合要求。结论 001×7 阳离子交换树脂吸附分离 5-羟基色氨酸综合性能最好, 是较为理想的介质, 适合于 99% 规格 5-羟基色氨酸的规模化生产。

关键词: 加纳籽; 5-羟基色氨酸; 离子交换树脂; 氨水; 静态吸附

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)17-2410-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.013

Isolation and purification of 5-hydroxytryptophan in extract from seeds of *Griffonia simplicifolia* by ion-exchange resin

FENG Jian-guang

Department of Research & Development, Shenzhen Polytechnic College, Shenzhen 518055, China

Abstract: Objective To research the adsorption and separation function of ion-exchange resin on 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in extract from the seeds of *Griffonia simplicifolia* and to screen the ion-exchange resin with high selective adsorption. **Methods** The static adsorptive properties of eight different types of ion-exchange resins were evaluated using adsorptive content, desorption rate, adsorption rate, and adsorption temperature as indexes in order to optimize the resin. And the effects of different pH values, injection rates, injection concentration, eluent concentration, and elution rates on adsorptive properties of resins were investigated. **Results** The 001 × 7 cation exchange resin showed the best comprehensive adsorption property. The loading solution concentration was 10.8 mg/mL, the pH value was 3.5, the flow rate of loading solution was 4.0 mL/min, and 3BV 7.0% ammonia water solution in 3.0 mL/min velocity was used to elute. In this process, the product was obtained with the 5-HTP purity of greater than 99.0% and the ash content of less than 1.0%, product average yield was 7.95% and the product quality could meet the market demand. **Conclusion** The 001×7 cation exchange resin shows a better comprehensive adsorption property. It could be used to isolate and purify the 5-HTP for scale production.

Key words: seeds of *Griffonia simplicifolia*; 5-hydroxytryptophan; ion-exchange resin; ammonia water; static adsorption

5-羟基色氨酸 (5-hydroxytryptophan, 5-HTP), 化学名 5-羟基-3-吲哚基-A-氨基丙酸^[1], 是从非洲加纳籽中提取的 1 种天然氨基酸, 相比合成的 5-羟基色氨酸, 其使用更加安全。加纳籽为豆科灌木植物 *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. 的种子,

主要生长在加纳、象牙海岸和多哥等西非国家。该植物种子中富含 5-HTP, 最高可达 20%, 是提取 5-HTP 的天然原料^[2]。

5-HTP 是合成 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的前体, 而 5-HT 与多巴胺和去甲肾上腺素

收稿日期: 2013-04-03

基金项目: 深圳市南山区科技创新局科技项目 (南科企 2008110)

作者简介: 冯建光 (1973—), 男, 高级工程师, 硕士研究生, 研究方向为天然产物化学。

Tel: (0755)26731413 E-mail: jianguangfeng@yahoo.com.cn

一样,是中枢神经系统中重要的神经递质和自身调节物质,5-HTP在色氨酸脱羧酶作用下转化为5-HT,增加中枢神经系统中5-HT的浓度,同时提高脑部褪黑素的浓度,从而发生功效作用^[3-4]。目前已知5-HTP除具有传统医用功能和抗忧郁症外,还具有减肥、戒瘾、改善睡眠、缓和经前综合症(PMS)、治疗偏头痛等功能^[5-6],其5-HTP相关产品已经在欧美等国家上市销售。

关于5-HTP的分离纯化,目前有任洁等^[7]探讨用大孔吸附树脂对5-HTP进行分离纯化研究,发现AB-8树脂对加纳籽5-HTP具有较好的吸附效果。刘岱琳等^[8]研究不同类型的树脂对加纳籽中5-HTP的吸附性能,发现G6104型树脂对5-HTP具有较强的吸附选择性;李玉山^[9]研究了树脂吸附法和脱脂结晶法分离、纯化5-HTP。但5-HTP作为一种氨基酸,具有与色氨酸相似的特性,因此很有必要探讨专门用离子交换树脂吸附分离5-HTP。本实验以非洲特产的加纳籽为原料,探讨利用离子交换树脂对5-HTP的吸附分离性能,寻找适合5-HTP吸附分离的离子交换树脂,并研究其吸附和洗脱条件,旨在建立离子交换树脂吸附分离5-HTP的工艺,获得质量分数在99%以上,灰分量在1%以下的5-HTP产品,为规模化生产提供参考。

1 仪器与材料

Waters 1525 高效液相色谱仪、2487 双波长紫外检测器(上海魁元科学仪器有限公司),BS110S 电子天平(北京赛多利斯天平有限公司),pHSJ—5 pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司)。

5-HTP对照品(质量分数为99.0%,美国Sigma公司),001×1、001×7、D072、NKC-9、D061、D151 阳离子交换树脂(南开大学化工厂),201×7、D201 阴离子交换树脂(安徽三星树脂科技有限公司)。甲醇为HPLC级,超纯水(Millipore公司),纯化水(自制),其他试剂均为分析纯。

加纳籽购自加纳 Freshfam Co Ltd.,经香港大学植物系王明福博士鉴定为豆科灌木植物 *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. 的种子。

2 方法与结果

2.1 提取液的制备

称取100 g已脱皮的加纳籽进行粉碎,装填到40 cm×2.5 cm的玻璃色谱柱中,装完原料后,上面盖上纱布,并压上一层洗净的石子,以免加入纯化水后使原料浮起。缓慢加入纯化水,使液面的高度

高出原料2~3 cm,加入纯化水后,浸泡4 h,使加纳籽原料吸水充分膨胀,然后打开色谱柱下口的开关,使渗漉液缓缓流出,保持渗漉液体流出的体积流量和纯化水流入色谱柱的体积流量一致,渗漉液流出的体积流量为1 mL/min,保持此速度收集渗漉液,最后收集的料液体积为1 000 mL,滤过渗漉液得加纳籽提取液,备用。

2.2 5-HTP的HPLC法测定^[10]

2.2.1 色谱条件 色谱柱为Waters Symmetry C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.1%乙酸水溶液(10:90),体积流量1.0 mL/min,检测波长254 nm,柱温25℃,进样量10 μL。

2.2.2 线性关系考察 精密称取5-HTP对照品10.0 mg,置25 mL量瓶中,加甲醇溶解并超声10 min,甲醇定容,得396 μg/mL 5-HTP对照品储备液。准确吸取此溶液1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL于10 mL量瓶中,加入甲醇稀释至刻度摇匀后作为对照品稀释液。

取对照品稀释液用0.45 μm微孔滤膜滤过后,分别准确吸取10 μL,按上述色谱条件测定,色谱图见图1。以峰面积为横坐标(X),对照品5-HTP质量浓度为纵坐标(Y),进行线性回归,得回归方程 $Y=310\,000X-3.381\,1$, $r=0.999\,2$,表明5-HTP在39.6~198 μg/mL线性关系良好。

2.2.3 样品测定 取加纳籽提取液稀释100倍后,用0.45 μm微孔滤膜滤过,吸取10 μL进样测定。色谱图见图1-b。按色谱条件测得稀释后的加纳籽提取液中5-HTP的质量浓度为108 μg/mL,换算得加纳籽原料中5-HTP的质量分数为10.8%。

2.3 树脂的预处理

树脂的预处理按照GB/T 5476-1996的方法进行^[11]。阳离子交换树脂先用纯化水浸泡24 h,使其充分膨胀,再反复用水冲洗至洗出液不带褐色,泡沫很少时为止。然后用4倍树脂体积的1 mol/mL HCl溶液浸泡2 h,搅拌,用纯化水冲洗至pH值为5左右。再用4倍树脂体积的1 mol/L NaOH溶液浸泡2 h,搅拌,用纯化水冲洗至pH值为8左右。最后用4倍树脂体积的1 mol/mL HCl溶液浸泡2 h,将树脂转成H型,倾去酸液,用纯化水洗至pH值5~6即可装柱使用。

对于阴离子交换树脂水洗后的酸、碱处理顺序,采用碱→酸→碱顺序,其他操作方式同阳离子交换树脂。

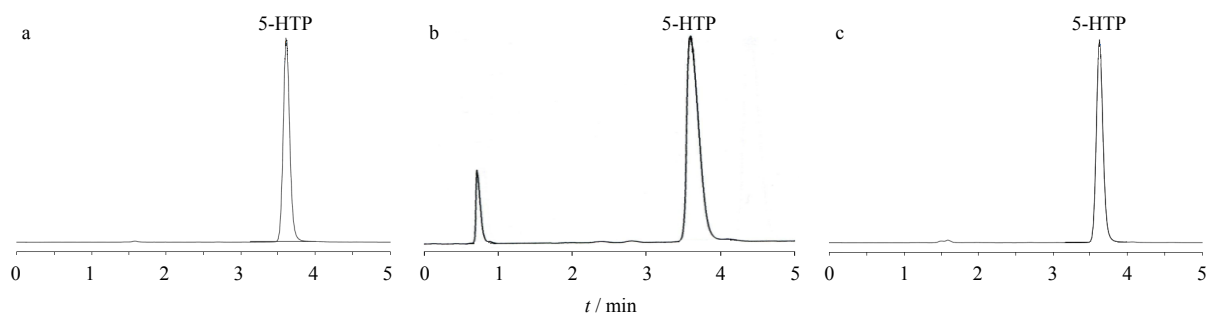


图1 5-HTP 对照品 (a)、样品 (b) 和纯化后样品 (c) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of 5-HTP reference substance (a), sample (b), and sample after purification (c)

2.4 静态试验

2.4.1 静态吸附与解吸试验 取经过预处理的 001×1、001×7、D072、NKC-9、D061、D151、201×7、D201 树脂各 3 g 置 150 mL 具塞三角瓶中, 加入 5-HTP 质量浓度为 10.8 mg/mL 加纳籽提取液 50 mL, 在 25 °C 恒温水浴中, 以 100 r/min 振摇, 取样分析, 当溶液中 5-HTP 质量浓度不变时为吸附平衡。测定吸附平衡时溶液中 5-HTP 的质量浓度, 计算 5-HTP 的吸附量和吸附率^[12]。

$$\text{吸附量} = (C_0 - C_e) V / m$$

$$\text{吸附率} = (C_0 - C_e) / C_0$$

C_0 为溶液中 5-HTP 的初始质量浓度 (mg/mL), C_e 为吸附平衡后溶液中 5-HTP 的质量浓度 (mg/mL), V 为加纳籽提取液体积 (mL), m 为树脂湿质量 (g)

树脂吸附平衡后, 滤去提取液用纯化水洗涤树脂 2 次, 放入 150 mL 具塞三角瓶中, 阳离子交换树脂加入 50 mL 质量浓度为 7.0% 的氨水溶液, 阴离子交换树脂加入 50 mL 质量浓度为 5.0% 的 NaCl 溶液, 于摇床上以 100 r/min 25 °C 恒温水浴中振荡, 取样分析, 当溶液中 5-HTP 质量浓度不变时为洗脱平衡, 测定解吸液中 5-HTP 的质量浓度, 计算 5-HTP 的解吸率。

解吸率 = 解吸液中 5-HTP 的质量 / 树脂吸附的 5-HTP 质量

不同离子交换树脂对 5-HTP 的吸附量、吸附率和解吸率结果见表 1。从表 1 可以看出 001×1、001×7、D072、NKC-9、D061 5 种树脂具有较高的吸附率, 8 种树脂中 NKC-9 树脂的解吸率最低, 综合考虑树脂的吸附量和解吸率, 选用 001×1、001×7、D072、D061 4 种树脂进行静态吸附动力学考察。以 t 时刻树脂的吸附量 Q_t 对时间 t 作图即得树脂的静态吸附动力学曲线^[13] (图 2)。从图 2 可知 001×1、001×7 离子交换树脂对 5-HTP 的吸附为快速平衡

表 1 不同离子交换树脂对 5-HTP 的静态吸附

Table 1 Static adsorption property of different ion-exchange resins on 5-HTP

树脂型号	树脂类型	平衡吸附量 / (mg·g ⁻¹)	吸附率 / %	解吸率 / %
001×1	强酸性阳离子	44.9	24.9	93.8
001×7	强酸性阳离子	56.5	31.4	92.6
D072	大孔强酸性阳离子	47.8	26.5	83.1
NKC-9	大孔强酸性阳离子	57.3	31.8	74.3
D061	大孔强酸性阳离子	50.2	27.8	84.2
D151	大孔弱酸性阳离子	40.7	22.6	91.8
201×7	强碱性阴离子	32.1	17.8	92.6
D201	大孔强碱性阴离子	38.2	21.2	83.1

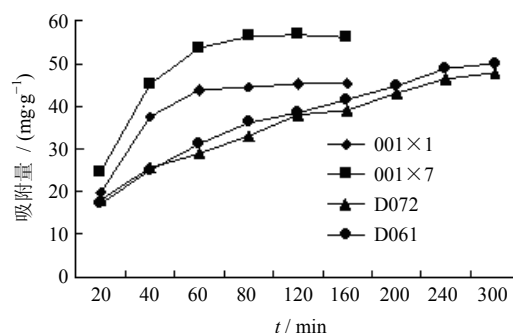


图 2 5-HTP 的静态吸附动力学曲线

Fig. 2 Static adsorption kinetics curves of 5-HTP

型, 起始阶段吸附量较大, 吸附 1 h 后基本可以达到平衡, D072、D061 为吸附平衡较慢的树脂, 要 4 h 才接近吸附平衡。001×1、001×7 凝胶型树脂为快速吸附平衡型; D072、D061 大孔型树脂为慢速吸附平衡型, 其所表现出来的吸附速率的快慢可能由 2 类树脂的分子结构差异引起的。综合考虑吸附量、解吸率、吸附速率, 认为 001×7 强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂对 5-HTP 吸附较好, 其静态吸附量为 56.5 mg/g, 解吸率为 92.6%, 以此树脂进一步

进行吸附试验, 确定最佳分离纯化工艺。

2.4.2 温度对树脂平衡吸附量的影响 取经过预处理的4份001×7树脂, 每份树脂3 g, 置150 mL具塞三角瓶中, 加入5-HTP质量浓度为10.8 mg/mL的加纳籽提取液50 mL, 分别于20、30、40、50℃恒温水浴中, 以100 r/min振摇3 h, 取样分析, 测定树脂在不同温度下的平衡吸附量, 结果分别为56.03、56.31、54.83、52.90 mg/g。可知, 温度对树脂的平衡吸附量影响不大, 在20、30℃温度下, 平衡吸附量没有差异, 当料液温度升高到40、50℃时, 平衡吸附量略有下降, 因此在实际生产中提取液温度采用常温下进行上柱吸附。

2.5 动态试验

离子交换反应一般是在动态条件下进行的, 离子交换的效果如何, 除了受到离子浓度和选择系数的影响外; 还受到离子从溶液进入到树脂表面和在树脂内部的扩散过程, 即离子交换速度的影响^[12], 因此有必要进行动态吸附分离试验, 优化树脂的吸附分离性能。

2.5.1 上样液pH值对5-HTP吸附的影响 将预处理好的001×7离子交换树脂装入40 cm×2.5 cm玻璃色谱柱中, 树脂装填体积为100 mL, 加纳籽提取液中5-HTP的质量浓度为10.8 mg/mL, 调pH值分别为3.0、3.5、4.0、4.5、5.0的上样液以3.0 mL/min的体积流量分别进行上柱吸附, 当流出液5-HTP质量浓度达到上样液质量浓度的1/10时为5-HTP的穿透点^[14], 停止上样, 收集上样流出液。上样后用300 mL纯化水洗涤树脂, 收集水洗流出液, 合并水洗流出液和上样流出液, 测量其体积以及其中5-HTP的质量浓度, 计算在不同的pH值条件下离子交换树脂对5-HTP的吸附量。结果表明pH值对树脂的吸附性能影响较大, 在pH值3.0、3.5的条件下, 其吸附量较高, 但在pH值3.0、3.5时其吸附量差异不明显。在pH值4.0及以上时, 其吸附量明显降低, 综合考虑其吸附量以及酸的实际使用量, 在生产中提取液调成pH值3.5进行上样吸附。

2.5.2 上样体积流量对5-HTP吸附的影响 树脂装填同“2.5.1”项, 加纳籽提取液中5-HTP的质量浓度为10.8 mg/mL, 调pH值为3.5, 以2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL/min上样体积流量进行动态吸附, 以上样液体积的量为横坐标, 流出液的质量浓度(C_0)与上样液的质量浓度(C_e)的比值为纵坐标绘制穿透曲线, 比较不同上样体积流量对穿透曲线的影响。

当流出液5-HTP质量浓度达到上样液质量浓度的1/10时为5-HTP的穿透点, 停止上样。

从图3可以看出, 当上样体积流量为2.0、3.0、4.0 mL/min时, 其上样量基本没有明显差异, 即每100 mL柱床体积的树脂可以吸附450 mL的上样液, 超过此上样体积时达到5-HTP的穿透点。当上样体积流量增加到5.0 mL/min及以上时, 5-HTP的穿透点明显提前, 其上样量逐渐减少。在生产中, 为缩短生产时间, 选用4.0 mL/min上样体积流量进行上样。

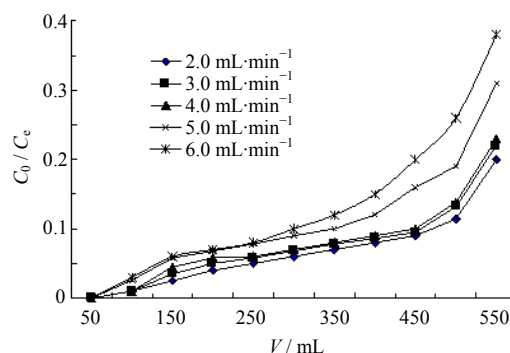


图3 001×7离子交换树脂的穿透曲线

Fig. 3 Breakthrough curves of 001 × 7 ion-exchange resin

2.5.3 上样质量浓度对5-HTP吸附的影响 配置5-HTP质量浓度分别为5.4、7.2、10.8、16.2、21.6 mg/mL的加纳籽提取液(pH值为3.5), 以4.0 mL/min的体积流量进行上样吸附, 当流出液5-HTP质量浓度达到上样液质量浓度的1/10时为5-HTP的穿透点, 停止上样。上样吸附完毕后, 用300 mL的纯化水洗涤树脂, 收集上样流出液和水洗液, 测量其体积以及其中5-HTP的质量浓度, 计算树脂的吸附量, 考察提取液在不同上样质量浓度下树脂对5-HTP的吸附效果, 结果吸附量分别为41.61、42.10、42.00、35.11、34.72 mg/g, 吸附率分别为93.4%、92.8%、93.1%、91.2%、90.6%。结果表明, 上样液中5-HTP在低质量浓度时, 其吸附量较大, 但不同低质量浓度的提取液其吸附量差异不明显, 当质量浓度达到16.2 mg/mL及以上时, 其吸附量反而降低。因此考虑上样料液的体积量和质量浓度, 选用5-HTP质量浓度为10.8 mg/mL的加纳籽提取液进行上样吸附。

2.5.4 洗脱剂质量分数的确定 离子交换树脂常用的洗脱剂有氨水、盐酸、氯化钠等^[15], 但考虑到洗脱液中残留的离子对后续结晶工艺有比较大的影响, 而采用氨水作为洗脱剂, 在真空浓缩工序段,

洗脱液中残留的氨水容易挥发掉,因此选用氨水作为洗脱剂进行洗脱,配制质量分数分别为3.0%、5.0%、7.0%、10.0%氨水进行洗脱试验。

配制5-HTP质量浓度为10.8 mg/mL的加纳籽提取液(pH调为3.5),以4.0 mL/min的体积流量进行上样吸附,上样完毕后,用300 mL去离子水洗涤树脂,再用300 mL的氨水进行解吸,收集洗脱液,测量洗脱液体积和其中5-HTP的质量浓度,计算5-HTP的洗脱率。重复上述操作,在其他条件相同的情况下,比较不同质量分数的氨水获得的洗脱率,从而确定最佳的氨水浓度,结果5-HTP洗脱率分别为70.5%、84.2%、93.9%、94.3%。结果表明,随着氨水质量分数的提高,其洗脱效果明显提高,当达到7.0%时,其洗脱率增加到93.9%,而10.0%的洗脱效果与7.0%的洗脱效果差异不明显,从成本控制与后续结晶处理工序的便利性综合考虑,选用质量分数为7.0%的氨水进行洗脱。

2.5.5 洗脱体积流量对洗脱效果的影响 树脂吸附饱和后,先用300 mL去离子水进行洗涤,然后用质量分数为7.0%的氨水进行洗脱,收集洗脱液,测量洗脱液体积和其中5-HTP的质量浓度,以洗脱剂体积用量为横坐标,洗脱液中5-HTP的质量浓度为纵坐标绘制洗脱曲线。重复上述操作,在其他条件相同的情况下,比较不同的洗脱体积流量获得的洗脱效果,从而确定最佳的洗脱体积流量。结果见图4。结果表明,洗脱体积流量为2.0、3.0 mL/min时,二者的洗脱效果比较接近,洗脱峰的峰形和峰高变化不大,峰形集中,5-HTP的洗脱率达到95%以上。当洗脱体积流量增加到4.0、5.0 mL/min时,洗脱峰的峰高变矮,峰形变宽,拖尾现象比较严重,在此洗脱体积流量条件下要达到95%以上的洗脱率,则氨水的洗脱体积明显增加,增加了生产成本。综合考虑生产时间以及氨水消耗量的情况下,确定以3.0 mL/min的洗脱体积流量进行洗脱,氨水的洗脱体积为3 BV(树脂体积),洗脱液的收集量为4 BV。

2.6 最佳工艺的确定及验证试验

通过对001×1等8种不同类型的离子交换树脂对5-HTP的吸附洗脱性能比较,确定001×7阳离子交换树脂为吸附分离加纳籽提取液中5-HTP的树脂,最佳工艺为以4.0 mL/min的上样体积流量上样,洗脱溶剂为质量分数为7.0%的氨水,洗脱体积流量为3.0 mL/min,洗脱体积为3 BV,洗脱液收集体积为4 BV,上样液中5-HTP的质量浓度为10.8 mg/mL,

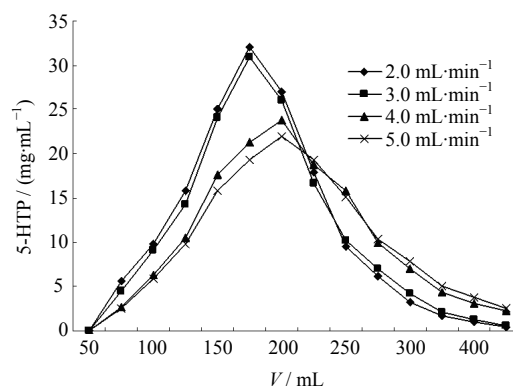


图4 不同洗脱体积流量下的洗脱曲线

Fig. 4 Elution curves of different elution flow rates

用稀盐酸调节上样液pH值为3.5。按照上述所确定的条件进行吸附和洗脱验证试验,取样品液进行上柱、吸附、洗脱,洗脱液浓缩结晶后获得的样品进行5-HTP的量及灰分^[6]质量指标的检测分析,其样品的色谱图见图1-c,结果5-HTP质量分数分别为99.3%、99.1%、99.2%,灰分分别为0.06%、0.11%、0.07%,得率分别为7.86%、8.01%、7.98%。可以看出,获得的样品中5-HTP质量分数在99.0%以上,其灰分质量分数低于1.0%,产品平均得率为7.95%,该产品质量符合市场要求,工艺适合规模化生产。

得率=提取物质量×提取物中5-HTP的质量分数/原料质量

3 讨论

用离子交换树脂吸附分离5-HTP对上样液的pH值比较敏感,由于不同批次的加纳籽原料经水提取获得的提取液因其5-HTP的量存在差异,所以获得的提取液其原始pH值就存在差异,用盐酸调节提取液的pH值时,添加酸的用量也会不同,因此每批上样液需要严格用pH计测量其pH值,确保每批上样液的pH值大致相近。

洗脱液中氨水的残留量对结晶有影响,因此洗脱液浓缩时应该尽量去除其中的氨水。为了消除氨水的影响,可以在浓缩到一定程度后再加适量的纯化水稀释进行浓缩,尽量把结晶液中的氨水减至最少。

结晶液滤过获得产品后的母液中仍存在大量的5-HTP,但是母液中的5-HTP是否仍可以用此同样的工艺进行分离吸附仍需进一步实验。

通过静态吸附和动态吸附试验,采用001×7阳离子交换树脂吸附分离5-HTP,其加纳籽提取液经该树脂吸附分离、结晶纯化后获得的产品其

5-HTP 的质量分数由原来的 10.8% 提高到 99.0% 以上, 且活性物质 5-HTP 的回收率达到了 73.0% (回收率 = 提取物质量 × 提取物中 5-HTP 质量分数 / 原料中活性物质的质量)。同时用离子交换树脂吸附分离氨基酸广泛应用于工业化生产中, 有非常成熟的应用案例, 因此用 001×7 吸附分离 5-HTP 工艺可靠, 能有效降低生产成本, 应用前景广阔。

参考文献

- [1] 吴塞苏, 郝金宏, 汤健健. 5-羟基色氨酸的光度分析 [J]. 光谱实验室, 2001, 18(1): 121-123.
- [2] Emanuele E, Bertona M, Minoretti P, et al. An open-label trial of L-5-hydroxytryptophan in subjects with romantic stress [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(5): 663-666.
- [3] den Boer J A, Westenberg H G M. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder [J]. *Psychiatry Res*, 1990, 31(3): 267-278.
- [4] McIntyre I M, Oxenkrug G F. Effect of ageing on melatonin synthesis induced by 5-hydroxytryptophan and constant light in rats [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1991, 15(4): 561-566.
- [5] Turner E H, Loftis J M, Blackwell A D. Serotonin a la carte: Supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 109(3): 325-338.
- [6] Turner E H, Blackwell A D. 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: Synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 65(1): 138-144.
- [7] 任洁, 牛静霞, 王惠改. 大孔树脂对 5-羟基色氨酸的吸附研究 [J]. 河北化工, 2010, 33(10): 8-10.
- [8] 刘岱琳, 董晋泉, 孙华庚, 等. 加纳籽中 5-羟基色氨酸的树脂纯化研究 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 60-63.
- [9] 李玉山. 从非洲加纳籽提取、纯化 5-羟基色氨酸的工艺 [J]. 计算机与应用化学, 2010, 27(7): 933-936.
- [10] 李多伟, 张小燕, 孙诗清, 等. RP-HPLC 法测定 5-羟基色氨酸 [J]. 分析实验室, 2006, 25(5): 59-61.
- [11] 离子交换树脂预处理方法 [S]. GB/T 5476-1996, 1996.
- [12] 何炳林, 黄文强. 离子交换与吸附树脂 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1995.
- [13] Shi Z Q, Xu M C, Lin X, et al. Adsorption of dinitrophenols onto polymeric adsorbents and its mechanism [J]. *Chin J React Polym*, 2000, 9(1): 34-41.
- [14] 冯建光. 大孔吸附树脂分离纯化朝鲜蓟叶中洋蓟素的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1109-1113.
- [15] 代龙. 阳离子交换树脂法不同洗脱剂纯化苦参总碱的工艺研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(3): 45-47.
- [16] 中国药典 [S]. 一部. 2010.