

# 鱼油制剂化学型式的选择及制取工艺

裘爱泳 陈大淦

(粮油科学与工程系)

**摘要** 富含二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的鱼油是防治动脉硬化及心血管疾病的理想药物,其医学价值还在深入研究之中。本文首先介绍了鱼油制剂在国内外发展近况,然后分析了几种不同化学制剂型式的鱼油在人体中吸收的情况,得出游离型的脂肪酸制剂是最适合人体吸收的一种制剂型式。最后结合我们研究的情况,提出一种简单的、适宜于工业生产的鱼油脂肪酸生产工艺,供有关科研与生产单位参考。

**关键词** 二十碳五烯酸;二十二碳六烯酸;鱼油

鱼油最有价值的利用是作为营养或医药品的应用。近十年来,鱼油制剂在各种成人疾病治疗中广泛应用,其临床已被用于抗血栓、降血脂、防治动脉粥样硬化、降血压以及用于治疗类风湿性关节炎和红斑狼疮等自身免疫系统疾患,此外对糖尿病和癌症的研究也日益增多。通过食用鱼油,摄取鱼油中富含的n-3脂肪酸—EPA(Eicosapentaenoic Acid)和DHA(Docosahexaenoic Acid)可用于预防和治疗多种成人疾患。

## 1 鱼油脂肪酸的特点

鱼油与其它油脂之不同在于鱼油含有较多种类的脂肪酸,并且含有相当多的二十碳及二十二碳的n-3型多不饱和脂肪酸(n-3PUFA),其中EPA和DHA是鱼油特别是海产鱼油的特征脂肪酸。而在其它油脂中一般难以检测出来。表1为几种鱼油的脂肪酸组成。

n-3型脂肪酸和亚油酸系(n-6)脂肪酸是两类不同的脂肪酸。亚油酸系(n-6)脂肪酸早在30年代即已被确认为必需脂肪酸这是因为它们有促进培养细胞的增殖作用。并且由亚油酸代谢而来的花生四烯酸能进一步代谢成各种PGS(具有激素性质的物质),在所有的组织和细胞中保持一定的水平,对维持人的生殖生理和人体的正常机能是必要的。但在近年,过去不认为是必需脂肪酸的n-3型脂肪酸因为能保持高度的脑神经功能、学习能力和视力而被认为是必需的。

表1 国内几种鱼油脂肪酸组成

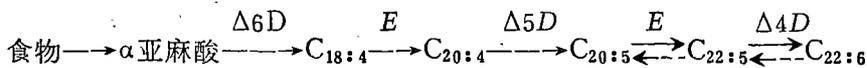
FA	上海鱼油(1)	上海鱼油(2)	温州鱼油(1)	温州鱼油(2)	泰兴鱼油
C14:0	2.5671	2.2931	2.6878	2.4332	2.4667
C15:0	0.8159	0.8670	0.8504	0.6006	0.8956
C16:0	38.138	42.3276	40.879	39.3474	38.7179
C16:1					
C18:1	29.334	27.1733	26.7246	26.0519	26.6761
C18:2	0.5787	0.4757	0.2728	0.2948	0.6008
C18:3	2.0043	1.6022	1.8121	1.8390	2.0948
C18:4	0.9685	0.9572	0.6465	0.7128	0.8798
C20:4	0.6565	0.8147	0.4286	0.4615	0.8514
C20:5	7.7487	7.112	6.914	7.1909	7.4445
C22:1	0.2129	0.2215	0.2252	0.2311	0.3347
C22:4	0.4292	0.3944	0.3017	0.3588	0.4075
C22:5	1.7056	1.6016	1.6406	2.0536	1.9763
C22:6	14.8787	13.5291	16.7038	18.4247	16.6534
其它	痕量	痕量	痕量	痕量	痕量
C20:5 + C22:6	22.6274	20.6411	23.6178	25.6156	24.0979

\*气相色谱(GLC)分析: 柱 $2\text{m} \times \phi 3\text{mm}$ ; 10% DEGS;

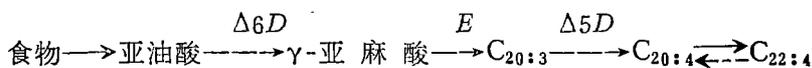
柱温 $185^\circ\text{C}$ ; 检测器FID; 载气 $\text{N}_2$ 、流速 $25\text{ml}/\text{min}$

这两种必需脂肪酸的代谢和生理作用是不相同的, 因而鱼油(富含n-3型脂肪酸)与一般动植物油脂(主要是n-6型脂肪酸)的代谢和生理作用有很大差异<sup>[1]</sup>。n-3、n-6脂肪酸的生物代谢途径如下:

n-3脂肪酸:



n-6脂肪酸



其中D为脱氢酶;  $\Delta$ 为表示作用在脂肪酸碳键的特定碳原子位置; E为脂肪酸延伸酶。

## 2 目前国内外鱼油制剂的状况

鱼油(包括鱼肝油)在40—50年代一直作为维生素A、D源而被应用, 50年代一系列的动物实验和临床试验表明, 鱼油能有效地降低实验动物和高胆固醇患者的血清胆固醇与甘油三酸

酯。但对二十碳以上的PUFA的EPA和DHA的研究才始于1978年,当年丹麦的Dyer-berg发表了流行病的新调查<sup>[2]</sup>,调查中将格陵兰岛上的爱斯基摩人和西欧人比较,发现爱斯基摩人患心肌梗塞、血栓症等心血管疾病的极少,其发病率仅为欧洲或北美人的1/10,经过近一年的研究表明,其原因是爱斯基摩人食用了大量的海洋鱼类,并从中摄取了多量的EPA、DHA等n-3PUFA<sup>[3][4][5]</sup>。

80年代起,通过欧、美、日等学者的大量研究表明,鱼油中富含的DHA和EPA在人体内能有效地降低血清胆固醇、甘油三酸酯、高低密度脂蛋白,此外还能有效地降低动脉硬化、冠心病的发病率,并有抗凝与抗炎作用及对人体前列腺素和白三烯的调节作用。目前日、美等国已有多种鱼油制剂生产,其现状介绍如下:

美国:市场零售的鱼油制剂有17种,其中天然鱼油型式有13种,游离FA型1种,酯型3种。EPA的含量,鱼油型均较低,在80—250mg/g之间,DHA在78—156mg/g之间。游离FA型和酯型的EPA、DHA的含量较高,分别为259—300mg/g和172—254mg/g之间。

西德:市场零售23种鱼油制剂,其中天然鱼油16种,其n-3PUFA的含量在30%左右,鳕鱼肝油6种,n-3PUFA含量为14%-22%,酯型产品1种n-3PUFA总量为59%<sup>[6]</sup>。

日本:市场零售鱼油制剂13种其EPA含量为13.8—24.3mg/100mg,DHA含量为9.8—14.7mg/100mg<sup>[7]</sup>。

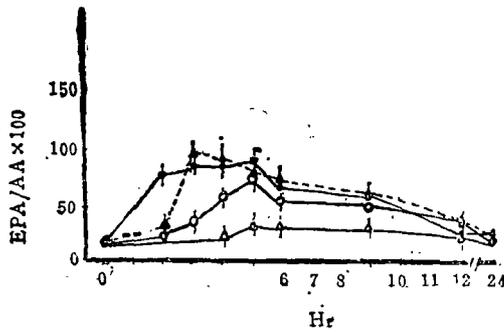
1989年版美国药物索引中,天然鱼油制剂已被收录,一般含n-3脂肪酸30%。

上海东海制药厂已生产游离FA型鱼油制剂,但EPA、DHA含量低,分别为7%—9%和13%—19%。舟山普陀山制药厂已经报批的“多烯康丸”属甲酯型鱼油制剂,其n-3PUFA据称可达60%—70%。我们研制的鱼油制剂属游离FA型,其n-3PUFA含量一般均超过40%,如进一步精制,产品n-3PUFA含量可达80%左右,目前已完成小试及生产性试验考核,产品经临床研究表明对载脂蛋白B有明显降低效果,对TXB<sub>2</sub>,6k-PGF<sub>1a</sub>及TXB<sub>2</sub>/6-k PGF<sub>1a</sub>、甘油三酯均有明显降低,该研制项目已通过市科委的鉴定。

### 3 鱼油制剂化学型式的选择

鱼油制剂按不同的化学型式可分为甘油酯型、游离FA型及酯型三种,其中甘油酯型是将天然鱼油精制后制成胶丸即成;游离FA型是将鱼油经皂化、水解成脂肪酸后压丸;酯型是将鱼油经酯—酯交换制成脂肪酸甲酯或乙酯后压丸。由于鱼油制剂的化学型式不同,所以它们在人体中吸收的情况也有明显的差异。

海洋油脂的特点是n-3PUFA主要结合在甘油的1,3位上,这对胰酯酶的酯解起了阻碍作用,而导致吸收困难<sup>[8]</sup>。游离的PUFA能被充分吸收进入淋巴系统<sup>[9]</sup>。Boustani SE在1987年首先报道了不同型式的EPA(EPA乙酯、EPA精氨酸盐、2-EPA-1,3二辛酰甘油酯)及游离FPA吸收进入人体血浆甘油三酯的快慢和数量,发现游离FA型EPA和EPA精氨酸盐能快速充分地吸收,而EPA乙酯的吸收则较差,与摄食前相比,血浆甘油三酯中EPA/AA摄食EPA乙酯仅上升1.5—3.0倍,而其它型却上升5—12倍<sup>[10]</sup>。图1为不同型式的EPA在人体的吸收情况图。进一步报告指出,鱼油FA吸收率可达95%以上,鱼油(甘油酯)型为57%,乙酯的吸收率仅为21%<sup>[11]</sup>。



△—EPA乙酯 ○—EPA1.3二辛酰甘油酯 ▲—游离EPA ●—EPA精氨酸盐  
图1 摄取1g不同形式的EPA后血浆甘油三酯中EPA/AA × 100的变化值

根据鱼油FA吸收率高的特点，加拿大在1989年建立了年产300t的EPA公司，自称是世界上第一家生产游离FA型EPA的工厂。因此游离FA型鱼油制剂是最适合人体吸收的一种鱼油型式。

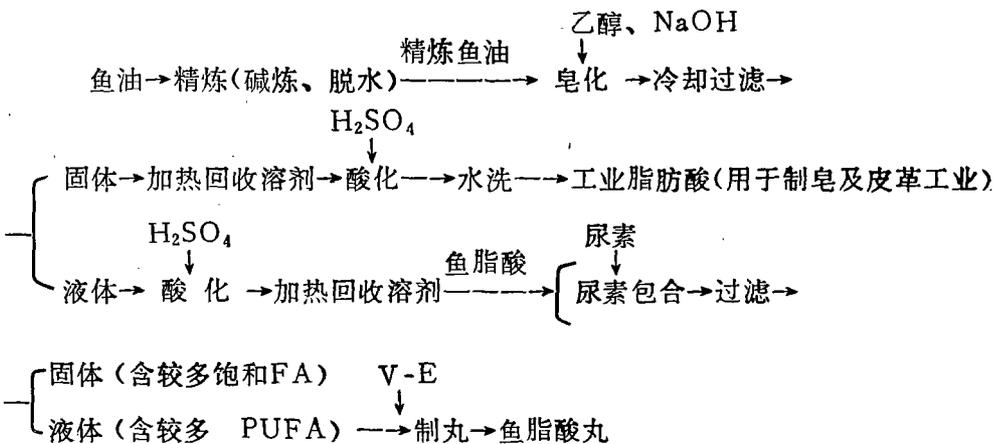
### 4 鱼油脂肪酸制剂的制取工艺

不同化学型式的鱼油制剂，其吸收率是不同的，在兼顾提高鱼油制剂中n-3脂肪酸的含量与选择高吸收率的化学型式的二重目的间，无疑游离FA是最适宜的型式。

脂肪酸的分离是油脂加工技术的一个难题，目前，国内外采用的分离鱼油脂肪酸的方法有：室温(10℃以下)过滤技术；鱼油脂肪酸的锂盐或钾盐用丙酮作溶剂的低温(-20℃—40℃)的分离技术以及酯化后分子蒸馏或酯化后尿素包含处理，再酸化的方法。这些方法各有不同的优缺点。

我们依据工艺设备简单、反应温度低、反应时间短，n-3PUFA含量高、溶剂回收方便的特点，提出了以脂肪酸为产品、乙醇皂化分离、尿素包含富集鱼油中n-3PUFA的工艺路线，制得的产品n-3PUFA的含量及回收率均在80%左右。

#### 4.1 工艺流程



#### 4.2 工艺过程的技术关键

皂化：在680L 90%浓度的乙醇中依次加入170kg鱼油及21.25kg NaOH，在搅拌下加热皂化1.0—1.5h。

试验中采用皂化过程中酸值变化的大小来观察皂化完全的程度，以确定最佳的皂化时间。表2为不同乙醇碱液浓度对皂化与时间的关系。

表2 不同乙醇碱液浓度对皂化率—时间关系

	0 (min)	20 (min)	40 (min)	60 (min)	80 (min)	100 (min)
碱液 I	16.2	36.8	163.9	176.5	176.4	176.4
碱液 II	16.2	41.9	151.8	176.6	176.3	176.5
碱液 III	16.2	48.2	135.8	175.9	176.6	176.4

\*碱液浓度由 I → III 逐渐降低

从表2可知，碱浓度对皂化时间影响不太大，三种不同浓度的碱液皂化 1h 后基本都已完全，所以皂化时间选为1.0—1.5h。

冷却分离：冷却分离是本工艺的关键所在，其目的是分离上述皂化液中的饱和酸皂和不饱和酸皂，它是依据不同饱和度的脂肪酸钠盐(皂)在乙醇溶液中溶解度不同的原理而分离的。其具体步骤为：上述皂化液在搅拌下冷却至25℃以下，使结晶析出完全，然后将脂肪酸钠盐的结晶与脂肪酸钠盐酒精溶液混合物在常温下过滤，分别得到皂液及皂粒，皂粒中富含饱和程度高的脂肪酸，皂液中富含不饱和程度高的脂肪酸。

表3 鱼油皂化液分离正交试验结果

	A	B	C	D	产率 (%)	n-3PUFA (%)	I.V	n-3PUFA 回收率(%)
1	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	D <sub>2</sub>	31.7	43.84	275.2	80.89
2	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	D <sub>1</sub>	24.3	35.92	251.9	50.81
3	A <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	24.5	30.70	227.6	43.78
4	A <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	D <sub>1</sub>	36.7	40.75	266.5	87.06
5	A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	D <sub>3</sub>	44.4	31.04	228.9	80.22
6	A <sub>3</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	28.4	29.03	221.8	47.99
7	A <sub>1</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	D <sub>3</sub>	34.3	41.99	268.4	83.83
8	A <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	D <sub>2</sub>	43.3	33.91	244.4	86.45
9	A <sub>3</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	D <sub>1</sub>	51.2	28.01	211.2	83.48

影响鱼油皂化液分离的因素较多，其主要有溶剂的含水量(A)、溶剂比(B)、搅拌速度(C)及降温速度(D)四个因素。我们除了作多项各别因素的对比试验外，在综合的基础上作了上述四个因素的正交试验设计，取三个水平，实验安排采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表，实验结果如表3所示。综合以上分析确定产品在试验条件范围内最优化工艺条件如下：

产 率	$B_3$	$C_3$	$A_2$	$D_1$
n-3PUFA含量	$A_1$	$B_1$	$C_1$	$D_2$
n-3PUFA回收率	$B_3$	$A_1$	$C_3$	$D_1$

按照正交试验确定的效果较好的条件(实验1)和兼顾三指标(得率、n-3PUFA含量及回收率)所选条件(实验2, 3)试验, 其结果如表4所示。

表4 验证实验结果

实验号	得率(%)	n-3PUFA含量(%)	n-3PUFA回收率(%)
1	35.2	39.85	81.65
2	34.6	40.76	82.08
3(扩大)	32.4	43.19	81.45

皂液的酸化、脱溶: 皂液在搅拌下缓慢加硫酸酸化、至pH2左右。酸化后上层粗脂肪酸乙醇溶液加热回收乙醇得粗脂肪酸, 粗脂肪酸经多次水洗, 至洗液呈中性, 然后加入2%活性炭和1%活性白土, 在加热下真空脱色、脱臭0.5h, 并趁热过滤, 即得精制脂肪酸。

尿素包含: 上面得到的精制脂肪酸, 其n-3PUFA含量一般均超过40%, 如需进一步提高产品中n-3PUFA含量, 可采用尿素包含法来进一步去除其中所包含的饱和酸。此法是根据饱和FA易被尿素包含, 而不饱和FA不易被尿素包含的原理来分离饱和酸和不饱和酸的。其具体步骤为: 上述的精制脂肪酸加入尿素甲醇(或乙醇)饱和溶液, 加热使其混和, 然后冷却至一定温度, 让其静置一段时间, 即产生尿素结晶包合物, 过滤得固体与液体两部分, 固体中富含饱和酸, 而液体中富含不饱和酸, 二者分别经水洗、脱溶、干燥后, 即得饱和酸和不饱和酸两种产品。

试验中我们进行了尿素和脂肪酸摩尔比以及温度对分离效果影响的研究, 其结果如表5、表6所示。

表5 尿素和鱼脂酸摩尔比对分离效果的影响

尿素:FA (摩尔比)	包含FA 组分		未包含的FA 组分			
	产 率 (%)	n-3PUFA (%)	产 率 (%)	IV	n-3PUFA (%)	n-3PUFA 回 收 率
$M_1$	11.5	0.23	72.7	186.1	27.56	85.26
$M_2$	23.4	0.34	59.7	234.3	37.68	95.72
$M_3$	39.2	0.36	42.1	275.4	51.98	93.12
$M_4$	55.1	0.42	27.0	328.6	77.76	89.34
$M_5$	61.9	0.61	24.3	339.4	80.12	82.85
$M_6$	63.2	0.62	23.1	345.9	82.71	81.30

表6 温度对包合分离效果的影响

	重量(g)	I.V	n-3PUFA含量(%)
总 FA	25.00	172.4	23.5
t <sub>1</sub> (°C)下的包合物	7.82	19.4	0.34
t <sub>2</sub> (°C)下的包合物	4.34	31.2	0.56
t <sub>3</sub> (°C)下的包合物	3.67	52.3	1.82
t <sub>4</sub> (°C)下的包合物	2.16	78.6	2.14
t <sub>4</sub> (°C)下的未包合物	6.01	331.2	78.92

从上述试验可以看出, 尿素包合分离法是富集鱼油中n-3PUFA的有效方法, 通过增大尿素的摩尔用量, 富集产品中n-3PUFA含量可达70%以上, 降低温度可以提高富集的 n-3 PUFA的含量, 而且此法简单, 富集的n-3PUFA产品的色泽也较浅, 适合于生产中应用。

压丸: 根据需要上述的精制鱼脂酸及尿包分离后的液体酸均可作为成品进行压丸, 为防止鱼脂酸的氧化, 压丸前在鱼脂酸中需加入1%的V-E作为抗氧化剂。

## 参 考 文 献

- 1 管野道广. 食工志1989; 36: 603
- 2 Dyerberg J. The Lancet, 1978; 15: 117
- 3 Lossonczy Tov Am. J Clin Nutr, 1978; 31: 1340
- 4 Nelson Am. Geriatric, 1972; 12: 103
- 5 JAOCS, 1989; 66(8): 1162-1163
- 6 Arzneim Forsch/Drug Res, 1988; 38(12): 1783-1786
- 7 食品卫生学杂志, 1985; 26(1): 500-506
- 8 Botting NR, etal. Lipids, 1967; 2: 489
- 6 Chen I S, etal. Nutr, 1985; 115, 219
- 10 Boustani S E I, etal. Lipids, 1987; 22: 711
- 11 Biochem Biophy Res Comm, 1988; 152(1): 328, 335

## The Selection of Chemical Model of Fish Oil Products and Its Preparation Technology

Qiu Aiyong Chen Dagan

(Dept. of Cereal and Oil Sci Eng.)

**Abstract** Fish oil rich in eicosapentaenoic acid(EPA)and docosahexaenoic acid(DHA)is effective medicines in preventing and curing arteriosclerosis and cardiovascular disease. Its contribution to the medical science is being further evaluated. At first, this article introduces the recent development in fish oil products both inside and outside the country. Then, the absorptions of different chemical models of fish oils by human body are investigated. The results showed that the free fatty acid product model is most suitable for being absorbed by human body. Finally, according to our laboratory research tests, We suggest a simple technology for producing fish oil fatty acids on a commercial scale, Which can be used for reference to the relevant research institute and producer.

**Keywords:** Eicosapentaenoic Acid, Docosahexaenoic acid, Fish oil