

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2023.04.019

许萍, 刁玉段, 胡晓霞, 等. 结晶母液回收 *D*-对羟基苯甘氨酸的工艺优化研究[J]. 粮油食品科技, 2023, 31(4): 138-144.XU P, DIAO Y D, HU X X, et al. Study on process optimization of recovery of *D*-*p*-hydroxyphenylglycine from crystallization mother liquor[J]. Science and Technology of Cereals, Oils and Foods, 2023, 31(4): 138-144.

# 结晶母液回收 *D*-对羟基苯甘氨酸的工艺优化研究

许萍<sup>1</sup>, 刁玉段<sup>2</sup>, 胡晓霞<sup>1</sup>, 张香治<sup>3</sup>, 刘小杰<sup>1</sup>✉

(1. 上海城建职业学院, 上海 201415;

2. 上海市农业科学院 畜牧兽医研究所, 上海 201101;

3. 诺华赛分离技术(上海)有限公司, 上海 201203)

**摘要:** *D*-对羟基苯甘氨酸(*D*-HPG)是合成甜味剂、药物的重要中间体,为降低工艺成本,提高产品质量,提出了一种结晶母液回收 *D*-HPG 的连续色谱新工艺。优选纳滤膜进行前处理,增浓结晶母液,筛选 Applexion NF200 纳滤膜增浓 *D*-HPG 效果较好。通过单柱实验筛选连续色谱系统填料树脂,其中 Applexion XA945 树脂对 *D*-HPG 和硫酸铵分离度可达 16。进一步对色谱系统的分离效果进行研究,结果表明,经连续色谱分离后,进料液中 *D*-HPG 平均纯度由 42.2%提高至 96.3%,平均收率达 91%。利用连续色谱系统从结晶母液中回收 *D*-HPG,是较有前途的工艺。与传统工艺相比,新工艺既保证了 *D*-HPG 总收率,又降低其工艺成本,提高了产品质量。

**关键词:** *D*-对羟基苯甘氨酸; 结晶母液; 顺序模拟移动床; 回收工艺优化

中图分类号: TS201.1; Q815 文献标识码: A 文章编号: 1007-7561(2023)04-0138-07

网络首发时间: 2023-06-29 12:00:04

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/11.3863.TS.20230628.1533.006.html>

## Study on Process Optimization of Recovery of *D*-*p*-hydroxyphenylglycine from Crystallization Mother Liquor

XU Ping<sup>1</sup>, DIAO Yu-duan<sup>2</sup>, HU Xiao-xia<sup>1</sup>, ZHANG Xiang-zhi<sup>3</sup>, LIU Xiao-jie<sup>1</sup>✉

(1. Shanghai Urban Construction Vocational College, Shanghai 201415, China; 2. Institute of Animal Husbandry &amp; Veterinary Science, Shanghai Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 201101, China;

3. Novasep Asia Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

**Abstract:** *D*-*p*-hydroxyphenylglycine (*D*-HPG) is an important intermediate for the synthesis of sweeteners and drugs. An innovative continuous chromatographic process was developed to recover *D*-HPG from crystallization mother liquor, with the aim of reducing the process cost and improving the quality of *D*-HPG. The thickening properties of different nanofiltration membranes on mother liquor were investigated by

收稿日期: 2023-04-23

基金项目: 上海城建职业学院 2022 年度校级科研项目 (cjky202224)

Supported by: Educational Science Research Project of Shanghai Urban Construction Vocational College (No. cjky202224)

作者简介: 许萍, 女, 1980 年出生, 硕士, 工程师, 研究方向为功能食品加工与检测。E-mail: 13795210249@163.com

通讯作者: 刘小杰, 男, 1973 年出生, 博士, 教授, 研究方向为功能食品与发酵工程研究。E-mail: liuxiaojie2000@163.com

pre-treatment test, and the Applexion NF200 nanofiltration membrane was selected to enrich *D*-HPG. The separation properties of different resins were analyzed by single column experiment, and the separation degree of Applexion XA945 resin to *D*-HPG and ammonium sulfate could reach 16. Based on the results, the way of sequential simulated moving bed separation was further studied. The results showed that after separation by the sequential simulated moving bed, the average purity of *D*-HPG in feeding was increased from 42.2% to 96.3%, and the average yield was 91%. The continuous chromatographic system is a promising method for the recovery of *D*-HPG from crystallization mother liquor. Compared with the traditional process, the new process not only ensures the total yield of *D*-HPG, but also greatly reduces the process cost and improves the product quality.

**Key words:** *D*-*p*-hydroxyphenylglycine; crystallization mother liquor; sequential simulated moving bed; recovery process optimization

*D*-对羟基苯甘氨酸 (*D*-*p*-hydroxyphenylglycine, *D*-HPG) 是合成人工甜味剂和抗菌、抗病毒药物的重要中间体<sup>[1]</sup>, 其用途广泛, 在国民经济中占据重要地位。我国是 *D*-HPG 的生产大国, 近年来随着国家环保整治力度的加大, 各个生产企业不断优化传统工艺, 以期实现提高产能、降低成本、提高质量、绿色环保的目的。

*D*-HPG 首先经化学拆分法<sup>[2]</sup>或生物酶解法<sup>[3-5]</sup>制备, 然后通过等电点结晶、结晶母液回收等后端工艺进行提纯精制。目前, *D*-HPG 的工艺研究主要集中在制备方法<sup>[6-10]</sup>, 后端工艺的优化研究鲜有报道。后端生产工艺, 尤其是结晶母液回收, 产生大量废水, 也消耗大量的能量和化学品, 环保和成本压力造成回收难度大<sup>[11-12]</sup>。传统 *D*-HPG 回收工艺中, 调整母液 pH 值, 采用纳滤膜分离 *D*-HPG 和小分子铵盐, *D*-HPG 纳滤浓缩到 250 g/L 后, 用等电点结晶法使 *D*-HPG 析出, 二次结晶母液再次处理, 7 次反复处理后可增加 7% 的总收率。

顺序模拟移动床 (sequential simulated moving bed, SSMB) 是一种连续制备色谱技术, 具有产能高、可连续操作的特点。目前 SSMB 已经广泛应用于众多行业, 如食品工业<sup>[13-16]</sup>、药物精制<sup>[17]</sup>及天然产物分离<sup>[18]</sup>等。在氨基酸、低聚糖等生产中, 应用 SSMB 色谱技术提高了产品质量和收率<sup>[19-20]</sup>, 同时降低了生产成本、减轻了环境污染。

本研究旨在筛选合适的色谱树脂, 优化 SSMB 色谱条件和预处理方式, 开发结晶母液回收 *D*-HPG 连续色谱工艺, 以减少传统工艺的水耗、能耗和化学品消耗, 提高 *D*-HPG 产品质量,

寻求更加绿色环保、节能高效的工艺路线, 推动我国 *D*-HPG 生产技术的进步。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与设备

小型手动纳滤系统, 小型 SSMB 系统配 6 根直径 40 cm、高 50 cm 层析柱: 齐鲁工业大学 (山东省科学院); 高效液相色谱仪 (1260, 色谱分离柱 Agilent Eclipse XDB-C18, 4.6×250 mm, 5 μm); 安捷伦; 多参数测定仪 (S500-F): 梅特勒; 阿贝折光仪 (WAY-2S): 上海精密科学仪器有限公司。

### 1.2 试剂与材料

*D*-HPG 结晶母液 (纯度 35%): 珠海联邦; 硫酸、磷酸氢二钾、磷酸 (分析纯): 国药; 乙腈 (色谱纯): FISHER; *D*-HPG (99%): 上海沃凯。纳滤膜 Applexion NF200 和 Ande NF5 8040, 弱碱性阴离子树脂 Applexion XA945、强碱性阴离子树脂 XA4014SO<sub>4</sub> 及强酸性阳离子树脂 Applexion XA2041Na: 诺华赛分离技术 (上海) 有限公司。树脂参数如表 1 所示。

表 1 树脂参数  
Table 1 The parameters of resin

	Applexion XA945	XA4014SO <sub>4</sub>	Applexion XA2041Na
结构物质	交联聚丙烯酸树脂	交联苯乙烯-二乙烯基苯树脂	苯乙烯-二乙烯基苯共聚物树脂
功能团	叔氨基	季铵基	磺酸基
总交换容量/(eq/L)	≥ 1.60	≥ 1.20	≥ 1.75
水合度/%	60±4	56±3	48±6
粒径分布/mm	0.500~0.750	0.280~0.320	0.300~1.200

### 1.3 D-HPG 检测方法

采用高效液相色谱法检测 D-HPG 的含量。将样液离心分离取上清液，再经 0.22 μm 滤膜过滤后进行检测。流动相为磷酸氢二钾缓冲溶液/乙腈混合液 (97/3, v/v)；流速为 1.0 mL/min；柱温为 35 °C；检测波长为 254 nm。

### 1.4 预处理实验

结晶母液中 D-HPG 含量为 27.0 g/L，主要杂质为硫酸铵 ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和少量蛋白质，(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 含量为 50.7 g/L。在进行预处理实验时，先用 4 mol/L 硫酸溶液将结晶母液 pH 值调至 1.5~1.8，再分别用 Applexion NF200 和 Ande NF5 8040 纳滤膜进行过滤浓缩，操作温度为 20 °C，进料体积为 100~120 L，浓缩 3 倍，收集截留液，检测 D-HPG 含量和固形物含量，计算截留液中的 D-HPG 收率和纯度，选择最佳纳滤膜。在不同浓缩倍数下，监测纳滤膜膜通量变化，选择纳滤膜的最佳浓缩倍数。

### 1.5 单柱实验

单柱层析柱高 1.3 m，内径 5 cm，树脂层高度 1 m。对比不同类型树脂 Applexion XA945、XA4014SO<sub>4</sub> 及 XA2041Na 对 D-HPG 和 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 的分离效果，其中 Applexion XA945 预先用 5% 硫酸溶液活化，活化后体积增加 10%，树脂床层体积 (BV) 为树脂活化后体积。采用批次上样，上样量 0.05 BV，洗脱速度和进料速度均为 2 BV/h。洗脱剂为电导小于 5 μs/cm 的纯水。单柱实验在 15~20 °C 进行，以防止 D-HPG 在低 pH 值时发生降解。收集流出液，分离效果用分离度表示，如式 (1)。

$$R = \frac{2 \times (T_{RD} - T_{RS})}{W_D - W_S} \quad (1)$$

式中，R：分离度；T<sub>RD</sub>：D-HPG 的保留时间 (min)；T<sub>RS</sub>：杂质 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 保留时间 (min)；W<sub>D</sub>：D-HPG 的峰宽 (min)；W<sub>S</sub>：(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 的峰宽 (min)。

### 1.6 SSMB 回收 D-HPG 实验

#### 1.6.1 SSMB 实验设计

SSMB 具体步骤如图 1 所示。

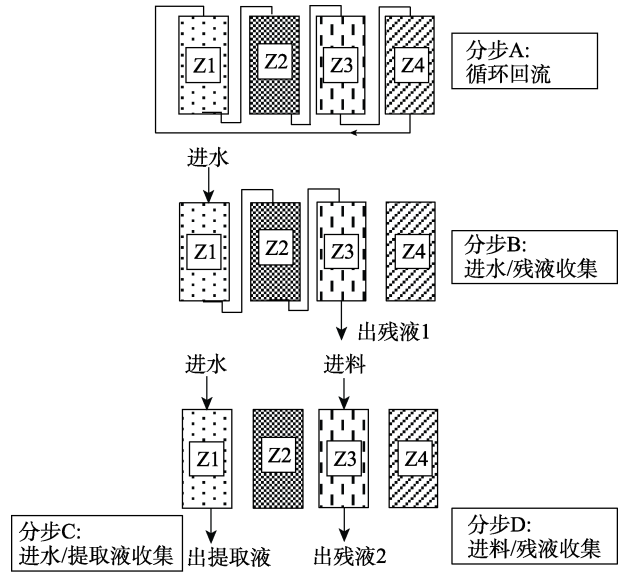


图 1 SSMB 运行步骤

Fig.1 The sequence of SSMB

分步 A：循环，料液在树脂内循环，通过迁移速度的差异将料液进行分离，该步骤没有物料的进出。分步 B：残液收集，洗提液进入 Z1 区，经过 Z1、Z2、Z3 最终由 Z3 (2) 排出。分步 C：提取液收集，洗提液进入 Z1 区，将富集在该区的 D-HPG 排出。分步 D：残液收集，料液进入 Z3 (1) 区，将富集在该区的 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 排出，同时完成进料。

其中 Z1 区为分步 A 结束后富含 D-HPG 的区域；Z2 区为分步 A 结束后 D-HPG 和 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 高度混合的区域，Z2 细分为 Z2(1) 和 Z2(2) 区，两区的物料组成不同，靠近 Z2 (1) 区时 D-HPG 含量逐渐升高，靠近 Z2 (2) 区时 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 含量逐渐升高；Z3 分为两区，从 Z3(1) 至 Z3(2)，(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 纯度逐渐升高，Z3(2) 区 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 纯度为 100%，因此在该区收集 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>；Z4 区为水相区，有少量 D-HPG 和 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。

#### 1.6.2 SSMB 回收 D-HPG 实验

SSMB 色谱系统由自动化程序控制，Z1、Z2、Z3、Z4 区域在 6 个色谱柱仓室内轮流转换，操作温度为 20 °C，洗提液为电导小于 5 μs/cm 的纯水，通过控制迁移线速度及各分步体积优化 SSMB 分离效果。进料料液为纳滤膜预处理后的结晶母液。检测 SSMB 提取液和残液的 D-HPG 含量，按照式 (2) 计算 D-HPG 的收率：

$$REC\% = \frac{C_1 \times V_1}{C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2} \times 100\% \quad (2)$$

式中,  $C_1$ : 提取液中  $D$ -HPG 含量 (g/L);  $V_1$ : 一个周期提取液的体积 (L);  $C_2$ : 残液中  $D$ -HPG 含量 (g/L);  $V_2$ : 一个周期残液的体积 (L)。

### 1.7 工艺流程图

结晶母液回收  $D$ -HPG 的新型工艺流程图, 如图 2。结晶母液经过两步预处理后, 进入 SSMB

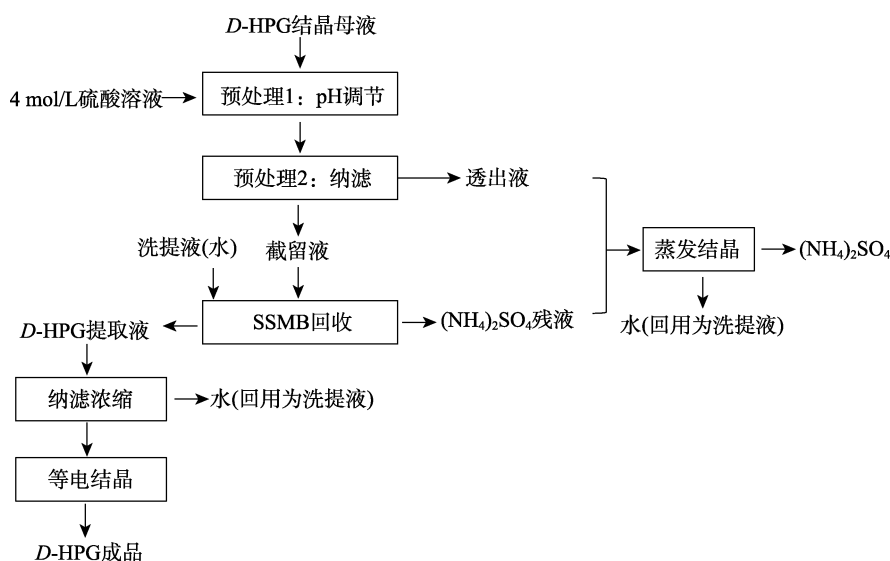


图 2 结晶母液回收  $D$ -HPG 工艺流程图

Fig.2 The process flow chart of  $D$ -HPG recovery

## 2 结果与分析

### 2.1 预处理

本研究使用的结晶母液为酶法制备, 含有少量可溶性蛋白。SSMB 工业生产中, 平均进料量不少于  $2 \text{ m}^3/(\text{h} \cdot 10 \text{ m}^3 \text{ 树脂})$ , 进料量较大, 会造成蛋白的累积, 从而堵塞树脂通道导致失效; 另外, 结晶母液直接进入 SSMB, 高含量的铵盐会导致树脂的分离效率降低。因此, 结晶母液需要经过预处理, 去除蛋白杂质、降低铵盐含量后, 再使用 SSMB 回收  $D$ -HPG。

在  $D$ -HPG 工业化生产中, 通常使用盐酸进行等电点调节。但是, 在酸性条件下, 氯离子对金属材料的损坏较大<sup>[21]</sup>, 使 SSMB 管道受腐蚀发生泄露, 因此改用硫酸进行 pH 调节, 以降低工业化生产中设备的消耗成本。

两种纳滤膜处理结晶母液后,  $D$ -HPG 的收率

系统分离出提取液, 经纳滤浓缩、等电结晶得到成品, 纳滤水回用为 SSMB 洗提液。另外, 分离的预处理纳滤透出液和 SSMB 残液, 含有高纯度的  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 经蒸发结晶回收, 蒸发冷凝水回用为 SSMB 洗提液。

### 1.8 数据分析

利用 SPSS 23.0 进行数据处理, Origin 2018 进行绘图分析, 结果以平均值  $\pm$  标准偏差表示。

和纯度见图 3。实验结果表明: Applexion NF200 和 Ande NF5 8040 两种纳滤膜处理结晶母液后,  $D$ -HPG 收率相当, 均在 98% 以上。但是  $D$ -HPG 纯度相差较大, 分别为 55% 和 38%, 这是因为两种纳滤膜对硫酸根离子的透过效果不同, Applexion NF200 对  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  透过效果更佳, 同

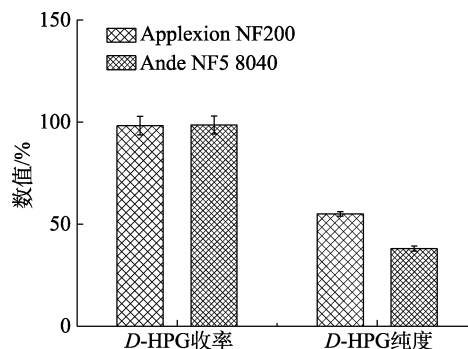


图 3 两种纳滤膜截留液的  $D$ -HPG 收率和纯度

Fig.3 The purity and recovery of the retentate part of different nanofiltration membranes

时对 *D*-HPG 的截留效果与 Ande NF5 8040 相当, 因此选择 Applexion NF200 作为结晶母液预处理纳滤膜。

不同浓缩倍数下, Applexion NF200 膜通量的变化如图 4 所示。实验结果表明: 浓缩倍数超过 2 后, 膜通量急剧下降, 表明纳滤膜过滤效率大幅度降低。因此, 采用 Applexion NF200 对结晶母液预处理时, 选择 2 倍浓缩以提高实验效率。结晶母液经 Applexion NF200 纳滤膜 2 倍浓缩处理后, *D*-HPG 平均含量 54 g/L,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  平均含量 74 g/L。

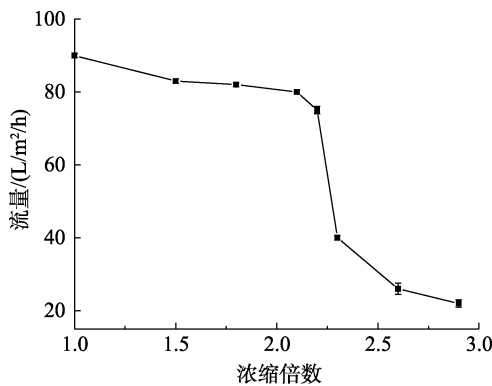


图 4 Applexion NF200 膜通量变化  
Fig.4 The change of capacity of Applexion NF200

## 2.2 单柱实验

通过对单柱实验的分离效果分析, 筛选出最佳树脂应用于连续色谱工艺。*D*-HPG 的  $-\text{NH}_2$  基团和  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  的  $\text{NH}_4^+$  在酸性条件下均带正电荷, 但两者极性差异较大, 因此可利用极性不同进行分离。分离过程中树脂的功能团不与 *D*-HPG 或  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  结合, 利用极性差异使 *D*-HPG 和  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  在树脂中的迁移速度不同, 从而达到分离的目的。

单柱实验发现 XA2041Na 在稀酸溶液中出现转型, 在其流出液中检测到钠离子, 因此 XA2041Na 不适用于 *D*-HPG 回收。

Applexion XA945 与 XA4014SO<sub>4</sub> 的单柱分离吸附动力学曲线如图 5 和 6 所示。结果显示 Applexion XA945、XA4014SO<sub>4</sub> 两种树脂的对 *D*-HPG 和  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  的分离度 *R* 值分别为 16.0 和 7.6, 这表明 Applexion XA945 的单柱分离效果明显优于 XA4014SO<sub>4</sub>。

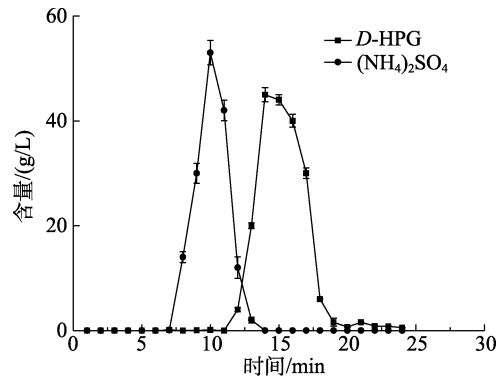


图 5 Applexion XA945 单柱分离吸附动力学曲线  
Fig.5 Separation profile on Applexion XA945 single column

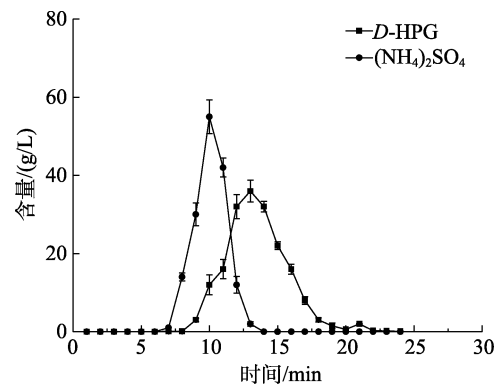


图 6 XA4014SO<sub>4</sub> 单柱分离吸附动力学曲线  
Fig.6 Separation profile on XA4014SO<sub>4</sub> single column

由图 5、6 可得,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  在两种树脂上的吸附曲线较为相似, 高点出现在 10 min, 峰宽均为 7 min。但两种树脂对 *D*-HPG 吸附能力不同。*D*-HPG 在 Applexion XA945 树脂上的峰高出现于 14 min, 峰宽 8 min; 而在 XA4014SO<sub>4</sub> 中峰高出现于 13 min, 峰宽 11 min, 峰高出现的时间及峰宽均有差异。

两种树脂对 *D*-HPG 的吸附能力不同和树脂的功能团有关。弱碱性阴树脂 Applexion XA945 功能团为叔胺基, 强碱性阴树脂 XA4014SO<sub>4</sub> 功能团为硫酸根离子。在酸性条件下, Applexion XA945 的叔胺基对 *D*-HPG 中的羧基吸附力更强, 使 *D*-HPG 和  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  能达到更好的分离效果。因此选用 Applexion XA945 为 SSMB 色谱系统的填料树脂。

## 2.3 SSMB 回收 *D*-HPG

SSMB 进料料液为 Applexion NF200 纳滤膜 2 倍浓缩后的结晶母液。实验过程中, 调整色谱系统参数优化 SSMB 分离效果, 分步 A 循环结束后

取各区域样液进行分析, 绘制色谱分离图谱, 如图7所示。

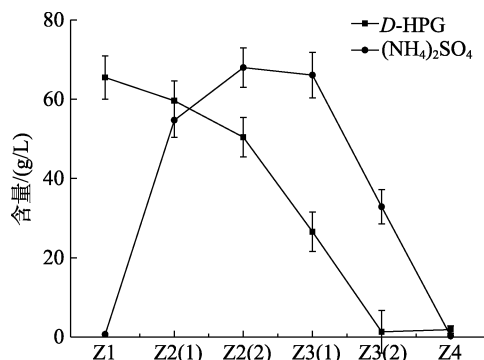


图7 SSMB回收D-HPG色谱分离图谱

Fig.7 The separated chart of D-HPG in SSMB

图7的实验结果表明: SSMB 色谱系统使D-HPG 和(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 达到了很好的分离, 高纯度的D-HPG 分布于Z1区, 高纯度的(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 分布于Z3(2)区。通过在Z1区收集D-HPG 提取液, 在Z3(2)区收集(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 残液, 达到结晶母液回收D-HPG的目的。

SSMB 处理后, 提取液中D-HPG 的平均含量为63 g/L, 平均纯度由42.2%提高至96.3%, 平均收率REC达91%。

## 2.4 工艺对比

对新工艺和传统工艺进行了对比, 如表2所示。

SSMB 提取液经浓缩、结晶后得到成品, 计算全段工艺总收率为99%, 而反复纳滤、结晶的传统工艺的总收率为97%, 两种工艺产品收率相当。取提取液配置成12.5 g/L的D-HPG水溶液, 测定其旋光度为-1.784°, 表明SSMB回收工艺未造成消旋现象, D-HPG没有出现手性变化; 传统工艺多次调整pH, 易导致手性发生变化, 转变为具有毒副作用的L-HPG。新工艺连续生产, 可实现自动化, 生产效率高、产能高; 传统工艺无法连续生产, 批次生产自动化程度低、效率低、产能低。

传统工艺有高水耗、高能耗、高化学品消耗的缺陷。对改进后的新工艺进行核算后表明: 每回收1 kg D-HPG产生的废水量从83 kg降低为33 kg, 水耗显著降低; 处理60 m<sup>3</sup>母液的装机量为30 kW, 能耗为传统工艺的15%; 每回收1 kg

D-HPG消耗的化学品仅为0.1 kg硫酸, 相比传统工艺消耗1.5 kg盐酸, 化学品消耗量明显减小。

表2 传统工艺与新工艺对比

Table 2 Comparison between traditional and new technics

	新工艺	传统工艺
产品收率/%	99.1±0.5	96.7±0.3
产品质量(手性副产物)	不产生	产生
生产工艺类型	连续生产	批次生产
水耗(每回收1 kg D-HPG产生的废水量/kg)	33.3+3.1	82.7+4.7
能耗(处理60 m <sup>3</sup> 母液的装机量/kW)	30	200
化学品消耗(每回收1 kg D-HPG的消耗量/kg)	0.10+0.02	1.52+0.03

## 3 结论

本研究首次使用连续色谱系统, 建立了从结晶母液中回收D-HPG的新工艺, 与传统回收工艺相比, 连续色谱工艺步骤大大减少, 降低了水耗、能耗和化学品消耗, 并提高D-HPG的产品质量。该工艺必将推动D-HPG生产技术的进步, 对以D-HPG为中间体的抗菌抗病毒药物、人工甜味剂等行业具有积极意义。

本研究得到以下结论:

(1) 在酸性条件下, 可选用Applexion NF200作为结晶母液预处理纳滤膜, 能够有效透过(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 并成功截留D-HPG, 达到降低(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>含量、增浓D-HPG的目的。

(2) 弱碱性阴离子树脂Applexion XA945对D-HPG有较强的吸附能力, 可作为SSMB的填料树脂。

(3) 使用SSMB色谱系统, 间歇分步操作进行D-HPG分离、纯化, D-HPG纯度由42.2%提高至96.3%, 平均收率达91%。

(4) 连续色谱新工艺操作条件温和, 避免了D-HPG的手性变化, 保证了D-HPG的安全性。

## 参考文献:

- [1] NANDANWAR H S, PRAJAPATI R, HOONDAL G S. (D)-p-hydroxyphenylglycine production by thermostable D-hydantoinase from *Brevibacillus parabrevis*-PHG1[J]. Biocatalysis & Biotransformation, 2013, 27(3): 66-72.
- [2] 林韦康, 江晓明, 钱程良, 等. D-对羟基苯甘氨酸生产新工艺

- 研究[J]. 当代化工, 2020, 49(6): 1135-1138.  
 LIN W K, JIANG X M, QIAN C L, et al. Study on a novel production process of *D-p*-hydroxyphenylglycine[J]. Contemporary Chemical Industry, 2020, 49(6): 1135-1138.
- [3] 樊帅, 刘坤, 金媛媛, 等. 来源于 *Bacillus* sp. AR9 *D*-海因酶半理性设计的研究[J]. 生物技术进展, 2021, 11(3): 386-392.  
 FAN S, LIU K, JIN Y Y, et al. The semi-rational designing of *D*-hydantoinase from *Bacillus* sp. AR9[J]. Current Biotechnology, 2021, 11(3): 386-392.
- [4] TAN X, ZHANG S, SONG W, et al. A multi-enzyme cascade for efficient production of *D-p*-hydroxyphenylglycine from *L*-tyrosine[J]. Bioresources and Bioprocessing, 2021, 8(1): 1-15.
- [5] SHELDON R A, PEREIRA P C. Biocatalysis engineering: the big picture[J]. Chemical Society Reviews, 2017, 46(10): 2678-2691.
- [6] 李亚东. *D*-对羟基苯甘氨酸生物合成酶的优化及固定化研究[D]. 华北理工大学, 2016.  
 LI Y D. The optimization and immobilized study of the enzyme catalyses catalyzing the production of *D*-hydroxyphenylglycine[D]. North China University of Science and Technology, 2016.
- [7] 谭旭. 多酶级联转化 *L*-酪氨酸生产 *D*-对羟基苯甘氨酸[D]. 江南大学, 2021.  
 TAN X. A multi-enzyme cascade for efficient production of *D-p*-hydroxyphenylglycine from *L*-tyrosine[D]. Jiangnan University, 2021.
- [8] 李法彬, 刘露, 杜燕, 等. 构建重组枯草芽孢杆菌催化制备 *D*-对羟基苯甘氨酸[J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(3): 75-86.  
 LI F B, LIU L, DU Y, et al. Construction of recombinant *Bacillus subtilis* as catalyst for preparing *D-p*-hydroxyphenylglycine[J]. China Biotechnology, 2019, 39(3): 75-86.
- [9] 马师师. 两种 *D*-氨基酸的酶法制备工艺研究[D]. 山西大学, 2019.  
 MA S S. Study on enzymatic production process of two *D*-amino acids[D]. Shanxi University, 2019.
- [10] HU X, LIN B. Efficient production of *D*-HPG with an immobilized transgenic strain *E. coli* LY13-05[J]. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2015, 29(5): 1003-1010.
- [11] 刘雅娟. 工业结晶母液糖中甜菊糖苷的回收及莱鲍迪苷 A 的酶法改性[D]. 江南大学, 2019.  
 LIU Y X. Recovery of steviol glycosides from industrial mother liquor sugar and enzymatic modification of rebaudioside A[D]. Jiangnan University, 2019.
- [12] 王新. 结晶母液中头孢氨苄的回收工艺研究[D]. 西北大学, 2018.  
 WANG X. Recovery of cephalixin from crystalline mother liquor[D]. Northwest University, 2018.
- [13] LI Y, XU J, YU W F, et al. Multi-objective optimization of sequential simulated moving bed for the purification of xylo-oligosaccharides[J]. Chemical Engineering Science, 2020, 211: 115279.
- [14] 王蔚, 乐胜锋, 赵利新, 等. 模拟移动床技术在糖类分离制备中的应用[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(4): 216-219.  
 WANG W, LE S F, ZHAO L X, et al. Application of simulate moving bed chromatography in separation and preparation of saccharides[J]. Food Research and Development, 2017, 38(4): 216-219.
- [15] KRUSCHITZ A, NIDETZKY B. Downstream processing technologies in the biocatalytic production of oligosaccharides[J]. Biotechnology Advances, 2020, 43: 107568.
- [16] JANAKIEVSKI F, GLAGOVSKAIA O, SILVA K D. Simulated moving bed chromatography in food processing[M]. Amsterdam: Elsevier, 2016:133-149.
- [17] YANG Y, LU K, GONG R J, et al. Separation of guaifenesin enantiomers by simulated moving bed process with four operation modes[J]. Adsorption, 2019, 25(6): 1227-1240.
- [18] LI L Y, LIU W X, SONG D W, et al. Simulated moving bed purification for flavonoids from Tartary buckwheat shell[J]. Journal of Chromatographic Science, 2020, 58(4): 362-372.
- [19] 哈志瑞, 马文有, 沈春娟, 等. *L*-色氨酸色谱分离工艺中试研究[J]. 发酵科技通讯, 2016, 45(3): 165-169.  
 HA Z R, MA W Y, SHEN C J, et al. The application of *L*-tryptophan separation by SSMB technology[J]. Bulletin of Fermentation Science and Technology, 2016, 45(3): 165-169.
- [20] 李良玉, 贾鹏禹, 李朝阳, 等. 模拟移动色谱高效纯化低聚半乳糖技术[J]. 中国食品学报, 2016, 16(3): 138-145.  
 LI L Y, JIA P Y, LI Z Y, et al. Efficient purification technique of galacto-oligosaccharides using simulated moving bed chromatography[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2016, 16(3): 138-145.
- [21] 傅蕾. 某装置不锈钢管道渗漏原因分析与对策[J]. 全面腐蚀控制, 2023, 37(4): 122-124.  
 FU Q. Analysis and countermeasures of stainless steel pipe leakage in a certain unit[J]. Total Corrosion Control, 2023, 37(4): 122-124. 完