



甲壳素化学及应用

董炎明 毛微

(厦门大学材料科学与工程系 厦门 361005)

摘要 甲壳素作为一种含量丰富的天然碱性多糖,近年来,其研究和开发应用越来越受到关注。本文综述了甲壳素的存在、制备和性质,尤其是化学改性及应用。

甲壳素 (Chitin), 又称几丁质、壳多糖、甲壳质, 它广泛存在于低等动植物体内, 尤其是虾、蟹等甲壳纲动物的外壳、昆虫的甲壳、软体动物的壳和骨骼以及真菌和藻类的细胞壁中。估计自然界每年生物合成的甲壳素达 10~100 亿吨, 是含量仅次于纤维素 (Cellulose) 的第二大天然多糖和可再生资源, 同时也是大量存在的唯一的天然碱性多糖。

甲壳素是由 N-乙酰-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖以 β -1, 4 糖苷键形式连接而成的, 即 N-乙酰-D-葡萄糖胺的聚糖。甲壳素在强碱条件下脱去乙酰基就得到壳聚糖 (Chitosan)。由于甲壳素在生产过程中会脱掉部分乙酰基, 因而商品化的甲壳素都是 N-乙酰-D-葡萄糖胺与 D-葡萄糖胺的共聚物。甲壳素与壳聚糖没有明确的分界线, 有一种观点是以乙酰基脱掉一定数量例如 55% (即脱乙酰度为 55%) 以上的称为壳聚糖。比较实用的方法是在酸性溶液能否溶解来区分, 能溶的为壳聚糖。甲壳素、壳聚糖和纤维素的结构很相似 (见图 1), 它们与纤维素结构上的差别主要是 C₂ 位的取代基不同。纤维素 C₂ 位的取代基为羟基 (-OH), 而甲壳素和壳聚糖为乙酰氨基 (-NHCOCH₃) 或氨基 (-NH₂)。因而, 甲壳素和壳聚糖不但具有与纤维素相类似的性质和用途, 而且在许多领域具有比纤维素更大的应用潜质。

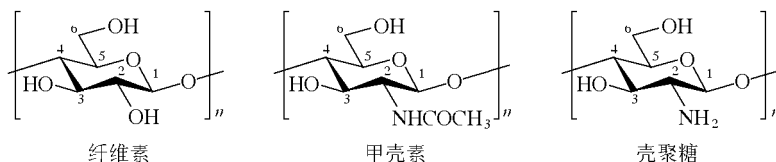
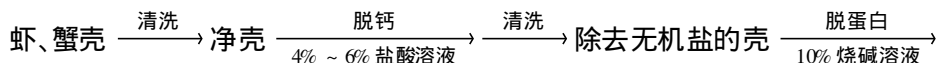
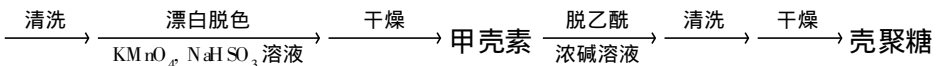


图 1 纤维素、甲壳素和壳聚糖的结构式

1 甲壳素和壳聚糖的制备

原则上, 凡是含有甲壳素的物质都可以作为制备甲壳素的原料, 但从生产成本考虑, 最常用的原料是作为水产品加工固体废弃物的虾、蟹壳。在我国, 甲壳素和壳聚糖大多采用以下工艺流程生产^[1]:





2 甲壳素和壳聚糖的性质

2.1 一般物理性质

商品甲壳素和壳聚糖为白色或略带淡黄色的无定形半透明固体, 相对分子质量因原料和提取方法的差异而为数十万至数百万不等, 如从阿拉斯加深海(高寒高压)生长的雪蟹壳中提取的甲壳素的相对分子质量为几百万, 而从我国东海的虾蟹壳提取的甲壳素的分子量仅为几十万。甲壳素和壳聚糖大分子链上分布着大量的羟基、氨基和 N-乙酰氨基, 它们会形成各种分子内和分子间氢键, 形成致密的结晶结构(以甲壳素为例, 见图 2^[2]), 不溶于水 and 普通有机溶剂。尤其是甲壳素, 无论酸性或碱性的水溶液中, 都不会溶解, 只溶于浓盐酸、硫酸、浓磷酸、

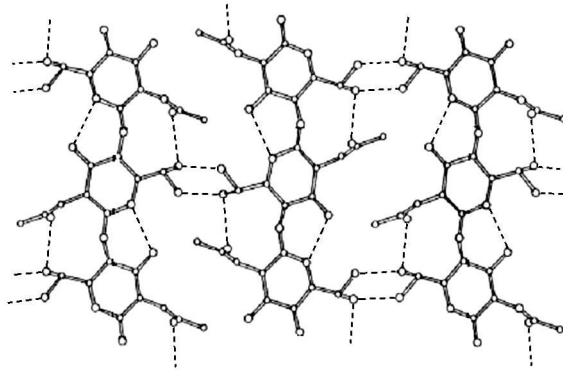


图 2 甲壳素的分子内和分子间氢键

无水甲酸等, 但同时会伴随部分主链的降解, 此外还可溶于某些复合溶剂如酰胺 /LiCl。由于壳聚糖分子链中存在大量的氨基, 易于质子化形成胺盐, 溶解性好于甲壳素, 可以溶解在各种酸性介质中, 尤其是当脱乙酰度约 50% 时, 由于分子链实际上成为典型的无规共聚物而不结晶, 甚至于能直接溶于中性水溶液中, 这对扩展其应用范围具有重要意义。但总的来说, 溶解性差、难于找到合适的溶剂, 是限制甲壳素和壳聚糖应用的主要原因。目前, 对甲壳素和壳聚糖进行的某些化学改性的目的之一就是改善其在水中或有机溶剂中的溶解性, 如羧甲基化、邻苯二甲酰化等。

2.2 化学性质

甲壳素和壳聚糖残基上都含有两种羟基 (—OH), 分别为 C₆位的一级羟基和 C₃位的二级羟基(见图 1), 在一定条件下能够进行与—OH 相关的反应, 常见的有 O-酰化(酯化)、O-烷基化(醚化)以及一些引入另一官能团的反应, 如羟烷基化、羧烷基化、氰烷基化、羧酰化等。甲壳素乙酰氨基 N 上的 H 是很稳定的, 但在一些强烈的条件下, 也能发生取代反应。壳聚糖的氨基属于一级氨基, 具有一对孤对电子, 亲核性很强, N 上的 H 很活泼, 可以进行多种化学反应如 N-酰化、N-烷基化和西佛碱化等。

自 1811 年发现甲壳素以来, 经过近 200 年的研究, 人们对甲壳素和壳聚糖的化学性质已有较多的了解, 至今, 对其化学性质的研究仍继续深入, 不断地有新的衍生物被制备出来, 这些衍生物赋予甲壳素和壳聚糖更多优异的性能, 大大扩展了它们的应用范围。

3 甲壳素 /壳聚糖及其衍生物的应用

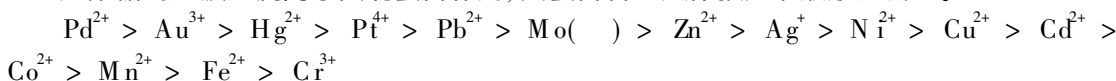
甲壳素资源丰富,价格低廉,具有许多优异的性能,如易成膜成纤、良好的吸附和螯合能力等,尤其是固有的生物活性、生物相容性、生物可降解性、安全无毒可食用等性能更是许多合成高分子所无法比拟的。近年来,甲壳素 /壳聚糖及其衍生物的应用范围不断扩大。目前,在废水处理、重金属回收、食品、化妆品、农业、医药卫生、生物工程、纺织、造纸、烟草等许多领域均有应用。以下对每一主要领域以 1~ 2个实例予以说明。

3.1 在环境保护中的作用

甲壳素 /壳聚糖及其衍生物在环境保护方面的应用主要包括两个方面:作为絮凝剂和作为重金属螯合剂。

现在通用的水处理絮凝剂可分为两类:无机絮凝剂(包括低分子(如明矾、三氯化铁)和高分子(如聚合氯化铝,聚合氯化铁))和有机高分子絮凝剂(如聚丙烯酰胺)。作为饮用水的预处理,这两类絮凝剂均有弱点。使用无机絮凝剂会造成水体中铝离子或铁离子含量增高,长期饮用这种水会损害健康;而使用有机高分子絮凝剂,虽然这类高聚物本身没有毒性,但高聚物内部带有的未聚合的单体丙烯酰胺或丙烯腈是有毒的。若使用甲壳素 /壳聚糖作为净水剂,不但能有效除去水中悬浮的无机和有机固体物(如泥沙、蛋白质),还能除去一些有害的极性有机物(如一些农药,表面活性剂),并且用量少,效果好,是一类理想的絮凝剂。

壳聚糖对过渡金属离子具有螯合作用,其螯合容量大体按如下顺序递减^[3]。



所以,壳聚糖可用作盐溶液、天然水、海水、含盐工业废水等富集过渡金属离子的螯合剂,其效果好于合成螯合树脂如 Dow ex A-1。一般认为,壳聚糖对金属离子的螯合与其残糖基上的 -NH_2 和 -OH 有关,以 Cu^{2+} 为例^[4],见图 3。

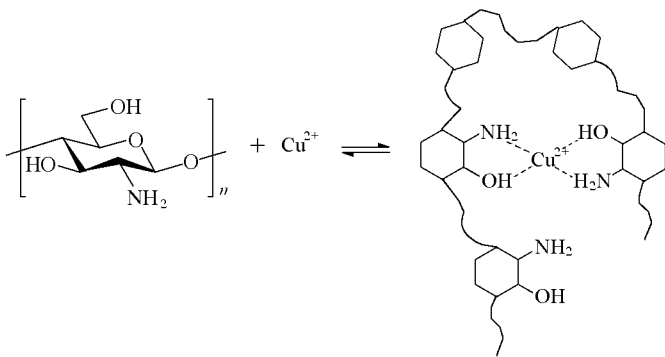


图 3 壳聚糖- Cu^{2+} 螯合物的结构

3.2 在食品工业中的应用

将壳聚糖悬浮于水中剧烈搅拌,可以形成均匀的凝胶状物质,将其加入到食品中,不但能起增稠、稳定和抑菌保鲜作用,而且可以改变食品的风味,起到与常用调味品(如味精)不同的效果。

壳聚糖及其衍生物对肉类和果蔬具有明显的保鲜、防腐作用,这主要源于其良好的成膜性

和抑菌作用。将壳聚糖溶液喷洒在肉类和果蔬(如蕃茄、猕猴桃等)表面,干燥后可在表面形成一层透明的可食用壳聚糖薄膜。由于这层膜独特的物理和生物性能,可在一定程度上起到保鲜的效果。

3.3 在化妆品中的应用

保湿剂是化妆品最重要的成分之一,无论是护发还是护肤,都少不了保湿剂。特别是近代由于居住环境的变化,如空调的使用,空气污染,臭氧层空洞造成的紫外线辐照量增加等,加剧了人们体表水分的散失,促进皮肤角质化,甚至导致皮肤病。透明质酸(HA)是目前公认最好的保湿剂,是从牛眼、鸡冠、人的脐带等特殊原料中提取的,近年也有从某些细菌如马链球菌中提取。由于资源和提取工艺的限制,这种天然保湿剂的价格很昂贵。甲壳素壳聚糖的结构与透明质酸的结构^[5]很相似,见图4主要差别在于HA中有羧基。于是人们模仿透明质酸的结构,研制出羧甲基甲壳素壳聚糖^[6]及其他类似结构的衍生物,其性能已接近HA,而且具有HA所不具备的抗菌性。

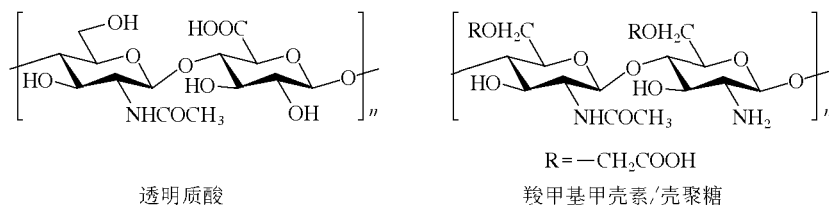


图4 透明质酸与羧甲基甲壳素/壳聚糖的结构

3.4 在医药卫生方面的应用

甲壳素壳聚糖最引人注目的功能是其生物学功能,这些功能涉及增强免疫、延缓衰老、增强排毒、生理调节等,故在国际会议上被称为“人体免疫卫士”;日本和欧美医学界还将其誉为继糖、蛋白质、脂肪、纤维素和矿物质5大生命要素之后的“第6生命要素”^[7]。

3.4.1 降脂和降胆固醇

甲壳素壳聚糖能有效阻止消化系统对胆固醇和甘油三酯的吸收,防止胆固醇和脂肪酸在体内囤积,这对防治动脉粥样硬化、高血压和脂肪肝具有重要的意义,同时也可用于减肥。为了减少口服剂量,提高甲壳素壳聚糖的降脂作用,可制备相应的衍生物,如烟酰化壳聚糖^[8]和季铵化的壳聚糖^[9],结构见图5均具有很好的疗效。

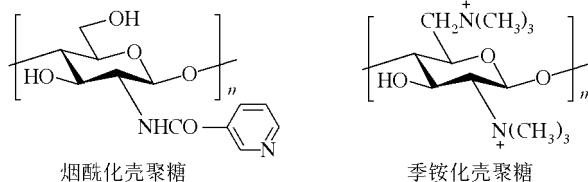


图5 烟酰化壳聚糖与季铵化壳聚糖的结构

3.4.2 凝血和抗凝血

壳聚糖本身具有很强的凝血作用,在手术中用以替代止血用的明胶海绵,不但能起到更好的止血效果,还可防止感染。但有趣的是,壳聚糖的一类衍生物却可作为肝素替代物,具有抗凝血作用。

肝素具有相当高的抗凝血活性,是一种手术常用的抗凝血药物。但因来源于动物肝脏,提

取困难, 售价很高。肝素的结构复杂, 分子量约 10^4 , 含硫量 9.0% ~ 12.9%, 一般认为, 它的活性与下列多糖序列有关^[5]。

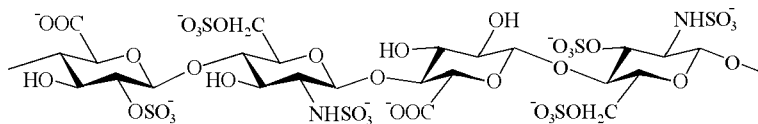


图 6 肝素的活性结构单元

将适当分子量的甲壳素 壳聚糖部分硫酸化后再部分羧化, 可以得到肝素的类似物, 其凝血活性高于肝素, 且价格低廉。

3.4.3 壳低聚糖的生物功能

临床观察发现, 甲壳素 壳聚糖及其衍生物, 尤其是其低聚糖 (又称壳寡糖) 如六糖和七糖有明显的提高免疫力和抑制肿瘤生长的作用。研究认为, 其抗肿瘤的机理与甲壳素 壳聚糖的聚阳离子电解质和碱性多糖的性质有关^[10]。

壳低聚糖的制备, 大体有 3 类方法: 酸水解法、氧化法和酶解法。酸水解法不好控制, 所得产品多为单糖和二糖, 很难得到所需的活性低聚糖; 氧化法降解是近年来研究得最多的方法, 包括过氧化氢法、过硼酸钠法和次氯酸钠法, 其中以过氧化氢法为主, 已经用于生产, 氧化法的弱点是较难控制反应条件, 往往会有副反应发生; 酶解法是利用专一性 (即甲壳素酶或壳聚糖酶) 或非专一性酶对甲壳素或壳聚糖进行降解的方法, 安全无毒, 无副反应, 目前也已工业化生产。

此外, 壳低聚糖还用作生物农药, 能杀灭某些农作物的害虫, 而且对人体无害, 这一点从根本上克服了化学农药的弊端。

甲壳素或壳聚糖在盐酸中充分降解可得到氨基葡萄糖盐酸盐, 它是生产抗癌药物氟脲嘧啶素和治疗关节炎药物氨基葡萄糖硫酸盐的重要原料, 这是近年来我国氨基葡萄糖出口量增大、价格升高的原因之一。

3.4.4 医用纤维和人造组织材料

甲壳素 壳聚糖具有很好的成纤性, 可以挤成很细但强度很高的丝状原纤维, 可用作自降解手术缝合线代替普遍使用的聚酯缝合线或羊肠线。后两者均有不足之处, 如缝合和打结不好操作, 易产生抗原-抗体反应, 伤口愈合后必须拆线等。甲壳素 壳聚糖制成的缝合线可避免以上弊端, 这种缝合线在预定时间内, 可在血清、尿、胆汁、胰液中保持良好的强度, 经过一段时间, 该缝合线又能被人体产生的溶菌酶溶解, 从而自行吸收, 不必拆线。

人的皮肤是再生能力很强的组织, 即使是大面积的烧伤和创伤, 也可通过自身皮肤的再生或自体移植皮肤而逐渐愈合, 但大面积烧伤病人在愈合过程中需要用人造皮肤来防止水分和体液的蒸发和流失, 防止伤口感染, 促进伤口愈合等。甲壳素 壳聚糖是一种制造人造皮肤的理想材料, 除具备以上功能外, 它既透气, 又吸水, 还有止血、消炎、免疫和抑制疼痛的功效, 且能在伤口愈合自身皮肤生长过程中被自行吸收, 从而大大减少病人的痛苦。因而, 也可以用于制作创口贴、医用纱布和绷带等的材料。近年来, 在研制人工肾膜和人工肝脏等方面, 甲壳素 壳聚糖也引起了重视。

4.4.5 眼科材料

甲壳素 壳聚糖膜的透光性好, 机械强度稳定, 湿润性好, 对气体尤其是氧气和二氧化碳有

良好的透过性,还具有高度的生物相容性,这使得它成为制作接触镜片(隐形眼镜)的理想材料,可以取代通用的聚甲基丙烯酸羟乙酯、纤维素乙酸-丁酸酯和聚硅氧烷等材料,其易于被酸性溶液溶解或被眼泪中的溶菌酶分解的弊端可通过制备交联壳聚糖来解决。

此外,甲壳素壳聚糖及其衍生物还可用作药物载体,在药物缓释和控释方面的应用也已成为一个研究热点。

4.5 在其他方面的应用

除上述应用以外,甲壳素壳聚糖及其衍生物还可作为织物的整理剂,增强织物的机械性能;作为印染助剂,提高纤维的染色性能;在造纸工业,可作为施胶剂,用于纸张的表面处理,改善其机械性能、耐水性能和电绝缘性能;在功能材料方面,可作为固定酶和某些金属催化剂的载体,用于工业催化的生产过程中;也可作为膜材料,用于物质的分离;在农业方面,可作为种子处理剂,激发种子提前发芽,促进作物生长并提高其抗病能力;在烟草工业,用于过滤嘴以降低焦油含量。

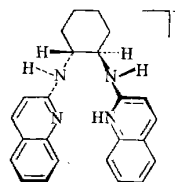
利用和研究纤维素已有数千年的历史,对甲壳素的研究和开发却只有近百年,而真正引起人们兴趣不过几十年的时间,但已取得了重大进展。甲壳素壳聚糖及其衍生物在许多领域展现出诱人的风采,引起了化学、医学、材料学等多领域研究者的普遍关注,随着研究的进一步深入,还将会取得更大的进步,使甲壳素这类可再生资源更好地为人类服务。

参 考 文 献

- 1 杨冬梅, 缪进康, 黄明智. 化学工业与工程, 1999, 12: 335
- 2 Kuitak K. *Prog Polym Sci* 2001, 26: 1921
- 3 蒋挺大. 甲壳素. 北京: 化学工业出版社, 2003
- 4 Yaku F, Koshijima T. In Muzzarelli R A A, Pariser E R, ed. *Proceeding of the 1st International Conference on Chitin/Chitosan*, Cambridge M I I Sea Grant Program, 1978: 386
- 5 欧阳平凯. 生物科技辞典. 北京: 化学工业出版社, 2004
- 6 Chen X G, Park H J. *Carbohydrate Polymers*, 2003, 53: 355
- 7 顾其胜, 侯春林. 第六生命要素. 上海: 第二军医大学出版社, 1998
- 8 Hirano S, Ohe Y, Metsuda N. *Carbohydr Res*, 1978, 60(2): 404
- 9 Jung K L, Soo U, Jung H K, et al. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(5): 833
- 10 王家琼, 于鸿雁, 张学习. 蛇志, 2003, 15(1): 54

在手性复合物中持有质子的小分子

Indiana大学(Bloomington)的B. M. Nugent, R. A. Yoder和J. N. Johnson设计并合成了一种能够在手性复合物中持有质子的分子。这种质子化的小分子在制备手性产物的有机反应中,可以起到加速和指向的作用。实验证明,设计一种能够较长时间持有质子,以便用作手性催化剂的配位复合物是可能的。而过去认为把这样一种复合物用于这样的反应是难以实现的。作者曾经把它用于所谓的aza-Henry反应,即将硝基烷基加成到碳氮双键上的反应,如果用的是未质子化的小分子,反应就和未加催化剂时一样,进行缓慢,产物为外消旋混合物。而质子化后,这种小分子就可以使得反应加快,对映异构体产率可高达95%。



[*J Am Chem Soc*, 126, 3418(2004)] 宋琦