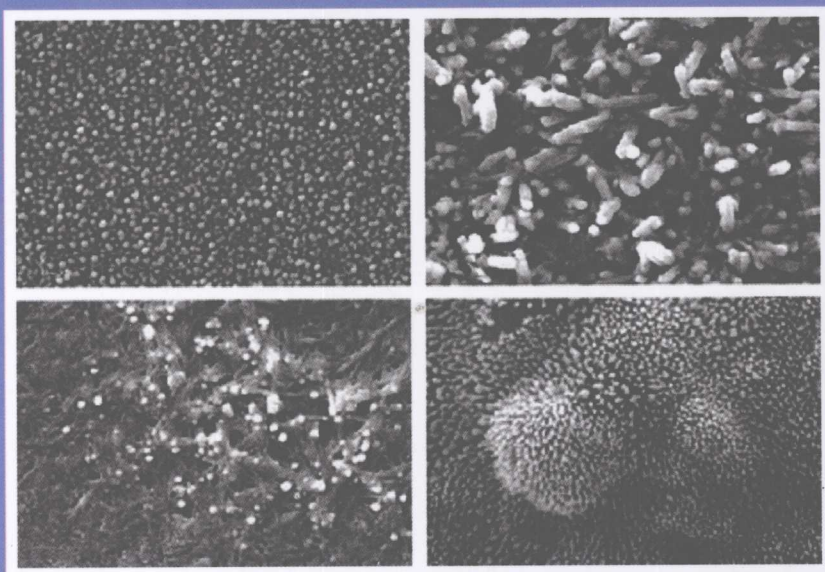


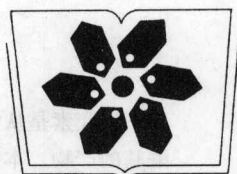
21世纪科学版化学专著系列

甲壳素化学

王爱勤 主编



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

21 世纪科学版化学专著系列

甲壳素化学

王爱勤 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

甲壳素是从虾、蟹壳中提取的一种天然高分子。壳聚糖是甲壳素脱乙酰基的产物。本书在系统介绍甲壳素和壳聚糖的基本理化性能的基础上,详尽地总结了各种衍生物的类型,着重介绍了主链降解、羧化、酰化、羟基化、烷基化、酯化、季铵盐和接枝共聚以及有机-无机复合等方面的研究进展。

本书可供从事功能高分子材料、生物材料、日用化工、环境保护和生物技术等领域的科技人员阅读,也可作为高分子化学、生物化学、医药卫生、环保、食品和农业等专业的大专院校师生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

甲壳素化学/王爱勤主编. —北京:科学出版社, 2008

(21 世纪科学版化学专著系列)

ISBN 978-7-03-020596-4

I. 甲… II. 王… III. 甲壳质-应用化学 IV. 069 Q539

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 198870 号

责任编辑:杨 震 袁 琦/责任校对:张 琪

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 1 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2008 年 1 月第一次印刷 印张: 38 1/2

印数: 1—2 500 字数: 752 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈双青〉)

序

甲壳素是自然界广泛存在的一种可再生资源,每年生物合成量多达 100 亿吨,目前容易直接获取的资源量中最多的海洋节肢动物的虾蟹外壳,每年的收集量在几十万吨。甲壳素和脱乙酰基后的壳聚糖均属带有氨基的线形生物大分子多糖,具有独特的理化特性和生物学功能,有别于作为能量来源的淀粉和植物结构支持物的纤维素。甲壳素/壳聚糖及其衍生化的研究和应用已经成为当今世界多糖研究领域的一个热点。

20 世纪 50 年代我国一些大专院校和企业的科研人员就曾开展过海洋虾蟹壳生产壳聚糖的工艺和应用方法的研究,并取得了一定成绩。90 年代以来,随着我国的改革开放、国家对科技的大力支持、国内外学术的交流促进,我国的甲壳素/壳聚糖的研究和生产蓬勃发展,生产企业达到百余家,壳聚糖总产量每年超过 3000 吨,产品质量不断提高。同时,以甲壳素为原料生产氨基葡萄糖单糖的总产量超过 10 000 吨。酶法新技术生产壳寡糖的年生产能力可达上千吨。我国已成为甲壳素、壳聚糖、壳寡糖和氨基葡萄糖的生产和出口大国。基于壳聚糖优良的理化特性和多功能性,通过不同的化学基团接枝改性研究可开发新产品,拓宽其应用领域。近十年我国在海洋多糖药物、海洋生物医用材料、功能性食品、精细化工等领域的研究和应用开发方面取得了创新性的发展,部分研究成果已经达到国际领先水平。我国从事甲壳素研究人员涉及众多高等院校、科研机构和企业,科技队伍不断扩大,正在成为国际甲壳素化学研究的主力军,受到世界上相关科学家和企业家的高度关注。

王爱勤研究员多年从事甲壳素和壳聚糖衍生物及配合物的研究工作,是国内较早开展甲壳素/壳聚糖研究工作的研究者之一。在繁忙的工作之余,综合国内外甲壳素/壳聚糖方面的研究进展,结合自己的研究工作成果,与其他科研人员共同编写了《甲壳素化学》这本著作。该书除对甲壳素/壳聚糖及其降解产物制备技术和应用进行了较详细的介绍外,还着重介绍了甲壳素/壳聚糖衍生物的反应类型及其研究进展,并列举了各种反应类型实例,内容系统丰富,可作为高分子化学和生物材料专业学生的参考书,对从事甲壳素化学相关领域的研究和开发人员也具有参考价值。该书的出版将为我国甲壳素/壳聚糖的基础研究和应用开发起到积极的推动作用。为此,我乐以为序。

中国工程院院士

王爱勤

2007 年 9 月

前 言

自 1811 年从蘑菇中发现甲壳素以来, 由于对甲壳素的化学结构和组成难以确定, 研究发展速度相对缓慢, 直到 1977 年 Muzzarelli 的第一本专著问世和在美国召开的第一届甲壳素/壳聚糖国际会议, 才推动了这一领域的迅速发展。尤其是近十年来, 各学科的相互渗透和交叉, 使该领域的研究和应用空前活跃, 已形成了鲜明的学科特色。近年来, 在全球形成了甲壳素和壳聚糖及其衍生物的开发热潮, 各国都加大了对其应用开发研究的力度。迄今为止, 已召开了十次甲壳素/壳聚糖国际会议, 甲壳素和壳聚糖及其衍生物已在废水处理、食品工业、纺织、化工、日用化学品、农业、组织工程和医药等方面得到了应用。

早在 20 世纪 50 年代, 我国就开始了甲壳素的制备和应用工作, 但直至 80 年代中期, 甲壳素资源的开发利用才引起有关部门和科研人员的重视。进入 90 年代, 众多的科研机构和大专院校投入到该领域的研究中来, 虽然在该阶段取得了不少研究成果, 但多是侧重于甲壳素和壳聚糖制备工艺的研究, 与发达国家相比, 我国在这一领域的研究和开发还有很大的差距。我国的甲壳素研究热潮是从 1996 年日本保健食品热销国内后悄然兴起的, “天价” 保健食品的热销使更多的人认识了甲壳素, 从而带动了甲壳素的研究和生产。尤其是 1996 年和 1997 年分别在大连和青岛召开的“第一届甲壳素化学学术讨论会”和“甲壳资源研究与开发学术讨论会”, 直接推动了国内甲壳素和壳聚糖的研究进程。目前全国约有上千家的科研院所和大专院校从事与甲壳素和壳聚糖相关的研究与开发工作, 近几年平均每年约有 800 篇甲壳素和壳聚糖研究论文发表, 尤其是 SCI 论文呈现逐年增长的态势, 表明我国在甲壳素和壳聚糖的研究方面已进入自主创新阶段。

甲壳素又名甲壳质、几丁质, 其化学名称为(1,4)-2-乙酰氨基-2-脱氧- β -D-葡聚糖, 它是通过 β -(1,4)糖苷键相连的线形生物高分子, 相对分子质量从几十万到几百万。它脱除乙酰基后的产物是壳聚糖, 又名甲壳胺或可溶性甲壳质, 其化学名称为(1,4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡聚糖。在实际应用中, 要得到完全脱乙酰基的壳聚糖成本较高。通常把脱乙酰度大于 60%或能溶于稀酸溶液的甲壳素都俗称为壳聚糖。甲壳素分子中有较强的分子间和分子内氢键, 不能溶于普通的溶剂。壳聚糖的分子结构中含有游离氨基, 溶解性能有了一定改观, 但也只能溶于某些稀酸溶液。因此, 对甲壳素和壳聚糖进行化学改性, 可拓宽甲壳

素和壳聚糖的应用领域。通过化学改性可在甲壳素和壳聚糖分子中的重复单元上引入不同基团,这些基团的引入,不仅可以改善其溶解性能,更重要的是不同取代基的引入可赋予甲壳素和壳聚糖更多的功能。在甲壳素和壳聚糖的研究工作中,对甲壳素和壳聚糖进行化学改性是甲壳素化学研究中最活跃的领域之一。

随着资源的有效利用和环境友好高分子材料的需求增长,甲壳素和壳聚糖已经引起了越来越多的国内外学者的关注,目前全球形成了甲壳素和壳聚糖及其衍生物的开发热潮。我国海岸线长,江河湖海纵横交错,具有丰富的甲壳素资源。因此,有效地利用这一资源,对促进国民经济的发展是很有意义的。

国内已陆续出版了几本有关甲壳素和壳聚糖的专著,但多偏重于甲壳素和壳聚糖的应用介绍。事实上,甲壳素和壳聚糖的应用更多地依赖于其构效关系的研究。为此,本书在介绍甲壳素和壳聚糖国内外发展动向的基础上,结合作者多年来在壳聚糖衍生物、壳聚糖金属配合物和壳聚糖有机-无机复合物等方面的研究积累,总结了有关甲壳素和壳聚糖衍生物的反应类型,着重介绍了主链降解、羧化、酰化、羟基化、烷基化、酯化、季铵盐和接枝共聚以及有机-无机复合等方面的研究进展。书中有丰富的制备类型举例,可作为高分子化学和材料等专业的学生的参考书,同时也期望本书对正在从事甲壳素化学相关领域研究和开发的人员具有参考价值,以期能为深化甲壳素和壳聚糖的基础研究和加快甲壳素和壳聚糖的应用开发发挥积极作用。

全书共分11章,分别为:第1章概论(王爱勤、徐君义)、第2章甲壳素/壳聚糖的化学与物理基础(董炎明)、第3章甲壳素/壳聚糖降解产物(王爱勤)、第4章甲壳素/壳聚糖羧化衍生物(王爱勤)、第5章甲壳素/壳聚糖酰化衍生物(王爱勤、孙胜玲)、第6章甲壳素/壳聚糖烷基化和季铵盐衍生物(王爱勤、孙胜玲)、第7章甲壳素/壳聚糖羟基化和糖类衍生物(王爱勤、王丽)、第8章甲壳素/壳聚糖的其他衍生物(王爱勤、王丽)、第9章甲壳素/壳聚糖的接枝反应(王爱勤、张俊平、刘黎)、第10章壳聚糖及其衍生物复合物(王爱勤、王丽、张俊平)和第11章壳聚糖及其衍生物与金属离子的作用(王爱勤、孙胜玲、王丽)。

首先感谢中国科学院科学出版基金的资助。在本书的编写过程中,得到了厦门大学、武汉大学、北京大学、中国科技大学、中国海洋大学、天津大学、华东理工大学、浙江大学、江南大学、兰州大学、上海师范大学、暨南大学、福建师范大学、合肥工业大学、深圳大学、中国科学院大连化学物理研究所、中国科学院海洋研究所和中国科学院过程工程研究所等单位专家学者的鼓励与支持。厦门大学董炎明教授,上海师范大学刘黎博士,浙江玉环县科技局徐君义同志和中国

科学院兰州化学物理研究所王丽博士、孙胜玲博士和张俊平博士参与了有关章节的编写工作。在此，向关心和参与本书编写和出版的同仁表示衷心感谢！此外，在编写过程中，作者参考了大量公开发表的文献资料，对所引用文献的作者表示诚挚的谢意。

由于甲壳素和壳聚糖涉及的学科领域较多，发展速度很快，加之作者的水平及能力有限，本书难免存在许多不足之处，敬请读者批评指正。

作 者

2007 年 6 月

目 录

序

前言

第 1 章 概论	1
1.1 甲壳素研究发展概况	1
1.1.1 甲壳素研究的发展历史	1
1.1.2 国内甲壳素发展概况	2
1.2 甲壳素的分布与分离	9
1.2.1 甲壳素的分布	9
1.2.2 甲壳素的分离	10
1.2.3 甲壳素的清洁生产	12
1.3 壳聚糖的制备	14
1.3.1 壳聚糖的化学制备方法	14
1.3.2 壳聚糖的酶法制备方法	17
1.3.3 壳聚糖的清洁生产工艺	18
1.4 甲壳素和壳聚糖的应用	20
1.4.1 在医药中的应用	21
1.4.2 在纺织印染工业中的应用	28
1.4.3 在废水处理中的应用	29
1.4.4 在食品工业中的应用	34
1.4.5 在造纸工业中的应用	35
1.4.6 在农业中的应用	39
1.4.7 在其他方面的应用	41
1.5 甲壳素/壳聚糖研究发展趋势	42
1.5.1 清洁生产成为产业健康发展主题	43
1.5.2 产学研结合成为技术突破重要方式	45
1.5.3 基础研究成为研究重点	46
1.5.4 构效关系成为研究热点	47
1.5.5 生物功能材料成为应用亮点	48
参考文献	50

第2章 甲壳素/壳聚糖的化学与物理基础	59
2.1 引言	59
2.2 甲壳素/壳聚糖的近程结构	59
2.2.1 甲壳素/壳聚糖的化学结构	59
2.2.2 壳聚糖的脱乙酰度	66
2.2.3 壳聚糖的结构单元序列分布	74
2.3 甲壳素/壳聚糖的远程结构	74
2.3.1 壳聚糖与壳寡糖的相对分子质量	74
2.3.2 甲壳素/壳聚糖的构象	77
2.4 甲壳素/壳聚糖的超分子结构	81
2.4.1 甲壳素/壳聚糖的结晶结构	81
2.4.2 甲壳素/壳聚糖及其衍生物的结晶形态	96
2.4.3 壳聚糖及其衍生物的液晶态	101
2.4.4 甲壳素与蛋白质的复合结构	108
2.5 甲壳素/壳聚糖的重要物理性质和指标	108
2.5.1 壳聚糖的玻璃化转变	108
2.5.2 甲壳素/壳聚糖的溶解性	112
2.5.3 甲壳素/壳聚糖中不纯物的测定	117
参考文献	119
第3章 甲壳素/壳聚糖降解产物	127
3.1 引言	127
3.2 甲壳低聚糖的制备方法	127
3.2.1 化学降解法	128
3.2.2 生物降解法	136
3.2.3 物理降解法	142
3.3 分离纯化与表征方法	146
3.3.1 分离纯化方法	146
3.3.2 相对分子质量的测定	146
3.3.3 结构鉴别	147
3.4 甲壳低聚糖衍生物制备方法	148
3.4.1 羧化甲壳低聚糖衍生物	148
3.4.2 酰化甲壳低聚糖衍生物	149
3.4.3 季铵化甲壳低聚糖衍生物	150
3.4.4 席夫碱甲壳低聚糖衍生物	151
3.4.5 甲壳低聚糖复合物	151

3.4.6 其他甲壳低聚糖衍生物	153
3.5 单糖及其衍生物制备方法	154
3.5.1 氨基葡萄糖盐酸盐	155
3.5.2 氨基葡萄糖硫酸盐	156
3.5.3 其他氨基葡萄糖衍生物	156
参考文献	161
第4章 甲壳素/壳聚糖羧化衍生物	169
4.1 引言	169
4.2 羧甲基甲壳素	169
4.3 羧甲基壳聚糖	172
4.3.1 O-羧甲基壳聚糖的制备	173
4.3.2 N-羧甲基壳聚糖的制备	174
4.3.3 N,O-羧甲基壳聚糖的制备	176
4.4 结构分析与性能测定	179
4.4.1 羧甲基壳聚糖的红外光谱	179
4.4.2 羧甲基壳聚糖的X射线衍射	181
4.4.3 羧甲基壳聚糖的NMR	181
4.4.4 羧甲基壳聚糖取代度的测定	183
4.4.5 取代基团的分布与特性	186
4.5 其他羧基化壳聚糖衍生物	187
4.5.1 羧乙基壳聚糖	187
4.5.2 羧丙基壳聚糖	191
4.5.3 其他羧化壳聚糖衍生物	192
4.6 双取代羧化壳聚糖衍生物	195
4.6.1 O-羧甲基-N-琥珀酰壳聚糖	195
4.6.2 O-羧甲基-N-羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖	196
4.6.3 (2-羟基-3-丁氧基)丙基-羧甲基壳聚糖	197
参考文献	200
第5章 甲壳素/壳聚糖酰化衍生物	204
5.1 引言	204
5.2 甲壳素脱乙酰化	204
5.2.1 α -甲壳素脱乙酰化	204
5.2.2 β -甲壳素脱乙酰化	214
5.2.3 甲壳素脱乙酰化结构表征	217
5.3 甲壳素酰化衍生物	221

5.3.1	酸酐酰化甲壳素衍生物	221
5.3.2	酰氯酰化甲壳素衍生物	224
5.4	壳聚糖酰化衍生物	226
5.4.1	N-酰化壳聚糖衍生物	226
5.4.2	O-酰化壳聚糖衍生物	233
5.4.3	N,O-酰化壳聚糖衍生物	235
5.5	酰化产物的溶解性能	239
	参考文献	240
第6章	甲壳素/壳聚糖烷基化和季铵盐衍生物	244
6.1	引言	244
6.2	烷基化和季铵盐甲壳素衍生物	244
6.2.1	烷基化甲壳素衍生物	244
6.2.2	甲壳素季铵盐衍生物	246
6.3	烷基化壳聚糖衍生物	247
6.3.1	O-烷基化壳聚糖衍生物	247
6.3.2	N-烷基化壳聚糖衍生物	249
6.3.3	N,O-烷基化壳聚糖衍生物	255
6.4	壳聚糖季铵盐衍生物	256
6.4.1	卤代法壳聚糖季铵盐衍生物	256
6.4.2	季铵盐法壳聚糖季铵盐衍生物	257
	参考文献	264
第7章	甲壳素/壳聚糖羟基化和糖类衍生物	267
7.1	引言	267
7.2	羟基化甲壳素衍生物	267
7.2.1	羟基化甲壳素衍生物	267
7.2.2	甲壳素糖类衍生物	270
7.3	羟基化壳聚糖衍生物	274
7.3.1	羟乙基壳聚糖	274
7.3.2	羟丙基壳聚糖	275
7.3.3	其他羟基壳聚糖衍生物	278
7.4	壳聚糖糖类衍生物	281
7.4.1	单取代壳聚糖糖类衍生物	281
7.4.2	双取代壳聚糖糖类衍生物	287
	参考文献	292

第 8 章 甲壳素/壳聚糖的其他衍生物	296
8.1 引言	296
8.2 氧化反应	296
8.2.1 甲壳素氧化反应	296
8.2.2 壳聚糖氧化反应	297
8.3 交联反应	298
8.3.1 壳聚糖交联反应	298
8.3.2 壳聚糖衍生物交联反应	301
8.4 酯化衍生物	307
8.4.1 硫酸酯化反应	307
8.4.2 磷酸酯化衍生物	316
8.5 其他类型甲壳素/壳聚糖衍生物	319
8.5.1 甲壳素/壳聚糖硅烷化衍生物	319
8.5.2 壳聚糖树形衍生物	321
参考文献	326
第 9 章 甲壳素/壳聚糖的接枝反应	331
9.1 引言	331
9.2 自由基接枝聚合反应机理	332
9.2.1 Ce^{4+} 引发接枝聚合	332
9.2.2 过硫酸盐引发接枝聚合	334
9.2.3 Fenton 试剂引发接枝聚合	337
9.2.4 光引发接枝聚合	338
9.2.5 其他自由基引发接枝聚合	339
9.3 自由基接枝聚合	342
9.3.1 丙烯腈	343
9.3.2 甲基丙烯酸酯	345
9.3.3 丙烯酸及甲基丙烯酸	358
9.3.4 丙烯酰胺	370
9.3.5 <i>N</i> -异丙基丙烯酰胺	374
9.3.6 乙烯基吡咯烷酮	378
9.3.7 黏土存在下的自由基接枝共聚	380
9.3.8 其他单体	386
9.4 偶合接枝共聚	391
9.4.1 聚乙二醇	392
9.4.2 聚乳酸	398

9.4.3 其他	399
9.5 定位接枝聚合	405
9.5.1 邻苯二甲酰化保护氨基的定位接枝	405
9.5.2 席夫碱氨基保护定位接枝	413
9.6 缩合接枝聚合	416
9.6.1 溶液缩合法	416
9.6.2 开环缩合法	416
9.7 与特殊结构化合物的接枝反应	419
9.7.1 环糊精接枝产物	420
9.7.2 冠醚接枝产物	425
9.7.3 杯芳烃接枝产物	426
9.7.4 其他分子接枝产物	428
参考文献	431
第 10 章 壳聚糖及其衍生物复合物	443
10.1 引言	443
10.2 壳聚糖/黏土复合物	444
10.2.1 壳聚糖/蒙脱土复合物	444
10.2.2 壳聚糖/累托石复合物	461
10.2.3 壳聚糖/锂皂石复合物	467
10.2.4 壳聚糖/海泡石复合物	468
10.2.5 壳聚糖/高岭土复合物	471
10.2.6 壳聚糖/其他黏土复合物	471
10.3 壳聚糖/无机复合物	472
10.3.1 壳聚糖/ SiO_2 复合物	473
10.3.2 壳聚糖/羟基磷灰石复合物	479
10.3.3 壳聚糖/ Fe_3O_4 复合物	494
10.3.4 壳聚糖/其他金属氧化物复合物	499
10.4 壳聚糖/有机高分子复合物	506
10.4.1 壳聚糖/天然高分子复合物	506
10.4.2 壳聚糖/合成高分子复合物	515
10.5 壳聚糖/碳纳米管复合材料	521
10.5.1 壳聚糖/碳纳米管复合材料的制备方法	522
10.5.2 壳聚糖/碳纳米管的复合机理	533
10.5.3 壳聚糖/碳纳米管的应用	534
10.5.4 壳聚糖/碳纳米管应用展望	540

10.6 壳聚糖/其他复合物	541
10.6.1 壳聚糖/脂质体复合物	541
10.6.2 壳聚糖/胰岛素复合物	542
10.6.3 壳聚糖/DNA 复合物	542
参考文献	544
第 11 章 壳聚糖及其衍生物与金属离子的作用	554
11.1 引言	554
11.2 壳聚糖与金属离子的作用	554
11.2.1 壳聚糖对金属离子的吸附	554
11.2.2 交联壳聚糖对金属离子的吸附	563
11.2.3 壳寡糖对金属离子的吸附	566
11.2.4 氨基葡萄糖与金属离子的配位	567
11.3 壳聚糖衍生物对金属离子吸附	569
11.3.1 N-壳聚糖衍生物	569
11.3.2 O-壳聚糖衍生物	571
11.3.3 N,O-壳聚糖衍生物	574
11.3.4 含杂原子壳聚糖衍生物	575
11.4 特殊结构壳聚糖衍生物对金属离子的吸附	580
11.4.1 冠醚壳聚糖衍生物	580
11.4.2 环糊精壳聚糖衍生物	583
11.4.3 杯芳烃壳聚糖衍生物	583
11.4.4 其他壳聚糖衍生物	584
11.5 壳聚糖及其衍生物吸附机理	585
11.5.1 壳聚糖及其衍生物吸附机理	585
11.5.2 壳聚糖及其衍生物配位结构	586
参考文献	589

第 1 章 概 论

1.1 甲壳素研究发展概况

1.1.1 甲壳素研究的发展历史

1811 年, 法国科学家 Braconnot 从蘑菇中首次分离出甲壳素 (chitin)^[1]。限于当时的测试手段和条件, 人们对甲壳素的化学组成和结构难以确定, 其研究发展速度相对缓慢。1859 年, Rouget 将甲壳素置于氢氧化钾浓溶液中, 首次制得了壳聚糖 (chitosan)^[2]。20 世纪 30 年代, 第一件甲壳素制备壳聚糖专利的问世, 推动了甲壳素/壳聚糖的研究进程, 但直到 70 年代, 甲壳素/壳聚糖才真正引起人们的关注。1977 年, Muzzarelli 第一本专著的问世和第一届甲壳素/壳聚糖国际会议的召开^[3], 使科学家对该资源的开发产生了浓厚的兴趣。1977 年 4 月 11~13 日, 在美国波士顿召开了第一届甲壳素/壳聚糖国际会议, 参加会议的有美国、前苏联、日本、挪威、加拿大、南非、比利时、英国、尼日利亚、印度、意大利和智利等国家的科学工作者。会议上提交的 47 篇报告, 主要侧重于甲壳素/壳聚糖在自然界中的分布、分离、性质及其在各方面的应用, 尤其是在废水处理方面的应用比较突出。这次会议对甲壳素/壳聚糖的研究和应用发展具有里程碑意义。

此后, 世界各国相继投入了一定的人力、物力和财力进行甲壳素/壳聚糖的研究及工业化应用工作。在这个时期, 日本在该领域的研究与应用业绩突出, 许多研究成果居领先地位。1982 年, 日本农林水产省制定了甲壳素/壳聚糖的十年研究开发计划 (1982~1992 年)。1985 年, 日本文部省拨出 60 亿日元, 资助全国 13 所大学和研究机构从事甲壳素/壳聚糖在工农业等十多个领域的研究开发。同年, 日本鸟取大学以动物实验确认了壳聚糖在癌细胞增殖中的抑制作用。1988 年, 日本通产省开始了无公害塑料计划, 日本 UNITIKA 公司以甲壳素为成分开发了世界最早的人工皮肤 (beschitin-W)。1992 年, 日本鸟取大学开发成功海绵状壳聚糖 (sunfive), 作为动物治疗用卫生材料, 获得农林水产省正式许可。1993 年, 日本国立健康营养研究所确认了壳聚糖对人体具有降低胆固醇的作用。1994 年, 日本科学工作者使用甲壳素/壳聚糖粉末, 解决了因俄罗斯核子船队在日本海中投入核能废料而污染日本海域的生态问题。在此阶段, 日本在甲壳素/壳聚糖的衍生物研究方面也取得了长足的进展, 合成了许多结构新颖的甲壳素/

壳聚糖衍生物^[4], 推动了甲壳素/壳聚糖的基础研究和应用研究。此外, 亚洲一些国家和地区如中国、韩国、新加坡、泰国和我国台湾地区也相继在甲壳素/壳聚糖研究方面取得阶段性成果。其中, 中国已逐渐成为亚洲乃至世界在这方面研究的主要力量。

自 1977 年在美国波士顿召开了第一届甲壳素/壳聚糖国际会议以来, 迄今为止已召开了十次甲壳素/壳聚糖国际会议。尤其是分别在日本、加拿大和法国召开的第八届到第十届甲壳素/壳聚糖国际会议, 会议的规模越来越大, 参加的人数越来越多, 涉及的学科越来越广, 充分说明甲壳素/壳聚糖资源的有效利用, 受到了科学工作者的高度重视。国外也出版了多本有关甲壳素/壳聚糖的专著^[5~7]。

1991 年, 日本成立了甲壳素/壳聚糖协会, 并召开了第一次学术研讨会, 其后每年一次。1992 年, 欧洲也成立了甲壳素/壳聚糖研究会。1999 年, 在武汉召开的“第二届甲壳素化学与应用研讨会”上, 我国也成立了中国化学会甲壳素专业委员会。

近 10 年来, 由于环境友好功能材料的发展和各学科的相互交叉与渗透, 甲壳素/壳聚糖的化学修饰方法不断拓展, 这些修饰反应不仅有利于构效关系的研究, 而且有助于开发特定的功能高分子材料。目前有关甲壳素/壳聚糖应用研究和产品开发空前活跃, 在全球已形成了甲壳素/壳聚糖及其衍生物的开发热潮, 各国都加

大了对其产品的开发研究力度。2000 年以来, 有关甲壳素/壳聚糖 SCI 研究论文几乎呈线性增长趋势。在网址 www.scopus.com 中输入主题词“chitosan”, 检索到的 SCI 研究论文数如图 1-1 所示。在这些研究论文中, 甲壳素和壳聚糖及其复合物在组织工程、基因载体和药物载体等方面的研究非常活跃, 表明甲壳素/壳聚糖及其衍生物将在 21 世纪生物材料的研究和应用中扮演重要的角色。

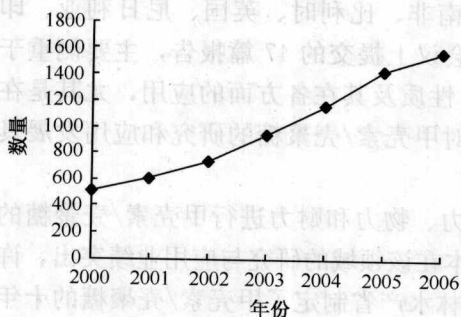


图 1-1 2000 年以来甲壳素/壳聚糖 SCI 论文增长趋势

1.1.2 国内甲壳素发展概况

早在 2000 年前, 我国医药宝库《山海经》、《神农本草经》即有蟹的药用记载, 后有《食疗本草》和《本草纲目》等药学专著均有其清热解毒和破淤消积等多种功能的记载。但直至 20 世纪 50 年代, 国内才有少数学者开始从事甲壳素方面的研究。1958 年出版的《甲壳质的利用》是我国第一本较全面系统介绍甲壳素的专著^[8]。1958 年, 浙江省玉环县化工厂利用蟹壳为原料制备的可溶性

甲壳素(壳聚糖)代替阿克拉明应用于印染工业,首次实现了壳聚糖的工业化生产。1975年,玉环县化工厂开始向国外出口甲壳素,但产量每年只有200多吨。而在同期日本月产量已达56 t,美国月产也有23 t。进入90年代中期,甲壳素/壳聚糖才引起了我国有关部门和科研人员的关注。纵观我国甲壳素/壳聚糖研究和应用的发展历程,大致可分为起步开发期、跟踪仿制期和自主创新期三个阶段。

起步开发期(1990年以前)。参与研究的科研人员不多,投入的研发经费也很少,主要是对甲壳素的提取和壳聚糖的制备工艺进行了研究,其他方面的应用研究很少。在此期间,在中国知网上作为主题词可检索到的论文只有27篇。1983年,玉环县科委谢雅明在《化学世界》第4期上发表论文“可溶性甲壳质的制造和用途”,这是早期比较全面介绍有关壳聚糖的工业化生产和应用的文章。1986年,青岛海洋大学研制成功了壳聚糖人工皮肤,在全国23家综合性医院开展了二期临床试验研究,有效率达90.5%,是国内最早在医药方面应用成功的范例^[9]。北京化工大学开展了甲壳素季铵盐在电影胶片中的应用研究;遵义医学院开展了甲壳素亲和层析剂的研制工作;华东理工大学开展了甲壳素乙酰化反应研究,这些研究工作都取得了积极的结果。该阶段的亮点是1958年出版了专著《甲壳质的利用》和玉环县化工厂实现了甲壳素的工业化生产,其中工业化生产在亚洲尚属首次。

跟踪仿制期(1990~2000年)。众多的大专院校科研机构和企业投入到了甲壳素/壳聚糖的研究开发行列当中,取得了不少的研究成果和产业化业绩。甲壳素/壳聚糖开始被众多的人认识,全国悄然兴起了甲壳素开发热。

首先是甲壳素生产能力大规模提升。甲壳素生产企业从原来的近十家发展到三百多家,经过市场洗礼,涌现出十多个上规模企业。产业布局以沿海地区为主,主要分布在浙江、江苏、福建、山东和辽宁等省。其中,浙江和江苏为甲壳素生产集中区域,企业数量和产业规模均占较大比重,尤其是浙江省的海岛小县玉环县,在不足数平方公里的区域内分布了6家甲壳素生产企业,年氨基葡萄糖生产能力达到4000余吨,出现3家年销售超亿元的省级高新技术企业。2005年全国共出口氨基葡萄糖系列产品8000余吨,消费原材料甲壳素1.6万余吨,其中从国外进口甲壳素超过5000余吨,成为名副其实的氨基葡萄糖出口大国和甲壳素进口大国。

其次是研究开发成果突出。在该阶段一些研究单位系统开展了有关工作,为深化甲壳素/壳聚糖研究奠定了基础。南京总医院金陵药物研究所全面系统地开展了甲壳素提取、理化性质、药理和毒理方面的研究工作,得到了大量的基础数据,为甲壳素在医药方面的应用奠定了实验基础。同时他们还开展了甲壳素在药物缓释方面的研究工作^[10~12]。