

氨基酸在医药及食品产业的发展趋势

余敦寿 武汉大学生命科学院 (430072)

氨基酸是生物有机体的重要组成部分,在生命现象中起着至关重要的作用。随着生物科学的进步,人类对生物体内的生理机能及代谢活动的了解,氨基酸在生物体内的重要生物机能越来越清楚。氨基酸是生命机体之营养,生存和发展极为重要的物质,在生命体内物质代谢调控、信息传递方面扮演重要角色。

近30年来,在研究、开发和应用氨基酸方面均取得重大进展,在发现新氨基酸种类和数量方面已由60年代50种左右,到现在已突破400种。在产量方面,60年代初世界氨基酸产量不过10万吨,现在已跃上百万吨,产值超百亿美元。但与实际需求量还有较大距离,据专家们预计,到2000年年产值可望达到300亿美元。氨基酸作为人类营养添加剂、调味剂、饲料添加剂、医药、农药等在食品工业、农业、畜牧业及人类健康、保健等诸多方面有着广泛的应用。

1 氨基酸的功能 氨基酸的功能一直引起人们的浓厚兴趣,可广泛应用于医药、食品、农牧渔业、农药、化妆品、保健品等各个领域。

1.1 氨基酸在医药上的应用 洛氮平衡理论的确立与人类发现在正常代谢组织蛋白中缺乏某一种即会导致整个有机体代谢紊乱,使氨基酸成为维持人体营养和治疗很多疾病的医疗药物。

医药是氨基酸相对用量不大但品种最多的一个部门,目前世界上用于药物的氨基酸及氨基酸衍生物的品种达100多种。

1.1.1 复合结晶氨基酸输液 所谓氨基酸输液,是各种氨基酸按一定比例和要求,也就是模式配合组成的一种静脉注射液,根据模式不同,氨基酸输液可分为不同类型。氨基酸输液在我国发展极为迅速,1994年全国各种氨基酸输液只1000万瓶,1996年则上升到6000万瓶,估计到2000年可达到1亿瓶以上。

氨基酸营养输液 是一种给人体补充蛋白质营养的静脉注射液,其氨基酸组成和配比依其模式不同而不同,如Wui-N模式、FAO理想模式、FAO/WHO参考模式、人乳和鸡蛋蛋白模式、土豆-鸡蛋模式等。

代血浆用输液 此类氨基酸输液以补充维持患者血容量为目的,通常采用11种氨基酸组成,输液中加入右旋糖酐等作为血容量补充剂。

止血用氨基酸输液 这种氨基酸输液由普通氨基酸输液与止血剂如氨基己酸组成,它一方面补充因失血引起的蛋白质损失,同时阻止继续出血。

婴幼儿用氨基酸输液 根据婴幼儿旺盛生长期体内保留氮及能量极少,婴幼儿肾功能尚未发育完全,肝脏等组织对营养素处理能力较差这一特点,配方选用高含量的支链氨基酸和精氨酸,而将谷氨酸和甘氨酸适当减少,并配合适量葡萄糖、维生素和电解质等。

治疗用氨基酸输液 用于肝病的氨基酸输液,是根据肝硬化病人图谱表现为支链氨基酸(Leu、Ile、Val)含量偏低,而芳香族氨基酸(Try、Phe、Tyr)偏高,血清中支/芳比下降特点而设计的。此类输液要求富含支链氨基酸。再如肾病用氨基酸输液,要求补充体内的氨基酸基本参加体内蛋白质合成,不产生或仅产生极少氮,改善患者的营养和代谢状况,减少患者尿毒症症状,获得正氮、正钾平衡,提高血清蛋白含量,达到改善肾功能效果。再如肿瘤患者氨基酸输液,是针对不同肿瘤患者特殊的氨基酸图谱,配合治疗药物而设计的。

1.1.2 要素膳及氨基酸口服液 要素膳是一种含氨基酸营养素齐全,不需或稍经消化即可吸收的无渣膳食,可供口服与管饲之用。它比静脉营养简便、经济、安全而又符合生理状态,是近代临床营养上的重大进展。氨基酸口服液发展迅速,用结晶的L型氨基酸按FAO/WHO模式配制的产品,国内市场已有产品销售。

氨基酸要素膳适用于各种原因的蛋白质缺乏和衰弱的病人,以及对蛋白质无力消化的病人,如肠道溃疡病人、手术后病人和大面积烧伤病人等。要素膳除营养类型外,还有许多特殊应用的要素膳,如婴儿用、肝功能衰竭、肾功能衰竭用以及糖尿病用等多种。

[下转插页 III]

2 氨基酸的深层次加工及新产品开发 现在国内外氨基酸产业技术发展趋势除了在生产技术和手段方面突飞猛进外,氨基酸深层次加工及新产品开发是另一趋向。氨基酸产品的涵义已从传统的蛋白质氨基酸发展到包括非蛋白质氨基酸、氨基酸衍生物及短肽类在内的一大类对人类生活和生产起着愈来愈重要作用的产品类群,这为氨基酸生产的进一步发展提供了更大市场,为氨基酸及相关产业注入新的活力。

2.1 在医药方面,氨基酸衍生物作为治疗药用于临床目前相当活跃,无论在治疗肝性疾病、心血管疾病,还是溃疡病、神经系统疾病、消炎等方面都已广泛使用,用于治疗的氨基酸衍生物不下数百种。如 4- 羟基脯氨酸在治疗慢性肝炎、防止肝硬化方面都很有效。N- 乙酰- L- 谷酰胺铝、二羟基铝- L- 组氨酸、组氨酸- 维生素 u- 蛋氨酸、N- 乙酰色氨酸的铝、钛、铋均为抗溃疡病有效药物。N- 二甲基氨基- 乙基- N- 乙酰谷氨酸能恢复疲劳、治疗抑郁症和脑血管障碍引起的运动失调。L- α - 甲基- β 酪氨酸与胍基苯丙氨酸脱羟酶的合剂, D- 3- 巯基- 2- 甲基丙酰基- L 脯氨酸和利尿药合剂, 都是很好的抗高血压药。精氨酸阿司匹林、赖氨酸阿司匹林, 既保持了阿司匹林镇痛作用, 又能降低副作用。N- 乙酰半胱氨酸甲酯盐酸对支气管炎有很好疗效。

氨基酸聚合物现正成为一种新的外科材料被用于临床试验。如以亮氨酸和酯化的谷氨酸或天门冬氨酸共聚而成的仿天然皮肤的层状伤口裹敷物, 包扎伤口后可以不必再解开而成为皮肤一部分。

多肽类药物也是氨基酸类药物应用的一个重要方面, 如谷胱甘肽是一种用于治疗肝病、药物中毒、过敏性疾病及预防白内障的有效药物。由 9 个氨基酸综合的加压素, 对细动脉、毛细血管的血压有促进上升作用, 还有利尿作用。

氨基酸衍生物还可作为抗生素和抗菌增效剂。如用长链脂肪酸酰化而成的 N- 酰化氨基酸、有高级醇经酯化而成的氨基酸酯、用低级醇把 N- 酰化氨基酸酯化成的 N- 酰基氨基酸酯, 对革兰氏阳性和革兰氏阴性菌有广谱的抗菌活性, 对霉菌也有作用, 广泛用作活性剂和防腐剂。再如青霉素 G 和溶菌酶中加入氨基酸衍生物, 特别是加入氨基酸酯, 则青霉素 G 和溶菌酶表现出强烈的抗菌力和溶菌力。

氨基酸衍生物已广泛用作抗肿瘤药物, 其作用方式有: (1) 以氨基酸作为载体的抗肿瘤药物, 如苯丙氨酸芥子气, L- 缬氨酸、L- 谷氨酸、L- 赖氨酸与苯二胺氮芥共结合物。(2) 利用氨基酸衍生物作为肿瘤细胞所需氨基酸的结构类似物达到抗肿瘤的目的, 如 S- 氨甲酰- L- 半胱氨酸。(3) 氨基酸衍生物作为酶抑制剂的抗肿瘤药物。如 N- 磷酸乙酰- L- 天门冬氨酸是一个天门冬氨酸转氨甲酰基酶的过渡状况抑制剂, 利用这个抑制剂可中断嘧啶核苷酸的合成途径达到抗肿瘤目的。(4) 氨基酸衍生物作为中间产物的肿瘤抑制剂。(5) 使癌细胞逆转的氨基酸衍生物。

2.2 在食品工业方面,氨基酸衍生物已广泛用作食品调味剂、添加剂和抗氧防腐剂, 如 6- 氮色氨酸的甜度比蔗糖高 1 300 倍, 低热量的二肽甜味剂(L- 天门冬氨酰- L- 苯丙氨酸甲酯)比蔗糖甜 150 倍。我国研制的 L- 天门冬氨酰氨基丙二酸甲酯的甜度超过蔗糖 2~ 3 万倍。补钙食品一氨基酸螯合钙和天门冬氨酸钙已商品化。

2.3 氨基酸生产状况及市场前景 据 1993 年公布的资料统计,全世界氨基酸产量达 100 万 t, 据估计现在已不低于 120 万吨。其中作为调味品及食品添加剂的约占 50%, 饲料添加剂约 30%, 药用和保健、化妆品及其他用途的氨基酸约为 20%, 但世界市场总需求量至少为 200 万 t。由于氨基酸需求量大, 价格贵, 世界各大氨基酸生产国的厂商积极发展氨基酸生产技术, 抢占世界市场, 竞争十分激烈。

日本是氨基酸生产大国。1981 年在华沙召开第一次氨基酸国际会议以后, 日本看准了氨基酸产业, 1987 年日本为保持其氨基酸生产与出口大国地位, 通产省成立了由产业、大学和政府有关专家组成的“氨基酸化学研究会”, 着手研究建立以氨基酸为基础的新型化学产业体系。这进一步促进了日本氨基酸工业的发展和科技进步。目前, 日本的世界市场占有率为 35%, 销售额占 50%。日本除谷氨酸、赖氨酸和蛋氨酸外, 小品种氨基酸占总产量的 12%, 大多数是氨基酸输液原料, 控制着世界氨基酸输液原料的一大部分市场。

从世界看, 最大的氨基酸市场是饲料添加剂, 饲料市场的最新动向就是采用低蛋白、高氨基酸、高能量的饲料, 用必需氨基酸(尤其是蛋氨酸和赖氨酸)作为补充饲料, 为禽业和养猪业带来巨大生产效益。在日本作

为饲料添加剂得到认可的有蛋氨酸、赖氨酸、色氨酸、苏氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丙氨酸等。日本为了用于饲料添加剂,还开发生物高技术生产色氨酸,1989年批准用重组菌株生产L-色氨酸。日本厂商遇到的难题是国内畜产业规模小,饲料需求量小。据Frost和Sullivan公司报告,日本蛋氨酸和赖氨酸的年消耗量为6万t和3.5万t。而德国Degussa公司估计仅赖氨酸世界市场每年约20万t。而且蛋氨酸和赖氨酸近十年来需求量逐年以约10%的比例增加。面对这一现状,日本公司积极开拓国际市场,1974年味之素与法国Qrsan公司合资建立Eurolysine公司,1984年又建立Heatland lysinc工厂,通过发酵法年产约10万t氨基酸(主要为赖氨酸)。另外,味之素公司还与Nutrosweet公司合资生产天苯甲酯。日本协和发酵工业公司在美的子公司年产2万t赖氨酸,其墨西哥子公司也在国外建立氨基酸厂,在欧洲、北美占领很多市场。

欧美厂商一方面巩固和维持自己的传统市场,一方面积极研究开发新技术。法国Rhone-Poulenc公司和德国Degussa公司控制着家畜补充饲料市场上占有最大份额的蛋氨酸市场,它们以化学合成法年产20万t,近年开始从事发酵法生产氨基酸。Rhone-Poulenc公司还在美国、东欧寻找伙伴生产蛋氨酸、赖氨酸和苏氨酸、色氨酸。Degussa公司也在开辟东欧市场,它与斯洛伐克Biotikawgk合资建立Fermes公司,1995年其苏氨酸产量达3000t、色氨酸200t、赖氨酸1000t。

韩国氨基酸生产发展也很快,味元公司年产L-苯丙氨酸1500t、L-精氨酸200t。日韩欧美等国都在积极开展重组菌株生产氨基酸技术,如赖氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、精氨酸等,但目前真正投入生产的不多。澳大利亚也建立了赖氨酸、色氨酸、苯丙氨酸的高产工程菌,但本国无氨基酸发酵工业,所需氨基酸从日本和韩国进口。从国内情况来看,我国的氨基酸产业发展很快,具有一定的规模,还形成了自己一些优势产品,我国是有12亿人口的大国,也是人口老年化发展进程非常迅速的国家,我国对药用氨基酸及其衍生物的需求量和富含氨基酸饮品(口服液)需求量都十分巨大。据国内统计,我国每年从国外进口各类氨基酸计有10多个品种,500多吨,消耗外汇4000多万美元。据国家医药部门估算,到2000年我国氨基酸输液将达1亿瓶以上,各种药用氨基酸的消耗在5000t以上。味精作为调味品在我国具有持久、稳定而庞大市场,目前食用谷氨酸的生产主要以发酵法生产,现已有十多个向吨级生产厂家,年产50多万吨。如果我们根据人均消耗0.7kg谷氨酸钠的国际标准推算,我国年耗谷氨酸84t,现有谷氨酸年产量还远远达不到要求。我国另一类产量较高的是胱氨酸及半胱氨酸系列产品,去年出口量达3000t以上,几乎占领了世界市场。我国建立了几个千吨级的L-赖氨酸厂,但因成本高而大多停产,现L-赖氨酸的年产量只不过近2000t。我国许多氨基酸研制仅停留在实验室阶段,有的品种只停留在公斤级,与生产能力相比,我国氨基酸产品的市场可谓非常庞大。

八峰制药厂投稿