

抗氧化温敏型硫辛酸分子印迹聚合物的研究动态

朱秋劲^{1,2*}, 张进³, 张孝刚^{2,4}, 许龙^{1,2}, 黄丹丹^{1,2}, 叶春^{1,2}, 陆宽^{1,2}

(1. 贵州大学酿酒与食品工程学院, 贵阳 550025; 2. 贵州省农畜产品贮藏与加工重点实验室, 贵阳 550025; 3. 贵州师范学院化学与生命科学学院, 贵阳 550018; 4. 遵义医学院, 遵义 563003)

摘要: α -硫辛酸(ALA)及其还原态二氢硫辛酸(DHLA)在生物体内的转化过程组成了良好的自由基清除剂, 壳聚糖(CS)具有良好的成膜性能和生物相容性。以 ALA/DHLA 为模板分子, CS 为功能单体, 制备温敏型 ALA-CS 分子印迹聚合物(MIPs)膜或将其固载于塑料膜中, 可以有效发挥温敏型化合物的特性, 开发防止或延缓食品劣变的活性包装材料。本文综述了基于分子印迹膜的抗氧化型包装材料的研究进展, 并对其未来发展进行了展望。

关键词: 刺激响应; 硫辛酸; 分子印迹聚合物; 缓释; 活性食品包装

Research progress in anti-oxidative and thermo-sensitive lipoic acid molecularly imprinted polymers

ZHU Qiu-Jin^{1,2*}, ZHANG Jin³, ZHANG Xiao-Gang^{2,4}, XU Long^{1,2}, HUANG Dan-Dan^{1,2}, YE Chun^{1,2}, LU Kuan^{1,2}

(1. School of Liquor & Food Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Key Laboratory of Agricultural & Animal Products Store and Processing of Guizhou Province, Guiyang 550025, China; 3. School of Chemistry and Life Science, Guizhou Normal College, Guiyang 550018, China; 4. Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China)

ABSTRACT: The mutual transformation process of α -lipoic acid (ALA) and its reduction state called dihydrolipoic acid (DHLA) constitutes a good free radical scavenger in the organism. Biopolymer chitosan (CS), meanwhile, has excellent membrane-forming ability and biocompatibility. Therefore, the preparation of ALA-CS molecularly imprinted polymers (MIPs) with ALA/DHLA as template molecules and CS as functional monomer or the immobilization of MIPs on plastic films will prevent or delay the food deterioration by taking advantage of the characteristics of temperature-sensitive compounds MIPs. A review on the research progress in anti-oxidative and thermo-sensitive lipoic acid molecularly imprinted polymers was presented and the prospect of these MIPs were proposed in this paper.

KEY WORDS: stimulus response; lipoic acid; molecularly imprinted polymer; controlled release; active food packaging

西班牙“GAIKER”公司在 2011 年发布了被誉为
关乎国家未来的“MIPFOOD”项目, 其关键的研究内

容有: 利用分子印迹聚合物(MIPs)达到探测和/或俘
获有害成分的目的, 发展天然抗氧化剂等物质的释

基金项目: 国家自然科学基金项目(31360373)、贵州省优秀科技教育人才省长专项(黔教科办 201004)

Fund: Supported by the National Nature Science Foundation of China (31360373), and Governor special fund of Guizhou Province for Excellent Scientific (QJKB 201004)

*通讯作者: 朱秋劲, 博士, 教授, 主要研究方向为食品营养与安全畜产品加工。E-mail: qiu jin_z@hotmail.com

*Corresponding author: ZHU Qiu-Jin, Professor, School of Liquor & Food Engineering, Guizhou University, No. 14, Xiahui Road, Huaxi County, Guiyang 550025, China. E-mail: qiu jin_z@hotmail.com

放从而提高食品质量的活性包装开发^[1,2]。

α -硫辛酸(ALA)具有水(微溶)/脂两溶性,可在细胞膜间自由穿梭。ALA可清除 $\cdot\text{OH}$ 、 H_2O_2 、 $^1\text{O}_2$ 、 $\text{NO}\cdot$ 、 $\cdot\text{OONO}$ 和 HClO 等自由基。虽然ALA不能清除 $\text{ROO}\cdot$ 和 $\text{O}_2\cdot^-$ 类型的自由基,但ALA的还原态二氢硫辛酸(DHLA)能清除 $^1\text{O}_2$ 以外的其他自由基,因此,ALA和DHLA在生物体内的相互转化和代谢再生过程中,能清除上述所有自由基^[3],被誉为万能抗氧化剂。2007年日本ALA在化妆品和保健食品方面的专利已占到70%,其无可见有害作用水平(NOEL)为61.9 mg/kg bw/day^[4]。中国是国际上最大的硫辛酸原料生产国及出口国,但在ALA应用产品开发方面还比较落后^[5]。有关高分子聚合物的塑料包装约占现有包装材料的35%,尤其是活性包装材料的研究,近年来已成为异常活跃的领域。美国市场对活性包装的需求年均增长率预计为7.1%,到2013年产值将达到17亿美元^[6]。

壳聚糖(CS)具有良好的成膜性和生物相容性,在食品材料方面的应用前景广阔,目前已有CS作为药物分子印迹缓释材料研究的相关报道^[7-10]。将分子印迹技术(MIT)应用于活性食品包装的前景方兴未艾。尽管食品体系与药物缓释存在类似理论、方法和难点,但鉴于食品体系在贮存时间、激活响应机制、安全性等方面的差异性和特殊性,目前在此领域的研究甚少。因此,有机地将ALA/DHLA作为模板分子,以CS为功能单体,充分发挥温敏型化合物的特性制备抗氧化型分子印迹活性食品包装材料,具有重要的研究意义。

1 硫辛酸及其抗氧化功能

ALA是一种含有二硫戊环的戊酸晶体,是由DL-6,8-二硫醇正辛酸(DL-6,8-dithioloctanoic acid)在氧化作用下转化而成的环二硫副产物,当DL-ALA被加热时,会形成线性的二硫化聚合物,一旦遇到稀氢氧化钠溶液环境,此粘性无色聚合物又将迅速转变为DL-ALA^[11]。

直到20世纪80年代末,人们才认识到ALA和DHLA属于一类强力抗氧化剂^[12]。ALA的还原和DHLA的氧化循环过程形成独特的生物抗氧化剂再生循环网络(图1),这一循环使维生素C、E、谷胱甘肽等得以还原,直至所有的自由基消除为止。ALA和DHLA的循环过程对治疗白内障、糖尿病、中风、心

脏病、动脉硬化、改善记忆、艾滋病等方面显示出疗效。DHLA清除 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{ONOO}\cdot$ 和 $\text{DPPH}\cdot$ 能力强于ALA,这与DHLA的电负性更低有密切联系^[13],DHLA上的还原型巯基具有失电子倾向,可直接清除嗜电子的 $\text{O}_2\cdot^-$ 、 $\cdot\text{OH}$ 和 H_2O_2 等活性氧。

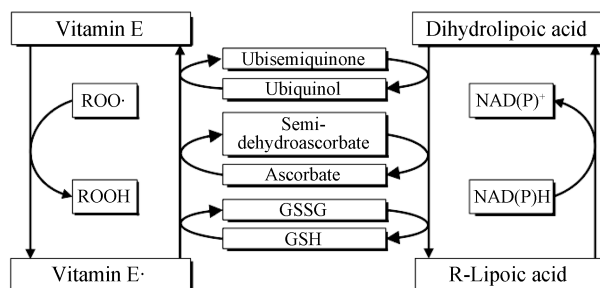


图1 生物体内VE、泛醇、VC、谷胱甘肽和R-硫辛酸间的氧还循环^[3]

Fig. 1 The oxygen cycle of VE, ubiquinol, VC, glutathione and R-lipoic acid in the organism^[3]

2 MIPs及其缓释功能

分子印迹技术(molecularly imprinted technique, MIT)是模拟自然界所存在的分子识别作用,以目标分子为模板合成高分子聚合物的新兴方法,其合成的MIPs能识别生物和化学分子,应用领域包括分离和净化、化学传感器、催化、药物输送、生物抗体和受体系统等^[14-17]。郝兰芳等^[18]用本体聚合法分别合成了S-萘普生印迹聚合物,用紫外法考察印迹聚合物的药物释放性能,结果表明,交联剂、致孔剂的用量变化会给MIPs的外观和释药性能带来变化,MIPs对S-萘普生有一定的特异性结合,可以作为一种载体控制药物的释放。MIPs给药系统研究10余年来发展迅速,要求其具备适中的刚性和柔韧性、高度的化学稳定性和安全性^[19,20]。MIT可实现“量身定制”由水分、温度等激活控释和/或特异性活性成分迁移的纳米、微米或较大的粒子,显示了很高的表面积-体积比例和特定的表面性质,可满足活性包装的条件。以分子印迹的水凝胶作为肽和蛋白质的载体在药剂学已有研究和应用,其具有响应pH、温度、离子强度、电场、特定浓度梯度的刺激调节释放特性^[21],是一种刺激响应性聚合物的智能材料^[22],目前已有 α -生育酚、黄酮类、槲皮素等数十种缓释体系报道。Moritani等^[23]以5-硝基-1,3-苯二甲酸钠(disodium

nitroisophthalate, DPA) 为模板分子制备了 N-异丙基丙烯酰胺水凝胶温度敏感型 MIPs, 当干燥的载药凝胶在较低温度下浸入水中时便立即发生水合作用并发生膨胀, 同时快速释放出药物直至达到平衡, 而当温度上升到某一特定的值时, 凝胶由于塌缩而恢复对模板分子的“记忆”, 又能明显重新吸附先前释放出的药物。

3 活性物质缓释在食品和药物之间的差异

食品保藏与药物缓释存在差异: 1) 预包装食品在密闭条件时的水分、pH 值和基质组分与在消化道环境下俨然不同。药物与体相溶剂接触, 以强介电常数和极易电离的水、pH、离子等作用达到刺激调节。水参与分子印迹中功能单体与模板分子间相互作用, 是调节药物释放的基本要素^[24], 而属于低水分或高水分且保水性强的食品依赖水的调节效果不如药物, 除非包装中的活性成分有良好的挥发性, 因此, 促使低水分活性包装中非挥发成份达到缓释控制仍是研究难点; 2) 药物缓释更注重靶向给药, 着重研究到达作用位点的释放技术, 在时间与剂量关系考察上与食品保藏迥然不同; 3) 药物缓释所考虑的温度环境非常局限, 一般以人体生理温度进行研究, 而食品存放的温度环境多变。

CS 除了显著的亲电性外, 也有清除活性氧自由基(ROS)能力, CS 及接枝或改性 CS 还对许多金属离子、生物分子具有吸附性^[25]。以表没食子儿茶素没食子酸酯为模板, CS 为单体制备的 MIPs, 其对模板的吸附量最大可达到 49.52 mg/g^[26]。CS 脱乙酰度、CS 分子量、聚合交联度等影响着聚合物结合量, 单体、模板和交联剂的比例决定了分子印迹膜形成的空穴多少, 导致了表面、溶胀扩散和溶蚀释放的差异。虽然 MIPs 已经在制备各种药物传递系统中显示出独特的优势, 将 CS 在给药系统中的应用才起步, CS 微球释放机制的研究落后于制备与应用的研究。

4 食品氧化、抗氧化和缓释材料研究

对于低水分食品, 如: 奶粉、薯片、肉干制品等, 氧化成为食品劣变的主要方式。温度升高致油脂氧化加快, 温度每升高 10 °C, 氧化速度提高 2 倍。对真空油炸食品采用充氮包装, 常温下可储存 12 个月, 但在 50 °C 贮存 2 个月其过氧化物价就会超标。在抗氧

化活性食品包装研究中, 各种成膜法是热点研究方法, 如: 用不对称的醋酸纤维素薄膜控释 L-抗坏血酸和酪氨酸, 抗氧化剂获得所期望的释放速率^[27], 也有在线性低密度聚乙烯的玉米蛋白层加入麝香草酚、香芹酚、丁香酚的薄膜报道^[28]。

干制食品的氧化更加依赖所存贮的环境温度, 温度响应性的微胶囊会因相变导致内压提高和壳壁收缩而产生微细空隙, 致使封包剂释放^[29], 如: 一些食品添加剂和香精释放更多和更快便是旁证。依赖增加温度激发壳壁的化学分解来触发释放存在可能性, 尽管还没有这方面的研究报道^[30]。

根据食品体系中存在的 ROS 类型^[31], 构建温敏型抗氧化的 MIPs 来达到延缓食品氧化的研究未见报道。目前, 国内已有获得国家专利授权(ZL96241369.0)的 BPCL 型微弱发光测量仪能够胜任对自由基、活性氧的分析, 而且关于自由基的检测技术国内已有报道^[32,33]。现已有用 CS+聚丙烯酸(PAAc)、CS+聚羟基丙基甲基丙烯酸酯(PHPMA)、CS+聚乙烯醇(PVA)和 CS+明胶接枝制备的温度和 pH 响应性水凝胶^[34], 还有 CS+顺丁烯二酸酐+N-异丙基丙烯酰胺共聚合成的温度敏感和 pH 敏感材料^[35]等研究报道, 甚至可以合成多重响应 pH 值、光、压力、电场和温度敏感分子印迹智能水凝胶^[36]。

5 展 望

随着技术的发展, 选择与 CS 关联且安全的新型温敏性材料成为可能。由于聚合体系本身特性的复杂性, 构建温敏型 ALA-CSMIPs 的影响因素众多, 并且 CS 本身的分子量、脱乙酰度等特性会因不同聚合方法和环境因素而存在差异。从聚合物的制备开始探讨, 通过不同模拟食品脂肪氧化动力学, 并探索制备出与之相吻合的温敏型抗氧化物质的 MIPs, 获取其释放规律性, 将有助于剖析油脂自动氧化与抗氧化剂之间的相互作用关系。同时, 基于 ALA/DHLA 的强抗氧化性、CS 的抗菌抗氧化和作为功能体的优势, 在构建缓释薄膜时, 必须将温敏型的 ALA-CSMIPs 制成膜或实现在塑料膜材上有效固载后, 才能进行表征验证。尽管可利用化学反应达到固载目的, 但选择粘结固载法是一种便捷可行的方式。醋酸乙烯-乙烯共聚乳液(EVA 乳液)具有良好的成膜性、耐海水、油脂、酸、碱等化学品腐蚀, 且抗菌、无毒、无味、无污染, 其只能在低于 5 °C 形成透明的薄膜, 已作为

食品塑料膜间的粘合剂广泛使用^[37]。此外,以药物缓释的研究成果用作食品缓释材料缺乏可行性,建立基于分子印迹的活性食品包装缓释理论和技术也有待努力。

参考文献

- [1] GAIKER-IK4 developed active packaging and smart labels to extend product life, <http://www.gaiker.es/ing/detallecomunicacion.aspx?id=d11b1ab8-3419-4a47-bf03-391982a0fd79>
- [2] 赵艳云, 连紫璇, 岳进. 食品包装的最新研究进展[J]. 中国食品学报, 2013 (4): 1-10.
Zhao YY, Lian ZX, Yue J. Recent Development in Food Packaging [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2013 (4): 1-10.
- [3] Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications [J]. Nutrition, 2001, 17(10): 888-895.
- [4] Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, *et al.* Safety evaluation of α -lipoic acid (ALA) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2006, 46(1): 29-41.
- [5] 夏强, 唐金国. 硫辛酸在保健食品中应用与展望[J]. 食品科技, 2008, 34(3): 227-231.
Xia Q, Tang JG. Application and perspective of α -Lipoic acid used in health food [J]. Food Sci Technol, 2008, 34(3): 227-231.
- [6] 郝晔. 美国活性包装和智能包装市场的需求年均增长率达 8.3% [J]. 印刷技术, 2010, 4: 9-10.
He Y. The active packaging and intelligent packaging market demand an average annual growth rate of 8.3% [J]. Printing Technol, 2010, 4: 9-10.
- [7] Zhou HY, Chen XG, Liu CS, *et al.* Cellulose acetate/chitosan multimicrospheres preparation and ranitidine hydrochloride release in vitro [J]. Drug Delivery, 2006, 13(4): 261-267.
- [8] Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Molecularly imprinted materials as advanced excipients for drug delivery systems [J]. Biotechnol Annu Rev, 2006, 12: 225-268.
- [9] 王丽丽, 林强. 壳聚糖印迹分子吸附性能的研究进展[J]. 化学世界, 2010, 51(008): 501-504.
Wang LL, Lin Q. Advances in the Adsorptive Power of Chitosan Imprinting Molecule [J]. Chem World, 2010, 51(008): 501-504.
- [10] 张晓菲, 刘丽宏, 丁春雷, 等. 印迹壳低聚糖在小鼠体内的代谢与组织分布[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3): 314-319.
Zhang XF, Liu LH, Ding CL, *et al.* Metabolism and distribution of imprinted chitooligosaccharides in mice [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2011, 25(3): 314-319.
- [11] Thomas RC, Reed LJ. Lipoic acid inhibition of mitochondrial malate dehydrogenase [J]. J Am Chem Soc, 1956, 78: 6148-6149.
- [12] 叶文锐, 仲伟鉴, 肖萍, 等. 硫辛酸延缓衰老作用的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2009, 26(3): 308-311.
Ye WR, Zhong WJ, Xiao PJ, *et al.* Progress on the study of anti-aging effect of lipoic acid [J]. Environ Occup Med, 2009, 26(3): 308-311.
- [13] 廖德丰, 陈季武, 谢萍, 等. α -硫辛酸和二氢硫辛酸的抗氧化作用 [J]. 华东师范大学学报(自然科学版), 2007, (2): 87-92, 136.
Liao DF, Chen JW, Xie P, *et al.* Studies on the antioxidation effects of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid [J]. J East China Normal Univ (Nat Sci), 2007, (2): 87-92, 136.
- [14] Chen L, Xu S, Li J. Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications [J]. Chem Soc Rev, 2011, 40: 2922-2942.
- [15] Chen L, Li B. Application of magnetic molecularly imprinted polymers in analytical chemistry [J]. Anal Methods, 2012, 4: 2613-2621.
- [16] Vasapollo G, Sole RD, Mergola L, *et al.* Molecularly imprinted polymers: present and future prospective [J]. Int J Mol Sci, 2011, 12: 5908-5945.
- [17] Zhu QJ, Tang J, Dai J, *et al.* Synthesis and characteristics of imprinted 17- β -estradiol microparticle and nanoparticle with TFMAA as functional monomer [J]. J Appl Polym Sci, 2007, 104(3): 1551-1558.
- [18] 郝兰芳, 陈妍, 黄艳萍, 等. S-萘普生印迹聚合物药物释放性能的研究 [J]. 天津医科大学学报, 2009, 15(3): 345-348.
Hao LF, Chen Y, Huang YP, *et al.* Study of release on the molecularly imprinted polymer for S-naproxen [J]. J Tianjin Med Univ, 2009, 15(3): 345-348.
- [19] 卜水, 林华庆, 李欣蔚. 分子印迹聚合物在缓控释给药系统中的应用 [J]. 医药导报, 2010, 29(5): 633-637.
Bo S, Lin HQ, Li XW. The application of molecularly imprinted polymer in slow controlled release drug delivery system [J]. Herald Med, 2010, 29(5): 633-637.
- [20] 张孝刚, 朱秋劲. 绿色分子印迹技术简论 [J]. 化学研究, 2011, 22(4): 100-104.
Zhang XG, Zhu QJ. Brief introduction to green molecular imprinting technology [J]. Chem Res, 2011, 22(4): 100-104.
- [21] Byrne ME, Parka K, Peppas NA. Molecular imprinting within hydrogels [J]. Adv Drug Delivery Rev, 2002, 54(1): 149-161.
- [22] Hu J, Meng H, Li G, *et al.* A review of stimuli-responsive polymers for smart textile applications [J]. Smart Mater Struct, 2012, 21(5): 1-23.
- [23] Moritani T, Alvarez-Lorenzo C. Conformational imprinting effect on stimuli-sensitive gels made with an imprinter monomer

- [J]. *Macromolecules*, 2001, 34: 7796–7803.
- [24] Puoci F, Cirillo G, Curcio M, *et al.* Molecularly imprinted polymers in drug delivery: state of art and future perspectives [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(10): 1379–1393.
- [25] 徐浩龙. 壳聚糖接枝丙烯酸酰胺-聚丙烯酸缓释膜包膜材料制备及应用[J]. *西南农业学报*, 2012, 25(4): 1528–1530.
- Xu HL. Preparation and properties of urea coated by acrylamide-grafted-on-chitosan / polyacrylamide [J]. *Southwest China J Agric Sci*, 2012, 25(4): 1528–1530.
- [26] 陈盛, 蓝华秀, 马秀玲, 等. EGCG 分子印迹壳聚糖膜的制备及性能研究[J]. *福建师范大学学报(自然科学版)*, 2012, 28(5): 67–72, 94.
- Cheng S, Lan HX, Ma XL, *et al.* Preparation and Characterization of EGCG Molecularly Imprinted Chitosan Membrane [J]. *J Fujian Teachers Univ(Nat Sci)*, 2012, 28(5): 67–72, 94.
- [27] Gemili S, Yemenicioglu A, Altnkaya SA. Development of antioxidant food packaging materials with controlled release properties [J]. *J Food Eng*, 2010, 96(3): 325–332.
- [28] Mastromatteo M, Barbuzzi G, Conte A, *et al.* Controlled release of thymol from zein based film [J]. *Innov Food Sci Emerg Technol*, 2009, 10(2): 222–227.
- [29] Du P, Mu B, Shen R, *et al.* Well-defined thermo-responsive polymeric nanocapsules by a one-pot method via surface-initiated atom transfer radical copolymerization [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2010, 4(3): 72–76.
- [30] Esser-Kahn AP, Odom SA, Sottos NR, *et al.* Triggered release of encapsulated contents [J]. *Macromolecules*, 2011, 44: 5539–5553.
- [31] Kumar S. Free Radicals and antioxidants: human and food system [J]. *Adv In Appl Sci Res*, 2011, 2(1): 129–135.
- [32] 宋西玉, 张鹏, 李海霞, 等. 硫辛酸清除自由基的反应动力学研究[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2009, 27(3): 145–150.
- Song XY, Zhang P, Li HX, *et al.* Pulse radiolysis and laser flash photolysis studies on a-lipoic acid [J]. *J Radiat Res Radiat Proces*, 2009, 27(3): 145–150.
- [33] 高月红, 郑建普, 朱春赟, 等. 抗氧化能力检测方法评估及微型化[J]. *中国药学杂志*, 2008, 43 (24): 1863–1867.
- Gao YH, Zheng JP, Zhu CZ, *et al.* Evaluation and miniaturization for antioxidant capacity measurement [J]. *Chin Pharm J*, 2008, 43(24): 1863–1867.
- [34] Sokker HH, Ghaffar AMA, Gad YH, *et al.* Synthesis and characterization of hydrogels based on grafted chitosan for the controlled drug release [J]. *Carbohyd Polym*, 2009, 75(2): 222–229.
- [35] Guo BL, Yuan JF, Gao QY. Preparation and release behavior of temperature and pH-responsive chitosan material [J]. *Polym Int*, 2008, 57(3): 463–468.
- [36] 李祖彬, 霍东霞, 王红英. 分子印迹智能水凝胶的研究进展[J]. *高分子通报*, 2007, (12): 24–28.
- Li ZB, Huo DX, Wang HY. Development of molecularly imprinted intelligent hydrogels [J]. *Polym Bull*, 2007, (12): 24–28.
- [37] 李玉芳, 伍小明. 醋酸乙烯的供需现状及国内市场前景[J]. *化学工业*, 2010, (9): 12.
- [38] Li YF, Wu XM. Production and Market Prospect of Poly (Vinylidene Chloride) Resin[J]. *Chem Ind*, 2010, (9): 12.

(责任编辑: 赵静)

作者简介



朱秋劲, 博士, 教授, 主要研究方向为食品营养与安全畜产品加工研究。
E-mail: qiu-jin_z@hotmail.com