

项目公示信息表

一、项目基本情况

奖 种	国家技术发明奖
项目名称	氨基糖类绿色制造及提质增效关键技术
完成人	赵黎明 邱勇隽 陈列欢 张善学 王宗继 焦念强
推荐单位	中国轻工业联合会
推荐单位 意见	<p>氨基糖类是广泛应用于食品、医药、农业等领域的自然界唯一阳离子糖类，具有巨大经济和社会价值。</p> <p>传统氨基糖类产品生产是由甲壳质资源——虾蟹壳经强酸、强碱处理或再经酶解制备。甲壳质资源依赖性强，且消耗大量强酸、强碱并排放大量高盐废水，环境污染严重。</p> <p>氨基糖类绿色制造及提质增效关键技术主要包括：①发明了氨基糖类生物制造技术。构建了一株高产N-乙酰氨基葡萄糖（NAG）的代谢工程菌，利用葡萄糖合成NAG；氨糖单体定向聚合制备氨基聚糖技术；筛选和构建了代谢产生具有高酶活并特异性催化水解氨基多糖的菌株，优化了与非专一性酶协同增效的水解技术。②发明了高密度蒸汽闪爆耦合酶膜氨基多糖清洁生产。采用高密度蒸汽精准闪爆技术预处理壳原料，破坏壳和多糖分子致密结晶结构，使复合酶较完全提取蛋白质并获得低分子量氨基多糖，从而大幅降低酸碱用量；通过膜分离进行废水综合处理，实现氨基多糖清洁生产和资源综合利用。③发明了中性氨基寡糖和寡糖单体制备技术。创建了基于分子修饰和物性调控的氨基寡糖膜精细分离技术；突破多个氨基寡糖稳定性和应用技术难题，解决了氨基寡糖稳定性以及氨基寡糖制剂复配稳定性难题。</p> <p>项目技术在山东润德、惠州长龙生物科技有限公司等8家企业产业化应用，取得了显著的经济和社会效益，提升了我国功能寡糖生物制造水平，对氨糖药物开发作出重要贡献，推动了氨基糖类产业的发展。</p> <p>推荐项目为国家技术发明奖。</p>

二、项目简介

(不超过 1200 字。应包含项目主要技术内容、授权专利情况、技术经济指标、应用及效益情况等)

本项目属于轻工技术领域。

氨基糖类是自然界唯一天然存在的阳离子糖类，广泛应用于食品、医药、农业等领域，具有丰富用途和重要生理活性，经济和社会价值巨大。传统商品氨基糖类是由甲壳质资源——虾蟹壳经强酸、强碱处理制备或再经酶解得到，产业面临的瓶颈在于：①甲壳质资源依赖性强，产业规模受局限；②传统工艺消耗大量强酸、强碱并排放大量高盐废水，处理难度大，环境污染极严重；③氨基寡糖产品分子量分布范围宽、成分复杂、质量不稳定、作用机理不清晰、配方产品开发困难。突破上述瓶颈，建立氨基糖类绿色生物制造和高值应用技术，是推动该产业发展的关键问题。主要发明点：

①发明了氨基糖类生物制造技术。构建了一株高产N-乙酰氨基葡萄糖（NAG）的代谢工程菌，利用葡萄糖合成NAG，80m³罐发酵水平高达115g-120g/L；发明了氨糖单体定向聚合制备氨基寡糖及多糖技术，氨基寡糖合成收率达89%；筛选和构建了代谢产生具有高酶活并特异性催化水解氨基多糖的菌株，发酵酶活力达200u/ml，比已报道的壳聚糖酶酶活提高了5倍，优化了与非专一性酶协同增效的水解技术，水解物分子量集中在350-1200Da；创建了基于分子修饰和物性调控的氨基寡糖膜精细分离技术，构建了专用色谱介质和专用离子交换树脂，率先实现了氨基寡糖单体公斤级制备和DP6-8糖规模化制造。

②发明了高密度蒸汽闪爆耦合酶膜氨基多糖高质闭环生产技术。基于对原料物理结构的分子尺度分析，采用高密度蒸汽精准闪爆技术预处理壳原料，破坏壳和多糖分子致密结晶结构，使复合酶较完全提取蛋白质并获得低分子量氨基多糖，从而大幅降低酸碱用量；通过膜分离进行废水综合处理，基于计算流体动力学模拟实现宏观膜系统和流道微流场特性的实时调控，彻底解决膜污染问题，实现了氨基多糖清洁生产和资源综合利用。

③发明了中性氨基寡糖的制备技术。基于构建的最适反应pH5-7的专一酶，建立了酶解耦合连续层析技术，首次规模化制备出pH6-8范围的中性氨基寡糖；开发了定位分子修饰和氨基基团保护等技术，突破多个氨基寡糖稳定性和应用技术难题，解决了氨基寡糖稳定性问题以及氨基寡糖与化学杀菌剂的复配稳定性问题。

基于上述发明，获得具有创新性和自主知识产权的新产品、新工艺，填补了多项技术空白。实现了氨糖发酵法制造；实现氨基寡糖单体公斤级制备，单体纯度 $\geq 98\%$ ；DP6-8糖规模化制造，含量 $\geq 85\%$ ，单糖含量 $\leq 3\%$ ；氨基多糖生产废水排放量 $< 5\%$ ，蛋白回收率 $\geq 95\%$ ，碱消耗减少75%，盐酸消耗减少30-35%；中性氨基寡糖收率 $\geq 92\%$ ，pH范围6-8；开发了氨基寡糖植物免疫诱导剂，提高农作物产量5-15%。

通过8项纵项课题，申请发明专利40件（授权30件）；壳寡糖获批新食品原料，获我国第一个壳寡糖生产许可证；获低聚糖素农药登记证2个、寡糖复配剂登记证4个；建立国家标准1项。

成果自2010年起先后在8家企业实施产业化，因本技术产生的新产品以及清洁生产综合利用、技术指标提高带来的增值，近三年新增产值达12.44亿元，新增利税2.88亿元，经济和环保效益显著。成果获中国轻工业联合会2016年技术发明一等奖、2014年科技进步一等奖。

三、客观评价

1、成果鉴定

“**基于分子修饰和物性调控的膜分离关键技术研究与应用**”。2014年7月21日**中国轻工业联合会组织**的鉴定委员会认为：“该项目系统地开展了膜分离技术在轻化工领域应用基础研究，解决了相关共性技术问题，实现了工程应用和产业化示范”，“**建立了具有自主知识产权的基于物性调控的单糖和寡糖膜分离关键技术、待分离物质分子修饰的膜分离关键技术、组合膜分离技术等共性技术体系；实现了高纯度 γ -氨基丁酸大豆低聚糖、低盐酿造酱油、低聚异麦芽糖、水溶性壳寡糖原料生物农药等产业化应用以及甲壳素、葡萄糖酸生产过程中的酸碱回收与清洁生产**”，“项目取得了良好的经济和社会效益，为提升我国轻化工领域的分离提取技术水平提供了技术支撑，具有广泛的推广应用价值。专家鉴定委员会同意项目通过鉴定，**技术达到了国际先进水平**。建议项目成果在食品、发酵、制药、化工等领域进一步加大推广应用”。（附件：中轻联科鉴字[2014]第017号）

2、科技查新

通过**教育部科技查新工作站（L06）**对本项目三项技术发明点的进行国内外相同或类似研究对比分析，检索的结果表明项目的三个技术发明点：1）氨基糖类生物法制造技术中利用葡萄糖合成 N-乙酰氨基葡萄糖的发酵法的规模和技术水平都高于文献报道，氨基糖单体定向聚合制备氨基多糖及寡糖的合成收率明显高于文献报道，酶法水解壳聚糖制备壳寡糖的酶活明显高于文献报道、酶解产品的分子量分布明显优于文献报道；2）酶膜耦合氨基多糖清洁生产技术采用高密度蒸汽精准闪爆技术预处理壳原料，破坏壳和多糖分子致密结晶结构，使复合酶较完全提取蛋白质并获得低分子量氨基多糖，从而大幅降低酸碱用量，通过膜分离进行废水综合处理，实现氨基多糖清洁生产和资源综合利用，该技术应用于雪蟹壳制备氨基多糖，实现每 100 公斤蟹壳制备几丁质 18-20 公斤，回收高品质蛋白粉 20-25 公斤，回收饲用蛋白 4-6 公斤；30%的碱液用量减少 75%以上，2-4%的废稀碱回收率 >95%，浓盐酸消耗量减少 30-35%，排放水 COD<50ppm，未见相同研究内容报道。以及 3）中性氨基寡糖的制备技术规模化制备出 pH6-8 范围的中性氨基寡糖，开发了定位分子修饰的阴离子精准转换技术和负压脱氧氨基基团保护等技术，防止了保藏和加工过程中的美拉德反应、氧化反应和自聚合反应，解决了氨基寡糖稳定性问题以及氨基寡糖与化学杀菌剂的复配稳定性问题，与国内外同类研究注重氨基寡糖的应用及原理研究不同。查新结果认为委托的**三项查新点“具有国内外新颖性”（科技查新报告，编号 201636000L060151），认为其“综合技术已达到国际先进水平”（科技咨询报告，编号 2016360000L065151）。**

3、用户报告及第三方证明

1) 海南正业中农高科股份有限公司的用户报告指出，“通过膜技术回收甲壳素生产的废酸液、废碱液，基本实现了生产工艺废水微排放，同时回收蟹壳蛋白作为生物肥料；通过对壳寡糖进行酶法处理和物料物性调控，通过膜过滤手段获得窄分子量分布的 DP6-8 壳寡糖产品寡糖原料药，为高品质寡糖生物农药的生产提供了有力的技术保证”，“2012 年氨基寡糖素产品获农药登记证（编号：PD20121813，PD20121446），并获首届中国绿色农药博览会金奖”，“通过与华东理工大学发酵工业分离提取技术研发中心的合作……有效地促进了企业效益的增长和综合竞争力的提升”。

2) 海南省植保总站的应用证明表明：自 2013 年以来，5%氨基寡糖素水剂等系列寡糖产品先后在全省 10 多个市县的水稻、豇豆、辣椒、冬瓜、芒果、荔枝、龙眼、木瓜、胡椒、菠萝等作物上开展试验示范 50 次，试验示范面积 3000 亩，试验结果表明，每季作物减少 3 次用药，**减少化学农药使用率达 30%**，每亩节约用药成本 300 元，**可使蔬菜增产 15%-20%，果树增产 10%-20%，粮食作物增产 5%-10%**，带动农民增收 2 亿元，示范效果获得了广大农民的广泛认可，产生了大的社会效益。

3) 氨基寡糖新食品原料生产许可证获国家卫生和计划生育委员会批准，获得全国工业产品生产许可证：壳寡糖，编号 QS371328011298。

4) 氨基寡糖生物农药类产品获得农药登记证 4 个，编号：PD20121813，PD20121446，PD20130557，PD20130558。

5) 制订食品添加剂脱乙酰甲壳素（壳寡糖）国家标准 GB29941-2013，参与制订壳寡糖行业标准，项目号 2013-1877T-QB。

6) 低聚壳寡糖获批饲料添加剂生产许可证，编号鲁饲添（2014）H02009。

7) 产品经中国广州分析测试中心检测，壳二糖、壳三糖、壳四糖的纯度都达到了 95%以上，壳五糖、壳六糖的纯度都达到了 90%以上，食品级壳寡糖脱乙酰度达到 97%、纯度达到 76%。

四. 推广应用情况

技术在山东润德生物科技有限公司、江苏澳新生物工程股份有限公司、惠州长龙生物科技有限公司、海南正业中农高科股份有限公司、山东卫康生物医药科技有限公司、山东鲁健生物医药科技有限公司、山东海力生物制品有限公司、青岛博智汇力生物科技有限公司等国内 8 家行业龙头企业产业化实施(表 1)。进行了氨基单糖 NAG 发酵法清洁生产, 实现了氨基寡糖单体公斤级制造和中性氨基寡糖规模化制造; 开发了多种氨基寡糖特殊医学用途配方食品、氨基寡糖生物农药混剂、氨基寡糖植物免疫诱导剂、氨基寡糖饲料添加剂、氨基寡糖冲施肥等产品。建成了国内规模最大、产能 3000 吨/年的发酵法氨糖生产线, 建成了国内规模最大 5000 吨/年的氨基寡糖植物免疫诱导剂生产线、氨基寡糖生产线 4 条 (年产 500 吨 1 条、年产 300 吨 2 条和年产 50 吨 1 条)、年产 100 吨中性氨基寡糖生产线 1 条、100 公斤/年氨基寡糖单体中试示范线 1 条、100 吨氨基寡糖保健产品和特殊医学用途特谷物配方食品生产线 3 条。开发了 5%、6%氨基寡糖植物免疫诱导剂, 平均提高农作物产量 5-15%, 推广面积 4000 多万亩次。实施过程中, 帮助上述企业完成了壳寡糖获批新食品原料的申报工作、获我国第一个壳寡糖生产许可证; 获低聚糖素农药登记证 2 个、寡糖复配剂登记证 2 个; 获得壳寡糖饲料添加剂和添加剂预混合饲料产品批文; 建立国家标准 1 项。

近 3 年由于新技术发明和技术突破得以工业化实施生产的新产品、技术升级带来的质量提高或产能提高带来的新增产值、废水处理资源化利用的水节约和环保成本节约, 实现新增产值 12.44 亿元, 新增利税 2.88 亿元。取得了显著的经济效益和社会效益, 对于我国生物发酵产业、大健康产业、农业、畜牧业等健康发展具有重要意义。

成果有效提升了我国功能寡糖生物制造水平、分离提取技术水平, 显著提高了企业的整体技术水平和产品质量, 有效地提高了企业产品在国际市场的核心竞争力, 对我国功能氨糖药物开发、膜及色谱分离技术在复杂生物发酵和食品体系中的应用技术升级等均有重要贡献。

表 1 主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话	应用情况
山东润德生物科技有限公司	氨糖生物制造技术	2013-2016	张弘治/ 13781131655	NAG, 氨基葡萄糖盐酸盐, 氨基葡萄糖硫酸盐
江苏澳新生物工程有限公司	氨糖生物制造技术	2013-2016	陈进利/ 13861420090	NAG, 氨基葡萄糖盐酸盐, 氨基葡萄糖硫酸盐
山东卫康生物医药科技有限公司	清洁生产技 术、壳寡糖应 用技术	2012-2016	王宗继/ 18669988801	保健品、特膳食品、氨基寡糖原料
海南正业中农高科股份有限公司	清洁生产技 术、DP6-8 糖 制备技术、寡 糖稳定性技术	2010-2016	张善学/ 13976633062	生物农药、氨基寡糖作物免疫诱抗剂
肇庆长龙生物科技 有限公司	中性壳寡糖制 备技术、壳寡 糖单体制备技 术	2013-2016	何志强/ 13928388028	寡糖标准品、中性氨基寡糖、氨基寡糖原料
山东鲁健生物医 药科技有限公司	壳寡糖应用技 术	2013-2016	陈向东/ 15153913955	氨基寡糖复方保健品
山东海力生物制 品有限公司	氨基多糖清洁 生产技术	2012-2016	姜明庆/ 13805451488	氨基多糖原料
青岛博智汇力生 物科技有限公司	分离提取技 术、壳寡糖应 用技术	2012-2016	张斌/ 13853218885	氨基寡糖饲料预混添加 剂、海洋寡糖肥料、海洋 功能糖

五、主要知识产权证明目录（不超过 10 件）

应填写直接支持本项目主要技术发明点成立且已授权的知识产权，包括发明专利、计算机软件著作权、集成电路布图设计权和植物新品种权等。涉密项目可采用其他科技所属权的认可方式。应按与主要技术发明点的密切程度排序，前 3 个应填写核心知识产权。对于发明专利，知识产权类别选择发明专利，然后依次填写发明名称，国家（地区），专利号，授权公告日，专利证书上的证书号，发明人，专利权人以及专利的有效状态。

知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	高产 N-乙酰氨基葡萄糖代谢工程菌及其构建方法和应用	中国	ZL 2014103 36950.1	2016		华东理工大学	赵黎明, 邱勇隽, 王耀松, 夏泉鸣, 蒋丽华, 范立强, 周家春	有效
发明专利	一种甲壳素的清洁生产工艺	中国	ZL 2013100 56441.9	2015-11-11	1833410	华东理工大学	赵黎明, 王耀松, 陈超琴, 夏泉鸣, 蒋丽华, 周家春, 邱勇隽	有效
发明专利	一种凝胶层析制备壳寡糖单体的方法	中国	ZL 2011100 68951.9	2014-01-15	1336455	惠州长龙生物科技有限公司	陈列欢, 肖辉, 李燕, 曾毅伟, 赵黎明	有效
发明专利	一种应用复合酶制备壳寡糖的方法	中国	ZL 2011104 05284.9	2013-01-09	1117665	海南正业中农高科股份有限公司	张善学	有效
发明专利	一种甲壳素生产过程中废碱液的循环利用方法	中国	ZL 2008102 35932.9	2012-05-28	948432	海南正业中农高科股份有限公司	夏文水, 赵黎明, 姜启兴	有效
发明专利	一种单糖的纳滤分离方法	中国	ZL 2013100 06970.8	2016-03-16	1989533	华东理工大学	赵黎明, 赵鹤飞, 杨杨, 夏泉鸣	有效
发明专利	一种供产妇食用含低聚肽和低聚糖的组合物	中国	ZL 2011102 17602.9	2012-07-01	999585	山东卫康生物医药科技有限公司	程仁英, 王宗继, 焦念强	有效

发明专利	一种含壳寡糖的杀菌剂农药组合物	中国	ZL 2011101 25705.2	2012- 10-24	1065988	海南正 业中农 高科股 份有限 公司	张善学, 肖 斌, 陆红霞, 徐俊光, 蓝忆忆	有效
发明专利	一种用于外 伤愈合的组 合物及其制 备方法	中国	ZL 2012101 78375.8	2013- 10-02	1280929	山东卫 康生物 医药科 技有限 公司	李秀婷, 陈晓东, 王宗继, 焦念强	有效

六、主要完成人情况表

姓名	赵黎明	排名	1	技术职称	教授
工作单位	华东理工大学			行政职务	副院长
完成单位	华东理工大学				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>1, 该创新理念和关键技术体系的建立者和主要开发者，项目的总体负责人，并指导和协同企业进行了产业化实施。</p> <p>2, 是发明点 1、2、3 的主要发明人（ZL201410336950.1、ZL 201310056441.9、ZL 201110068951.9、ZL 200810235932.9、ZL 201310006970.8、CN104788585A、CN104059872A、CN104861005A）。</p> <p>3, 是 2 项国家自然科学基金项目的课题负责人，山东省自主创新和成果转化项目的技术负责人，发表 SCI 论文 12 篇，公开或授权 6 项发明专利。</p>					

姓名	邱勇隽	排名	2	技术职称	助理研究员
工作单位	华东理工大学			行政职务	无
完成单位	华东理工大学				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>是发明点 1（ZL201410336950.1、CN104788585A、CN104059872A）和发明点 2（ZL201310056441.9，CN104861005A）的完成人之一，对构建高产 N-乙酰氨基葡萄糖的基因工程菌、氨基多糖/氨基寡糖的清洁生产工艺的小试研发做出了贡献。</p>					

姓名	陈列欢	排名	3	技术职称	博士
工作单位	惠州长龙生物技术有限公司			行政职务	副总、技术总监
完成单位	肇庆长龙生物技术有限公司				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>是发明点 3（ZL 201110068951.9，201510396596.6，201510396557.6）的主要发明人，是广东省省级科技计划项目负责人，负责建立了 200 吨高品质壳寡糖生产线、中性氨基寡糖生产示范线。</p>					

姓名	张善学	排名	4	技术职称	高工
工作单位	海南正业中农高科股份有限公司			行政职务	技术总监
完成单位	海南正业中农高科股份有限公司				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>是本成果发明点 1（ZL 201110405284.9）和发明点 3（ZL 201110125705.2、ZL201410001243.7、ZL201310319358.6）的主要完成人，是科技部农业科技成果转化资金项目和海南省科技厅重点科技计划项目主要负责人，负责氨基寡糖生物农药试制、生产和应用开发；负责寡糖生物农药中试工艺研究；开发系列寡糖复配产品，并组织开展标准化登记试验，取得农药登记证。</p>					

姓名	王宗继	排名	5	技术职称	高工
工作单位	山东卫康生物医药科技有限公司			行政职务	董事长
完成单位	山东卫康生物医药科技有限公司				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>是发明点 3（ZL201110217602.9、ZL201210178375.8、ZL201110215620.3）的主要发明人，是科技部科技型中小企业创新基金项目和山东省自主创新及成果转化专项主要完成人之一，对基于酶膜耦合技术的氨基多糖、氨基寡糖清洁生产线的建设和产品开发及市场推广做出了重大贡献。</p>					

姓名	焦念强	排名	6	技术职称	工程师
工作单位	山东卫康生物医药科技有限公司			行政职务	技术总监
完成单位	山东卫康生物医药科技有限公司				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>是发明点 3（ZL201110217602.9、ZL201210178375.8、ZL201110215620.3）的主要发明人，是科技部科技型中小企业创新基金项目和山东省自主创新及成果转化专项主要负责人，是 300 吨/年基于酶膜耦合技术的氨基多糖、氨基寡糖清洁生产线示范线建设的主要负责人。</p>					

七、完成人合作关系说明

华东理工大学与惠州长龙生物技术有限公司（原肇庆长龙生物技术有限公司）、海南正业中农高科股份有限公司、山东卫康生物医药科技有限公司等单位合作，共同完成“氨基糖类绿色制造及提质增效关键技术”体系的开发和应用，成果获得的授权专利、承担的科研项目及鉴定成果：

1、邱勇隽为华东理工大学赵黎明课题组核心成员，自 2010 年 3 月开始作为团队主要技术人员参加课题研究和产业化示范，是中国发明专利“高产 N-乙酰氨基葡萄糖代谢工程菌及其构建方法和应用”（授权号 ZL201410336950.1）、“一种甲壳素的清洁生产工艺”（授权号 ZL 201310056441.9）等专利的发明人之一，权利人华东理工大学，发明人为赵黎明、邱勇隽等。

2、陈列欢、赵黎明自 2010 年开展科研合作，是中国发明专利“一种凝胶层析制备壳寡糖单体的方法”（授权号 ZL 201110068951.9）的主要发明人。陈列欢 2013 年后作为惠州长龙生物技术有限公司（原肇庆长龙生物技术有限公司）技术总监，具体负责和华东理工大学产业化示范和产学研合作，是华东理工大学—长龙生物壳寡糖研发中心副主任。

3、张善学是海南正业中农高科股份有限公司技术总监，从 2010 年起具体负责正业中农与华东理工大学的产学研合作工作，具体联合实施壳寡糖绿色生物制造和在生物农药领域应用技术开发等任务，是 2014 年中国轻工业联合会科技进步一等奖、海南省科技进步二等奖等成果的共同完成人。

4、王宗继是山东卫康生物医药科技有限公司董事长，自 2010 年 11 月开始与华东理工大学赵黎明团队建立产学研合作关系。赵黎明、邱勇隽、张善学、王宗继等合作完成“基于分子修饰和物性调控的膜分离关键技术研究及产业化应用”，成果通过了中国轻工业联合会组织的成果鉴定，鉴定证书编号：中轻联科鉴字[2014]第 017 号。

5、中国发明专利 ZL 201110217602.9，专利名称“一种供产妇食用含低聚肽和低聚糖的组合物”，授权日期 2012 年 7 月 1 日，权利人为山东卫康生物医药科技有限公司，发明人程仁英；王宗继；焦念强。焦念强为山东卫康生物医药科技有限公司技术总监。

第一完成人签名：