综述

木质素的提取、降解技术及其在制药领域中应用的研究进展

羊佳薇，陈晟伟，苏为科*，许文灏*
（浙江工业大学，长三角绿色制药协同创新中心，浙江杭州 310014）

摘要：木质素是一种天然的芳香生物聚合物，通常由无规聚合的芳香醚单元结构经高度交联而成，是继纤维素与半纤维素以外分布广、产量大的生物质资源，有望成为重要且廉价的芳烃来源，对制药领域而言至关重要。为了更好地将木质素应用于制药领域中，该文综述了木质素的提取方法、降解技术，对木质素及其降解与改性产物在医药领域的应用进行总结归纳，为木质素资源的充分利用与功能化应用提供参考。

关键词：木质素；提取；降解；药理活性；药用辅料；高分子材料
中图分类号：O636.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)09-1283-11
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.001

Research Process of Lignin Extraction, Degradation and Application in Pharmaceuticals

YANG Jiawei, CHEN Shengwei, SU Weike*, XU Wenhao*
(*Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT: Lignin is a kind of natural aromatic biopolymer, which is usually composed of highly cross-linked aromatic ether unit structures through random polymerization. It is a widely distributed and high-yield biomass resource, inferior to cellulose and hemicellulose. It is expected to become an important and inexpensive source of aromatics, which is crucial for the pharmaceutical field. This paper reviews the current extraction methods, degradation technologies of lignin, and summarizes the applications of lignin and its degradation and modification products in the pharmaceutical field, so as to provide some references for the full utilization and functional application of lignin resources.

Key Words: lignin; extraction; degradation; pharmacological activity; pharmaceutic adjuvant; polymeric material

木质纤维素作为目前绝大多数陆生植物体的主要组成部分，在干燥植物体中的含量可达 90%以上。同时木质纤维素作为一种重要的可再生碳源，通常来源于秸秆、木材等农业与工业废弃物，在自然界中的储备量极大。较淀粉、糖类等可再生碳源而言，木质纤维素不能食用且不能作为饲料，但是可以作为不占用粮食储备的生物质资源，所以木质纤维素的再利用已成为各国竞相研究的热点，对解决未来能源危机与粮食问题而言意义重大。

研究[1]表明，木质纤维素通常由半纤维素（25%～35%）、纤维素（35%～50%）和木质素（10%～25%）等 3 类生物质大分子构成。其中纤维素和半纤维素，已经被用作再生纤维材料并通过降解与生物转化为醇类生物燃料，成为淀粉与糖浆的理想代替品，研究与应用已较为成熟[2—5]。木质素是唯一的芳烃可再生资源，降解后的产物能够直接转化为苯酚、糠醛、多酚、苯甲酸等重要的化工原料，因而木质素同样是一种无法代替的宝贵资源。但目前对于木质素的应用研究却远不及纤维素和半纤维素，通常作为纤维素生产中的废弃物，被用作

收稿日期：2023-02-10
作者简介：羊佳薇(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：机械化学及绿色制药。
通信作者：苏为科(1961—)，男，博士生导师，教授，从事绿色制药技术开发与应用的研究。
E-mail：suweike@zjut.edu.cn
许文灏(1986—)，男，讲师，从事机械化学技术开发与应用的研究。
E-mail：xuwenhao@zjut.edu.cn

固体燃料、混凝土减水剂及工业表面活性剂[6—8]，利用率仅为实际产量的0.5%，实际应用与其价值极度不匹配。

木质素难以开发利用的主要原因与其本身的化学特性密切相关。首先，木质素是一种复杂的酚类聚合物，主要由对香豆醇（**H**）、松柏醇（**G**）和芥子醇（**S**）组成（图1）。这3种苯丙醇单元通过不同的连接方式形成复杂的三维网状结构[9]。在不同植物中，上述3种苯丙醇单元的含量与分布各不相同[10]。例如，在橡木等软木木质素中，主要的苯丙醇单元为**S**，占90%以上；而在桦木等硬木的木质素中，**S**与**G**单元含量各占约50%；而秸秆等草本的木质素中同时含有3种苯丙醇单元。如表1所示，由于各类木材木质素的化学结构差异性非常大，寻找通用性强的降解改造方案存在一定的困难。其次，木质素之间的单元主要是通过C-O键和C-C键连接的，主要分为β-*O*-4、α-*O*-4、4-*O*-5、5-5、β-5以及β-β等多种连接方式，如图1所示[11—14]。其中，β-*O*-4键是木质素连接键中占主导地位的化学键，达到一半以上。同时，木质素作为芳烃资源的宝库，其降解产物能够满足制药工业对于芳烃类物质的需求，是摆脱煤炭、石油等非可再生资源依赖的突破口[15]。研究并突破木质素的降解与再利用的核心问题，对于制药工业的重要性不言而喻[16—19]。

表1　不同来源木质素中的组成单元分布和连接方式

Tab.1　Monomer Distribution and Ligature of Lignins from Different Sources

木质素	组成单元及其占比/%			连接键及其占比/%				
来源	**H**	**G**	**S**	β-*O*-4	β-5	β-β	5-5	4-*O*-5
软木	<5	≈95	≈0	45～50	9～12	2～6	5～7	2
硬木	0～8	25～50	45～75	60～62	3～11	3～12	<1	2
草本	5～35	35～80	20～55	74～84	5～11	1～7	—	—

1　木质素的提取与分离技术

木质素通常以木质纤维素的形式存在于植物中[20—21]，因此木质纤维素生物质是木质素的首要来源，如稻草秸秆、木材废屑、中药残渣等，以上生物质基本被用作燃料或者直接丢弃。第二个来源是是纸浆和造纸工业，该行业每年生产约5 000万吨木质素，其中仅不到2%的木质素被实际回收用作化学产品。因此，降解研究的先决条件是如何经济且高效地提取并分离木质素，目前主要的提取方法有硫酸盐法、亚硫酸盐法、碱性法、溶剂法及非热力学法等[22]（图2），接下来就目前常见几种木质素的提取策略进行介绍。

1.1　硫酸盐与亚硫酸盐法

木质素包含富电子的芳烃结构，在碱性条件下易被强亲核性的硫酸根离子及亚硫酸根离子进攻，发生硫化及磺化反应而引入巯基、亚磺酸基等水溶性基团，增加了木质素在水中的溶解度，从而与纤

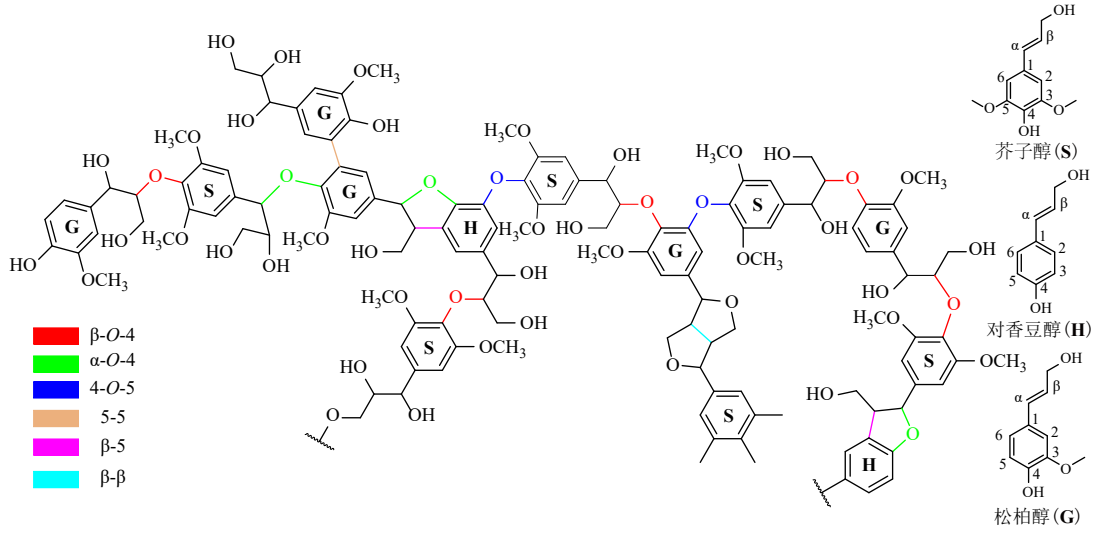


图1　木质素的结构及连接方式

Fig.1　Structure and Ligature of Lignins

维素分离。

根据使用的含硫试剂不同，最后提取获得的木质素为硫酸盐木质素与亚硫酸盐木质素。其中，硫酸盐木质素是采用硫化物作硫代试剂，在强碱催化下对木质素进行取代，生成水溶性良好的硫酚钠盐，随后通过酸化游离出硫酸盐木质素[23—24]。通用的生产流程为：将木质素纤维素加至氢氧化钠和硫化钠的浓溶液中，升温到 165 ～ 175 ℃硫代反应 1 ～ 2 h；反应结束后滤除纤维素残渣，随后通过酸沉淀获得硫酸盐木质素。硫酸盐木质素的生产工艺简单且产物易于分离，但木质素在提取过程中会发生化学变化，如大多数 α- 芳醚键和 β- 芳醚键的断裂与再缩合，同时分子中引入了大量的含硫官能团（硫酸盐木质素的硫含量可达到 1.5%～ 3%）。

亚硫酸盐木质素通常采用亚硫酸钠、亚硫酸钙及亚硫酸铵作磺化试剂[25—26]，生产方法基本与硫酸盐木质素类似，但由于强亲水性亚磺基的引入，获得的产物实际为水溶性非常好的木质素磺酸盐，可用作商业减水剂与分散剂。亚硫酸法目前被大量用于造纸工业中，是纸浆前处理的重要手段，可在除去木质素的同时漂白造纸纤维。

1.2 碱法提取木质素

木质素为复合多酚聚合物，结构中含有一定数量的酚羟基与羧基，具有一定的酸性，能在强碱加热条件下转化为可溶性盐，从而与纤维素分离，提取后的木质素又可通过酸沉复原[27]。因此，碱法提取木质素被广泛运用于木质纤维素前处理、木质纤维素脱木质素以及再生纤维加工等领域中[28]。例如，TAN 等[29]为了能够更好地利用秸秆中的碳水化合物，将玉米秸秆置 150 ℃的 1%硫酸中回流反应 10 min，再移至 80 ℃的 1%氢氧化钠溶液中回流 60 min，结果显示木质素的去除率为 33.3%，便于回收秸秆中的木糖和葡萄糖。MORAIS 等[30]采用 0.1 mol/L 氧化镁溶液以 1 ∶ 10 的固液比在 190 ℃下预处理玉米芯 50 min，木质素的去除率达到 19.18%，将所得玉米芯酶解制备总糖的产率可提高到 49.68%，有助于提高利用玉米发酵制备生物染料的效率。

碱法提取木质素条件简单，并且不会引入含硫基团，所得提取物的纯度和收率较高，但目前仅限于草本植物来源的木质素的提取以及脱除中，对于硬木及软木来源的木质素的提取效果不佳。该技术

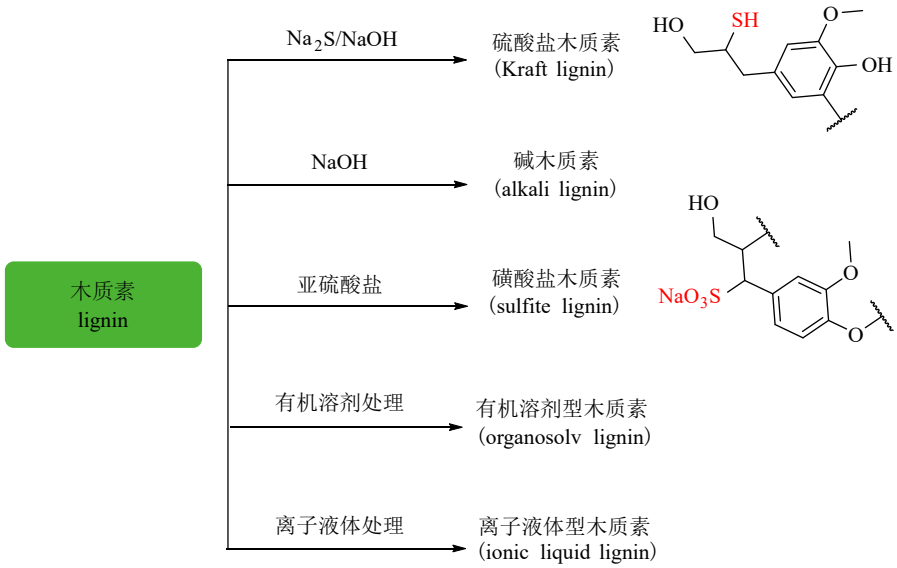


图 2 提取木质素的基本思路

Fig.2 Basic Ideas for Extracting Lignins

通常需要使用大量的氢氧化钠、氢氧化钙、氨水等作碱性试剂，木质素结构中的醚键在浓碱作用下易发生水解及再缩合，导致产生更难降解的C-C键，并且部分芳烃还会被降解而损失。因此，目前碱法提取主要用于草本植物木质纤维素糖化的前处理[31—32]。

1.3 溶剂法提取木质素

木质素可溶胀甚至溶解于有机溶剂中，从而与纤维素分离。因此，通过各种有机溶剂直接提取木质素也是一种方案。目前已知醇类、酮类、醚类等极性有机溶剂[33—36]都能较好地溶解并提取木质素，但通常要使用高温、高压或添加适量的催化剂[37]来提高提取效率。例如，LI等[38]报道使用1,4-丁二醇水溶液作溶剂、16%的氢氧化钠溶液为催化剂、微量氯化钙进行活化，能以较高收率提取木质素，其中碱的加入促进了木质素结构中C-ONa键的形成、醚键和酚羟基的数量减少。该法能高效制备木质素基活性炭。

溶剂法提取木质素使用的有机溶剂通常沸点较低且易挥发，在长时间高温处理条件下损耗大，难以满足工艺需求。因此，新的溶剂提取技术以及寻找不易挥发的高性能溶剂是溶剂法提取木质素的研究方向。离子液体与低共熔混合物因不易挥发和溶解性能好的特点被用于提取木质素[39—41]，常用的主要有1-丁基-3-甲基咪唑鎓氯化物、深共晶溶剂(deep eutectic solvents)等。例如，LOU等[42]使用氯化胆碱和乳酸组成的深共晶溶剂浸泡麦秸，能显著去除半纤维素并有效提取木质素，是生产高产量和高纯度木质素的可行方法。

2 木质素的降解

木质素作为生物质高分子，提取与利用的前提是对其进行充分降解与改造，转化为有价值的小分子芳烃或是低分子木质素。因此，木质素研究的重中之重是获得高效且廉价的降解技术。本项将总结目前木质素的解聚与降解技术。木质素中起连接作用的化学键多为芳烃醚键，能量高且呈化学惰性，不能单纯依靠水解反应来破坏，因此其降解方法与其他生物质大分子差异显著。随着各类高效物理处理手段与化学反应的显现，木质素降解的研究越来越火热。根据降解的基本手段，现有方法可以归纳为如下几种。

2.1 木质素的热降解

热降解主要是指在绝氧条件下用强热处理木质素[43—44]，使木质素芳烃之间的C-C与C-O化学连接键断裂，直接将木质素转化为小分子酚类液体及可燃性气体。这是经典的木质素降解处理方法，主要用来生产燃气等。YU等[45]分别使用3种不同粒径桦木原料0.21～0.50、0.85～1.70和2.06～3.15 mm）以及不同温度（标准大气压下，300～900 ℃），在固定床反应器中进行热降解，考察反应条件对所获产物及结构（图3）的影响。结果表明，热降解温度升高，则焦油和气体产率增加、焦炭产率降低；由于颗粒内反应，较大颗粒条件下焦炭产率较高，较小颗粒条件下则是气体产量增加。进一步研究表明，在木质素热降解过程中，木质素的脂肪侧链先被氧化为气体，留下大量的芳香环结构，导致生成的焦炭结构更加有序，并且对于大颗粒原料而言，热降解过程还伴随着颗粒内的反应，会产生一些稠环芳烃。

常规热降解木质素的过程伴随着大量化学反应，产物较杂并且有相当部分转化为气体，芳烃收率较低。因此，为了更好地控制木质素热解的产物，可通过加入各种无机催化剂来实现单体的脱水、脱羧及脱羰基反应，获得更多有价值的芳烃类产品[46—47]。TANG等[48]制备了碱处理改性HZSM-5沸石催化剂，提高了其催化裂解木质素的效果，从而提高了愈创木酚、丁香酚等含氧芳烃的产率。热降解木质素操作简单、试剂需求较少，但能耗显著，并且会产生气体而导致芳烃收率下降，因此结合化学催化剂进行快速降解并控制热降解产物将会是未来的发展方向。

2.2 木质素的化学降解

由于化学反应更具有结构针对性，化学降解法目前已成为木质素资源利用的主要技术，大多数研究主要集中于木质素结构中占比较高β-*O*-4连接键的化学降解，包括金属催化降解、非金属催化降解、电化学与光化学降解技术等。

2.2.1 催化氢化降解木质素

金属催化剂通过与木质素β-*O*-4键上的氧配合，通过催化氢化可破坏C-O与C-C连接键，将木质素转化为小分子芳烃以及呋喃衍生物，催化加氢常用的氢源为氢气、甲酸以及醇类化合物，常见的催化剂为过渡金属负载催化剂。例如CHEN等[49]使用凹凸棒石为载体、1,4-二噁烷为溶剂、乙醇为原位氢源，通过共浸渍法制备了Co/m-ATP催化剂，使用该催化剂催化氢解碱木质素8 h，生物油产率可达63.1%。FRAGOSO等[50]使用醇类与酮类为还原剂，Pt/氧化铝为催化剂降解硫酸盐木质素，主要产生2-甲氧基酚为主体的非烷基化酚类单体。

2.2.2 氧化降解木质素

木质素中β-*O*-4、β-β等连接键还能被强氧化剂氧化而断裂，使用催化剂时甚至可利用空气与双氧水等弱氧化剂来实现这一过程，因此逐渐成为绿色降解木质素的研究热点。按照使用试剂的不同，木质素氧化降解还可以进一步细分。

本法通常采用氧化性较强的过渡金属作催化剂，使用氧气、双氧水等作清洁氧化剂来实现木质素的氧化降解。例如，CRESTINI等[51]使用甲基三氧化铼（$MeReO_3$）作催化剂，通过空气氧化实现了木质素的侧链氧化和芳香环裂解。经分析证实，木质素的烷基侧链在该条件下发生了氧化断裂，木质素被直接降解为香草醛、4-羟基-3-甲氧基苯甲酸、黏糠酸内酯和对苯醌衍生物（图4A）。WANG等[52]采用乙酸铜（Ⅱ）作金属氧化剂、1,10-菲咯啉作催化剂，实现了木质素C_β-H键的氧化降解，木质素降解率可达99%，降解产物主要为芳香酸衍生物。机制研究表明，乙酸铜与1,10-菲咯啉形成的络合物与羟基酮形成类中间体，使C_α-C_β键能降低约100 kJ/mol，因此更易被氧化裂解（图4B）。该团队的进一步研究[53]还表明，采用$BF_3{\cdot}OEt_2$作催化剂，可同时裂解木质素β-1键，最终获得产率大于63%的酯类降解产物及大于30%的酚类降解产物（图4C），实现了降解产物的结构控制。

2.3 木质素的生物降解

虽然木质素具有抵抗微生物入侵植物体的作用，但仍可被自然界的微生物作为碳源进行利用，因此通过筛选合适的微生物以及分离相关酶，可实现木质素的生物降解。

真菌通过产生酶［如漆酶（laccases）、木质素过氧化物酶（lignin peroxidase，LiP）、锰过氧化物酶（manganese peroxidase，MnP）、多功能过氧化物酶（versatile peroxidases，VPs）等］来降木质素大分子。然而，微生物还可以分泌芳醇氧化酶和多酚过氧化物酶来进一步分解木质素产生的芳烃，可能会导致芳烃资源损失。

基于上述几种酶的结构与适用范围，目前已发展出多种木质素的酶解方法。首先，氧化性相对

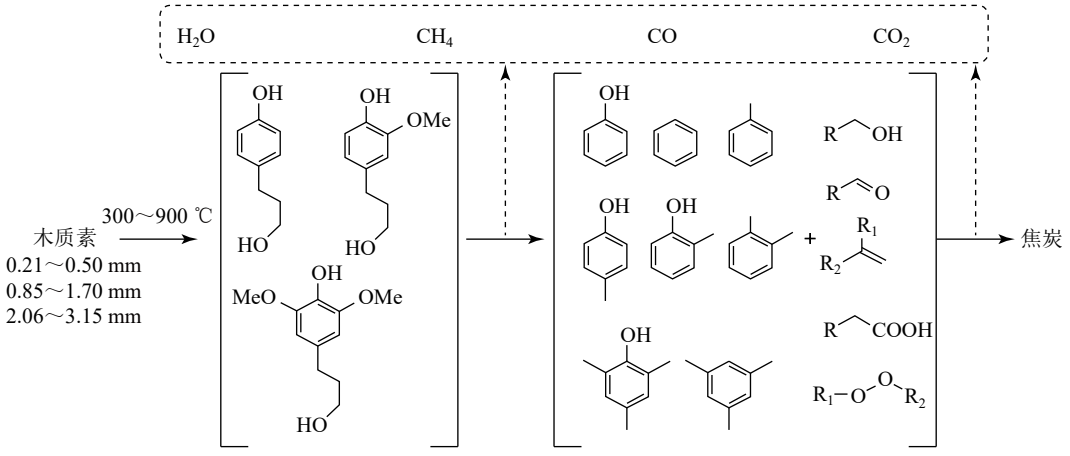


图3 桦木木质素的热降解产物

Fig.3 Pyrolysis Products of Beech Lignins

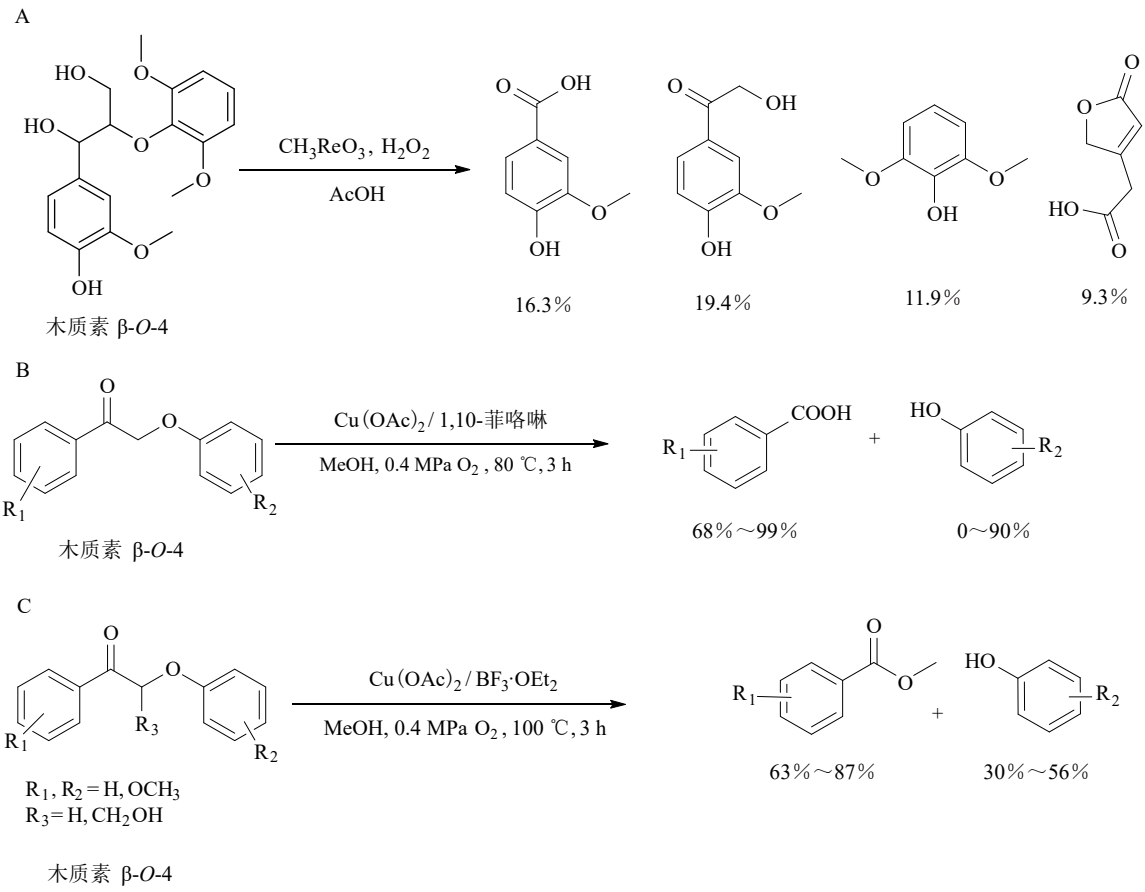


图 4　氧化降解木质素的实例

Fig.4　Cases of Lignin Degradation by Oxidation Reactions

较强的过氧化物酶被用于降解木质素时，通常会添加过氧化氢来启动催化循环，保证木质素的顺利氧化[54—55]。例如，MAJEKE 等[56]研究表明，LiP 虽然能高效降解木质素，但降解过程伴随苯氧基自由基和醌类中间体的产生，它们会随机耦合为难以降解的聚合物。因此通过额外添加醌氧化还原酶可以限制 LiP 引起的木质素再聚合，通过 2 种酶的协同应用，可使木质素的相对分子质量降低 31%以上，且产物主要为单体酚。ZHANG 等[57]研究用漆酶、LiP 和 MnP 共同降解玉米秸秆木质素，降解率达到 25.79%。该降解过程可破坏木质素的大分子结构（苯环结构），生成较多的酸性化合物。PRADYAWONG 等[58]在 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（TEMPO）存在下用漆酶解聚硫酸盐木质素（图 5），以扩大酚类和非酚类化合物的氧化反应，并进一步将获得的降解木质素与蛋白质制成复合黏合材料，该木质素蛋白黏合剂表现出更强的弹性模量、更高的热稳定性和更高的湿黏合性能。

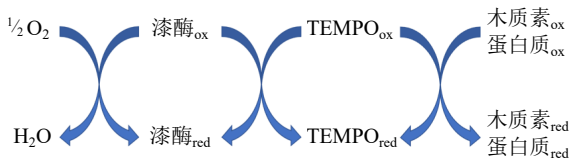


图 5　漆酶 -TEMPO 体系氧化木质素的反应

Fig.5　Lignin Oxidation Reaction by Laccase-TEMPO System

3　木质素及其降解产物在医药行业的应用

木质素完全降解可得到苯、甲苯、二甲苯、苯酚等化工基本原料，有望实现替代石油、煤炭等化石资源，这是木质素降解研究的主要目标。木质素

本身也是一种生物兼容性高且力学性能好的新材料，经过部分降解以及化学改性后，相对分子质量减小，获得的小分子木质素亲水性增加，也有望成为高性能的新型药用材料或药理活性物质。因此，本项将综述木质素降解物在医药领域的拓展应用。

3.1 木质素及其降解产物的药理活性研究

木质素降解后，相对分子质量变小、活性基团增加，因此产生了一定的药理活性，通过一定的化学改性后可获得具有不同药理功能的药物。HUANG 等[59] 以木质素磺酸钠为材料制备了阿维菌素 - 木质素磺酸偶联物（EB-SL），其中阿维菌素通过磺酰胺键与木质素连接。该共轭物的结构通过 IR、^{1}H NMR 和元素分析进行了表征。释放试验结果表明，EB-SL 在纯水和土壤中释放时能保持其原始结构，磺胺键未断裂。光解试验表明，与阿维菌素悬浮浓缩物（EB-SC）相比，EB-SL 的光解半衰期增加了 1.5 倍。温室中的生物活性测试表明，EB-SL 不仅具有与 EB-EC 相似的杀虫毒性，而且持续时间更长：EB-SL 在 19 d 内对乳杆菌的致死率保持在 70%以上，而作为对照的 EB-SC 在施用 11 d 后低于 50%。ZHANG 等[60] 制备了粒径 60 ～ 200 nm 的木质素纳米颗粒（LNPs）作药物载体，结果显示纳米粒中的总酚含量与提取木质素的抗氧化活性成正比。YUN 等[61] 报道了从竹子中提取的木质素可用作生物医学领域的新型抗菌剂，其中相对分子质量较低的木质素表现出优秀的抑制革兰阴性菌（大肠埃希菌和沙门菌）和革兰阳性菌（链球菌和金黄色葡萄球菌）的能力，还能改善大肠埃希菌诱导的小鼠腹泻症状。SUN 等[62] 使用木质素磺酸钠和铜（Ⅱ）离子（Ls-Cu^{2+}）建立了自催化体系，并用其制备有机水凝胶。结果表明，Ls-Cu^{2+} 可在室温下诱导过硫酸铵（APS）生成自由基，随后在不到 30 s 内引发羟乙基丙烯酰胺（HEAA）在水 - 甘油二元相中的自由基聚合，整个反应过程无需除去氧气，此外 Ls-Cu^{2+} 催化剂还赋予了有机水凝胶紫外线阻挡（约 100%）和导电性能，可进一步用作表皮传感器。HASEGAWA 等[63] 研究了木质素磺酸盐对 α- 葡萄糖苷酶的影响，结果显示其对酶活性产生了可逆性的非竞争性抑制；在人结肠腺癌细胞中，木质素磺酸盐还能抑制 2- 脱氧葡萄糖的摄取；将木质素磺酸盐饲喂给大鼠后，大鼠对蔗糖或葡萄糖摄取的血糖反应显著降低，粪便中的糖含量更高，说明木质素磺酸可通过抑制 α- 葡萄糖苷酶活性和肠道葡萄糖吸收来降低血糖水平。SATO 等[64] 报道了低分子氧化木质素酚（lignin-derived low-molecular-weight oxidized lignophenol，LOLP）可以改善高脂饮食（high-fat diet，HDF）喂养小鼠肾脏的炎症和纤维化。研究表明，HFD 喂养组小鼠肾脏的巨噬细胞数量、纤维化面积占比、促炎标志物肿瘤坏死因子 α（TNF-α）和趋化因子配体 2（Ccl_2）以及纤维化标志物转化生长因子 β（TGF-β）的 mRNA 表达显著高于正常喂养组。而通过给予 0.6% LOLP 治疗 8 周，HFD 喂养组小鼠肾脏的巨噬细胞浸润程度、间质纤维化面积以及促炎和纤维化标志物的 mRNA 表达都下调，表明 LOLP 抑制了巨噬细胞浸润和纤维化面积的增加，并上调了 AMP 活化蛋白激酶（AMPK）磷酸化水平，可改善 HFD 引起的肾损伤。

3.2 基于木质素及其降解产物的医用材料

木质素经初步降解后，由于活性羟基增加并具备一定的亲水性，通过化学改性可制备各种高性能医药材料。XIE 等[65] 将木质素硫化铜（LS-CuS）纳米复合材料掺入聚乙烯醇（PVA）水凝胶中，制备了具有近红外激活的光热、光动力和过氧化物酶样性能的 LS-CuS@PVA 复合水凝胶。LS-CuS@PVA 在过氧化氢存在的条件下，经近红外（NIR）光照射 10 min 后，可显著抑制大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的菌落形成，还可消除已形成的细菌生物膜并抑制生物膜的形成，有潜力用于伤口愈合和伤口敷料。ZHANG 等[66] 基于木质素的生物兼容性、抗氧化性和抗菌性，制备了一种新型木质素 - 壳聚糖 -PVA 复合水凝胶作为伤口敷料。木质素的引入有效提高了水凝胶机械强度（拉伸应力高达 46.87 MPa）、蛋白质吸附能力和伤口环境调节能力。在小鼠伤口模型中，该复合水凝胶能显著加速伤口愈合，为高效的皮肤伤口护理和管理提供了新的机会。DOMÍNGUEZ-ROBLES 等[67] 利用熔丝制造成型技术将木质素与聚乳酸（PLA）制备成 3D 复合材料。首先，将木质素与蓖麻油混合后包覆在 PLA 颗粒上，将

其在 200 ℃下熔融挤出，拉制 PLA 复合物长丝，所得细丝中木质素负载量为 0 ～ 3%。木质素的加入使该复合材料具有较低的抗断裂性和较高的可润湿性，并显示出抗氧化能力，能在 5 h 内有效清除 80% 的 2,2- 联苯基 -1- 苦基肼基（DPPH）自由基，显示出对于伤口护理的潜在益处。AADIL 等 [68] 制备并表征了负载银纳米颗粒的 PVA- 相思木来源木质素纳米纤维垫。使用从相思木中提取的碱木质素作还原剂，原位合成银纳米颗粒；再使用静电纺丝技术制备掺有银纳米颗粒的相思木来源木质素纳米纤维垫。扫描电镜表征结果显示，该纳米纤维的平均直径为 100 ～ 300 nm，进一步研究表明其对环状芽孢杆菌和大肠埃希菌具有显著抗菌活性。

3.3　基于木质素及其降解产物的药物递送系统

木质素及其降解产物具有低细胞毒性与优秀的生物活性，通过部分降解木质素可提高水溶性与反应性，便于包载各类药物，适于开发功能性药物递送系统。此外，木质素纳米颗粒具有比大分子木质素颗粒更好的药物负载能力，适于作为药物和基因递送系统。ALQAHTANI 等 [69] 采用相分离法制备了负载姜黄素的口服木质素纳米颗粒，所得颗粒平均粒径为 104 nm，对姜黄素的包封效率为 92%。体外释放试验表明，该木质素纳米颗粒在模拟胃液中具有较高的稳定性，在肠道环境中释放缓慢；在与单层 Caco-2 细胞模型共孵育的试验中，该纳米颗粒组的表观渗透性是姜黄素原料药组的 5 倍；体内试验表明，纳米颗粒组的姜黄素生物利用度是原料药组的 10 倍。 ZHOU 等 [70] 制备了叶酸修饰的磁性木质素纳米颗粒来负载盐酸多柔比星。结果表明，通过逐层沉积法可在木质素中空纳米粒的表面均匀地覆盖 Fe_3O_4 纳米颗粒，再通过表面修饰叶酸，从而获得磁场和叶酸双重响应性。体外试验结果显示，这种靶向作用增强了 HeLa 细胞对该纳米粒的摄取。SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ 等 [71] 以甲基丙烯酸木质素和壳聚糖低聚物的纳米载体作为载体，装载了来自染色茜草、水飞蓟、问荆和蓖麻的提取物，实现了体外对小新壳梭孢的生长抑制。

改性后的木质素还可作为片剂辅料，代替传统的微晶纤维素，同时可提供额外的抗氧化等功效。DOMÍNGUEZ-ROBLES 等 [72] 研究表明，将木质素与微晶纤维素结合并用作直接压片的赋形剂，可制得四环素（TC）缓释片。并探究了不同压力，以及木质素作为唯一赋形剂和与微晶纤维素混合作为赋形剂对片剂性能的影响。结果显示，所得木质素基片剂的密度和压碎强度较差；使用 5 t 压缩力制备的片剂中 TC 的释放量为总剂量的 40%～ 70%，而使用 2 t 压缩力制备的片剂显示出更快、更高的 TC 释放量（总剂量的 60%～ 90%）。该研究表明，木质素与微晶纤维素混合压片能显著改变 TC 的释放行为和最终累积释放量，并为制剂提供了额外的抗氧化性能，因此木质素可作为潜在药用辅料。PISHNAMAZI 等 [73] 采用 Alcell 木质素、乳糖一水合物和微晶纤维素作辅料，制备乙酰水杨酸片剂，然后表征制品的溶出速率。结果显示，含有 Alcell 木质素的片剂具有更快的释药速度、更快的崩解时间和更高的片剂硬度。

上述研究成果充分表明，木质素的降解产物可以作药效成分，改性后的木质素还可以作药物载体及药用辅料，尤其是经过初步降解的纳米木质素以及木质素改性物，为木质素的增值利用提供了新方向。

4　总结

文章详述了木质素的基本结构、提取方法和降解技术，并着重介绍木质素及其降解物在医药工艺中的应用。木质素是一种重要的芳烃资源，深入剖析其提取、降解的各种方法，同时关注木质素在医药工业中的应用，对医药开发及可再生生物质资源应用而言意义重大。

参考文献：

[1]　HIMMEL M E, DING S Y, JOHNSON D K, *et al*. Biomass recalcitrance: engineering plants and enzymes for biofuels production [J]. *Science*, 2007, **315**(5813): 804-807.

[2]　KLEMM D, KRAMER F, MORITZ S, *et al*. Nanocelluloses: a new family of nature-based materials [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, **50**(24): 5438-5466.

[3]　HABIBI Y, LUCIA LA, ROJAS O J. Cellulose nanocrystals: chemistry, self-assembly, and applications [J]. *Chem Rev*, 2010, **110**(6): 3479-3500.

[4]　BRITO B S L, PEREIRA F V, PUTAUX J L, *et al*.

Preparation, morphology and structure of cellulose nanocrystals from bamboo fibers [J]. *Cellulose*, 2012, **19**: 1527-1536.

[5] LU Q L, CAI Z H, LIN F C, *et al*. Extraction of cellulose nanocrystals with a high yield of 88% by simultaneous mechanochemical activation and phosphotungstic acid hydrolysis [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2016, **4**(4): 2165-2172.

[6] LI C, ZHAO X, WANG A, *et al*. Catalytic transformation of lignin for the production of chemicals and fuels [J]. *Chem Rev*, 2015, **115**(21): 11559-11624.

[7] CHEN J, LIU C, WU S B, *et al*. Enhancing the quality of bio-oil from catalytic pyrolysis of kraft black liquor lignin [J]. *RSC Adv*, 2016, **6**(109): 107970-107976.

[8] PENG C N, ZHANG G Y, YUE J R, *et al*. Pyrolysis of black liquor for phenols and impact of its inherent alkali [J]. *Fuel Process Technol*, 2014, **127**: 149-156.

[9] ZAKZESKI J, BRUIJNINCX P C, JONGERIUS A L, *et al*. The catalytic valorization of lignin for the production of renewable chemicals [J]. *Chem Rev*, 2010, **110**(6): 3552-3599.

[10] ABU-OMAR M M, BARTA K, BECKHAM G T, *et al*. Guidelines for performing lignin-first biorefining [J]. *Energy Environ Sci*, 2021, **14**(1): 262-292.

[11] MUNK L, SITARZ A K, KALYANI D C, *et al*. Can laccases catalyze bond cleavage in lignin? [J]. *Biotechnol Adv*, 2015, **33**(1): 13-24.

[12] OVEJERO-PÉREZ A, RIGUAL V, DOMÍNGUEZ J C, *et al*. Organosolv and ionosolv processes for autohydrolyzed poplar fractionation: lignin recovery and characterization [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, **197**: 131-140.

[13] SUN D, LV Z W, RAO J, *et al*. Effects of hydrothermal pretreatment on the dissolution and structural evolution of hemicelluloses and lignin: a review [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **281**: 119050.

[14] WANG H M, WANG B, WEN J L, *et al*. Structural characteristics of lignin macromolecules from different *Eucalyptus* species [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2017, **5**(12): 11618-11627.

[15] WANG M, WANG F. Catalytic scissoring of lignin into aryl monomers [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(50): e1901866.

[16] PATEL D K, PATEL K. Potential therapeutic applications of eudesmin in medicine: an overview on medicinal importance, pharmacological activities and analytical prospects [J]. *Pharmacol Res - Modern Chin Med*, 2022, **5**: 100175.

[17] SHI Y, MAN J, HUANG Y, *et al*. Overexpression of PnMYB2 from *Panax notoginseng* induces cellulose and lignin biosynthesis during cell wall formation [J]. *Planta*, 2022, **255**(5): 107.

[18] CARRION C C, NASROLLAHZADEH M, SAJJADI M, *et al*. Lignin, lipid, protein, hyaluronic acid, starch, cellulose, gum, pectin, alginate and chitosan-based nanomaterials for cancer nanotherapy: challenges and opportunities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **178**: 193-228.

[19] SHIKINAKA K, NAKAMURA M, OTSUKA Y, *et al*. Strong UV absorption by nanoparticulated lignin in polymer films with reinforcement of mechanical properties [J]. *Polymer*, 2020, **190**(3): 122254.

[20] LANGAN P, PETRIDIS L, O'NEILL H M, *et al*. Common processes drive the thermochemical pretreatment of lignocellulosic biomass [J]. *Green Chem*, 2014, **16**(1): 63-68.

[21] BOERJAN W, RALPH J, BAUCHER M. Lignin biosynthesis [J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2003, **54**: 519-546.

[22] SHUAI L, LUTERBACHER J. Organic solvent effects in biomass conversion reactions [J]. *ChemSusChem*, 2016, **9**(2): 133-155.

[23] CHAKAR F S, RAGAUSKAS A J. Review of current and future softwood kraft lignin process chemistry [J]. *Ind Crops Prod*, 2004, **20**(2): 131-141.

[24] BUNZEL M, SCHÜSSLER A, TCHETSEUBU SAHA G. Chemical characterization of *Klason lignin* preparations from plant-based foods [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, **59**(23): 12506-12513.

[25] UGARTONDO V, MITJANS M, VINARDELL M P. Comparative antioxidant and cytotoxic effects of lignins from different sources [J]. *Bioresour Technol*, 2008, **99**(14): 6683-6687.

[26] JUNG H J, VAREL V H, WEIMER P J, *et al*. Accuracy of *Klason lignin* and acid detergent lignin methods as assessed by bomb calorimetry [J]. *J Agric Food Chem*, 1999, **47**(5): 2005-2008.

[27] KIM J S, LEE Y Y, KIM T H. A review on alkaline pretreatment technology for bioconversion of lignocellulosic biomass [J]. *Bioresour Technol*, 2016, **199**: 42-48.

[28] GLASSER W G, DAVÉ V, FRAZIER C E. Molecular weight distribution of (semi-) commercial lignin derivatives [J]. *J Wood Chem Technol*, 1993, **13**(4): 545-559.

[29] TAN L, TANG Y Q, NISHIMURA H, *et al*. Efficient production of bioethanol from corn stover by pretreatment with a combination of sulfuric acid and sodium hydroxide [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2013, **43**(7): 682-695.

[30] MORAIS A R C, ZHANG J, DONG H, *et al*. Development of an ammonia pretreatment that creates synergies between biorefineries and advanced biomass logistics models [J]. *Green Chem*, 2022, **24**(11): 4443-4462.

[31] KIM S, HOLTZAPPLE M T. Lime pretreatment and enzymatic hydrolysis of corn stover [J]. *Bioresour Technol*, 2005, **96**(18): 1994-2006.

[32] KAAR W E, HOLTZAPPLE M T. Using lime pretreatment to facilitate the enzymic hydrolysis of corn stover [J]. *Biomass Bioenerg*, 2000, **18**(3): 189-199.

[33] SUN F, CHEN H. Enhanced enzymatic hydrolysis of wheat straw by aqueous glycerol pretreatment [J]. *Bioresour Technol*, 2008, **99**(14): 6156-6161.

[34] CAI C M, ZHANG T Y, KUMAR R, *et al*. THF co-solvent enhances hydrocarbon fuel precursor yields from lignocellulosic biomass [J]. *Green Chem*, 2013, **15**(11): 3140-3145.

[35] GRANDE P M, VIELL J, THEYSSEN N, *et al*. Fractionation of lignocellulosic biomass using the OrganoCat process [J]. *Green Chem*, 2015, **17**(6): 3533-3539.

[36] LUTERBACHER J S, AZARPIRA A, MOTAGAMWALA A H, *et al*. Lignin monomer production integrated into the γ-valerolactone sugar platform [J]. *Energy Environ Sci*, 2015, **8**(9): 2657-2663.

[37] JIANG Z C, HU C W. Selective extraction and conversion of lignin in actual biomass to monophenols: a review [J]. *J Energy Chem*, 2016, **25**(6): 947-956.

[38] LI Y X, HOU S X, WEI Q Y, *et al*. Effect of alkali and 1,4-butanediol contents on the extraction of lignin and lignin-based activated carbon [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(50): 34386-34394.

[39] BRANDT A, RAY M J, TO T Q, *et al*. Ionic liquid pretreatment of lignocellulosic biomass with ionic liquid-water mixtures [J]. *Green Chem*, 2011, **13**(9): 2489-2499.

[40] SOCHA A M, PARTHASARATHI R, SHI J, *et al*. Efficient biomass pretreatment using ionic liquids derived from lignin and hemicellulose [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, **111**(35): E3587-3595.

[41] CHATEL G, ROGERS R D. Review: oxidation of lignin using ionic liquids—an innovative strategy to produce renewable chemicals [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2014, **2**(3): 322-339.

[42] LOU R, ZHANG X. Evaluation of pretreatment effect on lignin extraction from wheat straw by deep eutectic solvent [J]. *Bioresour Technol*, 2022, **344**(Pt B): 126174.

[43] SU X, FU Y, SHAO Z, *et al*. Light-colored lignin isolated from poplar by ultrasound-assisted ethanol extraction: structural features and anti-ultraviolet and anti-oxidation activities [J]. *Ind Crops Prod*, 2022, **176**: 114359.

[44] SHEN X, ZHANG C, HAN B, *et al*. Catalytic self-transfer hydrogenolysis of lignin with endogenous hydrogen: road to the carbon-neutral future [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, **51**(5): 1608-1628.

[45] YU J, SUN L S, BERRUECO C, *et al*. Influence of temperature and particle size on structural characteristics of chars from *Beechwood pyrolysis* [J]. *J Anal Appl Pyrolysis*, 2018, **130**: 127-134.

[46] ASMADI M, KAWAMOTO H, SAKA S. Gas- and solid/liquid-phase reactions during pyrolysis of softwood and hardwood lignins [J]. *J Anal Appl Pyrolysis*, 2011, **92**(2): 417-425.

[47] FIGUEIRÊDO M B, HITA I, DEUSS P J, *et al*. Pyrolytic lignin: a promising biorefinery feedstock for the production of fuels and valuable chemicals [J]. *Green Chem*, 2022, **24**(12): 4680-4702.

[48] TANG S, ZHANG C, XUE X, *et al*. Catalytic pyrolysis of lignin over hierarchical HZSM-5 zeolites prepared by post-treatment with alkaline solutions [J]. *J Anal Appl Pyrolysis*, 2019, **137**: 86-95.

[49] CHEN J, WANG D, LU X, *et al*. Effect of cobalt(Ⅱ) on acid-modified attapulgite-supported catalysts on the depolymerization of alkali lignin [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2022, **61**(4): 1675-1683.

[50] FRAGOSO D M D A, BOUXIN F P, MONTGOMERY J R D, *et al*. Catalytic depolymerisation of isolated lignin to fine chemicals: depolymerisation of kraft lignin [J]. *Bioresour Technol Rep*, 2020, **9**: 100400.

[51] CRESTINI C, PRO P, NERI V, *et al*. Methyltrioxorhenium: a new catalyst for the activation of hydrogen peroxide to the oxidation of lignin and lignin model compounds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, **13**(7): 2569-2578.

[52] WANG M, LU J M, ZHANG X C, *et al*. Two-step, catalytic C-C bond oxidative cleavage process converts lignin models

and extracts to aromatic acids [J]. *ACS Catal*, 2016, **6**(9): 6086-6090.

[53] WANG M, LI L H, LU J M, *et al*. Acid promoted C-C bond oxidative cleavage of β-*O*-4 and β-1 lignin models to esters over a copper catalyst [J]. *Green Chem*, 2017, **19**(3): 702-706.

[54] XIA Y, CHEN T Y, WEN J L, *et al*. Multi-analysis of chemical transformations of lignin macromolecules from waterlogged archaeological wood [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **109**: 407-416.

[55] JANUSZ G, PAWLIK A, SULEJ J, *et al*. Lignin degradation: microorganisms, enzymes involved, genomes analysis and evolution [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, **41**(6): 941-962.

[56] MAJEKE B M, COLLARD F X, TYHODA L, *et al*. The synergistic application of quinone reductase and lignin peroxidase for the deconstruction of industrial (technical) lignins and analysis of the degraded lignin products [J]. *Bioresour Technol*, 2021, **319**: 124152.

[57] ZHANG Y H. Production of biofuels and biochemicals by *in vitro* synthetic biosystems: opportunities and challenges [J]. *Biotechnol Adv*, 2015, **33**(7): 1467-1483.

[58] PRADYAWONG S, QI G, SUN X S, *et al*. Laccase/TEMPO-modified lignin improved soy-protein-based adhesives: adhesion performance and properties [J]. *Int J Adhes Adhes*, 2019, **91**: 116-122.

[59] HUANG Y, LI X, XIONG Q, *et al*. Preparation and insecticidal activity evaluation of emamectin-lignin sulfonic acid conjugate with antiphotolysis property [J]. *ACS Omega*, 2022, **7**(33): 29046-29053.

[60] ZHANG X, YANG M K, YUAN Q P, *et al*. Controlled preparation of corncob lignin nanoparticles and their size-dependent antioxidant properties: toward high value utilization of lignin [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, **7**(20): 17166-17174.

[61] YUN J, WEI L, LI W, *et al*. Isolating high antimicrobial ability lignin from bamboo kraft lignin by organosolv fractionation [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, **9**: 683796.

[62] SUN D, LI N, RAO J, *et al*. Ultrafast fabrication of organohydrogels with UV-blocking, anti-freezing, anti-drying, and skin epidermal sensing properties using lignin-Cu^{2+} plant catechol chemistry [J]. *J Mater Chem A*, 2021, **9**(25): 14381-14391.

[63] HASEGAWA Y, KADOTA Y, HASEGAWA C, *et al*. Lignosulfonic acid-induced inhibition of intestinal glucose absorption [J]. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo), 2015, **61**(6): 449-454.

[64] SATO S, NORIKURA T, MUKAI Y, *et al*. Lignin-derived low-molecular-weight oxidized lignophenol stimulates AMP-activated protein kinase and suppresses renal inflammation and interstitial fibrosis in high fat diet-fed mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, **318**: 108977.

[65] XIE Y, GAN C, LI Z, *et al*. Fabrication of a lignin-copper sulfide-incorporated PVA hydrogel with near-infrared-activated photothermal/photodynamic/peroxidase-like performance for combating bacteria and biofilms [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, **8**(2): 560-569.

[66] ZHANG Y, JIANG M, ZHANG Y, *et al*. Novel lignin-chitosan-PVA composite hydrogel for wound dressing [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **104**: 110002.

[67] DOMÍNGUEZ-ROBLES J, MARTIN N K, FONG M L, *et al*. Antioxidant PLA composites containing lignin for 3D printing applications: a potential material for healthcare applications [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(4): 165.

[68] AADIL K R, MUSSATTO S I, JHA H. Synthesis and characterization of silver nanoparticles loaded poly (vinyl alcohol) -lignin electrospun nanofibers and their antimicrobial activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **120**(Pt A): 763-767.

[69] ALQAHTANI M S, ALQAHTANI A, AL-THABIT A, *et al*. Novel lignin nanoparticles for oral drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(28): 4461-4473.

[70] ZHOU Y, HAN Y, LI G, *et al*. Preparation of targeted lignin-based hollow nanoparticles for the delivery of doxorubicin [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2019, **9**(2): 188.

[71] SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ E, LANGA-LOMBA N, GONZÁLEZ-GARCÍA V, *et al*. Lignin-chitosan nanocarriers for the delivery of bioactive natural products against wood-decay phytopathogens [J]. *Agronomy*, 2022, **12**(2): 461.

[72] DOMÍNGUEZ-ROBLES J, STEWART S A, RENDL A, *et al*. Lignin and cellulose blends as pharmaceutical excipient for tablet manufacturing via direct compression [J]. *Biomolecules*, 2019, **9**(9): 423.

[73] PISHNAMAZI M, IQBAL J, SHIRAZIAN S, *et al*. Effect of lignin on the release rate of acetylsalicylic acid tablets [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **124**: 354-359.