

## 纳他霉素介绍

天然防腐剂替代化学防腐剂是食品工业发展的一个必然趋势。随着人们对食品安全意识的增强和提高，食品行业日趋规范，食品中防腐保鲜剂必然将向天然、绿色的方向发展，这是食品工业发展的一个必然趋势。

### 一、简介

早在 1955 年，struyk 等人从南非 Natal 州 Pietermaritzburg 镇附近的土壤中分离到纳塔尔链霉菌 (*Streptomyces natalensis*)，并从中分离出了一种新的抗真菌物；1957 年，Struyk 等称这种新的物质为匹马菌素 (Pimaricin)；1959 年，Burns 等人在美国的 Chattanooga 的土壤中也分离到了一株恰塔努加链霉菌 (*Streptomyces chattanoogenisis*)，并从其培养物中分离得到田纳西菌素 (Tennecetin)；此后的研究证明，匹马菌素和田纳西菌素都为同一种物质；并被世界卫生组织 (WHO) 规定为纳他霉素。我国早期对纳他霉素的译名为游霉素。

纳他霉素 (Natamycin) 是一种多烯大环内酯类抗真菌剂，其分子是一种具有活性的环状四烯化合物，它是由 5 个多聚乙酰合成酶基因编码的多酶体系合成。

该抗生素是一种很强的抗真菌试剂，能有效地抑制霉菌、酵母菌等真菌的生长，有些真菌能产生真菌毒素 (mycotoxins)，真菌毒素对人类有致癌、致畸、致震

巯、致出血、致皮炎等作用。因此纳他霉素用于食品防腐不仅可以解决食品腐败，还能减少真菌毒素对人类的毒害，与其他抗菌成分相比，纳他霉素对哺乳动物细胞的毒素低，可以广泛用于真菌引起的疾病。除此之外，由于纳他霉素的溶解度低，可用其对食品的表面进行处理以增加食品保质期却不影响食品的风味和口感。

纳他霉素作为天然生物防腐剂在食品中具有很多优点：延长食品的保质期，减少因为变质而引起的食品回收，降低生产成本；防止酵母和霉菌引起的变质；不改变食品的风味；抗菌作用时间长；低剂量等。

1982年6月，美国食品与药品管理局(FDA)正式批准纳他霉素可用作食品防腐剂。归类为GRAS《generally regarded as safe (美国食品药物主管机构给予的检验标记)安全可靠》产品。美国CFR编码：21CFR172, 55, CAS: 7681-93-8,

1997年3月，我国卫生部已正式批准纳他霉素作为食品防腐剂。至今为止已有60多个国家被批准应用：包括欧盟、大部分北美、东欧、以及一些中东国家。

## 二、理化性质

纳他霉素是一种多烯炔大环内酯类抗真菌剂，其分子是一种具有活性的环状四烯化合物，含3个以上的结晶水，其外观白色（或奶油色），为无色、无味的结晶粉末，分子式 $C_{33}H_{47}NO_{13}$ ，相对分子量为665.73。纳他霉素的分子结构中的四烯系统是全顺式，内酯环上 $C_3-C_9$ 部位是半缩醛结构，含有一个由糖苷键连接的碳水化合物基团，即氨基二脱氧甘露糖(mycosamine)。纳他霉素是两性物质，分子中有一个碱性基团和一个酸性基团，其电离常数pKa值为8.35和4.6，相应的等电点为6.5，熔点为280℃。其结构上存在两种典型构型：烯醇式结构和酮式结构，

这就决定了它在许多溶剂中的低溶解性。纳他霉素在水、乙醇、丙酮、异丙醇中溶解度很低，在含有2%氯化钙的无水甲醇溶液中溶解度提高，但会生成没有抗菌活性的纳他霉素甲酯。在碱性和酸性的水溶液中溶解度略有提高，但会降低纳他霉素的稳定性。纳他霉素的低水溶性不利于它的生物利用度。因为溶解的纳他霉素必须扩散到目标物的活性部位，并且和目标物结合才能发挥作用。室温下在水中的溶解度为30-50mg / L，在pH值低于3或高于9时，其溶解度都会有所提高，在大多数食品pH值范围内非常稳定。pH值5-7时活性最高。

纳他霉素具有一定的抗热处理能力，在干燥状态下相对稳定，能耐受短暂高温（100℃）；但由于它具有环状化学结构，对氧化剂、紫外线较为敏感，故不宜与阳光接触。纳他霉素活性的稳定性受pH值、温度、光照强度和氧化剂及重金属的影响，所以产品应该避免与氧化物及硫化化合物等接触。建议使用pH值为4-7，避免光照和高温。

#### 纳他霉素在各种溶剂中的溶解度

溶剂	水	乙醇	乙醇80%+水20%	甲醇	丙二醇	甘油	二甲基亚砷	冰醋酸
溶解度 g/100ml	0.005~ 0.01	0.01	0.07	3.3	1.4~2.0	1.5	5.0	18.5

其制剂通常是纳他霉素和乳糖或葡萄糖或食盐的混合物。50%乳糖基纳他霉素使用于乳制品行业；50%葡萄基纳他霉素使用于饮料或发酵酒行业；50%盐基纳他霉素使用于肉制品行业

### 三、抑菌机理及使用

其抑菌机理在于纳他霉素分子的疏水部分即大环内酯的双键部分以范德华

力和真菌细胞质膜上的甾醇分子结合，形成抗生素-甾醇复合物，破坏细胞质膜的渗透性；分子的亲水部分即大环内酯的多醇部分则在膜上形成水孔，损伤膜的通透性，从而引起菌内氨基酸、电解质等重要物质渗出而死亡。麦角甾醇是所有酵母和霉菌细胞膜的重要成分，在细菌、病毒中不存在。所以纳他霉素是一种天然、广谱、高效安全的酵母菌及霉菌等丝状真菌抑制剂，她不仅能够抑制真菌，还能防止真菌毒素的产生。对细菌、病毒以及其他微生物没有活性。经研究表明，大多数霉菌抑菌浓度为1~6mg/L，极个别的霉菌为10~25mg/L；大多数酵母菌的抑菌浓度为1~6mg/L。

#### 最小抑菌浓度

几种霉菌的最小抑菌浓度		几种酵母菌的最小抑菌浓度	
霉菌	最小抑菌浓度 (mg/kg)	酵母菌	最小抑菌浓度 (mg/kg)
曲霉菌	0.63	酒香酵母菌	1.50
棒曲霉菌	0.10~0.50	白色念珠菌	1.50~2.00
黄曲霉菌 CBS3005	6.00	吉利蒙氏念珠菌	3.00
黄曲霉菌 BB67	4.50	维尼氏念珠菌	1.00
黄曲霉菌 (马达加斯加)	5.00	多形汉逊氏酵母菌	1.00
黄曲霉菌 (LAMYA)	5.00	针锋状克勒克氏酵母菌	3.00
构巢曲霉菌	1.00	贝耳氏酿酒酵母菌	1.00
黑曲霉菌	1.00~1.80	拜也努氏酿酒酵母菌	1.00
赭曲霉菌	2.50	啤酒酿酒酵母菌	2.50
米曲霉菌	10.00	啤酒酿酒酵母椭圆形变种	2.50
灰质葡萄孢菌	1.00~2.50	少孢酿酒酵母菌	2.50
镰刀菌属	10.00	路德维希氏酿酒酵母菌	2.50
白色胶孢子菌	2.50	鲁氏酿酒酵母菌	5.00
蜂毛霉菌	1.20~5.00	萨克氏酿酒酵母菌	5.00
产黄色青霉菌	0.60~1.30	念珠样串酵母菌	2.00
指状青霉菌	2.50	凝聚乳串酵母菌	3.00
膨大青霉菌	5.00	萎地干酪青霉菌斑点变种	10.00
岛状青霉菌	1.10	米酒曲菌	10.00

点状青霉菌	5.00		
-------	------	--	--

纳他霉素对人体无毒、无害，难被消化道吸收，而且微生物很难对其产生抗性。据报道人体口服 500g 的纳他霉素时在其血液中并没有发现纳他霉素的存在，这一实验结果更加证实了纳他霉素不是通过动物的胃肠道吸收的。而是直接由粪便排出体外。纳他霉素是目前国际上唯一的抗真菌微生物防腐剂。FAO/WHO 食品添加剂专家委员会（JECFA）分别于 1968 年、1976 年和 2001 年，3 次审阅了纳他霉素的安全性，确定并且（再次）确认其可接受的每日摄入量 (ADI)：0.3mg/kg 体重/天。

下表总结了世界范围内纳他霉素的允许使用情况。

国家	规范
阿尔及利亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理
阿根廷	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
澳大利亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
奥地利	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
巴林	指定干酪、干酪外壳的表面处理
比利时	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
巴西	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
保加利亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理
加拿大	指定干酪、干酪外壳的表面处理
智利	指定干酪、干酪外壳的表面处理
哥伦比亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理
克罗地亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
塞浦路斯	指定干酪、干酪外壳的表面处理
捷克	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
丹麦	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
厄瓜多尔	指定干酪、干酪外壳的表面处理
埃及	指定干酪、干酪外壳的表面处理
爱尔兰	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
爱沙尼亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
芬兰	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理

法国	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
德国	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
希腊	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
匈牙利	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
冰岛	指定干酪、干酪外壳的表面处理
印度	指定干酪、干酪外壳的表面处理
意大利	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
约旦	允许使用的添加剂；
科威特	允许使用的添加剂；
拉脱维亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
黎巴嫩	允许使用的添加剂；
立陶宛	指定干酪、干酪外壳的表面处理
卢森堡公国	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
毛里求斯	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
墨西哥	指定干酪、干酪外壳的表面处理
摩洛哥	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
荷兰	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
新西兰	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
挪威	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
阿曼	允许使用的添加剂；
波兰	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
葡萄牙	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
巴拉圭	指定干酪、干酪外壳的表面处理
卡塔尔	允许使用的添加剂；
沙特阿拉伯	允许使用的添加剂；
新加坡	指定干酪、干酪外壳的表面处理
斯洛伐克	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
斯洛文尼亚	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
西班牙	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
南非	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理果汁;酒;鱼产品;酸奶；罐装食品；稀奶油干酪；乡村干酪；
瑞典	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
瑞士	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
叙利亚	允许使用的添加剂；
中国台湾	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
突尼斯	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
土耳其	指定干酪、干酪外壳的表面处理指定肉制品的表面处理
乌克兰	指定干酪、干酪外壳的表面处理

阿拉伯联合酋长国	允许使用的添加剂;
英国	指定干酪、干酪外壳的表面处理。指定肉制品的表面处理
美国	指定干酪、干酪外壳的表面处理及碎块干酪的表面处理
乌拉圭	指定干酪、干酪外壳的表面处理
委内瑞拉	指定干酪、干酪外壳的表面处理
也门	允许使用的添加剂;

我国在 G B 2760—2011 中批准纳他霉素可用于干酪、糕点、酱卤肉制品类、熏、烧、烤肉类、油炸肉类、西式火腿（熏烤、烟熏、蒸煮火腿）类、肉灌肠类、蛋黄酱、沙拉酱、果蔬汁（浆）、发酵酒。

纳他霉素除了应用于食品方面，在医疗方面使用范围越来越广。

应用5%纳他霉素混悬液眼部滴用，可以有效地治疗曲霉菌和假丝酵母菌引起的真菌性角膜炎，并且无毒无刺激，由于混悬液有一定的粘性，可使药物颗粒粘附于病灶表面，而较长时间保留在眼结膜囊内，从而进一步强化了纳他霉素的治疗效果。

也可以治疗由白色念珠菌、白癣菌、曲霉菌属及支浆原虫等引起的阴道、肺部的真菌感染。对真菌引起的儿童皮肤黏膜感染非常有效。也有纳他霉素治疗马角质层炎症、犬类真菌性外耳炎的报道。

也被用于青贮饲料的防霉，与其他防霉剂配合使用效果很好。此外，纳他霉素还用于家禽的养殖中。

#### 四、稳定性研究：

##### 1、水溶液热稳定性研究：

60ppm 纳他霉素水溶液经 60℃ 和 80℃ 热处理 30min 和 60min 后，100℃ 处理 30min 后，抑菌活性没有损失(抑菌活性残留率为 100%)，100℃ 处理 60min 后，

抑菌活性残留率为 94.07%。121℃处理 15min 后，抑菌活性残留率为 62.15%，处理 30min 后，抑菌活性残留率为 0。因此在不超过 100℃的条件下处理，纳他霉素具有很强的生物稳定性，而 121℃条件下进行热处理纳他霉素抑菌活性损失较大。

## 2、水溶液紫外线照射稳定性研究

60ppm 纳他霉素水溶液对紫外光照射非常敏感，照射 15min 后，抑菌活性残留率仅为 44.74%，照射 45min 后，抑菌活性残留率仅为 24.67%，照射 75min 后，抑菌活性残留率仅为 8.89%，照射 90min 后则完全失去抑菌活性。这是由于纳他霉素在紫外光下分解失去其中的四烯结构所导致的。因此加入纳他霉素水溶液的食品应避免紫外光照射。

## 3、水溶液日光照射稳定性研究

日光灯照射对纳他霉素水溶液的生物稳定性也有较大的影响，短时间照射影响较小，照射 2d，抑菌活性残留率为 90.52%，照射 4d，抑菌活性残留率为 81.85%，但照射 6d 后，抑菌活性损失较大，抑菌活性残留率为 51.78%，照射 8d 后，抑菌活性残留率小于 10%，照射 10d 后，纳他霉素水溶液完全失去抑菌活性。这是由于在纳他霉素的分子结构中，含有共轭不饱和的碳双键，容易自氧化，光照在一定程度上促进了这种氧化作用，因此加入纳他霉素水溶液的食品应避光保存。

## 3、pH 值对纳他霉素水溶液生物稳定性的影响

0.1%的纳他霉素的水悬浮液在不同的 pH 值下活性的变化曲线图。该图充分说明纳他霉素的悬浮液在温度为 30℃ 下 pH3-9 之间非常稳定。除此之外迅速失



活，形成各种各样的分解产物。在低 pH 值时其主要的裂解产物是海藻糖胺；在高 pH 值时，如 pH12，由于内酯皂化可形成纳他霉素酸，用强碱处理导致进一步的分子破裂，产生一系列的后醛醇反应。pH 值对纳他霉素的稳定性有一定的影响，但对纳他霉素的抗真菌活性没有明显的影响。Gist-Brocades 报道，在 pH5-7 的范围内，纳他霉素于 30℃ 储存三星期，活性仍保持 100%，pH3.6 时保持大约 85%，pH9.0 时仅剩大约 75%，但在大部分食品的 pH 范围内，纳他霉素十分稳定。

#### 4、无机盐对纳他霉素水溶液生物稳定性的影响

将 60mg/L 的纳他霉素水溶液，加入无机盐分别配成一定浓度的 NaCl、FeCl<sub>3</sub>、MgSO<sub>4</sub>、MnSO<sub>4</sub> 和 CuSO<sub>4</sub> 溶液，放置 1 h 后，用双层平板法检测其抑菌圈直径，采用 SAS9.0 进行显著性分析，结果见表：

#### 无机盐对纳他霉素水溶液抑菌圈直径的影响

Table 2 Effect of metal ion on inhibition activity of natamycin solution to bacteria

无机盐种类	无机盐浓度 (mmol/L)							显著差异性 (Pr > F)
	0	0.05	0.1	0.15	0.20	0.25	0.30	
NaCl	21.61	20.18	20.47	22.81	23.29	20.97	20.39	0.0895
MgSO <sub>4</sub>	21.61	20.96	21.79	19.66	20.39	20.75	21.45	0.1280
CuSO <sub>4</sub>	21.61	20.93	21.82	19.75	20.07	20.51	20.71	0.1443
MnSO <sub>4</sub>	21.61	20.42	20.89	20.05	19.89	18.29	18.25	< 0.0001
FeCl <sub>3</sub>	21.61	20.51	18.97	19.15	17.75	14.99	12.98	< 0.0001

由表可以看出，无机盐浓度为 0~0.3mol/L 作用 1h 后，FeCl<sub>3</sub> 和 MnSO<sub>4</sub> 对

纳他霉素水溶液的生物稳定性有显著的影响( $P < 0.05$ ), NaCl、MgSO<sub>4</sub> 和 CuSO<sub>4</sub> 对纳他霉素水溶液的生物稳定性影响不显著。FeCl<sub>3</sub> 对纳他霉素水溶液生物稳定性的影响大于 MnSO<sub>4</sub>, 当浓度为 0.3mol/L 时, 仅残留 37.51% 的抑菌活性, 而 MnSO<sub>4</sub> 作用后可残留有 75.67%的抑菌活性。

一些重金属离子能降低纳他霉素水溶液的稳定性, 促进纳他霉素的氧化失活, 尤其是铁、镍、铅、汞等重金属。因此, 纳他霉素适宜存放在玻璃、塑料或不锈钢容器中, 也可以添加 EDTA 或聚磷酸盐来防止失活。

#### 5、氧化剂对纳他霉素水溶液生物稳定性的影响

一定量的氧化剂可使纳他霉素发生化学分解, 应防止接触有机过氧化合物(过氧化氢、漂白粉等)和含有硫基的氧化物。即使少量也能使纳他霉素活性降低。防止氧化的方法是使用抗氧化剂, 如:叶绿素、抗坏血酸、丁基经基茵香醚、丁基甲苯等。

取纳他霉素 1mg, 加入 100mL 的丙二醇, 震荡溶解, 滴加 1%双氧水 1m L, 搅拌均匀, 室温情况下。观察纳他霉素含量的变化, 结果如表 5

表5双氧水对纳他霉素稳定性的影响

时间 m in	0	15	30	45	60	75
纳他霉素剩余%	100	92	85	70	47	35

从表看出, 双氧水的存在大大影响到纳他霉素稳定性, 故纳他霉素的存放使用必须避免与氧化剂接触, 否则其防腐性能将会明显降低。

#### 6、纳他霉素粉末稳定性

纳他霉素干燥粉末在避光避潮下相当稳定, 室温下保存几年只有很小一部分

失去活性，有效期为 2 年。其功效与浓度和稳定性有关。影响稳定性的因素有酸度（pH 值）、温度、光、氧化剂和重金属。

## 五、质量指标

国家标准 GB25532-2010 质量标准之规定有以下检测项目：

感官	白色至奶油黄色结晶性粉末，几乎无臭
鉴别	符合 GB25532-2010 中规定
含量（以干基计），%	≥ 95.0%
比旋度 $[\alpha]_D^{20}$	+250°~+295°
干燥减量，w/%	≤ 8.0%
灼烧残渣，w/%	≤ 0.5
pH	5.0~7.5
铅（Pb），mg/kg	≤ 2
菌落总数,cfu/g	≤ 100