

紫苏叶中咖啡酸存在状态与其纳滤传质过程的相关性

李存玉^{1,2,3}, 马 赞¹, 刘莉成¹, 张子扬¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

3. 江苏省中药功效物质重点实验室, 江苏 南京 210023

摘要: 目的 研究紫苏 *Perilla frutescens* 叶中咖啡酸存在状态与其纳滤传质过程的相关性。方法 以紫苏叶中的咖啡酸为研究对象, 改变溶液酸碱度调节咖啡酸游离-解离比例, 收集不同存在状态下相应初始浓度和操作压力产生的截留率及其膜通量, 基于纳滤分离中的溶解-扩散效应和电荷效应理论, 构建截留率与传质系数线性方程, 拟合传质系数与初始浓度的相关性, 并建立基于操作压力和浓度预测咖啡酸截留率的数学模型, 通过紫苏叶水提液验证其适用性。结果 操作压力与膜通量存在线性关系, 在电荷效应和溶解-扩散效应的双重作用下, 咖啡酸传质系数与初始浓度呈正相关, 解离状态下的咖啡酸传质系数小于游离态及解离-游离共存态, 同时, 在传质系数与初始浓度呈幂函数相关的基础上, 建立的纳滤传质数学模型预测的紫苏提取液中咖啡酸截留率与实验值接近。结论 咖啡酸传质系数与存在状态和初始浓度相关, 以咖啡酸为例建立的纳滤分离预测模型预测效果好, 为热敏性中药成分的纳滤分离提供理论支撑。

关键词: 紫苏叶; 咖啡酸; 存在状态; 纳滤; 传质过程; 相关性; 酸碱度; 截留率; 膜通量; 溶解-扩散效应; 电荷效应; HPLC; 传质系数; 数学模型

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)19-3986-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.013

Correlation of molecular state of caffeic acid from *Perilla frutescens* and its nanofiltration mass transfer process

LI Cun-yu^{1,2,3}, MA Yun¹, LIU Li-cheng¹, ZHANG Zi-yang¹, LI Hong-yang¹, PENG Guo-ping^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Key Laboratory for Functional Substance of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To explore the correlation of molecular state of caffeic acid from *Perilla frutescens* and its nanofiltration mass transfer process. **Methods** The pH value of solution was changed and the free-dissociation ratio was adjusted with caffeic acid as an index, the rejection and membrane flux of the corresponding initial concentration and operating pressure in different existence conditions were collected. Based on the solution-diffusion effect and charge effect in nanofiltration separation, the linear equations between the rejection and mass transfer coefficient was constructed, the correlation between mass transfer coefficient and initial concentration was established, the mathematical models which based on the operating pressure and initial concentration to predict the rejection of caffeic acid was developed and used to verify its applicability by aqueous extract of *P. frutescens*. **Results** Experiments indicated that there was a linear relationship between operation pressure and membrane flux. Besides, mass transfer coefficient and initial concentration of caffeic acid were positively correlated with each other by solution-diffusion effect and charge effect. The mass transfer coefficient of dissociated caffeic acid was less than those of free state and free-dissociation. Moreover, on the basis of power function relationship between mass transfer coefficient and initial concentration, the results showed that the predicted rejections of

收稿日期: 2017-04-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503258, 81373980); 江苏省自然科学基金青年基金资助 (BK20151005); 江苏省高等学校自然科学基金资助项目 (17KJB360010)

作者简介: 李存玉 (1985—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为中药制药。Tel/Fax: (025)86798186 E-mail: licunyuok@163.com

*通信作者 彭国平 (1963—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药制剂精制及新药研究。

Tel/Fax: (025)86798186 E-mail: guopingpeng@126.com

caffeic acid from *P. frutescens* water extract using mathematical model approximate well to real ones. **Conclusion** The mass transfer coefficient of caffeic acid is associated with existential state and initial concentration. The predicted model of nanofiltration separation has a preferable applicability to caffeic acid and provides references for nanofiltration separation, especially for heat-sensitive traditional Chinese medicine.

Key words: *Perilla frutescens* L. Britton; caffeic acid; molecular state; nanofiltration; mass transfer process; correlation; pH value; rejection; membrane flux; solution-diffusion effect; charge effect; HPLC; mass transfer coefficient; mathematical model

随着中药行业标准化研究逐步推进, 富含热敏性成分的中药制剂的生产过程控制尤显重要, 其中传统的热处理精制工艺难以控制成分的分解、转化一致性, 而纳滤技术的常温富集作用凸显出其技术优势^[1], 但是中药成分结构复杂多样, 且纳滤在中药制剂生产中尚处于初级阶段, 成分分离仅能借鉴无机离子的细孔模型^[2]、DSPM (donnan steric partitioning pore) 模型^[3]等分离理论, 无法有效地解释其分离行为, 预测其分离规律。前期研究发现, 中药酚酸类成分的纳滤分离过程中成分存在状态决定了其分离行为^[4]。

咖啡酸是紫苏、蒲地蓝口服液等中药及制剂中普遍存在的药效成分, 具有抗炎、抗病毒等药理活性^[5-6], 分子式 $C_9H_8O_4$, 相对分子质量 180.15, 作为常见的热不稳定、小分子酚酸类成分, 其纳滤传质机制的明确有助于推进纳滤技术在中药制药领域中的产业化应用。本研究选用一种应用广泛的商业纳滤膜, 调节咖啡酸在水溶液中的存在状态, 借鉴溶解-扩散效应和道南效应理论^[7-8], 预测在不同溶质浓度和操作压力下纳滤技术对咖啡酸的富集效果, 通过中药紫苏叶水提液进行模型验证, 以期提升纳滤分离在中药制药领域的适用性。

1 仪器与材料

TNZ-1 型纳滤分离设备, 南京拓鈺医药科技有限公司; Agilent 1100 高效液相色谱仪, VWD 检测器, Agilent 色谱工作站, 美国安捷伦公司; KH-250B 型超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司; PB-10 型 pH 计, 德国 Sartorius 公司。

纳滤膜, 聚酰胺复合膜, 截留相对分子质量 150, $MgSO_4$ 截留率 99.0%, 南京拓鈺医药科技有限公司; 咖啡酸提取物, 批号 20160530, 其中咖啡酸质量分数 $\geq 98\%$, 购自南京泽朗生物科技有限公司; 咖啡酸对照品, 批号 110885-200102, 质量分数 $\geq 98\%$, 购自中国食品药品检定研究院; 紫苏叶药材购自安徽亳州, 批号 20151101, 经南京中医药大学严辉副教授鉴定为唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britt. 的干燥根叶, 符合《中国药典》

2015 年版相关项下要求; 乙腈为色谱纯, 乙醇为分析纯, 水为纯化水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 紫苏叶提取液 称取紫苏叶药材 2 kg, 分别加入 10 倍、8 倍量纯化水提取 2 次, 每次 1 h, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 合并滤液, 得紫苏叶提取液。

2.1.2 咖啡酸对照品溶液 精密称取咖啡酸对照品 10.80 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得 1.08 mg/mL 咖啡酸对照品溶液。

2.1.3 咖啡酸提取物溶液 精密称取咖啡酸提取物适量, 纯化水超声溶解混匀, 配制含咖啡酸质量浓度为 200 $\mu g/mL$ 的水溶液。

2.2 样品检测

2.2.1 色谱条件^[9] Hanbon C_{18} 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.5%磷酸水溶液 (19:81); 检测波长 326 nm; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL ; 柱温 25 $^{\circ}C$ 。色谱图见图 1。

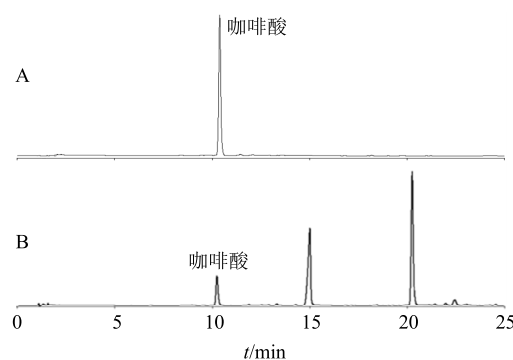


图1 咖啡酸对照品 (A) 与紫苏叶提取物 (B) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC of caffeic acid reference substance (A) and *Perilla frutescens* extract (B)

2.2.2 线性关系考察 精密吸取咖啡酸对照品溶液 0.05、0.10、0.20、0.50、1.00、2.00 mL 分别置于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, Agilent 1100 高效液相色谱仪检测, 以峰面积为纵坐标 (Y), 咖啡酸质量浓度为横坐标 (X), 得线性回归方程 $Y=35.73X-3.99$, $R^2=0.9994$, 结果表明咖啡酸在 5.4~216.0

μg/mL 线性关系良好。

2.2.3 测定方法 取待检测样品, 包括紫苏叶提取液、咖啡酸提取物溶液、系列平衡液和纳滤液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 滤液注入高效液相色谱仪, 按“2.2.1”项色谱条件检测待测样品峰面积, 根据“2.2.2”项下的线性回归方程计算咖啡酸质量浓度。

2.3 咖啡酸 pK_a 测定^[10]

咖啡酸结构中含有羧基和酚羟基, 由于多级解离对酸碱度影响较小, 因此按照一元弱酸的 pK_a 测定方法。精密量取系列质量浓度的咖啡酸提取物溶液各 20 mL 置于洁净干燥的烧杯中, 采用浓度为 100.7 mmol/L 的氢氧化钠标准液滴定, 每滴加 1.0 mL 氢氧化钠记录 1 次 pH 值, 绘制 pH 值-氢氧化钠体积 (V) 曲线, 待曲线斜率接近 1.0 时, 然后将氢氧化钠滴加量调整为每次 0.2 mL 记录 1 次 pH 值, 直至曲线斜率趋于无穷大, 即为滴定终点, 重复滴定操作 3 次, 按照式 (1) 计算 pK_a 。

$$pK_a = pH + \lg([HA]/[A^-]) \quad (1)$$

[HA] 为溶液电离平衡时未解离咖啡酸浓度 (mol/L), [A⁻] 为溶液电离平衡时已解离咖啡酸浓度 (mol/L)

2.4 纳滤操作

按照实验设计要求, 取纯化水清洗至中性条件下的纳滤膜, 组装纳滤系统, 根据测定的咖啡酸 pK_a , 调节咖啡酸提取物溶液 pH 值改变其存在状态 (游离、解离、游离-解离共存), 将药液置于纳滤系统中进行循环平衡, 待咖啡酸在纳滤膜中的吸附-解吸附达到平衡时, 取样平衡液, 进而将溶液进行纳滤, 待纳滤完成后, 取样纳滤液。

其中纳滤操作压力通过调节纳滤泵功率及流速阀控制浓缩液出口流量, 调节压力分别为 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa; 咖啡酸质量浓度通过咖啡酸提取物溶液稀释, 相应的初始质量浓度分别为 10、50、100、150、200 μg/mL。

2.5 咖啡酸纳滤分离模型

2.5.1 咖啡酸 pK_a 与存在状态 从表 1 中数据可以得出, 咖啡酸在 10~200 μg/mL 时, 其相应 pK_a 值在 4.40~4.98, 为了考察解离、游离存在状态对纳滤传质系数的影响, 因此分别调节咖啡酸提取物水溶液环境至 pH 7.0, 使其以解离态形式存在、pH 2.4 使其以游离态形式存在、pH 4.5 使其以解离-游离态形式共存。

2.5.2 纳滤分离理论 纳滤分离过程的溶解-扩散模型中假设溶质与溶剂首先与膜材质接触进而溶解

表 1 不同质量浓度咖啡酸的 pK_a ($n=3$)

Table 1 pK_a of caffeic acid ($n=3$)

质量浓度/(μg·mL ⁻¹)	pK_a	RSD/%
10	4.98	0.17
50	4.87	0.14
100	4.55	0.16
150	4.49	0.12
200	4.40	0.14

于膜表面, 进而通过压力差、浓度差产生的化学势推动下透过纳滤膜, 该模型以式 (2) 和 (3) 表达。

$$J_v = L_p(p - \Delta\pi) \quad (2)$$

$$N_A = DK(C_m - C_p)/\delta \quad (3)$$

J_v 为膜通量, m/s; L_p 为纯水透过系数, L/(m²·h·Pa); p 为操作压力, Pa; $\Delta\pi$ 为渗透压差, Pa; K 为分配系数; δ 为膜厚度, cm; DK/δ 用于表征膜传质性能, cm/s; N_A 为溶质体积通量, mol/(cm²·s); C_m 为纳滤膜表面溶质浓度, mol/L; C_p 为纳滤液中溶质浓度, mol/L

纳滤膜对溶质分子的截留行为可分为表观截留率 (R_0) 和真实截留率 (R_r), 一般在实验开展过程中多通过表观截留率评价膜的分离性能, 二者分别以式 (4) 和 (5) 表达。

$$R_0 = (C_0 - C_p)/C_0 \quad (4)$$

$$R_r = (C_m - C_p)/C_m \quad (5)$$

C_0 为溶质初始浓度, mol/L

根据 Murthy 等^[11]及吴芳等^[12]利用溶解扩散模型建立的 R_0 与传质系数 (k) 进行关联拟合:

$$\ln[J_v(1 - R_0)/R_0] = \ln[DK/\delta] + J_v/k \quad (6)$$

通过对方程 (6) 中的 $\ln[J_v(1 - R_0)/R_0]$ 对 J_v 做线性拟合, 斜率为 $1/k$, 截距为 $\ln[DK/\delta]$ 。将 k 和 $\ln[DK/\delta]$ 与咖啡酸质量浓度 C_0 进行拟合运算, 从而建立在不同操作压力和浓度条件下咖啡酸截留率预测模型 (25 °C)。

2.5.3 纳滤分析 取紫苏叶提取液, 采用“2.2”项下条件检测咖啡酸浓度, 根据咖啡酸 pK_a 调节溶液 pH 值使其分别以游离态、解离态及其游离态-解离态共存形式存在, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 采用纳滤膜对建立的纳滤传质模型进行应用验证, 操作压力分别为 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa, 计算咖啡酸 R_0 , 并与模型预测值对比, 验证纳滤传质模型的实用性。

2.5.4 纳滤膜通量与压力的相关性 不同咖啡酸初始质量浓度和操作压力条件下的纳滤膜通量见图 2,

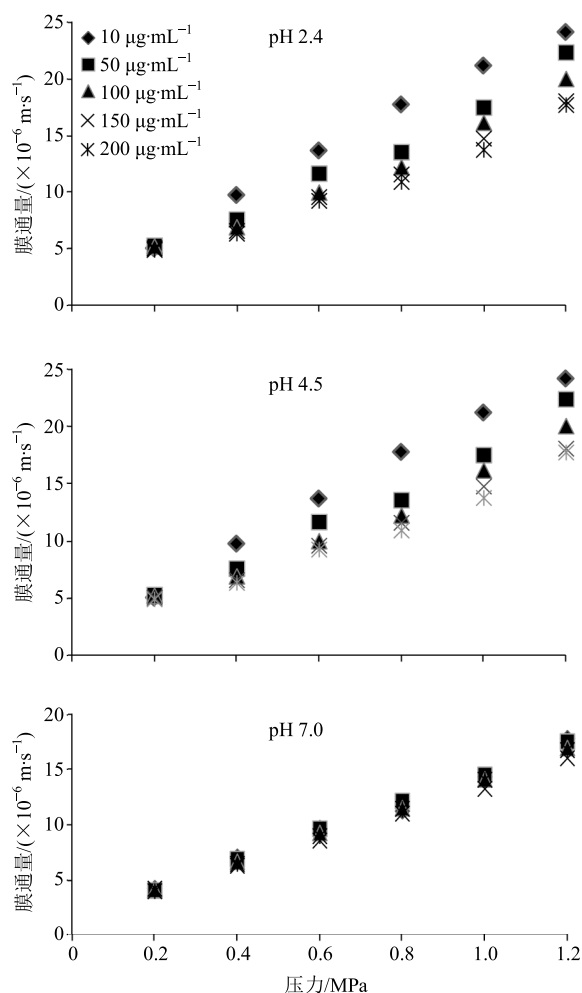


图 2 不同咖啡酸初始质量浓度和压力对纳滤膜通量的影响 (pH 2.4, 4.5, 7.0)

Fig. 2 Influence of initial caffeic acid feed concentration and operation pressure on nanofiltration flux (pH 2.4, 4.5, 7.0)

可以看出膜通量与压力呈现出良好的线性关系, 由式(2)可知纳滤膜通量随着膜两侧压力差的增加而随之增大。咖啡酸在低质量浓度条件下对膜通量未产生明显影响, 但是随着初始质量浓度的增加, 膜通量呈现出轻微衰减, 且随着压力的增加此现象愈加明显, 可能与溶液黏度、浓差极化引起的膜污染等因素有关^[13]。

通过考察不同 pH 值对膜通量的影响, 对比图 2 可发现, 在 pH 7.0 溶液环境下, 咖啡酸水溶液的膜通量要低于另外 2 种溶液环境, 推测以解离态形式存在的咖啡酸相较于游离态咖啡酸, 与纳滤膜表面存在更强的电荷排斥效应, 不利于进入膜表面, 从而表现出通量偏低的现象。

2.6 传质模型拟合

2.6.1 游离态咖啡酸 咖啡酸在不同质量浓度条件

和操作压力条件下对 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 和 J_v 进行相关性拟合 (图 3), 并通过线性方程计算 k 和 $\ln[DK/\delta]$ (表 2), 可以明显看出随着咖啡酸质量浓度的增加其传质系数随之增大, 此结论与溶解-扩散经典模型相符合。

2.6.2 解离-游离态共存咖啡酸 当咖啡酸存在状态从 90% 以上游离态转变为解离态与游离态均衡存在时, 其纳滤分离过程中是解离-游离咖啡酸动态转化的过程, 表现为游离态咖啡酸优先接近膜表面进而溶解并随着压力推动通过纳滤膜孔, 解离态咖啡酸因为与纳滤膜表现出电荷效应, 从而难以通过纳滤膜, 呈现出咖啡酸传质系数减小的趋势 (图 3 和表 2), 以此也可以初步判断电荷效应对咖啡酸传质过程的影响程度。同时, 随着咖啡酸浓度的增加其传质系数随之增大, 说明其分离过程是溶解-扩散和电荷效应综合作用的结果。

2.6.3 解离态咖啡酸 从图 3 和表 2 可以看出, 主要以解离态形式存在的咖啡酸纳滤传质系数明显低于游离态咖啡酸, 说明此时的纳滤分离过程中以电荷效应为主导, 且实验过程中发现咖啡酸截留率也较其他溶液环境有明显提升。此外, $\ln[DK/\delta]$ 值与咖啡酸初始浓度大小无关, 但是与其存在状态存在一定相关性。

2.7 咖啡酸传质模型验证

通过对表 2 中咖啡酸浓度与传质系数进行拟合分析, 得到不同 pH 值条件下 k 与初始浓度的相关性方程及 $\ln[DK/\delta]$ 值 (表 3), 进而采用公式 (6) 计算得到膜通量 J_v 和初始浓度 C_0 条件下咖啡酸 R_0 的计算公式, 其中紫苏叶提取液中咖啡酸质量浓度为 $85.1 \mu\text{g/mL}$, 通过在不同操作压力下与膜通量的转换, 预测数据与实验验证数据见图 4。对比分析发现, 在 pH 2.4 和 4.5 溶液环境下, 咖啡酸实验值和预测值接近, 实验值高于预测值, 尤其在操作压力高于 0.8 MPa 时, 这是因为中药提取液的多成分在膜表面的竞争溶解透过, 以及压力偏高时浓差极化效应的影响, 引起咖啡酸 R_0 的升高。

在 pH 7.0 溶液环境下中, 咖啡酸主要以解离态形式存在, 从图 4 可以看出其截留率实验值低于预测值, 是因为紫苏叶中含有咖啡酸、迷迭香酸等多种酚酸类成分, 在 pH 7.0 溶液中均表现出不同的存在状态, 其解离平衡受多成分相互影响, 咖啡酸表现出解离程度低于单体溶液环境, 从而更容易接近并溶解在膜表面而通过纳滤膜。实验值和预测值的

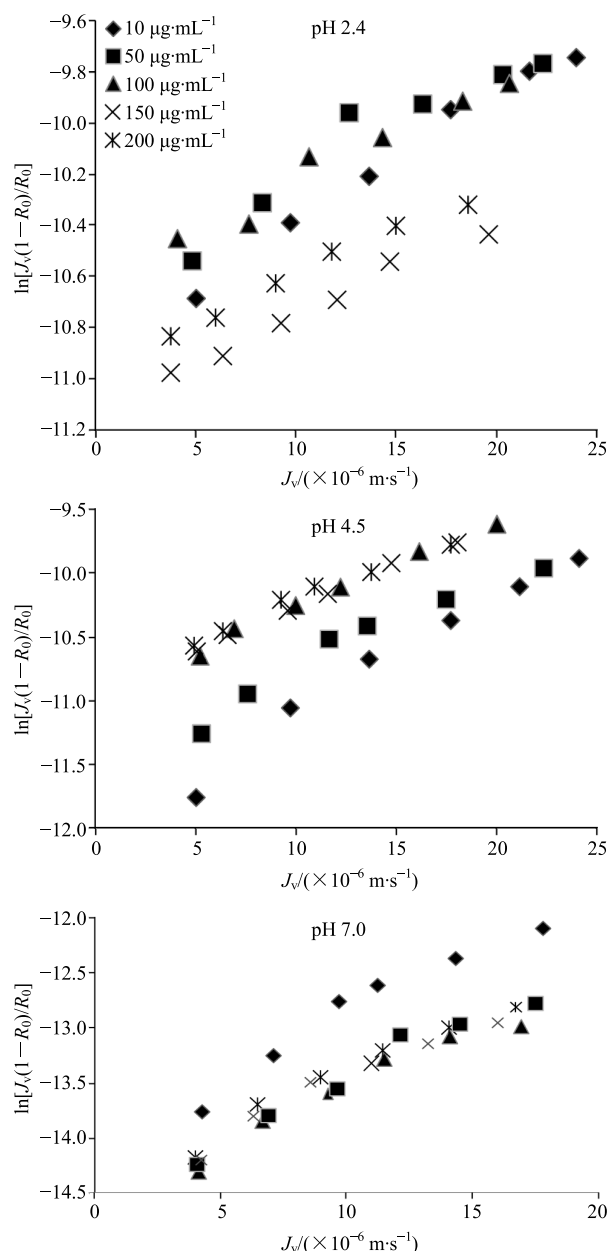


图 3 不同咖啡酸初始质量浓度下 $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ 对 J_v 的相关性 (pH 2.4, 4.5, 7.0)

Fig. 3 Correlation of $\ln[J_v(1-R_0)/R_0]$ and J_v at different initial concentration of caffeic acid (pH 2.4, 4.5, 7.0)

差异随着操作压力升高逐步减小,这主要是由浓差极化效应等因素所引起的。

3 讨论

咖啡酸的存在状态决定了其分离行为,通过纳滤分离中的电荷效应可知,与膜材质具有相反电荷的离子,因电荷排斥而难以接近膜表面从而实现截留,本实验的研究结果也得到了证实,以解离态存在的咖啡酸纳滤传质系数明显低于游离态,数值相差 2~3 倍,此差异主要是由电荷效应所引起的。在

表 2 不同咖啡酸初始浓度下的 k 和 $\ln[DK/\delta]$ (pH 2.4, 4.5, 7.0)

Table 2 Values of k and $\ln[DK/\delta]$ at different initial concentration of caffeic acid (pH 2.4, 4.5, 7.0)

$C_0/$ ($\times 10^{-7} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	$k/(\times 10^{-6} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1})$			$\ln[DK/\delta]$		
	pH 2.4	pH 4.5	pH 7.0	pH 2.4	pH 4.5	pH 7.0
0.56	19.80	10.58	8.28	-10.90	-12.08	-14.10
2.78	23.26	13.50	9.01	-10.66	-11.51	-14.59
5.55	26.11	14.73	9.65	-10.61	-10.94	-14.59
8.33	27.80	15.06	9.90	-11.12	-10.93	-14.48
11.10	27.70	16.37	9.81	-10.96	-10.82	-14.43

表 3 不同 pH 值条件下传质系数 k 和 C_0 的相关性

Table 3 Correlation of k and C_0 with different pH values

pH 值	方程	R^2	$\ln[DK/\delta]$
2.4	$k=21.10 C_0^{0.12}$	0.982	-10.85
4.5	$k=11.53 C_0^{0.14}$	0.988	-11.26
7.0	$k=8.57 C_0^{0.06}$	0.969	-14.44

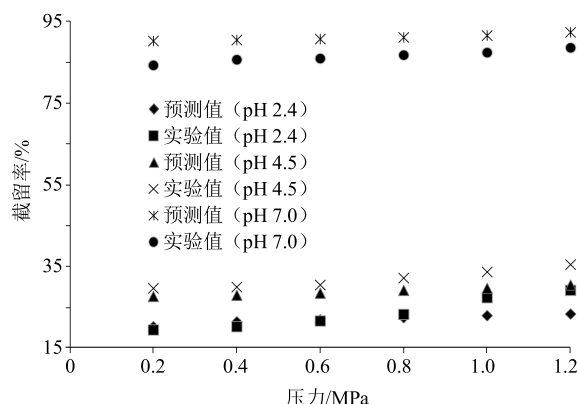


图 4 不同 pH 值条件下咖啡酸截留率实验值与预测值对比
Fig. 4 Comparison of rejections between experimental data and predicted values of caffeic acid with different pH values

数据拟合和分离模型构建过程中,溶液膜通量数据与模型预测结果的准确性直接相关,而膜污染对膜通量影响显著,因此在对中药提取液开展分离机制研究时,需要进行预处理提高提取液的透明度,从而提高模型预测的准确度。

热敏性中药成分通过纳滤技术可实现常温化富集,不仅可以提升中药制药技术水平和产品品质,也有利于中药资源的合理化使用^[14]。但是中药成分纳滤分离机制尚不清晰,及其相关因素对成分分离行为的影响也有待于进一步深入研究。本实验基于纳滤分离理论中的溶解-扩散效应和电荷效应,建立了中药紫苏中咖啡酸的纳滤分离预测模型,能够有

效地对咖啡酸的截留率进行预测, 具有较强的实用性。

参考文献

- [1] 李存玉, 马 赟, 龚柔佳, 等. 响应面分析法耦合调节 Donnan 效应优化苦参提取液的纳滤浓缩工艺 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3395-3400.
- [2] 邱 实, 吴礼光, 张 林, 等. 纳滤分离机理 [J]. 水处理技术, 2009, 35(1): 15-19.
- [3] Santafé-Moros A, Gozávez-Zafrilla J M, Lora-García J. Applicability of the DSPM with dielectric exclusion to a high rejection nanofiltration membrane in the separation of nitrate solutions [J]. *Desalination*, 2008, 221(1/3): 268-276.
- [4] 李存玉, 马 赟, 李贺敏, 等. 消癌平注射液提取浓缩工艺的优化 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1712-1715.
- [5] 胡军华, 刘莉莉, 张艳军, 等. HPLC 法同时测定不同产地紫苏叶和荆芥中咖啡酸和迷迭香酸 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2155-2159.
- [6] 董自波, 李 超, 邵建国. HPLC 同时测定蒲地蓝消炎口服液中 7 个成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1747-1750.
- [7] Yaroshchuk A, Bruening M L, Bernal E E L. Solution-Diffusion-Electro-Migration model and its uses for analysis of nanofiltration, pressure-retarded osmosis and forward osmosis in multi-ionic solutions [J]. *J Membr Sci*, 2013, 447: 463-467.
- [8] Vezzani D, Bandini S. Donnan equilibrium and dielectric exclusion for characterization of nanofiltration membranes [J]. *Desalination*, 2002, 149(1): 477-483.
- [9] 胡惠军, 谷丽华, 俞桂新. HPLC 法测定紫苏叶中咖啡酸、野黄芩苷和迷迭香酸的含量 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(4): 80-84.
- [10] 范晓燕, 于 媛, 徐 嫔. 酸碱指示剂离解常数的测定 [J]. 实验室科学, 2007(2): 89-90.
- [11] Murthy Z V P, Gupta S K. Estimation of mass transfer coefficient using a combined nonlinear membrane transport and film theory model [J]. *Desalination*, 1997, 109(1): 39-49.
- [12] 吴 芳, 封 莉, 张立秋. 纳滤去除水中中性药物的预测模型 [J]. 膜科学与技术, 2016, 36(4): 97-102.
- [13] Arend G D, Adorno W T, Rezzadori K, *et al.* Concentration of phenolic compounds from strawberry (*Fragaria X ananassa* Duch.) juice by nanofiltration membrane [J]. *J Food Eng*, 2017, 201: 36-41.
- [14] 段金彪, 张伯礼, 宿树兰, 等. 基于循环经济理论的中药资源循环利用策略与模式探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1715-1722.