

预处理对黄连解毒汤综合模拟体系陶瓷膜微滤过程的研究

李 博¹, 张连军^{1,2}, 郭立玮^{1*}, 付廷明¹

1. 南京中医药大学 中药复方分离工程重点实验室, 江苏 南京 210029

2. 江苏省荣军医院, 江苏 无锡 214035

摘 要: **目的** 优化中药水提液膜分离前的预处理方式。**方法** 以黄连解毒汤水提液中 4 种共性高分子物质和小分子药效物质(小檗碱、栀子苷)组成的综合模拟体系为研究对象, 通过不同预处理方式调节溶液环境, 分别考察不同溶液环境对膜通量、共性高分子物质去除率、小分子药效物质透过率等指标的影响。**结果** 调节 pH 值对膜通量的改善较为明显, 共性高分子物质截留率较高; 调节 pH 值和离子强度(加入 0.05 mol/L NaCl)时小分子药效物质透过率相对理想。研究发现, 膜堵塞阻力是膜污染的主要因素。**结论** 综合各项指标, 黄连解毒汤以调节离子强度和调节 pH 值为 6.5 时的预处理效果较为理想; 对于中药水提液的膜分离前预处理具有一定的参考意义。

关键词: 无机陶瓷膜; 预处理; 模拟体系; 共性高分子; 阻力分布

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)22-3147-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.22.011

Pretreatments on microfiltration with ceramic membranes for comprehensive simulation system of Huanglian Jiedu Decoction

LI Bo¹, ZHANG Lian-jun^{1,2}, GUO Li-wei¹, FU Ting-ming¹

1. Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Jiangsu Provincial Rongjun Hospital, Wuxi 214035, China

Abstract: Objective To optimize the pretreatment on the water extract of Chinese materia medica (CMM) before membrane separation. **Methods** Using the comprehensive simulation system of four common polymers and index components existed in the water extract of CMM (berberine and geniposide) as the research object, the solution environment was adjusted by different pretreatments. The flux of microfiltration, transmittance of the ingredients, and removal rate of common polymers were selected as indicators to study the effects of different solution environments. **Results** It was found that adjusting pH could change the permeation flux obviously, and the removal rate of common polymers was comparatively higher. The transmittance of index components was higher when the pH value and ionic strength were adjusted (adding 0.05 mol/L NaCl). The membrane blocking resistance was the major factor in membrane fouling. **Conclusion** Based on the above indicators, the effect of pretreatment is comparatively significant when the ionic strength and pH value are adjusted (pH 6.5 and adding 0.05 mol/L NaCl). It provides a valuable reference for the pretreatment of the water extract of CMM before membrane separation.

Key words: inorganic ceramic membrane; pretreatment; simulation system; common polymers; resistance distribution

膜分离技术具有节能、高效、操作方便、环保等特点, 被国际上公认为本世纪最具有发展前途的一项重大高新技术, 也被认为是我国中药制药工业中急需推广的高新技术之一^[1]。而陶瓷膜拥有机械

强度高、耐腐蚀、耐酸碱、易清洗等优势^[2], 在中药行业得到了广泛的应用。

中医药研究所面临的是一个复杂巨系统^[3], 其主要特征是表征被研究对象的各个指标不是成比例

收稿日期: 2013-07-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873449, 30973950, 81274096, 81303230); 中国博士后科学基金资助项目(2013M541704); 江苏省博士后科学基金资助项目(1301133C); 江苏省科技厅产学研联合创新资金——前瞻性研究项目(BY2012036)

作者简介: 李 博(1984—), 男, 南京中医药大学博士后, 从事以膜技术为主体的中药复方分离工程研究。E-mail: zodlee@163.com

*通信作者 郭立玮, 研究员, 从事以膜技术为主体的中药复方分离工程研究。Tel: (025)86798188 E-mail: guoliwei815@126.com

的变化,各指标之间呈非线性关系,不遵循线性系统的运动规律叠加原理,即如果把整个系统分解成数个较小的系统,并获取各子系统的运动规律,则这些子系统运动规律的叠加不是整个系统的运动规律^[4]。由于膜过程与应用系统溶液环境有密切关系,对于中药水提液这一存在大量非线性、高噪音、多因子复杂体系的溶液环境而言,由于各种影响因素和物料体系多样性,不存在通用的模型^[5]。

由于中药水提液的复杂性,本实验采用模拟体系对主要膜污染物加以研究,在单个高分子(淀粉、果胶、蛋白质、鞣质等)模拟体系的研究基础之上,从溶液环境的角度着手,以黄连解毒汤水提液中淀粉等 4 种共性高分子物质和小檗碱、栀子苷组成的综合模拟体系为研究对象,通过不同预处理方式调节溶液环境,分别考察不同溶液环境对膜过程、共性高分子物质去除率、小分子药效物质透过率等指标的影响。探索针对中药水提液溶液环境的优化技术方案,以减轻膜污染,提高膜分离效率。

1 仪器与材料

微型陶瓷膜装置(南京工业大学膜科学与技术研究所研制,膜孔径:0.2 μm,膜材质:ZrO₂,外形尺寸:外径 12 mm,内径 8 mm,长 22 mm)。

对照品盐酸小檗碱(批号 110713-200208,质量分数≥99%)、栀子苷(批号 110749-200512,质量分数≥99%)均购自中国药品生物制品检定所;淀粉、果胶、鞣质均购自 Sigma 公司;大豆分离蛋白、小檗碱、栀子苷均购自南京泽朗医药科技有限公司;壳聚糖(脱乙酰化≥90%,上海伯奥生物科技有限公司);乙腈、甲醇(色谱纯,江苏汉邦公司)。

Waters 515 双泵液相色谱仪(2487 双波长紫外检测器,WDL—95 色谱工作站);Li-brorAEL—40SM 电子天平(1/100 000,日本 Shimadzu 公司);DHG—9023A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);Spectrum 754 型紫外-可见分光光度计(上海分析仪器厂);雷磁 PHSJ—4A 实验室 pH 计、雷磁 DDSJ—308A 电导率仪均购自上海精密科学仪器有限公司;SZD—II 型智能化散射光浊度仪(上海自来水给水设备工程公司);DV—II+Pro 型旋转粘度计(美国 Brookfield 仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 综合模拟体系配制

本实验所述的综合模拟体系包括 a:以 4 种共性高分子物质构成的共性高分子模拟溶液。b:以 4

种共性高分子物质加上小分子药效物质构成的共性高分子+小分子药效物质模拟溶液。

根据本实验室自建数据库中中药水提液共性高分子物质的量,以黄连解毒汤^[6-7]为例,配制综合模拟体系。精密称取 25 g 淀粉,加少量水分散,煮沸 10 min,使其充分溶解;再分别精密称取 5 g 果胶、1 g 蛋白质、7.5 g 鞣质,加入上述溶液,使其充分溶解,冷却,补足体积至 5 L,得 0.5%淀粉+0.1%果胶+0.02%蛋白质+0.15%鞣质的高分子综合模拟溶液。精密称取一定量的小檗碱和栀子苷,溶解后加入高分子综合模拟溶液中,调整体积至 5 L,得 0.5%淀粉+0.1%果胶+0.02%蛋白质+0.15%鞣质+0.3%小檗碱+0.3%栀子苷的高分子+小分子药效物质的综合模拟溶液。

2.2 预处理方法

考虑到研究目标为最终被人类所服用的中药,因而本实验选用与人体相容性较好的调节 pH、调节离子强度、减压抽滤、壳聚糖絮凝 4 种预处理方法。将配好的溶液分别调节至 pH 6.5、9.0,加入 0.05 mol/L 的 NaCl,双层滤纸减压抽滤,壳聚糖絮凝作预处理,得预处理后的综合模拟溶液。

2.3 综合模拟溶液的实验方法

2.3.1 综合模拟溶液阻力分布测定^[8] 在操作压力为 0.15 MPa,膜面流速为 3 m/s,温度为 50 °C 的条件下,将孔径为 0.2 μm 的 ZrO₂ 膜在实验装置上错流微滤,待通量稳定后,测其相应的膜通量,根据 M. M. Dal-Cin 修改过的阻力模型^[9],将总阻力($D_{\text{总}}$)分为膜自身阻力(D_{m})、表面沉积阻力(D_{e})、膜堵塞阻力(D_{i})和浓差极化阻力(D_{p}),计算各分解阻力在 $D_{\text{总}}$ 中所占的百分比。

2.3.2 综合模拟溶液中共性高分子物质的定量测定 淀粉定量测定采用碘显色法^[10];果胶定量测定采用重量法^[11];蛋白质定量测定采用考马斯亮蓝法^[12];鞣质定量测定采用皮粉法^[13]。

2.3.3 综合模拟溶液理化参数测定 pH 值测定:取样品 20 mL,以校正过的精密 pH 计测定样品 50 °C 时的 pH 值。浊度测定:取样品 50 mL,测定样品 50 °C 时的浊度值。黏度测定:取样品 20 mL,分别测定样品 20、50 °C 时的黏度值。电导率测定:取样品 20 mL,测定样品 50 °C 时的电导率。

2.3.4 综合模拟溶液中小分子药效物质的定量测定

(1) 小檗碱的定量测定^[14]:HPLC 分析条件:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 Heder ODS-2

柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm, 江苏汉邦公司); 流动相为 33 mmol/L 磷酸二氢钾-乙腈 (60:40); 检测波长 265 nm; 柱温 30 °C; 体积流量 1.0 mL/min, 进样量 5 μL。对照品溶液的制备: 取干燥后盐酸小檗碱对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成含小檗碱 30.39 μg/mL 的溶液, 即得。

(2) 栀子苷定量测定^[15]: HPLC 分析条件: 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 Heder ODS-2 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm, 江苏汉邦公司); 流动相为甲醇-水 (30:70); 检测波长 240 nm; 柱温 30 °C; 体积流量 1.0 mL/min, 进样量 5 μL。对照品溶液的制备: 取干燥后栀子苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成含栀子苷 43.00 μg/mL 的溶液, 即得。

2.4 不同预处理对综合模拟体系溶液环境的影响

高分子综合模拟溶液通过不同预处理后的溶液环境变化见表 1。高分子溶液在膜过程后 pH 值都有不同程度的增大。而浊度的降低较为明显, 未处理溶液过膜后由原来的 78.3 NTU 降至 6.43 NTU, 其中 pH 值为 6.5 以及调离子强度时, 渗透液浊度相对较高, 分别为 17.20 NTU 和 17.60 NTU, 其他预处理后渗透液的浊度都比未预处理的有所下降。

溶液黏度过膜后普遍降低, 从 2.2 mPa/s 左右降至 1.4 mPa/s 以下。溶液的电导率在过膜后也有不同程度的降低, 其中调离子强度、絮凝和调节 pH 值为 9 时, 由于 NaCl 和酸碱的加入, 使得渗透液电导率比原液有较大程度的增加, 尤其是调离子强度时电导率最大。

如表 2 所示, 加入小分子药效物质后, 溶液的 pH 值由原来的 4.0 左右降至 3.2~3.3, 其原因为小檗碱为强酸弱碱盐, 显酸性; 同样, 渗透液的 pH 值与原液相比略有上升, 其原因可能是部分小分子药效物质被截留, 也可能是陶瓷膜设备中由于死体积残留的水的影响。对比表 1、2 可知, 加入小分子药效物质之后, 溶液的浊度增加了将近 10 倍, 基本达到 1 500 NTU 左右, 过膜后有了大幅度降低, 但相对还是较高; 经过预处理后渗透液浊度大多数低于未处理的溶液, 其中调节离子强度时渗透液的浊度较高, 可能是小檗碱由于溶液环境变化而析出。

溶液的黏度在加入小分子药效物质后大多略有增加, 但过膜后渗透液黏度更低, 尤其是 pH 值为 6.5 和减压抽滤时, 渗透液的黏度已降至 0.98 mPa/s 以下。溶液的电导率在加入小分子药效物质后也有所增大, 渗透液电导率相对也较高, 除调离子强

表 1 不同预处理的共性高分子模拟溶液的理化特征参数

Table 1 Physical and chemical parameters of different pretreated common polymers simulation solution

处 理	pH 值		浊度 / NTU		黏度 / (mPa·s ⁻¹)		电导率 / (μs·cm ⁻¹)	
	原液	渗透液	原液	渗透液	原液	渗透液	原液	渗透液
未预处理	3.919	4.323	78.3	6.43	2.27	1.20	333.0	234.0
pH 6.5	3.987	6.181	158.0	17.20	2.15	1.33	352.0	331.0
pH 9	3.966	7.988	125.0	4.02	2.19	1.14	338.0	616.0
调离子强度	4.054	4.126	133.0	17.60	2.15	1.40	234.0	5 970.0
减压抽滤	4.031	4.536	226.0	3.85	2.30	1.13	335.0	229.0
絮凝	4.119	3.631	268.0	4.39	2.23	1.33	389.0	508.0

表 2 不同预处理的共性高分子+小分子药效物质溶液的理化特征参数

Table 2 Physical and chemical parameters of different pretreated solution of common polymers + index components

处 理	pH 值		浊度 / NTU		黏度 / (mPa·s ⁻¹)		电导率 / (μs·cm ⁻¹)	
	原液	渗透液	原液	渗透液	原液	渗透液	原液	渗透液
未预处理	3.227	3.512	1 676.0	42.0	2.42	1.05	583.0	532.0
pH 6.5	3.272	6.375	1 545.0	14.5	2.51	0.98	472.0	123.2
pH 9	3.315	7.542	1 471.0	2.9	1.80	1.21	591.0	485.0
调离子强度	3.293	3.619	1 565.0	215.0	2.73	1.26	428.0	1 012.0
减压抽滤	3.301	3.861	1 796.0	18.2	2.70	0.96	488.0	346.0
絮凝	3.268	3.436	1 147.0	16.2	1.91	1.03	509.0	466.0

度外, 渗透液的电导率均低于原液。

2.5 不同预处理对综合模拟体系膜过程的影响

2.5.1 不同预处理对综合模拟体系膜通量衰减的影响

由图 1 可知, 未预处理的高分子综合溶液膜起始通量为 368.4 L/(m²·h), 稳定时的膜通量为 241.2 L/(m²·h)。减压抽滤时的膜起始通量与未处理溶液接近, 相对降低速率较慢, 稳定时的膜通量略高。调节离子强度时, 虽然有较为理想的膜起始通量 [427.2 L/(m²·h)], 但下降也较快, 稳定时的膜通量低于减压抽滤的溶液。

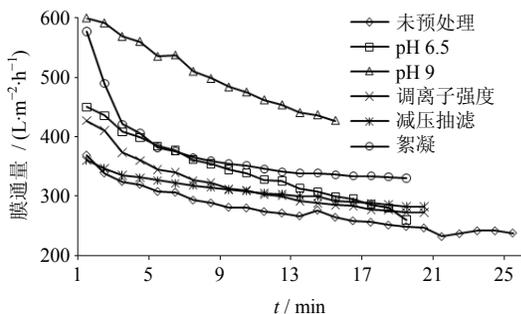


图 1 不同预处理共性高分子模拟溶液的时间-通量曲线
Fig. 1 Time-flux curves of different pretreated common polymers simulation solution

pH 值为 6.5 时, 膜起始通量更高, 同时膜通量下降更快, 在 19 min 后的膜通量已经低于调节离子强度的溶液。絮凝后的溶液, 膜起始通量为 577.2 L/(m²·h), 增加了 56.68%, 在膜过程的前 9 min 内膜通量下降较快, 之后膜通量趋于平缓, 稳定时的膜通量为 333.6 L/(m²·h), 提高了 38.3%。而 pH 值为 9 时, 膜起始通量最大, 达到 600 L/(m²·h), 增加了 62.87%, 尽管整个过程膜通量下降速率也较快, 但相对起始通量较大, 稳定时的膜通量也较高, 为 427.2 L/(m²·h), 提高了 77.11%。

图 2 是共性高分子+小分子药效物质的不同预处理膜通量衰减曲线。未预处理的溶液膜起始通量为 368.4 L/(m²·h), 稳定时膜通量为 224.4 L/(m²·h)。絮凝后的溶液, 膜起始通量最低, 仅为 322.8 L/(m²·h), 稳定时的膜通量也最低。而 pH 值为 9、调节离子强度和减压抽滤时, 膜起始通量基本相似, 都达到 400 L/(m²·h) 以上, 但各自膜通量下降趋势不同。减压抽滤时膜通量在膜过程初期下降较快, 第 9 分钟左右与调节离子强度时基本持平, 稳定时的膜通量为 282 L/(m²·h), 高于调节离子强度的溶液; 而 pH 值为 9 时, 膜通量在前 3 min 下降较快, 之后膜通量基本趋于稳定, 稳定时的膜通量为三者之中最

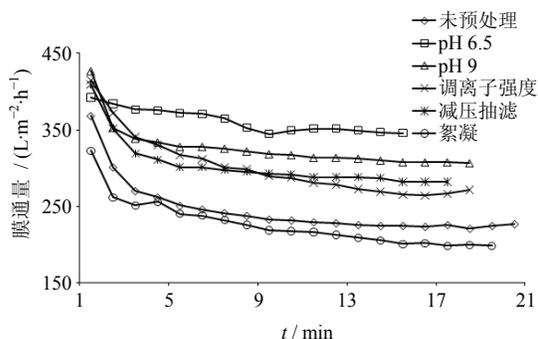


图 2 不同预处理的共性高分子+小分子药效物质溶液时间-通量曲线

Fig. 2 Time-flux curves of different pretreated solution of common polymers + index components

高, 达到 307.2 L/(m²·h), 提高了 36.9%。在 pH 值为 6.5 时, 膜起始通量为 392.4 L/(m²·h), 从过膜开始膜通量下降就较慢, 稳定时的膜通量最高, 为 345.6 L/(m²·h), 比未处理溶液提高了 54.01%。

对比图 1、2 可知, 未预处理溶液的膜起始通量都为 368.4 L/(m²·h), 但加入小分子药效物质后, 膜稳定时的通量略低, 提示小分子药效物质的加入使得溶液环境更为复杂。pH 值为 6.5 时, 加入小分子药效物质后, 膜起始通量和稳定通量都较高; 而 pH 值为 9 以及絮凝时, 加入小分子药效物质后, 膜起始通量和稳定通量都较低。减压抽滤和调节离子强度时, 在加入小分子药效物质前后, 膜通量基本无明显变化。表明本研究体系在加入小分子药效物质前后, 采用的预处理方式以调节 pH 值对膜通量的影响较大。

2.5.2 不同预处理对共性高分子物质截留率和小分子药效物质透过率的影响

由表 3 可知, 未预处理的溶液果胶截留率最高, 为 92.23%, 蛋白质截留率较低, 为 28.7%, 淀粉和鞣质的截留率分别为 68.37% 和 53.3%。通过不同的预处理后, 果胶的截留率依旧最高, 全都达到 81% 以上; 淀粉的截留率次之, 在 58.06%~85.41%; 鞣质的截留率分布在 44.60%~81.96%; 4 种共性高分子物质比较而言, 蛋白质截留率较低, 除 pH 值为 9 时, 基本在 37% 以下。其中 pH 值为 9 时, 各种高分子的截留率都较高, 淀粉的截留率为 85.41%, 果胶截留率为 93.62%, 蛋白质和鞣质的截留率分别为 71.08% 和 81.96%。

表 4 是加入小分子药效物质后溶液的共性高分子截留率。未预处理的溶液淀粉截留率较低, 为 40.15%, 果胶截留率最高, 达到 99.12%, 蛋白质和鞣质的截留率分别为 80.15% 和 84.51%。经过不同

表3 不同预处理共性高分子模拟溶液的高分子物质截留率

Table 3 Removal rates of common polymers in different pretreated common polymers simulation solution

处 理	截留率 / %			
	淀粉	果胶	蛋白质	鞣质
未预处理	68.37	92.23	28.70	53.30
pH 6.5	59.83	86.91	36.96	64.58
pH 9	85.41	93.62	71.08	81.96
调离子强度	58.06	81.24	13.18	61.79
减压抽滤	71.86	94.65	26.84	44.60
絮凝	65.62	97.93	36.29	68.67

表4 不同预处理共性高分子+小分子药效物质模拟溶液的高分子物质截留率

Table 4 Removal rates of common polymers in different pretreated common polymers simulation solution of common polymers + index components

处 理	截留率 / %			
	淀粉	果胶	蛋白质	鞣质
未预处理	40.15	99.12	80.15	84.51
pH 6.5	64.53	99.78	97.93	82.58
pH 9	64.27	92.49	92.08	99.59
调离子强度	49.27	92.19	94.88	82.67
减压抽滤	46.88	99.89	93.97	89.36
絮凝	56.32	96.99	79.24	76.91

的预处理后，还是以果胶的截留率最高，全部达到92%以上，然后依次为蛋白质截留率和鞣质截留率，淀粉的截留率较低，基本在65%以下。总体上分析，絮凝后溶液的共性高分子截留率较低，而调节pH时的截留率较高。

对比表3、4可知，加入小分子药效物质前后，果胶的截留率都很高，尤其是加入小分子药效物质后更高，截留率都达到92%以上；而蛋白质和鞣质的截留率在加入小分子药效物质后都有不同程度的提高，特别是蛋白质的截留率提高较为明显，其原因可能是鞣质与小檞碱产生沉淀有利于鞣质的截留，同时鞣质也会与蛋白质类物质相互作用而产生沉淀，鞣质、蛋白质与小檞碱之间的相互作用有利于增大高分子的截留率；另外，小分子药效物质的存在使得溶液的pH值进一步降低，在酸性条件下有利于蛋白质变性而析出，从而增大蛋白质的截留率。淀粉在加入小分子药效物质后截留率略有降低，可能是溶液的pH值更低，淀粉在酸性环境下被水

解而易于透过膜。

共性高分子溶液的小分子药效物质透过率见表5。未预处理溶液的小檞碱和栀子苷透过率分别为75.39%和79.53%。不同预处理之后小檞碱的透过率较低，小檞碱与鞣质产生沉淀而被截留是透过率低的原因之一，尤其是调节pH值为9时仅为36.22%，除调节离子强度时较高；栀子苷透过率较高，除絮凝外栀子苷均高于72%，尤其是pH值为6.5和减压抽滤时分别为94.93%和83.99%。总体上絮凝时小分子药效物质透过率较低，而调节离子强度时相对较高。

表5 不同预处理共性高分子+小分子药效物质模拟溶液的小分子药效物质透过率

Table 5 Transmittance of index components in different pretreated common polymers simulation solution of common polymers + index components

处 理	透过率 / %	
	小檞碱	栀子苷
未预处理	75.39	79.53
pH 6.5	52.95	94.93
pH 9	36.22	77.11
调离子强度	73.87	72.49
减压抽滤	51.28	83.99
絮凝	59.29	61.65

2.5.3 不同预处理对综合模拟体系阻力分布的影响由图3可知，共性高分子溶液在膜分离过程中，膜堵塞阻力所占比例最高，均达到47%以上，是造成膜污染的主要因素，然后为膜自身阻力和膜表面沉积阻力，浓差极化阻力比例最低。未处理溶液的总阻力为 $2.02 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$ ，表面沉积阻力和膜堵塞阻力较高，减压抽滤除去了大颗粒物质，剩下的小颗粒物质使得膜孔堵塞严重，膜堵塞阻力达到91%，此时的总阻力也高于未处理溶液，因此膜通量改善不明显。调节离子强度时表面沉积阻力降低了一半，膜总阻力为 $1.76 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$ ，膜通量在初期较为理想，随着膜孔堵塞，稳定膜通量逐渐降低。

pH值为6.5时，表面沉积阻力更低，膜堵塞也更严重，所以尽管其有着较为理想的初始通量，稳定时的膜通量也不高。絮凝后表面沉积阻力降低了2/3，膜堵塞阻力略有增加，膜总阻力降为 $1.66 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$ ，因此膜通量较大。pH值为9时，膜阻力主要为膜自身阻力和膜堵塞阻力，相对而言膜堵塞阻力不

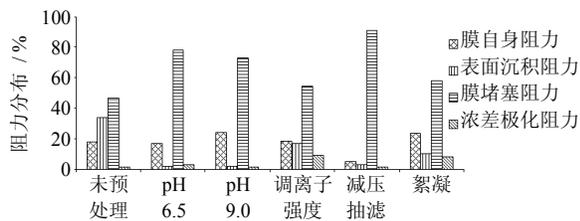


图3 不同预处理共性高分子模拟溶液的阻力分布

Fig. 3 Resistance distribution of different pretreated common polymers simulation solution

大,膜总阻力仅为 $1.11 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$,因此膜通量最大。

图4是加入小分子药效物质后共性高分子溶液的阻力分布,膜堵塞阻力所占比例仍然较高。絮凝后溶液的各部分阻力与未预处理溶液相似,浓差极化阻力更高,总阻力也由 $2.35 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$ 升至 $2.52 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$,所以膜通量更低。减压抽滤和调离子强度的阻力分布相似,膜堵塞阻力比例都很高,分别为89%和90%,由于膜孔堵塞严重使得膜总阻力非常大,膜起始通量较大,但膜孔不断堵塞,稳定时的膜通量只是略有提高。而pH值为9时,膜堵塞阻力最低,表面沉积阻力略大,此时膜总阻力为 $1.24 \times 10^{12} \text{ m}^{-1}$,因此膜通量下降较缓慢,5 min以后已经基本稳定。pH值为6.5时,膜堵塞阻力为80%,低于减压抽滤和调离子强度的溶液,而表面沉积阻力由27%降为3%,所以膜起始通量尽管不是最大,但较稳定,稳定时的膜通量也为最大。

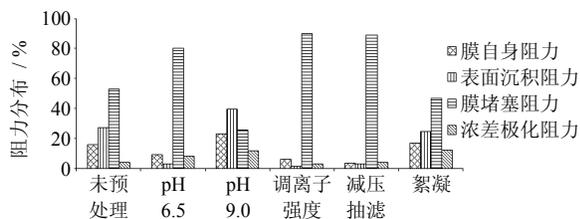


图4 不同预处理共性高分子+小分子药效物质溶液的阻力分布

Fig. 4 Resistance distribution of different pretreated solutions of common polymers + index components

对比图3、4可知,膜过程中膜堵塞阻力的比例始终较高,浓差极化阻力在加入小分子药效物质后有所增大,而膜自身阻力有所下降,表面沉积阻力在不同溶液环境下变化也不同。共性高分子综合模拟体系的膜过程总阻力高于单个高分子模拟体系,但膜堵塞阻力的比例都较高。

为进一步从机制上进行分析,本课题组使用LM10纳米粒度分析仪对共性高分子溶液和共性高

分子+小分子药效物质溶液进行测试,结果分别见图5、6。通过图5可以看到,高分子综合模拟溶液的粒径分布范围在10~630 nm,其中200 nm以下的颗粒为45%左右,130~350 nm的颗粒占到将近75%,平均粒径为218 nm,溶液中颗粒粒径分布与膜的孔径分布正好交叉覆盖,此时极易发生膜孔堵塞,而个别粒径特别大的颗粒会将膜孔完全堵死,使得其他颗粒物质不能透过而在膜表面沉积。而加入小分子药效物质后(图6),溶液的粒径分布范围主要在10~410 nm,粒径分布明显向小的方向偏移,90%以上的颗粒低于200 nm,小颗粒物质可能在膜孔内吸附,使得膜堵塞阻力较高。

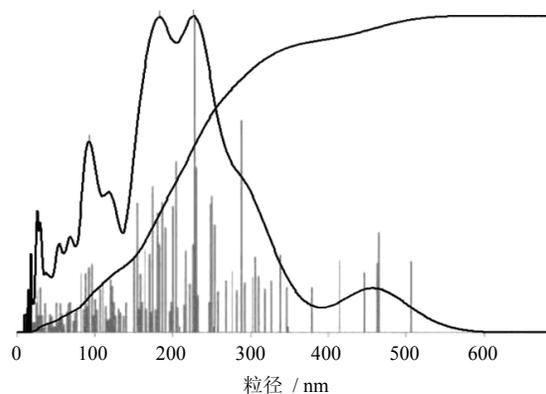


图5 共性高分子模拟溶液的粒径分布

Fig. 5 Particle size distribution of common polymers simulation solution

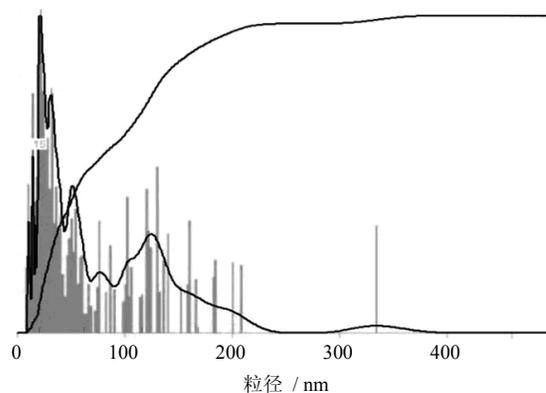


图6 共性高分子+小分子药效物质溶液的粒径分布

Fig. 6 Particle size distribution of common polymers + index components solution

3 讨论

膜污染是一直困扰着中药提取液膜过程应用的重要因素,然而由于中药水提液的复杂性,对于可以有效防止膜污染、提高膜通量和有效成分转移率的中药水提液的预处理缺乏系统的研究。本实验采

用系统模拟的方法,根据中药水提液中共性高分子物质的量和主要药效物质分别建立模拟体系,以多学科研究手段对溶液环境对于中药水提液陶瓷膜微滤过程的影响进行系统研究,研究发现:(1)对于共性高分子模拟体系,采用调节pH值和絮凝的预处理方式,膜通量的改善效果较明显;加入小分子药效物质后,絮凝时溶液的膜通量最低,其他预处理后的溶液膜通量变化都有不同程度提高,其中以调节pH值时的膜通量最高。(2)不同预处理后的溶液通过0.2 μm的ZrO₂陶瓷膜后的果胶截留率都较高,基本达到90%以上;加入小分子药效物质后,鞣质、蛋白质与小檗碱之间的相互作用,使得蛋白质和鞣质的截留率有一定程度提高,截留率基本达到80%以上;淀粉截留率基本维持在45%~65%。由于小檗碱与鞣质产生沉淀,小檗碱的透过率相对较低,基本在50%~75%,其中pH值为9时小檗碱透过率较低;栀子苷的透过率在pH值为6.5时最高,达到94.93%,而絮凝后透过率最低,为61.65%;综合2种小分子药效物质的透过率,以调节离子强度和调pH值为6.5时较高。(3)共性高分子综合模拟体系在陶瓷膜微滤过程中,膜污染的因素主要集中于膜堵塞阻力,膜表面沉积阻力次之,浓差极化阻力影响较弱。通过预处理降低膜堵塞阻力和膜表面沉积阻力是提高膜通量的关键。(4)综合考察膜通量、共性高分子物质的截留率、小檗碱和栀子苷的透过率等因素,以调节pH值为6.5和调节离子强度时的预处理效果较为理想。pH值为6.5时膜稳定通量为345.6 L/(m²·h),共性高分子物质截留率较高,小檗碱和栀子苷的透过率分别为52.95%和94.93%;而调节离子强度时,膜稳定通量略低,为266.4 L/(m²·h),共性高分子物质截留率也较高,并可获得更高的小檗碱和栀子苷的透过率,分别为73.87%和72.49%。

本研究通过配制模拟溶液的方法对黄连解毒汤工艺进行优化,结果表明合适的预处理方法可有效地提高膜通量和有效成分转移率,由于面对的模拟体系比中药水提液简单,也可获得一些潜在信息和隐藏的机制;但同时,中药水提液是一个复杂巨系统,针对模拟溶液所设计的预处理方法是否可较好的适用于中药水提液的膜过程预处理还有待于进一步研究论证。

参考文献

- [1] 王北婴,王跃生,王焕魁,等.我国中药制药工业中亟需推广的高新技术[J].世界科学技术,2001,2(2):18-24.
- [2] Blanpain-Avet P, Faille C, Delaplace G, *et al.* Cell adhesion and related fouling mechanism on a tubular ceramic microfiltration membrane using *Bacillus cereus* spores [J]. *J Membrane Sci*, 2011, 385(1/2): 200-216.
- [3] 郭立玮,朱华旭,潘林梅.基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法[J].中草药,2009,40(4):505-508.
- [4] 郭立玮,付廷明,李玲娟.面向中药复杂体系的陶瓷膜污染机理研究思路与方法[J].膜科学与技术,2009,29(1):1-7.
- [5] 郭立玮,陆敏,付廷明,等.基于中药复方小分子药效物质组“溶液结构”特征的膜分离技术优化原理与方法初探[J].膜科学与技术,2012,32(1):1-11.
- [6] 朱华旭,张新龙,曾明飞,等.黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究[J].中草药,2012,43(3):546-551.
- [7] 邓远雄,何丽华,万思婷,等.黄连解毒汤对体内外晚期糖基化终产物形成的影响[J].中草药,2011,42(1):130-133.
- [8] 乐康,付廷明,潘永兰,等.预处理对一清复方水提液陶瓷膜微滤工艺的影响[J].膜科学与技术,2010,30(4):53-56.
- [9] Dal-Cin M M, Mclellan F, Striez C N, *et al.* Membrane performance with a pulp mill effluent: Relative contributions of fouling mechanisms [J]. *J Membrane Sci*, 1996(120): 273-285.
- [10] 徐昌杰,陈文峻,陈昆松,等.淀粉含量测定的一种简便方法——碘显色法[J].生物技术,1998,8(2):41-43.
- [11] 董洁,郭立玮,文红梅,等.中药水提液中果胶含量测定方法研究[J].现代中药研究与实践,2007,21(5):39-41.
- [12] 曲春香,沈颂东,王雪峰.用考马斯亮蓝测定植物粗提液中可溶性蛋白质含量方法的研究[J].苏州大学学报,2006,22(6):82-85.
- [13] 董洁,郭立玮,文红梅,等.中药水提液中鞣质含量测定方法研究[J].江苏中医药,2008,40(11):89-90.
- [14] 聂其霞,赵小妹,张保献,等.不同纯化方法对黄连解毒汤中盐酸小檗碱含量的影响[J].中国中药杂志,2002,27(12):903-905.
- [15] 董洁,朱华旭,郭立玮.黄连解毒汤模拟体系的超滤膜过程研究[J].中国中药杂志,2009,34(19):2458-2461.