

多指标评价有机相中纳滤分离丹酚酸 B 的适用性

李存玉^{1,2}, 牛学玉¹, 刘桓姝¹, 李贺敏¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2*}

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

摘要: **目的** 探索纳滤技术分离有机相中丹酚酸 B 的适用性。**方法** 以截留率、传质系数、膜通量、膜耐用性和完整性为指标, 综合评价大孔树脂洗脱制备的有机相中纳滤分离丹酚酸 B 的适用性。**结果** 丹酚酸 B 截留率随着膜截留相对分子质量增加而下降; 随着溶液中乙醇比例增加, 膜通量衰减明显且丹酚酸 B 传质系数下降。通过膜耐用性和完整性评价发现, 随着分离时间的增加, NFG 纳滤膜的截留性能稳定; 在膜污染、添加剂溶解脱落等多种效应下, 膜通量出现先下降进而升高并维持稳定的现象, 同时膜分离层荷电特征稳定, 但有效分离孔径增加。**结论** NFG 纳滤膜可以满足低浓度乙醇溶液中丹酚酸 B 的精制分离, 具有较好的适用性。以丹酚酸 B 原料精制为例综合分析有机相中纳滤分离的适用性, 为有机相中酚酸类成分的精制富集提供理论和技术支撑。

关键词: 有机相; 纳滤; 丹酚酸 B; 截留率; 耐用性

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)06-1328-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.010

Multi-index evaluation of applicability of nanofiltration separation of salvianolic acid B in organic phase

LI Cun-yu^{1,2}, NIU Xue-yu¹, LIU Huan-jin¹, LI He-min¹, LI Hong-yang¹, PENG Guo-ping^{1,2}

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

Abstract: Objective To explore the applicability of nanofiltration separation of salvianolic acid B in organic phase. **Methods** The rejection rate, mass transfer coefficient, membrane flux, membrane durability and membrane integrity were selected as indexes to evaluate the applicability of nanofiltration for the separation of salvianolic acid B raw material in organic phase from the eluate of macroporous resin. **Results** The experiment showed that there was a negative relationship between rejection rate and membrane molecular weight cut-off. Meanwhile, the mass transfer coefficient of salvianolic acid B was decreased and the membrane flux was obviously decayed with the increase of ethanol concentration. Through the membrane durability and integrity evaluation, the rejection performance of NFG nanofiltration membrane was stable with the increasing of separation time. Also, the membrane flux decreased first and then increased and maintained stable. At the same time, the charge characteristic of the membrane separation layer was stable, but the effective separation aperture was increased by the combined effects of membrane fouling, additives shedding and so on. **Conclusion** Based on the comprehensive analysis, NFG nanofiltration membrane could meet the requirements of the separation of low concentration ethanol solution, and had good applicability. The applicability of nanofiltration separation in organic phase was analyzed comprehensively with salvianolic acid B as example, providing theoretical and technical support for nanofiltration separation of phenolic acids in organic phase.

Key words: organic phase; nanofiltration; alvianolic acid B; rejection rate; durability

收稿日期: 2018-11-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81673725); 国家自然科学基金项目 (81603307); 江苏省高校自然科学基金项目 (17KJB360010); 国家中药标准化行动计划项目 (ZYBZH-C-JS-34)

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, 教授, 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

因缺乏分离模型和指导原则,膜分离技术在有机溶剂分离应用时存在局限性^[1-2],因此其能耗低、常温化的分离优势难以施展。丹酚酸 B 是丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 中代表性水溶性酚酸类活性成分^[3-6],也是注射用丹酚酸 B 的原料药,结构中富含酚羟基,在分离制备过程中,色谱洗脱液在精制环节易氧化分解,需要低温减压浓缩控制成分转化比例^[7],存在生产周期长、能耗高、成分转化的技术问题。

纳滤作为膜分离技术中的一种,截留相对分子质量 (M_w) 为 100~1 000,因膜分离层荷电性,溶质在单一水相中分离呈现出电荷效应、分子筛分等多种效应的综合分离行为^[8-9]。随着水相过渡至有机相,纳滤分离机制存在较大差异,依靠电荷效应及分子筛分模型难以预测^[10],因此探索有机相环境下酚酸类成分分离精制是制药行业迫切需要解决的问题之一。本实验采用乙醇洗脱大孔树脂得到的丹酚酸 B 中间体,以丹酚酸 B 截留率、传质系数、纳滤

膜通量、耐用性为指标,结合辛弗林为标志物分析膜完整性^[11],综合评价有机相中纳滤分离酚酸类成分的适用性,以期有机相中酚酸类成分的精制提供理论和技术支撑。

1 仪器与材料

Fog-machine 中压纳滤泵、TNZ-1 型纳滤分离组件,南京拓鈺医药科技有限公司; Waters e2695 型高效液相色谱仪, PAD 检测器站,美国 Waters 公司; Buchi R-100 型旋转蒸发仪,瑞士 Buchi 公司。Zeiss Merlin 场发射扫描电子显微镜,德国 Zeiss 公司。1812 型纳滤膜,南京拓鈺医药科技有限公司,膜性能参数见表 1; 对照品丹酚酸 B (批号 111562-200807,质量分数 $\geq 98\%$)、辛弗林 (批号 110727-201107,质量分数 $\geq 98\%$),购于中国食品药品检定研究院; 丹酚酸 B 中间体,南京虹桥医药技术研究所提供; 辛弗林提取物,批号 20151015,质量分数 $\geq 98\%$,购自南京泽朗生物科技有限公司; 乙腈、甲醇为色谱纯,乙醇为分析纯,水为纯化水。

表 1 纳滤膜的性能参数
Table 1 Properties of NF membranes

型号	M_w	膜材质	有效膜面积/ m^2	pH 值	MgSO ₄ 最小截留率/%	PEG800 最小截留率/%
NFX	150	复合聚酰胺	0.33	4.0~10.0	99.0	99.0
NFW	450				97.0	99.0
NFG	800				<60.0	95.0

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 丹酚酸 B 对照品溶液 精密称取丹酚酸 B 对照品 15.20 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得丹酚酸 B 对照品溶液 (1.52 g/L)。

2.1.2 丹酚酸 B 中间体溶液 丹参提取物纯化水分散, D101 大孔树脂吸附,乙醇体积分数 18.0% 水溶液洗脱得供试品① (丹酚酸 B 质量浓度 224.5 mg/L),继续使用乙醇体积分数 25.0% 水溶液洗脱得供试品② (丹酚酸 B 质量浓度 137.0 mg/L),进而采用乙醇体积分数为 35.0% 水溶液洗脱得供试品③ (丹酚酸 B 质量浓度 68.0 mg/L)。

2.1.3 辛弗林对照品溶液 精密称取辛弗林对照品 12.78 mg,置于 10 mL 量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,即得辛弗林对照品溶液 (1.278 g/L)。

2.1.4 辛弗林提取物溶液 精密称取辛弗林提取物适量,纯化水超声溶解,配制含辛弗林质量浓度为 0.10 g/L 的水溶液。

2.2 纳滤分离

连接中压纳滤泵、纳滤分离组件以及纳滤膜,纯化水清洗纳滤膜至酸碱中性,进而将供试品溶液置于纳滤分离设备,调节中压泵转速和截留液端流速,维持跨膜压力为 1.0 MPa,初始阶段进行纳滤循环使得溶质与纳滤膜之间吸附-解吸附趋于稳定,进而从储液罐中取样为平衡液,同时收集纳滤端,待分离完成后,取样纳滤液。

2.3 样品检测

2.3.1 丹酚酸 B 色谱条件^[12] 为 Heder C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为甲醇-5% 乙酸水溶液 (35:65); 检测波长 281 nm; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μ L。

精密吸取丹酚酸 B 对照品溶液 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,高效液相色谱仪检测,以峰面积为纵坐标 (Y),对照品溶液质量浓度为横坐标 (X),得线性回归方程 $Y=18\,216 X+88\,184$, $r^2=0.999\,1$,线性

范围 15.20~304.00 mg/L。

2.3.2 辛弗林 色谱条件^[13]为 Thermo C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-磷酸二氢钾水溶液 (取磷酸二氢钾 0.6 g, 十二烷基磺酸钠 1.0 g, 冰醋酸 1 mL, 加水溶解并稀释至 1 000 mL) (50:50); 检测波长 275 nm; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL。

精密吸取辛弗林对照品溶液 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, 高效液相色谱仪检测, 以峰面积为纵坐标 (Y), 对照品溶液质量浓度为横坐标 (X), 得线性回归方程 $Y=788.04 X-1\ 803.91$, $r^2=0.999\ 5$, 线性范围 12.78~255.60 mg/L。

2.4 截留率计算

分别精密吸取纳滤分离过程中产生的平衡液、纳滤液, 按上述相关项下的检测条件, 计算溶质的质量浓度, 计算截留率 (截留率= $1-C_1/C_2$, 其中 C_1 为纳滤液中待测组分质量浓度, C_2 为平衡液中待测组分质量浓度)。

2.5 传质系数计算

溶质的纳滤分离与分子大小、存在状态、溶剂组成、膜材质等因素相关, 随着溶剂由水相向有机相过渡, 采用基于水溶液环境建立的电荷效应、分子筛分数学模型, 难以有效解释分离行为。结合纳滤分离过程是溶质与膜分离层相互作用的结果, 结合前期研究, 以及溶质在膜分离层中的溶解扩散行为^[14-15], 改变操作压力, 收集在 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 MPa 下的膜通量 (J_v , m/s) 数据, 进而根据传质行为方程, 对溶质表观截留率 (R_o) 与传质系数 (k) 进行相关性分析, 拟合 $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 与 J_v 的相关性方程, 计算 k 。对不同有机溶液环境下丹酚酸 B 的 k 和 R_o 进行相关性拟合, $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]=\ln[DK/\delta]+J_v/k$, DK/δ 用于表征膜传质性能 (cm/s)。方程中的 $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 对 J_v 可进行线性拟合运算, 方程的斜率为 $1/k$, 从而计算丹酚酸 B 的 k , 分析与溶液的相关性。

2.6 通量衰减

纳滤分离前, 膜组件均采用纯化水清洗预处理, 以保障膜通量的稳定性和一致性。膜通量衰减系数可以表征在分离过程中因膜分离层压密和浓差极化而引起的膜通量随时间衰减的程度^[16]。在纳滤分离过程中, 分离层的溶胀行为与溶剂组成存在相关性, 可通过通量衰减进行量化分析。为了排除丹酚酸 B

对膜污染引起通量变化, 分别采取纯化水为空白对照, 根据公式 $J_t=J_0t^m$, 即 $\lg J_t=\lg J_0+m\lg t$, 计算 18%、25%、35%乙醇水溶液的供试品溶液①~③的膜通量衰减系数。上述公式中 J_0 为初始膜通量 (m/s), J_t 为单位时间 t 时的膜通量 (m/s); m 为膜通量衰减系数; 以 $\lg t$ 为横坐标, $\lg J_t$ 为纵坐标进行线性回归, 线性方程斜率为 m 。

2.7 膜耐用性及完整性

以 18%乙醇水溶液的丹酚酸 B 中间体为研究主体, 结合丹酚酸 B 的分离特点, 选择 M_w 为 800 纳滤膜开展膜耐用性研究, 进而对供试品溶液进行循环分离, 以纳滤端溶液通量累计 5.0 L 进行累计取样检测并计算截留率, 同时收集膜通量数据, 以膜通量、截留率为指标综合评价纳滤膜耐用性。

待耐用性考察结束, 结合前期研究结果^[11], 选择辛弗林为指标性成分进行膜 M_w 评价, 纯化水清洗纳滤膜 (M_w 800) 至酸碱中性, 取辛弗林水溶液, 分别调节溶液 pH 为 4.0、8.5 和 10.0, 使辛弗林分别以解离态、游离态和解离-游离共存态形式存在, 进而置于纳滤分离设备中, 按“2.2”项下方法收集平衡液、纳滤液, 进而计算截留率分析纳滤膜完整性。分别对分离前后的纳滤膜 (M_w 800) 纯化水清洗至酸碱中性, 进行电镜扫描, 检测参数为放大倍数 50.00 kx, 标尺 200 nm, 工作电压 10.00 kV, 分析纳滤膜分离层完整性。

2.8 纳滤分离适用性评价

2.8.1 丹酚酸 B 截留率 随着纳滤膜 M_w 增加, 丹酚酸 B 截留率呈下降趋势 (图 1)。丹酚酸 B 相对分子质量为 718.62, 根据分子筛分的分离原理, M_w 150 和 450 纳滤膜中截留率均高于 97%。在 M_w 800 纳滤膜中的截留率随着供试品的变化相对明显, 呈现出供试品中丹酚酸 B 质量浓度下降、乙醇体积分数增加对应的截留率升高的现象。溶质质量浓度降低而截留率升高符合纳滤分离中的溶解-扩散效应, 而乙醇体积分数增加可能引起纳滤膜分离层产生溶胀引起有效分离孔径缩小^[17], 从而截留率增加。

2.8.2 通量衰减系数拟合 表 2 中纳滤膜 m 绝对值越大, 代表膜通量衰减程度越明显。与图 1 中丹酚酸 B 截留率对比分析, m 与截留率的变化趋势基本一致, 表现出乙醇体积分数升高膜通量衰减明显, 同时随着膜 M_w 的增加, 膜通量衰减也随之加剧, 推测膜通量衰减是由膜分离层溶胀、浓差极化和膜污染^[18]共同引起的。其中, 在 M_w 800 的纳滤膜的

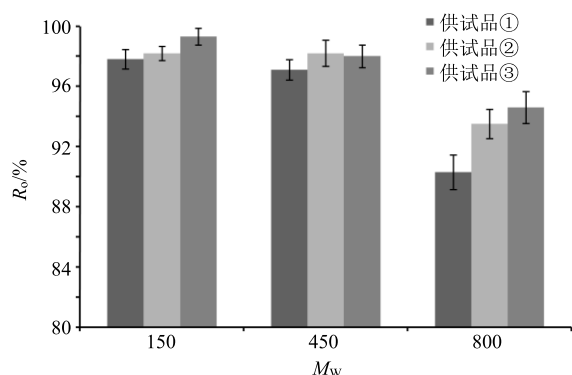


图 1 丹酚酸 B 截留率

Fig. 1 Rejection rate of salvianolic acid B

表 2 不同供试品的纳滤衰减系数

Table 2 Decay coefficient of nanofiltration of different samples

供试品	<i>m</i>		
	<i>M_w</i> 150	<i>M_w</i> 450	<i>M_w</i> 800
①	-0.070 5	-0.115 6	-0.154 3
②	-0.104 9	-0.143 9	-0.173 2
③	-0.133 6	-0.216 5	-0.249 3

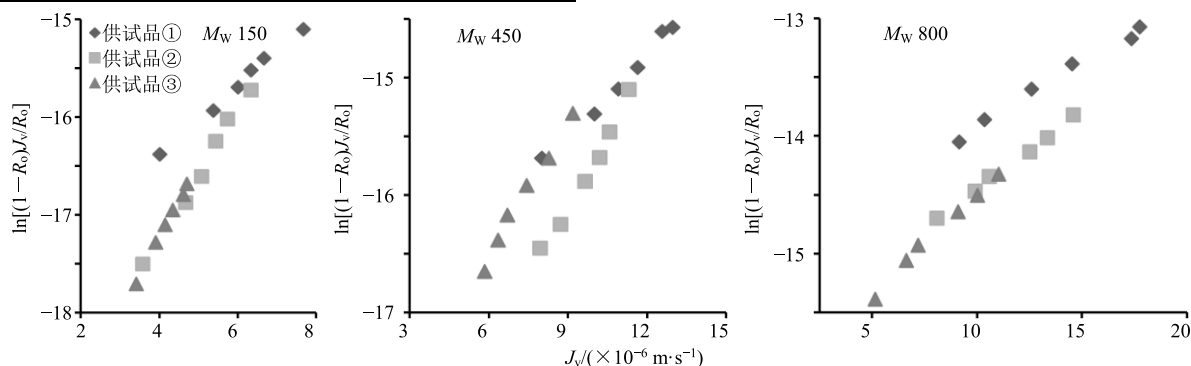


图 2 $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 与 J_v 的相关性

Fig. 2 Correlation of $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ and J_v

表 3 不同供试品的纳滤传质系数

Table 3 Mass transfer coefficient of nanofiltration of different samples

供试品	<i>k</i> /($\times 10^{-6}$ m/s)		
	<i>M_w</i> 150	<i>M_w</i> 450	<i>M_w</i> 800
①	2.80	4.30	9.34
②	1.50	2.50	7.58
③	1.30	1.74	5.72

分离模型,传质系数与溶质分离的摩尔浓度呈正比,供试品中丹酚酸 B 质量浓度均低于文献报道,其相应的 k 应低于 9.94×10^{-6} m/s 符合纳滤分离理论,同时在乙醇溶液中的膜分离层溶胀引起传质系数进一步下降。

通量衰减高于前两者,是因为丹酚酸 B 的 M_w 小于 800 但大于 450,在纳滤分离时可以进入 M_w 800 的纳滤膜孔中引起堵塞,导致膜通量下降。

2.8.3 k 与醇体积分数的相关性 k 可以表征溶质分子在纳滤膜的传递行为, $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 与 J_v 的相关性见图 2,其中 M_w 150 纳滤膜的数据点相对集中,在 M_w 偏低的纳滤膜中,随着样品中乙醇体积分数的升高膜通量变化较小,同时 M_w 150 纳滤膜对不同供试品中的丹酚酸 B 均保持较高的截留率,对应的 k 也相对偏低(表 3)。 M_w 增加至 450,丹酚酸 B 保持较高的截留率, $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 与 J_v 的相关性数据点仍相对集中, k 变化较小,难以在高截留率的同时保持高膜通量。在 M_w 800 纳滤膜中,供试品①的 $\ln[(1-R_o)J_v/R_o]$ 与 J_v 相关性数据点相对分散,采用 M_w 800 纳滤膜精制丹酚酸 B 相应的截留率均大于 90%且可保持较高的膜通量。

前期研究发现^[14],丹参提取液中丹酚酸 B 在 M_w 800 纳滤膜 k 在 $(9.94 \sim 13.82) \times 10^{-6}$ m/s,表 3 中供试品 k 均不在此范围内,根据纳滤溶解-扩散

2.8.4 纳滤膜耐用性及完整性分析 分析图 3 中丹酚酸 B 截留率和纳滤膜通量变化,在持续性纳滤分离过程中丹酚酸 B 截留率相对稳定,处于 90%~95%,说明纳滤分离含醇量为 18%的溶液体系时,膜分离层具有较好的稳定性。膜通量在纳滤分离稳定后出现先下降后升高进而趋于稳定的变化规律,首先膜材质溶胀引起通量下降;其次膜分离层或支撑层中的致孔剂等残留杂质被重新溶解,增加了有效过滤孔径;再次长时间循环分离有可能造成膜分离层破损,呈现出纳滤体积超过 100 L 时膜通量增加进而趋于稳定。

目前,纳滤膜孔径评价缺少中药成分标志物,选择存在状态与分离行为相关性较强的辛弗林为指

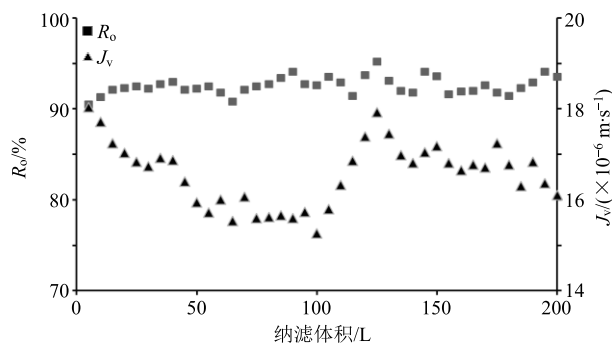


图3 纳滤膜耐用性评价

Fig. 3 Durability evaluation of nanofiltration membrane

标成分进行膜完整性分析, 对供试品①分离前进行膜完整性评价发现辛弗林的纳滤分离行为与文献报道^[7]中相对一致(图4), 说明膜分离层完整。pH 4.0、8.5 时纳滤膜使用前后辛弗林截留率稳定, 说明对解离态辛弗林的分离性能未发生变化, 分离层的荷电性稳定。pH 10.0 时辛弗林截留率出现变化, 以游离态形式存在的辛弗林主要依靠孔径筛分原理分离, 说明使用后的纳滤膜的截留率下降明显说明纳滤截留孔径存在增大的趋势。结合电镜扫描分析纳滤膜分离供试品①前后的完整性(图5)^[19], 纳滤膜分离层物理结构相对稳定, 对比图5中分离层上的膜孔, 经过长时间分离有机相, 通过直观判断膜孔有

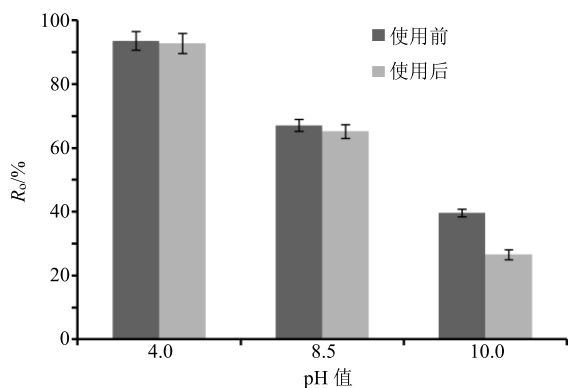


图4 辛弗林的纳滤截留率

Fig. 4 Nanofiltration rejection rate of synephrine

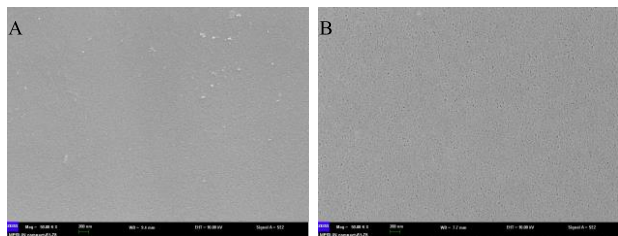


图5 NFG纳滤膜使用前(A)、后(B)扫描电镜图

Fig. 5 Scanning electron microscope image of NFG membrane surface before (A) and after (B) use

增大的趋势, 此结果与辛弗林截留率下降的现象一致。说明 NFG 纳滤膜分离有机相, 膜分离层荷电特征稳定, 但有效分离孔径增加。

3 讨论

目前纳滤对水溶液环境分离应用日趋广泛, 如医药、食品、水处理等^[20-22]。而有机溶液环境下的分离尚处于探索阶段, 分离机制、溶液-膜兼容性等尚不清晰^[23], 通过对注射用丹酚酸 B 原料生产过程的中间体进行截留率、传质行为分析, 并综合纳滤膜通量衰减、耐用性和完整性评价, 市场购买的纳滤膜具备一定有机溶剂分离适用性, 可以满足低浓度乙醇溶液的精制分离。

丹酚酸 B 中间体经检测供试品 pH 值在 3.0~4.0, 结合丹酚酸 B 解离常数, 推测在供试品溶液中主要以解离态形式存在。在纳滤分离时, 随着乙醇体积分数的增加, J_v 衰减, k 下降, 在膜溶胀和强化效应综合作用下, 解离态丹酚酸 B 截留率均呈现出升高的趋势。经过长周期、多体积量分离使用的纳滤膜, 采用辛弗林为标志物进行膜完整性评价, 纳滤膜分离层电荷特征未发生明显变化, 可以保持对解离态成分的截留, 而有效分离孔径出现增大趋势, 推测是部分膜分离层脱落等原因引起的。

纳滤分离有机溶液的适用性需要以兼容性评价为前提, 充分考虑溶液与膜组件的相互作用, 一方面溶液对膜材质影响, 如分离层溶胀、膜污染、组件完整性; 另一方面膜材质对溶液的影响, 尤其是药品和食品, 膜组件制备原料及添加剂的脱落将直接影响其质量和安全性, 因此需要系统评价纳滤对有机溶剂分离的适用性。

参考文献

- [1] 伍利华, 黄英, 刘婷, 等. 陶瓷膜分离技术应用于中药口服液的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 184-187.
- [2] Lively R P, Sholl D S. From water to organics in membrane separations [J]. *Nat Mater*, 2017, 16(3): 276-279.
- [3] 鞠爱春, 耿诗涵, 杨欣鹏, 等. 丹酚酸 B 鼻腔给药对脑缺血损伤大鼠学习记忆能力及神经再生的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2481-2485.
- [4] 夏杨, 张惠军, 聂亚莉. 丹酚酸 B 预处理对心肌缺血/再灌注损伤能量代谢的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2210-2213.
- [5] 陶善珺, 任尤楠, 赵梦秋, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病血糖波动模型大鼠胰岛细胞的保护作用 [J]. 中草药, 2016,

- 47(17): 3058-3063.
- [6] 周丹, 田天, 舒庆, 等. 丹酚酸B对大鼠缺血心肌血管再生的促进作用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5166-5169.
- [7] Bódalo A, Gómez E, Hidalgo A M, *et al.* Nanofiltration membranes to reduce phenol concentration in waste water [J]. *Desalination*, 2009, 245(1): 680-686.
- [8] Alexandru M A, Pauline M, Cindi B, *et al.* Concentrations of polyphenols from blueberry pomace extract using nanofiltration [J]. *Food Bioprod Process*, 2017, 106: 91-101.
- [9] 李存玉, 马赟, 刘莉成, 等. 紫苏叶中咖啡酸存在状态与其纳滤传质过程的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3986-3991.
- [10] 张建成, 袁其朋, 赵彦彦. 有机溶剂透过纳滤膜的通量模型研究 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2006, 33(6): 93-95.
- [11] 李存玉, 马赟, 刘莉成, 等. 中药枳实中辛弗林存在状态与其纳滤传质过程的相关性 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4598-4603.
- [12] 张启伟, 张颖, 李计萍, 等. 高效液相色谱法测定丹参中丹酚酸B [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(12): 197-199.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [14] 李存玉, 陈琪, 刘乃榕, 等. 有机溶液环境中阿魏酸的纳滤“强化”分离行为研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5070-5075.
- [15] 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.
- [16] 赵彦彦, 袁其朋. 有机相纳滤分离过程中浓度、电荷、溶剂对溶质截留行为的影响 [J]. 膜科学与技术, 2006, 26(5): 31-36.
- [17] 李存玉, 刘莉成, 金立阳, 等. 基于道南效应和溶解-扩散效应分析低浓度乙醇中绿原酸的纳滤分离规律 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2670-2675.
- [18] 张泉, 郭曦, 董文艺, 等. 预处理方式对纳滤工艺性能及膜污染影响研究 [J]. 膜科学与技术, 2014, 34(1): 82-86.
- [19] Zhou M Y, Fang L F, Sun C C, *et al.* Pore size tailoring from ultrafiltration to nanofiltration with PVC-g-PDMA via rapid immersion thermal annealing [J]. *J Membr Sci*, 2018, 572: 401-409.
- [20] 蔡铭, 吕雨晴, 侯文忠, 等. 苹果汁纳滤过程的膜污染机制及多酚截留特性 [J]. 中国食品学报, 2018, 18(1): 104-112.
- [21] Foureaux A F S, Reis E O, Lebron Y, *et al.* Rejection of pharmaceutical compounds from surface water by nanofiltration and reverse osmosis [J]. *Sep Purif Technol*, 2019, 212: 171-179.
- [22] 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.
- [23] 金万勤, 徐南平. 限域传质分离膜 [J]. 化工学报, 2018, 69(1): 50-56.