

基于膜材料性质的中药化学成分透膜规律研究进展

徐 丽¹, 张 浅¹, 李益群¹, 朱华旭^{1,3*}, 唐志书^{2*}, 邢卫红⁴, 郭立玮^{1,3}, 李 博^{1,3}, 刘洪波²

1. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

2. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712046

3. 南京中医药大学 江苏省植物药深加工工程研究中心, 江苏 南京 210023

4. 南京工业大学, 江苏 南京 211800

摘 要: 膜分离技术是 21 世纪快速发展的高新技术之一, 在物质分离中具有高效、节能、环保的特点, 已广泛应用于废水处理、食品净化、生物技术、环境保护与优化等工业领域。中药(含复方)来源丰富、化学组成多元化, 作为一类特殊的物料, 分离操作贯穿整个工艺流程, 并且是整个生产过程的主体部分。20 世纪 90 年代起, 我国中药制药行业逐渐将新型分离材料及其相关技术, 如膜分离技术、大孔吸附树脂技术等用于工业生产。基于膜分离技术的基本原理对近 10 年来该技术在中药(含复方)分离中的应用进行综述, 以期对膜分离技术深入应用于中药(含复方)的高效分离提供参考。

关键词: 膜分离; 有机膜; 无机膜; 中药; 中药复方; 高效分离

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)08-1785-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.005

Research progress on membrane permeation regularity of chemical composition in Chinese materia medica based on membrane performance

XU Li¹, ZHANG Qian¹, LI Yi-qun¹, ZHU Hua-xu^{1,3}, TANG Zhi-shu², XING Wei-hong⁴, GUO Li-wei^{1,3}, LI Bo^{1,3}, LIU Hong-bo²

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

3. Jiangsu Botanical Medicine Refinement Engineering Research Center, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

4. Nanjing University of Technology, Nanjing 211800, China

Abstract: Membrane separation technology becomes the most promising separation technology in the 21st century due to its advantage of high efficiency, energy saving, and environmental protection. It has been extend applied in the areas of waste water treatment, food purification, biotechnology, environmental protection, and optimization. Chinese materia medica (including compound) have rich resource and multi-component, as a special kind of material, separation operation runs through the entire process, which is the main part of the whole production process. Since the 90s of the 20th century, new separation technology materials and related technologies, such as membrane separation technology, macroporous resin technology in production industrial were gradually used in Chinese materia medica pharmaceutical industry in China. In this paper, the main research progress of membrane separation technology in the chemical constituents separation of Chinese materia medica in recent years are reviewed.

Key words: membrane separation; organic membrane; inorganic membrane; Chinese materia medica; Chinese materia medica compound; efficient separation

收稿日期: 2018-12-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673610); 国家自然科学基金面上项目(81773919); 国家自然科学基金面上项目(81873015); 国家自然科学基金面上项目(81773912); 国家“十二五”重大新药创制专项(2011ZX09401-308-037); 江苏省科技厅重点研发计划—社会发展面上项目(BE2016754); 江苏省六大人才高峰项目(2014-YY-014); 江苏省“青蓝工程”项目; 江苏省优势学科项目资助; 2018 年江苏省研究生科研创新计划(KYCX18_1631)

作者简介: 徐 丽, 在读硕士研究生, 研究方向为中药绿色分离技术及其工程化研究。

***通信作者** 朱华旭 E-mail: huaxu72@126.com

唐志书 E-mail: tzs6565@163.com

膜分离技术可在温和、低成本条件下实现物质分子水平的分离,已成为当代解决人类面临的能源、水资源、环境等领域重大问题的共性技术,受到各国政府高度重视。中药(含复方)来源丰富、化学组成多元化,作为一类特殊的物料,分离操作贯穿整个工艺流程,并且是整个生产过程的主体部分。膜分离技术因特别适合现代工业对节能、低品位原材料再利用和消除环境污染的需要,已应用于制药领域。20 世纪 90 年代起,我国中药制药行业逐渐将膜分离技术应用于中药行业,以期获得高分离效能的分离产物。

然而,新型分离材料与技术用于中药(含复方)分离将面临如下问题:先进材料的一个鲜明特点是具有介观尺度的结构,即当膜材料的空间尺度处在纳米级别时,如在物料分离的超滤、纳滤和反渗透过程中,流体在膜孔道中的传质机制已经不能用常规的“筛分”原理来解释,尺寸小的分子有可能受到孔径化学性质的影响无法进入比其尺寸大许多倍的膜孔道内,而中药(含复方)在分离过程中所涉及的大多数药效成分,其相对分子质量均低于 1×10^6 ,因此,被分离药效成分的膜透过率与其相对分子质量和分子结构参数密切相关。那么,如何基于特定结构的新型材料,构建介观尺度下的中药药效成分与分离材料微结构之间的传递关系,进而实现高效分离,这正是膜分离技术应用于中药(含复方)分离过程亟需解决的关键技术问题。本文基于膜分

离材料的基本性质,从分离基本原理运用的角度对近 10 年来该技术在中药(含复方)分离中的应用进行综述,以期对膜技术深入应用于中药(含复方)的高效分离提供参考。

1 应用于中药(含复方)分离过程的膜材料及其影响因素

1.1 无机膜材料及其分离过程影响因素

无机膜一般由 Al_2O_3 、 ZrO_2 、 TiO_2 、 SiO_2 、 SiC 等无机或者金属材料制成,因为其具有机械强度高、耐化学腐蚀、高热稳定性好,工业化运用时具有可反向冲洗、使用寿命长等特点,在食品、生物、中药分离领域都有广泛的应用,受到越来越多的关注。无机膜的分离性能与其表面结构性质高度相关,由已有研究报道可知^[1-3],无机膜材料表面的粗糙度、亲疏水性和表面电性等性质与投料液的相互作用会对整个膜过程产生重要影响。

陶瓷膜作为膜家族的重要成员,经过多年的发展,在工程工业中获得了成功应用,成为膜领域发展最迅速,也是最有发展前景的分离膜品种之一^[4]。陶瓷膜构成基质为 Al_2O_3 、 ZrO_2 等无机材料,高温烧结的制作工艺使其具有高的机械强度和化学稳定性,在高温、强腐蚀性、强极性溶剂等环境体系中具有明显的优势,尤其适合于中药水提液的精制,在我国中药行业具有普遍的适用性^[5]。近 10 年陶瓷膜在中药分离中的研究与应用情况见表 1。

表 1 近 10 年陶瓷膜在中药分离中的研究与应用

Table 1 Research and application of ceramic membrane in separation of Chinese materia medica in recent 10 years

中药品种	膜分离类别	膜孔径	研究与应用
复方大青叶注射液 ^[6]	超滤/纳滤	截留相对分子质量 2×10^5 、 1.5×10^5 、 1.0×10^5 、 5×10^4	优选制备工艺
小儿清热利肺口服液 ^[7]	微滤	0.1、0.5 μm	工艺可行性评价
金银花水提液 ^[8]	超滤	30、50、70 nm	优化工艺条件
津力达颗粒 ^[9]	超滤	0.2、0.8 μm , 30、50 nm	考察不同膜的体系适应性,工艺优化
莲花清瘟胶囊 ^[10]	超滤	截留相对分子质量 1.5×10^4 、 5.0×10^4 、 1.5×10^5 、 3×10^5 , 0.14、0.2 μm 等	考察膜孔径对提纯工艺的影响
滴通鼻炎水 ^[11]	微滤	0.5、0.2 μm	精制工艺比较研究
中药口服制剂(板蓝根、栀子、金银花) ^[12]	微滤	0.5、0.2 μm	中药提取生产工艺应用
调压颗粒 ^[13]	微滤/超滤	20、50、100 nm	筛选调压颗粒最佳精制工艺
健儿消食口服液 ^[14]	超滤	200 nm 与截留相对分子质量 1×10^5 联用	改善分离纯化工艺研究
莲花清瘟颗粒 ^[15]	超滤	0.2、0.8 μm , 30、50 nm	考察不同孔径膜的系统适应性并进行工艺优化
川芎水提液 ^[16]	超滤	50、200、500 nm	筛选最佳工艺膜孔径

1.1.1 膜表面粗糙度对膜分离过程的影响 陶瓷膜表面性质是影响陶瓷膜性能的重要因素,通过对陶瓷膜表面性质的研究,对被分离物质与膜的相互作用进行调控,可以改善膜的分离性能、截留性能和抗污染性能,进而实现改善膜过程表现和延长膜的使用寿命等技术革新。作为分离介质的陶瓷膜,分离表面并非理想光滑,具有一定的粗糙度^[1],粗糙的膜表面从微观角度上可以看做凹凸不平的峰-谷构成,导致膜表面粗糙的峰和谷在膜分离过程中,因为其对待分离物质的黏附作用不同,导致待分离物质的膜分离表现产生差别;在一定条件下,膜表面粗糙度越大,对待分离组分的黏附作用越大,膜的通量衰减越快,越容易产生膜污染。张兵兵等^[1]研究了陶瓷膜表面粗糙度对含油废水过滤性能的影响,采用砂纸打磨的方法对同样的陶瓷膜进行不同程度地砂纸打磨,得到不同粗糙度的陶瓷膜,以含油废水为样本对其渗透性能、分离性能、截留性能进行考察,结果发现,陶瓷膜的粗糙度不影响纯水通量和截留性能,在过滤相同含油废水时,表现为粗糙度大的陶瓷膜通量衰减越快,稳定通量也越低,废水中油滴粒径对粗糙度大的膜的通量衰减影响显著,这主要由于粗糙的膜表面对物料产生的吸附作用导致,并且物料粒径越大,这种吸附作用越强。有研究表明,膜表面粗糙度大导致膜通量衰减快的主要原因是因为粗糙的膜表面上的峰和谷增加了膜与污染物的接触面积^[17],使得膜污染加剧。Bowen等^[18]将 AFM 与胶体探针技术联用定量测定膜面粗糙度对膜面吸附特性的影响,结果发现,胶体探针与膜表面峰之间的作用力远小于与谷之间的作用力,在膜过滤的初始阶段,颗粒更容易吸附到谷中导致通量快速下降,粗糙度大小与通量衰减呈正相关,随着过滤过程的进行,膜表面粗糙度会对颗粒与膜表面之间的相互作用能产生影响,膜表面粗糙度会降低颗粒与颗粒之间以及颗粒与膜之间的相互作用能,使得颗粒更容易黏附在粗糙膜表面,导致更强的膜污染^[19-20],致使膜通量持续降低,因此,通过调控膜表面的粗糙度可以对膜过滤过程进行一定的控制。

在中药膜分离领域,物质组分复杂、成分较多、膜通量下降快、膜污染严重也是制约该技术在行业内发展的瓶颈问题,目前,针对膜表面粗糙度对中药水提液分离的影响研究还相对较少,因此,通过探索不同表面粗糙度的中药分离膜在中药水提液中

的分离表现,以高分离效率 and 低污染为指标,筛选出相适应的分离膜粗糙度范围的数据,以获得更好的中药组分膜分离效果为目标,进行陶瓷膜表面粗糙度的优化,为中药分离膜优选提供参考,将是未来研究的一个良好思路。

1.1.2 膜表面电性对膜分离过程的影响 陶瓷膜具有耐高温、耐腐蚀、机械强度高、化学稳定性好等特点,因而在中药水提液分离领域有着独特的优势,应用前景广泛。已有研究发现,陶瓷膜过滤过程中,投料液中物质的过滤和保留不仅仅归因于孔结构和纯筛分效应,陶瓷膜表面的电荷性质也是影响其通量和膜污染形成的重要因素,膜表面的电荷性质与分离物质之间电化学相互作用可以对过滤过程中的渗透通量、透过率、膜污染趋势及分离效果等均产生影响。中药化学成分溶于中药水提液当中,成分复杂多样、性质各异,水溶液中的离子与膜表面电荷之间产生的静电相互作用对膜过程也会产生重要影响,并且随着膜孔径的缩小,这种相互作用变大。周健儿等^[21]采用均相沉积法对陶瓷膜表面进行荷电改性,使等电点为 6.3 的 Al_2O_3 陶瓷膜经过 TiO_2 纳米涂覆改性后,在 pH 2~12 时均荷负电,结果发现,经改性后的陶瓷膜纯水通量较未改性时明显升高,经 1 次改性后的 Al_2O_3 陶瓷膜对含有 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^{+} 等多种无机金属离子的纯净水的渗透通量明显高于去离子水的渗透通量,结果表明,陶瓷膜的渗透性能与其表面荷电性质相关,陶瓷膜表面的荷电性质通过与过滤介质中的离子等带电物质的电荷相互作用对膜的渗透性能产生影响。也有研究发现,不同荷电属性的陶瓷滤膜对待分离物质有一定的分离选择性,例如,荷正电的膜可以通过同性电荷排斥作用促进带正电的氨基酸、蛋白质的分离^[22]; Zhang 等^[23]以膜生物反应器(MBR)为研究对象,通过使用扩展的 Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (XDLVO) 理论对污染物与膜表面的相互作用能进行测算,发现通过增加膜表面 ζ 电位可以显著增加膜界面与过滤颗粒之间的静电双层(EL)相互作用的强度和能量势垒,改善膜污染。研究者制备了具有高表面正电荷的新型微孔纳米氧化镁/硅藻土陶瓷膜,通过初步过滤实验发现该膜材料可以通过静电吸附作用去除水中 99.7% 的四环素^[24-25]。Cheng 等^[26]利用硅藻土陶瓷膜制备带正电的微孔陶瓷膜,使用 Titan 黄水溶液对其进行性能测试,结果发现该膜可以有效去除 pH 3~8,质量浓度为 10

mg/L 的进料液中的 Titan 黄, 去除率随着表面电荷性能的提高而增加, 最大抑制率可以达到 99.6%, 显示出荷电陶瓷膜在水处理领域广阔的应用前景。

在中药水提液分离中, 陶瓷膜表面荷电使物质与膜表面产生电荷相互作用, 对膜分离表现产生影响, 已有研究表明, 在中药水提液中, 在同等条件下, 不同荷电性质的组分, 与膜表面之间有着不同程度的吸附特性, 污染程度不同, 郭立玮课题组曾进行一系列“中药溶液环境”的相关研究^[17,27-28], 研究发现, 组分的电荷性质会影响其分离效果, 进而推测陶瓷膜表面的电荷性质会使膜表面对不同荷电性质的物质产生不同的吸附作用, 在不同的荷电状态下, 膜主要的吸附组分不同, 产生不同程度的膜污染; 基于此, 分离膜与待分离组分之间的电荷相互作用机制研究还在进一步深入, 为此, 研究者们可以考虑通过改善膜表面荷电状态, 控制膜污染, 提高分离效率。

1.1.3 膜亲疏水性对膜分离过程的影响 中药化学成分一般溶于中药水提液当中, 陶瓷膜表面的亲水性对水溶性物质的膜分离表现有一定的影响^[29], 陶瓷膜一般由 Al_2O_3 等亲水性材料制成, 水溶性好的物质具有更高透过率, 陶瓷膜的亲疏水性的差异, 将会导致同种中药化学成分分离表现的差异, 但是这种作用与膜表面粗糙度和表面电荷性质所生产的作用相比, 对膜过滤性能的影响并不显著。Kang 等^[30]通过数学建模的方法定量描述膜过滤过程中污染物的动态变化过程, 研究 MBR 生物反应器中污染物结垢可逆与不可逆性的原因时发现, 膜的亲疏水性质主要对过滤过程中污染物的形成趋势产生影响, 污染物与膜的疏水性吸附作用是其中的关键作用, 在这个过程中, 膜的亲疏水性质通过对膜污染的调控对物质的透过率产生间接作用。Wu 等^[2]研究也发现, 膜表面的亲疏水性质并不对过滤物质的过膜表现产生直接影响, 膜表面亲水性对过滤组分与膜表面之间的相互作用没有显著性影响。林涛等^[31]研究表明膜表面的亲疏水性质可以对过滤液的跨膜压差产生影响, 并改变过滤液颗粒的状态, 如使溶液在过膜过程中形成胶束状态, 从而会使其透过率降低。

膜表面和膜孔内的羟基是造成其亲水性的主要因素^[23], 膜表面羟基成分越多, 膜的亲水性越好, 水溶液的膜通量越高, 从某种程度上说, 膜表面亲疏水性质对膜表现的影响主要还是通过改变静电相

互作用对膜过程产生作用, 因而可以通过调节膜表面羟基的数量, 改善膜的亲疏水性能, 实现相应分离的要求。因此有研究者们根据该原理对陶瓷膜表面进行亲疏水改性研究, 目前, 已有大量研究^[32-34]通过表面涂层、表面枝接等技术手段对陶瓷膜等膜材料的表面亲疏水性质进行调整, 以适应不同的工业需求, 成果显著。

1.2 有机膜材料及其分离过程影响因素

有机膜又称为高分子分离膜, 是由有机聚合物或者高分子复合材料制得的具有分离流体混合物功能的薄膜, 通常包括醋酸纤维素、芳香族聚酰胺、聚醚砜、氟聚合物等材料^[35]。与无机膜相比, 有机膜化学稳定性和机械强度相对薄弱, 并且使用寿命短, 但是, 有机膜分离选择性高, 可塑性好, 在很多方面表现出优异的材料特性^[20], 具有耐高温、耐酸碱、耐受有机溶剂的特点, 在气体分离和化学分离领域应用广泛, 经过几十年的研究与发展, 其应用几乎囊括了反渗透、纳滤、电渗析、渗透蒸发等在内的所有膜分离过程, 由于其优异的材料特性, 近年来, 在中药水提液分离领域受到更多关注和重视。

有机膜在中药化学成分的分离研究中主要涉及超滤和纳滤分离, 主要涉及中药大分子和小分子物质的分离研究和相关工艺的设计与优化。彭国平等^[36]研究了不同材质的有机超滤膜对中药化学成分的分离选择性, 通过考察包括绿原酸在内的 10 种中药化学成分在醋酸纤维素 (CA) 和聚砜 (PS) 膜上的透过率, 比较不同中药化学成分的超滤表现, 研究发现, 超滤法对有机酸类和苷类成分的影响较小, 这 2 类成分在其实验中均表现出较高的透过率; 但是其对挥发油类组分影响较大, 该类组分表现出较低的透过率; 生物碱类成分对有机膜超滤具有一定的选择性, 具体表现为对于同样孔径的 CA 和 PS 膜, 生物碱类成分在 CA 膜上的透过率达到 99% 以上, 而在 PS 膜上的透过率却不到 34%, 推测可能由于不同成分相异的分子结构导致组分之间不同的透过表现, 而同类组分在不同膜上的透过表现, 可能归因于相同组分与不同的膜之间相互作用的差异。更深入的研究, 董洁等^[37]以中药活性成分生物碱和环烯醚萜类为主要研究对象, 分别采用 CA、PS、聚醚砜 3 种不同材质, 截留相对分子质量均为 1 000 的超滤膜, 建立中药药效物质分子结构和超滤膜透过/截留率之间的定量构效关系模型, 探讨中药

水提液超滤机制。研究发现, 中药化学成分在超滤膜上的透过率与化合物相对分子质量间并非简单的线性相关, 化合物的得失电子能力、亲/疏水性质以及空间结构都对其在超滤膜上的透过率有很大影响, 由此可以说明, 中药化学成分的膜过程是复杂多因素综合作用的结果, 不同影响因素之间还存在着交叉作用。李鑫玮等^[38]通过研究 21 种酚类物质在 NF90、NF270 纳滤膜上的透过率, 探究酚类物质在纳滤膜上的透过机制, 研究发现, 酚类物质在膜上的截留率与酚类物质取代基的位置和膜的自身性质相关, 并猜测导致该结果的原因与物质的空间位阻有关; 研究发现, 孔径越小、荷电量越大的纳滤膜截留率也越大, 证明物质膜过程的表现

与膜表面性质相关, 其中尺寸排阻作用与静电相互作用对该过程影响显著; 并通过建立遗传算法-人工神经网络 (GA-ANN) 和遗传算法-偏最小二乘回归 (GA-PLS) 的定量构效关系模型, 从有机物结构角度, 预测不同物质结构对膜透过率的影响, 与过膜实验结果相印证, 证实模型的科学性, 以期深入探索中药水提液膜分离机制。

以上研究均表明, 有机膜的材料特性是其广泛应用的一大优势, 不同的膜材料对应特定的分离对象, 具有较好的分离效果, 相关研究及机制的探索还有待进一步深化。近年来有机膜材料在中药化学成分分离中的应用与工艺设计见表 2; 不同材料有机膜对中药化学成分分离透过率的相关统计见表 3。

表 2 近 10 年有机膜在中药分离中的研究与应用情况

Table 2 Research and application of organic membrane in separation of CMM in recent 10 years

中药 (含复方)	膜材质	膜孔径	分离类别	研究与应用
清开灵注射液 ^[39]	PLCC/PLGC	截留相对分子质量 5×10^3 、 1×10^4	超滤	考察不同截留分子量超滤膜对药液主成分的影响
三七总皂苷 ^[40]	PS	截留相对分子质量 1×10^5	超滤	筛选最佳超滤膜
地黄低聚糖 ^[41]	PS	截留相对分子质量 1.5×10^5 、 6×10^3	超滤	探索超滤纳滤联用对多糖分离的可行性
六味地黄软胶囊 ^[42]	PS	截留相对分子质量 3×10^4 、 5×10^4	超滤	研究超滤精制工艺及可行性
灯盏花素注射液 ^[43]	聚醚砜/纤维素	截留相对分子质量 1×10^4 、 3×10^4	超滤	筛选适合工业生产使用的超滤膜
痰热清注射液 ^[44]	聚醚砜	截留相对分子质量 1×10^4 、 8×10^3 、 3×10^3 、 5×10^3	超滤	筛选适用的膜材料及超滤参数
金银花提取液 ^[45]	中空纤维膜	截留相对分子质量 5×10^3 、 1×10^4 、 6×10^3	超滤	考察膜分离技术适用性并进行优化设计
川芎茶调颗粒 ^[46]	SMN/SMR	未标明	纳滤、反渗透	优选最佳膜分离工艺参数
雪莲注射液 ^[47]	W-UF-5	截留相对分子质量 5×10^4 、 3×10^4 、 1×10^4 、 8×10^3	切向流超滤系统	研究天山雪莲总黄酮的分离纯化工艺
三七总皂苷注射液 ^[48]	中空纤维膜	截留相对分子质量 6×10^3 、 1×10^4	超滤	探索最佳超滤工艺
香丹注射液 ^[49]	中空纤维膜	截留相对分子质量 3×10^3 、 1×10^4 、 3×10^4	超滤	评价超滤工艺在制备过程中的适用性并进行工艺优化设计
参麦注射液 ^[50]	PS/纤维素	截留相对分子质量 3×10^4 、 5×10^4 、 1×10^5	超滤	利用响应曲面法优化超滤工艺
血塞通注射液 ^[51]	PS	截留相对分子质量 1×10^4 、 3×10^4 、 5×10^4 、 7×10^4	超滤	超滤技术的工艺改进研究
元胡提取液 ^[52]	中空纤维膜	截留相对分子质量 6×10^3	超滤	探索最佳纯化方法
当归补血口服液 ^[53]	中空纤维膜	未标明	超滤	优选超滤工艺

表 3 不同材质有机膜对中药化学成分分离的透过率
Table 3 Transmissibility of organic membrane with different materials for separation of chemical components in CMM

中药化学成分	化学成分结构类型	膜材料	膜孔径 (截留相对分子质量)	透过率/%
绿原酸 ^[36]	有机酸类	PS	1×10 ⁴	99.3
阿魏酸 ^[36]		PS	1×10 ⁴	94.1
梓醇 ^[36-37]		PS	1×10 ⁴	97.4
马钱素 ^[36]	环烯醚萜类	CA	1×10 ³	26.2
		PS	1×10 ³	36.1
		PES	1×10 ³	40.8
		PS	6×10 ³	98.5
		CA	6×10 ³	96.1
莫诺昔 ^[36]		PS	6×10 ³	97.2
		CA	6×10 ³	98.7
辛弗林 ^[36]	生物碱类	CA	1×10 ⁴	99.0
		PS	1×10 ⁴	33.3
N-甲基酰胺 ^[36]		CA	1×10 ⁴	99.2
		PS	1×10 ⁴	33.7
小檗碱 ^[36]		CA	1×10 ³	91.1
		PS	1×10 ³	85.0
		PES	1×10 ³	87.4
巴马汀 ^[37]		CA	1×10 ³	94.0
		PS	1×10 ³	85.1
		PES	1×10 ³	88.1
药根碱 ^[37]		CA	1×10 ³	83.4
		PS	1×10 ³	67.9
		PES	1×10 ³	78.1
黄连碱 ^[37]		CA	1×10 ³	53.4
		PS	1×10 ³	66.3
		PES	1×10 ³	80.7
丹皮酚 ^[36]	酚类	CA	1×10 ⁴	53.1
芦荟大黄素 ^[36]	蒽醌类	PS	6×10 ³	39.5
藜芦内酯 ^[36]	挥发油类	PS	1×10 ⁴	11.6
		CA	1×10 ⁴	17.5

从表 2 可以看出,目前有机膜材料的研究热点主要涉及 PS、聚醚砜、纤维素类这几种膜材料,它们分别适用于不同组分药液的分离,大量的研究探索集中于工艺可行性研究和优选工艺参数等方面,显示出有机膜在中药化学成分分离领域的研究与应

用的广泛;从表 3 中的研究结果可以看出,同一类中药化学成分透过相同的膜的透过率基本相近,不同类别的中药化学成分透过相同膜的透过率表现出较大的差异性,显示出中药化学成分的结构性质对分离透过的影响;同时可以发现,同一个中药化学成分在不同膜材料上的透过率也显示出较大的差异性,这表明膜材料性质对中药化学成分的透过也有一定的影响,表现出有机膜突出的材料特性。

2 膜分离技术在中药(复方)化学成分分离中的应用

中药水提液具有多组分、多成分的特点,药效成分一般存在于多种无效组分之间,成分复杂、分离困难,使中药有效成分利用率较低,因而,中药化学成分的高效分离与纯化是实现中药产业发展与进步的关键技术。膜分离技术在中药化学成分的分

离研究中,前期主要研究中药水提液中高分子与小分子药效物质的分离工艺参数,在不断深入研究的过程中,膜分离技术在中药水提液澄清除杂方面的应用得以发展,同时,工艺参数也不断得到优化,膜分离效率、市场经济效益、环境效益均得以提高。在不同中药化学成分的分

离研究中,董洁等^[54]考察了 0.2 μm 无机陶瓷膜微滤对黄芩等 7 种中药指标性成分转移率的影响,研究发现,苷类成分黄芩苷、橙皮苷、和淫羊藿苷经过陶瓷膜微滤处理后,有效成分转移率均高于 70%,在固含物中的相对质量分数提高了 4%~7%,精制效果显著。彭菲等^[55]研究不同材质及不同相对分子质量的超滤膜对人参皂苷类成分透过率的影响,以不同构型的人参皂苷类成分为研究对象,考察其透过不同材料和不同截留相对分子质量膜的透过率,研究发现,不同材料的膜对人参皂苷成分的截留率有较大影响,纤维素材质的超滤膜对人参皂苷的透过率优于相同截留相对分子质量的聚醚砜材质的超滤膜,体现出人参皂苷组分对分离膜具有一定的选择性,并推测这样的结果可能与 2 种材质的膜亲疏水性不同有关。相关研究涉及大量与传统分离方法的比较研究,验证出膜分离技术的优越性。

经过多年的研究与发展,膜分离技术在中药分离中的研究和应用不断成熟,在已有研究的基础上,为了实现更好的技术改进,工业上开始对不同膜组件进行技术探索和筛选。朱明岩等^[56]以主要指标性成分透过率、指纹图谱相似度、固含减少率和药液色泽变化为表征参数,研究中空纤维、板式、卷式

3 种膜组件对热毒宁注射液脱炭液的超滤效果, 结果发现 3 种膜组件在过滤效果上呈现较小差异, 其中, 卷式和板式相对于中空纤维膜, 膜污染较小, 而板式在通量恢复和有效成分转移率方面又显示出较大的优势, 可以看出, 不同的膜组件在分离性能上表现出差异性, 为了实现高效分离的目标, 需要对其进行组合优化设计。而在药物制剂和药理毒理学应用研究方面, 刘双双等^[57]将超滤膜应用于脉络宁注射液废弃物中多糖的分离, 并将分离出的多糖进行药理活性筛选研究, 将超滤得到的脉络宁注射液中不同相对分子质量的粗多糖运用小鼠脾淋巴细胞进行免疫活性筛选, 最终筛选出活性最佳的多糖, 且具有较高得率, 可以推论超滤技术在脉络宁注射液废弃物的资源化利用中有很好的经济效益和环境效益。膜分离技术在中药分离与制剂研究应用中有着良好的研究趋势。

3 膜分离技术在中药(复方)化学成分分离中的分离机制研究

经过近 30 年来研究者们不断地探索, 膜分离技术在中药水提液和中药化学成分相互作用关系的研究中不断深入, 从前期预处理条件筛选到机制研究, 膜分离技术在中药水提液中的研究经历了从分离探索-工艺研究-工艺优化-机制研究的不断深化过程。潘永兰等^[58-59]探讨不同预处理方法对无机陶瓷膜精制甘草水提液膜分离过程的影响, 以甘草水提液为实验体系, 以调节 pH 值、絮凝、离心和粗滤作为预处理方法, 考察 $0.2\ \mu\text{m}\ \text{Al}_2\text{O}_3$ 无机陶瓷膜微滤已经预处理过后的甘草水提液的膜通量、膜污染度、膜阻力分布、指标性成分甘草酸的保留率, 筛选出相应最佳预处理过膜条件, 并重点探讨了溶液黏度特征与膜过程的相关性, 结果表明, 中药水提液的黏度与膜稳定通量有很大的相关性, 微滤后渗透液的黏度减小且不同水提液黏度差异性变小, 截留液黏度增大, 且截留液黏度、黏度变化率与原液黏度呈高度显著线形相关, 黏度是影响无机陶瓷膜微滤中药水提液膜通量的关键因素, 为后续优化膜过程设计提供重要理论指导。董洁等^[60]采用系统模拟的方法, 以超滤膜过程中通量变化、膜污染度、成分截留率、小分子物质吸附速率和吸附量等为指标, 研究黄连解毒汤复方中小分子药效物质和共性高分子物质的超滤行为及相互影响, 研究发现, 在黄连解毒汤复方溶液中, 高分子物质的存在是造成超滤膜污染和药效物质损失的主要因素, 其中主要污染

物是淀粉和果胶, 从而证实药液成分中大分子对膜污染起主要作用; 同时, 为了将中药化学成分膜过程的机制理论化, 董洁等^[60]首次通过将有机化学中定量构效关系研究方法和信息科学中数据挖掘等技术手段引入中药超滤膜分离技术机制研究中, 初步建立相对可靠和准确的中药药效物质超滤膜透过/截留的定量构效关系模型, 对膜过程中中药药效成分和大分子的传质机制进行阐述, 从中药药效物质分子结构的角度探索其截留机制, 将中药超滤膜分离技术的研究提高到微观与定量的层次。为了将数据理论以直观的形式描述, Li 等^[61]以黄连解毒汤中生物碱、苷类两大类主要药效物质为研究对象, 使用计算机仿真技术, 应用分子动力学手段构建黄连解毒汤模拟体系, 进行药效物质组分与膜的相互作用研究; 通过该手段对药效物质和共性高分子物质的空间结构进行观察, 发现药效物质在溶液中以游离态或被共性高分子物质包裹等形式存在, 通过对体系能量进行计算, 发现在总的相互作用中, 静电力起主导作用, 进而实现了溶液结构研究微观层面的形象化展现; 并从分子尺度上阐明不同粒子尺寸的组分与膜表面相互作用的相异性。进一步地, 刘静等^[62]以黄连解毒汤为例, 基于模拟体系的溶液环境, 研究多尺度条件下, 中药多组分在膜过程中的不同表现, 以淀粉、果胶、蛋白等大分子与主要药理活性成分小檗碱、黄芩苷、栀子苷、巴马汀的相互作用关系为研究对象, 以不同组合状态下的大分子与小分子的膜过程透过率为指标, 尝试从宏观、微观和介观的多尺度下进行相互作用机制探讨, 得出不同分子之间相互作用主要由分子种类、颗粒大小、稳定性和分子的结构性质决定, 而不同分子结构因素的影响规律有待进一步研究。

4 膜分离技术在中药(复方)化学成分分离中的应用展望

中药水提液组成极其复杂, 中药特种分离膜(主要指以无机材料制备而成, 能够在高温、有机溶剂和化学反应等苛刻条件下实现物质分离的薄膜材料)的缺失, 使得膜分离技术的应用多年来仍停留在以微滤为主的中药水提液的澄清除杂^[63], 远未发挥其独特的技术优势, 高效拆分、超滤分离、膜蒸馏、催化反应等高性能分离膜的应用鲜见报道, 因此, 中药特种分离膜的创制成为该技术应用于中药水提液, 实现其高效分离的必然选择。

经过多年的研究与发展, 膜分离技术在中药

化学成分分离研究领域,从最初机制不明情况下的探索应用,到机制研究的逐步深入,都取得了显著的成果,但是膜过程机制研究还不够深入,膜污染严重、通量衰减等问题仍然还没有得到更好地解决。截止到目前,更多的关注已经放在中药组分与膜的相互作用研究上,以期更深层次地挖掘出中药膜分离的机制,以改进和优化膜分离技术在中药分离领域的应用。在中药膜分离领域,研究者们从膜的自身性质、中药化学成分性质、溶液环境因素等多方面进行深入地探索,最终发现,中药化学成分的膜分离影响因素主要包括相对分子质量的大小、空间结构、物质的电离性质这3个方面,研究从分子结构的差异开始,逐步深入到机制运算与数学模型建立,再到三维模拟技术对空间三维结构进行仿真模拟,层层递进,更全面地得出了中药化学成分与膜表面相互作用关系对膜过程的影响结果。而在溶液环境方面,一方面,中药化学成分所处的溶液环境,其中包括溶液的黏度、pH、温度等会对膜过程产生至关重要的影响;另一方面,溶液环境中同时存在的无效大分子与中药化学成分之间的物理化学相互作用构成的溶液结构,也是膜过程中影响膜表现的的决定性因素,在已有研究基础上,物质组分与膜的相互作用研究是重点,在技术与方法上,成分定量分析技术、溶液环境性质相关检测技术、扫描探针显微镜技术、数学建模进行的量-效关系探索,以及低场核磁等分析手段的引入,使中药中大分子成分与小分子成分之间相互作用关系研究得以顺利进行,中药化学成分膜过程的机制研究还将逐步深入。

今后可以从中药单体成分的过膜机制入手,通过中药化学成分结构分析、不同材质膜的透过率比较,以及中药组分与膜的相互关系探讨等,进行更深入地探索。在此基础上,从组分的微观结构和物理化学性质入手,以某一类的中药化学成分为研究对象,分别对生物碱类、黄酮类、环烯醚萜类、苷类等代表性小分子药效成分影响膜微结构衍化的化学机制及其膜界面受限传递的机制进行深入研究,逐渐阐明和完善多组分的关系,使中药化学成分膜过程机制更加清晰和明确,进而从中寻找膜过程优化规律,为更好的中药组分膜分离工艺设计、工艺优化、中药水提液特种分离膜的创制提供重要的理论依据,促进中药分离与纯化技术的个性化特色应用与发展。

参考文献

- [1] 张兵兵, 仲兆祥, 邢卫红, 等. 陶瓷膜表面粗糙度对含油废水过滤性能的影响 [J]. 膜科学与技术, 2011, 31(4): 42-47.
- [2] Wu H, Shen F, Wang J, *et al.* Membrane fouling in vacuum membrane distillation for ionic liquid recycling: Interaction energy analysis with the XDLVO approach [J]. *J Membrane Sci*, 2018, 550: 436-447.
- [3] Lu D, Zhang T, Gutierrez L, *et al.* Influence of surface properties of filtration-layer metal oxide on ceramic membrane fouling during ultrafiltration of oil/water emulsion [J]. *Envir Sci Technol*, 2016, 50(9): 4668-4674.
- [4] Hartmann M, Jung D. Biocatalysis with enzymes immobilized on mesoporous hosts: The status quo and future trends [J]. *J Membrane Sci*, 2010, 20(5): 844-857.
- [5] 曹云台, 郭立玮, 施栋磊, 等. 陶瓷膜应用于中药精制的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 314-317.
- [6] 苏海波, 滕先珍, 赵丽, 等. 复方大青叶注射液膜过滤技术工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(11): 31-34.
- [7] 冯敬文, 王四元, 龙晓英, 等. 膜分离技术应用于小儿清热利肺口服液的可行性评价 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 898-902.
- [8] 武景路, 王青, 祝帆, 等. 陶瓷膜超滤精制金银花水提液的工艺研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 148-150.
- [9] 陈占立, 孙长荣, 魏学君, 等. 陶瓷膜超滤精制津力达颗粒的工艺研究 [J]. 中成药, 2009, 31(10): 1519-1522.
- [10] 刘敏彦, 张永锋, 史东霞, 等. 陶瓷膜过滤对连花清瘟胶囊水提液纯化工艺的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(1): 64-66.
- [11] 阮碧芳, 李品, 梁尚焕, 等. 陶瓷膜微滤和水提醇沉法对滴通鼻炎水精制的比较研究 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(16): 57.
- [12] 保冰怡, 王家祺, 高磊. 陶瓷膜微滤技术在中药提取生产工艺中的应用 [J]. 北方药学, 2015, 12(7): 98-99.
- [13] 闫明, 韦迎春, 李雪峰, 等. 调压颗粒精制工艺研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(3): 274-278.
- [14] 翟小玲, 蒋莉娟, 黎志坚, 等. 微滤-超滤技术用于健儿消食口服液分离纯化的研究 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2190-2193.
- [15] 魏学君, 陈占立, 孙长荣, 等. 无机陶瓷膜超滤精制连花清瘟颗粒的工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 166-168.
- [16] 锇景希, 彭中芳, 刘声波. 无机陶瓷膜精制川芎水提液的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(1): 80-82.
- [17] 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.
- [18] Bowen W R, Doneva T A. Atomic force microscopy studies of membranes: Effect of surface roughness on double-layer interactions and particle adhesion [J]. *J Colloid Interf Sci*, 2000, 229(2): 544-549.
- [19] 田岳林. 无机膜与有机膜分离技术应用特性比较研究 [J]. 过滤与分离, 2011, 21(1): 45-48.
- [20] 田岳林, 刘桂中, 袁栋栋, 等. 无机膜与有机膜的材料特点与工艺性能对比分析 [J]. 工业水处理, 2011, 31(9): 15-18.
- [21] 周健儿, 张小珍, 汪永清, 等. TiO_2 改性 Al_2O_3 微滤膜荷电性及其对膜水通量的影响 [J]. 中国陶瓷, 2007, 43(4): 7-9.
- [22] 邓建绵, 刘金盾, 张浩勤, 等. 荷电纳滤膜研究进展 [J]. 工业安全与环保, 2007, 33(12): 1-3.
- [23] Zhang M, Liao B Q, Zhou X, *et al.* Effects of hydrophilicity/hydrophobicity of membrane on membrane fouling in a submerged membrane bioreactor [J]. *Biores Technol*, 2015, 175: 59-67.
- [24] Xian M, Liu Z, Cheng D, *et al.* Microporous nano-MgO/diatomite ceramic membrane with high positive surface charge for tetracycline removal [J]. *J Hazardous Mater*, 2016, 320: 495-503.
- [25] Meng X, Deng C, Zhu M, *et al.* Preparation and performance of positively charged microporous ceramic membrane modified by nano-MgO [J]. *Mater Rev*, 2017, 31(6): 16-20.
- [26] Cheng X, Li N, Zhu M, *et al.* Positively charged microporous ceramic membrane for the removal of Titan Yellow through electrostatic adsorption [J]. *J Environ Sci-China*, 2016, 44(6): 204-212.
- [27] 潘永兰. 中药水提液无机陶瓷膜污染基础数据库的建立及数据的关联分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [28] 朱华旭, 郭立玮, 李 博, 等. 基于“中药溶液环境”学术思想的膜过程研究模式及其优化策略与方法 [J]. 膜科学与技术, 2015, 35(5): 127-133.
- [29] Wu N, Wan L Y, Wang Y, *et al.* Conversion of hydrophilic SiOC nanofibrous membrane to robust hydrophobic materials by introducing palladium [J]. *Appl Surface Sci*, 2017, doi: 10.1016/j.apsusc.2017.07.098.
- [30] Kang X, Shen Y X, Shuai L, *et al.* A systematic analysis of fouling evolution and irreversibility behaviors of MBR supernatant hydrophilic/hydrophobic fractions during microfiltration [J]. *J Membrane Sci*, 2014, 467(467): 206-216.
- [31] 林 涛, 沈 斌, 陈 卫. 有机物亲疏水特性对超滤膜污染的影响 [J]. 华中科技大学学报: 自然科学版, 2012, 40(10): 82-86.
- [32] Chang Q, Zhou J E, Wang Y, *et al.* Application of ceramic microfiltration membrane modified by nano- TiO_2 , coating in separation of a stable oil-in-water emulsion [J]. *J Membrane Sci*, 2014, 456(8): 128-133.
- [33] Khemakhem M, Khemakhem S, Amar R B. Surface modification of microfiltration ceramic membrane by fluoroalkylsilane [J]. *Desalin Water Treat*, 2014, 52(7/9): 1786-1791.
- [34] Hosseinabadi S R, Wyns K, Buekenhoudt A, *et al.* Performance of Grignard functionalized ceramic nanofiltration membranes [J]. *Separ Purificat Technol*, 2015, 147: 320-328.
- [35] Zhao L, Shen L, He Y, *et al.* Influence of membrane surface roughness on interfacial interactions with sludge flocs in a submerged membrane bioreactor [J]. *J Coll Interface Sci*, 2015, 446: 84-90.
- [36] 彭国平, 郭立玮, 徐丽华, 等. 超滤技术应用对中药成分的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2002, 18(6): 339-341.
- [37] 董 洁, 郭立玮, 李玲娟, 等. 截留相对分子质量 1 000 的超滤膜对生物碱和环烯醚萜类物质的透过率及其定量构效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 127-131.
- [38] 李鑫玮, 祝万鹏, 朱安娜. 纳滤膜对水中酚类物质的截留率及其定量结构关系的研究 [J]. 膜科学与技术, 2006, 26(4): 14-19.
- [39] 潘成华, 韩学军, 吴建华, 等. 超滤对清开灵注射液含量成分的影响 [J]. 过滤与分离, 2012(1): 28-31.
- [40] 陈 彤, 甘献文, 张要武, 等. 超滤法纯化三七总皂苷的工艺研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2010, 31(6): 7-10.
- [41] 董 艳, 高瑞昶, 潘 勤, 等. 超滤和纳滤分离技术提取纯化地黄低聚糖的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 359-363.
- [42] 钱 俊, 曹淑波, 李 淼, 等. 超滤技术在六味地黄软胶囊多糖精制工艺中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 1107-1110.
- [43] 张岩岩, 黄 宁, 田京京, 等. 超滤在灯盏花素注射液中的应用研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 23-25.
- [44] 薛东升, 张小利, 王国明, 等. 超滤在痰热清注射液制备中的应用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1479-1483.
- [45] 王永香, 徐海娟, 张 静, 等. 金银花提取液超滤工艺优化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 12-14.
- [46] 张丽艳, 梅基雄, 谢 宇, 等. 膜分离技术应用于川芎茶调颗粒提取工艺研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 934-936.
- [47] 谢志军, 魏鸿雁, 贾晓光, 等. 切向流超滤系统纯化雪

- 莲注射液的工艺优化研究 [J]. 中成药, 2013, 35(1): 183-184.
- [48] 缪菊连, 黄照昌. 三七总皂苷注射液的超滤工艺考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 35-37.
- [49] 王正宽, 曹光环, 曹苗苗, 等. 香丹注射液超滤工艺的优化研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 2988-2991.
- [50] 杨 琴, 辛翠娟, 汲同伟, 等. 响应曲面法优化参麦注射液超滤工艺研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2016, 30(4): 51-54.
- [51] 张庆昆. 应用超滤技术对于血塞通注射液的工艺改进研究 [J]. 黑龙江科技信息, 2017(6): 137.
- [52] 魏舒畅, 冯晓莉, 张英明, 等. 元胡提取液 3 种纯化方法的对比研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(39): 3691-3692.
- [53] 余 琰, 范凌云, 魏舒畅, 等. 正交试验优选当归补血口服液的超滤工艺 [J]. 中国药房, 2014, 25(39): 3665-3667.
- [54] 董 洁, 郭立玮, 陈丹丹, 等. 0.2 μm 无机陶瓷膜微滤对黄芩等 7 种中药主要指标性成分转移率的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(3): 148-150.
- [55] 彭 菲, 叶正良, 李德坤, 等. 不同材质及不同截留分子量超滤膜对人参皂苷类成分的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 937-940.
- [56] 朱明岩, 凌 娅, 范庆龙, 等. 不同超滤膜组件处理热毒宁注射液脱炭液的效果比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 20-23.
- [57] 刘双双, 刘丽芳, 朱华旭, 等. 超滤膜技术用于脉络宁注射液废弃物中多糖分离及其活性筛选研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2288-2293.
- [58] 潘永兰, 郭立玮, 黄 浩, 等. 不同预处理方法对无机陶瓷膜精制甘草水提液膜过程的影响研究 [J]. 化工时刊, 2010, 24(11): 11-15.
- [59] 潘永兰, 郭立玮, 黄 浩, 等. 关于中药水提液的黏度特征及其与膜通量的相关性初步研究 [J]. 化工时刊, 2009, 23(5): 36-41.
- [60] 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): 2458-2462.
- [61] Li B, Huang M Y. Microfiltration process by inorganic membranes for clarification of tongbi liquor [J]. *Molecules*, 2012, 17(2): 1319-1334.
- [62] 刘 静, 郭立玮, 朱华旭, 等. 基于系统模拟方法的 3 种溶液环境对小檗碱膜过程的影响及其机理初探 [J]. 膜科学与技术, 2017, 37(3): 104-111.
- [63] 郭立玮. 中药分离原理与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.