

# 大孔吸附树脂分离纯化中药成分影响因素探讨

杨 敏, 张天锡, 史 磊, 冯 帅\*, 李 峰\*

山东中医药大学, 山东 济南 250355

**摘 要:** 大孔吸附树脂具有理化性质稳定、选择性好、吸附能力强且易洗脱、可循环使用且再生处理经济环保、方便制剂成型等优势, 近年来广泛应用于天然药物及中药有效成分的精制分离、复方中药制剂的纯化、有害杂质的去除等。通过对大孔吸附树脂的制备、性质、分类、工作原理进行综述, 并对其纯化中药成分的影响因素和纯化工艺进行讨论, 探究影响大孔吸附树脂纯化中药成分的重要因素, 为提高中药成分纯化效果提供参考。

**关键词:** 大孔吸附树脂; 中药有效成分; 制备; 性质; 分类; 工作原理; 影响因素; 纯化工艺

**中图分类号:** R284.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2020)15-4050-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.026

## Review on factors influencing separation and purification of Chinese materia medica components by macroporous adsorption resin

YANG Min, ZHANG Tian-xi, SHI Lei, FENG Shuai, LI Feng

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

**Abstract:** In recent years, macroporous adsorption resin has been widely used in the purification and separation of natural medicine and effective components of Chinese materia medica, the purification of compound Chinese medicine preparations, the removal of harmful impurities due to the advantages of stable physical and chemical properties, high selectivity, strong adsorption capacity and easy elution, recyclable use and regeneration treatment, economic and environmental protection, convenient preparation molding and so on. By summarizing the preparation, properties, classification and working principle of macroporous adsorption resin, the influencing factors and purification process of Chinese materia medica components were reviewed. The purpose of this paper is to explore the important factors affecting the purification of Chinese materia medica components by macroporous adsorption resin, and provide reference for improving the purification effect of Chinese materia medica components.

**Key words:** macroporous adsorbent resin; effective components of Chinese materia medica; preparation; properties; classification; working principle; influencing factors; purification process

中药提取物的分离纯化是中药制剂生产过程中的关键环节, 直接影响到产品的质量和临床疗效。大孔吸附树脂 (macroporous adsorption resin, MAR) 具有理化性质稳定、选择性好、吸附能力强且易洗脱、可循环使用且再生处理经济环保、方便制剂成型等优势<sup>[1]</sup>, 近年来广泛应用于天然药物及中药有效成分的精制分离<sup>[2-4]</sup>、复方中药制剂的纯化<sup>[5-6]</sup>、有害杂质的去除<sup>[7-8]</sup>。本文就 MAR 的制备及处理、性质及分类、工作原理、影响因素进行了综述与讨论, 旨在为 MAR 纯化中药成分提供参考。

### 1 MAR 的制备

MAR 最初由罗门哈公司基于苯乙烯-二乙烯苯交联的离子交换树脂改进而成, 此后该公司又开发出 Amberlite (苯乙烯-聚丙烯酸酯交联) 系列 MAR; 随后三菱化成工业公司推出 Diaion HP (苯乙烯-二乙烯苯为骨架交联而成) 系列 MAR<sup>[2]</sup>; 而国内对 MAR 方面的研究始于 20 世纪 70 年代。

通常 MAR 的合成步骤<sup>[9]</sup>主要概括为 2 条: (1) 聚合物的制备: 单体、交联剂及致孔剂在一定条件下进行聚合反应。(2) 造孔: 洗涤去除致孔剂。MAR

收稿日期: 2020-02-13

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2017ZX09301058)

作者简介: 杨 敏 (1993—), 女, 山东菏泽人, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制与资源研究。Tel: 15275199702 E-mail: 2993132559@qq.com

\*通信作者 冯 帅 (1986—), 女, 讲师, 研究方向为中药质量控制与资源研究。E-mail: fengshuaihappy@163.com

李 峰 (1957—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与资源研究。E-mail: 13969141796@163.com

的“空隙”是在合成时形成的多孔骨架状固化网络。

## 2 MAR 的性质及分类

### 2.1 MAR 的理化性质

MAR 具有选择性好、吸附速度快、解吸条件温和、可循环使用及再生处理方便等特点<sup>[10-12]</sup>，其常见特征见表 1。

### 2.2 MAR 的分类

MAR 可根据其表面积、孔径大小及树脂骨架材料等不同进行分类，通常按骨架材料将其分为强极性、极性、中极性、弱极性和非极性 5 类，常见树脂分类见表 2。不同型号树脂的适用范围不同，

表 1 MAR 特征

Table 1 MAR features

| 项目   | 特征                            |
|------|-------------------------------|
| 形状   | 大孔网状结构颗粒，内为三维空间立体孔结构          |
| 大小   | 粒度通常为 20~60 目                 |
| 颜色   | 一般为白色、乳白色或黄色，某些新型树脂为黄色、棕黄至红棕色 |
| 溶解性  | 物理化学性质稳定，不溶于水、酸、碱及亲水性有机溶剂     |
| 热稳定性 | 加热不溶，可在 150 ℃ 以下使用            |
| 表面极性 | 树脂骨架材料的功能基团与极性相关              |

表 2 常见 MAR 分类

Table 2 Classification of common MAR

| 型号      | 极性  | 结构       | 比表面积/(m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> ) | 平均孔径/nm | 适用范围                            |
|---------|-----|----------|-----------------------------------------|---------|---------------------------------|
| HPD-600 | 强极性 | 苯乙烯二乙烯基苯 | 550~600                                 | 8       | 茶多酚、苷类、黄酮类                      |
| S-8     | 极性  | 交联聚苯乙烯   | 100~120                                 | 28~30   | 抗生素、血浆、中药提取分离（银杏黄酮等）            |
| XAD-7HP | 中极性 | α-甲基丙烯酸酯 | 380                                     | 45~50   | 多肽、植物色素、多酚类、黄酮类、皂苷类             |
| AB-8    | 弱极性 | 苯乙烯      | 480~520                                 | 13~14   | 脂溶性成分（甾体、二萜、三萜、黄酮、木脂素、香豆素、生物碱等） |
| D101    | 非极性 | 苯乙烯      | 400                                     | 100     | 极性或弱极性化合物（皂苷类、黄酮类）              |

对不同成分的分离性能也不同<sup>[13]</sup>。

## 3 MAR 的工作原理

MAR 利用其吸附性和筛选性来实现成分的分离，吸附性取决于吸附剂的表面性质。由于树脂的吸附作用是物理化学作用，依据“相似相吸”特点选择合适的树脂类型及药液处理方法，根据“相似相溶”原理选择合适的洗脱溶剂<sup>[14]</sup>。

分子筛性源于树脂内部的多孔网状结构。MAR 的骨架结构主要为苯乙烯和苯丙酸酯，通过引入不同性质的功能基，可以改变树脂的极性，进而改变其与目标成分间构效关系的匹配程度<sup>[15-16]</sup>。不规则孔穴增加了树脂比表面积，增加的范德华引力或氢键使目标成分在较低浓度的溶液中的也可以被吸附<sup>[17]</sup>。不同相对分子质量的成分在洗脱剂作用下会产生差速迁移<sup>[18]</sup>，从而达到分离和精制的目的。影响 MAR 分离纯化效果的因素见图 1。

## 4 MAR 纯化中药成分的影响因素

### 4.1 MAR 的影响

**4.1.1 MAR 型号的选择** 不同型号的 MAR 对同一成分的纯化效果存在差异，故在分离纯化不同成分时需要选择合适的树脂型号。通常具有一定极性的化合物优先选用极性或非极性树脂，若树脂极性太

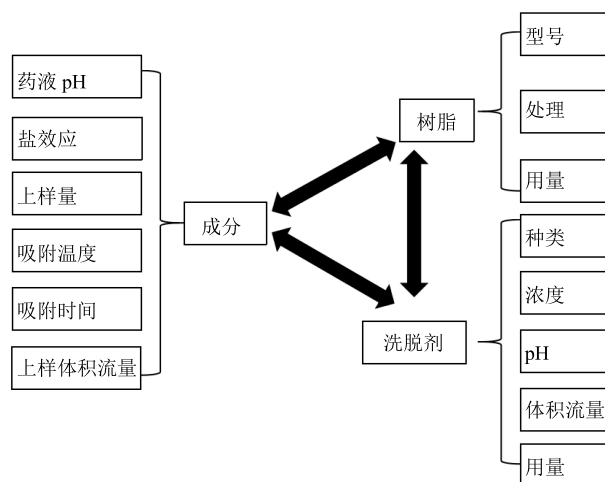


图 1 影响 MAR 分离纯化效果的因素

Fig. 1 Factors affecting separation and purification of MAR

大，对物质吸附作用过强，则不利于洗脱<sup>[19]</sup>。

筛选树脂可以通过动态及静态的方法考察，吴军等<sup>[20]</sup>以比吸附量为考察参数，通过动态吸附洗脱实验筛选纯化当归总酚酸的最佳 MAR。聂倩等<sup>[21]</sup>以吸附率、解析率和纯度为指标筛选树脂种类，通过动态和静态动力学实验对比，得出 AB-8 对核桃青皮中多糖的吸附性能最佳且动态效果优于静态。根据实验需求也可以选择不同比例的混合树脂<sup>[22]</sup>。

在桑叶总酚成分富集指纹图谱的研究中<sup>[23]</sup>, HPD-400 和 HPD-826 型树脂在色谱峰的强度和数量方面较合适, 故其混合后进行正交优化, 确定 2 种树脂体积比 1:1 混合时效果最好。

#### 4.1.2 MAR 的处理

(1) MAR 的预处理: 树脂内含有较多杂质, 若不除去易引进外来杂质影响纯化效果; 另外, 树脂溶胀度对成分的纯化效果影响也较大, 若溶胀不充分, 成分主要吸附在树脂的外表面, 易被洗脱, 故树脂必须进行科学合理的前处理<sup>[24-25]</sup>。酸碱法和乙醇加热回流法是常用的 MAR 处理方法<sup>[26-29]</sup>。

(2) MAR 的再生: 树脂反复使用后其表面和内部残留的杂质会降低其柱效, 需再生处理。而树

脂再生的效果直接影响物质分离纯化的效果, 因此在保证产品纯化效果稳定的前提下寻求更简便、经济的树脂再生方法尤为重要。

苗青等<sup>[30]</sup>以新树脂和待再生的 D101 树脂为实验材料, 以树脂比吸附量为评价指标, 分别进行正交试验考察酸、碱再生液的最佳再生工艺。结果表明, 浸泡时间影响最小, 先采用常规的酸、碱、醇处理方法, 再用优化的碱性乙醇洗脱并用水洗至中性, 最后用优化的酸性乙醇洗涤并用水洗至中性。2 种再生液的流量均为 1.0 SV、用量都为 5.0 BV、温度均为 30 °C<sup>[31]</sup>。

不同应用目的树脂再生方法不尽相同。分离用、富集用树脂采用的再生方法见图 2<sup>[32]</sup>。

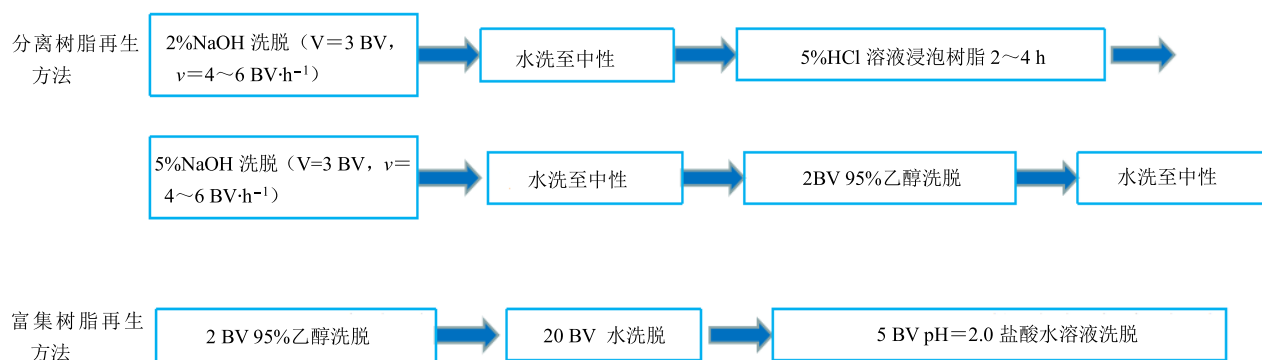


图 2 MAR 再生方法流程

Fig. 2 Flowchart of MAR regeneration method

常压回流法也可用于树脂的再生处理。钱冬伟等<sup>[33]</sup>以 MAR 的外观色泽、吸附率和解吸率作为参考指标, 采用乙醇常压回流法与传统酸碱法进行再生处理, 发现 2 种方法再生后的树脂与新树脂的性能相差不大, 且常压回流法再生树脂以 5 h 的处理时间较宜、溶剂用量少、重现性好。

4.1.3 MAR 的用量 树脂的用量影响目标成分的吸附状况<sup>[34-35]</sup>。刘军伟等<sup>[36]</sup>以生姜多酚为指标成分进行静态吸附, 发现 AB-8 型树脂对目标成分的吸附率随树脂质量增加先增加后趋于平稳。范震宇等<sup>[37]</sup>考察径高比的影响时发现径高比为 1:7 时阿魏酸的转移率较高。树脂的用量过少, 不足以完全吸附药液中的成分, 会导致成分的提前泄露; 用量过多, 会导致成分的死吸附, 不易洗脱。

#### 4.2 上样液的影响

上样液的合理处理及相关参数的选择是保证目标成分得以纯化的前提, 不同因素通过不同方式改变 MAR 对目标成分的吸附量及吸附率, 进而影响

吸附效果。

若将未处理的水煎液直接上样, 洗脱过程中会出现浑浊现象<sup>[38]</sup>。陈晓斌等<sup>[39]</sup>将山豆根粗粉醇提液滤过, 回收乙醇后加水稀释并用酸碱除杂滤过后所得上清液方可作为上样液。通常酚类化合物在水中氢键作用较强, 故以水为溶剂的药液更容易被树脂吸附, 且水洗除杂过程中目标成分与杂质能够得到有效的分离。

4.2.1 吸附温度 相关研究表明 MAR 的吸附属于物理吸附, 吸附过程中熵变、焓变和 Gibbs 自由能的变化会导致整个体系表面自由能下降、释放热量, 因此常在低温下进行吸附, 高温条件下解吸附。

刘玲翠等<sup>[40]</sup>以不同质量浓度的菊苣总苷溶液进行静态吸附实验, 以树脂吸附量为指标, 绘制吸附等温线。结果表明, 不同温度下的吸附等温线整体趋势基本一致, 吸附量与菊苣总苷质量浓度呈正相关, 且 HPD300 对菊苣总苷的等温吸附过程符合 Langmuir 模型, 该过程伴随着放热现象。

温度会影响 MAR 的纯化效果。刘军伟等<sup>[36]</sup>确定了生姜多酚提取液的最优吸附温度:随温度升高,吸附率先增加后减少,30 ℃时达到最大值。王凌等<sup>[41]</sup>以比上柱量为指标,使丹参提取液分别在不同温度(20~70 ℃)下进行静态吸附实验。发现随着温度的升高,比上柱量反而下降,说明 MAR 对成分的吸附过程为放热过程,低温条件有助于成分的吸附,故实际生产中可以室温操作。

**4.2.2 盐效应** 提取液中有效成分可能会因盐效应影响溶液的离子强度,进而改变其溶解度,使树脂对成分的吸附性能改变;此外,盐的种类及用量所产生的盐效应也有差异。研究发现<sup>[42]</sup>,MAR 的吸附性能与 NaCl 有关,其中 NaCl 浓度为 0.4 mol/L 时吸附效果较好。

处理上样液所使用的盐的种类及用量对树脂的吸附性能影响各异。侯世祥等<sup>[43]</sup>探究盐溶液与吸附纯化之间的关系,将黄连提取液分别用氯化钠和氯化钾配制成不同浓度的上样液,进行静态吸附。氯化钠用量与小檗碱浓度之间存在一定的关系,而当氯化钾质量分数大于 15%时,比上柱量随着浓度的增加呈上升趋势。

**4.2.3 吸附时间** 药液与树脂的吸附时间是影响树脂分离纯化效果的重要因素之一。若树脂与药液成分吸附时间较短,成分尚未与树脂充分接触便迅速被洗脱下来;若吸附时间过长,则会造成死吸附,则需要消耗大量的洗脱剂长时间洗脱,故探究吸附过程中达到平衡状态所需要的时间非常必要。

在静态吸附实验中,刘军伟等<sup>[36]</sup>以生姜多酚的

吸附率为参考指标,吸附 2 h 时吸附率达到最大。王凌等<sup>[41]</sup>在探究丹参水提液与树脂床吸附时间对吸附纯化效果的影响时发现,随吸附时间的延长,比吸附量先增加后趋于稳定。不同文献对吸附时间的要求不同,一般以循环时间、循环次数为主,为了减少损失,保证药液的充分吸附可采用一些便捷的检测方法检测目标成分的含量从而确定吸附作用的程度。

**4.2.4 上样液 pH 值** 对于具有一定酸碱性的成分,药液的 pH 值是影响树脂吸附性能的关键因素<sup>[44-46]</sup>,其可以影响成分的存在状态,进而改变其稳定性、极性、溶解性能,从而影响树脂的吸附选择性能,同时也可利用杂质成分的性质进行除杂。

通过动态吸附及解吸实验考察上样液 pH 值与吸附率的关系<sup>[47]</sup>,吸附率随上样液 pH 值的增加呈先增后降的趋势。再根据响应面法进一步优化,对吸附率影响最大的因素为上样液的 pH 值,其次为上样体积流量,然后是上样液质量浓度,最后为上样体积。张华潭等<sup>[48]</sup>考察了不同 pH 值的上样液对黄蜀葵花总黄酮纯化效果的影响,优选出最佳的上样液 pH=5。Fu 等<sup>[49]</sup>以不同 pH 值的甘草提取液为原料,比较 4 种 MAR 对甘草酸的吸附性能差异,随着 pH 值的升高,甘草酸中的羧基离解出 H<sup>+</sup>,降低了甘草酸与树脂间的氢键作用力,导致不同型号的树脂对甘草酸的吸附率均降低。上样液的 pH 值对中药成分的除杂及富集纯化影响较大,碱性化合物在碱性条件下易吸附,而其他类成分在酸性条件下易被吸附(表 3)。

表 3 上样液 pH 值对成分吸附性能的影响

Table 3 Effect of sampling solution pH value on adsorption properties of components

| 成分      | 上样液 pH 值     | 实验结果                                                                | 参考文献 |
|---------|--------------|---------------------------------------------------------------------|------|
| 阿魏酸     | 3.0 (25%盐酸)  | 阿魏酸的泄漏率随 pH 值的增加而增大, pH=3.0 时, 吸附量最大                                | 37   |
| 紫甘薯色素   | 2.5 (稀磷酸)    | pH 值越低, MAR 对紫甘薯色素提取液的吸附效果越好, 且 pH 值为 2.0~4.0 时, 吸附量变化不明显           | 50   |
| 黄蜀葵花总黄酮 | 4.9          | 黄蜀葵花总黄酮的吸附率随 pH 值的增加呈先增加再减少的趋势, pH 值为 4.1~4.9 时, MAR 对黄蜀葵花总黄酮的吸附率较高 | 51   |
| 桑黄三萜    | 6.0          | MAR 对桑黄三萜的吸附量随 pH 的增加呈先增加再减少的趋势, 样品溶液 pH=6.0 时, 吸附量最大               | 52   |
| 苦参碱     | 10.0         | MAR 对苦参碱的吸附量随着 pH 的增大而增大, 当 pH>10.0 时苦参碱的吸附量增加不明显                   | 53   |
| 苯乙醇苷    | 5.0 (5% HCl) | D101 树脂对苯乙醇苷的吸附量随 pH 的增大先增加后减少, pH=5.0 时, 吸附量最大                     | 54   |
| 普洱茶多糖   | 4.0          | pH 值为 4.0~6.4 时, D101 树脂对普洱茶多糖溶液的脱色率与蛋白质去除率随 pH 值的降低而明显升高           | 55   |

**4.2.5 上样量** 单位质量的 MAR 对目标成分的吸附量相对恒定, 因此上样液中目标成分的含量必须在树脂的吸附能力范围内才能保障其分离纯化效果。一般通过绘制泄露曲线确定最大上样量和最佳上样量。宫江宁等<sup>[56]</sup>发现龙胆多糖提取液的上样量超过 6 BV 时, 吸附率随着上样量的增多而减少。范震宇等<sup>[37]</sup>为保证药液成分能被充分吸附, 选择最大上样量的 70% 作为最佳上样量。

在探究上样液浓度对树脂吸附量影响的实验中, 甘永祥等<sup>[57]</sup>以不同浓度的上样液进行动态吸

附, 当刺山柑提取液质量浓度为 0.66 mg/mL 时, 总酚酸的吸附量及吸附率均较高。张华潭等<sup>[48]</sup>研究发现, 上样液质量浓度为 0.2 g/mL 时 MAR 对黄蜀葵花总黄酮吸附率最大可达 89.7%; 在此基础上进一步正交试验, 以总黄酮的质量和纯度进行综合评分, 最终确定上样液的质量浓度为 0.2 g/mL。

在实际实验过程中, 很难保证每次所配药液的浓度固定不变, 为了简便实验操作, 可以先确定药液的浓度范围, 再根据具体药液的浓度对药液体积进行调整, 保证整体上样量恒定 (表 4)。

表 4 影响上样量的相关因素

Table 4 Relevant factors affecting sample content

| 因素   | 指标          | 实验结果                                                                             | 参考文献           |
|------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 上样体积 | 吸附量、吸附率、泄露率 | 上样浓度一定时, 随着上样体积的增大, MAR 吸附量随之增加, 当吸附达到饱和后, 其吸附率随之降低, 泄露率增加                       | 39,56,58       |
| 上样浓度 | 吸附量、吸附率、泄露率 | 上样体积一定时, 若在吸附能力范围内, 随着上样浓度的增大, 吸附量随之增加, 吸附率呈先增加后降低的趋势; 若吸附达到饱和, 上样浓度的增大反而导致泄露率增加 | 36,48,57,59-61 |

**4.2.6 上样体积流量** 上样体积流量不同, 树脂对成分的吸附状况不同。高丽新等<sup>[62]</sup>研究 MAR 纯化白芷、川芎提取液中总香豆素工艺, 分别以不同体积流量上柱进行动态吸附, 结果表明, 上样体积流量越大, 吸附越不完全, 香豆素解吸量越少, 体积流量为 0.5 mL/min 时, 80% 乙醇洗脱下来的总香豆素含量最高。马翠霞等<sup>[26]</sup>通过单因素动态吸附实验发现体积流量为 1 mL/min 时, 小飞蓬总黄酮中指标成分含量最高。在此基础上, 通过响应面法进一步优化 AB-8 型树脂纯化目标成分得率的因素: 乙醇浓度 > 上样体积流量 > 洗脱液体积 > 洗脱体积流量。

上样体积流量是影响树脂分离纯化效果的重要因素, 若体积流量过高, 则被吸附物质与树脂接触时间短, 还未扩散到树脂内部与其充分吸附便流出, 从而导致成分流失, 泄露提前; 但体积流量过低, 很可能造成树脂对成分的死吸附, 消耗大量的洗脱溶剂且延长操作时间, 从而影响实验进程及生产效率。

### 4.3 洗脱溶剂的影响

洗脱溶剂通常可以使树脂溶胀, 使被吸附成分与树脂间的吸附作用减弱, 同时其对目标成分有较好的溶解性, 通过影响洗脱量及洗脱率对拟分离成分进行除杂及富集纯化, 从而提高目标产物的纯度和收率。洗脱液对成分的洗脱效率因洗脱剂的种类不同而异, 其中醇、酮或其水溶液为常用的洗脱剂。

考虑到洗脱剂的解吸效率、安全性、经济性等因素, 优先选择醇类洗脱溶剂。

**4.3.1 洗脱剂种类及浓度** 洗脱剂种类及浓度对 MAR 纯化效果起重要作用, 乙醇作为最常用的洗脱剂其洗脱效果与醇浓度有一定的关系<sup>[59,63-65]</sup>。吴昊等<sup>[66]</sup>研究发现, 随着醇体积分数的增加, 银杏黄酮的解吸率及回收率均随之升高, 但纯度略有降低, 故选择 75% 乙醇作为洗脱溶剂。在探究醇浓度的影响过程中, 也可采用静态吸附洗脱实验进行考察。Zhang 等<sup>[67]</sup>考察乙醇浓度对核苷解吸的影响时, 综合考虑目标成分的解吸率及纯度, 选择 50% 乙醇作为洗脱剂。通常醇浓度通过影响解吸量、解吸率及纯度等指标影响纯化效果。

**4.3.2 洗脱剂 pH 值** 对于具有一定酸碱性的成分, 洗脱液的 pH 对解吸效果影响显著<sup>[68]</sup>, 主要通过解析量及解析率影响洗脱效果。甘永祥等<sup>[57]</sup>采用 D-301MAR 富集刺山柑总酚酸, 当以 HCl 浓度为 0.05 mol/L 的 50% 乙醇溶液为洗脱剂时洗脱率高达 69.5%。通常解析率随着洗脱剂 pH 值的增加呈先增大后减少的趋势, 张志清等<sup>[69]</sup>在探究不同 pH 值洗脱剂对阿魏酸解吸率的影响时发现, pH=7.096 3 时洗脱效果最佳。不同 pH 范围的洗脱剂对不同成分的分离纯化效果各异, 故在今后的研究中有待于对其纯化机制进行进一步考察, 以保障纯化效果 (表 5)。

表 5 洗脱剂 pH 值对解析效果的影响  
Table 5 Effect of eluent pH value on resolving efficiency

| 成分     | 洗脱剂 pH 值 | 实验结果                                            | 参考文献 |
|--------|----------|-------------------------------------------------|------|
| 紫甘薯色素  | 2.0~4.0  | pH 值为 2.0~4.0 时, 紫甘薯色素的解吸量变化较小; pH>5.0 时, 解吸量降低 | 50   |
| 苦参碱    | 1.0      | 苦参碱解吸率随 pH 的增大而减少, 当 pH=1.0 时, 解吸率最高            | 53   |
| 阿魏酸    | 6.0      | 阿魏酸解析率随 pH 增加先增大后减少, pH=8.0 时, 解吸率最高            | 69   |
| 核桃青皮萜醌 | 3.5      | 核桃青皮萜醌的洗脱率随洗脱液 pH 值的增大先增加后减少                    | 70   |

**4.3.3 洗脱速度** 洗脱剂的体积流量也是影响 MAR 纯化效果的重要因素。吴昊等<sup>[66]</sup>通过 S-8 型树脂动态吸附与解吸实验, 探究纯化银杏黄酮的最优洗脱速率。研究发现, 树脂对银杏黄酮的 3 个评价指标均随着洗脱体积流量的增大而降低。但考虑到洗脱体积流量过低, 会延长操作时间, 故在保证洗脱效果的前提下选择适中的体积流量 16 mL/h。

洗脱速度太快, 洗脱剂接触被吸附成分的时间较短, 对深层吸附的成分作用力较弱, 从而造成目标成分的洗脱率较低及严重的拖尾现象; 洗脱速度太慢, 会导致操作周期较长、洗脱效率低, 不适于工业化大生产。

**4.3.4 洗脱剂用量** 水洗可除去水溶性杂质, 水用量应在保证不损失目标成分的前提下尽可能除去多糖等水溶性杂质; 不同梯度的乙醇可除去不同极性的醇溶性杂质, 但醇浓度不同对目标成分的洗脱能力也不同, 洗脱能力弱的醇若想完全洗脱下目标成分, 所需的体积较大。洗脱能力强的醇所需的体积虽相对较少, 但洗出的醇溶性杂质也会增加, 使目标成分的纯度降低。

龚来颀等<sup>[71]</sup>研究了 MAR 纯化左金丸总生物碱的工艺, 先用 2 BV 水洗脱除杂, 再用 70%乙醇洗脱, 分段收集乙醇洗脱液, 检测各试管中 2 种碱性指标的含量, 绘制洗脱曲线。研究发现, 洗脱剂用量 7 BV 时, 可同时将 2 种指标成分洗脱完全。在洗脱剂用量的考察中要综合考虑拟分离成分的纯度及含量进行优化。

## 5 结语与展望

尽管 MAR 在中药成分纯化方面的应用越来越广泛, 但其在分离纯化成分过程中仍存在诸多不足: (1) 树脂的处理标准不统一: 如树脂使用前是否过筛; 是否采用酸碱处理, 酸碱的浓度如何确定; 树脂溶胀程度如何判断; (2) 如何检测树脂内残留物的含量等问题还没有统一的标准, 有待于进一步研究; (3) 树脂的工作原理研究尚不完全透彻, 难以

制定科学合理的工艺指标及参数, 以致实践应用缺乏有效的理论依据, 不利于工业化生产; (4) 树脂筛选方法不固定, 参考指标不一致, 某些学者单独考察树脂的吸附量或吸附率, 但若吸附过强并不利于其分离纯化, 故还需考虑树脂的解吸能力, 并进行综合评估; (5) 在目标成分分离纯化过程中, 不同研究对纯化效果的评价存在差异。一些研究将洗脱量、洗脱率作为指标, 一些学者以纯度和得率为指标进行综合评价, 故要根据实验目的选择合适的指标。针对以上问题需要对 MAR 进行更系统深入的研究, 结合目标成分的性质, 从不同角度采用不同指标进行综合评估, 以制定科学合理的工艺指标及参数, 为实践应用提供有效的理论依据, 从而指导工业化生产。

MAR 对目标成分的吸附遵循“相似相吸”原理, 而洗脱溶剂对目标成分的解吸附作用利用了“相似相溶”的原理, 故明确待分离成分的理化性质对于选择树脂类型、洗脱溶剂及优化工艺有一定的指导作用。首先根据分离成分的极性大小选择合适极性的树脂类型, 再依据目标成分的相对分子质量大小选择合适孔径的树脂。因在吸附过程中成分常以分子的形式被树脂吸附, 故待分离成分在此过程中应保持分子状态, 以保证纯化效果。如酸性成分在酸性条件下以分子形式存在, 可以通过调节 pH 值促进吸附的进行。同时也要考虑到目标成分一些其他性质, 在操作过程中尽可能的避免成分的损失。

在以上讨论的影响因素中, 树脂类型是最为关键的因素, 既要保证目标成分被充分吸附又要使其能够被洗脱完全, 就需要根据目标成分的极性、分子量等特征选择合适的树脂。在吸附过程中上样量同样会影响到树脂的吸附效率及目标成分的纯化效果, 当超过最大上样量时, 药液中目标成分会吸附不完全且在洗脱过程中提前泄露, 通常根据泄露曲线确定最佳上样量。在解吸附过程中, 洗脱剂的种类及体积影响较大。对于非极性树脂, 极性越小的

洗脱剂洗脱能力越强,故通过设定不同洗脱梯度以除去部分杂质从而达到纯化成分的目的。若洗脱溶剂体积太少目标成分不能被完全洗出,若过大会洗下更多杂质而降低目标成分的纯度。此外,pH值对酸碱性成分的影响较大,首先要保证成分在合适的pH值范围内稳定存在,其次在吸附及洗脱过程中通过pH值改变分子的存在形式以提高目标成分的分离纯化效果。

MAR在中药分离纯化中的应用日渐增多,其显著的纯化效果在实践中得以广泛认可,在推动中药现代化方面将发挥重要作用,故需对树脂的工作原理进行更系统深入的研究,以制定科学合理的工艺指标及参数;尽管可以通过引入功能基改变树脂的极性,增加其与目标成分间构效关系的匹配度,但在分离技术应用上有一定的局限性(主要集中在皂苷、黄酮、生物碱等成分上),有待于通过尖端技术进一步扩大树脂适用范围;树脂再生处理需选择一种更安全、环保、合理节能的处理方法。

#### 参考文献

- [1] 张旭,王锦玉,全燕,等.大孔树脂技术在中药提取纯化中的应用及展望[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):286-290.
- [2] 刘强,邱敬贤,何曦.大孔吸附树脂的研究及在环保中的应用[J].中国环保产业,2018(9):28-31.
- [3] 黄燕秋,谢志茹,朴胜华,等.大孔吸附树脂在中药纯化中的应用进展[J].广东化工,2018,45(8):130-132.
- [4] 陈佳亮.大孔吸附树脂在中药分离纯化应用中影响因素研究[D].北京:北京工业大学,2012.
- [5] 罗甜,肖新荣,黄卓贤,等.超滤法结合大孔吸附树脂法制备复方双中药注射液[J].南华大学学报:自然科学版,2018,32(4):90-96.
- [6] 王淑美,李淑芳,梁生旺,等.AB-8大孔吸附树脂纯化复方脑脉通有效部位的工艺研究[J].中成药,2009,31(1):47-50.
- [7] 梁贺升,陈少瑾.大孔树脂脱除中药水煎液中铅、镉和铜的研究[J].广东微量元素科学,2010,17(3):46-49.
- [8] 魏艳彪,钱丽颖,李永铿,等.大孔树脂对吡虫啉的吸附性能研究[J].食品工业,2011,32(1):11-13.
- [9] 许景文.大孔吸附树脂及其应用[J].沈阳化工,1978,7(1):36-46.
- [10] 陈勇,张晴.AB-8大孔吸附树脂吸附和分离紫甘薯色素的研究[J].中国食品添加剂,2001,12(1):6-9.
- [11] 吴昊,周旋,张椿.AB-8大孔吸附树脂纯化蛋黄卵磷脂的工艺研究[J].中国油脂,2018,43(12):79-83.
- [12] 祝波,李永强.山楂中原花青素的大孔吸附树脂纯化工艺研究[J].东北农业科学,2019,44(2):62-67.
- [13] 刘丹,吴叶红,李玮桓,等.大孔吸附树脂在天然产物分离纯化中的应用[J].中草药,2016,47(15):2764-2770.
- [14] 吴涓,田璐璐,祝德秋.大孔树脂在中药分离纯化中的应用进展[J].上海医药,2013,34(19):46-49.
- [15] 张佳琦.试论大孔吸附树脂在中药研究中的应用[J].中医临床研究,2015,7(1):18-19.
- [16] 娄嵩,刘永峰,白清清,等.大孔吸附树脂的吸附机理[J].化学进展,2012,24(8):1427-1436.
- [17] 何书莲,黎丽.中药制药工业中大孔吸附树脂分离技术的应用[J].黑龙江医药,2014,27(3):564-565.
- [18] 宋丹,张永文.试谈中药提取工艺中使用大孔吸附树脂纯化的研究要求与评价[J].中国新药杂志,2015,24(7):745-749.
- [19] 何志勇.橄榄酚类化合物的分离纯化和结构研究[D].无锡:江南大学,2007.
- [20] 吴军,陈晨,武洁,等.大孔吸附树脂纯化当归酚酸类成分的工艺研究[J].中国中医药科技,2014,21(2):164-166.
- [21] 聂倩,张直峰,吕建平,等.4种大孔吸附树脂纯化核桃青皮中多糖的比较[J].西北农业学报,2014,23(2):150-154.
- [22] Li J, Chen Z, Di D. Preparative separation and purification of rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* Bertoni crude extracts by mixed bed of macroporous adsorption resins[J]. Food Chem, 2012, 132(1): 268-276.
- [23] 王艺,彭国平,欧阳臻,等.大孔树脂混用技术分离纯化桑叶总酚[J].天然产物研究与开发,2013,25(1):22-26.
- [24] 刘鄂湖,鄢丹,蔡光明,等.大孔吸附树脂技术在中药中应用现存问题分析与探讨[J].中草药,2007,38(5):799-801.
- [25] 刘友平,鄢丹,秦春梅.大孔吸附树脂纯化中药有效成分的影响因素[J].中药新药与临床药理,2003,14(3):212-214.
- [26] 马翠霞,赵武,肖凤琴,等.Box-Behnken响应面法优化小飞蓬总黄酮纯化工艺及其抗肿瘤活性研究[J].中华中医药杂志,2018,33(9):4104-4109.
- [27] 杨波,韩凤波,杨波.AB-8和D-101大孔吸附树脂分离纯化玉竹多糖[J].食品研究与开发,2014,35(23):67-70.
- [28] 王健,沈红平.大孔吸附树脂纯化当归酚酸类成分的工艺研究[J].科技资讯,2010,8(8):233.
- [29] 李剑君,李稳宏,高新,等.AB-8型大孔吸附树脂吸附葛根素过程的研究[J].西安交通大学学报,2000,34(4):78-81.
- [30] 苗青,许家鸾,王京霞.D101吸附树脂再生工艺实



- 验研究 I: 再生液酸、碱、醇浓度及浸泡时间对再生效果的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(2): 152-154.
- [31] 苗青, 许家鸾, 王京霞. D101 吸附树脂再生工艺实验研究 II: 再生液流量、用量及温度对再生效果的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2004, 31(3): 246-249.
- [32] 郭建伟. 紫锥菊中菊苣酸和单咖啡酰酒石酸纯化工艺及菊苣酸性质研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2009.
- [33] 钱冬伟, 周丹英, 余琪. HPD-100 大孔树脂再生方法的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(11): 882-885.
- [34] 肖作为, 陈光宇, 彭思源, 等. HPD-100 大孔树脂分离纯化延胡索总生物碱的工艺研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2754-2757.
- [35] 牛晓静, 鲁静, 曹英杰, 等. 大孔吸附树脂纯化淫羊藿总黄酮工艺优化 [J]. 中医药信息, 2019, 36(4): 19-22.
- [36] 刘军伟, 李啸晨, 侯婴惠, 等. 大孔树脂纯化生姜多酚的研究 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(17): 35-39.
- [37] 范震宇, 吴云, 窦霞, 等. 川芎提取物的大孔树脂纯化工艺研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(1): 83-86.
- [38] 李佳彦, 聂波, 张壮, 等. 大孔树脂富集泽兰中酚酸类成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 22-25.
- [39] 陈晓斌, 周琴妹, 刘顺, 等. D101 型大孔树脂纯化山豆根总生物碱的工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 21-23.
- [40] 刘玲翠, 李金秒, 何金辉, 等. 大孔树脂纯化结球菊苣总苷的工艺研究 [J]. 食品工业, 2018, 39(10): 154-159.
- [41] 王凌, 贺英菊, 罗巍伟. 大孔吸附树脂吸附纯化丹参提取液的影响因素 [J]. 四川大学学报, 2004, 35(5): 736-737.
- [42] 张晴. NaCl 对紫苏色素的吸收光谱及其在大孔吸附树脂上吸附的影响 [J]. 中国食品添加剂, 2000, 11(3): 15-18.
- [43] 侯世祥, 朱浩, 孙毅毅, 等. 影响大孔吸附树脂吸附纯化黄连提取液因素的初步考察 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(11): 26-28.
- [44] Soto M L, Moure A, Domínguez H, *et al.* Recovery, concentration and purification of phenolic compounds by adsorption: A review [J]. *J Food Engineer*, 2011, 105(1): 1-27.
- [45] 熊天真, 管政兵, 廖祥儒, 等. 大孔吸附树脂分离纯化薰衣草中迷迭香酸 [J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(3): 69-75.
- [46] Zhao Z, Dong L, Wu Y, *et al.* Preliminary separation and purification of rutin and quercetin from *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold extracts by macroporous resins [J]. *Food Bioprod Process*, 2011, 89(4): 266-272.
- [47] 黎英, 曾珍清, 张薇, 等. 大孔树脂纯化红腰豆总黄酮的工艺优化及其体外抗氧化活性比较 [J]. 中国粮油学报, 2017, 32(11): 128-136.
- [48] 张华潭, 郑文丽, 魏艳婷, 等. 大孔树脂纯化黄蜀葵花总黄酮的工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 28-31.
- [49] Fu B, Liu J, Li H, *et al.* The application of macroporous resins in the separation of licorice flavonoids and glycyrrhizic acid [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1089(1/2): 18-24.
- [50] 咎立峰, 葛水莲, 李丹花, 等. 大孔吸附树脂分离纯化紫甘薯色素的研究 [J]. 黑龙江农业科学, 2015, 38(12): 116-119.
- [51] 栗敏, 汤婷, 唐玮蔚, 等. 大孔树脂富集纯化黄蜀葵花总黄酮的工艺研究 [J]. 中药材, 2017, 40(6): 1402-1405.
- [52] 张林芳, 邹莉, 孙婷婷. 大孔树脂分离纯化桑黄总三萜的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1486-1489.
- [53] 秦学功, 陈景超. 以 X-5 型大孔树脂吸附分离苦参生物碱的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 29-31.
- [54] 封传华, 汤小林, 任琦, 等. 车前草中苯乙醇苷分离纯化研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5617-5620.
- [55] 杨新河, 黄建安, 刘仲华, 等. 树脂对普洱茶多糖的纯化与分离 [J]. 食品科学, 2015, 36(2): 19-24.
- [56] 宫江宁, 吴晓涵. D-101 树脂分离纯化龙胆草多糖的工艺研究 [J]. 贵州师范大学学报: 自然科学版, 2018, 36(5): 79-84.
- [57] 甘永祥, 陈文, 张华, 等. D-301 大孔树脂富集刺山柑总酚酸工艺研究 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2009, 27(5): 630-633.
- [58] 李滢, 张敏, 高宏涛, 等. 三醇皂苷中人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的分离纯化工艺研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(11): 69-71.
- [59] 蔡小辉, 曾棋平, 杨丽娜, 等. 正交法优化大孔树脂纯化镰形棘豆中总黄酮的工艺 [J]. 解放军药科学学报, 2018, 34(5): 387-389.
- [60] 刘朋龙, 王亮. 应用大孔树脂分离纯化管花肉苁蓉中苯乙醇苷研究 [J]. 农产品加工, 2018, 17(12): 11-14.
- [61] 李潇彬, 顾曼琦, 郑奎玲, 等. 利用大孔树脂吸附纯化头花蓼总多酚工艺的研究 [J]. 食品与机械, 2016, 2(11): 163-165.
- [62] 高丽新, 王丕明, 张府君, 等. 大孔树脂纯化白芷、川芎提取液中总香豆素工艺研究 [J]. 山西中医, 2018, 34(12): 47-49.



- [63] Deng T, Jia J, Luo N, *et al.* A dual-task method for the simultaneous detoxification and enrichment of stilbene glycoside from *Polygonum multiflorum* roots extract by macroporous resin [J]. *Chem Engineer J*, 2014, 237: 138-145.
- [64] 刘少静, 马 秀, 盛耀光, 等. 黄芪多糖提取、分离纯化工艺研究 [J]. *应用化工*, 2018, 47(10): 2165-2168.
- [65] 冯 宇, 刘雪梅, 罗伟生, 等. 大孔树脂纯化荔枝核总黄酮工艺研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(9): 2087-2093.
- [66] 吴 昊, 宗志敏, 石金龙. S-8 大孔吸附树脂分离纯化银杏黄酮的工艺研究 [J]. *食品科技*, 2013, 38(4): 224-227.
- [67] Zhang Z, Tudi T, Liu Y, *et al.* Preparative isolation of cordycepin, N6-(2-hydroxyethyl)-adenosine and adenosine from *Cordyceps militaris* by macroporous resin and purification by recycling high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1033: 218-225.
- [68] 岑叶盛, 李小龙, 陈淑娟, 等. 大孔吸附树脂纯化白藜芦总多酚的工艺优化 [J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3071-3076.
- [69] 张志清, 姚艳艳, 白 冰, 等. 响应面法优化大孔树脂纯化阿魏酸粗提液工艺研究 [J]. *粮食与油脂*, 2011, 25(2): 24-28.
- [70] 刘 迪, 宋晓宇, 李 婧, 等. 大孔吸附树脂分离核桃青皮萜醌类成分及其抑菌性研究 [J]. *应用科技*, 2019, 46(4): 95-100.
- [71] 龚来颀, 李 鹤, 杨 芳. 大孔吸附树脂纯化左金丸总生物碱工艺研究 [J]. *中医药学报*, 2019, 47(1): 89-92.