基于传质模型分析三七总皂苷超滤界面层分布特征及影响规律

李存玉[1, 2, 3]，章　莲[1]，杨　彤[1]，李　硕[1]，李贺敏[1]，彭国平[1, 2, 3]，支兴蕾[1*]

1. 南京中医药大学药学院，江苏 南京　210023
2. 江苏省经典名方工程研究中心，江苏 南京　210023
3. 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　基于传质模型，探索三七总皂苷（*Panax notoginseng* saponins，PNS）超滤膜界面层浓度分布特征及影响规律。**方法**　以 PNS 中 4 种指标性成分三七皂苷 R_1（R_1）、人参皂苷 Rg_1（Rg_1）、人参皂苷 Rb_1（Rb_1）和人参皂苷 Rd（Rd）为检测指标，收集膜通量与指标成分截留率，基于超滤分离系数与膜通量、溶质截留率的相关性，拟合界面层浓度幂函数方程。对比混合溶液、单体溶液、成分组合对指标性成分界面层浓度的影响规律，采用响应曲面法考察成分组合配比（Rg_1-Rd）、超滤膜截留相对分子质量、跨膜压力差对界面层浓度分布的影响规律，探讨超滤分离机制。**结果**　界面层浓度幂函数回归系数均大于 0.95，指标性成分界面层浓度与溶质浓度、跨膜压力差呈正性相关，随着截留相对分子质量的增加，PNS 的超滤过程以界面层过滤向溶液过滤分离逐步过渡，表现出界面分布趋向性人参三醇型皂苷＞人参二醇型皂苷，其中 Rg_1 可以抑制 Rd 进入界面层，从而影响其分离过程。**结论**　构建了皂苷类成分超滤界面层浓度计算方法，初步阐明了 PNS 界面层分布特征和影响规律。

关键词：界面层浓度；三七总皂苷；超滤；传质模型；人参皂苷 Rg_1；人参皂苷 Rd；人参皂苷 Rb_1；三七皂苷 R_1

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2022)17 - 5330 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.009

Exploring ultrafiltration interfacial distribution characteristics and influence rules of *Panax notoginseng* saponins based on mass transfer model

LI Cun-yu[1, 2, 3], ZHANG Lian[1], YANG Tong[1], LI Shuo[1], LI He-min[1], PENG Guo-ping[1, 2, 3], ZHI Xing-lei[1]

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Engineering Research Center of Classical Prescription, Nanjing 210023, China
3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resource Industrialization, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective　To explore the interfacial distribution characteristics and influence rules of *Panax notoginseng* saponins (PNS) in ultrafiltration based on mass transfer model. **Methods**　In the experiment, notoginsenoside R_1 (R_1), ginsenoside Rg_1 (Rg_1), ginsenoside Rb_1 (Rb_1) and ginsenoside Rd (Rd) were selected as indexes for collecting the membrane flux and solute rejection rate. Based on the correlation of separation coefficient with membrane flux and solute rejection rate, the power function equation of interfacial concentration was fitted to analyze the effects of mixed solution, monomer solution and composition combination on the concentration of index component in interface layer. Response surface methodology was used to investigate the effects of composition ratio (Rg_1-Rd), molecular weight cut-off (MWCO) and trans-membrane pressure (TMP) difference on the interfacial concentration distribution of Rd, and then to explore the mechanism of ultrafiltration separation. **Results**　The power function equation of interfacial concentration was set up successfully with the regression coefficients (R^2 > 0.95), and the interfacial concentration was positively correlated with solute concentration and TMP. With the increase of MWCO, the ultrafiltration process was transitioned from interface layer filtration to solution filtration, and the interfacial distribution tendency was panaxatriol

收稿日期：2022-03-24

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82074006）；江苏省自然科学基金面上项目（BK20211303）；江苏省 333 高层次人才培养工程（2022316449）；2021 年度康缘中药学院创新创业项目（kyxysc06）；2021 年国家级大学生创新创业训练计划项目（202110315042）

作者简介：李存玉（1985—），男，博士，副教授，硕士生导师，研究方向为膜分离原理及产业应用。
Tel/Fax: (025)86798186　E-mail: 300632@njucm.edu.cn

***通信作者：**支兴蕾（1981—），女，博士，副教授，硕士生导师，主要从事中药皂苷类超滤分离机制研究。
Tel/Fax: (025)86798186　E-mail: 300040@njucm.edu.cn

ginsenosides > panaxadiol ginsenosides. Rg_1 could inhibit the entry of Rd into interface layer, thus affecting its separation process. **Conclusion** The analytical model of ultrafiltration interfacial concentration was established to clarify the distribution characteristics and influence rules of interfacial layer of PNS preliminary.

Key words: interfacial concentration; *Panax notoginseng* saponins; ultrafiltration; mass transfer model; ginsenoside Rg_1; ginsenoside Rd; ginsenoside Rb_1; notoginsenoside R_1

三七总皂苷（*Panax notoginseng* saponins，PNS）作为五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 中的主要药效成分，具有改善高脂血症、高血压、心肌缺血的功效[1-3]，临床上常用制剂有血塞通注射液、血栓通注射液等[4-5]。PNS 主要含有三七皂苷 R_1（R_1）、人参皂苷 Rg_1（Rg_1）、人参皂苷 Rb_1（Rb_1）和人参皂苷 Rd（Rd），4 种成分均为四环三萜类皂苷，相对分子质量 801～1109。前期研究中发现，4 种成分具有相似的结构与分子量特征，但在注射剂超滤关键生产环节 R_1 和 Rg_1 透过率明显高于 Rb 和 Rd[6]，差异性的分离行为直接影响药效物质组成，且难以采用经典的超滤分子筛分理论解释其内在原因。

超滤分离过程中溶液与滤膜接触后出现一层非均匀分布的液-固界面层，呈现出“溶液扩散至界面层，界面层中成分根据膜孔大小进行分离”的过滤特征。界面层流体是两相相互渗透形成的分子非均匀分布层，其物化性质由两相共同决定，因受环境影响且其流动性表现出的不易获取特征，目前尚无方法直接分析界面层成分分布特征[7-9]。因此，构建溶质界面层分布特征表征模型将有助于解明 PNS 类成分的分离差异，完善超滤分离机制。

本实验以 PNS 中 4 种代表性成分 R_1、Rg_1、Rb_1 和 Rd 为研究对象，收集各成分截留率、膜通量数据，基于膜分离系数与膜通量、溶质截留率的相关性[10-11]，拟合界面层浓度幂函数方程，对比混合溶液、单体溶液、成分组合对指标性成分界面层浓度的影响规律，采用响应曲面法考察成分组合配比、超滤膜截留相对分子质量、跨膜压力差对界面层浓度分布的影响规律，以期阐明 PNS 的超滤分离机制，为中药皂苷类成分的膜分离应用提供理论支撑。

1 仪器与材料

Millipore 蠕动泵、Direct-Q5 超纯水机，美国密理博公司；Agilent 1100 高效液相色谱仪，VWD 检测器，美国安捷伦公司；TNZ-1 型膜分离组件，南京拓鈜医药科技有限公司；KH-250B 型超声波清洗器，昆山禾创超声仪器有限公司；MS105 型十万分之一电子天平，瑞士 Mettler Toledo 集团；MIK-Y190 型数字压力表，杭州美仪自动化有限公司。

1812 型聚醚砜卷式膜，承压方式外压式，超滤膜截留相对分子质量 5000、10 000、30 000、50 000、100 000，星达（泰州）膜科技有限公司；PNS 提取物，批号 20100701，质量分数＞95%，云南玉溪万方天然药物有限公司；对照品 R_1（批号 110745-201619，质量分数 95.0%）、Rg_1（批号 110703-201529，质量分数 96.3%）、Rb_1（批号 110704-201625，质量分数 95.0%）、Rd（批号 111818-201603，质量分数 92.1%），均购自中国食品药品检定研究院；提取物 R_1（批号 B105120，质量分数≥98%）、Rg_1（批号 B105090，质量分数≥98%）、Rb_1（批号 B105087，质量分数≥98%）、Rd（批号 B105101，质量分数≥98%），均购自南京狄尔格医药科技有限公司。甲醇、乙腈为色谱纯，水为超纯水，其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 混合对照品溶液 精密称取干燥至恒定质量的对照品置 5 mL 量瓶中，其中 R_1 1.80 mg、Rg_1 3.52 mg、Rb_1 2.90 mg、Rd 2.12 mg，甲醇稀释至刻度，制得含 4 种皂苷分别为 0.360、0.704、0.580、0.424 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.2 PNS 溶液 称取 PNS 提取物适量，超纯水溶解，超声 10 min，制得质量浓度为 10.02 mg/mL 的 PNS 溶液。

2.1.3 提取物溶液 根据 PNS 溶液中 R_1、Rg_1、Rb_1、Rd 质量浓度，称取 R_1、Rg_1、Rb_1、Rd 适量，超纯水溶解，超声 10 min，制得质量浓度 R_1 0.74 mg/mL、Rg_1 2.71 mg/mL、Rb_1 3.44 mg/mL、Rd 0.72 mg/mL 的提取物溶液。

2.2 样品检测

2.2.1 色谱条件[12] 色谱柱为 Thermo Scientific Hypersil Gold AQ C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈-水系统，梯度洗脱流程：0～20 min，20%乙腈；20～45 min，20%～46%乙腈；45～55 min，46%～55%乙腈；55～60 min，55%乙腈；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 203 nm。

2.2.2 线性关系考察 分别精密移取混合对照品溶

液 0.2、0.5、1.0、2.0 mL 置 5 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，分别吸取混合对照品原液及系列质量浓度溶液 10 μL，Agilent 1100 高效液相色谱仪检测，以峰面积积分值为纵坐标（Y），混合对照品溶液质量浓度为横坐标（X），得线性回归方程分别为 R_1 Y=4 662.8 X−12.9，R^2=0.999 1；Rg_1 Y=6 683.7 X−40.0，R^2=0.999 7；Rb_1 Y=6 071.1 X+26.2，R^2=0.999 0；Rd Y=4 864.6 X+60.1，R^2=0.998 9；结果表明 R_1 在 0.014～0.360 mg/mL、Rg_1 在 0.028～0.704 mg/mL、Rb_1 在 0.023～0.580 mg/mL、Rd 在 0.017～0.424 mg/mL 各成分峰面积与进样质量浓度线性关系良好。

2.3　超滤分离

连接蠕动泵、卷式膜组件以及数字压力表，超纯水冲洗至超滤端及截留端流出液至酸碱中性，将供试品溶液置于超滤分离系统中，溶液温度在（20±5）℃，通过调节蠕动泵转速以及截留端流速，根据进液端与截留端数字压力表的差值，控制跨膜压力差为 0.05、0.10、0.15、0.20 MPa，待膜通量、溶质的吸附-解吸附行为趋于稳定时，收集系列压力下的平衡液和超滤液，并计算膜通量数据。每组数据平行操作 3 次，取平均值，且过程中以膜通量和跨膜压力差为核心参数进行平行操作控制。按照“2.2”项下色谱条件及线性关系，检测并计算平衡液及超滤液中待测成分质量浓度，根据式（1）计算截留率，其中 R 为截留率，C_1 为超滤液中待测成分质量浓度，C_2 为平衡液中待测成分质量浓度。成分透过率为 1−R。

$$R=1-C_1/C_2 \quad (1)$$

2.4　拟合界面层溶质质量浓度

2.4.1　幂函数方程　基于超滤过程中溶质扩散进入界面层，进而通过膜孔筛分实现有序拆分的分离特征，采用传质数学模型[11]，拟合超滤分离系数（K）与膜通量（J）、溶质截留率（R）的相关性方程，其中 δ 为膜厚度，Dk/δ 用于表示膜传质性能。

$$\ln[(1-R)\cdot J/R]=\ln(Dk/\delta)+J/K \quad (2)$$

根据式（2）的斜率计算分离系数 K，进而拟合 K 与 J 和界面层质量浓度（C_i）的幂函数方程，根据式（3）和溶质的初始质量浓度 C_0 计算 C_i。

$$C_i=C_0\cdot\exp(J/K) \quad (3)$$

2.4.2　混合溶液的分离系数和界面层质量浓度　将截留相对分子质量 5000～100 000 分离得到的溶质截留率、膜通量进行 $\ln[(1-R)\cdot J/R]$与 J 的相关性拟合，结果见图 1。4 种指标性成分的 $\ln[(1-R)\cdot J/R]$

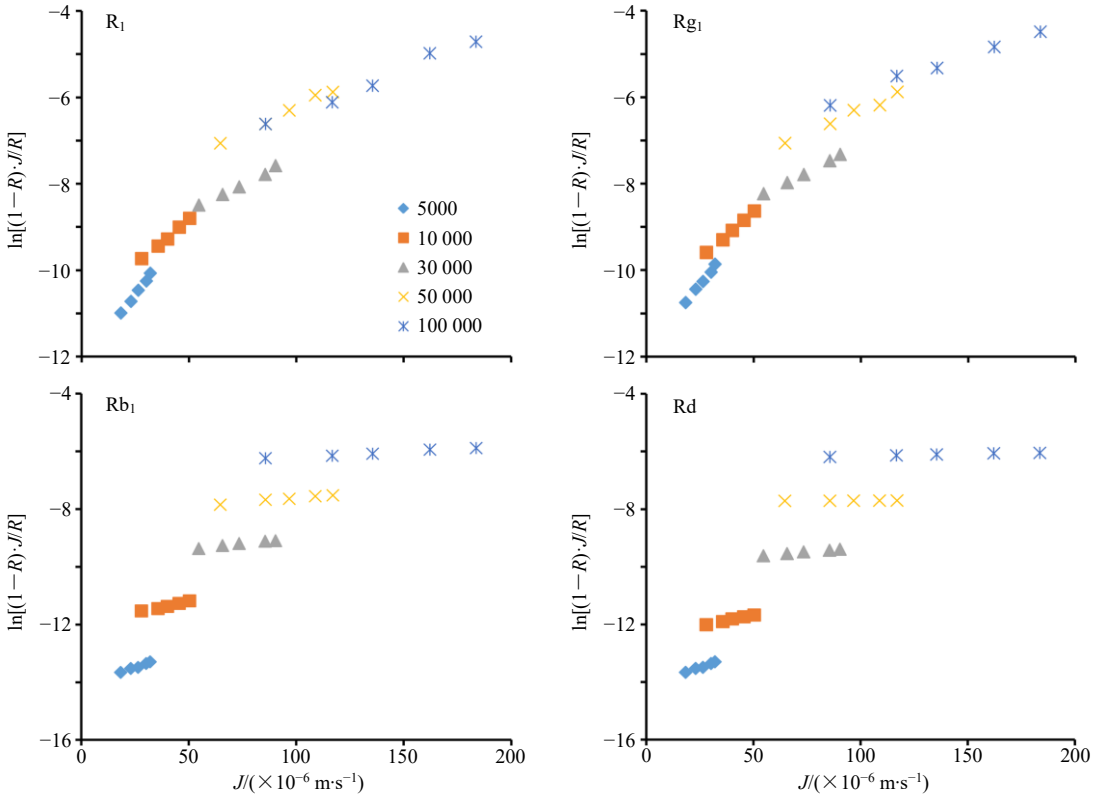


图 1　不同截留相对分子质量下 PNS 中 4 种成分 $\ln[(1-R)\cdot J/R]$与 J 的相关性

Fig. 1　Correlation of $\ln[(1-R)\cdot J/R]$ and J at different MWCO of four components in PNS

与 J 表现出良好的线性关系，相关系数 R^2 均大于 0.98。相较于 R_1 和 Rg_1 的散点图，Rb_1 和 Rd 中数据点相对分散，说明截留相对分子质量对 Rb_1 和 Rd 的分离行为影响程度高于 R_1 和 Rg_1。为了降低浓差极化对界面层分布特征的影响，选择跨膜压力差为 0.05 MPa 时的分离数据，根据式（2）～（3）拟合的分离系数 K 和界面层质量浓度 C_i，幂函数方程回归系数均大于 0.95，结果见表 1。4 种成分的分离系数均呈现出升高的趋势，与超滤膜截留相对分子质量呈正性相关，其中 Rb_1 和 Rd 的分离系数升高幅度均高于 R_1 和 Rg_1。相较于 10.02 mg/mL PNS 水溶液中 4 种指标性成分的质量浓度，界面层中的质量浓度均有所增加，原溶液中 R_1、Rg_1、Rb_1、Rd 的比例为 1∶3.66∶4.65∶0.97，5000 超滤膜界面层中比例为 1∶3.50∶2.07∶0.43，根据 Fick 扩散定律[13]，两相接触产生界面层，溶质扩散到界面层速度与原溶液质量浓度成正比，而 Rb_1 和 Rd 表现出质量浓度比例下降的规律，说明超滤分离 PNS 中 4 种成分存在一定选择性。随着超滤膜截留相对分子质量的增加，4 种成分界面层浓度呈现出下降趋势，按照界面层是由液固两相共同作用形成，而溶液体系和膜材质均未发生改变，界面层中溶质质量浓度应相对稳定，表现出下降的变化趋势的原因是随着超滤膜孔径增加，减轻了跨膜压力差引起的浓差极化现象，引起 Rb_1 和 Rd 透过率增加，说明超滤膜截留相对分子质量越大，对于成分分离的选择性越差。

表 1 PNS 中 4 种皂苷成分的 K、C_i 和透过率

Table 1 Separation coefficient, interfacial concentration and transmittance of four components in PNS

截留相对分子质量	K/($\times10^{-6}$ m·s^{-1})				C_i/(mg·mL^{-1})				透过率/%			
	R_1	Rg_1	Rb_1	Rd	R_1	Rg_1	Rb_1	Rd	R_1	Rg_1	Rb_1	Rd
5000	14.25	14.79	38.46	38.47	2.67	9.34	5.54	1.16	46.50	53.22	4.08	1.16
10 000	21.93	23.15	62.50	64.97	2.65	9.07	5.38	1.11	65.42	70.87	25.13	17.90
30 000	44.64	46.73	129.87	161.29	2.52	8.72	5.24	1.01	78.70	81.62	60.40	54.08
50 000	54.95	55.87	161.29	277.78	2.40	8.62	5.14	0.91	92.47	93.85	85.27	84.15
100 000	76.92	77.91	263.16	454.55	2.25	8.25	4.76	0.87	95.06	95.71	95.31	95.06

2.4.3 单体皂苷成分的分离系数和界面层质量浓度对比图 1 和图 2 中 $\ln[(1-R)\cdot J/R]$ 与 J 的相关性数据，PNS 中 R_1、Rg_1、Rb_1 和 Rd 的数据点相对分散，在截留相对分子质量大于 50 000 时更为明显。而 4 种单一成分的 $\ln[(1-R)\cdot J/R]$ 与 J 相关性数据点均表现出相似特征，说明截留相对分子质量对 PNS 中的单体溶液分离的影响程度低于混合溶液。

对比分析表 1 和表 2 中分离系数与界面层质量浓度的差异，相较于混合溶液，单体成分在界面层中的浓度升高，5000 超滤膜界面层中比例为 1∶4.05∶3.24∶0.67，R_1、Rg_1、Rb_1 和 Rd 的透过率分别从 46.50%、53.22%、4.08%、1.16%升高至 77.06%、72.39%、61.83%、70.50%，在单体成分的溶液环境下，4 种成分分离差异明显缩小，但在超滤分离过程中，相同跨膜压力差条件下 Rb_1 和 Rd 的截留率相对稳定，由压力引起的浓差极化效应对二者影响较小[14]，从而表现出相对偏高的分离系数。

单体成分 Rb_1 和 Rd 虽然表现出与 R_1、Rg_1 相似的分离行为，根据 Fick 扩散定律，Rb_1 的界面层浓度应高于其他 3 种成分，从表 1 中可以看出，混合溶液中 4 种成分的界面扩散趋向性为 R_1＞Rg_1＞Rb_1≈Rd，对比表 2 的单体成分的界面扩散趋向性为 Rg_1＞R_1＞Rb_1≈Rd，说明在超滤分离过程中，PNS 的多成分共存溶液体系下界面层扩散分离存在竞争行为，表现出人参三醇型皂苷（R_1、Rg_1）＞人参二醇型皂苷（Rb_1、Rd）。

2.4.4 单体成分组合对分离系数和界面层质量浓度的影响 根据成分结构类型，选择 4 种指标性成分进行组合分离，分析成分之间相互作用对分离系数和界面层分布的影响，结果见表 3。在跨膜压力差为 0.05 MPa 时，R_1-Rg_1、Rb_1-Rd 组合采用 5000 和 100 000 超滤分离，呈现出的分离系数及界面层质量浓度变化与单体成分相似，与 PNS 混合物存在明显差异。Rg_1-Rd 组合分离时，Rd 的分离系数及界面层浓度则呈现出与 PNS 混合物相似，说明 Rg_1 与 Rd 在超滤分离时，存在界面层竞争扩散行为[15]。

2.5 跨膜压力差对界面层浓度的影响

跨膜压力差对 Rg_1 和 Rd 界面层质量浓度的影响结果见图 3，界面层质量浓度与跨膜压力差呈现出正相关的变化趋势，其中跨膜压力差为 0.05 MPa

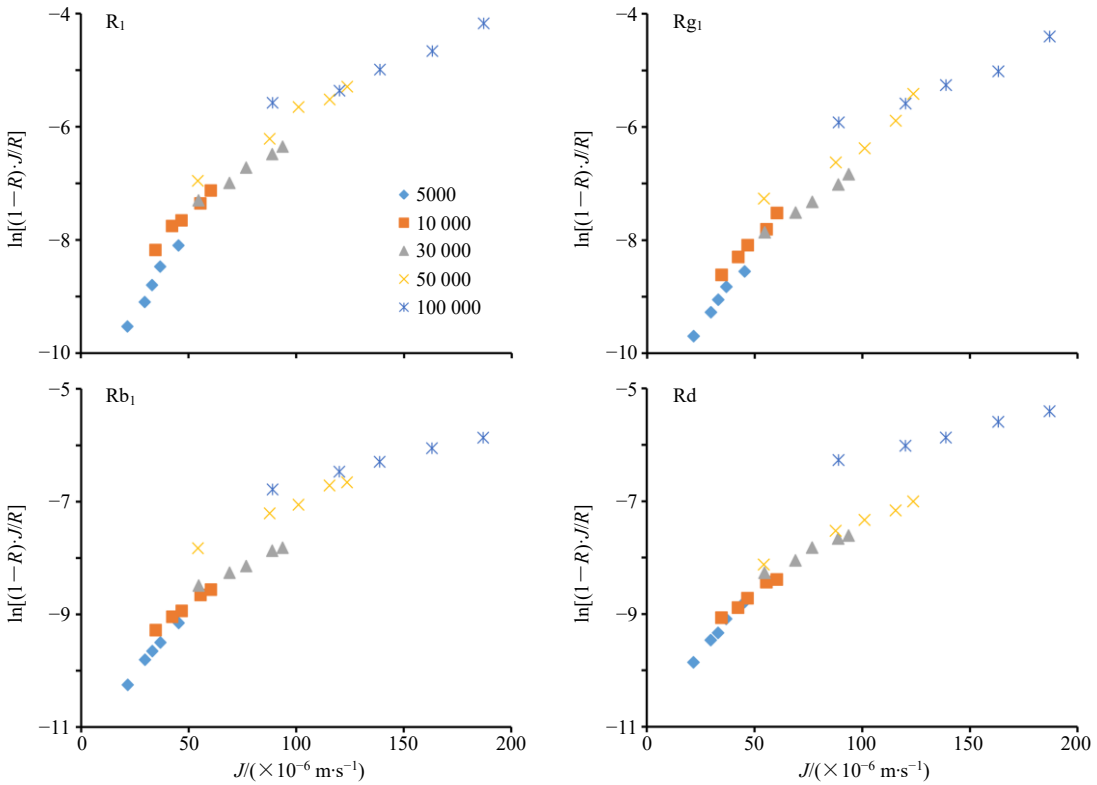


图 2　不同截留相对分子质量下皂苷单体成分 ln[(1−*R*)·*J*/*R*]与 *J* 的相关性

Fig. 2　Correlation of ln[(1−*R*)·*J*/*R*] and *J* at different MWCO in monomer saponins

表 2　PNS 中单体成分的 *K*、*C*$_i$ 和透过率

Table 2　Separation coefficient, interfacial concentration and transmittance of four monomers in PNS

截留相对分子质量	*K*/(×10^{-6} m·s^{-1})				*C*$_i$/(mg·mL^{-1})				透过率/%			
	R$_1$	Rg$_1$	Rb$_1$	Rd	R$_1$	Rg$_1$	Rb$_1$	Rd	R$_1$	Rg$_1$	Rb$_1$	Rd
5000	15.97	14.62	21.79	21.93	2.87	11.63	9.29	1.93	77.06	72.39	61.83	70.50
10 000	25.77	24.27	35.21	35.59	2.84	11.29	9.20	1.91	88.42	83.45	72.21	76.40
30 000	40.82	38.76	56.50	57.14	2.82	11.09	9.05	1.87	91.07	87.92	78.46	81.93
50 000	41.15	39.68	58.14	63.29	2.77	10.65	8.75	1.70	94.35	92.48	87.37	83.55
100 000	68.97	66.67	108.70	111.11	2.69	10.30	7.80	1.60	97.60	96.53	92.06	94.12

表 3　PNS 中单体成分的 *K* 及 *C*$_i$

Table 3　Separation coefficient and interfacial concentration of four monomers in PNS

截留相对分子质量	指标	R$_1$-Rg$_1$		Rb$_1$-Rd		Rg$_1$-Rd	
		R$_1$	Rg$_1$	Rb$_1$	Rd	R$_1$	Rd
5000	*K*/(×10^{-6} m·s^{-1})	15.37	14.79	22.04	21.55	15.87	42.70
	C$_i$/(mg·mL^{-1})	2.86	11.49	9.36	1.96	8.82	1.12
100 000	*K*/(×10^{-6} m·s^{-1})	61.17	62.08	173.42	226.75	76.92	473.17
	C$_i$/(mg·mL^{-1})	2.52	10.46	7.59	1.41	8.27	0.82

时，界面层中溶质质量浓度并未随着截留相对分子质量发生明显变化，说明在低压力驱动分离的环境下，膜面界面层组成相对稳定，随着跨膜压力差的增加，超滤膜表面的浓差极化效应逐步增强，引起 Rg$_1$ 和 Rd 界面层浓度的升高。

2.6　Rg$_1$ 对 Rd 界面竞争分布的影响

为了进一步明确 Rg$_1$ 对 Rd 界面竞争扩散的影响规律，选择考察 Rg$_1$ 与 Rd 组合比例（1∶2、1∶1、

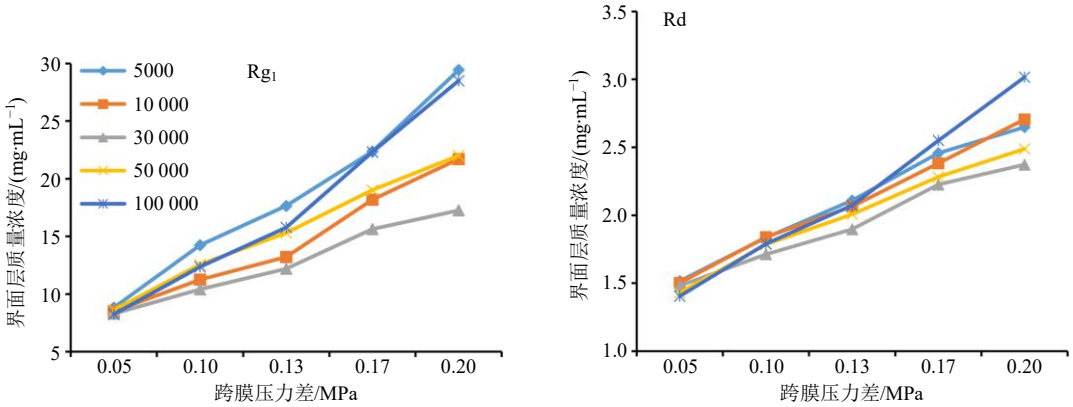


图 3　不同截留相对分子质量下跨膜压力差对 R_1 和 Rd 界面层质量浓度的影响

Fig. 3　Effect of TMP on interfacial concentration of R_1 and Rd at different MWCO

2∶1，X_1）、超滤膜截留相对分子质量（5000、50 000、100 000，X_2）、跨膜压力差（0.10、0.15、0.20 MPa，X_3）作为变量，以−1、0、+1 代表变量水平，根据 Box-Behnken 设计原理[16-17]，以 Rd 界面层质量浓度为响应值，结果见表 4。

2.7　模型方程的建立与显著性分析

采用 Box-Benhnken 中心组合设计拟合 Rd 界面层浓度 C_i 与考察变量的回归方程，得 C_i＝1.95－0.57 X_1＋0.21 X_2＋0.28 X_3＋0.37 X_1X_2－0.49 X_2X_3－0.14 X_1X_3，方程多元相关系数 R^2＝0.974 3，调整系数 R^2＝0.958 8，预测系数 R^2＝0.903 1。

由表 5 的方差分析可知，该回归方程模型 P＜0.000 1，模型显著，其中失拟项 P＞0.05 不显著，说明模型成立，可以用于 Rd 界面层分布特征的预测与分析。考察因素对 Rd 界面层浓度的影响排序为 X_1＞X_3＞X_2，其中，考察因素间均存在显著的交互作用（P＜0.05），表现为 X_1X_3＞X_1X_2＞X_2X_3。

在考察单因素对成分界面层质量浓度分布特征

表 4　响应曲面设计结果

Table 4　Response surface results

编号	X_1	X_2	X_3/MPa	C_i/(mg·mL^{-1})	编号	X_1	X_2	X_3/MPa	C_i/(mg·mL^{-1})
1	1∶1 (0)	100 000 (+1)	0.20 (+1)	2.51	10	2∶1 (+1)	100 000 (+1)	0.15 (0)	2.03
2	1∶2 (−1)	5000 (−1)	0.15 (0)	2.46	11	1∶1 (0)	100 000 (+1)	0.10 (−1)	1.81
3	1∶2 (−1)	50 000 (0)	0.10 (−1)	1.82	12	1∶1 (0)	50 000 (0)	0.15 (0)	2.20
4	1∶2 (−1)	100 000 (+1)	0.15 (0)	2.38	13	1∶1 (0)	50 000 (0)	0.15 (0)	2.14
5	1∶1 (0)	5000 (−1)	0.10 (−1)	1.52	14	2∶1 (+1)	5000 (−1)	0.15 (0)	0.76
6	1∶1 (0)	5000 (−1)	0.20 (+1)	2.79	15	1∶1 (0)	50 000 (0)	0.15 (0)	2.18
7	1∶1 (0)	50 000 (0)	0.15 (0)	2.27	16	1∶2 (−1)	50 000 (0)	0.20 (+1)	3.25
8	2∶1 (+1)	50 000 (0)	0.20 (+1)	1.05	17	2∶1 (+1)	50 000 (0)	0.10 (−1)	1.53
9	1∶1 (0)	50 000 (0)	0.15 (0)	2.01					

表 5　响应曲面 2 次回归模型的方差分析

Table 5　Analysis result of variance of response surface quadratic regression model

方差来源	自由度	平方和	均方	F 值	P 值	方差来源	自由度	平方和	均方	F 值	P 值
模型	6	5.75	0.96	63.11	＜0.000 1	X_2X_3	1	0.08	0.08	5.17	0.046 3
X_1	1	2.73	2.73	179.68	＜0.000 1	残差	10	0.15	0.02		
X_2	1	0.34	0.34	22.33	0.000 8	失拟项	6	0.11	0.02	2.07	0.251 3
X_3	1	0.59	0.59	38.93	＜0.000 1	纯误差	4	0.04	0.01		
X_1X_2	1	0.57	0.57	37.84	0.000 1	总离差	16	5.90			
X_1X_3	1	1.03	1.03	67.83	＜0.000 1						

时，发现考察因素对 Rd 的影响程度明显高于 Rg_1，进而分析考察因素对 Rd 界面层质量浓度的影响规律，其中成分组合抑制了 Rd 进入界面层，而超滤膜截留相对分子质量和跨膜压力差对 Rd 界面层质量浓度表现出相似的作用行为，为了进一步阐明考察参数对 Rd 界面层分布的影响规律，围绕考察因素间的交互作用展开分析。

2.8　Rd 界面层分布规律分析

分析考察因素对 Rd 界面层质量浓度影响的相关性等位线图（图 4），所考察因素间均存在交互作用。其中，在截留相对分子质量为 5000 时，随着 Rg_1-Rd 质量浓度比例增加，Rd 界面层质量浓度呈现下降趋势，而在 100 000 超滤膜界面层中，Rd 界面层质量浓度相对稳定，说明随着截留相对分子质量的增加，PNS 的超滤过程以界面层滤过主导向溶液过滤分离过渡。考察因素 A 的水平为−0.5（Rg_1-Rd 0.75∶1）时，Rd 界面层质量浓度并不随截留相对分子质量增大而减小，当 Rg_1-Rd 为 0.75 时，推测界面层厚度高于所考察其他比例，在 5000～100 000 以界面层过滤为主。

考察因素 A 的水平为 0.5（Rg_1-Rd 1∶1.5）时的界面层溶质组成相对稳定，在跨膜压力差在 0.10～0.20 MPa 引起的浓差极化效应影响较小，并未引起 Rd 界面层质量浓度的变化。同时，在因素所考察水平范围内，固定跨膜压力差和截留相对分子质量参数，Rg_1-Rd 比例增加，Rd 界面层质量浓度出现不同程度下降，相较于 Rd 单一成分过滤分离行为，Rg_1 可以抑制 Rd 进入界面层，从而导致其透过率下降。

3　讨论

超滤分离过程是典型的液固两相接触，进而溶液通过界面层扩散，通过截留相对分子质量的切割，

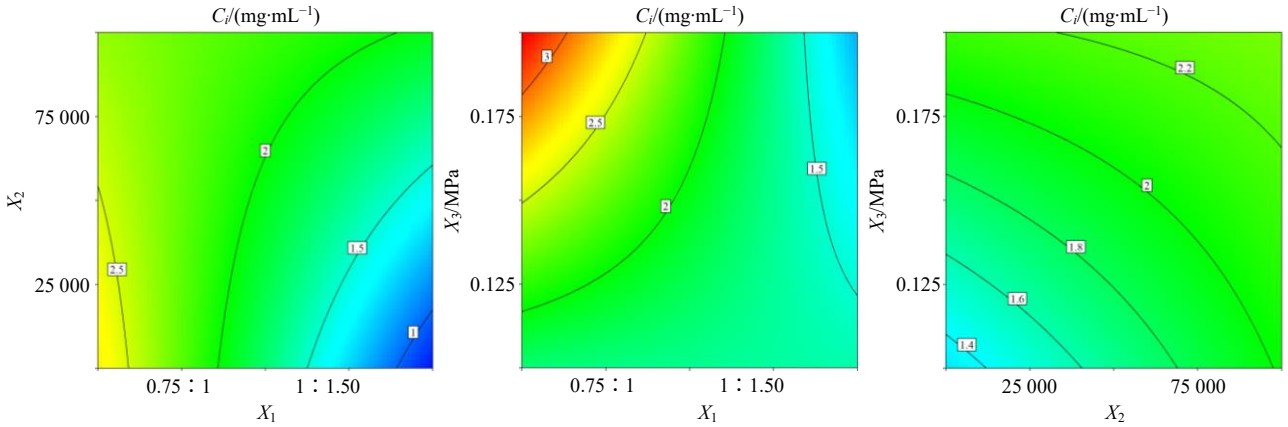


图 4　Rd 界面层质量浓度考察因素相关性等位线图

Fig. 4　Contour maps of Rd interfacial concentration

在压力推动下完成分离。因此，明确溶质在界面层中的分布特征，结合超滤分离行为，将有助于揭示中药复杂溶液环境下成分的超滤分离机制。界面层的物化性质是由相接触的溶液和膜分离层共同主导的，且界面层流体的不可获取性决定了难以通过直接手段进行定量分析。基于超滤过程中溶质通量、截留率、浓度与传质系数的相关性，拟合界面层浓度计算方程，完成了 PNS 中 4 种指标性成分的界面层浓度的定量计算，发现人参三醇型皂苷的界面分布趋向性大于人参二醇型皂苷，超滤对皂苷类成分分离具有一定选择性。

在单体溶液环境下，溶质界面层浓度与原溶液浓度、操作压力呈正相关，符合 Fick 扩散定律和浓差极化效应。在混合成分溶液中，人参三醇型皂苷 Rg_1 可以抑制人参二醇型皂苷 Rd 进入界面层，在一定的浓度配比范围内，可以削弱跨膜压力差和超滤膜截留相对分子质量对界面层组成的影响，基于皂苷类成分的类表面活性特征，推测 Rg_1 和 Rd 按照一定比例在界面层中缔合形成较为稳定的胶束，其中 Rd 的占比偏高，呈现出 Rg_1 的透过率明显高于 Rd，但是其内在影响机制尚不清晰。本研究仅对溶质界面层平均浓度进行拟合，未能构建溶质界面分布曲线，因此在分析成分之间影响规律以及探索 PNS 分离机制时仍存在一定的局限性。

通过改变溶液组成、膜分离层材质和分离参数，可以调节溶质界面层浓度分布曲线，实现复杂溶液环境下目标成分的有序分离，揭示中药成分的超滤分离机制，有助于提升膜分离技术在中药制药领域

的适用性。同时，对于特种溶液体系分离的膜材质筛选和研制也具有理论指导意义[18]。本研究以 PNS 界面层浓度计算为切入点，初步阐明了成分配比、截留相对分子质量和跨膜压力差对界面浓度的影响规律，后续将围绕界面层分布曲线模型构建探索皂苷类成分的超滤分离机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li Q Q, Zhang Y S, Yang Y F, *et al*. *Panax notoginseng* saponins reduces the cisplatin-induced acute renal injury by increasing HIF-1α/$BNIP_3$ to inhibit mitochondrial apoptosis pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 111965.

[2] 贺旭, 刘英飞, 王伟, 等. 三七总皂苷对全脑缺血大鼠学习记忆的影响及其作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5521-5526.

[3] 吴江立, 安胜军, 常宏. 三七总皂苷对金黄地鼠 PCSK9-LDLR 表达及血脂水平的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 140-145.

[4] 徐冰, 薛忠, 罗赣, 等. 基于 β-容度容忍区间的血塞通注射液近红外定量分析不确定度评估 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 832-839.

[5] 黄依丹, 成嘉欣, 石颖, 等. 近五年三七化学成分、色谱分析、三七提取物和药理活性的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2584-2596.

[6] 李存玉, 支兴蕾, 牛学玉, 等. 基于成分状态分析溶液环境对三七总皂苷超滤分离行为的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5246-5252.

[7] Favaro M, Jeong B, Ross P N, *et al*. Unravelling the electrochemical double layer by direct probing of the solid/ liquid interface [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12695.

[8] Nirmalraj P, Thompson D, Molina-Ontoria A, *et al*. Nanoelectrical analysis of single molecules and atomic-scale materials at the solid/liquid interface [J]. *Nat Mater*, 2014, 13(10): 947-953.

[9] 李婉莹, 谢星宇, 任晏, 等. 呋喃环氧树脂/SiO_2 界面层特性的分子动力学模拟 [J]. 中国胶粘剂, 2022, 31(2): 1-9.

[10] 李存玉, 蒋佳丽, 邹雨岑, 等. 基于传质数学模型研究丹参-枳实复方中成分存在状态与纳滤分离机制 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4544-4551.

[11] 李存玉, 支兴蕾, 李贺敏, 等. 生物碱类成分的纳滤传质行为与分子结构的相关性 [J]. 药学学报, 2018, 53(12): 1963-1967.

[12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 411.

[13] Yildirim A, Öner M D, Bayram M. Fitting Fick's model to analyze water diffusion into chickpeas during soaking with ultrasound treatment [J]. *J Food Eng*, 2011, 104(1): 134-142.

[14] Rey C, Hengl N, Baup S, *et al*. Velocity, stress and concentration fields revealed by micro-PIV and SAXS within concentration polarization layers during cross-flow ultrafiltration of colloidal Laponite clay suspensions [J]. *J Membr Sci*, 2019, 578: 69-84.

[15] 王瑞. 冰水两相界面结构变化规律的分子动力学模拟 [D]. 北京: 中国科学院大学: 中国科学院过程工程研究所, 2021.

[16] 何瑶, 江华娟, 成颜芬, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法与质量综合评价优化经典名方桃红四物汤煎煮工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6845-6855.

[17] 石盘棋, 刘晓霞, 孙晓燕, 等. Box-Behnken 响应面法优化超滤与络合萃取反萃取技术耦合制备甘草素工艺的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5739-5744.

[18] Guo P, Wu Y Q, Sun C M, *et al*. Preparation and properties of PVC-based ultrafiltration membrane reinforced by *in-situ* synthesized p-aramid nanoparticles [J]. *J Membr Sci*, 2022, 642: 119993.

[责任编辑 郑礼胜]