

• 药剂与工艺 •

氧化石墨烯基纳滤膜对5种小分子生物碱的透过行为研究

张慧苗¹, 吴倩莲¹, 崔娇阳¹, 黄铭聪¹, 周艺¹, 李博¹, 唐志书², 张悦^{1*}, 朱华旭^{1,2*}

1. 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

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

摘要: 目的 研究水溶性、相对分子质量小的生物碱透过氧化石墨烯基纳滤膜的规律, 为氧化石墨烯基纳滤膜应用于中药水提液药效成分分离提供依据。方法 以盐酸小檗碱为模板分子, 研究膜材料中氧化石墨烯含量、碳纳米管含量对分离性能的影响; 进而以5种生物碱小分子——硫酸长春碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、苦参碱、槐果碱为考察对象, 考察不同相对分子质量对膜截留率和通量的影响, 探究氧化石墨烯基纳滤膜对小分子的选择性透过规律。结果 随着氧化石墨烯用量增加, 氧化石墨烯膜对盐酸小檗碱的截留率增加, 膜通量随之降低; 随着碳纳米管含量的增加, 膜对盐酸小檗碱的截留率降低, 膜通量随之升高。当生物碱相对分子质量由246.35增加至371.82时, 对应的膜截留率由64.75%增加至97.29%, 但继续增加相对分子质量至909.05后, 膜截留率不再有显著变化。结论 氧化石墨烯基纳滤膜对相对分子质量为300左右的生物碱分子具有理想的分离效果, 有望实现该类小分子的高效分离。

关键词: 纳滤膜; 生物碱; 氧化石墨烯; 碳纳米管; 相对分子质量; 硫酸长春碱; 盐酸巴马汀; 盐酸小檗碱; 苦参碱; 槐果碱; 中药; 截留率; 膜通量

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2023)06-1757-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.06.007

Study on permeability behavior of five small molecule alkaloids in graphene oxide based nanofiltration membranes

ZHANG Hui-miao¹, WU Qian-lian¹, CUI Jiao-yang¹, HUANG Ming-cong¹, ZHOU Yi¹, LI Bo¹, TANG Zhi-shu², ZHANG Yue¹, ZHU Hua-xu^{1,2}

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

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

Abstract: Objective To study the law of water soluble and small relative molecular weight alkaloids permeating graphene oxide (graphene oxide, GO) based nanofiltration membrane, and to provide a basis for the separation of the active components of the aqueous extracts of traditional Chinese medicine. **Methods** The effect of graphene oxide and carbon nanotube (CNT) content of the membrane separation performance was studied by berberine hydrochloride. Then, five kinds of small molecules alkaloids – vinblastine sulfate, palmatine hydrochloride, berberine hydrochloride, matrine, sophocarpine were selected to investigate the effects of relative molecular weight on membrane rejection rate and flux, and to explore the selective permeability of graphene oxide based nanofiltration membranes. **Results** With the increases of GO content, the rejection rate of berberine hydrochloride through GO membrane increased and the flux decreased. As the increases of CNT content, the rejection rate of berberine hydrochloride through GO membranes decreased

收稿日期: 2022-09-24

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82004072); 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(82274222); 国家自然科学基金面上项目(82274107)

作者简介: 张慧苗, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。E-mail: zhanghm0323@163.com

*通信作者: 张悦, 博士, 讲师, 研究方向为中药膜分离技术。E-mail: zhyue@njucm.edu.cn

朱华旭, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中药药剂学。E-mail: Huaxu72@126.com

and the flux increased accordingly. When the relative molecular weight of the alkaloids increased from 246.35 to 371.82, the corresponding rejection rate increased from 64.75% to 97.29%, but the rejection rate no longer changed significantly after continuing to increase the molecular weight to 909.05. **Conclusion** Graphene oxide based nanofiltration membranes has a good separation effect on alkaloid molecules with relative molecule weight about 300, which is expected to achieve efficient separation of such small molecules.

Key words: nanofiltration membranes; alkaloids; graphene oxide; carbon nanotubes; relative molecular weight; vinblastine sulfate; palmatine hydrochloride; berberine hydrochloride; matrine; sophocarpine; traditional Chinese medicine; retention rate; membrane flux

中药水提液成分的分离纯化是中药制剂中的关键环节^[1]。传统的药效小分子分离纯化常用水蒸气蒸馏、高速逆流色谱、制备液相色谱、超临界萃取、大孔树脂吸附等方法,但因分离过程耗能大、纯化效率低而难以达到理想的分离效果^[2-4]。膜分离技术是新型高效分离技术,由于能耗低、可控性强、操作简便等特点,近年来常被应用于中药药效成分的分离纯化^[5]。氧化石墨烯(graphene oxide, GO)是一种新兴的二维材料、具有丰富的羟基、羧基、环氧基等含氧官能团,成膜时,GO分散液经过脱水,片层之间的氢键和 sp^2 区域的 π - π 相互作用实现了GO二维片层的层层紧密结合,层层堆叠的氧化石墨烯基纳滤膜通过膜的表面官能团和氧化石墨烯片层间距实现对不同分子的选择性透过^[6-8],由于分离效率高而具有广阔的应用前景。

近几年来,以GO为基础的纳滤膜在有机物分离方面取得了重大进展。如通过浸没沉淀工艺制备了聚偏氟乙烯/氧化石墨烯(polyvinylidene fluoride/graphene oxide, PGO)复合膜,在复合膜上以还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)薄层为载体,改善了亲水性[水通量 $900 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{MPa})$ vs $16\,900 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{MPa})$],所得膜对有机染料的截留率高达99%以上^[9];在GO膜中加入纤维素纳米晶体(cellulose nanocrystals, CNC)制备氧化石墨烯纤维素纳米晶体(graphene oxide cellulose nanocrystals, GO/CNC)杂化膜,改善了膜亲水性,增加了膜褶皱结构,对磺胺甲恶唑、左氧氟沙星和诺氟沙星的有效截留率分别达到了74.8%、90.9%和97.2%,对 NO_3^- 、 H_2PO_4^- 等营养离子的回收率亦显著提高^[10];通过压力辅助自组装过滤技术,在改性聚丙烯腈载体上制备了以超亲水的金属有机骨架(metal-organic framework, MOF)为分离填料的MOF@GO膜,显著提高了醋酸乙酯/水混合物的渗透气化通量和分离因子,渗透通量高达 $2423 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ ^[11]。

本实验首次将GO制备成的膜材料应用于中药成分的分离纯化,研究中首先采用真空抽滤法将

GO沉积在聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)衬底表面,制备纯GO膜;为进一步提高GO膜的渗透性,采用碳纳米管(carbon nanotubes, CNT)为插层剂制备碳纳米管改性的氧化石墨烯(graphene oxide/carbon nanotube, GC)膜;进而以5种小分子生物碱——硫酸长春碱(vinblastine sulfate, VS)、盐酸小檗碱(berberine hydrochloride, BH)、盐酸巴马汀(palmatine hydrochloride, PH)、苦参碱、槐果碱为实验研究对象,考察其透过规律,以期GO基纳滤膜应用于中药成分的分离纯化提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

1000 mL 溶剂过滤器,飞达公司;SHZ-D(III)型循环水泵,巩义市予华仪器有限责任公司;KH-100型超声波清洗器,昆山禾创超声仪器有限公司;JY92-IIN型超声波细胞破碎仪,上海沪析实业有限公司;Quanta 250 FEG型场发射扫描电子显微镜(FE-SEM),赛默飞世尔科技有限公司;D8 Advance X型射线衍射(XRD)仪,布鲁克科技有限公司;Waters e2695型高效液相色谱系统含四元泵溶剂系统、在线脱气机和自动进样器、Waters 2998型紫外检测器,美国Waters公司;OCA20型接触角/表面张力测量仪,德国Dataphysics公司;Zorbax SB-C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),美国安捷伦有限公司;Thermo Heraeus Multifuge X1R型台式高速离心机($r=6.75 \text{ cm}$),赛默飞世尔科技公司。

1.2 试剂

GO分散液(1~6层, 5 mg/mL)、羧基化碳纳米管(外径8~15 nm),先丰纳米材料科技有限公司;聚四氟乙烯膜,海盐新东方塑化科技有限公司;5种生物碱购于南通飞宇生物科技有限公司,苦参碱(批号FY139S1019,质量分数98%)、槐果碱(质量分数98%,批号FY36412S0512)、BH(批号FY1705S0306,质量分数98%)、PH(质量分数95%,批号FY22110702)、VS(质量分数97%,批号

FY00S060401); 4种生物碱对照品购于南通飞宇生物科技有限公司, 苦参碱(批号 FY138B7111, 质量分数 98%)、槐果碱(批号 FY138B7113, 质量分数 98%)、PH(批号 FY1077B326, 质量分数 98%)、VS(批号 FY00B0401, 质量分数 98%); BH 对照品(批号 Y31J9H67024, 质量分数 98%), 上海源叶生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 GO 基纳滤膜的制备

2.1.1 GO 分散液的制备 取 1 mL 5 mg/mL GO 分散液分散在去离子水中, 稀释至 0.5 mg/mL, 备用。

2.1.2 羧基化碳纳米管分散液的制备 将 10 mg 羧基化碳纳米管分散于 20 mL 去离子水中, 超声破碎 30 min, 稀释至 0.1 mg/mL, 随后使用离心机以 6000 r/min 的转速离心 20 min, 离心取上清液备用。

2.1.3 GO 膜的制备 取适量的 GO 分散液于去离子水中, 冰水浴超声分散 30 min; 将 PTFE 膜在水中浸泡 1 h, 取出。将超声好的 GO 分散液真空抽滤到 PTFE 膜上, 室温下干燥过夜, 得到 GO 膜。命名为 GO-X (X=0.5、1.0、1.5、2.0, X 为使用 GO 分散液的体积)、GO-Y (Y=VS、PH、BH、苦参碱、槐果碱, Y 为生物碱成分的缩写)。

2.1.4 GO/CNT 复合膜的制备 取适量的 GO 及 CNT 分散液分散于去离子水中, 冰水浴超声分散 30 min; 将 PTFE 膜在水中浸泡 1 h, 取出。将超声好的 GO、CNT 混合液真空抽滤到 PTFE 膜上, 室温下干燥过夜, 得到 GO/CNT 复合膜。命名为 GC-X (X=1.0、2.0、3.0、5.0, X 为使用 CNT 分散液的体积) 和 GC-Y (Y=VS、PH、BH、苦参碱、槐果碱, Y 为生物碱成分的缩写)。

2.2 膜的表面表征

2.2.1 FE-SEM 观察 取制备好的 GO-2.0 和 GC-2.0 膜剪成 1 cm×1 cm 大小, 使用 Quanta 250 FEG 场发射扫描电子显微镜对膜的表面和断面进行扫描。图 1 分别为 GO-2.0 和 GC-2.0 膜的表面和断面的 SEM 图。由图 1 可以看出, GO 表面有明显褶皱结构(图 1-aI), 这是由于 GO 片层自发降低表面能导致的收缩卷曲。断面图 1-aII 表现了 GO 膜层层堆叠的空间结构, 正是这些堆叠的 GO 片层产生的层间距为物质分离提供了迁移通道。从图 1-bI 可以看出, 插层剂 CNT 均匀分布在 GO 片层中, 这些插层剂可以调整 GO 片层间距, 调节分离通道的界面性质, 为物质分离提供所需的理化环境。图 1-bII 为 GC 的

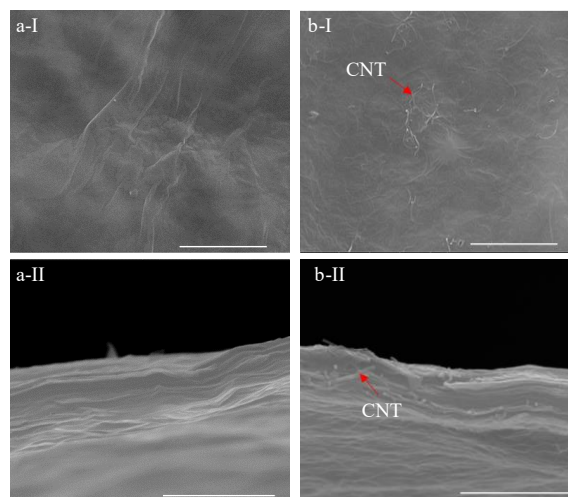


图 1 GO-2.0 (a) 和 GC-2.0 (b) 膜的表面 (I) 和断面 (II) 的 SEM 图

Fig. 1 SEM images of top surface of (I) and section (II) of GO-2.0 (a) and GC-2.0 (b) membranes

断面图, 与 GO 断面图类似, 也可看出明显层层堆叠结构, 说明插层剂的加入没有破坏氧化石墨烯特有的层间分离通道。

2.2.2 XRD 分析 取制备好的 GO-2.0 和 GC-2.0 膜剪成 1 cm×2 cm 大小, 使用 D8 Advance X 射线衍射仪进行检测。X 射线衍射仪检测结果见图 2。通过 X 射线衍射仪检测 GO-2.0 和 GC-2.0 膜的 XRD 图谱, 结合布拉格方程(式 1)^[12]计算 GO 基纳滤膜的层间距。根据 XRD 图谱计算得出 GO-2.0 膜的层间距为 0.813 nm, 加入 CNT 之后 GC-2.0 膜的层间距为 0.818 nm, 说明 CNT 的加入增大了氧化石墨烯的片层间距。

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad (1)$$

d 为晶面距离(此处对应层间距), θ 为入射线(反射线)与反射晶面之间的夹角, n 为衍射级数, λ 为 X 射线波长

2.2.3 接触角测定 GO-2.0 和 GC-2.0 膜的动态接触角变化如图 3 所示, GO-2.0 膜的初始接触角为

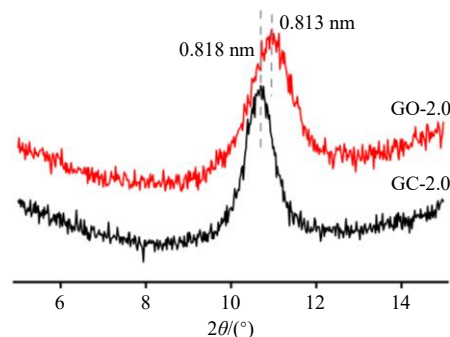


图 2 GO-2.0 和 GC-2.0 膜的 XRD 图

Fig. 2 XRD patterns of GO-2.0 and GC-2.0 membranes

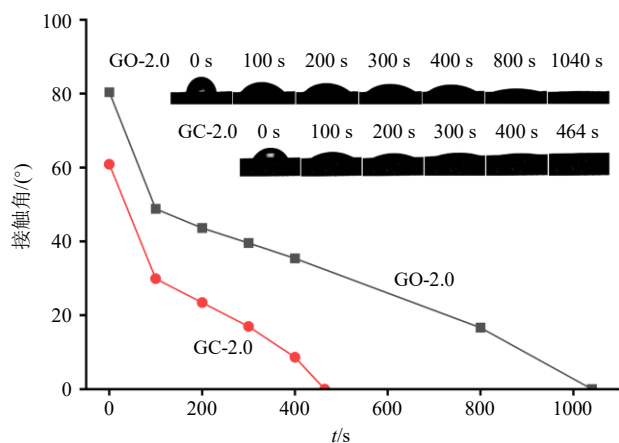


图3 GO-2.0和GC-2.0膜的动态接触角

Fig. 3 Dynamic contact angles of GO-2.0 and GC-2.0 membranes

80.35°,说明GO-2.0膜表面相对亲水,这是因为GO表面含有大量亲水性的含氧官能团。

研究中同时发现,加入插层剂CNT后,GC-2.0膜的初始接触角降低为60.85°,说明CNT的加入明显改善GO-2.0膜的亲水性。0~100s内,GO-2.0和GC-2.0膜的接触角下降速率均为0.31°/s,200s后的下降速率分别为0.05°/s和0.08°/s,说明GC-2.0膜的渗水性能优于GO-2.0膜,可能是因为加入羧基化CNT后,亲水基团-COOH增加,膜的亲水性增加,且羧基化碳纳米管插入GO膜的层内,提供了1个疏松的支撑层,减小了水分子的透膜阻力,使膜的渗水性能增加。

2.3 膜性能测试

为评价GO基滤膜对中药小分子的分离性能,采用死端过滤装置对GO膜及GC膜进行膜性能测试,测试时间为7h,透过液及截留液体积随膜通量的不同而不同。在室温和0.2MPa的压力下,选择5种不同相对分子质量的生物碱小分子作为研究对象,考察其通量、截留率及分离效果。

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取苦参碱、槐果碱、BH、PH、VS适量,加甲醇溶解配制成质量浓度为5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、120mg/L的溶液。

2.3.2 供试品溶液的制备 精密量取透过GO膜的透过液,稀释适当倍数,经0.22μm的微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3.3 生物碱液相色谱条件 生物碱溶液包括:苦参碱溶液、槐果碱溶液、BH溶液、PH溶液、VS溶液,使用Waters(e2695)高效液相色谱仪测定生物

碱成分的含量。色谱条件与系统适应性条件:Zorbax SB-C₁₈(250mm×4.6mm,5μm)色谱柱;以乙腈为流动相A,0.1%磷酸-0.05%三乙胺水为流动相B;柱温30℃;体积流量0.8mg/mL。

(1)苦参碱:流动相A、B比例为10:90,等度洗脱,检测波长为220nm,线性回归方程为 $Y=6\ 223\ 762.550\ 4X+2\ 212.834\ 1$, $R^2=0.999\ 8$,线性范围5~70mg/L。

(2)槐果碱:流动相A、B比例为10:90,等度洗脱,检测波长为220nm,线性回归方程为 $Y=14\ 384\ 927.996\ 1X-3\ 544.511\ 3$, $R^2=0.999\ 7$,线性范围5~70mg/L。

(3)BH:流动相A、B比例为30:70,等度洗脱,检测波长为255nm,线性回归方程为 $Y=39\ 806\ 550.800\ 4X-39\ 892.431\ 2$, $R^2=0.999\ 5$,线性范围5~50mg/L。

(4)PH:流动相A、B比例为30:70,等度洗脱,检测波长为347nm,线性回归方程为 $Y=47\ 442\ 206.214\ 7X-11\ 146.533\ 9$, $R^2=0.999\ 8$,线性范围5~80mg/L。

(5)VS:梯度洗脱:0~2min,10%A;2~5min,10%~20%A;5~7min,20%A;7~9min,20%~30%A;9~11min,30%A;11~16min,30%~35%A;16~18min,35%A;18~20min,30%~10%A;20~25min,10%A;检测波长215nm,线性回归方程为 $Y=37\ 456\ 748.965\ 5X-51\ 172.089\ 7$, $R^2=0.999\ 5$,线性范围5~70mg/L。

2.3.4 膜分离性能参数计算 生物碱质量浓度依据上述回归方程计算得出。

根据式(2)计算得出膜渗透通量(J),根据式(3)计算得出膜对生物碱成分的截留率(R),根据式(4)计算得出生物碱成分的分离因子(α)。

$$J=V/A\Delta t \quad (2)$$

$$R=1-C_p/C_f \quad (3)$$

$$\alpha=(Y_a/Y_b)/(X_a/X_b) \quad (4)$$

J 为膜渗透通量, V 为透过液体积, A 为有效膜面积, Δt 为过滤时间, C_p 为渗透液质量浓度, C_f 为进料液质量浓度, Y_a 和 Y_b 分别为组分a和b在渗透液中的质量分数, X_a 和 X_b 分别为组分a和b在原料液中的质量分数

2.4 膜材料组成对膜性能的影响研究

2.4.1 GO含量对膜透过性能的研究 为初步考察GO膜对生物碱小分子的选择透过性,首先以相对分子质量371.82的BH为研究对象,通过截留率和

膜通量考察 GO 膜厚度对膜分离性能的影响。结果如表 1 所示,在膜运行的初始阶段(1 h 以内),GO

膜对 BH 的截留率(按 GO 含量由高到低,GO-2.0、GO-1.5、GO-1.0、GO-0.5)分别为(97.03±0.13)%、

表 1 BH 透过不同 GO 含量 GO 膜的截留率

Table 1 Rejection rate of BH through GO membranes with different GO contents

膜种类	截留率/%				
	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
GO-0.5	95.93±1.44	88.52±9.00	76.29±16.77	55.65±19.68	37.50±14.01
GO-1.0	95.95±2.83	96.07±1.49	90.07±0.07	76.57±9.45	60.76±14.07
GO-1.5	97.76±0.16	97.08±0.27	94.94±0.18	87.02±1.45	74.30±2.88
GO-2.0	97.03±0.13	96.69±0.08	95.84±0.49	93.46±3.04	88.63±6.39

(97.76±0.16)%、(95.95±2.83)%、(95.93±1.44)%、截留率均 95.00%以上,但随着膜运行时间的延长,膜对 BH 的截留率随着 GO 含量的降低而降低,这可能是 GO 膜在水溶液中溶胀导致的不稳定性;膜运行 7 h 以后,GO-2.0、GO-1.5、GO-1.0、GO-0.5 膜对 BH 的截留率下降了 8.67%、24.00%、36.68%、60.92%,其中 GO-2.0 膜对 BH 的截留率变化最小,膜运行 7 h 后对 BH 的截留率仍保持在 88.00%以上,说明 GO-2.0 膜的稳定性相对较好。

表 2 为不同 GO 膜的平均通量,从表中可以看出,GO 膜的通量随着 GO 含量的增加而降低;GO-2.0、GO-1.5、GO-1.0、GO-0.5 膜对 BH 的通量分别为(0.38±0.03)、(0.46±0.06)、(0.66±0.44)、(0.90±0.06) L/(m²·h)。当 GO 含量增加至 2.0 mL 时,其通量与 GO-0.5 膜相比降低了 57.78%。在膜运行 1 h 的时间内,4 种膜对 BH 的截留率均为 95% 以上,说明在 1 h 内 4 种不同 GO 含量的膜对于 BH 的截留效果一致,透过液的体积对截留率影响不明

表 2 BH 透过不同 GO 含量 GO 膜的平均通量

Table 2 Flux rate of BH through GO membranes with different GO contents

膜种类	平均膜通量/(L·m ⁻² ·h ⁻¹)	膜种类	平均膜通量/(L·m ⁻² ·h ⁻¹)
GO-0.5	0.90±0.06	GO-1.5	0.46±0.06
GO-1.0	0.66±0.44	GO-2.0	0.38±0.03

显。例如 GO-2.0 膜在前 3 h 的透过液总体积为 1.35 mL,GO-0.5 膜在前 2 h 的透过液总体积为 1.38 mL,2 种膜的透过液体积相近,但是 GO-2.0 膜在前 3 h 的截留率均在 95%以上,GO-0.5 膜在前 2 h 的截留率从 95%下降到 88%,说明透过液体积不是影响截留率的主要因素。随着膜运行时间的延长,GO 含量大的膜对 BH 的截留效果更好、更稳定,原因可能是:(1)GO 含量越多,膜制备过程中抽膜时间增加,与 GO 含量少的膜相比膜层更为致密;(2)GO 含量增加使 GO 膜层数增加,BH 透过 GO 膜所需的路径变长,阻力变大,因此,GO-2.0 膜对 BH 的截留率大于 GO-0.5 膜对 BH 的截留率。

结合不同 GO 膜的截留率及其稳定性,在保证一定通量的前提下,选用 GO-2.0 膜,即 GO 用量为 2 mL 的膜继续研究。

2.4.2 CNT 用量对膜性能的研究 研究中发现,GO 含量的增加,显著提高了膜的稳定性以及对 BH 的截留率,但膜通量明显降低,影响过膜效率,因此,选择 CNT 作为插层剂改善 GO 膜的通量。为考察插层剂 CNT 对 GO 膜的生物碱小分子选择透过性的影响,同样以 BH 为研究对象,通过截留率和通量考察 CNT 含量对膜分离性能的影响。结果如表 3 所示,在膜运行的初始阶段(1 h 以内),GC-1.0、GC-2.0、GC-3.0、GC-5.0 膜对 BH 的截留率分

表 3 BH 透过不同 GNT 含量 GC 膜的截留率

Table 3 Rejection rate of BH through GC membranes with different CNT contents

膜种类	截留率/%				
	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
GO-1.0	97.73±0.05	97.61±0.34	96.74±1.58	94.59±4.60	89.73±11.40
GO-2.0	97.68±0.05	96.74±1.32	92.53±6.95	82.37±18.99	60.57±12.52
GO-3.0	96.44±1.32	81.52±7.90	60.32±8.82	40.45±13.29	26.09±12.71
GO-5.0	95.04±0.28	73.43±1.42	49.11±3.68	31.95±2.88	22.51±1.12

别为 $(97.73 \pm 0.05)\%$ 、 $(97.68 \pm 0.05)\%$ 、 $(96.44 \pm 1.32)\%$ 、 $(95.04 \pm 0.28)\%$ ，截留率均在95%以上，与GO-2.0膜1h的截留效果近似。但随着膜运行时间的延长，膜对BH的截留率随着CNT含量的升高而降低，膜运行7h后，GC-1.0、GC-2.0、GC-3.0、GC-5.0膜的截留率为 $(89.73 \pm 11.40)\%$ 、 $(60.57 \pm 12.52)\%$ 、 $(26.09 \pm 12.71)\%$ 、 $(22.51 \pm 1.12)\%$ ，与1h截留效果相比下降了8.18%、38.00%、72.95%、75.5%，其中GC-1.0膜的截留率变化较小，膜运行7h后对BH的截留率仍保持在89%以上；与运行7h的GO-2.0膜相比截留效果分别下降了1.24%、31.2%、69.68%、73.67%。GC-2.0膜在膜运行3h以内，对BH的截留率仍在90%以上，膜运行7h后对BH的截留率达到60%。

表4为不同GC膜的平均通量，从表中可以看出，随着CNT含量的增加，GC膜通量随之升高：当CNT用量为1.0、2.0、3.0、5.0 mL时，GC膜的通量分别为 (0.54 ± 0.05) 、 (1.07 ± 0.19) 、 (1.72 ± 0.59) 、 (1.91 ± 0.02) L/(m²·h)，与GO-2.0膜相比，

表4 BH透过不同CNT含量GC膜的平均通量

Table 4 Flux rate of BH through GC membranes with different CNT contents

膜种类	平均膜通量/(L·m ⁻² ·h ⁻¹)	膜种类	平均膜通量/(L·m ⁻² ·h ⁻¹)
GC-1.0	0.54±0.05	GC-3.0	1.72±0.59
GC-2.0	1.07±0.19	GC-5.0	1.91±0.02

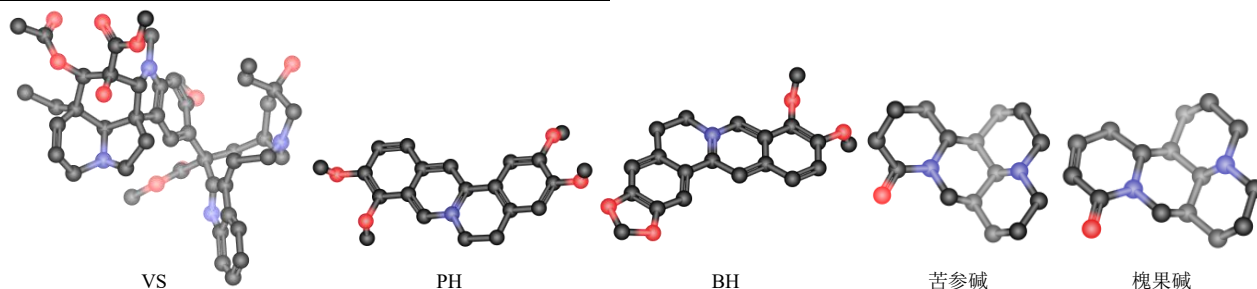


图4 5种生物碱的球棍模型

Fig. 4 Ball-and-stick model of five kinds of alkaloids

表5 5种生物碱小分子的理化性质

Table 5 Physicochemical properties of five kinds of alkaloids small molecules

成分	相对分子质量	pH值	相对电荷	斯托克斯半径/nm
VS	909.05	5.05	1.998 3	0.861
PH	387.86	5.73	1.000 0	0.508
BH	371.82	5.80	1.000 0	0.474
苦参碱	248.37	8.82	0.817 8	0.433
槐果碱	246.35	8.07	0.963 3	0.427

GC膜通量分别增加了29.8%、183.36%、354.45%、404.98%。基于膜分离中的“效益悖反(Trade-off)”效应^[13](即膜的渗透性越高，选择性越低)，结合不同GC膜的通量，在保证一定截留效果的前提下选用GC-2.0膜，插层剂含量为2.0 mL的膜继续研究。

2.5 5种生物碱透过GO基纳滤膜的分离行为研究

2.5.1 5种不同相对分子质量生物碱透过GO膜和GO/CNT复合膜的透过规律研究 为考察GO和GC膜对不同生物碱小分子的选择透过性，选择了黄连^[14]、苦参^[15]、长春花^[16]等中药中常见的5种不同相对分子质量的水溶性生物碱作为研究对象：VS(相对分子质量909.05)、PH(相对分子质量387.86)、BH(相对分子质量371.82)、苦参碱(相对分子质量248.37)、槐果碱(相对分子质量246.35)，通过截留率和通量考察GO和GC膜对生物碱小分子的选择透过性。

图4为5种生物碱分子的球棍模型图，表5为5种生物碱小分子的理化性质，其中pH值为实测值，对应pH值下的电荷为ChemAxon(<http://www.chemicalize.com>)网站所得，斯托克斯半径(Stokes radius)是依据基于球形溶质假设Stokes-Einstein方程计算得出，可以看出所选生物碱小分子的空间尺寸随着相对分子质量的增加而增大。

表6~8为生物碱分子单独透过GO-2.0和GC-2.0膜的截留率和通量表。如表6所示，在膜运行

1h内，GO-2.0膜对VS、PH、BH的截留率均在 $(97.26 \pm 0.06)\%$ 、 $(92.62 \pm 6.16)\%$ 、 $(97.29 \pm 0.46)\%$ ，对苦参碱和槐果碱的截留率为 $(65.95 \pm 13.86)\%$ 和 $(64.75 \pm 21.95)\%$ ；但随着膜运行时间的延长，GO-2.0膜对生物碱的截留率均有所下降，这可能是因为GO膜含有丰富的含氧官能团，导致GO膜在水溶液中容易膨胀并变得不稳定，因此膜对生物碱的截留率存在一定的下降趋势。膜运行7h后，VS、PH、BH、苦参碱和槐果碱的截留率分别为 $(84.79 \pm$

表 6 5种生物碱分子透过 GO-2.0 膜的截留率

Table 6 Rejection rate of five kinds of alkaloids molecules through GO-2.0 membranes

成分	截留率/%				
	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
VS	97.26±0.06	97.15±0.11	96.36±1.47	91.52±9.99	84.79±21.79
PH	92.62±6.16	88.22±6.42	81.49±13.71	72.34±20.68	66.85±25.57
BH	97.29±0.46	97.06±0.66	93.36±4.30	85.94±13.21	77.97±19.01
苦参碱	65.95±13.86	30.92±15.90	18.38±10.10	6.88±1.50	5.83±4.75
槐果碱	64.75±21.95	37.56±4.40	28.36±2.84	22.65±0.66	19.66±0.97

表 7 5种生物碱分子透过 GC-2.0 膜的截留率

Table 7 Rejection rate of five alkaloid molecules through GC-2.0 membranes

成分	截留率/%				
	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
VS	96.98±0.08	86.64±9.75	64.50±27.45	42.10±28.45	24.60±13.67
PH	98.10±0.52	78.65±3.54	53.69±2.26	31.79±2.05	25.26±2.32
BH	95.65±3.54	90.96±10.07	80.12±22.06	67.10±29.66	49.02±21.88
苦参碱	52.92±10.85	12.14±2.99	6.73±1.37	2.60±0.55	1.45±0.37
槐果碱	59.43±11.90	17.15±7.08	8.81±7.97	7.88±8.81	7.06±8.52

表 8 5种生物碱分子透过 GO-2.0、GC-2.0 膜的平均通量

Table 8 Flux rate of five kinds of alkaloids molecules through GO-2.0 and GC-2.0 membranes

成分	平均膜通量/(L·m ⁻² ·h ⁻¹)	
	GO-2.0	GC-2.0
VS	0.58±0.06	2.77±0.39
PH	0.16±0.04	1.43±0.18
BH	0.38±0.03	1.54±0.85
苦参碱	1.13±0.68	5.11±1.64
槐果碱	1.27±0.70	6.27±1.14

21.79) %、(66.85±25.57) %、(77.97±19.01) %、(5.83±4.75) %、(19.66±0.97) %，分别下降了 12.82%、27.82%、19.85%、91.16%、69.64%。

不同生物碱在 GO 膜运行中的截留率随着生物碱相对分子质量、所带电荷的增加而增加，且截留效果的稳定性也逐渐升高。基于膜的尺寸筛分效应，在相同的 GO 膜上，相对分子质量在 300 以下的苦参碱、槐果碱的截留率稳定在 10%、20%左右，相对分子质量在 300~900 的 PH、BH 的截留率稳定在 70%、80%左右，相对分子质量大于 900 的 VS 的截留率稳定在 80%以上。说明 GO 膜对生物碱的截留率与相对分子质量大小有关。

对于同一相对分子质量水平的苦参碱与槐果碱，苦参碱比槐果碱大 2 个相对分子质量，但膜对

苦参碱的截留率略小于槐果碱的截留率，可能是由于 GO 膜具有丰富的羟基、羧基等带负电性的含氧官能团，槐果碱分子所带正电荷 0.963 3 大于苦参碱分子所带的正电荷 0.817 8，槐果碱与 GO 层负电性官能团的静电吸附作用较强，在一定程度上促进截留率的增加^[17]；5 种生物碱分子所带电荷大小(表 5)为 VS>BH、PH>槐果碱>苦参碱，随着生物碱分子所带电荷增加，膜对分子的截留率相应增加；BH 与 PH 所带电荷相同，BH 的相对分子质量小于 PH，但其截留率大于 PH，可能与分子的空间结构、亲疏水性或膜与分子间的相互作用有关，需要进一步的探讨研究。

如表 7 所示，在膜运行 1 h 内，GC-2.0 膜对 VS、PH、BH、苦参碱和槐果碱的截留率分别为 (96.98±0.08) %、(98.10±0.52) %、(95.65±3.54) %、(52.92±10.85) %、(59.43±11.90) %，膜运行 7 h 后，VS、PH、BH、苦参碱、槐果碱的截留率分别为 (24.60±13.67) %、(25.26±2.32) %、(49.02±21.88) %、(1.45±0.37) %、(7.06±8.52) %，分别下降了 74.63%、74.25%、48.75%、97.26%、88.12%。GC 膜与 GO 膜对生物碱分子的截留趋势一致：相对分子质量大的生物碱分子截留率高，相对分子质量小的生物碱分子截留率低，但与 GO 膜相比，GC 膜的运行不稳定性更高，可能是由于 CNT 在 GC 膜

内无序分散,使膜缺陷增加,膜的通量升高,使得截留性能降低。同时 CNT 的加入可以显著提升膜通量(表 8),这可能是由于 CNT 插入后导致分离层间距增大且亲水性提高。

高分子膜的选择性和渗透性之间存在“Trade-off”效应^[13]——膜的渗透性越高,选择性越低,膜对 PH、BH、苦参碱和槐果碱的选择性(表 6、7)和通量(表 8)变化符合“Trade-off”效应。相对其

他几种生物碱,VS 的相对分子质量最大,但通量却高于 PH 和 BH,这可能是因为 VS 空间结构较大,随着膜过程的延长,GO 片层间距被撑开的幅度大,水分子更容易透过,导致膜通量增大。

2.5.2 5 种生物碱透过 GO 和 GC 膜的分离因子研究 为了更准确、直观地描述 GO-2.0 和 GC-2.0 膜对生物碱的分离效果,采用分离因子来评价 5 种生物碱的分离效果,结果如表 9、10 所示。

表 9 5 种生物碱分子透过 GO-2.0 膜时 2 分子间的分离因子

Table 9 Separation factor between two molecules of five kinds of alkaloids molecules through GO-2.0 membrane

成分对	α				
	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
VS-槐果碱	12.85±0.78	21.93±0.96	19.72±0.99	9.13±1.10	5.28±1.27
PH-槐果碱	4.77±0.83	5.30±1.02	3.87±1.13	2.79±1.25	2.42±1.33
BH-槐果碱	13.02±0.78	21.26±0.96	10.79±1.02	5.49±1.14	3.65±1.22
苦参碱-槐果碱	1.04±0.91	0.90±1.13	0.88±1.08	0.83±1.01	0.85±1.04
VS-苦参碱	12.41±0.86	24.26±0.84	22.47±0.91	10.99±1.09	6.19±1.22
PH-苦参碱	4.61±0.92	5.86±0.90	4.41±1.04	3.37±1.24	2.84±1.28
BH-苦参碱	12.58±0.87	23.52±0.85	12.29±0.94	6.62±1.14	4.27±1.18

表 10 5 种生物碱分子透过 GC-2.0 膜时 2 分子间的分离因子

Table 10 Separation factor between two molecules of five kinds of alkaloids molecules through GC-2.0 membrane

成分对	α				
	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
VS-槐果碱	13.42±0.88	6.20±1.03	2.57±1.27	1.59±1.27	1.23±1.06
PH-槐果碱	21.33±0.89	3.88±0.96	1.97±0.94	1.35±0.93	1.24±0.94
BH-槐果碱	9.32±0.91	9.16±1.03	4.59±1.18	2.79±1.29	1.82±1.17
苦参碱-槐果碱	1.16±1.01	1.06±1.04	1.02±1.07	1.06±1.09	1.06±1.09
VS-苦参碱	15.58±0.89	6.58±1.07	2.63±1.36	1.68±1.39	1.31±1.15
PH-苦参碱	24.75±0.89	4.11±1.01	2.01±1.01	1.43±1.02	1.32±1.02
BH-苦参碱	10.81±0.92	9.71±1.08	4.69±1.27	2.96±1.41	1.93±1.28

结果发现,1 h 内(表 9),PH 与槐果碱和苦参碱的分离因子为 4.77 和 4.61,而 VS、BH 与苦参碱、槐果碱的分离因子则达到了 12.41 以上,说明 GO-2.0 膜对相对分子质量在 300 左右的成分存在着良好的分离效果。随着膜运行时间的延长,VS、PH、BH 与苦参碱、槐果碱之间的分离因子均呈现出先增加后减小的趋势,2 h 时呈现出最大分离度。加入 CNT 后(表 10),膜的亲水性增加,膜的层间距增大,对生物碱溶液的截留率下降,使各成分之间的分离因子减小,但 VS、PH 和 BH 对苦参碱和槐果碱在 1 h 内的分离因子仍然可以达到 9 以上。说明在短时间(1 h)内 GO-2.0 和 GC-2.0 膜对相对分子

质量在 300 以上和相对分子质量在 300 以下的生物碱均具有良好的分离效果。

4 讨论

生物碱是中药水提液中常见的一类重要药效成分。课题组前期采用膜技术对中药提取液的分离纯化进行了研究,结果显示,膜过程中分子的截留效果与分子本身的性质和膜材料的性质密切相关^[18-20]。本实验选择了代表性中药黄连、苦参等常见的生物碱类成分,该类成分相对分子质量在 200~1000、水溶性较好,可作为膜透过机制研究的理想化合物。在膜滤过实验中,采用 GO 和 GC 膜分别进行膜过程各类参数考察,以生物碱的动态截留率、通量和

分离因子评价其膜透过效率,探索该类生物碱成分与GO基纳滤膜之间的膜分离规律。

研究中发现:(1)GO基纳滤基膜依据尺寸筛分作用及静电作用对生物碱表现出不同的分离性能:所选择的生物碱相对分子质量越大,分子的空间尺寸越大,截留率越高,截留效果的稳定性越高;同一相对分子质量水平的生物碱,与膜之间的静电作用力越强,截留率越高;(2)加入CNT在提高GO膜渗透性的同时,伴随着膜对分子选择性的降低,体现了高分子膜渗透性与选择性之间的“Trade-off”效应;(3)GO膜对相对分子质量在300以上和相对分子质量在300以下的生物碱具有良好的分离效果。上述研究结果为GO膜在中药水提液成分分离中的应用提供了指导。近年来,对于GO膜应用于有机物分离的研究表明,该类膜在水溶液中易膨胀而具有不稳定的缺陷^[21],本研究中该类膜的不稳定性表现为膜对生物碱的截留率随着膜运行时间延长而下降,这正是GO膜应用于中药领域迫切需要解决的瓶颈问题,本研究结果预期可为GO基纳滤膜引入中药成分分离提供借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 叶陈丽,贺帅,曹伟灵,等.中药提取分离新技术的研究进展[J].中草药,2015,46(3):457-464.
- [3] 唐雪,伍振峰,孙萍,等.新工艺与新设备在中成药生产中的应用展望[J].中国中药杂志,2019,44(21):4560-4565.
- [4] 王丹丹,刘芫汐,左甜甜,等.大孔吸附树脂及其在中药领域应用研究进展[J].中国药事,2022,36(7):826-835.
- [5] 朱华旭,唐志书,潘林梅,等.面向中药产业新型分离过程的特种膜材料与装备设计、集成及应用[J].中草药,2019,50(8):1776-1784.
- [6] Guan K C, Zhao D, Zhang M C, et al. 3D nanoporous crystals enabled 2D channels in graphene membrane with enhanced water purification performance [J]. *J Membr Sci*, 2017, 542: 41-51.
- [7] Liu G P, Jin W Q, Xu N P. Graphene-based membranes [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(15): 5016-5030.
- [8] Zhang M C, Guan K C, Ji Y F, et al. Controllable ion transport by surface-charged graphene oxide membrane [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1253.
- [9] Khansanami M, Esfandiari A. High flux and complete dyes removal from water by reduced graphene oxide laminate on poly vinylidene fluoride/graphene oxide membranes [J]. *Environ Res*, 2021, 201: 111576.
- [10] Gao H P, Wang Y G, Afolabi M A, et al. Incorporation of cellulose nanocrystals into graphene oxide membranes for efficient antibiotic removal at high nutrient recovery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(12): 14102-14111.
- [11] Ying Y P, Liu D H, Zhang W X, et al. High-flux graphene oxide membranes intercalated by metal-organic framework with highly selective separation of aqueous organic solution [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(2): 1710-1718.
- [12] Chen L, Shi G S, Shen J, et al. Ion sieving in graphene oxide membranes via cationic control of interlayer spacing [J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 380-383.
- [13] 谢全灵,邵文尧,马寒骏,等.基于二维石墨烯纳米材料优化高分子分离膜的研究进展[J].材料导报,2019,33(17):2958-2965.
- [14] 杨念云,张启春,朱华旭,等.黄连生物碱类资源性化学成分研究进展与利用策略[J].中草药,2019,50(20):5080-5087.
- [15] 李慧芳,包金花,天亮,等.苦参4种生物碱类有效成分生物药剂学分类及转运机制研究[J].中国中药杂志,2021,46(18):4721-4729.
- [16] 易婷,杨四梅,黎升倩,等.毛细管区带电泳同时分离分析长春花中的4种生物碱[J].分析科学学报,2022,38(4):525-528.
- [17] 张佩琳,张薛,王晓慧.氧化石墨烯膜对染料和盐的去除特性[J].水处理技术,2022,48(3):56-60.
- [18] Wang Q S, Zhang Y, Zhang X L, et al. A study of the mechanism and separation of structurally similar phenolic acids by commercial polymeric ultrafiltration membranes [J]. *Membranes*, 2022, 12(3): 285.
- [19] 徐丽,张浅,李益群,等.基于膜材料性质的中药化学成分透膜规律研究进展[J].中草药,2019,50(8):1785-1794.
- [20] 徐丽,李益群,姚薇薇,等.小檗碱等7种中药生物碱类化学成分的RC膜透过规律及机制初探[J].中国中药杂志,2018,43(19):3876-3883.
- [21] Han R, Wu P. High-performance graphene oxide nanofiltration membrane with continuous nanochannels prepared by the in situ oxidation of MXene [J]. *J Mater Chem A*, 2019, 7(11): 6475-81.

[责任编辑 郑礼胜]