

有机溶液环境下中药成分的纳滤分离机制及适用性研究策略

徐扬阳¹, 章 莲¹, 刘安蓉¹, 夏昀州¹, 支兴蕾¹, 彭国平^{1,2,3}, 李存玉^{1,2,3*}

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: 随着有机溶液在中药制药领域应用的逐渐普遍, 涉及到提取、醇沉、树脂洗脱剂成分制备等环节, 从而衍生出衔接性的热处理精制引起中药成分转化、溶剂污染等问题。纳滤具有常温化分离优势, 但适用于水溶液的分离模型在有机溶液中存在明显的局限性。通过综述纳滤分离机制, 结合复杂溶液体系下中药成分的真实状态和传质行为, 以期发现适用于有机溶液环境的中药成分纳滤分离研究策略, 提升纳滤技术在中药制药领域的适用性, 推动中药资源的合理化利用。

关键词: 纳滤; 界面传质; 分离机制; 存在状态; 热敏性成分

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)21-7248-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.033

Nanofiltration separation mechanism and applicability of Chinese medicine components in organic solution environment

XU Yang-yang¹, ZHANG Lian¹, LIU An-rong¹, XIA Yun-zhou¹, ZHI Xing-lei¹, PENG Guo-ping^{1,2,3}, LI Cun-yu^{1,2,3}

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: With the gradual popularization of the application of organic solutions in Chinese medicine, it involves extraction, alcohol precipitation, preparation of resin eluent components and other links, thus deriving problems such as transformation of Chinese medicine components and solvent pollution caused by the cohesive refining link heat treatment. Nanofiltration has the advantage of constant temperature refining and separation, but the separation model suitable for aqueous solution has obvious limitations in organic solution. By reviewing the separation mechanism of nanofiltration and combining with the real state and mass transfer behavior of the components of Chinese medicine in complex solution systems, we hope to find the research strategy of the separation mechanism of Chinese medicine components suitable for organic solution environment, improve the applicability of nanofiltration technology in the field of Chinese medicine pharmacy, and promote the rational utilization of traditional Chinese medicine resources.

Key words: nanofiltration; interfacial mass transfer; separation mechanism; existential state; thermal sensitive ingredient

纳滤分离具有常温、低压操作、无热效应、效应高、能耗低、不产生 2 次污染等优点^[1], 在生物、医药等行业应用愈加广泛^[2-3], 在精制、分离等过程具有广阔的应用前景, 可以改善中药制剂有效成分转移率, 提升制剂质量。目前, 纳滤主要应用于水溶液的离子去除、溶质浓缩等, 而有机溶液环境如

树脂洗脱、醇沉回收、有机废液处理等, 因缺少适用的分离模型, 难以推广应用。因此水溶液向有机溶液过渡, 引起的分离机制、膜组件兼容性、清洗维护方法均是亟需解决的关键科学问题。

经典的纳滤分离模型, 包含道南模型、细孔模型、溶解-扩散模型、扩展的 Nernst-Planck 方程模

收稿日期: 2023-04-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274106); 江苏省自然科学基金资助项目(BK20211303); 江苏省 333 高层次人才培养工程; 2023 年国家级大学生创新创业训练计划资助项目(202310315046Z); 2023 年江苏省研究生科研与实践创新项目(KYCX23_2047)

作者简介: 徐扬阳(2000—), 硕士研究生, 研究方向为纳滤分离在中药制药产业中的应用。E-mail: 20220748@njucm.edu.cn

*通信作者: 李存玉(1985—), 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事膜分离机制及产业化研究。Tel: (025)86798186 E-mail: 300632@njucm.edu.cn

型、电荷模型、静电排斥和立体位阻模型等^[4-10]。此外, Bowen 等^[11]提出道南-立体细孔模型, Machado 等^[12]使用串联阻力模型来描述纯溶剂和混合溶液的通量。但上述分离理论多是围绕无机离子分离,而中药制药过程中涉及的溶液环境是多成分、多状态的复杂溶液体系,因此中药纳滤分离是溶质多种存在状态分离综合作用的结果^[13]。

根据真实分离环境下成分的不同存在状态,且成分由溶液向界面层过渡进而渗透进入膜孔的分离过程,分析纳滤电荷效应、孔道效应与溶液环境、成分状态的作用规律是探索有机溶液环境下纳滤分离机制的关键。因此围绕溶液环境由水向有机溶剂的变化,综述目前纳滤分离机制,并提出有机复杂溶液环境的纳滤分离机制研究策略,以期发现适用于中药复杂溶液环境的纳滤分离模型,释放纳滤技术的优势,为提升纳滤在中药有机溶液分离精制中的适用性提供理论基础和技术支撑。

1 纳滤分离现状

1.1 纳滤分离原理

纳滤膜又称为超低压反渗透膜,是 20 世纪 80 年代后期研制开发的一种新型分离膜^[14],其孔径范围介于反渗透膜和超滤膜之间,其截留相对分子质量为 100~1000^[15-16]。纳滤表面具备 2 个主要特征,即膜孔结构和带电性。膜孔结构包括孔径类型、孔

径大小和孔径分布率,均会影响分离效果,其中成分相对分子质量大小与膜孔径间的关系为主导因素,决定了成分分离效率和膜污染程度。

纳滤膜分离层一般由聚电解质构成,膜表面带有负电荷,在分离过程中根据电荷间同性相吸,异性相斥的理论,膜表面的电荷会和带电成分进行相互作用,从而决定成分进入界面层的难易程度。同时,成分所带电荷也会改变膜界面层电荷的分布。此外,成分间也会产生相互作用,影响成分状态或分子大小进而影响分离效率。因此,目前纳滤分离的主要作用原理为孔道筛分效应和电荷效应。溶液环境和成分结构决定了存在状态,在电荷效应和孔道筛分效应的协同作用下,决定了溶质进入界面层的难易程度和分离效率。其中带电成分主要以电荷效应分离,中性成分主要是孔道筛分效应分离。

成分结构和溶液环境的复杂性决定了纳滤分离模型的多样性,在中性溶质体系下有不可逆热力学模型、细孔模型、溶解-扩散模型;电解质溶液体系下有 Donnan 模型、空间电荷模型、固定电荷模型、扩展的 Nernst-Planck 方程模型;中性溶质和电解质混合体系下有静电位阻模型、杂化模型。模型均具有不同的适用范围和应用特点,也均存在不同的局限性,见表 1。

表 1 纳滤分离模型

Table 1 Nanofiltration separation models

模型	适用特点	限制性	文献
不可逆热力学模型	体现通量和动力间的关系	传质过程似“黑匣子”	9,17
细孔模型	假定膜有均一的细孔结构,可计算出溶质半径、膜参数,预测中性溶质的纳滤分离模型	忽略孔壁效应,不适宜带电成分的分离分析	8-9,17
溶解-扩散模型	假设膜为无孔均质的膜,溶质溶剂溶解在膜表面,在压力作用下以扩散方式通过	忽略了膜结构对传质性能的影响	5-6,9,17
Donnan 模型	阻止同名离子从主体溶液向膜内扩散,为了保持电中性,反离子同时被膜截留,适宜带电成分的分离分析	忽略扩散和对流的影响,不能从膜、进料及传质过程等定量描述	4,9,17
空间电荷模型	通过描述膜的浓差电位、流动电位、表面 ζ 电位和膜内离子电导率、电气黏度等动电现象,表征荷电膜内电解质离子的传递情形	计算工作繁琐	9,17
固定电荷模型	均质无孔、膜中固定电荷分布均匀,离子浓度和电势能在传质方向具有一定梯度	膜的孔径较大时,固定电荷、离子浓度及电位均匀的假设不能成立	9,17
扩展的 Nernst-Planck 方程模型	忽略加压扩散的局部相关性,膜内各种离子满足电中性,是纳滤法处理含盐溶液过程中传质的基础	计算量大、准确性低	7,9,17
静电排斥和立体位阻模型	细孔模型和固定电荷模型的综合,根据膜的带电细孔结构和溶质的带电性及大小推测膜对带电溶质的截留性能,适宜复杂溶液下分离模型	忽略膜界面微结构的影响	9-10,17

1.2 溶液环境对分离机制的影响

常温化可连续分离的技术特点决定了纳滤技术应用领域广泛,如水处理、石化工业、食品工业、生化和医药行业。纳滤装置紧凑、操作简便,可以达到纯化、浓缩、精制等分离目的,具有节能减排、提高生产力、降低生产成本、提升市场竞争力的优势特点,是未来绿色分离的发展方向^[18-19]。在倡导绿色分离的现代制药环境下,纳滤分离过程无热效应、能耗低、操作方便、不产生 2 次污染等特点,可以满足现代制药工业需求。随着分离环境“水-有机”的过渡,缺乏共性传质机制及调控方法的认识,限制了纳滤分离优势,阻碍了制药行业良性循环发展。

1.2.1 水溶液环境 在水溶液环境下,根据纳滤的电荷效应、孔道筛分效应或多种效应耦合并结合各种纳滤分离模型指导分离应用,如热敏性成分精制、离子拆分、脱色、脱盐等^[20-24]。Yangali-Quintanilla 等^[25]研究发现静电排斥是 2 种膜排斥离子化合物的主要机制,可能归因于溶质与膜污垢层的初始相互作用,从而减少膜表面的分配和扩散。

纳滤分离层的材质修饰是调节复杂成分体系分离系数的重要手段,NF-270 和 NF-90 分离磺胺甲恶唑、双氯芬酸钠、氢氯噻嗪、4-乙酰氨基安替比林、尼古丁和盐酸雷尼替尼,其中 NF-90 的截留率高于 95%,NF-270 对所有药物的截留率超过 75%,并且其截留受溶质/膜界面的空间位阻和电荷相互作用的控制^[26]。在低果聚糖存在下,由于果聚糖在膜表面形成极化层,对单糖具有选择性屏障^[27]。

盐和染料混合物中染料的分离效率随着盐浓度的降低而降低,改变 pH 值,膜表面和染料的电荷发生了变化,分离效果也会受到影响^[28]。从聚烯丙基胺盐酸盐中加入伯胺基团,在纳滤层上引入基本官能团,会改变表面电荷^[29]。膜材质改性显示出更多的结节状结构、更高的粗糙度、增加的负表面电荷、更高的亲水性和耐溶剂特征^[30]。Zou 等^[31]使用聚 4-苯乙烯磺酸钠对纳滤膜进行改性,以提高对地下水中硝酸盐的截留率,通过傅里叶变换红外光谱、热重分析、 ζ 电位和水接触角分析,表明聚 4-苯乙烯磺酸钠成功地涂覆到膜上,表面负电荷密度得到增强,改性纳滤膜可以提高地下水中硝酸盐的去除率,且膜通量损失很小。

膜表面两性离子材料的阴阳离子都可用于控制超亲水性、生物相容性和防污能力^[32]。由于离子对可以通过静电相互作用捕获大量的自由水分子,因

此可以在膜表面上形成更致密、更紧密的水合层。合成并研究不同的两性离子共聚物,使膜表面电荷性质不同,以适应不同的表面化学和应用^[33-35]。

Kukučka 等^[36]认为所有膜过程都是非平衡过程,扩散层和界面层间及界面层和孔隙开口间存在着动态静电平衡。膜多孔层附近和膜多孔层处的分配机制的基本假设是阳离子吸附于带负电的膜表面。一些离子与膜表面相关联,而一些离子分布在扩散层,一直到主体区。如水合溶质位于吉布斯分界面的界面区域内,该界面区域取决于水分子和穿过膜的所有离子的大小。因此,膜表面性质、膜界面微结构对纳滤分离有很大的影响。膜面-溶质-溶剂 3 者之间及溶质与溶质间都可能发生相互作用,使膜界面层的膜表面成分分布、电荷分布发生改变,影响成分截留情况。

1.2.2 有机溶液环境 当溶液环境由水溶液过渡到有机溶液时,以中药成分结构的特殊性进行分析,有别于无机离子,中药成分的弱酸碱性,具有多级解离特征,在复杂溶液体系中会发生成分缔合、复合反应^[37],直接影响成分存在状态或改变电荷效应。且膜孔径溶胀行为也会使膜的有效滤过孔径发生改变。常规的分离模型难以解释有机环境中出现的一些特殊问题。因此,分离对象由水溶液向有机溶液环境过渡,给纳滤分离技术带来了新的挑战。对有机环境的纳滤分离模型进行探索,有助于解决有机溶液衍生出的成分转化、资源浪费、环境污染等制药行业共性难题,具有良好的研究前景,也是目前制药行业研究的热点。

近年来,纳滤技术围绕分离行业发展需求,纳滤膜更注重分离层与溶剂兼容性的研发^[38-40],同时追求高渗透性^[41],从而适用于高浓度有机溶液环境的分离。耐有机溶剂的纳滤膜材料不断发展,多以调节膜面微结构,改变膜面性质达到特殊分离或高渗透的目的。纳滤膜从材料上可以分为有机膜、无机膜和有机-无机复合膜 3 种。高分子纳滤膜材料通常有醋酸纤维素、聚砜类、壳聚糖、聚酰亚胺类、聚酯类、聚电解质材料、含硅/氟类聚合物等。常用的无机纳滤膜材质有多孔金属类、多孔陶瓷类(氧化铝、氧化钛、玻璃等)、分子筛类(沸石分子筛、碳分子筛)等。同时,新型膜材料和膜制备技术也在不断兴起,如微孔聚合物中共价有机框架和金属有机框架的建立、石墨烯等新型空间二维结构材料的利用,见表 2。

表 2 膜材料类型
Table 2 Type of membrane materials

材质	特点	应用	文献
无机膜	耐高温、化学稳定性好、机械强度大、抗微生物能力强	应用于高温、生化等领域	42-43
传统聚合物膜（有机膜）	成膜性好	应用领域广泛	42,44
微孔聚合物膜（有机膜）	高孔隙率、高比表面积、高渗透性能	有机溶液环境	42
有机-无机复合膜	分离孔径较大、具有高渗透性	有机溶剂中初步应用	42

Marchetti 等^[45]认为提高膜分离选择性与进一步提高膜渗透性同等重要。膜材质可以影响分离选择性，主要是通过溶质-溶剂-膜相互作用来实现的，如何利用这一特点实现选择性分离及如何针对性地制造具有特定选择性的膜材料尤为重要。

课题组前期通过探索有机环境下纳滤分离规律，为热毒宁注射液醇沉中间体的常温化精制提供技术支撑^[46]。分离对象由水向乙醇溶液过渡，纳滤分离影响因素复杂化，且成分结构与分离因素呈现一定的相关性。3,5-二-*O*-咖啡酰奎宁酸截留率对 pH 和乙醇浓度的敏感度低于 4,5-二-*O*-咖啡酰奎宁酸和绿原酸。基于溶解-扩散效应、电荷效应及分子筛分理论，考察纳滤中乙醇浓度对地黄梓醇膜通量、截留率、溶胀系数的影响，发现乙醇引起的膜表面结构的溶胀程度，与截留率发生的变化比例难以关联对等，推测可能是由于纳滤膜表面微环境（界面）的改变^[47]。乙醇可改变纳滤膜界面组成和有效过滤孔径^[48]，苦参碱-丹酚酸 B 复合物难以接近界面层，需要增大纳滤孔径才可出现临界分离效应。丹酚酸 B、苦参碱的临界分离效应不同，其中苦参碱相对较敏感，这与二者存在状态具有相关性。因此，改变溶剂组成可调控限域环境下的有效过滤孔径，适应复杂溶液体系中成分分离。

Cheng 等^[49]认为选择性溶剂和溶质传输是膜分离的基础。利用具有化学稳定性的纳米多孔石墨烯膜，并在亚纳米级限制下研究了各种有机液体中的分子输运。发现溶剂的性质可以调节溶质在石墨烯纳米孔中的扩散，并且当孔径接近溶剂的最小分子横截面时，连续流动发生破裂。Jia 等^[50]将羟丙基-β-环糊精（hydroxypropyl-β-cyclodextrin, HP-β-CD）引入聚砜载体上的聚醚嵌段酰胺（poly ether-block-amide, Pebax）层中，然后与甲苯 2,4-二异氰酸酯交联，以制备交联的 HP-β-CD/Pebax 膜，具有高渗透性和选择性。通过调整初始 HP-β-CD 浓度和交联反应时间，控制膜的微孔结构和表面形态。这是通过

调控膜的孔径结构和表面形态的不同，成分分布情况不同，进而产生不同的分离效果。

由于氧化石墨烯膜（graphene oxide film, GOF）界面水层“黏附”在带电极性基团上，膜在水性介质中具有更紧密的分子筛特征，表现为更低的渗透性和更高的溶质排斥性^[51]。通过对 GOF 的溶剂传输特性研究，发现沿着 GOF 边缘的极性基团与溶剂之间的相互作用在极性介质的渗透性和排斥性中起主导作用。使用分子动力学模拟的停留时间分析表明，含氧官能团与溶剂分子的极性和电荷相互作用减缓了传输速率。

尽管有机纳滤膜基于尺寸排斥机制分离，但溶质的物化性质、溶质与膜相互作用、溶剂与膜相互作用和膜结构等几个因素会影响膜分离性能^[52]。Liu 等^[53]总结了中空纤维有机纳滤膜（hollow fiber organic nanofiltration membrane, HF OSN）的研究进展，包括膜制备、膜材料和膜处理。并提出未来的学术研究工作应侧重于：系统深入地研究 HF OSN 膜制备和有机溶剂纳滤膜（organic nanofiltration membrane, OSN）分离机制及解决大尺寸模块制备、废膜回收、膜污染和不稳定性等问题。

Shi 等^[54]通过慢化界面结晶设计三维共价有机框架（three-dimensional covalent organic framework, 3D COF）膜的高级工艺，具有亚纳米和抗溶胀通道，对精细目标具有极高的选择性。Liu 等^[55]为了提高 OSN 膜的滤过性能，引入了纳米多孔二氧化硅颗粒，通过界面聚合过程进入聚砜膜的聚酰胺活性层，证明膜亲水性和粗糙度的增加是提高膜的醇溶剂渗透性的主要因素。

De Munari 等^[56]阐明农药硫丹在腐殖酸存在下通过 2 种不同“松”“紧”程度的纳滤膜的截留机制，发现量化溶质-溶质相互作用和溶质-膜相互作用对理解膜分离过程的机制具有重要作用。Xu 等^[57]发现与 II 型水基质相比，流出物中有机物的存在有助于改善纳滤和反渗透膜对离子有机物的排斥，推

测可能是由于膜表面负电荷减少引起的。Cai 等^[58]提取并鉴定被污染纳滤膜上/膜中的浓缩蓝莓提取物花青素,并证明花青素和膜材料间的污染机制。这与酚类成分和多糖在膜孔入口和膜表面的聚集有关,其成分间相互作用及与膜面的相互作用在膜污染中起关键作用。

有机溶液环境中,具有科学清晰的分离机制对纳滤发展应用十分关键。纳滤传质机制不清晰的主要原因是成分状态不清晰、界面层特殊结构即纳滤膜表面的微环境中成分的传质分布不明确。溶液环

境影响成分存在状态,成分的状态和结构影响成分、溶剂和膜组件之间的相互作用效果,影响成分进入膜表面的难易,进而决定界面层的成分分布特点。如图 1 所示,依据电荷效应、孔道筛分效应等多种分离效应,透过分离结果研究有机溶液介入下的纳滤孔径和成分状态,溶质通过界面分布传质完成分离过程这一本质,才能明确真实的分离机制。同时,清晰的分离原理可以有效指导膜材料的使用和膜结构的建造,减少膜表面污垢的形成,延长膜使用寿命,使纳滤分离优势得到充分发挥。

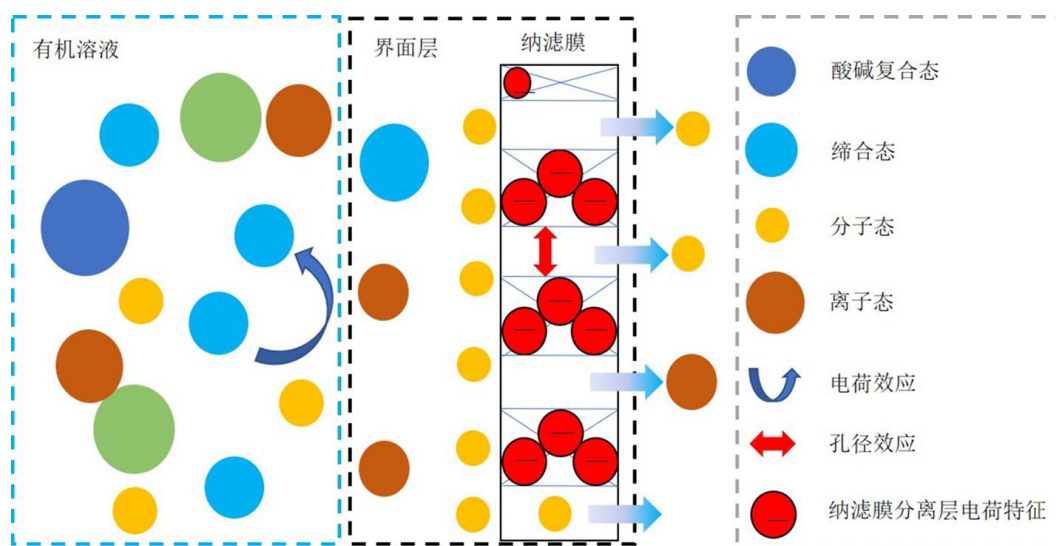


图 1 基于限域效应调控的纳滤界面传质过程

Fig. 1 Interface mass transfer process of nanofiltration regulated by limiting effect

2 有机溶液环境下纳滤分离研究策略

中药制药的主要流程有提取、精制(分离纯化)、浓缩、干燥、粉碎、灭菌、制剂成型等环节,其中提取、精制、浓缩等都有可能涉及到有机溶剂,并衍生出有机溶剂处理的问题。有机溶剂占制药和相关行业所用化学品总量的 80%,但其再利用率不到 50%^[59]。传统的溶剂处理方法如蒸馏和蒸发具有许多缺点,如成本高、环境不友好及难以回收热敏物质、高分子等。

分离工艺是制药工业中重要的关键过程,占资本和运营成本的 40%~70%^[42]。醇沉是中药制剂中常用的精制方法,后续醇沉上清液回收,耗能的同时也易造成成分转变^[60]。结合纳滤常温化的精制特点,在解明醇沉过程中溶液内部真实变化原因和影响因素的基础上,采取醇沉-纳滤的联用技术,使醇沉工艺更绿色高效,减少资源浪费。蒸馏、蒸发、吸附和干燥等传统技术通常是能源密集型的,如果

在高温下操作可能产生危险废物或降解热敏产品。纳滤可在环境温度下工作,以保留较大的溶质分子,同时允许较小的溶剂分子渗透到膜中,其中能耗通常较低,基本不造成溶剂损失。

色谱分离、树脂精制等环节存在成分转化而原料利用率低、溶剂污染而危害环境及工艺繁琐等问题,开发利用新技术、新工艺,优化生产流程对中药制药的发展十分重要。中药制药整个复杂的工艺流程中,具有明显的“集成特性”,通常将多种技术连贯通顺的结合应用^[61-63]。将纳滤与树脂吸附等技术联用,在树脂吸附前通过纳滤膜截留出大分子物质(减少对树脂的损耗)或在树脂吸附后对极性相似而分子大小差别大的物质经纳滤进行分离,或利用纳滤对树脂中残留污染物进行分离“洗涤”作用。除了拓展纳滤相关应用的广度,探讨其相关分离理论的深度也具有重要意义。

纳滤技术应用于中药有机溶液环境,溶剂分子

占位及分离层溶胀影响纳滤有效分离孔径^[64-66], 同时电荷效应也会影响溶质存在状态, 呈现出有机溶液介入下调整纳滤孔径和成分状态, 溶质通过界面分布传质完成分离过程。基于成分存在状态, 探索“电荷-孔道”效应介导的纳滤界面层溶质分布特征, 阐明有机溶液环境下中药成分的纳滤分离机制。以中药热敏性成分为切入点, 拟合传质系数与溶质浓度的幂函数方程, 建立存在状态定量表征方法。基于溶剂组成与有效过滤孔径的相关性, 计算纳滤界面层分布曲线, 明确限域效应对界面传质的协作规律, 阐明纳滤分离机制, 释放技术优势。围绕多状态共存复杂溶液体系, 动态调节存在状态、溶剂组

成、纳滤材质, 明确溶质界面层分布特征, 放大成分间分离系数, 构建中药在有机溶液环境中的纳滤有序分离模式, 促进有机溶液环境下中药成分的绿色、高效分离。将纳滤应用于中药分离精制、浓缩等有机溶剂环节, 避免有效成分损失, 提高中药制剂的质量, 推动绿色发展。

2.1 有机溶液环境下中药成分存在状态的定量表征

以电荷效应为主导的纳滤分离, 成分存在状态决定分离行为。目前, 存在状态定量计算的方法有红外、核磁、电镜扫描、热差分析等, 不同方法具有各自的应用特点, 见表 3。但是其分析过程中成分需要脱离原溶液环境, 引起结合位点及比例的变

表 3 定量计算方法

Table 3 Quantitative calculation methods

方法	原理	特点	文献
红外分析	朗伯-比尔定律	用于判断化合物结构特征	67-68
核磁分析	峰面积或峰高与被测组分含量成正比	用于判断化合物结构特征	69-70
电镜扫描	入射电子与样品表面的物质相互作用产生各种各样的信号	用于判断元素分布位置	71
热差分析	物质含量与其在热反应中产生的热量成比例, 热量与曲线上峰谷的面积成比例	用于分析金属、陶瓷及高分子物质	72-73

化, 这导致难以准确计算复杂溶液体系中成分存在状态。因此, 定量表征有机溶液环境下中药成分存在状态是迫切需要解决的关键科学问题。

计算有机溶液环境下荷电中药成分解离常数, 初步评价溶液环境与成分存在状态的相关性。采用中药单体成分为参照, 根据成分解离常数, 定量调节分子态、离子态比例, 收集膜通量与指标成分截留率, 拟合传质系数与溶质浓度的幂值相关性^[43], 比较对照品和实验品在达到相同传质系数时, 对照品和实验品对应的溶质浓度, 计算成分状态的比例。调节溶质存在状态比例, 使其由分子态向离子态过渡, 绘制传质系数、截留率及膜面电位变化曲线; 阐明成分不同存在状态与传质系数、截留率、吸附率的关系, 以及成分状态和溶液环境对电荷效应和孔道效应的贡献度。

热毒宁注射液中间体中绿原酸存在状态的定量计算^[74], 调节绿原酸单体溶液 pH 值为 3.00, 使溶液中绿原酸以分子态形式存在, 拟合不同乙醇浓度下的绿原酸传质系数。以绿原酸单体溶液为参照, 计算热毒宁注射液醇沉中间体中绿原酸在达到相同传质系数时对应的溶质浓度, 单体溶液与醇沉中间体的浓度比值, 即为绿原酸分子态存在状态的比例。

随着醇沉浓度升高, 绿原酸的主要存在状态由离子态、缔合态向分子态过渡, 迁移程度表现为 80%醇沉 > 70%醇沉 > 60%醇沉。

2.2 纳滤界面层的成分分布及竞争规律

溶液和纳滤膜分离层接触产生界面层流体, 溶质在限域环境表现出“溶液-界面层-纳滤液”的传质特征, 其中电荷效应主导界面层中成分分布, 有效过滤孔径决定传质效率。界面层的流动性决定其不可直接获取, 导致纳滤传质过程分析充满不确定性, 明确中药成分界面层分布曲线特征及竞争/协同规律, 是阐明纳滤分离机制的关键。

可根据传质系数 (k)、膜通量 (J)、溶质浓度 (C_0) 与界面层浓度 (C_m) 的相关性, 调节跨膜压力差, 其中 δ 为膜厚度, Dk/δ 用于表示膜传质性能。

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

根据式 (1) 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_m) 的幂函数方程, 根据式 (2) 和溶质的初始质量浓度 C_0 计算 C_m 。

$$C_m = C_0 \times \exp(J/K) \quad (2)$$

计算并积累不同材质纳滤膜 C_m , 调节纳滤膜有效过滤孔径对界面层进行定量切割, 收集系列纳滤液中溶质质量浓度 (C_f), 根据纳滤溶解-扩散数学模

型, 及 C_0 和界面层溶质平均 C_m , 绘制溶质在界面层的分布曲线。固定有机溶剂组成、成分存在状态, 以单体成分向复杂成分过渡, 根据目标成分界面层分布曲线及 C_m , 开展复杂溶液体系下中药成分界面分布的竞争与协同关系研究, 沟通“溶剂组成-成分状态-界面分布曲线-膜孔径”的内在联系, 阐明有机溶液环境下中药成分的纳滤分离机制^[75]。

以三七总皂苷中 4 种代表性成分三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 和人参皂苷 R_d 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, 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, 发现人参皂苷 R_{g1} 与 人参皂苷 R_d 在超滤分离时, 存在界面层竞争扩散行为; 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。

2.3 有机溶液环境下热敏性中药成分的纳滤分离机制

纳滤适用于中药热敏性成分精制, 尤其具有一定荷电特征的成分, 可通过调节电荷效应进行高效分离。但是基于水溶液分离环境构建的纳滤经典分离模式, 在富含有机溶剂的溶液体系中应用存在局限性, 难以释放其分离技术优势。同时, 中药成分结构决定了分离行为的多样性, 提升了阐明纳滤分离机制的难度, 凸显了解决科学问题的迫切性。

有机溶液环境下地黄梓醇纳滤分离机制中发现乙醇引起的膜结构溶胀改变其孔径不是改变梓醇纳滤分离行为变化的主要因素。且低浓度的乙醇引起膜表面结构溶胀, 随着溶剂组成的变化, 纳滤膜表面微环境(界面)液随之改变, 梓醇因与膜材质和溶剂的相互作用力变化难以进入界面^[47]。在酸性条件下, 辛弗林均呈现出纳滤强化分离的现象, 说明离子态辛弗林与纳滤膜间的电荷排斥效应可通过有机溶液进行强化, 影响程度表现为乙腈>乙醇>甲醇^[76]。随着乙醇浓度由 0 升高至 40%, 阿魏酸截留率升高至 90%以上, 呈现出的“强化”截留分离的现象, 与乙醇浓度密切相关。截留相对分子质量为 800 时, “强化”截留效应更为明显。随着有机溶液浓度的升高, “凝胶层”产生的强化截留效应随之增强, 溶剂系统对阿魏酸传质系数影响规律为乙醇≈甲醇>乙腈^[77]。

热毒宁注射液 70%醇沉中间体用截留相对分子

质量 800 的纳滤膜分离, 随着跨膜压力差增加, 绿原酸截留率在大于 0.8 MPa 时呈现下降趋势^[46]。在水溶液环境下, 增大压力, 由于水分子的竞争性透过, 引起绿原酸的截留率升高; 溶液环境过渡为乙醇溶液, 溶剂相对分子质量增加, 竞争透过能力下降, 浓差极化作用引起膜面溶质浓度升高, 成分截留率下降。当溶质分子尺寸小于膜孔径时, 溶质的截留由筛分和电荷效应共同决定, 电荷效应起主要作用^[78], 当溶质分子尺寸大于或相当于膜孔径时, 筛分效应成为溶质截留的决定因素, 电荷效应起次要作用。赵彦彦等^[79]发现溶质的截留率随浓度的增加而增加, 该结果与水相纳滤的规律相反, 甲醇中电荷效应不明显, 溶质所带电荷对溶质的截留率影响很小, 有机相中纳滤过程的分离机制主要为筛分效应, 溶剂对膜通量和截留率影响显著。

2.4 有机溶液环境中纳滤膜的兼容性

膜在有机溶液中通常会有溶胀的现象, 如果纳滤膜与溶液环境不具良好兼容性, 会出现膜分离层部分或完全脱落的现象, 膜稳定性降低, 影响分离效率。即使在水溶液下, 也要考虑纳滤膜在溶液中的稳定性^[80]。此外, 中药生产中膜材质脱落还会引起制剂安全性和有效性等问题。因此, 明确溶液环境与膜材质的兼容性很有必要。

纳滤膜与溶液环境的兼容性是膜分离可实施的前提, 其有机溶剂兼容性考察, 通常以膜通量、成分截留率、分离层粗糙度和接触角为指标, 常用的膜材料有聚酰胺、聚酰亚胺、纤维素、磺化聚砜、聚丙烯腈等。随着高分子有机材料的发展, 纳滤膜的耐有机溶液性能逐步提升^[81-83]。目前, 各种新型聚合物、金属/共价有机框架、碳材料、固有微孔聚合物和共轭微孔聚合物为制备有机耐溶剂膜提供了可能性和解决方案。

在工业化的分离和纯化过程中, 有机溶剂纳滤除了需要具有优异的分离性能, 还需要有良好的稳定性。Liu 等^[84]制备了一种新的具有高渗透性、良好选择性和稳定性的复合膜。在长时间操作 80 h 后, 渗透率仅降低 8% (原始膜降低 25%)。Zheng 等^[80]将层间间距通过使用不同尺寸的 TiO_2 嵌入物来调节, 而 GOF 的稳定性通过用聚乙烯亚胺包封来增强, 复合膜在 5 次染料过滤循环后保持良好的循环稳定性。Lee 等^[85]研究一种新型的基于聚苯并咪唑 (polybenzimidazole, PBI) 的有机溶剂纳滤膜, 该膜在高 pH 条件下具有优异的稳定性。所得交联的 PBI

膜在暴露于有机溶剂时表现出良好的稳定性, 并且即使在碱性溶液 (pH 13.00) 中也不会分解。

中药制药过程涉及的溶液环境复杂多样, 在纳滤精制过程中, 中药成分 (空间结构、存在状态)、溶液 (溶剂种类、组合比例) 等对纳滤膜面微结构 (表面电荷、孔径大小、亲疏水性、粗糙度) 均会产生重要影响, 膜、溶质、溶剂 3 者之间具有复杂的相互作用力, 如静电力、氢键作用、范德华力, 从而产生对成分的吸附行为, 同时因溶液对膜材质的侵蚀、脱落, 改变溶液中成分组成, 影响制剂质量及安全性。明确中药成分-溶液-膜材质之间作用规律, 阐明不同结构、存在状态中药成分的纳滤传质。同时, 减少成分的特征性吸附造成的膜污染和成分组成变化, 提升膜材质的耐用性, 将有效提升纳滤技术在中药复杂溶液体系的适用性。但是, 面对实际生产的复杂溶液环境, 制药工业上需要具有强耐溶剂性的膜组件, 尤其是在苛刻的有机溶剂中分离药物成分仍然是制药工业中的一个挑战^[86]。

3 结语与展望

通过综述水溶液和有机溶液下中药成分的纳滤分离机制及应用特点, 以克服水向有机溶液过渡时纳滤分离模型的缺失, 释放纳滤技术优势。中药成分结构和环境的复杂性, 其存在状态具有多样性, 在明确纳滤传质机制的同时, 也有助于阐明中药制药过程内涵, 丹参注射液醇沉溶液中丹参素钠、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 分子态比例分别为 1.14%~5.25%、66.70%~80.25%、10.51%~19.11%、1.13%~11.44%, 醇沉体积分数由 75%增加至 85%, 转移率下降比例排序为丹参素钠>丹酚酸 B>迷迭香酸>原儿茶醛, 成分存在状态为影响醇沉转移率的主导因素, 且与成分相对分子质量存在一定相关性, 初步解明了成分状态与醇沉机制的相关性^[87]。

针对中药成分结构类型、复杂溶液环境构建绿色、高效的分离模式, 解决中药制药领域中醇沉、色谱分离、树脂精制等环节引起的成分转化、溶剂污染及生产工序繁冗的技术难题, 促进中药制药的标准化控制和资源的合理化利用。在有机溶液环境下, 根据成分结构及溶剂组成, 拟合成分存在状态比例、纳滤有效分离孔径, 明确电荷、孔道等限域效应的协同作用规律^[88], 构建有机溶液对中药成分纳滤调控分离数学模型, 实现复杂溶液环境下目标成分的有序分离。

有机溶剂在中药制药领域的作用具有多面性,

既有助于提升有效成分转移率, 也导致资源浪费、环境污染。以溶质界面层浓度、传质系数和膜通量的相关性方程为基础, 改变有机溶剂组成, 调节电荷效应和孔道效应, 拟合并总结成分界面层分布曲线变化规律, 探索中药成分界面分布的竞争/协同作用规律。围绕复杂溶液体系中药成分组成, 明确待目标成分存在状态 (解离比例、胶束包裹、酸碱复合)^[89], 基于电荷密度、孔道特征筛选纳滤分离层材质, 放大目标成分与杂质的分离系数^[90], 为热敏性中药成分的精制提供绿色、高效的分离策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李存玉, 马赞, 刘奕洲, 等. 超滤-纳滤联用优化益母草生物碱的浓缩工艺 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 100-106.
- [2] Conidi C, Cassano A, Caiazzo F, *et al.* Separation and purification of phenolic compounds from pomegranate juice by ultrafiltration and nanofiltration membranes [J]. *J Food Eng*, 2017, 195: 1-13.
- [3] Song Y F, Li T M, Zhou J G, *et al.* Analysis of nanofiltration membrane performance during softening process of simulated brackish groundwater [J]. *Desalination*, 2016, 399: 159-164.
- [4] Ring S, Hasson D, Shemer H, *et al.* Simple modeling of Donnan separation processes [J]. *J Membr Sci*, 2015, 476: 348-355.
- [5] Yaroshchuk A, Martínez-Lladó X, Llenas L, *et al.* Solution-diffusion-film model for the description of pressure-driven trans-membrane transfer of electrolyte mixtures: One dominant salt and trace ions [J]. *J Membr Sci*, 2011, 368(1/2): 192-201.
- [6] 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.
- [7] Bowen W R, Mukhtar H. Characterisation and prediction of separation performance of nanofiltration membranes [J]. *J Membr Sci*, 1996, 112(2): 263-274.
- [8] Gross R J, Osterle J F. Membrane transport characteristics of ultrafine capillaries [J]. *J Chem Phys*, 1968, 49(1): 228-234.
- [9] 王湛, 王志, 高学理, 等. 膜分离技术基础 [M]. 第 3 版. 北京: 化学工业出版社, 2019: 108-115.
- [10] Wang X L, Tsuru T, Nakao S I, *et al.* The electrostatic and

- steric-hindrance model for the transport of charged solutes through nanofiltration membranes [J]. *J Membr Sci*, 1997, 135(1): 19-32.
- [11] Bowen W R, Mohammad A W, Hilal N. Characterisation of nanofiltration membranes for predictive purposes-Use of salts, uncharged solutes and atomic force microscopy [J]. *J Membr Sci*, 1997, 126(1): 91-105.
- [12] Machado D R, Hasson D, Semiat R. Effect of solvent properties on permeate flow through nanofiltration membranes [J]. *J Membr Sci*, 2000, 166(1): 63-69.
- [13] 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.
- [14] 高从培, 陈益棠. 纳滤膜及其应用 [J]. 中国有色金属学报, 2004, 14(S1): 310-316.
- [15] Wei X Z, Zhu L P, Deng H Y, *et al.* New type of nanofiltration membrane based on crosslinked hyperbranched polymers [J]. *J Membr Sci*, 2008, 323(2): 278-287.
- [16] 梁希, 李建明, 陈志, 等. 新型纳滤膜材料研究进展 [J]. 过滤与分离, 2006, 16(3): 18-21.
- [17] 邱实, 吴礼光, 张林, 等. 纳滤分离机理 [J]. 水处理技术, 2009, 35(1): 15-19.
- [18] 李存玉, 牛学玉, 刘桓姝, 等. 多指标评价有机相中纳滤分离丹酚酸 B 的适用性 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1328-1333.
- [19] 赵谷林, 周精卫, 应汉杰, 等. 纳滤和吸附树脂法分离催化液中谷胱甘肽的研究 [J]. 生物加工过程, 2023, 21(2): 198-203.
- [20] 伍永富, 朱河澄, 冯天炯, 等. 板蓝根水提液纳滤浓缩工艺研究 [J]. 中国药业, 2017, 26(14): 4-6.
- [21] 李存玉, 马赞, 刘奕洲, 等. Box-Behnken 响应面法优化川芎水提液纳滤工艺 [J]. 中成药, 2017, 39(2): 296-300.
- [22] Kang D D, Shao H J, Chen G J, *et al.* Fabrication of highly permeable PVDF loose nanofiltration composite membranes for the effective separation of dye/salt mixtures [J]. *J Membr Sci*, 2021, 621: 118951.
- [23] Liu H, Li Q, He B Q, *et al.* High-efficiency separation of Mg^{2+}/Sr^{2+} through a NF membrane under electric field [J]. *Membranes*, 2021, 12(1): 57.
- [24] Gyura J, Ščereš Z, Eszterle M. Influence of operating parameters on separation of green syrup colored matter from sugar beet by ultra- and nanofiltration [J]. *J Food Eng*, 2005, 66(1): 89-96.
- [25] Yangali-Quintanilla V, Sadmani A, McConville M, *et al.* Rejection of pharmaceutically active compounds and endocrine disrupting compounds by clean and fouled nanofiltration membranes [J]. *Water Res*, 2009, 43(9): 2349-2362.
- [26] Lopez-Munoz M J, Sotto A, Arsuaga J M. Nanofiltration removal of pharmaceutically active compounds [J]. *Desalin Water Treat*, 2012, 42: 138-143.
- [27] Rizki Z, Janssen A, van der Padt A, *et al.* Separation of fructose and glucose via nanofiltration in presence of fructooligosaccharides [J]. *Membranes*, 2020, 10(10): 298.
- [28] Akbari A, Homayoonfal M, Jabbari V. Effect of solution chemistry and operating conditions on the nanofiltration of acid dyes by a nanocomposite membrane [J]. *Water Sci Technol*, 2011, 64(12): 2404-2409.
- [29] Léniz-Pizarro F, Liu C Q, Colburn A, *et al.* Positively charged nanofiltration membrane synthesis, transport models, and lanthanides separation [J]. *J Membr Sci*, 2021, 620: 118973.
- [30] Adeniyi A, Gonzalez-Ortiz D, Pochat-Bohatier C, *et al.* Preparation of nanofiltration membrane modified with sawdust-derived cellulose nanocrystals for removal of nitrate from drinking water [J]. *Membranes*, 2022, 12(7): 670.
- [31] Zou L P, Zhang S T, Liu J Y, *et al.* Nitrate removal from groundwater using negatively charged nanofiltration membrane [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2019, 26(33): 34197-34204.
- [32] Chiao Y H, Patra T, Ang M B M Y, *et al.* Zwitterion copolymer PEI-SBMA nanofiltration membrane modified by fast second interfacial polymerization [J]. *Polymers*, 2020, 12(2): 269.
- [33] Jin P R, Robeyn M, Zheng J F, *et al.* Tailoring charged nanofiltration membrane based on non-aromatic tris(3-aminopropyl) amine for effective water softening [J]. *Membranes*, 2020, 10(10): 251.
- [34] Wang P P, Wang F H, Jiang H C, *et al.* Strong improvement of nanofiltration performance on micropollutant removal and reduction of membrane fouling by hydrolyzed-aluminum nanoparticles [J]. *Water Res*, 2020, 175: 115649.
- [35] Zhang H R, He Q M, Luo J Q, *et al.* Sharpening nanofiltration: Strategies for enhanced membrane selectivity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(36): 39948-39966.

- [36] Kukučka M, Kukučka Stojanović N. Intrinsic dependence of groundwater cation hydraulic and concentration features on negatively charged thin composite nanofiltration membrane rejection and permeation behavior [J]. *Membranes*, 2022, 12(1): 79.
- [37] 彭国平. 中药制药化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 108.
- [38] Zhao C, Yu X W, Da X W, *et al.* Fabrication of a charged PDA/PEI/Al₂O₃ composite nanofiltration membrane for desalination at high temperatures [J]. *Sep Purif Technol*, 2021, 263: 118388.
- [39] Zhou A Y, Almijbilee M.M.A, Zheng J D, *et al.* A thin film composite membrane prepared from monomers of vanillin and trimesoyl chloride for organic solvent nanofiltration [J]. *Sep Purif Technol*, 2021, 263: 118394.
- [40] Tong Y, Wang Y, Bian S, *et al.* Incorporating Ag@RF core-shell nanomaterials into the thin film nanocomposite membrane to improve permeability and long-term antibacterial properties for nanofiltration [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 839:156231.
- [41] Alduraiei F, Kumar S, Liu J T, *et al.* Rapid fabrication of fluorinated covalent organic polymer membranes for organic solvent nanofiltration [J]. *J Membr Sci*, 2022, 648: 120345.
- [42] 水雪荣, 李佳骐, 冯炜林, 等. 有机溶剂纳滤膜的研究现状与展望 [J]. 膜科学与技术, 2021, 41(6): 192-201.
- [43] Arumugham T, Kaleekkal N J, Gopal S, *et al.* Recent developments in porous ceramic membranes for wastewater treatment and desalination: A review [J]. *J Environ Manag*, 2021, 293: 112925.
- [44] Ren D, Jin Y T, Liu T Y, *et al.* Phenanthroline-based polyarylate porous membranes with rapid water transport for metal cation separation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(6): 7605-7616.
- [45] Marchetti P, Peeva L, Livingston A. The selectivity challenge in organic solvent nanofiltration: Membrane and process solutions [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2017, 8: 473-497.
- [46] 李存玉, 蒋佳丽, 张永拓, 等. Box-Behnken 设计结合通量衰减探索热毒宁注射液醇沉中间体的纳滤分离规律 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1881-1887.
- [47] 李存玉, 伍清萍, 郑雨君, 等. 有机溶液环境下地黄中梓醇的纳滤分离机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 241-245.
- [48] 叶淑青, 伍清萍, 郑雨君, 等. 基于临界分离效应的复杂溶液环境中丹酚酸 B、苦参碱纳滤分离规律 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 314-320.
- [49] Cheng C, Iyengar S A, Karnik R. Molecular size-dependent subcontinuum solvent permeation and ultrafast nanofiltration across nanoporous graphene membranes [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(9): 989-995.
- [50] Jia M M, Liang Y C, Liu Z Y, *et al.* Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-incorporated Pebax composite membrane for improved permselectivity in organic solvent nanofiltration [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(26): 16893-16902.
- [51] Akbari A, Meragawi S E, Martin S T, *et al.* Solvent transport behavior of shear aligned graphene oxide membranes and implications in organic solvent nanofiltration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(2): 2067-2074.
- [52] Galizia M, Bye K P. Advances in organic solvent nanofiltration rely on physical chemistry and polymer chemistry [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 511.
- [53] Liu L Y, Liu S X, Wang E L, *et al.* Hollow fiber membrane for organic solvent nanofiltration: A mini review [J]. *Membranes*, 2022, 12(10): 995.
- [54] Shi X S, Zhang Z P, Yin C C, *et al.* Design of three-dimensional covalent organic framework membranes for fast and robust organic solvent nanofiltration [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(36): e202207559.
- [55] Liu Q, Wu X, Zhang K S. Polysulfone/polyamide-SiO₂ composite membrane with high permeance for organic solvent nanofiltration [J]. *Membranes*, 2018, 8(4): 89.
- [56] De Munari A, Semiao A J, Antizar-Ladislao B. Retention of pesticide endosulfan by nanofiltration: Influence of organic matter-pesticide complexation and solute-membrane interactions [J]. *Water Res*, 2013, 47(10): 3484-3496.
- [57] Xu P, Drewes J E, Bellona C, *et al.* Rejection of emerging organic micropollutants in nanofiltration-reverse osmosis membrane applications [J]. *Water Environ Res*, 2005, 77(1): 40-48.
- [58] Cai M, Xie C F, Zhong H Z, *et al.* Identification of anthocyanins and their fouling mechanisms during non-thermal nanofiltration of blueberry aqueous extracts [J]. *Membranes*, 2021, 11(3): 200.
- [59] Constable D J C, Jimenez-Gonzalez C, Henderson R K. Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry [J]. *Org Process Res Dev*, 2007, 11(1): 133-137.
- [60] 郭立玮, 王永香, 钟文蔚, 等. 基于膜一体化技术的中

- 药制药流程再造 [J]. 过程工程学报, 2023, 23(3): 411-420.
- [61] 杨磊, 宗杰, 朱华旭, 等. 陶瓷膜与醇沉等方法精制骨痹颗粒的药效学比较及其作用机理 [J]. 膜科学与技术, 2016, 36(4): 110-118.
- [62] Ali S, Shah I A, Ihsanullah I, *et al.* Nanocomposite membranes for organic solvent nanofiltration: Recent advances, challenges, and prospects [J]. *Chemosphere*, 2022, 308: 136329.
- [63] 丁菲, 李除夕, 周颖, 等. 基于“绿色设计”理念的中药制药膜分离工艺选择原则与方法 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1759-1767.
- [64] Meng B C, Liu G Z, Mao Y Y, *et al.* Fabrication of surface-charged MXene membrane and its application for water desalination [J]. *J Membr Sci*, 2021, 623: 119076.
- [65] Liang Y Z, Zhu Y Z, Liu C, *et al.* Polyamide nanofiltration membrane with highly uniform sub-nanometre pores for sub-1 Å precision separation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 2015.
- [66] Epsztein R, DuChanois R M, Ritt C L, *et al.* Towards single-species selectivity of membranes with subnanometre pores [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(6): 426-436.
- [67] Mai N N S, Otsuka Y, Goto S, *et al.* Effects of polymer molecular weight on curcumin amorphous solid dispersion; at-line monitoring system based on attenuated total reflectance mid-infrared and near-infrared spectroscopy [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102278.
- [68] Türker-Kaya S, Huck C. A review of mid-infrared and near-infrared imaging: Principles, concepts and applications in plant tissue analysis [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 168.
- [69] Bradley S A, Jackson W C Jr, Mahoney P P. Measuring protein concentration by diffusion-filtered quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(3): 1962-1967.
- [70] Wang Z F, You Y L, Li F F, *et al.* Research progress of NMR in natural product quantification [J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6308.
- [71] Hayes T L, Pease R F. The scanning electron microscope: Principles and applications in biology and medicine [J]. *Adv Biol Med Phys*, 1968, 12: 85-137.
- [72] Campanella L, Magri A L, Tomassetti M, *et al.* Quantitative determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations using differential scanning calorimetry. comparison with spectrophotometric method [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(8): 830-840.
- [73] Bruni G, Maggi L, Mustarelli P, *et al.* Enhancing the pharmaceutical behavior of nateglinide by cocrystallization: Physicochemical assessment of cocrystal formation and informed use of differential scanning calorimetry for its quantitative characterization [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(4): 1529-1539.
- [74] 章莲, 王智, 李存玉, 等. 基于纳滤溶解扩散理论探索热毒宁注射液醇沉浓度对绿原酸分子态比例及传质行为的调控规律 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 432-438.
- [75] 李存玉, 章莲, 杨彤, 等. 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 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5330-5337.
- [76] 李存玉, 马赞, 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.
- [77] 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.
- [78] Van der Bruggen B, Schaep J, Wilms D, *et al.* Influence of molecular size, polarity and charge on the retention of organic molecules by nanofiltration [J]. *J Membr Sci*, 1999, 156(1): 29-41.
- [79] 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.
- [80] Zheng K Q, Li S Q, Chen Z, *et al.* Highly stable graphene oxide composite nanofiltration membrane [J]. *Nanoscale*, 2021, 13(22): 10061-10066.
- [81] Ji Y L, Gu B X, An Q F, *et al.* Recent advances in the fabrication of membranes containing “ion pairs” for nanofiltration processes [J]. *Polymers*, 2017, 9(12): 715.
- [82] Fang S Y, Gong J L, Tang L, *et al.* Loosely sandwich-structured membranes decorated with UiO-66-NH₂ for efficient antibiotic separation and organic solvent resistance [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(34): 38990-39003.
- [83] Ren D, Ren S P, Lin Y K, *et al.* Recent developments of organic solvent resistant materials for membrane separations [J]. *Chemosphere*, 2021, 271: 129425.
- [84] Liu Q, Wu X, Xie Z L, *et al.* Construction of PPSU-MoS₂/PA-MIL-101(Cr) membrane with highly enhanced permeance and stability for organic solvent nanofiltration

- [J]. *Membranes*, 2022, 12(7): 639.
- [85] Lee J, Yang H, Bae T. Polybenzimidazole membrane crosslinked with epoxy-containing inorganic networks for organic solvent nanofiltration and aqueous nanofiltration under extreme basic conditions [J]. *Membranes*, 2022, 12(2): 140.
- [86] Li Y, Zhu J Y, Li S, *et al.* Flexible aliphatic-aromatic polyamide thin film composite membrane for highly efficient organic solvent nanofiltration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(28): 31962-31974.
- [87] 李存玉, 林亚娟, 李明明, 等. 基于存在状态定量计算模型研究丹参注射液的醇沉精制机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(20): 6431-6442.
- [88] Liu S W, Ganti-Agrawal S, Keten S, *et al.* Molecular insights into charged nanofiltration membranes: Structure, water transport, and water diffusion [J]. *J Membr Sci*, 2022, 644: 120057.
- [89] Li C Y, Zhao C G, Ma Y, *et al.* Optimization of ultrasonic-assisted ultrafiltration process for removing bacterial endotoxin from diammonium glycyrrhizinate using response surface methodology [J]. *Ultrason Sonochem*, 2020, 68: 105215.
- [90] Wu M Y, Ruan X H, Richman T K, *et al.* Cefalexin crystallization residual liquor separation via nanofiltration based multistage process [J]. *Sep Purif Technol*, 2020, 251: 117356.

[责任编辑 赵慧亮]