

## 基于“中药溶液环境”学说剖析若干中药制药浓缩过程难题

王永香<sup>1,2\*</sup>, 郭立玮<sup>3\*</sup>, 钟文蔚<sup>4</sup>, 李鹏<sup>1,2</sup>, 曾浩然<sup>3</sup>, 黎万钰<sup>5</sup>, 谭少薇<sup>6</sup>

1. 南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司, 江苏 南京 218085

2. 江苏扬子江药业集团有限公司, 江苏 泰州 225321

3. 广州百奥格林生物科技有限公司, 广东 广州 511455

4. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

5. 新加坡南洋理工大学, 新加坡 639798

6. 澳大利亚新南威尔士大学, 新南威尔 悉尼 2052

**摘要:** 基于物理化学方法的“中药溶液环境”学说, 借助物理化学宏观的“热力学方法”与微观的“统计力学”间的相互沟通, 对中药制药过程的宏观现象给以深刻的说明, 而得以破析其工程原理。以“中药热法及膜蒸馏浓缩过程瞬时能耗精准计算”“中药反渗透膜浓缩过程的起泡行为及其机制”等若干中药制药浓缩过程难题为例, 通过建立“白利度”等“中药溶液环境”表征参数的相关性模型; 对中药浓缩过程中的“起泡行为”进行微观、动态表征, 并探索发泡性、泡沫结构和稳定性与“溶液环境”物理化学特征参数的相关性, 为消除中草药提取物加工过程中起泡的不利影响提供新策略。将物理化学基本原理引入中药制药过程, 从药物组分在各单元操作中的空间移动等宏观和微观变化角度, 基于该过程的热力学、动力学规律, 认识中药制药过程的控制技术、方法、标准和规范, 从“过程工程原理”的科学本质认识、创新现有的中药制药理论与技术体系, 是传统中药制药产业走向高新技术化的必由之路。

**关键词:** 物理化学; 中药溶液环境; 中药制药工程原理; 浓缩能耗; 起泡行为

**中图分类号:** R283      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2023)23-7907-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.033

## Explaining challenge for concentrating traditional Chinese medicine extracts based on the theory of “Chinese medicine solution environment”

WANG Yong-xiang<sup>1,2</sup>, GUO Li-wei<sup>3</sup>, ZHONG Wen-wei<sup>4</sup>, LI Peng<sup>1,2</sup>, ZENG Hao-ran<sup>3</sup>, LI Wan-yu<sup>5</sup>, TAN Shao-wei<sup>6</sup>

1. Nanjing Hailing Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology Research Co., Ltd., Nanjing 218085, China

2. Yangtze River Pharmaceutical (Group) Co., Ltd., Taizhou 225321, China

3. Guangzhou Bio-Green Technology Co., Ltd., Guangzhou 511455, China

4. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

5. Nanyang Technological University, Singapore 639798, Singapore

6. The University of New South Wales, Sydney 2052, Australia

**Abstract:** The macroscopic phenomenon in the process of traditional Chinese medicine (TCM) production can be deciphered by communication between the macroscopic “thermodynamic method” and the microscopic “statistical mechanics” of physical chemistry, under the theory of “Chinese medicine solution environment” to disprove its engineering principles. Taking “accurate calculation of instantaneous energy consumption of TCM in thermal method and membrane distillation concentration process” and “foaming behavior and mechanism of reverse osmosis membrane concentration process of TCM” as examples, the correlation model of characteristic parameters of “Chinese medicine solution environment” such as “Brix degree” was established. The “foaming behavior” in the process of Chinese herbal medicine concentration was characterized microscopically and dynamically, and the correlation between foaming property, foam structure and stability and the physicochemical characteristics of the “solution environment” was explored to provide a new strategy for eliminating the adverse effects of foaming during the processing of Chinese

收稿日期: 2023-05-25

\*通信作者: 郭立玮 (1948—), 男, 教授, 研究方向为中药学。E-mail: guoliwei815@126.com

王永香 (1980—), 女, 正高级工程师, 研究方向为中药学。E-mail: wangyongxiangjsglyg@163.com

herbal medicine extract. Introducing the basic principles of physics and chemistry into the TCM pharmaceutical process, understanding the control technology, methods, standards and norms of the TCM pharmaceutical process from the perspective of macro and micro changes such as the spatial movement of drug components in each unit operation based on the laws of thermodynamics and dynamics of the process, and understanding and innovating the existing TCM pharmaceutical theory and technology system from the scientific essence of “process engineering principle”, which is the only way for the traditional Chinese medicine pharmaceutical industry to become high-tech.

**Key words:** physiochemistry; Chinese medicine solution environment; principles of traditional Chinese medicine manufacturing; energy consumption for concentration; foaming behavior

根据《中国科协办公厅关于征集 2020 重大科学问题和工程技术难题的通知》[科协办函字(2020)18 号], 中华中医药学会在张伯礼院士主持下, 遴选出 2020 年度中医药重大科学问题及工程技术难题各 3 项。其中, 有关“2020 中医药工程技术难题”的“中药制造缺乏制药过程工程原理研究”等若干问题<sup>[1]</sup>, 笔者前期基于膜科技创新中药制药分离工程原理的“低碳流程再造”, 进行了论述、解析<sup>[2-3]</sup>, 本文以“中药溶液环境”学说剖析若干中药制药浓缩过程难题为例, 推出中医药工程技术难题的“物理化学”之解。

任何一个中药制药工序都与化学反应和物理过程密切相关。物理化学是在物理和化学 2 大学科交叉、渗透的基础上发展起来的, 其以丰富的化学现象和体系为对象, 大量采纳物理学的理论成就与实验技术, 研究化学体系的性质和行为, 发现并建立化学体系中特殊规律。物理化学的研究内容主要有 3 个方面<sup>[4]</sup>: (1) 化学体系的宏观平衡性质, 以热力学的 3 个基本定律为基础, 研究宏观化学体系(含有分子数目量级在 10 左右的体系)在气态、液态、固态、溶解态及高分散状态的平衡态物理化学性质及其规律性。尤其是热力学第一和第二定律, 被广泛用于各种化学体系, 特别是溶液体系的研究。(2) 化学体系的微观结构和性质, 以量子力学为理论基础, 研究分子、分子簇和晶体的结构, 物体的体相中原子和分子的空间结构、表面相的结构、结构与物性间的关系与规律性。(3) 化学体系的动态性质, 研究由于化学或物理因素的扰动而引起的体系的化学变化过程速率和变化机制。

千百年来, 以水煎服为主的中药汤剂, 是中医临床用药的主要方式, 充分显示了自中药水提液中获取药效物质的安全性与有效性<sup>[5]</sup>。目前, 国内绝大多数中药厂家也以由水煎煮而成的中药水提液作为生产过程的基本物料。包括中药在内的天然产物的提取、分离与纯化过程所涉及的煎煮、萃取、

蒸馏、浓缩、吸附等操作, 无一不与“溶液理论”“表面化学”等物理化学的基本知识息息相关。正是通过物理化学宏观的“热力学方法”与微观的“统计力学”“量子理论”间的相互沟通, 对中药制药过程的宏观现象给以深刻的说明, 才得以破析其工程原理。

本团队在长期开展中医药研究的实践中, 发现作为在生命科学和天然产物产业化开发中常见的研究对象, 中药水提液本质上是一种化学物质体系。任何由中药、复方所得到的中药水提液体系都具有特定的“溶液环境”。在中药生产应用中, 中药制药领域所面对的“溶液环境”体系即为中药水提液, 可称为“中药溶液环境”。本文将探讨基于物理化学理论与技术建立的“中药溶液环境”的科学本质及其影响中药制药“浓缩”过程的作用原理。

## 1 “溶液环境”的内涵及“中药溶液环境”的科学本质

### 1.1 “溶液环境”的物理化学内涵及“中药溶液环境”的科学本质

“溶液环境”是指溶液体系所具有的黏度、pH、离子强度等理化特性。物理化学是从物质的物理现象与化学现象的联系入手来探究化学变化规律的科学, 其分支胶体化学、电化学、化学热力学及化学动力学等研究内容与中药药品的安全性、有效性及稳定性密切相关。如药液的黏度、药液的离子强度等与液体制剂的稳定性相关, 药液中的电导率与药液中的离子种类与含量有关, 药液的渗透压与药物的刺激性有关等。这些性质对中药制药过程所涉及的分离介质(如膜、树脂等)的表面性质有直接影响, 还可改变物料中微粒或大分子溶质的性质, 对不同分离介质的性能产生各异的影响, 进而对药物的药理效应与临床疗效产生影响<sup>[6-7]</sup>。

依据“溶液环境”的定义, “中药溶液环境”的宏观性质, 可用黏度、pH、离子强度等多种理化参数描述。而这类理化性质表征参数, 既来源于中药

水提液中各种物质的化学组成, 又是水提液体系中各种小分子药效物质与大分子杂质及金属、微量元素等不同物理、化学行为的综合反馈。那么中药物料“溶液环境”的表征参数与该药物体系在制药过程中的工程学行为, 及其药理、毒理效应等生物学行为、临床治疗作用有无相关性。

马家骅等<sup>[6]</sup>通过考察不同提取工艺制备的当归补血汤对环磷酰胺所致血虚小鼠血象的影响, 探讨复方提取液的表面张力、pH值和电导率、渗透压等理化参数值与药效的相关性的实验结果表明, 当归补血汤的理化表征参数值与其益气补血药效的相关性显著。

在有关“当归补血汤主要活性成分与其理化参数的关系研究”发现<sup>[7]</sup>, 以当归补血汤中重要代表性成分阿魏酸(促进造血作用)和黄芪甲苷(提高免疫作用)为溶质, 分别配成不同成分种类、剂量和比例的水溶液, 测定其在25℃时的表面张力、pH和电导率等理化参数, 并进行多项式回归分析。发现随着阿魏酸浓度增大, 阿魏酸水溶液的pH降低、电导率增大; 随着黄芪甲苷浓度增大, 黄芪甲苷水溶液的表面张力降低; 在阿魏酸与黄芪甲苷配伍的溶液中, 影响pH和电导率的主导成分是阿魏酸, 影响表面张力的主导成分是黄芪甲苷。表明黄芪甲苷与当归补血汤主要活性成分体系的表面张力相关性显著, 即对当归补血汤提取液体系而言, 表面张力较低代表其含有较高的黄芪甲苷浓度, 意味着可产生较高的免疫调节效应; 而阿魏酸与pH和电导率相关性显著, 即pH值较低和电导率较高, 代表其含有较高的阿魏酸浓度, 意味着可产生较高促进造血效应。

值得关注的是, 该实验结论与有关“物理化学”理论不谋而合。如阿魏酸的结构中不含有亲水、亲脂性基团, 不具备表面活性物质的结构, 因此阿魏酸水溶液的表面张力与其浓度不相关; 阿魏酸溶于水后, 发生离解, 不仅因电离出H<sup>+</sup>而造成溶液的pH降低, 且因溶液中电解质浓度的增大而使溶液的电导率上升。同时, 黄芪甲苷分子结构既含有亲水性基团, 又含有亲脂性基团, 具有表面活性物质的分子结构特征, 因而可促使溶液体系表面张力的下降; 而黄芪甲苷溶于水后难离解, 故对溶液体系的pH和电导率影响很小。由此可知, 理化表征参数值之所以与药理效应数值具有相关性, 是由于理化表征参数与活性成分在

提取液“溶液环境”中的行为密切相关, 正因如此, 某中药提取液体系的理化表征参数, 即其“溶液环境”表征参数与该中药提取液的药理效应, 亦即临床治疗效果息息相关。

笔者团队曾系统开展了“中药溶液环境”与膜过程的相关性研究<sup>[8]</sup>, 选择大豆蛋白、小檗碱二元体系为考察对象探讨不同“溶液环境”对中药模拟体系陶瓷膜微滤过程的影响, 以膜通量、小檗碱透过率、蛋白质截留率为指标, 考察不同溶液环境对膜过程的影响。发现调节pH值和离子强度等会影响蛋白质与小檗碱间的相互作用, 进而影响小檗碱的透过率。小檗碱在稀酸环境中溶解度较大, 可以降低小檗碱与蛋白质间的吸附而有利于小檗碱的透过。溶液离子强度的变化会影响蛋白质分子的构象, 在适当的离子强度条件下, 可降低蛋白质分子对于小檗碱的包裹而增加透过率。同时pH值和离子强度的变化, 使膜表面性质也会发生相应变化, 进而影响膜表面蛋白质凝胶层的形成, 这也是影响小檗碱透过率的重要因素之一。

根据上述案例, 不难推测, “中药溶液环境”中必然隐含着不同中药水提液体系各自多种“密码”。(1) 中医药防病治病及其不良反应的物质基础——小分子及某些具活性的大分子药效成分; (2) 制药分离过程膜通量衰减、树脂毒化等产生的机制——大分子非药效物质对膜、树脂等分离介质产生的对抗作用; (3) 液体制剂稳定性欠佳的机制——大分子杂质及金属、微量元素等彼此发生的络合、离解等化学、电化学反应的根源。

借助“中药溶液环境”理论与技术体系, 课题组与江苏久吾高科、湖北劲牌生物等相关企业合作, 通过建立“基于计算机化学的中药膜过程研究模式”, 在中药膜科技领域取得一系列重要的进展, 包括: (1) 发现膜通量下降速率与中药提取液中粒径分布参数和pH值间的关系, 锁定造成中药水提液膜过程通量衰减的主要因素, 使中药水提液膜污染与防治研究思路取得突破性进展<sup>[9]</sup>; (2) 成功研制陶瓷膜精制中药的膜污染预报与防治系统<sup>[10]</sup>, 首次对不同中药体系实现“表征参数检测-膜污染预报-提供优化治理方案”个体化膜污染控制模式; (3) 成功研制含油水体膜过程数据管理与数据分析系统<sup>[11]</sup>, 解决中药挥发油大生产收油率低、环境污染等问题, 创新中药挥发油提取工业化生产模式<sup>[12]</sup>; (4) 采用密度、pH值、温度等中药物料主要物理化

学参数传感器,并引入近红外光谱在线检测,通过数字化控制和信息化管理对中药保健酒生产实施自动化操作<sup>[13]</sup>; (5) 提出并实现中药生产“固液分离、纯化(精制)、浓缩”一体化膜工程设计理念,实现双碳目标下的中药制药流程再造<sup>[14]</sup>。

上述论述,既是对“中药溶液环境”内涵的诠释,又较全面概括了“中药溶液环境”的科学本质:“中药溶液环境”涉及生物医学、物理化学、制药工程学,其中隐含的中药水提液体系多种“密码”,可能是攻克“缺乏中药制药过程工程原理”难题的秘籍,由此入手,揭示由多学科知识交叉组合而成的“中药制药过程工程原理”。

## 1.2 “中药溶液环境”理化表征参数集的主要组成

早在 2010 年,课题组即开展了“中药溶液环境”表征体系的理论推导研究<sup>[15]</sup>。并在过去 10 多年研究实践的基础上,基本确认了“中药溶液环境”理化表征参数集的主要组成为 pH 值、电导率、渗透压、相对密度、黏度、浊度<sup>[16]</sup>、表面张力、固含量、粒径分布<sup>[15]</sup>。除上述较为悉知的常见参数,尚有若干与本文直接相关的参数简述如下。

**1.2.1 中药水提液的相对分子质量分布<sup>[15]</sup>** 溶解性有机物相对分子质量分布是溶液体系重要的理化特征,也是影响膜分离过程的重要因素。相对分子质量分布测定方法:首先将中药原液通过 0.45 μm 微滤膜滤过,去除悬浮固体。然后分别用截留相对分子质量为 140 000、100 000、50 000、10 000 和 4000 的超滤膜分离。分离样品测定溶解性有机物含量,采用 UV<sub>254</sub> 作为有机物指标。

**1.2.2 ζ 电位<sup>[15]</sup>** 在经典双电层理论中,滑动面至溶液本体间的电位差称为 ζ 电位,其大小随双电层厚度的增加而增加。ζ 电位是表征溶胶体系稳定性的重要标志。其绝对值越小,溶液中颗粒的排斥力越小,体系的稳定性越差,越容易发生聚沉。

ζ 电位的测定在微电泳仪上进行。用去离子水冲洗电泳杯和十字标,取待测样品 0.5 mL 注入电泳杯,倾斜电泳杯,缓缓插入十字标。将电泳杯放入样品槽中,调节焦距使十字标清晰地显示在操作界面后,对样品液进行 ζ 电位的测量。将十字标从电泳杯中取出,插入钳电极对,放入样品槽,连接电极线。通过带数字摄像头的显微系统观测颗粒在电场中的运动轨迹,计算颗粒运动的方向与速率从而得到颗粒的 ζ 电位。

**1.2.3 白利度** 白利度最早被定义为溶液中蔗糖

的质量百分数<sup>[17-18]</sup>,后被广义定义为与蔗糖质量百分数相等的溶液中可溶性固形物百分数,广泛用于浓缩行业,如果汁浓缩和凉茶浓缩的物料浓度标识<sup>[19-23]</sup>。

**1.2.4 固含量** 中药提取液应被视为“固体(可溶性与非可溶性)与溶剂”的混合物。在水(溶剂)被去除的浓缩过程中,该混合物中固体与水的比例随水的去除而时刻变化。而中药提取液“固含率”则被定义为“提取物固体与水之比”。假设提取物固体(即中药提取液经浓缩、干燥后的干膏——其质量值为“固含量”)的密度为  $a$ ,根据密度的定义,浓缩过程中中药提取液的密度无限接近  $a$ 。张一芳等<sup>[24]</sup>发现  $a$  的范围可能在 1.6 附近,即“提取物固体密度约为 1.6 kg/m<sup>3</sup>”(固体密度概念是否适用于所有中药提取物体系,中药提取液所含有的不同成分对提取物固体密度是否会造成影响,仍需进一步研究)。根据上述分析、推理,不难理解:中药制药分离工程领域可把“固含量”看作“浓度”的一种表示方法。其物理意义与应用价值适用于通过“中药溶液环境”表征参数的相关性研究,广泛预测中药提取液其他物理特征参数。

**1.2.5 物料比热容( $C_p$ )与导热率( $k_f$ )**  $C_p$  是指在该体系中单位质量的物质改变单位温度 1 °C 时需要吸收或释放的热量。 $k_f$  又称导热系数,是形容系统热传导能力的物理量,即在相同的热量传导条件下,温差为 1 °C 的单位厚度的系统在传热为单位面积单位时间条件下的传热量, $k_f$  与系统的成分组成、状态等有关系。

根据  $C_p$  定义, $C_p$  是与热量  $Q$ 、质量  $M$  和加热时间  $\Delta T$  定义的数学关系式<sup>[25]</sup>。

$$C_p = Q / (M \times \Delta T) \quad (1)$$

另外,根据传统传热学中  $k_f$  的定义,一个体系的  $k_f$  是输入热量  $Q$ 、加热接触面积  $A$ 、热量传递距离  $\Delta x$  和传热时间  $dT$  定义的数学关系式<sup>[26]</sup>。

$$k_f = Q / A \times \Delta x / dT \quad (2)$$

同理可推得,同一组实验已经称得的相同质量的水和物料也可得到相同的输入热量  $Q$ 、加热接触面积  $A$  和热量传递距离  $\Delta x$ ,物料的  $k_f$  可用已知的水的导热率( $k_w$ )和以下公式算得。

$$k_f = k_w (T_4 - T_2) / (T_3 - T_1) \quad (3)$$

$k_w$  为水在 50 °C 的导热率, $T_1 \sim T_4$  分别为物料被加热前的温度、水被加热前的温度、物料被加热一段时间量取其即时温度及水被加热一段时间后的即时温度

上述各项溶液环境表征参数的测定方法,除文中已有详细说明的,其余项均收载于《中国药典》2020年版四部。

## 2 基于中药“溶液环境”概念诠释中药制药过程工程原理的科学假说

基于“中药溶液环境”的概念及其在中药制药分离过程中的表现,在有关研究的基础上,笔者课题组提出以中药“溶液环境”概念诠释中药制药过程工程原理的科学假说。

### 2.1 中药水提液的本质及其理化内涵

中药水提液作为在生命科学和产业化开发中常见的研究对象,其本质应是一种化学物质体系,可对其进行科学、客观、准确的表述,并从中挖掘共性规律。根据现代分离科学的理论,分离的本质就是溶质在空间的再分配。而这必将涉及到溶质分子的迁移,即在外加场或内部化学势作用下,按照预定的趋向,向平衡的方向移动。液体物料体系的黏度、电导率、pH值、其中不同溶质的浓度、化学势、淌度、分子大小与形状等都可能对分离过程产生影响。任何由中药、复方所得的中药水提液体系都具有特定的中药“溶液环境”,其宏观性质可用黏度、pH值、离子强度等多种理化参数描述。这些参数共同构成了科学表征中药水提液分离性质的集合,意味着破解中药制药分离过程工程原理的密码蕴含于中药制药分离过程的基本载体——中药水提液。

物理化学研究内容的3个主要方面,与中药制药过程各单元操作所涉及的“三传一反”(动量传递、热量传递、质量传递和化学反应过程)基本原理息息相关。因此,建立基于物理化学基本原理的中药制药过程工程原理研究理念与方法,符合中药制药工程学科的内在规律,是破解中药制药过程产业升级技术瓶颈的关键抓手。

### 2.2 中药溶液环境表征参数与制药工艺过程密切相关

中药水提液“溶液环境”的理化表征参数,既来源于中药水提液中各种物质的化学组成,又是中药水提液体系中各种物质不同表现的综合反馈,当然也必定与水提液体系中各种物质的化学势、淌度等影响分离的因素密切相关。其中“共性高分子物质”所占比重极大,其热力学、动力学与电学性质是影响分离过程的主要因素。采用相对准确的化学分析方法测定“共性高分子物质”的含量,可“定量”研究其在不同分离过程中对分离介质微结构与

分离过程动力学参数的作用,从而剖析具有不同“化学组成”的“中药溶液环境”影响制药分离过程的机制。

中药水提液的宏观性质,可用其各种理化表征参数描述。而这类参数既来源于中药水提液中各种物质的化学组成,又是水提液体系中各种物质不同表现的综合反馈,当然也必定与中药水提液体系中各种物质的热力学函数等影响制药技术过程的因素密切相关。其中非药效共性高分子物质所占比重极大,是影响制药过程的主要因素。

### 2.3 数据科学是探索中药制药过程复杂规律的利器

中药水提液作为一种“高分子稀溶液”类似体系,其高分子物质组成、理化参数、各分离工艺技术工程特征量等重要的数据集间存在大量非线性、高噪声、多因子的复杂关系,对于其中蕴含的中药制药分离过程工程原理,应引进非线性复杂适应系统科学原理及研究思路,从所建数据库中提取有关数据集,综合运用统计分析、样本和变量筛选、模式识别、人工智能、机器学习等方法,从中凝练若干参数和概念,运用人工智能技术,从大量已知数据和实验事实中抽提规律性,完成非药效共性高分子物质“结构-分离性、物理化学或工程特性量-分离性”及“中药水提液体系新的分离性质”等有关知识发现的任务。将中药制药分离技术研究提高到微观与定量的层次,为中药制药分离过程研究由“描述科学”向“精密科学”过渡提供新的模式。而该研究模式的日臻完善,为揭示中医药科学内涵,实现中医药理论创新带来重大突破。

根据上述科学假说,本团队以200多种中药、复方水提液膜前后的上万个检测数据为大样本,首次建立了中药水提液陶瓷膜污染基础数据库,通过多种统计分析,发现中药水提液“溶液环境”具有相对稳定的范畴<sup>[27]</sup>。并采用数据挖掘技术,建立了基于计算机化学方法的中药膜过程优化控制模式。由此认识到,虽然中药水提液及其膜过程因其复杂性而被视为“黑匣”,难于精确定量与建模,但在经验规律基础上进行归纳并结合第一性原理的演绎,可利用实际中药应用过程所存在的“放大效应”而获得半经验的近似解。这种方法用于研究膜过程中的微观变化规律,虽有一定局限性,但作为一种解决复杂体系中膜工程化问题的手段,表现出较大的灵活性和实用性<sup>[28]</sup>。

### 3 基于中药水提液“溶液环境”表征参数相关性的浓缩过程瞬时能耗精准计算方法创新<sup>[29]</sup>

中药浓缩工段所用热效浓缩技术能耗占中药制药总能耗的 60%。膜浓缩（反渗透、膜蒸馏）比一般热法浓缩如单效、双效蒸发节能 50%<sup>[30]</sup>。而 Weaver 等<sup>[31]</sup>发现,使用反渗透预浓缩技术可比单独用热效浓缩技术能节省能耗 85%以上。

物料浓缩的原理是实现水（或其他溶剂）与可溶性物质（溶质）的分离,目前常见的产业化浓缩技术有热法蒸发（单效、多效蒸发）,膜技术（纳滤、反渗透、膜蒸馏等）,均属于物理分离过程。热法、膜法浓缩是海水淡化的常见手段,已有较为成熟的能耗计算与评估方法。但中药制药领域因缺乏相关基础研究,无法采用这些现有的方法。如研究表明中药与相关天然产物的浓缩过程远比海水淡化过程复杂,其主要特征是物料的“溶液环境”特征参数发生了明显的动态变化,因此海水淡化能耗计算方法对于中药水提液体系存在较大误差<sup>[31]</sup>。因此,亟需提出一种将中药“溶液环境”特征参数变化融入到浓缩能耗计算的新方法。

#### 3.1 浓缩过程中白利度等“中药溶液环境”表征参数的相关性研究

中药物料的浓缩过程涉及其浓度变化所带来的  $C_p$ 、固含量变化及密度等“溶液环境”表征参数的变化。其中,利用白利度的变化推测其他物理参数的变化,对中药制药在线检测和浓缩所需能耗计算可达到事半功倍的效果。本团队以中医经典方“玉屏风散”为模型药物<sup>[32]</sup>,依据上述各“溶液环境”特征参数的测试方法,测定其水提液浓缩过程中多种有关特征参数的动态变化数据,构建中药“溶液环境”特征参数白利度（简便易测、准确稳定、适应大生产过程）与浓缩能耗计算需要的相关参数的“相关性”模型。结果发现白利度与固含率、密度、 $C_p$ 、 $k_f$ 等具有优越的线性相关, $R^2$ 均高达 0.99。提示可通过测定白利度及构建与其他物理参数如  $C_p$ 、 $k_f$ 等关系模型,精准计算浓缩的动态能耗。

课题组前期研究表明,玉屏风散在浓缩过程中同一时间点的白利度与固含率相近,而测得的白利度均比固含率低,并且呈现出良好的线性关系: $Y=0.0115X+1072.3$  ( $R^2=0.9988$ )。因此在玉屏风散的浓缩过程研究中,可利用白利度去预测玉屏风散的固含率<sup>[32]</sup>。相关研究表明枣汁膜蒸馏浓缩过程中白利度与固含率间的关系也呈现类

似结果<sup>[19]</sup>。

课题组前期还发现<sup>[32]</sup>,玉屏风散浓缩过程中,物料的白利度与密度呈现良好的线性相关: $Y=4.2661X+1072.3$  ( $R^2=0.9932$ );而白利度与黏度的关系则为 $Y=3.3619e^{15.593X}$  ( $R^2=0.9331$ )。通过该式推算的黏度值可用来计算流体体系的雷诺数,以预测流体的分类（湍流、层流）,从而为膜蒸馏浓缩中药物料的即时能耗动态计算提供一个重要的选取依据。

由上述物质  $C_p$  定义及公式（1）可知,某体系的  $C_p$  是指在该体系中单位质量的物质改变单位温度 1 °C 时需要吸收或释放的热量。而在本研究中的  $C_p$ ,特指定压  $C_p$ （在同一压强下）。一般认为一个复杂体系中, $C_p$  与混合物质质量呈一定比例。因此在中药溶液环境的复杂体系中,去除水分应该使物料  $C_p$  的大小有所改变。同一研究表明<sup>[32]</sup>,浓缩过程中同一时间点的白利度（可溶性固体百分比, $X$  与  $C_p$  ( $Y$ ) 呈现下述关系: $Y=0.044X+4.0397$  ( $R^2=0.9879$ )。在实验初始白利度 2.6 Brix°时,溶液的  $C_p$  与水的  $C_p$  非常接近 [ $4.18\text{ kJ}/(\text{kg}\cdot^\circ\text{C})^{-1}$ ],而  $C_p$  随着水分的减少而增加。 $C_p$  是能耗测算公式的关键参数,但因为中药水提液物料体系是一种高度多维的复杂系统,其  $C_p$  难于测定。因此利用白利度去预测不同浓度下的  $C_p$ ,对浓缩能耗计算具有填补空白的突破性意义。

由公式（2）可知, $k_f$ 即为在相同的热量传导条件下,温差为 1 °C 的单位厚度系统在传热为单位面积单位时间条件下的传热量, $k_f$ 与系统的成分组成、状态等有关系。根据公式（3）可推知,本研究测试的玉屏风散系统中  $k_f$  与系统物料温差成正比。由此,可成功预测玉屏风散在不同浓度下的  $k_f$ 。

在浓缩过程中同一时间点的白利度与渗透压的线性关系为 $Y=160.54X+366.66$  ( $R^2=0.965$ )<sup>[32]</sup>。溶液系统的渗透压由溶解性溶质产生,渗透压与单位体积溶剂中溶质微粒的浓度有关。而白利度表示一个溶液体系的溶解性固体物百分比,溶解性固体物百分比增加,渗透压也随着溶解性固体物的浓度增加,符合理论期待值。而在白利度高于 10 Brix°后,测得的渗透压比线性方程预测的数值略低,可能是由于物料中有些物质经过一段时间储存后沉淀析出,导致测得的渗透压比样品收集时的渗透压稍低。利用液体物料白利度可以较好地推算中药物料的瞬时渗透压,对反渗透膜

浓缩在中药物料浓缩中的瞬时能耗变化和总能耗计算具有重要意义。

### 3.2 基于本研究结果的热法浓缩及膜蒸馏浓缩的能耗计算

以“玉屏风散”水提液浓缩过程各“溶液环境”特征参数动态变化的相关性规律为基本依据，借助膜蒸馏和反渗透的传质与能耗模型，开展了“基于白利度的玉屏风散浓缩能耗算法创新及评估”探索，并与“玉屏风散”传统热效浓缩过程能耗进行对比分析<sup>[32]</sup>。

**3.2.1 热效应法浓缩能耗计算** 如热效应法单效蒸发浓缩中药物料，需要大量蒸汽或电转化成热能，因此计算单效蒸发最低所需热能  $Q_T$  的公式如下<sup>[33]</sup>。

$$Q_T = Q_V + Q_L \quad (4)$$

$$Q_V = M_V \times (\Delta H_V - \Delta H_f) \quad (5)$$

$$Q_L = M_L C_p \Delta T \quad (6)$$

$Q_T$  为总能耗， $Q_L$  与  $Q_V$  分别代表物料升温需要的能量及蒸发需要的能量， $M_V$  代表水挥发速率， $\Delta H_V$  代表水蒸汽在此压强、温度下的焓， $\Delta H_f$  代表饱和水蒸汽在此压强、温度下的焓

根据物料守恒定律，可以算得浓缩物料的水挥发速率，见式(7)。

$$\dot{M}_L(1-x) = \dot{M}_V \quad (7)$$

$\dot{M}_L$  代表物料进入单效浓缩器中的速率， $x$  代表物料固含率 其中，物料固含率会随着物料浓缩过程变化。此时，根据测得物料的白利度，可用上述得到的白利度与固含率关系模型得到某一时刻的固含率，从而算出  $\dot{M}_V$ 。

另外，公式(1)中  $C_p$  随着中药物料的浓缩过程而变化<sup>[29]</sup>。因此  $Q_L$  也会随浓缩过程中，中药物料浓度升高而变化。根据白利度与热容率的关系，可精准计算出热法单效浓缩的动态能耗。

**3.2.2 膜蒸馏能耗计算** 膜蒸馏浓缩中药物料的动态能耗也与中药浓缩物料特征有关系。膜蒸馏理论最低所需能耗  $Q_f$  计算公式如下<sup>[33]</sup>。

$$Q_f = A h_f \times (T_{f,b} - T_{f,m}) \quad (8)$$

$A_f$  代表膜接触物料端面积， $h_f$  代表中药物料端热对流导热系数， $T_{f,b}$  代表中药物料端温度， $T_{f,m}$  代表中药物料端膜表面温度

其中，膜蒸馏物料端膜表面的温度  $T_{f,m}$  无法直接测出，需要由物料衡算和传热传质模型进行推导。其  $T_{f,m}$  计算公式如下<sup>[33]</sup>。

$$T_{f,m} = \frac{\frac{k_m}{8}(T_{p,b} + \frac{h_f}{h_p} T_{f,b}) + h_f T_{f,b} - J \Delta H_{latent}}{\frac{k_m}{8}(1 + \frac{h_f}{h_p}) + h_f} \quad (9)$$

$k_m$  为膜导热系数，8 为膜厚度， $T_{p,b}$  为纯水透过液端的温度， $T_{f,b}$  代表中药浓缩物料端的温度， $h_f$  代表物料端的热对流导热系数， $h_p$  代表纯水透过液端的热对流导热系数， $J$  代表膜通量， $\Delta H_{latent}$  代表饱和液体水蒸发成水蒸气的汽化潜热

根据经典流体力学和传热理论，计算热对流的导热系数  $h_f$  需要物料的  $C_p$ 、密度  $\rho$ 、黏度  $\mu$  和物料  $k_f$  等浓缩过程变化的 5 个物理特征参数<sup>[33]</sup>：首先由浓缩物料膜端的水力直径  $d_h$ 、物料端流速  $v$ 、物料的黏度  $\mu$  及物料的密度  $\rho$  算出雷诺数  $Re$ ；再由物料的  $C_p$ 、物料的黏度  $\mu$  与物料  $k_f$  算出普朗特数  $Pr$ ；然后根据  $Re$  与  $Pr$ ，算出新的努塞尔数  $Nu_f$ ，最后利用  $Nu_f$  算出物料的热对流导热系数  $h_f$ 。

相比之下，利用白利度与其他物理参数如  $C_p$ 、 $k_f$  等的关系模型，即公式(1)~(3)，即可精准计算膜蒸馏浓缩中药的动态能耗<sup>[34]</sup>。

**3.2.3 反渗透能耗** 反渗透浓缩中药物料最低所需能耗计算公式如下<sup>[35]</sup>。

$$W_{min} = V_0 \int_0^R \Delta \pi dR \quad (10)$$

$V_0$  代表中药物料初始体积， $R$  代表浓缩率， $\Delta \pi$  代表物料端与透过液端透压差

$$\Delta \pi = \pi_f - \pi_p \approx \pi_f \quad (11)$$

物料的渗透压  $\pi_f$  随着物料浓缩的浓度上升而上升。根据白利度与渗透压的关系，可利用测得的白利度得到某时反渗透浓缩中药物料的瞬间能耗，从而计算出整个浓缩过程的总能耗。

本研究提出的能耗方法，仅需对某一常年生产的大品种建立以白利度为核心参数，与物料黏度、渗透压、 $C_p$ 、密度、黏度和  $k_f$  等参数的相关性模型，采用有关算法编制相关软件，即可根据实时采集的白利度数据，得出瞬间能耗及同一时刻的物料“溶液环境”各相关特征参数，为膜浓缩这一绿色制造先进技术在大生产中的推广应用，也为中药生产过程实现在线监测、智能控制提供技术支持。

“微观、局部瞬时发展”现象是深入探索以“分离”为本质特征的中药制药过程工程原理不可或缺的重要一环。膜分离工艺是与时程密切相关的分离过程，膜过程工艺参数、物料“溶液环境”特征参数与能耗都随时间而呈现动态变化。获取“瞬间能

耗”信息，不但可为设计最佳节能工艺提供可靠的方法，更重要的是还可获取同一时刻的膜过程参数和物料“溶液环境”的特征参数，从而为探索膜浓缩过程的工程原理提供有力武器，为开展“中药制药过程工程原理研究”开辟新视野。

#### 4 基于中药水提液“溶液环境”的起泡问题表征方法创新

与起泡相关的问题通常存在于有强烈搅拌的溶液系统中。由于空气被夹带在流体中形成气泡，且表面活性成分稳定了气泡，因此产生了大量的泡沫<sup>[36-37]</sup>。中药、天然产物在生产过程中，特别是在浓缩过程中，往往因发生“起泡”行为而导致活性成分损失、下游生产效率降低等负面影响，尤其是在浓缩器中，最终导致生物活性化合物通过溢出而损失<sup>[38]</sup>。已有研究表明皂苷的化学性质可对发泡行为产生重大影响<sup>[39-40]</sup>。皂苷是存在于许多天然植物中的两亲性物质，由疏水性苷元和亲水性糖残基组成。水溶性植物提取物中存在的其他起泡成分包括多糖和蛋白质，其作为增稠剂，对溶液中形成的泡沫起着稳定作用。鉴于被视为“发泡剂”（可产生起泡行为的主要化学物质）的天然皂苷类物质中，超过 150 种具有抗癌和抗氧化等治疗特性<sup>[41]</sup>，如何在保留此类天然起泡物质的前提下，有效抑制起泡行为，成为中药、天然产物制药生产中的挑战之一。

本研究以皂苷溶液、四君子汤模拟体系和四君子汤实际提取液为模型药物，通过建立相关体系的溶液环境与起泡行为的相关性，考察溶液环境对起泡行为的影响，为抑制反渗透膜浓缩过程中泡沫造成的负面影响，优化反渗透浓缩中药物料的工艺过程提供依据。值得注意的是，“溶液环境物理化学性质”和“起泡行为”相关性的研究，对于探索化学组成高维复杂、难以表征和量化的中药及天然产物提取液体系的制药过程工程原理，起到“四两拨千斤”的作用。

##### 4.1 起泡行为的表征研究

泡沫是一种热力学不稳定的系统，其中泡沫气泡随着时间的推移而扩大和破裂，通常称为泡沫老化<sup>[42]</sup>。保持泡沫稳定主要有 5 个主要因素：低表面张力、表面活性剂中的亲水基团间的相互作用下产生的高表面黏度、水溶性聚合物产生的高溶液黏度、相对较低的温度、相对较高的压力和较窄的气泡尺寸分布<sup>[42]</sup>。值得注意的是，发泡能力和发泡

稳定性与临界胶束浓度 [（critical micelle concentration, CMC）达到最小表面张力的表面活性剂的浓度，较低的 CMC 意味着其表面活性有效性较高] 密切相关<sup>[43-44]</sup>。

Rosen 等<sup>[45]</sup>采用罗氏（Ross-Miles）装置与泡沫分析法对起泡行为开展表征研究。其中，以泡沫仪中泡沫的高度评估起泡性能；通过测量 30 min 内泡沫高度的变化评估泡沫稳定性，泡沫尺寸以数码相机拍摄、Image J 软件估测。创新性地对茶皂素、人参总皂苷和甘草酸铵 3 种皂苷类发泡剂<sup>[36]</sup>溶液在不同浓度、温度下的初始泡沫高度（起泡能力）和起泡稳定性进行研究，发现人参皂苷、茶皂素的初始泡沫高度呈剂量相关性，但高浓度甘草酸铵溶液产生的初始泡沫高度则显著降低，呈现出黏稠的凝胶状溶液状态，该环境不利于泡沫形成和泡沫的稳定，导致泡沫快速塌陷，影响了起泡能力，与文献报道一致<sup>[46-47]</sup>。

课题组前期发现，加热处理可以提高发泡能力，在高温液体环境下起泡能力更强。其机制在于热搅动处理可以潜在的促进表面活性剂分子的运动及降低分子间的内聚力<sup>[48]</sup>。并通过分析皂苷溶液泡沫老化和泡沫结构对泡沫微观动态行为进行表征，发现茶皂素溶液和人参皂苷溶液中的泡沫尺寸在较高温度条件下以更快的速度增加，从而加速泡沫老化，而同一溶液系统中泡沫高度下降的宏观现象是由于泡沫尺寸的骤然减少和破裂导致的，与文献报道一致<sup>[49]</sup>。较高温度的溶液中，聚集的表面活性剂结构可能会发生变化，其中多层管结构的表面活性剂的聚合物可能会变成胶束。

##### 4.2 起泡行为与溶液环境特性的相关性研究

Zhan 等<sup>[50]</sup>发现溶液环境的物理化学特性（如黏度和表面张力等）对确定液体的起泡行为有影响。为了评估起泡性和溶液环境间的关系，笔者团队研究了初始泡沫高度的趋势和溶液环境的物理化学性质，其内容包括（1）起泡行为与表面张力的关系：表面张力是评估含表面活性剂溶液的起泡能力的关键标准<sup>[44]</sup>。借助表面张力信息，还可估算皂苷溶液的 CMC。茶皂素、人参总皂苷和甘草酸铵的 CMC 为 0.5~1.0 g/L，与之前报告的值相似<sup>[51-52]</sup>。一般来说，低表面张力的溶液更容易起泡。实验结果表明，茶皂素和人参总皂苷具有相似的表面张力，平均值分别为 37.6、37.8 mN/m，而甘草酸铵产生的表面张力为 47.8 mN/m。即茶皂素和人参总皂苷溶液产

生的泡沫柱比甘草酸胺溶液的泡沫柱更高。低表面张力使液体表面具有较高的弹性,表明人参总皂苷和茶皂素的泡沫膜具有更高的弹性,有利于泡沫的产生和持续。(2) 起泡行为与  $\zeta$  电位的关系:  $\zeta$  电位是表征胶体系统中粒子间静电排斥程度的重要指标。表面活性剂颗粒间的极高排斥力会导致泡沫膜更快变形<sup>[46]</sup>, 所以  $\zeta$  电位与泡沫胶体悬浮液稳定性关系密切<sup>[46,53]</sup>。人参总皂苷和茶皂素溶液均表现出比甘草酸胺溶液更低的绝对  $\zeta$  电位, 因颗粒间排斥力相对较弱, 可紧密堆积在泡沫膜上, 并形成有弹性的膜, 以保持泡沫结构。高浓度的甘草酸胺具有很大的负  $\zeta$  电位, 表明该胶体溶液具有强静电排斥, 泡沫稳定性弱, 液体本身稳定性高。(3) 起泡行为与黏度的关系: 溶液表面和溶液本体的流变行为也是对动态泡沫性能产生影响的另一关键特性<sup>[49,51]</sup>, 液膜在黏性环境中难以塌陷, 具有高的溶液本体黏度通常会带来更强的泡沫稳定性<sup>[39,49]</sup>。在存在表面活性化合物的水性体系中, 界面剪切黏度是气液界面的关键参数。茶皂素和人参总皂苷所具有的高表面黏度和弹性, 有助于提高其泡沫稳定性<sup>[52]</sup>。值得注意的是, 甘草酸胺在本体溶液中可形成稳定的凝胶状结构, 阻止泡沫液膜在表面的稳定存在。(4) 起泡行为与电导率、pH 值的关系: 研究表明<sup>[36]</sup>, 皂苷溶液的浓度与电导率成正比, 且呈线性关系。皂苷溶液的电导率增加可能表明溶液层和气泡界面间的静电排斥减少, 从而导致更快的排水和薄片变薄。溶液环境的 pH 值也可通过影响起泡行为对发泡过程产生重大影响<sup>[54]</sup>。

#### 4.3 对减少反渗透膜浓缩过程中起泡导致的不利影响的新见解

中药水提取液一般含有具独特发泡行为的复杂成分组成。本研究通过溶液环境物理化学特性、发泡行为, 及二者相关性的比较研究, 确认中药提取液的发泡行为(发泡能力、泡沫稳定性、泡沫尺寸等)取决于其溶液环境特征(表面张力、 $\zeta$  电位、黏度、电导率和 pH 值等)。并发现四君子汤模拟溶液可反映其复方提取液的真实性能, 通过反渗透膜传质模型对压降和通量下降间的关系进行验证。结果提示, 为了提升压力驱动膜技术(如反渗透)浓缩草药提取物的效率, 在大量表面活性剂存在时, 可通过检测中药物料溶液环境表征参数, 预先评估该物料在反渗透膜浓缩过程中的泡沫行为, 从而在工艺设计中提前采取相关防治措施, 如降低膜面

流速、在较低的压力下运行以减少对物料的搅拌操作。需要重点指出的是, 在批量模式下运行反渗透浓缩系统时, 还应对管道设计进行优化, 以避免将不良的搅拌引入系统。本研究为消除中草药提取液加工过程中起泡的不利影响提供了新策略。

## 5 结语与展望

### 5.1 物理化学原理与工程技术设计、分析的相关性

物理化学是一个既古老, 又富有生命力的学科, 已成为促进相关学科发展与产业技术革命的有力武器。物理化学的基本理论和方法催生了化学与制药过程的模拟计算技术; 物理化学的“构效关系”模型为新材料、新产品的设计提供了颠覆性的方法; 物理化学的化学动力学成为打开“能耗”神秘之门的钥匙。

如上所述, 中药制药分离工程技术背后蕴藏着极其深层次的物理化学原理, 而为了将这些原理应用于工程技术的设计和分析, 仍需针对实际应用场景开展相关的修正调整。

如中药提取液“溶液环境”的特征参数颇多, 至于选择哪一项作为中药制药浓缩中的指标参数, 以预测中药“溶液环境”中其他特征参数, 还有待于通过大量系统的基础工作, 建立基于浓缩过程的中药“溶液环境”数据库。再者, 笔者认为, 不同中药物料体系中存在的蛋白质、多糖等成分含量不一, 可能会使中药物料体系在浓缩过程中黏度的变化呈现不同趋势; 有些物料在低浓度时的表现像牛顿液体, 而在高浓度时的表现像非牛顿液体, 中间可能存在一个临界浓度促使这种转变的发生。有关上述有关物理参数的引入大大简化了传统蒸发浓缩与新型膜浓缩能耗的计算过程<sup>[29]</sup>。

又如, 目前制药工程已从传统总体性质的测量和关联, 转向在分子和介观尺度上的观测和模拟。在微观层次上建立模型、模拟和定量分析, 根据要求设计和生产产品, 以实现从分子尺度到过程尺度的跨越。将物理化学基本原理引入中药制药过程, 从药物组分在各单元操作中的空间移动、再分布等宏观和微观变化角度, 基于该过程的热力学、动力学规律, 在中药物料体系物理化学特征与工艺参数、药物功能(药理效应、临床疗效)的相关性模型的基础上, 认识中药制药过程的控制技术、方法、标准和规范, 从“过程工程原理”的科学本质认识、创新现有的中药制药理论与技术体系, 是传统中药制药产业走向高新技术化的必由之路。

## 5.2 对现有中药制药过程工程原理尚未解决或需深入研究领域的建议

中药制药技术主要来源于化学工程领域，基于化学工程理论与技术的中药制药工程学科，具有鲜明的多学科交叉特性，研究体系日益扩大。其中，中药制药分离工程学科以涵盖了从“分子-聚集体-界面-单元过程-多元过程-工厂-工业园-生态环境”的多尺度全过程，而独具特色。

在化学工程，特别是在材料化学工程学科的引领下，中药制药工程学科前沿和主要发展方向发生着重大的转折。(1) 从以指标成分为中心的定性、定量检测转向对制药过程多尺度问题的观测和模拟，并注重研究强化和放大的科学规律；(2) 从常规工艺系统优化的研究拓展到基于数据科学的中医药理论与现代科学相结合的中药制药新原理、新技术的研究；(3) 从传统分离工程拓展到包括酶工程、基因工程、合成生物学等现代生物医药工程；(4) 从附加增值改进研究转向对“绿色制造”等新概念和新体系的探索性研究和开拓；(5) 从单纯的科学问题研究，转向学术界与工业界的联合研究与开发；(6) 从单一领域的研究，转向多学科的综合与集成，其典型特征是学科交叉。通过学科交叉，可为新产业形成更好的服务，同时在服务中不断发展本学科的理论。中药制药工程学科的上述发展态势，对相关的分离过程工程原理研究提出了新的、更高的要求。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 韩立伟, 果德安, 刘菊妍, 等. 2020年度中医药重大科学问题及工程技术难题 [J]. 中医杂志, 2020, 61(19): 1671-1678.
- [2] 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.
- [3] 郭立玮, 王永香, 钟文蔚, 等. 基于膜科技创新中药制药分离工程原理的“低碳流程再造” [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4385-4394.
- [4] 吉林大学. 物理化学基本原理 (上册) [M]. 北京: 人民教育出版社, 1975.
- [5] 香港科技大学生物技术研究所. 中药研究与开发综述: 生物技术研究所访问学者文集 [M]. 北京: 科学出版社, 2000.
- [6] 马家骅, 李霞, 熊永爱, 等. 当归补血汤表征参数与其益气补血功效的关系初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 111-116.
- [7] 马家骅, 李霞, 张明令, 等. 当归补血汤主要活性成分与其理化参数的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(15): 1953-1956.
- [8] 张连军, 陆瑾, 乐康, 等. 溶液环境对中药模拟体系陶瓷膜微滤过程的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(13): 1691-1695.
- [9] 郭立玮, 董洁, 樊文玲, 等. 数据挖掘方法用于中药水提液膜过程优化的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(3): 42-47.
- [10] 郭立玮, 李玲娟, 潘永兰, 等. 面向中药水提液溶液环境的“陶瓷膜精制中药的膜污染预报与防治系统”研究 [A] // 第四届中国膜科学与技术报告会论文集 [C]. 北京: 膜科学与技术编辑部, 2010: 11.
- [11] 郭立玮, 李玲娟, 徐雪松, 等. 含油水体膜过程数据管理与数据分析系统: 中国, V1.02010SR029199 [P]. 2010-06-13.
- [12] Li B, Han Z F, Cao G P, et al. Enrichment of *Citrus reticulata* Blanco essential oil from oily wastewater by ultrafiltration membranes [J]. *Desalin Water Treat*, 2013, 51(19/20/21): 3768-3775.
- [13] 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.
- [14] 徐南平, 赵静, 刘公平. “双碳”目标下膜技术发展的思考 [J]. 化工进展, 2022, 41(3): 1091-1096.
- [15] 郭立玮. 中药分离原理与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [16] 中华人民共和国国家标准 GB 13200-91 [S]. 1991.
- [17] 董行健. 关于“白利糖度” (Brix) [J]. 中国南方果树, 2005, 34(1): 49.
- [18] Fenna D. *A Dictionary of Weights, Measures, and Units* [M]. New York: Oxford University Press, 2002.
- [19] Criscuoli A, Drioli E. Date juice concentration by vacuum membrane distillation [J]. *Sep Purif Technol*, 2020, 251: 117301.
- [20] 胡蔓, 王建青. 折光率检测用于中药膏方质量控制的可行性研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(14): 51-52.
- [21] 徐惠芳, 石新华, 艾伟霞, 等. 用测折光率的方法检测中药汤剂浓度的研究 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(14): 51-52.
- [22] 欧祖勇, 高锡斌. 传感器技术在中药智能制造中的应用 [J]. 自动化应用, 2018(11): 126-127.
- [23] 龚学智, 甘丽琴. 中药行业几种浓缩设备药液密度检测方式分析 [J]. 自动化与仪器仪表, 2013(4): 204-205.
- [24] 张一芳, 耿昭. 中药提取液相对比重与固体含量理论关系探讨 [J]. 数理医药学杂志, 2010, 23(1): 89.
- [25] Kayode Coker A. *Fortran Programs for Chemical*

- Process Design, Analysis, and Simulation* [M]. Houston: Gulf Professional Publishing, 1995.
- [26] Berndt C. Concise encyclopedia of advanced ceramic materials [J]. *Mater Sci Eng A Struct Mater Prop Microstruct Process*, 1993, 160: 283-284.
- [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] 徐南平. 面向应用过程的陶瓷膜材料设计、制备与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [29] Li W Y, Li Q Y, Guo L W, *et al.* Traditional Chinese medicine extract properties incorporated energy analysis for membrane concentration processes [J]. *Membranes*, 2021, 11(9): 673.
- [30] 宋晓燕, 罗爱勤, 刘洁瑜, 等. 肾石通颗粒提取浓缩工艺和节能性研究 [J]. *中国执业药师*, 2013, 10(7): 28-31.
- [31] Weaver N J, Wilkin G S, Morison K R, *et al.* Minimizing the energy requirements for the production of maple syrup [J]. *J Food Eng*, 2020, 273: 109823.
- [32] 钟文蔚, 黎万钰, 丁菲, 等. 基于中药水提液浓缩过程溶液环境特征参数相关性的瞬时能耗计算方法探索: 以玉屏风散水提液为例 [J]. *中草药*, 2021, 52(7): 1937-1944.
- [33] Qtaishat M, Matsuura T, Kruczek B, *et al.* Heat and mass transfer analysis in direct contact membrane distillation [J]. *Desalination*, 2008, 219(1/2/3): 272-292.
- [34] 郭立玮, 刘菊妍, 钟文蔚. 中药制药分离过程: 工程原理与技术应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2023.
- [35] Liu C, Rainwater K, Song L F. Energy analysis and efficiency assessment of reverse osmosis desalination process [J]. *Desalination*, 2011, 276(1/2/3): 352-358.
- [36] Tan S W, Li Q Y, Guo L W, *et al.* Investigation of foaming behavior in herbal extracts via the characterization of solution environment for reverse osmosis concentration [J]. *Food Bioprod Process*, 2023, 137: 28-44.
- [37] Pugh R J. *Bubble and Foam Chemistry* [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2016: 155-193.
- [38] 贾广成, 裴朝阳, 王佩佩, 等. 基于图像分析技术的甘草浓缩起泡过程实验探究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(2): 170-174.
- [39] Tucker I M, Burley A, Petkova R E, *et al.* Self-assembly in saponin mixtures: Escin/tea, tea/glycyrrhizic acid, and escin/glycyrrhizic acid mixtures [J]. *Colloids Surf A*, 2021, 629: 127420.
- [40] Matsuoka K, Miyajima R, Ishida Y, *et al.* Aggregate formation of glycyrrhizic acid [J]. *Colloids Surf A*, 2016, 500: 112-117.
- [41] Man S L, Gao W Y, Zhang Y J, *et al.* Chemical study and medical application of saponins as anti-cancer agents [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 703-714.
- [42] Wan R P. *Advanced Well Completion Engineering* [M]. U Houston: Gulf Professional Publishing, 2011: 417-523.
- [43] Eastoe J G. *Colloid science: Principles, Methods and Applications* [M]. New Jersey: Blackwell Publishers, 2005: 50-76.
- [44] Calhoun S G K, Chandran Suja V, Fuller G G. Foaming and antifoaming in non-aqueous liquids [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2022, 57: 101558.
- [45] Rosen M J, Solash J. Factors affecting initial foam height in the Ross-Miles foam test [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 1969, 46(8): 399-402.
- [46] Böttcher S, Drusch S. Saponins-self-assembly and behavior at aqueous interfaces [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, 243: 105-113.
- [47] Fameau A L, Salonen A. Effect of particles and aggregated structures on the foam stability and aging [J]. *Comptes Rendus Phys*, 2014, 15(8/9): 748-760.
- [48] Yekeen N, Malik A A, Idris A K, *et al.* Foaming properties, wettability alteration and interfacial tension reduction by saponin extracted from soapnut (*Sapindus Mukorossi*) at room and reservoir conditions [J]. *J Pet Sci Eng*, 2020, 195: 107591.
- [49] Fameau A L, Saint-Jalmes A, Cousin F, *et al.* Smart foams: Switching reversibly between ultrastable and unstable foams [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50(36): 8264-8269.
- [50] Zhan F C, Youssef M, Shah B R, *et al.* Overview of foam system: Natural material-based foam, stabilization, characterization, and applications [J]. *Food Hydrocoll*, 2022, 125: 107435.
- [51] Shu G F, Khalid N, Chen Z, *et al.* Formulation and characterization of astaxanthin-enriched nanoemulsions stabilized using ginseng saponins as natural emulsifiers [J]. *Food Chem*, 2018, 255: 67-74.
- [52] Golemanov K, Tcholakova S, Denkov N, *et al.* Remarkably high surface visco-elasticity of adsorption layers of triterpenoid saponins [J]. *Soft Matter*, 2013, 9(24): 5738-5752.
- [53] Huo W L, Zhang X Y, Gan K, *et al.* Effect of zeta potential on properties of foamed colloidal suspension [J]. *J Eur Ceram Soc*, 2019, 39(2/3): 574-583.
- [54] Jurado Gonzalez P, Sörensen P M. Characterization of saponin foam from *Saponaria officinalis* for food applications [J]. *Food Hydrocoll*, 2020, 101: 105541.