

基于成分状态定量模型分析丹参-苦参配伍过程中丹酚酸 B-苦参碱的酸碱复合反应规律

邢丹彤^{1,2}, 张子涵^{1,2}, 于灵鹭^{1,2}, 支兴蕾^{1,2}, 董政起³, 李存玉^{1,2,4*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
2. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 南京 210023
3. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193
4. 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** 基于限域传质数学模型, 建立中药复杂溶液环境中苦参碱存在状态的定量分析方法, 解析丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*-苦参 *Sophorae Flavescentis Radix* 配伍比例对其酸碱复合反应的影响规律。**方法** 基于成分状态在纳滤和超滤的传质差异性, 以成分透过率、膜通量为考察指标, 拟合苦参碱传质系数, 以分子态、离子态单体成分为参照, 构建存在状态定量计算模型, 对苦参提取液、丹参-苦参提取液中苦参碱存在状态进行拟合, 分析在不同溶液环境下酸碱复合反应的发生规律。**结果** 基于超滤-纳滤耦合强化苦参碱离子态、分子态的分离差异, 提升了离子态定量计算模型的准确度。苦参碱存在状态定量计算幂函数方程的相关性系数均大于 0.97, 模型成立。苦参及配伍提取液中苦参碱分子态比例均处于极低水平, 波动范围在 1.12%~1.91%。苦参提取液中苦参碱以 36.90%的离子态、61.98%的缔合态的形式存在。苦参与丹参配伍提取后, 苦参碱存在形式发生明显变化, 在丹参处于低配伍比例时以离子态形式占主导, 随着丹参配伍比例的升高, 苦参碱离子态比例由 66.73%逐渐下降至 45.83%, 转变为结构复杂的复合态, 对应复合态比例由 31.87%上升至 52.90%。**结论** 构建了苦参碱在不同溶液环境下存在状态定量计算方法, 为解析复杂溶液环境下成分状态提供技术支撑。

关键词: 限域传质数学模型; 存在状态; 苦参碱; 丹酚酸 B; 丹参; 苦参; 制剂配伍; 纳滤; 超滤; 动态光散射法; 扫描电子显微镜

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)15-5837-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.15.006

Analysis of acid-base complexation reaction patterns of salvianolic acid B and matrine during compatibility of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Sophorae Flavescentis Radix* based on quantitative model of component states

XING Dantong^{1,2}, ZHANG Zihan^{1,2}, YU Guilu^{1,2}, ZHI Xinglei^{1,2}, DONG Zhengqi³, LI Cunyu^{1,2,4}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. State Key Laboratory of Process Control and Intelligent Manufacturing Technology for Traditional Chinese Medicine Manufacturing, Nanjing 210023, China
3. Institute of Medicinal Plant Development, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China
4. Jiangsu Collaborative Innovation Center for Industrialization of Traditional Chinese Medicine Resources, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective Based on a confined mass transfer mathematical model, this study aims to establish a quantitative analysis method for the existing states of matrine in the complex solution environment of traditional Chinese medicine (TCM), and elucidate the influence pattern of the compatibility ratio of Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, SMRR) and Kushen (*Sophorae*

收稿日期: 2026-02-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82274106); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室创新项目 (NZYSKL240207); 2026 年度南京中医药大学“揭榜挂帅”重大项目

作者简介: 邢丹彤 (2002—), 女, 硕士研究生, 研究方向为纳滤分离在中药制药产业的应用。E-mail: 202410966@njucm.edu.cn

***通信作者:** 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: (025)86798186 E-mail: 300632@njucm.edu.cn

Flavescentis Radix, SFR) on its acid-base complexation reaction. **Methods** Based on the mass transfer differences of component states during nanofiltration (NF) and ultrafiltration (UF), the mass transfer coefficient of matrine was fitted taking the component transmission rate and membrane flux as evaluation indicators. Using the molecular and ionic monomer components as references, a quantitative calculation model for the existing states was constructed. The existing states of matrine in the SFR extract and the SMRR-SFR co-extract were fitted to analyze the occurrence patterns of acid-base complexation reactions under different solution environments. **Results** Coupling UF and NF enhanced the separation differences between the ionic and molecular states of matrine, thereby improving the accuracy of the quantitative calculation model for the ionic state. The correlation coefficients of the power function equations for quantitatively calculating the existing states of matrine were all greater than 0.97, indicating that the model was successfully established. The proportion of matrine in the molecular state was approximately 1.21%—1.91% in both the SFR extract and the co-extract. In the SFR extract, matrine existed as 36.90% in the ionic state and 61.98% in the associated state. After compatibility and extraction of SFR and SMRR, the existing form of matrine changed significantly. When the compatibility ratio of SMRR was low, the ionic state was dominant, with the increase in the proportion of SMRR, the ionic proportion of matrine gradually decreased from 66.73% to 45.83%, transforming into a complex-structured composite state, and the corresponding composite state proportion rose from 31.87% to 52.90%. **Conclusion** A quantitative calculation method for the existing states of matrine in different solution environments was successfully constructed, providing technical support for elucidating the states of components in complex solution environments.

Key words: mathematical model of confined mass transfer; existence state; matrine; salvianolic acid B; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Sophorae Flavescentis Radix*; formulation compatibility; nanofiltration; ultrafiltration; dynamic light scattering method; scanning electron microscopy

中药提取液溶液环境复杂,为分子态、离子态、缔合态、复合态等多种存在状态共存的体系。中药成分的存在状态决定了物化性质,存在状态多样性导致制剂生产过程中物质传递的复杂性,直接影响制剂质量的均一性、稳定性。中药制剂常以复方配伍形式应用,成分间的相互作用复杂多样,存在酸碱缔合、复合等自组装现象,影响了活性成分的存在状态,在分离、纯化等制药过程中出现质量与药效的差异。中药生产过程中主要采用生产参数对成分存在状态进行经验性调节,控制目标成分的转移率。其中,以提取次数、提取时间、溶剂组成、溶液 pH 值及药辅比例等“外在参数”进行制药调控往往具有较强的主观性,难以从根本上挖掘生产过程中的制药内涵,限制了制剂生产过程的标准化^[1]。因此,构建定量表征复方配伍后成分存在状态变化规律的分析方法,有助于阐明“中药配伍-成分状态”的内在影响规律,保障制剂生产过程中目标成分的有序传递,提升制剂的质量和安全性^[2]。

成分存在状态的定量解析是提升中药制剂质量均一性的关键,目前成分存在状态的分析方法局限于成分结构、含量、纯度及部分形态表征^[3-5],包括电导法、光谱分析法、衍射分析法、色谱分析法、热分析法、显微镜分析法等。在实际应用过程中待分析成分需要脱离原溶液环境,因此难以获得真实的分子态、离子态等状态比例。中药复杂溶液环境

中,成分存在状态多样,如皂苷类成分通过氢键缔合形成胶束、酸碱类成分发生复合反应等,采用现有的状态定性分析手段,无法系统、准确地对多种成分状态进行表征。纳滤分离具有绿色、高效、无污染的优点^[6],在不破坏成分原溶液环境的条件下可以对成分存在状态进行分析^[7],根据前期已建立基于成分存在状态的纳滤分离传质模型^[8],初步实现了复杂溶液体系中成分分子态比例的定量分析,验证了成分存在状态与膜分离行为之间的内在相关性^[9]。对于多成分体系中对成分间相互作用规律的解析仍处于初步阶段^[10],如配伍过程中的酸碱复合反应^[11],尚缺乏对酸碱成分复合行为的量化计算模型。选择课题组前期开发用于治疗人体乳头瘤病毒的丹参-苦参药对作为研究对象^[12-13],根据丹参中酚酸类成分与苦参中生物碱类成分之间易发生酸碱复合反应的特性,选取苦参碱为目标成分,基于成分状态与限域传质行为的相关性,构建复方配伍条件下成分存在状态定量分析模型。结合动态光散射法与扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)技术直观表征复合物表面特征与微观形貌,建立“分离行为差异-存在状态变化-微观物态表征”的分析方法。通过调节配伍比例,系统考察酸碱配伍对成分存在状态的影响规律,阐明配伍比例对成分状态的调控规律,从而为中药制剂开发与复方配伍合理性评价提供研究思路。

1 仪器与材料

1.1 仪器

EPED-Z1-10T 型实验室级纯水机, 南京易普易达科技发展有限公司; MS105 型十万分之一电子天平, 瑞士 Mettler Toledo 集团; PB-10 型 pH 计, 德国 Sartorius 公司; KH-250B 型超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司; Waters e2695 型高效液相色谱仪, PDA 检测器, 美国 Waters 公司; Fog-machine 中压纳滤泵、TNZ-1 型纳滤分离组件, 南京拓钰医药科技有限公司; MIK-Y190 型数字压力表, 杭州美仪自动化有限公司; Zetasizer Nano ZS90 型粒度分析仪, 英国 Malvern 公司; Quattro S 型环境扫描电子显微镜, EDAX ELECT PIUS 型能谱仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.2 材料与试剂

苦参饮片, 批号 240930, 购自苏州市春晖堂药业有限公司, 经南京中医药大学严辉教授鉴定, 为豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根制成的饮片; 丹参饮片, 批号 250103, 经南京中医药大学严辉教授鉴定, 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎而制成的饮片。

1812 型聚酰胺卷式膜, 压力上限为 4.137 MPa (600 psi), 承压方式外压式, 纳滤膜截留相对分子质量 (M) 300~500、 M 1 000, 有效滤过面积 0.30 m^2 , 星达(泰州)膜科技有限公司; 1812 型聚醚砜卷式膜, 压力上限为 689.476 kPa (100 psi), 承压方式外压式, 超滤膜 M 1 000, 有效滤过面积 0.30 m^2 , 星达(泰州)膜科技有限公司; 苦参碱对照品(批号 110805-202411, 质量分数 99.2%), 中国食品药品鉴定研究院; 苦参碱提取物(批号 JZ24041207, 质量分数 > 98%)、丹酚酸 B 提取物(批号 JZ24022719, 质量分数 > 98%), 南京景竹生物科技有限公司; 乙醇、乙腈为色谱纯, 无锡市亚盛化工有限公司; 水为纯化水, 由 EPED-Z1-10T 型实验室级纯水机制备。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取干燥至恒定质量的苦参碱对照品 5.00 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加乙醇制成含苦参碱质量浓度 0.50 mg/mL 的对照品溶液。

2.1.2 分子态/离子态共存苦参碱提取物溶液 精密称取干燥至恒定质量的苦参碱提取物 25.01、50.00、74.99、100.02、199.98 mg, 加水 1 000 mL

制成质量浓度为 25.01、50.00、74.99、100.02、199.98 $\mu\text{g/mL}$ 的样品溶液, 根据苦参碱 pK_a 值 9.47, 采用 10% NaOH 溶液调节 pH 值至 9.47, 超声 10 min, 得分子态/离子态共存苦参碱提取物溶液。

2.1.3 分子态苦参碱提取物溶液 精密称取干燥至恒定质量的苦参碱提取物 25.00、50.01、100.02、150.00、200.01 mg, 加水 1 000 mL, 制成质量浓度分别为 25.00、50.01、100.02、150.00、200.01 $\mu\text{g/mL}$ 的样品溶液, 根据苦参碱 pK_a 值, 采用 10% NaOH 溶液调节 pH 值至 11.49, 超声 10 min, 得分子态苦参碱提取物溶液。

2.1.4 丹酚酸 B-苦参碱提取物混合溶液 精密称取干燥至恒定质量的丹酚酸 B 提取物 69.45 mg、苦参碱提取物 8.00 mg 混合溶于 100 mL 纯水中, 超声 10 min, 配制二者物质的量比为 3 : 1 的混合溶液; 按同样方法称取丹酚酸 B 提取物 46.30 mg、苦参碱提取物 8.00 mg 配制二者物质的量比为 2 : 1 的混合溶液, 丹酚酸 B 提取物 23.15 mg、苦参碱提取物 8.00 mg 配制二者物质的量比为 1 : 1 的混合溶液, 丹酚酸 B 提取物 11.58 mg、苦参碱提取物 8.00 mg 配制二者物质的量比为 1 : 2 的混合溶液。精密称取干燥至恒定质量的苦参碱提取物 8.00 mg、丹酚酸 B 提取物 23.15 mg, 分别溶于 100 mL 纯水中, 超声 10 min, 配制苦参碱提取物溶液与丹酚酸 B 提取物溶液。

2.1.5 提取液 称取苦参药材 200.00 g, 加 10 倍量水, 回流提取 1 h, 静置后抽滤并离心 (4 000 r/min、1 h), 0.2 μm 微孔滤膜滤过, 得苦参提取液; 称取丹参药材 200 g, 加 10 倍量水, 回流提取 1 h, 静置后抽滤并离心 (4 000 r/min、1 h), 0.2 μm 微孔滤膜滤过, 得丹参提取液; 按照丹参-苦参比例 3 : 1、5 : 2、2 : 1、3 : 2、1 : 1、2 : 3、1 : 2, 分别称取 150.00、142.86、133.33、120.00、100.00、80.00、66.67 g 的丹参药材与 50.00、57.14、66.67、80.00、100.00、120.00、133.33 g 的苦参药材, 每组加 10 倍量水, 回流提取 1 h, 静置后抽滤并离心 (4 000 r/min、1 h), 0.2 μm 微孔滤膜滤过, 得系列配伍比例的丹参-苦参提取液。

2.2 样品检测

2.2.1 色谱条件 Waters e2695 型高效液相色谱仪, PDA 检测器, 美国 Waters 公司; Heder ODS-2 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 以乙腈为流动相 A, 0.01 mol/L 乙酸铵溶液 (浓氨试液调 pH 值

8.1) 为流动相 B, 梯度洗脱: 0~40 min, 20%~50% A; 检测波长为 210 nm; 柱温 25 °C; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μ L^[14]。苦参碱溶液、苦参提取液、苦参-丹参 1:1 配伍提取液的色谱图见图 1。

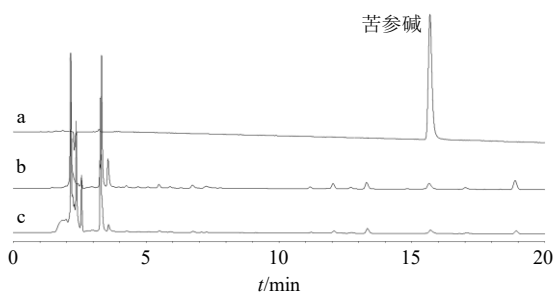


图 1 苦参碱对照品 (a)、苦参提取液 (b)、丹参-苦参 1:1 配伍提取液 (c) 的 HPLC 检测图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of matrine reference substance (a), *Sophorae Flavescentis Radix* (SFR) extract (b), and 1:1 compatibility extracting solution of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (SMRR)-SFR (c)

2.2.2 线性关系考察 分别精密吸取对照品溶液 0.1、0.5、1.0、2.5、5.0 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加乙醇稀释至刻度, 高效液相色谱仪进行检测, 以峰面积为纵坐标 (Y), 苦参碱质量浓度为横坐标 (X), 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程 $Y=2 \times 10^7 X - 74\,599$, $R^2=0.999\,12$, 结果表明苦参碱在 5~250 μ g/mL 线性关系良好。

2.2.3 精密度试验 精密吸取对照品溶液 10 μ L, 重复进样 6 次, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 色谱峰峰面积积分值的 RSD 为 0.83%。

2.2.4 稳定性试验 精密吸取按照“2.1.5”项下方法处理的苦参提取液 10 μ L, 分别于制备后 0、1、2、4、8、12、24 h 进样测定, 按照“2.2.1”项下色谱条件进行检测, 色谱峰峰面积积分值的 RSD 为 0.95%, 结果表明苦参提取液在 24 h 内稳定。

2.2.5 重复性试验 按照“2.1.5”项下方法平行制备 6 份苦参提取液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进行检测, 苦参碱质量浓度的 RSD 为 1.24%。

2.2.6 加样回收率试验 精密吸取按照“2.1.5”项下制备的苦参提取液 6 份, 每份取样量相当于常规供试品中含量的 50%, 分别精密加入供试品溶液中含 100% 的苦参碱对照品, 按照“2.2.1”项下色谱条件进行定量测定, 计算得平均加样回收率为 98.76%, RSD 为 1.97%。

2.3 膜分离实验

将纳滤膜或超滤膜装入分离设备中, 通过管路

依次连接中压泵、压力表、纳滤分离设备、截留阀。分别将待测溶液置于储液罐中, 通过管路连接储液罐和纳滤液端, 并进行纳滤分离, 水浴控制分离温度为 $(25.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$, 调节中压泵转速和截留阀, 控制跨膜压力差为系列压力梯度, 收集不同跨膜压力差下的膜通量 (J_v), 并在各压力梯度储液罐中溶质质量浓度相对稳定时, 取样平衡液和透过液, 进行 HPLC 检测并计算苦参碱质量浓度 (C), 根据式 (1) 计算截留率 (R)。

$$R=1-C_{\text{透过}}/C_{\text{平衡}} \quad (1)$$

根据溶质传质系数 (k) 与 R 、 J_v 的相关性, 拟合 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 的线性方程^[15], 如式 (2) 所示。 k 可用于表征不同成分的传质能力; $\ln(DK/\delta)$ 为截距; DK 为膜传质性能常数; δ 为膜厚度。

$$\ln[(1-R)J_v/R]=\ln(DK/\delta)+J_v/k \quad (2)$$

2.4 存在状态的拟合方程

2.4.1 分子态模型 膜分离过程中基于溶解-扩散理论与孔径筛分效应, 传质模型中的 k 是溶质多种存在状态的综合分离表现^[16], 在纳滤传质过程中成分存在状态与其传质行为具有明显的相关性。分子态成分在传质过程中受膜表面电荷的影响小, 透过性良好。依据苦参碱相对分子质量 (248.37), 选择 $M\,300\sim500$ 的纳滤膜进行分离。

取不同质量浓度的分子态苦参碱溶液进行纳滤分离, 计算分子态苦参碱的 k , 构建溶质质量浓度与 k 的幂函数方程, 如式 (3)。以单体成分构建的分子态溶质质量浓度与 k 的幂函数方程为参照, 对苦参提取液、丹参-苦参提取液进行纳滤分离。根据式 (3) 计算复杂溶液苦参碱相较于单体成分分离环境下的分子态质量浓度, 根据式 (4) 计算成分分子态比例 ($P_{\text{分子态}}$)。

$$k=aC_{\text{分子态}}^n \quad (3)$$

a 为相关系数, n 为幂值

$$P_{\text{分子态}}=C_{\text{分子态}}/C_{\text{原溶液}} \quad (4)$$

2.4.2 离子态模型 荷有电性的纳滤膜在纳滤分离过程中与离子态成分具有明显的电荷排斥效应, 使得离子态成分难以透过膜孔^[17-18]。相同孔径的超滤膜主要依靠分子筛分效应, 因表面不带电性存在离子态与分子态成分的共同透过。因此, 二者的透过行为在 J_v 、 k 和截留率 (R) 的差异主要是由于离子态成分引起。根据各成分在相应孔径纳滤膜、超滤膜分离参数, 可以对离子态成分进行定量拟合。通过分子态与离子态各占 50% 的模型体系, 分别在 M

1 000 的纳滤膜和超滤膜上进行分离实验, 计算其 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 并求取差值, 得到相关 k , 进一步拟合得到与质量浓度相关的幂函数关系式, 可以实现对离子态苦参碱传质行为的定量表征, 计算其质量浓度。

取分子态/离子态共存苦参碱溶液, 在 $M 1\ 000$ 纳滤膜、 $M 1\ 000$ 超滤膜进行分离实验, 收集在 $M 1\ 000$ 纳滤分离的 J_v ($J_{v\text{ 纳滤}}$)、截留率 ($R_{\text{纳滤}}$), 在 $M 1\ 000$ 超滤膜的 J_v ($J_{v\text{ 超滤}}$)、 $R_{\text{超滤}}$, 按照式 (5) (6) 计算 J_v 、 R , 根据式 (2) 计算不同质量浓度的苦参碱的 k 。根据苦参碱 pK_a 计算出溶液中离子态质量浓度, 按照式 (7) 构建溶质质量浓度与 k 的幂函数方程, 得到离子态质量浓度计算方程。

苦参提取液、丹参-苦参提取液按相同方法进行纳滤分离, 根据单体成分构建的离子态溶质质量浓度与 k 的幂函数方程为参照, 根据式 (7) 计算复杂溶液苦参碱相较于单体成分分离环境下的离子态质量浓度, 根据式 (8) 计算离子态比例 ($P_{\text{离子态}}$)。

$$J_v = J_{v\text{ 超滤}} - J_{v\text{ 纳滤}} \quad (5)$$

$$R = R_{\text{超滤}} - R_{\text{纳滤}} \quad (6)$$

$$k = aC_{\text{离子态}}^n \quad (7)$$

$$P_{\text{离子态}} = C_{\text{离子态}}/C_{\text{原溶液}} \quad (8)$$

2.5 丹参-苦参配伍提取对溶液粒度变化影响

溶液粒径变化影响分子布朗运动, 可以通过动态激光散射法进行检测^[19]。将苦参提取液及丹参-苦参比例 3:1、3:2、1:1、2:3、1:2 的丹参-苦参提取液以及 4 种混合比例的丹酚酸 B 与苦参碱混合溶液和丹酚酸 B 溶液、苦参碱溶液, 经 $0.45\ \mu\text{m}$ 的微孔滤膜预滤过, 去除干扰性杂质。每份样品分别取适量放入纳米粒度分析仪, 在 $25\ ^\circ\text{C}$ 条件下平衡 5 min 后进行测试。每个样品平行测定 3 次, 取平均值作为最终结果。

2.6 丹酚酸 B-苦参碱混合物形貌表征

分别取适量制备好的丹酚酸 B 提取物溶液、苦参碱提取物溶液, 丹酚酸 B-苦参碱比例为 1:1 的混合溶液。将上述样品滴加于洁净的硅片或载玻片上, 置于真空冷冻干燥机中进行彻底干燥。待样品完全干燥后, 取少量固体粉末, 均匀粘贴在导电胶上进行测试。

除去未粘牢的浮样并喷金后, 置于 SEM 下, 加速电压为 10 kV, 探针电流为 2.0 mA, 放大倍率分别为 5 000、20 000、50 000、200 000 倍, 观察并采集显微图像。

2.7 苦参碱分子态比例定量计算

拟合苦参碱分子态下不同质量浓度 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 的相关性, 结果见表 1 和图 2, 根据相关性散点分布图, 可以看出 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 呈现明显线性相关性, 回归系数均大于 0.99。拟合 k 与分子态苦参碱质量浓度呈幂函数相关性, 结果见图 3, 二者相关性明显, 回归系数大于 0.99, 纳滤数学传质模型成立。拟合不同丹参-苦参配伍比例提取液中

表 1 分子态苦参碱溶液 k 与幂函数方程

Table 1 Mass transfer coefficients k and power function equations of molecular matrine solutions

苦参碱分子态/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$k/(\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1})$	幂函数方程
25.00	3.69	$k=2.174\ 4\ C^{0.162\ 3}$ $R^2=0.991\ 4$
50.01	4.05	
100.02	4.65	
150.00	4.84	
200.01	5.18	

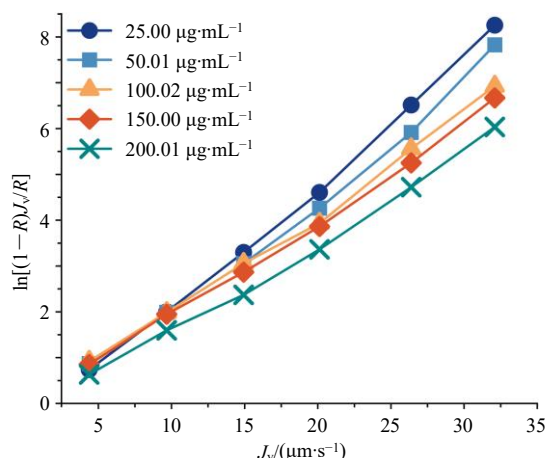


图 2 分子态苦参碱 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 2 Correlation between molecular matrine $\ln[(1-R)J_v/R]$ and J_v

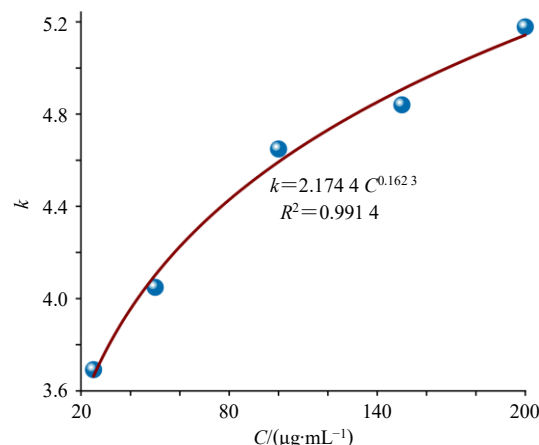


图 3 分子态苦参碱 k 对 C 的相关性

Fig. 3 Correlation between molecular matrine k and C

苦参碱的 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 的相关性曲线, 结果如图 4 所示, 可以看出二者呈现较高线性相关, 回归系数大于 0.90。以分子态苦参碱单体溶液为参照, 根据分子态苦参碱成分 k 与质量浓度的相关性方程, 计算不同情况下分子态苦参碱质量浓度, 进而得到分子态比例, 结果见表 2。

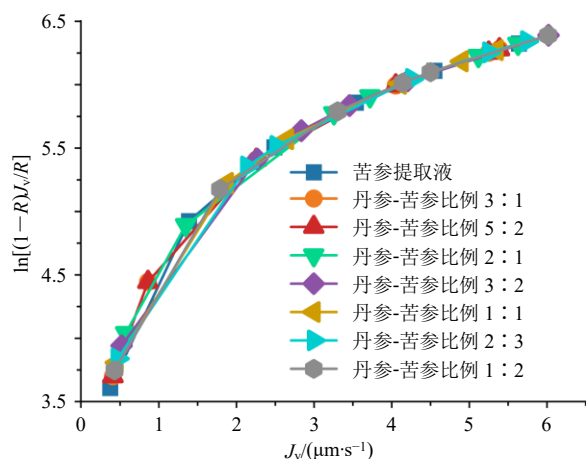


图 4 丹参-苦参提取液分子态苦参碱 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 4 Correlation between molecular matrine $\ln[(1-R)J_v/R]$ and J_v in SMRR-SFR extracting solution

表 2 丹参-苦参提取液中苦参碱分子态、离子态、复合态比例

Table 2 Molecular, ionic, and complex forms of matrine in SMRR-SFR extracting solutions

提取液	分子态/%	离子态/%	复合态/%
苦参提取液	1.12	36.90	61.98
丹参-苦参比例 3:1	1.27	45.83	52.90
丹参-苦参比例 5:2	1.52	51.00	47.48
丹参-苦参比例 2:1	1.91	54.03	44.06
丹参-苦参比例 3:2	1.89	55.68	42.43
丹参-苦参比例 1:1	1.29	56.32	42.39
丹参-苦参比例 2:3	1.81	61.17	36.96
丹参-苦参比例 1:2	1.40	66.73	31.87

苦参碱 pK_a 值为 9.47, 在 pH 值为 11.49 时几乎完全去质子化, 以分子态形式存在。在膜分离过程以孔径筛分为主导, 在 $M\ 300\sim500$ 纳滤膜上, 随着分离体系跨膜压力由 0.2 MPa 增大到 1.2 MPa, 苦参碱的截留率从 30% 上升至 90%, 分子态苦参碱与纳滤膜之间不存在电荷效应, 呈现明显的压力驱动型传质行为。随着质量浓度的升高, k 增大并表现出明显的幂函数相关。表明在一定质量浓度范围内, 浓差极化效应与孔径筛分效应协同促进了分子态苦参碱的跨膜运动。

在提取液中, 苦参碱的分子态质量浓度相对稳定, 均在 1% 左右。苦参碱作为喹啉类碱性生物碱, 其在溶液中的质子化状态易受环境的 pH 值调控。实验测得苦参单煎液及各配伍组提取液的 pH 值处于 5.0~6.0 的弱酸性区间, 低于苦参碱的 pK_a 值。在此 pH 值微环境下, 苦参碱分子质子化强烈, 向离子态与复合态转化, 游离的分子态分布极低。同时, 提取液中富含的柠檬酸、琥珀酸及丹酚酸等多酚酸类在加热提取过程中持续释放, 构建了天然的酸性缓冲体系, 使溶液环境始终稳定在弱酸性范围内。

改变丹参与苦参的配伍比例, 体系的酸性缓冲效应也将苦参碱分子态比例限制在 1.00%~2.00% 的低水平下。丹参与苦参配伍比例对复杂溶液中分子态苦参碱的比例影响不明显, 丹参酚酸类成分不直接影响苦参中苦参碱的分子态比例, 主要通过改变体系整体酸性环境间接影响其存在状态分布, 促进酸碱复合。

2.8 苦参碱离子态比例定量计算

拟合苦参碱离子态下不同质量浓度 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 的相关性, 结果见图 5, 根据相关性散点分布图, 可以看出 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 呈现较高相关性, 回归系数均大于 0.90。拟合 k 与离子态苦参碱质量浓度呈幂函数相关性, 结果见表 3 和图 6, 二者相关性明显, 回归系数大于 0.97, 纳滤数学传质模型成立。

拟合不同丹参-苦参配伍比例提取液中苦参碱 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 的相关性曲线, 结果如图 7, 可以看出二者呈现较高线性相关, 回归系数大于 0.90。

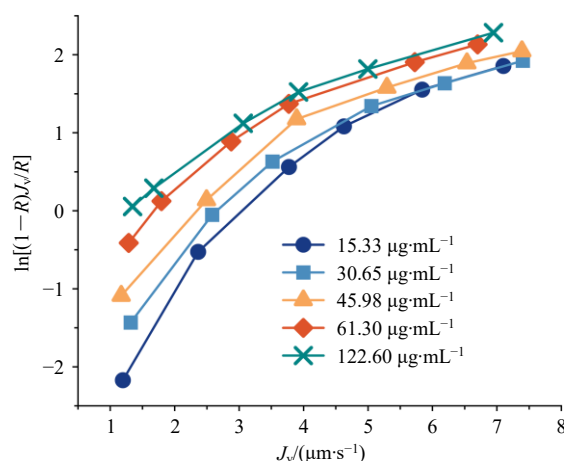


图 5 离子态苦参碱 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 5 Correlation between ionized matrine $\ln[(1-R)J_v/R]$ and J_v

表 3 离子态苦参碱溶液 k 与幂函数方程

Table 3 Mass transfer coefficients k and power function equations of ionized matrine solutions

苦参碱离子态/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$k/(\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1})$	幂函数方程
15.33	1.51	$k=0.818\ 1\ C^{0.237\ 9}$ $R^2=0.970\ 9$
30.65	1.91	
45.98	2.06	
61.30	2.23	
122.60	2.49	

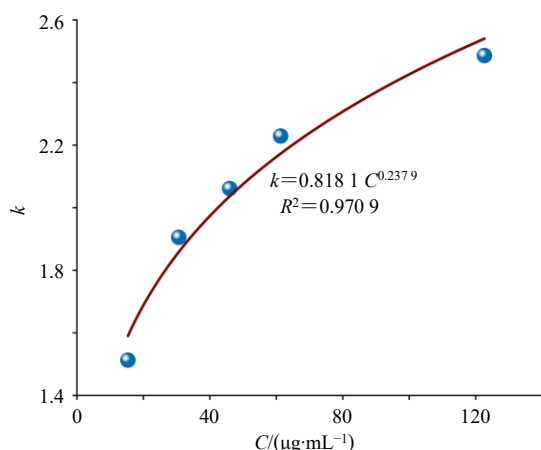


图 6 离子态苦参碱 k 对 C 的相关性

Fig. 6 Correlation between ionized matrine k and C

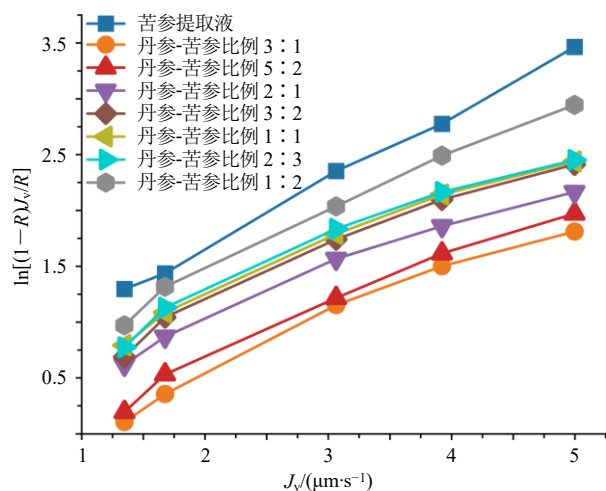


图 7 丹参-苦参提取液离子态苦参碱 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 对 J_v 的相关性

Fig. 7 Correlation between ionized matrine $\ln[(1-R)J_v/R]$ and J_v in SMRR-SFR extracting solutions

以离子态苦参碱单体溶液为参照, 根据离子态苦参碱成分 k 与质量浓度的相关性方程, 计算不同情况下离子态苦参碱质量浓度, 进而得到离子态比例, 结果见表 2。

根据对图 5 不同浓度条件下离子态苦参碱透过数据进行分析, 随着跨膜压力由 0.1 MPa 增大到 0.3

MPa, 离子态苦参碱不同质量浓度下 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 相关性的各数据点的分布差异逐渐减小, 表明离子态苦参碱的电荷效应, 对传质行为的抑制作用在高压条件下被部分削弱; 同时随着溶质浓度的升高, 各压力下离子态苦参碱 $\ln[(1-R)J_v/R]$ 与 J_v 相关性的数据点的聚集程度增强, 相应的 k 由 1.5 上升到 2.5, 压力驱动下的浓差极化效应逐渐占据分离过程的主导地位。

2.9 配伍比例对苦参碱存在状态的影响

基于苦参提取液中苦参碱分子态、离子态比例, 计算得到苦参碱复合或缔合情况, 结果如表 2 所示。根据复杂溶液体系中离子态苦参碱比例变化规律可知, 苦参通过与丹参配伍引起了复杂溶液中离子态苦参碱比例变化, 苦参提取液中离子态苦参碱比例为 36.90%, 丹参-苦参比例 1:1 组提取的复杂溶液中离子态苦参碱比例为 56.32%, 明显升高。

丹参中的酚酸以及其他酸性成分对体系酸性的增强作用, 促进了苦参碱的离子化。随着配伍提取中丹参比例的降低, 苦参碱与丹参中酚酸的复合进程减弱, 使得对应体系的离子态比例增大, 复合态比例减小。苦参提取液和丹参-苦参提取液 pH 值在 5~6 浮动, 计算复杂溶液中离子态苦参碱的比例在 30%~70%, 说明在复杂溶液环境中, 采用单一基于 pH 值和 pK_a 值的理论计算方法, 难以准确地预测复杂溶液中成分各存在状态的比例。

为验证存在状态定量计算模型的稳定性和可靠性, 平行制备丹参-苦参提取液 1:1 配伍组 6 份进行重复性考察, 分别计算体系中苦参碱的分子态、离子态与复合态比例。结果如表 4 所示, 分子态、

表 4 丹参-苦参配伍 (1:1) 提取液中苦参碱存在状态重复性考察结果 ($n=6$)

Table 4 Repeatability investigation results of matrine existence states in SMRR-SFR (1:1) extracting solutions ($n=6$)

实验批次	分子态/%	离子态/%	复合态/%
1	1.25	55.13	43.63
2	1.32	56.84	41.84
3	1.28	57.45	41.27
4	1.34	54.88	43.78
5	1.26	56.41	43.78
6	1.29	57.22	42.33
平均值	1.29	56.32	42.77
标准差	0.03	1.06	1.10
RSD/%	2.65	1.88	2.57

离子态和复合态比例的 RSD 分别为 2.65%、1.88% 和 2.57%，均小于 5%，表明该存在状态定量分析方法具有良好的重复性与精密度。

中药复方的配伍提取对溶液粒度的变化结果如图 8 和表 5 所示，粒度结果显示，随着丹参-苦参配伍体系中丹参比例的增加，溶液中的平均粒径、 ζ 电位绝对值呈现出逐步减小的趋势，说明溶液体系的纳米特征和稳定性发生改变，在酸碱配伍的条件下溶液中，形成了粒径更大的复合物或其他聚集结构，这可能与丹参中的酚酸类成分与苦参中的生物碱类成分的作用相关。

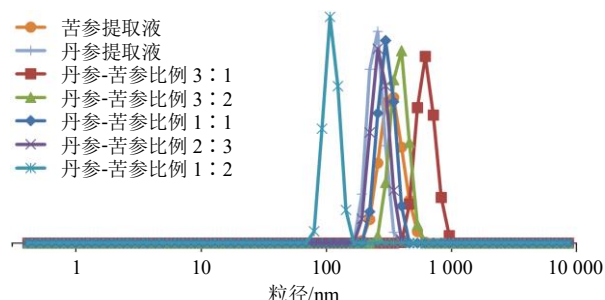


图 8 丹参-苦参提取液粒径分布

Fig. 8 Particle size in SMRR-SFR extracting solutions

表 5 丹参-苦参提取液粒径分布及 ζ 电位

Table 5 Particle size and ζ potential in SMRR-SFR extracts

提取液	平均粒径/nm	分散系数	ζ 电位/mV
苦参提取液	333.67	0.709 7	-17.20
丹参提取液	246.67	1.000 0	-10.61
丹参-苦参比例 3:1	627.67	0.678 3	-19.20
丹参-苦参比例 3:2	382.67	1.000 0	-21.61
丹参-苦参比例 1:1	300.00	0.984 7	-23.75
丹参-苦参比例 2:3	265.67	0.905 3	-24.07
丹参-苦参比例 1:2	108.67	1.000 0	-24.90

观察苦参与丹参单煎液的粒度结果，在 200~300 nm，处于普通纳米聚集体范围，表示在苦参、丹参单煎液中存在一定程度的多成分间的缔合。在二者配伍后溶液中原有的缔合被破坏，形成新的存在形式。合煎后溶液中分子间的作用可能通过以多分子联桥为特征的松散型缔合体或复合胶团的形式存在，使得粒径尺寸变化明显，且存在状态的变化由丹参中的酸性成分为主导。

在苦参提取液中，苦参碱主要以离子态和缔合态形式存在，维持着 333.67 nm 的自组装粒径。当加入低比例丹参合煎时，丹参中的有机酸类成分改变了溶液的 pH 值环境，持续提供 H^+ ，苦参碱离子态比例增加。其自身的静电排斥效应打破了苦参单

煎液中原有的同分子缔合行为，而丹参中酚酸类成分尚难以形成大规模的酸碱复合物，使得此时溶液粒径降低至 108.67 nm。随着丹参配伍比例的持续升高，体系中的酚酸类成分质量浓度占据绝对主导地位，加速了酸碱复合反应，离子态的苦参碱比例下降，与丹参中酚酸结合形成更大微观尺寸的酸碱复合物。

由于丹酚酸 B 等多种酚酸类成分具有多个结合位点，当酚酸类溶质浓度足够高时，通过静电引力、氢键、疏水作用等，将多个苦参碱分子或其他成分桥接在一起。这种复合网络物的空间位阻和水化层极大，随着溶液中丹参中的酸性成分比例增加，该交联网络不断扩张，导致粒径增大，在丹参-苦参 3:1 时达到最大的 627.67 nm。

对丹参中的酚酸类成分与苦参中的生物碱苦参碱的混合溶液进行表征，结果如图 9 和表 6 所示，可以发现丹酚酸 B 与苦参碱混合后溶液粒径发生明显变化，随着丹酚酸 B 比例的增大，溶液粒度增大，为丹参与苦参中酸碱复合物的作用规律分析提供了依据，验证了成分存在状态模型对于配伍后苦参碱缔合或复合状态定量计算的合理性。

对比中药饮片配伍合煎液（表 5）与单体配伍溶液（表 6）的粒径数据可以发现，合煎液的平均

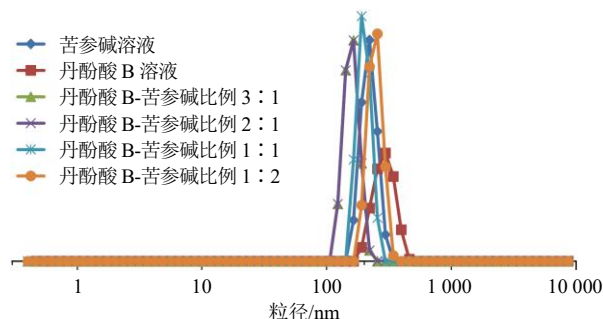


图 9 丹酚酸 B-苦参碱粒径分布

Fig. 9 Particle size of salvianolic acid B-matrine solutions

表 6 丹酚酸 B-苦参碱粒径分布及 ζ 电位

Table 6 Particle size and ζ potential in salvianolic acid B-matrine solutions

溶液	平均粒径/nm	分散系数	ζ 电位/mV
苦参碱溶液	219.23	1.000 0	-17.40
丹酚酸 B 溶液	866.27	0.899 3	-12.95
丹酚酸 B-苦参碱比例 3:1	1 230.87	0.936 7	-28.87
丹酚酸 B-苦参碱比例 2:1	777.33	1.000 0	-30.01
丹酚酸 B-苦参碱比例 1:1	770.37	0.998 7	-31.75
丹酚酸 B-苦参碱比例 1:2	610.53	0.963 7	-35.07

粒径在 108.67~627.67 nm, 且多分散系数普遍偏高, 呈现出高度的多分散性与复杂的微观物相。丹酚酸 B-苦参碱配伍溶液的粒径对比饮片提取液的粒径更大, 在 610.53~1 230.87 nm。在提取物组分配伍体系中, 消除了饮片提取液中果胶、黏液质、淀粉、蛋白质等非活性大分子杂质的干扰。

丹酚酸 B 分子结构中含有羧基和酚羟基, 作为典型的多齿酸性配体, 与双氮碱性分子苦参碱存在静电引力作用, 发生质子转移、多位点氢键缔合、 π - π 共轭堆积等作用。这种强烈的协同效应促使二者构建起结构规整、连续且高度交联的超分子网络聚集体 (如图 10-c 所示), 粒径显著增大且空间构象高度均一。在饮片合煎液中, 共存的杂质大分子会产生空间位阻, 会阻碍酸碱复合物的扩张, 限制其尺度; 同时, 杂质大分子可与活性成分发生无序

的竞争性结合, 破坏了酸碱复合物的完整性, 导致聚集体尺寸发生变化。

丹酚酸 B 提取物、苦参碱提取物、丹酚酸 B-苦参碱复合物的 SEM 结果如图 10 所示。丹酚酸 B 主要呈现出分子间有序排列的结晶特征。苦参碱呈现出相对规则的球形或结晶状聚集体, 表面具有高度折叠的纳米片层结构。这种相对独立、边界清晰的微观球形组装体, 也反映了单一生物碱在体系中相对有序的缔合行为。当两者混合发生酸碱复合后, 展现出了与前两者截然不同的微观形貌, 丹酚酸 B 的结晶状态消失, 呈现出表面高度平滑、结构相互交融、具有明显延展性和连续性的树枝状或粗条索状结构。丹酚酸类成分与苦参碱发生离子交换与氢键缔合, 形成具有一定延展性的自组装交联聚集体。

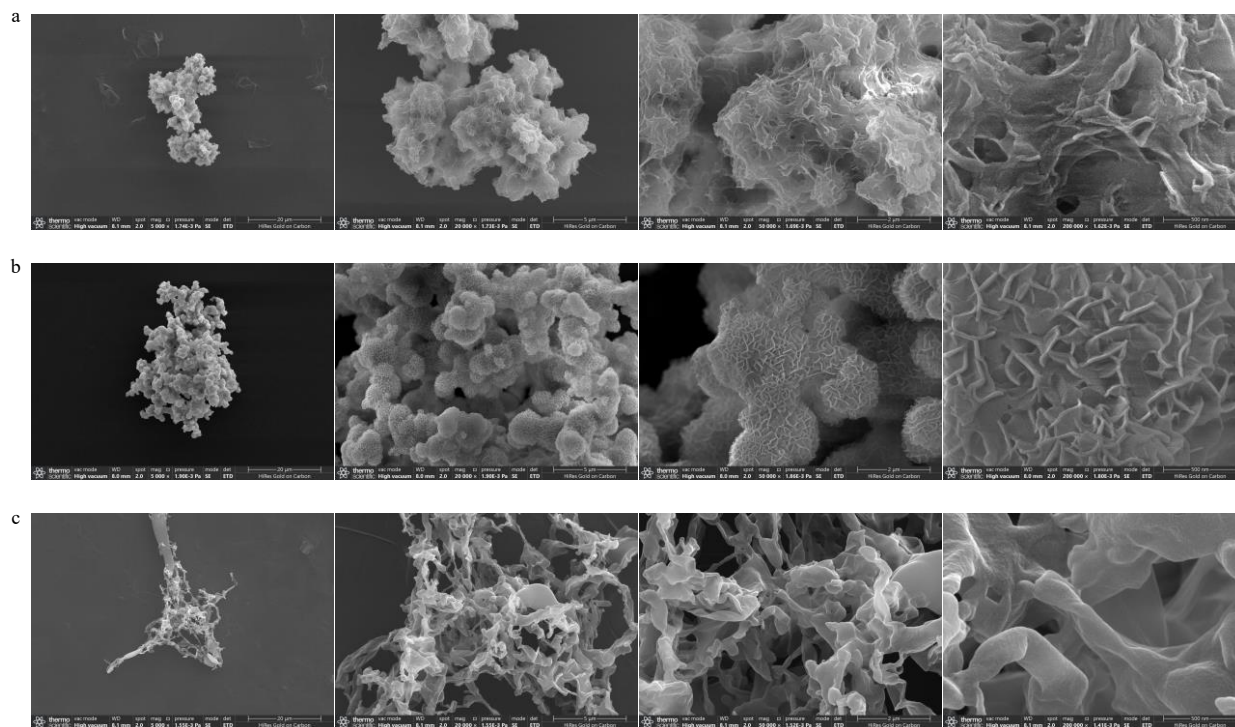


图 10 丹酚酸 B 提取物 (a)、苦参碱提取物 (b)、丹酚酸 B-苦参碱复合物 (c) 的 SEM 图

Fig. 10 SEM images of salviolic acid B extract (a), matrine extract (b), salviolic acid B-matrine complex (c)

3 讨论

中药的临床应用多采用复方配伍, 衍生出多成分、多状态共存的复杂溶液环境, 促进了成分间的相互作用, 其中酸碱复合、氢键缔合现象突出。受限于直接检测与间接表征技术手段的限制, 目前成分存在状态的定量分析方法的应用存在一定的局限性, 前期建立存在状态定量计算方法, 主要是根据分子态、离子态在纳滤膜分离过程中的电荷效应

和分子筛分效应差异构建分子态的定量分析模型, 对于离子态的定量计算的准确度还需要进一步优化。为了进一步提升存在状态解析的准确性, 结合纳滤与超滤分离原理, 放大离子态和分子态的分离差异性, 构建了一种适用于离子态成分定量计算的分析方法。

基于纳滤、超滤的分离行为与传质特征, 对丹参-苦参配伍体系中苦参碱的存在状态进行了定量

解析,并结合动态光散射粒度检测和 SEM 微观形貌表征结果,建立了一种基于成分存在状态与膜分离 k 相关性的研究模式,适用于对复杂溶液中成分分子态、离子态、缔合态/复合态的解析,实现了从“分离行为差异-存在状态变化-微观物态表征”系统分析复杂溶液体系中酸碱配伍的存在状态变化规律。发现复方配伍并非简单的物理混合,而是通过酸碱相互作用改变溶液环境体系,成分以多种存在状态形式分布。在明确中药配伍对成分状态的相关性研究基础上,进而关联制药过程中的“生产参数-存在状态-物质传递”的内在关联性,将有助于推动制药过程由经验化调控向有序化生产转变。

在复杂溶液环境中,酚酸与生物碱之间常存在解离抑制、基团交换和氢键缔合等行为。金银花在提取、浓缩至醇沉的制药工艺中,指标成分受解离抑制与分子缔合影响,存在状态改变直接影响物质传递规律^[20];丹参-枳实等复方溶液中,因发生酸碱复合反应,多种有效成分常以极高的复合态比例存在^[21]。因溶液环境导致的存在状态变化,直接影响了制药过程中物质传递行为。然而,酸碱复合反应机制的不明晰,限制了中药复杂溶液体系中成分状态的定量解析。

本研究所构建的成分状态定量计算模型,解决了“依靠化学结构经验性调控制药参数,而忽略其存在状态改变引起的物质传递差异”的局限性。通过定量解析中药有效成分在复杂溶液环境中分子态、离子态、复合态的组成比例,有望在浓缩、醇沉、萃取、树脂吸附、滤过等各个制药环节中,拟合存在状态与物质传递的数学相关性,为“制药参数-成分状态-物质传递”的有序化生产调控模式,提供了技术可行性,将有助于提升中药制剂批次间质量的均一性与稳定性。

中药复杂溶液中成分存在状态定量计算模型适用于以酸碱相互作用为主导机制的中药复方体系,如生物碱-酚酸类、生物碱-鞣质类等作用形式,对于多成分复杂体系中多重相互作用的叠加效应存在一定的局限性,难以区分具体精细的结构差异。对此可制备相应的复合物/缔合物进行有序拆分,与核磁共振、小角 X 射线散射等结构表征方法联用^[22],增加方法的普适性,更有助于解析中药复杂体系,为解决中药制剂生产中遇到的成分存在状态不清晰而引起的质量问题提供更完善的技术支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李文竹,张禄权,李白玲,等. 基于质量源于设计理念的丹参浓缩膏石硫工艺优化研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2302-2311.
- [2] 王明娟,胡晓茹,戴忠,等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计” [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 948-954.
- [3] Shimul I M, Moshikur R M, Nabila F H, *et al.* Formulation and characterization of choline oleate-based micelles for co-delivery of luteolin, naringenin, and quercetin [J]. *Food Chem*, 2023, 429: 136911.
- [4] Pang X, Lu Z, Du H L, *et al.* Hyaluronic acid-quercetin conjugate micelles: Synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 123: 778-786.
- [5] Du Z Y, Xu N, Yang Y, *et al.* Study on internal structure of casein micelles in reconstituted skim milk powder [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 437-452.
- [6] 董治国,周容,何金凤,等. 膜分离技术在中药绿色制造中的应用与展望 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4225-4234.
- [7] Li C Y, Ma Y, Tang S W, *et al.* Recent advances of nanofiltration separation in pharmaceutical field from water to organic solution [J]. *J Mol Liq*, 2024, 409: 125482.
- [8] 邢丹彤,丘燃云,沈欣,等. 中药复杂溶液环境中成分存在状态解析及制药控制研究 [J]. 中草药, 2026, 57(3): 1123-1137.
- [9] 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.
- [10] Xu Y Y, Shen X, Qiu R Y, *et al.* Study of interfacial competitive distribution and synergistic permeation in nanofiltration separation of *Salvia divinorum* acids from the aqueous extract [J]. *J Water Process Eng*, 2024, 66: 106096.
- [11] 吴鑫,左雯雯,金立阳,等. 没食子酸-生物碱配伍存在状态的分析 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1416-1420.
- [12] 胡萍,蔡勤华,杨文,等. 消疣汤治疗尖锐湿疣及对复发率的影响 [J]. 陕西中医, 2012, 33(1): 56-57.
- [13] 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.
- [14] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 219.
- [15] 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.

- [16] 章莲, 徐扬阳, 李存玉, 等. 中药复杂溶液中纳滤技术的应用特点及挑战 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(7): 919-927.
- [17] Wang W B, Zhang K Y, Wang J, *et al.* Optimizing nanofiltration membrane pore size and charge via blended acyl chloride monomers for efficient lithium-magnesium separation [J]. *Desalination*, 2026, 619: 119560.
- [18] Mao X, Xu N Y, Shi X Y, *et al.* Integration of charge repulsion and size exclusion effects into the skin layer matrix for enhanced Mg^{2+}/Li^{+} nanofiltration separation [J]. *J Membr Sci*, 2025, 713: 123315.
- [19] Georgiev G S, Dakova I G. Study of radical methyl methacrylate-methacrylic acid copolymerization in isopropyl alcohol by dynamic laser scattering and ^{13}C -NMR spectroscopy [J]. *Eur Polym J*, 1994, 30(12): 1417-1424.
- [20] 丘燃云, 邢丹彤, 沈欣, 等. 基于纳滤传质模型分析热毒宁注射液中绿原酸存在状态与浓缩工艺传递规律的相关性 [J]. 中草药, 2026, 57(1): 86-94.
- [21] 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.
- [22] 上海药品审评核查中心. 制药过程分析技术应用指南 [M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2023: 66-75.

[责任编辑 郑礼胜]