

# 生物碱类成分的纳滤传质行为与分子结构的相关性

李存玉<sup>1,2</sup>, 支兴蕾<sup>1</sup>, 李贺敏<sup>1</sup>, 李红阳<sup>1</sup>, 彭国平<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 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:** 本文基于纳滤分离中的电荷排斥效应和溶解-扩散效应, 针对常见生物碱小檗碱、苦参碱和水苏碱, 基于纳滤传质数学模型, 分析传质行为与溶液环境、分子结构的相关性。结果表明,  $\ln[(1-R_o) \cdot J_v/R_o]$  与  $J_v$  呈线性相关, 回归系数均大于 0.9。相较于符合分子筛分的超滤分离行为, 在不同 pH 溶液环境中, 3 种生物碱的传质系数呈现出:  $\text{pH } 3.00 < \text{pH } 7.00 < \text{pH } 10.00$ , 随着酸碱度改变, 成分从离子态向游离态过渡, 在电荷效应和溶解-扩散效应作用下, 溶质易接近膜表面进而透过纳滤膜, 且与膜面吸附趋向性结果相互验证。生物碱的纳滤传质行为与成分存在状态、分子量大小具有相关性。离子状态时, 电荷效应主导分离行为; 分子状态存在时, 与分子量大小相关。本文以酸碱梯度变化的生物碱为例, 分析纳滤传质过程与分子结构的相关性, 进一步阐明了生物碱类成分纳滤分离机制, 为生物碱类成分的常温化精制分离提供理论基础。

**关键词:** 生物碱; 小檗碱; 苦参碱; 水苏碱; 分子结构

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 12-1963-05

## The correlation of molecular structure and nanofiltration mass transfer behavior of alkaloids

LI Cun-yu<sup>1,2</sup>, ZHI Xing-lei<sup>1</sup>, LI He-min<sup>1</sup>, LI Hong-yang<sup>1</sup>, PENG Guo-ping<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** Based on the charge repulsion and solution-diffusion effect in nanofiltration separation, the correlation among mass transfer behavior, solution environment and molecular structure of three typical alkaloids from medicine was analyzed by nanofiltration mass mathematical model. The experiment revealed a linear relationship between  $\ln[(1-R_o) \cdot J_v/R_o]$  and  $J_v$ , and the regression coefficients were all greater than 0.9. Compared with the ultrafiltration separation behavior conforming to molecular sieve, the mass transfer coefficient of three alkaloids under different pH was  $\text{pH } 3.00 < \text{pH } 7.00 < \text{pH } 10.00$ . As the pH changed, the state of alkaloid transit from ionic state to a free state, the alkaloid could easily approach the membrane surface and pass through the nanofiltration membrane with charge repulsion and solution-diffusion effects, and the results were verified by the membrane adsorption tendency. The nanofiltration mass transfer of alkaloids is related to the state and molecular weight. In the ionic state, the charge effect produces separation behavior, and the molecular state is related to the molecular weight. The separation mechanism of nanofiltration for alkaloids was clarified further by analyzing the correlation of nanofiltration mass transfer behavior and molecular structure. The results of nanofiltration technology provide references for separation of alkaloids at room temperature with fast separation and low energy consumption.

收稿日期: 2018-07-05; 修回日期: 2018-09-05.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503258, 81603307); 江苏省高校自然科学基金资助项目 (17KJB360010); 国家中药标准化行动计划资助项目 (ZYBZH-C-JS-34).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-86798186, E-mail: guopingpeng@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0619

**Key words:** alkaloids; berberine; matrine; stachydrine; molecular structure

制药过程中因热处理精制引起成分转化分解是药行业难以避免的技术难题,目前多采用低压、低温浓缩精制,减少热处理引起的成分损失<sup>[1]</sup>。纳滤作为膜分离技术的一种,可在室温条件下实现溶剂与溶质高效分离,对热敏性成分的富集具有明显的技术优势,目前已初步应用于酚酸和生物碱类的成分分离<sup>[2,3]</sup>。纳滤膜分离层的荷电特征和多孔性,其分离模型呈现出多样性,经典模型中的电荷效应、溶解-扩散模型、细孔模型和立体位阻模型多是基于无机离子的分离行为拟合建立<sup>[4-6]</sup>,而对药物成分的纳滤分离机制研究尚不清晰。尤其是含生物碱类成分的复杂溶液,成分分子大小、存在状态等多种因素与分离行为相关,其分离机制尚待进一步探索。

生物碱类成分的碱性强度与氮原子状态、成分结构相关,结合常见的生物碱,以分子结构和碱性特征为参数,选择小檗碱 (235.1 Da)、苦参碱 (264.4 Da) 和水苏碱 (144.2 Da) 为研究对象,根据前期研究建立的纳滤传质模型,基于超滤分离及纳滤膜面趋向性,分析纳滤传质行为与生物碱类存在状态、分子结构的相关性,探索生物碱类成分的纳滤分离机制。

## 材料与方法

**仪器** Agilent 1100 高效液相色谱仪 (VWD 检测器,美国 Agilent 公司); Watec2695 高效液相色谱仪 (Alltech ELSD 6000 检测器,美国 Waters 公司); TNZ-1 型纳滤分离设备 (南京拓钰医药科技有限公司); PB-10 型 pH 计 (德国 Sartorius 集团); AL204 万分之一电子天平 (瑞士 METTLER TOLEDO 集团)。

**材料** 复合聚酰胺纳滤膜 (截留相对分子质量: 800)、复合聚酰胺纳滤膜片 (尺寸 0.5 cm×0.5 cm, 截留相对分子质量: 800)、聚醚砜超滤膜 (截留相对分子质量: 1000) (南京拓钰医药科技有限公司)。

**药品与试剂** 小檗碱提取物 (批号 20160720)、苦参碱 (批号 20171010)、水苏碱提取物 (批号 20171109), 质量分数均>95%, 购自南京泽朗生物科技有限公司; 盐酸小檗碱对照品 (批号 110713-200911)、苦参碱对照品 (批号 110805-200508)、盐酸水苏碱对照品 (批号 110712-201111), 购自中国食品药品检定研究院; 甲醇、乙腈、冰醋酸为色谱纯, 水为纯化水, 其他试剂均为分析纯。

## 溶液的制备

**盐酸小檗碱对照品溶液** 精密称取干燥至恒定质量的盐酸小檗碱对照品 3.64 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 配制成每毫升含盐酸小檗碱 0.364 mg 的溶液。

**苦参碱对照品溶液** 精密称取干燥至恒定质量的苦参碱对照品 2.64 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 配制成每毫升含苦参碱 0.264 mg 的溶液。

**盐酸水苏碱对照品溶液** 精密称取干燥至恒定质量的盐酸水苏碱对照品 2.54 mg, 置于 5 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 配制成每毫升含盐酸水苏碱 0.508 mg 的溶液。

**供试品溶液** 精密称取小檗碱、苦参碱、水苏碱提取物适量, 纯化水超声溶液, 分别配制质量浓度为 100 μg·mL<sup>-1</sup> 的单一成分的供试品溶液。

**超滤分离** 通过管道连接包含蠕动泵、膜组件和压力表的膜分离系统, 将供试品溶液置于超滤分离系统中, 待所考察 3 种生物碱与超滤膜间的吸附-解吸附趋于稳定时, 储液罐中混匀取样为平衡液, 进而将溶液进行超滤并收集超滤液, 待超滤完成后, 超滤液端容器混匀, 取样为超滤液。其中, 平衡液与超滤液分别采用液相检测, 计算溶液中指标成分浓度, 并计算成分透过率。

**纳滤分离** 根据已有的研究基础<sup>[7]</sup>, 组装纳滤系统, 将药液置于纳滤系统中进行循环平衡, 待储液罐中 3 种指标性成分浓度趋于稳定时, 取样平衡液, 进而将溶液进行纳滤, 待纳滤完成后, 取样纳滤液。制备得到的平衡液和纳滤液, 供高效液相检测, 计算溶液中指标成分浓度, 并计算成分截留率。

结合小檗碱、苦参碱和水苏碱的解离常数, 以及超滤膜、纳滤膜材质在酸碱环境中的兼容性, 调节供试品溶液 pH 为 3.00、7.00 和 10.00, 分析溶液酸碱度对超滤、纳滤分离行为的影响。

**样品检测** 色谱条件<sup>[8,9]</sup>: 小檗碱、苦参碱: SCIENTIFIC C18 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长: 230 nm; 流速: 1 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量: 10 μL; 流动相: 甲醇-乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (每 100 mL 含十二烷基磺酸钠 0.1 g), 比例 40:20:40。水苏碱: HanbonHedera NH<sub>2</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.2% 冰醋酸溶液 (80:20); 流速

1 mL·min<sup>-1</sup>; 蒸发光散射检测器检测, 蒸发光散射检测器漂移管温度 78 °C, 气体流速 2.0 L·min<sup>-1</sup>; 进样量 10 μL。

线性关系: 精密吸取盐酸小檗碱对照品溶液 0.50、1.00、1.50 和 2.50 mL, 分别置于 5 mL 量瓶中, 流动相溶液定容至刻度, 对系列浓度及原对照品溶液采用 Agilent 1100 高效液相色谱仪检测, 以峰面积为纵坐标 ( $Y$ ), 对照品溶液浓度为横坐标 ( $X$ ), 得线性回归方程, 盐酸小檗碱:  $Y = 7.22X + 21.91$ ,  $R^2 = 0.9996$ , 在 36.4~364 μg·mL<sup>-1</sup> 内线性关系良好; 苦参碱采用相同检测方法, 线性回归方程:  $Y = 4.62X + 17.17$ ,  $R^2 = 0.9995$ , 在 26.4~264 μg·mL<sup>-1</sup> 内线性关系良好; 精密吸取盐酸水苏碱对照品溶液 1、2、5、10 和 20 μL, 采用 Waters e2695 高效液相色谱仪检测, 以峰面积积分值取对数后的值为纵坐标 ( $Y$ ), 对照品进样量 (μg) 取对数后的值为横坐标 ( $X$ ), 得线性回归方程  $Y = 1.04X + 4.55$ ,  $R^2 = 0.9994$ , 盐酸水苏碱线性范围为 0.508~10.16 μg。

**透过率和截留率计算** 分别精密吸取纳滤 (或超滤) 分离过程中产生的平衡液、纳滤 (或超滤) 液, 按上述相关项下的检测条件, 计算待测组分的质量浓度, 按式 (1) 计算透过率, 按式 (2) 计算截留率。

$$T(\%) = \frac{C_1}{C_2} \times 100\% \quad (1)$$

$$R(\%) = (1 - \frac{C_1}{C_2}) \times 100\% \quad (2)$$

式中,  $T$  为透过率;  $R$  为截留率;  $C_1$  为纳滤 (超滤) 液中待测组分质量浓度;  $C_2$  为平衡液中待测组分质量浓度。

**纳滤传质参数拟合** 纳滤分离过程中待分离成分首先与接近膜分离层表面, 进而通过操作压力差、浓度差产生的化学势推动下透过纳滤膜, 其中操作压力分别为 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 和 1.2 MPa。纳滤分离过程中的膜通量及传质性能方程可表达为:

$$J_V = L_p(p - \Delta p) \quad (3)$$

$$N_A = \frac{DK}{d} \cdot (C_m - C_p) \quad (4)$$

式中,  $J_V$  为膜通量, m·s<sup>-1</sup>;  $L_p$  为纯水透过系数, L·(m<sup>2</sup>·h·Pa)<sup>-1</sup>;  $p$  为操作压力, Pa;  $\Delta p$  为渗透压差, Pa;  $K$  为分配系数;  $d$  为膜厚度, cm;  $DK/d$  用于表征膜传质性能, cm·s<sup>-1</sup>;  $N_A$  为溶质体积通量, mol·(cm<sup>2</sup>·s)<sup>-1</sup>;  $C_m$  为纳滤膜表面溶质浓度, mol·L<sup>-1</sup>;  $C_p$  为纳滤液中溶质浓度, mol·L<sup>-1</sup>。

通过查阅文献<sup>[10]</sup>, 基于纳滤分离电荷效应和溶解-

扩散效应, 对溶质表观截留率与传质系数  $k$  进行拟合运算, 建立纳滤传质数学模型, 通过  $\ln[(1-R_0) \cdot J_v / R_0]$  对  $J_v$  进行线性拟合, 见方程式 (5), 斜率为  $1/k$ , 截距为  $\ln[DK/d]$ , 从而分析成分的纳滤传质规律。

$$\ln[(1-R_0) \cdot J_v / R_0] = \ln[DK/d] + \frac{J_v}{k} \quad (5)$$

**膜面趋向性分析** 取单一生物碱供试品溶液各 50 mL 置具塞锥形瓶中, 分别采用 10% NaOH 水溶液或 5% HCl 水溶液调节溶液 pH 为 3.00、7.00 和 10.00, 加入复合聚酰胺纳滤膜片 5 g, 室温下放置 6 h, 不时振摇, 分别于 0、1、2、3、4、5 和 6 h 取样, 采用高效液相色谱仪检测吸附前后药液中生物碱含量, 以时间为横坐标, 溶液中生物碱吸附率为纵坐标, 分析 3 种生物碱的膜面趋向性。

## 结果

### 1 超滤分离行为研究

分析表 1 中数据可以得出, 随着溶液酸碱性从 3.00 升高至 10.00, 3 种生物碱类成分的透过率未发生明显变化, 说明溶液酸碱度对成分超滤透过行为影响较小。对比所考察 3 种生物碱的分离行为, 以透过率为指标: 水苏碱 > 小檗碱 > 苦参碱, 在不富有电性的超滤中, 成分分离符合分子筛分规律。在 3 种 pH 条件下, 因成分解离常数差异, 当成分存在状态于游离态和解离态过渡时, 透过率并未发生明显变化, 说明此时溶液中成分未发生缔合或复合反应, 多以单一分子态或离子态形式存在。

### 2 纳滤传质行为分析

**2.1 小檗碱** 通过  $\ln[(1-R_0) \cdot J_v / R_0]$  对  $J_v$  进行线性拟合 (表 2), 在 3 种酸碱度溶液环境下, 拟合方程回归系数  $R^2$  均大于 0.99, 小檗碱纳滤传质方程线性关系较好。随着溶液 pH 由 10.00 降低至 3.00, 小檗碱传质系数  $k$  呈现下降趋势, 从图 1A 中可以看出, 在 pH

**Table 1** Ultrafiltration separation behavior of three alkaloids under different pHs

Component	pH	Transmittance / %
Berberine	3.00	84.60 ± 1.09
	7.00	83.23 ± 1.20
	10.00	81.82 ± 0.97
Matrine	3.00	76.45 ± 0.85
	7.00	73.08 ± 0.83
	10.00	73.45 ± 0.76
Stachydrine	3.00	96.36 ± 1.51
	7.00	95.25 ± 1.44
	10.00	93.07 ± 1.45

**Table 2** The values of mass transfer coefficient ( $k$ ) and logarithm of mass transfer performance ( $\ln[DK/\delta]$ ) of alkaloids under different pHs

Component	pH	$k/10^{-6} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$	$\ln[DK/\delta]$	$R^2$
Berberine	10.00	25.38	-11.15	0.990 7
	7.00	22.17	-12.66	0.990 2
	3.00	21.28	-13.30	0.994 0
Matrine	10.00	27.78	-10.45	0.97 08
	7.00	26.60	-11.06	0.983 8
	3.00	22.73	-12.54	0.983 2
Stachydrine	10.00	28.33	-9.91	0.986 1
	7.00	24.63	-11.18	0.991 9
	3.00	21.37	-12.86	0.980 9

3.00 和 7.00 条件下,  $\ln[(1-R_0)\cdot J_v/R_0]$  和  $J_v$  的相关性数据点相对集中, 因小檗碱酸碱解离常数为 11.53, 在上述溶液环境下, 成分解离程度较高, 与纳滤膜表面带有同种电荷的分离层排斥效应较强, 而表现出难以跨膜传质的现象, 因此传质系数相对偏低。随着 pH 升高至 10.00, 虽然小檗碱仍以解离态为主要存在状态, 此时分子态小檗碱因不受电荷排斥效应影响, 依靠压力和浓度差推动透过纳滤膜, 传质系数也随之增加, 因此小檗碱的纳滤分离主要是电荷效应作为主导的传质过程。

**2.2 苦参碱** 苦参碱结构中的氮原子碱性强度弱于季铵碱, 但是其分子量稍大于小檗碱。对比表 2 中数据可知, 在相同溶液环境中, 苦参碱传质系数相对高于小檗碱, 结合图 1B 中  $\ln[(1-R_0)\cdot J_v/R_0]$  和  $J_v$  的相关性数据分布情况, 在 pH 7.00 和 10.00 条件下, 苦参碱酸碱解离常数为 6.22, 此时溶液中以游离态为主要存在状态, 在纳滤分离时主要是浓度和操作压力主导其传质过程, 呈现出相关性数据点相对集中。在 pH 3.00 时  $\ln[(1-R_0)\cdot J_v/R_0]$  和  $J_v$  的相关性数据分布相对独立, 以解离态形式存在的苦参碱与纳滤膜存在电荷排斥, 其传质系数相对较低。

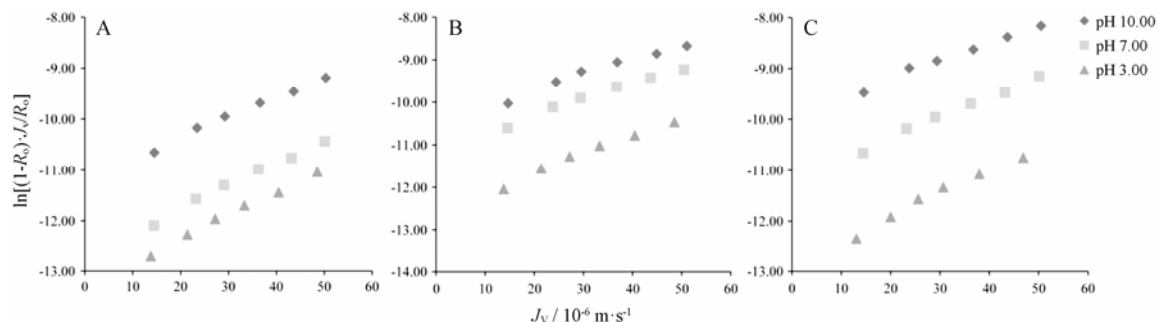
在相同溶液环境下时, 小檗碱与苦参碱表现出

跨膜传质的差异性, 是由分子结构和存在状态所决定的, 苦参碱分子量稍大于小檗碱带来的传质位阻效应, 并未有效降低其传质系数, 反而高于小檗碱, 说明分子量接近的生物碱类成分的解离状态在纳滤分离时起主导作用。

**2.3 水苏碱** 分子质量为 144.2 Da、解离常数为 7.85 的水苏碱在 3 种 pH 条件下表现出有别于苦参碱与小檗碱的纳滤传质规律,  $\ln[(1-R_0)\cdot J_v/R_0]$  和  $J_v$  的相关性数据分布未出现相对集中的现象 (图 1C), 说明 pH 相对应的水苏碱存在状态正发生明显的转折阶段, pH 3.00 时以水苏碱离子化与膜电荷排斥, 因此传质系数偏低 (表 2), 且低于苦参碱, 与小檗碱相似。随着 pH 升高, 水苏碱传质系数也随之升高, pH 7.00 时苦参碱>水苏碱>小檗碱, 游离态的苦参碱较游离-离子共存的水苏碱更易接近纳滤膜分离层进而透过, 而不是分子大小决定透过的难以程度。pH 10.00 时水苏碱>苦参碱>小檗碱, 此时水苏碱和苦参碱主要以分子态形式参与膜分离, 呈现出以分子大小决定传质行为的结果。

**3 生物碱的膜面趋向性**

通过分析 3 种 pH 溶液环境中生物碱在纳滤膜表面的吸附行为 (图 2), 推测在纳滤传质过程中成分分离的膜面趋向性。随着 pH 值升高, 3 种成分均出现吸附率升高的趋势, 说明此时生物碱更容易接近纳滤膜而吸附于膜材质中, 且在 pH 3.00 和 7.00 时均呈现出吸附程度大小: 苦参碱>水苏碱>小檗碱, 说明膜面趋向性小檗碱较其他两种生物碱难以进入膜表面, 此结果与传质系数大小规律相符。在 pH 升高至 10.00 时, 水苏碱在纳滤膜中的吸附强于其余二者, 因此容易进入膜表面而通过纳滤膜, 与表 2 中水苏碱传质系数变化规律相符, 分析 3 种生物碱在不同酸碱条件下, 游离态形式存在的成分因不受电荷排斥效应的影响, 且游离态的单一分子表面能高, 趋向于吸附在膜表面, 进而在压力和浓度差的推动下, 实现跨膜传质。



**Figure 1** The correlation of logarithm of the correlation of membrane flux and rejection ( $\ln[(1-R_0)\cdot J_v/R_0]$ ) and membrane flux ( $J_v$ ) under different pHs. A: Berberine; B: Matrine; C: Stachydrine

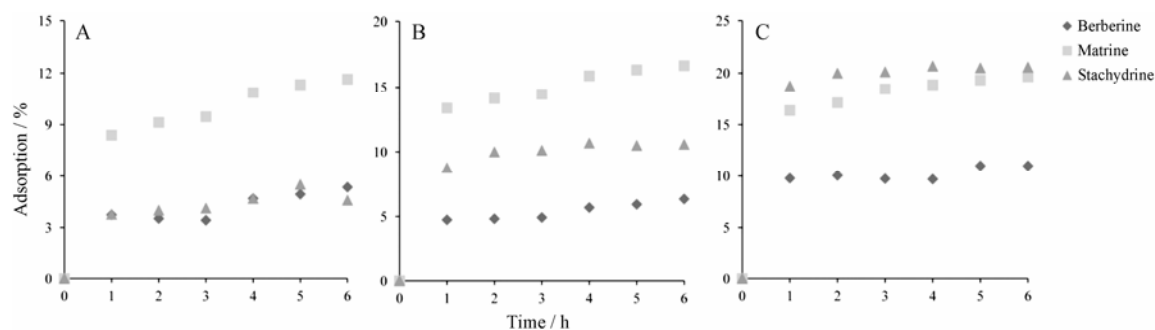


Figure 2 Adsorption behaviors of alkaloids under pH 3.00 (A), pH 7.00 (B) and pH 10.00 (C)

## 讨论

生物碱是存在于自然界中的一类含氮碱性有机化合物,多具有抗炎、抗肿瘤等药理活性<sup>[11,12]</sup>。在成分精制过程中热处理会引起与活性相关性的官能团、立体结构等变化,无热效应的纳滤分离技术优势明显,而生物碱类因结构多样、分离机制尚不清晰,以碱性梯度变化的小檗碱、苦参碱和水苏碱为例分析纳滤分离行为与其结构的相关性。研究发现,在排除电荷效应的前提下,3种生物碱在超滤和纳滤中的分离行为与分子大小相关,其中分子量与纳滤传质系数呈现负相关性。

纳滤膜分离层的荷电性,分子量偏小的水苏碱在 pH 3.00 水溶液中的传质系数小于苦参碱,而与小檗碱相近,苦参碱分子量接近水苏碱两倍,且大于小檗碱,苦参碱传质系数大于其他二者,最易实现跨膜传质,说明电荷效应主导的纳滤分离,此时溶质分子量大小对分离效应影响可以忽略。随着 pH 升高至 10.00,小檗碱的膜面趋向性并未发生明显改变,水苏碱呈现出与小檗碱相似逐步过渡至与苦参碱相似,在纳滤传质系数变化规律中也得到体现,推测在水溶性较好的成分中,可以通过生物碱的膜面趋向性初步判断纳滤传质系数,判断其分离行为。

生物碱类成分因水溶性差异,如酰胺型生物碱并不适用于水溶液环境下的纳滤分离,溶剂组成会引起成分存在状态变化,进而改变膜面传质行为,结合目前有机溶液精制处理手段的单一性,后续研究会将溶液环境逐步由水向有机溶剂过渡<sup>[13]</sup>,明确药物成分分离机制,为制药行业推进绿色分离理念提供技术支撑。

## References

- [1] Bódalo A, Gómez E, Hidalgo AM, et al. Nanofiltration membranes to reduce phenol concentration in wastewater [J]. *Desalination*, 2009, 245: 680–686.
- [2] Avram AM, Morin P, Brownmiller C, et al. Concentrations of polyphenols from blueberry pomace extract using nanofiltration [J]. *Food Bioprod Process*, 2017, 106: 91–101.
- [3] Li CY, Ma Y, Liu LC, et al. Exploring correlation between molecular state and nanofiltration mass transfer process of synephrine from *Citrus aurantium* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2017, 42: 4598–4603.
- [4] Zedel D, Kraume M, Drews A. Modelling and prediction of organic solvent flux and retention of surfactants by organic solvent nanofiltration [J]. *J Membr Sci*, 2017, 544: 323–332.
- [5] Vezzani D, Bandini S. Donnan equilibrium and dielectric exclusion for characterization of nanofiltration membranes [J]. *Desalination*, 2002, 149: 477–483.
- [6] Kumar VS, Hariharan KS, Mayya KS, et al. Volume averaged reduced order Donnan steric pore model for nanofiltration membranes [J]. *Desalination*, 2013, 322: 21–28.
- [7] Li CY, Wu X, Gu JM, et al. Correlation of molecular weight and nanofiltration mass transfer coefficient of phenolic acid composition from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2018, 43: 1453–1458.
- [8] Wang H, Mao CQ, Zhou Y, et al. HPLC simultaneous determination of matrine and berberine in shule lotion [J]. *Chin J Exp Trad Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2014, 20: 88–90.
- [9] Li CY, Ma Y, Liu YZ, et al. Optimize concentrate process of alkaloid from *Leonurus japonicus* by ultrafiltration-nanofiltration coupling technology [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2017, 42: 100–106.
- [10] Murthy ZVP, Gupta SK. Estimation of mass transfer coefficient using a combined nonlinear membrane transport and film theory model [J]. *Desalination*, 1997, 109: 39–49.
- [11] Wang KX, Gao L, Zhou YZ, et al. Network pharmacology-based study of anti-hepatoma effects and mechanisms of matrine [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2017, 52: 888–896.
- [12] Lin Y, Si SY, Jiang JD. Antibacterial activity of berberine [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2018, 53: 163–168.
- [13] Lively RP, Sholl DS. From water to organics in membrane separations [J]. *Nat Mater*, 2017, 16: 276–279.