中药复杂溶液中纳滤技术的应用特点及挑战

章 莲[1]，徐扬阳[1]，李存玉[1,2,3]*，支兴蕾[1]，彭国平[1,2,3]

（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；
3. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室，江苏连云港 222047）

摘要：纳滤技术的无热效应特点使其能够应用于精制、分离中药中的热敏性成分。然而，随着分离环境由水向有机溶液的过渡，纳滤分离层的物理化学性质发生变化，导致适用于水溶液环境的分离模型难以指导有机溶液的有序化分离。可基于电荷效应、溶解 - 扩散效应、孔径筛分效应，探索纳滤分离的特征，并结合中药成分的存在状态和制剂生产规律，探索溶液环境对纳滤分离效应的调节规律。该文围绕中药复杂溶液环境中纳滤分离技术在中药制药领域的应用特点以及带来的挑战展开分析，综述了复杂溶液环境下中药成分的纳滤分离机制，为提升纳滤技术的适用性提供了参考依据。

关键词：纳滤；复杂溶液；中药制剂；分离机制；应用特点；研究进展

中图分类号：R284.2；TQ028　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)07-0919-09

引用：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. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.004

Application Features and Challenges of Nanofiltration Technology in Complex Solution of Traditional Chinese Medicines

ZHANG Lian[1], XU Yangyang[1], LI Cunyu[1,2,3]*, ZHI Xinglei[1], PENG Guoping[1,2,3]

(*1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023; 3. National Key Lab. on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222047*)

ABSTRACT: Nanofiltration, as a technology without thermal effect is suitable for the purification and separation of heat-sensitive components of traditional Chinese medicines (TCM). However with the transition of separation environment from water to organic solution, the physical and chemical properties of nanofiltration separation layer change, which makes it difficult for the separation model suitable for aqueous solution environment to guide the orderly separation of organic solution. Based on the charge effect, dissolution-diffusion effect and pore size screening effect, combined with the properties and production rules of TCM components, the regulation rules of complex solution environment can be explored. In this paper, the application features and challenges of nanofiltration separation technology in the field of TCM are analyzed around the complex solution environment. The nanofiltration separation mechanism in complex solution environment is reviewed, which provide a reference for improving the applicability of nanofiltration technology.

Key Words: nanofiltration; complex solution; Chinese medicine preparation; separation mechanism; application feature; research progress

膜分离技术根据膜孔径大小可分为微滤、超滤、纳滤和反渗透；其中，纳滤技术介于超滤和反渗透之间，截留分子量为 100 ～ 1 000，利用电荷效应、孔径筛分效应和溶解 - 扩散效应等原理，可实现常温化的高效分离，在热敏性中药成分的分离、精制

收稿日期：2023-10-19

基金项目：国家自然科学基金项目（82274106、82074006）、江苏省自然科学基金项目（BK20211303）

作者简介：章 莲（1997—），女，硕士研究生，专业方向：中药制药技术与产品开发。

通信作者：李存玉（1985—），男，副教授，从事中药制药工艺的研究。E-mail：licunyuok@163.com

领域具有独特优势[1]。中药制药行业涉及复杂溶液体系，传统的回收处理方法存在成本高、热敏性成分破坏严重等缺点。随着膜分离层材料耐用性的提升[2—3]，纳滤膜可应用于有机 - 水的多相复杂溶液分离，而分离环境由水向有机溶液过渡、成分在溶液中的存在状态、膜材质兼容性的变化[4—5]，导致适用于水溶液环境的分离模型难以指导有机溶液环境下中药成分的有序分离。

在界面聚合过程中，有机溶剂会影响两相单体在纳滤膜分离层界面的溶解及扩散行为，使分离层的微观形貌结构发生变化，影响膜分离性能[6]；主要体现为：①膜材料在有机溶液环境中的不稳定性[7]；②缺乏成分在复杂溶液环境中的分离模型；③缺乏规范的洗护方法。这些也是限制经典分离模型适用性的原因。

有机 - 水复杂溶液在中药制药领域具有多面性，既有助于提升有效成分的转移率，又导致资源浪费和环境污染。阐明复杂溶液环境下成分的纳滤分离机制，根据纳滤分离技术的优势来解决行业的共性难题，是迫切需要解决的科学问题。

本文针对中药制药领域中纳滤技术的应用特点，以及复杂溶液环境对中药纳滤分离带来的挑战展开分析，以期为纳滤产业的适用性提供有益借鉴。

1　纳滤分离理论的适用性

1.1　道南效应

道南效应描述的是溶质和膜之间的电荷平衡（如图 1 所示）。膜在电解质溶液中，不同电性的离子在膜内与溶液中的不同浓度构成道南位差，从而阻碍同离子从溶液中向膜内扩散；为保持电中性，反离子同时被膜截留[7]。但是道南效应忽略了离子在膜内运输、扩散和对流的影响。BOWEN 等[8—10]在扩展能斯特 - 普朗克方程上建立了道南 - 立体细孔模型，通过增加扩散系数和对流阻力系数，解释膜中运输的受阻特性以及膜上压差引起的对流[8]。文献[11]报道，在溶液中自由移动的溶质可通过扩散、对流和电迁移进行运输。

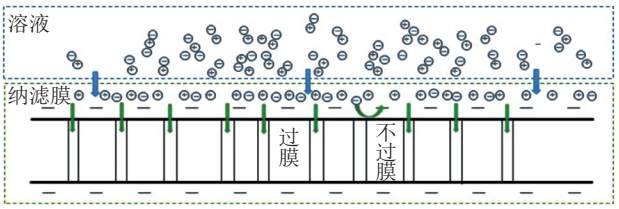


图 1　基于道南效应的选择性分离的示意图

Fig.1　Shematic Diagram of Selective Separation Based on Donnan Effect

1.2　溶解 - 扩散效应

溶解 - 扩散效应的原理（图 2）是成分首先接近膜表面，然后溶于膜表面的一层界面层，同时在压力推动下透过膜；溶液浓度越高，扩散程度越高。

溶解 - 扩散模型可分为溶解 - 扩散模型和不完全溶解 - 扩散模型。前者是成分通过在膜表层的溶解和在膜中的扩散透过膜，以纯扩散为主。该模型假设在无孔、均质的膜表面层内，溶质和溶剂在膜中溶解，在浓度差产生的化学势下跨膜传质[12—13]；而被分离对象的酸碱度、结构和极性会影响传质性能。不完全溶解 - 扩散模型假设膜表面存在不完善之处，如膜表面分布着孔径不均匀的微通道等，适用于孔径筛分原理。在通量随推动力线性增加的情况下，被分离成分基于其相对分子质量与纳滤膜孔径进行分离，还包括溶剂和溶质在微孔中的流动。

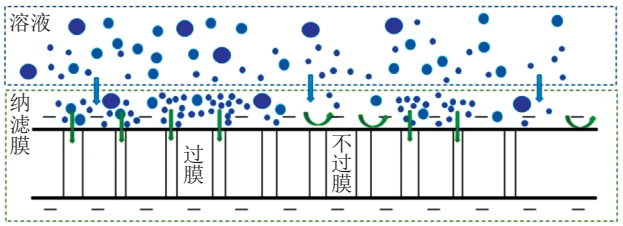


图 2　基于溶解 - 扩散效应分离的示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Separation Based on Dissolution-diffusion Effect

1.3　孔径筛分效应

根据纳滤膜孔径进行筛分（图 3），即通过调控膜表面孔隙的大小而实现对特定成分的分离。假设溶质为一定大小的刚性球体，将膜孔视为圆柱形直通孔，则分离效果与纳滤膜孔径和溶质尺寸的相对大小有关。

纳滤膜在有机溶液环境中会溶胀，孔径变小[14]，

从而影响分离效果。随着使用周期的积累，膜孔径也会因污染物的附着而变窄[15]。研究人员致力于制备具有均匀孔径的纳滤膜，或通过调整分离层的亲水性或提高电荷膜的选择性[16]，从而探索待分离成分在纳滤分离过程中的传质行为。

在水溶液环境中，基于电荷效应和孔径筛分效应，当纳滤膜的孔径大于药液中成分的相对分子质量时，纳滤膜与电荷物质之间的排斥作用起主导作用[17]。而在有机溶液环境中，成分的存在状态以及分离效应尚未清晰，分析已有纳滤分离技术在中药制药领域中的应用特征与试验数据，将有助于整理纳滤膜在有机环境中分离过程的规律与分离机制，提高纳滤分离理论的适用性。

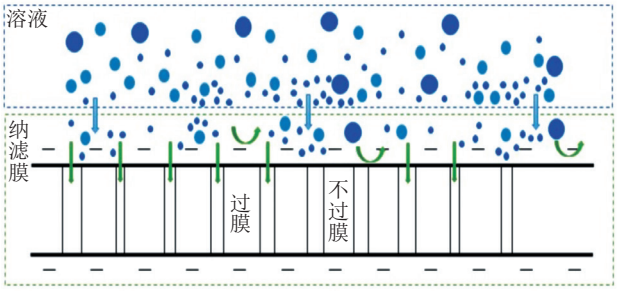


图 3 基于孔径筛分效应的示意图

Fig.3 Schematic Diagram of Separation Based on Aperture Screening Effect

2 纳滤技术在中药制药领域的应用特点

2.1 中药大分子物质

中药复杂溶液中含有多糖、蛋白质、糖肽及鞣质等大分子物质。目前常规的分离、精制手段基于成分的溶解性、极性、酸碱性和分子大小等差异，通过醇沉或酸碱沉淀、树脂吸附、孔径筛分等来实现，需要技术耦合才能放大分离系数，方法烦琐且缺乏强化或削弱分离差异的有效手段。纳滤技术具有无热效应、选择性截留及低能耗的特点，尤其适用于分离大分子物质如肽、蛋白质和多糖。对于大分子物质的分离：热处理常会改变蛋白质的构型，导致变性[18]；若采用高盐洗脱蛋白质，后续还需要除盐处理[19]；热处理也会影响多糖的空间结构和生理活性[20]。而基于纳滤技术的分离过程不会改变蛋白质和多糖的结构，能通过逐步稀释和过滤达到脱盐效果，实现大分子物质的分离、纯化以及除杂。KIM 等[20]采用纳滤和电渗析联用的方法，去除了 91% 的 5- 羟甲基糠醛和 62% 乙酰丙酸，保留了半乳糖。ALLES 等[21]联用超滤和纳滤技术，从雪莲果根提取物中浓缩和纯化益生元低聚果糖，总糖收率为 50.89%，益生元低聚果糖为 51.85%。CASTRO-MUNOZ 等[22]采用纳滤技术去除残留溶剂，高效纯化甜菊糖苷。CAMELINI 等[23]采用纳滤技术从赭鳞蘑菇生物质中提取出可溶性多糖，使子实体、菌丝体和液体培养基中的多糖提取量分别增加 85%、82% 和 92%。陈卉等[24]联用超滤 - 纳滤分离技术，浓缩了土鳖虫、全蝎匀浆提取液中的蛋白质和多肽类成分，成分总转移率为 (85.54±0.30)%，膜浓缩液的冻干品纯度为 (55.72±0.86)%。

纳滤分离技术将大分子物质的电荷性质、相对分子质量和溶解性能，与纳滤分离效应相结合，能高效分离、纯化大分子物质。此外，联用多种膜技术分离、纯化目标成分，能优势互补，为去除杂质、获得更高纯度的大分子物质提供高效途径[25—27]。

2.2 热敏性中药成分

多种中药的有效成分均具有热敏性，在制剂的生产过程中易受温度影响，处理不当会降低中药成分的质量和疗效。根据纳滤技术的特点，将其应用于生物碱类、酚类或酚酸类、糖苷类、萜类和皂苷类等成分的分离，并通过测定目标成分的透过率探索纳滤分离的作用规律，构建纳滤传质数学模型，以降低热敏性成分的损失，提高不同成分的转移率，是保证中药质量及疗效的关键。骆灵敏等[26]报道联用超滤 - 纳滤技术能去除总蛋白，高效保留西贝母碱。范敬宜[27]采用 2 级不同孔径的纳滤膜进行分级过滤，浓缩牡丹黄酮提取液，使黄酮纯度从 15.6% 提升至 79%。李存玉等[28]联用微滤和纳滤技术预处理水提取液，去除多糖和蛋白，提高了浓缩液中总皂苷的浓度；采用超滤 - 纳滤技术浓缩益母草中的生物碱，产物中盐酸水苏碱和总生物碱的截留率分别为 93.37% 和 95.85%[29]。张慧苗等[30]采用的氧化石墨烯基纳滤膜对相对分子质量为 300 左右的生物碱

分离效果显著。AGUIAR 等[31]采用纳滤技术浓缩西瓜汁中的生物活性化合物，结果显示番茄红素的最高截留系数为 0.99，黄酮和酚类的截留系数分别为 0.96 和 0.65。纳滤技术在常温条件下可实现对热敏性中药成分的分离和纯化，并减少有效成分的损失，可有效解决生产过程中因热处理引起成分转化、造成制剂质量均一性下降的问题。

2.3 中药液体制剂

中药液体制剂是将中药提取物溶解或分散在液体中，供内服或外用的液态制剂，包括口服液、注射液和滴眼液等。中药液体制剂多采用水提醇沉法去除大分子等不稳定颗粒，提升制剂澄明度，但灭菌时的热处理经常引起成分转化，影响制剂的稳定性，是中药液体制剂生产中的技术难题。纳滤技术可常温操作，保留有效成分[32—33]，并可去除细菌、病毒和总有机碳等，从而提高中药液体制剂的澄明度、稳定性和安全性。杜红娜等[34]联用微滤 - 超滤 - 纳滤技术，去除贞莲增免口服液中杂质，处理后药液中特女贞苷和淫羊藿苷的转移率均在 70％以上，含量均比传统水提醇沉工艺制品高。陆安等[35]联用微滤、超滤和纳滤技术去除鱼腥草芩蓝口服液中的杂质，药液中绿原酸和黄芩苷的转移率均在 70％以上，二者含量均比传统醇沉工艺制品要高。李存玉等[36—37]根据丹参注射液、热毒宁注射液中热敏性成分的传质特征，分析成分状态与制药工艺的关联性，提升了制剂生产控制的标准化程度。膜分离技术应用于液体制剂避免了常规浓缩、精制引起的制剂稳定性问题。通过不同分离技术的联用，可提高制剂的澄明度和稳定性，降低生产成本。

3　纳滤技术应用于制药领域面临的挑战

3.1 纳滤膜分离层的兼容性

纳滤膜的分离性能主要由分离层的材质决定。在界面聚合反应过程中，除氨基与酰胺基之间的聚合反应外，还存在酰氨基的水解反应。复合膜的亲水性提高，可使膜带负电荷。纳滤分离过程中，考虑到膜与溶液之间的兼容性，液态环境由水溶液向有机溶液过渡，成分的存在状态会发生改变[38—40]。不同膜材料之间的兼容性存在差异[41—42]（表 1），通过构建“溶剂 - 溶质 - 纳滤膜”相互作用的兼容性评价体系，可建立有机溶液中调控中药成分纳滤分离效果的数学模型。

3.1.1 中药溶液对纳滤膜的影响

中药溶液环境中，成分在膜表面的吸附会导致有效分离孔径变小是纳滤分离的关键性问题。中药溶液中的有机游离单分子、有机游离离子、缔合态、复合态、络合态、水合分子和无机离子等与膜之间都存在吸附或化学作用，可导致膜表面有效分离孔径变小或堵塞，增加孔道占位阻力，降低溶质的透过行为。探究孔道占位产生的原因需要结合溶质在复杂溶液环境中的存在状态与纳滤分离的多效应原理，而中药复杂溶液环境中成分复杂，并且成分间会发生不同类型的反应，导致目标成分的透过率发生相应变化，膜表面孔道发生堵塞及污染[43]。

中药溶液对纳滤膜的影响有以下几方面：①中药溶液中结构类似的成分在膜分离过程中可能会出现竞争透过现象；②孔道占位是成分在膜表面吸附以及产生浓差极化的结果；③长期使用以及成分的

表 1　纳滤膜的材质特性与用途

Tab.1　Material Characteristics and Application of Nanofiltration Membranes

材质	特性	性状及用途
聚醚砜（polyethersulfone，PES）	耐热性、耐燃性、耐蠕动性、耐溶剂、耐水解性、耐电性、不耐紫外线	耐水、酸、碱、脂肪烃、油脂、醇类；溶于 *N*- 甲基吡咯烷酮、二氯甲烷、苯、二甲苯、酯、酮和卤代烃
聚酰胺（polyamide，PA）	耐热性、耐磨、耐酸碱、不耐蠕动性	耐醇类、酯类、酮类和烃类；溶于强极性溶剂、盐溶液
聚对苯二甲酸乙二醇酯（polyethylene terephthalate，PET）	耐热性、耐磨、耐蠕动性	溶于聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯共聚物
聚丙烯（polypropylene，PP）	耐热性、耐酸碱	溶于甲苯、十氢萘、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二辛酯；在室温不溶于任何溶剂
聚氨酯（polyurethane，PU）	耐热性、耐酸碱、耐电性	溶于二甲基甲酰胺、*N*- 甲基吡咯烷酮、二氯甲烷
聚偏二氟乙烯（polyvinylidene fluoride，PVDF）	耐热性、耐酸碱、耐化学腐蚀	耐水、溶于二甲基乙酰胺、*N*- 甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、磷酸三乙酯、二甲基亚砜

死吸附会对膜造成污染。

通过提高纳滤膜的亲水性、电荷性以及膜表面聚合特性，可提高纳滤膜的选择性和渗透性，减少膜的污染，为促进纳滤膜高选择性过滤提供技术支撑。

3.1.2 纳滤膜对中药溶液的影响

纳滤膜对溶液环境中的溶质具有吸附作用，吸附 - 分离作用会影响有机溶液中成分的存在状态。基于道南效应、溶解 - 扩散效应和孔径筛分效应等原理，当成分与溶液之间的作用力远大于成分与膜的吸附力时，成分的吸附效应被忽略；如果膜与成分间的作用力影响成分在膜孔中的迁移，则很大程度上无法实现孔径筛分。纳滤膜表面通常携带负电荷，可利用道南效应对带电成分进行分离 [44]。

膜分离时，复杂溶液环境中成分的存在状态多样，采用传统的红外、紫外、核磁、示差热等方法分析成分状态尚存在局限性，而通过成分状态与纳滤传质系数的相关性，也是探索膜分离过程中成分存在状态的方法。

3.2 中药复杂溶液环境

中药复杂溶液体系具有多样的溶剂组成、成分组成、成分存在状态，不同分子之间还会相互缔合、反应，使中药成分在中药复杂溶液中存在多种形式。不同中药成分对纳滤分离效应的敏感性具有差异，因此纳滤分离存在多效应工程的复杂分离特征。

纳滤分离是溶剂 - 溶质 - 纳滤膜的相互作用过程，首先要考虑溶剂与纳滤膜材质的溶胀平衡 [33,45—47]，其次考虑成分的吸附 - 解吸附平衡 [48]，最后考虑纳滤膜表面改性后的膜表面电荷效应、孔径筛分效应、溶解 - 扩散效应的变化，探索成分存在状态对分离过程的影响。杨毅等 [33] 以壳聚糖为分离材料，聚偏氟乙烯 / 苯乙烯 - 马来酸酐中空纤维膜为基膜，制备的纳滤膜对苋菜红具有高截留率和高通量。李存玉等 [46] 以紫苏叶中的咖啡酸为研究对象，基于纳滤分离中的溶解 - 扩散效应和电荷效应进行考察。结果表明，解离态咖啡酸的纳滤传质系数低于游离态，数值相差 2 ～ 3 倍。并且，通过响应面法建立了分离绿原酸的二次回归模型，证明纳滤膜截留分子量、溶液 pH 值、乙醇浓度存在交互作用，绿原酸的不同存在状态决定其分离行为。以传质系数、截留率为指标进行评价，观察到苦参碱对乙醇浓度的敏感度高于氧化苦参碱，绿原酸对界面浓度的敏感度高于栀子苷，分离阿魏酸时孔道占位效应中乙醇的影响高于甲醇。多样性分离行为的内在原因是溶质对限域效应的敏感性差异，因此，解释荷电中药成分结构与限域效应敏感度的相关性，将有助于阐明有机溶液环境中成分的纳滤传质机制 [49—50]。

结合中药复杂溶液体系的共有特征，通过改变溶液环境、调节缔合反应和化学反应进程，再基于电荷效应、孔径筛分效应设计纳滤膜，能进一步调节目标成分与杂质的分离系数，强化目标成分与其他成分分离参数的差异。厘清纳滤分离效应的主次要矛盾，构建调控纳滤分离的数学模型，将有助于实现多成分、多状态共存的复杂溶液体系中目标成分的有序分离。

3.3 纳滤膜污染

膜污染制约了膜技术在中药制药领域中的应用。纳滤分离过程中，大量有机物和无机盐沉积于膜表面，会导致凝胶层加厚、孔道堵塞，从而造成膜污染。这是膜分离技术应用过程中较严重的问题。通过优化操作条件、调节进料液 pH 值或添加阻垢剂等方式只能一定程度缓解膜污染情况。高浓度离子会造成纳滤分离过程中渗透压升高，增大操作压力，压实污染层；同时中药溶液中的复杂成分会导致膜组件的污染情况更复杂 [43]。

4 提升纳滤技术适用性的策略

提升纳滤技术适用性能够拓展纳滤技术在中药制药领域中的应用。通过电荷效应、孔径筛分效应、溶解 - 扩散效应的多维协同运作，改进纳滤膜的材质，明确成分的存在状态，构建基于中药成分物理化学性质的限域效应敏感性调控研究模型，阐明复杂溶液环境下中药成分的纳滤分离机制，都是提升纳滤技术适用性的关键。

4.1 研发新颖的纳滤膜材质

溶胀行为是纳滤分离过程中常见的问题，会直接影响目标成分的分离效果。目前，新颖的膜材质研发是提升膜分离性能的重要技术手段，而核心是

围绕溶液体系中目标成分的特性，通过调节分离层的亲水性、表面粗糙度、电荷和功能等膜性能，改变膜孔的微观结构，改善溶质间的分离系数，或者修饰分离层表面的结构官能团以提高渗透性，从而改善分离效果。

XU 等[43]制备了具有内部交联网络的薄膜复合物。该膜经过有机溶剂浸泡后的溶胀变化幅度不超过 2.01%。LI 等[51]报道掺入氨基官能化量子点，能显著提高纳滤膜处理纺织废水过程中去除小分子染料的效率。史德青等[52]报道添加无机盐、使用乙二胺均能对纳滤膜进行改性，提高膜的耐溶剂性能，使膜的体积膨胀率均明显下降。LIAO 等[53]制备了一系列用于电渗析的接枝吡啶盐侧链的聚（2,6- 二甲基 -1,4- 氧化苯醚）阴离子交换膜，并验证烷基链段的交联结构和疏水性显著增强了该系列阴离子交换膜的有机溶剂耐受性。SHENG 等[54]将 $KMnO_4$ 预氧化和纳滤膜联合应用于含藻水处理，能够最大限度地减少后续氯化过程中有机氯胺的生成。

4.2 明确中药成分存在状态

借助响应面法可构建纳滤分离数学模型，分析中药成分在复杂溶液环境中分离时表现出的敏感度差异。吴鑫等[55]研究了绿原酸与生物碱配伍后的成分存在状态与超滤传质行为的相关性，配伍后成分的存在状态与 pK_a 差值有关，二者解离常数差值越大，越倾向于形成复合盐。

随着膜分离环境由水向有机溶液的过渡，中药复杂溶液中成分的存在状态会发生改变，通过调整限域效应敏感性系数，放大各个成分之间的分离系数差异，明确不同成分存在状态与膜表面的传质行为，可实现中药复杂溶液环境下成分的有序分离[56]。此外，明确溶液环境与膜之间的兼容性、成分的存在状态和限域效应敏感系数协同规律，分析复杂溶液环境对中药成分纳滤效果的影响，并构建调控数学模型，也能提升纳滤技术的适用性，降低成本并节省能源[57]。

4.3 规范纳滤膜的清洗与维护方法

纳滤分离体系中的胶体、大分子物质和微生物等被截留吸附在膜表面或膜孔内，可导致不可逆的膜污染，最终缩短膜的使用寿命，增加运行成本[58]。在中药制剂的生产过程中，药液对纳滤膜污染表现为膜孔径发生溶胀或者孔道堵塞，造成截留率升高。为提高纳滤膜的使用周期，适当的膜清洗维护可以快速恢复通量。膜清洗可采用以下 3 种方式：①物理清洗：如反冲洗、表面冲洗和超声波处理；②化学清洗：酸洗、碱洗对不同的废水体系和污染构成的效果不同；③生物清洗：采用酶制剂把膜表面的有机物去除[58]。在实际操作中，经常需要采用组合方式进行清洗。

THOMBRE 等[59]报道了化学和超声波处理相结合的清洗方案，即将氢氧化钠水溶液与超声处理结合使用，显示出比单个步骤更好的清洁效率。ZHANG 等[60]提出一种化学酶级联反应能为聚酰胺纳滤膜的可持续且经济高效的清洁提供新途径。DUONG 等[38]通过界面聚合法结合两性离子共聚物，制备具有优异抗结垢性的聚酰胺膜。ISTIROKHATUN 等[61]分别采用中性和带正电荷的咪唑衍生物修饰聚酰胺纳滤膜，用于去除生活废水中的有害微污染物。结果显示，电中性的聚酰胺纳滤膜通过最小化道南效应，表现出超高的溶质 - 溶质选择性，同时还能利用孔径筛分效应提高对微污染物的截留率。

5 总结

纳滤分离过程中，分离环境由水向有机溶液过渡，在中药复杂溶液环境中的各个组分的存在状态也发生了改变，影响其在膜表面的传质过程，导致纳滤分离的经典理论模型存在诸多局限性。鉴于此，只能根据实际应用中积累的数据，分析成分与纳滤膜材质及孔径之间的相关性。因此，构建复杂溶液环境中纳滤分离的数学模型，将会对纳滤技术在中药复杂溶液环境中的应用推广起到关键作用。建立纳滤分离的质量评价体系，对质量差异做出可靠、均一的评价，从而指导小试和大规模生产上纳滤膜的选择，提升膜分离的效率和制剂质量，将大幅促进中药制剂生产技术的高质量发展。

参考文献：

[1] LIU L, LIU S, WANG E, *et al*. Hollow fiber membrane for

organic solvent nanofiltration: a mini review [J]. *Membranes*, 2022, **12**(10): 995.

[2] SHI G M, FENG Y N, LI B F, *et al*. Recent progress of organic solvent nanofiltration membranes [J]. *Prog Polym Sci*, 2021, **123**: 101470.

[3] MARCHETTI P, SOLOMON M F J, SZEKELY G, *et al*. Molecular separation with organic solvent nanofiltration: a critical review [J]. *Chem Rev*, 2014, **114**(21): 10735-10806.

[4] LIVELY R P, SHOLL D S. From water to organics in membrane separations [J]. *Nat Mater*, 2017, **16**(3): 276-279.

[5] 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.

[6] 李存玉, 牛学玉, 刘桓妗, 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.

[7] GALIZIA M, BYE K P. Advances in organic solvent nanofiltration rely on physical chemistry and polymer chemistry [J]. *Front Chem*, 2018, **6**: 511.

[8] BOWEN W R, MUKHTAR H. Characterisation and prediction of separation performance of nanofiltration membranes [J]. *J Membr Sci*, 1996, **112**(2): 263-274.

[9] 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]. *Membr Sci*, 1997, **126**(1): 91-105.

[10] BOWEN W R, SHARIF A O. Transport through microfiltration membranes-particle hydrodynamics and flux reduction [J]. *J Colloid Interface Sci*, 1994, **168**(2): 414-421.

[11] SUHALIM N S, KASIM N, MAHMOUDI E, *et al*. Rejection mechanism of ionic solute removal by nanofiltration membranes: an overview [J]. *Nanomaterials*, 2022, **12**(3): 437.

[12] 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): 3949.

[13] 杜 勇. 相对扩散法制备纳滤膜及其孔径调控 [D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2018.

[14] 金业豪, 冯孝权, 朱军勇, 等. 有机溶剂纳滤传递模型及最新膜材料研究进展 [J]. 化工进展, 2021, **40**(11): 6181-6194.

[15] ZHANG H, HE Q, LUO J, *et al*. Sharpening nanofiltration: strategies for enhanced membrane selectivity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(36): 39948-39966.

[16] ZHAO C, YU X W, DA X W, *et al*. Fabrication of a charged PDA/PEI/Al_2O_3 composite nanofiltration membrane for desalination at high temperatures [J]. *Sep Purif Technol*, 2021, **263**(15): 118388.

[17] FATIH M, BARNETT M P G, GILLIES N A, *et al*. Heat treatment of milk: a rapid review of the impacts on postprandial protein and lipid kinetics in human adults [J]. *Front Nutr*, 2021, **8**: 643350.

[18] KOLEY S, ALTERN S H, VATS M, *et al*. Evaluation of guanidine-based multimodal anion exchangers for protein selectivity and orthogonality [J]. *J Chromatogr A*, 2021, **1653**: 462398.

[19] HUANG H, TIAN Y, BAI X, *et al*. Influence of the emulsifier sodium caseinate-xanthan gum complex on emulsions: stability and digestive properties [J]. *Molecules*, 2023, **28**(14): 5460.

[20] KIM J H, NA J G, YANG J W, *et al*. Separation of galactose, 5-hydroxymethylfurfural and levulinic acid in acid hydrolysate of agarose by nanofiltration and electrodialysis [J]. *Bioresour Technol*, 2013, **140**: 64-72.

[21] ALLES M J, TESSARO I C, NORENA C P. Concentration and purification of yacon (*Smallanthus sonchifolius*) root fructooligosaccharides using membrane technology [J]. *Food Technol Biotechnol*, 2015, **53**(2): 190-200.

[22] CASTRO-MUNOZ R, DIAZ-MONTES E, CASSANO A, *et al*. Membrane separation processes for the extraction and purification of steviol glycosides: an overview [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, **61**(13): 2152-2174.

[23] CAMELINI C M, REZZADORI K, BENEDETTI S, *et al*. Nanofiltration of polysaccharides from agaricus subrufescens [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, **97**(23): 9993-10002.

[24] 陈 卉, 王洛临, 孙冬梅. 土鳖虫和全蝎蛋白质和多肽类成分的膜分离浓缩 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(4): 415-418.

[25] LI X, TAN S, LUO J, *et al*. Nanofiltration for separation and purification of saccharides from biomass [J]. *Front Chem Sci Eng*, 2021, **15**(4): 837-853.

[26] 骆灵敏, 郑敏霞. 超滤 - 纳滤联合用于川贝母生物碱的浓缩工艺 [J]. 实用药物与临床, 2019, **22**(1): 60-64.

[27] 范敬宜. 牡丹黄酮的膜法提纯及其美白活性研究 [D]. 北京: 北京化工大学硕士学位论文, 2020.

[28] 李存玉, 邹雨岑, 马 莉, 等. 超声辅助膜组合技术探索绞股蓝总皂苷部位的分离机制与精制模式 [J]. 中草药, 2021, **52**(1): 91-98.

[29] 李存玉, 马　赟, 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.

[30] 张慧苗, 吴倩莲, 崔娇阳, 等. 氧化石墨烯基纳滤膜对5种小分子生物碱的透过行为研究[J]. 中草药, 2023, **54**(6): 1757-1765.

[31] AGUIAR I B, MIRANDA N G M, GOMES, F S, *et al*. Physicochemical and sensory properties of apple juice concentrated by reverse osmosis and osmotic evaporation[J]. *Innov Food Sci Emerg Technol*, 2012, **16**: 137-142.

[32] 高庆伟, 覃　瑶, 张禹萌, 等. 限域传质分离机制初探: 界面吸附层的“二次限域”效应[J]. 化工学报, 2020, **71**(10): 4688-4695.

[33] 杨　毅, 李建新, 崔振宇. 基于亲核加成反应构建中空纤维疏松纳滤分离层及其染料脱盐性能[J]. 膜科学与技术, 2023, **43**(2): 1-9.

[34] 杜红娜, 聂晓博, 陆　安, 等. 膜分离技术在贞莲增免口服液制备工艺中的应用[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2019, **575**(11): 137-140.

[35] 陆　安, 杜红娜, 刘炳炜, 等. 膜分离技术在鱼腥草芩蓝口服液制备工艺中的应用[J]. 中国兽药杂志, 2018, **52**(10): 50-56.

[36] 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.

[37] 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.

[38] DUONG P H H, DAUMANN K, HONG P Y, *et al*. Interfacial polymerization of zwitterionic building blocks for high-flux nanofiltration membranes[J]. *Langmuir*, 2019, **35**(5): 1284-1293.

[39] LIN Y, YAO X, SHEN Q, *et al*. Zwitterionic copolymer-regulated interfacial polymerization for highly permselective nanofiltration membrane[J]. *Nano Lett*, 2021, **21**(15): 6525-6532.

[40] 胡文政, 高昌录, 孙秀花. 耐高温膜材料研究进展[J]. 水处理技术, 2019, **45**(8): 10-15.

[41] 赵慧慧. 聚酰胺膜材料在水处理中的基质响应规律及作用机制[D]. 上海: 华东理工大学博士学位论文, 2022.

[42] GRZEGORZEK M, MAJEWSKA-NOWAK K, AHMED A E. Removal of fluoride from multicomponent water solutions with the use of monovalent selective ion-exchange membranes[J]. *Sci Total Environ*, 2020, **722**: 137681.

[43] XU Y Q, YU S Y, PENG G B, *et al*. Novel crosslinked brominated polyphenylene oxide composite nanofiltration membranes with organic solvent permeability and swelling property[J]. *J Membr Sci*, 2021, **620**: 118784.

[44] CHAU J, SIRKAR K K. Organic solvent mixture separation during reverse osmosis and nanofiltration by a perfluorodioxole copolymer membrane[J]. *J Membr Sci*, 2021, **618**: 118663.

[45] LIU G P, JIN W Q. Graphene oxide membrane for molecular separation: challenges and opportunities[J]. *Sci China Mater*, 2018, **61**(8): 1021-1026.

[46] 李存玉, 马　赟, 刘莉成, 等. 紫苏叶中咖啡酸存在状态与其纳滤传质过程的相关性[J]. 中草药, 2017, **48**(19): 3986-3991.

[47] 李存玉, 刘莉成, 金立阳, 等. 基于道南效应和溶解-扩散效应分析低浓度乙醇中绿原酸的纳滤分离规律[J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(14): 2670-2675.

[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] 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.

[50] SUO Y, REN Y. Research on the mechanism of nanofiltration membrane fouling in zero discharge process of high salty wastewater from coal chemical industry[J]. *Chem Eng Sci*, 2021, **245**: 116810.

[51] LI J, GONG J L, CAO W C, *et al*. Low-pressure thin-film composite nanofiltration membranes with enhanced selectivity and antifouling property for effective dye/salt separation[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, **641**: 197-214.

[52] 史德青, 曹　敏, 侯影飞. 润滑油脱蜡溶剂回收用聚酰亚胺纳滤膜的改性[J]. 石油化工, 2022, **51**(6): 653-658.

[53] LIAO J B, XU J W, RUAN H M, *et al*. Exploring the organic solvent resistance of anion exchange membranes based on poly(2,6-dimethyl-1,4-phenyl oxide) for electrodialysis desalination[J]. *Desalination*, 2023, **546**: 116202.

[54] SHENG D, BU L J, ZHU S M, *et al*. Pre-oxidation coupled with charged covalent organic framework membranes for highly efficient removal of organic chloramines precursors in algae-containing water treatment[J]. *Chemosphere*, 2023, **333**: 138982.

[55] 吴　鑫, 李存玉, 邓祥敏, 等. 绿原酸与生物碱配伍后成分存在状态与超滤膜传质行为的相关性研究[J]. 中成药, 2023, **45**(6): 1960-1963.

[56] 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.

[57] PARK S, NAM T, YOU J, *et al*. Evaluating membrane fouling potentials of dissolved organic matter in brackish water [J]. *Water Res*, 2019, **149**: 65-73.

[58] PARK H B, KAMCEV J, ROBESON L M, *et al*. Maximizing the right stuff: the trade-off between membrane permeability and selectivity [J]. *Science*, 2017, **356**(6343): 530.

[59] THOMBRE N V, GADHEKAR A P, PATWARDHAN A V, *et al*. Ultrasound induced cleaning of polymeric nanofiltration membranes [J]. *Ultrason Sonochem*, 2020, **62**: 104891.

[60] ZHANG J X, ZHANG H R, WAN Y H, *et al*. Chemoenzymatic cascade reaction for green cleaning of polyamide nanofiltration membrane [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(10): 12204-12213.

[61] ISTIROKHATUN T, LIN Y Q, KINOOKA K, *et al*. Unveiling the impact of imidazole derivative with mechanistic insights into neutralize interfacial polymerized membranes for improved solute-solute selectivity [J]. *Water Res*, 2023, **230**: 119567.

