专论 Perspectives

机械化学辅助提取天然产物的研究进展

郝梦雅[1]，朱培曦[2]，苏 凤[2]，苏为科[1*]
（1. 浙江工业大学绿色制药协同创新中心，浙江杭州 310014；2. 浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014）

摘要：天然产物是从自然资源中提取得到的具有生理活性的化学成分，探索快速、高效、环保的提取技术是提高天然产物利用率的关键环节。机械化学辅助提取技术具有产率高、提取时间短、绿色环保等优势，在天然产物提取领域具有广阔的应用前景。本研究主要介绍了机械化学辅助提取技术的方法程序、工艺原理、应用模式及发展趋势，讨论了目前机械化学在工业化提取应用中的局限性并提出对策，为推动机械化学辅助提取技术的改进和工业化应用提供新的研究思路。

关键词：机械化学；提取；天然产物
中图分类号：R282.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)10-1377-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.001

Recent Advances in Mechanochemical-assisted Extraction of Natural Products

HAO Mengya[1], ZHU Peixi[2], SU Feng[2], SU Weike[1*]
(*1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT: Natural products are physiologically active chemical components extracted from natural resources. The key issue to enhance the utilization efficiency of natural products is to explore rapid, efficient and environmentally friendly extraction technologies. Mechanochemical-assisted extraction technology has the advantages of high yield, short extraction time and environmental-friendly. Thus, it has broad application prospects in the field of natural product extraction. This paper mainly introduces the method procedure, process principle, application mode and future trend of mechanochemical-assisted extraction technology. Meanwhile, the limitations of current mechanochemistry in industrial extraction applications are also discussed. Furthermore, the countermeasures are put forward. It could provide new research ideas for promoting the improvement and industrial applications of mechanochemical-assisted extraction technology.

Key Words: mechanochemistry; extraction; natural product



【专家介绍】苏为科，教授，博士生导师，浙江省特级专家、全国五一劳动奖章获得者。长三角绿色制药协同创新中心执行主任、国家化学原料药合成工程技术研究中心常务副主任、绿色化学制药国家地方联合工程实验室主任、绿色制药技术与装备教育部重点实验室主任等，兼任第七届教育部科技委学部委员、中国药学会工业制剂专委会委员、浙江省药学会药物化学与抗生素专业委员会主任委员等。主持国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家重点国际合作项目等国家和省部级重大项目20余项。作为第一完成人获国家技术发明二等奖1项，省部级科技成果一等奖7项、中国专利优秀奖2项。获授权国家发明专利180余件，已有30余项重大科技成果实现产业化，并在合作企业建立生产示范基地，牵头打造的浙江省长三角生物医药产业技术研究园，先后获国家级“众创空间”、中国产学研合作创新示范基地、国家引才引智示范基地等称号。

天然产物，是从植物、动物及微生物等自然资源中提取出的次级代谢产物或生物体内的内源性生理活性成分[1]。这些源于自然界的化学成分，例如萜类、黄酮类、生物碱、苷类等，种类繁多，结构各异。天然产物在临床治疗、药物研发、保健养生、美容护肤等方面都有广泛应用[2—5]，在合成化学还未取得实质性发展之前，绝大多数药用、食用、生活用等物品都源于天然产物[6]。

目前，天然产物的提取方法以溶剂提取为主，即选用合适的提取溶剂，将固体物质中的目标成分萃取到溶液中[7]，包括浸渍法、煎煮法、渗滤法、回流提取法及索氏提取法等。这些方法相对安全、简单，但操作耗时长、需要大量有机溶剂、萃取效率低，缺点不容忽视。同时，较长的提取时间和较高的提取温度可能会破坏某些活性成分，最终导致提取效率相对较低。近年来，一些现代化提取工艺被成功地应用到天然产物的提取中，如超声波辅助提取、微波辅助提取、酶辅助提取及超临界流体萃取等[8—11]，一定程度上缓解了传统提取方法存在的问题。然而，这些提取工艺的缺点也同样明显，如超声法虽然能通过空化和细胞破裂来提高提取率[12]，但仍需要大量的有机溶剂以萃取化合物，且设备要求高，存在较大的噪声。

机械化学是研究高能机械力作用下物质的化学或物理化学变化的一门科学。随着机械化学技术的建立与发展，将机械化学方法应用到各类工艺中逐渐受到人们的重视，并已取得了一定的成果。在化合物合成与修饰、改善难溶性药物溶解度等方面，机械化学技术的应用已日臻成熟，如采用机械化学方法制备银纳米颗粒、处理污染土壤等[13—14]。机械化学辅助提取作为一种创新的提取技术，其首次应用是 KOROLEV 等从冷杉叶中萃取三萜酸，并将产率由 2.9％提升至 4.7％[15]。此后，从竹叶中提取黄酮类化合物、从苦参中提取多糖、从橄榄籽中获得游离木质素等一系列成功案例的实施[16—18]，证明了机械化学预处理的有效性。

2012 年，CHEMAT 等提出了“天然产物绿色提取”的定义[19]，即“发现或设计提取工艺，减少能耗，使用可代替或绿色溶剂和可再生天然产物，并得到安全高质量的提取物产品”。机械化学辅助提取技术能减少甚至避免使用有机溶剂、缩短提取时间、提高提取率、实现选择性提取，符合“天然产物绿色提取”的要求，能够作为一种替代传统提取工艺的有效方法。

1　机械化学与机械化学辅助提取

1.1　机械化学及设备

机械化学处理是机械力（如剪切、摩擦、冲击等）作用于固体物质，使机械能转化为物质内能而促使物质发生变化的化学过程。在这个过程中，物质的晶体结构、物理化学性质会发生改变，表现为可及表面积的增加、活性表面自由基的形成、结晶度与聚合度的降低等，导致固体物质具有较高的反应性[20]。机械力源于机械设备，随着机械化学的不断发展，机械化学设备（图 1）由早期的手工研磨工具（研钵、研杵），发展为振动球磨机、行星式球磨机及滚筒式球磨机等，这些专用设备根据实际需求也在不断被创新和改进。

1.2　机械化学辅助提取过程

机械化学辅助提取天然产物的程序主要分为粉碎、机械化学处理及产品提取。一般分为以下 4 步：①将干燥的物料通过粉碎机进行粉碎处理，过筛；②将粉碎物料与助剂（固体试剂）混合，置研磨设备中进行机械化学处理；③将研磨后的样品用溶剂溶解，根据天然产物的性质进行分离及纯化处理；④收集产品。

1.3　机械化学辅助提取的原理

近年来，人们开展了对机械化学辅助提取原理的研究，目前关于机械活化的机制存在许多观点；而在大多数研究中，这些机制大致归结为以下几方面。

收稿日期：2022-03-16

基金项目：浙江省科技计划项目(LGC20H300003)、国家重点研发计划(2021YFC2101000)

作者简介：郝梦雅(1994—)，女，硕士研究生，专业方向：机械化学及绿色制药。

通信作者：苏为科(1961—)，男，博士生导师，教授，从事绿色制药工程技术的研究。

E-mail：suweike@zjut.edu.cn



a b c d

a：研钵和研杵，b：滚筒式球磨机，c：行星式球磨机，d：振摆式球磨机。

图 1 机械化学设备

Fig.1 Mechanochemical Equipment

①机械化学处理可降低物料颗粒度、减小粒径、提高比表面积，进而增加固相和液相之间的界面面积[20]，有利于天然产物的溶出。

②对于植物或微生物材料，机械化学处理可破坏细胞壁。通常，细胞壁的存在会影响天然产物在溶剂中的溶出[21]。研究表明，机械化学处理可有效破坏原料的细胞壁[22]，促使溶剂快速进入细胞提取天然产物。该过程涉及多种参数（研磨介质的材料和尺寸、填充率、研磨频率、助剂选择等），提供了广泛的调整和优化的可能性[23]。

③机械化学处理使物料表面发生应变松弛，晶体和超分子结构产生缺陷及破裂。一方面固体自由能增加，提高了反应性[20]；另一方面，使得助剂可进入颗粒内部并与有效成分发生固相化学反应，提升了天然产物的溶出效果[23]。

1.4 机械化学辅助提取技术的适用范围

机械化学技术因其固有特性，在室温下即可进行，无需加热，提取过程耗时短，特别适用于热敏性活性成分的提取。同时，在机械化学前处理过程中，常引入助剂。一方面，在重力、摩擦力等机械力作用下，助剂的参与能促进减小物料粒径、破坏完整的细胞结构以降低提取阻力。另一方面，在机械力化学处理过程中，不可溶的生物活性物质与助剂发生反应，被转化为水溶性或高活性的机械复合材料。再将得到的粉末产品加水溶解，释放出生物活性物质的可溶性形式。固体碱（如固体碳酸钠、氢氧化钠等）是较常用的助剂，有利于酸性活性物质提取率的增加。近年来发现，草酸、环糊精等非碱性试剂及离子液体等[24—25]，也可在一定条件下与生物活性物质发生机械化学反应，提高细胞内部生物活性物质的萃取率、加速其溶解。研究人员可根据生物活性物质的化学性质及该物质与试剂之间可能发生的化学反应，选择所用试剂的类型，拓宽机械化学辅助提取技术的适用范围。

2 机械化学辅助提取技术的应用

机械化学辅助提取的效果与助剂的种类和用量、球磨频率、球磨时间、萃取时间、萃取温度、料液比和酸化 pH 值等因素有关。通过对上述参数的筛选与组合，机械化学技术可实现从植物、动物及微生物中高效辅助提取天然产物，在简化提取工艺、减少溶剂消耗、降低提取难度及特异性提取等方面具有优势。

2.1 植物天然产物的提取

2.1.1 蒽醌类

蒽醌类化合物广泛分布于茜草科、蓼科、豆科等植物中，是决明子、大黄、何首乌、番泻叶等中药的主要功效成分，具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗过敏和抗炎等作用[26—27]。植物中总蒽醌的一般提取方法有浸渍法、煎煮法、渗滤法、回流提取法等，存在耗时长、提取温度高、产率低等缺陷。机械化学辅助提取技术可在常温下进行，并使用水作为提取溶剂，大大缩短了提取时间，并提高了对植物中总蒽醌的提取率。

XU 等采用机械化学辅助提取方法从决明子中提取总蒽醌，经响应面法优化得最佳工艺为转速 332 r/min，球磨时间 22 min，料液比 1 ∶ 26，固体试剂含量 17%；该条件下最终收率为 13.7 mg/g[28]。与氯仿、乙醇热回流和索氏提取法相比，机械化学

辅助提取步骤中无需使用有机溶剂，可选择性地提取总蒽醌并提高其产率。

2.1.2 黄酮类

黄酮类化合物是常见的植物活性成分，对心血管、生殖、消化、内分泌、神经等系统均能发挥相应作用[29]。黄酮类化合物的提取工艺也在不断改进完善。

郭丹等采用响应面法优化机械化学辅助提取西红花花瓣中总黄酮的工艺，确定最佳工艺条件为球磨时间 15 min，助剂固体碳酸钠用量 19.55%，料液比 1 ∶ 39.3，提取时间 37.7 min，提取温度 65 ℃；该条件下总黄酮提取率为 2.296%[30]。

沙棘果渣通常是果汁加工过程中的副产品，GUO 等以沙棘果渣为原料、固体碳酸钠为助剂，采用机械化学辅助提取沙棘果渣中的黄酮类化合物[31]。在助剂用量 40%、球料质量比 29 ∶ 1、研磨速度 410 r/min、研磨时间 24 min、萃取温度 25 ℃、萃取时间 20 min、料液比 1 ∶ 10 的条件下，沙棘果渣中黄酮类化合物的得率与热回流提取法相比增加了 2 倍。该研究对植物综合利用方法开发有较大的价值。

ZHANG 等建立了一种从菊花中同时提取酚酸和黄酮的机械化学辅助提取方法，创新性地将酶与机械化学方法相结合，并采用响应面法对提取因素进行优化，与传统方法相比，应用机械化学法能在更短的提取时间内，将提取效率提高 2 ～ 6 倍[32]。

综上所述，机械化学辅助提取可作为黄酮类化合物传统提取法的有效替代方法。

2.1.3 多酚类

多酚类化合物是具有多个酚羟基的次级代谢产物，广泛存在于植物体内。多酚类物质具有较强的抗氧化、清除自由基作用[33]，是抗肿瘤药的开发热点之一；多酚类还能促进组织中葡萄糖的摄取，从而提高胰岛素敏感性，以防治 2 型糖尿病[34]。近年来，许多现代化提取工艺都被应用到多酚类化合物的提取中，如超临界二氧化碳萃取法、超声波辅助提取法、微波辅助提取法和生物酶解提取法等。机械化学方法也被引入，如邢子玉等采用机械化学辅助提取低值茶叶中的茶多酚，证明了机械化学在减少溶剂使用、节省提取时间方面的优势[35]。

TALEKAR 等开发了一种基于球磨机的、无需使用有机试剂的提取方法[36]，可直接从新鲜的废弃石榴皮中提取富含安石榴苷（一种酪氨酸酶和黑色素抑制剂[37]）的多酚类化合物。在球磨转速 1 200 r/min、提取温度 40 ℃的条件下，当固液比为 0.067 g/ml、球磨时间为 10 min 时，酚类物质的得率最高。与采用传统方法从废弃石榴皮（安石榴苷质量分数 10%）或全水果（安石榴苷质量分数 30%）中获得的酚类提取物相比，用该法从废弃石榴皮中回收酚类提取物的效率显著提高（其中安石榴苷的质量分数为 70%）。

梁现蕊等则提出了一种机械化学技术同超声辅助提取技术相结合的新思路[38]。该法以菱角壳为原料，先进行干燥、粉碎、过筛，再进行球磨处理，之后以水和乙醇作为提取溶剂进行超声提取，最终得到可水解单宁类粗提物。近年来，本课题组成功地将机械化学技术应用于多糖、黄酮、多酚等天然产物的提取[31,39—41]，而将其与其他技术相结合的提取方法给予我们启发：多种技术的联合应用能否显著提高天然产物的提取率？能否扬长避短以发挥各类技术的优点？这值得深入思考和探究。

2.1.4 生物碱

WANG 等建立了机械化学法提取防己中 2 种含固体酸的生物碱的新方法[24]。经响应面法优化，在草酸浓度 20%、球磨时间 5 min、固液比 0.05 g/ml 的最佳工艺条件下，总提取时间 15 min 时生物碱的得率最高。采用扫描电镜对产物的微观结构进行表征，可见机械研磨处理破坏了植物细胞壁，使细胞形成开放的多孔结构，增加了总接触表面积。与传统提取方法相比，该提取法具有更环保、更快速、更高效的优点。

2.1.5 倍半萜

青蒿素是一种倍半萜内酯，具有抗肿瘤、抗心律失常和抗纤维化特性，并对血吸虫病和疟疾寄生虫具有活性[42]。2015 年，屠呦呦因青蒿素获得了诺贝尔生理学或医学奖，青蒿素的研究也成为近年

来的热点。尽管有研究者进行了青蒿素半合成方法的探索[43]，但由于其分子结构复杂、合成难度高，目前青蒿素的工业化生产大多依靠植物提取。除主要成分青蒿素外，青蒿中还含有少量的其他有效成分：青蒿素 B 和青蒿酸。这些成分均具有热不稳定性，通常使用有机溶剂提取，但因溶解度低，产率也相对较低。

WANG 等开发了一种基于深共熔溶剂（deep eutectic solvents，DESs）的机械化学辅助提取方法[44]。先以物质的量比为 1 ∶ 1 的氯化胆碱和甘油制备 DESs，再将粉碎后的植物原料同醇基 DESs（50%乙醇与 DESs 的物质的量比为 1 ∶ 1）混合，置细胞均质机中进行机械化学处理，在固液比 70 mg/ml、振动速度 4.0 m/s、提取时间 40 s 的最佳工艺条件下，几分钟内即可完成青蒿素、青蒿素 B、青蒿酸的提取，避免了有机溶剂的大量使用，也为热敏性生物活性化合物的提取提供了一种有应用前景的思路。

2.1.6 皂苷

中药桔梗在临床上多用于抗炎、祛痰，研究表明三萜皂苷类成分桔梗皂苷 D 是其主要的活性成分。桔梗皂苷 D 具有较强的抗炎镇痛、降脂降糖、抗肿瘤的药理作用[45]，许多医药工作者对其提取工艺做了大量的研究和探索。

WU 等使用固体碱对桔梗根进行机械化学预处理以提高提取效率[46]。该法以固体氢氧化钠为助剂（用量 5%），研磨时间 5 min，在室温下以料液比 0.033 g/ml、pH 3.5 的条件进行提取，可获得最高的桔梗皂苷 D 收率［(7.16±0.14) mg/g］。与索氏提取法［(4.18±0.11) mg/g］相比，机械化学辅助提取法在室温下即可进行，减少了提取时间，并获得了更高的桔梗皂苷 D 收率。此外，该法使用水作溶剂，更环保且降低了成本。

2.1.7 天然色素

虾青素（$C_{40}H_{52}O_4$）是一种强抗氧化剂，具有抗炎、抗肿瘤、抗衰老及预防年龄相关疾病、促进免疫反应等生物活性[47]。尽管这种物质已可人工合成，但由于合成方法的复杂性、不可持续和不可再生性、合成产物的潜在致癌性等因素，合成虾青素仅被批准用作鱼饲料的添加剂和色素，而天然来源的虾青素已被欧盟委员会批准作为生物制品[48]。由于受到复杂坚硬的细胞壁的保护，从雨生红球藻中获得虾青素面临提取工艺复杂、生产成本高、提取效率较低且产物易降解等问题[49]。机械化学技术提供了一种新的高效提取方法：将雨生红球藻、乙酸乙酯和研磨介质置球磨罐中进行共研磨反应，在最佳条件（200 r/min、浸提 30 min）下能有效破坏球藻的细胞壁，继而获得较高的虾青素回收率（按干重计为 30.6 mg/g）和较高的提取率（58.2%）[50]。

2.2 动物来源天然产物的提取

2.2.1 壳聚糖

甲壳素是第二大类天然产物，产量极大，而壳聚糖是由甲壳素脱乙酰基所得。作为一种功能性原料，壳聚糖应用范围广泛，如生物相容性材料的制备、靶向给药系统的构建等[51]。传统的壳聚糖制备方法以化学降解法为主，操作简单易控、产率较高，但存在污染严重的缺陷。DI NARDO 等提供了制备高相对分子质量壳聚糖的新思路，即采用机械化学无定形化预处理与基于老化的脱乙酰化相结合方法，以最少的能量和溶剂用量获得产物[52]。

脱乙酰度是壳聚糖的一个重要指标：壳聚糖脱乙酰度越高，其机械强度、生物相容性及吸附作用越强；且脱乙酰基后，壳聚糖可与其他基团相连进行改性，从而赋予壳聚糖多种性能[53]。在该试验中，将甲壳素与固体氢氧化钠混合（二者质量比在 1 ∶ 4 或 1 ∶ 5 条件下较佳）后置氧化锆罐中，与氧化锆球进行球磨，之后进行老化处理。与常规化学降解法相比，无定形化预处理的过程增加了产品的脱乙酰度，反应中不使用溶剂，耗能低，并且可将原料扩展到未经处理的虾蟹壳和苍蝇幼虫壳等，在一定程度上可降低成本。

2.2.2 硫酸软骨素

硫酸软骨素是结缔组织细胞外基质的重要组成部分，广泛存在于软骨、头盖骨、椎骨和气管中，具有促进软骨生长、调控生长因子、加快伤口愈合等多种功能[54]。WANG 等报道在研磨时间 3 min、

提取时间 3 min、室温和液固比 5 ml/g 的最佳条件下从鲨鱼软骨中提取硫酸软骨素，产率可达 (9.33±0.14)% [55]；而碱水解法提取硫酸软骨素需要更长的提取时间 (180 min)、更高的提取温度 (60 ℃) 及更高的固液比 (1 ∶ 50)，但收率 [(8.50±0.16)%] 却低于机械化学辅助提取。

2.2.3 珍珠多肽

浙江欧诗漫集团通过引入机械化学技术，利用高能机械力打破珍珠蛋白分子结构，促进蛋白质二硫键的断裂，有效提高了珍珠蛋白的溶解度，利用定位限制酶解工艺对蛋白进行酶解处理，最终得到珍珠原生多肽。该工艺已实现产业化，并荣获浙江省科学技术进步奖、2014 年度浙江省优秀新技术一等奖等 [56]。

2.3 微生物天然产物的提取

化石燃料的迅速枯竭和对温室气体排放的严格控制，产生了对替代燃料的日益增长的需求。生物柴油被认为是化石燃料的替代品之一，具有可再生、可持续和绿色环保的优势 [57]。酵母、细菌等富含油脂的微生物，具有贮存高含量油脂的能力（占细胞干重的 20%），被认为是一种重要的生物柴油原料来源 [58—59]。但是，与其他生物样品相比，微生物（主要是酵母菌）具有坚固的细胞壁，因此很难通过简单的浸渍获得完整脂质。

有文献报道利用机械化学辅助提取含油酵母解脂耶氏酵母中的脂类，即对提取工艺进行强化或在常规提取工艺基础上增加预处理步骤。在相同的提取时间下，机械球磨法是最有效的强化提取方法，低温减压干燥法则是酵母油脂提取的最佳预处理方法，其提取率比传统浸渍法提高 2 倍以上 [60]。

3 机械化学辅助提取技术中存在的问题及对策

3.1 天然产物的稳定性问题

机械力化学辅助提取作为一种物理强化萃取方法，通过固态机械力化学反应来产生更易溶解和更具生物有效性的化学物质。天然产物和试剂的混合物被置于特殊的研磨设备——球磨机中，在机械力化学处理过程中，目标物质从原型被转化为水溶解度较高的化学形式。许多天然产物，特别是结构复杂的有机化合物，在强机械力处理过程中是不稳定的，某些生物活性物质会发生降解和变性。因此，开发具有保护性的提取介质以保持提取产物的功能活性和理化性质尤为重要。LIU 等以表面活性剂为研磨助剂而非碱性助剂提取西瓜籽中的总蛋白，结果显示，相对于常规的碱提取，表面活性剂的加入保留了较高的西瓜籽蛋白质量，并保持了较好的蛋白质活性 [61]。此外，不同产物相对应的提取时间、机械化学反应对提取温度的影响等也须进行充分验证，在高效提取的同时保持天然产物的活性。

3.2 能耗及成本问题

物料需经过超微粉碎预处理以提高反应性。从对研磨和机械激活的能源消耗推断，涉及这些制造过程的综合工艺的经济效率在很大程度上取决于机械前处理阶段的能源消耗，机械化学方法的生产效率和能量消耗之间的平衡有待进一步研究。同时，机械化学技术需要合适的研磨设备，从而导致基建成本较高。在此基础上，应针对机械化学反应的固有特性及物料的特点，设计和开发相应的机械化学设备，选择合适的机械化学活化类型（和设备），减少不必要的生产环节和能量消耗，以提高整体的生产效率并节约成本。

3.3 生产规模化问题

机械化学辅助提取是一种间歇提取技术，研磨过程无法实现连续处理材料。到目前为止，大多数对机械化学辅助提取的研究都是在实验室中进行的，尚未对中试规模或工业规模的应用进行测试。连续生产设备的开发及自动化生产线的建立是关键，同时，应进一步研究机械化学的机制和反应动力学，为实际应用提供依据和理论指导。此外，机械化学辅助提取系统的有效动力学模型的构建对于确定放大过程的基本传质数据至关重要。通常，不同参数对提取过程的影响是不一致的，以相同的比例放大每个参数显然是不合适的。对影响各工序质量的参数进行合理分析，确定适当的放大系数，以推进机械化学辅助提取的生产规模化和自动化，避

免资源浪费，进而提高产品质量。

4 结语

机械化学辅助提取技术为人们提供了一种更短操作时间、更少有机溶剂使用、更环保且高效的工艺路线。作为一门新兴的交叉型学科，机械化学的研究和应用正在不断深入和扩大。需要强调的是，机械化学技术的发展与革新，对我国天然产物资源的充分利用、生物产品的开发及工业废渣的减少和再利用等都将起到重要的促进作用。从机械化学技术应用的角度来考虑，应着眼于以下几方面的研究与创新。

①深入研究机械化学的机制和反应动力学，探明各类机械化学反应机制、反应过程中生物细胞的生物化学和物理化学变化，为实际应用提供依据和理论指导。

②将机械化学技术引入天然产物的工业化提取是提高其应用价值的关键。在实际生产过程中，一方面要提高产率；另一方面，由于该技术需要借助高能机械力，能源成本和维护成本不可避免。因此，对能耗与产率的平衡需要更多的关注和改进。

③机械化学设备的创新和改进可加速其工业化应用进程，考虑到当前对高效提取的需求，应当开发能够为工业应用提供足够机械能的研磨设备，并根据物料的特性增加合适的配套设施，在具备高生产效率的同时保证产物的生物活性不被破坏。

④机械化学技术可同其他现代化提取工艺相结合，最大程度地开发生物资源，以缓解日益紧张的能源危机与环境保护压力。

虽然该技术尚未在现代食品和制药行业中得到广泛应用，但作为一种高效环保的提取工艺，机械化学辅助提取技术对生物资源的高效综合利用和深加工以及可持续发展具有重要的现实意义，可以预期机械化学在天然产物的提取中会有更大的发展前景。

参考文献：

[1] PADMAVATHY J, DEVARAJAN S. Natural product as a source of prodrug [J]. *Bangl J Pharmacol*, 2017, **12**(2): 151-161.

[2] VAN SANTEN J A, JACOB G, SINGH A, *et al*. The natural products atlas: an open access knowledge base for microbial natural products discovery [J]. *ACS Central Sci*, 2019, **5**(11): 1824-1833.

[3] CHANG J, KWON H J. Discovery of novel drug targets and their functions using phenotypic screening of natural products [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2016, **43**(2/3): 221-231.

[4] CHAMBERLIN S R, BLUCHER A, WU G, *et al*. Natural product target network reveals potential for cancer combination therapies [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 557.

[5] TALIB W H, ALSAYED A R, BARAKAT M, *et al*. Targeting drug chemo-resistance in cancer using natural products [J]. *Biomedicines*, 2021, **9**(10): 1353.

[6] 李 春, 孙文涛, 刘天罡, 等. 天然产物：健康与生态的守护神[J]. 合成生物学, 2021, **2**(5): 663-665.

[7] 尹永芹, 沈志滨. 中药化学成分提取分离方法的研究进展[J]. 中国药业, 2012, **21**(2): 19-21.

[8] HILDEBRAND G, POOJARY M M, O'DONNELL C, *et al*. Ultrasound-assisted processing of Chlorella vulgaris for enhanced protein extraction [J]. *J Appl Phycol*, 2020, **32**(3): 1709-1718.

[9] TOMAZ I, MASLOV L, STUPIC D, *et al*. Recovery of flavonoids from grape skins by enzyme-assisted extraction [J]. *Sep Sci Technol*, 2016, **51**(2): 255-268.

[10] ĐUROVIĆ S, ŠORGIĆ S, POPOV S, *et al*. Recovery of biologically active compounds from stinging nettle leaves part Ⅰ: supercritical carbon dioxide extraction [J]. *Food Chem*, 2022, **373**(Pt B): 131724.

[11] MARY LEEMA J T, PERSIA JOTHY T, DHARANI G. Rapid green microwave assisted extraction of lutein from *Chlorella sorokiniana* (NIOT-2) - process optimization [J]. *Food Chem*, 2022, **372**: 131151.

[12] CHEMAT F, ROMBAUT N, SICAIRE A G, *et al*. Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. A review [J]. *Ultrason Sonochem*, 2017, **34**: 540-560.

[13] GOGA M, BALÁŽ M, DANEU N, *et al*. Biological activity of selected lichens and lichen-based Ag nanoparticles prepared by a green solid-state mechanochemical approach [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **119**: 111640.

[14] CAGNETTA G, HUANG J, YU G. A mini-review on mechanochemical treatment of contaminated soil: from laboratory to large-scale [J]. *Crit Rev Env Sci Tec*, 2018, **48**(7-9): 723-771.

[15] KOROLEV K G, LOMOVSKII O I, ROZHANSKAYA O A, *et al*. Mechanochemical preparation of water-soluble forms of triterpene acids [J]. *Chem Nat Compd+*, 2003, **39**(4): 366-372.

[16] XIE J, LIN Y S, SHI X J, *et al*. Mechanochemical-assisted extraction of flavonoids from bamboo (*Phyllostachys edulis*) leaves [J]. *Ind Crop Prod*, 2013, **43**: 276-282.

[17] ZHANG Q, YU J, ZHANG L, *et al*. Extraction, characterization, and biological activity of polysaccharides from *Sophora flavescens* Ait [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, **93**(Pt A): 459-467.

[18] DEMIR F. Formation and characterization of mechanochemically generated free lignin radicals from olive seeds [J]. *Turk J Chem*, 2021, **45**(2): 282-294.

[19] CHEMAT F, VIAN M A, CRAVOTTO G. Green extraction of natural products: concept and principles [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, **13**(7): 8615-8627.

[20] BYCHKOV A, PODGORBUNSKIKH E, BYCHKOVA E, *et al*. Current achievements in the mechanically pretreated conversion of plant biomass [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2019, **116**(5): 1231-1244.

[21] XIE J, LI H J, ZHU X Y, *et al*. Efficient and selective extraction of magnolol from *Magnolia officinalis* by mechanochemical extraction technique [J]. *Chem Eng Proc: Proc Intensif*, 2011, **50**(3): 325-330.

[22] ZHU X Y, LIN H M, CHEN X, *et al*. Mechanochemical-assisted extraction and antioxidant activities of kaempferol glycosides from *Camellia oleifera* Abel. meal [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, **59**(8): 3986-3993.

[23] LOMOVSKY O I, LOMOVSKIY I O, ORLOV D V. Mechanochemical solid acid/base reactions for obtaining biologically active preparations and extracting plant materials [J]. *Green Chem Lett Rev*, 2017, **10**(4): 171-185.

[24] WANG S L, ZHANG R, SONG X Y, *et al*. Mechanochemical-assisted extraction of active alkaloids from plant with solid acids [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, **7**(1): 197-207.

[25] ZHU S C, YU Y L, SHI M Z, *et al*. Ionic liquid-β-cyclodextrin vesicle-based mechanochemical-assisted extraction for the weak acid compounds from *Mori Fructus* [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2022, **10**(11): 3735-3748.

[26] MALIK M S, ALSANTALI R I, JASSAS R S, *et al*. Journey of anthraquinones as anticancer agents – a systematic review of recent literature [J]. *Rsc Adv*, 2021, **11**(57): 35806-35827.

[27] ALI M Y, PARK S, CHANG M. Phytochemistry, ethnopharmacological uses, biological activities, and therapeutic applications of *Cassia obtusifolia* L. : a comprehensive review [J]. *Molecules*, 2021, **26**(20): 6252.

[28] XU W, HU M, ZHANG Q, *et al*. Effects of anthraquinones from *Cassia occidentalis* L. on ovalbumin-induced airways inflammation in a mouse model of allergic asthma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, **221**: 1-9.

[29] RANA A C, GULLIYA B. Chemistry and pharmacology of flavonoids – a review [J]. *Indian J Pharm Educ*, 2019, **53**(1): 8-20.

[30] 郭　丹, 童应鹏, 杨　君, 等. 响应面法优化机械化学辅助提取西红花花瓣总黄酮工艺[J]. 中成药, 2016, **38**(8): 1841-1844.

[31] GUO Z, CHENG J, ZHENG L, *et al*. Mechanochemical-assisted extraction and hepatoprotective activity research of flavonoids from sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) pomaces [J]. *Molecules*, 2021, **26**(24): 7615.

[32] ZHANG R, WANG Y, SONG X, *et al*. Eco-friendly mechanobiological assisted extraction of phenolic acids and flavonoids from *Chrysanthemum* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, **186**: 113327.

[33] LV Q Z, LONG J T, GONG Z F, *et al*. Current state of knowledge on the antioxidant effects and mechanisms of action of polyphenolic compounds [J]. *Nat Prod Commun*, 2021, **16**(7): 1-13.

[34] GUASCH-FERRÉ M, MERINO J, SUN Q, *et al*. Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes: a narrative review of the evidence [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**: 6723931.

[35] 邢子玉, 高梦祥. 超声波和机械化学法辅助提取低值茶叶中茶多酚的工艺研究 [J]. 长江大学学报: 自科版, 2018, **15**(6): 58-61.

[36] TALEKAR S, PATTI A F, VIJAYRAGHAVAN R, *et al*. Rapid, enhanced and eco-friendly recovery of punicalagin from fresh waste pomegranate peels via aqueous ball milling [J]. *J Clean Prod*, 2019, **228**: 1238-1247.

[37] YU Z Y, XU K, WANG X, *et al*. Punicalagin as a novel

tyrosinase and melanin inhibitor: inhibitory activity and mechanism [J]. *LWT*, 2022, **161**: 113318.

[38] 梁现蕊, 江 燕. 一种从菱角壳中制备可水解单宁类粗提物的机械化学提取方法: 中国, 110003290A [P]. 2019-07-12.

[39] YANG J H, ZHU X Y. Preparation of quercitrin from buds of *Chrysanthemum indicum* L. by mechanochemical-assisted extraction [J]. *Lat Am J Pharm*, 2020, **39**(5): 1053-1060.

[40] GUO Z L, XIONG S T, XIE Y Y, *et al*. The separation and purification of ellagic acid from *Phyllanthus urinaria* L. by a combined mechanochemical-macroporous resin adsorption method [J]. *Separations*, 2021, **8**(10): 186.

[41] SHEN D, JIN T Y, WANG J G, *et al*. Mechanochemical-assisted extraction of polysaccharides from bamboo leaves and its optimized processing parameters [J]. *Food Sci Technol*, 2022, **42**: e117821.

[42] TU Y Y. The discovery of artemisinin (*qinghaosu*) and gifts from Chinese medicine [J]. *Nat Med*, 2011, **17**(10): 1217-1220.

[43] PADDON C J, KEASLING J D. Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, **12**(5): 355-367.

[44] WANG J, ZHOU Y, WANG M, *et al*. High-throughput analysis for artemisinins with deep eutectic solvents mechanochemical extraction and direct analysis in real time mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2018, **90**(5): 3109-3117.

[45] 邹葭霜, 单进军, 谢 彤, 等. 桔梗皂苷D的研究进展[J]. 中成药, 2014, **36**(4): 823-827.

[46] WU K, XI J. Mechanochemical-assisted extraction of platycodin D from the roots of *Platycodon grandiflorum* with solid alkalis [J]. *Ind Crop Prod*, 2020, **145**: 112026.

[47] FAKHRI S, ABBASZADEH F, DARGAHI L, *et al*. Astaxanthin: a mechanistic review on its biological activities and health benefits [J]. *Pharmacol Res*, 2018, **136**: 1-20.

[48] KHOO K S, LEE S Y, OOI C W, *et al*. Recent advances in biorefinery of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* [J]. *Bioresour Technol*, 2019, **288**: 121606.

[49] KIM B, YOUN LEE S, LAKSHMI NARASIMHAN A, *et al*. Cell disruption and astaxanthin extraction from *Haematococcus pluvialis*: recent advances [J]. *Bioresour Technol*, 2022, **343**: 126124.

[50] AYE MYINT A, HARIYANTO P, IRSHAD M, *et al*. Strategy for high-yield astaxanthin recovery directly from wet *Haematococcus pluvialis* without pretreatment [J]. *Bioresour Technol*, 2022, **346**: 126616.

[51] WANG W, MENG Q, LI Q, *et al*. Chitosan derivatives and their application in biomedicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(2): 487.

[52] DI NARDO T, HADAD C, VAN NHIEN A N, *et al*. Synthesis of high molecular weight chitosan from chitin by mechanochemistry and aging [J]. *Green Chem*, 2019, **21**(12): 3276-3285.

[53] HE X, LI K, XING R, *et al*. The production of fully deacetylated chitosan by compression method [J]. *Egypt J Aquat Res*, 2016, **42**(1): 75-81.

[54] PAL D, SAHA S. Chondroitin: a natural biomarker with immense biomedical applications [J]. *RSC Adv*, 2019, **9**(48): 28061-28077.

[55] WANG P, TANG J. Solvent-free mechanochemical extraction of chondroitin sulfate from shark cartilage [J]. *Chem Eng Proc: Proc Intensif*, 2009, **48**(6): 1187-1191.

[56] 杨安全, 王 菁, 张丽华, 等. 一种从珍珠蛋白中酶解分离珍珠活性多肽的方法: 中国, 104911239A [P]. 2015-09-16.

[57] MAHESHWARI P, HAIDER M B, YUSUF M, *et al*. A review on latest trends in cleaner biodiesel production: role of feedstock, production methods, and catalysts [J]. *J Clean Prod*, 2022, **355**: 131588.

[58] BEOPOULOS A, NICAUD J. Yeast: a new oil producer? [J]. *OCL Oils Fat Crop Li*, 2012, **19**(1): 22-28.

[59] MAKAREVICIENE V, SENDZIKIENE E. Application of microalgae biomass for biodiesel fuel production [J]. *Energies*, 2022, **15**(11): 4178.

[60] MEULLEMIESTRE A, BREIL C, ABERT-VIAN M, *et al*. Microwave, ultrasound, thermal treatments, and bead milling as intensification techniques for extraction of lipids from oleaginous *Yarrowia lipolytica* yeast for a biojetfuel application [J]. *Bioresour Technol*, 2016, **211**: 190-199.

[61] LIU L, XI J. Mechanochemical-assisted extraction of protein from watermelon seeds with surfactant [J]. *LWT*, 2021, **142**: 111025.