

纳滤技术在中药制药行业应用中的研究进展

吴 鑫¹, 李存玉^{1,2}, 顾佳美¹, 洪 烨¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学, 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: 随着膜分离技术优势在中药行业应用中日益凸显, 本文针对其中的纳滤技术在中药成分分离中的特点及存在问题展开综述。通过查阅相关文献, 归纳了纳滤在多糖、黄酮、生物碱等中药活性成分提取浓缩以及中药制剂除杂方面的应用进展, 讨论了其所存在的不足以及改进措施。

关键词: 纳滤技术; 中药制药; 研究进展

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)02-0420-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.02.034

膜分离技术依靠具有选择性透过的薄膜, 以能量差或化学位差为驱动力, 对混合物中双组分或多组分进行分离、提纯和浓缩。根据膜孔径分为微滤 (MF)、超滤 (UF)、纳滤 (NF)、反渗透 (RO)。基于其技术优势, 目前已广泛应用于制药、食品、医疗等行业, 其中纳滤分离由于其表面聚电解层的荷电效应, 对低分子有机物和无机盐具有一定的分离优势^[1]。

纳滤截留分子量约为 200~1 000 Da, 介于超滤膜与反渗透膜之间^[2], 其操作压力一般 <1.5 MPa, 故也称为低压反渗透膜。纳滤在分离中的优势体现为低压操作、离子选择性截留、无热效应浓缩等, 而中药制药过程中多涉及热处理, 并诱导酸碱、多酚类等成分的转化、分解, 造成中药资源的浪费, 而纳滤分离的技术特点与中药成分富集相当。但中药成分复杂多样, 呈现出不同酸碱性、存在状态等, 采用纳滤经典分离模型难以有效解释其分离行为。本文通过梳理纳滤分离模型, 并与中药成分结构类型、分子物化参数、存在状态进行关联性分析, 对中药成分的分离数据进行综合研究, 以期阐明中药成分的纳滤分离行为及机制, 为提升该技术在中药产业中的应用提供技术支撑。

1 纳滤分离模型

1.1 道南模型^[3] 道南 (Donnan) 效应是指将荷电基团的膜置于含盐溶剂中时, 溶液中所带电荷与膜内固定电荷相反的离子在膜内浓度大于其在主体溶液中的浓度, 而同名离子在膜内的浓度则低于其在主体溶液中的浓度, 由此形成的 Donnan 位差阻止了同名离子从主体溶液向膜内的扩散, 为了保持电中性, 反离子也被膜截留。纳滤膜表面存在荷电性, 膜内、膜外溶液离子浓度遵守 Donnan 平衡方

程, 因此通过 Donnan 效应可实现对目标物的选择性分离, 但该模型却忽视了扩散-对流对溶质分离的影响。在此基础上, Bowen 等^[4-5]在扩展 Nernst-Planck 方程上建立了道南-立体细孔模型, 增加了扩散系数和对流阻力系数, 膜由均相同质、电荷均布的细孔构成, 当离子通过扩散和对流传递穿过极细膜孔时, 还会受到立体阻碍的影响, 因此离子在膜孔与溶液中的传递受 Donnan 和立体阻碍两种影响。

1.2 溶解-扩散模型^[6-8] 该模型假设溶质溶剂均溶解在无孔均质的膜表面内, 然后在化学位的推动力下, 从膜一侧向另一侧以分子扩散方式通过, 直至透过膜, 同时又有不完全的溶解扩散模型, 它将溶剂和溶质在微孔中的流动也包含进去。但该模型也存在一定缺陷, 如膜表面有孔和缺点, 溶剂和溶质可通过它们流过。

1.3 细孔模型 此模型假定多孔膜有均一的细孔结构, 溶质为具有一定大小的刚性球体, 并且圆柱形孔道对穿过的溶质影响很小。如果知道膜的微孔结构和溶质大小, 就可计算出膜参数, 进而了解膜截留率与膜透过体积流速的关系; 反之, 如果已知溶质大小和由透过实验得到膜截留率及膜透过体积流速关系, 就可求得膜的结构参数。然而, 此模型忽略孔壁效应, 仅校正了空间位阻, 可以很好地预测中性溶质的纳滤分离模型^[9-10]。

1.4 电荷模型^[11] 电荷模型分为空间电荷模型 (SC) 和固定电荷模型 (TMS), 两者均是描述毛细孔内离子的传递特性, 并忽略离子的体积影响。空间电荷模型假设膜分离层由孔径均一、壁面电荷密度分布均匀的细孔 (充满电荷) 构成, 表征电解质及离子在荷电膜内的传递及动电现象。固定电荷模型最早由 Teorell、Meyer 和 Sievers 提出,

收稿日期: 2017-04-26
基金项目: 国家自然科学基金 (81503258, 81373980); 江苏省自然科学基金青年基金 (BK20151005); 江苏省中医药局科技项目 (YB2015009)

作者简介: 吴 鑫 (1993—), 女, 硕士, 研究方向与中药化学与分析。Tel: 18851823865, E-mail: wuxin4741@163.com
*** 通信作者:** 彭国平 (1963—), 男, 研究员, 研究方向为中药成分分离精制及新药研究。Tel: (025) 86798186, E-mail: guopingpeng@126.com

因而又称为 Teorell-Meyer-Sievers (TMS) 模型^[12]，它假设膜为一个凝胶相，其中的电荷分布均匀，贡献相同，可以很好地表征纳滤膜的道南效应。TMS 模型假设离子浓度和电位在膜内任意方向分布均一，而空间电荷模型则认为两者在径向和轴向存在一定的分布，因此可认为前者是后者简化形式。

1.5 静电排斥和立体位阻模型 又称静电位阻模型，是 TMS 模型和细孔模型的结合体^[13]，该模型假定膜分离层由孔径均一、表面电荷分布均匀的微孔构成，结合了细孔模型中的位阻效应和 TMS 模型中膜对离子的静电排斥作用，因此可根据膜的细孔结构和溶质带电性来考察膜对电解质的截留性能。中药有效成分复杂，游离态、解离态等多种状态共存，因此纳滤分离不仅是孔径截留，而是多种效应共同作用产生的分离效果^[9]。例如，在对多糖类中性介质进行分离时，细孔模型或溶解-扩散模型^[14]占主导分离地位；当分离生物碱类成分时，离子的存在又需要同时考虑静电排斥和筛分效应^[15]。通过分析已有纳滤技术在中药中的应用数据，将有助于梳理中药的纳滤分离机制，从而提升纳滤技术的适用性。

2 纳滤在中药有效成分中的分离应用

2.1 酚酸 中药酚酸类成分结构中大多含有酚羟基，热处理时容易氧化分解，导致含此类成分的中药制剂在生产过程中参数不易控制，从而影响产品质量均一性。宋晓春等^[16]采用 200 Da 纳滤膜浓缩当归水提液，阿魏酸泄漏率仅为 0.1%，微量元素得到保留的同时还可以脱除提取液中 Na⁺、K⁺等单价无机盐；Gyselinck 等^[17]运用超滤-纳滤组合技术浓缩汉荎鱼腥草、鼠尾草提取液中的多酚类化合物，发现两种浓缩液自由基的清除率分别为 92.9%，90.1%，纳滤技术显示出较好分离富集性能；李存玉等^[18]以酚酸类成分保留率为指标，对比热浓缩及纳滤分离在丹参提取液浓缩工序中的可行性，发现纳滤浓缩后酚酸类成分之间的比例未发生明显变化，在热敏性成分浓缩方面优势明显，可替代传统热浓缩工艺；周锦珂等^[19]发现，纳滤与传统浓缩相比，丹酚酸 B 保留率提升 10 倍以上，而且浓缩周期减半。

纳滤针对中药酚酸类成分富集优势明显，而且应用前景广泛，在实现中药资源合理化利用的同时，还能促进绿色环保节能减排。该成分在纳滤膜中的分离过程与其存在状态、分子物化性质等相关，解离态存在的酚酸类成分与

纳滤膜的 Donnan 效应增强，难以接近膜表面，从而提高截留率^[20]。在相同的分离条件下，小分子酚酸（如原儿茶醛、咖啡酸等）的截留率低于丹酚酸 B，符合纳滤细孔分离模型。

2.2 生物碱 生物碱是一类含有负氧化态氮原子的环状化合物，常与有机酸结合成生物碱盐，在水中解离出阳离子。肖谷清等^[21]以黄连提取液中盐酸小檗碱为模型分子，选用 LJ-2540ST 型卷式聚酰胺纳滤膜，工作 5 min 时便可使其浓缩 6.27 倍，实现快速绿色浓缩；沈瑞敏等^[22]采用膜工艺替代传统麻黄碱生产技术，在二级纳滤膜浓缩后，麻黄碱被完全截留，并且滤液无颜色，不仅使得提取液、废水体积减少（提取液减少到原来的 9.2%，废水产生量减少 85%），也去除了料液中的杂质，减少后续工序的负担；罗吉等^[23]选用了超滤-纳滤组合膜技术来改进鼻炎康复方的提取工艺，NW2040 型芳香聚酰胺纳滤膜可去除提取液中 45% 的水分，盐酸麻黄碱的保留率在 90% 以上，而成本仅是真空浓缩方法的 1/4；刘国艳等^[24]对比两种纳滤膜对桑叶中脱氧野尻霉素的浓缩性能，发现 NF2 纳滤膜（分子量 200 Da）对其截留率为 81.94%，浓缩倍数可达到 10.1 倍，较传统方法工艺更简单，效率和纯度也更高。

纳滤技术为从植物中获取生物碱类成分、制备原料药提供了一种清洁生产的工业模式，整个过程高效节能，不产生二次污染。纳滤膜分离行为不仅由化学势梯度控制（溶解-扩散模型），也受电势梯度的影响，分离行为与其荷电特性、溶质荷电状态以及两者之间相互作用都有关系。生物碱类成分在酸性条件下解离，解离态生物碱从溶液内部到膜表面界面层部的浓度呈下降趋势，而成分截留性能上升，该分离行为符合溶解-扩散模型。随着纳滤时间增加，在 Donnan 效应作用下，更多解离态生物碱使得荷负电纳滤膜膜表面有效电荷密度降低，膜透过性增强，从而导致截留率下降^[25]。

2.3 多糖 多糖分子量介于几万至几十万 Da 之间，而低聚糖一般在 1 000 Da 左右^[26]，单糖、二糖、三糖分子量分别为 180、342、504 Da。传统工艺大多采用煎煮提取、加热浓缩，使有效多糖转化为低分子量的单糖或寡糖，影响产品质量；纳滤技术针对多糖中目标成分和非目标成分分子量的差异，利用不同膜孔径截留不同相对分子质量的组分，实现对多糖的分级纯化，并且活性成分破坏较少，富集效果明显。见表 1。

表 1 纳滤在多糖分离浓缩中的应用

多糖		膜参数		分离效果	参考文献
类型	分子量/Da	材质	截留分子量/Da		
低聚异麦芽糖	180	混合纤维素	150 ~ 300	麦芽糖去除率 98.73%	[27]
酵母海藻糖	378	聚酰胺	270	海藻糖纯度可达 93.3%	[28]
大豆低聚糖	738	聚酰胺	—	大豆低聚糖纯度在 86% 以上	[29]
黄芩多糖	> 10 ⁴	聚酰胺	200	黄芩多糖提取率达 99.6%，比传统蒸发浓缩杂质减少 0.7%	[30]
六味地黄中活性多糖	10 ⁴ ~ 10 ⁵	—	150	活性多糖含量为 61.78%，而传统煎煮浓缩多糖为 9.5%	[31]

多糖可分为酸性、中性、碱性，鉴于三者荷电状态、溶解程度、分子量的不同，纳滤分离可能同时考虑筛分效应和电荷效应^[32]。然而，各类多糖的分子量差异显著，因此筛分效应占主导地位。

纳滤对中性多糖（葡萄糖、乳糖麦芽糖等）的截留主要是基于细孔模型所描述的膜微孔对中性溶质的位阻效应，因此可以通过考察小分子中性糖分子量与截留率的关系来确定膜孔径。时浩等^[33]选用对纳滤膜吸附很弱的低聚糖，先用标准膜确定孔径与糖的截留率曲线，然后通过曲线标定不同膜孔径。反之，在后续实验中对膜孔径已知的纳滤膜，可通过糖分子量与截留率的关系来判断纳滤膜性能是否出现问题。

2.4 黄酮 黄酮类化合物由 2 个苯环通过中央三碳相互连接而成，分子中大多含有酚羟基，传统采用大孔树脂分离或水提醇沉法提纯黄酮，但存在操作时间长、溶剂用量大、目标产物纯度不高、遇高温易氧化分解等缺点。韩伟等^[34]通过动态循环提取金毛狗脊中的黄酮，在超滤除去大分子杂质后，用自制截留分子量 500 Da 的聚醚砜平板纳滤膜对料液进行浓缩，发现其浓度提高 2.19 倍，纳滤回收率 68.29%，截留率 53.92%，与大孔树脂纯化相比，纳滤技术在操作时间、浓缩倍数、回收率方面都具有明显优势；

表 2 纳滤在中药制剂精制浓缩中的应用

制剂	膜参数		考察指标	工艺对照		参考文献
	材质	截留分子量/Da		纳滤工艺	传统工艺	
消癌平注射液	聚酰胺复合膜	300 ~ 500	钾离子去除情况	去除	超标	[40-41]
银黄口服液	PS + 聚酰胺涂膜	300	总酚酸保留率/%	178.94	90.64	[42]
			成分保留率	高	一般	
			脱盐除杂	是	否	
丹参注射液	聚酰胺复合膜	300	丹酚酸 B 保留率/%	99.85	52.92	[18]
六味地黄滴心丸	—	150	活性多糖得率/%	61.78	9.50	[43]
啤酒花浸膏	聚砜膜	300	α-酸含量	32.75	20 ~ 30	[44]
			能耗	低	高	

4 联用技术

利用已有和新开发的分离技术与纳滤膜技术进行有效组合时，可实现技术耦合，从而达到提高产品选择性和收率、改善制剂工艺的目的。

4.1 纳滤与树脂吸附技术联用 程文娟等^[45]采用膜分离与大孔树脂吸附技术联用纯化茶皂素，首先对大孔树脂上样前的溶液进行纳滤浓缩预处理，得率 62.1%，纯度 79%，然后采用 XAD7HP 大孔树脂进行纯化，得率 55.3%，纯度达 95%。

4.2 组合式膜分离 张赛男等^[46]将微滤、超滤、纳滤、反渗透膜进行联用，分析纯化浓缩玫瑰茄花青素的最佳组合方式，发现将 UH100 超滤膜和 NSO27 纳滤膜组合时，该成分得率较高。组合膜分离技术构成的连续动态集成系统使得其在中药行业的应用中集分离、除杂、浓缩于一体，提高了经济效益。

4.3 纳滤技术与其他技术耦合 李存玉等^[41]采用充氮-纳滤耦合技术优化消癌平注射液的提取浓缩工艺，可有效降

高峰等^[35]利用微滤-纳滤组合膜技术对荷叶黄酮进行分离纯化，采用截留分子量 200 Da 的卷式纳滤膜进行脱盐和浓缩，浓缩 11.3 倍后黄酮类物质纯度得到很大提升；陈学兵等^[36]选用相对截留分子量 150 Da 的聚酰胺纳滤膜对大豆异黄酮洗脱液进行脱醇浓缩，目标产物固形物含量从 1.82% 提高至 11%，浓缩比达到 6.04，并降低了能耗。

纳滤技术在常温条件下便可实现对黄酮物质的分离提纯，并减少有效成分的损失，不但操作简便，耗能少，而且产物纯度高，具有广泛的应用前景。黄酮类分子含有羰基和酚羟基，可与聚酰胺膜表面形成氢键^[37]，形成过程中聚酰胺表面负电荷转移到黄酮分子上，从而导致膜表面电荷密度降低，荷电效应减弱，膜透过性增加，截留率降低。

3 纳滤在中药制剂制备中的应用

中药制剂常含有热不稳定性成分，传统热浓缩工艺使得有效成分损失较大；纳滤浓缩在常温下操作，不发生相变化，可以在保留有效成分^[38-39]的同时减少中药中的杂质和盐分，提高注射剂或口服液的澄明度，保证中药成分和质量的稳定。因此，纳滤技术在浓缩替代提高制剂稳定性、除离子提高制剂安全性、与其他技术耦合联用提升制药工艺等方面都发挥了独特的优势，具体见表 2。

表 2 纳滤在中药制剂精制浓缩中的应用

低生产过程中绿原酸及总酚酸的氧化分解，重复性好，有效提高了资源利用率。

5 存在问题和解决措施

纳滤膜有着独特的优势，但是由于纳滤技术在中药生产领域应用中的研究不够深入，从而也暴露了一些不足之处：①中药制剂成分复杂，大分子杂质含量高，极易造成膜孔堵塞，引起膜污染和膜通量锐减^[47]；②膜分离技术在中药领域缺乏系统的理论支撑，没有针对该体系制定出一系列的分离方案与参数，以及成套膜装备；③膜与药液之间存在兼容性问题，使用过程中可能出现膜材质脱落，危害注射剂的安全性；④耐污染、高通量、低成本的膜材质仍有待开发。

针对上述情况，可以从溶液、膜性质、操作工艺这 3 个方面着手，实现中药资源合理使用，提高经济生态效益。

药液浓度、pH、温度都会对纳滤的分离提纯产生影响^[48-52]。有效成分转移率与药液浓度成反比，与其温度、压力成正比；膜的污染堵塞几率与药液浓度正比，与药液

温度成反比。因此,通过调节溶液性质,提高其与膜之间的道南效应,同时结合筛分效应,可以有效分离目标产物,例如通过调节溶液 pH 而使得溶质带有与膜相同的电荷,增大排斥力,从而提高截留率。此外,过高的药液浓度会导致浓差极化现象发生,降低有效成分转移率及膜通量,同时药液中离子浓度增高将导致荷负电纳滤膜表面有效电荷密度降低,膜孔增大,截留率下降,而温度升高又会加剧分子间运动,降低黏度,从而减少膜污染。

中药的复杂性体现在有效成分具有一定分子量分布,不同分子量与材质的膜对药效、临床的影响有所差异,故开发出适合中药分离的膜材料与组件可提高制剂稳定性。张立卿等^[53]研究发现,膜的抗污染性能与其亲水性或疏水性有很大的关系,亲水性纳滤膜表面能较高,与蛋白质等污染物的相互作用力较小,从而蛋白吸附量较少,抗污染性较强。故可通过膜面改性制备耐污染、高通量的纳滤膜以减少膜污染^[54-56]。

做好工艺设计,合理调整纳滤工艺条件,可提高提取效率,减少膜污染。中药组成复杂,对药液进行合理的分级预处理^[57-58](离心分离、絮凝沉积)可降低膜表面杂质沉降凝积所造成的污染。药液中溶质浓度过高可能会导致浓差极化现象的发生,因此可适当稀释后再进行纳滤分离。膜使用结束后,根据污染膜的物质及时清洗也是降低膜污染的重要方法。此外,膜技术与其他技术联用以充分发挥耦合优势,这也是纳滤技术在中药制剂中应用的一个新方面。

参考文献:

[1] Rautenbach R, Gröschl A. Separation potential of nanofiltration membranes[J]. *Desalination*, 1990, 77(1-3): 73-84.

[2] Raman L P, Cheryna M, Rajagopalan N. Consider nanofiltration for membrane separations[J]. *Chem Eng Prog*, 1994, 90(3): 68-74.

[3] Ring S, Hasson D, Shemer H, *et al.* Simple modeling of Donnan separation processes[J]. *J Membrane Sci*, 2015, 476: 348-355.

[4] Bowen W R, Mukhtar H. Characterisation and prediction of separation performance of nanofiltration membranes[J]. *J Membrane Sci*, 1996, 112(2): 263-274.

[5] 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]. *J Membrane Sci*, 1997, 126(1): 91-105.

[6] Yaroshchuk A, Martínez-Lladó X, Llenas L, *et al.* Solution-diffusion-film model for the description of pressure-driven transmembrane transfer of electrolyte mixtures: One dominant salt and trace ions[J]. *J Membrane Sci*, 2011, 368(1): 192-201.

[7] 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.

[8] Yaroshchuk A, Bruening M L, Bernal E E L. Solution-Diffusion-Electro-Migration model and its uses for analysis of nanofil-

tration, pressure-retarded osmosis and forward osmosis in multi-ionic solutions [J]. *J Membrane Sci*, 2013, 447(22): 463-476.

[9] 帅 师. 基于纳滤膜技术的水体中有机物的分离特性研究[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2013.

[10] Silva V, Prádanos P, Palacio L, *et al.* Relevance of hindrance factors and hydrodynamic pressure gradient in the modelization of the transport of neutral solutes across nanofiltration membranes[J]. *Chem Eng J*, 2009, 149(1-3): 78-86.

[11] Wang X L, Tsuru T, Nakao S I, *et al.* Electrolyte transport through nanofiltration membranes by the space-charge model and the comparison with Teorell-Meyer-Sievers model[J]. *J Membrane Sci*, 1995, 103(1-2): 117-133.

[12] Tsuru T, Nakao S I, Kimura S. Calculation of ion rejection by extended Nernst-Planck equation with charged reverse osmosis membranes for single and mixed electrolyte solutions [J]. *J Chem Eng Jpn*, 1991, 24(4): 511-517.

[13] Wang X L, Tsuru T, Nakao S I, *et al.* The electrostatic and steric-hindrance model for the transport of charged solutes through nanofiltration membranes[J]. *J Membrane Sci*, 1997, 135(1): 19-32.

[14] Wang R, Li Y, Wang J, *et al.* Modeling the permeate flux and rejection of nanofiltration membrane separation with high concentration uncharged aqueous solutions [J]. *Desalination*, 2012, 299(4): 44-49.

[15] 王晓琳, 涂丛慧, 方彦彦, 等. 纳滤膜孔结构、荷电性质、分离机理及动电性质研究进展[J]. 膜科学与技术, 2011, 31(3): 127-134.

[16] 宋晓春, 王继龙, 魏舒畅, 等. 超滤-纳滤集成技术纯化、浓缩当归水提取液的工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 13-15.

[17] Gyselinck P, Remon J P, Severen R, *et al.* Application of the nanofiltration process for concentration of polyphenolic compounds from *Geranium robertianum* and *Salvia officinalis* extracts [J]. *Chem Biochem Eng Q*, 2011, 25(4): 453-460.

[18] 李存玉, 马 赟, 陈 涛, 等. 基于纳滤分离优势优化丹参注射液的生产浓缩工艺[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(6): 543-545.

[19] 周锦珂, 黄 裕, 葛发欢, 等. 纳滤技术在丹酚酸 B 提取液浓缩的应用研究[J]. 今日药学, 2009, 19(9): 26-28.

[20] 李鑫玮, 祝万鹏, 朱安娜. 酚类分子结构和纳滤膜特性对截留率的影响规律[J]. 环境化学, 2005, 24(4): 413-418.

[21] 肖谷清, 尹志芳, 李春英. 聚酰胺纳滤膜对黄连中生物碱的截留性能[J]. 高分子通报, 2013, 12(7): 45-49.

[22] 沈瑞敏, 胡 兵, 张 莹, 等. 膜分离技术在麻黄碱生产中的应用研究[J]. 化学与生物工程, 2008, 25(7): 58-60.

[23] 罗 吉, 钟美好, 肖凯军, 等. 多级膜浓缩鼻炎康提取液的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2108-2112.

[24] 刘国艳, 徐 鑫, 叶 群. 超滤与纳滤膜技术应用于桑叶中 1-脱氧野尻霉素分离浓缩的效果观察[J]. 扬州大学烹饪学报, 2013, 30(4): 55-60.

[25] Wang J, Luo J, Zhang X, *et al.* Concentration of ionic liquids

by nanofiltration for recycling: Filtration behavior and modeling [J]. *Sep Purif Technol*, 2016, 165: 18-26.

[26] 郝华伟. 膜法分离提纯功能多糖和功能低聚糖试验研究与应用[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.

[27] 黄秀娟, 钟振声. 纳滤法去除低聚异麦芽糖中的单糖[J]. 中国调味品, 2012, 37(1): 92-96.

[28] 韩少卿, 慈龙剑, 陈贵锐, 等. 膜法酵母提取海藻糖应用初探[J]. 中国调味品, 2004(9): 21-25.

[29] 任 烨. 应用纳滤技术纯化雪莲果中低聚果糖的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.

[30] 司丹丹. 黄芪有效成分提取以及纳滤在提取中的应用研究[D]. 无锡: 江南大学, 2008.

[31] 钟 蕾, 赵汉臣, 闫 荟, 等. 膜分离技术与传统工艺对六味地黄活性多糖富集效果的比较[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(6): 386-387.

[32] 张 岩. 壳聚糖荷电纳滤膜的分离机理研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2016.

[33] 时 浩. 纳滤对中药有效成分的适用性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.

[34] 韩 伟, 蒋一帅, 魏雨恬. 超滤-纳滤技术在金毛狗脊黄酮分离纯化中的应用[J]. 南京工业大学学报(自然科学版), 2015, 37(1): 1-7.

[35] 高 峰, 徐礼鹏. 膜技术在荷叶黄酮分离纯化中应用[J]. 辽宁化工, 2012, 41(9): 875-877.

[36] 陈学兵, 武丽荣, 周学晋. 纳滤技术在大豆异黄酮洗脱液浓缩中的应用研究[J]. 中国油脂, 2014(8): 85-87.

[37] 王 刚, 王 翔, 张宇峰, 等. 氢键作用对纳滤过程荷电效应的影响[J]. 材料科学与工程学报, 2009(4): 610-612.

[38] 苏海波, 滕先珍, 赵 丽, 等. 复方大青叶注射液膜过滤技术工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(11): 31-34.

[39] 时 浩, 李存玉, 瞿其扬, 等. 丹参水提液的纳滤浓缩工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(17): 43-45.

[40] 李存玉, 马 赞, 李贺敏, 等. 消癌平注射液提取浓缩工艺的优化[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1712-1715.

[41] 李存玉, 钱 祥, 杨泽秋, 等. 基于纳滤技术的消癌平注射液中的钾离子去除工艺优化[J]. 中成药, 2015, 37(2): 294-297.

[42] 孔焕宇, 杨丽平, 陈玉武, 等. 组合式膜分离对银黄方水煎剂中有效成分分离的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 13-14.

[43] 钟 蕾, 赵汉臣, 闫 荟, 等. 膜分离技术与传统工艺对六味地黄活性多糖富集效果的比较[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(6): 386-387.

[44] 白 璐. 啤酒花浸膏加工工艺研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2011.

[45] 程文娟, 谢海荣, 秦 永, 等. 膜分离与大孔树脂联用技术纯化茶皂素[J]. 食品与机械, 2015(4): 172-177.

[46] 张赛男, 李林福, 陈毅勇. 超滤、纳滤膜技术分离浓缩玫瑰花青素研究[J]. 食品工业科技, 2015, 36(23): 143-147, 15.

[47] Al-Amoudi A S. Factors affecting natural organic matter (NOM) and scaling fouling in NF membranes: A review[J]. *Desalination*, 2010, 259(1-3): 1-10.

[48] Nakari O, Pihlajamäki A, Mänttari M. Permeability of dilute ionic liquid solutions through a nanofiltration membrane—Effect of ionic liquid concentration, filtration pressure and temperature [J]. *Sep Purif Technol*, 2016, 163: 267-274.

[49] Chandrapala J, Duke M C, Gray S R, *et al*. Nanofiltration and nanodiafiltration of acid whey as a function of pH and temperature[J]. *Sep Purif Technol*, 2016, 160: 18-27.

[50] 彭 辉. 操作因素对纳滤膜分离性能的影响[D]. 成都: 四川大学, 2005.

[51] Arsuaga J M, López-Muñoz M J, Aguado J, *et al*. Temperature, pH and concentration effects on retention and transport of organic pollutants across thin-film composite nanofiltration membranes[J]. *Desalination*, 2008, 221(1): 253-258.

[52] Antczak J, Regiec J, Prochaska K. Separation and concentration of succinic acid from multicomponent aqueous solutions by nanofiltration technique [J]. *Pol J Chem Technol*, 2016, 16(2): 1-4.

[53] 张立卿, 王 磊, 王旭东, 等. 膜特性对纳滤膜性能的影响[J]. 膜科学与技术, 2009, 29(5): 102-107.

[54] Xu Y C, Cheng X Q, Long J, *et al*. A novel monoamine modification strategy toward high-performance organic solvent nanofiltration (OSN) membrane for sustainable molecular separations [J]. *J Membrane Sci*, 2016, 497: 77-89.

[55] Solomon M F J, Bhole Y, Livingston A G. High flux hydrophobic membranes for organic solvent nanofiltration (OSN) —Interfacial polymerization, surface modification and solvent activation[J]. *J Membrane Sci*, 2013, 434: 193-203.

[56] 陈可可, 翟 丁, 周 勇, 等. 阳离子聚丙烯酰胺改性聚乙烯醇纳滤膜的研究[J]. 水处理技术, 2014(2): 42-45.

[57] Sun W, Liu J, Chu H, *et al*. Pretreatment and membrane hydrophilic modification to reduce membrane fouling[J]. *Membranes*, 2012, 3(3): 226-41.

[58] 张 泉, 郭 曦, 董文艺, 等. 预处理方式对纳滤工艺性能及膜污染影响研究[J]. 膜科学与技术, 2014, 34(1): 82-86.