

有机溶液环境中的迷迭香酸纳滤分离行为及富集工艺

李存玉^{1,2}, 马 贲¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2*}

¹南京中医药大学药学院; ²江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 南京 210023

摘要:本文采用纳滤分离低浓度乙醇水溶液中迷迭香酸, 分析其分离行为并探索富集可行性。结果表明:乙醇浓度对纳滤膜通量和迷迭香酸截留率均有影响, 通过响应面法建立二次回归模型, 在保障分离效率及截留率的前提下, 优化参数为溶质浓度 0.41 mg/mL, 乙醇浓度 20.00%, 截留分子量 450 Da, 迷迭香酸截留率 93.81%, 预测值较接近与理论值误差较小, 数学模型准确可行。通过工艺对比, 纳滤富集工艺相较于传统减压浓缩, 迷迭香酸保留率提高 35.1%, 技术优势明显。结果还表明, 乙醇水溶液环境下, 长周期使用纳滤膜存在溶胀或污染的不可逆性, 迷迭香酸截留率未发生明显变化, 说明纳滤膜组件分离性能的耐用性较好。

关键词:迷迭香酸; 乙醇; 纳滤; 减压浓缩; 耐用性

中图分类号:R943

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)5-0895-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.5.024

Separation behavior and enrichment process of rosmarinic acid from low concentration ethanol-aqueous solution by nanofiltration

LI Cun-yu^{1,2}, MA Yun¹, LI Hong-yang¹, PENG Guo-ping^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine; ²Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China

Abstract: In this study, the separation rule and the enrichment feasibility of nanofiltration was explored to separate rosmarinic acid from low concentration ethanol-aqueous solution. The experiment showed that ethanol concentration had influences on the membrane flux and the rejection of rosmarinic acid. In order to ensure the separation efficiency and rejection, the optimal conditions were optimized by response surface method of quadratic regression model, and the results were 0.41 μg/mL for rosmarinic acid concentration, 20% for ethanol concentration and 450 Da for molecular weight cut-off. Under these conditions, the rejection of rosmarinic acid was 93.81%, which was close to the predicted values. These results indicated the quadratic polynomial mathematical model built by Design-Expert software was accurate and feasible and the optimized concentrate process was stable and reliable. In addition, the results showed that nanofiltration had several big advantages over the vacuum concentrate. When the nanofiltration membrane was applied in ethanol-aqueous solution for long time, the membrane fouling and swelling was not reversible. But the rejection of rosmarinic acid was stable, which suggested that the nanofiltration membrane module was of better durability.

Key words: rosmarinic acid; ethanol; nanofiltration; vacuum concentrate; durability

低浓度有机溶液环境中中药成分的富集多采用减压或常压热浓缩处理, 导致热敏性有效成分分解、转化而难以获得。因此, 在食品、医药行业中迫切需要一种可常温处理, 不破坏成分组成的分离技术以改善低浓度有机溶液环境下热敏性成分的精制富

集^[1]。纳滤是膜分离技术中的一种, 截留分子量在 100~1 000 Da, 具有分离过程可常温操作, 无热效应, 能耗低等技术优势^[2], 在热敏性活性成分分离精制等制药、医疗领域具有独特优势^[3-6]。

纳滤分离原理主要包含道南效应和溶解-扩散效应, 其中道南效应又称电荷效应, 纳滤膜荷负电性, 与离子间形成静电作用, 加上立体阻碍, 造成膜对离子的截留率有差异^[7]。纳滤膜孔与溶质分子的相互作用, 也呈现出在位阻效应基础上的溶解-扩

收稿日期:2017-11-13 接受日期:2018-01-08

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

*通信作者 Tel:86-25-86798186; E-mail:guopingpeng@sohu.com

散理论,溶质溶解在膜中,并随着推动力扩散传递,物相之间存在化学平衡^[8]。但目前对低浓度有机溶剂处理尚处于初步阶段^[9],且分离机制不清晰。

迷迭香酸作为迷迭香中最有效的抗氧化成分之一,已被美国食品药品管理局认可为“公众安全食品”,具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤、免疫抑制等作用^[10]。作为一种多酚羟基化合物,分子式 C₁₈H₁₆O₈ (360.31 Da),对光照、温度敏感^[11],在精制分离过程中,因低浓度乙醇溶液环境下的减压加热浓缩,存在效率低、成分存在转化的技术难题。基于前期对纳滤分离规律的积累,以色谱分离得到的迷迭香酸中间体为对象,探索低浓度乙醇溶液环境中下的纳滤分离行为,为其精制分离提供技术支撑。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

纳滤膜(聚酰胺复合膜,截留分子量 150、450、800 Da),南京拓銓医药科技有限公司;迷迭香酸对照品(批号 111871-201505,质量分数:98.5%),中国食品药品检定研究院;迷迭香提取物(批号 201505,质量分数≥98%),南京泽朗医药科技有限公司;迷迭香酸中间体(迷迭香提取物由色谱分离制备得到),实验室自制;乙腈为色谱纯;其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器与设备

TNZ-1 型纳滤分离设备,南京拓銓医药科技有限公司;Agilent 1100 高效液相色谱仪(VWD 检测器,Agilent 色谱工作站),美国安捷伦公司;KH-250B 型超声波清洗器,昆山禾创超声仪器有限公司;RE-2000B 型旋转蒸发仪,南京科尔仪器设备有限公司;SHB-III 型循环水式多用真空泵,郑州长城科工贸有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 溶液的制备

迷迭香酸对照品溶液:精密称取迷迭香酸对照品 0.015 20 g,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得迷迭香酸对照品溶液(1.52 mg/mL)。

迷迭香酸供试品溶液:取迷迭香酸中间体,根据实验要求的相应浓度,加入迷迭香酸提取物,分别采用纯化水或低浓度乙醇水溶液超声溶解混匀,即得。

1.3.2 迷迭香酸的测定

色谱条件^[12]:Agilent C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm);流动相:乙腈-1.0% 磷酸水溶液(40:60,v/v);检测波长:320 nm;流速:1 mL/min;进样

量:10 μL;柱温:25 °C。

线性关系:精密吸取迷迭香酸对照品溶液 0.05、0.10、0.50、1.00、5.00 mL 分别置于 10 mL 的量瓶中,甲醇定容至刻度,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:Y = 12.98X - 31.21,R² = 0.999 9。采用高效液相色谱法,根据所测得峰面积由公式算出迷迭香酸质量浓度,进而计算相应的截留率。

1.3.3 纳滤分离

组装纳滤膜与 TNZ-1 纳滤分离设备,取迷迭香酸供试品溶液置于纳滤系统中进行循环平衡,待迷迭香酸在纳滤膜中的吸附-解吸附达到平衡时,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。

取系列平衡液和纳滤液,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,滤液注入高效液相按“1.3.2 迷迭香酸的测定”项下的检测方法和线性回归方程计算迷迭香酸浓度。

1.3.4 迷迭香酸浓度对截留率的影响

根据实际色谱分离得到的迷迭香酸溶液中间体,在 20% 乙醇浓度条件下,调节迷迭香酸浓度为 0.01、0.05、0.15、0.50、1.00、1.50 mg/mL,采用截留分子量 150、450、800 Da 的纳滤膜进行分离,操作压力 1.0 MPa,待纳滤完成后,根据平衡液及纳滤液中迷迭香酸浓度,分别计算迷迭香酸浓度对其截留率的影响。

1.3.5 乙醇浓度对膜通量影响

在迷迭香酸浓度为 0.50 mg/mL 条件下,调节乙醇浓度分别为 0%、5%、10%、20%、30%、40% 采用截留分子量 150、450、800 Da 的纳滤膜进行纳滤分离,操作压力 1.0 MPa,待膜通量稳定后,收集膜通量数据。

1.3.6 乙醇浓度对迷迭香酸截留率的影响

在迷迭香酸浓度为 0.50 mg/mL 条件下,调节乙醇浓度分别为 0%、5%、10%、20%、30%、40% 的迷迭香酸供试品溶液,采用截留分子量 150、450、800 Da 的纳滤膜进行分离,操作压力 1.0 Mpa,待纳滤完成后,根据平衡液及纳滤液中迷迭香酸浓度,分析乙醇浓度对迷迭香酸截留率的影响。

1.3.7 截留率和转移率计算

分别精密吸取纳滤(或减压浓缩)分离过程中产生的原液、平衡液、纳滤(或浓缩)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)计算截留率,按式(2)计算转移率。

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

$$D(\%) = \left(1 - \frac{C_3 V}{C_0 V_0}\right) \times 100\% \quad (2)$$

式中, R 为截留率; D 为转移率; C_0 为原液中迷迭香酸浓度; C_1 为纳滤液中迷迭香酸浓度; C_2 为平衡液中迷迭香酸浓度; C_3 为减压浓缩液中迷迭香酸浓度。

Table 1 Factors and levels of nanofiltration concentrate

水平 Level	A 乙醇浓度 Ethanol concentration (%)	B 溶质浓度 Solutes concentration (mg/mL)	C 截留分子量 Molecular weight cut-off (Da)
-1	5.0	0.15	100
0	17.5	0.82	450
1	30.0	1.50	800

1.3.9 乙醇浓度对迷迭香酸减压浓缩的影响

采用减压浓缩与纳滤富集进行对比,采用温度60 °C、压力-0.1 Mpa,20%乙醇浓度条件下,考察溶液体积从500 mL减压浓缩至50 mL,分析减压浓缩对迷迭香酸转移率的影响。

1.3.10 纳滤膜耐用性研究

根据优选出的迷迭香酸纳滤分离参数,进行长时间循环分离,待循环溶液量达到5、10、20、50、100 L时,采用纯化水清洗,计算膜通量,分析乙醇水溶液条件下的纳滤膜耐用性。

2 结果与讨论

2.1 迷迭香酸浓度对纳滤分离的影响

从图1中迷迭香酸截留率曲线变化可以看出,在20%乙醇水溶液环境中,随着溶质浓度和纳滤膜截留分子量的升高,迷迭香酸截留率均表现出下降的,此结果符合纳滤分离原理中的分子切割和溶解-扩散效应^[13,14],提示低浓度和低截留率分子量有利于提升溶质分子的截留率。针对图1结果和实际色

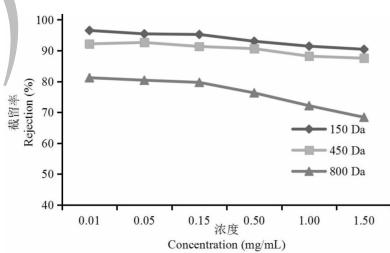


图1 迷迭香酸浓度对截留率的影响

Fig. 1 Effect of concentration on the rejection of rosmarinic acid

1.3.8 响应曲面试验设计分析因素交互作用

对含有有机试剂的迷迭香酸供试品溶液进行纳滤分离,其中乙醇浓度、迷迭香酸浓度、截留分子量对截留率具有一定影响,且三者可能存在一定的交互作用,基于此采用 Design-Expert 8.06 软件,选择乙醇浓度、溶质浓度、截留分子量为考察因素,以-1、0、1 代表变量水平,进行 Box-Behnken 设计三因素三水平实验方案(见表1)。

2.2 乙醇浓度与膜通量的相关性

分析图2可以得出,随着乙醇浓度的升高,膜通量呈现出下降趋势,其中以截留分子量800 Da的纳滤膜最为明显,这主要是因为随着水溶液中乙醇浓度逐步升高,在0%至40%范围内,溶液黏度逐步增加,而黏度与溶液扩散系数呈负相关,因此随着乙醇浓度的升高,溶液在纳滤膜表面的溶剂扩散系数下降,从而出现通量下降的结果^[15,16]。同时,乙醇对膜材质有一定的溶胀作用,引起膜孔径缩小,也对膜通量具有一定的影响。

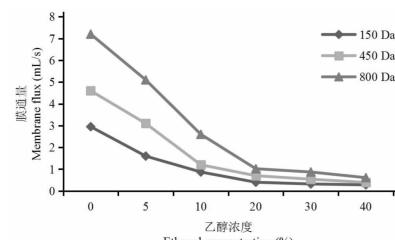


图2 乙醇浓度对膜通量的影响

Fig. 2 Effect of ethanol concentration on the membrane flux

2.3 乙醇浓度对迷迭香酸截留率的影响

从图3可知,乙醇浓度对截留分子量150 Da的纳滤膜分离行为影响不明显。随着乙醇浓度升高至40%,迷迭香酸在800 Da的纳滤膜中截留率从20.8%升高至95.6%。考虑到乙醇对膜材质溶胀损伤,并结合实际生产,对5%~30%乙醇浓度范围

进行下一步考察。基于膜截留分子量和乙醇浓度比对迷迭香酸截留行为的交互影响,实际制备得到的

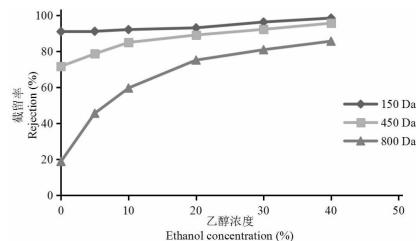


图 3 乙醇浓度对迷迭香酸截留率的影响

Fig. 3 Effect of ethanol concentration on the rejection of rosmarinic acid

迷迭香酸浓度的不确定性,选择响应面法对迷迭香酸的分离行为进行优化研究,为实际生产中纳滤浓缩参数的选择提供依据。

2.4 响应面法分析优化纳滤分离参数

为进一步优化纳滤富集迷迭香酸中间体,根据Box-Benhnken 中心组合设计原理,选取乙醇浓度、溶质浓度和截留分子量 3 个因素,在单因素试验的基础上采用三因素三水平的响应面分析方法,研究三因素不同组合对迷迭香酸截留率的影响。纳滤操作以迷迭香酸在纳滤膜中的吸附-解吸附达到平衡后,取样分析,平行操作 3 次,截留率取平均值。试验设计及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 2 响应曲面设计与结果

Table 2 Response surface design and results

试验号 No.	A	B	C	截留率 Rejection (%)
1	1	0	-1	94.07
2	0	-1	-1	92.69
3	0	0	0	90.15
4	0	0	0	92.27
5	0	1	-1	91.24
6	1	0	1	86.14
7	1	1	0	94.60
8	-1	0	-1	91.08
9	0	0	0	91.93
10	0	0	0	92.44
11	0	0	0	91.85
12	0	1	-1	72.37
13	-1	-1	0	90.48
14	-1	1	0	82.36
15	1	-1	0	98.75
16	-1	0	1	61.69

2.4.1 模型方程建立与显著性检验

利用 Design-Expert 8.06 软件对试验结果进行

回归拟合,得到迷迭香酸截留率对以上 3 个因素的二次多项回归模型:

表 3 回归模型的方差分析结果

Table 3 Analysis of variance to the response surface quadratic model

变异来源 Source of variation	平方和 Square sum	自由度 df	均方 Mean square	F	P
模型 Model	1 305.36	9	145.04	58.55	<0.000 1
残差 Residual	17.34	7	2.48		
失拟项 Lack of Fit	13.99	3	4.66	5.58	0.065 2
误差项 Pure Error	3.35	4	0.84		
总和 Cor Total	1 322.70	16			

迷迭香酸截留率 $Y = 91.73 + 5.99A - 2.94B - 8.34C + 0.99AB + 5.37AC - 2.09BC - 0.78A^2 + 0.6B^2 - 7.71C^2$ 。对该模型进行方差分析,结果见表3。回归 F 值为 58.55,多元相关系数 $R^2 = 0.9869$,预测 $R^2 = 0.8268$,调整 $R^2 = 0.9700$,说明模型对试验实际情况拟合较好,试验误差小。迷迭香酸纳滤分离模型的 $P < 0.0001$,表明回归模型极显著,可

用来进行响应值的预测,试验设计方案正确。

由表4 回归模型系数显著性检验结果可知,迷迭香酸纳滤分离模型的一次项(A 、 B 、 C)、二次项(C)及交互项(AC 、 BC)均表现出显著性($P < 0.01$)或较显著性($P < 0.05$)。表明各影响因素对于迷迭香酸截留率的影响并不是简单的线性关系。

表4 响应曲面二次回归模型的方差分析

Table 4 Results of analysis of variance to the response surface quadratic model

方差来源 Source	平方和 Square sum	自由度 df	均方 Mean square	F	P ($Pr > F$)
A	287.40	1	287.40	116.02	<0.0001 **
B	69.15	1	69.15	27.91	0.0011 **
C	556.28	1	556.28	224.56	<0.0001 **
AB	3.94	1	3.94	1.59	0.2476
AC	115.13	1	115.13	46.48	<0.0002 **
BC	17.43	1	17.43	7.04	0.0328 *
A^2	2.54	1	2.54	1.02	0.3451
B^2	1.50	1	1.50	0.60	0.4626
C^2	250.06	1	250.06	100.95	<0.0001 **

注: ** $P < 0.01$ 显著; * $P < 0.05$ 较显著。

Note: ** $P < 0.01$ highly significant; * $P < 0.05$ significant.

2.4.2 响应曲面分析及条件优化

多元回归方程式所做的响应曲面图,见图4。所考察因素对迷迭香酸截留率均有不同程度的影响,其中截留分子量影响显著,随着纳滤膜孔径的减小,根据孔径筛分效应其截留效果呈现上升趋势。乙醇浓度对迷迭香酸截留率影响显著,曲面斜率大,随着乙醇浓度的增加,迷迭香酸截留率升高,根据纳滤分离中的溶解-扩散模型,因为随着乙醇浓度增

加,溶液黏度引起的扩散系数减小而导致迷迭香酸难以接近膜表面,而难以透过纳滤膜。溶质浓度降低其截留率在一定范围内表现出升高的现象,主要是因为迷迭香酸扩散系数逐渐减小,其截留率呈现上升趋势。对于迷迭香酸截留率的影响,考察因素中乙醇浓度与截留分子量交互作用显著,在迷迭香酸浓度固定的条件下,随着乙醇浓度升高或截留分子量的降低,截留率呈现上升趋势。

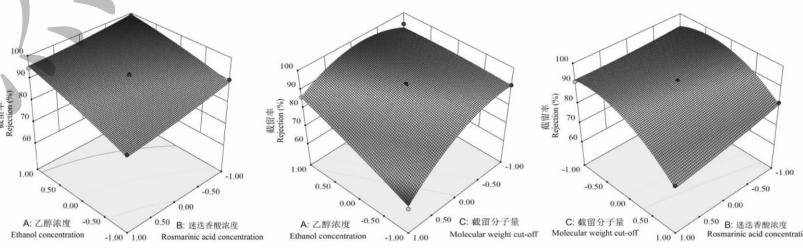


图4 各因素交互作用对迷迭香酸得率影响的响应面图

Fig. 4 Response surface plots showing the interactive effects of factors on the extraction yield of rosmarinic acid

2.5 纳滤分离优化及减压浓缩对比分析

由 Design-Expert 软件优化分析,结合迷迭香酸中间体制备时所涉及的乙醇浓度,以及纳滤分离效率,优选出的纳滤分离参数为:溶质浓度 0.41 mg/

mL,乙醇浓度 20.63%,截留分子量 450 Da,理论计算迷迭香酸截留率为 95.00%。为了验证回归模型的有效性,根据拟合的最佳工艺参数和试剂操作的可行性,调整为溶质浓度 0.41 mg/mL,乙醇浓度

20.00%, 截留分子量 450 Da 条件下进行验证性实验并与减压浓缩工艺进行对比, 结果见表 5。在迷迭香酸保留方面, 纳滤高于传统的减压浓缩, 传统的

减压浓缩由于乙醇含量较低, 效率低下。在对比试验开展过程中发现纳滤分离周期远远低于减压浓缩, 技术优势明显。

表 5 浓缩工艺对比

Table 5 Comparison of the concentrate process

编号 No.	纳滤截留率 Nanofiltration rejection (%)	$\bar{x} \pm RSD$ (%)	减压浓缩转移率 Transfer rate of vacuum concentration (%)	$\bar{x} \pm RSD$ (%)
1	95.70		58.81	
2	93.33	93.81 ± 1.70	61.64	58.61 ± 3.13
3	92.41		55.39	

2.6 纳滤膜耐用性

随着纳滤膜使用周期的延长, 膜通量呈现出衰减的现象, 从图 5 可以看出, 在 20% 乙醇溶液环境中, 当循环体积低于 10 L 时, 通过纯化水清洗, 可以抑制因有机溶剂浸泡而导致纳滤膜材质溶胀, 或溶液引起的膜孔堵塞污染, 而保持纳滤膜通量。当循环液体积量增加并长周期使用, 纯化水清洗效果下降, 可能是由膜材质溶质的不可逆性或膜污染的清洗效率降低引起的。此结果提示, 在纳滤膜在有机溶液环境下使用时, 应注意使用周期及清洗方法, 方能保障膜通量、降低膜污染。在膜通量逐渐衰减的同时, 迷迭香酸截留率并未发生明显变化, 提示纳滤膜组件分离性能的耐用性较好。

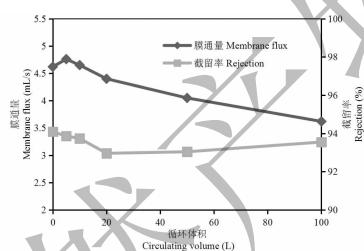


图 5 循环体积对膜通量衰减和溶质截留率的影响

Fig. 5 Effect of circulating volume on the membrane flux and rejection

3 结论

基于膜分离技术考察迷迭香酸中间体富集方法, 分析在低浓度乙醇溶液环境中迷迭香酸的纳滤膜分离传质行为, 低浓度乙醇溶液黏度高于水溶液, 引起迷迭香酸扩散系数降低, 而不容易进入纳滤膜表面而提高截留率。在提高分离效率保障截留率的前提下, 优化出的纳滤分离参数为溶质浓度 0.41 mg/mL, 乙醇浓度 20.00%, 截留分子量 450 Da, 迷迭香酸实际截留率高于 93%, 且可以根据溶质浓度

及乙醇浓度, 通过建立的模型方程进行参数优化, 方法具有较强的适用性。

食品、药品原料的制备因热处理导致成分分解转化的技术瓶颈, 通过建立模型完成工艺优选^[17], 在一定程度上可以通过纳滤分离技术予以替换, 尤其是含有低浓度乙醇的溶液环境下。迷迭香酸热稳定性差, 通过纳滤常温富集可以提升其浓度数十倍以上, 并不造成成分损失, 且生产周期较减压浓缩短, 技术优势明显。以此方法制备的迷迭香酸进而与冷冻干燥等技术制备的原料, 将可以较好的保留其抗氧化活性, 降低其在食品、化妆品和药品中的使用成本。

参考文献

- Peng GP (彭国平). Pharmaceutical chemistry of traditional Chinese medicine (中药制药化学) [M]. Beijing: Chinese Press of Traditional Chinese Medicine, 2016;123-125.
- Pu WY (普文英), Zhang WD (张卫东), Zhao HC (赵汉臣). Nanofiltration-A new technique for separating small molecules of organic matter[J]. Chin Pharm (中国药房), 2000, 11:234-236.
- Wu Y (伍英), Zhang GM (张桂梅), Yan L (岩利), et al. Large-scale extraction of L-Quebrachitol from natural rubber serum[J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29:1035-1038.
- Li CY (李存玉), Ma Y (马赟), Liu YZ (刘奕洲), 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.
- Li K (李昆), Wang JX (王健行), Wei YS (魏源送). Application of nanofiltration in water treatment and water reclamation: Current status and future aspects [J]. Acta Sci Circumstant (环境科学学报), 2016, 36:2714-2729.

- 6 Murakami ANN, Prudêncio ES, Amante ER, et al. Concentration of phenolic compounds in aqueous mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil) extract through nanofiltration [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2012, 44:2211-2216.
- 7 Diallo H, Rabiller-Baudry M, Khaless K, et al. On the electrostatic interactions in the transfer mechanisms of iron during nanofiltration in high concentrated phosphoric acid [J]. *J Membr Sci*, 2013, 427:37-47.
- 8 Li CY (李存玉), Liu LC (刘莉成), Jin LY (金立阳), et al. Study on the nanofiltration separation rule of chlorogenic acid from low concentration ethanol-aqueous solution by Donnan effect and solution-diffusion effect [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2017, 42:2670-2675.
- 9 Wang Z (王钊), Xu YH (徐一涵), Jia YX (贾玉玺), et al. The DSPM mass transfer model and development of the charged nanofiltration membrane [J]. *J Funct Mater* (功能材料), 2013, 44:3230-3234.
- 10 Lin SY, Wang YY, Chen WY, et al. Hepatoprotective activities of rosmarinic acid against extrahepatic cholestasis in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 108:214-223.
- 11 Hou JC (侯建春), Lv XL (吕晓玲), Zhou P (周平), et al. Study on the stability of rosmarinic acid [J]. *Food Res Dev*, 2009, 30(3):44-48.
- 12 Huang DD (黄丹丹), Shen Q (沈奇), Zhu QJ (朱秋劲), et al. Optimization of enzymatic extraction of rosemary acid by response surface methodology and its antioxidant activity [J]. *Food Sci*, 2016, 37(14):37-42.
- 13 Andriy Y, Merlin LB, Edxon ELB. Solution-Diffusion-Electro-Migration model and its uses for analysis of nanofiltration, pressure-retarded osmosis and forward osmosis in multi-ionic solutions [J]. *J Membr Sci*, 2013, 447:463-467.
- 14 Shaaban AMF, Hafez AI, Abdel-Fatah MA, et al. Process engineering optimization of nanofiltration unit for the treatment of textile plant effluent in view of solution diffusion model [J]. *Egypt J Petrol*, 2016, 25(1):79-90.
- 15 Oatley-Radcliffe DL, Walters M, Ainscough TJ, et al. Nanofiltration membranes and processes: A review of research trends over the past decade [J]. *J Water Process Eng*, 2017, 19: 164-171.
- 16 Nakari O, Pihlajamäki A, Mänttäri 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.
- 17 Caleja C, Barros L, Prieto MA, et al. Extraction of rosmarinic acid from *Melissa officinalis*, L. by heat-, microwave-and ultrasound-assisted extraction techniques: a comparative study through response surface analysis [J]. *Sep Purif Technol*, 2017, 186:297-308.

(上接第 796 页)

- 7 Liu YX, Gu ZX, Lu FL, et al. Simultaneous determination of for sythoside B, acteoside and isoacteoside in luohua zizhu tablet by HPLC [J]. *Chin J Modern Applied Pharm* (中国现代应用药学), 2015, 32:860-863.
- 8 Zhang F, Sun LN, Chen WS. Content determination and quality evaluation of phenylethanol glycosides in lycopodium mongolicum from different habitats [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2008, 11:1346-1347.
- 9 Zhang Y, Yang J, Zhan ZL, et al. Determination of seven kinds of phenylethanol glycosides in gesneriaceae species from guilin habitats by UPLC-MS / MS [J]. *Chin Med Mat* (中药材), 2017, 40:869-872.
- 10 Li MX, Jia ZP, Hu ZD, et al. Determination of the total iridoid glycosides in herba lam iophlom is rotata [J]. *West Chin J Pharm Sci* (华西药学杂志), 2007, 2:208-210.
- 11 Wang LC, Wang XX, Wang SW, et al. Determination of the content of total iridoid glycoside in gardenia jasminoides ellis by second order derivative spectrophotometry [J]. *Pharm Care Res* (药学服务与研究), 2010, 10:205-207.
- 12 Zeng LF, Liu XL, Wang HC, et al. Determination of total iridoid glycosides in *Rehmannia glutinosa* by spectrophotometry [J]. *Chin J Analysis Lab* (分析试验室), 2010, 29 (S1): 210-212.
- 13 Wei B, Yang Y. Advances in studies on the chemical constituents of iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa* [J]. *Chin Med Mod Dis Ed Chin* (中国中医药现代远程教育), 2011, 9:130-133.
- 14 Xie CX, Zuo CF, Bai Y, et al. Fast determination of dioscin in dioscorea zingiberensis by PLS-NIR Spectroscopy [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2013, 24:1396-1399.
- 15 Shi B, Xie HY, Lei JW, et al. Application of Near-Infrared Spectroscopy in determination of moisture content in anemarrhena rhizome and bark of chinese corktree [J]. *Chin Archives Trad Chie Med* (中华中医药学刊), 2017, 35:669-672.
- 16 Yi M, Feng CH, Tang XL, et al. Content determination of phenylethanoid glycosides and acteoside in plantago herba from different producing areas [J]. *Chin J Inform Trad Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2017, 24(9):84-86.