

朱砂锆球水飞工艺及质量评价研究

杨辛欣, 洪禹昕, 张睿, 熊金璐, 王楚盈, 许天阳, 于澎*

长春中医药大学, 吉林 长春 130117

摘要: 目的 建立适用于工业生产的朱砂锆球水飞工艺, 提升朱砂质量。方法 以外观性状、粉体特征、工艺收率及硫化汞含量为指标, 采用线性插值法将各指标数据进行标准化转换, 根据层次分析法确定各指标权重系数综合评分, 通过单因素结合星点设计-响应面法的方法对锆球水飞朱砂工艺进行考察; 借助扫描电镜 (SEM)、激光粒度检测、热重分析 (TG)、拉曼光谱及电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 对比朱砂炮制前后质量差异, 初步探讨朱砂锆球水飞炮制机制。结果 确定了朱砂锆球水飞的最佳炮制工艺: 取净朱砂, 置研磨筒中, 加入直径 1、2、3、4 mm 研磨球 400 g, 加水 450 mL, 研磨 120 min, 再加水 800 mL, 搅拌, 倾出混悬液, 残渣按上述方法再次操作, 合并混悬液, 静置 72 h, 分取沉淀, 40 °C 干燥, 研散。并采用 16 批朱砂药材对优选的锆球水飞工艺进行验证。探索了现代技术从微观性状、化学成分组成、结构等多方面对于矿物药质量的综合评价方法。结论 朱砂锆球水飞工艺简化了传统水飞次数, 保留了传统水飞的特点, 量化了关键操作技术点的参数, 经验证工艺条件稳定、合理、可行。朱砂锆球水飞技术起到了良好的除杂、提纯、减毒的作用。

关键词: 朱砂; 锆球; 水飞工艺; 炮制; 质量评价; 硫化汞; 层次分析; 星点设计-响应面法; 减毒

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)07-1993-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.07.008

Research on zirconium ball water grind processing of *Cinnabaris* and quality evaluation

YANG Xin-xin, HONG Yu-xin, ZHANG Rui, XIONG Jin-lu, WANG Chu-ying, XU Tian-yang, YU Peng

Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: Objective To establish a *Cinnabaris* zirconium ball water grind processing suitable for industrial production to improve the quality of *Cinnabaris* decoction pieces. **Methods** Taking appearance properties, powder characteristics, process yield and mercury sulfide content as indicators, according to the analytic hierarchy process, the comprehensive score of the weight coefficient of each index was determined, and the zirconium ball water flying *Cinnabaris* process was investigated through the single factor combined with the star point design-response surface method; With the help of scanning electron microscope (SEM), particle size detection, thermogravimetric analysis (TG), Raman spectroscopy and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) to compare the quality difference of *Cinnabaris* before and after the processing, and preliminarily discussed the mechanism of *Cinnabaris* zirconium ball water grind processing. **Results** The optimal concoction processing for zirconium ball water grind of Cinnabar was determined by taking a certain amount of *Cinnabaris*, accurately weighing it, and placing it in the grinding cylinder, adding 400 g of grinding balls with diameters of 1, 2, 3, 4 mm, adding 450 mL of water, grinding for 120 min, then adding 800 mL of water, stirring, and pouring out the suspension, and the preferred zirconium ball water grind processing was validated using 16 batches of *Cinnabaris* herbs. A comprehensive evaluation method of modern technology for the quality of mineral medicine with various aspects such as microscopic properties, chemical composition and structure was explored. **Conclusion** The *Cinnabaris* zirconium ball water grind process simplifies the traditional water grind times, retains the characteristics of the traditional water grind, quantifies the parameters of the key operating technology points, and the process conditions which have been validated are stable, reasonable and feasible. *Cinnabaris* zirconium ball water grind technology has played a good role in impurity removal, purification and attenuation.

收稿日期: 2021-10-21

基金项目: 吉林省科技发展计划项目 (20200404040YY)

作者简介: 杨辛欣 (1980—), 女, 副教授, 从事中药炮制研究。Tel: 17704314195 E-mail: 38621525@qq.com

*通信作者: 于澎, 教授, 从事中药炮制研究。Tel: 13180800022 E-mail: 342905933@qq.com

Key words: *Cinnabaris*; zirconium balls; water grind processing; concoction; quality evaluation; mercury sulphide; hierarchical analysis; star point design-response surface method; toxicity reduction

朱砂 *Cinnabaris*, 硫化物类矿物辰砂族辰砂, 以“丹砂”名首载于《神农本草经》:“丹砂, 味甘, 微寒, 主身体五脏百病, 养精神, 安魂魄, 益气, 明目”^[1]。具有清心镇惊、安神、明目、解毒的作用。主含硫化汞, 多有少量锌、镁、铁、磷、硅等元素, 以及砷、硒等微量元素伴生^[2-3]。历代本草均载其有毒, 《中国药典》2020 年版也载“本品有毒, 不宜大量服用, 也不宜少量久服”“不宜入煎剂”^[4]。现代研究表明, 硫化汞是与其毒性相关的成分, 朱砂中含有少量的游离汞、可溶性汞等是导致朱砂有毒的主要物质^[5]。

因朱砂自身毒性, 故多经炮制后入药。朱砂的传统炮制方法为水飞法。水飞法不仅能使药物粒度变小, 还有净制减毒作用。朱砂的水飞最早出现在《太平圣惠方》一书中, 曰“水飞过”, 该方法在元明清历代皆有相应记载并沿用至今, 是历版中国药典包括《中国药典》2020 年版中规定的朱砂药材炮制方法。但由于水飞工艺操作较为复杂, 费时费力, 相关研究多停留在以研钵为基础的实验室研究阶段, 未能与工业生产进行衔接, 并不适用于工业生产。

锆球水飞设备是由尼龙研磨罐、搅拌装置、氧化锆研磨球和其他辅助装置组成, 具有研磨效率高, 粉碎粒度小, 能够量化传统水飞过程的工艺参数的特点。本研究采用朱砂锆球水飞设备, 以性状(颜色、质地)、粉体特征(中位径、跨度)、HgS 含量、收率为指标, 用线性插值法将各指标数据进行标准化转换, 根据层次分析法确定各指标权重系数, 采用综合评分法对锆球水飞工艺进行系统规范化研究, 并运用扫描电镜、激光粒度测试、热重分析、拉曼光谱、电感耦合等离子体质谱等现代技术手段, 建立全面的质量评价体系, 解决以往朱砂炮制加工流程混乱、质量参差不齐的情况, 以期规范朱砂饮片工业生产及监督管理提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

JM1L 搅拌式球磨机, 长沙天创粉末技术有限公司; BT-2001 激光粒度分布仪, 丹东百特仪器有限公司; XS105 电子分析天平, 十万分之一, 梅特勒托利多仪器有限公司; DGH-9070A 鼓风干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; SU8020 场发射扫描

电子显微镜, 日本日立公司; STA 449 F5/F3 Jupiter 热重分析仪, 德国耐驰公司; Renishaw inVia 拉曼光谱仪, 英国雷尼绍公司; Agilent ICPMS7800 电感耦合等离子体质谱仪, 美国安捷伦公司; Thermo Scientific ICS-4000 HPLC-Thermo Scientific iCAP TQ ICP-MS/MS 高效液相色谱-电感耦合等离子质谱仪, 赛默飞世尔科技有限公司。

1.2 试药

硫酸(批号 20180526)、硫酸亚铁(批号 20190304)、硝酸银(批号 20170906)、氯化钠(批号 20190702), 分析纯, 北京化工厂; 硝酸钾(批号 1803061)、高锰酸钾(批号 1807211)、硝酸(批号 1801141), 分析纯, 西陇化工股份有限公司; 硫酸铁铵(优级纯, 批号 20190420)、荧光黄指示剂(分析纯, 批号 20171120), 天津市北联精细化学品开发有限公司; 硫氰酸铵(批号 20100823)、碳酸钙(批号 20180301), 分析纯, 天津市光复科技发展有限公司; 糊精, 批号 201810101, 山东六佳药用辅料股份有限公司。

1.3 样品

朱砂药材, 批号 20200301、20200629、20200329、20200531、20200424、20200405、20200615、20200516、20200315、20200604、20200507、20200525、20200501, 产地湖南, 购于安徽亳州药材市场; 批号 20200918, 产地湖南, 购于河北保定药材市场; 批号吉 20160155, 购于吉林省北药药材加工有限公司; 批号 20190603, 购于安国市安兴中药饮片有限公司。市售朱砂(水飞)饮片, 批号 20191212, 产地湖南, 购于吉林长春宏检药房; 各批药材均经长春中医药大学中药鉴定教研室翁丽丽教授鉴定, 为硫化物类矿物辰砂族辰砂, 主含硫化汞(HgS)。

朱砂传统水飞样品: 照水飞法(《中国药典》2020 年版四部通则 0213)项下规定, 实验室自制样品。

2 方法与结果

2.1 朱砂锆球水飞工艺评价指标与评分标准

2.1.1 含量测定 取朱砂粉末约 0.3 g, 精密称定, 置锥形瓶中, 加硫酸 10 mL 与硝酸钾 1.5 g, 加热使溶解, 放冷, 加水 50 mL, 并加 1%高锰酸钾溶液至显粉红色, 再滴加 2%硫酸亚铁溶液至红色消失后, 加硫酸铁铵指示液 2 mL, 用硫氰酸铵滴定液(0.1

mol/L) 滴定。每毫升硫氰酸铵滴定液 (0.1 mol/L) 相当于 11.63 mg 的硫化汞 (HgS) [4]。

2.1.2 粒度测试

(1) 样品制备: 取样品约 0.2 g 至 50 mL 烧杯中, 加水 20 mL, 搅拌均匀, 超声 (200 W、37 kHz) 10 min, 超声过程中间隔 2~3 min, 并搅拌均匀样品待测。

(2) 检测方法: 启动激光粒度分布测试仪, 对仪器进行调零校正后, 当仪器提示加样时将混合样品粉末混悬液倒入激光粒度分布测试仪分散池中, 样品经仪器自动超声波分散后, 循环到测试区进行检测, 仪器自动分析处理, 记录相关中位径和跨度结果。

2.1.3 收率测定 以炮制所得水飞品重量和朱砂原药材的投料质量的比值作为工艺收率, 计算公式为 工艺收率 = 所收饮片质量 / 投药量。

2.1.4 性状量化评分 由于《中国药典》2020 年版一部中对朱砂粉的性状描述为“本品为朱红色极细粉末, 体轻, 用手指撮之无颗粒状物, 以磁铁吸之无铁粉, 气微, 味淡”, 故以此为标准, 以其颜色和质地为感官指标进行性状评分, 详见表 1。

2.2 朱砂铅球水飞工艺的优化

本研究通过鱼骨式分析的方法对朱砂铅球水飞工艺影响因素进行分析, 鱼骨图见图 1, 结合鱼骨图进行预实验及单因素考察。确定设备参数: 转数为 800 r/min; 工艺参数: 搅拌用水量为 800 mL、静置时间 30 s; 加入直径 1、2、3、4 mm 研磨球 400 g (比例为 1.5 : 1.5 : 0.5 : 0.5)。进而以研磨用水量、研磨时间、水飞次数作为自变量进行星点设计。

表 1 性状评分标准

Table 1 Trait scoring criteria

感官指标	标准	评分
颜色	色泽不均, 有大量鲜红色暗红色斑点	0
	色泽不均, 有少量鲜红色暗红色斑点	25
	色泽均匀, 基本呈朱红色, 未见鲜红色暗红色斑点	50
质地	有粉粒感, 感觉粗糙, 不细腻	0
	无粉粒感, 较细腻	25
	十分细腻	50

2.2.1 星点设计与结果 在单因素实验结果的基础上, 固定设备各参数 (转数、不同大小研磨球的比例、研磨球的量等) 不变的情况下, 选取对工艺影响较为显著的 3 个因素为自变量, 研磨用水量 (A)、研磨时间 (B)、水飞次数 (C), 根据星点设计原理, 采用 Design-Expert 8.0.6 软件对这 3 个因素分别在 3 个水平上进行设计, 共设计了 18 组实验对方程中各项回归系数进行回归拟合。为减小实验误差对结果的影响, 其中取 6 组中心点, 析因部分实验为 12 组。

为使实验结果能够全面反映该工艺的可行性, 故以传统感官评价指标性状 (颜色、质地)、粉体特征 (中位径、跨度)、硫化汞含量、工艺收率为指标, 采用综合评分法对水飞工艺进行考察。用线性插值法将各指标数据进行标准化转换: 中位径得分 $Y_2 = 100 \times [1 - (R_2 - R_{2min}) / (R_{2max} - R_{2min})]$; 跨度得分 $Y_3 = 100 \times [1 - (R_3 - R_{3min}) / (R_{3max} - R_{3min})]$; 含量得分 $Y_4 = 100 \times (R_4 - R_{4min}) / (R_{4max} - R_{4min})$; 收率得分 $Y_5 = 100 \times (R_5 - R_{5min}) / (R_{5max} - R_{5min})$; 性状评分标准见表

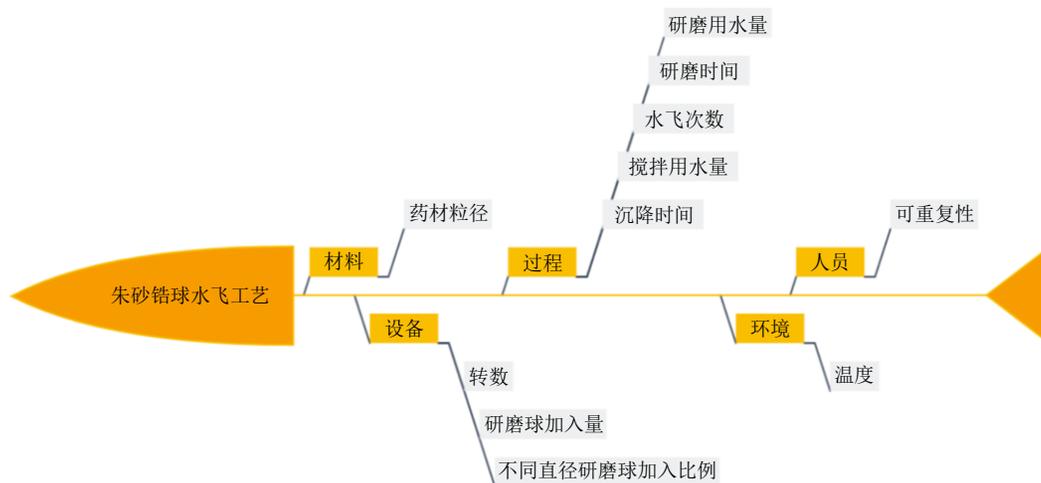


图 1 鱼骨分析图

Fig. 1 Fishbone analysis diagram

1; 根据层次分析法确定各指标权重系数(工艺指标准则层判断矩阵见表2): 性状得分、中位径得分、跨度得分、含量得分、收率得分的权重系数分别为0.06、0.25、0.30、0.10、0.29(一致性比率CR=0.09, CR<0.10, 权重系数有效); 综合得分 $Y=0.06 \times Y_1+0.25 \times Y_2+0.30 \times Y_3+0.10 \times Y_4+0.29 \times Y_5$; 满分为100分。其中, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 分别为其的性状得分、中位径得分、跨度得分、含量得分、收率得分、综合得分, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 为该标号的中位径、跨度、硫化汞含量、收率, R_{2min} 、 R_{3min} 、 R_{4min} 、 R_{5min} 为中位径、跨度、硫化汞含量、收率的最小值, R_{2max} 、

R_{3max} 、 R_{4max} 、 R_{5max} 为中位径、跨度、硫化汞含量、收率的最大值。因素水平及实验结果见表3。

2.2.2 模型建立与方差分析 采用 Design-Expert 对以上数据进行分析, 以因变量 Y 对自变量 A、B、C 进行模型拟合, 建立二次多元回归方程: $Y=-31.8688-0.2957A+0.7094B+87.9046C+0.0025AB-0.0230AC-0.2100BC+0.0002A^2-0.0034B^2-13.0146C^2$ 。对其进行方差分析, 结果见表4。其中回归模型 $P<0.0001$, $F=55.84$, 表明模型具有极显著差异性; 失拟值 $P=0.4013>0.05$, 失拟不显著, R^2 为 0.9843, 说明该方程拟合度较好, 可准确预测实际情况, 矫正决定系数 R_{adj}^2 为 0.9667, 说明此模型能解释 96.67% 的效应值变化; 表明该模型拟合度和可信度均有效, 试验误差小, 模型合理, 可用于朱砂水飞工艺的分析 and 预测且能保证良好的准确度。

在回归方程中, 因素 B、C、AB、 C^2 ($P<0.0001$) 对评分的影响极显著, A、AC、BC、 A^2 、 B^2 对综合评分影响显著, 同时由 F 值推断, 在所选范围内 3 个因素对评分结果影响的排序为 $B>C>A$, 其中

表 2 工艺指标准则层判断矩阵

Table 2 Judgment matrix of process index criterion level

工艺指标	性状得分	中位径得分	跨度得分	含量得分	收率得分
性状得分	1	1/3	1/6	1/3	1/5
中位径得分	3	1	1	3	1
跨度得分	6	1	1	4	1
含量得分	3	1/3	1/4	1	1/4
收率得分	5	1	1	4	1

表 3 响应面法优选炮制工艺实验设计及其结果

Table 3 Experimental design and results of response surface method for optimal selection of concoction process

试验号	A/mL	B/min	C/次	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y	试验号	A/mL	B/min	C/次	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y
1	300(0)	90(0)	2(0)	100	87	59	5	89	71.76	10	300(0)	90(0)	2(0)	75	44	76	56	95	71.45
2	300(0)	90(0)	2(0)	75	73	49	86	77	68.38	11	300(0)	120(+1)	1(-1)	50	45	50	100	76	61.29
3	300(0)	90(0)	2(0)	75	84	45	83	76	69.34	12	450(+1)	90(0)	3(+1)	50	0	88	50	100	63.4
4	150(-1)	120(+1)	2(0)	75	73	75	72	83	76.52	13	300(0)	90(0)	2(0)	75	79	44	51	92	69.23
5	150(-1)	60(-1)	2(0)	100	98	70	53	46	70.14	14	300(0)	60(-1)	3(+1)	75	55	54	18	73	57.42
6	300(0)	90(0)	2(0)	75	78	58	100	45	64.45	15	150(-1)	90(0)	3(+1)	100	53	82	85	87	77.58
7	450(+1)	60(-1)	2(0)	75	73	59	0	0	40.45	16	450(+1)	120(+1)	2(0)	100	100	100	86	75	91.35
8	300(0)	60(-1)	1(-1)	50	28	0	85	27	26.33	17	450(+1)	90(0)	1(-1)	50	34	64	86	32	48.58
9	300(0)	120(+1)	3(+1)	100	64	75	76	52	67.18	18	150(-1)	90(0)	1(-1)	75	79	49	19	28	48.97

表 4 方差分析结果

Table 4 Analysis of variance results

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性	误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
回归模型	3 752.83	9	416.98	55.84	<0.0001	极显著	A^2	54.85	1	54.85	7.34	0.0267	显著
A	108.27	1	108.27	14.50	0.0052	显著	B^2	40.12	1	40.12	5.37	0.0491	显著
B	1 300.50	1	1 300.50	174.14	<0.0001	极显著	C^2	739.11	1	739.11	98.97	<0.0001	极显著
C	808.22	1	808.22	108.23	<0.0001	极显著	残差	59.74	8	7.47			
AB	495.51	1	495.51	66.35	<0.0001	极显著	失拟值	24.93	3	8.31	1.19	0.4013	不显著
AC	47.54	1	47.54	6.37	0.0356	显著	误差	34.81	5	6.96			
BC	158.76	1	158.76	21.26	0.0017	显著	合计	3 812.57	17				

A 与 B 的交互作用对朱砂水飞工艺影响最大, 其次为 B 与 C 的交互作用, A 与 C 的交互作用影响最小, 根据回归分析结果, 绘制三维响应面图, 见图 2。通过 Design-Expert 8.0.6 软件分析预测最佳参数为研磨加水量 450 mL、研磨时间 120 min、水飞次数为 2 次。

2.2.3 工艺验证 参照预测的最优条件, 综合考虑各考察因素及实际情况, 确定最佳工艺为取 250 g

朱砂样品, 精密称定, 置研磨筒中, 加入直径 1、2、3、4 mm 的研磨球 400 g (比例为 1.5 : 1.5 : 0.5 : 0.5), 加水 450 mL, 以转数 800 r/min 研磨 120 min, 再加水 800 mL, 搅拌, 倾出混悬液, 残渣按上述方法再次操作, 合并混悬液, 静置 72 h, 分取沉淀, 40 °C 干燥, 研散。平行试验 3 次, 测定结果见表 5。在该条件下实验结果与预测值相差不大, 且 3 次实验结果基本平行, 该炮制工艺重复性好, 稳定可行。

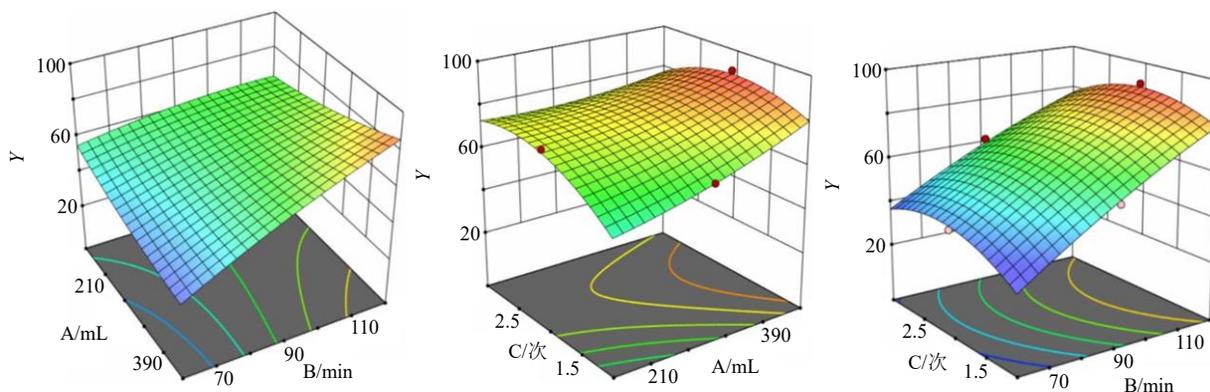


图 2 研磨用水量 (A)、研磨时间 (B)、水飞次数 (C) 对朱砂水飞工艺影响的响应面图

Fig. 2 Response surface plot of the effects of grinding water (A), grinding time (B), and number of water flights (C) on water grind processing of *Cinnabaris*

表 5 验证实验及结果

Table 5 Validation experiments and results

试验号	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y	预测得分	相对偏差/%
1	100	82	84	96	92	87.98	89.818	2.05
2	100	89	87	91	96	91.29		1.64
3	100	86	79	95	98	89.12		0.78

2.2.4 最佳工艺 将从安徽亳州药材市场, 保定药材市场, 安国市安兴中药饮片有限公司, 吉林省北药药材加工有限公司收集的经检验合格的 16 批朱砂原药材按最佳工艺进行放量实验研究。根据实验结果可知, 所得各批次朱砂铅球水飞炮制样品, 色泽均匀, 基本呈朱红色, 未见鲜红色暗红色斑点, 十分细腻无颗粒感, 硫化汞含量均大于 98%, 收率在 93.85%~97.61%, 证明该水飞工艺稳定可行。适用于工业生产。

2.3 朱砂铅球水飞的质量评价研究

采用电镜扫描、激光粒度测定、热重分析、拉曼光谱分析及电感耦合等离子体质谱技术, 对朱砂铅球水飞炮制样品与朱砂原药材及朱砂传统水飞样品、市售朱砂 (水飞) 饮片进行对比, 并对朱砂原药材与朱砂铅球水飞炮制品依照《中国药典》2020

年版一部朱砂项下检查方法进行了二价汞 (Hg²⁺) 的测定, 从微观性状, 化学成分组成、结构, 毒性等多方面对朱砂炮制新方法铅球水飞技术进行系统评价。

2.3.1 朱砂及炮制品微观形态分析 本实验利用扫描电子显微镜放大相同倍数的情况下, 分别对朱砂不同样品表面进行了扫描观察, 从物理形态变化角度寻找朱砂铅球水飞前后的变化, 与传统水飞的朱砂饮片及市售朱砂 (水飞) 饮片之间的差别。

仪器的加速电压为 3.0 kV, 工作距离为 3 mm 左右, 放大倍数 10 000。取样品粉末适量, 用药匙蘸取少量样品均匀撒在金属柱面的导电胶带上, 用洗耳球吹去多余粉末, 调整扫描电子显微镜参数, 收集图像。结果见图 3。

使用扫描电镜对朱砂不同样品的微观结构进行观察的结果表明, 朱砂原药材 (图 3-A) 表面光滑, 粒度较大且大小不均, 呈不规则的块状, 有较明显的片层结构, 可见棱角, 结构致密。水飞后的朱砂各炮制样品与原药材比较粒度均不同程度减小, 并且粒子的圆整度、均匀度都有所提高, 粒子的外观形态也有显著变化。其中传统水飞的朱砂样品 (图 3-C) 及市售朱砂 (水飞) 饮片 (图 3-D) 微观粒子

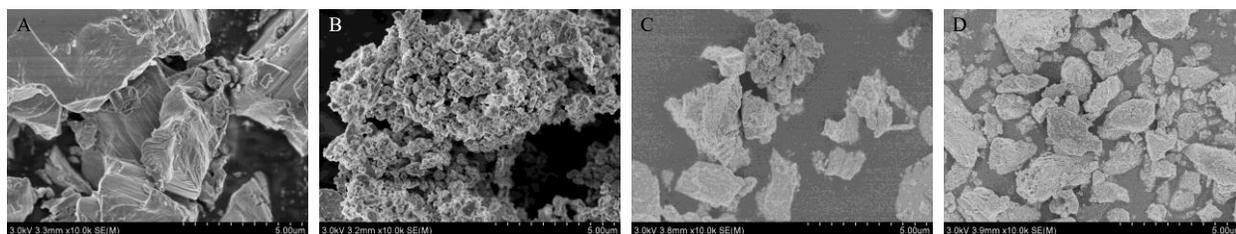


图 3 朱砂原药材 (A)、朱砂锆球水飞样品 (B)、朱砂传统水飞样品 (C) 及市售朱砂 (水飞) 饮片 (D) 的电镜扫描图像
Fig. 3 Electron microscope scan image of original medicinal material of *Cinnabaris* (A), *Cinnabaris zirconium sphere water fly* sample (B), traditional water grind sample of *Cinnabaris* (C) and commercially available *Cinnabaris* water grind decoction pieces (D)

大小不够均匀, 形状不一, 较大颗粒的棱角清晰, 较小颗粒有轻微聚集情况、部分有明显棱角; 而锆球水飞的朱砂样品 (图 3-B) 粒度最小, 多呈类圆形, 大小较为均一圆滑, 无明显棱角, 各颗粒间孔隙明显, 粒子具有聚集现象, 与其他样品微观形态差异显著。

2.3.2 粉体研究 参照“2.1.2”项粒度测试方法, 运用激光粒度分布仪, 对朱砂不同炮制样品进行检测, 通过粉体学性质对其质量进行评价。根据上述实验方法得出各样品粉体中位径、比表面积结果及粒度分布情况, 结果见表 6 和图 4。实验结果表明, 朱砂锆球水飞样品、朱砂传统水飞样品及市售朱砂 (水飞) 饮片 3 种朱砂炮制品粒度均小于 11 μm , 粒

径显著小于朱砂原药材。中位径从小到大排序为朱砂锆球水飞样品 < 市售朱砂 (水飞) 饮片 < 朱砂传统水飞样品 < 朱砂原药材。

通过各样品的粒度分布情况图 4 可知, 水飞前朱砂药材粒子较大并且大小不均, 粉体粒度跨度较大

表 6 朱砂样品粉体学研究结果 (n = 6)

Table 6 Results of powderological study of vermilion samples (n = 6)

类型	中位径/ μm	比表面积/ $(\text{m}^2 \cdot \text{cm}^{-3})$
朱砂原药材	27.960	26 718 202
朱砂锆球水飞样品	5.941	48 440 535
朱砂传统水飞样品	10.320	104 777 361
市售朱砂 (水飞) 饮片	8.399	114 831 164

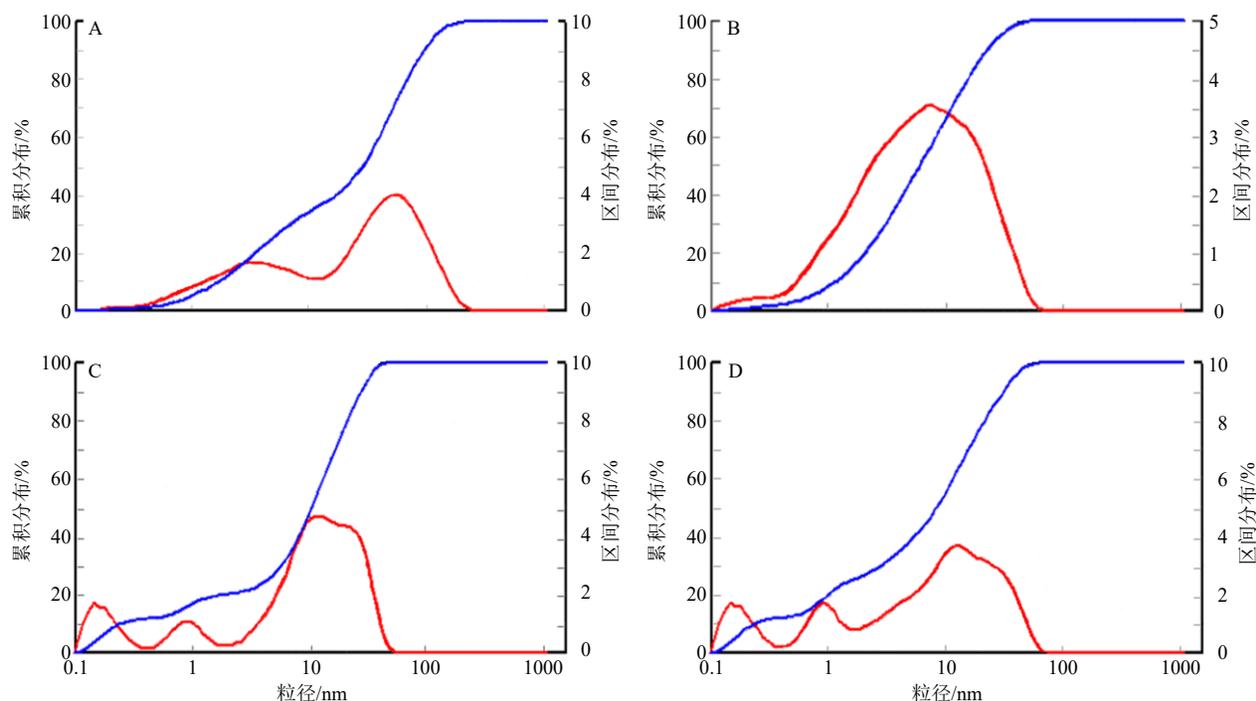


图 4 水飞前朱砂药材 (A)、朱砂锆球水飞样品 (B)、朱砂传统水飞样品 (C) 及市售朱砂 (水飞) 饮片 (D) 粒度分布情况
Fig. 4 Particle size distribution of *Cinnabaris* before water grind (A), water grind samples of *Cinnabaris zirconium spheres* (B), traditional water grind samples of *Cinnabaris* (C) and commercially available *Cinnabaris* water grind decoction pieces (D)

大，在 1~100 μm 均有分布。水飞后的炮制样品中朱砂锆球水飞样品粉体粒度最小，跨度多集中在 1~10 μm，分布更为集中呈正态分布，而传统水飞朱砂样品和市售朱砂（水飞）样品粒度分布跨度较大，相对粒度大小不一。

2.3.3 基于热重技术的分析研究 本实验应用热重技术^[6]对朱砂锆球水飞前后样品进行分析，探讨朱砂炮制前后热稳定性及热分解情况，从有无失重的角度阐述朱砂锆球水飞工艺的合理性。设置升温区间：RT-1 400 °C，升温速率 10 °C/min；测试气氛为氮气。取适量样品置于坩埚中，按上述条件设置热重分析仪参数，并在此条件下，按照升温程序，对样品进行热重分析，记录相应结果。所得热重图谱见图 5。根据热重分析结果，水飞前朱砂药材样品（图 5-a）、朱砂锆球水飞样品（图 5-b）在 400 °C 之前，基本稳定，质量基本未发生变化；二者从 400 °C 左右开始出现失重现象，升温至 490 °C 左右失重现象终止，物质分解结束，期间失重明显，两者失重趋势、区间基本一致。通过朱砂锆球水飞前

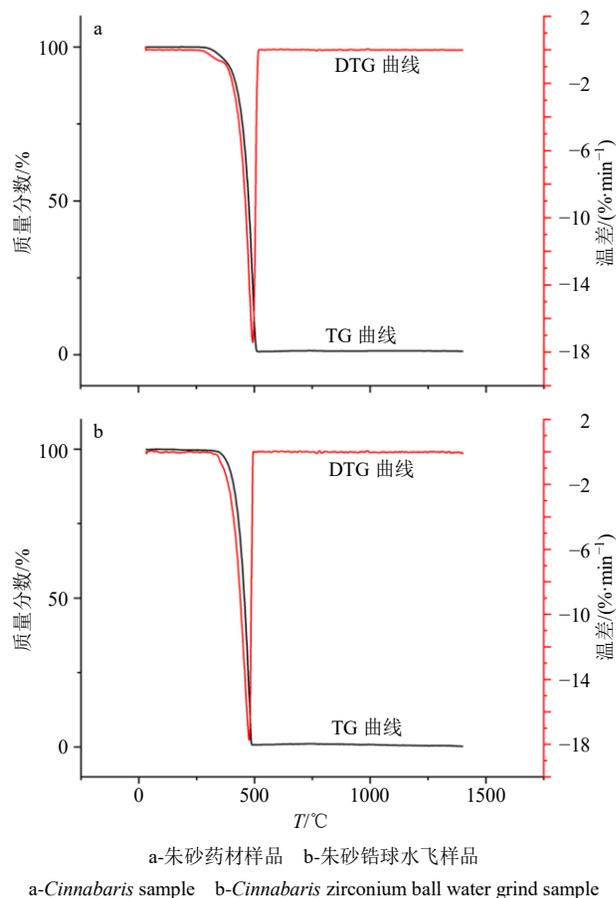


图 5 水飞前后朱砂样品热重图谱
Fig. 5 Thermogravimetric profiles of *Cinnabaris* samples before and after water flight

后二者热重图谱对比，说明了锆球水飞炮制工艺没有使朱砂药材发生物质转变，侧面说明了本研究朱砂锆球水飞工艺的可行性。

2.3.4 基于拉曼光谱分析的研究 拉曼光谱分析法是基于印度科学家 C.V.拉曼 (Raman) 所发现的拉曼散射效应，它能够反映出红外无法测定的对称性振动和非极性基团的振动，可用来弥补红外光谱上不能显示的吸收峰以及很弱的峰^[7]，在矿物类中药的研究中具有独特的优势^[8-9]。本实验通过朱砂锆球水飞前后样品拉曼图谱比较研究，进行朱砂炮制前后物质成分的判定与确认分析。

激发光源设为 785 nm，光谱测量范围设为 93~3500 cm⁻¹，激光功率设为 300 mV，1.5 m 光纤探头，采用激光强度 30%，扫描时间 100~1000 ms（根据所得拉曼光谱强度适当调整）。取适量样品粉末置于样品槽中，将拉曼光谱仪探头轻抵样品表面进行光谱采集，每份样品平行测定 3 次。朱砂药材及朱砂锆球水飞样品的拉曼图谱如图 6。朱砂药材、朱砂锆球水飞样品，强峰出现在 257.22 cm⁻¹ 处，峰值分别在 10 786.79、4 963.92 cm⁻¹ 左右；286.84 cm⁻¹ 有 1 处肩峰相对较弱，峰值分别在 1 214.74、953.72 cm⁻¹ 左右；其次在 346.93 cm⁻¹ 处有 1 明显峰，峰值分别在 2 791.85、1 298.53 cm⁻¹ 左右；在 106.73 cm⁻¹ 处有弱峰，峰值在 823.39、694.92 cm⁻¹ 左右。朱砂药材在 110~150 cm⁻¹ 段有部分杂质峰，而朱砂锆球水飞样品在该段则较为平整。

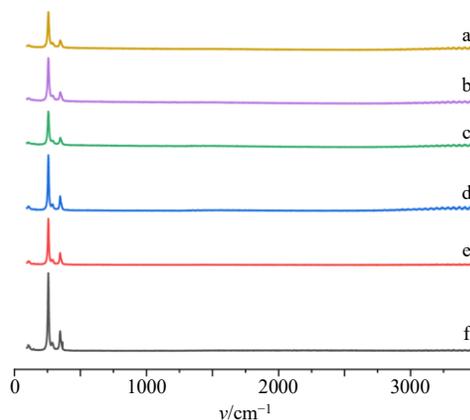


图 6 朱砂朱砂锆球水飞前后样品拉曼光谱结果
Fig. 6 Raman spectral results of *Cinnabaris* samples before and after zirconium ball water grind processing

经对比相关文献数据^[10-11], 257.22、286.84、346.93 cm^{-1} 处的 3 个峰为硫化汞的主要拉曼特征峰, 其中最强峰 257.22 cm^{-1} 为典型的 Hg-S A1 伸缩振动信号, 286.84、346.93 cm^{-1} 则对应于 Hg-S 的伸缩振动, 并且位于 106.73 cm^{-1} 处有 1 弱峰, 是朱砂 Hg-S 的 5 个 E 模伸缩振动之一的振动模式。

测定结果说明朱砂铅球水飞前后物相未发生改变, 没有新物质产生。且炮制前朱砂药材有部分杂质峰, 朱砂铅球水飞后的样品该段比较平整, 表明炮制过程未引入并未产生新物质, 朱砂铅球水飞工艺可以起到提纯除杂的作用。

2.3.5 基于电感耦合等离子体质谱技术的研究 电感耦合等离子体质谱技术 (ICP-MS) 是一种可以高效进行元素检测的现代分析方法。该技术有灵敏度高、检测速度快、动态线性范围宽、干扰少等特点, 常用来进行多种元素的同时快速分析^[12]。现应用该方法对 62 种元素 (Sc、Yb、Be、Mo、Hf、Eu、Lu、Zr、La、Dy、Cd、V、Ho、Ge、Tm、Er、Sr、Sn、Y、Rh、Li、Gd、Te、Sb、Ta、Bi、Tb、Ga、Ag、Sm、Ba、Pd、Tl、Co、Au、Mn、In、Mg、Cr、Zn、Pr、W、B、Ir、Ce、Pt、As、Nd、Ni、Nb、Se、P、Ru、Ti、Pb、Al、Si、Cu、K、Na、Ca、Fe) 在朱砂药材、朱砂铅球水飞样品、水飞剩余残渣、朱砂传统水飞样品及市售朱砂 (水飞) 样品中的含量进行分析, 从而研究朱砂炮制前后元素含量的变化情况。

将电感耦合等离子体质谱仪仪器参数设置为发射功率 1000 W; 等离子气流量 15 L/min; 辅助气流量 1.5 L/min; 雾化器体积流量 0.75 L/min; 检测模式: 轴向观测 Axial Mode, 校准类型: 线性。取样品粉末约 0.05 g, 精密称定质量, 置于洁净的聚四氟乙烯消解管中, 缓慢加入盐酸 2 mL, 硝酸 6 mL, 盖好内盖, 旋紧外盖, 将消解罐放至微波消解炉内, 设置消解升温程序进行消解, 升温程序为设置温度 120 $^{\circ}\text{C}$, 升温时间 10 min, 保持 10 min, 之后设置温度 180 $^{\circ}\text{C}$, 升温时间 10 min, 保持 60 min。消解后冷却至室温, 将罐内消解液转移至 50 mL 量瓶, 超纯水定容至刻度, 混匀, 待测。

参照上述方法对样品中各元素进行检测, 结果如表 7、8 所示。

由表 7 朱砂铅球水飞前后测得元素含量结果对比可知: 朱砂药材、朱砂铅球水飞粉 2 种样品的 62 种元素检测中, 仅 Al、Ca、Cu、Fe、K、Na、Si、

表 7 朱砂铅球水飞前后及剩余残渣测得元素含量结果
Table 7 Results of elemental content measured before and after water grind of *Cinnabaris zirconium ball* and remaining residue

元素	质量分数/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)		
	水飞前朱砂粉	铅球水飞朱砂粉	水飞剩余残渣
Ba	0	0	20.46
P	0	0	42.19
W	0	0	1 333.92
Ti	22.63	0	1 057.88
Se	0	0	1 077.88
Cr	0	0	773.16
Co	0	0	910.52
Sb	0	0	3 208.10
Mn	0	0	6 601.76
Ni	0	0	178.01
Si	81.38	41.11	45.18
Zn	0	0	2 103.64
K	63.05	52.62	100.65
Ca	119.22	98.69	13 625.39
Na	67.21	83.92	233.75
Mg	0	0	5 972.47
Al	39.77	33.34	34.75
Fe	219.83	110.30	66 322.69
Pb	26.44	0	87.84
Cu	45.77	29.66	133.79

表 8 不同水飞工艺朱砂样品测得元素含量结果
Table 8 Results of elemental content measured in different *Cinnabaris* water grind processing samples

元素	质量分数/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)		
	铅球水飞朱砂粉	传统水飞朱砂粉	市售水飞朱砂粉
Ni	0	0	537.80
Si	41.11	210.21	444.13
Zn	0	0	26.72
K	52.62	88.87	106.76
Ca	98.69	619.18	495.38
Na	83.92	149.21	146.25
Mg	0	0	0
Al	33.34	0	20.75
Fe	110.30	91.10	1 167.09
Pb	0	30.29	59.66
Cu	29.66	0	0

Ti、Pb 9 种元素测得含量高于检测限，其余 51 种元素含量低于检测限 20 mg/kg。

其中，水飞前朱砂药材共检出 Al、Ca、Cu、Fe、K、Na、Si、Ti、Pb 9 种元素，朱砂铅球水飞后的样品共检出 Al、Ca、Cu、Fe、K、Na、Si 7 种元素；且朱砂铅球水飞样品所检出 Al、Ca、Cu、Fe、K、Si 元素含量均低于水飞前朱砂药材样品，并未检出 Ti、Pb 元素，说明铅球水飞工艺能够在一定程度上有效地降低铅、铁、铜等重金属元素及其他伴生杂质元素含量，从而有效地起到提纯和净制的作用。

由表 7 对多批次朱砂水飞后剩余残渣汇集样品的检测结果得知：有 Sb、Ba、Co、Mn、Mg、Cr、Zn、W、Ni、Se、P、Ti、Pb、Al、Si、Cu、K、Na、Ca、Fe 20 种元素测得含量高于检测限，Sb、Mn、Mg、Zn、W、Se、Ti、Ca、Fe 元素的质量分数高于 1000 mg/kg，其中 Ca、Fe 元素的质量分数高达 13 625.39、66 322.69 mg/kg，可见朱砂铅球水飞工艺还能够起到一定减毒的功效。

由表 8 朱砂不同炮制样品检测元素含量结果对比可知：朱砂铅球水飞样品中检出 Si、K、Ca、Na、Al、Fe、Cu 7 种元素，朱砂传统水飞样品中检出 Si、K、Ca、Na、Fe、Pb 6 种元素，市售朱砂（水飞）饮片中共检出 Si、Zn、K、Ca、Na、Al、Fe、Pb 8 种元素。其中市售朱砂（水飞）饮片中 Ni、Fe 元素明显高于朱砂铅球水飞样品和朱砂传统水飞样品 10 倍以上。同时此结果也可以说明电感耦合等离子体质谱技术可以用于朱砂炮制品质量的判断。

2.3.6 Hg²⁺测定 朱砂原药材及其炮制品的 Hg²⁺测定，是判断朱砂安全性的重要指标^[13]，因此参照《中国药典》2020 年版朱砂检查项下要求，根据《中国药典》2020 年版四部通则 0412 高效液相色谱法-电感耦合等离子体质谱测定法及四部通则 2322 汞、砷元素形态及价态测定法，运用 Thermo Scientific ICS-4 000 HPLC、Thermo Scientific iCAP TQ ICP-MS/MS 高效液相-电感耦合等离子质谱仪对朱砂原药材与经工艺验证后的铅球水飞朱砂粉样品进行了 Hg²⁺测定^[2]。

测定结果如表 9 所示，朱砂原药材及朱砂铅球水飞样品 Hg²⁺以汞（Hg）计均未超过 0.10%，均符合要求。在人工胃液检查中，炮制前后 Hg²⁺含量无显著变化；在人工肠液检查中，Hg²⁺含量有一定降低。这说明朱砂铅球水飞工艺具有一定的去除朱砂

表 9 朱砂样品 Hg²⁺测定结果

Table 9 Determination results of divalent mercury in Cinnabaris samples

类型	Hg ²⁺ /%	
	人工胃液	人工肠液
朱砂原药材	0.011	0.024
铅球水飞朱砂粉	0.012	0.016

毒性成分 Hg²⁺的作用。

3 讨论

对于朱砂药材的粉碎目前许多企业采用球磨法替代传统水飞方法，朱砂本身就具有一定毒性，且与金属研磨器械接触，会造成粉碎过程中直接引入金属杂质，从而严重影响朱砂粉的质量。本项研究以朱砂这味矿物药为例，通过引入既能继承传统水飞的优势，又能满足现代炮制工业大生产需求的铅球水飞法技术，对矿物药水飞的关键技术进行深入研究。在研究方法上应用鱼骨式分析的方法，对影响朱砂铅球水飞工艺的因素进行分析，以传统感官评价指标性状、粉体特征、硫化汞含量、工艺收率为综合指标，用线性插值法将各指标数据进行标准化转换，根据层次分析法确定各指标权重系数，采用综合评分法对铅球水飞工艺进行考察。通过单因素考察及星点设计-响应面法，进一步对工艺进行优化研究。并建立了回归模型以确定朱砂铅球水飞最佳工艺，简化了传统水飞次数，量化了关键操作技术点的参数，控制研磨加水量，调整研磨球加入量。通过验证试验与放量试验，证明本工艺稳定，重现性良好，产品质量可控，能够为企业对于朱砂饮片的工业生产提供依据。

为深入探讨新的朱砂铅球水飞技术的机制及其科学性，本研究采用电镜扫描、激光粒度测定、热重分析、拉曼光谱分析及电感耦合等离子体质谱技术，分别从微观性状，化学成分组成、结构，毒性等多方面对朱砂铅球水飞工艺进行系统的评价。

在朱砂水飞炮制品的微观性状研究中，以传统肉眼观察的外观性状为基础通过电镜扫描法与激光粒度测定法将直观的微观形态分析与量化的粉体学的特征数据相结合对水飞工艺进行评价。观察结果可知朱砂铅球水飞样品粒度最小，跨度最窄，多呈类圆形，大小较为均一圆滑，无明显棱角，各颗粒间孔隙明显。可见朱砂铅球水飞样品从性状上与朱砂药材差异显著并明显优于市售样品及传统水飞样

品。电镜扫描与激光粒度相结合的方法可用于矿物药水飞炮制品性状的质量评价中,体现性状作为传统的炮制判断指标,具有能够直接判断炮制程度的优势;完善外观性状评价缺乏量化标准的劣势;具有直观、快速、可量化的优点。

采用热重分析法、拉曼光谱分析法以及电感耦合等离子体质谱法结合的方法,对朱砂炮制前后及不同炮制品化学成分组成及结构变化进行分析。通过热重及拉曼光谱分析结果可知朱砂铅球水飞前后主成分的物相未发生改变,没有新物质产生,并且拉曼光谱中体现出杂质峰减弱的变化,说明铅球水飞技术对朱砂主成分物质结构未造成影响并且起到了去除杂质的作用,证明该技术具有应用的安全性和有效性。通过电感耦合等离子体质谱对64种元素检测实验结果分析朱砂炮制前后其所含元素种类和数量变化,证明了铅球水飞工艺能够有效的降低铅、铁、铜等重金属元素及其他伴生杂质元素含量,起到除杂、提纯、减毒的作用。通过对朱砂样品进行可溶性汞及二价汞测定,再次说明了铅球水飞工艺可以起到减毒的作用。

通过对朱砂铅球水飞技术的评价研究,证明了本研究提出的朱砂铅球水飞工艺在保留传统水飞工艺特点的基础上,引入现代技术,在提高用药安全性的同时,更适合工业高效生产。也证明了运用电镜扫描、激光粒度测定、热重分析、拉曼光谱分析、电感耦合等离子体质谱技术评价与鉴别矿物药,科学可行,为其他矿物药的系统评价研究奠定了基础。改变以往传统水飞缺乏合理的工艺参数,相关生产无统一标准,产品质量差异大,影响临床疗效的境况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 神农本草经 [M]. 天津:天津古籍出版社,2016:213.
- [2] 张丽倩,刘养杰.朱砂的矿物学鉴定及成分对比 [J]. 中成药,2021,43(2):551-553.
- [3] 马杰,席洋,童珂,等.朱砂药材及饮片质量现状及分析研究 [J]. 中药材,2016,39(10):2417-2421.
- [4] 中国药典 [S]. 一部.2020:143.
- [5] 田南卉.朱砂毒性成分的研究与评估 [J]. 北京中医,1996(5):63.
- [6] 雷雨,李伟东,李俊松,等.自然铜炮制前后红外光谱、X射线衍射和热重-差热分析 [J]. 中草药,2011,42(2):275-278.
- [7] 伍林,欧阳兆辉,曹淑超,等.拉曼光谱技术的应用及研究进展 [J]. 光散射学报,2005(2):180-186.
- [8] 雷鸣,陈龙,黄必胜,等.6种含硫酸盐的矿物类中药及其部分炮制品的拉曼光谱鉴别研究 [J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2811-2814.
- [9] 彭艳,张丽颖,金阳,等.煅石膏中无水硫酸钙拉曼光谱定量分析方法研究 [J]. 中草药,2021,52(21):6683-6686.
- [10] 明晶,陈龙,黄必胜,等.7种毒性矿物类中药拉曼光谱解析 [J]. 时珍国医国药,2016,27(10):2423-2426.
- [11] 韩斯琴高娃,哈斯乌力吉,林翔,等.利用拉曼光谱技术检测中蒙药中朱砂的研究 [J]. 光谱学与光谱分析,2015,35(10):2773-2775.
- [12] 马冲先,刘洁,刘巍.电感耦合等离子体质谱分析应用的新进展 [J]. 分析实验室,2019,38(6):732-760.
- [13] 郑植元,李岑,张明,等.含HgS传统药物朱砂和佐太中汞的胃肠道溶出及吸收蓄积研究 [J]. 中国中药杂志,2015,40(12):2455-2460.

[责任编辑 郑礼胜]