

白矾减压煅制工艺研究

高如汐¹, 赵启苗², 郑 威¹, 王凡一¹, 单国顺^{1*}, 鞠成国¹, 贾天柱¹

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600

2. 辽宁医药职业学院, 辽宁 沈阳 110101

摘要: 目的 优化减压煅制白矾的炮制工艺。方法 选择煅制温度、煅制时间和物料厚度为考察因素, 以脱水比、硫酸铝钾含量、最低抑菌质量浓度、NO 浓度、细胞相对吞噬率为评价指标, 采用层次分析 (analytic hierarchy process, AHP)-赋值法 (criteria importance through intercriteria correlation, CRITIC) 混合加权法确定各指标的权重系数, 并结合中心组合设计 (Box-Behnken) 响应面法优化白矾减压煅制工艺。结果 确定了白矾减压煅制的最佳工艺为 0.1 MPa 的压力下, 煅制温度 199.798 °C, 煅制时间 9.345 min, 物料厚度 1.424 mm。该条件下煅制的白矾色白, 呈蜂窝状, 质轻, 手捻易碎无结晶, 无“夹尘”“结顶”“封皮”“污底”等现象。结论 对减压法煅制白矾的工艺进行了系统的研究, 所优选的工艺稳定、可行, 重复性好, 成品质量高, 适合工业化大生产的需求。

关键词: 白矾; 煅制工艺; 层次分析; CRITIC 分析; 混合加权

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)08-2324-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.008

Optimizing processing technology of vacuum calcination for alum

GAO Ru-xi¹, ZHAO Qi-miao², ZHENG Wei¹, WANG Fan-yi¹, SHAN Guo-shun¹, JU Cheng-guo¹, JIA Tian-zhu¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China

2. Liaoning Vocational College of Medicine, Shenyang 110101, China

Abstract: Objective To optimize the processing technology of vacuum calcination for alum. **Methods** The calcined temperature, calcined time and material thickness were selected as investigate factors. The driage, content of aluminium potassium sulfate, minimal inhibitory concentration, NO concentration and relative phagocytic rate of cells were used as evaluation indexes, the weighting coefficient of evaluation indexes was determined by the mixed weighted method of analytic hierarchy process (AHP) and criteria importance through inter criteria correlation (CRITIC). The parameters of processing technology of vacuum calcination of alum were optimized by Box-Behnken response surface test. **Results** The optimal parameters of processing technology of vacuum calcination alum were as follows: The pressure of vacuum calcination alum was 0.1 MPa, calcined temperature was 199.798 °C, calcined time was 9.345 min and material thickness was 1.424 mm. The alum calcined under these conditions was white in color, honeycomb in shape, light in weight, easily broken by hand, no crystallization, without "dust", "top binding", "around envelop", "dirt bottom" and other phenomena. **Conclusion** The processing technology of vacuum calcination for alum is studied systematically in this paper. The optimized processing technology of vacuum calcination is reasonable, stable, reproducible, with good quality of processed products, which can be used for industrialized production.

Key words: alum; calcination processing; AHP; CRITIC; mixed weighting

白矾是由硫酸盐类矿物明矾石经加工提炼制成, 主含含水硫酸铝钾 $[KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O]$, 具有祛痰、燥湿、止血、止泻的功效^[1-2]。传统上认为, 白矾“生用解毒, 煅用生肌却水”, 即白矾生品主要

用于解毒杀虫, 煅制后可降低其酸寒之性, 减弱其涌吐作用, 并增强收湿敛疮、止血化腐的作用, 主要用于创面愈合, 吸收炎症渗出物^[3-4]。白矾在历代有燔、蜂巢制、药汁制等多种炮制方法。目前, 白

收稿日期: 2021-11-05

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707203)

作者简介: 高如汐, 硕士研究生, 从事中药炮制原理研究。E-mail: 346057569@qq.com

*通信作者: 单国顺, 副教授, 从事中药炮制原理及质量标准提升研究。E-mail: shanguoshun@126.com

矾主要采用明煅法进行炮制。但是, 由于白矾在煅制过程会经历熔融的液态阶段, 操作不当容易出现“夹尘”“结顶”“封皮”“污底”等质量问题。因此, 为了克服上述问题, 保证枯矾的质量和临床疗效, 我国医药科技工作者不断对白矾的煅制工艺进行改良和优化, 在白矾的煅制方式上采用了烘制法及微波法, 加热的手段有烘箱(干燥箱)、减压干燥箱、马弗炉以及微波炉等^[5-9]。其中, 采用减压干燥的方法煅制白矾的生产效率、产品质量及失水率等均得到显著提高^[7]。但是, 由于缺乏系统的、规范的工艺研究, 使得该技术一直无法进行产业化推广。鉴于此, 本研究拟以煅制温度、煅制时间和物料厚度为考察因素, 结合 Box-Behnken 响应面法进行试验设计, 以失水率、硫酸铝钾含量、最低抑菌质量浓度、NO 抑制率为考察指标, 以层次分析法-赋值法(analytic hierarchy process and criteria importance through inter criteria correlation, AHP-CRITIC)混合加权法进行权重分配, 结合 Box-Behnken 响应面法试验设计, 优选减压法煅制白矾的最佳炮制工艺, 旨在为煅制白矾的工业化、产业化发展提供数据支持。

1 仪器与材料

1.1 仪器

DZF-6210 真空干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; FA1004B 型万分之一电子天平, 上海精密科学仪器有限公司; HJH-C1112B 超净工作台, 上海智城科技有限公司; NIB-100 倒置显微镜, 宁波永新科技有限公司; MCO-15AC CO₂ 培养箱, 日本三洋公司; Multiskan MK3 酶标仪, 美国 Thermo 公司; HWS 电热恒温培养箱, 上海精宏实验设备有限公司; KHW-S-4 电热恒温水浴锅, 北京永光明医疗仪器有限公司; 微量移液器。

1.2 材料

1.2.1 细胞 小鼠单核巨噬细胞株 RAW264.7 购自上海细胞所, 培养于含 10% 胎牛血清的 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 高糖培养液中(含 100 mg/L 青霉素、100 mg/L 链霉素), 置于 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱中, 每天换液, 隔 2 d 传代 1 次。

1.2.2 菌种 金黄色葡萄球菌(ATCC 6538), 购于中国生物制品检定研究院。于 37 °C 条件下, 营养琼脂平板上复苏, 胰酪大豆胨液体培养基传代, 备用。

1.2.3 试药与培养基 白矾, 批号 20190102, 产地湖北, 购自康美药业有限公司, 经辽宁中医药大学尹海波教授鉴定, 均为硫酸盐类矿物明矾石族明矾

石经加工提炼制成。

MHB 培养基、营养琼脂、营养肉汤, 北京索莱宝科技有限公司; DMEM 高糖培养基、新生胎牛血清, Thermo 公司; 青链霉素双抗液, Gibco 公司; 胰酶, Reanta 公司; Griess 检测试剂盒、CCK-8 试剂盒, 南京建成生物工程研究所有限公司; 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), Sigma 公司; 乙酸、醋酸铵、乙二胺四乙酸二钠、二甲酚橙等均为分析纯, 无水乙醇(分析纯), 水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 白矾煅制工艺评价指标检测方法

2.1.1 脱水比^[10] 采用重量法测定白矾失水率, 以样品质量计为 M_1 , 煅制后的质量计为 M_2 。样品失水率 = $(M_1 - M_2) / M_1$ 。为了实验结果更加直观, 将脱水率用脱水比来表示。脱水比为实际脱水率/理论脱水率(约为 43.04%)。

2.1.2 硫酸铝钾含量测定^[1,9-11] 取本品约 0.3 g, 精密称定, 加水 20 mL 溶解后, 加醋酸-醋酸铵缓冲液(pH 6.0) 20 mL, 精密加乙二胺四乙酸二钠滴定液(0.05 mol/L) 25 mL, 煮沸 3~5 min, 放冷, 加二甲酚橙指示液 1 mL, 用锌滴定液(0.05 mol/L)滴定至溶液自黄色转变为红色, 并将滴定的结果用空白试验校正。每毫升乙二胺四乙酸二钠滴定液(0.05 mol/L)相当于 12.91 mg 的硫酸铝钾。

2.1.3 最低抑菌质量浓度^[12-13] 复苏后的金黄色葡萄球菌, 使用胰酪大豆胨液体培养基进行培养, Mueller-Hinton Broth (MHB) 液体培养基调整菌液浓度为 0.5 麦氏浊度(1×10^8 CFU/mL)作为菌液储备液, 临用时使用 MHB 培养基稀释至浓度为 2×10^5 CFU/mL 用于抑菌实验。各组药物采用 MHB 液体培养基溶解, 并制成浓度为 200 mg/mL 的储备溶液。于 96 孔板中进行抑菌实验, 采用等倍稀释的方法进行最低抑菌质量浓度的筛选, 具体操作如下: 96 孔板中每 2 排 1 个样品, 在各排的第 1 孔加入 200 μ L 该样品的储备溶液, 其他每个孔加入胰酪大豆胨液体培养基 100 μ L。然后, 对药物进行 2 倍稀释, 即用移液枪从第 1 孔吸取 100 μ L 加入第 2 孔充分吹打使之混匀(至少 3 次以上), 照此重复操作, 直至最后 1 孔(第 12 列吸出 100 μ L, 弃去)。最后, 每孔中加入稀释好的菌液 100 μ L, 并将 96 孔板置于 37 °C 恒温培养箱培养 16~20 h 后, 目视观察结果, 确定最低抑菌质量浓度。

2.1.4 NO 浓度 参照任改艳等^[14]的方法, 考察给

药浓度对细胞活性的影响。取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 设置细胞密度为 $5 \times 10^5/\text{mL}$, 每孔 100 μL 接种于 96 孔板中, 并置于 37°C 、5% CO_2 、饱和湿度条件下的 CO_2 培养箱中培养, 待细胞贴壁后, 弃去旧培养基, 加入白矾质量浓度为 0、12.5、25、50、100、200、400、800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 DMEM 培养液 100 μL , 同时设置空白对照组和阳性对照组 (LPS, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 继续培养 24 h, 并采用 CCK-8 法检测 RAW264.7 细胞存活率。每组设置 4 个复孔, 实验重复 3 次。

参照任改艳等^[14]的方法, 采用 Griss 法检测药物对细胞分泌 NO 的作用。取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 设置细胞密度为 $5 \times 10^5/\text{mL}$, 每孔 100 μL 接种于 96 孔板中, 并置于 37°C 、5% CO_2 、饱和湿度条件下的 CO_2 培养箱中进行培养, 待细胞贴壁后, 弃去旧培养基, 加入无血清培养液饥饿细胞 24 h 后, 弃去无血清培养液, 各组加入药物浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 DMEM 培养液 100 μL , 空白组及对照组加入 100 μL 的空白培养液, 每组设 4 个复孔, 培养 20 h。除空白对照组外, 每孔加入终浓度为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 LPS 100 μL 刺激 4 h, 吸取 50 μL 上清培养液于 96 孔培养板, 并按照 Griss 试剂盒说明书进行操作, 计算 NO 浓度。

2.1.5 细胞相对吞噬率 (relative phagocytosis rate, RSR) 参照任改艳等^[14]的方法, 取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 设置细胞密度为 $5 \times 10^5/\text{mL}$, 每孔 100 μL 接种于 96 孔板中, 并置于 37°C 、5% CO_2 、饱和湿度条件下的 CO_2 培养箱中进行培养, 待细胞贴壁后, 弃去旧培养基, 加入无血清培养液饥饿细胞 24 h 后, 弃去无血清培养液, 各组加入药物质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 DMEM 培养液 100 μL , 空白组及对照组加入 100 μL 的空白培养液, 每组设 4 个复孔, 培养 20 h。除空白对照组外, 每孔加入终质量浓度为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 LPS 100 μL 刺激 4 h, 弃上清液后, 加入 0.1% 中性红溶液 200 μL , 37°C 、5% CO_2 孵育 1 h, 弃中性红, 用预温的 PBS 洗 3 遍, 每次 200 μL , 并甩干。加入醋酸-无水乙醇 (1:1) 细胞溶解液 200 $\mu\text{L}/\text{孔}$, 4°C 静置过夜, 酶标仪 570 nm 处测吸光度 (A) 值。并计算 RSR。

$$\text{RSR} = (\text{A}_{\text{实验}} - \text{A}_{\text{空白}}) / (\text{A}_{\text{对照}} - \text{A}_{\text{空白}})$$

2.2 Box-Behnken 响应面优选白矾煅制工艺设计及测定结果

2.2.1 实验设计 在前期文献调研及预实验的基础

上^[7,11], 利用 Design-Expert V8.0.6.1 软件, 以煅制温度 (A)、煅制时间 (B) 和物料厚度 (C) 为自变量, 按 1、0、-1 的 3 水平编码, 以脱水比、硫酸铝钾含量、最低抑菌质量浓度、NO 浓度的综合评分为因变量, 具体试验设计与结果见表 1。

每组实验选取同一批次白矾样品 500 g, 粉碎过 2 号筛, 按照试验设计的物料厚度平铺与搪瓷盘内, 于 DZF-6210 型减压干燥箱内, 调整箱内压力值达到 0.1 MPa, 并按照设定的煅制温度及时间进行煅制, 每组实验重复 3 次。

2.2.2 指标权重的确立

(1) CRITIC 法计算权重^[15-16]: CRITIC 法是一种以评价指标间的对比强度及冲突性作为基础综合衡量的客观权重计算方法, 对比强度以标准差 (δ_i) 来体现, 冲突性以指标间相关性为基础, 以 $R_j = \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij})$ 的形式来体现, 其中 r_{ij} 为评价指标 i 和 j 之间的相关系数。设 C_j 表示第 j 个指标所包含的信息量, 则 C_j 可表示为 $C_j = \delta_j \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij}) = \delta_j R_j$, $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, \dots$, C_j 越大则第 j 个指标所包含的信息量越大, 则该指标的相对重要性也就越大, 所以第 j 个指标的客观权重 W_j 应为 $W_j = C_j / \sum_{j=1}^n C_j$ 。

采用 CRITIC 法计算各指标权重系数, 首先需要对数据进行无量纲化处理, 即指标性成分无量纲化数据 = (实测值 - 最低值) / (最高值 - 最低值) $\times 100$, 用 SPSS 在线统计软件处理无量纲化数据, 得相关系数矩阵, 计算相关数据: 各指标对比强度 (δ_i)、冲突性 (R_j)、综合权重 (C_j) 与权重 (W_j), 结果见表 2。

(2) AHP 法计算权重^[17-18]: AHP 法又名层次分析法, 是主观确定权重的方法。这种方法的优点在于人为根据经验判断并比较出各指标的先后顺序, 对指标的 OD 值 (指标之间相对重要性的比值) 进行赋值, 进而构造判断矩阵, 建立层次结构模型, 再用软件计算各指标权重。根据白矾煅制过程中各指标性成分的增减变化, 本实验将脱水比、硫酸铝钾含量、最低抑菌浓度、NO 浓度、RSR 的优先顺序作为权重指标予以量化, 即 5 项指标分为 5 个层次, 各指标的优先顺序: 最低抑菌质量浓度 > RSR > NO 浓度 > 硫酸铝钾含量 > 脱水比, 构建成对比较的判断优先矩阵, 结果见表 3。

(3) AHP-CRITIC 复合加权法确定权重系数^[19-20]: 将 AHP 法和 CRITIC 法分别得到的权重系数进行复合加权, 采用 AHP-CRITIC 复合加权法较单用 AHP

表 1 试验设计与结果 ($n = 3$)
Table 1 Test design and results ($n = 3$)

试验号	A/℃	B/min	C/mm	脱水比/%	硫酸铝钾质量分数/%	最低抑菌质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	NO 浓度/(mmol·L ⁻¹)	RSR/%
1	200.0 (1)	10 (0)	1 (-1)	83.90	95.50	8	5488	89.98
2	192.5 (0)	12 (1)	4 (1)	82.41	95.52	8	5477	84.31
3	185.0 (-1)	12 (1)	2 (0)	81.73	94.11	8	5472	90.08
4	192.5 (0)	10 (0)	2 (0)	75.26	91.77	4	5471	84.81
5	185.0 (-1)	10 (0)	4 (1)	73.63	91.28	8	5471	80.35
6	192.5 (0)	10 (0)	2 (0)	81.42	94.37	4	5467	100.21
7	200.0 (1)	8 (-1)	2 (0)	78.08	91.27	8	5470	103.96
8	192.5 (0)	10 (0)	2 (0)	83.11	96.28	4	5473	105.04
9	192.5 (0)	8 (-1)	4 (1)	79.45	92.60	4	5476	104.77
10	192.5 (0)	10 (0)	2 (0)	83.73	94.69	4	5478	109.89
11	192.5 (0)	12 (1)	1 (-1)	81.91	94.83	8	5506	89.87
12	192.5 (0)	10 (0)	2 (0)	84.69	95.40	4	5478	96.48
13	192.5 (0)	8 (-1)	1 (-1)	82.03	94.33	4	5467	100.00
14	185.0 (-1)	8 (-1)	2 (0)	83.47	96.25	8	5472	104.43
15	185.0 (-1)	10 (0)	1 (-1)	81.91	94.32	8	5460	92.52
16	200.0 (1)	12 (1)	2 (0)	83.74	95.58	8	5466	109.46
17	200.0 (1)	10 (0)	4 (1)	71.07	88.76	8	5466	104.80

表 2 CRITIC 法计算权重相关指标数据
Table 2 Relevant index data of calculating weight by CRITIC

考察指标	脱水比	硫酸铝钾含量	最低抑菌质量浓度	NO 浓度	RSR
δ_i	0.289	0.278	0.393	0.226	0.315
R_j	2.684	2.671	4.498	3.696	4.326
C_j	0.776	0.743	1.767	0.836	1.363
W_j	0.141 5	0.135 4	0.322 3	0.152 4	0.248 4

法和 CRITIC 法确定权重系数更加科学合理。 $\omega_{\text{综合}} = \omega_{\text{AHP}}\omega_{\text{CRITIC}} / \sum \omega_{\text{AHP}}\omega_{\text{CRITIC}}$, ω_{AHP} 表示 AHP 法计算的权重系数, ω_{CRITIC} 表示 CRITIC 法计算的权重系数, 通过计算得脱水比、硫酸铝钾含量、最低抑菌质量浓度、NO 浓度、RSR 5 项指标的综合权重系数分别为 0.090 1、0.078 4、0.466 6、0.105 9、0.258 9。

(4) 综合评价结果的比较: 分别采用经 CRITIC 法、AHP 法及 AHP-CRITIC 复合加权法得到的权重

表 3 指标成对比较的判断优先矩阵
Table 3 Priority matrix for comparison on index pairs

OD 值	脱水比	硫酸铝钾含量	最低抑菌质量浓度	NO 浓度	RSR	W_i
失水率	1.000 0	1.100 0	0.440 0	0.916 7	0.611 1	0.144 7
硫酸铝钾含量	0.909 1	1.000 0	0.400 0	0.833 3	0.555 6	0.131 6
最低抑菌质量浓度	2.272 7	2.500 0	1.000 0	2.083 3	1.388 9	0.328 9
NO 浓度	1.090 9	1.200 0	0.480 0	1.000 0	0.666 7	0.157 9
RSR	1.636 4	1.800 0	0.720 0	1.500 0	1.000 0	0.236 8

系数对试验结果分别进行综合评分, 综合评分=[(脱水比/脱水比最大值)×失水率权重系数+(硫酸铝钾含量/硫酸铝钾含量最大值)×硫酸铝钾含量权重系数+(最低抑菌质量浓度/最低抑菌质量浓度最大值)×最低抑菌质量浓度权重系数+(NO 浓度/NO

浓度最大值)×NO 浓度权重系数+(RSR/RSR 最大值)×RSR 权重系数]×100, 结果见表 4。

2.2.3 响应面试验结果分析 根据 AHP-CRITIC 混合加权法得到的权重系数对试验结果进行综合评分, 经 Design-Expert V8.0.6.1 软件对综合评分结果

表 4 不同加权法综合评分结果

Table 4 Synthetically scores of three difference weighted coefficient methods

试验号	CRITIC	AHP	AHP-CRITIC	试验号	CRITIC	AHP	AHP-CRITIC	试验号	CRITIC	AHP	AHP-CRITIC
1	95.208 0	95.406 4	95.117 1	7	96.751 0	96.794 8	97.412 5	13	90.822 8	90.581 0	90.713 1
2	91.649 7	91.901 2	91.303 1	8	98.548 4	98.580 3	98.615 8	14	90.463 6	90.503 4	90.906
3	90.628 2	90.821 3	90.965 8	9	86.251 6	85.957 4	86.538 9	15	92.206 2	92.372 2	92.3538
4	98.024 1	98.257 5	98.643 4	10	97.423 5	97.083 3	97.374 5	16	96.534 9	96.524 6	96.6537
5	83.674 7	83.951 0	83.479 3	11	94.806 2	95.002 7	94.859 5	17	93.405 5	93.423 5	93.8525
6	96.889 0	96.972 5	97.131 2	12	96.767 5	96.899 7	96.705 1				

进行二次多元回归拟合, 并利用软件, 绘制出不同影响因素的交互作用对煅制工艺影响的等高线及响应曲面图, 根据等高线及响应曲面图以评价试验因素之间的交互强度, 从而确定最佳炮制工艺参数。

响应值与各因素进行回归拟合后, 得到回归方程: $OD(\text{响应值}) \text{ 归一值} = 97.69 + 3.17 A + 1.031 1 B - 2.23 C - 0.204 6 AB + 1.90 BC + 1.84 AC + 0.154 5 BC - 1.68 A^2 - 2.03 B^2 - 4.81 C^2$, 由表 5 可知, 该模型 $P=0.001 1 < 0.01$, 极为显著; 失拟项 $P=0.071 6 >$

0.05, 无显著性, 说明响应值与预测值之间有较好的拟合度和可信度, 因此该模型可用来作为减压煅制白矾最佳制备工艺参数的预测模型。根据分析结果, 因素中煅制温度的 $P=0.000 5 < 0.01$ 与物料厚度的 $P=0.003 8 < 0.01$, 具有极显著性差异, 说明煅制时间与物料厚度对减压煅制白矾制备工艺具有极显著影响; 煅制温度与物料厚度的交互效应与物料厚度的 2 次效应均 $P < 0.05$, 说明物料厚度对减压煅制白矾制备工艺具有显著影响。

表 5 方差分析结果

Table 5 Results of variance analysis

差异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	差异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	280.760 0	9	31.200 0	14.060 0	0.001 1	B ²	17.320 0	1	17.320 0	7.810 0	0.026 7
A	80.210 0	1	80.210 0	36.160 0	0.000 5	C ²	97.500 0	1	97.500 0	43.960 0	0.000 3
B	8.430 0	1	8.430 0	3.800 0	0.092 3	残差	15.530 0	7	2.220 0		
C	39.920 0	1	39.920 0	17.990 0	0.003 8	失拟项	12.380 0	3	4.130 0	5.240 0	0.071 6
AB	0.167 5	1	0.167 5	0.075 5	0.791 4	纯误差	3.150 0	4	0.787 0		
AC	14.480 0	1	14.480 0	6.530 0	0.037 8	总差	296.290 0	16			
BC	0.095 4	1	0.095 4	0.043 0	0.841 6	R ²	0.947 6				
A ²	11.900 0	1	11.900 0	5.370 0	0.053 7	R _{adj} ²	0.880 2				

采用 Design Expert V8.0.6.1 软件绘制响应值与其中任意 2 个因素的交互作用的响应面 3D 曲面图和等高线图 (图 1)。由 3D 曲面图可知, 物料厚度的曲面变化幅度大于煅制温度与煅制时间曲面变化幅度; 煅制温度的曲面变化幅度与煅制时间度曲面变化幅度差异不大。由等高线图可知, 等高线图为椭圆形, 表明煅制温度与煅制时间的交互作用及煅制温度与物料厚度的交互作用及煅制时间与物料厚度的交互作用均显著。

因此, 所选的各因素水平范围内, 物料厚度影响对减压煅制白矾的制备工艺影响最大。通过求解回归模型的方程, 以综合指标为评价指标优选减压煅制白矾的最佳制备工艺为 0.1 MPa 的压力下, 煅

制温度 199.798 °C, 煅制时间 9.345 min, 物料厚度 1.424 mm, 综合评分值为 96.816。

2.3 最佳工艺验证

对最佳工艺进行验证。考虑实际生产情况, 调整验证工艺参数为 0.1 MPa 的压力下, 煅制温度 192.5 °C, 煅制时间 10 min, 物料厚度 2 mm。在此条件下进行试验, 进行各项指标的测定, 结果见表 6。可见, 综合评分值分别为 97.131 2、98.615 8、97.374 5, 接近预测值, 说明该制备工艺稳定、可行。根据该试验结果, 将减压煅制白矾的炮制工艺进行放大验证。结果显示, 该工艺在实际生产中稳定、可行, 成品较传统工艺煅制白矾色泽更洁白、质地更酥脆。

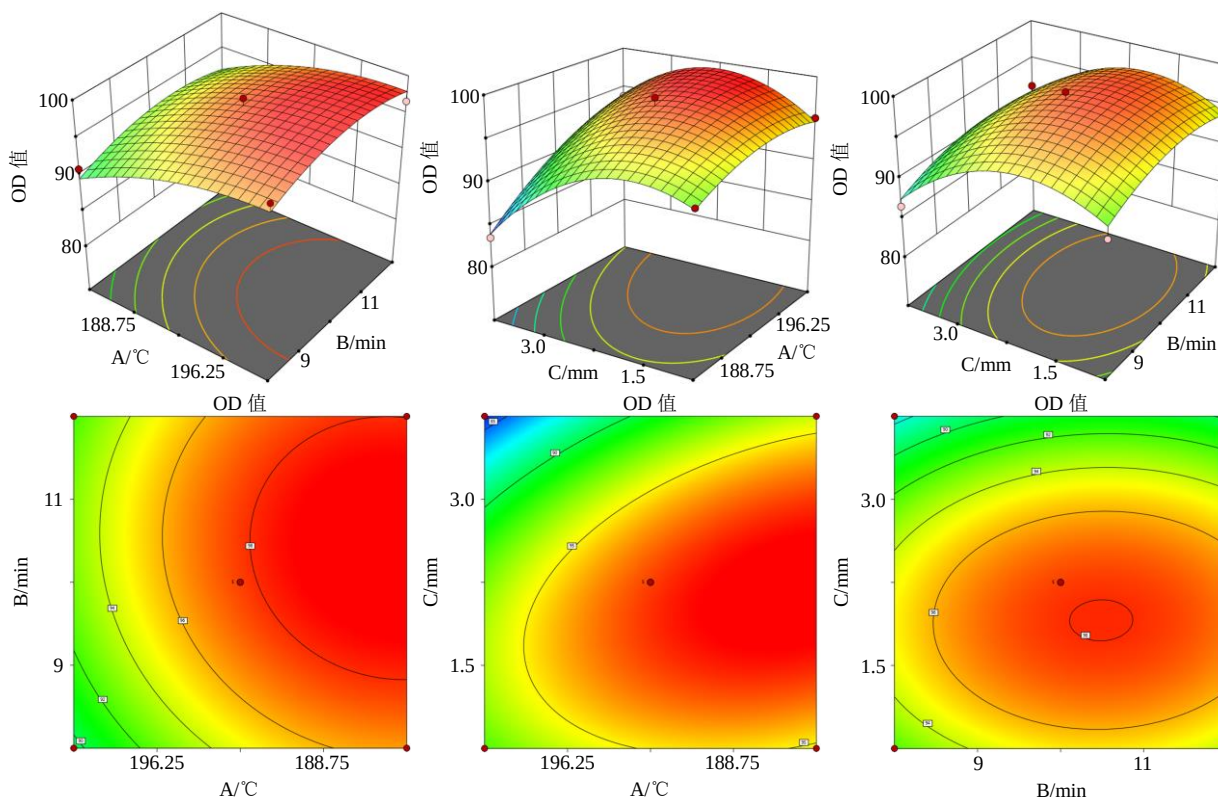


图 1 各因素之间的交互作用 3D 图和等高线图

Fig. 1 3D diagram and contour map of interaction between factors

表 6 工艺验证试验结果

Table 6 Results of processing validation

编号	脱水比/%	硫酸铝钾质量分数/%	最低抑菌质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	NO 浓度/(mmol·L ⁻¹)	RSR/%	综合评分值
1	81.42	94.37	4	5467	100.21	97.131 2
2	83.11	96.28	4	5473	105.04	98.615 8
3	83.73	94.69	4	5478	109.89	97.374 5
平均值	82.75	95.11	4	5472	105.05	97.707 2
RSD/%	1.18	0.88	0	0.08	3.76	0.67

3 讨论

白矾作为临床常用矿物药，多采用煅制法来炮制成枯矾，以降低其不良反应，并增强“收湿敛疮”等疗效。但是，传统的明煅法缺乏规范的工艺参数，使得枯矾饮片的产量及品质受到影响。为了有效的解决上述问题，我国医药科技工作者先后尝试采用微波、红外、电磁等技术用于炮制白矾，并取得了一定的成效。其中，减压干燥具有高效、节能以及对药材化学成分影响较小的特点，多被用于中药材的干燥^[21-22]。相较于其它方法，将减压干燥应用于白矾的炮制，其成品质量及生产效率均具有明显优势^[6-7]。因此，为了更好的推动白矾生制饮片的产业化发展需求，本研究在前人研究基础上，进一步对减压煅制白矾的工艺参数进行了系统的优化，以满

足工业化生产的需求。

前期研究发现，白矾减压煅制受温度、时间和物料厚度的影响较大。因此，本实验对减压法制白矾炮制过程的煅制温度、煅制时间以及物料厚度进行了优化。同时，为了保证实验结果的准确性和合理性，本研究采用 Box-Behnken 响应面法进行实验设计和数据分析。Box-Behnken 响应面分析是将体系的响应作为一个或多个因素的函数，运用图形技术将这种函数关系显示出来，以供我们选择试验设计中的最优化条件，该方法已被广泛应用于中药提取、制剂以及炮制工艺的优化，并取得了满意的结果^[23-24]。因此，本研究采用 Box-Behnken 响应面分析法来对减压法煅制白矾的炮制工艺进行了优化。

白矾主要成分为 $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ，煅制的主

要目的就是去除所含的结晶水。因此,脱水情况也成为衡量白矾煅制程度的重要指标。此外,现代药理研究已证实,白矾煅制成枯矾,可增强收敛、防腐及抑菌的作用。鉴此,本研究在选择脱水比和硫酸铝钾含量的基础上又增加了抑菌和抗炎等药效指标,选择了最低抑菌质量浓度、NO 浓度和 RSR 用于衡量白矾的煅制工艺。

但是,由于本研究中涉及的指标过多,单一指标可以根据实验结果直接进行判断,而多指标之间存在一定的交互作用,多个指标同时处理与每个评价指标单独处理得到的优化结果具有差异性。因此,需要对不同指标的权重情况进行考察。目前,较常用的权重评价方法有主观综合评分法、AHP 层次分析法、CRITIC 法等^[15-20]。其中,AHP 层次分析法可在一定程度上体现各因素对工艺的影响。但是,该方法需要人为确定各指标的优先矩阵,主观性较强,容易受研究者的主观因素影响。CRITIC 法可客观的利用数据信息,却容易忽视各指标间的轻重关系,尤其是各因素对炮制工艺的影响程度不一,也不适合使用该法。AHP-CRITIC 混合加权法则结合了不同类型赋权法的优点,在保持权重系数稳定性的同时,更好地区分数据信息保证数据点均匀分散,结果稳定可靠。

最后,在本研究的实验过程中,还发现炮制后的白矾在电镜下呈疏松多孔的结构,推测该结构的吸附作用可能与枯矾的抗炎、抑菌作用相关。因此,在未来的研究中,有必要对该结构与白矾的药效作用间的相关性进行研究,并在此基础上进一步优化白矾的煅制工艺。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 111-112.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典(缩印本)(上册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 1382-1383.
- [3] 王孝涛. 历代中药炮制法汇典-古代部分 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1998: 501-502.
- [4] 贾天柱. 中药炮制学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 235-236.
- [5] 金仁达, 万红卫, 钱佳星. 白矾的炮制研究 [J]. 实用药物与临床, 2006, 9(6): 368-369.
- [6] 赵家瑜. 对白矾加工炮制之探讨 [J]. 中国药业, 2000, 9(11): 45-46.
- [7] 童大刚, 陈冬生, 吴五矛. 枯矾煅制工艺改进 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(3): 213-214.
- [8] 邹节明, 王力生, 王睿陟, 等. 白矾的微波法煅制研究 [J]. 中成药, 2004, 26(7): 552-555.
- [9] 崔金玉, 李瑞海. 马伏炉炮制结合星点设计-效应面法优选白矾炮制工艺 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(2): 190-193.
- [10] 杨欣欣, 钱圳, 许天阳, 等. 白矾煅制工艺优化 [J]. 中成药, 2018, 40(6): 1351-1354.
- [11] 李伟, 李瑞海. 白矾星点设计-效应面法炮制工艺研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2135-2138.
- [12] 熊平源, 边藏丽, 胡萍, 等. 食醋对 15 种病原菌最低抑菌浓度测定 [J]. 武汉科技大学学报: 自然科学版, 2000, 23(3): 318-319.
- [13] 王珍, 郑霞, 宋隼. 黄芩素铜配合物的合成及抑菌效果的初步研究 [J]. 连云港师范高等专科学校学报, 2016, 33(3): 104-108.
- [14] 任改艳, 张步有, 黄剑林. 槲皮素对 LPS 诱导小鼠 RAW_{264.7} 细胞炎症的保护作用 [J]. 中成药, 2019, 41(8): 1795-1799.
- [15] 石艺婷, 何英杰, 陈芸, 等. 基于 CRITIC 法计算权重系数的枳壳综合品质研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(5): 598-602.
- [16] 兰太进, 常明, 李巧凤, 等. 基于 CRITIC 法计算权重系数的星点设计-效应面法优化雷公降颗粒成型工艺的研究 [J]. 中药材, 2019, 42(6): 1356-1359.
- [17] 祝宇, 余世荣, 张晓燕, 等. AHP 法结合正交试验优化复方肉苁蓉剂醇沉工艺 [J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1257-1260.
- [18] 吴振起, 高畅, 杨璐, 等. 基于层次分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选养阴清肺汤加味提取工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2862-2867.
- [19] 张琳, 周欣, 闫丹, 等. 基于 CRITIC-AHP 权重分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选陈皮饮片炮制工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3829-3834.
- [20] 刘小妹, 程中琴, 施崇精, 等. 基于 AHP-CRITIC 法的正交设计优选参膝口服液提取工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2577-2583.
- [21] 刘博男, 史辑, 张超, 等. 肉苁蓉不同干燥处理方式对成分含量的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(10): 2414-2418.
- [22] 张玮玮, 郑司浩, 王永辉, 等. 不同干燥和炮制方法对天麻品质的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(4): 1278-1284.
- [23] 孟冉, 张振凌, 王胜超, 等. Box-Behnken 响应面法优选麸炒白芍工艺 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 357-360.
- [24] 张小飞, 果秋婷. Box-Behnken 响应面法优化高压蒸法炮制何首乌工艺 [J]. 中国药师, 2018, 21(1): 33-37.

[责任编辑 郑礼胜]