

基于《雷公炮炙论》的白矾蜂巢制炮制工艺研究

杨辛欣, 黄梓骏, 洪禹昕, 康 爽, 洪玉书, 王楚盈*, 于 澎*

长春中医药大学, 吉林 长春 130117

摘 要: 目的 传承古法, 建立白矾蜂巢制的炮制工艺。方法 以炮制品外观性状、硫酸铝钾的含量、蜂巢制白矾粉末色度、溃疡损伤程度为指标, 采用单因素结合星点设计-响应面法对白矾蜂巢制炮制工艺进行考察。最后采用扫描电镜法和红外光谱法对白矾、蜂巢制白矾及煅制品枯矾进行鉴别与质量控制。**结果** 确定了白矾蜂巢制的最佳炮制工艺为取白矾样品, 置于煅药炉中煅烧, 加热温度为 $(587 \pm 5)^\circ\text{C}$, 加热时间为 60 min, 取出, 趁热加入 0.6 倍量蜂巢, 保持温度继续加热 180 min, 取出晾凉后, 研成粉末状, 用麻纸包裹, 埋于深 12~15 cm 的土壤中, 土壤温度为 20~25 $^\circ\text{C}$, 土壤水分 20%~40%, 坑埋时长为 12 h, 即得。白矾炮制前后微观形态变化显著, 炮制品粒子粒度变小, 表面结构更粗糙, 疏松多孔结构明显, 蜂巢制白矾与煅制品枯矾相比表面的碎屑呈圆柱状或椭圆状, 加入蜂巢使晶体结构出现融合现象, 晶体边缘更加圆钝。白矾的红外光谱特征峰为 618、918、1 113、1 670、3 441 cm^{-1} , 蜂巢制白矾的特征峰为 472、617、688、1 121、1 242、1 640、3 446 cm^{-1} , 枯矾的特征峰为 477、618、688、1 112、1 645、3 458 cm^{-1} , 3 者峰形和峰强度存在明显差异, 且相似度分析和聚类分析结果均显示 3 者具有显著性差异。**结论** 白矾蜂巢制工艺遵古继承了《雷公炮炙论》中的传统炮制方法, 保留了传统炮制的特点, 量化了关键操作技术点温度以及前后时间等重要参数, 经验证工艺条件稳定、合理、可行性强, 为大工业的生产提供了理论基础。扫描电镜和红外光谱分析法可以从微观形态层面和成分结构变化 2 个方面对白矾生品、蜂巢制白矾和枯矾进行鉴别与质量控制。

关键词: 雷公炮炙论; 白矾蜂巢制; 炮制工艺; 星点设计-响应面法; 扫描电镜; 红外光谱分析法

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)12-4008-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.009

Research on preparation technology of wax *Alumen* based on *Lei's Treatise on Preparing Drugs*

YANG Xinxin, HUANG Zijun, HONG Yuxin, KANG Shuang, HONG Yushu, WANG Chuying, YU Peng
Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: Objective To inherit the ancient method and establish the preparation technology of wax Baifan (*Alumen*). **Methods** Using the appearance of the artifacts, the content of potassium aluminum sulfate, the color of alum powder from honeycomb, and the degree of ulcer damage as the indicators, a one-way combination of star point design and response surface methodology was used to investigate the artifacts of alum from honeycomb. Finally, electron microscope scanning and infrared spectroscopy were used for the identification and quality control of alum, honeycomb alum and calcined alum. **Results** Determined the optimal concoction process of alum honeycomb system for alum samples, placed in the calcining furnace calcination, heating temperature of $(587 \pm 5)^\circ\text{C}$, heating time of 60 min, remove, add 0.6 times the amount of honeycomb while hot, keep the temperature continue to heat for 180 min, remove to cool, research into powder, wrapped in linen paper, buried in a depth of 12—15 cm in the soil, the soil temperature 20—25 $^\circ\text{C}$, soil moisture of 20%—40%, the length of 12 h that is obtained. Soil temperature was 20—25 $^\circ\text{C}$, soil moisture was 20%—40%, and the length of pit burial was 12 h, which was obtained. The microstructure of alum changed significantly before and after the preparation, the particle size of the product became smaller, the surface structure was rougher, and the loose porous structure was obvious, and the debris on the surface of the honeycomb alum compared with the calcined alum was cylindrical or elliptical, and the addition of

收稿日期: 2023-12-10

基金项目: 吉林省科技发展规划项目 (20200404040YY); 全国中药特色技术传承人才培养项目 (国中医药人教函 [2023] 96 号)

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

*通信作者: 王楚盈, 女, 硕士, 副教授, 从事中药药性理论研究。Tel: 15714305933 E-mail: chuying820713@126.com

于 澎, 男, 硕士, 教授, 从事中药炮制研究。Tel: 13180800022 E-mail: yupengcczy@163.com

honeycomb made the crystal structure fusion, and the edges of the crystals were more round and blunt. The characteristic peaks of the infrared spectrum of alum were 618, 918, 1 113, 1 670, 3 441 cm^{-1} , and the characteristic peaks of honeycomb alum were 472, 617, 688, 1 121, 1 242, 1 640, 3 446 cm^{-1} , and those of chrysotile were 477, 617, 688, 1 121, 1 242, 1 640, 3 446 cm^{-1} , and those of calcined alum The peaks were 477, 618, 688, 1 112, 1 645, 3 458 cm^{-1} , and the peak shapes and peak intensities of the three peaks were obviously different, and the results of similarity analysis and cluster analysis showed that the three peaks were significantly different. **Conclusion** The process of alum honeycomb system inherited the traditional concoction method in *Lei's Treatise on Preparing Drugs* in accordance with ancient times, retained the characteristics of traditional calcination, quantified the important parameters such as the temperature of the key operation technology point and the time before and after, and verified that the process conditions were stable, reasonable and feasible, which provided a theoretical basis for the production of large-scale industry. Electron microscope scanning and infrared spectroscopy analysis can be used to identify and quality control raw alum, honeycomb-made concoctions and withered alum from both the micro-morphological level and the compositional and structural changes.

Key words: *Lei's Treatise on Preparing Drugs*; wax alum honeycomb system; preparation technology; star point design-response surface method; scanning electron microscope; infrared spectral analysis method

白矾首载于《神农本草经》，列为上品，原名“矾石”，为各版《中国药典》收录的常用矿物药，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 $[\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ [1]。白矾外用解毒杀虫、燥湿止痒，用于湿疹、疥癣、脱肛、痔疮、聤耳流脓；内服止血止泻、祛除风痰。用于久泻不止、便血、崩漏、癫痫发狂。对于白矾的炮制方法，始载于战国时期的《五十二病方》中，当时所用的炮制方法为燔制，也就是烧制，而后逐渐出现了炼制、熬制、蜂窝制，唐代以后又出现了巴豆制、火飞、烧灰、炒干等，明清时期以后白矾则以煅制法为主，其他炮制方法鲜有记载[2]。历版《中国药典》及各地地方标准也仅收录了明煅法。目前，对于白矾炮制方法及炮制工艺的现代研究，也主要围绕煅制法展开，如减压煅制[3]、马弗炉煅制、微波煅制[4]，未见根据疾病及给药途径的特点开展其他传统炮制方法的研究报告。

笔者查阅大量古代文献发现《雷公炮炙论》[5]中提及白矾蜂巢制的炮制方法，且《本草蒙筌》[6]、《本草纲目》[7]、《本草备要》[8]、《本草求真》[9]中记载“蜂巢制白矾丸”，《太平圣惠方》记载的“黄矾丸”[10]，均为白矾加蜂巢所制备，是平痈肿护膜要剂，可减少白矾内服用药的刺激性及对黏膜的保护性。李迅痈疽方言：“凡人病痈疽发背，不问老少，皆宜服黄矾丸。”在《雷公炮炙论》之后虽有“蜂巢制白矾丸”的记载，但对于蜂巢制白矾的炮制方法却少有提及。蜂巢是保留着蜂茧衣（类似动物胎盘）、蜂蜡、树脂（蜂胶）及蜂蜜的混合物，是蜂花粉和蜂王浆的浸润物，具有抗氧化、增强免疫力、抗炎、祛风镇痛、抑菌杀虫、调血脂、降血压、抗肿瘤等作用[11-12]。并且蜂巢中的蜂蜡主含脂肪性物质[13]，

经高温后可形成蜡膜状结构，推测可能具有减缓白矾对胃黏膜的刺激作用，以及延缓药物释放速度的作用。为使古法白矾蜂巢制的炮制方法得以传承与发展，本研究在深入挖掘古代文献的基础上，开展白矾蜂巢制的炮制方法及炮制工艺研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

FA12048 型电子分析天平，十万分之一，上海精密科学仪器有限公司；PTX-FA210S 型电子天平，万分之一，福建华志电子科技有限公司；FW-5 型压片机，天津市拓普仪器有限公司；DLD-9 型程控煅药炉，杭州海善制药设备有限公司；Datacolor800 型色度仪，德塔颜色商贸（上海）有限公司；SU8020 型场发射扫描电子显微镜（SEM），日本日立公司；Nicolet iS5 型傅里叶变换红外光谱仪，美国赛默飞世尔科技公司；GZX-9070MBE 型电热鼓风干燥箱，上海博迅医疗生物仪器股份有限公司；50 mL 坩埚若干、50 mL 滴定管，上海垒固仪器有限公司；玛瑙研钵，上海力辰邦西仪器科技有限公司；麻纸若干，南昌徽听斋文化用品有限公司。

1.2 样品

1.2.1 白矾 本实验室从各中药材饮片市场收集共 16 批白矾药材（N1~N16），经长春中医药大学中药鉴定教研室王哲副教授鉴定，均为硫酸盐类矿物白矾，主含含水硫酸铝钾 $[\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ 。样品信息见表 1。

1.2.2 煅制白矾 取“1.2.1”项下白矾样品（N1~N16），参照《中国药典》2020 年版一部白矾项下炮制枯矾方法制备煅制白矾样品（D1~D16）[1]，以下简称“枯矾”。

1.2.3 蜂巢 产地：广西桂平市麻垌上坞村。

表 1 收集白矾药材样品的产地及批号
Table 1 Collection of origin and lot number of *Alumen*
herb samples

编号	批号	产地	厂家
N1	HX16C01	浙江	广东和翔制药有限公司
N2	20191127	山东	安国市药材市场
N3	20190628	山东	亳州药材市场
N4	20190812	山东	亳州药材市场
N5	20200515	山东	亳州药材市场
N6	20200613	山东	亳州药材市场
N7	200701	山东	化州市华逸中药饮片有限公司
N8	200801	山东	化州市华逸中药饮片有限公司
N9	200802	山东	化州市华逸中药饮片有限公司
N10	20080101	山东	化州市华逸中药饮片有限公司
N11	2004050	浙江	安徽毫药千草中药饮片有限公司
N12	2207001	浙江	安国市聚药堂药业有限公司
N13	2207002	浙江	安国市聚药堂药业有限公司
N14	2209001	浙江	安国市聚药堂药业有限公司
N15	8220526301	山东	河北百合健康药业有限公司
N16	1191101068	浙江	安国市康泰嘉业中药材有限公司

1.3 试药

乙二醇四醋酸二钠(批号 20221202),分析纯,天津新通精细化工有限公司;醋酸(批号 20230128,分析纯)、氨试液(批号 20190328),北京化工厂有限责任公司;氧化锌(批号 20220926)、硫酸锌(批号 20221128),分析纯,天津市光复科技发展有限公司;醋酸铵(批号 20230304),分析纯,天津市永大化学试剂有限公司;溴化钾(批号 C14239366),光谱纯、二甲酚橙指示剂(批号 S28A11X110770),分析纯,上海麦克林生化科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 白矾蜂巢制炮制方法考证

《雷公炮炙论》^[5]中记载:“凡使须以瓷瓶盛于火中煅,令内外通赤,用钳揭起盖,旋安石蜂巢于赤瓶之中,烧蜂巢尽为度;将钳夹出放冷,敲碎,入钵中,研如粉。后于屋下掘一坑,可深五寸,却以纸裹,留坑中一宿,取出再研。每修事十两,用石蜂巢六两,烧尽为度。”

2.1.1 煅烧容器考证 原文提及“瓷瓶”及“用钳揭起盖”南北朝时期的瓷器是土烧的陶瓶,结合原文“敲碎”,推断容器是日常使用的、无釉的瓷器^[14],故本研究选择煅药常用的坩埚来作为容器。

2.1.2 煅烧温度、时间考证 通过原文记述“须以

瓷瓶盛于火中煅,令内外通赤”可知,白矾蜂巢制,须先将白矾装于瓷瓶内,采用煅制的方法,煅制瓷瓶内外“通赤”。即在一定温度下高温煅烧一定时间,使瓶内和瓶外达到赤红状态。为使古法白矾蜂巢制的工艺更适于现代生产实际需求,本实验采用煅药炉(即马弗炉)为煅制设备,运用星点设计的方法对白矾加蜂巢前、后煅制的温度及时间进行筛选。另外原文提及“用钳揭起盖”,提示煅制过程是须盖上坩埚的盖子。

2.1.3 炮制辅料种类及用量的考证 “旋安石蜂巢于赤瓶子中”,“旋”为随即、立刻的意思,即立刻将石蜂巢加入瓶中,结合前文表述,应为趁热向瓶中加入石蜂巢。通过查阅文献可知“石蜂巢”中的石蜂是一种小蜂名,蜂窠为中药蜂窠、蜂房^[15],即石蜂的蜂巢、蜂房。《中国药典》规定蜂房(巢)为胡蜂科昆虫果马蜂,日本长脚胡蜂或异腹胡蜂的巢。现代市场上未见石蜂的蜂巢售卖,故按《中国药典》规定采购蜂窠。“每修事十两,用石蜂巢六两烧尽为度”,可知白矾与辅料蜂窠的比例为 10:6。

2.1.4 加蜂巢后煅烧条件及时间考证 “烧蜂巢尽为度”,“度”为标准的意思,即以石蜂巢燃烧完全为标准。本实验运用星点设计的方法对白矾加蜂巢煅制后的时间进行筛选。

2.1.5 坑埋条件的考证 “掘一坑,可深五寸,却以纸裹留坑中一宿”,有关度量单位的考证,南北朝为南朝和北朝的统称,国家不同长度单位的换算并不统一,南朝 1 尺相当于现代约 24.5 cm,而北朝 1 尺相当于现代约 29.6 cm^[16],故本研究选择土坑深度五寸为现代 12~15 cm。通过查阅文献了解雷敦成书的地区环境,对土壤条件进行调研,分别从药园树下、路边树下及房屋外墙角下选取该深度的土壤,并通过土壤测定法中的干燥失重法^[17]进行土壤水分的测定,结果 3 处所取土壤中的含水量分别为(36.85±1.37)%、(32.37±1.23)%、(25.88±2.63)%($n=3$),依据结果确定土壤湿度为 20%~40%。根据原文“留坑中一宿”确定坑埋时间为 12 h。

2.1.6 包裹纸张种类的考证 《雷公炮炙论》成书年代为魏晋南北朝时期,该时期使用的纸张主要为麻纸,其源自东汉麻纸技术。而魏晋南北朝时期的麻纸相较于汉代的麻纸,在洁白度、表面平滑性、结构紧密度以及纸质细薄程度等方面均有显著的技术进步。因此,本研究选择具有结构更紧密、纸质吸水度更好的麻纸作为包裹蜂巢制白矾的材料。

依据白矾蜂巢制古法考证结果，本研究通过鱼骨式分析的方法对白矾蜂巢制炮制工艺的影响因素进行梳理分析，鱼骨图见图 1，结合鱼骨图进行预实验及单因素考察后，确定实验参数：将 15 g 白矾加入至 50 mL 的坩埚中加盖煅烧，取出后趁热加入

9 g 蜂巢（依照白矾-蜂巢 10：6），用麻纸包裹，控制土壤温度为 20~25 ℃、土壤水分为 20%~40%、深度为 12~15 cm，将其埋于土中 12 h 后取出。进而以加热温度、加蜂巢前加热时间、加蜂巢后加热时间作为自变量进行星点设计。

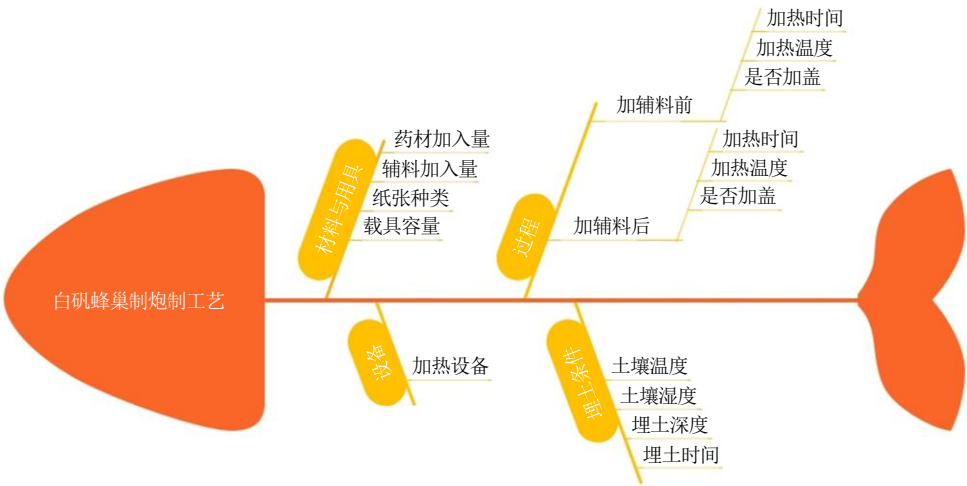


图 1 鱼骨分析图

Fig. 1 Fishbone analysis

2.2 白矾蜂巢制炮制工艺评价指标与评分标准

依据《雷公炮炙论》原文对于炮制终点的记载结合白矾内服对于胃溃疡等疾病的药效作用为指标，对白矾蜂巢制的炮制工艺进行评价。

2.2.1 外观性状 《雷公炮炙论》中对炮制终点描述为“烧蜂巢尽为度”，以此为标准，采用传统感官指标对蜂巢制白矾的外观、颜色、质地进行评分，外观性状评分标准见表 2。最终外观性状评分=质地评分+颜色评分。

2.2.2 色度 除采用传统感官指标对蜂巢制白矾的外观性状进行评价，还增加了色度评价的量化指标。借助色差仪量化炮制品颜色辅助判断炮制终点，避免人的肉眼对于颜色认知的主观性误差，更具有科学性和一致性。

表 2 外观性状评分标准 Table 2 Trait scoring criteria		
感官指标	标准	评分
质地	蓬松度差，粉碎时多颗粒感	[0~16)
	蓬松度适中，粉碎时略有颗粒感	[16~33)
	蓬松度好，粉碎时没有颗粒感	[33~50]
颜色	颜色不均，有大量黑色颗粒	[0~16)
	颜色不均，有少量黑色颗粒	[16~33)
	颜色均匀，基本呈白色，未见或少见黑色颗粒	[33~50]

将样品粉碎，混合均匀后取样品粉末均匀铺在已校正后的色差仪的圆孔中，放于色差仪下测定，记录所测得的 L 、 a 、 b 值。其中 L 值表示物体的明亮度，0~100 表示从黑色到白色； a 值表示物体的红绿色，正值表示红色，负值表示绿色； b 值表示物体的黄蓝色，正值表示黄色，负值表示蓝色。“烧蜂巢尽为度”，即蜂巢完全燃烧，直至不能燃烧为止，颜色由焦炭化的黑色到灰化后的白色转变。因此，本研究采用 L 值作为指标。最终色度评分=100× L/L_{max} 。

2.2.3 含量测定 照《中国药典》2020 年版一部白矾项下含量测定，取样品约 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，精密加乙二胺四醋酸二钠滴定液（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）滴定至溶液由黄色转变为红色，并将滴定的结果用空白试验校正^[1]。

每毫升的乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05 mol/L）相当于 12.91 mg 的硫酸铝钾。最终含量评分=100×硫酸铝钾含量/最大硫酸铝钾含量。

2.2.4 溃疡损伤程度指标 ICR 小鼠雌雄各半，随机分为 21 组，每组 10 只。各组小鼠适应性饲养 7 d 后，固定时间，固定剂量，连续 14 d 经口 ig 给药，给药量为 0.1 g/kg，给药组蒸馏水溶解药物 ig

给药,空白组等量蒸馏水 ig。给药完成后进行造模,造模前禁食不禁水 24 h,各组均采取口服 ig 给与 10 mL/kg 无水乙醇,建立急性胃溃疡模型^[18]。1 h 后处死,用手术剪将小鼠腹腔小心剪开并取出胃。取出后用手术刀剪沿胃大弯一侧剪开,使用 0.9%生理盐

水反复冲洗内容物至干净,然后用滤纸吸干表面的水分,一部分展平,用于观察溃疡。

记录各组急性胃损伤模型小鼠溃疡程度,根据胃损伤程度对各组进行评分。溃疡药效评分指数标准见表 3。

表 3 溃疡损伤程度标准
Table 3 Criteria for drug efficacy score for gastric ulcer

损伤情况	100~80 分	80~60 分	60~40 分	40~20 分	20~0 分
瘀斑 (< 1 mm)	0~5 处瘀斑	1~5 处瘀斑	6~10 个瘀斑	> 10 瘀斑	> 10 瘀斑
线性溃疡 (mm)	无线性	<2 小线性	<2 小线性	2~4 中线性	> 4 大线性
宽度 (mm)	如果宽度为 > 1, 将点乘以 2 赋分				

2.3 星点设计与结果

结合预实验及鱼骨分析结果,选取对工艺影响较为显著的 3 个因素为自变量,选择炮制温度(X_1)、加蜂巢前炮制时间(X_2)、加蜂巢后炮制时间(X_3)作为考察因素,根据星点设计原理,采用 Design-Expert 13 软件对这 3 个因素分别在 5 个水平上进行设计,共设计了 20 组实验对方程中各项回归系数进行回归拟合,用代码 $-\alpha$ 、 -1 、 0 、 $+1$ 、 $+\alpha$ 表示(3 因素星点设计的 $\alpha=1.732$),以外观性状评分(Y_1)、硫酸铝钾含量评分(Y_2)、色度评分(L 值, Y_3)、溃疡损伤程度评分(Y_4)为指标,对炮制工艺进行考察。因素水平、实验安排及结果见表 4,蜂巢制白矾粉末性状图见图 2,小鼠胃溃疡损伤程度结果图见图 3。

2.4 模型建立与方差分析

采用 Design-Expert 13 软件对以上数据进行分析,分别进行多元线性回归、二项式拟合,拟合结果如下:线性方程分别为 $Y_1=65.170+24.240 X_1-$

$0.767 3 X_2+3.000 X_3$ ($R^2=0.893 8$, $P<0.000 1$)、 $Y_2=79.870-20.830 X_1-0.970 X_2+1.210 X_3$ ($R^2=0.496 5$, $P<0.05$)、 $Y_3=88.210+5.520 X_1+0.108 X_2+0.539 2 X_3$ ($R^2=0.727 1$, $P<0.000 1$)、 $Y_4=82.650-5.430 X_1-1.550 X_2-1.160 X_3$ ($R^2=0.244 6$, $P>0.05$);二项式方程分别为 $Y_1=69.670+24.240 X_1-0.767 3 X_2+3.000 X_3-0.250 X_1X_2-0.500 X_1X_3+1.750 X_2X_3-4.500 X_1^2-0.416 7 X_2^2-1.500 X_3^2$ ($R^2=0.932 4$, $P<0.000 1$)、 $Y_2=99.310-20.830 X_1-0.970 X_2+1.210 X_3-1.680 X_1X_2+0.174 6 X_1X_3+0.438 7 X_2X_3-16.420 X_1^2-5.620 X_2^2-5.740 X_3^2$ ($R^2=0.874 3$, $P<0.05$)、 $Y_3=85.750+5.520 X_1+0.108 X_2+0.539 2 X_3-0.305 3 X_1X_2+0.270 X_1X_3+1.300 X_2X_3+0.904 X_1^2+1.400 X_2^2+1.210 X_3^2$ ($R^2=0.843 1$, $P<0.05$)、 $Y_4=94.250-5.430 X_1-1.550 X_2-1.160 X_3-0.125 X_1X_2-1.370 X_1X_3+0.125 X_2X_3-8.740 X_1^2-2.400 X_2^2-0.071 4 X_3^2$ ($R^2=0.910 9$, $P<0.05$)。

通过相关系数(R^2)及 P 值大小来判定上述回

表 4 响应面法优选炮制工艺实验设计及其结果
Table 4 Experimental design and results of processing optimization by response surface method

试验号	$X_1/^{\circ}\text{C}$	X_2/min	X_3/min	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	试验号	$X_1/^{\circ}\text{C}$	X_2/min	X_3/min	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
S1	550 (0)	90 (0)	240 (0)	72.5	98.76	84.11	92	S11	650 (+1)	120 (+1)	300	90.0	37.72	99.41	66
S2	550	90	136 (-1.732)	60.0	88.70	87.32	95	S12	377 (-1.732)	90	240	27.5	84.98	82.19	73
S3	450 (-1)	60 (-1)	180 (-1)	35.0	88.01	82.34	85	S13	650	120	180	85.0	33.22	92.45	70
S4	450	120	180	25.0	90.48	82.61	83	S14	550	38 (-1.732)	240	67.5	94.06	87.86	89
S5	550	90	240	67.5	99.95	84.85	90	S15	550	90	240	72.5	98.65	85.98	91
S6	723 (+1.732)	90	240	89.5	35.43	93.83	62	S16	550	90	240	71.5	99.84	85.97	90
S7	450	60	300 (+1)	35.0	90.05	83.00	86	S17	550	142 (+1.732)	240	74.0	91.12	91.12	84
S8	650	60	300	94.0	40.21	95.14	68	S18	650	60	180	93.0	41.69	100.00	75
S9	550	90	344 (+1.732)	75.0	95.80	90.50	92	S19	450	120	300	35.0	90.06	81.89	82
S10	550	90	240	70.0	100.00	85.16	90	S20	550	90	240	64.0	98.66	88.45	90

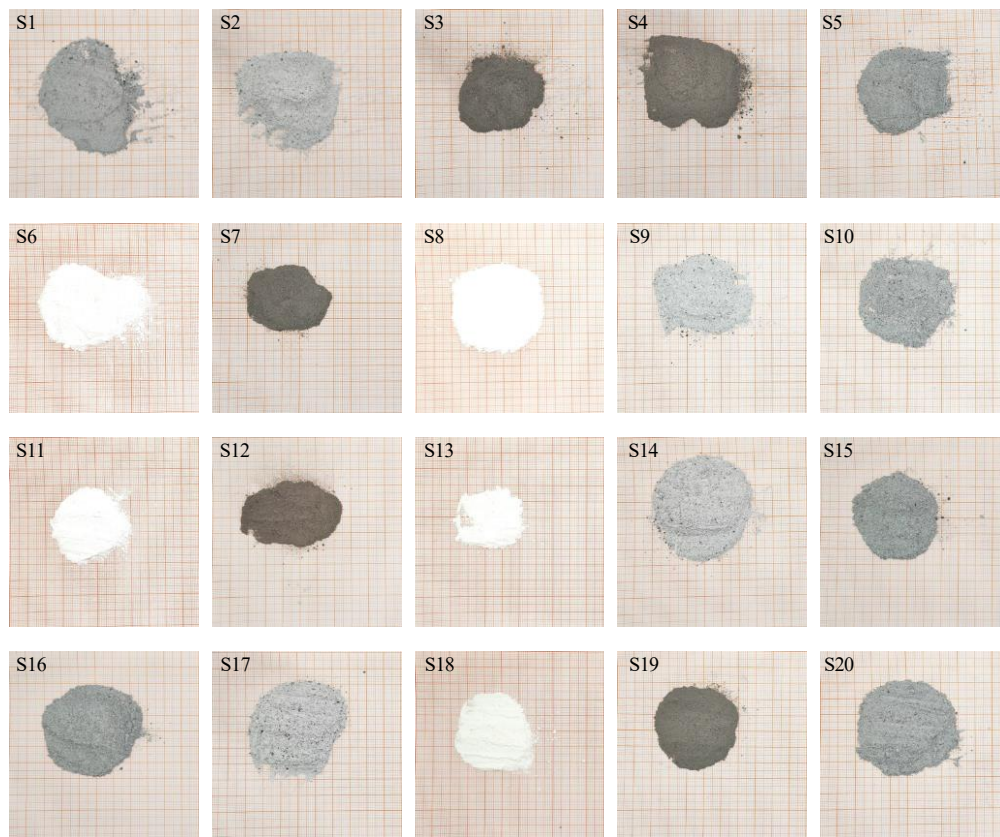


图 2 蜂巢制白矾粉末性状图
Fig. 2 Characterization of wax *Alumen* powder

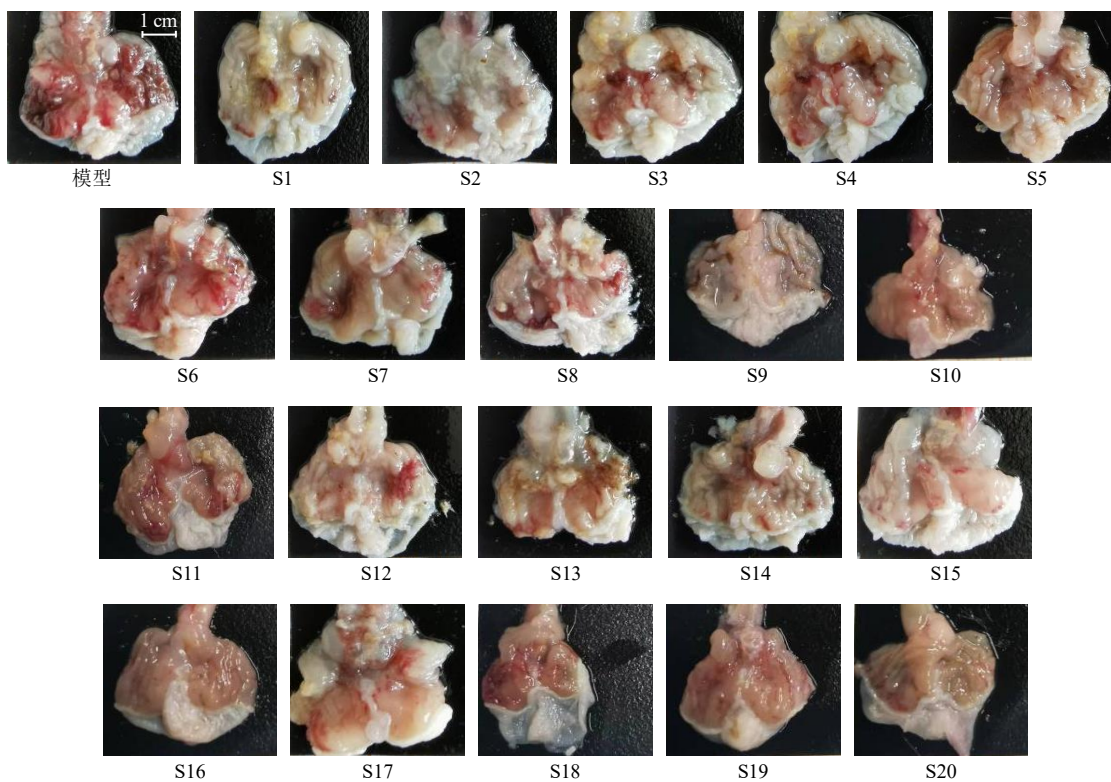


图 3 小鼠溃疡损伤程度结果图
Fig. 3 Results of degree of gastric ulcer damage in mice

归方程的拟合程度, R^2 表示自变量与因变量之间的线性相关性, 多元线性回归拟合度, 故 R^2 越接近 1 越好; P 值表示影响因素对响应值的影响。其中, $P < 0.05$ 时影响因素对响应值影响为差异显著, $P < 0.001$ 时为差异极显著。线性回归拟合方程中, P 值均小于 0.05, 表明对模型均有显著影响, 但 R^2 较小, 表明自变量与因变量之间的线性相关性较差, 多元线性回归拟合度不佳, 预测性较差, 因此该数

学模型不适合。二项式拟合方程相关系数 R^2 显著高于线性方程, 表明前者的方程拟合度更高, 预测性更好, 分析方法更可靠。

根据上述二项式拟合方程考察各因素对蜂巢制白矾炮制工艺的影响, 结合效应面三维空间图 (图 4), 通过 Design Expert 13 软件分析预测最佳参数为炮制温度为 587 °C、加蜂巢前炮制时间为 60 min、加蜂巢后炮制时间为 180 min。

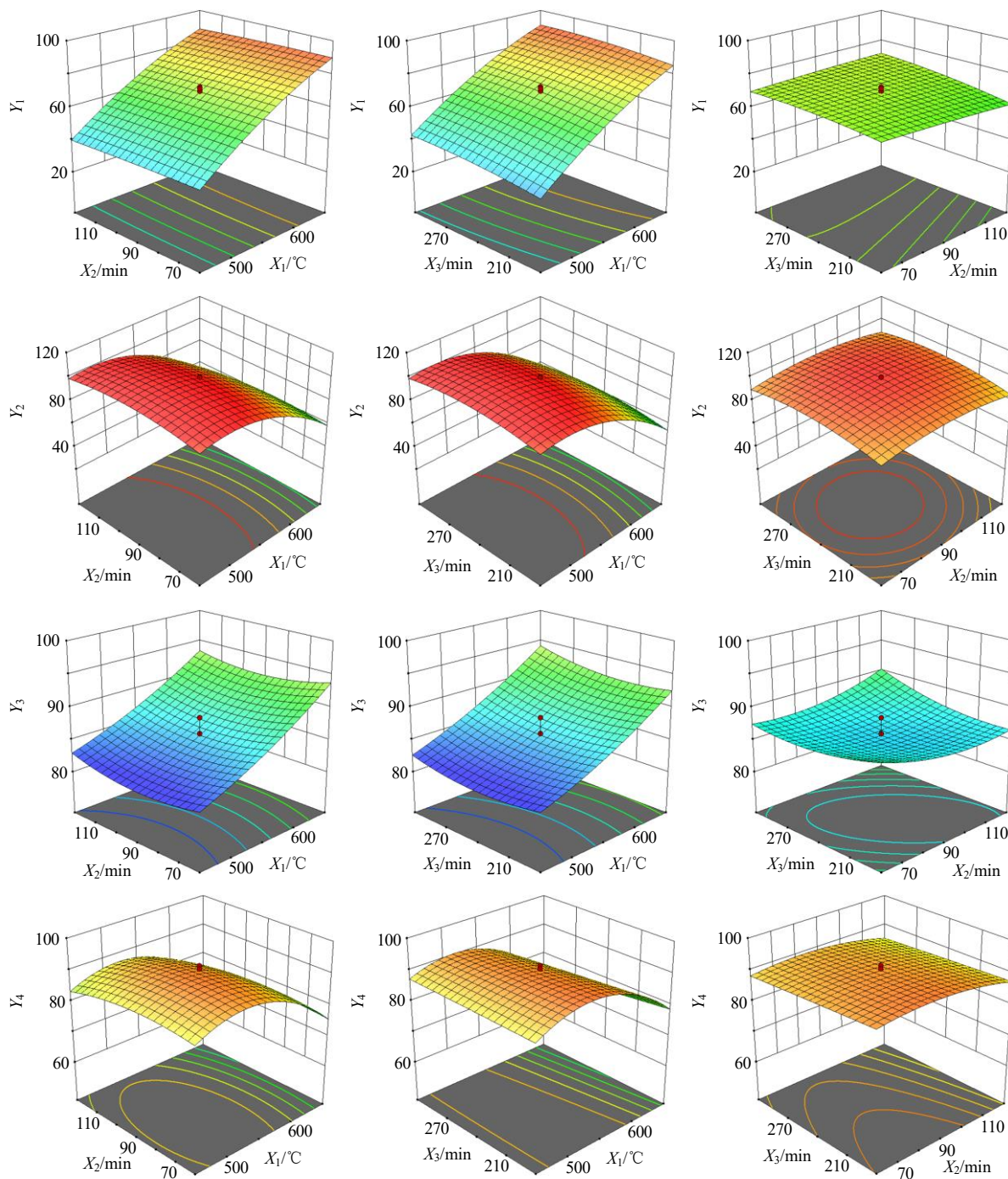


图 4 X_1 、 X_2 、 X_3 对炮制品的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 的响应曲面图

Fig. 4 Response surface plots of X_1 , X_2 , X_3 on Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4

2.5 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生产情况，确定最佳工艺为取白矾样品，置于煅药炉中煅烧，加热温度为（587±5）℃，加热时间为 60 min，取出，趁热加入 0.6 倍量蜂巢，保持温度继续加热 180 min，取出晾凉后，研成粉末状，用麻纸包裹，埋于深 12~15 cm 的土壤中，土壤温度为 20~25℃，土壤水分 20%~40%，坑埋时长为 12 h，即得。平行实验 3 次，测定结果见表 5，在该条件下实验结果与预测值相对误差小于 3%，且 3 次实验结果平行，该炮制工艺重复性良好，稳定可行。

2.6 蜂巢制白矾的微观形态分析

本实验利用 SEM 放大倍数至 5 000 倍、10 000

倍、20 000 倍和 50 000 倍的情况下，分别对白矾、蜂巢制白矾以及煅制品枯矾表面进行了 SEM 观察，从物理形态角度寻找白矾炮制前后的变化。分别取白矾、蜂巢制白矾和枯矾样品粉末适量，蘸取少量样品均匀洒在金属柱面的导电胶带上，吹去多余粉末，调整 SEM 参数，收集图像。

白矾炮制前后的 SEM 图如图 5 所示。白矾药材呈不规则团块状，边缘钝圆，表面平滑，有瘤状突起。白矾炮制后其炮制品枯矾与蜂巢制白矾的微观形态均发生显著变化。与生品相比，二者均呈现出疏松多孔的微观结构，并且粒子粒度变小，晶体表面粗糙，有大量碎屑产生。

虽同为炮制品，但是蜂巢制白矾与枯矾的微观结构也具有显著性差异。枯矾呈不规则碎块状，边缘粗糙，表面不平坦，放大至 20 000 倍和 50 000 倍可见枯矾晶体表面遍布长短不一的棱柱状碎屑，具有较明显的平行直纹理。而蜂巢制白矾结构放大至 20 000 倍和 50 000 倍可见晶体表面碎屑呈圆柱状或椭圆状，具有较明显的圆形或云朵状纹理。因为蜂巢燃烧熔融后使晶体结构出现融合现象，从而使晶体边缘更加圆钝。通过上述结果可知，白矾及其炮制品蜂巢制白矾和枯矾在微观结构上具有显著差异。

表 5 验证试验结果

Table 5 Verification test results

试验号	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
1	73.5	76.82	91.12	90.00
2	72.0	75.59	93.87	89.00
3	75.0	78.32	94.13	92.00
平均值	73.5	76.91	93.24	90.33
RSD/%	2.04	1.78	1.79	1.69

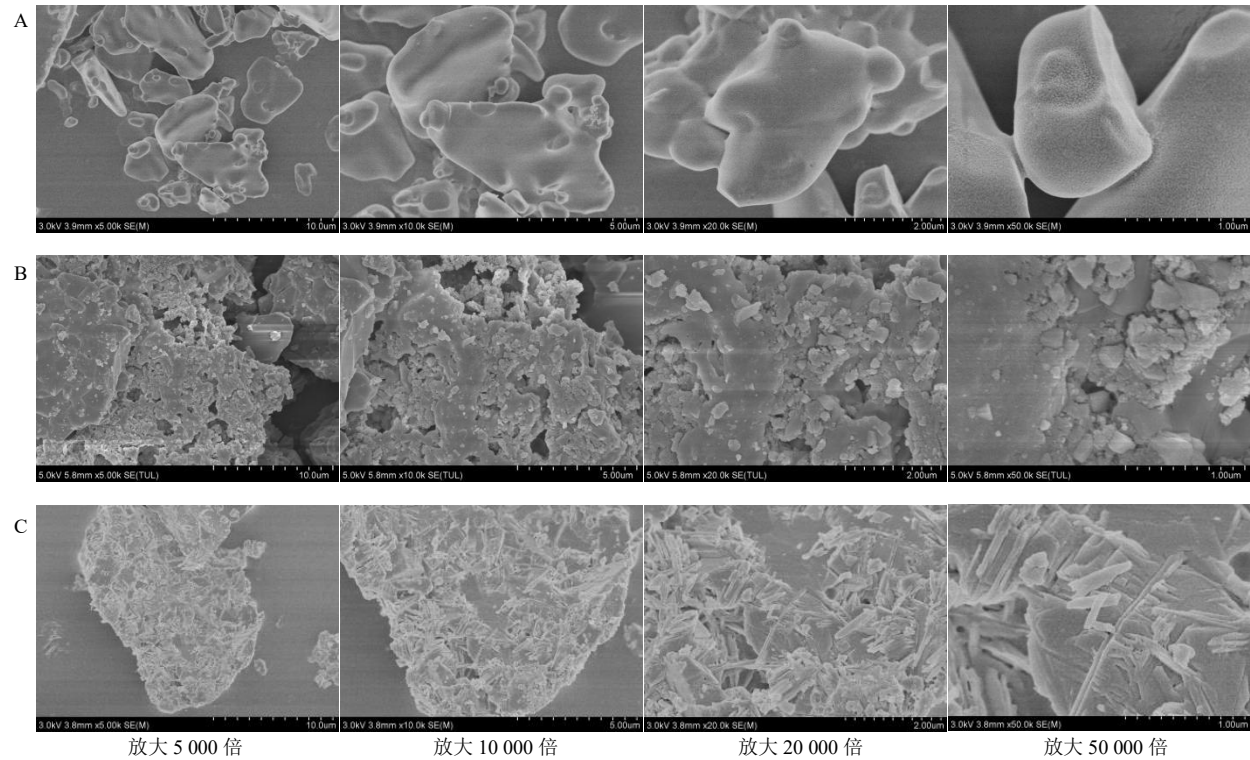


图 5 白矾药材 (A)、蜂巢制白矾样品 (B)、枯矾样品 (C) 的 SEM 图像

Fig. 5 SEM image of *Alumen* raw material (A), wax *Alumen* sample (B), dried alum sample (C)

2.7 蜂巢制白矾的傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 研究

红外光谱是一种分子振动光谱, 物质在红外波段所发射的特征振动峰就是特征基团。红外光谱可以定性地分析物质的组成结构, 从而得到分子结构中每个原子或基团的种类和数目。不同种中药材由于所含化学成分的不同, 其中矿物药成分单一, 红外光谱具有的“指纹”特性, 可以用作矿物药的鉴定和质量控制的依据和标准。

在玛瑙钵中, 将样品粉末 $[(1.0 \pm 0.3) \text{ mg}]$ 和光谱纯 KBr $[(100.0 \pm 20.0) \text{ mg}]$ 等量混合, 并使用便携式 KBr 压片机压制成片。然后, 使用傅里叶变换红外光谱仪累积扫描 64 次, 获得中红外光谱信息: 波数范围为 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$, 分辨率为 0.482 cm^{-1} ; 环境温度小于 25°C , 相对湿度小于 40%。为了从样品中获得真实的光谱信息, 包括 H_2O 和 CO_2 在内的系统噪声在扫描过程中被实时去除, 每个样品被扫描 3 次。

对 16 批白矾及其炮制品蜂巢制白矾、枯矾样品进行红外光谱扫描, 并对该扫描结果进行分析研究, 发现白矾中共有 9 处共有峰: 618 、 688 、 918 、 1113 、 1402 、 1618 、 1670 、 2480 、 3441 cm^{-1} , 结果见图 6 (N1~N16)。在 3441 cm^{-1} 处为氢氧根伸缩振动峰, 1670 cm^{-1} 处为氢氧根弯曲振动带, 1113 cm^{-1} 处为硫酸根伸缩振动, 918 、 618 cm^{-1} 处为硫酸根弯曲振动峰, 符合主成分含水硫酸铝钾。综合分析可将 618 、 918 、 1113 、 1670 、 3441 cm^{-1} 的 5 个吸收峰作为白矾的特征峰。

蜂巢制白矾中共有 7 处共有峰: 472 、 617 、 688 、 1121 、 1242 、 1640 、 3446 cm^{-1} , 结果见图 6 (S1~S16)。其中在 1121 cm^{-1} 处为硫酸根伸缩振动, 472 、 617 、 688 cm^{-1} 处为硫酸根弯曲振动峰, 符合主成分硫酸铝钾。在 3441 cm^{-1} 处为氢氧根伸缩振动峰, 1668 cm^{-1} 处为氢氧根弯曲振动带, 符合白矾蜂巢制最后在土壤中吸湿的操作。在 1242 cm^{-1} 处推测为 C-H 弯曲振动, 符合蜂巢的有机成分。综合分析, 可将波数 472 、 617 、 688 、 1121 、 1242 、 1640 、 3446 cm^{-1} 的 7 个吸收峰作为蜂巢制白矾的特征峰。

枯矾样品中共有 8 处共有峰: 477 、 618 、 688 、 1112 、 1620 、 1645 、 2442 、 3458 cm^{-1} , 结果见图 6 (D1~D16)。在 1112 cm^{-1} 处为硫酸根伸缩振动, 477 、 618 、 688 cm^{-1} 处为硫酸根弯曲振动峰, 符合主成分硫酸铝钾。在 3458 cm^{-1} 处为氢氧根伸缩振

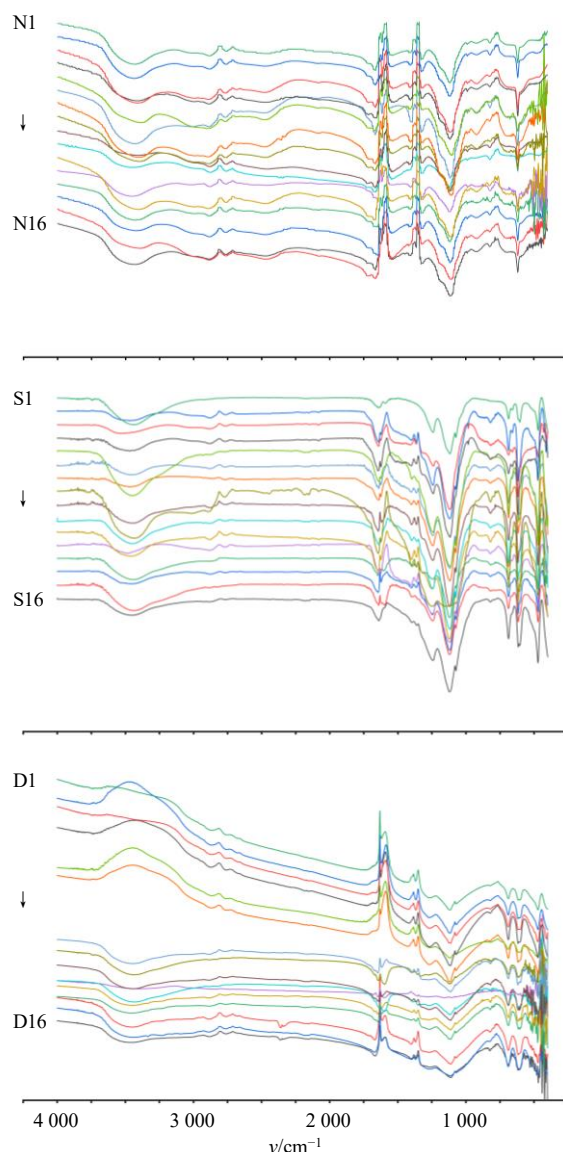


图 6 白矾药材样品 (N1~N16)、蜂巢制白矾样品 (S1~S16) 和枯矾样品 (D1~D16) 的红外光谱图

Fig. 6 Infrared spectrum of *Alumen* samples (N1—N16), wax *Alumen* samples (S1—S16) and dried alum samples (D1—D16)

动峰, 1645 cm^{-1} 处为氢氧根弯曲振动带, 表明样品中含有少量结晶水。综合分析, 可将 477 、 618 、 688 、 1112 、 1645 、 3458 cm^{-1} 的 6 个吸收峰作为枯矾的特征峰。

综上所述, 白矾及其炮制品在红外光谱中的峰位、峰型和吸收强度均具有显著性差异, 说明红外光谱法可以作为鉴别白矾、蜂巢制白矾和枯矾的分析方法。

为了更科学、直观地展现 3 者的差异性, 作者将运用相似度分析和聚类分析的方法进行分析。白矾及其炮制品的平均红外光谱图见图 7。

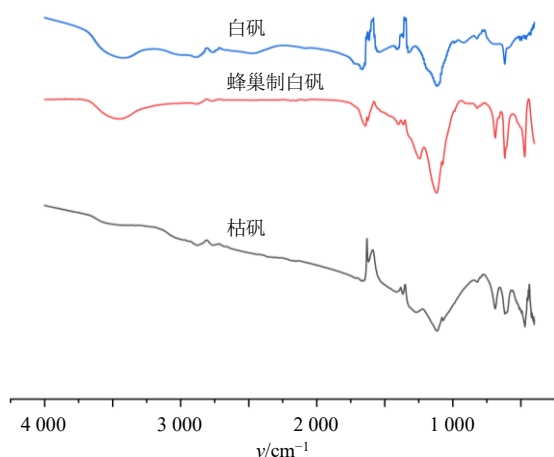


图 7 白矾及其炮制品的平均红外光谱图
Fig. 7 Average infrared spectra of *Alumen* and processed products

2.8 指纹图谱建立

为更好地控制蜂巢制白矾的质量，也为了更科学、直观地体现白矾、蜂巢制白矾和枯矾的差异性。使用平均值法分别建立 3 者的指纹图谱，结果见图 7。从图中可以看到，3 者的峰形和峰位在 1 700~400 cm⁻¹ 中存在显著性差异，将运用相似度分析和聚类分析的方法对 3 者的红外光谱数据进行分析。

2.8.1 相似度分析 以所有蜂巢制白矾样品（S1~S16）的红外光谱中共有峰透光率的均值为对照红外光谱，借助 IBM SPSS 软件进行分析与所有蜂巢制白矾样品的相似度。结果显示所有白矾蜂巢制样品的 Pearson 相关性系数大于 0.900，表明其具有显著线性相关性，指纹图谱的一致性较好，蜂巢制白矾样品的相关性结果见表 6。

再以所有白矾样品（N1~N16）的红外光谱中共有峰透光率的均值为对照红外光谱，与所有蜂巢制白矾样品和枯矾样品的谱图进行相关性分析，其

表 6 蜂巢制白矾样品的红外光谱 Pearson 相关性结果

Table 6 Pearson correlation results of infrared spectroscopy of wax *Alumen* samples

样品	Pearson 相关性	样品	Pearson 相关性
S1	0.989	S9	0.933
S2	0.929	S10	0.980
S3	0.992	S11	0.982
S4	0.900	S12	0.966
S5	0.956	S13	0.949
S6	0.981	S14	0.925
S7	0.991	S15	0.982
S8	0.991	S16	0.986

中白矾的 Pearson 相关系数在 0.901~0.992，蜂巢制白矾样品的 Pearson 相关系数在 0.613~0.757，枯矾的 Pearson 相关系数在 0.176~0.389。综合分析后，可以通过相关性分析对白矾与蜂巢制白矾、枯矾 3 者进行简单、快速地鉴别，白矾与炮制品相关性结果见表 7。

表 7 生品白矾与炮制品红外相似度结果

Table 7 Infrared similarity results between *Alumen* and processed products

白矾	Pearson 相关性	蜂巢制白矾	Pearson 相关性	枯矾	Pearson 相关性
N1	0.992	S1	0.685	D1	0.318
N2	0.977	S2	0.700	D2	0.200
N3	0.966	S3	0.711	D3	0.174
N4	0.936	S4	0.757	D4	0.169
N5	0.918	S5	0.613	D5	0.224
N6	0.928	S6	0.710	D6	0.245
N7	0.901	S7	0.702	D7	0.224
N8	0.938	S8	0.710	D8	0.176
N9	0.986	S9	0.689	D9	0.208
N10	0.976	S10	0.646	D10	0.389
N11	0.909	S11	0.656	D11	0.324
N12	0.966	S12	0.715	D12	0.234
N13	0.933	S13	0.705	D13	0.273
N14	0.982	S14	0.736	D14	0.304
N15	0.963	S15	0.673	D15	0.287
N16	0.978	S16	0.697	D16	0.258

2.8.2 聚类分析 采用 SPSS 16.0 统计软件对白矾及其对应蜂巢制白矾、枯矾的红外原始数据中共有峰数据进行层次聚类分析（hierarchical cluster analysis），结果见图 8。由图 8 可知，16 批白矾和对应的 16 批蜂巢制白矾、16 批枯矾共 48 批样品进行了聚类分析，结果显示共分为 3 类：枯矾与白矾和蜂巢制白矾分成 2 大类，推测是枯矾样品经过高温煅烧后，与白矾、蜂巢制白矾相比所含结晶水较少，将枯矾与二者进行区分；白矾与蜂巢制白矾也可分成 2 大类，推测是蜂巢制白矾经过高温煅烧后，晶体结构发生变化，硫酸根弯曲振动峰的变化将 2 者进行区分。

3 讨论

本实验谨遵古法炮制，以《雷公炮炙论》中白矾蜂巢制炮制工艺作为切入点展开白矾古法炮制研究，在此基础上进行炮制工艺的优化。在研究方法

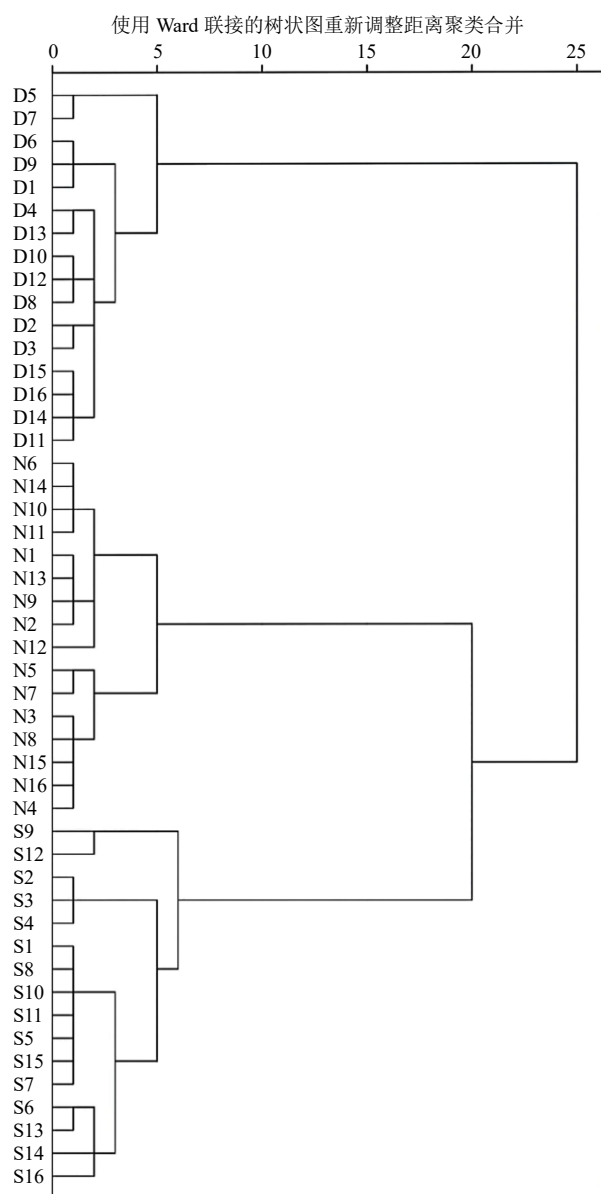


图 8 白矾与其炮制品的聚类分析图

Fig. 8 Cluster analysis of *Alumen* and processed products

中应用鱼骨式分析的方法,以综合外观性状、硫酸铝钾含量、色度和药效作用为指标,进行标准化转换,并利用星点设计-响应面法,确定了白矾蜂巢制的最佳工艺,对影响蜂巢制白矾炮制工艺的因素进行分析。实验过程中当向白矾煅制品中加入蜂巢时,蜂巢发生剧烈的燃烧现象,蜂巢燃烧炭化后呈黑色物质渗透进入煅白矾内部或附着在煅白矾表面,继续煅烧后温度高者黑色有减少或消失现象。将煅制后的白矾留于土坑中一宿,可使蜂巢制白矾在土壤中吸收一定量的水分。

依据《雷公炮炙论》中收录的另一种白矾炮制方法,即五方草及紫背天葵药汁制^[5],2味药皆为寒

性,及原文中“若经大火一煅,色如银,自然伏火,铄索不失。”即大火煅烧后的白矾会产生中医基础理论中的“火毒之气”,需加入两味寒性药材来达到“自然伏火”的功效^[19]。因此,推测将高温煅烧后的蜂巢制白矾埋入土坑一宿,吸收土壤中的水分的目的是减轻蜂巢制白矾的火毒之气。

实验中发现,煅制温度越高,所得蜂巢制白矾蓬松度越好,表面颜色也越明亮,即性状越符合标准,但从含量检测结果中发现,在 550~600 °C 时含量到达最大,超过 600 °C 后含量下降。本实验室前期对白矾采用热分析技术对白矾进行热重分析,探讨其升温过程中的热稳定性及热分解情况,结果显示第 1 次失重开始发生在 48 °C 时;第 2 次失重 211 °C 直至 282 °C 时结束,白矾基本失去全部结晶水;第 3 次失重 658 °C 开始至 826 °C 结束,热重曲线逐渐平缓直至失重结束。从第 3 次失重开始硫酸铝钾 $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$ 大量分解为 K_2SO_4 、 Al_2O_3 及 SO_3 。可见虽古法记述“盛于火中煅,令内外通赤”需高温煅烧才能达到此效果,但蜂巢制白矾也不宜采用过高温煅制,550~600 °C 最为适宜。并且从药效学实验结果可知,在蜂巢制白矾中硫酸铝钾含量在 60%~80% 含有一定结晶水时,对急性胃溃疡的治疗具有显著性疗效。

因此,考虑到实际生产及综合考虑各考察因素,确定的最佳工艺为将白矾置于带盖坩埚内,放入煅药炉中煅烧,加热温度为 $(587 \pm 5)^\circ\text{C}$,加热时间为 60 min,取出,趁热加入 0.6 倍量蜂巢,保持温度继续加热 180 min,取出晾凉后,研成粉末状,用麻纸包裹,埋于深 12~15 cm 的土壤中,土壤温度为 20~25 °C,土壤水分为 20%~40%,坑埋时长为 12 h,即得。

作者采用扫描电镜的方法,对白矾及其炮制品蜂巢制白矾、枯矾进行分析,发现三者微观晶体形态上具有显著性差异,其中蜂巢制白矾相较于白矾和枯矾,晶体表面更加圆钝,是由蜂巢燃烧后熔融于样品表面,从而使晶体形态产生融合现象。同时也为 3 种饮片的鉴别提供了科学的技术手段,对保证临床应用蜂巢制炮制品的安全性、有效性及质量稳定性具有重要的意义。最后采用红外光谱分析法获得的共有峰和透过率建立了指纹图谱,运用 SPSS 软件对白矾及其炮制品蜂巢制白矾、枯矾进行了相似度分析和聚类分析,实验结果表明该方法可以对白矾、蜂巢制白矾与枯矾进行准确分类。也证明了

古法蜂巢制白矾与枯矾化学成分与结构上存在着特征性差异。最终确定了快速鉴别 3 者和评价其质量控制的方法,达到了本研究的目的。

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] 马浩文, 赵启苗, 单国顺, 等. 白矾炮制历史沿革及现代研究概况 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(3): 562-566.
- [3] 高如汐, 赵启苗, 郑威, 等. 白矾减压煅制工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2324-2330.
- [4] 高如汐, 王凡一, 郑威, 等. 白矾不同方法煅制前后化学成分和药效作用变化的研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 805-810.
- [5] 南朝宋·雷敦撰著. 清·张骥补辑. 施仲安校注. 雷公炮炙论 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985: 24.
- [6] 明·陈嘉谟作, 吴少祯总主编. 本草蒙筌 [M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2021: 212.
- [7] 青葫芦. 图解本草纲目 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2020: 237-238.
- [8] 清·汪昂撰. 郑金生整理. 本草备要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 294-295.
- [9] 清·黄宫绣. 本草求真 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2015: 192-193.
- [10] 宋·李迅著, 郑金生校注. 太平圣惠方 (下册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 1277.
- [11] 童长忆, 袁芝琼. 蜂房的成分和药理作用研究概况 [J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(2): 91-95.
- [12] 柳宝华, 马天翔, 史光伟, 等. 中药蜂房的药理作用及临床应用研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2021, 40(3): 86-88.
- [13] 张娜, 解红霞. 蜂房的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(24): 3447-3449.
- [14] 胡敏. 六朝越窑瓷塑研究 [D]. 杭州: 中国美术学院, 2022: 27-28.
- [15] 刘振启, 刘杰. 蜂房的鉴别与临床药用 [J]. 首都食品与医药, 2015, 22(5): 57.
- [16] 吴慧. 魏晋南北朝隋唐的度量衡 [J]. 中国社会经济史研究, 1992(3): 7-18.
- [17] 土壤 干物质和水分的测定 重量法 [S]. HJ 613—2011. 2011.
- [18] 王慧, 周星, 张一云, 等. 小鼠三种急性胃溃疡模型的比较 [J]. 实验动物与比较医学, 2012, 32(1): 17-19.
- [19] 沈澍农. 《雷公炮炙论·白矾》讲稿 [A] // 中华中医药学会第二十二届医古文学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2013: 24-29.

[责任编辑 郑礼胜]