

基于多模态数据融合的雌黄锆球水飞炮制机制研究

徐天艺¹, 黄梓骏¹, 康爽¹, 葛松奇¹, 孟玲彬², 杨辛欣^{1*}, 于澎^{1*}

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117

2. 四平正和制药有限公司, 吉林 四平 136001

摘要: 目的 为解决雌黄 *Orpiment* 炮制工艺标准化不足及毒性控制难题, 研究阐释“粒径-形貌-孔隙-晶体缺陷-As 释放”的交互关系, 解析不同炮制方法对雌黄元素组成、微观结构的影响, 并建立多模态光谱融合快速鉴别模型。方法 构建雌黄“元素-形态-光谱”多维数据矩阵, 采用电感耦合等离子体发射光谱仪 (inductively coupled plasma optical emission spectrometer, ICP-OES) 测定雌黄中元素含量, 扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 观察雌黄形貌并分析其表面孔隙率, 结合溶出实验量化其 As 释放量; 同时集成傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 与拉曼光谱 (Raman spectroscopy, RS) 数据, 通过初级与中级融合策略, 构建偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares-discrimination analysis, PLS-DA) 与支持向量机 (support vector machines, SVM) 判别模型。结果 锆球水飞法使雌黄中 As 含量降低, S 含量升高; SEM 结果显示, 锆球水飞后雌黄颗粒的粒径更加集中, 其形貌经水飞后更为圆钝且表面孔隙率明显升高, 形成多级孔结构; 在人工胃液与肠液中, As 溶出量较干法粉碎组分别降低 72.8% 与 81.4% ($P < 0.001$)。基于光谱中级融合的 SVM 模型, 分类准确率达 100%。结论 水飞法通过去除雌黄中 As^{3+} 、调控雌黄颗粒形貌与孔隙结构、增强雌黄晶体稳定性, 从而实现减毒; 构建了整合元素组成、微观形貌、孔隙结构及光谱特征的多维数据矩阵, 为矿物药雌黄质控提供高效可靠的技术支持。

关键词: 雌黄; 炮制; 锆球水飞; 减毒机制; 光谱融合; 化学计量学; 多模态数据融合; 支持向量机

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)12-4631-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.011

Research on waterjet processing mechanism of *Orpiment* zirconium spheres based on multimodal spectral fusion

XU Tianyi¹, HUANG Zijun¹, KANG Shuang¹, GE Songqi¹, MENG Lingbin², YANG Xinxin¹, YU Peng¹

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. Siping Zhenghe Pharmaceutical Co., Ltd., Siping 136001, China

Abstract: Objective To address the challenges of insufficient standardization in the processing of *Orpiment* (arsenic disulfide, As_2S_2) and the difficulty in controlling its toxicity, this study elucidated the interactions among “particle size-morphology-porosity-crystal defects-arsenic (As) release”. It analyzed the effects of different processing methods on elemental composition and microstructure, and established a rapid identification model based on multimodal spectral fusion. **Methods** A multi-dimensional “element-morphology-spectrum” data matrix was constructed. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) was used to determine elemental content. Scanning electron microscopy (SEM) was employed to observe morphology and analyze surface porosity, combined with dissolution experiments to quantify As release. Furthermore, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and Raman spectroscopy (RS) data were integrated. Partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) and support vector machine (SVM) discrimination models were built using both low-level and mid-level data fusion strategies. **Results** The zirconia-ball water-grinding method reduced As content and increased sulfur (S) content in *Orpiment*. SEM analysis revealed that particles processed by this method exhibited a more concentrated size distribution, their morphology became more rounded and blunt, and surface porosity significantly

收稿日期: 2026-01-02

基金项目: 吉林省自然科学基金资助项目 (YDZJ202501ZYTS271)

作者简介: 徐天艺, 研究方向为中药炮制学。E-mail: 13843810183@163.com

*通信作者: 杨辛欣, 副教授, 硕士生导师, 从事中药炮制学研究。E-mail: yangxx@ccucm.edu.cn

于澎, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制及矿物药基础研究。E-mail: yupeng@ccucm.edu.cn

increased, forming a hierarchical pore structure. In simulated gastric and intestinal fluids, As dissolution decreased by 72.8% and 81.4%, respectively, compared to dry crushing ($P < 0.001$). The SVM model based on mid-level spectral fusion achieved 100% classification accuracy. **Conclusion** The water-grinding method achieves detoxification by removing As^{3+} from *Orpiment*, regulating the particle morphology and pore structure of *Orpiment* particles, and enhancing the stability of *Orpiment* crystals. It establishes a multidimensional data matrix integrating elemental composition, microscopic morphology, pore structure, and spectral characteristics, providing efficient and reliable technical support for quality control of the mineral drug *Orpiment*.

Key words: *Orpiment*; processing; zirconia ball-assisted water-grinding; detoxification mechanism; spectral fusion; chemometrics; multimodal data fusion; support vector machine

雌黄作为传统矿物药,其应用历史可追溯至汉代《神农本草经》^[1],书中记载其性味辛、平,主恶疮、头秃、疥癣,兼具杀虫解毒之效,并提及“炼之久服轻身、增年、不老”,体现了早期对其药用价值的认知,《本草纲目》同样记载雌黄水飞可“去浮杂之毒,留治病之性”。《名医别录》^[2]进一步补充其性寒、有毒的特性,明确其主治鼻中息肉、皮肤白斑及蛇虫咬伤等症,并首次记载雌黄与雄黄的共生关系,指出二者“同山生”,为后续矿物学研究奠定基础。《中国药典》2025年版所载成方制剂庆余辟瘟丹^[3]的制备工艺中,明确要求将朱砂、雄黄、雌黄3味药味分别水飞成最细粉。

通过梳理山东等地12个地方标准药材及炮制规范发现,天津等地的炮制标准^[4]对雌黄的炮制多以净制后研细为主,仅内蒙古^[5]采用牛肉裹煨制法、山东^[6]增补水飞法,上海^[7]多个版本仅保留简单净制;《中国药典》并未收录雌黄药材,因此雌黄作为传统矿物药具有较大的研究与工艺提升空间。由于雌黄炮制工艺参数模糊、毒性控制指标不统一,导致市售品中重金属残留与As溶出率差异显著,严重制约了其临床应用的规范性与安全性^[8]。更值得注意的是,未优化的炮制工艺不仅难以有效去除毒性As物种,还可能因其粒径的减小反而增强其生物毒性,造成“减毒不成反增毒”的风险^[9]。

目前,雌黄质控仍多依赖于总As含量测定或显微鉴别等单一手段,相关同类含As矿物药的炮制的研究文献极少,难以全面表征炮制过程中由“晶体结构-表面形貌-孔隙特征”所共同调控的毒性演变规律。例如,显微成像无法量化表面孔隙对As溶出行为的影响;酸消解-原子荧光法虽可测定总As,却掩盖了生物有效As的真实毒性风险。纳米毒理学研究进一步指出,矿物药中As的释放不仅取决于总含量,更受晶体缺陷、比表面积、孔隙结构等多尺度物理化学特征的综合调控。因此,建立一种能够整合多维信息、反映炮制工艺-结构特征-

毒性释放之间关联的系统评价方法,已成为雌黄乃至含As矿物药炮制研究亟待解决的关键问题,为了解决上述问题,引入锆球辅助水飞法具有重要的科学意义与应用价值。氧化锆球具有极高的硬度、耐磨性以及化学惰性,利用其在研磨过程中的高能机械力,可以实现对雌黄晶体的高效剥离与细化,旨在探索一种“物理去毒与结构调控”协同的新路径:一方面利用锆球的粉碎作用,通过物理手段强制去除 As^{3+} 和杂质;另一方面,调控颗粒的微观形貌(如边缘钝化、多孔结构构建),从而在不改变药物化学本质的前提下,实现毒性成分溶出的精准抑制,为矿物药炮制工艺的现代化与标准化提供新的技术范式。

为了系统解析锆球辅助水飞工艺影响雌黄As释放的关键机制,本研究采用多模态分析策略,构建了整合元素组成、微观形貌、孔隙结构及光谱特征的多维数据矩阵。特别地,针对快速鉴别的需求,本实验集成了傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)与拉曼光谱(Raman spectroscopy, RS)数据,并采用初级与中级融合策略结合化学计量学方法,以建立不同炮制工艺产物的快速、无损判别模型^[10]。为含As矿物药的工艺优化与质量标准化提供新方法。该研究突破了传统单一指标检测的局限,通过化学计量学多维分析全面捕捉毒性规律,对指导低风险炮制品遴选、推动含As矿物药合理应用具有重要意义。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent ICPOES730型电感耦合等离子体质谱仪,美国安捷伦公司;SU8020型场发射扫描电子显微镜,日本日立公司;ASAP2460型孔径分析仪(BET, Brunauer-Emmett-Teller),麦克默瑞提克(上海)仪器有限公司;DS-806AT型溶出度仪,深圳华溶分析仪器有限公司;人工胃液(pH 1.2,含胃蛋白酶 1.0 g/L)、肠液(pH 6.8,含胰酶 1.0 g/L)按照

《中国药典》2025年版配制; Nicolet iS5型傅里叶变换红外光谱仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; Renishaw inVia型拉曼光谱仪, 英国雷尼绍公司; 溴化钾, 批号 C14239366, 光谱纯, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 硝酸, 批号 1901141, 分析纯, 西陇化工股份有限公司。

1.2 材料

13批雌黄原药材购于河北安国、安徽亳州等中药材市场, 包括湖南(7批)、云南(2批)、安徽(3批)、贵州(1批)产地, 详细信息见表1, 所用雌黄原药材均经长春中医药大学王哲副教授鉴定, 为硫化物类矿物雄黄族雌黄, 主含二硫化二砷(As₂S₂)。样品来源信息见表1。

表1 雌黄样品来源信息

Table 1 Source information of Orpiment samples

序号	编号	性状	产地	采购地	批号
1	CHN1	块	贵州	安徽亳州药材市场	20180701
2	CHN2	块	湖南	安徽亳州药材市场	200113
3	CHN3	块	云南	安徽亳州药材市场	20150928
4	CHN4	块	湖南	安徽亳州药材市场	-
5	CHN5	块	湖南	安徽亳州药材市场	-
6	CHN6	块	湖南	安徽亳州药材市场	200201
7	CHN7	块	湖南	安徽亳州药材市场	210615
8	CHN8	块	湖南	安徽亳州药材市场	20230518
9	CHN9	块	湖南	安徽亳州药材市场	210603
10	CHN10	块	安徽	安徽亳州药材市场	20190818
11	CHN11	块	云南	安徽亳州药材市场	20210212
12	CHN12	块	安徽	河北安国药材市场	20200108
13	CHN13	块	贵州	河北安国药材市场	20210510

2 方法与结果

2.1 药材炮制

每批原药材均分4组, 按以下方法进行炮制。

(1) 干法粉碎雌黄 (pulverized orpiment, PO): 取50g雌黄块, 捣碎后过2号筛(0.25mm)^[1]。

(2) 湿法粉碎雌黄 (wet-pulverized orpiment, WPO): 适量纯水湿法粉碎, 40℃烘干后过筛^[1]。

(3) 传统水飞雌黄 (traditional levigated orpiment, TLO): 按照《中国药典》2025年版四部0213炮制通则中的水飞法^[1], 水飞成极细粉末, 干燥即得。

(4) 锆球水飞雌黄 (zirconia-ball levigated orpiment, ZLO): 优化参数为锆球(直径1~4mm, 质量比1:2:3:4)总量290g, 加水300mL, 800r/min研磨(87±5)min, 取混悬液干燥^[12]。

所有炮制品均置于干燥器中, 于25℃、相对湿度<15%条件下密封、避光保存。

2.2 基于X射线衍射的物相分析

采用德国布鲁克公司生产的D8 Advance X型射线粉末衍射仪进行物相分析, 实验条件如下: 以CuKα辐射为入射光源, 配备Ni滤波片, X射线管工作电压为40kV, 工作电流为40mA; 采用连续扫描模式, 扫描速度为6°/min, 扫描角度范围为5°~90°。样品经粉碎过筛并研磨均匀后, 平整压实于样品板上, 随后进行测试。

将X衍射结果谱图, 导入JADE 6.0分析软件, 通过寻峰处理与物相分析, 并将数据应用Origin 8.0软件进行绘制, 得到PO、WPO、TLO、ZLO粉末的XRD图谱见图1。从图中可以观察到, PO、WPO、TLO、ZLO 4种雌黄粉末样品在峰位上并未表现出显著性差异, 这表明它们在晶体结构或物相组成方面具有相似性。在各个样品中, 主要的物相均为雌黄矿(As₂S₃)。进一步的定量分析揭示了不同制备方法对雌黄粉末物相纯度的影响: 根据优点系数 (figure of merit, FOM) 值的评估标准, 即FOM值越小, 该评分更优: ZLO的FOM值最低, 仅为5.9, 而传统的PO和WPO的FOM值则相对较高。这种差异表明, 锆球水飞可以在雌黄样品处理过程中, 能够有效提高物相的选择性和矿物的纯度, 其表现出优于其他方法的净制提纯的特性。

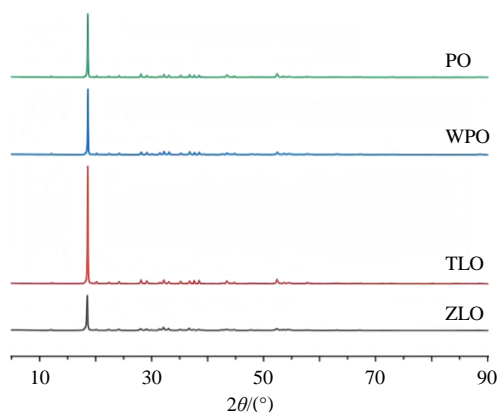


图1 雌黄各样品的XRD谱图

Fig. 1 XRD patterns of each sample of Orpiment

2.3 雌黄元素组成分析

2.3.1 供试品溶液的制备与成分检测 精密称取雌黄样品0.1g, 加入按体积比8:1:1配制的硝-过氧化氢-盐酸混酸进行微波消解, 采用两段微波消解程序: 先由室温经10min升至120℃, 保持10min; 再经10min升至180℃, 保持60min。消解完成

后将溶液定容至 25 mL, 采用电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES) 测定元素含量, 读取时间 5 s, RF (radio frequency) 射频功率 1 000 W, 稳定时间 5 s, 载气为氩气, 等离子体气流量 15.0 L/min, 雾化气流量 0.75 L/min, 辅助气流量 1.50 L/min; 检测模式为轴向观测; 通用条件: 重复次数 3, 泵速 12 r/min, 提升延时 25 s。以标准曲线法定量, 精密吸取适量各元素标准储备液, 用 5%硝酸溶液逐级稀释, 配制成系列质量浓度梯度 (0.2、0.5、1.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 μg/mL) 的混合标准溶液; 以元素强度为纵坐标 (Y), 质量浓度为横坐标 (X), 进行线性回归分析, 建立标准曲线, 结果各元素的分析波长、标准曲线方程及相关系数 (R²) 见表 2, 所有曲线 R² 均大于 0.999 6, 表明线性关系良好。用 NIST SRM 1640a 标准物质进行方法验证, 结果各元素的加标回收率为 92%~107%, 含量变化率计算公式为含量变化率=(处理后质量浓度-原始质量浓度)/原始质量浓度^[13]。

对雌黄的 3 种炮制品样品进行了 64 种元素的检测分析, 其中 As、S 为主成分, 其浓度远超 ICP-OES 最佳检测范围, 测定结果仅作参考^[14]; 分析聚焦于炮制前后变化显著的杂质元素, 重点考察

表 2 各个元素线性关系考察结果

Table 2 Investigation results of linear relationship of each element

元素	波长/nm	标准曲线方程	R ²
Al	396.152	Y=5 151.003 466 02 X+284.399 705 09	0.999 95
As	234.984	Y=189.514 634 93 X+3.850 147 10	0.999 98
Ba	493.408	Y=400 323 X+45 063	0.999 90
Ca	422.673	Y=7 479.261 286 72 X+1 584.792 772 94	0.999 90
Cd	226.502	Y=11 722.880 533 79 X+35.742 077 07	0.999 87
Co	228.615	Y=2 136.228 926 42 X+15.498 753 93	0.999 93
Cr	284.325	Y=8 100.977 446 77 X+159.492 654 89	0.999 94
Cu	327.395	Y=5 972.431 131 82 X+230.308 451 62	0.999 97
Fe	238.204	Y=12 019.869 581 92 X+240.250 444 61	0.999 67
Hg	253.652	Y=507.167 510 84 X+26.994 978 34	0.999 97
K	766.491	Y=1 610.734 299 01 X+815.545 197 89	0.999 87
Mg	293.651	Y=552.36 X+110.39	0.999 90
Mn	346.032	Y=449.085 690 58 X-49.693 787 12	0.999 99
Mo	202.032	Y=2 090.894 522 44 X-4.285 808 40	0.999 96
Ni	222.295	Y=575.5 X+66.929	0.999 90
Pb	220.353	Y=489.817 260 97 X+16.261 851 56	0.999 98
Se	196.026	Y=197.216 818 51 X+10.326 869 80	0.999 97
Sr	460.733	Y=6 594.980 793 53 X+112.201 443 60	0.999 94
Zn	206.200	Y=2 564.623 474 20 X+32.906 721 18	0.999 98

Fe、Sb、Cr、Zn、Pb 等雌黄中的主要伴生元素及有毒元素。

2.3.2 As 与 S 的含量变化分析 炮制前后, 雌黄中主要元素 As 和 S 的含量发生变化 (表 3)。铅球水飞处理后, As 含量降低, 降幅为 0.63% (P=0.002); 由于炮制品中 As 元素及杂质元素所占比例的降低, S 元素则呈上升趋势, 上升 0.85% (P=0.001)。As 元素与 S 元素物质的量比 (砷硫比) 由 1.53 降至 1.51, 结合“2.2”项下 X 射线衍射对雌黄炮制品物相分析结果可知, 炮制后未产生新物质, 炮制产物化学组成更接近纯 As₂S₂ 的理论砷硫比。

表 3 雌黄水飞前后主元素含量对比 (x̄ ± s, n = 3)

Table 3 Comparison of main element contents in Orpiment before and after water-grinding (x̄ ± s, n = 3)

元素	As/(mg·kg ⁻¹)	S/(mg·kg ⁻¹)
原料	606 556.86 ± 170.00	374 012.18 ± 65.00
ZLO 成品	600 258.09 ± 80.00	382 532.38 ± 55.00
含量变化率/%	-0.63	0.85
P 值	0.002	0.001

2.3.3 杂质元素的变化趋势 除 As、S 外, 多种元素的含量也在炮制过程中发生了一定变化 (表 4)。比如 Mg、Sb 含量轻微降低; 与此同时, Cr、Zn 小幅升高, Pb、Li、Al、Cu 等无明显变化。上述变化提示, 铅球水飞过程中存在元素再分布行为: 部分杂质 (如 Cr、Zn) 向细粉表面富集, 部分 (如 Mg、Sb) 随水流流失。

2.3.4 残渣中元素富集与减毒机制 水飞残渣中 Sb、Fe、Al、Cu、Pb 等 9 种元素显著富集 (表 4), 进一步证实, 水飞法可通过固液分离有效去除多种杂质元素。结合“2.3.2”项下 As 含量下降与 S 含量上升的趋势, 表明铅球水飞法不仅可通过物理去除来降低总 As 含量, 还能通过调控元素组成增强晶体化学稳定性, 从而协同实现净制减毒的效果。

2.4 雌黄粉末微观形貌与孔隙结构分析

2.4.1 SEM 微观形貌测量与分析 将样品分散于 Ted Pella 16084-1 型碳导电胶带上, 经 Hitachi E-1045 离子溅射仪喷金处理 (厚度 5 nm, 时间 30 s), 使用日立 SU8020 场发射扫描电子显微镜在加速电压 3 kV、工作距离 5 mm 条件下观察颗粒形貌, 放大倍数为 5 000~50 000 倍^[15-16]。

选取高倍率 (50 000×) 的 SEM 图像, 利用 Image J 软件的标定功能将像素转化为物理长度, 并通过拟合颗粒顶点两侧切线, 计算其最大内切圆半

表 4 雌黄粉及其水飞残渣中杂质元素含量对比 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Comparison of impurity element contents in *Orpiment powder* and *water-grinding residues* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

元素	质量分数/(mg·kg ⁻¹)								
	Fe	Sb	Al	Cu	Zn	Pb	Cr	Mg	Li
水飞前雌黄	30.39±1.91	4.64±0.51	2.74±0.08	4.28±0.16	3.70±0.35	1.73±0.12	3.64±0.27	5.89±0.64	0.60±0.04
水飞后雌黄粉	29.56±6.45	3.63±0.23	3.41±0.38	4.55±0.29	27.73±1.26	1.76±0.17	15.02±1.13	2.56±0.22	1.98±0.11
水飞残渣	11 266.82±717.60	1 089.95±86.11	5 119.01±444.15	334.19±22.29	359.43±34.25	34.35±0.94	23.28±0.42	114.27±7.38	77.58±8.50
残渣/粉体富集倍数	46.22±2.72	260.72±20.47	1 478.92±119.08	75.44±4.82	12.58±0.98	19.90±2.48	1.68±0.17	49.18±3.58	42.62±3.50

径来定义该处的曲率半径^[17-18]。每组样品均统计了 50 个以上颗粒的平均值。样品的表面孔隙结构通过 SEM 观察并结合图像分析进行表征。首先,将样品均匀分散于导电胶带上,并进行喷金处理(5 nm)以提高导电性。随后在 3 kV 加速电压下,获取颗粒表面形貌图像。

宏观性状下 4 种炮制品基本一致,均呈黄色有光泽极细粉末,体轻,手捻无粒状感且极易染色,具特异蒜臭(图 2)。

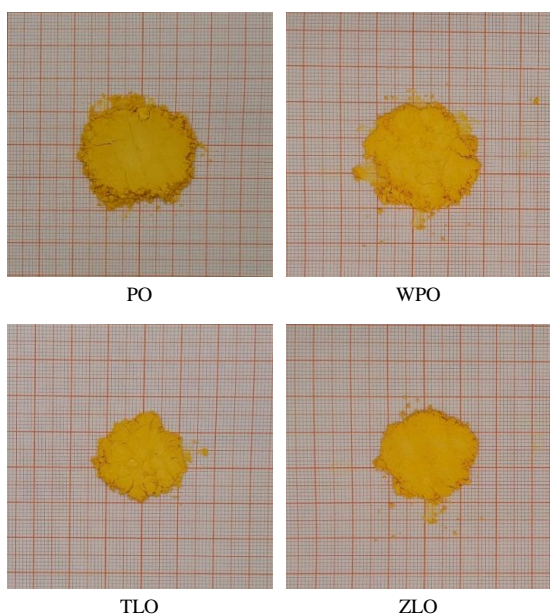


图 2 不同炮制方法雌黄粉末的宏观性状图

Fig. 2 Macroscopic characteristics of *Orpiment powders* after different processing methods

SEM 结果(图 3)表明,PO 与 WPO 样品整体块径较大、均一性较差,表面平整光滑并呈现明显片层结构,其中 PO 颗粒边缘尖锐,WPO 样品虽粒径略有减小但微裂纹暴露了新的表面。相比之下,TLO 颗粒多呈边缘圆滑的三角形或类圆形,表面相对平整但仍有少量微裂纹;而 ZLO 颗粒形状更趋球形,边缘圆钝,表面呈现多孔结构,且碎片更为细小、分布均匀。这种由不规则片状向圆钝多孔球

形的演变,揭示了水飞过程中机械-水力协同作用对颗粒的“形貌钝化”效应。从物理化学角度分析,传统水飞法通过球形化与边缘钝化,有效减少了颗粒与消化液的接触面积,降低了活性位点暴露;而锆球水飞产生的特殊多孔结构,则进一步改变了表面反应特性。

基于 SEM 图像,利用 Image J 软件结合 Otsu 自动阈值分割与手动校正进行孔隙率定量分析;同时采用氮气吸附法,基于 BJH 模型计算介孔分布,并通过 t-plot 法分析微孔体积与外表面积,测试前样品均于 120 °C 脱气 4 h,每组平行测定 3 次^[19-20]。

SEM 图像的量化分析结果(表 5)显示,ZLO 样品在各项形貌参数上,均表现出最优的优化效果,其平均粒径最小,边缘曲率半径最大。相比之下,PO 样品颗粒不仅粒径大,且边缘最为尖锐。与前期 SEM 观察结果完全吻合,证实水飞法尤其是锆球水飞法,能够同时实现颗粒的细化、球形化(钝化)与多孔化。微观形貌表征显示,不同炮制工艺对雌黄粉体结构具有显著性影响,为阐释不同炮制方法调控雌黄中,As 释放行为的机制提供了直接的实验依据^[21]。

2.4.2 不同炮制品孔隙结构特征 本研究同样选取 4 种雌黄样品,系统分析了其孔隙结构参数。研究通过氮气吸附法结合 Brunauer-Emmett-Teller(BET)模型,对不同炮制雌黄样品的孔隙结构进行表征。BET 模型是基于多层吸附理论计算比表面积的经典方法,其核心方程如下。

$$P/[V(P_0 - P)] = 1/V_m C + P(C - 1)/V_m C P_0$$

P_0 为吸附平衡压力(Pa), P_0 为吸附温度下气体的饱和蒸气压(Pa), V 为吸附气体体积(cm^3/g), V_m 为单层分子饱和吸附体积(cm^3/g), C 为 BET 常数(无量纲)

C 是反映吸附质与吸附剂表面相互作用强度的热力学参数; C 值越大,表明吸附质与表面的作用力越强(通常为强物理吸附或化学吸附),常见于亲水性表面或富含微孔的材料。结果(表 6)显示,

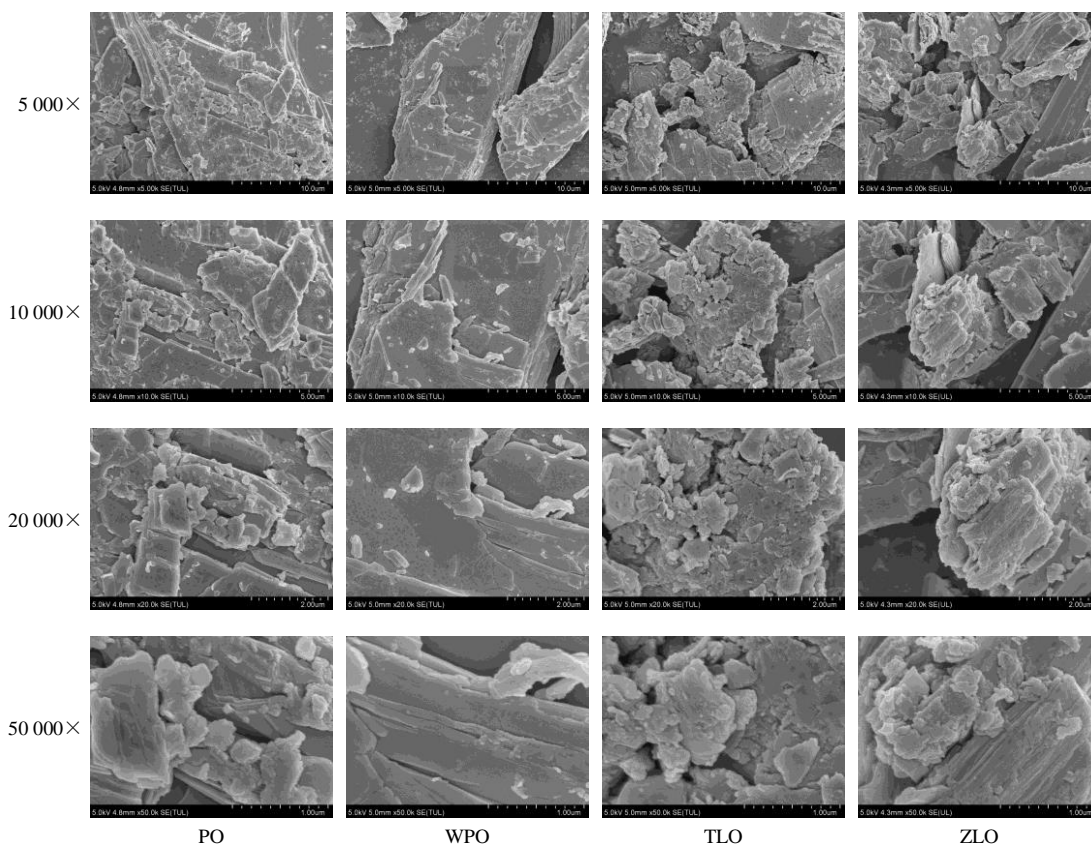


图3 PO、WPO、TLO、ZLO雌黄粉末的SEM图

Fig. 3 SEM images of PO, WPO, TLO and ZLO

表5 雌黄不同炮制品的形态学和孔隙结构参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 5 Morphological and pore structure parameters of Orpiment samples processed by different methods

炮制品种类	平均粒径/ μm	边缘锐度(曲率半径/ μm)	表面孔隙率/%	比表面积/ $(\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$
PO	35.2 ± 4.1	1.8 ± 0.3	3.5 ± 0.7	1.2 ± 0.1
WPO	29.6 ± 3.5	2.1 ± 0.4	5.2 ± 1.1	1.8 ± 0.2
TLO	21.7 ± 2.8	6.5 ± 1.2	19.3 ± 3.5	8.7 ± 0.9
ZLO	12.6 ± 2.3	9.8 ± 1.5	27.8 ± 3.2	15.4 ± 1.3

表6 雌黄不同炮制品的BET比表面积参数

Table 6 BET specific surface area parameters of Orpiment samples processed by different methods

炮制品种类	斜率	截距	相关系数(r)	C (常量)	BET比表面积/ $(\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$
PO	2 803.14	661.20	0.901 728	5.239	1.005
WPO	—	—	—	—	1.155
TLO	1 531.718	118.80	0.988 092	13.891	2.110
ZLO	673.035	21.74	0.997 121	31.961	5.012

ZLO 样品具有最优的孔隙发育特征: 其 BET 比表面积最高 ($5.012 \text{ m}^2/\text{g}$, 为 PO 组的 5 倍), DFT 总

孔隙体积最大 ($0.021 \text{ cm}^3/\text{g}$), 且 BJH 中孔吸附比表面积 ($10.041 \text{ m}^2/\text{g}$) 与体积均为各组最高 ($0.052 \text{ cm}^3/\text{g}$)。

通过 t -plot 方法分析证实 (表 7), ZLO 样品同时含有微孔 ($< 2 \text{ nm}$) 和介孔 ($2 \sim 50 \text{ nm}$), 形成了多级孔结构。这种结构一方面提供了巨大的比表面积, 另一方面也可能通过延长 As 离子的扩散路径而减缓其释放速率。相比之下, TLO 样品虽孔隙发育优于粉碎法, 但其孔径分布相对单一 (主峰约 3.8 nm), 且微孔贡献有限。单纯粉碎法 (PO 与 WPO) 的孔隙结构最为简单, 比表面积与孔体积均显著低于水飞法样品。

表7 雌黄不同炮制样品的BJH和DFT孔隙结构参数

Table 7 BJH and DFT pore structure parameters of Orpiment samples processed by different methods

样品	BJH吸附比表面积/ $(\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	BJH中孔体积/ $(\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	DFT总孔隙体积/ $(\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	DFT平均孔径/nm	孔隙主导尺寸/nm
PO	2.487	0.009	7.862×10^{-3}	31.285	≈ 3.8
WPO	2.794	0.009	8.246×10^{-3}	28.564	≈ 3.8
TLO	4.445	0.023	0.008	42.301	≈ 3.8
ZLO	10.041	0.052	0.021	40.381	≈ 3.0

水飞法的优越性，特别是铅球辅助水飞法，体现在其能协同调控“粒径-形貌-孔隙”三联征：在显著降低颗粒尺寸的同时，促进颗粒球形化以减少团聚，并高效构建发达的介孔乃至微孔体系。这种结构优化共同赋予了 ZLO 样品最大的比表面积、丰富的表面活性位点、优异的分散性及界面相互作用能力。因此，铅球水飞法通过创造更有利于传质与反应的多级孔结构，为提升雌黄在实际应用中的性能奠定了明确的物理基础。

综上，形貌与孔隙的量化数据共同表明，铅球水飞法能协同调控“粒径-形貌-孔隙”三联征。其不仅降低粒径，更关键的是通过增大边缘曲率半径（钝化）和构建多级孔隙，显著改变了颗粒的物理特性，为其前期溶出行为差异分析提供了直接的物理结构依据。

2.5 As 溶出动力学分析

精密称取 0.3 g 样品置于 900 mL 模拟胃液中，在 (37.0±0.5) °C、75 r/min 条件下恒温搅拌 2 h 后，立即转入模拟肠液中继续提取 2 h，提取完成后用 0.45 μm 滤膜对溶出液进行滤过，滤液经稀硝酸酸化后，采用 ICP-OES 测定其中总 As 含量，As 溶出率按照 As 溶出质量与样品质量之比计算，计算公式为 $\ln C = -kt + \ln C_0$ 。

为综合评价雌黄不同炮制品的 As 释放行为并揭示各工艺对生物可及性 As 的调控效果，本研究通过人工胃、肠液模拟实验进行了系统的溶出动力学分析，其结果如表 8 所示。

在模拟胃液环境 (pH 1.2) 中，不同炮制方法对雌黄样品中 As 溶出量的影响，呈现出显著的梯度差

表 8 雌黄不同炮制样品中 As 溶出量对比 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	As 溶出量/(mg·kg ⁻¹)		总溶出降低率/%	
	人工胃液	人工肠液	人工胃液	人工肠液
PO	52.02±3.21	103.79±6.54 ^{###}	-	-
WPO	48.35±2.98	95.12±5.88 ^{###}	7.1	8.4
TLO	21.89±1.67 ^{***}	32.45±2.11 ^{***}	57.9	68.7
ZLO	14.14±1.05 ^{***}	19.26±1.32 ^{***ΔΔ#}	72.8	81.4

与同一溶出环境下 PO 比较：** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ ；与同一溶出环境下 TLO 比较：ΔΔ $P < 0.01$ ；与同一样品的人工胃液比较：

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ 。

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs PO in the same dissolution environment;

ΔΔ $P < 0.01$ vs TLO in the same dissolution environment; [#] $P < 0.05$

^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs artificial gastric juice of the same sample.

异。PO 组的溶出量最高，达到 52.02 mg/kg 左右，表明单纯的干法粉碎操作无法明显延缓 As³⁺ 的释放；WPO 组的溶出量略有下降，但统计学不具有显著性差异 ($P = 0.112$)；相比之下，TLO 组的溶出量大幅降低至 21.89 mg/kg 左右，较 PO 组的降幅达 57.9% ($P < 0.001$)。而 ZLO 组则展现出最优的抑制效果，溶出量最低，为 14.14 mg/kg，较 PO 组显著降低了 72.8% ($P < 0.001$)。

当环境转为模拟肠液 (pH 6.8) 时，各组样品中 As 的溶出行为呈现出与胃液环境不同的特征，且整体溶出水平显著升高 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。PO 组的 As 溶出量高达 103.79 mg/kg，显著高于其在人工胃液中的溶出量 ($P < 0.001$)，这种差异可能源于碱性条件下，导致 S-As 键的水解速率提升。WPO 组的溶出量为 95.12 mg/kg，较 PO 组降低较少，再次表明湿法粉碎处理虽能减小雌黄炮制品粒径，但无法有效抑制碱性环境中的 As 释放。TLO 组在肠液中的溶出量降幅达 68.7% ($P < 0.01$)，WPO 组减少了 62.67 mg/kg，但其溶出量仍显著高于 ZLO 组 ($P = 0.003$)。ZLO 组在人工肠液中依然表现出最低的 As 溶出量，仅为 19.26 mg/kg，较 PO 组大幅降低 81.4% ($P < 0.001$)，且较 TLO 组进一步减少了 13.19 mg/kg ($P = 0.003$)。

结合动力学数据参数 (表 9) 分析，PO 表现出最高的溶出速率常数 (k) 和最短的半衰期 ($t_{1/2}$)，表明其不规则棱角状形貌和大比表面积导致 As 物种具有高可及性和高反应活性。与之相反，ZLO 组 R^2 最大，As 溶出过程最为符合一级动力学模型则表现出最缓慢的释放动力学和最长的半衰期，且 ZLO 组的 k 显著低于其他组 ($P < 0.001$)，确证了其

表 9 雌黄不同炮制样品的 As 溶出动力学数据参数对比 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	k/h^{-1}	$t_{1/2}/min$	R^2
PO	0.280±0.030	12.0±1.5	0.982
WPO	0.250±0.020	17.0±2.1 ^{**}	0.976
TLO	0.110±0.010 ^{***&&&}	34.0±3.8 ^{***&&&}	0.991
ZLO	0.070±0.005 ^{***&&&ΔΔΔ}	46.0±4.5 ^{***&&&ΔΔΔ}	0.994

与 PO 比较：** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ ；与 WPO 比较：&&& $P < 0.001$ ；

与 TLO 比较：ΔΔ $P < 0.01$ ΔΔΔ $P < 0.001$ 。

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs PO; &&& $P < 0.001$ vs WPO; ΔΔ $P < 0.01$

ΔΔΔ $P < 0.001$ vs TLO.

通过构建物理屏障延缓了扩散释放的机制。凸显了炮制工艺实现的有效钝化效果：优化的球形形貌与钝化边缘减少了与消化液的有效接触面积，而发育的多孔结构很可能为 As 的溶出创造了更漫长曲折的扩散路径，从而阻碍其释放，形成了更为可控、持续的释放模式。控制 As 元素以离子态被人体吸收的速度，避免突释造成的毒性反应。

2.6 As 形态分析

2.6.1 仪器与色谱条件 采用液相色谱-原子荧光形态分析仪 (LC-AFS) 进行定量分析。色谱柱为 Hamilton PRP-X100 阴离子交换柱 (250 mm×4.1 mm, 10 μm)；流动相为 2.0% 盐酸溶液 (或柠檬酸盐缓冲液+盐酸, 视仪器条件微调)；体积流量 1.0 mL/min；载气为高纯氩气。验证试验采用 HPLC-ICP-MS 法同步测定 As³⁺ 与 As⁵⁺ 含量, 以确保结果准确性。

2.6.2 供试品溶液的制备 精密称取各炮制品 (PO、WPO、TLO、ZLO) 粉末约 0.5 g, 置于 50 mL 离心管中。加入 0.15 mol/L 硝酸溶液 10 mL, 超声提取 30 min; 提取液于 4 000 r/min 离心 (≈1 800×g, r=10 cm) 10 min, 取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 续滤液作为供试品溶液。

2.6.3 含量测定结果 4 种炮制品中 As⁵⁺ 均未检出 (检出限 < 10 mg/kg)。As³⁺ 含量测定结果见表 10, 2 种水飞工艺均能显著降低雌黄中 As³⁺ 含量, 体现出水飞工艺在去除游离毒性砷方面的优势。值得注意的是, ZLO 组 As³⁺ 测定值略高于 TLO 组。

表 10 雌黄不同炮制品中 As³⁺ 与 As⁵⁺ 含量测定结果

Table 10 Determination results of As³⁺ and As⁵⁺ contents in differently processed products of Orpiment

样品	质量分数/(mg·kg ⁻¹)		样品	质量分数/(mg·kg ⁻¹)	
	As ³⁺	As ⁵⁺		As ³⁺	As ⁵⁺
PO	72 300	<10	TLO	15 200	<10
WPO	46 500	<10	ZLO	23 100	<10

结合溶出动力学结果推测, 该现象与铅球水飞诱导形成的“微孔-介孔”多级孔结构直接相关: ZLO 样品比表面积显著增大, 使得原本深埋于晶体内部的微量 As³⁺ 得以暴露, 并在强酸提取条件下被检出; 但这类孔隙结构同时构建了更为曲折的扩散屏障, 有效延缓了 As 的释放进程, 因此, ZLO 在模拟胃、肠液环境中的 As 溶出量仍显著低于其他组别, 有力印证了物理结构重构对 As 生物可及性的抑制作用。结构调控的矿物药精准减毒策略提供了

新的视角。

2.7 基于多模态光谱的炮制品判别分析方法与结果

2.7.1 光谱数据采集、预处理与特征分析 FTIR 采用 1 mg 样品与 100 mg KBr 共同研磨压片法制备样品, 采集 400~4 000 cm⁻¹ 光谱, 采集后的光谱数据经 Savitzky-Golay 平滑 (9 点窗口) 结合标准正态变量变换进行预处理^[22]; RS 采用直接上样方式, 采集 100~1 000 cm⁻¹ 光谱, 原始光谱经基线校正 (3 次多项式拟合) 和一阶导数处理以优化后续分析, RS 数据经基线校正与归一化处理, 以 As-S 特征峰最强峰为基准进行标准化, 便于组间比较。

不同方法炮制的雌黄样品, 在 4 000~400 cm⁻¹ 显示出显著的光谱特征差异 (图 4)^[23]。所有样品在 3 440 cm⁻¹ 附近均存在 1 个宽吸收带, 归属于吸附水及游离羟基的 O-H 伸缩振动。ZLO 在此处的峰强度较粉碎雌黄降低 25%, 这与 SEM 观察到的其多孔结构更利于水分蒸发的结果一致。

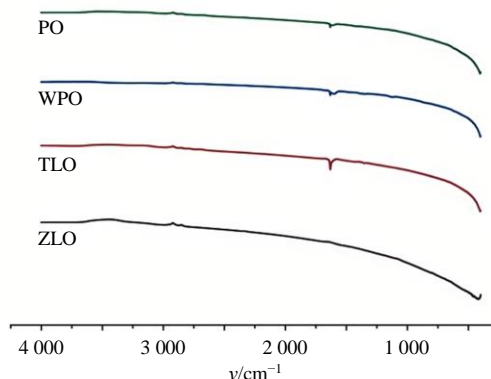


图 4 雌黄不同炮制方法的 FTIR 平均光谱

Fig. 4 FTIR average spectra of Orpiment processed by different methods

在 1 647 cm⁻¹ 处, PO 和 WPO 显示出明显的吸收峰, 而 2 种水飞法样品在此处的峰强度则显著降低, 这与基于 SEM 观察得出的表面疏水性增强证据相符。粉碎雌黄在 1 600 cm⁻¹ 附近检测到一处弱吸收, 推测源于残留 Fe₂O₃ 杂质的无机盐干扰, 而该吸收在 ZLO 中完全消失。此发现与 ICP-OES 报告的 96.6% 铁去除率相吻合, 印证了水飞法在去除此类杂质方面的有效性。

在 100~1 000 cm⁻¹ 进行的 RS 分析, 揭示了雌黄不同炮制样品在分子振动模式上的明显差异 (图 5)。与 PO 和 WPO 相比较, 归属于 As-S-As 弯曲振动的 177 cm⁻¹ 峰, 在 ZLO 中的强度较粉碎雌黄降低 15%, 表明铅球研磨诱导了键角改变和晶体不对称性降低。归属于 S-As-S 对称伸缩振动的峰位在 ZLO

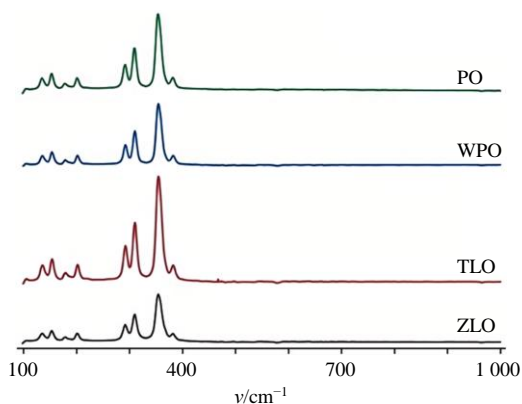


图5 雌黄不同炮制方法的拉曼平均光谱
Fig. 5 RS average spectra of Orpiment processed by different methods

中从 201 cm^{-1} 蓝移至 205 cm^{-1} , 结合 SEM 观的强度分别增强了 12%和 18%, 这与 As_2S_3 结构中局部配位对称性得到优化相符。

2.7.2 化学计量学建模 本研究采用了 2 种层次的数据融合策略, 以整合多维光谱信息: 初级融合是将 FTIR 光谱的 $400\sim 2\,000\text{ cm}^{-1}$ 波段与 RS 的 $100\sim 1\,000\text{ cm}^{-1}$ 范围进行直接拼接; 中级融合则是先分别通过 PLS-DA 模型从 FTIR 光谱中提取 15 个潜在变量 (latent variables, LVs) 和从 RS 中提取 4 个潜在变量, 再将这 2 组潜变量进行融合。

在建模过程中, 首先采用 Kennard-Stone 算法将总计 156 个样本划分为训练集 (104 个样本) 和测试集 (52 个样本), 并应用 Hotelling T^2 检验在 95% 的置信水平下剔除异常样本。模型构建阶段主要运用了 2 种算法: 其一是偏最小二乘-判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA), 利用 SIMCA 14.1 软件以交叉验证均方根误差 (root mean square error of cross validation, RMSECV) 最小化为目标函数, 最终确定了 15 个潜变量用于建模; 其二是支持向量机 (support vector machines, SVM), 该模型通过 MATLAB R2021a 中的 LIBSVM 工具箱构建, 选用径向基核函数, 并采用网格搜索法对惩罚因子 (搜索范围 $1\times 10^{-7}\sim 1\times 10^3$) 和核参数 γ (搜索范围 $1\times 10^{-4}\sim 100$) 进行优化。

为全面评估所建模型的性能, 本研究采用了内部交叉验证与外部验证相结合的方式: 内部验证使用 7 折交叉验证来评估模型的稳健性, 并计算其 RMSECV 值^[24]; 外部验证则使用独立的测试集来评估模型的泛化能力, 具体的分类性能通过准确率、灵敏度、特异性、F1 (精确率与召回率的调和均值)

分数以及混淆矩阵^[25]等一系列指标进行综合评价。

在统计分析与结果可视化方面, 首先采用单因素方差分析结合 Duncan 多重比较法 (使用 SPSS 26.0 软件), 以检验不同炮制方法对 As/S 比值、As 溶出率等关键指标是否产生显著影响 (判定标准为 $P<0.05$); 同时, 基于变量重要性投影值从光谱和元素数据中筛选出关键的特征波段与元素, 以深入解析炮制的减毒机制。此外, 综合运用了多种专业工具进行可视化呈现: 使用 Origin Pro 2022 软件绘制元素分布热图、对 SEM 图像进行渲染以及生成分类模型的受试者工作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线; 并利用 PyMOL 2.5 软件来展示炮制过程中 As_2S_3 晶体结构的变化。

本研究采用 FTIR 与 RS 多模态数据融合策略, 结合 PLS-DA 和 SVM, 构建了用于雌黄炮制方法的智能判别模型。预处理与融合策略显著提升了分类准确率与模型泛化能力^[26-27]。原始光谱数据经过全面预处理以消除基线漂移、散射效应及高频噪声。采用 1 阶、2 阶导数法校正基线变异, 利用标准正态变量变换和乘性散射校正算法减弱散射影响, 并采用 Savitzky-Golay 卷积平滑进行降噪^[28]。FTIR 与 RS 数据集的最佳预处理策略见表 11。

表 11 PLS-DA 模型指标汇总

Table 11 Summary of PLS-DA model indicators

数据块	预处理方法	测试集准确率/%	
		PLS-DA	SVM
FTIR	SNV+SG	100.00	94.23
	FD+SNV	96.15	100.00
RS	SNV	84.62	25.00
	FD+SNV	76.92	98.08

采用了 2 种光谱数据融合策略并进行比较^[29-30]。初级融合直接拼接 FTIR 数据和 RS 数据, 生成 890 维联合特征向量。中级融合则先利用 PLS-DA 分别从 FTIR 和 RS 数据集中提取潜在变量, 随后将这 19 个潜变量合并, 形成用于后续建模的融合特征子集。本研究对比了 2 种光谱数据融合策略。基础融合方案采用直接拼接 FTIR 数据 ($400\sim 2\,000\text{ cm}^{-1}$) 与 RS 数据 ($100\sim 1\,000\text{ cm}^{-1}$), 生成 890 维的联合特征向量。在中层融合阶段, 首先通过 PLS-DA 分别从 FTIR 和 RS 数据集中提取潜在变量 (LVs), 其中 FTIR 数据保留 15 个 LVs, RS 数据保留 4 个 LVs。随后将这 19 个潜在变量整合为统一特征子集, 用于后续建模分析。

在构建 PLS-DA 模型的过程中,关键是要准确确定潜在变量的数量,并对模型进行严格评估。有研究^[31-32]表明,选取潜在变量数量时应使 RMSECV 降至最低,同时确保预测剩余变量平方和 (Q^2) 值最大化;通过对 SNV+SG 处理后的 FTIR 数据集

以及 SNV 处理的 RS 数据集分别施行初级数据融合(数据级融合)和中级数据融合(特征级融合),随后将 2 种融合策略所获得的变量进一步融合应用于建立 PLS-DA 模型^[33-34],具体模型构建的结果和分析展示于表 12、13 中。

表 12 不同融合类型的 PLS-DA 模型指标评价汇总

Table 12 Summary of indicator evaluation of PLS-DA models of different fusion types

融合类型	潜在变量数	R^2_Y	Q^2	训练集准确率/%	测试集准确率/%	RMSECV	RMSEP	F_1
FTIR	15	0.856	0.602	98.08	100.00	0.367 560	0.229 830	1.000 0
RS	4	0.581	0.517	79.81	84.62	0.226 736	0.213 894	0.832 5
初级数据融合	19	0.981	0.819	100.00	98.08	0.197 777	0.177 935	0.980 7
中级数据融合	5	0.884	0.855	99.04	98.08	0.183 288	0.175 423	0.980 7

表 13 PLS-DA 分类模型的混淆矩阵汇总

Table 13 Summary of confusion matrix for PLS-DA classification model

模型类型	样品类别	训练集分类					测试集分类				
		PO	WPO	TLO	ZLO	拒判	PO	WPO	TLO	ZLO	拒判
FTIR	PO	25	0	0	1	0	13	0	0	0	0
	WPO	0	26	0	0	0	0	13	0	0	0
	TLO	1	0	25	0	0	0	0	13	0	0
	ZLO	0	0	0	26	0	0	0	0	13	0
	拒判	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RS	PO	26	0	0	0	0	13	0	0	0	0
	WPO	5	21	0	0	0	0	13	0	0	0
	TLO	0	16	10	0	0	0	6	6	1	0
	ZLO	0	0	0	26	0	1	0	0	12	0
	拒判	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
初级数据融合	PO	26	0	0	0	0	13	0	0	0	0
	WPO	0	26	0	0	0	1	12	0	0	0
	TLO	0	0	26	0	0	0	0	13	0	0
	ZLO	0	0	0	26	0	0	0	0	13	0
	拒判	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

研究结果显示,FTIR 数据集的正确判别率达到了 100%的最高值,经由 FTIR 与 RS 数据的融合后,与之前只使用 RS 数据集相比,判别正确率得到了显著的提升,这表明了数据融合能够在 PLS-DA 模型中提高单一 RS 数据的正确率。当对比初级数据融合与中级数据融合时,虽然二者的正确率一样,但是中级数据融合的评价指标参数更优,这表明在提取特征后的中级数据融合,在 PLS-DA 中的表现更佳。

中等规模的融合模型通过降维技术实现了显著优化,潜在变量数量从 19 个缩减至 5 个。这种结构简化有效提升了预测性能,具体表现为 Q^2 值从 0.819 提升至 0.855,同时将 RMSECV 指标降低

了 7.6%。优化后的模型在测试集上达到了 95.45% 的分类准确率, TLO 与 ZLO 样本间的误分类率仅 1.92%,这主要归因于 TLO 与 ZLO 样品在 382 cm^{-1} (As-S 键振动)附近的谱线精细差异,该位置处的归一化吸光度差值仅约 0.08,反映出二者硫砷键振动环境的微小改变)。

通过系统性网格搜索对径向基函数的惩罚因子 C (9.54×10^{-7}) 与核系数 γ (724.08) 进行精准寻优,不仅实现了模型性能的突破中层融合方法达成 100%完美分类准确率,显著增强模型鲁棒性与样本类别可分离性(如表 14 所示);同时在训练效率上实现关键优化:结构化的参数空间遍历模式避免了盲目搜索带来的冗余计算,通过聚焦有效参数

表 14 SVM 模型性能对比

Table 14 Comparison of SVM model performance

融合类型	变量数	训练时间/min	测试集准确率	F1分数
初级融合	890	15.2	0.923	0.923
中级融合	19	2.3	1.000	1.000

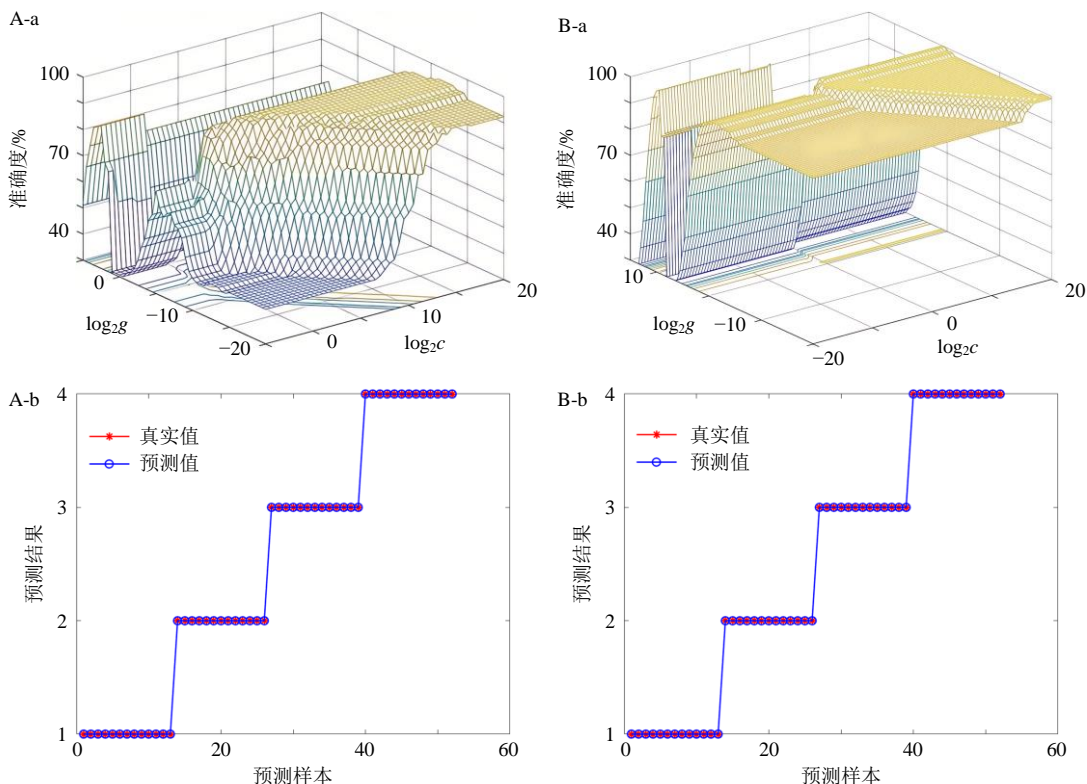
区间减少无效迭代次数，大幅缩短了模型收敛周期；最优参数组合 ($C=9.54 \times 10^{-7}$ 、 $\gamma=724.08$) 的确定进一步降低了训练过程中的计算复杂度，在保障分类精度不受损的前提下，有效提升了模型训练的时间效率，实现了性能指标与训练成本的协同优化。建 SVM 判别模型时，其策略与 PLS-DA 模型相仿，即在每种降维方案中均需对 2 部分数据块进

行整合处理。研究过程中运用网格搜索策略以便探寻 c (cost, 惩罚参数) 与 g (gamma, 核参数) 的最优组合，进而对相应样本数据执行网络训练。实验完成后，输出并打印出检测结果。具体实验数据和分析结果可参见表 15 和图 6。研究表明，经过 FTIR 和 RS 数据的融合处理后，与单一 RS 数据相比，判别正确率有所提升，说明数据融合技术能有效增强 SVM 模型中 RS 数据的识别准确性。在对初级数据融合与中级数据融合进行比较时，尽管两者在正确率上表现相同，但初级数据融合的评估指标更为优越，从而证明在应用 SVM 模型时，初级数据融合具有更好的性能表现。

表 15 SVM 模型指标评价

Table 15 Evaluation of SVM model indicators

模型类型	训练集准确率/%	测试集准确率/%	best c (最优惩罚参数)	best g (最优核参数)	曲线准确度/%	F_1
初级数据融合	100	100	32	9.7656×10^{-4}	95.1923	1.0000
中级数据融合	100	100	9.5367×10^{-7}	724.0773	100.0000	1.0000



a 为 SVM 结果超平面图; b 为 SVM 测试集分类结果。

a is the hyperplane of SVM results; b is the classification result of SVM test set.

图 6 基于初级 (A) 和中级 (B) 数据融合后的 SVM 模型结果

Fig. 6 Results of SVM model after primary (A) and intermediate (B) data fusion

3 讨论

本研究成功构建了“粒径-形貌-孔隙-晶体缺陷-As 释放”多尺度解析框架，系统阐释了铅球水飞工

艺减毒的物理化学机制。此结构构建的优势在于突破了传统单一指标 (如总 As) 评价的局限，从多维度揭示了炮制引起的结构性变化是调控毒性的关

键。此方法使雌黄在模拟胃液与模拟肠液中的 As 溶出量较 PO 分别大幅度降低。其机制为物理去毒与结构调控的协同：一方面，通过高能机械力物理去除部分可溶性 As 及 Fe、Sb 等催化性杂质；另一方面，诱导颗粒球形化、表面钝化及形成曲折的微-介孔道，共同构建了延缓 As 离子扩散的物理屏障。同时，RS (As-S 键峰蓝移与增强) 与 XRD (FOM 值降低) 证实该工艺修复了晶格缺陷，提升了 As₂S₃ 晶体的化学稳定性，从而从源头上抑制了 As 的溶出活性。在质量控制方面，本研究创新性集成 FTIR 与 RS，通过中级数据融合策略结合 SVM 建模，实现了对不同炮制工艺产物的快速、无损鉴别，测试集准确率达 100%。这体现了多模态光谱融合结合化学计量学的方法优势，它能够捕捉并整合炮制引发的多层次（分子振动、晶体结构）细微变化，为雌黄等矿物药的工艺区分与质量标准化提供了高效、可靠的技术新路径。

本研究聚焦于炮制过程的物理化学机制解析，为雌黄的“减毒”提供了坚实的结构理论基础。然而，矿物药的现代化研究需最终衔接至临床安全有效应用，因此，未来可在以下方面深化：（1）深化毒-效关联评价：当前结论基于体外模型，未来需通过细胞与动物实验，直接验证铅球水飞炮制品在复杂生物体内的实际毒性降低程度，并同步评价其抗菌、抗炎等关键药效是否得以保留，从而明确“减毒存效”的科学边界^[35]；（2）阐明体内过程与机制：炮制引发的物理结构屏障在体内消化、吸收及代谢过程中的演变规律及其对生物可利用性的影响尚属未知，亟待利用金属组学等技术进行追踪与阐释^[36]；（3）推动质量标准与生物效应关联：后续研究可将本研究建立的光谱快速鉴别模型，与体内外毒效评价结果相关联，致力于发展基于“结构-释放-生物效应”多维度信息的智能质量评价体系，推动含 As 矿物药炮制工艺的标准化与精准应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张沁园, 高德民主编. 神农本草经药物 [M]. 济南: 山东大学出版社, 2020: 180-220.
- [2] 梁·陶弘景编撰, 尚志钧辑校. 名医别录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 6.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 941.
- [4] 天津市中药饮片炮制规范: 2022 年版 [S]. 2022: 253.
- [5] 内蒙古蒙药饮片炮制规范: 2020 年版 [S]. 2020: 421.
- [6] 山东省中药饮片炮制规范: 2022 年版 [S]. 2022: 30.
- [7] 上海市中药饮片炮制规范: 2018 年版 [S]. 2018: 212.
- [8] 袁仕君, 马青, 陈科力, 等. 常见矿物类中药粉末的微性状鉴别 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1454-1461.
- [9] 刘婧祎, 赵雨峰. 原子荧光法与电感耦合等离子体质谱法测量总砷的对比分析 [J]. 黑龙江环境通报, 2016, 29(2): 82-84.
- [10] 喻志伟. 中药质量光谱法检测分析研究 [D]. 淮安: 淮阴工学院, 2024.
- [11] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 67.
- [12] 车毅, 葛松奇, 黄梓骏, 等. 雌黄铅球水飞工艺及质量评价研究 [J]. 特产研究, 2025, 47(6): 107-114.
- [13] 范博文, 黄秀, 高光晔, 等. 电感耦合等离子体发射光谱 (ICP-OES) 发展与应用 [J]. 中国无机分析化学, 2025, 15(3): 363-381.
- [14] Liu Y, Zhang Q, Chen W. Toxicity mechanisms and detoxification strategies of arsenic-containing traditional medicines [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 423: 127102.
- [15] 徐骏, 徐建芳, 周卫东. 制样方法对固体粉末 X 射线光电子能谱测试结果的影响 [J]. 分析测试技术与仪器, 2021, 27(4): 278-285.
- [16] Zhou Y H, Zuo Z T, Xu F R, et al. Origin identification of *Panax notoginseng* by multi-sensor information fusion strategy of infrared spectra combined with random forest [J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2020, 226: 117619.
- [17] Luo Y D, Wang M T, Wang S, et al. Traceability and identification technology for *Gastrodia elata* Bl. based on mineral elements [J]. *J Food Compos Anal*, 2025, 141: 107329.
- [18] 赵晓宇, 陈建军, 张凯琪, 等. 基于 HSV 色彩空间和 Otsu 算法的无人机影像植被覆盖度自动提取 [J]. 科学技术与工程, 2021, 21(35): 15160-15166.
- [19] 王启铮, 王丽敏, 敬应春, 等. 雄黄和六神丸中可溶性砷的溶出度研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 24(1): 17-22.
- [20] Schneider C A, Rasband W S, Eliceiri K W. NIH image to Image J: 25 years of image analysis [J]. *Nat Meth*, 2012, 9(7): 671-675.
- [21] Luo L, Xin X Y, Wang Q C, et al. Characterization and comparison of toxicity between natural *Realgar* and artificially optimized *Realgar* [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1476139.
- [22] 江丽琴. FTIR 结合多元统计分析及机器学习对天麻的鉴别研究 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2024.
- [23] Fioravanti M I A, Peixoto Pizano F, Rebellato A P, et al. Turmeric products: Evaluation of curcumin and trace elements [J]. *Food Res Int*, 2024, 196: 115028.

- [24] 李钰, 叶霄, 黄位年, 等. 基于指纹图谱、主成分分析及正交偏最小二乘判别分析评价不同生长年限实生芍药特征 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2505-2517.
- [25] 雷蓉, 杨建玲, 周亚楠, 等. 基于麦冬多指标成分定量结合偏最小二乘法-判别分析、熵权-TOPSIS 法评价参麦颗粒质量 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 467-475.
- [26] Thomas A, *et al.* Unveiling the critical influence of pH on arsenic detection by surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. *ACS EST Water*, 2025, 5(6): 3307-3315.
- [27] Mulvihill M, Tao A, Benjauthrit K, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy for trace arsenic detection in contaminated water [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(34): 6456-6460.
- [28] Du J J, Cui J L, Jing C Y. Rapid *in situ* identification of arsenic species using a portable Fe₃O₄@Ag SERS sensor [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(3): 347-349.
- [29] Liu R, Sun J F, Cao D, *et al.* Fabrication of highly-specific SERS substrates by co-precipitation of functional nanomaterials during the self-sedimentation of silver nanowires into a nanoporous film [J]. *Chem Commun*, 2015, 51(7): 1309-1312.
- [30] Chen C F, Hao J M, Zhu L Y, *et al.* Direct two-phase interfacial self-assembly of aligned silver nanowire films for surface enhanced Raman scattering applications [J]. *J Mater Chem A*, 2013, 1(43): 13496.
- [31] 孙飞, 陈雨, 王凯洋, 等. 基于红外光谱数据融合的姜半夏鉴别方法研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(10): 862-868.
- [32] Lee L C, Liang C Y, Jemain A A. Partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) for classification of high-dimensional (HD) data: A review of contemporary practice strategies and knowledge gaps [J]. *Analyst*, 2018, 143(15): 3526-3539.
- [33] Wang Q, Xiao J T, Li Y, *et al.* Mid-level data fusion of Raman spectroscopy and laser-induced breakdown spectroscopy: Improving ores identification accuracy [J]. *Anal Chim Acta*, 2023, 1240: 340772.
- [34] Song X Y, Li Y D, Shi Y P, *et al.* Quality control of traditional Chinese medicines: A review [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(6): 596-607.
- [35] 徐姗, 徐柳, 相堂永, 等. 金属类矿物药研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 778-785.
- [36] 郭海燕, 李荣, 李莎, 等. 矿物药质量标准研究现状及思考 [J]. 中药材, 2022, 45(3): 511-515.

[责任编辑 郑礼胜]