

计算机配色技术在如意金黄散安慰剂颜色模拟中的应用

樊丽姣¹, 付 赛¹, 林龙飞¹, 刘宇灵¹, 汪厚银², 赵 镭², 付梅红¹, 李 慧^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 中国标准化研究院, 北京 100191

摘 要: **目的** 运用计算机配色技术实现对中药复方散剂如意金黄散安慰剂制备时颜色的快速模拟及客观评价, 为中药复方安慰剂颜色的模拟提供一种新的方法和思路。**方法** 以如意金黄散安慰剂的研制为例, 运用计算机配色技术建立着色剂样品颜色参数 (L 、 a^* 、 b^*) 与相应质量分数的数学模型, 通过数据拟合及牛顿迭代法实现对着色剂质量分数的求解; 采用颜色综合评价指标 (ΔE) 为客观评价标准, 对验证试验结果进行评价。**结果** 色差仪测定模型药物如意金黄散的颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 均值分别为 68.302 5、4.079 5、34.484 0, 计算机建模并求解出安慰剂模拟时柠檬黄、苋菜红、亮蓝 3 种着色剂应添加的质量分数分别为 0.837 3%、0.045 8%、0.008 5%; 制备 3 批如意金黄散安慰剂进行验证, 验证样品与模型药物的颜色差异综合评价指标 (ΔE) 值为 $2.750 0 \pm 0.353 6$, 肉眼直观评价也显示与模型药物基本一致。**结论** 计算机配色技术能够快速模拟中药复方如意金黄散安慰剂的颜色, 可应用于中药复方安慰剂的颜色模拟。

关键词: 中药复方; 如意金黄散; 安慰剂; 计算机配色技术; 颜色模拟; CIELab 颜色系统

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)22-4648-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.009

Application of computer color matching technology in color simulation of Ruyi Jinhuang Powder placebo

FAN Li-jiao¹, FU Sai¹, LIN Long-fei¹, LIU Yu-ling¹, WANG Hou-yin², ZHAO Lei², FU Mei-hong¹, LI Hui¹

1. Institute of Chinese Materia, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. China national Institute of Standardization, Beijing 100191, China

Abstract: **Objective** To study the color of Ruyi Jinhuang Powder (RJP) placebo by using computer color matching technology and achieve fast preparation of RJP placebo. This work provided a new method to simulate the color of Chinese medicine compound placebo. **Methods** Using the RJP placebo as an example, computer color matching technology was used to establish a mathematical model to correlate the placebo color parameter L , a^* , b^* value and the colorant concentration. For a measured medicine compound color, the placebo colorant concentration can then be calculated from the model through data fitting and Newton iterative method. The model accuracy was validated using the color comprehensive evaluation index (ΔE). **Results** The color parameter L , a^* , b^* of RJP placebo was 68.302 5, 4.079 5, and 34.484 0. The mass fraction of lemon yellow, amaranth, and blue was 0.837 3%, 0.045 8%, and 0.008 5%. The ΔE value between RJP and its placebo was $2.750 0 \pm 0.353 6$, and there was no obvious visual difference between the medicine compound and its placebo. **Conclusion** Computer color matching technology can be used to simulate the color of RJP placebo, and can be widely used in the preparation of Chinese medicine placebo.

Key words: Chinese materia medica compound; Ruyi Jinhuang Powder; placebo; computer color matching technology; color simulation; CIELab color system

安慰剂是指不含任何药理活性成分但与模型药物的颜色、大小、口味、气味和质量等相似的一种制剂^[1]。随着新药审批越来越严谨、药品临床试验

管理规范 (GCP) 不断应用于临床科研中以及循证医学的快速发展, 中药制剂临床试验对安慰剂的高度重视程度与日俱增^[1-4]。但中药制剂组成成分复杂, 具

收稿日期: 2017-06-29

基金项目: 北京市科委课题资助 (Z161100001816013)

作者简介: 樊丽姣 (1990—), 女, 硕士研究生, Tel: (010)64087041 E-mail: 15901257226@139.com

*通信作者 李 慧, 博士生导师, 研究员, 主要从事中药新型给药系统研究与评价。Tel: (010)64087670 E-mail: lihuiyiren@163.com

有独特的气味、口味、色泽,因此在安慰剂的制备中难以达到与模型药物完全一致的效果^[5-7]。目前多数中药临床试验中对于安慰剂的制备仅简单介绍,没有具体详细的步骤阐述和配比说明,检索到有关安慰剂的文献700篇,对制备工艺明确具体介绍的仅17篇^[8],可见研究者对安慰剂的叙述普遍不够,主要原因可能与现阶段安慰剂的制备工艺不成熟有关。常见中药安慰剂的制备方法有单纯辅料与着色剂、矫味剂混合制备,辅料与药物稀释制备等,但在制备过程中,食用色素等的配伍比例描述模糊,多叙述为经多次配比筛选^[1],随机性较强;而常见安慰剂评价也多描述为与模型药物相同或采用人工打分法^[8-12],主观性较强。

针对上述问题,本研究以如意金黄散安慰剂的颜色模拟为例,采用计算机配色技术^[13-15]实现对中药安慰剂颜色的快速模拟,解决安慰剂颜色模拟制备中着色剂添加配比盲目的问题,同时采用颜色综合评价指标(ΔE)实现对安慰剂颜色的准确、客观、量化评价,使评价更客观化、数据化^[16-18]。

1 仪器与材料

1.1 仪器

色差仪(Color Quest XE),上海信联创作电子有限公司;XP 105 十万分之一电子天平,梅特勒托利多仪器(上海)有限公司;KQ-250DB 超声波清洗机,250 W,40 kHz,昆山市超声仪器有限公司;DFT-50A 50 克手提式高速万能粉碎机,温岭市林大机械有限公司;容量瓶、蒸发皿等。

1.2 材料

如意金黄散,批号3101027,北京同仁堂股份有限公司;粉末型柠檬黄(批号12114101)、苋菜红(批号10714004)、亮蓝(批号10814011),上海染料研究所有限公司;微晶纤维素,批号20160816,郑州宏科化工产品有限公司;淀粉,批号20161201,北京凤礼精求医药股份有限公司;蒸馏水,自制。

2 方法

2.1 安慰剂粉末样品的制备

称取基本基质辅料约20 g,分别加入一定质量分数的柠檬黄、苋菜红、亮蓝着色剂溶液,使基本基质含一定质量分数的着色剂,另加少量水,制备软材,置于烘箱(105 ℃)中干燥4 h,粉碎,过120目筛,即得安慰剂粉末样品。

2.2 安慰剂粉末颜色测量方法的建立

2.2.1 色度测定条件 模式:包括镜面反射;起止

波长400~700 nm;观察面积6.54 cm²;照明光源为D65;视场选择为10°视角。

2.2.2 色度测定方法 选择包括镜面反射模式进行仪器校正,在反射口放置光阱,然后在反射口放置白板,校正完成;将制备的不同安慰剂样品粉末放置于特定的比色皿中测定,记录样品颜色参数 L 、 a^* 、 b^* ,其中 L 表示亮度, a^* 表示从红色到绿色的范围, b^* 表示从黄色到蓝色的范围。

2.3 颜色差异客观评价

大多文献报道^[10-12]安慰剂与模型药物相似性的评价为人工打分法,本研究采用CIELab颜色系统的判断标准进行客观评价。将模型药物作为参照样本测量其颜色参数(L 、 a^* 、 b^*)值;用色差仪测定配制好的安慰剂样本颜色参数(L 、 a^* 、 b^*)值,将其与参照样本的颜色参数(L 、 a^* 、 b^*)值做差,得 ΔL 、 Δa^* 、 Δb^* 值;若 ΔL 值为正,表示安慰剂样本比参照样本偏亮,为负,则比参照样本偏暗;若 Δa^* 值为正,表示安慰剂样本比参照样本偏红,为负,则比参照样本偏绿;若 Δb^* 值为正,表示安慰剂样本比参照样本偏黄,为负,则比参照样本偏蓝; $\Delta E[(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)^{1/2}]$ 是2个样本之间颜色差异的综合评价指标。

3 建立数学模型

3.1 实验数据获取

根据如意金黄散药粉的粉体学特性,筛选出微晶纤维素与淀粉质量比为2:1的混合粉末为基本基质辅料;经前期预实验发现,使用柠檬黄、苋菜红、亮蓝3种着色剂可以模拟出与如意金黄散颜色接近的样品,因此选用这3种着色剂进行实验。

3.1.1 单一着色剂样品粉末制备与颜色测定结果 采用单因素实验设计,制作一系列单一着色剂样品,寻找样品颜色参数(L 、 a^* 、 b^*)与着色剂浓度之间的变化规律。称取基本基质辅料约20 g,共44份,具体设计见表1,按照“2.1”项下方法进行样品制备,按照“2.2.2”项下方法对着色剂样品进行颜色参数测定,记录单一着色剂样品颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 值,结果见表1。

3.1.2 多种着色剂样品粉末制备与颜色测定结果 根据前期预试验,考察多种着色剂同时使用对基本基质的影响。称取基本基质辅料约20 g,共41份,具体设计见表2,按照“2.1”项下方法进行样品制备并按照“2.2.2”项下方法对着色剂样品进行颜色参数测定,记录多种着色剂样品颜色参数 L 、 a^* 、

表1 单一着色剂样品粉末颜色测定结果

Table 1 Results on CIELab system of single pigment placebo samples

编号	着色剂质量分数/%			颜色参数			编号	着色剂质量分数/%			颜色参数		
	柠檬黄	苋菜红	亮蓝	<i>L</i>	<i>a</i> *	<i>b</i> *		柠檬黄	苋菜红	亮蓝	<i>L</i>	<i>a</i> *	<i>b</i> *
1	0.10	0	0	90.74	-3.03	41.10	23	0	0.10	0	71.12	25.63	-4.29
2	0.20	0	0	89.75	-1.64	50.47	24	0	0.20	0	64.56	28.68	-4.37
3	0.30	0	0	89.17	-0.60	51.54	25	0	0.30	0	61.32	30.89	-5.17
4	0.50	0	0	88.20	1.57	58.60	26	0	0.40	0	57.61	33.24	-4.59
5	0.60	0	0	87.74	2.87	59.80	27	0	0.50	0	55.80	31.66	-3.43
6	0.65	0	0	87.30	3.55	59.23	28	0	0.70	0	55.98	30.76	-4.86
7	0.70	0	0	87.12	3.66	60.08	29	0	1.00	0	52.99	28.38	-3.22
8	0.75	0	0	86.79	4.17	63.35	30	0	1.50	0	48.18	26.49	-1.97
9	0.80	0	0	86.13	4.65	60.66	31	0	2.00	0	46.69	24.81	-1.00
10	0.85	0	0	86.95	4.72	65.02	32	0	0	0.01	85.84	-12.76	-4.85
11	0.90	0	0	86.37	5.14	63.66	33	0	0	0.03	82.61	-18.88	-11.43
12	1.00	0	0	86.11	5.64	64.18	34	0	0	0.05	79.48	-21.92	-14.44
13	1.50	0	0	84.81	8.41	65.76	35	0	0	0.07	76.50	-24.12	-16.73
14	2.00	0	0	83.74	10.70	66.65	36	0	0	0.10	73.92	-24.12	-17.69
15	3.00	0	0	82.14	13.87	66.08	37	0	0	0.20	70.08	-25.05	-19.71
16	4.00	0	0	80.81	16.75	66.36	38	0	0	0.40	63.64	-24.22	-21.38
17	5.00	0	0	78.32	18.08	65.47	39	0	0	0.60	61.12	-23.54	-21.76
18	0	0.01	0	86.07	11.35	-0.94	40	0	0	0.80	60.33	-22.07	-20.81
19	0	0.02	0	84.04	14.47	-1.86	41	0	0	1.00	56.25	-21.72	-21.70
20	0	0.03	0	80.39	16.97	-2.33	42	0	0	1.20	57.45	-20.67	-20.47
21	0	0.05	0	77.09	21.89	-4.11	43	0	0	1.50	54.63	-19.94	-21.13
22	0	0.07	0	73.84	22.75	-3.01	44	0	0	2.00	52.49	-18.38	-20.49

表2 多种着色剂样品粉末颜色测定结果

Table 2 Results on CIELab system of multiple pigments placebo samples

编号	着色剂质量分数/%			颜色参数			编号	着色剂质量分数/%			颜色参数		
	柠檬黄	苋菜红	亮蓝	<i>L</i>	<i>a</i> *	<i>b</i> *		柠檬黄	苋菜红	亮蓝	<i>L</i>	<i>a</i> *	<i>b</i> *
1	0.500	0.050	0	70.91	13.56	32.93	22	0.300	0.300	0.300 0	49.84	-3.49	-1.78
2	0.500	0.100	0	65.36	19.88	28.48	23	0.500	0.500	0.500 0	48.46	-1.00	-0.25
3	0.500	0.300	0	57.93	24.31	15.58	24	0.700	0.700	0.700 0	46.15	-1.01	0.10
4	0.500	0	0.010 0	78.56	-15.49	47.89	25	0.010	0.505	0.001 0	55.83	30.31	-3.04
5	0.500	0	0.100 0	68.32	-26.39	27.09	26	0.010	0.505	0.100 0	51.73	13.42	-8.77
6	0.500	0	0.200 0	65.50	-27.38	22.63	27	0.010	0.010	0.050 5	73.58	-15.78	-8.39
7	0	0.100	0.100 0	60.22	0.26	-15.58	28	0.010	1.000	0.050 5	47.41	17.86	-6.55
8	0	0.100	0.200 0	58.84	-4.26	-16.63	29	0.505	0.010	0.001 0	79.78	3.19	46.13
9	0	0.300	0.100 0	57.98	11.08	-11.59	30	0.505	0.010	0.100 0	67.00	-22.60	25.37
10	0	0.300	0.200 0	53.74	5.57	-13.45	31	0.505	0.505	0.050 5	50.3	11.23	6.29
11	0	0	0	94.91	-0.32	3.92	32	0.505	0.505	0.050 5	52.31	11.18	6.50
12	0.002	0.002	0.002 0	87.40	-3.43	1.43	33	0.505	0.505	0.050 5	50.16	10.42	6.23
13	0.004	0.004	0.004 0	84.76	-4.30	1.12	34	0.505	0.505	0.050 5	49.43	10.16	5.76
14	0.007	0.007	0.007 0	81.77	-5.21	-0.46	35	0.505	0.505	0.050 5	49.42	10.64	5.95
15	0.010	0.010	0.010 0	79.00	-5.15	-0.81	36	0.505	1.000	0.001 0	51.11	25.09	7.91
16	0.020	0.020	0.020 0	74.94	-5.79	-1.38	37	0.505	1.000	0.100 0	44.73	9.79	1.45
17	0.030	0.030	0.030 0	71.53	-5.62	-1.81	38	1.000	0.010	0.050 5	67.76	-18.24	36.91
18	0.050	0.050	0.050 0	68.04	-4.60	-1.53	39	1.000	1.000	0.050 5	49.12	13.02	8.07
19	0.070	0.070	0.070 0	62.68	-5.38	-2.40	40	1.000	0.505	0.001 0	54.71	22.96	17.96
20	0.100	0.100	0.100 0	60.17	-4.18	-1.77	41	1.000	0.505	0.100 0	48.05	5.28	8.80
21	0.200	0.200	0.200 0	52.96	-4.00	-2.40							

b^* 值, 结果见表2。

3.2 实验数据分析

为寻找着色剂质量分数与颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 之间的关系, 对实验数据进行分析, 首先对数学模型形式进行了筛选。将单一着色剂样品实验数据即样品的颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 值与其对应的质量分数输入到 SPSS 软件中, 做散点图, 见图1。

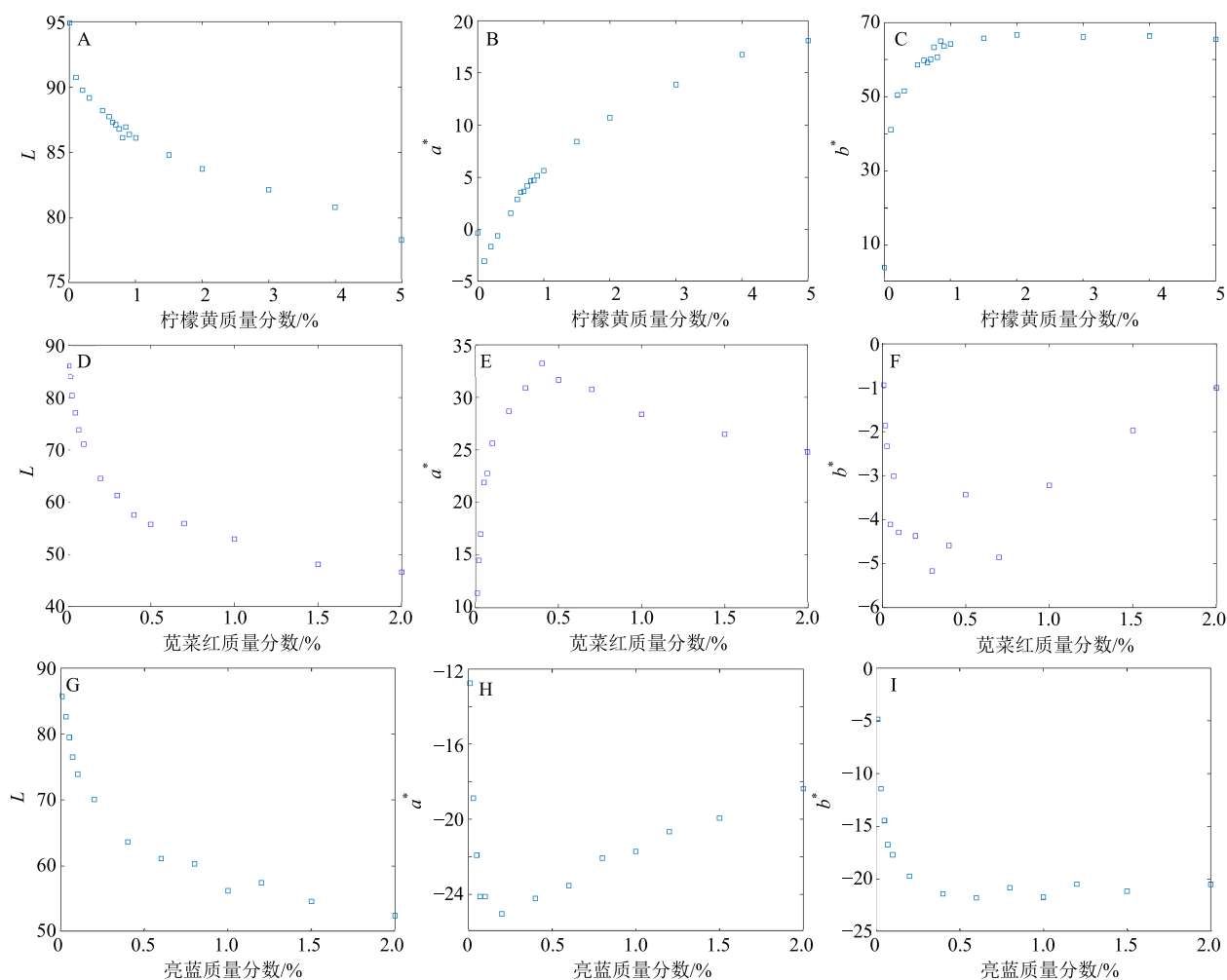
图1显示, 颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 值与单一着色剂的质量分数存在某种曲线关系, 需用曲线回归模型对单一着色剂样品进行数学模型筛选, 常用的曲线回归模型^[19]如表3所示。

首先采用2次、3次曲线模型形式进行拟合,

直观图显示在低质量分数时拟合效果较好, 高质量分数时拟合偏差较大, 见图2-A; 改用对数模型形式进行拟合, 直观图显示拟合效果较好, 见图2-B, 因此本研究采用对数模型进行拟合。

3.3 多种着色剂样品数学模型的建立求解

3.3.1 数学模型的建立 由图1可知, 单一着色剂样品的颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 由质量分数决定, 随着质量分数的变化而发生变化, 多种着色剂样品的颜色参数 L 、 a^* 、 b^* 值由参与模拟颜色的所有着色剂质量分数共同决定, 表示为 $L=f_1(x, y, z)$ 、 $a^*=f_2(x, y, z)$ 、 $b^*=f_3(x, y, z)$, 其中 x 表示柠檬黄质量分数, y 表示苋菜红质量分数, z 表示亮蓝质量分数; 由“3.2”



A- L 值和柠檬黄的散点图 B- a^* 值和柠檬黄的散点图 C- b^* 值和柠檬黄的散点图 D- L 值和苋菜红的散点图 E- a^* 值和苋菜红的散点图 F- b^* 值和苋菜红的散点图 G- L 值和亮蓝的散点图 H- a^* 值和亮蓝的散点图 I- b^* 值和亮蓝的散点图

A-scatter diagrams of lemon yellow pigment with L B-scatter diagrams of lemon yellow pigment with a^* C-scatter diagrams of lemon yellow pigment with b^* D-scatter diagrams of red pigment with L E-scatter diagrams of red pigment with a^* F-scatter diagrams of red pigment with b^* G-scatter diagrams of blue pigment with L H-scatter diagrams of blue pigment with a^* I-scatter diagrams of blue pigment with b^*

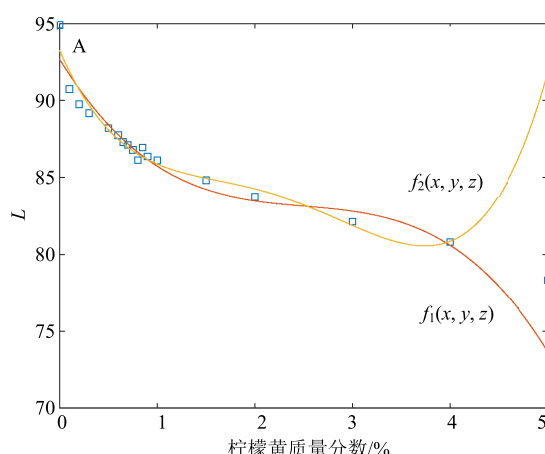
图1 单一着色剂分别与 L 、 a^* 、 b^* 的散点图

Fig. 1 Scatter diagrams of single colorant with L , a^* , and b^* value

表 3 一般曲线数学模型

Table 3 Functional equation forms of general curve

模型名称	模型方程形式
2 次曲线	$f(x)=b_0+b_1x+b_2x^2$
3 次曲线	$f(x)=b_0+b_1x+b_2x^2+b_3x^3$
对数函数模型	$f(x)=b_0+b_1\ln(x+b_2)$
指数函数模型	$f(x)=b_0+b_1\exp(b_2x)$



A-L 值与柠檬黄质量分数的多项式拟合模型 B-L 值与柠檬黄质量分数的对数拟合模型

A-the polynomial fitting model of lemon yellow pigment with L B-the logarithmic fitting model of lemon yellow pigment with L

图 2 不同曲线模型模拟曲线图

Fig. 2 Graphs of different curve models

系数的优劣,例如,由图 1 可知 L 值随 3 种着色剂质量分数的升高均呈下降趋势,用数学模型方程 $f(x, y, z)=a_0+a_1\ln(x^\alpha+a_2y^\beta+a_3z^\gamma+a_4)$ 来拟合 L 值与 3 种着色剂质量分数的关系,对方程中不同指数 (α, β, γ) 值组合做拟合,比较不同拟合的结果决定最优的组合值。表 4、5 给出 2 个不同 (α, β, γ) 值

项对实验数据分析可知,本研究采用对数模型形式进行曲线拟合。

3.3.2 数学模型方程系数的优化 为得到拟合度较高的数学模型方程,需对数学模型方程的系数进行优化,对于对数模型方程有多个系数,研究中采用均方误差 σ (指各数据偏离真实值的距离平方和的均数)和实验点误差 σ_i 的分布来判断数学模型方程

表 4 2 个不同组合 (α, β, γ) 值的拟合方程系数

Table 4 Coefficients of fitting equation for different combinations (α, β , and γ)

$\alpha=\beta=\gamma$	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4
0.5	103.531	-20.521	11.246	8.465	1.392
1.0	89.822	-7.672	194.340	99.048	0.682

表 5 2 个不同组合 (α, β, γ) 值的实验点误差 σ_i 的分布

Table 5 Distribution of experimental error σ_i for different combinations (α, β , and γ)

$\alpha=\beta=\gamma$	σ	σ_i 值的分布 (85 个实验数据点)										
		[0, 1)	[1, 2)	[2, 3)	[3, 4)	[4, 5)	[5, 6)	[6, 7)	[7, 8)	[8, 9)	[9, 10)	10+
0.5	2.42	26	30	10	10	6	3	0	0	0	0	0
1.0	4.55	22	12	7	7	10	9	10	3	1	1	3

的拟合方程系数 (a_0, a_1, a_2, a_3, a_4) 以及均方误差 σ 值和实验点误差 σ_i 的分布,表 5 中 σ_i 值的分布是 85 个实验数据点拟合误差 σ_i 在每个区间 $[n, n+1)$ 里的个数,比如 $\sigma_i=1.3$,那么 σ_i 在 $[1, 2)$ 区间里, $[1, 2)$ 的计数就增加 1 个,从表 5 可以看出 $\alpha=\beta=\gamma=0.5$,拟合均方误差 σ 小, σ_i 的分布也更集中于小值区间,因此这一拟合优于 $\alpha=\beta=\gamma=$

1.0 拟合。

3.3.3 数学模型的求解 由图 1 可知颜色参数 L 值随 3 种着色剂质量分数的增加均减小,用牛顿迭代法求解方程系数,并用“3.3.2”项方法对数学模型方程系数进行优化,得数学模型方程;同法根据图 1 的散点图变化趋势对颜色参数 a^* 、 b^* 的数学模型方程进行模拟,得方程 $f_1(x, y, z)=101.021-20.333$

$\ln(x^{0.38} + 10.404 y^{0.52} + 7.390 z^{0.46} + 1.145)$ 和 $f_2(x, y, z) = -10.48 + 7.10 \ln(x^{1.5} + 260.2 y + 9.98 z^{1.5} + 1.058) - 5.08 \ln(y^3 + 267.0 z + 0.141)$ 和 $f_3(x, y, z) = 105.95 + 10.09 \ln(x^{1.09} + 0.357 6 y^{1.29} + 0.0474 z^{1.3} + 0.002 6) - 22.45 \ln(x^{1.32} + 74.40 y^{0.61} + 69.045 z^{0.59} + 5.590)$ 。

4 如意金黄散安慰剂的颜色模拟及评价

颜色模拟的过程实质上就是建立 3 种着色剂质量分数与配制样品颜色参数 L^* 、 a^* 、 b^* 值之间的非线性映射关系，本实验所要实现的就是通过已知给定模型药物的颜色参数 L^* 、 a^* 、 b^* 值，求解出 3 种着色剂的质量分数；根据该质量分数制备安慰剂样品，测定样品的颜色参数 L^* 、 a^* 、 b^* 值并与模型药物的颜色参数 L^* 、 a^* 、 b^* 值进行比较，以评价安慰剂的模拟效果。

4.1 如意金黄散安慰剂样品制备

用色差仪测定中药复方散剂如意金黄散的颜色参数 L^* 、 a^* 、 b^* 值，结果为 $L = 68.302 5 \pm 0.800 2$ ， $a^* = 4.079 5 \pm 0.360 4$ ， $b^* = 34.484 0 \pm 0.996 4$ ，由上述均值及公式，牛顿迭代法反解出柠檬黄、苋菜红、亮蓝 3 种着色剂的质量分数，结果柠檬黄为 0.837 3%、苋菜红为 0.045 8%、亮蓝为 0.008 5%，按照“2.1”

项下样品的制备方法制备样品，平行 3 份，进行验证试验。

4.2 如意金黄散安慰剂验证样品颜色测定

按“2.2.2”项下测定方法测定验证实验样品的颜色参数 L^* 、 a^* 、 b^* 值，并与模型药物进行比较，结果见表 6。

4.3 如意金黄散安慰剂颜色评价

由表 6 可知制备出的安慰剂颜色与模型药物 ΔE 在 2.40~3.00，根据“2.3”项颜色差异评价及文献报道^[20]，判断为小色差，即安慰剂颜色模拟与模型药物基本一致，可以接受。

将如意金黄散药物与制备好的如意金黄散安慰剂放置在一起，肉眼观察比较，结果见图 3。

表 6 中药复方散剂如意金黄散的安慰剂测定结果

Table 6 Results on CIELab system of RJP placebo samples

实验编号	着色剂质量分数/%			颜色参数			ΔE
	柠檬黄	苋菜红	亮蓝	L	a^*	b^*	
模型药物	/	/	/	68.02	4.39	35.09	0
1	0.837 3	0.045 8	0.008 5	68.88	3.36	37.20	2.50
2	0.837 3	0.045 8	0.008 5	68.45	3.41	37.89	3.00
3	0.837 3	0.045 8	0.008 5	69.28	3.59	36.97	2.40

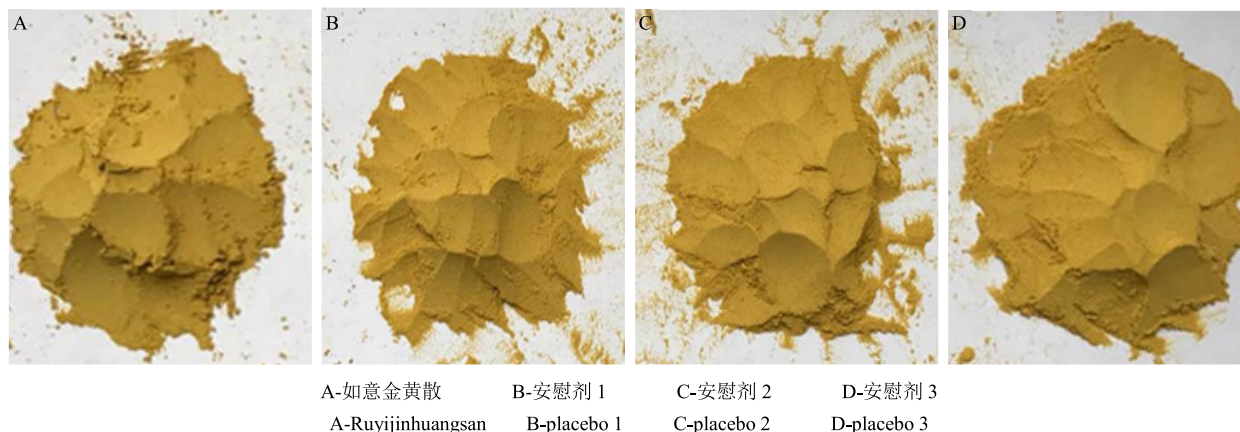


图 3 如意金黄散药物与所制备安慰剂的直观图

Fig. 3 Visual diagrams of RJP and its placebos

图 3 显示，A 较 B、C、D 稍暗，即如意金黄散药粉比安慰剂颜色稍暗，但无明显差异，与色差仪测定结果一致，因此认为制备的如意金黄散安慰剂颜色与模型药物颜色基本一致，可以接受。

如意金黄散为外用散剂，通常用食用油、蜂蜜、醋、清茶等调敷，为考查如意金黄散安慰剂颜色在使用过程中与原药物是否一致，将二者分别用食用油、蜂蜜、醋、清茶调敷，肉眼观察在颜色、性状方面无明显差异，确认制备的如意金黄散安慰剂的

颜色与模型药物基本一致，且不对通常使用方法产生影响。

5 讨论

本研究中色差仪给出的测量结果为 L^* 、 a^* 、 b^* 颜色模型，该颜色模型参数与着色剂质量分数之间为非线性关系，最初试图用较直观的 RGB 颜色模型进行模拟，但经尝试及数据转换后发现 RGB 值和着色剂质量分数之间也是非线性关系，因此最终决定采用 L^* 、 a^* 、 b^* 颜色模型进行数学模拟。

本研究用牛顿迭代法对模型函数的系数进行求解,因牛顿迭代法的求解过程存在亚稳态解和无解的情况,因此该过程较复杂,特别是对于多种着色剂的拟合情况而言较为繁琐。

虽然本研究对颜色模型、数学模型函数形式的筛选以及数学模型函数方程系数的求解等过程都比较复杂,但是,相对之前安慰剂颜色模拟的完全盲目性,计算机配色技术更加快速、便捷,为中药安慰剂制备时颜色的模拟提供了一种新的思路,一定程度上解决了中药安慰剂由于其独特色泽而难以模拟以及模拟过程中随机性、盲目性大的难题^[6]。但该方法仍需进一步的完善,例如制备的安慰剂颜色与模型药物仍有差异,着色剂的使用存在安全质疑等问题,仍需要不断的提高技术进行解决。

参考文献

- [1] 王云飞,阮新民,吴焕林,等.大型双盲临床试验中药安慰剂制备方法及效果评价研究[J].中药新药与临床药理,2011,22(3):255-258.
- [2] 黄庆花,肖静,孙艳梅,等.中药复方安慰剂的制作方法 & 质量评价[J].中医杂志,2015,56(15):1294-1297.
- [3] 张德翠,段俊国,罗涛.浅谈中药临床试验安慰剂制作中应注意的问题[J].中药药理与临床,2009,25(2):124-125.
- [4] 甘敏媚.安慰片剂的制备工艺研究[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(49):34.
- [5] 张惠,朱丹,于秋红.安慰剂在中药临床试验中的应用特点及存在问题[J].中国药物评价,2015,32(4):237-240.
- [6] 关德祺.中药临床试验对照使用的安慰剂生产工艺及质量标准的研究[D].南京:南京中医药大学,2006.
- [7] 唐旭东,卞立群,高蕊,等.中药临床试验安慰剂制作探讨[J].中国中西医结合杂志,2009,29(7):656-658.
- [8] 武胜萍,徐立鹏,郭宇,等.中国近30年临床研究中安慰剂的应用现状[J].中国中药杂志,2015,40(7):1410-1414.
- [9] 王茹茹,刘玉杰,杨添钧,等.中药安慰剂评价客观量化的思考[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(3):485-489.
- [10] 金冠钦,夏玲红,孙黎.中药制剂四草通脉胶囊安慰剂制备方法及效果评价[J].中国药师,2014,17(12):2013-2015.
- [11] 宋洁瑾,陈涛,吴疆,等.中药汤剂安慰剂制备方法及评价研究[J].辽宁中医杂志,2014,41(10):2188-2189.
- [12] 金冠钦,孙黎,夏玲红.中药制剂肾八味胶囊的安慰剂制备及评价研究[J].中国药师,2014,17(5):734-736.
- [13] 朱元昭,赵亚楠,王怀芳,等.电脑测色配色在印染中的应用及发展趋势[J].成都纺织高等专科学校学报,2017,34(2):220-222.
- [14] 薛朝华,贾顺田.计算机测色配色技术在皮革染色中的应用研究[J].陕西科技大学学报,2004,22(3):129-132.
- [15] 程凤侠,王克建,陈贵斌.计算机测色配色技术在毛皮染色中应用的研究[J].中国皮革,2004,33(15):35-39.
- [16] 黄学思,李文敏,张小琳,等.基于色彩色差计和电子鼻的槟榔炒制火候判别及其指标量化研究[J].中国中药杂志,2009,34(14):1786-1791.
- [17] 赵雷蕾,周洋,黎茂,等.基于数据化表达的中药“形色气味”研究进展及思考[J].广东药学院学报,2015,31(5):692-695.
- [18] 李文敏.电子鼻和电子舌技术及其在中药加工炮制中的应用展望[A]//中华中医药学会四大怀药与地道药材研究论坛暨中药炮制分会第二届第五次学术会与第三届会员代表大会论文集[C].焦作:中华中医药学会中药炮制分会,2007.
- [19] 武洋洋.基于多元与曲线回归分析在织物染色计算机配色中的应用研究[D].青岛:青岛大学,2013.
- [20] 尹萌萌,张秉森,邓晓丹.可靠性分析在织物染色计算机配色中的研究[J].青岛大学学报:工程技术版,2015,30(4):78-81.
- [21] 乔文峰.纸张染色与色差检测[J].纸和造纸,2003(3):66-69.