



熵权系数法的原理及其在综合评价中的应用

广东药学院 王 晖


目 录



- 多指标综合评价方法
- 熵权系数法原理
- 基于熵权系数法的促透剂促透效果的综合评价

综合评价

综合评价是利用数学方法 (包括数理统计方法) 对一个复杂系统的多个指标信息进行加工和提炼,以求得其优劣等级的一种评价方法。



多指标综合评价方法

- 目前的多指标评价方法有: 层次分析加权法 (AHP法)、相对差距和法、主成分分析法、TOPSIS法、RSR值综合评价法、全概率评分法、人工神经网络、简易公式评分法、蒙特卡罗模拟综合评价法、模糊综合评判法、灰关联聚类法、因子分析法 (FA)、功效函数法、综合指数法、密切值法

权重系数的选择

- 权重系数是指在一个领域中,对目标值起权衡作用的数值。
- 常见权重选择方法: 专家咨询权数法 (特尔斐法)、因子分析权数法、信息量权数法、独立性权数法、主成分分析法、层次分析法 (AHP法)、优序图法、熵权法、标准离差法、CRITIC法、非模糊数判断矩阵法。
- 权重系数可分为主观权重系数和客观权重系数。

- 主观权重系数 (又称经验权数) 是指人们对分析对象的各个因素,按其重要程度,依照经验,主观确定的系数,例如 Delphi法、AHP法和专家评分法。这类方法人们研究的较早,也较为成熟,但客观性较差。

- 客观权重系数是指经过对实际发生的资料进行整理、计算和分析,从而得出的权重系数,例如熵权法、标准离差法和 CRITIC法;这类方法研究较晚,且很不完善,尤其是计算方法大多比较繁琐不利于推广应用。

### 熵权系数法


信息论中的熵值理论反映了信息的无序化程度,可用来评定信息量的大小,某项指标携带的信息越多,其对决策的作用越大。熵值越小,熵权越大,则系统无序度越小。

因此,可用信息熵理论评价各指标的有序度及其效用,即由评价指标值构成的判断矩阵来确定各评价指标权重。

### 熵权系数法

优点

- 熵权系数法是一种多目标决策的有效方法 可用于优选综合考虑多种因素充分利用评价对象的固有信息,其计算结果更为客观 符合实际。
- 利用熵权系数法建立的模型充分考虑实际操作的可行性, 建立的优选预测模型科学实用。



### 熵权系数法

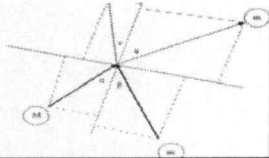
- 可定量地计算出各影响因子的权重,进而计算出各评价单元的综合评价价值。熵权系数的确定取决于待选方案的固有信息,因此称之为客观权重。运用熵权原理确定的熵权系数反映了在给定的样本和评价指标的情况下,各指标在竞争意义上的相对激烈程度,运用熵值法确定权系数具有客观性强、数学理论完善等优点,避免了个人主观意识的误差。

### 熵

- 熵指的是体系混乱的程度,它在控制论、概率论、数论、天体物理、生命科学等领域都有重要应用,在不同的学科中也有引申出的更为具体的定义,是各领域十分重要的参量。
- 熵由鲁道夫·克劳修斯提出,并应用在热力学中。后来在,克劳德·艾尔伍德·香农第一次将熵的概念引入到信息论中来。

### 熵

- 熵是系统无序程度的一个度量;
- 信息量越大,不确定性就越小,熵也越小;反之,信息量越小,不确定性越大,熵也越大。



熵

- 当系统处于几种不同的状态，每种状态出现的概率为  $p_i$ ，若  $(i=1,2,\cdots,n)$  时，该系统的熵定义为：

$$E=-\sum_{i=1}^n p_i \ln p_i$$

熵的性质

- ◆可加性：熵具有概率性质，从而系统的熵等于其各个状态熵之和。
- ◆非负性：因为状态概率  $P_i \in [0, 1]$ ，根据熵的计算公式可得系统的熵总是非负的。
- ◆极值性：当系统状态为等概率，即  $p_i = \frac{1}{n} (i = 1, 2, \cdots n)$  时，其熵最大。

熵的性质

- ◆ 对称性：系统的熵与其状态出现概率的排列次序无关。
- ◆ 加法性：相互独立的系统构成的复合系统熵（联合熵）等于独立系统熵（边际熵）之和。
- ◆ 强加性：系统A、B统计相关， $E(A/B)$ 是系统B已知时，系统A的熵，有：  
 $E(AB) = E(B)+E(A/B)$ ，  
 $E(AB) = E(A)+E(B/A)$

熵权系数法原理

假设选定的m个评价对象的n个评价指标值，构成评价指标值矩阵：

$R=(r_{ij})_{m \times n}$ ，第j个指标下第i个评价对象的比重  $p_{ij}$  为：

$$p_{ij} = \frac{r_{ij}}{\sum_{i=1}^m r_{ij}} \quad (i=1,2,\cdots,m)$$

熵权系数法原理

$P_{ij}$ 代入下式：

第j个指标的熵值为：

$$e_j = -\frac{1}{\ln(m)} \sum_{i=1}^m p_{ij} \ln(p_{ij}) (j=1,2,\cdots,n)$$



熵权系数法原理

将  $e_j$  代入下式：

第j个指标的客观权重为：

$$\theta_j = \frac{(1-e_j)}{\sum_{j=1}^n (1-e_j)} \quad (j=1,2,\cdots,n)$$

显而易见，

$$0 \leq \theta \leq 1, \sum_{j=1}^n \theta_j = 1.$$

标准化

- 为了便于分析和计算，依据选择公式把有量纲值化为无量纲值。记矩阵R中每列的最优值为 $r_j^*$ ，对该矩阵的所有元素作标准化处理；
- 若指标j的指标越大越好，则 $d_{ij}=r_{ij}/r_j^*$ ，其中： $r_j^*=\max(r_{ij})$ 。
- 若指标j的指标越小越好，则 $d_{ij}=r_j^*/r_{ij}$ ，其中： $r_j^*=\min(r_{ij})$ 。

将 $d_{ij}$ 和 $\theta_j$ 代入下式：

- 综合评价系数（熵权评价值），可表示为：
$$\lambda_i = \sum_{j=1}^n \theta_j d_{ij} \quad (i=1,2,\dots,m)$$
- $\lambda_i$  越大，则对应的整体效果越好。 $\lambda_i$  越小，则对应的整体效果越差。

透皮吸收评价研究

缺陷

- 在药物透皮吸收的研究中，有的检测指标属于越大越好型，而有的指标则属于越小越好型，如何统一指标及合理评价药物在皮肤中的渗透效果尚待研究。
- 评价促透剂促渗效果的指标如稳态流量、透皮速率和时滞等主要是采用单一指标或是多个相关指标简单的比较，并不能合理、全面地反映其促渗效果。

目前已有采用灰关联聚类法、功效函数法、模糊物元和新灰色关联分析法进行促透剂的综合评价。通过这些方法确定权重，不可避免地带有很大主观性，从而影响评价结果的客观性。  
尝试熵权系数法对其进行综合评价，避免主观性。

透皮实验过程及评价

透皮实验过程

◆ 离体皮肤的制备

小心剃去家兔背部的毛，处死后剥下背部皮肤，去除皮下脂肪组织，用生理盐水反复冲洗，直至无混浊为止。放入4℃冰箱中保存，1周内用完。

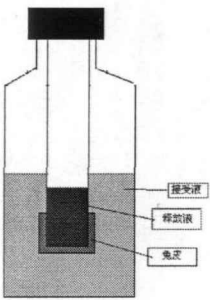


- ◆ 测定波长的选择
- ◆ 标准曲线的制备
- ◆ 回收率与精密度实验

释放液与接受液的制备

- 实验分为6组, 释放液用70%的乙醇作为溶媒制成:
- A组不含促透剂,
- B组含1%的月桂氮卓酮,
- C组含1%的薄荷醇,
- D组含2%的薄荷醇,
- E组含1%的薄荷醇和1%的月桂氮卓酮,
- F组含2 %的薄荷醇和1%的月桂氮卓酮;
- 对乙酰氨基酚的含量均为1 %。接收液为生理盐水。

透皮装置



常温下解冻皮肤进行体外透皮吸收试验, 释放液用量为0.1mL,接收液为5mL,实验温度为 $(37.0\pm0.5)^{\circ}\text{C}$ ,振速为 $150\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,扩散面积为 $0.502\text{cm}^2$ 。

2、4、8、12、24h时间点分别取4.0mL,同时补加等量的接收液。测定吸光度,并代入回归方程,计算浓度。

计算指标

- 渗透系数 ( $K_p$ ) 越大越好
- 滞后时间 ( $T_{lag}$ ) 越小越好
- 稳态流量 ( $J_{ss}$ ) 越大越好



累积渗透量(Q)的计算

- $C_n$ 为第 $n$ 个取样点的药物浓度( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ),  $C_i$ 为第 $i$ 个取样点的药物浓度( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ),  $A$ 为扩散面积。

$$Q(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})=\frac{C_n\times 5+\sum_{i=1}^{n-1}C_i\times 4}{A}$$

表 不同时间的累积渗透量 $Q(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$

组别	2	4	8	12	24
A	399.625	511.188	656.776	799.594	929.760
B	477.714	605.674	776.602	934.683	1088.400
C	480.789	615.243	792.533	943.926	1084.929
D	454.425	582.865	754.717	922.727	1079.543
E	454.370	581.911	745.627	902.831	1045.519
F	438.172	559.307	711.824	868.240	1011.393

滞后时间 $T_{lag}$ 和稳态流量的计算

以累积透过量 $Q$ 对时间 $t$ 进行线性回归,所得 $Q$ - $t$ 直线方程的斜率即为稳态流量 $J_{ss}$  ( $\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$ )。  $T_{lag}$ 可通过截距算得。

$$Q = J_{ss} + J_{ss} T_{lag}$$

渗透系数 $K_p(cm \cdot h^{-1})=J/C_0$ ( $C_0$ :扩散池中的药物初始质量浓度, $mg \cdot L^{-1}$ )。

实验结果

表 促进剂对对乙酰氨基酚透皮吸收作用的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	$J_a / \mu g \cdot h^{-1} \cdot cm^{-2}$	$K_p / cm \cdot h^{-1} \times 10^{-4}$	$T_{lag} / h$
A	39.1 ± 1.9	3.9 ± 0.2	8.6 ± 0.4
B	44.8 ± 2.9	4.4 ± 0.3	9.1 ± 0.6
C	45.4 ± 2.4	4.5 ± 0.2	9.1 ± 0.5
D	67.2 ± 20.4	6.7 ± 2.0	2.9 ± 1.3
E	65.5 ± 19.2	6.5 ± 1.9	3.0 ± 1.2
F	63.1 ± 17.9	6.3 ± 1.8	2.9 ± 1.2

不同组别的稳态流量和渗透系数相比较,其顺序依次为:

2%薄荷醇>1%薄荷醇+1%月桂氮卓酮>2%薄荷醇+1%月桂氮卓酮>1%薄荷醇>1%月桂氮卓酮>无促进剂组;

不同组别的时滞比较,其顺序依次为:

1%月桂氮卓酮>1%薄荷醇>无促进剂组>1%薄荷醇+1%月桂氮卓酮>2%薄荷醇+1%月桂氮卓酮>2%薄荷醇。

熵权系数法数据分析

- 第 $i$ 个指标下第 $j$ 个指标值的比重  $p_{ij}$  为:

$$p_{ij} = \frac{r_{ij}}{\sum_{i=1}^m r_{ij}} \quad (j=1,2,\cdots,m)$$

6个实验组的指标值的比重 $P_{ij}$

组别	1	2	3
A	0.120285	0.120179	0.241846
B	0.13776	0.137776	0.254913
C	0.139688	0.139705	0.254714
D	0.206685	0.206710	0.080705
E	0.201400	0.201425	0.084076
F	0.194182	0.194206	0.083745

j 指标的熵值

- 将第 $j$ 指标的各组数值的比重  $p_{ij}$  代入下式计算熵值。

$$e_j = -\frac{1}{\ln(m)} \sum_{i=1}^m p_{ij} \ln(p_{ij}) \quad (j=1,2,\cdots,n)$$

- 可得到 $J_{ss}$ 的熵值为0.987645,  $K_p$ 的熵值为0.987621,  $T_{lag}$ 的熵值为0.925937。

j 指标的客观权重

- 将j指标的各组数值的熵值 $e_j$ 下式客观权重。

$$\theta_j = \frac{(1 - e_j)}{\sum_{j=1}^n (1 - e_j)} \quad (j = 1, 2, \dots, n)$$

- 各指标的客观权重分别为 $J_{ss}$ 为0.125058,  $T_{lag}$ 为0.749647,  $K_p$ 为0.125294。

标准化

对有量纲数据转化为新的无量纲矩阵 $r = (r_{ij})$   
记矩阵 $R$ 中每列的最优值为 $r_j^*$ ;

- $J_{ss}$   $K_p$ 希望越大越好,  $T_{lag}$ 希望越小越好。
- $J_{ss}$ 最优值为67.2,  $K_p$ 最优数值为6.7,  $T_{lag}$ 最优值为 2.9。
- 按标准化公式计算得到无量纲矩阵。

6个实验组无量纲值

组别	1	2	3
A	0.581971	0.581392	0.333703
B	0.666521	0.666521	0.316598
C	0.675850	0.675850	0.316848
D	1	1	1
E	0.974433	0.974432	0.959902
F	0.939509	0.939509	0.963694

各促透剂组促透效果的综合评价系数（熵权评价值） $\lambda_i$ ,

- 将无量纲值和各指标权重代入下式,计算得:

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^n \theta_j d_{ij} \quad (i = 1, 2, \dots, m)$$

- $\lambda(A) = 0.395785$ ,  $\lambda(B) = 0.404202$
- $\lambda(C) = 0.406723$ ,  $\lambda(D) = 1$ ,
- $\lambda(E) = 0.96354$ ,  $\lambda(F) = 0.957639$ 。

结 果

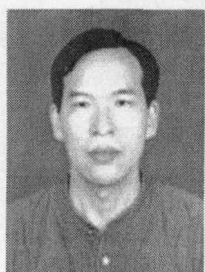
综合促透效果排序为D>E>F>C>B>A,

因此最优的促透剂组为2%薄荷醇。

- 本实验将不同浓度的薄荷醇和月桂氮卓酮联用。采用熵权系数法对对乙酰氨基酚在家兔皮肤的渗透效果进行综合评价, 结果显示2%薄荷醇的促透效果最好。
- 本研究的结果显示: 在促透剂的综合评价中, 熵权系数法可作为促透剂综合评价的一种新方法。



郑青山, 上海中医药大学教授, 研究员, 博士生导师。中国药理学会数学药理专业委员会副主任委员兼秘书长, 上海中医药大学药物临床研究中心主任, 上海中医药大学计算药理学实验室主任。Acta Pharmacologica Sinica 编委, 美国 DIA Global Forum 杂志编委, 中国临床药理学杂志编委, 中国临床药理学与治疗学杂志编委, 药物不良反应杂志编委。主要从事定量药理学研究, 以模型化与模拟手段定量评价临床药效动力学、药代动力学和药物相互作用动力学。研究方向为基于模型化与模拟化药物定量评价。



王晖, 教授, 广东药学院研究生处副处长兼学科办主任, 硕士生导师、《中国临床药理学与治疗学》杂志编委、《广东药学院学报》编委、《中南药学》编委、执业药师、中国数学药理学会常委、广东省实验动物学会理事、广东省药理学会中药药理学会常务委员、中国药理学会会员、中国药学会高级会员、国家自然科学基金评委、广东省自然科学基金评委、卫生部科研项目审评专家、广东省科技项目评审专家、广州市科技项目评审专家。长期从事皮肤黏膜药理学和数学药理学研究, 并将二者有机的结合起来, 在国内率先提出了促透剂促透效果的综合评价方法(如灰关联聚类法、TOPSIS、功效函数法等), 为促透剂的合理应用提供了理论依据。



谢海棠, 博士, 副研究员, 皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心主任, 《中国临床药理学与治疗学》杂志副主编及编辑部主任, 皖南医学院临床药学教研室主任, 中国药理学会数学药理专业委员会委员。在临床药理学及定量药理学等方面有较好的理论知识和实践操作经验。组建和发展了以中、青年为主体的药物临床评价及研究队伍。先后参加“863”重大专项、国家自然科学基金及国际合作项目等多项重点项目的研究工作。目前主持省厅级以上科研项目五项。近年来在国内外权威刊物上发表论文 50 余篇。参编专著及工具书 7 本。在国际性学术会议上做大会报告三次, 主持会议两次, 大会翻译两次。2007 年 10 月与 SFDA 合作, 在南京成功主办第一届“定量药理学与新药临床评价”国际学术会议, 任大会秘书长。



黄晓晖, 博士, 安徽医科大学药学院基础与临床药理教研室副主任, 博士, 副教授, 硕士生导师。研究方向为定量药理学与临床药代动力学, 专长于药动学和药效学的建模与模拟, 及药物评价的试验设计与统计分析。担任中国药理学会数学药理专业委员会常委、中国临床药理学与治疗学杂志编委、安徽省卫生统计专业委员会常委、安徽省医药生物技术协会理事等学术职务。近年发表论文 30 余篇, SCI 期刊收录 9 篇(第 1 作者 7 篇)。参编专著《数学药理学新论》、《临床药动学理论及应用》、《现代药物代谢动力学》、《药理实验方法学》、《中药临床药理学》等十五部。主持国家自然科学基金等科研基金 8 项(其中国家级 2 项, 省部级 2 项)。