

[综 述]

熵权法在中药制剂研究中的应用概况

雷卉艳^{1,2}, 牛晓静^{1,3}, 吴延烧^{1,3}, 于明明^{1,2}, 段晓颖^{1,3*}
(1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450003; 2. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南 郑州 450003)

摘要: 熵权法作为一种客观综合评价方法, 反映每个指标提供的信息的变化, 用熵值表示指标的相对重要性, 客观评估权重, 是一种科学的决策方法, 目前已经广泛应用于工程学、经济学、环境科学等领域。对于多指标、多对象的中药及复方制剂来说, 属性权重确定是制剂核心问题之一, 熵权法根据不同评价指标的熵值确定不同指标权重, 根据所得的综合评分来评价制剂的工艺, 使得评价结果更科学客观。本文通过查阅相关文献, 主要介绍了熵权法的评价步骤; 概述了熵权法在中药制剂中的中药提取、浸膏干燥、成型工艺等方面的应用; 通过分析熵权法在中药学科发表文章的情况, 发现近几年熵权法在中药学领域得到了广泛的应用; 讨论了熵权法的优缺点及在中药学领域具有广阔的应用前景, 以期熵权法在中药制剂中的应用提供参考。

关键词: 中药制剂; 熵权法; 应用

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)10-3348-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.026

熵是系统无序程度的量度, 因此, 对于一定的指标, 以熵值来确定其色散度。熵值越小, 离散度越大, 指标对设计评价 (即权重) 的影响越大^[1]。熵权法是一种纯粹客观的评价方法, 是衡量决策中不同信息源分散程度的加权方法之一^[2], 通过计算每个评估属性传递决策信息的能力, 计算属性之间的相对权重, 使用熵值计算指标的变化程度, 并根据每个指标的变化程度分配权重。对于某一指标的样本观测值, 信息熵较小, 指标在评估对象中的变异性较大, 这意味着该指标提供了大量有用的信息。熵权法主要根据各指标传递给决策者的信息量大小来确定权重^[3], 作为客观综合定权法, 可以避免人为因素对各评价指标加权的干扰, 使评价结果更加客观。

近年来, 熵权法在中药制剂有效成分的提取、纯化、干燥、浓缩等方面得到逐步应用。由于中药复方制剂的多成分的特点, 设置多指标检测标准已成为优化中药复方制剂工艺的重要手段^[4]。对于多对象、多指标的综合评价问题, 熵权法是一种根据参评对象所含信息量对指标客观赋权进行综合评价的科学决策方法^[5]。中药复方制剂如果以单一指标进行工艺优化, 不能保证其整体质量, 用熵权法对各指标计算权重, 根据具体情况具体分析, 以多指标综合评分作为优选最佳工艺的依据, 使结果更加合理、科学、全面、准确。本文围绕熵权法在中药提取、干燥、成型等

制剂研究中进行综述, 以期熵权法在中药制剂过程中的进一步发展提供了参考。

1 熵权法的评价步骤

参照文献 [6-11] 报道。

1.1 建立原始评价指标矩阵 (X_{ij}) mn 在制剂工艺评价体系, 有 m 个评价指标, 每个指标有 n 个试验方案, 将得到的实验数据构建原始数据矩阵。其中, $i = 1, 2, 3, \dots, m; j = 1, 2, 3, \dots, n$ 。

$$X_{ij} = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{m1} & x_{m2} & \cdots & x_{mn} \end{bmatrix}$$

1.2 计算 P_{ij} 将 “1.1” 项下原始评价矩阵改为概率矩阵, 公式为 $P_{ij} = x_{ij} / \sum_{j=1}^n x_{ij}$, 其中 P_{ij} 表示第 j 次试验在第 i 个评价指标下的概率, $0 \leq P_{ij} \leq 1$ 。

$$P_{ij} = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1n} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{m1} & p_{m2} & \cdots & p_{mn} \end{bmatrix}$$

1.3 计算各指标熵值 (H_i) 公式为 $H_i = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$,

$k = 1/\ln n_0$ 。

1.4 计算各指标熵权重 (W_i) 公式为 $W_i = (1 - H_i) / \sum_{j=1}^n (1 - H_j)$ 。

1.5 计算综合评分 M 根据综合评分优选中药制剂工艺, 公式为 $M = (Y_1/Y_{1\max} \times W_1 + Y_2/Y_{2\max} \times W_2 + Y_3/Y_{3\max} \times W_3 + Y_m/Y_{m\max} \times W_m + Y_G/Y_{G\max} \times W_G) \times 100$ 。

元素值差异越大, H_i 就越小, W_i 就越大, 表明该指标包含有价值的信息, 如果元素值相同, 则最大熵为 1, 熵权为 0。就指标而言, 如果各个评价对象的数据相同, 则该指标不包含任何有价值的信息。

2 熵权法在中药制剂方面的应用

2.1 提取工艺

2.1.1 客观赋权法 中药有效成分的提取是中药制剂最核心的内容。在中药提取的过程中, 存在如煎煮时间、煎煮次数、加水量、提取温度、提取溶剂等影响因素。中药复方制剂的多种功效主要是多成分、多靶点、多系统相互作用的结果, 所以在复方中药提取的过程中, 一般采用多指标成分对提取工艺进行考察。多属性决策的关键问题是确定属性的合理权重^[12]。赋权法是对多指标因素分析的主要方法之一, 多属性赋权包括客观赋权、主观赋权法^[13]。熵权法作为一种客观赋权法, 在中药及复方提取工艺优化方面得到了应用^[14-16], 使用熵值计算各指标的变化程度, 并根据每个指标的变化程度分配权重, 计算综合评分, 根据综合评分优选最佳提取工艺, 从而提高提取工艺优化的客观性, 为熵权法在中药提取工艺优化的深入研究提供理论基础。

付庆等^[17]采用熵权法, 以梔子中 5 种成分和浸膏率为指标计算熵值并赋予一定的权重, 得出综合评分, 将得到的最佳工艺进行验证, 各指标 RSD 均在 5% 以内, 表明该工艺可行性好、稳定性高。采用熵权法对提取工艺进行优化, 在一定程度上避免了主观因素的影响, 提高了实验研究的科学度和可信度。

周婷婷等^[18]以保肝利胆浓缩丸中有效成分的含量、干膏得率为评价指标, 采用熵权法对各指标赋权重分析。根据熵权法得出的综合评分, 优化保肝利胆浓缩丸的提取工艺。对该工艺进行验证, 各指标 RSD 均小于 3%, 表明该工艺可行。

李四海等^[19]采用熵权法对湖北海棠叶中总黄酮提取工艺进行优化, 以浸膏得率、总黄酮、根皮苷含量为评价指标, 通过熵权法计算各指标的熵权, 根据综合得分筛选得到湖北海棠叶的最佳提取工艺。

2.1.2 组合赋权法 组合赋权法是主观赋权法和客观赋权法的结合, 既能保证专家的重要指标判断, 又能保证数据信息的价值。通过组合加权获得更合适的加权, 大体上分为主观赋权法和客观赋权法两大类, 主观赋权法主要有专家调查法、层次分析法等, 客观赋权法为熵权法、主成分分析法等^[20]。这种组合赋权方法不仅在主观层面控制重要

指标的权重, 而且从客观层面通过真实反映数据传递信息, 综合评价实验结果也更赋有科学性和合理性^[21-22]。在中药提取方面, 组合赋权法结合了主观、客观 2 种赋权方法的优点, 弥补了不足, 最终的权重分析具有整体协调性, 能够客观反映不同指标之间的关系。

吴铮婷等^[23]采用序关系分析法 (G1) -熵权法结合正交试验对麻苧平肝颗粒的提取工艺进行考察, 主观和客观赋权相结合, 对天麻素、芍药苷质量分数、干膏得率等多指标综合评价, 得出最佳提取工艺, 工艺验证所得的综合评分平均值与正交实验所得的最大评分相差不大, 表明该工艺稳定可行。

韩云凤等^[24]采用层次分析法 (AHP) 确定养阴润目颗粒中总多糖、葛根素等 5 个指标的先后次序, 构建成优先判断矩阵, 赋予相对评分, 利用离差标准化方法进行数据处理, 计算各指标的熵值, 确定权重。熵权法-层次分析法计算复合权重, 相关性不显著, 表明组合赋权法所得的指标权重涵盖信息更全面, 将软件预测结合实际生产得到最佳提取工艺。

组合赋权既可以避免人为的主观选择对评价结果的影响, 造成决策失误, 又可以避免客观数据较大偏差, 影响评价效果。同时, 该方法既考虑了客观信息数据的差异, 又充分利用了原始权重信息, 避免了单纯的主观或客观权重法对权重的影响, 由于主、客观信息都能在指标权重中充分体现, 使得实验结果更加科学合理^[25-27], 尽可能减少主观误差。

2.2 干燥工艺 浸膏是中药制剂的重要中间体, 其干燥工艺是制剂过程中的关键环节, 工艺的好坏直接影响产品的质量。熵权法对受工艺影响的各个指标赋予一定的权重, 根据综合评分进行干燥工艺优化, 熵权法在优化中药浸膏的干燥工艺中得到了应用^[28-30]。中药浸膏在干燥过程中受各种干燥条件的影响, 运用熵权法评价各指标的客观规律变化, 优选干燥条件, 可减少主观因素的影响。

曹苗苗等^[31]以总皂苷和斯皮诺素含量、干燥速率为指标, 采用 G1-熵权法对指标进行综合评分, 根据综合评分并结合实际操作的可性, 得到该浸膏最佳减压干燥工艺, 并对该工艺条件进行验证, 实验数据无明显差距。柳兰等^[32]根据 G1 法和专家意见, 对阿魏酸、丹参酮Ⅱ_A 含量等 5 个指标的重要程度进行排序, 得到各指标的主观权重, 熵权法得到各指标的客观权重, 将主观和客观权重组合进行综合评分, 得到理气活血复方浸膏的最佳喷雾干燥工艺, 该工艺稳定可行。王仁杰等^[33]以水分、休止角、压缩度、枸橼酸转移率为评价指标优化乌梅浸膏真空带式干燥工艺, 用熵权法进行权重系数分配, 计算综合评分, 得到的工艺稳定可行。

2.3 成型工艺

2.3.1 挥发油包合工艺 挥发油主要是由萜类、芳香族、脂肪族、其他类 (如含氮、含硫化合物) 等化合物组成^[34]。挥发油常温下为无色或微黄色的透明油状液体, 具有特殊气味、易挥发、为亲脂性成分、易溶于有机溶剂、

稳定性差、易变质等理化特性，影响制剂的稳定性。环糊精包合可以解决挥发油在药物制剂方面受限制的问题，可增加其稳定性，掩盖刺激性气味，赋予缓释特性等。在包合物工艺优化方面采用熵权法对包合物的评价指标进行客观赋权确定权重系数，计算综合评分，优化包合工艺，使得优选的挥发油包合工艺稳定可行、提高挥发油包合率和包合物收率^[35-36]。

王光函等^[37]以挥发油包合率、包合物回收率为评价指标，采用正交试验结合熵权法对胃舒颗粒挥发油的包合工艺进行优化，根据综合评分及方差分析确定其最佳工艺，经实验验证所选工艺条件稳定可行。

成余勤等^[38]以包合率、包合物得率为评价指标优化加减当归芍药散挥发油包合工艺，计算各指标的信息熵和权重系数，根据综合评分得出最佳包合工艺，对包合物进行表征，表明该工艺稳定可靠。

2.3.2 固体制剂成型工艺 中药固体制剂主要是将中药提取物制成固体形态的制剂，成型工艺是制剂过程中重要工艺环节之一，不同辅料的用量和种类对固体制剂质量有重大影响。熵权法将评价固体制剂的多种指标转化为单一指标，即综合评分，可避免主观因素的影响，具有较强的数学理论依据^[39]，使评价结果更加客观。

陈笑宇等^[40]基于单因素实验结合 Box-Behnken 试验设计优化黄芪丹香颗粒的成型工艺，以颗粒成型率、吸湿率和休止角为指标，G1 法主观规定 3 个指标的优先顺序依次为成型率>吸湿率>休止角，熵权法客观计算权重系数，将 G1 法与熵权法得到的系数来确定组合权重系数，计算综合评分。结合生产实际和可操作性，得到最佳成型工艺。唐林等^[41]用 AHP-熵权法组合赋权对止痒润肤乳外观性状等指标进行综合权重分析，根据综合评分筛选得到最佳工艺进行验证，该工艺合理、稳定、可行。周艺林等^[42]用熵权法对片剂常用的颗粒收率、粒度分布等 5 个评价指标进行赋权，计算综合评分，比较科学和客观，结合 Box-Behnken 响应面法对复方柴金解郁片成型工艺进行优化，结果稳定可靠。

在中药制剂成型工艺中，熵权法不具有主观随机性，权重指数完全取决于属性值，具有客观、科学的优点；组合赋权法不仅能考虑专家对实际问题合理确定每个指标的排名，也能根据实际数据获取权重，减少主观误差，从而产生更科学和公平的结果，在中药制剂过程中选择合适的权重确定方法。

3 讨论

以熵权法为关键词在 CNKI 检索其在中药学学科发表的文章将近有 140 篇，在中药制剂研究中的发表有 80 篇，2012 年熵权法首次出现在中药学领域中被用于海棠叶提取工艺的优选。2012 年至 2022 年熵权法在该领域中发表的文章呈无增长期→稳定发展期→快速增长期的趋势，其中 2012 年至 2014 发表的文章为 0~1 篇，处于无增长期；2015 年至 2018 年发表的文章保持在 3 篇左右，处于稳定发展期；2019 年至 2022 年发表的文章由 2019 年的 10 篇增长

到 2022 年的 61 篇，处于快速增长期，见图 1。

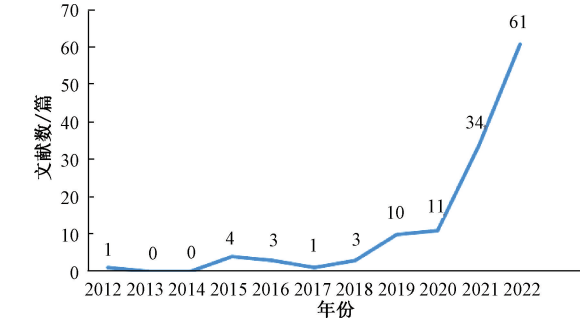


图 1 2012 年至 2022 年熵权法在中药学学科发表的文献

由于熵权法是根据实际数据获取权重，因此更容易受到样本数据的影响，对样本数据依赖性大，随样本变化权重也会发生变化，只考虑了数据的意义，没有考虑评价指标的实际情况。熵权法只在指标权重的确定过程中应用，所以使用的范围和解决的问题有限；对具有强相关性的指标，熵权法容易出现权重分配不合理的情况。

熵权法作为客观赋权评价方法，近几年在中药学领域快速发展，在中药质量评价、炮制工艺、中药配伍、中药制剂等都有应用，揭示了事物指标内在特性的相关性，提高了指标的科学性。由于中药自身的复杂性，中药制剂工艺的评判方法具有多角度、多层次的特点，单因素试验、正交试验等仍然是中药制剂工艺优化的主要手段，如采用单一指标筛选工艺，难以从整体上反映最优工艺，故工艺筛选大多采用多指标优化，熵权法就是将中药多指标成分分别赋予一定的权重并转化为综合评分，即采用转化后的单指标进行工艺参数的优选。熵权法在评估每个指标传递决策信息的能力的同时，也反映了中药多成分多靶点起效的用药特点，可为综合评价中药制剂提供数据支撑。

熵权法在中药提取、中间体干燥、成型工艺等研究领域具有广阔而美好的应用前景，随着中药药剂学的发展熵权法在中药制剂中的应用将会更加广泛，熵权法对各指标客观的赋权，将会在中药制剂中得到充分的应用。

参考文献：

[1] Li Y, Liu Y F, Li S S, *et al.* A novel multi-objective optimal design method for dry iron core reactor by incorporating NSGA-II, TOPSIS and entropy weight method [J]. *Energies*, 2022, 15(19): 7344.

[2] Qu W R, Li J H, Song W T, *et al.* Entropy-weight-method-based integrated models for short-term intersection traffic flow prediction[J]. *Entropy*, 2022, 24(7): 849.

[3] 马骏捷,唐 卉,徐丹妮,等. 基于熵权法的中国中药出口时间序列分析[J]. *现代商贸工业*, 2014, 26(10): 55-58.

[4] 李春红. 基于多指标权重分析与正交试验优选中药复方提取条件[J]. *江西医药*, 2018, 53(12): 1462-1464.

[5] 徐齐利. 熵权法综合评价系统设计与实现[J]. *软件*, 2020, 41(1): 79-84.

[6]

田 雨,李喜香,王宝才,等.基于信息熵理论星点设计-效应面法优化温肾强骨丸的提取工艺[J].甘肃中医药大学学报,2020,37(5):49-55.

[7]

赵国栋,洪 璐,王 倪,等.基于 Box-Behnken 响应面设计法结合熵权法优选脑络欣通方提取工艺[J].中南药学,2021,19(9):1848-1853.

[8]

钱怡洁,皮文霞,朱广飞,等.基于熵权法结合层次分析法和反向传播神经网络优选酒炙肉蒸制工艺[J].中草药,2021,52(22):6816-6824.

[9]

李季文,徐志伟,马新换,等.信息熵赋权法多指标综合评价四妙勇安汤发酵物的提取工艺[J].甘肃中医药大学学报,2021,38(4):40-45.

[10]

于银萍,李 林,张 婷,等.基于 AHP-熵权法结合色差原理优选猪心血丹参炮制工艺[J].现代中药研究与实践,2022,36(6):61-66.

[11]

蒲立立,徐 伟,范润勇,等.基于熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优化大黄牡丹颗粒提取工艺[J].中国现代中药,2023,25(2):375-381.

[12]

李 刚,李建平,孙晓蕾,等.兼顾序信息和强度信息的主客观组合赋权法研究[J].中国管理科学,2017,25(12):179-187.

[13]

王 莹,吴红杰,管庆霞,等.多属性决策组合赋权法优化芍药甘草汤颗粒剂提取工艺的研究[J].中华中医药杂志,2021,36(12):7288-7291.

[14]

刘淑兰,周艺林,林 鹏,等.Box-behnken 响应面法优化紫红生肌软膏的醇提工艺[J].湖南中医药大学学报,2021,41(4):528-535.

[15]

迪丽美合日·迪力夏提,杨 梅,陈 良,等.基于熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优选二陈桑贝止咳颗粒提取工艺[J].上海中医药杂志,2022,56(3):74-79.

[16]

罗紫屹,朱顺耀,周衡朴,等.乌天麻多酚提取工艺的优化[J].中成药,2022,44(5):1571-1574.

[17]

付 庆,肖学风,周钰通,等.基于熵权法多指标优化栀子中环烯醚萜类成分的提取工艺[J].中国新药杂志,2022,31(13):1265-1272.

[18]

周婷婷,王雪梅,崔旭辉,等.基于熵权法结合星点设计-响应面法优化保肝利胆浓缩丸的提取工艺[J].中国药师,2022,25(3):419-425.

[19]

李四海,高建德,陈建国,等.熵权法优选湖北海棠叶中总黄酮提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):56-58.

[20]

蒋慧峰,朱文杰.一种最优组合赋权算法[J].湖北工业大学学报,2007,22(5):78-80.

[21]

曲 彤,袁培培,张 琳,等.基于 AHP-熵权法结合 D-最优设计响应面法优化玄参蒸制工艺[J].中草药,2019,50(10):2325-2331.

[22]

代 珊,李 帅,张爱军,等.基于基准关联度和 AHP-熵权法综合评价经典名方小续命汤古今提取工艺[J].中草药,2022,53(3):726-734.

[23]

吴铮婷,李洁环,李智勇,等.G1-熵权法多指标优化麻芍平肝颗粒提取工艺[J].广东药科大学学报,2022,38(3):33-37.

[24]

韩云凤,唐 茜,石 懿,等.基于熵权法-层次分析法结合响应面法优化养阴明目颗粒的提取工艺[J].中国现代应用药学,2022,39(7):896-903.

[25]

王智群,于亚田,冯建安,等.G1-熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优化黄虎胶囊的醇提工艺[J].时珍国医国药,2020,31(5):1110-1113.

[26]

刘洪波,王秋菊,高如意,等.G1-熵权法结合正交试验优选银柏片水提工艺[J].食品与药品,2020,22(5):363-367.

[27]

吴斯宇,胡立志,唐 聘,等.清利咽喉方水提工艺的 AHP-熵权法-独立性权法结合正交试验优化[J].时珍国医国药,2021,32(10):2400-2403.

[28]

王仁杰,王凯玉,过科家,等.熵权法优选川牛膝浸膏带式干燥工艺研究[J].亚太传统医药,2021,17(2):36-39.

[29]

陈方圆,王继龙,魏舒畅,等.基于 Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的黄芪百合颗粒浸膏减压干燥工艺研究[J].中草药,2018,49(21):5100-5106.

[30]

曹苗苗,徐桂红,许明君,等.响应面法结合熵权法优化银柏片水提浸膏喷雾干燥工艺[J].食品工业,2019,40(6):73-76.

[31]

曹苗苗,许明君,于桂芳,等.G1-熵权法联合响应面法优选百清胶囊浸膏的减压干燥工艺[J].西北药学杂志,2020,35(2):196-200.

[32]

柳 兰,李 雅,郭志华,等.Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的理气活血复方浸膏喷雾干燥工艺研究[J].中草药,2019,50(11):2560-2566.

[33]

王仁杰,王凯玉,何昕炜,等.乌梅浸膏真空带式干燥工艺的优化[J].中成药,2021,43(2):468-471.

[34]

王晓霞.天然植物精油粘胶纤维提萃取技术及性能测试[J].粘接,2022,49(10):131-135.

[35]

郝佳旭,查丽春,范 晓,等.基于信息熵权法优选香果健消片挥发油羟丙基- β -环糊精包合工艺及其表征[J].中草药,2022,53(13):3962-3971.

[36]

于亚田,王智群,冯建安,等.基于 Box-Behnken 及 PCA-G1-熵权法优选香青乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺[J].中草药,2019,50(15):3631-3636.

[37]

王光函,姜 鸿,刘 晶,等.基于多指标综合评分法优选化胃舒颗粒挥发油包合工艺[J].中草药,2020,51(6):1537-1541.

[38]

成余勤,石森林,来平凡.基于熵权法和正交设计优化加减小茴药散挥发油的 β -环糊精包合工艺[J].中草药,2021,52(10):2951-2957.

[39]

刘孝平,刘 路,邹雨珂,等.基于熵权法的响应面优化罗望子果肉活性物质酶法浸提工艺[J].热带作物学报,2020,41(5):1013-1021.

[40]

陈笑宇,李冬冬,赵诗聪,等.基于 G1-熵权法和响应面设计优化黄芪丹香颗粒的成型工艺[J].特产研究,2022,44(4):8-14.

[41]

唐 林,鹿爱娟,王 璐,等.止痒润肤乳成型工艺的优化[J].中成药,2022,44(11):3614-3618.

[42]

周艺林,刘淑兰,夏新华.复方柴金解郁片成型工艺的优化[J].中成药,2021,43(11):3113-3118.