

房室模型的建模和辨识在生理动力学中的应用

赵 似 兰

(北京医学院数学教研组)

一、几个基本概念^[1]

1. 房室的概念

房室模型最初是为了研究药物在有机体内的分布、吸收、代谢和排泄等过程,即药物动力学问题而引入的。早在 1937 年, Teorell 就第一次提出了如图 1 的三房室模型^[2]。1948 年 Sheppard 第一次运用了房室 (compartment) 的名称^[3]。

房室是指有一定容量的容器,内含任一时刻都均匀分布着的物质(或能量)的单一独特的形式,可以应用物质平衡原理描述它。这是实际问题的一种简化模型。

在一个房室中,我们可以用函数 $x(t)$ 表示 t 时刻房室内物质的含量,用 V 表示房室的容量。

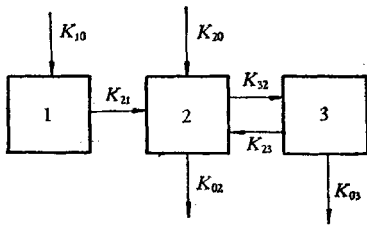


图 1 Teorell 的药物动力学模型

2. 房室间物质交换的速率系数

考虑有几个房室组成的系统,我们称 $x_i(t)$ $i = 1, 2, \dots, n$ 为系统的状态变量。每两房室间,可用速率系数 K_{ij} 表示由第 j 个房室流入第 i 个房室的速率。在图 1 中,用由第 j 个房室引出的指向第 i 个房室的矢量来表示物质的流向。房室亦可以和环境(记作标记为 0 的房室)进行交换。从物理意义看,应有 $K_{ij} \geq 0$, $ij = 0, 1, \dots, n$ 。

3. 房室系统结构的数学描述

按照物质平衡原理,在任一时刻 t , 第 i 个

房室 ($i = 1, 2, \dots, n$) 中物质改变速率 $\frac{dx_i(t)}{dt}$ 应等于环境及其他房室对第 i 房室的输入速率 $K_{ij}x_j$ ($j = 0, 1, 2, \dots, n, j \neq i$) 之和减去第 i 房室对环境及其他房室的输出速率 $K_{ji}x_i$ ($j = 0, 1, \dots, n, j \neq i$) 之和。因此有下列一阶 n 个微分方程组:

$$\begin{cases} \frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n (K_{ij}x_j - K_{ji}x_i) - K_{0i}x_i \\ 0 \leq t < \infty \end{cases} \quad (1)$$

初始条件为 $x_i(0) = x_{0i}$ ($i = 1, 2, \dots, n$)

对此一阶微分方程组,在适当的条件下,可由实验值辨识出速率系数 K_{ij} ,从而求出一切状态变量 $x_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, n$ 。

二、建立模型

能否把实际问题化成一个房室模型的关键是分析清楚下列三个方面:

1. 究竟理想化的房室所表示的物质内容是什么,是否可以合理地看作每时刻都呈均匀分布状态,房室间的物质转移是否遵从物质平衡原理。

2. 能否确定模型中应含房室的个数,即确定系统的阶数;如果不能,可假设几种可能情况,分别作系统参数辨识,最后选择其中理论解和实验值拟合得最好的为最适模型。

3. 定出各房室间的联系方式,确定 K_{ij} 的性质,是常数还是时间 t 的函数,还是 $x_i(t)$ 的函数。即确定系统方程的类型是常系数线性系统还是时变系统,还是非线性系统。不同性质的

K_{ij} , 系统辨识的方法完全不同。

以上三方面的分析依赖于研究对象本身的性质和研究课题的目的, 这就必须深入把握专业知识, 这是合理建模的关键。以下列举我们实际工作中的建模过程。

1. 比较两种药物在人体内动力学特性的二房室模型

此课题的目的是比较国产抗绿脓杆菌新药呋苄青霉素和英国进口的抗绿脓杆菌药羧苄青霉素在人体内的药物动力学特性。模型中所需房室的个数, 决定于药物在体内的分布性质及研究问题的要求。羧苄青霉素完全是由肾脏通过尿排泄的药物, 一般可用图 2 的模型, 中心房

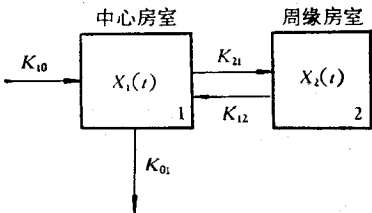


图 2 羧苄青霉素体内分布的房室模型

室表示血液及血液附近和血液中有相近的药浓度的组织液部分, 周缘房室表示距血液较远和与血中药浓度明显不同的组织液浓度。我们由实验资料辨识出模型参数, 发现此模型的理论解和实测的羧苄血浓度曲线拟合得很好, 因此模型是合理的。由实验得知呋苄青霉素有肾外排泄途径。据文献[6]报道, 应采用较复杂的模型为好。但我们的目的是比较两药的临床治疗效果, 在临床有效的浓度范围内, 我们发现呋苄青霉素和两房室模型的理论解亦符合得很好, 因此我们认为在本研究中, 呋苄亦可采用两房室模型。

模型确定后, 我们以同样的药量, 同样的输注方式在不同时间注入同一组正常人, 由两者的实验血药浓度曲线辨识出两者的理论血药浓度曲线和组织中药浓度曲线, 并发现呋苄青霉素在血中的平均浓度是羧苄青霉素的 3.33 倍, 在组织液中的浓度是羧苄青霉素的 3.01 倍。我们的临床经验亦证实了只需用羧苄剂量的 1/3 到 1/4, 呋苄就可有效地控制重症绿脓杆菌感

染^[4,5]。这一事实说明模型是合理的。

2. 选择新药合理用药方案的三房室模型

目前临床试用呋苄青霉素抢救重症流脑病人, 是采用每日静脉点滴一次, 时间四小时, 总药量是 2000 万单位的经验方案。我们试用建模方法预测各种不同用药方案, 即药物在脑脊液中的理论生物利用度 (即药浓度或药量时间曲线对时间 t 的积分) 如图 3。用此定量比较各种用药方案的优劣。因为呋苄在脑脊液中的浓度比在血中及在组织液中低若干倍, 因此在模型中必需将它从周缘组织的平均浓度中分离出, 建立一个新的房室。因脑脊液通过血脑屏障和血液相联系。故考虑为图 4 的三房室模型。

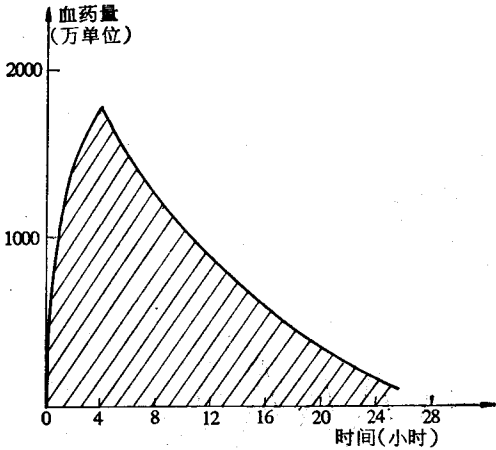


图 3 呋苄青霉素在血中的生物利用度 (阴影部分的面积) (每天一次静脉点滴 4 小时共 2000 万单位)

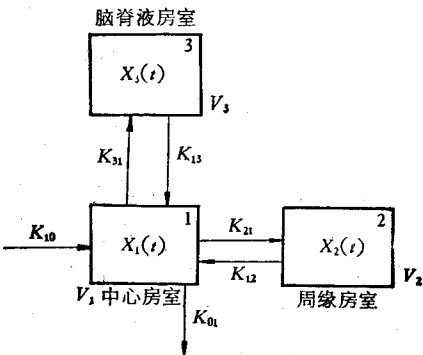


图 4 分析脑脊液中药浓度时间曲线的三房室模型

因为图 4 的模型中有 t 个参数 $V_1, V_2, V_3, K_{12}, K_{21}, K_{31}, K_{13}$, 不可能单靠测试的血浓度曲

线作输出全部辨识出来。为检验模型的合理性,我们希望测出药物在脑脊液中的浓度时间曲线。但这种测量不能在人体中进行。为检验模型我们选用正常狗作试验,在一定用药条件下,测其血药浓度时间曲线和脑脊液中的药浓度时间曲线,结果说明狗的脑脊液中药浓度分布符合图4的三房室模型,只是脑脊液中的药浓度高峰值比血浓度高峰值延晚约1小时,即需在 $x_1(t)$ 到 $x_3(t)$ 处增加一延时元件。

按此模型,我们提出了每日用药1200万单位,分成6份,首次用两份,以使体内产生一高浓度,有利于杀菌和抑菌,然后每4小时一次(6, 10, 14, 18, 22小时),每次静脉点滴1小时(如图5),以使脑脊液中药浓度始终保持在临床有效浓度之上,其生物利用度远超过每日一次用药。但究竟正常狗的渗透速率 K_{13} , K_{31} 和流脑病人的渗透速率是否一致,尚需作进一步临床检验和估计。

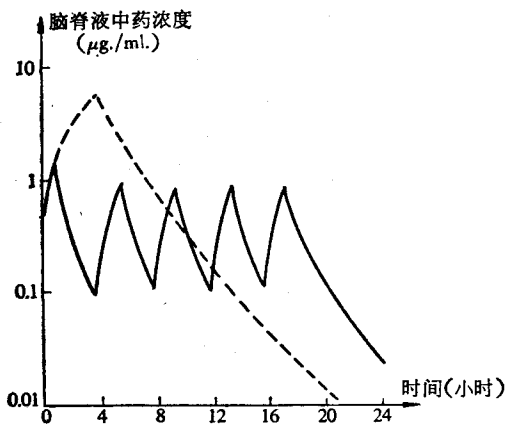


图5 一次用药和五次共用药的生物利用度比较

-----: 一次用药2000单位,点滴4小时
 —: 五次用药共1200万单位(分为6份,首次两份)。每次点滴1小时,4小时点滴一次

3. 测算人体内药物和血药蛋白结合率的模型

这项工作我们和天津市药物研究所、科学院自动化所协作正在继续进行中。实际工作的体验使我们认识到不同的药物,应有不同的模型。例如用平衡透析法对3H羟基斑蝥胺测得大鼠血浆的体外结合率是13.9%。对此药我们建立了一个类似于图4的三房室模型,令中心房

室体积为 V ,表示血浆中游离部分的药量,令第3房室的体积亦为 V ,表示血浆中结合部分的药量。 V_2 仍表示组织液房室的体积。我们能从实验中测得的是血中总药浓度 $c(t) = x_1(t)/V + x_3(t)/V$,并可估计出大鼠血浆总容量为10%ml/g。此模型是局部可辨识的,即有四组解。按照解的可能存在范围,我们估算出药物在稳态时与血浆中蛋白结合率为15%,基本和体外实验资料符合,说明模型是合理的。最近又作了不同浓度的长效磺胺(SMP)体外血浆蛋白结合率的测试实验,并希望建立SMP的蛋白结合过程模型。我们先试用线性模型,基本不符合实验资料,后又改用Schoenemann等^[7]建立的一房室的非线性蛋白结合模型如图6,把中心房室分成两个子房室,其中一是结合蛋白浓度 c_b ,一是游离蛋白浓度 c_f 。令

$$c_b = \frac{p}{K_d + c_f} c_f,$$

其中 p 是最大结合药浓度, K_d 是结合常数,但经检验,此模型仍不能很好的和实验资料拟合。为了改进模型,我们按照药理学知识假定有几个结合成分,即

$$c_b = \sum_{i=1}^n c_{bi} = \sum_{i=1}^n \frac{p_i c_f}{K_{di} + c_f}$$

将它们分成两类,一类在结合位置饱和,另一类难于饱和。 $(K_{di} \gg c_f)$ 即

$$c_b = [p_1/(K_{d1} + c_f) + p_2/(c_{d2} + c_f)] c_f$$

令 $\frac{p_2}{K_{d2}} = K'$ 即

$$c_b = \left(\frac{p}{K_d + c_f} + K' \right) c_f \quad (2)$$

按关系(2)求出的蛋白结合率比前者和实验符合得较好,但仍不够满意。因此又改用二房室非线性模型如图(7),中心房室包含两个子房室

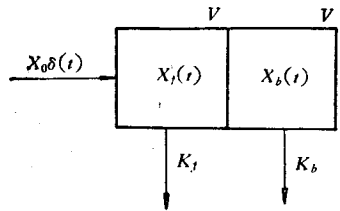


图6 SMP的血浆蛋白结合的一房室模型

以(2)式相联系。这样辨识的结合率和实际符合得最好,其结果见表1。可见图7的模型是可以接受的。

表1 图7模型的理论蛋白结合率和实测
体外蛋白结合率比较

c_j		1.19	5.68	37.40	188.0
c_b	体外观察纯血浆	13.4	61.4	126.0	225.0
	计算值				
	剂量 200mg/kg	11.1277	39.5419	105.726	229.664
	剂量 300mg/kg	11.284	40.5982	110.477	238.92

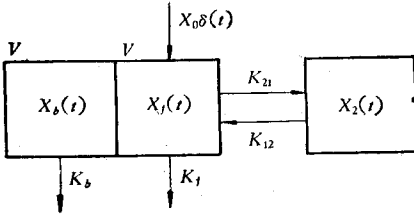


图7 SMP的血浆蛋白结合的二房室模型

三、房室模型的辨识举例

对已明确建立了房室线性模型的问题,系统辨识问题就是由实验值估计速率系数 K_{ij} 及定出 V_j 。这样就能求出一切状态变量 $x_j(t)$ 及药浓度曲线 $c_j(t)$ $j = 1, 2, \dots, n$ 。对模型还不十分肯定的问题,即模型中房室的个数及房室间联系有多种可能时,可分别假设几种可能的模型。因为一般来说,药物动力学问题是属于三房室以下的线性模型^[1],因此可对设想的有限个可能模型分别用最小二乘辨识方法,选其与实践资料拟合得最好的为最优模型。在一般的药物动力学问题中,主要的输入方式是瞬时静脉注射一定药量 x_0 , 或在一个时间区间 $[0, \tau]$ 内匀速给药,总量为 x_0 , 对这两类输入(1)型的常系数线性方程组均可用拉普拉斯变换法求解。停止用药后,其解(血中药浓度等)一般为 n 个不同衰减率的指数函数的线性组合。现以二房室为例有

$$x_i(t) = A_i e^{-\alpha_i t} + B_i e^{-\beta_i t} \quad (i = 1, 2) \quad (3)$$

我们可以先由给药量 x_0 , 给药时间 τ 及给药停止时刻测出的血中药浓度算出 V_1 。把第一房室中的理论药浓度 $c_1(t)$ 表示成

$$c_1(t) = A e^{-\alpha_1 t} + B e^{-\beta_1 t} \quad \text{其中} \quad (4)$$

$$A = A_i/V_1 \quad B = B_i/V_1$$

如果按事先设计的实验计划,在停药即刻 $t_0=0$ 时及停药后的各时刻 $t_1, \dots, t_m$ 测出血中药浓度值 $\hat{c}_1(t_K)$, 按照最小二乘系统辨识方法,可以找出(4)中和实验值拟合得最好的曲线,即求出一组 A, B, α_1, β_1 的具体数值 $A_0, B_0, \alpha_1^0, \beta_1^0$, 以这组数值给得的浓度曲线(称模型的理论曲线)

$$c_1(t) = A_0 e^{-\alpha_1^0 t} + B_0 e^{-\beta_1^0 t} \quad (5)$$

和实验曲线 $\hat{c}_1(t_K)$ 拟合得最好。也就是求

$$\delta = \sum_{k=1}^m (A e^{-\alpha_1^0 t_K} + B e^{-\beta_1^0 t_K} - \hat{c}_1(t_K))^2 \quad (6)$$

中使 δ 达到最小值的一组数 $(A_0, B_0, \alpha_1^0, \beta_1^0)$ ⑥式中 δ 是 A, B, α_1, β_1 的四元函数, $(A_0, B_0, \alpha_1^0, \beta_1^0)$ 是 δ 的最小值点,用多元函数求极值的方法,可通过电子计算机程序算出 $A_0, B_0, \alpha_1^0, \beta_1^0$ (可用最速下降法或麦夸脱法或单纯形搜索法等计算程序,一般用 Basic 语言在微型计算机上即可计算)。然后根据微分方程中根与系数的关系可由 $A_0, B_0, \alpha_1^0, \beta_1^0$ 求出各速率常数 K_{12}, K_{21}, K_{01} 及 $x_2(t)$, 并由系统分析的理论可以由 K_{12}, K_{21}, V_1 求出 V_2 , 从而可求出组织液中的药浓度曲线 $c_2(t)$ 。二房室模型的辨识参数的详细计算过程请参阅[8]。

至于非线性图7模型的辨识,我们可由图列出非线性方程组:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -(K_{21} + K_1)x_1(t) - K_b x_b(t) + K_{12} x_2(t) \\ \frac{dx_2}{dt} = K_{21} x_1(t) - K_{12} x_2(t) \end{cases} \quad (6)$$

因我们只能测出血中结合和游离药的总浓度 $x(t)/V = x_1(t)/V + x_b(t)/V$, 故需按此式和(2)式结合将 $x_1(t)/V$ 及 $x_b(t)/V$ 表达成 $x(t)/V = c(t)$ 的关系式,在(6)中消去 $x_2(t)$ 再消去 $x_1(t)$ 及 $x_b(t)$, 最后得 $c(t)$ 的二阶非线性微分方程。我们用随机搜索法和微分方程数值解法相结合,可辨识出参数及解。

四、模型的检验

模型是实际问题的简化。这种简化是否抓

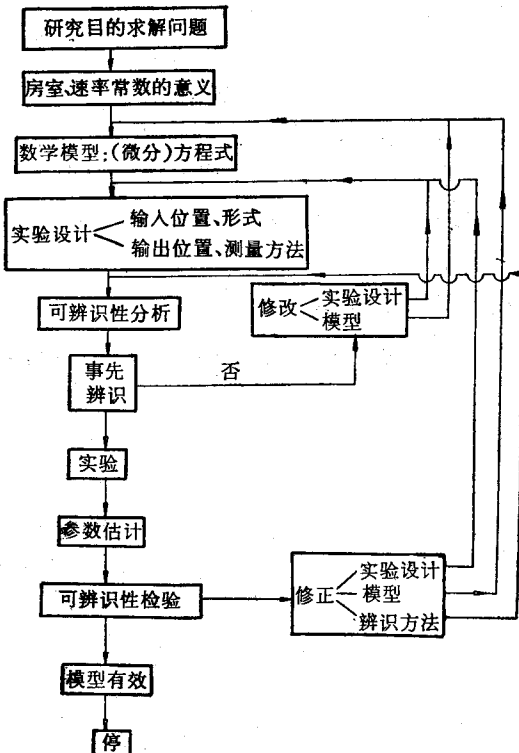
住了问题的本质,是否合理,检验它的唯一准则是观察在各种不同输入条件下,模型的理论预测值是否和观察的实验结果一致;如果不一致,就必须修正模型或修改辨识方法。一般说观察值和理论预测值之差(亦称残差)的平方和即:

$$Q = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (y_k - f(K))^2$$

其中 y_k 是实验观察值, $f(K)$ 是 t_k 时的理论预测值, Q 的大小可以反应模型的符合程度。如果某实际问题的结构不很明确,估计有多种不同的可能模型(即黑箱房室模型辨识)我们可按各种模型分别作辨识,最后选用其中 Q 值最小者为较优模型。

选用了模型,仍需不断在实际中检验,不断修正,才能保证模型有实用价值。

总结起来,建模、辨识、检验可按如下步骤进行:



五、辨识结果的实际价值

我们仅就实际工作的体会来说明其不完全

的一些方面:

1. 为药物及生理动力学研究开辟新思路。通过模型化的方法,选出合理模型,进而可以用计算方法求得一些用测量方法无法获得的信息。如组织中的药浓度,体内的血浆蛋白结合率等。这些参数的估值,对研究药物疗效、毒性等都很有用。这启示我们,今后可进一步对一些血浆蛋白结合率较高的药物逐一地建模辨识,求出其蛋白结合率,作为反映该药特性的一种药物动力学参数,这在理论上和实践上都是有意义的。

2. 用模型化的方法预测药物及生理物质在体内的动力学过程,有助于使我们的临床医学和研究工作由经验上升到理论,上升到定量客观的分析。对合理分析药效、毒性,提出合理用药方案等均有实际意义。

3. 房室模型还可进一步推广应用到生物医学的各方面,如放射性核素在体内的分布、排泄规律的测定,毒物在体内的沉积过程等等。我们正在进一步探索这方面的应用工作。

参考文献

- [1] Brown, R. E.: *IEEE Trans on Biomedical Engineering*, Vol. BME-27(1), 1980.
- [2] Teorell, T.: *Int. Pharmacodynamic Théropic*, 57, 205, 1937.
- [3] Sheppard, C. W.: *J. Appl. Phys.*, 19, 70, 1948.
- [4] 北京医学院第一附属医院抗菌素研究室:《中华医学杂志》, 1978年, 第58卷, 第1期。
- [5] 北京医学院第一附属医院抗菌素研究室:《中华医学杂志》, 1978年, 第58卷, 第3期。
- [6] Karba, R. et al.: *Proc. of the IFAC 7th Congress*, 577, 1978.
- [7] Schoenmann, P. T. et al.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 226, 16, 1973.
- [8] Gibaldio, M. et al.: *Pharmacokinetic*, 1975.

[本文于1981年8月26日收到]