

## 基于改进单纯形算法的药物动力学参数计算

刘利斌<sup>1</sup>, 张文<sup>2</sup>, 谢竹诚<sup>1</sup>

(1. 广西民族大学 数学与计算机科学学院, 南宁 530006; 2. 东华理工学院 数学与信息科学学院, 江西 抚州 344000)

**摘要:** 基于改进的单纯形算法和残数法, 对药物动力学房室模型中的有关参数计算进行了研究。通过实例表明, 将改进的单纯形算法和残数法相结合得到的混合算法其计算精度高、收敛速度快、具有很好的稳定性, 而且该算法对初值的选取要求不高, 故有一定的实用价值。

**关键词:** 药物动力学; 房室模型; 改进单纯形法; 残数法

中图分类号: R911

文献标识码: A

文章编号: 1671-8798(2007)01-0004-03

## Pharmacokinetics Parameter Calculation Based on Improved Simplex Method

LIU Li-bin<sup>1</sup>, ZHANG Wen<sup>2</sup>, XIE Zhu-cheng<sup>1</sup>

(1. College of Mathematics and Computer Science, Guangxi University for Nationalities, Nanning 530006, China;  
2. College of Mathematics and Informational Science, East China Institute of Technology, Fuzhou 344000, China)

**Abstract:** By using improved simplex method and residuals method, a calculation based on the parameters of compartment model of pharmacokinetics is presented. It is shown from numerical results that the accuracy of the combinative method of the former two methods is much better, the convergence rate faster, and the stability higher. Furthermore, the combinative method has little requirement on choosing initial value, thus it's very useful for our practice.

**Key words:** pharmacokinetics; compartment model; improved simplex method; residuals method

药物动力学(pharmacokinetics)简称药动学,系应用动力学(kinetics)原理与数学模式,定量地描述与概括药物通过各种途径(如静脉注射、静脉滴注、口服给药等)进入体内的吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)和排泄(Elimination),即 A. D. M. E. 过程的“量时”划化或“血药浓度经时”变化的动态规律的一门科学。药物动力学的一个目的是以建立数学模型的方法来研究机体内药物的吸收、分布和消除等过程随时间变化的规律,所建立的数学模型

也有许多种,例如:房室模型、消除动力学模型和非线性模型等等。传统的药物动力学中使用的数学模型是房室模型<sup>[1-3]</sup>。本文将主要研究二室模型

$$y = c_1 e^{-\alpha_1 t} + c_2 e^{-\alpha_2 t} + c_3 e^{-\alpha_3 t} \quad (1)$$

中的参数计算问题。其中  $c_i, \alpha_i, i = 1, 2, 3$  为所要求的参数。

当今,计算药物动力学模型中各参数的常规方法是残数法<sup>[4]</sup>。然而,残数法计算的结果误差比较大,不适宜作精确的计算。随着计算机技术的发展,国

收稿日期: 2006-11-11

基金项目: 东华理工学院校长基金资助项目(DHYK0526)

作者简介: 刘利斌(1982—),男,湖南冷水江人,硕士研究生,研究方向为样条函数、微分方程。

内外一些学者提出了另一些计算方法,比如高斯-牛顿法、微机图解法、Hartly、Marquardt(阻尼算法)、遗传算法<sup>[5]</sup>等;也有专门用来计算药物动力学参数的软件,其中多数软件要求用户输入的初值是通过试探法和图解法得到。

本文将根据药物静脉滴注期间血药浓度的测量值,将二室模型的参数计算问题转化为一个参数最优化问题。在求解该参数最优化问题时,首先利用传统的残数法计算出参数近似值,然后以残数法的计算值作为改进单纯形法的初始值进行求解,最后得到参数的最优近似解。

## 1 改进单纯形算法原理

单纯形是应用规则的几何图形,通过计算单纯形顶点的函数值,再根据函数值大小的分布来判断函数变化的趋势,然后按一定的规则搜索寻优的方法<sup>[6,7]</sup>。该方法因步长固定,具有不能加速的缺点。改进单纯形法是在单纯形法的基础上对步长作适当修改得到的寻优方法,在很多实际问题中应用广泛,其具体的算法步骤如下:

1) 选定一个初始单纯形,它的  $N+1$  个顶点

$$X^{(i)} = X^{(0)} + \lambda_i e_i, i = 1, 2, \dots, N,$$

其中  $X^{(0)}$  为初始点,  $e_i$  为  $N$  维单位向量,  $\lambda_i$  是一个由问题的特性而猜想的常数。

2) 计算  $f(x)$  在这  $N+1$  个顶点上的值

$$f_i = f(X^{(i)}), i = 1, 2, \dots, N+1.$$

且记

$$f_L = f(X^{(L)}) = \min_{1 \leq i \leq N+1} \{f_i\},$$

$$f_H = f(X^{(H)}) = \max_{1 \leq i \leq N+1} \{f_i\},$$

$$f_G = f(X^{(G)}) = \max_{\substack{1 \leq i \leq N+1 \\ i \neq H}} \{f_i\}.$$

对于求极小值点的问题来说,显然认为  $X^{(L)}$  是最好的点,  $X^{(H)}$  是最坏的点,  $X^{(G)}$  是次坏的点。

3) 构造一个新的单纯形,它保留最好的点  $X^{(L)}$ ,另外,要用一个比较好的点  $X^{(N)}$ (至少应比  $X^{(H)}$  好)去代替最坏的点  $X^{(H)}$ ,具体做法如下:

首先,求除去最坏点  $X^{(H)}$  以后的  $N$  个点的重心

$$X^{(c)} = \frac{1}{N} \left( \sum_{i=1}^{N+1} X^{(i)} - X^{(H)} \right),$$

和求出  $X^{(H)}$  关于  $X^{(c)}$  的反射点

$$X^{(R)} = (1 + \alpha) X^{(c)} - \alpha X^{(H)},$$

其中  $\alpha > 0$  为反射系数。

然后,计算  $f_R = f(X^{(R)})$  并与  $f_L$  进行比较:

① 若  $f_R \leq f_L$ ,表明反射成功,进行扩展,即求

$$X^{(E)} = v X^{(R)} + (1 - v) X^{(c)}$$

其中  $v > 1$  为给定的扩展系数。若  $f_E < f_L$ ,就以  $X^{(E)}$  作为  $X^{(N)}$ ,否则让  $X^{(R)}$  作为  $X^{(N)}$ 。

② 若  $f_R > f_L$ ,此时如果  $f_R < f_G$ ,则  $X^{(R)}$  点比次坏点  $X^{(G)}$  要好些,则取  $X^{(N)} = X^{(R)}$ ,否则,若  $f_R < f_H$ ,则用  $X^{(R)}$  代替  $X^{(H)}$ ,令

$$X^{(N)} = \beta X^{(H)} + (1 - \beta) X^{(c)}.$$

总之,得到了一个新的顶点  $X^{(N)}$ 。

③ 如果  $f_N < f_H$ ,则  $X^{(N)}$  比  $X^{(H)}$  好,用  $X^{(N)}$  代替  $X^{(H)}$  得到一个新的单纯形,上述过程可重复进行下去,即此时转到 ②。如果  $f_N \geq f_H$ ,表明单纯形太大,缩小原来的单纯形,令

$$X^{(i)} = \frac{1}{2} (X^{(i)} + X^{(L)}), i = 1, 2, \dots, N+1$$

对缩小后的新单纯形继续迭代,即转到 ②。

4) 终止条件

① 若  $\frac{2 | f(X^{(H)}) - f(X^{(L)}) |}{| f(X^{(H)}) | + | f(X^{(L)}) |} < \epsilon$ ,迭代停止。

② 若迭代次数超过指定的最大允许值,停止迭代,表示迭代失败。

## 2 基于改进单纯形法与残数法的参数计算及其应用

### 2.1 扩展系数的确定及初始值的选取

在上述的改进单纯形算法中,扩展系数的大小影响着实际的计算结果。本文在利用改进单纯形算法计算药物动力学参数时,经过计算发现,当扩展系数取 2.65 时,其计算的结果较好。而在用改进单纯形法计算最优化问题时,通常初始值的选取对最优化问题的计算结果有较大影响。因此,根据文献[4],首先采用残数法来估计参数值,然后以此为改进单纯形法的初值进行优化计算,最后得到药物动力学模参数的最优近似值。

### 2.2 计算实例

某药物符合双室模型,口服药量  $D_0 = 10.696$  mg,中央室的表现分布容积  $V_c = 101$  mL,吸收分数  $F = 1$ 。测得 12 个时间点的血药质量浓度结果见表 1,根据表 1 中的数据来确定血药浓度与时间的关系。

表 1 测得 12 个时间点的血药质量浓度  $\mu\text{g/mL}$

时间/h	0.1	0.3	1	2.5	7.5	10
质量浓度	0.417	1.190	3.342	5.861	6.205	5.318
时间/h	15	20	25	30	40	50
质量浓度	3.785	2.783	2.139	1.704	1.152	0.810

2.2.1 初始值估计 根据文献[9],利用残数法估计参数的初始值,得到药物动力学的二室模型为

$$y = 11.2928e^{-0.1545t} + 4.7033e^{-0.0352t} - 15.996e^{-0.4042t} \quad (2)$$

该模型的拟合效果见图 1 和图 2,其中图 1 为拟合数据与测量数据对比图,图 2 为拟合数据与测量数据之间的误差图。

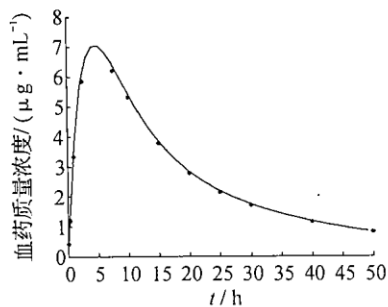


图 1 对比图

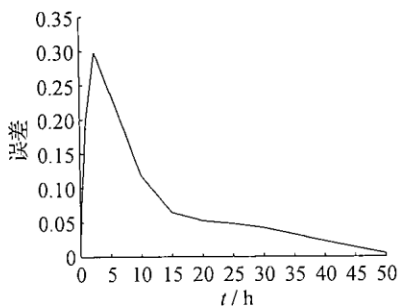


图 2 误差图

2.2.2 药物动力学参数优化模型 建立如下优化模型:求参数  $c_1, c_2, c_3, \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ , 使得

$$E = \min \sum (y(t) - l(t))^2 \quad (3)$$

成立,其中  $y(t)$  表示模型(1)在  $t$  时刻的血药质量浓度; $l(t)$  表示在  $t$  时刻的测量值。

显然,上述模型是一个无约束条件优化问题,求解该问题的方法有许多。本文采用改进的单纯形算法与残数法相结合对该模型进行求解。首先,以残数法得到参数的计算值作为改进单纯形法的初始值,然后利用改进单纯形法进行求解,得到最优近似解  $c_1 = 10.6093, c_2 = 4.1696, c_3 = -14.7790, \alpha_1 = -0.1410, \alpha_2 = -0.0330, \alpha_3 = -0.4$ , 即得药物动力学的二室优化模型为

$$y = 10.6093e^{-0.1410t} + 4.1696e^{-0.0330t} - 14.7790e^{-0.4t} \quad (4)$$

该模型的拟合效果见图 3 和图 4,其中图 3 为拟合数据与测量数据对比图,图 4 为拟合数据与测量数据之间的误差图。

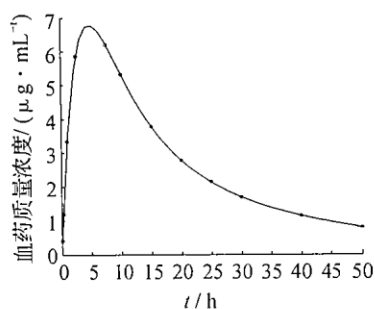


图 3 对比图

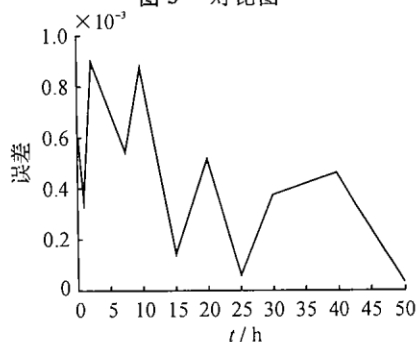


图 4 误差图

### 3 结 语

综上所述,将残数法得到的计算值,作为改进单纯形法的初始值,然后求解一个无约束参数优化问题,所得药物动力学的二室模型拟合精度有明显的提高,且局部误差阶为  $O(10^{-3})$ 。该结果说明了本文提出改进的单纯形算法与残数片两者相结合的方法,具有高精度的特点,同时又克服了改进的单纯形法可能由初始值选取所造成计算结果的不稳定性。因此,改进的单纯形法和残数法两者相结合的方法是适合药物动力学模型参数计算的。

### 参考文献:

- [1] 姜启源,谢金星,叶俊,等. 数学模型[M]. 3版. 北京:高等教育出版社,2003:153-157.
- [2] 杨桂通. 医用生物力学[M]. 北京:科学出版社,1994:391-405.
- [3] 周喆,何雁. 医药数学实验[M]. 北京:科学出版社,2001:50-62.
- [4] 张继稳,裴小兵. 残数法计算单室模型药物血管外多剂量给药的吸收和清除动力学参数[J]. 安徽医科大学学报,2004,39(1):34-36.
- [5] 李进文,陈朝辉. 基于遗传算法的药物动力学参数估计[J]. 数理医药学杂志,2006,19(5):529-530.
- [6] 何光渝. VB常用算法大全[M]. 西安:西安电子科技大学出版社,2000.
- [7] 缪宗华,李正红. 一种改进的改进单纯形优化算法及其仿真研究[J]. 计算机仿真,2003,20(10):62-64.