

RUOGAN DIANXING SHENGWU YIXUE XITONG DE YOUHUA HE KONGZHI

若干典型生物医学 系统的优化和控制

张 玉 著



黄河水利出版社

若干典型生物医学系统的 优化和控制

张 玉 著

黄河水利出版社

· 郑州 ·

图书在版编目(CIP)数据

若干典型生物医学系统的优化和控制/张玉著. —郑州:
黄河水利出版社, 2010. 4

ISBN 978 - 7 - 80734 - 808 - 5

I. ①若… II. ①张… III. ①生物医学工程 IV. ①
R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 055488 号

出版社:黄河水利出版社

地址:河南省郑州市顺河路黄委会综合楼 14 层 邮政编码:450003

发行单位:黄河水利出版社

发行部电话:0371 - 66026940、66020550、66028024、66022620(传真)

E-mail: hhslebs@126. com

承印单位:黄河水利委员会印刷厂

开本:850 mm × 1 168mm 1/32

印张:3. 375

字数:75 千字

印数:1—1 000

版次:2010 年 4 月第 1 版

印次:2010 年 4 月第 1 次印刷

定价:15. 00 元

前 言

本书以生物医学为背景,运用系统控制的理论和方法,建立相关的数学模型。主要研究了生物医学中两个有关系统的优化和控制问题:肿瘤治疗和传染病传播。

在第2章里,介绍了有关控制优化及估计的基础知识。第2.1节给出动态规划的研究内容、基本概念及算法框图,这部分内容将有助于理解本文的方法及其意义。第2.2节介绍的是本书用到的和时间序列分析中有关自回归(AR)模型、滑动平均(MA)模型和自回归滑动平均(ARMA)模型的某些基本知识。

第3章运用系统控制的理论和方法,优化整个肿瘤放射治疗过程,以达到优化治疗效果的目标。首先对肿瘤放射治疗过程进行数学建模,根据临床实际提出目标函数。运用动态规划原理,得到满足该问题约束条件的肿瘤放射治疗最优方案。基于动态规划的“最优性原理”,书中给出了优化算法,并通过相关的仿真试验,分别考察了模型中几个重要参数对治疗效果的影响,及其相应的医学含义,检验了优化算法的有效性。

在第4章讨论肿瘤靶区得以精确定位问题。基于人体各个器官(包括肿瘤组织)在肿瘤放射过程中不断运动和形变的现象,采用统计学方法,利用临床实测数据,比较了线性估计、均值估计、滑动平均(MA)估计三种估计方法对肿瘤中心点位置均值的估计结果。我们发现,采用均值估计的效果最佳,即肿瘤的中心点位置均

值是不随时间而变化的。

第5章中,我们提出一种流行病传播的新模型。该模型考虑了流行病在空间分布的人群中随机传播的过程。其中,流行病病毒以一种自然的方式在空间扩散传播。通过仿真试验,考察了个体产生的针对该病毒的暂时性免疫力及对整个流行病传播过程的影响。通过与流行病在随机网络上的传播相比较,发现随机网络中连接概率的作用几乎等同于我们模型中的人群密度。相关结论与常识相当吻合。

最后一章是对本书的一个总结,并提出了值得进一步研究及有待解决的问题。

作 者

2010年1月

目 录

前 言

第 1 章 绪 论	(1)
1.1 系统建模与控制优化	(1)
1.2 生物医学中调控的发展和意义	(8)
1.3 肿瘤治疗过程的建模及控制	(11)
1.4 本书的结构及主要结果	(14)
第 2 章 预备知识	(16)
2.1 动态规划	(16)
2.2 时间序列分析	(24)
第 3 章 生物调控过程的优化算法	(31)
3.1 问题描述	(31)
3.2 系统建模	(33)
3.3 基于动态规划原理的优化算法	(36)
3.4 主要结果	(38)
3.5 小 结	(56)
第 4 章 生物调控过程的估计问题	(57)
4.1 问题描述	(57)
4.2 方法介绍	(59)
4.3 估计结果比较	(61)
4.4 小 结	(72)

第 5 章 流行病在空间分布人群中的传播模型	(73)
5.1 问题描述	(73)
5.2 系统建模	(75)
5.3 数值仿真结果	(76)
5.4 小 结	(84)
第 6 章 结束语	(85)
参考文献	(87)
致 谢	(99)

第1章 绪论

1.1 系统建模与控制优化

系统科学是研究系统结构与功能(包括演化、协同和控制)一般规律的新型科学群。它包括系统论、信息论、控制论、耗散结构论、协同论以及运筹学、系统工程、信息传播技术、控制管理技术等许多学科。加拿大籍奥地利理论生物学家 L. Von Bertalanffy 是最早探索系统一般规律的科学家。在《一般系统理论——基础、发展和应用》一书中,他指出系统在不同领域中表现出结构上的相似性或同构性,并将系统普遍性质总结为系统整体性、关联性、动态性、有序性。从20世纪50年代起,系统工程的大量实践,运筹学、控制论、信息论的迅速发展,都为系统学的建立准备了大量的材料并提供了丰富的内容。另外,其他科学技术特别是物理学、化学、理论生物学、数学等都有了新的发展和突破,在不同程度上揭示了系统的深刻性质和规律,不仅使得人们对系统有了更加深入的认识,而同时又为系统科学的形成提供了必要的依据。

系统科学的目的从根本上来说是两个方面的:一个是对系统规律的认识,另一个是在认识系统规律的基础上如何改造系统。第一个方面是研究系统结构、子系统协同,以及系统功能在系统环境作用下的演化规律。第二个方面则是把控制思想和理论引入到

系统学。如同认识客观世界是为了更好地改造客观世界一样,人们认识系统也是为了更好地改造系统。

在系统科学研究的第一个方面,建模和模拟方法一直具有极为重要的地位。模型是为了一定目的,对客观事物、现象的一部分进行简缩、抽象、提炼出来的原型的替代物,它集中反映了原型中人们需要了解和研究的那一部分特征。数学建模就是对一个现实对象,为了一个特定目的,根据其内在规律,在必要的简化假设下,建立数学模型,然后,运用适当的数学语言描述、解释、预测实际现象的过程。这是一种有力的研究、解决各种实际问题的方法。它通过对实际问题的抽象、简化,建立数学模型,求解数学模型,以便人们更深刻地了解所研究的对象,不断揭示和验证现象背后的规律,从而更有效地解决实际问题。

数学模型有广义和狭义两种。广义地说,数学概念,如数、集合、向量、方程都可称为数学模型;狭义地说,只有反映特定对象和特定的具体事物系统的数学关系方可称为数学模型。数学模型的种类很多,而且有多种不同的分类方法。

(1) 静态模型和动态模型。

静态模型是指描述的系统各变量之间的关系是不随时间的变化而改变的,一般用代数方程表达。动态模型是指描述系统各变量之间关系随时间的变化规律的数学表达式,一般用微分方程、积分方程或差分方程等来表示。常用的系统的传递函数也是动态模型,它是从描述系统的频域表达,可以从微分方程通过 Laplace 变换得到。

(2) 分布参数模型和集中参数模型。

分布参数模型是用各类偏微分方程描述系统的动态特性,而

集中参数模型是用常微分方程来描述系统的动态特性。在许多情况下,分布参数模型借助于空间离散化的方法,可简化为复杂程度较低的集中参数模型。

(3) 连续时间模型和离散时间模型。

模型中的时间变量在一定区间内变化的模型称为连续时间模型,上述各类用微分方程描述的模型都是连续时间模型。在处理集中参数模型时,也可以将时间变量离散化,所获得的模型称为离散时间模型。离散时间模型是用差分方程描述的。

(4) 随机性模型和确定性模型。

随机性模型中变量间的关系是以统计值或概率分布的形式给出的;而在确定性模型中变量间的关系是确定的,确定性模型中最普遍的是动力学模型,描述其过程的数学工具一般为微分方程、积分方程和差分方程等。

(5) 参数模型与非参数模型。

用代数方程、微分方程、微分方程组以及传递函数等描述的模型都是参数模型。建立参数模型的关键在于确定已知模型结构中的各个参数。对所讨论对象遵循的规律,通过理论分析总是得出参数模型。非参数模型是直接或间接地从实际系统的试验分析中得到的响应,例如,通过试验记录得到的系统脉冲响应或阶跃响应就是非参数模型。运用各种系统辨识的方法,可由非参数模型得到参数模型。如果试验前可以决定系统的结构,则通过试验辨识可以直接得到参数模型。

(6) 线性模型和非线性模型。

线性模型中各变量之间的关系是线性的,满足叠加原理,即几个不同的输入量同时作用于系统的响应,等于几个输入量单独作

用的响应之和。线性模型简单,应用广泛。非线性模型中各变量之间的关系不是线性的,不满足叠加原理。在工作点附近,非线性模型常常可以近似化为线性模型,常用的方法是,把非线性模型在工作点邻域内展成 Taylor 级数,保留一阶项,略去高阶项,就可得到近似的线性模型。

数学模型作为研究和掌握系统运动规律的有力工具,也为预测、控制、优化实际系统打下必要的基础。

在实际工作中,随着生产、经济、技术的发展,人们通常会遇到下面一些问题。

(1)在安排生产计划方面,如何在现有的人力、物力等条件下,合理安排生产,使总产值或总利润最高。

(2)在生产工艺确定方面,如何在确保产品质量的前提下,选择合理的操作方式,使操作费用最低。

(3)在产品的设计方面,如何选择产品参数使设计既满足要求,成本又最低。

(4)在资源分配中,如何使分配的方案既能满足要求,又能取得较好的收益。

(5)在交通运输方面,如何在保证安全行驶的条件下,使时间最少;或如何选择合适的路线,使运输费用最低。

(6)在农业方面,如何合理选择生产条件,使农业生产周期最短或农产品产量最高。

(7)在商业方面,如何合理组织货源,既能满足顾客的要求,又使资金周转最快,或总利润最高。

(8)在国防方面,如多级火箭发射,如何在规定的时间内,消耗规定的燃料,使达到的速度最大;或在规定的时间内,达到某个

速度,而燃料最省。又如潜艇以最佳速度沉降,如何使之在限定的条件下下沉到预定的深度且时间最短。

上述这些问题,就是实际工程应用中的优化问题,它们的共同点就是:从多个可能的方案中选出最合理的、最能实现最优化目标的方案,该方案就称为最优方案。

长期以来,为了得到最优方案,人们进行了不断的研究和探索,以期望找到科学、合理的求解方法。寻找最优方案的方法,称为优化方法。

利用优化方法解决最优化问题的技术,称为优化技术,它包括以下两类问题。

(1)首先如何根据具体问题建立相应的数学模型,即如何用数学关系来表示最优化问题所要达到的目标和各种约束条件。

(2)采用哪种合理的优化方法来进行模型求解,以得到优化结果。

第二次世界大战以前,解决优化问题常用的数学方法是古典的微分法和偏分法。第二次世界大战中期,由于局势的需要而提出了大量古典方法不能解决的优化问题,从而产生了诸如线性规划、非线性规划、动态规划、图论等新的运筹学方法。此后,优化方法的理论和方法逐步得到了丰富和发展。

自20世纪60年代以来,随着工程技术问题的大型化、复杂化与精密化,随着经济计划与管理的科学化和综合化,尤其是随着电子计算机日益广泛的应用,优化技术不仅成为一种迫切的需要,而且有了求解的有力工具,其理论和算法迅速发展起来,形成了一门新的应用数学分支学科,渗透到了生产、管理、商业、军事、决策等各个领域中,并取得了显著的经济效益和社会效益。

回顾几十年来系统控制优化的发展,可以看到,20 世纪的系统控制科学与优化技术是在实践的重大需求与驱动下快速发展的,经历了若干重要的发展时期:如 20 世纪初 Lyapunov 的稳定理论和 PID 控制律概念,20 年代的反馈放大器,30 年代的 Nyquist 与 Bode 图,40 年代 Norbert Wiener 的控制论,50 年代 R. Bellman 的动态规划理论和 Pontryagin 的极大值原理,60 年代 Kalman 的滤波器、系统状态空间法、系统能控性和能观性,70 年代的自校正控制和自适应控制,80 年代针对系统不确定状况的鲁棒控制;90 年代基于智能信息处理的智能控制理论。

特别是 20 世纪 50 年代,由于航天等高技术的推动,加上电子计算机的日益强大和相关软件的实用化,一套基于状态空间模型的现代控制理论应运而生。与高科技中精确的对象模型和计算机应用相适应,许多数学控制方法得到应用和发展并揭示了系统更深刻、更普遍的内在规律。著名的例子有 R. Bellman 的动态规划理论、Pontryagin 的极大值原理等优化方法, Kalman 的能控性、能观性和滤波理论,以及极点配置、观测器等反馈设计技术等。运用数学建模的方法研究和解决各类实际问题往往需要大量数值或符号运算及图像表示技术,如果这些技术手段没有充分发展,必将限制数学建模方法的发展和应用。系统控制科学正在以空前的广度和深度向经济、金融、生物、医学、环境、地质、人口、交通等新的领域渗透,它们之间的交叉与结合,将形成许多应用性更强的重要研究方向。

然而,随着科学技术的飞速发展和人类知识的急剧膨胀,人们所遇到和处理的系统越来越复杂。在研究生物医学、工业过程、社会经济以及电力、交通、资源、环境等复杂大系统的控制、优化问题

时,人们发现大多数系统难以找到既精确又便于处理的模型。这些复杂系统的复杂性特征包括非线性、随机性、无穷维、强耦合、多层次、不确定性和涌现等。于是,20世纪70年代针对这些问题发展的大系统理论,着重运用分解、降阶、集结等简化方法和递阶协调等控制、优化技术来解决由于系统规模庞大而带来的信息采集、通信、计算、决策的复杂性、费用昂贵和可靠性等问题。人们注意到不同种类子系统相互耦合时分析处理上的数学困难和不同宏观、微观层次上运动形态的质的差异,认识到“复杂”并不单是由维数高、尺度大而引起的,因而大系统理论有待深入发展。

与此相应,在数理学科中出现了突变和分叉理论,以及混沌和分形等一系列新的理论,大大加深了人们对复杂系统行为的认识。近年来,一些新的开创性工作(包括临界涌现和多智能体系统方面的工作)又掀起了一股不小的研究复杂动态系统的热潮。其中,1998年Watts和Strogatz在《Nature》杂志上发表文章,引入了小世界(Small-world)网络模型,以描述从完全规则网络系统到完全随机网络系统的转变。小世界网络系统既具有与规则网络系统类似的聚类特性,又具有与随机网络系统类似的较小的平均路径长度。而1999年Barabasi和Albert在《Science》杂志上发表文章指出,许多实际的复杂网络系统的连接度分布具有幂律形式。由于幂律分布没有明显的特征长度,该类网络又被称为无标度(Scale-free)网络。更值得一提的是近年来的复杂多智能体的研究。近20年来,多智能体系统作为描述复杂系统的一个强有力的数学建模方法和分析工具,引起了来自各学科和工程领域的学者们强烈的研究兴趣。在多智能体系统的应用中,有很多具有代表性的例子,比如人造卫星簇(Satellite Clusters)、无人驾驶飞行器(Unmanned

Aerial Vehicles)、自动公路系统 (Automated Highway System) 等^[8-10]。

在技术上,大型航天结构、智能机器人、计算机集成制造系统、大型信息处理和控制系统设计,使得许多复杂系统,如生物医学中的医学试验、流行疾病的传播和控制等这些不便甚至不能试验的系统控制和决策问题,借助仿真手段实现其决策与控制。因此,复杂系统及其控制的研究,不能仅依赖于数学工具,也需要计算机及数值计算方法等的支持,以形成一种综合性的系统描述、控制与优化方法。

1.2 生物医学中调控的发展和意义

近年来,系统方法已经开始在生物医学中得以日益增多的应用。

20 世纪生物医学经历了由宏观到微观的研究发展过程,由形态、表型的描述逐步分解、细化到生物体中各种分子及其功能的研究。1953 年 J. D. Watson 和 F. Crick 提出的 DNA 双螺旋模型是生物学进入分子生物学时代的标志,70 年代出现的基因工程技术极大地加速和扩展了分子生物学的发展。1990 年启动的人类基因组计划是生命科学史上第一个大科学工程,开始了对生物全面、系统研究的探索。2003 年已完成了人和各种模式生物体基因组的测序,第一次揭示了人类的生命密码。人类基因组计划和随后发展起来的各种组学技术把生物医学带入了系统科学的时代。

系统方法在生物医学研究中的应用主要有利于研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质等)的构成以及在特定

条件下这些组成成分间的相互关系,并分析生物系统在一定时间内的动力学关系。显然,以系统生物学等为代表的从系统角度研究生物医学的学科是以整体性研究为特征的一门科学。

在生物医学的系统学研究中,首先要对所研究的生物系统进行数学建模,然后对其数学模型进行模拟或者进行经典的代谢控制分析、敏感性分析、稳态分析、流平衡分析等,以深入了解系统的结构和功能。

系统生物学是典型的多学科交叉,采用系统科学的方法,将生物过程不再作为众多孤立的部分,而是作为整个系统来进行整理和定量研究。同时,它借助和发展多学科交叉的新技术方法,研究功能生命系统中所有组成成分的系统行为、相互联系以及动力学特性,进而揭示生命系统演化与控制基本规律。它的研究工具主要包括计算机、动力系统、信息学、控制论、物理等。

系统生物医学进一步使生命科学由描述性的科学转变为定量描述和预测的科学,已在预测医学、预防医学和个性化医学中得到应用。与工程系统相比,生物系统往往要复杂得多。

在目前的认识和技术条件下,对研究者来说,生物系统内部结构一般是不清楚的或不太清楚的,即生物系统是“黑箱”或“灰箱”。根据系统理论的观点,在生物系统这个具有不同结构层次的大系统中,从亚细胞、细胞、组织、器官直至机体,都存在着控制和调节功能。生物系统常常是一个分层次的多级控制系统,即存在着不同层次的控制中心。高级控制中心可以控制和修改低级控制中心的活动。例如大脑皮层、脑干和脊髓就是几个不同层次的控制中枢。生物系统还往往是非线性的,即不满足叠加原理。生物系统的时变性(即系统的结构或参数随时间而变化)从试验结

果看也很突出。生物系统通常同时要受到多种因素的影响并做出多种反应,在其内外环境中存在多条反馈回路,即生物系统是多输入、多输出、多回路的系统。生物系统中各个部分之间的相互关联也非常复杂,要把其中的一部分孤立出来而不影响它的正常功能往往很困难。因此,在生物系统的控制研究中,必须注意生物系统的这些特点,把生物学知识和系统控制论方法结合起来进行研究。

生物调控就是将控制论的思想和方法用于研究生物系统的调节控制和信息处理。具体地说,生物调控就是着重从动态系统的角度,采用定量和定性的方法来阐明生物系统的演化机理。通过建立描述各种生物系统的控制和信息处理过程的繁简不同的数学模型,进行分析或系统仿真,是研究生物调控的主要方法。

生物调控还被应用于解决生物医学中的实际问题。例如,应用最优控制理论确定药物和放射疗法的最优方案,用自适应控制方法保证病人血压的稳定,合理设计生物电控制假肢和解决人工脏器的控制问题等。应用现代控制理论中的系统辨识方法,以获得生物系统的一些参量,由于生物系统的特性有个体差别和随时间变化的特点,这些参量可以反映系统的特征,为精确的诊断和最优控制的设计提供依据。

神经元与神经网络的研究是生物调控研究的另一重要内容。对感觉系统中信息传递、编码和加工等过程的模型和分析已有了较深入的研究。这些研究构成生物调控的重要分支——神经系统调控的主要内容。

利用生物调控的研究成果,促使医疗保健向纵深方向发展,特别是利用生物反馈的方法来防治某些神经精神性疾病,正是生物