

生物系统的 房室建模与辨识

赵似兰 等 编著

科学出版社

58.19
78

生物系统的房室建模与辨识

赵似兰 等 编著

林克梅 潘 华 审校

科 学 出 版 社

1987

8710207

内 容 简 介

这是一本介绍控制理论中建立模型和利用辨识模型参数的方法,来解决生理动力学问题的通俗读物。建立模型和辨识的方法能依据部分实验资料,估算出药物、生理及生化物质在体内的分布、吸收、排泄、代谢等难于甚至是无法直接测出的动态过程。书中通过作者研究工作的实例,完整地叙述了解决问题的思路、算法、求解的全过程、保证求得正确解的条件和理论依据、辨识参数的电子计算机程序等。全书实用性强,又有严格的科学依据,可作为生物医学工作者掌握生理动力学研究方法的参考书和工具书,亦可作为生物医学工作者学习掌握生物控制论的入门书,并可供控制理论及数学、物理学工作者了解和解决生物医学问题时参考。

生物系统的房室建模与辨识

赵似兰 等 编著

林克椿 潘 华 审校

责任编辑 王爱琳

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1987 年 2 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1987 年 2 月 第一次印刷 印张: 6 3/4

印数: 0001—1,400 字数: 150,000

统一书号: 14031·100

本社书号: 4918·14

定 价: 1.60 元

序

二十世纪自然科学发展的一个重要趋势是学科之间的广泛交叉,这在生命科学方面表现最为明显。这种交叉在很大程度上是由于数学、物理学和工程技术突飞猛进的发展并和生命科学相互渗透的结果,使得生物学与医学的各个分支都向更加精密、定量的方向前进。这种交叉要求科学工作者具有更为广泛的知识,即既懂得数学、物理,又了解生命科学的基本规律,而这在一定的历史条件下是有相当大的困难的。因此,在目前,很需要不同学科出身的科学工作者能够具备一些自己不熟悉的其他学科的基本知识,从而创造一个有共同语言的条件,促进彼此之间的合作。对于生物医学工作者来说,他们不熟悉近代数学、物理学和工程技术的知识,而且常常视为畏途。因此迫切需要用简明扼要、通俗的方式向他们作介绍。赵似兰等同志的这本书——《生物系统的房室建模与辨识》,就是为生物医学工作者通俗介绍现代控制理论中建立模型和应用辨识模型参数的方法解决各种生理动力学问题的一次有益尝试。作者根据自己多年工作经验和体会,力求把复杂的理论和数学处理用易于为医学家所接受的方式较系统地加以介绍,把主要力量放在使读者了解基本概念、原理以及它在各种实际应用的应用上,同时也介绍一些基本方法,使读者可以根据不同要求和条件逐步深入。相信它在帮助医学工作者利用控制理论考虑自己的研究工作应用的可能性方面,将起到积极的作用。

林克椿 1985.2.1.

前言

一、房室建模和辨识为解决生理动力学问题提供了 新途径、新方法

估算药物、生理和生化物质在有机体内各不同部分的分布、吸收、代谢和排泄等规律,一般称之为生理动力学问题,这是广泛涉及到生物医学各不同领域且有一定理论和实际价值的课题。擅长于以实验研究为主的生物医学工作者,在解决这类问题时,首先会考虑到的是,通过寻找各种新的测试手段和方法来定出物质在各部分的定量时间过程,却很少考虑到可以用部分测试资料,通过间接估算来解决一些难于测量的问题。而这类估算方法,在一些精密科学(如数学、物理学和控制理论)中,却是惯用的。生物医学工作者,对一些已经估算出来的结果,在未经亲自实验检验之前,也容易持怀疑的态度,这就会妨碍他们去探求新的科研途径和方法。本书希望通过介绍如何用估算方法解决大量不同类型问题的实例,为生物医学工作者提供一种以生物医学知识为基础并结合精密科学的估算方法,通过测出的部分实验资料,利用电子计算机程序,估算出一些目前难于测量甚至无法直接测量的量,从而为进行生理动力学研究提供新的途径和方法,也为开展生物医学中应用电子计算机技术提供了广泛的实例。

二、边缘科学是科学上可以有最大收获的领域^[1]

要使生物医学由以经验为主、定性、静态的实验性科学向客观、定量、动态和现代化的方向加速发展,必须和精密科学

(如数学、物理学、化学及控制理论等)相结合,与使用电子计算机技术相结合。建模和系统辨识的手段,正是医学和精密科学及电子计算机应用相结合的桥梁。这种多学科结合的边缘性课题,是目前科学发展中可以得到最大收获的领域。由于各分支学科的高度发展,分工过细,各学科之间就出现了所谓“隔行如隔山”的现象。有一些在一门学科上是疑难的问题,在另一门学科中却早已成为古典的工作了,因而只要两学科间相互沟通,就能立即解决一些用单一学科知识无法解决的问题。如果一个生理学问题的困难实质上是数学的困难,那么十个不懂数学的生理学家的研究成绩会和一个不懂数学的生理学家的研究成绩完全一样,不会更多。如果一个不懂数学的生理学家和一个不懂生理学的数学家合作,那么,这个人不会用那个人所能接受的术语表达自己的问题,那个人也不能用这个人所懂得的任何形式来作出自己的回答,这样仍然不能解决问题。能在边缘科学中有较大收获的人,就应该是自己领域中的专家,但是每人对他的邻近的领域都有十分正确和熟练的知识。例如数学家不需要有领导进行一个生理学实验的本领,但却需要有了解一个生理学实验、批判一个实验和建议别人去进行一个实验的本领。生理学家不需要有证明某一个数学定理的本领,但是必须能够了解数学定理中的生理意义,能够告诉数学家他应当去寻找什么东西。只有这样才能有效的解决实际问题。

三、生物医学工作者掌握建模方法的重要性

解决生理动力学问题的房室建模和辨识,就是一种边缘学科的课题,它需要在深入了解研究课题生理解剖机制的基础上,对实际问题去粗取精地加以简化,并把经验知识上升到理论,提出合理的、能够分析出定量结果的模型。这就需要两

个不同领域的知识。因为实际问题是十分复杂的,建模的处理方法是一种在具体研究课题的特定要求条件下的简化方法。例如在研究药物动力学特性时,不同类的药物往往需要用不同的模型来表示在体内不同部分之间的转运关系。即使是一种药物,研究的目的不同,简化的要求不同,有时也必须用不同的模型。要合理解决各类生理动力学问题,必须理解建模和系统辨识方法的途径,决不能期望依靠几个万能的公式就可以正确解决一切问题。如果对所假设的模型,未经充分的合理性检验,也未考虑问题的可辨识性条件,轻率地按某种公式把由计算机估算得到的结果认为是问题的解,是很容易得出错误结论的。这就是为什么本书以介绍建模和系统辨识方法为主,而不是不适当地过于强调几个公式。公式的运用必须随实际问题而异,只有理解公式中各文字的涵义及运用它的条件,才能借助公式得出正确有效的结论。

因为建模的主要依据是生物医学专业知识,而且房室建模方法非常直观易懂,很易为生物医学工作者掌握,因此房室分析也是系统辨识在生物医学中应用的主要方面。

我们希望本书对提高科研工作者进行多学科协作的能力能有帮助。希望生物医学工作者,通过阅读本书能了解建模和系统辨识方法的基本原理。如果在数学方面还有些不理解的具体问题,可在数学、物理学工作者的帮助下,通过协作工作逐步掌握独立解决问题的方法。对数学、物理学、控制理论等工作,希望能为他们提供一些解决生物医学问题的实例和解决实际问题时的注意事项,以及一些尚待进一步研究的有实际价值的理论问题。

本书从第一章到第六章及第十章,完整地介绍了三房室以下线性房室系统的建模、辨识和合理性检验等问题的全过程。不太精通数学内容的生物医学工作者,对第五章中关于可

辨识性的讨论部分，只需了解能保证各类模型可辨识的条件就可以了。至于七、八、九三章，分别介绍了代谢房室系统、非线性房室系统及随机房室系统。每章讨论一类特殊问题，仅供对这类实际问题有兴趣的读者参考，由于这三章涉及的数学内容较多，对于一般生物医学工作者，在初次阅读时可以先略去。待熟悉掌握了一至六章及十章后，再结合工作逐步深入特殊问题。

本书第五章线性房室系统的可辨识性由中国科学院数学研究所数值分析研究室邵秀民、邝志全、孙耿三位同志撰写。第七章中血糖系统和葡萄糖代谢系统由中国科学院自动化研究所多年从事血糖系统控制论研究的潘华同志撰写，书中大量实例是作者和北京医学院原第一附属医院抗菌素研究室、基础医学系放射医学基础教研室、生物物理教研室、天津药物研究所、中国人民解放军空军第四研究所、中国科学院自动化所等单位共同协作的工作内容。人工肾的实验资料由天津市泌尿外科研究所田心同志提供。刘鼎新、夏武超同志对书稿提了很多宝贵的修改意见。特此向以上单位和个人深深致谢。

赵似兰

1985.1

目 录

第一章 引言	1
§1. 房室分析在生物医学中广泛而有速效的应用 ...	1
§2. 房室模型的由来及发展	2
§3. 房室分析的应用概况	3
第二章 房室模型的几个基本概念	7
§1. 房室的概念	7
§2. 房室间物质(或能量)转运的速率系数	9
§3. 房室系统结构的数学描述	11
§4. 房室系统的分类	13
第三章 线性房室系统的建模	16
§1. 建立房室系统模型的基本原则	16
§2. 线性一房室系统的建模	17
§3. 线性二房室系统的建模	21
§4. 线性三房室系统的建模	26
第四章 房室模型辨识中的一些数学预备知识	35
§1. 房室模型辨识的基本途径	35
§2. 两种常用输入的数学表示	38
§3. 用拉普拉斯变换将微分方程化成代数方程	40
§4. 线性代数方程组的求解	49
§5. 将有理真分式分解为部分分式	54
§6. 用目测法求拟合曲线的参数初值	57
§7. 求最优拟合参数的单纯形搜索法程序	60
第五章 线性房室系统的可辨识性	71

§1. 可辨识性	71
§2. 讨论可辨识性时需要的一些预备知识	72
§3. 各类线性房室系统的可辨识性	76
第六章 线性房室系统的辨识	89
§1. 线性一房室系统的辨识	89
§2. 线性二房室系统的辨识	91
§3. 线性三房室系统的辨识	105
第七章 代谢系统的房室建模和辨识	130
§1. 人工肾的房室建模和辨识	130
§2. 血糖系统的二房室模型	137
§3. Turco 等的六房室模型	149
第八章 非线性房室系统的建模和辨识	156
§1. 引言	156
§2. Schoenemann 等的药物与血浆蛋白结合模型 ..	157
§3. 磺胺嘧啶和磺胺甲氧嗪的血浆蛋白结合模型 ..	160
第九章 随机房室系统简介	176
§1. 概率论中的几个基本概念	176
§2. 随机房室系统的应用介绍	186
第十章 模型的合理性检验	196
§1. 模型合理性检验的必要性	196
§2. 检验模型合理性的标准	198
§3. 建模、辨识、检验的步骤总结	201
参考文献	202

第一章 引言

§1. 房室分析在生物医学中广泛而有速效的应用

现代控制理论及其重要分支系统辨识,在生物医学中的有效应用已愈益明显。它能应用于生物系统内控制机制的研究;阐明某些疾病的病因;对诊断疾病提出客观、定量指标;对治疗提供新的途径和依据;并为实现医疗自动化的一些项目提供数学模型等。但是,现代控制理论在生物医学应用过程中最大的困难是需要运用较深入的现代数学,这对缺乏较多数学修养的生物医学工作者,是个很大的难题。而一些掌握控制理论的研究工作者,又往往缺乏较深入的生物医学知识,因此严重影响了这一理论和方法在生物医学中更广泛的应用。

房室系统是一种特殊的模型系统,主要可用来研究生理动力学问题。即药物、生理和生化物质在有机体内的分布、吸收、代谢、排泄等动态规律。这类模型的生理意义比较直观易懂,建模过程的步骤简单明确。既易为熟悉生物医学专业知识的工作者掌握,亦易为数学、物理学方面的工作者理解其生理背景。因此研究这类实际问题,比较容易建立合理的模型,从而能获得有实效的结果。这类物理模型又有固定的易于掌握的步骤求出其定量的数学模型,尤其是在研究药物动力学问题中,一些模型阶数小(一般在三阶以下),其模型多数能基本上符合线性的假定,可以说是现代控制理论中,数学难度最小、最易掌握其分析方法的一种系统。因此房室建模和辨识方法用于研究生理动力学问题,可以说是系统辨识在生物医

8710207

• 1 •

学中应用最广的一个领域^[2]。

§2. 房室模型的由来及发展

房室模型的起源要归功于药物动力学的创始人 Teorell, 早在 1937 年, 他就在药物动力学的创始性文献^[3]中, 提出了如图 1.1 的三房室模型。并对各个房室和速率系数做了生理学上的解释。但是房室 (compartment) 这一术语却一直到 1948 年才由 Sheppard^[4] 引用。1953 年 Dost^[5] 写了第一部药物动力学教科书。药物动力学研究体内各种体液、组织液和排泄物中药物和代谢物水平的时间变化过程, 并研究为提出解释这些数据的模型所需要的关系式。但是在六十年代以前, 药物动力学的进展是很小的, 六十年代以后, 现代控制理论中系统辨识理论和方法的建立, 为房室系统的分析, 速率系数估计和一些未知的体内物质分布的时间过程推算提供了新的方法, 在应用上也有了迅速的进展。六十年代初 Krüger-Thiemer 写了大量药物动力学的科学论文, 奠定了多剂量给药的一些现代方法基础公式^[6,7]。与此同时, 药物动力学的研究已不限于药物方面, 它逐渐愈益广泛地应用于生物系统中

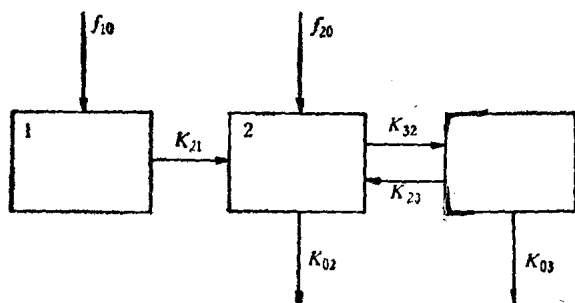


图 1.1 Teorell 的药物动力学模型

及生理动力学的领域中。这一领域一般结合代谢、房室及示踪物,处理物质通过有机体内真实或模型化房室的物质运动,动力学是指物质(或示踪物)通过系统的时间过程。六十年代时已建立了大量系统辨识的计算机程序,由实验资料来辨识系统的参数,如1967年 Berman 等^[8]建立了包括超过25000条 FORTRAN IV 语句的 SAAM 25 程序,用非线性最小二乘方法辨识26个参数。Jacquez 在1972年发表了《生物医学中的房室分析——示踪标记物的分布动力学》^[9]一书,系统总结了房室分析的理论和应用。七十年代以后,房室分析的应用更加广泛,课题的种类增多,对各类模型的可辨识性讨论及各种运算方法和技巧亦有较多的文章^[2]。1983年在生物数学演讲集(Lecture Notes in Biomathematics)第50卷刊载了 Anderson 的《房室建模及示踪动力学》专集^[10],总结了房室分析中的数学问题,同年,Godfrey 出版了《房室模型及其应用》^[11],这些都说明了其重要性日益增加。

§3. 房室分析的应用概况

1. 在药物动力学中的应用

房室模型起源于药物动力学,它的主要应用领域之一也仍在此。因为一般来说,药物动力学问题模型简单,很少多于三个房室,而且用线性模型通常就能基本上符合实验结果。因此建模较易,系统辨识的计算过程亦不甚复杂,只要由实际资料验证了模型的合理性之后,一般就能获得一定的实效。即通过系统辨识,由实验资料估算出一些难于或不可能直接测出的量。如由测得的体内血药浓度实验曲线可以用系统辨识方法估算出组织液中的浓度时间曲线;估算出各种不同用药方案时体内血药浓度和组织液中药物浓度时间曲线;估算出

毒物在体内不同脏器分布的时间过程等。对一些过去难于辨识的非线性模型,如希望由能测出的血药总浓度实验曲线(包括了药物在血中游离部分浓度和与血浆蛋白结合部分浓度之和),通过建模和辨识估算出体内在不同药浓度下的蛋白结合率。近些年来由于电子计算机的效能提高,已能近似地估算出这些非线性辨识问题。这就使房室模型的应用范围大大推广了。1975年美国出版了《药物动力学》^[12]一书(1982年又再版),药物动力学特性分析已成为临床评价新药特性的常规分析方法之一。七十年代后期,我国也开始了这方面的应用工作。八十年代后,房室分析的应用范围迅速增加。

2. 在代谢系统分析中的应用

六十年代后,房室分析在代谢系统中的应用迅速发展起来。代谢系统的研究和药物动力学的问题有些不同的特点。一般地说,代谢系统模型要比药物动力学模型复杂,在研究中常不能不考虑到饱和、抑制等效应,常需用非线性模型来近似。即使有些可以用线性模型来处理,在实际运用时,还有些和一般房室模型不同之处,而且模型中往往包括较多的房室,因此在辨识上难度较大,在实验曲线的测量上亦有较多困难。代谢物天然就存在体内,我们需要观察的动态过程是在一定的刺激条件(如用药等)下,代谢物对稳态值的偏离程度而不是某物质在体内的浓度值,因此代谢系统的研究常常需要用同位素标记方法来追踪其在体内的转运过程,其模型经常要与同位素示踪物的动力学数据相适合。在应用的研究中,葡萄糖代谢引起了较广泛的兴趣,早在1961年 Bolie^[13]就已建立了具有两个房室的血糖调节的线性系统,估算了以常数速率的葡萄糖输注于正常人时,人体系统的响应特性,其结果与临床符合得较好。1965年 Ackerman 等^[14]在口服糖耐量试

验基础上应用了相同的房室模型作了研究,并试图用模型的两个参数对不同病情糖尿病人进行粗略的分类。尽管分类较粗,但作为控制理论以及房室模型的应用是很有意义的。其后的不少研究都是以上述研究为基础,由二房室直至六房室甚至十三房室的模型都应用于血糖系统和葡萄糖代谢的研究中,做出了许多有意义的结果。可以由病人的糖耐量试验曲线对糖尿病人进行分类诊断,并正在研究和应用胰岛素治疗糖尿病人的最佳控制用药问题。此外 Cobelli 等^[15]建立了反映肝脏代谢功能的房室模型,对正常人、溶血综合症病人及家族非溶血性黄疸病人,用碘溴钠做肝功能试验。辨识模型参数的结果表明,不同类型的病人和正常人之间,其模型中参数(各房室之间的速率系数)是不同的。这对肝脏疾病的诊断、治疗及观察各种治疗方案的疗效均有实际作用。Cobelli 等^[16]还研究了人体内酮体动态,建立了四房室模型,用示踪物的输入输出实验资料,辨识了系统参数。这可对酮体的生理学提供新的定量信息,而且能按此对各种通常分析酮体在体内流动的常规方法的合理性提出评价。Berzuini 等^[17]用铁化动力学的数学模型和多元统计分类方法,定量研究了红细胞生成,从示踪物的资料中可估算出模型参数。他们分析了近 200 名正常人及红细胞疾患病人,为了阐明疾病的病因,将贫血病人分为增生过少、溶血性疾患及成熟障碍性疾病等。辨识的结果表明,它们在铁化参数方面有不同的范围,这对于研究红细胞生成方面疾病的预后及选择治疗方案都是特别有用的。Carson 等^[18]建立了一种有助于解释甲状腺病的临床测量指标的模型,这种模型可帮助临床做出判断,它可以根据病人的不同历史情况预测病情发展和有助于选择合适的治疗方案。代谢模型能否用来解决实际问题,决定于模型的简化程度,能否简化成有实际价值又可能由临床资料辨识出模型参数,这在很大

程度上依赖于输入(治疗方案)及输出(测量方法和部位)的实验设计。其他代谢方面的工作十分广泛,不能一一列举。

3. 在化学反应动力学方面的应用

化学动力学对生物医学中用示踪法研究中间代谢及酶动力学等,均有特别的重要性。化学系统服从下列规律:

一是质量作用定律,即某一特定反应的速率和反应物的浓度成正比;

二是基本反应叠加定律,即某一特定种类的最终反应速率是这特定种类的一些基本反应速率之和。

这两条定律正是房室模型由物理模型总结成数学模型的理论依据。因此生物化学中的各类动力学问题,往往可以用房室模型来研究。酶动力学的研究在确定代谢路径、酶的作用机制、甚至遗传物质的处理中均起重要作用。生物化学这一领域有着十分丰富、多样的研究课题,而酶的最基本特征性质——催化速率的提高,只有用动力学方法才能进一步考察^[19,20]。并且只有通过数学的理论分析,才能由经验资料中总结出数学理论,推断出复杂反应路线的特性。同时最重要的是可以由此了解,这些路径如何控制和调节及整体化地上升到一个活的有机体的整体行为特征上去^[21]。1979—1980年,国外著名的《酶学方法》丛书中出版了两卷^[19,20]《酶动力学和机制》,更说明其重要性。

此外,房室模型在其他生物医学问题的系统机制研究、临床实际诊断和治疗,在生态系统分析及在非生物方面的应用中还有很多实例,也还有更广泛、深入的应用潜力。对从事控制理论和数学、物理学方面的工作者,房室模型在可辨识性的理论方面,尚有很多待解决的问题。

第二章 房室模型的几个基本概念

房室概念的建立过程,就是一种把实际问题简化成物理模型的过程。因此明确基本概念的同时,也就明确了建模的客观条件和一些基本方法。

§1. 房室的概念^[22]

房室系统是一个由有限个子系统组成的系统,每一个子系统称之为房室(英文为 compartment 或称 pool)。

我们规定有以下性质的容器称之为房室:

a. 有固定容量,内含每一时刻都均匀分布着的单一物质(或能量)。

b. 各房室间可以进行物质(或能量)交换,外环境的物质亦可输入至一个或多个房室,一个或多个房室的物质也可以输出到环境。

c. 系统中各物质(或能量)交换,服从物质(或能量)守恒定律,即系统中物质(或能量)的改变等于输入总量和输出总量之差。

如果房室系统不排出物质到外环境,则称为闭系统,否则称为开系统。

如果用 i 表示房室系统中某一房室的标号数。则此房室中每一时刻 t 所含某种物质的总量可以用一个函数 $x_i(t)$ 来表示,该房室的固定体积可以用 V_i 来表示,并用

$$c_i(t) = x_i(t)/V_i \quad (2-1)$$