

模拟退火算法在药物动力学参数反演中的应用

钟太勇¹, 彭先萌²

(1. 邵阳师范高等专科学校数学系, 湖北 十堰 442000; 2. 十堰职业技术学院公共课部, 湖北 十堰 442000)

摘要: 介绍了模拟退火算法的原理和求解方法, 并将其用于药物动力学参数的反演, 在利用残数法求得解的基础上确定了各参数的变化区间, 在 Matlab 语言环境下实现了该算法, 并与残数法、GS-M 法的结果相比较, 数值结果表明, 模拟退火算法简单、准确, 能更好地实现最优拟合。

关键词: 模拟退火算法; 残数法; 反演; GS-M; Matlab

中图分类号: TP301

文献标识码: A

药物动力学研究内容之一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, 这种规律我们可以通过函数来表示, 其中关键的问题是要求出药物动力学参数, 求参数的方法就是驰豫曲线拟合的问题, 当机体给药后, 由于吸收、分布、生物转化、排泄等动态速率过程, 体内的药物浓度时刻处于动态变化之中, 其规律是药物浓度 C 随时间 t 的延长而减少, 把 C 、 t 的关系式描绘成图就是驰豫曲线。

在药动学房室模型静脉快速注射给药后主要采用三种形式的负指数模型来描述, 即单室模型 $C = Ae^{-\alpha t}$ 、双室模型 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 和三室模型 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Pe^{-\rho t}$ 。笔者主要讨论第三房室模型 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Pe^{-\rho t}$, 其中 C 为 t 时刻的血药浓度, t 为时间, A 、 α 、 B 、 β 、 P 、 ρ 为复杂参数。结合残数法, 在 Matlab 语言环境下采用具有最优保存策略的退火算法对药物动力学参数进行反演。

1 残数法

残数法是把一条多项式指数曲线分解成若干指数项成分的常用药物动力学方法, 即当时间足够大时, 其中速率常数较小的指数项 t 趋近于零, 从而略去, 以至剩下速率常数较小的单项指数式, 经过对数转化后做线性回归, 然后剥脱, 每次都因时间 t 足够大时将速率常数较大的数项弃去, 留下一个单项指数式, 以残差浓度对时

间作回归直线, 最终依次求出所有的参数。该方法又称羽毛法 (feathering)、剥去法 (peeling) 或削皮法 (stripping) 等。

2 模拟退火算法

2.1 算法原理

模拟退火算法^[1-4,7]的基本思想是从一给定解开始, 从邻域中随机产生另一个解, 接受 Metropolis 准则允许目标函数在有限范围内变坏, 它由一控制参数 t 决定, 其作用类似于物理过程中的温度 T , 对于控制参数的每一取值, 算法持续进行“产生—判断—接受或舍去”的迭代过程, 对应着固体在某一恒定温度下的趋于热平衡的过程, 当控制参数逐渐减小并趋于 0 时, 系统越来越趋于平衡态, 最后系统状态对应于优化问题的全局最优解, 该过程也称为冷却过程, 由于固体退火必须缓慢降温, 才能使得固体在每一温度下都达到热平衡, 最终趋于平衡状态, 因此控制参数 t 经缓慢衰减, 才能确保模拟退火算法最终优化问题的整体最优解。

2.2 算法具体步骤

(1) 给定模型每一个参数变化范围, 在这个范围内随机选择一个初始模型 m_0 , 并计算相应的目标函数值 $E(m_0)$ 。

(2) 对当前模型进行扰动产生一个新模型 m , 计算相应的目标函数值 $E(m)$, 得到 $\Delta E = E(m) - E(m_0)$ 。

(3)若 $\Delta E < 0$ 则新模型被接受;若 $\Delta E > 0$ 则新模型 m 按概率 $P = \exp(-\Delta E/T)$ 进行接受, T 为温度。当模型被接受时,置 $m_0 = m, E(m_0) = E(m)$ 。

(4)在温度 T 下,重复一定次数的扰动和接受过程,即重复步骤 (2)、(3)。

(5)缓慢降低温度 T 。

(6)重复步骤 (2)、(5),直至收敛条件满足为止。

算法的实质分两次循环,随机扰动产生新模型并计算目标函数值(或称能量)的变化,决定是否被接受。由于算法初始温度设计在高温条件,这使得 E 增大的模型可能被接受,因而能舍去局部极小值,通过缓慢地降低温度,算法最终能收敛到全局最优点。

3 目标函数与控制条件

3.1 目标函数

设 y_i 是在点 x_i 的测量值 ($i = 1, 2, \dots, n$), y'_i 是在点 x_i 用拟合函数计算出的计算值,则在 n 个数据点上的误差平方和为 $f = \sum_{i=1}^n (y_i - y'_i)^2$, f 即为目标函数,显然这个函数值越小越好。

3.2 状态产生函数

为了便于应用 SA 算法,文中的新状态是以形式较为简单的均匀概率分布方式产生的,由此构造的状态函数为: $x_{j+1} = x_j + step * (rand - 0.5)$, 式中 x_{j+1} 与 x_j 分别为新旧状态参数; $step$ 为扰动系数, $rand$ 为 0-1 间的随机数产生器,文中各参数的取值范围将在用残数法求得解的基础上进行一扰动来产生。

3.3 温度更新函数与循环终止准则

采用指数退温过程,即 $T_{k+1} = d(T_k) = \mathcal{N}_k$, 在同一温度下,内循环采用定步长抽样,外循环也采用定温度。本文在每次内循环的过程中,记忆使目标函数值在该温度下达到最小值的状态函数值,作为降温后的状态参数初值。

4 数值算例

根据上述算法,对表 1 中的一组实验数据^[3]进行参数反演,利用三室模型进行拟合。

4.1 确定各参数的变化区间

通过残数法求出各参数的粗略值,经过计算求得各参数的值为:

$$A = 2.59558 \quad \alpha = 2.42948 \quad B = 2.40074 \quad \beta = 0.549973 \quad P_1 = 2.51687 \quad P_2 = 0.040638$$

给每一参数一个扰动,那么就可以确定各参数的取值范围了。

4.2 模拟结果

参数设定: 初始温度 $T = 1000$, 结束温度 $T_0 = 0.001$, 步长 $step = 0.02$, Markov 链长 $L = 600$ 。

在 Matlab 语言环境下,编制了模拟退火算法程序,经过多次运算得到拟合函数为: $C = 3.13617e^{-1.55175t} + 2.39733e^{-0.328519t} + 1.68810e^{-0.0100554t}$ 残差和 $err = 0.164843$ 图 1 给出了目标函数值与退火次数的变化关系,目标函数值是逐渐减小的且趋于某一值,理论上该值应该是零,但由于模型和测量等原因,必然会存在一定的误差,图 2 给出了待拟合的数据分布和拟合曲线的图,可以看出拟合曲线与原数据点的分布吻合得很好。

表 1 血药浓度与时间

t (h)	0.33	0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	12.00
C (mg/L)	7.10	5.80	5.40	4.00	3.40	2.95	2.75	2.20	1.90	1.56

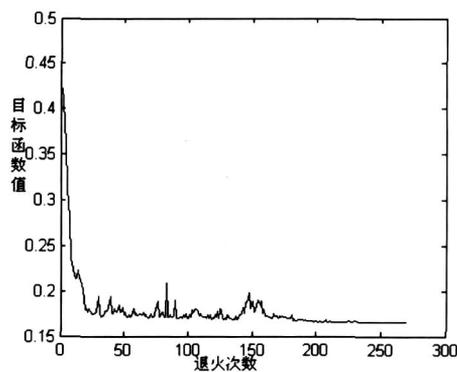


图 1 目标函数值与退火次数

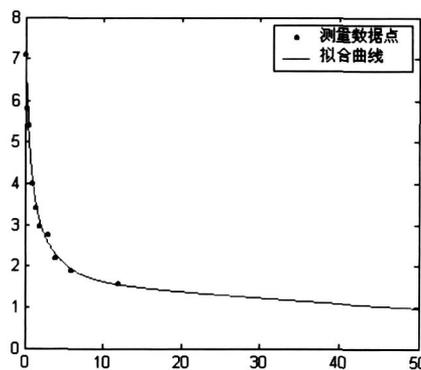


图 2 拟合后的曲线与原数据点

4.3 算法结果比较

与残数法、文献^[2]中的智能网格算法—Marquardt (IGS-M) 进行比较,可见该算法优于残数法和智能网格搜索算法。算法结果比较如表 2

表 2 各算法结果比较

提取参数	退火算法	IGS-M 法	残数法
A	3.13617	3.39	2.59558
α	1.55175	1.54	2.42948
B	2.39733	2.50	2.40074
β	0.328519	0.326	0.549973
P	1.68810	1.63	2.51687
p	0.0100554	0.055	0.040638
err(剩余平方和)	0.1648433	0.1667	0.298765

5 结 语

利用模拟退火算法对药物动力学参数进行反演,参数的变化区间是在对应用残数法求得的解进行扰动确定的,数值模拟结果表明,此方法是可行的、有效的。通过与残数法、IGS-M 法的结果比较可以看出模拟退火算法的模拟结果令人满意。然而 SA 算法的主要缺点是解的精度与求解时间长存在矛盾,随着待反演参数的增多,求解时间将大大增加,且各参数变化区间的范围对 SA 的收敛速度影响较大,如何有效地确定参数变化范围及算法的一些初始参数,从而提高算法的收敛速度有待于进一步研究讨论。

参 考 文 献:

- [1] 康立山,谢云.非数值并行计算——模拟退火算法[M].北京:科学出版社,1998
- [2] 马广立,董鸿晔,程刚.智能网格算法-Marquardt 联合算法计算药物动力学参数[J].沈阳药科大学学报,2003,20(4):249-251
- [3] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[M].北京:人民卫生出版社,2000
- [4] 谢云.模拟退火算法综述[J].微计算机信息,1998,14(5):66-68
- [5] 许小勇.模拟退火算法在指数曲线拟合中的应用[J].四川工程职业技术学院学报,2006,11(4):35-37
- [6] 肖思和,鲁红英.模拟退火算法在求解组合优化问题中的应用研究[J].四川理工学院学报:自然科学版,2010,23(1):116-118
- [7] 赵晶,唐焕文,朱训芝.模拟退火算法的一种改进及其应用研究[J].大连理工大学学报,2006,9(5):775-780

Application of Simulated Annealing Algorithm in Optimization of Pharmacokinetic Parameters

ZHONG Taiyong¹, PENG Xianmeng²

(1. Department of Mathematics, Yuyang Teachers' College, Shiyang 442000, China

2. Dept. of Basic Courses, Shiyang Technical Institute, Shiyang 442000, China)

Abstract The basic theory and application steps are presented in the paper. Simulated annealing algorithm is used to determine the values of pharmacokinetic parameters. In order to determine every parameter's varying interval, the results solved by residual method are applied. Simulated annealing algorithm program is carried out under the environment of Matlab and the comparison of present method with residual method and IGS-M are made. The results of numerical simulation show that the method is simple and accurate so that it can be used in parameters identification of other module efficiently and widely.

Key words simulated annealing algorithm; residual method; inversion; IGS-M; Matlab