



## 摘 要

本文是修改自中国科学院大学学位论文模板 `ucasthesis` 的使用说明文档的上海科技大学学位论文模板使用说明文档。主要内容为介绍  $\text{\LaTeX}$  文档类 `ucasthesis` 的用法，以及如何使用  $\text{\LaTeX}$  快速高效地撰写学位论文。

**关键词：**上海科技大学，学位论文， $\text{\LaTeX}$  模板



## Abstract

This paper is a help documentation for the  $\text{\LaTeX}$  class ucasthesis, which is a thesis template for the University of Chinese Academy of Sciences. The main content is about how to use the ucasthesis, as well as how to write thesis efficiently by using  $\text{\LaTeX}$ .

**Keywords:** ShanghaiTech University, Thesis,  $\text{\LaTeX}$  Template



## 目 录

第一章 引言 .....	1
第二章 动力系统基础 .....	3
2.1 动力系统模型概述 .....	3
2.2 血糖预测中动力系统模型的发展 .....	5
2.2.1 葡萄糖动力系统 .....	5
2.2.2 胰岛素动力系统 .....	6
2.2.3 胰 $\beta$ 细胞动力系统 .....	7
2.3 模型分析 .....	7
2.4 模型参数估计方法 .....	8
第三章 实时血糖预测 .....	10
3.1 实时血糖监测技术 .....	10
3.2 数据处理 .....	10
3.3 动力系统模型的选择以及训练 .....	10
3.4 实时血糖预测的算法和模型评估 .....	10
第四章 结果分析与讨论 .....	11
参考文献 .....	12
致谢 .....	14



## 第一章 引言

动力系统模型的发展背景可追溯到 20 世纪 50 年代，在控制理论和系统工程领域取得了巨大进展。最初，动力系统模型主要应用于工程和物理系统的建模和控制，如机械系统、电路系统等<sup>[1]</sup>。随着对生物系统的深入研究和理解，人们开始将动力系统模型应用于生物医学领域，尤其是在糖尿病管理中的应用引起了广泛关注<sup>[2]</sup>。

随着社会的快速发展和人们生活水平的提高，糖尿病已经成为全球性的健康问题之一。据世界卫生组织（WHO）统计，全球约有 4.65 亿人患有糖尿病，而这一数字还在不断增长<sup>[3]</sup>。糖尿病是一种慢性疾病，患者需要长期控制血糖水平，以避免发生严重的并发症，如心血管疾病、肾病、视网膜病变等<sup>[4]</sup>。因此，实现对血糖水平的准确预测对于糖尿病患者的管理至关重要。

生理调节的数学模型作为推动科学发展的重要理论工具，在了解生物过程、设计健康调节和疾病标志物、探索健康与非健康状态下的发病机制等方面发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。随着可穿戴监测设备的使用增加<sup>[6]</sup>，连续血糖监测（CGM）等技术的发展，我们可以获取日常生活中的更多数据，根据这些数据我们可以将数学模型用于跟踪糖尿病的进展<sup>[7]</sup>，并制定合理的预测疾病以及治疗策略。

在过去的几十年中，随着计算机技术的迅速发展和生物医学工程领域的不断进步，动力系统模型在实时血糖预测中的应用逐渐引起了人们的关注。动力系统模型可以描述生物系统中各种生理、代谢过程之间的相互作用，并通过数学模型来模拟这些过程的动态变化<sup>[8]</sup>。血糖调节作为内分泌系统的不可分割部分，其复杂的结果涉及血浆内发生的生化相互作用、肌肉和器官的调节<sup>[9]</sup>。通过对糖尿病患者的生理数据进行监测和分析，结合动力系统模型，可以实现对患者未来一段时间内血糖水平的准确预测，从而指导医生和患者采取合适的治疗策略，提高糖尿病管理的效果。

已有的相关工作主要集中在两个方面：一是基于数学模型的血糖预测方法，二是基于机器学习的预测算法。在数学建模方面，有许多基于生理学的动力系统模型，如 Hovorka 模型、Bergman 最小模型、Sorencen 模型等<sup>[10-12]</sup>，这些模型可以模拟血糖与胰岛素、饮食、运动等因素之间的动态关系。而在机器学习方面，一些研究者利用大数据技术和深度学习算法，通过分析大量的血糖监测数据，实现了对血糖水平的准确预测。



而在这些已有的模型中，某些模型还有一些局限性，如 Hovorka 模型只能描述 1 型糖尿病患者的葡萄糖代谢情况，并且大部分模型基于的血糖数据都较为离散。因此，本文将研究动力系统模型在实时血糖预测中的应用，通过对动力系统模型的研究和分析，结合实际的血糖监测数据，实现对血糖水平的准确预测。

在本文中首先我们将介绍动力系统模型的基本概念和相关理论，包括动力系统、混沌、不动点、吸引子、极限环等。然后介绍血糖动力系统中的一些常见模型即其原理，并且对这些模型进行相应的模型分析和算法分析，之后利用收集的数据进行模型拟合，比较分析各模型的优缺点，用拟合的模型进行血糖预测，尽可能接近真实血糖数据。



## 第二章 动力系统基础

### 2.1 动力系统模型概述

动力系统模型是一种数学工具，用于描述物理系统、生物系统或其他系统随时间演化的行为。它通常基于微分方程或差分方程，通过描述系统内部的状态变量之间的关系来预测系统未来的行为。

动力系统模型可以分为线性模型和非线性模型两种。线性模型假设系统的行为是线性的，通常用线性微分方程或差分方程来描述；而非线性模型则考虑系统的非线性效应，通常需要更复杂的数学形式来描述系统的行为。

**定义 2.1.1 (动力系统).** 一个动力系统可以定义为一个状态空间  $X$  上的一组微分方程：

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, t), \quad \mathbf{x} \in X, t \in [0, T] \quad (2.1)$$

其中  $\mathbf{x}$  是状态向量， $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$  是系统的动力学方程， $T$  是观测时间的结束点。

**定义 2.1.2 (混沌).** 在动力系统模型中，如果系统的状态轨迹表现出无规律、无法预测的行为，并且具有灵敏的初始条件依赖性，那么我们称这种状态为混沌。

当出现混沌时，一个看似简单的确定性系统可能会表现出极不稳定的动力学行为，这种情况下我们很难进行预测，并且微小的误差可能导致结果有很大的不同，因此在使用动力系统模型进行预测时，我们需要特别注意混沌现象的出现。混沌现象的出现同时跟选择的模型以及参数范围有关。

**定义 2.1.3 (不动点).** 在动力系统模型中，如果存在一个状态  $\mathbf{x}^*$ ，使得  $\mathbf{f}(\mathbf{x}^*, t) = 0$ ，那么我们称这个状态为不动点。

由于在非线性系统中研究不动点的性质往往比较困难，因此我们通常会考虑一些线性化方法来研究不动点的特性。

考虑系统

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= g(x, y) \end{aligned} \quad (2.2)$$

假定  $(x^*, y^*)$  为该系统的一个不动点，通过泰勒展开我们可以得到

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}_{(x^*, y^*)} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + \text{二次项} \quad (2.3)$$



其中  $(u, v)$  为  $(x^*, y^*)$  处的微小扰动，我们将 (2.3) 中去除二次项的部分称为线性化的系统。

**命题 2.1.1.** 在二维动力系统中，在不动点处线性化的动力系统，只要不动点不在边界处，那么该线性化动力系统的不动点性质与原动力系统相同。

也就是说如果在线性表达式中可以证明不动点是一个吸引子，那么对于原非线性动力系统，该动力系统也是一个吸引子，具体证明可以参考文献<sup>[13]</sup>。

**定义 2.1.4 (吸引子).** 在动力系统中，如果某一状态或状态集合的邻域内的所有轨迹最终都趋近于该状态或状态集合，则该状态或状态集合称为吸引子。

**定义 2.1.5 (极限环).** 极限环是一个孤立的闭轨迹，孤立意味着它附近的轨迹不是闭的，它们盘旋着靠近或原理极限环。如果当时间  $t \rightarrow +\infty$  时，所有的邻近轨迹都趋近于极限环，那么所在的流形被称为稳定的，或者称极限环是稳定的（吸引的）。反之，如果  $t \rightarrow +\infty$  时，所有的邻近轨迹都远离于极限环，那么称流形是不稳定的或者极限环是不稳定的（非吸引的）。在所有其它情况下，流形既不是稳定也不是不稳定的，或者称极限环是半稳定的。

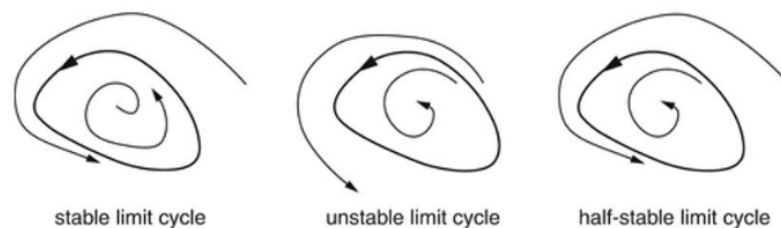


图 2.1 从左往右依次为稳定极限环，不稳定极限环和半稳定极限环。

如图 2.1，极限环分为三种稳定极限环，不稳定极限环和半稳定极限环。稳定极限环是一个吸引子，不稳定极限环是一个排斥子。

稳定极限环模拟了具有自发维持的振荡系统，如果系统有轻微的扰动，它会自动恢复到标准周期。

**定理 2.1.2 (庞加莱-本迪克松 (Poincaré-Bendixson) 定理).** 假设：

1.  $R$  是平面上一个有界闭集；
2. 有一个定义在包含  $R$  的开集上的二维动力系统  $\frac{dx}{dt} = f(x, y)$ ,  $\frac{dy}{dt} = g(x, y)$ ，其中  $f(x, y)$  和  $g(x, y)$  是关于状态变量  $x$  和  $y$  的实值连续可微函数；
3.  $R$  不包含任何不动点；



#### 4. 存在一个开始于 $R$ 并永远在 $R$ 内运动的轨迹 $C$ ;

那么,  $R$  内的轨迹  $C$  要么是一个闭轨道, 要么当  $t \rightarrow \infty$  时它盘旋靠近一条闭轨道。

关于证明细节, 可以参考 Perko(1991)、Coddington 和 Levinson(1995) 的著作, 庞加莱-本迪克松定理表明, 混沌永远不会在相平面中产生<sup>[14]</sup>。

**定理 2.1.3 (Dulac 准则).** 令  $\frac{dx}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  是一个定义在平面  $R$  上一个单连通子集的一个连续可微向量场。如果存在一个定义在相应区域上的实值连续可微函数  $g(x, y)$ , 使得  $\nabla \cdot (g \frac{dx}{dt})$  不变号, 那么  $R$  上无闭轨。

证明. 假设有一个闭轨  $C$  在  $R$  内, 令  $A$  表示  $C$  内部的区域, 由格林公式可得

$$\iint_A \nabla \cdot (g \frac{dx}{dt}) dA = \oint_C g \frac{dx}{dt} \cdot \mathbf{n} dl \quad (2.4)$$

显然左边不等于 0, 而右边等于 0, 这与假设矛盾, 所以  $R$  上无闭轨。  $\square$

## 2.2 血糖预测中动力系统模型的发展

### 2.2.1 葡萄糖动力系统

在后吸收状态下, 葡萄糖由肝脏和肾脏释放到血液中, 被体内所有细胞从间质液中移除, 并分布到许多生理组分中 (例如, 动脉血、静脉血、脑脊液、间质液)。我们可以通过以下微分方程来描述葡萄糖动力系统<sup>[15]</sup>:

$$\frac{dG}{dt} = \text{Production} - \text{Uptake}, \quad (2.5)$$

其中  $G$  是血液中的葡萄糖浓度,  $t$  是时间, Production 是葡萄糖生成速率, Uptake 是葡萄糖摄取速率 (也可以理解为血液中葡萄糖的消耗速率)。

葡萄糖产生和摄取的速率主要取决于血糖和胰岛素水平。这些关系已经通过葡萄糖夹持技术进行了实验定义, 该技术允许在各种稳态血糖和胰岛素水平下测量葡萄糖产生和摄取速率<sup>[16]</sup>。在恒定胰岛素水平下, 葡萄糖产生减少而摄取增加, 两者都与血糖水平线性相关<sup>[17]</sup>。这些线性依赖的斜率是“葡萄糖效力”的参数。因此, 我们可以将葡萄糖产生和摄取速率表示为:

$$\text{Production} = P_0 - (E_{G0P} + S_{IP} \times I) \times G, \quad (2.6)$$

$$\text{Uptake} = U_0 + (E_{G0U} + S_{IU} \times I) \times G, \quad (2.7)$$





其中  $P_0$  和  $U_0$  是零葡萄糖时的葡萄糖产生和摄取速率,  $E_{G0P}$  和  $E_{G0U}$  分别是产生和摄取的零胰岛素葡萄糖效力,  $S_{IP}$  和  $S_{IU}$  分别是产生和摄取的胰岛素敏感性,  $I$  代表血胰岛素浓度。将方程 (2.6) 和 (2.7) 代入方程 (2.5), 我们得到

$$\frac{dG}{dt} = R_0 - (E_{G0} + S_I \times I) \times G, \quad (2.8)$$

其中  $R_0(= P_0 - U_0)$  是零葡萄糖时葡萄糖的净产生速率,  $E_{G0}(= E_{G0P} + E_{G0U})$  是零胰岛素时的总葡萄糖效力,  $S_I(= S_{IP} - S_{IU})$  是总胰岛素敏感性<sup>[18]</sup>。

再考虑体内的肝糖原水解产生的葡萄糖, 最终可以得到

$$\frac{dG}{dt} = R_0 - (E_{G0} + S_I \times I) \times G + \frac{K_0}{K_1 + I^p}, \quad (2.9)$$

其中  $K_0, K_1, p$  为与肝糖原分解产生葡萄糖相关的常数<sup>[19]</sup>。

### 2.2.2 胰岛素动力系统

胰岛素由胰  $\beta$  细胞分泌, 被肝脏、肾脏和胰岛素受体清除, 并分布到几个组分中 (例如, 门静脉、外周血和间质液)。我们可以通过以下微分方程来描述胰岛素动力系统:

$$\frac{dI}{dt} = \text{Secretion} - \text{Clearance}, \quad (2.10)$$

其中 **Secretion** 表示胰岛素分泌速率, **Clearance** 表示胰岛素清楚速率。

我们假设胰岛素清除速率为  $kI$ , 其中  $k$  是代表肝脏、肾脏和胰岛素受体中胰岛素摄取的清除常数。

当系统处于近稳态时, 胰岛素清除速率与血液胰岛素水平成正比。我们假设胰岛素分泌速率模拟为葡萄糖水平的 S 形函数<sup>[18]</sup>。因此, 我们假设

$$\text{Secretion} = \frac{\beta \sigma G^2}{(\alpha + G^2)}, \quad (2.11)$$

其中  $\beta$  是胰  $\beta$  细胞的质量。所有  $\beta$  细胞被假定以相同的最大速率  $\sigma$  分泌胰岛素,  $G^2/(\alpha + G^2)$  是一个带有系数 2 的 Hill 函数, 描述了从 0 到 1 的 S 形范围, 在  $G = \alpha^{\frac{1}{2}}$  时达到其最大值的一半。将方程 (2.11) 代入方程 (2.10), 我们得到控制胰岛素动力学的方程:

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta \sigma G^2}{(\alpha + G^2)} - kI. \quad (2.12)$$



### 2.2.3 胰 $\beta$ 细胞动力系统

尽管胰  $\beta$  细胞在胰腺中分布复杂, 但  $\beta$  细胞质量动态可以用单一组分模型定量化, 新的  $\beta$  细胞可以通过现有  $\beta$  细胞的复制、新生 (干细胞的复制和分化) 和其他细胞的转分化来形成。目前, 无法量化新生和转分化的速率。然而, 除了在发育期间和在极端生理或化学诱导创伤反应中, 这些可以忽略不计<sup>[20]</sup>。基于这些原因, 新生和转分化未纳入当前模型, 且生成的  $\beta$  细胞被假定等于所有复制的  $\beta$  细胞。

我们可以通过以下微分方程来描述胰  $\beta$  细胞动力系统:

$$\frac{d\beta}{dt} = (-d_0 + r_1 G - r_2 G^2)\beta, \quad (2.13)$$

其中  $d_0$  是零血糖时  $\beta$  细胞的自然死亡率,  $r_1$  和  $r_2$  是两个常系数<sup>[18]</sup>。

### 2.3 模型分析

由于胰  $\beta$  细胞数量变化较慢 (一般以天为单位观测), 在实时血糖监测的过程中, 我们以每次进食为数据分段标准, 因此我们可以考虑将  $\beta$  细胞视为常量, 仅考虑葡萄糖-胰岛素动力系统<sup>[21]</sup>。我们可以得到如下动力系统模型:

$$\begin{aligned} \dot{G} &= a_0 - a_1 G - a_2 G I + \frac{a_3}{a_4 + I^p} \\ \dot{I} &= \frac{b_1 G^2}{G^2 + b_2^2} - b_3 I \end{aligned} \quad (2.14)$$

**命题 2.3.1.** 动力系统 (2.14) 有唯一不动点, 且该不动点为吸引子

证明. 为寻找该动力系统不动点, 我们考查

$$a_0 - a_1 G^* - a_2 G^* I^* + \frac{a_3}{a_4 + (I^*)^p} = \frac{b_1 (G^*)^2}{(G^*)^2 + b_2^2} - b_3 I^* = 0 \quad (2.15)$$

可以注意到  $G^*$  越大,  $I^*$  越大, 令

$$h(G) = a_0 - a_1 G - a_2 G \frac{b_1 G^2}{b_3(G^2 + b_2^2)} + \frac{a_3(b_3^p(G^2 + b_2^2)^p)}{a_4(b_3^p(G^2 + b_2^2)^p + b_1^p G^{2p})} \quad (2.16)$$

可以得出  $h(G)$  单调递减, 且  $h(0) > 0, \lim_{G \rightarrow \infty} h(G) < 0$ , 易得  $\exists! G^*$  使得  $h(G^*) = 0$  因此, 动力系统 (2.14) 有唯一不动点。

在点  $(G^*, I^*)$  处线性化动力系统 (2.14) 可得

$$\begin{pmatrix} \dot{G} \\ \dot{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -a_1 - a_2 I^* & -a_2 G^* - \frac{p a_3 (I^*)^{p-1}}{(a_4 + (I^*)^p)^2} \\ \frac{2 b_1 b_2^2 G^*}{((G^*)^2 + b_2^2)^2} & -b_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G \\ I \end{pmatrix} \quad (2.17)$$



线性动力系统 (2.17) 的特征多项式为  $\lambda^2 + c_1\lambda + c_2$ , 其中

$$c_1 = a_1 + a_2I^* + b_3 > 0, c_2 = (a_1 + a_2I^*)b_3 + \frac{2b_1b_2^2G^*}{((G^*)^2 + b_2^2)^2} \left( a_2G^* + \frac{pa_3(I^*)^{p-1}}{(a_4 + (I^*)^p)^2} \right) > 0$$

两个特征值均有负实部, 唯一不动点  $(G^*, I^*)$  为吸引子<sup>[14]</sup>。

□

**命题 2.3.2.** 动力系统 (2.14) 全局渐近稳定 (即有稳定极限环)

证明. 考虑  $g(G, I) = \frac{1}{I}$ , 我们有

$$\nabla \cdot (g(\dot{G}, \dot{I})) = \frac{-a_1}{I} - a_2 - \frac{b_1G^2}{I^2(G^2 + b_2^2)} < 0 \quad (2.18)$$

由 Dulac 准则, (2.14) 在  $(0, +\infty) \times (0, +\infty)$  中无闭轨, 由于葡萄糖和胰岛素的值恒大于 0, 由庞加莱-本迪克松定理知 (2.14) 有稳定极限环, 该极限环为唯一不动点  $(G^*, I^*)$

□

## 2.4 模型参数估计方法

在实际应用中, 我们需要根据实验数据估计模型参数。在估计模型参数时, 我们通常使用最小二乘法来拟合模型。最小二乘法是一种常用的参数估计方法, 它通过最小化实际观测值和模型预测值之间的残差平方和来估计模型参数。

**定义 2.4.1** (最小二乘法). 给定一组实验数据  $(x_i, y_i)$ , 我们的目标是找到一组参数  $\theta$ , 使得模型预测值  $f(x_i, \theta)$  与实际观测值  $y_i$  之间的残差平方和最小。最小二乘法的目标函数为:

$$\theta^* = \arg \min_{\theta} \sum_{i=1}^n (y_i - f(x_i, \theta))^2 \quad (2.19)$$

在实际应用中, 我们通常使用数值优化算法来求解最小二乘问题。常用的数值优化算法包括梯度下降法、共轭梯度法、牛顿法等。这些算法可以有效地求解高维非线性最小二乘问题, 帮助我们估计模型参数。

我们先将动力系统模型 (2.14) 转化为差分方程形式, 然后根据实验数据使用最小二乘法估计模型参数。具体步骤如下:

1. 将动力系统模型 (2.14) 转化为差分方程形式:

$$\begin{aligned} G_{t+1} &= G_{t-1} + 2\Delta t \left( a_0 - a_1G_t - a_2G_tI_t + \frac{a_3}{a_4 + I_t^p} \right) \\ I_{t+1} &= I_{t-1} + 2\Delta t \left( \frac{b_1G_t^2}{G_t^2 + b_2^2} - b_3I_t \right) \end{aligned} \quad (2.20)$$



2. 以每次进食为一个阶段将同一个人的数据分为  $(G_{ij}, t_{ij})$ , 其中  $j$  表示第  $j$  阶段进食, 通过差分方程算出来的葡萄糖数值为  $f(\theta)$ , 定义损失函数:

$$L(\theta) = \sum_{j=1}^m \|G_j - f(\theta)\|_2^2 + \epsilon \|\theta\|_2 \quad (2.21)$$

其中  $\epsilon$  是正则化参数, 用于防止过拟合。

3. 由命题 2.3.2, 我们可以保证模型参数估计的稳定性和收敛性。因此我们可以直接使用梯度下降法求解。

$$\theta^* = \arg \min_{\theta} L(\theta) \quad (2.22)$$



## 第三章 实时血糖预测

### 3.1 实时血糖监测技术

实时血糖监测（Continuous Glucose Monitoring, CGM）技术是一种通过连续监测血液中葡萄糖浓度的方法，以实时、动态地监测糖尿病患者的血糖水平。与传统的间断性血糖检测相比，CGM 技术能够提供更加精确和详细的血糖数据，帮助患者更好地了解自己的血糖波动情况，并及时调整胰岛素剂量或饮食习惯。

CGM 技术通常由一个植入皮肤下的葡萄糖传感器和一个便携式的数据接收器组成。传感器定期测量组织液中的葡萄糖浓度，并将数据传输到接收器上。接收器可以显示实时血糖数据，或者将数据传输到手机或计算机上进行进一步分析和记录。

通过 CGM 技术，糖尿病患者可以监测到血糖的波动情况，及时发现低血糖或高血糖的风险，并采取相应的措施进行调整。此外，CGM 技术还可以提供血糖趋势预测和报警功能，帮助患者更好地管理血糖<sup>[22]</sup>。

近年来，随着 CGM 技术的不断发展和改进，越来越多的糖尿病患者选择使用 CGM 技术来管理他们的血糖。CGM 技术的广泛应用为糖尿病管理提供了新的思路和方法，有望进一步改善患者的生活质量和健康状况。

### 3.2 数据处理

从我们收集到的病人血糖数据中可以发现，病人服用与胰岛素有关的药物以及进食一般是同时进行的，因此可以将进食视为以此扰动，以每次进食为界线，可以将一个病人的实时血糖数据分为  $(G_{ij}, t_{ij})$ ，其中  $j$  表示该病人数据记录的第  $j$  次进食。

同时，我们也要衡量具体扰动的大小，由于我们只知道病人吃了什么，并没有确切的葡萄糖和胰岛素变化数值，因此我们使用薄荷健康的数据，将病人每次的进食数据转换为卡路里，葡萄糖等数据，再配上服用药物中含有的胰岛素等数据，以此作为扰动的大小。

### 3.3 动力系统模型的选择以及训练

### 3.4 实时血糖预测的算法和模型评估



## 第四章 结果分析与讨论



## 参考文献

- [1] HARGROVE J L. Dynamic modeling in the health sciences[M]. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 1998.
- [2] ELLNER S P, GUCKENHEIMER J. Dynamic models in biology[M]. [S.l.]: Princeton University Press, 2006.
- [3] ZIMMET P, ALBERTI K G, MAGLIANO D J, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2016, 12(10): 616–622.
- [4] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nature reviews endocrinology, 2018, 14(2): 88–98.
- [5] BAKHTI M, BÖTTCHER A, LICKERT H. Modelling the endocrine pancreas in health and disease[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2019, 15(3): 155–171.
- [6] KIM D W, ZAVALA E, KIM J K. Wearable technology and systems modeling for personalized chronotherapy[J]. Current Opinion in Systems Biology, 2020, 21: 9–15.
- [7] HA J, SHERMAN A. Type 2 diabetes: one disease, many pathways[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2020, 319(2): E410–E426.
- [8] COBELLI C, DALLA MAN C, SPARACINO G, et al. Diabetes: models, signals, and control [J]. IEEE reviews in biomedical engineering, 2009, 2: 54–96.
- [9] ZAVALA E, WEDGWOOD K C, VOLIOTIS M, et al. Mathematical modelling of endocrine systems[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2019, 30(4): 244–257.
- [10] POMPA M, PANUNZI S, BORRI A, et al. A comparison among three maximal mathematical models of the glucose-insulin system[J]. PloS one, 2021, 16(9): e0257789.
- [11] MARI A, PACINI G, MURPHY E, et al. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test[J]. Diabetes care, 2001, 24(3): 539–548.
- [12] DE GAETANO A, ARINO O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test[J]. Journal of mathematical biology, 2000, 40: 136–168.
- [13] ANDRONOV A A, LEONTOVICH E A, GORDON I, et al. Qualitative theory of second-order dynamic systems[J]. Physics Today, 1974, 27(8): 53–54.
- [14] STROGATZ S H. Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering[M]. [S.l.]: CRC press, 2018.
- [15] BERGMAN R N, IDER Y Z, BOWDEN C R, et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity.[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1979, 236(6): E667.
- [16] BERGMAN R N, FINEGOOD D T, ADER M. Assessment of insulin sensitivity in vivo[J]. Endocrine reviews, 1985, 6(1): 45–86.



- [17] BEST J D, TABORSKY JR G J, HALTER J B, et al. Glucose disposal is not proportional to plasma glucose level in man[J]. Diabetes, 1981, 30(10): 847–850.
- [18] TOPP B, PROMISLOW K, DEVRIES G, et al. A model of  $\beta$ -cell mass, insulin, and glucose kinetics: pathways to diabetes[J]. Journal of theoretical biology, 2000, 206(4): 605–619.
- [19] BRIDGEWATER A, HUARD B, ANGELOVA M. Amplitude and frequency variation in non-linear glucose dynamics with multiple delays via periodic perturbation[J]. Journal of Nonlinear Science, 2020, 30(3): 737–766.
- [20] FINEGOOD D T, SCAGLIA L, BONNER-WEIR S. Dynamics of  $\beta$ -cell mass in the growing rat pancreas: estimation with a simple mathematical model[J]. Diabetes, 1995, 44(3): 249–256.
- [21] HUARD B, KIRKHAM G. Mathematical modelling of glucose dynamics[J]. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research, 2022, 25: 100379.
- [22] VIGERSKY R, SHRIVASTAV M. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research[J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2017, 31(1): 280–287.





## 致 谢