

基于药物作用的 Willis 环脑动脉瘤模型的混沌分析

孙梦晗, 肖 剑, 董海亮, 张晓青

(重庆大学数学与统计学院, 重庆 401331)

摘要: 通过引入降压药物激励项函数, 构造了一个新的 Willis 环脑动脉瘤数学模型。从混沌吸引子的存在性、Lyapunov 指数谱、Poincaré 截面, 对该脑动脉瘤模型进行动力学分析。基于数值仿真, 分析各个参量值对脑动脉瘤模型混沌的影响。最后, 基于对相图和 Poincaré 截面的分析, 证明了降压药物有助于脑动脉瘤病情的控制。

关键词: 运筹学; 脑动脉瘤; 动力学分析; Lyapunov 指数谱; 降压药物

中图分类号: O23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-2850(2016)07-0640-10

Analysis of the circle of Willis chaotic system based on pharmaceuticals

SUN Menghan, XIAO Jian, DONG Hailiang, ZHANG Xiaoqing

(School of Mathematics and Statistics, Chongqing University, Chongqing 401331, China)

Abstract: A new model of the circle of Willis chaotic system is constructed through the introduction of antihypertensive drugs' inspirit function. Phase portraits indicate that the system contains the chaotic attractor. The chaotic complex dynamic characteristics of the new system are analyzed, including the existence of chaotic attractor, the Lyapunov exponents and the Poincaré section. The influence of each parameter of the new Willis chaotic system on the system is investigated based on the numerical simulation. Finally, the effective control of antihypertensive drugs for cerebral aneurysm is investigated by the analysis of the phase portraits and Poincaré section.

Key words: operational research; cerebral aneurysm; dynamic analysis; Lyapunov exponents; antihypertensive drug

0 引言

脑动脉瘤是一种严重的脑血管疾病, 其破裂带来的致残率和死亡率都很高, Willis 环(颅底动脉环)是脑动脉瘤的高发病区。尽管目前对脑动脉瘤发生、发展的机制尚未完全阐明, 但血流动力学机制被认为是导致脑动脉瘤生长甚至破裂的主要因素^[1]。很多方法和技术被应用到脑动脉瘤血流动力学研究中, 包括临床影像学观察、动物实验及体外模拟实验等。随着电子计算机的发展和计算软件的改进, 近年来数值模拟已成为脑动脉瘤血流动力学研究的重要方法, 且因其实验条件可控性好和较为经济等优势而得到广泛应用。通过探讨脑动脉瘤的形成、发展和破裂与血流动力学参数的关系, 对脑动脉瘤的防范与治疗具有一定的临床指导意义。

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金 (CQDXWL-2012-007)

作者简介: 孙梦晗 (1988—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 混沌理论

通信联系人: 肖剑, 副教授, 主要研究方向: 经济系统建模、混沌系统控制、复杂系统建模与控制. E-mail: xj4448@126.com

早在 1971 年, AUSTIN^[2]就采用乳胶和橡胶作为原料进行了脑动脉瘤的实验。他把脑动脉瘤视为一个电路结构, 利用电路的理论知识对动脉瘤内的血流速度进行研究, 建立了第一个脑动脉瘤模型。曹进德等^[3]改进上述模型, 得到了较为切合实际的具有阻尼项的脑动脉瘤模型, 并证明了该模型在一定条件下至少存在一个周期解。冯春华^[4]、杨启贵等^[5]研究了更具有一般性的脑动脉瘤模型的周期解和概周期解, 从理论上解释了脑动脉瘤患者周期性偏头痛的原因。NIETO 等^[6]分析了 Willis 环脑动脉瘤系统的周期边值问题并理论证明了解的存在性。古元凤等^[7]对稳定和不稳定两种生理状态下脑动脉瘤系统的混沌特性进行了研究, 证明了随机相位的扰动能够对脑动脉瘤系统混沌进行有效控制。

本文在前人所做工作的基础上, 结合国内外目前对脑动脉瘤非手术治疗使用的控制药物, 提出基于药物作用的 Willis 环脑动脉瘤模型。采用经典的动力学分析方法^[8] (包括相轨迹图、Lyapunov 指数谱、Poincaré 截面等) 对新脑动脉瘤系统进行详细分析, 基于数值仿真, 采用控制变量法讨论该系统各个参量值对系统混沌的影响, 并结合相图和 Poincaré 截面的演化, 讨论药物激励项参数对脑动脉瘤内血流速度和血流变化率的影响。

1 基于药物作用的 Willis 环脑动脉瘤模型

1971 年, AUSTIN^[2]通过实验建立了下列 Willis 环脑动脉瘤模型:

$$\ddot{x} + \alpha x - \beta x^2 + \gamma x^3 = F \cos(\omega t). \quad (1)$$

之后, 曹进德等^[3]改进上述模型, 得到了比较切合实际的具有阻尼项的脑动脉瘤模型:

$$\ddot{x} + \mu \dot{x} + \alpha x - \beta x^2 + \gamma x^3 = F \cos(\omega t), \quad (2)$$

其中, x 为脑动脉瘤内的血流速度; \dot{x} 为血流变化率; \ddot{x} 为血流变化的加速度。

药物的起效过程包含药动学 (pharmacokinetics, PK) 和药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 两大部分^[9], 药动学/药效动力学 (PK/PD) 联合模型由于能定量描述药物的效应-时间过程, 目前已得到广泛应用。其中, 间接效应模型 (indirect response model, IDR) 在降糖药、降压药、降脂药等药物方面具有广泛的适用性^[10~12]。本文基于脑动脉瘤非手术治疗使用的降压药物, 建立了基于药物作用的 Willis 环脑动脉瘤模型。

由于降压药物直接作用于血流冲量的振幅, 不会影响血液循环的周期。因此在系统 (2) 的基础上, 添加药物激励项函数, 得到一个新的基于药物作用的 Willis 环脑动脉瘤模型:

$$\ddot{x} + \mu \dot{x} + \alpha x - \beta x^2 + \gamma x^3 = (F - \text{med}(d, f, t)) \cos(\omega t), \quad (3)$$

其中, $\text{med}(d, f, t)$ 为药物激励项函数; d 为服药剂量 (次); f 为给药频率。由于药物的吸收、消除并不是简单的线性变化, 而是具有非线性吸收、消除甚至可能是混合吸收、消除的特征。基于降压药物不同剂量的临床表现, 当血药浓度在 $0.5 \mu\text{g/L}$ 以下时, 只具有降压作用; 当血药浓度大于 $0.5 \mu\text{g/L}$ 时, 开始出现升压效应。由此, 假设脑动脉瘤患者口服给药周期 $T = 0.2 \cdot \frac{2\pi}{f}$, 药物的生成速率常数设为 k , 结合

IDR^[13]模型可以将药物激励项函数记为

$$\text{med}(d, f, t) = \begin{cases} d \cos(ft), & t \bmod T < 0.8T, \\ k(t - 0.8T) + d \cos(0.8Tf), & t \bmod T \geq 0.8T, \end{cases} \quad (4)$$

药物激励项函数 $\text{med}(d, f, t) = d$ 表示降压药物对血压波动起到最大作用; $\text{med}(d, f, t) = d \cos(0.8Tf)$ 表示降压药物的最低作用效果。通过 Matlab 可以画出药物激励项函数效果, 如图 1 所示。

参数取值 $d=0.1$, $f=0.01$ 时, 由药物最高/最低作用效果的数值差与药物恢复时间, 计算得出 $k=0.0018$; 周期 $T=125.6637 \text{ min}$; 降压药物的最低作用效果为 $E=d \cos(0.8Tf)=0.0536$. 由图 1 可以看出: 脑动脉瘤患者在 A 点, $E=0.0536$ 时口服给药, 且口服给药 1 h 左右达到药效的峰值。

2 药物作用下 Willis 环脑动脉瘤模型仿真分析

新的脑动脉瘤系统 (3) 是典型的非线性非自治动力系统, 系统在满足一定条件时, 将会出现倍周期分岔和混沌振荡现象, 威胁着脑动脉瘤患者病情的稳定, 在振荡严重的情况下, 甚至会引起动脉瘤瘤体的破裂。

2.1 脉冲压 F 对系统混沌的影响

为便于对该系统的讨论, 同时达到降阶的目的, 对系统 (3) 描述如下:

$$\begin{cases} \dot{x} = y, \\ \dot{y} = (F - \text{med}(d, f, t)) \cos(\omega t) - \mu y - \alpha x + \beta x^2 - \gamma x^3, \end{cases} \quad (5)$$

其中, 系统参数取值如下: $\mu=0.1$, $\alpha=1$, $\beta=3$, $\gamma=2$, $F=0.4$, $\omega=1$, $d=0.1$, $f=0.01$, 初始值取为 $x(0)=1$, $y(0)=1$. 图 2 给出了系统 (2) 的 Lyapunov 指数谱、 $x-t$ 曲线、 $\dot{x}-t$ 曲线、时间历程、相图及 Poincaré 截面。

最大 Lyapunov 指数^[14]用于度量在相空间中初始条件不同的两条相邻轨迹随时间按指数规律吸引或分离的程度, 它可以清晰地描述混沌运动的初值敏感性。在上述给定的参数值下, 系统的 Lyapunov 指数谱如图 2a 所示, 其中 $LE1 < 0$, $LE2 < 0$, $LE3 = 0$, 该系统的 3 个 Lyapunov 指数为 $\sigma = (\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3) = (-0.048968, -0.051032, 0) = (-, -, 0)$, 由 Lyapunov 稳定性理论得到系统是稳定的, 且吸引子是稳定极限环。这一结论也可由图 2d 得到进一步验证。由图 2b~图 2c 可以看出, x 和 \dot{x} 经过 20 s 后, 马上被限制在一个很小的范围内做周期性波动且振幅很小。由此可知, 当选取上述参量值时, 脑动脉瘤内的血液流速长时间保持在一个很小的恒定范围内周期性波动, 其振幅相当小, 可以近似认为流速恒定。这种流速和流速变化率都稳定的状况对于脑动脉瘤患者是十分有利的, 说明病情稳定, 脑动脉瘤不易破裂。

下面讨论脉冲压 F 变化后该系统的变化规律。取参量值 $\mu=0.1$, $\alpha=1$, $\beta=3$, $\gamma=2$, $\omega=1$, $d=0.1$, $f=0.01$, 得

$$\ddot{x} + 0.1\dot{x} + x - 3x^2 + 2x^3 = (F - \text{med}(d, f, t)) \cos(t). \quad (6)$$

运用数值计算方法, 可绘出 $F \in [0, 100]$ 时系统 (6) 的分岔图, 如图 3 所示。可以看出, 在不同的幅值段, 系统由不同的道路到达混沌区。系统从拟周期到混沌或从混沌到拟周期的过渡很快, 只要幅值的微小扰动就能使系统混沌化或周期化, 同时随着 F 的变化会出现幅值跳跃现象。这都说明血流速度 x 处

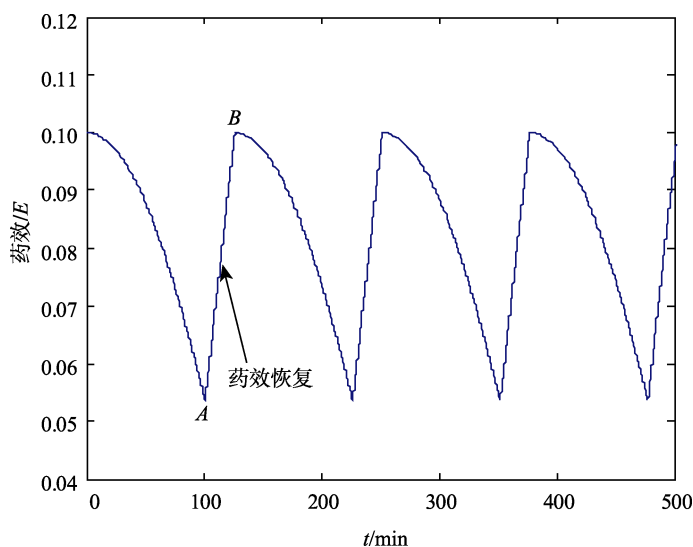


图 1 药物激励项函数效果

Fig.1 Efficiency of pharmaceuticals' inspirit function

于混沌状态，脉冲压 F 的微小改变都会显著影响系统的混沌状态。

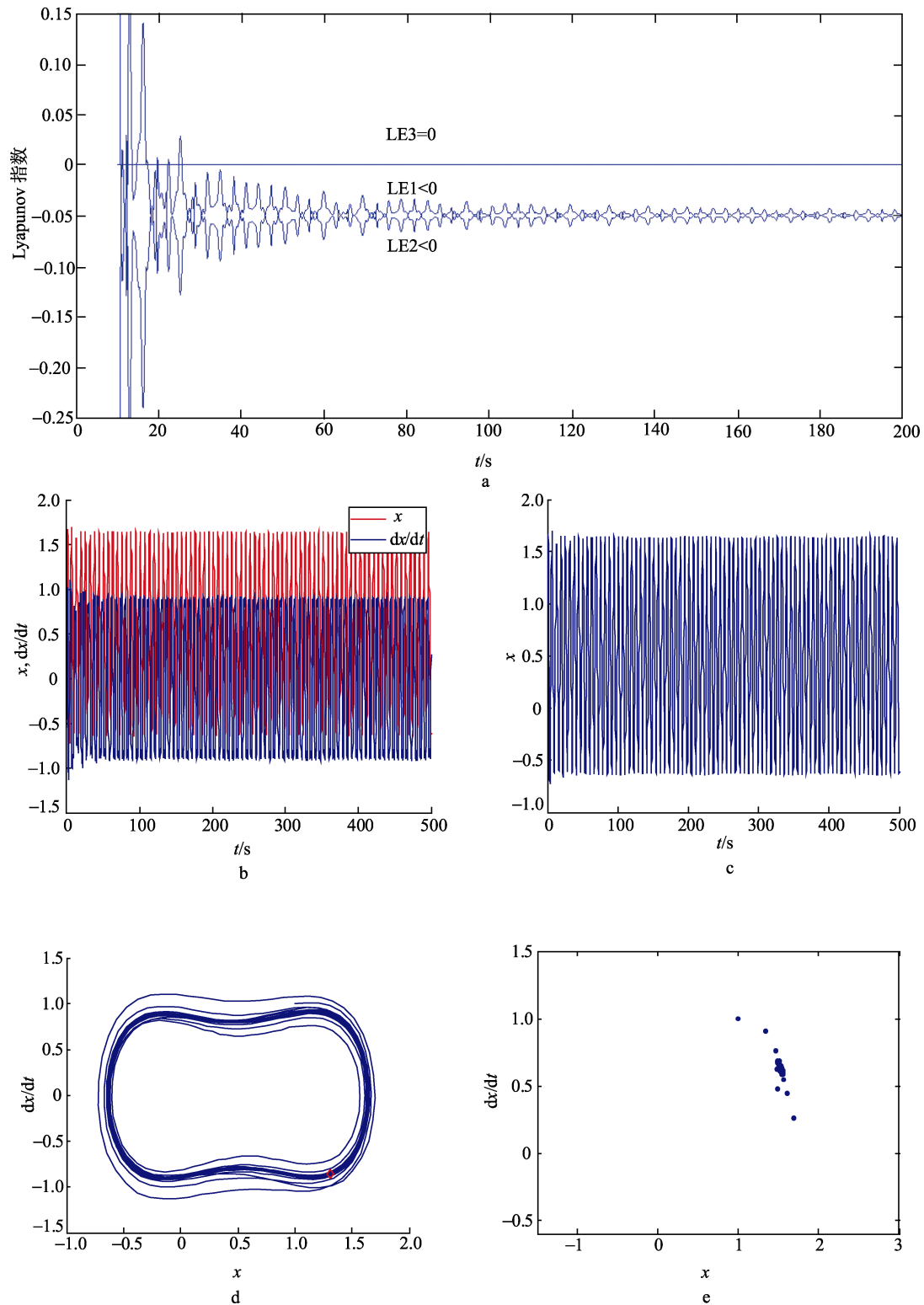


图2 脑动脉瘤系统在参数取值 $\mu=0.1$, $\alpha=1$, $\beta=3$, $\gamma=2$, $F=0.4$, $\omega=1$, $d=0.1$, $f=0.01$ 时的 Lyapunov 指数谱 (a)、 $x-t$ 曲线和 $\dot{x}-t$ 曲线 (b)、时间历程 (c)、相图 (d) 和 Poincaré 截面 (e)

Fig. 2 Calculation of Lyapunov exponents (a), curves of $x-t$ & $\dot{x}-t$ (b), time course (c), phase diagram (d) and Poincaré section (e) of chaotic system in the case $\mu=0.1$, $\alpha=1$, $\beta=3$, $\gamma=2$, $F=0.4$, $\omega=1$, $d=0.1$ and $f=0.01$

2.2 频率倒数 ω 对系统混沌的影响

进一步确定系统 (3) 出现混沌运动时的频率范围, 需作出随频率 ω 变化的 Poincaré 映像分岔图和 Poincaré 映像随频率 ω 变化流图, 如图 4、图 5 所示 (此时 $F=0.4$, 其他参量值保持不变)。

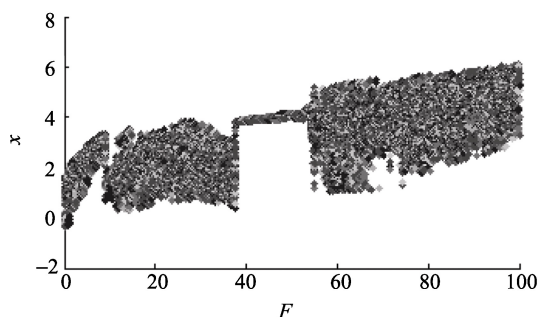


图3 脑动脉瘤系统 (6) 的 x - F 混沌分岔图
Fig. 3 x - F chaos bifurcation diagram of cerebral aneurysm system (6)

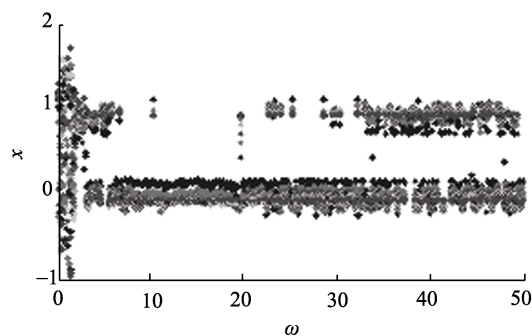


图4 脑动脉瘤系统 (3) 的 x - ω 混沌分岔图
Fig. 4 x - ω chaos bifurcation diagram of cerebral aneurysm system (3)

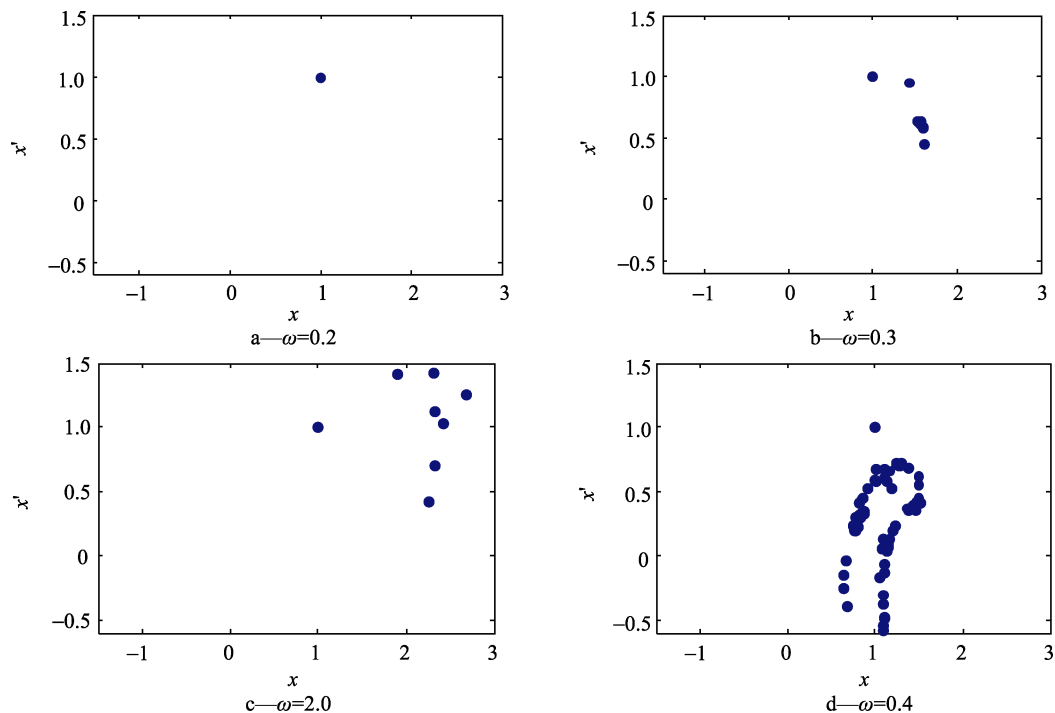


图5 Poincaré 映像随频率 ω 变化流图
Fig. 5 Flow graphs of Poincaré mapping changed with ω

当 Poincaré 截面上只有一个不动点或是少数离散点时运动是周期的; 当 Poincaré 截面上是一条闭合曲线时, 运动是准周期的; 当 Poincaré 截面上是沿着一条线段或一条线弧分布点集, 并且离散点分布稠密不一样时, 运动便是混沌的。由图 4 可知, 当取 $\omega=0.2$ 时系统 (3) 是周期运动的, 取 $\omega=0.3$ 和 $\omega=2.0$ 时系统 (3) 为多周期吸引子, 取 $\omega=0.4$ 时系统 (3) 的 Poincaré 截面图上的点集构成了具有分形特征的图案, 表明系统是混沌吸引子。

2.3 血流阻尼系数 μ 对系统混沌的影响

将系统 (3) 中参数取值 $\alpha=1$, $\beta=3$, $\gamma=2$, $\omega=1$, $d=0.1$, $f=0.01$, $F=0.4$, 得

$$\ddot{x} + \mu \dot{x} + x - 3x^2 + 2x^3 = (0.4 - \text{med}(d, f, t)) \cos(t). \quad (7)$$

对应药物作用下的脑动脉瘤系统的分岔图如图 6 所示。

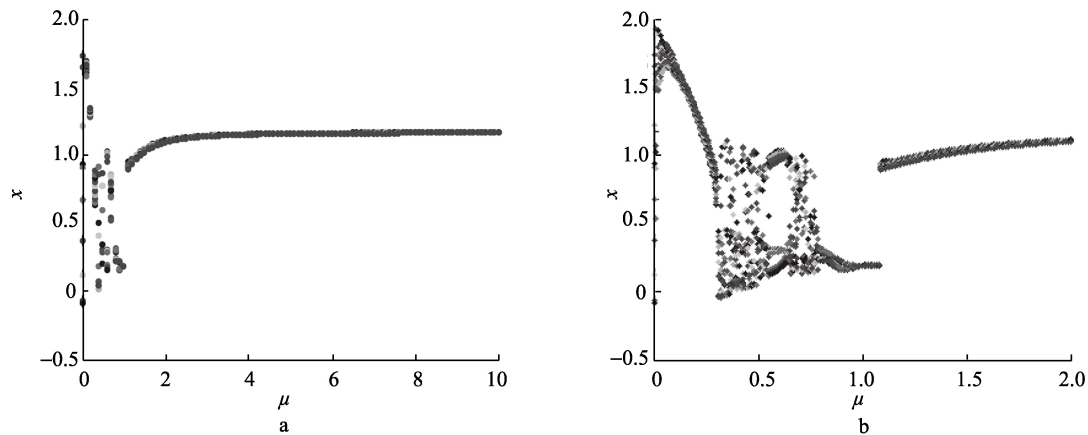


图 6 药物作用下脑动脉瘤系统 (7) 的 $x-\mu$ 分岔图

Fig. 6 $x-\mu$ chaos bifurcation diagram of cerebral aneurysm system (7)

a—分岔图; b—分岔图的局部放大图

a-Bifurcation diagram; b-Partial enlarged detail of bifurcation diagram

由图 6a 可以看出, 当 $0 < \mu < 1.25$ 时系统处于混沌状态, 随着 μ 的增大, 系统进入稳定的周期轨道。因系统在 $\mu \in (0, 1.25)$ 的运动较为复杂, 故对 $\mu \in (0, 1.25)$ 系统分岔图进行放大, 如图 6b 所示。由图 6b 可以看出, $\mu = 0.3$ 时系统由周期轨道经倍周期分岔进入混沌状态, 混沌参数区间 $[0.3, 0.8]$ 。随着 μ 的增大, 系统进入稳定的周期轨道。在分岔点处, 对应的 Lyapunov 指数必等于零。图 7 分别给出了 $\mu = 0.2$ 、 $\mu = 0.5$ 、 $\mu = 1.0$ 、 $\mu = 2.0$ 的吸引子图。

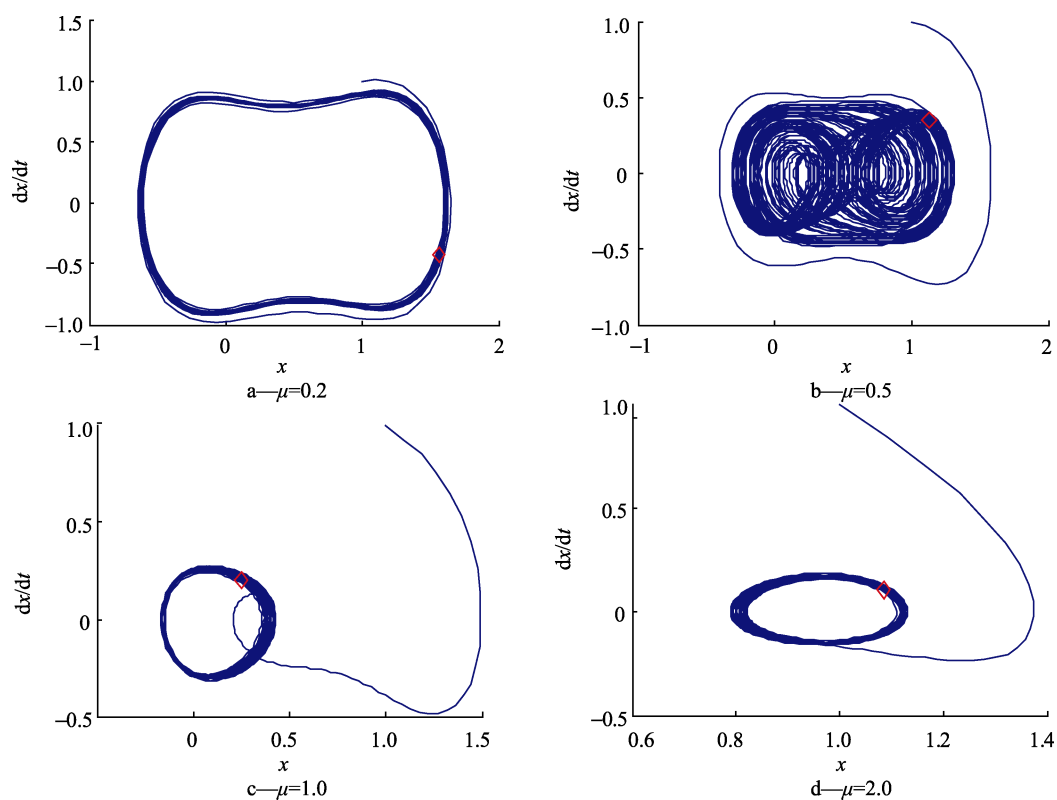
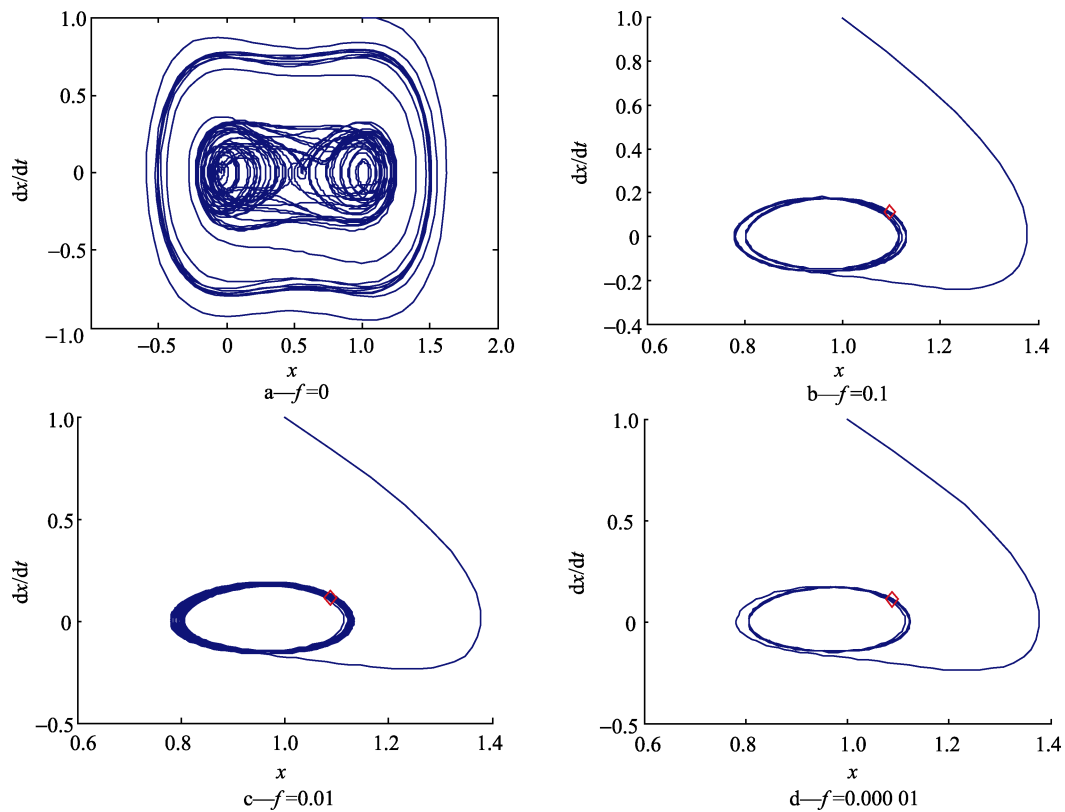
2.4 药物激励项函数对系统混沌的影响

进一步确定降压药物对系统 (3) 的影响, 主要讨论了 d 、 f 这两个生理参量。通过改变它们的取值分析系统是否产生混沌。采用控制变量法, 以生理参量取值 $\mu = 0.1$, $\alpha = 1$, $\beta = 3$, $\gamma = 2$, $F = 0.1$, $\omega = 1$, $d = 0.08$, $f = 0.01$ 作为初始值, 当研究某一参量时, 只让该参量变化, 而其余参量保持正常值。

2.4.1 参数 f 对系统的影响

将药物作用下脑动脉瘤系统 (3) 中参数 f 取值 0, 得到的对应系统即为系统 (2)。图 8a 给出了此时系统在参数取值 $\mu = 0.1$, $\alpha = 1$, $\beta = 3$, $\gamma = 2$, $F = 0.1$, $\omega = 1$ 时的相图。可以看出, 系统的混沌吸引子具有复杂的折叠和拉伸轨线以及复杂的几何形状, 系统的轨线是有界的, 其中的轨线没有填满整个收缩区, 而是有一些空隙或者空洞, 还有不同层次的小的空隙或空洞, 使吸引子具有无穷层次的自相似结构。

在上述参量取值的基础之上, 添加降压药物的作用且药物激励项参数取值 $d = 0.08$ 。图 8b~图 8d 分别给出了参数 f 的不同取值所对应的脑动脉瘤系统相图。

图7 μ 值不同时药物作用下脑动脉瘤系统 (3) 的吸引子图Fig. 7 Geometric graphs of cerebral aneurysm system (3) with different μ values图8 f 取值不同时脑动脉瘤系统相图Fig. 8 Phase diagrams of chaotic system with different f values

由图 8b~图 8d 可以看出: 相比于图 8a 的混沌状态, 相图向极限环演变, 表明在降压药物的作用下, 系统变得更加规律, 趋于平稳, 病情得到了一定程度的控制。图 8b~图 8d 分别给出了生理参量 $f=0.1$, $f=0.01$ 和 $f=0.000\ 01$ 的相图, 而其余参数取值保持正常值。比较图 8b~图 8d 可以发现, 当 f 的取值较小时系统达到稳定状态的时间更短, 表明药效的持续时间越长, 越有利于动脉瘤疾病的控制。

2.4.2 参数 d 对系统的影响

将系统 (3) 固定参数取值 $\mu=0.1$, $\alpha=1$, $\beta=3$, $\gamma=2$, $F=0.1$, $\omega=1$, $f=0.001$, 得

$$\ddot{x} + 0.1\dot{x} + x - 3x^2 + 2x^3 = (0.1 - \text{med}(d, f, t))\cos(t). \quad (8)$$

图 9、图 10 分别给出了 $d=0.03$ 和 $d=0.1$ 的脑动脉瘤系统 Lyapunov 指数谱和相图。对比图 9a~图 9b 和图 10a~图 10b 可以发现, 随着参量 d 的取值增大, 系统由混沌状态逐步过渡到稳定状态, 表明降压药物有效地抑制了脑动脉瘤的破裂, 产生了有效的预防作用。

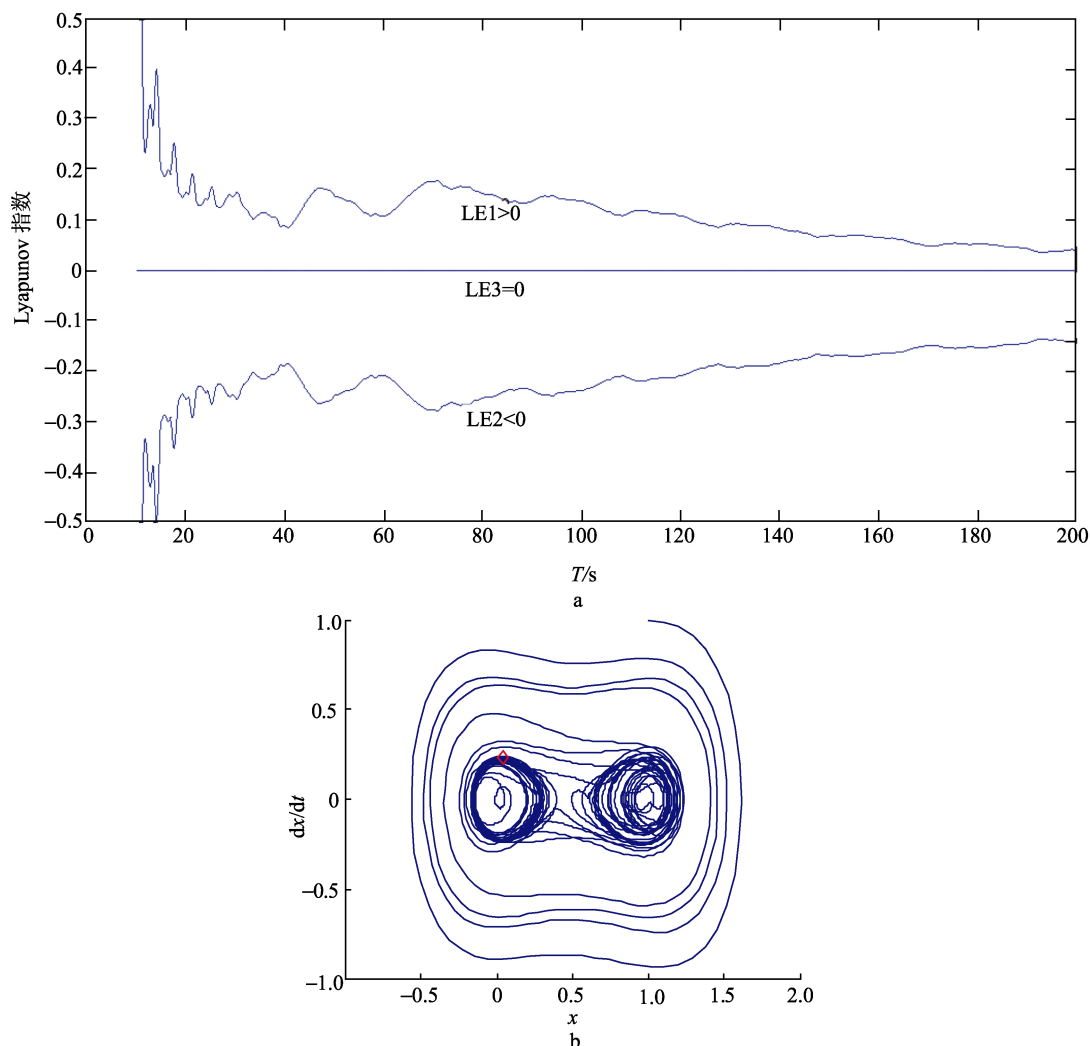


图 9 $d=0.03$ 时药物作用下脑动脉瘤系统 Lyapunov 指数谱 (a) 和相图 (b)

Fig. 9 Calculation of Lyapunov exponents (a) and phase diagram (b) of chaotic cerebral aneurysm system based on pharmaceuticals when $d=0.03$

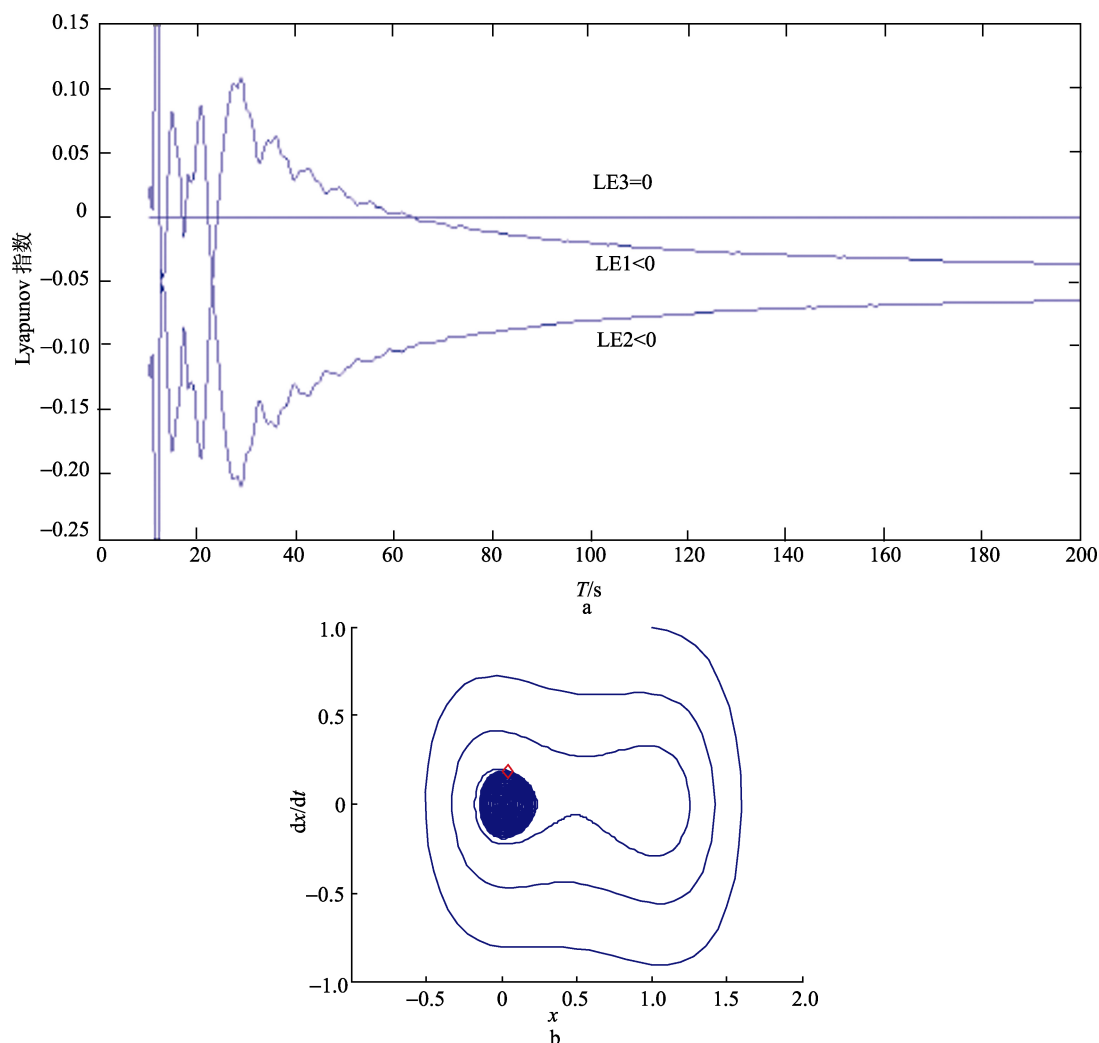


图 10 $d = 0.1$ 时药物作用下脑动脉瘤系统 Lyapunov 指数谱 (a) 和相图 (b)

Fig. 10 Calculation of Lyapunov exponents (a) and phase diagram (b) of chaotic cerebral aneurysm system based on pharmaceuticals when $d = 0.1$

3 结论

通过引入一个简单的药物激励项函数, 构造了一个新的 Willis 环脑动脉瘤系统。基于数值仿真方法, 作出了降压药物对脑动脉瘤的效果曲线图, 分析了该系统各生理参量对脑动脉瘤内血流的影响。最后利用控制变量法, 研究了药物激励项参数对脑动脉瘤系统混沌的控制, 对 Lyapunov 指数谱、相图和 Poincaré 截面的分析表明, 降压药物可以有效控制系统的混沌, 对脑动脉瘤患者病情起到一定的减缓作用, 为临床用药提供了一定的理论基础。

[参考文献] (References)

- [1] BURLESON A C, TURITTO V T. Identification of quantifiable hemodynamic factors in the assessment of cerebral aneurysm behavior. On behalf of the Subcommittee on Biorheology of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH[J]. Thrombosis and Haemostasis, 1996, 76(1): 118-123.

- [2] AUSTIN G. Biomathematical model of aneurysm of the circle of Willis, I: the duffing equation and some approximate solutions[J]. *Mathematical Biosciences*, 1971, 11(1-2): 163-172.
- [3] 曹进德, 刘天一. Willis 环状脑动脉瘤的生物数学模型的周期解[J]. *生物数学学报*, 1993, 8 (2): 9-16.
CAO J D, LIU T Y. Periodic solutions in the biomathematical model of aneurysm of circle of Willis[J]. *Journal of Biomathematics*, 1993, 8(2): 9-16. (in Chinese)
- [4] 冯春华. Willis 环状脑动脉瘤生物数学模型的周期与概周期解[J]. *生物数学学报*, 1998, 13 (1): 61-64.
FENG C H. Periodic solutions and almost periodic solutions in the biomathematical model of aneurysm of circle of Willis[J]. *Journal of Biomathematics*, 1998, 13(1): 61-64. (in Chinese)
- [5] 杨启贵, 江佑霖. Willis 环状脑动脉瘤模型的概周期解[J]. *生物数学学报*, 2000, 15 (3): 313-318.
YANG Q G, JIANG Y L. Almost periodic solutions in the biomathematical model of aneurysm of circle of Willis[J]. *Journal of Biomathematics*, 2000, 15(3): 313-318. (in Chinese)
- [6] NIETO J J, TORRES A. Approximation of solutions for nonlinear problems with an application to the study of aneurysms of the circle of Willis[J]. *Nonlinear Analysis*, 2000, 40(1-8): 513-521.
- [7] 古元凤, 肖剑. Willis 环状脑动脉瘤系统的混沌分析及随机相位控制[J]. *物理学报*, 2014, 63 (16): 16056.
GU Y F, XIAO J. Analysis of the Willis chaotic system and the control of random phase[J]. *Acta Physica Sinica*, 2014, 63(16): 16056. (in Chinese)
- [8] 刘中, 包伯成, 许建平. 忆阻混沌振荡器的动力学分析[J]. *物理学报*, 2010, 59 (6): 3785-3793.
LIU Z, BAO B C, XU J P. Dynamical analysis of memristor chaotic oscillator[J]. *Acta Physica Sinica*, 2010, 59(6): 3785-3793. (in Chinese)
- [9] MAGER D E, WYSKA E, JUSKO W J. Diversity of mechanism-based pharmacodynamic models[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2003, 31(5): 510-518.
- [10] LIN S, CHIEN Y W. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of insulin: comparison of indirect pharmacodynamic response with effect-compartment link models[J]. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 2002, 54(6): 791-800.
- [11] AOYAMA T, OMORI T, WATABE S, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of rosuvastatin using an extension of the indirect response model by incorporating a circadian rhythm[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2010, 33(6): 1082-1087.
- [12] LIU X Y, WANG B J, YUAN G Y, et al. Comparison of different pharmacodynamic models for pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling of carvedilol[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2009, 44(4): 406-411.
- [13] 李新刚, 周田彦, 赵志刚, 等. 基于机制的药动学/药效动力学模型介绍[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22 (10): 1179-1185.
LI X G, ZHOU T Y, ZHAO Z G, et al. Introduction of mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic models[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2013, 22(10): 1179-1185. (in Chinese)
- [14] 姚天亮, 刘海峰, 许建良, 等. 空气湍射流速度时间序列的最大 Lyapunov 指数以及湍流脉动[J]. *物理学报*, 2012, 61 (23): 234704.
YAO T L, LIU H F, XU J L, et al. The largest Lyapunov exponent and the turbulent fluctuation of the time series from air turbulent jets[J]. *Acta Physica Sinica*, 2012, 61(23): 234704. (in Chinese)