

基于极大似然法的二房室模型系统辨识*

张应云,张榆锋,王勇,李敬敬,施心陵[△]

(云南大学信息学院,云南 昆明 650091)

摘要:提出一种基于极大似然法的二房室模型参数辨识方法。为验证本方法的有效性,我们比较了基于极大似然法和递推增广最小二乘法估计得到的常用二房室模型的参数值及其绝对误差。结果表明,基于极大似然法的非线性二房室模型参数辨识准确性和可行性明显优于递推增广最小二乘法。通过极大似然法获得的较小误差的非线性二房室模型参数估计值可用于相关临床试验,有助于提高建立非线性二房室模型的实用性。

关键词:极大似然辨识;二房室模型辨识;最小二乘;绝对误差;参数辨识

中图分类号:R318 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-6278 (2014)03-0166-04

Systematic Identification of Two – compartment Model based on the Maximum Likelihood Method

ZHANG Yingyun, ZHANG Yufeng, WANG Yong, LI Jingjing, SHI Xinling

(School of Information Science and Engineering, Yunnan University, Kunming 650091, China)

Abstract: A approach according to the Maximum Likelihood method was presented in this paper to identify the parameters of the Two – compartment Model. To verify the performance of this method, the estimation parameters of the Two – compartment Model obtained from it and their absolute errors were compared with those obtained from the methods based on recursive augmented least – squares algorithm. It could be seen that the accuracy and feasibility of the identification – parameters of the nonlinear two – compartment model received by Maximum Likelihood method were obviously better than those from the recursive augmented least – squares method. So those parameters with smaller deviations can be used in correlative clinical trial to improve the practicability of the nonlinear two – compartment model.

Key words: Maximum likelihood algorithm identification; Two – compartment model identification; The least squares method; The absolute error; Parameter identification

1 引言

特奥雷尔在1937年最初将房室分析用于药动力学的研究,但房室的概念直到1948年才由谢泼德正式提出。目前,房室模型已广泛应用于生理、药理、生态、环境、化工等领域,例如药动力学,生理系统中各种物质(例如激素、酶等)的代谢

动力学,生态循环动力学,化学动力学等^[1]。通过辨识房室模型可以估计各房室之间的物质传输速率,这些速率是重要的动力学参数,但往往难以直接测量得到。房室模型的试验是个非线性过程,其实实验数据的采集有离散的特征,且测量和给药均不能达到连续状况。然而,经典辨识方法最小二乘法主要是针对线性、连续系统问题而设定,对具有离散、

* 国家自然科学基金资助项目(61261007);云南省自然科学基金重点项目(2013FA008)。

[△]通信作者 Email:xlshi@ynu.edu.cn

非线性特点的房室模型具有一定的局限性。极大似然法是对总体参数 θ 作估计的一个较好方法,其优点是用它来求得的参数估计量常能满足一致性和有效性等要求,并且具有不变性。一般地,极大似然估计量具有良好的渐进性质和无偏性。本研究针对二房室模型的辨识系统时,采用极大似然法进行参数辨识,并给出了极大似然法和最小二乘法的比较,可看出极大似然法能更好地对二房室模型参数进行辨识,对利用房室模型作相关实验有较大的指导意义和参考价值。

2 房室模型的辨识

经典的房室模型是药代动力学中采用的最为基本的模型。所谓房室模型就是将整个机体看成一个整体,再将该系统按照动力学的特点分成若干个房室^[2]。中心室指血浆、细胞外液以及血流灌注丰富的组织,如肝、肾、心脏等,而血流灌注贫乏的组织则被视为周边室。

最常见的房室模型有:一室模型和二室模型以及多房室模型。如果药物进入机体后立即分布至全身各体液和组织中并能迅速达到平衡,则用一房室模型进行分析,见图1。

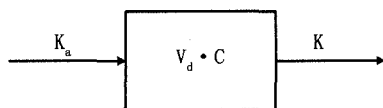


图1 一房室模型

Fig 1 A one-compartment model

如果是静脉注射给药,可以表达为:

$$C = D/V \cdot e^{-kt} = C_0 \cdot e^{-kt} \quad (1)$$

其中 C 表示为一段时间后的血药浓度, C_0 为初始时刻血药的浓度,注射剂量为 D , V 为分布容积且 $V = D/C_0$, 时间为 t , K 为消除速率常数。

二房室模型则假定药物首先迅速分布至中央室并瞬间达到动态平衡,然后再缓慢分布至周边室^[3],见图2。

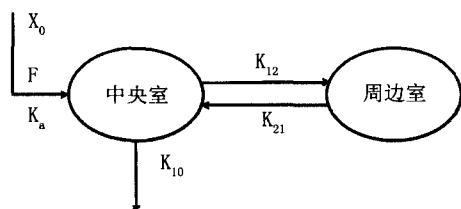


图2 口服给药二房室模型示意图

Fig 2 A two-compartment model of oral administration

X_0 为口服剂量, F 为生物利用度, K_a 为表观一级吸收速率常数, K_{12} 为药物从中央室向周边室转运

的一级速率常数, K_{21} 为药物从周边室向中央室转运的一级速率常数, K_{10} 为药物从中央室消除的一级速率常数^[2]。

药物在静脉注射的情况下,血药的浓度则为:

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (2)$$

对应的拉式变换表达式为:

$$C(s) = \frac{A}{s + \alpha} + \frac{B}{s + \beta} \quad (3)$$

根据 Z 变换与拉式变换表达式的对应关系公式可得对应的 Z 变换为:

$$C(z) = \frac{A}{1 - e^{-\alpha} z^{-1}} + \frac{B}{1 - e^{-\beta} z^{-1}} \quad (4)$$

进而可得对应系统差分方程:

$$z(k) = (e^{-\alpha} + e^{-\beta})z(k-1) - e^{-(\alpha+\beta)}z(k-2) + (A+B)u(k) - (Ae^{-\beta} + Be^{-\alpha})u(k-1) \quad (5)$$

其中 A 和 B 均为指数项的系数, α 和 β 分别称为分布速率常数和消除速率常数。

然而要辨识房室模型,实验采样数据不可能连续,给药也是阶段性的,不能保证连续性,因此实验的设计就成为了难点。常用的最小二乘辨识方法是辨识系统的经典方法,在很多方面都有应用。由于房室模型是个离散的,不连续的过程,需要多次实验才能得到理想值,而最小二乘法不具有统计意义,本文给出用极大似然法对房室模型进行参数辨识。

3 极大似然法对房室模型的辨识

极大似然法是一种由 Fisher 发展起来的能给出无偏估计的有效方法,以观测值的出现概率为最大准则,可用来处理残差序列 $\{(e, k)\}$ 相关的情况。

极大似然法原理可描述如下:对于一组观测数据 $\{y_1, y_2, \dots, y_N\}$, 它所具有的联合概率分布表示了出现该观测结果的可能性。而观测值 $\{y_1, y_2, \dots, y_N\}$ 的联合概率密度 $P(Y, \theta)$ 是与待估参数 θ 的值密切相关的,不同的参数值,将有不同的概率密度函数。当 $\theta = \hat{\theta}_{ML}$ 时,得到该观测值 $\{y_1, y_2, \dots, y_N\}$ 的可能性最大。也就是说,当观测结果为 $\{y_1, y_2, \dots, y_N\}$ 的条件下, $\hat{\theta}_{ML}$ 是接近于参数 θ 真实值的可能性为最大的参数估计值。

设系统的差分方程为:

$$y(k) = -\sum_{i=1}^n a_i y(k-i) + \sum_{i=0}^n b_i u(k-i) + \xi(k) \quad (6)$$

或写为:

$$a(z^{-1})y(k) = b(z^{-1})u(k) + \xi(k) \quad (7)$$

式中:

$$a(z^{-1}) = 1 + a_1 z^{-1} + \cdots + a_n z^{-n}$$

$$b(z^{-1}) = b_0 + b_1 z^{-1} + \cdots + b_n z^{-n}$$

由式(6)或(7)可建立向量—矩阵方程:

$$Y_N = \Phi_N \theta + \xi_N \quad (8)$$

式中:

$$Y_N = \begin{bmatrix} y(n+1) \\ y(n+2) \\ \vdots \\ y(n+N) \end{bmatrix}, \xi_N = \begin{bmatrix} \xi(n+1) \\ \xi(n+2) \\ \vdots \\ \xi(n+N) \end{bmatrix}, \theta = \begin{bmatrix} a_1 \\ \vdots \\ a_n \\ b_0 \\ \vdots \\ b_n \end{bmatrix}$$

$$\Phi_N = \begin{bmatrix} -y(n) & \cdots & -y(1) & u(n+1) & \cdots & u(1) \\ -y(n+1) & \cdots & -y(2) & u(n+2) & \cdots & u(2) \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ -y(n+N-1) & \cdots & -y(N) & u(n+N) & \cdots & u(N) \end{bmatrix}$$

则可得 θ 的极大似然估计:

$$\hat{\theta}_{ML} = (\Phi_N^T \Phi_N)^{-1} \Phi_N^T Y_N \quad (9)$$

4 极大似然应用于房室模型的研究

由于静脉注射或者口服给药受到各个器官、组织、循环系统的影响,一般很难在全身各体液和组织中迅速达到平衡,而是先迅速分布至中央室并瞬间达到动态平衡,然后再缓慢分布至周边室。因此,对于房室模型,优先采用二房室模型为宜,更能贴近实际情况。

本研究根据文献[4]得到二阶房室模型传递函数;再根据式(5)写出系统的差分方程,进而得到系统模型。在 Matlab 平台上,根据系统模型和相应参数分别用极大似然法和递推增广最小二乘法进行编程,得出参数估计图和绝对误差曲线图进行比较。

根据图2和式(2),程序中 K_{12} 、 K_{21} 的参数值按文献[5]进行设定,其值列于表1中。口服剂量 X_0 和生物利用度 F 根据文献[6]一般分别为 30 mg 和 0.8 mg,根据文献[4]中 K_a 的估计值 2.6 h^{-1} 。

表1 描述二房室药代动力学模型的参数值

Table 1 Literature Values Describing the Two-compartment pharmacokinetics model

参数	值
$K_{12} (\text{h}^{-1})$	0.126(2.14×10 ⁻⁴)
$K_{21} (\text{h}^{-1})$	0.062(4.32×10 ⁻⁵)

注:a. 均值(标准差)

为了在辨识过程中,充分反应残差影响,提高数据精度,对上表数据进行了归一化处理。

根据式(3)系统传递函数可近似表示为:

$$H(s) = (0.91s + 5.5)/(s^2 + 27s + 50) \quad (10)$$

根据 Z 变换与拉式变换表达式的对应关系公式可得在研究二房室模型参数辨识过程中的系统传递函数表达式:

$$H(z) = \frac{0.75}{1 - e^{-25}z^{-1}} + \frac{0.16}{1 - e^{-12}z^{-1}} \quad (11)$$

另一方面,为了更好地模拟实际的二房室模型系统,考虑到呼吸、消化系统等也会对药物的吸收产生一定影响,而对于这些影响,则将其视为干扰信号,为了体现一般性,通过一个二阶系统反映。

系统模型见图3。

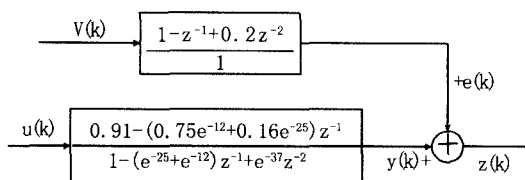


图3 系统模型

Fig 3 System model

$v(k)$ 为随机信号,输入信号为幅值为 ± 1 的 M 序列。

由图3可得系统方程:

$$z(k) = (e^{-25} + e^{-12})z(k-1) - e^{-37}z(k-2) + 0.91u(k) - (0.75e^{-12} + 0.16e^{-25})u(k-1) + v(k) - (e^{-25} + e^{-12})v(k-1) + e^{-37}v(k-2) \quad (12)$$

通过 MATLAB 平台编程用极大似然算法进行参数辨识,得到的结果见图4。

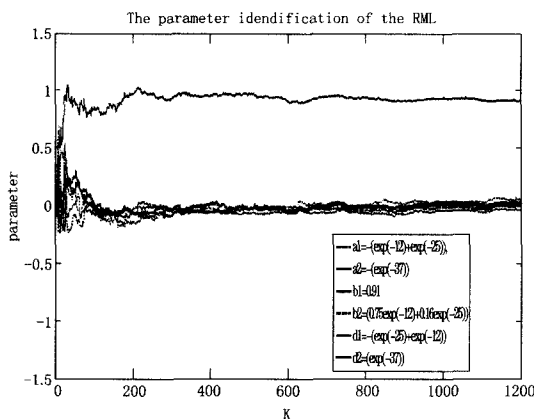


图4 参数估计(极大似然法)

Fig 4 The parameter identification of the RML

从图4可看出,参数估计值最终都收敛于真值且在收敛过程中能保持一定的稳定性,能达到一个较好的辨识效果。

作为对比,图5给出用递推增广最小二乘法辨识结果。从图5可看出,参数估计值能很快收敛到一定范围,但收敛过程稳定性不如极大似然法好,而

且收敛到真值的精度要劣于极大似然法。

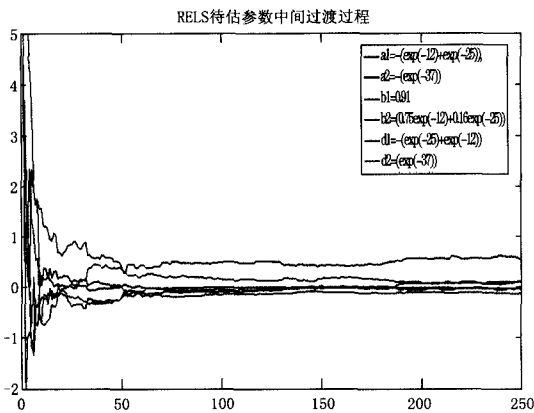


图5 参数估计(递推增广最小二乘法)

Fig 5 The parameter identification of the RELS

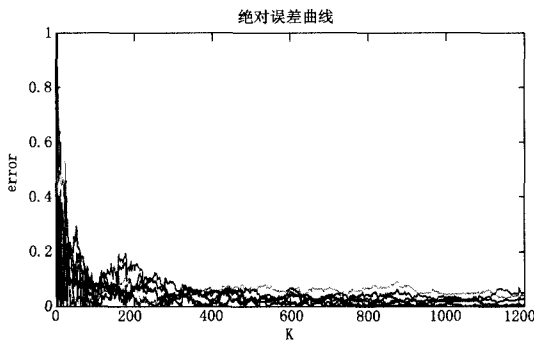


图6 绝对误差曲线图(极大似然法)

Fig 6 Absolute error of RML

从图6可看出,极大似然法在参数辨识过程中,随着计算量的增大,计算次数的增加,绝对误差越来越小,最终均小于5%。

从实验反映可看出,极大似然法在二房室模型参数辨识过程中辨识效果要优于递推增广最小二乘法。

5 小结

本研究通过构造一个二阶房室模型系统,然后分别用极大似然法和递推增广最小二乘法对其进行参数辨识。结果表明,对于非线性、有不确定因素约束的二房室模型,极大似然法在参数辨识过程中,参数估计精度要高于递推增广最小二乘法,且绝对误差较小,得出极大似然法对于二房室模型的辨识效果要优于递推增广最小二乘法的结论。本文方法是对于二房室模型的参数辨识,同样也可应用于一阶或者多阶模型。极大似然法辨识二房室模型对房室模型的使用以及临床试验应有参考价值和指导意义。

参考文献:

- [1] 赵磊,施心陵,杨利鹏,等. 口服给药二房室模型吸收和消除速率常数与血药浓度关系的仿真研究[J]. 生物医学工程研究,2012,31(3):143-147.
- [2] 杨静化,韩可勤. 医药数学建模教程[M]. 北京:科学出版社,2004.54-59.
- [3] 吴镜湘,朱宏伟,徐美英. 诱导型一氧化氮合酶在肺移植大鼠肺血管功能改变中的作用[J]. 上海医学,2011,34(4):264-270.
- [4] Botha P, Jeyakanthan M, Rao J N, et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26: 1199-1205.
- [5] He Zhen hua, Dai Ai guo, Zhang xiufeng, et al. Expressions of hypoxia-inducible factor-1 alpha and inducible nitric oxide synthase gene in the development of hypoxic pulmonary hypertension in rats[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2007, 11: 7290-7294.
- [6] Sedoris K C, Ovechkin A V, Gozal E, et al. Differential effects of nitric oxide synthesis on pulmonary vascular function during lung ischemia-reperfusion injury[J]. Arch Physiol Biochem, 2009, 115: 34-46.

(收稿日期:2014-06-05)