

# 基于人工免疫网络的药代动力学参数优化方法<sup>\*</sup>

刘 丽<sup>1</sup>, 周少丹<sup>2</sup>, 卢红文<sup>2</sup>, 谢 芬<sup>2</sup>, 须文波<sup>1</sup>

(1. 江南大学 信息工程学院, 江苏 无锡 214122;

2. 苏州大学 附属第四医院, 无锡市第四人民医院, 江苏 无锡 214036)

(张禄坤推荐)

**摘要:** 提出了基于人工免疫网络优化药代动力学参数的 PKAIN 算法. 新增的分组并发单纯形变异用以提高人工免疫网络的局部搜索能力. 通过 PKAIN 人工免疫网络中网络细胞的进化得到给定药代动力学模型的一组优化参数. 应用 Laplace 变换求解瑞芬太尼(remifentanyl)及其代谢产物瑞芬太尼酸的联合代谢动力学模型的微分方程组, 通过 PKAIN 算法优化导出房室模型参数. 实验表明, 对伴有轻度肾损伤病人可以应用二室模型描述瑞芬太尼酸的药代动力学特征.

**关键词:** 人工免疫网络; 药代动力学; 房室模型; 单纯形; 瑞芬太尼  
**中图分类号:** TP273 **文献标识码:** A

## 引 言

药物代谢动力学(简称药代动力学)是定量地描述与概括药物通过各种途径进入体内的吸收、分布、代谢和排泄过程规律的一门科学,它是临床药理学、药剂学、毒理学等学科的专业基础,为临床优化给药方案、评价药物制剂质量以及预测新药疗效提供重要依据. 药代动力学的分析过程就是通过收集和分析一定时间间隔的血药浓度样本导出药代动力学模型,得到合适的药代动力学参数. 目前,药代动力学研究主要采用房室模型<sup>[1]</sup>,其中一室、二室和三室模型最为常见,如何进行模型的选取以及参数计算是研究的关键. 药代动力学参数计算的常用方法有残数法<sup>[2]</sup>, Gauss-Newton 法<sup>[3]</sup>以及单纯形法<sup>[4]</sup>. 其中,残数法通过血药浓度-时间曲线半对数作图求解参数,计算结果误差比较大,不适宜作精确计算. 基于导数的 Gauss-Newton 法由于在 Taylor 展开中丢弃了高次项等原因,往往不能精确收敛,甚至会引起发散. 单纯形法是一种基于方向的搜索方法,对非线性函数优化问题无需导数信息,但是对初始值的依赖性较大,有陷入局部最小值的弊端<sup>[5]</sup>,限制了单纯形法的使用. 最近,刘利斌等人提出用残数法计算出参数的初始值然后用单纯形法进行参数的优化求解,但该方法受残数法的求解结果影响较

\* 收稿日期: 2007-10-10; 修订日期: 2008-02-27

基金项目: 江苏省卫生厅基金资助项目(P200512)

作者简介: 刘丽(1975—),女,天津人,讲师,博士研究生(联系人. E-mail: liuli\_sytu@hotmail.com);

周少丹(1966—),女,无锡人,主管药师; 卢红文(1971—),男,淮安人,主管药师; 谢芬(1979—),湖北天门人,药师;

须文波(1946—),男,无锡人,教授,博士生导师.

大<sup>[6]</sup>.

人工免疫系统是一种新型的软计算方法<sup>[7]</sup>,它模拟生物免疫系统抵御致病病原生物所具有的强大信息处理能力.免疫算法与其它随机优化算法包括模拟退火算法、遗传算法、进化规划等的性能相比<sup>[8-9]</sup>,在保持种群多样性和全局收敛性,防止算法早熟方面表现突出,对解决优化问题提供了非常重要的性能.免疫进化和免疫克隆方法已经在故障诊断<sup>[10]</sup>,神经网络参数优化<sup>[11]</sup>,PID控制器参数整定<sup>[12]</sup>等参数优化的工程应用中显示出良好的性能.人工免疫网络 opt-aiNet 及其改进在多模函数优化<sup>[13]</sup>、动态环境优化<sup>[14]</sup>中显示出较免疫克隆算法更好的优化能力,其工程应用研究受到广泛关注.

本文提出了药代动力学参数优化方法 PKAIN,是基于 opt-aiNet 算法框架的人工免疫网络,将药代动力学参数编码为网络细胞.通过人工免疫网络的进化过程,实现药代动力学参数的全局搜索优化过程.在 PKAIN 人工免疫网络中采用了分组并发单纯形的新型变异方式,增强了人工免疫网络的局部搜索能力.本文将 PKAIN 人工免疫网络应用于瑞芬太尼(remifentanyl)及其代谢产物瑞芬太尼酸,对伴有肾损伤病人的药代动力学参数优化问题,实验结果揭示了该药物的药代动力学特性.

## 1 药代动力学房室模型

药代动力学中的房室模型理论<sup>[15]</sup>从速度论的角度出发建立数学模型来模拟机体,将整个机体视为一个系统并将药物的分布动力学描述为多个房室间的吸收和转运过程,药物房室代表吸收以及转运速率相同的组织或器官.一房室模型将整个系统描述为具有相同分布动力学的容器.对于许多药物,一房室模型不足以描述血药浓度随时间变化的关系.

图1为多房室模型示意图,其中  $X_0$  为一次给药剂量,  $X_1$  为中央室的药量,  $X_2, X_3, \dots, X_n$  为周边室的药量.药物首先进入中央室,以一级消除速率常数  $k_e$  从中央室消除,同时药物从中央室转运到各周边室,  $k_{1i}$  代表中央室到周边室  $i$  的一级转运速率常数.另一方面,周边室  $i$  吸收来自中央室的药物,  $k_{i1}$  代表周边室  $i$  转运到中央室的一级速率常数.在图1中,房室的转运过程用指向外的箭头表示,吸收过程用指向该房室的箭头表示.因此,药物的代谢是包括从中央室的消除以及各室间的浓度转运的动态平衡过程,用式(1)的微分方程组描述:

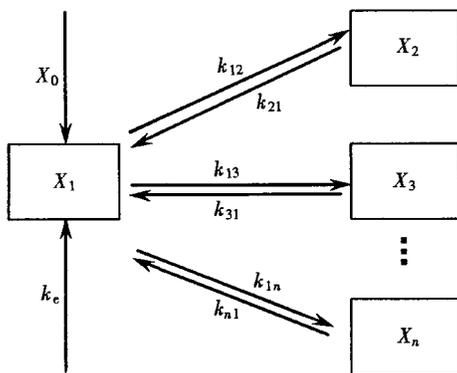


图1 多房室模型示意图

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = k_{21}X_2 - k_{12}X_1 + \dots + k_{n1}X_n - k_{1n}X_1 - K_eX_1, \\ \frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2, \quad \frac{dX_3}{dt} = k_{13}X_1 - k_{31}X_3, \\ \dots \\ \frac{dX_n}{dt} = k_{1n}X_1 - k_{n1}X_n, \end{cases} \quad (1)$$

$$C_1 = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} + A_3 e^{-\gamma t}. \quad (2)$$

Laplace 变换是求解微分方程的简化方法,是药代动力学求解血药浓度函数的常用方法<sup>[16]</sup>,它将微分方程变成代数方程求解,再通过逆变换得到原方程的解.如式(2)是运用 Laplace 变换得到的三室模型的中央室血药浓度  $C_1$  的函数,  $A_1, \alpha, A_2, \beta, A_3, \gamma$  为微分方程组系数  $k_e, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$  的混合系数.首先对参数  $A_1, \alpha, A_2, \beta, A_3, \gamma$  进行优化.

## 2 PKAIN: 药代动力学参数优化的人工免疫网络算法

本文提出的药代动力学参数优化的人工免疫网络算法 PKAIN, 遵循人工免疫系统的克隆选择原理<sup>[17]</sup> 和免疫网络原理<sup>[18]</sup>. 该算法以 opt-aNet<sup>[13]</sup> 人工免疫网络为框架, 实现了针对药代动力学参数优化问题的网络细胞编码, 适应度计算以及网络抑制过程. 此外, 新设计的分组并发单纯形变异操作, 改进原有人工免疫网络中的克隆选择过程的局部搜索能力.

### 2.1 网络细胞编码

网络细胞指人工免疫网络中的个体. 在药代动力学参数优化中, 血药-时间函数的参数编码成为网络细胞. 假设房室模型函数为  $F(t, \vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_L)$ , 其中  $t$  为采样时间,  $\vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_L$  是该模型  $L$  的个待优化的参数. 则网络细胞表示为  $m = (m_1, m_2, \dots, m_L)$ , 其中  $m_i \in [\vartheta_{i, \min}, \vartheta_{i, \max}]$  ( $i = 1, 2, \dots, L$ ).  $\vartheta_{i, \max}$  和  $\vartheta_{i, \min}$  是参数  $\vartheta_i$  取值范围的上下界.

### 2.2 适应度计算

适应度用以评价网络细胞以反映其所对应的参数的好坏. 人工免疫网络不断搜索适应度高的网络细胞并淘汰适应度低的细胞, 实现参数的优化过程.

对于药代动力学的参数优化问题, 评价参数好坏常采用可决系数  $R^2$  是对模型拟合优度的综合度量<sup>[19]</sup>, 其值越大说明在总变差中由模型做出了解释的部分占得比重越大, 模型的拟合优度越高. 因此选取可决系数  $R^2$  作为网络细胞所代表的参数解的适应度指标, 其取值范围在  $[0, 1]$  之间, 越接近 1 越好. 设在  $t_i$  时刻测得的血药浓度为  $C_{di}$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ),  $n$  为采样次数, 测得的血药浓度平均值记为  $C_d$ , 则网络细胞  $m$  的适应度计算公式如方程(3)所示,  $w_i$  为权重系数默认值为 1, 当血药高低浓度悬殊比较大时采用  $1/C_{di}$  或  $1/C_{di}^2$ .

$$f(m) = 1 - \sum_{i=1}^n w_i (C_{di} - F(t_i, \vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_L))^2 \setminus \sum_{i=1}^n (C_{di} - C_d). \quad (3)$$

### 2.3 分组并发单纯形的克隆选择

克隆选择原理用来揭示适应性自然免疫的基本特征. 人工免疫网络中的克隆选择过程, 是基于克隆选择原理建立的一种解决优化问题尤其是多模优化、组合优化问题的方法<sup>[20]</sup>. 克隆选择过程由克隆、变异和选择 3 个步骤组成. 其中, 克隆是生成与父代网络细胞相同的子代的过程. 克隆后的细胞经过变异成为新的变异细胞. 同 opt-aNet 人工免疫网络<sup>[13]</sup>, PKAIN 算法首先采用基于适应度的变异方式, 如式(4)、(5)所示,  $c$  为克隆细胞,  $x$  是生成的变异细胞种群  $X$  中的个体,  $N(0, 1)$  是一个具有标准差  $\sigma = 1$  的零均值 Gauss 随机分布.  $\alpha$  是变异步长, 与变异常数  $\beta$  成反比,  $f^*(c)$  是克隆细胞适应度的归一化结果. 按照这种变异方式, 低适应度的细胞变异率大, 目的是为了使得它们的后代能够比它们的父代更优, 提高种群的多样性; 相反, 高适应度的个体变异率较低, 可以保持现有个体的优势.

$$x = c + \alpha N(0, 1), \quad (4)$$

$$\alpha = (1/\beta) e^{-f^*(c)}. \quad (5)$$

经典的单纯形法首先在  $L$  维欧氏空间  $\mathcal{R}$  中构造一个包含  $L+1$  个顶点的凸多面体. 然后通过反射、延伸、压缩、收缩等操作不断移动变换初始的单纯形以适应函数空间, 最终逼近较优点<sup>[5]</sup>. 由于单纯形法具有良好的局部搜索能力, 已被用于改进现有的优化算法. Renders, Bersini 提出了基于分组的单纯形遗传算法<sup>[21]</sup>, 将整个种群分成多组, 每组包含  $L+1$  个染色体, 以提高遗传算法的局部搜索能力. Yen 等人提出了并发单纯形方法. 与经典的单纯形不

同的是, 并发单纯形由  $L + \Omega$ ,  $\Omega > 1$  个顶点构成. 与经典的单纯形法相同的是选择最好的  $x_1, \dots, x_L$  个点, 并计算它们的重心  $x$ . 并发单纯形通过  $x$  对多点  $x_{L+1}, x_{L+2}, \dots, x_{L+\Omega}$  执行反射, 生成  $\Omega$  个反射点  $x^r$ . 这些点根据单纯形法执行延伸, 压缩等操作. 并发单纯形法的优点是搜索空间更广<sup>[22]</sup>. 最近, 余建军等人提出的单纯形免疫混合算法, 将单纯形算法与人工免疫算法的若干步骤并行执行, 试图融合两种方法的特点<sup>[23]</sup>.

本文设计的基于分组并发单纯形方法, 将经过克隆选择过程中克隆和变异两步骤后得到的网络细胞  $m$  的新细胞种群  $X$  作为自然形成的分组,  $X$  中的细胞个数记为  $N_c$ , 且有  $N_c > L + 1$ . 对种群  $X$  执行并发单纯形操作可更新  $N_c - L$  个新细胞, 与  $x_1, \dots, x_L$  一起成为  $X$  的新一代细胞, 记做  $c'$ . 将  $c'$  中适应度最高的个体替换网络细胞  $m$ , 就完成了该分组的并发单纯形操作. 具体操作描述如下:

1) 排序. 将每组的细胞种群  $X$  按照适应度从大到小排序, 记为  $f(x_1) \geq \dots \geq f(x_L) \geq \dots \geq f(x_{L+i}) \geq \dots \geq f(x_{N_c})$  ( $i = 1, 2, \dots, N_c - L$ ), 计算  $L$  个高适应度的细胞的重心  $x = (x_1 + x_2 + \dots + x_L) / L$ .

2) 反射. 对每个  $x_{L+i}$  计算反射点  $x^r$  如式(6)所示, 计算其适应度  $f^r = f(x^r)$ , 如果  $f(x_L) < f^r < f(x_1)$ ,  $x_{L+i} = x^r$ , 结束本次操作;

$$x^r = x + \rho(x - x_{L+i}). \quad (6)$$

3) 延伸. 如果  $f^r \geq f(x_1)$ , 按式(7)计算  $x^r$  的延伸点  $x^e$ , 计算其适应度  $f^e = f(x^e)$ , 如果  $f^e > f^r$ ,  $x_{L+i} = x^e$ , 否则  $x_{L+i} = x^r$ , 结束本次操作;

$$x^e = x + \rho \times (x - x_{L+i}). \quad (7)$$

4) 外压缩. 如果  $f(x_{L+i}) < f^r < f(x_L)$ , 按式(8)计算  $x_{L+i}$  的外压缩点  $x^c$ , 计算其适应度  $f^c = f(x^c)$ , 如果  $f^c > f^r$ ,  $x_{L+i} = x^c$ , 结束本次操作;

$$x^c = x + \rho \gamma (x - x_{L+i}). \quad (8)$$

5) 内压缩. 如果  $f^r < f(x_L)$ , 同时  $f(x_{L+i}) \geq f^r$ , 按式(9)计算  $x_{L+i}$  的内压缩点  $x^{cc}$ , 计算其适应度  $f^{cc} = f(x^{cc})$ , 如果  $f^{cc} > f(x_{L+i})$ ,  $x_{L+i} = x^{cc}$ , 结束本次操作;

$$x^{cc} = x - \gamma (x - x_{L+i}). \quad (9)$$

在上面给出的分组并发单纯形变异中存在 3 个参数: 反射系数  $\rho$ , 延伸系数  $\times$ , 压缩系数  $\gamma$ . 按照 Nelder-Mead 的文献[4] 参数设置为  $\rho = 1$ ,  $\times = 2$ ,  $\gamma = 0.5$ . 原单纯形中的收缩操作被克隆选择过程中的变异过程替代.

## 2.4 网络的动态调节

网络的动态调节遵循免疫网络原理, 由新细胞的增加, 低适应度细胞的死亡以及网络抑制作用下细胞的竞争共同起作用. de Castro 等人提出的著名的 aiNet 人工免疫网络<sup>[24]</sup>中, 首次提出网络抑制操作将两个相似度高的记忆细胞中的低适应度的网络细胞清除, 以防止网络中保持大量的细胞而降低算法的执行效率. 相似度用网络细胞间的 Euclidean 距离表示. 由于药代动力学模型中的各维参数的取值区间差异较大, 因此网络细胞  $m_i, m_j$  间的相似度按式(10)所示,  $m_{ik}, m_{jk}$  为两网络细胞的第  $k$  维空间向量,  $[\vartheta_{k, \min}, \vartheta_{k, \max}]$  为该维参数的取值范围.

$$\text{similarity}(m_i, m_j) = - \sqrt{\sum_{k=1}^L \left( \frac{m_{ik} - m_{jk}}{\vartheta_{k, \max} - \vartheta_{k, \min}} \right)^2}. \quad (10)$$

## 2.5 PKAIN 的执行过程

PKAIN 人工免疫网络的执行过程可以描述为以下步骤:

- 1) 在解空间内初始化人工免疫网络, 生成网络细胞  $M^{(0)}$ .
- 2) 对第  $n$  代  $M^{(n)}$  中的每个网络细胞  $m$ , 执行基于分组并发单纯形的克隆选择过程:
  - (a) 把  $m$  提交基于适应度的克隆变异操作, 产生分组细胞  $X$ ;
  - (b) 对种群  $X$  执行并发单纯形操作, 更新种群  $X$  生成新一代  $c'$  种群;
  - (c) 选择  $c'$  中最优秀个体替换网络细胞  $m$ .
- 3) 评价网络细胞相似度, 执行网络抑制过程.
- 4) 更新网络细胞中比例为  $d$  的低适应度网络细胞并生成新一代细胞  $M^{(n+1)}$ , 如终止条件不满足转至 2) 执行.
- 5) 对适应度最高的网络细胞解码并输出优化的参数解.

### 3 PKAIN 方法在瑞芬太尼及其代谢产物的药代动力学参数优化中的应用

瑞芬太尼为新一代阿片类麻醉性镇痛药, 易被体内的酯酶快速水解, 其在体内的主要代谢产物瑞芬太尼酸通过肾脏排出体外, 在临床应用中被广泛应用. 作为一种新型麻醉性镇痛药, 它在中国人群体的药代动力学研究刚起步. 一室、二室、三室模型已被用于人体的瑞芬太尼药代动力学研究<sup>[25-26]</sup>, 轻度肾功能损伤者的瑞芬太尼酸代谢采用二室模型分析缺乏理论推导. 本实验研究瑞芬太尼及其代谢产物瑞芬太尼酸对肾功能损害病人的药代动力学.

本实验按照 GCP 要求并遵循赫尔辛基(Helsinki) 宣言, 签署知情同意书, 对 ICU 成年病人静脉滴注瑞芬太尼, 在 72 h 达到稳态后停止滴注, 继续观察直至代谢结束. 表 1 和表 2 为一例患者测定的瑞芬太尼和瑞芬太尼酸血药浓度.

表 1 瑞芬太尼血药浓度

时间 $t/h$	0.08	0.25	0.5	1.0	2.0	4	8	24
血药浓度 $C/(ng/ml)$	2.18	2.80	3.50	3.79	4.59	5.67	6.54	6.75
时间 $t/h$	40	56	72	72.008 3	72.016	72.03	72.05	72.08
血药浓度 $C/(ng/ml)$	6.73	6.77	6.62	4.53	3.56	2.61	1.10	0.20

表 2 瑞芬太尼酸血药浓度

时间 $t/h$	0.08	0.25	0.5	1.0	2.0	4	8	24	40
血药浓度 $C/(ng/ml)$	0.38	1.04	2.87	4.87	6.99	10.09	15.05	21.15	23.03
时间 $t/h$	56	72	74	76	80	88	96	108	120
血药浓度 $C/(ng/ml)$	23.33	23.07	15.87	8.88	6.47	4.13	2.26	0.82	0.25

#### 3.1 Laplace 变换求解瑞芬太尼及其代谢产物瑞芬太尼酸药代动力学房室模型

根据文献[26]中给出的瑞芬太尼及其主要产物瑞芬太尼酸在体内联合代谢的药代动力学模型微分方程组, 得到停滴后药代动力学模型的微分方程组:

$$\begin{cases} \frac{dR_1}{dt} = -k_{12}R_1, \\ \frac{dM_2}{dt} = k_{12}R_1 - k_{23}M_2 + k_{32}M_3 - k_{20}M_2, \\ \frac{dM_3}{dt} = k_{23}M_2 - k_{32}M_3, \end{cases} \quad (11)$$

其中  $R_1$  表示瑞芬太尼在一室的血药浓度,  $M_2$ 、 $M_3$  表示瑞芬太尼酸在二室和三室的血药浓度,

$k_{ij}$  是室间转运速率,  $t$  为停滴后的时间,  $R_1(0)$ 、 $M_2(0)$ 、 $M_3(0)$  分别表示三室的初始浓度, 并假设瑞芬太尼代谢后都转化为瑞芬太尼酸. 对方程组(11)应用 Laplace 变换, 整理得

$$\overline{R_1} = \frac{R_1(0)}{S + k_{12}}, \quad \overline{M_2} = \frac{k_{12}\overline{R_1} + k_{32}\overline{M_3} + M_2(0)}{S + k_{23} + k_{20}}, \quad \overline{M_3} = \frac{k_{23}\overline{M_2} + M_3(0)}{S + k_{32}}. \quad (12)$$

对第 1 方程式运用 Laplace 逆变换得瑞芬太尼的血药浓度-时间函数如下:

$$R_1 = R_1(0)e^{-k_{12}t}. \quad (13)$$

从式(12)可知, 瑞芬太尼酸的血药浓度微分方程已转化为代数方程, 表示为

$$\overline{M_2} = \frac{k_{12}R_1(0)(S + k_{32}) + M_2(0)(S + k_{32})(S + k_{12}) + M_3(0)(S + k_{12})}{(S + k_{12})[(S + k_{32})(S + k_{23} + k_{20}) - k_{32}k_{23}]}. \quad (14)$$

$$\text{令 } (S + k_{32})(S + k_{23} + k_{20}) - k_{32}k_{23} = (S + \alpha)(S + \beta),$$

两边展开得

$$S^2 + (k_{32} + k_{23} + k_{20})S + k_{23}k_{20} = S^2 + (\alpha + \beta)S + \alpha\beta,$$

且有

$$\alpha + \beta = k_{32} + k_{23} + k_{20}, \quad \alpha\beta = k_{20}k_{32}. \quad (15)$$

令

$$k_{12}R_1(0)(S + k_{32}) + M_2(0)(S + k_{32})(S + k_{12}) + M_3(0)(S + k_{12}) = AS^2 + BS + C,$$

两边展开有

$$\begin{cases} A = M_2(0), \\ B = k_{12}R_1(0) + M_2(0)(k_{32} + k_{12}) + k_{32}M_3(0), \\ C = k_{32}k_{12}[R_1(0) + M_2(0) + M_3(0)], \end{cases} \quad (16)$$

则方程(14)可以记为  $\overline{M_2} = (AS^2 + BS + C)/[(S + k_{12})(S + \alpha)(S + \beta)]$ , 查表取拉氏逆变换, 得

$$\begin{cases} M_2 = -\frac{1}{PQR}[P(Ak_{12}^2 - Bk_{12} + C)e^{-k_{12}t} + Q(A\alpha^2 - B\alpha + C)e^{-\alpha t} + R(A\beta^2 - B\beta + C)e^{-\beta t}], \\ P = \alpha - \beta, \quad Q = \beta - k_{12}, \quad R = k_{12} - \alpha. \end{cases} \quad (17)$$

则瑞芬太尼酸的血药浓度-时间函数如下:

$$M_2 = A_1e^{-k_{12}t} + A_2e^{-\alpha t} + A_3e^{-\beta t}, \quad (18)$$

$$A_1 = \frac{Ak_{12}^2 - Bk_{12} + C}{(\beta - k_{12})(k_{12} - \alpha)}, \quad A_2 = \frac{A\alpha^2 - B\alpha + C}{(k_{12} - \alpha)(\alpha - \beta)}, \quad A_3 = \frac{A\beta^2 - B\beta + C}{(\alpha - \beta)(\beta - k_{12})}, \quad (19)$$

其中  $k_{12}$  为瑞芬太尼药代动力模型中的参数,  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$  为混合参数,  $k_{23}$ 、 $k_{32}$ 、 $k_{20}$  可由方程(15)、(16)解得. 通过求解瑞芬太尼及其主要产物瑞芬太尼酸在体内联合代谢的药代动力模型微分方程组, 推导出瑞芬太尼药代动力学符合一室模型; 与常规的三室模型不同, 瑞芬太尼酸的药代动力学由瑞芬太尼的一室代谢以及瑞芬太尼酸的两室代谢联合组成.

### 3.2 PKAIN 算法求解瑞芬太尼及其代谢产物瑞芬太尼酸药代动力学参数

初始化人工免疫网络 PKAIN, 设置克隆常数  $N_c = 8$ , 变异常数  $\beta = 10$ , 更新系数  $d = 0.2$ . 用 PKAIN 人工免疫网络对式(13)所示的瑞芬太尼一室模型参数优化, 得到的瑞芬太尼的一室模型参数  $k_{12} = 33.5$ . 将参数代入式(18)后对瑞芬太尼酸三室模型方程的参数  $\theta = (A_1, A_2, \alpha, A_3, \beta)$  进行优化,  $A_1 = 0.0935$ ,  $A_2 = 8.8093$ ,  $\alpha = 0.0568$ ,  $A_3 = 14.4224$ ,  $\beta = 0.3703$ .

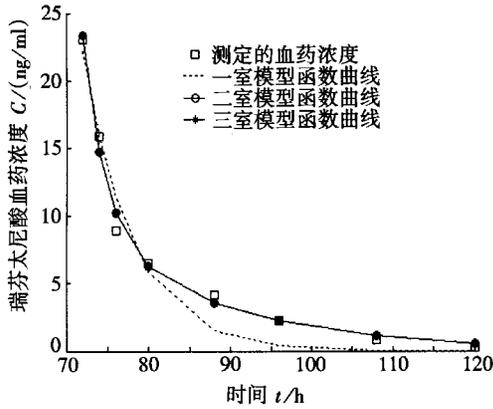


图2 瑞芬太尼酸(RA)代谢的多房室模型曲线拟合

计算得瑞芬太尼半衰期为  $t_{1/2} = 1.2 \text{ min}$ , 表明瑞芬太尼迅速代谢成为瑞芬太尼酸, 因此常被简化为用二室模型描述瑞芬太尼酸的药代动力学模型. 为了从实验数据比较一室模型、二室模型与三室模型的结果差别, 又分别对瑞芬太尼酸的一室和二室模型的药代动力学参数进行优化, 结果如表3所示, 二室模型与三室模型的拟合效果都较好, 可决系数  $R^2$  的值分别为 0.9915 和 0.9914, 非常相近. 图2为一室模型、二室模型与三室模型的曲线拟合结果. 其中二室模型与三室模型的曲线拟合结果非常接近. 由此证明肾功能轻度受损的患者, 瑞芬太尼酸的药代动力学可用二室模型表示. 随后根据得到的瑞芬太尼酸的二

室模型参数计算出药物的药代动力学指标  $t_{1/2\alpha} = 1.85 \text{ h}$ ,  $t_{1/2\beta} = 12.2 \text{ h}$ ,  $V_{m1} = 0.6264$ , 与文献[26]中得出的肾功能轻度受损的患者药代动力学的参数范围一致. 重度肾损伤情况对瑞芬太尼酸代谢的影响有待进一步研究.

表3 瑞芬太尼酸药代动力学参数

模型	参 数	$R^2$
一室	$C_0 = 22.1754$ $K = 0.1671$	0.9595
二室	$A = 8.7139$ $\alpha = 0.0565$ $B = 14.6187$ $\beta = 0.3739$	0.9915
三室	$A_2 = 8.8093$ $\alpha = 0.0568$ $A_3 = 14.4224$ $\beta = 0.3703$ $A_1 = 0.0935$ $k_{12} = 33.5$	0.9914

### 3.3 与残数法和 Gauss-Newton 法的比较

为了与残数法和 Gauss-Newton 法进行比较, 本实验编程实现了残数法执行过程, 并用 Matlab 工具箱中 Gauss-Newton 非线性最小二乘法函数对瑞芬太尼酸的血药浓度曲线的三房室模型进行拟合, 得到的计算结果如表4所示. 残数法所得参数的可决系数  $R^2$  值为 0.7826, 参数优化结果不理想. 虽然 Gauss-Newton 法所得参数的可决系数  $R^2$  值为 0.9996, 但是得到的  $A_1$  参数的值 -108.5756 为负数不在取值范围内, 为无效参数. 可见, PKAIN 方法优于传统的残数法以及 Gauss-Newton 法, 是解决药代动力学参数优化问题的一种有效解决方案.

表4 与残数法和 Gauss-Newton 法的参数优化结果比较

	$A_1$	$k_{12}$	$A_2$	$\alpha$	$A_3$	$\beta$	$R^2$
残数法	5.3481	0.0845	11.2337	0.3403	6.4882	0.0678	0.7826
Gauss-Newton 法	-108.5756	33.5042	11.2230	0.0668	120.4226	0.0539	0.9996
PKAIN	0.0935	33.5042	8.8093	0.0568	14.4224	0.3703	0.9914

## 4 结 论

本文提出了一个新型的求解药代动力学模型的参数优化方法 PKAIN 人工免疫网络. 其中基于并发单纯形的克隆选择过程提高了原有人工免疫网络局部空间的搜索能力, 同时弥补了单纯形法对初始值敏感的缺陷.

人工免疫网络(PKAIN)算法用于瑞芬太尼及其代谢产物瑞芬太尼酸的药代动力学模型参数优化中, 与传统的残数法及 Gauss-Newton 非线性最小二乘法相比, 取得更好的参数优化效

果. 采用 Laplace 变换推导的瑞芬太尼及其代谢产物瑞芬太尼酸的房室模型表明, 瑞芬太尼的药代动力学符合一室模型, 瑞芬太尼酸药代动力学符合三室模型, 由瑞芬太尼的一室代谢以及瑞芬太尼酸的两室代谢组成. 实验结果显示, 肾功能轻度受损的患者瑞芬太尼酸的药代动力学的二室模型与三室模型拟合结果非常近似, 因此可以用二室模型对肾功能轻度受损的患者的瑞芬太尼酸药代动力学进行分析. 作为一种新型的药代动力学参数优化方法, 在今后的研究中可以针对非房室模型的药代动力学参数优化展开研究, 以提高本方法的通用性.

### [参 考 文 献]

- [1] 杨学敏, 杨开宁, 张凤玲. 药物动力学临床实用指南[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2004, 391-405.
- [2] 张继稳, 裴小兵. 残数法计算单室模型药物血管外多剂量给药的吸收和清除动力学参数[J]. 安徽医科大学学报, 2004, 39(1): 34-36.
- [3] Jang J S R, Sun C T, Mizutai E. Neuro-Fuzzy and Soft Computing: A Computational Approach to Learning and Machine Intelligence[M]. US Ed: Prentice Hall, 1997, 112-137.
- [4] Nelder A, Mead R. A simplex method for function optimization[J]. Computation J, 1965, 7(12): 308-313.
- [5] Jeffery C L, James A R, Margaret H W, et al. Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions[J]. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1998, 9(1): 112-147.
- [6] 刘利斌, 张文, 谢竹诚. 基于改进单纯形算法的药物动力学参数计算[J]. 浙江科技学院学报, 2007, 19(1): 4-6.
- [7] de Castro L N, Timmis J. Artificial immune systems as a novel soft computing paradigm[J]. Soft Computing, 2003, 7(8): 526-544.
- [8] Chun J S, Hahn S Y. A study on comparison of optimization performances between immune algorithm and other heuristic algorithms[J]. IEEE Transactions on Magnetics, 1998, 34(5): 2972-2975.
- [9] 谢开贵, 曾晓晖, 李春燕, 等. 免疫算法与其他随机优化算法的比较分析[J]. 重庆大学学报, 2003, 26(11): 43-47.
- [10] Yuan S F, Chu F L. Fault diagnosis based on support vector machines with parameter optimization by artificial immunization algorithm[J]. Mechanical System and Signal Processing, 2007, 21(3): 1318-1330.
- [11] 马秀丽, 刘芳, 焦李成. 基于免疫克隆算法的协同神经网络参数优化[J]. 红外与毫米波学报, 2007, 26(1): 38-42.
- [12] 何宏, 钱锋. 基于免疫进化算法的 PID 参数整定[J]. 计算机应用, 2002, 27(5): 1175-1176, 1196.
- [13] de Castro L N, Timmis J. An artificial immune network for multimodal function optimization[A]. In: Proceedings of IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC'02)[C]. 1. Honolulu: IEEE Service Center, 2004, 674-699.
- [14] de Franca F O, von Zuben F J, de Castro L N. An artificial immune network for multimodal function optimization on dynamic environments[A]. In: Proc of the GECCO Conf [C]. Washington DC: ACM Press, 2005, 289-296.
- [15] 王广基. 药物代谢动力学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005, 88-120.
- [16] 黄晓晖, 谢海棠, 孙瑞元. 拉普拉斯变换及其在药代动力学中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2001, 6(1): 59-63.
- [17] Ada G L, Nossal G J V. The clonal selection theory[J]. Scientific American, 1987, 257(2): 50-57.
- [18] Jerne N K. Towards a network theory of the immune system[J]. Annals of Immunology, Ser C,

- 1974, **125**(1/2): 373-389.
- [19] 黄晓晖, 史军, 李俊, 等. 药代动力学和药效动力学中数学建模与模拟的基本原理(2) [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, **12**(3): 334-341.
- [20] de Castro L N, von Zuben F J. Learning and optimization using the clonal selection principle [J]. IEEE Trans on Evol Comp, 2002, **6**(3): 239-251.
- [21] Renders J, Bersini H. Hybridizing genetic algorithms with hill-climbing methods for global optimization: two possible ways [A]. In: Proceedings of the First IEEE Conference on Evolutionary Computation [C]. Orlando: IEEE Press, 1994, 312-317.
- [22] Yen J, Liao J, Randolph D, et al. A Hybrid approach to modeling metabolic systems using a genetic algorithms and the simplex method [J]. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B, 1998, **28**(2): 173-191.
- [23] 余建军, 孙树栋, 王军强. 单纯形免疫算法及其在高维非凸函数优化中的应用 [J]. 机械科学与技术, 2007, **26**(3): 296-303.
- [24] de Castro L N, von Zuben F J. aiNet: An artificial immune network for data analysis [A]. In: Abbass H A, Saker R A, Newton C S, Eds. Data Mining: A Heuristic Approach [C]. USA: Idea Group Publishing, 2001, 231-259.
- [25] Westmoreland C L, Hoke J F, Sebel P S, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GR90291) in patients undergoing elective surgery [J]. Anesthesiology, 1993, **79**(5): 893-903.
- [26] Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment [J]. British Journal of Anaesthesia, 2004, **92**(4): 493-503.

## Parameter Optimization of Pharmacokinetics Based on Artificial Immune Network

LIU Li<sup>1</sup>, ZHOU Shao-dan<sup>2</sup>, LU Hong-wen<sup>2</sup>, XIE Fen<sup>2</sup>, XU Wen-bo<sup>1</sup>

(1. School of Information Technology, Jiangnan University,

Wuxi, Jiangsu 214122, P. R. China;

2. Suzhou University Affiliated Forth People's Hospital, Wuxi Forth People's Hospital,

Wuxi, Jiangsu 214036, P. R. China)

**Abstract:** A new method for parameter optimization of pharmacokinetics based on artificial immune network named PKAIN is proposed. To improve local searching ability of the artificial immune network, a partition-based concurrent simplex mutation is developed. By means of evolution of network cells in the PKAIN artificial immune network, an optimal set of parameters of a given pharmacokinetic model was obtained. The Laplace transform was applied to the pharmacokinetic differential equations of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid. The PKAIN method was used to optimize parameters of the derived compartment models. Experimental results show that two-compartment model is sufficient for the pharmacokinetic study of remifentanyl acid for patients with mild degree of renal impairment.

**Key words:** artificial immune network; pharmacokinetics; compartment model; simplex; remifentanyl