

用麦夸法进行室分析曲线拟合

周静芋¹ 宋世德¹ 袁志发¹ 胡莹²

(1 西北农业大学基础科学系, 陕西杨陵 712100; 2 西安邮电学院管理系, 陕西西安 720061)

摘要 用麦夸(MARQUARDT)法与“高斯-牛顿法”进行室分析曲线拟合的比较, 结果表明, 麦夸法具有放宽对初值的要求, 而收敛效果好的优点。

关键词 麦夸法, 室分析, 曲线拟合, 初值

中图分类号 O242. 23

室分析是一种经典的理论分析方法^[1], 目前已成为研究生命系统的重要模型。在药物动力学中, 此法将机体看成一个系统, 系统内部按动力学的特点分为若干个“房室”, 药物的吸收、分布、代谢及排泄过程都在室内或室间进行; 在假定的室模型基础上, 建立动力学方程(即数学模型), 求出方程的解, 并利用实测的血药浓度-时间数据估计模型的参数, 获取表征药物体内动力学特性的定量指标。一般的线性乳突状模型的血药浓度函数^[1, 2] $c(t)$ 为: 以口服(或肌肉注射)的形式和以快速静脉注射的形式给药时分别为

$$c(t) = \sum_{k=1}^N A_{2k-1}(e^{-A_{2k}t} - e^{-A_M t}) \quad c(t) = \sum_{k=1}^N A_{2k-1}e^{-A_{2k}t}$$

式中, c 表示血药浓度, t 表示时间, N 表示室数, 且 $A_2 > A_1 \cdots > A_{2N} > 0, A_M > A_{2k}$ 。

1 室分析曲线拟合存在的问题

利用实测的血药浓度-时间数据(简称 $c-t$ 数据), 拟合 $c(t)$ 曲线是一个重要的问题。过去常用的方法有拟线性回归法和剩余法^[1](也叫指数分离法)等。拟线性回归法是将非线性方程两边取对数, 所得方程叫拟线性回归方程, 再用最小二乘法估计参数。这种方法结果比较粗糙, 这是因为拟线性回归方法用的最小二乘法是对拟线性方程的最优估计, 求得的参数都是新变量的残差的最小二乘解, 一般说来已不是原变量的最小二乘解; 剩余法是将一条曲线分解为各个指数成分, 即如果模型中有 3 个指数成分, 就需把曲线分成 3 个部分, 各个部分仍是应用拟线性回归方法估计参数, 后面部分的参数估计所需数据皆要用到前面部分参数的估计值, 况且分段的方法是很多的, 因此这样计算的工作量就很大, 而且仍存在前者的问题, 所得最优解并非原变量的最小二乘最优解。现在常用上述方法提供模型中待估参数的初值, 然后再用非线性方程解的最小二乘法(例如高斯-牛顿法)进行迭代, 计算房室模型参数^[2]。但通过作者编制的程序对一些实例进行计算, 发现这种方法对待估参数的初值要求是比较高的, 也就是说初值不够好, 迭代过程就会出现不能收敛, 或出现多个残差平方和的局部最小点等其它不能得到较好结果的情况。

2 麦夸法拟合室分析曲线的算法

以静注二室 $c(t) = A_1 e^{-A_2 t} + A_3 e^{-A_4 t}$ 为例。为了估计参数 $A_i (i=1, 2, 3, 4)$, 先给一个

收稿日期: 1994-11-30

初值 $A_i^{(0)}$, 记初值与真值之差为 Δ_i , 则 $A_i = A_i^{(0)} + \Delta_i$, 估计未知真值 A_i 的问题可转化为确定修正值 Δ_i . 把 $c(t)$ 在点 $A^{(0)}$ 处附近展开成泰勒级数, 并略去 Δ_i 的二次及其以上的项, 得

$$\hat{c}(t) = A_1^{(0)} e^{-A_2^{(0)} t} + A_3^{(0)} e^{-A_4^{(0)} t} + \sum_{i=1}^4 \frac{\partial}{\partial A_i} c^{(0)}(t) \Delta_i \quad (1)$$

若 $c-t$ 数据共有 n 对 $(c_s, t_s), s=1, 2, \dots, n$, 那末残差平方和为

$$Q \approx \sum_{s=1}^n (c_s - \hat{c}_s)^2 \quad (2)$$

$(A_i)_{4 \times 1}$ 的估计应使 Q 最小, 由非线性方程的最小二乘估计有:

$$D\Delta = P \quad (3)$$

其中 $D = (d_{ij})_{4 \times 4}$, $d_{ij} = \sum_{s=1}^n \left(\frac{\partial}{\partial A_i} \frac{\partial}{\partial A_j} \right)$; $\Delta = (\Delta_i)_{4 \times 1}$; $P = (P_i)_{4 \times 1}$,

$$P_i = \sum_{s=1}^n \frac{\partial}{\partial A_i} (c_s - \hat{c}_s).$$

令 $e_i = \sqrt{d_{ij}}$, 将方程组 (3) 的第 i 方程除以 $e_i (i=1, 2, 3, 4)$, 即得方程组

$$D^* \Delta^* = P^* \quad (4)$$

其中 $D^* = (d_{ij}^*)$, $d_{ij}^* = d_{ij}/e_i e_j$; $\Delta^* = (\Delta_i^*)_{4 \times 1}$, $\Delta_i^* = \Delta_i e_i$; $P^* = (P_i)_{4 \times 1}$, $P_i^* = P_i/e_i$.

作者用麦夸法拟合室分析曲线的算法步骤为:

- ① 给出约束探索参数 λ , 缩放常数 $\nu (\nu > 1)$, 收敛参数 ϵ 和参数 (A_i) 的初值 $A^{(0)}$.
- ② 由 $A^{(0)}$ 计算矩阵 D, Δ 和 P .
- ③ 求出矩阵 D^* 和 P^* , 并由方程组

$$(D^* + \lambda I) \Delta^* = P^* \quad (I \text{ 为单位阵}) \quad (5)$$

解出 Δ^* , 进而求得 Δ , 并得到新的试探初值 A , $A = A^{(0)} + \Delta$. 计算 $Q(A)$.

④ 如果 $Q(A) < Q(A^{(0)})$, 且当 $\frac{|\Delta_i|}{\tau + |\Delta_i|} < \epsilon (i=1, 2, 3, 4)$ 时, 迭代结束, 否则继续迭代, 并记第 $K-1$ 次迭代结果的 A 和 Q 分别为 $A^{(0)}$ 和 Q_0 .

⑤ 进行第 K 次迭代时, 先计算一个 Q_1 和 Q_2 , 其中计算 Q_1 时, (5) 式中的 λ 为前一次的 λ , 即 λ^{k-1} , 计算 Q_2 时, λ 为 λ^{k-1}/ν . 若 $Q_2 \leq Q_0$, 令 $\lambda^k = \lambda^{k-1}/\nu$, 返回步骤 (2); 若 $Q_2 > Q_0$, 且 $Q_1 \leq Q_0$, 令 $\lambda^k = \lambda^{k-1}$, 返回步骤 (2); 若 $Q_2 < Q_0$, 且 $Q_1 > Q_0$, 则 $\lambda^{k-1}\nu \rightarrow \lambda^{k-1}$, 再返回步骤 (3), 直至找到一个合适的 m , 使得当 $\lambda^k = \lambda^{k-1}\nu^m$ 时, $Q_1 \leq Q_0$, 返回步骤 (2).

3 应用实例及结果

按照上述算法步骤, 用 BASIC 和 C 语言分别编制了用麦夸法进行室分析曲线拟合的计算程序, 并在 386-DX 兼容机上调试通过.

例 1^[2] 给某男子一次静注 0.75 mg 地戈辛, 得到的 $c-t$ 数据如下:

t_s	0.08	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	24	48
c_s	23.8	13.8	9.3	5.6	3.6	2.28	1.6	1.34	1	0.86	0.74	0.58	0.42

用文献[2]给的初值: $A_1 = 22.4342, A_2 = 12.4950, A_3 = 16.1238, A_4 = 1.2138, A_5 = 0.9131, A_6 = 0.01667$ 在相同的收敛参数 ϵ 的要求下, 得到同样的参数估计值 A_i 和

$Q; A_1 = 20.2847, A_2 = 9.4366, A_3 = 14.4152, A_4 = 1.779, A_5 = 1.1492, A_6 = 0.02621,$
 $Q = 0.1148.$ 然后,放宽对初值的要求,如几乎随意给初值: $A_1 = 300, A_2 = 9, A_3 = 27, A_4$
 $= 1, A_5 = 4, A_6 = 0.1;$ 或 $A_1 = 20, A_2 = 1, A_3 = 13, A_4 = 0.9, A_5 = 30, A_6 = 0.4$ 都能
收敛于前面的结果(文[2]中用高斯-牛顿法计算的结果).

例 2^[2] 口服四环素溶液 500 mg, $c-t$ 数据(10 人平均)如下:

t_i	1	2	3	4	6	8	12	24
c_i	2.7838	4.055	4.7846	4.9076	4.4629	3.7249	2.5035	1.0096

作者也几乎是随意的给初值:如 $A_1 = 100, A_2 = 0.01, A_M = 5$ 也得到文[2]用初值 A_1
 $= 7.0956, A_2 = 0.08200, A_M = 0.7064$ 通过高斯-牛顿法得到的结果: $A_1 = 8.4049, A_2 =$
 $0.09610, A_M = 0.5548, Q = 0.08389.$

例 3^[3] 给小白鼠腹腔注射总量为 $5.55 \times 10^6 \text{Bq}$ 的示踪剂 $^3\text{H-cAMP}$ 得 $c-t$ 数据如下:

t_i	0.33	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0	16.0	20.0	24.0
c_{i1}	766	988	1118	1046	978	888	816	659	567	439	329	251	164	108	48
c_{i2}	773	995	1101	1042	981	891	825	658	573	436	320	259	174	119	52

其中 c_{i1} 是从实验中第一只小白鼠上测得数据, c_{i2} 是从 6 只小白鼠上测得数据的平均值.

作者先用剩余法分别得到口服一室和二室的几个初值,然后用作者编制的程序进行
迭代计算.按一室模型模拟时用剩余法由 $c_{i2}-t_i$ 所得 8 组初值进行迭代计算(如 $A_1 =$
 $1171.3357, A_2 = 0.1234, A_M = 4.4502$) 所得初值估计和残差皆为如下结果:

	A_1	A_2	A_M	Q
用 $c_{i1}-t_i$ 数据	1322.370	0.1360	3.1392	6908.0517
用 $c_{i2}-t_i$ 数据	1311.3040	0.1366	3.2119	8465.9247

然后作者把初值估计大幅度变化,例如对二组数据皆用 $A_1 = 900, A_2 = 0.1, A_M = 7,$
结果二组数据皆收敛到上面表中所得数据,收敛效果好.二组数据拟合结果分别如图1(a)
和(b)所示(图中圆点·为实测值).

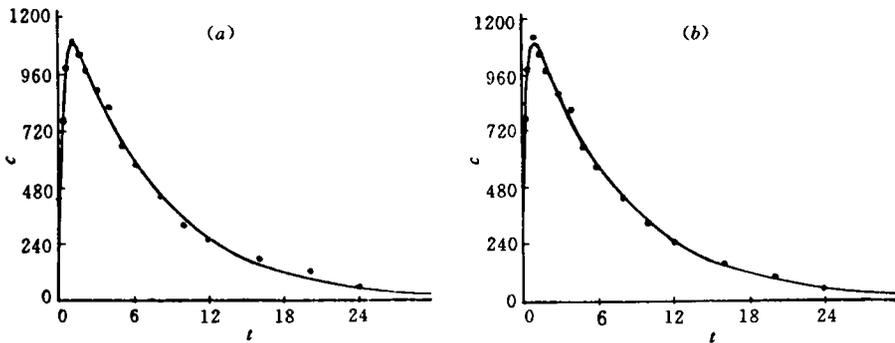


图 1 按一室模型拟合 $c(t)$ 曲线图
(a) $c_{i1}-t_i$ 数据; (b) $c_{i2}-t_i$ 数据

按二室模型模拟时用剩余法由 $c_{i2}-t_i$ 所得的十几组初值(指只取 (A_{2N}) 皆大于零的),
如取 $A_1 = 1173.2113, A_2 = 0.1234, A_3 = 161.5153, A_4 = 0.3366, A_M = 3.2611$ 或较随意的
选取初值 $A_1 = 1300, A_2 = 0.13, A_3 = 300, A_4 = 0.5, A_M = 5$ 用麦夸法进行迭代,都得到如下

的参数估计和残差:

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_M	Q
用 $c_{11}-t$ 数据	1312.6932	0.1408	18.9373	0.0113	3.1052	6731.2413
用 $c_{12}-t$ 数据	1308.4080	0.1391	14.7986	-0.0123	3.1644	8088.1918

第一组数据的收敛结果比较理想,符合示踪动力学的要求.第二组数据收敛结果不符合示踪动力学要求,为得到符合示踪动力学要求的参数,放宽迭代控制参数 ϵ 的要求(不同初值,放宽程度不同),如对前面给的初值,将 $\epsilon=0.00001$ 放宽到 0.0001、0.001、0.01,都收敛到上面的结果,但不符合示踪动力学的要求,当放宽到 0.1 时,得到一组符合示踪动力学和专业要求的参数估计和残差: $A_1=1289.2380$, $A_2=0.1414$, $A_3=35.8028$, $A_4=0.0198$, $A_M=3.1582$, $Q=8099.3727$. 拟合曲线图略。

4 结论与讨论

1)用麦夸法对室分析曲线进行拟合对静注的各室情况和口服一室的情况,对初值的要求都很低,收敛的效果极佳.

2)用麦夸法对口服二室的情况进行拟合对初值的要求比“高斯-牛顿法”低.但收敛的结果会出现不符合示踪动力学背景的要求.这时可通过降低对 ϵ 的要求而得到满足专业要求的参数估计和残差,但符合要求的参数估计值会很多,至于选哪一组估计值作为结果,这需从专业的要求出发,具体在程序设计中给以约束即可.

参 考 文 献

- 1 周怀悟主编.医用生物数学.北京:人民出版社,1990.190~204
- 2 邹赛德.房室模型的室数预判和初值计算的差商- α' 方法.生物数学学报,1988,2(2):119~127
- 3 翟永功.基因调节物——环核苷酸在小鼠体内的示踪动力学研究[学位论文].陕西杨陵:西北农业大学畜牧系,47
- 4 Marquardt D W. An algorithm for Least-squares estimation of nonlinear parameters. J Soc Indust Appl Math. 1963,11(2):431~441
- 5 王萍萍,李典真.用麦夸方法最优拟合逻辑斯谛曲线.生态学报,1986,6(2):142~147
- 6 谢如彪,姜培庆.非线性数值分析.上海:上海交通大学出版社,1984:129~134

Fitting Curve for Compartmental Analysis by Marquardt's Algorithm

Zhou Jingyu¹ Song Shide¹ Yuan Zhifa¹ Hu Ying²

(1 Department of Basic Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi, 712100)

(2 Xi'an Post and Telecom Institute, Xi'an, Shaanxi, 710061)

Abstract Marquardt's algorithm and Gauss-Newton methods were used for curve fitting comparison in compartmental analysis. The results showed that the Marquardt's method had the advantage of lower accuracy of initial value and better convergence.

Key words Marquardt's algorithm, compartmental analysis, curve fitting, initial value