

# 基于差分进化算法优化多因素灰色模型的异丙酚血药浓度预测

李龙艳<sup>1</sup>, 曹 扬<sup>2\*</sup>, 潘克家<sup>3</sup>

(中南大学湘雅医院 1. 麻醉科, 2. 医学工程中心, 湖南 长沙 410008;

3. 中南大学数学与统计学院, 湖南 长沙 410083)

**摘要:** 针对短效静脉麻醉药物异丙酚在药物代谢过程中存在强时变性、复杂非线性等特点, 以及传统的群体药代非线性混合效应法在建模方法中存在工作繁杂、人为因素多等缺陷, 本研究利用差分进化算法优化多因素时序灰色模型, 建立基于灰色理论的异丙酚药代血药浓度预测模型, 并与非线性混合效应建模法 (nonlinear mixed effects modeling, NONMEM) 预测效果进行比较。结果显示, 差分进化-多变量灰色模型 (DE-MGM) 的预测结果的偏离性 (MDPE) 为-4.6%, NONMEM 为-12.13%; DE-MGM 的预测结果的精确度 (MDAPE) 为 13.19%, NONMEM 为 23.12%。基于差分进化优化多因素灰色模型能稳定预测异丙酚血药浓度, 且准确度高。该方法原理简单, 实现便捷, 可适用于异丙酚等短效静脉麻醉药物的群体药代药效学研究和分析。

**关键词:** 差分进化算法; 多因素灰色模型; 异丙酚; 血药浓度

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 10-1599-06

## Using multi-variable grey model optimized by differential evolution algorithm to forecast plasma concentration of propofol

LI Long-yan<sup>1</sup>, CAO Yang<sup>2\*</sup>, PAN Ke-jia<sup>3</sup>

(1. Department of Anesthesiology, 2. Center of Medical Engineering, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. School of Mathematics and Statistics, Central South University, Changsha 410083, China)

**Abstract:** Due to the characteristics of propofol of high time-varying, and complex compartment model, the traditional method of nonlinear mixed effects modeling (NONMEM) has miscellaneous of variables and plenty of artificial factors in the estimation of propofol. This study was aimed to build a propofol prediction model based on the differential evolution (DE) algorithm and grey model. DE was used to optimize the parameter of multi-variable grey model (MGM) and to build a model of prediction of the plasma concentration of propofol based on the grey model. It was compared with the results of NONMEM algorithm. In conclusion, the median performance error (MDPE) of DE-MGM was -4.6%, while the result of NONMEM is -12.13%. The median absolute performance error (MDAPE) of GA-BP neural network is 13.19%, while that of NONMEM is 23.12%. The experimental results suggest that the new method is suitable to determine the short half-life of anesthesia drug propofol with higher accuracy.

**Key words:** differential evolution algorithm; multi-variable grey model; propofol; plasma concentration

针对短半衰期静脉麻醉药物的多协变量群体

药代建模, 普遍采用的是非线性混合效应建模法 (nonlinear mixed effects modeling, NONMEM)<sup>[1,2]</sup>。其原理是在药理学建模过程中引入协变量和误差项, 通过最大似然法求解群体药代动力学参数, 达到对个体间差异的解析、影响药物代谢的分析, 以及血药浓度预

收稿日期: 2017-04-30; 修回日期: 2017-07-14.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81601728).

\*通讯作者 Tel: 86-731-84327973, E-mail: caoyangbme@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0381

测等目的<sup>[3,4]</sup>。然而, NONMEM 方法需要采用半对数图对模型进行判断, 再根据结果校正模型, 工作繁杂, 且在建模过程中存在较多主观判断。其次, NONMEM 方法采用的扩展最小二乘和最大似然法对初值的要求都较高, 初值选取不慎极易导致拟合失败。

灰色系统理论由邓聚龙教授于 1982 年首创<sup>[5]</sup>, 在经济、工程、管理等领域都已得到广泛应用<sup>[6,7]</sup>。该理论是控制理论在社会、经济系统的应用, 是自动控制科学与数学方法结合的初步尝试。它能对不确定系统特征值的变化进行预测, 其建模优势是样本点少, 不必有较好的分布规律。但早期灰色模型预测存在精度较低、背景值模糊等缺陷, 因此许多学者对其优化方式进行了广泛的研究<sup>[8,9]</sup>。

智能优化算法是一种近年新兴的优化方法, 是目前受到关注最多的优化研究领域之一。它利用群体中的个体之间的信息交互和合作来实现寻优的目的。其不但具有较强的全局寻优能力, 且易于实现。近年来在生物信息<sup>[10,11]</sup>、医学<sup>[12]</sup>等领域也得到广泛应用。差分进化 (differential evolution, DE) 算法是由 Storn 等<sup>[13]</sup>于 1995 年提出的一种基于实数编码、具有保优思维的全局优化算法, 其原理简单, 控制参数少, 无需设置初值和计算导数, 且易于理解和实现。因此, DE 作为一种高效的并行搜索算法, 对其进行理论和应用研究具有重要的学术意义和工程价值<sup>[14,15]</sup>。

异丙酚 (propofol), 化学名为 2、6-双异丙基酚, 是一种具有高度脂溶性的快速强效全身静脉麻醉药物<sup>[16]</sup>。异丙酚的药物代谢过程颇具特性, 包括一个快速分布阶段 ( $\alpha$  消除的半衰期约为 1.8~8.3 min) 和一个快速代谢消除阶段 ( $\beta$  消除的半衰期约为 34~64 min)。异丙酚在肝脏经酶的降解生成无活性的代谢产物, 这些代谢产物很快经肾脏排出体外, 且对肾功能无不良影响。以上这些特性, 都说明异丙酚明显优于目前常用的静脉麻醉药<sup>[17]</sup>。近年来, 异丙酚已在临床麻醉中得到广泛应用, 尤其是在麻醉药物计算机辅助设计-靶控输注技术 (target controlled infusion, TCI) 广泛应用于临床, 以及麻醉自动反馈控制系统的不断深入研究之后<sup>[18]</sup>, 医生和学者们愈加重视对异丙酚等静脉麻醉药物和其群体药代学的研究。

本文采用差分进化优化算法, 结合多因素灰色模型时序性、小样本的优势, 以实测数据 (含患者的年龄、身高、瘦体重、体表面积、剂量、输注率、采样时间等信息) 为基础, 对异丙酚群体药代模型进行拟合分析, 构建血药浓度预测模型, 指导麻醉临床用药和研究血药浓度与患者体征的非线性关系。

## 材料与方法

**灰色模型** 在灰色模型 (grey model, GM) 中, GM (1, 1) 是目前应用最为普遍的模型, 其通过单变量的时间序列单次累加处理, 对生成的序列建立一阶微分方程来揭示其内在的发展规律。随着研究的发展, 有学者提出了多变量灰色模型 (multi-variable grey model, MGM), 它能够较好地反映系统中各变量之间相互关联、共同作用的关系, 能从系统的角度对各变量进行统一描述。MGM (1,  $m$ ) 模型是 GM (1, 1) 模型在  $m$  个变量情况下的扩展, 通过建立  $m$  个一阶微分方程组成微分方程组进行模拟预测, 不同于 GM (1, 1) 模型的单个一阶微分方程。自灰色多变量 MGM (1,  $m$ ) 模型提出以来, 许多学者利用该模型应用于实际的社会系统中进行预测<sup>[19,20]</sup>。

**多因素灰色模型 MGM (1,  $m$ )** 设原始非负数据序列为  $\{x_i^{(0)}(k)\}$ , 经过一次累加生成后得到新的数列  $\{x_i^{(1)}(k)\}$ , 即

$$x_i^{(1)}(k) = \sum_{j=1}^k x_i^{(0)}(j), \\ i=1,2,\dots,n; k=1,2,\dots,N \quad (1)$$

对此生成序列建立  $m$  元一阶常微分方程, 多因素灰色模型的矩阵形式为:

$$\frac{dx^{(1)}}{dt} = Ax^{(1)} + B \quad (2)$$

其中  $x^{(1)} = \{x_1^{(1)}, x_2^{(1)}, \dots, x_n^{(1)}\}$ ,  $A$ 、 $B$  为辨识参数。

对 MGM (1,  $m$ ) 模型求解, 将微分方程离散化, 并由梯形积分公式及矩形积分公式得:

$$x_i^{(0)}(k) = \sum_{j=1}^n \frac{a_{ij}}{2} (x_j^{(1)}(k) + x_j^{(1)}(k-1)) + b_i \quad (3)$$

其中,  $i=1,2,\dots,n; k=1,2,\dots,m$ 。

通过求解方程 (3) 得模型预测解为:

$$\hat{x}_i^{(1)}(k) = e^{\hat{A}(k-1)} (x_i^{(1)}(1) + \hat{A}^{-1}\hat{B}) - \hat{A}^{-1}\hat{B} \quad (4)$$

还原预测模型为:

$$\begin{cases} \hat{x}_i^{(0)}(k) = \hat{x}_i^{(1)}(k) \\ \hat{x}_i^{(0)}(k) = \hat{x}_i^{(1)}(k) - \hat{x}_i^{(1)}(k-1) \end{cases} \quad (5)$$

其中,  $i=1,2,\dots,n; k=2,\dots,m$ 。

**差分进化优化 MGM 模型** DE 算法通过进化的方式来改善种群中候选解的质量, 利用当前种群个体间的差异信息来产生下一代种群。

(1) 种群初始化

生成初始群体, 设  $D$  为个体维数, 随机产生满足约束条件的  $NP$  个种群规模的向量  $\{x_i(G)\}_{i=1}^{NP}$ , 个体每维上的取值为:

$$x_{i,0} = rand_j(b_{j,U} - b_{j,L}) \quad (6)$$

其中,  $r$  为区间  $(0, 1)$  上的随机数,  $1 \leq i \leq NP$ ,  $1 \leq j \leq D$ ,  $b_{j,U}$  和  $b_{j,L}$  分别为第  $j$  个变量  $x_j$  的上界和下界。

### (2) 变异

对每一个目标向量  $x_i(G)$ , 在  $\{1, 2, \dots, NP\}$  范围内随机选择 3 个互异整数  $r_1, r_2, r_3$ , 且使得  $i \neq r_j$  ( $1 \leq j \leq 3$ ), 可用公式表达:

$$y_i(G) = x_{r_1}(G) + F \cdot (x_{r_2}(G) - x_{r_3}(G)), \quad i=1, 2, \dots, NP \quad (7)$$

其中, 缩放因子  $F \in (0, 2)$  为一常数, 控制偏差向量的放大程度  $(x_{r_2}(G) - x_{r_3}(G))$ 。

### (3) 交叉

为提高种群多样性, 引入离散杂交算子, 并通过如下方式得到试验向量:

$$u_{ij}(G+1) = \begin{cases} y_{ij}(G+1), & \text{if } rand_j \leq CR \text{ or } j = rand_i, \\ x_{ij}(G), & \text{else} \end{cases} \quad i=1, 2, \dots, NP; j=1, 2, \dots, D \quad (8)$$

式中,  $rand_i \in \{1, 2, \dots, D\}$  为随机序列,  $rand_j \in (0, 1)$  用来确保  $y_{ij}(G+1)$  从  $u_{ij}(G+1)$  至少获取一个分量, 交叉因子  $R \in [0, 1]$ 。

### (4) 选择

差分进化的选择机制是基于局部竞争基于最小优化问题, 选择算子可由下式描述:

$$x_i(G+1) = \begin{cases} u_i(G+1), & \text{if } F_x(u_i(G+1)) < F_x(x_i(G)), \\ x_i(G), & \text{else} \end{cases} \quad i=1, 2, \dots, NP \quad (9)$$

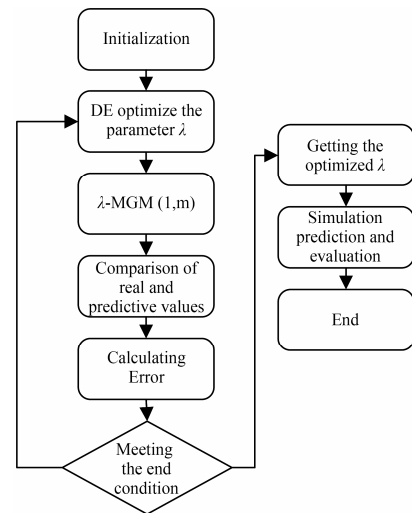
针对 MGM(1,  $m$ ) 模型, 提出模型  $\lambda$ -MGM(1,  $m$ ), 其表达式为:

$$z^{(1)}(k) = \lambda x^{(1)}(k) + (1-\lambda)x^{(1)}(k-1), \quad k=2, \dots, n; \lambda \in [0, 1] \quad (10)$$

其中,  $\lambda$  直接影响计算  $A$  和  $B$  的值。

DE 优化 MGM 流程图如图 1 所示。

**数据库建立** 本研究所选用的血药浓度实测数据来自于 World SIVA Open TCI Initiative 数据库中 Schnider 的实验<sup>[21]</sup>。Schnider 实验 24 例成人 (13 男, 11 女), 每人两组实验数据, 共 48 组, 年龄、身高、体重和瘦体重分布如表 1, 患者接受异丙酚团注 1 h 后, 分别进行 25、50、100 和 200  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  持续输注。选用其实验总数据中的 1055 对数据作为构建模型的总数据集, 其中 761 对 (约占总样本数的 70%) 作为训练数据, 294 对数据 (约占总样本数的 30%) 作为测试数据。为减少在样本验证过程中出现外推现象, 将样本集中的最大、最小的样本作为训练样本, 保证训练样本覆盖检验样本的极值。



**Figure 1** Flow chart of DE-MGM (1,  $m$ ). DE-MGM: Differential evolution-multi-variable grey model

**Table 1** Evaluation of data base structure. LBM: Lean body mass

Variable	Mean	Median	Range
Age	52	51	26–81
Height/cm	174.78	177.8	154.9–195.6
Weight/ kg	76.64	79.4	44.4–122.7
LBM	56.68	59.84	35.35–84.6

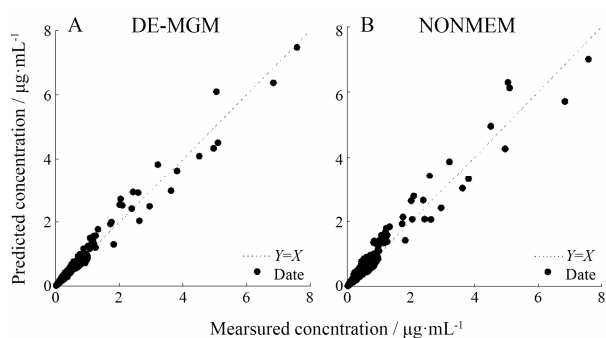
此外, 多数研究认为异丙酚符合药代三室开放模型, 其中, 体重、性别、年龄和瘦体重 (lean body mass, LBM) 均为异丙酚药代学的重要影响因素<sup>[22, 23]</sup>。因此, 基于之前对异丙酚的研究<sup>[16, 17]</sup>, 选取每个患者的年龄、瘦体重、身高、体表面积、血药浓度采样时间、总剂量、注射率作为自变量, 该患者在采样时刻的异丙酚血药浓度为因变量, 构建时序 DE-MGM 异丙酚血药浓度预测模型。同时, 因数据数量级差别较大, 为避免造成误差较大, 并加快收敛, 对输入与输出数据进行归一化处理。建模环境为 Matlab 软件, 含 grey model\_tool box 工具箱等。最后, 将 DE-MGM 预测结果与 Schnider 实验中采用 NONMEM 方法所得的预测效果进行对比。

## 结果

### 1 预测结果的相关性

NONMEM、DE-MGM 的预测趋势相似, NONMEM、DE-MGM 预测值与实测值均呈强正相关性。DE-MGM 预测结果与实测浓度的相关性分析见图 2A, NONMEM 网络预测结果与实测浓度的相关性分析见图 2B。

在进行验证的 14 组数据中, DE-MGM 算法最



**Figure 2** Correlation analysis of prediction in DE-MGM (A) and NONMEM (B). NONMEM: Nonlinear mixed effects modeling

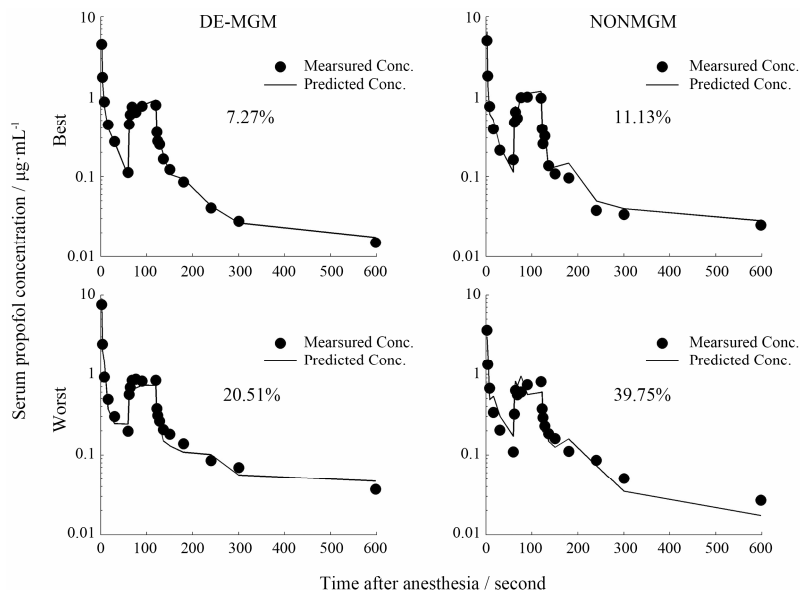
优个体的相对误差为 7.27%，最差个体的相对误差为 20.51%，NONMEM 算法最优个体的相对误差为 11.13%，最差个体的相对误差为 39.75%。DE-MGM、NONMEM 在麻醉期最优预测和最差预测个体的比较见图 3。由于血药浓度数据数量级差别较大，因此，纵轴采用指数形式表达，横坐标为时间秒。

## 2 预测误差分析

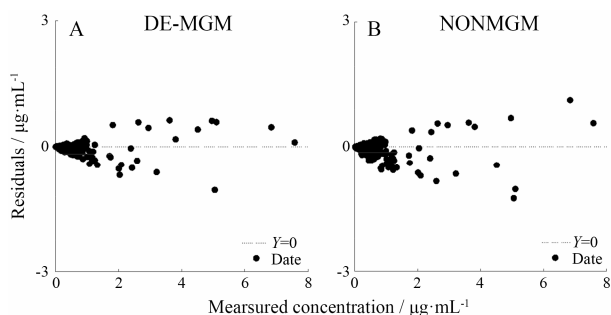
DE-MGM, NONMEM 两种模型的预测误差较为集中，绝大部分均在[-1 1]区间。DE-MGM 预测浓度、NONMEM 预测浓度与其对应的预测误差的相关性分别见图 4。

本研究选用较为常用的分析和评价模型预测误差指标<sup>[21]</sup>。C<sub>M</sub>为模型预测浓度，C<sub>P</sub>为实测血药浓度。PE (performance error, PE) 表示执行误差，又称相对误差，常用于检验药代模型的指标。

$$PE = \frac{C_M - C_P}{C_P} \times 100 \quad (11)$$



**Figure 3** Comparison of best and worst prediction during the anesthesia



**Figure 4** Correlation analysis of the error in DE-MGM (A) and NONMEM (B)

DE-MGM 算法预测误差明显优于 NONME 算法。MDE-MGM 与 NONMEM 预测误差统计结果对比见表 2。其中，偏离性 (median performance error, MDPE): 执行误差的中位数,  $MDPE_i = \text{median}\{PE_{ij}, j=1,2,\dots,N_i\}$ , 代表系统偏离预期浓度的误差。精确度 (median absolute performance error, MDAPE): 执行误差绝对值的中位数,  $MDAPE_i = \text{median}\{|PE_{ij}|, j=1,2,\dots,N_i\}$ , 是所有实测浓度与预计浓度的误差。摆动性 (wobble): 用中位绝对偏差值 (MDADPE) 表示, 该参数衡量误差的变异程度,  $Wobble_i = \text{median}\{|PE_{ij} - MDPE_i|, j=1,2,\dots,N_i\}$ , 即代表执行误差的易变性。

## 讨论

NONMEM、DE-MGM 预测值与实测值的相关系数均在 0.95 以上，预测质量较好。其中，DE-MGM 预测值的相关系数为 0.99，优于 NONMEM (0.97)。

然而，NONMEM 预测值与 Y=X 线之间偏角较大，随着浓度升高，偏离趋势愈加明显。而 DE-MGM 预

**Table 2** Comparison of prediction error of DE-MGM and NONMEM

Variable	Group	Median	Mean	SD	Percentiles	
					10%	90%
MDPE /%	DE-MGM	-9.86	-4.6	0.046	-0.259 2	-0.095 3
	NONMEM	-13.7	-12.13	0.049	-0.337 3	0.049 7
MDAPE /%	DE-MGM	12.79	13.19	3.79	8.101	18.551
	NONMEM	22.5	23.12	9.62	11.026	35.988
Wobble	DE-MGM	0.108 9	0.112 3	0.056 4	0.077 4	0.183 1
	NONMEM	0.128 8	0.128 3	0.076 2	0.065 1	0.171 3

测浓度一直与实测浓度明显相关性更高。DE-MGM, NONMEM 两种模型的预测误差均在可接受范围。其中, NONMEM 预测误差随实测浓度的增大而增大的趋势较为明显, 预测误差相对分散, 而 DE-MGM 误差相对集中。

从表 2 中不难看出, 无论是偏离性、精确度、摆动性, DE-MGM 建模法预测效果均优于 NONMEM, 其中摆动性两者较为接近。从标准差和置信区间不难看出, NONMEM 预测离散度较大, 而经 DE 算法优化后的 MGM 其预测误差各指标的离散程度均优于 NONMEM 方法, 模型预测误差较稳定, 波动性小。

同时, 不难看出 DE-MGM 的预测存在着一定的波动性, 预测值与实际值不能完全一致。此外, 基于 DE-MGM 算法的建模仍无法解决智能算法在药物血药浓度预测中缺乏生理理论模型的问题。

## 结论

本文利用差分进化算法优化灰色模型, 将两者的优势结合, 实现了灰色模型参数的优化。用灰色预测模型的平均误差作为适应度值, 弥补了传统算法当中的部分缺陷。

以复杂的非线性、时变性较强的短效静脉麻醉药物异丙酚的实测血药浓度临床数据为基础进行模型仿真, 结果表明, 相比传统的 NONMEM 方法, DE-MGM 预测结果各误差更小, 精度更高, 反映出较高的非线性拟合能力。

DE-MGM 方法能够迅速地捕捉血药浓度和患者体征、给药方案、时间等关系, 为非线性群体药代药效学研究分析提供了新方法, 可以进一步有效地指导临床麻醉用药, 特别针对短半衰期的速效阿片类药物的群体药代药效学研究分析, 为预测术中麻醉深度提供技术支持。

## References

[1] Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic Modeling and

Simulation [M]. 2 ed. New York: Springer Science + Business Media, Inc., 2011.

- [2] Lin R, Lin W, Wang C, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of warfarin by nonlinear mixed effects model [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 1280-1284.
- [3] Bergstrand M, Karlsson MO. Handling data below the limit of quantification in mixed effect models [J]. AAPS J, 2009, 11: 371-380.
- [4] Wang L, Cao J, Ramsay JO, et al. Estimating mixed-effects differential equation models [J]. Stat Comput, 2014, 24: 111 - 121.
- [5] Deng JL. Introduction to grey system theory [J]. J Grey Syst-UK, 1989, 1: 1-24.
- [6] Kayacan E, Ulutas B, Kaynak O. Grey system theory-based models in time series prediction [J]. Expert Syst Appl, 2010, 37: 1784-1789.
- [7] Bezuglov A, Comert G. Short-term freeway traffic parameter prediction: application of grey system theory models [J]. Expert Syst Appl, 2016, 62: 284-292.
- [8] Bahrami S, Hooshmand RA, Parastegari M. Short term electric load forecasting by wavelet transform and grey model improved by PSO (particle swarm optimization) algorithm [J]. Energy, 2014, 72: 434-442.
- [9] Zhang L, Zheng Y, Wang K, et al. An optimized Nash nonlinear grey Bernoulli model based on particle swarm optimization and its application in prediction for the incidence of hepatitis B in Xinjiang, China [J]. Comput Biol Med, 2014, 49: 67 - 73.
- [10] Baytas IM, Lin K, Wang F, et al. Phenotree: interactive visual analytics for hierarchical phenotyping from large-scale electronic health records [J]. IEEE Trans Multimedia, 2016, 18: 2257-2270.
- [11] Liu X, Sun F, Jin Y, et al. Application of near infrared spectroscopy combined with particles warm optimization based least square support vector machine to rapid quantitative analysis of Corni Fructus [J]. Acta Pharm Sin (药学报),

- 2015, 50: 1645–1651.
- [12] Zhang MQ, Wang H, Xiong K. Is the neocortex a novel reservoir for adult mammalian neurogenesis? [J]. *Neural Regen Res*, 2011, 6: 1334–1341.
- [13] Storn R, Price K. Differential evolution – a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces [J]. *J Global Optim*, 1997, 11: 341–359.
- [14] Wang WJ, Xie B, Pan KJ, et al. Electromagnetic imaging of heterogeneous media based on the accelerated differential evolution algorithm [J]. *Prog Geophys (地球物理学进展)*, 2010, 25: 2002–2008.
- [15] De Falco I. Differential evolution for automatic rule extraction from medical databases [J]. *Appl Soft Comput*, 2013, 13: 1265–1283.
- [16] Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic [J]. *Anesthesiology*, 1989, 71: 260–277.
- [17] Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, et al. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113: 421–428.
- [18] Ting CH, Arnott RH, Linkens DA, et al. Migrating from target-controlled infusion to closed-loop control in general anaesthesia [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2004, 75: 127–139.
- [19] Xiong P, Dang Y, Wu X, et al. Combined model based on optimized multi-variable grey model and multiple linear regression [J]. *J Syst Eng Electron*, 2011, 22: 615–620.
- [20] Guo X, Liu S, Wu L, et al. A multi-variable grey model with a self-memory component and its application on engineering prediction [J]. *Eng Appl Artif Intel*, 2015, 42: 82–93.
- [21] Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88: 1170–1182.
- [22] Choong E, Loryan I, Lindqvist M, et al. Sex difference in formation of propofol metabolites: a replication study [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2013, 113: 126–131.
- [23] Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, et al. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion [J]. *Brit J Anaesth*, 2001, 86: 183–188.