

药物输注过程的预测控制及仿真研究

林德衡 杨晓园

(中山大学无线电电子学系, 广州 510275)

摘要 本文提出一种药物输注过程实现闭环控制的预测控制算法. 在药物的诱导阶段, 用脉冲响应法辨识药物释放过程的特征参数; 在药物的维持阶段, 采用控制自回归移动平均模型作为预测模型. 临床试验及仿真研究的结果表明, 这一预测控制算法是有效的.

关键词 药物输注, 预测控制算法, 脉冲响应辨识法, CARMA 模型

分类号 TP273.2

临床研究表明, 对病员实施药物注射, 药物释放的动态过程, 随受试个体的不同存在着显著的差别, 并与药物浓度、新陈代谢及其它干扰有密切的关系. 因此, 对药物输注过程实施闭环自动控制是完全必要的. 药物输注的自动控制, 使得可以最少的用药量, 达到把血药浓度维持在所需要的水平, 改善对某些疾病的医疗效果. 但是, 生物系统通常是时变的、非线性的、有源的和分布参数的系统, 药物释放的动力学过程, 直到目前还难以用精确的数学模型予以描述. 1986年在美国控制会议上, 以药物释放的自适应控制理论与应用为专题, 发表了多篇研究论文和报告. 英国 Linkens 等人从 1982年起, 就外科手术药物诱导肌肉松弛, 提出采用 Smith 预估器、自校正控制和自校正 PID 控制等多种方案. 在血压控制方面, 已有采用模型参考自适应控制和多模自适应控制等多项实例研究, 并作了动物试验^[1~3].

本文在临床试验和仿真研究中, 构造一个基于单片微型机, 用以调节药物输注速率的闭环控制系统, 提出一种药物输注过程的预测控制算法. 系统中的控制器是一个模仿医学人员临床给药决策经验的简单模糊逻辑控制器; 用脉冲响应法辨识药物释放过程模型的特征参数; 采用控制自回归移动平均(CARMA)模型作为预测模型. 文中给出临床试验及仿真研究的结果, 并对这一预测控制算法的有效性和可行性进行分析讨论.

1 过程模型

临床输注药物的常规方法是单剂注射, 由于病员的年龄、体质和精神状态多种因素的影响, 单剂注射的药物效应有显著的差别. 以外科全麻手术注射肌松药物, 诱导手术病员

收稿日期: 1992-12-30

* 本文的部分内容曾在第六届世界医药信息学大会分组会上宣读

的肌肉松弛为例,3 个病员单剂注射的肌松响应如图 1 所示^[1].图的纵坐标 NMT 是指神经肌传递功能,用来间接表示肌肉松弛的程度,用百分率表示.肌松正常定为基准值,用 100% 表示,肌松程度加深,百分率下降.

药物输注过程闭环控制的诸多临床试验证实^[1,3],用二阶模型足以描述药物释放的动力学特性.由图 1 不难看出,从单剂注射开始(图中箭头 A)到药物起效,存在一个纯滞后时间.因此,药物释放的动力学模型,通常用具纯滞后的一阶或二阶模型来表示

$$G(s) = kc^n / (1 + Ts)$$

或 $G(s) = kc^n / (1 + T_1s)(1 + T_2s)$

式中, k 是药物浓度,通常保持不变, τ 是纯滞后时间, T 是惯性时间常数.

在本文的临床试验研究中,把外科手术药物诱导肌肉松弛过程分成两个阶段来研究:

在药物诱导阶段,输注肌松药物的剂量应使病员的肌松达到足够的深度,便于进行插管.为此,设定一个适当的单剂注射肌松响应曲线作为预测模型.这一模型以纯滞后时间 τ 和一阶惯性时间常数 T 为特征参量.

在药物维持阶段,病员在长达几小时的手术期间,肌松程度会受到药物浓度、新陈代谢、病员体质和精神状态及其它干扰等多种因素的影响.为此,采用 CARMA 模型作为预测模型,预测病员的肌松程度在未来时刻的变化趋势.

设系统被控对象用 CARMA 模型描述^[4,6]

$$A(q^{-1})y(k) = q^{-m}B(q^{-1})u(k) + C(q^{-1})e(k) \tag{1}$$

其中 q^{-1} 为滞后算子, $y(k)$ 为输出序列, $u(k)$ 为输入序列, $e(k)$ 为零均值的白噪声序列, m 为纯延时采样周期数.

$$A(q^{-1}) = 1 + a_1q^{-1} + \dots + a_nq^{-n} \tag{2}$$

$$B(q^{-1}) = b_1q^{-1} + \dots + b_nq^{-n} \tag{3}$$

$$C(q^{-1}) = 1 + c_1q^{-1} + \dots + c_nq^{-n} \tag{4}$$

模型参数 a, b, c 未知.当获取 k 时刻以前的输入值 $u(k), u(k-1), \dots$ 和输出值 $y(k), y(k-1), \dots$ 后,可用下列的预测模型逼近系统过程模型,即式(1).

$$\begin{aligned} y(k+m+l) &= \alpha_1y(k) + \alpha_2y(k-1) + \dots + \alpha_p y(k-p+1) \\ &= \beta_0u(k) + \beta_1u(k-1) + \dots + \beta_lu(k-l) + e(k+m+l) \end{aligned} \tag{5}$$

其中 $p, l \geq n, e(k+m+l)$ 是预测模型的偏差,纯时延采样周期数 m 的选择对控制性能能有一定影响,可根据单剂注射肌松响应的特征参数 τ 来考虑确定.

2 临床试验

在临床试验中,采用常规肌松剂,药物浓度为 20 mL 普鲁卡因含 50 mg 司可林.设定一个肌松响应曲线作为预测模型,肌松程度的设定值为 23%. 对一例外科全麻手术病

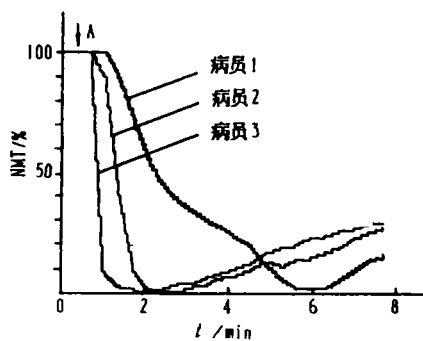


图 1 单剂注射的肌松响应
Fig. 1 Muscle relaxant responses a bolus injection of drug

员,实施药物诱导肌肉松弛的临床试验结果如图 2 所示.

图 2 的结果表明,在诱导肌松阶段,病员的肌松程度快速加深,便于插管,又不致过度松弛而危害病员健康.在维持肌松阶段,按照设定肌松程度 23%,实际肌松在微小范围内波动,为外科医生施行手术创造了良好的条件.

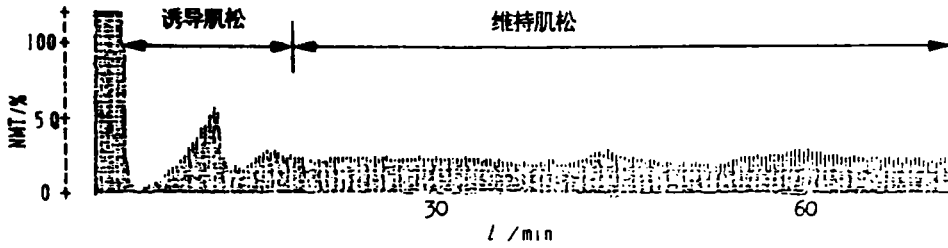


图 2 药物诱导肌松预测控制的临床试验结果

Fig. 2 Result of clinic experiment of drug induced muscle relaxation predictive control

3 仿真研究

本文从减少对被控对象模型的依赖出发,在采用模糊逻辑控制器的基础上,用 CARMA 算法产生预测模型,用以预测被控对象未来时刻的输出.仿真系统被控对象的数学模型用具纯滞后时间 τ 和双时间常数 T_1 和 T_2 的二阶模型来描述,仿真结果如图 3 所示.图中, T_s 是采样周期.

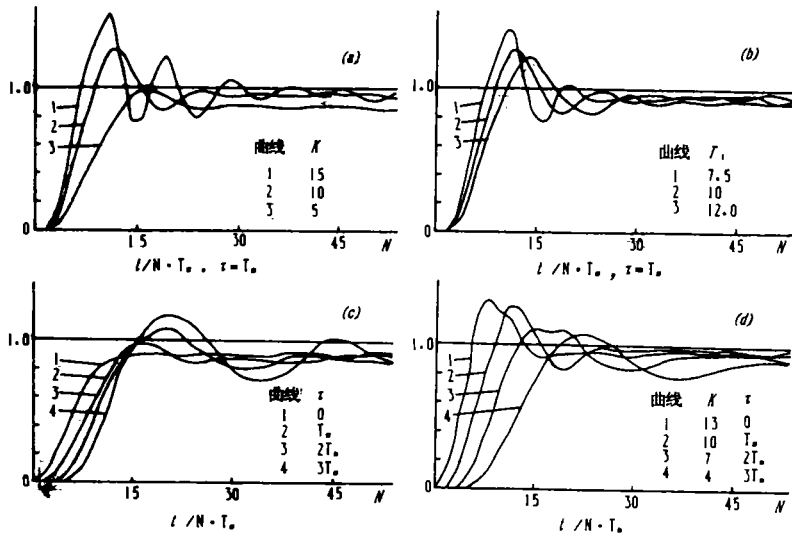


图 3 采用 CARMA 模型预测控制算法的系统响应

Fig. 3 System responses using CARMA model predictive control algorithm

在图 3 中,(a)为改变环路增益 K 的系统阶跃响应, $T_1=10, T_2=0.5, \tau=T_s$. (b)为改变模型参数 T_1 的系统阶跃响应, $K=10, T_2=0.5, \tau=T_s$. (c)为改变纯滞后时间 τ 的系统阶跃响应, $K=5, T_1=10, T_2=0.5$. (d)为改变环路增益 K 及滞后时间 τ 的系统响应, $T_1=10, T_2=0.5$.

通过大量的仿真研究,结果如下:

(1) 系统采用预测控制算法之后,与简单模糊控制器算法相比,既使系统响应上升加快,又克服了简单模糊逻辑控制器控制精度和稳定性较差的缺陷,尤其是对有时滞的系统,控制性能得到明显改善。

(2) 纯滞后时间 τ (即药物起效时间)是药物输注系统控制性能的一个重要特征参数,时滞越大,控制精度和稳定性越差,视时滞的大小,适当调节环路增益,控制性能得以改善。

(3) 在简单模糊逻辑控制器的基础上,引入了 CARMA 模型的预测控制算法,进一步减少对过程模型的依赖,在系统环路增益、模型参数和滞后时间变化的情况下,系统的响应速度、控制精度和稳定性,都能达到满意的结果。

4 结 论

把药物单剂注射脉冲响应作为内部模型,实施药物诱导阶段的预测控制,临床试验的结果,证实这一控制算法完全满足术前准备阶段对药物诱导所提出的控制要求。

在模糊逻辑控制器的基础上,引进 CARMA 模型,预测系统未来时刻的变化趋势,仿真研究的结果表明,这一预测控制算法,在环境和工况变化情况下,系统有良好的鲁棒性和自适应能力。

生物医学系统药物输注,是一类属于常识和推理起重要作用的领域,本文提出的把模糊逻辑控制与模型预测相结合的预测控制算法,模仿医学人员给药的决策经验,对模型要求低,在线计算方便,控制综合质量好,控制器结构简单,便于实现。

参 考 文 献

- 1 Linkens D A, Menad M, Asbury A J. Smith predictor and self-tuning control of muscle-relaxant drug administration. IEE Proc D, 1985, 132:212-218
- 2 Liu Deheng, Yang Mingshen, Yang Xiaoyuan. Identification and adaptive control of drug-induced muscle-relaxation. 8th IFAC/IFORS Symposium on Identification and System Parameter Estimation, 1988,3:1825~1830
- 3 Chizeck H J. Adaptive control theory and applications to drug delivery. Proceedings of the 1986 Amer. control conf., 871~873
- 4 Clark D W, Mohtadi C, Tuffs P S. Generalized Predictive Control-Part I. The Basic Algorithm. Automatica, 1987,23(2):1
- 5 林德衡. 诱发肌电响应与药物诱导肌肉松弛的模型辨识. 中山大学学报论丛, 1992(2):35~39
- 6 俞修海. 自适应血压控制——仿真与动物试验. 上海科技大学学报, 1987(2):51~58

Predictive Control and Simulation Study of Drug Infusion Process

Lin Deheng^{} Yang Xiaoyuan*

Abstract This paper presents a predictive control algorithm of drug infusion process. In the drug induced process, the characteristic parameters of drug infusion process are estimated using pulse response identification method. A control autoregressive-moving-average model is used for the system predictive model in the drug maintenance process. The effectiveness of the proposed methods are verified by simulations and clinic trials.

Keywords drug infusion, predictive control algorithm, pulse response identification method, CARMA model

^{*} Department of Radio and Electronics, Zhongshan University, Guangzhou 510275