Mathematical Laboratory

拟　合

— 应用案例

重庆大学数学与统计学院

静脉注射的给药方案

问题背景

一种新药用于临床之前，必须设计给药方案。在快速静脉注射下，所谓给药方案是指，每次注射量多大，间隔时间多长。

药物进入肌体后随血液输送到全身，在这过程中不断被吸收、分解、代谢，最终排出体外。药物向体外排出的速率与血药浓度成正比。单位体积血液中的药物含量，称血药浓度。临床上，每种药物有一个最小有效浓度c1和最大治疗浓度c2，本题设c_1=10，c_2=25(ug/ml)。。

一室模型：将整个机体看作一个房室，称中心室，室内血药浓度是均匀的。快速静脉注射后，浓度立即上升；然后迅速下降。

静脉注射的给药方案

设计给药方案,必须知道给药后血药浓度随时间变化的规律。我们从实验和理论两方面着手：

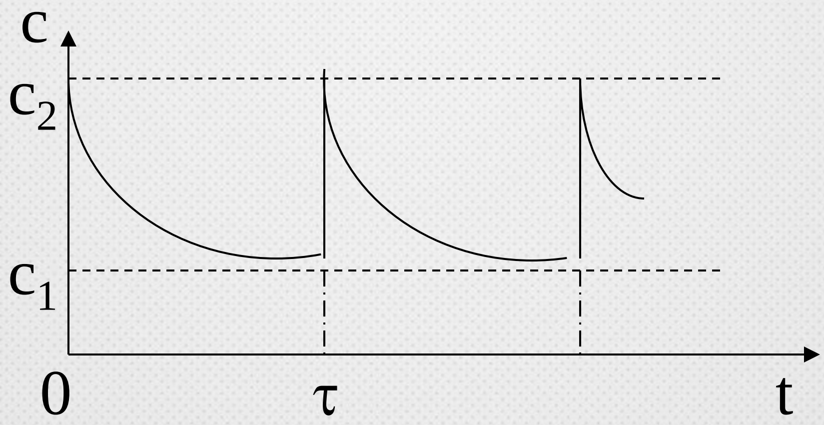
在实验方面,对某人用快速静脉注射方式一次注入该药物300mg后,在一定时刻t(小时)采集血药,测得血药浓度c(ug/ml)如下表:

t (h)	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8
c (μg/ml)	19.21	18.15	15.36	14.10	12.89	9.32	7.45	5.24	3.01

静脉注射的给药方案

1. 在快速静脉注射的给药方式下，研究血药浓度（单位体积血液中的药物含量）的变化规律。

2. 给定药物的最小有效浓度和最大治疗浓度，设计给药方案：每次注射剂量多大；间隔时间多长。



静脉注射的给药方案

分析

实验：对血药浓度数据作拟合，符合负指数变化规律

理论：用一室模型研究血药浓度变化规律

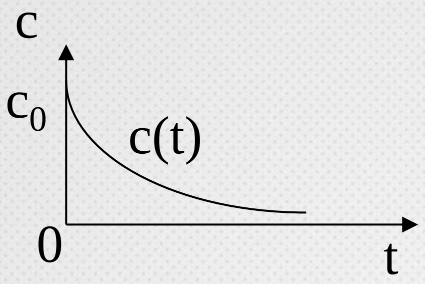
模型假设

1. 机体看作一个房室，室内血药浓度均匀——一室模型

2. 药物排除速率与血药浓度成正比，比例系数 k(>0)

3. 血液容积v, t=0注射剂量d, 血药浓度立即为d/v.

模型建立



由假设2得 $\frac{dc}{dt} = -kc$

由假设3得 $c(0) = d/v$

$$\left.\begin{array}{l} \frac{dc}{dt} = -kc \\ c(0) = d/v \end{array}\right\} \Rightarrow c(t) = \frac{d}{v} e^{-kt}$$

在此，d=300mg，t及c（t）在某些点处的值见前表，需经拟合求出参数k、v

$$c(t)=\frac{d}{v}e^{-kt}\Rightarrow \ln c=\ln(d/v)-kt$$

$$y=\ln c,\ \ a_1=-k,\ \ a_2=\ln(d/v)$$

$$\left.\right\}\Rightarrow \begin{array}{c} y=a_1t+a_2 \\ k=-a_1, v=d/e^{a_2}\end{array}$$

- 用线性最小二乘拟合c(t)

- 用非线性最小二乘拟合c(t)

静脉注射的给药方案

程序：

```
•d=300;
•t=[0.25 0.5 1 1.5 2 3 4 6 8];
•c=[19.21 18.15 15.36 14.10 12.89 9.32 7.45 5.24 3.01];
•y=log(c);
•a=polyfit(t,y,1)
•k=-a(1)
•v=d/exp(a(2))
```

计算结果：$k = 0.2347(1/h), \quad v = 15.02(l)$

MATLAB(lihe1)

静脉注射的给药方案

给药方案设计 $\{D_0, D, \tau\}$

1.设每次注射剂量D，间隔时间τ

2.血药浓度c(t) 应$c_1 \le c(t) \le c_2$

3.初次剂量D_0 应加大

- $c_1=10$, $c_2=25$
- k=0. 2347
- v=15. 02

•1 $D_0 = vc_2,\ D = v(c_2 - c_1)$

•2 $c_1 = c_2 e^{-k\tau} \Rightarrow \tau = \frac{1}{k}\ln\frac{c_2}{c_1}$

计算结果: $D_0 = 375.5, D = 225.3, \tau = 3.9$

给药方案: $D_0 = 375(mg),\ D = 225(mg),\ \tau = 4(h)$

基本原理

已知m个自变量一个因变量y的一组观测值$(x_{1i}, x_{2i}, \ldots, x_{mi}, y_i)$，$i=1, 2, \ldots, n$，要确定函数$y=f(x_1, x_2, \ldots, x_m)$，使得

$$\min J = \sum_{i=1}^{n}[f(x_{1i}, x_{2i}, \ldots, x_{mi}) - y_i]^2$$

第一步：确定函数$f(x_1, x_2, \ldots, x_m)$的结构;

第二步：通过最小二乘原理确定函数函数中的参数。

例 经济增长模型

增加生产、发展经济的主要因素有增加投资、劳动力以及技术革新等，在研究国民经济产值与这些因素的数量关系时，由于技术水平不像资金、劳动力那样容易定量化，作为初步的模型，可认为技术水平不变，只讨论产值和资金、劳动力之间的关系。用Q，K，L分别表示产值、资金、劳动力，要寻求$Q(K, L)$。经过简化与分析，在经济学中，推导出一个著名的Cobb-Douglas生产函数：

$$Q(K, L) = aK^{\alpha}L^{\beta}, \quad 0<\alpha, \beta<1 \qquad (*)$$

式中 α，β，a要由经济统计数据确定。

根据表5-4所给的统计数据，估计α，β，a的值。

经济增长模型

t	Q	K	L	t	Q	K	L
1900	1.05	1.04	1.05	1914	2.01	3.24	1.65
1901	1.18	1.06	1.08	1915	2.00	3.24	1.62
1902	1.29	1.16	1.18	1916	2.09	3.61	1.86
1903	1.30	1.22	1.22	1917	1.96	4.10	1.93
1904	1.30	1.27	1.17	1918	2.20	4.36	1.96
1905	1.42	1.37	1.30	1919	2.12	4.77	1.95
1906	1.50	1.44	1.39	1920	2.16	4.75	1.90
1907	1.52	1.53	1.47	1921	2.08	4.54	1.58
1908	1.46	1.57	1.31	1922	2.24	4.54	1.67
1909	1.60	2.05	1.43	1923	2.56	4.58	1.82
1910	1.69	2.51	1.58	1924	2.34	4.58	1.60
1911	1.81	2.63	1.59	1925	2.45	4.58	1.61
1912	1.93	2.74	1.66	1926	2.58	4.54	1.64
1913	1.95	2.82	1.68				

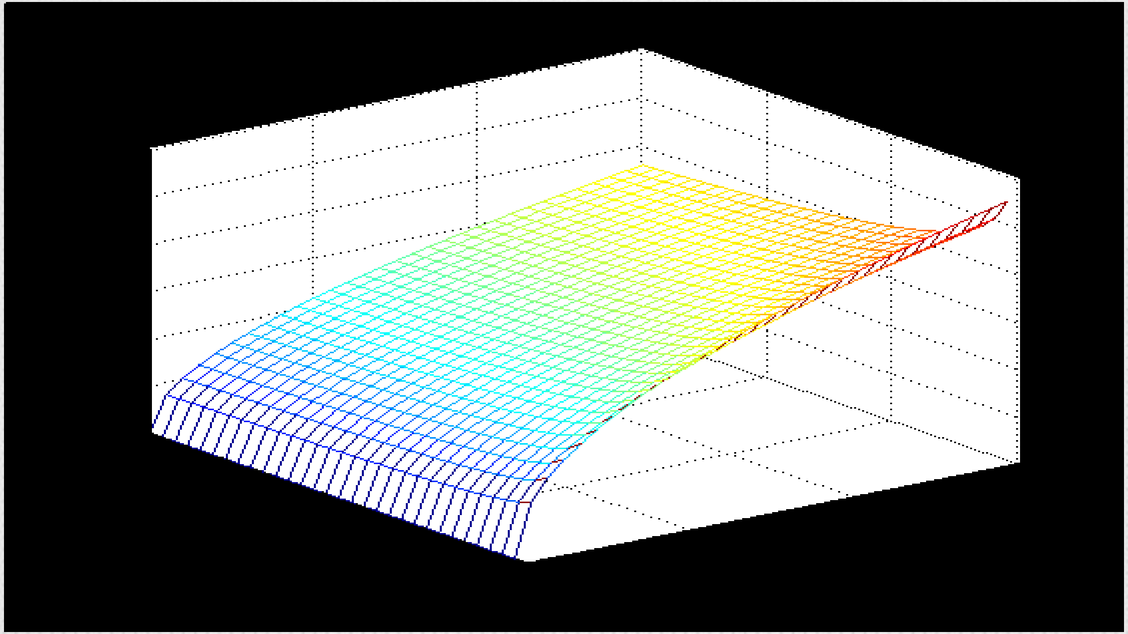
经济增长模型求解

```
function Q=jingjizz( x, y)
Q=x(1)*(y(1,:).^x(2)).*(y(2,:).^x(3))
```

其中 x(1) = a; x(2) = α; x(3) = β;

```
Q=[1.05 1.18 1.29 1.30 1.30 1.42 1.50 1.52 1.46 …]; (略)
y=[1.04 1.06 1.16 1.22 1.27 …; 1.05 1.08 1.18 …]; (略)
x0=[0.1,0.1,0.2];
x=lsqcurvefit('jingjizz',x0, y,Q)
k=0:0.1:3; l=k; [K,L]=meshgrid(k,l);
Q= x(1)*(K.^x(2)).*(L.^x(3));
mesh(K,L,Q)
```

经济增长模型模拟



Thanks