人工神经网络在临床药理学中应用近况

陈 浩 余江南¹ 相秉仁(南京 210009 中国药科大学分析测试中心;¹ 镇江 212001 镇江医学院药理学系)

摘要 目的: 介绍近五年来 ANN 在临床药理学领域的应用进展, 为临床药理学的数据分析、模型建立、实时控制等方面提供有效的数学方法。方法: 通过介绍近年来在药理学领域应用较广泛、较成功的算法和模型, 对 ANN 在药代动力学、药效学、临床治疗药物监测(TDM)等临床药理学领域的应用进行分类和评价, 总结 ANN 在实际应用中的优点和不足。结果和结论: 与传统方法比较, ANN 具有潜在的优势, 在临床药理学领域具有良好的应用前景。

关键词 人工神经网络; 临床药理学

Current new application of Artificial neural network(ANN) in clinical pharmacy

Chen Hao, Yu Jiangnan¹, Xiang Bingren (Center for instrumental analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ¹Department of Pharmacy, Zhenjiang Medical College, Zhenjiang 212001)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** The applications of ANN in the fields of clinical pharmacy in recent years were introduced, providing an effective mathematical method in data analysis, modeling and real-time control of clinical pharmacy. **METHOD:** The widely used or successfully used models and algorithms applied in pharmacy in recent years were introduced, application of ANN in the fields of clinical pharmacy, such as pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring (TDM) were classified and evaluated, advantages and shortcomings of ANN in practical use were concluded. **RESULTS:** ANN has potential advantage over traditional methods, so extensive applications of ANN in clinical pharmacy can be expected.

KEY WORDS ANN, Clinical Pharmacy

人工神经网络(artificial neural network, ANN)是用软件或硬件等工程技术手段模拟生物神经网络结构和功能特征而形成的一类计算机系统。可用于模式识别、预测参数、建模等多个领域, 对非线性问题具有良好的处理能力^[1]。临床药理学(clinical Pharmacy)是一门医学与药理学结合的交叉学科, 要求药理学工作者根据各种药理学/药效学参数设计出合理的临床药物治疗方案。由于实践中病人的生理、病理情况十分复杂, 人们在参数估算、临床药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)、药物不良反应(Adverse Drug Monitoring, ADR)预报和监测等方面都会不断遇到非线性的、模糊的、理论上无法解释和预测的复杂问题。近十几年来, 人们尝试采用 ANN 来解决这些临床药理学中的实际问题, 并逐渐从最初的血药浓度预测向生物等效性研究、临床药物监测、药物不良反应预报和监测等多个领域扩展, 取得了很多满意的成果^[2]。本文就近五年来 ANN 的算法进展及在临床药理学方面的新的应用作一综述。

1 ANN 最新算法及应用

经过长期的发展, ANN 已经有了几十种较成功的模型及相应算法, 其中应用最广泛的是以误差修正型学习算法为

基础的 BP 网络和 Madaline 网络, 在近年来算法与模型的发展中, 既有旧模型的改进, 也有新模型、新算法的成功创建。

1.1 改进的 BP 网络

BP 网络自 80 年代应用于分类模式识别以来, 显示出学习速率快、识别较好的优势, 但也暴露了一些明显的缺点, 主要是容易导致“过度拟合”, 过度拟合指在网络训练中, 由于输入层与输出层之间的隐含层神经元个数过多, 导致样本的噪声或无效特征被网络接受, 从而使得预示集的识别率降低。因为隐含层神经元的个数在理论上还无法确定, 较多量的神经元虽然降低预示集的识别率, 但可以增加训练集的识别率, 所以在建模过程中, 常常会有冗余神经元, 使过度拟合成为较普遍的现象。

近年来, 学者们在解决过度拟合方面作了有益的尝试, 一种是采用经典校正方法, 如各种回归法, 就对辨别噪声有较高的灵敏度, INMCA (independent neural modeling of class analogy) 法就是采用 SIMCA (Soft Independent Modeling of Class Analogy) 法集成 ANN 的一种算法, 它以 SIMCA 的独立建模思想来优化样本, 处理一些化学过程, 得到了较好的效果^[3]。另一种是采用优化隐含层单元的方法,

如 H N P A (Hidden Node Pruning Algorithm) 法, 其具体过程是通过 SVD (Singular Value Decomposition) 函数处理隐含层的输出矩阵, 因为 ANN 如果含有过多隐含层单元, 其隐含层输出矩阵就不是满秩矩阵, 而 SVD 是一个较好的秩推算方法, ANN 经过 SVD 的处理, 其隐含层单元的数量可以变的较为合理。Zhang^[4], 等采用偏最小二乘法和以验证集校正的 BP 神经网络法来处理非线性三组分的荧光光谱数据, 虽然能避免过度拟合, 却不能得到满意的精密度, 而采用 H N P A 法结合 BP 网络法, 在不同的初始化条件下均得到相同的隐含层神经元个数, 精密度较好, 信息损失量低于 1%。H N P A 还可以和 Madaline 等多种模型结合, 用于模式识别等多种领域。Popp^[5]采用了 OBS (Optimal Brain Surgeon) 算法结合 ANN 来处理一组光谱数据, OBS 的主要思想是计算误差平面的二阶导数, 以此估算适当删去权重后对训练误差的影响, 从而确定使误差最小的参数。实验表明, 这种去除算法对非线性问题的处理效果良好, 还能提高网络处理问题的稳定性。

1.2 遗传神经网络

在独立算法的发展上, 由 Holland 在 1916 年首先提出的遗传 (Genetic Algorithm, GA) 算法运用于神经网络, 显示了独特的优势, 遗传神经网络 (Genetic Inside Neural Network, GINN) 是对误差超平面进行直接处理的, 不要求层间的传递函数有分类能力; 一般神经网络则是通过对误差超平面附加条件达到收敛的, 容易造成错误分类。总体上看 GINN 的主要优点如下: (1) 是对误差超平面的参数而非网络参数进行处理, 使得 GA 通过简单易行操作可以完成寻优过程, 因而稳健性强; (2) 是一种全局寻优法, 减少了陷入局部优解的可能性, 也不会因初始值不同而改变结果; (3) 最优解仅由误差超平面参数信息调整而来, 不需要了解问题的过多信息, 因而是一种非常通用的方法; (4) GINN 法对于数据和传递函数都不作限制, 使用者无须定义 (直接或不直接) 阈值, 就可以达成规则或模型^[6]。

实验结果表明, 由于 GINN 法本身是通过优化参数来不断调整输出值的, 所以可以根据具体情况针对某些要求较高的参数来进行优化, 如药物分析中的准确度和灵敏度等。从而得到较好的预期结果。Meusinger^[7]等利用遗传算法对 240 种 16 类不同的烷类化合物进行分类模式识别, 其结果明显优于多元线性回归法和 BP 神经网络法。

2 ANN 在临床药学中的应用进展

2.1 ANN 在药动学/药效学研究中的应用

传统的药动学/药效学研究都依赖于模型的建立和修正, 需要大量的工作。ANN 则不需要事先假定模型, 而只要从提供给它的数据中学习建立输入与输出的关系, 因此可用于常规建模方法较难解决的系统。近年来, ANN 已在下列药动学/药效学研究中得到了成功应用。

2.1.1 预测血药浓度

一些药物的代谢模式复杂或者未知, 药学工作者采用 ANN 预测它们的血药浓度, 如 Smith^[8], 等将前向型神经网络

运用于庆大霉素血药峰、谷浓度的预测, 他以病人样本的肌酐清除率、剂量、血清肌酐浓度等 10 个变量作为输入变量, 峰浓度为输出变量, 以双曲正切作用 (Sigmoid) 函数和相互独立的权重训练网络, 并在选择模型方面作了许多尝试, 得出了模型的最佳结构和较为精确的预测结果, 并基本避免了过度拟合。Dowell^[9]等将 ANN 用于研究体外溶出数据和体内真实血药浓度之间的关系研究, 使用了前向型、同时型、跳跃型误差反向传播网络和总体回归神经网络等四种模型、八种不同网络结构, 二十九种不同网络参数。通过比较、优化, 得到了令人满意的结果。Chen^[10]等用以遗传算法为基础的 ANN 预测了肝移植病人的免疫抑制剂他克莫司血浓度, 并和 t 检验的结果作了比较。Corrigan^[11]等根据患有不同疾病的 220 个病人服用了庆大霉素后的血药峰、谷浓度, 利用 ANN 建立了预测庆大霉素血药浓度的模型, 取得了成功。

2.1.2 生物等效性研究

生物等效性研究是药代动力学的重要组成部分, 一般需要考察血药浓度-时间曲线下面积 (AUC)、达峰时间 (t_{max})、峰浓度 (C_{max}) 等多个药动学参数, 常规的回归方法对于复杂代谢模式的药物基本无能为力。ANN 则可以通过适当的选择相关条件来预测相应的多个参数, 实现用较少的实验获取准确的结果。如 Opara^[12]等以维拉帕米为对象, 利用神经网络研究了药物不同剂型在多个样本中的 AUC、 C_{max} 、 t_{max} 等参数, 发现了各种氨基酸转移酶的水平等是影响以上参数的主要因素, 并根据这些结果建立了优化维拉帕米生物利用度的相应标准。Chen^[13]等则考察了制剂的特性, 如湿度、颗粒大小、硬度等与体内生物利用度和体外崩解度的关系。从而指导缓释剂的设计。这些应用虽然有一定局限性, 例如, 针对一种药物设计的网络往往不适用于同类的其它种药物, 输入参数的正确选择也需要经验判断, 但仍然反映了 ANN 出色的非线性预测能力。

2.1.3 药动学/药效学结合研究

药效和药动学参数之间存在非常复杂的函数关系。ANN 对于药动学和药效学的相关性具有较好的模拟能力。Minor^[14]等的研究表明, 用 ANN 能够将给药情况与药代动力学, 给药情况与药效学, 药代动力学与药效学或其它与治疗相关的因素直接关联起来, 获得它们之间的关系。Gobburu^[15]等用模拟的药代动力学-药效学数据对 ANN 的模拟能力进行了评价。结果表明, 神经网络可以准确的进行各种药代动力学-药效学关系的预测。同时, 举例说明了 ANN 能够不要求任何有关的活性代谢物信息而准确预示药效学特征, 由于不需要详细的结构信息, ANN 显示出比其它传统依赖于药动学模型的方法的优越性。

2.1.4 ANN 与非线性混合效应模型 (Nonlinear Mixed Effect Model, NMEM) 的比较

目前, NMEM 程序包是应用较为成功的药动-药效学分析工具, 尤其多用于群体药动学 (Population Pharmacokinetics, PPK)、群体药效学 (Population Pharmacodynamics, PPD) 和稀疏数据的分析, 其分析得到的

群体药动学参数, 结合 Bayesian 分析法等方法, 可以估算个体药动学参数, 是个体化给药和临床治疗药物监测的基础^[16]。而 ANN 的应用范围和优点与 NOMEM 有很多共同之处。Brier^[17]等比较了 NOMEM 和 ANN 在临床病人庆大霉素稳态峰、谷浓度估算中的应用结果, 认为 ANN 的预测结果是十分成功的。Chow^[18]等利用 ANN 研究了儿科病人服用妥布霉素后的 PPK 数据, 发现 ANN 与 NOMEM 的预测结果基本一致, 在平均预测误差等一些指标上甚至优于 NOMEM。这些工作为 ANN 的应用开创了新领域, 关于两种方法的优缺点比较还有待进一步的研究。

2.2 ANN 在 TDM 中的应用

近年来, TDM 成为临床药学发展较快的一个新领域, 一些临床特殊用药具有起效快, 半衰期短等特点, 有的具有一定毒性, 有的用于对病人的某些生理指标的实时控制, 常常要根据实际情况调整剂量, 临床上一般要求药物的监测系统具有经济、高速和自适应的特点。神经网络具有良好的自适应能力和调整能力, 并无须对药物本身的药代动力学过程有过多的了解, 是进行 TDM 研究的合适工具。Lendl^[19]等利用 ANN 结合其它仪器建立了针对神经肌肉阻断剂米库氯铵的 TDM 系统, 效果优于以往的闭环控制系统, 并可推广到其它阻断剂, 甚至安眠药的临床监测。Kamangar^[20]等利用 ANN 设计了维库溴铵的临床控制系统, 用于实时预防外科手术时可能造成的肌肉瘫痪, 取得了成功。Chen^[21]等应用多重 BP 网络结合模糊逻辑规则考察了对速效降压药硝基氢氰酸钠的临床控制, 该系统采用了模糊逻辑单元获取病人血压的增量信息, 处理后传递给神经网络来实现外部的控制。模拟实验证明该系统在存在大量参数“噪声”和外界干扰因素的环境下, 仍能得到满意的结果, 显示了较强的稳健性。说明 ANN 在这一领域的应用是成功的。

3 总结

ANN 结合专家系统, 将在临床医学、临床药学的诊断、监测等方面发挥强大作用, 例如以毛细管电泳为分析工具, ANN 为数据处理工具, 检测尿液中的核苷含量, 可以成功的诊断临床病人是否患有恶性肿瘤, 实验证明在这方面 ANN 优于大多数其它分析方法, 如主成分分析法等^[22]。目前, 以自适应共振理论(Adaptive Resonance Theory, ART)为基础神经网络模型不断发展, 使 ANN 的自适应能力逐渐增强, 较其它方法更为简捷。BP 网络等模型需要对新样本进行重新训练的缺点也逐步得到克服。以神经网络, 特别是模糊神经网络为基础的专家系统已成功的应用在临床药物麻醉控制^[23]、病人呼吸的二氧化碳分析、药物不良反应诊断^[24]等方面。

参考文献

- 1 余江南, 相秉仁, 安登魁. 人工智能技术在临床药学中的应用. *药学进展*, 1996; 20(2): 65
- 2 Agatonovic KS, Beresford R, Basic concepts of artificial neural network(ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2000, 22(5): 717

- 3 Liu HL, Cao XW, XU RJ, et al. Independent neural network modeling of class analogy for classification pattern recognition and optimization. *Anal. Chim. Acta*, 1997, 342: 223
- 4 Zhang Lin, Jiang JH, Liu Ping, et al. Multivariate nonlinear modeling of fluorescence data by neural network with hidden node pruning algorithm. *Anal. Chim. Acta*, 1997, 344: 29
- 5 Poppi R. J, Massart D. L The optimal brain surgeon for pruning neural network architecture applied to multivariate calibration. *Anal. Chim. Acta*, 1998, 375: 187
- 6 Sanchez M. Sagrario, Sarabia Luis. A. GINN(Genetic Inside Neural Network): towards a non-parametric training. *Anal. Chim. Acta*, 1997, 348: 533
- 7 Meusinger R, Moros R. Determination of quantitative structure-octane rating relationships of hydrocarbons by genetic algorithms. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.*, 1999, 46(1): 67
- 8 Smith B. P, Brier ME. Statistical approach to neural Network model Building for Gentamicin Peak Predictions. *J. Pharma. Sci.*, 1996: 85(1): 65
- 9 Dowell James A., Hussain Ajaz, Devane John, et al. Artificial neural networks applied to the in vitro- in vivo correlation of an extended-release formulation: initial trial and experience. *J. Pharma. Sci.*, 1999, 88(1): 154
- 10 Chen, H Y, Chen TC, Min DI, et al. Prediction of tacrolimus blood levels by using the neural network with genetic algorithm in liver transplantation patients. *Ther. Drug Monit.*, 1999, 21(1): 50
- 11 Corrigan. BW, Mayp PR, Jamali F. Application of a neural network for gentamicin concentration prediction in a general hospital population. *Ther. Drug Monit.*, 1997, 19(1): 25
- 12 Opara J, Primozic S, Cvelbar P, et al. Prediction of pharmacokinetic parameters and the assessment of their variability in bioequivalence studies by artificial neural networks. *Pharma. Res.*, 1999, 16(6): 944
- 13 Chen HY, Chen TC, Min DI, et al. The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled-release dosage forms. *J. CONTROL. RELEASE*, 1999, 59(1): 25
- 14 Minor JM., Namini H. Analysis of clinical data using neural nets *J. Biopharm Stat*, 1996, 6(1): 83
- 15 Gobburu JVS, Chen EP. Artificial neural network as a novel approach to integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85(5): 505
- 16 芮建中, 卢建丰, 凌树森. NOMEM 程序及其在临床药理学中的应用. *药学进展*, 1997, 21(3): 157
- 17 Brier ME, Zurada JM, Aronoff GR. Neural network predicted peak and trough gentamicin concentration. *Pharma. Res.*, 1995, 12(3): 406
- 18 Chow Hsiao-Hui, Tolle KM, Roe DJ, et al. Application of neural networks to population pharmacokinetic data analysis. *J. Pharma. sci.*, 1997, 86(7): 840
- 19 Lendl M, Schwartz UH, Romeiser HJ, et al. Nonlinear model

- based predictive control of non-depolarizing muscle relaxants using neural networks. *J. Clin. Monit. Comput*, 1999, 15(5): 271
- 20 Kam ang ar FA, Behbehani K. An artificial neural network-based controller for the control of induced paralysis using vecuronium brom ide. *Ann Biomed Eng*, 1997, 25(6): 1040
- 21 Chen CT, Lin WL, Kuo TS. A combination of neural network and fuzzy logic algorithms for adaptive control of arterial blood pressure. *Biomed Eng. Appl. Basis. Commun*, 1998, 10(3): 139
- 22 Zhao R, Xu G, Yue B, et al. Artificial neural network classification based on capillary electrophoresis of urinary nucleosides for the clinical diagnosis of tumors. *J. Chromatogr. A*, 1998, 828(1- 2): 489
- 23 Krol Marina, Reich David L. Expert systems in anesthesiology, *Drugs. today*, 1998, 34(7): 593
- 24 杜·勇,王永铭. 药物不良反应监测研究的回顾与展望. 药物不良反应杂志, 1999, 2: 69

收稿日期: 2000- 11- 05