



2017年浙江省高校数学建模竞赛教师培训与交流

治疗支原体肺炎用药方案的优化设计

——校第十八届数学建模竞赛A题



一、问题提出与背景

- 如何选择最优化的治疗方案是临床关注的问题。一般药物治疗方案是通过临床试验、统计分析给出的。本课题目的希望通过从机理分析的角度讨论合理用药问题，为临床试验提供参考依据。



·支原体肺炎

【临床与病理】

临床：疲乏感，低热、咳嗽，白色粘液痰；
发病2~3周后血冷凝集试验比值升高
(1 : 64)

病理：间质充血、水肿，肺泡浆液渗出性炎症，严重引起肺实质出血



支原体肺炎

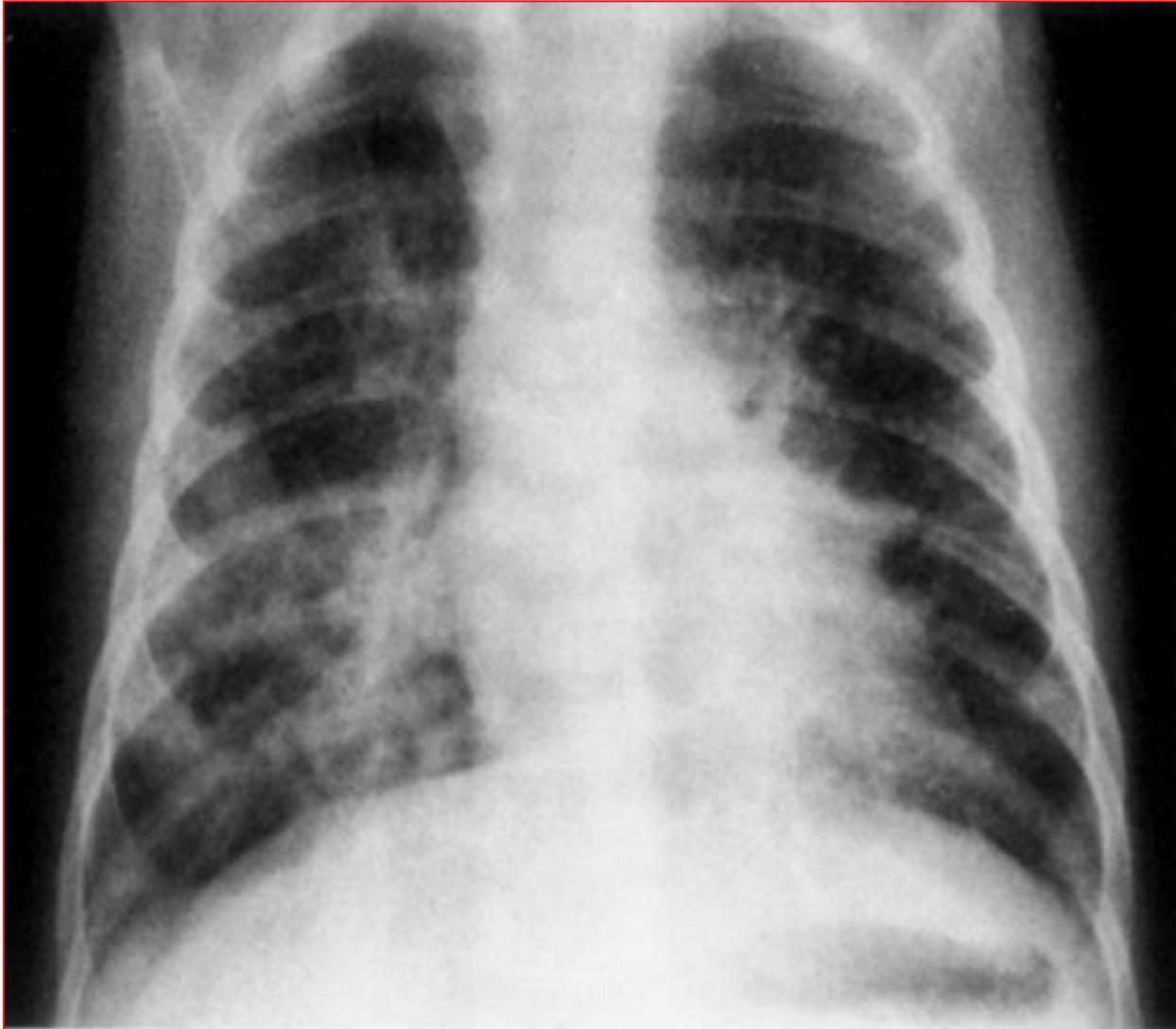
【影像学表现】

X线：多位于下叶，肺纹理增重、网织状、斑点状模糊阴影；多节段分布；典型表现为自肺门向外伸展的扇形阴影。实变病灶密度淡，病变多2~3周内消失

CT：早期为肺间质炎症，渗出性病变密度较淡

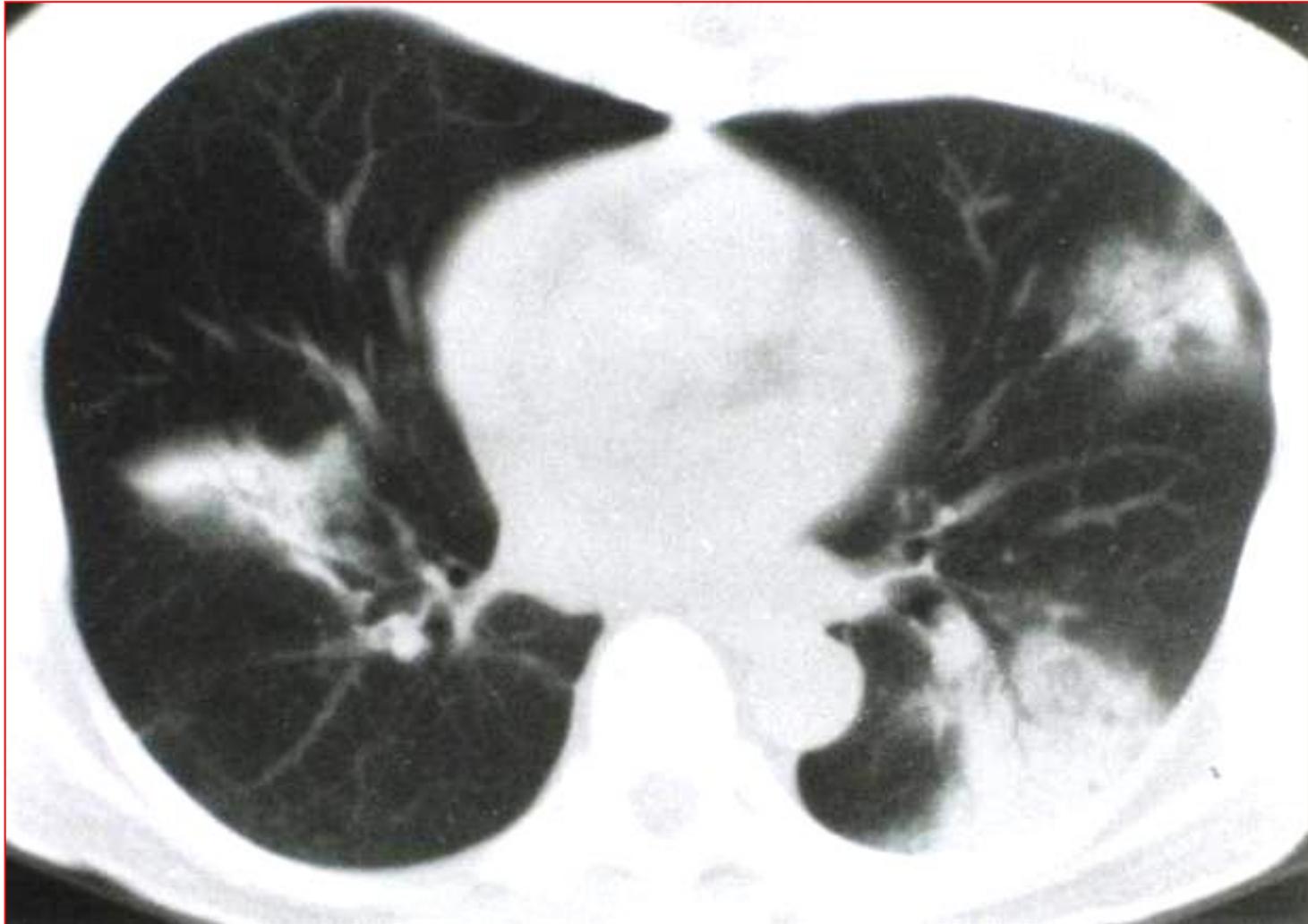


支原体肺炎 (图)





支原体肺炎 (图)





■ 治疗支原体肺炎常用抗生素药

- 大环内酯类抗生素，如红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克林霉素等；
- 氟喹诺酮类，比如左氧氟沙星、莫西沙星等；
- 四环素类
- 抗感染治疗的通常需要10-14天，部分难治性病例的疗程可延长3周左右。
- 不宜将肺部阴影完全吸收作为停用抗生素的指征。



■ 治疗支原体肺炎抗生素用药方式

- 口服
- 静脉滴注
- *SAT*疗法
- *SAT*疗法：即在经过相对短疗程静脉抗菌药物治疗，临床症状基本稳定或改善后，改为口服抗菌药物治疗
 主要根据抗菌药物的药代动力学、药效动力学、药物稳定性因素及病人自身疾病状况提出的一种给药方法。
- *SAT*疗法是几种常用序贯治疗（狭义序贯疗法、降级疗法、转换疗法、后继疗法、层流疗法）的统称



- **狭义的序贯疗法**是指同一种抗生素不同剂型间的转换，即由静脉给药变为口服，其药效不变
- **降级疗法**又称“下行疗法”，是指相同或不同种类抗菌药物由静脉给药改为口服给药，其药效下降一般是由高级抗菌药物改为低一级的抗菌药物
- **转换疗法**是指不同抗菌药物由静脉给药改为口服给药，其药效不变。一般是同一级抗菌药物不同药物间的转换



- **后继疗法**是指同级或不同级别的抗菌药物由静脉给药转变为口服给药，其疗效可以是不变，也可以下降。
- **层流疗法**是指由(多种)广谱抗菌药物静脉给药转变为(单一)窄谱抗菌药物静脉或口服给药。
- **序贯疗法的背景目的**：在药疗效保证前提下，**能口服不肌注，能肌注不输液；能低、就不用高级抗菌药物。**



现有一医药集团有限公司新研制抗生素药，可以有效治疗肺炎支原体肺炎。通过药理试验，此抗生素新药对胃酸稳定，口服生物利用度为75%，以成人（60kg）为例，每日用药 0.5g，单剂口服后，达峰时间为2h，血药峰浓度（ C_{\max} ）为 $0.43\mu\text{g}/\text{ml}$ 平均血浆最小中毒浓度为 $3.81\pm 1.7\mu\text{g}/\text{ml}$ 平均血浆最小有效浓度为 $0.19\pm 0.13\mu\text{g}/\text{ml}$ ，清除率（ Cl_t ）为 $9.98\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ，表观分布体积（ V ）为 $32.1\text{L}/\text{kg}$ ，血半衰期（ $t_{1/2}$ ）为 39：50。



要求从用药到产生药效的主要经历过程（即药剂学过程、药代动力学药代动力学过程及药效动力学过程）出发，通过机理分析方法建立数学模型，就下述几种情况，分别对成人选择最优化的治疗方案，即疗程内合理安排用药次数，使药物在人体内达到有效的血药浓度保持最长的疗效，确保治疗的效果。



问题1：单剂口服用药，每日用药为0.5g（如需要），治疗支原体肺炎的疗程为2周。

问题2：恒速静脉滴注用药，每日用药为 0.5g，滴注时间是2小时，一个疗程静脉滴注抗生素新药为3.5g，治疗支原体肺炎的疗程仍为2周。

问题3：序贯疗法，治疗支原体肺炎的疗程为 3 周，前2周恒速静脉滴注用药，每日用药为 0.5g（如需要），滴注时间是2小时，后1周，改为单剂口服，每日用药仍为0.5 g（如需要）。

问题4：序贯疗法，治疗支原体肺炎的疗程为 3 周，设计每日用药，及恒速静脉滴注、口服时间安排的优化方案。



二、 药物动力学模型

- 药物代谢动力学简称药动学，是研究机体对药物的处置和作用的科学。
- 应用动力学原理与数学模型，定量地描述与概述药物通过各种途径（如静脉注射、静脉滴注、口服给药等）进入机体后，机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄过程的“量时”变化或“血药浓度经时”变化的动态规律。



药物动力学的发展

1913年米氏方程 (Michaelis & Menten)

1919年Widmark用数学公式对药物动态规律进行分析

1924年Widmark和Tandbery开放式一室模型动力学

1937年Teorell提出二室模型假设, 未受重视

60年代后计算机技术、检测手段的突破

1972年成为一门独立学科



(一) 药物动力学模型

1、隔室模型

当药物通过各种途径进入体内后，机体各部位的药物量处于不断变化的过程中，隔室模型又称房室模型是用于描述这种复杂变化过程的最常用药物动力学模型。

隔室模型是把药物体内分布与消除速率相似的部分用隔室来表征，将复杂的机体模拟为隔室的组合，把药物体内过程描述为各隔室间药物量的变化过程，进行药物动力学实验数据处理的方法。



2、 生理药物动力学模型

隔室模型有许多局限性，尤其是隔室划分的抽象性，不能直接了解不同组织间药物浓度的真实情况。当药物的体内分布具有高亲和力的组织器官、效应靶器官或特殊的毒性靶器官时，室模型不能描述其特殊的体内过程。

生理药物动力学模型是根据生理学与解剖学的知识，以血液连接各组织器官模拟机体系统，每一组织器官中药物按血流速率、组织 / 血液分配系数并遵循物质平衡原理进行转运，以此基础处理药物动力学实验数据的方法。



3、药动学药效学链式模型

受体药理学的结果提示，药物效应的产生，与受体部位药物量有关，效应产生的快慢、强弱及持续时间与药物到达受体部位的速度、量及维持时间有关。因此，研究药动学与药效学间的关系具有重要的临床意义。药动学药效学链式模型就是通过不同时间测定血药浓度和药物效应，将时间、浓度、效应三者进行模型拟合，定量分析三者关系的方法。



(二) 隔室模型

一室模型和二室模型在数学处理上较为简单，应用最广泛；多室模型的数学处理相当繁琐，应用受到限制。

(1) 一室模型

药物进入体内以后，能迅速向各组织器官分布，以致药物能很快在血液与各组织脏器之间达到动态平衡的都属于这种模型。

单室模型并不意味着所有身体各组织在任何时刻的药物浓度都一样，但要求机体各组织药物水平能随血浆药物浓度的变化平行地发生变化。



2、二室模型

药物进入体内后，能很快进入机体的某些部位，但对另一些部位，需要一段时间才能完成分布。从速度论的观点将机体划分为药物分布均匀程度不同的两个独立系统，即“二室模型”。

在二室模型中，一般将血液以及药物分布能**瞬时**达到与血液平衡的部分划分为一个“**隔室**”，称为“**中央室**”；与中央室比较，将血液供应较少，药物分布达到与血液平衡**时间较长**的部分划分为“**周边室**”或称“**外室**”。



3、多室模型

若在上述二室模型的外室中又有一部分组织、器官或细胞内药物的分布更慢，则可以从外室中划分出第三隔室。分布稍快的称为“**浅外室**”，分布慢的称为“**深外室**”，由此形成三室模型。

按此方法，可以将体内分布速率有多种水平的药物按多室模型进行处理。



隔室模型中的“隔室”是以速度论的观点，即以药物分布的速度与完成分布所需要的时间来划分，不是从生理解剖部位来划分的，具有抽象意义而不具有解剖学的实体意义。

尽管“隔室”是抽象概念，但仍然具有客观的物质基础，对多数药物而言

血管分布丰富、血液流速快、流量大的组织器官可以称为“中央室”，如：**血液、心、肝、脾、肺、肾**等；

与中央室比较，将血管分布相对较少、血液流速慢、流量小的组织器官可以称为“周边室”或称“外室”，如：**骨骼、脂肪、肌肉**等。

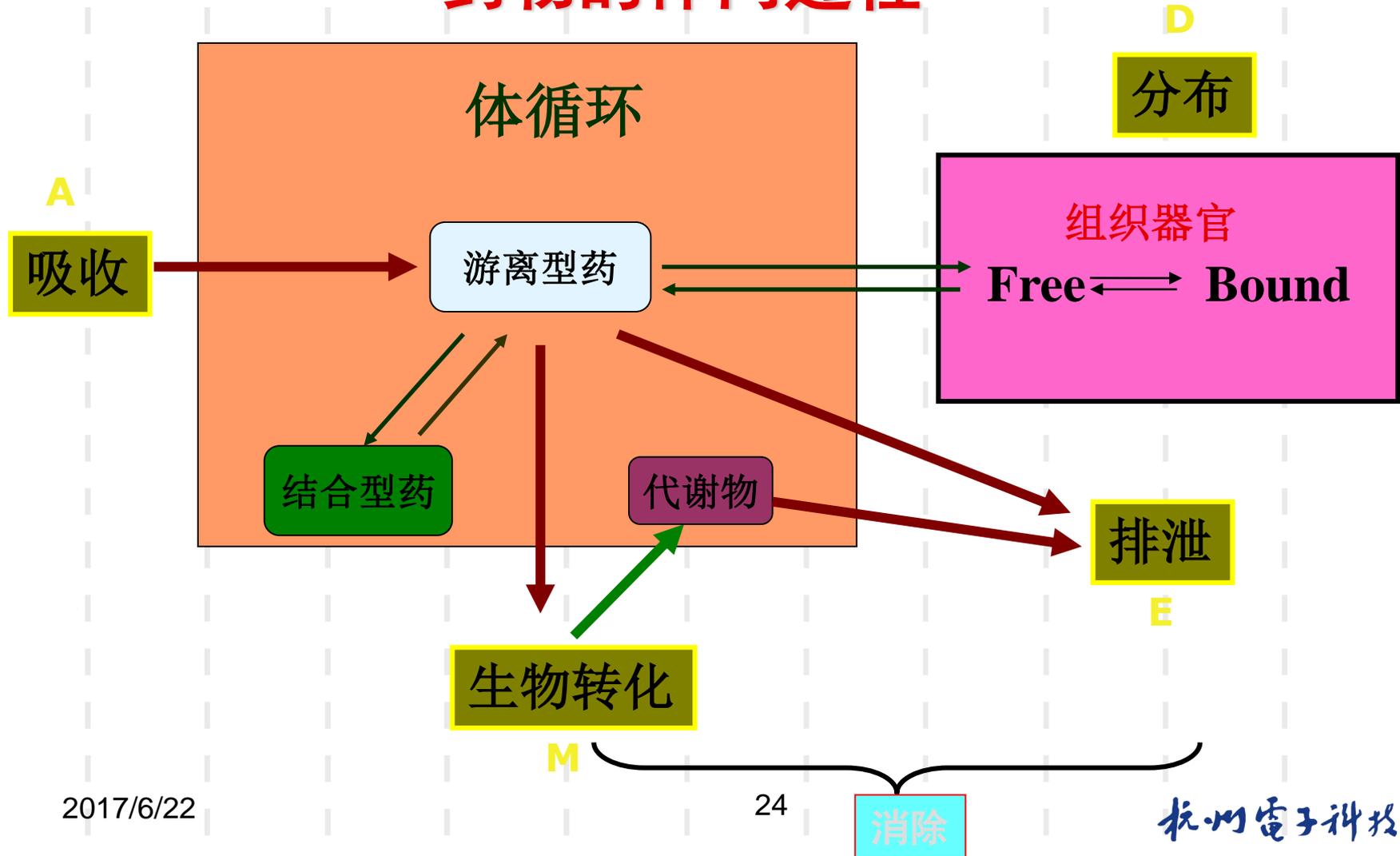


尽管药物复杂的体内过程用多室模型更能真实表现出来，而且在理论上，多室模型的处理是可以进行的，但从实用角度看，绝大多数情况下隔室数一般不多于三个。



(二) 单室药物动力学模型

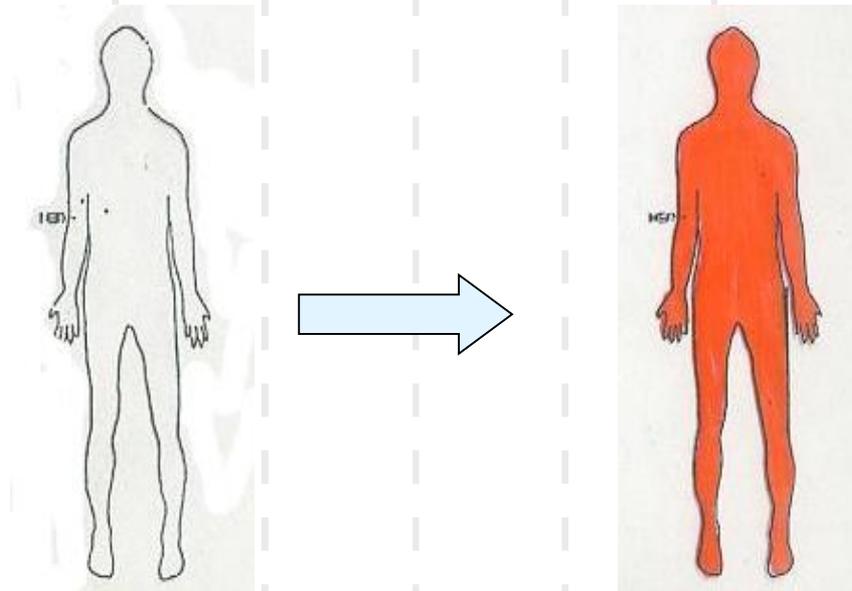
药物的体内过程





一房室模型:

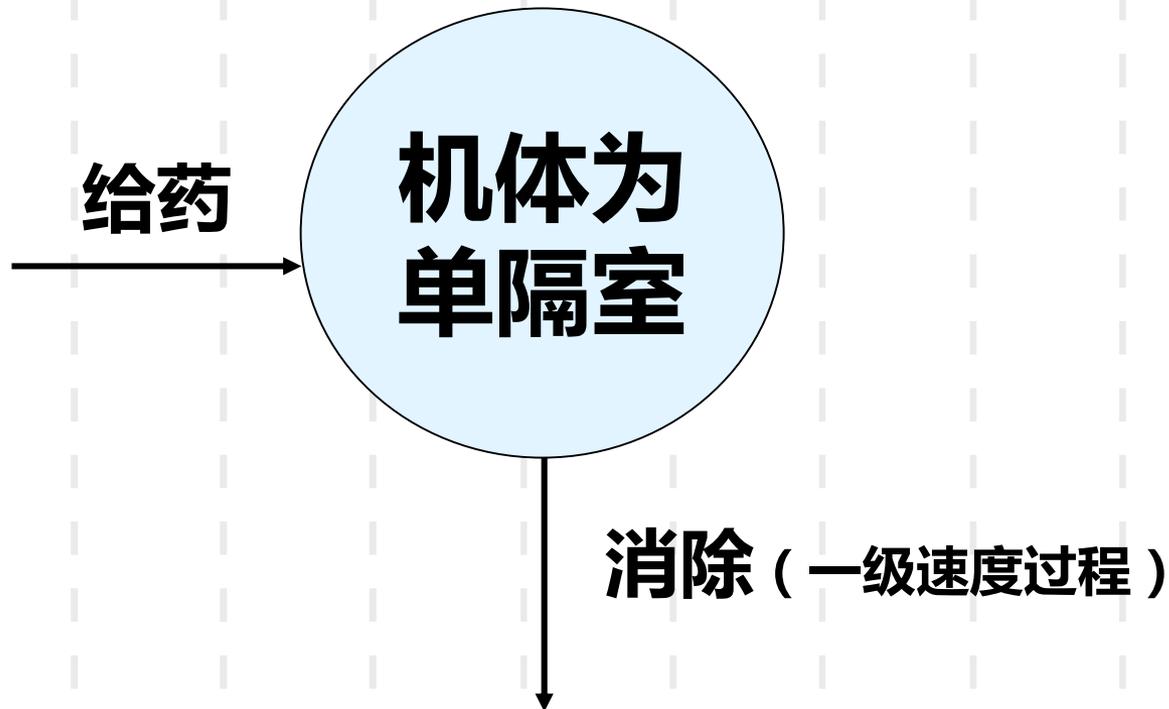
药物一经进入血液循环, 即均匀分布至全身, 不再分布, 因此把整个身体视为一个房室模型

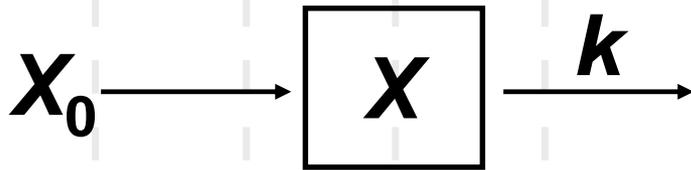




1、 静脉注射给药单室动力学模型

(1) 单室模型药物静注给药给药动力学过程





D_0 : 静脉注射的给药剂量

X : t 时刻体内药物量

k : 一级消除速率常数

(2) 单室药物静注给药动力学方程

$$\frac{dX}{dt} = -kX$$

dX/dt : 体内药物的消除速度

负号 : 药物量随时间推移而减少



(3) 静注给药单室药动力学模型

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx(t)}{dt} = -kx(t), \quad t > 0 \\ x(0) = D_0 \end{array} \right. \quad \text{或} \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dc(t)}{dt} = -kc(t), \quad t > 0 \\ x(0) = \frac{D_0}{V} \end{array} \right.$$

c : t 时刻血药浓度, V :表观分布体积

(4) 静脉给药单室药物动力学特点

- 体内没有吸收过程, 只有消除过程;
- 药物的消除速度与体内药物浓度 (药量) 成正比



2、静脉滴注给药单室药物动力学模型

- 静脉滴注亦称静脉输注，是以恒定速度向血管内持续给药的给药方式。滴注的持续时间为 τ_0 。
- 在滴注过程中 ($0 \leq t \leq \tau_0$)，体内药量变化包括两个方面：一是药物以**恒定速度** k_0 进入体内，二是体内药物以**一级速率常数** k 从体内**消除**。
- 滴注结束后，体内药物只存在消除过程。



(1) 静脉滴注给药单室药动力学过程与方程



dX/dt : 体内药物量的瞬时变化率

k : 一级消除速率常数

k_0 : 静脉滴注速率, 以单位时间内的药量来表示



(2) 静脉滴注一次给药单室药动力学模型

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx(t)}{dt} = k_0 - kx(t) , 0 \leq t \leq \tau_0 \\ \frac{dx(t)}{dt} = -kx(t) , \tau_0 \leq t \\ c(0) = 0 \end{array} \right.$$

或

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dc(t)}{dt} = \frac{k_0}{V} - kc(t) , 0 \leq t \leq \tau_0 \\ \frac{dc(t)}{dt} = -kc(t) , \tau_0 \leq t \\ c(0) = 0 \end{array} \right.$$



(3) 静脉滴注多次给药单室药动力学模型

假设以24小时为一个治疗时段，即每天滴注用药（如需要）时间点一致

$$\begin{cases} \frac{dc(t)}{dt} = \frac{k_i}{V} - kc(t) , & (i-1)24 \leq t \leq \tau_i + (i-1)24 \\ \frac{dc(t)}{dt} = -kc(t) , & \tau_i + (i-1)24 \leq t \leq i24 \\ c(0) = 0 \end{cases}$$

k_i 是第 i 天静脉滴注速率（表示 $k_i = 0$ 此天不用药）， τ_i 是滴注时间



(4) 本题静脉滴注多次给药单室药动力学模型血药浓度求解

假设每天静脉滴注用时相同

第1天静脉滴注给药
后体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} A_1(1 - e^{-kt}), & 0 \leq t \leq \tau_0 \\ c(\tau_0)e^{-k(t-\tau_0)}, & \tau_0 \leq t \leq 24 \end{cases}$$

其中 $A_1 = \frac{k_1}{kmV} = \frac{k_1}{m \cdot Clt} k_1 = \frac{D_1}{\tau_0}, k = \frac{clt}{V}$

第*i*天体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} A_i - [A_i - c((i-1)24)]e^{-k(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + \tau_0 \\ c((i-1)24 + \tau_0)e^{-k(t-(i-1)24-\tau_0)}, & (i-1)24 + \tau_0 \leq t \leq i24 \end{cases}$$

其中 $A_i = \frac{k_i}{kmV} = \frac{k_i}{m \cdot Clt} \quad k_i = \frac{D_i}{\tau_i}; k_i = 0, D_i = 0;$

$$i = 1, 2, \dots, n; T = 336; n = 14$$



或者

第1次静脉滴注给药
后体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} A(1 - e^{-kt}), & 0 \leq t \leq \tau_0 \\ c(\tau_0)e^{-k(t-\tau_0)}, & \tau_0 \leq t \leq 24 \end{cases}$$

其中

$$A = \frac{k_0}{kmV} = \frac{k_0}{m \cdot Clt}, k_0 = \frac{D}{\tau_0}, k = \frac{clt}{V}$$

第*i*次静脉滴注给药
后体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} A - [A - c(24d_{i-1})]e^{-k(t-24d_{i-1})}, & 24d_{i-1} \leq t \leq 24d_{i-1} + \tau_0 \\ c(24d_{i-1} + \tau_0)e^{-k(t-24d_{i-1}-\tau_0)}, & 24d_{i-1} + \tau_0 \leq t \leq 24d_i \end{cases}$$

d_{i-1} 为第*i*次静脉滴注与第1次静脉滴注间隔的天数



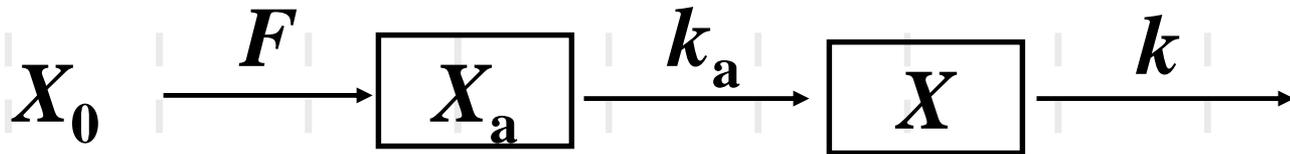
3、口服(血管外)给药单室药物动力学模型

- 血管外给药途径包括口服、肌肉注射或皮下注射，透皮给药，黏膜给药等。
- 与血管内给药相比，有如下**特点**：
 - ①给药后，药物在体内存在一个吸收过程；
 - ②药物逐渐被吸收进入血液循环，而血管内给药时药物直接进入血液循环。



(1) 口服给药单室药动力学过程与方程

血管外给药时，药物的吸收和消除常用一级速度过程描述，即药物以一级速度过程吸收进入体内，然后以一级速度过程从体内消除，这种模型称之为**一级吸收模型**。



D_0 : 给药剂量 ;

F : 吸收率 ($0 \leq F \leq 1$) , 吸收分数 , 狭义生物利用度 ;

X_a : 吸收部位可被吸收进入全身循环的药量 ;

k_a : 一级吸收速率常数 ; k : 一级消除速率常数 ;

X : 体内药物量 ; c : 体内血药浓度 ;

t_0 . 口服用药后体内药物吸收达到高峰的时间



吸收部位药物的变化速率与吸收部位药量的关系：

$$\frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a$$

•体内药物的变化速率等于吸收速率与消除速率的代数和：

$$\frac{dX}{dt} = k_a X_a - kX$$

或

$$\frac{dc(t)}{dt} = \frac{k_a}{V} x_a(t) - kc(t)$$



(2) 口服给药单室药动力学模型

$$\begin{cases} \frac{dx_a(t)}{dt} = -k_a x_a(t) \\ x_a(0) = FD_0 \end{cases}$$

$$\frac{dx(t)}{dt} = \begin{cases} k_a x_a(t) - kx(t), & 0 \leq t \leq t_0 \\ -kx(t), & t_0 \leq t \\ x(0) = 0 \end{cases}$$

或

$$\frac{dc(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{k_a}{V} x_a(t) - kc(t), & 0 \leq t \leq t_0 \\ -kc(t), & t_0 \leq t \\ c(0) = 0 \end{cases}$$

其中 $k = \frac{clt}{V}$, 由 $\left. \frac{dc}{dt} \right|_{t=t_0} = 0$, 确定 k_a



(3) 口服多次给药单室药动力学模型

假设每天口服用药（如需要）时间点一致，第一天口服时间记时为0

$$\begin{cases} \frac{dx_a(t)}{dt} = -k_a x_a(t) - kx(t), (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + t_0 \\ x_a((i-1)24) = FD_i \end{cases}$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{k_a}{V} x_a(t) - kc(t), (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + t_0 \\ -kc(t), (i-1)24 + t_0 \leq t \leq i24 \\ x(0) = 0 \end{cases}$$

D_i 是第*i*天口服用药量



(4) 口服多次给药单室药动力学模型血药浓度求解

第一天口服体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} M_1 e^{-kt} - M_1 e^{-k_a t}, & 0 \leq t \leq t_0 \\ c(t_0) e^{-k(t-t_0)}, & t_0 \leq t \leq 24 \end{cases}$$

其中
$$M_1 = \frac{k_a F D_1}{mV(k_a - k)}$$

多次口服第*i*天体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} (c((i-1)24) + M_i) e^{-k(t-(i-1)24)} - M_i e^{-k_a(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + t_0 \\ c((i-1)24 + t_0) e^{-k(t-t_0-(i-1)24)}, & (i-1)24 + t_0 \leq t \leq i24 \end{cases}$$

其中

$$M_i = \frac{k_a F D_i}{mV(k_a - k)} \quad i = 1, 2, \dots, n; T = 336; n = 14$$



或者

第1次口服给药后体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} Me^{-kt} - Me^{-k_a t}, & 0 \leq t \leq t_0 \\ c(t_0)e^{-k(t-t_0)}, & t_0 \leq t \leq 24d'_1 \end{cases}$$

其中 $M = \frac{k_a FD_0}{mV(k_a - k)}$

第*i*次口服给药后体内的血药浓度为

$$c(t) = \begin{cases} (c(24d'_{i-1}) + M)e^{-k(t-24d'_{i-1})} - Me^{-k_a(t-24d'_{i-1})}, & 24d'_{i-1} \leq t \leq 24d'_{i-1} + t_0 \\ c(24d'_{i-1} + t_0)e^{-k(t-24d'_{i-1}-t_0)}, & 24d'_{i-1} + t_0 \leq t \leq 24d'_i \end{cases}$$

d'_{i-1} 为第*i*次口服给药与第 1 次口服给药间隔的天数



4、序贯疗法给药单室药物动力学模型

- 先用静脉途径给药，待病情控制后、临床症状改善时，转换为口服抗生素的一种治疗方法。
- 方式：疗程为 3 周，前2周恒速静脉滴注用药，后1周改为单剂口服。



(1) 序贯用药方案血药浓度满足的状态方程

前2周恒速静脉滴注用

药血药浓度满足方程

$$\begin{cases} \frac{dc(t)}{dt} = \frac{k_i}{V} - kc(t), & (i-1)24 \leq t \leq \tau_i + (i-1)24 \\ \frac{dc(t)}{dt} = -kc(t), & \tau_i + (i-1)24 \leq t \leq i24 \\ c(0) = 0 \end{cases}$$

k_i 是第 i 天静脉滴注速率 (表示 $k_i = 0$ 此天不用药), τ_i 是滴注时间

$i = 1, 2, \dots, n_1; T_1 = n_1 24; n_1 = 14$

后1周口服用药血

药浓度满足方程

$$\frac{dc(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{k_a}{V} x_a(t) - kc(t), & (j-1)24 \leq t \leq (j-1)24 + t_0 \\ -kc(t), & (j-1)24 + t_0 \leq t \leq j24 \\ c(0) = c(n_1 24) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dx_a(t)}{dt} = -k_a x_a(t) - kx(t), & (j-1)24 \leq t \leq (j-1)24 + t_0 \\ x_a((j-1)24) = FD_j \end{cases}$$

D_i 是第 i 天口服用药量, $j = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2; T_2 = n_2 24, n_2 = 7; n = n_1 + n_2, T = T_1 + T_2$



(2) 序贯用药方案血药浓度求解

$$c(t) = \begin{cases} A_i - [A_i - c((i-1)24)]e^{-k(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + \tau_0 \\ c((i-1)24 + \tau_0)e^{-k(t-(i-1)24-\tau_0)}, & (i-1)24 + \tau_0 \leq t \leq i24 \end{cases}$$

其中 $A_i = \frac{k_i}{kmV} = \frac{k_i}{m \cdot Clt}$, $k_i = \frac{D_i}{\tau_i}$,

$$i = 1, 2, \dots, n_1; T_1 = n_1 24; n_1 = 14$$

$$c(t) = \begin{cases} (c((j-1)24) + M_j)e^{-k(t-(j-1)24)} - M_j e^{-k_a(t-(j-1)24)}, & (j-1)24 \leq t \leq (j-1)24 + t_0 \\ c((j-1)24 + t_0)e^{-k(t-t_0-(j-1)24)}, & (j-1)24 + t_0 \leq t \leq j24 \end{cases}$$

其中 $M_j = \frac{k_a F D_j}{mV(k_a - k)}$, $j = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2; T_2 = n_2 24, n_2 = 7; n = n_1 + n_2, T = T_1 + T_2$



或者

前2周第 i 次静脉滴注
给药后体内的血药浓度
为

$$c(t) = \begin{cases} A - [A - c(24d_{i-1})]e^{-k(t-24d_{i-1})}, & 24d_{i-1} \leq t \leq 24d_{i-1} + \tau_0 \\ c(24d_{i-1} + \tau_0)e^{-k(t-24d_{i-1}-\tau_0)}, & 24d_{i-1} + \tau_0 \leq t \leq 24d_i \end{cases}$$

其中

$$A = \frac{k_0}{kmV} = \frac{k_0}{m \cdot Clt}, k_0 = \frac{D}{\tau_0}, k = \frac{clt}{V}$$

d_{i-1} 为第 i 次静脉滴注与第 1 次静脉滴注间隔的天数, $d_0 = 0$

后1周第 j 次口服给
药后体内的血药浓度
为

$$c(t) = \begin{cases} (c(24n_1 + 24d'_{j-1}) + M)e^{-k(t-24d'_{j-1})} - Me^{-k_a(t-24d'_{j-1})}, & 24d'_{j-1} \leq t \leq 24d'_{j-1} + t_0 \\ c(24d'_{j-1} + t_0)e^{-k(t-24d'_{j-1}-t_0)}, & 24d'_{j-1} + t_0 \leq t \leq 24d'_j \end{cases}$$

其中

$$M = \frac{k_a FD_0}{mV(k_a - k)}$$

d'_{j-1} 为第 j 次口服给药与第 1 次口服给药间隔的天数, $d'_0 = 0$



三、用药的优化设计

本课题要求设计用药优化治疗方案，使得治疗效果最优。治疗效果最优，首先保证一定用药能使得药物在人体内的保持有效血药浓度时间最长，其次在安全用药前提下有一尽可能大的稳定平均血药浓度。

基本假设：

- 1、不考虑人体对药物治疗的差异的影响；
- 2、在治疗肺炎支原体的疗程中不考虑其它合并症对治疗的影响；
- 3、人体血浆浓度要求不超过平均血浆最小中毒浓度的下限 c_{\max} ，人体血浆浓度要求不小于平均血浆最小有效浓度的下限 c_{\min} ；
- 4、每天口服、滴注用药（如需要）时间点一致，初始时间0。



1、确定疗程用药量、用药日期的口服优化设计

确定疗程用药量

有效血药浓度时间最长 $\max_{D_1, D_2, \dots, D_n} \sum_{t=1}^T w(t_i)$

其中 $w(t) = \begin{cases} 1, & c(t) \geq c_0 \\ 0, & c(t) < c_0 \end{cases}$ c_0 平均血浆有效浓度中间值

约束条件一：为保证个体的安全，要求疗程期内，个体的体内血药浓度低于最小中毒浓度。

约束条件二：为保证药物疗效，个体的体内血药浓度高于最小有效浓度。

约束条件三：口服用药治疗支原体肺炎的疗程为2周，给药次数不能超过14次。



$$\max_{D_1, D_2, \dots, D_n} \sum_{t=1}^T w(t_i)$$

$$s.t. \left\{ \begin{array}{l} c(t) = \begin{cases} (c((i-1)24) + M_i)e^{-k(t-(i-1)24)} - M_i e^{-k_a(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + t_0, i=1, L, 14 \\ c((i-1)24 + t_0)e^{-k(t-t_0-(i-1)24)}, & (i-1)24 + t_0 \leq t \leq i24 \end{cases} \\ M_i = \frac{k_a F D_i}{mV(k_a - k)} \\ c_{\min} \leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T \\ w(t) = \begin{cases} 1, c(t) \geq \% \\ 0, c(t) < \% \end{cases}, 1 \leq t \leq T \\ \sum_{i=1}^{14} D_i \leq 14D_0, \quad D_i = D_0 \text{ 或 } 0 \end{array} \right.$$



进一步比较稳定平均血药浓度

$$\frac{AUC}{T} = \frac{\sum_{t=1}^T c(t)}{T}$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T [c(t) - \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T c(t)]^2$$



或考虑在疗程有效药量下，尽可能大的稳定平均血药浓度

$$\max_{D_1, D_2, \dots, D_n} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{D_1, D_2, \dots, D_n} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

$$s.t. \left\{ \begin{array}{l} c(t) = \begin{cases} (c((i-1)24) + M_i)e^{-k(t-(i-1)24)} - M_i e^{-k_a(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + t_0, i=1, L, 14 \\ c((i-1)24 + t_0)e^{-k(t-t_0-(i-1)24)}, & (i-1)24 + t_0 \leq t \leq i24 \end{cases} \\ M_i = \frac{k_a F D_i}{mV(k_a - k)} \\ c_{\min} \leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T \\ \sum_{i=1}^{14} D_i = mD_0, \quad D_i = D_0 \text{ 或 } 0 \end{array} \right.$$



或

$$\max_{d, d_2, \dots, d_7} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{d_1, d_2, \dots, d_7} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

模
型

$$s.t. \left\{ \begin{array}{l} c(t) = \begin{cases} (c(24d'_{i-1}) + M)e^{-k(t-24d'_{i-1})} - Me^{-ka(t-24d'_{i-1})}, & 24d'_{i-1} \leq t \leq 24d'_{i-1} + t_0 \\ c(24d'_{i-1} + t_0)e^{-k(t-24d'_{i-1}-t_0)}, & 24d'_{i-1} + t_0 \leq t \leq 24d'_i \end{cases}, i = 1, L, m \\ \\ M = \frac{k_a FD_0}{mV(k_a - k)} \\ c_{\min} \leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T \\ d'_0 = 0, 1 \leq d'_1 < d'_2 < \dots < d'_m \leq 14 \end{array} \right.$$



2、已知疗程用药量，确定用药日期的静脉滴注优化设计

模

型

$$\max_{D_1, D_2, \dots, D_n} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{D_1, D_2, \dots, D_n} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

$$s.t. \left\{ \begin{aligned} c(t) &= \begin{cases} A_i - [A_i - c((i-1)24)]e^{-k(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + \tau_0 \\ c((i-1)24 + \tau_0)e^{-k(t-(i-1)24-\tau_0)}, & (i-1)24 + \tau_0 \leq t \leq i24 \end{cases}, i=1, L, 14 \\ A_i &= \frac{k_i}{kmV} = \frac{k_i}{m \cdot Clt}, k_i = \frac{D_i}{\tau_0} \\ c_{\min} &\leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T \\ \sum_{i=1}^{14} D_i &= 7D_0, D_i = D_0 \text{ 或 } 0 \end{aligned} \right.$$



或

$$\max_{d_1, d_2, \dots, d_7} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{d_1, d_2, \dots, d_7} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

模

型

$$s.t. \left\{ \begin{array}{l} c(t) = \begin{cases} A - [A - c(24d_{i-1})]e^{-k(t-24d_{i-1})}, & 24d_{i-1} \leq t \leq 24d_{i-1} + \tau_0 \\ c(24d_{i-1} + \tau_0)e^{-k(t-24d_{i-1}-\tau_0)}, & 24d_{i-1} + \tau_0 \leq t \leq 24d_i \end{cases}, i = 1, L, 7 \\ A = \frac{k_0}{kmV} = \frac{k_0}{m \cdot Clt}, k_0 = \frac{D_0}{\tau_0} \\ c_{\min} \leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T \\ d_0 = 0, 1 \leq d_1 < d_2 < \dots < d_7 \leq 14 \end{array} \right.$$



3、已知疗程用药量，确定用药日期的序贯疗法优化设计

$$\max_{D_1, D_2, \dots, D_n} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{D_1, D_2, \dots, D_n} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

$$c(t) = \begin{cases} A_i - [A_i - c((i-1)24)]e^{-k(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + \tau_0 \\ c((i-1)24 + \tau_0)e^{-k(t-(i-1)24 - \tau_0)}, & (i-1)24 + \tau_0 \leq t \leq i24 \end{cases}, i = 1, L, n_1 = 14$$

$$A_i = \frac{k_i}{kmV} = \frac{k_i}{m \cdot Clt}, k_i = \frac{D_i}{\tau_0}$$

$$c(t) = \begin{cases} (c((j-1)24) + M_j)e^{-k(t-(j-1)24)} - M_j e^{-k_a(t-(j-1)24)}, & (j-1)24 \leq t \leq (j-1)24 + t_0 \\ c((j-1)24 + t_0)e^{-k(t-t_0-(j-1)24)}, & (j-1)24 + t_0 \leq t \leq j24 \end{cases}, j = 15, L, n_1 + n_2 = n = 21$$

$$M_j = \frac{k_a F D_j}{mV(k_a - k)}$$

$$c_{\min} \leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T$$

$$\sum_{i=1}^{14} D_i = m_1 D_0, \sum_{j=15}^{21} D_j = m_2 D_0, m_1 + m_2 = m_0, D_i = D_0 \text{ 或 } 0$$

模
型

s.t.



或

模
型

$$\max_{d_1, d_2, \dots, d_{m_1}, d'_1, \dots, d'_{m_2}} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{d_1, d_2, \dots, d_{m_1}, d'_1, \dots, d'_{m_2}} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

$$s.t. \left\{ \begin{aligned} c(t) &= \begin{cases} A - [A - c(24d_{i-1})]e^{-k(t-24d_{i-1})}, & 24d_{i-1} \leq t \leq 24d_{i-1} + \tau_0 \\ c(24d_{i-1} + \tau_0)e^{-k(t-24d_{i-1}-\tau_0)}, & 24d_{i-1} + \tau_0 \leq t \leq 24d_i \end{cases}, i = 1, \dots, m_1 \\ A &= \frac{k_0}{kmV} = \frac{k_0}{m \cdot Clt}, k_0 = \frac{D_0}{\tau_0} \\ c(t) &= \begin{cases} (c(24n_1 + 24d'_{j-1}) + M)e^{-k(t-24d'_{j-1})} - Me^{-k_a(t-24d'_{j-1})}, & 24d'_{j-1} \leq t \leq 24d'_{j-1} + t_0 \\ c(24d'_{j-1} + t_0)e^{-k(t-24d'_{j-1}-t_0)}, & 24d'_{j-1} + t_0 \leq t \leq 24d'_j \end{cases}, j = 1, \dots, m_2 \\ M &= \frac{k_a FD_0}{mV(k_a - k)}, \\ c_{\min} &\leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T \\ d_0 = d'_0 &= 0; \quad 1 \leq d_1 < d_2 < \dots < d_{m_1} \leq 14; \quad 1 \leq d'_1 < d'_2 < \dots < d'_{m_2} \leq 7; \end{aligned} \right.$$



4、自行优化设计序贯疗法，确定每天用药量、及用药日期

模
型

$$\max_{D_1, D_2, \dots, D_n} \frac{\int_0^T c(t) dt}{T}$$

$$\min_{D_1, D_2, \dots, D_n} \sigma^2 = \frac{1}{T} \int_0^T [c(t) - \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt]^2 dt$$

$$c(t) = \begin{cases} A_i - [A_i - c((i-1)24)]e^{-k(t-(i-1)24)}, & (i-1)24 \leq t \leq (i-1)24 + \tau_0 \\ c((i-1)24 + \tau_0)e^{-k(t-(i-1)24 - \tau_0)}, & (i-1)24 + \tau_0 \leq t \leq i24 \end{cases}, i = 1, L, n_1 = 14$$

$$A_i = \frac{k_i}{kmV} = \frac{k_i}{m \cdot Clt}, k_i = \frac{D_i}{\tau_0}$$

$$s.t. \quad c(t) = \begin{cases} (c((j-1)24) + M_j)e^{-k(t-(j-1)24)} - M_j e^{-k_a(t-(j-1)24)}, & (j-1)24 \leq t \leq (j-1)24 + t_0 \\ c((j-1)24 + t_0)e^{-k(t-t_0-(j-1)24)}, & (j-1)24 + t_0 \leq t \leq j24 \end{cases}, j = 15, L, n_1 + n_2 = n = 21$$

$$M_j = \frac{k_a F D_j}{mV(k_a - k)},$$

$$c_{\min} \leq c(t) < c_{\max}, 1 \leq t \leq T$$

$$\sum_{i=1}^{14} D_i = Y_1, \sum_{j=15}^{21} D_i = Y_2,$$



四、论文中的注意问题

- 不少队对于问题1-2只给出了满足有效血药浓度下限用药方案；
- 设计方案用药时间点安排，没有考虑实际情况；
- 多数队对于问题1-3只给出了尽有几种方案讨论，没有从总体中找优。问题在于保证有效治疗情况下，如何治疗效果最佳，使得疗程用药量发挥最大作用；
- 大多数队疗程设计用药讨论中考虑了平均血药浓度比较，但没有注意血药浓度平稳性
- 设计方案在用药量一定应考虑疗程平均血药浓度尽可能最大，有效血药浓度尽可能平稳。



杭州电子科技大学

HANGZHOU DIANZI UNIVERSITY

谢谢大家!