

# 静脉糖耐量动力学计算机系统

查伟雄 (北京交通大学模拟中心 100044)

胡敏 (湖南医科大学内分泌所 410011)

**摘要:**本文介绍了近十多年来在国外广泛应用于人体胰岛敏感性检测的MINMOD模型技术,及其计算机系统的构成和使用功能。该系统是我们在进行相关研究工作中经验和技术的积累。

**关键词:**图形界面 立体菜单 鼠标驱动 拟合计算

## 1. 前言

早在50年前Himthworth等就发现肥胖、年老不易发生酮症状的糖尿病患者对胰岛素不敏感,以后的研究发现非依赖型的糖尿病(NIDDM)患者的显著特点是对胰岛素不敏感。因此人们提出了多种胰岛素敏感性指数检测的方法,以及改善糖代谢,增强胰岛素敏感性的药物。1979年意大利学者Richard. N. Bergman提出了MINMOD模型用于评价胰岛素敏感性,而且在以后的十几年中,这种方法国外已广泛应用在许多疾病及其药物治疗的研究,并得到了长足的发展。我们曾自编程序,分析了7例正常人、19例NIDDM患者的胰岛素敏感性指数 $S_1$ 、糖的自身效率 $S_G$ 、糖下降速率 $K_G$ 、0~20分钟曲线下胰岛素释放面积Iarea等指标,采用双盲随机分组观察了18例NIDDM患者单用碳酸锂和美吡达以及碳酸锂加美吡达治疗前后的糖代谢的变化情况,均取得令人满意的结果。

MINMOD模型的数学表达如下:

$$\frac{dG}{dt} = -(P_1 + X(t))G(t) + P_1G_b$$

$$\frac{dX}{dt} = P_2X(t) + P_3(T(t) + T_b)$$

$$G_b = G(t)|_{t=0}, I_b = I(t)|_{t=0}$$

其中: $G(t)$ ,  $I(t)$ 为快速注射糖后,  $t$ 时刻的血浆糖、胰岛素的含量,  $G_b$ 和 $I_b$ 是注射前的值(基础值)。  $X(t)$ 描述胰岛素对糖的净处理。  $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $G_0$ 是参数,且: $P_1$ 描述糖的效率,记成 $S_T$ 。  $\frac{P_2}{P_3}$ 为胰岛素的敏感指数,记成 $S_G$ 。

随着科学技术的发展,运用数学手段和计算机技术对医学问题建立数学模型、进行计算分析来探索其发病

机理,研究相应的药物治疗得到了广泛的应用。MINMOD模型是在某些生理假设条件下利用两腔室分析法建立起来的,采用Marquart非线性拟合算法进行计算的糖耐量动力学模型,它为糖尿病的诊断和治疗研究,以及与胰岛素敏感性相关的其他疾病(如肥胖、高血压、心脏病等)的研究提供了有效的工具。因此我们将近几年来利用MINMOD模型、数学,计算机相结合进行研究工作所用的技术以软件形式介绍给各位同行参考。

## 2. 系统的构成

该系统由病档管理和计算系统两部分组成。病档管理记载了患者的姓名、年龄、性别、病史等资料,它为计算分析的结果提供一份可靠的备忘录。计算系统着重于数据资料的输入、校对、计算和结果输出。

整个系统由C语言和FORTRAN语言编制而成,图形界面、立体按键式菜单、鼠标和热键驱动, DOS 3.31中文环境下在286~486IBM个人机上均可使用,西文环境下可使用其简化版本。并利用Visual-Basic开发出可在中文Window下使用的系统。

## 3. 系统功能介绍

(1)病历档案管理。这里记载着患者的相关资料,需要输入患者的编号、姓名、性别、年龄、身高、体重、接受治疗的起始时间、有无其他病史、备注等情况,其中编号可根据易于记忆与区别的原则,采用四位数字或字母进行有规律地编辑。备注则记载下有其他病史患者的所患疾病的名称。这部分和一般的文档管理相类似,在这里不再做进一步的介绍。

### (2)数据拟合计算

①数据输入。采集方法:所有受试者试验前三口内每日进食碳水化合物不少于250g,糖尿病患者在试验前3天至1周停药所有影响糖代谢的药物。受试者于试验

前一天晚餐后禁食,试验在上午8~9点开始。一侧肘正中静脉插入蝶形静脉留置针(20G,直径1mm,长度50mm),一侧静脉输注0.9%生理盐水以保持静脉通路,便于推注葡萄糖及胰岛素。插管后受试者平静休息15~30分钟,基础血糖和胰岛素在-30min, -20min, -10min, 0min采取,然后于2分钟静脉推注50%葡萄糖(300mg/kg),按下列时间收集血标本:2、4、6、8、10、12、14、16、19、22、27、32、42、52、62、72、82、92、102、122、142、162、182min,于推注葡萄糖20分钟时静脉推注普通胰岛素(正常人0.02u/kg, NIDDM患者0.05u/kg)。血标本离心后收集血清储存在-20℃冰箱中,成批测定血清胰岛素浓度,血清葡萄糖浓度测定于当日完成。当然,数据采集方法可以根据研究者的实际需要和经验,在血糖指标变化较大的时候,间隔较短时间选取样本点,而在血糖指标变化较平稳的时候,间隔较长时间选取样本点,来另行设置。

数据处理:在试验过程中,测量由于种种原因存在着或多或少的误差,有时甚至会出现不合理的数值,它们的存在将会影响拟合结果,本系统利用七点二阶算式对数据进行平滑,尽量消除误差对计算结果的影响。同时,系统对在测量过程中有意或无意缺少的数据,可自动利用两相邻点的数值,采用直线连接,等梯度的方法进行推算填补。

数据设计成由用户以表格方式输入,全屏幕编辑,自定义DOS下的标准文件名存盘待用形式。其界面和数据修改格式一致。

②数据查询。可分别查询原始输入数据资料和经过处理后的数据资料,对照比较,从而提醒用检查数据的合理性。

③数据修改。用户可在原始数据资料和处理后的数据资料对照检查后,人工地对数据资料进行修正、调整,修改过的数据在表格中用红色显示。以区别于原始数据的白色显示,为拟合计算完成数据最后的准备。

④拟合计算。以表格形式将用于计算的数据文件内容显示出来,待用户确认后,采用对话形式输入参数 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $G_0$ 的初始值和用户对精度的设置,系统配备了自动计算参数初始值的系统可供用户选用。拟合计算过程采用用户直接界面形式,可通过显示屏观看到计算时的原始数据和拟合数据变化的对照比较,以及拟合目标函数值,参数数值的变化趋向,避免了用户误认为死机而提

前中断计算的情况发生,计算结果自动存盘,并以对话形式提示用户根据计算的情况是否更改初值和精度要求的设置重新进行计算。

所采用的计算方法,为Marquart非线性拟合算法(详细请参考文献1)。

⑤结果表格显示。将计算结果以表格的方式,把原始数据和拟合数值、参数初值和计算值对照显示,并采用对话形式询问用户是否输入患者编号,以便将计算结果和患者的病档资料合并打印。

⑥结果图形显示。计算结果的图形显示,不仅直观而且易于分析。系统在这部分不仅可以根据新的计算结果绘制图形、显示参数数值,而且可将图形打印出来,或以文件形式存储于磁盘上以便随时调用查看。

#### 4. 结束语

该系统不仅方便,而且可靠性、容错性都很强。由于Marquart拟合计算对参数初始值的选取依赖性很大,不仅影响到拟合计算过程的时间,有时往往关系到拟合的成败。所以计算时需要根据计算的结果分析和以往计算实践经验来对初始值进行调整,以节省计算时间和使计算精度达到令人满意的程度。经验表明, $P_1$ 、 $P_2$ 取0.1~0.001,  $P_3$ 取0.00001~0.001,而 $G_0$ 采用2分钟以后的五个数据点的线性回归与数轴的截距,较为适宜。

该系统在我们实际使用过程中,其效果令人满意,将它介绍给国内同行参考,以便共同在该领域中做进一步探索,逐步将系统完善,从而走向临床实用,造福于糖尿病患者。

#### 参考文献

- [1] Pacini G. Bergman RN. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comp Meth Progr Biomed.* 1986, 23:113-22.
- [2] Bergman RN. et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity *Am. J. physiol* 1979, 236: E667-677.
- [3] Bergman RN. et al. Modeling of insulin action in vivo. *Ann Rev physiol* 1992, 54:861-883.

(来稿时间:1997年5月)