

DOI:10.19651/j.cnki.emt.2209090

基于模型的闭环 MCPS 设计与仿真*

刘达阳 张立臣

(广东工业大学计算机学院 广州 510006)

摘要: 针对患者间的差异导致医疗闭环控制系统具有不确定性的问题,基于 MCPS 的概念提出一种基于模型的闭环自适应控制体系架构,以 BIS 信号为控制变量来控制麻醉中的催眠深度。控制方案使用患者的药代动力学/药效学模型,将计算结果作为标准 PID 控制器的反馈信号来修正模型的不确定性。模型中,参数的调整使用遗传算法离线执行,以此最优化患者数据集的性能指标。提出的方法可以自动调节麻醉药物的输注速率,使麻醉深度保持在一个稳定的目标值。对该方法进行了仿真模拟,加入了噪声块进行了鲁棒性测试,采用蒙特卡洛方法验证了该方法在广泛人群上的有效性。仿真结果表明,该方法能够在规定时间内稳定地达到目标值,且具有良好的干扰排斥反应。

关键词: 医疗信息物理系统;闭环系统;麻醉;仿真;自适应控制

中图分类号: TP391 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 410.630

Design and simulation of model-based closed-loop MCPS

Liu Dayang Zhang Lichen

(School of Computer, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, Chin)

Abstract: Focus on the uncertainty of medical closed-loop control system caused by differences among patients, a model-based closed-loop adaptive control architecture was proposed based on the concept of MCPS. BIS signal was used as the control variable to control the depth of hypnosis during anesthesia. The pharmacokinetic and pharmacodynamic model of the patient was used in the control scheme, and the calculated results were used as the feedback signal of the standard PID controller to correct the uncertainty of the model. In the model, parameter adjustment is performed offline using genetic algorithm to optimize the performance indicators of the patient data set. The infusion rate of anesthetic drugs can be automatically adjusted to keep the depth of anesthesia at a stable target value. The robustness of the proposed method was tested by adding noise blocks. Monte Carlo method was used to verify the effectiveness of the proposed method on a wide range of people. Simulation results show that the proposed method can reach the target value stably in a specified time and has good interference rejection.

Keywords: medical cyber-physical system; closed-loop system; simulation; anesthesia; adaptive control

0 引言

第4次工业革命带来了名为“健康4.0”^[1]的新扩展,信息物理系统(cyber-physical system, CPS)则是其中的核心技术。CPS将物理世界和信息世界融为一体,形成软硬件相结合的新架构,成为了支持和引领新一代产业转型的核心技术体系^[2]。医疗信息物理系统(medical cyber-physical system, MCPS)是医疗设备网络的关键集成^[3],将CPS应用于改善医疗保健服务。它将传统的临床场景视为一个闭环系统,其中护理人员是控制器,医疗设备是传感器和执行器,患者是控制对象。在MCPS中通过分析实时捕获的医疗保健的相关数据可以实现精确的患者护理^[4]。

由于临床环境的复杂性和患者的差异性,即使是有经验的麻醉医师也无法避免因过度用药或用药不足而导致术中产生心血管或神经损伤的事故。Tcwari等^[5]统计了1998~2011年间相关麻醉病例的报告,指出给药错误的发生率为0.078%~0.75%,其中最显著的两类错误是剂量错误(20%)和药物错误(20%)。此外,输液泵等系统与患者监护系统没有建立有效的反馈机制,这也是一个亟待解决的问题。

自动静脉麻醉由监控系统、控制软件和通信信道组成,其效果优于人工给药和靶控输注(target controlled infusion, TCI)^[6]。文献[7]研究了集中模型预测控制,它使

收稿日期:2022-02-26

* 基金项目:国家自然科学基金(61873068)项目资助

用线性模型,允许对患者特征进行适应性调整。文献[8]采用了多输入多输出系统,考虑了多种麻醉药物的调节。文献[9]提出一个单输入多输出的混合镇静系统。文献[10]实现了一种约束 PID 与用于临床评估的控制方案。文献[11]和[12]将痛觉分数表与病人状态指数或脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)相结合,在模糊逻辑控制器中反馈催眠和镇痛的深度。目前已有的研究多通过控制策略、监控麻醉深度、患者建模、仿真实验验证等方法来构建闭环麻醉给药控制系统。其中的核心问题则是如何通过一个恰当的控制方法,使患者能够稳定、快速地进入麻醉状态。然而,由于不同患者之间与患者体内存在较大的差异,增加了麻醉闭环控制的技术难度。通过研究发现,相对于其他控制方法, PID 控制器的鲁棒性和适应性较强,响应时间短且可以较好地减少稳态误差。但以往 PID 控制器的参数多为手动调节,计算成本较大,通常难以达到最优控制。

本文通过遗传算法在线调节控制参数,能够达到随机意义上的全局最优值;通过增益调度策略提高控制方案的性能,更好地减少药物剂量不足或过量的风险;最后通过蒙特卡洛方法在广泛人群上进行了测试。期望本研究能提高麻醉医师和研究人员的认识,为麻醉医师在临床实践中提供决策支持。

1 自动麻醉系统架构

麻醉包括无意识、镇痛和神经肌肉阻滞 3 部分^[13]。意识深度监护仪等检测技术的引入,为全自动闭环麻醉系统的研究奠定了基础。目前计算机主要通过开环 TCI 系统控制药物的输注,以控制稳定麻醉给药速度。TCI 系统主要利用药代动力学或执业医师描述的血药浓度来模拟目标效应区^[14]。然而,麻醉医师只是简单地选择最开始的目标剂量,然后通过手术中评估患者的姿态来调整药物用量。相比之下,提出的闭环控制系统使用麻醉深度监测仪的直接测量来自动调节输液速率,这比麻醉医生的主观判断会可靠的多。

集成闭环控制系统如图 1 所示。系统集临床实践中的人工操作和自动化控制^[15]于一体,以实现最佳的药物输注。系统考虑了临床常用麻醉药物对个体输出的影响,采用多输入多输出方案,避免了遗漏。系统中,输液泵执行控制器的输出,以适当的速率输注药物。传感器传递病人的生理动力学信息。患者在模型中是具有复杂动力学的系统。在需要的时候,麻醉师可以直接给病人进行注射,将此视为对控制系统的干扰。控制器根据患者的当前状态估计和调整药物剂量。该模型具有自适应和在线优化功能,以保证实时性能。患者安全是系统中最重要的考虑因素。

控制系统利用药代动力学模型的输出作为反馈信号,维持血液中的药物浓度水平与参考值相同。系统的控制算法以参考值和预测值一起作为输入,通过两者的误差计算出所需的输注速率,并预测未来的药物浓度。

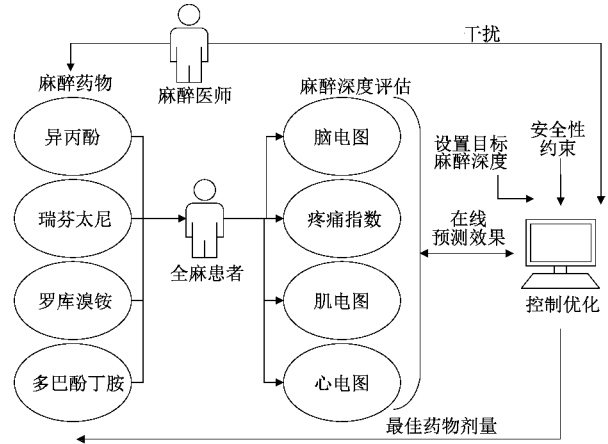


图 1 全麻自动化集成闭环系统

2 患者模型

患者模型通过药代动力学(pharmacokinetic, PK)-药效学(pharmacodynamics, PD)室模型描述了药物输注速率与药物效果之间的关系,常用于预测药物效应,药物效应通过非线性 Hill 曲线来衡量^[16]。药代动力学模型解释了人体内药物输注与药物浓度之间的关系,而药效学模型则是指药物的效应部位浓度对患者体内的影响。

麻醉深度为建立一个有效的麻醉闭环控制系统奠定了基础。在监测患者的麻醉水平时,由于心率、血氧饱和度等常用的生理参数容易受到其他因素的影响,无法准确的反映患者状态。由于注射麻醉药物对平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)有显著影响,一些研究使用 MAP 作为控制变量,但 MAP 的变化相对于 BIS 的变化较为缓慢,无法及时地反映患者状态。随着对脑电信号的研究,以及数字化处理技术的发展,目前的研究普遍使用基于脑电图(electroencephalo-graph, EEG)的信号参数用于评估麻醉深度。BIS 的获取基于 EEG,是一种计算简单的无量纲数,被广泛用于测量麻醉期间患者的催眠水平。因此,本文选用 BIS 信号作为闭环麻醉控制的反馈变量。当 BIS 为 0 时,表示人体无脑电活动;BIS 值为 100 表示完全清醒状态;BIS 为 60~70, 40~60 分别为轻度和适度的麻醉状态。建议将 BIS 水平维持在 40~60 之间的目标范围内预防麻醉中产生意识,并减少维持最佳麻醉水平所需的麻醉剂剂量。

异丙酚是一种常见的静脉麻醉药,选择该药物来验证系统的有效性,以模拟患者的药代动力学。模型采用一阶导数系统描述,其中第 1 个单元的输出可以分别作为第 2 或第 3 个单元的输入,如下公式描述了异丙酚的 PK 数学模型^[18]:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -[k_{10} + k_{12} + k_{13}] \cdot x_1(t) + k_{21} \cdot x_2(t) + k_{31} \cdot x_3(t) + u(t) \\ \dot{x}_2(t) &= k_{12} \cdot x_1(t) - k_{21} \cdot x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) &= k_{13} \cdot x_1(t) - k_{31} \cdot x_3(t) \end{aligned} \quad (1)$$

式(1)为异丙酚的 PK 模型,采用三室模型表示药物动力学特性。这 3 个腔室包括 1 个相当于血液的中央腔室和 2 个具有不同摄入和释放速率的外周腔室。式中, x_1 表示在一段时间内中央腔室的药物浓度(代表血浆)。与中央室交换速率较快的外周室称为浅室(如肌肉),与中央室交换药物速率较慢的外周室称为深室(如脂肪),它们的药物浓度分别用 x_2 和 x_3 表示。 $u(t)$ [mg/min] 为药物注入中央室的速度。参数 k_{ij} ($i \neq j$) 表示药物从 i 室转移至 j 室的频率,该参数取决于患者的年龄、身高、体重和性别,计算方法如下:

$$\begin{aligned} V_1 &= 4.27[L], \\ V_2 &= 18.9 - 0.391 \cdot (age - 53)[L], \\ V_3 &= 2.38[L], \\ C_{11} &= 1.89 + 0.456 \cdot (weight - 77) - 0.0681 \cdot \\ &\quad (lbm - 59) + 0.264 \cdot (height - 177)[L/min], \\ C_{12} &= 1.29 - 0.024 \cdot (age - 53)[L/min], \\ C_{13} &= 0.836[L/min], \\ k_{10} &= \frac{C_{11}}{V_1}[min^{-1}], k_{12} = \frac{C_{12}}{V_1}[min^{-1}], k_{13} = \frac{C_{13}}{V_1}[min^{-1}], \\ k_{21} &= \frac{C_{12}}{V_2}[min^{-1}], k_{31} = \frac{C_{13}}{V_3}[min^{-1}] \end{aligned} \quad (2)$$

其中, V_i 是第 i 个腔室的容积, C_{1i} 是药物从人体排出的速度,需要用瘦体重(lean body mass, LBM)^[19] 公式计算。 C_{12} 取决于年龄, C_{13} 是一个常数,它们表示药物通过扩散从中央室转移到其他两个室的速度。式(3)表示男性(M)和女性(F)的 LBM:

$$\begin{aligned} lbm_m &= 1.1 \cdot weight - 128 \cdot \frac{weight^2}{height^2} \\ lbm_f &= 1.07 \cdot weight - 148 \cdot \frac{weight^2}{height^2} \end{aligned} \quad (3)$$

其中, $weight$ 表示体重,用 kg 表示; $height$ 表示身高,用 cm 表示。相应的传递函数为:

$$PK(s) = \frac{C_p(s)}{u(s)} = \frac{1}{V_1} \frac{(s + k_{21})(s + k_{31})}{(s + p_1)(s + p_2)(s + p_3)} \quad (4)$$

式中: p_1, p_2, p_3 与 k_{ij} 的关系为:

$$\begin{aligned} p_1 + p_2 + p_3 &= k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{21} + k_{31} \\ p_1 p_2 + p_1 p_3 + p_2 p_3 &= k_{10}(k_{21} k_{31}) + k_{31}(k_{12} k_{21}) + k_{13} k_{21} \\ p_1 p_2 p_3 &= k_{10} k_{21} k_{31} \end{aligned} \quad (5)$$

式(4)的输出为异丙酚药物的血浆浓度 C_p , 计算形式为 $C_p(t) = x_1(t)/V_1$ 。药理学以一阶无延迟函数为特征,该函数将中央室中的药物浓度与名为效应区室的虚拟腔室相联系起来:

$$\begin{aligned} \dot{C}_e(t) &= k_{1e} \cdot C_p(t) - k_{e0} \cdot C_e(t) \\ C_e &\text{ 是一个假设的效应区中的药物浓度,也就是药物作} \end{aligned} \quad (6)$$

用的部位。在临床实践中,异丙酚从中央室到效应区室转移的频率等同于效应区室药物消除的频率: $k_{e0} = k_{1e} = 0.456[\text{min}^{-1}]$ ^[18]。因此,式(6)可以重新用如下形式表示:

$$\dot{C}_e(t) = k_{e0} \cdot (C_p(t) - C_e(t)) \quad (7)$$

对应的传递函数为:

$$PD(s) = \frac{C_e(s)}{C_p(s)} = \frac{k_{e0}}{s + k_{e0}} \quad (8)$$

血浆药物浓度与临床效果之间的关系可以用一个非线性的 s 型函数表示,也称为 Hill 曲线,它显示了 BIS 与效应位浓度 C_e 之间的相关性:

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \cdot \frac{C_e(t)^\gamma}{C_e(t)^\gamma + C_{e50}^\gamma} \quad (9)$$

式中: E_0 表示未输液时的清醒状态,即患者的初始状态; E_{max} 表示输注过程中通过药物可能达到的最大效果; C_{e50} 为最大作用为 50% 时的药物浓度; γ 决定了曲线的陡度,表示患者对药物的敏感性。

选择了文献[18]中使用的患者参数来评估模型的性能,如表 1 所示。该数据集基于临床研究,以代表广泛的人群,因此可以被认为是临床实践中接受的基准。其中第 13 个病人是一个虚构的个体,他的参数是根据其他病人的代数平均值计算出来的。在临床实践中, BIS 水平在 40~60 之间表明患者处于较好的麻醉状态^[17],相应的效应部位浓度在 3~9 左右。

表 1 患者参数

序号	年龄	身高/ cm	体重/ kg	性别	C_{e50}	γ	E_0	E_{max}
1	40	163	54	F	6.33	2.24	98.8	94.10
2	36	163	50	F	6.76	4.29	98.6	86.00
3	28	164	42	F	8.44	4.10	91.2	80.70
4	50	163	83	F	6.44	2.18	95.9	102.00
5	28	164	60	M	4.93	2.46	94.7	85.30
6	43	163	59	F	12.00	2.42	90.2	147.00
7	37	187	75	M	8.02	2.10	92.0	104.00
8	38	174	80	F	6.56	4.12	95.5	76.40
9	41	170	70	F	6.15	6.89	89.2	63.80
10	37	167	58	F	13.70	1.65	83.1	151.00
11	42	179	78	M	4.82	1.85	91.8	77.90
12	34	172	58	F	4.95	1.84	96.2	90.80
13	38	169	65	F	7.42	3.00	93.1	96.58

3 控制架构设计

针对以往研究存在问题,本文提出的控制方案能够提供较强的鲁棒性和较好的干扰抑制能力;允许将患者模型整合到控制方案中,以提供个性化的药物输注;通过自适应控制来修正模型的不确定性。控制体系结构目的是自动调

调节丙酚的输注速率,将患者的麻醉深度从最初的正 BIS 水平过渡到目标 BIS 水平,并将 BIS 水平维持在该阶段。考虑在临床实践中,BIS 值在 40~60 之间通常是最佳的,因此我们将 BIS 水平固定在 50。图 2 为控制体系结构,其中 BIS 目标值为理想的 BIS 水平设定点,Hill 函数的逆具体形式如式(10)所示,通过该函数可以从 BIS 目标值中计算出对应的效应区药物浓度目标值 C_e 。 $d(t)$ 为目标药物浓度与计算浓度值之间的偏差,通过控制器的计算可以得到药物的输注速率,表示为 $u(t)$,即控制动作。患者模型为第 2 节中进行了解释,它获取药物的输注速率之后,得到的输出结果为估计的患者效应区浓度 $C_e(t)$ 。 $C_e(t)$ 经过 Hill 函数(式(9))可以得到估计的 BIS 水平。输出 $y(t)$ 是添加了噪声干扰的 BIS 水平。更新信号 $i(t)$ 用于弥补计算结果与目标值的偏差。为了验证该方案的鲁棒性,添加了噪声块来表示常见的 BIS 信号噪声,模型为加信白色高斯噪声,它的功率谱密度是根据临床数据估计的,其平均值为 $39.3392^{[20]}$ 。这种高测量噪声的强滤波作用意味着控制方案的性能下降。例如,它可能会产生一个过慢的响应和不稳定的风险。为了解决噪声问题,在控制方案中增加了两个线性滤波器 F1 和 F2 来处理噪声。

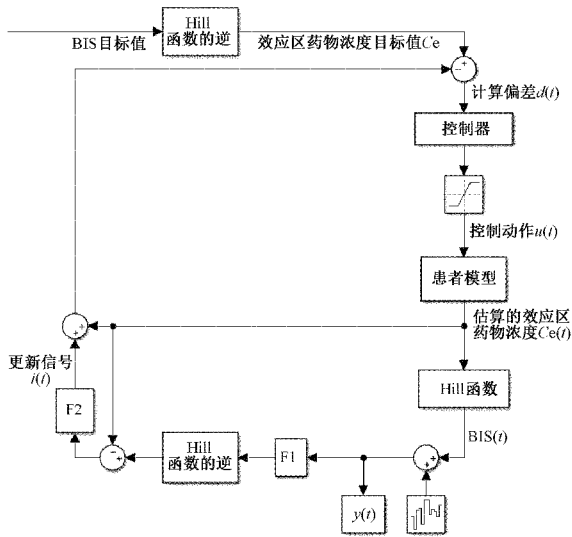


图 2 自动调节麻醉药物浓度的控制体系结构

该方案可以将患者模型集成到控制体系结构中,以提供精确和个性化的药物输注。将计算结果作为反馈信号,以此获得适当的输注速率。在计算 BIS 水平时,除了 E_0 是可以测量的,其他参数(C_{e50}, γ, E_{max})通常是未知的,因此需要使用表 2 中的平均参数。式(10)表示控制结构中 Hill 函数的逆。

$$C_e(t) = C_{e50} \cdot \left(\frac{E_0 - BIS(t)}{E_{max} - E_0 + BIS(t)} \right)^{\frac{1}{\gamma}} \quad (10)$$

为了研究控制器的鲁棒性,在 BIS 测量中添加了突变干扰来模拟外部痛觉刺激。为了解决噪声问题,使用了两个

表 2 Hill 函数使用的平均参数

参数	值
E_{max}	87.5
γ	2.69
C_{e50}	4.92

个线性滤波器 F1 和 F2。F1 滤波器处理输出的 BIS 信号,主要目的是在不影响系统的前提下消除潜在的干扰。F2 滤波器处理更新信号 $i(t)$ 在系统和噪声滤波之间的权衡。两个滤波器都使用二阶低通滤波器:

$$F_1(s) = \frac{1}{(T_{f1}s + 1)^2} \quad (11)$$

$$F_2(s) = \frac{1}{(T_{f2}s + 1)^2}$$

控制方案只考虑患者模型的 PK/PD 部分来设计动态补偿器 C。在此情况下,采用理想形式的标准 PID 控制器^[21-22]:

$$C(s) = K_p \left(1 + \frac{1}{T_i s} + \frac{T_d s}{1 + \frac{T_d}{N} s} \right) \quad (12)$$

其中, K_p 为比例增益, T_i 为积分时间常数, T_d 为微分时间常数, $N=10$ 。

4 控制器调优

由于控制过程和控制方案的复杂性,应用于 PID 控制器整定的传统规则不适用于麻醉深度控制。为了进行客观分析, K_p 、 T_i 和 T_d 通过遗传算法进行了调整^[23],遗传算法能够在随机意义上确定优化问题的全局最优值。采用了 70 个均匀分布的初始种群元素和 300 代高斯变异函数的遗传算法。为了获得 PID 控制器的最优调整,并使得该 PID 控制器在大范围人群中具有鲁棒性,采用了表 1 中的患者数据进行调优。线性模型不确定性的影响,即患者内变化,将通过设计一个鲁棒控制器来充分解决。

特别地,定义了最坏情况积分绝对误差(integral absolute error, IAE)作为适应性函数,它是被遗传算法最小化的适应度函数。IAE 的最小化能够减少过程响应的稳定时间。积分绝对误差定义为:

$$IAE = \int_0^{\infty} |targetBIS(t) - BIS(t)| dt \quad (13)$$

其中, targetBIS 为设定的目标值, BIS 为估算值。

麻醉中主要的两个阶段分别是使患者从初始的 BIS 值(即 E_0)达到目标的 BIS 值,以及使患者的麻醉深度维持在目标 BIS 水平,这两个阶段分别称为麻醉诱导阶段和麻醉维持阶段。模型中确定了两种不同的整定规则,一种用于诱导阶段的目标设定跟踪,使诱导期能够在较短时间内达到目标值,即 BIS=50 的参考值;另一种用于维持阶段的干扰抑制,扰动模型中考虑了一个振幅为 10 的阶跃信号,

直接作用于过程变量,即 BIS 信号,然后在 20 min 后再进行另一个振幅为-10 的阶跃信号,可以较为容易地评估控制器性能。这种在不同阶段进行整定的方法能够单独研究 PID 控制器在麻醉的两个阶段所能达到的最佳性能。获取的控制器参数如表 3 所示。考虑的患者集合能够代表广泛的人群,调优规则几乎可以用于所有患者,而无需担心遗传算法的计算成本问题。

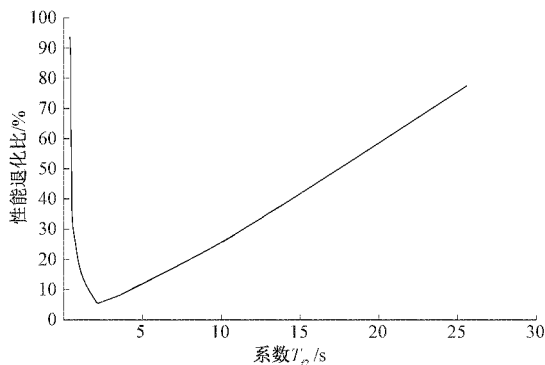
表 3 控制方案中建议的 PID 控制器参数

参数	诱导阶段	维持阶段
K_p	1.05	6.89
T_i	552.16	608.10
T_d	27.17	20.20

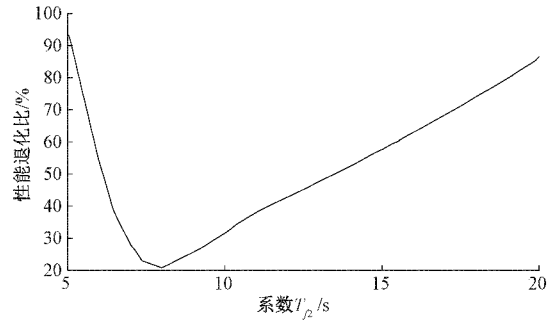
本文提出了一种简单的 T_f 参数调整方法,以有效地处理 IAE 性能指标最小化和噪声影响之间的权衡。滤波时间常数 T_{f1} 必须被整定用于预滤波噪声,主要是为了消除可能的噪声高峰,而不影响控制系统的动力学。因此,根据经验,可以将滤波时间常数 T_{f1} 固定在 0.1,使滤波器带宽更大,这一过程和滤波器不影响闭环动力学,而保持能够减少噪声峰值。然后,使用增益调度方法来调整滤波器 F2,以处理性能和噪声衰减之间的权衡。滤波器调优过程包括性能退化比指标的迭代评估。对于 T_{f2} ,通过计算表 1 中每个患者的 IAE,并与对应的无干扰情况进行对比,得到最坏情况下的性能退化比为:

$$d = \max_n \frac{IAE_{n, \text{filter}} - IAE_n}{IAE_n} \quad (14)$$

式中: n 表示第 n 个病人; $IAE_{n, \text{filter}}$ 表示使用 T_{f2} 计算得到的积分绝对误差; IAE_n 表示在没有噪声的情况下不经过滤波器计算得到的值。在这个过程中,每个 T_{f2} 值都与最坏情况下的性能退化比指数 d 相关,该指数是在整个患者集合范围内计算的。图 3 分别为诱导阶段和维持阶段调节滤波器的结果。最后得到的诱导阶段的设定点跟踪任务的性能退化比对应于 $T_{f2} = 11.4529$,维持阶段的干扰抑制对应的 $T_{f2} = 9.7871$ 。



(a) 诱导阶段的性能退化比



(b) 维持阶段的性能退化比

图 3 T_{f2} 对应的性能退化比

5 仿真结果和讨论

本节将分析和讨论所提出的方案在模拟中得到的仿真结果。首先给出了所有 13 名患者在诱导阶段的仿真结果,然后为了便于观察,以及说明所提出方法的基本原理,着重分析了第 13 位患者的模拟结果,以此说明所提出系统的可靠性。然后在维持阶段加入噪声干扰,对基于模型的控制结构进行了鲁棒性分析。麻醉诱导的目的是尽可能快地达到所需的麻醉深度,通常在 4 min 内。为了更好地说明控制系统的性能,提出了如下几个指标:

1) FT (First time to target BIS): 首次达到目标 BIS 水平在 45~55 之间所耗费的时间;

2) LBIS (Lowest observed BIS level): 在麻醉维持阶段观测到的最低 BIS 值;

3) ST10 (Stable Time10): 使 BIS 达到 45~55 之间并维持稳定的时间,即目标值 50 ± 5 ;

4) ST20 (Stable Time20): 与 ST10 定义相同,但考虑 BIS 范围为 40~60;

5) US (Undershoot): BIS 最小值与低阈值 45 之间的差值。

对表 1 的所有人群进行了测试。表 4 分析了所有 13 名患者的性能指标,通过分析这几个性能指标可以知道,尽管患者间存在些许差异,但始终是符合临床规范的。值得强调的是,除了比较敏感的第 9 名患者外,TT 总是等于 ST10,而 US 总是 0,这意味着 BIS 信号没有超过 45 和 55 的阈值。

5.1 第 13 位患者的模拟结果

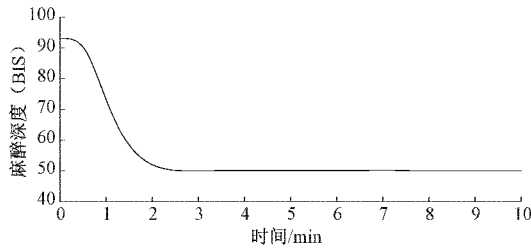
图 4 所示为第 13 名患者的仿真模拟结果。从临床角度来看,结果是令人满意的。模拟结果显示 BIS 水平没有出现欠冲,并在一个可接受的时间内达到了设定值,注射速率也没有出现震荡或过冲现象。达到预设值之后,也可以一直维持稳定状态。

5.2 控制器的鲁棒性测试

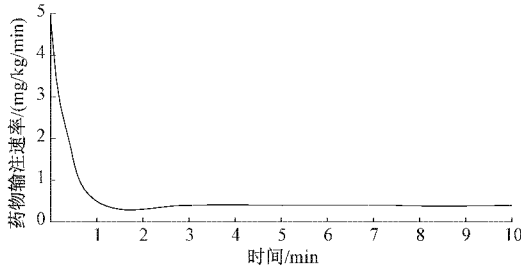
另一项测试是对所提出的控制方案,考虑即在维持阶段对可能的有害刺激的补偿。图 5 为维持 BIS 水平时遇到的干扰,以及为相应的控制动作。当 BIS 水平升高时,控制

表 4 13 名患者的性能指标

患者	FT/ min	LSBIS	ST20/ min	ST10/ min	US
1	1.63	49.45	1.32	1.63	0
2	1.38	48.29	1.25	1.38	0
3	2.01	49.90	1.70	2.01	0
4	1.60	49.72	1.29	1.60	0
5	1.33	49.20	1.09	1.33	0
6	2.21	49.91	1.80	2.21	0
7	1.96	49.76	1.54	1.96	0
8	1.60	49.88	1.37	1.60	0
9	1.33	44.71	1.23	2.01	0.29
10	2.30	49.89	1.68	2.30	0
11	1.65	49.54	1.22	1.65	0
12	1.48	49.44	1.14	1.48	0
13	1.72	49.75	1.44	1.72	0
Mean	1.71	49.19	1.39	1.76	0.003
Std. Dev.	1.42	1.99	0.23	0.31	0.08
Min	1.33	44.71	1.09	1.33	0
Max	2.30	49.91	1.80	2.30	0.29



(a) 第13名患者在诱导阶段的BIS曲线

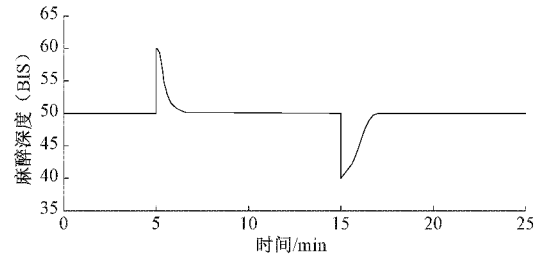


(b) 第13名患者在诱导阶段的注射率曲线

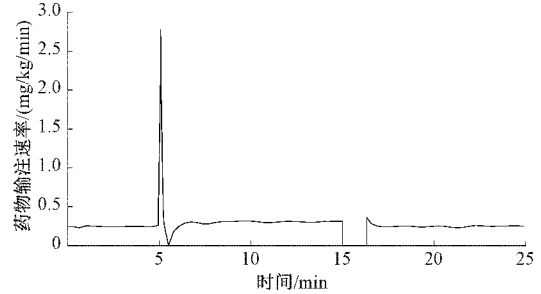
图 4 第 13 名患者在诱导阶段的仿真结果

动作增加药物输注速率,降低患者的 BIS 水平,避免术中唤醒的发生。相反地,当 BIS 水平下降时,控制动作会及时减少注射量,以确保患者的安全。控制动作将输注量和 BIS 水平调整到所需水平后,可以维持稳定的输注速率。该任务获得的调整相对于诱导阶段的设定跟踪是更加积极的,因为需要一个快速的干扰抑制。结果显示控制器允许在 BIS 水平上快速抑制干扰,而没有过度的超调。

图 6 所示为基于模型的控制方案仿真得到的其他信号。左图为诱导阶段的仿真信号,右图为维持阶段的仿真



(a) 带噪声干扰的维持阶段的BIS水平



(b) 抑制干扰的维持阶段的控制动作

图 5 维持阶段的仿真结果

信号。效应区药物浓度(目标值)是由 Hill 函数的逆计算得来的一个最优值。效应区浓度(估计值)是估算的效应区浓度,也是实际的效应区浓度。更新信号曲线作为额外的校正动作,可以校正计算中可能出现的误差,从而达到稳定的目标 BIS 水平。

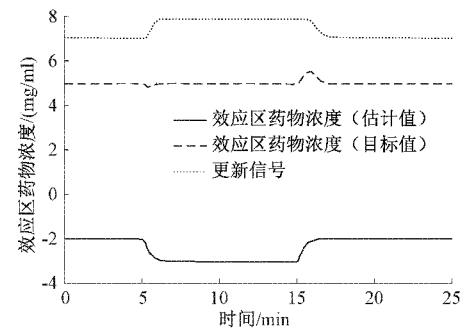
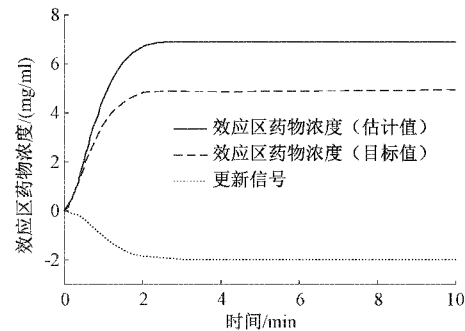


图 6 控制体系的其他仿真信号

麻醉维持阶段,干扰抑制情况下控制体系结构的其他输出信号的仿真结果表明,干扰对输出过程的影响很小。通过更新信号能够实现零稳态误差,即理想的 BIS 水平。

为了进一步验证控制方案对于患者间差异的鲁棒性,使用蒙特卡洛方法^[24]生成了 500 名患者。研究表明成人

和孩童之间的生理特征有较大的差异性^[25],当适用于成人的模型应用于孩童时,计算得到的效应室药物浓度会有所降低,这主要是因为孩童体内负责药物代谢和清除的系统仍未成熟;而对于老年人的药效学模型的研究程度远远达不到对成人的研究,这主要是因为老年人的机体和各种器官的结构、功能等都已退化,适应能力下降,导致模型难以同时兼顾成人和老年人的用药准确度。在前人的研究以及本文的研究中,都发现难以对所有年龄段的人群设计单一的通用控制器,无法同时满足性能与稳定性,因此,考虑的患者主要是年龄在 18~70 岁之间、身高在 150~190 cm 之间、体重在 50~100 kg 之间的均匀分布,随机计算患者模型,对这些生成的患者数据进行了与表 1 患者组相同的测试。PK/PD 模型由第 4 节中给出的模型参数的平均值生成。诱导阶段相应的性能指标如表 5 所示。仿真结果表明,该控制系统对于患者间的差异具有鲁棒性,因为结果满足于先前所提及的临床规范,能够在规定的时间内达到目标 BIS 水平并维持,最大欠冲也在规定范围内,BIS 水平没有低于最低阈值。

表 5 用蒙特卡洛方法研究诱导阶段任务的性能指标

Index	FT/ min	LSBIS	ST20/ min	ST10/ min	US
Mean	1.30	48.74	1.35	1.09	0.10
Std. Dev	0.15	1.66	0.23	0.10	0.56
Min	0.87	40.39	1.00	0.77	0
Max	1.75	49.92	2.53	1.80	4.61

6 结 论

针对麻醉自动给药控制的问题,基于 MCPS 的概念提出了一种自动控制体系结构,该控制方案集成了患者模型,能够为每个患者设计适当的给药方案。闭环系统能够减少麻醉师的工作量,减少麻醉药物的使用剂量,提高患者的安全性,减少术后并发症的发生。通过遗传算法,对 PID 控制器参数和测量噪声的两个低通滤波器提供了最优的整定,以最小化患者的最坏情况积分绝对误差。考虑到的患者集合能够代表广泛人群,在诱导阶段和维持阶段使用两组不同的参数。通过对模拟病人的仿真测试,验证了该结构的合理性。所有患者的仿真结果表明,提出的控制方案符合临床规范,能够使患者稳定进入麻醉状态并维持该阶段的麻醉水平。通过引入噪声模拟麻醉过程中的干扰,验证了该控制结构的鲁棒性。结果表明,该控制体系能够在干扰抑制的情况下保持理想的 BIS 水平,符合临床中对麻醉深度和麻醉诱导时间的要求,具有一定的应用意义。此外,本文的研究仅考虑了正常身高体重范围内的成年人数据,如何进一步优化使得控制方案能够适应所有年龄阶段的人群,也是未来的一个工作方向。

参考文献

- [1] JAYARAMAN P P, FORKAN A R M, MORSHED A, et al. Healthcare 4.0: A review of frontiers in digital health [J]. Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery, 2020, 10(2): 1350-1373.
- [2] ZHANG L. Specifying and modeling cloud cyber-physical systems based on AADL [C]. 2018 17th International Symposium on Distributed Computing and Applications for Business Engineering and Science (DCABES), IEEE Computer Society, 2018.
- [3] DEY N, ASHOUR A S, SHI F, et al. Medical cyber-physical systems: A survey [J]. Journal of Medical Systems, 2018, 42(4): 1-13.
- [4] 谭朋柳,尹振.基于树莓派的心肺复苏 MCPS 设计与实现[J].电子测量技术,2020,43(22):31-38.
- [5] TEWARI A, DHAWAN I, SEHGA S, et al. Medication errors in anesthesia: Unacceptable or unavoidable? [J]. Brazilian Journal of Anesthesiology, 2017, 67(2):184-192.
- [6] BROGI E, CYR S, KAZAN R, et al. Clinical performance and safety of closed-loop systems: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Anesthesia & Analgesia, 2017, 124(2): 446-455.
- [7] COPOT D, MAXIM A. Model predictive control for simultaneous regulation of hypnosis and hemodynamic states [C]. 2019 18th Euro2pean Control Conference (ECC), IEEE, 2019: 4106-4111.
- [8] ZAOUTER C, HEMMERLING T M, LANCHON R, et al. The feasibility of a completely automated total IV anesthesia drug delivery system for cardiac surgery [J]. Anesthesia & Analgesia, 2016, 123(4): 885-893.
- [9] ZAOUTER C, TADDEI R, WEHBE M, et al. A novel system for automated propofol sedation: Hybrid sedation system (HSS) [J]. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2017, 31(2): 309-317.
- [10] YOUSEFI M, VAN HEUSDEN K, MITCHELL I M, et al. Falsified model-invariant safety-preserving control with application to closed-loop anesthesia [J]. IEEE Transactions on Control Systems Technology, 2018, 28(2): 617-625.
- [11] PEÑARANDA C C, ARROYAVE F D C, GÓMEZ F J, et al. Technical and clinical evaluation of a closed-loop TIVA system with SEDLine TM spectral density monitoring: Multicentric prospective cohort study [J]. Perioperative Medicine, 2020, 9(1): 1-11.
- [12] CASAS A F D, FERNÁNDEZ J M, ZULETA T J J.

- Evaluation of a closed-loop intravenous total anesthesia delivery system with BIS monitoring compared to an open-loop target-controlled infusion (TCI) system: Randomized controlled clinical trial [J]. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 2019, 47(2): 84-91.
- [13] GELB A W, MORRISS W W, JOHNSON W, et al. World health organization-world federation of societies of anaesthesiologists (WHO-WFSA) international standards for a safe practice of anesthesia[J]. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésic*, 2018, 65(6): 698-708.
- [14] ANDERSON B J, BAGSHAW O. Practicalities of total intravenous anesthesia and target-controlled infusion in children [J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(1): 164-185.
- [15] 徐国政,宋爱国,高翔,等.基于焦虑情绪与混杂控制的机器人辅助临床康复实验[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(10): 2364-2372.
- [16] COPOT D, NECKEBROEK M, IONESCU C M. Hypnosis regulation in presence of saturation, surgical stimulation and additional bolus infusion[J]. *IFAC-PapersOnLine*, 2018, 51(4): 84-89.
- [17] BAILEY J M, HADDAD W M. Drug dosing control in clinical pharmacology[J]. *IEEE Control Systems Magazine*, 2005, 25(2): 35-51.
- [18] NAȘCU I, OBERDIECK R, PISTIKOPOULOS E N. Explicit hybrid model predictive control strategies for intravenous anaesthesia[J]. *Computers & Chemical Engineering*, 2017, 106: 814-825.
- [19] GIUSEPPE S, MARINA D, RUI, et al. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: A consideration of the pros and cons[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2017, 29(4): 591-597.
- [20] MERIGO L, BESCHI M, PADULA F, et al. Event-based control of depth of hypnosis in anesthesia[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2017, 147: 63-83.
- [21] 周向阳,时延君.惯性稳定平台单神经元/PID自适应复合控制与参数优化[J]. *仪器仪表学报*, 2019, 40(11): 189-196.
- [22] 张小翠,孔令宁.基于自适应 PID 控制的液压张紧装置稳定性优化设计[J]. *国外电子测量技术*, 2021, 40(6): 100-103.
- [23] 张涵,刘铁军,刘波,等.遗传优化 PID 整定算法在阀门定位器中的应用[J]. *电子测量与仪器学报*, 2021, 35(11): 215-222.
- [24] RUBINSTEIN R Y, KROESE D P. *Simulation and the Monte Carlo method* [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016.
- [25] ANDERSON B J. Pharmacology of paediatric total intravenous anaesthesia [J]. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 2013, 41(3): 205-214.

作者简介

刘达阳,硕士研究生,主要研究方向为信息物理系统、自动化控制。

E-mail: 2111905017@mail2.gdut.edu.cn

张立臣,教授,博士,主要研究方向为信息物理系统、并行处理与实时系统、分布式系统。

E-mail: lchzhang@gdut.edu.cn