

應用概率優化方法於中草藥的研發--(2) 模擬例子

Application of Probabilistic Optimization for Chinese Herb Research and Development--(2) An Imitated Example (四物湯)

吳爾融 (Erh-Rong Wu, Ph. D., P.E.)

erwu@excite.com

(1) 以四物湯為例之簡介 (Select Four-Major-Herbs Combination as An Example):

四物湯是依中國漢代張仲景之醫藥經典”金匱要略”中的膠艾湯減去阿膠、艾葉及甘草而成，主要成分有當歸、熟地、白芍及川芎，其功能以中醫術語而言可以滋陰補血與調經止痛，是婦科名藥。各單味藥的劑量，最先是等量，後來依各單味藥於複方中的重要性，即所謂“君、臣、佐、使”的觀念，而把熟地與當歸的劑量增加。現在典型的單方分配量是：熟地(12g)，當歸(10g)，白芍(9g)，川芎(6g)。若以傳統的煮藥方式提取四物湯的有效成分，則除了各單方的劑量外，煮藥的溫度與時間亦將影響有效成分的釋出。此複方的重要功能是補血，所以其藥效與人體內的紅血球的數量有關，紅血球的數量可當做藥效的量化指標。因為上述因素皆存在先天性的變異(Inherited Variation)，而導致藥效不穩定，因此找出一組上述因素的組合，其藥效不但達到預定值，而且具有最高的穩定性，這是優化模型(Robust Design Model)的主要課題。本文模擬例子中，我們將選擇各單方的劑量加上溫度與時間為主要的輸入變數，換言之，單方劑量是原料變數，而煮藥的溫度與時間則是運作程序的變數。我們知道，紅血球不夠就是貧血，而紅血球過多則會有臉紅頭暈的症狀，所以優化程序的目標是找到可使病人的紅血球數量 (RBC) 達到預定指標與具有最高的藥效穩定性之四物湯劑。

(2) 建立優化設計模型 (Establish Robust Design Model)

下列簡圖展示優化設計模型：



從此圖可看出在優化設計的運作中，有一很重要的項目，就是藥效模擬方程式，此方程式提供 6 個自變函數與紅血球數目的關係，此關係將採取臨床實驗數值及應用統計學的多元回歸(Multiple Regression)方法以建立。

(3) 建立藥效模擬方程式 (Formulation of Pseudo Analytical Equation)

我們先設定一些數學代號：

X_{1j} , X_{2j} , X_{3j} , X_{4j} , X_{5j} , X_{6j} 代表 6 個自變數，即分別代表熟地、當歸、白芍、川芎的劑量及煮藥的溫度與時間。腳註的第二指標數 j 代表實驗次數。另以 Y_j 代表第 j 次實驗算出的紅血球數(RBC)。實驗可依(Design of Experiment, DOE)。模擬的例子設定於下列表中變數的數量，此表中數字提供 $j=1$ 到 6 模擬實驗所得的數據。

表一· 模擬變數值

Y_j	X_{1j}	X_{2j}	X_{3j}	X_{4j}	X_{5j}	X_{6j}
$4.0 \times 10^6 / \text{mm}^3$	11.5g	12.7g	8.3g	8.8g	215 F	45 min
4.5×10^6	12.6	11.8	9.2	7.9	219	55.8
4.9×10^6	13.8	10.9	8.7	8.6	224	47.5
5.8×10^6	14.3	11.9	9.45	9.2	226	43.7
4.1×10^6	12.3	12.9	7.8	8.75	218	42.9
3.8×10^6	11.2	10.3	8.9	7.25	235	41.9

我們的目標是利用多元回歸方法(Multi Regression Method)來建立 Y 與 X 之關係：

$$Y = f(X_i) \quad i = 1, 2, 3, 4, 5, 6 \text{ 代表自變數的指數}$$

此關係將符合最小偏差平方和之條件 (Least Square Sum of Deviation)。表中的數字因物理單位不同，數值相差很大，我們將應用變數轉換(Transformation)，把所有變數無量正規化(Dimensionless Normalization)。應用平均值將所有變數轉換成：

$$X'_i = X_i / X_{i,m}; \quad Y' = Y / Y_m$$

式中 $X_{i,m}$ 是 X_i 之平均值，即 $X_{i,m} = (X_{i1} + X_{i2} + X_{i3} + X_{i4} + X_{i5} + X_{i6}) / 6$ 與 $Y_m = (Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + Y_5 + Y_6) / 6$ 。表一數值轉換成如表二所示。

表二· 無量化模擬變數值

Y'_j	X'_{1j}	X'_{2j}	X'_{3j}	X'_{4j}	X'_{5j}	X'_{6j}
0.886	0.911	1.081	0.951	1.046	0.965	0.976
0.996	0.999	1.004	1.054	0.939	0.983	1.21
1.085	1.094	0.928	0.997	1.022	1.005	1.03
1.284	1.133	1.013	1.083	1.093	1.014	0.947
0.908	0.975	1.098	0.894	1.04	0.978	0.930
0.841	0.888	0.877	1.02	0.861	1.055	0.908

經過變數轉換後，即可用多元回歸方法求得Y與X之關係，也就是模擬藥效方程式。為方便讀者檢驗，本例題只求如下之線性回歸方程式：

$$Y' = 4.488 + 3.918 X'_1 - 2.196 X'_2 + 0.279 X'_3 - 0.107 X'_4 - 4.231 X'_5 - 1.171 X'_6$$

有此模擬藥效方程式，就可依指定的紅血球數量而建立目標函數(Limit-State Function)：

$$G(X'_i) = \text{RCB (required)} - Y'$$

此 Limit-State Function 即可應用 PredictionProbe 的軟體 UNIPASS 進行優化設計運算。

(4) 優化設計運算結果 (Results of Robust Design Calculation)

應用UNIPASS優化設計程式，輸入上述目標函數 (Limit-State Function)，並將自變數換成隨機變數(Random Variables)。我們把要求的紅血球數量，RCB (required)，設定為 $5.0 \times 10^6/\text{mm}^3$ ，所有隨機變數設定為正規分佈函數(Normal Distribution Function)，其平均值(Mean Value)設定為以設計範圍為上下限的均勻分佈函數(Uniform Distribution Function)，此外隨機變數之偏差係數(Coefficient of Variation, COV) 設定為 0.05。優化設計結果(Robust Point)如下所列：

紅血球數量：	$5.0 \times 10^6/\text{mm}^3$
熟地	13.28g
當歸	11.89g
白芍	8.95g
川芎	8.74g
溫度	221.72F
時間	48.49 min.

這一組合是所有可達到 $5.0 \times 10^6/\text{mm}^3$ 紅血球數量藥效的四物湯劑中藥效最穩定性的一組，也就是說這一組四物湯劑最沒受到設計變量之先天性變易的影響(Minimum Sensitive to Inherited Variations)。

(5) 結論 (Conclusion)

優化設計(Robust Design)可在很多變數(Random Variables)、非正規分佈函數(Non-normal Distributions)、非線性目標函數(Non-linear Limit-State Function)的條件下，快速地找到符合指標的設計點(Robust Point)，此點所示的設計組合受變量之先天性變易的影響最小(Minimum Sensitive to Inherited Variations of Random Variables)，亦即最穩定，這對研發新藥或其他類似的新產品，可以發揮有效的協助功能，使研發的費用降低及省時。