

DOI:10.61189/528667vzkwua

· 论 著 ·

基于专家系统和神经常微分方程的延迟混合模型构建

徐成喜¹, 张 健¹, 姚佳烽^{2*}

1. 苏州健通医疗科技有限公司, 苏州 215300

2. 南京航空航天大学, 南京 210016

[摘要] 机器学习(machine learning, ML)模型往往依赖于大规模的训练数据集,且在解释潜在变量方面存在不足。该文提出的创新性延迟潜在混合模型(delayed latent hybridization model, DLHM)引入了分段常数延迟(piecewise-constant delays, PCDs)机制,以模拟药理学及疾病进展过程中不可避免的延迟现象。通过融入延迟机制,该研究在动态系统建模设计中加入了高层次的专家知识(即延迟),旨在提升模型在预测药理动态和疾病进展方面的性能,进而增强模型对患者的可解释性和沟通效率。研究表明,延迟潜在混合模型在疾病进展预测任务中显示出了优化的预测可靠性与一致性。该文利用 COVID-19 患者的合成数据对模型性能进行了验证,标志着在考虑延迟效应和专家知识的生物科学建模领域取得了显著进步。

[关键词] 机器学习;延迟潜在混合模型;分段常数延迟;疾病进展预测

[中图分类号] R318 **[文献标志码]** A

Delayed hybrid model construction based on expert system and neural ordinary differential equation

XU Chengxi¹, ZHANG Jian¹, YAO Jiafeng^{2*}

1. Kaonter Medical Technology Co. Ltd, Suzhou 215300, Jiangsu, China

2. Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, Jiangsu, China

[Abstract] Machine learning (ML) models often require large training datasets and lack the interpretability of latent variables. This novel delayed latent hybridization model (DLHM) incorporates piecewise-constant delays (PCDs) to model delays that are inevitably present in pharmacology and disease progression, a feature missing in existing approaches that leverage expert knowledge. By incorporating delays, we contributed a high-level expert knowledge in the design of dynamic systems modeling, which enhanced performance in predicting pharmacological and disease progression dynamics and aims to improve interpretability and communication to patients. Our findings indicate that DLHM demonstrates improved predictive reliability and congruence with the disease progression prediction task. The paper validates the model's performance using synthetic data from COVID-19 patients, offering a significant advancement in biosciences modeling with delayed effects and expert knowledge.

[Key Words] machine learning; delayed latent hybridization model; piecewise-constant delays; disease progression prediction

动态系统在刺激输入下的演变估计是多个学科领域面临的关键难题之一。众多机器学习(machine learning, ML)方法已能够基于观察到的数据通过直接构建动态系统及优化函数来提取潜在变量空间中的特征,从而获得强大的预测能力。然而,这些 ML 方法同样存在局限性,其需要大规模训练数据集才能构建模型,更无法解释学习的潜在变量与已知领域知识中变量之间的关系,尤其在医疗保健领域,这一点显得尤为重要。

为解决上述问题,众多研究者^[1-5]尝试将专家知识嵌入纯 ML 模型之中,期望能够提升预测性能,并增加模型的可解释性。Qian 等^[1]将给定的药理

模型嵌入神经常微分方程(neural ordinary differential equations, NODEs)系统,构建潜在混合模型(latent hybridisation model, LHM),并用合成数据和 COVID-19 患者实际的重症监护数据对其进行评估。结果显示,相较于原始药理模型(Expert)、潜在神经常微分方程(LNODE)、残差模型(Residual)^[2-3]以及 Expert 和 NODE 的集成模型^[4-5],LHM 展现出最佳的整体性能。

然而, Qian 等^[1]构建的 LHM 中忽略了一个重要属性——延迟效应。尽管其假设了完整性,但在更广泛的动态系统,特别是生命科学中,延迟效应是固有存在的。目前,已经将延迟效应通过时滞微分

[收稿日期] 2024-03-08

[接受日期] 2024-03-25

[作者简介] 徐成喜, 博士, 高级工程师. E-mail: charles@kaonter.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 17715275835, E-mail: jiaf.yao@nuaa.edu.cn

方程(delay differential equations, DDEs)纳入流行病学^[6-7]、免疫学^[8-9]、HIV 病理^[10-11]、生理学^[12-13]及疗效估计^[14]等领域的系统建模中。相较于未考虑延迟效应的 ODE 建模, DDEs 为生物系统的动态分析提供了更灵活的数学框架, 增加与特定生物过程特征的吻合度, 提高预测结果的可靠性^[15]。

本研究基于 Qian 等^[1]构建的 LHM, 融合延迟效应, 以分段常数延迟 (piecewise constant decay, PCDs)^[16-18]的形式, 更精确地模拟药理学和疾病进展中的延迟效应。基于 PCDs 的不连续特性, 该延迟潜在混合模型 (delayed latent hybridisation model, DLHM) 的性能较 Qian 等^[1]构建 LHM 有所提升, 即能更为精准地预测药理学与疾病进展。

1 问题形式

本研究旨在引入延迟效应, 对 Qian 等^[1]构建的 LHM 进行优化, 从而能够对一定数量的住院患者集合 $[N]=\{1, \dots, N\}$ 在规定时间内 $[0, T]$ 内的疾病进展进行精准预测。问题形式与参数设置参考 Qian 等^[1]研究。

用一系列可观测的生理变量 $x_i(t) \in R^D, D \in N^+$ 来刻画每位患者 i 的健康状况; 将生理变量的实测值与其真实值区别开, 即:

$$y_i(t) = x_i(t) + \varepsilon_{it} \quad (1)$$

其中, 测量误差通过独立项 ε_{it} 进行建模。

假定 ε_{it} 服从正态分布 $N(0, \sigma_i^2)$ 。对每位患者进行测量的时间表示为 $J_i = \{t_{i1}, t_{i2}\}$ 。患者接受的治疗为 $a_i(t) \in R^A, A \in N^+$ 。 $a_i(t)$ 包括连续治疗 (例如静脉注射药物) 和离散治疗 (例如手术干预), 其效果可能是立竿见影的, 也可能有固有的延迟。

分别以 $A_i[t_1, t_2] = a_i(t) | t_1 \leq t \leq t_2$ 和 $y_i[t_1, t_2] = \{y_i(t) | t_1 \leq t \leq t_2, t \in J_i\}$ 表示 $[t_1, t_2]$ 时间段内的治疗方案和检验结果。本研究模型能够在当前时刻 t , 在给定检测结果 $y_i[0, t]$ 和 $A_i[0, t]$ 治疗史的情况下, 在未来治疗 $A_i[t_0, T]$ 的计划下对未来检测结果 $y_i[t_0, T]$ 进行预测:

$$P(y_i[t_1, T] | \frac{y_i[0, t_0], A_i[0, t_0]}{\text{历史观察}}, \frac{A_i[t_0, T]}{\text{治疗计划}}) \quad (2)$$

这种分布的成功建模将使我们能够计算点估计以及不确定性区间。临床医生掌握这些不确定的信息对于为患者做出风险与收益权衡至关重要, 同时加强与患者就治疗方案的沟通。

2 相关理论基础

2.1 模型基础 Qian 等^[1]采用 ODE 网络^[19]构建了 1

种 LHM, 将机器学习模型和专家知识相融合, 显示出良好预测性能。然而, Qian 等^[1]构建的 LHM 仅能够描述自封闭的动态系统, 这意味着专家变量的变化率 $\dot{z}^e(t)$ 完全依赖于专家变量 $z^e(t)$ 的当前值及当下治疗 $a(t)$, 导致该模型仅适用于单一身体系统或数个密切相关的系统之内^[20]。

2.2 生物学延迟效应 多数生物学过程中均存在时滞现象。DDEs 通常用于许多生物科学系统的数值分析中, 以模拟系统固有的延迟。与仅使用 ODE 相比, DDEs 为生物系统的动力学分析提供了更灵活的数学框架; 此外, DDEs 还增加与特定生物过程特征的吻合度, 提高预测结果的可靠性。本研究试图将延迟效应以分段常数延迟^[16-18]的形式融入 LHM, 以扩展其应用范畴, 更好地建模药理学和疾病进展中的延迟现象。

2.3 神经延迟微分方程 在 NODEs^[21]的基础上, Zhu 等引入了神经延迟微分方程 (neural delay differential equations, NDDEs), 其能够更好地模拟低维相空间中相互交叉的轨迹的延迟动力学。这些混沌行为也普遍存在于许多生物科学系统中, 通常认为生物模型中延迟效应的存在是周期振荡和不稳定性等非平稳现象的强有力来源。

为了进一步改进针对自然存在的延迟效应和混沌行为的动态系统的建模, 神经分段常数延迟微分方程 (neural piecewise-constant delay differential equations, NPCDDEs)^[22-23]将 PCDs^[16-18]整合到 NODEs^[21]的框架中。由于 PCDs 的不连续特性, 使 NPCDDEs^[22]在模拟复杂动态中展示了更高的灵活性, 包括跳跃导数和低维空间中的演化, 从而进一步提高了系统在振荡和混沌方面的性能表现。

3 模型构建

3.1 延迟药理学模型 本研究在 Qian 等^[1]基础上做了扩展, 通过一系列 ODEs 来表达专家变量的动态规律:

$$\dot{z}^e(t) = f^e(z^e(t), a(t), z^e(t-\tau), a(t-\tau); \theta^e) \quad (3)$$

其中, 我们用 $z^e(t) \in R^E$ 表示专家变量 (包括一系列生理过程, 如免疫激活), $\dot{z}^e(t)$ 表示 z^e 的时间导数。函数形式明确为 $f^e: R^E \times R^A \rightarrow R^E$, 但未知参数 θ^e (例如, 系数) 需要根据数据估计。

3.2 延迟潜在混合模型 药理学模型通常在实验室中开发和校准, 专家变量可以直接测量。但在临床实践中, 专家变量难以实时观测, 因此必须建立专家变量 $z^e(t)$ 和临床测量值 $y(t)$ 之间的联系。为此, 本研究引入额外的潜在变量 $z^m(t) \in R^M$, 并假设

潜在变量 z^e 、 z^m 与可观测的生理变量 $x(t)$ 之间存在以下关系:

$$x(t) = g(z^e(t), z^m(t), a(t), z^e(t-\tau), z^m(t-\tau), a(t-\tau); \gamma) \quad (4)$$

其中, 函数 $g: R^{E \times M \times A} \rightarrow R^D$ 是 1 个权重为 γ 的神经网络, 将潜在空间映射到生理空间。

此外, 本研究还假设潜在变量 $z^m(t)$ 的动态遵循由 $z^m(t)$ 、 $a(t)$ 和 $z^e(t)$ 、和控制的一组 ODEs。

$$z^m(t) = f^m(z^m(t), z^e(t), a(t)z^e(t-\tau), z^m(t-\tau), a(t-\tau); \theta^m) \quad (5)$$

其中, 函数 $f^m: R^{E \times M \times A} \rightarrow R^M$ 是 1 个权重为 θ^m 的神经网络。

方程(3) ~ (5)指定了 LHM 的动态。方便起见, 将所有潜在变量的向量写作 $z(t) = [z^e(t)z^m(t)]$, 将所有系数的集合写作 $\theta = (\theta^e, \theta^m, \gamma, \sigma)$ 。

必须注意, 方程(3)构建的系统并不总存在唯一全局解。在实践中, 药理学模型足够良好以至于全局解存在且是唯一的。

系数 θ 可根据数据训练获得, 然而, 患者的初始状态 $z^e(0)$ 仍然未知。初始状态的变化反映了患者群体的异质性。如果已知 θ 和 $z^e(0)$, 给定治疗的整个轨迹可以(数值上)计算。本研究假设噪声/误差 ε_i 是独立的, 得到

$$y_i[t_0, T] y_i[0, T_0] | z_i(0), A_i[t_0, T], \theta, \forall t_0 < T \quad (6)$$

然而, 因为初始状态未知, 它必须从测量值 $y_i(t)$ 中训练。

如果省略专家变量, DLHM 将简化为 NPCDDEM^[22]。前人的研究^[1-5]结果显示, 纳入专家先验知识是可取的, 能够改善动态系统模型的性能。此外, 本研究引入延迟效应的方法是 1 种在模型设计中添加关于动态系统的高级先验信息的形式。

4 模型训练和预测

本研究直接采用摊余变分推断(amortized variational inference, AVI)进行模型训练, 以便在引入延迟效应与未引入延迟效应的模型之间进行公平比较。具体细节见附录。

5 结 果

5.1 数据集 本研究延用了 Qian 等^[1]使用的数据集, 生成了变量数 $D = 20$ 的数据集 x , 并根据 x 中的变量数量, 将未建模状态设置为 $M = D/10 = 2$, 专家变量数设置为 5 ($E = 5$)。根据 COVID-19 患者的中位住院时间^[24], 设置时间范围 $T = 14$ d。之后, 独立生成数据集中的数据点。

5.2 模型预测 本研究基于 Qian 等^[1]使用的 5 种药理学模型, 包括潜在 NODE 模型(Neural)、原始药理学模型 (Expert)、Expert 与 NODE 混合模型 (Ensemble)、残差模型(Residual)和 Qian 等^[1]构建的 LHM (Hybrid), 在各模型中融合延迟效应构建 DLHM, 并用其预测 COVID-19 患者接收单次地塞米松治疗的结果。预测条件为每位患者 i 接受 1 次治疗, 剂量 $d_i \sim [0, 10]$ mg, 时间 $S_i \sim [0, 14]$ d。

5.3 性能比较 由于时间和计算资源的限制, 本研究使用 Qian^[1]等代码库中发布的性能数据, 并只在超参数设置(附录 A.4.2)与 Qian 等^[1]相同时运行其使用的实验, 共预测 310 个样本。比较预测的均方根误差(root mean squared error, RMSE)和连续分级概率评分 (continuous ranked probability score, CRPS), 以评估融合延迟效应后的 DLHM 模型与 Qian 等^[1]构建的 LHM 间的性能。

5.4 实验结果与分析 研究结果(图 1)显示: 与 Qian 等^[1]发布的性能数据相比, 在融合延迟效应后, Neural、Expert、Ensemble 和 Residual 模型的 RMSE 和 CPRS 均有所下降, 提示 DLHM 的性能得到显著提升, 超过了在相同训练设置和机器上训练的潜在混合模型(见附录 A.4.2)。用与我们相同的设置运行 Hybrid 模型后, 其 RMSE 和 CPRS 较均 Qian 等^[1]发布的性能数据有所上升, 这可能是因为 Hybrid 直接平均输出空间中的预测, 而不是推断潜在空间中的潜在变量, 与在预测过程中考虑潜在变量的其他模型(如 LHM)相比, 其性能受到限制。但融合延迟因素后, Hybrid 模型的 RMSE 和 CPRS 较相同设置运行下有所下降。

本研究验证了 DLHM 在预测 COVID-19 患者接受地塞米松治疗后的疾病进展方面的有效性。研究结果强调了在疾病进展和药理动态预测模型中融合延迟因素的重要性。DLHM 模型相较于未考虑延迟因素的其他模型, 在预测准确性和一致性方面展示了显著优势。此外, 本研究证实了考虑治疗效应的时间延迟可以显著提升模型性能, 为未来在此领域的研究提供了新的方向和思路。

6 未来工作

随着我们对延迟因素在预测模型中作用的深入了解, 我们未来将集中于探索这些因素在广泛疾病和治疗响应模型中的应用。我们将扩展研究范围, 不局限于 COVID-19, 而是包括临床实践中常见和罕见疾病的进展及药理响应, 以强调在构建预测模型时融合延迟因素的重要性。

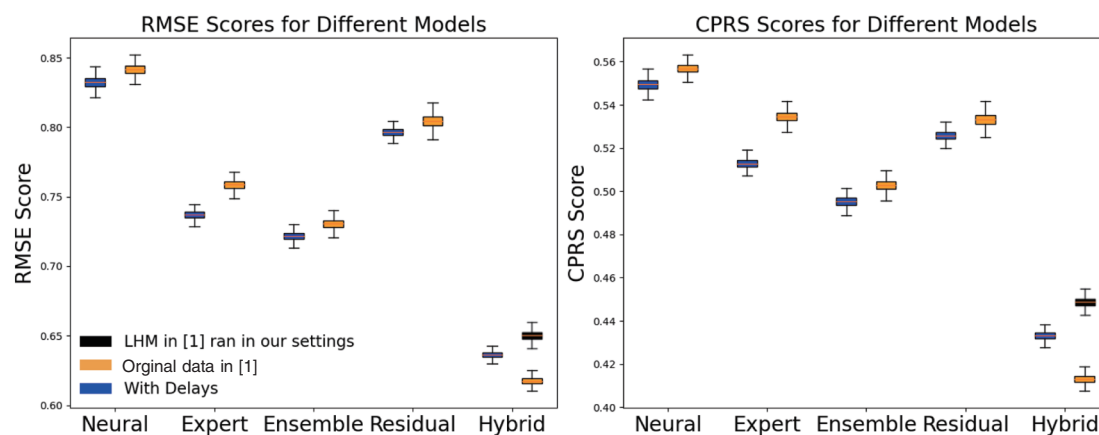


图 1 不同模型的预测性能 ($t_0 = 5$, $\sigma = 0.2$)

A: 不同模型的 RMSE; B: 不同模型的 CPRS。RMSE: 均方根误差; CPRS: 连续分级概率评分。

6.1 数据资源的多元化 利用全球多个数据库的数据,包括中国的电子医疗记录系统,美国国家生物技术信息中心(NCBI)公共数据库、欧洲生物信息研究所(EBI)数据库及其他国家和地区的健康记录数据库。这些数据库提供了从罕见疾病到常见病的广泛数据,可以在更多样化的数据集上测试和验证研究模型,确保其普适性和可靠性;此外,能够帮助更准确地捕捉不同人群和疾病特征,验证延迟模型在广泛疾病情境下的适用性和有效性。

6.2 方法学的创新 我们将探索新的 ODE 形式,包括神经拉普拉斯模型^[25],以及连续时间变换器(ContiFormer)^[26-27]等创新模型结构,期望能够更深入地理解和模拟疾病进展和药理动态中的延迟效应,特别是对于那些具有复杂历史依赖性的生物系统。

6.3 跨疾病领域的应用 验证融合延迟因素在疾病模型中的预测性能,覆盖心血管疾病、癌症、神经系统疾病等多个领域,以提升模型的普适性和准确性,为临床决策提供强有力的支持。

本研究首次在专家系统和纯 ML 结合的模型中融合延迟因素,构建了融合延迟因素的疾病进展和药理动态预测模型,并证实了延迟因素在疾病进展和药理动态预测模型中的重要。这不仅将推动预测模型技术的发展,还可促进模型在实际临床环境中的应用,为全球患者提供更准确、更个性化的治疗方案。

伦理声明 本研究延用了 Qian 等^[1]使用的数据集,严格按照数据保护法规处理和存储个人数据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献 徐成喜:项目负责人,负责研究的概念设计和研究方案的制定、数据分析、论文初稿撰写和稿件审阅。张健:数据分析、论文图表设计、写作和修订。姚佳烽:数据分

析、结果解释、论文审阅和校对。

参考文献

- [1] QIAN Z Z, ZAME W R, FLEUREN L M, et al. Integrating expert ODEs into neural ODEs: pharmacology and disease progression [EB/OL]. (2021-06-05) [2024-01-02]. <http://arxiv.org/abs/2106.02875>.
- [2] LIU D H, WANG Y. Multi-fidelity physics-constrained neural network and its application in materials modeling [J]. J Mech Des, 2019, 141(12): 121403.
- [3] WANG J X, WU J L, XIAO H. Physics-informed machine learning approach for reconstructing Reynolds stress modeling discrepancies based on DNS data [J]. Phys Rev Fluids, 2017, 2(3): 034603.
- [4] XU T F, VALOCCHI A J. Data-driven methods to improve baseflow prediction of a regional groundwater model[J]. Comput Geosci, 2015, 85(PB): 124-136.
- [5] YAO K, HERR J E, TOTH D W, et al. The TensorMol-0.1 model chemistry: a neural network augmented with long-range physics[J]. Chem Sci, 2018, 9(8): 2261-2269.
- [6] HETHCOTE H W, LEWIS M A, VAN DEN DRIESSCHE P. An epidemiological model with a delay and a nonlinear incidence rate[J]. J Math Biol, 1989, 27(1): 49-64.
- [7] HETHCOTE H W, VAN DEN DRIESSCHE P. An SIS epidemic model with variable population size and a delay[J]. J Math Biol, 1995, 34(2): 177-194.
- [8] SHAMPIRE L F. Quadrature and runge-kutta formulas [J]. Appl Math Comput, 1976, 2(2): 161-171.
- [9] MARCHUK G I. Mathematical modelling of immune response in infectious diseases[M]. Dordrecht: Springer Netherlands, 1997.
- [10] NELSON P W, MURRAY J D, PERELSON A S. A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay [J]. Math Biosci, 2000, 163(2): 201-215.
- [11] PAWELEK K A, LIU S Q, PAHLEVANI F, et al. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data [J]. Math Biosci, 2012, 235(1): 98-109.

- [12] MACKEY M C, GLASS L. Oscillation and chaos in physiological control systems[J]. *Science*, 1977, 197(4300): 287–289.
- [13] YUAN J L, WANG L, ZHANG X, et al. Parameter identification for a nonlinear enzyme-catalytic dynamic system with time-delays[J]. *J Glob Optim*, 2015, 62(4): 791–810.
- [14] HOLFORD N. Pharmacodynamic principles and the time course of delayed and cumulative drug effects [J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2018, 26(2): 56–59.
- [15] BOCHAROV G A, RIHAN F A. Numerical modelling in biosciences using delay differential equations [J]. *J Comput Appl Math*, 2000, 125(1/2): 183–199.
- [16] COOKE K L, WIENER J. A survey of differential equations with piecewise continuous arguments [M]//*Lecture Notes in Mathematics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1991: 1–15.
- [17] CARVALHO L A V, COOKE K L. A nonlinear equation with piecewise continuous argument [J]. *Differential Integral Equations*, 1988, 1(3): 359–367.
- [18] JAYASREE K N, DEO S G. On piecewise constant delay differential equations[J]. *Math Anal Appl*, 1992, 169(1): 55–69.
- [19] CHEN R T Q, RUBANOVA Y, BETTENCOURT J, et al. Neural ordinary differential equations[EB/OL]. (2018–06–19) [2024–01–02]. <http://arxiv.org/abs/1806.07366>.
- [20] DANHOF M. Systems pharmacology-towards the modeling of network interactions[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 94: 4–14.
- [21] ZHU Q X, GUO Y, LIN W. Neural delay differential equations [EB/OL]. (2021–02–22) [2024–01–02]. <http://arxiv.org/abs/2102.10801>.
- [22] ZHU Q X, SHEN Y F, LI D S, et al. Neural piecewise-constant delay differential equations [J]. *Proc AAAI Conf Artif Intell*, 2022, 36(8): 9242–9250.
- [23] JI X, MOLNÁR T G, AVEDISOV S S, et al. Feed-forward neural network with trainable delay [C]. *2nd Conference on Learning for Dynamics and Control*, 2020.
- [24] REES E M, NIGHTINGALE E S, JAFARI Y, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 270.
- [25] HOLT S, QIAN Z Z, VAN DER SCHAAR M. Neural Laplace: learning diverse classes of differential equations in the Laplace domain [EB/OL]. (2022–06–10) [2024–01–02]. <http://arxiv.org/abs/2206.04843>.
- [26] CHEN Y Q, REN K, WANG Y S, et al. ContiFormer: continuous-time transformer for irregular time series modeling [EB/OL]. (2024–02–16) [2024–01–02]. <http://arxiv.org/abs/2402.10635>.
- [27] VASWANI A, SHAZEER N, PARMAR N, et al. Attention is all you need [EB/OL]. (2017–06–12) [2024–01–02]. <http://arxiv.org/abs/1706.03762>.
- [28] KHADER S A, DIVANGAHI M, HANEKOM W, et al. Targeting innate immunity for tuberculosis vaccination [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9): 3482–3491.
- [29] KRAMER W G, LEWIS R P, COBB T C, et al. Pharmacokinetics of digoxin: comparison of a two- and a three-compartment model in man [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1974, 2(4): 299–312.
- [30] METZLER C M. Usefulness of the two-compartment open model in pharmacokinetics[J]. *J Am Stat Assoc*, 1971, 66: 49–53.
- [31] National Institutes of Health. Therapeutic management of hospitalized adults with COVID-19 [EB/OL]. (2021–05–26) [2024–01–02]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>.
- [32] KINGMA D P, WELING M. Auto-encoding variational bayes [EB/OL]. (2013–12–20) [2024–01–02]. <https://arxiv.org/abs/1312.6114>.
- [33] HIGGINS I, MATTHEY L, PAL A, et al. Beta-VAE: learning basic visual concepts with a constrained variational framework [C]. *International Conference Learning Representations 2017*, 2022.
- [34] HOLFORD N, HEO Y A, ANDERSON B. A pharmacokinetic standard for babies and adults[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 2941–2952.
- [35] LEE M D, VANPAEMEL W. Determining informative priors for cognitive models [J]. *Psychon Bull Rev*, 2018, 25 (1): 114–127.
- [36] KATZUNG B G, MASTERS S B, TREVOR A J. Basic & clinical pharmacology 12th edition[M]. Mc-Graw Hill Medical, 2013.
- [37] ZHANG C, BÜTEPAGE J, KJELLSTRÖM H, et al. Advances in variational inference[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2019, 41(8): 2008–2026.
- [38] RUBANOVA Y, CHEN R T Q, DUVENAUD D K. Latent ordinary differential equations for irregularly-sampled time series[C]. *Neural Information Processing Systems*, 2019.

引用本文

徐成喜, 张 健, 姚佳烽. 基于专家系统和神经常微分方程的延迟混合模型构建[J]. 元宇宙医学, 2024, 1(1):59–65.
XU C X, ZHANG J, YAO J F. Delayed hybrid model based on expert system and neural ordinary differential equation [J]. *Metaverse Med*, 2024, 1(1):59–65.

附录

A.1 地塞米松的药理学模型

我们使用的专家常微分方程 (ODE) 改编自 Kasia 等^[17]。它涉及 5 个专家变量 z_1 至 z_5 (为简洁起见省略上标 e)。 z_1 代表对病毒感染的天然免疫反应 (在实验室中使用 I 型干扰素测量^[28])。 z_2 和 z_3 分别代表肺组织和血浆中地塞米松的浓度。 z_4 代表病毒载量, z_5 代表适应性免疫反应 (在实验室中使用细胞毒性 T 细胞测量)。

描述这些变量的专家模型基于专业知识和实验室实验开发。首先,免疫反应和病毒复制被建模为:

$$\begin{aligned}\dot{z}_1 &= k_{IR} \cdot z_4 + k_{IP} \cdot z_4 \cdot z_1 - k_0 \cdot z_1 + \frac{E_{\max} \cdot z_1^{hp}}{EC_{50}^{hp} + z_1^{hp}} \\ &\quad - k_{Dex} \cdot z_1 \cdot z_2 \\ \dot{z}_4 &= k_{DP} \cdot z_4 - k_{IR} \cdot z_4 \cdot z_1 - k_{DC} \cdot z_4 \cdot z_5^{hc} \\ \dot{z}_5 &= k_1 \cdot z_1\end{aligned}$$

$\dot{z}_1$ 计算了对病毒的初始免疫反应、生理正反馈、免疫细胞死亡、病理正反馈以及地塞米松的效果^[17]。 $\dot{z}_4$ 计算了病毒复制以及先天和适应性免疫系统对病毒的影响。 $\dot{z}_5$ 捕获了由天然免疫反应触发的适应性免疫反应。未知系数 k_{IR} 、 k_{IP} 、 k_0 、 $E_{\max}$ 、 h_p 、 k_{Dex} 、 k_{DP} 、 k_{IR} 、 k_{DC} 、 h_c 是正实数。

地塞米松的浓度 (z_2, z_3) 由一个标准的双室药代动力学模型^[29-30]描述:

$$\begin{aligned}\dot{z}_2 &= -k_2 \cdot z_2 + k_3 \cdot z_3 \\ \dot{z}_3 &= -k_3 \cdot z_3\end{aligned}$$

系数 k_2, k_3 是正实数。在文献^[22]中,通常假设在 $t = 0$ 时给予治疗以简化计算,血浆浓度 $z_3(0)$ 对应剂量。由于血浆浓度 z_3 随时间指数衰减,我们可以将其等效地表示为指数之和: $z_3(t) = \sum_i d_i \cdot 1(t > t_i) \cdot \exp(k_3(t_i - t))$, 当剂量 d_i 在时间 t_i 给出, $i \geq 1$ 。函数 I 是一个指示函数。

A.2 独立和信息性先验

初始条件 $z(0)$ 对应于患者进入 ICU 时的状态。由于地塞米松通常在患者 ICU 住院期间使用^[31], 因此入院时其浓度应无限接近于零。因此,我们使用速率 $\lambda = 100$ 的指数分布作为 $z_2(0)$ 和 $z_3(0)$ 的先验。另一方面,不同患者的免疫反应和病毒载量可能存在很大差异。为了允许更多的异质性,我们使用速率 $\lambda = 0.1$ 的指数分布作为 $z_1(0)$ 、 $z_4(0)$ 和 $z_5(0)$ 和的先验。指数分布具有正向作用,可反映专家变量的积极性。

由于观察可能难以准确确定潜在变量 z^e 的确切值 (如出现测量噪声或抽样不规则)。因此,我们使用贝叶斯推断来量化围绕 z^e 的不确定性。在接下来的部分,我们假设患者的初始状态 $z_i(0)$ 独立地从先验分布 $z_i(0) \sim P_0$ 采样。值得注意的两点是:

(1) 独立先验。我们对专家变量 z^e 和潜在变量 z^m 使用独立先验分布,即 $P(z(0)) = P(z^e(0)) \times P(z^m(0))$ 。这保证了中的信息不会重复中的 (任何) 信息,这体现了我们的理念:潜在变量是专家变量的增量。此外,独立先验也常用于贝叶斯潜变量模型,例如变分自动编码器 (VAEs)^[32-33]。

(2) 信息先验。专家变量 $P(z^e(0))$ 的先验分布应反映领域知识。这些知识通常可以从以前的药理学研究中获得^[34]。使用信息丰富的先验往往可以改善潜在变量的估计,特别是在小样本设置中^[35]。此外,专家变量通常取特定范围内的值 (例如 $[0, 10]$ ^[36]), 超出有效范围可能会导致发散。信息先验可以对此类先验知识进行编码以稳定训练。

A.3 通过摊余变分推理进行模型训练和预测

给定训练数据集 $D = \{(y_i[0, T], A_i[0, T])\}_{i \in [N]}$, 我们使用摊余变分推理 (AVI) 来估计全局参数 Θ 和未知初始条件 $z_i(0)$ ^[37]。我们首先学习变分分布来近似后验 $P(z_i(0)|y_i[0, T], A_i[0, T])$ 。按照 AVI^[32, 37] 中的标准,我们使用具有对角协方差矩阵的正态分布作为近似值:

$$Q(z_i(0)|y_i[0, T], A_i[0, T]) = N(\mu_i, \Sigma_i); \mu_i, \Sigma_i = e(y_i[0, T], A_i[0, T]; \phi) \quad (7)$$

参数 μ_i, Σ_i 由推理网络 (也称为编码器) e 和可训练权重 ϕ 生成。当上下文清楚时,我们将方程 (7) 定义的变分分布表示为 Q_ϕ 。全局参数 Θ 和推理网络参数 ϕ 的证据下界 (ELBO) 定义为:

$$ELBO(\Theta, \phi) = E_{z(0) \sim Q_\phi} [\log P(y_i[0, T]|A_i[0, T], z(0), \Theta)] - KL[Q_\phi|P_0]$$

为了计算给定 θ 和 ϕ 的 ELBO,我们对 $z(0) \sim Q_\phi$ 进行采样,并数值求解 ODE 以获得 $z(t)$, $\forall t \in [0, T]$ 。然后,我们使用映射 g 和噪声分布计算内部对数似然函数 [方程 (1) 和 (4)]。最后,我们使用蒙特卡罗采样来评估 KL 散度项: $E_{z(0) \sim Q_\phi} [\log Q_\phi(z(0))] - \log P_0(z(0))$ 。

这是因为信息丰富的先验可能不具有分析性 KL 散度 (与之前的工作中使用的标准正态先验不同^[32, 38])。我们通过随机梯度上升来优化 ELBO,并以端到端的方式联合更新所有参数。

预测过程遵循与上文相同的步骤。对于历史为

$y_i[0, t_0], A_i[0, t_0]$ 的新患者, 我们首先使用经过训练的编码器估计变分后验 Q_ϕ 。根据式(6), 我们可以将式(2)中的目标分布估计为:

$E_{z(0)} \sim Q_{\phi_i} [P(y(t)|z(0), A_i[0, t_0], A_i[t_0, T])], \forall t > t_0$ 其中 $A_i[t_0, T]$ 是未来的治疗计划。外部期望可以通过 Q_ϕ 的蒙特卡罗采样来近似, 内部概率由似然函数给出。

上述训练过程与变分分布和编码器架构的准确选择无关。我们选择正态分布来与之前的工作进行比较^[1]。出于同样的原因, 我们使用反向时间感知 LSTM 编码器。

A.4 模拟研究

A.4.1 数据生成细节 我们生成了各种数据集来评估不同场景下的模型性能。为了评估临床测量的数量如何影响性能, 我们生成了 $D = 20, 40$ 或 80 个可测量生理变量 x 的数据集。对于药理学模型, 我们使用附录 A.1 中提供的模型, 其中涉及 5 个相互关联的变量 ($E = 5$)。我们设置系数 $h_p = h_c = 2$, 其余为 1 。

对于每个数据集, 我们根据观察到的生理变量的数量将未建模状态的数量分别设置为 $M = D/10 = 2, 4$ 或 8 (为了反映大量的生理变量通常需要大量的未建模状态)。未建模状态由非线性 ODE 控制。

$$z_i^m = \tanh(W_1 z_i^m + W_2 z_i^e)$$

系数矩阵 $W_1 \in R^{M \times M}, W_2 \in R^{M \times M}$ 。对于每个数据集, 我们对这些矩阵中的条目按 $N(0, 1)$ 的分布进行采样。

对于每个患者 i , 其初始条件 $z_i(0)$ 的每个分量

均独立地从速率 $\lambda = 100$ 的指数分布中得出 (此分布也作为先验分布提供给算法)。我们考虑的时间范围为 $T = 14$ d; 这是 COVID-19 患者的中位住院时间^[19]。

每个患者 i 将在某个时间接受剂量为的一次性地塞米松治疗, 其中剂量 $d_i \sim [0, 10]$ mg, 时间 $s_i \sim [0, 14]$ d。

真正的生理变量是由 $x_i = W_3 z_i + W_4 a_i$ 生成。

系数矩阵 $W_3 \in R^{X \times (M+E)}, W_4 \in R^{X \times 1}$ 。对于每个数据集, 这些矩阵中的每个元素都是独立地从 1 个 $N(0, 1)$ 分布中绘制的, 然后乘以 $p = 0.5$ 的伯努利变量, 以便每个矩阵 W_3, W_4 中大约一半的元素为 0 (我们这样做是为了反映每个生理变量仅与某些潜在变量相关的想法)。测量结果表示为 $y_i(t) = x_i(t) + \varepsilon_{it}$, 其中测量噪声按照公式(1), 用独立的正态分布 $\varepsilon_{it} \sim N(0, \sigma^2)$ 来描绘, σ 的取值为 $0.2, 0.4, 0.8$ 。我们首先模拟 $t = 1, 2, \dots, T$ 所有日的测量值, 然后以 0.5 的概率随机移除测量值, 以代表测量是不规律进行的这一事实。

A.4.2 超参数设置 学习率 0.01 ; 批量大小 50 ; 最大迭代次数 400 ; NODE 中的潜变量数目 $Z = 20 + 6$; LHM 中的 ML 潜变量数目 $M = 6$; NODE 中的潜空间维度 2 ; NODE 中的层数 2 ; ODE 求解器 Adams。

A.5 计算资源

模拟是在配备 Nvidia GeoForce RTX 3080Ti GPU 的远程服务器上执行的。所有模拟(包括测试新代码和最终实验)花费了 50 多个小时。

· 消 息 ·



Clinical eHealth 英文杂志简介

在 2024 年的新年钟声敲响之际, *Clinical eHealth* (CEH) 在主编白春学教授、Niels H. Chavannes 教授与其他编委、作者、读者及合作伙伴的支持和帮助下, 学术影响力越来越大, 2023 年 12 月 Cite Score 达到了 7.2。随着国际元宇宙医学协会 (IAMM) 在美国成功注册, CEH 被定为该协会的官方期刊。白春学教授团队的 *Expert consensus on the metaverse in medicine* 仍然受到极大关注, 下载已超过 3 万次, 同时获得 2023 年度科爱杂志社高被引文章之一。

在《元宇宙医学》创刊之际, CEH 团队衷心预祝《元宇宙医学》蒸蒸日上, 与我们一同推动全球元宇宙医疗, 发挥“物联健康, 元医惠众”之重任!

Clinical eHealth 杂志社