

Logratio 变换与 PSO-BP 神经网络在多目标混料设计 药物处方配比优化中的应用*

山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室(030001)

李一汀 乔宇超 王旭春 任家辉 崔宇 赵执扬 刘静 赵瑞青 仇丽霞[△]

【摘要】目的 研究 Logratio 变换、PSO-BP 神经网络及改进非劣分类遗传算法(NSGA-II)在药物处方配比优化中的应用,为药物混料设计的优化问题提供科学、合理的方法。**方法** 针对复方甘草微乳混料试验数据,先对数据进行 Logratio 变换,之后以微乳粒径和有效成分皮肤滞留量两个评价指标为输出构建 PSO-BP 神经网络模型,再以 PSO-BP 为适应度函数采用 NSGA-II 进行多目标寻优,最后将本文优化方案与原文优化方案进行比较。**结果** 以粒径和有效成分皮肤滞留量作为输出的 PSO-BP 神经网络拟合模型的决定系数分别为 $R^2 = 0.97298$ 和 $R^2 = 0.96334$,且与原文使用的 Scheffe 多项式模型相比拟合效果更好。采用 NSGA-II 优化目标函数所得 3、4、6、7、10、11 等方案的复方甘草微乳制备效果均优于原文方案,其中 3 号方案与原文方案相比,微乳粒径减小了 3.02 nm,有效成分皮肤滞留量提高了 18.31 μg 。**结论** 将 Logratio 变换和 PSO-BP 神经网络结合应用于混料设计所得试验数据的模型构建中,并采用 NSGA-II 获得最佳的药物处方配比,理论是可行且合理的。

【关键词】 混料设计 Logratio 变换 PSO-BP 神经网络 改进非劣分类遗传算法

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.01.008

The Application of Logratio Transform and PSO-BP Neural Network in the Optimization of Multi-objective Mixture Design Drug Prescription Ratio

Li Yiting, Qiao Yuchao, Wang Xuchun, et al (Department of Health Statistics, Public Health of School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

【Abstract】Objective In order to provide a scientific and reasonable method for the optimization of drug mix design, the application of PSO-BP neural network modeling after Logratio transformation and nondominated sorting genetic algorithm II (NSGA-II) optimization in the optimization of drug prescription ratio of multi-objective mix design was explored. **Methods** Based on the analysis of experimental data in literature, after Logratio transformation of experimental data of compound glycyrrhiza microemulsion, PSO-BP neural network model was constructed by taking particle size and skin retention of active components as evaluation indexes, and then NSGA-II was adopted for multi-objective optimization of the network. Finally, the optimization scheme in this paper was compared with that in the original paper. **Results** The fitting effect of PSO-BP neural network using particle size and active component skin retention as output is $R^2 = 0.97298$ and $R^2 = 0.96334$, respectively, indicating that the fitting effect of PSO-BP is better, and the fitting effect is improved compared with the Scheffe polynomial model used in the original paper. In this paper, PSO-BP was used to construct the model, and NSGA-II scheme 3, 4, 6, 7, 10, 11 etc. were superior to the original scheme. Compared with the original scheme, the microemulsion particle size was reduced by 3.02nm and the skin retention of the active ingredient was increased by 18.31 μg . **Conclusion** In theory, it is feasible and reasonable to use Logratio transformation and PSO-BP neural network in the model construction of mixed data and NSGA-II algorithm to obtain the optimal ratio of drug prescription.

【Key words】 Mixture uniform design; Logratio transformation; PSO-BP; Nondominated sorting genetic algorithm-II

混料试验设计是用于研究混合物中各成分与试验评价指标之间关系的方法^[1]。该方法要求试验方案中各成分之和为 1 或 100%,故从数学角度看混料数据本质上是成分数据。然而成分数据分析时常受到定和约束的限制,这使得针对开放数据的分析方法不再适用^[2]。为解决这一问题, Aitchison 提出采用 Logratio 变换消除定和约束^[3]。目前,王祥等已将 Logratio 变换应用于药物混料数据,并成功消除定和约束对分析的限制^[4]。故本文将使用 Logratio 变换消除定和约束。

在消除约束后,由于影响药物制备效果的因素众

多,且药效评价指标和各变量之间通常呈非线性关系,因此多因素非线性的混料数据还存在着复杂的建模问题。反向传播(back propagation, BP)神经网络在对非线性数据进行建模时有明显优势,何勤等在药物动力学数据研究中证明了这一点^[5]。但 BP 神经网络存在局部极小、收敛速度慢和泛化能力弱等问题,在实际应用中,需进一步改进^[6]。近年来研究发现将粒子群算法(particle swarm optimization, PSO)和 BP 神经网络结合,利用 PSO 优化 BP 网络的参数,可以解决 BP 神经网络存在的问题^[7]。故本文使用 Logratio 变换消除定和约束后,采用 PSO-BP 神经网络对混料数据进行建模。

针对药物多个试验评价指标优化的问题,传统方法往往将多个目标合并为一个,如等高线图法、综合评

* 基金项目:国家自然科学基金(81973155)

[△]通信作者:仇丽霞, E-mail: qlx_1126@163.com

分法、目标规划法等,但这些方法存在主观性和局部最优性问题,并且违背了多目标解的原则^[8]。相比之下,改进非劣分类遗传算法(nondominated sorting genetic algorithm II, NSGA-II)可以有效克服上述问题,并能获得一个 Pareto 解集,以供研究者选择适合自身情况的解决方案^[9]。多年来,本课题组对 NSGA-II 进行了一定的研究,且通过实例证明了该方法在多目标优化中的有效性^[8, 10]。故本文在构建目标函数模型后,利用 NSGA-II 优化模型并搜索最佳的混料药物试验设计配比方案。

综上所述,本文将针对混料数据的建模所存在的问题使用 Logratio 变换消除定和约束后再采用 PSO-BP 神经网络构建目标函数模型,然后利用 NSGA-II 实现多目标优化,最终为药物处方配比优化问题提供新的理论基础。

资料与方法

1. 资料

本文引用文献《D-最优混料设计优化复方甘草微乳制备工艺的研究》^[11]中的实验数据进行研究。该研究对复方甘草汤微乳制剂的微乳混合表面活性剂(x_1)、油相(x_2)、水相(x_3)三个制备条件进行 D-最优混料设计,以上成分比例和为 1;将粒径(y_1)和有效成分皮肤滞留量(y_2)作为微乳性能的评价指标,要求粒径越小越好,有效成分皮肤滞留量越大越好。D-最优

混料设计实验方案及结果见表 1。

表 1 D-最优混料设计实验方案及结果

方案	成分			评价指标	
	混合表面活性剂 x_1 (%)	油相 x_2 (%)	水相 x_3 (%)	粒径 y_1 (nm)	有效成分皮肤滞留量 y_2 (μg)
1	20.000	2.292	77.708	18.14	59.9
2	20.000	2.292	77.708	19.68	47.7
3	18.099	3.000	78.901	18.00	37.5
4	18.800	1.000	80.200	15.81	97.3
5	16.486	3.000	80.514	17.79	32.9
6	14.996	2.896	82.108	18.55	45.2
7	16.859	1.000	82.141	15.96	48.9
8	14.227	1.838	83.935	17.50	38.8
9	14.227	1.838	83.935	15.90	55.5
10	14.227	1.838	83.935	15.79	39.6
11	14.227	1.838	83.935	15.67	51.8
12	11.878	3.000	85.122	27.80	79.3
13	12.022	1.000	86.978	14.71	38.7
14	10.000	2.700	87.300	53.06	30.2
15	10.000	2.700	87.300	73.31	42.3
16	10.000	1.000	89.000	24.59	73.6

2. 方法

本文选用可加性 Logratio 变换消除混料数据的定和约束,之后采用对任意非线性函数拟合效果均较好的 PSO-BP 神经网络对消除约束后的数据建立模型,然后采用 NSGA-II 进行多目标寻优,筛选理想的微乳制备方案,最后利用 Logratio 反变换得到药物处方配比。本研究的技术路线见图 1。

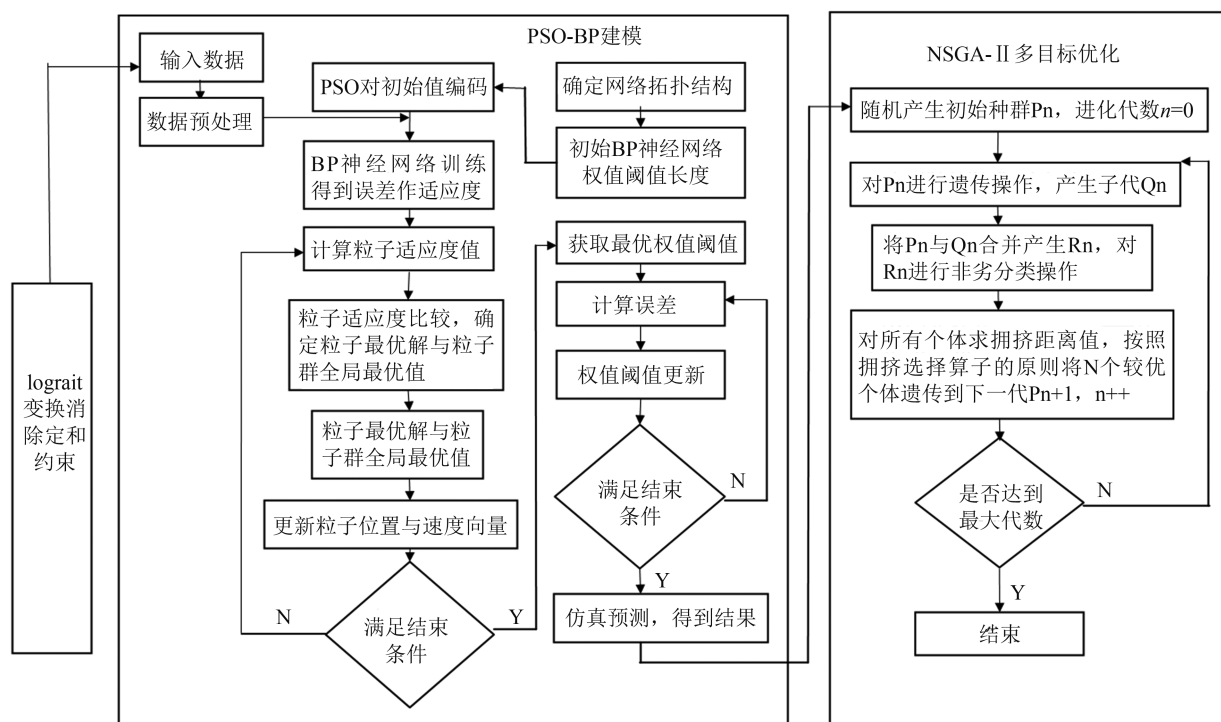


图 1 技术路线图

(1)可加性 Logratio 变换
在实际应用中混料数据在单向空间中采用欧几里

德矩阵反映绝对变化量时取值范围受限^[2],但 Logratio 变换可将该数据转换为欧氏空间上的开放数据,变换后

的数据取值范围由 $[0,1]$ 转变为 $(-\infty, +\infty)$ 。该变换可在不改变原来的数据规律的基础上消除定和约束。可加性 Logratio 变换和反变换公式如下:

$$v_j = \ln \frac{x_j}{x_0}, j=1, 2, \dots, d$$

其中 x_j 为变换前的第 j 个组分, x_0 为 d 个组分中的某个组分, v_j 表示变换后的第 j 个组分; 反变换, 反之, 见下式:

$$\begin{cases} x_j = \frac{v_j}{(1 + \sum_{j=1}^d e^{v_j})} \\ x_0 = \frac{1}{(1 + \sum_{j=1}^d e^{v_j})} \end{cases}$$

(2) 基于 PSO 优化的 BP 神经网络

PSO 是一种群体智能优化算法, 起源于生物界鸟类的捕食行为, 鸟类捕食时, 每只鸟找到食物最简单有效的方法就是搜寻当前距离食物最近的鸟的周围区域^[7]。PSO 可通过寻找个体及群体最佳位置来获取最佳初始权值和阈值, 并将其赋予给 BP 神经网络, 在某种程度上可避免传统 BP 神经网络易陷入局部最优解的问题, 且可以提高 BP 神经网络的预测精度。PSO 优化 BP 分为以下步骤:

①初始化。完成 BP 神经网络权值、阈值的初始化, 确定神经网络的网络结构。

②确定 PSO 的相关参数。通过构建 BP 神经网络中的网络权值向量并将其作为 PSO 中的空间粒子, 并对 PSO 中的加速度常数、粒子速度和位置等参数进行设置。

③将 BP 神经网络预测误差作为 PSO 的适应度函数。计算粒子种群的适应度, 比较得出最佳位置, 并将最佳位置赋予给全体种群。

④得到通过 PSO 优化后的权值和阈值, 将最优初始权值和阈值分配给 BP 神经网络, 并根据最优权值和阈值对网络进行训练。

由于不同研究的目标和数据集的不同, PSO 和 BP 神经网络的参数设置各不相同^[7, 12-13]。因此, 在本文中参照相关研究的参数设置后, 根据实际情况对参数进行了适当调整。将混料数据经 Logratio 变换, 之后将变换所得因素 m_1 、 m_2 作为输入变量, 分别以粒径和有效成分皮肤滞留量作为输出变量, 建立 PSO-BP 神经网络模型。

PSO 具体参数设置如下: 粒子群规模为 $M=20$, 最大迭代次数为 $kmax=200$, 惯性权重 w 随迭代次数增加而线性减小, 范围为 $[wmin, wmax] = [0.4, 0.9]$, 学习因子 $c1=c2=2$, 粒子飞行速度为 $[vmin, vmax] = [0.4, 0.9]$ 。

BP 神经网络参数如下: 设神经网络输入层节点数为 2, 输出层节点数为 1, 隐层节点数为 5, 训练次数

设为 1000, 目标精度设为 0.001, 学习率设为 0.01。

对于模型产生的结果, 本研究使用平均绝对误差 (mean absolute error, MAE)、均方误差 (mean square error, MSE)、均方根误差 (root mean square error, RMSE) 和决定系数 (R^2) 共 4 种不同的性能评价指标评价模型的表现。MAE、MSE 和 RMSE 的值越低, R^2 的值越接近于 1, 表明模型的精度越高、性能越好。4 种评价指标的计算公式如下:

$$\begin{aligned} MAE &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_i - \hat{x}_i| \\ MSE &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \hat{x}_i)^2 \\ RMSE &= \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \hat{x}_i)^2} \\ R^2 &= 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (\hat{x}_i - \bar{\hat{x}})^2}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \end{aligned}$$

式中: N 为样本总量, x_i 为混料数据集中对应的第 i 个实际值, \hat{x}_i 为其对应的模型预测值, $\bar{\hat{x}}$ 为混料数据集中所有实际值的平均值。

(3) NSGA-II 及参数设置

Deb 等^[9]在 2000 年提出了 NSGA-II, 这是一种全局优化方法, 可用于解决多目标决策问题。其通过引入具有精英策略的快速非支配排序算法降低了计算复杂性, 通过使用拥挤度和拥挤度比较算子作为分级标准, 降低了计算的复杂度。鉴于该算法在多目标优化中显示出的强大优势, 本研究尝试采用 NSGA-II 进行多目标优化。

此前, 本课题组采用 Matlab (2009a) 中遗传算法与直接搜索工具箱 (genetic algorithm and direct search toolbox, GADST) 的 gamultiobj 函数, 成功获得制备叫达帕胺微球的最优药物成分提取条件^[14]。gamultiobj 函数所采用的算法就是基于 NSGA-II 所改进的。因此为获得复方甘草微乳的最佳配比, 本文参照先前研究对 gamultiobj 函数的参数进行设置: ParetoFraction = 0.5, PopulationSize = 100, Generations = 200, StallGenLimit = 150, TolFun = 1e-3, 选择的停止搜索标准为: 在超过代数停滞限制 (StallGenLimit = 150) 时, Pareto 前端解的平均变化值小于设定的值 0.001, 搜索停止。

(4) 统计软件

本文采用 SAS9.4 对原文数据进行 Logratio 变换及反变换, 采用 Matlab (2009a) 建立 PSO-BP 神经网络模型。

结 果

1. Logratio 变换

对复方甘草微乳的三个制备条件 (x_1, x_2, x_3) 进行

Logratio 变换,结果见表 2。

表 2 对试验方案中微乳成分的 Logratio 变换结果

方案	变换前			变换后		
	混合表面活性剂 x_1 (%)	油相 x_2 (%)	水相 x_3 (%)	m_1	m_2	m_3
1	20.000	2.292	77.708	1.35723	3.52353	0
2	20.000	2.292	77.708	1.35723	3.52353	0
3	18.099	3.000	78.901	1.47234	3.26958	0
4	18.800	1.000	80.200	1.45067	4.38452	0
5	16.486	3.000	80.514	1.58592	3.28982	0
6	14.996	2.896	82.108	1.70025	-3.34470	0
7	16.859	1.000	82.141	1.58355	4.40844	0
8	14.227	1.838	83.935	-1.77490	3.82136	0
9	14.227	1.838	83.935	-1.77490	3.82136	0
10	14.227	1.838	83.935	-1.77490	3.82136	0
11	14.227	1.838	83.935	-1.77490	3.82136	0
12	11.878	3.000	85.122	-1.96940	3.34547	0
13	12.022	1.000	86.978	1.97892	4.46566	0
14	10.000	2.700	87.300	2.16677	-3.47610	0
15	10.000	2.700	87.300	2.16677	-3.47610	0
16	10.000	1.000	89.000	2.18605	4.48864	0

2.建模结果

采用 PSO-BP 神经网络对经 Logratio 变换的混料实验数据建立模型,对网络进行训练。由图 2 可见,粒径和有效成分皮肤滞留量分别作为网络输出时的 PSO 适应度函数变化曲线,分别在进化 120 代和 40 代后趋于稳定,表明 PSO 可得到网络初始权值和阈值的最优解。将 PSO 寻找到的最优初始权值和阈值分别赋予 BP 神经网络,以粒径和有效成分皮肤滞留量分别作为网络输出,由图 3 可见,经过训练网络分别在迭代 12 次和 21 次后达到训练终止条件,表明 PSO-BP 有较快的收敛速度。表 3 为评价 PSO-BP 建模的统计量汇总,以粒径和有效成分皮肤滞留量作为输出的神经网络模型决定系数分别为 $R^2 = 0.97298$ 和 $R^2 = 0.96334$,说明 PSO-BP 拟合效果较好。

3.NSGA-II 寻优结果

在模型建立好之后,按照设置好的参数使用 matlab 工具箱对训练好的神经网络进行多目标寻优,优化条件:自变量范围分别为 $m_1(-2.18605, -1.35723)$, $m_2(-4.48864, -3.26958)$;应变变量粒径 y_1 越小越好和

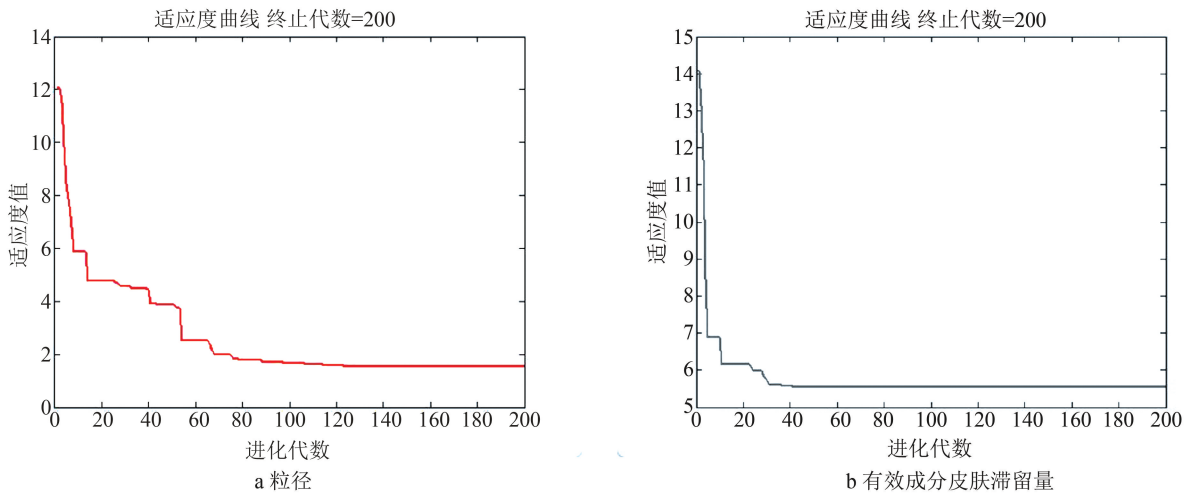


图 2 PSO 适应度函数变化曲线

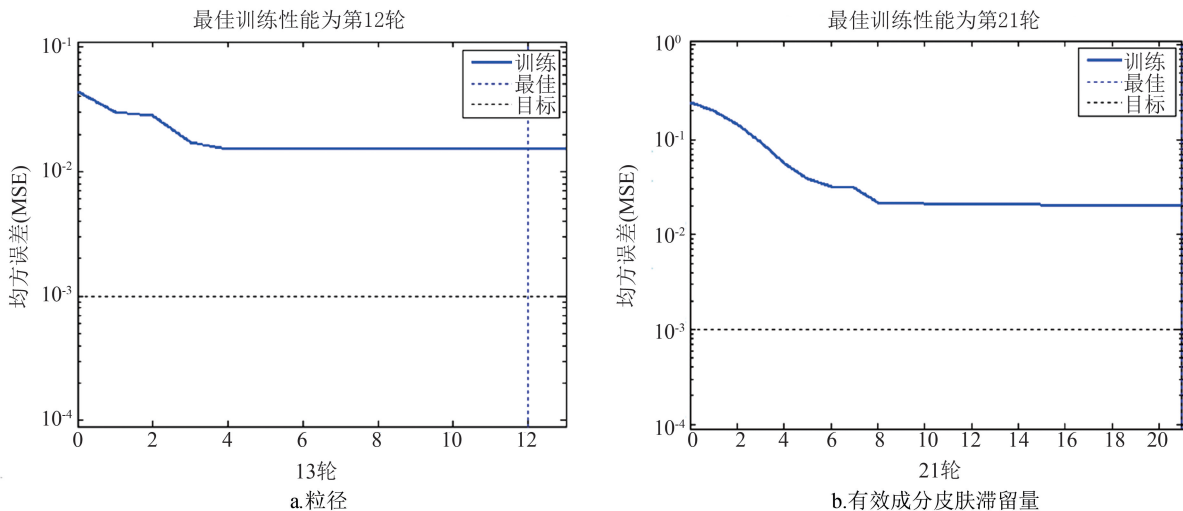


图 3 PSO-BP 训练误差曲线

表 3 评价 PSO-BP 建模的统计量汇总

	MAE	MSE	RMSE	R^2
y_1 粒径 (nm)	6.09	52.1113	7.2188	0.97298
y_2 有效成分皮肤滞留量 (μg)	3.33	22.7245	4.7670	0.96334

有效成分皮肤滞留量 y_2 越大越好。进化 152 代后 NSGA-II 搜索到 50 个 Pareto 解方案,但由于 m_1 、 m_2 是由 Logratio 变换后的数据还需对其进行反变换,经过反变换的解方案和优化结果见表 4。Pareto 解前端见图 4。搜索的 50 个解方案中,较满意的方案有 3、4、6、7、10、11 等试验方案,可获得相对较小的微乳粒径和相对较大的有效成分皮肤滞留量。

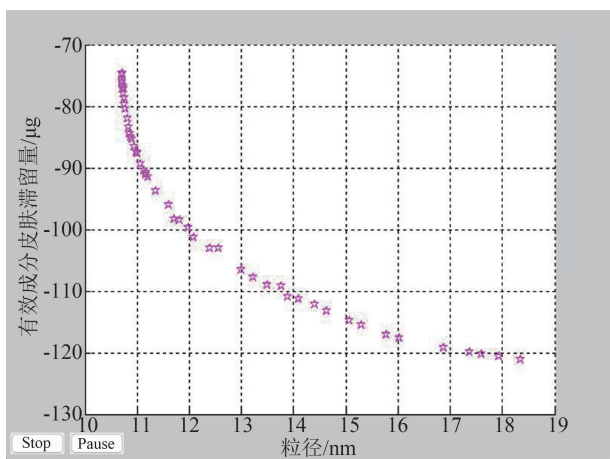


图 4 NSGA-II 对神经网络寻优得到的 Pareto 解前端

4. 效果比较

原文使用 Scheffe 多项式进行模型拟合,微乳粒径和有效成分皮肤滞留量两个模型的决定系数分别为 $R^2 = 0.8578$ 和 $R^2 = 0.9268$,而本文采用 PSO-BP 神经网络对经 Logratio 变换后的混料数据进行拟合,两模型的决定系数分别为 $R^2 = 0.97298$ 和 $R^2 = 0.96334$,可见本文采用 PSO-BP 神经网络的模型拟合效果优于原文,建模效果比较见表 5。

原文使用等高线图法对目标函数进行优化,最终获得唯一的最优配比条件,即混合表面活性剂为 18.8%,油相为 1%,水相为 80.2%,可得到复方甘草微乳的粒径和有效成分皮肤滞留量分别为 18.33 nm 和 97.30 μg 。而本文采用 NSGA-II 优化目标函数,优化后所得 3、4、6、7、10、11 等理想方案均优于原文方案。其中 3 号方案与原文相比,微乳粒径减小了 3.02 nm,有效成分皮肤滞留量提高了 18.31 μg ,优化效果比较见表 6。表明 NSGA-II 的优化效果明显优于等高线图法。

讨 论

原文在建模时采用 Scheffe 多项式拟合模型,该模型未考虑平方项和常数项,所以在面对混料数据时常存在拟合不佳的状况。且原文使用的等高线图法是将

表 4 NSGA-II 寻优及 Logratio 反变换结果

方案	因素		Logratio 反变换			评价指标	
	m_1	m_2	x_1 (%)	x_2 (%)	x_3 (%)	y_1 (nm)	y_2 (μg)
1	-1.47636	-4.06319	18.34	1.38	80.28	10.72	74.60
2	-1.35724	-4.48849	20.29	0.89	78.83	18.36	121.06
3	-1.35741	-4.45162	20.28	0.92	78.80	17.36	119.99
4	-1.36022	-4.27356	20.20	1.10	78.71	13.22	107.83
5	-1.46082	-4.06711	18.58	1.37	80.05	10.73	76.76
6	-1.35785	-4.43334	20.27	0.94	78.80	16.88	119.20
7	-1.36095	-4.28761	20.19	1.08	78.73	13.49	109.01
8	-1.44302	-4.07669	18.85	1.35	79.80	10.76	79.66
9	-1.37423	-4.14720	19.94	1.25	78.81	11.36	93.81
10	-1.35899	-4.37021	20.24	1.00	78.77	15.31	115.61
11	-1.35729	-4.46049	20.28	0.91	78.81	17.60	120.31
12	-1.40467	-4.09003	19.45	1.33	79.23	10.89	84.96
13	-1.35741	-4.39989	20.27	0.97	78.77	16.03	117.64
14	-1.39761	-4.08695	19.56	1.33	79.12	10.90	85.32
15	-1.43102	-4.07108	19.03	1.36	79.61	10.77	80.39
16	-1.35723	-4.17485	20.22	1.21	78.57	11.72	98.27
17	-1.36100	-4.34093	20.20	1.03	78.78	14.63	113.31
18	-1.45351	-4.06302	18.69	1.37	79.94	10.73	77.19
19	-1.47153	-4.05954	18.41	1.38	80.20	10.72	74.83
20	-1.42711	-4.06840	19.09	1.36	79.55	10.78	80.53
21	-1.39011	-4.10045	19.68	1.31	79.01	10.98	87.43
22	-1.35726	-4.47268	20.28	0.90	78.82	17.93	120.68
23	-1.38309	-4.13257	19.80	1.27	78.94	11.21	91.45
24	-1.35983	-4.35997	20.22	1.01	78.77	15.07	114.81
25	-1.37984	-4.17353	19.86	1.22	78.93	11.62	96.00
26	-1.36194	-4.26200	20.17	1.11	78.72	13.00	106.58
27	-1.35728	-4.38992	20.27	0.98	78.76	15.78	117.09
28	-1.36397	-4.33066	20.15	1.04	78.81	14.40	112.14
29	-1.36709	-4.18610	20.07	1.20	78.74	11.81	98.54
30	-1.37618	-4.10761	19.90	1.30	78.80	11.07	89.45
31	-1.46372	-4.05942	18.53	1.38	80.09	10.73	75.71
32	-1.37533	-4.11556	19.92	1.29	78.80	11.12	90.37
33	-1.36839	-4.30152	20.07	1.07	78.86	13.77	109.27
34	-1.36287	-4.22631	20.14	1.15	78.71	12.40	103.04
35	-1.46828	-4.06836	18.46	1.37	80.17	10.73	76.02
36	-1.38606	-4.12937	19.75	1.27	78.98	11.17	90.83
37	-1.36146	-4.31637	20.19	1.05	78.76	14.09	111.36
38	-1.37850	-4.12560	19.87	1.27	78.86	11.17	91.14
39	-1.35766	-4.20472	20.22	1.17	78.61	12.09	101.36
40	-1.45335	-4.07074	18.69	1.36	79.95	10.74	77.95
41	-1.36997	-4.19984	20.02	1.18	78.80	11.98	99.67
42	-1.39308	-4.09445	19.63	1.32	79.05	10.95	86.53
43	-1.35817	-4.30678	20.24	1.06	78.70	13.89	110.99
44	-1.40890	-4.08846	19.38	1.33	79.29	10.87	84.39
45	-1.41966	-4.08997	19.21	1.33	79.46	10.85	83.46
46	-1.40041	-4.11181	19.52	1.30	79.18	11.00	87.62
47	-1.37206	-4.23756	20.00	1.14	78.86	12.56	103.16
48	-1.45821	-4.06812	18.62	1.37	80.02	10.73	77.15
49	-1.44664	-4.07108	18.79	1.36	79.85	10.75	78.72
50	-1.41148	-4.06840	19.33	1.36	79.31	10.82	82.09

表 5 建模效果比较

	y_1 粒径 (R^2)	y_2 有效成分 皮肤滞留量(R^2)
Scheffe 多项式	0.85780	0.92680
PSO-BP 神经网络	0.97298	0.96334

表 6 优化效果比较

	混合表面活性剂 x_1 (%)	油相 x_2 (%)	水相 x_3 (%)	粒径 y_1 (nm)	有效成分 皮肤滞留量 y_2 (μ g)
原文方案	18.80	1	80.20	18.33	97.30
3号方案	20.24	1	78.77	15.31	115.61
改变量				-3.02	18.31

多目标问题转化为单目标问题进行寻优,该方法只能给出惟一解,违背了多目标解的原则,存在极大的主观性。相对而言,本文针对复方甘草微乳 D-最优设计试验数据,采用可加性 Logratio 变换消除定和约束,之后采用对任何非线性模型拟合效果均较好的 PSO-BP 神经网络对变换后的数据构建模型,所构建的模型拟合效果较好。在建模后本文采用 NSGA-II 进行多目标寻优,其搜索到多个优化方案与原优化方案相比表现更优秀,且研究者可在多个优化方案中根据自身需求灵活选择方案。因此,本文采用的一整套优化方案效果优于原文。

目前,多数学者成功将 PSO-BP 神经网络与 NSGA-II 的组合应用于机械领域,如胡凯鑫等^[12]采用该组合算法对薄壁件定位布局进行优化,Liu 等^[13]使用该组合算法成功优化半球谐振器的设计。故本研究将 PSO-BP 神经网络与 NSGA-II 组合应用于药物处方优化理论上是切实可行的。除此之外,本文考虑到混料试验数据的特殊性,在建模前采用 Logratio 变换消除定和约束。此前,本课题组已证明 Logratio 变换对混料数据的可用性^[4]。综上所述,本文将 Logratio 变换应用于混料试验数据,之后通过 PSO-BP 神经网络和 NSGA-II 的组合获得药物处方配比是合理的。这一整套优化方案可以很好地解决含有混料约束的多目标优化问题,并推广到类似问题的应用中。

但本研究仍存在以下几个方面的缺陷:①对于混料设计的多目标优化问题,目前只是探索性的研究,还没有进行试验回代验证;②Logratio 变换要求混料数据不能为 0,但有时某些材料并不是必需的,所以在面

对含有“0”的数据时该变换存在局限性。因此,在下一步的研究中,需要找到能够进行回代验证的合作者,将其扩展到更广阔的范围,同时探索含“0”数据消除混料约束的方法。

参 考 文 献

- [1] 关颖男. 混料试验设计 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1990.
- [2] 郭丽娟, 王惠文, 芙蓉. 基于等距 logratio 变换的成分数据判别分析方法 [J]. 系统工程, 2016, 34(2): 153-158.
- [3] Aitchison J. The statistical analysis of compositional data [J]. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological), 1982, 44(2): 139-160.
- [4] 王祥, 冯瑞梅, 魏珍, 等. Logratio 变换与偏最小二乘法在多目标混料均匀设计药物处方配比优化中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2016, 33(4): 571-574.
- [5] 何勤, 吴芳, 蒋学华, 等. 药物动力学数据的神经网络处理方法 [J]. 华西药理学杂志, 2002(2): 123-125.
- [6] 赵智卉, 赵志娟, 韩荣荣, 等. 吡达帕胺结肠定位释药微球的制备及其体外释放度考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(23): 2118-2122.
- [7] 邓森, 李希建, 徐昇泽. 基于 PSO-BP 神经网络的煤体瓦斯渗透率预测 [J]. 矿业工程研究, 2022, 37(4): 35-41.
- [8] 刘晓红, 白云娥, 陈益, 等. 改进非劣分类遗传算法在金莲花醇提取条件优化中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2012, 29(6): 846-848+851.
- [9] Deb K, Agrawal S, Pratap A, et al. A Fast Elitist Non-dominated Sorting Genetic Algorithm for Multi-objective Optimization: NSGA-II [C]. Proceedings of the Parallel Problem Solving from Nature VI, 2000.
- [10] 武鹏, 赵磊, 张洁, 等. 改进非劣分类遗传算法对盐酸雷尼替丁脉冲片多目标区间优化策略及效果评价 [J]. 中国卫生统计, 2018, 35(1): 108-110.
- [11] 马书伟, 王永洁, 陈桢, 等. D-最优混料设计优化复方甘草微乳制备工艺的研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1131-1138.
- [12] 胡凯鑫, 马嵩华. 基于 PSO-BPNN 和 NSGA 的薄壁件定位布局优化 [J]. 组合机床与自动化加工技术, 2023(3): 1-4.
- [13] Liu J, Li P, Zhuang X, et al. Design and Optimization of Hemispherical Resonators Based on PSO-BP and NSGA-II [J]. Micromachines, 2023, 14(5): 1054.
- [14] 韩荣荣. 基于遗传算法的 BP 神经网络在多目标药物优化分析中的应用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.

(责任编辑:张悦)

(上接第 43 页)

- [13] Pocock SJ, Hughes DM. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation [J]. Controlled Clinical Trials, 1989, 10(4Suppl): 209S-221S.
- [14] Kimani PK, Todd S, Stallard N. Conditionally unbiased estimation in phase II/III clinical trials with early stopping for futility [J]. Statistics in Medicine, 2013, 32(17): 2893-2910.
- [15] 王冠融. 基于二分类资料的 II/III 期无缝设计效应估计方法研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2015.
- [16] Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma [J]. Biologics: Targets and Therapy, 2012, 6: 329-335.

- [17] Kunzmann K, Benner L, Kieser M. Point estimation in adaptive enrichment designs [J]. Statistics in Medicine, 2017, 36(25): 3935-3947.
- [18] FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry [EB/OL]. 2019 [2024-08-15]. <http://www.fda.gov/media/78495/download>.
- [19] Mullard A. 2022 FDA approvals [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2023, 22(2): 83-88.
- [20] Robertson DS, Choodari Oskooei B, Dimairo M, et al. Point estimation for adaptive trial designs I: A methodological review [J]. Statistics in Medicine, 2023, 42(2): 122-145.

(责任编辑:林美艺)