

人工胰臟對老鼠血糖控制之隨機程序分析

計畫編號: NSC 90-2115-M-032-009

執行期限: 90年8月1日至91年7月31日

主持人: 曾琇琪 教授 淡江大學數學所

一、中文摘要

本計畫探討植入老鼠體中之人工胰臟對老鼠血糖控制之機制。由於一般相關的實驗數據多呈現相當大幅度的振盪, 顯示隨機性質可能扮演重要的角色, 因此吾人擬以隨機程序模式來描述植入人工胰臟後, 老鼠血糖濃度之時變行為。人工胰臟由高分子半滲透膜及胰小島組成; 經由不同的包覆方式可以探討高分子材質與胰小島對血糖濃度控制之影響。實驗數據將由文獻中取得, 理論分析的結果將可提供人工胰臟設計之參考。

關鍵詞: 糖尿病, 人工胰臟, 數學模型, 隨機分析

Abstract

The mechanism of the control of the blood glucose level of rats through implanted artificial pancreas is investigated theoretically. The temporal variation in the concentration of blood glucose after the implantation of artificial pancreas is simulated by a stochastic model. Here, pancreatic islets are covered by a semipermeable membrane to prevent an immune response by the host immunosystem, and the performance of different designs are compared. The applicability of the model derived will be justified by the experimental data in the literature, and the result obtained provides necessary information for the design of artificial pancreas.

Keywords: diabetes, artificial pancreas, mathematical model, stochastic analysis

二、緣由與目的

由於物質條件的大幅進步以及生活型態的改變, 糖尿病已逐漸成為目前人類的重大疾病之一。它影響的層面廣泛, 對生命及其品質深具威脅, 因此如何解決相關的問題, 是當代醫學界所面臨且必須克服的挑戰。就目前的技術而言, 糖尿病尚屬於臨床上無法澈底有效根治的疾病。一般而言, 如何長期且有效地抑制血糖之濃度是希望達成的目標。由於以胰島素控制血糖的傳統醫療方式可能會造成病人嚴重的血管與神經方面的問題, 研究人員開始致力於研發人工胰臟。基本上, 人工胰臟是以一高分子半透膜包覆胰小島所構成(1-11)。半透膜可以讓較小分子量的個體, 如養份, 電解質, 氧, 與胰小島所分泌之具生物活性的物質通過, 但是可以將較大的個體, 如抗體及白血球等阻擋在外。後者是避免植入於生物體內之人工胰臟因免疫系統之作用而遭破壞。

目前相關的研究, 以研發合適的高分子半透膜, 即合成具有易於讓葡萄糖與胰島素等通過, 但可阻隔G免疫球蛋白的材質為主(8)。此外, 如何使包覆於半透膜內之胰小島在適當時機發揮正常功能亦為主要的課題(9)。Young等人(12)曾探討了不同包覆方式對人工胰臟功能之影響。他們提出一動力學模式來描述實驗所得的數據; 圖一與二(12)顯示了典型的實驗數據。這些圖顯示, 實驗數據的振盪幅度相當可觀, 亦即所牽涉到的問題具相當的隨機性。Young等人(12)所採用的是精確模式(deterministic model), 即以系統的平均行為來代表其巨觀之行為。雖然這類描述方式所牽涉到的問題較為單純, 一般解聯立之微分方程式即可, 但是缺點為無法提供關於系統變數較詳細的資訊, 例如其振盪幅度。當理化現象之隨機性不高時, 精確模

式已經可以適用；反之，吾人必須採用隨機模式(stochastic model)來描述，否則將無法具體呈現問題之全貌。

三、理論

基於實驗的觀察，吾人假設老鼠體內的血糖，一方面由新陳代謝提供，一方面由胰島素消化。在人工胰臟中之胰小島數會時間而遞減。令隨機變數 $N_g(t)$ 與 $N_i(t)$ 分別表示血糖濃度與人工胰臟中之胰小島數， t 表時間。令 $p(n_g, n_i, t)$ 表時間 t 時 $N_g=n_g$ 且 $N_i=n_i$ 的機率，其中 N_g 與 N_i 的狀態空間分別為 $n_g=0, 1, 2, \dots, N_{g0}$ 與 $n_i=0, 1, 2, \dots, N_{i0}$ ， $p(n_g, n_i, t+Ut; n'_g, n'_i, t)$ 表時間 t 時 $N_g=n'_g$ ， $N_i=n'_i$ 且時間 $t+Ut$ 時 $N_g=n_g$ ， $N_i=n_i$ 的機率。令 λ 與 μ 分別表示隨機變數單位時間之增加及減少的強度(transition intensity)，則若 Ut 夠小，吾人可以寫出以下的關係：

$$(1) p(n_g+1, n_i, t+Ut; n_g, n_i, t) = \lambda_{ng} Ut + o(Ut)$$

$$(2) p(n_g-1, n_i, t+Ut; n_g, n_i, t) = \mu_{ng} Ut + o(Ut)$$

$$(3) p(n_g, n_i-1, t+Ut; n_g, n_i, t) = \lambda_{ni} Ut + o(Ut)$$

$$(4) p(n_g, n_i, t+Ut; n_g, n_i, t) = 1 - (\lambda_{ng} + \mu_{ng} + \lambda_{ni}) Ut + o(Ut)$$

其中 λ 與 μ 的下標表相對的隨機變數，函數 $o(Ut)$ 滿足(13,14)

$$(5) \lim_{Ut \rightarrow 0} \frac{o(Ut)}{Ut} = 0$$

由式(1)-(5)可以導出

$$(6) \frac{dp(n_g, n_i, t)}{dt} = (D_{ng} - 1) \mu_{ng} p(n_g, n_i, t) + (D_{ni} - 1) \lambda_{ni} p(n_g, n_i, t) - (\lambda_{ng} + \mu_{ng} + \lambda_{ni}) p(n_g, n_i, t)$$

其中算子 D 對一函數 $f(n)$ 之作用為 $D[f(n)] = f(n+1)$ 且 $D^{-1}[f(n)] = f(n-1)$ 。當假設了適當的 λ 與 μ 後，式(6)的解及提供了 $p(n_g, n_i, t)$ 的時變行為，並可據以估計 N_g 與 N_i 的時變

行為(15-17)。一般而言，胰島素之分泌量正比於胰小島數，即血糖濃度降低之速率正比於胰小島數，而胰小島數將會隨時間遞減。可以依據這些訊息假設 λ 與 μ 的函數型式。不過，式(6)可能是線性或非線性，完全取決於所假設的 λ 與 μ ；兩者的處理步驟不儘相同，複雜程度之差異亦大。

吾人假設(a)由於養份的攝取，葡萄糖濃度以定數增加，(b)葡萄糖濃度之減少正比於有效之小島數，(c)若有效小島數大於一臨界值，則其減少速率正比於臨界值；否則其減少速率正比於其個數。基於這些假設可寫出

$$(7) \lambda_{ng} = k_1$$

$$(8) \mu_{ng} = k_2 N_c, n_i > N_c$$

$$(9) \mu_{ng} = k_2 n_i, n_i < N_c$$

$$(10) \lambda_{ni} = k_3 n_i$$

其中 k_1, k_2, k_3 與 N_c 為常數。將這些速率表示式代入式(6)即可得系統之機率主控方程式。其後可轉換為各階 moment 的時變方程式再求解，或以 Monte Carlo 的方式求解；吾人採取後者。

四、結果與討論

圖1-4為各類型植入胰小島方式時血糖的時變方式。吾人可得以下的結論。就效能的持久度來看，m-2(III) > m-2(II) > m-2(I) > m-1，胰小島細胞放置越多，效果越持久。而單就m-1及m-2(I)兩管來比較，m-2(I)的效果就比m-1好，推測應與m-2(I)的表面具有多孔結構而通透性較m-1高有密切的關係。而隨著時間的流逝，人工胰臟中，從其他老鼠所取得的胰小島細胞逐漸喪失功能(死亡或是因為被結締組織包圍造成)之功能喪失，(12)，老鼠體內的insulin濃度逐漸減至正常值以下，血糖濃度隨著insulin逐漸減少而逐日增加，當人工胰臟完全喪失功能時，血糖濃度便維持在腎閾值(500mg/dl上下)。(血糖超過腎閾值意味著超出腎臟吸收glucose極限，超出的部份便隨著尿液排出體

外)便是m-2膜所製成之管子作為人工胰臟效果比m-1所製來的好,而增加埋管及胰小島細胞數目可增加最大的血糖下降值,並增加維持在正常血糖值的時間。

五、參考文獻

1. F. Lim, A.M. Sun, *Science*, **210**, 908 (1980).
2. J.J. Altman, A. Houlbert, P. Callard, P. McMillan, B.A. Solomon, J. Rosen, P.M. Galetti, *Diabetes*, **35**, 625 (1986).
3. S.J. Sullivan, T. Maki, K.M. Borland, M.D. Mahoney, B.A. Solomon, T.E. Muller, A.P. Monaco, W.L. Chick, *Science*, **252**, 718 (1991).
4. P.E. Lacy, O.D. Hegre, A.G. Vazeou, F.T. Gentile, and K.E. Dionne, *Science*, **254**, 1782 (1991).
5. R.P. Lanza, A.M. Beyer, W.L. Chick, *Transplantation*, **57**, 1371 (1994).
6. K. Inoue, T. Fujisato, Y.J. Gu, K. Burczak, S. Sumi, M. Kogire, T. Tobe, K. Uchida, I. Nakai, S. Maetani, Y. Ikada, *Pancreas*, **7**, 562 (1992).
7. L. Kessler, G. Legeay, C. Jesser, C. Damge, M. Pinget, *Biomaterials*, **16**, 185 (1995).
8. T.H. Young, N.K. Yao, R.F. Chang, L.W. Chen, *Biomaterials*, **17**, 2131 (1996).
9. T.H. Young, N.K. Yao, W.Y. Chuang, LW Chen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **40**, 385 (1998).
10. H. Ohgawara, S. Hirovani, J. Miyazaki, S. Teraoka, *Artificial Organs*, **22**, 788 (1998).
11. S. Hirovani, R. Eda, T. Kawabata, S. Fuchinoue, S. Teraoka, T. Agishi, H. Ohgawara, *Cell Transplant.*, **8**, 399 (1999).
12. T.H. Young, W.Y. Chuang, M.Y. Hsieh, L.W. Chen, J.P. Hsu, *Biomaterials*, **23**, 3495 (2002).
13. S. Karlin, H.M. Taylor, *A First Course in Stochastic Process*, New York, Academic Press, 1975.
14. N.G. van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*, Amsterdam, North-Holland, 1981.
15. S.J. Tseng, J.P. Hsu, *Botanical Bull. Acad. Sinica*, **30**, 201 (1989).
16. S.J. Tseng, J.P. Hsu, *Mathematical Bio-*

sciences, **100**, 21 (1990).

17. J.P. Hsu, S.J. Tseng, *Chin. J. Microbiol. Immunol.*, **23**, 68 (1990).

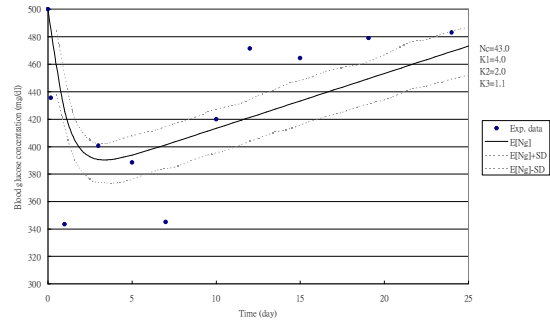


Fig.1. Temporal variation in glucose concentration for the case of m-1 tubular membrane chamber. Parameters estimated are $k_1=4.0$, $k_2=2.0$, $k_3=1.1$, and $N_c=43$. Key: Discrete points represent experimental data of Yang et al. (9), solid curve is mean concentration predicted by the present stochastic model, and dashed curves denote an approximate 93% confidence interval.

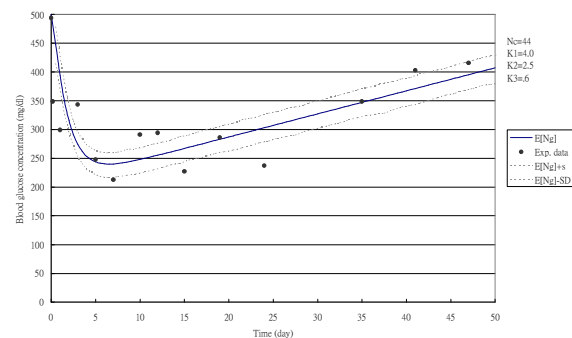


Fig.2. Temporal variation in glucose concentration for the case of m-2 (I) tubular membrane chamber. Parameters estimated are $k_1=4.0$, $k_2=2.5$, $k_3=0.6$, and $N_c=44$. Key: same as Fig.1.

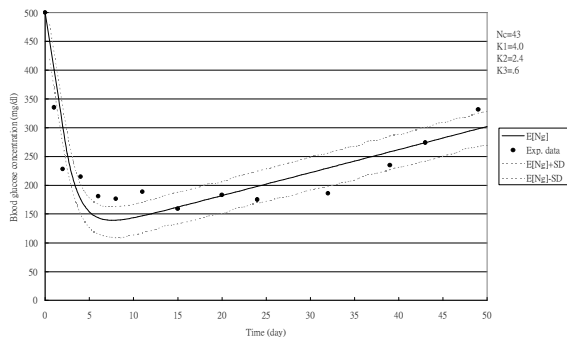


Fig.3. Temporal variation in glucose concentration for the case of m-2 (II) tubular membrane chamber. Parameters estimated are $k_1=4.0$, $k_2=2.4$, $k_3=0.6$, and $N_c=43$. Key: same as Fig.1.

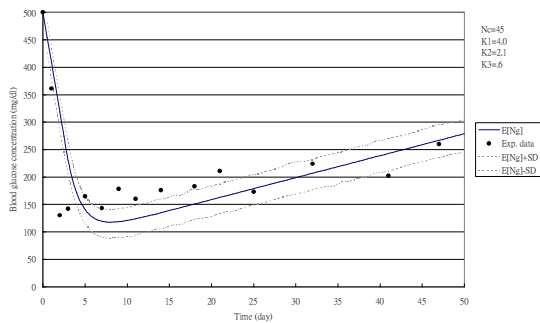


Fig.4. Temporal variation in glucose concentration for the case of m-2 (III) tubular membrane chamber. Parameters estimated are $k_1=4.0$, $k_2=2.1$, $k_3=0.6$, and $N_c=45$. Key: same as Fig.1.