

肾源分配网络的局内交换机制设计

许晓雯^{1,2}, 王嘉寅^{3,4}, 唐佩佳⁴, 王玉珏⁵

(1. 西安交通大学管理学院, 710049, 西安; 2. 西安交通大学过程控制与效率工程教育部重点实验室, 710049, 西安;
3. 康涅狄格大学计算机科学与工程系, CT06269, 美国斯托斯; 4. 西安交通大学电子与信息工程学院, 710049, 西安;
5. 华盛顿州立大学电机工程与计算机科学学院, WA99163, 美国普尔曼)

摘要: 通过考虑有配型不合适的肾捐赠者的患者, 同时为了最大化患者的整体疗效, 发掘潜在的肾源数量, 提出了一种肾源分配网络的局内交换机制。机制设有 2 个缓冲池, 分别存放普通患者和失去活体捐赠者的患者的信息, 而有捐赠者但配型不合适的患者等待进入缓冲池。通过寻找患者与活体捐赠者之间的交换圈实现活体肾源交换; 通过寻找涵盖普通患者的交换路径同时结合常规肾源, 实施分配。在法律允许的情况下, 该机制能够通过提升患者的优先等级继续发掘潜在的肾资源。竞争分析结果显示, 分配交换机制的竞争比的数学期望受配型概率分布的影响, 并依概率收敛, 患者的总误配数期望收敛于最优值数学期望的 3.13 倍, 机制的改进比仿真平均值为 2.80, 平均白细胞抗原错配位点下降 35.6%。

关键词: 肾移植管理; 肾源分配网络; 肾源交换; 局内交换机制; 竞争分析

中图分类号: TP312 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-987X(2010)04-0023-05

Online Exchange Mechanism of Organ Network

XU Xiaowen^{1,2}, WANG Jiayin^{3,4}, TANG Peijia⁴, WANG Yujue⁵

(1. School of Management, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. The Key Laboratory of the Ministry of Education for Process Control and Efficiency Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 3. Department of Computer Science and Engineering, University of Connecticut, Storrs CT 06269, USA; 4. School of Electronic and Information Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 5. School of Electrical Engineering and Computer Science, Washington State University, Pullman WA 99163, USA)

Abstract: An online exchange mechanism is proposed based on the kidney assignment network to maximize both the post-operation benefits of patients and the number of potential kidney resources when some patients have living donors who are not suitable in clinical experiments. Two buffers are built up to sort the information of common patients and those who loss living donors, separately. The pairs of patients and their un-suitable donors are waiting to enter the buffers. The exchange circles are checked firstly to implement exchanges among patients and living donors. Then the exchange route covering common patients is considered to make both assignment and exchange, and all patients and traditional kidney resources are taking into account in assignment. The mechanism is able to find out more resources through rising the priority levels of patients under allowance of laws. The result of competitive analysis shows that the mathematical expectation competitive rate is influenced by HLAm distribution, is p. d. to certain value in theory, and the assignment network can control the expectation of HLAm sum in 3.13 times of optimal one. The average improvement rate is 2.80, that means, average of HLAm will decrease 35.6% by using the proposed mechanism.

Keywords: kidney transplantation management; kidney assignment network; kidney exchange; online exchange mechanism; competitive analysis

移植用器官资源的极度匮乏是世界性的问题。为了缓解器官资源的供需矛盾,西方国家首创并提倡活体捐赠器官。但是,活体捐赠的低成功率依然是限制其发展的主要矛盾:符合法律的捐赠者与符合移植条件的患者之间能否通过手术进行器官移植要受到血型、人类白细胞抗原错配位点(HLAmm)数目、淋巴毒试验结果和致敏性等4个主要指标的限制。在本文中,默认患者和肾源为同种血型,暂予忽略淋巴毒实验结果和致敏性。HLAmm是衡量生物体对同种异体移植物发生免疫排斥反应的重要指标,肾资源与患者可以查明的HLAmm越少,术后急性复发的概率就越小,术后免疫排斥反应也相对较弱。

患者或医生很可能因为配型原因拒绝合法捐赠者提供的肾资源^[1],这将导致大量潜在的活体捐赠肾资源不能得到利用。1986年Rapaport率先提出肾源交换的概念^[2],此后Ahn^[3]、Zenios^[4]和Howard^[5]等先后提出多种肾源交换策略,其中Zenios等人^[6]提出了统筹肾源的分配和交换机制。部分西方国家将这些研究付诸实践,建有器官分配网络或器官交换网络,由政府或非营利性组织管理。我国卫生部于2008年批准实施患者家庭之间的交叉供肾。随着互联网的普及,国内患者通过网络寻求器官交换的规模飞速增长,但器官黑市也混淆其中。为此,需要建立规范的机制,疏通肾源分配和交换渠道。

本文针对上述问题提出了肾源分配网络的交换机制,同时考虑到了无论是肾源交换还是肾源分配,交换或分配方案的决策无法预知未来的肾源信息,这是肾源管理中的普遍问题。王嘉寅等人曾解决了简单的患者局内接受决策问题^[1]和局内情况下的肾源分配问题^[7]。本文从局内优化的角度设计了分配环境下的交换机制,并引入竞争分析方法来比较该分配交换机制与全局最优之间的关系。

1 问题的数学描述

设患者 i 具有参与肾源交换的意愿,其移植信息为 $I_i = (\mathcal{B}, h_a, h_b, h_c, h_{dp}, h_{dq}, h_{dr})$ (其中 $\mathcal{B}$ 为血型, h 为配型, h 的脚标为基因座的名称),同样活体捐赠者 i_d 的移植信息为 $I_{i_d} = (\mathcal{B}, h_a, h_b, h_c, h_{dp}, h_{dq}, h_{dr})$ 。设患者 j 也具有参与肾源交换的意愿,定义 i 向 j 告知 i 的移植信息的关系 $R_{i_d,j} = (I_{i_d}, j)$ 为 i 到 j 的信息边;定义 i 与 i_d 的移植信息的关系 $R_{i,i_d} = (I_{i_d}, I_i)$ 为 i 的捐赠边;定义 i 向 j_d 请求 j_d 的移植信息的关系 $R_{i,j_d} = (I_i, I_{j_d})$ 为从 j 到 i 的活体捐赠

者 i_d 的需求边。若存在2名肾疾病患者和其各自拥有的配型不合适的活体捐赠者,那么依法达成的信息关系、捐赠关系和需求关系的集合称为捐赠肾管道;若一方不具有活体捐赠者,则称关系集合为分配肾管道。

设有 n 名患者和他们的活体捐赠者组成集合 $P = \{(i, i_d, R_{i,i_d}) | i \in N \wedge i \leq n\}$ 。如果患者自发通过媒介交流信息并寻求肾源交换,那么患者、活体捐赠者之间构成的肾管道将组成星状级联肾管道网络,该模型可描述肾源交换网络,其中肾管道的集合 $K = \{(R_{i_d,j}, R_{i,j_d}) | i \neq j\}$,星状级联肾管道网络 $G = (P, K)$ 。

假分配网络在第 n 年共计完成 N_n 次患者与传统肾源和活体捐赠者肾源的匹配(传统肾源一般是尸肾)。第 m 次配对($m \leq N_n$)完成后,网络中新注册的患者、新注册的患者活体捐赠者对、新到来的肾源等构成信息集合 $L_m = \{P_m, K_m\}$;前 m 次配对完成后,网络中的所有信息同时构成局部信息集合 $\bigcup_{i=1}^m L_i$ 。分配网络的配对结果即为网络做出的决策 O_{m+1} ,因此肾源分配网络的局内交换问题就是网络在第 $m+1$ 次配对周期中和仅拥有局部信息 $\bigcup_{i=1}^m L_i$ 的情况下,如何对全局做出决策 O_{m+1} ,从而最大化患者疗效(最小化复发风险和药物费用)。设 A 为解决该问题的局内分配交换机制, $O_{A_{m+1}}$ 是在第 m 次配对完成后基于机制 A 和已知信息 $\bigcup_{i=1}^m L_i$ 做出的决策,该决策下患者与实施移植肾源的HLAmm之和为 $C_A[m]$ 。又设 B 为解决该问题的局外最优机制, $O_{B_{m+1}}$ 是在第 m 次配对完成后基于机制 B 和全部信息 $\bigcup_{i=1}^{N_n} L_i$ 做出的决策,此决策下的HLAmm之和为 $C_B[m]$ 。如果存在与 $\bigcup_{i=1}^{N_n} L_i$ 相互独立的常数 α_m 和 β_m 满足 $C_A[m] \leq \alpha_m C_B[m] + \beta_m$,那么可定义 A 的竞争比

$$\alpha = \sup \frac{C_A[m]}{C_B[m]}$$

即 A 能够保证患者与对应肾源的HLAmm之和收敛于全局最优HLAmm之和的 α 倍。但是,由于人的HLAmm分布存在规律,最坏情况出现的概率极小,所以用竞争比的数学期望更能够体现机制的特性。因此,本文中采用竞争比的数学期望来代替传统的竞争比,称其为期望竞争比。定义交换机制的改进比

$$\rho = E \left[\frac{f(I_i, I_{i_d})}{f(I_i, I_{j_d})} \right]$$

即交换机制能够改善患者与对应肾源的 HLamm 之和,使得疗效期望收敛于无交换机制下的 $\frac{1}{\rho}$, 其中 f 是实验测得的 HLamm.

2 双缓冲池分配交换机制

在分配网络中建立了 2 个缓冲池,缓冲池 a 存放没有活体捐赠者的患者的信息,缓冲池 b 存放活体捐赠者将器官资源捐给其他患者而本人需要等待的患者的信息,不合适的患者活体捐赠者将对等待进入缓冲池. 这些患者活体捐赠者可抽象为结点,如果患者与待分配的肾资源和其他患者的活体捐赠者之间的 HLamm 小于 3,那么他们之间具有可用的需求边. 在交换机制中,如果若干名患者和他们的活体捐赠者之间能够实施交换,那么这些患者和活体捐赠者的结点及分配边将组成交换圈. 交换圈算法如图 1 所示.

初始化:交换矩阵 N ,行代表 n 位患者,列代表 n 位活体捐赠者,
$$n_{ij} = \begin{cases} 1 & f < 3 \\ 0 & \text{else} \end{cases}$$

int $N[][]$ =new int $[n][n]$;
int $temp[][]$ =new int $[n][n]$; $temp=N*N$;
int $k=2$; // 寻找长度为2的圈
while (true) {
 for (int $i=1$; $i \leq n$; $i++$) {
 if ($temp[i][i]==1$) {
 记录该行中非0元素所在的列; 写入buffer 队列;
 while ($buffer.head \neq null$) {
 $begin=buffer.head$; 在 N 中深度优先搜索;
 if (搜索到 i 且深度为 k) 记录长度为 k 的圈,
 并将圈中元素在 $temp$ 中所在的行列置0;
 将 $buffer.head$ 移出队列;
 }
 }
 }
 $k++$; if ($k>10$), break ; $temp=temp*N$
}

图 1 交换圈算法

如果若干名患者和他们的活体捐赠者之间能够实施部分交换,则潜在的交换圈中有一对患者和另外患者的活体捐赠者不能形成分配边,但可构成交换路径. 交换路径算法如图 2 所示.

局内交换机制步骤描述如下.

步骤 1 分别建立 HLamm 为 0、1、2 的需求边矩阵 N_0 、 N_1 和 N_2 .

步骤 2 根据交换圈算法,分别在矩阵 N_0 、 N_1 和 N_2 中判断需求边与捐赠边是否形成有向圈,若形成了有向圈,则说明若干名患者可以通过交换活体捐赠

初始化:选取路径的起点 i 和终点 j ; $begin=i$; $end=j$; 交换分配矩阵为 N .
int $N[][]$ =new int $[n][n]$;
int $temp[][]$ =new int $[n][n]$; $temp=N*N$;
int $k=2$; // 寻找长度为2的路径
while (true) {
 if ($temp[begin][end]==0$) break ; // 不存在从 i 到 j 的交换路径
 else {
 记录该行中非0元素所在的列; 写入buffer队列;
 while ($buffer.head \neq null$) {
 $begin=buffer.head$; 在 N 中深度优先搜索
 if (搜索到 end 且深度为 k), 记录长度为 k 的路径,并将路径经过的元素在 $temp$ 中所在的行列置0;
 将 $buffer.head$ 移出队列;
 }
 }
 $k++$; if ($k>10$), break ; $temp=temp*N$
}

图 2 交换路径算法

者按圈所示的需求和分配关系进行交换,相应的患者和活体捐赠者将移出缓冲池实施移植.

步骤 3 将缓冲池 a 中的患者与活体捐赠者的信息、肾资源的信息分别补入 N_0 、 N_1 和 N_2 .

步骤 4 根据交换路径算法,分别在 N_0 、 N_1 和 N_2 中判断是否存在从缓冲池 a 中的患者出发的依次经过若干需求边和分配边最终指向肾资源的路径. 若存在该路径,则说明可以通过引入额外的肾资源在若干名患者之间交换活体捐赠者,且最后一位患者的活体捐赠者能为缓冲池 a 中的患者提供肾资源,并按照路径所示的需求和分配关系进行资源交换,对应的患者、活体捐赠者、肾资源将移出缓冲池实施移植.

步骤 5 如果国家能够集中管理肾源的分配和交换,进而可以根据交换路径算法,分别在 N_0 、 N_1 和 N_2 中判断是否存在由活体捐赠者出发的经过若干需求边和分配边最终指向有活体捐赠者的患者路径. 若存在该路径,则按路径所示的需求和分配关系进行资源交换,并将对应的患者、活体捐赠者、肾资源移出缓冲池实施移植,但路径起点的活体捐赠者对应的患者进入缓冲池 b ,路径终点的患者对应的活体捐赠者离开缓冲池.

步骤 6 根据交换路径算法,分别在矩阵 N_0 、 N_1 和 N_2 中判断是否存在由活体捐赠者出发的经过若干需求边和分配边最终指向肾资源的路径. 若存在该路径,则按路径所示的需求和分配关系进行交换,并将对应的患者、活体捐赠者、肾资源移出缓冲池实施移植.

步骤 7 如果国家能够集中管理肾源的分配和交换

且患者和他们的活体捐赠者接受高优先级的策略,进而可以将活体捐赠者视为肾资源,活体捐赠者对应的患者进入缓冲池 b ,并按照规划优化进行分配.否则,患者和他们的活体捐赠者继续等待进入缓冲池.

步骤 8 如果某个肾资源与任何患者的 HLAm 大于 3,则该肾资源浪费.

步骤 9 刷新需求矩阵 N_0 、 N_1 和 N_2 ,开始新的交换和分配.

3 交换机制的竞争比和改进比

从整体上看,在局内交换机制中,患者与肾资源或活体捐赠者之间的 HLAm 是随机的且服从于人种的 HLAm 分布.由于这种随机性,交换分配机制将拣选若干患者实施交换和分配,拣选的个数和具体患者获得的肾资源的 HLAm 同样服从随机分布.因此,采用传统的竞争分析法得到的精确的竞争比,也不能恰当地表征局内交换机制的特性,只能通过分析算法局内解和局外最优解的收敛性得到局内机制竞争比依概率收敛的数学期望.为了能够从理论上进行分析,所有随机变量均定义在基本的概率空间 (Ω, F, P) 上.设 $\{N_i\}_{i \geq 1}$ 是一个只取正整数的随机变量列,表示单位时间的随机个数,并在单位时间内实施 κ 次交换分配;设 $\{X_j\}_{1 \leq j \leq \kappa}$ 是一个只取正整数的随机变量列,其中 X_j 表示第 j 次实施交换分配时患者与获得的肾资源的 HLAm 之和;设 $\{X_{j,k}\}$ 是一个随机变量阵列,其中 k 表示第 k 个单位时间,对于一个固定的 j , $\{A_{j,k}\}_{k \geq 0}$ 是一个滤子,如果 $k \geq 1$,记 $E_{j,k}(\cdot) = E(\cdot | A_{j,k-1})$, $P_{n,k}(\cdot) = P(\cdot | A_{j,k-1})$, $D_{j,k}(\cdot) = E_{j,k}((\cdot)^2) - E_{j,k}^2(\cdot)$.那么,随机单位时间内在交换和分配下通过实施算法得到的患者与肾资源的 HLAm 之和为算法的局

内解 $S_j = \sum_{k=1}^{N_j} X_{j,k}$,而算法的局外最优解可以通过线性规划法得到,但需假设线性规划的结果服从某种概率分布,局外最优解依概率收敛于 S_j .

设 $\{A_{j,k}\}_{j \geq 1, k \geq 1}$ 为 F 的 σ 代数阵列,对于任意的 $j \geq 1, k \geq 1$, $X_{j,k}$ 关于 $A_{j,k}$ 是可测的.由于每年实施的肾移植手术的数量有限,而且患者完成交换的必要条件是 HLAm 不大于 3,因此 $X_{j,k}$ 必然是有界的且具有有限方差,即 $\max_{k \leq N_j} D_{j,k} X_{j,k} \xrightarrow{P} 0^{[8]}$.若存在一个准分布函数 $G(x)$ 和 $\gamma \in R$,使得对 R 的某可数稠

集中的所有 $x < y$,则有

$$\sum_{k=1}^{N_j} E_{j,k} X_{j,k} \xrightarrow{P} \gamma$$

且

$$\sum_{k=1}^{N_j} E_{j,k} [\bar{X}_{j,k}^2 I(x < \bar{X}_{j,k} \leq y)] \xrightarrow{P} G \Big|_x^y$$

同时

$$f(t) = \exp(it\gamma + \int_R \frac{\exp(itx) - 1 - itx}{x^2} dG(x))$$

其中 γ 是 $\sum_{k=1}^{N_n} E_{n,k} X_{n,k}$ 依概率收敛的常数.于是,根据文献[8], S_j 收敛于 $R \times \Omega$ 上的随机准分布函数 $F(x, \omega)$.由于 $f(t)$ 是 $F(x, \omega)$ 对应的特征函数,由特征函数定义知

$$\exp(itF(x, \omega)) =$$

$$\exp(it\gamma + \int_R \frac{\exp(itx) - 1 - itx}{x^2} dG(x))$$

由此,分配网络的局内交换机制的竞争比

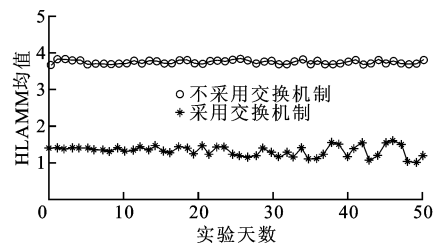
$$\alpha \xrightarrow{d} (\gamma + \frac{1}{it} \int_R \frac{\exp(itx) - 1 - itx}{x^2} dG_1(x)) /$$

$$(\xi + \frac{1}{it} \int_R \frac{\exp(itx) - 1 - itx}{x^2} dG_2(x))$$

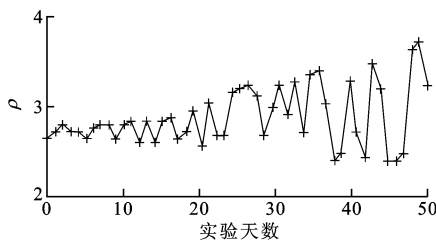
进而,根据数据的统计计算即可得到局内交换分配机制的竞争比依概率收敛的值.

下面通过计算机仿真实验来验证本文机制的合理性,并获取改进比.

缓冲池 a 中初始化时设有患者 300 人,缓冲池 b 中初始化时置空,模拟 50 次分配交换行为.设每次分配交换将面对 10 对患者和他们的活体捐赠者以及 20 个肾资源.在仿真实验中,中国人的 HLAm 的概率分别为 0.033、0.082、0.167、0.311、0.239、0.072、0.095.根据条件概率,仿真中患者与不合适的活体捐赠者的 HLAm 分布为 0.434、0.333、0.100、0.133.仿真结果显示:局内分配交换机制的 α 平均为 3.13,说明该机制能够将患者与肾源、活体捐赠者的 HLAm 之和控制在最优值的数学期望的 3.13 倍以内.不采用交换机制,患者与肾资源、活体捐赠者的 HLAm 均值为 3.766 0,方差为 0.002 7;采用交换机制,HLAm 均值为 1.355 7,方差为 0.015 8.仿真所得改进比 $\rho = 2.803 3$,如图 3 所示,说明局内交换机制能够将患者与所对应的肾源的 HLAm 通过交换降低到无交换机制的 35.6%.



(a)HLAmM 均值



(b)改进比

图 3 交换与不交换的 HLAmM 均值及改进比

4 结 论

活体捐赠是解决器官资源稀缺的有效手段. 本文在考虑兼顾普通患者和拥有不合适配型的活体捐赠者的患者的情况下,研究了如何实现肾源的分配和活体捐赠者的交换,从而达到最大化患者疗效的问题,为此提出了肾源交换网络的局内交换机制. 交换机制结合分配网络,分别建立了普通患者和失去活体捐赠者的患者信息缓冲池,实现了交换时剩余肾源的反复利用,使得缓冲池中的患者获得了二次分配肾资源的机会,进而从总体上提高了分配效益. 仿真结果显示:竞争比的数学期望均值为 3.13;交换机制可以使患者与肾资源、活体捐赠者的 HLAmM 均值由 3.766 0 降到 1.355 7;改进比均值为 2.803 3,说明局内交换机制能够确保 HLAmM 之和的数学期望收敛于最优值数学期望的 3.13 倍以内,并将患者的 HLAmM 通过交换降低到无交换

机制时的 35.6%,也证明了该机制的实用性.

参考文献:

[1] 王嘉寅,许晓雯. 局内肾资源接受决策问题的竞争分析 [J]. 西安交通大学学报,2008,42(4): 423-426.
WANG Jiayin, XU Xiaowen. Competitive analysis about online problem of kidney transplantation acceptance decision-making [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University, 2008, 42(4): 423-426.

[2] RAPAPORT F T. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry [J]. Transplantation Proceedings, 1986(3): 5-9.

[3] AHN J H, HORNBERGER J C. Involving patients in the cadaveric kidney transplant allocation process: a decision theoretic perspective [J]. Management Science, 1996, 42(5): 629-641.

[4] ZENIOS S A. Ethical issues in increasing living kidney donations by expanding kidney-paired exchange programs [J]. Transplantation, 2000, 69(8): 1539-1543.

[5] HOWARD D H. Why do transplant surgeons turn down organs? a model of the accept reject decision [J]. Journals of Health Economy, 2002, 21(6): 957-969.

[6] ZENIOS S A. Optimal control of a paired-kidney exchange program [J]. Management Science, 2002, 48(3): 328-342.

[7] WANG Yujue, WANG Jiayin, TANG Peijia, et al. An efficient and impartial online algorithm for kidney assignment network [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (English Editor), 2009(1): 17-21.

[8] 张博. 相依随机变量列的随机和的中心极限问题 [J]. 数学学报, 2002, 45(3): 535-544.
ZHANG Bo. Central limit problem for random sums of dependent random variables [J]. Acta Mathematica Sinica, 2002, 45(3): 535-544.

(编辑 苗凌)