

## 模型引导的精准用药在临床血药浓度预测中的应用

罗轶凡<sup>1,2</sup>, 杨舒<sup>2</sup>, 初阳<sup>1,2\*</sup>

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110001

**摘要:** 随着现代医学逐步迈向精准用药时代, 对个体化药物治疗也提出了更高的要求。在明确血药浓度影响因素的基础上, 了解预测模型的构建方法以及基于模型引导的精准用药的应用对于临床患者特别是特殊患者群体的治疗具有重要的意义。通过对常用的血药浓度预测模型构建方法(如回归法、群体药动学、生理药动学以及机器学习)进行介绍, 探讨各种方法的特点及适用范围, 以期对模型引导的精准用药在临床血药浓度预测中的相关应用提供参考。

**关键词:** 血药浓度; 个体化药物治疗; 预测模型; 群体药动学; 生理药动学; 机器学习

中图分类号: R969.3; R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)07-1620-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.028

## Application of model-informed precision dosing in prediction of serum concentration

LUO Yifan<sup>1,2</sup>, YANG Shu<sup>2</sup>, CHU Yang<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China

**Abstract:** With modern medicine stepping into the era of precision medication, higher requirements have been put forward for individualized drug treatment. On the basis of clarifying the influencing factors of serum concentration, understanding construction of prediction model and its application of precision dosing are important for clinical patients, especially for treatment of special patient groups. In this review, some commonly used methods such as regression, population pharmacokinetics, physiologically based pharmacokinetic, machine learning and their application in prediction of serum concentration were introduced. The characteristics and applicability of these methods were also discussed in order to provide references for application of model-informed precision dosing in prediction of serum concentration.

**Key words:** serum concentration; individualized drug treatment; prediction model; population pharmacokinetics; physiologically based pharmacokinetic; machine learning

药物的血药浓度大多与药物的疗效或不良反应呈现一定的相关性, 因此在药物治疗过程中及时、准确地获取患者血药浓度信息尤为重要<sup>[1-2]</sup>。虽然近年来国内各大医院先后开展了药物血药浓度监测项目, 但是受检测试剂开发、检测方法一致性以及仪器设备更新的限制, 血药浓度检测在国内尚未得到全面普及, 给相关数据的获取带来了困难, 也在一定程度上限制了临床合理用药工作的开展和实施<sup>[3-4]</sup>。因此需要以患者临床资料为基础, 采用有效手段建立稳健、可靠的模型来描述药物在特定

患者群体中吸收、分布、代谢、排泄等动力学特征。即使应用相同的药品, 由于患者之间年龄、性别、疾病状态等生理、病理因素存在差异, 也会影响药物在体内的药动学行为以及血药浓度, 可能导致一些患者疗效不佳, 而另一些患者却出现明显的不良反应<sup>[5-6]</sup>。因此在明晰血药浓度影响因素的基础上, 了解模型的构建、评估方法, 并基于模型对患者用药后的血药浓度进行准确预测, 对于保障患者安全尤其是特殊患者群体的顺利治疗具有重要的意义。

本文通过对目前临床中常用的血药浓度预测

收稿日期: 2023-02-14

第一作者: 罗轶凡, 女, 主管药师, 研究方向为药理学和药动学。E-mail: 13998102689@163.com

\*通信作者: 初阳, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向为药理学和药动学。E-mail: 15002422786@163.com

模型(如回归模型、群体药动学模型、生理药动学模型和机器学习模型)的建模方法、特点以及应用情况进行介绍,以期模型引导的精准用药在临床血药浓度预测中的相关应用提供参考。

## 1 回归模型

回归模型通常是以候选的影响因素为自变量,将药物的血清或血浆浓度作为因变量,通过相关性分析、单因素分析、多因素分析、回归分析等筛选出可能影响血药浓度的主要因素,并进一步根据回归系数和常数项建立回归预测模型。

Konishi等<sup>[7]</sup>通过收集充血性心力衰竭患者稳态地高辛血清浓度以及临床实验室检测数据建立了基于肌酐清除率的双曲线预测模型,模型对血清地高辛水平具有良好的预测性能,并提出可在未进行血药浓度测定时根据患者肌酐清除率准确快速地确定地高辛的初始维持剂量。1项在南京鼓楼医院开展的住院患者口服地高辛研究中,通过相关性分析和回归分析最终将性别、年龄、肾小球滤过率、钾和氯浓度、总蛋白、直接胆红素、高密度脂蛋白和尿酸9个因素纳入到回归模型,并通过计算预测值和实测值间的平均预测误差(MPE)和平均绝对预测误差(MAE)对回归模型进行评价,结果显示模型对患者体内地高辛的血清浓度具有良好的预测性能<sup>[8]</sup>。

Kan等<sup>[9]</sup>的研究采用SPSS统计软件中的逐步选择的多元线性回归建立了游离头孢曲松浓度的预测模型,其显著预测因子包括药物的总浓度、白蛋白、前白蛋白和胆汁酸浓度。并对多元线性回归模型、体内经验方程和疾病适应方程的预测性能进行了比较,认为体内经验方程预测的准确度较低,疾病适应方程与多元线性回归方程预测的准确度相当。但由于多元线性回归方程中包含的临床指标较多,因此在进行浓度预测时需要相对完整的临床信息,从预测准确度和临床适用性角度认为更推荐采用疾病适应方程。张靖悦等<sup>[10]</sup>采用降维统计方法对37个相关因素进行主成分分析(PCA),筛选出贡献最大的10个主成分建立多元线性回归模型和多项式曲线回归模型,其中PCA-多项式曲线回归模型对全血细胞减少症治疗中环孢素血药谷浓度的预测具有更高的拟合度。

回归模型建模相对简单易行,过程易于理解和操作,结果直观明确。但要求各变量间相互独立,当变量间存在共线性时则需要提前剔除,无法处理大量的特征变量以及变量间的交互作用。

## 2 群体药动学(PPK)模型

PPK是1977年由美国Sheiner教授提出的,作为定量药理学的核心学科,PPK是将药动学理论与统计学原理相结合,通过分析特定群体中个体间和个体内的变异性以及生理因素、病理因素、环境因素等对药物在体内过程的影响,研究药物在特定群体中的动力学特征,描述药物体内过程的群体规律,定量预测药物的体内过程<sup>[11]</sup>。PPK研究方法也经历了从单纯聚集法(NPD)到两步法(TS)再到非线性混合效应模型(NONMEM)的发展历程<sup>[12-13]</sup>。近年来随着药动学和计算机技术的发展以及模型仿真技术在模型数据检验中的应用,PPK也被应用于临床药物治疗领域。采用NONMEM建立PPK模型是在确定研究目标群体基础上,选取可能影响药物体内过程的生理因素、病理因素、药物间相互作用等作为协变量,通过逐步纳入和逐步排除进行协变量的筛选,建立最终的PPK模型,获取该群体的典型药动学参数。

目前国内外已开展了多项针对不同年龄、不同性别、不同药物、不同疾病状态的PPK研究,如开展了针对新生儿<sup>[14]</sup>、婴幼儿<sup>[15-16]</sup>、青少年<sup>[17]</sup>、成年人<sup>[18]</sup>、老年人<sup>[19]</sup>各年龄段的万古霉素PPK研究,房室模型以一室和二室模型为主,多采用NONMEM软件进行拟合,少数研究采用Kinetic、Pmetrics、Phoenix等软件<sup>[20-22]</sup>。尽管不同研究结果间存在差异,但普遍认为新生儿矫正孕周,婴幼儿出生后年龄,其他年龄段患者的性别、年龄、体质量、血肌酐、肌酐清除率是影响万古霉素清除率和分布容积的重要因素。1项PPK研究中分别考察了体质量、性别和妊娠状态对镇痛药酮咯酸立体异构体药动学的影响,结果显示高体质量、男性受试者和女性分娩时酮咯酸R-和S-异构体的清除率均会增加,需要相应的提高给药剂量<sup>[23]</sup>。在Sturkenboom等<sup>[24]</sup>的研究中对结核病治疗中的1线和2线药物如利福平、异烟肼、乙胺丁醇、左氧氟沙星或莫西沙星、利奈唑胺等的PPK模型进行了汇总,其中大多数模型是采用NONMEM软件构建的。已经开展了一系列类罗培南针对不同疾病状态患者的PPK研究,包括中危儿科患者<sup>[25]</sup>、肥胖患者<sup>[26]</sup>、接受肾脏替代治疗的脓毒症患者<sup>[27]</sup>、不同肾脏功能的危重症患儿<sup>[28]</sup>、接受持续肾脏替代治疗的危重症患者<sup>[29]</sup>、肺部感染危重症患者<sup>[30]</sup>、烧伤患者<sup>[31]</sup>、发热性中性粒细胞减少患者<sup>[32]</sup>。

PPK以及群体药动或药效学作为目前模型引导的精准用药中建模和模拟中应用最多且最成熟

的方法,现有的临床决策支持系统大多基于此方法进行开发并应用于临床。目前一些基于PPK模型开发的个体化给药辅助决策系统(如基于中国人群的万古霉素PPK模型开发的Smartdose)可用于普通成人和老年、神经外科、儿童、新生儿患者万古霉素浓度预测以及初始和调整给药方案的制定<sup>[33]</sup>;JPKD软件(<https://www.pkpd168.com/jpkd>)则可用于氨基糖苷类、万古霉素、免疫抑制剂、茶碱等亲多种药物浓度的预测<sup>[34]</sup>。

PPK较传统药动学研究具有更广泛的适用性,通常在患者首次给药后即可开始采样,并可以通过临床患者稀疏的、不平衡、不连续的数据,综合考虑患者的个体特征以及不同患者间和个体自身的变异情况,研究目标人群的药动学特征,用于临床治疗方案的制定和调整、患者用药依从性的判断、指导漏服或晚服后的补救、比较不同药物治疗方案的经济性以优化治疗路径等<sup>[35-37]</sup>,特别适用于危重症患者<sup>[38]</sup>以及婴幼儿<sup>[39]</sup>、老年<sup>[40]</sup>、孕妇<sup>[41]</sup>、肿瘤患者<sup>[42]</sup>等特殊患者群体。但是在进行PPK建模时缺乏药物作用机制的解释;并且需要根据给药方式和数据类型选择固定的药动学模型(一室、二室),在实际操作过程中往往受到数据限制,无法通过模型的拟合对比选取最优模型,而仅能进行人为设定,进而造成与药物实际的药动特征有所偏离<sup>[43-44]</sup>;另外相关软件(如NONMEM、Phoenix、MATLAB)由于价格较高、专业性强、使用难度大、需要经过较长时间的学习和培训才能掌握其建模和模拟技术,限制了自主建模的开发及使用,从而不易普及和推广。

### 3 生理药动学(PBPK)模型

PBPK是数学建模技术,1937年由Teorell提出,直到20世纪70年代随着计算机技术和相关软件的开发才有所发展,通过将机体的生理学过程与化合物的理化性质、生物药剂学特征、药动学参数以及解剖学结构等信息相结合,采用数学方法描述化合物在动物或人体内的吸收、分布、代谢、排泄药动学过程<sup>[45]</sup>。近十几年来,随着在基因表型、代谢酶系统、药物代谢和转运体介导机制以及体内外试验动物模型研究取得的巨大进展,使PBPK建模在医药研究领域迅速发展。PBPK已被应用于新药及抗体药物研发、制剂生物等效性评价、药物临床研究、药物毒性评估、药物配伍及药物相互作用等多个研究领域<sup>[46-50]</sup>。

PBPK建模时先根据药物的理化性质和药物作用的靶器官或靶组织确定模型房室的种类和数量,

再进一步通过文献检索或实验研究获取药物的生理参数、理化参数、生化参数以及药动参数构建PBPK模型。常用的PBPK建模软件包括GastroPlus、SimCyp、MATLAB、Simulink、ADAPT、Stan、Cloe Predict、PK-Sim等<sup>[51-54]</sup>。

刘家宝等<sup>[52]</sup>应用GastroPlus软件建立了阿托伐他汀的PBPK模型并预测了其在12岁儿童和75岁老年人体内血液、皮肤、肺等14个组织室中的药动学特征以及分布情况。任佳伟等<sup>[55]</sup>通过替格瑞洛注射给药的药动学数据并结合其理化参数和生物药剂学参数,成功建立了替格瑞洛口服给药的PBPK预测模型,可用于口服给药后吸收部位、吸收量、药-时曲线以及在各组织器官中暴露量的预测。Zhu等<sup>[56]</sup>通过测定大肠杆菌腹腔感染大鼠注射左氧氟沙星后的血药浓度随时间的变化,并联合大鼠生理参数、左氧氟沙星的理化性质建立了大鼠PBPK模型,进一步将其外推至人,用以预测左氧氟沙星在人体中的组织渗透性以及血浆和组织中的药物浓度。另1项研究中则利用文献报道的美罗培南理化性质以及吸收、分配等特异性参数并结合已知的健康成人静脉注射美罗培南的药动学研究数据,采用PK-Sim软件建立了成人PBPK模型,并将该模型外推至老年群体,可以较好地预测药时曲线下面积、峰浓度以及达峰时间等参数,为临床老年人个体化用药提供参考<sup>[57]</sup>。Björkma<sup>[58]</sup>以茶碱和咪达唑仑作为模型药物利用文献中已有的新生儿至15岁儿童以及成人的生理数据以及体外相关酶活性结果建立从新生儿到年轻成人年龄范围内药物处置的通用PBPK模型,为这类在临床中存在伦理和实践困难的特殊群体药物浓度的预测提供了可行的研究策略。

PBPK模型在进行药动学研究时将机体的生理学过程与化合物的理化性质以及其他信息相结合,克服了采用传统药动学研究中房室模型无生理意义的缺陷,因此可以定量描述机体的病理、生理参数的变化对药物在体内处置过程的影响,有效预测药物在治疗靶组织或靶器官中的浓度<sup>[59-60]</sup>;还可以通过体外实验数据、动物实验结果或已知人群研究结果进行种属间或种属内的外推,预测各类人群的药动学行为,具有较强的外推能力<sup>[61-63]</sup>;还可以通过筛查与药物效应相关的生物标志物,深入了解其与目标疗效之间的关系,解释药物作用的机制<sup>[64-65]</sup>。但建立科学可信的PBPK模型需要大量的参数(生理、病理参数),而往往需要通过较大数量的文献资

料收集和实验测量,能否得到准确可靠的参数直接关系到模型的质量。另外不同种族、不同个体间由于生理、生化和理化等参数存在较大的差异以及高变异性,会导致体内、体外间不确定性增加,造成个体药动学行为预测的准确性不高,相关的系列问题仍亟待解决。

#### 4 机器学习模型

机器学习是人工智能的重要分支,自20世纪80年代以来随着计算机技术的发展以及人工智能领域的兴起,已被广泛应用到能源<sup>[66]</sup>、材料<sup>[67]</sup>、医学<sup>[68]</sup>、金融<sup>[69]</sup>、环境<sup>[70]</sup>、食品<sup>[71]</sup>、健康管理<sup>[72]</sup>等领域。20世纪90年代后,机器学习被逐步应用到药物设计、制剂工艺优化、药物评价、临床疾病治疗等药学研究领域<sup>[73-76]</sup>。机器学习在医疗领域应用中常用的算法包括人工神经网络、决策树、支持向量机等<sup>[77-79]</sup>。在进行药物浓度预测时,一般先收集目标群体的人口学信息(如性别、身高、年龄、体质量)、实验室检验指标以及遗传信息等特征值数据,以血药浓度作为目标变量,并将纳入数据按照一定的比例划分为“训练集”和“测试集”,通过选择合适的算法对训练集进行考察,建立预测模型,并进一步采用“测试集”中数据对候选模型的预测性能进行评估,优选出预测性能最佳的模型<sup>[80]</sup>。

已有研究分别采用神经网络方法构建了抗癫痫药物丙戊酸、左乙拉西坦、奥卡西平的神经网络模型并应用其对血清药物浓度进行了预测,模型预测结果与实际测定浓度间具有较好的相关性,可获得较高的预测精准度,均具有较好的预测效果<sup>[81-83]</sup>。Soeorg等<sup>[84]</sup>对65岁以上癫痫患者应用丙戊酸相关数据建立了长短期记忆神经网络模型,并对丹麦数据库中丙戊酸浓度进行拟合,显示出优于药理学模型的预测性能。Yamamura等<sup>[85]</sup>采用3层人工神经网络建立的模型可以较为准确的预测烧伤患者阿贝卡星的血浆浓度,并能根据患者的生理数据以及烧伤严重程度有效识别亚治疗浓度的患者,其预测性能远优于线性建模和逻辑回归分析。在1项基于利培酮初始治疗药物监测结果构建预测利培酮活性部分浓度的机器学习模型研究中,通过单变量分析筛选出16个预测因子并分别考察了XGBoost、CatBoost、随机森林、支持向量机、岭回归等10种算法所建立的人工神经网络模型模型的性能,最终选择XGBoost建立了具有良好性能的利培酮活性部分浓度预测模型<sup>[86]</sup>。另有报道采用支持向量机技术建立的瑞芬太尼<sup>[87]</sup>、丙戊酸钠<sup>[88]</sup>、万古霉素<sup>[89]</sup>等

血药浓度预测的神经网络模型,均表现出良好的预测效果。

机器学习可以通过图像识别、自适应学习、语言处理等进行信息的大规模处理进而实现大规模数据的高速处理,并可以有效解决多个变量间的共线性和交互作用;机器学习具有较好的学习性和自适应性,建模时对于数据的分布和数据类型没有限制,也无须假设药物的药动学模型;还可以通过综合考虑患者生理特征、疾病进程以及药物治疗等准确的预测药物疗效<sup>[90-91]</sup>。但机器学习作为一门交叉学科,要求使用者具备相应的计算机、统计学、医学等多种专业知识,这在一定程度上限制了其在医疗领域的快速推广和应用;机器学习的算法繁多,每种算法各有优点和不足,因此算法的选择以及不同算法预测性能的综合评估还有待深入研究<sup>[92]</sup>;由于隐藏层的存在使其具体的运算过程相对较难理解,研究结果尚需经过严格的临床验证得以支持。

表1总结了不同建模方法的优点、不足及适用范围等。

#### 5 结语

基于临床资料和数据,采用经过验证的预测模型可以及时、准确地预测血药浓度,特别是对于受条件限制无法开展血药浓度监测的医疗机构,有助于推动临床用药方案个体化。但需引起注意的是,稳健、可靠的模型是准确预测血药浓度的关键,而模型的构建则是以较大样本量、准确、完备的临床数据和可靠的文献数据资料为基础,还需要充分考虑各种因素的影响。另外研究者还需要兼具药学、数学建模、机器学习等领域的专业知识。

已有模型应用于临床时有些问题也不容忽视,由于建模群体病理、生理状态等与目标群体间存在差异,往往导致血药浓度预测结果的准确度不高,特别是不同国家、不同地区的人口种族和遗传背景的差异对药物的影响以及基于不同来源数据构建模型的适用性和适用范围都需要引起关注。因此如何针对已报道的模型进行大规模、多中心的临床验证,也是亟待解决的问题。

鉴于国内血药浓度监测开展的现状,可以在制定统一、规范的检测标准基础上开展多中心的临床试验,建立样本信息和临床资料共享平台,以获取足够的高质量临床数据,通过系统的分析和方法构建、优化预测模型,以获得血药浓度预测的最佳模型,为临床模型引导的精准用药提供支持。另外考虑到不同模型的自身特点以及其弊端,近年来已有

表1 不同建模方法比较

Table 1 Comparison of different modeling methods

| 建模方法 | 优势                                                    | 不足                                       | 适用范围                          | 常用方法或软件                                                          |
|------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 回归模型 | 建模所需样本量相对较少,操作简单,过程易于理解,结果直观明确                        | 无法处理大规模样本,受数据类型及模型限制,影响因素不确定             | 疗效、安全性评价,药理学研究                | 线性回归、Logistic回归、Cox回归、Lasso回归                                    |
| PPK  | 可用于离散数据的分析,将固定效应应对药动参数的影响模型化,可以估算个体间变异和个体内变异          | 操作专业性强,需长时间学习和培训以掌握相关知识和软件               | 新药开发,个体化给药,生物利用度、群体药效学研究      | NONMEM、Phoenix、Kinetics、Pmetrics、Lixoft                          |
| PBPK | 构建模型具有生理意义,可以预测药物在治疗靶组织或靶器官中的经时过程,具有较强的外推能力           | 需要大量模型参数,种族、个体间存在较大差异增加体内体外间不确定性,影响预测准确性 | 评估药物间相互作用,评估药物毒性,不同人群间药动学行为外推 | GastroPlus、SimCyp、MATLAB、Simulink、ADAPT、Stan、Cloe Predict、PK-Sim |
| 机器学习 | 大规模数据处理能力,较强的自学能力和自适应性,无需预先设定特定的模型,可以综合考虑药物、病理生理进程的影响 | 算法众多,各具特点,预测性能优劣无定论;具体运算过程较难推理和解释        | 个体化治疗,药物开发,药物相互作用、不良反应、疗效等预测  | 人工神经网络、随机森林、支持向量机、极端树                                            |

学者将不同模型技术联合使用,利用模型间各自优势相互取长补短,进行探索性研究,也将发展成为解决临床实际问题的重要手段。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Hata K, Suetsugu K, Egashira N, et al. Association of lenvatinib plasma concentration with clinical efficacy and adverse events in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(6): 803-813.
- [2] Wang Y, Hu W Q, Li Z P. Influence of age and co-medication on the concentration and efficacy of valproic acid in Chinese epilepsy children [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(2): 537-542.
- [3] 郭琦, 周伟燕, 张天娇, 等. 治疗药物监测样本检测质量现状和标准化构想 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(8): 674-678.  
Guo Q, Zhou W Y, Zhang T J, et al. Current status and standardization conception of the testing quality of therapeutic drug monitoring samples [J]. *Chin J Lab Med*, 2021, 44(8): 674-678.
- [4] Zhang C Y, Lei J, Liu Y, et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in northern China [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 754380.
- [5] Li L, Li L, Shang D W, et al. A systematic review and combined Meta-analysis of concentration of oral amisulpride [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(4): 668-678.
- [6] Zhao Y C, Zou Y, Hou J J, et al. Factors affecting voriconazole trough concentration and optimal maintenance voriconazole dose in Chinese children [J]. *Antibiotics*, 2021, 10(12): 1542.
- [7] Konishi H, Shimizu S, Chiba M, et al. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2002, 27(4): 257-265.
- [8] Shen J Z, Zhu H J, Liu H, et al. Individualized medication of digoxin based on the serum drug concentration and blood biochemical indexes [J]. *Per Med*, 2020, 17(1): 23-31.
- [9] Kan M, Shi H Y, Han B, et al. Prediction of unbound ceftriaxone concentration in children: Simple bioanalysis method and basic mathematic equation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, doi: 10.1128/AAC.00779-20.
- [10] 张靖悦, 冯植, 张佳成, 等. 基于改进曲线回归模型的人全血中环孢素A谷浓度预测 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(15): 1491-1495.  
Zhang J Y, Feng Z, Zhang J C, et al. Cyclosporin A whole blood trough concentration prediction based upon modified curve regression model [J]. *Clin J Hosp Pharm*, 2021, 41(15): 1491-1495.
- [11] Sheiner L B, Rosenberg B, Marathe V V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1977, 5(5): 445-479.
- [12] Sheiner L B. The population approach to pharmacokinetic data analysis: Rationale and standard data analysis methods [J]. *Drug Metab Rev*, 1984, 15(1/2): 153-171.
- [13] Ette I, Williams P J, Ahmad A. *Population Pharmacokinetic Estimation Methods* [M]. New Jersey:

- John Wiley & Sons Ltd., 2006.
- [14] Lee S M, Yang S, Kang S, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in neonates [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6168.
  - [15] Li D Y, Li L, Li G Z, et al. Population pharmacokinetics modeling of vancomycin among Chinese infants with normal and augmented renal function [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:713588.
  - [16] Chung E, Sen J, Patel P, et al. Population pharmacokinetic models of vancomycin in paediatric patients: A systematic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(8): 985-1001.
  - [17] He C Y, Ye P P, Liu B, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in infants, children, and adolescents with augmented renal clearance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(10): e0089721.
  - [18] Lin W W, Wu W, Jiao Z, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1): 29-37.
  - [19] Zhang J, Lin W W, Wu W, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese elderly patients and its application for dose individualization [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2020, 29 (4): 260-271.
  - [20] 林忠, 谢群莉, 戴淑萍, 等. 中国成年患者利奈唑胺治疗群体药动学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(9): 992-999.  
Lin Z, Xie Q L, Dai S P, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in Chinese adult infection patients [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 25(9): 992-999.
  - [21] Cheng V, Abdul-Aziz M H, Burrows F, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(1): e0137721.
  - [22] Shoji K, Saito J, Nakagawa H, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in pediatric liver transplant recipients [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0046021.
  - [23] Väitalo P A, Kempainen H, Kulo A, et al. Body weight, gender and pregnancy affect enantiomer-specific ketorolac pharmacokinetics [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(9): 1966-1975.
  - [24] Sturkenboom M, Mrtson A G, Svensson E M, et al. Population pharmacokinetics and bayesian dose adjustment to advance TDM of anti-TB drugs [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(6): 685-710.
  - [25] Saito J, Shoji K, Oho Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(2): e01909-20.
  - [26] Chung E K, Cheatham S C, Fleming M R, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in nonobese, obese, and morbidly obese patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(3): 356-368.
  - [27] Westermann I, Gastine S, Müller C, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment in patients with sepsis under renal replacement therapy receiving continuous infusion of meropenem: Sustained low-efficiency dialysis and continuous veno-venous haemodialysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4293-4303.
  - [28] Rapp M, Urien S, Foissac F, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill children with different renal functions [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(1): 61-71.
  - [29] Onichimowski D, Będzowska A, Ziółkowski H, et al. Population pharmacokinetics of standard-dose meropenem in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: A prospective observational trial [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3): 719-729.
  - [30] Lan J H, Wu Z, Wang X P, et al. Population pharmacokinetics analysis and dosing simulations of meropenem in critically ill patients with pulmonary infection [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(6): 1833-1842.
  - [31] Doh K, Woo H, Hur J, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(11): 2428-2435.
  - [32] Cojutti P G, Candoni A, Lazzarotto D, et al. Population pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies: Dosing strategies for optimizing empirical treatment against *Enterobacterales* and *P. aeruginosa* [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 785.
  - [33] 高玉成, 焦正, 黄虹, 等. 万古霉素个体化给药决策支持系统的研制 [J]. *药学报*, 2018, 53(1): 104-110.  
Gao Y C, Jiao Z, Huang H, et al. Development of decision system for individualization of vancomycin dosage [J]. *Acta Pharm Sin*, 2018, 53(1): 104-110.
  - [34] 林良沫, 符祥俊, 陈君, 等. 个体化给药辅助决策系统 JPKD 和 Smartdose 在万古霉素个体化给药中的应用 [J]. *中国药房*, 2019, 30(19): 2690-2695.  
Lin L M, Fu X J, Chen J, et al. Application of individualized dosage auxiliary system JPKD and Smartdose in individualization administration of

- vancomycin [J]. Chin Pharm, 2019, 30(19): 2690-2695.
- [35] Albassam A, Hughes D A. What should patients do if they miss a dose? A systematic review of patient information leaflets and summaries of product characteristics [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(2): 251-260.
- [36] Counterman E D, Lawley S D. What should patients do if they miss a dose of medication? A theoretical approach [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2021, 48(6): 873-892.
- [37] Srinivasan M, White A, Chaturvedula A, et al. Incorporating pharmacometrics into pharmacoeconomic models: Applications from drug development [J]. Pharmacoeconomics, 2020, 38(10): 1031-1042.
- [38] Wicha S G, Mair A, Chiriac U, et al. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically-ill patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(5): 106572.
- [39] Li X, Qi H, Jin F, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of ceftazidime in neonates and young infants: Dosing optimization for neonatal sepsis [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 163: 105868.
- [40] Heijden L T, Mian P, Hias J, et al. Highly Variable paracetamol pharmacokinetics after multiple oral dosing in frail older people: A population pharmacokinetic analysis [J]. Drugs Aging, 2022, 39(1): 83-95.
- [41] Bukkems V E, Post T M, Colbers A P, et al. A population pharmacokinetics analysis assessing the exposure of raltegravir once-daily 1200 mg in pregnant women living with HIV [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2021, 10(2): 161-172.
- [42] 徐国防, 张思森, 刘平, 等. 卡培他滨片在中国肿瘤患者的群体药代动力学研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2342-2346.
- Xu G F, Zhang S S, Liu P, et al. Population pharmacokinetics of capecitabine tablets in Chinese cancer patients [J]. Chin J Clin Pharm, 2021, 37(17): 2342-2346.
- [43] Wang H J, Huang L F, Wang J Y, et al. Population pharmacokinetic study of vancomycin in Chinese pediatric patients with hematological malignancies [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(12): 1201-1209.
- [44] Chen C Y, Zhou Y, Cui Y M, et al. Population pharmacokinetics and dose simulation of oxcarbazepine in Chinese paediatric patients with epilepsy [J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(2): 300-311.
- [45] 孙琦, 李晓冰, 何晓静, 等. 生理药动学模型的研究与应用进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(4): 280-284.
- Sun Q, Li X B, He X J, et al. Research progress and application of physiologically-based pharmacokinetic model [J]. Clin J Pharmacoevidemiol, 2020, 29(4): 280-284.
- [46] 周晗, 刘晓东. 生理药代动力学模型在创新药物评价中应用及其若干问题的思考 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(8): 889-913.
- Zhou H, Liu X D. Application of physiologically based pharmacokinetic model in drug development and several questions being thought [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(8): 889-913.
- [47] 王小凤, 何庆烽, 李哲, 等. 生理药动学模型应用于治疗性抗体研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2453-2462.
- Wang X F, He Q F, Li Z, et al. Research progress of the application of physiologically-based pharmacokinetic model in therapeutic antibodies [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(19): 2453-2462.
- [48] Jereb R, Opara J, Legen I, et al. *In vitro-in vivo* relationship and bioequivalence prediction for modified-release capsules based on a PBPK absorption model [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 21(1): 18.
- [49] 沈淑娇, 樊玉娟, 裘福荣, 等. 生理药动学模型发展现状及其在药物临床研究中的应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(3): 334-343.
- Shen S J, Fan Y J, Qiu F R, et al. Current development of physiologically based pharmacokinetic model and its application in drug clinical study [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2020, 25(3): 334-343.
- [50] Kanacher T, Lindauer A, Mezzalana E, et al. A physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model network for the prediction of CYP1A2 and CYP2C19 drug-drug-gene interactions with fluvoxamine, omeprazole, S-mephenytoin, moclobemide, tizanidine, mexiletine, ethinylestradiol, and caffeine [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(12): 1191.
- [51] Arafat M, Sarfraz M, AbuRuz S. Development and *in vitro* evaluation of controlled release Viagra<sup>®</sup> containing poloxamer-188 using Gastroplus<sup>™</sup> PBPK modeling software for *in vivo* predictions and pharmacokinetic assessments [J]. Pharmaceutics, 2021, 14(5): 479.
- [52] Al-Tabakha M M, Alomar M J. *In vitro* dissolution and *in silico* modeling shortcuts in bioequivalence testing [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(1): 45.
- [53] Yu Y, DuBois S G, Wetmore C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation of sunitinib in pediatrics [J]. AAPS J, 2020, 22(2): 31.
- [54] 刘家宝, 朱立勤, 章袁, 等. 阿托伐他汀生理药动学模型的建立 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1465-1469.
- Liu J B, Zhu L Q, Zhang Y, et al. Establishment of physiologically based pharmacokinetic model of

- atorvastatin [J]. Clin J Hosp Pharm, 2015, 35(16): 1465-1469.
- [55] 任佳伟, 李梦薇, 刘洋, 等. 基于PBPK建模预测替格瑞洛在人体内的药动学行为 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(7): 732-736.
- Ren J W, Li M W, Liu Y, et al. Prediction of pharmacokinetics behaviors of oral ticagrelor in human based on physiologically based pharmacokinetic model [J]. Clin J Hosp Pharm, 2018, 38(7): 732-736.
- [56] Zhu L, Zhang Y, Yang J, et al. Prediction of the pharmacokinetics and tissue distribution of levofloxacin in humans based on an extrapolated PBPK model [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 41(4): 395-402.
- [57] 杨玉洁, 徐敏, 郝恒, 等. 美罗培南在老年人体中生理药动学模型的建立与应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(21): 2196-2201.
- Yang Y J, Xu M, Xi H, et al. Establishment of physiological-based pharmacokinetic model of meropenem in elders and its application [J]. Clin J Hosp Pharm, 2021, 41(21): 2196-2201.
- [58] Björkman S. Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: Theophylline and midazolam as model drugs [J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(6): 691-704.
- [59] Tan Z X, Zhang Y X, Wang C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of cefadroxil in mouse, rat, and human to predict concentration-time profile at infected tissue [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 692741.
- [60] Ladumor M K, Unadkat J D. Predicting regional respiratory tissue and systemic concentrations of orally inhaled drugs through a novel PBPK model [J]. Drug Metab Dispos, 2022, 50(5): 519-528.
- [61] Yim D S, Choi S, Bae S H. Predicting human pharmacokinetics from preclinical data: Absorption [J]. Trans Clin Pharmacol, 2020, 28(3): 126-135.
- [62] Xie Y W, Liu H X, Chen X Y, et al. The effect of gastric pH on the pharmacokinetics-pharmacodynamics of naphthoquine in rodents, as well as in human predicted using a PBPK model [J]. Curr Drug Metab, 2021, 22(5): 363-371.
- [63] Benet L Z. Using individualized patient data for prediction of population dosing recommendations versus predictions of individualized patient dosing [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(6): 734-735.
- [64] Sharma R P, Schuhmacher M, Kumar V. Developing integrated PBPK/PD coupled mechanistic pathway model (miRNA-BDNF); an approach towards system toxicology [J]. Toxicol Lett, 2017, 280: 79-91.
- [65] Kimoto E, Costales C, West M A, et al. Biomarker-informed model-based risk assessment of organic anion transporting polypeptide 1B mediated drug-drug interactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 111(2): 404-415.
- [66] 匡立春, 刘合, 任义丽, 等. 人工智能在石油勘探开发领域的应用现状与发展趋势 [J]. 石油勘探与开发, 2021, 48(1): 1-11.
- Kuang L C, Liu H, Ren Y L, et al. Application and development trend of artificial intelligence in petroleum exploration and development [J]. Petrol Explor Dev, 2021, 48(1): 1-11.
- [67] Sadre R, Ophus C, Butko A, et al. Deep learning segmentation of complex features in atomic-resolution phase-contrast transmission electron microscopy images [J]. Microsc Microanal, 2021, 27(4): 804-814.
- [68] Lopez C D, Boddapati V, Lombardi J M, et al. Artificial learning and machine learning applications in spine surgery: A systematic review [J]. Global Spine J, 2022, 12(7): 1561-1572.
- [69] Buchanan B G, Wright D. The impact of machine learning on UK financial services [J]. Oxford Rev Econ Policy, 2021, 37(3): 537-563.
- [70] 申哲, 张认连, 龙怀玉, 等. 基于机器学习方法的宁夏南部土壤质地空间分布研究 [J]. 中国农业科学, 2022, 55(15): 2961-2972.
- Shen Z, Zhang R L, Long H Y, et al. Research on spatial distribution of soil texture in southern Ningxia based on machine learning [J]. Sci Agric Sin, 2022, 55(15): 2961-2972.
- [71] Reker D, Shi Y, Kirtane A R, et al. Machine learning uncovers food- and excipient-drug interactions [J]. Cell Rep, 2020, 30(11): 3710-3716.
- [72] Liuzzi P, Magliacano A, Bellis F D, et al. Predicting outcome of patients with prolonged disorders of consciousness using machine learning models based on medical complexity [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13471.
- [73] Hamre J R, Klimov D K, McCoy M D, et al. Machine learning-based prediction of drug and ligand binding in BCL-2 variants through molecular dynamics [J]. Comput Biol Med, 2021, 140: 105060.
- [74] Lefnaoui S, Rebouh S, Bouhedda M, et al. Artificial neural network for modeling formulation and drug permeation of topical patches containing diclofenac sodium [J]. Drug Deliv Trans Res, 2020, 10(1): 168-184.
- [75] Kwapien K, Nittinger E, He J, et al. Implications of additivity and nonadditivity for machine learning and deep learning models in drug design [J]. ACS Omega, 2022, 7(30): 26573-26581.

- [76] Hersh W R, Cohen A M, Nguyen M M, et al. Clinical study applying machine learning to detect a rare disease: Results and lessons learned [J]. JAMIA Open, 2022, doi: 10.1093/jamiaopen/ooac053.
- [77] Kuo Y Y, Huang S T, Chiu H W. Applying artificial neural network for early detection of sepsis with intentionally preserved highly missing real-world data for simulating clinical situation [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2021, 21(1): 290.
- [78] Imai S, Takekuma Y, Miyai T, et al. A new algorithm optimized for initial dose settings of vancomycin using machine learning [J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1): 188-193.
- [79] 顾天宇, 严壮志, 蒋皆恢. 基于支持向量机的中风病中医证候分类 [J]. 中医药信息, 2021, 38(9): 1-3.
- Gu T Y, Yan Z Z, Jiang X H. Classification of TCM syndrome patterns of stroke based on SVM [J]. Info Tradit Chin Med, 2021, 38(9): 1-3.
- [80] Maier C, Hartung N, Kloft C, et al. Reinforcement learning and Bayesian data assimilation for model-informed precision dosing in oncology [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2021, 10(3): 241-254.
- [81] Hisaki T, Kaneko M, Hirota M, et al. Integration of read-across and artificial neural network-based QSAR models for predicting systemic toxicity: A case study for valproic acid [J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(2): 95-108.
- [82] 赵婷, 李红健, 章立华, 等. 基于人工神经网络模型的新疆维吾尔族癫痫患儿左乙拉西坦血清药物浓度预测研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2875-2880.
- Zhao T, Li H J, Zhang L H, et al. Prediction study of serum concentration of levetiracetam in children with epilepsy of uygur nationality in Xinjiang based on artificial neural network model [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(22): 2875-2880.
- [83] 赵婷, 李红健, 翁振群, 等. 基于人工神经网络的新疆维吾尔族癫痫患儿奥卡西平血清浓度预测研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(16): 1376-1380.
- Zhao T, Li J H, Weng Z Q, et al. Prediction of serum concentration of oxcarbazepine in uygur children with epilepsy in Xinjiang based on artificial neural network [J]. Chin Pharm J, 2020, 55(16): 1376-1380.
- [84] Soeorg H, Sverrisdóttir E, Andersen M, et al. Artificial neural network vs pharmacometric model for population prediction of plasma concentration in real-world data: A case study on valproic acid [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 111(6): 1278-1285.
- [85] Yamamura S, Kawada K, Takehira R, et al. Artificial neural network modeling to predict the plasma concentration of aminoglycosides in burn patients [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(4): 239-244.
- [86] Guo W, Yu Z, Gao Y, et al. A machine learning model to predict risperidone active moiety concentration based on initial therapeutic drug monitoring [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 711868.
- [87] 汤井田, 曹扬, 肖嘉莹, 等. 基于粒子群优化支持向量机的瑞芬太尼血药浓度预测模型 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(16): 1394-1399.
- Tang J T, Cao Y, Xiao J Y, et al. Remifentanyl blood concentration forecast model based on support vector machine with particle swarm optimization [J]. Chin Pharm J, 2013, 48(16): 1394-1399.
- [88] 马攀, 贾运涛, 刘芳, 等. 基于支持向量机技术预测丙戊酸钠血药浓度 [J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 35-39.
- Ma P, Jia Y T, Liu F, et al. Prediction of valproate blood concentration based on support vector machine technology [J]. Anhui Med, 2021, 25(1): 35-39.
- [89] 刘斐烨, 凌静, 丁可, 等. 基于样本筛选优化的支持向量机预测万古霉素血药浓度 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(10): 1015-1019.
- Liu F Y, Ling J, Ding K, et al. Prediction of vancomycin serum concentration based on SVM with sample selection optimization [J]. Clin J Hosp Pharm, 2022, 42(10): 1015-1019.
- [90] 苏怡, 王业鑫, 杨莉, 等. 临床和认知特征指标预测注意力缺陷多动障碍药物疗效 [J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(3): 211-216.
- Su Y, Wang Y X, Yang L, et al. Prediction of drug response in attention deficit hyperactivity disorder based on clinical and cognitive characteristics [J]. Chin Ment Health J, 2022, 36(3): 211-216.
- [91] Gerdes H, Casado P, Dokal A, et al. Drug ranking using machine learning systematically predicts the efficacy of anti-cancer drugs [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1850.
- [92] Angehrn Z, Haldna L, Zandvliet A S, et al. Artificial intelligence and machine learning applied at the point of care [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 759.

[责任编辑 李红珠]