

【 临床评价 】

基于 BPNN 模型预测重症感染患者利奈唑胺血药浓度

尹静文¹, 孙静静², 王 瑜¹, 王坤坤^{2*}

1. 天津市第四中心医院 药剂科, 天津 300142

2. 天津市第四中心医院 重症医学科, 天津 300142

摘要: **目的** 构建基于误差反向传播神经网络 (BPNN) 的重症感染患者利奈唑胺血药浓度预测模型, 为利奈唑胺个体化给药提供依据。 **方法** 纳入 2022 年 7 月—2024 年 12 月天津市第四中心医院重症医学科 (ICU) 接受利奈唑胺治疗的 113 例重症感染患者, 采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法测定利奈唑胺血药浓度, 通过 Boruta 算法筛选与利奈唑胺血药浓度相关的特征变量, 构建 BPNN 模型并开发可视化预测操作界面, 结合 SHAP 法对模型的特征变量进行解释分析。 **结果** BPNN 模型验证结果显示, 预测值与测定值相关系数 (R^2) 为 0.85, 平均绝对误差 (MAE) 为 $1.065 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 84.2% 样本预测误差 $\leq 2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。 SHAP 分析显示, 血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TB)、白蛋白 (ALB) 及联用 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂对利奈唑胺血药浓度呈正向贡献, 而肌酐清除率 (CLCr)、身体质量指数 (BMI)、C 反应蛋白 (CRP) 呈负向贡献; 可视化预测操作界面实现输入特征变量后一键生成血药浓度预测值。 **结论** 构建的 BPNN 模型对利奈唑胺血药浓度预测能力良好, SHAP 提示多因素影响利奈唑胺血药浓度, 可视化预测界面实现对利奈唑胺血药浓度的实时预测。

关键词: 利奈唑胺; 血药浓度; 重症患者; 人工神经网络; SHAP**中图分类号:** R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)07-1934-08**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.021

Predicting linezolid blood concentration in critically ill patients based on BPNN model

YIN Jingwen¹, SUN Jingjing², WANG Yu¹, WANG Kunkun²

1. Department of Pharmacy, Tianjin 4th Center Hospital, Tianjin 300142, China

2. Intensive Care Unit, Tianjin 4th Center Hospital, Tianjin 300142, China

Abstract: Objective To construct a prediction model for linezolid blood concentration in critically ill patients based on the Back Propagation Neural Network (BPNN), to support personalized medication. **Methods** A total of 113 critically ill patients treated with linezolid in the Intensive Care Unit (ICU) of Tianjin 4th Center Hospital from July 2022 to December 2024 were included in the study. Linezolid blood concentration was determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The Boruta algorithm was used to select feature variables related to linezolid blood concentration, and a BPNN model was constructed along with a visual prediction interface. The SHAP (Shapley Additive Explanations) method was used for interpretative analysis of the model's feature variables. **Results** The validation results of the BPNN model showed that the correlation coefficient (R^2) between the predicted and measured values was 0.85, with a mean absolute error (MAE) of $1.065 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, and 84.2% of the samples had prediction errors of $\leq 2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. SHAP analysis showed that serum alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TB), albumin (ALB), and the use of P-glycoprotein (P-gp) inhibitors had a positive impact on linezolid blood concentration, while creatinine clearance rate (CLCr), body mass index (BMI), and C-reactive protein (CRP) negatively impacted it; The visual prediction interface allows for one-click generation of blood concentration predictions after inputting feature variables. **Conclusion** The constructed BPNN model shows strong predictive ability for linezolid blood concentration. SHAP analysis suggests that multiple factors influence linezolid blood concentration, and the visual prediction interface allows for real-time predictions of linezolid blood concentration.

Key words: linezolid; blood concentration; critically ill patients; artificial neural network; SHAP

收稿日期: 2024-12-25

基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (TJWJ2022QN038)

作者简介: 尹静文 (1986—), 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 13821310735@126.com

*通信作者: 王坤坤, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为重症医学。E-mail: kunkunbuxi@126.com

利奈唑胺作为噁唑烷酮类抗菌药物的代表品种,其临床应用日趋广泛,尤其在治疗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)及万古霉素耐药肠球菌(VRE)等耐药革兰阳性菌感染方面有显著疗效^[1]。研究表明^[2],该药物的血药谷浓度(C_{\min})安全范围为 $2\sim 7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,浓度低于 $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 可能导致抗感染治疗失败,而高于 $7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 则显著增加血小板减少症及周围神经病变等不良反应风险。然而在重症患者中,复杂的病理生理状态(如多器官功能障碍、微循环紊乱)导致其血药浓度个体差异较大^[3-5],这使得治疗药物监测(TDM)成为必要评估手段。然而,当前我国利奈唑胺-TDM 实施率显著不足,一项涵盖 383 家医疗机构的调研显示^[6],已常规开展 TDM 的机构中仅有 35 家(9.1%)将利奈唑胺纳入监测范围。因此,建立基于重症患者病理生理特征的利奈唑胺血药浓度预测模型,对优化精准抗感染治疗策略具有重要临床意义。目前,尚无针对利奈唑胺血药浓度预测模型的相关报道。

误差反向传播神经网络(BPNN)是人工神经网络中的一种算法,其核心原理在于通过误差反向传播算法动态调整网络权重和偏置,最小化模型预测值与测定值之间的误差,目前已逐步应用于 TDM 领域^[7]。尤其对于重症患者而言,多器官功能障碍、血流动力学不稳定及代谢异常等病理状态导致药物代谢呈现高度非线性特征,并伴随显著个体差异;同时,复杂的病情变化与多重用药情况进一步增加了血药浓度的影响因素^[8]。BPNN 凭借其强大的非线性映射能力、自适应学习机制以及多维度数据并行处理特性,能够在不依赖预设药动学模型或群体药动学参数的条件下,直接从患者病理生理参数、药物联用情况等多源异构数据中挖掘复杂规律^[9];因此,相较于传统的非线性混合效应模型(NONMEM),BPNN 具有更高的准确度,更适用于重症患者的血药浓度预测^[10-11]。

本研究旨在构建基于 BPNN 的利奈唑胺血药浓度预测模型,并结合 Shapley 加法解释(Shapley Additive Explanation, SHAP)算法解析模型决策机制,并开发可视化预测界面,从而为重症患者利奈唑胺个体化用药方案的制定提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据采集

1.1.1 研究对象 选取来自 2022 年 7 月—2024 年 12 月在天津市第四中心医院重症医学科应用利奈

唑胺治疗(静脉)的患者。本研究经天津市第四中心医院伦理委员会批准(伦理批号:SZXLL-2022-KY023),所有患者均知情并同意参与。纳入标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)确诊或拟诊为革兰阳性菌感染;3)静脉应用利奈唑胺治疗且疗程 $\geq 48\text{ h}$ 。排除标准:1)妊娠及哺乳期妇女;2)对利奈唑胺过敏或有严重不良反应的患者;3)病例资料不全的患者;4)无法获取血样或未获得血药浓度结果的患者。

1.1.2 病例资料 查阅相关文献并结合临床经验,收集患者年龄、性别、身体质量指数(BMI)、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TB)、白蛋白(ALB)、C 反应蛋白(CRP)、肌酐清除率(CICr)、患者 24 h 液体出入量、是否应用 P 糖蛋白(P-gp)抑制剂(奥美拉唑、泮托拉唑、胺碘酮、氨氯地平)、是否连续性肾脏替代治疗(CRRT)等 11 项检查检验结果。

1.1.3 血药浓度测定

(1)试剂与仪器 利奈唑胺葡萄糖注射液(江苏豪森药业集团有限公司,每袋 200 mg,国药准字 H20150223,批号 706220314);利奈唑胺对照品(中国药品生物制品检定所,批号 130640-202202,纯度 99.9%);丁螺环酮对照品(内标物,中国食品药品检定研究院,批号 101059-201101,纯度 99.8%)。LC-20AD 型液相色谱质谱联用仪,日本岛津公司;API 4000Qtrap 型质谱仪,美国应用生物系统公司。

(2)血样采集及测定方法 连续给予利奈唑胺 600 mg 每 12 小时静脉输注治疗至少 48 h 后,在下一剂给药前 30 min,抽取患者静脉血 2~3 mL 于采血管中离心 5 min(转速 $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$),取上层血浆于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存备用;复融后以甲醇-乙腈(1:1)作为蛋白沉淀剂,按照“(3)”项下方法,将血浆进行预处理后,采用液相-质谱联用(LC-MS/MS)法^[12],进样分析,测定患者利奈唑胺的 C_{\min} 。

(3)样品预处理方法 于离心管中依次加入 20 μL 人体血浆,20 μL 甲醇:水(1:1),20 μL 内标工作液,涡旋混匀,混合后加入 800 μL 甲醇:乙腈(1:1),涡旋 3 min 进行提取,在离心机温度设置为 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时 $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清 40 μL ,加入 960 μL 甲醇-水(1:1),涡旋混匀,进样分析。

(4)仪器分析条件 1)色谱条件 色谱柱 Agilent ZOBAX XDB-C₁₈(50 mm \times 2.1 mm,3.5 μm);流动相:含 0.1%甲酸水溶液(A):含 0.1%甲酸甲醇溶液(B),梯度洗脱(0~0.5 min,10%B,0.5~3.0 min,10%~95%B,3.0~5.0 min 95%~

100%B), 体积流量: 0.55 mL·min⁻¹, 进样温度: 4 °C; 柱温: 35 °C。2) 质谱条件采用电喷雾电离源, 离子源温度: 550 °C, 用多反应监测及正离子扫描分析, 利奈唑胺定量离子对 m/z 338.2→296.1, 去簇电压 (DP): 120 V, 碰撞能量 (CE): 26 V, 内标丁螺环酮定量离子对 m/z 386.3→122.3, DP: 100 V, CE: 44 V。

1.2 模型开发与验证

1.2.1 特征变量筛选 本研究采用 Boruta 算法 (版本: Boruta 8.0) 筛选与利奈唑胺的 C_{\min} 相关的特征变量。Boruta 算法^[13]是一种基于随机森林的特征选择方法, 其核心原理是通过构建“影子特征”量化原始特征的显著性; 即将原始特征矩阵按列随机混洗, 生成与原始特征维度相同的噪声特征作为对照集, 构建随机森林模型, 计算每个真实特征与影子特征的 Z 值重要性评分, 若真实特征的 Z 值超过所有影子特征的最大 Z 值, 则判定为重要特征; 反之则剔除。

1.2.2 数据集划分 为保证特征变量在训练集和测试集中的分布一致性, 降低因随机划分导致的偏差。本研究通过 Python 软件中的 Scikit-learn 库实现基于聚类分层^[14-15]抽样划分训练集和测试集, 即首先对特征矩阵进行标准化处理以消除量纲差异, 随后通过 K-Means 算法^[15] (簇数由肘部法则确定) 将样本划分为若干簇, 捕捉数据内在结构, 最后以聚类标签为分层依据, 每层按照 8:2 的比例抽样, 划分训练集和测试集。

1.2.3 BPNN 模型建立 将应用“1.2.1”项方法筛选出的特征变量及全部 11 个特征变量作为输入变量, 将利奈唑胺的 C_{\min} 作为输出变量。首先, 利用 matlab 编程软件的 mapminmax 函数将原始数据做归一化处理, 以消除输入变量之间由于数值差异造成的误差; 之后, 不断调整参数, 训练 BPNN 模型, 直至达到较高的训练精度。

1.2.4 BPNN 模型验证 为了评估所建立的 BPNN 模型的准确性和可靠性, 本研究应用未参与模型的训练过程的测试集样本进行验证, 即输入样本的特征变量, 应用所建立的 BPNN 模型进行预测, 并评估预测值与实测值之间的差异。主要考察指标为 1) 平均绝对误差 (MAE), 能直观地反映模型预测的准确性, MAE 值越小, 表示模型预测越接近实测值, 计算公式为 $MAE = (1/n) * \sum |y_i - \hat{y}_i|$ (其中 n 是样本数, y_i 是实测值, \hat{y}_i 是预测值); 2) 相关系数

(R^2): 用于衡量预测值与实测值之间的相关性, 以接近 1 为佳; 3) 预测值与实测值的差值 $\leq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的样本的比例。

1.3 模型应用与解释

1.3.1 模型解释性分析 SHAP 算法是一种基于博弈论的可解释性框架, 通过计算边际贡献 (Shapley 值) 来衡量特征变量对模型预测结果的影响程度, 从而解析模型的预测结果^[16]。本研究应用 Matlab 编程软件 SHAP 分析功能, 生成 SHAP 值可视化图, 用于解释所建立的 BPNN 模型中特征变量对利奈唑胺的 C_{\min} 的影响。

1.3.2 可操作性界面开发 基于已建立的 BPNN 模型, 采用 Matlab 软件中 GUI 模块搭建可视化的预测操作界面, 主要包括输入模块, 用户在此填写预测变量; 预测模块, 调用预训练 BPNN 模型实时计算利奈唑胺血药浓度的预测值; 输出模块, 显示预测值。部署方式为独立可执行文件 (后缀.exe), 支持 Windows 系统离线运行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析: 计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数[四分位距] (M[IQR]) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。

2 结果

2.1 数据资料

2.1.1 一般资料 本研究共纳入应用利奈唑胺治疗的重症感染患者 113 例, 其中男 83 例, 女 30 例; 年龄 18~100 岁; 通过聚类分层抽样划分, 得到训练集 90 例样本和测试集 23 例样本。通过对训练集及测试集的 11 个特征变量进行比较, 仅性别的组间比较统计值 $P < 0.05$ (未纳入最终的 BPNN 模型), 其余 10 个特征变量的组间比较统计值均 $P > 0.05$, 训练集与测试集样本之间差异无统计学意义。见表 1。

2.1.2 利奈唑胺的 C_{\min} 分布情况 113 例患者利奈唑胺的 C_{\min} 为 1.60~22.24 mg·L⁻¹, 39 例 (34.5%) 在 2.0~7.0 mg·L⁻¹ 的目标浓度范围内, 3 例 (2.6%) 患者的 $C_{\min} < 2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 71 例 (62.8%) 患者的 $C_{\min} > 7.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2 模型开发与验证

2.2.1 特征变量筛选 利用 Boruta 算法, 筛选与利奈唑胺的 C_{\min} 相关的特征变量。根据 Z 值 (标准化后的特征重要性评分) 对与可能影响利奈唑胺的 C_{\min}

表 1 BPNN 模型的训练集及测试集特征参数比较 M[IQR]

特征变量	总体 (n=113)	训练集 (n=90)	测试集 (n=23)	P
性别/例 (男/女)	83/30	62/28	21/2	0.030
年龄/岁	69 [62, 76]	69 [61, 77]	70 [65, 74]	0.920
BMI/(kg·m ⁻²)	23.88 [22.77, 25.56]	23.740 [22.59, 25.56]	24.22 [23.38, 25.47]	0.194
ALB/(g·L ⁻¹)	27.8 [23.2, 29.6]	28.2 [23.3, 29.7]	26.1 [22.6, 28.8]	0.330
CRP/(mg·L ⁻¹)	85.07 [56.45, 112.31]	82.700 [49.84, 109.18]	87.27 [70.68, 112.80]	0.754
ALT/(U·L ⁻¹)	26 [16, 48]	26 [15, 56]	28 [17, 42]	0.977
TB/(μmol·L ⁻¹)	13.2 [8.9, 19.4]	13.2 [9.1, 17.8]	12.8 [8.9, 24.1]	0.679
ClCr/(mL·L ⁻¹)	50.29 [31.43, 91.67]	49.91 [33.11, 91.48]	51.87 [21.47, 96.38]	0.845
24 h 液体出入量/mL	400 [200, 850]	400 [200, 800]	500 [300, 1 180]	0.148
是否应用 P-gp 抑制剂/例 (是/否)	57/56	49/41	8/15	0.092
是否进行 CRRT/例 (是/否)	5/108	4/86	1/22	0.984

变量进行排序, 依次为重要特征变量 (绿色)、影子变量 (蓝色) 和不重要特征变量 (红色) (图 1), 提示与利奈唑胺的 C_{\min} 相关的特征变量 (绿色) 为 BMI、ALB、CRP、ALT、TB、ClCr、是否应用 P-gp 抑制剂等 7 个因素。

2.2.2 模型的建立 经过多次尝试和调整, 最终建立的 BPNN 为 3 层网络结构, 其中输入层 (inputs) 为 7 个特征参数, 隐藏层为 1 层 (节点个数为 4), 输出层 (outputs) 1 层, 为血药浓度预测值, 训练次数为 5 000, 在收敛误差达到 0.000 1 时停止训练, 其他参数为默认值 (图 2-B)。最终, 训练集中预测浓度与测定浓度的相关系数 R^2 为 0.87 (图 3-A)。若将全部 11 个变量纳入模型, 经过参数调整和模型训练, 预测浓度与测定浓度的相关系数 R^2 最佳值仅为 0.79 (图 3-B)。

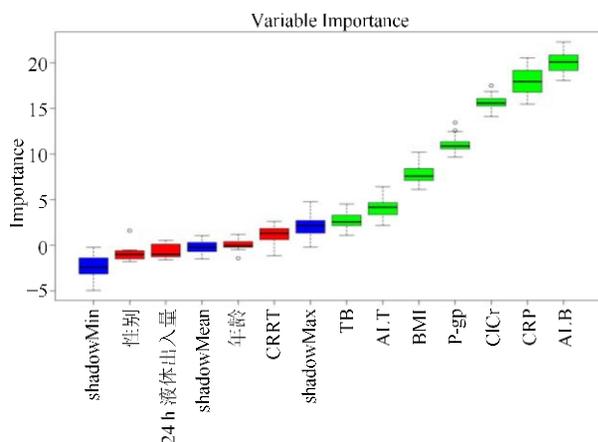
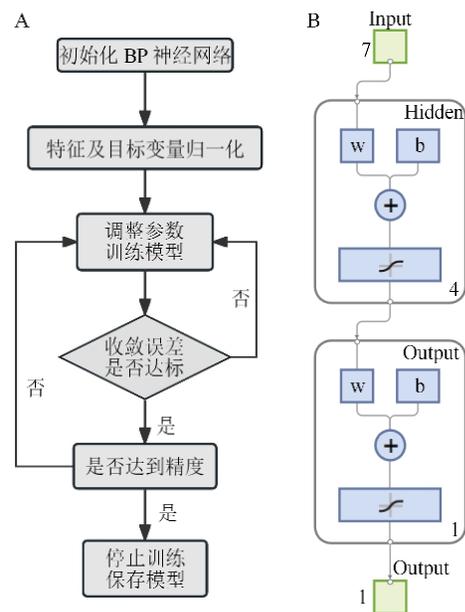


图 1 特征变量筛选结果

Fig. 1 Screening results of feature variables



A-训练流程; B-网络结构。

A-training process; B-network topology.

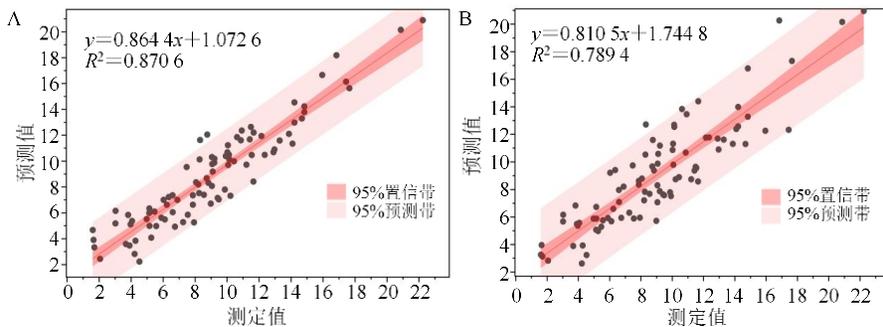
图 2 BPNN 模型

Fig. 2 BPNN model

2.2.3 模型的验证 用 23 例测试集样本对建立好的 BPNN 模型进行准确度评估, 结果显示, 预测值与实测值的 MAE 为 1.065 mg·L⁻¹, 相关系数 $R^2=0.85$, 19 例 (占 82.6%) 误差 < 2 mg L⁻¹。结果表明, 实测值与 BPNN 模型的预测值之间相关性良好且未出现过拟合现象。见图 4。

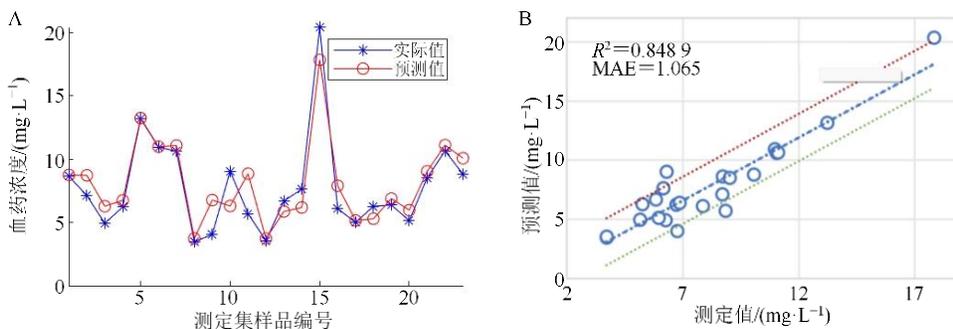
2.3 模型应用与解释

2.3.1 可视化预测操作界面 基于建立的 BPNN 模型搭建可视化预测操作界面, 打开血药浓度预测窗



A-7 个特征变量; B-11 个特征变量。
A-Seven feature variables; B-Eleven feature variables.

图 3 训练集训练后结果
Fig. 3 Results after training set



A-散点图; B-相关系数图
A-Scatterplot; B-correlation coefficient plot.

图 4 测试集验证结果
Fig. 4 Test-set validation results

口, 见图 5, 输入相应的变量值, 点击“预测”, 即可获得预测的血药浓度值。

2.3.2 模型可解释性 SHAP 分析 采用 SHAP 法解释本研究所建立的 BPNN 预测模型中特征变量对利奈唑胺血药浓度的影响。如图 6 所示, 每行对应一个特征, 横坐标表示 SHAP 值, 其大小表示特征对模型的影响。每个点代表一个样本, 红色表示特征较大数值, 蓝色表示较小数值。如图 6 所示, 在 SHAP >

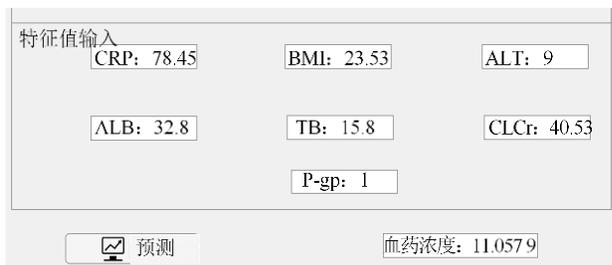


图 5 BPNN 模型预测操作界面
Fig. 5 Operating interface of BPNN model

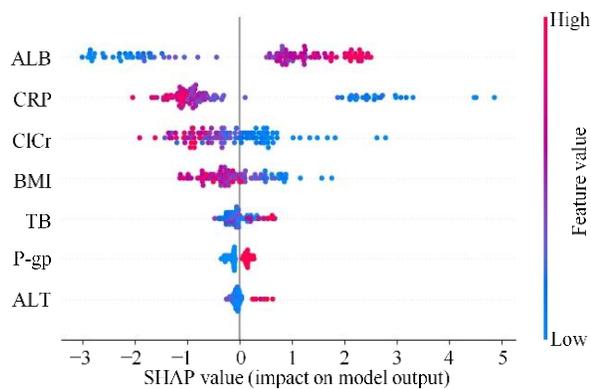


图 6 SHAP 图
Fig. 6 SHAP diagram

0 区域, 红色点主要集中的特征变量为 ALT、TB、ALB 及联用 P-gp 抑制剂, 提示其与利奈唑胺的 C_{min} 呈正相关; 同样, 在 SHAP > 0 区域, 蓝色点主要集中的特征变量为 CLCr、BMI、CRP, 提示其对利奈唑胺的 C_{min} 呈负向贡献。

3 讨论

本研究对 113 例接受利奈唑胺（每次 600 mg，每天 2 次，静脉滴注）治疗的重症感染患者的 C_{\min} 进行了监测。结果显示，患者的 C_{\min} 个体差异较大，从 $1.60 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 到 $22.24 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其中，71 例（62.8%）患者的 C_{\min} 超过了利奈唑胺的安全有效浓度范围上限（ $7.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ）。这一结果表明，仅依靠固定剂量的给药方案难以确保所有患者的血药浓度处于理想范围内。因此，开发能够精准预测患者利奈唑胺的 C_{\min} 的模型具有重要意义。通过及时预测患者的 C_{\min} ，不仅可以提高重症感染患者的救治成功率，还能减少药物不良反应的发生，进而缩短住院时间并降低医疗费用。

目前尚无针对利奈唑胺血药浓度的回归预测模型，仅有预测血药浓度是否达到安全有效范围的以及预测是否发生不良反应的分类预测模型^[17-18]。本研究应用 BPNN 模型实现了对利奈唑胺的 C_{\min} 预测，通过测试集验证，预测值与实测值的 MAE 为 $1.065 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，相关系数 $R^2=0.85$ ，82.6% 的样本预测误差 $<2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，模型预测准确度相对较好；同时实现了可视化操作界面，方便临床医生实际工作。

特征变量选择是机器学习和数据挖掘中的重要步骤，它直接影响到模型的性能，Boruta 算法通过引入影射特征的方式来判断每个特征对预测任务的贡献，从而有效地筛选出对模型预测具有实际贡献的特征，目前已逐步应用于医学相关预测模型研究中^[19-21]。本研究应用 Boruta 算法，从 11 项特征因素中筛选出 CLCr、BMI、ALT、TB、ALB、CRP 以及是否合并应用 P-gp 抑制剂等 7 项最可能影响利奈唑胺 C_{\min} 的特征因素，从而提高预测模型的性能。

由于 BPNN 模型的高度复杂性，在临床应用中难以直观理解模型的决策过程。SHAP 是一种解释机器学习模型预测的方法，它基于 Shapley 值的概念，即每个特征提供了对预测结果的贡献度，帮助临床医生理解模型的决策过程，目前越来越多应用于医学预测模型相关研究中^[22-24]。在本研究中，通过 SHAP 分析发现，与利奈唑胺的 C_{\min} 呈正相关的特征因素有 ALT、TB、ALB 以及联合应用 P-gp 抑制剂，呈负相关的特征因素有 CLCr、BMI、CRP。与既往研究结论基本一致，肾功能下降是造成患者利奈唑胺血药浓度升高的重要因素之一，虽然非肾脏清除率占利奈唑胺总清除率的 65%，且目前美国食品药品监督管理局（FDA）目前建议无需对肾功

能不全患者进行剂量调整，但越来越多的研究表明，肾功能不全患者的血药浓度高于肾功能正常患者，一项研究结果^[25]显示，在肾功能不全患者中，利奈唑胺及其代谢产物 PNU-142300 和 PNU-142386 的中位血清浓度分别是无肾功能不全患者的 1.6 倍、3.3 倍和 2.8 倍。另外，研究表明^[26]，随着 BMI 的增高，患者体内脂肪组织增加，可导致药物的分布体积增大，从而降低血浆中药物的浓度。此外，尽管利奈唑胺的主要代谢为吗啉环的氧化，但近年来有研究表明^[27-28]，利奈唑胺有一定程度的代谢由细胞色素 P450 介导，Sazdanovic 等^[29]的研究提示，肝功能不全降低了危重症患者的利奈唑胺清除率。与此同时，本研究发现 CRP 和 ALB 也是影响利奈唑胺血药浓度的重要因素，重症感染的患者，伴随着 CRP 的升高和炎症介质大量释放，毛细血管通透性增加，药物的表观分布容积（Vd）增加^[30]；低蛋白血症的发生，游离药物增加，在肾功能正常的情况下，药物清除增快，从而降低了利奈唑胺的血药浓度^[31]。另一方面，本研究还发现联合应用 P-gp 抑制剂与利奈唑胺的 C_{\min} 升高呈正相关，利奈唑胺为 P-gp 的潜在底物，其在肠道中的代谢和排泄过程均可受到 P-gp 的影响^[32]。本研究中 113 名患者中 43 名患者合并应用了等 P-gp 抑制剂（奥美拉唑、泮托拉唑、胺碘酮、氨氯地平），其可通过降低利奈唑胺的肠道分泌排泄而升高利奈唑胺血药浓度^[33]。

综上所述，本研究建立的基于 BPNN 血药浓度预测模型可初步用于重症患者利奈唑胺的 C_{\min} 的预测，并实现了可视化操作界面及可解释性分析。但亦有一定的局限性，本研究中由于研究对象的利奈唑胺给药剂量一致，因此尚未将药物剂量纳入特征变量，后续随着研究的深入，以该预测模型为参考，调整给药剂量，不断深度优化模型，从而实现根据目标药物浓度范围，反推“适宜”药物剂量，进一步促进个体化精准给药的实施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Irinoda K, Nomura S, Hashimoto M. Antimicrobial and clinical effect of linezolid (ZYVOX), new class of synthetic antibacterial drug [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2002, 120(4): 245-252.
- [2] Lin B, Hu Y M, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid [J]. Front Public Health, 2022, 10: 967311.

- [3] Zoller M, Maier B, Hornuss C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): R148.
- [4] Hui L A, Bodolea C, Popa A, et al. Linezolid pharmacokinetics in critically ill patients: Continuous versus intermittent infusion [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(10): 961.
- [5] Maray I, Rodríguez-Ferreras A, Álvarez-Asteizna C, et al. Linezolid induced thrombocytopenia in critically ill patients: Risk factors and development of a machine learning-based prediction model [J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(9): 1249-1254.
- [6] 刘筱雪, 周伟燕, 黄晨蓉, 等. 全国医疗及相关机构治疗药物监测项目开展情况调查 [J]. *医药导报*, 2022, 41(11): 1699-1710.
Liu X X, Zhou W Y, Huang C R, et al. A survey on the implementation of therapeutic drug monitoring projects in medical and related institutions across China [J]. *Herald Med*, 2022, 41(11): 1699-1710.
- [7] 张驰, 郭媛, 黎明. 人工神经网络模型发展及应用综述 [J]. *计算机工程与应用*, 2021, 57(11): 57-69.
Zhang C, Guo Y, Li M. Review of development and application of artificial neural network models [J]. *Comput Eng Appl*, 2021, 57(11): 57-69.
- [8] Roberts J A, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 840-851.
- [9] Holmes J H, Sacchi L, Bellazzi R, et al. Artificial intelligence in medicine AIME 2015 [J]. *Artif Intell Med*, 2017, 81: 1-2.
- [10] 陈静, 陈璐, 张丽娟, 等. 人工神经网络在治疗药物监测中的应用 [J/OL]. *医药导报*, 2023: 1-15. (2023-10-23). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=YYDB20231019001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
Chen J, Chen L, Zhang L J, et al. Application of artificial neural network in therapeutic drug monitoring [J/OL]. *China Ind Econ*, 2023: 1-15. (2023-10-23). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=YYDB20231019001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [11] 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.
- [12] 项迎春, 李贺, 黄越, 等. LC-MS/MS 测定老年重症感染患者血浆中利奈唑胺浓度 [J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(7): 959-962.
Xiang Y C, Li H, Huang Y, et al. LC-MS/MS determination of linezolid concentration in plasma of elderly patients with severe infection [J]. *Chin J Modern App Pharm*, 2018, 35(7): 959-962.
- [13] Degenhardt F, Seifert S, Szymczak S. Evaluation of variable selection methods for random forests and omics data sets [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(2): 492-503.
- [14] Tanaka T. [Fundamentals] 5. Python+scikit-learn for Machine Learning in Medical Imaging [J]. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*, 2023, 79(10): 1189-1193.
- [15] Timmerman M E, Ceulemans E, De Roover K, et al. Subspace K-means clustering [J]. *Behav Res Methods*, 2013, 45(4): 1011-1023.
- [16] Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions [A]//31st International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017) [C]; Long Beach, USA: Neural Information Processing Systems Foundation, 2017.
- [17] 连毅荣, 欧阳华, 严晓鹭, 等. 基于GA-RF的利奈唑胺血药浓度分类预测模型 [J/OL]. *中国医院药学杂志*, 2024: 1-10. (2024-11-18). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZGYZ20241115001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
Lian Y R, Ouyang H, Yan X L, et al. Classification and prediction model of linezolid plasma concentration based on GA-RF [J/OL]. *China Ind Econ*, 2024: 1-10. (2024-11-18). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZGYZ20241115001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [18] Patel A, Doernberg S B, Zack T, et al. Predictive modeling of drug-related adverse events with real-world data: A case study of linezolid hematologic outcomes [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(4): 847-859.
- [19] Huang Y Z, Huang W D, Ma X M, et al. Nomogram for predicting mild cognitive impairment in Chinese elder CSVD patients based on Boruta algorithm [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1431421.
- [20] Yue S R, Li S S, Huang X Y, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 215.
- [21] Peng A Z, Kong X H, Liu S T, et al. Explainable machine learning for early predicting treatment failure risk among patients with TB-diabetes comorbidity [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6814.
- [22] Nohara Y, Matsumoto K, Soejima H, et al. Explanation of machine learning models using shapley additive explanation and application for real data in hospital [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2022, 214: 106584.
- [23] 郭威, 田晶, 王雅靖, 等. 预测高血压合并射血分数保

- 留的心力衰竭患者死亡风险的可解释机器学习模型 [J/OL]. 中华高血压杂志(中英文), 1-10 [2025-05-08]. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0357>
- Guo W, Tian J, Wang Y J, et al. An interpretable machine learning model for predicting mortality risk in patients with hypertension and heart failure with preserved ejection fraction [J/OL]. Chin J Hypertens, 1-10 [2025-05-08]. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0357>
- [24] Liu X L, Huang Z H, Guo Y Z, et al. Identification and validation of an explainable prediction model of sepsis in patients with intracerebral hemorrhage: Multicenter retrospective study [J]. J Med Internet Res, 2025, 27: e71413.
- [25] Zuo M L, Sun Y X, Zhao X M, et al. Evaluating linezolid dose regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on renal function in populations with different body weight [J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(12): 2162-2169.
- [26] Blackman A L, Jarugula P, Nicolau D P, et al. Evaluation of linezolid pharmacokinetics in critically ill obese patients with severe skin and soft tissue infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(2): e01619-20.
- [27] Scott Obach R. Linezolid metabolism is catalyzed by cytochrome P450 2J2, 4F2, and 1B1 [J]. Drug Metab Dispos, 2022, 50(4): 413-421.
- [28] Cheli S, Fusi M, De Silvestri A, et al. In linezolid underexposure, pharmacogenetics matters: The role of CYP3A5 [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111631.
- [29] Sazdanovic P, Jankovic S M, Kostic M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(6): 595-600.
- [30] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志. Chinese Medical Education Association, Professional Committee of Infectious Diseases. Expert Consensus on Clinical Application of Antimicrobial Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics Theory [J]. Chin J Tubercul Respiratory Dis, 2018, 41(6): 409-446.
- [31] 马志超, 孙弋, 赵志刚. 低蛋白血症对重症患者抗菌药物药代动力学和药效学影响的研究进展 [J]. 中南药学, 2019, 17(6): 903-907.
- Ma Z C, Sun Y, Zhao Z G. Effect of hypoproteinemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill patients [J]. Cent South Pharm, 2019, 17(6): 903-907.
- [32] Xu Q, Sang Y L, Gao A N, et al. The effects of drug-drug interaction on linezolid pharmacokinetics: A systematic review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(6): 785-795.
- [33] Desai M P, Harish Patil P, Vullendula S K A, et al. Molecular insights into the mechanism of modulatory effects of proton pump inhibitors on P-glycoprotein mediated drug transport of palbociclib and ribociclib [J]. Curr Drug Metab, 2023, 24(6): 458-465.

[责任编辑 齐静雯]