2026, 51(6) DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2026.260003

药代动力学特性下的癫痫患儿左乙拉西坦血药浓度预测模型构建：多元线性回归与复杂算法比较

谢奕伟[1,2]，吴委[2,3,4]，陈跃文[2,3,4]，刘周杰[2,3,4,5]

(1. 福建医科大学附属福州市第一总医院药剂科，福州 350000；2. 福建医科大学药学院，福州 350000；
3. 福建医科大学附属第一医院药学部，福州 350000；4. 福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心，福州 350212；5. 泰宁县总医院药剂科，三明 354400)

[摘 要] 目的：左乙拉西坦(levetiracetam，LEV)主要经肾以原形清除，其稳态血药浓度与剂量、体重、肾功能及合并用药等因素相关，但癫痫患儿受生长发育和个体药代动力学差异影响，浓度变异较明显。本研究比较多元线性回归与复杂机器学习算法预测癫痫患儿LEV稳态谷浓度的性能差异，评估增加模型复杂度对预测准确性和稳定性的影响。**方法：**回顾性收集福建省福州儿童医院(福州市第一总医院儿童专科院区)2023年6月1日至2024年10月30日接受LEV治疗并完成治疗药物监测(therapeutic drug monitoring，TDM)的癫痫患儿资料。纳入年龄1~18岁、LEV血药浓度达到稳态且临床资料完整的696例患儿，按8∶2比例随机分为训练集556例和测试集140例。候选协变量包括年龄、性别、体重、每日总剂量、剂型、合用抗癫痫药物及肝肾功能、血液学指标等实验室指标。采用方差膨胀因子分析共线性，采用Pearson相关分析评价协变量与LEV稳态谷浓度的关系。分别利用Lasso回归和随机森林进行特征筛选，并构建普通线性回归、岭回归、Lasso回归、贝叶斯线性回归、支持向量回归、随机森林回归和XGBoost回归模型。所有模型均在训练集上完成训练、10折交叉验证和超参数调优，并在测试集上以决定系数R^2、平均绝对误差(mean absolute error，MAE)和均方根误差(root mean square error，RMSE)评价预测性能。**结果：**相关性分析显示，每日按体重剂量与LEV浓度呈中等正相关(r=0.399，P<0.001)，为最主要的线性相关变量；每日总剂量次之(r=0.287，P<0.001)。氯巴占剂量、丙戊酸浓度、卡马西平剂量、性别和白蛋白等变量也与LEV浓度存在不同程度相关性。Lasso回归和随机森林特征重要性分析均提示，每日按体重剂量是贡献最高的预测变量，肾功能相关指标、白蛋白、血钾、每日总剂量及部分合用抗癫痫药物对LEV浓度变异也有一定影响。基于Lasso特征选择结果，普通线性回归在独立测试集中表现较稳定，R^2为0.473，RMSE为3.618 mg/L，MAE为2.793 mg/L；Lasso回归、岭回归和贝叶斯线性回归性能相近，R^2分别为0.472、0.465和0.464。非线性模型中，支持向量回归R^2为0.458，接近线性模型；随机森林回归和XGBoost回归R^2分别为0.402和0.378，未显示更优的预测性能。年龄分层分析显示，线性回归在各年龄段中整体表现稳定；3~5岁组各模型预测性能均下降，提示该年龄段的LEV浓度变异可能难以由现有常规协变量充分解释。拟合情况和误差分析显示，各模型预测值总体沿$y=x$参考线分布，相对预测误差(relative prediction error，PE%)中位数接近0。较大相对误差主要集中于<10 mg/L的低浓度区间；在10~<20 mg/L和20~<30 mg/L等临床主要关注范围内，多数样本|PE%|≤30%。仅在浓度极高或极低的个体中观察到轻微回归均值效应，表现为低浓度略高估、高浓度略低估。线性回归残差总体围绕0分布，未见明显异方差性或高影响样本主导模型结果。**结论：**在纳入剂量、体重、肾功能、合并用药及常规实验室指标后，癫痫患儿LEV稳态谷浓度的主要可预测信息可由多元线性回归模型所刻画，其整体预测性能、误差稳定性和临床解释性方面不低于复杂机器学习模型。每日按体重剂量是影响LEV稳态谷浓度的核心变量，肾功能、白蛋白、血钾及部分合用抗癫痫药物可进一步解释个体浓度差异。模型仍存在未解释的个体间变异，可能与用药依从性、发育成熟度等因素有关。模型结果可作为TDM解释和剂量调整的辅助信息，实际应用需结合患儿临床表现和治疗反应综合判断。

[关键词] 癫痫患儿；左乙拉西坦；治疗药物监测；血药浓度；药代动力学；预测模型；多元线性回归；机器学习；个体化用药

收稿日期(Date of reception)：2026-01-07
第一作者(First author)：谢奕伟，Email: 375891414@qq.com, ORCID: 0009-0008-0943-0361
通信作者(Corresponding author)：刘周杰，副主任药师，Email: liuzhoujie_08@163.com, ORCID: 0000-0003-3491-8859
基金项目(Foundation item)：福州市级科技计划项目(2025-S-025)。This work was supported by the Fuzhou Municipal Science and Technology Plan Project, China (2025-S-025).
开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

Development of a prediction model for levetiracetam plasma concentration in children with epilepsy based on pharmacokinetic characteristics: A comparison of multiple linear regression and complex algorithms

XIE Yiwei[1, 2], WU Wei[2, 3, 4], CHEN Yuewen[2, 3, 4], LIU Zhoujie[2, 3, 4, 5]

(1. Department of Pharmacy, Fuzhou First General Hospital Affiliated with Fujian Medical University, Fuzhou 350000; 2. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350000; 3. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000; 4. Department of Pharmacy, National Regional Medical Center, Binhai Campus of First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350212; 5. Department of Pharmacy, General Hospital of Taining County, Sanming 354400, China)

ABSTRACT

Objective: Levetiracetam (LEV) is mainly eliminated unchanged through the kidneys, and its steady-state serum concentration is associated with dose, body weight, renal function, and concomitant medications. However, marked concentration variability remains in children with epilepsy due to growth and developmental changes and interindividual pharmacokinetic differences. This study aims to compare the performance of multiple linear regression and complex machine learning algorithms in predicting steady-state trough concentrations of LEV in children with epilepsy, and evaluate the influence of increasing model complexity on prediction accuracy and stability.

Methods: Data were retrospectively collected from children with epilepsy who received LEV therapy and underwent therapeutic drug monitoring (TDM) at Fuzhou Children's Hospital of Fujian (Children's Specialized Campus of Fuzhou First General Hospital) between June 1, 2023 and October 30, 2024. A total of 696 children aged 1−18 years who had achieved steady-state LEV plasma concentrations and had complete clinical data were included. The patients were randomly divided into a training set of 556 patients and a test set of 140 patients at a ratio of 8∶2. Candidate covariates included age, sex, body weight, total daily dose, dosage form, concomitant antiseizure medications, and laboratory indicators of hepatic and renal function and hematological status. Collinearity was assessed using variance inflation factors, and Pearson correlation analysis was performed to evaluate the relationships between the covariates and steady-state trough concentrations of LEV. Feature selection was conducted using Lasso regression and random forest, after which ordinary linear regression, ridge regression, Lasso regression, Bayesian linear regression, support vector regression, random forest regression, and XGBoost regression models were constructed. All models were trained, subjected to 10-fold cross-validation, and optimized through hyperparameter tuning in the training set. Their predictive performance was evaluated in the test set using the coefficient of determination (R^2), mean absolute error (MAE), and root mean square error (RMSE).

Results: Correlation analysis showed that the daily weight-normalized dose was moderately positively correlated with LEV concentration (r=0.399, P<0.001) and was the most important linearly correlated variable, followed by the total daily dose (r=0.287, P< 0.001). Clobazam dose, valproic acid concentration, carbamazepine dose, sex, and albumin

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

were also correlated with LEV concentration to varying degrees. Both Lasso regression and random forest feature-importance analyses identified the daily weight-normalized dose as the predictor with the greatest contribution. Renal function-related indicators, albumin, serum potassium, total daily dose, and certain concomitant antiseizure medications also contributed to the variability in LEV concentrations. Based on the features selected by Lasso regression, ordinary linear regression demonstrated stable performance in the independent test set, with an R^2 of 0.473, an RMSE of 3.618 mg/L, and an MAE of 2.793 mg/L. Lasso regression, ridge regression, and Bayesian linear regression showed similar performance, with R^2 values of 0.472, 0.465, and 0.464, respectively. Among the nonlinear models, support vector regression achieved an R^2 of 0.458, which was close to the performance of the linear models. Random forest regression and XGBoost regression yielded R^2 values of 0.402 and 0.378, respectively, and did not demonstrate superior predictive performance. Age-stratified analysis showed that linear regression performed consistently across age groups overall. However, the predictive performance of all models declined in children aged 3 to 5 years, suggesting that variability in LEV concentrations in this age group may not be adequately explained by the currently available routine covariates. Goodness-of-fit and error analyses showed that predicted values of all models were generally distributed along the $y=x$ reference line, and the median relative prediction error (PE%) was close to 0. Larger relative errors were mainly observed in the low-concentration range of <10 mg/L. Within the clinically relevant ranges of 10 to <20 mg/L and 20 to <30 mg/L, most samples had an absolute PE% of ≤30%. A slight regression-to-the-mean effect was observed only in individuals with extremely high or low concentrations, manifesting as slight overestimation at low concentrations and slight underestimation at high concentrations. The residuals of the linear regression model were generally distributed around 0, with no evident heteroscedasticity or highly influential observations dominating the model results.

Conclusion: After incorporating dose, body weight, renal function, concomitant medications, and routine laboratory indicators, the principal predictable information regarding steady-state trough concentrations of LEV in children with epilepsy could be adequately captured by a multiple linear regression model. Its overall predictive performance, error stability, and clinical interpretability were not inferior to those of complex machine-learning models. The daily weight-normalized dose was the key determinant of steady-state trough LEV concentration, while renal function, albumin, serum potassium, and certain concomitant antiseizure medications further explained individual differences in LEV concentrations. Nevertheless, unexplained interindividual variability remained, potentially owing to factors such as medication adherence and developmental maturation. The model results may provide supportive information for the interpretation of TDM findings and dose adjustment, but their clinical application should be based on a comprehensive assessment of the child's clinical manifestations and therapeutic response.

KEY WORDS children with epilepsy; levetiracetam; therapeutic drug monitoring; plasma concentration; pharmacokinetics; prediction model; multiple linear regression; machine learning; individualized medication

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

左乙拉西坦(levetiracetam，LEV)是一种广谱抗癫痫药，广泛应用于儿童及成人癫痫的治疗[1]。LEV药代动力学特征较为理想：口服后吸收迅速且完全，生物利用度超过95%，在体内不经肝酶代谢，主要以原形经肾清除[2]。研究[3]表明，LEV的药代动力学呈线性，即剂量与暴露浓度之间近似成正比。因此，在临床实践中通常根据每日按体重剂量即可粗略估算LEV稳态血药浓度，不需要频繁开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring，TDM)。然而，在某些特殊人群(如儿童、老年人、肾功能不全或重症患者)中，LEV的药代动力学参数出现显著个体差异，需依赖TDM的结果调整剂量以实现个体化治疗[3-4]。

目前LEV的药代动力学研究多采用群体药代动力学(population pharmacokinetics，PopPK)方法，应用非线性混合效应模型(nonlinear mixed effects modeling，NLME)来刻画药物浓度-时间变化及个体间变异因素。近年来，已有针对中国癫痫患儿的LEV PopPK研究[5](采用一室模型)，并证实体重和肾功能[如肌酐(creatinine，Cr)清除率]是影响LEV清除的关键协变量。尽管纳入这些协变量可在群体层面显著减少模型残差，但基于体重和肾功能等协变量建立的结构模型在个体层面的预测能力仍然有限。若能够结合患者既往TDM数据并进行个体化贝叶斯估计，则可显著提升个体预测准确度[6]。这提示在缺乏既往LEV的TDM数据时，仅依赖协变量构建的群体结构模型难以充分捕捉个体浓度的变异性。

近年来，随着人工智能技术的发展，各种机器学习方法已逐步引入TDM数据分析与个体化用药预测中[7]。相较于传统线性回归，非线性机器学习模型(如支持向量回归、随机森林、梯度提升树、人工神经网络)能够捕捉复杂的非线性关系和特征间高阶交互作用，因而被认为具有更强的拟合能力[7]。部分研究已尝试将神经网络模型应用于癫痫患儿LEV稳态血药浓度预测，并在特定人群中取得一定的效果。如，赵婷等[8]基于新疆维吾尔族癫痫患儿330例LEV样本建立神经网络模型，在50例独立数据上验证，平均预测误差(mean prediction error，MPE)为(−2.15±6.97)%，提示该模型在特定人群中有潜在的应用价值。然而，机器学习模型的实际表现受限于样本量、特征选择和泛化能力，尤其在数据规模较小或变量噪声较大的情况下，复杂模型可能过拟合，未必优于结构简单、解释性强的线性模型。

LEV作为一种典型的线性药代动力学药物，其稳态血药浓度理论上应与剂量、体重等因素呈稳定的线性关系。然而，在临床中，儿童的生理发育不平衡、合用药物干扰、疾病状态变化等均可能削弱这种线性关联，使得浓度预测面临不确定性。在此背景下，引入更复杂的非线性机器学习模型能否在真实世界LEV TDM数据中显著提升预测性能，仍缺乏系统性的实证比较。因此，本研究基于单中心儿童癫痫患者的真实世界LEV TDM数据，在临床可获得常规协变量的约束条件下，系统比较线性回归模型与多种非线性机器学习模型在LEV稳态血药浓度预测中的表现。通过多层次评估模型的整体性能、个体预测误差及稳定性特征，探讨在癫痫患儿LEV这一药代动力学结构相对明确的应用场景中，模型复杂度与预测收益之间的关系，为临床个体化给药建模策略的选择提供方法学层面的参考。

1 对象与方法

1.1 伦理声明

本研究已获得福建省福州儿童医院(福州市第一总医院儿童专科院区)伦理委员会的批准(2025伦审〔研〕第28号)。

1.2 对象

回顾性收集福建省福州儿童医院癫痫患儿于2023年6月1日至2024年10月30日接受LEV治疗的TDM数据及相关临床信息。纳入标准：1)年龄1~18岁，符合国际抗癫痫联盟癫痫诊断标准[9]；2)接受LEV治疗，血药浓度已达稳态；3)临床资料完整，包含人口学特征、实验室指标、合用药物信息及TDM结果。排除标准：临床资料缺失或信息不完整，无法支持建模分析的病例。

经初筛后，共纳入696例患儿的临床数据。采用随机抽样法将数据按8∶2比例划分为训练集(556例)与测试集(140例)。纳入协变量：人口学信息，包括年龄、性别、体重；LEV用药信息，包括每日总剂量、每日按体重剂量、剂型；合用药物，包括奥卡西平、丙戊酸、拉莫三嗪、卡马西平、氯巴占、托吡酯、拉考沙胺；实验室指标，包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase，ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase，AST)、总胆红素(total bilirubin，TB)、直接胆红素(direct bilirubin，DB)、

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

Cr、尿素、白蛋白(albumin，ALB)、血钾(potassium，K^+)、血红蛋白(hemoglobin，HGB)、红细胞比容(hematocrit，HCT)、平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin，MCH)、平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration，MCHC)。

目标变量为LEV稳态谷浓度。

1.3 方法

1.3.1 数据预处理

采用Filler公式，根据Cr水平计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate，eGFR)，以反映患儿肾功能。对分类变量进行数值化编码，其中性别为0=女、1=男，给药剂型为0=口服溶液、1=片剂。

在特征筛选前，进行协变量共线性与相关性分析。首先，采用方差膨胀因子(variance inflation factor，VIF)评估多重共线性。一般认为，VIF>10视为严重共线性予以剔除，5<VIF≤10提示中等程度共线性，结合临床意义和建模需要酌情保留。其次，采用Pearson相关性系数评估各候选协变量与目标变量间的线性相关性，以辅助特征筛选与模型解释。

1.3.2 特征选择

为优化模型性能并增强临床解释性，采用套索(Lasso)回归和随机森林模型2种策略进行特征选择。其中，Lasso回归通过10折交叉验证确定正则化系数α的最优值，对线性回归系数进行稀疏化，从而筛选出对目标变量影响显著的变量。鉴于线性模型在处理非线性关系方面的局限性，引入基于决策树的随机森林模型评估特征的重要性，识别各候选协变量在预测LEV血药浓度中的贡献。

1.3.3 模型建立

为全面评估不同建模策略在预测LEV稳态谷浓度中的表现，研究比较了多种线性与非线性回归模型的性能。采用的线性建模方法包括普通最小二乘回归、岭回归、Lasso回归及贝叶斯(Bayesian)线性回归；非线性模型则包括随机森林回归(random forest regression，RFR)、XGBoost回归及支持向量回归(support vector regression，SVR)。

所有模型均使用相同的特征集，以确保比较的公平性和一致性。针对需要依赖距离或内积计算的模型(如线性回归类与SVR)，在模型训练前对连续型输入变量进行了标准化处理，采用Z-score方法(即均值为0，标准差为1)，以消除不同变量之间的量纲差异对模型训练带来的影响。基于树结构的模型(包括RFR和XGBoost)，因其不受变量尺度影响，故直接使用原始数值进行训练。

在超参数调优方面，采用2阶段策略：首先进行广泛的随机搜索，快速探索超参数空间，筛选出潜在优值区间。随后对初筛结果进一步应用网格搜索，精细调整关键参数，以获得性能最优模型。所有模型的训练与调优均在训练集上完成，并在独立测试集上进行泛化性能评估。

1.3.4 性能评估

所有模型的训练、交叉验证(10折)及超参数调优均在训练集上完成，最终模型的泛化性能评估在独立测试集上完成。通过计算测试集上的决定系数R^2、平均绝对误差(mean absolute error，MAE)和均方根误差(root mean square error，RMSE)，系统比较不同模型在真实数据下的泛化性能差异。该策略可更准确地反映模型在新样本中的预测能力，避免因交叉验证结果过于理想化而高估模型效果。

1.4 统计学处理

采用Python语言和Scikit-learn库等相关程序包完成模型训练和分析。正态或近似正态分布的连续变量以均数±标准差表示，组间比较采用t检验；非正态分布的连续变量以中位数(第1四分位数，第3四分位数)表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 患者一般资料分布情况

共纳入696例癫痫患儿的LEV TDM数据，所有样本临床资料完整，无缺失值。各变量分布符合生理范围，仅少数实验室指标(如ALT、AST)存在轻度升高(如ALT最大值为165 U/L)，因属临床可接受范围，予以保留。同时对连续变量绘制直方图，结合偏度与峰度指标进行量化描述。结果(表1)显示，大部分变量呈轻度右偏或接近正态分布，符合药代动力学参数的一般分布规律。个别变量如每日总剂量、体重、AST等则呈现中度偏态分布，偏度值普遍>1，符合临床真实数据的特征。此外，部分合并用药相关变量存在“零膨胀”与长尾特征，这表明不同患者的合并用药方案差异较大，对建模提出了挑战。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

表1 LEV数据集的基础信息分析

Table 1 Analysis of the fundamental information of the LEV database

Variables	Range	Skewness	Kurtosis	Train (*n*=556)	Test (*n*=140)	Statistic	*P*
Age/Years	1−18	0.148	−0.645	8.47±3.83	8.54±3.90	*t*=−0.172	0.863
Weight/kg	6.5−110.0	1.077	0.855	33.86±18.42	34.39±18.10	*t*=−0.306	0.759
Daily_dose/g	0.2−3.0	1.137	3.055	1.00(0.70, 1.00)	1.00(0.75, 1.00)	*Z*=−0.963	0.336
Lev_mg_kg/(mg·kg^{-1})	0.007−0.082	0.453	0.142	0.031±0.011	0.032±0.011	*t*=−0.184	0.854
Ocz_level/(mg·L^{-1})	0−39.39	2.712	6.487	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=0.534	0.594
Vpa_level/(mg·L^{-1})	0−122.72	1.782	1.857	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=−0.385	0.701
Ltg_level/(mg·L^{-1})	0−13.4	6.754	58.742	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=−1.688	0.091
Clb_dose/(mg·kg^{-1})	0−1.364	3.464	12.634	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=−2.249	0.025
Cbz_dose/(mg·kg^{-1})	0−41.379	6.618	50.840	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=0.049	0.962
Tpm_dose/(mg·kg^{-1})	0−7.407	7.231	60.015	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=0.014	0.990
Lac_dose/(mg·kg^{-1})	0−10	4.192	18.131	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	*Z*=−0.148	0.883
AST/(U·L^{-1})	8−143	3.546	32.559	24.00(20.00, 30.00)	24.00(19.00, 28.00)	*Z*=0.996	0.320
ALT/(U·L^{-1})	2−165	5.249	42.189	13.00(10.00, 16.25)	12.50(10.00, 17.00)	*Z*=−0.039	0.969
DB(μmol·L^{-1})	0.31−6.26	1.579	4.422	1.29(0.99, 1.73)	1.40(1.00, 1.98)	*Z*=−1.497	0.134
TB/(μmol·L^{-1})	1.71−26.80	1.434	3.100	6.90(5.30, 8.80)	7.05(5.10, 9.72)	*Z*=−0.761	0.447
Cr/(μmol·L^{-1})	3.2−85.7	0.793	1.052	42.20±12.41	41.77±11.87	*t*=0.371	0.711
Urea/(mmol·L^{-1})	0.94−8.64	0.480	0.650	4.25±1.07	4.22±1.18	*t*=0.313	0.755
eGFR/[mL·(min^{-1}·1.73 m^{-2})]	92.88−395.92	3.980	48.485	129.62(119.23, 138.96)	129.41(121.05, 140.04)	*Z*=−0.257	0.797
ALB/(g·L^{-1})	33.1−53.0	−0.008	0.157	42.96±2.91	43.05±2.87	*t*=−0.316	0.752
K^+/(mmol·L^{-1})	3.39−5.93	0.732	2.244	4.31(4.13, 4.52)	4.33(4.12, 4.56)	*Z*=−0.315	0.753
HGB/(g·L^{-1})	81−164	0.218	0.596	127.05±10.92	127.88±10.84	*t*=−0.802	0.423
HCT/%	28.1−49.7	−2.246	23.708	37.20(35.40, 39.30)	37.75(35.70, 40.00)	*Z*=−1.082	0.279
MCH/pg	17.8−34.2	−1.917	6.158	28.80(27.80, 29.80)	28.90(27.90, 29.80)	*Z*=−0.724	0.469[b]
MCHC/(g·L^{-1})	282−371	−0.959	5.412	339.00(334.00, 343.00)	339.00(335.00, 343.00)	*Z*=−0.234	0.815
Observed_value/(mg·L^{-1})	3.04−33.9	0.965	1.390	10.89±4.89	10.85±5.00	*t*=0.081	0.936
Sex	0−1	−0.104	−1.995				
Dosage_form	0−1	−1.131	−0.723				

Normally distributed or approximately normally distributed continuous variables are expressed as mean±standard deviation, and comparisons between groups are performed using the *t*-test. Non-normally distributed continuous variables are expressed as median (first quartile, third quartile), and comparisons are performed using the Mann-Whitney *U* test. LEV: Levetiracetam; Daily_dose: daily total dose; Lev_mg_kg: Daily dose per body weight; Ocz: Oxcarbazepine; Vpa: Valproic acid; Ltg: Lamotrigine; Cbz: Carbamazepine; Clb: Clobazam; Tpm: Topiramate; Lac: Lacosamide; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; TB: Total bilirubin; DB: Direct bilirubin; Cr: Creatinine; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; ALB: Albumin; K^+: potassium; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; MCH: Mean corpuscular hemoglobin; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration.

2.2 共线性分析结果

共线性分析结果如表2所示。体重(VIF≈9.96)、每日总剂量(VIF≈5.68)与每日按体重剂量(VIF≈4.92)存在函数型共线性，但鉴于其在药代动力学中具有明确的临床意义(反映剂量-体重依赖特性)，予以保留。其他部分变量如HGB、Cr、HCT等VIF值介于5至<10之间，为中度共线性，考虑这些变量具有一定临床解释价值，未预先剔除，而是结合后续特征选择结果，确定最终纳入模型。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

2.3 相关性分析

每日按体重剂量与LEV浓度呈中等正相关(r=0.399，P<0.001)，为最主要的线性预测协变量。每日总剂量(r=0.287，P<0.001)次之，支持进行剂量、体重校正。eGFR与LEV浓度呈弱负相关(r=−0.045，P=0.290)，Cr则为弱正相关(r=0.066，P=0.121)，符合肾功能下降时药物清除减慢、浓度升高的药代动力学趋势。部分合用药物与LEV浓度存在轻度相关性，例如氯巴占剂量(r=0.180，P<0.001)、丙戊酸浓度(r=0.101，P=0.018)为正相关，卡马西平剂量(r=−0.119，P=0.005)为负相关，可能反映合用药物的酶抑制或酶诱导效应。其余变量相关性均较弱(|r|<0.1)，如拉莫三嗪浓度(r=0.065，P=0.1262)、托吡酯剂量(r=0.036，P=0.391)、DB(r=0.034，P=0.422)、K^+(r=0.016，P=0.698)、TB(r=0.005，P=0.913)、尿素(r=−0.019，P=0.660)、MCHC(r=−0.019，P=0.659)、拉考沙胺剂量(r=−0.022，P=0.600)、AST(r=−0.024，P=0.579)、年龄(r=−0.050，P=0.240)、体重(r=−0.051，P=0.227)、剂型(r=−0.052，P=0.220)、性别(r=−0.145，P=0.001)、HGB(r=−0.071，P=0.094)、HCT(r=−0.0798，P=0.060)和ALT(r=−0.080，P=0.060)，提示对LEV浓度的直接线性影响有限。

表2　变量共线性分析结果

Table 2　Multicollinearity analysis results

Variables	VIF value	Risk level	Category	Collinearity reason/Notes
Moderate collinearity (5≤VIF<10)				
Weight	9.961	Moderate risk	Demographic	Strong correlation with daily dose and lev_mg_kg
HGB	6.478	Moderate risk	Hematologic	Potential correlation with HCT and MCH
Cr	6.097	Moderate risk	Renal function	Used in eGFR calculation
Daily dose	5.686	Moderate risk	Medication	Strong association with weight
HCT	5.413	Moderate risk	Hematologic	Correlated with HGB
Age	5.150	Moderate risk	Demographic	Possible interaction with renal function
Low collinearity (VIF<5)				
Lev_mg_kg	4.924	Low risk	Medication	Derived from dose and weight
eGFR	4.324	Low risk	Renal function	Calculated from Cr
DB	3.986	Low risk	Biochemical	Component of total bilirubin
TB	3.940	Low risk	Biochemical	Includes DB
AST	2.646	Negligible	Liver function	
ALT	2.398	Negligible	Liver function	
MCHC	2.258	Negligible	Hematologic	May relate to HGB/MCH
MCH	2.215	Negligible	Hematologic	Related to HGB
Dosage form	1.550	Negligible	Medication	Oral vs intravenous-formulation
ALB	1.418	Negligible	Biochemical	
Vpa_level	1.414	Negligible	Medication	Antiepileptic drug marker
Sex	1.320	Negligible	Demographic	No strong bias
Clb_dose	1.292	Negligible	Medication	Co-administered drug
Ocz_level	1.255	Negligible	Medication	Co-administered drug
Potassium (K^+)	1.253	Negligible	Electrolyte	
Urea	1.218	Negligible	Renal function	
Cbz_dose	1.096	Negligible	Medication	Co-administered drug
Tpm_dose	1.083	Negligible	Medication	Co-administered drug
Lac_dose	1.074	Negligible	Medication	Co-administered drug
Ltg_level	1.073	Negligible	Medication	Co-administered drug

VIF: Variance inflation factor.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

2.4 特征选择

采用Lasso回归进行特征筛选，并通过10折交叉验证确定正则化系数(α=0.06)，共筛选出20个非零系数变量(表3)。其结果与前述相关性分析相似，每日按体重剂量为最强的正向预测因子，Cr其次。ALB等指标对血药浓度呈负向影响。一些红细胞参数(如MCH)与药物的分布容积呈正相关，可能与患儿的年龄或营养状况相关，间接影响药物的分布容积。

值得注意的是，eGFR虽为常用肾功能评估指标，但作为一种基于Cr计算的派生变量，在Lasso模型中其表达力不如原始Cr值，所以未被保留。这一选择反映的是统计模型的自动变量筛选机制，临床解释仍需结合药代动力学判断。

基于均方误差(mean square error，MSE)进一步采用随机森林模型评估协变量的重要性。以重要性的中位数(0.0324)作为筛选阈值，最终纳入模型的特征变量共14个(表3)。

2.5 不同模型的性能评估

不同建模方法在测试集上的预测性能如表4所示，以Lasso特征选择为例，线性模型方面：普通线性回归模型在Lasso特征集下表现最佳，R^2为0.473，RMSE为3.62 mg/L，MAE为2.79 mg/L。其余线性模型(岭回归、Lasso回归、贝叶斯线性回归)性能相近，说明线性建模策略在本数据集下表现稳定。非线性模型方面：SVR模型R^2约为0.458，与线性模型相近，而RFR与XGBoost模型性能相对较差，R^2分别为0.402和0.377，提示复杂模型未明显优于线性回归。

另外，对比2种不同特征选择策略，可以看出其对模型性能影响有限，Lasso选择下模型整体表现略优于RFR。

2.6 按年龄段分组验证模型预测性能(基于Lasso特征选择)

为进一步评估模型在不同年龄段的预测能力，将测试集划分为1~2岁、3~5岁、6~11岁及12~18岁4个年龄组，分别比较4种回归模型在各年龄段的预测表现。结果如表5所示。

在1~2岁组中，线性回归模型的预测性能优于其他模型，R^2为0.499，MSE为10.920。然而，该年龄段在测试集中仅包含9例，样本量有限，结果可能受到较大偏倚影响，需谨慎解读。在3~5岁组中，4种模型的预测能力均明显下降，提示该阶段患儿的药代动力学差异性较大，现有协变量难以充分捕捉其变异结构，从而导致模型拟合能力普遍不足。

表3 不同特征筛选方法的结果比较

Table 3 Comparison of feature selection results using Lasso regression and random forest

Variable	Coefficient	RF feature importance	Included by RF
Lev_mg_kg	1.829 907 133	0.228	TRUE
Cr	1.137 656 392	0.047	TRUE
Daily_dose	1.040 516 065	0.050	TRUE
MCH	0.527 415 161	0.040	TRUE
Vpa_level	0.292 180 353	0.037	TRUE
K^+	0.213 752 345	0.060	TRUE
Clb_dose	0.204 524 433	0.012	FALSE
Ltg_level	0.181 335 514	0.013	FALSE
Dosage_form	0.034 869 929	0.003	FALSE
Weight	0	0.037	TRUE
Tpm_dose	0	0.008	FALSE
DB	0	0.039	TRUE
Urea	0	0.049	TRUE
eGFR	0	0.063	TRUE
HGB	0	0.025	FALSE
AST	−0.000 760 803	0.039	TRUE
TB	−0.014 342 258	0.033	TRUE
Lac_dose	−0.023 107 080	0.004	FALSE
HCT	−0.126 787 084	0.032	FALSE
Ocz_level	−0.219 903 822	0.011	FALSE
ALT	−0.249 345 074	0.035	TRUE
MCHC	−0.336 317 05	0.032	FALSE
Cbz_dose	−0.379 157 049	0.003	FALSE
Sex	−0.529 427 885	0.089	FALSE
ALB	−0.665 634 966	0.065	TRUE
Age	−0.695 242 447	0.028	FALSE

RF: Random forest.

相比之下，6~11岁组样本量相对充足(n=76)，各模型表现稳定，其中XGBoost模型的预测性能有所提升，但整体仍略低于线性回归模型，未展现出明显的非线性建模优势。在12~18岁组中，线性回归模型依然展现出相对较好的性能(R^2=0.453)，超过RFR与XGBoost，仅次于SVR。提示在线性特征空间下，简单模型在该阶段依旧具备良好的泛化能力。

总体来看，在经Lasso特征选择后构建的线性特征空间中，线性回归模型在多个年龄亚组中均表现出不劣于，甚至优于复杂非线性模型的预测效果。这一结果提示，对于样本量有限或变量数量相对较少的真实世界研究数据，模型结构的复杂性未必能提升性能，反而可能因过拟合或泛化能力不足而影响预测效果。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

表4　不同模型的性能对比结果

Table 4　Comparison of performance results of different models

Model	RMSE	MAE	R^2	Parameter
Based on the Lasso feature selection results				
Linear	3.618	2.793	0.473	
Ridge regression	4.174	2.819	0.465	'alpha': 31.622776601683793
Lasso regression	3.623	2.795	0.472	'alpha': 0.0001
Bayesian linear	3.651	2.822	0.464	'alpha_1': 1e-06, 'alpha_2': 0.0001, 'lambda_1': 0.0001, 'lambda_2': 1e-06
SVR	3.670	2.681	0.458	'C': 100, 'epsilon': 0.1, 'gamma': 0.001, 'kernel': 'rbf'
RFR	3.857	2.987	0.402	'bootstrap':True,'max_depth':10,'max_features':0.5,'min_samples_leaf':5, 'min_samples_split':5, 'n_estimators':700
XGBoost	3.934	3.039	0.378	'colsample_bytree': 0.6650497566550777, 'gamma': 0.321582764680029, 'learning_rate': 0.033, 'max_depth': 11, 'min_child_weight': 15, 'n_estimators': 155, 'reg_alpha': 1.7471572482135544, 'reg_lambda': 1.8417448010636264, 'subsample': 0.5305389799274318}
Based on the RFR feature selection results				
Linear	3.657	2.887	0.462	
Ridge regression	3.889	2.918	0.449	'alpha': 31.622776601683793
Lasso regression	3.660	2.887	0.461	'alpha': 0.0001
Bayesian linear	3.697	2.916	0.450	'alpha_1': 1e-06, 'alpha_2': 0.0001, 'lambda_1': 0.0001, 'lambda_2': 1e-06
SVR	3.673	2.780	0.457	'C': 10, 'epsilon': 0.5, 'gamma': 0.01, 'kernel': 'rbf'
RFR	3.910	3.048	0.385	'bootstrap':True,'max_depth':12,'max_features':0.5,'min_samples_leaf':6, 'min_samples_split': 3, 'n_estimators': 700
XGBoost	3.898	3.015	0.389	'colsample_bytree': 0.5581658635666307, 'gamma': 0.9701168864184322, 'learning_rate': 0.014, 'max_depth': 2, 'min_child_weight': 14, 'n_estimators': 475, 'reg_alpha': 0.594428227690192, 'reg_lambda': 0.2712532320146268, 'subsample': 0.5728143233527117

RMSE: Root mean square error; MAE: Mean absolute error; SVR: Support vector regression; RFR: Random forest regression.

表5　不同年龄段分组的预测性能

Table 5　Prediction performance across age groups

Age/Years	Sample size	R^2				MSE			
		Linear	SVR	RFR	XGBoost	Linear	SVR	RFR	XGBoost
1−2	9	0.499	0.456	0.451	0.367	10.920	11.867	11.976	13.794
3−5	22	0.373	0.248	0.190	0.114	21.565	25.861	27.855	30.449
6−11	76	0.445	0.455	0.398	0.427	12.602	12.376	13.672	13.000
12−18	33	0.453	0.512	0.416	0.305	9.157	8.168	9.778	11.642

MSE: Mean square error.

2.7　拟合情况与预测误差特征分析

为从个体层面和临床应用角度进一步评估模型预测行为，对测试集结果从预测值与实测值的拟合关系、预测误差分布特征及相对预测误差(relative prediction error，PE%)分布3个层面进行综合分析。

首先，基于Lasso特征选择结果，绘制不同模型在测试集上的预测值与实测值散点图(图1)。整体来看，各模型的预测结果均沿参考线($y=x$)分布，表明在测试集上具有相似的预测趋势，各模型之间的预测差异总体较小，未显示出显著的性能分化。相对而言，线性回归模型的预测结果分布更为集中，表现出较为稳健的拟合效果，尤其在5~15 mg/L区间

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

内拟合较为稳定。在<5 mg/L和>20 mg/L区间，各模型预测误差呈现一定的浓度依赖性趋势，即低浓度略有高估、高浓度略有低估，但未观察到明显的全局性系统偏倚。

进一步对线性回归模型的预测误差分布特征进行分析(图2)。大多数残差分布于±5 mg/L范围内，约占LEV常用治疗窗(12~46 mg/L)的±30%以内，提示模型在统计意义和临床意义上均具有可接受的误差水平。

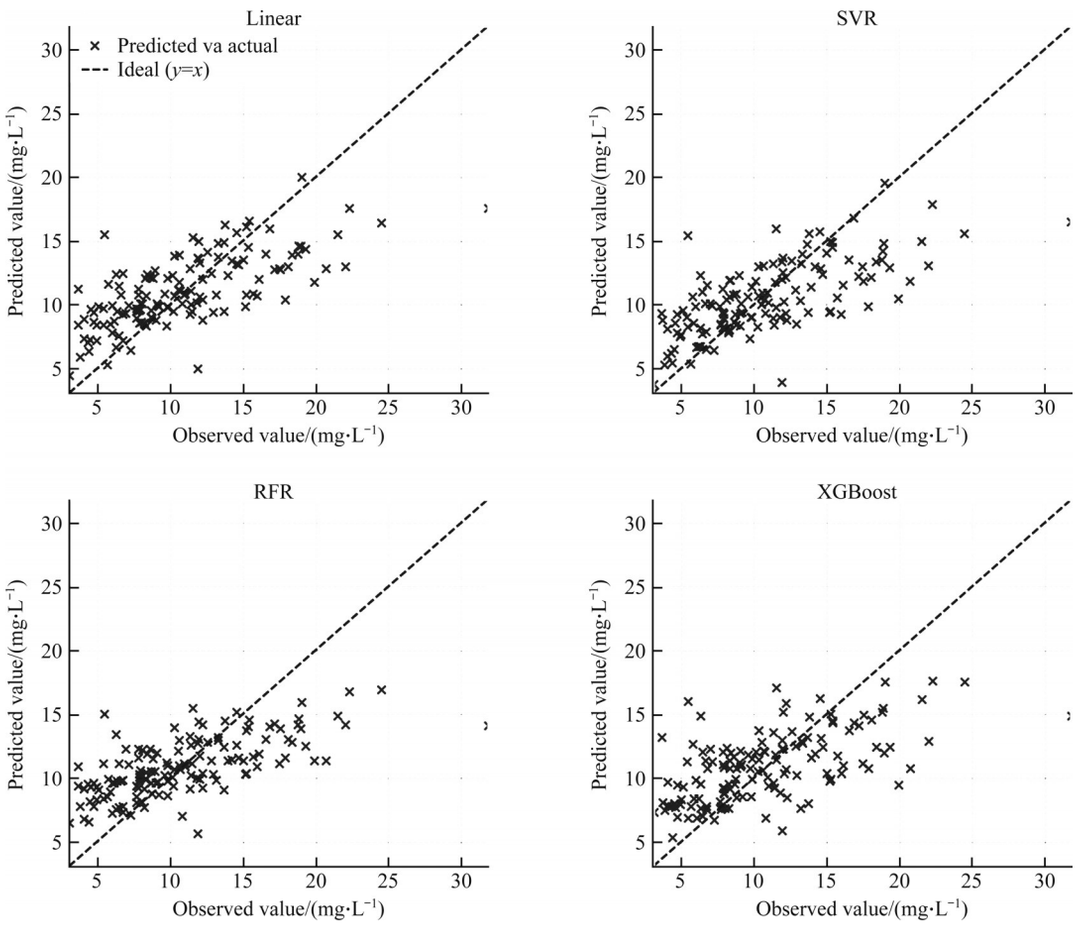


图1 不同模型预测值与实测值的拟合关系

Figure 1 Fitted relationship between predicted and observed values across different models

SVR: Support vector regression; RFR: Random forest regression.

在此基础上，为从临床可接受性角度定量评估个体预测误差，对4种模型在测试集上的PE%分布进行分析。结果(图3)显示，各模型的PE中位数均接近0，四分位距高度重叠，提示线性回归模型与非线性模型在整体预测稳定性方面表现相近。尽管各模型中均存在一定比例的极端误差点，但其分布特征在不同模型之间并无明显差异，未显示复杂模型在整体误差控制方面具有优势。

鉴于相对误差可能随血药浓度水平发生变化，进一步按观测到的LEV稳态谷浓度对绝对相对预测误差(|PE%|)进行分层分析。结果(图4)显示，较大的相对误差主要集中于低浓度区间(<10 mg/L)，且随着观测浓度的升高误差整体呈收敛趋势。在10~<20 mg/L和20~<30 mg/L等临床主要关注的治疗窗范围内，各模型的|PE%|明显降低，且大多数样本的误差位于|PE%|≤30%的临床可接受范围内。不同模型在各浓度分层中的误差分布整体一致，未观察到非线性模型在任何特定浓度区间内具有显著优势。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

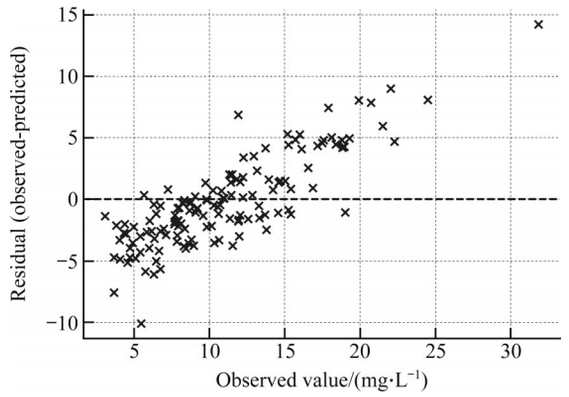


图2　线性回归模型预测误差的分布特征

Figure 2　Distribution characteristics of prediction errors of the linear regression model

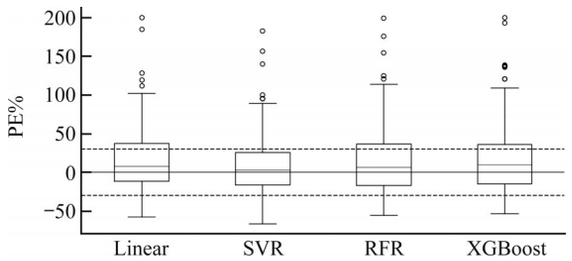


图3　不同模型相对预测误差分布

Figure 3　Distribution of relative prediction errors across different models

PE%: Relative prediction error.

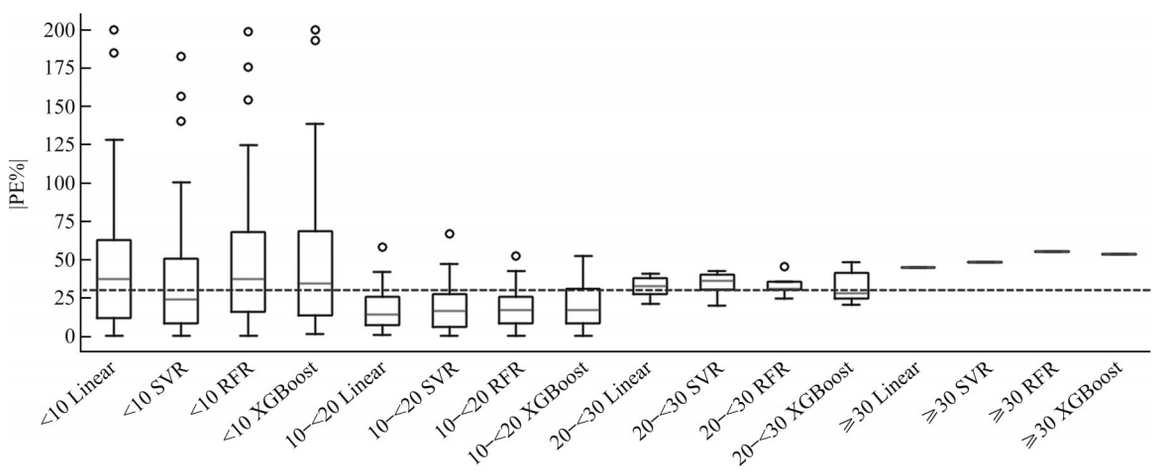


图4　按血药浓度分层的绝对相对预测误差分布

Figure 4　Distribution of absolute relative prediction errors stratified by serum drug concentration

2.8 模型残差诊断与稳健性分析

为验证线性回归模型在当前研究中的适用性，并评估其是否满足预测建模的基本统计假设，对测试集残差进行系统诊断分析，包括残差与拟合值关系图及残差-杠杆值诊断图(含Cook距离)。

残差与拟合值关系图(图5)显示，残差整体围绕0分布，且在不同拟合值区间内未观察到方差随拟合值显著扩大的趋势，提示模型不存在明显的异方差性。平滑趋势线在拟合值较低和较高区间存在轻度偏离，表现为低拟合值区间残差略偏正、高拟合值区间残差略偏负，该现象与前述预测误差在浓度极值区间呈现的趋势一致，更可能反映回归均值效应和数据分布特征，而非模型结构性失配。

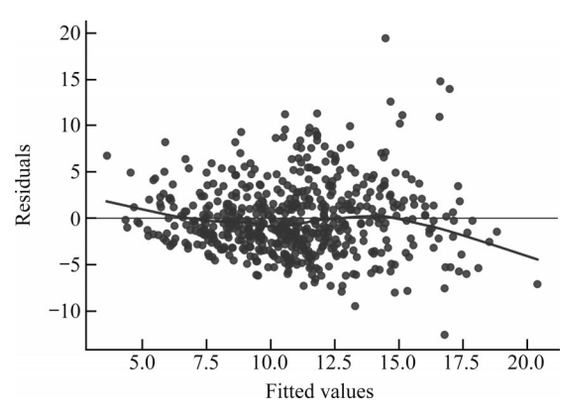


图5　线性回归模型残差与拟合值关系图

Figure 5　Residuals versus fitted values plot for the linear regression model

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

进一步通过残差-杠杆值诊断评估潜在高影响观测点。结果(图6)显示，大多数观测点具有较低的杠杆值和标准化残差，未发现Cook距离显著偏大的高影响样本。尽管存在少量中等杠杆值观测，但其残差幅度较小，对模型估计的整体稳定性影响有限，提示回归结果并未由个别异常观测样本所主导。

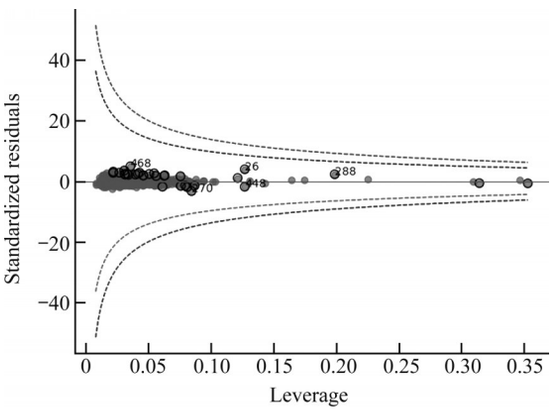


图6 线性回归模型残差-杠杆值诊断图(含 Cook 距离)

Figure 6 Residuals-leverage diagnostic plot for the linear regression model (including Cook's distance)

3 讨 论

本研究基于癫痫患儿的真实世界TDM数据，系统比较了线性回归模型与多种非线性机器学习模型在LEV稳态谷浓度预测中的表现，结合整体预测性能指标、预测值拟合关系、预测误差分布特征及模型诊断结果，对不同建模方法的预测能力与适用性进行综合评估。

从整体预测性能来看，各模型在测试集上的R^2、RMSE等指标表现存在差异，其中线性回归模型在多数评价指标中表现最佳，显示出较好的预测稳定性和误差控制能力；这说明在当前数据特征条件下，线性模型能够更有效地刻画LEV稳态血药浓度与临床协变量之间的关系，而引入更复杂的非线性模型并未带来性能提升。进一步结合预测值与实测值的拟合关系和残差结构分析可见，线性回归模型的预测结果总体沿参考线($y=x$)分布，显示出较好的整体拟合效果，尤其在5~15 mg/L区间表现较为稳定。相比之下，在<5 mg/L和>20 mg/L区间，预测误差呈现一定的浓度依赖性趋势，即低浓度略有高估、高浓度略有低估，但未观察到明显的全局性系统偏倚。这种现象更可能反映回归均值效应和数据分布特征，而非模型结构性缺陷所致。

从临床应用角度分析，各模型整体PE%的中位数均接近0，提示整体预测偏倚较小。然而，不同模型的误差离散程度存在细微差异：线性回归模型和SVR模型的误差分布相对集中，而RFR和XGBoost等非线性模型误差分布范围更宽。按观测到的稳态谷浓度对|PE%|进行分层后可见，较大的相对误差主要集中于低浓度区间(<10 mg/L)，这一现象在各模型中均较为明显。相比之下，在10~<20 mg/L和20~<30 mg/L等临床主要关注的治疗窗范围内，线性回归模型的|PE%|处于最低或相当水平，且大多数样本位于|PE%|≤30%的临床可接受范围内，提示其在个体层面和临床相关浓度区间内具有较好的预测稳定性。

鉴于线性模型在浓度极值区间呈现一定的系统性偏离，有必要进一步确认该现象是否来源于模型假设失效或个别异常观测的影响。通过残差与拟合值关系分析可见，线性回归模型残差整体围绕0分布，未观察到明显的异方差性或结构性非线性趋势。残差-杠杆值及Cook距离分析也未发现对模型估计具有主导性影响的高影响观测点。上述结果提示，低浓度高估与高浓度低估的趋势更可能反映回归均值效应及真实世界数据的分布特征，而非模型结构性失配或异常样本驱动，从方法学层面支持了线性回归模型预测结论的稳健性。

从药代动力学角度来看，本研究结果总体符合LEV已知的线性药代动力学特性。LEV的吸收与清除主要符合一阶药代动力学特征，其稳态血药浓度与剂量、体重及肾功能等关键协变量之间呈近似线性关系[10]。因此，在纳入主要影响因素的前提下，线性回归模型已能够捕捉稳定的主要变异来源，在当前特征粒度和样本量下，复杂模型并未额外识别出具有稳定贡献的非线性结构。

尽管线性模型整体拟合良好，但仍有约一半的浓度变异未被模型解释。一方面，这可能来源于未纳入模型或记录不够精细的临床因素，例如患儿用药依从性(漏服或补服)、采样时机偏离谷浓度时间、疾病严重程度、营养状态及药物基因组学差异等，这些因素可能引入额外随机误差。另一方面，个体药代动力学参数(如分布容积、清除率)在发育中的儿童中可能呈现非线性变化，特别是在肾功能尚未成熟或快速变化阶段。虽然模型已包含体重与Cr等变量，但未引入高阶项或变量交互项，难以拟合此类复杂依赖关系。

理论上，RFR和XGBoost等非线性方法能够自动构建变量间的交互作用和非线性关系，但在本研究中未表现出优势。潜在的原因包括数据集规模相

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

对有限，在一定程度上限制了复杂模型对高维结构的有效学习，以及LEV浓度变异中相当一部分来源于当前协变量体系无法解释的随机噪声，包括测量误差、生物学变异及未知因素，这些均会降低模型的可解释性和可预测性。但从临床应用角度，模型不仅要追求预测准确性，还要考虑变量是否容易获得。发育成熟度、药物基因组学等信息理论上可能提高复杂机器学习模型的预测能力，但这些变量在常规临床TDM工作中往往难以完整、稳定地获取，实际推广应用受限。

另外，为评估模型在不同年龄阶段的适用性，本研究对测试集进行年龄分层分析。结果显示，与其他模型相比，线性回归模型在各年龄段中均保持较优的预测表现，体现出良好的稳定性与泛化能力。值得注意的是，在3~5岁组，各模型的预测能力均有所下降，尤其是非线性模型下降更为明显，其中XGBoost模型的R^2仅为0.114，该现象可能与学龄前儿童处于肾功能和体成分快速变化阶段有关。该年龄段患儿的单位体重清除率、体表面积校正肾小球滤过率、非细胞色素P450酶(cytochrome P450，CYP)介导的水解成熟度及合并用药方案均可能存在较大个体差异。既往儿科TDM研究[11]显示，学龄前儿童LEV浓度/剂量比可低于其他年龄层，且酶诱导类合并用药和慢性肾脏病状态均会改变LEV体内暴露。本研究未能纳入更精细的生长发育指标等信息，可能使该年龄段的真实变异未被充分表征，从而影响模型预测效果。

从特征重要性和模型系数来看，每日按体重剂量和肾功能是预测LEV浓度的决定性因素，这与药代动力学原理一致。剂量越大，单位体重剂量越高，浓度越高。肾清除功能越差，药物累积越多，浓度越高。除此之外，其余因素的作用相对次要且分散。例如，本研究中性别在线性模型中呈负相关(男性倾向于浓度略低)，可能因为男童一般清除率较女童略高或体液比例不同。白蛋白的负相关性则提示低白蛋白营养状态可能伴随分布容积减小，从而导致血药浓度升高。合用酶诱导剂(如卡马西平)在模型中相关系数为负，符合其通过诱导代谢酶加速LEV清除，从而降低血药浓度的药代动力学预期，而丙戊酸在模型中相关系数为正，提示其可能轻度升高LEV的体内暴露水平。已有研究[12]表明，丙戊酸与LEV联用可增强抗癫痫疗效，并可能通过影响LEV的药代动力学过程发挥作用。然而，相关机制尚不明确，仍需进一步研究加以阐明。需要指出的是，尽管早期研究[13-14]普遍认为LEV不经CYP酶代谢，且药物相互作用极少，但近年来已有多项研究[15-16]报道卡马西平等酶诱导剂可显著影响其血浆浓度，提示LEV在特定合用药物背景下仍可能存在药代动力学改变。因此，模型中观察到的合用药物相关信号在统计上具有一定解释价值。但同时也应注意，部分关联可能来源于潜在共线性因素，例如难治性癫痫患儿更易接受多种抗癫痫药物联合治疗，进而影响药物剂量和浓度。这提示，在模型解释中需综合考虑药理机制与临床背景的交互影响。

对于药代动力学行为复杂、非线性显著或代谢饱和的药物(如丙戊酸)，线性模型通常难以准确评估其剂量-浓度关系，此类药物需引入非线性机器学习等方法，才能有效捕捉其非线性趋势与高阶变量间的交互作用[17-18]。相比之下，LEV属于代谢机制明确、动力学关系近似线性且治疗窗相对较宽的抗癫痫药物。在此背景下，建模任务的核心在于识别主要变异来源并降低浓度极值风险，而非精细刻画复杂的非线性结构。结构简洁、可解释性强且预测行为稳定的线性回归模型不仅能够满足预测精度要求，也更有利于在临床实践中推广应用。

本研究存在一定的局限性。首先，数据来源于单中心癫痫患儿的TDM记录，样本量和人群范围有限，尚无法推广至成人、肾功能重度受损者或其他族群，需通过多中心数据进一步验证模型的泛化能力。其次，特征集中缺乏动态信息，如每个患儿具体给药时间等，限制了浓度-时间过程的建模能力。本研究仅预测稳态谷浓度，虽具参考价值，但对剂量个体化调整的指导作用仍较为有限。此外，机器学习模型的构建和超参数调优方法仍相对基础，未系统评估其他算法(如LightGBM、贝叶斯神经网络)或更复杂的超参数调优方法，可能低估了非线性模型的潜力。同时，部分可能影响药物暴露的重要协变量(如药物基因组学、合并疾病、营养和发育成熟度、其他合并用药情况)尚未纳入，可能使复杂模型处于信息受限状态，低估非线性模型捕捉年龄-肾功能、合并用药-清除率等交互作用的潜力，预计在更丰富的特征下，非线性模型预测能力可进一步提升。未来可尝试整合机制驱动与数据驱动的方法，例如通过PopPK模型估算浓度中枢，再利用机器学习根据个体特征校正预测偏差，实现更具适应性的“混合建模”策略[19]。同时，也应针对非线性药物或特殊人群开展类似评估，以明确在何种情境下复杂模型可显著优于线性模型。

总之，本研究系统比较了线性与非线性建模方法在癫痫患儿LEV稳态血药浓度预测中的表现。结

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

果显示，在纳入剂量、体重及肾功能等关键协变量后，线性回归模型在整体预测性能和误差稳定性方面优于RFR、SVR等复杂非线性模型，测试集R^2接近0.5，能够为临床浓度预测提供一定的辅助参考。

线性模型具有结构简单、结果可解释等优势[20]。其回归系数可直接量化各变量对血药浓度的影响，为个体化剂量调整提供直观参考。本研究从实证角度表明，在当前临床易获得的协变量条件下，儿童LEV这一药代动力学结构相对明确、主要变异来源可由有限协变量解释的建模任务明确，稳态血药浓度的可预测信息已在很大程度上被线性关系所捕捉，剩余误差更可能来源于个体生理差异及真实世界数据噪声等，而非未建模的复杂非线性结构。在此背景下，单纯提高模型复杂度并不必然带来稳定的预测收益，模型选择应以数据结构、预测稳定性及临床可解释性为导向，而非单纯追求算法复杂度。

需要强调的是，模型仍存在一定的预测误差，部分患者的个体变异尚未被完全解释。因此，在实际应用中应将模型结果作为辅助工具，结合临床判断综合决策，而非作为唯一依据。

作者贡献声明：谢奕伟　研究设计，数据采集与分析，论文撰写与修改；吴委　论文指导与修改；陈跃文　研究设计，论文修改；刘周杰　研究设计，论文指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society[J]. Epilepsy Curr, 2016, 16(1): 48-61. https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48.

[2] Li Z, Wang C, Zhu X, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(3): 305-318. https://doi.org/10.1007/s40262-020-00963-2.

[3] Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(5): 526-548. https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546.

[4] Bilbao-Meseguer I, Barrasa H, Asín-Prieto E, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing evaluation in critically ill patients with normal or augmented renal function[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(10): 1690. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101690.

[5] Wang Y, Wang L, Lu W, et al. Population pharmacokinetics modeling of levetiracetam in Chinese children with epilepsy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(6): 845-851. https://doi.org/10.1038/aps.2012.57.

[6] Methaneethorn J, Leelakanok N. Population pharmacokinetics of levetiracetam: a systematic review[J]. Curr Rev Clin Exp Pharmacol, 2022, 17(2): 122-134. https://doi.org/10.2174/1574884716666210223110658.

[7] Huang S, Xu Q, Yang G, et al. Machine learning for prediction of drug concentrations: application and challenges[J]. Clin Pharmacol Ther, 2025, 117(5): 1236-1247. https://doi.org/10.1002/cpt.3577.

[8] 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. https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.22.020.
ZHAO Ting, LI Hongjian, ZHANG Lihua, 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]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2021, 38(22): 2875-2880.https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.22.020.

[9] Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden EA, et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam[J]. Seizure, 2018, 62: 131-135. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004.

[10] Damnjanović I, Tsyplakova N, Stefanović N, et al. Joint use of population pharmacokinetics and machine learning for optimizing antiepileptic treatment in pediatric population[J]. Ther Adv Drug Saf, 2023, 14: 20420986231181337. https://doi.org/10.1177/20420986231181337.

[11] Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, et al. Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy[J]. Brain Dev, 2023, 45(5): 285-292. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.01.007.

[12] Zhu Y, Yang J, Zhu X. Combined effects of levetiracetam and sodium valproate on paediatric patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Seizure, 2022, 95: 17-25. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.12.003.

[13] Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam toward ideal characteristics[J]. Pharmacol Ther, 2000, 85(2): 77-85. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(99)00052-2.

[14] Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs) [J]. Seizure, 2014, 23(5): 371-376. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.003.

[15] de Toledo M, de la Fuente E, Ramos C, et al. Extensive pharmacokinetic variability of Levetiracetam. ¿Are doctors aware?[J]. Epilepsy Res, 2022, 187: 107029. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107029.

[16] Wright C, Downing J, Mungall D, et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam[J]. Front Neurol, 2013, 4: 192. https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00192.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

[17] Xie J, Ma P, Pan X, et al. Ensemble machine learning model for real-time valproic acid prediction in epilepsy treatment[J]. Pharmacopsychiatry, 2026, 59(3): 145-156. https://doi.org/10.1055/a-2593-3125.

[18] Chen J, Wang J, Li K, et al. Dosing prediction of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: population pharmacokinetic model or machine learning model?[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2025, 81(9): 1333-1341. https://doi.org/10.1007/s00228-025-03874-y.

[19] Zhu X, Zhang M, Wen Y, et al. Machine learning advances the integration of covariates in population pharmacokinetic models: Valproic acid as an example[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 994665. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.994665.

[20] Champendal M, Müller H, Prior JO, et al. A scoping review of interpretability and explainability concerning artificial intelligence methods in medical imaging[J]. Eur J Radiol, 2023, 169: 111159. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111159.

（责任编辑　彭敏宁）

欢迎订阅2027年《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于1958年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。本刊被美国国家医学图书馆MEDLINE及其《医学索引》(IM)、PubMed、PubMed Central (PMC)，Scopus，荷兰《医学文摘》(EM)，美国化学文摘数据库(CAS)，俄罗斯《文摘杂志》(AJ，VINITI)，世界卫生组织《医学增补文摘》(ExtraMED)，日本科学技术振兴机构数据库(JST)，中国科学引文数据库核心库(CSCD)，《中文核心期刊要目总览》，《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》，中国知网，万方数据，维普数据等国内外权威检索系统收录。本刊是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；入选“中国科技期刊卓越行动计划(二期)中文领军期刊”，获中国精品科技期刊，2024、2025中国最具国际影响力学术期刊，中国高校科技期刊建设示范案例库·百佳科技期刊案例，中国高校百佳科技期刊，湖南省精品期刊及湖南省十佳科技期刊等荣誉。

本刊为月刊，国际标准开本(A4幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价30元/册，全年360元。国内外公开发行。国内统一连续出版物号为CN 43-1427/R，国际标准连续出版物号为ISSN 1672-7347；国内邮发代号为42-10，国外邮发代号为BM422。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

欢迎投稿　　欢迎订阅

地址：湖南省长沙市湘雅路110号中南大学开福校区　　邮编：410078

电话：0731-84805495, 0731-84805496, 0731-84454931

Email: xbyxb@csu.edu.cn, xyxb2005@vip.163.com, xyxb2005@126.com

https://xbyxb.csu.edu.cn

《中南大学学报(医学版)》编辑部

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.