◇ 临床药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1363-1376

成人患者利奈唑胺群体药代动力学模型的外部验证

房　秋[1,2]，蒋双妙[1]，王　晶[3]，罗雪梅[3]，金　路[3]，朱怀军[1,3,4]

[1]南京中医药大学鼓楼临床医学院药学部，南京 210008，江苏；
[2]徐州医科大学附属医院药学部，徐州 221004，江苏；
[3]南京大学医学院附属鼓楼医院药学部，南京 210008，江苏；
[4]南京临床药学中心，南京 210008，江苏

摘要　**目的**：评估已发表利奈唑胺群体药代动力学模型的预测性能，探索模型的适用性与局限性。**方法**：系统检索 PubMed、中国知网等数据库（建库至 2025 年 6 月），提取模型信息；收集南京鼓楼医院 111 例成人感染患者的 223 个稳态血药浓度数据，通过拟合优度、预测误差检验及可视化预测检验进行外部验证。**结果**：本研究共纳入 25 个利奈唑胺群体药代动力学模型，验证显示：群体预测表现欠佳，最优模型 R^2 仅 0.28，预测误差在±30%（F_{30}）范围内均低于 35%，所有模型均未达到既定标准；个体预测能力较好，最优模型 R^2 达 0.92，IF_{30} 值最高 82.11%，大部分模型展现出良好的预测能力；亚组分析提示，特定临床环境可改善群体预测，高精度个体预测模型稳定性强。**结论**：现有的利奈唑胺群体药代动力学模型在本中心患者中预测误差大、外推能力有限，临床适用性不足；个体预测有助于提高模型预测的准确性。未来需纳入更多协变量、扩大特殊人群样本，通过前瞻性研究增强模型泛化能力。

关键词　利奈唑胺；群体药代动力学模型；外部验证；治疗药物监测

中图分类号：R969.1；R978.1
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1363-14

2025-09-25 收稿　2025-11-13 修回
江苏省青年医学人才资助项目（QNRC2016013）；江苏省 333 高层次人才培养计划（[2024]3-2409）；南京大学中国医院改革发展研究院课题项目（NDYGN2023027）
房秋，女，硕士研究生，主管药师，研究方向：临床药理学。
E-mail: fangqiu5027@163.com
朱怀军，通信作者，男，教授，博士，主任药师，研究方向：临床药理学。
E-mail: huaijun.zhu@gmail.com
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.007

利奈唑胺（linezolid, LZD）是一种合成的噁唑烷酮类抗菌药物，通过在蛋白质翻译起始阶段阻止功能性起始复合物的形成，以发挥抗菌作用[1]。2000 年 4 月，LZD 被美国食品药品监督管理局批准用于治疗革兰氏阳性菌引起的严重感染，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌感染。LZD 对结核分枝杆菌也具有良好抑制作用，在抗结核疗效上有明显优势[2]。《利奈唑胺治疗结核病共识》2022 年版指出 LZD 是治疗耐多药结核病的核心药物[3]。LZD 可以通过静脉注射或口服途径给药[4]，口服给药的生物利用度接近 100%，且食物不影响药物的吸收[5]。尽管 LZD 在抗感染治疗中至关重要，但其药代动力学在不同患者群体中存在差异，体内清除率受体质量、年龄、肝肾功能等因素影响，在每 12 h 600 mg 的标准剂量下，尤其是重症感染患者，药物暴露差异较大。因此，临床应对大多数患者进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）以确保 LZD 治疗的安全性和有效性。利奈唑胺 TDM 专家共识建议维持 LZD 谷浓度在 2 ~ 8 μg/mL 之间[6]，长期治疗的成人患者 LZD 谷浓度建议维持在 2 ~ 7 μg/mL 之间[7]。TDM 可帮助临床判断是否需调整剂量或给药频次，为个体化治疗提供依据。

个体化给药策略依赖于药物浓度变化的精准预测，群体药代动力学（population pharmacokinetic, PPK）模型通过结合药代动力学原理和统计学方法，研究药物体内处置及效应影响因素[8]，为优化剂量提供有效工具。近年来，已有多个成人 LZD PPK 模型，但其在不同临床环境中的外部有效性和适用性仍需进一步验证。

本研究通过本单位数据对现有成人 LZD PPK 模型进行外部验证，评估其在独立数据集中的预测准确性，并探讨模型在不同临床情境下的可操作性，旨在提升临床决策科学性，并为 LZD 个体化治疗提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 模型检索、筛选 在 PubMed、中国知网检索国内外已发表的 LZD 成人 PPK 模型，中文检索词：“利奈唑胺”和“群体药动学”或“非线性混合效应模型”。英文检索词：“linezolid” AND (“population pharmacokinetics” OR “pharmacometrics” OR “pharmacokinetic model” OR “popPK” OR “nonlinear mixed effect model” OR “NONMEM”)。检索时间为建库至 2025 年 6 月。

1.2 模型纳排标准 纳入标准：(1)研究人群：成人；(2)给药方式：静脉注射或静脉注射联合口服给药；(3)PPK 分析方式：非线性混合效应模型建模。排除标准：(1)综述、体外、动物研究；(2)文献模型参数等信息不完整；(3)采用非房室模型或非参数方法的研究。

1.3 模型信息收集 通过筛选符合纳排标准的文献，提取作者信息、样本量、给药方式、建模方法、房室模型、纳入最终模型的协变量、模型参数、个体间变异及残差变异等数据。

1.4 研究对象 收集 2022 年 7 月至 2023 年 7 月在南京鼓楼医院接受 LZD 静脉滴注治疗的成人患者。纳入标准：(1)年龄≥18 岁；(2)LZD 静脉滴注治疗≥48 h；(3)TDM≥1 次。排除标准：模型验证所需协变量缺失。本研究经南京鼓楼医院伦理委员会批准(批准号：2023-246-03)。

1.5 患者信息收集 通过医院 HIS 系统收集纳入患者的临床信息，包括：(1)人口统计学信息：年龄、体质量、性别等；(2)LZD 用药：给药时间、剂量、采样时间、浓度等；(3)实验室指标：谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清肌酐(serum creatinine, SCR)、白蛋白(albumin, ALB)、尿酸(uric acid, UA)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板计数(blood platelet count, PLT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、肌酐清除率(creatinine clearance, CrCL)及肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等。使用 MDRD 简化公式[9]计算 eGFR, Cockcroft-Gault 公式[10]计算 CrCL。(4)是否合用利福平及是否接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。

1.6 给药方案 利奈唑胺葡萄糖注射液(300 mL：利奈唑胺 600 mg)，Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH(批号：22F30U32/22G06U06)或江苏豪森药业有限公司(批号：707 220 501/707 220 507)，静脉滴注给药。成人初始剂量为每 12 h 静脉滴注 600 mg，随后临床医生根据 TDM 结果、临床疗效和不良反应等对给药剂量进行调整，LZD 的目标谷浓度范围为 2 ~ 7 μg/mL[7]。

1.7 血药浓度测定 患者接受 LZD 治疗 48 h 后，于下次给药前进行 TDM。二维色谱法测定 LZD 血药浓度，测定仪器为液相色谱仪(LC-2030，日本岛津公司)，日间和日内精密度及准确度偏差均小于 15%，定量下限和定量上限分别为 0.1 和 30 μg/mL。

1.8 模型验证 从已发表的 PPK 模型中提取关键参数和公式，编写代码并使用患者数据进行外部验证。通过 NONMEM(Version 7.3)对 LZD 浓度进行预测，验证模型拟合效果，使用 R Studio(Version 4.4.2)和 Xpose(Version 4.5.3)进行绘图和可视化分析，Stata SE(Version 18.0)用于统计分析。

1.8.1 基于预测的评价 采用拟合优度(goodness-of-fit, GOF)、预测误差检验和箱形图评估已发表模型对 LZD 浓度预测的准确性。通过绘制群体预测值(population prediction, PRED)与实测值(dependent variable, DV)和个体预测值(dependent variable-individual prediction, IPRED)与 DV 的散点图，评估预测与实际值的拟合程度，计算群体相对预测误差(relative prediction error, PE)和个体相对预测误差(relative individual prediction error, IPE)，绘制箱形图；计算相对预测误差中位数(median relative prediction error, MDPE)，绝对预测误差中位数(median absolute prediction error, MAPE)，个体预测误差中位数(median individual prediction error, MDIPE)，个体绝对预测误差中位数(median absolute individual prediction error, MAIPE)，公式见(1)~(6)。若群体模型满足：MDPE ≤ ±20%, MAPE ≤ ±30%, F_{20} ≥35%, F_{30} ≥ 50%[11]；个体模型满足 MDIPE ≤ ±20%, MAIPE ≤

±30%, IF_{20} ≥35%, IF_{30} ≥50%[11], 则认为模型预测 LZD 浓度能力较好。

$$PE(\%) = \frac{PRED - DV}{DV} \times 100\% \quad (1)$$

$$MDPE(\%) = \text{median of } PE \quad (2)$$

$$MAPE(\%) = \text{median of } |PE| \quad (3)$$

$$IPE(\%) = \frac{IPRED - DV}{DV} \times 100\% \quad (4)$$

$$MDIPE(\%) = \text{median of } IPE \quad (5)$$

$$MAIPE(\%) = \text{median of } |IPE| \quad (6)$$

1.8.2　可视化预测检验　使用模型参数对数据集进行 1 000 次模拟, 生成可视化预测检验(visual predictive check, VPC)图, 绘制观测浓度的第 5、50、95 百分位数曲线, 通过观测值落在模拟值 95% 置信区间内的比例, 评估模型预测能力和偏差程度。

1.8.3　亚组分析　根据模型的人群特征分为 CRRT 组和非 CRRT 组, 本研究人群亦相应划分为上述两个亚组, 各亚组分析方法和指标同前所述。

2　结果

2.1　患者特征　本研究共纳入 111 例接受 LZD 静脉治疗的成人患者, 其中男性 77 例, 女性 34 例。LZD 的单次给药剂量范围宽泛(80 ~ 800 mg), 72.77% 的患者初始及维持给药方案均为每 12 h 600 mg, 这与已发表 21 个模型建模人群主要给药方案一致。共获得 223 个 DV 值, 18 例患者接受 CRRT, 93 例未接受 CRRT。患者的人口统计学特征、实验室检查见 Tab.1。

Tab.1　Main characteristics of patients (*n*=111)

Characteristic	Values
Sex (M/F)	77/34
Age (years)	63.27±16.54
Weight (kg)	65.41±12.89
Single dose (mg)	600 (400-600)
Concentrations (μg/mL)	5.5 (0.3-26.7)
CRRT [*n*(%)]	18 (16.22%)
Rifampin [*n*(%)]	1 (0.90%)
ICU [*n*(%)]	56 (50.45%)
ALT (U/L)	23.9 (2-508.3)
ALB (g/L)	33.27±4.84
SCR (μmol/L)	73 (20-912)
eGFR [mL/(min·1.73 m^2)]	98.5 (6.4-428)
UA (μmol/L)	256.19 (71-1 108)
WBC (10^9/L)	10 (0.4-33.1)
HGB (g/L)	104 (67-155)
PLT (10^9/L)	208 (70-546)
CrCL (mL/min)	58.61(45.20-122.84)

Normally distributed data are presented as Mean±SD, non-normally distributed data as Median (interquartile range).

2.2　LZD 模型信息　本研究筛选了中、英文文献, 共纳入 24 篇符合标准的 LZD 模型文献, 涉及 25 个 PPK 模型, 命名为 Model 1 ~ Model 25; 其中一室模型 18 个, 二室模型 7 个。在分析的 10 个国内模型和 15 个国外模型中: 11 个模型(国内 3 个, 国外 8 个)纳入 WT 作为影响 CL、V 或 Q 的协变量; 9 个模型(国内 5 个, 国外 4 个)纳入 CrCL 作为影响 CL 的协变量; 6 个模型(国内 3 个, 国外 3 个)纳入 Age 作为影响 CL 的协变量。在协变量选择方面, 国内模型重点关注 PLT、WBC、ALB 和 UA 等实验室指标, 而国外模型则主要纳入 HGB、eGFR、ALT 及利福平用药情况。本研究最终使用的协变量包括 Age、WT、ALT、ALB、CrCL、HGB、eGFR、UA、PLT、WBC 及是否合用利福平。在全部 25 个模型中, 研究者采用 Bootstrap、拟合优度或视觉预测检验等标准方法进行了内部验证。结果表明, 所有模型在各自的研究队列中均表现出良好的稳定性和拟合优度, 能准确描述相应特定患者群体中药物的处置规律, 并适用于后续的剂量模拟分析。然而, 在外部验证方面, 仅国内建立的 Model15 完成了此项评估, 其表现良好: 平均预测误差为 0.866 mg/L, 相对预测误差中位数为 4.6%(四分位距: −45.1% ~ 95.2%), 均方根误差为 9.93 mg/L。各 PPK 模型的基本信息和参数见 Tab.2。

2.3　模型验证结果

2.3.1　基于预测的评价　LZD 模型预测误差检验结果见 Tab.3-5, LZD 的国内外模型都普遍存在系

统性预测偏低(MDPE 为负)的情况,但国内模型在整体预测精度(MAPE)上展现出一定优势。整体来看,部分国外模型(如 Model7、21)的群体预测稳健性更佳,而国内一些模型(如 Model13)在个体预测上表现更优。但所有模型的群体预测均不满足选定的标准,预测结果不佳;除 Model12、

Tab.2 Basic information of published LZD PPK models

Model	Study	Year	*n*	Route	Software	CMT	Retained covariates	Fixed effect parameters	BSV*	RUV#
Model1	Whitehouse[12]	2005	28	IV	NONMEM	2	CL: WT V1: WT	CL (L/h) =0.048 7 ×WT V1 (L) = 0.634×WT V2 (L)=240 Q (L/h) =7.48	CL=0.231 V1=0.050 2 V2=2.132	Prob=0.036 1 Add=5.476
Model2	Plock[13]	2007	34	PO/IV	NONMEM	2	—	CL (L/h) =11.1 V1 (L) = 20 V2 (L) =28.9 Q (L / h) =75 RCLF=0.764 KIC= 0.001 9 IC50=0.1	CL=0.174 V2=0.161 V3=0.121 RCLF=0.118	Prob=0.008 Add=0.085 3
Model3	Abe[14]	2009	455	PO/IV	NONMEM	1	CL: WT, AGE V: WT	CL (L/h) = 1.28× $(WT/69.5)^{1.91}$ + 0.078 8×(110-AGE) (if age<58)+ 0.078 8×52 (if age≥ 58) V (L) =47.0× $(WT/69.5)^{0.903}$	CL=0.217 V=0.067 1	Prob=0.081 4
Model4	Zhang[15]	2011	31	IV	Phoenix NLME	2	V2: WT	CL (L/h) =7.99 V1 (L) =26.99 V2 (L) =22.22+ 0.617×(WT-66) Q (L/h) =101.28	CL= 0.054 V1=0.155 3 V2=0.160 3 Q=1.509 6	Prob=0.252 6
Model5	Zhang[15]	2011	57	PO/IV	Phoenix NLME	1	CL: WT, AGE V: WT	CL (L/h) =4.70+ 0.039 8×(WT-60)- 0.045 1×(AGE-55) V (L) = 38.85+ 0.790×(WT-60)	CL=0.043 2 V=0.014 6	Prob=0.026 5
Model6	Tsuji[16]	2013	14	IV	NONMEM	1	CL: eGFR,WT, HGB, ALT V: WT	CL (L/h) =0.003 27 ×WT×$eGFR^{0.428}$ x$HGB^{0.502}$×0.283 (if ALT ⩾ 100 IU/L) V (L) = 1.310×WT	CL=0.098 V=0.115	Prob=0.047
Model7	Matsumoto[17]	2014	44	PO/IV	NONMEM	1	CL: CrCL	CL (L/h) = 0.025 8× CrCL + 2.03 V (L) = 27.6	CL=0.093 3	Prob=0.046 2
Model8	Boak[18]	2014	41	PO/IV	S-ADAPT	1	CL: WT, eGFR V: WT	CL (L/h) = $(WT/65)^{0.75}$×(eGFR/ 120×2.17 +4.55) V (L) =(WT/65)× 44.3	CL=0.239 V=0.001 3	Prob=0.051 Add=0.309

Continued from Tab. 2

Model	Study	Year	*n*	Route	Software	CMT	Retained covariates	Fixed effect parameters	BSV*	RUV#
Model9	Töpper[19]	2016	20	IV	NONMEM	1	—	CL (L/h) =5.71 V (L) = 41.1	CL=0.775 V=0.253	Prob=0.027 2 Add=0.347
Model10	Tsuji[20]	2017	81	IV	NONMEM	2	CL: Age, CrCL, WT V1: WT V2: WT Q: WT	CL (L/h) =(1.86×$e^{-0.0205\times(AGE-69)}$)+ 1.44×(CrCL/100)×$(WT/70)^{0.75}$ V1 (L) =22.9×(WT/70) V2 (L) =24.7×(WT/70) Q (L/h) =10.9×$(WT/70)^{0.75}$	CL= 0.136 V1=2.019 V2=0.002 5 Q=3.320	Prob=0.101 Add=0.063
Model11	Ide[21]	2018	27	IV	NONMEM	2	—	$CL_{preserved}$ (L/h) =6.36 $CL_{dysfunction}$(L/h) = 2.06 CL_{CRRT}(L/h) =2.74 V1 (L) =19.6 V2 (L) =22.4 Q (L/h) =26.4	CLp=0.448 CLd=0.161 CLc=0.308 V1=0.323 V2=0.123 Q=0.194	Prob=0.003 38
Model12	Xie[22]	2019	15	IV	NONMEM	2	CL: Age, WT V1: WT V2: WT Q: WT	CL (L/h) = 7.8×(1-0.033 1×(AGE-60))×$(WT/70)^{0.75}$ V1 (L) = 14.3×(WT/70); V2(L)=23.8×(WT/70) Q (L/h) =65.1×$(WT/70)^{0.75}$	CL= 0.370 V1=0.173 BR=0.965	Prob=0.025 6
Model13	Dong[23]	2019	27	IV	NONMEM	1	CL: AGE	CL (L/h) = 6.8×(1+0.013 4×(AGE-61)) V (L) = 78.6	CL=0.053 8 V=0.135	Prob=0.001 3 Add=0.227
Model14	Wang[24]	2019	37	IV	NONMEM	1	CL: PLT	CL (L/h) = 11.8×$(PLT/200)^{0.261}$ V (L) =209	CL=0.089 4 V=0.089 4	Prob=1.040
Model15	Wang[25]	2021	117	IV	NONMEM	1	CL: CrCL	CL (L/h) = 5.60×$(CrCL/61)^{0.386}$ V (L) = 43.4	CL=0.408 V=0.031	Prob=0.131 Add=0.003 02
Model16	Fang[26]	2021	152	PO/IV	NONMEM	1	CL: CrCL,WBC V: ALB	CL (L/h) = 3.07+ 2.37×(CrCL/73)+ 0.559×(WBC/9.63) V (L) = 93.1-1.33×ALB	CL=0.099 8 V=0.107	Prob=0.025 9

Continued from Tab. 2

Model	Study	Year	*n*	Route	Software	CMT	Retained covariates	Fixed effect parameters	BSV*	RUV#
Model17	Wicha[27]	2022	120	IV	NONMEM	1	CL: CrCL,WT	CL (L/h) = 6.82×(1+0.006 2×(CrCL-30.94))×(WT/75)$^{0.75}$ V (L) =40×(WT/75)	CL=0.279	Prob=0.087
Model18	Wu[28]	2022	83	IV	NONMEM	1	CL: CrCL	CL (L/h) =3.66+2.18×CrCL/65.38 V (L) = 54	CL=0.123	Prob=0.036 3
Model19	Bock[29]	2023	62	PO/IV	Monolix	1	CL: RIF, WT V: WT	CL (L/h) = 2.81×(WT/70)$^{0.75}$×2.50^{RIF} V (L) = 30.4×(WT/70)$^{1.0}$	CL=0.502 V=0.32	Prob=0.008 21 Add=2.434
Model20	Liu[30]	2023	69	IV	NONMEM	2	CL: CrCL,WT	CL (L/h) = 4.11×(1+1.6)×(1+(WT-79)×0.02) V1 (L) = 37.4×(1-0.277) V2 (L) =15.5 Q (L/h) =10.5	CL=0.273 V1=0.065 4	Prob=0.044 1 Add=2.102
Model21	Bock[31]	2023	91	PO/IV	—	1	—	CL (L/h) = 3.5 V (L) = 37.9	CL=0.434 V=0.130	Prob=0.08 Add=1.32
Model22	Li[32]	2024	120	IV	NONMEM	1	CL: UA	CL (L/h) = 4.22×e$^{(-0.001\ 2\times(UA-262.52))}$ V (L) = 45.8	CL=0.155	Add=4.63
Model23	Xu[33]	2024	166	IV	NONMEM	1	CL: Age, CrCL	CL (L/h) = 2.7×(AGE/82)$^{-0.56}$×(CrCL/42.0)$^{0.50}$ V (L) = 57.1	CL=0.1	Add=11.56
Model24	Milakovi´c[34]	2024	9	IV	NONMEM	1	—	CL (L/h) = 5.9 V (L) = 41.1	CL=0.061 5 V=0.132	Prob=0.013 0
Model25	Maha[35]	2025	59	IV	NONMEM	1	CL: CrCL	CL (L/h) = 3.72×(1+0.005 1×(CrCL-101.53)) V (L) = 36.9	CL=0.135 V=0.278	Prob=0.005 1

N: number of subjects. CMT: compartment. BSV*: between-subject variability, variance representation; Model 6 is a proportional model, whereas every other model is exponential. RUV#: residual unexplained variability, variance representation. IV: intravenous injection. PO: per os. CL: clearance. V: volume of distribution. V1: central compartment volume of distribution. V2: peripheral compartment volume of distribution. Q: inter-compartmental clearance. Prob: proportional error. Add: additive error. $CL_{dysfunction}$: clearance for patients with renal dysfunction. CL_{CRRT}: clearance for patients on continuous renal replacement therapy. $CL_{preserved}$: clearance for patients with preserved renal function. RCLF: remaining CL fraction. KIC: rate constant into the inhibition compartment. IC50: concentration in the inhibition compartment yielding 50% of CL inhibition. BR: between-subject variability on residual error magnitude. RIF: rifampin.

14、23 外，其余模型个体预测符合标准。Fig.1 分别为 DV-PRED 和 DV-IPRED 相关系数前三的模型的拟合优度诊断图，在 DV-PRED 散点图中，Model7、17、18 表现相对较好，但群体数据趋势线与

Tab.3 Prediction errors of LZD PPK models

Model	MDPE (%)	MAPE (%)	F_{20} (%)	F_{30} (%)	MDIPE (%)	MAIPE (%)	IF_{20}	IF_{30} (%)
Model1	25.85	58.43	17.94	26.46	8.84	21.17	48.43	62.78
Model2	46.99	68.63	17.49	26.46	−0.23	10.94	65.02	74.44
Model3	−38.34	57.48	17.04	22.87	0.04	15.06	56.95	71.75
Model4	−65.53	71.67	8.97	11.21	−12.59	21.68	43.50	70.40
Model5	−8.41	52.39	17.94	27.35	0.91	15.24	62.78	78.92
Model6	−78.74	79.48	3.14	5.83	−0.14	7.57	70.40	80.27
Model7	−16.21	49.66	17.94	27.80	2.48	19.02	51.12	67.26
Model8	−44.34	57.81	15.70	23.77	−5.57	16.42	56.95	78.48
Model9	−41.21	59.22	13.45	20.63	−2.60	11.07	65.92	79.37
Model10	61.36	72.78	17.49	22.87	−1.53	13.50	61.88	81.61
Model11	−1.15	62.87	13.00	24.22	0.07	6.64	70.40	80.72
Model12	−31.85	76.52	11.66	17.94	−5.11	47.61	17.04	24.66
Model13	−36.47	61.82	13.45	19.73	0.04	8.96	72.20	81.17
Model14	−57.17	63.76	10.76	15.70	−42.57	47.70	14.80	26.46
Model15	−36.47	55.77	17.04	26.01	−10.23	17.32	57.40	78.03
Model16	−40.44	52.94	17.49	25.56	−2.94	13.58	65.47	81.61
Model17	−22.22	51.81	16.59	26.46	−5.79	17.26	60.09	78.48
Model18	−38.34	54.15	17.04	22.87	−3.85	16.12	60.09	78.48
Model19	58.92	63.26	23.32	30.49	1.63	14.58	60.09	71.75
Model20	−65.34	71.24	7.62	13.90	−10.36	19.51	52.02	73.99
Model21	19.08	49.25	23.32	32.29	−2.46	16.85	56.05	74.44
Model22	−3.84	49.32	16.14	27.35	6.04	18.83	51.12	62.33
Model23	32.62	59.35	17.94	27.35	12.57	32.28	34.08	47.53
Model24	−48.78	61.35	11.21	18.83	−1.55	16.38	57.85	72.20
Model25	40.81	60.31	22.42	32.29	5.97	19.35	51.12	67.71

PE: relative prediction error. IPE: relative individual prediction error. MDPE: median relative prediction error. MAPE: median absolute prediction error. MDIPE: median individual prediction error. MAIPE: median absolute individual prediction error. F_{20} and F_{30}: percentage of PE within ±20% and ±30% respectively. IF_{20} and IF_{30}: percentage of IPE within ±20% and ±30% respectively.

参考线重合程度及 R^2(0.23、0.24、0.23)较低，提示模型群体预测性能欠佳；在 DV-IPRED 散点图中，Model9、13、19 拟合较好，个体数据趋势线与参考线重合程度及 R^2(0.89、0.92、0.90)较高，表明个体预测准确性较高。Fig.2 显示了不同模型的预测误差箱形图，群体预测中，Model11 和 Model22 的中位数接近 0，表明预测准确且偏差小；Model7 数据分布较为对称，大多数点集中在箱体内，异常值少。个体预测中，Model12 的箱体较宽，异常值较多，表明预测误差离散且不稳定；Model14 和 Model23 的中位数远离 0，预测准确度低，偏差大；其他模型个体预测中位数接近 0，

Tab.4 Prediction errors of different models for 18 patients in the CRRT group

Model	MDPE (%)	MAPE (%)	F_{20} (%)	F_{30} (%)	MDIPE (%)	MAIPE (%)	IF_{20} (%)	IF_{30} (%)
Model11	87.41	87.41	21.21	33.33	0.81	10.18	66.67	81.82
Model20	−77.56	77.56	0	3.03	−14.67	17.93	57.58	72.73

PE: relative prediction error. IPE: relative individual prediction error. MDPE: median relative prediction error. MAPE: median absolute prediction error. MDIPE: median individual prediction error. MAIPE: median absolute individual prediction error. F_{20} and F_{30}: percentage of PE within ±20% and ±30% respectively. IF_{20} and IF_{30}: percentage of IPE within ±20% and ±30% respectively.

Tab.5 Prediction errors of different models for 93 patients in the Non-CRRT group

Model	MDPE (%)	MAPE (%)	F_{20} (%)	F_{30} (%)	MDIPE (%)	MAIPE (%)	IF_{20} (%)	IF_{30} (%)
Model1	29.42	59.33	17.89	25.79	11.94	21.37	47.89	61.58
Model2	50.55	71.52	17.89	26.32	−0.20	11.42	64.21	74.21
Model3	−38.76	59.37	15.26	22.11	0.06	15.62	56.32	70.53
Model4	−64.46	72.92	8.95	10.53	−12.39	21.48	44.74	70.00
Model5	−10.98	53.05	16.84	25.26	1.23	15.89	62.11	78.95
Model7	−22.86	49.69	18.95	27.89	1.50	19.82	50.53	67.37
Model8	−47.27	58.74	14.74	22.63	−5.65	17.25	54.21	77.89
Model9	−38.93	60.61	12.11	20.00	−2.36	11.25	66.32	79.47
Model10	52.61	64.72	17.37	22.63	−2.36	15.20	60.53	81.05
Model11	−22.00	60.86	11.58	22.63	0.04	6.09	71.05	80.53
Model13	−32.62	65.32	13.16	20.53	0.32	9.61	72.63	82.11
Model14	−57.62	64.68	10.53	15.79	−42.66	49.39	15.26	26.84
Model16	−42.75	56.83	15.79	22.63	−3.24	14.79	63.16	80.53
Model18	−41.46	54.81	16.32	22.63	−3.77	17.20	58.42	77.89
Model19	60.28	64.93	23.68	30.00	1.59	14.76	58.95	71.05
Model21	18.16	49.91	23.68	31.05	−2.46	17.34	54.21	73.68
Model22	−3.44	49.60	15.26	25.26	6.87	19.99	50.00	60.53
Model23	17.88	55.46	18.95	28.95	10.13	31.84	34.21	48.42
Model25	30.61	55.46	22.63	32.63	5.27	19.24	51.58	67.89

PE: relative prediction error. IPE: relative individual prediction error. MDPE: median relative prediction error. MAPE: median absolute prediction error. MDIPE: median individual prediction error. MAIPE: median absolute individual prediction error. F_{20} and F_{30}: percentage of PE within ±20% and ±30% respectively. IF_{20} and IF_{30}: percentage of IPE within ±20% and ±30% respectively.

箱体也较群体的窄，表明预测准确且精密度较高。

2.3.2 可视化预测检验 Fig.3 显示了部分 LZD 模型的可视化预测检验结果，经计算，观测浓度在模拟浓度 95% 置信区间内比例较高（≥95%）的模型有：Model9（100%）、Model15（99.10%）、Model21（99.10%）、Model19（98.65%）、Model2（98.21%）、Model1（97.76%）、Model17（97.31%）、Model10（95.96%）、Model11（95.96%）。尽管观测值全部落在 Model9 的 95% 置信区间内，但观测浓度百分位数与模拟数据间存在较大偏差。观测浓度的

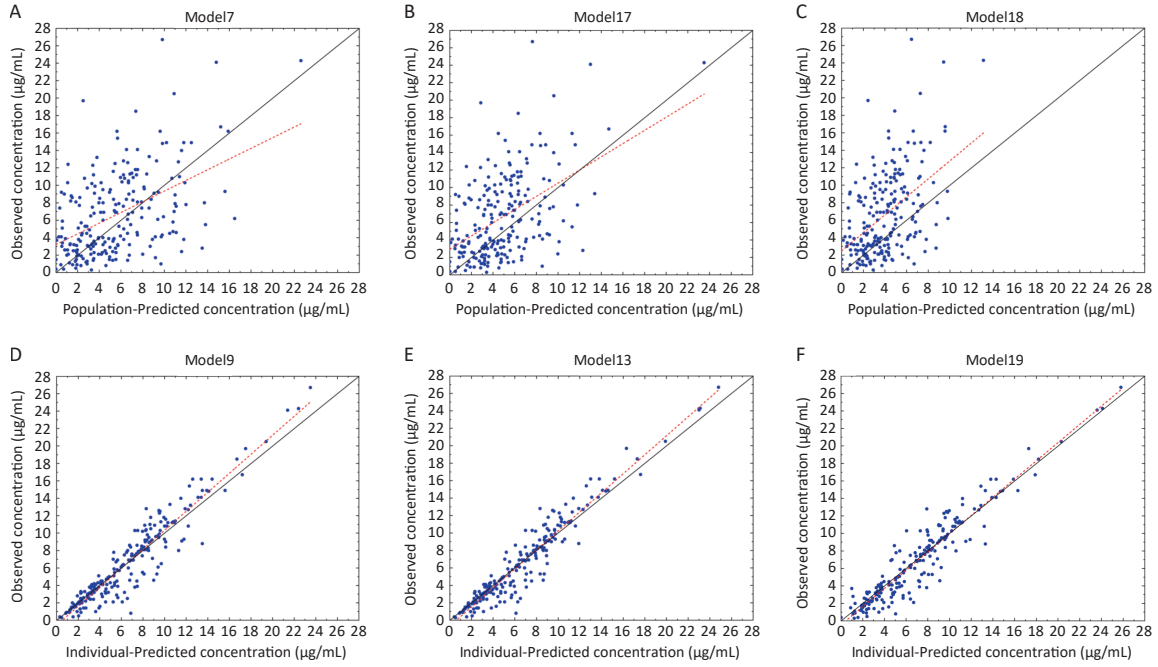


Fig.1　Goodness -of -fit graphs for some LZD PPK models

A-C: DV-PRED scatter plot. D-F: DV-IPRED scatter plot. The solid black line is the line of identity (observed = predicted); the red dotted line is the trend line.

第 5, 50 和 95 百分位数与 Model1、15、17 的观测浓度与模拟浓度一致性较好，其他模型虽比例较高，但可能存在过拟合。

2.4　亚组分析

2.4.1　分组情况　因样本量小或包含特殊人群（Model6：低体质量人群；Model12：肥胖人群；Model24：ECMO 支持人群），Model6、12、15、17、24 在亚组分析中剔除，Model11 在两组验证，Model 20 在 CRRT 组验证，其他模型在非 CRRT 组验证。

2.4.2　基于预测的评价　群体预测同样不符合标准，Model14 和 Model23 在个体预测中未达标。Model13 在个体预测中表现最佳，IF_{20} 和 IF_{30} 值最高。$Model11_{CRRT\,组}$群体预测有所提升，IF_{20} 和 IF_{30} 分别从 11.58%、22.63% 提升到 21.21% 和 33.33%，但 Model20 在 CRRT 组的群体预测有所下降，个体预测变化不大。在 DV-PRED 散点图中，Model7、10、18 的群体数据趋势线与参考线重合程度及 R^2（0.28、0.27、0.27）有所提升，但仍较低；在 DV-IPRED 散点图中，Model9、13、19 的个体模型数据趋势线与参考线重合程度及 R^2（0.90、0.92、0.90）未显著提高。

2.4.3　可视化预测检验　观测浓度在模拟浓度 95% 置信区间内的比例较高（≥95%）的模型有：Model9（100%）、$Model11_{CRRT\,组}$（100%）、Model19（98.42%）、Model21（98.42%）、Model1（97.89%）、Model2（97.37%）、$Model11_{非\ CRRT\,组}$（96.84%）、Model10（95.79%）。Model11 在 CRRT 组和非 CRRT 组的预测结果较整体有所改善。

3　讨论

本研究对 25 个 LZD PPK 模型进行了外部验证，亚组分析显示了部分模型在特定临床环境下的改善，但群体预测仍然受限，个体预测精度较高的模型表现稳定。最终结果显示，模型在群体预测方面存在不足，未达到预期标准。符合 Qin 等[36]的结论，尽管个体预测在部分模型中较为准确，但群体预测能力仍不足，因此单独应用这些模型并不推荐，临床实践中应结合 TDM 进行剂量调整。

本研究显示，预测性能较优的模型（如 Model7、17、18 等）普遍将 CrCL 与 WT 作为关键协变量，这些模型在协变量选择、数据结构与模型构建方面具有以下共同特点：在协变量方面，CrCL 被多个模型视为影响 LZD 清除率的核心因素。尽管 Brier 等[37]认为肾功能不全患者可能无需调整剂量，但本研究中表现较好的模型仍将 Cr-

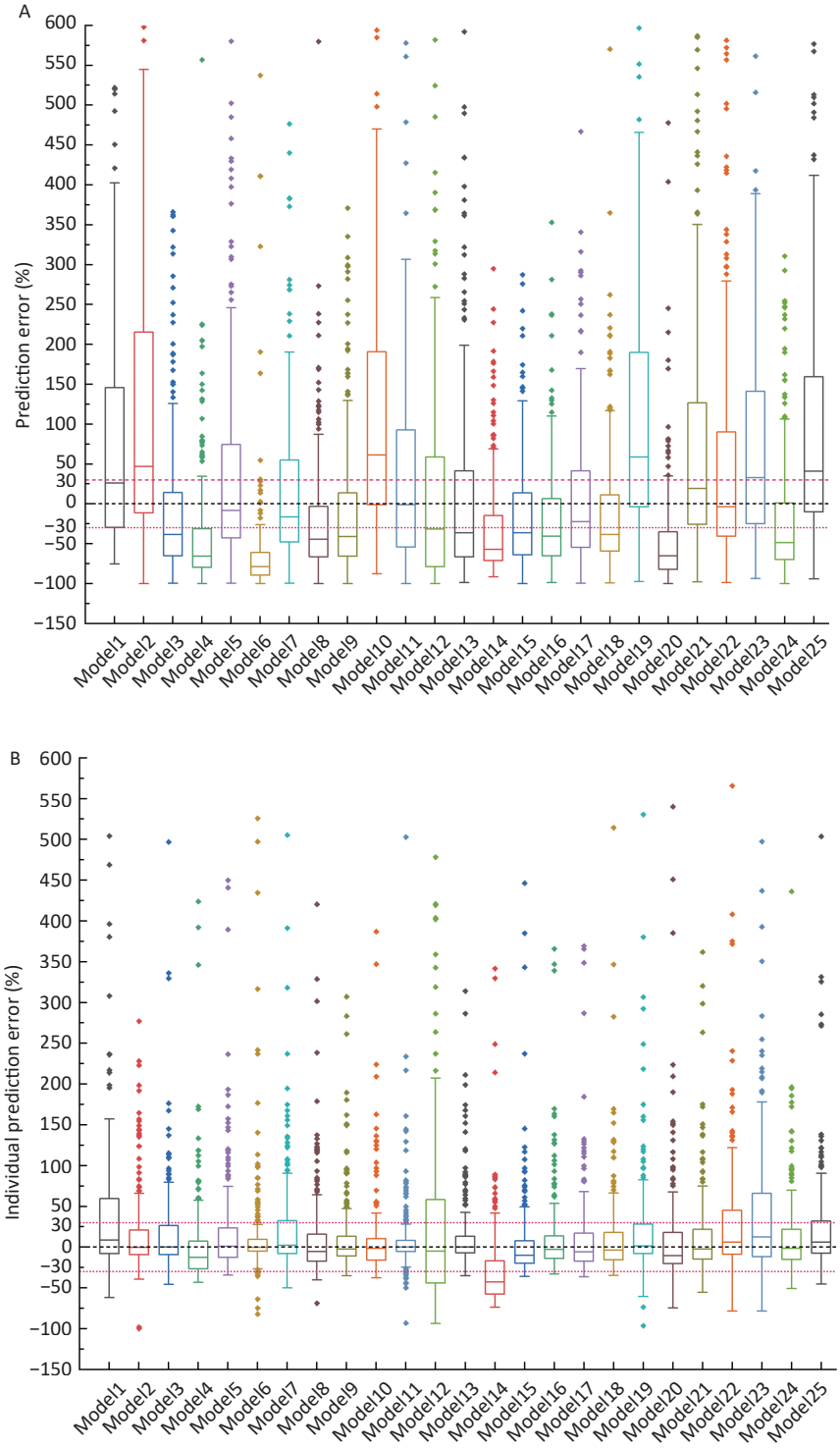


Fig.2 Boxplots of the prediction error with different models

A: population prediction error boxplots. B: individual prediction error boxplots. The solid line in the box represents the median, the black dashed line and the pink dashed line represent the 0 and ±30 reference lines, respectively.

CL 作为 CL 的唯一或主要协变量，提示基于肾功能实施个体化给药可能有助于平衡疗效与安全性。另一方面，WT 作为反映个体体型与代谢差异的基础变量，被 11 个模型共同纳入，用于解释个体在 CL、V 等药代动力学参数上的变异；Xie 等[22]研究进一步表明，肥胖患者使用标准剂量可能导致 LZD 暴露不足，WT 的引入因而增强了模型的生理合理性与预测可靠性。在数据与模型结构层面，

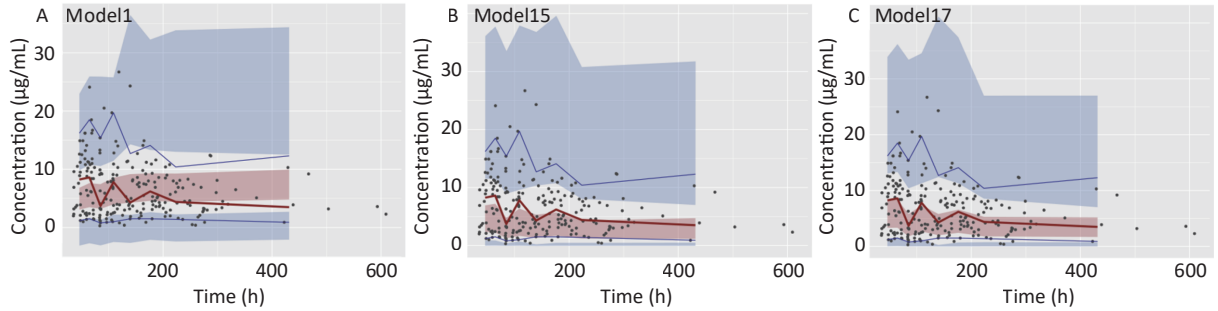


Fig.3　Visual predicted check result for some LZD PPK models

Black solid dots represent observed concentrations, the top, middle and bottom three curves represent the 95th, 50th and 5th percentile of observed concentration, respectively, the three shaded areas represent 95% confidence intervals for the 95th, 50th and 5th percentiles of the simulated concentration, respectively.

这些模型的良好性能得益于以下三方面因素：(1)充足的样本量：如 Model16(*n*=152)与 Model17(*n*=120)等样本量较大的模型，能够更稳健地估计参数变异；(2)模型结构简洁：在样本量有限(*n*<200)的情况下，一室模型能有效描述 LZD 的药时曲线特征，避免过度参数化，从而提升预测稳定性；(3)人群特征一致：验证人群与建模人群在 CrCL、WT 等关键协变量上的分布相似，是模型表现优良的重要基础。本研究的验证人群与 Model17 建模人群特征接近，且将 CrCL 与 WT 均纳入最终模型，进一步增强了模型的临床适用性。这也表明患者来源对模型确定以及群体药动学参数的拟合具有显著影响[38]。需要指出的是，尽管多项研究[7,39-40]表明利福平联用会显著降低 LZD 血药浓度，但由于本研究样本中联合用药病例较少，未能充分评估其影响，未来仍需在更大规模人群中进一步验证。

模型外部验证结果不佳的可能原因：(1)临床异质性导致的群体特征偏移：PPK 模型依赖群体平均参数进行预测，群体预测性能差可能与临床因素(如种族、年龄、体质量、肝肾功能、疾病状态等)的差异有关[41-42]，尤其在重症患者或肾功能不全患者中，药代动力学差异显著，影响了模型预测能力[43]。(2)数据集与方法学的系统性差异：不同实验室的浓度测定方法在灵敏度和准确性上可能存在差异，可能引入检测偏倚；验证数据集针对特定亚群(如 Model6：低体质量人群；Model12：肥胖人群；Model20：CRRT 人群；Model24：ECMO 支持人群)，其生理病理特征超出原模型覆盖范围，导致外推失效。(3)药物制剂工艺差异：本研究合并使用了来自江苏豪森药业及 Pfizer 公司的 LZD 临床数据。已有研究证实：不同厂家的 LZD 制剂工艺(如辅料、微晶结构、生产工艺等)存在显著差异[44]，这些差异可能成为模型的一个潜在变异来源。(4)模型结构内在局限性：PPK 模型的群体预测采用固定效应参数的统一公式，无法充分反映个体间变异；群体预测未整合贝叶斯反馈机制，缺乏基于实时数据的参数自适应调整能力，致使群体层面预测准确性受限。(5)PPK 模型在个体预测中的良好表现主要得益于融合群体先验信息与个体稀疏数据，并通过贝叶斯反馈优化个体参数估计，从而提高预测精度。然而，本研究中也观察到部分患者的血药浓度实测值与模型预测值之间的偏差高达 300% 以上，提示数据质量可能对模型性能产生重要影响。临床环境中采集的稀疏数据，其时间记录的微小误差可能对参数估计产生放大效应。已有研究强调，即使仅 5 min 的采样时间不确定性，也可能导致模型参数偏倚与估计不精确，并强调了准确记录时间的重要性[45]。因此，本研究中的部分极端误差反映了真实世界研究中数据质量的挑战，突显了数据清理和质控的重要性。

模型评估的局限性：验证的 24 篇文献发表时间从 2005 至 2025 年，纳入研究的年限跨度大。(1)样本量差异：纳入的模型样本量差异较大(9 例至 455 例)，小样本集中在特殊人群(如 CRRT 患者)，这可能影响了模型的外推性。(2)协变量选择不一致：模型的协变量选择差异较大，缺乏统一标准，限制了模型在不同人群中的应用。(3)缺乏前瞻性验证：尽管部分模型在个体预测方面表现良好，但群体预测性能仍不足。理想的模型评估应包括内部验证、独立外部验证和前瞻性临床验证[46]。

综上，本研究评估了 LZD 成人 PPK 模型，结果表明：现有模型的群体预测性能不足，难以独立指导临床实践；部分模型个体预测表现较优，但仍需联合临床指标和 TDM 优化给药。未来需纳入更多协变量、扩大特殊人群队列并开展前瞻性多中心验证，以提升模型适用性及预测精度，增强 LZD 个体化治疗的可靠性。

参考文献

[1] Clemett D, Markham A. Linezolid [J]. Drugs, 2000, 59(4): 815-27; discussion 28.

[2] 邢贞建, 李祥, 江慧贤, 等. 应用蒙特卡洛模拟评价中国成人耐多药结核患者利奈唑胺给药方案 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2216-2219.

[3] [Consensus on linezolid in the treatment of tuberculosis(2022 update)] [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2022, 45(10): 988-995.

[4] Beringer P, Nguyen M, Hoem N, et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of linezolid in hospitalized patients given enteral feedings [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(9): 3676-3681.

[5] Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, et al. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability [J]. Biopharm Drug Dispos, 2001, 22(3): 91-97.

[6] Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid [J]. Front Public Health, 2022, 10: 967311.

[7] Pea F, Viale P, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(8): 2034-2042.

[8] Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data [J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1977, 5(5): 445-79.

[9] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 622-623.

[10] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. Nephron, 1976, 16(1): 31-41.

[11] Cai X, Li R, Sheng C, et al. Systematic external evaluation of published population pharmacokinetic models for tacrolimus in adult liver transplant recipients [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 145: 105237.

[12] Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(3): 333-340.

[13] Plock N, Buerger C, Joukhadar C, et al. Does linezolid inhibit its own metabolism? Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthyvolunteers and septic patients [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(10): 1816-1823.

[14] Abe S, Chiba K, Cirincione B, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients [J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(9): 1071-1078.

[15] 张雷. 利奈唑胺在中国人群的群体药代/药效动力学研究 [D]. 北京: 解放军医学院, 2011.

[16] Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(9): 967-973.

[17] Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(3): 242-247.

[18] Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2334-2343.

[19] Töpper C, Steinbach CL, Dorn C, et al. Variable linezolid exposure in intensive care unit patients-possible role of drug-drug interactions [J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5): 573-578.

[20] Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(8): 1758-1772.

[21] Ide T, Takesue Y, Ikawa K, et al. Population pharmacokinetics/ pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(5): 745-751.

[22] Xie F, Mantzarlis K, Malliotakis P, et al. Pharmacokinet-

ic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(3): 667-674.

[23] Dong H, Xie J, Wang T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(3): 259-264.

[24] Wang D, Zheng X, Yang Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with different types of shock: Effect of platelet count [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1786-1792.

[25] Wang X, Wang Y, Yao F, et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically Ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 2129-2141.

[26] Fang J, Zhang XS, Zhang CH, et al. Model based identification of linezolid exposure-toxicity thresholds in hospitalized patients [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 732503.

[27] Wicha SG, 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.

[28] Wu F, Zhang XS, Dai Y, et al. Dosage strategy of linezolid according to the trough concentration target and renal function in Chinese critically Ill patients [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 844567.

[29] Bock M, VAN Hasselt JGC, Schwartz F, et al. Rifampicin reduces plasma concentration of linezolid in patients with infective endocarditis [J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(12): 2840-2848.

[30] Liu Q, Li S, Xie F. Linezolid dosing in critically ill patients undergoing various modalities of renal replacement therapy: a pooled population pharmacokinetic analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 62(4): 106949.

[31] Bock M, Theut AM, Van Hasselt JGC, et al. Attainment of target antibiotic levels by oral treatment of left-sided infective endocarditis: a POET substudy [J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(2): 242-251.

[32] Li Y, Fang Q, Wu Z, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in Chinese older patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(9): 1295-1304.

[33] Xu J, Chen X, Zhang Q, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic study of linezolid in hospital-acquired pneumonia patients with renal insufficiency [J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 5073-5086.

[34] Milaković D, Kovačević T, Kovačević P, et al. Population pharmacokinetic model of linezolid and probability of target attainment in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation-a step toward correct dosing [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(2): 418.

[35] Maha A, Ali M, Bilal H, et al. Population pharmacokinetics of linezolid among post-operative patients: Implications for dosing strategies [J]. Pak J Pharm Sci, 2025, 38(1): 291-298.

[36] Qin Y, Jiao Z, Ye YR, et al. External evaluation of the predictive performance of published population pharmacokinetic models of linezolid in adult patients [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 35: 347-353.

[37] Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9): 2775-2780.

[38] 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.

[39] Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism [J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(2): 229-236.

[40] Hashimoto S, Honda K, Fujita K, et al. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies [J]. J Pharm Health Care Sci, 2018, 4: 27.

[41] Heffernan AJ, Mohd Sazlly Lim S, Lipman J, et al. A personalised approach to antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients [J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2021, 40(6): 100970.

[42] Mahmood I, Pettinato M. Impact of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetics of peptides: when is the assessment of certain factors warranted? [J]. Antibodies (Basel), 2021, 11(1): 2.

[43] 肖莹, 张弋, 李淑娟, 等. 利奈唑胺在重症感染患者中的药动学 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(7): 535-539.

[44] Figuera-Figuera A, Navarro J, Sabaté S, et al. SeDeM as a tool to validate drug substance manufacturing pro-

cesses and assess scalability and suitability for direct compression: supplier screening [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(8): 2034.
[45] Alihodzic D, Broeker A, Baehr M, et al. Impact of inaccurate documentation of sampling and infusion time in model-informed precision dosing [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 172.
[46] Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: the transferability of published models to different clinical settings [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(4): 1068-1080.

External validation of population pharmacokinetic models for linezolid in adult patients

FANG Qiu[1,2], JIANG Shuangmiao[1], WANG Jing[3], LUO Xuemei[3], JIN Lu[3], ZHU Huaijun[1,3,4]

[1] Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu, China; [2] Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu, China; [3] Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; [4] Nanjing Medical Center for Clinical Pharmacy, Nanjing 210008, Jiangsu, China

ABSTRACT **AIM**: To evaluate the predictive performance of published population pharmacokinetic models for linezolid and explore their applicability and limitations. **METHODS**: A systematic search was conducted in databases such as PubMed and CNKI (up to June 2025), and model information was extracted. Steady-state blood concentration data from 223 samples of 111 adult infected patients at Nanjing Drum Tower Hospital were collected for external validation using goodness-of-fit tests, prediction error tests, and visual predictive checks. **RESULTS**: A total of 25 population pharmacokinetic models for linezolid were included in this study. Validation results showed that the population prediction performance was suboptimal, with the best model having an R^2 of only 0.28. The prediction error within the ±30% range (F_{30}) was below 35%, and none of the models met the established standards. However, individual prediction capability was relatively good, with the best model achieving an R^2 of 0.92 and an IF_{30} value as high as 82.11%, indicating that most models demonstrated good prediction ability. Subgroup analysis suggested that specific clinical environments could improve population predictions, and high-precision individual prediction models showed strong stability. **CONCLUSION**: The existing population pharmacokinetic models for linezolid exhibit large prediction errors and limited extrapolation ability in patients at this center, with insufficient clinical applicability. Individual predictions can help improve model accuracy. Future research should incorporate more covariates, expand the sample size of special populations, and enhance model generalizability through prospective studies.

KEYWORDS linezolid; population pharmacokinetic models; external validation; therapeutic drug monitoring