

引用本文:马攀,贾运涛,刘芳,等.基于支持向量机技术预测丙戊酸钠血药浓度[J].安徽医药,2021,25(1):35-39.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.009.

◇ 药物分析 ◇



基于支持向量机技术预测丙戊酸钠血药浓度

马攀^{1,2},贾运涛³,刘芳¹,程林¹,王红迁¹,严波²,陈勇川¹

作者单位:¹陆军军医大学第一附属医院药剂科,重庆400038;²重庆医科大学药学院,重庆400016;

³重庆医科大学附属儿童医院药学部、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、

儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室、

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆400014

通信作者:陈勇川,男,副主任药师,硕士生导师,研究方向为药理学,E-mail:zwmcy@163.com

基金项目:陆军军医大学优秀人才网-苗圃项目(XZ-2019-505-073);重庆医科大学智慧医学培育项目-智慧药学(ZHXY2019022)

摘要: **目的** 基于支持向量机(SVM)技术,建立丙戊酸钠的血药浓度预测模型。**方法** 收集陆军军医大学第一附属医院2015年1月至2018年12月确诊为癫痫且服用丙戊酸钠缓释片的病人的血药浓度及16个血药浓度影响因素指标数据。利用随机数字表法将收集的206例病人共271个样本数据分为190个构成训练样本集以及81个构成测试样本集。基于SVM技术对190个训练样本进行训练,建立预测模型。再用外部验证法将81个测试样本的血药浓度模型预测值与实际观测值进行对比。**结果** 训练样本集和测试样本集中病人的各临床指标除胱抑素C外,其余指标差异无统计学意义($P \geq 0.05$),训练样本集中病人胱抑素C为 $(1.17 \pm 1.23) \text{ mg/L}$,明显高于测试样本集中病人的 $(0.93 \pm 0.84) \text{ mg/L}$ ($P = 0.012$)。基于SVM技术的血药浓度预测模型取得了较好的预测效果,模型预测值与实际观测值相对误差:小于5%的12个;5%~10%(含)的23个;10%~15%(含)的21个;15%~20%(含)的13个;20%~25%(含)的4个,超过25%的8个;平均相对误差为12.12%,相对误差小于20%(含)的样本占比达到85.18%。平均绝对误差为9.98 mg/L,绝对误差小于20 mg/L的样本占比达到95.06%。模型预测值与实际观测值的相关系数为0.788。**结论** SVM技术在血药浓度预测方面具有良好的应用前景,基于该技术的丙戊酸钠血药浓度预测模型准确度较好,模型预测值与实际观测值的相关性较好,相对误差较小,可为临床制定个体化给药方案提供参考。

关键词: 丙戊酸钠; 精准医学; 机器学习; 线性模型; 支持向量机; 血药浓度; 个体化用药

Prediction of valproate blood concentration based on support vector machine technology

MA Pan^{1,2}, JIA Yuntao³, LIU Fang¹, CHENG Lin¹, WANG Hongqian¹, YAN Bo², CHEN Yongchuan¹

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; ²College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

³Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing 400014, China.

Abstract: **Objective** To establish a prediction model for the blood concentration of valproic acid based on the Support Vector Machine (SVM) technology. **Methods** Blood concentration of patients diagnosed with epilepsy from January 2015 to December 2018 who took valproate sustained release tablets in The First Affiliated Hospital of Army Medical University, as well as data of 16 influencing factors of blood concentration were collected. A total of 271 samples from 206 cases were randomly divided into 190 constituent training samples and 81 constituent test samples by random number table method. Based on the SVM technology, 190 constituent training samples were trained and the prediction model was established. The predicted values of the blood concentration model in 81 samples were compared with the observed values by external validation. **Results** Except for Cystatin C, there was no significant difference in the clinical indicators of the patients in the training samples and the test samples ($P \geq 0.05$). The Cystatin C of the patients in the training samples was $1.17 \pm 1.23 \text{ mg/L}$, which was significantly higher than the test samples' $0.93 \pm 0.84 \text{ mg/L}$.

($P=0.012$). The prediction model for the blood drug concentration of SVM technology achieves a good prediction effect, with 12 relative errors less than 5%, 23 of 5%-10%, 21 of 10%-15%, 13 of 15%-20%, 4 of 20%-25%, and 8 more than 25%; The mean relative error was 12.12% and the samples with relative error less than 20% were accounted for 85.18%. The mean absolute error was 9.98 mg/L and the proportion of samples with an absolute error of less than 20 mg/L reached 95.06%, and the correlation coefficient between the prediction value and the actual observation value was 0.788. **Conclusion** SVM technology has a good application prospect in the prediction of blood drug concentration. The prediction model of sodium valproate blood concentration based on this technology has good accuracy, and the predicted value of the model has high correlation with the actual observation value, with relatively small errors. Thus, reference for clinical individualized drug delivery scheme can be provided.

Key words: Sodium valproate; Precision medicine; Machine learning; Linear models; Support vector machine; Blood concentration; Individualized drug administration

丙戊酸钠是临床应用最广泛的广谱抗癫痫药物之一,对失神小发作的治疗效果尤为良好^[1],但其体内代谢存在明显的个体差异。《临床用药须知》^[2]指出:丙戊酸钠的有效稳态谷浓度范围为 50~100 mg/L,过低易出现疗效差,过高易出现毒性反应³。临床应用中为获得有效治疗效果,避免不良反应,常需监测丙戊酸钠血药浓度来调整给药剂量,常需多次监测;部分地区缺乏血药浓度监测的条件,仅靠医师经验估计丙戊酸钠初始给药剂量或进行剂量调整。因此,研究影响丙戊酸钠血药浓度的因素及预测其血药浓度具有重要的临床意义。

目前对于血药浓度预测的方法有很多,如群体药动学,神经网络等方法^[4-5],但是这些方法都存在自身的局限性。本研究拟采用支持向量机技术(Support Vector Machine, SVM)对血药浓度进行预测,该方法由 Vapnik 等提出,以统计学理论和结构风险最小化原理为基础,具有简洁的数学形式、标准快捷的训练方法,在医学领域的应用方兴未艾^[6-7]。SVM 的回归预测模型与近年来广泛用于血药浓度预测的模型如群体药动学中应用最广的非线性混合效应模型(NONMEM)、神经网络模型等相比,在很大程度上解决了模型选择与过学习问题、非线性和维数灾难问题、局部极小值问题等,它是以统计学习理论的 VC 维理论(Vapnik-Chervonenkis Dimension)和结构风险最小化原则为基础发展起来的一种新型机器学习方法,能够根据有限的样本信息在模型的复杂性和学习能力之间寻求最佳折中,以期获得最佳的泛化能力^[8]。

因此,2015 年 1 月至 2018 年 12 月本研究利用陆军军医大学第一附属医院病人的丙戊酸钠血药浓度监测数据,通过纳入影响丙戊酸钠血药浓度的因素,基于 SVM 建立丙戊酸钠血药浓度回归预测模型,并对其准确度进行判断,以期在没有条件进行丙戊酸钠血药浓度监测的单位提供临床应用的参

考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:①≥18 岁的成年病人;②符合癫痫分类和诊断标准^[9];③服用丙戊酸钠缓释片(德巴金,杭州赛诺菲制药有限公司,国药准字 H20010595,批号 AHG0548)进行抗癫痫治疗,抗癫痫成人常规剂量为每日 20~30 mg/kg;④服药 3~4 d 后,在次日清晨给药前采血进行血药谷浓度监测者(因丙戊酸钠缓释片的半衰期是 15~17 h,服药 5~6 个半衰期后血药浓度达稳态)。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②病历资料以及生化检验指标不完整者。本研究获陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(批号 KY2019147)。

1.2 血药浓度检测方法 所有癫痫病人在给药达稳态浓度后,在清晨下一次给药前 30 min 内采静脉血 2~3 mL。试剂:丙戊酸钠检测试剂盒(西门子公司);仪器:西门子全自动生化分析仪。采用酶放大免疫测定法测定:样本中的丙戊酸钠和试剂中的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)标记的丙戊酸钠竞争抗体的结合位点,与抗体结合后,G6PDH 的活性会降低,根据酶的活性来测量样本中的丙戊酸钠浓度。准确定量范围为人血清或血浆丙戊酸钠含量在 150 μg/mL 以下,检测灵敏度为 <1 μg/mL。

1.3 丙戊酸钠血药浓度影响因素收集 通过查阅国内外文献^[10-12],咨询临床医师,最终确定影响体内丙戊酸钠血药浓度的因素为:性别(男 1,女 0,作为处理性别时的数据代码)、年龄、身高、体质量、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白、白蛋白(ALB)、白蛋白/球蛋白比值(ALB/GLO)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素、肌酐(Crea)、胱抑素 C(Cys-C)、肾小球滤过率(GFR)、用药日剂量,共 16 个。

1.4 基于 SVM 技术的血药浓度预测模型的建立

1.4.1 SVM 基本原理 给定一组样本数据 $\{(x_1, y_1),$

$(x_2, y_2), \dots, (x_l, y_l)\}$, 其中, $x \in R^n, y \in R, x$ 表示输入向量, y 表示输出值, SVM 回归模型决策函数可以表示为 $f(x) = \sum_{i=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) K(x_i, x) + b$, 式中, $K(x, y)$ 为核函数, 拉格朗日因子 α_i 与 α_i^* 通过其对偶问题求得:

$$\begin{aligned} \max_{\alpha_i, \alpha_i^*} (W) = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) (\alpha_j - \alpha_j^*) K(x_i, x_j) + \\ & \sum_{i=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) y_i - \sum_{i=1}^l (\alpha_i + \alpha_i^*) \varepsilon \\ \text{s.t. } & \sum_{i=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) = 0 \\ & 0 \leq \alpha_i, \alpha_i^* \leq C \end{aligned}$$

对偶问题中的 C 表示了对超出误差 ε 的样本的惩罚程度, 用于折中考虑经验风险和置信范围。通常情况下, α_i 和 α_i^* 不全为零, 不为零的 α_i 和 α_i^* 对应的样本称为支持向量。当 $0 < \alpha_j < C$, 有 $\xi_j = 0$, 不等式 $[\sum_{i=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) K(x_i, x_j) + b] - y_j \leq \varepsilon + \xi_j$ 就变为等式, 可以求得 b 的值; 同样当 $0 < \alpha_j^* < C$, 有 $\xi_j^* = 0$, 不等式 $y_j - [\sum_{i=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) K(x_i, x_j) + b] \leq \varepsilon + \xi_j^*$ 就变为等式, 也可以求得 b 的值。最终, 通过决策函数 $f(x) = \sum_{i=1}^l (\alpha_i - \alpha_i^*) K(x_i, x) + b$ 输出模型预测值。

1.4.2 血药浓度预测模型的建立 收集整理陆军军医大学第一附属医院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月确诊为癫痫且服用丙戊酸钠缓释片 (德巴金) 的病人的血药浓度及 16 个血药浓度影响因素指标。共选取了 206 例病人, 271 个样本数据, 将 271 个样本数据按照 7:3 的比例分为 190 个构成训练样本集以及 81 个构成测试样本集。每个样本包含 16 个影响因素作为 1 个 16 维的输入向量 x , 对应血药浓度作为输出值 y , 基于训练样本集建立对应关系模型 $f(x) = \sum_{i=1}^{190} (\alpha_i - \alpha_i^*) K(x_i, x) + b$ 。

本研究选用径向基核函数。具体步骤: (1) 将 190 个训练样本数据进行归一化预处理到 $[0, 1]$ 区间, 以消除不同影响因素之间由于数量级差异对模型造成的影响; (2) 采用交叉验证算法确定惩罚系数 $C = 5$ 、径向基核函数参数 $\gamma = 3$, 求得模型的拉格朗日因子 α 和阈值 b , 得到预测模型; (3) 将 81 个测试样本数据按照上述相同规则进行归一化预处理, 输入前述所建的模型进行预测, 将模型输出结果进行归一化还原, 与 81 个测试样本血药浓度的实际观测值进行对比。最终评估模型预测性能通过考察模型预测结果的准确度和精密度。可根据预测值和观测值计算平均绝对误差 (MAE), 它是预测值与观测值之间的绝对差值之和, 用于衡量模型预测的总体偏差, 是评价模型预测准确性的经典指标; 平均

相对误差 (MRE) 反应模型的精密度。一般精密度小于 30% 可视为模型的预测性能可接受, 10%~20% 表面预测性能良好, 小于 10% 是高精度预测。

1.5 统计学方法 整理分析病人人口统计学、生理生化指标和血药浓度数据, 用 SPSS 22.0 版对训练样本和测试样本两组数据进行统计学分析, 其中性别用 χ^2 检验, 其他指标服从正态分布的用 t 检验, 不服从正态分布的用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 206 例病人, 271 个样本数据中, 66 个血药浓度 < 50 mg/L, 低于有效治疗浓度, 占 24.4%。155 个血液浓度在 50~100 mg/L 之间, 达到治疗癫痫的有效浓度, 占 57.2%。50 个血液浓度 > 100 mg/L, 高于有效治疗浓度, 占 18.4%。除个别指标比较统计值 $P < 0.05$ 外, 其余指标两组间比较统计值均 $P > 0.05$, 说明训练样本和测试样本之间差异无统计学意义, 结果见表 1。

2.2 预测效果 测试样本集的平均绝对误差 ($MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |observed_i - predicted_i|$) 为 9.98 mg/L, 平均相对误差 ($MRE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |observed_i - predicted_i| / observed_i$) 为 12.12%。相对误差的分布情况为: 小于 5% (含) 的 12 个, 5%~10% (含) 的 23 个, 10%~15% (含) 的 21 个, 15%~20% (含) 的 13 个, 20%~25% (含) 的 4 个, 超过 25% 的 8 个。相对误差小于 20% 的样本占比达到 85.18%, 绝对误差小于 20 mg/L 的样本占比达到 95.06%。SVM 回归模型达到了较好的预测效果。模型预测值与实际观测值的比较见图 1。

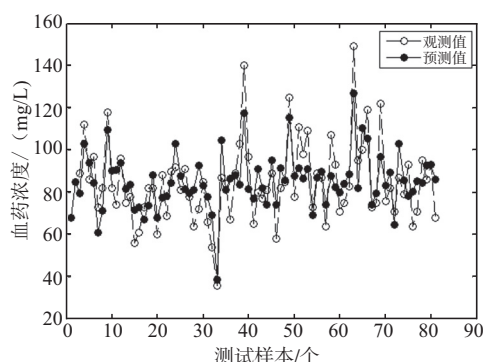


图1 抗癫痫治疗病人血清丙戊酸钠水平的支持向量机模型预测值与实际观测值的比较

2.3 预测值与实际观测值的相对误差 SVM 回归模型的预测值与实际观测值的相对误差情况见图 2, 平均相对误差为 12.12%, 相对误差小于 20% 的样本占比达到 85.18%。

表1 纳入研究的服用丙戊酸钠缓释片抗癫痫治疗病人数据特征

编号	因子	训练样本($n = 190$)		测试样本($n = 81$)		两组间 P 值
		$\bar{x} \pm s$	中位数(范围)	$\bar{x} \pm s$	中位数(范围)	
1	性别(男/女)/例	125/65		43/38		0.05
2	年龄/岁	46.43±16.74	47.50(15~84)	43.72±15.77	45.00(16~93)	0.12
3	身高/cm	163.80±7.18	163.00(147~183)	163.10±6.82	163.00(150~178)	0.14
4	体质量/kg	62.36±11.78	62.00(40~100)	61.11±10.61	60.00(37~92)	0.59
5	GGT/(U/L)	54.30±67.43	30.00(7~630)	44.53±49.39	27.00(9~263)	0.27
6	ALT/(U/L)	25.01±29.18	17.45(1~205.1)	21.06±13.71	17.10(4.4~62.6)	0.99
7	AST/(U/L)	28.47±25.86	21.50(4.5~236.8)	26.10±16.74	21.50(8.5~101.6)	0.87
8	尿素/(U/L)	6.16±4.15	5.10(0.9~35.1)	5.36±2.56	4.90(1.1~15.9)	0.31
9	总蛋白/(g/L)	63.85±7.50	63.80(42~88.7)	65.28±7.57	65.70(36.5~84.5)	0.09
10	ALB/(g/L)	36.63±5.46	37.05(21.5~48.1)	37.77±4.88	37.00(26.8~50.2)	0.16
11	ALB/GLO	1.39±0.33	1.41(0.6~2.64)	1.41±0.30	1.38(0.7~2.42)	0.88
12	ALP/(U/L)	92.41±53.37	81.00(37~478)	85.33±38.22	77.00(38~262)	0.34
13	肌酐/(μ mol/L)	93.37±100.53	67.80(21.3~760.7)	78.67±66.93	65.00(30.9~509)	0.22
14	Cys-C/(mg/L)	1.17±1.23	0.81(0.47~8.23)	0.93±0.84	0.73(0.46~7.11)	0.01
15	GFR/(min/mL)	99.53±34.76	108.28(4.71~160.81)	104.00±28.29	107.70(7.99~173.83)	0.57
16	用药日剂量/g	1.09±0.40	1.00(0.3~3.2)	1.09±0.27	1.00(0.6~2.4)	0.74
17	血药浓度/(mg/L)	70.82±33.61	66.00(13~150)	84.44±18.73	82.00(36~149)	—

注:GGT为 γ -谷氨酰转肽酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALB为白蛋白,ALB/GLO为白蛋白与球蛋白比值,ALP为碱性磷酸酶,Cys-C为胱抑素C,GFR为肾小球滤过率

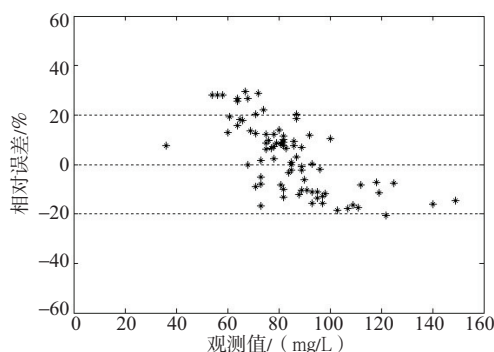


图2 抗癫痫治疗病人血清丙戊酸钠水平的支持向量机模型
预测值与实际观测值的相对误差分布

2.4 预测值与实际观测值的绝对误差 SVM回归模型的预测值与实际观测值的绝对误差情况见图3,平均绝对误差为9.98 mg/L,绝对误差小于20 mg/L的样本占比达到95.06%。

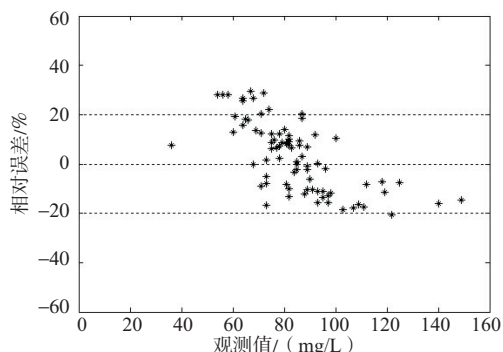


图3 抗癫痫治疗病人血清丙戊酸钠水平的支持向量机模型
预测值与实际观测值的绝对误差分布

2.5 预测值与实际观测值的相关性 SVM回归模

型的预测值与实际观测值的相关性分析见图4,模型预测值围绕实际观测值小幅度振动。模型预测值与实际观测值的相关系数 r 为0.788。

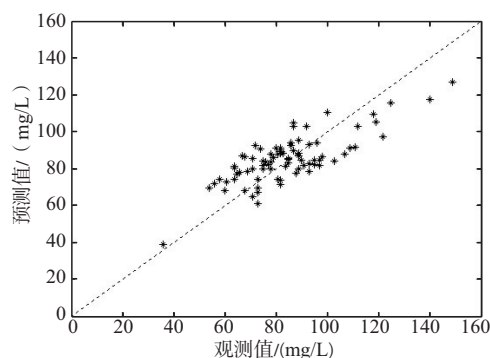


图4 抗癫痫治疗病人血清丙戊酸钠水平的支持向量机模型
预测值与实际观测值的相关性

3 讨论

近年来广泛用于血药浓度预测的模型有NON-MEM、神经网络模型等,其中,群体药动学中应用最广的NONMEM由于其估算法需要采用半对数图对模型进行预判,再根据所得结果对模型进行校正,工作量大且模型理论存在很多主观判断,而神经网络也存在自身的局限性,其估算参数过多,模型泛化能力不够,会出现过学习问题,预测精度不高。SVM基于结构风险最小化原则,不同于神经网络的经验最小化原则,它可以尽量提高学习机的泛化能力,即使是由有限训练样本得到的解,在求解问题时仍能得到较小的误差,且SVM具有完备的理论基

础、简洁的数学形式、直观的几何解释和良好的推广能力,与NONMEM和神经网络模型相比表现出了许多特有的优势,目前已经成为机器学习领域研究中的一个热点。在血药浓度预测方面,SVM更是很好地利用了自己的优势,在有限的临床样本下充分考虑了算法的推广能力,即采用交叉验证算法进行模型选择以控制复杂度,通过转化为凸二次优化问题^[13],从而保证局部最优解即为全局最优解,从而兼顾了精度和推广性,使得该方法可以广泛应用于需要进行血药浓度监测的各种药物。

本研究结果显示,临床上有将近50%的病人丙戊酸钠的血药浓度并没有达到有效治疗浓度。因此,十分有必要对丙戊酸钠的血药浓度进行预测。用SVM建模对血药浓度进行预测已在其他药物中有过应用,并且预测效果较佳。如汤井田等^[14]建立粒子群优化SVM模型对瑞芬太尼血药浓度进行预测,并与NONMEM进行对比,结果显示粒子群优化SVM模型的平均相对误差为9.09%而NONMEM为19.92%。本研究的平均相对误差为12.12%,说明SVM预测模型准确度高,误差更小。李婷婷等^[15]用SVM回归模型预测他克莫司血药浓度,最终结果显示精确度能达到75%。本研究结果中相对误差小于20%的样本占比达到85.18%,绝对误差小于20 mg/L的样本占比达到95.06%,模型预测值与实际观测值的相关系数为0.788,相关性较好,表明SVM回归模型在血药浓度上能取得良好的预测效果,有很好的应用前景,可以为临床制定个体化给药方案提供参考。后续将在此模型的基础上,做成血药浓度预测软件以方便临床使用。考虑到临床上对丙戊酸钠使用后所产生的不良反应如肝损害等尤为关注,下一步将应用SVM的分类模型对服用丙戊酸钠的病人是否会产生肝损害的副作用进行预测。

本研究的不足:未纳入18岁以下儿童病人的数据信息,故此模型不适合对儿童病人的血药浓度进行预测,且因总体样本量较小,纳入的老年病人例数不足60例,因此在应用该模型对老年病人进行血药浓度预测时还应结合该特殊群体的实际情况考虑;在确定影响因素时,未考虑服用其他药物对丙戊酸钠血药浓度可能产生的影响,丙戊酸钠在癫痫治疗时一般为长期用药,如果治疗效果不佳,有时需联合其他抗癫痫药物使用,如卡马西平、苯妥英钠、拉莫三嗪、氯硝西泮等都是肝药酶诱导剂,这些酶诱导剂会降低丙戊酸钠血药浓度^[16-17];另外,碳青霉烯类药物与丙戊酸钠存在药物相互作用,也可引起丙戊酸钠的血药浓度降低^[18-19]。同时,丙戊酸钠

在体内主要由细胞色素P450酶(CYP450)代谢,药物代谢酶的遗传多态性也是产生个体化差异的重要因素,在确定影响因素时也应将基因多态性纳入预测模型的研究中^[20]。

参考文献

- [1] 庄星星,苗仁华,倪受东,等.治疗药物监测在丙戊酸临床应用中的研究进展[J].现代药物与临床,2018,33(11):3083-3086.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会.临床用药须知[M].中国医药科技出版社,2010:39.
- [3] 何劭,窦海玲,周丽娟.基于血药浓度监测的丙戊酸钠治疗癫痫384例个体化用药分析[J].中国药师,2018,21(5):864-866.
- [4] 张晨,倪穗琴,温预关,等.应用GA-BP人工神经网络预测丙戊酸钠血药浓度[J].今日药学,2014,24(1):7-10.
- [5] 张钰.肾移植患者西罗莫司的群体药代动力学模型研究[D].南京:南京医科大学,2017.
- [6] 李广涵,刘建,武敬平,等.基于支持向量机多模态超声模型诊断肾疾病[J].中国医学影像技术,2020,36(6):898-902.
- [7] 翟明阳,赵远,高浩,等.关节软骨的红外光谱成像及支持向量机定量研究[J].分析化学,2018,46(6):896-901.
- [8] 刘铭,吴朝霞.支持向量机理论与应用[J].科技视界,2018(23):68-69.
- [9] 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南:癫痫病分册[M].2版.北京:人民卫生出版社,2015:39.
- [10] 潘雯,左成淳,潘坤明,等.影响住院患者丙戊酸钠血药浓度达标因素的回顾性研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(21):2213-2217.
- [11] 陆维,宋沧桑,张阳,等.丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J].中国药物评价,2018,35(4):279-283.
- [12] XU S, CHEN Y, ZHAO M, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in epileptic children: Effects of clinical and genetic factors[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 122: 170-178.
- [13] 周正松,李瑶,陶德元.支持向量机的凸优化求解[J].四川大学学报(自然科学版),2016,53(4):781-787.
- [14] 汤井田,曹扬,肖嘉莹,等.基于粒子群优化支持向量机的瑞芬太尼血药浓度预测模型[J].中国药理学杂志,2013,48(16):1394-1399.
- [15] 李婷婷,夏杰,成刚,等.基于SVR的他克莫司血药浓度的预测模型[J].生物医学工程研究,2009,28(4):296-298,302.
- [16] 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.
- [17] 闫秋艳,朱乐亭,赵志刚,等.233例丙戊酸血药浓度监测结果分析[J].中国药师,2018,21(2):264-267.
- [18] 蒋正立.丙戊酸钠与碳青霉烯类药物联用的安全性研究[D].杭州:浙江大学,2018.
- [19] HUANG CR, LIN CH, HSIAO SC, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(3):130-136.
- [20] 李新林,赵明明,姜力,等.丙戊酸钠群体药代动力学研究进展[J].实用药物与临床,2014,17(3):345-349.

(收稿日期:2019-10-17,修回日期:2020-06-18)