左乙拉西坦在脑卒中后癫痫患者中的群体药动学研究Δ

刘晨茜[1,2*]，吴　茵[1,2#]，贾彩云[2]，崔　赛[2]，吴惠珍[2]，王素星[3]（1.河北医科大学药学院，石家庄　050017；2.河北省人民医院药学部/河北省临床药学重点实验室，石家庄　050051；3.河北省人民医院老年心血管内二科，石家庄　050051）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）05-0594-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.16

摘　要　目的　建立中国脑卒中后癫痫（PSE）患者的左乙拉西坦（Lev）群体药动学模型，为Lev在PSE患者中个体化治疗方案的制订提供参考。**方法**　回顾性收集符合纳入标准的PSE患者的血药浓度与临床诊疗信息，根据随机数法按8∶2比例划分为模型组与验证组。基于模型组数据，采用非线性混合效应法构建群体药动学模型，通过拟合优度检验和自举法开展内部评价，并用验证组数据进行外部验证。**结果**　共收集到70例PSE患者的75个血药浓度数据，其中55例患者的60个血药浓度数据用于建立模型，15例患者的15个血药浓度数据用于外部验证。最终模型清除率的群体典型值为2.98 L/h；估算肾小球滤过率、每日给药剂量、同型半胱氨酸水平对Lev的清除率均有显著影响（$P<0.01$）；拟合优度检验、自举法及外部验证结果均提示所建模型预测性能良好。**结论**　每日给药剂量、肾小球滤过率和同型半胱氨酸水平为影响中国PSE患者Lev清除率变化的重要协变量。临床决策时应综合考虑患者的治疗反应、生理病理情况及不良反应发生情况等，以群体药动学模型结果为依据调整给药剂量。

关键词　左乙拉西坦；脑卒中后癫痫；群体药动学；个体化用药；清除率

Study on population pharmacokinetics of levetiracetam in post-stroke epilepsy patients

LIU Chenxi[1,2], WU Yin[1,2], JIA Caiyun[2], CUI Sai[2], WU Huizhen[2], WANG Suxing[3] (1. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Dept. of Pharmacy/Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3. Dept. Two of Senile Cardiovascular Disease, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish population pharmacokinetic model of levetiracetam (Lev) for Chinese patients with post-stroke epilepsy (PSE), and provide reference for formulating individualized dosing regimens for Lev therapy in this specific population. **METHODS** Blood concentration data and clinical diagnosis and treatment information of PSE patients meeting the inclusion criteria were retrospectively collected and divided into model group and validation group at an 8∶2 ratio using a random number method. Based on the model group data, a population pharmacokinetic model was developed using nonlinear mixed-effects modeling. Internal evaluation was performed through goodness-of-fit tests and bootstrap analysis, while external validation was conducted using the validation group data. **RESULTS** A total of 75 blood concentration measurements from 70 PSE patients were collected, with 60 measurements from 55 patients used for model development and 15 measurements from 15 patients reserved for external validation. The final model estimated a population typical value of clearance at 2.98 L/h. Estimated glomerular filtration rate, daily dose, and homocysteine level significantly influenced clearance of Lev ($P<0.01$). The model demonstrated satisfactory predictive performance, as evidenced by goodness-of-fit tests, bootstrap analysis, and external validation results. **CONCLUSIONS** Daily dose, estimated glomerular filtration rate, and homocysteine level are identified as significant covariates influencing Lev clearance in Chinese PSE patients. When making clinical decisions, comprehensive consideration should be given to the patient's treatment response, physiological and pathological conditions, and the occurrence of adverse reactions, etc. The dosage of Lev should be adjusted based on the results of population pharmacokinetic model.

KEYWORDS　levetiracetam; post-stroke epilepsy; population pharmacokinetics; individualized medication; clearance

Δ **基金项目** 河北省自然科学基金项目（No.H2019307100）；河北省医学适用技术跟踪项目（No.gz2024013）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：zaiyuzhoude@163.com

\# **通信作者** 副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：wuyin82@163.com

全球每年新发诊断的血管性癫痫病例约有80万例，其中约67%与脑卒中有关，脑卒中是成人继发癫痫的常见病因[1]。脑卒中后癫痫（post-stroke epilepsy，PSE）可加重脑组织损伤，严重影响脑卒中预后，提高患者致死率。目前，除积极对因治疗脑卒中外，使用抗癫痫药物是PSE最重要、最基本的控制手段。左乙拉西坦（levetiracetam，Lev）是第二代广谱抗癫痫药，广泛应用于各类型的癫痫治疗[2]，其不良反应发生率低，与抗凝药或抗血小板药物之间无明显相互作用，对血脂无明显影响，是PSE的首选治疗药物之一[3]。Lev血药浓度异常（尤其是高血药浓度）可能导致嗜睡、头晕、行为异常等不良反应，而低血药浓度则可能增加癫痫发作风险[4]。PSE患者由于高龄、脑卒中等因素，更易出现血药浓度异常，从而影响脑卒中预后。然而，目前针对PSE群体的Lev临床研究仍存在显著空白：一方面，由于医学伦理及患者依从性问题，缺乏真实世界的大规模临床研究数据，使得血药浓度、药物疗效、疾病进展及不良反应之间的复杂关系尚未完全阐明；另一方面，尽管已有部分Lev群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）研究，但这些研究主要集中在非脑卒中人群（如儿童群体）[5—6]，PSE患者群体使用Lev的PPK研究尚未见报道，而这一人群的特殊性（如病理情况复杂、合并用药多等）使现有的研究结果难以直接外推。了解Lev在PSE患者中的药动学特征，是合理使用抗癫痫药物的关键步骤，也是降低癫痫发生风险的重要措施。本研究利用治疗药物监测数据建立Lev在PSE患者中的PPK模型，探究影响Lev在PSE患者体内药动学参数的生理、病理因素，从而为PSE患者个体化治疗方案的制订提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳排标准

回顾性收集2022年1月至2024年5月于河北省人民医院就诊并接受Lev血药浓度监测的PSE住院患者信息。本研究已通过河北省人民医院伦理委员会审批（批号：2024LW016）。

本研究的纳入标准为：（1）符合国际抗癫痫联盟最新的癫痫诊断标准[7]，经脑电图、颅脑计算机断层扫描技术（CT）或核磁共振确诊为癫痫及癫痫综合征者；（2）经头颅平扫CT或核磁共振检查确诊为脑卒中；（3）住院期间接受了Lev血药浓度监测，用药信息、生化资料完整；（4）连续使用Lev注射剂1周以上，采血时达稳态血药浓度；（5）研究期间未接受透析、利尿等显著影响药物消除的治疗。

本研究的排除标准为：（1）存在除脑卒中外引发癫痫的潜在因素，包括颅内肿瘤、脑血管炎、脑外科手术或头部外伤等；（2）恶性肿瘤患者；（3）严重心、肝、肾功能异常或伴有其他系统性疾病的患者。

入选患者根据随机数法划分为模型组与验证组。即使用SPSS软件生成一组随机数，每个随机数对应1个研究对象，将所有研究对象按随机数大小排序，前80%随机数对应的患者划入模型组，后20%划入验证组。模型组用于构建模型，验证组用于评估模型的泛化能力。

1.2 资料收集

本研究收集患者的以下资料：（1）人口统计学信息，包括年龄、性别、体重；（2）生化指标，包括Lev血药浓度、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）；（3）临床评估结果，即美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）评分；（4）给药信息，即每日给药剂量、给药时间、采血时间。

1.3 PPK模型的建立

1.3.1 基础模型的建立

本研究采用Phoenix NLME程序，利用非线性混合效应法进行药动学研究。个体间变异采用指数模型，该模型可保证药动学参数值为正值（公式1）；个体内变异采用比例模型（公式2）。

$$P_i = P \times \exp(\eta_i) \quad \text{（公式1）}$$

$$C_i = C \times (1+\varepsilon) \quad \text{（公式2）}$$

上述公式中，P_i为受试者的药动学参数值；P为PPK参数典型值；η_i为个体间变异，符合$(0,\omega^2)$的正态分布；C_i为浓度观察值；C为模型预测值；ε为个体内变异，符合$(0,\sigma^2)$的正态分布。

由于未收集到患者吸收相血药浓度信息，不支持对表观分布容积（apparent volume of distribution，V_d）进行精确估算[8]，故本研究选择已发表的生理状况近似的PPK研究[9—11]的V_d值作为固定参数值进行模型运算。

1.3.2 PPK模型协变量的筛选

应用向前纳入法将eGFR等协变量加入基础模型中以考察目标函数值（objective function value，OFV）的变化情况，将ΔOFV＞3.84（χ^2分布，df＝1，P＜0.05）的协变量保留在模型中；采用向后剔除法删除无显著影响的效应因素，将ΔOFV＞6.63（χ^2分布，df＝1，P＜0.01）的变量保留在模型中，得到最终模型。

1.4 PPK模型的验证

1.4.1 内部验证

采用拟合优度检验和自举法对最终模型进行评价。其中，自举法可得到参数的中位数和95%置信区间（confidence interval，CI），每个参数的2.5%CI～97.5%CI应包括原始模型的估算参数[12]，否则视为模型不宜使用。

1.4.2 外部验证

采用拟合优度检验和预测误差检验对模型进行严格的评估与验证。采用最终模型的PPK参数推算验证组患者的稳态谷浓度，并与实测值比较、作图。通过计算模型的平均相对误差（mean relative error，MRE）、平均绝对误差（mean absolute error，MAE）、均方误差（mean square error，MSE）及均方根误差（root mean square error，RMSE）来评价模型的预测效果[13]，计算公式如下：

$$MRE=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}[(\text{预测值}-\text{观察值})/\text{观察值}] \quad \cdots\cdots（公式3）$$

$$MAE=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(|\text{预测值}-\text{观察值}|) \quad \cdots\cdots（公式4）$$

$$MSE=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\text{预测值}-\text{观察值})^2 \quad \cdots\cdots（公式5）$$

$$RMSE=\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\text{预测值}-\text{观察值})^2\right]^{\frac{1}{2}} \quad \cdots\cdots（公式6）$$

1.5 稳态谷浓度的参考范围

本研究基于最终建立的PPK模型，提取模型的群体预测值，计算95%CI并将其作为PSE群体的稳态谷浓度参考范围。本方法直接利用了模型输出的群体预测值，避免了额外模拟步骤，同时确保了稳态谷浓度参考范围的科学性和可靠性。

2 结果

2.1 患者资料

本研究共纳入70例患者的75个稳态谷浓度监测数据，患者年龄为60～88岁，给药剂量为500～3 000 mg/d。根据“1.1”项下方法将患者按照8∶2的比例随机划分为模型组和验证组，其中55例患者的60个血药浓度数据用于PPK模型构建，15例患者的15个血药浓度数据用于外部验证，具体数据点信息见表1。模型内患者Lev血药浓度观察值[即因变量（dependent variable，DV）]与末次服药后时间（time after dose，TAD）的散点图见图1。由图1可知，大部分血药浓度点集中在10～12 h的时间范围内；散点分布较为集中，未观察到明显的离散或异常点，表明稳态谷浓度在该时间范围内具有较高的稳定性。

表1 Lev血药浓度数据点信息

项目	模型组（n=60）	验证组（n=15）
患者年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	70.53±7.68	67.60±3.50
患者性别（男/女）/例次[a]	33/27	10/5
患者体重（$\bar{x}\pm s$）/kg	68.25±12.48	66.58±7.06
每日给药剂量（$\bar{x}\pm s$）/[mg/（kg·d）]	16.92±10.40	15.74±6.43
血药浓度（$\bar{x}\pm s$）/（μg/mL）	12.53±8.67	12.17±6.27
eGFR（$\bar{x}\pm s$）/（mL/min）	86.59±20.24	85.11±29.27
Hcy（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	15.39±9.40	18.41±8.74
TC（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	3.69±1.10	3.68±0.65
NIHSS评分（$\bar{x}\pm s$）/分	8.60±7.71	10.22±7.16

a：表中性别信息基于血药浓度数据点统计，故存在同一患者的重复计数。

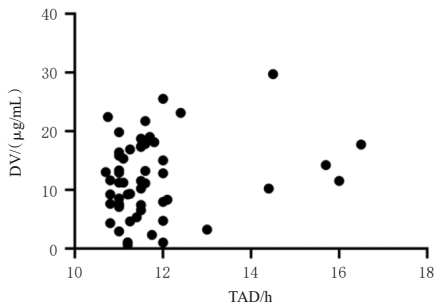


图1 Lev血药浓度（DV）与TAD的散点图

2.2 PPK模型的建立

本研究参照文献[9—11]，将基础模型的V_d设为固定值37 L，并采用非线性混合效应法对实际观察值进行拟合，得到表观清除率（apparent clearance，CL）的群体典型值为2.91 L/h，故所建立的基础模型为CL（L/h）=2.91×exp（η_{CL}）；V_d（L）=37（Fixed）。按照“1.3.1”项下方法，将各协变量添加至基础模型中，考察目标函数的变化，具体筛选过程见表2。

表2 协变量筛选过程

纳入协变量	向前纳入过程（ΔOFV）	向后剔除过程（ΔOFV）
初始OFV值	346.63	326.78
CL-年龄	−1.08	−
CL-体重	−0.28	−
CL-每日给药剂量	−4.06[a]	9.24[b]
CL-TC	−0.02	−
CL-eGFR	−5.48[a]	13.93[b]
CL-Hcy	−9.77[a]	9.77[b]
CL-NIHSS	−0.01	−

a：P<0.05；b：P<0.01；−：该协变量在向前纳入过程中的P>0.05，故未进入向后剔除过程。

逐步筛选法的结果显示，eGFR、每日给药剂量和Hcy对CL值有显著影响；将筛选出的协变量纳入模型，采用非线性混合效应法，迭代拟合后得到PSE患者Lev的CL群体典型值为2.98 L/h。

最终模型的数学表达式为CL（L/h）=$2.98\times\left(\frac{DOS}{15.38}\right)^{0.308}\times\left(\frac{eGFR}{97.47}\right)^{0.296}\times\left(\frac{Hcy}{13.20}\right)^{0.213}\times\exp(\eta_{CL})$；$V_d$（L）=37（Fixed）。上式中，DOS为每日给药剂量。

2.3 PPK模型验证

2.3.1 内部验证

绘制Lev基础模型与最终模型的拟合优度图，详见图2；基础模型与最终模型的拟合优度比较结果详见表3。由图2可知，与基础模型相比，最终模型实测值对个体预测值（individual predicted value，IPRED）的散点图和实测值对群体预测值（predicted concentration，PRED）的散点图均分布得更加均匀，且更接近参考线（$y=x$），说明最终模型可较好地描述数据的集中趋势。同时，大多数条件加权残差（conditional weighted residual error，CWRES）亦在参考线（$y=0$）两侧均匀分布，相较于基础模型的趋势性变化明显减弱，更集中地落在±2之内，这提示最终模型稳定且预测性能良好，同时相较于基础模型改善了数据拟合状况，证明该模型可靠。目标函数（objective function，OBJ）、赤池信息量准则（Akaike information criterion，AIC）、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）是考察模型性能的重要指标，从表3数据可知，最终模型的各项参数值均小于基础模型，表明最终模型的预测性能优于基础模型，且准确度较高。

自举法结果见表4。由表4可知，自举法对各项药动学参数的估算值与最终模型估算值的相对偏差均小于6%。

2.3.2 外部验证

验证组DV与最终模型IPRED、PRED的散点图见图3。由图3可知，验证组实测浓度与模型个体预测浓度、群体预测浓度拟合优度的R^2分别为0.998 9和0.820 2，说明其相关程度较高；斜率分别为1.018 0和0.927 5，散点在对角线两侧对称分布且集中，说明模型预测准确性好。

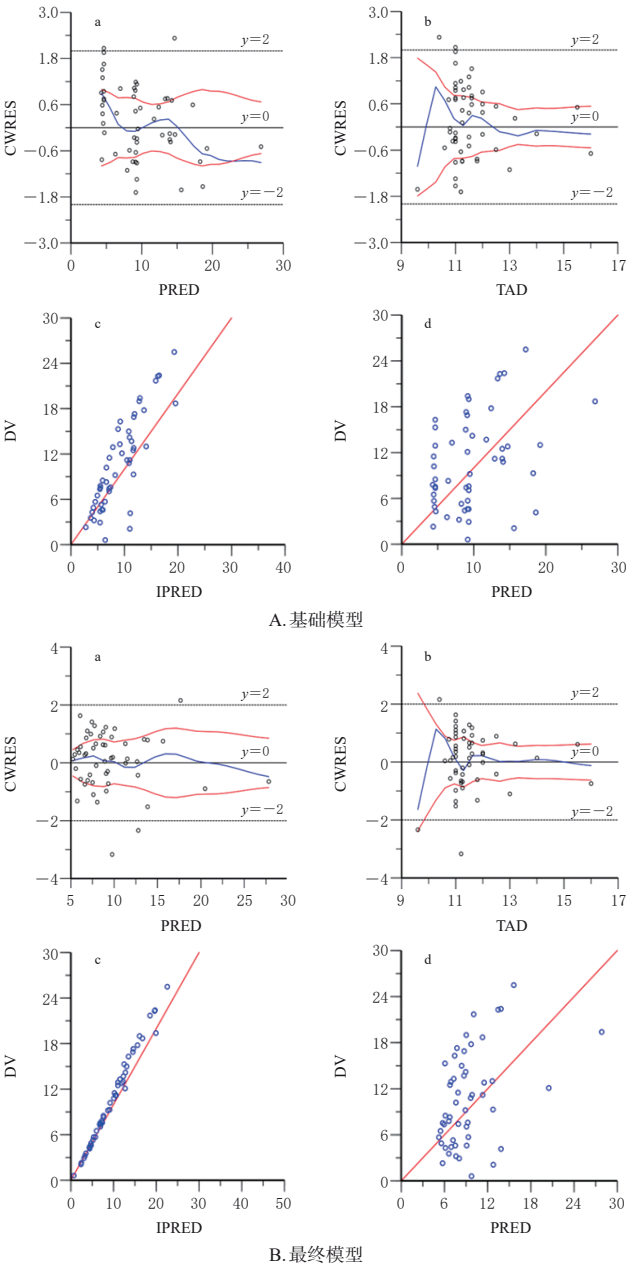
最终模型和基础模型的MRE、MAE、MSE、RMSE计算结果见表5。由表5可知，最终模型的各项预测误差数值均小于基础模型，且MRE＜15%，MAE、RMSE均小于3 μg/mL，说明最终模型对外部数据的预测准确度高，且优于基础模型。

2.4 稳态谷浓度参考范围

由上述分析结果可得，PSE群体Lev稳态谷浓度的95%CI为5～28 μg/mL。

3 讨论

本研究采用一级吸收和消除的单室模型建立了中国PSE患者Lev的PPK模型，全面考察了该群体可能影响Lev药动学行为的因素，如人口学特征（年龄、体重）、eGFR、Hcy、TC等，初步描述了中国PSE患者群体中Lev



a：CWRES vs. PRED；b：CWRES vs. TAD；c：DV vs. IPRED；d：DV vs. PRED；a、b图中红线为局部加权回归线，蓝线为拟合曲线；c、d图中红线为参考线（$y=x$）。

图2 基础模型与最终模型的拟合优度图

表3 基础模型与最终模型的拟合优度比较结果

参数	基础模型	最终模型
OBJ	346	334
AIC	352	346
BIC	358	358

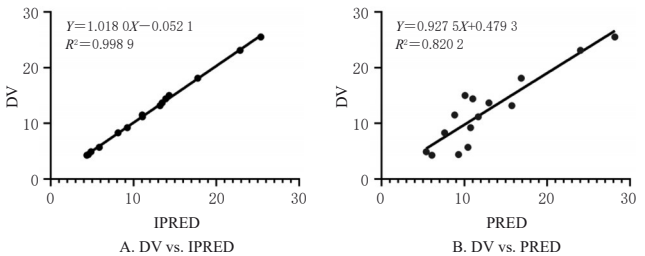
的药动学参数。最终模型提示，每日给药剂量、eGFR和Hcy为影响中国PSE患者Lev清除率变化的重要协变量。

Lev主要经过肾脏排泄（约66%的药物以原型由肾脏排出[14]），因此Lev的清除率与肾功能情况密切相关。本研究发现肾功能指标对Lev的清除率有显著影响，经

表4　最终模型和自举法估算结果比较

药动学参数	最终模型估算值	自举法估算值		相对偏差/%
		中位数	95%CI	
θCL/(L/h)	2.98	2.92	2.59～3.38	2.0
θV_d/L	37	–	–	–
θ每日给药剂量/[mg/(kg·d)]	0.308	0.292	0.113～0.497	5.3
θeGFR/(mL/min)	0.296	0.311	0.151～1.173	5.0
θHcy/(mmol/L)	0.213	0.226	0.111～0.428	5.9

θ：固定效应参数，即模型中的典型值；－：V_d为固定参数，故在执行自举法验证时未纳入计算范畴。



A. DV vs. IPRED　　B. DV vs. PRED

图3　验证组DV与最终模型IPRED、PRED的散点图

表5　基础模型和最终模型的预测误差结果

误差	基础模型	最终模型
MRE/%	16.10	13.40
MAE/(μg/mL)	3.26	2.24
MSE/(μg²/mL²)	15.30	7.46
RMSE/(μg/mL)	3.91	2.73

向前纳入和向后剔除，最终将eGFR纳入模型。模型结果显示，eGFR与CL呈正相关，eGFR越小，Lev的清除率越低。因此，本研究结果支持将PSE患者肾功能情况作为调整Lev给药剂量的依据，以防肾功能下降导致CL降低，使得Lev血药浓度增高，从而增加发生不良反应的风险。本研究纳入的PSE患者均为老年人，其肾功能随年龄增长而衰退的风险较高，因此临床更需关注eGFR对该类人群Lev清除率的影响，及时调整用药剂量，以避免血药浓度过高及相关不良反应。以往报道成人Lev PPK研究的CL范围为2.10～4.33 L/h[15－19]，且以口服制剂研究为主。本研究纳入的PSE患者采用Lev注射剂，最终模型估算的CL群体典型值为2.98 L/h，与以往文献报道的研究结果较为一致。这可能与注射剂生物利用度高于口服制剂，且Lev本身生物利用度较高有关（生物利用度＞95%）。

以往研究报道Hcy水平升高可能是PSE的一个独立危险因素[20]。Hcy作为兴奋性氨基酸，可增加神经元对外源性有害物质和氧化损伤的敏感性，加重或促进损伤的发生，进而诱发脑卒中、缺氧及神经元异常放电[21]。本研究协变量筛选结果提示，Hcy水平是明显影响Lev药动学参数的因素之一。PSE患者的Lev清除率随Hcy水平升高而升高，可能因此导致血药浓度降低，难以达到满意疗效。这提示临床工作者在调整PSE患者药物剂量时，应重点关注Hcy水平的变化，其不仅可作为PSE的独立危险因素影响疾病进程，还可通过调节Lev清除率间接影响血药浓度，故需通过个体化剂量调整以实现Lev的最佳疗效并减少其不良反应。

Lev的血药浓度参考范围因检测方法、患者人口学特征和临床环境的不同而有所差异。根据世界神经精神药理学与药物精神病学协会精神科治疗药物监测共识指南[22]，Lev血药浓度的参考范围为10～40 μg/mL，实验室警戒水平为100 μg/mL，但该参考范围并非源于特定群体的临床研究，由此获得的研究数据在部分场景下不能代表真实世界的患者情况。本模型预测了60～88岁PSE患者在500～3 000 mg/d给药剂量范围时的血药浓度，基于群体预测值选取95%CI，推荐稳态谷浓度范围为5～28 μg/mL。目前，关于Lev特殊人群的PPK研究较少，多集中于儿童群体[5－6]，而针对PSE患者的PPK研究近乎空白。本研究通过纳入PSE患者血药浓度参数及临床诊疗信息，建立其Lev的PPK模型，用药剂量范围涵盖临床治疗PSE的常用剂量方案，可作为设计中国PSE患者个体化治疗方案的合适工具。建议临床决策时不应局限于上述指南给出的参考浓度范围，而应综合考虑患者的治疗反应、生理病理情况及不良反应发生情况等，以PPK结果为依据调整给药剂量至安全、有效的范围。

此外，本研究还存在一定的局限性：考虑到患者受益与依从性问题，本研究采集数据均为患者注射Lev后的稳态谷浓度，缺乏吸收相血药浓度信息，故将模型V_d设为固定值，无法对V_d进行精确估算。未来本课题组将继续深入研究，进行多中心、大样本的数据收集，纳入更多样本的血药浓度时间点数据以进一步对当前模型进行优化和修正，增强模型的普适性。尽管如此，本研究以真实世界PSE患者治疗药物监测数据为研究基础所建立的Lev PPK模型，可为PSE患者制订Lev合理的个体化给药方案提供数据支持和参考依据。

参考文献

[1] SINKA L, ABRAIRA L, IMBACH L L, et al. Association of mortality and risk of epilepsy with type of acute symptomatic seizure after ischemic stroke and an updated prognostic model[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(6): 605-613.

[2] KANNER A M, ASHMAN E, GLOSS D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs Ⅰ: treatment of new-onset epilepsy: report of the American Epilepsy Society and the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Epilepsy Curr, 2018, 18(4): 260-268.

[3] FERLAZZO E, GASPARINI S, BEGHI E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors[J]. Epilepsia, 2016, 57(8): 1205-1214.

[4] MANREZA M L G, PAN T A, CARBONE E Q, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2021, 79(4): 290-298.

[5] KIM M J, YUM M S, YEH H R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous levetiracetam in children with epilepsy[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(12): 1586-1596.

[6] 申红爽,路童,徐善森,等. 左乙拉西坦在中国癫痫患儿中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(14): 1485-1488, 1492.
SHEN H S, LU T, XU S S, et al. The study of population pharmacokinetics of levetiracetam in epileptic children in China[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(14): 1485-1488, 1492.

[7] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 522-530.

[8] DYKSTRA K, MEHROTRA N, TORNØE C W, et al. Reporting guidelines for population pharmacokinetic analyses[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(8): 875-887.

[9] KARATZA E, MARKANTONIS S L, SAVVIDOU A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of levetiracetam: investigation of factors affecting the clinical outcome[J]. Xenobiotica, 2020, 50(9): 1090-1100.

[10] PAPA P, ORICCHIO F, GINÉS M, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous levetiracetam in palliative care patients[J]. J Palliat Med, 2021, 24(2): 248-251.

[11] RHEE S J, SHIN J W, LEE S, et al. Population pharmacokinetics and dose-response relationship of levetiracetam in adult patients with epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2017, 132: 8-14.

[12] KARLSSON M O, SAVIC R M. Diagnosing model diagnostics[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 82(1): 17-20.

[13] 郭晴,刘滔滔,经力,等. 中国儿童万古霉素群体药代动力学模型的外部验证与分析[J]. 药学学报, 2019, 54(3): 528-532.
GUO Q, LIU T T, JING L, et al. Predictive performance and analysis of a vancomycin population pharmacokinetic model in Chinese pediatric patients[J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(3): 528-532.

[14] HOWARD P, REMI J, REMI C, et al. Levetiracetam[J]. J Pain Symptom Manage, 2018, 56(4): 645-649.

[15] JUNG Y S, LEE S M, PARK M S, et al. Population pharmacokinetic model of levetiracetam in Korean neonates with seizures[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56(5): 217-223.

[16] ITO S, YANO I, HASHI S, et al. Population pharmacokinetic modeling of levetiracetam in pediatric and adult patients with epilepsy by using routinely monitored data[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 371-378.

[17] LI Y, WANG M L, GUO Y, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of levetiracetam in epilepsy during pregnancy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(3): 1152-1161.

[18] LIMA-ROGEL V, LÓPEZ-LÓPEZ E J, MEDELLÍN-GARIBAY S E, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures[J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(3): 422-429.

[19] LI Z R, WANG C Y, ZHU X, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(3): 305-318.

[20] 孙冰莲,胡雅娟,靳伟,等. 老年脑梗死后继发癫痫与D-二聚体、Hcy的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4698-4701.
SUN B L, HU Y J, JIN W, et al. Relationship between secondary epilepsy and D-dimer, Hcy after elderly cerebral infarction[J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(19): 4698-4701.

[21] DJURIC D, JAKOVLJEVIC V, ZIVKOVIC V, et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(10): 991-1003.

[22] HIEMKE C, BAUMANN P, BERGEMANN N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011[J]. Pharmacopsychiatry, 2011, 44(6): 195-235.

（收稿日期：2024-10-15　修回日期：2025-02-09）
（编辑：胡晓霖）