基于机器学习模型预测抑郁症患者度洛西汀的血药浓度Δ

谯　明[1,2*]，靳　路[3]，朱　毅[1,2]，胡君萍[4#]（1.新疆医科大学第一附属医院药学部，乌鲁木齐　830011；2.新疆药物临床研究重点实验室，乌鲁木齐　830011；3.新疆医科大学第一附属医院心理医学中心，乌鲁木齐　830011；4.新疆医科大学药学院，乌鲁木齐　830017）

中图分类号　R971+.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）06-0752-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.20

摘　要　目的　为临床尤其是无治疗药物监测条件的新疆基层医疗机构的抑郁症患者提供度洛西汀用药参考。**方法**　回顾性收集2022年1月至2023年12月在新疆医科大学第一附属医院服用度洛西汀的281例抑郁症住院患者的病历资料，按7∶3比例划分为训练集（196例）和测试集（85例）。通过随机森林（RF）模型中的“递归特征消除”程序进行特征选择，采用支持向量机、RF、极端梯度提升（XGBoost）、人工神经网络4种机器学习算法构建度洛西汀血药浓度预测模型，并通过决定系数（R^2）、平均绝对误差（MAE）、均方根误差（RMSE）评估比较4种模型的预测性能。通过夏普利加性解释方法对筛选出的最优模型的特征进行解释，确定特征的重要性排序及其对度洛西汀血药浓度预测结果的影响大小与方向。**结果**　最终选择了29个特征变量，包括年龄、民族、体重指数（BMI）等。XGBoost的R^2（0.808）最高，MAE（7.644）、RMSE（10.808）最低。影响度洛西汀血药浓度预测的特征重要性排序为：BMI＞年龄＞其余20个特征集合（包括肝、肾功能和生化指标）＞用药日剂量＞合并疾病＞联合用药＞民族＞白细胞计数＞血红蛋白＞身高。**结论**　XGBoost模型预测度洛西汀血药浓度的预测性能最佳，BMI和年龄对度洛西汀血药浓度预测的影响较大。

关键词　抑郁症；度洛西汀；血药浓度；机器学习；治疗药物监测；夏普利加性解释

Prediction of duloxetine blood concentration in patients with depression based on machine learning

QIAO Ming[1,2], JIN Lu[3], ZHU Yi[1,2], HU Junping[4]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi 830011, China; 3. Psychological Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 4. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide medication reference for duloxetine use in clinical settings, particularly for patients with depression in primary medical institutions in Xinjiang that lack therapeutic drug monitoring conditions. **METHODS** The medical records of 281 depression inpatients taking duloxetine in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2022 to December 2023 were retrospectively collected. They were divided into training set (196 cases) and test set (85 cases) in the ratio of 7∶3. Feature selection was performed by encapsulating random forests (RF) with recursive feature elimination. Four machine learning algorithms, namely support vector machine, RF, extreme gradient boosting (XGBoost) and artificial neural network, were used to construct duloxetine blood concentration prediction model. The prediction performance of the models was evaluated and compared by coefficient of determination (R^2), mean absolute error (MAE) and root mean squared error (RMSE). The feature of the selected optimal model was explained by Shapley additive explanation method, and the importance ranking of the features and the influence on the prediction results of duloxetine blood concentration were determined. **RESULTS** A total of 29 characteristic variables were selected, including age, ethnicity, body mass index (BMI), etc. XGBoost showed the highest R^2 (0.808), and the lowest MAE (7.644) and RMSE (10.808). The ranking of feature importance for predicting the blood concentration of duloxetine was as follows: BMI＞age＞other 20 feature sets (including liver and kidney function and biochemical indicators)＞daily dosage＞comorbidities＞combination therapy＞ethnicity＞white blood cell count＞hemoglobin＞height. **CONCLUSIONS** XGBoost model possesses the best prediction performance of duloxetine blood concentration; BMI and age have a greater impact on the prediction of duloxetine blood concentration.

KEYWORDS　depression; duloxetine; blood concentration; machine learning; therapeutic drug monitoring; Shapley additive explanation

Δ **基金项目**　新疆维吾尔自治区自然科学基金项目（No. 2022-D01C749）

＊ **第一作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：1532527694@qq.com

通信作者　教授，博士。研究方向：药物研究与开发。E-mail：hjp_yft@163.com

度洛西汀是第二代5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors，SNRIs），广泛应用于抑郁症、焦虑障碍和神经性疼痛的治疗[1]。由于度洛西汀对5-羟色胺的选择性较去甲肾上腺素强10倍，使得该药较其他SNRIs（如文拉法辛）的副作用少，患者耐受性更高[2]。与现有抗抑郁药比，度洛西汀更适用于抑郁症核心症状和躯体症状的治疗[3]，被国内外相关指南一致推荐为治疗抑郁症的一线用药[4-5]。

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）技术能够为临床制定个体化用药方案提供依据，从而提高疗效、减少不良反应、缩短住院时长、节省治疗费用[6]。由于度洛西汀的血药浓度在人群中存在个体差异，且易引起恶心、腹泻、嗜睡、多汗，甚至发生肝脏损伤、5-羟色胺综合征、出血等不良反应[7]，因此，在度洛西汀的临床应用中，针对特殊人群（如儿童、孕妇、老年患者）、常规剂量下治疗无效患者，以及合并其他疾病影响药物药动学行为的患者应常规开展TDM[8]。

新疆基层医疗机构受限于医疗资源分布不均、检测设备匮乏以及专业技术人才短缺等问题，临床开展度洛西汀血药浓度监测面临重重困难。机器学习在此背景下展现出独特优势，它能挖掘已有的临床数据间的潜在关系，综合考量药物药动学行为与病理生理进程的相互影响，从而构建精准预测模型，模拟不同条件下度洛西汀在患者体内的药动学过程，无须依赖实际的血药浓度监测[9]。基于此，本研究采用机器学习模型预测抑郁症患者度洛西汀的血药浓度，以期为临床尤其是无TDM条件的新疆基层医疗机构的抑郁症患者提供用药参考，促进临床模型引导的用药方案个体化。

1　资料与方法

1.1　研究对象

回顾性收集2022年1月至2023年12月在新疆医科大学第一附属医院（以下简称“本院”）使用度洛西汀的281例抑郁症住院患者的病历资料。本研究的纳入标准包括：（1）根据《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》（第3版）[10]诊断为抑郁症的住院患者；（2）服用固定剂量度洛西汀达到稳态（4～5个半衰期）。本研究的排除标准包括：（1）度洛西汀血药浓度为零或超出定量范围的患者；（2）病历中的基本信息（年龄、性别、体重等）和肝、肾功能检查结果缺失。本研究已获得本院医学伦理委员会批准，伦理审批号为K202311-31。

1.2　血药浓度监测方法

入组患者服用度洛西汀血药浓度达稳态后，于下次服药前30 min采集静脉血2 mL。使用本实验室建立的高效液相色谱法检测度洛西汀的血药浓度，线性方程为$Y=182.425X+0.017$，决定系数（R^2）=0.999 2，线性范围0～300 ng/mL。以30～120 ng/mL作为度洛西汀的血药浓度参考范围[11]。

1.3　血药浓度影响因素数据收集

根据前期研究并结合相关文献[12-13]，收集患者的性别、年龄、民族、身高、体重、体重指数（body mass index，BMI）、合并疾病、联合用药、用药日剂量、肾功能指标、肝功能指标、生化指标等作为预测模型的输入变量，以度洛西汀血药浓度为输出变量。

1.4　数据预处理、标签分布和特征选择

数据预处理过程包括异常值剔除、缺失值处理、编码与数据集的拆分等。对数据集进行检验发现，纳入模型预测的特征并没有缺失值，因此不需要进行缺失值的填充。然后，对数据标签进行分布分析，符合正态分布的标签在建模过程中无须特殊处理；反之，在建模过程中应做相应的前处理。采用随机森林（random forest，RF）模型中的“递归特征消除”程序进行特征选择，以R^2为评价指标，绘制特征选择折线图。对分类变量进行特征变量赋值——（1）性别：男性为0，女性为1；（2）民族：汉族为0，维吾尔族为1，哈萨克族为2，其他民族为3；（3）联合用药：无联合用药为0，联用辅助睡眠药物为1，联用奥氮平+辅助睡眠药物为2，联用喹硫平+辅助睡眠药物为3；（4）合并疾病：无合并疾病为0，合并高血压为1，合并高血压+糖尿病为2，合并高血压+冠心病为3。对他输入变量进行归一化处理，以消除不同因素之间由于数值差异造成的误差，利用Matlab R2018a编程软件的“Mapminmax”函数将原始数据归一到[0，1]。

1.5　模型训练与超参数优化

为了减小预测误差，同时使模型具有更好的泛化能力，将数据集以7∶3的比例划分为训练集（196例）和测试集（85例），分别用于训练和评估模型的泛化能力。采用支持向量机（support vector machine，SVM）、RF、极端梯度提升（extreme gradient boosting，XGBoost）、人工神经网络（artificial neural network，ANN）4种模型在训练集上完成模型训练以及超参数优化。4种模型优化后的超参数见表1。

表1　4种模型优化后的超参数设置

模型	参数名称	参数说明	参数取值
SVM	*C*	正则化参数	71.0
	gamma	核函数参数	1.0
	kernel	核函数	径向基函数
RF	max_depth	树的最大深度	7.0
	n_estimators	树的个数	20.0
	max_features	分裂时考虑的最大特征数	4.0
XGBoost	max_depth	树的最大深度	3.0
	n_estimators	树的个数	50.0
	gamma	叶子节点分裂的阈值	0.1
ANN	activation	激活函数	双曲正切激活函数
	hidden_layers	隐藏层数	4.0
	neurons	神经元个数	27.0
	optimizer	优化器	自适应矩估计

1.6　模型性能评价

用训练好的4种模型分别预测测试集中85例抑郁症患者的度洛西汀血药浓度，与实际测定浓度进行比较，检验预测效果，并作相关性散点图。同时，计算R^2、平均绝对误差（mean absolute error，MAE）、均方根误差（root mean squared error，RMSE）来评估模型的预测性

能。3个指标的计算公式如下：

$$R^2=\frac{\sum_{i=1}^{m}[f(x_i)-y_i]^2}{\sum_{i=1}^{m}(y_i-\bar{y})^2} \quad (1)$$

$$\mathrm{MAE}=\frac{1}{m}\sum_{i=1}^{m}|f(x_i)-y_i| \quad (2)$$

$$\mathrm{RMSE}=\sqrt{\frac{1}{m}\sum_{i=1}^{m}[f(x_i)-y_i]^2} \quad (3)$$

式中，m为样本个数，$f(x_i)$为第i个样本的预测值，y_i为第i个样本的实际观测值，y为实际观测值，$\bar{y}$为实际观测值的平均值。R^2越接近1，表示模型拟合效果和预测性能越强；MAE值越小，表示模型准确性越高；RMSE值越小，表示预测精度越高。综合来看，R^2高的同时MAE和RMSE低，说明模型预测性能好[14]。

1.7 基于夏普利加性解释方法的最优模型解释

夏普利加性解释（Shapley additive explanation，SHAP）是一种基于博弈论中SHAP值解释模型预测结果的方法，能精确量化和直观展示特征对模型预测的贡献和相互作用[15]。本研究通过SHAP方法对筛选出的最优模型的特征进行解释，并根据平均SHAP值来评估每个特征对模型的整体贡献度，从而确定特征的重要性排序，继而绘制特征重要性图；再将特征自身数值与SHAP值的分布关系进行可视化展示，确定特征对度洛西汀血药浓度预测结果的影响大小与方向，并绘制特征分析摘要图（图中每个点代表1个样本，点的颜色代表特征值的大小；SHAP值为正数表示正向影响，为负数表示负向影响）。将特征按照SHAP绝对值大小从高到低排序，SHAP绝对值越大表示该特征越重要，对模型输出结果影响越大[16]。

1.8 实例预测

以合并高血压、用药日剂量为120 mg/d、BMI为20.0 kg/m^2、年龄为74岁、血红蛋白为142 g/L的1例患者为例，采用XGBoost模型预测该患者服用度洛西汀达稳态后的血药浓度，并绘制实例预测图。

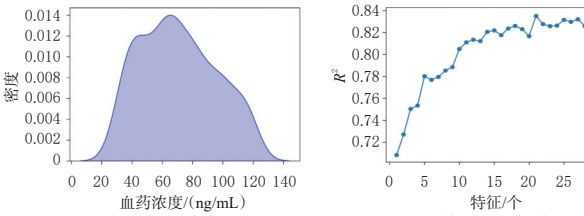
1.9 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。不符合正态分布或方差不齐的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或率（%）表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 标签分布和特征选择结果

本研究共纳入281例服用度洛西汀的抑郁症患者，其数据标签基本符合正态分布，在建模过程中无须特殊处理，结果见图1A。特征选择结果（图1B）显示，纳入29个特征时，R^2值最大。29个特征包括年龄、民族、身高、体重、BMI、合并疾病、联合用药、用药日剂量、肝肾功能和生化指标等，详见表2。



A.标签分布图　　B.特征选择折线图

图1 标签分布图和特征选择折线图

表2 训练集和测试集患者的一般资料比较[$M(P_{25},P_{75})$或例数（占比/%）]

变量	训练集(n=196)	测试集(n=85)	统计值	P
年龄/岁	47(30,66)	46(31,62)	869.0	0.734
身高/cm	164(158,170)	164(160,170)	512.5	0.200
体重/kg	66(57,78)	63(55,75)	851.5	0.800
BMI/(kg/m^2)	24(20,27)	24(21,27)	637.0	0.635
用药日剂量/(mg/d)	80(40,100)	80(40,100)	600.0	0.716
肾功能指标				
尿素/(mmol/L)	4.2(3.6,5.3)	4.2(3.8,5.3)	845.5	0.938
肌酐/(μmol/L)	69.30(61.98,82.13)	71.80(59.89,77.20)	742.5	0.282
肾小球滤过率/(mL/min)	91.73(80.73,104.85)	94.75(84.28,105.74)	742.0	0.203
尿酸/(μmol/L)	257.15(209.75,320.43)	246.00(206.40,296.10)	869.0	0.735
血清胱抑素C/(mg/L)	0.88(0.76,1.02)	0.91(0.74,1.03)	844.0	0.757
肝功能指标				
总胆红素/(μmol/L)	9.6(7.5,12.6)	9.2(7.3,12.9)	833.5	0.865
球蛋白/(g/L)	22.60(20.45,25.45)	21.90(20.10,24.70)	834.5	0.553
天冬氨酸转氨酶/(U/L)	17.9(14.5,21.7)	18.4(14.0,23.9)	755.0	0.239
丙氨酸转氨酶/(U/L)	16.27(11.13,23.24)	17.66(11.60,25.90)	629.0	0.350
总胆汁酸/(μmol/L)	2.83(1.65,4.49)	3.26(1.70,4.59)	833.5	0.549
直接胆红素/(μmol/L)	2.40(1.82,3.33)	2.50(1.81,3.38)	777.5	0.311
间接胆红素/(μmol/L)	6.99(5.16,9.61)	6.80(4.65,9.65)	906.0	0.947
总蛋白/(g/L)	64.8(61.8,67.1)	64.5(61.5,67.9)	787.5	0.462
白蛋白/(g/L)	42.3(39.6,44.4)	42.5(40.1,44.5)	685.5	0.132
白蛋白/球蛋白比例	1.87(1.63,2.12)	1.93(1.69,2.09)	834.5	0.553
生化指标				
白细胞计数/×10^9 L^{-1}	5.50(4.70,6.67)	5.49(4.54,6.38)	809.5	0.437
红细胞计数/×10^{12} L^{-1}	4.33(4.05,4.72)	4.31(4.08,4.61)	749.0	0.305
中性粒细胞百分比/%	53.6(47.4,58.7)	50.3(46.0,56.9)	886.5	0.834
淋巴细胞百分比/%	34.2(29.1,39.7)	37.1(31.3,42.6)	857.5	0.672
血红蛋白/(g/L)	129(121,140)	128(118,138)	749.5	0.223
血小板计数/×10^9 L^{-1}	224(197,267)	232(199,270)	824.5	0.505
民族			8.0	0.534
汉族	94(48.0)	41(48.2)		
维吾尔族	24(12.2)	17(20.0)		
哈萨克族	35(17.9)	16(18.8)		
其他	43(21.9)	11(12.9)		
联合用药			9.6	0.382
无	26(13.3)	10(11.8)		
辅助睡眠药物	30(15.3)	14(16.5)		
奥氮平+辅助睡眠药物	116(59.2)	53(62.4)		
喹硫平+辅助睡眠药物	24(12.2)	8(9.4)		
合并疾病			5.8	0.761
无	29(14.8)	11(12.9)		
高血压	121(61.7)	52(61.2)		
高血压+糖尿病	22(11.2)	11(12.9)		
高血压+冠心病	24(12.2)	11(12.9)		

2.2 一般资料

训练集和测试集患者的一般资料比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），表明两个数据集具有同质性和可比性。结果见表2。

2.3 模型建立及解释

采用SVM、RF、XGBoost、ANN 4种机器学习算法在训练集上完成模型训练以及超参数优化，共获得4种预测模型。4种模型预测性能比较见表3，4种模型在测试集中的预测结果见图2。

表3 4种模型的预测性能比较

模型	R^2	MAE	RMSE
SVM	0.650	11.384	14.598
RF	0.801	8.010	11.004
XGBoost	0.808	7.644	10.808
ANN	0.701	10.369	13.499

4种预测模型中，XGBoost的R^2高的同时MAE和RMSE低，表明该模型预测性能最佳。采用SHAP方法对XGBoost模型进行解释，得到影响度洛西汀血药浓度预测的特征重要性排序：BMI＞年龄＞其余20个特征集合（包括肝、肾功能和生化指标）＞用药日剂量＞合并疾病＞联合用药＞民族＞白细胞计数＞血红蛋白＞身高。由特征分析摘要图（图3）可知，以年龄和BMI为例，血药浓度随着年龄的增大而增大，随着BMI的增大而减少。

2.5 实例预测

由图4可知，合并高血压、用药日剂量为120 mg/d、BMI为20.0 kg/m^2、年龄为74岁、血红蛋白为142 g/L的患者服用度洛西汀达稳态后的血药浓度为101.18 ng/mL。

3 讨论

3.1 XGBoost模型的预测性能最佳

机器学习作为一门交叉学科，已应用于医学各个领域，可以有效解决多个变量间的共线性和交互作用，具有较强的专属性和泛化能力，建模时对于数据的分布和类型没有限制，也无须假设药物的药动学模型，能基于患者基本资料、临床检查指标及药物治疗情况等及时、准确地预测血药浓度[17]。本研究选取SVM、RF、XGBoost、ANN 4种算法构建预测模型的原因有以下几点[18]——（1）多样性和互补性：这4种算法分别代表了不同的建模思路和技术，SVM和ANN具有强大的非线性建模能力，能够处理复杂的高维特征；RF和XGBoost则代表集成学习方法，具有较强的预测精度和处理缺失数据的能力。（2）普遍适用性：这4种算法是机器学习中最常用的算法，被广泛应用于各类分类和回归任务，具有较强的泛化能力。（3）性能稳定性：这4种算法在处理实际数据时表现出良好的性能稳定性，能够适应不同数据的复杂性和维度，并且在提高模型预测准确性方面具有显著优势。（4）参数调优灵活性：这4种算法均提供了丰富的参数调节机制，能够通过调节参数进一步优化模型性能，满足特定要求。通过对这4种算法的选择和对比，本研究不仅可以深入理解不同算法的适用场景，还能通过对比找到最适合当前任务的最佳模型。这种组合式的算法选择有助于提高预测的准确性和模型的鲁棒性[19]。本研究结果显示，预测模型中XGBoost模型预测性能最佳，R^2（0.808）最高的同时MAE（7.644）、RMSE（10.808）最低。相对于其他3种算法，XGBoost模型可能具有如下优势：（1）其精准的残差优化机制能适配药动学的复杂非线性；（2）其正则化与高效计算能力保障了模型在小样本下的泛化能力；（3）其决策树结构使得模型结果相对易于理解和解释。

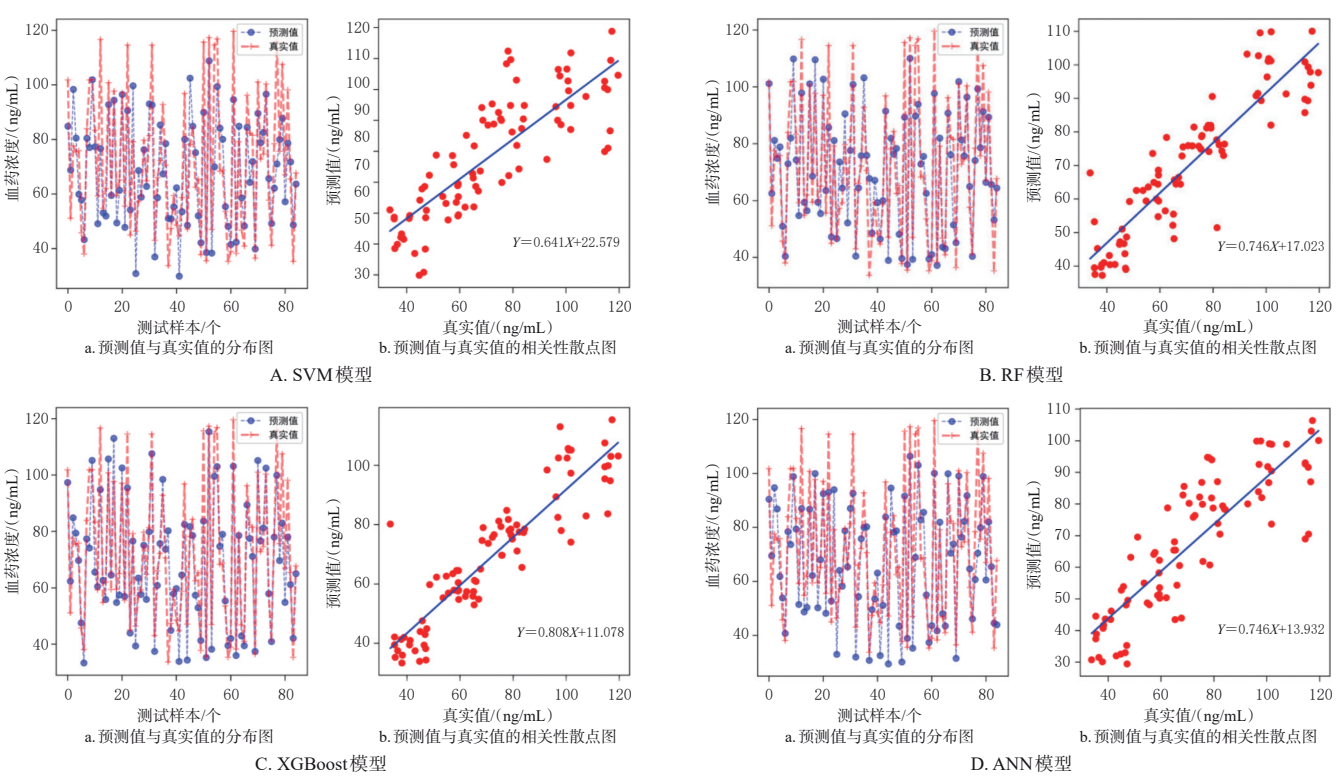
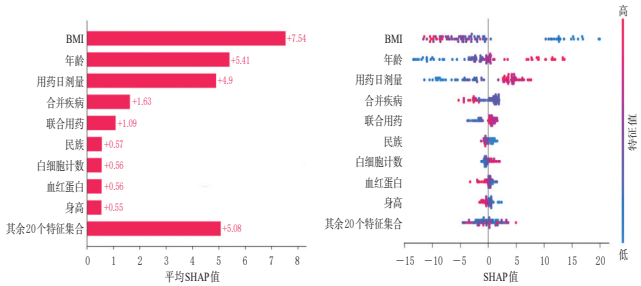


图2 4种模型在测试集中的预测结果



A.特征重要性图　　B.特征分析摘要图

图3　特征重要性图和特征分析摘要图

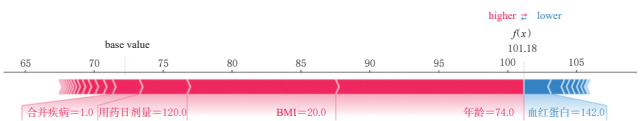


图4　实例预测图

3.2　影响度洛西汀血药浓度的因素分析

本研究采用SHAP方法对筛选出的最优模型的特征进行解释，以获取变量的相关性和趋势，增加特征的可解释性。特征重要性排序结果显示，年龄是影响度洛西汀血药浓度的重要因素之一。这与药物在老年人体内的消除过程减慢，导致血药浓度升高的观点相一致[20]。一般认为，随着年龄的增长，肝脏体积缩小、血流量下降、清除能力下降、细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）减少、肾脏和免疫功能下降、心输出量减少等诸多生理因素导致药物血药浓度升高[21]。BMI对度洛西汀血药浓度影响大可能与肥胖患者体表面积大、肝脏血流量大、清除速率快从而导致药物血药浓度降低有关[22]。本研究结果显示，民族对度洛西汀血药浓度也有一定影响，但由于本研究缺少患者基因多态性的数据信息，因此，因种族造成的血药浓度差异仍有待进一步研究。度洛西汀和奥氮平主要经肝药酶CYP1A2和CYP2D6代谢，在体内生物转化过程中存在相互竞争的关系，因此，度洛西汀联用奥氮平+辅助睡眠药物时，会使患者体内度洛西汀的血药浓度升高。合并疾病方面，由于抑郁症合并高血压患者常用比索洛尔、美托洛尔等β受体阻滞剂进行降压治疗，相关药动学研究表明，度洛西汀与β受体阻滞剂存在相互作用，两者均通过肝药酶CYP2D6进行代谢，两药联用时，度洛西汀能够显著抑制美托洛尔的代谢[23]。也有动物实验表明，度洛西汀和普萘洛尔联用会抑制度洛西汀的代谢，导致度洛西汀血药浓度升高[24]。肝、肾功能对度洛西汀血药浓度也有一定影响，可能与度洛西汀主要通过肝脏代谢、肾脏排泄有关；当肝肾功能异常时，药物代谢和清除速率下降，体内血药浓度会升高。

3.3　本研究的局限性

本研究具有一定局限性：（1）新疆少数民族人口众多，其中以维吾尔族人口最多，维吾尔族人群拥有西部欧亚特定单倍群的比例为42.6%[25]，遗传背景与汉族人群有所不同，但本研究未将代谢基因型纳入变量进行考虑；（2）本研究为单中心研究，所得结论有待后续进行大规模、多中心的临床试验验证。

综上所述，4种模型中XGBoost模型预测度洛西汀血药浓度的预测性能最佳，BMI和年龄对度洛西汀血药浓度的影响较大。

参考文献

[1] 中华医学会行为医学分会，中华医学会行为医学分会认知应对治疗学组. 抑郁症治疗与管理的专家推荐意见：2022年[J]. 中华行为医学与脑科学杂志，2023，32（3）：193-202.
Behavioral Medicine Branch of the Chinese Medical Association，Cognitive Coping Therapy Group of Behavioral Medicine Branch of the Chinese Medical Association. Expert recommendations on treatment and management of major depressive disorder：2022[J]. Chin J Behav Med Brain Sci，2023，32（3）：193-202.

[2] XU T，GAO N Y，LI Y H，et al. Inhibitory effects of fluoxetine and duloxetine on the pharmacokinetics of metoprolol *in vivo* and *in vitro*[J]. Fundam Clin Pharmacol，2022，36（6）：1057-1065.

[3] 郑恩雨，王可，冯雪竹，等. 躯体症状障碍相关研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志，2022，31（6）：407-410，416.
ZHENG E Y，WANG K，FENG X Z，et al. Advances of research on somatic symptom disorders[J]. Chin J Drug Depend，2022，31（6）：407-410，416.

[4] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会，中国医师协会精神科医师分会，中国药理学会药源性疾病学委员会，等. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识：2022年版[J]. 神经疾病与精神卫生，2022，22（8）：601-608.
Division of Therapeutic Drug Monitoring of Chinese Pharmacological Society，Psychiatry Branch of Chinese Medical Doctor Association，Division of Drug-induced Diseases of Chinese Pharmacological Society，et al. Expert consensus on clinical application of psychiatric drug monitoring in China：2022[J]. Neural Dis Men Heal，2022，22（8）：601-608.

[5] MOELLER S B，GBYL K，HJORTHØJ C，et al. Treatment of difficult-to-treat depression：clinical guideline for selected interventions[J]. Nord J Psychiatry，2022，76（3）：177-188.

[6] MACIASZEK J，PAWŁOWSKI T，HADRYŚ T，et al. The impact of the CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphisms on response to duloxetine in patients with major depression[J]. Int J Mol Sci，2023，24（17）：13459.

[7] RODRIGUES-AMORIM D，OLIVARES J M，SPUCH C，et al. A systematic review of efficacy，safety，and tolerability of duloxetine[J]. Front Psychiatry，2020，11：554899.

[8] 秦娟娟，庄璐，姚翀，等. 233例SSRIs和SNRIs类药物药

品不良反应/事件报告分析[J]. 中国药物应用与监测，2020，17(4)：249-252.
QIN J J，ZHUANG L，YAO C，et al. Analysis on 233 cases of ADR/ADE associated with SSRIs and SNRIs[J]. Chin J Drug Appl Monit，2020，17(4)：249-252.

[9] 罗轶凡，杨舒，初阳. 模型引导的精准用药在临床血药浓度预测中的应用[J]. 药物评价研究，2023，46(7)：1620-1628.
LUO Y F，YANG S，CHU Y. Application of model-informed precision dosing in prediction of serum concentration[J]. Drug Eval Res，2023，46(7)：1620-1628.

[10] 中华医学会精神科分会. CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版. 济南：山东科学技术出版社，2001：9-168.
Psychiatry Branch of Chinese Medical Society. CCMD-3：Chinese classification and diagnostic criteria of mental disorders[M]. 3rd Edition. Jinan：Shandong Science and Technology Press，2001：9-168.

[11] HIEMKE C，BERGEMANN N，CLEMENT H W，et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology：update 2017[J]. Pharmacopsychiatry，2018，51(1)：9-62.

[12] 黄志伟，王蕊，余一旻，等. 度洛西汀在中国健康受试者中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(4)：598-602.
HUANG Z W，WANG R，YU Y M，et al. Population pharmacokinetics of duloxetine in Chinese healthy subjects[J]. Chin J Clin Pharmacol，2024，40(4)：598-602.

[13] 梁海月，杨青军，王姣. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊在中国健康受试者体内药代动力学与安全性研究[J]. 天津药学，2024，36(2)：1-4，75.
LIANG H Y，YANG Q J，WANG J. The pharmacokinetics and safety of enteric-coated duloxetine hydrochloride capsules in healthy Chinese volunteers[J]. Tianjin Pharm，2024，36(2)：1-4，75.

[14] 刘斐烨，凌静，丁可. 基于样本筛选优化的支持向量机预测万古霉素血药浓度[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(10)：1015-1019.
LIU F Y，LING J，DING K. Prediction of vancomycin serum concentration based on SVM with sample selection optimization[J]. Chin J Hosp Pharm，2022，42(10)：1015-1019.

[15] XUE B，LI D W，LU C Y，et al. Use of machine learning to develop and evaluate models using preoperative and intraoperative data to identify risks of postoperative complications[J]. JAMA Netw Open，2021，4(3)：e212240.

[16] 杨建宁，洪豆豆，李杨，等. 甘肃省不同地区糖尿病肾脏疾病的机器学习预测模型的研究[J]. 中国糖尿病杂志，2025，33(1)：8-15.
YANG J N，HONG D D，LI Y，et al. Machine learning prediction model of diabetic kidney disease in different regions of Gansu Province[J]. Chin J Diabetes，2025，33(1)：8-15.

[17] CHANG L Y，HAO X，YU J，et al. Developing a machine learning model for predicting venlafaxine active moiety concentration：a retrospective study using real-world evidence[J]. Int J Clin Pharm，2024，46(4)：899-909.

[18] 沈黎，李智平. 儿童他克莫司个体化给药模型的研究进展[J]. 中国药房，2025，36(1)：124-128.
SHEN L，LI Z P. Advances in individualized dosing models of tacrolimus for children[J]. China Pharm，2025，36(1)：124-128.

[19] ASRIAN G，SURI A，RAJAPAKSE C. Machine learning-based mortality prediction in hip fracture patients using biomarkers[J]. J Orthop Res，2024，42(2)：395-403.

[20] 肖桃，倪晓佳，黄善情，等. 基于治疗药物监测的氟伏沙明血药浓度结果及其影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(22)：3064-3067.
XIAO T，NI X J，HUANG S Q，et al. Research on the therapeutic drug monitoring and influence factors of fluvoxamine [J]. Chin J Clin Pharmacol，2021，37(22)：3064-3067.

[21] 梁海，夏茹楠，吴炜，等. 影响文拉法辛血药浓度相关因素的研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(15)：1758-1762.
LIANG H，XIA R N，WU W，et al. Research progress of the influencing factors for blood concentration of vanlafaxine[J]. Chin J Hosp Pharm，2023，43(15)：1758-1762.

[22] 钟璐莲，陈政，郭媛媛，等. 艾司西酞普兰血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2022，22(6)：668-671.
ZHONG L L，CHEN Z，GUO Y Y，et al. Influencing factors of serum concentration/dose ratio of escitalopram[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China，2022，22(6)：668-671.

[23] MOLDEN E，SPIGSET O. Interactions between metoprolol and antidepressants[J]. Tidsskr Nor Laegeforen，2011，131(18)：1777-1779.

[24] QIN X，XIE C，HAKENJOS J M，et al. The roles of CYP1A2 and CYP2D in pharmacokinetic profiles of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine and its metabolites in mice[J]. Eur J Pharm Sci，2023，181：106358.

[25] 赵婷，李红健，翁振群，等. 基于人工神经网络的新疆维吾尔族癫痫患儿奥卡西平血清浓度预测研究[J]. 中国药学杂志，2020，55(16)：1376-1380.
ZHAO T，LI H J，WEN Z Q，et al. Prediction of serum concentration of oxcarbazepine in Uygur children with epilepsy in Xinjiang based on artificial neural network[J]. Chin Pharm J，2020，55(16)：1376-1380.

（收稿日期：2024-09-06　修回日期：2025-01-11）
（编辑：舒安琴）