

癫痫患儿唑尼沙胺血药浓度不达标风险预测模型的建立与验证^Δ

李惠英^{1*}, 张艳², 李发双¹, 黎林波¹, 张力麟¹, 任丹阳¹, 涂彩霞¹, 徐润东¹ (1. 昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院药剂科, 昆明 650228; 2. 云南省食品药品监督检验研究院, 昆明 650106)

中图分类号 R971+6; R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2195-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.20



摘要 **目的** 构建癫痫患儿唑尼沙胺血药浓度不达标风险预测模型, 为个体化给药提供依据。**方法** 回顾性选取昆明市儿童医院接受口服唑尼沙胺规范治疗的癫痫患儿为研究对象, 其中2022年5月至2024年5月接受治疗的患儿纳入建模队列, 2024年6月至2025年1月接受治疗的患儿纳入外部验证队列。根据血药浓度将患儿分为达标组和未达标组。通过共线性诊断、单因素分析、Lasso回归和随机森林筛选唑尼沙胺血药浓度不达标的独立影响因素, 据此构建列线图风险预测模型, 并进行验证。最后, 应用沙普利加性解释(SHAP)法对列线图风险预测模型特征进行解释。**结果** 本研究共纳入945例癫痫患儿, 建模队列(531例)与外部验证队列(414例)患儿基线资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。通过多阶段特征筛选, 最终纳入性别、年龄、给药剂量、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、尿酸、维生素D 7个影响因素构建预测模型。该模型建模队列的校正曲线下面积为0.799, 外部验证队列的校正曲线下面积为0.762, 校准度和临床适用性良好。SHAP法分析显示, 性别、给药剂量、总胆红素、年龄和天冬氨酸氨基转移酶为影响模型预测的前5个重要变量。**结论** 本研究构建的唑尼沙胺血药浓度不达标的列线图风险预测模型具有稳定的预测效能, 临床可结合患儿的性别、年龄、给药剂量、肝肾功能、维生素D, 快速评估唑尼沙胺血药浓度不达标的风险, 并及时调整给药方案。

关键词 唑尼沙胺; 癫痫; 儿童; 血药浓度; 列线图风险预测模型; 影响因素

Establishment and validation of a risk prediction model for nonattainment plasma concentration of zonisamide in children with epilepsy

LI Huiying¹, ZHANG Yan², LI Fashuang¹, LI Linbo¹, ZHANG Lilin¹, REN Danyang¹, TU Caixia¹, XU Rundong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Kunming Children's Hospital/Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650228, China; 2. Yunnan Institute for Food and Drug Control, Kunming 650106, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To construct a risk prediction model for nonattainment plasma concentration of zonisamide in children with epilepsy, and to provide evidence for individualized dosing. **METHODS** Children with epilepsy who received standardized zonisamide treatment orally in Kunming Children's Hospital were retrospectively selected as research subjects. Those treated from May 2022 to May 2024 were included in the modeling cohort, and those treated from June 2024 to January 2025 were included in the external validation cohort. According to plasma concentration, children were divided into therapeutic group and nonattainment group. Independent influencing factors for nonattainment plasma concentration of zonisamide were screened by collinearity diagnosis, univariate analysis, Lasso regression and random forest, based on which a nomogram risk prediction model was constructed and validated. Finally, the Shapley additive explanations (SHAP) method was used to interpret the features of the nomogram risk prediction model. **RESULTS** A total of 945 children with epilepsy were included in this study. There was no statistically significant difference in baseline data between the modeling cohort (531 cases) and the external validation cohort (414 cases) ($P>0.05$), indicating comparability. Through multi-stage feature screening, seven influencing factors were finally included to construct the prediction model, namely gender, age, dosage, aspartate transferase, total bilirubin, uric acid and vitamin D. The corrected area under the curve of the model was 0.799 in the modeling cohort and 0.762 in the external validation cohort, showing good calibration and clinical applicability. SHAP analysis showed that gender, dosage, total bilirubin, age and aspartate transferase were the top five important variables affecting model prediction. **CONCLUSIONS** The nomogram risk prediction model for

nonattainment plasma concentration of zonisamide constructed in this study has stable predictive performance. Clinically, the risk of nonattainment plasma concentration can be quickly assessed by combining the child's gender, age, dosage, liver and kidney function, and vitamin D, and the dosing regimen

^Δ **基金项目** 云南省科技厅科技计划项目(No.202301AY070001-280); 云南省省级临床医学中心科研项目(No.2024YNLCYXZX04-40); 昆明市卫生科技人才培养项目[No.2023-SW(技)-19]

* **第一作者** 主任药师, 博士研究生。研究方向: 临床药学。
E-mail: 2064790166@qq.com

can be adjusted in time.

KEYWORDS zonisamide; epilepsy; children; plasma concentration; nomogram risk prediction model; influencing factors

癫痫是儿童期最常见的神经系统疾病之一,长期药物治疗是控制癫痫发作的主要方式^[1]。唑尼沙胺是一种具备独特化学结构的磺酰胺类抗癫痫药物,因其作用机制广泛、耐受性良好,被广泛应用于局灶性癫痫的治疗^[2]。然而,在临床实践中,抗癫痫药物的治疗范围通常较窄,个体间药代动力学差异显著,致使血药浓度波动明显^[3]。无论是血药浓度低于治疗范围所导致的疗效不佳,还是高于治疗范围所引发的毒性反应,均为困扰临床医生的难题。治疗药物监测作为优化给药方案的重要手段,虽能提供浓度数据,但属于滞后性指标^[4]。如何根据患儿的个体特征,在给药前或早期预测血药浓度达标的概率,成为近年来的研究热点。

列线图是一种基于多因素回归分析的可视化预测工具,能够整合复杂的临床变量,为个体化治疗提供量化依据,已用于临床疾病风险预测及治疗决策^[5]。目前,关于儿童唑尼沙胺血药浓度不达标影响因素及预测模型的研究较少,且缺乏严格的外部验证。为此,本研究收集昆明市儿童医院(以下简称“我院”)接受唑尼沙胺治疗并进行血药浓度监测的癫痫患儿的临床资料,筛选血药浓度不达标的影响因素,构建列线图预测模型并进行验证,以期儿童唑尼沙胺的个体化给药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取2022年5月至2025年1月在我院神经内科接受唑尼沙胺规范治疗的癫痫患儿为研究对象,分析患儿的血药浓度监测数据。将2022年5月至2024年5月接受治疗患儿的数据作为建模队列,2024年6月至2025年1月接受治疗患儿的数据作为外部验证队列。本研究已获我院伦理委员会批准(伦理审查号:2026-05-057-K01)。

本研究的纳入标准为:(1)符合2022年版癫痫诊断标准^[6];(2)年龄 ≤ 18 岁;(3)接受唑尼沙胺口服规范治疗,单药治疗 ≥ 2 周或联合治疗 ≥ 3 周,全程规律服药,无漏服或误服;(4)完成至少1次唑尼沙胺血药浓度监测,且临床资料完整;(5)为首次监测病例,无重复监测或入组。本研究的排除标准为:(1)合并严重肝肾功能衰竭、心力衰竭或血液系统疾病等;(2)合并脑炎、脑膜炎或脑肿瘤等其他中枢神经系统疾病;(3)对唑尼沙胺过敏,或无法耐受该药;(4)服药期间擅自调整剂量、中断治疗,或合用利福平、伏立康唑等影响唑尼沙胺代谢的非抗癫

痫药物;(5)依从性差,或采血时间存在明显误差、存在饮食干扰等影响血药浓度检测结果的情况。

1.2 血药浓度监测方法与分组

所有患儿均在唑尼沙胺治疗达稳态后(单药治疗 ≥ 2 周或联合治疗 ≥ 3 周),于清晨下次给药前30 min内空腹采集静脉血2 mL,置于肝素钠抗凝管中,以4 000 r/min离心10 min后分离血清,采用超高效液相色谱法检测唑尼沙胺的血药浓度。

根据血药浓度检测结果,将患儿分为达标组和未达标组。达标组的血药浓度为 $10\sim 40\text{ }\mu\text{g/mL}$ (符合临床推荐的有效治疗浓度范围);未达标组的血药浓度 $<10\text{ }\mu\text{g/mL}$ (未达到有效治疗浓度)或 $>40\text{ }\mu\text{g/mL}$ (超出有效治疗浓度,存在潜在过量风险)^[7]。

1.3 临床资料收集

通过我院电子病历系统和实验室信息管理系统收集患儿临床资料,具体如下:(1)一般人口学特征,包括年龄、性别、体重;(2)唑尼沙胺给药信息,包括给药剂量、治疗时长;(3)合并用药;(4)实验室检查结果,包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、红细胞比容(hematocrit, HT)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、维生素D(vitamin D, VitD);(5)唑尼沙胺血药浓度。

1.4 数据集划分及数据预处理

将建模队列样本按照7:3比例随机划分为训练集与测试集。本研究采用标准化机器学习预处理流程规避数据泄露,数据标准化、特征筛选等操作仅依托训练集计算统计参数,再将该套参数统一应用于测试集及外部验证队列。

数据采用如下预处理:(1)本研究数据完整,无缺失值,未进行插补处理。(2)采用四分位距(interquartile range, IQR)法识别异常值,以 $P_{25}-1.5\times\text{IQR}$ 与 $P_{75}+1.5\times\text{IQR}$ 为截断阈值,经核查未发现异常值,未进行截尾处理。(3)对二分类变量(性别、合并用药)进行哑变量

编码(性别:男性=1,女性=2;合并用药:未合并用药=0,合并用药=1)。(4)采用Z-score标准化对所有连续变量进行缩放,消除量纲与数值范围差异。

1.5 统计学分析

本研究采用R 4.5.2统计软件进行数据处理。计量资料均不满足正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数及百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

为规避多重共线性对模型稳定性的干扰,对所有纳入变量行Spearman相关性分析,并根据相关系数(r)分为极强相关、中等相关、弱相关、极弱相关^[8]。随后计算方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)进行共线性诊断,剔除 $VIF \geq 10$ 的高度共线性变量。对通过共线性诊断的变量开展单因素分析,将其中 $P < 0.05$ 的候选变量纳入二分类Logistic回归框架下的Lasso回归模型。该模型设定为二项分布,采用搭载L1正则项的对数似然损失函数,通过网格搜索联合10折交叉验证确定最优正则化参数 λ ,剔除系数为0的无意义变量,初步筛选出潜在影响因素。同时构建搭载影子特征对照的随机森林模型,对变量特征重要性进行排序验证,将Lasso回归初筛结果与随机森林影子特征判定结果交叉核验,最终确定癫痫患儿唑尼沙胺血药浓度不达标的独立影响因素。

基于最终筛选获得的独立影响因素,采用R 4.5.2统计软件构建唑尼沙胺血药浓度不达标风险列线图预测模型,并采用1 000次Bootstrap重抽样技术对模型进行内部校准,优化模型预测精度。模型核心评估指标包括区分度、校准度及临床适用性3项。其中,模型区分度通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评价,用于评估模型对血药浓度不达标患儿的识别能力;模型校准度通过校准曲线分析,以曲线贴合理想直线($y=x$)的程度判断模型预测概率与临床实际观测概率的一致性;采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床适用性,绘制列线图风险预测模型、全干预策略、不干预策略的净获益曲线,评估该唑尼沙胺血药浓度不达标列线图风险预测模型的临床应用价值。

为明确各核心变量对预测结果的具体影响权重与作用方向,采用沙普利加性解释(Shapley additive explanations, SHAP)法对预测模型进行可解释性分析,量化各关键特征对唑尼沙胺血药浓度不达标的影响程度,提升模型结果的科学性与临床可信度。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入945例患儿,对应945份血药浓度监测数据,其中建模队列531例,外部验证队列414例。两队列患儿基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。结果见表1。

表1 两队列患儿基线资料比较

项目	建模队列($n=531$)	外部验证队列($n=414$)	统计值	P
性别(男/女)/例	312/219	242/172	0.01	0.925
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$]/岁	8.67(6.92, 10.79)	8.50(6.83, 10.58)	1.18	0.236
体重[$M(P_{25}, P_{75})$]/kg	31.00(22.50, 40.60)	33.00(22.08, 40.60)	-0.22	0.823
合并用药(合并未合并)/例	96/435	69/345	0.32	0.570
给药剂量[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mg/(kg·d))	2.43(2.11, 2.71)	2.46(2.11, 2.69)	0.03	0.821
治疗时长[$M(P_{25}, P_{75})$]/月	9.00(4.92, 15.70)	9.30(4.94, 16.00)	-0.38	0.690
WBC[$M(P_{25}, P_{75})$]/($\times 10^9 L^{-1}$)	6.43(5.61, 7.57)	6.46(5.70, 7.55)	-0.67	0.468
RBC[$M(P_{25}, P_{75})$]/($\times 10^{12} L^{-1}$)	4.92(4.61, 5.20)	4.92(4.60, 5.17)	0.46	0.661
PLT[$M(P_{25}, P_{75})$]/($\times 10^9 L^{-1}$)	301.00(266.00, 359.50)	290.50(254.25, 357.50)	0.91	0.362
HT[$M(P_{25}, P_{75})$]/%	40.40(38.45, 42.60)	40.60(38.52, 42.60)	-0.32	0.749
Hb[$M(P_{25}, P_{75})$]/(g/L)	138.00(132.00, 145.00)	139.00(133.00, 145.00)	0.27	0.782
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$]/(U/L)	15.00(12.00, 20.00)	16.00(13.00, 20.00)	-0.63	0.529
AST[$M(P_{25}, P_{75})$]/(U/L)	24.00(20.00, 28.00)	24.00(19.00, 29.00)	-0.16	0.861
TBiL[$M(P_{25}, P_{75})$]/($\mu mol/L$)	10.90(8.65, 13.40)	10.90(8.53, 13.40)	0.05	0.968
TPiL[$M(P_{25}, P_{75})$]/(g/L)	72.80(68.80, 76.10)	72.90(68.40, 76.40)	-0.18	0.856
ALBiL[$M(P_{25}, P_{75})$]/(g/L)	43.20(41.30, 45.60)	43.20(41.50, 45.70)	-0.67	0.504
Scr[$M(P_{25}, P_{75})$]/($\mu mol/L$)	47.00(39.00, 56.00)	47.00(39.00, 56.00)	-0.01	0.985
GFR[$M(P_{25}, P_{75})$]/[mL/(min·1.73 m ²)]	100.37(83.56, 130.23)	103.39(83.21, 131.74)	-0.38	0.704
BUN[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mmol/L)	4.88(4.12, 5.67)	4.98(4.29, 5.69)	-1.56	0.118
UA[$M(P_{25}, P_{75})$]/($\mu mol/L$)	288.80(253.70, 352.50)	287.45(254.00, 335.08)	0.59	0.556
FBGi[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mmol/L)	5.26(4.88, 5.62)	5.22(4.85, 5.60)	0.88	0.380
VitD[$M(P_{25}, P_{75})$]/(nmol/L)	62.30(51.84, 71.96)	62.31(46.12, 71.99)	0.44	0.664

2.2 唑尼沙胺血药浓度不达标独立影响因素筛选

2.2.1 变量相关性分析与共线性诊断

Spearman相关分析结果显示,年龄与Scr呈极强正相关($r=0.73$);体重与Scr、Hb与HT呈中等正相关($r=0.59, 0.57$),病程、VitD等多数指标间相关性较弱($|r| < 0.3$)。癫痫患儿临床特征变量相关性矩阵热图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图1。

共线性诊断结果显示,体重、Scr和GFR的VIF分别为36.78、14.73、22.08,均高于临界值10,其余变量的VIF均小于5。

2.2.2 单因素分析筛选潜在影响因素

本研究建模队列共纳入531例患儿。依据血药浓度检测结果对全部建模队列样本按结局进行分组,其中血药浓度达标组260例,未达标组271例。研究剔除多重共线性诊断中 $VIF \geq 10$ 的变量(体重、GFR、Scr),对剩余变量进行单因素分析,结果显示,性别、年龄、给药剂量、AST、TBiL、UA、VitD 7个变量是癫痫患儿唑尼沙胺血药浓度不达标的潜在影响因素($P < 0.05$)。结果见表2。

表2 唑尼沙胺血药浓度不达标的单因素分析结果

项目	达标组(n=260)	未达标组(n=271)	统计值	P
性别(男/女)/例	80/96	135/60	21.46	<0.01
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/岁	8.17(6.83,10.21)	9.42(7.75,12.03)	-3.69	<0.01
合并用药(合并/未合并)/例	36/140	38/157	0.05	0.816
给药剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/[mg/(kg·d)]	2.56(2.28,3.23)	2.18(1.89,2.53)	6.96	<0.01
治疗时长[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/月	9.40(5.30,15.63)	8.60(4.60,16.80)	1.01	0.314
WBC[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(×10 ⁹ L ⁻¹)	6.49(5.79,7.57)	6.39(5.23,7.45)	1.42	0.115
RBC[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(×10 ¹² L ⁻¹)	4.94(4.59,5.26)	4.92(4.59,5.17)	0.48	0.634
PLT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(×10 ⁹ L ⁻¹)	293.00(276.75,341.25)	318.00(267.50,371.75)	0.75	0.457
HT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/%	40.60(39.50,42.60)	40.00(37.98,42.28)	1.21	0.227
Hb[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	138.00(133.00,144.25)	138.00(130.00,146.00)	0.68	0.497
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(U/L)	23.50(20.75,29.25)	23.00(19.00,27.00)	1.28	0.199
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(U/L)	16.00(13.00,19.00)	14.50(12.00,17.25)	3.24	0.001
TBiL[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	11.25(8.48,14.43)	10.10(8.83,12.40)	2.93	0.006
TP[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	72.05(67.28,76.83)	72.85(68.95,75.43)	-0.87	0.385
ALB[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	43.40(41.65,45.90)	42.70(40.78,45.03)	0.55	0.580
BUN[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	5.11(4.28,5.82)	4.92(3.94,5.79)	1.22	0.231
UA[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	268.80(247.48,306.75)	296.15(240.90,364.83)	-4.21	<0.01
FBG[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	5.37(5.00,5.67)	5.21(4.84,5.59)	0.40	0.689
VitD[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(nmol/L)	63.51(56.87,72.60)	60.63(51.34,73.63)	2.91	0.004

2.2.3 Lasso 回归筛选独立影响因素

采用Lasso 回归模型分析单因素分析中 $P<0.05$ 的7个潜在影响因素(性别、年龄、给药剂量、AST、TBiL、UA、VitD),通过10折交叉验证确定最优 λ 值为0.05(图1A)。在最优 λ 值下,7个变量的系数均不为0,均被确定为癫痫患儿唑尼沙胺血药浓度不达标的影响因素(图1B)。

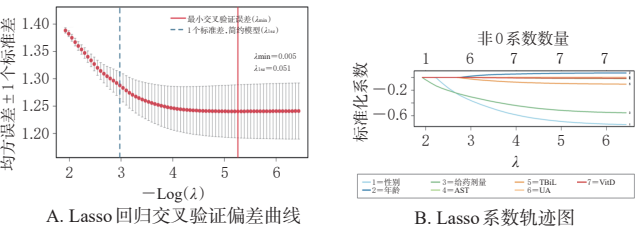


图1 Lasso 回归交叉验证偏差曲线与系数轨迹图

2.2.4 随机森林特征重要性排序

随机森林模型分析结果显示,性别、年龄、给药剂量、AST、TBiL、UA、VitD 7个变量的特征重要性均大于10,共同被确定为影响唑尼沙胺血药浓度达标的独立影响因素,并最终纳入预测模型。变量特征重要性排序Boruta图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图2。

2.3 唑尼沙胺血药浓度不达标列线图风险预测模型的构建与验证

2.3.1 列线图风险预测模型的构建

基于随机森林特征重要性排序筛选所得的7个特征变量,构建癫痫患儿唑尼沙胺血药浓度不达标的列线图风险预测模型,见图2。

该列线图风险预测模型采用单变量0~100分的统一评分标尺,各影响因素根据实际取值转换为相应评

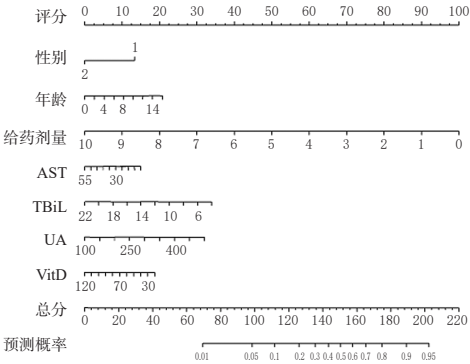


图2 唑尼沙胺血药浓度不达标的列线图风险预测模型

分;各变量评分相加得到总分,总分范围为0~220分,总分越高提示唑尼沙胺血药浓度不达标风险越高(对应预测概率0.01~0.95)。同时具备给药剂量 ≤ 10.00 mg/kg、年龄 ≥ 14.00 岁、TBiL ≥ 22.00 μ mol/L、VitD ≤ 30.00 nmol/L、UA ≥ 400.00 μ mol/L、AST ≥ 55.00 U/L、女性等全部特征的患儿为本模型判定的唑尼沙胺血药浓度不达标高风险人群;当患儿同时出现上述情况时,各项指标累计得分87分,映射至总分标尺约160分,此时唑尼沙胺血药浓度不达标的风险显著升高;当模型总分接近220分时,血药浓度不达标预测概率可达95.00%。

2.3.2 列线图风险预测模型的验证

(1)模型区分度评价:测试集的原始AUC为0.799,经校正AUC为0.799[95%置信区间(confidence interval, CI):0.782~0.817],提示模型具有中等偏上的区分效能;外部验证队列的原始AUC为0.762,校正AUC为0.762(95%CI:0.733~0.790),校正前后AUC差异较小,表明模型无明显过拟合,在独立样本中仍能保持稳定的区分能力。列线图风险预测模型的ROC曲线图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图3。

(2)模型校准度评价:测试集(图3A)中,经1 000次Bootstrap重抽样校正后的校准曲线(红色实线)与理想曲线高度重合,95%CI(灰色区域)完全覆盖理想曲线($\chi^2=5.11$, $P=0.16$),提示内部校准度良好;外部验证队列(图3B)中,校准后的曲线仍与理想曲线保持较高一致性,仅在中高概率区间存在轻微偏离($\chi^2=5.34$, $P=0.15$),证实模型在独立样本中未出现明显的系统性偏差,外部校准性能稳定可靠。

(3)模型临床适用性评价:DCA结果显示,经1 000次Bootstrap校正后,建模队列中,列线图风险预测模型在0.05~0.85的阈值概率区间内的净获益始终高于“全干预”和“不干预”两种极端策略,其中在0.10~0.70的中低阈值区间内优势尤为突出(图4A);外部验证队列中,

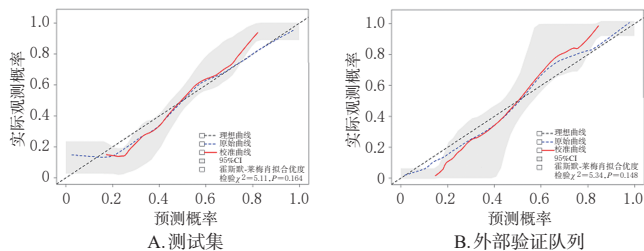


图3 列线图风险预测模型的校准曲线验证图

模型在0.05~0.78的阈值概率区间内仍保持稳定的净获益,且与内部验证结果高度一致(图4B)。该模型在较宽的临床决策阈值范围内均能提供优于常规策略的净获益,具有良好的临床适用性。

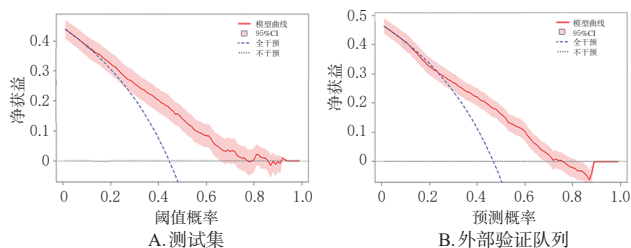


图4 列线图风险预测模型的临床决策曲线

2.4 列线图风险预测模型SHAP可解释性分析

SHAP摘要图结果显示,根据变量按重要性由上至下排序,性别、给药剂量、TbIL、年龄和AST为影响模型预测的前5个重要变量,而VitD与UA对模型的贡献度相对较弱。各变量的作用方向与强度分析如下:(1)给药剂量呈显著的线性贡献趋势,随着剂量水平升高,SHAP值由负向逐渐向正向偏移,提示低给药剂量与唑尼沙胺血药浓度不达标风险显著相关,而高给药剂量则对血药浓度达标具有正向保护作用。(2)性别表现出双向作用特征,SHAP值横跨正负区间,提示该变量可双向影响唑尼沙胺血药浓度不达标风险。(3)TbIL、年龄及AST的SHAP值大多集中于0附近;年龄与TbIL的SHAP值呈现双向分布趋势,随变量取值升高,SHAP值存在由负向转向正向的变化倾向,提示二者与结局间存在非线性关联。(4)VitD、UA的SHAP值均集中于0附近,对模型预测结果的贡献度较弱,未表现出明显的正向偏移趋势。SHAP摘要图见图5。

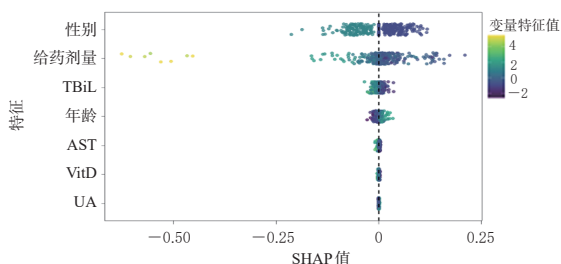


图5 SHAP摘要图

3 讨论

3.1 唑尼沙胺血药浓度不达标的影响因素分析

本研究基于945例中国癫痫患儿临床数据,经多步骤筛选,明确性别、年龄、给药剂量、AST、TbIL、UA、VitD为唑尼沙胺血药浓度不达标的独立影响因素,各因素通过调控药物代谢、排泄、分布等关键环节,共同影响血药浓度的稳定性。

年龄是儿童唑尼沙胺血药浓度波动的核心个体化影响因素,其本质源于儿童生长发育过程中肝肾功能、体液分布及机体清除系统的动态成熟变化^[9]。唑尼沙胺主要依赖肝脏细胞色素P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4)代谢,少量经肾脏原型排泄,而儿童CYP3A4酶活性存在显著年龄依赖性差异:婴幼儿酶系统尚未发育成熟,药物生物转化效率与年长儿童差异显著。同时,低龄儿童细胞外液占比高、脂肪储备少,会增大唑尼沙胺(水溶性药物)的表观分布容积,加快药物消除。既往研究证实,低龄患儿药物清除速率远高于年长儿童,即便采用体重标准化给药,仍易出现血药浓度低于治疗窗的问题^[10]。本研究进一步提示,年龄是儿童唑尼沙胺个体化给药方案制定的重要考量因素,需在临床给药过程中重点关注。

性别是修饰儿童唑尼沙胺代谢、加剧血药浓度个体差异的重要补充因素,也是本研究筛选出的唑尼沙胺血药浓度不达标的核心影响因素之一。成人研究已证实,性激素可双向调控CYP3A4酶活性,且男女体脂、体液分布、蛋白结合能力的差异,会直接改变唑尼沙胺代谢与分布特征^[11]。既往相关研究多局限于成人,缺乏儿童群体的针对性验证,而本研究覆盖学龄前至青春期早期癫痫患儿,经多重筛选证实,性别是影响患儿唑尼沙胺血药浓度达标的影响因素,且SHAP可解释性分析显示性别在所有影响变量中贡献度最高,具备明确的双向调控特征。结合前期研究分析,青春期患儿存在的微量性激素波动,可轻微调控CYP3A4酶活性;同时男女患儿体成分、血浆白蛋白水平的固有差异,可改变唑尼沙胺血浆蛋白结合率与组织分布效率,最终造成血药浓度显著分化,与本研究男女患儿血药浓度达标率存在明显差异的结果相印证^[12]。因此,性别可能并非直接调控药物代谢,而是通过内分泌和体成分差异,在年龄发育基础上进一步放大血药浓度个体差异,是儿童唑尼沙胺血药浓度不达标的重要个体化影响因素。

给药剂量是临床唯一可直接干预、精准调控血药浓度的核心外源性因素,直接决定体内药物负荷与稳态浓度。唑尼沙胺血药浓度呈典型剂量依赖性,体重校正日

剂量与血药谷浓度呈显著正相关,是维持有效治疗浓度的关键^[12]。剂量不足会导致体内药物蓄积不足,血药浓度低于治疗阈值,最终造成治疗失败;剂量过高则会引发药物过度蓄积,诱发不良反应。此外,给药频次与间隔可改变药物蓄积节律,影响浓度稳定性^[12]。本研究证实,给药剂量是血药浓度的核心影响因素,临床需重视剂量个体化,结合患儿年龄、性别及血药浓度监测结果优化给药方案。

肝肾功能状态是影响唑尼沙胺血药浓度稳定的重要脏器功能相关因素。唑尼沙胺为肝肾双通道清除药物,肝肾功能异常会直接打破血药浓度稳态^[13]。肝功能指标AST、TBiL异常,分别提示肝细胞损伤、肝脏代谢解毒功能下降,会抑制CYP3A4酶活性,减慢药物代谢,造成体内药物蓄积^[14]。肾功能指标UA升高提示肾小球滤过功能受损,可减少唑尼沙胺肾脏原型排泄量,导致血药浓度波动失控^[15]。本研究结果与既往结论一致,提示临床需重点监测肝肾功能异常患儿的血药浓度,及时优化给药方案,规避用药风险。

本研究创新性地将VitD纳入儿童唑尼沙胺血药浓度预测模型,为解释药物浓度个体差异提供了新方向。目前虽无针对性随机对照试验佐证二者直接关联,但现有研究可支撑相关作用机制:VitD可特异性调控CYP3A4酶的表达与活性,进而影响唑尼沙胺代谢过程^[16]。高VitD水平可激活CYP3A4酶,加速药物代谢、降低血药浓度,影响治疗效果;VitD缺乏则会抑制酶活性,造成药物蓄积,增加不良反应风险^[17]。临床癫痫患儿普遍存在VitD缺乏,既往研究多关注抗癫痫药物对VitD的消耗,却忽视了VitD反向调控药物代谢的作用^[18]。同时,临床多药联用、感染炎症等状态,会进一步干扰VitD对唑尼沙胺的代谢调控效应^[19]。因此,纳入VitD变量可完善药物代谢调控体系,提升个体化用药精准性;临床优化唑尼沙胺给药方案时,需常规评估并适当纠正患儿VitD水平,稳定血药浓度,提升治疗达标率。

3.2 唑尼沙胺血药浓度不达标列线图风险预测模型分析

目前国内外对唑尼沙胺的研究多集中于群体药代动力学分析,针对儿童患者构建血药浓度达标风险的可视化预测模型仍较为缺乏^[20-21]。传统群体药代动力学模型基于预设数学结构,虽具有一定生理可解释性,但在处理复杂非线性关系和未知变量交互作用方面存在局限,难以满足儿童唑尼沙胺个体化治疗需求^[22]。机器学习模型无需预设模型假设即可直接挖掘数据内部规律,预测精度更优,但目前在唑尼沙胺领域的应用较少;

且现有患儿抗癫痫药物预测模型多以丙戊酸钠、左乙拉西坦等药物为研究对象,针对唑尼沙胺的儿童专属模型尚未见报道^[23-25]。

本研究采用Lasso回归联合随机森林的双模型筛选策略,既利用Lasso回归实现变量压缩与多重共线性控制,剔除冗余变量,又通过随机森林评估变量重要性,提升模型稳定性与解释性,构建的列线图风险预测模型具有直观、易用、临床可推广的特点。模型验证结果显示,测试集与外部验证队列的校正AUC分别为0.799和0.762,校准曲线贴近理想曲线,拟合优度良好;DCA显示模型在0.05~0.85的临床风险阈值范围内,标准化净获益均优于“全干预”和“不干预”2种极端策略。这提示模型具有良好的区分度、校准度及临床适用性。该模型实现了“事前预判、提前干预”,可为儿童唑尼沙胺个体化给药方案的优化提供有效指导。

3.3 研究局限性

本研究存在以下局限:(1)受临床常规检测条件限制,本研究未纳入相关药物代谢基因多态性指标,后续可联合遗传指标构建更精准的预测模型。(2)本研究的建模与验证数据均来自单一医疗中心,缺乏不同地域、种族、经济水平地区的儿童数据,模型普适性有待进一步验证。(3)本研究仅以唑尼沙胺血药浓度达标状态为研究终点,未关联癫痫控制效果、不良反应发生率等临床结局,模型临床价值仍需进一步验证。(4)本研究未系统评估服药依从性、癫痫类型等潜在混杂因素,上述因素仍可能对结果产生轻微干扰。

综上,本研究构建的唑尼沙胺血药浓度不达标的列线图风险预测模型具有稳定的预测效能,临床可结合患儿的性别、年龄、给药剂量、肝肾功能及VitD水平,快速评估其血药浓度不达标的风险,并及时调整给药方案。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lacey A S, Jones C B, Weir C J, et al. Educational attainment of children with self-limited epilepsy with Centro-Temporal spikes (SELECTS), other epilepsies, and without epilepsy: a retrospective cohort study[J]. *Seizure Eur J Epilepsy*, 2026, 134: 134-138.
- [2] Wu C B, Yao P S, Su L C, et al. Two cases of psychiatric symptoms associated with zonisamide antiepileptic treatment[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2026, 24 (1): 202-206.
- [3] Krayem M, van der Goten M, Strzelczyk A, et al. Clinical reliability and concordance of drug-drug interaction tools as clinical decision support systems in patients with epi-

- lepsy[J]. *Seizure Eur J Epilepsy*, 2026, 136: 31-39.
- [4] 李欣恬, 张冬婕, 杨莉, 等. 北京某三甲医院6 537例7种新型抗癫痫药物血药浓度监测与分析[J]. *医药导报*, 2024, 43(12): 2026-2032.
- [5] Feng R, Chen J J, Wang S L, et al. A nomogram for preeclampsia risk prediction in the first trimester: a nested case-control study[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2026, 45(1): 2616548.
- [6] Jones K E A, Howells R, Mallick A A, et al. NICE guideline review: epilepsies in children, young people and adults NG217[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2023, 108(6): 416-421.
- [7] Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, et al. TDM in psychiatry and neurology: a comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians[J]. *World J Biol Psychia*, 2018, 19(3): 162-174.
- [8] Schober P, Boer C, Schwarte L A. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation[J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(5): 1763-1768.
- [9] Wang P, Ketter A. Pharmacokinetics of mood stabilizers and new anticonvulsants[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2025, 36(1): 44-66.
- [10] Wallander K M, Ohman I, Dahlin M. Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy[J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(6): 362-370.
- [11] Qiu X W, Dai Q, Sun F J, et al. Population pharmacokinetics of zonisamide after oral administration in healthy Chinese volunteers[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(5): 362-368.
- [12] Silva R, Colom H, Almeida A, et al. A new population pharmacokinetic model for dosing optimization of zonisamide in patients with refractory epilepsy[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, 207: 107023.
- [13] Coelho R, Rodrigues S, Gaspar R, et al. Zonisamide-induced acute-on-chronic liver failure: first report[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(3): 266.
- [14] Dönmezdil N, Tunik S, Aşır F, et al. Investigation of the efficacy of zonisamide in alcohol induced hepatotoxicity [J]. *J Drug Delivery Ther*, 2024, 14(5): 64-67.
- [15] Itoi T, Akashi N, Shimizu Y, et al. Distal renal tubular acidosis and lethargy associated with zonisamide treatment in a dog with idiopathic epilepsy[J]. *Vet Med Sci*, 2022, 8(6): 2256-2260.
- [16] Ben-Eltriki M, Gayle E J, Paras J M, et al. Vitamin D in melanoma: potential role of cytochrome P450 enzymes[J]. *Life(Basel)*, 2024, 14(4): 510.
- [17] Chaudhuri J R, Mridula K R, Rathnakishore C, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D deficiency in pediatric epileptic patients[J]. *Iran J Child Neurol*, 2017, 11(2): 48-56.
- [18] Prytuła A, Cransberg K, Raes A. CYP3A4 is a crosslink between vitamin D and calcineurin inhibitors in solid organ transplant recipients: implications for bone health [J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(6): 481-487.
- [19] Cheng Z Z, Zuo J Y, Peng X T, et al. Causal relationships between epilepsy, anti-epileptic drugs, and serum vitamin D and vitamin D binding protein: a bidirectional and drug target Mendelian randomization study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(12): e70183.
- [20] Okada Y, Seo T, Ishitsu T, et al. Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(4): 540-543.
- [21] 戴青, 陈勇川, 邱学文, 等. HPLC法研究唑尼沙胺分散片在中国健康志愿者的药动学[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(1): 1-4.
- [22] Huang W T, Wang Z Z, Xia H, et al. Model-informed precision dosing of paroxetine to optimize individualized therapy in patients with mental disorders[J]. *J Affect Disord*, 2026, 402: 121168.
- [23] Zhang Y, Yang X E, Sun L, et al. Based a machine learning approach to investigate the factors influencing nirmatrelvir/ritonavir exposure in human plasma: a multicenter, observational study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2026, 16: 1744619.
- [24] Cui L Q, Zhu M, Wang T L, et al. Clinical prediction of sodium valproate-induced movement disorders in hospitalized patients: a nomogram-based model using real-world data[J]. *Int J Clin Pharm*, 2025, 47(6): 1841-1851.
- [25] Chusiri S, Vamananda J, Rungkitwattanukul D, et al. Levetiracetam dosing in critically ill patients receiving prolonged intermittent renal replacement therapy[J]. *J Crit Care*, 2026, 91: 155246.

(收稿日期: 2026-03-23 修回日期: 2026-07-06)

(本文责编: 舒安琴)