模型引导的阿立哌唑精准用药在中国精神分裂症患者的临床实践

曾淑燕[1,2]，黄婉婷[1,2]，夏慧[1,2]，郭徵豪[1,2]，黄善情[1,3]，尚德为[1,3*]（1.广州医科大学附属脑科医院，广东 广州 510000；2.广州医科大学药学院，广东 广州 510000；3.广东省神经科学疾病研究重点实验室、神经致病基因和离子通道病教育部重点实验室，广东 广州 510000）

摘要：目的 基于真实世界数据反向验证群体药代动力学（Population pharmacokinetics，PPK）模型的新路径，以阿立哌唑治疗精神分裂症为例，探索模型引导的精准用药（Model-informed precision dosing，MIPD）临床应用的新方法及可行性。**方法** 回顾性纳入某三甲专科医院101例精神分裂症患者（1 178个血药浓度点），利用PubMed、Web of Science、中国国家知识基础设施（China National Knowledge Infrastructure，CNKI）检索已发表的阿立哌唑PPK模型，通过拟合优度法（R^2）和预测误差检验（PE、RPE%）对候选模型进行评价，评估已发表的PPK模型的预测性能，筛选得到符合血药浓度数据特征的模型。基于该PPK模型，应用蒙特卡洛模拟法仿真不同用药方案下阿立哌唑的稳态血药浓度范围，探索个体化用药。**结果** 本研究共收集到3篇已发表的阿立哌唑的PPK模型。通过拟合优度法、预测误差检验发现，模型3最终模型的预测能力最佳。基于模型3采用蒙特卡洛模拟不同给药方案后的结果表明，10 mg qd、20 mg qd、30 mg qd方案下，相同体重患者的血药浓度：IM>EM>UM，相同*CYP2D6*代谢型患者的血药浓度：30 kg>50 kg>70 kg>90 kg>110 kg。**结论** 通过真实世界数据的验证，在模型预测性能较为理想的情况下，能够直接将筛选得到的模型应用于临床实践指导个体化用药，实现模型引导的精准用药。

关键词：模型引导的精准用药；阿立哌唑；精神分裂症；群体药动学模型；蒙特卡洛模拟
中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）04-0299-09
Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.04.009

Model-informed Precision Dosing of Aripiprazole in Chinese Patients With Schizophrenia in Clinical Practice

ZENG Shuyan[1,2], HUANG Wanting[1,2], XIA Hui[1,2], GUO Zhihao[1,2], HUANG Shanqing[1,3], SHANG Dewei[1,3*] (1. *The Affiliated Brain Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510000, *China*; 2. *School of Pharmacy, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510000, *China*; 3. *Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510000, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a new pathway for the external validation of population pharmacokinetics (PPK) models based on real-world data, using aripiprazole in the treatment of schizophrenia as an example, and to explore a novel strategy for the clinical application of model-informed precision dosing (MIPD) and its feasibility. **METHODS** A total of 101 patients with schizophrenia (1 178 blood drug concentration samples) were retrospectively enrolled at a class Ⅲ Grade A specialized hospital. Published PPK models of aripiprazole were identified by searching PubMed, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI). Candidate models were evaluated using goodness-of-fit (R^2) prediction error tests (PE, RPE%) to assess their predictive performance, and the model consistent with the characteristics of the blood concentration data was screened. Based on the selected PPK model, Monte Carlo simulation was performed to predict the steady-state plasma concentration of aripiprazole under different dosing regimens for individualized medication. **RESULTS** Three published PPK models of aripiprazole were included in this study. Goodness-of-fit and prediction error analyses showed that Model 3 had the best predictive performance. Based on Monte Carlo simulations with Model 3, plasma concentrations under 10 mg qd, 20 mg qd, and 30 mg qd regimens were ranked as IM > EM > UM in patients with the same body weight. For patients with the same *CYP2D6* metabolic phenotype, plasma concentrations decreased with increasing body weight: 30 kg > 50 kg > 70 kg > 90 kg > 110 kg. **CONCLUSION** After validation with real-world data, the screened model with satisfactory predictive performance can be directly used in clinical practice to guide individualized medication and achieve model-informed precision dosing.

KEYWORDS: model-informed precision dosing; aripiprazole; schizophrenia; population pharmacokinetic model; Monte Carlo simulation

基金项目：广东省医院药学研究基金（2023A29）；广州地区临床高新、重大和特色技术项目（2023C-TS22）；广州市医学重点学科（2025-2027年）

作者简介：曾淑燕，硕士研究生，研究方向：临床药学　　*通信作者：尚德为，主任药师，研究方向：临床药学、群体药代动力学，E-mail：shang_dewei@163.com

模型引导的精准用药（Model-informed precision dosing，MIPD）以数学建模与模拟技术为基础，通过整合药代动力学/药效学（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics，PK/PD）模型、患者个体特征及治疗药物监测（Therapeutic drug monitoring，TDM）数据实现个体化剂量优化，是制定个体化用药方案的新方法[1]。根据专家共识，MIPD包括数据收集、模型构建、模型评价和实施应用四大环节，是一个循环往复并不断优化的过程[2]。

群体药代动力学（Population pharmacokinetics，PPK）以及群体PK/PD是MIPD目前应用最为广泛和成熟的方法[3]。此前，已有大量的PPK模型研究针对不同年龄与疾病、特殊人群等实现了模型构建和内部评价，但仍缺乏从模型外推到临床应用的有效数据和方法的支撑。

正向建模耗费的时间往往比反向用真实世界数据集验证已有模型要更长，且正向建模得到的模型大多只进行了内部评价，未经外部评价的模型不能直接应用于临床实践。建模数据集的内部有效性高、外部有效性较差，而真实世界数据集包含了诸多混杂因素，具有较高的外部有效性。目前，国内的MIPD面临从模型到临床的瓶颈，常规的正向建模到临床应用路径存在耗时长、普适性不足等缺陷，本研究提出使用真实世界数据反向验证模型的方法，旨在构建模型引导的精准用药新路径。

精神分裂症（Schizophrenia，SCZ）表现为感知、思维、情感、行为等多方面的障碍和精神活动的不协调，高致残风险、高复发、低治愈率增加了患者和社会的疾病负担[4,5]。2002年，新型非典型抗精神病药物阿立哌唑（Aripiprazole，ARI）经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，适用于治疗精神分裂症、与双相情感障碍I相关的躁狂和混合发作的急性治疗以及重度抑郁障碍的辅助治疗[6,7]。ARI在体内经生物转化生成活性代谢物脱氢阿立哌唑（Dehydroaripiprazole，DARI）[8]。

本研究旨在通过使用真实世界数据反向验证模型的方法，对目前已发表的阿立哌唑PPK模型进行适用性考察，筛选出最适合使用的PPK模型，并在该模型基础上探究个体化用药方案。本研究将探究模型引导的精准用药新路径，以期为国内精神分裂症患者运用ARI个体化给药模型、实现精准用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象与纳排标准

本研究以某院2023年6月1日~2024年6月1日期间使用阿立哌唑治疗的精神分裂症患者为研究对象。纳入标准：（1）住院患者；（2）根据《国际疾病分类》第十版（International Classification of Diseases，tenth edition，ICD-10）诊断为精神分裂症的患者；（3）口服阿立哌唑并监测血清药物浓度的患者；（4）可获取不同给药剂量下的1个或多个血药浓度值；（5）给药方案明确。排除标准：（1）依从性不佳的患者；（2）血药浓度值为0或超出定量范围（包括定量下限、定量上限）；（3）人口统计学信息不全的患者。本研究方案已通过该院伦理委员会审核批准，伦理批件号：（2021）第（027）号。

1.2 临床资料收集

收集患者的年龄、性别、体重、身高、给药时间、给药剂量、给药间隔、给药天数、采血时间、阿立哌唑血药浓度值、脱氢阿立哌唑血药浓度值等临床资料。ARI和DARI的血药浓度采用该院已建立的高效液相色谱-串联质谱方法进行测定[9]。

1.3 文献模型检索

截至2024年6月，使用以下关键词组合在PubMed、Web of Science、中国国家知识基础设施（China National Knowledge Infrastructure，CNKI）数据库中检索有关阿立哌唑PPK研究的文献：（1）阿立哌唑&非线性混合效应模型/NONMEM；（2）Aripiprazole & nonlinear mixed effects modeling/NONMEM；（3）阿立哌唑&群体药代动力学；（4）Aripiprazole & population pharmacokinetics。

文献纳入标准：（1）研究类型为阿立哌唑PPK研究；（2）阿立哌唑的给药途径为口服给药；（3）研究结果包含详细的PPK模型及药动学参数。排除标准：基于已发表PPK模型的综述类论文。

1.4 PPK模型评价

基于拟合优度法和预测误差检验对阿立哌唑PPK模型进行外部评价，考察其适用性。根据该院患者用药信息编写数据文件，根据提取的模型结构与参数编写控制文件。锁定PPK模型关键参数，不输入协变量，利用NONMEM（Version7.3.0，ICON Development Solutions，MD，USA）进行模型仿真，获得预测浓度值，利用GraphPad Prism（Version 10.1.2）进行数据处理与绘图。通过对不同模型的拟合程度、偏差程度进行综合评价，筛选出适合该院患者的阿立哌唑PPK模型。

拟合优度法通过观察数据点在群体预测浓度-观测浓度（Population Predicted Concentration-Dependent Variable，PRED-DV）散点图中的分布情况及R^2，比较模型预测浓度和真实世界-观测浓度，评价模型的拟合程度。

预测误差检验根据下列公式计算模型的预测误差（Prediction Error，PE），见公式1、相对预测误差（Relative Prediction Error，RPE），见公式2，根据计算结果，对PE作频数分布图，对PE、RPE%作箱线图。

$$PE = PRED_i - DV_i \quad \text{公式1}$$

$$RPE\% = \left(\frac{PRED_i - DV_i}{DV_i}\right) \times 100\% \quad \text{公式2}$$

$PRED_i$：第i个患者的血药浓度预测值；DV_i：第i个患者的血药浓度实测值。

1.5 模拟试验

经过外部评价，得到最适合该院数据的PPK模型。基于该PPK模型，解构并还原其协变量模型及校正公式，通过仿真试验研究模型的预测浓度与治疗窗，判断基于不同体重及*CYP2D6*代谢型的ARI推荐用药方案。

*CYP2D6*代谢型讨论正常代谢型（Extensive Metabolizer，EM）、中等代谢型（Intermediated Metabolizer，IM）、超快代谢型（Ultra-rapid Metabolizer，UM）3种代谢类型，体重分层为30、50、70、90、110 kg。

ARI的药代动力学特征使其具有每日1次（qd）给药的优势，模拟试验的给药方案包括：10 mg qd、20 mg qd、30 mg qd，每日早晨8:00给药。

表1 患者人口统计学资料

参数	$n/\bar{x}\pm s$	中位数	范围
患者人数	101	-	-
性别（男性/女性）	51/50	-	-
年龄/岁	44.31±20.96	50	12~75
身高/cm	163.27±8.34	163	140~182
体重/kg	63.50±14.93	62	37.8~115.0
ARI血药浓度值/ng·mL^{-1}	657/214.13±140.24	177.89	14.73~799.83
DARI血药浓度值/ng·mL^{-1}	521/89.28±59.66	73.22	5.52~349.61

注："-"表示无此项内容。

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究纳入了101例服用阿立哌唑的患者，男性51名，女性50名，共计1 178个血药浓度点，患者的人口统计学资料及血药浓度信息见表1。

2.2 阿立哌唑PPK模型信息

共纳入3个模型进行外部评价（见图1），包含韩国、荷兰、中国等国家的单中心或多中心研究[10-12]。模型1~3分别命名为M1、M2、M3。表2汇总了所有候选模型的提取信息，其中M1、M2均能提取基础模型参数和最终模型参数，M3仅有最终模型参数。

2.3 PPK模型评价

2.3.1 拟合优度法 预测ARI、DARI、ARI+DARI浓度方面，M1、M2的基础模型数据点与其最终模型在$y=x$直线附近的分布趋势大体相同；所有模型中，M3-Final Model拟合程度最佳。

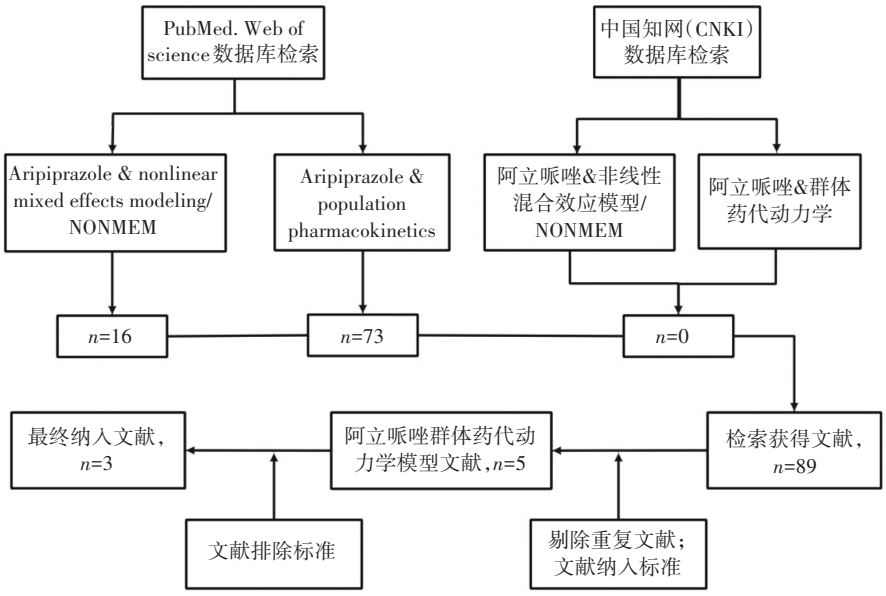


图1 文献模型检索与筛选流程图

表2　阿立哌唑群体药动学模型研究汇总

模型名称	国家（单中心/多中心）	病例数	房室模型	协变量	软件（算法）	药代动力学参数（Omega）
M1-Base Model[10]	韩国（多中心）	80	一室开放模型	CL：*CYP2D6*基因多态性	NONMEM（FOCE）	Ka=1.06 h^{-1} CL/F=2.37 L·h^{-1}（0.143） Vd/F=192 L（0.0982） $CL_{(m)}/F_m$=7.90 L·h^{-1}（0.116） $Vd_{(m)}/F_m$=950 L
M1-Final Model[10]						Ka=1.06 h^{-1} CL/F=3.15 L·h^{-1}（0.093） Vd/F=193 L（0.1） $CL_{(m)}/F_m$=8.02 L·h^{-1}（0.113） $Vd_{(m)}/F_m$=587 L
M2-Base Model[11]	荷兰（多中心）	23	单室模型	CL：白蛋白、体重指数	NONMEM	Ka=2.28 h^{-1} CL/F=4.15 L·h^{-1}（0.2052） Vd/F=210 L（1.0774） $CL_{(m)}/F_m$=12.1 L·h^{-1}（0.198） $Vd_{(m)}/F_m$=23.4 L
M2-Final Model[11]						Ka=1.72 h^{-1} CL/F=4.41 L·h^{-1}（0.0992） Vd/F=196 L（0.7379） $CL_{(m)}/F_m$=12.2 L·h^{-1}（0.2079） $Vd_{(m)}/F_m$=22.6 L
M3-Final Model[12]	中国（单中心）	84	两个单室串联模型	CL：体重和*CYP2D6*基因型	Phoenix® NLME（FOCE ELS）	Ka=1.06 h^{-1} CL/F=3.06 L·h^{-1}（0.0146） Vd/F=219.91 L（0.6398） $CL_{(m)}/F_m$=8.86 L·h^{-1}（0.0234） $Vd_{(m)}/F_m$=423.78 L

2.3.2　预测误差检验　预测ARI浓度如图5（A）所示，M3-Final Model预测误差在x=0的集中程度显著高于M1、M2；如图6（A）、（B）所示，PE、RPE%箱线图中，M3-Final Model箱体中线在所有模型中最接近0、箱体最窄。综上，M3-Final Model预测ARI浓度的性能最佳。

预测DARI浓度如5（B）所示，M2-Final Model在x=0的集中程度最高，绝对偏差最小。如图6（A）所示，PE箱线图中，M2-Final Model箱体中线最接近0、箱体最窄；如图6（B）所示，RPE%箱线图中，M3-Final Model箱体中线最接近0、箱体最窄。

预测ARI+DARI浓度如图5（C）所示，M3-Final Model的预测误差在x=0的集中程度最高，绝对偏差最小。如图6（A）所示，PE箱线图中，M3-Final Model箱体中线最接近0；M2-Final Model箱体宽度最窄。如图6（B）所示，RPE%箱线图中，M3-Final Model箱体中线最接近0、箱体最窄。

PE箱体中线越接近0说明预测值的绝对偏差越小；PE箱体宽度越窄说明其预测值的绝对偏差波动范围越小、预测值越稳定。RPE%箱体最窄且最接近0表明其预测值的相对误差最小，在高浓度和低浓度区间均具有较好的预测性能。

对于绝对误差严格受限的场景（如治疗窗狭窄、毒性反应剧烈），M2-Final Model更优；对于相对误差严格受限的场景（如患者血药浓度异质性大），M3-Final Model更适用。ARI+DARI的治疗窗为150~500 ng·mL^{-1}[13]，实验室警戒浓度为1 000 ng·mL^{-1}[13]，血药浓度的范围跨度大，因此，M3-Final Model预测DARI、ARI+DARI浓度的性能最佳。

2.4　模拟试验结果

M3-Final Model显示体重及*CYP2D6*基因型是影响ARI体内清除率、表观分布容积的重要协变量。ARI+DARI治疗窗为150~500 ng·mL^{-1}，实验室警戒浓度为1 000 ng·mL^{-1}，本研究仿真模拟得到患者服药后第15、30、45天的ARI+DARI血药浓度值并求平均值，设定ARI+DARI血药浓度值的最佳目标范围为250~350 ng·mL^{-1}[14]。

由表4可知，10 mg qd、20 mg qd、30 mg qd方案

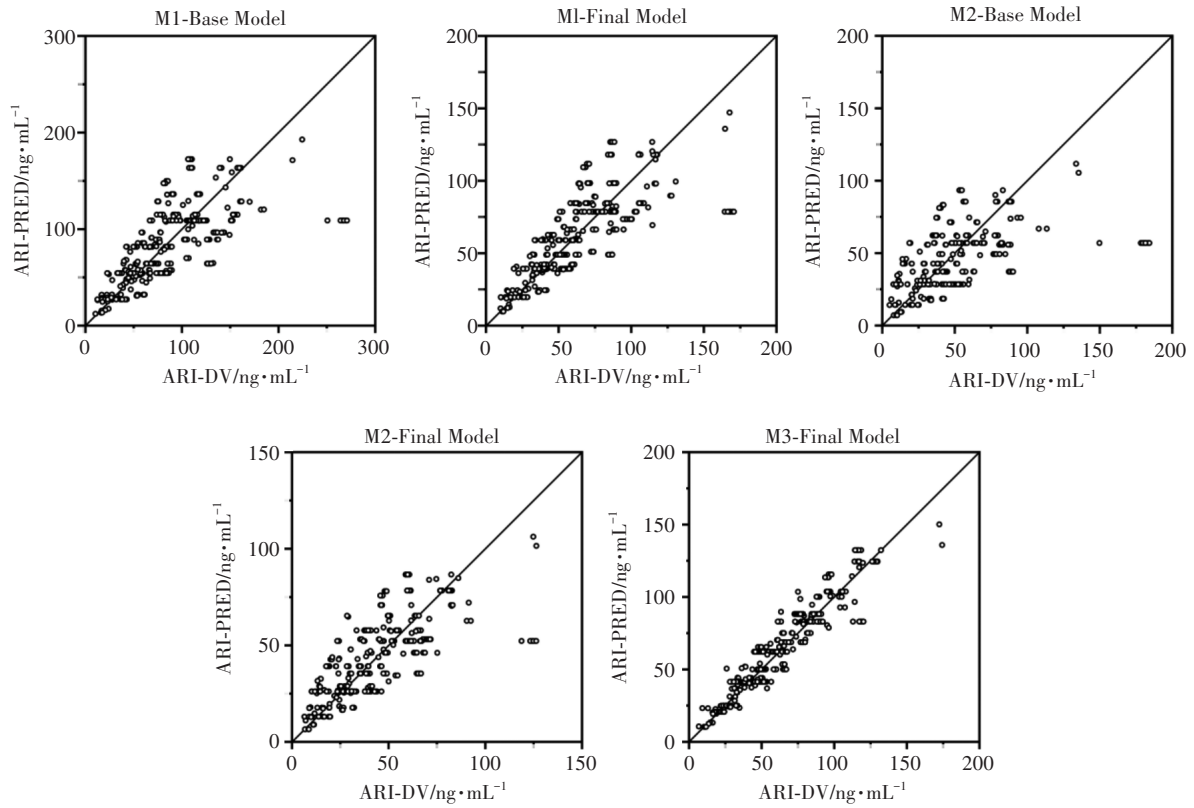


图2 PPK模型预测的ARI浓度PRED-DV散点图

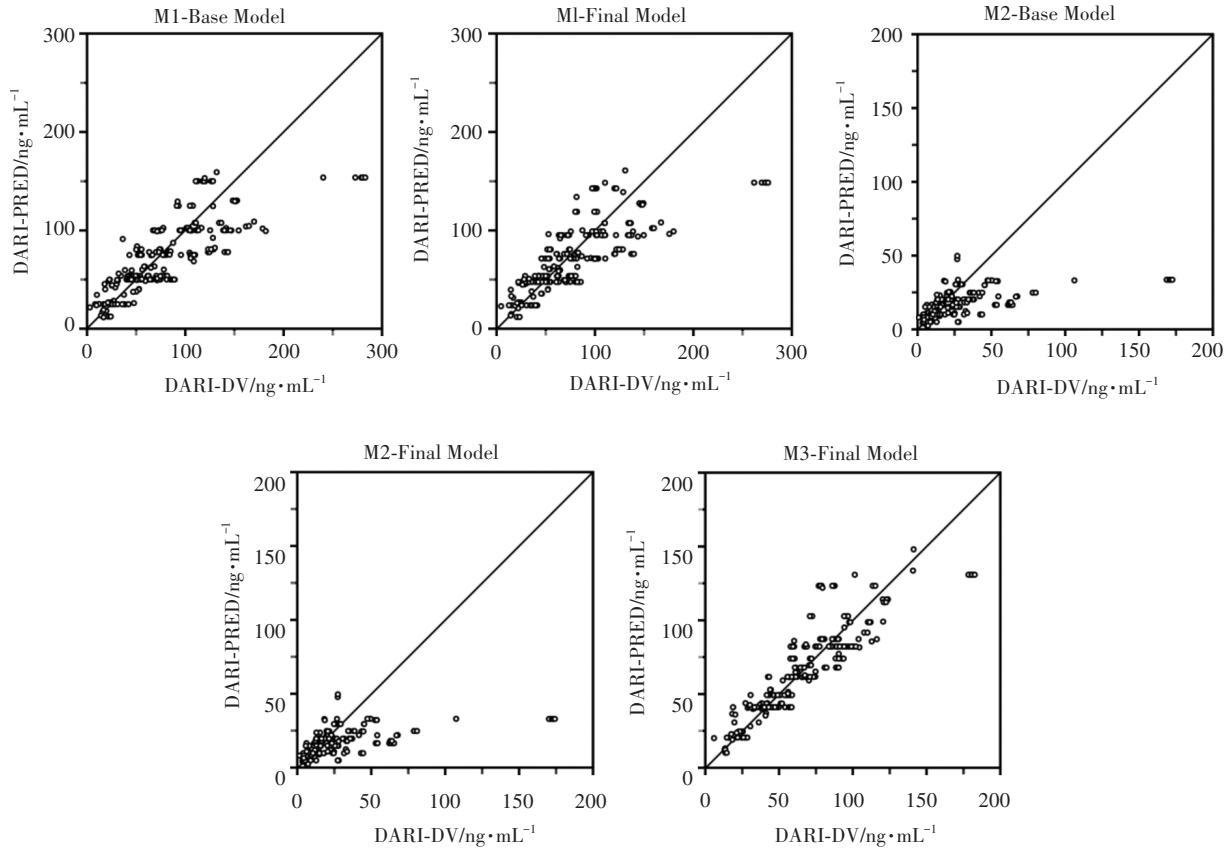


图3 PPK模型预测的DARI浓度PRED-DV散点图

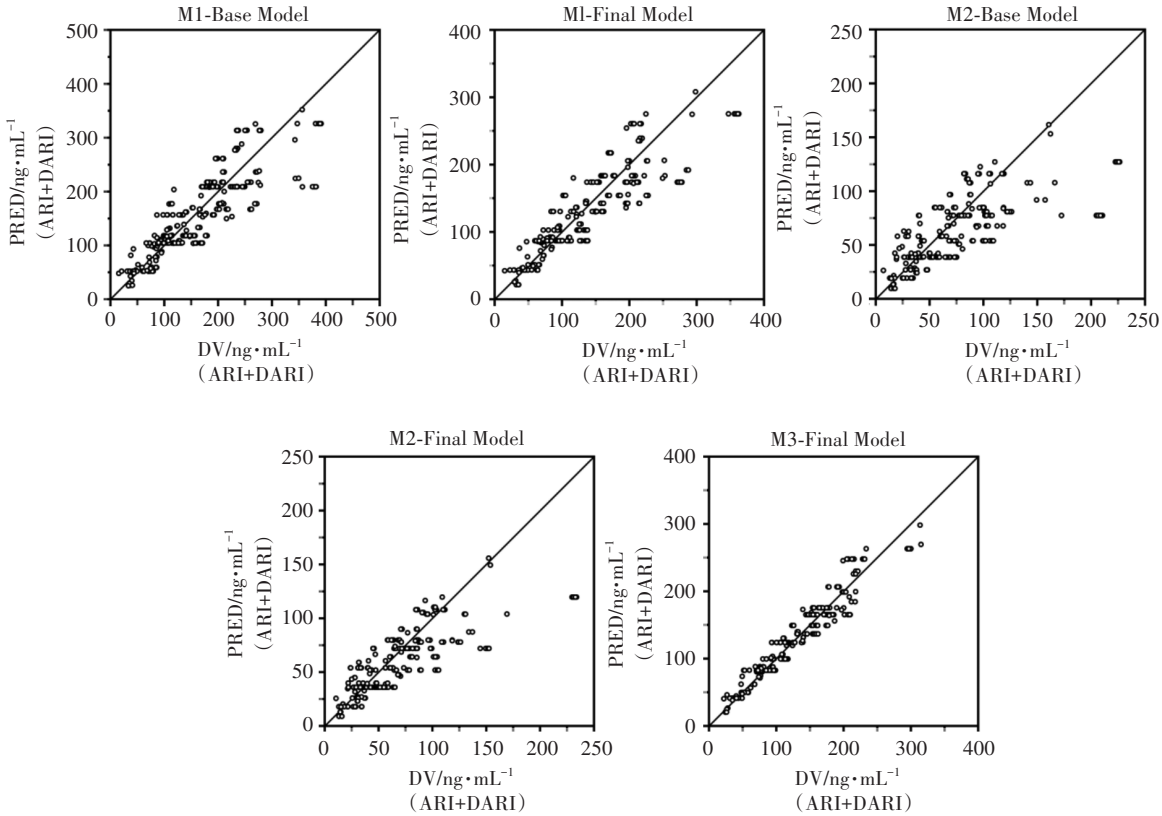
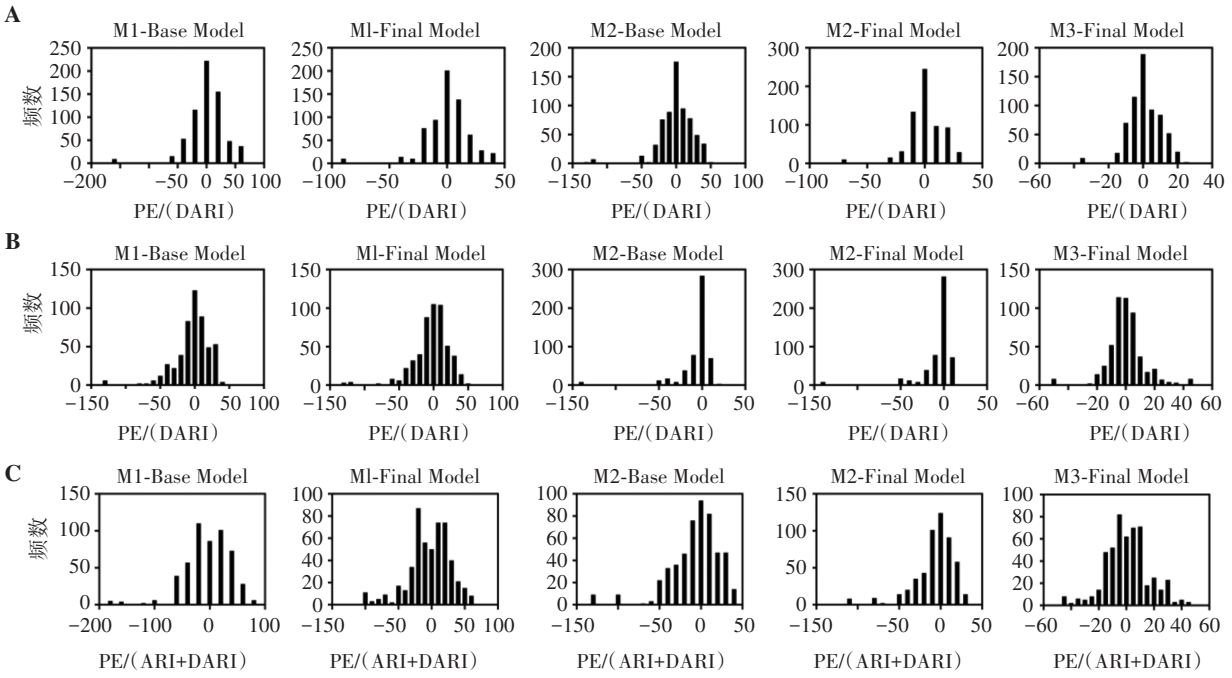


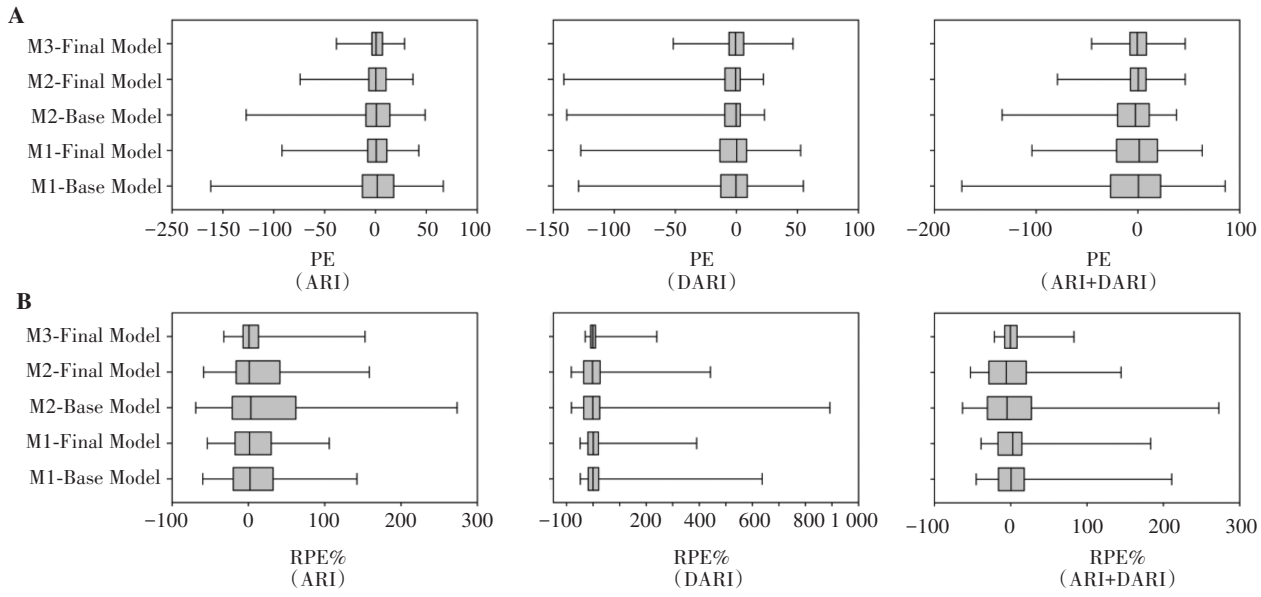
图4　PPK模型预测的ARI+DARI浓度PRED-DV散点图



注：A.预测ARI浓度；B.预测DARI浓度；C.预测ARI+DARI浓度。

图5　PE频数分布图

下，相同体重患者的血药浓度：IM>EM>UM，相同*CYP2D6*代谢型患者的血药浓度：30 kg>50 kg>70 kg>90 kg>110 kg。如图7（A）所示，10 mg qd方案下，只有*CYP2D6*代谢型为EM、IM且体重为30 kg的患者血药浓度值大于最小有效浓度，其余患者均未达到治疗窗下限。如图7（B）所示，20 mg qd方案下，*CYP2D6*代谢型为EM、IM、UM且体重为30 kg和代谢型为IM且体重为50 kg的患者血药浓度值达到



注：A.PPK模型预测ARI、DARI、ARI+DARI的PE箱线图；B.PPK模型预测ARI、DARI、ARI+DARI的RPE箱线图。

图6　PE、RPE箱线图

表3　PPK模型预测ARI、DARI、ARI+DARI浓度的拟合参数

模型	R^2（ARI）	R^2（DARI）	R^2（ARI+DARI）
M1-Base Model	0.497 9	0.661 6	0.723 3
M2-Base Model	0.303 0	0.299 5	0.495 8
M1-Final Model	0.613 9	0.637 7	0.768 3
M2-Final Model	0.536 0	0.295 6	0.601 2
M3-Final Model	0.900 1	0.824 0	0.926 1

表4　基于不同体重和CYP2D6代谢型3种方案下的仿真稳态浓度平均值

给药方案	CYP2D6代谢型	体重/kg 30	50	70	90	110
10 mg qd	EM	154.48	106.63	82.39	67.49	57.29
	IM	175.19	122.98	96.06	79.33	67.79
	UM	141.73	96.81	74.29	60.53	51.15
20 mg qd	EM	308.97	213.25	164.78	134.97	114.59
	IM	350.38	245.97	192.12	158.65	135.59
	UM	283.46	193.62	148.58	121.06	102.31
30 mg qd	EM	463.44	319.88	247.17	202.46	171.88
	IM	525.58	368.95	288.18	237.98	203.38
	UM	425.18	290.42	222.87	181.59	153.46

最佳范围。如图7（C）所示，30 mg qd方案下，血药浓度值达到最佳范围的情况为：（1）*CYP2D6*代谢型为EM、IM、UM且体重为50 kg；（2）*CYP2D6*代谢型为EM、IM且体重为70 kg；（3）*CYP2D6*代谢型为IM且体重为90 kg。

综上，基于不同体重和*CYP2D6*代谢型的ARI推荐给药方案参见表5。

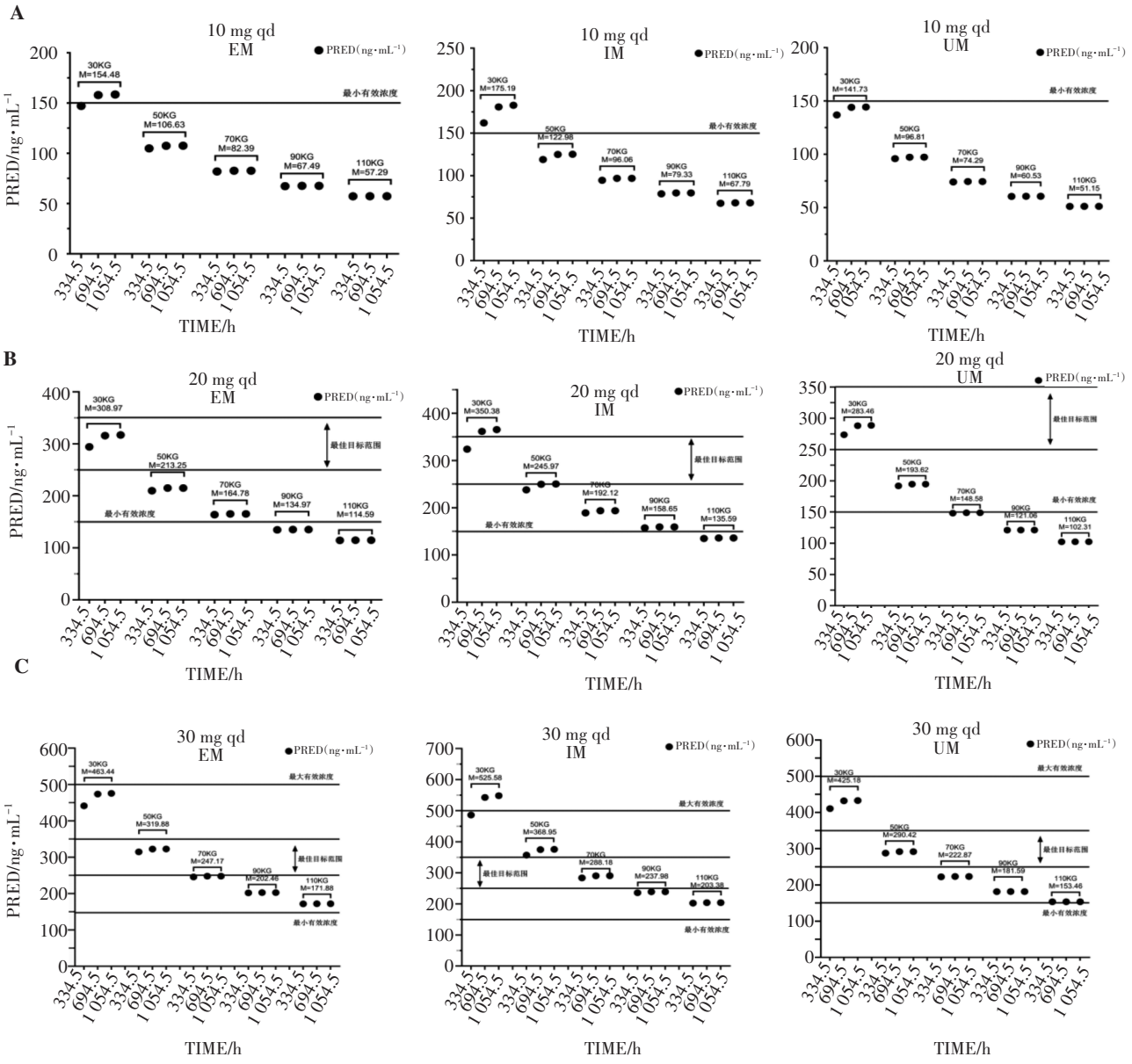
3　讨论

本研究使用广州市某三级甲等专科医院101位使用阿立哌唑治疗的中国精神分裂症患者的1 178个血药浓度点，对目前已发表的阿立哌唑PPK模型进行了外推能力的检验并探索模型引导的精准用药应用于临床实践的新路径。研究结果显示，来自中国的1项单中心研究建立的模型，具有最佳的预测性能（R^2=0.926 1），能够用于该院的临床实践[12]。

3.1　M3-Final Model预测性能最佳的潜在原因

PPK模型外部评价预测性能的差异主要源于两方面：模型开发阶段的固有缺陷（如过拟合、开发队列样本量不足）以及人群（如种族、遗传差异）与临床实践的异质性。本研究中M2预测性能相对较差，很可能与其建模样本量过小（n=23）有关，该样本量显著低于M1（n=80）和M3（n=84）。样本量有限通常难以充分捕捉和解释目标人群的生理与遗传变异特征，从而限制了模型的外推能力。而M3-Final Model展现出最佳的预测性能，其优势在于模型结构与关键参数和中国人群的生理和遗传特征高度契合。

值得注意的是，阿立哌唑的清除率呈现明显的种族差异，主要源于*CYP2D6*酶活性的遗传多态性。已有研究表明，亚洲人群因*CYP2D6**10等位基因高频导致其IM表型比例全球最高，其酶活性仅为欧洲EM的30%~50%，导致亚洲人群代谢能力低于欧洲人群[15]。中国（M3）和韩国（M1）模型的CL/F接近（3.06~3.15 L·h^{-1}），且显著低于荷兰（M2）模型（4.41 L·h^{-1}），这符合亚洲人群对阿立哌唑的代谢速



注：A.10 mg qd用药方案；B.20 mg qd用药方案；C.30 mg qd用药方案。

图7　不同用药方案下的不同体重和CYP2D6代谢型的模拟仿真试验结果

表5　基于不同体重和CYP2D6代谢型的ARI推荐给药方案

*CYP2D6*代谢型	体重/kg		
	30	50	70
EM	20 mg qd	30 mg qd	30 mg qd
IM	20 mg qd	30 mg qd	30 mg qd
UM	20 mg qd	30 mg qd	30 mg qd

率低于欧洲人群的普遍认知。结合遗传药理学背景及模型参数，M3-Final Model更准确反映了中国患者的代谢特征，由此展现出了最佳的预测性能。

3.2　M3-Final Model的个体化用药探索与临床实践

基于M3-Final Model探索阿立哌唑在治疗中国精神分裂症患者的个体化用药。根据神经精神药理学与药物精神病学协会于2017年版更新指南中指出，推荐对服用ARI的患者进行TDM，ARI与DARI有效血药浓度之和为150~500 ng·mL^{-1}[4]。然而，2022年Hart等发表的系统评价与Meta分析[14]为阿立哌唑的TDM提供了当前最高等级的证据。该研究通过对大量数据的分析，明确推荐阿立哌唑活性部分（ARI+DARI）的治疗参考范围应为180~380 ng·mL^{-1}（95%*CI*=191~238 ng·mL^{-1}）。辛莹莹等的研究[16]中采用150~500 ng·mL^{-1}为目标靶值界限，达标率大于85%，超出上限的概率小于10%。结合本研究的模型预测特性与临床优化目标，本研究设定ARI+DARI血药浓度值的最佳目标范围为250~350 ng·mL^{-1}。

经蒙特卡洛法模拟研究发现，10 mg qd、20 mg qd、30 mg qd方案下，相同体重患者的血药浓度：IM>EM>UM，相同*CYP2D6*代谢型患者的血药浓度：30 kg>50 kg>70 kg>90 kg>110 kg。根据表5，可发现同一体重与不同*CYP2D6*代谢型组合的患者推荐用药方案相同。结合真实临床实践中基因检测普及与实践有限的现状，建议未知*CYP2D6*基因型时，初始用药方案推荐体重为30 kg的患者使用20 mg qd方案，体重为50 kg、70 kg的患者推荐使用30 mg qd方案。对于90 kg和110 kg的患者，即使采用药品说明书允许的最大日剂量30 mg，只有*CYP2D6*代谢型为IM且体重为90 kg的患者血药浓度达到目标范围，这提示对于高体重患者，传统的qd方案可能不是最优选择，未来应探索其他策略（如每日2次给药或换用其他药物）。

3.3 *构建MIPD新路径*

M3-Final Model本身基于中国儿童数据建立，具有良好的内部有效性。本研究利用包含成人的真实世界外部数据对其进行评价，模型在混合年龄队列中仍表现出良好、稳健的预测性能，为其在儿童群体中的适用性提供了强有力的外部证据，同时为其外推应用于成人提供了直接的数据支持。模型外推具有重要的临床价值，能够直接验证现有模型，避免重复建模，缩短了PPK模型临床转化的时间[17]。

通过真实世界数据的验证，在模型预测性能较为理想的情况下，能够直接将筛选得到的模型应用于临床实践指导个体化用药，实现模型引导的精准用药。这对于尚未建立PPK模型的医院或研究中心而言，提供了一种能够快速、准确获得特定PPK模型参数的方法，且能够直接使用经过该方法验证的模型从而指导临床实践。特别是对于缺乏资源独立建模的基层医院，可快速应用已验证模型，实现“即装即用”已验证模型和精准化用药。

本研究采纳模型仿真和真实数据联合验证的方法，对目前已发表的阿立哌唑PPK模型进行了评价和筛选并探索个体化用药，构建模型引导的精准用药新路径。该方法亦可应用于其他已有多个PPK模型的药物（如抗生素、抗凝药），进而实施模型引导的个体化用药。

本研究具有一定的局限性，回顾性收集的ARI、DARI血药浓度监测数据大多为稳态谷浓度数值，故现有方法适用于测定稳态谷浓度的研究中心，基本满足临床实际需求。此外，本研究依据模型引导的精准用药新路径推荐阿立哌唑未知*CYP2D6*基因型时，初始方案依据体重给药，需进一步开展前瞻性研究。

参考文献

[1] Pérez-Blanco J S, Lanao J M. Model-informed precision dosing (MIPD) [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12): 2731.

[2] 焦正，李新刚，尚德为，等. 模型引导的精准用药：中国专家共识（2021版）[J]. 中国临床药理学与治疗学，2021，26(11)：1215-1228.

[3] 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.

[4] Javitt D C. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2023, 63: 119-141.

[5] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, *et al*. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019 [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(12): 5319-5327.

[6] Wu T H, Goh K K, Chiu Y H, *et al*. Inverse dose-dependent effects of aripiprazole on sexual dysfunction and prolactin levels in patients with schizophrenia [J]. J Psychiatr Res, 2025, 184: 112-117.

[7] Nierenberg A A, Agustini B, Köhler-Forsberg O, *et al*. Diagnosis and treatment of bipolar disorder: a review [J]. JAMA, 2023, 330(14): 1370-1380.

[8] Nemoto K, Mihara K, Nakamura A, *et al*. Effects of escitalopram on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients [J]. Pharmacopsychiatry, 2014, 47(3): 101-104.

[9] 黄善情，卢浩扬，肖桃，等. HPLC-MS/MS法测定人血清中氨磺必利和阿立哌唑浓度[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(15)：2066-2069.

[10] Kim J R, Seo H B, Cho J Y, *et al*. Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients [J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 66(6): 802-810.

[11] Hermans R A, Sassen S D T, Kloosterboer S M, *et al*. Towards precision dosing of aripiprazole in children and adolescents with autism spectrum disorder: linking blood levels to weight gain and effectiveness [J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(10): 3026-3036.

[12] Xin Y Y, Gao L L, Tuo Y L, *et al*. Understanding inter-individual variability in pharmacokinetics/pharmacodynamics of aripiprazole in children with tic disorders: Individualized administration based on physiological development and CYP2D6 genotypes [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1048498.

[13] Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, *et al*. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 [J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-02): e1.

[14] Hart X M, Hiemke C, Eichentopf L, *et al*. Therapeutic reference range for aripiprazole in schizophrenia revised: a systematic review and metaanalysis [J]. Psychopharmacology, 2022, 239(11): 3377-3391.

[15] Abudukeremu M, Ayoufu A, Tuerhong A, *et al*. Distribution of *CYP2D6* and *CYP2C19* gene polymorphisms in Han and Uygur populations with breast cancer in Xinjiang, China [J]. Open Life Sci, 2024, 19(1): 20220728.

[16] 辛莹莹，汪洋，陈慧，等. 阿立哌唑在8岁以上儿童和青少年精神障碍患者中的群体药动学研究[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(21)：2230-2237.

[17] Wang D D, Chen X, Fu M, *et al*. Model extrapolation to a real-world dataset: evaluation of tacrolimus population pharmacokinetics and drug interaction in pediatric liver transplantation patients [J]. Xenobiotica, 2020, 50(4): 371-379.

（收稿日期：2025-05-27；在线出版日期：2026-02-27）