

基于深度 Q 网络的 BECT 治疗药物左乙拉西坦用药剂量推荐

吴青¹, 李卓², 沈一飞³ (1.重庆医科大学附属儿童医院药剂部, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014; 2.重庆邮电大学计算机科学与技术学院, 重庆 400065; 3.香港理工大学电子计算系, 中国香港 999077)

摘要:目的 基于深度 Q 网络模型推荐伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患儿抗癫痫发作治疗药物左乙拉西坦的口服剂量, 辅助医师制定精准的个性化用药方案。方法 收集整理 2016 年 1 月 1 日—2021 年 4 月 29 日重庆医科大学附属儿童医院 245 例伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患儿的随访数据, 利用深度强化学习技术, 构建一个基于深度 Q 网络的儿童癫痫智能用药剂量推荐模型, 并将专业医师处方与算法推荐的左乙拉西坦每日用药总剂量进行比较。结果 在推荐每日用药总剂量分布上, 深度 Q 网络推荐的分布情况跟专业医师处方大体相似且更倾向于推荐在数据集当中分布较多并且具有统计意义的用药剂量。对基于深度 Q 网络剂量推荐在伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫治疗药物左乙拉西坦的用药剂量的准确性进行了比较, 每日用药总剂量分类平均准确率为 89.7%, 分类推荐用药平均误差为 0.341 3。结论 初步验证了基于深度 Q 网络的用药剂量推荐模型的有效性, 为该算法模型推广到更多抗癫痫发作治疗药物剂量推荐中提供参考。

关键词: 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫; 左乙拉西坦; 剂量推荐; 深度强化学习; 深度 Q 网络

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)12-1585-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.012

引用本文: 吴青, 李卓, 沈一飞. 基于深度 Q 网络的 BECT 治疗药物左乙拉西坦用药剂量推荐[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1585-1590.

Dosage Recommendation of Levetiracetam for the Treatment of BECT in Children Based on Deep Q Network

WU Qing¹, LI Zhuo², SHEN Yifei³ (1.Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2.School of Computer Science and Technology, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing 400065, China; 3.Department of Computing, The University of Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong 999077, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To recommend the oral dose of levetiracetam for the treatment of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes and assist doctors in making precise individual therapy based on deep Q network. **METHODS** The follow-up clinical data of 245 cases of benign childhood epilepsy with centro-temporal spiked from Children's Hospital of Chongqing Medical University from 2016 January 1 to 2021 April 29. Leveraging deep reinforcement learning technology, a deep Q neural network model for drug dosage recommendations of childhood epilepsy was build. The professional physician's prescription was compared with the total daily dosage of levetiracetam recommended by the algorithm. **RESULTS** In terms of the total recommended daily dose distribution, the distribution recommended by the deep Q network was generally similar to that of professional physicians, and it was more inclined to recommend drug doses that were widely distributed and statistically significant in the data set. The accuracy of the intelligent dose recommendation of levetiracetam for benign epilepsy in children with centro-temporal spikes was compared in the deep Q network dose recommendation. The average accuracy rate of the total dose classification of daily medication was 89.7%, and the average error of the classification of recommended drugs was 0.341 3. **CONCLUSION** The effectiveness of the drug dose recommendation model based on the deep Q network is preliminarily verified, and it provides a reference for the extension of the algorithm model to more anti-epileptic seizure drug dose recommendations.

KEYWORDS: benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes; levetiracetam; drug dosage recommendation; deep reinforcement learning; deep Q network

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 是一种呈慢性、发作性、刻板性表现的脑功能障碍疾病^[1]。目前在全球范围有 7 000 多万癫痫患者^[2], 大多分布

在中、低收入国家, 其中有一半以上是儿童患者^[3]。儿童癫痫类型众多, 患儿临床表现迥异, 同时还可能导致智力、运动功能、身体发育迟缓等^[4-6]。

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM234); 儿童医疗保障创新研究项目(NCRCCHD-2019-HP-15)

作者简介: 吴青, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: wuqing1133@126.com

伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECT)是儿童最常见的一种癫痫综合征, 占儿童时期癫痫的15%~20%, 检出阳性率高, 预后相对良好, 药物易于控制^[7]。

儿童癫痫因病因复杂, 治疗周期长, 且不易根治, 在很大程度上影响患儿及其家庭的生活质量^[8]。目前, 针对儿童癫痫的主要治疗手段是临床医师根据患儿的癫痫类型给患儿开具抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs), 然后根据其服药后的主观反馈及客观实验室检查指标的变化情况来制定后续的治疗计划^[9]。由于不同的医师对于同一个患儿的疾病成因及病情严重程度有不同的判断, 因此制定的治疗方案也不尽相同。同时, 患儿的用药剂量通常需要精确到毫克级, 所以对临床用药的调整极大依赖于医师多年的临床实践, 不可能被快速地复制并在年轻医师中推广。

传统的治疗手段在标准化及经验推广上的劣势正好是大数据及智能化的优势, 特别是近年来随着机器学习/深度学习人工智能和大数据技术的蓬勃发展, 其被越来越多地应用到生物医疗领域当中, 并取得了一定的成绩^[10-16]。机器学习算法能够从海量的患者诊疗数据中学习到医疗专家多年积累的病情诊断和相关治疗经验。对于 BECT 这类慢性疾病而言, 患儿需要长期服药, 药物治疗方案会根据患儿定期随访的结果进行动态调整。这种基于“治疗—反馈—调整”的闭环治疗过程可以被抽象为一个典型的序贯决策问题, 即医师根据患者当前的病情制定用药方案, 随后观察患者服药后身体的变化情况并适时调整下一阶段的治疗方案。

强化学习是机器学习的一个重要研究分支, 强化学习智能体在与周围环境不断的交互过程中, 学习到一套最优的策略来指导决策, 从而让选择的动作(治疗方案)能够取得最佳的效果^[17-21]。强化学习算法尤其擅长于解决精准用药/智能用药这一类序贯决策问题。通过对 BECT 患儿 AEDs 治疗全过程临床数据挖掘, 采用基于强化学习的深度 Q 网络模型(deep Q network, DQN)来推荐 BECT 抗癫痫治疗发作药物左乙拉西坦的每日用药剂量。在此基础之上, 笔者建立了一个针对 BECT 的个性化治疗分析平台, 为 BECT 患儿成功治疗提供重要的辅助和支撑。

1 资料与方法

1.1 病例资料

笔者收集了 2016 年 1 月 1 日—2021 年 4 月 29 日重庆医科大学附属儿童医院神经内科收治的 245 例儿童 BECT 患者的临床资料。资料详尽地记录了每例患儿每次的随访信息, 包括了主诉、体格检查、现病史、实验室化验结果、医师的诊断信息、治疗方案、用药情况以及治疗效果反馈。本研究经伦理委员会批准。

随访次数统计结果表明进行了 1~5 次随访的患者数最多(95 例), 6~10 次随访和 11~15 次随访的患者分别有 76 例和 49 例, >20 次随访的患者数仅 9 例, 结果见图 1。癫痫患儿在经过治疗之后, 大部分未发作(45.4%), 有轻微症状的约占 1/3 (34.1%)。癫痫患儿每次随访的体格检查约有不到一半的患儿体格状况良好(43.64%), 约有 13.75%的患儿身体状况一般, 另外 42.61%的患儿身体存在某些缺陷。

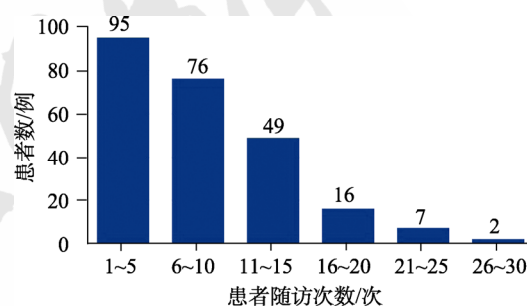


图 1 儿童癫痫患者随访次数统计分布

Fig. 1 Statistical distribution of the number of follow-up of children with epilepsy

1.2 方法

1.2.1 患者临床诊疗数据处理 不同类型的数据处理方式不同。针对主诉、治疗方案、体格检查等文本数据, 提取关键词处理自然语言, 例如: 有无发作、用药剂量和频率等。另外, 对意思相近的词语或语句进行归类, 例如: 呼吸平稳、面色红润、四肢肌张力正常等描述都反映了患儿的身体状况良好, 将它们归为一类。针对实验室化验结果等数值类型的数据, 采用均值补全的方法对缺失的数据进行补全。对于设备误差或操作不规范导致出现的部分异常检测结果, 也进行统一识别并移除。

由于计算机只能识别数值类型的数据, 所以需要所有的非数值类型的数据都进行编码处理。不同类型的数据采用不同的编码方式。首先, 采用二进制编码的方式来表示患者是否癫痫发作, 例如: 患者如果没有癫痫发作, 记为 0, 反之则记为 1。顺序编码 1, 2, 3, ..., N 可以用来表示发

作次数、用药剂量和频率等。另外采用多热编码的方式对用药方案进行编码,例如:某个患者使用了左乙拉西坦和奥卡西平 2 种 AEDs,这 2 种使用的药物标记为 1,其他未使用的药物全部标记为 0。

1.2.2 基于 DQN 的智能用药剂量推荐 DQN 是一种有代表性的强化学习模型,它在与环境的交互过程中,通过不断试错来学习最优的策略 π ,以期获得最大化的长期的累积回报^[22]。首先策略 π 基于当前的状态 S 来选取一个动作 $a = \pi(s)$ 并作用于环境,然后观察环境的反馈,通常用状态价值函数 $Q_{\pi}(S_t, \alpha_t)$ (即在状态 S 处执行动作 a 所获累积回报的期望值)来表示:

$$Q_{\pi}(s_t, \alpha_t) = \text{IE}[R_t + \gamma R_{t+1} + \gamma^2 R_{t+2} + \dots | s_t, \alpha_t] = \text{IE}[U_t | S_t = s_t, A_t = \alpha_t]. \quad (1)$$

其中 R_t 表示强化学习算法在每一轮与环境交互过程中环境给出的奖励, γ 表示未来奖励在现在的折现率, U_t 表示整个交互过程中累积的奖励总和。而强化学习算法的目标是找到在该策略 π 下最优的动作价值函数 $Q^*(s_t, \alpha_t)$, 即:最大的价值函数 $Q^*(s_t, \alpha_t) = \max_{\pi} Q_{\pi}(s_t, \alpha_t)$, 最后找到 $Q^*(s_t, \alpha_t)$ 所对应的动作 α_t , 即最佳的动作:

$$\alpha_t^* = \arg \max_a Q^*(s_t, \alpha_t) \quad [23-24]. \quad (2)$$

传统的强化学习方法(例如:Q Learning)使用一个简单的表格来记录观察到的患者病情(患者主诉,实验室检验指标,医师的诊断结果等)与医师开具的用药剂量和次数之间的关系。当患者就诊的时候,通过查询该表格中患者信息就可以找到对应的诊疗情况。当记录患者病情项目比较少的时候,这种查询表的形式是一种较为有效的方法。但是对于癫痫这类慢病而言,每位患者既往的临床症状、检查、化验等指标通常来说有几十上百项,且很多检验项目的结果是连续分布的数值,所以信息必须进行离散化存储,这将导致表格记录的数据量急剧增大,受限于当前计算机的性能,表格查询效率将迅速下降。针对这个问题,DQN 算法用一个深度神经网络 $Q(s_t, \alpha_t; \omega)$ 来近似 $Q^*(s_t, \alpha_t)$ ^[25-26],可以表示为 $Q(s_t, \alpha_t; \omega)$ $Q^*(s_t, \alpha_t)$, 其中 ω 表示神经网络的参数。得益于神经网络的多层全连接的神经元结构,DQN 能够学习并表示高维连续非线性数据之间的复杂关系。

基于强化学习的 DQN 算法在医疗中的应用示意图见图 2。在儿童癫痫精准用药场景中,环境是

指患者的身体本身,动作是指推荐的治疗癫痫药物的用药剂量,患儿的身体状态包括患者的主诉信息(包括患者的症状、主观感觉、发病次数、频率以及每次发病的持续时间等)、体格检查、医师的评估、实验室化验指标(血常规、肝肾功能、脑电图等)等。DQN 强化学习智能体基于策略 π 推荐的用药剂量,观察患儿按推荐剂量服用一个疗程之后的身体状况。患儿在该疗程治疗前后的身体状况的变化情况被视为第 t 个疗程的治疗反馈 R_t 。在儿童癫痫精准用药模型的奖励函数的设计中,如果患儿未发作 R_t 设为 100,如果发作 R_t 设为-100,情况不详则设为 0。在收集到的儿童 BECT 随访数据库中包含 3 条治疗反馈信息:①按照距上次就诊是否发作 R_{t1} ;②近 3 个月内是否发作 R_{t2} ;③近半年内是否发作 R_{t3} 。用 R_{t1} , R_{t2} 和 R_{t3} 的加权平均数来表示 R_t :

$$R_t = 50\% \times R_{t1} + 40\% \times R_{t2} + 10\% \times R_{t3}. \quad (3)$$

其中 50%, 40%和 10%分别表示 R_{t1} , R_{t2} 和 R_{t3} 对应的权重,是经过多次实验得到的经验值。

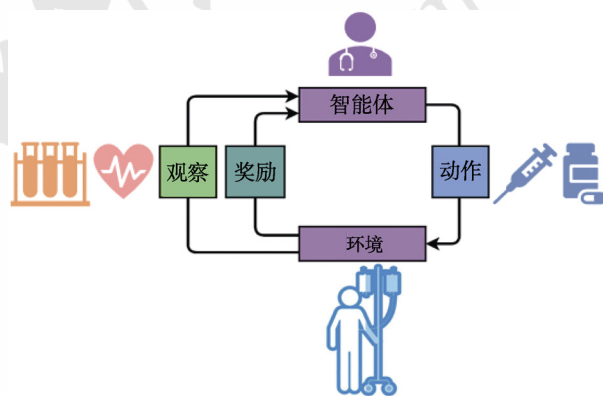


图 2 基于深度 Q 网络强化学习的用药推荐示意图

Fig. 2 Schematic diagram of medication recommendation based on deep Q network reinforcement learning

DQN 模型通过发现用药前后患者身体状况的变化,找到最优的动作(用药剂量),使总体的治疗效果最好(奖励最大化),让患儿使用推荐剂量的药物之后病情保持稳定,癫痫发作次数逐步减少,症状逐步减轻。

2 结果

2.1 模型训练误差

DQN 算法模型推荐药物剂量的总误差随着训练次数增加的变化情况见图 3。结果表明,在模型训练之初,训练误差从 34 开始迅速下降,在训练到 1 000 次的时候误差下降到 27.5,随后训练误差缓慢下降,在经过 20 000 次的训练之后在 25.5 呈

平稳趋势。模型训练误差总体呈下降趋势，但是期间有小幅的波动。

2.2 推荐用药总剂量分布情况比较

儿童服用左乙拉西坦药物剂型有口服溶液、片剂以及缓释片，笔者将处方中不同剂型的左乙拉西坦含量做了相应的折算，用片剂中主要含量标记剂量。比较左乙拉西坦治疗 BECT 的专科医师处方与 DQN 算法推荐每日的用药总剂量的总体分布情况见图 4。结果发现，医师处方开具的每日用药总剂量大多分布于 0.5, 0.75, 1 g，分别为 623, 992, 934 例次。由于有一部分患儿病情较稳定(561 例)，医师未开具该处方药。同时，每日用药总剂量在 0.125 g(11 例)，0.25 g(104 例)，0.375 g(81 例)和 1.25 g(190 例)，1.5 g(215 例)分布较少。对于少数患儿，医师开具的每日用药总剂量都>1.5 g。用 DQN 算法推荐的每日用药总剂量分布情况跟专业医师处方大体相似，主要分布于 0, 0.5, 0.75, 1 g。特别是 0.75 g 和 1 g，达到了 1 720 例和 1 117 次。但是，对于一些诊疗数据集里面分布较少的情况，例如 0.125, 0.25, 0.375, 1.5 g 等，DQN 算法的推荐次数几乎接近于零，说明了 DQN 算法更倾向

于推荐一些在数据集当中分布较多并且具有统计意义的用药剂量。

2.3 深度 Q 网络推荐用药总剂量结果

DQN 推荐用药剂量的结果见图 5。模型推荐未用药跟实际情况相符的为 130 例次。模型重点推荐的用药剂量集中在 0.5, 0.75, 1 g 当中，以 DQN 模型推荐剂量为 0.75 g 为例，模型预测正确的为 130 例，推荐剂量比实际处方偏多 0.25 g(医师真实处方为 0.5 g)的有 46 例次，比实际处方偏少 0.25 g(医师真实处方为 1 g)的有 108 例次。推荐误差主要来自以下 2 种情况：一种是推荐剂量为 0.75 g 和 1 g，但医师真实处方为 0 g，这 2 种剂量分别为 47 例次和 48 例次，另一种是医师真实的处方为 0.5 g(40 例次)，0.75 g(32 例次)和 1 g(37 例次)，但推荐结果是不用服药。

2.4 每日用药总剂量分类推荐准确率及误差

每日推荐用药总剂量分类的准确率和误差见表 1。在数据集当中出现较多的推荐用药剂量的准确度相对较低，其中 0 g 的准确率为 74.7%，0.5%，0.75%，1 g 的准确率分别为 83.5%，66.5%，65.8%。而其余的推荐用药剂量的准确率都>95%。

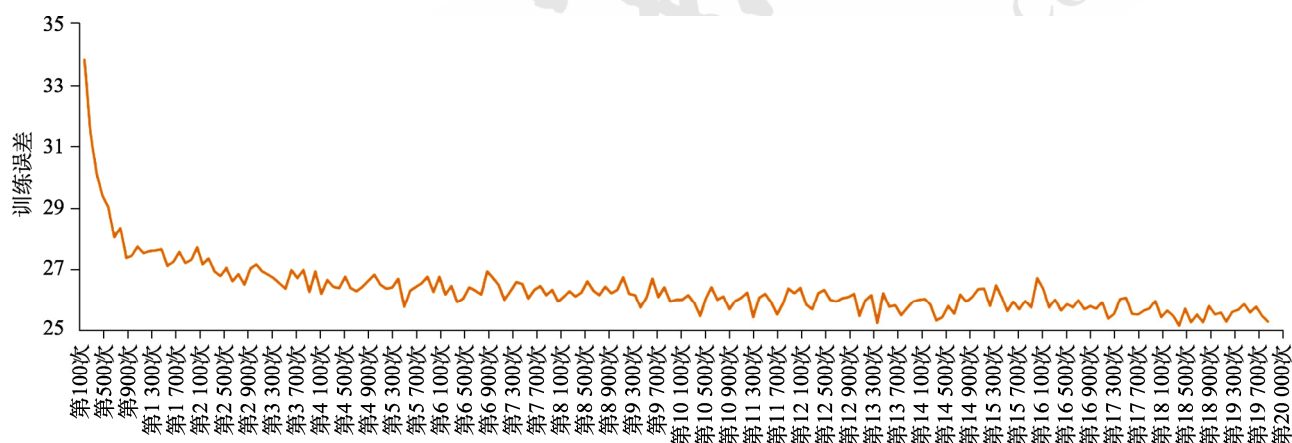


图 3 深度 Q 网络算法模型的推荐误差随着训练次数增加的变化情况

Fig. 3 Recommendation error of deep Q network model change with the increase of training iteration

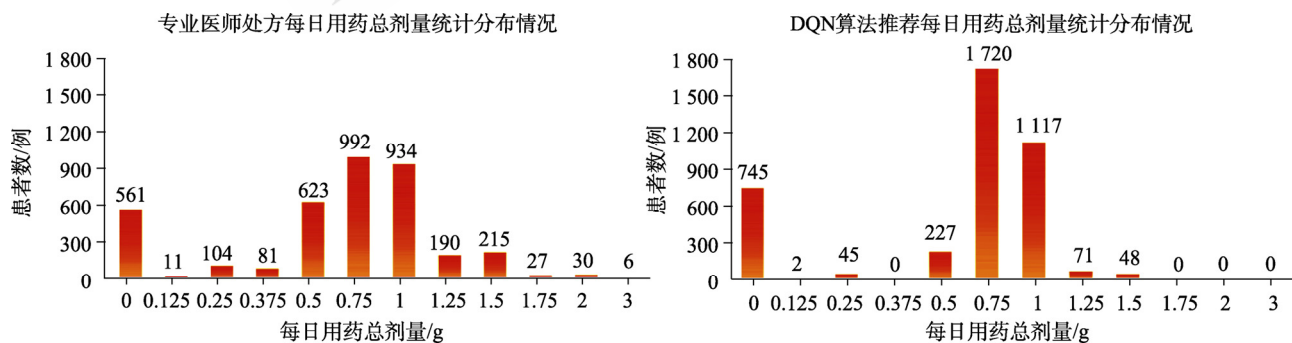


图 4 专业医师处方与深度 Q 网络算法推荐的左乙拉西坦每日用药总剂量的分布情况比较

Fig. 4 Comparison of the distribution of the daily drug dosage prescribed by experienced doctors and recommended by deep Q network model

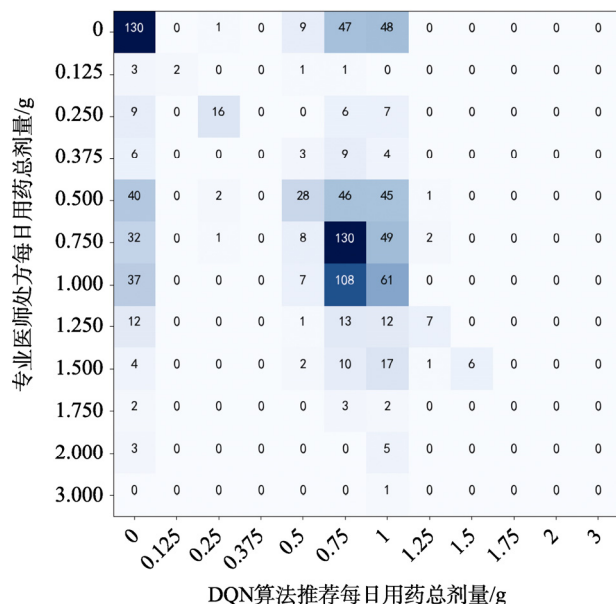


图5 深度Q网络推荐左乙拉西坦用药剂量结果

Fig. 5 Recommendation results of drug dose of levetiracetam by deep Q network

不同剂量的分类推荐误差的总体平均误差约为0.3413, 其中最小的是0.75g的推荐用药剂量, 误差为0.1791; 当推荐用药剂量>1.75g时, 误差较大, 分别为1.1429, 1.375, 2, 这是因为在这个区间的数据集中的样本量很少, 模型训练不充分。

表1 每日用药总剂量分类推荐准确率和误差

Tab. 1 Recommended accuracy and error of total daily dose of medication

每日用药总剂量/g	分类推荐准确率/%	分类推荐用药误差
0	74.7	0.3745
0.125	99.5	0.1964
0.25	97.4	0.2763
0.375	97.8	0.3864
0.5	83.5	0.3410
0.75	66.5	0.1791
1	65.8	0.3169
1.25	95.8	0.5611
1.5	96.6	0.6063
1.75	99.2	1.1429
2	99.3	1.3750
3	99.9	2.0000
平均值	89.7	0.3413

3 讨论

本研究建立了一个基于DQN的强化学习算法模型, 用于治疗BECT左乙拉西坦的智能用药剂量推荐。该模型旨在从专科医师大量历史治疗用药经验和治疗方案的临床数据中学习一套最优的用药策略, 并根据不同患儿的身体状况给出最优的用药剂量, 以期患儿在用药之后病情保持稳

定且症状逐步减轻。以重庆医科大学附属儿童医院245例BECT患儿的治疗数据对模型的性能进行了验证, 实验结果显示模型推荐用药剂量跟专科医师开具的处方的用药剂量分布情况基本一致, 算法模型在常规剂量下推荐用药剂量与实际用药剂量非常接近, 说明了用强化机器学习, 根据科学的算法由人工智能技术来推荐药物剂量的思路的可行性。

从数据可看出, 疾病伴随的影响大, 患儿治疗周期长, 多次治疗随访, 确有做到治疗规范化的必要性。然而, 癫痫是一类诊断分类较为复杂的慢性疾病, 而BECT在儿童中的占比较高, 复杂的临床表现形式相对明确, 治疗过程中很多复杂的情况能用逻辑关系来表述, 药物治疗有效性相对较高, 尤其以安全性和有效性比较明确的左乙拉西坦为主要治疗药物, 此外左乙拉西坦属于促认知药物, 可以改善患儿认知功能, 对共患病问题也有一定作用, 所以笔者首次开展了基于DQN的BECT左乙拉西坦用药剂量推荐的研究。但也鉴于认清BECT的难度较高, 且癫痫本身具有随着年龄变化的特殊性, 因此明确该诊断的例数相对较少, 这也对计算机学习带来了一定的问题。

本研究发现, DQN模型更倾向于推荐某些在数据集中分布较多的用药剂量(如未开药, 0.5, 0.75, 1g等), 而针对在医师处方中较少的用药剂量(如>1.5g), 该算法几乎不推荐。这是由于算法模型学习的病例样本数量有限, 所以DQN模型未能充分学习到样本较少的BECT病症与用药剂量之间复杂的关系, 导致学习结果会存在一定的误差。这说明在逻辑关系表述上抓住核心内容之外还可以纳入更多的智能决策目标, 决策目标增多既能提升推荐的准确度, 也能更合理地增加推荐剂量的分布广度。另外, 从统计结果来看, DQN算法的推荐误差, 包括假正例和假负例, 一种是推荐剂量为0.75g实际为0g或者1g, 另一种是推荐剂量为0g实际却为0.5, 0.75和1g。这也充分体现了癫痫这类疾病的特殊性以及治疗的特殊性。出现前者的原因主要是因为临床医师会根据患儿的临床表现以及检查结果及时地调整用药方案, 例如患儿的治疗疗程已完成或接近尾声, 不再需要继续维持使用治疗药物, 此时就会调整治疗方案, 一般就会开始减量使用药物。后者出现的原因分析可能与对疾病的认识、开始癫痫治疗的积极程度、患儿病情的特殊情况等有关, 临床

治疗中综合评估要考虑到更多的因素,因此目前系统做理论推荐为主,且离不开人工的复核。结果分析中也显示了推荐误差主要发生在医师实际用药剂量分布较多的区间,那么下一步要提高精准度就还需要去细化治疗中初始治疗剂量、维持治疗剂量以及纳入体质量等多个协变量,既要强调遵循治疗原则,又要充分考虑个体化差异。癫痫的药物治疗原则是基于病情,尽可能使用单一的药物品种和最小药物剂量控制癫痫发作,所以患儿初始给药剂量一定是基于患儿给出最优化的给药方案。在治疗过程中随着病史的变化调整剂量或联合使用其他药物。等到病情稳定则进入维持治疗剂量,维持治疗剂量会随着体质量的变化而变化,也会随着病情变化而调整,所以还需要纳入体质量等多个协变量。甚至有些癫痫综合征对年龄、性别的划分有治疗策略上的差别,所以还可以纳入年龄、性别等协变量来提高推荐的精准度。

本研究模拟了DQN的强化学习算法模型用于AEDs左乙拉西坦治疗BECT的智能剂量推荐。接下来笔者将模型应用到更多的抗癫痫药物(托吡酯、丙戊酸钠、奥卡西平等)临床用药推荐工作中,并且还将深入研究药物联合使用时的剂量推荐,更好地为临床使用提供辅助和支撑。

REFERENCES

- [1] NGUGI A K, BOTTOMLEY C, KLEINSCHMIDT I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- [2] NEWTON C R, GARCIA H H. Epilepsy in poor regions of the world[J]. *Lancet*, 2012, 380(9848): 1193-1201.
- [3] ACKERMANN S, LE ROUX S, WILMSHURST J M. Epidemiology of children with epilepsy at a tertiary referral centre in South Africa[J]. *Seizure*, 2019(70): 82-89.
- [4] ROSS E M, PECKHAM C S, WEST P B, et al. Epilepsy in childhood: Findings from the national child development study[J]. *Br Med J*, 1980, 280(6209): 207-210.
- [5] AUSTIN J K. Childhood epilepsy: Child adaptation and family resources[J]. *J Child Adolesc Psychiatr Ment Health Nurs*, 1988, 1(1): 18-24.
- [6] BROMLEY R, WESTON J, ADAB N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(10): CD010236.
- [7] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 355.
- [8] FAYED N, DAVIS A M, STREINER D L, et al. Children's perspective of quality of life in epilepsy[J]. *Neurology*, 2015, 84(18): 1830-1837.
- [9] SANKARANENI R, LACHHWANI D. Antiepileptic drugs: A review[J]. *Pediatr Ann*, 2015, 44(2): e36-e42.
- [10] SHEN Q, WANG Y G, ZENG H, et al. Determination of lamotrigine, phenobarbital, oxcarbazepine and its active metabolite monohydroxycarbazepin concentrations in human serum by RP-HPLC[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2016, 27(11): 1493-1496.
- [11] D'URSO A, CANGEMI G, BARCO S, et al. LC-MS/MS-based quantification of 9 antiepileptic drugs from a dried sample spot device[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 331-339.
- [12] PATSALOS P, SPENCER E P, BERRY D. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548.
- [13] IAPADRE G, BALAGURA G, ZAGAROLI L, et al. Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents[J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(5): 429-453.
- [14] ZHANG L, XU Y C, CHEN J L, et al. Application of artificial neural network in prediction of lamotrigine concentration in patients' plasma with epilepsy[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2020, 40(8): 909-912.
- [15] LAMBERINK H J, BOSHIUSEN K, OTTE W M, et al. Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(3): e28-e33.
- [16] YIN J Y, QU J, MAO C X, et al. Establishing prediction model of antiepileptic drugs response using data mining approach[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(10): 860-862.
- [17] HEO J, YOON J G, PARK H, et al. Machine learning-based model for prediction of outcomes in acute stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1263-1265.
- [18] ZHANG Z H, HO K M, HONG Y C. Machine learning for the prediction of volume responsiveness in patients with oliguric acute kidney injury in critical care[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 112.
- [19] SENDERS J T, STAPLES P C, KARHADE A V, et al. Machine learning and neurosurgical outcome prediction: A systematic review[J]. *World Neurosurg*, 2018(109): 476-486.e1.
- [20] CUI T, WANG Y, JI S F, et al. Applying machine learning techniques in nomogram prediction and analysis for SMILE treatment[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020(210): 71-77.
- [21] HELM J M, SWIERGOSZ A M, HAEBERLE H S, et al. Machine learning and artificial intelligence: Definitions, applications, and future directions[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2020, 13(1): 69-76.
- [22] SUTTON R S, BARTO A G. Reinforcement learning: An introduction[J]. *IEEE Trans Neural Netw*, 1998, 9(5): 1054.
- [23] GAO Y, CHEN S F, LU X. Research on reinforcement learning technology: A review[J]. *Acta Autom Sin(自动化学报)*, 2004, 30(1): 86-100.
- [24] LIU Q, ZHAI J W, ZHANG Z C, et al. A survey on deep reinforcement learning[J]. *Chin J Comput(计算机学报)*, 2018, 41(1): 1-27.
- [25] FARAJTABAR M, CHOW Y, GHAVAMZADEH M. More Robust Doubly Robust Off-policy Evaluation[C]//In Proceedings of the 35th International Conference on Machine Learning, 2018: 1447-1456.
- [26] CHANG C H, MAI M J, GOLDENBERG A. Dynamic measurement scheduling for adverse event forecasting using deep RL[J]. 2018. Doi: 10.48550/arXiv.1812.00268.

收稿日期: 2022-03-24

(本文责编: 陈怡心)