

DOI: 10.13376/j.cbls/20240160

文章编号: 1004-0374(2024)11-1315-06

· 评述与综述 ·

## 虚拟临床试验的发展趋势及对策建议

孟海华<sup>1</sup>, 孙立<sup>2</sup>, 陈明伟<sup>1\*</sup>

(1 上海市生物医药科技产业促进中心, 上海 201203; 2 上海市投资促进服务中心(上海市中小企业上市促进中心), 上海 200125)

**摘要:** 虚拟临床试验作为一种基于计算机模拟和数学模型的临床试验方法, 能更加高效、精准、安全地评估新药, 优化研究决策和治疗方案, 对破解传统药物研发周期长、成本高等瓶颈问题具有重要价值。然而, 虚拟临床试验也面临模型与算法、数据安全及应用范围等方面的挑战。对此, 本文建议通过项目支持、跨学科复合人才培养、建立统一标准、细化监管政策等措施, 推动虚拟临床试验在更广泛领域的应用, 进而加速生物医药研发的转型升级与发展。

**关键词:** 虚拟临床试验; 计算机模拟; 对策建议

**中图分类号:** R95 **文献标志码:** A

## Research on the development trends and countermeasures of virtual clinical trials

MENG Hai-Hua<sup>1</sup>, SUN Li<sup>2</sup>, CHEN Ming-Wei<sup>1\*</sup>

(1 Shanghai Center of Biomedicine Development, Shanghai 201203, China; 2 Shanghai Investment Promotion Service Center (Shanghai SEMs Going Public Promotion Center), Shanghai 200125, China)

**Abstract:** Virtual clinical trials (VCTs), a clinical trial method based on computer simulation and mathematical models, can evaluate new drugs more efficiently, accurately, and safely, optimize research decisions and treatment plans, and have significant value in addressing bottleneck problems such as long development cycles and high costs of traditional drugs. However, VCTs also face challenges in terms of models and algorithms, data, and application scope. In this regard, this article proposes countermeasures and suggestions such as project support, composite talent cultivation, establishment of standards, and formulation of regulatory rules to promote its application in a wider range of fields and facilitate the rapid upgrading and development of biomedical research.

**Key words:** virtual clinical trials (VCTs); computer simulation; suggestions

虚拟临床试验 (virtual clinical trials, VCTs) 是一种基于计算机模拟技术的临床试验。通过多尺度生物数据建模, 模拟药物在生物体内的作用过程, 系统地整合药物与生物系统相互作用的信息, 进行数学概念化和抽象化, 构建相应的数学模型进行计算机模拟及表达, 从而发掘并建立新的规律, 提高临床研究决策效率和优化治疗方案<sup>[1-3]</sup>。

虚拟临床试验作为临床试验的加速器, 发展能够预测患者个体对疾病进展或治疗反应的特异性模型, 有助于降低药物研发成本、提高药物研发效率, 并有望加速新药上市进程<sup>[4]</sup>。虚拟临床试验的发展

过程是一个与数字技术不断融合的过程, 早期表现为数字健康技术在该领域的初步应用, 例如移动设备、移动应用程序、远程监控设备和在线社交参与平台等。2015年, 欧盟宣布走“计算机模拟”(ISCT) 支撑生物医药产品创新的新路线, 在不依赖真实人

收稿日期: 2024-04-18; 修回日期: 2024-09-12

基金项目: 上海基因治疗技术创新及产业发展策略研究项目(23692102700)

\*通信作者: E-mail: alex8088@126.com, Tel: 1893-0026886

体的情况下进行药物研究、疾病模拟和治疗方案评估。本文讨论的虚拟临床试验既包括数字健康技术在临床研究中的应用,也包括“计算机模拟”,其核心技术包括生成虚拟患者、定量药理学相关的建模与仿真、计算机辅助药物设计、人工智能算法等<sup>[5-6]</sup>。通过回顾虚拟临床的发展历程,探讨其发展趋势,剖析虚拟临床面临的挑战,并提出未来虚拟临床发展的对策建议。

## 1 虚拟临床试验的发展历程

虚拟临床试验作为一种新兴的临床研究方法,正在逐步改变传统的临床试验模式,大致可分为数字健康技术应用、计算机辅助药物设计、计算机支持的生理药代动力学(PBPK)建模、计算机模拟支撑生物医药研发等四个阶段。

### 1.1 数字健康技术在VCT领域的应用阶段

早期的虚拟临床表现为将数字健康技术纳入临床研究中,在应用场景上常见的是试验执行时的某些方面采用了虚拟形式,包括通过远程医疗进行随访,允许在患者继续日常生活的同时对患者的健康数据进行连续的远程监控,改变了传统数据临床访视过程中仅捕获单个时间点或有限的时间范围数据的做法,为去中心化临床试验的到来做好了数字化模型的数据准备。

### 1.2 计算机辅助的药物设计阶段

在信息技术的驱动下,群体药理学(population pharmacokinetics, PopPK)也得到了不断的发展。相较于传统药理学,PopPK进一步考虑了个体间的变异性和不确定性<sup>[7]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)于1999年首次发布《群体药理学制药工业指南》,强调了群体药理学在评估影响药理学的生理和病理因素中的重要性。群体药理学通过分析不同试验阶段的临床研究数据,结合计算机模拟技术,可以更准确地描述药理学特征,并为剂量选择和临床试验提供模拟支持<sup>[8-9]</sup>。群体药理学利用计算机模拟技术,能够预测不同协变量水平(例如肝肾功能不全、体重差异等)对药物暴露量的影响,从而更精确地预测药物在目标人群中的药理学特性及其变异性。这种方法不仅有助于简化临床试验流程,还能优化药物开发策略和制定个体化治疗方案。

### 1.3 计算机支持的生理药代动力学建模阶段

21世纪以来,基于计算机技术的PBPK建模逐步取得了突破,在融合生物信息学、数据挖掘等

技术后,研究人员可以更加精确地预测药物在体内的药代动力学特性,从而优化药物设计和临床给药策略<sup>[9]</sup>。PBPK建模从简单的生理模型发展成为一个复杂的计算体系,可以模拟药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄和毒理学过程。GastroPlus、Simcyp、WinNonlin、NONMEM及ADAPT5等建模软件可用于预测药物的溶解度、pKa值、吸收、代谢、转运等生物药剂学性质,为药物制剂处方和临床前研究提供重要依据<sup>[10-11]</sup>。通过PBPK建模,研究人员根据分子的化学性质预测其在不同组织环境中的体内溶解度,优化药物剂量和制剂设计,从而提高药物的疗效和安全性<sup>[12]</sup>。通过预测药物在人体内的药代动力学特性,研究人员可以快速制定合适的给药策略,更好地模拟人体内的药物代谢过程,进一步优化药物研发方案<sup>[13]</sup>。

### 1.4 “计算机模拟”支撑的生物医药研发创新阶段

2015年,欧盟发布《计算机临床试验路线图——阿维森纳行动》,宣布欧盟要走“计算机模拟”(ISCT)支撑生物医药产品创新的新路线。利用计算机建模与仿真技术,开发患者特异性数字化模型,以形成虚拟患者,用于测试新药和新医疗设备的安全性和有效性。这一技术的未来愿景是帮助减少、改进和部分取代真正的临床试验,标志着虚拟临床试验的发展进入一个相对深入的阶段。借助人工智能技术,结合机器学习、深度学习等方法,例如人工神经网络、蒙特卡罗、决策树、马尔可夫模型等,对现有数据进行“训练与学习”,综合考量疾病、患者和药物三者的特性,通过计算机算法构建模型和虚拟受试者,从而实现临床试验的模拟<sup>[14-15]</sup>。运用人工智能技术,通过定量系统药理学(quantitative systems pharmacology, QSP)模型,可以系统性整合多模态的临床前和临床层面数据,从机制角度动态描述疾病发生发展过程及定量预测药物干预后产生的药效和不良反应<sup>[16-17]</sup>。在虚拟临床试验中,虚拟患者和真实患者各自发挥着不同但互补的作用。虚拟患者是通过计算机模拟技术创建的,能够模拟真实患者的生理和病理特征,以及对药物的反应,可以用于初步测试药物的安全性和有效性,从而在实际患者参与之前,减少不必要的风险和成本。虚拟临床试验能够提供高度数字化证据,有助于预测患者对药物的反应、发掘新的生物标志物,并实现患者亚组分层。这种方法不仅提高了临床试验的效率,还有助于个性化医疗的发展。

## 2 虚拟临床试验的发展趋势

随着虚拟临床试验的快速发展,其在技术发展、应用场景和质量评价等方面取得显著成果,具体表现如下。

### 2.1 模拟仿真虚拟患者

生成虚拟患者方面,借助大规模的健康人群或特定疾病人群的群体数据和生物学机制生成虚拟临床试验患者群体,并利用数字孪生技术,将真实患者的自身数据(如基因信息、生活习惯等)生成与该患者一一映射的数字孪生患者,确保虚拟患者能够更准确地模拟真实患者的反应和行为<sup>[18-19]</sup>。将虚拟患者的模拟结果与真实患者的数据进行比较,能让研究人员更准确地评估药物的安全性、有效性和适用性。而通过整合虚拟患者和真实患者的数据,研究人员在计算机辅助药物设计领域,可以借助计算机模拟和数学模型,识别并验证潜在的药物靶点,设计出高活性的先导化合物。同时,还能整合药物与生物系统相互作用的信息,开发出患者特异性数字化模型<sup>[20]</sup>。

### 2.2 开发虚拟人体器官

通过将人体器官的高分辨率图像输入到控制器官功能机制的复杂数学模型中,利用计算机技术生成一个与真实器官一样的虚拟器官,开发患者特异性数字化模型,形成虚拟患者组,用于测试新药和新医疗设备的安全性和有效性<sup>[21-22]</sup>,与数字健康技术结合,加速药物靶点识别与发现、候选药物筛选、药理评估及质量检验。

### 2.3 融合人工智能算法

在人工智能算法方面,通过挖掘文献中的数据与知识并训练模型,可以感知特定的研究方向和药物作用机理,来创建虚拟对照组。通过高质量的真实数据,创建虚拟对照组,帮助更精确地进行对照试验,提高对照试验的质量。AI算法使受试者同时进入真实的临床试验和虚拟的临床试验,评估两者结果的一致性,从而用于肿瘤药物疗效的预测<sup>[23]</sup>。通过AI算法开发的预后数字孪生解决方案助力在不同临床试验阶段中提供监管框架。

### 2.4 助力抗肿瘤药物研发

在肿瘤治疗领域的肿瘤药物筛选与优化<sup>[24]</sup>、剂量优化和给药方案设计、联合药物相互作用研究、个性化治疗策略开发等方面,虚拟临床试验可以利用计算机模拟和数据分析技术的优势,不仅能够提高药物研发的效率,降低研发成本,缩短药物上市

时间,还为药物研发带来了新的可能性<sup>[25]</sup>。以“抗肿瘤新药 Mosunetuzumab (全球首个 CD3xCD20 双特异性抗体)”为例,美国基因泰克公司 (Genentech) 团队在研发过程中通过 QSP 建模和虚拟临床试验前瞻性地评估了全新临床给药方案的可行性,并在后续的首次人体临床试验中成功验证了该方案的临床价值。该 First-in-Class 药物基于 I 期的优异临床结果获得了 FDA 授予的突破性疗法认定,使得其临床开发进程显著提速,最终提前获批上市。

### 2.5 赋能细胞基因治疗药物研发

虚拟临床试验在筛选与优化基因药物、设计治疗方案、预测治疗效果等方面助力优化治疗策略、降低研究成本<sup>[26]</sup>,在细胞基因治疗 (CGT) 领域的应用越来越深入。著名案例有辉瑞公司团队针对血友病的基因治疗,构建了一个基于生理机制的定量系统药理学 (QSP) 模型,主要应用于药物剂量预测和临床试验模拟。为优化模型参数,研究人员参考了小鼠实验数据,以及他们正在研发的 B 型血友病基因治疗药物 (Fidanacogene elaparvovec) 的小样本临床试验数据。利用这些数据,研究人员进一步预测了患者群体在较高给药剂量下的量效关系,以及患者血液中凝血九因子的长期表达水平。此模型潜力巨大,可进一步拓展用于指导其他肝脏靶向的 AAV 基因治疗药物研发,如针对 A 型血友病等。

### 2.6 提升药物不良反应评价质量

虚拟临床试验作为一种新兴的研究方法,近年来在药物研发领域成果显著,尤其在药物不良反应评价方面展现出巨大的发展优势与潜力<sup>[27]</sup>。在药物研发过程中,虚拟临床试验可助力研究人员于早期阶段对药物不良反应风险进行初步评估,在药物上市前发现潜在安全隐患,降低后期临床试验风险,进而优化药物剂量和给药方案。虚拟临床试验还能够模拟不同剂量和给药方案对药物不良反应的影响,有利于确定药物的最佳剂量和给药方案,提升药物的疗效与安全性。此外,虚拟临床试验可模拟药物在不同人群中的药代动力学和药效学特征,进而预测药物在不同人群中的不良反应,为个体化治疗提供依据,有效降低真实临床试验中的风险。

## 3 虚拟临床试验面临的挑战

虚拟临床试验作为一种新兴的研究方法,正在多个方面逐渐改变传统临床试验,为药物研发、治疗方案优化等带来了前所未有的机遇。然而,与巨大的需求相比,虚拟临床试验的开展还面临诸多挑

战<sup>[28]</sup>。这些挑战主要集中在模型与算法和数据可靠性、安全性、隐私保护等方面。

### 3.1 模型与算法需要提升

群体药代动力学 (PopPK)、生理药代动力学 (PBPK)、定量系统药理学 (QSP) 模型融合方面存在挑战<sup>[1, 29]</sup>。在群体药代动力学方面, 尽管已成功开发出许多针对不同药物的模型, 但由于个体差异的存在, 同一种药物在不同的患者体内可能表现出截然不同的药代动力学特征, 故模型的准确性和可靠性仍需进一步提高。因此, 如何将个体化的因素纳入模型, 提高模型的预测能力, 是目前群体药代动力学研究的重要课题。在生理药代动力学模型方面, 由于人体生理系统的复杂性, 构建能够准确反映药物在体内过程的生理模型并非易事, 许多生理参数难以准确获取, 导致模型的验证和优化过程困难重重。在此基础上, 如何将生理药代动力学模型与其他药效学模型相结合, 以更准确地预测药物在体内的转化和代谢过程, 成为当前研究的焦点。在定量系统药理学方面, 如何优化模型结构, 提高模型的预测精度, 同样也是亟待解决的问题。

另外, 可用的人工智能算法融合仍面临诸多挑战。尽管可供选择的算法众多, 由于人工智能对医学、统计学、计算机、数学等多元学科交叉融合的需求较高, 利用人工智能进行计算医学相关的建模与模拟仍具有一定的技术门槛。传统的实验验证方法耗时较长、成本较高, 且难以全面评估模型的准确性, 如何将计算机模拟、人工智能等技术手段运用于其中仍存在一定的局限性, 更高效地验证和优化算法需进一步的深入研究。

### 3.2 数据的可靠性、安全性和隐私

虚拟临床试验已成为药物研发的重要手段, 然而在该过程中, 数据可靠性、安全性和隐私保护方面仍存在诸多挑战<sup>[30-32]</sup>。第一, 数据可靠性的挑战。虚拟临床试验中的数据来源于多个渠道, 如电子病历、医疗设备等, 在数据采集过程中可能存在数据缺失、不一致和错误等问题, 需建立有效的数据清洗和质量控制策略, 以确保数据的准确性和可靠性。在虚拟临床试验中, 数据往往涉及多个研究对象、多个时间和地点, 需要开发整合分析方法, 将分散的数据整合为有意义的整体, 以揭示药物疗效和安全性方面的规律。此外, 为确保虚拟临床试验结果的可靠性, 研究人员须进行数据验证, 包括内部验证和外部验证——内部验证可通过模拟研究、交叉验证等方法进行; 外部验证则须与实际临床试验结

果进行比较。第二, 数据安全性的挑战。为保障数据安全性, 研究人员须采取安全防护措施。同时, 虚拟临床试验涉及多个国家和地区, 研究人员须遵循相关法律法规, 确保数据合规性。第三, 数据隐私保护的挑战。虚拟临床试验中, 参与者个人信息和医疗数据须得到充分保护。研究人员须遵循相关法律法规, 如《通用数据保护条例》(GDPR), 采取必要的隐私保护措施, 如匿名化、去标识化等。此外, 数据共享可能导致隐私泄露风险, 须制定合理的数据授权策略, 确保参与者在数据使用过程中的权益。研究人员须对虚拟临床试验中的隐私泄露风险进行评估, 及时发现潜在隐私风险, 确保参与者隐私安全。

### 3.3 应用范围存在一定的局限性

在当前阶段, 虚拟临床试验的应用范围确实存在一定的局限性, 这主要体现在其研究范围、证据级别、技术要求以及操作难度等方面。虚拟临床试验在研究范围上受到限制, 无法完全模拟真实临床环境中的复杂情况。在证据级别和技术要求方面, 虚拟试验的数据可能不如传统试验可靠, 高度依赖计算机模拟和仿真技术, 需要先进的计算机建模技术; 操作难度也较大, 需要专业人员进行复杂的操作和数据分析, 才有可能获得可靠的试验结果。如若能够解决这些问题, 虚拟临床试验或将展现出更大的价值。

### 3.4 复合型人才匮乏

目前, 虚拟临床试验的发展仍受限于缺乏复合型人才等问题。首先, 开展虚拟临床试验要求人才团队具备数字技术、生物学、医学三方面基础知识, 然而这三个领域跨度大, 知识融合难度高, 传统医学教育体系对数字技术和生物学涉及少, 数字技术和生物学专业教育也很少深入涵盖医学领域知识。其次, 目前缺乏满足需求的完善的人才培养体系, 虽然高校、研究机构与企业合作设立有相关专业和课程, 但实际操作面临课程设置合理性与科学性需探索、教学资源整合难、先进教学设备和实践平台建设需大量时间和资金投入高等问题。

## 4 虚拟临床试验的发展对策建议

虚拟临床试验的发展空间广阔, 应该在项目支持、跨学科复合人才培养、建立统一标准、细化监管政策等方面不断强化, 来推动虚拟临床试验的应用, 加速生物医药研发的转型升级, 以促进生物医药产业的高质量发展。

#### 4.1 立项支持生理/药理模型与人工智能技术的融合研发

设立研究专项, 借助人工智能技术, 对药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程进行深入研究, 以揭示药物在体内的动力学特征。通过构建群体药理学模型, 分析药物在不同人群中的剂量调整策略。利用人工智能技术, 结合生理/药理模型, 深入研究药物与靶点的作用机制, 预测药物在体内的生物效应。通过定量系统药理学模型, 分析药物在不同疾病状态下的作用特点。利用人工智能技术, 结合大数据分析, 识别患者的病理生理特征, 对患者生理指标加以实时监测和分析, 为个体化的临床试验提供依据。基于生理/药理模型和人工智能技术, 模拟药物在患者体内的代谢、分布和排泄等过程, 从而预测药物在患者体内的疗效和副作用, 为临床试验方案的设计提供支持。

#### 4.2 培养跨学科的复合型人才培养团队

将数字技术、生物学、医学三方面的基础知识作为开展虚拟临床试验的人才团队培养的的必要条件, 建议高校、研究机构与企业合作, 设立相关专业和课程, 培养具备虚拟临床试验设计、数据分析等能力的复合型人才。同时, 加强虚拟临床试验的人才培养和国际合作, 推动虚拟临床试验技术交流与资源共享, 提升虚拟临床试验的研究和应用水平。

#### 4.3 建立虚拟临床试验的标准操作流程和指南

在患者招募环节, 制定详细的患者纳入和排除标准, 明确虚拟临床试验的目标人群, 确保患者对虚拟临床试验的目的、风险和获益有充分了解。在数据管理环节, 为保证数据质量, 建立完善的数据收集、存储和处理的标准化流程, 确保数据的准确性和完整性, 为研究结果提供有力支持。在研究应用环节, 根据虚拟临床试验的特点, 选择合适的研究设计和统计分析方法, 充分考虑虚拟试验的局限性和试验的真实性、患者参与的积极性等, 以确保研究结果的有效性和可靠性。

#### 4.4 制定虚拟临床试验的监管细则

虚拟临床试验的监管流程严格遵循《中华人民共和国药品管理法》等法规。首先, 医疗机构须经系统评估, 确保具备承担虚拟临床试验的资格, 包括组织、人员、设备和完善的管理制度。其次, 申请机构须提交详尽材料, 通过形式审查和现场专家评审, 获得药物临床试验资格。管理部门定期及不定期检查, 确保医疗机构持续符合条件。同时, 高度重视数据隐私和试验设计, 确保试验合规与符合

伦理规范。整个流程公开透明, 接受社会监督。

#### [参 考 文 献]

- [1] Viceconti M, Henney A, Morley-Fletcher E, et al. *In silico* clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *Int J Clin Trials*, 2016, 3: 37-46
- [2] 张春明, 赵宇, 谭光明. 计算医学构建药物创新的底座技术. *科学与社会*, 2023, 13: 23-36
- [3] 赵宇, 张静, 张春明, 等. 从全球药品监管科学视角看计算机建模与仿真新方法的发展现状及趋势. *中国食品药品监管*, 2023, (7): 6-15
- [4] Abadi E, Segars WP, Tsui BMW, et al. Virtual clinical trials in medical imaging: a review. *J Med Imag*, 2020, 7: 042805
- [5] Kim CH, Yeom YS, Nguyen TT, et al. New mesh-type phantoms and their dosimetric applications, including emergencies. *Annals ICRP*, 2018, 47: 45-62
- [6] 刘懿贤, 郑莉. 虚拟临床试验应用现状及趋势. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31: 216-22
- [7] Ette EI, Williams PJ, Lane JR. et al. Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic studies. *Ann Pharmacother*, 2004, 38: 2136-44
- [8] He G, Massarella J. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37: 471-84
- [9] Maeda K. Application of a PBPK model incorporating the interplay between transporters and drug-metabolizing enzymes for the precise prediction of drug toxicity. *transporters and drug-metabolizing enzymes in drug toxicity[M]// Transporters and Drug-Metabolizing Enzymes in Drug Toxicity*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2021: 427-54
- [10] Ghate VM, Chaudharl P, Lewis SA, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling for *in vitro-in vivo* extrapolation: emphasis on the use of dissolution data. *Dissol Technol*, 2019, 26: 18-27
- [11] Reig-Lopez J, Merino-Sanjuan M, Mangas-Sanjuan V, et al. A multilevel object-oriented modelling methodology for physiologically-based pharmacokinetics (PBPK): evaluation with a semi-mechanistic pharmacokinetic model. *Comput Methods Programs Biomed*, 2020, 189: 105322
- [12] Ezuruike U, Zhang M, Pansari A, et al. Guide to development of compound files for PBPK modeling in the Simcyp population-based simulator. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11: 805-21
- [13] Tsamadouras N, Rostami-Hodjegan A, Aarons L, et al. Combining the 'bottom up' and 'top down' approaches in pharmacokinetic modelling: fitting PBPK models to observed clinical data. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79: 48-55
- [14] Barufaldi B, Maidment ADA, Dustler M, et al. Virtual clinical trials in medical imaging system evaluation and optimisation. *Radiat Prot Dosimetry*, 2021, 195: 363-71
- [15] Byrd D, Bontempi D, Yang H, et al. Using virtual clinical trials to determine the accuracy of AI-based quantitative

- imaging biomarkers in oncology trials using standard-of-care CT[M]// *Medical Imaging 2022: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment*. Washington: SPIE, 2022: 26-9
- [16] Surendran A, Le Sauteur-Robitaille JL, Kleimeier D, et al. Approaches to generating virtual patient cohorts with applications in oncology[M]// *Personalized Medicine Meets Artificial Intelligence: Beyond “Hype”, Towards the Metaverse*. Cham: Springer International Publishing, 2023: 97-119
- [17] 赵宸, 李改玲, 王亚宁. 新药研发中的定量系统药理学(QSP)模型与虚拟临床试验: 发展及前沿应用. *药科学报*, 2023, 58: 3296-310
- [18] Coert RMH, Timmis JK, Boorsma A, et al. Stakeholder perspectives on barriers and facilitators for the adoption of virtual clinical trials: qualitative study. *J Med Int Res*, 2021, 23: e26813
- [19] 王思村, 陈亚飞, 顾浩, 等. 临床试验模拟中虚拟患者的概念和模型与案例. *中国新药杂志*, 2024, 33: 911-6
- [20] Bliznakova K, Bliznakov Z, Bravou V, et al. A three-dimensional breast software phantom for mammography simulation. *Phys Med Biol*, 2003, 48: 3699-719
- [21] Marshall NW, Bosmans H. Performance evaluation of digital breast tomosynthesis systems: comparison of current virtual clinical trial methods. *Phys Med Biol*, 2022, 67: 22TR04
- [22] 吴斯旻. 给虚拟病人试药, 数字孪生模型“算”出“新药”来[EB/OL]. [2024-04-09]. <https://m.yicai.com/news/102059424.html>
- [23] Kadakia KT, Asaad M, Adlakha E, et al. Virtual clinical trials in oncology—overview, challenges, policy considerations, and future directions. *JCO Clin Cancer Inform*, 2021, 5: 421-5
- [24] Liu Y, Zhong X, Czito BG, et al. Four-dimensional diffusion-weighted MR imaging (4D-DWI): a feasibility study. *Med Phys*, 2017, 44: 397-406
- [25] Mescam M, Kretowski M, Bezy-Wendling J, et al. Multiscale model of liver DCEMRI towards a better understanding of tumor complexity. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009, 29: 699-707
- [26] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*, 2018, 562: 203-9
- [27] Aleman TS, Miller AJ, Maguire KH, et al. A virtual reality orientation and mobility test for inherited retinal degenerations: testing a proof-of-concept after gene therapy. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15: 939-52
- [28] Duchateau N, Sermesant M, Delingette H, et al. Model-based generation of large databases of cardiac images: synthesis of pathological cine MR sequences from real healthy cases. *IEEE Trans Med Imaging*, 2017, 37: 755-66
- [29] Shore C, Eeshan K, Alper J. *Virtual Clinical Trials: Challenges and Opportunities: Proceedings of a Workshop [M]*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2019, 7: 23
- [30] Davis S, Pai S. Challenges and opportunities for sponsors in conducting clinical trials during a pandemic. *Perspect Clin Res*, 2020, 11: 115-20
- [31] Inan OT, Tenaerts P, Prinsville SA, et al. Digitizing clinical trials. *NPJ Digital Med*, 2020, 3: 101
- [32] Alemayehu D, Hemmings R, Natarajan K, et al. Perspectives on virtual (remote) clinical trials as the “New Normal” to accelerate drug development. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111: 373-81