

DOI: 10.3724/cbls.2026039

CSTR: 32203.14.cbls.2026039

文章编号: 1004-0374(2026)02-0268-13



许丽,中国科学院上海营养与健康研究所副研究馆员,主要从事生命与健康领域战略情报研究。主持国家级重大项目子课题1项、省部级项目4项、中国科学院项目3项,以第一作者或通讯作者在核心期刊发表文章10余篇,参编专著多部,多项研究成果获得华东及上海科技情报成果奖。



李积宗,上海市生物医药技术研究院副院长,长三角国家技术创新中心副主任、上海长三角技术创新研究院党委副书记(主持工作)、上海市第十六届人大代表。高级工程师,长期从事生物医药科研项目管理、技术服务、成果转化和政策研究等工作。

虚拟临床试验技术与应用态势分析

靳晨琦¹, 孟晶², 施慧琳¹, 许丽^{1*}, 李积宗^{3,4*}

(1 中国科学院上海生命科学信息中心,中国科学院上海营养与健康研究所,上海 200031; 2 复旦大学附属妇产科医院,上海 200011; 3 上海市生物医药技术研究院,上海 200237; 4 长三角国家技术创新中心,上海长三角技术创新研究院,上海 201210)

摘要: 虚拟临床试验作为一种以计算模型为核心的工具,正逐步改变传统的药物与医疗器械研发模式。随着建模与仿真技术、人工智能技术以及数字孪生技术的迭代与融合应用,虚拟临床试验技术体系逐步丰富与完善。多元化技术持续赋能药物与医疗器械全生命周期研发,药物发现、临床前以及临床试验等各个阶段的应用持续拓展与深化,大幅提升了研发效率并降低了成本。相关监管框架进一步完善,模型可信度评估等标准也逐步建立,计算机模型与人工智能生成的虚拟证据在产品审评审批中的应用也日益受到重视。尽管还面临数据基础、模型解释、监管标准及技术转化等问题,未来依赖跨尺度模型整合验证、标准化数据生态建设与全球监管的协同推进,虚拟临床试验有望深度赋能生物医药研发的转型升级。

关键词: 计算建模; 人工智能; 数字孪生; 药物研发; 医疗器械

中图分类号: R95 **文献标识码:** A

Advances and trends in technology and application of virtual clinical trials

JIN Chen-Qi¹, MENG Jing², SHI Hui-Lin¹, XU Li^{1*}, LI Ji-Zong^{3, 4*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy

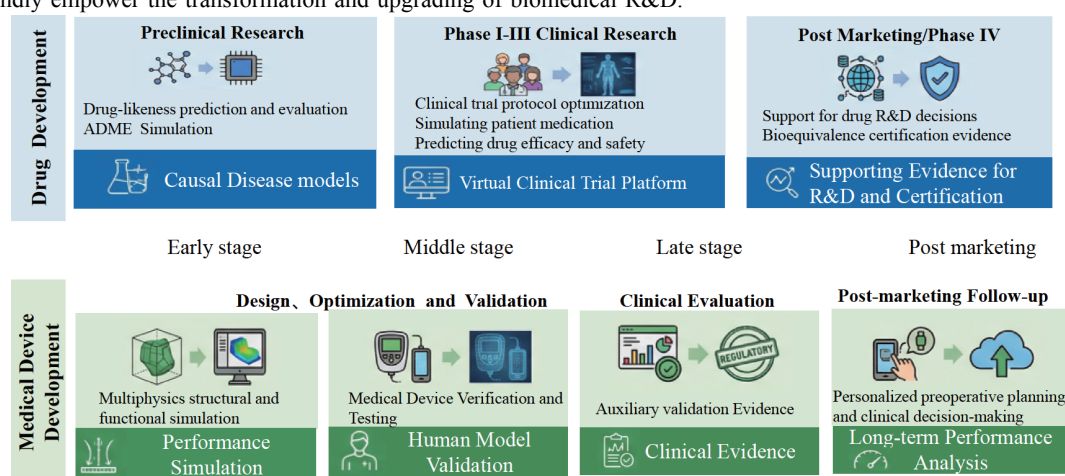
收稿日期: 2026-01-08; 修回日期: 2026-02-05

基金项目: 上海市软科学研究计划项目“医学科技发展战略与‘十五五’生命领域规划编制研究”(25692119603)

*通信作者: E-mail: jizongli@stcsm.sh.gov.cn (李积宗); xuli@sinh.ac.cn (许丽)

of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Obstetrics & Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 3 Shanghai Institute for Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Shanghai 200237, China; 4 National Innovation Center par Excellence, Shanghai Yangtze Delta Innovation Institute, Shanghai 201210, China)

Abstract: Virtual clinical trials (VCTs), as a computational model-centered tool, are progressively transforming the traditional research and development (R&D) paradigms for drugs and medical devices. With the iterative advancement and integrated application of computer modeling and simulation technologies, artificial intelligence (AI), and digital twin (DT), the VCT technology framework is continuously being enriched and refined. These diversified technologies continuously empower the entire lifecycle R&D of drugs and medical devices, with applications expanding and deepening across stages including drug discovery, preclinical research, and clinical trials, significantly enhancing R&D efficiency and reducing costs. The regulatory framework has been further refined, standards such as model credibility assessment are being gradually established, and the application of computer models and AI-generated virtual evidence in product evaluation and approval is receiving increasing attention. Despite existing challenges related to data foundations, model interpretability, regulatory standards, and technology translation, future advancements will rely on the integrated verification of multi-scale models, the construction of standardized data ecosystems, and the coordinated promotion of global regulatory harmonization. VCTs are expected to profoundly empower the transformation and upgrading of biomedical R&D.



Key words: computer modeling; artificial intelligence; digital twin; drug development; medical devices

药物与医疗器械的研发长期面临成本高、周期长以及成功率低的严峻挑战^[1]。临床试验作为药械研发的核心环节,成为制约制药创新的关键瓶颈。传统临床试验依赖大规模试错与验证的模式,不仅耗时且昂贵,还存在伦理争议突出、关键数据缺失等问题,临床前研究中动物模型与人类之间的物种差异,以及传统临床试验在患者招募、人群代表性、数据外推性等方面的局限性,也进一步加剧了研发的不确定性^[2]。与此同时,自美国食品药品监督管理局(FDA)2025年4月宣布“逐步淘汰动物实验”以来,美国环境保护署(EPA)、美国国立卫生研究院(NIH)等机构相继宣布逐步推动采用替代性新技术方法(NAMs)用于测试药物、食品和化学品安全性测试,2025年11月英国政府也正式发布《科学领域动物替代战略》文件,这些战略部署标志着全球“淘汰动物实验,加速开发替代性技术”的时代已加快到来。

近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)、计

算机建模仿真快速发展并在大型数据集中集成应用,为虚拟临床试验(virtual clinical trials, VCT)的兴起奠定了基础。虚拟临床试验又称计算机模拟虚拟临床试验(*in silico* clinical trials, ISCT),是通过计算机建模构建反映生理病理机制和人群异质性的数字化模型,在虚拟环境中评估候选产品与人体互作的特征与状态,并产生数字化证据,进而实现对传统药械研发全流程的优化与证据支撑。该技术体系不仅能有效缩短研发周期、降低成本,减少对动物实验的依赖,还可突破传统临床试验的人群覆盖局限,为罕见病、孕妇儿童等脆弱人群提供数据支持,并有望将传统医药研发由“试错”模式彻底向“预测与优化”的新范式转变。当前, VCT多种计算模型作为虚拟患者构建的核心工具进一步发展,与AI技术、器官芯片等融合提升了模拟精度与应用广度,已在药物研发和医疗器械开发多个阶段展现应用价值,并逐步从概念验证迈向临床转化与产业应用的新阶段。

因此,本文将梳理虚拟临床试验的核心技术体系及进展,并重点分析近年来尤其是2025年虚拟临床试验相关技术在药物与医疗器械研发中应用的现状与趋势,进一步分析该领域监管与产业新动态,最后结合虚拟临床试验当前的局限性对其未来发展进行展望。

1 多模态、集成化的虚拟临床试验技术体系初步形成

虚拟临床试验的发展离不开多元化技术的融合发展。其经历了数字健康技术应用、计算机辅助药物设计、计算机支撑生理药代动力学建模等阶段^[3]。随着相关技术深度融合,以计算机建模与仿真技术(computer modeling & simulation, CM&S)、多种AI技术以及数字孪生(digital twin, DT)技术为代表的虚拟临床试验技术通过集成多模态数据,构建出高保真生物模型,实现多种生物机制的精准还原与模拟,推动虚拟临床试验迈入多元化技术体系协同进化的新阶段。

1.1 模型与仿真技术

模型与仿真技术(M&S)是虚拟临床试验的核心技术。美国FDA定义的模型引导的药物研发(model-informed drug development, MIDD)涵盖多种建模方法,其关键价值在于通过整合多源数据与机制性知识,构建出从分子、细胞、组织器官到人体系统多层级的数学模型,从而高效支撑药物研发策略和监管决策。目前,MIDD所包含的建模方法已由简单的非房室分析拓展至更为复杂的机制性定量药理学模型^[4],如半机制PK-PD(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)模型、生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)模型以及定量系统药理学(quantitative systems pharmacology, QSP)模型等。尤其是PBPK模型和QSP模型,通过整合药物理化特性、组学数据、患者临床试验数据及真实世界数据等多维度的信息和机制机理,实现定量模拟药物与药物或药物与机体间的复杂相互作用,动态模拟疾病进展的全过程,已成为推动药品开发的核心MIDD工具。截至目前,多项MIDD已得到FDA等国际权威监管机构的认可,各利益相关方对其接受度也不断提升,逐步成为药物研发决策与监管审批决策的重要辅助工具。

与此同时,有限元分析(finite element analysis,

FEA)、计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)以及智能体建模(agent-based modeling, ABM)等计算建模与仿真技术也持续发展,成为医疗器械研发领域的变革性模型工具^[5]。其通过整合真实世界患者数据、器械与材料功能参数、风险评估数据、设备使用记录等,精准模拟器械与生物系统复杂交互,量化传统器械临床试验中难以捕捉的力学、流体及细胞响应与变化,能够高保真地模拟器械在生物力学环境中的性能与长期耐久性。另外,在有限元分析和计算流体力学模型发展的基础上,研究人员还开发出多物理场耦合模型,实现在计算机中从单一性能模型到高精度模拟器械在人体复杂环境中的真实工作状态,成为当下辅助支撑医疗器械开发的技术前沿,推动器械领域计算模型从形态仿真向功能仿真深度跨越。

1.2 多元化的AI技术

近年来, AI技术在图像识别、自然语言处理(NLP)和计算机视觉等领域不断取得突破性成果,已广泛应用于药物开发领域。随着多种AI技术持续演化,算法不断迭代升级, AI技术已成为虚拟临床试验发展的重要组成部分。在虚拟临床试验技术体系中,多种AI分支技术展现出了差异化的互补优势^[6],如机器学习(ML)与深度学习(DL)擅长处理高维度数据,能够基于数据不断训练模型并持续优化,生成式人工智能(GenAI)主要在集成生物学数据、生成与扩增稀缺临床数据集方面颇具应用前景,这些技术共同驱动虚拟临床试验向更加自动化、集成化、高保真的方向演进。

一方面,生成式AI技术、深度学习、图神经网络等技术作为独立工具已广泛应用于药物或医疗器械开发流程中,高度替代人工任务、重塑药物研发流程,大大提升了复杂工作的执行效率。如英矽智能开发的结合AI与深度学习模型的PandaOmics平台^[7],涵盖了约130万份疾病特异组学样本和4 000万份以上的文献/专利/临床试验等文本信息,该平台生成的靶点和生物标志物此前已在体外和体内研究中得到验证,成功发现新治疗靶点并开发出针对性的抑制剂。美国NIH推出大语言模型Trial GPT,实现患者与相关临床试验的高效匹配^[8]。斯坦福大学团队则开发出整合了150个专业生物医学工具、105个软件包和59个数据库的通用生物医学AI智能体Biomni,广泛覆盖变异优先级排序、GWAS因果基

因检测、CRISPR扰动筛选设计、罕见疾病诊断、药物重定位、患者基因优先级排序等,横跨遗传学、基因组学、微生物学、药理学和临床医学多领域的生物医学基准测试^[9]。

另一方面,机器学习、大语言模型(LLM)、贝叶斯优化、生成对抗网络(GANs)等技术作为药理计算模型的增强型技术,有望系统革新计算建模的底层构建与运行逻辑。如BioGPT、BioBERT等大语言模型凭借自然语言交互、跨领域知识整合能力,快速提取关键药代/药效参数,整合各类生物医学数据库,为模型构建提供机制见解,打破了QSP建模对专业编码和高专业度知识的壁垒,促进跨学科协作,提升了模型构建效率^[10]。机器学习则通过自动化数据处理、挖掘潜在关联、构建混合模型等方式,在解决QSP模型信息提取繁琐、系统结构不明确、计算成本高、机制不完善等问题上显示出潜力。深度神经网络(DNNs)通过优化参数估计、处理多尺度生物数据并整合大型数据集,大幅提升了QSP模型的准确性^[11]。美国Certara公司推出基于生成式AI优化的定量系统药理学平台Certara IQ™,其利用生成式AI对模型实现了证据聚合、设计模型代码以及生成自动化报告等全流程优化,大幅提升了模型的工作效率和可扩展性^[12]。

1.3 数字孪生技术

虚拟患者指一种利用计算机模拟、人工智能算法技术或集成化建模技术生成的符合真实患者群体特征的虚拟数据,而数字孪生技术是虚拟患者个体化映射的新型技术形式,其依托患者的医学影像、电生理等个体化生物数据、临床数据以及组学信息,通过机制性建模、机器学习模型或深度学习模型等技术生成,是虚拟临床试验实现从群体异质性模拟到个体特异性特征精准模拟的关键。

医药研发领域的虚拟患者或数字孪生技术进入快速发展阶段,尤其是研究人员已构建出针对结构性器官的数字孪生,部分已进入临床验证与应用。美国达索系统公司基于2014年与FDA合作开展的活体心脏计划(Living Heart Project),率先构建出全球首个真实跳动、响应刺激、耦合血流的人类心脏数字孪生。2025年,该公司基于3DEXPERIENCE平台构建的新一代虚拟心脏模型已进入测试阶段,该模型具备全参数化建模能力,能快速定制化生成特定患者或人群心脏结构模型^[13],成为数字孪生器官又一

突破。2025年,研究人员首次基于个性化心脏数字孪生技术在人体临床试验精准定位心律失常病灶,为医生精确定位瘢痕介导的心室性心动过速(VT)治疗提供了全新思路^[14]。宾夕法尼亚大学等机构研究人员首度训练出肾脏生物学数字孪生^[15],成为迄今规模最大的肾脏单细胞基础模型,实现了跨物种、跨技术的肾脏细胞高精度解析与扰动预测。研究人员还构建出数字孪生模型,用于优化骨折手术流程并改进术后管理^[16]、辅助脑卒中预防和治疗^[17];基于组织病理学的生成式AI技术,研究人员构建出多种肿瘤数字孪生模型^[18],涵盖肿瘤细胞、肿瘤微环境等多种类型。2026年,美国华盛顿大学等机构通过多模态AI技术开发出GigaTIME框架,成功对超万名患者的多癌种数据进行“虚拟人群”肿瘤免疫微环境建模,挖掘出上千项具有统计学意义的蛋白-生物标志物关联,解决了传统多重免疫荧光(mIF)技术因成本高昂导致的数据稀缺难题,并在TCGA独立数据集上验证了其可靠性,为“虚拟患者”的构建提供了新范式^[19]。但当前受限于数据训练量、模型精度以及验证方式等问题,患者个体级别的数字孪生整体仍处于概念框架和早期研究阶段。

2 虚拟临床试验在药械研发生命周期的应用态势

集合多种数据来源的计算模型已逐步应用于药物与医疗器械研发的各个阶段,大幅提升了研发效率并节约人力和时间成本(图1)。

2.1 赋能药物研发

在药物研发中,虚拟临床试验围绕药理学模型与患者疾病模型两类核心模型,基于计算模型定量描述疾病发生发展机制,并动态模拟差异化的用药方案在人体系统内的生物化学过程,辅助优化临床试验设计和执行过程。随着模型与技术的整合应用与发展,其逐步拓展至药物发现、临床前实验模拟、临床试验方案评估预测以及临床后关键决策等药品研发生命周期各个环节,彻底重塑了传统的药物研发范式,大幅提升了研发效率,尤其是在病理药理机制模拟、个性化给药分析、特殊人群外推等方面的应用已经较为成熟。

2.1.1 病理机制模型用于成药性评价

在药物发现中,病理药理学模型是药物发现与开发的基础。虚拟临床试验在药物发现阶段通过揭

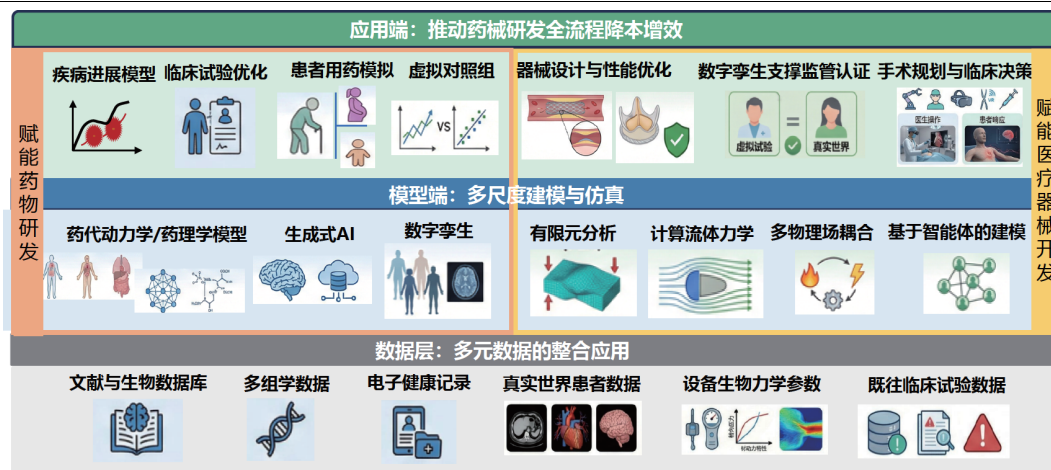


图1 虚拟临床试验“数据-技术-应用”体系图

Figure 1 Virtual clinical trials “data-technology-application” system diagram

示疾病机制并模拟预测药物在人体中的吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADME)作用,以及药物与致病靶点和通路的动态行为,探索关键靶点、开展成药性预测,并助力疾病理解与生物标志物发现,为药物筛选与临床测试提供辅助证据。

QSP模型是构建疾病模型的主要工具之一,基于系统生物学原理融合多模态数据,在细胞或通路水平定量模拟疾病发生发展过程,从而实现复杂疾病-药物作用机制的深度解析。目前,研究人员已经构建出肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、心血管与代谢性疾病、新型冠状病毒感染等多种复杂疾病的疾病进展模型^[20]。如研究人员证实QSP模型通过量化模拟肿瘤微环境(TME)中免疫细胞与癌细胞的动态相互作用,系统揭示了免疫检查点抑制剂恢复T细胞功能、克服耐药性的过程,为生物标志物开发和患者分层提供依据和参考^[21];整合通路数据的系统生物学建模方法将极大地促进对缺血性卒中这种复杂的脑血管内皮细胞反应的定量和机制性理解,基于这类细胞信号转导的机制性系统生物学模型,研究人员揭示了缺血性脑卒中的动态通路治疗靶点^[22],为复杂疾病的新型治疗靶点筛选和机制性验证提供了借鉴。

与此同时,基于病理学模型,研究人员进一步对具有复杂药理学作用的前沿疗法进行建模,实现从机制探索到临床转化的关键性支撑。针对细胞疗法,QSP模型能模拟CAR-T细胞的体内扩增、归巢、杀伤全过程,整合患者肿瘤负荷、细胞表型及细胞因子等数据^[23],预测不同给药方案下的疗效和毒性,

从而指导临床方案设计与优化。传统试验在评估体内CRISPR-Cas基因编辑疗法的递送、编辑、表达等复杂药代动力学过程时面临巨大挑战,研究人员针对转甲状腺素蛋白淀粉样变性和家族性高胆固醇血症等疾病,构建出从非人灵长类外推至人类的QSP模型^[24],整合模拟肝脏摄取、细胞内吞、核酸降解排泄等八重机制,有效地描述了mRNA、sgRNA以及脂质纳米颗粒(LNP)的生物分布和剂量-暴露关系,为这类创新疗法的临床转化提供基础。

2.1.2 临床试验方案设计与精准规划

在临床前与临床试验初期,虚拟临床试验(VCT)正深度赋能药物临床试验从精准规划到优化流程各个方面。其核心是在正式试验前构建高保真的模拟环境,结合多样化的数据集和大规模虚拟试验预演,系统评估不同设计方案的运行特征、筛选受试者、生成终点与排除标准并优化样本量,从而为“是否开展”及“如何开展”后续试验提供关键决策依据,并展现出部分替代传统动物实验的潜力。

在临床试验方案设计与工作流程优化方面,AI/ML等技术驱动的临床试验呈现方案设计标准化、自适应化,数据处理自动化以及运营管理去中心化的发展趋势。如响应式自适应随机分配策略能基于预测模型在试验设计中调整患者的入组分配,从而优化患者特异性结局^[25];可穿戴设备与远程医疗技术整合使得跨区域、实时收集多维度数据变为现实;AI技术高效实现电子病历文本、影像报告标准化,同时支持跨试验/机构协调数据与个人健康数据去标识化^[26]。另外,数字孪生还能作为虚拟患者模拟

试验结果来支持试验设计^[27],但当前仍面临模型架构、数据量与验证方式的局限。

在患者招募方面,多种AI或数字孪生工具为解决患者-试验匹配难、招募周期长、招募患者留存率低等问题提供解决方案。如美国NIH开发的开源程序TrialGPT利用自然语言处理,根据患者文本描述匹配试验,按适配度排序输出结果,使每个临床试验的筛选时间平均从61.5 s降低为35.3 s,节省了42.6%的时间^[8];PRISM系统借助首个联邦资助的临床试验LLM实现患者电子病历的匹配^[28]。美国临床试验运营的AI智能体开发公司Grove AI开发出AI临床研究助理Grace,提供全天候、个性化、多语言支持,覆盖参与者从预筛选、提醒到沟通全过程,减轻试验场所行政负担,提升患者体验^[29]。面对慢性病等复杂病理与患者异质性群体,机器学习能整合长期、高维数据,识别疾病亚群与关键影响因素,为精准分层与试验入组提供依据,在805名系统性红斑狼疮患者的10年纵向研究中,机器学习纵向聚类技术成功识别出4个在疾病活动度、器官受累及死亡风险上显著不同的亚群^[30]。

2.1.3 虚拟患者开展替代性临床试验

进入临床试验阶段,机制性模型构建出多种尺度的虚拟患者或数字孪生,在辅助研究人员筛选生物标志物、评估(评价)个体化安全性及组合治疗策略等方面发挥重要作用。如约翰霍普金斯大学等机构的研究人员利用转移性三阴性乳腺癌(TNBC)QSP模型生成虚拟患者,评估了不同生物标志物在预测PD-1免疫治疗(针对单药ICI pembrolizumab)中的性能,从而推动了临床对候选生物标志物的验证^[31]。西酞普兰(citalopram)的定量系统毒理学模型通过整合hERG通道抑制数据,使心脏毒性预测准确率提升35%。格菲妥单抗(glofitamab)治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的数字孪生预测模型以94%的真阳性率识别严重细胞因子释放综合征(CRS)高危患者^[32];此外,该药物在开发过程中也结合了PBPK模型,实现了CRS相关药物与药物互作(DDI)风险量化^[33]。

另一方面,近年来,数字孪生应用于“虚拟对照组”开创了药品临床试验全新的替代性方案。随机对照临床试验(RCT)虽是评估新药疗效与安全性的金标准,但存在显著缺陷。其成本高昂、周期漫长,需让大量患者暴露于未经验证的疗法,不仅患者招募、筛选、监测及留存难度大,导致失败率高,而且对

复杂异质性慢性疾病、罕见病的新疗法测试适配性差^[34]。目前“虚拟对照组”的相关应用已受到国际广泛关注,尤其是应用于罕见病、特殊患者群体或存在伦理争议等安慰剂适用受限或缺乏对照人群数据的试验中,能高效减少招募患者、加速试验进程。美国Unlearn.AI公司采用监管认可的PROCOVA框架,研发出随机试验法TwinRCTs™,将数字孪生患者整合进临床试验中,可使临床试验样本量减少10%~30%。目前该技术已获欧洲药品管理局(EMA)资格认定,并纳入更多历史数据有望应用于II/III期临床试验核心分析^[35]。未来,基于数字孪生技术还有望构建出个体户“可编程虚拟人”,完全替代真实患者,用于个体化疗效预测和特殊人群用药模拟,指导个体化治疗,但目前该方向的应用仍处于早期的概念验证和探索阶段。

2.1.4 精准剂量分析与用药方案制定

精准的剂量分析在临床试验各阶段及药品申报上市各个阶段都十分关键。计算模型能够协助确定临床试验阶段的药品起始剂量、最大耐受剂量、剂量限制毒性,精确估计有效剂量和剂量-反应关系,并为优化调整后续给药方案以及上市后不同群体的剂量调整提供证据。目前,基于PBPK、QSP、PK/PD以及popPK等模型或联合使用开展剂量探索与分析已成为模型引导药物开发最为成熟的应用场景之一。

PBPK模型作为一类生理机制性模型,能基于特定生理或体外参数“自下而上”地预测药物在患者体内的过程,尤其适用于无临床数据基础的人群跨类型外推,可用于首次人体(FIH)起始剂量预测,更广泛用于特殊人群或患者的剂量制定或药物间互作研究,为解决临床试验中特殊人群临床招募困难、数据欠缺以及伦理限制^[36]等难题提供关键支持。PBPK模型在I期临床试验中为预测儿科新型口服抗凝药物利伐沙班(rivaroxaban)起始剂量发挥了关键作用^[37]。基于血友病药物ALTUVIII0的PBPK模型通过整合临床数据以验证成人与儿童群体的药代动力学行为,预测的C_{max}和AUC误差均控制在可接受范围内(成人<20%),为儿科剂量确定提供了关键支持^[38]。在孕妇群体中,PBPK模型已用于预测免疫球蛋白^[39]、泼尼松^[40]等药物的暴露及胎儿药动学行为。另外,肿瘤患者孕期用药缺乏临床数据,PBPK模型可模拟孕期生理变化(如血容量增加、肝代谢酶活性改变),预测药物暴露量,为剂量调整提

供依据^[41]。且FDA指南已明确PBPK是新生儿药物开发的关键工具^[42],如抗HIV感染药物依非韦伦,可通过PBPK模拟CYP2B6基因型对新生儿暴露的影响,优化哺乳期母亲和婴儿的用药剂量^[43]。针对器官损伤患者,PBPK模型能预测美托洛尔在健康人、慢性肾病(CKD)和急性心肌梗死(AMI)患者中的药代动力学差异,为CKD不同阶段患者推荐剂量调整方案^[44];针对巴塞表型鸡尾酒(Basel phenotyping cocktail)的6种药物,PBPK模型能较为准确地预测血浆浓度-时间曲线下面积(AUC),并计算出肝硬化患者的剂量调整系数,为肝硬化患者更精确的个体化剂量奠定基础^[45]。

群体药代动力学(popPK)属于统计经验性模型,是固定剂量选定、标签剂量认定应用中较为主流的工具。对于已有临床数据的目标人群拓展应用的情况,popPK常与暴露-反应(E-R)模型连用,通过快速构建协变量(体重、性别、肿瘤负荷)模型,从而精准拆分个体间/个体内变异,能用于跨种族剂量方案推测或特定人群剂量调整等。如popPK与E-R模型对比中国与欧美共4项广泛期小细胞肺癌临床试验数据,分析中国和非中国患者的用药特征,明确了对曲拉西利无需因种族差异进行剂量调整^[46],为中国广泛期小细胞肺癌患者接受曲拉西利治疗提供了基于定量药理学模型的强有力循证依据。

此外,QSP模型也是预测联合用药疗效和剂量选择的重要模型,但受到部分疗法的机制复杂性限制,目前多用于机制探索,且联合用药剂量选择仍以单药临床数据为主^[47],模型应用仍然有限。

2.1.5 支撑产品研发决策与产品认证

虚拟临床试验相关技术作为关键决策的支撑工具,在临床试验和药物审批审评等阶段体现出明确的价值,如支撑研发战略决策、为监管认定与批准提供证据等。

在临床试验部署方面,英矽智能开发的基于Transformer架构的生成式临床试验成功概率预测平台inClinico展现出优异的预测能力,其预测II期临床试验结果的受试者工作特征曲线下面积达0.88^[48]。在利格利珠单抗(ligelizumab)慢性自发性荨麻疹适应症开发中,PopPK模型等MIDD不仅在剂量选择中发挥了作用,还为儿科试验设计方面如样本量、PK采样方案和治疗持续时间等提供指导和调整建议,从而支持基于模型的年龄组间相似性评估^[49]。

日本卫材公司与Certara合作开发出含A β 详细显微动力学与小胶质细胞清除机制的QSP平台,实现多种A β 调节抗体的统一校准验证,成为阿尔茨海默病(AD)抗体疗法临床试验设计、给药方案优化及生物标志物反应变异解读的重要定量工具^[50],相关证据推动日本卫材公司开发的lecanemab成功获FDA批准上市,后又进一步证明持续原纤维清除是长期获益的关键,为lecanemab低频率维持给药方案提供了机制化定量依据^[51]。

同时,虚拟临床试验生成的数据还能用于药物不良反应定量评估、罕见病患者成人到儿童外推、支撑豁免部分临床试验等,成为产品监管审评与认证中的关键证据^[20]。如基于国际生物药剂学分类系统(BCS)和各国指导原则,大多BCSI类和BCSIII类药物可基于PBPK模型直接验证或提供可行性论证^[52]。从数据来看,PBPK模型在FDA获批新药中的应用率已从2013—2018年每年平均7个增至2019—2023年的15个,其中78.4%的应用案例获监管认可,成为阶段决策的常规化工具^[53]。另外,QSP在监管体系中的接受度和应用度持续提升,其在临床试验早期的决策支撑中的作用愈发凸显,近十年向FDA提交的基于QSP的申报材料数量逐年上升,QSP已成为药企和监管机构评估药物研发的重要手段^[54]。

2.2 赋能医疗器械开发

医疗器械与药品作用机制存在一定差异,目前,虚拟临床试验在医疗器械领域的应用也已较为深入^[5]。其中,心血管器械凭借较为完善的生理模型和较高的监管认可度,成为虚拟临床试验应用最为成熟的领域之一,逐步进入规模化应用阶段。另外,除了作为心血管、骨科等器械的研发与监管审批的辅助评估工具,虚拟临床试验还广泛应用于相关器械的手术规划与临床决策,推进医疗器械智能化、个性化的研发与应用。

2.2.1 赋能医疗器械全周期性能提升

目前计算建模与仿真技术在医疗器械研发中的应用几乎覆盖整个生命周期,包括原型设计、优化到为监管审批提供数字化证据以及上市后监测等。

在器械原型设计与性能迭代优化方面,基于人体生理数字模型、力学/流体计算仿真平台,在无实体样机、无活体试验的情况下模拟器械在人体解剖结构、病理环境中的适配性、力学性能、操作流畅度,能快速定位设计缺陷,迭代方案,从而大幅减少实体

器械制作成本与前期研发周期,特别是在心血管、骨科、神经介入等高风险、高精度领域的应用已趋于成熟,实现由形态仿真向功能仿真的深度革新。如基于左主干冠状动脉分叉支架植入术患者的特异性计算模拟模型,研究人员测试了新型依维莫司洗脱支架的多个原型,并评估其在支架径向强度、扩张效果、血管腔支撑能力和组织突入情况等方面的力学性能,获得了重要的设计反馈意见^[55]。在骨科领域,除了单一结构应力分析,有限元(FEA)力学仿真模型也被研究人员用于分析骨科器械弹性材料力学性能、接触面受力、疲劳寿命^[56],以及骨科增材制造(3D打印技术)的拓扑优化^[57]等更复杂问题的模拟中,从而进一步实现个性化、功能化器械的设计与制造。

数字孪生技术在高端器械设计与优化中的应用也逐步增多。胃肠道数字孪生测试机器人胶囊内窥镜的通过性与图像采集能力,并根据仿真结果调整其结构设计和运动控制算法,极大地加速了内窥镜机器人等创新器械的更新迭代^[58]。另外,数字孪生可替代实体器械在虚拟环境中进行大量、极端或高风险的测试,尤其适用于软件依赖型设备。研究人员利用人工胰腺系统数字孪生准确预测血糖-胰岛素行为,识别出潜在的不安全配置,同时规避了患者直接开展试验带来的风险^[59];光子计数CT(PCCT)成像链路的光子计数探测器数字孪生框架,在虚拟环境中高效测试并开发了先进的矫正算法^[60],证明了其在加速硬件-软件协同创新方面的潜力。

在数字化证据支撑监管认证方面,达索公司开发的“活体心脏”数字孪生模型提供的数字证据已成功用于生成支持起搏器、支架等多种医疗器械认证^[34]。

2.2.2 支撑患者术前规划与临床决策

患者特异性数据生成的数字孪生器官或模型在心脑血管、骨科等结构性疾病的无风险手术模拟、方案优化、个性化诊疗以及医护人员技能评估等方面也展现出应用潜力,为个性化的术前方案规划、术中等临床决策分析提供参考。

在心血管复杂手术的模拟与规划方面,通过整合影像数据和患者特异性模型,有限元分析和计算流体动力学(CFD)能够用于模拟心血管介入手术过程,为冠脉血运重建、结构性心脏介入(如经导管主动脉瓣置换等)、外周/脑血管介入等提供个性化的手术方案,降低手术风险;同时,患者特异性CFD模

型还能预测移植物通畅性,为冠状动脉移植手术策略提供数据支撑^[61]。在骨科领域,基于有限元分析、数字孪生、AI等技术构建的骨-软组织-植入物数字化模型,能用于关节置换、脊柱外科^[62]、复杂骨折复位^[63]以及骨肿瘤保肢等手术的规划与方案优化,进一步推动骨科手术智能化升级。在脑肿瘤治疗方面,英国利兹大学的研究人员成功使用“虚拟人群”评估了分流器装置在脑动脉瘤中的效果,仅用了数月时间,就复现了3项真实临床试验结果,该研究也证实使用计算机建立的虚拟患者模型进行临床试验与传统临床试验一样有效^[64]。

数字孪生辅助手术(DTAS)相关技术还能改善复杂的肿瘤手术效果。在结直肠、肝胆胰等器官手术中,数字孪生技术可集成CT和MRI成像数据,创建结肠和周围组织的虚拟模型,绘制肿瘤和临界结构(如血管)的确切位置,辅助外科医生规划最佳切除策略,或模拟不同的切除策略,从而最大程度地减少对健康组织的损害^[65]。

2.3 虚拟临床试验技术发展与应用的核心挑战

虚拟临床试验及其计算建模技术在药械研发中潜力巨大,但其发展仍面临系统性挑战,主要集中于数据基础、模型解释、监管标准及技术转化四个方面。

首先,数据基础与质量是核心瓶颈。高质量、标准化且可及的临床与多组学数据普遍缺乏,现有数据常常存在格式不一、标注缺失、来源分散等问题,高维度数据与罕见病数据尤为显著。同时,受隐私与伦理限制,敏感数据共享存在困难,导致数据孤岛现象突出,合成数据的应用也因透明度与验证问题而进展缓慢。这些缺陷也直接制约了模型的可靠校准与泛化能力,是虚拟临床试验从研究工具迈向实践应用的首要障碍。

其次,技术与模型可解释性与复杂生物系统的模拟能力仍存局限。许多AI模型,尤其是深度学习,具有“黑箱”特性,其决策逻辑难以追溯。尽管可解释人工智能(XAI)技术提供了一定透明度,但在处理高维噪声数据与复杂生物机制时仍存在明显的问题。同时,人体生理病理环境与机制具有高度动态性、系统性、个体化的特点,现有模型在模拟多尺度、多器官交互作用方面能力仍然有限,难以完整复现真实生物复杂性,限制了其在个体化疗效预测等场景中的应用。

另外,监管标准化与科学共识缺失也阻碍了虚拟临床试验更广泛的应用与监管认可。目前全球缺乏统一的模型验证框架、数据标准与审评路径,各监管机构要求不一,增加了企业合规成本与不确定性。模型资质认定失败常源于验证数据不足、关键假设论证不充分或结构缺陷。

最后,虚拟临床试验的技术整合与临床转化存在显著障碍。虚拟临床试验工具与现有临床工作流程适配性差,医务人员对其认知与接受度有限。技术实施常依赖高昂计算资源与专业人才,中小型机构难以负担。从模型输出到临床决策的路径中,还涉及算法偏见可能加剧医疗不平等、虚拟队列代表性不足影响结论普适性等伦理、法律与社会认同问题。

3 虚拟临床试验监管合规进展

虚拟临床试验广泛应用于药械研发各个阶段,正加速推进生物医药研发的转型升级,而其发展也紧密依托于各国监管政策的演进与核心监管机构的接纳程度。近年来,全球主要监管机构积极布局政策,完善相关领域政策框架,以推动虚拟证据在审评审批中科学、规范地应用。

美国FDA在此领域起步较早且体系日趋成熟。2024年,FDA药品评价与研究中心正式成立定量医学卓越中心,为MIDD、生物统计和计算医学方法的开发应用提供了组织基础,标志着建模与模拟在监管决策中的制度化提升^[66]。同年,国际人用药品注册技术协调会发布《M15:模型引导药物开发的一般原则(草案)》^[67],为全球MIDD实践确立了统一标准,进一步巩固了MIDD在全球药物研发与监管领域的重要地位与广泛认可。在技术认定与评估层面,FDA相继出台多项指南,如2023年颁布的《评估医疗器械申报中计算建模与模拟的可信度》^[68]填补了数字孪生、虚拟临床试验等先进技术应用于医疗器械审评认证的监管政策空白,同时进一步在指南中引入九步模型可信度评估框架,为具体模型可信度评估提供重要参考。同时,其发布的《去中心化临床试验(DCT)指南》^[69]和《人工智能支持药物和生物制品监管决策的考量因素》^[70]等指导文件,进一步细化了虚拟证据的提交与验证要求。另外,FDA通过与达索公司合作开展活体心脏计划,积极推动数字孪生技术在医疗器械研发与监管中的应用,并于2025年形成重要指南《ENRICHMENT

Playbook》^[71],这是将虚拟试验手段纳入常规审评流程的标志性、突破性实践探索。

欧洲EMA同样对计算建模与仿真技术的应用持鼓励态度,其监管路径更侧重于原则导向与协同化整合。EMA承认计算建模在优化试验设计与支持决策方面的价值,并已在特定场景下批准采用了虚拟对照组工具。在医疗器械领域,欧盟医疗器械法规(MDR)对符合豁免条件的体外模型持开放态度,并针对人工智能/机器学习软件器械发布了专项指南,强调模型透明度、性能验证与风险评估,以保障其可信度。

我国国家药品监督管理局(NMPA)自2020年发布《模型引导的药物研发技术指导原则》起,鼓励申请人在药物研发全生命周期合理使用建模与模拟技术方法,同时,也全面开启了MIDD方法在药品监管决策中的应用。通过出台特定病种去中心化临床试验相关政策、鼓励真实世界数据应用等方式,为虚拟临床试验的发展奠定基础。在医疗器械领域,监管也逐步接受计算模型作为临床证据的补充性证据,但要求提供完整的验证报告并符合相关风险管理标准。

总体而言,虚拟临床试验的监管接纳度正稳步提升,其成熟度因计算模型和应用场景而异。在药物研发中,诸如基于生理的药代动力学模型PBPK在预测药物相互作用、特殊人群剂量等方面已积累较多监管案例,部分应用已形成相对成熟的提交范式^[72]。而在医疗器械领域,由于对工程力学与生理环境耦合精度的高要求,监管审查更聚焦于模型本身的验证与不确定性量化,整体上仍处于框架构建与案例积累阶段。各监管机构普遍将虚拟证据视为“整体证据链”的重要组成部分,强调早期沟通、明确模型目标、严格验证与透明化报告。未来国际协作进一步统一技术标准与审评要求,将是虚拟临床试验得到广泛监管认可的关键。

4 虚拟临床试验产业发展现状

虚拟临床试验作为医药研发数字化转型的重要途径之一,已形成由技术平台提供方、制药企业、研发机构、监管方协同构建的产业化生态,“核心技术平台+制药巨头”双轮驱动的竞争格局也逐步形成。其中,以Certara、Simulations Plus为代表的计算建模公司不断革新迭代计算建模技术,为行业提供重要

的工具和平台。Certara开发的Simcyp平台凭借其多人群药动学模拟能力,截至2024年已累计支持120余种新药获批,其在特殊人群与罕见病中的应用也持续拓展。达索系统作为数字孪生领域巨头,其活体心脏计划推动高精度心脏数字孪生模型用于器械审评,2024年部分模拟结果已被纳入欧盟监管框架。另一方面,辉瑞、基因泰克、百时美施贵宝、葛兰素史克、赛诺菲、安进、礼来等多数全球制药巨头已率先布局定量系统药理学等虚拟临床试验平台,通过自研或合作加快推进其应用,实现核心管线的降本增效。目前,产业界已基于QSP等模型推动了大量创新药物的临床研发,并得到监管机构的认可,甚至部分模型直接推进药物获得突破性疗法认定、上市审批等关键审批程序^[20]。与此同时,近年来AI驱动的新型虚拟试验公司备受关注,Unlearn.AI完成C轮融资,其数字孪生对照生成技术与多家药企达成合作;GNS Healthcare将因果AI与仿真平台结合,获得多笔融资,聚焦肿瘤与代谢疾病领域。传统合同研究组织(CRO)也加速向数字化、智能化转型,提供虚拟试验设计、真实世界数据整合等新型服务,推动模型驱动药物研发和去中心化临床试验的普及,如IQVIA提供虚拟试验设计与真实世界数据整合服务,推动模型驱动研发与去中心化临床试验融合。

5 未来展望

结合以上分析,本文对虚拟临床试验的未来发展提出展望,其发展方向与趋势主要体现在以下四个方面。一是从单点突破转向多模态融合的技术集成趋势。人工智能尤其是生成式AI与大语言模型,将深度嵌入从假说生成到方案优化的全流程,实现智能化“假设-虚拟验证”。建模尺度将向多尺度、全身动态数字孪生演进,为解析复杂疾病机制、评估组合疗法及预测个体治疗反应提供新视角。二是共建标准化、共享化与互操作数据设施。未来高质量、标准化的虚拟患者数据平台是重要的发展方向,采用统一数据模型与语义标准,结合隐私增强计算(如联邦学习),在保护数据主权与隐私的前提下促进多源数据融合利用,并借助生物学知识图谱提升模型科学性。三是监管范式进一步创新,朝着更科学、灵活、协同的方向发展。监管机构将完善针对模型可信度与证据强度的评价标准,发展适应AI迭代特性的动态监管工具,并通过“监管沙盒”等机制加速技

术验证。推动国际协调与标准互认,降低合规成本,使虚拟证据成为支持关键决策的核心依据。四是将应用生态从研发端拓展至临床实践应用生态。虚拟临床试验将通过云计算SaaS模式向中小型机构普及,并催生虚拟CRO、模型验证等专业服务。基于患者数字孪生的个性化治疗模拟与预后预测,将实现“研发-评价-应用”闭环,推动精准医疗落地,同时这需要跨学科协作与人才支持,最终构建技术稳健、标准开放、监管协同的虚拟临床试验生态系统。

参考文献

- [1] Chen B, Schneider LC, Röver C, et al. In silico clinical trials in drug development: a systematic review. *Ther Innov Regul Sci*, 2026, 60: 423–39.
- [2] Akbarialiabad H, Pasdar A, Murrell DF, et al. Enhancing randomized clinical trials with digital twins. *NPJ Syst Biol Appl*, 2025, 11: 110.
- [3] 孟海华, 孙立, 陈明伟. 虚拟临床试验的发展趋势及对策建议. *生命科学*, 2024, 36: 1315–20.
Meng HH, Sun L, Chen MW. Research on the development trends and countermeasures of virtual clinical trials. *Chin Bull Life Sci*, 2024, 36: 1315–20.
- [4] Raman K, Kumar R, Musante CJ, et al. Integrating model-informed drug development with AI: a synergistic approach to accelerating pharmaceutical innovation. *Clin Transl Sci*, 2025, 18: e70124.
- [5] De A, Lohani A. Regulatory adoption of AI, ML, computational modeling & simulation in in-silico clinical trials for medical devices: a systematic review. *Ther Innov Regul Sci*, 2026, 60: 45–62.
- [6] Mariam Z, Niazi SK, Magoola M. Unlocking the future of drug development: generative AI, digital twins, and beyond. *BioMedInformatics*, 2024, 4: 1441–56.
- [7] PandaOmics[EB/OL]. <https://pharma.ai/pandaomics#analysis>.
- [8] Jin Q, Wang Z, Floudas CS, et al. Matching patients to clinical trials with large language models. *Nat Commun*, 2024, 15: 9074.
- [9] Huang K, Zhang S, Wang H, et al. Biomni: a general-purpose biomedical AI agent. *bioRxiv*, 2025, doi: 10.1101/2025.05.30.656746.
- [10] Androulakis IP, Cucurull-Sanchez L, Kondic A, et al. The dawn of a new era: can machine learning and large language models reshape QSP modeling? *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2025, 52: 36
- [11] Goryanin I, Goryanin I, Demin O. Revolutionizing drug discovery: Integrating artificial intelligence with quantitative

- systems pharmacology. *Drug Discov Today*, 2025, 30: 104448.
- [12] CERTARA. Certara Expands Biosimulation Market with AI-Driven QSP Platform [EB/OL]. (2025-10-30) [2025-12-23]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/10/30/3177956/0/en/Certara-Expands-Biosimulation-Market-with-AI-Driven-QSP-Platform.html>.
- [13] Dassault Systèmes. Dassault Systèmes Enters the Next Phase of Its Living Heart Project with AI-Powered Virtual Twins [EB/OL]. (2025-02-26)[2025-12-23]. <https://www.3ds.com/newsroom/press-releases/dassault-systemes-enters-next-phase-its-living-heart-project-ai-powered-virtual-twins>.
- [14] Qin D, Singh JP. Digital twins: the future for ventricular tachycardia ablation? *Circulation*, 2025, 151: 534-6
- [15] Li C, Ziyadeh E, Sharma Y, et al. Nephrobase Cell+: Multimodal single-cell foundation model for decoding kidney biology. *bioRxiv*, 2025, doi: 10.48550/arXiv.2509.26223.
- [16] Aubert K, Germaneau A, Rochette M, et al. Development of digital twins to optimize trauma surgery and postoperative management. A case study focusing on tibial plateau fracture. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 722275.
- [17] Hussain I, Hossain MA, Park SJ. A healthcare digital twin for diagnosis of stroke [C]//Dhaka, Bangladesh: 2021 IEEE International Conference on Biomedical Engineering, Computer and Information Technology for Health (BECITHCON), 2021: 18–21.
- [18] Bordukova M, Makarov N, Rodriguez-Esteban R, et al. Generative artificial intelligence empowers digital twins in drug discovery and clinical trials. *Expert Opin Drug Discov*, 2024, 19: 33–42.
- [19] Valanarasu JMJ, Xu H, Usuyama N, et al. Multimodal AI generates virtual population for tumor microenvironment modeling. *Cell*, 2026, 189: 386-400.e19.
- [20] 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. *药学报*, 2023, 58: 3296-310.
Zhao C, Li GL, Wang YN. Advances and applications of quantitative systems pharmacology modeling and virtual clinical trials in modern drug development. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58: 3296-310.
- [21] Arulraj T, Wang H, Ippolito A, et al. Leveraging multi-omics data to empower quantitative systems pharmacology in immuno-oncology. *Brief Bioinform*, 2024, 25: bbae131.
- [22] Li G, Ma Y, Zhang S, et al. A mechanistic systems biology model of brain microvascular endothelial cell signaling reveals dynamic pathway-based therapeutic targets for brain ischemia. *Redox Biol*, 2024, 78: 103415.
- [23] Yang S, Wang W, Rao Q, et al. Mechanistic data-informed multiscale quantitative systems pharmacology modeling framework enables the clinical translation and efficacy assessment of CAR-T therapy in solid tumors. *J Immunother Cancer*, 2025, 13: e012331.
- [24] Desai DA, Schmidt S, Cristofaletti R. A quantitative systems pharmacology (QSP) platform for preclinical to clinical translation of *in-vivo* CRISPR-Cas therapy. *Front Pharmacol*, 2024, 20: 1454785.
- [25] Wang Y, Carter BZ, Li Z, et al. Application of machine learning methods in clinical trials for precision medicine. *JAMIA Open*, 2022, 5: ooa107.
- [26] Azenkot T, Rivera DR, Stewart MD, et al. Artificial intelligence and machine learning innovations to improve design and representativeness in oncology clinical trials. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2025, 45: e473590.
- [27] Vallée A. Envisioning the future of personalized medicine: Role and realities of digital twins. *J Med Internet Res*, 2024, 26: e50204.
- [28] Gupta S, Basu A, Nievas M, et al. PRISM: Patient records interpretation for semantic clinical trial matching system using large language models. *NPJ Digit Med*, 2024, 7: 305.
- [29] Grovetrials. MeetGrace[EB/OL]. [2025-12-23]. <https://www.grovetrials.com/>.
- [30] Choi MY, Chen I, Clarke AE, et al. Costenbader KH. Machine learning identifies clusters of longitudinal autoantibody profiles predictive of systemic lupus erythematosus disease outcomes. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82: 927–36.
- [31] Arulraj T, Wang H, Deshpande A, et al. Virtual patient analysis identifies strategies to improve the performance of predictive biomarkers for PD-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2410911121.
- [32] Gritti G, Belousov A, Relf J, et al. Predictive model for the risk of cytokine release syndrome with glofitamab treatment for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*, 2024, 8: 3615–8.
- [33] Djeblji N, Parrott N, Jaminion F, et al. Evaluation of the potential impact on pharmacokinetics of various cytochrome P450 substrates of increasing IL-6 levels following administration of the T-cell bispecific engager glofitamab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 13: 396–409.

- [34] Moingeon P, Chenel M, Rousseau C, et al. Virtual patients, digital twins and causal disease models: Paving the ground for in silico clinical trials. *Drug Discov Today*, 2023, 28: 103605.
- [35] Clinical Trials Arena. Unlearn launches TwinRCT 3.0 to enhance Phase II trials[EB/OL]. (2024-03-20) [2025-12-23]. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/unlearn-launches-twinrct-3-0/?cf-view>
- [36] Gonnabathula P, Li M, Nagumalli SK, et al. Applications of PBPK modeling to estimate drug metabolism and related ADME processes in specific populations. *Pharmaceutics*, 2025, 17: 1207.
- [37] 简伟哲, 陈镡, 周田彦. 联合应用PBPK模型和PopPK模型助力儿科用药研发中的剂量选择:以利伐沙班为例. *药学报*, 2022, 57: 3157–62.
Jian WZ, Chen R, Zhou TY. The combined application of PBPK model and PopPK model in the dose selection of pediatric drug development: an example of rivaroxaban. *Acta Pharm Sin*, 2022, 57: 3157–62.
- [38] Tegenge MA, Yogurtcu ON, Belov AA, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation in regulatory review: US FDA CBER experience and perspectives. *AAPS J*, 2025, 27: 157.
- [39] Tegenge MA. Physiologically based pharmacokinetic model for prediction of immunoglobulins exposure in pregnant women. *Antibodies (Basel)*, 2025, 14: 99.
- [40] Graf K, Murrieta-Coxca JM, Vogt T, et al. Digital twin-enhanced three-organ microphysiological system for studying drug pharmacokinetics in pregnant women. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1528748.
- [41] Yang X, Grimstein M, Pressly M, et al. Utility of physiologically based pharmacokinetic modeling to investigate the impact of physiological changes of pregnancy and cancer on oncology drug pharmacokinetics. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 2727.
- [42] USFDA. Guidance for industry. General clinical pharmacology considerations for neonatal studies for drugs and biological products[EB/OL]. (2022-07) [2025-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-neonatal-studies-drugs-and-biological-products-guidance>.
- [43] Pan X, Yeo KR. Physiologically based pharmacokinetic modeling to determine the impact of CYP2B6 genotype on efavirenz exposure in children, mothers and breastfeeding infants. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114: 182–91.
- [44] Zamir A, Rasool MF, Imran I, et al. Physiologically based pharmacokinetic model to predict metoprolol disposition in healthy and disease populations. *ACS Omega*, 2023, 8: 29302–13.
- [45] Ozbey AC, Bachmann F, Duthaler U, et al. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis -comparison of two different modeling approaches. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113: 1346–58.
- [46] Dai HR, Yang Y, Wang CY, et al. Trilaciclib dosage in Chinese patients with extensive-stage small cell lung cancer: a pooled pharmacometrics analysis. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45: 2212–25
- [47] Ji Y, Sy SKB. Utility and impact of quantitative pharmacology on dose selection and clinical development of immuno-oncology therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2024, 93: 273–93.
- [48] Aliper A, Kudrin R, Polykovskiy D, et al. Prediction of clinical trials outcomes based on target choice and clinical trial design with multi-modal artificial intelligence. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114: 972–80.
- [49] Bienczak A, Gautier A, Hua E, et al. Model-informed drug development for ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2025, 14: 2040–51.
- [50] Geerts H, Walker M, Rose R, et al. A combined physiologically-based pharmacokinetic and quantitative systems pharmacology model for modeling amyloid aggregation in Alzheimer's disease. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12: 444–61.
- [51] Cao Y, Willis B, Sachdev P, et al. Neuro - dynamic quantitative systems pharmacology (Qsp) model supports continued lecanemab treatment with maintenance dosing for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2024, 20: e092093.
- [52] 王建雄, 胡晓, 苗贝贝, 等. PBPK模型及其在生物等效性研究中的应用进展. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30: 244–50.
Wang JX, Hu X, Miao BB, et al. Characteristics and applications in bioequivalence of physiologically based on pharmacokinetic model. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2025, 30: 244–50.
- [53] Sun Z, Zhao N, Zhao X, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling of novel drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 200: 106838.
- [54] Bai JPF, Liu G, Zhao M, et al. Landscape of regulatory quantitative systems pharmacology submissions to the U.S. Food and Drug Administration: An update report. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 13: 2102–10.
- [55] Samant S, Wu W, Zhao S, et al. Computational and experimental mechanical performance of a new everolimus-eluting stent purpose-built for left main

- interventions. *Sci Rep*, 2021, 11: 8728.
- [56] Jeon JH, Sul JH, Ko DH, et al. Finite element analysis of a rib cage model: Influence of four variables on fatigue life during simulated manual CPR. *Bioengineering (Basel)*, 2024, 11: 491.
- [57] Khademi A, Khandan A, Iranmanesh P, et al. Development of a 3D bioprinted alginate-gelatin hydrogel scaffold loaded with calcium phosphates for dental pulp tissue regeneration. *Iran J Chem Chem Eng*, 2025, 44: 1–16.
- [58] Kalozoumis PG, Marino M, Carniel EL. Towards the development of a digital twin for endoscopic medical device testing[M]//Hassanien AE, Darwish A, Snasel V. Digital twins for digital transformation: Innovation in industry. Cham: Springer, 2022.
- [59] Somers R, Walkinshaw N, Hierons RM, et al. Configuration testing of an artificial pancreas system using a digital twin: an evaluative case study. *J Softw Test Verif Reliab*, 2025, <https://doi.org/10.1002/stvr.70000>.
- [60] Fredenberg E, Collin D, Carbonne L, et al. Simulating and correcting the pileup effect in deep-silicon photon-counting CT. *Med Phys*, 2025, 52: e18075.
- [61] Samant S, Bakhos JJ, Wu W, et al. Artificial intelligence, computational simulations, and extended reality in cardiovascular interventions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16: 2479–97.
- [62] Bhimreddy M, Jiang K, Weber-Levine C, et al. Computational modeling, augmented reality, and artificial intelligence in spine surgery. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1462: 453–64.
- [63] Liu Y, Yibulayimu S, Sang Y, et al. Preoperative fracture reduction planning for image-guided pelvic trauma surgery: A comprehensive pipeline with learning. *Med Image Anal*, 2025, 102: 103506.
- [64] Sarrami-Foroushani A, Lassila T, MacRaid M, et al. In-silico trial of intracranial flow diverters replicates and expands insights from conventional clinical trials. *Nat Commun*, 2021, 12: 3861.
- [65] Asciak L, Kyeremeh J, Luo X, et al. Digital twin assisted surgery, concept, opportunities, and challenges. *NPJ Digit Med*, 2025, 8: 32.
- [66] FDA. CDER Quantitative Medicine Center of Excellence (QM CoE)[EB/OL]. (2024-07-30) [2025-12-23]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/cder-quantitative-medicine-center-excellence-qm-coe>.
- [67] 国家药品监督管理局药品评审中心. 关于公开征求 ICH《M15:模型引导的药物研发一般原则》指导原则草案意见的通知[EB/OL]. (2024-12-06)[2025-12-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5640e6592dcd6434aec8baa07601c0>.
- [68] Center for Devices and Radiological Health. Assessing the Credibility of Computational Modeling and Simulation in Medical Device Submissions[EB/OL]. (2023-11-17)[2025-12-23]. https://www.fda.gov/media/154985/download?trk=public_post-text
- [69] Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, et al. Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements Guidance for Industry, Investigators, and Other Interested Parties [EB/OL]. (2024-09-17)[2025-12-23]. <https://www.fda.gov/media/167696/download>.
- [70] Center for Veterinary Medicine, Office of Inspections and Investigations, Oncology Center of Excellence, et al. Considerations for the Use of Artificial Intelligence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products[EB/OL]. (2025-01)[2025-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-artificial-intelligence-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological>.
- [71] Dassault Systèmes. Dassault Systèmes Collaboration Yields Breakthrough Guide for Using Virtual Twins in Clinical Trials[EB/OL]. (2024-10-30)[2025-12-23]. <https://www.3ds.com/newsroom/press-releases/dassault-systemes-collaboration-yields-breakthrough-guide-using-virtual-twins-clinical-trials>.
- [72] Rowland Yeo K, Gil Berglund E, Chen Y. Dose optimization informed by PBPK modeling: State-of-the art and future. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 116: 563–76.