拓扑药代动力学：一种无模型框架，用于量化浓度–时间曲线的形状

作者：Hong-Can Ren1，Ya-Xin Gu1

1 长春金赛药业有限责任公司（金赛制药有限公司），长春，中国

通讯作者：Hong-Can Ren，电子邮箱：renhongcan@163.com

摘要

药代动力学分析将浓度–时间曲线压缩为标量汇总（非房室分析，NCA），或拟合预先指定的房室模型——前者无模型但形状无关，后者对形状敏感但依赖于结构。我们提出拓扑药代动力学（TPK），这一框架可直接从数据读取浓度–时间曲线的形状，而无需预先承诺任何模型。TPK将每条曲线延迟嵌入为状态空间轨迹，并应用持久同调，提取一个九分量的药代动力学拓扑不变量（PTI）向量：多尺度形状描述符——峰值层级、次峰分离度、环结构——这些描述符源自具有既定扰动稳定性性质的持久图。我们在四个现实性逐级提升的层面上评估该框架。四个单相线性系统不会产生虚假周期信号，而双部位吸收和肠肝再循环则产生截然不同的环特征；12种非线性情景各自与其线性对照配对，均解析为无环曲率，并将线性形状刚性与剂量依赖性变形进行对比；弱内源性节律在与大幅外源性药物信号叠加后仍然存留（形状偏差统计量=1.410，峰间间隔精确恢复为24 h）；以及一项系统性的操作特性分析刻画了适用边界——环检测在C_{max} 加性噪声达10%时，以及峰结构周期的采样稀疏至7个点时仍保持稳定，从而涵盖临床稀疏采样情形。作为临床概念验证，我们将同一处理流程应用于从一项已发表肾移植研究中数字化得到的15条真实霉酚酸数据剖面。次级持久度比与离体肠道微生物组再活化率相关，斯皮尔曼相关系数为ρ = 0.815（p = 0.0002，q = 0.002；在参数网格、排除项以及最坏情形有效n = 10下均保持稳定），而所检验的暴露指标仅显示弱且不显著的关联（ρ ≤ 0.38）；探索性偏相关分析提示，其中包含超出所检验的传统再循环指标的信息。持久性编码了峰值分离度——这是一种多尺度性质，反弹高度和依赖操作员的AUC比值均无法捕捉。所有分析均完全自动化且可重复；代码与数据均已公开。TPK被提出作为与NCA及基于模型的药代动力学并列的互补性、无模型且对形状敏感的一层——构成向拓扑药效学延伸的项目的二维基础。

关键词：拓扑药代动力学；持久同调；浓度–时间曲线；肠肝循环；霉酚酸；拓扑数据分析；非房室分析

研究要点

该主题目前已有何种认知?

药代动力学分析会将浓度–时间曲线简化为标量汇总（曲线下面积、C_{max}），或拟合预先指定的房室模型；编码肠肝循环、非线性消除和内源性节律等过程的形状信息会被系统性舍弃，其临床量化（例如电子健康记录曲线下面积比值）依赖操作员。

这项研究探讨了什么问题?

能否直接从数据中量化浓度–时间曲线的形状，而不预先设定隔室模型，并且在稀疏临床采样下仍足够稳健？它是否包含现有方法尚未提取的信息?

这项研究为我们增添了哪些知识?

一种无模型、形状敏感的框架（延迟嵌入 + 持久同调 → PTI向量），采用四层评估：四种单相线性对照中均未出现伪环；非线性被解析为无周期的曲率；通过叠加不变形状统计量检测内源性节律；在15条真实 MPA 曲线上，次峰拓扑与肠道微生物组再活化相关（ρ = 0.815），而经测试的暴露指标仅显示较弱且不显著的关联（ρ ≤ 0.38）；同时系统绘制了其运行范围（噪声、采样密度、嵌入参数）。

这将如何改变药物发现、开发和/或治疗学?

TPK 将被舍弃的浓度–时间曲线形状转化为一种可直接计算的协变量，用于暴露-反应分析和给药方案设计。形状是暴露的时间结构：对于治疗指数窄的药物，它可以携带疗效和毒性信息，而这些信息会被曲线下面积和C_{max} 平均掉；自动化的逐患者形状表型可为给药频率、进食状态、相互作用管理和监测强度提供依据；全自动哨兵则可在早期开发阶段以及已发表数据中标记非线性消除、节律干扰和异常次级结构。在每一种应用中，终点都是药代动力学最终服务的目标：个体患者的疗效和安全性。

1. 引言

药代动力学推断建立在两个互补的框架之上，而每个框架都存在结构性盲点。非房室分析（NCA）能够稳健地总结暴露量——曲线下面积、C_{max}、半衰期——且不依赖模型假设，但其构造方式决定了它会舍弃浓度–时间曲线的形状[1,2]。房室模型和群体药代动力学模型确实能够捕捉形状，但只能通过预先假定的参数结构实现：指数函数之和只能将世界视为指数函数之和，而任何超出预先选定函数族的形状，都会被归入残差项[3,4,5,6]。因此，方法学领域中存在一个空缺位置：一种同时无模型且对形状敏感的分析方法——像NCA一样具有通用性，像房室建模一样能够感知形状，但不受任何一方的约束。

这一缺憾之所以影响重大，是因为信号往往恰恰存在于形状之中。肠肝循环（EHR）会在给药后 6–10 小时产生一个次峰；可饱和消除会使终末相偏离对数线性；内源性昼夜节律则会在下降曲线上叠加周期性振荡 [7,8,9]。这些偏离中的每一个都是一种机制指纹，而标量汇总会系统性地将其平均掉，模型设定错误则会将其吸收进残差中。典型例子是霉酚酸（MPA）：其肠肝循环次峰在患者之间差异很大，近期一项肾移植研究将这种变异归因于肠道 Microbiome β -葡萄糖醛酸苷酶对胆汁葡萄糖醛酸苷 [10] 的再激活。尤为关键的是，再活化率与再循环程度（ρ = 0.76）相关，但与曲线下面积或谷浓度（ρ = 0.30）无关：Microbiome 信号存在于轨迹的形状中，而非暴露量之中——这在很大程度上无法被非房室分析的坐标系捕捉，并且在源研究中通过一种依赖操作员、手动录入的 AUC 比值进行量化。

拓扑数据分析恰好提供了这一缺失的工具。持久同调——TDA 的核心引擎——追踪数据的多尺度过滤过程中几何特征（连通分支、环）的出现、持久和消失，在不作参数假设的情况下提取形状描述符 [11,12,13]。持续时间较长的特征对应真实结构；持续时间较短的特征则归因于噪声 —— 这一划分由持久性的稳定性理论所保证 [14,15]。TDA 已用于刻画神经元分支、基因调控动力学、单细胞结构和蛋白质构象景观 [16,17,18,19]。除了这些刻画性研究之外，TDA 还识别出一个在生存结局上具有区分度的乳腺癌亚组 [20],，从大规模基因组调查中提取了基于形状的结构 [21], , 揭示了工作状态下的大脑的动力学组织 [22], , 并分析了心率变异性 [23]。药代动力学并非只是另一个应用领域：这是一个数据几何直接印刻了生成数据的生理过程的领域；在这里，无需模型即可读取形状，填补了持续半个世纪的盲点。

我们引入**拓扑药代动力学（TPK）**。浓度–时间轨迹被视为动力系统的可观测投影—吸收、分布、代谢、排泄—其在低维流形上演化。由 Takens 定理从一般意义上予以论证的延迟坐标嵌入[24,25,26]，仅凭标量曲线即可重构点云；随后，持久同调提取其多尺度形状不变量—连通分支和环—形成一个**药代动力学拓扑不变量（PTI）向量**：一种定长、与模型无关的形状指纹，通过固定流程计算，无需模型选择步骤，因此构成适用于大规模药代动力学数据整合的标准化、机器可读特征集。

本文通过逐步提升现实性、共四层的递进安排，全面构建 TPK——涵盖理论、验证和临床概念验证（图 1；表 1）。**第1层**确立阴性对照：四种单相线性系统不得产生虚假的周期信号，而双部位吸收和肠肝循环则应保留各自机制所特有的环特征。**第 2 层**考察能否将非线性解析为形状变形：采用包含 24 种情景的完整析因设计 ——12 种米氏系统，每种均与其对应的线性系统配对。**第 3 层**考察弱内源性节律能否在与强外源性药物信号叠加后保留下来。**第4层**是临床测试：选取 15 条真实 MPA 曲线，这些曲线采样稀疏且不规则，均由已发表数据数字化提取，并通过相同的处理流程进行分析，同时以肠道微生物组作为外部锚点。系统地描绘该方法的运行特性（噪声、采样密度、嵌入参数），以便每次应用都能确认其数据所处的情景符合适用范围。本文始终将 TPK 定位为一种补充层，与非房室分析、群体药代动力学和生理药代动力学建模并行，而非取而代之。本文是该项目奠基性的二维篇章；后续步骤将把这一框架扩展至高维嵌入和药效学（拓扑药理学）。

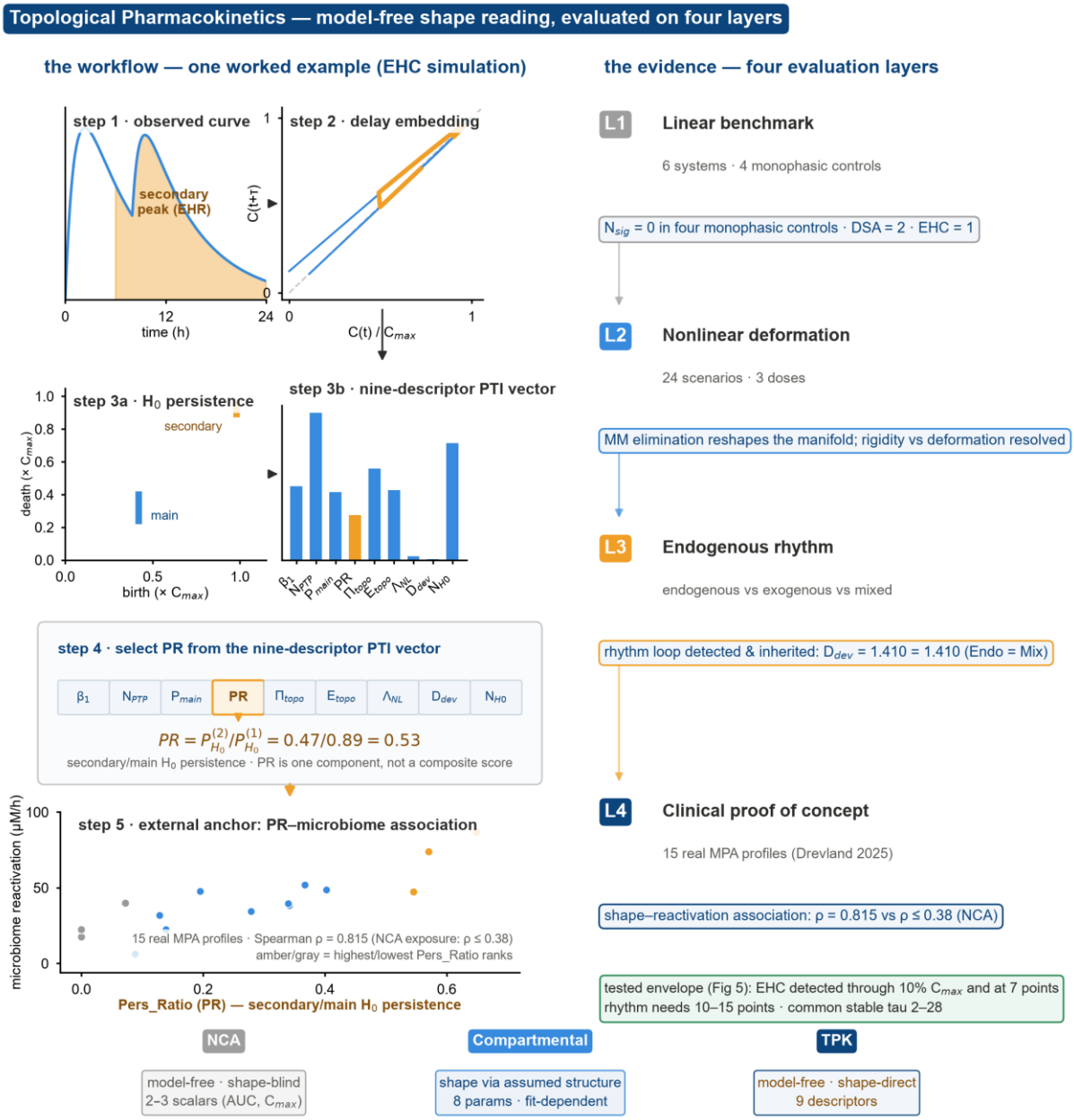


图 1。 拓扑药代动力学一览：一种无模型形状读取器，在四个层面接受评估。左侧：以一个演示示例（模拟的肠肝循环曲线）呈现的工作流程——（步骤 1）观测到的浓度–时间曲线，次峰以琥珀色阴影标示；（步骤 2）延迟坐标嵌入状态空间，其中再循环形成闭环；（步骤 3a）H0持久性，其中条形长度等于峰值显著性；（步骤 3b）九分量PTI向量；（步骤 4）选择Pers_Ratio（PR），即一个PTI分量，而非复合评分，其定义为次峰与主要峰的H0持久性之比，并以演示示例计算加以说明；（步骤 5）在真实数据上进行外部锚定——对15条MPA 曲线分别计算PR，并将其与微生物组再激活相关联（斯皮尔曼 ρ = 0.815；非房室分析暴露指标 ρ ≤ 0.38；琥珀色/灰色分别表示Pers_Ratio排名最高/最低）。右侧：证据阶梯——每个评估层面各用一行呈现，并附上一句话结果；L4行展示了其价值主张（ρ = 0.815 对比 ρ ≤ 0.38）。底部：三种方法的定位——非房室分析（无模型、形状无关）、房室拟合（通过假定结构体现形状）和TPK（无模型、直接表征形状）。

表 1. 四层评估一览：每层一行，分别列出系统、真实值、核心结果及其所证明的内容。

层	系统	真实值	核心结果	解读
L1	六种线性系统（包括 DSA、EHC）	无虚假循环	N_sig = 0 in 四种单相系统；DSA 2，EHC 1（机制差异特征）	单相对照中无伪环 单相对照；分层双峰描述
L2	24 种情景（12 种米氏动力学 + 12 种线性）	曲率 ≠ 个周期	N_sig = 0 在 24/24 中；线性形状刚性与	非线性已解析 无需任何模型

			MM剂量变形	
L3	内源性节律 + 外源性药物	节律仍然存在叠加	Dev = 1.410 (内源性) = 1.410（混合）；Δt = 2400 h	微弱基线信号透过药物读取
L4	15 条真实 MPA 曲线	肠道微生物组锚点	ρ = 0.815（TPK）对比 0.754（手动 EHR%）vs ρ ≤ 0.38（非房室分析暴露量）	真实、稀疏临床数据

2. 理论框架

2.1 药代动力学系统作为动力流

ADME系统涉及众多相互作用的实体——血浆中的药物分子、组织结合药物、酶占有状态、转运体活性、代谢物浓度以及生理节律——共同定义了一个高维状态向量 $x(t)$，它在光滑的低维流形 M 上演化，并受到质量守恒和生理调节的约束：

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) + u(t), C(t) = h(x(t)) \tag{2.1}$$

其中，f 编码内在的药代动力学，$u(t)$表示外部施加的给药方案，而 $h: M \to R$ 是观测函数，用于将高维轨迹投影到单一维度。流形 M 是系统实际访问的状态集合；其维数反映了真实的自由度。这种投影会造成信息丢失：在 M 上明显分离的特征，在标量记录中可能彼此重叠，环等几何结构也可能被压扁到难以辨认。拓扑药代动力学（TPK）的核心假设是，尽管存在这种信息损失，浓度–时间序列仍保留了足够的结构，能够恢复 M的基本拓扑特征——在一般条件下，这一点由 Takens嵌入定理[24–26]保证。因此，TPK 并非机制识别引擎：它概括数据所施加的形状约束，用以补充而非取代基于模型的推断。

2.2 归一化与延迟嵌入

在构建延迟向量之前，先用序列的最大值对其进行归一化，以消除剂量幅度混杂，并确保所有后续特征具有尺度不变性：

$$\widehat{C}(t) = C(t)/C_{max}, C_{max} = max_t C(t) \tag{2.2}$$

随后，根据归一化后的序列构建延迟向量：

$$v_i = \left(\widehat{C}(t_i), \widehat{C}(t_i + \tau)\right) \tag{2.3}$$

其中，t_i 是第i个采样时间，τ 是时间延迟；集合$P = \{v_i\}$构成重建后的点云（嵌入维数始终为 $m = 2$ ）。经典嵌入参数判据——使用互信息确定延迟时间 [27] ，使用假近邻确定嵌入维数 [28]——预设了较长、密集采样且平稳的吸引子数据[29]；而临床浓度–时间序列较短、具有瞬态性且非平稳，因此m和τ 根据仿真研究预先设定，并明确报告其敏感性（第3.4节）。在计算同调之前，通过在等间距弧长位置重新采样（固定为400个点）对嵌入轨迹进行标准化，从而使过滤复形的尺度不受原始采样密度影响。单个延迟坐标足以展开浓度–时间轨迹中显著的周期性和曲线结构，同时便于直接可视化。Takens 定理保证，在h和f满足一般性条件时，流形的拓扑特征得以保留；我们明确指出，不规则稀疏临床采样不满足该定理的假设，因此将基于嵌入的特征视为观测曲线的形状统计量，而非底层吸引子的重建结果（第2.4节；讨论部分）。

两种策略用于应对稀疏数据。（i）基于插值的稠密化：对在5–16个不规则时间点采样的数据剖面，按照对数上升/线性下降（LULD）规则插值到均匀网格上——下降区段采用对数线性插值，上升区段采用线性插值，不进行平滑——然后将嵌入应用于插值后的曲线。插值仅影响特征计算；所有传统指标均根据原始样本计算。（ii）模型辅助概率嵌入（框架组成部分，在当前应用中未进行实际使用）：将群体药代动力学模型拟合至完整数据集；对于观测稀疏的受试者，贝叶斯后验估计会生成关于可能的稠密轨迹的预测分布，并模拟由K 条此类轨迹组成的集成，通过其持久图的两两瓶颈距离D 检验拓扑稳定性。如果最大瓶颈距离低于稳定性阈值（由置换数据所得零分布距离的第95百分位数），则认为拓扑对于后验不确定性具有稳健性；否则，该方法会透明地报告信息不足。关键在于，群体模型充当有原则的插值引擎，而非解释性视角：拓扑是在稠密化之后进行检验的，而不是由该模型预先判定的。

2.3 持久同调

持久同调通过对嵌入点云 P [11,12]进行多尺度 Vietoris–Rips 滤子，追踪拓扑特征。

H0（连通分支）。 对于一维浓度–时间曲线，零维持久性等价于对时间序列进行显著度分析：峰的显著度——即将其与更高峰分隔开的最高等高线到该峰之间的垂直距离——恰好等于相应连通分支的持久性，其中滤过参数被解释为浓度水平（超水平集构造）。插值曲线上每个显著度为 ≥ 5% of C_{max} 的局部极大值，都会生成一条 H0 条形，其长度等于该显著度；在这种基于显著度的构造中，每条条形都是有限的——主峰对应的条形在观测序列的最小值处终止——且不会记录本质（无限）条形。H0 特征编码了峰状结构的层级：与邻近峰分隔明显的次峰会生成一条持久的 H0 条形。

H1（环）。 一维持久性基于归一化二维时延向量计算。若一个环的持久性超过固定阈值 $\varepsilon_{noise} = 0.015$（以归一化单位表示），则该环具有显著性；这一经验截断值已在模拟线性系统上得到验证（第 3.1 节），可在密集采样条件下区分真实的循环结构与噪声；对于信噪比条件差异显著的情况，建议采用基于置换的阈值（补充文本 S2）。从药代动力学角度看，H1 生成元是循环过程或强烈弯曲过程的特征：肠肝循环会因次峰在时延嵌入空间中形成闭合的偏移轨迹；可饱和消除会因动力学级数之间的转变产生弯曲轨迹；内源性节律则会因周期性生理驱动因素而形成稳定周期。

稳定性。持久图在瓶颈度量和 Wasserstein 度量下对输入扰动具有稳定性 [14,15]：测量曲线的微小变化只会引起图中相应有界的变化。这一保证适用于持久图；派生描述符的表现还取决于归一化、阈值化和向量化。因此，这一保证为第3.4节中的经验性噪声鲁棒性分析提供了依据，而非取而代之。持久熵在分布意义上也具有稳定性 [30]。

所有持久同调计算均使用 ripser [31], , 该工具基于标准持久同调计算框架 [32]；峰值显著性和曲率则使用 SciPy [33] 计算。

2.4 药代动力学拓扑不变量（PTI）向量与扩展描述符

根据点云 P 及其持久图 $PD_0(P)$、$PD_1(P)$，我们提取出**药代动力学拓扑不变量（PTI）向量**——由九个分量组成，按照持久景观 [34] （表 2）等条形码向量化策略分为两类。A类分量是严格的拓扑不变量；B类分量则是在确立拓扑结构后计算的融入几何信息的描述符。在结果、表格和图中，分量均以其描述性名称表示：

$N_{sig} \equiv \beta_1$、持久性_比率 $\equiv P_{ratio}$、熵_PE $\equiv E_{PE}$、积分_PI $\equiv \Pi_{int}$、Dev $\equiv D_{dev}$、持久性_主要 $\equiv P_{main}$以及解耦 $\equiv R_{saddle}$；N_{H_0}、 N_{PTP}、 Λ_{NL}和Δt 保持不变。

表 2。 PTI向量：九个核心描述符（A类严格拓扑不变量；B类融入几何信息的描述符）以及三个仿真级扩展——符号、定义及各自捕捉的形状信息。

组成部分（符号 / 名称）	类别	定义	捕捉的形状信息
β_1 / N_sig	A	显著的 H1环路数量，公式（2.4）	复发性、环路状动力学（再循环、节律）
N_{H_0}	A	存续的 H0条形 5%C_{max} 显著度阈值	多峰范围 组织
P_{main} / Pers_主要	A	主导 H0 条形码持久度 (主峰显著度, C_{max}-归一化)	主峰的显著度 peak
P_{ratio} / Pers_比率	A	次级持久度比，公式 (2.5)	相对显著性 二级结构
Π_{int} / 积分_PI	A	$\sum_i prom_i/C_{max}$	总多尺度结构
E_{PE} / 熵_PE	A	持久熵，公式 (2.6)； $2^{E_{PE}}$ = 有效峰值数量 持久峰	持久性的异质性 持久性谱
N_{PTP}	B	沿着曲率峰值计数的 嵌入轨迹的曲率峰值计数，公式（2.7）	细尺度结构（对噪声敏感）
D_{dev} / Dev	B	末段弦 偏离 ，第 2.4 节	偏离对数线性 末端下降
Λ_{NL}	B	最大有限 H1 持久性 / Diam(P)，方程 (2.8)	非线性型偏差
R_{saddle} / 解耦	ext.	C_{valley}/C_{max}	两个动力学 事件
Δt	ext.	前两个峰之间的间隔	周期约束
$P_{max}(H_1)$	ext.	$max\{d_i - b_i\}$	最强环，绝对尺度

A类。 环计数

$$\beta_1 = |\{(b_i, d_i) \in PD_1(P) \mid d_i - b_i > \varepsilon_{noise}\}| \tag{2.4}$$

统计显著的 H1 生成元（在本框架的预印本版本中记为 $N_{sig}(H_1)$）。H0 特征计数 N_{H_0} 统计超过显著性阈值的条带数。主持久性 P_{main} 是主导H0条带的持久性（主峰的显著度，经 C_{max} 归一化），次级持久性比率

$$P_{ratio} = \frac{P_{H_0}^{(2)}}{P_{H_0}^{(1)}} \tag{2.5}$$

是第二持久的 H0 条带相对于主导条带的持久性（若没有第二条带超过阈值，则为 0；若存在共同主导峰，则为 $\to 1$ ）。积分持久性 $\Pi_{int} = \sum prom_i/_i$ C_{max} 对所有超过阈值的条带的显著度求和，而持久熵

$$E_{PE} = -\sum_i p_i log_2 p_i, p_i = prom_i/\sum_j prom_j \tag{2.6}$$

概括 持久性谱的异质性（$2^{E_{PE}}$ = 个有效持久峰）。

B 类。相变点的数量 N_{PTP} 用于定位嵌入轨迹上的曲率峰：局部曲率

$$\kappa(t) = \frac{|\dot{x}\ddot{y} - \dot{y}\ddot{x}|}{(\dot{x}^2 + \dot{y}^2)^{3/2}} \tag{2.7}$$

时延轨迹的$\gamma(t) = (C(t), C(t+\tau))$通过对未归一化坐标进行中心有限差分计算（下文的相对显著度阈值使计数不受振幅缩放影响），并统计$\kappa(t)$中显著度为$\geq max(10^{-5}, 0.05 max_t \kappa)$的峰值——两端各修剪三个边缘点——。偏差统计量$D_{dev}$是时延嵌入的峰后末端线段相对于其端点弦的最大垂直偏差，并以该线段的x跨度（浓度降幅）归一化；对于一级（单指数）衰减，嵌入轨迹是一条直线，因此D_{dev}量化了其偏离对数线性末端下降的程度。非线性指数

$$\Lambda_{NL} = \frac{max\{d_i - b_i\}}{Diam(P)} \tag{2.8}$$

是最大有限 H1 持续性除以点云的直径，使其可在不同剂量水平和个体之间进行比较。

仿真级扩展。仿真研究中还报告了另外三个描述符：鞍点解耦指数 $R_{saddle} = C_{valley}/C_{max}$，在结果中记为解耦（$C_{valley}$ = 前两个检测到的峰值之间的最低浓度；$\to 0$ 清晰解耦，$\to 1$ 合并）；峰间间隔 Δt（按时间先后顺序排列的前两个检测到的峰值之间的时间差；存在显著 H1 环时近似于周期）；以及最大 H1 持续性P_{max}（H_1）$= max\{d_i - b_i\}$（空图时为零）。

表 2 将各组成部分与其捕获的形状信息对应起来；退化情形的完整处理方法和归一化方式见表 2 和补充文本 S1。

2.5 统计推断

所有分析均为探索性分析。通过 Spearman 秩相关评估描述符与外部变量之间的关联；对于关键结论，则使用置换检验（105 次置换）进行验证，并以 95% 百分位自助法置信区间（104 次配对重抽样）衡量精度；秩偏相关用于控制指定的协变量。组间差异采用 Kruskal–Wallis 检验，并进行成对 Mann–Whitney U 检验作为后续分析。在各描述符族内采用 Benjamini–Hochberg 错误发现率控制多重性，同时报告经 Bonferroni 校正的显著性结果。嵌入参数（τ、显著度和持续性阈值、插值密度）根据仿真研究预先固定，而非针对每项应用重新优化；凡声称存在关联之处，均以网格形式报告参数敏感性（第3.4节）。鉴于样本量有限，未对持久图本身进行正式推断（例如对持久景观进行置换检验）；全文均采用基于秩的描述符层面检验。

3. 仿真研究

仿真项目按照三层递进结构组织，并以真实值为参照，随后进行系统性的运行特性分析（第3.4节）。第1层建立阴性对照：线性药代动力学系统不得产生虚假的周期信号。第 2 层探讨非线性——这是偏离线性动力学最常见的情形——能否被识别为形状变形。第3层探讨弱内源性节律能否在与强外源性药物信号叠加后保留下来。基线模拟经设计采用密集采样且无噪声（第1–2层在24小时内采集300个点；第3层在120小时内采集1,201个点）；噪声、采样稀疏性以及嵌入参数敏感性将在第3.4节中系统研究。所有特征均采用第2节的固定流程计算（$\tau = 5$ 采样点，显著性阈值为C_{max}的5%，H1 持续性阈值为 $\varepsilon_{noise} = 0.015$）；不会针对不同系统重新调整参数。

3.1 第1层：线性基准 — 单相对照与双峰特征

设计。六种线性系统，涵盖标准药代动力学类别：单隔室和双隔室静脉推注；单隔室和双隔室口服给药；双部位吸收（DSA）模型，其中滞后的第二吸收部位（滞后 4 小时，占比 0.5）与第一吸收部位部分重叠；以及肠肝

再循环（EHC）模型，其中胆囊室在 12 小时排空，使药物返回中央隔室。DSA 和 EHC 都会产生双峰浓度–时间数据剖面—但作用机制不同：耦合的并行吸收（DSA）与连续生理循环（EHC）。问题在于，TPK 的诊断层级能否将两者区分开来。

结果（表3、图2）。四个单相线性系统均得到 N_sig(H1) = 0：这些阴性对照中没有伪环。存在多室特征和吸收曲率时，可以观察到它们（N_PTP ≤ 1，D_dev ≤ 0.032），但从未闭合成循环。口服 DSA 得到两个显著的 H1 生成元（N_sig = 2，Entropy_PE = 0.553，Δt = 3.53 h，解耦 = 0.470）：这是两个部分耦合的吸收事件的拓扑特征。口服 EHC 得到一个 H1 生成元，其峰间间隔显著更长（Δt =12.20 h），且几乎完全解耦（解耦 = 0.157）——间隔几乎是 DSA 的四倍，与胆汁排泄和胆囊排空的生理时间尺度相符。

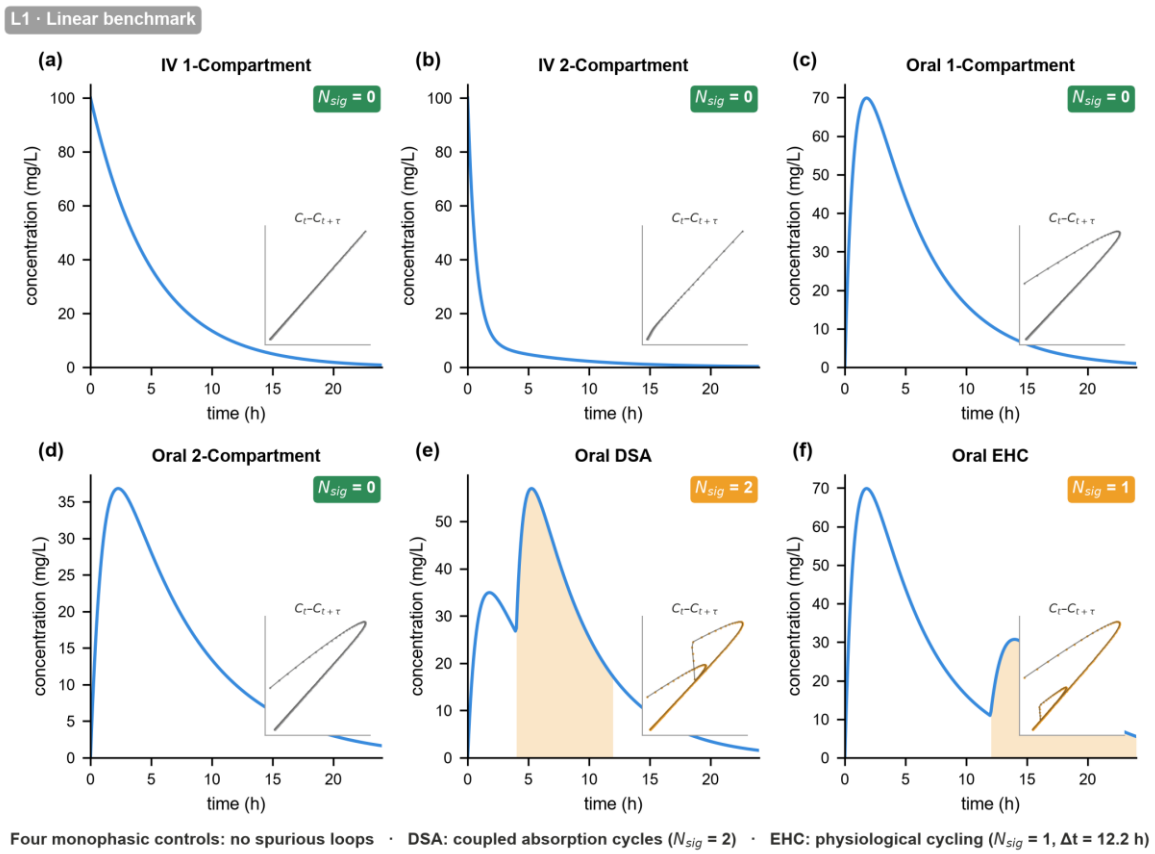


图2。 第1层（线性基准）：四种单相对照中均无伪环——而 DSA 和 EHC 则呈现不同的环特征。网格中包含六种系统（静脉给药单室和二室；口服单室和二室；双部位吸收 DSA；肠肝循环 EHC）。每个面板均显示浓度–时间曲线（次峰以琥珀色阴影标示），并嵌入延迟嵌入轨迹图。绿色徽标：N_sig = 0 （线性系统——无伪环）；琥珀色徽标：N_sig = 2 （DSA）和 1（EHC）。DSA 和 EHC 均会产生两个峰，但二者在解耦程度（0.47 对 0.16）和峰间间隔（3.53 小时对 12.20 小时）上有所不同——前者为耦合的并行吸收，后者为连续生理循环。

表3。 第1层：六种线性基准系统的完整描述符值（N_sig、N_PTP、D_dev、Entropy_PE、Pers_Ratio、Δt、解耦）。

系统	N_信号	N PTP_	D Dev_	熵_PE	Pers 比率_	Δt（h）	解耦
静脉给药 1-隔室	0	0	0.0000	-0.000	0.000	0.00	0.000
静脉给药 2-隔室	0	1	0.0206	-0.000	0.000	0.00	0.000
口服 1-隔室	0	1	0.0318	-0.000	0.000	0.00	0.000
口服 2-隔室	0	1	0.0266	-0.000	0.000	0.00	0.000

口服 DSA	2	3	0.0292	0.553	0.147	3.53	0.470
口服 EHC	1	4	0.0342	0.786	0.307	12.20	0.157

解读。DSA–EHC 对比通过一次比较确立了诊断层级。第一层，D_dev 和 N_PTP 记录普通曲率，但不据此断定存在循环性。第二层，N_sig ≥ 1证实存在真正的循环结构——在六个系统中，这种结构仅见于 DSA 和 EHC。第三层，解耦指数将连续生理循环（EHC，0.16）与耦合并行过程（DSA，0.47）区分开来。第四层，Δt 提供机制约束：较短的 Δt 提示并行吸收；较长的 Δt 则提示连续循环。没有任何单一的传统参数能够对双峰曲线提供相当的分层诊断。

3.2 第 2 层：非线性变形 — 24 个情景

设计。 对 8 种结构配置进行全因子设计（静脉给药/口服 × 1/2 个房室 × 线性/米氏动力学消除，V_{max} = 10、K_m = 5），× 3 个剂量水平（200、1,000、4,000 mg），即 24 个情景。米氏动力学消除是典型的无模型目标：在高浓度下，饱和会使轨迹变直；随着浓度降至 K_m 以下，恢复为一级动力学后，轨迹会再次弯曲。由于每个非线性情景在相同剂量下都有一个线性对应情景，因此可以直接比较形状不变量。

结果（表 4、图 3）。 在全部 24 个情景中，N_sig(H1) = 0。这并非检测失败，而是一次精确的拓扑区分：非线性消除产生了没有周期的曲率——不同于 DSA 和 EHC（第1层）以及内源性节律（第3层）中真正的 H1 生成元。因此，在这些基准系统中，H1 通道区分了经测试的周期性过程与由非线性消除产生的曲率。

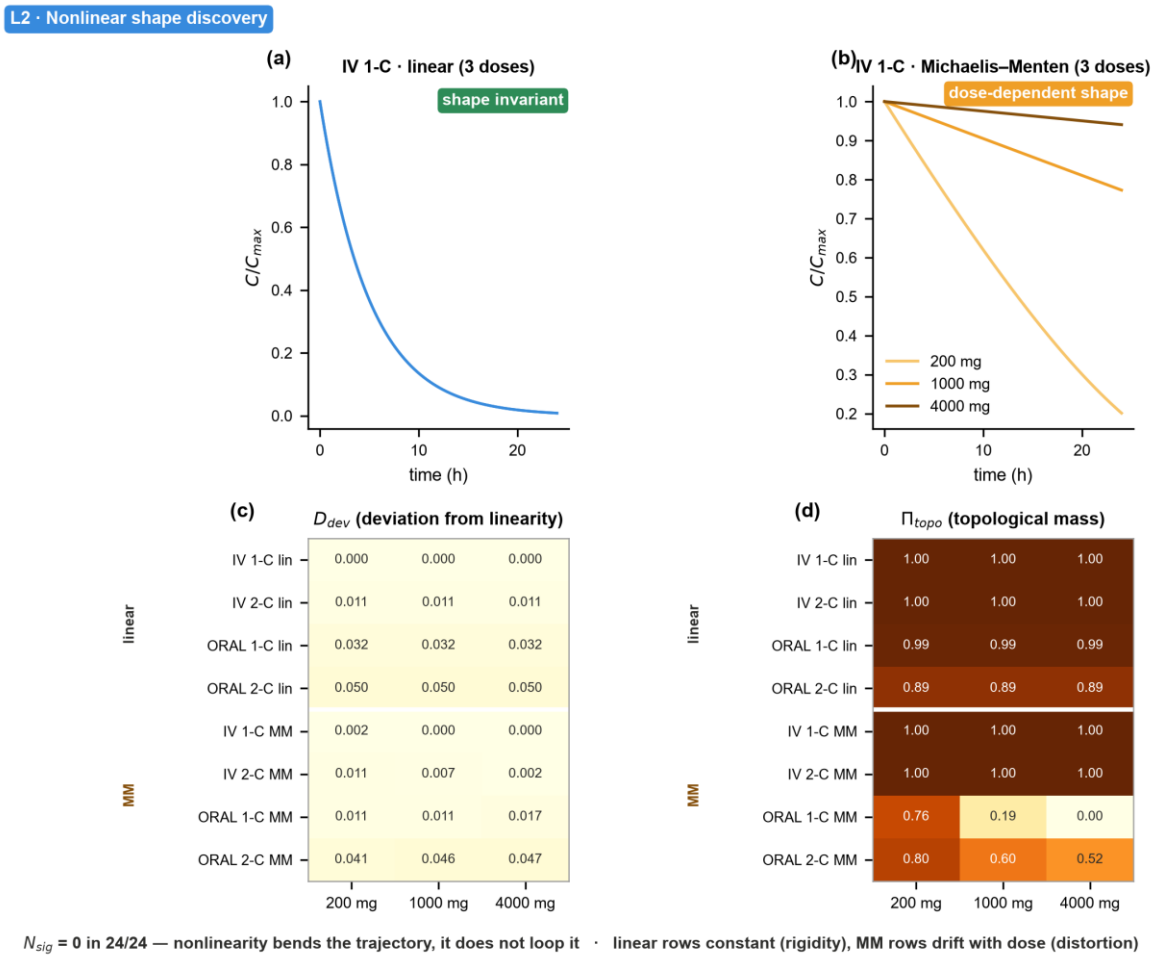


图 3。 第 2 层（非线性变形）：线性系统具有形状刚性；米氏动力学–Menten 消除会使形状随剂量变形—在全部 24 个情景中均呈现曲率，而不形成循环。 (a) 静脉给药一室模型，采用线性消除，三个剂量归一化至C_{max}：轨迹完全重合（形状刚性；绿色徽标）。(b) 同一系统采用米氏动力学消除：三个归一化轨迹彼此分离——高剂量的平台期更长（剂量依赖性变形）。(c, d) 描述符热图，8 种结构配置 × 3 剂量：每个线性行中的 D_dev 和 Integral_PI 均不随剂量变化（刚性），而每个 MM 行中的数值均发生漂移（变形）；口服米氏动力学的 Integral_PI 收敛至 0.76 → 0.19 → 0.00。N_sig = 0 在 24/24 个情景中均为——非线性会使轨迹弯曲，但不会使其形成循环。

表 4。 第 2 层：24 个情景的汇总——线性系统的形状刚性（描述符不随剂量变化）与米氏系统的剂量依赖性变形。

配置	D dev 200_ mg	1000 毫克	4000 毫克	积分 PI 200 毫克	1000 毫克	4000 毫克	N_sig
静脉给药 一室 线性	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	0
静脉给药 二室 线性	0.011	0.011	0.011	1.000	1.000	1.000	0
口服 一室 线性	0.032	0.032	0.032	0.986	0.986	0.986	0
口服 二室 线性	0.050	0.050	0.050	0.895	0.895	0.895	0
静脉给药 一室 米氏动力学	0.002	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	0
静脉给药 二室 米氏动力学	0.011	0.007	0.002	1.000	1.000	1.000	0
口服 一室 MM	0.011	0.011	0.017	0.759	0.189	0.000	0
口服二室 MM	0.041	0.046	0.047	0.800	0.604	0.518	0

线性系统表现出形状刚性：在所有描述符均基于C_{max}归一化曲线计算的情况下，D_dev 和 Integral_PI 在三个剂量水平下数值完全相同（例如，口服一室模型：Integral_PI =0.986、0.986、0.986）。相比之下，每个米氏动力学系统都至少在一个

描述符。最稳健的指标是积分_PI，在口服MM系统中，该值随剂量单调下降（口服1隔室：0。759 → 0。189 → 0.000，剂量分别为200/1,000/4,000 mg）：可饱和消除会延长暴露量，并逐渐削平归一化吸引子的峰值层级。在静脉MM系统中，D_dev 随剂量下降—饱和会使轨迹趋于直线，因此高剂量曲线比弯曲的一阶参考曲线更接近直线。

解读。两种相互独立的形状特征——线性系统的形状刚性（剂量缩放下保持不变）和米氏动力学系统的剂量依赖性变形——无需拟合任何模型，也无需知道K_m，即可区分线性与非线性动力学。我们明确指出，本研究的预印本版本[35]还报告了“N_PTP + 1 规则”（每个米氏动力学系统恰好比其线性对应系统多一个曲率转折点）；在当前处理流程下，该规则在24小时和48小时窗口中无法复现，因此本文不作此主张。刚性与变形之间的对比是更有力的证据，因为在当前实现中这一对比是精确的。

3.3 第3层：外源性药物之下的内源性节律

设计。 120 h内的三个信号（分辨率为0.1 h）：内源性24小时节律 C(t) = 10 + 4cos(2π t/24)（振幅为外源性峰值的4%）；外源性一室静脉推注（C_{max} = 100，在 t = 12h 给药，k = 0.2 h^{-1}）；以及二者的线性叠加。外源性信号在给药后窗口（t ≥12 h）内进行分析：给药前零值区段导致嵌入点云在原点堆积，形成一个伪循环，这是窗口造成的假象，而非药代动力学本身所致。对比策略比较纯信号与混合信号的 PTI向量，而不是试图对连通分支进行物理分离。

结果（表 5，图 4）。混合信号继承了该节律的 H1生成元：内源性和混合的 N_sig = 1 ，外源性为0。Dev 是最引人注目的发现：内源性为 = 1.410，外源性为 = 0，混合为 = 1.410——精确到小数点后三位完全相同。因此，Dev 是一种节律特异性形状统计量，在与线性外源性药物叠加时保持不变：在预期为线性的系统中，非零 Dev 是未建模周期性基线的诊断标志，无需测量基线、无需给药前采样，也无需对节律建立参数模型。纯节律检测到的峰间间隔 Δt = 2400 小时与其真实周期完全一致。

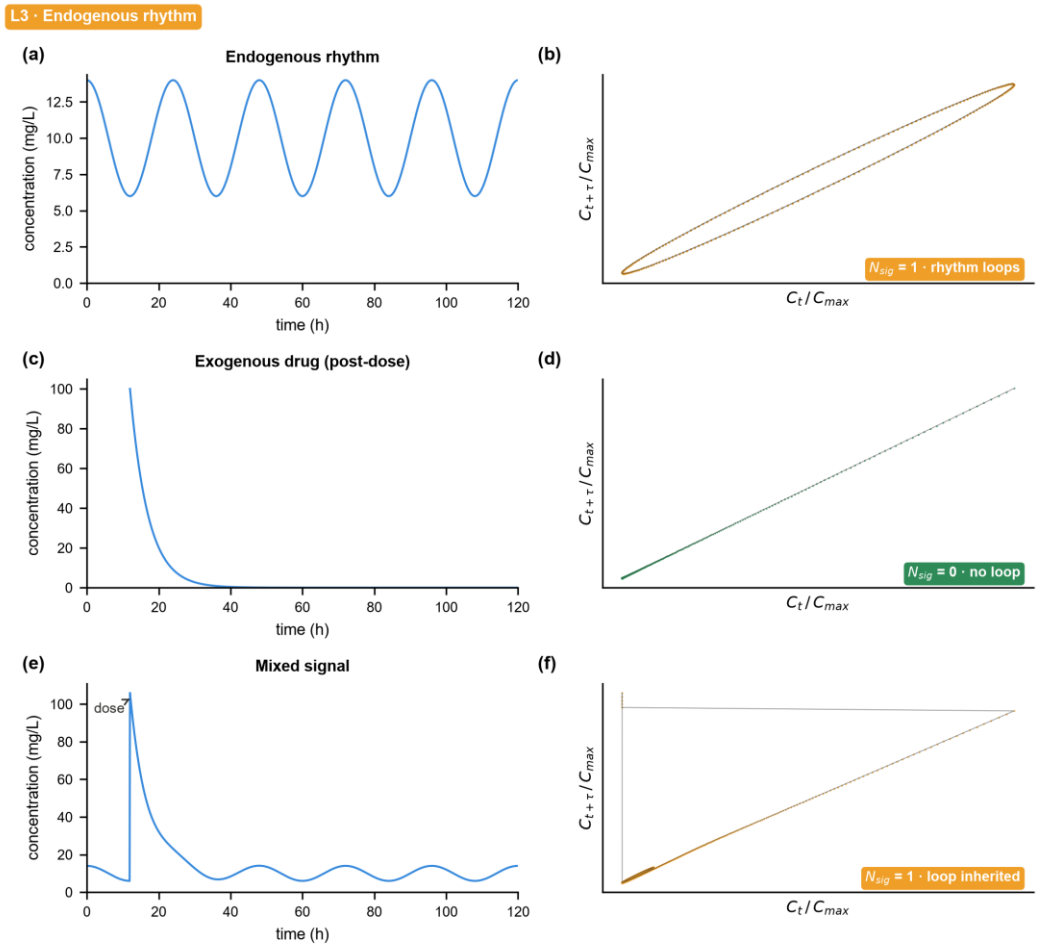


图 4。 第3层（内源性节律）：节律的环和形状畸变在与强外源性药物信号叠加后仍得以保留。 三行分别表示内源性节律（C = 10 + 4cos(2π t/24）、外源性药物（12 h 时静脉推注）及其混合信号；左列：浓度–时间曲线（给药箭头）；右列：延迟嵌入点云。节律形成环（N_sig = 1，徽章）；药物不形成环（N_sig = 0，在给药后窗口上分析）；混合信号继承该环（N_sig = 1）。底部：Dev = 1.410（内源性） = 1.410（混合）与 0（外源性）——节律的形状畸变在叠加过程中保持不变，且检测到的峰间间隔与真实的 24 h 周期完全一致。

表 5。 第3层：三种信号（内源性/外源性/混合）——N_sig 继承、Dev特异性、解耦坍缩 .

信号	N_信号	D Dev_	熵_PE	Δt（小时	解耦
内源性节律	1	1.410	2.000	24.00	0.429
外源性药物（给药后窗口）	0	0.000	-0.000	0.00	0.000
混合信号	1	1.410	0.998	35.90	0.064

解耦指数从 0.429（内源性）降至 0.064（混合）——几乎完全耦合。在纯内源性状态下，该节律的峰值和低谷是彼此分离、界限分明的波动；在药物的急剧指数衰减作用下，它们则与消除轨迹紧密绑定。这种解耦坍缩是一种仅凭药代动力学数据即可识别的药效学特征：药物不仅仅是与节律共存——它还改变了节律与观测系统之间的动力学关系。

解释。 对比设计呈现出三个独立特征：N_sig遗传、Dev特异性和解耦坍缩。三者结合，构成了跨层级的诊断层级：非线性消除使轨迹弯曲（有曲率但无周期，N_sig = 0）；内源性节律使其形成环

（周期，N_sig = 1，由混合继承）；生理性再循环使其形成环，峰间间隔随药物剂量变化（第1层）。

3.4 运行特性：噪声、采样密度和嵌入参数

对形状敏感方法的一个常见质疑是其脆弱性：描述符或许只是在记录噪声或采样伪影。我们沿三条压力轴，量化了处理流程在两种载体上的运行范围——第1层的EHC系统（药物尺度的周期）和第3层的内源性节律（基线尺度的周期，按混合信号所见的方式进行分析：相对于联合给药的药物较弱）。每种条件均通过20次独立噪声实现重复验证（图5；完整网格见补充表S3）。

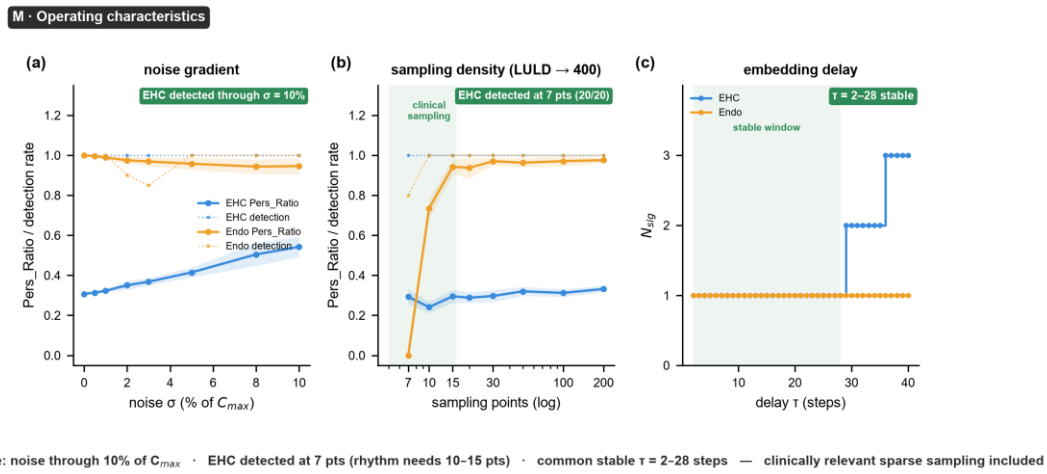


图5。 运行特性：测试范围涵盖临床相关的稀疏采样条件。 (a) 加性噪声，σ = 0–10% 的 C_{max}，每种条件进行20次实现：在所有噪声水平下，EHC周期均在20/20次实现中被检测到（绿色标记）；噪声会增加浅显著度，因此Pers_比率在高噪声下有所上升。(b) 采样密度：将密集网格（EHC为300个点；内源性节律为1,201个点）稀疏化至7个点，再进行重新插值（LULD）：在所有密度下直至7个点，EHC周期均在20/20次实现中被检测到（Pers_比率为0.29，密集采样时为0.31）；内源性节律则需要10–15个点。绿色带表示临床采样方案（5–16个点）——MPA应用处于该运行范围内。(c) 嵌入延迟 τ，2–40个网格步长：当 τ = 2–28 时，N_sig保持稳定（窗口以绿色阴影标示）；此后计数会如预期般增加——延迟过大会将单次偏移过度展开，形成多个表观周期。

测量噪声。 加性高斯噪声，σ范围为 0 至 C_{max} 的 10%。在测试的梯度范围内，循环检测结果保持稳定：每个 σ 条件下，EHC 周期在 20/20 次实现中均被检测到；每个 σ条件下，内源性周期在 ≥ 17/20（85%）次实现中被检测到。作为参考，20/20 次检测对应的精确 Clopper–Pearson 95% 置信区间为 83.2–100%，17/20 次则为 62.1–96.8%；这些小样本区间不足以支持确定性结论。在高噪声条件下，Pers_Ratio 有所上升（EHC：从 σ = 0 到 10% 时为 0.31 → 0.54），这符合预期，因为噪声会在持久性谱中增加较浅的显著度。检测周期的存在远比精确测定其大小稳健。

采样密度。 将稠密网格（EHC 为 300 个点；内源性节律为 1,201 个点）均匀稀疏化至 7、10、15、20、30、50、100、200 个点，再按照第 2.2 节的 LULD 规则对每个稀疏化后的剖面重新插值。每种密度下，EHC 周期均在 20/20 次模拟中检出，包括 7 个点的情况（Pers_Ratio 为 0.29，稠密采样时为 0.31），因为只要采样时间能够分辨两个峰，基于插值的稠密化就能保留双峰结构。内源性节律则表现不同：在 7 个点时，检出率骤降（80% 的模拟，Pers_Ratio 为 0.00），在 10–15 个点时恢复（Pers_Ratio 为 0.73 → 0.94）。当周期与观测窗口相当时，采样必须能够分辨振荡本身，而不只是其包络。这种不对称性界定了实际适用范围：**药物尺度周期（次峰）可容忍极度稀疏的采样；节律尺度周期则需要 ≥ 10–15 个点。** 第 4 节的临床采样（每个剖面 5–16 个点，旨在捕捉峰谷结构）处于药物周期的适用范围内——这恰好是 MPA应用所处的范围。

嵌入参数 τ。 N_sig 在 τ = 2–28 个采样点（模拟分辨率下为 0.2–2.8 小时）的范围内对两种载体均保持稳定；随着参数增至 τ = 29–35，EHC 周期的计数可预测地升至 2；增至 τ ≥ 36 时升至 3：过度延迟会使轨迹过度展开，并将单次偏移拆分成多个表观周期，这是嵌入理论预期的定性行为。内源性周期保持稳定（N_sig = 1），覆盖整个 τ= 2–40 网格。第 3.1–3.3 节报告的所有结果均使用 τ = 5，完全处于稳定窗口内。

总结。 测试的运行范围涵盖了临床相关的稀疏采样条件：加性噪声最高至少达到 C_{max} 的 10%；峰结构周期的采样点最少为 7 个；以及对 τ 采用宽松且非关键的选择。在测试的极端条件下，性能退化的原因可以解释（极度稀疏时检测能力下降；延迟极大时计数膨胀），但这两种载体系统并不能证明在测试范围之外也具有普遍性。报告这一范围本身，是为了让今后的应用能够核实其采样方案是否处于该范围内——正如第 4 节的 MPA 数据所示。

4. 临床应用：霉酚酸肠肝循环

模拟层确立了在真实值已知的情况下，处理流程能够做到什么；临床层则考察它在真实、稀疏且含噪的人体数据上实际表现如何——尤其是在形状本身就是作用机制的药理学情境中。霉酚酸（MPA）会发生显著的肠肝循环（EHR）[36]：葡萄糖醛酸化的 MPA 经胆汁排出，在肠道微生物来源的 β -葡萄糖醛酸苷酶作用下脱结合，随后被重新吸收，从而形成特征性的次级浓度峰，其出现时间和幅度因患者而异。如何根据常规浓度–时间数据定量这种再循环，是一个具体的临床问题：移植受者的 MPA 给药以暴露量为指导；EHR 是患者间变异的公认来源 [36], ；而现有的定量方法——以低谷为锚点的峰后 AUC 比值、标量反弹高度，或像源研究那样手动输入的 EHR 分数 [10]——有两个共同的结构性局限：低谷或起始采样点由操作者选定；并且每种指标都只有单一尺度，会将逐渐形成的肩峰与反弹高度相同的孤立次峰同等计分。再吸收途径直接经过肠道微生物组——因此，如果浓度–时间曲线的形状包含机制信息，微生物组就应当在其中留下印记。这正是标量暴露指标（曲线下面积、C_{12}）会平均掉的那类信号。

4.1 数据

我们分析了 Drevland等 [10]（Microbiome，2025；CC BY 4.0）报告的全部15条 MPA血浆浓度–时间曲线，这些曲线是使用 WebPlotDigitizer[37] 从已发表的补充图中数字化提取的（基于刻度校准坐标轴；通过双通道质量控制验证提取保真度，见补充表S1和S4）。本研究是对采用开放许可的已发表数据进行的二次分析；未收集任何新的人类受试者数据，伦理批准由源研究负责。源研究对10名肾移植受者开展了移植后3–6周的12小时药代动力学研究，其中5名在一年后重复参与研究（共15个特征谱；无法从发表内容中确定患者与数据剖面的对应关系）。所有患者均在稳态下每日两次接受750 mg吗替麦考酚酯，每条曲线有16个采样点（共238组成对浓度–时间数据；其中两条曲线各含15个采样点）。未进行平滑处理；仅为拓扑特征计算和绘图，采用 LULD插值（第2.2节）对曲线进行加密，所有传统指标均根据原始样本计算。

传统比较指标的计算独立于拓扑流程：非房室分析汇总指标（C_{max}、 T_{max}、 AUC_{0-12}、给药前 C_0）以及再循环幅度的四种操作化定义——算法性 EHC AUC 分数（低谷后 AUC / 总 AUC，低谷通过自动峰值检测确定）、反事实超额分数（峰间对数线性下降以上的正 AUC）、反弹高度，以及基于起始检测的反弹分数 freb。再循环表型也通过算法进行分配：根据传统的晚峰突出度比对数据剖面排序，并划分为三分位组（弱 / 中等 / 强，每组 n = 5 ）。由于这一标签变量属于传统指标而非拓扑指标，因此对各类别中的拓扑描述符进行检验属于一致性分析，而非独立验证。

源研究还报告了各个数据剖面的离体 Microbiome衍生 MPA 再活化率（粪便 β -葡萄糖醛酸苷酶对 MPAG 的转化，μM/h）。研究未发表数值数据或受试者标识，因此我们对源图中的锚点进行了数字化，并通过独立读取进行交叉验证；随后将数字化的（AUC，C_{12}）数据对与计算值进行联合贪婪匹配，以重建数据剖面的对应关系（经裁定的配对相较于数字化顺序将数据剖面10和13对调；两种配对及验证统计量见补充表S4）。全文均将锚点分析标记为探索性分析。数字化、匹配和可重复性的完整细节见补充表S1和S4及代码S1；通过使用 gudhi 库重新实现处理流程，独立复现了全部135个描述符值；所有代码和数据均已公开发布于 https://github.com/yxgu2353/TopoPK。

4.2 15个特征谱：普遍反弹，形状各异

15个特征谱的范围分别为 C_{max} 7.6–17.1 mg/L、AUC_{0-12} 27.4–69.9 mg·h/L，给药前浓度为 C_0 0.77–6.04 mg/L（表6）。每个剖面均可识别出一个晚期局部最大值，出现在给药后 6.0–11.0 h（中位数 10.0 h）；其反弹高度高于峰间谷值 1.5–7.1 mg/L，与已报道的 MPA 第二峰时间窗 6–10 h 一致 [38,39]。EHC AUC 分数为 17.3–60.3%：再循环几乎普遍存在，但在患者间相差逾三倍。图6按 Pers_比率顺序展示了全部 15 个归一化剖面：表型轴从孤立的次峰，经过肩峰，延伸至非孤立的后期结构。

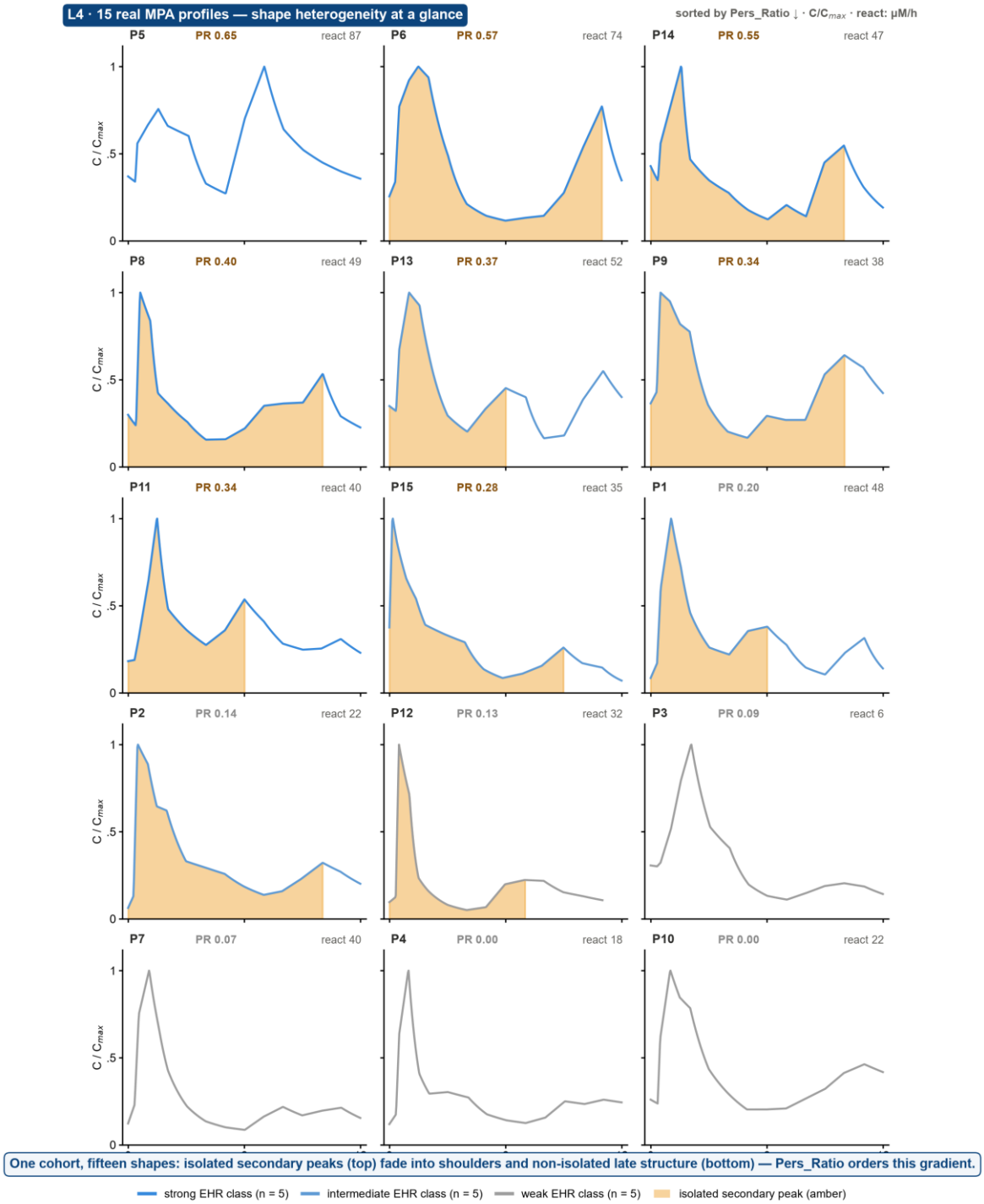


图6。 15条真实 MPA 曲线概览：一个队列，十五种形状。 每个小面板：一条数字化曲线，归一化为 C/C_{max} （因此形状就是核心信息），按其传统三分位循环类别着色（弱：灰色/中等：中蓝色/强：蓝色），孤立的次峰以琥珀色阴影标示。面板按 Pers_比率（降序）排列：孤立的次峰（顶行）逐渐过渡为肩峰和非孤立的后期结构（底行）——Pers_比率对这一表型梯度进行排序。每个面板的标题包含：曲线 ID、Pers_比率和离体微生物组再激活率。

表6。 15条 MPA 曲线——（a）传统的非房室分析指标和循环操作化定义。

剖面	类别	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	C_0 (mg/L)	AUC_{0-12} [9		反弹 (mg/L)	freb (%)	EHR% (手动)	再激活 (µM/h)
1	中等	9.85	1.06	0.83	37.6	17.3	2.06	51.4	48.3	47.6
2	中等	12.40	0.49	0.77	48.5	29.3	2.28	29.3	29.3	22.3
3	Weak	15.81	2.10	4.82	60.4	22.0	1.48	22.2	21.4	6.5

4	Weak	13.92	0.99	1.64	44.9	32.9	1.72	33.2	33.7	17.7
5	强	9.68	7.04	3.57	64.3	60.3	7.06	60.6	60.8	86.9
6	强	10.61	1.49	2.70	53.6	41.3	6.97	41.3	42.5	73.8
7	Weak	17.08	1.09	2.08	52.6	34.7	2.25	34.8	34.8	39.9
8	强	16.90	0.62	5.02	69.9	59.3	6.38	59.8	53.2	48.7
9	中等	11.06	0.50	4.02	60.5	52.4	5.25	52.2	51.2	38.2
10	Weak	7.74	1.01	2.00	37.3	45.2	2.00	45.5	41.3	22.4
11	强	11.67	1.50	2.10	52.2	58.6	3.03	58.6	51.9	39.7
12	Weak	15.82	0.49	1.51	34.3	49.3	2.73	49.3	46.2	31.9
13	中等	7.60	1.01	2.65	37.9	55.4	1.90	55.5	55.8	52.0
14	强	14.20	1.58	6.04	60.3	42.1	5.97	42.1	42.7	47.3
15	中等	8.79	0.16	3.25	27.4	29.8	1.52	29.8	30.8	34.5

表6。（续）（b）九个 PTI 描述符。

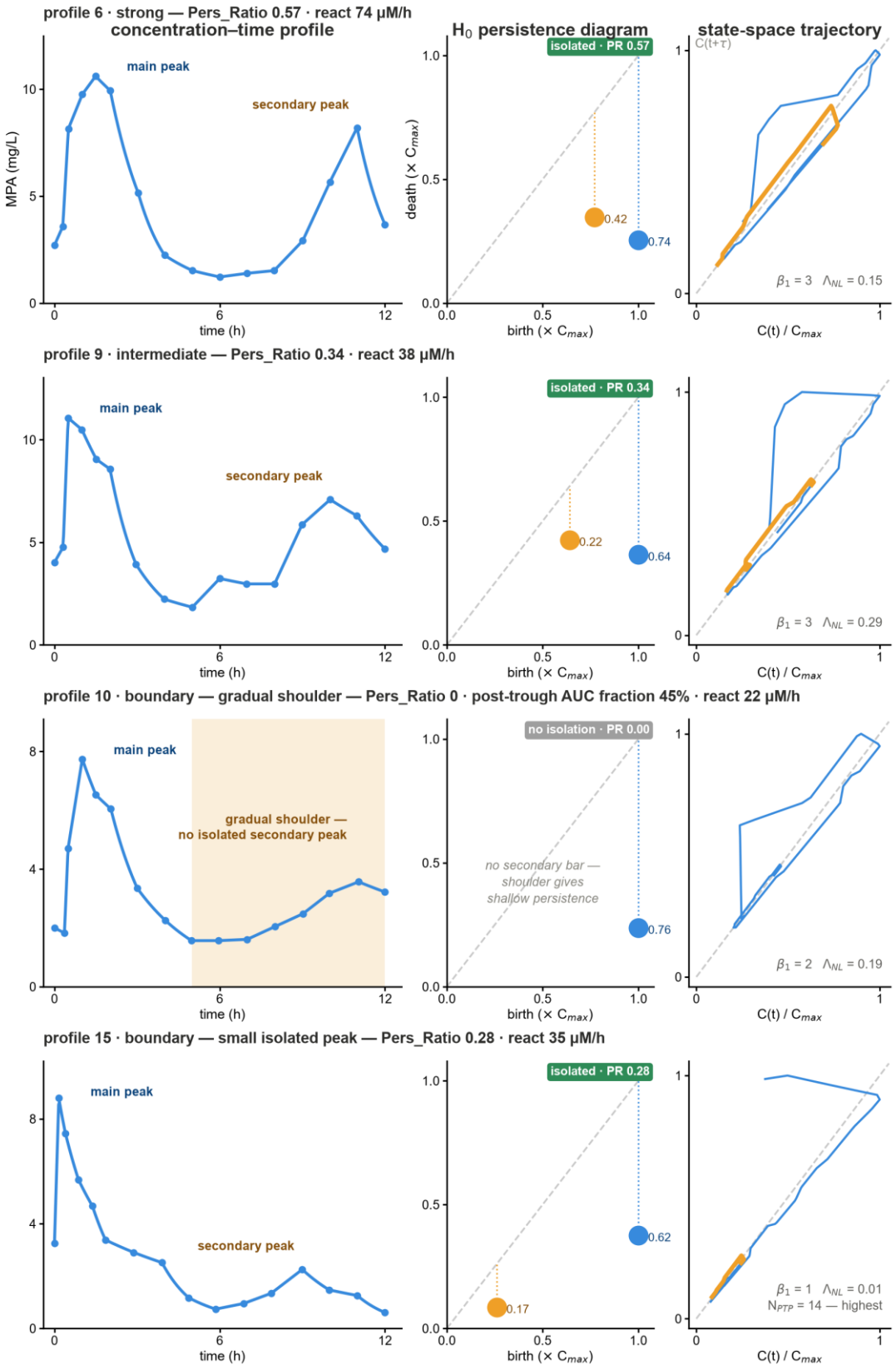
剖面	N H0_	β_1	N PTP_	Pers 主要_	Pers 比率_	积分_PI	熵_PE	Λ_{NL}	Dev
1	3	3	9	0.894	0.195	1.228	1.115	0.193	0.009
2	2	1	12	0.862	0.139	0.982	0.535	0.342	0.021
3	2	2	10	0.699	0.088	0.760	0.406	0.072	0.043
4	1	2	11	0.875	0.000	0.875	-0.000	0.252	0.031
5	2	5	8	0.643	0.648	1.061	0.967	0.078	0.013
6	2	3	7	0.745	0.570	1.169	0.945	0.154	0.014
7	2	1	7	0.878	0.072	0.941	0.356	0.223	0.150
8	2	2	3	0.761	0.403	1.068	0.865	0.385	0.030
9	2	3	10	0.636	0.342	0.853	0.819	0.288	0.035
10	1	2	8	0.763	0.000	0.763	-0.000	0.192	0.032
11	3	2	4	0.770	0.339	1.092	1.080	0.137	0.023
12	2	1	6	0.904	0.128	1.020	0.511	0.410	0.058
13	3	5	11	0.679	0.367	1.076	1.302	0.155	0.020
14	3	4	13	0.652	0.546	1.072	1.208	0.152	0.005
15	2	1	14	0.625	0.279	0.799	0.757	0.012	0.031

这些数据中的 PTI 向量内部结构维度较低：二级结构描述符之间高度相关（Pers_Ratio 与 Entropy_PE：ρ = 0.81，p = 0.0003；Entropy_PE 与 N_sig：ρ = 0.70，p= 0.004）；对九个描述符进行主成分分析后得到两个主导成分（46.1%+ 23.3%；三个成分的累积占比为 78.8%）——其有效维度为二至三，而非九，未来应用时应将此纳入考量。

4.3 持久性反映峰值分离度，而非反弹高度

两个可见后期反弹的数据剖面（轮廓4和10；反弹幅度为1.7–2.0 mg/L）获得了 Pers_Ratio = Entropy_PE = 0：它们的次级特征未能保留为持久H0条。轮廓15的绝对反弹幅度较小（1.5 mg/L），却保留了 Pers_Ratio = 0.279（图7，边界行）。次级H0特征的持久性取决于相邻极小值的深度，而非仅取决于反弹高度：轮廓10的后期浓度从较高的肩峰处逐渐上升（浅持久性），而轮廓15的次级隆起则从深谷处升起（持久条）。因此，持久性编码了峰值分离度——这是标量反弹指标和人工起始EHR比例无法体现的结构。由于相邻极小值的深度恰恰是最容易受到数字化误差影响的量，因此这一观察仍有待在原始数据上确认。

L4 · Clinical proof of concept — real MPA data



P10 vs P15 — comparable rebound heights, opposite Pers_Ratio: persistence encodes peak ISOLATION, not rebound height.

图 7。 拓扑特征：持久性编码的是峰值分离度，而非反弹高度。 四条代表性曲线（各行依次为：强、中等，以及两种边界形态）× 三个视图（各列依次为：浓度–时间剖面；H0 持久性图；状态空间轨迹）。边界行是关键论据：轮廓10的晚期上升是渐进的肩峰—没有持久的次级条形，Pers_比率 = 0；轮廓15的较小反弹从深谷中升起—存在持久条，Pers_比率 = 0为0.28。相近的晚期上升，却有相反的持久性：决定哪些结构能在过滤过程中保留下来的，是相邻极小值的深度，而非高度。

4.4 与传统指标的一致性

传统指标有明确界定时的一致性（图 8）。 Pers_Ratio 与算法性 EHC AUC 分数相关（斯皮尔曼 ρ = 0.53，p = 0.043，名义显著；95% CI 0.06–0.82），且与反弹高度的相关性更强（ρ = 0.73，p = 0.002；95% CI 0.26–0.96）——在四种结局操作化定义中考察的九个描述符里，只有这一项关联通过了逐家族 Bonferroni 校正和 Benjamini–Hochberg 假发现率控制（q = 0.017）。从描述性结果看，Pers_Ratio 和 Entropy_PE 随算法性三分位表型递增，而基于 AUC 的电子健康记录分数未呈现相应的单调模式。由于各组由同一个传统晚期峰突出度变量定义，面板 a 是同源一致性可视化；Kruskal–Wallis 推断不作为独立验证。低谷后 AUC 反映低谷出现时间，也同样反映反弹幅度。因此，在传统再循环指标有明确定义时，拓扑与之保持一致；而在这些指标无法明确定义时，拓扑仍能对表型进行排序。

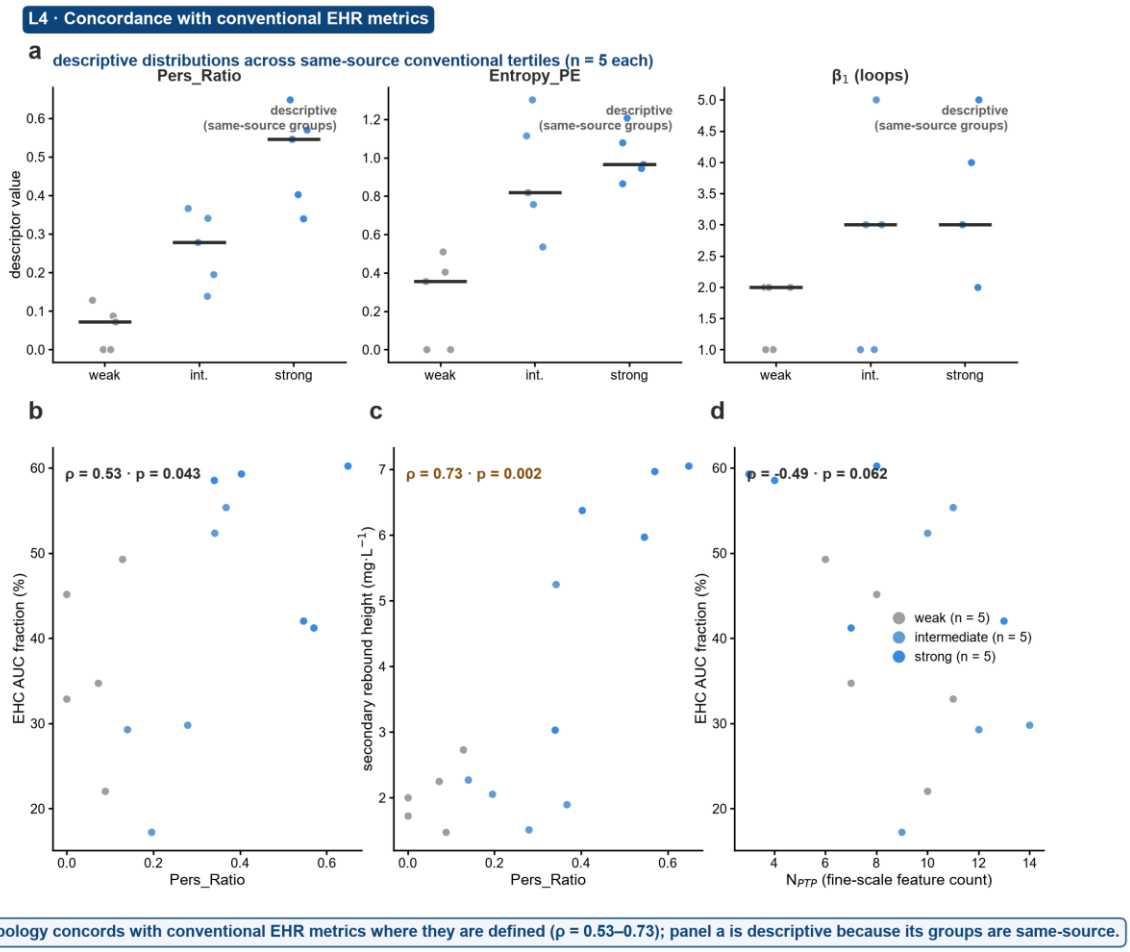


图 8。 与传统再循环指标的一致性：两两关联，以及同源表型的描述性排序。 (a) 按算法划分的三分位组中，各描述性指标的分布（每组 n = 5）。这些组依据传统的晚期峰显著度定义，因此这是同源一致性可视化，而非独立验证；未显示 Kruskal–Wallis p值。(b–d) 两两一致性：Pers_Ratio 与 EHC AUC 分数（ρ = 0.53，p = 0 043 ρ = 0 73， = 0 002 ρ = .）；Pers_Ratio 与反弹高度（ . p . —主要一致性结果）；N_PTP 与 EHC AUC 分数（ .49，p . —受噪声影响的精细尺度计数呈负向迁移，作为如实结果予以保留）。

一个互补的、坦诚的负面结果：N_PTP 这一细尺度曲率计数，与所有结局操作化定义均呈负相关（EHC AUC 分数 ρ = −0.49，p = 0.062，名义显著），且在最平坦的数据剖面中最高（轮廓15：N_PTP = 14）。在稀疏、不规则采样下，数字化噪声产生的短线段和低振幅波动显然主导了这一计数；细尺度计数描述符是处理流程中最易受噪声影响的组成部分（与第3.4节的噪声梯度行为一致），在用于临床之前需要设置持久性阈值或进行稳定性选择。

4.5 微生物组锚点

微生物组锚点（图9；表7）。对于离体再激活率，Pers_比率显示出最强的描述符关联（ρ = 0.815，p = 0.0002；95% CI 0.48–0.96；留一法 ρ = 0.77–0.89）；Entropy_PE（0.744）、Integral_PI（0.736）、N_sig（0.644）和 Dev（−0.600）也通过了家族内校正（q = 0.002–0.032；九个描述符中有五个）。再激活与暴露量无关（AUC_{0-12} ρ =0.35；C_{12} ρ = 0.38）。三项观察结果明确指出了信息所在的位置：

1. **经曲线下面积校正后，关联仍然存在**（秩偏相关 ρ = 0.79，p = 0.0004）：经曲线下面积校正后，关联依然存在，但这并不能排除所有暴露相关混杂。

2. **校正 Pers 后，传统的关联减弱_比率**（EHC分数 0.51 → 0.17，p = 0.56；人工 EHR% 0.75 → 0.52）——而控制人工 EHR% 后，Pers_比率的偏相关仍然存在（0.656，p = 0.011）。完整的偏相关矩阵见补充表S7。这种探索性的不对称模式与以下解释一致：Pers_比率捕捉了共享的及额外的再循环相关信息；但在15个特征谱和重构配对的情况下，这并不能确立条件独立性或因果信息流。

3. **敏感性分析并未实质性削弱该关联**：在最差情况下的有效 n = 10（Fisher z p = 0.0025）下仍然保留，在全部25种嵌入参数组合中均保持稳定（ρ = 0.815–0.822），并且在排除两个判定轮廓后仍然存在（ρ = 0.780）。

结合源研究中的再激活–EHR%相关性，这些结果与肠道β -葡萄糖醛酸苷酶功能、再循环幅度和次峰拓扑之间的三方关联相一致，但并不能证明存在机制链。在该数据集中，曲线形状携带了测试暴露指标未捕获的微生物组相关信号（ρ = 0.815 vs. ρ ≤ 0.38）。

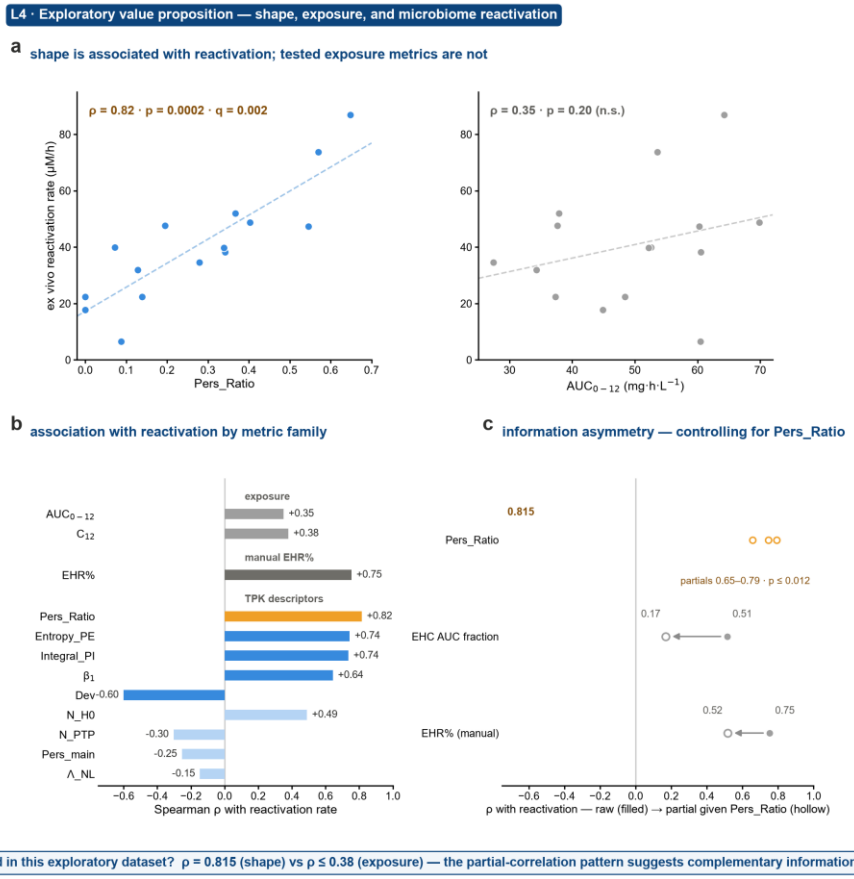


图9。 探索性价值主张：形状与肠道微生物组再活化相关；测试的暴露指标则不相关。 (a) 针对离体再激活率的双散点图：Pers_Ratio（左，ρ = 0.815，p = 0.0002，q = 0.002）vs AUC_{0-12}（右，ρ = 0.35，p = 0.20，无显著性）。(b) 按指标家族划分的再激活关联：暴露指标（曲线下面积，C_{12}；灰色，ρ ≤ 0.38）、手动录入的EHR%（ρ = 0.75）以及九个TPK描述符（五个通过家族内校正；Pers_Ratio最高）。(c) 信息不对称：对Pers_Ratio进行校正后，传统指标的关联减弱（EHC分数0.51 → 0.17；EHR% 0.75 → 0.52），而Pers_Ratio的关联在控制其中任一指标后仍然存在（偏相关系数0.65–0.79，p ≤ 0.012）。底部色带：答案就在图上——ρ = 0.815（形状）vs ρ ≤ 0.38（暴露量），偏相关模式表明，除测试的传统指标之外还存在互补信息。

表7。 MPA–微生物组关联：九个描述符与离体再激活率之间的斯皮尔曼 ρ p 和 BH-FDR q，以及与暴露指标的比较（所有描述符–锚点配对见补充表S6）。

指标（家族）	斯皮尔曼 ρ	p	BH q（家族）
Pers_比率（TPK）	0.815	0.0002	0.002
熵_PE（TPK）	0.744	0.0015	0.005
积分_PI（TPK）	0.736	0.0018	0.005
N_信号（TPK）	0.644	0.0096	0.022
Dev（TPK）	-0.600	0.0181	0.032
N_H0（TPK）	0.490	0.0639	0.096
N_PTP（TPK）	-0.303	0.2725	0.350
Pers_主要（TPK）	-0.254	0.3618	0.407
Lambda_NL（TPK）	-0.146	0.6025	0.603
AUC 0–12（暴露量）	0.350	0.201	—
C 12（暴露量）	0.379	0.164	—
EHC分数（传统的）	0.514	0.050	—
freb（传统的）	0.675	0.006	—
EHR%（手动）	0.754	0.001	—

4.6 本应用展示了什么

有三点可推广至 MPA 之外。第一，标准临床药代动力学研究的采样方案（5–16个不规则采样点）处于第3.4节确立的运行范围内——拓扑形状统计量可在常规临床数据上计算，但其解读需要外部锚定和进一步验证。第二，分析流程完全自动化且可复现：处理模拟数据的同一固定流程也用于处理临床曲线，计算描述符时无需针对特定剖面由操作者输入；锚点数字化和配对则需要有记录的人工裁定。这与人工电子健康记录定量化形成对比，后者需要操作者选择起始点。第三，整个分析复用了公开发表的数据：15个特征谱由已发表图表数字化获得，而拓扑层揭示了原始分析未曾提取的一种关联。已发表的药代动力学图表是一项尚未充分挖掘的资源；对形状敏感的无模型读取器能为其增添一层新的问题，无需开展新的实验即可提出这些问题。

为何不重新拟合房室模型——以及我们尝试后发现了什么。 对15个特征谱中的每一个，我们都分别采用两种标准房室结构重新拟合：肠肝循环模型（一级吸收、两个分布房室，以及每个给药周期排放一次的胆囊室；八个参数）和双部位吸收模型（解释次峰的经典替代机制；八个参数）。两种模型均按照稳态下每日两次叠加进行拟合，每种结构使用四个随机初始点。结果（表8；各剖面的拟合参数见补充表 S5，完整参数向量见表 S5a/S5b，参数族关联扫描见表 S5c，拟合曲线与观测数据的叠加图见补充图S1）揭示了若采用固定形状描述符处理流程便可规避的重要障碍。对于这些数据，两种机制在经验上无法区分：15个剖面中，8个剖面的EHC结构拟合更好，7个剖面的延迟吸收结构拟合更好；两种结构拟合得到的形状参数——再循环分数和延迟部位吸收比例——相关系数为 $\rho = 0.98$。次峰至少可以由两种同样合理的机制性解释说明，因此，拟合得到的“EHC参数”无法被确认为EHC。拟合效果较弱（两种结构的R2中位数分别为0.43和0.50；最差剖面的R2为 $= 0.10$，却接受了相当于每周期剂量两倍的拟合再循环量），而近乎最优的重新启动结果中，再循环分数的差异最高可达0.43个剂量单位。失败还呈现出方向性：两种结构都系统性地低估了主峰（拟合/观测的首峰高度：中位数0.55，范围0.23–1.01；15个剖面中有14个低于0.85，唯一例外是拟合效果最好的剖面，R2为 = 0.93），且在各剖面上的表现几乎完全一致（两种结构的峰值比率之间相关系数为 $\rho = 0.98$）——这是所测试的两个模型族共有的局限，而非某种特定机制所致。两项对照试验表明，问题出在模型族，而非拟合过程：仅在次峰前时间窗内重新拟合（$t \le 4\,h$），峰值比率的变化最多为0.07；将随机初始值增加一倍并把迭代预算提高六倍后重新拟合，R2和峰值比率均未改变（$\Delta R2 \le 0.002$）。在稳态每日两次叠加条件下，固定指数族无法表达这样一种形状：陡峭的主峰从相当高的稳态基线上升起，又回落至该基线。最有力的证据是，拟合得到的分数与微生物组锚点均无显著关联（EHC分数 $\rho = 0.41$，$p = 0.12$；延迟部位吸收比例 $\rho = 0.41$，$p = 0.13$；经参数族多重性校正后，两者均不显著；完整扫描见补充表 S5c）——其排序甚至低于它们旨在形式化表达的粗略非参数AUC比值（$\rho = 0.51$）。校正Pers_Ratio后，拟合分数的关联较弱（偏相关 $\rho = 0.10$，$p = 0.73$）；而校正拟合分数后，Pers_Ratio仍保持关联（偏相关 $\rho = 0.77$，$p = 0.001$）。这种探索性的不对称并不能证明存在信息流。双结构重新拟合每个剖面耗时 ~24 秒；完整拓扑流程耗时0.2秒。

因此，两个传统的极点都已在数据中得到解释：NCA极点由数据直接体现，房室模型极点则由这一阴性结果体现——模拟层进一步对此加以补充；在真实值条件下，同一处理流程能够准确识别出房室结构所产生的形状，其中包括胆囊循环EHC模型（第3.1–3.3节）。更灵活的结构（多次排空事件、转运链、群体先验）可能改善拟合效果，但需要更多数据，并须谨慎评估可辨识性和可比性。在存在密集采样和群体数据的情况下，采用显式EHC房室的群体房室拟合仍是参考标准；而在当前条件下——稀疏的单次观测数字化曲线——个体机制拟合尤其困难。拓扑层提供形状描述符，

固定成本反而更低：无需初始化、无需模型选择、无需拟合；每个剖面约需0.2秒（插值、嵌入、持久同调以及全部九个描述符），完整的15个剖面分析—包括包含25种组合的参数敏感性网格—约一分钟即可完成。

表 8。 四种方法，一个问题：哪种对 MPA浓度-时间曲线的定量能够追踪肠道微生物组再激活率（n = 15）？

方法	数量	斯皮尔曼 ρ vs 再激活	状态	每个剖面的成本
非房室分析（暴露量）	AUC_{0-12}	0.35（p = 0.20，无统计学显著性）	客观、自动化；形状无关	秒
非房室分析（暴露量）	C_{12}	0.38（p = 0.16，无显著性）	客观、自动化；形状无关	秒
手动 EHR%（源研究）	由操作员设定次峰曲线下面积比率	0.754（p = 0.001）	承载信号；依赖操作员，剖面特异性起始选择	手动，按剖面
区室拟合（EHC结构）	拟合的再循环分数	0.414（p = 0.12，不显著；部分通过 Pers_比率给出 0.10）	机制已标注，但结构仍不明确在此采样条件下机制	~24 秒（两种结构 × 四个起始值）
区室拟合（DSA结构）	拟合的延迟部位分数	0.411（p = 0.13，不显著）	same	（已包含在上文中）
TPK（本研究）	Pers_比率	0.815（p = 0.0002，q = 0.002）	完全自动化、固定处理流程、机制无关	0.2 秒

房室行：采用八参数肠肝循环和双位点吸收结构进行个体稳态重新拟合（每次拟合使用四组随机初始值；各剖面的参数见补充表 S5）。暴露量和人工判定行按第 4.1–4.5 节所述进行分析。暴露指标与形状无关；操作员判定比值承载信号，但具有主观性且因剖面而异；房室参数在形式上是客观的，但在这种采样密度下存在结构歧义；拓扑描述符是唯一兼具客观性、机制无关性且关联性强的定量指标。

就本节开头提出的问题而言：一个无模型、完全自动化的读取器从这 15 条曲线中恢复出的再循环信号，比暴露指标或隔室模型重新拟合所得的信号更强，并且与人工 EHR% 比值相当，同时避免了针对具体数据剖面的起始点选择。该分析仅需数秒计算时间，且无需操作人员针对具体数据剖面作出决策。

5. 讨论

本文报告的研究构成了对一个核心假设的渐进式评估：通过持久同调解读曲线形状，可以获取测试的标量汇总未能捕捉的信息。证据建立在四个支柱之上。在线性系统中，该方法在不存在循环结构的情况下报告其缺失（四个单相线性基准中的 N_sig = 0 ）。在非线性条件下，该方法能够解析无环曲率，并在 24 个情景中区分线性形状刚性与剂量依赖性变形。在外源性药物作用下，该方法检测到一种弱的内源性节律，其形状畸变在叠加后仍完全保留（D_dev = 1.410 = 1.410）。而在真实临床数据中，MPA 曲线的次峰拓扑与肠道微生物组再活化相关，相关性为 ρ = 0.815；相比之下，测试的暴露指标仅显示出弱的、无显著性的关联（ρ ≤ 0.38）——同时还呈现出一种探索性的非对称偏相关模式，与测试的传统指标之外存在额外信息这一点相一致。

理论意义。TPK 的定义性能力在于从单一维度的可观测量中恢复动力学信息。浓度–时间曲线是完整 ADME 流形的投影；延迟嵌入重构出一个点云，捕捉其显著的周期性和曲线结构，而持久同调则读取其中的不变量。所恢复的并非完整几何结构——这需要观测所有状态变量——而是其拓扑本质：在投影后仍然存在的环、连通分支和持久层级结构。这是一种具有数学原理依据的提炼，其运作方式与传统统计

压缩正交：它保留互补的多尺度结构，而不是用单一标量取代曲线；持久图扰动稳定性通过瓶颈度量[14,15]，进行了形式化，而描述符级鲁棒性仍是一个需要通过实证回答的问题。模拟层还展示了这种约简的诊断特异性：曲率和周期能够被清晰区分（非线性消除会产生弯曲，节律形成环），而 DSA 的耦合平行峰也可仅通过解耦和区间与 EHC 的连续生理循环区分开来。

临床应用的新增价值。据我们所知，MPA分析是首次将持久同调形状描述符应用于真实临床浓度–时间数据。三个发现尤为突出。首先，二级结构描述符与微生物组衍生的再活化率相关（ρ = 0.815，q = 0.002）；观察到的关联体现在形状上，而非所测试的暴露汇总指标上：校正曲线下面积后，该关联仍相近；而校正Pers_Ratio后，传统指标的关联则有所减弱。其次，持久性编码了峰值分离度——这是标量反弹指标无法揭示的多尺度属性：对于反弹高度相同的两个数据剖面，若次级特征从肩峰升起，则Pers_Ratio为0；若从深谷升起，则为0.28。第三，整个定量过程均由算法执行且可复现——处理模拟数据的同一固定流程也用于处理临床曲线；相比之下，参考电子健康记录定量需要操作人员为每位患者选择起始采样点（对于其中一个数据剖面，人工与算法选择的起始点相差31个曲线下面积百分点）。任何方法都无法摆脱阈值；区别在于，TPK所需的选择很少、明确且统一应用，而且至关重要的是，它采用多尺度分析，能够区分浅肩峰与孤立峰值，而任何单阈值指标都会将二者混为一谈。

面向 AI 的药代动力学。 PTI向量将浓度–时间曲线从依赖模型、采样不规则的时间序列，转换为形状空间中具有几何意义的定长向量。在该空间中，无论剂量幅度或给药途径如何，药代动力学上相似的动态过程都会聚集在一起。这是对药代动力学数据开展大规模机器学习的前提：标准化、剂量归一化且模型无关的特征集。同一特性也使已发表的药代动力学图——这一尚未得到充分挖掘的开放许可资源——能够被系统地重新分析：当前的临床层本身就是一个示范，从原研究的坐标系无法表达的内容中提取出一种关联。

从形状到给药方案与反应。 廉价且可重复的形状解读所带来的开发价值，贯穿于暴露-反应分析之中。形状体现了暴露的时间结构：对于治疗窗狭窄的药物，以及其药效学本身具有路径依赖性的药物——滞后现象、耐受、反弹——浓度波动发生的时机，而不仅仅是其积分大小，同时决定了药效与毒性。MPA案例将这一链条浓缩呈现：同一种恢复全身免疫抑制性暴露的肠道微生物脱结合作用 [10] 也会将活性药物重新带回肠腔，而这一直被认为与MPA的剂量限制性胃肠道毒性有关 [38,39]——这是图谱的一条边，从两侧均可读取。在当前实践中，这种时间结构要么被平均掉（曲线下面积），要么被房室拟合所限制（第4.6节）；TPK使其成为可直接计算的协变量。由此可得到三个具体用途。(i) 暴露–反应分析： PTI描述符与曲线下面积、C_{max}和低谷一起作为候选协变量，为特定项目中最能预测反应或毒性的暴露指标提供廉价的筛查工具。(ii) 给药方案设计： 个体的再循环表型可直接影响原本按人群平均值制定的决策——给药频率、进食状态、与胆汁酸螯合剂联合给药（经典的阻断再循环的相互作用[36]），以及治疗药物监测的强度。(iii) 早期开发分诊： 一种完全自动化、每条曲线耗时0.2秒的哨兵工具，可在首次人体试验稀疏数据中标记非线性消除、节律干扰或异常次级结构，从而筛选出哪些化合物和哪些受试者值得进行基于模型的深入分析。TPK本身并不预测药效；它拓宽了描述暴露的词汇，使疗效和毒性——最终终点——能够根据产生它们的时间结构进行回归分析。

局限性。存在若干限制。(i) 临床数据是从已发表的图表中数字化提取的；数字化结果经过交叉验证（独立提取，并对锚点配对进行像素级重新核验），且复现了源研究已发表的统计数据，但仍需基于按受试者标识的原始数据加以确认。(ii) 样本量较小——来自10名患者的15个特征谱，且无法配对——因此p值偏于反保守；

然而，即使采用最坏情形的有效样本量 = 10 分析，主要关联仍然成立。(iii) 嵌入阈值（显著度为C_{max}的5%，H1 持续性为0.015）是经验性的；敏感性网格涵盖了所有声称的关联（MPA 网格见补充表 S2），运行特性研究（第3.4节）描绘了其适用范围，但未探索替代滤子和指标。(iv) 对5–16个不规则采样点进行延迟嵌入，不满足 Takens 定理的任何假设；因此，基于嵌入的特征被解释为观测曲线的形状统计量，而非底层吸引子的重建。(v) 有一类描述符未能从模拟迁移到临床应用：细尺度曲率计数（N_PTP）在稀疏采样下受数字化噪声主导——这是处理流程中最易受噪声影响的极端情况，与第3.4节所述的噪声梯度行为一致，使用前需要设置持久性阈值或进行稳定性选择。(vi) 本研究仅涉及一种药物、一种剂量和一个人群；MPA显著的电子健康记录（EHR）是一个有利的测试案例，而形状特征不那么明显的药物可能需要更密集的采样。(vii) Vietoris–Rips 过滤的计算复杂度随序列长度呈二次增长，因此不进行子采样时，超长序列会受到限制。

迈向拓扑药理学。TPK 的逻辑以完全对称的方式延伸至药效学。药效学时间序列——血压、T 细胞活化、生物标志物反应——同样是高维响应流形的一维投影，而药物效应往往具有路径依赖性：耐受环、反弹动力学、时辰药效学调节，按照本文的术语，都属于形状现象。拓扑药效学（TPD）的发展是我们项目接下来的直接步骤；当 PK 和 PD 的形状特征被置于同一空间时，便会形成统一的拓扑药理学——一种描述药物命运及其效应的单一几何语言。

半个世纪以来，药代动力学一直在追问有多少——血液中有多少药物、暴露量有多大、清除率有多快。拓扑药代动力学追问的是形状如何。浓度随时间变化的曲线中蕴含着几何结构：生理学发生周期循环时出现的环、动力学达到饱和时出现的弯曲，以及内源性节律持续存在时形成的结构。这种几何结构始终存在，编码在数据之中，却被那些旨在将曲线压缩为数字的工具所忽视。这些结果表明，其中一些部分可以被系统地解读，但仍有必要进行外部验证。

参考文献

1. Rowland M、Tozer TN（2011）《临床药代动力学与药效学：概念与应用》，第4版。Lippincott Williams & Wilkins，巴尔的摩**2.** Gabrielsson J、Weiner D（2016）《药代动力学与药效学数据分析：概念与应用》，第5版。瑞典制药出版社，斯德哥尔摩**3.** Sheiner LB、Rosenberg B、Marathe VV（1977）从常规临床数据估计药代动力学参数的群体特征。《药代动力学与生物药剂学杂志》5：445–479**4.** Rowland M、Peck C、Tucker G（2011）药物开发和监管科学中的生理学基础药代动力学。《药理学与毒理学年度评论》51：45–73**5.** Rostami-Hodjegan A（2012）将生理学基础药代动力学与ADME的体外–体内外推相结合：系统药理学拱顶下的联姻。《临床药理学与治疗学》92：50–61**6.** Bergstrand M、Hooker AC、Wallin JE、Karlsson MO（2011）用于诊断非线性混合效应模型的预测校正视觉预测检验。《AAPS 期刊》13：143–155**7.** Roberts MS、Magnusson BM、Burczynski FJ、Weiss M（2002）肠肝循环：生理学、药代动力学和临床意义。《临床药代动力学》41：751–790**8.** Wagner JG（1973）米氏方程及其积分形式中对药代动力学有用的性质。《药代动力学与生物药剂学杂志》1：103–121**9.** Lemmer B（1999）时辰药代动力学：对药物治疗的意义。《药学与药理学杂志》51：887–890**10.** Drevland OM、de Muinck EJ、Trosvik P、Hammerstad M、Kvitne KE、Midtvedt K、Åsberg A、Robertsen I（2025）微生物组介导的再活化解释了肾移植受者肠肝循环的差异。《Microbiome》13：169**11.** Carlsson G（2009）拓扑学与数据。《美国数学会通报》46：255–308

12. Edelsbrunner H、Harer J（2010）《计算拓扑学：导论》。美国数学学会，普罗维登斯 13. Ghrist R（2008）条形码：数据的持久拓扑。《美国数学会通报》45：61–75 14. Cohen-Steiner D、Edelsbrunner H、Harer J（2007）持久图的稳定性。《离散与计算几何》37：103–120 15. Chazal F、Michel B（2021）拓扑数据分析导论：面向数据科学家的基础与实践。《Front Artif Intell》4：108 16. Bendich P、Marron JS、Miller E、Pieloch A、Skwerer S（2016）脑动脉树的持久同调分析。《Ann Appl Stat》10：198–218 17. Rizvi AH、Camara PG、Kandror EK等（2017）单细胞拓扑RNA测序分析揭示细胞分化与发育的新见解。《Nat Biotechnol》35：551–560 18. Xia K、Wei GW（2014）蛋白质结构、柔性与折叠的持久同调分析。《Int J Numer Method Biomed Eng》30：814–844 19. Gameiro M、Hiraoka Y、Izumi S、Kroushiki H、Saikawa Y（2015）蛋白质压缩性的拓扑测度。《Jpn J Ind Appl Math》32：1–17 20. Nicolau M、Levine AJ、Carlsson G（2011）基于拓扑的数据分析识别出一组具有独特突变特征和优异生存率的乳腺癌。《Proc Natl Acad Sci USA》108：7265–7270 21. Lum PY、Singh G、Lehman A等（2013）利用拓扑学从复杂数据的形状中提取见解。《Sci Rep》3：1236 22. Saggar M、Sporns O、Gonzalez-Castillo J、Bandettini PA、Carlsson G、Glover G、Reiss AL（2018）利用拓扑数据分析揭示脑动力学组织的新方法。《Nat Commun》9：1399 23. Chung YM、Hu CS、Lo YL、Wu HT（2021）采用持久同调分析心率变异性，并应用于睡眠-觉醒分类。《Front Physiol》12：637684 24. Takens F（1981）检测湍流中的奇异吸引子。载于：Rand DA、Young LS（编），《动力系统与湍流，华威1980》。数学讲义，第898卷。施普林格，柏林，第366–381页 25. Sauer T、Yorke JA、Casdagli M（1991）嵌入学。《J Stat Phys》65：579–616 26. Broomhead DS、King GP（1986）从实验数据中提取定性动力学。《Physica D》20：217–236 27. Fraser AM、Swinney HL（1986）利用互信息确定奇异吸引子的独立坐标。《Phys Rev A》33：1134–1140 28. Kennel MB、Brown R、Abarbanel HDI（1992）利用几何构造确定相空间重构的嵌入维数。《Phys Rev A》45：3403–3411 29. Kantz H、Schreiber T（2004）《非线性时间序列分析》，第2版。剑桥大学出版社，剑桥 30. Atienza N、Gonzalez-Diaz R、Soriano-Trigueros M（2020）持久熵的稳定性及拓扑数据分析的新统计测度。《模式识别》107：107509 31. Bauer U（2021）Ripser：Vietoris–Rips持久条形码的高效计算。《应用与计算拓扑学杂志》5：391–423 32. Zomorodian A、Carlsson G（2005）持久同调计算。《离散与计算几何》33：249–274 33. Virtanen P、Gommers R、Oliphant TE等（2020）SciPy 1.0：Python科学计算的基础算法。《Nat Methods》17：261–272 34. Bubenik P（2015）利用持久景观进行统计拓扑数据分析。《J Mach Learn Res》16：77–102 35. Ren H-C、Gu Y-X（2026）拓扑药代动力学：从数据解读药物处置的形状。bioRxiv 2026.05.13.724751 36. Gao Y、Shao J、Jiang Z等（2014）药物肠肝循环与处置：系统药代动力学的组成部分。《Drug Discov Today》19：326–340 37. Drevon D、Fursa SR、Malcolm AL（2017）WebPlotDigitizer的编码者间信度与效度。《Behav Res Methods》49：2033–2041 38. Bullingham RE、Nicholls AJ、Kamm BR（1998）吗替麦考酚酯的临床药代动力学。《临床药代动力学》34：429–455 39. Staatz CE、Tett SE（2007）实体器官移植受者中霉酚酸的临床药代动力学与药效学。《临床药代动力学》46：13–58