

【 临床评价 】

肾移植患者他克莫司血药浓度监测及多层感知机预测模型的建立

梁 海¹, 狄潘潘^{1*}, 夏茹楠¹, 杨 森¹, 陈慧娟¹, 张鹏程¹, 宋 帅²

1. 亳州市人民医院 药学部, 安徽 亳州 236800

2. 安徽医科大学第一附属医院 药剂科, 安徽 合肥 230022

摘 要: **目的** 探讨多层感知机 (MLP) 预测模型和他克莫司血药浓度监测在肾移植患者的临床应用价值。**方法** 收集亳州市人民医院 2023 年 1 月—2025 年 3 月 185 例进行 989 例次他克莫司血药浓度监测的肾移植患者, 分析其临床疗效和安全性。选取其中 78 例进行 CYP3A5*3 基因多态性检测的 198 例次血药浓度监测数据, 建立 MLP 血药浓度预测模型。**结果** 临床疗效方面, 高治疗窗组 [$C_{\min} > 15 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$] 平均血药浓度 $(18.82 \pm 4.42) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 治疗窗组 ($5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1} \leq C_{\min} \leq 15 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 平均血药浓度 $(7.86 \pm 3.48) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 低治疗窗组 ($C_{\min} < 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 平均血药浓度 $(2.85 \pm 2.16) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 达标比例 65.42%。安全性方面, 不良反应发生组的血药浓度范围高于未发生组。多重线性回归分析显示, 患者年龄、体质量、给药剂量、肌酐和总胆红素是影响他克莫司血药浓度的主要相关因素。MLP 预测模型的损失函数为 0.82, 预测值与实测值平均误差绝对值为 $0.162 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 相关系数 R^2 为 0.985, 具有良好的预测效果。**结论** 血药浓度监测影响肾移植患者的临床疗效和安全性, MLP 预测模型预测血药浓度准确率高, 预测值与实测值之间误差小, 效果理想, 可辅助临床他克莫司个体化用药。

关键词: 肾移植; 他克莫司; 血药浓度; 多层感知机; 个体化; 预测模型

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)05-1266-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.018

Monitoring of tacrolimus blood concentration monitoring and establishment of multilayer perceptron prediction model in kidney transplant patients

LIANG Hai¹, DI Panpan¹, XIA Runan¹, YANG Miao¹, CHEN Huijuan¹, ZHANG Pengcheng¹, SONG Shuai²

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of multilayer perceptron (MLP) prediction model and tacrolimus (FK506) blood concentration monitoring in kidney transplant patients. **Methods** Concentration monitoring data of FK506 from 185 kidney transplant patients at People's Hospital of Bozhou were collected from January 2023 to March 2025, and the efficacy and adverse reactions of the monitoring results were analyzed. Using 198 concentration monitoring data from 78 kidney transplant patients with CYP3A5*3 genetic information, an MLP concentration prediction model was established. **Results** In terms of clinical efficacy, the average therapeutic drug concentration of high therapeutic window group ($C_{\min} > 15 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) was $(18.82 \pm 4.42) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $(7.86 \pm 3.48) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ in the therapeutic window group ($5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1} \leq C_{\min} \leq 15 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) and $(2.85 \pm 2.16) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ in the low therapeutic window group ($C_{\min} < 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$). The proportion of meeting the standards was 65.42%. In terms of security, the concentration range of the occurring group was higher than that of the non occurring group. Multiple linear regression analysis showed that patient age, body weight, drug dose administered, Cr and TBIL were the main correlated factors affecting FK506 plasma concentration. The MLP prediction model has a loss function of 0.82, an absolute average error of $0.162 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ between the predicted value and the measured values, and a scatter plot correlation coefficient R^2 of 0.985. The model has achieved good prediction performance. **Conclusion** Blood concentration monitoring has an impact on the clinical efficacy and Security of kidney transplant patients. The use of MLP model has

收稿日期: 2024-09-07

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (2022e07020066); 亳州市卫生健康科研项目 (bzwj2023b001)

作者简介: 梁 海, 男, 硕士, 副主任药师、硕士生导师, 研究方向为临床药学、治疗药物监测与药物代谢。E-mail: lianghai_ay@163.com

*通信作者: 狄潘潘, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 13285687999@sina.cn

high accuracy in predicting concentration, small error between predicted values and measured values, and ideal results which can assist clinical FK506 individualized medication.

Key words: kidney transplant; tacrolimus; blood concentration; multilayer perceptron; individualized; prediction model

他克莫司（又称 FK506）作为中性疏水性大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂，目前是器官移植患者术后免疫抑制治疗的一线用药，临床主要应用于肝、肾、心、肺等实体器官移植抗排斥反应^[1]。研究显示，超过 90% 的器官移植受者接受他克莫司作为免疫抑制治疗方案的一部分^[2]。随着他克莫司在器官移植领域的广泛应用，其存在问题也亟待解决。该药因个体差异大、口服吸收不稳定、治疗指数窄以及药物相互作用等多重影响因素，导致其药动学在个体间出现高变异^[3]。研究显示^[4-5]，他克莫司血药浓度是影响临床疗效的独立因素，合理的血药浓度范围，才能确保临床疗效和安全性。因此，用药期间进行他克莫司治疗药物监测（TDM）尤为重要。但是，TDM 目前还存在一些不足，市场 TDM 设备参差不齐、人员专业能力不同以及上岗培训方式不统一等问题均影响着个体化精准治疗的发展和实施。既往研究显示^[6-8]，在肝、肾以及心脏等实体器官移植中，他克莫司血药浓度与疗效、药时曲线下面积以及移植物抗宿主并发症等相关性存在争议。因此，为了解决 TDM 辅助个体化用药的滞后性、准确度低以及建模困难等问题，通过人工智能建立优良的临床预测模型，有助于为临床提供可靠和便捷的用药依据，从而实现精准用药。

随着大数据和人工智能的发展，通过机器学习进行血药浓度模拟和预测为推进个体化精准用药开辟了新方向，主要包括多层感知机（MLP）、支持向量机以及随机森林等。相对于其他机器学习模型，MLP 作为一种前馈模型，具有较强的自适能力，通过激活函数增加模型的非线性拟合，灵活调整网络结构，适合预测数值变量，在处理复杂高维数据时精确度较高，且简便、快捷。目前该技术已广泛应用于肿瘤识别、疾病风险预判、方案决策、医学成像、精准医疗等医药领域^[9-10]，但目前关于肾移植患者他克莫司血药浓度预测方面还未见报道。鉴于此，本研究旨在分析肾移植患者他克莫司血药浓度监测数据情况，同时将 MLP 预测模型应用于肾移植患者的他克莫司血药浓度预测，为肾移植患者的个体化精准用药提供有力的工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2023 年 1 月—2025 年 3 月就诊于亳州市人民医院规律服用他克莫司且进行 TDM 的 185 例肾移植患者 989 例次数据信息。信息包括：患者一般资料、他克莫司谷浓度（ $C_{\min}$ ）、CYP3A5*3 基因型、给药剂量、肝肾功能、血糖血脂以及联合用药等。本研究经亳州市人民医院医学伦理委员会审查批准（批件号：亳医伦审 2021 第 45 号）

纳入标准：（1）符合肾移植诊断标准的患者；（2）年龄为 18~85 岁；（3）使用他克莫司治疗大于 1 周，且血药浓度达到稳态。

排除标准：（1）存在 TDM 和临床资料缺失或记录不全；（2）未规律服药；（3）发生严重不良反应停药；（4）TDM 操作不规范（主要是样本未完全混匀、检测试剂孵育后未及时上机等操作导致检测结果 $<3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 或 $>30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）；（5）接受 ≥ 2 个器官移植。

1.2 TDM 方法

所有患者均在他克莫司血药浓度达到稳态后（连续给药 ≥ 5 次），于检测当日给药前 30 min，采用荧光免疫色谱法测定（荧光免疫法血药浓度分析仪、他克莫司测定试剂盒以及配套质控品均购自北京丹大生物技术有限公司），4 点对数曲线定点，进行他克莫司的血药浓度检测。

采集患者外周静脉血 2~3 mL 置紫色 EDTAK2 抗凝管，按照全血核酸提取试剂盒（购自广州海思医疗科技有限公司）上的操作方法提取 DNA。取出需要检测基因位点的测序反应通用试剂（购自广州海思医疗科技有限公司），向试剂中加入 2 μL 处理后的 DNA 样本，通过多通道荧光定量分析仪（购自西安天隆科技有限公司）检测患者 CYP3A5*3 基因型。

1.3 统计学方法

观察肾移植患者在进行他克莫司浓度监测过程中临床疗效和不良反应的相关信息，经 Excel 汇总分析，用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。计数资料以频数或百分比表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，符合正态分布及方差齐性的组间

差异比较,采用 t 检验,不符合则采用 Mann-Whitney U 检验。定义因变量为他克莫司血药浓度,自变量为性别、年龄、身高、体质量、给药剂量以及各项实验指标,先进行单因素分析,后使用多重线性回归进行拟合,筛选出影响他克莫司血药浓度的相关因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 临床疗效

考虑肾移植患者术后不同时间段他克莫司血药浓度目标范围略有差别,因此根据《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》推荐的肾移植患者他克莫司血药浓度目标并结合纳入患者的实际情况,将患者分高治疗窗组 ($C_{\min} > 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、治疗窗组 ($5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \leq C_{\min} \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和低治疗窗组 ($C_{\min} < 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 3 组,分析他克莫司血药浓度水平及达标情况,并进一步探讨他克莫司血药浓度的相关影响因素。

1.5 不良反应

根据不良反应关联性评价,将临床出现的他克莫司相关感染、肝肾功能异常、血糖异常以及血脂异常等不良反应进行汇总分析。

1.6 MLP 预测模型的建立

1.6.1 模型特征参数与前处理 MLP 是一种较复杂且高效的神经网络架构,包括输入层、隐藏层和输出层。层层之间的每个连接被赋予权重,根据不断训练优化其权重,使用反向传播算法高效调整权重数值,将损失函数快速、逐步的靠近到期望值,并通过梯度下降技术算法使预测值和实测值之间的误差值不断减小至最小值。通过专家咨询和 TDM 文献查阅^[11-12],引入 16 个特征参数(体质量、身高、给药剂量、血红蛋白、血小板、白细胞、平均红细胞体积、总蛋白、白蛋白、尿素、肌酐、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油、联用五酯胶囊和 CYP3A5*3 基因型)进行模型构建,对分类变量进行赋值,采用 Python 对数值变量进行归一化。经交叉验证后,将进行 CYP3A5*3 基因多态性检测的 78 例肾移植患者 198 例次血药浓度监测数据信息被随机分为 159 例次和 39 例次,并分别纳入训练集和验证集,其中训练集用于建立 MLP 预测模型,验证集用于检验模型效能。

1.6.2 模型的建立与验证 Python 导入 Pytorch 网络框架,以均方误差为损失函数,载入训练集肾移植患者信息。设置 4 层网络结构,其中输入层为 16 个特征参数,隐藏层为 2 层,节点调试分别为 100

和 50,输出层为血药浓度预测值。采用线性整流函数为激活函数,以自适应矩估计为优化器,经反向传播算法计算梯度优化,初始学习率调整为 0.01,训练 100 轮,后调整学习率为 0.001,训练 50 轮,反复调试,使模型在训练集中充分学习,10 个连续步骤中误差值没有缩小则训练终止,完成模型建立(图 1)。通过将验证集患者信息输入 MLP 预测模型中,获得他克莫司血药浓度预测值。将预测值与实测值进行线性回归分析和 Bland-Altman 一致性检验,统计分析误差 $< 1.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $< 0.50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $< 0.25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的情况。

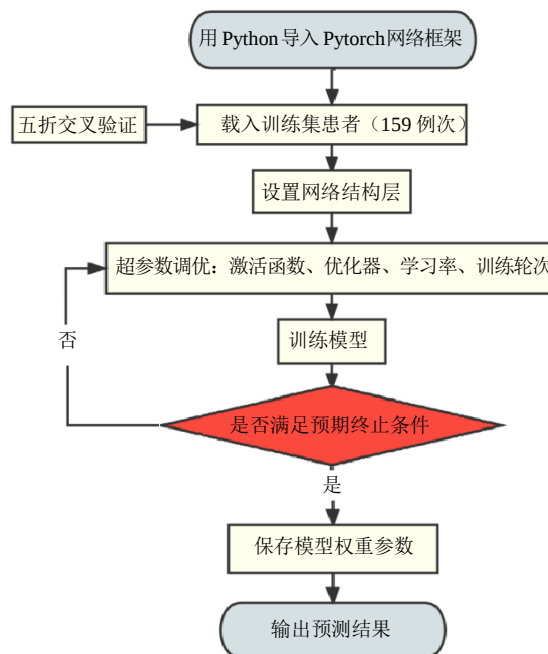


图 1 MLP 预测模型

Fig. 1 MLP prediction model

2 结果

2.1 一般情况

纳入 185 例使用他克莫司的肾移植患者,其中男性 117 例(占 63%),女性 68 例(占 37%),平均年龄为 (41.70 ± 12.20) 岁,平均身高 $(168.82 \pm 10.38) \text{ cm}$,平均体质量 $(65.64 \pm 12.78) \text{ kg}$ 。他克莫司平均日剂量为 $(1.99 \pm 0.54) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,平均血药浓度为 $(10.34 \pm 5.26) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,每位患者平均监测血药浓度 5.35 例次。78 例进行 CYP3A5*3 基因多态性检测的肾移植患者中,正常代谢型(*1/*1) 7 例(占 8.97%),中间代谢型(*1/*3) 30 例(占 38.46%),慢代谢型(*3/*3) 41 例(占 52.56%)。

2.2 临床疗效和安全性

989 例次他克莫司血药浓度信息,其中分布高治疗窗组($C_{\min}>15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、治疗窗组($5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\leq C_{\min}\leq 15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)和低治疗窗组($C_{\min}<5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)分别有 32 例次(占 3.24%)、647 例次(占 65.42%)和 310 例次(占 31.34%),达标比例 65.42%;平均血药浓度分别(18.82 ± 4.42) $\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(7.86 ± 3.48) $\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和(2.85 ± 2.16) $\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。移植术后时间 $<30\text{ d}$,平均血药浓度为(12.38 ± 3.28) $\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;移植术后时间 $30\sim 90\text{ d}$,平均血药浓度为(9.32 ± 3.09) $\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;移植术后 $>90\text{ d}$,平均血药浓度为(6.44 ± 3.02) $\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。安全性方面,发生上呼吸道、下呼吸道以及泌尿系感染等共 43 例次、肝功能异常 19 例次、肾功能异常 11 例次、血脂异常 21 例次、血糖异常 32 例次。经 Mann-Whitney U 检验,不良反应发生组的他克莫司血药浓度略高于不良反应未发生组,但无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 他克莫司血药浓度影响因素的单因素回归和多重线性回归分析

纳入 185 例服用他克莫司的肾移植患者资料,对临床上可能影响他克莫司血药浓度的因素进行单因素回归分析,结果显示患者年龄、体质量、给药剂量、肌酐和总胆红素有统计学意义($P<0.05$),见表 1。将单因素回归分析 $P<0.05$ 的变量纳入多重线性回归分析,结果显示患者年龄、体质量、给药剂量、肌酐和总胆红素对他克莫司血药浓度的影响均具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 MLP 预测模型建立及验证

经五折交叉验证检验,将训练集和验证集两组的 16 个特征参数资料(体质量、身高、给药剂量、血红蛋白、血小板、白细胞、平均红细胞体积、总蛋白、白蛋白、尿素、肌酐、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油、联用五酯胶囊和 CYP3A5*3 基因型)进行分析,显示两组特征均不存在统计学差异性($P>0.05$)(表 3)。经训练,最终损失函数下降至 0.82(图 2)。

表 1 他克莫司血药浓度单因素回归分析

Table 1 Single factor regression analysis of tacrolimus blood concentration

影响因素	B	95%置信区间(CI)	P 值
性别	-0.039	-0.220~0.142	0.667
年龄	0.266	0.015~0.517	0.038
身高	0.196	-0.039~0.430	0.101
体质量	-4.137	-8.252~-0.021	0.042
给药剂量	-0.262	-0.655~0.131	0.017
血清白蛋白	-0.026	-0.397~0.344	0.889
尿素	0.140	-0.080~0.360	0.208
肌酐	-0.015	-0.094~-0.065	0.006
胱抑素 C	0.643	-1.403~2.689	0.532
天冬氨酸氨基转移酶	0.012	-0.008~0.032	0.226
丙氨酸氨基转移酶	0.015	-0.015~0.045	0.317
谷氨酰转肽酶	0.030	0.000~0.061	0.052
碱性磷酸酶	-0.021	-0.061~0.019	0.295
总蛋白	0.067	-0.159~0.292	0.557
总胆红素	-0.070	-0.116~-0.023	0.004

表 2 他克莫司血药浓度多重线性回归分析

Table 2 Results for multiple linear regression analysis of tacrolimus blood concentration

影响因素	B	95%CI	P 值
年龄	-3.130	-6.219~-0.042	0.037
体质量	0.018	-0.002~0.037	0.029
给药剂量	31.251	23.868~38.634	<0.001
肌酐	-0.064	-0.105~-0.023	0.002
总胆红素	-0.045	-0.081~-0.009	0.016

表 3 MLP 预测模型特征参数资料

Table 3 Characteristic parameter data of MLP prediction model

参数	训练集 (159 例次)	验证集 (39 例次)
体质量/kg	47.54±14.97	42.80±15.48
身高/cm	164.81±7.97	166.80±7.02
给药剂量/mg	2.05±0.68	2.26±0.47
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	137.42±31.31	135.37±20.23
血小板/(×10 ⁹ L ⁻¹)	272.32±68.65	241.52±36.36
白细胞/(×10 ⁹ L ⁻¹)	11.55±3.82	12.46±1.76
平均红细胞体积/fL	90.92±5.94	90.82±5.25
总蛋白/(g·L ⁻¹)	59.17±8.96	58.88±7.69
白蛋白/(g·L ⁻¹)	33.70±7.21	32.36±5.92
尿素/(mmol·L ⁻¹)	7.06±3.25	6.87±3.04
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	71.82±26.42	73.12±27.41
高密度脂蛋白/(μmol·L ⁻¹)	12.32±7.79	11.82±5.91
低密度脂蛋白/(μmol·L ⁻¹)	1.93±1.32	1.88±1.37
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.86±0.89	1.84±0.88
联用五酯胶囊/例次 (是/否)	27/132	7/32
CYP3A5*3/例次 [(*/1/*1)/(*/1/*3)/(*/3/*3)]	4/20/29	3/10/12
术后时间/例次 (<30 d/30~90 d/>90 d)	25/41/93	4/12/23

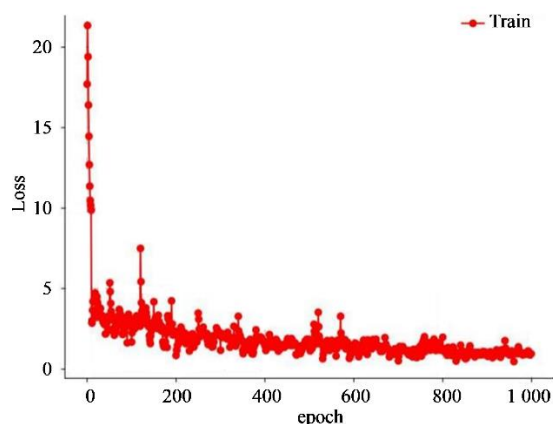


图 2 损失函数下降过程

Fig. 2 Loss function descent process

选择训练集不同数据进行多批次训练, 显示他克莫司血药浓度预测值和实测值的误差范围大部分控制在 $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 说明 MLP 预测模型预测结果准确, 稳定性较好 (图 3)。选择验证集评估模型准确度和精密度, 模型预测值与实测值的平均误差绝对值为 $0.162 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (39 个样本误差 $< 1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 37 个样本误差 $< 0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 30 个样本误差 $< 0.25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。预测值和实测值进行线性回归分析显示, 预测值和实测值之间相关性良好, 回归方程: $y = 0.996x + 0.045$, 相关系数 $R^2 = 0.985$ 。Bland-

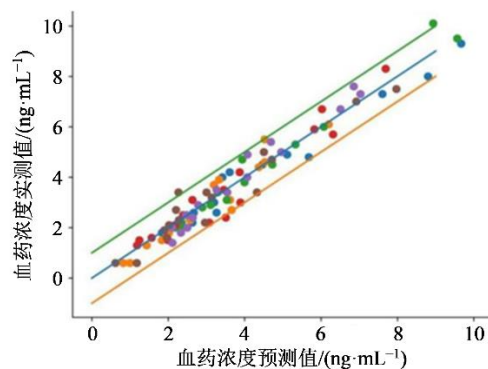


图 3 训练集预测结果

Fig. 3 Prediction results of training set

Altman 一致性检验显示, 验证集中 37 个样本位于 $95\% \text{CI}[-0.458, 0.394] \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 说明预测值与实测值相近, 未出现拟合现象, 且达到预期效果 (图 4)。

3 讨论

大量研究证实^[13-14], 他克莫司血药浓度影响着肾移植患者的临床疗效和安全性。合理的血药浓度范围, 才能确保临床疗效和安全性, 但个体间药动学的差异影响他克莫司血药浓度的达标率, 本研究共监测他克莫司血药浓度 989 例次, 达标率 65.42%, 与谢华等^[15]报道一致。但对于达标率此项指标, 文献报道不一, 主要原因可能是监测仪器、

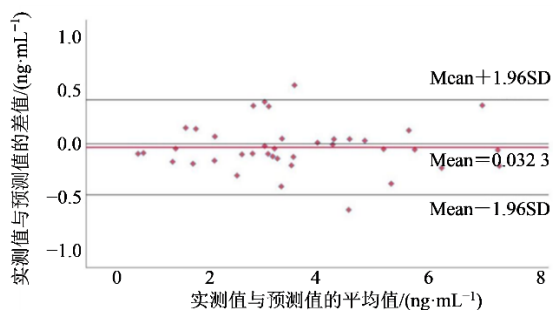


图 4 Bland-Altman 一致性检验

Fig. 4 Bland-Altman test for consistency

人员操作、样本量以及质控标准差别。影响他克莫司血药浓度的相关因素也进行多重线性回归分析,结果显示患者年龄、体质量、给药剂量、肌酐和总胆红素是影响他克莫司血药浓度的主要相关因素。安全性方面,不良反应发生组的他克莫司血药浓度范围高于未发生组,而相关研究也证实高治疗窗血药浓度增加肾毒性、高血糖以及高血脂等不良反应的发生率^[16-18]。因此,若及时通过模型预测和用药调整,不仅增加用药安全性和有效性,而且减少相关并发症的发生率以及其所带来的费用支出,从而缓解医保支出压力和经济负担,存在一定经济学效应。

本研究应用 MLP 预测模型对肾移植患者他克莫司血药浓度进行预测,在 CYP3A5*3 基因多态性检测的基础上,验证集 39 个(100%)样本误差 $<1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,取得较好的效果。与常规群体药动学模型以及多元线性回归模型比较,MLP 预测模型的误差显著缩小 $2\sim3\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围^[19-20],且更简便、快捷。与其他机器学习模型预测他克莫司血药浓度报道比较,目前国内外报道仅有针对肾病综合征成年人群的 XGBoost 预测模型,且忽略了基因多态性,准确率也仅有 0.733,有待进一步优化^[21]。因此,本研究完善了 CYP3A5*3 基因多态性遗传数据的问题,并优化模型结构和超参数,使验证集中预测值与实测值之间相关系数 $R^2=0.985$,初步实现了较为准确的预测效果。同时,也证实了 CYP3A5*3 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响,并与国内外个体化治疗指南报道一致^[1,22]。

本研究为单中心真实世界研究,也存在一定的局限。纳入患者数量有限,尤其是含有 CYP3A5*3 基因多态性遗传数据的样本不足,外推性弱,后续研究中进一步扩大样本量,纳入多中心数据集进行训练和验证,使模型更加稳定,预测结果更加精确;

选择特征参数方面应进一步纳入家族史、吸烟、饮酒以及饮食等因素,且在临床应用实践前,通过前瞻性研究再次确认模型的稳定性和准确性。

综上所述,本研究 MLP 预测模型预测他克莫司血药浓度准确率高,预测值与实测值之间误差小,效果理想,可为临床他克莫司个体化用药提供参考。随着人工智能和机器学习的快速发展,也会出现更多性能稳定、精确度的预测模型应用于个体化用药领域,从而为众多患者提供更为准确和全面的个体化用药方案,改善患者预后和临床结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(4): 301-308.
Chen W Q, Zhang L, Zhang Y, et al. Expert consensus on individualized treatment of tacrolimus in solid organ transplantation [J]. Pract J Organ Transplant Electron Version, 2022, 10(4): 301-308.
- [2] Barreiro C, Martínez-Castro M. Trends in the biosynthesis and production of the immunosuppressant tacrolimus (FK506) [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, 98(2): 497-507.
- [3] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus [J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 29(6): 404-430.
- [4] Kamar N, Cassuto E, Piotti G, et al. Pharmacokinetics of prolonged-release once-daily formulations of tacrolimus in *de novo* kidney transplant recipients: A randomized, parallel-group, open-label, multicenter study [J]. Adv Ther, 2019, 36(2): 462-477.
- [5] Yu M, Liu M Z, Zhang W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation [J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(6): 513-522.
- [6] Tron C, Woillard J B, Houssel-Debry P, et al. Pharmacogenetic-Whole blood and intracellular pharmacokinetic-pharmacodynamic (PG-PK2-PD) relationship of tacrolimus in liver transplant recipients [J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0230195.
- [7] Franken L G, Francke M I, Andrews L M, et al. A population pharmacokinetic model of whole-blood and intracellular tacrolimus in kidney transplant recipients [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2022, 47(4): 523-535.
- [8] Li C X, Lu J J, Zhou S R, et al. Influential factors and efficacy analysis of tacrolimus concentration after

- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with β -thalassemia major [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14: 1221-1237.
- [9] 高凯绩, 王一豪, 曹海坤, 等. 机器学习模型和 Cox 回归模型预测食管胃结合部腺癌预后的效能 [J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(6): 952-963.
Gao K J, Wang Y H, Cao H K, et al. Efficacy of machine learning models versus Cox regression model for predicting prognosis of esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. *J South Med Univ*, 2023, 43(6): 952-963.
- [10] 胡文昊, 文银刚, 徐凡, 等. 基于机器学习的高强度聚焦超声消融子宫肌瘤剂量预测模型研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(11): 1280-1283.
Hu W H, Wen Y G, Xu F, et al. Study on dose prediction model for high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of uterine fibroids on machine learning [J]. *Chin J Ultrasound Med*, 2023, 39(11): 1280-1283.
- [11] Fu Q, Jing Y, Liu Mr G, et al. Machine learning-based method for tacrolimus dose predictions in Chinese kidney transplant perioperative patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(5): 600-608.
- [12] Sridharan K, Shah S. Developing supervised machine learning algorithms to evaluate the therapeutic effect and laboratory-related adverse events of cyclosporine and tacrolimus in renal transplants [J]. *Int J Clin Pharm*, 2023, 45(3): 659-668.
- [13] 沈国平, 程梁, 蒋振伟, 等. 他克莫司血药浓度及相关基因多态性对肾移植后糖尿病发生的影响 [J]. *医药导报*, 2022, 41(10): 1503-1508.
Shen G P, Cheng L, Jiang Z W, et al. Effects of tacrolimus blood drug concentration and related gene polymorphisms on the development of diabetes after renal transplantation [J]. *Her Med*, 2022, 41(10): 1503-1508.
- [14] Giral M, Grimbert P, Morin B, et al. Impact of Switching from Immediate- or Prolonged-Release to Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) on tremor in stable kidney transplant recipients: The observational ELIT study [J]. *Transpl Int*, 2024, 37: 11571.
- [15] 谢华, 王荣, 武晓玉, 等. 他克莫司血药浓度监测与合理用药分析 [J]. *中国药房*, 2013, 24(26): 2427-2429.
Xie H, Wang R, Wu X Y, et al. Analysis of blood concentration monitoring of tacrolimus and rational use of drugs [J]. *China Pharm*, 2013, 24(26): 2427-2429.
- [16] Ajabnoor A, Nasser M, Khan N, et al. Evaluation of tacrolimus trough level in patients who developed post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation: A retrospective single-center study in Saudi Arabia [J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(10): 3160-3167.
- [17] Tomizawa M, Hori S, Inoue K, et al. A low tacrolimus concentration-to-dose ratio increases calcineurin inhibitor nephrotoxicity and cytomegalovirus infection risks in kidney transplant recipients: A single-center study in Japan [J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(1): 109-115.
- [18] Li H Y, Li B, Wei Y G, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(1): 204-9.
- [19] 邵佳, 魏金霞, 赵永安, 等. 成人肝移植术后他克莫司群体药动学研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(9): 912-916.
Shao J, Wei J X, Zhao Y A, et al. Study on population pharmacokinetics of tacrolimus after adult liver transplantation [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39(9): 912-916.
- [20] 孙玉红, 汪晓娟, 戎成婷, 等. 他克莫司致药物不良反应发生影响因素分析及风险预测列线图模型构建 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(9): 938-941, 944.
Sun Y H, Wang X J, Rong C T, et al. Analysis of influencing factors of adverse drug reactions caused by tacrolimus and construction of nomogram model for risk prediction [J]. *Clin J Med Off*, 2022, 50(9): 938-941, 944.
- [21] Yuan W J, Sui L, Xin H L, et al. Discussion on machine learning technology to predict tacrolimus blood concentration in patients with nephrotic syndrome and membranous nephropathy in real-world settings [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2022, 22(1): 336.
- [22] Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: Second consensus report [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261-307.

[责任编辑 刘东博]