

机器学习在移植患者他克莫司个体化精准用药中的应用概述

陆晓玲, 陈冰

上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科(上海 200025)

【摘要】他克莫司是实体器官移植中预防移植排斥反应的关键免疫抑制药,但其治疗指数窄,个体间和个体内的生物利用度存在显著差异。剂量不足会增加急性排斥反应的风险,过度暴露会增加药物不良反应发生率。因此,需要给予患者个体化精准治疗。然而,单纯依据治疗药物浓度监测进行个体化给药存在一定的局限性。机器学习可以根据已有数据学习,自动构建复杂关系的计算模型,具有高效率、高准确性的特点。机器学习因其处理大型复杂数据集的能力而越来越多地用于药物血药浓度预测。本文主要就机器学习在移植患者他克莫司个体化精准用药中的应用进行综述。

【关键词】他克莫司; 治疗药物监测; 机器学习; 个体化用药

Application of machine learning in the individualized therapy of tacrolimus in transplant patients

Xiao-Ling LU, Bing CHEN

Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Bing CHEN, Email: chchenbing@163.com

【Abstract】Tacrolimus is a key immunosuppressant to prevent transplant rejection in solid organ transplantation, but its treatment index is narrow, and there are significant differences in bioavailability between and within individuals. Insufficient dose will increase the risk of acute rejection, and excessive exposure will increase the incidence of adverse drug reactions. Therefore, it is necessary to give patients personalized and precise treatment. However, there are some limitations in individualized drug administration based solely on therapeutic drug concentration monitoring. Machine learning can learn from the existing data and automatically build the calculation model of complex relationships. It has the characteristics of high efficiency and high accuracy. Machine learning is more and more used in drug concentration prediction because of its ability to process large and complex data sets. This article reviews the application of machine learning in tacrolimus individualized and precise drug use in transplant patients.

【Keywords】Tacrolimus; Therapeutic drug monitoring; Machine learning; Individualized medication

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301011

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973387)

通信作者: 陈冰, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: chchenbing@163.com

他克莫司为钙调神经磷酸酶抑制剂，是预防实体器官移植后排斥反应的常用免疫抑制药物之一。他克莫司的治疗窗很窄，充分暴露对于预防排斥是必不可少的，而过度暴露会导致不良反应，降低耐受性并影响长期同种异体移植和患者存活率。他克莫司还表现出相当大的受试者间和受试者内的药代动力学（pharmacokinetic, PK）变异性，多种因素已被确定可导致 PK 变异性^[1-2]。

他克莫司在胃液中溶解差，与食物一起给药，胃肠蠕动不稳定、肠壁和肝脏中 CYP3A 酶代谢及外排泵 P-糖蛋白（P-gp，由 ABCB1 基因编码）的活性均是导致吸收变异的相关因素。他克莫司清除率和中心分布容积的个体差异为 54% 和 110%^[3]。他克莫司在肝脏和肠壁中主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢，何霞等^[3] 研究报道，CYP3A4*18B 的基因型与他克莫司的 C/D 值有显著相关性。CYP3A5 基因型、体重、血细胞比容、术后天数、联合用药等因素会影响他克莫司的清除率，导致他克莫司给药方案制定困难^[4]。在日常实践中，通常仅基于患者体重来制定起始剂量，随后通过治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）结果进行剂量调整。这限制了患者暴露于目标范围之外浓度的时间，但仍可能需要长达 3 周的时间才能达到目标浓度。通常在肾移植后的早期阶段，发生急性同种异体移植排斥、急性肾小管坏死和其他并发症的风险最高，并随着时间推移而降低。一些研究表明，在早期阶段达到他克莫司目标血药浓度，对于提高同种异体移植物的存活率至关重要^[5-6]。准确估计个体移植后他克莫司的初始给药剂量，减少剂量调整次数，有利于维持 PK 稳定性，促进器官功能恢复，减少远期排斥反应。因此，需要建立一个适用于实际临床应用的 he 克莫司血药浓度预测模型，指导个体化给药。

机器学习（machine learning, ML）包含一系列计算机化（机器）程序，这些程序可识别大量（训练）数据的特征模式，将识别的模式编码在统计模型（或算法）中，然后通过添加其他数据和（或）优化模型来迭代优化，并在新数据上进行验证^[7]。简而言之，ML 即为计算机提供数据集和相关输出结果，机器学习生成描述两者之间关系的算法，该算法可用于推断未来的数据集。ML 模型旨在生成更个体化的预测模型。用于药

物剂量的 ML 模型被认为有可能实现制定基于多因素综合考量的个体化给药方案。

与其他预测模型相比，ML 具有高效率和高准确性的优点。同时，它可以对非线性效应进行建模和解释大型基因组数据集^[8]。近年来，将 ML 方法应用于临床药物治疗中，引起了广泛的研究兴趣，特别是对于个体化医学^[9]。目前已有一些关于 ML 在个体化 he 克莫司给药中应用的研究。本文就 ML 在移植患者 he 克莫司个体化精准用药中应用的研究进行综述，以“机器学习”“预测”“剂量”“他克莫司”作为关键词，在 PubMed 数据库进行检索，时间为建库至 2022 年 1 月 31 日。纳入文献必须使用 ML 方法来开发模型，预测在临床治疗中 he 克莫司的最佳剂量。排除不是研究 he 克莫司和未采用 ML 方法研究的文献。在检索到的 15 篇文献中，5 篇研究符合纳入标准。

1 他克莫司 TDM 与个体化用药现状

大量研究证明 he 克莫司体内暴露与药效、不良反应密切相关。目前大多数移植中心使用谷浓度（ C_0 ）作为体内暴露的替代指标，最常用于 he 克莫司 TDM。尽管对患者来说更容易获得且方便，但 C_0 监测似乎远非理想的生物标志物。事实上，即使 C_0 在建议的治疗窗口内，也可能发生排斥和不良反应^[10-11]。有一些证据表明 C_0 与曲线下面积（area under curve, AUC）的相关性并非最佳^[12-13]。

常规计算 AUC 是通过测定给药间隔内不同时间点的全量浓度数据，进而通过梯形法计算 AUC，这种方法较为准确，但操作非常不便，不适合作为常规 TDM 方法。替代方法是通过少量浓度数据的有限取样法估算 AUC。其中又包括多元线性回归与基于群体药动学（population pharmacokinetics, PPK）模型的最大后验（maximum a posteriori, MAP）贝叶斯预测技术^[14]。PPK 模型的重点在于所获得的患者数据要具有代表性，并且获得取样点数、取样时间、样本数等尽可能完整的患者资料，以保证结果的准确性。目前已建立了大量基于不同人群的 PPK 模型，也有不同人群的贝叶斯方法估算 he 克莫司的 AUC 及给药方案。另一方面，使用 PPK 模型对他克莫司 PK/药效学（PD）关系进行的研究数量十分有限。阻碍模型研究发展的原因在于 he 克莫司 PD 的指标及其分析技术，以及对他克莫司生理作用机制的深入研究。

2 ML在移植患者他克莫司个体化治疗中应用

2.1 ML概述

ML方法有4种常用的学习方法，可用于完成不同的任务：监督学习、无监督学习、半监督学习和强化学习^[15-16]。

监督学习方法需要知道每个训练样本的输出值。因此，每个训练样本都以一对输入和输出值的形式出现。然后，该算法训练一个模型，该模型使用过程中定义的特征从输入变量中预测输出变量的值。如果输出变量是连续值，则预测模型称为“回归函数”。如果输出变量是一组离散值，则预测模型称为“分类器”。监督ML的基本步骤：
①获取数据集并将其拆分为单独的训练、验证和测试数据集；②使用训练和验证数据集获得模型特征和目标之间的关系；③通过测试数据集评估模型，以确定其对实例的预测效果。

无监督学习技术只需要训练数据中的输入特征值，学习算法根据它们发现训练数据中的隐藏结构，如将数据划分为连贯组的聚类技术^[17]。

半监督学习对于同时包含输出变量和无输出值数据的数据集（即数据集中的所有数据都有输入变量，但并非所有数据都含有输出值）效果更好。半监督学习通常用于医学图像，当标记图像耗时太长或成本过高时，医生可能会标记一小部分图像并使用它们来训练模型，使用该模型对数据集中其余未标记的图像进行分类，然后使用生成的标记数据集来训练一个工作模型，该模型理论上应该优于无监督模型。

强化学习基于环境的反馈而行动，通过不断与环境交互和试错，最终完成特定目的或使得整体行动收益最大化。强化学习是一种通过交互的目标导向学习方法，旨在找到连续时间序列的最

优策略；监督学习是通过有输出值的数据，学习规则，通常指回归、分类问题；非监督学习是通过无输出值的数据，找到其中的隐藏模式，通常指聚类、降维等算法。在监督学习和半监督学习中，训练数据都是独立的，相互之间没有任何关联。但是在强化学习中，当前状态以及采取的行动，将会影响下一步接收到的状态。数据与数据之间存在一定的关联性^[16]。强化学习在医学领域的运用有限。

目前，通过ML方法建立他克莫司血药浓度预测模型的研究较少，研究面临的问题和挑战包括：①数据资料的选择和预处理；②影响因素的选择；③ML算法选择；④模型性能评估。

2.2 研究数据选择

傅晓华等^[18]研究纳入37例肝移植患者口服他克莫司的176份稳态全血浓度数据，采用反向传播（back propagation, BP）神经网络结合遗传算法，预测他克莫司血药浓度。Tang等^[19]研究纳入1045例中国肾移植患者，使用8种ML算法建立他克莫司稳定剂量预测模型，比较8种算法模型性能。Thishya等^[20]进行的前瞻性研究，纳入129例肾移植患者，在移植后的前3个月口服给药期间获得54例患者（486个样本）的他克莫司谷浓度，开发人工神经网络模型，预测肾移植患者他克莫司生物利用度。Woillard等^[21]采取回顾性研究，在免疫抑制药贝叶斯剂量调整（immunosuppressant Bayesian dose adjustment expert system, ISBA）专家系统网站提取自2007年以来数据集，涉及世界各地的多个移植中心，不同移植类型的患者，总共有4997个他克莫司 AUC_{0-12h} 和1452个 AUC_{0-24h} ，分别来自2060例和775例患者。Fu等^[22]采用回顾性研究，从3个移植中心收集2551例患者的记录，比较了10个ML算法模型的预测能力。各研究采用数据特征见表1。

表1 研究数据特征

Table 1. Research data characteristics

研究	研究设计	国家	涉及研究中心数量	研究样本量（例）	移植类型	血药浓度指标
傅晓华 2012 ^[18]	回顾性	中国	单中心	37	肝移植	C_0
Tang 2017 ^[19]	未报告	中国	2个移植中心	1 045	肾移植	C_0
Thishya 2018 ^[20]	前瞻性	印度	单中心	129	肾移植	C_0
Woillard 2021 ^[21]	回顾性	全球	多中心	2 835	多种移植类型	AUC
Fu 2022 ^[22]	回顾性	中国	3个移植中心	2 551	肾移植	C_0

2.3 预测影响因素

研究需要报告 ML 模型的输入变量（即他克莫司 PK 影响因素），以及纳入模型输入变量的研究方法。

影响他克莫司 PK 的因素很多，包括种族、年龄、性别、伴随用药、肝肾功能不全等临床因素，以及 *CYP3A5*、*CYP3A4* 和 *ABCB1* 单核苷酸多态性 (SNPs) 等遗传因素。

傅晓华等^[18]研究收集了包括人口统计、术后时间、他克莫司日剂量 / 累计剂量、实验室检查数据、免疫抑制方案、联合用药等 30 多项患者临床资料，通过最优回归分析法，筛选出以下输入变量，按显著性高低排序依次为：血糖 (GLU)、间接胆红素 (IBIL)、患者术后时间 (PTD)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、浓度测试前 *n* 天的累计剂量 (Dose *n*)、乌司他丁 (ULI)、奥美拉唑 (OME)、红细胞 (RBC)、碱性磷酸酶 (AKP)、总蛋白 (TP)、氟康唑 (FLU)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、免疫抑制方案 (IMMR)。Tang 等^[19]通过单因素分析 (F 检验) 及多元回归模型检验，筛选出 *CYP3A5* 基因型、高血压、联合应用奥美拉唑作为输入变量。Thishya 等^[20]研究的输入变量为：患者年龄、性别、体重指数 (BMI)、肌酐、*CYP3A5* 基因型，但是纳入变量的研究方法未报告。Woillard 等^[21]绘制相关矩阵和散点图，探索他克莫司 AUC 与预测变量相关性，将剂量、移植类型、年龄、术

后时间作为输入变量。Fu 等^[22]通过 PPK 模型筛选出 ML 模型研究输入变量为：*CYP3A5* 基因型、*CYP3A4* 基因型、五酯胶囊、硝苯地平、血细胞比容、他克莫司日剂量、患者年龄、身高、体重、术后时间。

2.4 ML模型的选择

对于给定的 ML 问题，通常可以训练不止一个计算模型，没有固定的规则来选择特定的模型或算法。特定模型的性能取决于许多因素，如训练数据的数量和质量、输入和输出变量之间关系的复杂性和形式，以及可用训练时间和内存等计算约束。根据问题，通常需要尝试不同的模型和算法以找到最合适的模型和算法^[23]。

5 项研究共确定了 16 个 ML 模型。均为监督学习方法，其中 Tang 等^[19]的研究与 Fu 等^[22]的研究，建立了多个 ML 模型，并对模型的性能进行对比。

2.5 验证方法

预测模型的有效性和准确性可能随场景、人群的改变而变化。因此，预测模型研究应包括模型的验证。模型验证包括内部验证和外部验证。内部验证检验模型可重复性，外部验证检验模型普遍适用性。

5 项研究^[18-22]报告，通过拆分样本和交叉验证方法进行内部验证，仅有 Woillard 等^[21]的研究，进行了外部验证。5 项研究的具体验证方法见表 2。

表2 预测模型验证方法及模型性能

Table 2. Prediction model validation method and model performance

研究	验证方法	模型性能	外部验证
傅晓华 2012 ^[18]	内部验证：随机拆分为 2 组，训练组 150 例次，测试组 26 例次	预测值与实测值之间相关系数最高达 0.847 MPE: (0.02 ± 2.40) ng · mL ⁻¹ MAE: (1.93 ± 1.37) ng · mL ⁻¹	未进行
Tang 2017 ^[19]	内部验证：随机拆分为 2 组，训练组 838 例次，测试组 207 例次	预测值与实测值比较： 训练组理想率：51.8%~56.5% 训练组 MAE: 0.67~0.76 测试组理想率：51.5%~56.1% 训测试组 MAE: 0.63~0.82 综合对比，RT 预测准确性最优 RT 训练组理想率：56.5%；RT 测试组理想率：56.1% RT 训练组 MAE: 0.71；RT 测试组 MAE: 0.73 理想率：预测剂量落在实际剂量的 20% 以内的比例	未进行

续表 2

研究	验证方法	模型性能	外部验证
Thishya 2018 ^[20]	内部验证: 5倍交叉验证	预测值与实测值比较: R^2 : 0.94~0.96	未进行
Woillard 2021 ^[21]	内部验证: 10倍交叉验证	ML 4个模型预测值与MAP-BE预测值比较: 训练集 R^2 : 0.93~0.976; MPE: 0.3~0.8; RMSE: 5.1~9.2 测试集 R^2 : 0.907~0.980; MPE: -0.1~1.1; RMSE: 5.0~8.6	使用2和3个浓度的ML 模型和基于3个浓度的 MAP-BE的性能在相对 MPE和相对RMSE方面 与梯形AUC进行了比 较。结果显示:具有2个 浓度的Xgboost模型产生 了可接受的结果
Fu 2022 ^[22]	内部验证: 随机拆分为2 组, 训练组80%样本, 测 试组20%样本。执行了100 轮重采样	选择用于建立预测模型的ETR算法提供了最佳性能 ETR算法在训练集 (R^2 : 1; 20% 内的平均百分比: 100%) 和测试集 (R^2 : 0.85, 20%内的平均百分 比: 92.77%); ETR模型成功预测了97.73%患者的 理想他克莫司剂量	未进行

注: MPE: 平均预测误差; MAE: 平均绝对误差; RMSE: 均方根误差; R^2 : 确定系数; RT: 回归树; ETR: 额外树回归器; MAP-BE: 最大后验贝叶斯估计; 理想剂量: 预测剂量在实测剂量 $\pm 20\%$ 范围内; 理想率: 预测剂量达到理想剂量的百分比

2.6 模型性能

研究报告对于预测模型性能评估指标有: R^2 、MPE、MAE、RMSE、理想率。其中 R^2 越接近 1 模型准确度越高, 结果越靠近 0 准确度越低。MPE 反映了模型预测的偏差, 越接近“0”, 表示准确度越高; MAE、RMSE 能反映预测值的集中度, 取值越小, 模型精密度越高。大部分研究将预测值与实测值进行比较, Woillard 等^[21] 研究的预测模型在进行内部检测时, 将 ML 预测值与 MAP-BE 预测值进行比较。研究预测模型性能检验结果都表现出较好的准确性。Tang 等^[19] 运用 8 种不同 ML 方法建立了预测模型, 综合评价 RT 预测准确性最优。Fu 等^[22] 运用 10 种不同 ML 方法建立了预测模型, 综合评价 ETR 预测模型性能最优。

3 总结与展望

在过去的 20 年中, 使用 PPK 模型研究了变异性的来源, 以及使用 MAP 法来预测他克莫司暴露和随后的药物量。PPK 最终模型结构受研究建模数据的影响^[24]。目前的研究存在以下问题: ①不同 PPK 模型研究使用的结构模型不同, 预测结果准确性和精确性差异大。②许多协变量被确定为他克莫司 PK 个体间差异的来源, 这些研究的一致性有限。关于最终协变量分析的临床相关

性, 研究发现缺乏讨论。③ PPK 模型除了影响药物处置的因素, 还可以提供后续的剂量调整, 促进患者安全有效用药。只有 17% 的研究 ($n=11$) 通过模拟、建议的剂量调整或评估当前的剂量建议来调查协变量对给药方案的影响^[25]。

在预测模型研究中, 变量并不总是相互独立的, 大多数变量具有密切的非线性关系。根据国际治疗药物监测和临床毒性协会免疫抑制药物科学委员会 2017 年发布的关于他克莫司个性化治疗 TDM 的共识, 使用基于有限采样策略的 PK 模型派生贝叶斯估计器提供的 AUC 预测具有 5% 的偏差和 20% 的不精确性^[24]。与 PK 模型相比, ML 模型可以捕获变量的复杂关系, 并在临床实践中分析高维数据。具有更好地处理不完整数据的能力^[26]。

ML 模型是以准确性为目标, 而试图研究证明数据与预测结果之间关系, 可以高效准确处理具有复杂关系的大数据。因此, 可能相较于基于 PK 的 MAP 估计对他克莫司血药浓度的预测, 通过 ML 方法建立的模型预测结果的准确性更高, 但需要权衡模型不可解释性^[22]。

本综述评估了 16 个预测他克莫司血药浓度 ML 模型的性能。大多数模型针对肾移植患者, 一项研究针对肝移植患者, 一项研究涉及多种移植类型患者。大多数 ML 模型报告的 R^2 值为

0.87~0.97, 其中 Woillard 等^[21]采用 XGBoost 算法, Thishya 等^[20]采用 ANN 算法构建预测模型 R^2 值较高。相较于 Thishya 等^[20]构建模型预测结果是与真实检测值进行比较, Woillard 等^[21]使用 ISBA 专家系统通过 3 个样本浓度, 使用 MAP 法估计他克莫司 AUC , 进而开发 ML 模型。尽管如此, Woillard 等^[21]研究选择将真实检测数据作为独立数据集保留, 用作外部验证, 可以更好地评估模型的性能。因为使用单独的数据集或外部组进行验证更严格, 并为普遍性提供更多证据, 并更有利于研究模型在后续临床实践中的应用^[27]。未来有待开展成人和儿童移植受者的前瞻性研究, 以分析 AUC_{0-12} 监测与 C_0 指导治疗相比的潜在益处。

就 ML 模型中使用的预测因子而言, 术后时间、他克莫司剂量、*CYP3A5* 基因型、年龄、联合应用奥美拉唑分别被不同的 3 项研究作为输入变量。有研究总结和评价已发表的他克莫司 PPK 模型, 发现最常见的被认为对他克莫司全血表观清除率 (CL/F) 有显著影响的协变量包括术后天数、移植受体 *CYP3A5* 基因型 (*rs776746*)、血细胞比容、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和患者体重^[27]。为了使剂量预测模型适用于临床应用, 确保输入变量与所选模型相匹配对获得每个移植受者的最佳预测可能很重要。缺少输入变量信息可能会给预测带来很多不确定性。应该注意的是, 目前开发的他克莫司剂量预测模型受到研究数量和研究人群的限制, 并且大多研究只进行了内部验证, 因此模型可能只描述了其开发群体, 不一定能外推到不同的患者群体。

ML 模型为预测他克莫司的浓度提供了一种可能更准确的预测方法。但迄今为止, 开发 ML 模型预估他克莫司浓度的研究主要涉及成年肾移植受者。模型采用了不同的 ML 方法和输入变量。多数为回顾性研究, 研究都进行了内部验证, 但大多缺乏外部验证评估模型的有效性, 还需要进一步研究。

参考文献

- 1 Staatz C, Tett S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(10): 623-653. DOI: 10.2165/00003088-200443100-00001.
- 2 Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability intacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management[J]. Transplant Rev, 2015, 29(2): 78-84. DOI: 10.1016/j.trre.2015.01.002.
- 3 何霞, 童荣生. CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性对汉族肾移植患者他克莫司血药浓度的影响[J]. 中国药师, 2013, 16(4): 497-501. [He X, Tong RS. Effect of CYP3A4 and CYP3A5 Gene Polymorphisms on Tacrolimus Plasma Concentration in Renal Transplanted Recipients in the Han Population[J]. China Pharmacist, 2013, 16(4): 497-501.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2013.04.007.
- 4 Bergmann TK, Hennig S, Barraclough KA, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant patients: impact of CYP3A5 genotype on starting dose[J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(1): 62-70. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31829f1ab8.
- 5 Borobia AM, Romero I, Jimenez C, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection[J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(4): 436-442. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181a8f02a.
- 6 Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 75(5): 434-447. DOI: 10.1016/j.cpt.2003.12.009.
- 7 Deo RC. Machine learning in medicine[J]. Circulation, 2015, 132(20): 1920-1930. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.115.001593.
- 8 Cosgun E, Limdi NA, Duarte CW. High-dimensional pharmacogenetic prediction of a continuous trait using machine learning techniques with application to warfarin dose prediction in African Americans[J]. Bioinformatics, 2011, 27(10): 1384-1389. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr159.
- 9 Meng HY, Jin WL, Yan CK, et al. The application of machine learning techniques in clinical drug therapy[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2019, 15(2): 111-119. DOI: 10.2174/1573409914666180525124608.
- 10 Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference[J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(2): 139-152. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318198d092.
- 11 Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, et al. Clinical

- utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(5): 542–551. DOI: 10.1177/00912700122010429.
- 12 Wong KM, Shek CC, Chau KF, et al. Abbreviated tacrolimus area under the curve monitoring for renal transplant recipients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(4): 660–666. DOI: 10.1016/s0272-6386(00)70013-8.
- 13 Knoop C, Thiry P, Saint-Marcoux F, et al. Tacrolimus pharmacokinetics and dose monitoring after lung transplantation for cystic fibrosis and other conditions[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6): 1477–1482. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00870.x.
- 14 Woillard JB, Saint-Marcoux F, Debord J, et al. Pharmacokinetic models to assist the prescriber in choosing the best tacrolimus dose[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 316–321. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.016.
- 15 James G, Witten D, Hastie T, et al. An introduction to statistical learning: with applications in R[M]. New York: Springer Text in Statistics, 2013: 1–416.
- 16 Hastie T. The Elements of statistical learning : data mining[J]. *J Royal Statistical Society*, 2004, 167(1): 192. DOI: 10.1111/j.1467-985X.2004.298_11.x.
- 17 薛贞霞. 支持向量机及半监督学习中若干问题的研究[D]. 西安: 西安电子科技大学, 2009. [Xue ZX. Research on support vector machine and semi supervised learning[D]. Xi'an: Xi'an University of Electronic Science and Technology, 2009.]
- 18 傅晓华, 叶毅芳, 罗美娟, 等. 人工神经网络预测肝移植术受者他克莫司血药浓度[J]. *药学学报*, 2012, 47(9): 1134–1140. [Fu XH, Ye YF, Luo MJ, et al. Prediction of blood tacrolimus concentration in liver transplantation recipients by artificial neural network[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2012, 47(9): 1134–1140.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2012.09.015.
- 19 Tang J, Liu R, Zhang YL, et al. Application of machine-learning models to predict tacrolimus stable dose in renal transplant recipients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42192. DOI: 10.1038/srep42192.
- 20 Thishya K, Vattam KK, Naushad SM, et al. Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation[J]. *PloS One*, 2018, 13(4): e0191921. DOI: 10.1371/journal.pone.0191921.
- 21 Woillard JB, Labriffe M, Debord J, et al. Marquet, tacrolimus exposure prediction using machine learning[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2): 361–369. DOI: 10.1002/cpt.2123.
- 22 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. DOI: 10.1111/jcpt.13579.
- 23 Badillo S, Banfai B, Birzele F, et al. An introduction to machine learning[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(4): 871–885. DOI: 10.1002/cpt.1796.
- 24 Brunet M, Gelder TV, Sberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus—personalized therapy: second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261–307. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000640.
- 25 Campagne O, Mager DE, Tornatore KM. Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: what did we learn about sources of interindividual variabilities?[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(3): 309–325. DOI: 10.1002/jcph.1325.
- 26 Van Looy S, Verplancke T, Benoit D, et al. A novel approach for prediction of tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients in the intensive care unit through support vector regression[J]. *Crit Care*, 2007, 11(4): R83. DOI: 10.1186/cc6081.
- 27 Brooks E, Tett SE, Isbel NM, et al. Population pharmacokinetic modelling and bayesian estimation of tacrolimus exposure: is this clinically useful for dosage prediction yet?[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(11): 1295–1335. DOI: 10.1007/s40262-016-0396-1.

收稿日期: 2022年06月06日 修回日期: 2022年09月18日