人工智能与群体药动学模型在器官移植术后个体化用药中的应用与展望Δ

何　帅[1*]，宗慧颖[1]，李安安[1]，周芃霖[1]，高　蕊[2]，吴希超[1]，朱艳娇[2]，李　妍[2#][1.山东中医药大学药学院，济南 250355；2.山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）临床药学/山东省儿童药物临床评价与研发工程技术研究中心/山东省医药卫生临床药学重点实验室，济南 250014]

中图分类号 R969.1；TP39　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2025）14-1813-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.14.22

摘　要　人工智能（AI）和群体药动学（PPK）等技术在器官移植术后免疫抑制剂个体化用药中展现出了巨大潜力，能够精准预测药物剂量。本文全面综述了AI和PPK技术在器官移植术后免疫抑制剂个体化用药中的应用现状，重点探讨了器官移植受者在使用免疫抑制剂后的血药浓度监测、疗效/不良反应预测及个体化给药模型的建立思路，并分析比较了不同方法在不同器官移植患者中的应用特点，以及AI与PPK技术的融合与未来发展。AI和PPK技术不仅能显著减少对人力资源的依赖，还大幅提高了器官移植术后免疫抑制剂的个体化治疗水平，降低了频繁血药浓度监测给患者带来的不适与负担。

关键词　人工智能；群体药代动力学；器官移植；个体化用药

Application and prospect of artificial intelligence and population pharmacokinetics in personalized medication after organ transplantation

HE Shuai[1], ZONG Huiying[1], LI An'an[1], ZHOU Penglin[1], GAO Rui[2], WU Xichao[1], ZHU Yanjiao[2], LI Yan[2] [1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Clinical Pharmacy Affairs of the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Qianfoshan Hospital)/Shandong Engineering and Technology Research Center for Pediatric Drug Clinical Evaluation and R&D/Shandong Provincial Key Laboratory of Clinical Pharmacy in Medicine and Health, Jinan 250014, China]

ABSTRACT　Artificial intelligence (AI) and population pharmacokinetics (PPK) technologies have demonstrated significant potential in the personalized medication of immunosuppressants after organ transplantation, enabling precise prediction of drug dosages. This article provides a comprehensive review of the application status of AI and PPK in the individualized administration of immunosuppressants after organ transplantation, focuses on monitoring blood drug concentration, predicting efficacy/adverse reactions, and establishing individualized dosing models for organ transplant recipients after immunosuppressant administration, and analyzes and compares the application characteristics of different methods in different organ transplant patients as well as the integration and future development of AI and PPK technologies. AI and PPK technologies can not only significantly reduce the dependence on human resources, but also greatly improve the level of individualized treatment of immunosuppressants after organ transplantation, and reduce the discomfort and burden caused by frequent blood concentration monitoring to patients.

KEYWORDS　artificial intelligence; population pharmacokinetics; organ transplantation; individualized medication

器官移植是治疗多种终末期脏器疾病的重要手段。移植后患者因免疫排斥反应需长期依赖免疫抑制剂治疗，以维持移植物功能。他克莫司和环孢素是术后常用的免疫抑制剂，但两药受患者基因型、年龄、性别、合并用药等多种因素影响，导致不同个体间的血药浓度差异显著[1-2]。传统血药浓度检测技术（色谱法、免疫法）虽已广泛用于临床，但存在成本高、操作复杂及检测频率高等问题；同时，频繁采血也会给患者带来不适和痛苦，这限制了其在个体化给药中的应用。

随着科技的进步，人工智能（artificial intelligence，AI）和群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）在指导免疫抑制剂个体化用药中展现出了巨大潜力，能够更精准地预测药物剂量。AI是一种模拟人脑处理、加

Δ **基金项目**　山东省卫生健康委药品临床综合评价项目（No. 2024YZ002）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：2762836898@qq.com

通信作者　主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：li_xyan@126.com

工、存储数据并输出预期结果，以简化人力的新型科学技术；而PPK则是基于某一群体对相关药物的代谢动力学进行研究。虽然PPK模型与AI技术在个体化用药中的应用已较为成熟，但仍有诸多问题需要解决，如多数已建立的PPK或AI模型未得到外部验证，即模型的稳健性和普适性无法评价，预测值与实测值仍有较大的误差等。为此，本文系统综述了近年来AI和PPK在器官移植术后个体化用药中的最新进展，重点讨论其建模方法、应用现状及未来发展方向，以期为未来研究者开发适用于器官移植受者个体化给药的新模型提供参考。

1 AI在器官移植后个体化用药中的应用

目前应用于实体器官移植和造血干细胞移植后的个体化用药的AI技术以机器学习（machine learning，ML）算法为主，主要包括神经网络（artificial neural network，ANN）、支持向量机（support vector machine，SVM）、回归树（regression tree，RT）、深度学习（deep learning，DL）等；此外，遗传算法（genetic algorithms，GA）也常与ML算法结合应用于该领域。

1.1 AI在肾移植后个体化用药中的应用

徐楚鸿等[3]利用60例肾移植患者的环孢素血药浓度监测数据、肾移植术后时间（天数）、肝肾功能等13项指标数据，构建了用于预测肾移植患者环孢素血药浓度的ANN模型。结果表明，该模型预测的环孢素血药浓度与实测浓度的相关性较高（r=0.931 4）。余俊先等[4]基于ANN与GA技术建立了可同时预测环孢素血药浓度和给药剂量的新型个体化用药模型。对该模型的验证结果表明，在30次预测结果中，有27次的预测误差小于10%，剩余3次的预测误差在10%～20%范围内，模型预测准确度较高。另一个研究团队也基于ANN与GA技术建立了预测他克莫司血药浓度的个体化用药模型。该模型的平均预测误差、平均绝对预测误差以及血药浓度预测误差均优于多元线性回归模型，但其预测值与实测值的相关性较低（r为0.836 3～0.897 4）[5]。他克莫司和环孢素为器官移植术后推荐的一线免疫抑制剂，具有个体间变异性大的特性，这种特性主要由细胞色素P450酶基因多态性造成，但上述模型均未考虑基因型的影响，故后续应在此基础上进一步优化模型。

为了筛选出最具临床适用性的AI模型，有研究者对多种AI模型进行了比对。Tang等[6]采集了838例肾移植患者的临床信息，建立了ANN、随机森林回归（random forest regression，RFR）、RT、支持向量回归（support vector regression，SVR）等9种模型用于预测他克莫司的血药浓度。结果表明，RT模型的预测效果最好，其推导组和验证组的平均绝对误差分别为0.71和0.73。但该研究中RT和RFR两种算法的平均绝对误差相似，建议未来可扩大样本量或使用不同种族的患者对这两种算法进行考量。Zhang等[7]基于584例肾移植受者的相关数据，对10种常用算法[极限梯度增强（eXtreme gradient boosting，XGBoost）、光梯度增强机（light gradient boosting machine，LightGBM）、随机森林（random forest，RF）、SVR、K-最近邻（K-nearest neighbor，KNN）、最小绝对收缩和选择算子回归（least absolute shrinkage and selection operator regression，LASSO）、桥回归（ridge regression，RR）、线性回归（linear regression，LR）、梯度增强决策树（gradient boosted decision tree，GBDT）、TabNet]进行筛选，以寻找他克莫司剂量预测性能最佳的ML模型。结果发现，TabNet的预测性能最好（R^2=0.824，平均绝对误差为0.468，均方误差为0.558，均方根误差为0.745），但其运行缓慢，故临床使用可能受限，建议应进一步优化模型算法，以提高模型的运行速度。Mao等[8]共收集了187例中国肾移植患者的临床数据用于比较LR、SVR、RF、XGBoost、LightGBM、分类增强（categorical boosting，CatBoost）、ANN等7种ML模型和PPK模型预测环孢素血药浓度的各项性能。该研究纳入了包括*MDR1*基因型在内的16种变量用于模型构建。结果表明，ANN模型的预测性能最好（中位预测误差与中位绝对预测误差分别为－0.039%和25.60%，R^2=0.75）。但该研究基于线性模型进行变量筛选会使某些非线性的重要变量被排除在外，后续应在该方面进一步优化。

1.2 AI在肝移植后个体化用药中的应用

Tan等[9]基于11例儿童肝移植患者的临床监测数据，对线性滚动窗口（linear rolling window，LRW）、二次滚动窗口（quadratic rolling window，QRW）等6种小型AI平台预测他克莫司血药浓度的性能进行了回顾性研究，最终结合各模型的预测误差和生成患者个体化文件配置的时间，认为LRW的临床实用性最高。但该模型是基于患者数据的理想化子集研发来的，这致使一些变异性大的患者数据被排除在外，其普适性可能受限，后续还需不断优化，以增加其在儿童肝移植患者中的适用性。

Yoon等[10]利用443例肝移植患者的临床监测数据，开发了长短期记忆（long short-term memory，LSTM）模型和梯度增强回归树（gradient-boosted regression tree，GBRT）模型用于预测他克莫司的血药浓度。结果表明，LSTM对患者他克莫司浓度预测的准确性优于GBRT（中位性能误差：8.8% vs. 25.3%；绝对预测误差：22.3% vs. 33.1%）。该研究在对模型进行外部验证时扩大了样本量（增加了不同种族和地域的患者），对模型的普适性进行了验证；但与多数研究类似，其缺乏对患者基因型的探讨，且该模型的适用人群有限（预测对象仅为他克莫司给药频次为bid的患者）。Song等[11]开发了包括脊回归、SVR等在内的13种ML模型用于指导肝移植患儿

他克莫司的个体化用药。该研究选取了7个协变量(供体和受体的*CYP3A5*基因型、移植物与受体质量比、尿素、血红蛋白、白蛋白、体重指数),并基于每种ML算法的特性给出最佳协变量组合。结果表明,脊回归模型能将7个协变量全部纳入,具有良好的预测性能和潜在的临床价值。但该研究所纳入的7个协变量并未包含联合用药等信息,建议未来应考虑纳入联合用药等变量,从而提高模型预测患儿他克莫司血药浓度的准确性。

1.3 AI在肺和非实体器官移植术后个体化用药中的应用

Leclerc等[12]基于造血干细胞患儿的数据建立了树状贝叶斯预测模型,以优化患儿术后环孢素由静脉给药转换成口服给药的初始用药剂量。外部验证结果显示,该模型具有良好的预测性能,只需输入患儿特征、联合用药等情况,即可得到建议剂量,较为便捷。Choshi等[13]利用LSTM算法,开发了一种可预测肺移植受者他克莫司谷浓度的新型AI模型。该研究采用沙普利加性解释法进行变量筛选,最终纳入的建模变量包括他克莫司谷浓度、剂量、给药途径等。该研究表明,所建立的模型对他克莫司谷浓度的预测准确度可达88.5%。但该AI模型研发所基于的数据来自同一移植中心,且验证所用的患者数量较少,仅6例患者,无法消除验证结果的偶然性。Song等[14]利用2 069例造血干细胞移植术后患者的7 894个治疗药物监测数据和8种不同的算法[XGBoost、CatBoost、GBDT、LightGBM、RF、自适应增强(Adaboost)、LR和DL]建立了环孢素个体化用药的ML模型。该研究将入组患者基于年龄分为不区分年龄的全样本组、<18岁组和≥18岁组,分别预测各组患者术后服用环孢素的血药浓度,以此来提高模型预测的准确度。该研究还发现,除了已报道的变量外,是否服用炔诺酮、白细胞计数、超敏C反应蛋白和前白蛋白水平也是模型建立的重要变量。外部验证结果表明,全样本组和≥18岁组的均方根误差分别为40.66和56.32,所建立的模型可提前3～4 d预测造血干细胞移植术后环孢素的血药浓度。但该模型缺少对<18岁组患者的外部验证结果,所以该模型在未成年患者中预测的稳健性仍有待研究。

综上,AI技术已在多种器官移植术后他克莫司或环孢素的个体化用药中得到了实践,使得器官移植受者的生活质量得到改善。但该类模型还面临输出结果可解释性低、训练集与验证集的数据来源单一、普适性欠佳等诸多挑战,亟待进一步研究与优化,以推动AI技术在器官移植领域的更广泛应用和持续发展。

2 PPK在器官移植后个体化用药中的应用

2.1 肝移植术后

Chen等[15]收集了152例肝移植患者服用他克莫司后的药动学数据和治疗药物监测结果,建立了一种双室药动学模型,结果显示,该模型预测值与实测值的拟合度较好,可向临床提供中国肝移植患者个体化给药策略建议。该研究进一步证明,术后天数、肌酐清除率、*ABCB1C3435T*和*CYP3A5*3*基因型对他克莫司的清除率有显著影响。但该研究采用免疫分析法测定他克莫司的血药浓度,其检测结果可能会受他克莫司代谢物的影响,因此建议更换检测方法以评估模型预测的准确性。

五酯胶囊可显著提高他克莫司的生物利用度,尤其在*CYP3A5*表达者中[16]。一项优化五酯胶囊联合他克莫司对器官移植受者个体化用药的研究纳入了151例肝移植患者的临床数据,以五酯胶囊、类固醇、术后天数和*CYP3A5*1/*3*基因型为协变量,建立了预测他克莫司血药浓度的PPK模型。结果表明,该模型可准确预测肝移植受者他克莫司的血药浓度[17]。但该模型预测的他克莫司血药浓度的群体值与观测值存在一定偏差,故后续还需优化模型,以提高模型预测的准确性。

2.2 肾移植术后

Chen等[18]以服用五酯胶囊的中国肾移植患者为研究对象,基于142例患者的临床数据和5个协变量(肌酐清除率、红细胞压积、五酯胶囊剂量、*CYP3A5*3*基因多态性和他克莫司日剂量)建立了预测他克莫司血药浓度的PPK模型。模型验证结果表明,该模型具有较好的预测性能(条件加权残差在±2以内,1 000次Bootstrap估计值与原始数据的偏差小于5%),可为肾移植术后联用五酯胶囊的患者提供他克莫司个体化用药指导。该研究首次借助PPK揭示了不同剂量的五酯胶囊与他克莫司药动学间的相互作用,但没有深入探讨五酯胶囊对肾移植患者他克莫司吸收分布的影响。未来应在该方向深入研究,以进一步优化肾移植受者他克莫司的个体化用药。

他克莫司在不同种族间的药动学变异性较大。有研究者利用67例肾移植患者(35例黑人和32例白人)数据,以*CYP3A5*3*6*7*基因型和患者总体重为协变量建立PPK模型,探讨了两个种族产生用药差异的原因。该研究发现,*CYP3A5*3*6*7*基因型与他克莫司的清除率有显著相关性($P<0.05$),并依据该基因型将患者分为3类(广泛、中等和慢代谢者)[19]。但该研究未纳入儿童及合并用药等特殊人群患者,同时缺乏外部验证,所得结论说服力不足。

Andrews等[20]收集了337例肾移植受者的他克莫司监测数据,以患者年龄、体表面积、白蛋白、红细胞压积、轻体重、*CYP3A4/5*基因型等为协变量建立了PPK模型,以优化肾移植术后患者的他克莫司起始剂量。结果显示,上述协变量可解释他克莫司清除率30%的变异性。该研究还对基于PPK模型给药和基于体重给药后的他

克莫司的血药浓度和曲线下面积结果进行了比较，结果显示，基于PPK模型给药组的他克莫司给药剂量不足和过量患者的比例分别为5.2%和15.6%，而基于体重给药组患者的上述比例分别为7.2%和24.6%，表明该PPK模型可优化肾移植患者术后的他克莫司用药剂量。但该研究在进行外部验证时未考虑患者的白蛋白水平，故该模型的外部验证仍需进一步完善。Lloberas等[21]基于90例肾移植受者的临床数据建立了包括药物遗传学、年龄、红细胞压积等多种变量在内的肾移植患者他克莫司PPK模型。外部验证结果表明，基于PPK模型给药组患者的他克莫司目标剂量达标率远高于对照组（按说明书给药）（54.8% vs. 20.8%），且他克莫司浓度过度暴露的患者比例也远低于对照组（14.3% vs. 45.8%），表明该PPK模型可以优化肾移植术后患者的他克莫司给药方案。但该研究同样未考虑特殊人群患者，这可能会降低该模型的普适性。

2.3 肺和非实体器官移植术后

Cai等[22]以体重、红细胞压积、术后天数、他克莫司日剂量、*CYP3A5*3*基因型和联用伏立康唑为协变量，利用52例肺移植受者的807个他克莫司谷浓度和临床检测数据建立了适用于中国肺移植患者的PPK模型，以优化中国肺移植术后患者的他克莫司给药方案。该研究发现，患者的年龄和种族差异是造成中国肺移植患者他克莫司清除率远低于白种人的主要原因。该研究指出，基因型为*CYP3A5*1/*3*且不服用伏立康唑的患者，其初始给药剂量应高于0.08 mg/（kg·d）。Liu等[23]为了研究他克莫司在儿童造血干细胞移植患者中的代谢信息和优化患儿他克莫司给药方案，基于86例患儿的临床监测数据建立了PPK模型。结果表明，该类患儿术后服用他克莫司的初始建议剂量为0.05 mg/（kg·d）（静脉注射）和0.2 mg/（kg·d）（口服给药）。研究还发现，年龄对他克莫司的清除率没有影响，这与Przepiorka等[24]的研究结果不同：Przepiorka等的研究认为在儿童人群中，他克莫司清除率与年龄有关，<6岁、6～12岁和>12岁患者的平均清除率分别为（159±82）、（109±53）、（104±68）mL/（kg·h），建议未来应深入探讨年龄对造血干细胞移植患儿他克莫司药动学的影响。刘萌等[25]采用119例异基因造血干细胞移植患者的环孢素监测数据，建立了适用于中国造血干细胞移植患者的PPK模型。该研究表明，红细胞压积、体重、术后天数和联用伊曲康唑对环孢素的清除有显著影响。验证结果表明，该模型的预测性能良好。群体预测权重残差值为－2.49～3.27，具有较大的临床实践价值。但该研究所发现的伊曲康唑对环孢素清除率的影响与Jacobson等[26]的研究结果（在美国造血干细胞移植患者中，并未发现伊曲康唑对环孢素的清除率有显著影响）并不一致，后续应进一步探索该差异是否是由基因多态性造成。

综上，PPK模型已在实体器官移植和造血干细胞移植的个体化用药中得到了广泛应用，但不足之处在于多数学者的研究中心单一、样本量较少、模型缺乏外部验证等，因此PPK模型在促进器官移植术后他克莫司或环孢素的个体化用药中的应用仍任重而道远。

3 AI与PPK的融合及未来发展

颜辉等[27]与Fu等[28]对PPK与AI结合的模型进行了研究。颜辉等[27]利用149例肾移植受者他克莫司血药浓度监测数据，评估了个性化药物辅助系统Java PK® for Desktop（JPKD）预测肾移植受者他克莫司谷浓度的准确性。结果表明，JPKD的相对预测误差为－13.55%，研究者认为使用JPKD可以提高患者他克莫司血药浓度的达标率；但JPKD仅适用于红细胞比容≤2.25%的患者，否则JPKD的准确性会降低，故适用群体受限。Fu等[28]的研究收集了2 551例中国肾移植围手术期患者使用他克莫司的相关数据，该研究基于已建立的PPK模型筛选验证ML的重要特征，对AdaBoost、额外树回归（extra tree regression，ETR）、RFR等10种ML模型预测他克莫司给药剂量的准确性进行了探讨。研究表明，*CYP3A5* rs776746、*CYP3A4* rs464437、红细胞压积、联用五酯胶囊、他克莫司日剂量、年龄、身高、体重、术后天数、联用硝苯地平和患者用药史是影响他克莫司给药剂量的重要因素。验证结果表明，ETR模型的预测准确性最高，为97.73%，该算法可以准确预测中国肾移植围手术期患者的他克莫司血药浓度。

Paschier等[29]采用最大后验贝叶斯估计（maximum a posteriori Bayesian estimator，MAP-BE）策略结合PPK和蒙特卡罗模拟，构建了用于优化心脏移植受者的他克莫司个体化用药策略的模型。结果表明，该模型预测结果较好。研究者还基于患者是否表达*CYP3A5*基因型提出了两种用药剂量建议：以谷浓度为他克莫司靶点参考值时，*CYP3A5*表达者需服用20 mg，非表达者需服用7.5 mg；以曲线下面积为他克莫司靶点参考值时，*CYP3A5*非表达者需服用7.5 mg，而表达者需服用15 mg。但该研究所确定的心脏移植受者他克莫司曲线下面积的靶点值，是以肾移植患者群体的谷浓度与曲线下面积间的相关参数估算得到的，这使得该模型输出的他克莫司建议剂量的说服性和准确性降低。Yang等[30]对663例儿童肝移植患者的他克莫司相关数据进行了PPK分析，同时基于C语言开发了适用于中国儿童肝移植患者的他克莫司个体化给药系统。结果表明，随着纳入的他克莫司血药浓度数据不断增加，该系统对他克莫司血药浓度的预测误差（由72%降至7%）和绝对预测误差（由87%降至26%）会逐渐降低，可用于中国儿童肝移植患者术后他克莫司个体化给药策略的优化。但该研究的患者年龄范围较狭窄，同时也缺乏细胞色素P450酶基因型的相关数据，使得该软件的普适性和可推广性受阻。

Woillard等[31]基于文献报道的PPK模型估算了他克莫司给药0～12 h内血药浓度与剂量的曲线下面积，据此开发了一种可以预测他克莫司血药浓度的XGBoost模型，并分别在肝、肾、心脏移植患者中比较了该XGBoost模型与MAP-BE的预测性能。结果表明，XGBoost模型的预测结果与MAP-BE相当。

Wang等[32]基于127例中国肾移植患者的他克莫司监测数据，将PPK模型与ML模型结合，为肾移植受者他克莫司个体化用药提供了新方法。其以*CYP3A5*基因型、血细胞比容为协变量，建立了PPK模型，并基于PPK模型预测的药动学数据建立了3种ML模型（多层感知机、SVR、XGBoost）。结果表明，XGBoost模型的预测性能最好（平均绝对误差为1.61，均方根误差为2.03），可用于优化中国肾移植患者他克莫司的个体化给药策略。此外，Hu等[33]将PPK模型与蒙特卡罗模拟结合，探索了中国肺移植患儿他克莫司的个体化用药策略；Hou等[34]基于肝移植受者的他克莫司临床监测数据，利用PPK模型和C语言开发了一款个体化给药软件，对中国成人肝移植患者的他克莫司个体化用药进行了探索，结果均表明模型稳定可靠。

综上，PPK模型与AI技术的巧妙融合，可使器官移植受者术后他克莫司或环孢素的给药方案更加智能化、个性化，但同样却存在使用条件严苛、缺乏外部数据验证模型稳健性等问题。

4 总结

PPK模型与AI技术的发展，虽然促进了器官移植受者免疫抑制剂个体化用药的进步，但仍面临诸多挑战：首先，AI的算法和编程需要专业人员操作，致使其解释性较低，不利于临床医师的操作；其次，AI对个体化用药结果的输出，是基于算法的计算，故结果输出的速度受制于算法计算的速度，致使其不利于处理患者的突发状况；最后，模型预测性能的评判指标未统一。故对于AI模型，应进一步简化其算法，提高该类模型的解释性、简便性，并缩短患者个性化文件配置以及预测结果输出的时间，同时推进AI模型预测性能评判指标以及变量纳入的统一，以推进AI模型在器官移植术后个体化用药中的发展。而PPK模型的建立，虽已积累众多经验且在临床中的使用已较为广泛，但在变量纳入、描述他克莫司血药浓度生物标志物的选取等方面仍未达成共识。因此，未来应在解决上述AI和PPK模型问题的基础上，基于PPK模型强大的剖析能力以选取显著的变量，进一步挖掘影响免疫制剂的显著因素，并基于挖掘的数据训练AI模型以创建适用于多种族或多器官移植患者的个体化给药模型；此外，还应基于已报道的PPK或AI模型及建模的相关变量进行前瞻性研究，以寻求最佳模型变量并考量模型的精确性、普适性和可推广性。

参考文献

[1] 杜瑜，王淼，王政，等. 移植术后应用他克莫司致不良反应的相关因素分析[J]. 中国药房，2015，26（11）：1504-1506.

[2] 盛晓燕，周颖，崔一民. 群体药代动力学在中国造血干细胞移植患者环孢素个体化治疗中的应用[C]//中国医院协会药事管理专业委员会.2013年中国临床药学学术年会暨第九届临床药师论坛论文集.南昌：中国医院协会药事管理专业委员会，2013：1084-1088.

[3] 徐楚鸿，艾又生，陈华庭. 人工神经网络法预测肾移植术后患者环孢素A的血药浓度[J]. 中国医院药学杂志，2008，28（4）：276-278.

[4] 余俊先，史丽敏，李珊，等. 肾移植受者的环孢素剂量预测[J]. 中国医院药学杂志，2010，30（17）：1451-1454.

[5] 傅晓华，洪晓丹，刘石带，等. 人工神经网络模型在肾移植患者他克莫司个体化给药中的应用[J]. 中国药学杂志，2013，48（12）：1000-1004.

[6] TANG J，LIU R，ZHANG Y L，et al. Application of machine-learning models to predict tacrolimus stable dose in renal transplant recipients[J]. Sci Rep，2017，7：42192.

[7] ZHANG Q W，TIAN X K，CHEN G，et al. A prediction model for tacrolimus daily dose in kidney transplant recipients with machine learning and deep learning techniques[J]. Front Med（Lausanne），2022，9：813117.

[8] MAO J J，CHEN Y H，XU L Y，et al. Applying machine learning to the pharmacokinetic modeling of cyclosporine in adult renal transplant recipients：a multi-method comparison[J]. Front Pharmacol，2022，13：1016399.

[9] TAN S B，KUMAR K S，TRUONG A T L，et al. Comparing the performance of multiple small-data personalized tacrolimus dosing models for pediatric liver transplant：a retrospective study[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc，2023，2023：1-4.

[10] YOON S B，LEE J M，JUNG C W，et al. Machine-learning model to predict the tacrolimus concentration and suggest optimal dose in liver transplantation recipients：a multicenter retrospective cohort study[J]. Sci Rep，2024，14（1）：19996.

[11] SONG X W，LIU F H，GAO H E，et al. Compare the performance of multiple machine learning models in predicting tacrolimus concentration for infant patients with living donor liver transplantation[J]. Pediatr Transplant，2023，27（1）：e14379.

[12] LECLERC V，BLEYZAC N，CERAULO A，et al. A decision support tool to find the best cyclosporine dose when switching from intravenous to oral route in pediatric stem cell transplant patients[J]. Eur J Clin Pharmacol，2020，76（10）：1409-1416.

[13] CHOSHI H，MIYOSHI K，TANIOKA M，et al. Long

short-term memory algorithm for personalized tacrolimus dosing: a simple and effective time series forecasting approach post-lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2025, 44(3): 351-361.

[14] SONG L, HUANG C R, PAN S Z, et al. A model based on machine learning for the prediction of cyclosporin A trough concentration in Chinese allo-HSCT patients[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2023, 16(1): 83-91.

[15] CHEN B, SHI H Q, LIU X X, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in Chinese liver transplant patients[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(6): 679-688.

[16] 向秋林,刘玲,杨忆,等. CYP3A5基因多态性及五酯胶囊对肾移植术后早期他克莫司暴露及不良反应的影响[J]. 中国药房, 2024, 35(14): 1765-1769.

[17] TENG F, ZHANG W Y, WANG W, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese adult liver transplant patients[J]. Biopharm Drug Dispos, 2022, 43(2): 76-85.

[18] CHEN L Z, YANG Y Y, WANG X B, et al. Wuzhi capsule dosage affects tacrolimus elimination in adult kidney transplant recipients, as determined by a population pharmacokinetics analysis[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2021, 14: 1093-1106.

[19] PHARMD O C, PHD D B, et al. Tacrolimus population pharmacokinetics and multiple CYP3A5 genotypes in black and white renal transplant recipients[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(9): 1184-1195.

[20] ANDREWS L M, HESSELINK D A, VAN SCHAIK R N, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(3): 601-615.

[21] LLOBERAS N, GRINYÓ J M, COLOM H, et al. A prospective controlled, randomized clinical trial of kidney transplant recipients developed personalized tacrolimus dosing using model-based Bayesian prediction[J]. Kidney Int, 2023, 104(4): 840-850.

[22] CAI X J, SONG H Z, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of tacrolimus in Chinese lung transplant recipients[J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 152: 105448.

[23] LIU X L, GUAN Y P, WANG Y, et al. Population pharmacokinetics and initial dosage optimization of tacrolimus in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 891648.

[24] PRZEPIORKA D, BLAMBLE D, HILSENBECK S, et al. Tacrolimus clearance is age-dependent within the pediatric population [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26(6): 601-605.

[25] 刘萌,张瑞麟,刘敏,等. 环孢素A在异基因造血干细胞移植患者体内的群体药动学研究[J]. 中国药房, 2013, 24(46): 4370-4373.

[26] JACOBSON P A, NG J, GREEN K G, et al. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2003, 9(5): 304-311.

[27] 颜辉,吴芙蓉,季鹏,等. 个体化给药辅助决策系统JPKD对肾移植受者他克莫司血药浓度预测能力评估[J]. 器官移植, 2024, 15(4): 630-636.

[28] 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.

[29] PASCHIER A, DESTERE A, MONCHAUD C, et al. Tacrolimus population pharmacokinetics in adult heart transplant patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(12): 3584-3595.

[30] YANG S Y, WEI J, PAN X Q, et al. Development and validation of individualized tacrolimus dosing software for Chinese pediatric liver transplantation patients: a population pharmacokinetic approach[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(9): 1409-1420.

[31] WOILLARD J B, LABRIFFE M, PRÉMAUD A, et al. Estimation of drug exposure by machine learning based on simulations from published pharmacokinetic models: the example of tacrolimus[J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105578.

[32] WANG Y P, LU X L, SHAO K, et al. Improving prediction of tacrolimus concentration using a combination of population pharmacokinetic modeling and machine learning in Chinese renal transplant recipients[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1389271.

[33] HU K, HE S M, ZHANG C, et al. Optimizing the initial tacrolimus dosage in Chinese children with lung transplantation within normal hematocrit levels[J]. Front Pediatr, 2024, 12: 1090455.

[34] HOU J N, YANG S Y, LIU W, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic model-informed precision dosing in adult liver transplant patients[J/OL]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025[2025-03-01]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40029388/. DOI: 10.1007/s00210-025-03982-7.

（收稿日期:2025-03-03　修回日期:2025-06-25）

（编辑:孙　冰）