

基于群体药动学信息与机器学习的他克莫司血药浓度预测模型研究^Δ

陈昭琳^{1,2*}, 朱鹏里^{1,2}, 倪伟建^{1,2}, 张 蕾^{1,2}, 唐丽琴^{1,2#}[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药学部, 合肥 230001; 2. 精准药物制剂与临床药学安徽省重点实验室, 合肥 230001]

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)14-1898-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.17



摘要 **目的** 构建基于群体药动学(PPK)信息与机器学习的他克莫司谷浓度预测模型,评估其在临床治疗药物监测(TDM)数据中的预测性能,为肾移植术后他克莫司个体化剂量调整提供循证依据。**方法** 采用回顾性队列研究设计,纳入2025年1—6月在中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)治疗的肾移植受者的连续TDM记录,构建最终分析集。围绕前次TDM浓度、前次浓度/剂量(C/D)比、个体预测暴露量(IPRE)等29个输入变量,系统比较13种常用回归算法模型及1种加权集成模型。以患者为单位,按80:20将数据集分为训练集与测试集,在训练集上开展基于患者分组的5折交叉验证,最终在获得的评估点上采用决定系数(R^2)、平均绝对误差(MAE)、均方根误差(RMSE)、Pearson相关系数(Corr)及 $\pm 20\%/\pm 30\%$ 准确率评价模型性能。采用沙普利加性解释(SHAP)法开展模型可解释性分析,明确核心预测特征。**结果** 共纳入83例肾移植受者的809条连续TDM记录,其中训练集66例、测试集17例。SVR模型表现最优, R^2 为0.649 8,MAE为1.126 0 ng/mL,RMSE为1.478 6 ng/mL,Corr为0.819 1, $\pm 20\%$ 准确率为59.68%, $\pm 30\%$ 准确率为79.03%。Weighted Ensemble模型与Extra Trees模型位列其后。SHAP可解释性分析显示,贡献排名前6名的特征依次为IPRE、前次TDM浓度、前次 C/D 比、剂量标准化浓度、红细胞压积(HCT)、浓度-剂量系数(θ_{sd}),其中IPRE为核心预测特征(平均SHAP值0.915 4)。**结论** 融合PPK信息的机器学习模型在当前TDM队列中展现了较好的他克莫司浓度预测能力;SVR为最优模型,IPRE为模型核心预测特征,少数核心PK派生特征(IPRE、剂量标准化浓度、 θ_{sd})与临床特征(前次TDM浓度、HCT)共同构成模型预测的主要信息源。

关键词 肾移植;他克莫司;群体药动学;机器学习;治疗药物监测

Prediction model of tacrolimus blood concentration based on population pharmacokinetics information and machine learning

CHEN Zhaolin^{1,2}, ZHU Pengli^{1,2}, NI Weijian^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}, TANG Liqin^{1,2}[1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 2. Anhui Provincial Key Laboratory of Precision Pharmaceutical Preparations and Clinical Pharmacy, Hefei 230001, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To construct a prediction model for tacrolimus trough concentration based on population pharmacokinetics (PPK) information and machine learning, evaluate its predictive performance in clinical therapeutic drug monitoring (TDM) data, and provide evidence-based support for individualized dose adjustment of tacrolimus after renal transplantation. **METHODS** A retrospective cohort study design was adopted, and consecutive TDM records of kidney transplant recipients treated in the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital) from January to June 2025 were included to construct the final analysis set. Based on 29 input variables including previous TDM

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.52373160);安徽省高校自然科学基金优秀青年研究项目(No.2023AH030114);安徽省高等学校省级质量工程教学研究项目(No.2024jyxm0867);中国科学技术大学研究生教育创新计划项目(No.2024ycjg26)

* **第一作者** 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: czl0808@ustc.edu.cn

通信作者 主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: tangliqin@ustc.edu.cn

concentration, previous concentration/dose (C/D) ratio, and individual predicted exposure (IPRE), 13 commonly used regression algorithm models and 1 weighted ensemble model were systematically compared. The dataset was split into training set and test set in an 80:20 ratio by patient. Five-fold cross-validation based on patient grouping was performed on the training set, and the model performance was evaluated on

the obtained evaluation points using the coefficient of determination (R^2), mean absolute error (MAE), root mean square error (RMSE), Pearson correlation coefficient (Corr) and $\pm 20\%/\pm 30\%$ accuracy. The SHapley Additive exPlanations (SHAP) method was used for model interpretability analysis to identify core predictive features. **RESULTS** A total of 809 consecutive TDM records from 83 kidney transplant recipients were included, with 66 cases in the training set and 17 cases in the test set. The SVR model showed the best performance, with R^2 of 0.649 8, MAE of 1.126 0 ng/mL, RMSE of 1.478 6 ng/mL, Corr of 0.819 1, $\pm 20\%$ accuracy of 59.68%, and $\pm 30\%$ accuracy of 79.03%. The Weighted Ensemble model and Extra Trees model ranked second and third, respectively. SHAP interpretability analysis showed that the top 6 features contributing to the prediction were IPRE, previous TDM concentration, previous C/D ratio, dose-normalized concentration, hematocrit (HCT), and concentration-dose coefficient (θ_{cd}), among which IPRE was the core predictive feature (SHAP mean value 0.915 4). **CONCLUSIONS** The machine learning model incorporating PPK information demonstrates good predictive ability for tacrolimus concentration in the current TDM cohort. SVR is the optimal model, IPRE is the core predictive feature of the model, and a few core PK-derived features (IPRE, dose-normalized concentration, θ_{cd}) together with clinical features (previous TDM concentration, HCT, etc.) constitute the main information sources for model prediction.

KEYWORDS renal transplantation; tacrolimus; population pharmacokinetics; machine learning; therapeutic drug monitoring

他克莫司是一种高选择性钙调神经磷酸酶抑制剂,是肾移植术后免疫抑制治疗的一线药物,可通过抑制T淋巴细胞活化发挥免疫抑制作用,显著降低移植肾排斥反应的发生率^[1]。然而,他克莫司治疗窗窄,个体间及个体内药代动力学(pharmacokinetics, PK)差异显著,且其疗效受年龄、基因型、肝肾功能、合并用药等多种因素影响^[2],因此临床需依据治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)结果进行个体化剂量调整。

传统TDM策略主要基于当次谷浓度,并结合体重、基因型、肝肾功能指标等静态临床协变量指导剂量决策,难以充分反映个体暴露随时间变化的连续趋势及剂量-浓度的动态关系^[3-5]。近年来,群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)建模与机器学习法的结合,为TDM个体化预测提供了新思路^[6-7]。已有研究证实,将基于PPK模型得到的个体预测暴露量(individual predicted exposure, IPRE)引入机器学习框架,有助于提升他克莫司浓度的预测性能,并提示PK先验与常规临床协变量之间存在互补价值^[8-9]。然而,IPRE本质上是基于群体模型的单次给药周期暴露点估计,其预测价值在肾移植术后早期存在一定局限:该阶段患者肝肾功能处于快速恢复期,红细胞压积(hematocrit, HCT)持续回升,药物清除率和体液分布容积频繁波动,单一IPRE难以充分反映个体PK的动态演变过程,例如达到稳态前的蓄积效应、随时间变化的非线性清除波动,以及个体对剂量调整的差异化应答^[10-11]。因此,在IPRE基础上引入多维度PK派生特征,包括反映个体清除趋势、稳态与蓄积过程及剂量-浓度非线性关系的特征,有望为机器学习模型提供超越单一IPRE点估计的增量预测信息。

本研究基于临床TDM的时序记录,拟构建包含IPRE、个体清除趋势等11个PK派生特征,将其与历史浓度、剂量变化、时间相关特征及临床协变量融合建模,

筛选最优模型,并通过沙普利加性解释(SHapley Additive exPlanations, SHAP)法系统考察各类特征的实际贡献,以期为他克莫司血药浓度预测框架的特征选择与临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分析队列

本研究为单中心回顾性队列研究,选择2025年1—6月在中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)(以下简称“我院”)接受首次肾移植术的成年受者为对象。本研究的纳入标准为:(1)首次接受肾移植术的成年受者(年龄 ≥ 18 岁);(2)术后采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案;(3)具有连续TDM记录且关键协变量信息完整。本研究的排除标准为:(1)接受多器官联合移植者;(2)合并严重肝功能衰竭者。本研究已获我院医学研究伦理委员会批准(批准编号2025-RE-375)。

收集患者年龄、性别、移植后天数、他克莫司日剂量及谷浓度、相邻两次TDM监测时间与监测间隔,以及HCT、白蛋白(albumin, ALB)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、CYP3A5表达状态和合并用药等信息。以患者编号识别同一患者的连续TDM记录,并用于后续基于患者数据集划分和分组交叉验证。

1.2 主要药品、试剂、仪器及数据处理软件

他克莫司胶囊(规格0.5 mg,国药准字HJ20150194;规格1 mg,国药准字HJ20150196)购自Astellas Ireland Co., Ltd.; Syva Viva-ProE型血药浓度检测系统、他克莫司血药浓度检测试剂盒(批号T2)均购自德国Siemens公司;测序反应通用试剂盒(京大械备20150009号)购自北京华夏时代基因科技发展有限公司;Fluotec48E型微量荧光检测仪购自西安天隆科技有限公司。

采用Phoenix 8.4 PK软件构建PPK基础模型,完成一室口服模型的参数拟合、最大后验概率(maximum

a posteriori probability, MAP)个体参数估算及PK派生特征计算。数据处理软件包括Python 3.10、Scikit-learn 1.7.2、XGBoost 3.1.2、LightGBM 4.6.0、CatBoost 1.2.8、Optuna 4.6.0、SHAP 0.49.1等。

1.3 特征工程与PK信息融合

基于临床药理学理论及TDM数据特征,本研究构建了29个建模输入变量,按信息来源分为3类。(1)历史暴露与剂量相关特征:前次TDM浓度、前次浓度/剂量(C/D)比、历史 C/D 均值、当前日剂量、剂量变化量、剂量变化率;(2)时间与临床状态特征:监测间隔、移植后天数、术后阶段、HCT、ALB、SCr、*CYP3A5*表达状态、年龄、合并用药信息(包括糖皮质激素、钙通道阻滞剂、质子泵抑制剂、吗替麦考酚酯);(3)PK派生特征:基于一室口服PPK模型的参数派生,包括个体预测暴露类(IPRE、剂量标准化浓度、前次预测残差)、清除趋势类[浓度-剂量系数(θ_{cd})、个体清除趋势、消除速率常数(k_{elim})、半衰期]、稳态与蓄积类[稳态浓度(C_{ss})、蓄积因子、达稳态比例、标准化给药间隔]。

计算上述PK派生特征时,PPK模型的基础参数参考既往他克莫司PPK研究设定^[8,12]:表观清除率(CL/F)为70.6 L/h,表观分布容积(V/F)为2 560 L,一级吸收速率常数(K_a)的固定值为4.48 h⁻¹,群体消除速率常数按一室模型基本关系 $k_{elim, pop} = (CL/F)/(V/F)$ 计算,约为0.027 6 h⁻¹。

个体参数估算采用MAP方法。该方法以群体PPK参数作为先验信息,并结合个体TDM实测浓度对个体参数进行估算。目标函数(OBJ)由实测浓度与模型预测浓度之间的拟合误差项及个体参数偏离群体先验值的惩罚项组成,公式如下:

$$OBJ(k_{elim}, \theta_{cd}) = \frac{1}{n} \sum_i^n [\ln C_{obs,i} - \ln C_{pred,i}]^2 + \left(\frac{\ln k_{elim} - \ln k_{elim, pop}}{\sigma_k} \right)^2 + \left(\frac{\ln \theta_{cd} - \ln \theta_{pop}}{\sigma_\theta} \right)^2$$

式中, $\sigma_k=0.60$ 、 $\sigma_\theta=0.50$ 为先验分布的对数尺度标准差; $C_{obs,i}$ 为第*i*个样本实测浓度; $C_{pred,i}$ 为第*i*个样本的模型预测浓度;下标pop表示群体典型值。

在上述OBJ中,模型预测浓度 $C_{pred,i}$ 是连接个体TDM实测值与群体PPK先验信息的关键。考虑到本研究数据为连续TDM谷浓度记录,浓度不仅受当前给药剂量影响,也受前次浓度残余效应影响,因此基于一室模型一级消除过程,将当前预测浓度表示为“当前剂量下估计稳态浓度”与“前次浓度偏离稳态部分经检测间隔后的指数衰减”之和。公式如下:

$$C_{pred,i} = \theta_{cd} D_i + (C_{prev,i} - \theta_{cd} D_i) e^{-k_{elim} \Delta t_i};$$

$$IPRE_i = C_{ss,i} + (C_{prev,i} - C_{ss,i}) e^{-k_{elim} \Delta t_i}, C_{ss,i} = \theta_{cd} \times D_i$$

式中, $IPRE_i$ 为第*i*个预测事件的个体预测浓度; $C_{ss,i}$ 为第*i*个预测事件当前剂量下的稳态浓度; $C_{prev,i}$ 为前次实测浓度; Δt_i 为检测间隔; D_i 为当前给药剂量;下标elim表示消除。

1.4 机器学习模型构建与超参数优化

本研究共构建并比较了13种常用机器学习回归算法模型:线性模型——Linear、Ridge、Lasso、ElasticNet;核方法——SVR;近邻方法——KNN;树模型——Random Forest、Extra Trees、GBRT、XGBoost、LightGBM、CatBoost;神经网络——MLP;在此基础上,选取交叉验证决定系数(R^2)排名前3名的单一模型,对其预测结果进行性能加权平均,构建1种加权集成模型——Weighted Ensemble。因此,共形成14种候选预测模型供后续性能评价与最优模型筛选。超参数寻优采用Optuna框架内置的树状帕森估计器贝叶斯采样算法,以患者ID作为分组变量开展5折交叉验证,将平均 R^2 作为模型优化目标,确保训练集与测试集中同一患者的记录不交叉。其中,Linear模型无可调超参数,Weighted Ensemble模型则基于单模型交叉验证 R^2 排名前3名的模型进行加权组合。

1.5 模型性能评价与最优模型筛选

以患者为单位,按80:20将数据集分为训练集与测试集。在训练集上开展基于患者分组的5折交叉验证,用于模型性能评价。在测试集上评价各模型的预测性能并筛选最优模型,评价指标包括 R^2 、平均绝对误差(mean absolute error, MAE)、均方根误差(root mean square error, RMSE)、Pearson相关系数(Corr)、 $\pm 20\%$ 和 $\pm 30\%$ 准确率。 R^2 计算公式如下:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_i^n (y_i - y_i^{pred})^2}{\sum_i^n (y_i - y^{mean})^2}$$

式中, y_i 表示第*i*个样本的实测浓度, y_i^{pred} 表示预测浓度, y^{mean} 表示实测浓度均值。

采用最优模型预测浓度与实测浓度的散点图,评价预测值与实测值的相关性及拟合情况;按照实测浓度区间分层计算MAE和平均偏倚,分析模型在不同浓度区间的预测误差及系统性高估或低估趋势。

1.6 最优模型可解释性分析

完成模型性能比较并确定最优模型后,采用SHAP法对最优模型进行可解释性分析,计算各特征对预测值的边际贡献,通过特征重要性条形图、蜂群图和依赖图对关键变量的贡献方向与交互效应进行可视化展示。

1.7 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行描述性统计分析,计量资料满足正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例数或率(%)表示。采用Python 3.10绘制图形。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究队列基本特征

共纳入83例肾移植受者的809条连续TDM记录,其中训练集66例、测试集17例。83例肾移植患者年龄为 (43.87 ± 11.70) 岁,男性占63.3%。移植后天数为 $(4.89, 23.76)$ d,他克莫司谷浓度为 $5.97 (4.30, 7.65)$ ng/mL, HCT为 $0.37 (0.33, 0.39)$, ALB为 $40.1 (35.80, 44.60)$ g/L。有效TDM监测间隔分析结果(图1)显示,有效正间隔数为726个,监测间隔 P_{10} 、 P_{50} 、 P_{90} 分别为11.42、19.92、32.77 h, (24 ± 2) h间隔数为114个, (48 ± 2) h间隔数为5个,提示数据集以短间隔连续TDM记录为主,符合肾移植术后早期密集监测的临床实践。

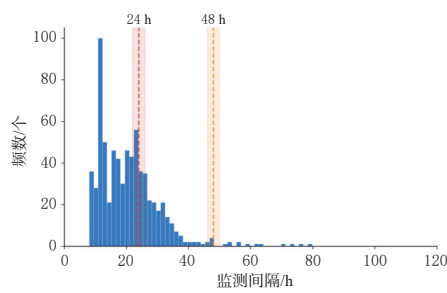


图1 有效TDM监测间隔分布直方图

2.2 14种模型性能比较与最优模型筛选

13种常用回归算法模型及Weighted Ensemble模型在测试集的预测性能结果见表1。其中,SVR模型表现最优($R^2=0.6498$);Weighted Ensemble模型($R^2=0.5902$)与Extra Trees模型($R^2=0.5893$)次之;MLP、CatBoost模型分列第4、5位。树模型整体表现优于线性模型,CatBoost、Random Forest、GBRT等梯度提升树模型的 R^2 均大于0.5400;线性模型中Lasso模型表现最优($R^2=0.5275$),但线性模型整体预测性能低于非线性模型;KNN模型预测性能一般($R^2=0.4822$)。

5折交叉验证结果(表2)显示,综合 R^2 、MAE和 $\pm 20\%$ 准确率3项指标,SVR模型整体表现最优,其MAE最低 $[(1.1373 \pm 0.1874) \text{ ng/mL}]$ 、 $\pm 20\%$ 准确率最高 $[(65.8648 \pm 3.8396)\%]$, R^2 为 0.6714 ± 0.0824 ;CatBoost、Extra Trees和Weighted Ensemble模型的 R^2 与SVR模型接近,但MAE略高于SVR模型且 $\pm 20\%$ 准确率略低于SVR模型,综合表现次之。5折交叉验证结果与测试集预测性能排序基本一致,验证了SVR模型作为最优模型的稳健性。上述排序结果表明,他克莫司浓度与输入特征间存在显著的非线性映射关系,非线性模型(核方法、树模型、加权集成模型)更适合反映其复杂的剂量-浓度关系。

表1 14种模型测试结果及预测性能比较

模型	R^2	MAE/(ng/mL)	RMSE/(ng/mL)	Corr	$\pm 20\%$ 准确率/%	$\pm 30\%$ 准确率/%	优化试验次数	计分点数
SVR	0.6498	1.1260	1.4786	0.8191	59.68	79.03	40	62
Weighted Ensemble	0.5902	1.1781	1.5995	0.7842	66.13	80.65	0	62
Extra Trees	0.5893	1.2301	1.6013	0.8062	62.90	72.58	25	62
MLP	0.5862	1.1850	1.6072	0.8063	67.74	80.65	30	62
CatBoost	0.5648	1.2387	1.6483	0.7732	61.29	74.19	100	62
Random Forest	0.5448	1.1874	1.6857	0.7556	69.35	82.26	25	62
GBRT	0.5428	1.3123	1.6895	0.7837	59.68	74.19	25	62
ElasticNet	0.5320	1.2273	1.7092	0.7409	61.29	82.26	25	62
Lasso	0.5275	1.2318	1.7175	0.7384	64.52	82.26	20	62
Ridge	0.5229	1.2453	1.7258	0.7349	59.68	82.26	20	62
XGBoost	0.5224	1.3131	1.7267	0.7391	54.84	74.19	80	62
Linear	0.5168	1.2505	1.7369	0.7323	61.29	82.26	0	62
LightGBM	0.5144	1.2799	1.7411	0.7417	54.84	79.03	80	62
KNN	0.4822	1.4172	1.7980	0.7089	50.00	69.35	20	62

表2 各模型基于患者分组的5折交叉验证结果($\bar{x} \pm s$)

模型	R^2	MAE/(ng/mL)	$\pm 20\%$ 准确率/%
SVR	0.6714 ± 0.0824	1.1373 ± 0.1874	65.8648 ± 3.8396
Weighted Ensemble	0.6704 ± 0.0444	1.1571 ± 0.2388	64.6718 ± 3.3732
Extra Trees	0.6683 ± 0.0396	1.1606 ± 0.2841	64.3266 ± 4.5103
MLP	0.5422 ± 0.2426	1.5881 ± 0.2690	57.4215 ± 6.1334
CatBoost	0.6754 ± 0.0387	1.1398 ± 0.2460	65.1600 ± 1.9489
Random Forest	0.6036 ± 0.0634	1.2138 ± 0.3276	64.6966 ± 1.8956
GBRT	0.6111 ± 0.0531	1.2590 ± 0.3042	60.0360 ± 3.9058
ElasticNet	0.6559 ± 0.0572	1.1618 ± 0.2294	63.6340 ± 2.8146
Lasso	0.6541 ± 0.0579	1.1645 ± 0.2302	63.3601 ± 2.7578
Ridge	0.6492 ± 0.0598	1.1765 ± 0.2352	63.6284 ± 3.4853
XGBoost	0.6318 ± 0.0836	1.1970 ± 0.2447	65.1392 ± 1.8055
Linear	0.5598 ± 0.0755	1.5933 ± 1.0043	62.8026 ± 3.6381
LightGBM	0.5748 ± 0.0944	1.2962 ± 0.4057	62.3905 ± 4.9327
KNN	0.5222 ± 0.1330	1.3847 ± 0.3770	57.2018 ± 9.8867

2.3 最优模型预测效果、误差与偏倚分析

SVR模型预测值与实测值的散点图(图2)显示,预测值与实测值呈显著正相关,大部分样本点集中在对角线附近,模型对中低浓度($2 \sim 8$ ng/mL)的预测精度高于高浓度(>8 ng/mL)。

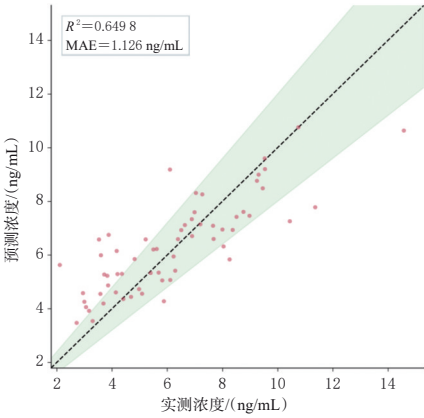


图2 SVR模型预测值与实测值的散点图

对训练集开展基于患者分组的5折交叉验证,最终用于模型性能评价的TDM记录为62条。不同浓度区间误差分布(图3A)与偏倚分布(图3B)结果显示,SVR模

型在 5~<8 ng/mL 区间的预测误差最低(MAE=0.76 ng/mL,平均偏倚=0.12 ng/mL);10 ng/mL 及以上区间的误差及负向偏倚增大,其中 10~<12 ng/mL 区间的 MAE 为 2.26 ng/mL、平均偏倚为-2.25 ng/mL;12~<15 ng/mL 区间的 MAE 为 3.94 ng/mL、平均偏倚为-3.94 ng/mL,这可能与高浓度区间样本量较小有关。

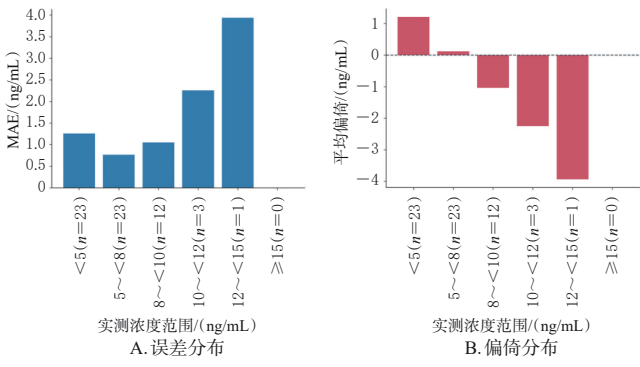


图3 不同浓度区间误差与偏倚分布

2.4 最优模型可解释性分析

以SVR模型为对象的SHAP可解释性分析结果显示,其在同一测试口径下的 R^2 为0.649 8。特征重要性条形图(图4A)和蜂群图(图4B)显示,29个特征中根据平均SHAP值排名前6名的核心特征依次为IPRE、前次TDM浓度、前次C/D比、剂量标准化浓度、HCT、 θ_{cd} (平均|SHAP值|依次为0.915 4、0.737 5、0.606 2、0.345 4、0.165 1、0.142 2),其累计SHAP贡献比达80.62%,其余特征平均|SHAP值|较低,对模型预测的边际贡献有限。SHAP值排前10名的特征中,历史暴露与剂量相关特征,包括前次TDM浓度、前次C/D比及日剂量;个体临床状态与时间相关特征,包括HCT、年龄、钙通道阻滞剂使用情况及CYP3A5表达状态;PK派生特征包括IPRE、剂量标准化浓度和 θ_{cd} 。其中,PK派生特征与历史暴露特征贡献较高,提示历史暴露信息与PK派生特征共同构成模型预测的核心信息源。

SHAP值排名前6名的特征与局部贡献之间的关系见SHAP依赖图(图5)。考虑到部分特征间存在信息关联,因此选取具有代表性的IPRE、HCT和 θ_{cd} 进行深入分析:(1)IPRE与预测浓度呈显著正相关,IPRE升高时,模型预测浓度呈线性上升;(2)HCT与预测浓度呈负相关,HCT升高时,模型预测浓度呈下降趋势;(3) θ_{cd} 反映个体剂量-浓度的非线性关系, θ_{cd} 越高,相同剂量下预测浓度越高,提示其可有效反映个体吸收、代谢的差异。

本研究构建的11个PK派生特征中,仅IPRE、剂量标准化浓度、 θ_{cd} 为核心贡献特征,其余PK派生特征(如 k_{elim} 、半衰期、蓄积因子等)边际贡献较小,提示PPK信息的增量预测价值主要集中于少数核心暴露表征。

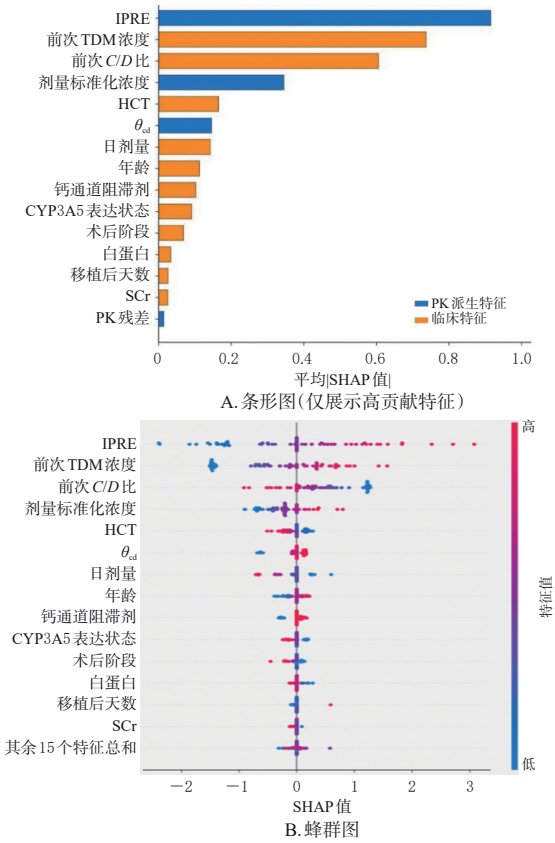


图4 SVR模型的SHAP特征重要性条形图和蜂群图

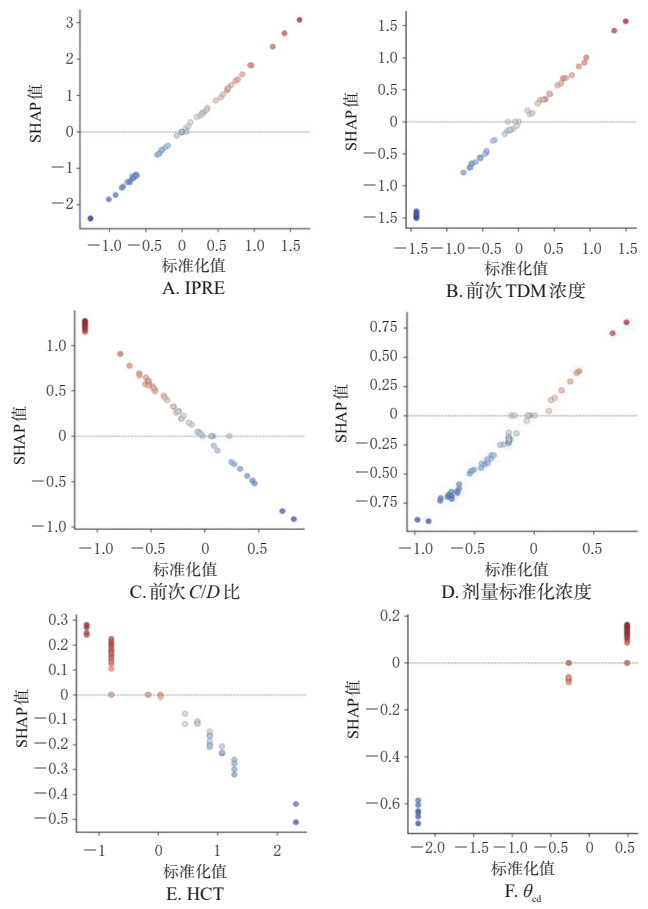


图5 SVR模型的SHAP依赖图(SHAP值排名前6名的特征)

3 讨论

他克莫司是肾移植术后免疫抑制治疗的一线药物,其个体化剂量调整对肾移植患者的长期生存率具有重要意义^[13]。本研究构建了融合 PPK 信息的机器学习模型用于他克莫司浓度预测,并通过 SHAP 分析考察了各类特征的贡献结构,旨在通过引入结构化的个体 PK 动态信息,弥补常规静态协变量对时序暴露变化描述不足的局限,为他克莫司个体化 TDM 提供新的方法学思路。

本研究系统比较了 13 种常用回归算法模型及 1 种加权集成模型。从模型性能来看,SVR 模型在全部候选模型中表现最优($R^2=0.649\ 8$),Weighted Ensemble 模型和树类模型紧随其后,而线性模型整体排名靠后。SVR 模型显著优于传统线性模型及单一 PPK 模型,具有明显优势,具体体现在以下 3 个方面:首先,采用以患者为单位划分数据集及分组交叉验证策略,避免同一患者记录跨集导致的过拟合问题,有效提升了模型的泛化能力;其次,模型融合多维度 PK 派生特征,除纳入 IPRE 外,还引入清除趋势类、稳态与蓄积类特征,弥补了单一 IPRE 点估计的局限性;最后,SVR 模型可通过核函数实现特征空间的隐式映射,精准捕捉他克莫司浓度与临床特征间的非线性关系,同时通过约束模型权重大小抑制过拟合的惩罚策略可有效控制模型复杂度,适配本研究的中等样本量场景^[14]。这一结果与近年文献报道趋势一致,多项研究证实 XGBoost、LightGBM、SVR 等非线性机器学习模型在他克莫司浓度预测中优于传统线性方法^[15-16]。

在模型可解释性分析方面,SHAP 结果显示模型的预测依据主要集中在两类信息源:一是反映历史暴露连续性的临床特征(如前次 TDM 浓度、C/D 比等),二是基于 PPK 模型派生的个体 PK 特征(如 IPRE 及其关联派生指标)。这表明在当前模型下,历史暴露信息与结构化 PK 特征共同构成了模型预测的核心信息来源。前次 TDM 浓度的高贡献性提示,他克莫司浓度具有时间连续性,历史暴露信息是浓度预测的重要依据,这与临床实践中“基于历史浓度调整剂量”的思路一致^[17]。HCT 作为重要性排名靠前的临床特征,其生理学基础在于 85%~95% 的他克莫司在红细胞内结合^[18],HCT 的变化会直接影响他克莫司血液浓度的检测结果及临床解释^[19-20]。本研究的 SHAP 依赖图显示,HCT 升高总体对应较低的 SHAP 值,提示模型捕捉到的是术后早期 HCT 恢复、剂量调整、历史暴露及清除变化之间的综合关系,而非单纯的红细胞结合容量增加效应。肾移植术后早期患者造血功能逐步恢复,HCT 持续回升,其动态变化是浓度预测的重要变量,提示临床 TDM 中需重点关注患者 HCT 的变化趋势。 θ_{cl} 的高贡献性可能反映了部分

患者因肠道吸收不完全或显著首过效应导致的浓度-剂量非线性特征。这类个体化的非线性应答难以通过传统线性回归模型和单纯 IPRE 点估计准确描述,提示 θ_{cl} 可为机器学习模型提供重要的增量预测信息,这在 Wang 等^[12]的研究中尚未涉及,值得在后续研究中进一步探索。

本研究构建了 11 个 PK 派生特征,经 SHAP 分析显示其中 3 个为核心贡献特征,其余特征边际贡献较小,这一结果为模型特征精简提供了重要依据。后续研究可通过消融实验验证仅保留 IPRE、剂量标准化浓度、 θ_{cl} 这 3 个核心 PK 特征的模型性能。若模型性能保持稳定,可大幅降低计算复杂度,实现轻量化部署,更适用于临床实时预测场景^[21-22]。此外,本研究中模型对肾移植术后早期样本的预测误差较高,可能与该阶段患者肝肾功能快速恢复、药物清除率波动显著、PK 参数尚未稳定有关^[23]。后续可针对早期患者构建亚组预测模型,纳入估算肾小球滤过率变化率、尿量等更多反映器官功能恢复的动态指标,以进一步提升早期浓度预测精度。

本研究仍存在以下局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,模型的泛化能力需在多中心、大样本队列中进一步验证。(2)采用 SHAP 法对 SVR 模型进行可解释性分析,该方法基于采样近似,结果可能因随机种子不同而存在一定波动。(3)PK 派生特征的构建依赖于入室口服 PPK 模型,模型结构的简化可能导致部分 PK 信息丢失。未来研究将通过独立时间段验证、多中心外部队列验证等方式,进一步提升模型的泛化性能,增强其临床适用性与推广价值,推动其向临床决策支持系统转化。

综上所述,融合 PPK 信息的机器学习模型在当前 TDM 队列中展现了较好的他克莫司浓度预测能力。SVR 为最优模型,IPRE 为模型核心预测特征,少数核心 PK 派生特征(IPRE、剂量标准化浓度、 θ_{cl})与临床特征(前次 TDM 浓度、HCT)共同构成模型预测的主要信息源。

参考文献

- [1] Dieter R, Jaffe I S, Mattoo A. Tacrolimus in solid organ transplantation: historical impact, current use, and future directions in immunosuppression[J]. J Pharm Pract, 2026; 8971900261427132.
- [2] 陈冰,左笑丛,李新刚,等.模型引导的抗排斥治疗患者他克莫司精准用药专家共识[J].中国临床药理学与治疗学,2025,30(4):433-445.
- [3] Cheng X, Chen Y H, Zhang L, et al. Influence of CYP3A5, IL-10 polymorphisms and metabolism rate on tacrolimus exposure in renal post-transplant recipients[J]. Pharmacogenomics, 2022, 23(18):961-972.

- [4] Hirai T, Morikawa Y, Onishi R, et al. Impact of glycaemic control and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations after adult kidney transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(6):1852-1861.
- [5] Chen H S, Liu S, Yu L L, et al. Association between tacrolimus inpatient variability and clinical outcomes in kidney transplantation: a retrospective cohort study[J]. *Transl Androl Urol*, 2025, 14(10):3203-3211.
- [6] Tsyplakova A, Catic-Djordjevic A, Stefanović N, et al. Optimizing mycophenolate therapy in renal transplant patients using machine learning and population pharmacokinetic modeling[J]. *Med Sci*, 2025, 13(4):235.
- [7] 陈惠敏, 汪洋, 高柳柳, 等. 群体药动学模型引导的机器学习用于预测抽动障碍儿童阿立哌唑清除率[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(19):2215-2222.
- [8] Huang Q B, Lin X B, Wang Y, et al. Tacrolimus pharmacokinetics in pediatric nephrotic syndrome: a combination of population pharmacokinetic modelling and machine learning approaches to improve individual prediction[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:942129.
- [9] Hoffert Y, Dia N, Vanuytsel T, et al. Model-informed precision dosing of tacrolimus: a systematic review of population pharmacokinetic models and a benchmark study of software tools[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(10):1407-1421.
- [10] Francke M I, Sassen S D T, Lloberas N, et al. A population pharmacokinetic model and dosing algorithm to guide the tacrolimus starting and follow-up dose in living and deceased donor kidney transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2025, 64(9):1379-1394.
- [11] Lloberas N, Fernández-Alarcón B, Vidal-Alabró A, et al. State of art of dose individualization to support tacrolimus drug monitoring: what's next?[J]. *Transpl Int*, 2025, 38:14201.
- [12] 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.
- [13] Chen Z L, Cheng X, Zhang L W, et al. The impact of IL-10 and CYP3A5 gene polymorphisms on dose-adjusted trough blood tacrolimus concentrations in early post-renal transplant recipients[J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(5):1418-1426.
- [14] 闵建亮, 陈国栋. 机器学习在肾移植受者他克莫司剂量预测中的应用[J]. *器官移植*, 2025, 16(6):921-930.
- [15] Ben-Fredj N, Dridi I, Dridi I, et al. Comparison of machine learning algorithms and Bayesian estimation in predicting tacrolimus concentration in Tunisian kidney transplant patients during the early post-transplant period[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2025, 50(3):243-250.
- [16] Park D J, Kim M, Cho H, et al. Machine learning-based algorithm for tacrolimus dose optimization in hospitalized kidney transplant patients[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(23):2948.
- [17] 赵美姗, 李伯钦, 朱一辰, 等. 机器学习模型预测他克莫司浓度并建议肾移植受者的最佳剂量[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2025, 13(6):503-506. https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_syqgyzdz202506004&dbid=WF_QK. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2025.06.004.
- [18] Hu K, Pan J J, Qu W Q, et al. Weight, CYP3A5 genotype, and voriconazole co-administration influence tacrolimus initial dosage in pediatric lung transplantation recipients with low hematocrit based on a simulation model[J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(34):2736-2748.
- [19] 王国徽, 李兴德, 潘娅, 等. 3 款个体化给药工具用于肾移植患者术后他克莫司的预测准确性及影响因素分析[J]. *中国药房*, 2024, 35(24):3023-3028.
- [20] Sikma M A, Hunault C C, Huitema A D R, et al. Clinical pharmacokinetics and impact of hematocrit on monitoring and dosing of tacrolimus early after heart and lung transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(4):403-408.
- [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] Liang H, Xuan Q L, Liu C W, et al. Machine learning-assisted tacrolimus dose optimization in childhood-onset systemic lupus erythematosus through population pharmacokinetic modeling[J]. *Comput Biol Med*, 2025, 196(Pt. B):110782.
- [23] Yang W Y, Xia R F, Zhao P J, et al. Impact of high tacrolimus exposure on graft function and development of a prediction model in kidney transplant recipients: a single-center retrospective cohort study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19:12035-12047.

(收稿日期:2026-04-10 修回日期:2026-06-12)

(本文责编:舒安琴)