

## 机器学习在肾移植受者他克莫司剂量预测中的应用

闵建亮 陈国栋

**【摘要】** **目的** 基于机器学习算法, 探讨 2 种预测模型在肾移植受者他克莫司初始和后续剂量的预测价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 4 月期间中山大学附属第一医院 1 013 例中国肾移植受者的病历资料, 重点关注成年肾移植受者的初始和后续剂量, 前者收集每例受者 33 个变量, 后者收集 26 个变量。利用遗传算法结合随机重启爬坡算法通过多数投票确定少数关键临床变量, 并进一步剔除 Lasso 回归变量系数小于最优变量系数阈值的变量。基于结构化表格数据, 将选择的少数临床变量输入级联深度森林 (CDF) 和 TabNet 深度神经网络中进行分析 and 比较, 并使用留一受试者法进行检验。**结果** 训练集共纳入 613 例受者数据, 而外部验证集有 116 例受者。他克莫司初始剂量算法中最终纳入的临床变量有目标浓度、目标浓度距离手术的时间、体质量、性别、手术类型、首次服药距离手术的时间、五酯胶囊、钙通道阻滞剂、肌酐、血红蛋白和 CYP3A5, 而后续剂量算法中最终纳入的临床变量有目标浓度、目标浓度距离手术的时间、五酯胶囊、肌酐、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、上次剂量、上次剂量对应的浓度、上次浓度距离手术的时间。基于上述变量, TabNet 模型比 CDF 模型表现出更佳的预测性能: 在初始剂量预测中, 预测剂量与实际剂量的误差在 $\pm 20\%$  范围内的准确率为 0.801, 且拟合指标  $R^2$  为 0.436; 在后续剂量预测中, 对应的准确率和  $R^2$  分别为 0.939 和 0.902。选择变量特征贡献的结果显示, CYP3A5 和目标浓度对预测初始剂量贡献最大, 而上次剂量及其对应浓度对预测后续剂量贡献最大。此外, 独立外部验证结果亦表现良好。**结论** 调优后的 TabNet 预测模型可为临床实践中基于机器学习算法的药物剂量预测提供重要参考。

**【关键词】** 机器学习; 肾移植; 他克莫司; 遗传算法; 级联深度森林; TabNet 深度神经网络; 留一受试者法; 个性化用药

**【中图分类号】** R617, R669 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 06-0013-10

**Application of machine learning in tacrolimus dose prediction for kidney transplant recipients** Min Jianliang\*,  
Chen Guodong. \*Medical College of Jiaying University, Meizhou 514031, China  
Corresponding author: Chen Guodong, Email: chguod@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the predictive value of two models based on machine learning algorithms in predicting the initial and subsequent doses of tacrolimus in kidney transplant recipients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical records of 1 013 Chinese kidney transplant recipients at the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2015 to April 2019, focusing on the initial and subsequent doses in kidney transplant recipients. Thirty-three variables were collected for the initial dose, and twenty-six variables for the subsequent dose. A genetic algorithm combined with a random-restart hill-climbing algorithm was used to determine a small number of key clinical variables through majority voting, and variables with Lasso regression coefficients less than the optimal variable coefficient threshold were further eliminated. The selected clinical variables were input into a cascaded deep

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025215

基金项目: 广东省自然科学基金项目 (2024A1515010473); 嘉应学院人才科研基金项目 (2023RC32)

作者单位: 514031 广东梅州, 嘉应学院医学院 (闵建亮); 中山大学附属第一医院器官移植科 (闵建亮、陈国栋)

作者简介: 闵建亮 (ORCID 0000-0002-3375-1148), 博士, 博士后, 研究方向为基础医学, Email: minjliang@mail2.sysu.edu.cn

通信作者: 陈国栋 (ORCID 0000-0002-5540-2993), 博士, 主任医师, 研究方向为肾移植, Email: chguod@mail.sysu.edu.cn

forest (CDF) and TabNet deep neural network for analysis and comparison based on structured tabular data, and the leave-one-subject-out method was used for validation. **Results** A total of 613 recipients were included in the training set, and 116 recipients were in the external validation set. In the initial dose algorithm of tacrolimus, the clinical variables ultimately included target concentration, time from surgery to target concentration, body weight, gender, type of surgery, time from surgery to first dose, WuZhi capsule, calcium channel blocker, creatinine, hemoglobin and CYP3A5. In the subsequent dose algorithm, the clinical variables ultimately included target concentration, time from surgery to target concentration, WuZhi capsule, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, previous dose, previous dose concentration and time from surgery to previous concentration. Based on the above variables, the TabNet model showed better predictive performance than the CDF model: in the initial dose prediction, the accuracy of the predicted dose within  $\pm 20\%$  of the actual dose was 0.801, and the fitting index  $R^2$  was 0.436; in the subsequent dose prediction, the corresponding accuracy and  $R^2$  were 0.939 and 0.902, respectively. The results of feature contribution showed that CYP3A5 and target concentration contributed the most to the prediction of initial dose, while previous dose and its corresponding concentration had the greatest impact on subsequent dose prediction. In addition, the results of independent external validation were also satisfactory. **Conclusions** The optimized TabNet predictive model may provide important reference for drug dose prediction based on machine learning algorithms in clinical practice.

**【 Key words 】** Machine learning; Kidney transplantation; Tacrolimus; Genetic algorithm; Cascaded deep forest; TabNet deep neural network; Leave-one-subject-out method; Personalized medication

慢性肾病是一种常见的渐进性疾病，会导致肾功能逐渐出现不可逆的衰退甚至丧失。研究表明，慢性肾功能不全已成为全球不容忽视的主要死因<sup>[1]</sup>。慢性肾功能障碍的终末阶段是尿毒症，而肾移植是目前全球公认的治疗尿毒症的最佳方法<sup>[2]</sup>。同时，术后免疫抑制治疗是维持肾移植长期疗效的关键。在肾移植术后的长期治疗中，他克莫司是一种重要的免疫抑制药<sup>[3]</sup>。由于治疗窗口狭窄且个体差异较大<sup>[4-5]</sup>，根据患者临床资料调整剂量是一项重复而又关键的任务，以维持合理的治疗药物水平，如血药谷浓度（ $C_0$ ）达到 5~10 ng/mL。剂量过高或过低均可能导致药物不良反应或移植器官排斥反应。长期过量或不足会使移植受者面临极大的死亡风险<sup>[6]</sup>。传统药物监测方法已在临床指南中推荐应用<sup>[7]</sup>，然而，其无法为剂量调整提供简单的指导，且可能因经验不足或复杂的临床因素而导致频繁的剂量偏差。为了提高移植受者的生存预期和减少重复工作量，自动式的个性化给药途径正越来越受到关注，特别是人工智能辅助技术<sup>[8-9]</sup>。

基于机器学习算法的人工智能模型已广泛应用于多个领域，包括医疗领域<sup>[10-12]</sup>。在剂量调整方面，它不仅能减轻临床医生的工作量，还能提供个性化用药的调整，从而提高移植受者的生存质量。包括初始和后续他克莫司剂量预测在内的早期方法主要集中在药代动力学模型上，如群体药代动力学模型<sup>[13-14]</sup>。Zhu 等<sup>[15]</sup>利用 CYP3A5/3A4/POR 等不同基因型建立了群体药

代动力学模型来预测他克莫司剂量。由于需要专业的药代动力学知识，类似的模型开发相对比较复杂。此外，线性回归、随机森林、支持向量机和多模型比较等传统模型也常被用于预测他克莫司剂量<sup>[16-20]</sup>。然而，由于数据集的随机划分，这些研究的结果通常差异很大，尚未形成一个通用框架来考虑不同用药阶段的不同治疗范围。例如，移植后最常用的  $C_0$  目标值在第 1 个月为 5~10 ng/mL 或 6~10 ng/mL，随后为 6~8 ng/mL<sup>[21-22]</sup>，但有些临床医生可能会采用更高的  $C_0$  目标值（8~12 ng/mL 或 8~15 ng/mL）或更低的目标值（4~7 ng/mL 或 4~10 ng/mL）<sup>[22-23]</sup>。与中后期相比，移植后早期他克莫司的  $C_0$  往往波动较大，随着时间的推移浓度会慢慢趋于稳定。此外，影响他克莫司药代动力学的因素众多，包括患者人口特征、基因类型、术后时间、合并用药和实验室检测数据等。因此，如何确认和综合这些临床因素还有待进一步研究。

本文基于机器学习算法提出了一种新颖有效且通用的模型框架，用于分析和预测他克莫司的初始剂量和后续剂量。将全局优化与局部精细搜索相结合，采用遗传算法和随机重启爬坡算法（random-restart hill climbing, RRHC）减少特征数量，并通过 Lasso 回归确定最终有效变量。考虑到数据集是典型的结构化表格数据，且集成学习和神经网络学习是当前机器学习的核心范式，因此构建级联深度森林（cascaded deep

forest, CDF) 和 TabNet 深度神经网络 2 种模型来分别考察变量选择的有效性和模型预测的可靠性。此外, 与其他此类研究不同的是, 文中使用较为严格的留一受试者 (leave-one-subject-out, LOSO) 法对模型进行检验<sup>[24]</sup>, 该方法能较好地表现模型泛化到新样本的能力, 能准确反映临床实践。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 4 月期间中山大学附属第一医院 1 013 例中国肾移植受者的病历资料。受者纳入标准: 具有肾移植手术记录信息。受者排除标准包括: (1) 年龄 < 15 岁; (2) 受者资料严重缺失或错误; (3) 受者用药信息不明或者错误。根据纳入和排除标准, 排除了 38 例儿童受者、143 例数据缺失和错误受者、135 例未遵守他克莫司用药指导受者、62 例未服用他克莫司或与环孢素合用受者和 22 例数据记录异常受者 (包含 2 例后续剂量记录仅 1~2 次的受者)。符合条件的受者在肾移植术后 1 个月内接受他克莫司作为免疫抑制方案的一部分, 每日服用 2 次他克莫司, 即每 12 h 服用 1 次。研究最终纳入 613 例的 2 924 次他克莫司用药数据进行建模。此外, 为了进行独立外部验证, 依照相同数据流程, 额外收集了 2023 年 5 月至 8 月 116 例移植受者 536 次所用变量数据。本中心回顾性研究方案获中山大学附属第一医院临床科研和实验动物伦理委员会批准 (批号: 2022[166]), 且豁免患者知情同意。所有研究均按照《赫尔辛基宣言》和《良好临床实践》的要求进行。

### 1.2 数据收集和处理

收集所有符合条件的受者病历中的各种类别和连续临床因素, 包括: (1) 受者特征 (年龄、性别、体质量); (2) 术前诱导治疗 (单克隆抗体、多克隆抗体); (3) 手术信息 [手术时间、手术类型 (亲属活体、死亡供体、多器官)、是否输血]; (4) 基因类型 (CYP3A5\*1/\*1、CYP3A5\*1/\*3、CYP3A5\*3/\*3、未知等); (5) 他克莫司用药信息 [每日剂量、 $C_0$ 、药物来源 (普乐可复、福美欣、赛福开)]。详细收集了与多个时间点相对应的实验室数据 [红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积、肌酐、总胆红素、白蛋白、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶

(aspartate aminotransferase, AST)] , 包括术前最后 1 次记录时间、术后第 1 次记录时间和当前剂量的最近 1 次记录时间相对应的数据。对于术后因素, 还考虑了常用合并用药 (如糖皮质激素、质子泵抑制剂、钙通道阻滞剂等) 对他克莫司代谢的潜在影响。对于一些可能影响他克莫司代谢的术后并发症或不良反应如腹泻、呕吐, 只记录了每个观察时间点是否发生。最终初始剂量模型收集了每例受者 33 个临床变量, 后续剂量模型收集了 26 个临床变量。

所有记录数据均需统一格式, 即删除空格、异常字符、重复值和离群值。类别变量使用独热编码, 缺失数据使用特殊值-1 赋值。 $C_0$  检查或首次他克莫司服药与移植手术之间的时间间隔通过相应的时间点计算得出。除并发症或不良反应外, 能潜在影响首次他克莫司剂量的上述变量均纳入研究范围中, 特别是术前最后 1 次和术后第 1 次实验室数据。对于后续剂量模型, 其不仅涉及并发症、不良反应和最新的实验室数据, 还包括上次剂量、上次剂量相应的  $C_0$  以及相应  $C_0$  与手术之间的时间间隔。这两个模型还将目标浓度 ( $TC_0$ )、目标浓度距离手术的时间 ( $TC_0T$ ) 作为附加因素纳入考察。最后, 为了算法收敛性和模型稳健性, 用 RobustScaler 对特征进行归一化处理<sup>[25]</sup>, 即根据第 1 个四分位数 (25% 四分位数) 和第 3 个四分位数 (75% 四分位数) 进行归一化。

### 1.3 变量选择方法

为了选择少量有效且适合临床使用的变量, 我们设计了一种融合遗传算法和 RRHC 的搜索方法。遗传算法是一种通过模拟自然进化过程来搜索最优解的方法, 可以在较大空间内进行全局优化搜索<sup>[26]</sup>, 它在大多数领域都是一种稳健有效的优化方法。对于每个个体均使用一个适应度函数来评估变量选择的性能。为了进行可靠有效地选择, 采用梯度提升回归器 (gradient boosting regressor, GBR) 作为适应度函数来确定潜在重要因素<sup>[27]</sup>, 并运行 3 次通过多数投票确定最终的最佳个体。在遗传算法结果的基础上, RRHC 被用于局部精细搜索<sup>[28]</sup>, 它通过重启操作产生不同的起始点, 大大提高了找到全局最优的概率, 这是一种简单而有效的搜索最佳个体的策略。GBR 亦作为 RRHC 的适应度函数评估变量选择的优劣, 而重启操作运行 3 次, 最终的最佳变量选择结果仍通过投票确认。最后通过 Lasso 回归分析, 进一步剔除变量系数小于最优变量系数阈值的特征。

## 1.4 预测模型

基于结构化临床数据,应用 CDF 和 TabNet 对剂量进行回归预测。CDF 是一种基于决策树集成的深度学习模型<sup>[29]</sup>,其核心特点是通过多层级联结构逐层增强特征表示能力。相比传统神经网络,其无需复杂调整参数即可自动确定模型复杂度,对小规模数据表现优异且训练效率高,具有天然可解释性,适合医疗等需要决策透明的场景。本文采用 GBR 和类别提升回归器 (category boosting regressor, CBR) 的双重集成来提升模型泛化性<sup>[30]</sup>,即每层由 1 个 GBR 基回归器和 1 个 CBR 基回归器组成,不同层共享相同的结构。而 TabNet 是一种结合神经网络与注意力机制的可解释表格数据模型<sup>[31]</sup>,其采用特征掩码动态识别关键特征,支持端到端训练且对数值或类别混合数据友好,在医疗诊断等需要模型解释性的结构化数据场景中同样表现良好。文中算法核心参数前者通过网格搜索而后者通过随机搜索,均结合 10 折交叉验证进行确定,核心参数扫描二维码 1 可见,其他参数默认即可。



二维码 1

## 1.5 评估与检验策略

回归预测模型的评估指标主要包括预测剂量与实际剂量在 $\pm 20\%$ 范围内的比例准确率 Acc、拟合指标  $R^2$ 、平均绝对误差 (mean absolute error, MAE) 和均方误差 (mean squared error, MSE),其计算公式扫描二维码 2 可见。



二维码 2

采用 LOSO 检验模型。LOSO 是 LOO 的一种变

体<sup>[24]</sup>,在每次迭代中,来自 1 个受试者的所有数据均作为测试集,来自其余受试者的数据则作为训练集。这种技术能准确反映临床实践,要求模型能泛化到新的患者病例。

## 1.6 统计学方法

所有分析均基于 Python 3.7.1 科学计算环境完成,实验在同一台搭载英特尔酷睿 i7-12700F 处理器 (基频 2.10 GHz) 及 16 GB 内存的计算平台上执行。计数资料以率表示,计量资料以均数 $\pm$ 标准差或中位数 (下四分位数,上四分位数) 表示。

## 2 结果

### 2.1 受者基本资料

训练集共纳入 613 例受者数据,而外部验证集有 116 例受者。两组数据均为以中青年人群为主的肾移植受者,训练集受者年龄和体质量的中位数分别为 37.0 (30.0, 48.0) 岁和 55.0 (48.0, 62.6) kg,而验证集受者分别为 38.0 (27.5, 48.0) 岁和 56.3 (46.0, 66.0) kg。受者中男性占多数,分别为 415 例 (67.7%) 和 65 例 (56.0%)。这些受者的他克莫司每日剂量均为 6 (5, 7) mg,对应的  $C_0$  分别为 6.6 (4.9, 8.7) ng/mL 和 7.4 (6.0, 9.5) ng/mL。大多数受者接受死亡供体肾移植 [训练集为 429 例 (70.0%), 验证集为 116 例 (100%)], 其他为亲属活体肾移植 181 例 (29.5%), 多器官肾移植 3 例 (0.5%)。CYP3A5 基因型\*1/\*3 和\*3/\*3 在中国人群中占主导地位,训练集\*1/\*3 型占 20.1%, \*3/\*3 型占 20.4% (未知占 53.0%), 验证集则分别为 44.0% 和 46.6%。受者采集的生化指标包括红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积、肌酐、总胆红素、白蛋白、ALT 以及 AST, 以上指标能够反映常见的术后并发症 (如肝脏毒性、肾毒性和贫血), 有助于区分他克莫司血药浓度异常是由于代谢改变还是器官功能障碍所致,从而为个性化给药预测提供指导。

### 2.2 临床变量选择

通过遗传算法-RRHC 结合多数投票策略,从大量变量中选出少量适合临床使用的变量。他克莫司初始剂量算法中最终纳入的临床变量有目标浓度、目标浓度距离手术的时间、体质量、性别、手术类型、首次服药距离手术的时间、五酯胶囊、钙通道阻滞剂、肌酐、血红蛋白和 CYP3A5, 而后续剂量算法中最终纳入的临床变量有目标浓度、目标浓度距离手术的时间

间、五酯胶囊、肌酐、ALT、AST、上次剂量、上次剂量对应的浓度、上次浓度距离手术的时间。目标浓度、目标浓度距离手术的时间、五酯胶囊和肌酐等临床因素均是初始和后续剂量算法预测中纳入的变量。由此可见, 通过使用遗传算法-RRHC 算法进行变量选择, 可以忽略近 80% 的其他因素, 降低了其他因素对模型预测的干扰, 并提高了模型对少数临床因素的可解释性。

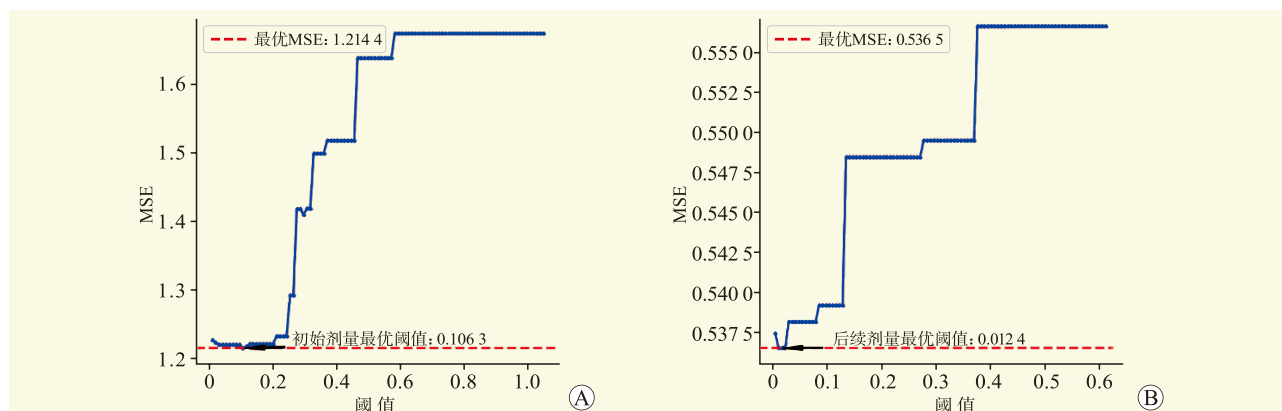
基于上述变量进一步进行 Lasso 回归分析, 剔除变量系数小于最优变量系数阈值的特征。通过 MSE 最小值对应的阈值确定为最优阈值, 进一步剔除 Lasso 回归中各个变量系数小于最优阈值对应的变量。最优阈值如图 1 所示, 初始和后续剂量 Lasso 回归中最优阈值分别为 0.106 3 和 0.012 4。对于初始剂量预测, 根据最优阈值进一步剔除年龄和 MMF 这两个因素。而对于后续剂量预测, 由于剔除的特征是类别变量中的一个子元素, 因此保留后续剂量全部的选择变量。综上根据较少的关键临床变量, 即可根据算法预测受者的初始和后续他克莫司剂量。

### 2.3 剂量预测结果

基于原始变量和选择变量, 对他克莫司的初始和后续剂量进行预测, 预测整体表现如表 1 所示。在初始剂量预测中, 基于原始变量平均预测结果的 Acc、 $R^2$ 、MAE 和 MSE 分别为 0.792、0.407、0.656 和 0.980, 而基于选择变量的对应结果分别为 0.791、0.420、0.649 和 0.957。在后续剂量预测中, 基于原始变量对应结果分别为 0.917、0.871、0.435 和 0.404, 而选择变量对应结果分别为 0.921、0.875、0.424 和 0.390。可以看出, 选择的临床变量在特征数

目大幅减少的情况下, 模型的实际预测能力无显著下降, 表明原始变量中存在影响他克莫司剂量的无效或冗余因素, 而通过遗传算法-RRHC-Lasso 算法有效选择了少数影响给药剂量的关键临床因素。此外, 对于模型的表现, TabNet 模型的预测效能比 CDF 模型好, 特别是后续剂量预测, 其结果 Acc 为 0.939,  $R^2$  为 0.902, MAE 为 0.374, MSE 为 0.306, 优于基于 CDF 模型对应结果 (0.902、0.848、0.473 和 0.474)。对于样本数量较少的初始剂量预测 (613 例), TabNet 和 CDF 的预测结果中 Acc 均达到了 0.780 以上。尽管 TabNet 模型参数较多, 但其通过自注意力机制具有较强的特征捕获能力<sup>[18, 32]</sup>。

基于最终选择变量的 TabNet 模型的表现如图 2 所示。可以看出, 初始和后续剂量预测中预测值与实际值的拟合直线具有较强的相关性。图 2C 显示了随时间变化的预测初始或后续剂量与实际剂量相比误差在  $\pm 20\%$  范围内的比例准确率。对于后续剂量预测, 第 3 日前的  $\pm 20\%$  误差范围内的比例准确率达到 0.924, 第 4~7 日内的后续剂量预测中准确率小幅提高至 0.926, 而第 8 日后的后续剂量预测中准确率提高至 0.948。对于样本数量较少的初始剂量预测, 基于少数的临床变量, 第 3 日前的  $\pm 20\%$  误差范围内的比例准确率达到 0.789, 第 4~7 日内的预测为 0.796, 而第 8 日后的服药数据则无。基于 TabNet 模型在不同时期给出的剂量预测值无出现明显的波动, 且对于后续剂量随着时间的增加, 预测的准确率相应地提高, 进一步表明其适用于他克莫司不同用药时期的剂量预测。随着后续新样本数据的增加, 模型的稳定性和泛化性还可进一步提高, 特别是初始剂量预测。



注: A 图为初始剂量阈值的 MSE; B 图为后续剂量阈值的 MSE。

图 1 不同阈值下的 MSE

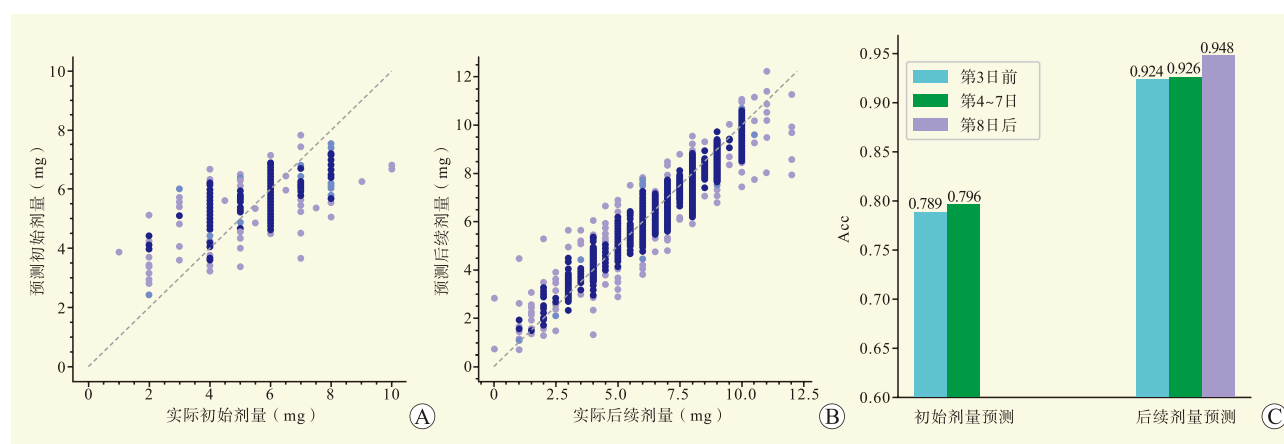
Figure 1 MSE under different thresholds

表 1 不同变量和模型的预测效能

Table 1 The predictive efficacy of different variables and models

	模型	特征数	Acc	R <sup>2</sup>	MAE	MSE
初始剂量预测	CDF <sup>a</sup>		0.780	0.380	0.753	1.071
	TabNet <sup>a</sup>	33	0.803	0.433	0.558	0.889
	平均值		0.792	0.407	0.656	0.980
	CDF <sup>b</sup>		0.780	0.404	0.731	1.030
	TabNet <sup>b</sup>	11	0.801	0.436	0.567	0.883
	平均值		0.791	0.420	0.649	0.957
后续剂量预测	CDF <sup>a</sup>		0.898	0.842	0.485	0.493
	TabNet <sup>a</sup>	26	0.935	0.899	0.384	0.315
	平均值		0.917	0.871	0.435	0.404
	CDF <sup>b</sup>		0.902	0.848	0.473	0.474
	TabNet <sup>b</sup>	9	0.939	0.902	0.374	0.306
	平均值		0.921	0.875	0.424	0.390

注：a为原始变量；b为选择变量。



注：A 图为初始剂量预测中预测值与实际值的拟合直线；B 图为后续剂量预测中预测值与实际值的拟合直线；C 图为 3 个时段内剂量预测值与实际值在 $\pm 20\%$  范围内的比例准确率，即第 3 日前、第 4-7 日和第 8 日后。

图 2 基于选择变量和 TabNet 模型预测初始和后续剂量结果

Figure 2 Predicting initial and subsequent dose outcomes based on selected variables and the TabNet model

## 2.4 变量特征贡献

对于选择变量的特征贡献，结合图 3 展示 TabNet 模型自注意力机制权重计算的特征重要性，其计算取 10 次运行的平均值进行评估。结果显示，CYP3A5 和 TC<sub>0</sub> 对预测初始剂量贡献最大。许多文献均报道 CYP3A5 基因型对中国人群他克莫司代谢有显著影响<sup>[33-34]</sup>，其中\*1/\*1 基因型代谢快，\*3/\*3 基因型代谢慢，\*1/\*3 基因型呈中性代谢。而高目标浓度通常要求高初始他克莫司剂量。此外，性别、体质量和五酯胶囊也会影响初始给药剂量，这也与先前其他

报告一致<sup>[35-37]</sup>。此外，我们发现手术类型、首次服药时间和钙通道阻滞剂对初始给药剂量有潜在重要影响，其他临床数据如肌酐和血红蛋白在文献亦有报道<sup>[23,38]</sup>。对于后续剂量预测，可以发现先前的用药剂量及其对应的 C<sub>0</sub> 有较大的影响，意味着临床他克莫司精准给药的重要性。此外，除了五酯胶囊和目标浓度，preC<sub>0</sub>T 和 TC<sub>0</sub>T 对不同给药阶段的后续剂量预测也有较大影响。临床指标如肌酐、ALT 和 AST 同样被纳入到后续剂量模型中，其可以用来评估近期肝、肾功能损伤情况，受者肝、肾功能受损时他克莫司代谢速

度会减慢,从而后续剂量应适当调整降低。

## 2.5 外部验证结果

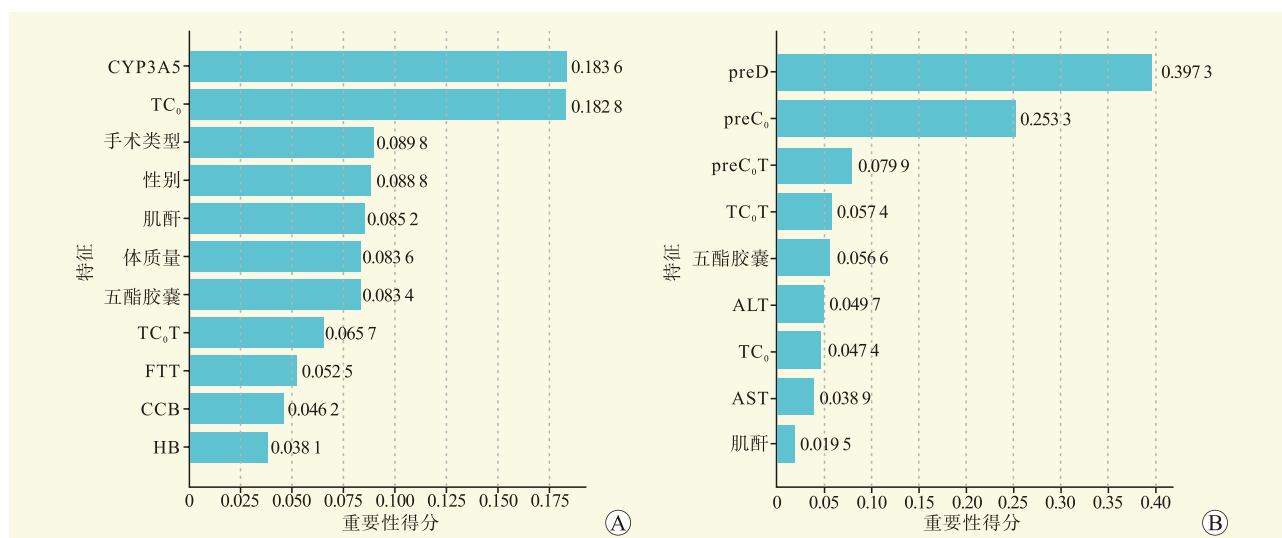
虽然基于 LOSO 的交叉验证获得了较好结果,但进行广泛的外部验证是推广基于算法的他克莫司剂量应用的关键一步<sup>[39]</sup>。为此,基于独立的外部测试集进行了进一步验证,结果显示,初始剂量预测的 Acc 为 0.733,  $R^2$  为 0.311, MAE 为 0.759, MSE 为 1.003, 而后续剂量预测分别为 0.866、0.818、0.545 和 0.579。绘制验证结果的 Bland-Altman 图,它是一种用于评估两种结果一致性的统计图表(图 4),两者模型的平均偏差分别为  $-0.06$  mg 和  $-0.13$  mg,表明模型存在轻微的系统性低估倾向,但偏差程度较小。90% 一致性界限分别为  $(-1.71, 1.59)$  mg 和  $(-1.36, 1.11)$  mg,意味着 90% 的预测差异落在此范围内。临床可接受日剂量  $\pm 1.75$  mg 差异范围覆盖了大部分数据点(90%~96%),即绝大多数单次剂量误差控制在 1.5 片他克莫司内(每片 0.5 mg)。通过以上分析可以看出,基于训练好的先前剂量预测模型,独立外部验证结果亦表现良好。

## 3 讨论

以他克莫司为基础的免疫抑制药可显著降低肾移植后急性排斥反应和慢性排斥反应等发生率,改善移植肾功能,并降低病毒感染的发生率。然而,他克莫

司的剂量决定需要将  $C_0$  维持在较窄的目标范围内,从而在避免排斥反应的同时最大限度地减少肾毒性的发生<sup>[40]</sup>。这会受到个体差异、临床知识、用药时间等多种不确定因素的影响。临床医生可根据药物监测的结果,根据个人经验调整用药剂量,这一过程是重复性和主观性的。事实上,据报道,50%~70% 的用药剂量超出了目标范围,尤其是在移植后早期<sup>[41]</sup>。因此,本文通过使用人工智能算法,提出了一种新颖通用的他克莫司剂量预测框架。通过建立一个有效灵活的模型来预测初始和后续剂量,以减少受者暴露于非理想他克莫司血药浓度的时间。这种灵活性体现在能够考虑不同的目标范围、不同的用药周期以及使用少量适用的临床变量。如表 1 和图 2 所示,基于 LOSO 的结果表明了所提方法的准确性和可靠性。

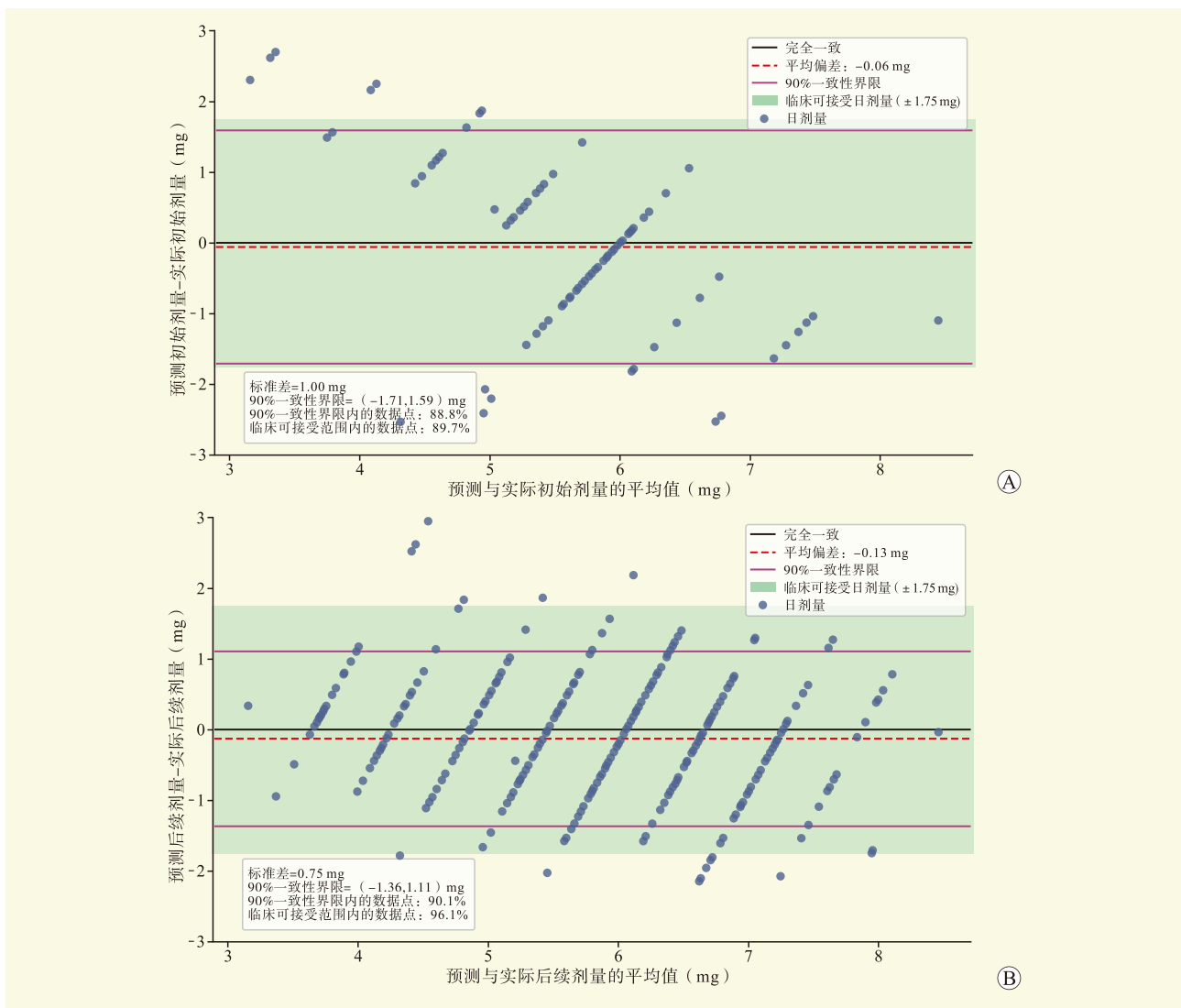
为了提高受者生存预期并减轻临床医生重复性工作,基于人工智能的个性化给药方案是一种极具前景的预测方法。与先前其他方法比较<sup>[18,42]</sup>,文中所提框架无论是临床因素选择的数目还是模型预测的效能均取得较好表现。通过遗传算法-RRHC-Lasso 联合算法,确定了初始和后续剂量预测的少数重要临床因素,为适合临床使用的剂量调整提供了新的临床变量选择方法。考虑到预测模型的准确性、泛化性和通用性,在临床变量选择基础上,结合适合结构化表格数据的回归算法,采用比较严格的 LOSO 交叉验证。结



注: A 图为初始剂量的特征重要性; B 图为后续剂量的特征重要性。TC<sub>0</sub> 为目标浓度; TC<sub>0</sub>T 为目标浓度距离手术的时间; FTT 为首次服药距离手术的时间; CCB 为钙通道阻滞剂; HB 为血红蛋白; preD 为上次剂量; preC<sub>0</sub> 为上次剂量对应的浓度; preC<sub>0</sub>T 为上次剂量浓度距离手术的时间。

图 3 基于选择变量的 TabNet 模型的特征重要性

Figure 3 Feature importance of TabNet model based on selected variables



注：A 图为初始剂量验证；B 图为后续剂量验证。

图 4 剂量预测模型外部测试集验证的 Bland-Altman 图

Figure 4 Bland-Altman plot for validation of the dose prediction model on an external test set

果显示，与 CDF 模型比较，TabNet 模型预测结果表现更好，在初始剂量预测中，预测剂量与实际剂量的误差在 $\pm 20\%$ 范围内的准确率为 0.801，且拟合指标  $R^2$  为 0.436；在后续剂量预测中，对应的准确率和  $R^2$  分别为 0.939 和 0.902。此外，通过外部测试集验证，初始预测剂量、后续预测剂量与实际剂量的误差在 $\pm 20\%$ 范围内的准确率分别为 0.733 和 0.866，进一步表明了所提方法的泛化性和可靠性。本文研究对基于机器学习算法对他克莫司进行个性化给药具有一定意义，后续研究仍需考虑纳入更多的样本数据和进行更广泛、具前瞻性的外部验证。对于他克莫司初始剂量预测，收集更大的样本数量并调查和融合更多的供受者相关指标进一步挖掘分析，以提高模型预测的准

确性和泛化性。

本文研究目标是中国成年人群，对于国内儿童等其他克莫司用药参考仍有待分析和完善。随着精准医学的发展，机器学习算法驱动的他克莫司个性化给药模型将在未来数年愈发引起广泛关注，并逐步应用于临床实践，但其使用仍需临床医生的密切配合和优化，避免可能出现的负面结果。总之，本文提出的临床变量选择和调优后的 Tabnet 预测模型可为临床采用基于机器学习算法的药物剂量预测提供重要参考。

参考文献:

[1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020,

- 396(10258): 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] WEI W, WANG F, WANG S, et al. Renal transplantation in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a case report and literature review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113879. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113879.
- [3] DEGRAEVE A L, HAUFROID V, LORIOT A, et al. Gut microbiome modulates tacrolimus pharmacokinetics through the transcriptional regulation of ABCB1[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 138. DOI: 10.1186/s40168-023-01578-y.
- [4] XIE W, FAN S, LIU R, et al. Tacrolimus intra-patient variability measures and its associations with allograft clinical outcomes in kidney transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2024, 38(3): 100842. DOI: 10.1016/j.ttre.2024.100842.
- [5] VAN DOMMELEN J E M, GROOTJANS H, UIJTENDAAL E V, et al. Tacrolimus variability and clinical outcomes in the early post-lung transplantation period: oral versus continuous intravenous administration[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(5): 683-693. DOI: 10.1007/s40262-024-01368-1.
- [6] FRANCKE M I, ANDREWS L M, LE H L, et al. Avoiding tacrolimus underexposure and overexposure with a dosing algorithm for renal transplant recipients: a single arm prospective intervention trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(1): 169-178. DOI: 10.1002/cpt.2163.
- [7] LEINO A D, TAKYI-WILLIAMS J, PAI M P. Volumetric absorptive microsampling to enhance the therapeutic drug monitoring of tacrolimus and mycophenolic acid: a systematic review and critical assessment[J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(4): 463-478. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001066.
- [8] ARJMANDMAZIDI S, HEIDARI H R, GHASEMNEJAD T, et al. An in-depth overview of artificial intelligence (AI) tool utilization across diverse phases of organ transplantation[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 678. DOI: 10.1186/s12967-025-06488-1.
- [9] LI Q Y, TANG B H, WU Y E, et al. Machine learning: a new approach for dose individualization[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(4): 727-744. DOI: 10.1002/cpt.3049.
- [10] NGIAM K Y, KHOR I W. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): e262-e273. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30149-4.
- [11] RAJPURKAR P, CHEN E, BANERJEE O, et al. AI in health and medicine[J]. *Nat Med*, 2022, 28(1): 31-38. DOI: 10.1038/s41591-021-01614-0.
- [12] ALLGAIER J, MULANSKY L, DRAELOS R L, et al. How does the model make predictions? a systematic literature review on the explainability power of machine learning in healthcare[J]. *Artif Intell Med*, 2023, 143: 102616. DOI: 10.1016/j.artmed.2023.102616.
- [13] LI Z R, SHEN C H, LI R D, et al. Individual dose recommendations for drug interaction between tacrolimus and voriconazole in adult liver transplant recipients: a semiphysiologically based population pharmacokinetic modeling approach[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 184: 106405. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106405.
- [14] 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. DOI: 10.1007/s40262-024-01414-y.
- [15] ZHU W, XUE L, PENG H, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic models according to CYP3A5/CYP3A4/POR genotypes in Chinese Han renal transplant patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(13): 1013-1025. DOI: 10.2217/pgs-2017-0139.
- [16] 蒋卉, 唐亮, 汪鑫, 等. 基于机器学习的他克莫司剂量/体质量调整谷浓度个体化预测模型[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(2): 344-350. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.023.
- JIANG H, TANG L, WANG X, et al. Individualized prediction model of tacrolimus dose/weight-adjusted trough concentration based on machine learning approach[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(2): 344-350. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.023.
- [17] LIANG H, XUAN Q, LIU C, 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. DOI: 10.1016/j.combiomed.2025.110782.
- [18] ZHANG Q, TIAN X, 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. DOI: 10.3389/fmed.2022.813117.
- [19] 丁千雪, 尚圣兰, 余梦辰, 等. 机器学习在肾病综合征患者他克莫司个体化用药中的应用[J]. *药学实践与服务*, 2024, 42(6): 227-230, 243. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310007.
- DING Q X, SHANG S L, YU M C, et al. Application of machine learning in individualized medication of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome[J]. *J Pharm Pract Serv*, 2024, 42(6): 227-230, 243. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310007.
- [20] LEARD L E, BLEBEA C. The transformation of transplant medicine with artificial intelligence-assisted tacrolimus dosing[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, 44(3): 362-363. DOI: 10.1016/j.healun.2024.11.029.
- [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. DOI: 10.1016/j.kint.2023.06.021.
- [22] MEZIYERH S, VAN GELDER T, KERS J, et al. Tacrolimus and mycophenolic acid exposure are associated with biopsy-proven acute rejection: a study to provide evidence for longer-term target ranges[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(1): 192-200. DOI: 10.1002/cpt.2915.
- [23] SCHAGEN M R, VOLAREVIC H, FRANCKE M I, et al. Individualized dosing algorithms for tacrolimus in

- kidney transplant recipients: current status and unmet needs[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(7): 429-445. DOI: 10.1080/17425255.2023.2250251.
- [24] ESTERMAN M, TAMBER-ROSENAU B J, CHIU Y C, et al. Avoiding non-independence in fMRI data analysis: leave one subject out[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(2): 572-576. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.092.
- [25] THARA D K, PREMASUDHA B G, XIONG F. Auto-detection of epileptic seizure events using deep neural network with different feature scaling techniques[J]. *Pattern Recognit Lett*, 2019, 128: 544-550. DOI: 10.1016/j.patrec.2019.10.029.
- [26] TAN F, FU X, ZHANG Y, et al. A genetic algorithm-based method for feature subset selection[J]. *Soft Comput*, 2008, 12(2): 111-120. DOI: 10.1007/s00500-007-0193-8.
- [27] KEPRATE A, CHANDIMA RATNAYAKE R M. Using gradient boosting regressor to predict stress intensity factor of a crack propagating in small bore piping[C]//2017 IEEE International Conference on Industrial Engineering and Engineering Management (IEEM). Singapore. IEEE, 2017: 1331-1336. DOI: 10.1109/IEEM.2017.8290109.
- [28] KATO E R R, DE AGUIAR ARANHA G D, TSUNAKI R H. A new approach to solve the flexible job shop problem based on a hybrid particle swarm optimization and random-restart hill climbing[J]. *Comput Ind Eng*, 2018, 125: 178-189. DOI: 10.1016/j.cie.2018.08.022.
- [29] ZHOU Z H, FENG J. Deep forest[J]. *Natl Sci Rev*, 2019, 6(1): 74-86. DOI: 10.1093/nsr/nwy108.
- [30] OSTROUMOVA L, GUSEV G, VOROBEEV A, et al. CatBoost: unbiased boosting with categorical features [C]//Neural Information Processing Systems. USA, 2017: 6638-6648.
- [31] ARIK S Ö, PFISTER T. TabNet: attentive interpretable tabular learning[J]. *Proc AAAI Conf Artif Intell*, 2021, 35(8): 6679-6687. DOI: 10.1609/aaai.v35i8.16826.
- [32] CHOWDHURY M N H, BIN IBNE REAZ M, ALI S H M, et al. Deep learning for early detection of chronic kidney disease stages in diabetes patients: a TabNet approach[J]. *Artif Intell Med*, 2025, 166: 103153. DOI: 10.1016/j.artmed.2025.103153.
- [33] STAATZ C E, TETT S E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(10): 623-653. DOI: 10.2165/00003088-200443100-00001.
- [34] SIKMA M A, HUNAUULT C C, VAN MAARSEVEEN E M, et al. High variability of whole-blood tacrolimus pharmacokinetics early after thoracic organ transplantation[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(1): 123-134. DOI: 10.1007/s13318-019-00591-7.
- [35] ZHAO Y, SONG M, GUAN D, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(1): 178-181. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.01.077.
- [36] SHI B, LIU Y, LIU D, et al. Genotype-guided model significantly improves accuracy of tacrolimus initial dosing after liver transplantation[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 55: 101752. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101752.
- [37] TORNATORE K M, MEANEY C J, ATTWOOD K, et al. Race and sex associations with tacrolimus pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(2): 94-105. DOI: 10.1002/phar.2656.
- [38] ROBERT V, MANOS-SAMPOL E, MANSON T, et al. Tacrolimus exposure in obese patients: and a case-control study in kidney transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(2): 229-237. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000820.
- [39] LI J, CHEN S, QIN X, et al. Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera Extract) is a promising tacrolimus-sparing agent for renal transplant recipients who are CYP3A5 expressers: a two-phase prospective study[J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45(11): 1114-1119. DOI: 10.1124/dmd.117.076737.
- [40] KURBALIJA V, RADOVANOVIĆ M, IVANOVIĆ M, et al. Time-series analysis in the medical domain: a study of tacrolimus administration and influence on kidney graft function[J]. *Comput Biol Med*, 2014, 50: 19-31. DOI: 10.1016/j.compbimed.2014.04.007.
- [41] HAZENBROEK M, PENGEL L H M, SASSEN S D T, et al. Removing the physician from the equation: patient-controlled, home-based therapeutic drug self-monitoring of tacrolimus[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2025, 91(6): 1560-1568. DOI: 10.1111/bcp.16121.
- [42] 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. DOI: 10.1016/j.healun.2024.10.026.

(收稿日期: 2025-08-19)

(本文编辑: 谢诗韵 吴秋玲)