肾病综合征患者他克莫司血药浓度监测及MLP预测模型建立Δ

严晓鹭[1,2*]，欧阳华[1,2,3#]，朱隆昇[4]，郑灵招[2]，林小青[2]，林小凤[3]，李宏愿[3]（1.福建医科大学药学院，福州 350122；2.厦门大学附属中山医院药学部，福建 厦门 361004；3.厦门市药学会，福建 厦门 361004；4.西交利物浦大学智能工程学院，江苏 苏州 215006）

中图分类号 R969 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）05-0584-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.13

摘 要 目的 考察肾病综合征（NS）患者使用他克莫司后的血药浓度监测情况，同时建立他克莫司血药浓度预测模型。**方法** 收集厦门大学附属中山医院2020年1月1日至2023年8月31日166例NS患者使用他克莫司的血药浓度监测数据（共计509次），并对其疗效、药物不良反应（ADR）与血药浓度的相关性进行分析。利用其中109例含有基因信息的NS患者的302次血药浓度监测数据建立多层感知机（MLP）预测模型，并对其进行验证。**结果** 在疗效方面，未缓解组患者的中位血药浓度为2.20 ng/mL，显著低于部分缓解组的4.00 ng/mL（$P<0.001$）和完全缓解组的3.60 ng/mL（$P=0.002$）。在ADR方面，发生ADR组患者的中位血药浓度为5.01 ng/mL，显著高于未发生ADR组的3.37 ng/mL（$P=0.001$），且经受试者工作特征曲线亚组分析后可知，他克莫司血药浓度≥6.65 ng/mL时，患者更易发生血肌酐升高[曲线下面积（AUC）为0.764，$P<0.001$]；他克莫司血药浓度≥6.55 ng/mL时，患者更易发生血糖升高（AUC=0.615，$P=0.005$）。所建立的MLP预测模型的损失函数值为0.9，预测值与实测值的平均误差绝对值为0.279 5 ng/mL，验证散点图的决定系数为0.984，说明模型取得了良好的预测效果。**结论** 他克莫司血药浓度对NS患者的疗效和ADR均有影响。利用MLP模型进行血药浓度预测的准确率高，预测值与实测值之间误差小，该模型可作为临床个体化用药方案中的重要工具。

关键词 他克莫司；肾病综合征；血药浓度监测；多层感知机；预测模型；个体化用药

Blood concentration monitoring of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome and establishment of MLP prediction model

YAN Xiaolu[1,2], OUYANG Hua[1,2,3], ZHU Longsheng[4], ZHENG Lingzhao[2], LIN Xiaoqing[2], LIN Xiaofeng[3], LI Hongyuan[3] (1. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Xiamen 361004, China; 3. Xiamen Pharmaceutical Association, Fujian Xiamen 361004, China; 4. School of Advanced Technology, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the monitoring of tacrolimus blood concentration in patients with nephrotic syndrome (NS), and to establish a prediction model for tacrolimus blood concentration. **METHODS** Data from 509 concentration monitoring sessions of 166 NS patients using tacrolimus were collected from January 1, 2020 to August 31, 2023 in Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University. The relationship of efficacy and adverse drug reaction (ADR) with blood concentration was analyzed. A multilayer perceptron (MLP) prediction model was established by using the blood concentration monitoring data of 302 times from 109 NS patients with genetic information, and then verified. **RESULTS** In terms of efficacy, the median blood concentration of tacrolimus in the non-remission group was 2.20 ng/mL, which was significantly lower than that in the partial remission group (4.00 ng/mL, $P<0.001$) and the complete remission group (3.60 ng/mL, $P=0.002$). In terms of ADR, the median blood concentration of tacrolimus in the ADR group was 5.01 ng/mL, which was significantly higher than that in the non-ADR group (3.37 ng/mL) ($P=0.001$). According to the subgroup analysis of the receiver operating characteristic curve, when the blood concentration of tacrolimus was ≥6.65

Δ**基金项目** 厦门市科协重点调研课题（No.2022009）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：1099452717@qq.com

＃**通信作者** 主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：oyh820@126.com

ng/mL, patients were more likely to develop elevated blood creatinine [area under the curve (AUC) was 0.764, $P<0.001$); when the blood concentration of tacrolimus was ≥6.55 ng/mL, patients were more likely to develop blood glucose (AUC=0.615, $P=0.005$). The established MLP prediction model has a loss function of 0.9, with an average absolute error of 0.279 5 ng/mL between the predicted and measured values. The determination coefficient of the validation scatter plot was 0.984, indicating an excellent predictive performance of the model. **CONCLUSION** Tacrolimus blood concentration has an impact on both efficacy and ADR in NS patients. The use of the MLP model for predicting blood concentration exhibits high accuracy with minimal error between predicted and measured values. The model can be used as an important tool in clinical individualized medication regimens.

KEYWORDS tacrolimus; nephrotic syndrome; blood concentration monitoring; multilayer perceptron; prediction model; individualized medication

他克莫司作为一种钙调磷酸酶抑制剂，是目前改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）实践指南对激素依赖或激素抵抗型肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）患者的推荐用药[1]，但该药的个体化差异大、吸收率低、治疗窗窄且易受多重因素影响[2]。有研究表明，他克莫司的血药浓度是影响患者疗效的关键因素：浓度过低，临床治疗效果不佳；浓度过高，药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）的发生风险增加[3-4]。因此，在用药过程中对患者进行他克莫司治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）尤为重要。目前，临床TDM还存在一些不足，例如监测过程属于有创操作、部分基层医院缺乏监测设备等，导致个体化精准治疗难以实施。鉴于此，若能借助良好的预测模型对他克莫司血药浓度进行预测，可为该药的临床应用提供可靠、便捷的用药依据和支持。

近年来，随着人工智能领域的不断发展，使用机器学习模型和方法进行血药浓度模拟和预测成为推进个体化用药发展和调整的新途径，包括多层感知机（multilayer perceptron，MLP）、支持向量机、随机森林、决策树等。其中MLP作为一种前馈神经网络模型，具有超强的自适应能力，能利用激活函数增加模型的非线性拟合，灵活调整网络结构，从而适应目标任务。相比其他机器学习模型，MLP相对简便、快捷且适合预测数值变量，在处理复杂高维数据时精度高，能更好地实现预测结果的最优解[5]。目前该技术已在医疗领域的肿瘤识别[6]、风险预判[7]等方面广泛运用。基于此，本研究收集了166例NS患者的他克莫司血药浓度监测数据，并对该药疗效、ADR与血药浓度的相关性进行了分析，同时将MLP模型运用于NS患者的他克莫司血药浓度预测，旨在为NS患者的个体化药物治疗提供有力的工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年1月1日至2023年8月31日就诊于厦门大学附属中山医院、规律服用他克莫司且同时进行血药浓度监测的166例NS患者的509次数据信息。信息包括：他克莫司血药浓度、*CYP3A5*3*基因型、用药剂量、一般资料、肝肾功能、血糖血脂情况、合并用药情况等。本研究经厦门大学附属中山医院医学伦理委员会科研分委会审查批准通过[批件号：xmzsyyky伦审第（2022-182）]。

本研究的纳入标准为：（1）符合《肾病综合征循证临床实践指南摘要》NS诊断标准[8]的门诊或住院患者；（2）年龄为18～85岁；（3）使用他克莫司治疗1周以上，并已进行血药浓度监测且血药浓度在稳态范围内。

本研究的排除标准为：（1）信息缺失或记录不完整者；（2）未规律服药者；（3）发生严重ADR而停药者；（4）血药浓度监测过程中存在不规范行为者；（5）伴有恶性肿瘤或人类免疫缺陷病毒感染者；（6）严重肝功能不全（即天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶超过正常值上限的2倍，或胆红素超过正常值上限的2倍）者；（7）妊娠期和哺乳期妇女。

1.2 血药浓度检测方法

入组患者均在他克莫司血药浓度达到稳态后（连续给药≥5次），于检测当天服药前0.5 h采集全血样本，采用酶放大免疫测定法（西门子Viva-E浓度检测仪），按试剂盒说明书操作进行标准曲线定标和他克莫司血药浓度检测。

1.3 临床观测指标

1.3.1 疗效

收集纳入患者的临床体征、总蛋白（total protein，TP）、白蛋白（albumin，ALB）和尿蛋白/肌酐比（urine protein to creatinine ratio，UPCR）等信息并进行分析。根

据《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》的标准，把临床疗效分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）和未缓解（non-remission，NR）[9]，具体为：（1）CR——24 h尿蛋白定量＜0.3 g或UPCR＜300 mg/g，肾功能正常，ALB＞35 g/L，尿蛋白定性为阴性。（2）PR——24 h尿蛋白定量为0.3～3.5 g或UPCR为300～3 500 mg/g，或24 h尿蛋白定量比基线水平下降50%且肾功能稳定（血肌酐较基线水平上升＜20%）。（3）NR——24 h尿蛋白定量＞3.5 g且下降幅度小于基线水平的50%。

1.3.2　ADR

本研究主要收集具有客观指标定量的ADR类型，如药源性血肌酐升高、血糖升高、高脂血症、肝功能异常、高尿酸血症等。ADR根据国家药品不良反应中心的关联性评价标准进行筛选，将ADR与药品的关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”的视作与药品可能有关，以此评价与他克莫司相关的ADR。

1.4　数据收集和统计学方法

收集NS患者在进行他克莫司血药浓度监测过程中的疗效和ADR的相关信息，经Excel软件整理后，采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。计数资料以例数表示，组间比较采用χ^2检验；符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；不符合正态分布的计量资料以M（IQR）表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；两组以上计量资料的比较，采用单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验。采用二元Logistic回归进行影响因素分析，通过受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线计算曲线下面积并预测临界值。检验水准$\alpha=0.05$。

1.5　MLP模型的建立

1.5.1　MLP模型的基本原理

MLP是一种较复杂且高效的神经网络架构，具有多个隐藏层，这些隐藏层的存在使得MLP能够学习更加复杂的非线性关系，从而提高模型的表达能力和预测准确性。其输入层（inputs）和输出层（outputs）之间的每个连接都被赋予了权重，而模型可根据不断训练的过程，最优化其权重，并在优化过程中使用反向传播算法高效调整权重数值，将损失函数（loss function）快速、渐进地收敛到期望值，同时利用梯度下降算法使预测值和实测值之间的误差不断减少，直至最小值[5]。

1.5.2　MLP模型特征的收集与数据前处理

本研究在咨询专家和查阅国内外关于他克莫司血药浓度的相关文献后[10－11]，共引入16个特征参数进行模型构建，其中对分类变量给予赋值前处理，数值变量采用Python语言进行归一化处理。由于166例患者中有57例并未完善基因信息，而基因信息又是影响他克莫司血药浓度的重要因素，缺失该信息将使模型的预测准确性下降，因此，本研究仅将余下的109例含有基因信息的NS患者的302次血药浓度监测信息纳入模型中，并将其随机分为270例训练集和32例验证集，其中训练集用于训练和建立MLP模型，验证集用于检验模型效能。

1.5.3　MLP模型的建立过程

在Python语言中导入PyTorch网络框架，以均方误差（mean square error，MSE）为loss function，载入270例训练集患者信息。设置4层网络结构，其中inputs为16个特征参数，隐藏层为2层（其中第1层节点调试为50，第2层节点调试为30），outputs为血药浓度预测值。在超参数调优方面，选择线性整流函数（rectified linear unit，ReLU）为激活函数，以自适应矩估计（adaptive moment estimation，Adam）为优化器，经反向传播算法进行梯度优化，并利用五折交叉验证进行评估。初始学习时，先将学习率调整为0.01进行100轮训练，而后为避免损失函数波动，再将学习率调整为0.001进行50轮训练，通过不断调试使模型在训练集中充分学习，直至训练过程中10个连续步骤误差没有减小则终止训练，完成模型建立过程。模型建立完成后可保存为pth格式，运用时只需将待预测患者的数据输入模型中，模型会自动收敛和非线性拟合生成预测结果。具体流程如图1所示。

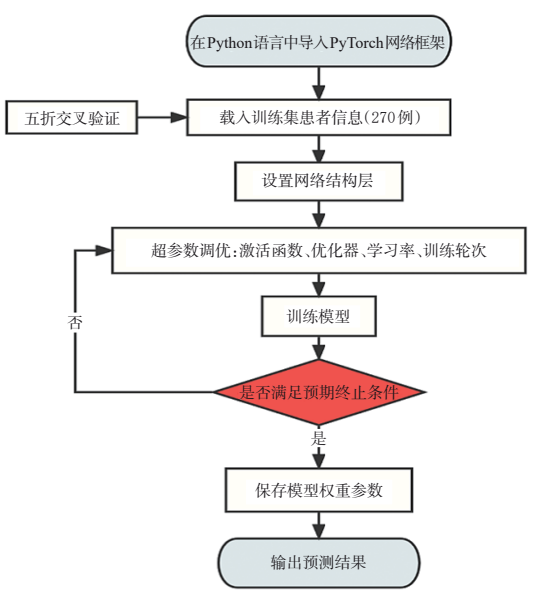


图1　MLP模型建立的流程图

1.5.4　MLP模型的验证过程

将32例验证集数据输入已建好的MLP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

散点图相关性检验和Bland-Altman一致性检验，并分别统计误差小于1、0.5、0.25 ng/mL的样本。

2 结果

2.1 患者的一般情况

本研究共纳入166例使用他克莫司的NS患者，其中男性87例、女性79例，年龄为（47.80±15.44）岁，身高为（166.03±7.90）cm，体重为（66.40±11.89）kg。患者的给药剂量为（2.04±0.73）mg/d，每例患者平均监测血药浓度3.07次。

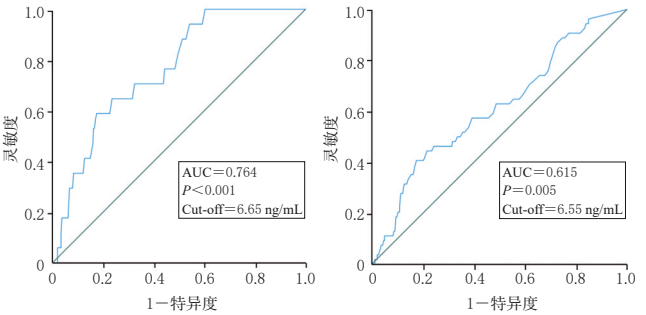
2.2 血药浓度监测结果分析

2.2.1 血药浓度与疗效之间的相关性

NR组、PR组、CR组患者的他克莫司血药浓度中位值分别为2.20、4.00、3.60 ng/mL，3组之间比较，差异有统计学意义（$H=35.73$，$P<0.001$）。进一步成对比较结果显示，NR组患者的血药浓度显著低于PR组（$P<0.001$）和CR组（$P=0.002$），而PR组和CR组患者的血药浓度差异无统计学意义（$P=0.234$），表明他克莫司血药浓度与NS患者的疗效具有明显相关性，过低的血药浓度会降低他克莫司的疗效。

2.2.2 血药浓度与ADR之间的相关性

本研究发现，发生ADR患者的他克莫司血药浓度显著高于未发生ADR的患者（血药浓度中位值：5.01 ng/mL vs. 3.37 ng/mL；$Z=-3.262$，$P=0.001$）。将各ADR与他克莫司血药浓度进行二元Logistic回归分析后发现，血药浓度过高是导致NS患者血肌酐升高（$P=0.001$）、血糖升高（$P=0.014$）的危险因素，而对肝功能异常、高脂血症、碱性磷酸酶升高和高尿酸血症则并未发现显著影响。进一步的ROC曲线结果显示，当他克莫司血药浓度≥6.65 ng/mL时（灵敏度为0.588，特异度为0.827），患者更易发生血肌酐升高[曲线下面积（area under the curve，AUC）=0.764，$P<0.001$]；当血药浓度≥6.55 ng/mL（灵敏度为0.407，特异度为0.825）时，患者更易发生血糖升高（AUC=0.615，$P=0.005$），如图2所示。



A. 血肌酐升高与血药浓度相关性　　B. 血糖升高与血药浓度相关性

图2 血肌酐、血糖升高与他克莫司血药浓度相关性的ROC曲线

表1 MLP模型的训练集和验证集特征参数比较[($\bar{x}\pm s$)/M(IQR)]

特征参数	训练集(n=270)	验证集(n=32)
体重/kg	65.30±12.00	64.87±11.29
身高/cm	164.64±7.67	163.31±7.24
他克莫司日剂量/mg	2.29±0.88	2.12±0.97
血红蛋白/(g/L)	137.47±18.98	130.93±13.72
血小板/(10^9 L^{-1})	259.61±69.38	260.65±78.92
白细胞/(10^9 L^{-1})	10.93±3.78	11.52±3.80
平均红细胞体积/(fL)	91.39(10.36)	91.53(7.16)
TP/(g/L)	60.85±8.23	57.81±9.80
ALB/(g/L)	34.85±6.49	33.04±7.58
尿素/(mmol/L)	7.52(5.03)	6.91(4.66)
血肌酐/(μmol/L)	73.90(37.70)	71.30(30.30)
高密度脂蛋白/(μmol/L)	1.83(0.83)	1.87(0.54)
低密度脂蛋白/(μmol/L)	3.84±1.30	3.93±1.37
甘油三酯/(mmol/L)	2.14(1.10)	1.85(0.86)
联用五酯胶囊(是/否)/例	52/218	5/27
*CYP3A5*3*/(AA/AG/GG)/例	34/111/125	4/13/15

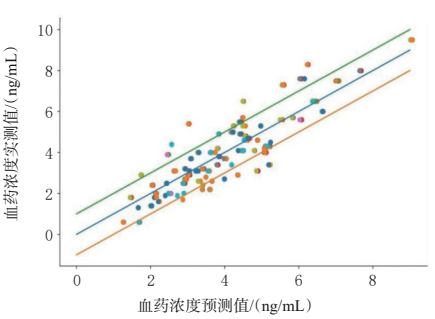
2.3 MLP模型的建立及验证结果

2.3.1 训练集和验证集的特征参数

对270例训练集和32例验证集的16个特征参数进行比较，发现两组特征参数的差异无统计学意义（$P>0.05$），如表1所示。

2.3.2 所建MLP模型的预测结果分析

本研究的MLP模型经训练后，最终的loss function值下降为0.9。训练集在经五折交叉验证随机挑选不同的数据进行多批次训练后，所预测的他克莫司血药浓度和实测血药浓度的误差大多数能控制在1 ng/mL左右（图3），表明所建MLP模型预测结果精确、稳定性良好。



注：绿线和橙线分别为预测误差－1 ng/mL和1 ng/mL的指示线。

图3 训练集经多批次训练后的结果散点图

2.3.3 所建MLP模型的验证结果分析

用32例验证集样本对建立好的MLP模型进行准确度和精密度评估，可得出MLP模型预测值与实测值的平均误差绝对值为0.279 5 ng/mL，误差具体情况为：30个（93.75%）样本误差小于1 ng/mL，28个（87.50%）样本误差小于0.5 ng/mL，20个（62.50%）样本误差小于0.25 ng/mL，表明所建MLP模型达到了优异的验证效果。MLP模型验证结果如图4所示。

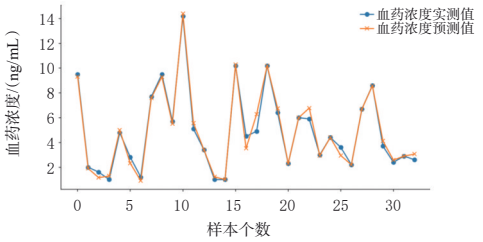


图4　MLP模型验证结果

对他克莫司血药浓度预测值与实测值绘制决定系数(R^2)散点图(图5),可见散点在趋势线周围分布密集,R^2=0.984,表明实测值与MLP模型的预测值之间相关性良好。同时,经Bland-Altman一致性检验后,发现预测值与实测值的95%一致性界限(95% limits of agreement,95%LoA)为(−0.881 1,0.804 5) ng/mL,验证集中有29个散点(90.63%)位于95%LoA之间(图6),说明MLP模型的预测值与实测值结果相近,未出现过拟合现象,可达到预期效果。

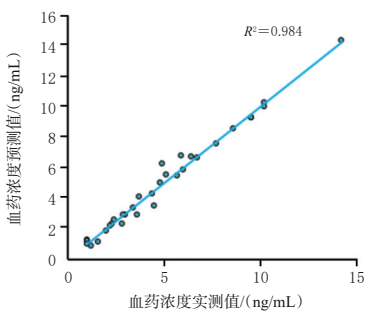


图5　MLP模型预测值与实测值的R^2散点图

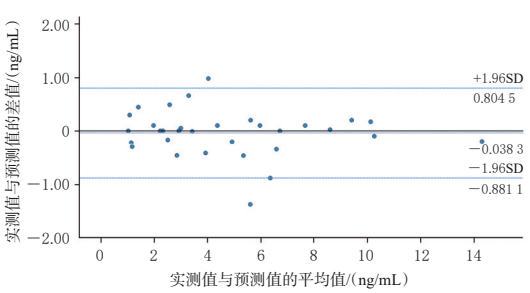


图6　MLP模型预测值与实测值的Bland-Altman图

3　讨论

目前,他克莫司血药浓度对NS患者临床疗效和ADR的影响已得到广泛证实。大量研究显示,其血药浓度需控制在一个合理的区间内,才能保证临床疗效,同时避免ADR[3−4]。本研究对166例口服他克莫司的NS患者进行评估后,发现NR组患者的他克莫司血药浓度显著低于PR组和CR组,同时ADR发生组患者的他克莫司血药浓度显著高于ADR未发生组。已有研究证实,较高他克莫司血药浓度会导致肾毒性[12]、高血糖[13]等ADR的发生率明显上升,与本研究结果一致。同时,本研究还利用ROC曲线摸索出NS患者发生血肌酐升高(≥6.65 ng/mL)和血糖升高(≥6.55 ng/mL)的临界血药浓度范围,提示若他克莫司血药浓度高于该临界值,则容易增加ADR的发生风险。因此,若能及时利用模型进行预测和用药调整,不仅可增加他克莫司的用药安全性和有效性,还能间接避免低效和ADR所带来的隐藏费用支出,缓解医保支出压力和患者经济负担。

本研究运用MLP机器学习模型对NS成人患者他克莫司血药浓度进行预测,在考虑*CYP3A5*3*基因多态性的基础上,最终使验证组中93.75%的样本预测误差均小于1 ng/mL,取得了良好的效果。与常规他克莫司预测模型相比,MLP模型的误差明显小于群体药动学和多元线性回归的2～3 ng/mL范围[3,14],且更加快捷方便,这与该模型在预测时能以任意精度逼近任意复杂度的连续函数密不可分,且经反向传播算法优化,可进一步掌握他克莫司血药浓度的内在规律。与其他利用机器学习预测他克莫司的研究相比,其他学者大多针对儿童患者进行探讨和分析[15−16],仅有1篇成人NS合并膜性肾病的研究采用多种模型进行他克莫司血药浓度预测,其结果显示准确率最高的模型为XGBoost;但该研究并未将XGBoost与MLP模型进行分析和比较,且在纳入特征参数时忽略了基因情况,模型准确率为0.733 3,有待进一步优化[17]。本研究的MLP模型完善了Yuan等[17]建模时遗传数据稀缺的问题,并对模型结构和超参数不断调优,使验证集中预测值与实测值之间的R^2为0.984,实现了较为精准的预测效果。这从侧面说明了基因情况对他克莫司血药浓度的影响,且与他克莫司个体化治疗共识观点一致[18],提示建立模型时可考虑将遗传信息纳入研究范围,以获得更佳的预测效果。

作为真实世界研究,本研究也有一些局限性。如本研究为单中心研究,纳入的样本量有限且主要为华南地区汉族患者,特征参数选取时并未考虑食物、具体采血时间点等可能影响他克莫司血药浓度的因素,因而下一步可推广进行多中心研究,并考虑不同种族、不同地区的病例样本,以提高模型的预测能力和适应范围。同时,随着大数据和人工智能的快速推进,还应考虑将更多新兴和优异的模型运用于NS患者的他克莫司血药浓度监测,并进行分析和比较,从而不断助力和发展个体化用药,改善患者的预后和转归,使药物的疗效得到最大化发挥。

参考文献

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J].

Kidney Int，2021，100(4S)：S1-S276.

[2] 李馥伶，林美钦，宋洪涛，等. 影响他克莫司体内药动学参数、临床疗效的因素[J]. 中国药房，2016，27(2)：279-282.
LI F L，LIN M Q，SONG H T，et al. Factors affecting pharmacokinetic parameters and clinical efficacy of tacrolimus *in vivo*[J]. China Pharm，2016，27(2)：279-282.

[3] ZHENG P，YU Z，LI L R，et al. Predicting blood concentration of tacrolimus in patients with autoimmune diseases using machine learning techniques based on real-world evidence[J]. Front Pharmacol，2021，12：727245.

[4] CHEN H X，CHENG Q，LI F，et al. Efficacy and safety of tacrolimus and low-dose prednisone in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. World J Pediatr，2020，16(2)：159-167.

[5] POPESCU M C，BALAS V E，PERESCU-POPESCU L，et al. Multilayer perceptron and neural networks[J]. WSEAS Trans Circuits Syst，2009，8(7)：579-588.

[6] LIANG T，SHEN J H，ZHANG S M，et al. Using ultrasound-based multilayer perceptron to differentiate early breast mucinous cancer and its subtypes from fibroadenoma[J]. Front Oncol，2021，11：724656.

[7] AKTER S，DAS D，HAQUE R U，et al. AD-CovNet：an exploratory analysis using a hybrid deep learning model to handle data imbalance，predict fatality，and risk factors in Alzheimer's patients with COVID-19[J]. Comput Biol Med，2022，146：105657.

[8] WADA T，ISHIMOTO T，NAKAYA I，et al. A digest of the evidence-based clinical practice guideline for nephrotic syndrome 2020[J]. Clin Exp Nephrol，2021，25(12)：1277-1285.

[9] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志，2014，30(6)：467-474.
Expert Group on Immunosuppressive Therapy for Adult Nephrotic Syndrome in China. Expert consensus on immunosuppressive therapy for adult nephrotic syndrome in China[J]. Chin J Nephrol，2014，30(6)：467-474.

[10] LI M，XU M，LIU W，et al. Effect of CYP3A4，CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on the clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome[J]. BMC Pharmacol Toxicol，2018，19(1)：14.

[11] LIAO M H，WANG M L，ZHU X，et al. Tacrolimus population pharmacokinetic model in adult Chinese patients with nephrotic syndrome and dosing regimen identification using Monte Carlo simulations[J]. Ther Drug Monit，2022，44(5)：615-624.

[12] THÖLKING G，SCHÜTTE-NÜTGEN K，SCHMITZ J，et al. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity[J]. J Clin Med，2019，8(10)：1586.

[13] SONG J L，LI M，YAN L N，et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation[J]. Int J Surg，2018，51：17-23.

[14] 凌静，蒋艳，邹素兰，等. 肾病综合征患者他克莫司的群体药动学研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(24)：3019-3024.
LING J，JIANG Y，ZOU S L，et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome [J]. China Ind Econ，2020，37(24)：3019-3024.

[15] 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.

[16] MO X L，CHEN X J，ZENG H S，et al. Tacrolimus in the treatment of childhood nephrotic syndrome：machine learning detects novel biomarkers and predicts efficacy[J]. Pharmacotherapy，2023，43(1)：43-52.

[17] 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.

[18] 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.

（收稿日期：2023-08-03　修回日期：2024-02-17）
（编辑：胡晓霖）