网络出版时间:2025-02-06 14:29:29 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250206.1140.022

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

蒋 卉¹,唐 亮²,汪 鑫²,姜 凡¹,王德光³,蓝晓锋¹,解 翔¹ (安徽医科大学第二附属医院¹ 超声医学科、² 泌尿外科、³ 肾脏内科,合肥 230601)

摘要 目的 利用机器学习(ML)算法建立他克莫司剂量/体质量调整谷浓度(TAC CO/D)预测模型。方法 收集来自72 例 接受同种异体肾脏移植手术患者的264 份 TAC 血药浓度监测数据。分析人口统计学资料、临床特征、联合用药及超声特征参数对TAC CO/D 的影响。选择在TAC CO/D 的单因素分析中P<0.05 的特征纳入随机森林(RF)算法进行重要性分析,筛选重要特征,并利用偏依赖图对重要特征进行解释。使用 RF、支持向量回归(SVR)、极端梯度提升(XGBoost)、决策树(DT)和人工 神经网络(ANN)5 种 ML 算法建立 TAC CO/D 预测模型,并对性能最佳的 RF 模型进行超参数调优。结果 保留了重要性评分>5 的 10 个特征变量并纳入 ML 模型,分别是:谷氨酰胺转氨酶、红细胞计数、尿素氮、体质量、血肌酐、肾段动脉阻力指数、肾主动脉阻力指数、血细胞比容、肾盂杨氏模量值和移植术后时间。偏依赖图显示筛选出的 10 个重要变量均与 TAC CO/D 呈 正相关。调优后的 RF 模型性能优于其他模型,其 R² 为0.81, RMSE 为 43.93, MAE 为 29.97。结论 ML 模型预测 TAC CO/D 的表现良好,创新性地利用偏依赖图对特征进行了解释。调优后的 RF 模型性能最佳,为肾移植患者 TAC 个体化调整用药提供了新的手段。

关键词 异体肾脏移植;他克莫司;多普勒超声;偏依赖图;机器学习;个体化药物治疗

中图分类号 R 617.5

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2025)02 - 0344 - 07 doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2025.02.023

他克莫司(tacrolimus, TAC)是一种钙调神经蛋 白抑制剂,目前已作为肾脏移植术后免疫抑制的一 线用药。研究^[1]发现,TAC 血药浓度过低,无法起 到有效的抗排斥反应,而血药浓度过高则会因为免 疫抑制过强而引起各种毒副作用。如果在移植术后 早期阶段达到 TAC 的目标血药浓度,移植物的存活 率更高,患者的预后更好^[2]。因此,如何在移植术 后利用较短的时间使 TAC 达到稳定的目标浓度是 需要攻克的一大难题。基于 TAC 血药浓度影响因 素(年龄、性别、体质量、红细胞计数、血细胞比容和 肝肾功能等)开发的机器学习(machine learning, ML)预测模型是 TAC 个体化调整用药的有效手 段^[3-7],然而,现阶段纳入 ML 模型中反映肾功能的 指标仅有生化指标,生化指标具有滞后性且影响因 素较多,在早期阶段反映移植肾功能并不理想。超 声相关特征参数结合生化指标可能会对移植肾功能 进行更有效的评估。该研究首次探讨了超声特征参数预测 TAC 剂量/体质量调整谷浓度(dose/weight-adjusted trough concentration, C0/D)的可行性,并基于临床资料和超声特征参数建立 TAC C0/D 预测模型,为肾移植患者 TAC 个体化调整用药提供了新的手段。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2021 年6月—2024 年1月就 诊于安徽医科大学第二附属医院泌尿外科接受同种 异体肾脏移植手术的受者作为研究对象。纳入标 准:① 年龄≥18岁;② 首次进行肾移植术,供者有 亲属和非亲属;③ 可获取的 TAC 血药浓度监测数 据、临床资料及影像学资料。排除标准:① 术后发 生移植物衰竭或死亡的患者;② 移植肾发生尿路梗 阻;③ 相关资料缺失较多(缺失值≥50%);④ 孕妇 及哺乳期妇女。收集患者的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)数据、年龄、性别、体质 量、体质量指数(body mass index, BMI)、合并用药 情况、血肌酐、尿素氮、尿酸、总胆红素、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、丙氨酸氨基转移 酶、天门冬氨酸氨基转移酶和谷氨酰胺转氨酶等临

²⁰²⁴⁻⁰⁹⁻²⁸ 接收

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(编号:2008085MH244) 作者简介:蒋 卉,女,硕士研究生;

解 翔,男,主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail: sonographer@126.com

床数据,移植肾的杨氏模量值(young's modulus, YM)、剪切波速度(shear wave velocity, SWV)及各 级动脉的阻力指数(resistance Index, RI)等影像学 数据。使用剪切波超声弹性成像(shear wave elasticity, SWE)时,以移植肾中部作为感兴趣区,取样 框垂直于肾被膜。检查时患者平静呼吸下屏住呼 吸,重复测量3次,然后取平均值,见图1。TAC C0/D的计算:使用测定的药谷浓度(concentration, C0)和单位体质量TAC日剂量(dose, D)的比值表 示。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员 会批准(批准号:YX2022-079)。



图 1 移植肾弹性成像图 Fig. 1 YM and SWV of renal cortex, renal medulla and renal pelvis

1.2 免疫治疗方案 所有肾移植受者均接受三联 免疫抑制方案(TAC + 霉酚酸类 + 糖皮质激素)治 疗。在移植后给予 TAC 的初始剂量均为 0.05 ~ 0.25 mg/(kg·d),分为 2 个口服剂量,维持治疗根 据血药浓度调整剂量。

1.3 血药浓度的测定 血样的采集在服药达稳态 后,一般为服用同一剂量 72 h 后,于次日清晨服药 前 30 min 内于上臂静脉抽取静脉血 2 ml,置于乙二 胺四乙酸抗凝管中。采用酶放大免疫法测定 TAC 稳态谷浓度。

1.4 仪器与软件 超声仪器:西门子 ACUSON Sequoia 等彩色多普勒超声诊断仪,5C1 探头,频率1~5 MHz,10L4 探头,频率4~10 MHz;软件:R 4.2.1, IBM SPSS Statistics 27.0.1。

1.5 数据预处理和特征重要性分析 关于缺失数据,采用多重插补法进行处理,同时采用独热编码方式对离散型数据进行处理。所有数据按7:3 随机分为训练集和测试集,其中训练集184 例和测试集80 例。本研究通过单因素分析,去除与 TAC CO/D

无关的变量。若 P < 0.05,则认为该因素与 TAC CO/D 可能存在潜在相关性。利用随机森林(random forest, RF)算法对单因素分析筛选出的变量进行特征重要性评分以进行特征降维,保留重要性得分 >5 的特征作为最优特征子集用于后续建模。为了更好了解每个变量对模型的影响,采用偏依赖图 对特征重要性进行解释。

1.6 模型建立与评估 基于训练集数据,使用5种 ML算法建立预测模型,包括决策树(decision tree, DT)、RF、极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)、支持向量回归(support vector regression, SVR) 和人工神经网络(artificial neural networks, ANN)。其中,DT 根据特征选择进行节点分裂,构建 树状结构用于分类和回归。RF 由多个 DT 组成,通 过对数据集随机抽样构建树,最终结果由多棵树共 同决定。XGBoost 以不断添加 DT 来改进模型,利用 梯度信息确定新树结构。SVR 将数据映射到高维 空间,寻找最优超平面以最小化预测误差。ANN 由 神经元组成,通过调整连接权重,利用激活函数引入 非线性,对输入数据进行处理和预测。利用测试集 数据评估和比较预测模型的可预测性,评估指标包 括决定系数(R-square, R^2)、平均绝对误差(mean absolute error, MAE)、均方根误差(root mean square error, RMSE).

1.7 RF 模型的超参数调优 RF 模型的调参主要 是针对节点分裂所需的最小观测数(min node size) 和特征变量随机选择的数量(mtry)两个超参数进行 调优,设置 min node size 范围为5~10,设置 mtry 范 围为2~10,步长为1。通过5 折交叉验证网格搜索 的方式对 RF 模型进行超参数调优。以调优得到的 超参数训练最后的模型。

1.8 统计学处理 服从正态分布的计量资料用 x ± s 形式表示,不服从正态分布的计量资料用 M(Q1,Q3)表示,计数资料以n(%)表示。连续变 量采用 Spearman 检验,二元变量采用 Mann-Whitney U检验。生化检验指标采用 TAC 血药浓度测定前 3 d 或 4 d 的检查结果,超声指标采用 TAC 血药浓度 测定 7 d 内最近的检查结果。

2 结果

2.1 患者一般特征及 TAC C0/D 单因素分析 基于整个数据集,本研究共纳入剂量数据 264 份(来 自 72 例肾移植受者)。通过单因素分析共获得了 21 个与 TAC C0/D 显著相关的变量(*P* < 0.05),见

表1。为了降低特征维度,简化模型,提高模型的泛 化能力,利用 RF 算法对21 个变量进行了特征重要 性分析,最后保留了10 个重要性评分>5 的特征变 量用于后续建模,包括谷氨酰胺转氨酶、红细胞计 数、尿素氮、体质量、血肌酐、肾段动脉阻力指数、肾 主动脉阻力指数、血细胞比容、肾盂杨氏模量值和移 植术后时间。

表1 研究人群的基线信息及 TAC C0/D 单因素分析结果[$M(Q1,Q3), \bar{x} \pm s, n(\%)$]

Tab. 1 Baseline characteristic of study population and univariate analysis results of TAC C0/D $[M(Q1,Q3), \bar{x} \pm s, n(\%)]$

	T. I. I (204)	r/U	Р
Feature	1 otal cohort(n = 204)	value	value
Continuous variable			
CO/D [(ng/ml)/(mg/kg)]	92.93(60.48,126.25)		
Time after transplantation (day)	9.00(6.00,13.00)	0.160	0.009
Age (year)	44.79 ± 12.02	0.194	0.002
Weight (kg)	61.00(51.00,72.00)	0.418	< 0.001
Body mass index (kg/m ²)	21.55(19.40,24.91)	0.386	< 0.001
Red blood cell count ($\times 10^{12}/L$)	2.98 ± 0.59	0.376	< 0.001
Hemoglobin (g/L)	88.00(81.00,99.00)	0.314	< 0.001
Hematocrit (L/L)	0.27(0.24,0.30)	0.251	< 0.001
Total protein (g/L)	59.86 ± 6.53	0.043	0.489
Albumin (g/L)	37.49 ±4.25	0.068	0.270
Total bilirubin (µmol/L)	11.00(8.53,15.58)	0.119	0.053
Alanine transaminase (U/L)	14.00(9.00,24.00)	0.152	0.014
Aspartate aminotransferase (U/L)	16.00(12.00,20.00)	0.046	0.461
Transglutaminase (U/L)	19.00(14.00,30.00)	0.434	< 0.001
Serum creatinine (µmol/L)	185.00(111.25,442.50)	0.357	< 0.001
Blood urea nitrogen(mmol/L)	17.06(12.65,24.43)	0.381	< 0.001
Uric acid (µmol/L)	363.91 ±114.40	0.128	0.038
Brain natriuretic peptide	174.00(83.00,365.50)	0.050	0.465
Renal aorta resistance index	0.74(0.69,0.80)	0.369	< 0.001
Segmental arteries resistance index	0.70(0.63,0.77)	0.368	< 0.001
Interlobar arteries resistance index	0.65(0.61,0.71)	0.339	< 0.001
Arcuate arteriesresistance index	0.70(0.63,0.76)	0.387	< 0.001
Emedian of renal cortex (kPa)	12.30(8.33,15.50)	-0.105	0.232
Vsmedian of renal cortex (cm/s)	2.02(1.66,2.26)	-0.115	0.192
Emedian of renal medulla (kPa)	7.97(5.80,13.10)	-0.066	0.455
Vsmedian of renal medulla (cm/s)	1.62(1.40,2.15)	-0.019	0.829
Emedian of renal pelvis (kPa)	8.13(5.47,11.40)	0.176	0.044
Vsmedian of renal pelvis (cm/s)	1.64(1.64,1.95)	0.189	0.031
Categorical variable			
Gender	11 4	95.500	< 0.001
Male	179(67.80)		
Female	85(32.20)		
Hypertension	205(77.65) 53	09.000	0.153
Diabetes	79(29.92) 92	65.500	< 0.001
Prednisone	206(78.03) 65	09.500	0.297
Calcium channel blockers	191(72.35) 74	44.500	0.394
Omeprazole	177(67.05) 64	56.000	0.033
Caspofungin	184(69.70) 6 6	30.500	0.201
Mycophenolate mofetil	181(68.56) 74	55.500	0.922

2.2 特征可解释性分析 利用偏依赖图对每个特征进行解释,以了解重要特征对模型预测结果的整体趋势,见图2。总体来看,RF 算法筛选出的10个重要变量均与TAC C0/D 呈正相关。

2.3 模型的建立与优化 将整体数据集划分为训 练集(70%, n=184)和测试集(30%, n=80),两组 间各项指标比较均无统计学意义(P>0.05),见表 2。其中,训练集数据用于构建模型,测试集数据则 用于模型性能验证。基于最优特征子集,使用5种 ML 算法(RF、SVR、XGBoost、DT 和 ANN)的默认参 数建立了5个TAC CO/D 预测模型。并使用训练好 的模型对测试集的数据进行预测。5个预测模型在 训练集和测试集中的表现见表 3。R² 是模型对实际 剂量的拟合程度,R² 越大表明模型拟合效果越好。 RMSE 是预测剂量与实际剂量的均方误差的平方 根,MAE 是预测剂量值与实际剂量之间的绝对差值 之和。RMSE 和 MAE 越小表明误差越小、总体预测 精度越高。可见,5个预测模型中RF模型拟合度最 优、性能最佳,在测试集中其 R² 为 0.79, RMSE 为 48.22, MAE 为 33.37。对 RF 模型的超参数进行调 试,5 折交叉验证网格搜索结果见图 3A。按照最优 规则,设定 RMSE 作为执行指标, RMSE 最小时的超 参数组合作为最优超参数,此时的 min node size 为 5,mtry为2。采用最优超参数组合训练最终模型, 得到了预测性能最佳的 RF 模型, 见图 3B。最终模 型在训练集的 R² 为 0.93, RMSE 为 39.84, MAE 为 20.41,在测试集的 R² 为 0.81, RMSE 为 43.93, MAE 为29.97。

3 讨论

钙调神经蛋白抑制剂作为抗排异药物在移植领 域临床应用已有 30 余年,显著降低了肾移植患者急 性和慢性排异的发生率,提高了移植物的存活率。 TAC 较环孢素在临床应用中的时间较短,但 TAC 的 抗排异效果为环孢素的 10~100 倍,其以更强大的 免疫抑制作用逐渐替代环孢素成为移植患者抗排异 治疗的首选药物。然而 TAC 的治疗窗较窄,如何利 用更少的时间将 TAC 血药浓度维持在目标浓度范 围是目前临床一大难题。传统的 TAC 血药浓度预 测模型是群体药动学中的非线性混合效应模型,但 其所需工作量较大且模型理论主观性较强,在临床 应用中存在局限性。ML 是人工智能的一个分支, 其可通过分析和学习临床资料、影像学资料等大量 数据,发现数据内部的潜在关系,在医学研究领域显

Feature	Training dataset $(n = 184)$	Test dataset $(n = 80)$	P value	
Continuous variable				
CO/D [(ng/ml)/(mg/kg)]	85.53 (57.79,131.65)	85.57(57.56,129.92)	0.877	
Time after transplantation	9.00(5.00,14.00)	9.00(6.25,13.00)	0.789	
Age	44.00(37.00,54.75)	45.00(38.00,53.75)	0.442	
Weight (kg)	60.00(51.00,72.00)	64.00(51.13,72.00)	0.601	
Body mass index (kg/m ²)	21.26(19.40,24.91)	22.43(19.64,24.91)	0.434	
Red blood cell count ($\times 10^{12}/L$)	2.96(2.66,3.35)	2.91(2.57,3.30)	0.536	
Hemoglobin (g/L)	88.00(81.00,99.75)	87.50(79.25,97.75)	0.465	
Hematocrit (L/L)	0.28(0.25,0.30)	0.27(0.24,0.30)	0.538	
Total protein (g/L)	60.40(55.43,65.60)	60.75(56.45,64.88)	0.962	
Albumin (g/L)	37.75(34.85,40.68)	38.95(35.53,40.88)	0.132	
Total bilirubin (µmol/L)	11.10(8.60,15.35)	10.70(8.33,17.00)	0.853	
Alanine transaminase (U/L)	15.00(10.00,26.00)	13.00(9.00,21.00)	0.118	
Aspartate aminotransferase (U/L)	16.00(12.00,21.00)	14.00(12.00,19.75)	0.129	
Transglutaminase (U/L)	19.00(14.00,30.75)	19.00(14.25,29.60)	0.865	
Serum creatinine (µmol/L)	201.50(114.25,460.00)	171.00(110.20,350.50)	0.208	
Blood urea nitrogen (mmol/L)	17.56(12.56,24.90)	16.89(12.77,23.45)	0.762	
Uric acid (µmol/L)	338.50(267.00,410.00)	322.50(250.00,426.75)	0.441	
Brain natriuretic peptide	163.00(82.00,367.00)	194.50(83.25,416.50)	0.605	
Renal aorta resistance index	0.73(0.69,0.80)	0.75(0.71,0.79)	0.426	
Segmental arteries resistance index	0.70(0.63,0.76)	0.70(0.64,0.77)	0.340	
Interlobar arteries resistance index	0.66(0.61,0.72)	0.66(0.61,0.70)	0.720	
Arcuate arteriesresistance index	0.69(0.62,0.76)	0.72(0.64,0.79)	0.093	
Emedian of renal cortex (kPa)	11.63(7.37,15.50)	12.09(8.30,15.50)	0.624	
Emedian of renal cortex (cm/s)	2.03(1.67,2.26)	2.05(1.67,2.34)	0.534	
Emedian of renal medulla (kPa)	7.43(5.20,12.79)	8.17(5.87,11.87)	0.391	
Vsmedian of renal medulla (cm/s)	1.63(1.46,1.98)	1.63(1.39,2.21)	0.627	
Emedian of renal pelvis (kPa)	8.17(5.27,12.05)	8.13(5.72,11.40)	0.769	
Vsmedian of renal pelvis (cm/s)	1.62(1.32,1.95)	1.64(1.40, 1.94)	0.871	
Categorical variable				
Gender			0.828	
Male	124(67.39)	55(68.75)		
Female	60(32.61)	25(31.25)		
Hypertension	143(77.72)	62(77.50)	0.969	
Diabetes	52(28.26)	27(33.75)	0.371	
Prednisone	138(75.00)	68(85.00)	0.071	
Calcium channel blockers	132(71.74)	59(73.75)	0.737	
Omeprazole	125(67.93)	52(65.00)	0.641	
Caspofungin	131(71.20)	53(66.25)	0.422	
Mycophenolate mofetil	132(71.74)	49(61.25)	0.092	

表 2 训练集和测试集中研究人群的基线信息[$M(Q1,Q3), x \pm s, n(\%)$]

Tab.2 Baseline characteristic of study population in the training dataset and test dataset $[M(Q1,Q3), \bar{x} \pm s, n(\%)]$

表3	\mathbb{R}^2 ,	RMSE,	MAI	E在训	练集和	测ì	试集	的结果	ļ
Tab. 3	R^2	, RMSE	and	MAE	results	in	the	trainin	g

dataset and test dataset

Prediction	Training dataset			Test dataset			
model	R^2	RMSE	MAE	R^2	RMSE	MAE	
RF	0.91	36.67	18.81	0.79	48.22	33.37	
SVR	0.88	49.33	21.34	0.71	52.30	37.79	
XGBoost	0.81	53.55	34.16	0.59	58.68	38.37	
DT	0.58	69.78	41.67	0.58	69.78	41.67	
ANN	0.53	68.13	40.12	0.49	90.60	54.31	

示出了巨大潜力。基于 ML 算法建立预测模型辅助

TAC 个体化给药的文献越来越多^[3-5]。在本研究中,开发并比较了 5 种 ML 模型(RF、SVR、XGBoost、 DT 和 ANN)的预测性能,并对性能最好的 RF 模型 进行了超参数调优,调优后的 RF 模型性能最佳,在 测试集中 R^2 为 0.81, RMSE 为 43.93, MAE 为 29.97。

既往研究^[6-7]中,纳入 TAC 血药浓度预测模型 中反映肾功能的指标多为生化指标,如血肌酐、尿素 氮和尿酸,这些指标的水平升高意味着肾功能下降, 因而被视为影响 TAC 血药浓度的因素。然而,由于



Fig. 3 Optimized RF model

A: Hyper-parameter tuning for RF model; B: predictive performance of optimized RF.

生化指标的滞后性,且生化指标的影响因素较多,生 化指标在早期阶段反映肾功能损伤并不敏感。超声 检查无创、经济且无辐射,目前已作为肾脏疾病的首 选影像学检查。彩色多普勒超声通过检测患者肾内 各级血管的血流动力学参数变化,可反映肾内血流 动力学情况,进而评价肾功能^[8]。有研究^[9]显示, RI 较高的患者发生更容易出现移植物功能延迟恢 复,且 RI 在预测肾移植患者的长期预后中也有重要

意义。但也有研究^[10]表明,在肾功能评估中,RI的 价值有限。SWE 是一种新型超声弹性成像技术. SWE 的基础是横波在硬组织与软组织中的传播速 度不同,测量剪切波传播速度并经过计算即可得到 反映组织弹性的 YM, YM 值越大, 表示组织的硬度 越大,目前在临床上已被广泛地用于评估肾功 能^[11]。肾脏排异反应时移植物内的细胞成分和细 胞外基质会发生一系列病理改变,如炎症细胞浸润、 纤维细胞活化和血管结构重塑等,这些改变都会导 致移植物的硬度增加^[12]。Nakao et al^[13]发现,在测 量移植肾 YM 时,将感兴趣区域放置于肾脏中部的 诊断意义最大。Yang et al^[14]发现移植肾药物性损 伤组、急性排斥反应组、慢性移植物肾病组、病毒性 肾病皮质组的肾脏硬度依次升高。彩色多普勒血流 显像能显示移植肾的血流特征,SWE 能客观评估移 植肾的组织硬度。不同模态联合应用可以相互补 充,为肾功能的评估提供更多信息。可见,肾功能相 关生化指标可以结合彩色多普勒及 SWE 对早期肾 功能进行更有效的评估。在生化指标中,除了反映 肾功能的指标,红细胞计数、红细胞比容和反应肝功 能的指标均可能与 TAC 血药浓度相关^[6-7]。在移 植术后,TAC 的血药浓度与红细胞计数和红细胞比 容呈正相关,这可能是因为血液中有很高比例的 TAC 是与红细胞结合的^[15]。此外,本研究中还考虑 了合用药物对 TAC 血药浓度的影响,然而,由于阳 性样本和阴性样本之间的不平衡,可能会在一定程 度上对结果产生影响,这些合用药物对 TAC 血药浓 度的影响可能在将来基于平衡的临床数据进行进一 步的研究。

本研究首次发现超声相关特征与 TAC CO/D 具 有较高的相关性,并可以作为反映肾功能的指标纳 入 TAC CO/D 预测模型。基于人口统计学资料、临 床资料、超声特征和联合用药所建立的 TAC CO/D 预测模型具有较好的预测性能,可以通过预测肾移 植患者 TAC CO/D,进而计算出该患者的每日用药 剂量,以指导 TAC 的个体化给药,且随着输入受试 者数据量的增加,RF 预测模型可以不断地优化参 数,从而达到更好的预测效果,可以为肾移植患者 TAC 个体化调整用药提供新的手段。本研究仍存 在一些局限性:单中心研究,样本量较少,模型的泛 化能力可能较差,后续将进一步进行多中心、大样本 的研究。

参考文献

[1] Naesens M, Kuypers D R, Sarwal M. Calcineurin inhibitor neph-

rotoxicity[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(2): 481 – 508. doi:10.2215/cjn.04800908.

- [2] Kuypers D R, 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 – 47. doi: 10.1016/j. clpt. 2003. 12.009.
- [3] 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. doi:10.1038/srep42192.
- [4] Thishya K, Vattam K K, Naushad S M, 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.
- [5] 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. doi: 10.1016/j. phrs. 2021. 105578.
- [6] 李婷婷,夏 杰,成 刚,等. 基于 SVR 的他克莫司血药浓度的预测模型[J]. 生物医学工程研究, 2009, 28(4): 296 8, 302. doi:10.3969/j.issn.1672 6278.2009.04.015.
- [6] Li T T, Xia J, Cheng G, et al. Tacrolimus blood concentration forecast model based on support vector regression [J]. J Biomed Eng Res, 2009, 28 (4): 296 - 8, 302. doi:10.3969/j.issn. 1672 - 6278.2009.04.015.
- He X, Yang X, Yan X, et al. Individualized dosage of tacrolimus for renal transplantation patients based on pharmacometabonomics
 [J]. Molecules, 2022, 27 (11): 3517. doi:10.3390/molecules27113517.
- [8] 付 优,葛 晨,何 聪,等. 肾阻力指数对术后脓毒症休克 患者发生持续性急性肾损伤的预测价值[J]. 中国超声医学 杂志, 2021, 37 (5): 555 - 9. doi:10.3969/j. issn. 1002 -0101.2021.05.024.
- [8] Fu Y, Ge C, He C, et al. Value of renal resistive index to predict persistent acute kidney inj ury in postoperative patients with septic shock[J]. Chin J Ultrasound Med, 2021, 37(5): 555-9. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2021.05.024.
- [9] Rodrigo E, López-Rasines G, Ruiz J C, et al. Determinants of resistive index shortly after transplantation: independent relationship with delayed graft function [J]. Nephron Clin Pract, 2010, 114 (3): c178 - 86. doi:10.1159/000262300.
- [10] Stock K F, Klein B S, Vo Cong M T, et al. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2010, 46(2/3): 139-48. doi:10.3233/CH-2010-1340.
- [11] 陈 霞,付文学,赵 宸,等. 多普勒超声及剪切波弹性成像 技术评估移植肾 AKI 的应用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2021,56(9):1492 - 5. doi:10.19405/j. cnki. issn1000 -1492.2021.09.027.
- [11] Chen X, Fu W X, Zhao C, et al. Evaluation of acute kidney injury after the kidney transplantation with doppler ultrasonography and

shear wave elastography [J]. Acta Univ Med Anhui, 2021, 56 (9): 1492 - 5. doi:10.19405/j. cnki. issn1000 - 1492.2021. 09.027.

- [12]张 颖,李美和,张维纳,等. 肾移植术后非 HLA 抗体特征 与移植肾病理状态的相关性分析[J/CD]. 实用器官移植电子 杂志,2023,11(5):404-11. doi:10.3969/j.issn.2095-5332.2023.05.004.
- [12] Zhang Y, Li M H, Zhang W N, et al. Analysis of correlation between non-HLA antibody characteristics and pathological status of renal graft [J/CD]. Pract J Organ Transplant Electron Version, 2023, 11 (5): 404 - 11. doi:10.3969/j.issn.2095 - 5332. 2023.05.004.
- [13] Nakao T, Ushigome H, Nakamura T, et al. Evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography (Fibro Scan) [J]. Transplant Proc, 2015, 47 (3): 640 – 3. doi:10.1016/j. transproceed. 2014. 12.034.
- Yang J R, La Q, Ding X M, et al. Using real-time sound touch elastography to monitor changes in transplant kidney elasticity[J]. Clin Radiol, 2020, 75(12): 963. doi:10.1016/j.crad.2020.08.013.
- [15] Zahir H, Mc Caughan G, Gleeson M, et al. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients
 [J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(3): 298 309. doi:10. 1046/j. 1365 2125. 2003. 02008. x.

Individualized prediction model of tacrolimus dose/weight-adjusted trough concentration based on machine learning approach

Jiang Hui¹, Tang Liang², Wang Xin², Jiang Fan¹, Wang Deguang³, Lan Xiaofeng¹, Xie Xiang¹ (¹Dept of Ultrasound, ²Dept of Urology, ³Dept of Nephrology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract *Objective* To utilize machine learning (ML) algorithms to develop accurate and effective prediction models for TAC dose/weight-adjusted trough concentration (CO/D). Methods Data were collected on 264 TAC blood concentration monitoring data from 72 patients undergoing kidney transplantation. The effects of population statistical data, clinical features, combined medication, and ultrasound feature parameters on TAC CO/D were analyzed. Features with a significance level less than 0.05 in the univariate analysis of TAC CO/D were selected for inclusion in the random forest (RF) algorithm to identify significant features. These features were interpreted using partial dependency plots. Five ML algorithms, including RF, support vector regression (SVR), extreme gradient boosting (XGBoost), decision trees (DT) and artificial neural networks (ANN), were employed to establish the TAC CO/D prediction model. Hyper-parameter tuning was performed on the RF model that performed the best. Results Ten characteristic variables with importance scores >5 were retained and included in the ML model: transglutaminase, red blood cell count, blood urea nitrogen, weight, serum creatinine, renal segmental arterial resistance index, renal aortic resistance index, hematocrit, renal pelvic Young's modulus value, and time after transplantation. The partial dependence plots showed that all 10 important variables screened were positively correlated with TAC CO/D. The tuned RF model outperformed the other models with a R^2 of 0.81, a RMSE of 43.93, and a MAE of 29.97. Conclusion The ML models demonstrate good performance in predicting TAC CO/D and provide innovative interpretations using partial dependence plot. The optimized RF model shows optimal performance and offers a novel tool for individualized medication adjustment for TAC in renal transplant patients.

Key words kidney transplantation; tacrolimus; doppler ultrasound; partial dependence plot; machine learning; individualized drug therapy

Fund program Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2008085MH244)

Corresponding author Xie Xiang, E-mail: sonographer@126.com