



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

丁千雪, 尚圣兰, 余梦辰, 余爱荣

Application of machine learning in individualized medication of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome

DING Qianxue, SHANG Shenglan, YU Mengchen, YU Airong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202310007>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肾移植患者用他克莫司替换环孢素A后的疗效及不良反应的回顾性分析

A retrospective analysis of the efficacy and adverse reactions for the renal transplant patients converted from cyclosporine A to tacrolimus

药学实践与服务. 2018, 36(1): 75-79 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.016)

他克莫司阳离子微乳原位凝胶的制备及体外释放研究

Preparation and *in vitro* release of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel

药学实践与服务. 2020, 38(4): 307-311, 317 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.201911075](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.201911075)

来曲唑联合45%高脂饲料诱导生殖内分泌及代谢表型异常的多囊卵巢综合征大鼠模型研究

Effects of letrozole and 45% high-fat diet on induction of rat model of polycystic ovary syndrome with reproductive and metabolic disorder

药学实践与服务. 2019, 37(5): 422-426 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.007)

血府逐瘀胶囊对重度血瘀证患者经皮冠状动脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗的调节作用

Regulating effect of Xuefuzhuyu capsule on clopidogrel resistance in patients with severe blood stasis syndrome after PCI operation

药学实践与服务. 2018, 36(6): 533-535, 546 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.012)

骨通贴膏治疗类风湿关节炎寒湿痹阻型临床疗效研究

A clinical study on Gutong plaster in the treatment for joint pain of rheumatoid arthritis with Cold Dampness Syndrome

药学实践与服务. 2018, 36(4): 338-342 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.011)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

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

丁千雪^{1,2}, 尚圣兰², 余梦辰², 余爱荣² (1. 湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁 437100; 2. 中部战区总医院临床药学科, 湖北 武汉 430061)

[摘要] 他克莫司是治疗肾病综合征的常用药物, 因其治疗窗窄、药动学个体差异大, 临床用药时需进行治疗药物监测。在治疗药物监测过程中, 基于机器学习的他克莫司个体化用药预测模型可从大量临床数据中挖掘用药规律, 辅助临床决策, 实现个体化精准用药。围绕机器学习模型概述、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进展、机器学习预测模型的建模要点及当前预测模型的局限性等方面进行综述, 以为后续研究提供参考。

[关键词] 他克莫司; 肾病综合征; 机器学习

[文章编号] 2097-2024(2024)06-0001-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202310007

Application of machine learning in individualized medication of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome

DING Qianxue^{1,2}, SHANG Shenglan², YU Mengchen², YU Airong² (1. School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Central Theatre Command of PLA, Wuhan 430061, China)

[Abstract] Tacrolimus is a commonly used medication for the treatment of nephrotic syndrome. Due to its narrow therapeutic window and significant pharmacokinetic differences among individuals, therapeutic drug monitoring is required during its clinical use. In the process of therapeutic drug monitoring, machine learning-based personalized dosing prediction models for tacrolimus can excavate medication patterns from a large amount of clinical data, assist in clinical decision-making, and achieve individualized precise medication. Machine learning models, the application progress of machine learning in personalized administration of tacrolimus for patients with nephrotic syndrome, modeling points of machine learning prediction models, and the limitations of current prediction models were reviewed in this paper, which could provide references for future research in this field.

[Key words] tacrolimus; nephrotic syndrome; machine learning

肾病综合征(NS)是一类临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿及高脂血症的肾小球疾病^[1]。2021年全球肾脏病预后指南指出, 他克莫司(TAC)可作为难治性NS患者的一线治疗药物^[2]。但TAC的治疗窗窄、不良反应多、药动学个体差异大, 受体质量、基因、联合用药等多种因素的影响明显^[3,4], 用药时需进行治疗药物监测(TDM)。目前, 我国仅有四成医院具备TDM条件^[5], 由于监测结果滞后且费用昂贵, 传统TDM在临床应用中存在一定的局限性。

机器学习(ML)是指利用数据集构建数学模型

并不断训练优化, 来实现对未知数据的预测或分类^[6]。作为人工智能技术的一大重要分支, 近年来, 越来越多的研究将ML预测模型应用于TDM和个体化用药中。相较于传统TDM, 基于ML的TDM模型不仅精确度高, 还具有高效率、低成本和普及率高等优点, 在个体化用药领域备受瞩目。目前, 使用ML算法预测TAC个体化用药的研究主要集中于器官移植和NS两方面^[7-9], 但其在NS中的研究尚未见综述报道。基于此, 该研究对ML算法在NS患者TAC个体化用药中的应用进行综述, 以为后续研究提供参考。

1 基于ML的TAC个体化用药研究现状

基于ML的TAC预测模型在1999年由Chen^[10]首次提出, 此后ML模型被广泛应用于TAC个体化用药领域。截至2023年8月, 该领域共发表文章38篇(见图1), 其中, 中文文章7篇, 占全部文章

[基金项目] 中国博士后科学基金(2022M713859); 中部战区总医院博士后科研启动基金(20211227KY22)

[作者简介] 丁千雪, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Tel: (027)50772992, Email: 1225878069@qq.com

[通信作者] 余爱荣, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学, Email: yarfwy@163.com

的18.4%。从数量上看,2020年前后该领域成果呈现较大增长,可能与ML的技术突破及政策环境有关。随着AlphaFold在蛋白质折叠领域的突破性

进展^[11],人工智能被逐渐应用于自然科学领域。目前已有超50个国家将人工智能布局为国家发展战略,为ML的医学应用提供了政策保障^[12]。

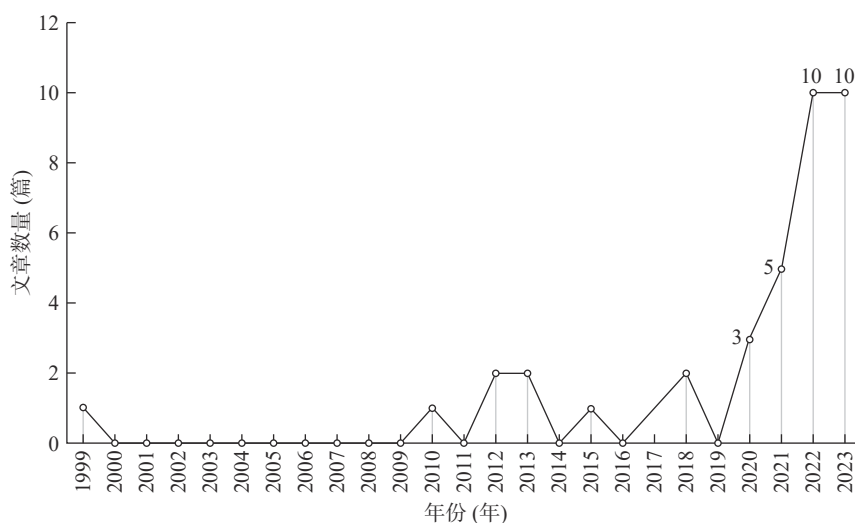


图1 1999—2023年发表的ML领域TAC相关文章数量及趋势图

注:本次统计的检索数据库为中国知网、万方数据库、PubMed、Web of Science,检索词为他克莫司、FK506、人工智能、机器学习、Tacrolimus、Machine Learning、Artificial Intelligence,检索时间为建库至2023年8月,排除重复文献。

2 TAC的ML模型概述

2.1 模型类型及优缺点

ML根据学习方式可分为监督式学习、半监督式学习、非监督式学习及强化学习等^[13]。目前,监督式学习在NS患者TAC个体化用药预测模型中应用最广泛。部分研究在使用监督式学习的同时引入集成学习算法。现将这两类算法的建模方法及优缺点介绍如下。

监督式学习是一种用于寻找输入变量和已知输出变量间函数关系的ML算法。已知的监督式学习算法包括线性回归、逻辑回归、决策树、支持向量机及朴素贝叶斯。虽然该算法常伴有过拟合问题,但因其可解释性强,监督式学习仍然是医学领域应用范围最广的ML算法。集成学习是一种集多模型于一体的ML算法。虽然集成学习的预测结果常因模型复杂而难以解释,但因其可综合多个模型的预测结果且精确度高,近年来在医学领域应用广泛^[14]。

2.2 模型的构建步骤

基于ML的TAC预测模型构建步骤如下:

①资料收集:收集患者的临床数据,包括一般资料、实验室检查及给药信息等;②数据预处理:对临床数据进行格式调优、缺失值填补等操作,将其设置为有可比性的计算机语言,建立数据集^[15];③模型构建:对纳入变量进行特征筛选,根据预测目标和

数据类型选择适宜的ML算法训练模型,并对模型进行参数调优;④性能评估:收集验证数据评估模型的真实预测效果,并使用 R^2 、均方误差、准确度等指标评价模型性能;⑤结果解释及应用:解释模型的预测结果,并将其与临床对接,辅助个体化用药决策。

3 ML在NS患者TAC个体化用药中的应用

3.1 NS患者的TAC药动力学预测

药动力学是研究个体化用药的基础,NS患者的TAC药动力学研究主要集中在血药浓度预测领域。Zheng等^[16]对比了14种基于线性回归和ML算法的TAC血药浓度预测模型,综合评价XG Boost预测模型性能最优。Mo等^[17,18]将遗传因素纳入预测指标,建立了NS患儿的TAC谷浓度预测模型,并首次结合群体药动力学和ML算法预测NS患儿的TAC清除率。除血药浓度外,药动力学还涉及生物利用度、维持剂量等指标,未来研究还需纳入更多药动力学指标。

3.2 NS患者的TAC不良反应监测

监测TAC的不良反应是临床合理用药的重要议题,治疗过程中患者常因不能耐受TAC的不良反应而减量或停药,从而导致治疗失败。目前,ML在TAC不良反应监测中的研究集中在肾毒性和震颤两方面。Mo等^[19]利用229例NS患儿的不良反应数据,基于5种ML算法和遗传因素,预测

TAC肾毒性的发生率。Shao等^[20]采用252例NS患者的震颤相关指标,开发人工神经网络模型,预测TAC的震颤发生率。由于TAC的不良反应多,未来仍需对TAC的不良反应预测模型进行开发。

3.3 NS患者的TAC疗效预测

疗效是评价药物安全性和有效性的基本指标,与患者的生命安全直接相关。TAC的疗效个体差异显著,相同方案治疗不同患者往往疗效各异。因此,早期预测TAC疗效并及时调整治疗方案对NS患者的治疗至关重要。目前,TAC疗效预测领域的研究较少。Mo等^[21]运用两种疗效评价标准建立NS患者TAC疗效预测模型。结果显示,两种疗效评价标准下RF模型的综合性能最优。此外,研究还发现了TAC疗效的新型生物标志物,为后续疗效研究提供依据。在TAC疗效领域,影响NS患者疗效的遗传因素尚不明确,预测NS患者

疗效的ML模型存在较大空缺,未来应对该领域开展进一步研究。

4 TAC预测模型的构建要点

构建性能良好的ML预测模型需要研究样本、预测变量、模型算法、性能评价及模型验证等多因素共同作用。各预测模型的数据特征见表1。

4.1 研究样本与预测变量

样本选择方面,研究人群主要为16岁以下儿童,样本数多在250例以下,给药周期为15d~3个月^[16,18,20]。变量选择方面,各研究选取的预测变量和变量数目差别较大,但变量类别主要集中于人口学特征、给药信息及实验室检查3类。肌酐水平、年龄、身高、TAC日剂量、CTLA4 rs4553808和TRPC6 rs3824934是多数研究者认可的最佳预测变量。

表1 应用ML预测TAC临床应用的数据特征

文献研究	研究目的	样本选择	预测变量	最佳预测变量	模型	模型性能	验证方法
Zheng等 ^[16] (2021)	预测自身免疫性疾病患者TAC的血药浓度	自身免疫性疾病患者 (123人)	52个,包括人口学特征、药物信息、实验室检查及联合用药	身高、TAC日剂量、其他免疫抑制剂、LDL、MCV、MCH、WBC、DBIL、HCT	5种线性模型、9种ML模型	XG Boost模型效果最佳, R ² 0.54, MAE 0.25, MSE 0.11, ACC 74.4%	内部验证: 随机分配, 训练组、测试组比例8:2; 外部验证: 未进行
Mo等 ^[19] (2021)	预测NS患儿TAC肾毒性的发生风险	16岁以下难治性NS患儿 (229人)	291个,包括疾病诊断、病理检查、药物信息及基因分型	SD11B1 rs846910_AG、 MAP2K6 rs17823202_GG、 SCARB2 rs6823680_CC、 TRPC6 rs3824934_GG	XG Boost、 GBDT、ET、RF、 LR	XG Boost模型预测效果最佳, SE 0.750, ACC 77.3%, SP 0.778, AUC 0.789	内部验证: 随机分配, 训练组、测试组比例7:3, 5倍交叉验证; 外部验证: 11例其他中心NS患儿
Shao等 ^[20] (2022)	预测NS患者TAC诱导震颤的发生风险	NS患者, TAC治疗>3个月 (252人)	64个,包括人口学特征及实验室检查	肌酐、D-二聚体、总蛋白、钙离子、血小板分布宽度、钾离子、纤维蛋白原	RFE-NN	RFE-NN模型性能良好, 训练集: AUC 0.973, ACC 93.4%, SE 0.971, SP 0.759; 外部验证: ACC 82.1%, SE 0.838, SP 0.700	内部验证: 随机分配, 训练组、测试组比例7:3, 10倍交叉验证; 外部验证: 71例NS患者证集
Huang等 ^[17] (2022)	结合群体药动学模型预测NS患儿TAC清除率	18岁以下难治性NS患者 (139人)	43个,包括人口学特征、实验室检查、药动学数据及基因分型	年龄、合用五酯胶囊、CYP3A5 *3/*3基因型、CTLA4 rs4553808	XG Boost、RF、Xtra-Trees、GBDT、Ada Boost、Lasso	Lasso模型性能最优, R ² 0.42, MAE 1.51, MSE 3.98	内部验证: 随机分配, 训练组、测试组比例8:2, 5倍交叉验证, 1000次自举验证; 外部验证: 未进行
Yuan等 ^[22] (2022)	预测NS患者TAC的血药浓度	NS患者 (913人)	19个,包括人口学特征、实验室检测、医嘱信息	肌酐、体质量、年龄、身高、TAC剂量、合用匹多莫德、合用百灵、合用黄奎	XG Boost、LR、RF、Ada Boost、GBDT、LGBM	XG Boost模型性能最佳, ACC 73.3%, AUC 0.553, 召回率 0.969, 精确度 0.739	内部验证: 随机分配, 训练组、测试组比例8:2; 外部验证: 115例患者和180次血液检测
Mo等 ^[18] (2022)	预测难治性NS患儿的TAC谷浓度	16岁以下难治性NS患儿 (171人)	326个,包括用药资料、人口学特征、基因分型、实验室检查	年龄、性别、ALB、ACTN4 s3745859等10个单核苷酸多态性	ET、GBDT、RF、XG Boost、Lasso	GBDT算法在全组及CYP3A5非表达组表现最佳, R ² 0.44, MSE 591.03, MAE 20.78; ET算法在CYP3A5表达组表现最佳, R ² 0.38, MSE 1839.45, MAE 31.26	内部验证: 随机分配, 训练组、测试组比例8:2, 5倍交叉验证; 外部验证: 30例NS患儿

(续表 1)

文献研究	研究目的	样本选择	预测变量	最佳预测变量	模型	模型性能	验证方法
Mo等 ^[21] (2023)	预测难治性NS患 儿的TAC疗效	16岁以下难治性 NS患儿 (238人)	289个,包括人口 学特征、实验室检 测、药物信息、临 床表现、单核苷酸 多态性	尿液红细胞数、类 固醇类型、ITGB4 rs2290460等8个单 核苷酸多态性	LR、ET、GBDT、 RF、XG Boost	RF模型在两种疗 效评价标准下均 性能最佳,召回率 0.357~0.914, ACC 72.1%~75.4%, SP 0.500~0.980, AUC 0.803~0.807	内部验证:随机分 配,训练组、测试 组比例7:3,5倍 交叉验证;外部验 证:35例NS患儿

注:LDL:低密度脂蛋白;MCV:平均红细胞体积;MCH:平均红细胞血红蛋白量;WBC:白细胞计数;DBIL:直接胆红素;HCT:红细胞压积;ALB:血清白蛋白;XG Boost:极端梯度提升;GBDT:梯度提升决策树;ET:极端随机树;RF:随机森林;LR:逻辑回归;RFE:递归特征消除;NN:神经网络;Ada Boost:自适应提升;LGBM:梯度提升决策树;ET:极随机树; R^2 :确定系数;MAE:平均绝对误差;MSE:均方误差;AUC:ROC曲线下的面积;ACC:准确度;SE:灵敏度;SP:特异性。

4.2 算法选择

算法选择方面,XG Boost、GBDT、RF、LR及Lasso回归是最常见的5种ML算法。多项研究^[16,19,22]表明,XG Boost算法拟合的模型在TAC个体化用药预测中性能最佳。此外,85%以上的研究涉及集成学习算法。

4.3 性能评价与模型验证

性能评价方面,ML模型的评价指标主要分为区分度和校准度两个层面。区分度可以反映模型对结局事件的预测准确度,校准度能体现模型预测结果与实际观测值之间的吻合程度。其中,ACC、AUC是区分度使用频率最高的指标^[16,19-22]; R^2 、MAE、MSE在校准度使用频率最高^[16-18]。当前研究中,大部分预测模型的区分度较高(AUC:0.553~0.973,ACC:0.721~0.821),校准度良好(R^2 :0.420~0.540)^[16,19-22]。

模型验证是检验ML模型普适性的重要步骤,包括内部验证和外部验证。研究常用的内部验证方法为拆分样本和交叉验证,70%以上的研究包含外部验证,但涉及多中心的研究较少^[19]。

5 总结与展望

随着人工智能技术的发展,ML逐渐成为辅助临床用药决策的重要手段。该研究综述了ML在NS患者TAC个体化用药中的应用,总结了ML模型的类型及优缺点,介绍了ML模型的构建步骤,详细阐述了ML在NS患者TAC个体化用药中的应用,梳理和对比了TAC预测模型的构建要点。目前,ML在预测TAC个体化用药方面已取得了一定进展,但仍存在不足之处。

首先,当前的ML模型在TAC临床预测方面开发不足。未来,拓宽ML模型在TAC预测领域的广度和深度是研究的重点。广度方面,后续研究可探究TAC在更多疾病中的临床应用,并探索不

同人群的TAC用药情况^[23];深度方面,后续研究可进一步探索TAC的其他药动学指标及用药情况,并纳入更多ML算法。

其次,TAC预测模型的性能亟待提高。目前的TAC预测模型性能不高,部分研究未能同时涉及区分度和校准度^[19-22]。未来研究应进一步丰富纳入变量,将更多血流动力学、影像学及生物信息学数据纳入研究变量,并丰富模型评价指标,提高模型性能。

再次,现有TAC预测模型的样本量较小,距临床应用尚缺乏持续训练和多中心验证。未来应在持续训练模型性能的基础上,开展多中心、大样本预测,提高模型的普适性。此外,现有医疗系统在数据采集和数据共享方面仍存在缺陷,导致多中心样本收集的难度较大。未来医疗系统应逐步规范各医院患者的信息录入标准,提高诊疗信息收录质量并开放更多医疗信息共享平台,使医疗数据能更好地推动ML临床预测。

综上所述,随着人工智能在个体化用药领域的不断发展,ML算法将被更加广泛地应用于治疗药物研究,从而为患者带来更加精准高效的个体化用药服务。

【参考文献】

- [1] ORTH S R, RITZ E. The nephrotic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(17): 1202-1211.
- [2] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 753-779.
- [3] 张春燕,任晓蕾,张晓红.五酯胶囊对肾病综合征患者他克莫司血药浓度及临床疗效影响的文献分析[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(11): 1128-1131.
- [4] LI J L, LIU S, FU Q, et al. Interactive effects of CYP3A4, CYP3A5, MDR1 and NR112 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations in early postrenal transplant recipients[J].

- [Pharmacogenomics](#), 2015, 16(12): 1355-1365.
- [5] 李沐, 张倩, 张爽, 等. 2018年中国医院治疗药物监测开展状况调查[J]. [中国药理学杂志](#), 2019, 54(24): 2087-2092.
- [6] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning[J]. [Nature](#), 2015, 521: 436-444.
- [7] 陆晓玲, 陈冰. 机器学习在移植患者他克莫司个体化精准用药中的应用概述[J]. [药物流行病学杂志](#), 2023, 32(1): 82-88.
- [8] 宋学武, 高慧儿, 张弋. 基于人工智能的机器学习算法在个体化用药领域的应用进展[J]. [中国新药与临床杂志](#), 2021, 40(10): 683-688.
- [9] BURLACU A, IFTENE A, JUGRIN D, et al. Using artificial intelligence resources in dialysis and kidney transplant patients: a literature review[J]. [Biomed Res Int](#), 2020, 2020: 9867872.
- [10] CHEN H Y, CHEN T C, MIN D I, et al. Prediction of tacrolimus blood levels by using the neural network with genetic algorithm in liver transplantation patients[J]. [The Drug Monit](#), 1999, 21(1): 50-56.
- [11] BORDIN N, DALLAGO C, HEINZINGER M, et al. Novel machine learning approaches revolutionize protein knowledge[J]. [Trends Biochem Sci](#), 2023, 48(4): 345-359.
- [12] 袁天蔚, 薛淮, 杨靖, 等. 从战略规划与科技布局看国内外人工智能医学应用的发展现状[J]. [生命科学](#), 2022, 34(8): 974-982.
- [13] Sarker I H. Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions[J]. [SN Computer Science](#), 2021, 2(3): 160.
- [14] Ganaie M A, Hu M, Tanveer M, et al. Ensemble deep learning: A review[J]. 2021.
- [15] 张颖, 于泽, 许本善, 等. 人工智能指导个体化用药的研究与实践[J]. [中国临床药理学杂志](#), 2022, 31(2): 151-156.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] MO X L, CHEN X J, WANG X G, et al. Prediction of tacrolimus dose/weight-adjusted trough concentration in pediatric refractory nephrotic syndrome: a machine learning approach[J]. [Pharmacogenomics Pers Med](#), 2022, 15: 143-155.
- [19] MO X L, CHEN X J, IEONG C, et al. Early prediction of tacrolimus-induced tubular toxicity in pediatric refractory nephrotic syndrome using machine learning[J]. [Front Pharmacol](#), 2021, 12: 638724.
- [20] SHAO B, QU Y Y, ZHANG W, et al. Machine learning-based prediction method for tremors induced by tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome[J]. [Front Pharmacol](#), 2022, 13: 708610.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 周虎子威, 张云静, 于玥琳, 等. 机器学习方法在预测麻精药品不合理使用风险中的应用现状和思考[J]. [药物流行病学杂志](#), 2023, 32(4): 446-457.
- [收稿日期] 2023-10-08 [修回日期] 2024-03-19
[本文编辑] 李睿旻