

# 儿童他克莫司个体化给药模型的研究进展<sup>△</sup>

沈黎\*,李智平<sup>#</sup>(国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药学部,上海 201102)

中图分类号 R969.3;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)01-0124-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.21



**摘要** 他克莫司是儿童实体器官移植后预防免疫排斥反应的关键治疗药物,由于其治疗窗窄、个体间变异大,往往需要个体化用药物。近年来,随着治疗药物监测技术的推广,基于他克莫司血药浓度的个体化治疗模型发展迅猛。本文综述了近十年来国内外儿童他克莫司个体化给药模型的研究进展,包括基于群体药动学、生理药动学、机器学习和多元线性回归的剂量模拟方法,分析并概括了各模型的特点以及在儿童个体化给药中的应用情况,并介绍了他克莫司个体化给药辅助决策系统的发展现状。

**关键词** 他克莫司;个体化给药;给药模型;儿童;器官移植;药动学

## Advances in individualized dosing models of tacrolimus for children

SHEN Li, LI Zhiping (Dept. of Clinical Pharmacy, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China)

**ABSTRACT** Tacrolimus is a crucial therapeutic drug for preventing immune rejection after solid organ transplantation in children. Due to the narrow treatment window and significant individual variability, personalized treatment is often required. In recent years, with the promotion of therapeutic drug monitoring technology, individualized treatment models based on tacrolimus drug concentration have developed rapidly. This article reviews the research progress of individualized dosing models for tacrolimus in children both domestically and internationally over the past decade. It includes dose simulation methods based on population pharmacokinetics, physiologically based pharmacokinetics, machine learning, and multiple linear regression. The characteristics of each model and its application in pediatric individualized dosing are analyzed and summarized. Additionally, the current development status of decision support systems for individualized tacrolimus dosing is introduced.

**KEYWORDS** tacrolimus; individualized dosing; dosing model; children; organ transplantation; pharmacokinetics

他克莫司是一种大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂,是预防移植后免疫排斥反应的一线治疗药物。他克莫司通过与细胞质蛋白受体FKBP-12结合,从而抑制T淋巴细胞钙调磷酸酶活性、T淋巴细胞活化及白细胞介素2等炎症因子的产生,进而发挥免疫抑制功效<sup>[1]</sup>。他克莫司在不同群体中存在着较大的个体内、个体间变异,使其临床应用受到一定限制。他克莫司个体化治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)共识已将该药在体内暴露的个体内变异作为预测肾移植治疗效果的生物标志物<sup>[2]</sup>。而针对其个体间变异,则需要通过常规TDM来调整给药剂量,以维持血药浓度处于“治疗窗”内,从而避免药物暴露不足或暴露过量。近年来,他克

莫司已广泛运用于实体器官移植、狼疮性肾炎、溃疡性结肠炎等疾病的治疗<sup>[2]</sup>。研究发现,个体间变异主要表现为他克莫司暴露不足和(或)非免疫介导的损伤,如他克莫司血药浓度过高引起的肾毒性<sup>[3]</sup>;而个体内变异则主要体现在血药浓度的波动性上,往往与较差的预后相关,这种变异特征在儿科患者中更为明显。在儿童的生长发育过程中,药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄在不断变化<sup>[4]</sup>;此外,儿童体内药物转运体和代谢酶不同的表达水平<sup>[5]</sup>,以及儿童不同的疾病状态,均可能影响他克莫司在靶部位的暴露量,进而影响其治疗效果和安全性<sup>[6]</sup>。因此,加强儿童患者他克莫司个体化TDM和用药指导尤为重要。

随着他克莫司药动学(pharmacokinetics, PK)、药效学(pharmacodynamics, PD)、药物基因组学(pharmacogenomics, PG)的深入研究,整合了PK/PD/PG的个体化预测模型已相继被报道<sup>[7-8]</sup>。本文拟对近十年来国内外儿童使用他克莫司的个体化用药模型进行综述,旨在系统梳理现有模型的特点及临床实用价值,从而助力儿童他克莫司个体化给药方案的优化。

**△ 基金项目** 2022年东方英才计划领军项目(No.EK00000861);上海市医药卫生发展基金会项目(No.20221128);上海申康医院发展中心市级医院诊疗技术推广及优化管理项目(No.SHDC22024204)

\* 第一作者 副主任药师,博士研究生。研究方向:临床药理学。  
E-mail:lishen\_clic@163.com

**# 通信作者** 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:临床药理学。  
E-mail: zpli@fudan.edu.cn

## 1 儿童他克莫司个体化给药模型

### 1.1 基于群体药动学的他克莫司个体化给药模型

基于TDM的个体化给药剂量的优化需要患者的PK参数,经典的PK分析通常需要受试者的密集采样数据。然而,在真实世界中,从个体患者获得的血药浓度数据是有限的。群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)可通过临床稀疏采样点数据分析来获得代表患者群体的PK特征参数<sup>[8]</sup>,以及鉴别影响PK的生理、病理等因素。基于PPK构建儿童他克莫司个体化给药模型的方法目前已比较成熟。他克莫司的PK受年龄和CYP3A5基因型的影响,其中CYP3A5\*1/\*1和CYP3A5\*1/\*3为快代谢型,CYP3A5\*3/\*3为慢代谢型<sup>[4]</sup>。众所周知,基于体重、年龄、体表面积给药是儿童常见的剂量计算方式。一项为期30 d、纳入了53例儿童实体器官移植者的随机对照研究发现,基于年龄分层和CYP3A5基因型指导的他克莫司给药方案可以使患儿的他克莫司血药浓度更早达到有效治疗窗<sup>[7]</sup>。也有研究者将体重作为协变量纳入PPK模型,结果发现,与体重较高的患儿相比,体重较低患儿需要的他克莫司标准化起始剂量更高<sup>[8]</sup>。Khamlek等<sup>[9]</sup>对21项发表于1995—2020年的在儿童肝移植/肾移植患者中使用非线性混合效应模型进行的他克莫司PPK研究进行了系统综述,结果发现,大多数研究采用一室模型来描述他克莫司的PK特征,体重、移植后天数、CYP3A5基因型以及红细胞压积是预测他克莫司体内清除率的常见协变量;大多数研究采用内部验证来评估PPK模型的预测能力,有29%的研究进行了外部验证,这也凸显了未来研究中加强模型验证的必要性。Kassir等<sup>[10]</sup>基于30例患者的他克莫司血药浓度数据开发了首个最大后验贝叶斯估计器,用于预测儿童肝移植患者的他克莫司暴露量。该模型引入了体重作为异速缩放因子,能精确估算他克莫司的清除率,并据此制定了最优采样策略,即在服药后4 h内采集3~4个血样,就能准确估算他克莫司的暴露曲线下面积(area under the curve, AUC)<sub>0-12h</sub>。笔者所在课题组前期已开发出基于真实世界数据的他克莫司治疗儿童肾移植<sup>[11]</sup>、肝移植<sup>[12]</sup>、狼疮性肾炎<sup>[13]</sup>等PPK模型,通过定量考察患儿的病理、生理因素,结合他克莫司谷浓度,准确预测个体PK参数,推动了他克莫司儿童个体化给药的进程。

### 1.2 基于生理药动学的他克莫司个体化给药模型

基于生理药动学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)的建模与模拟可将机体的解剖学、生理学、生物化学参数与化合物的理化信息整合,用数学方程描述复杂化合物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄过程<sup>[14]</sup>。与PPK自上而下的建模方法相反,PBPK为自下而上建模,可将表征系统的特征与其他由观测获得的变量相整合,从而预测药物的剂量-暴露-效应关系<sup>[15]</sup>。与传统PK模型相比,PBPK模型可整合随年龄和性别变化

的生理、解剖、酶活性和转运体表达等参数。由于PBPK模型明确考虑了不同器官和组织的血流量,因此可以获得各个部位浓度-时间曲线的定量特征,不仅可以估计血浆中的药物暴露量,还可预测作用部位的药物浓度<sup>[16]</sup>。这一特征在特殊人群(如新生儿)的PK研究中尤为重要——由于新生儿体内的细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A4、CYP1A2、葡萄糖醛酸结合酶等代谢酶活性不足<sup>[17]</sup>,因此需要在构建与年龄相关的PK模型时特别考虑上述因素。此外,PBPK模型还可结合机体血流动力学变化和病理生理学特征用于构建药物-疾病模型<sup>[18]</sup>。因此,PBPK模型在预测和优化儿童他克莫司给药方案中展现出独特的优势。国外研究者开发了两种儿童肾移植患者他克莫司个体化剂量预测模型——PK模型及PBPK模型,结合了药物吸收及清除的昼夜节律参数,结果发现,与传统PK模型相比,PBPK模型能更好地预测他克莫司在儿童肾移植患者各组织中的分布浓度<sup>[19]</sup>。

此外,PBPK模型还可预测药物在组织中的浓度与药物不良反应的相关性,量化药物浓度与安全性之间的关系,从而减少药物不良反应的发生。这一方法在儿科学中尤为关键——当使用他克莫司这类窄治疗指数药物时,PBPK模型可以帮助临床医生为患儿个体化调整剂量,在保证疗效的同时最大程度地降低毒性风险。Cai等<sup>[20]</sup>通过构建PBPK模型结合反向剂量法,计算并模拟了不同生理病理状态下他克莫司的肾脏药物浓度;由于肝功能不全可导致血浆蛋白合成减少、有效循环血量下降<sup>[2]</sup>,结合他克莫司药物性质与疾病严重程度,预期药物清除率和首过消除都可能不同程度的降低或减少,因此该研究基于不同CYP3A5基因型以及Child-Pugh A、B、C 3个等级,开发了PBPK模型来预测不同肝功能状态患者的他克莫司肾毒性阈值,以助力临床安全用药。此外,他克莫司与影响CYP3A4/5酶代谢或P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)转运的药物合用时,还需考虑是否会发生药物相互作用。由于P-gp和CYP3A具有相似的底物特异性,因此抑制肠壁和肝脏中P-gp的表达可影响CYP3A底物的暴露<sup>[21]</sup>。需要联合用药的患者,体内PK可受药物相互作用的影响,使血药浓度超过最大耐受量或低于最小有效量,导致药物中毒或疗效不佳。Zhang等<sup>[22]</sup>通过PBPK模型预测五酯胶囊与他克莫司的药物相互作用,同时考量五酯胶囊主成分五味子酯甲和五味子甲素对CYP3A4/5的抑制作用,并将五酯胶囊、五味子酯甲和五味子甲素分别纳入PBPK模型,最终阐明了他克莫司与五酯胶囊的药物相互作用机制并进行了PK评价。

### 1.3 基于机器学习的他克莫司个体化给药模型

近年来,随着人工智能的蓬勃发展,将人工智能与PK相结合以探索复杂的生物学过程已成为一种新的趋势。机器学习(machine learning, ML)是人工智能的一

个分支领域,可通过复杂的算法(包括决策树、支持向量机、神经网络、贝叶斯方法等)对大数据进行训练并提高预测性能,目前已广泛应用于计算机视觉、医学、金融等各大领域<sup>[23]</sup>。将ML算法与PK参数(如表观分布容积、清除率等)相结合,可对有限的PK/PD数据进行分析和优化。Lee等<sup>[24]</sup>比较了决策树、随机森林、XGBoost 3种算法的预测性能,最终选择准确性较高的XGBoost作为ML分类模型的最终算法。该研究发现,与传统单一模型相比,ML分类模型显示出更稳定的预测效能。目前,ML算法已被开发用于成人与儿童使用他克莫司的剂量预测。一项基于3个移植中心、包含2 551例肾移植患者的队列研究数据构建的ML模型,按照“二八原则”分为验证集和训练集,运用了10种ML算法建模,结果显示ETR回归算法在训练集和验证集中均表现出良好的性能,对于中国肾移植患者围手术期他克莫司的剂量预测更准确<sup>[25]</sup>。有研究发现,XGBoost算法在大样本估算中能精确预测他克莫司血药浓度的AUC(相对偏差<5%,相对均方根误差<10%),性能优于最大后验贝叶斯估计<sup>[26]</sup>。一项基于13种ML算法预测儿童肝移植患者他克莫司血药浓度的研究发现,在调整协变量后,Ridge模型显示出最优预测性能<sup>[27]</sup>。此外,ML算法在药物毒理学领域也有广阔的应用前景,包括用于药物毒性预测的定量结构关系模型构建、不良结局通路分析、药物不良反应预测等<sup>[28]</sup>。

#### 1.4 基于多元线性回归的他克莫司个体化给药模型

多元线性回归(multiple linear regression, MLR)是通过调整混杂因素并计算相关系数来探索多个暴露量与结局之间相关性的统计分析方法<sup>[29]</sup>。在他克莫司的PK建模与模拟中,MLR展现出了独特的优势,不仅能够评估多个因素对血药浓度的综合影响,还可以有效量化各种生物标志物与血药浓度之间的相关性。国外研究团队运用MLR分析方法,深入探讨了儿童造血干细胞移植后使用他克莫司治疗,从静脉注射转换为口服给药过程中影响血药浓度的关键因素,结果显示,性别和合并使用特定抗真菌药物(如伏立康唑或伊曲康唑)是显著影响他克莫司血药浓度的因素<sup>[30]</sup>。国内研究者对118例接受他克莫司治疗的难治性肾病综合征患儿的个体数据进行了回顾性分析,通过构建MLR模型后发现,体重、合并用药及CYP3A5基因多态性是影响他克莫司血药浓度的主要因素<sup>[31]</sup>。也有研究者通过构建MLR模型分析了 $\beta$ -地中海贫血患儿在造血干细胞移植后使用他克莫司后的血药谷浓度与他克莫司疗效的关系,但并未发现两者之间存在显著相关性<sup>[32]</sup>。儿科人群的建模应基于对患儿生长发育、病理生理状态、药物代谢酶等多种复杂因素的综合分析<sup>[33]</sup>,MLR在该人群中的建模是否有优势尚不明确,针对儿童他克莫司多种给药模型的性能预测、稳定性考察可作为今后的研究方向。

## 2 他克莫司个体化给药辅助决策系统

儿科人群个体化给药需综合患儿病理生理特征、PK/PD原理、药物遗传学等多个因素,并运用统计学方法来描述药物复杂的体内过程,因此往往需要借助个体化给药辅助决策系统<sup>[34]</sup>。近年来,个体化给药软件已成为个体化精准给药的重要工具。目前,基于群体的PK/PD建模与模拟技术已日趋成熟,涉及的专业统计软件包括NONMEM、Phoenix WinNonlin、MATLAB、DoseMeRx、MwPharm++、Edsim++等。其中,NONMEM软件需要使用者自定义控制文件,并用FORTRAN语言编译;MATLAB建模与模拟需要一定的编程能力,专业性强,因此在临床上使用受限<sup>[35]</sup>;Edsim++软件允许用户创建PPK和PK/PD模型,其中PPK建模主要使用KinPop模块中的迭代两阶段贝叶斯进行,并可将构建的模型导入MwPharm++软件<sup>[36]</sup>;DoseMeRx、MwPharm++等软件纳入了多元化药物计算模型,用户在使用过程中可选择不同的算法进行估算<sup>[37]</sup>。PBPK模型的构建需结合患者生理参数,目前使用最广泛的软件包括Simcyp、Gastroplus、PK-Sim,这些软件均包含预定义的机制模型库以及与系统参数相关的数据库<sup>[38]</sup>,且用户界面友好、操作简便。ML算法和MLR分析主要通过R语言和Python等专业统计和数据科学软件包实现,这些工具的结合大大提高了模型构建、训练和评估的效率,同时增强了预测的精确度。随着个体化给药辅助决策系统的日益完善,由模型引导他克莫司个体化给药将更加精准。

## 3 结语与展望

本文对近年来应用于儿童的他克莫司个体化给药的多种建模方法进行了系统分析,包括PPK、PBPK、ML算法和MLR分析,这些方法在预测他克莫司血药浓度及优化给药方案中各具特色。PPK模型在定量表征他克莫司在儿童群体中的PK差异性方面表现出色,尤其适用于临床稀疏采样的建模,但其对模型结构和参数的假设可能限制个体化给药的精确度。PBPK模型可结合儿童特定的生理参数,模拟药物在器官组织的分布,从而探索药物在体内的动态过程;但由于需要大量生理生化参数,且还需考虑与儿童年龄相关的代谢酶表达谱,模型复杂度高、应用难度较大。传统的MLR分析为早期他克莫司剂量预测提供了简单直观的工具,但难以处理复杂的非线性关系,预测准确度有限。ML算法展现出处理复杂非线性关系的潜力,但其对大样本数据的需求和模型可解释性差的问题可能限制其临床应用。值得注意的是,这些方法的结合运用取得了较好的效果,如:ML结合PBPK建模可以同时考虑患者的生理因素、药物代谢特征、典型生物标志物以及血药浓度,从而实现儿童他克莫司个体化给药的剂量优化,提高治疗的有效性和安全性<sup>[39]</sup>;ML结合PPK建模可以识别出潜在的

患者亚群(如 *CYP3A5*\*1/\*1、*CYP3A5*\*1/\*3、*CYP3A5*\*3/\*3 基因型)<sup>[40]</sup>——由于药物代谢基因的分型不同,上述亚群在相同他克莫司治疗剂量下有不同的药物反应,而 ML 结合 PPK 模型有助于识别不同亚群的患者并对其进行精准治疗,同时准确预测他克莫司的清除率,优化给药剂量。综上所述,结合儿童发育药理学特点的多种建模方法的综合运用可能成为未来研究的趋势,从而为儿童他克莫司的个体化精准治疗提供有力支持。

## 参考文献

- [1] THOMSON A W, BONHAM C A, ZEEVI A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms[J]. *Ther Drug Monit*, 1995, 17(6): 584-591.
- [2] 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.
- [3] MENDOZA ROJAS A, HESSELINK D A, VAN BESOUW N M, et al. High tacrolimus inpatient variability and subtherapeutic immunosuppression are associated with adverse kidney transplant outcomes[J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(3): 369-376.
- [4] FUNK R S, BROWN J T, ABDEL-RAHMAN S M. Pediatric pharmacokinetics: human development and drug disposition[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59(5): 1001-1016.
- [5] KEARNS G L, ABDEL-RAHMAN S M, ALANDER S W, et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1157-1167.
- [6] IWASAKI K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2007, 22(5): 328-335.
- [7] MIN S, PAPA Z T, LAFRENIERE-ROULA M, et al. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solid organ transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(7): e13285.
- [8] PRYTUŁA A A, CRANSBERG K, BOUTS A H, et al. The effect of weight and *CYP3A5* genotype on the population pharmacokinetics of tacrolimus in stable paediatric renal transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(9): 1129-1143.
- [9] KHAMLEK K, KOMENKUL V, SRIBOONRUANG T, et al. Population pharmacokinetic models of tacrolimus in paediatric solid organ transplant recipients: a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2024, 90(2): 406-426.
- [10] KASSIR N, LABBÉ L, DELALOYE J R, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in paediatric liver transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(6): 1051-1063.
- [11] WANG D D, CHEN X, LI Z P. Wuzhi capsule and haemoglobin influence tacrolimus elimination in paediatric kidney transplantation patients in a population pharmacokinetics analysis: a retrospective study[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(4): 611-617.
- [12] CHEN X, WANG D D, XU H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of tacrolimus in Chinese children receiving a liver transplant: initial dose recommendation[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(5): 576-586.
- [13] CHEN X, WANG D D, XU H, et al. Population pharmacokinetics model and initial dose optimization of tacrolimus in children and adolescents with lupus nephritis based on real-world data[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1423-1430.
- [14] LEONG R, VIEIRA M L, ZHAO P, et al. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(5): 926-931.
- [15] EDGINTON A N, SCHMITT W, WILLMANN S. Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(10): 1013-1034.
- [16] KUEPFER L, NIEDERALT C, WENDL T, et al. Applied concepts in PBPK modeling: how to build a PBPK/PD model[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(10): 516-531.
- [17] LIN W, CHEN Y, UNADKAT J D, et al. Applications, challenges, and outlook for PBPK modeling and simulation: a regulatory, industrial and academic perspective[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(8): 1701-1731.
- [18] TALHA ZAHID M, ZAMIR A, MAJEED A, et al. A physiologically based pharmacokinetic model of cefepime to predict its pharmacokinetics in healthy, pediatric and disease populations[J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(8): 101675.
- [19] PRADO-VELASCO M, BOROBIA A, CARCAS-SANSUAN A. Predictive engines based on pharmacokinetics modeling for tacrolimus personalized dosage in paediatric renal transplant patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7542.
- [20] CAI L M, KE M, WANG H, et al. Physiologically based pharmacokinetic model combined with reverse dose method to study the nephrotoxic tolerance dose of tacrolimus[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2659-2673.
- [21] HANKE, FRECHEN S, MOJ D, et al. PBPK models for *CYP3A4* and P-gp DDI prediction: a modeling network of rifampicin, itraconazole, clarithromycin, midazolam, alfentanil, and digoxin[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(10): 647-659.

- [22] ZHANG H Y, BU F J, LI L, et al. Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of Wuzhi capsule in Chinese healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic modelling[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(3):331-340.
- [23] GREENER J G, KANDATHIL S M, MOFFAT L, et al. A guide to machine learning for biologists[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1):40-55.
- [24] LEE S, SONG M, HAN J, et al. Application of machine learning classification to improve the performance of vancomycin therapeutic drug monitoring[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5):1023.
- [25] FU Q, JING Y, LIU MR G, et al. Machine learning-based method for tacrolimus dose predictions in Chinese kidney transplant perioperative patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(5):600-608.
- [26] WOILLARD J B, LABRIFFE M, DEBORD J, et al. Tacrolimus exposure prediction using machine learning[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2):361-369.
- [27] SONG X W, LIU F H, GAO H E, et al. Compare the performance of multiple machine learning models in predicting tacrolimus concentration for infant patients with living donor liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(1):e14379.
- [28] LIN Z M, CHOU W C. Machine learning and artificial intelligence in toxicological sciences[J]. *Toxicol Sci*, 2022, 189(1):7-19.
- [29] KRZYWINSKI M, ALTMAN N. Multiple linear regression[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(12):1103-1104.
- [30] KANAMITSU K, YORIFUJI T, ISHIDA H, et al. Clinical factors affecting the dose conversion ratio from intravenous to oral tacrolimus formulation among pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(6):803-810.
- [31] 陈铭, 许静, 陈峰, 等. 基因多态性对难治性肾病综合征患儿他克莫司血药浓度及其肾毒性的影响[J]. *安徽医学*, 2023, 44(1):82-87.
- CHEN M, XU J, CHEN F, et al. Effect of gene polymorphism on blood concentration and nephrotoxicity of tacrolimus in children with refractory nephrotic syndrome[J]. *Anhui Med J*, 2023, 44(1):82-87.
- [32] LI C X, LU J J, ZHOU S R, et al. Influential factors and efficacy analysis of tacrolimus concentration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with  $\beta$ -thalassemia major[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14:1221-1237.
- [33] BARTELINK I H, RADEMAKER C M, SCHOBEN A F, et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(11):1077-1097.
- [34] 焦正, 李新刚, 尚德为, 等. 模型引导的精准用药: 中国专家共识: 2021版[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(11):1215-1228.
- JIAO Z, LI X G, SHANG D W, et al. Model informed precision dosing: China expert consensus report: 2021 edition[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26(11):1215-1228.
- [35] DEL VALLE-MORENO P, SUAREZ-CASILLAS P, MEJÍAS-TRUEBA M, et al. Model-informed precision dosing software tools for dosage regimen individualization: a scoping review[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7):1859.
- [36] KANTASIRIPITAK W, VAN DAELE R, GIJSEN M, et al. Software tools for model-informed precision dosing: how well do they satisfy the needs?[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:620.
- [37] TAYLOR Z L, POWELEIT E A, PAICE K, et al. Tutorial on model selection and validation of model input into precision dosing software for model-informed precision dosing[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(12):1827-1845.
- [38] EL-KHATEEB E, BURKHILL S, MURBY S, et al. Physiological-based pharmacokinetic modeling trends in pharmaceutical drug development over the last 20-years; in-depth analysis of applications, organizations, and platforms[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2021, 42(4):107-117.
- [39] CHOU W C, LIN Z M. Machine learning and artificial intelligence in physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. *Toxicol Sci*, 2023, 191(1):1-14.
- [40] LI Z R, LI R D, NIU W J, et al. Population pharmacokinetic modeling combined with machine learning approach improved tacrolimus trough concentration prediction in Chinese adult liver transplant recipients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(3):314-325.

(收稿日期:2024-04-27 修回日期:2024-12-17)

(编辑:胡晓霖)