肺移植早期他克莫司血药浓度偏低风险的列线图模型构建及评价

傅遥，敖惠，周文博，钱正月*（南京医科大学附属无锡人民医院药学部，江苏 无锡 214023）

摘要：目的 分析肺移植患者早期他克莫司血药浓度偏低的危险因素，并构建和评估他克莫司血药浓度偏低的风险预测模型。**方法** 回顾性分析肺移植术后3个月内他克莫司血药浓度的住院患者病例资料，采用单因素和多因素Logistic回归筛选肺移植患者术后早期他克莫司血药浓度低于下限的危险因素，并通过R软件构建列线图模型。**结果** 通过Logistic回归分析发现年龄、性别、唑类抗真菌药、碳青霉烯类抗菌药是他克莫司血药浓度低于下限的独立影响因素（$P<0.05$）。据此建立血药浓度低限的列线图模型，并进行模型评价得到曲线下面积（AUC）为0.919，bootstrap法评估模型拟合良好，平均绝对误差为0.022，且临床决策曲线（DCA）阈值概率范围为0.1～0.91之间时，该曲线位于均发生与均未发生曲线之间，表明该模型具有较高的净获益水平。**结论** 本研究构建肺移植受者早期他克莫司血药浓度偏低的风险预测模型，有助于指导临床个体化给药方案。

关键词：肺移植；他克莫司；治疗药物监测；风险预测模型
中图分类号：R963　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）02-0124-07
Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.02.007

Construction and Validation of A Nomogram Model for the Risk of Lower Limit Blood Concentration of Tacrolimus in the Early Perioperative Period Lung Transplant Patients

FU Yao, AO Hui, ZHOU Wenbo, QIAN Zhengyue*（*Department of Pharmacy, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu* 214023, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the risk factors for early low tacrolimus blood concentration in lung transplant patients and to develop and evaluate a risk prediction model. **METHODS** A retrospective analysis of medical records of hospitalized lung transplant patients who had their tacrolimus blood concentrations monitored within three months post-transplantation. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to screen the risk factors for tacrolimus plasma concentration below the lower limit in the early postoperative period of lung transplantation patients. A nomogram model was developed using R software. **RESULTS** Logistic regression analysis identified age, sex, azole antifungal agents, and carbapenem antibiotics as independent risk factors for subtherapeutic tacrolimus blood concentrations ($P<0.05$). Based on these factors, a nomogram model was established. Model evaluation showed an area under the curve (AUC) of 0.919, and bootstrap validation demonstrated the good model fit with a mean absolute error of 0.022. The decision curve analysis (DCA) showed that when the threshold probability ranged from 0.1–0.91, the curve lay between the 'all events' and 'no events' curves, indicating the model achieved a high net benefit. **CONCLUSION** This study developed a risk prediction model for low tacrolimus blood concentrations in lung transplant recipients in the early stages, which can help guide individualized clinical dosing regimens.

KEYWORDS: lung transplantation; tacrolimus; therapeutic drug monitoring; risk prediction model

排斥反应是肺移植术后影响受者生存的关键因素[1,2]，免疫抑制药物通过抑制T细胞的增殖与活化减轻免疫反应、抑制补体系统激活，从而改善排斥反应，他克莫司是经典的抗排斥药物之一[2,3]。他克莫司治疗指数窄、个体差异大、相互作用多，推荐进行治疗药物监测[3]。而他克莫司浓度不达标的现象并不少见，会影响受者预后[4]。目前，移植受者早期他克莫司血药浓度不达标的研究较少，李增等[5]对使用他克莫司的肾移植受者开展了相关研究，而肺脏移植有其特殊性，肺是开放器官，感染发生的概率相对更高，另外，移植早期缺血/再灌注损伤、大量利尿剂的使用等易引发急性肾损伤，以上因素进一步增加了他克莫司血药浓度不达标的风险[3]。因此，本研究通过分析肺移植早期他克莫司血药浓度不达标的影响因素，构建列线图模型，筛选血药浓度低于目标值下限的高危人群，为他克莫司的个体化治疗提供依据。

作者简介：傅遥，主管药师，研究方向：临床药学（精准用药）　*通信作者：钱正月，主管药师，研究方向：临床药学，E-mail：zongyangqzy@sina.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月~2024年12月在某院行肺移植手术且在术后3个月内接受他克莫司血药浓度监测的患者为研究对象，收集相应临床资料。纳入标准：①年龄≥18岁的住院患者；②肺移植后3个月内患者；③他克莫司达到稳态血药浓度（一般认为连续服用相同剂量2~3 d后达到稳态），且采血时间点为空腹服药前0.5 h；④病例资料数据完整。排除标准：①因任何原因未规律服药者；②血药浓度为峰浓度或未达稳态浓度的患者；③肾功能不全患者。本研究已通过医院伦理委员会批准，伦理批号：（2024）科研伦审第（KY24121）号。

1.2 数据收集

肺移植术后0~3月内：患者的人口统计资料，包括体重、性别、年龄。他克莫司的用药信息，包括单次剂量、给药频次、日剂量。生化检验指标，包括白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血肌酐、白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶。患者合并疾病状态，包括是否存在感染、糖尿病、高血压、心功能不全。患者合并用药信息，包括是否联用钙通道阻滞剂、碳青霉烯类抗菌药、唑类抗真菌药、喹诺酮类抗菌药、利尿剂。

1.3 肺移植术后早期他克莫司目标值范围

综合参考多篇国内外研究，将肺移植术后0~3个月内，他克莫司目标血药浓度范围为10~15 ng·mL^{-1}[4,6,7]，本研究所指血药浓度均为谷浓度。因此，当探究可能影响他克莫司血药浓度低于目标浓度下限的因素时以10~15 ng·mL^{-1}为临界点，将数据分为低限组（<10 ng·mL^{-1}）与非低限组（≥10 ng·mL^{-1}），超限组（>15 ng·mL^{-1}）与非超限组（≤15 ng·mL^{-1}）。如发现影响因素≥3个，则建立列线图预测模型[8]。

1.4 统计学处理方法

使用SPSS 27软件对数据进行统计分析，正态连续变量以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，用成组t检验进行低限组与非低限组之间的特征比较。不符合正态分布的计量数据以中位数（四分位间距）表示，两组间比较采用秩和检验。分类变量采用频数（百分比）表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法进行组间比较。统计检验方法均是双侧，P<0.05为差异有统计学意义。对于组间比较中发现具有统计学差异的变量（P<0.05）或根据临床意义判断可能相关的变量，进一步纳入Logistic回归分析。首先，通过单因素Logistic回归分析筛选候选变量（以P<0.05为纳入多因素回归的阈值）。随后，使用采用逐步回归法进行多因素Logistic回归分析，P<0.05认为具有统计学意义，最终确认独立影响因素。并通过R4.3.2软件中RMS程序包构建列线图预测模型，绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，计算曲线下面积（area under curve，AUC），评估模型的准确性；绘制校准曲线以及进行Spiegelhalter Z检验评估模型的校准度，Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合优度；临床决策曲线（decision curve analysis，DCA）评估模型临床决策的获益；采用重复抽样1 000次的bootstrap法进行内部验证。

2 结果

2.1 一般资料比较

共纳入150例肺移植早期患者，150个血药浓度检测数据，其中低限组61个，占比40.7%，超限组35个，占比23.3%。比较患者一般资料，发现低限组年龄、性别、单次剂量、日剂量、血肌酐、唑类抗真菌药、碳青霉烯类抗菌药组间存在显著差异（P<0.05）；超限组唑类抗真菌药、碳青霉烯类抗菌药组间存在显著差异（P<0.05），见表1。

2.2 logistic回归分析

将他克莫司血药浓度低限组与非低限组进行Logistic单因素分析，发现年龄、性别、单次剂量、日剂量、血肌酐、唑类抗真菌药、碳青霉烯类抗菌药（P<0.05）是他克莫司血药浓度低于目标浓度下限的影响因素；将P<0.05的变量纳入多因素Logistic回归分析，结果显示年龄（OR=0.24，CI：0.07~0.89）、性别（OR=0.25，CI：0.09~0.66）、唑类抗真菌药（OR=0.04，CI：0.01~0.16）、碳青霉烯类抗菌药（OR=0.04，CI：0.01~0.13）是他克莫司血药浓度低于10 ng·mL^{-1}的独立影响因素。同样，将血药浓度超限组与非超限组进行单因素分析，并进一步将P<0.05的变量纳入多因素logistic回归分析，发现唑类抗真菌药（OR=9.30，CI：3.34~25.86）、碳青霉烯类抗菌药（OR=12.83，CI：4.59~35.82）是影响他克莫司血药浓度高于15 ng·mL^{-1}的独立因素，见表2。

2.3 血药浓度低限列线图预测模型的构建

由于超限组经logistic回归分析后，仅筛选出两个危险因素，不满足列线图绘制条件，所以只对他克莫司血药浓度偏低的情况进行绘制列线图模型[8]

表1　他克莫司血药浓度不达标患者的临床特征比较[($\bar{x}\pm s$),n(%)]

指标	非低限组（n=89）	低限组（n=61）	t/χ^2	P	非超限组（n=115）	超限组（n=35）	t/χ^2	P
药物浓度/ng·mL^{-1}	15.19±4.99	6.32±2.12	14.91	<0.001	8.94±3.31	20.27±4.26	16.52	<0.001
体重/kg	60.42±11.48	58.94±13.70	0.71	0.476	59.47±13.01	62.39±11.09	1.20	0.231
单次剂量/mg	1.88±0.95	1.23±0.64	4.98	<0.001	1.74±1.18	1.51±1.16	1.00	0.319
日剂量/mg	3.52±1.97	2.34±1.26	4.49	<0.001	3.31±2.37	2.91±2.39	0.88	0.383
血肌酐/umol·L^{-1}	66.00±28.11	51.86±17.64	3.48	<0.001	59.16±24.77	64.68±26.63	1.13	0.258
红细胞计数/×10^{12}·L^{-1}	3.37±0.54	3.38±0.40	0.04	0.97	3.38±0.47	3.37±0.55	0.09	0.927
白细胞计数/×10^{9}·L^{-1}	11.03±5.95	11.43±4.40	0.45	0.654	10.89±4.84	12.19±6.80	1.25	0.213
血红蛋白/g·L^{-1}	101.08±15.50	100.25±10.24	0.4	0.693	101.06±13.27	99.69±14.68	0.52	0.601
白蛋白/g·L^{-1}	34.77±4.17	34.89±3.78	0.19	0.853	34.95±4.03	34.38±3.94	0.73	0.466
男性/例	61(68.54)	19(31.15)	20.33	<0.001	61(53.04)	24(68.57)	2.63	0.105
年龄								
>60岁/例	34(38.20)	7(11.48)	13.02	<0.001	32(27.83)	12(34.29)	0.54	0.462
≤60岁/例	55(61.80)	54(88.52)			83(72.17)	23(65.71)		
给药频率								
每日1次/例	10(11.24)	7(11.48)	0	0.964	14(12.17)	4(11.43)	0.00	1.000
每日2次/例	79(88.76)	54(88.52)			101(87.83)	31(88.57)		
丙氨酸转氨酶								
>50 U·L^{-1}	10(11.24)	2(3.28)	2.13	0.145	9(7.83)	3(8.57)	0.00	1.000
≤50 U·L^{-1}	79(88.76)	59(96.72)			106(92.17)	32(91.43)		
天冬氨酸转氨酶								
>40 U·L^{-1}	8(8.99)	5(8.20)	0.03	0.866	10(8.70)	3(8.57)	0.00	1.000
≤40 U·L^{-1}	81(91.01)	56(91.80)			105(91.30)	32(91.43)		
合并疾病								
感染/例	81(91.01)	55(90.16)	0.03	0.861	103(89.57)	33(94.29)	0.26	0.611
糖尿病/例	16(17.98)	11(18.03)	0	0.993	21(18.26)	6(17.14)	0.02	0.88
高血压/例	27(30.34)	13(21.31)	1.51	0.219	30(26.09)	10(28.57)	0.08	0.771
心功能不全/例	17(19.10)	17(27.87)	1.59	0.208	28(24.35)	6(17.14)	0.79	0.373
合并用药								
钙通道阻滞剂/例	6(6.74)	6(9.84)	0.14	0.704	10(8.70)	2(5.71)	0.05	0.831
碳青霉烯类抗菌药/例	65(73.03)	12(19.67)	41.25	<.001	25(21.74)	25(71.43)	29.81	<0.001
唑类抗真菌药/例	59(66.29)	14(22.95)	27.21	<.001	27(23.48)	23(65.71)	21.54	<0.001
喹诺酮类抗菌药/例	5(5.62)	4(6.56)	0	1	8(6.96)	1(2.86)	0.24	0.626
利尿剂/例	53(59.55)	44(72.13)	2.51	0.113	78(67.83)	19(54.29)	2.15	0.142

（见图1）。该模型总分范围为0~300分，女性患者、年龄<60岁，未用唑类抗真菌药及碳青霉烯类抗菌药时相应评分增加，模型总评分对应风险轴上的概率值，总分越高，血药浓度低于目标浓度下限的发生风险越高，依据各因素得分累积，得到总积分与预测发生风险概率比对可预测他克莫司血药浓度低于下限的发生风险，见图1。

2.4　列线图预测模型验证

利用Bootstrap法进行1 000次随机抽样内部验证，发现表示1次抽样计算的风险概率曲线与随机样本计算的平均风险概率基本重合，且都接近理想曲线。校准曲线显示预测患者发生血药浓度异常结局的风险与实际患者发生血药浓度异常结局风险的绝对误差为0.022，表明一致性较好，见图2。此外，风险模型预测患者出现血药浓度低于10 ng·mL^{-1}的曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.919，表明该模型具有很强的区分度，性能较好，见图3。应用DCA评估风险模型的临床有效性，模型预测曲线

表2　他克莫司血药浓度不达标的单因素和多因素逐步logistics回归分析

指标	低限组						超限组					
	单因素分析			多因素分析			单因素分析			多因素分析		
	OR	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*
性别	0.21	0.10～0.42	<0.001	0.29	0.09～0.94	0.039	1.93	0.87～4.31	0.108			
年龄	0.21	0.09～0.51	0.001	0.24	0.07～0.89	0.032	1.35	0.60～3.04	0.888			
体重	0.99	0.96～1.02	0.474				1.02	0.99～1.05	0.230			
单次剂量	0.38	0.24～0.60	<.001	0.79	0.12～5.03	0.803	0.84	0.60～1.18	0.318			
日剂量	0.65	0.52～0.81	<.001	0.72	0.28～1.85	0.493	0.93	0.78～1.10	0.381			
谷丙转氨酶	1	1.00～1.01	0.644				1	1.00～1.01	0.734			
谷草转氨酶	1	1.00～1.01	0.398				1	0.99～1.01	0.951			
红细胞计数	1.01	0.52～1.99	0.971				0.96	0.44～2.11	0.927			
白细胞计数	1.01	0.95～1.08	0.651				1.04	0.98～1.12	0.214			
血红蛋白	1	0.97～1.02	0.711				0.99	0.96～1.02	0.599			
白蛋白	1.01	0.93～1.09	0.852				0.96	0.88～1.06	0.463			
血肌酐	0.97	0.95～0.99	0.001	0.99	0.9～1.02	0.416	1.01	0.9～1.02	0.263			
给药频率	0.98	0.35～2.72	0.964				1.07	0.33～3.50	0.905			
合并感染	0.91	0.30～2.75	0.861				1.92	0.41～9.03	0.408			
合并糖尿病	1	0.43～2.34	0.993				0.93	0.34～2.51	0.88			
合并高血压	0.62	0.29～1.33	0.221				1.13	0.49～2.63	0.771			
合并心功能不全	1.64	0.76～3.53	0.21				0.64	0.24～1.71	0.375			
合用钙通道阻滞剂	1.51	0.46～4.92	0.495				0.64	0.13～3.05	0.572			
合用唑类抗真菌药	0.15	0.07～0.32	<.001	0.04	0.01～0.16	<0.001	6.25	2.75～14.19	<.001	9.3	3.34～25.86	<0.001
合用喹诺酮类抗菌药	1.18	0.30～4.58	0.812				0.39	0.05～3.26	0.387			
合用碳青霉烯类抗菌药	0.09	0.04～0.20	<0.001	0.04	0.01～0.13	<0.001	9	3.82～21.20	<.001	12.8	4.59～35.82	<0.001
合用利尿剂	1.76	0.87～3.55	0.115				0.56	0.26～1.22	0.145			

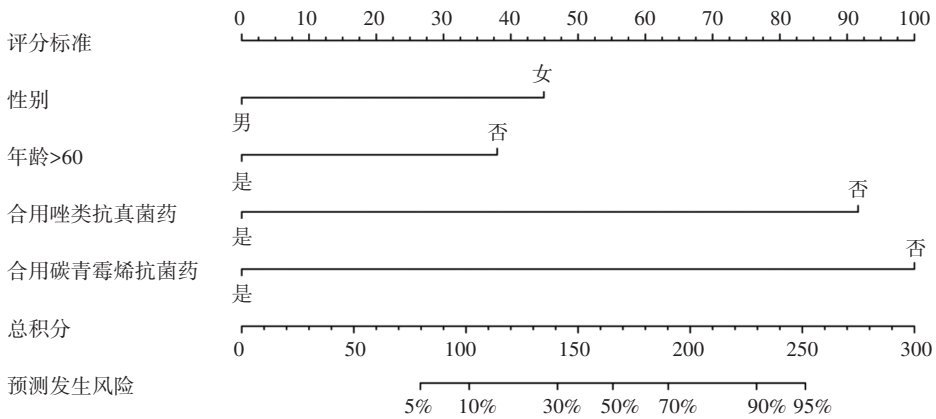


图1　肺移植受者早期他克莫司血药浓度低限的列线图预测模型

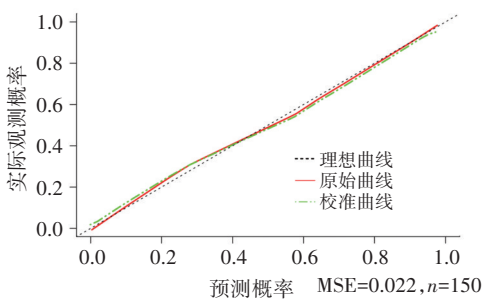


图2　肺移植受者早期他克莫司药物浓度低于下限的列线图模型校准曲线

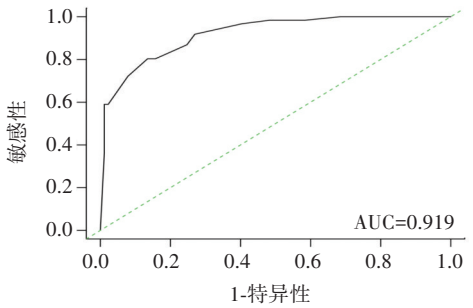


图3　肺移植受者早期他克莫司药物浓度低于下限的列线图模型的ROC曲线

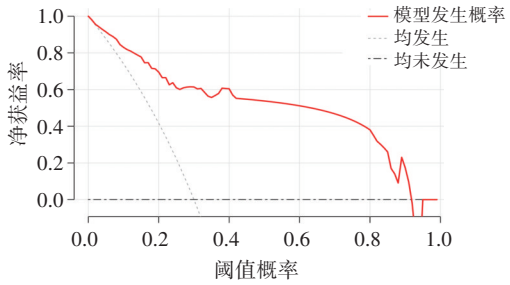


图4　肺移植受者早期他克莫司药物浓度低于下限的列线图模型的DCA曲线

在阈值概率范围为0.1~0.91之间时，模型DCA曲线位于均发生与均未发生曲线之间，表明该模型预测患者发生血药浓度低于10 ng·mL^{-1}的净获益值较高，见图4。

3　讨论

肺移植早期受者的病理生理状态复杂，及时发现他克莫司血药浓度不达标有助于提高移植器官存活率，合适的血药浓度能改善临床结局，避免发生不良反应[4,9]。他克莫司目标浓度受多种因素影响，一般认为，在肺移植早期，年轻、正常肾功能患者目标浓度为10~15 ng·mL^{-1} [3,4]，本研究中患者平均年龄为（53.10±11.64）岁，平均肾小球滤过率为（104.78±22.37）mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}，结合资料及本中心的用药经验，将目标浓度确定为10~15 ng·mL^{-1}[3,10]。按照上述目标浓度，本研究达标率仅为36.0%，与既往研究结果类似[10]，但要低于肾移植早期患者的达标率[5]。由于肺移植较其他器官移植有所不同，其通过支气管与外界相通，属于开放器官，肺移植受者术后发生感染风险显著高于其他器官移植，获得性肺部感染是肺移植术后早期死亡的重要原因，他克莫司的治疗浓度既要防止早期移植肺的强烈排异反应，也要兼顾避免感染失控。同时，有研究证实他克莫司早期达标时间与患者的长期预后相关[3,11]。因此，探究肺移植早期他克莫司血药浓度不达标的影响因素，特别是低于目标浓度下限的原因，构建列线图模型，筛选高风险人群，就显得尤其重要。目前关于他克莫司列线图模型的研究，主要集中在心脏移植、肾移植人群，而肺移植人群尚无相关研究[5,8]；也有研究建立他克莫司药物的不良发应列线图预测模型，来评估量化不良反应发生风险，而对于早期肺移植受者他克莫司血药浓度低于下限的列线图风险预测模型鲜有研究，即是本研究的创新之处[12]。本研究最终发现性别、年龄、合并唑类抗真菌药、合并碳青霉烯类抗菌药是他克莫司早期血药浓度低于下限不达标的独立影响因素，与其他器官移植有所不同。在肝移植中研究发现红细胞比容、血红蛋白、总胆红素与他克莫司浓度变化相关[13,14]。而肾移植中，他克莫司的血药浓度与患者的年龄、性别、体重指数等人口生物学因素有关[15]。本研究进一步确定了年龄的分界线，发现年龄小于60岁，出现早期他克莫司低于下限的风险更高。同样，性别也是重要的影响因素，女性患者比男性患者更容易出现早期他克莫司血药浓度不达标的现象。

他克莫司个体差异大，患者一般情况会影响血药浓度。年龄是影响他克莫司血药浓度的原因之一[16]，与老年患者相比，接受肾移植的年轻人往往需要更高的剂量以达到目标浓度[17]。年龄增长会使机体发生一系列变化，一方面，胃肠道蠕动、胃酸分泌、内脏血流量等减少，影响药物的吸收和消除[18]，另一方面，肝脏容量和血流量的减少影响药物的代谢，特别是与他克莫司代谢关系密切的细胞色素P450（Cytochrome P450，CYP450）酶活性会因衰老而降低[16,19]。本研究中低限组平均年龄为（49.90±12.05）岁，低于非低限组年龄，表明年轻患者的谷浓度更低，如需达标则应增加他克莫司剂量。另外，性别也会影响他克莫司血药浓度，研究表明，女性不良反应发生率更高[20]，可能与其峰浓度更高有关，且女性患者的谷浓度要低于男性[21]，这与本研究的结果一致，女性患者血药浓度低于目标浓度下限的发生风险更高。这可能与机体CYP酶表达有关，对人体肝脏样本进行研究，发现女性肝脏中CYP3A4酶表达水平是男性的2倍，从而加快了药物的代谢[22]。

由于他克莫司主要经CYP3A4、CYP3A5及P糖蛋白代谢，因此抑制或诱导CYP酶和（或）P糖蛋白的药物均可能不同程度的影响他克莫司的药代动力学过程，从而影响血药浓度。本文探究了肺移植早期患者常见的合并用药，发现唑类抗真菌药、碳青霉烯类抗菌药明显升高他克莫司血药浓度。唑类抗真菌药是典型的CYP3A4酶抑制剂，并且种类不同抑制作用有差异，泊沙康唑、伊曲康唑和伏立康唑均是较强的抑制剂[23,24]，而氟康唑和艾沙康唑为中等程度的抑制剂[25]。但即使是中等抑制剂，合用时仍需谨慎。有案例报道，1例女性肾移植受者联用氟康唑后，剂量标准化后的他克莫司谷浓度升

高了9.1倍，并且氟康唑停用161 d后，仍需降低他克莫司日剂量才能维持有效浓度[26]。在肺移植患者中也是如此，伏立康唑或泊沙康唑联合治疗期间他克莫司浓度/剂量比值显著升高[27]。碳青霉烯类抗菌药是否会影响他克莫司血药浓度目前仍存在争议，Bora等[28]回顾性分析了13名肾移植受者的药物，发现使用厄他培南后需降低他克莫司剂量才能达到目标治疗浓度，但Elledge等[29]指出该研究的局限性，发现厄他培南或美罗培南并不影响他克莫司浓度或日剂量。Gönel等[30]发现包括亚胺培南西司他丁钠、美罗培南在内的碳青霉烯类抗菌药主要影响依维莫司和西罗莫司的浓度，而对他克莫司浓度的影响约为10%。本研究发现碳青霉烯类抗菌药会明显升高他克莫司浓度，由于碳青霉烯类抗菌药主要经非CYP介导的途径代谢，但不排除可能存在相互作用的其他机制，如亚胺培南抑制肠道他克莫司的外排转运体，促使他克莫司肠道吸收量提高，或竞争肾脏他克莫司排泄转运体，致使他克莫司排泄减少。另外，上述研究均存在样本量小的局限，他克莫司与碳青霉烯类抗菌药的相互作用仍需大样本的研究进一步证实。

当然，以上影响因素都离不开基因型的差异，基因多态性对肺移植3个月内的他克莫司血药浓度有显著影响，例如CYP3A5基因型可能通过影响他克莫司代谢进而影响血药浓度[31]。与携带CYP3A5*3/*3基因型的患者相比，携带至少1个CYP3A5*1等位基因的患者表达大量的CYP3A5酶，通常需要1.5~2倍的剂量才能达到类似的浓度[32-34]。另外，食物也可能影响他克莫司血药浓度，因此，除了上述个体、药物等因素，临床使用时也需考虑食物可能会影响他克莫司的药代动力学和药效学参数[31]。本研究未纳入遗传变异、饮食等因素的影响是本研究的不足之处。

总之，肺移植早期患者病情复杂，机体状态多变，常合并使用多种药物，进一步导致他克莫司血药浓度个体差异大，本研究发现，他克莫司血药浓度低于目标浓度下限的患者居多，因此，及时评估他克莫司血药浓度偏低的影响因素就显得尤其重要，而列线图预测模型更能直观的反映血药浓度偏低的高危人群。同时使用多种方法验证该模型的预测效能，包括AUC以及DCA，以上均表明本研究构建的列线图模型校准度、区分度良好，临床应用价值高，可方便临床快速、准确的识别他克莫司血药浓度低于目标浓度下限的风险人群，从而提醒医生加强监测并及时调整给药方案。

由于本研究样本量较小且为单中心的回顾性研究，具有一定的局限性，尽管本研究采用Bootstrap法进行了内部验证，但仍然缺乏进一步的外部数据验证，并且也需开展大规模的多中心前瞻性队列研究进行验证。并且，影响他克莫司浓度的因素众多，本文还存在纳入因素不够全面的缺陷，仍然需要纳入因素更全面的研究来佐证。另外，虽然本研究仅识别出低于目标值的风险人群，但是未对于该人群提出个体化剂量调整策略是本研究的局限性。在后续工作中，笔者计划在此基础上进一步结合药动学模型、机器学习等来建立个体化给药预测模型，逐步建立一个集风险识别+剂量建议+动态调整为一体的临床决策支持系统。

参考文献

[1] 徐坚，邵景博，陈员，等.肺移植手术切口发展历程和研究现状[J].器官移植，2024，15(4)：637-642.

[2] 陈梦寅，陈文慧.肺移植术后抗体介导排斥反应的研究进展[J].实用器官移植电子杂志，2023，11(3)：270-275.

[3] 陈文倩，张雷，张弋，等.实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J].实用器官移植电子杂志，2022，10(4)：301-308.

[4] Katada Y，Nakagawa S，Itohara K，*et al*.Association between time in therapeutic range of tacrolimus blood concentration and acute rejection within the first three months after lung transplantation[J].J Pharm Health Care Sci，2022，8(1)：25.

[5] 李增，尹钊，杜书章.他克莫司血药浓度不达标风险预测模型的建立及验证[J].中国药学杂志，2024，59(10)：945-950.

[6] Sohn Y M，Ko R E，Park H J，*et al*.Clinical pharmacokinetic study of tacrolimus in continuous intravenous administration for lung transplantation[J].J Thorac Dis，2023，15(6)：3431-3436.

[7] Boada-Pérez M，Ruiz de Miguel V，Erro M，*et al*.Pharmacodynamic monitoring by residual gene expression of the nuclear factor of activated T cell-regulated genes in lung transplant recipients and its correlation with tacrolimus blood levels[J].Front Immunol，2024，15：1382459.

[8] 杜文心，陈烨，林晓南，等.心脏移植术后接受三联免疫抑制剂治疗的患者发生早期感染风险的列线图模型构建和评价[J].药学与临床研究，2024，32(3)：223-228.

[9] Du W W，Wang X X，Zhang D，*et al*.Exploratory associations of tacrolimus exposure and clinical outcomes after lung transplantation：a retrospective，single center experience[J].Eur J Clin Pharmacol，2024，80(5)：747-757.

[10] 卢映蓉，王家莹，吴云，等.肺移植术后早期他克莫司血药浓度及影响因素分析[J].中国医院药学杂志，2021，41(16)：1670-1674.

[11] Ensor C R，Iasella C J，Harrigan K M，*et al*.Increasing tacrolimus time-in-therapeutic range is associated with superior one-year

outcomes in lung transplant recipients[J].Am J Transplant,2018,18(6):1527-1533.
[12] 孙玉红,汪晓娟,戎成婷,等.他克莫司致药物不良反应发生影响因素分析及风险预测列线图模型构建[J].临床军医杂志,2022,50(9):938-941.
[13] Fang C X,Dong C Q,Huang K Y,*et al*.Factors influencing intrapatient variability of tacrolimus and its association with 1-year post-transplant outcomes in pediatric liver transplant recipients [J]. Front Pharmacol,2024,15:1473891.
[14] Marquet P,Anglicheau D,Humeau A,*et al*.Tacrolimus dose requirement in *de novo* adult kidney transplant patients treated with adoport (®) can be anticipated [J]. Transpl Int, 2024, 37: 13495.
[15] 陈超阳,周颖,吴丽瑶,等.肾移植患者他克莫司血药浓度影响因素的研究进展[J].临床药物治疗杂志,2016,14(5):7-11.
[16] Fan Z R,Zheng D Q,Wen X M,*et al*.CYP3A5*3 polymorphism and age affect tacrolimus blood trough concentration in myasthenia gravis patients[J].J Neuroimmunol,2021,355:577571.
[17] Stratta P,Quaglia M,Cena T,*et al*.The interactions of age,sex,body mass index,genetics,and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation [J].Eur J Clin Pharmacol,2012,68(5):671-680.
[18] Lucena M I,Sanabria J,García-Cortes M,*et al*.Drug-induced liver injury in older people[J].Lancet Gastroenterol Hepatol,2020,5(9):862-874.
[19] Banerjee B D,Kumar R,Thamineni K L,*et al*.Effect of environmental exposure and pharmacogenomics on drug metabolism[J]. Curr Drug Metab,2019,20(14):1103-1113.
[20] 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.
[21] Ito A,Okada Y,Hashita T,*et al*.Sex differences in the blood concentration of tacrolimus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients with CYP3A5*3/*3 [J]. Biochem Genet,2017,55(3):268-277.
[22] Wolbold R,Klein K,Burk O,*et al*.Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver[J].Hepatology,2003,38(4):978-988.
[23] Gu T M,Lewis J S,Le H,*et al*.Comparative effects of fluconazole,posaconazole,and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations[J].J Oncol Pharm Pract,2022,28(6):1357-1362.
[24] Yamaguchi Y,Akiyoshi T,Kawamura G,*et al*.Comparison of the inhibitory effects of azole antifungals on cytochrome P450 3A4 genetic variants[J].Drug Metab Pharmacokinet,2021,38:100384.
[25] Townsend R,Dietz A,Hale C,*et al*.Pharmacokinetic evaluation of CYP3A4-mediated drug-drug interactions of isavuconazole with rifampin,ketoconazole,midazolam,and ethinyl estradiol/norethindrone in healthy adults[J].Clin Pharmacol Drug Dev,2017,6(1):44-53.
[26] He J K,Yu Y,Yin C L,*et al*.Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45 (2):264-269.
[27] Zhang J L,Ma D Y,Chen M,*et al*.Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interactions among lung transplant patients[J].Front Pharmacol,2024,15:1308260.
[28] Bora F,Aliosmanoglu I,Kocak H,*et al*.Drug interaction between tacrolimus and ertapenem in renal transplantation recipients [J]. Transplant Proc,2012,44(10):3029-3032.
[29] Elledge S,Klindworth K,Guy J,*et al*.Evaluating the effects of ertapenem and meropenem on tacrolimus[J].J Pharm Pract,2023,36(6):1419-1423.
[30] Gönel A,Kirhan I.Effects of broad spectrum antibiotics on measurement of immunosuppressant drugs[J].Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem,2021,20(1):101-105.
[31] Loer H L H,Feick D,Rüdesheim S,*et al*.Physiologically based pharmacokinetic modeling of tacrolimus for food-drug and *CYP3A* drug-drug-gene interaction predictions[J].CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol,2023,12(5):724-738.
[32] Birdwell K A,Decker B,Barbarino J M,*et al*.Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J].Clin Pharmacol Ther,2015,98(1):19-24.
[33] 任涵,梁艳,张莎莎,等.Paxlovid对肺移植患者他克莫司血药浓度影响的研究[J].实用药物与临床,2024,27(2):86-91.
[34] 李晓敏,谭心怡,张奥博,等.他克莫司在成人肾脏病中超适应证用药的循证证据评价与合理性分析[J].中国现代应用药学,2024,41(13):1830-1835.

(收稿日期:2025-03-13;在线出版日期:2026-01-06)