

人工神经网络预测肾移植受者霉酚酸体内暴露药量

任斌^{1*}, 何秋毅¹, 许琼¹, 王长希¹, 陈杰¹, 郑志华², 黎曙霞¹, 陈孝¹

(1. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080; 2. 广东省药学会, 广东 广州 510080)

摘要: 建立人工神经网络用于估算霉酚酸 (MPA) 体内暴露药量 (AUC)。64 例肾移植受者术后不同时间服用霉酚酸酯 (MMF), 于服药前以及服药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 和 12 h 等 10 个时间点采取外周静脉血, 采用高效液相色谱法检测血浆 MPA 浓度, 用线性梯形法计算服药后 0~12 h 药-时曲线下面积 (AUC_{0-12 h}), 采用遗传算法配合动量法优化网络参数, 建立人工神经网络。以 0、0.5、2 h 血药浓度数据预测 AUC_{0-12 h}, 人工神经网络平均预测误差 (MPE) 与平均绝对误差 (MAE) 分别为 -1.53% 和 9.12%, 准确度及精密度优于多元线性回归。以 0、0.5 h 血药浓度数据预测 AUC_{0-12 h}, 人工神经网络 MPE 与 MAE 分别为 6.03% 和 15.30%, 准确度及精密度亦优于多元线性回归。人工神经网络预测的准确度和精密度均优于多元线性回归法, 可用于预测 MPA AUC_{0-12 h}。

关键词: 霉酚酸; 肾移植; 人工神经网络

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 12-1397-05

Prediction of mycophenolic acid exposure in renal transplantation recipients by artificial neural network

REN Bin^{1*}, HE Qiu-yi¹, XU Qiong¹, WANG Chang-xi¹, CHEN Jie¹, ZHENG Zhi-hua²,
LI Shu-xia¹, CHEN Xiao¹

(1. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Guangdong Pharmaceutical Association, Guangzhou 510080, China)

Abstract: The paper is aimed to establish an artificial neural network (ANN) for predicting mycophenolic acid (MPA) area under the plasma concentration-time curve (AUC) in renal transplantation recipients. 64 Chinese renal transplantation recipients receiving mycophenolate mofetil (MMF) were investigated. 10 timed samples were drawn at different days after transplantation. Plasma MPA concentration was determined by HPLC method and area under curve over the period of 0 to 12 h (AUC_{0-12 h}) was calculated using the linear trapezoidal rule. ANN was established after network parameters were optimized using momentum method in combination with genetic algorithm. Furthermore, the predictive performance of ANN was compared with that of multiple linear regression (MLR). When using plasma MPA concentration of 0, 0.5, 2 h after MMF administration to predict MPA AUC_{0-12 h}, mean prediction error and mean absolute prediction error were -1.53% and 9.12%, respectively. Accuracy and precision of prediction by ANN were superior to that of MLR prediction, and similar results could be found when using plasma MPA concentration of 0, 0.5 h to predict MPA AUC_{0-12 h}. The accuracy and precision of ANN prediction were superior to that of MLR prediction, and ANN can be used to predict MPA AUC_{0-12 h}.

Key words: mycophenolic acid; renal transplantation; artificial neural network

收稿日期: 2009-06-02.

基金项目: 广东省医院药学研究基金课题 (200731).

*通讯作者 Tel: 86-20-87755766-8430, Fax: 86-20-87334586,

E-mail: renbinsun@163.com

霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 是霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 的 2-乙基酯类衍生物, 作为一种抗代谢类免疫抑制药, 临床上用于预防和

治疗心、肝、肾移植的排异反应。MMF 口服给药后与受体广泛分布的酯酶作用迅速,完全水解成活性代谢物 MPA。MPA 抗排异效果以及不良反应与 MPA 血药浓度及其在体内的暴露药量 (AUC_{0-12h}) 密切相关。通过监测 MPA 血药浓度、调整 MMF 给药剂量维持患者于最佳免疫抑制水平有极重要临床意义^[1]。目前临床上多采用有限采样法 (limited sampling strategy, LSS), 在规定时间点采集 3 或 4 个血样测定药物浓度, 利用多元线性回归法 (multiple linear regression, MLR) 建立估算公式来估算 MPA AUC_{0-12h} ^[2-4]。

人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是由大量简单处理单元以某种方式相互连接而成的模拟生物神经网络的结构和功能, 对连续的输入做出状态响应的动态信息处理系统^[5]。BP 网络是人工神经网络中最常用的一种, 通常包含一个输入层、输出层以及一个或几个隐含层。输入层用于输入信息, 输出层用于输出网络对信息的处理结果, 隐含层位于输入层和输出层之间, 对输入的信息进行处理并将其处理后的信息传给输出层 (或下一个隐含层)。

人工神经网络具有非线性、自组织、适应性学习能力, 具有高度容错性和稳健性的特点, 不需事先假定药动学模型, 只需依据学习实验数据建立输入与输出的关系, 即可训练出用于预测和判断的网络系统, 极大地简化了药动学数据分析所需的建模工作, 用于药动学研究具有独特的优势^[6-9]。本研究采用 BP 神经网络结合遗传算法预测 MPA 体内暴露药量, 并与目前临床常用的多元线性回归法进行比较。

材料与方法

研究对象 研究对象为肾移植术后进行 MPA 血药浓度监测的肾移植受者, 并回顾性收集其临床资料。剔除活动性感染者, 有明显贫血 (血红蛋白 $< 60 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)、白细胞减少 (WBC $< 2.5 \times 10^9/\text{L}$) 或血小板减少 (血小板计数 $< 75 \times 10^9/\text{L}$) 以及急性排斥反应者。所有患者均充分了解试验内容, 并签署知情同意书。

免疫抑制方案 所有患者均于肾移植术后 24 h 内给予 MMF (商品名: 骁悉, 每粒 250 mg, 上海罗氏制药有限公司生产)、CsA (或 FK₅₀₆)、肾上腺皮质激素三联抗排斥治疗。MMF 剂量为 0.5~0.75 g, 每 12 h 一次。CsA 初始口服给药剂量为每天 5 mg·kg⁻¹, 每 12 h 一次, 移植后第 1 个月内 CsA 谷浓度控制在 100~250 ng·mL⁻¹, 第 2、3 个月谷浓度在 100~150 ng·mL⁻¹。FK₅₀₆ 初始口服给药剂量每天 0.1 mg·kg⁻¹, 每 12 h 一次, 同时监测 FK₅₀₆ 谷浓度, 将谷浓度控制

在 5~15 ng·mL⁻¹。肾移植后 3 日内给予甲泼尼龙, 每天 500 mg, 静脉滴注, 第 4 日始改口服泼尼松, 每天 30 mg, 第 3 个月口服泼尼松, 用量减至每天 10~15 mg。

血样采集 肾移植受者于术后不同时间 (>6 日) 进行 MPA 血药浓度监测, 在一个给药间隔内, 于服药前以及服药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 和 12 h 等 10 个时间点抽取外周静脉血 3 mL, 置于 EDTA 抗凝管中, 经 4000 r·min⁻¹ 离心分离血浆, 置 -37 °C 保存。

MPA 血药浓度测定^[10] 血浆样品 200 μL, 置 1.5 mL 离心管中, 加入 60 μg·mL⁻¹ 萘普生溶液 25 μL, 涡旋混合 30 s 后加入蛋白沉淀剂 (甲醇-5% ZnSO₄, 70:30) 200 μL, 涡旋 1 min, 10 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液 20 μL 进样。色谱柱为 Diamonsil C₁₈ (250 mm × 4.6 mm ID, 5 μm); 流动相为乙腈-10 mmol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液 (pH 3.0, 50:50); 柱温 25 °C; 流速 1.5 mL·min⁻¹; 检测波长为 254 nm。线性范围: 0.1~50 μg·mL⁻¹。

数据处理 将肾移植受者随机分为 2 组: 训练组和测试组。

药动学参数计算 采用 WinNonlin 4.1 程序 (Pharsight Corp., CA, USA), 以统计矩法计算 MPA AUC_{0-12h} , C_{max} 和 T_{max} 取实测值。

多元线性回归模型 参考文献^[2-4]报道的多个 AUC 简易计算公式, 同时考虑在服药后 4 h 内采血、采血点不超过 3 个易为患者接受, 采用 Statistica 7.0 统计软件 (StatSoft, Inc., OK, USA), 以训练组服药后 4 h 内不同时间点的浓度组合对 MPA AUC_{0-12h} 值进行多元线性回归分析, 公式如下:

$$AUC_{0-12h} = \text{intercept} + M_1 \times C_{t_1} + M_2 \times C_{t_2} + \dots + M_i \times C_{t_i}$$

式中 intercept 为截距, C_{t_i} 为某一时刻的浓度测定值, M_i 为计算参数。

BP 神经网络 采用 BP 神经网络建模, 隐含层采用正切 S 型激活函数, 输出层采用线性激活函数, 训练方法采用动量法。以训练组 MPA AUC_{0-12h} 实测值为输出变量, 以采样点 MMF 剂量、服药后 4 h 内不同时间点的 MPA 浓度、术后时间 (post transplantation days, PTD)、年龄 (age)、性别 (sex, 男性为 1, 女性为 0)、体重 (weight)、血浆白蛋白浓度 (Alb)、CsA (合用为 1, 未合用为 0)、FK₅₀₆ (合用为 1, 未合用为 0)、抗酸药 (合用为 1, 未合用为 0) 等为输入变量。

随机选择 20% 的数据 (10 例) 用于神经网络交叉验证, 剩余 80% 的数据 (54 例) 用于网络训练, 采用 Neurosolutions 5.0 全功能试用软件 (NeuroDimension,

Inc., FL, USA), 利用遗传算法配合动量法对人工神经网络进行训练, 如隐含层节点数、输入节点数 (输入变量数量)、步长、动量因子等进行优化。网络训练终止条件为网络平均平方误差 (mean square error, MSE) 小于给定值 0.01; 或交叉验证数据 MSE 开始增加; 或达到预定的进化代数 100。网络最大训练次数为 1 000 次, 其他参数为默认值。

模型验证^[11] 以测试组数据为验证数据, 以遴选出的多元线性回归方程及 BP 神经网络模型估算测试组 MPA AUC_{0-12h} , 考察 AUC_{0-12h} 估算值与实测值之间的相关性, 并作相关性散点图, 以决定系数与回归直线斜率最接近于 1 者为佳。同时计算预测误差 (prediction error, PE), 以平均预测误差 (mean prediction error, MPE) 和 PE% 超过 $\pm 15\%$ 的样本数来评价模型预测的准确度, 以平均绝对误差 (mean absolute prediction error, MAE) 评价模型预测的精密度。MPE 越小, PE% 超过 $\pm 15\%$ 的样本数越小, 则预测的准确度越好; MAE 越小, 则模型预测的精密度越好。

$$PE(\%) = \frac{AUC_{\text{PRED}} - AUC_{\text{Actual}}}{AUC_{\text{Actual}}} \times 100\% \quad (1)$$

$$MPE(\%) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n PE_i \quad (2)$$

$$MAE(\%) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |PE_i| \quad (3)$$

结果

1 临床资料

共入选 64 例肾移植受者, 其中男 48 例, 女 16 例, 年龄 (38.8 ± 12.8) 岁, 体重 (58.8 ± 10.7) kg, 术后时间 (16.5 ± 15.3) d, MMF 给药剂量为每天 1~1.5 g。患者资料详见表 1。

2 药动学参数

64 例肾移植受者口服多剂量 MMF 后 MPA 血药浓度-时间散点图见图 1。 C_{\max} 为 (10.6 ± 5.3) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, C_0 为 (0.8 ± 0.8) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, T_{\max} 为 (1.5 ± 0.9) h, AUC_{0-12h} 为 (27.47 ± 15.13) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。多数受者 MPA 药时曲线呈现双峰现象, 第一峰出现在服药后 1~2 h, 第二峰出现在服药后 6~12 h, 峰值较第一峰明显降低。

3 模型建立

64 例肾移植受者随机分为 2 组: 训练组 (54 例) 和测试组 (10 例)。训练组及测试组患者资料见表 2。

3.1 多元线性回归方程 以训练组服药后 4 h 内不同时间点的浓度组合进行多元线性回归分析, 以 AUC_{0-12h} 估算值与实测值之间的相关性、MPE、MAE

Table 1 Characteristics of study patients

Demographic data	Number, or (range)
Number	48 (male), 16 (female)
Age/years	38.8 ± 12.8 (16-71)
Weight/kg	58.8 ± 10.7 (42-93)
PTD/d	16.5 ± 15.3 (6-86)
Daily dose/g	1.28 ± 0.25 (1-1.5)
AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	30.0 ± 28.1 (10-126)
ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	70.9 ± 96.1 (10-423)
Albumin/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	41.9 ± 4.9 (32.9-63)
Total protein/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	99.0 ± 124.8 (26-625)
Total bilirubin/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	10.8 ± 8.7 (4.7-46)
Blood urea nitrogen/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	11.1 ± 4.7 (2.4-21.2)
Serum creatinine/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	154.5 ± 65.6 (64-327)
Concomitant drug therapy (CsA/ FK ₅₀₆)	31/33
Total samples	546
Samples per patient	8.4 ± 1.6 (6-10)
MPA concentrations / $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	3.76 ± 4.04 (0.1-24.4)
MPA AUC_{0-12h} / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	27.47 ± 15.13 (2.25-95.00)

PTD: Post transplantation days; MPA: Mycophenolic acid

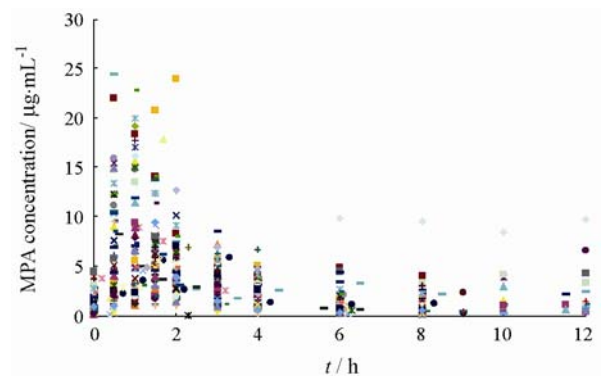


Figure 1 Scatter plot of MPA concentrations versus time after mycophenolate mofetil (MMF) administered in multiple oral dose in 64 renal transplantation recipients. $n = 64$

Table 2 Data of training group and testing group

Parameter	$\bar{x} \pm s$ (range)	
	Training group ($n = 54$)	Testing group ($n = 10$)
$C_0/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.99 ± 0.89 (0.10-3.93)	0.97 ± 0.89 (0.10-2.69)
$C_{0.5}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	6.18 ± 5.66 (0.11-24.38)	6.46 ± 4.15 (2.24-13.34)
$C_2/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.46 ± 2.84 (0.27-12.67)	5.37 ± 2.29 (2.65-9.16)
AUC_{0-12h}^a / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	26.86 ± 15.12 (2.25-95.00)	30.76 ± 15.56 (17.48-59.65)
PTD/d	17.9 ± 16.2 (6-86)	9.1 ± 2.7 (6-14)
Daily dose/g	1.26 ± 0.25 (1-1.5)	1.45 ± 0.16 (1-1.5)
CsA/FK ₅₀₆ ^b	24/30	7/3
Weight/kg	58.5 ± 11.2 (42-93)	59.8 ± 6.4 (50-70)

^aMPA; ^bConcomitant drug therapy

为指标对预测结果进行综合评估。结果 1 点采样方案预测效果差, 2、3 点采样方案 AUC_{0-12h} 预测效果较好。3 点采样方案中以训练组服药后 0、0.5、2 h 的

MPA 血药浓度 (C_0 、 $C_{0.5}$ 、 C_2) 建立的多元回归模型拟合效果最好, 其 AUC 简易计算公式 ($r^2 = 0.941$) 为:
 $AUC_{0-12h} = 5.054 + 8.472C_0 + 0.961C_{0.5} + 1.664C_2$

2 点采样方案中以 C_0 、 $C_{0.5}$ 建立多元回归方程拟合结果最好, AUC 简易计算公式 ($r^2 = 0.826$) 为:
 $AUC_{0-12h} = 11.487 + 10.791C_0 + 0.749C_{0.5}$

3.2 BP 神经网络 BP 神经网络需确定隐含层节点数。隐含层节点数根据如下公式选取^[12]:
 $k = \sqrt{n+m} + a$; 其中 k 为隐含层节点数, n 为输入层节点数, m 为输出层节点数, a 为 1~10 之间的整数。初选隐含层节点数为 4~13, 经过学习之后确定为 24。

经遗传算法配合动量法对网络参数进行优化, 建立 3 层结构的 BP 神经网络。3 点采样方案的网络输入层、隐含层和输出层节点数分别为 8、24 和 1, 隐含层采用正切 S 型激活函数, 输出层采用线性激活函数。3 点采样方案以输入变量为采样点 MMF 剂量、 C_0 、 $C_{0.5}$ 、 C_2 、PTD、Weight、合用 CsA 及 FK₅₀₆ 时, MPA AUC_{0-12h} 预测效果最好。神经网络结构图见图 2。

2 点采样方案的网络输入层、隐含层和输出层节点数分别为 7、24 和 1, 输入变量为 C_0 、 $C_{0.5}$ 及 MMF 剂量、PTD、Weight、合用 CsA 及 FK₅₀₆ 时, MPA AUC_{0-12h} 预测效果最好。

4 方案评估

将测试组数据以多元线性回归方程及 BP 神经网络处理, 并对预测结果进行验证, 结果见表 3。

以 C_0 、 $C_{0.5}$ 、 C_2 预测 AUC_{0-12h} , MLR 及 ANN 预测值与实测值之间决定系数分别为 0.934 1 和 0.946 1, 斜率分别为 0.804 5 和 0.876 8。两种方法决定系数相当, 但 ANN_(0, 0.5, 2 h) 斜率更接近 1。以 C_0 、 $C_{0.5}$ 预测 AUC_{0-12h} , MLR 与 ANN 预测值与观察值之间决定系数分别为 0.868 4 和 0.909 2, 斜率分别为 0.708 6 和 0.861 0。MLR_(0, 0.5 h) 决定系数及斜率较 MLR_(0, 0.5, 2 h) 明显降低, 而 ANN_(0, 0.5 h) 则降低幅度较小, 其决定系数及斜率与 MLR_(0, 0.5, 2 h) 基本相当。结果显示 ANN 预测值和观察值之间相关性优于 MLR, 这种差距在采用 C_0 、 $C_{0.5}$ 方案时更加明显。

以 C_0 、 $C_{0.5}$ 、 C_2 预测 AUC_{0-12h} , ANN_(0, 0.5, 2 h) 的准确度及精密度均较好, MPE 与 MAE 分别为 -1.53% 和 9.12%, 2 例肾移植受者 AUC_{0-12h} 预测误差超过 $\pm 15\%$ 。MLR_(0, 0.5, 2 h) 法 MPE 与 MAE 分别为 -5.15% 和 12.64%, 4 例肾移植受者 AUC_{0-12h} 预测误差超过 $\pm 15\%$ 。ANN_(0, 0.5, 2 h) 的预测准确度及精密度均优于 MLR_(0, 0.5, 2 h)。相对于 ANN_(0, 0.5, 2 h) 预测方案, 以 C_0 、 $C_{0.5}$ 预测 AUC_{0-12h} , ANN_(0, 0.5 h) 的准确度及精密度均有所下降, MPE 与 MAE 分别为 6.03% 和 15.30%, 4 例肾移植受者 AUC_{0-12h} 预测误差超过 $\pm 15\%$ 。但 ANN_(0, 0.5 h) 的预测结果准确度及精密度与 MLR_(0, 0.5, 2 h) 基本相当。

讨论

MPA 药动学个体差异大, 受多种因素影响: ① PTD: MPA 在体内随 PTD 延长存在明显蓄积现象, AUC_{0-12h} 呈现逐渐升高的趋势^[13]。② MMF 剂量与体重: MMF 剂量与体重的比值与 AUC 正相关, 相同剂量下, 体重与 MPA 清除率呈负相关^[14]。③ 合并用药: CsA 与 MMF 合用时, CsA 可影响 MPA 的肝肠循环, 使 MPA 浓度显著降低^[15]; 在每天同等剂量 MMF 2 g 的基础上, 使用 FK₅₀₆ 患者的 MPA AUC_{0-12h} 明显高于使用 CsA 的患者^[16]; 合用抗酸剂可降低 MMF 的吸收, 降低 MPA 的 C_{max} 和 AUC。其他影响因素还包括肾功能、血浆白蛋白浓度、年龄等。

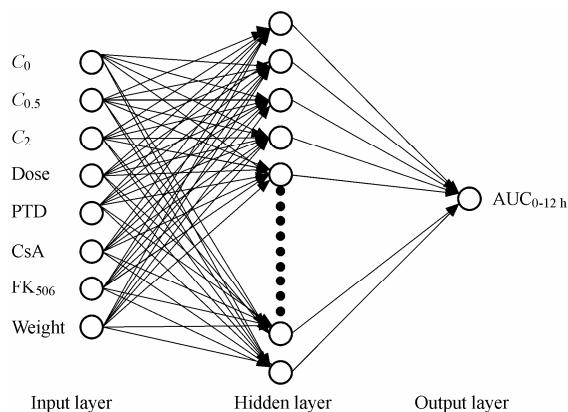


Figure 2 Artificial neural network structures for prediction of AUC_{0-12h} of MPA in renal transplantation recipients

Table 3 Predictive performance of MPA AUC_{0-12h} in testing group ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Model	Sampling time /h	$AUC_{PRED}(\text{range})/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	PE(range)/%	Absolute PE (range)/%	Comparison with full AUC		
					>15%	15%	<-15%
ANN	0, 0.5, 2	$29.64 \pm 14.03 (17.55-59.19)$	$-1.53 \pm 12.15 (-19.22-23.84)$	$9.12 \pm 7.59 (0.78-23.84)$	1	8	1
	0, 0.5	$31.49 \pm 14.05 (15.83-61.24)$	$6.03 \pm 18.78 (-17.01-35.18)$	$15.30 \pm 11.53 (2.66-35.18)$	3	6	1
MLR	0, 0.5, 2	$28.41 \pm 12.95 (14.79-55.92)$	$-5.15 \pm 14.52 (-20.61-27.60)$	$12.64 \pm 7.92 (0.79-27.60)$	1	6	3
	0, 0.5	$26.78 \pm 11.83 (16.07-50.52)$	$-9.95 \pm 16.05 (-33.70-11.27)$	$15.34 \pm 10.30 (5.38-33.70)$	0	6	4

PE: Prediction error

研究表明, 监测 MPA 血药浓度, 控制靶 AUC 值在 $30\sim 60\ \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, 有助于减少排异反应、不良反应和免疫抑制过度情况的发生^[1]。准确计算 MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 需要在 12 h 给药间隔内采取至少 8 个血样, 但在临床实践中并不实际。国内外多利用 LSS 法在规定时间点采集 3 或 4 个血样测定药物浓度, 通过 MLR 法建立估算公式来估算 MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ^[2-4]。

LSS 方法简便, 易为临床医生采用。但 LSS 法也存在以下局限性: ① MPA 肠肝循环现象的存在以及前述诸多药动学影响因素, 导致 LSS 法在部分病人 MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 估算值与实际值之间可出现较大误差。② 需要根据不同人群 (成人、儿童、老年人) 及有无合用 (CsA、FK₅₀₆) 采用不同的经验公式, 不便于临床应用。③ 取样时间的偏差将显著影响 MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 预测结果。

鉴于 ANN 具有分布处理、自组织、自适应、自学习和容错性的优良特性, 尝试用 ANN 法预测 MPA $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 。在网络训练过程中, 将对 MPA 药动学有影响的各种因素引入网络, 并采用遗传算法对各种因素进行筛选。最终确认, 网络中引入 MMF 剂量、PTD、体重、合用 CsA、FK₅₀₆ 可提高预测准确性及精密度, 其他因素则被剔除。结果显示, 无论 3 点采样方案还是 2 点采样方案 (C_0 、 $C_{0.5}$ 、 C_2 或 C_0 、 $C_{0.5}$) 时, ANN 预测比 MLR 法更为有效。ANN_(0, 0.5h) 可以达到与 MLR_(0, 0.5, 2h) 相当的预测准确度和精密度。ANN 法可减少 LSS 法所需采样点, 便于临床操作, 有助于提高患者依从性。

本研究建立了适合中国肾移植受者 MPA 暴露量预测的 ANN 法。ANN 模型建立后, 基于 ANN 技术的特点, 以后的预测过程相当简便快捷, 利于在中国肾移植受者中开展 MPA 血药浓度监测, 指导个体化给药。

References

- [1] Okamoto M, Wakabayashi Y, Higuchi A, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2005; 37: 859-860.
- [2] Willis C, Taylor PJ, Salm P, et al. Evaluation of limited sampling strategies for estimation of 12-hour mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult renal transplant patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2000; 22: 549-554.
- [3] Yu ZC, Zhou PJ, Wang XH, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult Chinese renal recipients [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2006, 22: 452-455.
- [4] Shen B, Tan JM, Jiao Z, et al. Limited sampling strategies (LSS) for clinical monitoring of mycophenolic acid in Chinese renal transplantation recipients [J]. *Chin J Organ Transplant* (中华器官移植杂志), 2006, 27: 414-417.
- [5] Chen XQ, Zhou L, Su Y, et al. Neural network and its applications in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *J Southwest Univ Nats (Nat Sci Ed)* (西南民族学院学报·自然科学版), 2001, 27: 84-87.
- [6] Gören S, Karahoca A, Onat FY, et al. Prediction of cyclosporine A blood levels: an application of the adaptive-network-based fuzzy inference system (ANFIS) in assisting drug therapy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008; 64: 807-814.
- [7] Chen HY, Chen TC, Min DI, et al. Prediction of tacrolimus blood levels by using the neural network with genetic algorithm in liver transplantation patients [J]. *Ther Drug Monit*, 1999, 21: 50-56.
- [8] Lin CC, Wang YC, Chen JY, et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2008, 91: 91-99.
- [9] Yamamura S, Kawada K, Takehira R, et al. Artificial neural network modeling to predict the plasma concentration of aminoglycosides in burn patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58: 239-244.
- [10] Ren B, Li MW, Tang L, et al. Rapid determination of mycophenolic acid in plasma by HPLC [J]. *Chin Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2008, 28: 407-408.
- [11] Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1981, 9: 503-512.
- [12] Chen MY, Wang J, Liang WQ. Prediction of elimination rate constant of amikacin in neonates with BP neural network [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2008, 43: 1420-1423.
- [13] Yu ZC, Zhou PJ, Xu D, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients after first dosing and in steady-state [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2004, 20: 205-208.
- [14] Nazemian F, Mohammadpur AH, Abtahi B, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid during the early period after renal transplant [J]. *Exp Clin Transplant*, 2007, 5: 658-663.
- [15] Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2 [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5: 987-994.
- [16] Zucker MJ, Baran DA, Arroyo LH, et al. De novo immunosuppression with sirolimus and tacrolimus in heart transplant recipients compared with cyclosporine and mycophenolate mofetil: a one-year follow-up analysis [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37: 2231-2239.