

# 应用贝叶斯方法的抗感染领域研究现况分析



刘奕伶<sup>1,2</sup>, 刘静琳<sup>3</sup>, 卢珍珍<sup>1</sup>, 王莹莹<sup>1</sup>, 姜棋竞<sup>4</sup>, 李秉哲<sup>1</sup>, 戴鲁燕<sup>5</sup>, 言方荣<sup>2</sup>, 黄丽红<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院生物统计室 (上海 200032)
2. 中国药科大学理学院 (南京 211198)
3. 华东师范大学经济与管理学院 (上海 200062)
4. 复旦大学公共卫生学院 (上海 200032)
5. 粹羽咨询 (上海 200000)

**【摘要】目的** 分析贝叶斯方法在抗感染领域研究中的应用特点、趋势和特殊优势, 为抗感染领域研究的发展提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、CNKI 和 WanFang 数据库, 搜集应用贝叶斯方法的抗感染领域研究, 检索时限均为 2015 年 1 月 1 日至 2023 年 11 月 21 日。对研究的发表时间、抗感染类型、样本量、贝叶斯特征、贝叶斯应用模式等相关信息并进行描述性分析与述评。**结果** 共纳入 86 项研究, 其中观察性研究占 41.9%, 企业发起的研究仅 7%, 提及先验信息的研究占 48.8%, 无相关国内干预性研究。贝叶斯方法在干预性研究、观察性研究及药动学研究中应用特征及优势不同。在干预性研究中贝叶斯设计决策的应用占比最大 (69.2%), 在观察性研究中贝叶斯分析估计应用占比最大 (52.8%)。**结论** 贝叶斯方法灵活性强, 可用于样本量小、模型复杂的研究, 同时可以处理不确定性问题。在国内抗感染领域的干预性研究中, 贝叶斯方法尚未得到广泛应用。由企业发起的应用贝叶斯模型的研究屈指可数。未来仍需在抗感染研究领域推广贝叶斯方法的优势和应用场景, 并加强贝叶斯方法应用的规范性。

**【关键词】** 贝叶斯方法; 抗感染研究; 研究特征

**【中图分类号】** R 51, R 195.1 **【文献标识码】** A

## Current status analysis of anti-infection research by using the Bayesian method

LIU Yiling<sup>1,2</sup>, LIU Jinglin<sup>3</sup>, LU Zhenzhen<sup>1</sup>, WANG Yingying<sup>1</sup>, JIANG Qijing<sup>4</sup>, LI Bingzhe<sup>1</sup>, DAI Luyan<sup>5</sup>, YAN Fanrong<sup>2</sup>, HUANG Lihong<sup>1</sup>

1. Department of Biostatistics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China
3. School of Economics and Management, East China Normal University, Shanghai 200062, China
4. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China
5. Cui Yu Business Consulting Company, Shanghai 200000, China

Corresponding authors: DAI Luyan, Email: luyan.dai@g-plume.com; YAN Fanrong, Email: f.r.yan@163.com; HUANG Lihong, Email: huang.lihong@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】Objective** To analyze the application characteristics, trends, and special

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408053

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82273733); 上海申康项目 (SHDC2023CRS034)

通信作者: 戴鲁燕, 博士, Email: luyan.dai@g-plume.com

言方荣, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: f.r.yan@163.com

黄丽红, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, Email: huang.lihong@zs-hospital.sh.cn

advantages of anti-infection research using the Bayesian method, and to provide methodological reference for the development of anti-infection research. **Methods** PubMed, CNKI and WanFang Data were electronically searched for the studies on anti-infection using Bayesian method published from January 1, 2015 to November 21, 2023. The relevant information of publication time, anti-infection type, sample size, Bayesian characteristics and Bayesian application pattern were analyzed descriptively and reviewed. **Results** A total of 86 studies were included, of which 41.9% were observational studies, only 7.0% were enterprise-initiated studies, and 48.8% were mentioning prior information studies. There was no domestic intervention study. The application characteristics and advantages of Bayesian method in intervention study, observational study and pharmacokinetic study are different. In intervention researches and observational researches, the application of Bayesian design decision and the application of Bayesian analysis and estimation accounts for 69.2% and 52.8% at most, respectively. **Conclusions** The Bayesian method is flexible, can be used for small sample sizes and complex model research, and can deal with uncertainty. In intervention studies in the field of anti-infection in China, the Bayesian method has not been applied widely. Only a handful of studies applying Bayesian method have been initiated by companies. In the future, it is still necessary to promote the advantages and application scenarios of Bayesian methods in the field of anti-infection research and strengthen the standardization of the application of Bayesian method.

**【Keywords】** Bayesian method; Anti-infection research; Research features

感染性疾病指感染细菌、真菌、病毒等病原微生物后引起的一系列病理生理过程,其中乙肝、艾滋病等疾病已成为全球公共卫生管理重点攻克的领域<sup>[1-2]</sup>。近年来,感染性疾病发病率不断攀升,预计到2050年,每年将有1300万至1500万人死于感染性疾病,给全球带来巨大经济负担<sup>[3]</sup>。此外,新型未知致病微生物的不断出现和流行,以及逐渐加剧的抗菌药物耐药性使临床对新型抗感染药物的需求更急迫,全球每年约有70万人死于细菌耐药<sup>[4]</sup>。

目前抗感染领域的临床研究面临诸多挑战。首先,疾病的复杂性使研究过程充满不确定性。病原微生物的种类繁多,且其变异性和耐药性会增加治疗难度,使得疗效评估变得复杂。其次,研究设计参数的不确定性可能会影响研究结果的可靠性。再者,研发费用高昂也是不可忽视的挑战,需投入大量的资金用于药物研发、临床试验、样本收集、数据采集和分析等环节。此外,在同一个空间里,除病原微生物发生衍变外,个体之间也会发生传染,且会随着时间迁移而变化,潜在人群中个体无法绝对地判定为相互独立,大幅增加了药物开发的难度。

20世纪初,贝叶斯方法作为一种用于估计未知参数和预测未来事件的方法,被应用于概率论和统计学中。贝叶斯方法的主要思想是在

给定已知数据的情况下,通过更新先验概率得出后验概率,并利用后验概率进行推断或预测<sup>[5]</sup>。纳入对先验信息与知识的总结描述,是贝叶斯方法与频率学方法最为重要的区别之一。在临床研究里,此类先验知识信息能涵盖同类干预治疗的历史数据、文献知识、医生的经验洞察、专家意见共识、药物临床前数据等。频率派的假设推断依赖于研究者的研究目标以及对假设重复研究的设想,要求样本量和主要结果在研究开始前明确指定。若实际研究实施偏离这些原始设定,推断的有效性则可能受到影响<sup>[6]</sup>。相较之下,在贝叶斯推断中,参数和研究终点可得到后验概率分布,原定样本量、期中决策和终点重要性顺序等研究设计要素对统计和临床决策的影响较小,这种特性使得贝叶斯方法在处理复杂问题时表现出更高的适应性和稳健性<sup>[7]</sup>。因此,对于疾病种类繁多、病原微生物随时间迁移变化且研究过程充满不确定性的感染性疾病领域,使用贝叶斯方法更具优势,但目前对于应用贝叶斯方法的抗感染领域临床研究的调研较少,其应用特征尚不明确。基于此,本研究收集2015—2023年国内外抗感染领域应用贝叶斯方法的研究,深入分析研究特征,为贝叶斯方法在抗感染领域研究中的应用和发展提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①抗感染领域的临床研究；②使用贝叶斯方法；③ 2015—2023 年发表；④发表语言为中文或英文。排除标准：①非期刊论文；②研究主题非药物或疾病相关；③综述类或二次研究；④理论方法学研究。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、CNKI 和 WanFang Data 数据库，搜集应用贝叶斯方法的抗感染领域研究，检索时限自 2015 年 1 月 1 日至 2023 年 11 月 21 日。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括：Bayes theorem、theorem, Bayes、Bayesian analysis、Bayesian approach、Bayesian approaches、Bayesian forecast、Bayesian method、Bayesian prediction、Bayesian estimation、clinical trial、anti-infective、anti-infective agents、anti-bacterial agents 和 antiviral agents，中文检索词包括：贝叶斯、抗感染、抗病毒、抗真菌、抗细菌。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交

```
#1 Bayes theorem[MeSH Terms]
#2 theorem, Bayes[Title/Abstract] OR Bayesian analysis
[Title/Abstract] OR Bayesian approach[Title/Abstract]
OR Bayesian approaches[Title/Abstract] OR Bayesian
forecast[Title/Abstract] OR Bayesian method[Title/Abstract]
OR Bayesian prediction[Title/Abstract] OR Bayesian
estimation[Title/Abstract]
#3 clinical trial[MeSH Terms]
#4 anti-infective agents[MeSH Terms]
#5 antiinfective agents[Title/Abstract] OR microbicides[Title/
Abstract] OR anti-microbial agents[Title/Abstract] OR
antimicrobial agents[Title/Abstract]
#6 anti-bacterial agents[MeSH Terms]
#7 anti-bacterial compounds[Title/Abstract] OR antibacterial
agents[Title/Abstract] OR antibiotics[Title/Abstract]
OR anti-mycobacterial agents[Title/Abstract] OR
antimycobacterial agents [Title/Abstract] OR bacteriocidal
agents[Title/Abstract] OR bacteriocides[Title/Abstract]
#8 antiviral agents[MeSH Terms]
#9 antiviral[Title/Abstract] OR antiviral drugs[Title/Abstract]
#10 (#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
OR #9)
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

叉核对。如有分歧，与第三位研究者讨论后确定。文献筛选时首先阅读标题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取的关键内容包括：期刊发表年份、国内外研究、主要研究目的、研究类型、申办方、抗感染类型、样本量、中心数量。

结合纳入的研究中采用贝叶斯方法的目的，将贝叶斯方法的应用模式分为分析估计、设计决策、预测建模三类。这些特征分类主要基于回顾的文献报道的分析结果，以及基于这些分析结果所得出的研究结论类型进行定义。分析估计是指研究者利用贝叶斯方法得到目标参数的后验概率分布，而由此得出这些参数基于后验概率的估计值；设计决策则是研究者得到感兴趣的参数估计值后，结合后验概率分布特征，参考设定的有临床意义的阈值进行比较，进行研究设计（如样本量计算等）与决策指导（如是否有统计学意义）。预测建模指研究者通过分析历史数据、临床经验、包括环境人群在内的多维度信息，明确研究目标与洞察疾病人群特征，构建并提出患病风险或结局的贝叶斯预测模型，为进一步的疾病诊断与治疗研究提供有效的模型。

### 1.4 纳入研究的质量评价

使用 Cochrane 偏倚风险评估工具（Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias）和美国卫生保健质量和研究机构（Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ）评价工具分别对随机对照试验和观察性研究进行质量评价<sup>[8-9]</sup>。

### 1.5 统计学分析

本研究采用描述性分析，假设检验的统计量仅为信息提示与参考。连续变量采用中位数和四分位数间距（interquartile range, IQR）进行统计描述；分类变量使用频数和构成比（%）进行描述。采用 R 4.2.1 软件进行统计分析与绘图。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得文献 219 篇，经逐层筛选，最终纳入文献 86 篇，分别为 48 篇英文文献和 38 篇中文文献。文献检索流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 86 项研究中，干预性研究 26 项（30.2%），观察性研究 36 项（41.9%），药

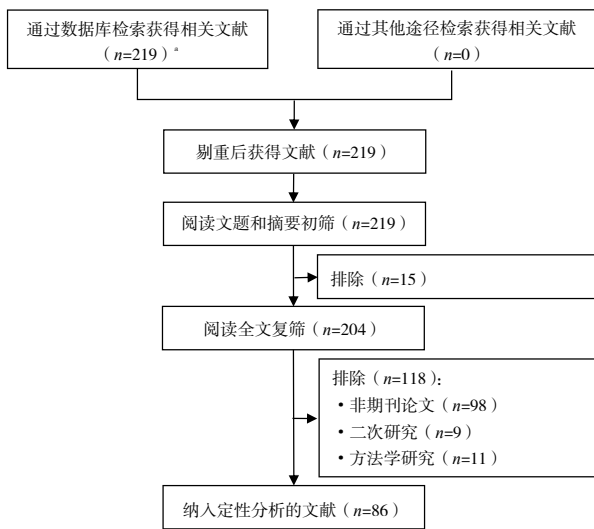


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed (n=58)、CNKI (n=91)、WanFang Data (n=70)。

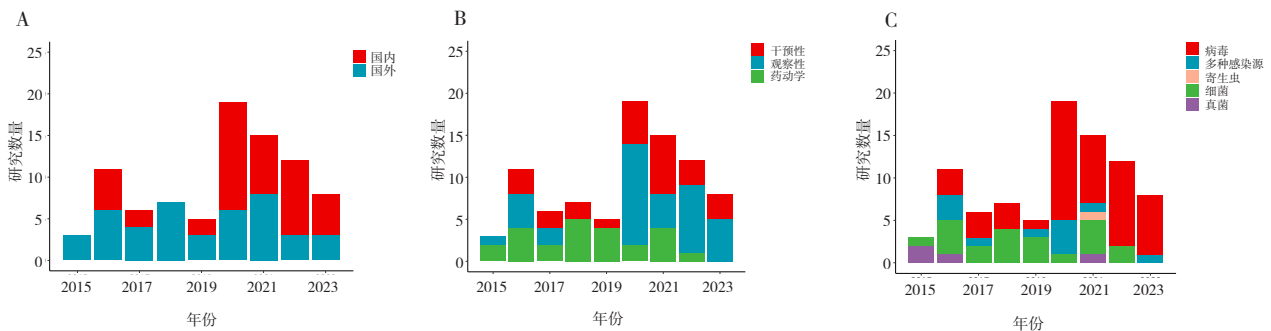


图2 研究数量趋势及累积柱状图

Figure 2. Study quantity trend and cumulative histogram

注：A. 国内外研究数量累积柱状图；B. 研究类型累积柱状图；C. 抗感染类型累积柱状图。

表1 应用贝叶斯方法的抗感染领域研究总体特征 [n (%) ]

Table 1. Overall characteristics of anti-infection research using Bayesian method[n (%) ]

条目	所有研究 (n=86)	干预性研究 (n=26)	观察性研究 (n=36)	药动学研究 (n=24)
发表时间				
2015—2019年	32 (37.2)	8 (30.8)	7 (19.4)	17 (70.8)
2020—2023年	54 (62.8)	18 (69.2)	29 (80.6)	7 (29.2)
国内外研究				
国内研究	43 (50.0)	0 (0.0)	34 (94.4)	9 (37.5)
国外研究	43 (50.0)	26 (100.0)	2 (5.6)	15 (62.5)
抗感染类型				
抗细菌研究	21 (24.4)	3 (11.5)	3 (11.5)	15 (62.5)
抗真菌研究	4 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)
抗病毒研究	49 (57.0)	17 (65.4)	29 (80.6)	3 (12.5)
抗寄生虫研究	1 (1.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗多种感染源研究	11 (12.8)	5 (19.2)	4 (11.1)	2 (8.3)
样本量 (例) <sup>a</sup>				
1~200	38 (44.2)	11 (42.3)	6 (16.7)	21 (87.5)
201~1 000	22 (25.6)	7 (26.9)	13 (36.1)	2 (8.3)

动学研究 24 项 (27.9%)，其中大多数发表于 2020—2023 年 (62.8%)，见图 2A。观察性研究占比最高，见图 2B，国内无干预性研究。在所有抗感染类型中，抗病毒研究占比最高 (57.0%)，其次是抗细菌研究 (24.4%)，见图 2C。

研究总体特征见表 1。所有研究的中位样本量为 200 例 (IQR=645.0—62.8=582.2)，样本量超过 1 000 例的研究仅占 16.3%。研究主要由非企业方发起，占比 93.0%。研究中常使用的先验信息包括既往研究中数据或模型的信息，所有研究中提及先验信息的比例仅 48.8%。

### 2.3 纳入研究的质量评价结果

横断面研究在观察性研究中占比较大 (83.3%)，AHRQ 评价结果显示：前 8 项条目的评价均较高，主要问题在于分析中缺失值的处理以及数据完整性的总结。大多数文献纳入完整

续表1

条目	所有研究 (n=86)	干预性研究 (n=26)	观察性研究 (n=36)	药动学研究 (n=24)
1 000	14 (16.3)	6 (23.1)	8 (22.2)	0 (0.0)
中心数量 <sup>b</sup>				
单中心	35 (40.7)	6 (23.1)	14 (38.9)	15 (62.5)
多中心	45 (52.3)	19 (73.1)	19 (52.8)	7 (29.2)
无法判定	6 (7.0)	1 (3.8)	3 (8.3)	2 (8.3)
申办方				
非企业	80 (93.0)	24 (92.3)	36 (100.0)	20 (83.3)
企业	6 (7.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	4 (16.7)
先验信息				
提及	42 (48.8)	21 (80.8)	11 (30.6)	10 (41.7)
未提及	44 (51.2)	5 (19.2)	25 (69.4)	14 (58.3)

注：<sup>a</sup>干预性研究中2篇文献未报告样本数量，观察性研究中9篇文献未报告样本数量，药动学研究中1篇文献未报告样本数量；<sup>b</sup>干预性研究中1篇文献未报告中心数量，观察性研究中3篇文献未报告中心数量；药动学研究中2篇文献未报告中心数量。

数据集，未说明缺失值的处理情况。

对于干预性研究，Cochrane 偏倚风险评估工具评价结果显示：选择偏倚中的分配隐藏、随访偏倚以及其他偏倚被评为低风险，主要问题在于实施偏倚和测量偏倚。3 项研究使用了开放标签并明确提及可能对最终结果存在一定的影响，5 项研究没有明确表明开放标签是否影响治疗的实施或参与者对治疗反应的影响，6 项研究没有明确评价开放标签对结局的影响。在报告偏倚中，1 项研究报告方案设计未进行最终的结果报告，2 项研究没有明确说明主要结局的细分条目，但是也报告了主要结局的信息。

## 2.4 纳入研究的贝叶斯方法应用特征

从干预性研究、观察性研究及药动学研究 3 个维度出发，总结 3 类研究的常用贝叶斯方法，并在每类研究中采用典型实例具体说明贝叶斯方法应用的优势。

### 2.4.1 干预性研究中贝叶斯方法的应用特征

对于贝叶斯方法的应用，干预性研究中分析估计应用占 30.8%，设计决策应用占 69.2%，见表 2。

在分析估计应用中，常采用贝叶斯逻辑回归模型 (Bayesian Logistic regression model) 与贝叶斯分段指数模型 (Bayesian piecewise exponential model) 进行疗效评估。在设计决策应用中，通常依据贝叶斯疗效估计值继续进行研究决策或辅助适应性试验设计，如贝叶斯自适应设计 (Bayesian adaptive design)。

以 2020 年发表于 *The Lancet* 的一篇干预性

表2 应用贝叶斯方法的抗感染领域研究中贝叶斯应用模式[n (%) ]

Table 2. Bayesian application types in the field of anti-infection research using Bayesian methods [n (%)]

条目	干预性研 (n=26)	观察性研究 (n=36)	合计 (n=62)
分析估计	8 (30.8)	19 (52.8)	27 (43.5)
设计决策	18 (69.2)	14 (38.9)	32 (51.6)
预测建模	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (4.8)

注：药动学研究不涉及贝叶斯应用模式分类 (分析估计、设计决策、预测建模)，表格中只包含干预性研究和观察性研究。

研究<sup>[10]</sup>为例，该研究旨在确定常规护理中添加奥司他韦是否减少了季节性流感人群 (总体和关键亚组人群) 的恢复时间。研究介绍使用贝叶斯方法的两个主要原因如下。

①自适应随机化分配：研究原本只有 2 个治疗组，但后来增加第 3 组 (采用新的抗病毒治疗)。为了在 3 个治疗组中合理分配患者，研究者选择使用贝叶斯模型进行自适应随机化，即根据之前患者的治疗效果情况，动态调整后续患者在各组的分配比例，可提高整体治疗效果，同时也确保各组样本量相对平衡。

②控制假阳性率和信息借用：对于一些参数，如治疗效果、分层因素等，该研究使用了无信息先验，后验分布则主要由数据决定，而不受先验的影响。该模型还包括干预与 4 个分层因素之间的交互作用参数，允许 36 个患者亚组各自具有不同的治疗风险比。对于交互作用参数，贝叶斯模型使用了中心为 0 且方差较小的信息性先验分布，以此控制假阳性率，防止

过度拟合。对于样本量较小的亚组，该模型仍可借用来自其他相邻亚组和总体人群的数据，这种信息借用方式可克服样本量小的问题。而对于频率学派方法，在样本量小时，统计推断的可靠性会大幅降低。

#### 2.4.2 观察性研究中贝叶斯方法的应用特征

对于贝叶斯模型的应用，观察性研究中分析估计占 52.8%，见表 2。分析估计类利用贝叶斯方法进行模型参数估计，主要应用于探究因素间的网络关系、研究疾病进化过程等场景。在感染性疾病中，常使用贝叶斯网络 (Bayesian network) 模型探究某一感染症状的影响因素及因素间的关系，或分析常见证候中关联性较强的症状群。

观察性研究中设计决策占比为 38.9%，见表 2，主要应用于估计传染病动力学模型参数和检测不良反应信号等场景。常采用分层贝叶斯 (Bayesian hierarchical) 方法、贝叶斯时空模型 (Bayesian spatial-temporal models) 以及贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法。

观察性研究中预测建模占 8.3%，其主要应用贝叶斯方法构建模型，以预测患者患病风险及结局，常采用朴素贝叶斯算法 (naive Bayesian algorithm) 进行建模。

以 2 项不良反应信号挖掘的研究<sup>[11-12]</sup>为例。目前，常用的不良反应信号挖掘方法可概括为两大类：频数法和贝叶斯法。频数法 [如报告比值比 (report odds ratio, ROR) 法] 公式简单，计算方便且易理解，但容易产生假阳性信号且有时存在因四格表中数值为 0 而无法计算的缺点。贝叶斯法 (如 BCPNN 法) 计算复杂、不易理解，但即使在有数据缺失的情况下也能获取有效的结果，可以减少假阳性信号的产生。

#### 2.4.3 药动学研究中贝叶斯方法的应用特征

除干预性研究和观察性研究外，药动学研究也是抗感染领域研究中常出现的一类研究。抗菌药物的自身特性，包括药动学 (pharmacokinetics, PK) 与药效学 (pharmacodynamics, PD) 等，与抗菌药物的选择、抗感染疗效密切相关。PK/PD 参数有助于了解抗菌药物的量-效关系与时-效关系，协助优化抗感染方案、降低细菌耐药性产生的风险<sup>[13]</sup>。为克服因药理观测数据的不确定性以及未知参数高维化所带来的困难，收集

的研究主要基于贝叶斯定理推导模型参数的后验分布，常采用马尔科夫链蒙特卡罗 (Markov chain Monte Carlo, MCMC) 方法对参数的后验分布进行采样，从而获得参数的估计值。

以 2 项研究<sup>[14-15]</sup>为例，当使用传统方法估算 PK 参数时，需在 1 个给药间隔内，收集至少 2 个观测值<sup>[16]</sup>。然而使用贝叶斯方法可利用既往报道的目标人群的群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 特征参数 (先验信息)，通过 1 个治疗药物监测值即可进行个体药动学参数的估算<sup>[17]</sup>，无需频繁采血来监测浓度变化，可节约相关的医疗成本。

### 3 讨论

本研究为定性系统评价研究。通过在 PubMed、CNKI 和 WanFang Data 数据库收集应用贝叶斯方法的抗感染领域研究，评价研究特征的变化以及贝叶斯方法的应用场景和特点。

#### 3.1 研究特征

结果显示研究类型中观察性研究占比最多 (41.9%)，且国内研究全为观察性研究，国外研究以干预性研究为主。可见，国内在该领域的研究水平相对滞后，对于抗感染领域的干预性研究资源和投入较少。抗感染类型中抗病毒和抗菌研究占比最多，分别为 57.0% 和 24.4%。93.0% 的研究由非企业方发起，说明学术界相对于工业界而言，更常应用贝叶斯方法。大部分研究样本量较小，符合贝叶斯模型适用于小样本的特点。

2023 年，随着计算机技术和统计理论的发展，美国食品药品监督管理局鼓励药品研发中使用贝叶斯方法，预计到 2025 年末，针对药物和生物制品临床试验中使用贝叶斯方法的指南草案将会问世<sup>[18]</sup>。对于病原体种类繁多、衍变快速的感染性疾病的研究，贝叶斯方法具有一定优势，可以不断更新模型，有助于捕捉快速变化的疾病传播趋势。贝叶斯方法最重要的优势是贝叶斯先验。在实际应用中，研究者通过先验，整合既往的经验与知识，再利用新获得的数据生成后验分布更新，以实现信息与知识的逐步积累。这一过程不仅为决策提供了更全面的支持，还能在样本量较小的情况下利用现有信息改善推断的准确性。本文收集到的研究大多参考既往研究的数据或模型

参数, 结合专家意见进行先验设置, 但仅 48.8% 的研究中提及了先验信息, 提示研究者应加强规范应用贝叶斯方法。

### 3.2 抗感染领域中贝叶斯方法应用特点

在干预性研究中, 贝叶斯方法常用于评估临床试验的治疗效果和设计适应性试验。其中, 贝叶斯自适应设计允许在试验过程中动态调整试验方案, 利用累积的数据对预先设定的设计进行修改<sup>[19]</sup>。在观察性研究中, 贝叶斯模型则广泛应用于探究因素间的关系网络、分析疾病传播机制、预测患者患病风险以及检测不良反应信号等领域。贝叶斯网络模型能有效简化变量间的复杂关系<sup>[20]</sup>, 分层贝叶斯方法可避免传染病动力学模型参数过多导致的过拟合<sup>[21-22]</sup>。此外, 贝叶斯时空模型可以很好地处理疾病传播在空间和时间上的关系问题<sup>[23-24]</sup>。在药动学研究中, 最大后验贝叶斯法则可以准确预测个体药动学参数, 为个体化用药提供依据。总之, 在感染性疾病研究中, 贝叶斯方法发挥着重要作用。

在抗感染领域研究中贝叶斯方法的优势包括: ①贝叶斯方法适用于小样本研究<sup>[25]</sup>, 很多感染性疾病, 特别是罕见疾病, 往往存在样本量有限的问题。贝叶斯方法可以利用先验信息和相关人群的数据, 通过信息共享机制, 提高对小样本亚组的统计推断能力; ②贝叶斯方法可以在一定程度上量化不确定性问题, 更好地进行分析和决策<sup>[26]</sup>, 贝叶斯分析可以为不确定因素提供概率分布, 而不是简单的点估计; ③贝叶斯方法可以处理病原体种类繁多、参数复杂的模型, 感染性疾病往往在不同人群中表现出显著的异质性, 如年龄、基础疾病、地理区域等都可能影响疾病发展和治疗效果, 贝叶斯模型可以通过分层因素和交互作用参数, 灵活地建模这种人群异质性; ④贝叶斯方法可以根据实际情况不断地更新和调整先验概率<sup>[27]</sup>, 从而提高研究结果的准确性和可靠性。感染性疾病通常会随时间发生变化, 如流行趋势、季节性变化等。在感染性疾病应对中, 需要随时根据实时数据进行决策调整。贝叶斯框架可以通过不断更新先验分布和模型参数, 提供可靠的统计推断和预测。

然而, 贝叶斯方法的高效实现依赖于先进的软件工具, 尽管当前的计算技术和软件性能已显著提升, 但统计学家和临床医生在学习和

应用这些方法时仍需投入大量时间和精力, 可能限制其在实际中的推广。贝叶斯方法的广泛应用不仅有学习上的门槛, 还面临其他挑战。首先, 先验分布的选择通常具有较强的主观性。研究人员必须在已有数据和专业知识的基础上合理构建适当的先验, 这种不确定性可能导致不同研究者在同一问题上得出截然不同的结论, 从而影响结果的可重复性和比较性。此外, 贝叶斯方法在一些复杂临床试验设计中的计算复杂性也是一个制约因素, 尤其是在样本量较大或模型结构较复杂的情况下, 计算时间和资源消耗可能显著增加。

### 3.3 局限性

本研究也有一定的局限性: ①检索的数据库有限; ②仅针对 2015—2023 年应用贝叶斯方法的抗感染领域研究, 纳入研究数量有限; ③在方法层面, 对于具体方法应用, 如先验分布的选择、分析方法的必要性等方面, 本研究并未展开讨论。未来可继续扩展, 深入探讨不同抗感染类型下贝叶斯方法的应用, 以全面了解该领域的发展趋势和潜在挑战。

综上, 本研究总结了贝叶斯方法在抗感染领域研究中的应用现况, 发现在国内抗感染领域的干预性研究中, 贝叶斯方法尚未得到广泛应用。由企业发起的应用贝叶斯方法的研究有限。为进一步鼓励贝叶斯方法在抗感染领域的应用, 发挥其在处理不确定性、动态更新、结合先验知识等方面的优势, 需要加强学术界和企业之间的合作与交流。未来, 仍需在抗感染研究领域推广贝叶斯方法的优势和应用场景, 并加强贝叶斯方法应用及先验信息报告的规范性。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 陈旭岩, 张陈光, 杨浩. 感染性疾病研究进展与展望[J]. 中国急救医学, 2024, 44(1): 13-20. [Chen XY, Zhang CG, Yang H. Research progress and prospect of infectious diseases[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2024, 44(1): 13-20.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.01.003.
- 2 Zumla A, Rao M, Wallis RS, et al. Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(4): e47-63. DOI:

- 10.1016/S1473-3099(16)00078-5.
- 3 Wong SY, Tan BH. Megatrends in infectious diseases: the next 10 to 15 years[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2019, 48(6): 188-194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377763>.
  - 4 Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(5): 257-269. DOI: 10.1038/s41579-021-00649-x.
  - 5 茆诗松, 汤银才, 主编. 贝叶斯统计, 第2版[M]. 北京: 中国统计出版社, 2012: 12-15.
  - 6 Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose[J]. *Am Stat*, 2016, 70(2): 129-133. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>.
  - 7 Berry SM, Carlin BP, Lee JJ, et al. Bayesian adaptive methods for clinical trials[M]. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Press, 2010.
  - 8 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 183-185. [Zeng XT, Bao CP, Cao SY, et al. Meta-analysis series 3: quality assessment tools for randomized controlled trials[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2012, 4(3): 183-185.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2012.03.003.
  - 9 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4): 297-299. [Zeng XT, Liu H, Chen X, et al. Meta-analysis series 4: quality assessment tools for observational studies[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2012, 4(4): 297-299.] DOI: 10.3969/j.1674-4055.2012.04.004.
  - 10 Butler CC, van der Velden AW, Bongard E, et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10217): 42-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32982-4.
  - 11 蔡乐, 朱曼, 郭代红, 等. 基于数据挖掘技术对抗感染药相关肝损伤信号的分析研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2016, 25(2): 89-93. [Cai L, Zhu M, Guo DH, et al. Analysis of anti-infectious agents related hepatic adverse drug reactions based on data mining methods[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2016, 25(2): 89-93.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2016.02.007.
  - 12 潘辛梅, 马攀. 基于FAERS数据库对玛巴洛沙韦安全警戒信号的挖掘与分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(4): 466-472. [Pan XM, Ma P. Detection and analysis of the safety signals of baloxavir marboxil based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2023, 48(4): 466-472.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2023.04.015.
  - 13 申川, 魏梦平, 马路园, 等. 个体化抗感染治疗策略与临床实践[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(8): 655-660. [Shen C, Wei MP, Ma LY, et al. Individualized anti-infective treatment strategy and clinical practice[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2023, 43(8): 655-660.] DOI: 10.19538/j.nk2023080108.
  - 14 Neely MN, Kato L, Youn G, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e02042-17. DOI: 10.1128/AAC.02042-17.
  - 15 周尔君, 潘雁, 朱敏, 等. 基于最大后验贝叶斯法的个体化用药研究进展[J]. *药学进展*, 2020, 44(6): 411-417. [Zhou EJ, Pan Y, Zhu M, et al. Advance of research on individualized dosing based on maximum a posteriori bayesian method[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2020, 44(6): 411-417.] <https://pps.cpu.edu.cn/article/pdf/preview/4632bc77-2682-4593-a4ce-23d29190a4ef>.
  - 16 丁俊杰, 焦正, 王艺. 基于D最优设计的最大后验贝叶斯法估算个体药动学参数[J]. *药学学报*, 2011, 46(12): 1493-1500. [Ding JJ, Jiao Z, Wang Y. Individual pharmacokinetic parameters were estimated based on maximum a posteriori Bayesian with a D-optimal design[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2011, 46(12): 1493-1500.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2011.12.015.
  - 17 Donagher J, Martin JH, Barras MA. Individualised medicine: why we need Bayesian dosing[J]. *Intern Med J*, 2017, 47(5): 593-600. DOI: 10.1111/imj.13412.
  - 18 FDA. Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials[EB/OL]. (2010) [2023-11-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-use-bayesian-statistics-medical-device-clinical-trials>.
  - 19 Giovagnoli A. The Bayesian design of adaptive clinical trials[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 530. DOI: 10.3390/ijerph18020530.
  - 20 Nistal-nuno B. Tutorial of the probabilistic methods Bayesian networks and influence diagrams applied to medicine[J]. *J Evid Based Med*, 2018, 11(2): 112-124. DOI: 10.1111/jebm.12298.
  - 21 王莹, 尤心怡, 王奕婧, 等. 中国新型冠状病毒肺炎疫情基本再生数评估[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(4): 476-479. [Wang Y, You XY, Wang YJ, et al. Assessment of basic reproduction number of COVID-19 in China[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41(4): 476-479.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200210-00086.
  - 22 何沅宸, 孙传瑞, 陈胤孜, 等. 基于实时再生数的COVID-19预测模型及可视化平台开发[J]. *复旦学报(医学版)*, 2023, 50(5): 743-749, 760. [He YC, Sun CR, Chen YZ, et al. Real-time reproduction number based COVID-19 prediction model and visualization platform development[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2023, 50(5): 743-749, 760.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2023.05.013.
  - 23 郑杨, 李晓松. 贝叶斯时空模型在疾病时空数据分析中的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(12): 1136-1139. [Zheng Y, Li XS. Application of Bayesian spatio-temporal models to the analysis of spatio-temporal data of diseases[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2010, 44(12): 1136-1139.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2010.12.016.
  - 24 Pullan RL, Sturrock HJ, Soares Magalhaes RJ, et al. Spatial parasite ecology and epidemiology: a review of methods and applications[J]. *Parasitology*, 2012, 139(14): 1870-1887. DOI: 10.1017/S0031182012000698.



- 25 Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ, Turgeon AF, et al. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(17): 1690-1702. DOI: 10.1001/jama.2021.18178.
- 26 Waddington CS, Mcleod C, Morris P, et al. The NICE-GUT trial protocol: a randomised, placebo controlled trial of oral nitazoxanide for the empiric treatment of acute gastroenteritis

among Australian aboriginal children[J]. BMJ Open, 2018, 8(2): e019632. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019632.

- 27 Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIb clinical trials[J]. Biometrics, 1994, 50(2): 337-349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7980801>.

收稿日期: 2024 年 08 月 20 日 修回日期: 2024 年 12 月 27 日

本文编辑: 杨 燕 周璐敏