arXiv:2601.01811v1 [stat.ME] 5 Jan 2026

基于稳健 MAP 先验的区域治疗效应评估

XinZhang [1]*, Hui Zhang[†1]和 Satrajit Roychoudhury [‡1]

[1]辉瑞公司数据科学与分析部

摘要

贝叶斯动态借用已成为评估区域治疗效应一致性的重要工具，而这也是新药获得本地监管批准的一项关键要求。当区域数据与全球数据相似时，该方法有助于提高区域治疗效应估计的精确度；当两者存在差异时，则可防范潜在偏差。在实践中，双成分混合先验得到广泛应用，其中一个混合成分利用幂先验纳入外部数据。它便于进行先验设定和解析后验计算，也能快速评估运行特性。尽管稳健元分析预测（MAP）先验广泛应用于多个外部数据来源的场景，但由于其先验设定和后验计算本身较为复杂，在区域治疗效应评估中（通常仅有一个外部数据来源）仍未得到充分应用。本文利用稳健 MAP 先验与幂先验之间的关系，为其后验分布推导闭式近似，以展示该先验在区域治疗效应评估中的适用性。所提出的方法显著降低了为实现目标运行特性而确定先验参数的计算负担。此外，我们证明，与幂先验相比，MAP 先验是构建混合先验信息性成分的理想选择。这一优势可从贝叶斯假设检验视角加以解释。通过一个真实世界实例，我们展示了所提出的方法如何支持高效、透明地制定贝叶斯动态借用设计，以证明区域一致性。

关键词： 贝叶斯动态借用、贝叶斯假设检验、贝叶斯模型平均、一致性评估、元分析预测先验、混合模型

1 引言

在现代全球药物开发中，评估区域和总体人群之间治疗效应的一致性，对于本地监管批准至关重要，正如

*通讯作者。电子邮件：xin.zhang6@pfizer.com。
†电子邮件：hui.zhang2@pfizer.com。
‡电子邮件：satrajit.roychoudhury@pfizer.com。

许多文献所讨论的那样（Shih，2001；Hung 等，2010；Yusuf 和 Wittes，2016；Quan 等，2017；Li 等，2020 等），此后又在监管指南中得到强调（国际人用药品注册技术协调会，2017）。当地监管机构要求用于药品批准的区域数据，通常来自与全球试验分开开展的独立桥接研究，或来自纳入全球项目的多区域临床试验中的区域亚组。一致性评估往往颇具挑战，因为目标人群的样本量很少具有足够的检验效能。因此，区域治疗效应的估计可能不稳定，评估结果也可能不可靠。

贝叶斯动态借用（Schmidli 等，2014，Best 等，2021）已成为一种日益流行的框架，用于将外部数据纳入统计分析。与其他信息性先验方法（例如幂先验（Ibrahim 和 Chen，2000））不同，这种方法会根据目标数据与外部数据之间的相似性，自适应地确定借用程度。由于区域数据通常伴有来自其他区域的数据，贝叶斯动态借用为加强区域治疗效应评估提供了一种颇具吸引力的策略，并在监管指南中得到明确提及（国际人用药品注册技术协调会，2017）。

在使用贝叶斯动态借用进行区域治疗效应评估时，信息性先验通常指定为双成分混合先验，即将幂先验与弱信息先验结合起来（Hsiao 等，2007，Edwards 等，2024年）。幂先验是从单个外部数据源纳入信息的一种便捷工具。然而，单独依赖幂先验可能导致结果偏向外部数据，从而影响一致性评估（Liu 等，2002）。与弱信息先验混合后，模型可以动态地 决定是否借用外部数据。因此，当目标数据与外部数据不相似时，这种混合先验可以减少偏差。我们将此先验称为稳健幂先验。

或者，稳健元分析预测（*MAP*）先验（Schmidli 等，2014）也广泛用于贝叶斯动态借用。然而，这种方法在区域治疗效应评估中的应用仍不常见，因为它最适用于有多个外部数据来源的情况。稳健 MAP 先验也是一种双成分混合先验，其中，利用外部数据得出的 MAP 先验（Neuenschwander 等，2010）充当信息性成分。MAP 先验假设所有数据来源（包括目标数据）中的真实治疗效应均可交换，从而实现信息共享。在实践中，使用单个外部数据源的 MAP 先验较难实施，因为其后验分布对异质性参数的先验设定十分敏感（Röver 和 Friede，2020）。

在实践中应用贝叶斯动态借用时，先验参数选择通常由研究设计要求指导，以达到特定的 I 类错误率和检验效能。这给使用稳健 MAP 先验带来了额外障碍，因为评估其运行特性非常耗时。此外，幂先验中的折扣参数可以直观地衡量将在目标数据分析中纳入的外部信息量，而 MAP 先验中的这一点则不那么明确。

本文展示了稳健MAP先验是评估区域治疗效应的一种有效方法。具体而言，我们利用稳健MAP先验与幂先验之间的联系，推导出稳健MAP先验下后验分布的闭式近似。这一近似显著降低了计算负担，使我们能够快速

确定满足预期运行特性的先验参数——通常只需几分钟。此外，闭式解还会产生一项辅助输出：直观呈现外部信息对分析的影响程度。最后，我们表明，从贝叶斯假设检验的角度来看，MAP先验模型较幂先验模型具有明显优势。

本文其余部分安排如下。我们首先介绍动机示例（第2节），随后介绍用于贝叶斯动态借用的两种混合先验（第3节）。第4节展示主要结果。我们以动机示例为基础，在第5节说明如何利用这些公式，高效、透明地制定贝叶斯动态借用设计。第6节通过讨论可能的扩展为本文作结。所有技术推导见附录A-C，供复现使用的R代码见附录D。

2 动机示例

我们的动机示例是一个真实案例研究，发表于Edwards等（2024），内容涉及规划并评估一项桥接研究的贝叶斯动态借用设计，以支持一种新药在中国药品审评中心（CDE）的注册。此前已开展一项全球研究，以支持该药在全球范围内获批，但未招募任何中国患者。CDE要求开展单独的桥接研究以完成本地注册。为加强有关中国亚群治疗效应的证据，该桥接研究设计采用了稳健幂先验方法，以纳入全球研究的信息。

该混合先验的信息性成分是基于全球研究的汇总数据构建的幂先验，未作进一步折扣（即完全借用）。成功标准基于这样一个后验概率：该概率表示中国亚群中不存在治疗效应，且其值不超过 5%。根据桥接理念，科学考量起初倾向于为信息性成分赋予较大的先验混合权重。尽管如此，为了在预先设定的成功标准下将 α 水平维持在 0.2，该权重被限制为 0.3。这有悖直觉，因为这意味着先验上认为区域治疗效应一致的可能性不大（如果混合权重为 0.5 表示中立立场）。要解决这一问题，可以采用纳入折扣外部信息的稳健幂先验，或者使用稳健MAP先验。在第5节中，我们将通过第4节提出的方法，说明如何针对给定的运行特性确定相应的先验参数。

3 预备知识：贝叶斯动态借用

本文探讨在单一（基于试验的）外部数据来源下进行贝叶斯动态借用，其中来自该来源的受试者定义为外部组。我们进一步将来自目标区域的受试者定义为目标组。目标组可以是桥接研究的参与者，也可以是多区域试验中的区域亚组。本文旨在利用外部组的数据，通过贝叶斯动态借用对目标组进行一致性评估。

本文全文采用以下记号。令 $(n_*,\ \hat{}y_*,\ \hat{}s_*,\ \theta_*)$ 和 $(n_1,\ \hat{}y_1,\ \hat{}s_1,\ \theta_1)$ 分别表示目标组和外部组的样本量、估计治疗效应、估计标准误和真实治疗效应。此外，σ_*^2 和 σ_1^2 分别表示目标组和外部组的组内方差。二者可以相同，均等于全球研究样本量计算中所采用的假定方差（即 $\sigma_*^2 = \sigma_1^2 = \sigma_0^2$）。不失一般性，令 θ_* 和 θ_1 的零假设值为零，且 θ_1，$\theta_* > 0$ 表示研究治疗有益。

3.1 元分析预测（MAP）先验和幂先验

MAP 先验（Neuenschwander 等，2010）是利用外部数据构建信息性先验最常用的方法之一。它通过假设可交换性，利用层级模型明确关联 θ_* 和 θ_1。这一假设意味着，没有先验知识表明 θ_* 优于或劣于 θ_1。具体而言，$\theta_1, \theta_* \sim \phi(\cdot;\ \mu, \tau^2)$，其中 $\phi(\cdot)$表示正态分布的密度函数。共同均值 μ和标准差 τ 分别表示总体均值和组间异质性。在为 μ 和 τ分别指定额外先验后，即 $\mu \sim \phi(\cdot;\ m, v)$和 $\tau \sim f_0(\cdot;\ \nu)$，该层级模型便可通过借用$\hat{}y_1$的信息来估计 θ_*，同时仍承认 θ_* 和 θ_1 未必相同。该层级模型导出 MAP 先验，它表示给定$\hat{}y_1$时，(μ, τ)后验分布所对应的 θ_*预测分布。我们将 MAP 先验记为 $p_{\text{map}}(\theta_* | \hat{}y_1, \hat{}s_1^2, f_0)$，省略其对$(m, v)$的依赖，因为通常并不关注它们。

MAP 先验最初用于借用多个外部数据来源的信息；而当只有单个外部数据源可用时，通常使用幂先验（Ibrahim 和 Chen，2000）。这种方法在似然中纳入外部数据，并使用折扣因子 $\lambda \in [0, 1]$。参数 λ 控制幂先验中从 $\hat{}y_1$ 借用信息的程度：$\lambda = 0$ 表示不借用，而 $\lambda = 1$ 表示完全合并。幂先验中借用信息的量可以通过先验有效样本量 λn_1 进行量化（Morita 等人，2008；Neuenschwander 等，2016）。

MAP 先验和幂先验在数学上相关（Chen 和 Ibrahim，2006；Neuenschwander 等，2016）。假设 $\hat{}s_1^2 = \sigma_1^2/n_1$、$m = 0$、$v \to \infty$ 和 $f_0(\cdot;\ \nu)$ 是在 $\tau > 0$ 处的点质量，则 MAP 先验可写为如下形式（Chen 和 Ibrahim，2006，定理2.2）

$$p_{\text{map}}(\theta_* | \hat{y}_1, \hat{s}_1^2, f_0) = \phi\left(\theta_*; \hat{y}_1, \hat{s}_1^2/\lambda\right), \text{ where } \lambda = \frac{1}{2n_1\tau^2/\sigma_1^2 + 1} \tag{1}$$

上述关系意味着，组间异质性可以转换为幂先验的折扣因子。τ^2 与 λ 之间的这种关系也表明，当只有一个外部数据来源时，$f_0(\tau;\ \nu)$ 的设定至关重要。

此外，正如 Neuenschwander 等（2016）所指出的，当只有一个外部数据来源时，MAP 先验背后的层级模型也隐含了相称先验（Hobbs 等，2012）。同样，假设 $m = 0$ and $v \to \infty$and 并遵循相称先验的表述，给定 $\hat{}y_*$ 时，$(\theta_*,\ \theta_1)$ 的联合分布与 $\phi(\hat{}y_1; \theta_1, \hat{}s_1^2) \cdot \int \phi(\theta_*; \theta_1,\ 2\tau^2)\ f_0(\tau;\ \nu)\ \mathrm{d}\tau$ 成正比。该联合分布表明，θ_1 中 θ_* 的偏差由 τ 决定，因此 $f_0(\tau;\ \nu)$ 刻画了这种不确定性

偏差。Röver 和 Friede（2020）建议对 $f_0(\tau;\ \nu)$ 使用弱信息先验；Röver 等人（2021）则就如何使用单位信息标准差（Röver 等人，2021）指定此类先验提供了全面指导，该标准差反映了一个观测单位对研究似然的贡献。然而，这些方法并不能保证最终的试验设计达到预期的 I类错误率和检验效能。

3.2 混合先验

在实际应用中，通常通过混合模型将 MAP 先验或幂先验与弱信息先验结合起来，以处理“先验–数据冲突”（Schmidli 等，2014；Best 等，2021）。“先验–数据冲突”指外部数据与目标数据中的治疗效应不一致的情形。使用 MAP 先验作为信息性成分时，混合先验表示为

$$p_{\mathrm{rmap}}(\theta_*|\hat{y}_1, \hat{s}_1^2, f_0, w_0) = (1-w_0)\cdot\phi\left(\theta_*; 0, \sigma_0^2\right) + w_0\cdot p_{\mathrm{map}}(\theta_*|\hat{y}_1, \hat{s}_1^2, f_0),$$

其中，$w_0 \in [0,1]$ 是信息性成分的混合权重。该先验称为稳健MAP先验（Schmidli 等，2014）。第二个成分可以替换为幂先验，我们将这种替代的混合先验称为稳健幂先验。

在该混合模型中，第一个成分是以零治疗效应为中心的弱信息先验（例如单位信息先验），表示不从 $\hat{}y_1$借用信息。混合权重 w_0 表示 θ_* 和 θ_1 通过信息性先验模型相关联的先验概率。w_0和 f_0（τ；ν）（如果使用幂先验作为信息性成分，则为 λ）共同决定 $\hat{}y_1$ 对 θ_*后验分布的影响。

此外，我们将 $\pi_{\mathrm{rmap}}(\theta_*|\hat{}y_*,\ \hat{}s_*^2,\ \hat{}y_1,\ \hat{}s_1^2,\ f_0,\ w_0)$ 和 $\pi_{\mathrm{rpow}}(\theta_*|\hat{}y_*,\ \hat{}s_*^2,\ \hat{}y_1,\ \hat{}s_1^2,\ \lambda,\ w_0)$ 分别记为稳健最大先验（MAP）和稳健幂先验的后验分布。评估 $\pi_{\mathrm{rmap}}(\cdot)$ 通常需要大量计算，而 π_{rpow} 具有简单的闭式表达式（附录A）。因此，后者在真实世界应用中更具实用性（Hsiao 等，2007；Kopp-Schneider 等，2020），尤其适用于研究规划中的运行特性评估。

3.3 运行特性

在此情形下，若后验概率超过某个预先设定的阈值，例如 $\mathrm{pr}(\theta_* > 0|\hat{}y_*,\ \hat{}s_*^2,\ \hat{}y_0,\ \hat{}s_1^2) > 95\%$，则认为研究治疗在某个区域有效。在 Weber 等人（2021）中，采用两步法计算此类试验设计的运行特性。令 y_c 为临界决策边界，即使后验概率达到预先设定的阈值所需的最小观测区域治疗效应量。第一步是通过网格搜索确定 y_c。接下来，计算I类错误率以及检验效能（在备择假设 y_a 下），计算公式如下

$$\begin{aligned}
\text{Type-I error} &= 1-\Phi\left(\frac{\sqrt{n}\{y_c-0\}}{2\sigma_0}\right)\\
\text{Power} &= -\Phi\left(\frac{\sqrt{n}\{y_c-y_a\}}{2\sigma_0}\right).
\end{aligned}$$

由于 $\pi_{\text{rpow}}(\cdot)$具有闭式表达式，因此无需模拟即可确定 y_c，从而能够高效地计算I类错误和检验效能。对于 $\pi_{\text{rmap}}(\cdot)$，Weber 等人（2021）提出用共轭分布混合来近似预测分布。这样便可通过数值积分计算I类错误率和检验效能。然而，为了从预测分布中获得足够数量的样本，并对 $\pi_{\text{rmap}}(\cdot)$进行良好近似，需要付出大量计算成本，因此其运行特性的评估仍然计算密集。

4 方法

本节中，我们构建了一个闭式估计量，用于近似稳健MAP先验的后验分布（第4.1节）。我们还从贝叶斯假设检验视角证明了，相较于稳健幂先验，稳健MAP先验具有独特优势（第4.2节）。

4.1 后验分布

我们用于近似 $\pi_{\text{rmap}}(\cdot)$的估计量，受 $\pi_{\text{rpow}}(\cdot)$的闭式公式（附录A）以及如（1）所述的 τ 与 λ 之间关系的启发。

首先，我们将 $p_{\text{map}}(\cdot)$表示为（假设 $m \to 0$ 和 $v \to \infty$）

$$p_{\text{map}}(\theta_*|\hat{y}_1, \hat{s}_1^2, f_0) = \int \phi\left(\theta_*; \hat{y}_1, \hat{s}_1^2 + 2\tau^2\right) f_0(\tau; \nu)\, \mathrm{d}\tau. \tag{2}$$

（2）的证明见附录B。由于 $\phi(\theta_*; \hat{y}_1, \hat{s}_1^2 + 2\tau^2)$对应于具有 $\lambda = 1/(2\tau^2/\hat{s}_1^2 + 1)$的幂先验，（2）表明 $p_{\text{map}}(\cdot)$是幂先验的连续混合，其中混合分布为 $f_0(\tau; \nu)$。因此，$f_0(\tau; \nu)$在λ 上诱导了一个先验，进而在 λn_1（幂先验的有效样本量）上也诱导了一个先验。这一表述为 $f_0(\tau; \nu)$提供了自然的解释，并扩展了（1）中的结果，其中 $f_0(\cdot)$退化为点质量。

此外，式 (2) 中给出的 $p_{\text{map}}(\cdot)$ 表达式为数值积分提供了一种便捷的方法，即按 λn_1 积分。支撑集 $\lambda n_1 \in (0,\ n_1]$ 的一个自然划分为以下区间：$(0, 1], (1,\ 2],$ ……，$(n_1 - 2,\ n_1 - 1], (n_1 - 1,\ n_1]$。这启发我们对 $\tau \in [0, +\infty$ 的支撑集作如下划分：

$[\tau_{n_1}, \tau_{n_1-1})$ ……，$[\tau_1, \tau_0)$，其中

$$\tau_i := \sqrt{(n_1/i - 1) \cdot \hat{s}_1^2/2} \text{ for } i = 1, \ldots, n_1, \text{ and } \tau_0 := +\infty, \tag{3}$$

使得 $\tau \in [\tau_i, \tau_{i-1}) \implies \lambda n_1 \in (i - 1,\ i]$。每个 τ_i 对应幂先验中的一个折扣参数$\lambda_i := i/n_1$，其有效样本量为 $\lambda_i n_1 = i$。将划分方案（3）应用于式（2）中的积分，可得 MAP 先验的如下近似：

$$\begin{aligned} \hat{p}_{\text{map}}(\theta_*|\hat{y}_1, \hat{s}_1^2, f_0) &= \sum_{i=1}^{n_1} h_0(i; \nu) \cdot \phi\left(\theta_*; \hat{y}_1, n_1/i \cdot \hat{s}_1^2\right), \\ h_0(i; \nu) &= F_0(\tau_{i-1}; \nu) - F_0(\tau_i; \nu), \end{aligned} \tag{4}$$

其中， $F_0(\tau;\ \nu)$ 是 $f_0(\tau;\ \nu)$ 的累积分布函数。由于 $h_0(i;\ \nu)\ \geq 0$ 且 $\sum_{i=1}^{n_1} h_0(i;\nu)\ = 1$，$\hat{}$ $p_{\text{map}}(\cdot)$ 是由 n_1 个幂先验构成的混合分布。每个 $h_0(i;\ \nu)$ 表示 $\tau \in [\tau_i, \tau_{i-1})$ 的先验概率，或者等价地表示 $\lambda n_1 \in (i-1,\ i]$ 的先验概率。这对应于从外部数据来源借用约 i 名受试者的先验概率。值得注意的是，为避免过度保守， $h_0(1)$ 应较小，因为最后一个区间 $\lambda n_1\ \in (0, 1]$ 意味着有效样本量至多为 1，这与弱信息先验相似。

接下来，使用近似先验（4），我们得到后验 $\pi_{\text{rmap}}(\theta_*|\hat{}y_*、\ \hat{}s_*^2、\ \hat{}y_1、\ \hat{}s_1^2、\ f_0、\ w_0)$ 的如下近似估计量：

$$\begin{aligned}\hat{\pi}_{\text{rmap}}(\theta_*|\hat{y}_*, \hat{s}_*^2, \hat{y}_1, \hat{s}_1^2, f_0, w_0) = (1-w)\cdot\phi\left(\theta_*; \hat{y}_*, \{\hat{s}_*^{-2}+\sigma_0^{-2}\}^{-1}\right) \\ + w\cdot\sum_{i=1}^{n_1} h(i;\nu)\cdot\phi\left(\theta; \frac{\hat{s}_*^{-2}\hat{y}_* + i/n_1\cdot\hat{s}_1^{-2}\hat{y}_1}{\hat{s}_*^{-2}+i/n_1\cdot\hat{s}_1^{-2}}, \frac{1}{\hat{s}_*^{-2}+i/n_1\cdot\hat{s}_1^{-2}}\right), \quad (5)\end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} h(i;\nu) &= \frac{h_0(i;\nu)\cdot\phi\left(\hat{y}_*; \hat{y}_1, \hat{s}_*^2 + n_1/i\cdot\hat{s}_1^2\right)}{\sum_{j=1}^{n_1} h_0(j;\nu)\cdot\phi\left(\hat{y}_*; \hat{y}_1, \hat{s}_*^2 + n_1/j\cdot\hat{s}_1^2\right)}, \\ w &= \frac{B_\nu\cdot w_0/(1-w_0)}{B_\nu\cdot w_0/(1-w_0)+1}, \\ B_\nu &= \sum_{i=1}^{n_1} h_0(i;\nu)\cdot\frac{\phi\left(\hat{y}_*; \hat{y}_1, \hat{s}_*^2 + n_1/i\cdot\hat{s}_1^2\right)}{\phi\left(\hat{y}_*; 0, \hat{s}_*^2+\sigma_0^2\right)}. \end{aligned} \quad (6)$$

（5）–（6）的证明见附录 C。

集合 $\{h(i;\ \nu);\ i = 1、\ .....、\ n_1\}$ 表示 τ 的后验分布。利用（1）中所示的 τ 与 λn_1 之间的关系，该分布可以解释为从外部数据来源中纳入约 i 名受试者的后验概率。比较 $\{h(i;\nu)\}$ 与 $\{h_0(i;\ \nu)\}$，可以对外部信息影响分析的程度进行图形化评估。

4.2 贝叶斯假设检验

混合先验，即 $p_{\text{rpow}}(\cdot)$ 或 $p_{\text{rmap}}(\cdot)$，表示在两种不同假设下两个先验模型的加权平均（Hoeting 等人，1999；Röver 等人，2019）。具体而言，弱信息先验假设 θ_* 与 θ_1 不相关，而信息性成分则假设二者相关。由此得到的 $\pi_{\text{rmap}}(\cdot)$ 和 $\pi_{\text{rpow}}(\cdot)$ 综合了两种假设下的推断，其中后验混合权重（w）表示观测数据（$\hat{}y_*$）支持哪一种假设。特别地， w 分别由相应的贝叶斯因子 B_λ 和 B_ν 确定；见附录A和（6）。下面我们讨论其所隐含的假设检验，并说明稳健MAP先验是进行动态借用的更合适选择。

从贝叶斯假设检验视角来看， B_λ 衡量反对H_0 的证据：支持 H_a^{pow}的证据为 $\lambda = 0:\ \ \lambda = \lambda_a$，其中 $0 < \lambda_a \leq 1$。这两个假设可转换为检验 $1/\tau$的假设，即 $H_0:\ \ 1/\tau\ = 0$ 和 H_a^{pow}: $1/\tau\ = 1/\tau_a$，其中 τ_a 为

利用（1）根据 λ_a 确定（这意味着指定了目标有效样本量）。零假设认为 θ_* 与 θ_1之间无条件独立。相反，备择假设（由相应的层级模型 $\theta_*, \theta_1 \sim \phi$ （·； μ, τ_a^2）所隐含，其中省略了μ 的分布）假设 θ_* 与 θ_1 可交换——给定共同均值 μ后条件独立。该备择假设的实际相关性有限，因为它往往定义不清。当 H_0 为假时， τ 的真实值可能不同于 τ_a （对应于幂先验中的 λ_a ）。具体而言，设定 $\lambda_a = 1$ 可得 H_a^{pow}： $\tau = 0$，这迫使 $\theta_* = \theta_1$成立——鉴于来源之间可能存在异质性，这一假设通常并不现实。

稳健MAP先验有效地解决了这一问题。相关的贝叶斯因子（B_ν）量化了反对 H_0： $\tau^{-1} = 0$、支持 H_a^{map}： $\tau^{-1} > 0$的证据。这是两个互补假设，意味着两者必有一个为真。从贝叶斯模型平均的角度来看，稳健MAP先验涵盖了 θ_* 和θ_1的整个模型空间，范围从无条件独立到完全相等。相比之下，稳健幂先验只考虑这一连续区间上的两个离散点，因此限制过于严格。

5 应用

本节中，我们将展示，在第2节介绍的实际应用中，我们的方法如何提高贝叶斯动态借用设计开发的效率和透明度。研究设计的详细信息如下。

一项样本量为800（$n_1 = 800$）的全球研究得出的治疗差异估计值为86（$\hat{}y_1 = 86$），相应的标准误为20.1（$\hat{}s_1 = 20.1$）。最初，该桥接研究计划采用基于 p_{rpow}（·）的贝叶斯动态借用设计。弱信息成分的参数设为 $\sigma_0 = \sqrt{2}\sigma$，其中 $\sigma = 350$表示全球研究设计中假设的标准差。信息性成分的幂先验设定为 $\lambda = 1$。尽管现有证据支持为信息性成分设置更高的先验权重（即 $w_0 \geq 0.5$），但为使 α水平保持在0.2， w_0 被设为0。3。桥接研究计划的样本量为150（$n_* = 150$），成功标准为pr（$\theta_* > 0 | \hat{}y_*, \hat{}s_*^2, \hat{}y_1, \hat{}s_1^2$） $\geq 95\%$。所提出的试验设计对于检测治疗差异为100时的检验效能约为80%；100是全球研究设计中采用的备择值。

5.1 确定给定运行特性下的先验参数

在 Edwards 等（2024）中，研究者采用了耗时的模拟来评估运行特性，而我们认为这是不必要的。使用第3.3节所述的方法，并结合附录A中提供的闭式公式（适用于稳健混合先验）和公式（5）（适用于稳健MAP先验），即可更高效地完成此类计算（耗时不超过几分钟）。对于任意 w_0，都可以通过网格搜索为这两种先验确定合适的先验设定，且所得运行特性几乎完全相同。

不失一般性，分别将先验混合权重固定为 $w_0 = 0.3$，0.5 和 0.7。对于 p_{rpow}(·)，校准参数为 λ。对于 p_{rmap}(·)，我们对 $f_0(\tau; \nu)$使用半正态分布，其中 ν是在校准时的尺度参数。此外，我们令$n_* = 150$，并在（5）和（6）中令$\hat{}s_*^2 = \sigma^2/n_*$。表1汇总了 w_0、 λ （若使用稳健幂先验）以及 $w_0 = 0.3$（若使用稳健 MAP 先验）的取值，这些取值对应相同的 I类错误率（）、检验效能（）和临界决策边界（）。请注意，和对应于 Edwards等（2024）使用的稳健幂先验。

w_0	λ	ν	α	$1-\beta$	y_c
0.3	1	1	0.196	0.814	49
0.5	0.185	34	0.196	0.814	49
0.7	0.144	46	0.196	0.814	49

表1：稳健幂先验（w_0，λ）和稳健 MAP 先验（w_0，ν）中参数的取值产生相同的运行特性：$\alpha =$ I类错误；$1-\beta =$ 检验效能；$y_c =$ 临界决策边界。

（若使用稳健幂先验）以及 ν（若使用稳健 MAP 先验），其对应的 I类错误率（α）、检验效能（$1-\beta$）和临界决策边界（y_c）相同。请注意，$w_0 = 0.3$ 和$\lambda = 1$ 对应于 Edwards等（2024）使用的稳健幂先验。

5.2 评估组间异质性的先验参数

使用 $p_{\text{rmap}}(\cdot)$ 时，分析结果中通过信息性成分（即 MAP 先验）纳入的外部信息量，由式（6）中每个 $h(i;\ \nu)$ 表示，即 $\lambda n_1 = i$的后验概率。图1总结了两种 MAP 先验下 $\lambda n_1 = i$ 的先验概率和后验概率，分别对应 $\nu = 34$，46（表1中的最后两项）。这些先验概率根据式（4）中的 h_{0i} 计算。我们考虑了三种观测数据情形：$\hat{y}_* = 0$，50，100。最初使用组距为1计算直方图，之后将其汇总为组距为100的区间，以提高可解释性并便于可视化。

图1展示了直方图，用于量化在两种 MAP 先验下外部信息对后验分布的贡献；这两种先验分别由半正态先验中 τ 的不同 ν 值定义。当 $\hat{y}_* = 0$ 时，后验直方图与先验分布十分相似，表明借用的信息极少。相比之下，当 $\hat{y}_* = 50$ 或为 100 时，后验分布在较大的 λn_1 值处质量更多，在较小值处质量更少。$\hat{y}_* = 50$ 和 100 对应的两个后验直方图相似，且相较于外部组的均值 $\hat{y}_1 = 86$，均略有偏移。这些模式说明信息借用程度会随 $\hat{y}_*$ 而变化。值得注意的是，在 $\nu = 46$ 的 MAP 先验下，$\hat{y}_* = 50$ 和 100 对应的后验直方图所传达的信息少于 $\nu = 34$ 下的先验直方图，这表明前一种先验过于保守。

6 讨论

本文提出一种闭式近似方法，用于在区域治疗效应评估中计算基于稳健 MAP 先验的后验分布。该估计量大大简化了基于稳健 MAP 先验的贝叶斯动态借用设计的运行特性评估。具体而言，它将 I 类错误和检验效能的计算时间缩短至仅需几分钟，从而能够高效地确定先验参数。我们通过一个真实世界实例，将所提方法与基于稳健幂先验的标准方法进行比较，并

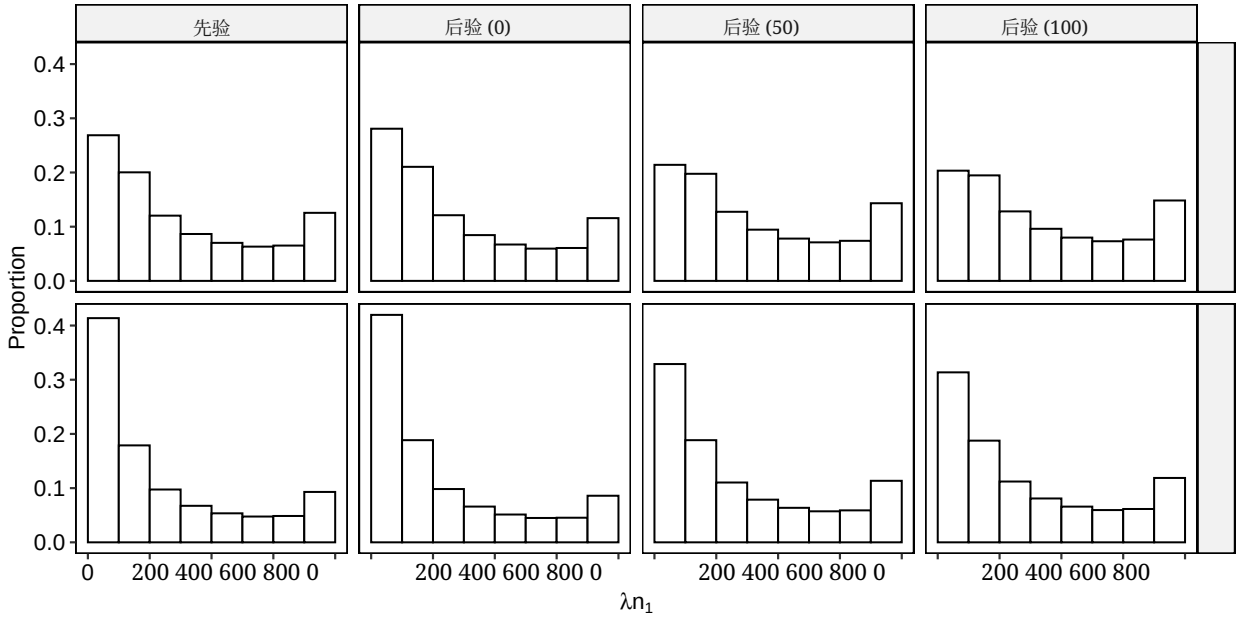

图1：表1中最后两个 MAP 先验的 λn_1 的先验分布和后验分布（给定 $\hat{y}_* = 0$，50，100）。所得分布汇总为这些直方图，组距为一百。

表明该方法只需付出极少的额外努力，便能生成几乎相同的试验设计。

在第4.2节中，我们表明，稳健混合先验所隐含的零假设与备择假设并不互为补集，因此相应的检验（用于判断 θ_* 与 θ_1 是否相关）定义不当。相比之下，基于稳健MAP先验的假设框架避免了这一缺陷，这表明它是贝叶斯动态借用设计的一个有吸引力的选择——尽管在先验参数经过适当调整时，两种先验都能达到相同的 I类错误率和检验效能。

对于稳健 MAP 先验，我们提出的估计量为量化后验分布中信息性成分的有效样本量提供了一种改进的方法；见式（6）中的 h（i；ν）和图1。将 τ 转换为 λn_1 后，其后验分布可表示为样本量尺度上的直方图； λn_1 表示折扣参数为 λ 的幂先验所得到的有效样本量。这些直方图反映了借用程度的不确定性，能够更细致地呈现信息共享的动态变化。

在第5节中，我们通过一个包含连续结局的真实世界实例说明了我们方法的实用性。更一般地，只要治疗效应估计值渐近服从正态分布——这一条件通常在标准统计分析中成立——该方法也适用于二分类结局和生存结局。

参考文献

Best, N., Price, R. G., Pouliquen, I. J., and Keene, O. N. (2021). 在确证性试验中评估重要亚组的疗效：使用贝叶斯动态借用的实例。《药学统计》, 20(3):551–562. Chen, M.-H. and Ibrahim, J. G. (2006). 幂先验与层级模型之间的关系。《贝叶斯分析》, 1(3):551–574. Edwards, D., Best, N., Crawford, J., Zi, L., Shelton, C., and Fowler, A. (2024). 使用贝叶斯动态借用最大限度地利用现有数据：一项案例研究。《治疗创新与监管科学》, 58(1):1–10. Hobbs, B. P., Sargent, D. J., and Carlin, B. P. (2012). 在使用一般线性模型和广义线性模型的临床试验中纳入历史信息的相称先验。《贝叶斯分析》, 7(3):639–674. Hoeting, J. A., Madigan, D., Raftery, A. E., and Volinsky, C. T. (1999). 贝叶斯模型平均：教程。《统计科学》, 14(4):382–417. Hsiao, C.-F., Hsu, Y.-Y., Tsou, H.-H., and Liu, J.-P. (2007). 使用先验信息进行桥接研究的贝叶斯评估。《生物制药统计学杂志》, 17(1):109–121. Hung, H. M. J., Wang, S., and O'Neill, R. T. (2010). 多区域试验设计与分析中区域差异的考量。《药学统计》, 9(3):173–178. Ibrahim, J. G. and Chen, M.-H. (2000). 回归模型的幂先验分布。《统计科学》, 15(1). International Council for Harmonisation (2017). 多区域临床试验规划与设计的一般原则：ICH E17 指导原则。 https://database.ich.org/sites/ default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf（访问日期：2025年12月20日）。Kopp-Schneider, A., Calderazzo, S., and Wiesenfarth, M. (2020). 当要求严格控制I类错误时，在临床试验中使用外部信息通常无法提高统计功效。《生物计量学杂志》, 62(2):361–374. Li, G., Quan, H., Lan, G., Ouyang, S. P., Chen, F., Robieson, W., Wang, W., Binkowitz, B., Yuan, S. S., Tanaka, Y., Chen, J., Matsuoka, N., Zhang, L., Yang, S., and Gallo, P. (2020). 从存在治疗效应异质性信号的多区域临床试验中汲取的经验。《治疗创新与监管科学》, 54(1):21–31. Liu, J.-P., Hsiao, C.-F., and Hsueh, H. (2002). 桥接研究评估的贝叶斯方法。《生物制药统计学杂志》, 12(3):401–408. Morita, S., Thall, P. F., and Müller, P. (2008). 确定参数先验的有效样本量。*Biometrics*, 64(2):595–602.

Neuenschwander, B., Capkun-Niggli, G., Branson, M., and Spiegelhalter, D. J. (2010). 临床试验中对照组历史信息的总结。*Clinical Trials*, 7(1):5–18. Neuenschwander, B., Roychoudhury, S., and Schmidli, H. (2016). 临床试验中协变量数据的应用。*Statistics in Biopharmaceutical Research*, 8(3):345–354. Quan, H., Mao, X., Tanaka, Y., Binkowitz, B., Li, G., Chen, J., Zhang, J., Zhao, P.-L., Ouyang, S. P., and Chang, M. (2017). 多区域临床试验的试验设计、试验实施、分析和结果解释示例。*Contemporary ClinicalTrials*, 58:13–22. Röver, C., Bender, R., Dias, S., Schmid, C. H., Schmidli, H., Sturtz, S., Weber, S., and Friede, T. (2021). 贝叶斯随机效应荟萃分析中异质性参数的弱信息先验分布。*Research Synthesis Methods*, 12(4):448–474. Röver, C. and Friede, T. (2020). 通过收缩估计动态借用另一项研究的信息。*Statistical Methods in Medical Research*, 29(1):293–308. Röver, C., Wandel, S., and Friede, T. (2019). 证据综合中稳健外推的模型平均。*Statistics in Medicine*, 38(4):674–694. Schmidli, H., Gsteiger, S., Roychoudhury, S., O'Hagan, A., Spiegelhalter, D., and Neuenschwander, B. (2014). 在具有历史对照信息的临床试验中使用稳健荟萃分析预测先验：稳健荟萃分析预测先验。*Biometrics*, 70(4):1023–1032. Shih, W. J. (2001). 亚太国家药品注册临床试验：从统计学视角提出一种新范式。*Controlled Clinical Trials*, 22(4):357–366. Weber, S., Li, Y., Seaman III, J. W., Kakizume, T., and Schmidli, H. (2021). 使用 R 贝叶斯证据综合工具应用荟萃分析预测先验。*Journal ofStatistical Software*, 100(19):1–32. Yusuf, S. and Wittes, J. (2016). 解读随机对照试验结果中的地理差异。*The New England Journal of Medicine*, 375(23):2263–2271.

附录

A 稳健幂先验的后验分布

稳健幂先验得到的后验分布是一个双成分混合分布，可表示为

$$\begin{aligned}\pi_{\mathrm{rpow}}(\theta_*|\hat{y}_*,\hat{s}_*^2,\hat{y}_1,\hat{s}_1^2,\lambda,w_0) = \ & (1-w)\cdot\phi\left(\theta_*;\hat{y}_*,\frac{1}{\hat{s}_*^{-2}+\sigma_*^{-2}}\right)\\ & + w\cdot\phi\left(\theta_*;\frac{\hat{s}_*^{-2}\hat{y}_*+\lambda\hat{s}_1^{-2}\hat{y}_1}{\hat{s}_*^{-2}+\lambda\hat{s}_1^{-2}},\frac{1}{\hat{s}_*^{-2}+\lambda\hat{s}_1^{-2}}\right),\end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned}w &= \frac{B_\lambda\cdot w_0/(1-w_0)}{B_\lambda\cdot w_0/(1-w_0)+1}\\ B_\lambda &= \frac{\phi\left(\hat{y}_*;\hat{y}_1,\hat{s}_1^2/\lambda+\hat{s}_*^2\right)}{\phi\left(\hat{y}_*;0,\sigma_*^2+\hat{s}_*^2\right)}.\end{aligned}$$

B 用幂先验混合近似 MAP先验

MAP 先验可表示为基于 $\phi(\theta_*;\ \mu,\tau^2)$ 和$\pi(\mu,\tau|\hat{y}_1,\hat{s}_1^2,f_0)\ =\int\pi(\theta_1,\mu,\tau|\hat{y}_1,\hat{s}_1^2,f_0)\ \mathrm{d}\theta_1$ 的预测分布，其中

$$\pi(\theta_1,\mu,\tau|\hat{y}_1,\hat{s}_1^2,f_0)\propto\phi\left(\hat{y}_1;\theta_1,\hat{s}_1^2\right)\phi\left(\theta_1;\mu,\tau^2\right)\phi\left(\mu;m,v\right)f_0(\tau;\mu).$$

因此，我们有

$$\begin{aligned}&\pi(\mu,\tau|\hat{y}_1,\hat{s}_1^2,f_0)\\ \propto&\phi\left(\hat{y}_1;\mu,\hat{s}_1^2+\tau^2\right)\phi\left(\mu;m,v\right)f_0(\tau;\nu)\\ \propto&\underbrace{\phi\left(\mu;\frac{\hat{y}_1/(\hat{s}_1^2+\tau^2)+m/v}{1/(\hat{s}_1^2+\tau^2)+1/v},\frac{1}{1/(\hat{s}_1^2+\tau^2)+1/v}\right)}_{\propto\pi(\mu|\tau,\hat{y}_1,\hat{s}_1^2)}\times\underbrace{\phi\left(\hat{y}_1;m,\hat{s}_1^2+\tau^2+v\right)f_0(\tau;\nu)}_{\pi(\tau|\hat{y}_1,\hat{s}_1^2,f_0)}.\end{aligned}$$

令 $m\to 0$和 $v\to+\infty$。这立即表明，$\pi(\mu|\tau,\ \hat{y}_1,\ \hat{s}_1^2)\ =\phi(\mu;\hat{y}_1,\ \hat{s}_1^2+\tau^2)$，且 $\pi(\tau|\hat{y}_1,\ \hat{s}_1^2,\ f_0)\ =f_0(\tau;\ \nu)$，由此完成证明。

C 稳健 MAP 先验近似下的后验

给定 $\phi(\hat{y}_*;\theta_*,\ \hat{s}_*^2)$ 和 (4)，后验分布中与 $\phi(\theta_*;0,\ \sigma_0^2)$ 以及每个 $\phi(\theta_*;\hat{y}_1,\ n_1/i\cdot\hat{s}_1^2)$ 相关联的混合成分，可利用正态-正态

共轭性按 (5) 所示求得。此外，我们有

$$h(i;\nu) \propto h_0(i;\nu) \int \phi\left(\hat{y}_*;\theta_*,\hat{s}_*^2\right)\phi\left(\theta_*;\hat{y}_1,n_1/i\cdot\hat{s}_1^2\right)\,\mathrm{d}\theta_* \\ \propto h_0(i;\nu)\cdot\phi\left(\hat{y}_*;\hat{y}_1,\hat{s}_*^2+n_1/i\cdot\hat{s}_1^2\right).$$

贝叶斯因子 B_ν 可通过下方给出的两个边缘密度之比计算得到

$$\int \phi\left(\hat{y}_*;\theta_*,\hat{s}_*^2\right)\phi\left(\theta_*;0,\sigma_0^2\right)\,\mathrm{d}\theta_* = \phi\left(\hat{y}_*;0,\hat{s}_*^2+\sigma_0^2\right),$$

$$\int \phi\left(\hat{y}_*;\theta_*,\hat{s}_*^2\right)\sum_{i=1}^{n_0} h_0(i;\nu)\cdot\phi\left(\theta_*;\hat{y}_1,n_1/i\cdot\hat{s}_1^2\right)\,\mathrm{d}\theta_* = \sum_{i=1}^{n_0} h_0(i;\nu)\cdot\phi\left(\hat{y}_*;\hat{y}_1,\hat{s}_*^2+n_1/i\cdot\hat{s}_1^2\right).$$

根据贝叶斯因子的定义，后验混合权重 w 可直接由 B_ν 和 w_0得到。以上结果完成了对 (6) 的证明。

D 动机示例的 R代码

```
# 用于复现第 5 节分析的 R代码

library(dplyr)library(ggplot2)library(ggpubr)# 稳
健幂先验的实用函数



粗体_rpp <- 函数(y,s,y0,s0,sigma0,lambda){返回(dnorm(y,
y0,sqrt(s^2 +s0^2/lambda))/dnorm(y,0,sqrt(s^2 +sigma
0^2)))}


后验 _rpp <- 函数 (y, s, y0 , s0 , sigma0 , lambda , w0) { k <- bf_ rpp(y, s, y0 , s0 , sigma0 ,
lambda ) w <- k * w0 / (1 - w0) / (k * w0 / (1 - w0) + 1) prob <- (1 - w) * pnorm ( sqrt (1/s
^2 + 1/ sigma0^2) * y) +w * pnorm ((y / s^2 +lambda * y0 / s0^2) / sqrt ( 1/s^2 +lambda /
s0^2)) return ( prob ) }


# 稳健 MAP 先验的实用函数

贝叶斯因子_最大先验（MAP） <- 函数(y,s,y0,s0,sigma0,n0,
h0){k <- 逐项应用(1:n0,函数(i)正态密度(y,y0,平方根(s^2 +
s0^2/(i/n0)))/正态密度(y,0,平方根(s^2 +sigma0^2)))返回
(求和(k*h0))}


后验 _rmap <- function (y, s, y0 , s0 , sigma0 , n0 , h0 , w0) { k <- bf_ map (y, s, y0 , s0 ,
sigma0 , n0 , h0) w <- k * w0 / (1 - w0) / (k * w0 / (1 - w0) + 1) uh <- h0 * dnorm (y,
y0 , sqrt (s^2 +s0^2/ (c (1: n0) / n0 ))) h <- uh / sum (uh) prob <- (1 - w) * pnorm (
sqrt (1/s^2 + 1/ sigma0^2) * y) +w * sum ( h * pnorm ((y / s^2 +(c(1: n0) / n0) * y0 /
s0^2) / sqrt ( 1/s^2 +(c (1: n0) / n0) / s0^2)))
```

```
    返回(prob)}
```

```
bf_最大先验（MAP）_hn <- function(y, s, y0, s0, sigma0, n0, 尺度){ # 对于半正态先验 h0 <- rep(0, n0) h0[1] <- 1 - pnorm(sqrt((n0 - 1) * s0^2/2), sd =尺度) for(i in 2: n0){ h0[i] <- pnorm(sqrt((n0/(i - 1) - 1) * s0^2/2), sd =尺度) - pnorm(sqrt((n0/i - 1) * s0^2/2), sd =尺度)} return(bf_最大先验（MAP）(y, s, y0, s0, sigma0, n0, 2*h0))}
```

```
后验_rmap_hn <- function(y, s, y0, s0, sigma0, n0, 尺度, w0){ # 对于半正态先验 h0 <- rep(0, n0) h0[1] <- 1 - pnorm(sqrt((n0 - 1) * s0^2/2), sd =尺度) for(i in 2: n0){ h0[i] <- pnorm(sqrt((n0/(i - 1) - 1) * s0^2/2), sd =尺度) - pnorm(sqrt((n0/i - 1) * s0^2/2), sd =尺度)} return(后验_rmap(y, s, y0, s0, sigma0, n0, 2*h0, w0))}
```

```
# 生成表1的代码

自由度_稳健最大先验 <- 展开。网格（          # 稳健幂先验
  n = 150,
  y = 0:100,
  n0 = 800,
  y0 = 86,
  s0 = 20.1 ,
  西格玛 = 350,
  拉姆达 = (1:800)/800 ,
  w0 = c(0.3, 0.5, 0.7)
)%>% 变换(
  s = 2 * 西格玛/ sqrt(n),
  西格玛0 =sqrt(2)*西格玛,
  tau =sqrt((1/拉姆达 - 1)*s0^2/2),
  粗体 =mapply(粗体_rpp, y, s, y0, s0, 西格玛0, 拉姆达),
  w = 粗体* w0 / (1 - w0) / (bf * w0 / (1 - w0) + 1) ,
  π =mapply(后验_rpp, y, s, y0, s0, sigma0, 拉姆达, w0))

# operatin g 特征
oc_rpp <- df_rpp %>% 筛选(pi >= 0.95) %>% group_by(拉姆达, w0) %>% 汇总(界限 =min(y), pi =min(pi), w =min(w), n =n[1], sigma =sigma[1]) %>% 变换(α = 1 - pnorm(sqrt(n) * (界限 - 0)/(2 * sigma)), 统计功效 = 1 - pnorm(sqrt(n) * (界限 - 100)/(2 * sigma)))

oc_rpp%>% 筛选(α < 0.2&α >= 0.195)%>%group_by(w0)%>%slice_max(拉姆达, n = 1, with_ties =FALSE)%>% 取消分组()

开始 <- 系统时间()

df_rmap <- 展开.网格(          # 最大后验概率先验
  n = 150,
  y = 0:100,
  n0 = 800,
  y0 = 86,
  s0 = 20.1 ,
  sigma = 350,
  尺度 = 1:60 ,
  w0 = c(0.3, 0.5, 0.7)
)%>% 变换(
  s = 2 * σ/ sqrt(n),
  西格玛0 =平方根(2)*西格玛,
  bf = mapply(bf_map_hn, y, s, y0, s0, sigma0, n0, 尺度),
```

```
  w = bf * w0 / (1 - w0) / (bf * w0 / (1 - w0) + 1),
  pi =mapply(后验_rmap_hn,y,s,y0,s0,sigma0,n0,尺度,w0))

oc_rmap <-df_rmap %>% 筛选(pi > 0.95) %>% group_by(尺度,w0) %>% 汇总(界限 =min(y),pi =min
(pi),w =min(w),n =n[1],sigma =sigma[1]) %>% 变换(α = 1-pnorm(sqrt(n) * (界限-0) / (2 * sigma)),
统计功效 = 1-pnorm(sqrt(n) * (界限-100) / (2 * sigma)))


oc_rmap%>% 筛选(α < 0.2&α > 0.195)%>%group_by(w0)%>%
  slice_min(尺度,n = 1,withties =FALSE)%>% 取消分组()

结束 <- 系统。时间()

结束-开始# 计算时间

# 用于生成图1的代码

计算_小时0 <-函数(i , n0, s0, 尺度) {
  f_i <- pnorm(sqrt((n0 / i - 1) * s0^2 / 2), sd = 尺度)
  f_i_减去_1 <- 如果_否则(i == 1, 1, 正态分布函数(平方根((n0/(i-1) - 1) * s0^2 / 2), sd = 尺度))
  返回(2*(f_i_减去_1-f_i))
}

df_最大先验（MAP）_tau_p <-expand.grid(
  n = 150,
  y = NA,
  n0 = 800,
  y0 = 86,
  s0 = 20.1 ,
  sigma = 350,
  尺度 =c(34 , 46),
  pess = 1:800,
  类型 ="先验"
)%>% 变换(概率 =计算_h0(pess, n0, s0, 尺度))

df_最大先验（MAP）_tau_pi <-
expand.grid(n = 150,y =c(0,50,
100),n0 = 800,y0 = 86,s0 = 20.
1,sigma = 350,尺度 =c(34,
46),pess = 1:800) %


  >% 变换 (
  type =字符串拼接("后验␣(", y, ")"),
  s = 2 * 西格玛/平方根(n),
  先验 = calc_h0(pess, n0, s0, 尺度),
  后验 = 先验*dnorm(y,y0, 平方根(s^2 +s0^2/(pess/n0)))%>%
  分组_依据(y, 尺度)%>% 变换(prob =后验/sum(后验))%>%
  取消分组()%>% 选择(-c(s,先验, 后验))

数据框_最大先验（MAP）_τ <-rbind(数据框_最大先验（MAP）_τ_p,数据框_最大先验（MAP）_τ_
π)

ggplot(数据框_最大先验（MAP）_τ) +几何图层_直方图(aes(x =pess, 权重 =概率), 分割点 = 0:8*100, 闭
合 ="right", 颜色 ="black", 填充 ="white") +

  标签(x =表达式(拉姆达*n[1]), y ="比例") +
  facet_网格(列 =变量(类型), 行 =变量(字符串拼接("尺度␣=␣", 尺度))) +
  主题_pubr（边框 =TRUE, 图例 ="顶部"）
```