arXiv:2602.03985v1 [stat.ME] 3 Feb 2026

利用网络荟萃分析对最优个体化治疗规则进行双重稳健贝叶斯估计

Augustine Wigle Erica E.M. Moodie

2026年2月5日

摘要

最优个体化治疗规则（ITR）是一种函数，它根据患者的特征（如人口统计学特征、生物标志物和治疗史）输出一种预期能为该患者带来最佳结局的治疗方案。重度抑郁障碍（MDD）是一种常见且致残性的精神健康状况，因此研究最优个体化治疗规则具有重要意义。然而，在针对重度抑郁障碍治疗的单项研究中，检测治疗-协变量交互作用的检验效能较低。此外，所有关注的治疗方案并未在同一项研究中进行头对头比较。网络荟萃分析（NMA）是一种整合多项研究数据、以估计一组治疗方案相对效应的方法。近期，有研究提出了两阶段个体化治疗规则网络荟萃分析，用于估计个体化治疗规则；该方法有望提高检验效能，同时考虑所有相关的治疗选择。在第一阶段，估计研究特异性个体化治疗规则；在第二阶段，使用贝叶斯网状Meta分析模型对其进行合并。现有方法容易受到模型设定错误的影响，也无法处理重度抑郁障碍数据中存在的结局缺失问题。为克服这些挑战，我们提出了贝叶斯自助法动态加权普通最小二乘法（BBdWOLS），这是一种用于个体化治疗规则估计的双重稳健方法，能够处理随机缺失结局，并自然地量化估计中的不确定性。我们还改进了网状荟萃分析模型，将研究特异性估计值的完整方差-协方差矩阵纳入其中。在模拟研究中，我们显示，与现有方法相比，我们的完全贝叶斯个体化治疗规则网络荟萃分析方法具有更强的稳健性和更高的效率。我们将该方法应用于由三项关于重度抑郁障碍药物治疗的研究组成的研究数据集，并探讨个体化治疗规则网络荟萃分析结果如何支持这一背景下的个性化决策。

1 引言

最优个体化治疗规则（ITR）是一种函数：针对一组候选治疗，根据患者的特征输出预期能带来最佳结局的治疗。当治疗效应存在异质性时，个体化治疗规则便很有用，因为它们会根据效应修饰变量的取值输出不同的治疗。重度抑郁障碍（MDD）十分常见，也是导致残疾的主要原因之一 [Perlman 等人，2019]。重度抑郁障碍的症状、潜在病因以及对多种现有治疗的应答，在不同个体之间可能差异很大，因此研究人员致力于寻找适用于重度抑郁障碍的最优个体化治疗规则，使其能够涵盖广泛的治疗方案 [Kessler 等人，2017年，Perlman 等人，2019]。

使用单项研究的数据进行个体化治疗规则估计面临诸多挑战。首先，在任何一项研究中，检测所有重要治疗-协变量交互作用的检验效能通常都较低 [Greenland，1983，Brookes 等人， 2004]。其次，根据单项研究估计的个体化治疗规则只能比较该研究中纳入的治疗方案的表现，而单项研究很少涵盖所有相关的候选治疗。汇集多项研究的数据有助于克服这两项挑战，但如果方法要求共享敏感的个体参与者数据（IPD），则会引发数据隐私方面的担忧。因此，无需公开个体参与者数据即可汇集多研究数据的方法尤其具有吸引力。

网状荟萃分析（NMA）是一种汇总多项随机研究数据的方法，这些研究比较了不同但有所重叠的治疗组合 [Lumley， 2002]。Shen 等人 [2025b]最近提出了一种使用多研究数据估计个体化治疗规则的两阶段网状Meta分析方法。该方法在第一阶段估计研究层面的个体化治疗规则，然后在第二阶段使用贝叶斯网状Meta分析模型汇总结果。第二阶段估计的最优个体化治疗规则对应网络中的全部治疗。两阶段方法无需公开个体参与者数据，因为用于网状Meta分析模型的仅需公开研究层面的个体化治疗规则估计值。

现有的个体化治疗规则网络荟萃分析方法对第一阶段用于估计个体化治疗规则的模型错误设定较为敏感。该方法也无法处理结局缺失，尽管这种情况在实践中十分常见，包括在重度抑郁症研究中。在第二阶段，该方法未充分利用研究层面估计值的完整协方差矩阵。已有研究指出，在荟萃分析模型中忽略数据中的相关性会改变相对效应估计值及其精确度 [Riley， 2009]。本研究的第一个目标是提出一种适用于多中心个体化治疗规则网络荟萃分析的完全贝叶斯双重稳健方法，该方法能够处理缺失结局数据并利用完整的数据协方差矩阵。第二个目标是使用我们提出的方法，为重度抑郁症估计最优个体化治疗规则。

本文其余部分的结构如下：在第 2 节中，我们介绍一个由三项研究组成的研究数据集，这些研究考察了针对重度抑郁症的治疗。在第 3.1 节中，我们介绍个体化治疗规则估计所需的符号与背景知识。在第 3.2 节中，我们将动态加权普通最小二乘法（dWOLS）这一标准的频率学派个体化治疗规则估计方法扩展到缺失结局的情形；在第 3.3 节中，我们提出贝叶斯自助法动态加权普通最小二乘法（BBdWOLS），这是一种稳健的贝叶斯方法，用于研究层面个体化治疗规则估计，能够纳入缺失结局数据，并自然地对估计过程中各个环节的不确定性进行处理。随后，在第 3.4 节中，我们介绍用于综合研究层面个体化治疗规则估计值的贝叶斯个体化治疗规则网络荟萃分析模型。在第 4 节中，我们开展模拟研究，以考察使用 BBdWOLS 和所提出的个体化治疗规则网络荟萃分析模型的性质。在第 5 节中，我们使用所提出的方法和研究数据集估计重度抑郁症的最优个体化治疗规则。最后，在第 6 节中，我们讨论研究结果及未来的发展方向。

2 动机数据

我们使用了三项多阶段临床试验的数据。这些试验比较了多种旨在减轻重度抑郁症患者抑郁症状的治疗方法。这些研究包括建立用于临床护理的抗抑郁药反应调节因素和生物特征（EMBARC） [Trivedi 等人， 2016], 评估药物联合心理治疗价值的研究（REVAMP） [Trivedi 等人， 2008],以及序贯治疗替代方案缓解抑郁症（STAR*D） [Rush 等人， 2004]。我们关注的结局是使用汉密尔顿抑郁量表17项版（HRSD-17）测量的抑郁严重程度。这些研究考察了药物治疗、心理治疗和联合治疗，但心理治疗和联合治疗的独特方案数量非常多，导致网络十分稀疏。因此，我们将研究重点放在活性药物治疗上。这些研究考察了以下药物治疗的若干子集：舍曲林（SER）、安非他酮（BUP）、艾司西酞普兰（ESCIT）、文拉法辛（VEN）、西酞普兰与安非他酮联用（CIT +BUP），以及西酞普兰与丁螺环酮联用（CIT + BUS）。

EMBARC是一项两阶段试验，参与者在第一阶段被随机分配至安慰剂或舍曲林。在第二阶段，第一阶段治疗无应答的参与者更换治疗：最初随机分配至安慰剂者改用舍曲林，最初随机分配至舍曲林者改用安非他酮。由于第一阶段的数据无法提供活性治疗相对表现的信息，我们使用第一阶段无应答参与者的第二阶段数据。因此，EMBARC的数据提供了关于舍曲林和安非他酮治疗的信息。

REVAMP是一项两阶段试验。在第一阶段，参与者根据其过去两年尝试过的治疗，被分配至舍曲林、艾司西酞普兰、安非他酮或文拉法辛之一，以便采用宽泛的纳入标准，并避免将参与者分配至对其无效的治疗。在第二阶段，参与者被随机分配接受不同心理治疗联合药物治疗，或仅继续药物治疗。由于我们的兴趣在于比较重度抑郁症的药物治疗，我们使用第一阶段的数据。第一阶段仅有11名参与者接受文拉法辛，导致相对效应估计值不稳定。因此，REVAMP最终提供了关于舍曲林、艾司西酞普兰和安非他酮的信息。

STAR*D 是一项适用于个体化治疗规则估计的序贯多重分配随机试验。第一阶段中，所有参与者均接受西酞普兰治疗。对西酞普兰应答不佳的参与者进入第二阶段，并被随机分配至以下治疗之一：转换为新药（舍曲林、安非他酮或文拉法辛之一）、在西酞普兰治疗基础上加用药物（加用丁螺环酮或安非他酮之一）、转换为心理治疗，或加用心理治疗。参与者指出药物转换、药物增效、转换为心理治疗和加用心理治疗这几种方案中哪些可以接受，然后从可接受的方案中随机分配至一种新的治疗方案。我们使用了第二阶段中认为药物转换和／或药物增效可接受，且未被随机分配至包含心理治疗的治疗方案的参与者数据。STAR*D 提供了舍曲林、安非他酮、文拉法辛、西酞普兰 + 安非他酮以及西酞普兰 + 丁螺环酮的数据。

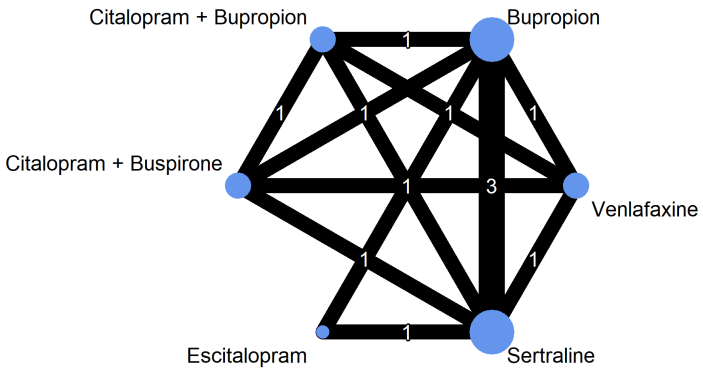

图1：重度抑郁症研究（EMBARC、REVAMP 和 STAR*D）的网络图。每个节点代表一种治疗，每条边代表比较两种治疗的头对头证据。每个节点的大小与网络中接受该治疗的个体总数成正比。每条边上标注了进行相应直接比较的研究数量。

表1： 各研究中关注的协变量存在缺失值的参与者百分比 .

变量	EMBARC 缺失百分比	REVAMP 缺失百分比	% STAR*D随机缺失
应答	22.2	33.1	27.6
Race	0.0	0.0	8.7
就业状况	2.4	0.5	0.2
正规教育年限	0.0	0.5	0.3
婚姻状况	0.0	0.2	0.0
重度抑郁症发作次数	1.6	11.2	19.3
基线汉密尔顿抑郁量表17项版	0.0	12.6	1.3
当前发作的慢性程度	0.8	0.5	0.0

这些数据共同构成图 1 所示的六种治疗的网络，这意味着我们可以合并这些研究，建立一个映射至这六种治疗的个体化治疗规则。在 EMBARC 研究中，参与者的重度抑郁症发病年龄必须不超过 30 岁。因此，为了提高人群间的重叠度，我们排除了 REVAMP 和 STAR*D 中发病年龄超过 30 岁的参与者。这些数据的元总体，即各研究人群的并集，代表了可能在当前发作中对其他治疗无应答，且重度抑郁症在 30 岁或之前起病的患者。EMBARC 提供了 126 名个体的数据，REVAMP 提供了 429 名个体的数据，STAR*D 提供了 871 名个体的数据。每项研究中有 22%–33% 的个体缺失阶段结束时的汉密尔顿抑郁量表17项版评分；此外，每项研究中也有部分患者缺失某些预后协变量或效应修饰协变量。各研究中应答和协变量的缺失值百分比列于表 1。值得注意的是，重度抑郁症发作次数这一数据在 REVAMP 中有 11.2% 的参与者缺失，在 STAR*D 中有 19.3% 的参与者缺失；基线汉密尔顿抑郁量表 17 项评分在 REVAMP 中有 12.6% 的参与者缺失，在 STAR*D 中有 1.3% 的参与者缺失。

3 方法

3.1 符号与背景

我们考虑这样一种情形：个体 j 在研究 i 中的感兴趣结局 Y_{ij}是一个连续随机变量，数值越大表示结局越理想。我们还可以获得协变量 $\boldsymbol{X_{ij}}$，其中包括预后变量和效应修饰变量，以及分配给个体 j 的治疗 A_{ij}。我们用大写和小写字母分别表示随机变量及其实现值，并用粗体表示向量。

下文中，我们采用因果推断文献中常见的三项假设：i）稳定单元处理值假设，即一名参与者的结局不受其他参与者治疗分配的影响；ii）不存在未测量的混杂变量；iii）正值性，即原则上，每种可能的协变量组合在每项研究中都可能接受任一种治疗

每项研究中 [Tsiatis等人，2019年，Cole and Hern´an，2008年，Shen 等人，2025b]。由于本文关注的是药物治疗，而非团体心理治疗等其他方式，因此 i）很可能成立。此外，在随机试验数据中，ii）和 iii）显然成立，不过我们会在讨论中再次探讨 ii）。

为了从单项研究中估计最优个体化治疗规则，我们将样本量为 N_i 的研究 i 中个体 j 的平均反应建模为

$$\mathrm{E}(Y_{ij} \mid \boldsymbol{X_{ij}} = \boldsymbol{x_{ij}}, A_{ij} = a_{ij}; \boldsymbol{\beta}_i, \boldsymbol{\delta}_{ik}) = \boldsymbol{\beta}_i^T \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}} + \sum_{k=2}^{G_i} \mathrm{I}\{a_{ij} = t_{ik}\} \, \boldsymbol{\delta}_{ik}{}^T \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\delta}}, \tag{1}$$

其中，$\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}}$ 和 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\delta}}$ 是 $\boldsymbol{x_{ij}}$ 的（子）向量，包含适当的协变量和前导 1；t_{ik} 表示研究 i 的第 k 个治疗组中的治疗，G_i 是研究 i 中可用治疗的数量，$\boldsymbol{\beta}_i$ 和 $\boldsymbol{\delta}_{ik}$ 是参数向量。公式（1）中的项 $\boldsymbol{\beta}_i^T \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}}$ 描述了个体 j 接受研究 i 第 1 个治疗组治疗时的预期应答，我们将模型的这一部分称为参考模型。公式（1）的第二项称为 blip 模型，用于描述不同治疗下相对效应的预期变化，即 blip 模型刻画了治疗对比。向量 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}}$ 包含所有预后变量和效应修饰变量，而 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\delta}}$ 是 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}}$ 的一个子向量，包含所有效应修饰因子。

向量 $\boldsymbol{\delta}_{ik}$ 的元素可以写成

$$\boldsymbol{\delta}_{ik} = (\delta_{i,t_{ik}t_{i1},0}, \delta_{i,t_{ik}t_{i1},1}, \ldots, \delta_{i,t_{ik}t_{i1},Q})',$$

其中$\delta_{i,t_{ik}t_{i1},0}$ 是在研究 i 中，当所有协变量均等于零时，接受治疗 t_{ik} 的患者相对于治疗 t_{i1} 的应答期望变化，而$\delta_{i,t_{ik}t_{i1},q}, q \geq 1$ 是研究 i中协变量 q 与治疗 t_{ik} 相对于治疗 t_{i1} 的交互作用。根据定义，$\boldsymbol{\delta}_{i1}$ 是一个零向量，无需估计。假设公式（1）中的blip模型设定正确，真实的最优个体化治疗规则由下式给出

$$a^{opt} = \underset{k \in 1,\ldots,G_i}{\operatorname{argmax}} \, \boldsymbol{\delta}_{ik}{}^T \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\delta}}.$$

设 $\boldsymbol{\delta}_i = (\boldsymbol{\delta}_{i2}', \ldots, \boldsymbol{\delta}_{iG_i}')'$ 为长度为$(Q+1) \times (G_i - 1)$的向量，用于存储研究 i中的真实blip 参数。识别最优个体化治疗规则相当于估计 $\boldsymbol{\delta}_i$，这可以通过多种基于回归的方法实现，例如Q学习或dWOLS [C. J. C. H. Watkins，1989年，Sutton和Barto，1998年，Wallace and Moodie，2015年，Shen 等，2025b]。Q学习通过将形式为（1）的普通最小二乘法模型拟合到研究数据来估计blip 参数。当本节前文所述的因果假设得到满足，且blip 模型和参考模型均设定正确时，该方法可提供 $\boldsymbol{\delta}_i$ 的相合估计量。需要注意的是，公式（1）对参数是线性的，但可以将协变量的非线性变换纳入 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}}$ 和 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\delta}}$（例如多项式或样条函数），以确保参考模型和blip模型的灵活设定。

相较于Q学习，dWOLS是一种更稳健的替代方法。它根据方程（1）中的模型进行加权普通最小二乘回归，其中权重满足平衡条件，可消除协变量与治疗分配之间混杂所导致的偏倚 [Wallace and Moodie，2015年，Schulz andMoodie，2021]。特别是，对于分类治疗，以下形式的权重

$$\frac{1}{\Pr(A_{ij} = a_{ij} \mid \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\alpha}}; \boldsymbol{\alpha}_i)} = \frac{1}{\pi_{ij}^t(\boldsymbol{\alpha}_i)}$$

满足平衡条件，其中 $\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\alpha}}$ 是 $\boldsymbol{x_{ij}}$ 的一个（子）向量，而 $\boldsymbol{\alpha}_i$ 是治疗分配模型 [Schulz and Moodie，2021] 中的参数向量。实践中，会估计治疗分配模型的参数，并将 $\hat{\boldsymbol{\alpha}}_i$ 代入以获得权重

$$\frac{1}{\pi_{ij}^t(\hat{\boldsymbol{\alpha}}_i)}. \tag{2}$$

采用（2）中给出的权重，若 blip 模型设定正确，满足本节前文所述的标准因果假设，且以下两个条件中至少一个成立，则 dWOLS 可为 $\boldsymbol{\delta}_i$ 提供相合估计量：1. 参考模型设定正确；或 2. 关于混杂变量的治疗分配模型设定正确。在随机治疗分配的情况下，后一条件自然成立。这种灵活性使 dWOLS 具有双重稳健性，尤其比 Q学习更稳健。

3.2 通过含有结局缺失的 dWOLS 估计研究层面的个体化治疗方案

Q学习和 dWOLS 均未考虑结局缺失，而这种情况在实践中很常见，例如第 2 节所述的数据集。若未妥善处理，结局缺失可能导致有偏估计，因此我们将 dWOLS 扩展到结局随机缺失（MAR）的情形，即缺失与协变量及治疗分配有关，且这些变量均已完整观测。

设 M_{ij} 为一个随机变量：如果研究 j 中的个体 i 缺失结局，则其取值为 1，否则为 0。如果在给定治疗和协变量的条件下，结局与缺失相互独立，即结局为随机缺失，则 $\mathrm{E}(Y_{ij} \mid \boldsymbol{x_{ij}},\ a_{ij},\ M_{ij}=0) = \mathrm{E}(Y_{ij} \mid \boldsymbol{x_{ij}},\ a_{ij})$，因此，按照形式（1）对完整案例进行加权回归，只要参考模型和 blip 模型设定正确，就能得到研究 i 中 blip 参数的相合估计量，这与标准 dWOLS 一致。然而，如果参考模型设定错误，则当 M_{ij}取决于 $\boldsymbol{x_{ij}}$ 和 a_{ij}时，（2）中的权重将无法充分调整混杂。因此，我们提出组合权重：

$$\left[\pi_{ij}^{m}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_i)\pi_{ij}^{t}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}_i)\right]^{-1}, \tag{3}$$

其中

$$\pi_{ij}^{m}(\boldsymbol{\theta}_i) = \Pr(M_{ij}=1 \mid \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\theta}}, a_{ij}; \boldsymbol{\theta}_i), \tag{4}$$

$\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\theta}}$ 是 $\boldsymbol{x_{ij}}$的一个（子）向量，$\boldsymbol{\theta}_i$ 是一个参数向量，而 $\hat{}\,\boldsymbol{\theta}_i$ 是 $\boldsymbol{\theta}_i$的一个估计量。补充信息（SI）第 1 节给出了这些权重以及随机缺失结局平衡条件的推导。

基于模型（1）并使用（3）中给出的权重进行加权普通最小二乘法时，在 blip 模型设定正确、结局为随机缺失（MAR）、治疗分配和协变量均被完整观测，且满足以下两个条件中的一个或多个时，可获得 blip 参数的相合估计量：1. 参考模型设定正确；或 2. 用于计算权重的治疗分配模型和缺失模型均设定正确。

3.3 采用贝叶斯方法进行存在缺失结局时的研究层面个体化治疗规则估计

上一小节概述的用于估计研究特异性 ITR 的 MAR dWOLS 方法，没有考虑治疗分配模型或缺失模型参数估计中的不确定性。自助法是处理 dWOLS 中参数不确定性的常用方法，其中，对研究 i 中样本量为 N_i 的观测数据进行有放回重抽样，并在新样本上反复执行估计程序 [Efron，1979；Wallace and Moodie，2015；Schulz and Moodie，2021]。经典自助法可解释为：反复从多项分布中为每个观测抽取权重，其中每个观测样本值被选中的概率为 $1/N_i$，从而在每次自助迭代中得到总和为 N_i 的整数权重 [Xu 等，2020]。贝叶斯自助法（BB）是经典自助法的贝叶斯对应方法 [Rubin，1981；Xu 等，2020]。在贝叶斯自助法中，权重通常从 Dirichlet(1,...,1) 分布中抽取，从而得到连续值权重，尽管也可以从其他分布中抽取权重 [Rubin，1981；Xu 等，2020；Greifer，2025]。因此，采用 Dirichlet 权重的贝叶斯自助法是经典自助法的“平滑”版本；它不是对某个统计量抽样分布的近似，而是从参数的后验分布中生成样本 [Rubin，1981；Xu 等，2020]。在估计研究层面的个体化治疗规则时，我们将使用贝叶斯自助法而非经典自助法，以便对个体化治疗规则网络荟萃分析采用统一的完全贝叶斯方法。

通过含有随机缺失结局的 BBd-WOLS，获得研究 i 的 blip 参数后验分布的算法如下：对于 $l = 1, \ldots, L$，执行以下步骤：

1. 抽取一个 Dirichlet(1, ..., 1) 随机变量，$\boldsymbol{\omega}^{(l)} = (\omega_{l1}, \omega_{l2}, \ldots, \omega_{lN_i})$。

2. 计算第 l 次迭代中 $\boldsymbol{\theta}_i$ 的后验分布取值 $\boldsymbol{\theta}_i^{(l)}$，该值为使缺失模型的加权对数似然最大化的 $\boldsymbol{\theta}_i$，权重由 $\boldsymbol{\omega}^{(l)}$ 给出。

3. 计算迭代 l中 $\boldsymbol{\alpha}_i$ 的后验分布值 $\boldsymbol{\alpha}_i^{(l)}$，即使治疗分配模型的加权对数似然达到最大值的 $\boldsymbol{\alpha}_i$ 值，其中权重由$\boldsymbol{\omega}^{(l)}$给出。

4. 在迭代 l 中，通过最小化以下加权损失函数，计算$(\boldsymbol{\beta}_i,\ \boldsymbol{\delta}_i)'$ 的后验分布值：

$$(\boldsymbol{\beta}_i^{(l)}, \boldsymbol{\delta}_i^{(l)})' = \underset{(\boldsymbol{\beta}_i, \boldsymbol{\delta}_i)}{\operatorname{argmin}} \sum_{j=1}^{N_i} w_{ijl}(1-m_{ij}) \left(y_{ij} - \left[{\boldsymbol{\beta}_i}^T \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\beta}} + \sum_{k=2}^{G_i} \mathrm{I}\left\{a_{ij}=t_{ik}\right\} {\boldsymbol{\delta}_{ik}}^T \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{ij}}^{\boldsymbol{\delta}} \right] \right)^2,$$

其中，项 $(1-m_{ij})$ 实际上会剔除结局缺失的观测值，并且

$$w_{ijl} = \frac{\omega_{lj}}{\pi_{ij}^t(\boldsymbol{\alpha}_i^{(l)})\pi_{ij}^m(\boldsymbol{\theta}_i^{(l)})}.$$

样本 $\{\boldsymbol{\delta}_i^{(1)}, \ldots, \boldsymbol{\delta}_i^{(L)}\}$ 是基于数据得到的 blip 参数（因此也是最优个体化治疗规则）后验分布的独立样本。对 $\boldsymbol{\alpha}_i$ 和 $\boldsymbol{\theta}_i$估计的不确定性会传递到后验分布中。可将后验均值或中位数用作 $\boldsymbol{\delta}_i$、 $\boldsymbol{\delta}_i$的点估计。可通过根据后验样本计算其样本对应量，估计估计值协方差矩阵 $\boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\delta}_i)$的后验估计。可根据需要从样本计算可信区间（CrIs），例如使用基于分位数的可信区间。

3.4 个体化治疗规则的贝叶斯网络荟萃分析模型

使用任何能够得到 blip 参数相合估计的方法估计出研究特异性个体化治疗规则后，我们可以使用个体化治疗规则网络荟萃分析综合结果。令 I 表示我们希望综合的研究数量，令 G 表示由这 I项研究所涵盖的完整治疗集合中的治疗数量。我们引入 ψ_{gh}、$_q$、 g、$h=1$、.....、G，分别表示在元总体中所有效应修饰因子均为零时，治疗 g相对于治疗 h 的预期相对效应，以及对于 $q=0$，协变量 q与治疗 g相对于治疗 h的预期交互作用，.....、Q。根据定义，对于所有 g、q，均有 ψ_{gg}、$_q=0$。我们假设荟萃总体参数满足一致性方程，这是网络荟萃分析文献中的一项常见假设 [Ades 等人， 2024]；请注意，这与因果一致性假设不同。具体而言，我们假设

$$\psi_{gg',q} = \psi_{gh,q} - \psi_{g'h,q}, \quad q=0,\ldots,Q,$$

其中， g， g'和 h 是完整治疗集合中的任意治疗。

由于网络荟萃分析的一致性假设，元总体的最优个体化治疗规则完全由具有共同参照组（例如标记为 1 的治疗）的（$G-1$）×（$Q+1$）个元总体 blip 参数所确定。

Let

$$\boldsymbol{\psi} = (\psi_{21,0}, \psi_{21,1}, \ldots, \psi_{21,Q}, \psi_{31,0}, \ldots, \psi_{31,Q}, \ldots, \psi_{G1,0}, \ldots, \psi_{G1,Q})'$$

表示一个长度为（$Q+1$）×（$G-1$）的向量，其中存储了真实元总体 blip 参数的集合。元总体中的最优个体化治疗规则为

$$\underset{g\in 1,\ldots,G}{\operatorname{argmax}}\, \boldsymbol{\psi}_g' \boldsymbol{x},$$

其中， $\boldsymbol{\psi}_g$是 $\boldsymbol{\psi}$ 的一个子向量，长度为 $Q+1$，包含与治疗g 相关的 blip 参数； $\boldsymbol{x}$ 是一个向量，包含 Q 个效应修饰因子取值，且首项为 1。

由于每项研究只能直接为估计 $\boldsymbol{\psi}$ 的一个子集提供信息（除非该研究考察了所有 G 种治疗），我们引入 $\boldsymbol{U}_i$，这是一个维度为（G_i-1）×（$G-1$）的矩阵，用于描述研究 i的 blip 参数所体现的治疗比较。 $\boldsymbol{U}_i$ 的每一行代表一个治疗组与该研究特异性参照组之间的比较，该参照组包含治疗 t_{i1}。每一列代表完整治疗集合中的一种治疗。具体而言，为表示非参照治疗，当 $t_{in+1}=m+1$ 时，对于 $n=1,\ldots,G_i-2$， $U_{i,nm}=1$ ；否则为 0。如果研究特异性参照治疗与元总体参照治疗不同，那么若 $t_{i1}=m+1$，则 m 列中的每个元素$\boldsymbol{U}_i$ 都等于 -1。如果研究特异性参照治疗与元总体参照治疗相同，即 $t_{i1}=1$，则无需添加 -1 列。例如，在一项三臂研究中，研究考察了 5 种治疗中的第 2、3 和 4 种，其中 $t_{i1}=2$， $\boldsymbol{U}_i$ 可表示为

$$\boldsymbol{U}_i = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

对于一项研究治疗1和治疗2的双臂研究，其中 $t_{i1} = 1$，我们有

$$\boldsymbol{U}_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

假设研究特异性 blip 参数 $\boldsymbol{\delta}_i, i = 1, \ldots, I$ 可交换，其均值向量根据 $\boldsymbol{\psi}$ 和一致性方程定义。其分布为

$$\boldsymbol{\delta}_i \sim \text{MVN}\left(\boldsymbol{V}_i\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\Sigma}_i\right), i = 1, \ldots, I,$$

其中

$$\boldsymbol{V}_i = \boldsymbol{U}_i \otimes \boldsymbol{I}_{(Q+I)}$$

是一个 $([Q+1] \times [G_i - 1]) \times ([Q+1] \times [G-1])$ 矩阵，它根据一致性方程将 $\boldsymbol{\delta}_i$ 中的研究特异性参数映射到 $\boldsymbol{\psi}$ 中的荟萃总体参数；$\boldsymbol{I}_{(Q+1)}$ 是一个 $(Q+1) \times (Q+1)$ 单位矩阵，而 $\otimes$ 是克罗内克积。$\boldsymbol{\delta}_i$ 的方差矩阵可以有不同形式，一种常见形式为

$$\boldsymbol{\Sigma}_i = \begin{pmatrix} \tau^2 & \tau^2/2 & \ldots & \tau^2/2 \\ \tau^2/2 & \tau^2 & \ldots & \tau^2/2 \\ \vdots & \ldots & \ddots & \vdots \\ \tau^2/2 & \ldots & \tau^2/2 & \tau^2 \end{pmatrix}, \quad i = 1, \ldots, I,$$

对应于以下假设：所有治疗比较和交互项具有相同的研究间异质性，且所有研究呈现相同程度的异质性（共同方差假设）。还可以采用更复杂的设定，但共同方差假设能够显著减少参数数量，从而提高模型收敛性；模拟结果表明，即使该假设不成立，这种设定仍有良好表现。[Shen 等人，2025b]。

完整的网络荟萃分析模型可写为

$$\begin{aligned} &\hat{\boldsymbol{\delta}}_i \sim \text{MVN}(\boldsymbol{\delta}_i, \hat{\boldsymbol{\Sigma}}(\hat{\boldsymbol{\delta}}_i)) \quad i = 1, \ldots, I; \\ &\boldsymbol{\delta}_i \sim \text{MVN}\left(\boldsymbol{V}_i\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\Sigma}_i\right) \quad i = 1, \ldots, I; \\ &\boldsymbol{\psi} \sim f_{\boldsymbol{\psi}}, \boldsymbol{\Sigma}_i \sim f_{\boldsymbol{\Sigma}_i}, i = 1, \ldots, I \end{aligned} \tag{5}$$

其中，$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}(\hat{\boldsymbol{\delta}}_i)$ 是 $\boldsymbol{\delta}_i$ 和 $f_{\boldsymbol{\psi}}$ 的估计方差-协方差矩阵，而 $f_{\boldsymbol{\Sigma}_i}$ 是先验分布，反映在综合数据之前关于 $\boldsymbol{\psi}$ 和 $\boldsymbol{\Sigma}_i$ 的知识状态，详见下一小节。请注意，在此表述中，我们使用研究特异性参数估计的完整方差-协方差矩阵，而 Shen 等人 [2025b] 提出的模型使用 $\hat{\boldsymbol{\Sigma}}(\hat{\boldsymbol{\delta}}_i)$ 的稀疏版本，其中假设不同协变量类型的参数估计之间的协方差为零，例如，对于 $q' \neq q$，$Cov(\delta_{i,\ t_{ik}t_{i1},\ q}, \delta_{i,\ t_{ik}t_{i1},\ q'}) = 0$。因此，我们的表述利用了额外的研究层面信息，这些信息可以影响网络荟萃分析模型中的点估计和不确定性。

如上述模型所写，这是一个随机效应模型。若要使用共同效应模型（即假设不存在研究间异质性的模型），请将方程（5）的第二行替换为

$$\boldsymbol{\delta}_i = \boldsymbol{V}_i\boldsymbol{\psi}, \quad i = 1, \ldots, I.$$

3.4.1 先验设定

贝叶斯模型的一个重要组成部分是设定先验分布 $f_{\boldsymbol{\psi}}$ 和 $f_{\boldsymbol{\Sigma}_i}$。由于个体参与者数据可能难以获取，纳入个体化治疗规则网络荟萃分析的研究数量可能相当少，因此设定先验分布时应格外谨慎。网络荟萃分析中的常见做法是，假设治疗相对效应（例如$\psi_{gh,\ 0}$）先验相互独立，且服从均值为 0、标准差较大的正态分布，例如 10 或 100 [van Valkenhoef 等人，2012年、Dias 等人， 2018]。将先验分布的中心设为零，可确保先验带来的任何偏倚都是保守的，即偏向于无效应的假设；较大的标准差则使先验分布相对缺乏信息性 [Dias 等人， 2018]。这一思路也适用于交互参数，$\psi_{gh,\ q}$，$q > 0$。我们对 $\boldsymbol{\psi}$的所有元素采用以零为中心的独立正态先验，其标准差相对于数据尺度设定为较大值；也可以在此纳入外部信息，例如有关连续结局取值范围的信息 [van Valkenhoef 等人， 2012]。

在随机效应模型中，试验间异质性的先验分布可能对估计产生重大影响，尤其是在治疗对比的重复观测较少时 [R¨over 等人，2021年，Dias 等人， 2018]。Shen 等人 [2025b]简要概述了 $\mathbf{\Sigma}_i$的先验分布。在共同方差假设下，只需为共同的研究间异质性标准差 τ 指定一个单变量先验。我们建议对 τ 使用半正态先验，其尺度参数应根据数据尺度、不同 τ 取值对 $\boldsymbol{\delta}_{ik}$的影响，以及任何其他可用的外部信息来设定，具体如R¨over 等人 [2021]所述。如果由于可用研究有限，数据中的信息较少，研究人员可能不得不通过对 τ 采用多个先验分布来拟合模型，进行敏感性分析。

4 模拟

在补充材料§2 的详细模拟研究中，验证了有无随机缺失结局时 BBdWOLS 的双重稳健性。我们发现，与存在随机缺失结局时的标准权重相比，第3.2节提出的随机缺失权重对模型设定错误具有稳健性，并能使覆盖概率更接近名义水平。本节开展了一项模拟研究，旨在展示在两阶段个体化治疗规则网状荟萃分析的第一阶段采用双重稳健方法的优势，并考察 1） $\boldsymbol{\delta}_i$ 的协方差矩阵和 2） τ 的先验分布对网络荟萃分析结果的影响。

4.1 数据生成机制（DGMs）

由于Shen 等人 [2025b] 发现网络结构不会影响个体化治疗规则网络荟萃分析的表现，因此我们在模拟中采用单一网络结构。我们根据图2所示的连接三种治疗的网络，对构成该网络的四项研究进行数据模拟。考虑到小型网络在个体化治疗规则网络荟萃分析中较为常见，每项研究的总样本量设为 500。标记为 1 和 2 的研究比较治疗 1 和治疗 2，标记为 3 和 4 的研究比较治疗 1 和治疗 3，即，对于所有 $t_{i1} = 1$， $i = 1$，.....，4，$t_{i2} = 2$对于 $i = 1$，2，且 $t_{i2} = 3$对于 $i = 3$，4。对于每种数据生成机制，均对研究及相应的个体层面数据进行了 5000 次模拟。

我们考虑了三种数据生成机制，它们在效应修饰因子的数量 Q 以及是否存在研究间异质性方面有所不同。具体而言，我们研究了一个简单情景，其中 $Q = 1$ 分别在存在和不存在研究间异质性的条件下进行分析（分别对应 DGM A 和 DGM B）；还研究了一个不存在研究间异质性的情景，其中 $Q = 10$，这与动机数据的情景类似（DGM C）。对于 DGM A 和 DGM B，我们为每位参与者模拟两个协变量，x_{ij1} 和 x_{ij2}。对于 DGM C，我们模拟 10 个协变量， x_{ijp}，其中 $p = 1$，.....，10。随后，我们使用这些协变量为每个个体模拟治疗分配、应答和缺失。各 DGM 中真实参照机制、blip 机制、治疗分配机制和缺失机制所涉及的协变量汇总于表2。用于模拟协变量的分布，以及各机制的具体细节（包括参数值），见 SI§3。

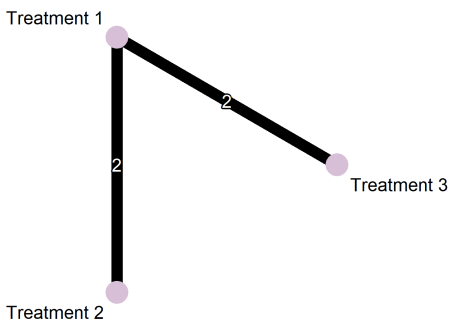

图2：展示模拟中所用网络结构的网络图。边上的数字表示进行该直接比较的研究数量。

表2：数据生成机制（DGMs）摘要，包括模拟中考察的所有数据生成机制的数据生成过程中各机制涉及的协变量。

DGM	τ	参照组（$\boldsymbol{x}_{ij}^{\boldsymbol{\beta}}$）	blip（$\boldsymbol{x}_{ij}^{\boldsymbol{\delta}}$）	治疗分配（$\boldsymbol{x}_{ij}^{\boldsymbol{\alpha}}$）	缺失（$\boldsymbol{x}_{ij}^{\boldsymbol{\theta}}$）
A	0.3	$x_{ij1}, x_{ij2}, x_{ij1}^2$	x_{ij1}	x_{ij1}, x_{ij2}	x_{ij1}, a_{ij}
B	0	$x_{ij1}, x_{ij2}, x_{ij1}^2$	x_{ij1}	x_{ij1}, x_{ij2}	x_{ij1}, a_{ij}
C	0	$x_{ijp}, p = 1, \ldots, 10, x_{ij1}^2$	$x_{ijp}, p = 1, \ldots, 10$	x_{ij1}, x_{ij2}	x_{ij1}, a_{ij}

表3：模拟场景摘要。

DGM	第一阶段估计	参考模型规范	$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}(\hat{\boldsymbol{\delta}}_i)$	τ 的先验分布
A	基于完整案例的 Q 学习	正确	Full	模糊
A	基于完整案例的 Q 学习	错误	Full	模糊
A	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	Full	模糊
A	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	Full	信息性
A	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	稀疏	模糊
A	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	稀疏	信息性
A	BBdWOLS，MAR结局权重	错误	Full	模糊
A	BBdWOLS，MAR结局权重	错误	Full	信息性
A	BBdWOLS，MAR结局权重	错误	稀疏	模糊
A	BBdWOLS，MAR结局权重	错误	稀疏	信息性
B	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	Full	N/A
B	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	稀疏	N/A
C	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	Full	N/A
C	BBdWOLS，MAR结局权重	正确	稀疏	N/A

4.2 方法

我们按照第3.4节所述，使用两阶段个体化治疗规则网状荟萃分析模型分析每个模拟数据集。所考察的数据生成机制、第一阶段估计方法、参考模型设定、第一阶段估计值的协方差结构，以及 τ 的先验分布组合汇总于表3。我们使用仅基于完整案例的 Q 学习和采用 MAR结局权重的 BBdWOLS 获得第一阶段估计值。两种方法均正确设定了 blip 模型。在 BBdWOLS 中，权重模型始终设定正确。我们对 Q 学习和 BBdWOLS 均改变了参考模型的设定。我们通过在回归中省略 $x_{ijk_1}^2$ 来实现参考模型的错误设定，这样可避免违反无未测量混杂因素假设。对于 DGM A 和 DGM B，我们进行了 1999 次贝叶斯自助法迭代；对于 DGM C，由于其待估参数更多，因此需要更多迭代才能收敛，我们进行了 2999 次迭代。我们使用 $\boldsymbol{\delta}_i$的后验均值作为点估计。

我们将模型公式中采用的稀疏反矩阵的情况，[2025b]。由于每项研究仅比较两种治疗，稀疏方法在所有数据生成机制中都会产生对角协方差矩阵。我们还研究了在 τ DGM A 中采用两种不同先验分布的情况。我们使用半正态分布族，并为尺度参数 σ_τ [R¨over 等人， 2021]。对于较模糊的先验分布，我们将 σ_τ 设为 0.51，此时先验中位数为 0.344，95% 分位数为 1。对于信息性更强的先验分布，我们将 σ_τ 设为 0.45，此时先验中位数为 0.303，95% 分位数为 0.882。

网络荟萃分析模型使用 RStan [Stan 开发团队， 2024]进行拟合。我们对 $\boldsymbol{\psi}$ 的各元素使用独立正态先验，在三种数据生成机制中均将标准差设为 10。每个模型均运行四条相互独立的马尔可夫链蒙特卡罗链：对于采用完整协方差设定的数据生成机制 A，总迭代次数为 10，000 次；对于采用稀疏设定的数据生成机制 A，为 20，000 次；对于数据生成机制 B，为 8，000 次；对于数据生成机制 C，为 2，000 次。通过确保每个参数的有效样本量至少为 400 且 R-hat 小于 1 来评估收敛性。01 [Vehtari 等人，2021年，Stan 开发团队， 2024]。每条链的前半部分迭代作为预热期被舍弃，不符合收敛标准的模型则从分析中移除。迭代次数的选择旨在确保大多数模型能够收敛。采用后验均值作为点估计，并通过取所有感兴趣参数后验样本的 0.025 和 0.975 分位数，计算 95% 基于分位数的可信区间。

4.3 估计目标和性能度量

我们主要关注元总体 blip 参数的估计，这些参数定义了估计的最优个体化治疗规则。因此，我们考察 ψ 各元素的偏倚和经验标准误（SE），以及 95% 基于分位数的可信区间的覆盖概率；各项性能指标的公式见补充材料 §2.2。在随机效应模型中，我们关注研究间异质性 τ的估计，并考察该参数估计的偏倚和经验标准误。我们还统计了每种方法中未收敛模型的数量。

4.4 结果：DGM A 和 DGM B（低维）

表4展示了 DGM A 中所有情景下元总体 blip 参数的百分比偏倚、经验标准误和覆盖概率。首先，我们重点比较在 DGM A 中使用完整协方差矩阵时，第一阶段采用 Q学习 与 BBdWOLS 的表现 $\sigma_\tau = 0.51$。正如预期，当参考模型设定错误时，Q学习会产生有偏的 blip 参数估计（绝对偏倚为 8.7% 至 12.7%），且某些参数的 95% 可信区间覆盖概率很低。即使参考模型设定错误，BBdWOLS 的偏倚值仍低于 1%，且 95% 可信区间的覆盖概率介于 0.96 至 0.97 之间。当参考模型设定正确时，对于主效应参数，Q学习的经验标准误略低于 BBdWOLS。

现在，我们聚焦于在数据生成机制 A 中，正确设定 BBdWOLS 参考模型的影响。对于参考模型设定错误的情形，blip 参数的偏倚略有增加，但幅度仍然很小（最大值为 0.905%）。正确设定参考模型会带来较低的经验标准误。正确设定参考模型对覆盖概率没有明显影响。

$\hat{}$ δ_i 的协方差矩阵结构的影响似乎取决于是否存在研究间异质性。在数据生成机制 A 中，所采用的协方差结构对偏倚、经验标准误或覆盖概率没有明显影响。然而，在不存在研究间异质性的数据生成机制 B 中，与完整协方差结构相比，稀疏协方差结构会使大多数参数的偏倚略差，且经验标准误更高。在数据生成机制 B 中，无论采用哪种协方差结构，偏倚都很低，不到 0.05%。在数据生成机制 A 中，采用稀疏协方差矩阵的设置下，5000 次模拟重复中有 195 至 670 次未收敛；而采用完整协方差矩阵的设置下，未收敛的重复次数最多为 65 次。在数据生成机制 B 和 C 中，所有模型在每次模拟迭代中均收敛。总体而言，在低维设置下，不存在研究间异质性时，使用完整协方差结构可能降低偏倚并提高效率；存在研究间异质性时，则可能改善收敛情况。

DGM A 是唯一具有研究间异质性的数据生成机制。DGM A 中研究间异质性参数所用的先验分布，对 blip 参数的偏倚或经验标准误没有明显影响。与信息性更强的先验分布相比，使用较模糊先验分布（$\sigma_\tau = 0.51$）的设定中，blip 参数的覆盖率过高更为明显。总体而言，所有方法在估计 τ 时均存在正向偏倚，范围为 14.2–33.4%。参考模型设定错误会增加该参数的偏倚和经验标准误。使用较大的先验标准差也会导致偏倚和经验标准误更高。使用稀疏方差-协方差矩阵会导致经验标准误更高，但对偏倚没有明显影响。

4.5 结果：DGMC（中等维度）

与 DGM A 和 DGM B 相比，DGM C 需要考虑的 blip 参数显著更多。表 4 展示了总共 22 个 blip 参数中的两个结果。更多结果见补充信息 §3。无论使用哪种协方差矩阵，偏倚都不高，大多数参数的偏倚低于 1%；使用完整协方差矩阵时，参数$\psi_{21,\ 9}$ 的相对偏倚最高，为 3.59%。无论使用哪种协方差矩阵，所有参数的可信区间覆盖概率均低于 0.95。稀疏设定的覆盖率往往更接近名义水平，但并非所有参数都如此。与完整协方差矩阵相比，稀疏协方差矩阵下所有参数的经验标准误都更高，这表明在效应修饰因子较多时，完整协方差矩阵设定能够提高效率。

Table 4: Bias, empirical standard error (SE) and coverage probability (CP) of 95% credible intervals (CrI) under a correct or incorrectly specified reference model across different methods and modelling choices for the blip parameters $\psi_{21,0}, \psi_{21,1}, \psi_{31,0}$ and $\psi_{31,1}$ in DGMs A, B, and C. Simulation results for the remaining blip parameters for DGM C are described in supplementary information.

DGM	Stage one	Reference model	$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}(\hat{\boldsymbol{\delta}}_i)$	σ_τ	% Bias				Empirical SE				CP of 95% CrI			
					$\psi_{21,0}$	$\psi_{31,0}$	$\psi_{21,1}$	$\psi_{31,1}$	$\psi_{21,0}$	$\psi_{31,0}$	$\psi_{21,1}$	$\psi_{31,1}$	$\psi_{21,0}$	$\psi_{31,0}$	$\psi_{21,1}$	$\psi_{31,1}$
A	BBdWOLS	Correct	Full	0.51	-0.14	0.09	-0.30	0.18	0.289	0.290	0.214	0.219	0.97	0.97	0.97	0.96
A	BBdWOLS	Not correct	Full	0.51	0.38	0.61	-0.75	-0.42	0.389	0.390	0.220	0.225	0.96	0.96	0.97	0.97
A	Q-learning	Correct	Full	0.51	-0.16	0.11	-0.27	0.17	0.286	0.286	0.214	0.218	0.97	0.97	0.97	0.96
A	Q-learning	Not correct	Full	0.51	12.67	8.70	-10.45	-9.94	0.409	0.411	0.222	0.226	0.74	0.73	0.96	0.96
A	BBdWOLS	Correct	Full	0.45	-0.13	0.08	-0.29	0.15	0.289	0.291	0.214	0.219	0.97	0.97	0.96	0.96
A	BBdWOLS	Not correct	Full	0.45	0.39	0.60	-0.73	-0.44	0.389	0.390	0.220	0.225	0.96	0.95	0.97	0.96
A	BBdWOLS	Correct	Sparse	0.51	-0.14	0.08	-0.29	0.27	0.289	0.291	0.214	0.219	0.97	0.97	0.97	0.96
A	BBdWOLS	Not correct	Sparse	0.51	0.39	0.62	-0.91	-0.26	0.389	0.391	0.220	0.225	0.96	0.96	0.98	0.97
A	BBdWOLS	Correct	Sparse	0.45	-0.14	0.09	-0.38	0.27	0.289	0.291	0.214	0.219	0.97	0.97	0.96	0.96
A	BBdWOLS	Not correct	Sparse	0.45	0.40	0.60	-0.70	-0.37	0.388	0.390	0.220	0.226	0.96	0.95	0.97	0.96
B	BBdWOLS	Correct	Full		0.07	-0.05	-0.05	0.05	0.198	0.198	0.039	0.038	0.94	0.94	0.94	0.94
B	BBdWOLS	Correct	Sparse		0.07	-0.05	-0.07	0.09	0.201	0.200	0.039	0.039	0.94	0.94	0.94	0.94
C	BBdWOLS	Correct	Full		-0.81	2.20	-0.73	-0.49	1.272	1.271	0.209	0.207	0.92	0.92	0.90	0.91
C	BBdWOLS	Correct	Sparse		-0.81	2.26	-0.56	-0.19	1.285	1.293	0.226	0.224	0.93	0.93	0.92	0.92

表5：共同研究间异质性参数 τ 的模拟结果。

DGM	第一阶段	参考模型	$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}(\hat{\boldsymbol{\delta}}_i)$	σ_τ	偏倚百分比（SE）	经验标准误（SE）
A	BBdWOLS	正确	Full	0.45	14.2 (0.5)	0.113 (0.001)
A	BBdWOLS	正确	Full	0.51	18.7 (0.6)	0.119 (0.001)
A	BBdWOLS	正确	稀疏	0.45	14.5 (0.6)	0.118 (0.001)
A	BBdWOLS	正确	稀疏	0.51	19.2 (0.6)	0.124 (0.001)
A	BBdWOLS	不正确	Full	0.45	17.1 (0.5)	0.115 (0.001)
A	BBdWOLS	不正确	Full	0.51	22.4 (0.6)	0.122 (0.001)
A	BBdWOLS	不正确	稀疏	0.45	16.0 (0.6)	0.126 (0.001)
A	BBdWOLS	不正确	稀疏	0.51	21.5 (0.6)	0.134 (0.001)
A	Q学习	正确	Full	0.51	18.0 (0.6)	0.118 (0.001)
A	Q学习	不正确	Full	0.51	33.4 (0.7)	0.142（0.001）

5 数据分析

5.1 方法

我们将完全贝叶斯、双重稳健 ITR 网络荟萃分析方法应用于研究数据集，以估计重度抑郁症的最优个体化治疗规则。我们使用汉密尔顿抑郁量表17项版评分的相反数作为应答，因此数值越大表示抑郁症状越轻，治疗也越理想。由于三项研究均设有舍曲林治疗组，我们将其作为研究层面和荟萃分析总体层面的参照治疗（治疗1）。所有研究中均有的、预计可预测结局和/或作为效应修饰因子的的人口统计学及临床变量包括：种族、年龄、性别、婚姻状况、完成的正规教育年限、就业状况、家庭规模、重度抑郁症发病年龄、抑郁发作次数、当前发作是否为慢性，以及基线汉密尔顿抑郁量表 17 项评分 [Kessler 等人, 2017年, Perlman 等人, 2019]。所有这些变量均纳入参考模型。在 blip 模型中，我们纳入了上述所有变量，但种族和当前发作的慢性程度除外，因为不建议依据种族定制治疗；此外，在 REVAMP 研究中，当前发作被归类为慢性的患者仅有 11 人，因此难以估计该变量与治疗的交互作用。各变量的编码详情见补充材料§4。

数据中既有结局缺失，也有协变量缺失。本分析使用简单插补处理协变量缺失，这相当于假设协变量缺失值与结局或其他任何协变量均无关。对于连续协变量，我们插补其均值；对于分类变量和二元变量，则插补最常见的观测值。

我们使用第 3.3 节定义的 BBdWOLS 中的 MAR结局权重。我们依据第2 节所述各项研究的独特设计，并结合实际考量，设定用于确定权重的治疗分配模型和缺失模型。各项研究所用的具体模型见补充材料（SI）§4。EMBARC 和 REVAMP 的部分个体在某些自助法迭代中出现了极端权重，因此我们将这些研究中的权重截尾至第 99 百分位数 w_{ijl} 。

我们使用带有 MAR结局权重的 BBdWOLS 得到研究层面个体化治疗规则估计值，并按照第3.4节所述，在个体化治疗规则网络荟萃分析模型中采用 完整 $\boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\delta}_i)$ 设定。由于大多数治疗比较仅观察到一次，若不对先验信息过度依赖，就难以估计研究间变异，因此我们采用共同效应网络荟萃分析模型。我们对 $\boldsymbol{\psi}$ 的各元素采用独立正态先验，标准差设为 13.25；我们认为该设定在纳入有关应答可能范围的信息的同时，仍足够模糊。

第一阶段估计及相应的协方差矩阵是使用可在以下网址获取的 BBdWOLS R 函数获得的 github.com/augustinewigle/bbdwols 以及 fwb R 软件包 [Greifer, 2025]。网状荟萃分析模型通过 RStan 软件包使用 Stan 进行拟合 [Stan 开发团队, 2024, 2025] 采用四条独立链，每条链在 1000 次预热迭代之后进行 1000 次迭代。通过确保每个参数具有较高的有效样本量且 R-hat 低于 1.01 来评估收敛 [Vehtari 等人, 2021年, Stan 开发团队, 2025]。我们还使用 BBdWOLS 中的不同加权方法以及网状荟萃分析模型中的稀疏协方差矩阵进行了多项敏感性分析。敏感性分析的结果见补充材料§4。

5.2 结果

描述重度抑郁症最优个体化治疗规则的元总体 blip 参数的点估计和 95% 可信区间如图3所示。在所有治疗中，与安非他酮相关的系数估计精度最高，而艾司西酞普兰的系数估计精度最低。这可以理解为：安非他酮在全部三项研究中均被考察，共有 246 名患者接受该治疗，而艾司西酞普兰仅在一项研究中由 53 名患者接受。许多系数的 95% 可信区间包含零，但有七个例外（西酞普兰+安非他酮的主效应、三个效应修饰因子与安非他酮的交互作用、一个效应修饰因子与西酞普兰的+丁螺环酮交互作用，以及两个效应修饰因子与艾司西酞普兰的交互作用）。

需要注意的是，图中显示的可信区间3 反映的是与舍曲林治疗的比较，无法从该图判断其他治疗比较之间是否存在有意义的差异。例如，尽管$\psi_{\text{Escit Ser、 Age}}$ 和$\psi_{\text{Ven Ser、 Age}}$ 的可信区间在图中3有所重叠，但根据一致性方程计算年龄与艾司西酞普兰相对于文拉法辛的交互作用后验分布，也就是说，在每次 MCMC 迭代中计算

$$\psi_{\text{Escit Ven,Age}} = \psi_{\text{Escit Ser,Age}} - \psi_{\text{Ven Ser,Age}},$$

得到的95%可信区间不包含零。

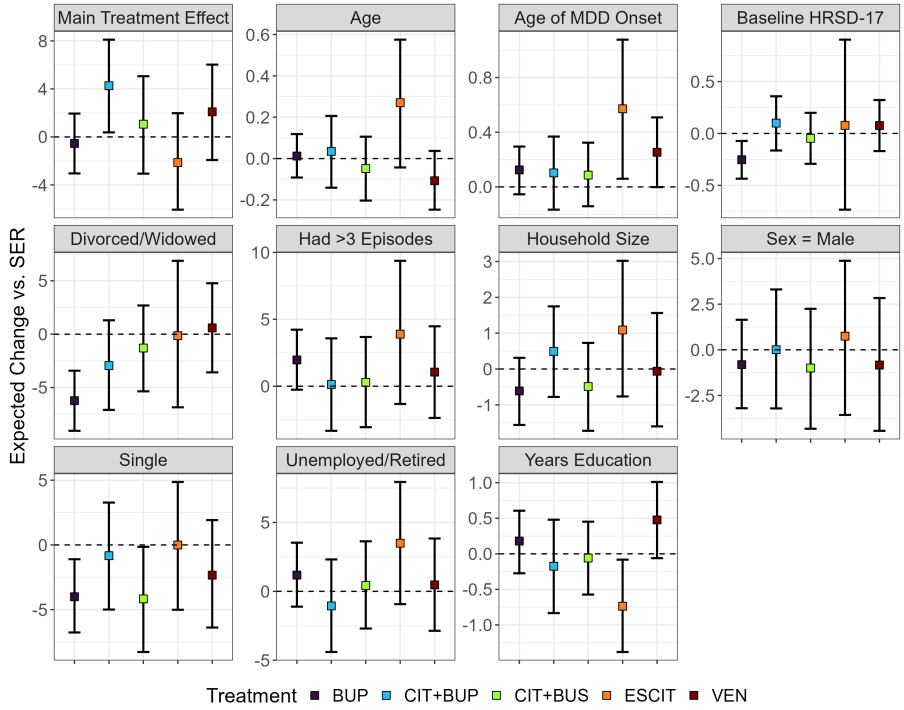

图 3：B　使用带有随机缺失结局权重的 BBdWOLS 估计重度抑郁症的 lip 参数，且采用完整的协方差矩阵设定。

blip中的每个系数表示一个协变量与治疗之间的交互作用。总结这些交互作用如何影响特定协变量特征下的治疗效果，可能比查看blip参数估计更有助于个体决策。为此，我们可以根据以下公式，在每次MCMC迭代中计算各治疗相对于SER的预期相对效应，其中协变量为 $\boldsymbol{x}$

$$\boldsymbol{\psi}_g'\boldsymbol{x}, \quad g \in (\mathrm{BUP}, \mathrm{CIT{+}BUP}, \mathrm{CIT{+}BUS}, \mathrm{ESC}, \mathrm{VEN}),$$

并考察预期相对效应的后验分布。

为进行说明，我们描述了两名具有不同协变量特征的假设个体A和B。这两名个体的协变量特征见补充材料 §4。总之，两名个体在年龄、基线汉密尔顿抑郁量表17项版、受教育年限、就业状况、婚姻状况、重度抑郁症发作次数以及重度抑郁症发病年龄方面存在差异。每名个体的相对效应后验分布见图 4。显然，治疗在两名个体之间具有不同的相对表现。例如，对于个体 A，后验均值最大的治疗是西酞普兰 + 安非他酮，而对于个体B，则是艾司西酞普兰。与仅考察预期相对效应相比，考察后验分布的优势在于可以通过分布的宽度和重叠程度传达不确定性；当结局大小之外的因素也很重要时，例如成本，这一点尤其有用。

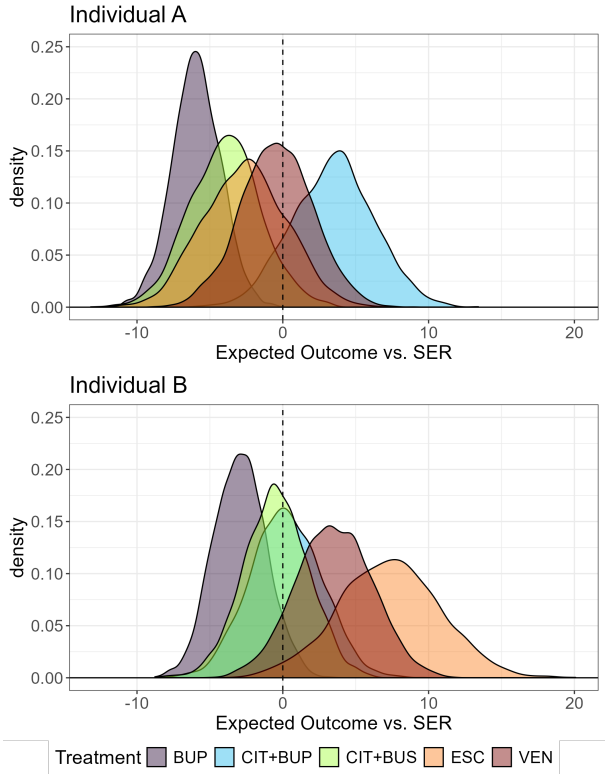

图4：协变量特征不同的个体A和B的预期相对效应后验分布。

6 讨论

个体化治疗规则网络荟萃分析是从广泛的竞争治疗中估计最优个体化治疗规则的有力工具。在本研究中，我们提出了BBdWOLS，这是一种用于估计研究层面个体化治疗规则、且能够处理随机缺失结局的双重稳健贝叶斯方法。我们提出在两阶段个体化治疗规则网状荟萃分析模型中使用研究层面个体化治疗规则估计值的完整方差-协方差矩阵。在一项模拟研究中，我们表明，在个体化治疗规则网络荟萃分析的第一阶段使用BBdWOLS具有稳健性，而在第二阶段使用完整方差-协方差矩阵可以降低治疗效应差异参数估计量的偏倚和经验标准误，并改善收敛性。我们将该方法应用于由三项研究构成的网络，以估计重度抑郁症的最优个体化治疗规则。

个体化治疗规则网络荟萃分析可采用单阶段或两阶段方法 [Shen 等人，2025b]。单阶段方法的优点是可以使用数据的精确似然，而两阶段方法则依赖正态性假设 [Riley 等人， 2020]。除研究内样本量较小或存在罕见事件的情况外，单阶段与两阶段方法之间的差异通常很小；此外，尝试指定单阶段模型时也更容易出现建模错误 [Riley 等人，2020年，Hua 等人，2017]。采用两阶段方法时，可以在不披露个体参与者数据的情况下发布研究特异性 ITR 估计值，使读者能够复现个体化治疗规则网络荟萃分析的结果。相比之下，单阶段方法需要公开个体参与者数据才能复现任何部分的结果，因此这可以视为两阶段方法的一项优势。

所提出的个体化治疗规则网络荟萃分析方法在第一阶段拟合的回归模型，必须在所有研究中采用相同的形式。如果并非所有研究都报告了重要的预后变量或效应修饰变量，或者某项研究中重要协变量仅观测到一个取值，导致无法估计该变量与治疗的交互作用，就可能面临挑战。后一项挑战已在个体化治疗方案荟萃分析中通过谨慎的模型参数化进行了探讨，也可进一步推广到网络荟萃分析的情形 [Shen 等人，2025a]。充分报告研究中的重要变量，对于正确设定个体化治疗规则模型并通过个体化治疗规则网络荟萃分析进行综合至关重要。

本研究将 dWOLS 扩展至处理随机缺失结局，因为在随机研究数据中，结局缺失比协变量缺失更为常见。然而，即使在随机研究中，协变量缺失也是一个常见问题。我们在 MDD 数据中进行了敏感性分析，将结局或协变量的缺失建模为完全观测协变量的函数。我们发现，该模型的表现不如本文提出的模型，这可能是因为

当我们只能使用完全观测协变量时，无法正确设定治疗分配模型和缺失模型。进一步开发这些方法，以同时处理结局和协变量缺失，将有助于使应用和结论更加稳健。

在第 5节中，我们说明了，相对于某一种治疗的主效应和交互作用的可信区间集合，可能无法全面呈现个体化治疗规则。鉴于刻画个体化治疗规则的参数可能多达数十个甚至数百个，因此需要找到有用且符合统计学原理的方法来总结结果。我们建议针对给定的协变量特征，计算各治疗预期相对效应的后验分布。在随机效应模型中，计算相对效应的后验预测分布，或许能更准确地刻画新患者预期治疗效应的不确定性 [Rosenberger 等人， 2021]。基于偏好对竞争治疗进行排序并生成有序列表的排序指标，常用于总结标准网络荟萃分析的结果 [Salanti 等人， 2022]。将排序指标扩展至个体化治疗规则网络荟萃分析，或可进一步支持决策 [Wigle 和 Moodie， 2026]。

个体化治疗规则网络荟萃分析面临的一项挑战是找到合适的研究。由于隐私顾虑，通常难以获取个体层面的相关研究数据。即使能够获得个体参与者数据，各研究报告的结局也可能采用不同量表。例如，动机数据使用汉密尔顿抑郁量表17项版报告抑郁严重程度，但也常使用其他抑郁严重程度量表，如自评或临床医生评定的抑郁症状快速评估量表 [Furukawa， 2010]。相关研究可能比较互不重叠的治疗集合，从而无法进行同步综合。就可纳入个体化治疗规则网络荟萃分析的研究而言，样本量有限可能导致结果对先验设定敏感，并使研究间异质性难以估计；我们在模拟研究和数据分析中也观察到了这一点。已有一些文献专门探讨荟萃分析中研究间异质性参数的先验设定（例如，Turner 等人 [2012], R¨over 等人 [2021]），以及方差齐性假设下网络荟萃分析中的先验设定 [van Valkenhoef 等人， 2012]。有必要进一步研究 $\boldsymbol{\Sigma}_i$的先验设定，包括不同协方差结构下的情况，以及个体化治疗规则网络荟萃分析这一特定情境。小样本量还会带来其他挑战，例如检验效能降低以及可供比较的治疗集合有限。为增加可纳入个体化治疗规则网络荟萃分析的研究数量，需要发展能够应对结局量表差异和治疗集合互不重叠等挑战的方法。

所提出的个体化治疗规则网络荟萃分析方法在重要方面拓展了现有网络荟萃分析方法。首先，既往大多数网络荟萃分析研究都侧重于综合随机研究的证据，以避免混杂导致的偏倚。关于将非随机研究纳入网络荟萃分析的现有研究，要么不估计因果效应 [Ades 等人， 2024] 要么试图对非随机研究中的偏倚进行建模[Hamza 等人，2023年，Hussein 等人， 2023]。我们的方法为从随机和非随机研究中估计因果效应提供了一个连贯的框架。此外，该方法具有双重稳健性，可防范模型设定错误；当纳入治疗分配机制未知的非随机研究时，这一点尤为重要。其次，我们展示了如何运用该方法估计条件相对治疗效应，从而为个体决策提供支持。其他个体参与者数据网络荟萃分析方法也可以得出条件相对治疗效应，而在不同协变量水平下报告相对效应和治疗排序也一直受到倡导 [Donegan 等人，2013年，Freeman 等人，2018年，Riley 等人， 2020, 2023], 但这一做法尚未得到广泛采用。我们希望该方法能进一步阐明网络荟萃分析如何助力个性化决策。

7 资助

AW 获得加拿大自然科学与工程研究委员会资助（资助编号 PDF - 598932 - 2025年）。EEMM 是加拿大卫生研究院精准医学统计方法领域的一级加拿大研究主席。

参考文献

A. E. Ades、Nicky J. Welton、Sofia Dias、David M. Phillippo 和 Deborah M. Caldwell。网状荟萃分析二十年：持续的争议与最新进展。《研究综合方法》，15(5):1–26，2024年。

Sara T. Brookes、Elise Whitely、Matthias Egger、George Davey Smith、Paul A. Mulheran 和 Tim J. Peters。随机试验中的亚组分析：亚组特异性分析的风险；交互作用检验的检验效能和样本量。*Journal of Clinical Epidemiology*，57(3)：229–236，2004年。

C. J. C. H. Watkins。从延迟奖励中学习。博士论文，剑桥大学国王学院，英国剑桥，1989年。Stephen R. Cole 和 Miguel A. Hern´an。构建边际结构模型的逆概率权重。《美国流行病学杂志》，168(6)：656–664，2008年。Sofia Dias、A. E. Ades、Nicky J. Welton、Jeroen P. Jansen 和 Alexander J. Sutton。用于决策的网状荟萃分析。John Wiley & Sons，2018年。Sarah Donegan、Paula Williamson、Umberto D'Alessandro、Paul Garner 和 Catrin Tudur Smith。将个体患者数据与汇总数据结合用于混合治疗比较荟萃分析：即使仅适用于部分试验，个体患者数据也可能有益。《医学统计学》，32(6)：914–930，2013年。B. Efron。自助法：重新审视刀切法。《统计学年鉴》，7(1)：1–26，1979年。S. C. Freeman、D. Fisher、J. F. Tierney 和 J. R. Carpenter。识别个体参与者数据网络荟萃分析中治疗-协变量交互作用的框架。《研究综合方法》，9(3)：393–407，2018年。Toshi A. Furukawa。情绪评估：临床医生指南。*Journal of Psychosomatic Research*，68(6)：581–589，2010年。Sander Greenland。流行病学研究中的交互作用检验：综述及检验效能研究。《医学统计学》，2(2)：243–251，1983年。Noah Greifer。fwb：分数加权自助法，2025年。https://cran.r-project.org/web/packages/fwb/index.html。Tasnim Hamza、Konstantina Chalkou、Fabio Pellegrini、Jens Kuhle、Pascal Benkert、Johannes Lorscheider、Chiara Zecca、Cynthia P. Iglesias-Urrutia、Andrea Manca、Toshi A. Furukawa、Andrea Cipriani 和 Georgia Salanti。使用网络荟萃回归综合跨设计证据和跨格式数据。《研究综合方法》，14(2)：283–300，2023年。Hairui Hua、Danielle L. Burke、Michael J. Crowther、Joie Ensor、Catrin Tudur Smith 和 Richard D. Riley。单阶段个体参与者数据荟萃分析模型：治疗-协变量交互作用的估计必须通过分离研究内信息和跨试验信息来避免生态学偏倚。《医学统计学》，36(5)：772–789，2017年。Humaira Hussein、Keith R. Abrams、Laura J. Gray、Sumayya Anwer 和 Sofia Dias、Sylwia Bujkiewicz。用于综合随机和非随机研究证据的层级网络荟萃分析模型。*BMC*医学研究方法学，23(1)：97，2023年。R. C. Kessler、H. M. van Loo、K. J. Wardenaar、R. M. Bossarte、L. A. Brenner、D. D. Ebert、P. de Jonge、A. A. Nierenberg、A. J. Rosellini、N. A. Sampson、R. A. Schoevers、M. A. Wilcox 和 A. M. Zaslavsky。利用患者自我报告研究重度抑郁障碍治疗效果的异质性。《流行病学与精神病学科学》，26(1)：22–36，2017年。Thomas Lumley。用于间接治疗比较的网状荟萃分析。《医学统计学》，21(16)：2313–2324，2002。Kelly Perlman、David Benrimoh、Sonia Israel、Colleen Rollins、Eleanor Brown、Jingla-Fri Tunteng、Raymond You、Eunice You、Myriam Tanguay-Sela、Emily Snook、Marc Miresco 和 Marcelo T. Berlim。重度抑郁障碍抗抑郁治疗结局预测因子的系统综述性元综述。《情感障碍杂志》，243：503–515，2019年。Richard D. Riley。多变量荟萃分析：忽略研究内相关性的影响。《皇家统计学会杂志*A*辑：社会统计学》，172(4)：789–811，2009年。Richard D. Riley、Thomas P.A. Debray、David Fisher、Miriam Hattle、Nadine Marlin、Jeroen Hoogland、Francois Gueyffier、Jan A. Staessen、Jiguang Wang、Karel G.M. Moons、Johannes B. Reitsma 和 Joie Ensor。利用个体参与者数据荟萃分析考察治疗效应与参与者层面协变量之间的交互作用：实施和规划的统计学建议。《医学统计学》，39(15)：2115–2137，2020年。

Richard D. Riley、Sofia Dias、Sarah Donegan、Jayne F. Tierney、Lesley A. Stewart、Orestis Efthimiou 和 David M. Phillippo。利用个体参与者数据改进网状荟萃分析项目。*BMJ* 循证医学，28(3):197–203，2023 年。

Kristine J. Rosenberger、Rui Duan、YongChen 和 Lifeng Lin。贝叶斯网状荟萃分析中用于治疗排序的预测P分数。*BMC*医学研究方法学，21(1):213，2021年。

Christian R¨over、Ralf Bender、Sofia Dias、Christopher H. Schmid、Heinz Schmidli、Sibylle Sturtz、Sebas- tian Weber 和 Tim Friede。关于贝叶斯随机效应荟萃分析中异质性参数的弱信息性先验分布。《研究综合方法》，12(4):448–474，2021年。

Donald B. Rubin。贝叶斯自助法。《统计学年鉴》，9(1):130–134，1981。

A. John Rush、Maurizio Fava、Stephen R Wisniewski、Philip W Lavori、Madhukar H Trivedi、Harold A Sackeim、Michael E Thase、Andrew A Nierenberg、Frederic M Quitkin、T. Michael Kashner、David J Kupfer、JerroldF Rosenbaum、JonathanAlpert、JonathanW Stewart、Patrick JMcGrath、MelanieM Biggs、Kathy Shores-Wilson、Barry D Lebowitz、Louise Ritz 和 George Niederehe。《序贯治疗方案缓解抑郁症（STAR*D）：理论依据与设计》。《受控临床试验》，25(1):119–142，2004。

Georgia Salanti、Adriani Nikolakopoulou、Orestis Efthimiou、Dimitris Mavridis、Matthias Egger 和 I an R White。《在网状荟萃分析中提出治疗层级问题》。《美国流行病学杂志》，191(5):930–938，2022。

Juliana Schulz 和 Erica E. M. Moodie。最优剂量策略的双重稳健估计。美国统计学会杂志，116(533):256–268，2021年。

Junwei Shen、Erica E M Moodie 和 Shirin Golchi。针对个体化治疗的稀疏两阶段贝叶斯荟萃分析。《生物统计学》，81(3):ujaf082，2025a。

Junwei Shen、Erica EM Moodie 和 Shirin Golchi。针对多种治疗且数据孤岛化的个体化治疗规则的两阶段贝叶斯网状荟萃分析。医学研究统计方法，35(1):3–20，2025b。

Stan 开发团队。RStan：Stan的R接口，2024年。

Stan 开发团队。Stan 用户指南，2025年。

Richard S. Sutton 和 Andrew G. Barto。《强化学习：导论》。麻省理工学院出版社，剑桥，1998年。

Madhukar H. Trivedi、James H. Kocsis、Michael E. Thase、David W. Morris、Stephen R. Wisniewski、Andrew C. Leon、Alan J. Gelenberg、Daniel N. Klein、George Niederehe、Alan F. Schatzberg、Philip T. Ninan 和 Martin B. Keller。REVAMP——评估药物联合心理治疗价值的研究：研究依据与设计。《精神药理学通报》，41(4):5–33，2008年。

Madhukar H. Trivedi、Patrick J. McGrath、Maurizio Fava、Ramin V. Parsey、Benji T. Kurian、Mary L. Phillips、Maria A. Oquendo、Gerard Bruder、Diego Pizzagalli、Marisa Toups、Crystal Cooper、Phil Adams、Sarah Weyandt、David W. Morris、Bruce D. Grannemann、R. Todd Ogden、Randy Buckner、Melvin McInnis、Helena C. Kraemer、Eva Petkova、Thomas J. Carmody 和 Myrna M. Weissman。在临床照护中确定抗抑郁治疗反应的调节因素和生物特征（EMBARC）：研究依据与设计。《精神病学研究杂志》，78:11–23，2016年。

Anastasios A. Tsiatis、Marie Davidian、Shannon T. Holloway和Eric B. Laber。动态治疗方案：精准医学统计方法。Chapman and Hall/CRC，纽约，2019年。

Rebecca M Turner、Jonathan Davey、Mike J Clarke、Simon G Thompson和Julian PT Higgins。利用来自《考克兰系统评价数据库》的实证数据预测荟萃分析中异质性的程度。《国际流行病学杂志》，41(3):818–827，2012年。

Gert van Valkenhoef、Guobing Lu、Bert de Brock、Hans Hillege、A. E. Ades 和 Nicky J. Welton。自动化网状荟萃分析。《研究综合方法》，3(4):285–299，2012年。

Aki Vehtari、Andrew Gelman、Daniel Simpson、Bob Carpenter 和 Paul-Christian B¨urkner。秩归一化、折叠和局部化：用于评估马尔可夫链蒙特卡罗收敛性的改进 Rhat（附讨论）。《贝叶斯分析》，16(2):667–718，2021年。Michael P. Wallace 和 Erica E. M. Moodie。通过加权最小二乘进行双重稳健动态治疗方案估计。《生物统计学》，71(3):636–644，2015年。Augustine Wigle 和 Erica E. M. Moodie。贝叶斯网状荟萃分析中的个体化治疗层级，2026年。https://doi.org/10.48550/arXiv.2601.19836。Li Xu、Chris Gotwalt、Yili Hong、Caleb B. King 和 William Q. Meeker。分数随机权重自助法的应用。《美国统计学家》，74(4):345–358，2020年。