

# 基于最大后验贝叶斯法的个体化用药研究进展

周尔君<sup>1</sup>, 潘雁<sup>1</sup>, 朱敏<sup>1,2</sup>, 刘晓芹<sup>1,3</sup>, 焦正<sup>1\*</sup>

(1. 上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院药剂科, 上海 200030; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京 211198; 3. 复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040)

**[摘要]** 最大后验贝叶斯法 (MAPB) 在个体化给药中的作用日益受到重视。该法通过已知的目标人群的群体药动学 (PPK) 特征, 结合治疗药物监测 (TDM) 结果, 可准确地估算患者个体药动学 (PK) 参数, 进而基于药动学/药效学 (PK/PD) 原理进行个体化给药方案的制定。MAPB 法广泛用于抗感染药物、免疫抑制剂、抗凝药、抗肿瘤药等领域, 可显著提高患者达到目标治疗窗的比例、降低药物不良反应的发生率、缩短住院时间、改善临床结局等。国内外已开发了基于 MAPB 法的临床决策辅助系统, 协助医务工作者实现给药个体化。阐述 MAPB 法的基本原理、实施流程及在不同治疗领域中的应用, 并对基于 MAPB 法的常用临床决策辅助系统作一简介, 以期为进一步研究和指导个体化用药提供参考。

**[关键词]** 最大后验贝叶斯法; 个体化给药; 治疗药物监测; 临床决策辅助系统

**[中图分类号]** R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 06-0411-07

## Advance of Research on Individualized Dosing Based on Maximum a Posteriori Bayesian Method

ZHOU Erjun<sup>1</sup>, PAN Yan<sup>1</sup>, ZHU Min<sup>1,2</sup>, LIU Xiaoqin<sup>1,3</sup>, JIAO Zheng<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Shanghai Chest Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200030, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**[Abstract]** Maximum a posteriori Bayesian (MAPB) method has attracted more and more attention in individualized dosing. Through a combination of prior population pharmacokinetics (PPK) characteristics of the target population and the results of therapeutic drug monitoring (TDM), the individual PK parameters of patients can be accurately estimated, and thus the individualized pharmacotherapeutic strategies based on PK/PD principle can be formulated. MAPB is used to optimize dose individualization of various therapeutic areas such as anti-infective drugs, immunosuppressants, anticoagulants, and antineoplastics, helping to increase the proportion of patients reaching the target therapeutic window, avoid adverse drug reactions, shorten length of hospital stay and improve clinical outcomes. So far, several MAPB-based clinical decision support systems have been developed to guide individualized dosing. This review aims to present the concepts of MAPB, clarify its process, illustrate its application in individualized dosing in various therapeutic areas, and introduce some MAPB-based clinical decision support systems, in an attempt to provide reference for further research and dose individualization.

**[Key words]** maximum a posteriori Bayesian; individualized dosing; therapeutic drug monitoring; clinical decision support system

随着人们对合理用药的重视, 固定剂量给药法或简单地根据体质量、肾功能等进行分层给药的方法<sup>[1]</sup>已无法满足临床个体化用药的需求。对治疗范围窄、个体差异大的药物常需进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。然而, 如何利用 TDM 结果结合药动学 (pharmacokinetics, PK)/药效学 (pharmacodynamics, PD) 原理进行给

药方案调整, 尚未得到充分重视和应用。目前, 临床医生往往根据经验结合 TDM 结果调整药物剂量, 未能充分考虑和结合患者的生理、病理特征及联合用药等情况对药物疗效的影响<sup>[2]</sup>, 不能真正实现给药的个体化。若要进一步制定个体化给药方案, 则需要估计可靠的个体 PK/PD 参数, 并基于 PK/PD 原理, 制定给药方案<sup>[3]</sup>。

采用传统药动学方法计算个体 PK 参数如清除率 (clearance, CL) 和分布容积 (volume of distribution,  $V_d$ ) 时, 常需在一个给药间隔内, 通过至少 2 个观测值才能估算<sup>[4-5]</sup>。然而最大后验贝叶

接受日期: 2020-03-03

\*通讯作者: 焦正, 主任药师, 博士生导师;

研究方向: 临床药学, 定量药理学;

Tel: 021-22200000-3051; E-mail: jiaozhen@online.sh.cn

斯法 (maximum a posteriori Bayesian, 简称 MAPB 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), 通过一个 TDM 监测值即可进行个体药动学参数 CL 和  $V_d$  的估算<sup>[6-7]</sup>。该法是目前公认的、有效的个体化给药计算方式, 可较为准确、可靠地预测个体的 PK 参数, 从而制定合理的给药方案<sup>[1,8]</sup>。

## 1 MAPB 法的原理

MAPB 法的原理是通过参数的先验信息和观测数据, 推算参数的后验分布。在个体化用药领域中, 先验信息指目标人群的药动学特征参数, 包括 PPK 参数的平均值或中位数、参数的个体间和个体内的变异大小以及引起参数变异的因素; 观测数据指患者 TDM 获取的血药浓度或其他相关监测指标。MAPB 法通过使下列目标函数值 (objective function value, OBJ) 最小化, 从而估算个体参数值<sup>[9]</sup>。

$$OBJ = \sum_{j=1}^m \left( \frac{\theta_j - \hat{\theta}_j}{\omega_j} \right)^2 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{C_i - \hat{C}_i}{\sigma_i} \right)^2$$

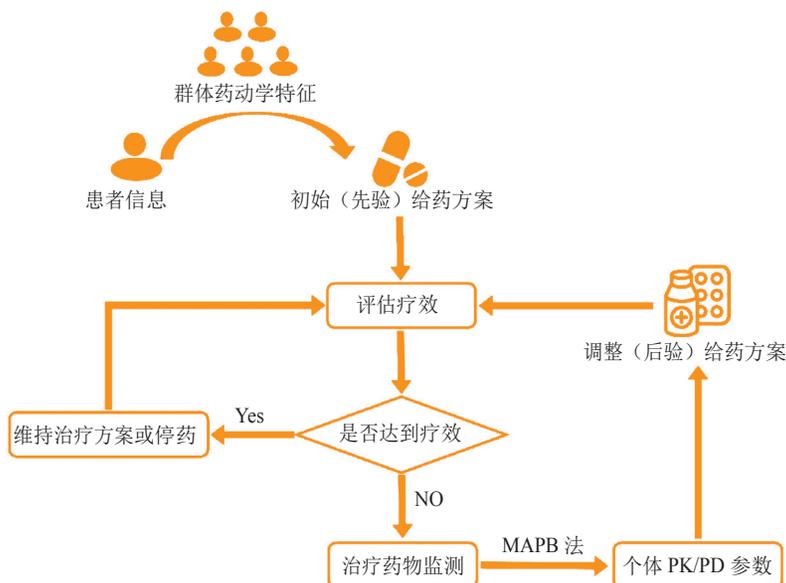


图 1 基于 MAPB 法的个体化给药流程

Figure 1 Process of MAPB-based individualized dosing

## 2 MAPB 法在个体化给药中的应用

目前 MAPB 法已广泛应用于抗感染药物、免疫抑制剂、抗凝药、抗肿瘤药等多种领域的个体化药

物治疗。下文结合实例展示 MAPB 法在改善治疗目标达标率、减少不良反应、节省医疗成本等方面的应用。

式中,  $m$  为参数个数,  $n$  为观测数据个数,  $\theta_j$  和  $\hat{\theta}_j$  分别为个体和群体的药动学参数估算值,  $C_i$  和  $\hat{C}_i$  分别为观测值和模型预测值,  $\omega_j$  为个体间变异,  $\sigma_i$  为个体内变异。式中  $\hat{\theta}_j$ 、 $\omega_j$ 、 $\sigma_i$  等参数可通过 PPK 研究获取和求算。

基于 MAPB 法的个体化给药流程 (见图 1): 1) 根据患者个人生理病理信息, 结合 PPK 特征, 制定初始给药方案; 2) 给药后, 评估是否达到预期治疗效果; 3) 若达到治疗效果, 则维持原治疗方案, 持续评估疗效, 直至完成治疗; 4) 若未达到治疗效果, 则需进行 TDM; 5) 运用 MAPB 法结合 TDM 监测结果, 估算患者个体特征参数, 调整给药方案; 6) 如此往复, 直至患者达到预期治疗效果。

与经验性调整用药相比, MAPB 法结合 TDM 可更灵活、准确地估算患者个体 PK 参数, 并可利用多次的 TDM 监测值进行迭代计算, 提高预测准确性<sup>[10]</sup>。该法可显著提高患者达到目标治疗窗的比例、降低药物不良反应的发生率、缩短住院时间、改善临床结局<sup>[8]</sup>。

## 2.1 抗感染药物

**2.1.1 万古霉素** 万古霉素属糖肽类抗生素, 为治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的一线用药。因万古霉素治疗范围窄、个体差异大、有严重的肾毒性和耳毒性等, 各国指南<sup>[11-12]</sup>均建议对重症、肾功能不全、高龄、合用肾损害药物的患者进行 TDM。2020 年颁布的《万古霉素治疗严重 MRSA 感染的治疗药物监测》共识指南<sup>[13]</sup>推荐: 基于 MAPB 法估算药物浓度-时间曲线下面积 (area under concentration-time curve, AUC)/最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 指导万古霉素个体化给药。该指南中指出 MAPB 法可在万古霉素血药浓度未达稳态时, 通过一个谷浓度估算 AUC, 且该法适用于所有年龄的患者。

美国南加州大学医学中心开展的一项历时 3 年的前瞻性研究, 证实基于 MAPB 法制定万古霉素给药方案的优势<sup>[14]</sup>。该研究的第 1 年以临床医生依据目标谷浓度 ( $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 经验性调整用药剂量; 第 2、第 3 年以  $400 < \text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC} < 800$  为目标治疗窗, 分别通过 MAPB 法和调整 MAPB 法设计给药方案。结果表明: 尽管 MAPB 法和传统方法在治疗效果上无显著差异, 但第 1、2、3 年的平均治疗时间分别为 8.2、5.4 和 4.7 天 ( $P=0.03$ ), 应用 MAPB 法缩短了患者的治疗时间; 第 1、2、3 年的平均 TDM 和用药调整次数为 3.6、2.0 和 2.4 次 ( $P=0.003$ ), 采用 MAPB 法减少了 TDM 次数; 此外, 3 年的肾毒性平均发生率为 8%、0% 和 2% ( $P=0.01$ ), 显示应用 MAPB 法可显著降低肾毒性的发生。

西安交通大学附属第一医院通过 MAPB 法对肾功能不全患者的万古霉素用药方案进行干预, 考察了 MAPB 法对目标浓度达标率、肾毒性发生率的影响, 并进行了经济学评价<sup>[15]</sup>。结果显示: 干预组患者谷浓度的达标率比非干预组更高 ( $80\% \text{ vs } 42\%$ ,  $P < 0.001$ )。在此基础上, 研究采用决策分析模型证实 MAPB 法干预具有经济学效益, MAPB 干预组将万古霉素相关肾毒性发生率从 21% 降至 8%, 由此可降低肾毒性相关治疗成本约为 11 233.50 元/例。

**2.1.2 氨基糖苷类** 氨基糖苷类药物为广谱抗菌药, 主要与其他抗菌药物联合应用于治疗中、重度铜绿假单胞菌, 鲍曼不动杆菌等革兰阴性菌引起的感染<sup>[16]</sup>。氨基糖苷类药物是浓度依赖性抗生素, 其治疗效果和耳、肾毒性均与体内药物浓度有关, 对于儿童、老人、肾功能不全等患者需谨慎使用。

Yu 等<sup>[17]</sup>研究发现, MAPB 法可提高新生儿的庆大霉素浓度达标率。该研究回顾性收集旧金山 Benioff 儿童医院 339 名新生儿数据 (564 个血药浓度), 结合 MAPB 法估算患儿的给药剂量。结果显示: 与列线图法进行给药方案设计相比, MAPB 法能显著提高新生儿庆大霉素目标峰浓度 ( $6\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的达标率 ( $94\% \text{ vs } 66\%$ ,  $P < 0.001$ )。

Gao 等<sup>[6]</sup>证实 MAPB 法估算妥布霉素  $\text{AUC}_{24\text{h}}$  的准确度明显优于对数线性回归法 (log-linear regression, LLR)。该研究对 12 位使用妥布霉素的囊性纤维化患者进行密集采样 (96 个血药浓度), 获得实测  $\text{AUC}_{24\text{h}}$ , 并分别通过 MAPB 法和 LLR 法估算  $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 。结果显示: MAPB 法的中位相对预测误差为  $-14.46\%\sim 11.23\%$ , LLR 法为  $-34.7\%\sim 45.5\%$ , 提示 MAPB 法估算  $\text{AUC}_{24\text{h}}$  的准确度更高。该研究还指出: 与 LLR 法相比, MAPB 法受采样时间影响小, 且只需一个血药浓度就能较准确预测妥布霉素  $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 。

**2.1.3 抗病毒药** 缙更昔洛韦是更昔洛韦的前体药, 口服后迅速代谢为更昔洛韦, 用于预防移植术后患者巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染<sup>[18]</sup>。缙更昔洛韦治疗剂量不足可能发生 CMV 耐药而致治疗失败, 剂量过高又会增加骨髓抑制、肾毒性等不良不良反应。2018 年美国移植学会发布的《实体器官移植中巨细胞病毒的管理》国际共识<sup>[19]</sup>推荐: 使用 MAPB 法优化抗病毒药剂量。

Facchin 等<sup>[20]</sup>对 104 名 2~20 岁肾移植术后服用缙更昔洛韦的患者进行回顾性分析。该研究中用于治疗用途的患者每日 2 次给药, 目标  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  为  $40\sim 60\text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 预防用药的患者每日 1 次给药, 目标  $\text{AUC}_{24\text{h}}$  为  $40\sim 60\text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结果显示: 仅 34.5% 受试者达到目标  $\text{AUC}_{12\text{h}}$ , 42.5% 受试者达到目标  $\text{AUC}_{24\text{h}}$ ; 若通过 MAPB 法优化给药方案,

可将 AUC<sub>12h</sub> 和 AUC<sub>24h</sub> 达标率分别提高至 65.4% 和 65.7%。该结果提示: 采用常规给药方法大部分患者不能达到理想治疗效果, 但 MAPB 法可提高 AUC 达标率, 减少 CMV 耐药, 改善预防 CMV 感染的效果。

## 2.2 免疫抑制剂

**2.2.1 麦考酚酸** 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 的活性代谢产物是麦考酚酸 (mycophenolic acid, MPA), 临床常用于器官移植术后的抗排异反应。该药的药动学个体间和个体内变异大、治疗范围窄, 体内浓度过低可能发生急性排异, 浓度过高又增加不良反应如白细胞减少或感染的风险, 需进行 TDM<sup>[21]</sup>。2010 年美国移植协会发布的《实体器官移植术后麦考酚酯的治疗药物监测》共识<sup>[22]</sup>指出: 通过 MAPB 法结合血药浓度估算 MPA 的 AUC<sub>12h</sub>, 具有采样时间灵活、估算准确的优点。

APOMYGRE 研究证实: 通过 MAPB 法调整 MMF 的用药剂量能显著改善患者预后<sup>[23]</sup>。该研究纳入法国 11 个研究中心 137 名接受 MMF 四联疗法的肾移植术后患者, 随机分为 MAPB 干预组和对照组。2 组患者给予相同的初始 MMF 剂量, 于服药后第 7、14 天, 第 1、3、6 和 12 月时监测血药浓度。干预组采用 MAPB 法结合 TDM, 通过估算 AUC<sub>12h</sub> 进行剂量调整; 对照组采用医生的临床经验根据血药浓度调整用药剂量。主要终点为治疗失败 (急性排异、中断 MMF 治疗、患者死亡等)。结果显示: MAPB 法能显著降低治疗失败率 (29.2% vs 47.7%,  $P=0.03$ ) 和急性排异发生率 (12.3% vs 30.7%,  $P=0.01$ )。

**2.2.2 他克莫司** 他克莫司是常用的免疫抑制剂, 用于器官移植后的抗排异治疗。该药的药动学变异大, 治疗范围窄, 体内浓度过低增加发生急性排异的风险, 浓度过高又可能引起肾毒性等不良反应<sup>[24]</sup>。2019 年国际治疗药物监测和临床毒性协会发布的《他克莫司个体化治疗治疗药物监测》共识<sup>[25]</sup>推荐: 采用 MAPB 法进行他克莫司用药方案的制定和调整。

挪威奥斯陆大学医院移植中心前瞻性研究了

用 MAPB 法调整给药剂量对他克莫司血药浓度达标率的影响<sup>[24]</sup>。将 78 名肾移植术后患者随机分为 MAPB 法干预组和常规组。干预组通过 MAPB 法调整给药剂量, 常规组由医生根据 TDM 结合临床经验进行用药调整。研究证实: 与传统的经验性调整用药相比, MAPB 法可以显著提高肾移植患者术后 8 周内他克莫司的血药浓度达标率 (普通患者: 90% vs 78%,  $P<0.001$ ; 高危患者: 77% vs 59%,  $P=0.04$ )。

复旦大学附属华山医院研究团队收集 52 名肾移植术后 3 个月内服用他克莫司患者的数据 (609 个谷浓度), 评价 16 个已发表的他克莫司 PPK 模型的外推预测性<sup>[26]</sup>。结果显示: 上述模型的预测性能均较差, 不宜直接外推, 但 TDM 结合 MAPB 法可提高预测准确性, 1 个 TDM 监测值结合 MAPB 法, 即可显著提高浓度预测准确性, 3 个 TDM 监测值结合 MAPB 法可使模型预测性最佳。

## 2.3 抗凝药

华法林通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 合成发挥抗凝作用, 广泛应用于各种血栓栓塞性疾病的预防和治疗<sup>[27]</sup>。华法林个体差异大、治疗范围窄, 应用时常通过监测凝血酶原时间的国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 调整华法林的剂量。2018 年美国胸科医师学会《房颤抗栓治疗》指南<sup>[28]</sup>建议: 患者口服华法林期间 INR 在治疗范围内的时间百分比 (time in therapeutic range, TTR) 应大于 65%。然而, 通过临床经验结合 INR 监测值调整华法林剂量, TTR 仅为 40%~65%<sup>[29]</sup>。

Wright 等<sup>[30]</sup>考察了 MAPB 法在改善 TTR 方面的作用。该研究招募新西兰但尼丁医院 55 名初次服用华法林的患者, 记录开始治疗至达稳态 INR 期间的华法林剂量, 纳入基础 INR 和开始治疗后连续监测的 6 个 INR, 应用 MAPB 法进行华法林给药剂量预测。结果显示: 受试者在试验期间的 TTR 为 55%, 若采用 MAPB 法进行给药剂量调整, 可将 TTR 提高至 80%。

## 2.4 抗肿瘤药

大剂量甲氨蝶呤 (high-dose methotrexate,

HD-MTX) 疗法是治疗儿童急性淋巴细胞白血病 (acutelymphoblasticleukemia, ALL) 的重要方案<sup>[31]</sup>。HD-MTX 在提高治疗效果的同时, 可引起骨髓抑制和器官功能衰竭等严重不良反应, 需亚叶酸 (leucovorin, LV) 解救, 而 LV 在解救 MTX 的毒性作用同时, 也会削弱其抗白血病作用<sup>[32]</sup>。如何选择合适的解救时机与剂量一直是 HD-MTX 治疗的难点。

美国费城儿童医院纳入 50 名 8 月至 21 岁 ALL 患者的数据 (183 个 MTX 血药浓度), 基于 MAPB 法估算患者的 MTX 血药浓度和 LV 给药剂量<sup>[32]</sup>。与实际用药情况相比, MAPB 法预测 50 名患者中 16 人应提早 LV 解救时机; 7 人应增加 LV 剂量; 37 人应减少 LV 给药频次。该研究提示: MAPB 法结合 TDM 指导 LV 解救方案调整, 可增加 MTX 疗效, 减少毒性反应。

### 3 基于 MAPB 法的临床决策辅助系统

MAPB 法的计算比较复杂, 需要通过专门的软件或算法实现, 国内外已开发了部分临床决策辅助系统 (clinical decision support system, CDSS)。Kumar 等<sup>[33]</sup>邀请 27 位从事 TDM 工作的药师试用 3 款基于 MAPB 法的 CDSS (TDMx、InsightRx、DoseMe)。受试者被要求体验 4 个场景下的给药方案制定, 并完成评价量表。3 款系统均被评为用户友好型, 说明现有 MAPB 给药决策辅助系统有巨大的发展潜力和推广空间。

刘晓芹等<sup>[34]</sup>对常用的基于 MAPB 法的 CDSS 进行了综述, 从专业功能和通用属性 2 个方面进行评分。总体而言, 商业化开发的 CDSS 综合性能普遍更优; 移动设备应用性能相对较弱, 但操作简便, 灵活性高。以下介绍几款较具特色的 CDSS。

MwPharm++<sup>[35]</sup> (<http://mediware.cz>) 是最初于 1982 年由荷兰格罗宁根大学药理与药物治疗系开发的软件。该软件纳入了 175 种药物, 285 个药动学模型, 还可自定义添加新的药物或群体模型。该软件可与医院信息系统对接, 直接导入患者的各项基本信息, 并能够处理合并用药、合并症, 或连续静脉输液等特殊情况。MwPharm++ 软件的功能强大,

但操作相对复杂, 需培训方可熟练使用。

SmartDose<sup>[36]</sup> (<http://smartdose.cn>) 是一款运用中国人群数据建立的万古霉素给药决策辅助系统。该系统可为普通成年人 (含老年人)、新生儿、儿童、神经外科患者 4 种人群制定精准用药方案。该系统功能模块包括制定初始给药方案、根据 TDM 调整方案以及自定义给药方案, 还可用未达稳态的血药浓度进行计算, 有利于更早对给药方案实施调整和干预<sup>[15, 37]</sup>。SmartDose 支持中文, 除了网页版, 还可在手机、平板电脑等移动设备上使用微信小程序版本, 在临床实践中更具灵活性和可操作性。

Warfarin Dose Calculator (WDC)<sup>[38]</sup> (<http://www.warfarindoserevision.com>) 是通过 JAVA 语言编写的华法林个体化给药软件。该软件操作简便, 可通过 Excel 上传和下载患者个人信息及 TDM 监测史。WDC 的先验模块 (p priori) 用于制定初始给药方案, 后验模块 (posteriori) 根据 TDM 结果调整给药方案。WDC 软件绘制 INR-时间曲线图, 即可估算目标 INR 范围下所需的服药剂量, 亦可预测给定剂量后的 INR 趋势, 可灵活用于负荷剂量给药、服药过量、术前停药等特殊情况下, 为下一步用药方案调整提供参考<sup>[39]</sup>。

上述几款 CDSS 各具特色, 极大地提高了 MAPB 法在临床的可操作性。医务人员通过辅助系统结合 TDM 结果可实现个体剂量调整。若系统能与医疗机构信息系统对接, 直接获取患者特征和 TDM 结果, 并导出给药方案推荐, 可以进一步简化操作流程, 提高临床接受度和使用度。

### 4 结语与展望

目前 MAPB 法结合 PK/PD 原理是优化个体化给药的有效方法<sup>[6, 15, 30]</sup>。近年来不断有相关的研究发表, 但仍存在不足之处: 1) 非专业人员较难理解 MAPB 理论, 更习惯基于 TDM 结果直接根据临床经验调整用药, 导致 MAPB 法在临床接受度较低, 其应用方面的报道较少; 2) 对于急性肝肾功能损伤、血流动力学不稳定等病理和生理变化快的患者, MAPB 法的估算准确性不佳<sup>[1]</sup>; 3) 虽然已开发了不 少基于 MAPB 法的 CDSS, 但大部分系统未与医疗

机构信息系统对接, 增加操作复杂性。

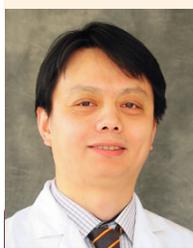
通过软件开发者不断完善系统, CDSS 将更好地满足临床需求, 发挥其应有的作用。同时, 通过对临床开展 MAPB 法的宣教和推广, 可增加医务人

员接受度, 促进 MAPB 法在个体化给药中的普及和应用, 从而进一步改善药物治疗效果, 减少不良反应, 实现给药个体化。

## [ 参考文献 ]

- [1] Mould D R, D'Haens G, Upton R N. Clinical decision support tools: the evolution of a revolution[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(4): 405-418.
- [2] 凌静, 焦正, 钟明康. 目标浓度干预概况及研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(16): 1337-1342.
- [3] 林艳. 群体药动学应用于个体化给药的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(4): 293-297.
- [4] 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]. *药学报*, 2011, 46(12): 1493-1500.
- [5] 何子剑, 詹莹, 邵华, 等. 基于最大后验贝叶斯法的临床药动学采样点优化研究的文献分析 [J]. *中国药房*, 2018, 29(2): 210-215.
- [6] Gao Y, Hennig S, Barras M. Monitoring of tobramycin exposure: what is the best estimation method and sampling time for clinical practice?[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(3): 389-399.
- [7] Donagher J, Martin J H, Barras M A. Individualised medicine: why we need Bayesian dosing[J]. *Intern Med J*, 2017, 47(5): 593-600.
- [8] Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(11): D2894. Doi: 10.1002/14651858.
- [9] Graaf P H. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 3: e153. Doi: 10.1038/psp.2014.51.
- [10] Mould D R, Upton R N, Wojciechowski J. Dashboard systems: implementing pharmacometrics from bench to bedside[J]. *AAPS J*, 2014, 16(5): 925-937.
- [11] Ye Z K, Chen Y L, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [12] Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61-e111.
- [13] Rybak M J, Le J, Lodise T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020: zxaa036. Doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
- [14] Neely M N, 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] Zhang Y, Wang T, Zhang D, et al. Therapeutic drug monitoring coupled with Bayesian forecasting could prevent vancomycin-associated nephrotoxicity in renal insufficiency patients: a prospective study and pharmacoeconomic analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2020. Doi: 10.1097/FTD.0000000000000750.
- [16] Bland C M, Pai M P, Lodise T P. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(12): 1229-1238.
- [17] Yu C Z, Myers S R, Faldasz J D. Simulated comparison of a Bayesian clinical decision support system versus standard of care for achieving gentamicin pharmacokinetic targets in neonates[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(4): 313-317.
- [18] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(2): 142-148.
- [19] Kotton C N, Kumar D, Caliendo A M, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(6): 900-931.
- [20] Facchin A, Elie V, Benyoub N, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir after valganciclovir in renal transplant children[J].

- Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(12): e01192-19. Doi: 10.1128/AAC.01192-19.
- [21] Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz M D, *et al*. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of the Transplantation Society consensus meeting[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011, 25(2): 58-64.
- [22] Kuypers D R, Le Meur Y, Cantarovich M, *et al*. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(2): 341-358.
- [23] Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, *et al*. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(11): 2496-2503.
- [24] Størset E, Åsberg A, Skauby M, *et al*. Improved tacrolimus target concentration achievement using computerized dosing in renal transplant recipients—a prospective, randomized study[J]. *Transplantation*, 2015, 99(10): 2158-2166.
- [25] Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, *et al*. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261-307.
- [26] Zhao C Y, Jiao Z, Mao J J, *et al*. External evaluation of published population pharmacokinetic models of tacrolimus in adult renal transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5): 891-907.
- [27] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1): 76-82.
- [28] Lip G Y H, Banerjee A, Boriani G, *et al*. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121-1201.
- [29] Dong J, Shi G H, Lu M, *et al*. Evaluation of the predictive performance of Bayesian dosing for warfarin in Chinese patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(3): 167-177.
- [30] Wright D F, Duffull S B. A Bayesian dose-individualization method for warfarin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(1): 59-68.
- [31] 中国临床肿瘤学会, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 等. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15): 761-767.
- [32] Dombrowsky E, Jayaraman B, Narayan M, *et al*. Evaluating performance of a decision support system to improve methotrexate pharmacotherapy in children and young adults with cancer[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(1): 99-107.
- [33] Kumar A A, Burgard M, Stacey S, *et al*. An evaluation of the user-friendliness of Bayesian forecasting programs in a clinical setting[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(10): 2436-2441.
- [34] 刘晓芹, 焦正, 高玉成, 等. 个体化给药辅助决策系统研究与应用进展 [J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(1): 1-8.
- [35] Mediware. MwPharm++ presentation[EB/OL]. (2018-03-31)[2020-03-03]. [http://mediware.cz/presentation\\_mwpharm\\_plus\\_plus.pdf](http://mediware.cz/presentation_mwpharm_plus_plus.pdf).
- [36] 高玉成, 焦正, 黄虹, 等. 万古霉素个体化给药决策支持系统的研制 [J]. *药学报*, 2018, 53(1): 104-110.
- [37] 林良沫, 符祥俊, 陈君, 等. 个体化给药辅助决策系统 JPKD 和 SmartDose 在万古霉素个体化给药中的应用 [J]. *中国药房*, 2019, 30(19): 2690-2695.
- [38] Hamberg A K, Hellman J, Dahlberg J, *et al*. A Bayesian decision support tool for efficient dose individualization of warfarin in adults and children[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15: 7. Doi: 10.1186/s12911-014-0128-0.
- [39] 张进华, 彭文星, 董婧, 等. 基于定量药理的华法林个体化给药 [J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(19): 1703-1708.



**【专家介绍】**焦正: 博士, 主任药师, 上海交通大学附属胸科医院药剂科主任, 中国药理学会定量药理专委会副主任委员, 国际治疗药物监测和毒理学协会会员, 国际定量药理学会会员, 担任 *Therapeutic Drug Monitoring*、《中国临床药理与治疗学》等杂志的编委。

主要研究领域为基于定量药理模型化和仿真的精准用药、新药研发和上市后药物的再评价。完成国家自然科学基金项目 2 项、参与或主持国家科技重大专项、国际青少年糖尿病基金会、上海市科委等项目 10 余项。在 *Clinical Pharmacokinetics*、*British Journal of Clinical Pharmacology*、*European Journal of Pharmaceutical Science* 等杂志发表 SCI 收录论文 70 余篇, 《药学报》《中国药学杂志》等核心期刊发表论文 80 余篇, 主编、参编教材和专著 11 部, 获得国家发明专利 10 余项、软件著作权 3 项, 建立了 SmartDose 临床用药辅助决策系统。