

# 应用边际结构模型控制依时混杂偏倚

刘慧鑫 彭志行 苏迎盈 汪宁

**【关键词】** 边际结构模型; 依时混杂偏倚

**Application of Marginal Structural Models to control time-dependent confounding bias** Liu Huixin<sup>1</sup>, Peng Zhihang<sup>2</sup>, Su Yingying<sup>1</sup>, Wang Ning<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> National Center for STD/AIDS Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>2</sup> School of Public Health, Nanjing Medical University

Corresponding author: Wang Ning, Email: wangnbj@163.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10001001).

**【Key words】** Marginal Structural Models; Time-dependent confounding bias

在纵向研究中,有些暴露变量会随着时间变化而变化,称为依时协变量(time-dependent variables)。Robins 等<sup>[1]</sup>提出,当研究出现:①存在一个依时协变量,既是结局的影响因素,又是随后暴露的影响因素,这种情况称为依时混杂因素(time-dependent confounder)<sup>[1-2]</sup>;②过去的暴露历史影响这一依时混杂因素,此时,应用传统的混杂因素校正方法(如分层分析、回归分析)可能会得出有偏倚的因果效应估计<sup>[2-4]</sup>,这时应使用边际结构模型(Marginal Structural Models, MSMs)估计暴露与结局之间的因果关系<sup>[1,3]</sup>。本文将介绍应用 MSMs 控制(调整)受过去暴露因素影响的依时混杂偏倚的原理以及 MSMs 的拟合过程。

1. 依时混杂偏倚:纵向研究中,过去的暴露因素影响依时混杂因素的例子较多,如在估计甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者生存影响研究中<sup>[5]</sup>,失能指数(disability index)是评估患者行为能力水平的一个指标,随着病情发展而变化,可以预测患者的生存结局,同时又是患者是否应用甲氨蝶呤进行治疗的一个指示变量,这样,失能指数就是研究中的依时混杂因素,甲氨蝶呤应用后又可以降低失能指数,即过去的暴露历史影响了研究中的依时混杂因素;又如研究抗反转录病毒治疗(ART)对 HIV 抗体阳性患者生存结局影响时<sup>[6-9]</sup>,依时混杂变量 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数既是 ART 应用的一个指示变量,又能反映患者的身体免疫功能状态,预测其生存结局,而这一依时混杂因素还会受到之前暴露 ART 水平的影响;再

如,研究阿司匹林使用与心血管系统疾病死亡之间的关系时<sup>[10]</sup>,非致死性心脏病就是一个受阿司匹林使用水平影响的依时混杂因素,非致死性心脏病的发生可能使研究对象开始使用阿司匹林,且非致死性心脏病的发生会增加心血管系统疾病死亡的发生风险,而过去阿司匹林的使用又降低随后非致死性心脏病的发生。以上例子都有共同的因果结构图<sup>[11]</sup>,如图 1 所示,E 代表研究的暴露因素,D 为结局,L 为依时混杂因素,U 为其他影响结局的协变量,图 1(A)、(B)分别是两个研究时点(时点 1,时点 2),在时点 1,因素 E<sub>0</sub> 的暴露水平取决于依时混杂因素 L<sub>0</sub>,而时点 2 中依时协变量 L<sub>1</sub> 又受前一时点暴露因素 E<sub>0</sub> 水平的影响。图 1 情况下,分层分析或多因素回归分析等传统校正混杂因素的方法不再适用<sup>[12]</sup>;例如,在研究 ART 对 HIV 抗体阳性者生存结局影响时,如果调整研究开始时治疗组与未治疗组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数的构成比,未治疗组的一些病例因 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数下降可能开始 ART,从而改变原有的生存分布,导致有偏倚的 ART 治疗效果估计;同时,由于 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数是一个随时间变动的值,也不适合将其直接纳入 Cox 比例风险模型中,因为其要求各个协变量的取值为常数。

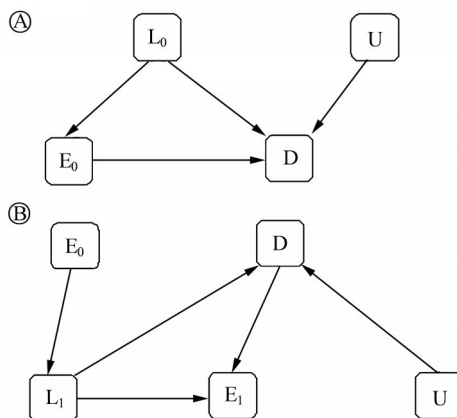


图 1 受过去暴露因素影响的依时混杂偏倚示意图

2. 应用边际结构 Cox 比例风险模型控制依时混杂偏倚的基本原理。

传统 Cox 回归模型基本形式<sup>[13]</sup>:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta' X)$$

式中,  $h(t, X)$  为观察对象在时刻  $t$  时的风险函数,  $t$  为生存时间,  $h_0(t)$  是协变量  $X$  取值为零时的基线风险函数,  $\beta'$  为对数风险率比。当依时混杂存在时,上式中的回归系数  $\beta'$  无法测量暴露与结局间的因果关系。这是因为,当依时混杂变量存在时,即使暴露与结局之间没有因果关系,  $\beta'$  也可能不等于

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.07.020

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001001)

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(刘慧鑫、苏迎盈、汪宁); 南京医科大学公共卫生学院(彭志行)

通信作者: 汪宁, Email: wangnbj@163.com

0。例如上述列举的 ART 对 HIV 阳性患者生存结局的影响研究中, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数越低的患者越容易开始 ART, 而 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数越低的患者死亡风险越高, 此时  $h(t, X)$  与  $h_0(t)$  不等, 即  $\beta'$  不等于 0。不同于传统回归模型中的回归参数, MSMs 中的参数可以量化暴露与结局之间的因果关系<sup>[14]</sup>。

为了方便介绍 MSMs, 先介绍虚拟事实变量 (counterfactual variables, 或 potential-outcomes) 的概念: 假设一个研究对象接受某种干预处理 a1, 得到结局 T1, 如果其接受另外一种干预处理 a2, 对应结局 T2, 实际研究中, 只能观察到研究对象接受一种处理的结果 (T1 或者 T2), 未观测到的其他结果和观测到的结果相反, 故称为虚拟事实<sup>[15]</sup>。

以某种治疗对患者生存时间影响为例说明, 假设一个人群中所有研究对象都接受某种治疗方案  $\bar{a}$ , 某时刻  $t$  时的虚拟风险函数为  $h(t, T_{\bar{a}})$ ,  $h_{T_{\bar{a}}}(t)$  则是该虚拟人群中全部研究对象未接受治疗的基线风险函数, 此时若  $\beta=0$  意味着, 不管治疗方案  $\bar{a}$  是什么,  $h(t, T_{\bar{a}}) = h_{T_{\bar{a}}}(t)$ , 即治疗方案与结局无因果关系, 这个模型中参数  $\beta$  测量的就是暴露与结局之间的因果关系。

$$h(t, T_{\bar{a}}) = h_{T_{\bar{a}}}(t) \exp[\beta \bar{a}(t)]$$

由于一个研究对象时刻  $t$  时的实际风险函数  $h(t, X)$  等于他接受的实际治疗方案 A 的虚拟风险函数, MSMs 通过计算每个研究对象在时点  $t$  接受其实际治疗的概率, 通过反转概率权重 (inverse probability treatment weighting, IPTW) 进而对虚拟事实变量进行模拟, 估计暴露与结局之间的因果关系。

3. 边际结构模型拟合过程: 边际结构模型拟合过程包含两个步骤<sup>[2]</sup>。①估计每个研究对象在时点  $t$  接受他们实际暴露处理的概率, 从而进行 IPTW 估计。②依据第一步中估计的权重, 应用回归模型估计暴露与结局之间的相关关系。

假设  $A_i(t)$  为表示研究对象  $i$  在  $t$  时刻接受治疗情况的二分类变量 (1 表示接受治疗),  $V_i$  为其他基线协变量的集合,  $L_i(t)$  代表研究对象  $i$  在时刻  $t$  时的协变量取值 [ $V_i = L_i(0)$ ], 研究随访了  $k$  个月。另外, 令  $\bar{A}_i(t)$  表示从研究随访开始到到点  $t$  的治疗史,  $\bar{L}_i(t)$  表示研究对象  $i$  的依时混杂变量史, 假设研究过程中没有失访, 根据  $t$  时点前的治疗史研究对象  $i$  在时点  $t$  接受其实际治疗的条件概率  $SW(t)$ <sup>[1,6]</sup>:

$$SW(t) = \prod_{k=0}^t \frac{f\{A(k) | \bar{A}(k-1), V\}}{f\{A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k)\}} \text{ 中, } \bar{A}(-1) =$$

0,  $f(\dots)$  表示条件概率密度函数, 分母为根据既往治疗史和其他协变量暴露史情况下, 研究对象  $i$  在时点  $t$  接受其实际治疗的条件概率密度函数, 分子为既往治疗史和基线变量情况下, 研究对象  $i$  在时点  $t$  接受其实际治疗的条件概率密度函数。

队列研究中, 总会有研究对象在未发生结局事件或者随访结束之前发生失访或脱落, 即存在删失数据。假设  $C(t)$  是一个二分类变量,  $C(t)=1$  时, 代表对象在时点  $t$  删失, 否则  $C(t)=0$ 。  $\bar{C}(t)$  表示删失的历史, 此时在做 IPTW 估计时, 每个研究对象的  $SW(t)$  要乘以一个反转删失概率权重  $SW^*(t)$ ,

此时, 每个研究对象每个随访时点的权重为  $SW(t) \times SW^*(t)$ ,  $SW^*(t)$  的估计方法<sup>[1,6]</sup>:

$$SW^*(t) = \prod_{k=0}^t \frac{\Pr\{C(k) = 0 | \bar{C}(k-1) = 0, \bar{A}(k-1), V, T > k\}}{\Pr\{C(k) = 0 | \bar{C}(k-1) = 0, \bar{A}(k-1), \bar{L}(k-1), T > k\}}$$

IPTW 完成后, 进行模型拟合, 因为标准的 Cox 模型不允许 HR 值随时间变化, 需要再拟合一个混合 (pooled) logistic regression, 又由于对每个对象赋予权重, 必须使用稳健的方差估计来校正引入的研究对象测量数据间的相关性<sup>[6]</sup>, 估计的模型:

$$\log \text{it } \Pr\{D(t) = 1 | D(t-1) = 0, \bar{A}(t), V\} = \beta_0(t) + \beta_1 A(t-1) + \beta_2 V$$

式中, 若研究对象在时点  $t$  死亡则  $D(t)=1$ , 反之,  $D(t)=0$ 。至此, MSMs 的拟合全部完成。上述拟合过程可以用 SAS 软件等进行: 首先, 应用逻辑回归得到未开始治疗及未失访的概率预测值, 然后用 SAS 软件的数据步计算每个随访人年/月的权重, 最后应用 Genmod 命令拟合最终的混合逻辑回归估计因果效果的系数及其标准误, 详细的 SAS 程序可参考附于 Hernán 应用 MSMs 推断齐多夫定 (zidovudine, AZT) 药物治疗对男性 HIV 抗体阳性者生存效果影响文章附录<sup>[6]</sup>。

4. MSMs 的实际应用举例及应用局限性: Hernán 等<sup>[6]</sup>曾经应用 MSMs 估计 AZT 的使用对 HIV 抗体阳性者生存结局的影响: 该研究是基于美国 1984—1991 年间开展招募男男同性性行为者的一个多中心 AIDS 队列研究, 要求参加者每半年随访一次, 完成问卷、进行体格检查并留血样。Hernán 等<sup>[6]</sup>分析了该队列中于 1986 年 3 月 (此时 AZT 开始使用) 至 1994 年 10 月参加随访的患者, 其中共有 2 178 名在这一时间段内至少完成一次随访, 所有患者在纳入时未开始使用 AZT, 至随访结束, 有 1 296 名患者开始使用 AZT, 其中 750 例死亡。研究分别使用 Cox 单因素分析、校正其他协变量的多因素 Cox 分析以及 MSMs 进行分析, 三种分析方法得出的 AZT 使用组与未使用组死亡风险比见表 1。应用标准 Cox 比例风险模型估计 AZT 对生存结局影响时, 调整基线协变量后, RR 值仅出现大小上的变化 (由 3.6 变为调整后的 2.3), 但是使用 MSMs 对每个随访人年的权重调整后, 进行加权的混合 (pooled) logistic regression 拟合后 (混合 logistic regression 中引入的变量包括基线年龄、最近一次 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞以及 AIDS 相关临床症状), RR 值出现方向上的变化, 得出与标准 Cox 模型相反的结论, 即使用 AZT 可以降低死亡风险。由此可见, 未控制的受先前暴露因素影响的依时混杂偏倚会对研究中因果关系的推断带来较大的影响。

表 1 使用不同模型估计 AZT 对生存结局影响

估计方法	RR 值	95%CI
未调整标准 Cox 模型	3.55	2.95 ~ 4.27
校正基线特征的 Cox 模型	2.32	1.92 ~ 2.81
MSMs	0.74	0.57 ~ 0.96

MSMs 不适用的情况<sup>[1]</sup>: ①在  $t$  点时, 具有某一暴露水平的对象一定会接受某种暴露时, 如在职业流行病学队列研究中, 研究对象在下班时刻没有职业暴露。②暴露如治疗方案随时间变动, 如  $t_1$  时刻开始治疗后,  $t_2$  时刻终止治疗, 而之后的某一时刻又开始治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology[J]. *Epidemiology*, 2000, 11(5):550-560.
- [2] Fewell Z, Hernán MA, Wolfe F, et al. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models [J]. *Stata J*, 2004, 4(4):402-420.
- [3] Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period-application to control of the healthy worker survivor effect[J]. *Math Model*, 1986, 7(9-12):1393-1512.
- [4] Robins JM. Association, causation, and marginal structural models [J]. *Synthese*, 1999, 121(1/2):151-179.
- [5] Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9313):1173-1177.
- [6] Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men[J]. *Epidemiology*, 2000, 11(5):561-570.
- [7] Cole SR, Hernán MA, Robins JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models [J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 158(7):687-694.
- [8] Ko H, Hogan JW, Mayer KH. Estimating causal treatment effects from longitudinal HIV natural history studies using marginal structural models[J]. *Biometrics*, 2003, 59(1):152-162.
- [9] Barrón Y, Cole SR, Greenblatt RM, et al. Effect of discontinuing antiretroviral therapy on survival of women initiated on highly active antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2004, 18(11):1579-1584.
- [10] Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' health study [J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(11):1045-1053.
- [11] Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias[J]. *Epidemiology*, 2004, 15(5):615-625.
- [12] Liu HX, Su YY, Li Z, et al. Time-dependent confounding bias and follow-up duration time bias in cohort studies [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(10):1169-1171. (in Chinese)  
刘慧鑫, 苏迎盈, 李峥, 等. 队列研究中的依时混杂偏倚和随访时间偏倚[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(10):1169-1171.
- [13] Sun ZQ. *Medical statistics* [M]. 3<sup>rd</sup> ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010. (in Chinese)  
孙振球. *医学统计学* [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [14] Hernán MA, Cole SR, Margolick J, et al. Structural accelerated failure time models for survival analysis in studies with time-varying treatments [J]. *Pharmacoepidem Dr S*, 2005, 14(7):477-491.
- [15] Rotheman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology* [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

(收稿日期:2014-12-05)

(本文编辑:王岚)

## 中华预防医学会流行病学分会第七届委员会名单

(按姓氏笔画排序)

主任委员	李立明(北京)					
副主任委员	刘天锡(宁夏)	杨维中(北京)	吴凡(上海)	何耀(北京)	汪华(江苏)	胡永华(北京)
	姜庆五(上海)	詹思延(北京)				
常务委员	王岚(北京)	叶冬青(安徽)	余宏杰(北京)	汪宁(北京)	沈洪兵(江苏)	陆林(云南)
	陈坤(浙江)	周晓农(上海)	赵根明(上海)	段广才(河南)	贺雄(北京)	唐金陵(香港)
	曹务春(北京)	崔莹林(北京)				
委员	于雅琴(吉林)	么鸿雁(北京)	王岚(北京)	王蓓(江苏)	王开利(黑龙江)	王文瑞(内蒙古)
	王定明(贵州)	王素萍(山西)	王效俊(新疆)	仇小强(广西)	叶冬青(安徽)	冯子健(北京)
	毕振强(山东)	吕筠(北京)	庄贵华(陕西)	刘天锡(宁夏)	刘殿武(河北)	闫永平(陕西)
	许汴利(河南)	严延生(福建)	杜建伟(海南)	李丽(宁夏)	李琦(河北)	李凡卡(新疆)
	李申龙(北京)	李立明(北京)	李亚斐(重庆)	李俊华(湖南)	李增德(北京)	杨维中(北京)
	吴凡(上海)	吴先萍(四川)	邱洪斌(黑龙江)	何耀(北京)	何剑峰(广东)	余宏杰(北京)
	汪宁(北京)	汪华(江苏)	沈洪兵(江苏)	张晋(湖北)	张颖(天津)	陆林(云南)
	陈坤(浙江)	陈可欣(天津)	陈维清(广东)	岳建宁(青海)	周宝森(辽宁)	周晓农(上海)
	单广良(北京)	孟蕾(甘肃)	项永兵(上海)	赵亚双(黑龙江)	赵根明(上海)	胡东生(广东)
	胡代玉(重庆)	胡永华(北京)	胡志斌(江苏)	胡国良(江西)	段广才(河南)	俞敏(浙江)
	施榕(上海)	施国庆(北京)	姜晶(吉林)	姜庆五(上海)	贺雄(北京)	贾崇奇(山东)
	夏洪波(黑龙江)	栾荣生(四川)	唐金陵(香港)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	崔莹林(北京)
	董柏青(广西)	程锦泉(广东)	詹思延(北京)	蔡琳(福建)	戴江红(新疆)	魏文强(北京)
秘书长	王岚(北京)					
副秘书长	吕筠(北京)					