

# 界标分析在队列研究中的应用及实例分析

刘静春<sup>1,2</sup> 霍亚婷<sup>1,2</sup> 曹岁霞<sup>1,2</sup> 王子童<sup>1,2</sup> 刘卉萌<sup>2,3</sup> 张彬艳<sup>1,2</sup> 徐坤<sup>1,2</sup> 杨佩莹<sup>1,2</sup>  
曾令霞<sup>1,4</sup> 党少农<sup>1,4</sup> 颜虹<sup>1,4</sup> 米白冰<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计系,西安 710061;<sup>2</sup>陕西省重大疾病预防与大健康数据共享平台,西安 710061;<sup>3</sup>西安交通大学医学部公共卫生学院劳动卫生与环境健康系,西安 710061;<sup>4</sup>陕西省疾病防控与健康促进研究重点实验室,西安 710061  
通信作者:米白冰,Email: xjtu.mi@xjtu.edu.cn

**【摘要】** 队列研究设计具有时序关系明确的特点,其论证因果关联的强度优于其他观察性研究,是分析性流行病学的重要研究方法之一。然而,队列研究对象的纳入过程中常采用筛检诊断或其他方式排除已出现结局事件的个体,而筛检诊断的准确性、排除的有效性会影响纳入研究个体基线状况评估的准确性,进而导致对因果效应的估计可能存在暴露-结局因果倒置。界标分析可以通过排除可能存在暴露-结局时序不明的研究对象以控制反向因果。本研究阐述界标分析的基本原理与分析步骤,并运用中国老年人健康长寿影响因素调查的数据探索体育锻炼与虚弱的关系,展示界标分析的具体应用,以期促进其在队列研究中的应用,从而更准确地推断暴露与结局的因果效应。

**【关键词】** 界标分析; 反向因果; 队列研究

**基金项目:**国家自然科学基金(82103944);国家重点研发计划(2017YFC0907200,2017YFC0907201);陕西省科技资源开放共享平台(2023-CX-PT-47)

## Application and case study of landmark analysis in cohort study

Liu Jingchun<sup>1,2</sup>, Huo Yating<sup>1,2</sup>, Cao Suixia<sup>1,2</sup>, Wang Yutong<sup>1,2</sup>, Liu Huimeng<sup>2,3</sup>, Zhang Binyan<sup>1,2</sup>, Xu Kun<sup>1,2</sup>, Yang Peiying<sup>1,2</sup>, Zeng Lingxia<sup>1,4</sup>, Dang Shaonong<sup>1,4</sup>, Yan Hong<sup>1,4</sup>, Mi Baibing<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China; <sup>2</sup>Shaanxi Open Sharing Platform of Critical Disease Prevention and Big Health Data Science, Xi'an 710061, China; <sup>3</sup>Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China; <sup>4</sup>Key Laboratory for Disease Prevention and Control and Health Promotion of Shaanxi Province, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Mi Baibing, Email: xjtu.mi@xjtu.edu.cn

**【Abstract】** Cohort study is one of the important research methods in analytical epidemiology because of its clear time sequence relationship, which is better than other observational studies in demonstrating causal association. However, screening diagnosis or other methods are often used to exclude the individuals with outcome events during the enrollment process of the subjects in cohort studies. The accuracy of screening diagnosis and the effectiveness of exclusion will affect the accuracy of the baseline status assessment of the subjects included in the study, which may lead to the causal time sequence reversal of exposure-outcome in the estimation of causal effect. Landmark analysis can be used to control reverse causality by excluding subjects with potentially unknown exposure-outcome timing. In this paper, we describe the basic principles and analytical steps of landmark analysis, and use data from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230223-00099

收稿日期 2023-02-23 本文编辑 万玉立

引用格式: 刘静春, 霍亚婷, 曹岁霞, 等. 界标分析在队列研究中的应用及实例分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(11): 1808-1814. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230223-00099.

Liu JC, Huo YT, Cao SX, et al. Application and case study of landmark analysis in cohort study[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(11): 1808-1814. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230223-00099.



Survey to explore the relationship between physical activity and frailty, and introduce the specific application of landmark analysis for the purpose of facilitating its application and inferring causal effects more accurately in cohort studies.

**【Key words】** Landmark analysis; Reverse causation; Cohort study

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82103944); National Key Research and Development Program of China (2017YFC0907200, 2017YFC0907201); Science and Technology Resources Open Sharing Platform of the Shaanxi Province (2023-CX-PT-47)

队列研究是分析性流行病学的重要研究方法之一,通过直接观察不同暴露因素水平下人群健康结局发生风险的差异,从而描述及推断暴露因素与健康结局之间的关系<sup>[1-2]</sup>。因暴露因素先于健康结局,队列研究的论证强度优于其他观察性研究,在疾病或健康结局的病因探索中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。由于队列研究收集的暴露与结局数据时序关系明确,故而常运用生存分析方法(如:Cox 比例风险回归模型等)估计风险比(HR)探索暴露因素对于健康结局的效应<sup>[4-6]</sup>。

经典队列研究设计中,研究对象多来自于筛检诊断后的易感人群,目前的筛检和诊断策略尚不能在疾病的临床前期完全识别已发生的结局。因此,现实队列人群中会有残留(潜在)的病例,基线调查记录的结局状况不一定能反映其真实的状况<sup>[7]</sup>,部分人群的暴露与结局在时序关系上可互为先后,从而使因果效应估计的准确性受到结局识别和排除有效性的影响<sup>[8]</sup>。上述问题导致在经典生存分析方法应用于队列研究时对结果的估计与因果的推断产生偏差。如何有效控制这一偏差是近年来学界研究的热点<sup>[9]</sup>。

界标分析方法是最初在肿瘤随机对照试验过程中开发的探究治疗效果与生存结局关系的方法,具有方法清晰、操作简便的特点<sup>[10-11]</sup>,近年来逐渐受到人们的重视,在队列研究中得到了广泛的应用。越来越多的研究者在探索暴露因素与结局的关系时采用界标分析以确保反向因果关系对因果效应估计的影响最小<sup>[12-14]</sup>。然而国内研究对其在流行病学研究领域,特别是队列研究中应用的报道较少。本研究阐述界标分析的基本原理与分析步骤,并以实例展示界标分析在队列研究中减弱反向因果的应用,以期为国内相关领域应用界标分析提供参考。

### 一、基本原理

界标分析的基本思想为分段分析,即通过设定界标点,将生存数据分为若干段,将确立界标点之前已经出现结局事件或失访的研究对象排除,最后

基于不同界标点进行相应的生存分析。

界标分析最初应用于控制永恒时间偏倚<sup>[11]</sup>。在观察性研究中,治疗暴露通常发生在研究开始后的某个时间,因此,在研究开始到治疗暴露出现的这段时间内暴露组与对照组出现的结局事件的差异并非由于治疗暴露所造成的<sup>[15]</sup>。此外,在队列研究中,由于研究对象在纳入队列之前已经暴露或未暴露于某因素,队列成员开始接受暴露至纳入之前的这段时间亦为永恒时间<sup>[16]</sup>,实际分析中,这段与结局事件有关的时间未被纳入计算。通常处理永恒时间偏倚的方法有两种:一是直接将这一段时间纳入分析,这种方法导致的结果是,将本来与结局事件无关的一段时间错分为与结局事件有关,使最后的结果出现偏倚;二是忽略这段时间,将暴露组中在暴露之前出现结局事件的研究对象分入对照组中,这种方法导致的结果是组间可比性差,处于暴露(以负向作用为例说明)中的研究对象须存活至纳入队列之时,故而纳入队列者都是相对健康的。因此,在传统的分析方法中,无论是错分或忽略永恒时间,都会导致永恒时间偏倚。

界标分析可以有效控制这一偏倚,对于研究开始前的永恒时间,可选择在一个时间点,将永恒时间相对短的一组的人组时间延后,如可根据年龄限制,尽可能地使暴露组与对照组的研究对象经历同样长的永恒时间,使两组研究对象的选择尽可能都是相对健康者,避免对照组前期大量出现结局事件的影响<sup>[17]</sup>。而对于研究开始后的永恒时间,可选择治疗暴露出现的平均时间为界标点,根据界标点研究对象所处的状况分为暴露组与对照组,然后进行分析。

基于界标分析的基本原理,其应用不再局限于控制永恒时间偏倚,逐渐应用于控制反向因果,见图 1,  $t_1$  为基线调查时间,  $t_{LM}$  为界标点时间,  $t_2$  为随访结束时间。研究对象在  $t_0$  至  $t_1$  时间段时可能处于筛检或诊断不可完全识别的临床前期从而被纳入队列研究中,随后在研究开始后一段时间发现为结局事件,见图 1 中研究对象 1 及研究对象 3, 这部

分人群存在暴露-结局的时序颠倒。为控制反向因果的影响,通过选取界标点,见图 1 中  $t_{LM}$ ,将界标点前已经出现结局事件或失访的研究对象排除。最后将剩余的研究对象按照暴露或危险因素的不同水平分组,进而探究暴露或危险因素与结局事件的关系。建模公式:

$$h(t, X) = h_0(t_{LM}) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n), t \geq t_{LM}$$

式中,  $h(t, X)$  为具有协变量  $X$  的个体在  $t$  时刻的风险函数,  $h_0(t_{LM})$  为所有  $X$  均取值为 0 时的个体在界标时间点的瞬时风险,  $X$  为协变量,  $\beta$  为回归系数。

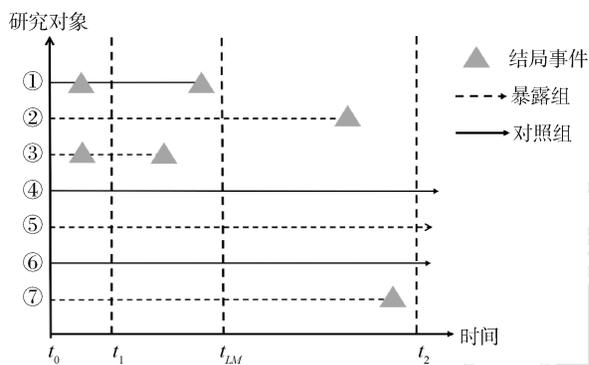


图 1 界标分析原理

## 二、实例分析

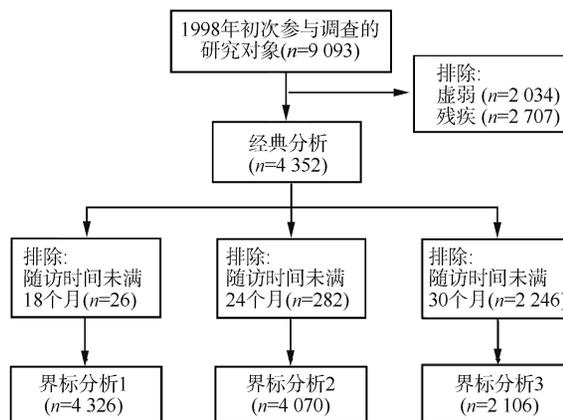
### 1. 数据来源:

(1) 研究设计与对象: 数据来源于中国老年人健康长寿影响因素调查 (CLHLS)。项目具体信息见文献 [18]。

本研究所使用数据为 1998-2014 年随访数据, 共纳入研究对象 9 093 名。以体育锻炼与虚弱为例比较经典分析 (采用 Cox 比例风险回归模型进行分析) 与界标分析时, 排除基线虚弱者 2 034 名, 排除基线因各种慢性病导致残疾者 2 707 名, 最终共有 4 352 名研究对象纳入经典分析。随后通过排除界标点前出现虚弱者及随访时长未达相应界标点者, 采用不同界标点进行界标分析, 样本纳入流程图见图 2。

(2) 体育锻炼情况评价: 体育锻炼: ①您现在是否进行体育锻炼? 回答为是或否; ②您过去是否进行体育锻炼? 回答为是或否。根据回答将体育锻炼分为 3 类: 从不锻炼、过去锻炼及现在锻炼。

(3) 协变量: 基线调查时, 由调查员询问获得研究对象以下信息: ①一般人口学信息: 年龄、性别、居住地、婚姻状况、民族、居住状况 (家人、独居及养老机构); ②生活方式: 吸烟、饮酒; ③慢性病共病状



注: 经典分析为采用 Cox 比例风险回归模型进行分析

图 2 样本纳入流程

况<sup>[19]</sup>: 高血压、糖尿病、心脏病、中风、呼吸系统疾病 (支气管炎、肺气肿、肺炎、哮喘)、肺结核、白内障、青光眼、癌症、前列腺肿瘤、胃溃疡或十二指肠溃疡、帕金森病、褥疮、阿尔茨海默病, 以上慢性病根据研究对象目前罹患数目分为 0、1、≥2 种。

(4) 结局事件评价: 研究对象的虚弱程度评价采用既往研究构建的虚弱指数 (FI)<sup>[20]</sup>。FI 由 35 项健康缺陷构成, 包括自评健康、心理特征、日常活动障碍、工具性日常生活活动障碍、听力或视力障碍, 认知功能障碍和慢性疾病。FI 构建方法: 以目前所具备的健康缺陷数目除以用于评价虚弱的健康缺陷总数, 因此, 该指数是一个连续性的、范围为 0~1.00 的指标。本研究定义  $FI \leq 0.21$  为不虚弱及虚弱前期,  $FI > 0.21$  为虚弱<sup>[21]</sup>。在构建 FI 的过程中, 基线调查时部分指标未获得, 则该项指标的赋分为 0, 后续随访指标若存在缺失则采取上次观测值进行填补。

(5) 统计分析: 采用频数及百分比描述研究对象的一般状况。采用  $\chi^2$  检验进行组间比较。采用 Cox 比例风险回归模型, 在调整一般人口学信息、生活方式及慢性病共病状况后, 分析体育锻炼与结局事件的关系。最后, 为减弱反向因果的干扰, 排除不同界标点前出现虚弱或无法锻炼的研究对象, 采用界标分析探究体育锻炼与结局事件的关系。统计分析均使用 R 4.2.3 软件, 双侧检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 2. 结果:

(1) 基线特征: 在全人群中, 男性 1 857 名 (42.7%), 女性 2 495 名 (57.3%)。91.7% 的老年人为汉族, 65.5% 的老年人居住于农村。83.6% 的老年人无配偶, 83.8% 的老年人与家人同住。73.1%

的老年人不饮酒,80.0%的老年人不吸烟,93.4%的老年人无慢性病。953 名(21.9%)老年人虚弱,64.1%的老年人从不锻炼,现在锻炼的老年人占 30.2%。随界标点选择时长增加,≥100 岁老年人、汉族人群占比下降,男性、有配偶者占比增加。居住状况、吸烟、饮酒以及慢性病共病状况等特征未发生明显改变。此外,现在锻炼者占比增加,但虚弱者占比未发生明显改变。见表 1。

(2)比例风险假定检验:在应用 Cox 比例风险回归模型前对模型进行比例风险假定检验,结果显示年龄不满足比例风险假定。由于年龄非本实例所关注的主要暴露,故在模型中将其作为分层变量,再次进行比例风险假定检验,模型中各因素及模型整体满足比例风险假定( $P>0.05$ )。在进行界标分析时,将年龄纳入模型,模型中各因素及模型整体满足比例风险假定,但为更好地对比不同界标点分析结果,在进行界标分析时仍将年龄作为分层变量。

(3)体育锻炼与虚弱程度的联系:在探究体育锻炼与虚弱程度联系的过程中,分别选取不同的界标点进行分析,计算 HR 值及其 95%CI。见表 2。在经典分析中,从不锻炼的人群与过去锻炼的人群在身体虚弱方面差异无统计学意义( $HR=0.87, 95\%CI: 0.63\sim 1.20, P=0.400$ ),而与从不锻炼的人群相比,现在锻炼的人群身体可能更健康( $HR=0.78, 95\%CI: 0.66\sim 0.91, P=0.002$ )。采用界标分析后,按上述方式建立模型,结果显示,界标点为 18 个月及 24 个月时,从不锻炼的人群与现在锻炼的人群在身体虚弱方面差异有统计学意义,HR 值(95%CI)分别为 0.77(0.66~0.90)及 0.77(0.66~0.91),均  $P<0.05$ 。然而,在选择 30 个月为界标点时,从不锻炼的人群与现在锻炼的人群在身体虚弱方面差异无统计学意义,HR 值(95%CI)为 0.82(0.66~1.02), $P=0.075$ 。

### 三、总结与展望

本研究采用 CLHLS 项目相关数据介绍了界标分析在队列研究中的应用,以减弱反向因果。在本研究中,运用经典分析探索体育锻炼与虚弱的关系时,由于部分研究对象处于虚弱与不虚弱的临界,无法明确虚弱与

不进行体育锻炼的先后时序关系,即由于研究对象自身虚弱而无法进行体育锻炼,还是研究对象不进行体育锻炼导致身体虚弱。若不考虑这一问题,直接纳入研究对象,则会使不进行体育锻炼的人群中,虚弱人数增加,进而导致体育锻炼与虚弱的错误关联。但在选取不同界标点进行界标分析时,剩

表 1 不同界标点研究对象一般基线特征

特 征	全人群 (n=4 352)	18 个月 (n=4 326)	24 个月 (n=4 070)	30 个月 (n=2 106)
年龄组(岁)				
<80	55(1.3)	51(1.2)	47(1.2)	36(1.7)
80~	1 822(41.9)	1 807(41.8)	1 711(42.0)	1 133(53.8)
90~	1 505(34.6)	1 498(34.6)	1 406(34.5)	639(30.3)
≥100	970(22.2)	970(22.4)	906(22.3)	298(14.2)
性别				
男	1 857(42.7)	1 844(42.6)	1 728(42.5)	963(45.7)
女	2 495(57.3)	2 482(57.4)	2 342(57.5)	1 143(54.3)
居住地				
城市	1 502(34.5)	1 482(34.3)	1 374(33.8)	739(35.1)
农村	2 850(65.5)	2 844(65.7)	2 696(66.2)	1 367(64.9)
民族 <sup>a</sup>				
汉	3 983(91.7)	3 957(91.6)	3 725(91.6)	1 894(90.1)
其他	361(8.3)	361(8.4)	340(8.4)	209(9.9)
居住状况				
与家人同住	3 646(83.8)	3 635(84.0)	3 427(84.2)	1 760(83.6)
独居	516(11.9)	515(11.9)	489(12.0)	259(12.3)
住养老机构	190(4.3)	176(4.1)	154(3.8)	87(4.1)
饮酒 <sup>a</sup>				
是	1 171(26.9)	1 165(26.9)	1 102(27.1)	569(27.0)
否	3 179(73.1)	3 159(73.1)	2 966(72.9)	1 535(73.0)
吸烟 <sup>a</sup>				
是	870(20.0)	868(20.1)	811(19.9)	452(21.5)
否	3 481(80.0)	3 457(79.9)	3 258(80.1)	1 653(78.5)
婚姻状况 <sup>a</sup>				
有配偶	712(16.4)	709(16.4)	679(16.7)	456(21.7)
无配偶	3 638(83.6)	3 615(83.6)	3 389(83.3)	1 650(78.3)
慢性病共病状况(种) <sup>a</sup>				
0	3 655(93.4)	3 633(93.5)	3 406(93.4)	1 776(93.1)
1	221(5.6)	217(5.6)	205(5.6)	118(6.2)
≥2	36(1.0)	36(0.9)	34(1.0)	14(0.7)
锻炼情况				
从不	2 789(64.1)	2 781(64.3)	2 619(64.3)	1 266(60.1)
现在	1 314(30.2)	1 298(30.0)	1 223(30.0)	750(35.6)
过去	249(5.7)	247(5.7)	228(5.7)	90(4.3)
虚弱				
是	953(21.9)	950(22.0)	918(22.6)	477(22.6)
否	3 399(78.1)	3 376(78.0)	3 152(77.4)	1 629(77.4)

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);<sup>a</sup>数据有缺失,构成比以实际人数进行计算

表 2 全人群及不同界标点锻炼状况与虚弱的关联

界标点	虚弱人数/总人数	锻炼情况	模型 1		模型 2	
			HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
0 个月	953/4 352	从不	1.00		1.00	
		现在	0.83(0.72~0.96)	0.013	0.78(0.66~0.91)	0.002
		过去	0.91(0.67~1.23)	0.500	0.87(0.63~1.20)	0.400
18 个月	950/4 326	从不	1.00		1.00	
		现在	0.82(0.71~0.96)	0.011	0.77(0.66~0.90)	0.001
		过去	0.91(0.67~1.23)	0.500	0.87(0.63~1.20)	0.400
24 个月	918/4 070	从不	1.00		1.00	
		现在	0.82(0.71~0.96)	0.011	0.77(0.66~0.91)	0.002
		过去	0.77(0.55~1.08)	0.130	0.72(0.51~1.03)	0.076
30 个月	477/2 106	从不	1.00		1.00	
		现在	0.90(0.73~1.10)	0.300	0.82(0.66~1.02)	0.075
		过去	0.82(0.51~1.31)	0.400	0.75(0.46~1.24)	0.300

注:模型 1 校正了性别、民族、居住地、婚姻状况、居住状况;模型 2 在模型 1 的基础上校正了饮酒、吸烟及慢性病共病状况

余研究对象在初始的一段时间内未发生虚弱,自身健康状况良好,相对而言,在后续探索体育锻炼与虚弱之间的关系时可减弱反向因果关系的影响,结果更可信。最终发现现在锻炼并非老年人虚弱的保护因素,经典分析高估了二者之间的关联。实例研究采用界标分析探索体育锻炼与虚弱的关系得出了与既往研究一致的结论<sup>[22-23]</sup>。

界标分析应用于队列研究中的主要优点为界标分析考虑纳入的研究对象可能处于临床前期,通过排除研究前几年发生结局事件或已经失访的研究对象来控制可能的暴露结局颠倒,更准确地估计暴露因素与结局事件间的因果效应,进而使研究结果更为稳健。其次,界标分析原理简单且易于实施,进行必要的数据库清理及界标点选择后,即可采用统计软件进行分析<sup>[10,24]</sup>。

但是,界标分析应用于队列研究中控制反向因果存在不足:①分析结果依赖于界标点的选择<sup>[25]</sup>。界标分析中,忽略界标点之前发生的结局事件,以当前研究对象的暴露进行分组,随之进行探究。换言之,选择不同的界标点,纳入分析的研究对象也随之改变。②选取界标点后的分组依旧依据基线调查时的暴露分组,而非按照研究对象在选取界标点时的暴露分组<sup>[14]</sup>。实际上,研究对象基线时的暴露状况与其在选取界标点时的暴露状况是不一致的,如本研究中,经 $\chi^2$ 检验,研究对象于 1998 年及 2000 年报告的锻炼状况有差异。因此,在采用基线暴露状况分组进行后续分析时,可能会引入错分偏倚。③界标点选择与研究对象的损失。在队列研究中,现有队列研究 2~3 年随访 1 次,故而界标

点的选择依据现有数据,一般会排除前 2 年的结局事件,而不是根据专业考虑<sup>[14]</sup>。一旦选定界标点,界标点之前发生结局事件的研究对象将不被纳入分析,这意味着早期信息的丢失,降低了统计效能<sup>[26]</sup>。同时,排除早期发生结局事件的研究对象可能同时排除实际上由暴露因素导致发生结局事件的研究对象,将暴露因素的效应限于远期效应<sup>[27]</sup>。

基于界标分析的局限性,在实际应用于队列研究的过程中需注意:①界标分析的应用较为宽泛<sup>[27]</sup>,其本质为排除暴露结局时序不明的研究对象。因此其主要适用于有一定进展过程的慢性病,即暴露于危险因素数月或数年后表现出相应的临床症状。②由于结果依赖于界标点选择,对于界标点的选取需要慎重。排除随访前几年的结局已被建议解释队列建设时的未诊断疾病<sup>[28-29]</sup>。在目前已有的研究中,一般选取第一次随访的时间作为界标点。此外,也可根据相应疾病的临床前期选择合适的界标点。例如,有研究表明基线诊断为亚临床甲状腺功能减退的人中,10%的患者在超过两年后进展为甲状腺功能减退<sup>[30]</sup>,此时选择第三年或第四年为界标点较为合适。③由于慢性病一般进展缓慢,潜隐期较长,虽然通过排除队列研究前几年发生结局事件的研究对象可以在一定程度上控制反向因果,但是单个界标点选择并不能保证完全控制反向因果。因此,在保证统计效能的前提下,可以选择一系列界标点作为敏感性分析检验暴露与结局关联的稳健性<sup>[31]</sup>。

除了控制反向因果关联以外,界标分析也被用作控制永恒时间偏倚。但是,有研究通过模拟研究

表明,在各种情况下,时间依赖 Cox 比例风险回归模型始终提供无偏的治疗效果估计,对因果效应的估计更为准确,而标准 Cox 比例风险回归模型导致偏向于治疗,界标分析有可能导致偏倚,故而为了最大限度地降低观察性研究中永恒时间偏倚,建议若暴露随时间变化时采用时间依赖 Cox 比例风险回归模型<sup>[15]</sup>。但是,时间依赖 Cox 比例风险回归模型只能反映暴露因素对结局的短期效应<sup>[32]</sup>,而界标分析则是反映暴露因素对结局的远期效应。因此,为了更好地估计暴露与结局的因果,同时控制反向因果与永恒时间偏倚,可将两种方法联合使用,即先采用不同界标点以剔除可能病例残留,后运用时间依赖 Cox 比例风险回归模型控制永恒时间偏倚以探索界标点后暴露与结局的因果关系。

综上所述,相对于经典分析,界标分析能够减弱反向因果,更为准确地估计暴露与结局的关系。尽管界标分析有一些不足,但在现有队列研究设计已成事实,更优越的统计方法还未出现时,在队列研究中采用界标分析或将其作为必要的敏感性分析不失为一种好的选择。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**志谢** 感谢中国老年人健康长寿影响因素调查的组织者和成员

**作者贡献声明** 刘静春:研究设计、数据整理、统计分析、论文撰写及修改;霍亚婷、曹岁霞:研究设计、数据整理、论文修改;王予童、刘卉萌、张彬艳、徐坤、杨佩莹:研究设计、论文修改;曾令霞、党少农:项目管理、研究指导;颜虹、米白冰:项目管理、研究设计、研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- 钱碧云,李森晶,张增利,等.我国流行病学队列研究的现状与展望——2012 年度预防医学学科发展战略研讨会综述[J].中国科学基金,2013,27(3):138-142,157. DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.2013.03.003.  
Qian BY, Li MJ, Zhang ZL, et al. Status and prospects of epidemiological cohort study in China——summary of the 2012 strategic forum of preventive medicine[J]. Bull Natl Nat Sci Found China, 2013, 27(3):138-142, 157. DOI: 10.16262/j.cnki.1000-8217.2013.03.003.
- 范红敏.队列研究在医学科研中的理论、设计和实践[J].北京医学,2020,42(8):756-761. DOI:10.15932/j.0253-9713.2020.08.015.  
Fan HM. Theory, design and practice of cohort study in medical research[J]. Beijing Med J, 2020, 42(8): 756-761. DOI:10.15932/j.0253-9713.2020.08.015.
- 秦颖,詹思延,李立明.流行病学队列研究的历史回顾[J].中华流行病学杂志,2004,25(5):449-451. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2004.05.022.  
Qin Y, Zhan SY, Li LM. Historical review of cohort studies in epidemiology[J]. Chin J Epidemiol, 2004, 25(5): 449-451. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2004.05.022.
- 邢建民,费宇彤,陈薇,等.观察性研究在中医临床研究中的应用(1)——队列研究方法及其设计[J].中医杂志,2008,49(6):502-503. DOI:10.3321/j.issn:1001-1668.2008.06.010.  
Xing JM, Fei YT, Chen W, et al. Application of observational study in clinical research of traditional Chinese medicine (1): methods and design of cohort study[J]. J Tradit Chin Med, 2008, 49(6): 502-503. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-1668.2008.06.010.
- Cox DR. Regression models and life-tables[M]. New York: Springer, 1992.
- 严若华,李卫. Cox 回归模型比例风险假定的检验方法研究[J].中国卫生统计,2016,33(2):345-349.  
Yan RH, Li W. Study on the test method of proportional hazards assumption in Cox regression model[J]. Chin J Health Statist, 2016, 33(2):345-349.
- Ma Y, He FJ, Sun Q, et al. 24-hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2022, 386(3):252-263. DOI:10.1056/NEJMoa2109794.
- 刘丽丽,何一宁,蔡倩莹,等.现实队列研究中暴露与结局的时序关系[J].中华流行病学杂志,2018,39(6):858-861. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.031.  
Liu LL, He YN, Cai QY, et al. Exposure-preceding-outcome regarding time sequence among cohort studies in real world[J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(6): 858-861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.031.
- Sattar N, Preiss D. Reverse causality in cardiovascular epidemiological research: more common than imagined? [J]. Circulation, 2017, 135(24):2369-2372. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028307.
- Gleiss A, Oberbauer R, Heinze G. An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events[J]. Transpl Int, 2018, 31(2):125-130. DOI:10.1111/tri.13081.
- Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response[J]. J Clin Oncol, 1983, 1(11): 710-719. DOI:10.1200/jco.1983.1.11.710.
- Hsiang JC, Wong GLH, Tse YK, et al. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma and death in a hospital-based hepatitis B-infected population: a propensity score landmark analysis[J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1190-1197. DOI:10.1016/j.jhep.2015.07.009.
- Wong JCT, Chan HLY, Tse YK, et al. Statins reduce the risk of liver decompensation and death in chronic viral hepatitis: a propensity score weighted landmark analysis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(10): 1001-1010. DOI:10.1111/apt.14341.
- Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort[J]. Lancet Public Health, 2018, 3(12): e576-585. DOI:10.1016/s2468-2667(18)30200-7.
- Jones M, Fowler R. Immortal time bias in observational studies of time-to-event outcomes[J]. J Crit Care, 2016, 36: 195-199. DOI:10.1016/j.jccr.2016.07.017.
- Yadav K, Lewis RJ. Immortal time bias in observational studies[J]. JAMA, 2021, 325(7): 686-687. DOI: 10.1001/jama.2020.9151.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease[J]. JAMA, 2019, 322(24):2411. DOI: 10.1001/jama.2019.19191.
- Zeng Y, Feng QS, Gu DN, et al. Demographics, phenotypic health characteristics and genetic analysis of centenarians in China[J]. Mech Ageing Dev, 2017, 165: 86-97. DOI:10.1016/j.mad.2016.12.010.
- Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants[J]. Lancet Public Health,

2018, 3(7): e323-332. DOI: 10.1016/s2468-2667(18)30091-4.

[20] Chen Q, Tang BH, Zhai YH, et al. Dynamic statistical model for predicting the risk of death among older Chinese people, using longitudinal repeated measures of the frailty index: a prospective cohort study[J]. Age Ageing, 2020, 49(6):966-973. DOI:10.1093/ageing/afaa056.

[21] Zhu AN, Yan LJ, Wu CK, et al. Residential greenness and frailty among older adults: a longitudinal cohort in China [J]. J Am Med Direct Assoc, 2020, 21(6):759-765.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.11.006.

[22] Sagong H, Jang AR, Kim DE, et al. The cross-lagged panel analysis between frailty and physical activity among community-dwelling older adults by age groups[J]. J Aging Health, 2021, 33(5/6): 387-395. DOI: 10.1177/0898264320987365.

[23] Trombetti A, Hars M, Hsu FC, et al. Effect of physical activity on frailty: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(5): 309-316. DOI:10.7326/M16-2011.

[24] Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2011, 4(3): 363-371. DOI:10.1161/circoutcomes.110.957951.

[25] 刘宏, 许燕波, 何雪心. 非比例风险模型生存分析方法的选择及应用[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(1):127-131. Liu H, Xu YB, He XX. Selection and application of non-proportional hazards model for survival analysis[J]. Chin J Health Statist, 2020, 37(1):127-131.

[26] Bernasconi DP, Rebora P, Iacobelli S, et al. Survival probabilities with time-dependent treatment indicator: quantities and non-parametric estimators[J]. Statist Med, 2016, 35(7):1032-1048. DOI:10.1002/sim.6765.

[27] Rezende LFM, Ferrari G, Lee DH, et al. Lifestyle risk factors and all-cause and cause-specific mortality: assessing the influence of reverse causation in a prospective cohort of 457 021 US adults[J]. Eur J Epidemiol, 2022, 37(1):11-23. DOI:10.1007/s10654-021-00829-2.

[28] Strain T, Wijndaele K, Sharp SJ, et al. Impact of follow-up time and analytical approaches to account for reverse causality on the association between physical activity and health outcomes in UK Biobank[J]. Int J Epidemiol, 2020, 49(1):162-172. DOI:10.1093/ije/dy212.

[29] The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents[J]. Lancet, 2016, 388(10046): 776-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

[30] Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):1962-1969. DOI:10.1210/jc.2011-3047.

[31] Lee DH, Rezende LFM, Ferrari G, et al. Physical activity and all-cause and cause-specific mortality: assessing the impact of reverse causation and measurement error in two large prospective cohorts[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(3):275-285. DOI:10.1007/s10654-020-00707-3.

[32] 王振宇, 陈朔华, 赵欣宇, 等. Cox 及其拓展模型在基于队列的依时暴露因素效应估计中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(6):957-961. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200119-00046. Wang ZY, Chen SH, Zhao XY, et al. Application of Cox and extended regression models on modeling the effect of time-updated exposures in cohort studies[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(6): 957-961. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200119-00046.

## 中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

顾问	刘天锡	汪 华	陆 林	姜庆五	贺 雄			
名誉主任委员	李立明							
主任委员	詹思延							
副主任委员	叶冬青	冯子健	何 纳	何 耀	沈洪兵	胡永华		
常务委员	王 岚	王子军	王全意	王素萍	代 敏	吕 筠	朱凤才	江 宇
	许国章	李立明	李亚斐	杨晓明	杨维中	吴 凡	吴先萍	汪 宁
	张建中	陈 坤	赵根明	胡志斌	段广才	俞 敏	施小明	唐金陵
	曹务春	谭红专						
委 员	丁淑军	么鸿雁	王 蓓	王建明	毛 琛	仇小强	方向华	田文静
	白亚娜	吕 繁	庄贵华	刘 玮	刘运喜	刘雅文	刘殿武	许汴利
	孙业桓	苏 虹	李 琦	李文庆	李石柱	李佳圆	杨西林	杨敬源
	吴尊友	吴寰宇	邱洪斌	余宏杰	张 本	张 军	张卫东	张毓洪
	陈可欣	陈维清	邵中军	欧剑鸣	周宝森	官旭华	孟 蕾	项永兵
	赵亚双	胡东生	施 榕	姜 勇	姜 晶	袁 萍	贾存显	贾崇奇
	高立冬	郭卫东	郭秀花	曹广文	梁 娴	寇长贵	彭 霞	韩秀敏
	程锦泉	程慧健	曾小云	雷立健	蔡建芳	缪小平	潘 安	戴江红
	魏文强							
秘书长	王 岚							
秘 书	余灿清	李银鸽						