

界标模型介绍及在动态预测中的应用

周江杰 王胜锋

北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京 100191

通信作者: 王胜锋, Email: shengfeng1984@126.com

【摘要】 传统的生存预测属于“静态预测”, 即其只能利用基线暴露信息预测结局的发生情况。而目前出于临床研究实际需求, 越来越多的研究者开始关注“动态预测”, 该方法能利用截至预测起点(界标时点)的暴露信息对预测模型进行更新, 从而实现对患者结局的动态预测。界标模型即一种动态预测模型, 其结构简单、容易实现、计算效率高, 且其性能与相较之下更为复杂的联合模型相近, 目前已得到广泛应用。但其在国内的应用仍较少, 本文从界标模型的基本思想出发, 通过案例简要介绍其应用方法, 以期促进其在临床生存分析动态预测场景中的应用。

【关键词】 界标模型; 动态预测; 生存分析

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82173616)

Introduction of landmarking approach and its application in dynamic prediction

Zhou Jiangjie, Wang Shengfeng

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wang Shengfeng, Email: shengfeng1984@126.com

【Abstract】 Conventional prediction model, as a static prediction model, can be only used to predict the probability of the occurrence of an event during the observation period using the information available at baseline survey. However, based on current clinical demands, dynamic prediction, which obtains prediction probabilities for both baseline survey and later time points given the history of the events and covariates up to that time, is gaining a growing attention. As a dynamic prediction model, the landmarking approach is simple, easy to use, computationally efficient and has a comparable performance of joint modeling, which makes it to be widely used in recent researches. Because of its limited application in China, this paper makes a brief introduction of its ideas and basic application to further promote its applications in clinical dynamic prediction.

【Key words】 Landmarking approach; Survival analysis; Dynamic prediction

Fund program: National Natural Science Foundation of China, General Program (82173616)

以电子病历为代表的电子医疗数据, 记录着患者症状、体征、检验检查、诊断和处方等信息, 对临床实践有很好的代表性。但利用电子医疗数据构建预测模型时, 常面临预测结局随时间变化, 预测因素也随时间变化的情况。理想的预测工作应考虑这些因素随时间变化的特性, 借由动态预测提高预测准确性。传统的生存分析 Cox 比例风险回归模型只考虑基线时点的协变量信息, 属于静态预测^[1-2]。扩展的时依性 Cox 比例风险回归模型, 尽管

将随时间变化的因素作为时间依赖性协变量纳入, 但仍存在未考虑协变量的测量误差等不足^[1,3]。1997年, 有学者提出整合时间依赖性变量与生存结局建立联合模型^[4], 国内也有学者对该方法进行了介绍^[3]。但实际应用时, 联合模型存在分析复杂, 参数估计较困难的问题^[3], 同时, 对于临床较为常见的患者动态进出, 如何估计其随机效应项也仍是一项挑战^[1]。2004年, Zheng 和 Heagerty^[5]提出将界标模型用于生存分析的动态预测, 由于形式相对

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210122-00051

收稿日期 2021-01-22 本文编辑 李银鸽

引用格式: 周江杰, 王胜锋. 界标模型介绍及在动态预测中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(1): 112-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210122-00051.

Zhou JJ, Wang SF. Introduction of landmarking approach and its application in dynamic prediction[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(1): 112-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210122-00051.



简洁、模型拟合耗时显著减少,逐渐得到研究者的关注。目前,已在慢性肾功能疾病^[6]、囊性纤维化^[7]、乳腺癌^[8]、宫颈癌^[2]等多个临床领域得到运用。

本研究简要介绍了界标模型的基本原理,并通过案例应用,阐述其在实际应用过程中的步骤和注意事项、比较其与传统 Cox 模型之间的性能差异,进而为界标模型在纵向生存资料的统计建模中的应用提供参考。

一、界标模型的基本原理

界标模型是在界标框架内建立的一类模型的统称。界标框架即利用数据集在某一个时间点(不一定是基线时间)仍处于风险状态的对象进行后续分析的一种思想,最早由 Anderson 等^[9]在肿瘤研究中提出。Zheng 和 Heagerty^[5]首先通过将界标模型用于生存分析的动态预测,并称其为部分条件生存模型(partly conditional survival model),其中“部分”是指该模型进行预测时仅考虑预测时间点及其以前的信息。随后, van Houwelingen^[10]对其进行了扩充和完善,主要围绕模型的参数估计算法进行改进。为了方便读者理解,表 1 将传统 Cox 模型、时依性 Cox 模型、联合模型与界标模型进行了对比。以单一死亡结局为例(注意对于存在竞争风险较复杂的情况,参见“子分布风险模型”^[11-12]),目前界标模型的基本思想如下:

- (1) 固定一个预测窗口(prediction window) w ;
- (2) 选择一系列界标时点(即预测时点) t_{LM} ;
- (3) 选择在 t_{LM} 时点仍处于风险状态(at risk)的人群建立预测数据集 $R(t_{LM})$, 对 $t_{LM} + w$ 后发生的所有事件做删失处理;
- (4) 在每个 $R(t_{LM})$ 上建立预测模型,在 $t_{LM} \sim t_{LM} + w$ 时段对事件发生的概率进行预测。

据此,当预测模型选择 Cox 模型时,则得到最基本形式的界标模型:

$$h(t|X, t_{LM}) = h_0(t|t_{LM}) \exp(X^T \beta_{LM}), t_{LM} \leq t \leq t_{LM} + w \quad (1)$$

注意上述基本形式,实际相当于构建了多个独立的 Cox 模型,这显然并不便于模型解释,因此实践中几乎不用。实际常用的做法是将一系列预测数据集进行拼接,构成一个“超预测数据集”,在此基础上构建“超 Cox 模型”(super cox model):

$$h(t|X, t_{LM}) = h_0(t) \exp[X^T \beta + \theta(t_{LM})], t_{LM} \leq t \leq t_{LM} + w \quad (2)$$

其中 $\theta(t_{LM}) = \sum_{i=1}^{m_h} \eta_i g_i(t_{LM})$, $g_i(t_{LM})$ 是一系列光滑函数。

该超模型通过引入关于 t_{LM} 的光滑函数 $\theta(t_{LM})$ 来描述基线风险函数关于 t_{LM} 的变化情况,其作用等同于将多个独立的 Cox 模型组成一个整体。如果更进一步,可以对 β 同样引入一个光滑函数,描述协变量的时间依赖性效应:

$$h(t|X, t_{LM}) = h_0(t) \exp[X^T \beta(t_{LM}) + \theta(t_{LM})], t_{LM} \leq t \leq t_{LM} + w \quad (3)$$

其中 $\beta(t_{LM}) = \sum_{j=1}^{m_h} \gamma_j f_j(t_{LM})$, $f_j(t_{LM})$ 是一系列光滑函数。

实践中上述光滑函数多采用的是多项式基函数的线性组合形式^[2,7,13],如 $\beta(t_{LM}) = \beta_0 + \beta_1 t_{LM} + \beta_2 t_{LM}^2$ ^[2],可以通过尝试多种不同的函数形式并比较对应的模型性能以选出最优的光滑函数。

二、界标模型的参数估计

由于模型(6)可以简化到模型(5)与模型(4),以下讨论以最复杂的模型(6)为例。模型(6)的参数估计采用伪部分对数似然函数法(pseudo partial log-likelihood),其似然函数如下^[14]:

表 1 传统 Cox 模型、时依性 Cox 模型、联合模型与界标模型的对比

模型	Cox 模型	时依性 Cox 模型	联合模型 (以随机效应联合模型为例)	界标模型 (以超 Cox 模型为例)
风险函数	$h_0(t) \exp(X^T \beta)$	$h_0(t) \exp[X(t)^T \beta]$	$x_i(t) = y^T(t) \beta + z^T(t) b + \epsilon(t)$ $h(t X) = h_0(t) \exp[X(t)^T \gamma]$ 其中: $b \sim N(0, D)$, $\epsilon(t) \sim N(0, \sigma^2)$	$h_0(t) \exp[X^T \beta(t_{LM}) + \theta(t_{LM})]$ 其中: $t_{LM} \leq t \leq t_{LM} + w$
主要区别	X 为固定值	未对 $X(t)$ 建模,无法对其进行预测	对 $X(t)$ 建立纵向子模型,可对其进行预测	对原数据集进行处理,选择在界标时点仍处于风险中的人群构成预测数据集
优势	传统简单	纳入预测因素在测量时点随时间变化的信息	实现动态预测,可处理噪声和个体差异	实现动态预测,模型简单,参数估计容易
不足	仅考虑基线暴露信息	①未考虑时依协变量的测量误差;②假定时依协变量在两个测量时点之间保持恒定;③一般用于生存结局与暴露因素之间的关联分析,不用于预测目的 ^[1]	①相对复杂,参数估计困难 ^[3] ;②新加入患者的随机效应项较难估计 ^[1] ;③需要为每个时依协变量指定纵向子模型	①界标时间 t_{LM} 和预测窗口 w 依赖于经验选取;②时依协变量测量时点不均匀分布会导致 t_{LM} 时点出现缺失值

$$L(\gamma, \eta) = \sum_{i=1}^n d_i \ln \left(\frac{\sum_{\{t_{LM} | t_{LM} \leq t_i \leq t_{LM} + w\}} \exp[x_i^T \beta(t_{LM} | \gamma) + \theta(t_{LM} | \eta)]}{\sum_{\{t_{LM} | t_{LM} \leq t_i \leq t_{LM} + w\}} \sum_{j \in R(t_i)} \exp[x_j^T \beta(t_{LM} | \gamma) + \theta(t_{LM} | \eta)]} \right) \quad (4)$$

其中 x_i 为第 i 次测量的纵向协变量, d_i 为生存状态指示变量, β 为协变量系数, θ 为描述基线风险变化的光滑函数, γ 和 η 为对应的回归系数向量。

现有的 R 包 survival 中的优化算法可以直接应用于上述界标模型的参数估计。针对纵向重复测量数据测量时间不均匀分布的情况, 有人指出在参数估计时应当用关于测量时间与 t_{LM} 差值的核函数 (kernel function) 对以上似然函数进行加权处理^[6]。

三、案例应用

通过实例演示界标模型在 R 中的实现过程, 并将界标模型的结果与时依性 Cox 模型进行对比。

1. 数据来源: 测试用数据来自 Benelux CML Study Group^[15] 于 1998 年完成的一项针对慢性粒细胞白血病患者随机对照试验, 该数据集可通过 R 包 dynpred 加载获得 (命名为 wbc)^[14-15]。研究对象为 195 名慢性髓系白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 患者, 被随机分配接受羟基脲和干扰素- α 两种不同的治疗方案 (由于未发现治疗方案对患者总体生存有显著影响, 该数据集没有纳入治疗方案变量, 另有 5 名患者未进行白细胞计数测量, 亦未纳入此数据集^[14])。记录研究开始及之后每 1~2 个月的白细胞计数测量值。拟考虑利用年龄、Sokal 评分^[16]、白细胞计数预测 4 年生存率。其中, 白细胞计数是随时间变化的指标, 白细胞计数升高是 CML 的主要特征^[17]。Sokal 评分为 CML 患者预后的评估指标, 综合年龄、脾脏大小、血小板计数和髓母细胞百分比计算得出, 其数值越大提示预后越差。

2. 模型构建:

(1) 界标模型: 构建界标模型, 首先需要对该数据进行预处理。该数据集中, 患者的最大随访时间为 8 年, 选定界标时间 t_{LM} 为一从 0 到 4 的等间隔序列 (单位为年), 目标是预测 4 年生存率, 因此设置预测窗口 $w = 4$, 间隔设置为与白细胞计数测量间隔相近的 0.1, 从而将原始数据集划分为一系列预测数据集 $R(t_{LM})$, 然后通过程序将 $R(t_{LM})$ 拼接为一个超预测数据集。此处采用 R 包 dynpred 完成, 超预测数据集构建工作, 具体数据预处理的程序:

```
LMdata <- NULL
LMs <- seq(0, 4, by=0.1)
w = 4
for (LM in LMs) {
```

```
LMdataLM <- cutLM (data=wbc, outcome=list (time="survtime", status="d"), LM=LM, horizon=LM+w, covs=list (fixed=c("sokal", "age"), varying="lwbc"), format="long", id="patnr", rtime="wbctime")
LMdataLM<-LMdataLM [LM-LMdataLM $wbctime <= 0.25, ]
LMdataLM <- LMdataLM[! is.na(LMdataLM$patnr), ]
LMdata <- rbind(LMdata, LMdataLM)
}
```

注意 t_{LM} 时点如果没有白细胞计数测量值, 则采用最近一次的测量数值替代。考虑临床实际意义, 对患者当前状态有预测价值的是距离当前较近时间段所测量的数据, 因此如果最近一次测量距离 t_{LM} 较远, 可以考虑不将其纳入分析。此处最大允许时间间隔设定为 0.25 (LMdataLM [LM-LMdataLM \$wbctime <=0.25,], 实际应用时应考虑具体临床背景进行设置)。另外预处理过程还产生了一系列衍生变量如 LM1 与 lwbc1 等, 在 lwbc 与时间的交互作用项 lwbc1 及 lwbc2 的计算式中, 有人建议将界标时点 t_{LM} 视为新的基线时间 t_0 以提高模型准确性^[5], van Houwelingen 等^[10] 则认为重置基线时间会增大参数估计的复杂度。此处通过 (survtime-LM) 进行重置操作。

以上数据预处理完成后, 超预测数据集中变量清单及含义见表 2, 然后采用 R 包 survival 中的 coxph 函数即可构建如下界标模型:

$$h(t|X, t_{LM}) = h_0(t) \exp[X^T \beta(t_{LM}) + \theta(t_{LM})], \quad t_{LM} \leq t \leq t_{LM} + w \quad (5)$$

其中: $\beta(t_{LM}) = \beta_0 + \beta_1 t_{LM}/4 + \beta_2 (t_{LM}/4)^2$, $\theta(t_{LM}) = \theta_1 t_{LM}/4 + \theta_2 (t_{LM}/4)^2$, t_{LM} 除去最大界标时点进行归一化。核心程序:

```
model<-coxph[Surv(LM, survtime, d)~sokal+age
+lwbc+lwbc1+lwbc2
+ LM1 + LM2
+ cluster(patnr),
data = LMdata,
method = "breslow"]
```

(2) 时依性 Cox 模型: 建立相应的时依性 Cox 模型如下:

$$h(t|X) = h_0(t) \exp(\beta_1 sokal + \beta_2 age + \beta_3 lwbc) \quad (6)$$

(3) 模型比较方法: 模型的性能从校准度

表 2 预处理后生成的超预测数据集变量清单

变量名	类型	含义
原始变量		
patnr	分类	患者编号
survtime	连续	生存时间(年)
d	分类	生存状态(1=死亡,0=删失)
sokal	连续	sokal 分数
age	连续	年龄
wbctime	连续	白细胞计数的测量时间
lwbc	连续	白细胞计数的对数值
衍生变量		
LM	连续	界标时点
LM1	连续	LM
LM2	连续	LM ²
lwbc1	连续	lwbc*(survtime-LM)
lwbc2	连续	lwbc*(survtime-LM) ²

(calibration)与区分度(discrimination)两方面进行评估。校准度评估的是模型预测值与实际样本值之间的一致性,本文选用 Brier score 评估校准度^[18]。Brier score 计算的是模型预测的概率和实际观测概率之间的均方误差,范围从 0 到 1, Brier score 越小说明模型的预测误差越小。区分度评估的是模型区分两类样本的能力(这里区分的是死亡事件发生与否),本文选用 C-index 评估区分度^[19]。C-index 计算的是模型预测的一对事件的发生顺序和样本中事件发生顺序之间的一致性,范围从 0 到 1, C-index 越大说明一致性越高,模型区分两类事件的能力越强。

(4)结果分析及性能评估:界标模型及时依性 Cox 模型均显示, sokal 评分、白细胞计数与死亡风险的关联存在统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。在时依性 Cox 模型中,白细胞计数每增加 1 个单位,风险比(hazard ratio, HR)增加为 $e^{0.454} = 1.575$ 倍, 95%CI: 1.081~2.295。对于界标模型,白细胞计数每增加一个单位,其 HR 值随时间增加而下降,且其估计出的 HR 比时依性 Cox 模型高(图 1)。界标模型与 Cox 模型在各界标时点预测 4 年生存率的 Brier score 和 C-index 见图 2, 3。

界标模型在整个预测时间段内 Brier score 均小于 Cox 模型。对于 C-index, 界标模型在前半段预测时间内 C-index 指标较 Cox 模型高, 后半段二者表

表 3 界标模型和时依性 Cox 模型输出结果

协变量	界标模型			时依性 Cox 模型		
	系数	标准误	P 值	系数	标准误	P 值
sokal	0.486	0.163	0.003	0.617	0.189	0.001
age	0.013	0.009	0.168	0.013	0.011	0.222
lwbc	6.558	1.024	<0.001	0.454	0.192	0.018
lwbc1	-2.610	0.506	<0.001			
lwbc2	0.265	0.066	<0.001			
LM1	-0.421	0.410	0.305			
LM2	-0.397	0.477	0.405			

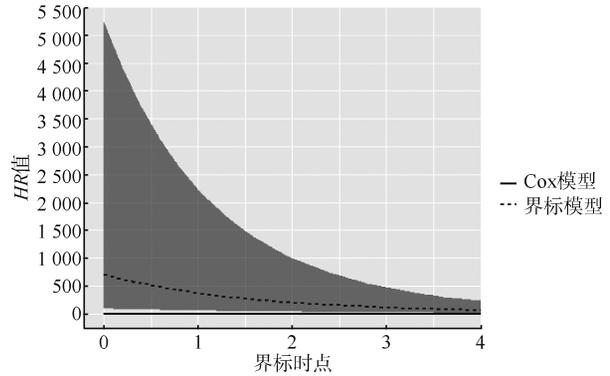


图 1 界标模型与 Cox 模型估计的白细胞计数对死亡风险的影响

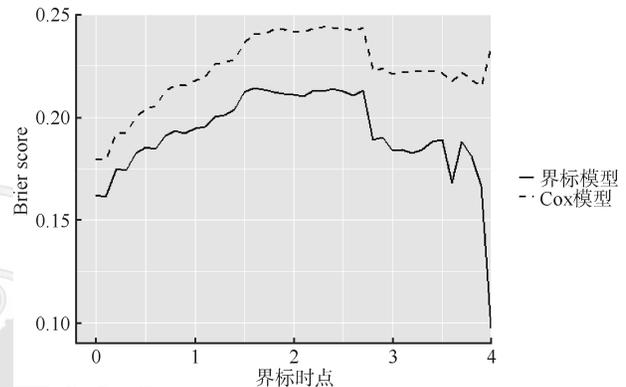


图 2 界标模型与 Cox 模型的 Brier score 比较

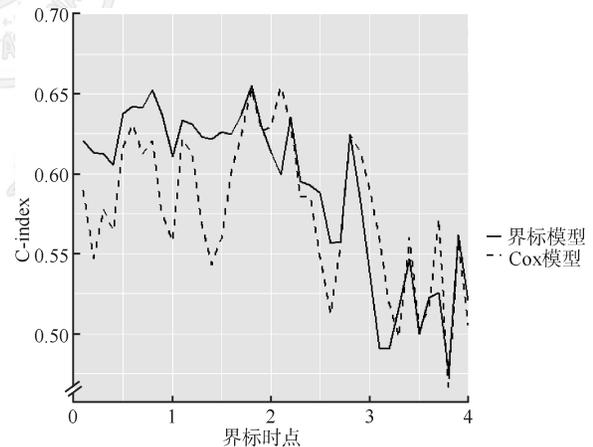


图 3 界标模型与 Cox 模型的 C-index 比较

现相似。总体上,界标模型性能优于时依性 Cox 模型。

四、讨论

本研究以 CML 研究数据为例,分别构建了时依性 Cox 模型与界标模型,结果表明白细胞计数、sokal 评分与患者死亡风险高度相关,界标模型能给出死亡风险随界标时间的动态变化趋势,且界标模型的性能在校准度和区分度两方面都要优于时依性 Cox 模型。在利用纵向数据实现生存分析动态预测时,相比时依性 Cox 模型应优先考虑界标

模型。

界标模型通过将数据集划分为一系列预测数据集,在各预测集上分别建立模型或者将各预测集堆叠为一个超预测数据集并在其上建立模型来达到动态预测的目的^[10]。该方法最大的优势在于只需对原始数据集进行适当预处理,即可直接利用现有软件进行建模^[2,14]。相比计算复杂的联合模型,思路简单,计算效率也更高^[3]。同时,界标模型也不需要大量前提假设,从而结果更加稳健,尤其当时依协变量过多且其时间分布复杂时^[1,20]。而医学研究中,常常面临症状、体征、检验检查、诊断和处方等多个变量信息,都随时间变化的情况,界标模型也因此成为目前流行的动态预测方法之一^[1]。截至 2020 年 12 月 7 日,PubMed 检索 landmark 相关案例已经达 192 例。例如 Fonteijn 等^[21]利用是否局部复发等 3 个时间依赖性变量以及肿瘤大小等基线变量构建界标模型对乳腺癌患者的五年生存率进行动态预测。

此外,使用界标模型进行动态预测时,也有 3 个注意事项:

(1)在数据准备阶段,目前对界标时间 t_{LM} 和预测窗口 w 的选取仍依赖于经验。目前,对于 t_{LM} ,常根据平均测量间隔或研究设计时设置的测量间隔,进行等间隔选取(即本文所使用的方法)^[6];而对于 w ,大多按照实际需求预先指定,更为主观^[7],也有少数研究通过交叉验证选出使得模型性能最优的 w 值^[11]。

(2)对于重复测量时间分布不均的纵向数据,经常面临 t_{LM} 时点未产生测量数据的情境。传统解决方案是采用最近一次时点的测量值替代,要求当最近一次测量时点与 t_{LM} 间隔较远时,则舍弃,但其实对于“较远”并没有明确界定^[10]。近年来,有学者尝试将测量时点选为 t_{LM} ,考虑利用 $t_{LM} - \tau$ 时间段的历史信息(τ 称为历史窗口),构造新的协变量 $Z(t_{LM})$ (如取 $t_{LM} - \tau$ 时间段测量值的平均值)用以替代原来的单时点观察值 $X(t_{LM})$ 。该方法的优势在于保证历史窗口内至少发生一次测量^[6]。

(3)对新患者未来生存状态进行预测时,可能无法判断新患者处在哪个界标时间 t_{LM} 。目前有学者提出可以尝试将患者年龄作为界标时点,但该方法的效果还有待进一步探讨^[7]。

对于界标模型和联合模型,如前所述,两者互有优势,现有证据也表明,很多情况下两者性能表

现是相近的^[20,22-23]。实践中,当时依协变量的时间分布可以通过纵向子模型准确地预测时,更适合采用联合模型^[20,24],当时依协变量数目较多,且很难预测时,更适合采用界标模型。另外最近亦有将机器学习方法应用于动态预测进而克服二者不足之处的探索^[25-26]。

电子医疗大数据的兴起和利用,为医学研究的动态预测提供了难得的机遇,包括界标模型在内的动态预测方法,能够充分利用数据,从临床视角对患者进行个体动态预测。R 软件包 survival 即可用于拟合基本的界标模型。国内目前关于界标模型的介绍还较少,中国知网、万方数据库检索也未发现相关应用案例。未来应当将界标模型与电子医疗大数据结合,充分发挥其在医学研究动态预测中的价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 周江杰:研究设计、实施研究、采集数据、分析、解释数据、论文撰写、统计分析;王胜锋:研究设计、对文章的知识性内容批评性审阅、获取研究经费,行政、技术和材料支持

参 考 文 献

- [1] Bull LM, Lunt M, Martin GP, et al. Harnessing repeated measurements of predictor variables for clinical risk prediction: a review of existing methods[J]. *Diagn Progn Res*, 2020, 4:9. DOI:10.1186/s41512-020-00078-z.
- [2] Yang ZJ, Hou YW, Lyu J, et al. Dynamic prediction and prognostic analysis of patients with cervical cancer: a landmarking analysis approach[J]. *Ann Epidemiol*, 2020, 44:45-51. DOI:10.1016/j.annepidem.2020.01.009.
- [3] 翟映红,陈琪,韩贺东,等.联合模型介绍及在医学研究中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(11):1456-1460. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.021.
- [4] Zhai YH, Chen Q, Han HD, et al. Introduction of joint model and its applications in medical research[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(11):1456-1460. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.021.
- [5] Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error[J]. *Biometrics*, 1997, 53(1):330-339. DOI:10.2307/2533118.
- [6] Zheng YY, Heagerty PJ. Partly conditional survival models for longitudinal data[J]. *Biometrics*, 2005, 61(2):379-391. DOI:10.1111/j.1541-0420.2005.00323.x.
- [7] Li L, Luo S, Hu B, et al. Dynamic prediction of renal failure using longitudinal biomarkers in a cohort study of chronic kidney disease[J]. *Stat Biosci*, 2017, 9(2):357-378. DOI:10.1007/s12561-016-9183-7.
- [8] Keogh RH, Seaman SR, Barrett JK, et al. Dynamic prediction of survival in cystic fibrosis: a landmarking analysis using UK patient registry data[J]. *Epidemiology*, 2019, 30(1):29-37. DOI:10.1097/ede.0000000000000920.
- [9] Alafchi B, Tapak L, Hamidi O, et al. Landmark prediction of survival for breast cancer patients: a case study in Tehran, Iran[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(12):2249-2259.
- [10] 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.
- [11] van Houwelingen HC. Dynamic prediction by landmarking in event history analysis[J]. *Scand J Stat*, 2007, 34(1):70-85. DOI:10.1111/j.1467-9469.2006.00529.x.
- [12] Wu C, Li L, Li RS. Dynamic prediction of competing risk events using landmark sub-distribution hazard model with multiple longitudinal biomarkers[J]. *Stat Methods*

Med Res, 2020, 29(11): 3179-3191. DOI: 10.1177/0962280220921553.

[12] Liu Q. Dynamic prediction models for data with competing risks[D]. Pittsburgh, Pennsylvania: University of Pittsburgh, 2014.

[13] Zhao HL, Cao YT, Wang Y, et al. Dynamic prognostic model for kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) patients by combining clinical and genetic information[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):17613. DOI:10.1038/s41598-018-35981-5.

[14] van Houwelingen HC, Putter H. Dynamic prediction in clinical survival analysis[M]. Boca Raton: CRC Press, 2012.

[15] The Benelux CML Study Group. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferon- α 2b for chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 1998, 91(8): 2713-2721. DOI: 10.1182/blood.V91.8.2713.2713_2721.

[16] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia[J]. Blood, 1984, 63(4): 789-799. DOI: 10.1182/blood.V63.4.789.789.

[17] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[18] Ge JB, Xu YJ. Internal medicine[M]. 8th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2013.

[19] Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, et al. Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data[J]. Stat Med, 1999, 18(17/18): 2529-2545. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19990915/30)18: 17/18<2529::aid-sim274>3.0.co;2-5.

[20] Suresh K, Taylor JMG, Spratt DE, et al. Comparison of joint modeling and landmarking for dynamic prediction under an illness-death model[J]. Biom J, 2017, 59(6):1277-1300. DOI:10.1002/bimj.201600235.

[21] Fontein DBY, Grand MK, Nortier JWR, et al. Dynamic prediction in breast cancer: proving feasibility in clinical practice using the TEAM trial[J]. Ann Oncol, 2015, 26(6): 1254-1262. DOI:10.1093/annonc/mdv146.

[22] Cortese G, Gerds TA, Andersen PK. Comparing predictions among competing risks models with time-dependent covariates[J]. Stat Med, 2013, 32(18): 3089-3101. DOI: 10.1002/sim.5773.

[23] Maziarz M, Heagerty P, Cai TX, et al. On longitudinal prediction with time-to-event outcome: comparison of modeling options[J]. Biometrics, 2017, 73(1):83-93. DOI: 10.1111/biom.12562.

[24] Rizopoulos D, Molenberghs G, Lesaffre EMEH. Dynamic predictions with time-dependent covariates in survival analysis using joint modeling and landmarking[J]. Biom J, 2017, 59(6):1261-1276. DOI:10.1002/bimj.201600238.

[25] Jarrett D, Yoon J, van der Schaar M. Match-net: Dynamic prediction in survival analysis using convolutional neural networks[J]. arXiv preprint. arXiv:1811.10746, 2018.

[26] Lee C, Yoon J, Schaar MV. Dynamic-DeepHit: a deep learning approach for dynamic survival analysis with competing risks based on longitudinal data[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2020, 67(1): 122-133. DOI: 10.1109/tbme.2019.2909027.

中华流行病学杂志第八届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾问	高福	顾东风	贺雄	姜庆五	陆林	乔友林
	饶克勤	汪华	徐建国			
名誉总编辑	郑锡文					
总编辑	李立明					
副总编辑	邓瑛	冯子健	何纳	何耀	卢金星	沈洪兵
	谭红专	吴尊友	杨维中	詹思延		

编辑委员(含总编辑、副总编辑)

安志杰	白亚娜	毕振强	曹广文	曹卫华	曹务春	陈坤	陈可欣
陈万青	陈维清	代敏	戴江红	党少农	邓瑛	丁淑军	段广才
段蕾蕾	方利文	方向华	冯子健	龚向东	何纳	何耀	何剑峰
胡东生	胡永华	胡志斌	贾崇奇	江宇	阚飙	阚海东	李琦
李群	李敬云	李立明	李秀央	李亚斐	李中杰	林鹏	刘静
刘民	刘玮	刘殿武	卢金星	栾荣生	罗会明	吕繁	吕筠
吕嘉春	马军	马伟	马家奇	马文军	毛琛	孟蕾	米杰
缪小平	潘凯枫	潘晓红	彭晓霞	邱洪斌	任涛	单广良	邵中军
邵祝军	沈洪兵	施小明	时景璞	宋志忠	苏虹	孙业桓	谭红专
唐金陵	陶芳标	汪宁	王蓓	王岚	王丽	王璐	王金桃
王丽敏	王全意	王素萍	王伟炳	王增武	王长军	王子军	魏文强
吴凡	吴静	吴涛	吴先萍	吴尊友	武鸣	项永兵	徐飏
徐爱强	许汴利	许国章	闫永平	杨维中	么鸿雁	叶冬青	于普林
余宏杰	俞敏	詹思延	张建中	张顺祥	张卫东	张作风	赵方辉
赵根明	赵文华	赵亚双	周脉耕	朱凤才	庄贵华		