中医观察性研究中混杂因素识别及控制的方法及挑战

赵国桢[1]，高子恒[2]，赵晨[1]，李慧珍[1]，梁宁[1]，刘斌[1]，车前子[1]，张海力[1]，
李衣芗[1]，周峰[2]，李贺[3]，李博[2*]，史楠楠[1*]
（1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所，北京 100700；
2. 首都医科大学 附属北京中医医院/北京市中医药研究所 北京中医药循证医学中心，北京 100010；
3. 北京中医药大学 第一临床医学院，北京 100700）

［摘要］ 作为随机对照试验的补充，观察性研究可为中医治疗措施的疗效提供证据，还可用于疾病影响因素、病因及预后等问题的研究。但其由于其缺少随机化，普遍存在混杂效应，严重影响了研究因素与结局之间的因果推断，造成了混杂偏倚，因此识别和控制混杂因素是中医观察性研究中需重点解决的难题。根据因果关系网和中医理论特点，可以将混杂因素分为已测量的混杂和未测量的混杂。此外，还需关注混杂因素与中间变量的鉴别，以及与研究因素的交互作用。对于混杂因素的控制方法，可通过分层、多因素分析、倾向性评分和疾病风险评分等方法控制已测量的混杂因素；可使用工具变量法、双重差分法和底事件率比校正法对不可测量及未知混杂因素进行校正。通过对混杂因素的校正和控制，可保证组间的均衡性，减少混杂偏倚。此外，敏感性分析、判定交互作用等方法使得对混杂的控制更加全面。因中医自身特点，中医观察性研究在识别和控制混杂因素时面临着独特挑战，包括患者接受的中医治疗措施不断变化、中医四诊信息的混杂效应常被忽略及中医证候诊断缺少客观化标准。目前已有部分学者针对这些问题进行创新性的探索，为开展更高质量的中医观察性研究提供方法学基础，以获得更严谨的中医真实世界证据，并逐步形成符合中医特色的观察性研究质量评价标准。

［关键词］ 混杂因素；队列研究；观察性研究；真实世界研究；中医
［中图分类号］ R2-0；R22；R242；R285.5；R856.2 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903(2024)22-0120-07
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20240422
［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240105.1613.007
［网络出版日期］ 2024-01-08 10:17:31

Methods and Challenges for Identifying and Controlling Confounding Factors in Traditional Chinese Medicine Observational Studies

ZHAO Guozhen[1], GAO Ziheng[2], ZHAO Chen[1], LI Huizhen[1], LIANG Ning[1], LIU Bin[1], CHE Qianzi[1], ZHANG Haili[1], LI Yixiang[1], ZHOU Feng[2], LI He[3], LI Bo[2*], SHI Nannan[1*]
(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*; 2. *Beijing Evidence-Based Chinese Medicine Center, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University/ Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing* 100010, *China*; 3. *First School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*)

［**Abstract**］ As a supplement to randomized controlled trials, observational studies can provide evidence for the effectiveness of traditional Chinese medicine (TCM) treatment measures. They can also study influencing

［收稿日期］ 2023-11-16
［基金项目］ 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A00701-4)；中国中医科学院“中医临床基础”学科创新团队品牌塑造项目(CI2021B003-1)；国家中医药管理局青年岐黄学者项目(Z0841)；中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2020YJSZX-1)
［第一作者］ 赵国桢，博士，助理研究员，从事中医标准化制定与循证评价研究，E-mail：dazhen2123@qq.com
［通信作者］ *史楠楠，研究员，从事中医标准化制定与循证评价研究，E-mail：13811839164@vip.126.com；
*李博，主任医师，从事中医药循证方法与评价研究，E-mail：libo@bjzhongyi.com

factors of diseases, etiology, and prognosis. However, there is a confounding effect due to the lack of randomization, which seriously affects the causal inference between the study factors and the outcome, resulting in confounding bias. Therefore, identifying and controlling confounding factors are key issues to be addressed in TCM observational studies. According to the causal network and the characteristics of TCM theory, confounding factors can be categorized into measured and unmeasured confounding factors. In addition, attention must be paid to identifying confounding factors and intermediate variables, as well as the interaction between confounding factors and study factors. For methods of controlling confounding factors, measured confounding factors can be controlled by stratification, multifactor analysis, propensity scores, and disease risk scores. Unmeasured and unknown confounding factors can be corrected using instrumental variable methods, difference-in-difference methods, and correction for underlying event rate ratios. Correcting and controlling confounding factors can ensure a balance between groups, and confounding bias can be reduced. In addition, methods such as sensitivity analysis and determination of interactions make the control of confounding factors more comprehensive. Due to the unique characteristics of TCM, observational studies of TCM face unique challenges in identifying and controlling confounding factors, including the ever-changing TCM treatment measures received by patients, the often-overlooked confounding effects in the four diagnostic information of TCM, and the lack of objective criteria for TCM evidence-based diagnosis. Some scholars have already conducted innovative explorations to address these issues, providing a methodological basis for conducting higher-quality TCM observational studies, so as to obtain more rigorous real-world evidence of TCM and gradually develop quality evaluation criteria for OS that are consistent with the characteristics of TCM.

[**Keywords**] confounding factors; cohort study; observational study; real-world study; traditional Chinese medicine (TCM)

随着循证医学和中医学的交叉融合发展，随机对照试验（RCT）被广泛用于评价中医治疗措施的疗效及安全性。同时，由于RCT的随机化步骤对已知及未知的混杂因素均进行较好的控制，组间基线均衡可比，使RCT在众多证据等级评价体系中都成为证据级别最高的一次研究证据，也被认为是评价干预措施疗效的金标准[1]。但随着中医临床研究的深入，RCT的局限性也逐渐显现，如结论外推性较差、对于某些研究问题难以实施、需要高昂的时间成本、可能存在医学伦理问题等[2]。同时，由于循证医学方法学的进步及医疗大数据技术的发展，中医学者对真实世界研究（RWS）的关注度日益增加[3]。作为RWS的重要组成部分，观察性研究（OS）是指在自然状态下对研究对象的特征进行观察、记录，并对结果进行描述和对比分析的一种研究类型[4]。OS不仅可为中医治疗措施的疗效提供重要证据，还可用于疾病影响因素、病因及预后等问题的研究。但OS由于缺少随机化，普遍存在一定的混杂效应，使得研究因素对结局的真实效应容易被夸大或缩小，造成错误的结论[5]。因此，混杂因素的识别和控制是中医OS中需重点关注并解决的难题之一[6-7]。本文将对中医OS中混杂因素的识别及控制方法和挑战进行论述，为相关研究者提供参考。

1 混杂因素的概念

混杂是指由一个或多个外来因素的存在，掩盖、夸大或缩小研究因素与结局之间的关联，从而部分或全部地歪曲了两者间的真实联系，造成测量结果与真实结果的误差。引起混杂的因素称为混杂因素[8]。在OS中，由于治疗措施并非由研究人员决定，而是取决于真实环境中医疗实践的需要，且患者的筛选一般不作严格限定，通常情况下混杂因素在两组间是不均衡的[9-11]。

例如，在评价中药注射液A对新冠病毒感染疗效的一项回顾性队列研究中，将中药注射液A联合西医常规治疗称为暴露组，将西医常规治疗称为对照组。通过比较分析，发现暴露组死亡率高于对照组，因此得出结论：在常规治疗基础上，加用中药注射液A会增加新冠病毒感染患者的死亡率。但在真实世界中，中药注射液常用于重型或危重型患者，而轻型及普通型患者通常不使用。患者病情轻重程度属于典型的混杂因素，该因素严重影响了研究因素与结局间的关系及因果推断，而该研究忽略了混杂因素对结局指标的影响。

2 常见混杂因素的识别方法

2.1 混杂因素的判定 混杂因素的识别通常基于暴露至结局的因果关系网络，根据疾病和治疗措施相关的背景知识及研究成果，对所有可观测到的混杂因素进行数据采集及数据清洗，为后期对混杂因素的处理使用。通常情况下，混杂因素的判定需同时满足以下3点：①混杂因素与研究结局有关，是其危险因素或影响因素之一；②混杂因素与研究因素有关，且在各组之间分布不均衡；③混杂因素不是研究因素与研究结局因果路径上的中间变量[12-13]。在上述案例中，根据已有的专业知识和既往研究成果，可从多个方面考虑混杂因素，见表1。

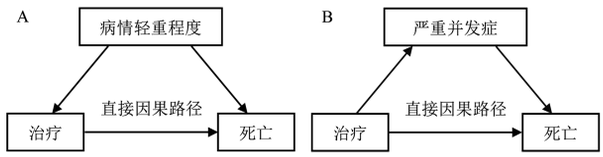
表1 评价中药注射液A对新型冠状病毒感染疗效需考虑的混杂因素举例

Table 1 Examples of confounding factors to consider in evaluating effectiveness of traditional Chinese medicine (TCM) injection A for COVID-19 infection

混杂因素分类	混杂因素举例
人口学特征	年龄、性别
病情轻重程度	轻型、普通型、重型、危重型
出现症状至入组时间	出现症状至入组时间
首发症状	发热、咳嗽、呼吸困难等
基础疾病	既往呼吸系统疾病、既往心血管疾病等
生命体征	体温、心率、呼吸频率、血氧饱和度等
实验室检查	血细胞计数、炎症标记物等
治疗期间其他用药	抗病毒药物(奥司他韦、阿比多尔、利巴韦林)、糖皮质激素治疗等

2.2 混杂因素与中间变量的鉴别 混杂因素易与中间变量混淆，需加以鉴别。中间变量是指处于因果关系链中间，既受药物暴露的影响，同时又影响结局的变量，或与结局有关联的变量[12]。混杂因素与中间变量的鉴别要点为是否在研究因素和研究结局的因果链上。例如，患者治疗期间出现的严重并发症，因其在用药后出现，同时可影响研究结局的发生，因此多属于中间变量。混杂因素和中间变量的有向无环图(DAG)见图1[14-15]。

2.3 未测量混杂因素 表1中均为已知且可测量的混杂因素。但在实际情况中，还存在已知但不可测量的混杂因素，及未知的混杂因素，通常合称为未测量混杂因素(unmeasured confounding)[16]。上述案例中，疾病防控措施、患者管理策略等，均属于混杂因素，但难以定量测量或定性分类，属于已知但不可测量的混杂因素。此外，还有部分混杂因素研究者不知道其存在，属于未知混杂因素[17]。



注：A中“病情轻重程度”为因果路径上的混杂因素；B中“严重并发症”为因果路径上的中间变量

图1 混杂因素和中间变量的DAG示例

Fig. 1 Example of a directed acyclic graph of confounding factors and intermediate variables

2.4 混杂因素与研究因素的交互作用 对于已知混杂因素，除其本身的混杂作用外，还存在与研究因素产生交互作用的可能，即出现协同或拮抗作用[18]。在对混杂因素加以控制以保证组间均衡的同时，也应留意到是否有混杂因素可能与研究因素存在交互，继而加以分析。常用方法是在多因素回归模型(广义线性模型、Logistic回归模型、Cox回归模型等)中纳入该混杂因素与研究因素的乘积项[19]，再通过回归系数评判二者是否存在该交互作用。

2.5 选择恰当的混杂因素加以控制 在OS中，往往有着数量庞大且已知的混杂因素，这使得实际上的因果关系极其复杂。为保证研究结论的可靠性，样本量大小需在混杂因素数目的10倍以上[8]，且完全依据主观判断选择混杂因素极易带来过度控制偏差、混淆偏差和内生性选择偏差等问题。因此，研究者需根据既往研究的经验确定混杂因素，并使用DAG清晰明确地选择及报告混杂因素[20]。

3 常见混杂因素的控制方法

3.1 已知且可测量的混杂因素 在OS的设计阶段，可通过匹配以保证组间均衡；在分析阶段，可使用分层、多因素分析、倾向性评分(PS)和疾病风险评分(DRS)等方法控制已测量的混杂因素[21-22]。其中，PS、DRS在国家药监局发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》中被推荐使用[2]。

PS定义为在观察到的协变量条件下，观察对象接受某种处理(或暴露)的概率。PS值是以暴露因素为因变量，其他混杂因素为协变量，通过多因素Logistic回归模型计算而得值。PS可将多维的混杂因素综合到一维，再经过匹配、分层、协变量校正和逆概率加权等方法，削弱各已知混杂因素的影响，实现组间均衡[23-26]。DRS与PS作用相似，定义为假定无暴露和特定协变量条件下，发生结局事件的概率。与PS类似，DRS也需进一步匹配、分层或者作为新的协变量纳入干预至结局的模型，得出新的效应估计值从而控制混杂[27]。

3.2 不可测量及未知混杂因素 对OS中不可测量及未知的混杂因素，可使用工具变量法（IV）、双重差分法（Did）及本底事件率比校正法（PERR）等对混杂因素的作用进行校正[28-30]。

IV需与混杂因素和结局都无关，且仅通过影响暴露因素而影响结局，如“随机”是最理想的IV。因此，观察性研究中，找到一个合适的IV就能在理论上控制所有混杂的影响，包括未测量混杂。如孟德尔随机化（MR）选择遗传变异为IV，通过建立“遗传变异+暴露”至结局的回归模型，以估计局部平均干预效应[31-32]。然而，IV的选取存在一定困难。需注意的是，患者的中医体质或中医证型因其可能直接影响结局，因此不能作为IV。

Did和PERR均从“处理前后”和“是否暴露”两个维度比较组间差异，分别计算结局变量的差值或比值，近似消除混杂因素的影响。DiD与PERR需要满足如下假设：暴露组的处理对对照组无影响，暴露之外的因素对两组影响相同，两组观察特征分布不随时间变化[28]。因此二者在实际应用时同样具有局限性。

3.3 混杂因素的敏感性分析方法 在OS中，控制混杂因素后可通过敏感性分析评估是否消除了混杂的影响[33]。对于已测量的混杂因素，可进行单因素或多因素的敏感性分析[34-36]。其本质是控制变量法，即在固定其他因素不变的情况下，变动一个或者多个不确定性因素，计算该变动对结局的影响程度。如可对不同混杂因素的组合进行控制，评估不同选择方法的稳健性；也可采取不同的数据统计方法，观察能否得出相似的结果。对于未测量的混杂因素，可采用混杂函数、边界因子等作为敏感性分析的手段[37]。其中，边界因子不仅能评估未知混杂的大小，不同OS采用统一的边界因子评估，还可提高研究间的可比性。开展大量的敏感性分析可以提高研究结论的可信力。

3.4 时依混杂因素的控制方法 在肿瘤、冠心病等慢性疾病的OS中，患者的病情变化可能对下一阶段的治疗方案产生影响，造成患者频繁转组或病例删失[38]。此时研究者若仅通过分层、匹配等方法进行组间比较，通常会因亚组数量过多引起组内样本量急剧缩小，影响了结论的可靠性。

传统研究中通常会剔除这些病例进行符合方案（PP）分析，或仍按最初入组情况开展意向性分析（ITT）。这种随时间变化的患者病情对治疗措施（暴露因素）的影响，或称之为依从性，属于一种时依混杂因素。建议研究者使用G方法进行针对性的控制，包括连续使用逆概率加权、G参数、G估计等[39-41]。

4 中医观察性研究中混杂因素识别及控制的挑战及对策

4.1 患者接受的中医治疗措施不断变化 与理想世界不同，真实世界下患者所接受的中医治疗措施会随患者中医证型等多种因素的变化而变化，见表2。这是中医的基本特点，也是中医实现个体化治疗的具体体现。但对于疗效评价研究，因患者所接受的中医治疗措施间存在较大的异质性，会对某一中医治疗措施的疗效评价造成一定困难。

表2 真实世界下患者接受的中医治疗举例

Table 2 Examples of TCM treatment received by patients in real world

就诊时间	处方
第1次就诊	升阳益胃汤加减
第2次就诊	六君子汤合平胃散加减
第3次就诊	四君子汤合左金丸加减
第4次就诊	四君子汤合左金丸加减
第5次就诊	金匮肾气丸合封髓丹加减
第6次就诊	柴平汤加减
第7次就诊	小柴胡汤合麻杏石甘汤加减
第8次就诊	大柴胡汤加减

对于这一情况，常见的几种处理方式如下：①在纳排标准中，排除掉使用其他中医治疗措施的患者[42-44]。②默认待评价处方外的所有其他中医治疗措施（包括汤药、口服中成药等）对患者疗效的影响不存在组间差异，即暴露组和对照组在其他中医治疗方面基线齐，故不对其他中医治疗措施进行处理[45]。③默认其他中医治疗措施不存在组内异质性，即其他中医治疗对所有患者个体的影响一致，故将是否接受其他中医治疗措施作为1个混杂因素，纳入统计分析模型进行处理[46]。④默认待评价处方外的汤药对患者疗效的影响在两组间一致，且中成药不存在组内异质性，故仅考虑待评价处方外的中成药，将是否使用其他中成药作为1个混杂因素进行分析[47]。

上述处理方法可分为两类，第一类方法是对使用其他中医治疗的患者进行限制，如方法①。其优势在于完全将其他中医治疗对结局的混杂清除。但真实情况下很少有患者仅使用一种中医治疗措施，纳排后样本量会减少，间接降低研究结果的可

靠度。第二类方法则是默认全部或部分其他中医治疗措施的组内异质性或组间差异不存在，如上述方法②~④。这种方法虽然可以在不减少样本量的情况下对待评价处方进行统计分析，但其默认不存在的组内异质性和组间差异，实际上可能存在，从而造成研究结果的不可靠。

这一问题在回顾性OS中很难得到完全解决，大多研究会采用上述方法在降低可靠度的情况下得到初步的结论。在前瞻性OS如注册登记研究中，研究者可以通过设计“治疗方案库”的方式弥补这一缺陷。在研究设计阶段，研究者可充分调研该疾病目前临床常用中医治疗措施，或参考中医临床实践指南获取常用治疗方案，再对其进行遴选及优化，明确各治疗方案的药物组成、剂量、疗程、频次等（非药物疗法如针刺，则可明确穴位、手法、留针时间等），形成多个固定的治疗方案，形成“治疗方案库”。在研究实施阶段，要求临床医生从“治疗方案库”中选取最适合患者的一种治疗方案，给予患者较稳定的、足疗程的治疗。由于该方法仍是以医生为核心对患者进行治疗，因此可以在保障“真实环境”的同时，尽可能地减少因中医治疗措施不断变化所引起的多种混杂[48]。

4.2 中医四诊信息的混杂效应常被忽略　中医主观感受、舌诊、面诊、脉诊等是中医四诊的重要组成部分。通常情况下，医生会四诊合参、辨证论治。中医四诊信息既会影响医生的治疗方案，又会影响患者的结局，且不是暴露因素到结局的中间变量，因此中医四诊信息是中医OS中的混杂因素，在疗效评价研究中需要得到控制。但多数已发表的中医OS均未考虑上述中医混杂因素；部分研究虽然考虑了中医混杂因素，但不同研究对中医混杂因素的采集方法存在差异[49-50]。

已有研究使用智能设备采集患者舌诊、面诊图像，并通过不同颜色模型进行数据处理和图像显示；而对于脉诊数据，有研究通过压力感受器绘制脉图，并基于h1（主波幅度）、w（主波上1/3处的宽度）、t（脉搏周期）、s（脉搏周期面积）等变量提取数据，初步实现中医混杂因素的量化采集[51-52]。但目前中医混杂因素的采集方法仍处于探索阶段，尚缺少公认的标准，未来需基于临床实践验证其实用性及可靠性并予以完善，逐步建立中医变量的标准化采集和数据处理体系[53]。

4.3 中医证候诊断缺少客观化标准　辨证论治是中医的基本特征，由于其直接影响医生的用药和患者的结局，因此证候也是中医理论指导下的重要混杂因素，在临床研究中需要得到研究人员的高度重视。在已开展的研究中，证候判别主要有2种方法：①临床医生或研究人员参考不同证候的主要临床表现，结合自己的经验，直接进行证候诊断；②参考《中药新药临床研究指导原则》的证候诊断标准进行证候诊断[54]。

中医证候因其自身的模糊性和复杂性，在判别时一直存在较大困难。上述的方法一因操作简单、高效，是目前临床研究中最常用的方法，但因其主观性过大，不同医生或研究人员间较大的判别差异会影响研究结果的科学性和可靠性。方法二在一定程度上减少了主观性，但真实诊疗环境中患者证候表现复杂，大多难以简单按照《中药新药临床研究指导原则》的标准归为某一证候，且判别时仍然存在一定的主观性。因此上述两种方法均难以完全解决证候客观化诊断的问题。

针对这一问题，作者结合团队前期研究基础，提出一种新思路：以简单的中医四诊信息的组合，探索优势人群特征，代替模糊复杂的证候诊断[55]。例如，评价连花清瘟胶囊对新冠感染患者疗效时，发现该治疗措施对患者中“有咽痛”及“无腹泻”的特定人群效果更佳。随后可以将“是否咽痛”和“是否腹泻”两个变量作为混杂因素，或直接作为纳排标准开展进一步研究，最后得到“连花清瘟胶囊能够降低有咽痛或无腹泻新冠感染患者的转重率”的结论。这一思路既体现了中医精准化治疗的理念，又避免了复杂模糊的辨证过程，同时还可以基于定量结果形成高质量证据，也更加易于研究结果的临床推广和应用。但该模式的应用和设计还在探索中，其可靠性仍需要进一步验证。

5 小结

混杂因素是中医OS中普遍存在的、难以妥善解决的难题，研究时识别和控制混杂的好坏直接关乎研究本身的质量。本文举例并对中医OS中常见的混杂因素及识别、控制方法进行梳理，为临床研究者提供参考。同时，由于中医的自身特点，在识别和控制混杂因素时面临着独特挑战，需进一步对方法学进行创新性探索运用和完善补充，开展更多符合规范、更高质量的中医OS，获得更充分、更严谨的中医真实世界证据，并逐步形成符合中医特色的OS质量评价标准。

［**利益冲突**］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ MURAD M H, ASI N, ALSAWAS M, et al. New evidence pyramid[J]. Evid Based Med, 2016, 21(4): 125-127.

［2］ 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告[EB/OL]. (2020-01-07)[2023-11-04]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html.

［3］ 胡晶,李博,张会娜,等. 中医药随机对照试验中采用真实世界数据作为对照组的研究设计及挑战[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 181-187.

［4］ SONG J W, CHUNG K C. Observational studies: Cohort and case-control studies[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 126(6): 2234-2242.

［5］ YAO X, FLOREZ I D, ZHANG P, et al. Clinical research methods for treatment, diagnosis, prognosis, etiology, screening, and prevention: A narrative review[J]. J Evid Based Med, 2020, 13(2): 130-136.

［6］ 冯玉婷,刘芷含,柴倩云,等. 真实世界研究中混杂因素和协变量控制——以脑血管病为例[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(12): 1304-1309.

［7］ 鲁路,倪世豪,黄育生,等. 探讨中药人用经验的临床数据类型和统计分析方法[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3681-3685.

［8］ JAGER K J, ZOCCALI C, MACLEOD A, et al. Confounding: What it is and how to deal with it[J]. Kidney Int, 2008, 73(3): 256-260.

［9］ MCMAHON A D. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2003, 12(7): 551-558.

［10］ 李述文,李瑞涵,贾雁,等. 真实世界藤黄健骨片联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 110-118.

［11］ 高武霖,戴国华,史晓静,等. 中医药干预冠心病不稳定性心绞痛患者的队列研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 228-234.

［12］ 刘颖,刘旭,汪颖,等.《因果推断研究中混杂因素控制与结果报告指南》解读[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(1): 113-116.

［13］ VAN STRALEN K J, DEKKER F W, ZOCCALI C, et al. Confounding[J]. Nephron Clin Pract, 2010, 116(2): c143-147.

［14］ TENNANT P, MURRAY E J, ARNOLD K F, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: Review and recommendations[J]. Int J Epidemiol, 2021, 50(2): 620-632.

［15］ LIPSKY A M, GREENLAND S. Causal directed acyclic graphs[J]. JAMA, 2022, 327(11): 1083-1084.

［16］ 李海龙,郭冰,曾力楠,等. 工具变量在治疗措施有效性和安全性评价中的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(9): 636-641.

［17］ HOWARDS P P. An overview of confounding. Part 1: The concept and how to address it[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2018, 97(4): 394-399.

［18］ VETTER T R, MASCHA E J. Bias, confounding, and interaction: Lions and tigers, and bears, oh my![J]. Anesth Analg, 2017, 125(3): 1042-1048.

［19］ 李丽霞,郜艳晖,张敏,等. 关于混杂效应、交互效应的探讨[J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(5): 510-513.

［20］ LEDERER D J, BELL S C, BRANSON R D, et al. Control of confounding and reporting of results in causal inference studies. Guidance for authors from editors of respiratory, sleep, and critical care journals[J]. Ann Am Thorac Soc, 2019, 16(1): 22-28.

［21］ 郭婧怡,于祥田,胡承. 多因素分析方法在控制混杂因素中的应用[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(1): 84-87.

［22］ 黄丽红,魏永越,陈峰. 如何控制观察性疗效比较研究中的混杂因素:(一)已测量混杂因素的统计学分析方法[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(10): 1304-1309.

［23］ 黎国威,张玲,陈裕明,等. 倾向性评分方法在观察性研究中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 469-474.

［24］ 王靖雯,邵明义,符宇,等. 基于中医真实世界数据的鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 158-164.

［25］ 杨涛,李忠,郝力争,等. 基于真实世界的扶正固摄法治疗非小细胞肺癌患者生存分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 188-195.

［26］ 吴淼闻,黄晓强,詹会霞,等. 贞术调脂胶囊对2型糖尿病HbA1c疗效的真实世界研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 110-117.

［27］ 赵厚宇,詹思延. 疾病风险评分在药物流行病学研究中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(2): 261-266.

［28］ 黄丽红,魏永越,陈峰. 如何控制观察性疗效比较研究中的混杂因素:(二)未知或未测量混杂因素的统计学分析方法[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(11): 1450-1455.

［29］ CHEN Y, BRIESACHER B A. Use of instrumental variable in prescription drug research with observational data: A systematic review[J]. J Clin

Epidemiol, 2011, 64(6): 687-700.
[30] 郭金鑫, 赵厚宇, 詹思延. 基于多中心数据库的观察性关联分析中残余混杂的控制与评估方法[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(8): 1296-1301.
[31] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
[32] BURGESS S, SMALL D S, THOMPSON S G. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. Stat Methods Med Res, 2017, 26(5): 2333-2355.
[33] SCHNEEWEISS S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006, 15(5): 291-303.
[34] LIU W, KURAMOTO S J, STUART E A. An introduction to sensitivity analysis for unobserved confounding in nonexperimental prevention research [J]. Prev Sci, 2013, 14(6): 570-580.
[35] DORIE V, HARADA M, CARNEGIE N B, et al. A flexible, interpretable framework for assessing sensitivity to unmeasured confounding[J]. Stat Med, 2016, 35(20): 3453-3470.
[36] VANDERWEELE T J, DING P. Sensitivity analysis in observational research: Introducing the E-value [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(4): 268-274.
[37] DING P, VANDERWEELE T J. Sensitivity analysis without assumptions[J]. Epidemiology, 2016, 27(3): 368-377.
[38] PLATT R W, SCHISTERMAN E F, COLE S R. Time-modified confounding[J]. Am J Epidemiol, 2009, 170(6): 687-694.
[39] NAIMI A I, COLE S R, KENNEDY E H. An introduction to g methods[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(2): 756-762.
[40] 仇沁晓, 尤东方, 赵杨. 存在时依性混杂时的G方法[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(6): 625-631.
[41] 朱钲宏, 罗家俊, 陈雯, 等. 逆概率加权构建的边际结构模型在中介效应分析中的应用[J]. 中国卫生统计, 2023, 40(4): 626-630.
[42] SHEN P, LI J, TU S, et al. Positive effects of Lianhuaqingwen granules in COVID-19 patients: A retrospective study of 248 cases[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278: 114220.
[43] XIN S, CHENG X, ZHU B, et al. Clinical retrospective study on the efficacy of Qingfei Paidu decoction combined with Western medicine for COVID-19 treatment [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110500.
[44] 唐培培, 谈勇. 基于真实世界定坤丹治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 95-101.
[45] XIONG Y, TIAN Y, MA Y, et al. The effect of Huashibaidu formula on the blood oxygen saturation status of severe COVID-19: A retrospective cohort study[J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153868.
[46] CAO W, LIU X, HONG K, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in severe coronavirus disease 2019: A multicenter retrospective study in China[J]. Front Immunol, 2021, 12: 627844.
[47] TIAN J, YAN S, WANG H, et al. Hanshiyi formula, a medicine for Sars-CoV2 infection in China, reduced the proportion of mild and moderate COVID-19 patients turning to severe status: A cohort study[J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105127.
[48] 周莉, 欧阳文伟, 李庚, 等. 中国登记研究的现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6): 702-707.
[49] ZHANG Y, LIU Y, LI M, et al. Timely treatment and higher compliance to traditional Chinese medicine: New influencing factors for reducing severe COVID-19 based on retrospective cohorts in 2020 and 2021[J]. Pharmacol Res, 2022, 178: 106174.
[50] FENG L, HUANG Z H, ZHONG Y M, et al. Research and application of tongue and face diagnosis based on deep learning [J]. Digit Health, 2022, 8: 20552076221124436.
[51] 周明瀚, 刘旺华, 李花, 等. 原发性高血压阴虚阳亢证舌象客观化研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3401-3404.
[52] 崔骥, 费兆馥, 张志枫, 等. 平、滑、弦脉的脉图分类参数范围研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(12): 15-17.
[53] 赵国桢, 郭诗琪, 庞华鑫, 等. 人工智能技术在辅助中医诊疗及诊疗标准化中的应用[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2306-2310.
[54] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 382.
[55] 赵国桢, 郭诗琪, 庞华鑫, 等. 基于中医临床诊疗数据的真实世界及人工智能研究思路与挑战[J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2170-2175.

[责任编辑　张丰丰]