

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.08.006

# 中医药队列研究中永恒时间偏倚的识别与控制策略

陈俞含<sup>1</sup>, 李润庭<sup>2</sup>, 袁滋艺<sup>3</sup>, 魏书闻<sup>3</sup>, 刘凯<sup>1</sup>, 文雅倩<sup>1</sup>, 刘建平<sup>1,4</sup>, 刘兆兰<sup>1</sup>✉

1. 北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 南京财经大学管理科学与工程学院; 3. 北京中医药大学针灸推拿学院; 4. 成都中医药大学附属医院循证医学中心

**[摘要]** 系统梳理中医药队列研究中永恒时间偏倚的常见类型及其原因, 认为永恒时间偏倚主要包括错误分类与错误排除两类, 其产生的原因是研究对象从入组到接受干预的时间间隔内产生了结局事件, 这类患者被错误地归入某组或被错误地排除出结局观察。基于上述分析, 阐述了控制永恒时间偏倚的具体方法, 如研究设计方面, 可采用巢式病例对照研究和目标试验模拟; 统计学方法方面, 时间依赖的COX回归模型、Poisson回归模型、敏感性分析、界标分析可较为有效地监测和控制永恒时间偏倚; 硬件技术方面, 新的检测技术以及智能手环等可穿戴设备、植入式芯片等连续生物传感器、移动健康应用程序等新技术手段可从根本上缩短永恒时间, 减少永恒时间偏倚。通过以上方式, 可为永恒时间偏倚的良好控制和中医药高水平临床研究的开展提供方法学借鉴。

**[关键词]** 永恒时间偏倚; 队列研究; 真实世界研究; 中医药临床试验

永恒时间偏倚, 又称不朽时间偏倚, 由研究实施时的永恒时间导致。永恒时间是指研究对象入组后并未立即接受干预, 而产生的从入组到开始接受治疗的时间间隔<sup>[1-2]</sup>。在永恒时间内, 一旦研究对象出现死亡或结局事件, 将会被错误分类为对照组或被排除在分析之外, 从而引入永恒时间偏倚<sup>[3]</sup>。永恒时间偏倚是观察性临床研究中的一种偏倚类型, 常见于队列研究或病例对照研究, 包括错误分类和错误排除两种类型, 即错分偏倚和选择偏倚<sup>[1-2]</sup>。目前, 队列研究已成为中医药疗效评价的常用研究设计, 2009—2022年中医药队列研究数量递增, 且回顾性队列研究占比最高<sup>[4]</sup>。然而, 由于回顾性队列研究难以控制不同患者间的干预一致性, 如入组到干预开始的时间间隔, 故队列研究用于疗效评价时可能伴随永恒时间偏倚的产生, 导致干预组或暴露组中死亡或出现不良结局的患者例数减少, 从而赋予了治疗或干预措施虚假的治疗优势, 增加了研究结果的假阳性风险, 严重影响疗效

评价结果的准确性与可靠性<sup>[5-6]</sup>。因此, 本研究对永恒时间偏倚的内涵、产生来源、类型进行分析, 并基于数据模拟分析永恒时间偏倚对研究结果的可能影响及控制方法, 为临床开展观察性研究获得精准疗效和安全性评价结果提供参考和借鉴。

## 1 中医药队列研究中永恒时间偏倚的识别

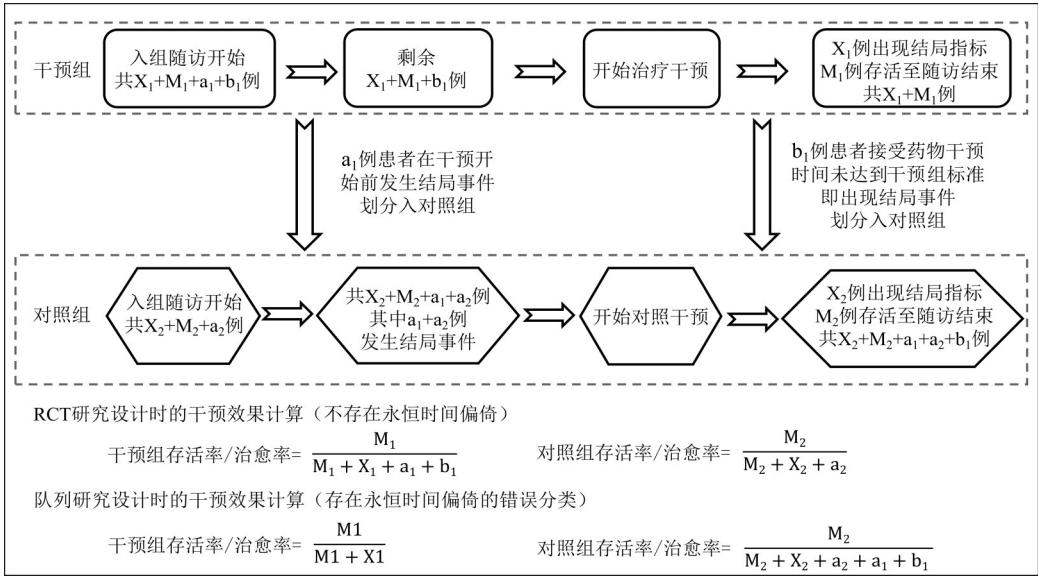
### 1.1 永恒时间偏倚的错误分类

在中医药疗效评价的队列研究中, 永恒时间的错误分类常见于以下情况: 从患者入组即进入随访期, 而干预开始前或患者接受干预的时长尚未达到规定标准时〔如使用中药制剂N(N为 $\geq 1$ 的自然数)天以上才被视为暴露, 归为干预组〕患者已经发生了结局事件(如死亡、心肌梗死或呼吸衰竭等), 导致患者被错误划分为对照组。对于住院患者或急性疾病(如心肌梗死、急性心力衰竭)及疾病急性期(如脑卒中急性期)患者, N的取值通常不超过14; 而对于慢性疾病(如高血压病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病)或急性疾病恢复期(如脑卒中恢复期和后遗症期)患者, N的取值通常较大, 甚至可达180。

如图1所示, 在治疗开始前发生结局事件的 $a_1$ 例

**基金项目:**国家自然科学基金(82374298);北京中医药大学后备学科带头人资助项目(90010960920033)

✉ 通讯作者: lzl1019@163.com



注：RCT，随机对照试验； $X_1$ 例，干预组中接受治疗干预的时长达到最低标准后发生结局事件的例数； $M_1$ 例，干预组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数； $a_1$ 例，干预组中随访开始后至干预开始前发生结局事件的例数； $b_1$ 例，干预组中干预开始后出现结局事件但干预时长未达到最低标准的例数； $X_2$ 例，对照组中接受对照干预后发生结局事件的例数； $M_2$ 例，对照组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数； $a_2$ 例，对照组中随访开始后至对照干预开始前发生结局事件的例数。

图1 中医药队列研究中永恒时间偏倚的错误分类示意图  
Figure1 Schematic diagram of immortal time bias in Chinese medicine cohort study

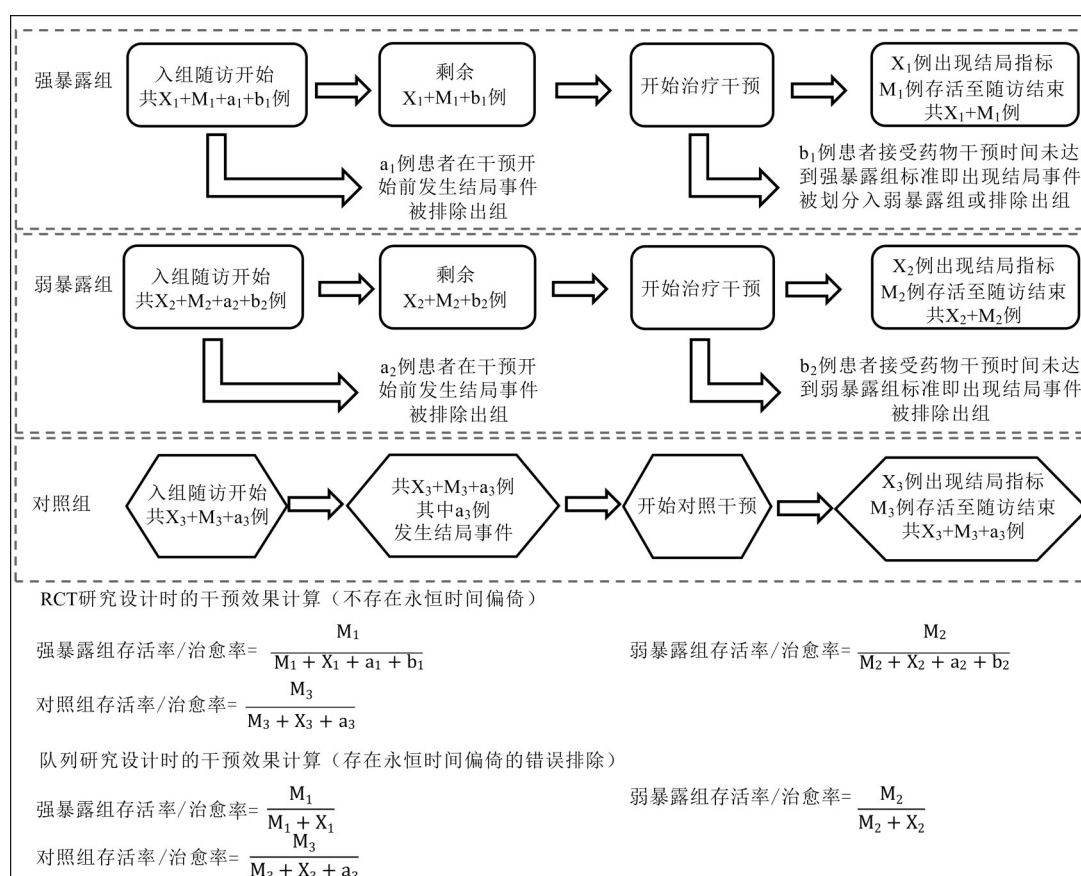
患者以及未达到规定治疗时长的 $b_1$ 例患者均被错误地划分为对照组，导致最终干预组纳入分析的总例数减少为 $X_1+M_1$ 例（其中 $X_1$ 例代指干预组中接受治疗干预的时长达到最低标准后发生结局事件的例数， $M_1$ 例代指干预组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数），而对照组纳入分析的总例数增加为 $X_2+M_2+a_2+a_1+b_1$ 例（其中 $X_2$ 例代指对照组中接受对照干预后发生结局事件的例数， $M_2$ 例代指对照组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数， $a_2$ 例代指对照组中随访开始后至对照干预开始前发生结局事件的例数），因此干预组的存活率或治愈率高于实际值而对照组则低于实际值，增加了研究结果的假阳性风险，此即永恒时间偏倚的错误分类。该偏倚常源于分组标准不完善，如在回顾性队列研究中以用药天数作为分组依据。例如，在一项关于吸食大麻对心脑血管死亡率影响的研究<sup>[7]</sup>中，其研究者将提前发生结局事件的研究对象错误划分入暴露组，高估了大麻吸食对心脑血管死亡率的影响，导致该研究结论的准确性存疑而文章被撤稿。为了进一步说明永恒时间偏倚对于临床研究结果的影响，本研究还进行了一项基于多中心双盲随机对照试验（RCT）的数据模拟（详见附件，请扫描本文二维码获取），结果显示，若该研

究采用队列研究的分组方法，在永恒时间错误分类的情况下，随着 $N$ 从1增加至5，其90天死亡率的风险比（ $HR$ ）也从 $>1$ 减少至 $<1$ ，即从不具有统计学意义的结果变为阳性结果，由此可见，永恒时间偏倚可能对研究结论的准确性造成重大影响。

1.2 永恒时间偏倚的错误排除

在中医药研究中，永恒时间的错误排除常见于以下情况：干预组的随访或治疗时间从永恒时间结束后开始，而对照组的随访时间则从入组时开始，导致干预组中在永恒时间内发生结局事件（如死亡或特定临床事件）的患者被错误排除在分析之外。具体而言，研究者常以使用中药制剂的时长 $N'$ （ $N'$ 为 $\geq 1$ 的自然数）天作为划分强暴露和弱暴露的界限，以评估剂量或时长对疗效及安全性的影响； $N'$ 的取值与永恒时间 $N$ 类似。一旦强暴露患者在 $N'$ 天内发生结局事件，他们仅能被归类为弱暴露或被排除，从而使强暴露的纳入例数减少。

如图2所示，强暴露组中提前出现结局事件的 $a_1$ 例（强暴露组中随访开始后至干预开始前发生结局事件的例数）和 $b_1$ 例（强暴露组中干预开始后出现结局事件但干预时长未达到最低标准的例数）患者被排除，最终分析例数减至 $X_1+M_1$ 例（ $X_1$ 例代指强暴露组中接受治疗干预的时长达到最低标准后发



注：RCT，随机对照试验； $X_1$ 例，强暴露组中接受治疗干预的时长达到强暴露最低标准后发生结局事件的例数； $M_1$ 例，强暴露组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数； $a_1$ 例，强暴露组中随访开始后至干预开始前发生结局事件的例数； $b_1$ 例，强暴露组中干预开始后出现结局事件但干预时长未达到强暴露最低标准的例数； $X_2$ 例，弱暴露组中接受治疗干预的时长达到弱暴露最低标准后发生结局事件的例数； $M_2$ 例，弱暴露组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数； $a_2$ 例，弱暴露组中随访开始后至干预开始前发生结局事件的例数； $b_2$ 例，弱暴露组中干预开始后出现结局事件但干预时长未达到弱暴露最低标准的例数； $X_3$ 例，对照组中接受对照干预后发生结局事件的例数； $M_3$ 例，对照组中存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数； $a_3$ 例，对照组中随访开始后至对照干预开始前发生结局事件的例数。

图2 中医药队列研究中永恒时间偏倚的错误排除示意图

Figure2 Schematic diagram of immortal time bias in Chinese medicine cohort study

生结局事件的例数； $M_1$ 例代指强暴露组存活至随访结束且未出现任何结局事件的例数），导致强暴露组更可能具有更高的存活率或治愈率，增加了研究结果的假阳性风险。在一项中医药干预心肌梗死合并高脂血症的队列研究<sup>[8]</sup>中，定义干预组为应用中药注射剂 $\geq 7$ 天，其中低暴露为7~13天，高暴露为 $\geq 14$ 天，对照组为应用中药注射剂 $< 7$ 天或未使用中药注射液，住院期终点事件包括心源性死亡、急性心力衰竭、心源性休克等。如果患者在7~13天内发生终点事件，则将被划分为低暴露，此即属于永恒时间的错误排除。该研究的结果也表明，住院期间高暴露的终点事件发生率最低（70.34%），低暴露次之（77.03%），对照组最高（122.36%），反映了永恒时间偏倚风险的存在并且

很可能对研究结论产生重要影响。而在本数据模拟中，在永恒时间错误排除的情况下，当 $N'$ 增加至8时，90天死亡率的 $HR$ 也将从不具有统计学意义的中性结果变为阳性结果（详见附件，请扫描本文二维码获取），证明了永恒时间的错误排除可能人为减少干预组的结局事件发生例数，从而高估干预措施的疗效或安全性。

此外，入组标准中包含基因学检测或病原体培养等耗时较长的程序时，若患者在长耗时检测期间出现结局事件，但检测尚未完成导致无法判断是否满足入组标准，也可能产生永恒时间的错误排除。需要注意的是，永恒时间的错误分类和错误排除可以同时存在于同一项队列研究中。在永恒时间相同的情况下，相较于前瞻性队列研究，回顾性队列研

究的研究数据源自既往数据记录, 存在信息偏倚, 且无法对数据进行严格的质量把控和混杂因素控制, 因此可能产生更显著的永恒时间偏倚。

## 2 中医药队列研究中永恒时间偏倚的控制方法

永恒时间偏倚可对研究结果的准确性产生较为显著的干扰, 而界标分析、时间依赖 COX 回归等方法可在一定程度上控制该偏倚, 现对永恒时间偏倚的控制方法论述如下。

### 2.1 研究设计层面

时间匹配的巢式病例对照研究和目标试验模拟这两种研究设计均可以较为有效地控制永恒时间偏倚。目标试验模拟基于真实世界数据, 对观察性研究模拟 RCT 的试验设计, 使其保留 RCT 准确可靠、永恒时间偏倚风险小的优势<sup>[9]</sup>。在目标模拟试验中, 为了最大限度地减少永恒时间偏倚, 应尽可能统一基线评估、分配治疗和随访开始时间。既往研究证实, 目标试验模拟的研究结果与 RCT 结果高度接近<sup>[10-11]</sup>, 可有效控制永恒时间偏倚。巢式病例对照研究所选取的干预组和对照组均来自同一队列, 与非匹配巢式病例对照研究相比, 包含时间匹配的巢式病例对照研究通过对研究对象进行匹配, 更有助于控制干预组和对照组之间存在的永恒时间偏倚风险差异<sup>[12]</sup>。

### 2.2 统计分析层面

时间依赖的 COX 回归模型、Poisson 回归模型、敏感性分析、界标分析是目前可以较为有效地监测和控制永恒时间偏倚的方法。在存在永恒时间偏倚的队列研究中, 暴露或干预组的生存率常不满足常规 COX 回归的比例风险假设 (proportional hazards assumption, PH 假设)<sup>[13]</sup>, 因此应使用时间依赖的 COX 回归模型<sup>[14-15]</sup>。该模型中的时间依存协变量包括外在时间依存协变量和内在时间依存协变量。是否使用中药治疗、使用中药的剂量或时间等变量在符合条件时均可被视为时间依存协变量。使用时间依赖的 COX 回归模型可以有效降低永恒时间偏倚风险, 如在本数据模拟中, 当  $N < 6$  且均不满足 PH 假设时, 常规 COX 回归的干预措施 HR 值均  $< 1$ , 而时间依赖 COX 回归的 HR 值均  $> 1$ , 二者结果恰好相反 (详见附件, 请扫描本文二维码获取), 此时若忽略 PH 假设而错误采用常规 COX 回归将导致研究结论错误。

在中医药队列研究中, 二分类结局常作为主要

结局指标, 如是否缓解或治愈, 此时使用修正 Poisson 回归相比 Logistic 回归更为准确, 尤其是对于发生率较高 (如  $> 10\%$ ) 的二分类结局的临床研究<sup>[16-17]</sup>。但永恒时间偏倚风险的变化会导致 Poisson 回归结果的偏差增加, 虽然这种偏差的方向可以被预测, 但其具体数值并不能被有效校正<sup>[18]</sup>, 且 Poisson 回归通常无法纳入生存时间的影响。因此, 在收集了时间数据的情况下, 仍应优选时间依赖的 COX 回归模型。

在因果推断框架下, 有另一种基于加权模拟随机化的新统计学方法——时间依存逆概率治疗加权 (inverse probability of treatment weighting, IPTW), 亦可被用于永恒时间的统计分析<sup>[19]</sup>。与时间依赖的 COX 回归将时间依赖变量纳入协变量不同, 该方法通过为每个研究对象在每一随访时点构建时变权重, 加权后实现了“模拟随机化”, 使得时变暴露的分配与已测量的协变量历史不再相关。时间依存 IPTW 常与边际结构模型 (marginal structural models, MSMs) 结合使用, 时间依存 IPTW-MSMs 通过精确的时变权重, 确保个体仅在实际开始暴露的时点才在加权分析中作为暴露状态, 从而从统计学层面纠正永恒时间的错误分类问题, 但其实际应用时需注意对时变权重的调整, 这是保证其因果估计无偏性和有效性的关键<sup>[20]</sup>。此外, 亦有一种基于 MSMs 的拓展因果推断方法, 即克隆-删失-加权法<sup>[21]</sup>。该方法首先为每个研究对象创建多个克隆, 每个克隆被预先分配到一个明确的处理策略中 (如干预处理与对照处理), 进而在随访过程中对偏离策略的克隆进行删失, 随后在加权阶段使用 IPTW 控制基线混杂达到模拟随机化的效果。该方法使得克隆可以根据真实患者的实际情况进入相应的组别, 而不会因结局指标的提前出现造成错误排除或错误分类, 通过事后分析的方法在统计学层面消除了永恒时间偏倚。

敏感性分析可以评估永恒时间偏倚对结果的影响。常见的敏感性分析方法包括控制可能导致永恒时间偏倚的潜在混淆变量, 通过排除可能引起永恒时间偏倚的人群来进行研究。例如在一项中医药干预非小细胞肺癌的队列研究<sup>[22]</sup>中, 研究者采用了敏感性分析结合时间依赖的 COX 回归模型的方法, 将中药干预的暴露时长及疾病分期、接受放疗情况等可能导致永恒时间偏倚的潜在混淆变量, 共同纳入多变量校正回归模型, 以达到控制永恒时间偏倚

风险的目的。

界标分析则是选择某个时间点作为分析起点,只将界标分析时点未发生结局事件的受试者纳入分析,使得试验组和对照组具有相同的永恒时间<sup>[23-24]</sup>,从而控制永恒时间偏倚。如在本数据模拟中,当N从1增加至14时,界标分析组的90天死亡率及死亡/残疾率的HR和置信区间均未出现明显波动(详见附件,请扫描本文二维码获取),而在90天死亡/残疾率的分析中,界标分析Logistic回归的比值比(OR值)在N≤8天内,其变化幅度均<0.02。虽然界标分析可有效控制永恒时间偏倚,但也会造成总事件数的减少,发生在界标分析时点前的结局事件将被删除,因此在设计试验方案时应注意样本量的计算。同时,界标分析时点选择的不确定性可能带来有偏估计,因此应结合临床意义慎重选择时点并进行敏感性分析<sup>[25]</sup>。

### 2.3 硬件技术层面

部分研究中使用的检测方法耗时过长是导致永恒时间偏倚风险增加的重要原因之一,而随着检测技术的进步和新兴技术的发展,将进一步从根本上缩短永恒时间。例如,在传统的病原学检测中,传统微生物培养需耗时数天,而新兴的基质辅助激光解析电离飞行时间质谱方法可直接对细菌进行蛋白质指纹图谱分析,在数分钟内完成菌种鉴定<sup>[26]</sup>,极大地缩短了永恒时间。同时,基于便携式试纸等新检测方法也将比传统的核酸检测或病原学检测更有利于快速诊断<sup>[27]</sup>,缩短永恒时间。

此外,对于一些永恒时间无法避免的情况,智能手环等可穿戴设备、植入式芯片等连续生物传感器、移动健康应用程序等新技术手段可以实时记录患者生命体征、健康状态等情况<sup>[28]</sup>。对于非住院患者或者需要长期随访的患者,常规随访频率通常为每周一次甚至数月一次,此类新技术可实现远程随访与实时记录,进而为时间依赖COX回归分析、时间依存IPTW等统计分析提供更为准确的时间数据和连续性变量的实时记录数据,提高统计分析结果的准确度。

### 3 小结

永恒时间偏倚作为一种隐蔽却影响深远的方法学问题,在中医药队列研究中尤为常见。通过本研究可见,永恒时间偏倚很可能导致疗效被高估、假阳性风险增加,严重削弱研究结论的可靠性与外推

价值。同时,永恒时间偏倚更易导致临床研究出现统计分析错误,影响相关的临床实践指南质量,削弱临床研究的价值。

为了有效地控制和避免永恒时间偏倚,应构建一个覆盖“研究设计-统计分析-硬件支撑”的多维度控制策略。在研究设计方面,应尽可能减小入组时间点、干预开始时间点和随访开始时间点之间的时间差,缩短永恒时间。使用目标试验模拟或时间匹配的巢式病例对照分析均是有效检测永恒时间偏倚的研究设计方法。在统计分析层面,时间依赖COX回归分析、界标分析、敏感性分析等恰当的统计学方法亦可在一定程度上监测和控制永恒时间偏倚。在硬件设备层面,也可以通过改进检测技术等方法以减少永恒时间。综上,永恒时间偏倚对于中医药队列研究结果的可靠性和准确性具有重要影响。临床研究者在开展队列研究时应谨慎设计方案,从根源上减少永恒时间,同时采用恰当的统计方法和硬件设备,以降低永恒时间偏倚风险,提升中医药研究成果的可靠性。

### 参考文献

- [1] LÉVESQUE L E, HANLEY J A, KEZOUH A, et al. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes [J]. BMJ, 2010, 340: b5087. doi: 10.1136/bmj.b5087.
- [2] YADAV K, LEWIS R J. Immortal time bias in observational studies [J]. JAMA, 2021, 325(7): 686-687.
- [3] VELDERS B J J, VRIESENDORP M D, GROENWOLD R H H. Preventing immortal time bias in observational studies: a matter of design [J]. Eur Heart J Open, 2023, 3(6): oead117.
- [4] 龙子临,赵厚宇,廖星,等. 基于Bibliometrix分析2017—2022年国内外中医药疗效评价队列研究的现状与趋势 [J]. 中医杂志, 2024, 65(7): 737-744.
- [5] 曾琳,卓琳,赵一鸣. 永恒时间偏倚 [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(2): 149.
- [6] 林翠清,段玉婷,陆丽明. 队列研究在中医药领域的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 189-193.
- [7] YANKEY B A, ROTHENBERG R, STRASSER S, et al. Effect of marijuana use on cardiovascular and cerebrovascular mortality: a study using the National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file [J]. Eur J Prev Cardiol, 2017, 24(17): 1833-1840.
- [8] 高武霖,戴国华,吴彬,等. 中医药干预心肌梗死合并高脂血症患者的队列研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33

- (5):2002–2006.
- [9]HUBBARD R A, GATSONIS C A, HOGAN J W, et al. "Target Trial Emulation" for observational studies: potential and pitfalls [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391 (21): 1975–1977.
- [10]GUPTA S, WANG W, HAYEK S S, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19 [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(1): 41–51.
- [11]REMAP-CAP Investigators, GORDON A C, MOUNCEY P R, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1491–1502.
- [12]叶冬青. 巢式病例对照研究的设计及分析[J]. 疾病控制杂志, 2001, 5(1): 65–68.
- [13]XIA L, NAN B, LI Y. Statistical inference for COX proportional hazards models with a diverging number of covariates [J]. *Scand Stat Theory Appl*, 2023, 50 (2): 550–571.
- [14]GELLAR J E, COLANTUONI E, NEEDHAM D M, et al. COX regression models with functional covariates for survival data [J]. *Stat Modelling*, 2015, 15 (3): 256–278.
- [15]LEE M, TROXEL A B, KWON S, et al. Partial-linear single-index COX regression models with multiple time-dependent covariates [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2024, 24(1): 311.
- [16]YELLAND L N, SALTER A B, RYAN P. Performance of the modified Poisson regression approach for estimating relative risks from clustered prospective data [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174(8): 984–992.
- [17]ZOU G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data [J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(7): 702–706.
- [18]REA F, MORABITO G, CORRAO G, et al. The hazard of using the Poisson model to cope with immortal time bias in the case of time-varying hazard [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2024, 24(1): 272.
- [19]MOORE D B, FOLSOM A R, MINK P J, et al. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(3): 292–296.
- [20]HERNÁN M A, ROBINS J M. Estimating causal effects from epidemiological data [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2006, 60(7): 578–586.
- [21]HERNÁN M A, SAUER B C, HERNÁNDEZ-DÍAZ S, et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 79: 70–75. doi: 10.1016/j.jclinepi. 2016. 04. 014.
- [22]ZHANG X, GUO Q, LI C, et al. Immortal time bias-corrected effectiveness of traditional Chinese medicine in non-small cell lung cancer (C-EVID): a prospective cohort study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 845613. doi: 10.3389/fonc. 2022. 845613.
- [23]ANDERSON J R, CAIN K C, GELBER R D. Analysis of survival by tumor response [J]. *J Clin Oncol*, 1983, 1 (11): 710–719.
- [24]DAFNI U. Landmark analysis at the 25-year landmark point [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(3): 363–371.
- [25]MORGAN C J. Landmark analysis: a primer [J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(2): 391–393.
- [26]DE CAROLIS E, VELLA A, VACCARO L, et al. Application of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 8 (9): 1081–1088.
- [27]ZHU H, FOHLEROVÁ Z, PEKÁREK J, et al. Recent advances in lab-on-a-chip technologies for viral diagnosis [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 153: 112041. doi: 10.1016/j.bios. 2020. 112041.
- [28]章浩月, 叶红华. 可穿戴设备在心力衰竭长期管理中的应用进展 [J]. *临床荟萃*, 2024, 39(10): 945–952.

**Identification and Control Strategies for Immortal Time Bias in Traditional Chinese Medicine Cohort Studies**CHEN Yuhan<sup>1</sup>, LI Runting<sup>2</sup>, YUAN Ziyi<sup>3</sup>, WEI Shuwen<sup>3</sup>, LIU Kai<sup>1</sup>, WEN Yaqian<sup>1</sup>, LIU Jianping<sup>1,4</sup>, LIU Zhaolan<sup>1</sup>

1. Center for Evidence-Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. School of Management Science and Engineering, Nanjing University of Finance and Economics; 3. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine; 4. Center for Evidence-Based Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

**ABSTRACT** This article systematically reviewed the common types and causes of immortal time bias in traditional Chinese medicine (TCM) cohort studies. It is suggested that immortal time bias mainly includes misclassification and erroneous exclusion, which occur when outcome events happen during the time interval between participant enrollment and receiving the intervention. These patients are incorrectly assigned to a group or erroneously excluded from outcome observation. Based on the above analysis, specific methods for controlling immortal time bias are discussed. In terms of study design, nested case-control studies and target trial simulations can be used. Regarding statistical methods, time-dependent Cox regression models, Poisson regression models, sensitivity analysis, and landmark analysis can effectively monitor and control immortal time bias. In terms of hardware technology, new detection technologies and wearable devices such as smart wristbands, continuous biosensors like implantable chips, and mobile health applications can fundamentally shorten immortal time and reduce immortal time bias. By using the above-mentioned methods, it will provide methodological references for the effective control of immortal time bias and the development of high-quality clinical research in TCM.

**Keywords** immortal time bias; cohort study; real-world study; traditional Chinese medicine clinical trials

(收稿日期: 2025-05-30; 录用日期: 2025-12-12; 修回日期: 2026-01-25)

[编辑: 焦 爽]

广告

## 欢迎订阅 2026 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的中医药综合性学术期刊。创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。荣获第五届中国出版政府奖期刊奖, 第二届、第三届、第四届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 40.00 元, 全年 960 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: (010) 64035632, (010) 64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: SM140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

