

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.19.006

思路与方法

模拟目标试验及其在中医药研究中的可行性分析

王禹毅^{1,2}, 马文欣¹, 王雪惠¹, 卜志军¹, 刘建平¹, 刘兆兰¹✉

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. 重庆市中医院



[摘要] 模拟目标试验是指采用观察性研究数据模拟实施随机对照试验, 即将随机对照试验的研究设计原则应用于旨在评估干预效果的观察性研究。模拟目标试验的优势是当不适合开展随机对照试验时, 利用观察性数据模拟实施随机对照试验, 同时控制观察性研究自身设计引起的偏倚, 提高观察性数据因果推断的效能。从入组标准、治疗措施、治疗措施的分配程序、指定宽限期、结局指标、随访、效果比较、统计分析计划等方面介绍模拟目标试验的方法学要点。阐释模拟目标试验应用于中医药研究中的可行性和必要性, 并提出其在中医药研究中实施面临的研究人员专业性、数据收集与整合、混杂因素控制等挑战。

[关键词] 模拟目标试验; 观察性研究; 随机对照试验; 方法学

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)目前被认为是评价干预措施疗效和安全性的“金标准”, 随机化能有效控制试验组与对照组之间已知或未知的混杂因素, 确保研究结果的内部真实性^[1]。但RCT也存在局限性, 例如某些需要手术或者危及生命的重大疾病采用RCT可能存在伦理问题, 同时RCT通常实施费用及时间成本均较高, 故RCT并不能满足临床研究的所有需求, 特别是评价干预措施的长期疗效和安全性^[2-3]。当研究不适合开展RCT时, 研究者会通过大型观察性研究获得证据, 但与RCT相比, 观察性研究数据进行因果推断具有一定的挑战性。例如, 由于随访开始时间、符合入组标准时间以及暴露分配时间的不同步导致的永恒时间偏倚(immortal time bias), 以及根据患者基线是否用药进行分组导致的现使用者偏倚(prevalent user bias)等, 这些观察性研究常见的偏倚导致研究结果的内部真实性不如RCT^[4]。

为了控制观察性研究自身设计缺陷所引起的各种偏倚, 提高观察性研究数据因果推断的效能, 哈佛大学研究者提出基于观察性研究数据的模拟目标试验(target trial emulation)概念, 并完善其方法学框架^[5-6]。模拟目标试验近年来引起国内外研究

者的广泛关注, 作为一种观察性研究方法, 通过结合理想化条件下RCT的设计原则, 提高观察性数据的研究质量和可解释性。中医药开展临床研究存在干预标准化等困境, 而模拟目标试验的设计理念可适用于中医药真实世界临床干预评价。本文介绍模拟目标试验的方法学框架和方法学要点, 并探讨其在中医药领域内应用的可行性。

1 模拟目标试验的概念

观察性数据的模拟目标试验是采用观察性研究的数据模拟实施RCT, 即将RCT的设计原则应用于旨在评估干预效果的观察性研究^[2]。实施模拟目标试验的观察性研究主要包括有随访数据的注册登记研究、队列研究、病例对照研究, 如果模拟成功, 则观察性研究与目标RCT具有一致的因果推断效能^[6]。例如, 来自美国护士健康研究(nurses' health study, NHS)数据库^[7]和英国全科医疗研究数据库(general practice research database, GPRD)^[8]的两项大型观察性研究表明, 绝经后妇女使用激素能降低患冠心病的风险; 而一项源自妇女健康倡议研究组的RCT研究却发现雌激素加孕激素组绝经后妇女的冠心病发病率高于安慰剂组, 且前两年发病风险增加68%^[9]。针对上述不同结果, Hernán教授团队利用美国NHS数据库的数据模拟妇女健康倡议研究组的RCT试验设计和分析, 结果发现

基金项目: 国家自然科学基金(82374298); 北京市朝阳区科技计划(CYSF2205)

✉ 通讯作者: lzl1019@163.com

雌激素加孕激素组前两年患冠心病的风险增加了 42%^[5]。该研究成功应用观察性数据模拟 RCT 的要素,有效控制了观察性研究的研究设计自身偏倚,且得出与妇女健康倡议研究组 RCT 研究类似的结论,提高了因果推断的效能。

2 模拟目标试验的方法学框架

模拟目标试验第一步是根据需要回答的临床问题确定目标 RCT 的研究方案,此阶段需要确定的要素包括:入组标准,治疗措施,治疗措施的分配程序,指定宽限期,结局指标,随访,效果对比,统计分析计划^[2]。具体见附表 1 (请扫描本文二维码获取)。

第二步是利用观察性数据实施模拟目标试验。根据目标 RCT 研究方案,在观察性数据限制下,找到符合入组标准的患者,将患者分配到与其数据兼容(与真实干预相一致)的干预措施并随访到发生结局事件或规定的随访结束时间。在研究过程中,需要采取措施使模拟试验与目标 RCT 研究方案保持一致,如调整基线混杂因素使两组均衡可比。

3 模拟目标试验方法学要点

3.1 研究设计

RCT 可分为解释性 RCT 和实用性 RCT。解释性 RCT 是评价某种干预措施在理想的、严格控制环境下的效力;实用性 RCT 是真实临床医疗环境下,采用随机、对照的方式,比较不同干预措施的治疗结果的研究。观察性数据只能模拟实用性 RCT,因为常规临床条件下没有安慰剂,也不能使用未上市的新药,只适用于常规临床不同治疗方案的比较^[10]。此外,观察性数据库(即基于注册登记研究、队列研究、病例对照研究等研究建立的数据库)的患者及其医护人员通常知晓患者接受的何种治疗方法,所以研究者是在未设盲的情况下模拟目标试验,这也是实用性 RCT 的特征之一。

3.2 入组标准

1) 在 RCT 中,患者是否满足入组标准是基于患者在筛选时的特征,因此,模拟目标试验纳入患者也必须是基线时满足入组标准,而不是在基线之后^[2]。例如“仅纳入随访满 1 年的患者”就是将基线之后的事件作为入组标准,这会引起选择性偏倚,需要研究者特别注意这一点。2) 研究者需要确定观察性数据库是否能满足模拟目标试验的入组标准。例如,模拟目标试验要求在入组时患者肝功

能正常,在 RCT 中会在入组筛选时对患者进行肝功能检查,如果观察性数据库中患者没有肝功能检查的数据,就无法判断患者是否满足入组标准。这种情况下,研究者可以调整入组标准,模拟一个不需要肝功能检查的目标试验。

3.3 治疗措施

研究者需要明确患者在目标试验中可能被分配的治疗措施、患者接受该治疗措施的持续时间,以及中断治疗的标准和退出试验的标准。所有符合入组标准的患者均需分配到与其数据兼容的治疗措施中。值得注意的是,那些符合入组标准,但既没有接受治疗组干预措施也没有接受对照组干预措施的患者,将被排除在试验之外。例如,模拟目标试验患者治疗组接受中药治疗,对照组接受生物制剂治疗,那么实际接受激素或其他治疗的患者则排除在外。

选用新接受治疗的患者作为纳入患者是减少选择性偏倚的方法之一^[2]。观察性研究根据基线时患者是否暴露于某种干预措施,将患者分为用药组和未用药组,可能会造成现使用者偏倚。例如,将基线前数月或数年已经接受治疗的患者与从未接受治疗的患者进行比较,往往会得出错误结论,因为与从未接受治疗的患者相比,现使用者可能疗效更好、依从性更好、不良反应更少。

3.4 治疗措施的分配程序

在模拟目标试验中,符合入组标准的患者将被随机分配到治疗组或对照组。然而,观察数据反映的是常规临床实践中给予的治疗措施,故模拟目标试验只能将患者分配到与其数据兼容的治疗措施中。为了模拟随机分组过程,Hernán 教授团队提出结合克隆和逆概率删失加权的方法^[3]。克隆是将患者信息复制为两份,同时分配进入治疗组和对照组,然后在某个时间点对克隆患者进行审查,如果患者违背了这组干预措施,则在该组中删失这名患者。为了控制删失带来的选择偏倚,可以采用逆概率删失加权法弥补删失的影响。为了确保两组患者基线具有可比性,研究者需要调整基线混杂因素,可通过匹配(例如倾向性评分)、分层或回归或 G 方法来执行,这要求观察性数据库中包含有足够详细的基线混杂因素相关的信息^[11]。

3.5 指定宽限期

基于临床实际,患者从分配治疗措施到实际接受治疗往往不是同一时间。例如,医生为银屑病患者开具生物制剂治疗处方,但在注射生物制剂之前需要进行肝功能、肾功能、乙肝五项、结核感染 T

细胞检测等一系列检查。因此,研究方案可以设定一个宽限期,其设定基于临床实际,常为从医生给出治疗措施到患者实际接受治疗的时间。如果患者在随机分组后 1 个月内启动治疗,可视为符合方案。带有宽限期的目标试验不仅确保了实际操作的可实施性,而且增加了观察性数据库中可用于模拟目标试验的患者人数^[3]。

3.6 结局指标

研究者需明确结局指标的定义并说明结局指标的测量方法,以及结局指标所使用测量方法或工具的有效性和可靠性。值得注意的是,由于观察性研究医生知道患者接受的干预措施,无法对结局指标进行盲态评价,可能会存在测量偏倚,故结局指标应尽量选择客观测量的指标,如实验室检查结果。此外,研究者还需对观察性数据库的结局数据进行真实性验证。例如,抽取数据库部分患者样本数据与原始数据进行核对,未经验证的结局数据可能会造成误导性的效果估计^[12]。在一项关于非甾体抗炎药使用者发生上消化道并发症风险的观察性研究中,研究者对数据库中部分文本信息采用问卷调查形式进行核对,数据验证前相对危险度(*RR*值)是 2.6,验证后 *RR* 值是 3.7,可见对风险存在严重低估^[13]。

3.7 随访

在 RCT 中,随访开始时间与判定符合入组标准时间、分配治疗措施的时间相一致,但在观察性研究中容易偏离这一规则,导致永恒时间偏倚或现使用者偏倚。对于模拟目标试验,正确定义随访开始时间(time zero of follow-up, T_0)也就是基线时间至关重要。因为患者需要在 T_0 满足入组标准而不是 T_0 之后,同时结局指标需要在 T_0 之后开始测量而不是 T_0 之前。

在模拟目标试验中,设定 T_0 的最佳方法是将符合入组标准的患者开始接受干预措施的时间定义为 T_0 ,但研究者也要考虑不同情况,因为患者可能只能在某个时间点满足入组标准,也可能在多个时间点满足入组标准。例如,一项比较艾滋病病毒感染者 CD4 细胞计数首次降至 500 个/ μ l 以下时立即开始抗逆转录病毒治疗与延迟治疗的研究^[14],随访从患者 CD4 细胞计数首次降至 500 个/ μ l 以下开始,只有一个时间点满足入组标准;另有一项观察使用雌激素加孕激素治疗绝经后妇女而增加患冠心病风险的研究,纳入标准是“年龄在 51 岁到 65 岁之间,

且在过去 2 年没有慢性疾病史和未使用激素治疗的绝经后妇女”,患者则可能在 51 岁、55 岁、58 岁等多个时间点符合入组标准参加模拟目标试验^[5]。

当患者有多个时间点符合入组标准时,确定 T_0 的方法包括:1) 第一个达到入组标准的时间;2) 任意选取一个达到入组标准的时间;3) 模拟多个目标试验,即选择所有或部分可入组的时间作为 T_0 。相较而言,第三种方法具有更高的统计学效能,但因为同一个患者可能入组多个试验,患者数据重复利用需要考虑方差校正问题^[15]。

3.8 效果对比

在 RCT 中,效果对比往往是意向性治疗的效果(即两组随机分配干预措施的效果)。在模拟目标试验中,既可以采用意向性分析,也可以采用符合方案分析,但更多采用的是符合方案分析。

3.9 统计分析计划

研究者应在基线和随访期间确定并测量可能与治疗选择、依从性和结局相关的协变量。采用符合方案分析集,当患者偏离其指定的治疗措施时,可以采用 G 方法等调整协变量^[11]。此外,还应规定计划进行的亚组分析和敏感性分析。

4 模拟目标试验案例

虽然模拟目标试验是一种相对较新的研究设计方法,但在大型医疗数据库越来越多的背景下,模拟目标试验已在多个疾病领域得以应用。*Ann Intern Med* 在 2022 年发表了 7 项采用模拟目标试验方法的研究^[16-22],*BMJ*^[2] 和 *JAMA*^[23] 也分别在 2022 年发表了介绍模拟目标试验方法学框架的文章。2023 年 4 月,一项评估奈玛特韦(Nirmatrelvir)减少新型冠状病毒感染患者住院或死亡风险的研究发表在 *BMJ*,该研究是基于美国退伍军人事务部医疗保健数据库的临床数据开展的一项模拟目标试验^[24]。该研究尽可能地模拟了 RCT 的各部分要素,附图 1(请扫描本文二维码获取)展示了模拟目标试验与 RCT 的方案组成要素,可以发现模拟试验与 RCT 的主要不一致来自随机分配的过程。RCT 可以根据随机序列将患者随机分配到试验组和对照组,而模拟目标试验只能基于患者处方信息通过克隆、逆概率删失加权等方法模拟随机分配的过程。模拟目标试验结果显示,与不治疗相比,无论新型冠状病毒感染患者是否接种过疫苗,奈玛特韦都能减少新型冠状病毒感染患者住院或 30 天死亡风险。

5 模拟目标试验应用于中医药研究中的可行性和必要性

以科学证据为核心的循证医学模式是现代医学的主流模式,中医药领域一直在探索既适合中医药特点又符合国际规范的中医药临床证据评价方法。2020 年 8 月《循证中医药研究:北京宣言》发布,宣言强调利用科研数据和高质量的临床研究证据来明确中医药的优势和价值^[25]。由于中医药治法具有复杂干预、辨证论治等特点,开展临床研究存在干预标准化等困境,故模拟目标试验的设计理念尤其适用于中医药真实世界临床干预评价,可为中医药真实世界数据向中医药真实世界证据转化提供新的思路和方法。

第一,中医药干预研究开展 RCT 有较多限制。一方面,中医诊疗的两大核心思想是整体观念与辨证论治,即中医师是根据患者当下的情况并基于整体观及辨证论治的思想,对患者进行充分考虑后进行个体化治疗,而 RCT 则要求患者和干预措施具有同质性以减少偏倚。另一方面,中医药干预实施盲法较困难,相比于化学药物,中药安慰剂的质量如颜色、气味、口感、包装等都可能是破盲的因素^[26-27]。当不适用开展 RCT 时,观察性研究方法如队列研究可以根据患者接受中医药干预的暴露情况进行分组并随访结局指标,而模拟目标试验则可用来控制观察性研究设计的各种偏倚。

第二,中医药真实世界研究的广泛应用可为开展模拟目标试验提供数据来源。有研究^[28]统计了 2007 年至 2019 年在中国临床试验注册中心平台(ChiCTR)上注册的中医药真实世界研究,共检索 92 项中医药真实世界研究,其中观察性研究 68 项,实用性临床试验 24 项,总体以观察性研究为主;92 项真实世界研究的样本总量达 2 466 311 例,平均每个研究的样本量超过 26 000 例。近年来,中医药真实世界研究数量明显提升,仅 2022 年在 ChiCTR 注册的中医药真实世界研究就有 57 项。研究者们可根据这些中医药真实世界观察性研究开展模拟目标试验。

第三,中医药大数据科研平台可为实施模拟目标试验提供规范的数据。随着科技的进步和国家对中医药临床科研的支持,中医药领域也建成了多个大数据科研平台^[29]。例如,广东省中医院自 2009 年起建设的临床科研一体化平台以电子病历为核心,并整合医院信息系统(HIS)、实验室信息系

统(LIS)、影像存储与传输系统(PACS)等系统^[30];2017 年中国中医科学院建立的国际针灸病例注册登记研究平台,开展有针灸特色的病例注册登记研究,目前已有 10 余项研究在该平台运行^[31]。这些中医药领域的大数据科研平台采用结构化的格式收集真实世界临床实践的医疗数据,为模拟目标试验的实施提供了规范的数据^[31]。

虽然目前尚没有检索到模拟目标试验在中医药领域应用的案例,但其符合真实世界数据利用的趋势,适合中医药干预的特点,故未来在中医药领域内广泛应用有其可行性和必要性。

6 模拟目标试验在中医药研究中实施的挑战

实施模拟目标试验的优势在于合理利用观察性数据,同时控制观察性研究自身偏倚可能导致的错误因果结论,但实施模拟目标试验也具有一定的挑战性。

第一,研究人员专业性要求。虽然模拟目标试验尽可能地模拟目标 RCT 各部分要素,但其并不是真正的 RCT,其本质仍是观察性研究,这需要研究者熟悉和掌握观察性研究的研究设计和统计分析方法。中医研究者只有接受专题深入的方法学培训,才能了解观察性研究在设计、实施和资料分析等各个环节可能产生的偏倚,并针对性地采取措施控制各种偏倚,提高观察性研究效能^[32]。

第二,目前国内中医药大数据平台尚未做到信息整合,导致数据重复收集、缺乏各平台数据收集与整合的标准化。虽然我国临床数据丰富,大数据平台众多,但由于政策及其他原因限制,数据难以共享,存在“不愿共享、不敢共享、不能共享”的局面^[33]。此外,由于中医药自身干预特点,中医真实世界大数据平台在数据收集内容、字段类型等方面各不相同,增加了数据整合的难度。目前,国际上已经存在如美国国家癌症数据库(national cancer database, NCDB)^[34]、世界卫生组织死亡率数据库(WHO mortality database)^[35]、Orphanet 数据库^[36]等众多运行成熟的公共医疗数据库,我国可以借鉴国际成熟经验,从顶层设计出发建立整合国内数据库平台。

第三,模拟目标试验在中医药研究中面临着干预复杂性、非标准化、偏倚和混杂因素控制等挑战。中医药临床干预常涉及多种方法的综合应用,如中药复方、针灸、推拿等,这些综合干预方法具有较高的复杂性。此外,由于地域和学派传承的不

同, 中医临床实践存在干预的非标准化问题, 使得数据收集、处理和分析变得更为复杂。对于中医药临床研究来说, 个体差异、疾病的复杂性等都可能产生混杂和偏倚因素, 进而导致结果的偏倚。因此, 在进行模拟目标试验时, 需对这些混杂和偏倚因素进行充分考虑, 通过匹配基线特征和调整协变量等方法增加试验的准确性和可靠性。

综上, 模拟目标试验在中医药领域的应用存在一定的挑战性, 中医科研人员有必要根据中医药特点来制定和完善中医药模拟目标试验研究的框架和方法学要素, 形成行业标准以指引和规范中医药领域应用模拟目标试验方法。标准制定过程中, 需要中医临床专家、流行病学家、统计学家及数据库专家等多背景的人员共同参与对方法学要点的总结和凝练, 有助于促进模拟目标试验在中医药领域的应用。

参考文献

- [1]李静. 临床试验设计:随机对照[J]. 中国循环杂志, 2017,32(11):1126-1127.
- [2]MATTHEWS AA, DANAEI G, ISLAM N, et al. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies[J]. BMJ, 2022,378:e071108. doi: 10.1136/bmj-2022-071108.
- [3]HUITFELDT A, HERNAN MA, KALAGER M, et al. Comparative effectiveness research using observational data: active comparators to emulate target trials with inactive comparators[J]. EGEMs (Wash DC), 2016, 4(1): 1234.
- [4]CONCATO J, SHAH N, HORWITZ RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs[J]. N Engl J Med, 2000, 342(25): 1887-1892.
- [5]HERNÁN MA, ALONSO A, LOGAN R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease [J]. Epidemiology, 2008, 19(6): 766-779.
- [6]HERNÁN MA, ROBINS JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available [J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(8):758-764.
- [7]GRODSTEIN F, MANSON JAE, COLDITZ GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(12): 933-941.
- [8]VARAS-LORENZO C, LAGARCÍA-RODRÍGUEZ, PEREZ-GUTTHANN S, et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction: a population-based nested case-control study [J]. Circulation, 2000, 101(22):2572-2578.
- [9]The Women's Health Initiative Study Group. Design of the women's health initiative clinical trial and observational study[J]. Control Clin Trials, 1998, 19(1):61-109.
- [10]THORPE KE, ZWARENSTEIN M, OXMAN AD, et al. A pragmaticexplanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers [J]. J Clin Epidemiol, 2009,62(5):464-475.
- [11]ROBINS JM, HERNÁN MA. Estimation of the causal effects of time-varying exposures [M]. New York: Chapman and Hall/CRC Pres, 2008:553-599.
- [12]GARCÍA RODRÍGUEZ LA, RUIGÓMEZ A. Case validation in research using large databases [J]. Br J Gen Pract, 2010, 60(572): 160-161.
- [13]LAGRODRÍGUEZ, TOLOSA LB. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population[J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 498-506.
- [14]CAIN LE, LOGAN R, ROBINS JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study [J]. Ann Intern Med, 2011, 154(8):509-515.
- [15]赵骏, 王骏. 应用模拟目标临床试验概念设计观察性研究时的若干考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(18):1801-1803.
- [16]IOANNOU GN, BOHNERT ASB, O'HARE AM, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine boosters against infection, hospitalization, and death: a target trial emulation in the Omicron (B. 1. 1. 529) variant era [J]. Ann Intern Med, 2022, 175(12): 1693-1706.
- [17]DAWWAS GK, CUKER A, BARNES GD, et al. Apixaban versus Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a population-based study[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(11): 1506-1514.
- [18]MEYER A, NEUMANN A, DROUIN J, et al. Benefits and risks associated with continuation of anti-tumor necrosis factor after 24 weeks of pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a nationwide emulation trial [J]. Ann Intern Med, 2022, 175(10): 1374-1382.
- [19]DAVE CV, BRITTENHAM GM, CARSON JL, et al. Risks for anaphylaxis with intravenous iron formulations: a retrospective cohort study[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(5): 656-664.

- [20]GAZIT S, SHLEZINGER R, PEREZ G, et al. The incidence of SARS-CoV-2 reinfection in persons with naturally acquired immunity with and without subsequent receipt of a single dose of BNT162b2 vaccine: a retrospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(5): 674-681.
- [21]WEI J, CHOI HK, NEOGI T, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality among patients with gout and concurrent chronic kidney disease: a population-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175 (4): 461-470.
- [22]IOANNOU GN, LOCKE ER, O'HARE AM, et al. COVID-19 vaccination effectiveness against infection or death in a national US health care system: a target trial emulation study [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175 (3): 352-361.
- [23]HERNÁN MA, WANG W, LEAF DE. Target trial emulation: a framework for causal inference from observational data[J]. *JAMA*, 2022, 328(24):2446-2447.
- [24]XIE Y, BOWE B, AL-ALY Z. Nirmatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records[J]. *BMJ*, 2023, 381: e073312. doi: 10.1136/bmj-2022-073312.
- [25]张俊华, 李幼平, 张伯礼, 等. 循证中医药研究: 北京宣言[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(8): 869-870.
- [26]张三妹, 吴梅, 吴飞, 等. 确保盲法实施的中药安慰剂制备和评价关键问题[J]. *中草药*, 2022, 53(21): 6919-6930.
- [27]张颖, 贾丽燕, 邵建柱, 等. 中医药临床研究中实施盲法的原则, 问题和评价[J]. *北京中医药*, 2018, 37(12):1159-1162.
- [28]王辉, 胡海殷, 季昭臣, 等. 基于临床试验注册信息分析中医药真实世界研究现状[J]. *世界中医药*, 2019, 14(12):3127-3133.
- [29]杨亦含, 胡元会, 陈婷, 等. 基于真实世界的中医临床科研大数据平台研发现状, 不足及展望[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(11):1882-1886.
- [30]卢传坚, 陈淑慧, 蔡桦杨, 等. 国家中医临床研究基地科研创新平台框架设计初探: 基于广东基地的实证研究[J]. *中国卫生事业管理*, 2016, 33(5):360-362.
- [31]何丽云, 赵天易, 刘佳, 等. 中医药真实世界的病例注册登记研究进展[J]. *世界中医药*, 2022, 17(5):595-601.
- [32]任涛, 詹思延, 沈霞, 等. 流行病学研究中的偏倚与混杂[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(9):811-813.
- [33]张冬, 张俊华, 孙凤, 等. 真实世界研究与中医药大数据[J]. *世界中医药*, 2019, 14(12):3119-3123.
- [34]BOFFA DJ, ROSEN JE, MALLIN K, et al. Using the national cancer database for outcomes research: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(12):1722-1728.
- [35]World Health Organization. WHO mortality database [R/OL]. (2023-02-27) [2023-7-23]. <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>.
- [36]PAVAN S, ROMMEL K, MATEO MARQUINA ME, et al. Clinical practice guidelines for rare diseases: the orphanet database [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0170365.

Target Trial Emulation and Feasibility in Traditional Chinese Medicine Researches

WANG Yuyi^{1,2}, MA Wenxin¹, WANG Xuehui¹, BU Zhijun¹, LIU Jianping¹, LIU Zhaolan¹

1. Center for Evidence-Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Target trial emulation, using observational data to emulate a target trial, applies the study design principles of randomized controlled trials to observational studies that aim to estimate the effect of an intervention. The advantage of target trial emulation is that observational data is used to emulate a target trial when it is not appropriate to conduct randomized controlled trials. Target trial emulation can control bias caused by the design of observational studies, and improve the effectiveness of causal inference from observational data. This paper introduced the methodological framework and key points in terms of eligibility criteria, treatment strategies, assignment procedures, grace period, outcomes, follow-up period, effect contrasts, and statistical plan for implementing target trial emulation. This article elucidated the feasibility and necessity of applying target trial emulation in the realm of traditional Chinese medicine researches, and highlighted the challenges encountered in its implementation, such as the need for specialized personnel, data collection and integration, and the control of confounding factors.

Keywords target trial emulation; observational study; randomized controlled trial; methodology

(收稿日期: 2023-05-02; 修回日期: 2023-07-25)

[编辑: 柴倩云]