预处理结局的因果推断：功能连接中的应用

Zihang Wang、Razieh Nabi、Benjamin B. Risk，埃默里大学生物统计学与生物信息学系

2026年2月3日

arXiv:2602.02240v1 [stat.ME] 2 Feb 2026

摘要

在生物医学研究中，通常会对每位受试者的重复测量数据进行处理，以去除伪影和不需要的变异来源。所得数据用于构建衍生结局，作为无法直接观测的科学结局的替代指标。尽管受试者内处理已得到广泛应用，但其对受试者间统计推断的影响尚未得到系统研究，而且针对这一情境的因果分析也缺乏原则性框架。本文提出一个半参数框架，用于对受试者内处理后得到的衍生结局进行因果推断。该框架适用于具有模块化结构的情境：受试者内分析在各受试者之间独立进行，随后基于受试者内阶段的参数开展受试者间分析。我们针对因果参数构建了多重稳健估计量，并对受试者内模型和受试者间模型提出速率条件，从而能够使用灵活的机器学习方法。我们将该框架专门应用于中介分析，并聚焦于自然直接效应。对于高维推断，我们采用逐步下降程序，以控制错误发现比例的超越率。模拟研究表明，所提出方法的性能更优。我们将该方法应用于估计兴奋剂药物对孤独症谱系障碍儿童脑连接的影响。

关键词：半参数推断，衍生结局，多重稳健估计，静息态功能性磁共振成像，孤独症谱系障碍

1 引言

因果推断为在观察性生物医学研究中考察处理、暴露或生物学状况对个体的影响提供了统计学基础（Im-bens& Rubin2015）。数据采集技术的进步如今使得在每位受试者内收集大量观测值成为可能。例如，在功能性磁共振成像（fMRI）中，会随时间为每位参与者采集数百张血氧水平依赖（BOLD）信号图像。这些受试者内测量包含有关个体层面结果的信息。在实践中，通常需要先进行受试者内处理，再开展受试者间分析。此类处理旨在去除伪影和不需要的变异来源。常见的例子包括：在 fMRI 分析中对运动对齐参数进行干扰回归；在脑电图分析中对眨眼及其他伪影进行回归；以及在钙成像分析中进行神经网或全局信号回归（Power 等人 2014*a*，Di Flumeri 等人 2016，Stringer & Pachitariu2019）。不同研究所采用的受试者内处理流程差异很大。然而，对于受试者内处理的理论保证仍然缺乏。此外，现代机器学习能够改善受试者内处理（Chaudhary 等人 2022，Zhang 等人 2024 ）。自适应学习在这一情境中的影响仍鲜有研究。

我们的动机示例是研究兴奋剂药物对学龄儿童脑功能连接（FC）的影响。采集静息态功能磁共振成像（rs-fMRI）数据时，儿童不执行任何特定任务。功能连接被定义为脑区之间的统计依赖关系，通常使用皮尔逊相关进行测量（Power 等人 2014*a*，Ciric 等，2017）。受试者内测量包括静息态功能磁共振成像信号，以及头部运动校正参数的时间进程。受试者内处理包括在每个受试者内对静息态功能磁共振成像数据中的运动校正参数进行线性回归，以去除运动伪影。由于运动伪影具有非线性和复杂性，

剔除被广泛使用，即去除运动过度的扫描容积（Cox1996，Power 等人 2014*a*，Ciric 等，2017）。在临床队列中，这一过程可能会去除超过 50% 的受试者内数据（Yan 等人 2013年）。此外，可用数据有限的受试者通常会被排除。排除受试者可能引入选择偏倚，因为运动较多的儿童往往存在更多行为问题（Cosgrove 等人 2022，Nebel 等人 2022）。近期一项关于儿童脑行为关联的大型研究排除了超过 60% 的参与者（Marek 等人 2022）。用于神经影像数据去噪的现代机器学习方法能够有效建模受试者内测量之间的关系，并可能有助于保留更多可用数据（Chaudhary 等人 2022，Manzano Patron 等人 2024）。然而，这些方法在静息态功能磁共振成像中的干扰回归应用仍然有限。目前仍缺乏一种能够在受试者内处理条件下进行有效因果推断的框架。

在半参数推断理论框架内发展的稳健估计量，为使用灵活的机器学习模型进行因果推断提供了一种有前景的解决方案（Robins 等人 1994年、Scharfstein 等人 1999年、Van der Laan 等人 2011年）。例如，当倾向得分模型或结果回归模型中的任一个能够被一致估计时，平均处理效应（ATE）的双重稳健估计量是一致的（Cao 等人 2009年）。在满足确保二阶余项渐近可忽略的额外正则条件时，这些估计量具有包含有效影响函数的渐近线性展开，并达到半参数效率界。特别地，当倾向得分与结果回归估计误差的乘积以快于 $n^{-1/2}$的速率收敛时，这一结论成立；这使得两个干扰分量分别能够以慢于 $n^{-1/2}$ 的速率灵活地进行估计。与全参数方法相比，这一性质大幅降低了对模型误设的敏感性（Laan 与 Robins 2003年、Tsiatis 2006年）。然而，尽管这些方法对于采用灵活干扰估计进行高效因果建模十分有用，但它们并不能直接应用于本文研究的情形，即结局是通过受试者内处理估计得到的情形。在这一

情形下，在受试者间分析之前会引入额外的估计误差，而标准的双重稳健理论并未考虑这种受试者内处理对渐近线性或效率的影响。因此，有必要发展一种框架，在半参数因果推断范式下实现数据驱动的受试者内处理，同时保留稳健的受试者间估计。

结局不可观测这一特性使该问题属于导出结果框架。 Qiu等人 (2023年) 提出了允许结局明确不可观测的导出结果框架。在修正的可忽略性条件以及关于结局估计值准确性的正则性条件下，他们以结局估计量为桥梁，实现了平均处理效应的识别与估计。他们提出的逆概率加权（IPW）估计量依赖于正确设定的倾向评分模型，因此可能对模型误设较为敏感。为提高稳健性，Du等人 (2025年) 将双重稳健估计量引入导出结果框架，并将其方法专门应用于基因组学研究中的标准化平均处理效应和分位数处理效应。然而，这些框架假设推导结果的变异仅源于基于个体内观测进行的结局估计。实际上，这些观测通常是受试者内处理后得到的残差。这个额外的处理步骤引入了另一种不确定性来源，因为还必须估计受试者内原始测量值之间的关系。

受上述局限的启发，我们提出一种适用于层级设定的半参数推断框架，用于分析由受试者内处理后的测量构建的衍生结局的因果关系。据我们所知，这是首项在理论框架下研究受试者内处理后因果推断的工作。我们在中介结构下定义因果估计目标，这种结构在作为研究动机的静息态功能磁共振成像研究中具有生物学意义。我们将因果中介分析的半参数理论融入受试者内处理后的衍生结局框架，为所提出的估计目标开发了多重稳健且有效的估计量

中（Tchetgen & Shpitser 2012年，VanderWeele 2015年）。受试者内处理函数和受试者间模型均可属于广泛的半参数类，从而支持灵活估计并降低对模型误设的敏感性。我们证明了个别估计量的渐近正态性，并采用Qiu等人（2023年）和Du等人（2025年）提出的逐步向下多重检验程序。对孤独症谱系障碍（ASD）儿童静息态功能磁共振成像数据的应用，展示了所提框架的实用价值。我们采用灵活的机器学习算法去除运动伪影，因此无需进行数据剔除或剔除受试者。随后，我们估计兴奋剂药物对脑功能连接的直接效应。

本文其余部分安排如下。第 2节介绍包含受试者内和受试者间变量的层级模型，并说明识别因果估计目标所需的假设。第3节提出一种多重稳健估计量，并考察其统计性质。第4节证明该估计量的渐近正态性，并介绍一种用于控制错误发现比例的多重检验程序。第 5节介绍模拟研究，将所提出的方法与现有方法进行比较。第6 节将该框架应用于孤独症谱系障碍儿童的静息态功能磁共振成像数据，以评估兴奋剂药物对功能连接的影响。第 7 节讨论局限性及未来研究方向。推导细节和技术性证明见网络补充材料 A 节。

2 受试者内处理下的因果推断

我们提出一个用于因果分析的一般框架，该框架针对受试者内处理对衍生结局进行处理。我们在因果中介分析的背景下构建了这一框架（图 1 中的面板 A1），且在不存在中介变量时，该框架可简化为平均处理效应。我们

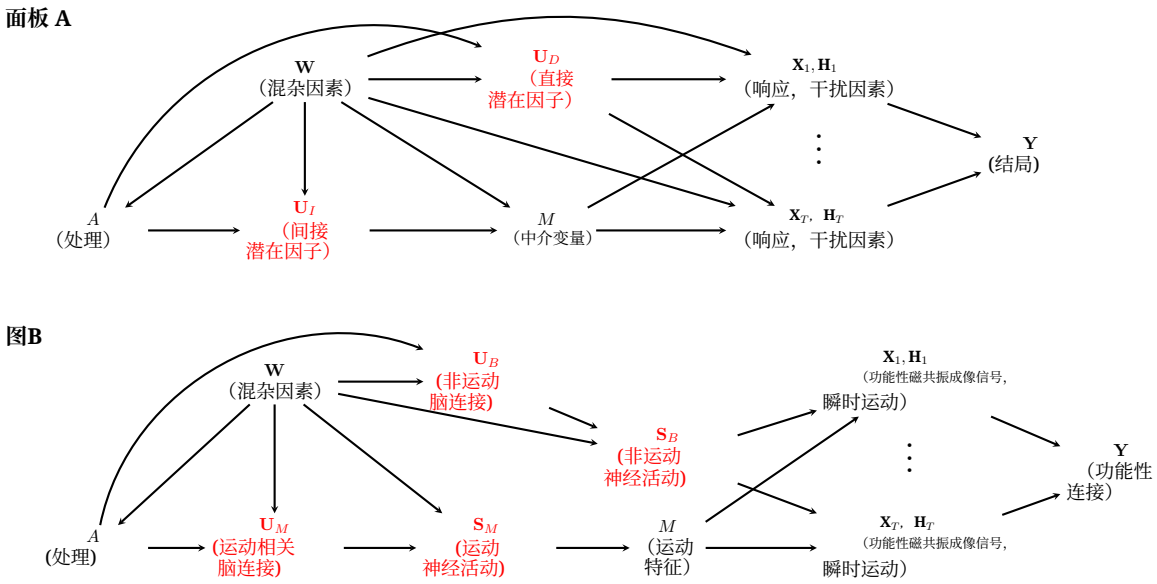

图 1：面板 A：存在受试者内干扰因素时，采用衍生结局进行因果中介分析的一般示意图。处理记为 $A \in \{0,1\}$。$\mathbf{U}_D \in \mathbb{R}^{l_D}$ 和 $\mathbf{U}_I \in \mathbb{R}^{l_I}$ 分别是沿直接和间接治疗–结局路径的潜在因子。观测到的中介变量 $M \in \mathbb{R}$ 由间接潜在因子 $\mathbf{U}_I$生成。响应 $\mathbf{X}1, \cdots$、$\mathbf{X}_T \in \mathbb{R}^V$ 和干扰因素 $\mathbf{H}1, \cdots$、$\mathbf{H}_T \in \mathbb{R}^p$ 的受试者内重复测量均受到 $\mathbf{U}_D$ 和 M 的影响。衍生结局向量 $\mathbf{Y} \in \mathbb{R}^J$ 由 $\mathbf{X}$ 和 $\mathbf{H}$ 构建。面板 B：功能连接研究中因果推断的示意图。$\mathbf{U}_M \in \mathbb{R}^{l_M}$ 和 $\mathbf{U}_B \in \mathbb{R}^{l_B}$ 分别是代表运动相关脑连接和非运动相关脑连接的潜在因子。非运动相关神经活动 $\mathbf{S}_B \in \mathbb{R}^{l_{sb}}$ 由 $\mathbf{U}_B$生成，而运动相关活动 $\mathbf{S}_M \in \mathbb{R}^{l_{sm}}$ 由 $\mathbf{U}_M$生成。$\mathbf{S}_B$ 和 $\mathbf{S}_M$ 均不可观测。$\mathbf{S}_M$ 进一步生成观测到的运动特征 M，通常以平均帧间位移表示。$\mathbf{S}_B$ 和M均会影响每个扫描时间 $t = 1$、$\cdots$、T的功能性磁共振成像响应 $\mathbf{X}_t$ 和瞬时运动变量 $\mathbf{H}_t$。随后利用这些变量构建功能连接的 J 维衍生结局 $\mathbf{Y}$。

随后以功能连接研究中的一个具体应用来展示这一框架（图 1 中的图B）。令 $\mathbf{1}_p \in \mathbb{R}^p$ 表示一个所有分量均为 1 的向量，并令$\mathbf{0}_p \in \mathbb{R}^p$表示零向量。设 $\mathbf{O}_n = (O_1, \ldots, O_n)$ 是从 $\mathbb{P} \in \mathcal{P}$中抽取的独立同分布样本，其中 $\mathcal{P}$ 是统计模型。对于可测函数 f，我们记作 $\mathbb{P}[f(O)] = \mathbb{E}[f(O)] = \int f(o)d\mathbb{P}(o)$，并令 $\hat{}\mathbb{P}$表示 $\mathbb{P}$的一个估计量。经验分布记为 $\mathbb{P}_n$，因此 $\mathbb{P}_n[f(O)] = \int f(o)d\mathbb{P}_n(o) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} f(O_i)$。我们将 f的 L_p范数定义为 $\|f\|_p = \{\int f^p(o) d\mathbb{P}(o)\}^{1/p}$。

–

2.1 受试者内处理的层级模型

对于图 1 的面板 A，考虑由 n 名受试者构成的随机样本，其变量为$\{A, \mathbf{W}、\mathbf{U}_I(a)、\mathbf{U}_D(a)$ $M(a)、\mathbf{X}(a,m)、\mathbf{H}(a,m)\}$。对每位受试者，令 $A \in \{0,1\}$表示

处理指示变量，其中 $A = 1$表示接受处理， $A = 0$ 表示未接受处理。令 $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^q$ 表示一组混杂因素，它们可能共同影响图中的所有变量。我们将分别对应间接因果路径和直接因果路径的潜在因子定义为 $\mathbf{U}_I(a) \in \mathbb{R}^{l_I}$ 和 $\mathbf{U}_D(a) \in \mathbb{R}^{l_D}$ 。中介变量 $M(a) \in \mathbb{R}$ 由间接潜在因子 $\mathbf{U}_I(a)$生成，并与直接潜在因子 $\mathbf{U}_D(a)$共同决定受试者内测量的生成分布，包括响应 $\mathbf{X}(a, m) = [\mathbf{X}_1(a, m) \ldots, \mathbf{X}_T(a, m)] \in \mathbb{R}^{V \times T}$ 以及干扰变量 $\mathbf{H}(a, m) = [\mathbf{H}_1(a, m) \ldots, \mathbf{H}_T(a, m)] \in \mathbb{R}^{p \times T}$，其中 T为该受试者的重复测量次数。我们关注的受试者层面的潜在结果向量为 $\mathbf{Y}(a, m) \in \mathbb{R}^J$，其定义为一个函数：在给定潜在因子 $\mathbf{U}_D(a)$、$\mathbf{U}_I(a)$和混杂因素 $\mathbf{W}$ 的条件下，将响应 $\mathbf{X}_t(a, m)$与干扰变量 $\mathbf{H}_t(a, m)$的支持集映射到一个 J维空间，如下文定义1所示。

定义1. *(*经受试者内处理的结果*)*。受试者层面的潜在结果$\mathbf{Y}(a, m) \in \mathbb{R}^J$通过对随机变量 $\mathbf{X}_t(a, m) \in \mathbb{R}^V$和$\mathbf{H}_t(a, m) \in \mathbb{R}^p$ 进行受试者内处理来定义：

$$\mathbf{Y}(a, m) = g\left[\mathbf{X}_t(a, m) - \boldsymbol{f}(\mathbf{H}_t(a, m)) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}\right], \tag{1}$$

其中$\boldsymbol{f} = \{f_v \colon \mathbb{R}^p \to \mathbb{R};\ v = 1, \ldots, V\}$ 表示受试者内处理函数的集合，而 g : $\mathbb{R}^V \to \mathbb{R}^J$ 是一个预先指定的结局函数，将个体内处理残差映射为受试者层面的潜在结果。

图1 的图B展示了功能连接研究的示意图，该图表示脑活动背后复杂的生物过程。处理 A 影响$\mathbf{U}_B(a) \in \mathbb{R}^{l_B}$，这一潜在因子捕捉大脑的非运动相关神经元连接，进而决定相应的非运动时变神经活动$\mathbf{S}_B(a) \in \mathbb{R}^{l_{sb}}$。$\mathbf{U}_B(a)$与$\mathbf{S}_B(a)$均为潜在因子。处理 A也可能影响神经元连接

与扫描期间的头部运动相关，由$\mathrm{U}_M(a) \in \mathbb{R}^{l_M}$表示，其随后支配运动相关神经活动$\mathrm{S}_M(a) \in \mathbb{R}^{l_{sm}}$，且$\mathrm{U}_M(a)$和$\mathrm{S}_M(a)$同样均为潜在因子。中介变量 $M(a)$表示受试者的运动特征，通常以平均帧间位移（FD）衡量。在我们的数据应用中， M 对构成$\mathbf{X}_t$ 的脑区之间的相关性存在影响，即使在去除 $f\{\mathrm{H}_t(a,m)\}$的估计贡献之后仍然如此，这促使我们对自然直接效应和间接效应进行分解。非运动相关神经活动$\mathrm{S}_B(a)$与运动水平 $M(a)$共同影响潜在响应$\mathbf{X}(a, m) \in \mathbb{R}^{V\times T}$，其对应于跨 V 个脑区和 T 次功能扫描的受试者内功能性磁共振成像血氧水平依赖信号，以及潜在干扰因素$\mathbf{H}(a,m) \in \mathbb{R}^{p\times T}$，其中包含长度为 T的 p 个运动校正参数。此外，受试者层面混杂因素$\mathbf{W} = (W_1, \ldots, W_q)^\top \in \mathbb{R}^q$，如年龄、性别、利手和智商，可能影响图中的所有变量。定义1中所定义的经受试者内处理的结果的功能连接示例见下面的例 1。

例 1. （受试者内处理下的功能连接）受试者层面的结局 $\mathbf{Y}_{FC}(a,m) \in \mathbb{R}^J$定义为：对 $\mathbf{X}_t(a, m)$ 在对 $\mathbf{H}_t(a,m)$进行受试者内干扰回归后所得残差计算出的经费舍尔 z 变换的皮尔逊相关，并将其向量化：

$$\mathrm{Y}_{FC}(a,m) = \operatorname{atanh}\left[\operatorname{Corr}\left\{\mathrm{X}_t(a,m) - \mathrm{f}_r(\mathrm{H}_t(a,m)) \mid \mathrm{U}_M(a), \mathrm{S}_M(a), \mathrm{U}_B(a), \mathrm{S}_B(a), \mathrm{W}\right\}\right], \tag{2}$$

其中， $\boldsymbol{f}_r$ 表示用于刻画扫描仪内短暂运动伪影的受试者内干扰回归函数。相应的结果函数为 $g(\cdot) = \boldsymbol{atanh}[\boldsymbol{Corr}\{\cdot\}]$。

与运动相关的潜在因子 $\mathbf{U}_M(a)$ 和 $\mathbf{S}_M(a)$ 属于间接潜在因子 $\mathbf{U}_I(a)$ 类，而与大脑相关的潜在因子 $\mathbf{U}_B(a)$ 和 $\mathbf{S}_B(a)$ 属于直接潜在因子 $\mathbf{U}_D(a)$ 类。为简化符号，我们全文使用 $\mathbf{U}_D(a)$ 和 $\mathbf{U}_I(a)$

表示。

平均处理效应（ATE）定义为 $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{ATE}}=\mathbb{E}[\mathbf{Y}(1,M(1))-\mathbf{Y}(0,M(0))]$，表示处理的总体因果效应，其中中介变量在每个处理水平下取其自然值。我们的主要估计目标是自然直接效应（NDE），它刻画了处理对结局$\mathbf{Y}$ 的效应中独立于中介变量 M 的部分。对于 a, $a' \in \{0,1\}$，我们定义 $\mathbf{Y}(a,a') = \mathbf{Y}(a,M(a'))$。因此，NDE 定义为

$$\boldsymbol{\tau}^{\mathrm{NDE}} = \mathbb{E}[\mathbf{Y}(1,M(0)) - \mathbf{Y}(0,M(0))], \tag{3}$$

它对比了 $A=1$ 和 $A=0$ 下的潜在结局，同时将中介变量固定在其于 $A=0$ 下的自然值。自然间接效应（NIE）定义为 $\boldsymbol{\tau}^{\mathrm{NIE}} =\mathbb{E}[\mathbf{Y}(1,M(1))-\mathbf{Y}(1,M(0))]$,，表示处理效应中经由中介变量 M 传递的部分。为方便记号，令 $\boldsymbol{\psi}(a,a') = \mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,M(a'))]$。采用这一记号，NDE、NIE 和 ATE 均可表示为在适当的 a 和 a' 取值下， $\boldsymbol{\psi}(a,a')$ 的对比。

2.2 假设与识别

由于感兴趣的结局 $\mathbf{Y}$ 无法直接观测，现有的推导结果框架对完整的个体内观测集合 $\mathbf{X}$ (Qiu 等人 2023，Du等人 2025年）施加了一致性假设。我们将这一要求扩展至完整的个体内测量，包括 $\mathbf{X}(a,\ m)$ 和 $\mathbf{H}(a,\ m)$，适用于存在受试者内处理和中介结构的情形。

假设 1. *(一致性). (i)* $\mathbf{X}(a,m) = \mathbf{X}$ 且 $\mathbf{H}(a,m) = \mathbf{H}$ 当 $A = a$ 且$M = m$时，对 $a \in \{0,1\}$ 及所有 m均成立；*(ii)* $M(a) = M$ 当 $A = a$时成立。

由于 $\mathbf{Y}(a,\ m)$ 是 $\mathbf{X}(a,\ m)$ 和 $\mathbf{H}(a,\ m)$ 的确定性函数，因此 $\mathbf{Y}$ $=$

$\mathbf{Y}(a,\ m)$只要 $A = a$ 且 $M = m$。假设 1 对应于稳定单元处理值假设（SUTVA），该假设确保受试者之间不存在干扰，并保证处理对所有个体都有明确的定义。

假设2.（正值性）。对于所有 m 和 $a \in \{0,1\}$，若 $\mathbb{P}(\mathbf{W} = \mathbf{w}) > 0$，则 $0 < \mathbb{P}(A = a \mid \mathbf{W} = \mathbf{w}) < 1$ 且 $0 < \mathbb{P}(M = m \mid A = a, \mathbf{W} = \mathbf{w}) < 1$。

假设3.（条件随机化）。对于 $a \in \{0,1\}$以及所有 m，（*i*） $\{\mathbf{X}(a,m),\ \mathbf{H}(a,m)\} \perp A \mid \mathbf{W}$；（*ii*） $\{\mathbf{X}(a,m),\ \mathbf{H}(a,m)\} \perp M \mid A,\ \mathbf{W}$；（*iii*） $M(a) \perp A \mid \mathbf{W}$。

假设2 保证每位受试者接受处理与中介变量各个水平的概率均为正，从而确保所提出的估计量定义良好。假设3 断言受试者内测量 $\{\mathbf{X}$、$\mathbf{H}\}$ 与处理 A之间、 $\{\mathbf{X}$、$\mathbf{H}\}$ 与中介变量 M之间，以及中介变量 M 与处理 A之间不存在未测量混杂。为识别 $\psi(a,a')$，我们进一步施加如下跨世界假设。

假设 4。（跨世界独立性）。 $\{\mathbf{X}(a,m),\ \mathbf{H}(a,m)\} \perp M(a') \mid \mathbf{W}$，对所有 m和 a, $a' \in \{0,1\}$。

跨世界假设4确保，在以混杂因素$\mathbf{W}$为条件时，中介变量在 $A = a'$ 下的取值不提供有关 $A = a$下潜在受试者内测量的任何信息。与经典因果推断设定不同，针对个体内处理后的衍生结局所提出的框架，是对全部受试者内响应与干扰因素测量施加条件独立与跨世界假设，而不是直接对个体层面结果施加这些假设（Tchetgen & Shpitser 2012年）。ˆ接下来我们引入推导结果$\mathbf{Y}(a,\ m)$，它被构造为经受试者内处理的观测变量的函数。

定义 2.（经受试者内处理的衍生结局）。推导结果$\mathbf{Y}(a,m)$是对$\mathbf{Y}(a,m)$ 进行受试者内处理后得到的，其形式为

$$\hat{\mathbf{Y}}(a,m) = \hat{g}\left\{\mathbf{X}(a,m) - \hat{\mathbf{f}}(\mathbf{H}(a,m))\right\}, \tag{4}$$

其中，$\hat{\mathbf{f}} = \{\hat{f}_v\colon \mathbb{R}^{p\times T} \to \mathbb{R}^T, v = 1,\ldots,V\}$ 表示拟合的受试者内处理函数，而 $\hat{g}\colon \mathbb{R}^{V\times T} \to \mathbb{R}^J$ 是预先指定的结局函数 g 的一个估计量。

注意，定义 $\mathbf{Y}(a,m)$ 中的推导结果包含两部分近似。函数 $\hat{g}$ 近似已知的结局函数 g，后者通常涉及总体期望。其形式预先指定，通常取其样本类比量 g，而不是以数据自适应方式估计。相比之下，拟合的 $\mathbf{f}$ 估计未知的受试者内处理函数 $\mathbf{f}$，该函数属于广泛的半参数类，必须根据受试者内测量进行学习。综合而言，个体内处理后的衍生结局 $\mathbf{Y}(a,m)$ 可作为定义 1 中所定义潜在结局的代理量。在我们用于说明的静息态功能磁共振成像研究的示例1 中，推导出的功能连接结局形式如下

$$\hat{\mathbf{Y}}_{FC}(a,m) = \operatorname{atanh}\big[\widehat{\operatorname{Corr}}\left\{\mathbf{X}(a,m) - \hat{\mathbf{f}}_r(\mathbf{H}(a,m))\right\}\big], \tag{5}$$

其中 $\hat{\mathbf{f}}_r$ 表示拟合后的干扰回归模型，而 $\hat{g}(\cdot) = \operatorname{atanh}[\operatorname{Corr}\{\cdot\}]$ 是一个固定的估计量。

我们将推导出的结局与真实结果之间的差异量化为

$$\boldsymbol{\Delta}_T(a,m) = \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbf{Y}(a,m), \tag{6}$$

其中 $\boldsymbol{\Delta}_T(a,\ m) = \{\Delta_{jT}(a,\ m);\ 1 \le j \le J\}$ 表示推导所得结果的逐元素偏差。该偏差的大小取决于受试者内测量的长度

T。为方便记号，定义 $\hat{\mathbf{Y}}(a,\ a') = \hat{\mathbf{Y}}(a,\ M(a'))$，以及 $\boldsymbol{\Delta}(a,\ a') = \boldsymbol{\Delta}(a,\ M(a'))$，其中 $a,\ a' \in \{0,1\}$。接下来，我们陈述用于识别的渐近无偏条件。

假设5。（渐近无偏性）。若推导结果 $\hat{\mathbf{Y}}(a,a')$ 满足 $\max_{1\le j\le J}|\mathbb{E}[\Delta_{jT}(a,a')]| = o(1)$，则当 $T \to \infty$ 时，对于 a、$a' \in \{0,1\}$，它是 $\mathbf{Y}(a,a')$ 的渐近无偏估计。

当 $\mathbf{Y}(a,a')$ 满足假设5中的渐近无偏条件时，可以建立 (a,a') 的识别，如下文定理1所述。

定理 1。（识别）。假设存在一个估计量 $\hat{\mathbf{Y}}(a,a')$，满足假设5。在假设1 至4下，反事实参数 $\psi(a,a')$ 可识别为

$$\mathbb{E}\left[\mathbb{E}\left\{\mathbb{E}\left(\hat{\mathbf{Y}} \mid A=a, M, \mathbf{W}\right) \mid A=a', \mathbf{W}\right\}\right]. \tag{7}$$

定理1的证明见网络补充材料A.1节。

3 多重稳健估计

关于 $\psi(a,\ a')$ 的半参数理论，在结局 $\mathbf{Y}$ 可直接观测的情形下，已在因果中介文献中得到发展（Tchetgen & Shpitser 2012年，VanderWeele 2015年）。然而，相应的一步估计量及影响函数无法直接推广至当前情形，因为 $\mathbf{Y}$ 不可观测，而是由受试者内处理得到的残差构造而成。定理 1 表明 $\psi(a,\ a')$ 可通过推导结果 $\mathbf{Y}$ 加以识别。这一结果促使我们在框架中以 $\mathbf{Y}$ 为基础进行稳健估计。

我们将基于派生结局的目标参数定义为 $\hat{\ }\ \psi(a,\ a') = \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,\ M(a'))]$。对于其第 j 个分量，我们可以构造一步估计量 $\hat{\psi}_{n,\ j}(a,\ a')$，并将其分解为

估计误差为

$$\hat{\psi}_{n,j}(a,a') - \psi_j(a,a') = \mathbb{P}_n[\hat{\phi}_j(\mathbb{P})] + (\mathbb{P}_n - \mathbb{P})\{\hat{\phi}_j(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\phi}_j(\mathbb{P})\} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}) + \mathbb{E}[\Delta_{jT}(a,a')], \quad (8)$$

其中，$\mathbb{P}$ 是 $\mathbb{P}$ 的估计量，而 $\phi_j(\mathbb{P})$ 表示使用派生结局 Y 构造的影响函数，满足 $\mathbb{P}[\phi_j(\mathbb{P})] = 0$ 和 $\mathbb{P}[\phi_j^2(\mathbb{P})] < \infty$。推导详情见网络补充材料 A.2 节。第一项经 $\sqrt{n}$ 缩放后，根据中心极限定理依分布收敛于正态极限。第二个经验过程项在 Donsker 条件下或采用样本分割时，在渐近意义下可忽略不计（Van der Vaart 2000年、Chernozhukov 等，2018年、Kennedy 等，2020年）。在满足充分正则性和干扰参数收敛速率条件时，二阶余项 $R_2(\mathbb{P}, \mathbb{P})$ 通常为 $o_{\mathbb{P}}(n^{-1/2})$ 阶。最终偏差项源于使用派生结局替代不可观测结局，反映了受试者内处理引入的额外误差，因此需要进一步的调节条件才能实现有效推断。

有两个不确定性来源会造成偏差项 Δ_{jT}：当用 $Y_j(a,\ m)$ 近似 $Y_j(a,\ m)$ 时，分别是使用结局函数估计量产生的误差，以及估计受试者内处理函数产生的误差。为明确这一分解，我们引入一个中间量 $\mathbf{Y}(a,\ m) = g\{\mathbf{X}(a,\ m) - \mathbf{f}(\mathbf{H}(a,\ m))\}$，它将结局函数估计量 g 应用于使用真实受试者内处理函数 f 得到的残差。于是，偏差项可以分解为两个相应的组成部分，

$$\begin{aligned}\Delta_{jT}(a,m) = \mathbb{E}[\hat{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] \\ + \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - Y_j(a,m).\end{aligned} \quad (9)$$

第一项差值，$\mathbb{E}[Y_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbb{E}[Y_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}]$，反映了用拟合后的受试者内处理函数替代真实受试者内处理函数 f 所引入的误差。第二项差值，$\mathbb{E}[Y_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - Y_j(a,m)$，

刻画了使用估计量 $\hat{g}$ 替代真实结果函数 g所产生的近似误差。以下假设6 对第二项提出了一项要求。

~假设6。设 $\Delta_{jT}(a,m) = \mathbb{E}[Y_j(a,m) \mid U_D(a), U_I(a), W] - Y_j(a,m)$ 满足：对于 $a \in \{0,1\}$，当 $T \to \infty$ 时，$\max_{1 \le j \le J} |\mathbb{E}[\tilde{\Delta}_{jT}(a,a')]| = o(n^{-1/2})$。

~假设6要求 $Y_j(a,a')$ 与 $Y_j(a,a')$ 之间的偏差以$n^{-1/2}$ 速率趋于零。该条件与 Qiu等（2023）中的条件4以及 Du 等人（2025）的推论6和命题10中陈述的条件一致。该条件较为宽松，一大类用于生物医学应用的估计量 $\hat{g}$ 都能满足这一条件，包括 $\mathbf{X}(a,m) - \mathbf{f}(\mathbf{H}(a,m))$ 在给定 $\{\mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}\}$ 时条件独立的情形，以及 $\mathbf{X}(a,m) - \mathbf{f}(\mathbf{H}(a,m))$ 表现出弱时间依赖的情形（Qiu 等人 2023，Du等人 2025）。

定义 g 1 中的结果函数 将 V维的受试者内处理后的残差映射为 J维的个体层面结果。在许多生物医学应用中，个体层面结果是通过处理后的残差 $\mathbf{X}_t(a,m) - \mathbf{f}(\mathbf{H}_t(a,m))$ 的元素间关系定义的。示例包括功能连接、共激活模式和同步性测量，这些通常是主要的科学研究目标。因此，结果函数 g 通常取决于残差分量的交叉乘积。

定义 3.（经受试者内处理的交叉乘积型结果）。如果经受试者内处理的结果的个体层面结果 $\mathbf{Y}(a,m)$ 的每个分量都对应于两个残差分量的交叉乘积，则称该结果为交叉乘积型。具体而言，对于某一对(v,v') 且 $v, v' \in \{1,\ldots,V\}$，$\mathbf{Y}(a,m)$的第 j 个元素记作 $Y_j(a,m) = Y_{vv'}(a,m)$，其形式为

$$g[\mathbb{E}\{\mathbf{X}_{tv}(a,m) - f_v(\mathbf{H}_t(a,m))\}\{\mathbf{X}_{tv'}(a,m) - f_{v'}(\mathbf{H}_t(a,m))\} \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}]. \quad (10)$$

ˆ 交叉乘积型推导结果 $\mathbf{Y}(a,m)$ 及其对应的中间˜函数 $\mathbf{Y}(a,m)$ 的定义与此类似。存在受试者内处理时，方程（9）中分解的第一项需要额外控制。该要求引出了以下假设。

ˆ ˜ ˆˆ**假设7**。 对于交叉乘积型 $\mathbf{Y}$ 和 $\mathbf{Y}$，令 $\mathbf{f} = \{f_v;\ v = 1,\ldots,V\}$ 表示拟合的受试者内处理函数。我们假设受试者内处理满足 $\max_{1\le v\le V}\|\hat{f}_v - f_v\|_2 = \mathcal{O}(T^{-\alpha_0})$，其中某个 $\alpha_0 \in (0,\ 1/2]$ 满足 $n^{1/2}T^{-2\alpha_0} = o(1)$，当 $n, T \to \infty$ 时。

该条件规定了拟合的受试者内处理函数所需的收敛速率，以确保估计 $\mathbf{f}$ 所产生的偏差在受试者间层面渐近可忽略。当真实的受试者内处理函数 f_v 未知时，其 ˆ估计量 $\hat{f}_v$ 必须是一致的。该框架还涵盖受试者内处理函数已知的情形，此时不再需要假设7 ˆ，因为 $\max_{1\le v\le V}\|f_v - f_v\|_2 = 0$。

ˆ 对于交叉乘积型结果，诱导偏差项 $\mathbb{E}[Y_j(a,m)\ |\mathbf{U}_D(a),\mathbf{U}_I(a),\mathbf{W}] - \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m)\ |\mathbf{U}_D(a),\mathbf{U}_I(a),\mathbf{W}]$ 的阶为 $T^{-2\alpha_0}$，如网络补充材料第 A.3 节所示。该速率使得条件 $n^{1/2}T^{-2\alpha_0} = o(1)$ 更有可能成立，即使受试者内处理函数的估计速率慢于 $T^{-1/2}$。这一特性允许在存在时间依赖、或被试内响应与干扰变量之间存在复杂非线性关系的情形下进行灵活估计。因此，可以采用数据驱动的机器学习方法来减少模型误设，并获得受试者内处理函数的一致估计。

对于非交叉乘积型的结局，假设7 所要求的速率可能不同，具体取决于结果函数的结构 g。例如，静息态功能磁共振成像指标低频振幅用于测量每个脑区位置自发的低频

BOLD信号振荡强度，且不涉及不同脑区位置之间的相互作用。在这种情况下，受试者内处理速率条件变为$n^{1/2}T^{-\alpha_0} = o(1)$，其中 $n,\ T \to \infty$。

ˆ 引理 *1.* 假设拟合的受试者内处理函数 *f* 和中间˜估计量 *Y(a, a′)* 满足假设*6*和假设*7*。则推导结果 ˆ*Y(a, a′)* 与真实结果 *Y(a, a′)* 之间的偏差满足 $max_{1\le j\le J}|\mathbb{E}\left[\Delta_{jT}(a,a')\right]| = o(n^{-1/2})$，当 $n, T \to \infty$ 时，对于 $a, a' \in \{0,1\}$ 成立。

引理 1 的证明见网络补充材料A.3节。引理 1 为 $\Delta_{jT}(a,a')$ 建立了 $n^{1/2}$ 收敛速率，这强于识别所需的假设5中的渐近无偏条件。在我们的示例 1 中，我们使用 Fisher z变换样本皮尔逊相关系数作为结果函数 g 的估计量 ˆg 。在 β-混合和次高斯矩条件下，Qiu等（2023）的命题S2表明，当 $n^{1/2}\log\ J = o(T)$ 时，˜$\mathrm{Y}_{FC}(a,a')$ 满足假设6。此外，通过使用半参数机器学习方法灵活地回归消除受试者内干扰效应，可以满足假设7。

引理 1 表明，在给定条件下，式（ $\mathbb{E}[\Delta_{jT}]$ 中的项8）是渐近可忽略的，这为使用基于衍生结局构造的影响函数进行统计推断提供了依据。因此，我们考虑 j阶分量的单步增广逆概率加权（AIPW）估计量ˆ ψ（$a,\ a'$），其定义为

$$\begin{aligned}\hat{\psi}_{n,j}^{\mathrm{AIPW}}(a,a') = \mathbb{P}_n\Big[&\frac{\mathbb{I}(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}\frac{\hat{\pi}_M(M|a',\mathbf{W})}{\hat{\pi}_M(M|a,\mathbf{W})}\left\{\hat{Y}_j - \hat{b}_j(M,a,\mathbf{W})\right\}\\ &+\frac{\mathbb{I}(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}\left\{\hat{b}_j(M,a,\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W})\right\} + \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W})\Big],\end{aligned} \tag{11}$$

其中，$\pi_A(a|\mathrm{W}) = \mathbb{P}(A = a|\mathrm{W} = \mathrm{w})$ 表示倾向评分，$\pi_M(m|a,\mathrm{w}) = \mathbb{P}(M = m|A = a, \mathrm{W} = \mathrm{w})$ 表示中介变量密度，而 $b_j(m,a,\mathrm{w}) = \mathbb{E}[\hat{}Y_j|M = m, A = a, \mathrm{W} = \mathrm{w}]$ 表示结局回归。我们进一步定义 $\xi_{aa'j}(\mathrm{w}) = \int b_j(m,a,\mathrm{w})\pi_M(m|a',\mathrm{w})dm$。

ˆ ˆ 集合 $\{\hat{}\pi_A, \hat{}\pi_M, b_j, \xi_{aa'j}\}$ 表示相应干扰函数的估计量$\{\pi_A, \pi_M, b_j, \xi_{aa'j}\}$。直接估计连续中介变量的密度通常颇具挑战。为避免显式估计 $\pi_M(m \mid a, \mathbf{w})$，我们将贝叶斯定理与序贯回归表示相结合。根据贝叶斯定理，

$$\frac{\pi_M(m|a', \mathbf{w})}{\pi_M(m|a, \mathbf{w})} = \frac{\pi_A(a'|m, \mathbf{w})\pi_A(a|\mathbf{w})}{\pi_A(a|m, \mathbf{w})\pi_A(a'|\mathbf{w})}.$$

此外，函数 $\xi_{aa'j}(\mathbf{W})$ 具有序贯回归形式$\xi^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W}) = \mathbb{E}[b_j(m, a, \mathbf{W}) \mid A = a', \mathbf{W} = \mathbf{w}]$,，无需计算 $\pi_M(m|a, \mathbf{w})$ 即可对其进行估计。利用这些表示，AIPW估计量可改写为

$$\begin{aligned}\hat{\psi}^{\mathrm{AIPW}}_{n,j}(a, a') = \mathbb{P}_n\Big[&\frac{\mathbb{I}(A = a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}\frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}\Big\{\hat{Y}_j - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W})\Big\} \\ &+ \frac{\mathbb{I}(A = a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}\Big\{\hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{\xi}^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W})\Big\} + \hat{\xi}^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W})\Big],\end{aligned} \tag{12}$$

且 $\hat{}\psi^{\mathrm{AIPW}}_{n,\,j}(a,\ a')$ 的渐近展开见下文定理2。

定理 *2.* 设 $O_1, \ldots, O_n$ 为独立同分布观测，且 $O_i = (A_i, W_i, M_i, X_i, H_i)$。假设存在满足假设 *6* 和 *7* 的个体内处理后的衍生结局 *Y*。在假设 *1* 至 *4* 下，假设 a、$a' \in \{0, 1\}$ 和 $j = 1, \ldots, J$ 满足以下条件。

(i).（有界性）。存在 $c_0 \in (0,1)$以及正常数 c_1、c_2、c_3、c_4，使得 $\pi_A(a|W)$、$\hat{}\pi_A(a|W) \in [c_0, 1 - c_0]$，$\max_{1\le j\le J}\{|Y_j|, |\hat{}Y_j|\} < c_1$，$\max_{1\le j\le J}\{\|b_j\|_\infty, \|\hat{}b_j\|_\infty\} < c_2$，$\max_{1\le j\le J}\{\|\xi^{sr}_{aa'j}\|_\infty, \|\hat{}\xi^{sr}_{aa'j}\|_\infty\} < c_3$，$\max\{\|\frac{\pi_A(a'|M,W)\pi_A(a|W)\pi_A(a|M,W)}{\pi_A(a'|W)}\|_\infty,\ \|\frac{\hat{\pi}_A(a'|M,W)\hat{\pi}_A(a|W)\hat{\pi}_A(a|M,W)}{\hat{\pi}_A(a'|W)}\|_\infty\} < c_4$。*(ii).*（干扰项收敛速率）。~~干扰估计量满足~~ $\|\pi_A(a|m, w)\pi_A(a|w) - \hat{}\pi_A(a|m, w)\hat{}\pi_A(a|w)\|_2 = \mathcal{O}(n^{-\alpha})$，$\|b_j(m, a, w) - \hat{}b_j(m, a, w)\|_2 = \mathcal{O}(n^{-\beta})$，$\|\pi_A(a|w) - \hat{}\pi_A(a|w)\|_2 = \mathcal{O}(n^{-\gamma})$，且 $\|\xi^{sr}_{aa'j}(w) - \hat{}\xi^{sr}_{aa'j}(w)\|_2 = \mathcal{O}(n^{-\zeta})$，其中 $\alpha + \beta > \frac{1}{2}$、$\beta + \gamma > \frac{1}{2}$和 $\gamma + \zeta > \frac{1}{2}$。于是，当 n、T、$J \to \infty$时，式（*12*）中定义的 *AIPW*估计量具有如下展开——

展开式 $(\hat{\psi}_n^{AIPW}{}_{,j}(a,a') - \psi_j(a,a')) = \mathbb{P}_n[\phi_{aa'j}(O)] + o_{\mathbb{P}}(n^{-1/2})$。其中，影响函数$\phi_{aa'j}(O_i)$定义为

$$\begin{aligned}\phi_{aa'j}(O_i) = &\frac{\mathbb{I}(A_i=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W}_i)}\frac{\pi_A(a'|M_i,\mathbf{W}_i)\pi_A(a|\mathbf{W}_i)}{\pi_A(a|M_i,\mathbf{W}_i)\pi_A(a'|\mathbf{W}_i)}\left(\hat{Y}_{ij}-b_j(M_i,a,\mathbf{W}_i)\right)\\ &+\frac{\mathbb{I}(A_i=a')}{\pi_A(a'|\mathbf{W}_i)}\left(b_j\left(M_i,a,\mathbf{W}_i\right)-\xi_j^{sr}(a,a',\mathbf{W}_i)\right)+\xi_j^{sr}(a,a',\mathbf{W}_i)-\psi_j(a,a').\end{aligned} \tag{13}$$

定理 2 的证明见网络补充材料A.3节。倾向评分模型 $\hat{\pi}_A(a \mid \mathbf{w})$ 和 $\hat{\pi}_A(a \mid m, \mathbf{w})$ 分别通过对 W 或 $(M, \mathbf{W})$ 回归处理指示变量 A 来估计，这与具有可观测结局的因果中介分析采用相同的策略。结局回归 $b_j(m, a, \mathbf{w})$ 通过将个体内处理后的衍生结局 Y 对 $(A, M, \mathbf{W})$ 进行回归而得到，因为目标函数 $b_j(m, a, \mathbf{w})$ 是根据推导结果而非不可观测结局 Y 定义的。这不同于经典因果推断的情形，在经典因果推断中，结局回归直接针对 Y 指定。量 $\xi_j^{sr}(a, a', \mathbf{W})$ 采用序贯回归方法进行估计。首先，将 $b_j(M, a, \mathbf{W})$ 对 $(A, \mathbf{W})$ 进行回归，然后在 $(a', \mathbf{W})$ 处评估所得的拟合模型。

定理 2 中的干扰参数收敛率条件保证二阶余项满足 $\hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}) = o_{\mathbb{P}}(n^{-1/2})$。这些交叉乘积型约束允许个体间干扰参数估计量以慢于 $n^{-1/2}$的速率收敛，从而能够使用一大类灵活的统计方法与机器学习方法。为确保公式（8）中半参数 von Mises 展开的经验过程项渐近可忽略，我们在估计干扰分量$\{\hat{\pi}_A(a \mid \mathbf{w}), \hat{\pi}_A(a \mid m, \mathbf{w}), \hat{b}_j(m, a, \mathbf{w}), \hat{\xi}_j^{sr}(a, a', \mathbf{w})\}$时采用交叉拟合。该策略消除了对 Donsker 条件的需求，并提高了稳健性。作为定理 2 的直接推论，估计量 $\hat{\psi}_{nj}^{\mathrm{AIPW}}(a, a')$ 具有多重稳健性质。

推论 1. （多重稳健性）在定理中定义的 *AIPW*估计量 $\hat{\psi}_n^{AIPW}{}_{,j}(a, a')$ ，

rem 2 在满足以下三个条件中的任意一个时，均是 $\psi_j(a, a')$ 的一致估计量：

(i). $\hat{}\pi_A(a|m, \mathrm{w}) \xrightarrow{P} \pi_A(a|m, \mathrm{w})$ 和 $\hat{}\pi_A(a|\mathrm{w}) \xrightarrow{P} \pi_A(a|\mathrm{w})$; (ii). $\hat{}\ b_j(m, a, \mathrm{w}) \xrightarrow{P} b_j(m, a, \mathrm{w})$ 和 $\hat{}\pi_A(a|\mathrm{w}) \xrightarrow{P} \pi_A(a|\mathrm{w})$; (iii). $\hat{}\ b_j(m, a, \mathrm{w}) \xrightarrow{P} b_j(m, a, \mathrm{w})$ 和 $\hat{}\ \xi_j^{sr}(a, a', \mathrm{W}_i) \xrightarrow{P} \xi_j^{sr}(a, a', \mathrm{W}_i)$.

推论 1的证明见网络补充材料A.3节。与经典因果推断情境相比，受试者内处理的存在需要满足额外条件，即假设 6和 7，才能为 $\hat{}\psi_{nj}^{\mathrm{AIPW}}(a, a')$ 得到渐近线性表示。当这些受试者内层面的条件得到满足时，便可在受试者间层面建立多重稳健性。为降低模型误设的风险，我们采用灵活的机器学习方法来估计受试者内处理函数和个体间干扰模型。具体而言，我们采用 Super Learner框架，这是一种集成学习方法，通过结合多种候选算法来提升预测性能（Breiman 1996，Van der Laan 等，2007）。Super Learner根据交叉验证预测误差，对预先指定的参数和非参数学习器进行最优加权组合。由此得到的估计量在渐近意义上保证至少与学习器库中表现最佳的学习器一样好，从而支持对受试者内和受试者间组成部分进行准确估计，并增强整体稳健性。

4 同时推断

根据中心极限定理，定理2 直接给出各个AIPW估计量的渐近正态性，其形式化见推论2。

推论2。（渐近正态性）在定理*2*的条件下，假设$\sigma^2_{aa'j} = \mathbb{P}[\phi^2_{aa'j}(O)] \geq c_5$对某个常数 $c_5 > 0$成立，且对 $j = 1, \ldots, J$成立。那么我们有$\sqrt{n}\left(\hat{}\psi_n^{AIPW}{}_{,j}(a, a') - \psi_j(a, a')\right) \xrightarrow{d} N(0, \sigma^2_{aa'j})$ 。

推论2的证明见网络补充材料第A.4节。AIPW估计量的第 j个分量，$\hat{\tau}_{\text{AIPW}n,j} \in \{\hat{\tau}_{\text{自然直接效应}n,j,\text{AIPW}}, \hat{\tau}^{\text{NIE}}_{n,j,\text{AIPW}}, \hat{\tau}^{\text{ATE}}_{n,j,\text{AIPW}}\}$，可直接表示为$\hat{\psi}^{\text{AIPW}}_{n,j}(a,a')$的对比。相应的影响函数记为
$\eta_j \in \{\eta_j^{\text{NDE}} = \phi_{10j} - \phi_{00j}, \eta_j^{\text{NIE}} = \phi_{11j} - \phi_{10j}, \eta_j^{\text{ATE}} = \phi_{11j} - \phi_{00j}\}$，其方差为 $\theta_j^2 = \mathbb{P}[\eta_j^2(O)]$。作为推论2的直接结果，可得 $\sqrt{n}(\hat{\tau}_j - \tau_j) \xrightarrow{d} \mathcal{N}(0, \theta_j^2)$。

–

按照Du等人（2025年），可以利用交叉拟合的估计影响函数 $\phi_{aa'j}(O_i)$，为 $\sigma^2_{aa'j}$ 构造相合方差估计量 $\hat{\sigma}^2_{aa'j} = \mathbb{P}_n[\hat{\phi}^2_{aa'j}(O)]$。因此，$\hat{\tau}^{\text{AIPW}}_{n,j}$ 的方差估计量为 $\hat{\theta}_j^2 = \mathbb{P}_n[\hat{\eta}^2_{aa'j}(O)]$。这使得可以使用检验统计量 $t_j = n^{-1/2}\hat{\tau}_j/\hat{\theta}_j$ 对 $H_{0j}: \tau_j = 0$ 进行假设检验，并构造形式为 $\hat{\tau}_j \pm n^{-1/2} z_{1-\alpha/2}\hat{\theta}_j$ 的 $(1-\alpha)$ 置信区间，其中 $z_{1-\alpha/2}$ 表示标准正态分布的 $(1-\alpha/2)$ 分位数。

4.1 多重检验控制

对于高维推断，我们采用Qiu等人(2023年) 和 Du等人(2025年) 针对导出结果框架提出的高斯近似与乘子自助法结果。这些结果使得在温和的正则条件下构造同时推断区间成为可能，包括排除渐近方差为零的超有效分量；对于这些分量，$\theta_j^2 \to 0$ (Chernozhukov等人（2013）、Belloni 等人 2018）。实际操作中，通过筛除估计方差较小的估计量 $\hat{\theta}_j^2$，构造经验信息集 $\mathcal{S}_1 = \{j : \hat{\theta}_j^2 \geq c_0\}$，其中 $c_0 > 0$ 是一个较小的常数。在有界方差和弱相依条件下，该信息集上最大标准化估计量的分布 $\max_{j \in \mathcal{S}_1} \sqrt{n}|\hat{\tau}_j - \tau_j|\hat{\theta}_j^{-1}$ 可由高斯近似，从而能够通过乘子自助法构造同时置信区间（Qiu 等人 2023、Du等人 2025年）。

–

当假设数量较大时，同时置信区间可能较为保守。我们采用一种控制错误发现比

例（FDP）的多重检验程序，FDP 定义为假阳性数量与发现总数之比。对于预先设定的容忍水平 $c > 0$，目标是控制概率 $\mathbb{P}(\text{FDP} > c)$，该概率称为 FDP 超越率（FDPex），并将其控制在水平 α。遵循 Du等人(2025年，这种基于影响函数的自适应程序将逐步向下算法与高斯乘子自助法及增广步骤相结合，从而渐近控制 $\mathbb{P}(\text{FDP} > c) \leq \alpha$。该方法考虑了单个已实现样本中 FDP 的变异性，因此比针对错误发现率的方法（Genovese 和 Wasserman 2006年，Qiu 等人 2023年，Du等人 2025年）提供了更强的错误控制。

在本研究中，这些推断程序应用于我们针对受试者内处理结局所提出的多重稳健估计量 $\hat{\psi}_{n,j}^{\text{AIPW}}(a, a')$。其理论有效性源于定理2中影响函数表示的建立，以及高斯近似所需的相关正则条件在受试者内处理存在的情况下仍得以满足。其他实施细节和算法步骤见网络补充材料B节。

5 模拟

我们考虑一个模拟情境，其中一个脑区作为种子区（区域0），另有两个脑区（区域1和区域2）。区域0与区域1之间的功能连接具有非零的自然直接效应，而区域0与区域2之间的功能连接的自然直接效应为零。独立同分布的混杂因素 $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^3$ 由均值为零、协方差矩阵为 $\mathbf{\Sigma}_W = (\sigma_{W,j_1,j_2})_{3\times 3}$ 的三维多元正态分布生成，其中 $\sigma_{W,j_1,j_2} = 0.5^{|j_1-j_2|}$。处理 A 根据逻辑回归模型生成，其处理概率由 $P(A=1 \mid \mathbf{W}) = 1/(1+\exp(-0.2+0.4\mathbf{1}_3^\top \mathbf{W}))$ 给出。潜在运动因子定义为 $U_M = 0.5 + 0.5A + 0.1\mathbf{1}^\top\mathbf{W} + \epsilon_U$，其中 $\epsilon_U \overset{iid}{\sim} N(0, 0.4)$。代表时间不变运动特征的中介变量 M 生成为 $M = U_M + \epsilon_m$，

其中 $\epsilon_m \overset{iid}{\sim} N(0, 0.1)$。被试内干扰测量 $\mathbf{H} \in \mathbb{R}^{3\times T}$生成为 $\mathbf{H} \overset{iid}{\sim} MVN\{(U/3)\mathbf{1}_3, \mathbf{\Sigma}_H\}$其中 $\mathbf{\Sigma}_H = (\sigma_{H,j_1,j_2})3 \times 3$且 $\sigma_{H,j_1,j_2} = 0.3^{|j_1-j_2|}$。

我们为区域1与区域0这一对定义 $Y_1 = 0.1 + 0.6A + M - 0.6A \times M + 0.1\mathbf{1}^\top \mathbf{W} + \epsilon_S$，并为区域2与区域0这一对定义 $Y_2 = 0.1 + 0.2A - 0.4A \times M + 0.1\mathbf{1}^\top \mathbf{W} + \epsilon_S$，其中 $\epsilon_S \overset{iid}{\sim} N(0, 0.5)$。在该设计下，真实自然直接效应分别等于0.3和0。为生成受干扰测量污染的受试者内静息态功能磁共振成像响应，我们首先将区域0的时间序列创新项模拟为$E_{0,t} \overset{iid}{\sim} N(0, 1)$，对应 $t = 1, \ldots, T$。另外两个区域的创新序列$E_{1,t}$和$E_{2,t}$随后由标准正态分布生成，它们与$E_{0,t}$ 的协方差分别设为tanh(Y_1)和tanh(Y_2)。我们将这些误差序列汇集到 $\mathbf{E} \in \mathbb{R}^{3\times T}$中。对于这些模拟，我们将逐帧位移定义为$\mathrm{FD}_t = |H_{1t}| + |H_{2t}| + |H_{3t}|$，对应 $t = 1, \ldots, T$。对于第一个时间点，观测到的受试者内响应定义为$\mathbf{X}_1 = 0.6H_{11} \times H_{31} - 0.8H_{21} \times H_{31} + 0.8\mathbb{I}(\mathrm{FD}_1 > 2) \times H_{11} \times H_{21} + \mathbf{E}_1$。对于 $t = 2, \ldots, T$，响应生成为$\mathbf{X}_t = \rho\mathbf{E}_{t-1} + 0.6H_{11} \times H_{31} - 0.8H_{21} \times H_{31} + 0.8\mathbb{I}(\mathrm{FD}_1 > 2) \times H_{11} \times H_{21} + \sqrt{1-\rho^2}\mathbf{E}_{t-1}$，其中 $\rho = 0.3$控制时间依赖的强度。

我们考察了样本量 $n = 150$ 和 300，时间点数量为 $T = 300$和 600。每种模拟设置均重复 1000 次。对于受试者内处理，我们比较了三种干扰回归方法。第一种方法记为“12p”，采用包含 12 个干扰回归变量的线性回归。这些变量包括 3 个主要运动项、3 个定义为一阶差分的时间导数，以及它们的 6 个二次项。该方法模拟了 rs-fMRI 研究中常用的“36p”策略，该策略采用线性运动回归，包含 9 个干扰变量及其 27 个扩展项（Ciric 等, 2017）。第二种方法称为“12p+剔除”，先移除逐帧位移（FD_t）大于 3 的时间点，然后对剩余数据应用 12p 回归。如果移除的时间点超过 35%，则排除该受试者。该方法将线性干扰回归与体积删失相结合，体现了广泛使用的剔除

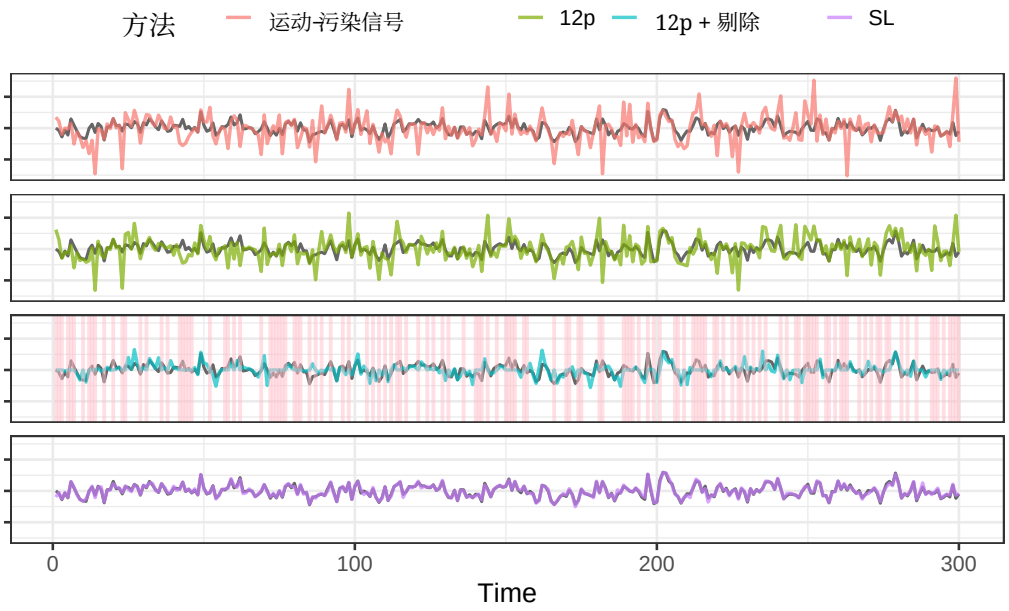

图 2：单次模拟中被试内运动回归示例。黑线表示模拟的无运动污染神经信号。第一幅图中，红线表示校正前受运动污染的信号。第二幅图中，绿线（12p）表示线性回归的残差，该回归包含 3 个主项、3 个时间导数和 6 个二次项。第三幅图中，蓝线（12p+ 剔除）表示移除高运动时间点后应用相同回归得到的结果，删失点以粉色标出。最后一幅图中，紫线（SL）表示通过 Super Learner 混杂回归得到的残差。

策略（Ciric 等，2017）。第三种方法标记为“SL”，采用超级学习器这一集成机器学习方法，根据 3 个主要运动项和 3 个时间导数对被试内响应进行建模（Van der Laan 等，2007）。超级学习器库包括基线均值模型、广义线性模型和多元自适应回归样条模型。

我们展示了一个模拟重复中单个受试者的处理示例，其中包含$T = 300$，见图 2。我们比较了三种被试层面的运动校正方法。每个面板中，黑线表示模拟得到的无运动神经信号，作为真实值。第一行中，红线表示校正前受运动污染的信号。观测到的功能性磁共振成像信号受到头部运动的强烈影响。第二行中，标记为“12p”的绿线表示使用 12p 方法进行线性回归后得到的残差。这种方法可减弱运动影响，但仍留下许多运动尖峰。在

表1：基于1000次重复模拟的模拟结果，比较各方法的偏差、方差、均方误差、Power 和 I型错误。

			区域1：真值 = 0.3				区域2：真值 = 0			
n	T	方法	Bias	SD	MSE	Power	Bias	SD	MSE	I型错误
150	300	12p+线性	0.096	**0.091**	**0.017**	**0.987**	-0.129	**0.060**	0.020	0.561
		12p+线性 M	-0.188	0.099	0.045	0.254	-0.076	0.074	**0.011**	0.216
		12p Scrub+线性	0.115	0.100	0.023	0.984	-0.122	0.077	0.021	0.386
		12p Scrub+线性 M	-0.162	0.106	0.037	0.300	-0.082	0.088	0.015	0.172
		SL+AIPW	**-0.040**	0.151	0.024	0.489	**-0.001**	0.143	0.020	**0.062**
150	600	12p+线性	0.093	**0.090**	**0.017**	**0.991**	-0.130	**0.060**	0.020	0.590
		12p+线性 M	-0.190	0.098	0.046	0.252	-0.077	0.073	**0.011**	0.211
		12p Scrub+线性	0.107	0.101	0.021	0.980	-0.125	0.076	0.021	0.406
		12p Scrub+线性 M	-0.168	0.108	0.040	0.286	-0.086	0.089	0.015	0.190
		SL+AIPW	**-0.028**	0.165	0.028	0.491	**-0.004**	0.156	0.024	**0.082**
300	300	12p+线性	0.100	**0.064**	0.014	**1.000**	-0.127	**0.044**	0.018	0.847
		12p+线性 M	-0.185	0.069	0.039	0.438	-0.073	0.051	**0.008**	0.328
		12p剔除+线性	0.118	0.071	0.019	1.000	-0.120	0.054	0.017	0.601
		12p剔除+线性M	-0.159	0.075	0.031	0.515	-0.080	0.062	0.010	0.268
		SL+AIPW	**-0.049**	0.093	**0.011**	0.813	**-0.004**	0.095	0.009	**0.059**
300	600	12p+线性	0.100	**0.064**	0.014	**1.000**	-0.125	0.042	0.017	0.851
		12p+线性M	-0.184	0.068	0.038	0.466	-0.072	0.050	**0.008**	0.326
		12p剔除+线性	0.115	0.071	0.018	1.000	-0.119	0.052	0.017	0.638
		12p 清理+线性 M	-0.162	0.073	0.031	0.535	-0.081	0.060	0.010	0.291
		SL+AIPW	**-0.028**	0.103	**0.011**	0.823	**0.001**	0.101	0.010	**0.066**

第三行中，标记为“12p + 剔除”的蓝线进一步去除了高运动时间点。删失点以粉色显示。这一步减少了运动尖峰，但也去除了许多时间点，导致剔除位置出现缺失数据。最后一行中，标记为“SL”的紫线表示基于超级学习器的机器学习干扰回归所得到的残差。该方法能更有效地去除运动污染，并更好地恢复底层神经信号；其残差与无运动真实值高度吻合。

经过受试者内处理后，通过计算两个脑区残差时间序列之间的 Fisher z变换皮尔逊相关来估计功能连接。在受试者间层面，我们采用了三种方法。第一种方法使用包含处理和混杂因素 $\mathbf{W}$ 的线性回归来估计治疗效应（以下简称“线性”）。第二种方法加入运动变量 M，并假设采用线性模型来估计 A 的直接效应（以下简称“线性 M”）。第三种方法是我们提出的 AIPW估计量，它将运动视为中介变量，并使用超级学习器结合交叉拟合来估计倾向评分和结局模型（以下简称“AIPW”）。我们评估了五种方法

将受试者内处理与受试者间策略相结合：12p + 线性、12p + 线性 M、12p 剔除 + 线性、12p 剔除 + 线性 M，以及 SL + AIPW。我们使用偏差、方差和均方误差（MSE）评估性能。基于区域1评估 Power，基于区域2评估I型错误。

表1 汇总了不同样本量和时间点数量下1000次模拟的结果。基于线性被试间模型且未考虑运动中介的方法，包括12p + 线性和12p Scrub + 线性，方差较低、统计功效较高，但存在较大偏差，从而导致I型错误率严重膨胀。尽管12p + 线性方法因其低方差而在较小样本量下取得最小均方误差，但其均方误差超过所提出的SL+ AIPW估计量，当样本量增加至 $n = 300$。将运动纳入线性被试间模型可降低偏差和I型错误，但仍无法实现有效的错误控制，并导致统计功效急剧下降。相比之下，SL + AIPW估计量在所有设定下均表现出较小偏差、较低均方误差和稳定性能。其I型错误率最接近名义水平，同时保持合理的统计功效，并在 $n = 300$时超过0.8，且随着样本量和时间点数量的增加而改善。这些结果凸显了使用灵活方法联合建模受试者内处理与受试者间关系以确保有效因果推断的必要性。

6 应用

我们分析了从 Autism Brain Imaging Data Exchange（ABIDE）数据集中选取的自闭症儿童的静息态功能磁共振成像数据（Di Martino 等，2013年，2017）。我们的研究样本包括128名年龄为8至13岁的ASD儿童（其中104名为男性）。每位参与者均接受了一次T1加权结构扫描和一次静息态功能磁共振成像扫描，扫描时长为5.5至6.5分钟不等。原始成像数据通过结合`fMRIPrep` （Esteban

等，2019年）进行预处理。我们将处理定义为任何有记录的兴奋剂药物使用情况（详情请参见网络补充材料C.2节）。其中，101名ASD儿童（84名男性）未服用兴奋剂药物，27名ASD儿童（20名男性）服用了兴奋剂药物。研究要求儿童在扫描前一天及扫描当天不得服用兴奋剂。兴奋剂治疗的剂量和持续时间存在差异。我们的目标是考察此类兴奋剂药物可能产生的长期影响。有关数据集和预处理的详细信息请参见网络补充材料C。

在每位受试者内，来自干扰组织区室的平均信号（包括全局信号、白质和脑脊液）以及三个平移和三个旋转运动参数由`fMRIprep`计算，并用作我们的被试内干扰测量。这九个变量及其一阶时间导数和平方项构成了需从个体内原始静息态功能磁共振成像数据中去除的“36p”模型（Ciric 等，2017），这些数据用于36参数与线性模型方法（见下文）。对于结合剔除与受试者剔除的36p方法，我们实施了剔除：去除逐帧位移大于0.2 mm的时间点；若剔除后剩余的功能磁共振成像数据不足五分钟，则排除该受试者的整个数据集（Power 等人，2014*a*）。在我们提出的框架中，我们在不排除受试者的情况下，使用`SuperLearner`软件包，在`R` 中基于九个干扰变量（三个组织信号和六个运动参数）及其时间导数，对静息态功能磁共振成像信号进行自适应受试者内处理。Super Learner模型包括均值模型、广义线性模型、LASSO、岭回归、弹性网络、随机森林和多元自适应回归样条（Polley 等人，2023年）。我们对由Schaefer 100节点皮层分区结合19个皮下区域所定义的感兴趣区域（ROIs）的平均残差时间序列进行了受试者内处理（Schaefer 等人，2018年）。我们计算了所有感兴趣区域的个体内处理残差之间的两两皮尔逊相关，并进行Fisher Z变换，以

表2：未校正的95%置信区间不包含零的区域对。

感兴趣区1	感兴趣区2	自然直接效应（95%置信区间）	NIE（95%置信区间）	平均处理效应（95%置信区间）
左侧楔前叶后扣带回1（默认网络A）	左侧内侧前额叶1（默认网络A）	0.134（0.037，0.230）	-0.048（-0.102，0.006）	0.086（0.004，0.167）
	右侧楔前叶后扣带回1（默认网络A）	0.133（0.015，0.250）	-0.043（-0.093，0.006）	0.089（-0.004，0.182）
	PFCd1.R (Default.B)	0.095 (0.006, 0.184)	-0.002（-0.019，0.015）	0.093（0.007，0.180）
	ExStr3.R (Visual.A)	0.080 (0.002, 0.157)	0.001（-0.023，0.024）	0.080 (0.008, 0.152)

得到个体内处理所衍生的功能连接估计值。我们应用ComBat进行站点协调（Yu 等人, 2018），其中“site”是一个具有三个水平的因子（纽约大学、KKI-8 通道、KKI-32 通道，见网络补充材料 C.1 节），协变量如下：年龄、性别、全量表智商、利手、自闭症诊断观察量表评分以及平均帧间位移。

在受试者间分析中，我们将年龄、性别、全量表智商、利手和自闭症诊断观察量表评分纳入为共同混杂因素，并将平均 FD 作为中介变量。对于我们提出的方法，受试者间模型 $\hat{}\pi_A(a|\mathbf{w})$、$\hat{}\,\hat{}\pi_A(a|m,\ \mathbf{w})$ 和 $b_j(m,\ a,\ \mathbf{w})$ 也采用 SuperLearner 进行估计，使用与受试者内处理步骤相同的学习器集合，并进行五折交叉拟合。我们考虑了两种经典方法进行比较。第一种方法使用 36 参数线性 nuisance 回归得到的 fMRI 残差，并通过线性模型估计治疗效应，不对平均 FD 进行调整（“36p $+$ 线性”）。第二种方法同样采用线性 36p，但结合剔除，排除剔除后剩余数据不足 <5 分钟的受试者，并在受试者间线性模型中纳入平均 FD（“36p 剔除 $+$ 线性 M”）。值得注意的是，进行剔除和排除受试者后，分析中移除了 96 名儿童，仅剩 32 名参与者，其中 6 名接受了兴奋剂治疗。对于多重检验校正，我们对两种经典方法的结果应用 Benjamini–Hochberg 方法，将假发现率（FDR）控制在 0.1。对于我们提出的方法，我们将错误发现比例（FDP）的超越率控制在 $P(\text{FDP} > 0.1) \leq 0.1$。

兴奋剂药物对功能连接的估计治疗效应见图3。“36p Scrub $+$ Linear M”估计的变异性更大，其中包括更大的治疗

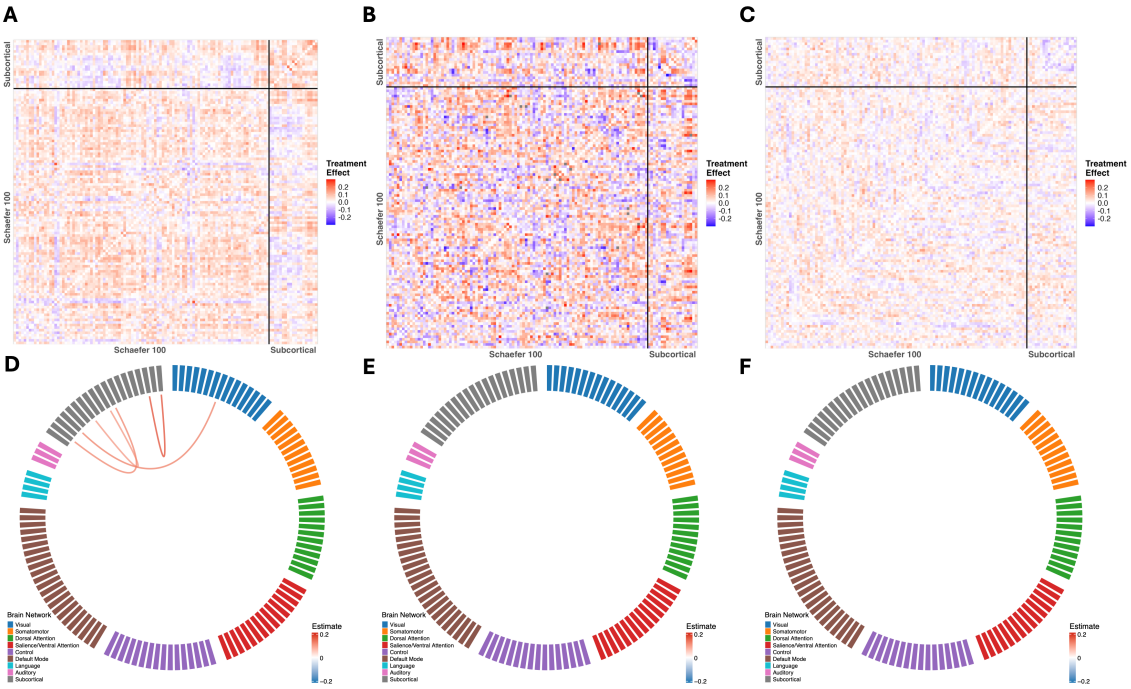

图 3：使用“36p ＋线性”（**A**）、“36p Scrub ＋线性 M”（**B**）以及我们提出的方法（**C**）得到的 Scheafer 100 与 19 个 MNI 皮层下脑区之间功能连接的兴奋剂治疗效应。**D**、**E**、**F**：三种方法所得显著治疗效应估计的环形图。

效应，涉及许多区域对。这可能是因为在剔除步骤中剔除了 75% 的受试者，仅留下 6 名接受处理的受试者，导致某些估计值的准确性较低。在分析的 7021 个功能连接（FC）对中，对于两种经典方法和我们提出的方法，分别有 988 个（14.07%）、370 个（5.27%）和 347 个（4.94%）估计值在 0.05 水平上边缘显著。值得注意的是，在采用剔除并剔除受试者的方法或我们提出的方法时，p 值<0.05 的数量要少得多。这表明，与“36p ＋ Linear”模型相比，我们的方法大幅减少了运动伪影。对于经典方法，采用多重检验校正将 FDR 控制在 0.1；对于我们的方法，采用 P（FDP >0.1）≤ 0.1 进行校正后，“36p ＋ Linear”模型中仅有四对 FC 显著，而“36p Scrub ＋ Linear M”方法和我们提出的方法均未发现显著效应。尚不清楚未发现显著结果是因为兴奋剂对脑连接的长期影响很小或没有影响，还是因为样本中兴奋剂剂量和治疗时长存在异质性，

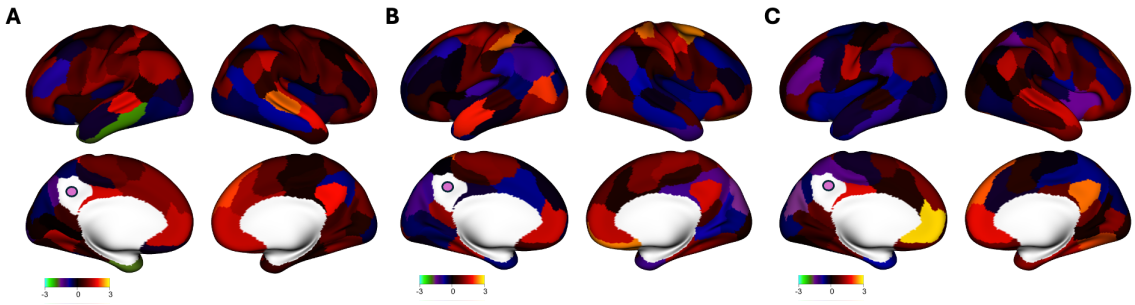

图4：脑图展示了使用“36p +线性”(A)、“36p + 线性 M”(B)以及我们提出的方法(C)估计的兴奋剂治疗对种子区“17networks LH DefaultA pCunPCC 1”与Schaefer-100脑区分区中所有其他区域之间功能连接的影响的Z统计量。

样本量较小，和/或其他因素。

完成这项主要分析后，我们对功能连接矩阵中与区域“17networks LH DefaultA pCunPCC 1”相连的部分进行了探索性事后检验；该区域是后部默认模式网络的枢纽。我们使用R软件包`ciftiTools` (Pham et al. 2022)对结果进行了可视化。该种子区容易受到运动伪影的影响（Satterthwaite et al. 2012）。研究还认为，自闭症患者的该区域与默认模式网络前部区域的连接减弱（Di Martino et al. 2013）。图4展示了该种子区与Schaefer-100脑区分区中所有其他区域之间功能连接的兴奋剂治疗效应Z统计量脑图。在这项事后分析中，我们考察了未经校正的p值。

边际显著的自然直接效应估计值最显著的四个区域，以及使用我们提出的框架得到的平均处理效应和自然间接效应估计值，汇总于表 2 中。结果表明，通过运动产生的间接效应往往会减弱整体处理效应，凸显了在因果分析中考虑运动的必要性。这是因为处理组的运动水平较高，从而削弱了平均处理效应中兴奋剂治疗所带来的功能连接增加。我们的方法显示，后部默认模式网络种子区与前部默认模式网络之间的功能连接有所增强，这提示兴奋剂可能对这些区域具有正常化作用。然而，在我们进行多重比较校正的主要分析中，这些发现未达到统计学显著性

鉴于样本量有限，应谨慎解读这些结果。未来需要开展样本量更大、治疗异质性更低的研究，以探究这些模式。

7 讨论

在本研究中，我们针对先进行受试者内处理、再进行受试者间分析这一在生物医学研究中常见的情形，提出了一种用于因果推断的半参数导出结果框架。受试者内处理函数未知，必须根据受试者内测量进行估计。个体层面结果无法观测，因此我们使用基于处理后的残差构造的衍生结局对其进行近似。理论结果表明，使用所提出的多重稳健估计量进行有效推断，需要受试者内模型和受试者间模型都满足一定的收敛速率条件。当衍生结局具有交叉乘积结构时，随着时间点数量相对于受试者数量增加，受试者内处理函数可以以较慢的速率收敛。这一性质使我们能够在两个层面上使用灵活的统计和机器学习方法进行干扰模型估计。当检验许多效应时，我们还采用多重检验程序来控制错误发现比例。在模拟研究和静息态功能磁共振成像应用中，我们均使用超级学习器估计受试者内和受试者间干扰模型。我们强调，所提出的框架支持使用自适应学习方法，同时保持因果推断的有效性。

所提出的框架存在若干局限，也为未来研究指明了方向。首先，多重稳健性在受试者间层面成立，但在受试者内层面并不成立。如果受试者内处理函数的估计不一致，所提出的估计量可能会产生偏差。这促使我们采用数据自适应方法来减少模型误设。当有更多个体内数据可用，且对数据结构有更充分的先验知识时，或许可以构建多重—

重稳健的衍生结局，以提高稳健性。其次，个体层面结果的参数空间约束可能会使建模复杂化。在静息态功能磁共振成像示例中，功能连接包含一个正定相关矩阵。我们采用 Fisher-Z 变换，并分别对每个连接值建模，而不考虑其正定性。随后，使用基于估计影响函数的数据驱动逐步下降多重检验程序来处理高维估计量之间的依赖性。开发能够直接对依赖关系建模和/或利用潜在低秩结构的更强效多重检验方法，仍是未来研究的重要课题。最后，该框架还可扩展用于研究不同群体之间或随时间变化的异质性。由协变量定义的亚组内治疗效应可能带来额外见解。纵向数据也可能使我们能够分析治疗效应如何随时间演变。随着更大规模、更复杂的数据集不断涌现，将该框架拓展至此类情境将是未来研究的重要方向。

参考文献

Abraham, A., Pedregosa, F., Eickenberg, M., Gervais, P., Mueller, A., Kossaifi, J., Gramfort, A., Thirion, B. & Varoquaux, G. (2014年), 《使用 scikit-learn 进行神经影像学机器学习》, 《神经信息学前沿》**8**。**网址：** *https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2014.00014/full*Avants, B., Epstein, C., Grossman, M. & Gee, J. (2008年), 《基于互相关的对称微分同胚图像配准：评估老年及神经退行性大脑的自动标注》, 《医学图像分析》**12**(1), 26–41。**网址：** *http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841507000606*Belloni, A., Chernozhukov, V., Chetverikov, D., Hansen, C. & Kato, K. (2018年), 《高维计量经济学与正则化广义矩估计》, *arXiv*预印本 *arXiv:1806.01888*。Breiman, L. (1996年), 《堆叠回归》, 《机器学习》**24**, 49–64。

Cao, W., Tsiatis, A. A. & Davidian, M. (2009年), 《提高不完整数据情形下总体均值双重稳健估计量的效率与稳健性》, *Biometrika*96(3), 723–734。Chaudhary, S., Moon, S. & Lu, H. (2022), 《fast、高效且准确的监督式深度学习神经影像去噪》, *Nature Communications*13(1), 5165。Chernozhukov, V., Chetverikov, D., Demirer, M. 等 (2018年), 《处理与结构参数的双重／去偏机器学习》, *The Econometrics Journal* 21(1), C1–C68。Chernozhukov, V., Chetverikov, D. & Kato, K. (2013年), 《高维随机向量之和最大值的高斯近似与乘子自助法》, *Annals ofStatistics*41(6), 2786–2819。Ciric, R., Wolf, D. H., Power, J. D., Roalf, D. R., Baum, G. L., Ruparel, K., Shinohara, R. T., Elliott, M. A., Eickhoff, S. B., Davatzikos, C. 等 (2017), 《功能连接研究中控制运动伪影的参与者层面混杂回归策略基准评测》, *NeuroImage*154, 174–187。Cosgrove, K. T., McDermott, T. J., White, E. J. 等 (2022), 《青少年静息态功能磁共振成像研究可推广性的局限：对ABCD研究基线数据的检验》, *Brain Imaging and Behavior*16(4), 1919–1925。Cox, R. W. (1996年), 《AFNI：功能磁共振神经影像分析与可视化软件》, *Computers and Biomedical Research* 29(3), 162–173。Cox, R. W. & Hyde, J. S. (1997年), 《功能磁共振成像数据分析与可视化软件工具》, *NMR in Biomedicine*10(4-5), 171–178。Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. (1999年), 《基于皮层表面的分析：I. 分割与表面重建》, *NeuroImage*9(2), 179–194。**网址：** *http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903950*Di Flumeri, G., Aric`o, P., Borghini, G., Colosimo, A. & Babiloni, F. (2016), 一种用于脑电信号中眨眼伪影校正的新的基于回归的方法, with-

使用任何眼电通道，发表于《2016年IEEE医学与生物学工程学会第38届年度国际会议（EMBC）》, IEEE, 第3187–3190页。Di Martino, A., Al, E. 和 Milham, M. P.（2013），《自闭症脑成像数据交换项目：迈向对自闭症内在脑结构的大规模评估》，分子精神病学 *2014 19:6* **19**（6），659–667。Di Martino, A., O'connor, D., Chen, B., Alaerts, K., Anderson, J. S., Assaf 等（2017），《利用自闭症脑成像数据交换项目II加强自闭症连接组研究》，科学数据**4**（1），1–15。Du, J.-H., Zeng, Z., Kennedy, E. H., Wasserman, L. 和 Roeder, K.（2025年），《具有多个异质结局的基因组数据因果推断》，《美国统计学会会刊》 **120**（552），2484–2497。Esteban, O., Blair, R., Markiewicz, C. J., Berleant, S. L., Moodie, C., Ma, F., Isik, A. I., Erramuzpe, A., Kent, James D. andGoncalves, M., DuPre, E., Sitek, K. R., Gomez, D. E. P., Lurie, D. J., Ye, Z., Poldrack, R. A. 和 Gorgolewski, K. J.（2018年），《fmriprep》，软件 。Esteban, O., Markiewicz, C., Blair, R. W., Moodie, C., Isik, A. I., Erramuzpe Aliaga, A., Kent, J., Goncalves, M., DuPre, E., Snyder, M., Oya, H., Ghosh, S., Wright, J., Durnez, J., Poldrack, R. 和 Gorgolewski, K. J.（2018年），《fMRIPrep：一种稳健的功能磁共振成像预处理流程》，自然·方法 。Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. et al.（2019年），《fmriprep：一种稳健的功能磁共振成像预处理流程》，自然·方法**16**（1），111–116。Evans, A., Janke, A., Collins, D. 和 Baillet, S.（2012年），《脑模板和图谱》，*NeuroImage* **62**（2），911–922。Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almli, C. 和 Collins, D.（2009年），《从出生到成年期的无偏非线性平均年龄适宜脑模板》，*NeuroImage***47, 增刊1**，S102。Genovese, C. R. 和 Wasserman, L.（2006年），《假发现比例的超越控制》，

《美国统计学会会刊》《美国统计学会会刊》**101**（476），1408–1417。Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., Xu, J., Jbabdi, S., Webster, M., Polimeni, J. R., Van Essen, D. C. 和 Jenkinson, M.（2013年），《人类连接组计划的最小预处理流程》，*NeuroImage***80**，105–124。

网址：*http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913005053*

Gorgolewski, K.、Burns, C. D.、Madison, C.、Clark, D.、Halchenko, Y. O.、Waskom, M. L. 和 Ghosh, S.（2011年），《Nipype：一种灵活、轻量且可扩展的 Python 神经影像数据处理框架》，《神经信息学前沿》**5**，13。

Gorgolewski, K. J., Esteban, O., Markiewicz, C. J., Ziegler, E., Ellis, D. G., Notter, M. P., Jarecka, D., Johnson, H., Burns, C., Manh˜aes-Savio, A., Hamalainen, C., Yvernault, B., Salo, T., Jordan, K., Goncalves, M., Waskom, M., Clark, D., Wong, J., Loney, F., Modat, M., Dewey, B. E., Madison, C., Visconti di Oleggio Castello, M., Clark, M. G., Dayan, M., Clark, D., Keshavan, A., Pinsard, B., Gramfort, A., Berleant, S., Nielson, D.M., Bougacha, S., Varoquaux, G., Cipollini, B., Markello, R., Rokem, A., Moloney, B., Halchenko, Y. O., Wassermann, D., Hanke, M., Horea, C., Kaczmarzyk, J., de Hollander, G., DuPre, E., Gillman, A., Mordom, D., Buchanan, C., Tungaraza, R., Pauli, W. M., Iqbal, S., Sikka, S., Mancini, M., Schwartz, Y., Malone, I. B., Dubois, M., Frohlich, C., Welch, D., Forbes, J., Kent, J., Watanabe, A., Cumba, C., Huntenburg, J. M., Kastman, E., Nichols, B. N., Eshaghi, A., Ginsburg, D., Schaefer, A., Acland, B., Giavasis, S., Kleesiek, J., Erickson, D., K¨uttner, R., Haselgrove, C., Correa, C., Ghayoor, A., Liem, F., Millman, J., Haehn, D., Lai, J., Zhou, D., Blair, R., Glatard, T., Renfro, M., Liu, S., Kahn, A. E., P´erez-Garc´ıa, F., Triplett, W., Lampe, L., Stadler, J., Kong, X.-Z., Hal- lquist, M., Chetverikov, A., Salvatore, J., Park, A., Poldrack, R., Craddock, R. C., Inati, S., Hinds, O., Cooper, G., Perkins, L. N., Marina, A., Mattfeld, A., Noel, M., Snoek, L., Matsubara, K., Cheung, B., Rothmei, S., Urchs, S., Durnez, J., Mertz, F., Geisler, D., Floren, A., Gerhard, S., Sharp, P., Molina-Romero, M., Weinstein, A., Broderick, W., Saase, V., Andberg, S. K., Harms, R., Schlamp, K., Arias, J., Papadopoulos Or-

fanos, D., Tarbert, C., Tambini, A., De La Vega, A., Nickson, T., Brett, M., Falkiewicz, M., Podranski, K., Linkersd¨orfer, J., Flandin, G., Ort, E., Shachnev, D., McNamee, D., Davison, A., Varada, J., Schwabacher, I., Pellman, J., Perez-Guevara, M., Khanuja, R., Pannetier, N., McDermottroe, C. & Ghosh, S. (2018), ‘Nipype’, 软件 。Greve, D. N. & Fischl, B. (2009), ‘使用基于边界的配准实现准确稳健的脑图像对齐’, *NeuroImage* **48**(1), 63–72. Imbens, G. W. & Rubin, D. B. (2015), 统计、社会和生物医学科学中的因果推断，剑桥大学出版社。Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. (2002), ‘改进脑图像稳健且准确的线性配准和运动校正的优化方法’, *Neu-roImage* **17**(2), 825–841.**网址：** *http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911328*Kennedy, E. H., Balakrishnan, S. & G’sell, M. (2020), ‘用于分类依从者和推广因果效应的精确工具变量’。Klein, A., Ghosh, S. S., Bao, F. S., Giard, J., H¨ame, Y., Stavsky, E., Lee, N., Rossa, B., Reuter, M., Neto, E. C. & Keshavan, A. (2017), ‘令人惊叹的人脑形态测量’, *PLOS*计算生物学 **13**(2), e1005350.**网址：** *http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005350*Laan, M. J. & Robins, J. M. (2003), 删失纵向数据与因果关系的统一方法，Springer。Lanczos, C. (1964), ‘含噪数据评估’, 工业与应用数学学会杂志*B*辑: 数值分析 **1**(1), 76–85.**网址：** *http://epubs.siam.org/doi/10.1137/0701007*Manzano Patron, J. P., Moeller, S., Andersson, J. L., Ugurbil, K., Yacoub, E. & Sotiropou- los, S. N. (2024), ‘去噪扩散磁共振成像：分析中的考量与影响’, *Imaging Neuroscience* **2**, 1–29. Marek, S., Tervo-Clemmens, B., Calabro, F. J. et al. (2022), ‘可复现的全脑

关联研究需要数千名个体', 《自然》**603**(7902), 654–660. Nebel, M. B., Lidstone, D. E., Wang, L. 等 (2022), '静息态功能磁共振成像中的运动校正：在孤独症谱系障碍中, 我们表征的是频谱的哪一部分？',*NeuroImage***257**, 119296. Pham, D. D., Muschelli, J. & Mejia, A. F. (2022), 'ciftitools：用于在 R 中读取、写入、可视化和操作 CIFTI文件的软件包', *NeuroImage***250**, 118877. Polley, E., LeDell, E., Kennedy, C. & van der Laan, M. (2023), ***SuperLearner***：超级学习器预测。R 软件包版本 2.0-28.1. Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. (2014*a*), '静息态功能磁共振成像中运动伪影的检测、表征与去除方法', *Neuroimage***84**, 320–341. Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. (2014*b*), '静息态功能磁共振成像中运动伪影的检测、表征与去除方法', *NeuroImage* **84**(补充材料 C), 320–341.**网址：**
*http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913009117*Qiu, Y., Sun, J. & Zhou, X.-H. (2023), '揭示不可观测之物：对多个衍生结局进行因果推断',《美国统计学会会刊》第 1–12 页。Robins, J. M., Rotnitzky, A. & Zhao, L. P. (1994), '当某些回归变量并非总能被观测到时回归系数的估计', 《美国统计学会会刊》**89**(427), 846–866. Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Loughead, J., Ruparel, K., Elliott, M. A., Hakonarson, H., Gur, R. C. & Gur, R. E. (2012), '扫描仪内头部运动对多种功能连接测量的影响：其对青少年神经发育研究的意义',*Neuroimage* **60**(1), 623–632. Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X.-N. 等 (2018), '基于内在功能连接磁共振成像对人类大脑皮层进行局部—全局分区', 《大脑皮层》**28**(9), 3095–3114.

Scharfstein, D. O., Rotnitzky, A. & Robins, J. M. (1999), ‘使用半参数非响应模型校正不可忽略的脱落’, 《美国统计学会会刊》**94**(448), 1096–1120. Stringer, C. & Pachitariu, M. (2019), ‘钙成像数据神经记录的计算处理’, 《神经生物学最新观点》**55**, 22–31. Tchetgen, E. J. T. & Shpitser, I. (2012), ‘因果中介分析的半参数理论：效率界、多重稳健性与敏感性分析’, *Annals of Statistics***40**(3), 1816. Tsiatis, A. A. (2006), 半参数理论与缺失数据, Springer. Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A. & Gee, J. C. (2010), ‘N4ITK：改进的N3偏置校正’, *IEEE*医学成像汇刊 **29**(6), 1310–1320. Van der Laan, M. J., Polley, E. C. & Hubbard, A. E. (2007), ‘超级学习器’, 遗传学与分子生物学中的统计应用**6**(1). Van der Laan, M. J., Rose, S. 等 (2011), 目标学习：观察性与实验数据的因果推断, 第 4 卷, Springer. Van der Vaart, A. W. (2000),渐近统计, 第 3 卷, 剑桥大学出版社. VanderWeele, T. (2015), 因果推断中的解释：中介与交互作用方法, 牛津大学出版社. Yan, C.-G., Cheung, B., Kelly, C., Colcombe, S., Craddock, R. C., Di Martino, A., Li, Q., Zuo, X.-N., Castellanos, F. X. & Milham, M. P. (2013), ‘全面评估头部微动对功能连接组学影响的区域变异’,$Neuroimage$**76**, 183–201. Yu, M., Linn, K. A., Cook, P. A. 等 (2018), ‘统计协调可校正多站点功能磁共振成像数据中功能连接测量的站点效应’, 《人脑图谱》**39**(11), 4213–4227. Zhang, Y., Brady, M. & Smith, S. (2001), ‘通过一种

隐马尔可夫随机场模型和期望最大化算法”，*IEEE*医学成像汇刊**20**(1)，45–57。

Zhang, Y., Liu, M., Zhang, Z. & Dunson, D. (2024), ‘运动不变的脑结构连接组变分自编码’, *Imaging Neuroscience***2**,1–27.

网络补充材料

A 推导与证明

A.1 受试者内处理下的识别

定理 1 的证明。回顾 $\psi(a,a') = \mathbb{E}[\mathrm{Y}(a,a')] = \mathbb{E}[\mathrm{Y}(a,M(a'))]$。定义 $\hat{}\mathrm{Y}(a,a') = \hat{}\mathrm{Y}(a,M(a'))$，以及 $\mathbf{\Delta}(a,a') = \mathbf{\Delta}(a,M(a'))$。假设 1-4（一致性、正值性、条件随机化和跨世界独立性）适用于完整的受试者内测量 $\mathrm{X}(a,m)$ 和 $\mathrm{H}(a,m)$。根据定义1和定义 2，这些假设同样适用于诱导得到的个体层面结果 $\mathrm{Y}(a,m)$ 和衍生结局 $\hat{}\mathrm{Y}(a,m)$。特别地，以下条件独立关系成立：

$$
\begin{aligned}
&(i)\{\mathbf{Y}(a,m),\hat{\mathbf{Y}}(a,m)\} \perp M(a') \mid \mathbf{W};\\
&(ii)M(a) \perp A \mid \mathbf{W};\\
&(iii)\{\mathbf{Y}(a,m),\hat{\mathbf{Y}}(a,m)\} \perp A \mid \mathbf{W};\\
&(iv)\{\mathbf{Y}(m),\hat{\mathbf{Y}}(m)\} \perp M \mid A,\mathbf{W}.
\end{aligned}
$$

利用这些关系，我们得到

$$
\begin{aligned}
&\mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}} \mid A=a,M,\mathbf{W}] \mid A=a',\mathbf{W}]\\
&=\int_m \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}|A=a,M=m,\mathbf{W}]\times p[M=m|A=a',\mathbf{W}]dm\\
&\overset{(Con)}{=}\int_m \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(m)|A=a,M=m,\mathbf{W}]\times p[M=m|A=a',\mathbf{W}]dm\\
&\overset{(Con,iv)}{=}\int_m \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,m)|A=a,\mathbf{W}]\times p[M(a')=m|A=a',\mathbf{W}]dm\\
&\overset{(ii,iii)}{=}\int_m \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,m)|\mathbf{W}]\times p[M(a')=m|\mathbf{W}]dm\\
&\overset{(i)}{=}\int_m \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,m)|M(a')=m,\mathbf{W}]\times p[M(a')=m|\mathbf{W}]dm\\
&=\mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}].
\end{aligned}
$$

根据公式（6）中对推导出的结局与真实结果之间差异的定义，我们得到

$$\boldsymbol{\Delta}_T(a,m) + \mathbf{Y}(a,m) = \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}].$$

由此可得

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}} \mid A=a, M, \mathbf{W}] \mid A=a', \mathbf{W}] \\
&= \mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}] \\
&= \mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,a') \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}] \\
&= \mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,a') + \boldsymbol{\Delta}_T(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}] \\
&= \mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}] + \mathbb{E}[\mathbb{E}[\boldsymbol{\Delta}_T(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}].
\end{aligned}$$

根据假设5中的渐近无偏性，当 $T \to \infty$ 时，我们有

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}} \mid A=a, M, \mathbf{W}] \mid A=a', \mathbf{W}]] \\
&= \mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}]] + \mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbb{E}[\boldsymbol{\Delta}_T(a,a') \mid \mathbf{W}] \mid \mathbf{W}]] \\
&= \mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,a')] + \mathbb{E}[\boldsymbol{\Delta}_T(a,a')] \\
&= \mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,a')] + o(1).
\end{aligned}$$

因此，现在我们有 $\boldsymbol{\psi}(a,\ a') = \mathbb{E}[\mathbf{Y}(a,\ a')] = \mathbb{E}[\mathbb{E}[\mathbb{E}[\hat{}\mathbf{Y} \mid A=a,\ M,\ \mathbf{W}] \mid A=a',\ \mathbf{W}]]$ 当$T \to \infty$。证明完毕。 □

A.2 估计误差的分解

^公式（8）的证明。我们将 $\phi(\mathbb{P})$ 定义为使用推导结果 $\hat{}Y$ 构造的影响函数，使其满足 $\mathbb{P}[\hat{}\phi(\mathbb{P})] = 0$ 和 $\mathbb{P}[\hat{}\phi^2(\mathbb{P})] < \infty$。我们正在考虑一个

ˆ估计量 ψ 满足冯·米塞斯泰勒展开

$$\begin{aligned}\hat{\psi}(\mathbb{P}_1) - \hat{\psi}(\mathbb{P}_2) &= \int \hat{\phi}(\mathbb{P}_1) d(\mathbb{P}_1 - \mathbb{P}_2) + \hat{R}_2(\mathbb{P}_1, \mathbb{P}_2) \\ &= -\int \hat{\phi}(\mathbb{P}_1) d\mathbb{P}_2 + \hat{R}_2(\mathbb{P}_1, \mathbb{P}_2),\end{aligned}$$

ˆ 其中 $\mathbb{P}_1$, $\mathbb{P}_2 \in \mathcal{P}$, 而 $R_2(\mathbb{P}_1, \mathbb{P}_2)$ 是基于推导结果的二阶余项ˆ ˆ ˆ。代入估计量 $\psi(\mathbb{P})$ 使用 $\mathbb{P}$ 来估计 $\mathbb{P}$, 通常具有一阶偏差:

$$\hat{\psi}(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) = -\int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}).$$

这提示了一种偏差校正程序。可以使用经验分布 $\mathbb{P}_n$来估计一阶偏差,

$$\hat{\text{Bias}} = -\int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P}_n.$$

一步估计量是一种经过校正的代入估计量, 其形式为

$$\begin{aligned}\hat{\psi}_n(\mathbb{P}_n, \hat{\mathbb{P}}) &= \hat{\psi}(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\text{Bias}} \\ &= \hat{\psi}(\hat{\mathbb{P}}) + \int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P}_n.\end{aligned}$$

一步估计量的渐近行为如下

$$\begin{aligned}\hat{\psi}_n(\mathbb{P}_n, \hat{\mathbb{P}}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) &= \left\{\hat{\psi}(\hat{\mathbb{P}}) + \int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P}_n\right\} - \hat{\psi}(\mathbb{P}) \\ &= \left\{\hat{\psi}(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\psi}(\mathbb{P})\right\} + \int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P}_n \\ &= \left\{-\int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P})\right\} + \int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P}_n \\ &= \int \hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) d\left\{\mathbb{P}_n - \mathbb{P}\right\} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}) \\ &= \int \hat{\phi}(\mathbb{P}) d\mathbb{P}_n + \int \left\{\hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\phi}(\mathbb{P})\right\} d\left\{\mathbb{P}_n - \mathbb{P}\right\} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}) \\ &= \mathbb{P}_n[\hat{\phi}(\mathbb{P})] + (\mathbb{P}_n - \mathbb{P})\{\hat{\phi}(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\phi}(\mathbb{P})\} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}).\end{aligned}$$

我们将此分解应用于基于派生结局的目标参数 $\hat{\psi}(a,a') = \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Y}}(a,a')]$ 的第 j 个分量及其一步估计量 $\hat{\psi}_{n,j}(a,a')$。根据公式（6）中推导结果与真实结果之间差异的定义，我们有

$$\begin{aligned}\hat{\psi}_{n,j}(a,a') - \psi_j(a,a') &= \hat{\psi}_{n,j}(a,a') - \hat{\psi}_j(a,a') + \hat{\psi}_j(a,a') - \psi_j(a,a') \\ &= \hat{\psi}_{n,j}(a,a') - \hat{\psi}_j(a,a') + \mathbb{E}[\hat{Y}_j(a,M(a'))] - \mathbb{E}[Y_j(a,M(a'))] \\ &= \mathbb{P}_n[\hat{\phi}_j(\mathbb{P})] + (\mathbb{P}_n - \mathbb{P})\{\hat{\phi}_j(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\phi}_j(\mathbb{P})\} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}},\mathbb{P}) + \mathbb{E}[\Delta_{jT}(a,a')].\end{aligned}$$

至此，证明完成。 □

A.3 多重稳健估计

引理 1 的证明。 $\Delta_{jT}(a,\ m)$可分解为两部分，如公式（9）所示：

$$\begin{aligned}\Delta_{jT}(a,m) &= \mathbb{E}[\hat{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a),\mathbf{U}_I(a),\mathbf{W}] - Y_j(a,m) \\ &= \mathbb{E}[\hat{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a),\mathbf{U}_I(a),\mathbf{W}] - \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a),\mathbf{U}_I(a),\mathbf{W}] \\ &+ \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a),\mathbf{U}_I(a),\mathbf{W}] - Y_j(a,m),\end{aligned}$$

其中，经受试者内处理的结果 $Y_j(a,\ m)$、经受试者内处理的推导结果 $\tilde{Y}_j(a,\ m)$，以及中间函数 $Y_j(a,\ m)$ 均为定义 3 中定义的交叉乘积型。具体而言，将 $\mathbb{P}_T[\cdot]$ 定义为受试者内测量的经验平均，我们有

$$Y_j(a,m) = g\left[\mathbb{E}\left\{\mathrm{X}_{tv}(a,m) - f_v(\mathrm{H}_t(a,m))\right\}\left\{\mathrm{X}_{tv'}(a,m) - f_{v'}(\mathrm{H}_t(a,m))\right\} \mid \mathrm{U}_D(a),\mathrm{U}_I(a),\mathrm{W}\right],\hat{Y}_j(a,m) = \hat{g}\{\mathbb{P}_T[\mathrm{X}_v(a,m) - f_v(\mathrm{H}(a,m))][\mathrm{X}_{v'}(a,m) - f_{v'}(\mathrm{H}(a,m))]\},\tilde{Y}_j(a,m) = \hat{g}\{\mathbb{P}_T[\mathrm{X}_v(a,m) - f_v(\mathrm{H}(a,m))][\mathrm{X}_{v'}(a,m) - f_{v'}(\mathrm{H}(a,m))]\}.$$

对于每个受试者，令 $\eta_{vt}(a,m) = X_{vt}(a,m) - f_v(\mathbf{H}_t(a,m))$ 表示真实的受试者内残差，令 $\hat{\eta}_{vt}(a,m) = X_{vt}(a,m) - f_v(\mathbf{H}_t(a,m))$ 表示估计残差，

对于 $t = 1, \ldots, T$。因此，它们的对比为 $\hat{}\eta_{vt}(a, m) - \eta_{vt}(a, m) = f_v(\mathbf{H}_t(a, m)) - \hat{}f_v(\mathbf{H}_t(a, m))$。随着估计的受试者内函数收敛，估计残差也收敛于真值。不失一般性，假设残差在某种意义上是中心化的，即 $\mathbb{P}_T[\hat{}\boldsymbol{\eta}_v(a, m)] = 0$ 和 $\mathbb{P}_T[\boldsymbol{\eta}_v(a, m)] = 0$。鉴于可能存在时间依赖性，且使用了数据自适应模型，我们将受试者内处理的速率记为满足 $\|f_v - f_v\|_2 = \hat{}\eta_{vt} - \eta_{vt} = \mathcal{O}(T^{-\alpha_0})$，其中某个 $\alpha_0 \in (0, 1/2]$。注意，

$$
\begin{aligned}
&\mathbb{P}_T\{[\mathbf{X}_v(a,m) - \hat{f}_v(\mathbf{H}(a,m))][\mathbf{X}_{v'}(a,m) - \hat{f}_{v'}(\mathbf{H}(a,m))]\} \\
&= \mathbb{P}_T[\hat{\eta}_v(a,m)\hat{\eta}_{v'}(a,m)] \\
&= \frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} \hat{\eta}_{vt}(a,m)\hat{\eta}_{v't}(a,m) \\
&= \frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} [\eta_{vt}(a,m) + O(T^{-\alpha})][\eta_{v't}(a,m) + O(T^{-\alpha})] \\
&= \frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} \eta_{vt}(a,m)\eta_{v't}(a,m) + \frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} \eta_{vt}(a,m)O(T^{-\alpha}) \\
&+ \frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} \eta_{v't}(a,m)O(T^{-\alpha}) + \frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} O(T^{-\alpha})O(T^{-\alpha}) \\
&= \mathbb{P}_T[\eta_{vt}(a,m)\eta_{v't}(a,m)] + O(T^{-2\alpha}) \\
&= \mathbb{P}_T[\mathbf{X}_v(a,m) - f_v(\mathbf{H}(a,m))][\mathbf{X}_{v'}(a,m) - f_{v'}(\mathbf{H}(a,m))] + O(T^{-2\alpha}).
\end{aligned}
$$

对经验结果函数 $\hat{}g$ 应用连续映射定理，并对等式两边取期望，得到

$$
\begin{aligned}
&\mathbb{E}[\hat{g}\{\mathbb{P}_T(\hat{\eta}_v(a,m)\hat{\eta}_{v'}(a,m))\} \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] \\
&= \mathbb{E}[\hat{g}\{\mathbb{P}_T(\eta_v(a,m)\eta_{v'}(a,m))\} \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] + O(T^{-2\alpha}).
\end{aligned}
$$

因此，根据假设7，当 $n, T \to \infty$ 时，我们有

$$
\begin{aligned}
&\sqrt{n}\big[\mathbb{E}\big\{\hat{g}\Big(\mathbb{P}_T\big(\hat{\eta}_v(a,m)\hat{\eta}_{v'}(a,m)\big)\Big) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}\big\} \\
&- \mathbb{E}\big\{\hat{g}\Big(\mathbb{P}_T\big(\eta_v(a,m)\eta_{v'}(a,m)\big)\Big) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}\big\}\big] \\
&= \sqrt{n}\big[\mathbb{E}\{\hat{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}\} - \mathbb{E}\{\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}\}\big] \\
&\to 0.
\end{aligned}
$$

对经验结果函数 $\hat{g}$ 应用连续映射定理，得到

$$
\begin{aligned}
&\sqrt{n}\{\mathbb{E}[\mathbb{P}_T[\hat{\eta}_{vt}\hat{\eta}_{v't}] \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbb{E}[\mathbb{P}_T[\eta_{vt}\eta_{v't}] \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}]\} \\
&= \sqrt{n}\{\mathbb{E}[\hat{g}[\mathbb{P}_T[\hat{\eta}_{vt}\hat{\eta}_{v't}]] \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbb{E}[\hat{g}[\mathbb{P}_T[\eta_{vt}\eta_{v't}]] \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}]\} \\
&= \sqrt{n}\{\mathbb{E}[\hat{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}]\} \\
&\to 0,
\end{aligned}
$$

当 $n, T \to \infty$ 时。根据假设6,

$$
\max_{1 \le j \le J} |\mathbb{E}[\tilde{\Delta}_{jT}(a,a')]| = o(n^{-1/2}),
$$

其中 $\tilde{\Delta}_{jT}(a,m) = \mathbb{E}[Y_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - Y_j(a,m)$。因此,

$$
\begin{aligned}
&\max_{1 \le j \le J} |\mathbb{E}[\Delta_{jT}(a,a')]| \\
&= \max_{1 \le j \le J} |\mathbb{E}[\hat{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}] - \mathbb{E}[\tilde{Y}_j(a,m) \mid \mathbf{U}_D(a), \mathbf{U}_I(a), \mathbf{W}]| \\
&+ \max_{1 \le j \le J} |\mathbb{E}[\tilde{\Delta}_{jT}(a,a')]| \\
&= o(n^{-1/2}),
\end{aligned}
$$

即 $n, T \to \infty$。至此证明完毕。 □

定理 2的证明。 我们考虑如下形式的AIPW估计量$\hat{}\psi_n^{\text{AIPW}}{}_{,j}\,(a,a')$

$$\hat{\psi}_{n,j}^{\text{AIPW}}(a,a') = \mathbb{P}_n\Big[\frac{\mathbb{I}(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}\frac{\hat{\pi}_A(a'|M,\mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M,\mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}\left\{\hat{Y}_j - \hat{b}_j(M,a,\mathbf{W})\right\} + \frac{\mathbb{I}(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}\left\{\hat{b}_j(M,a,\mathbf{W}) - \hat{\xi}^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W})\right\} + \hat{\xi}^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W})\Big],$$

以及影响函数

$$\phi_{aa'j}(O_i) = \frac{\mathbb{I}(A_i=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W}_i)}\frac{\pi_A(a'|M_i,\mathbf{W}_i)\pi_A(a|\mathbf{W}_i)}{\pi_A(a|M_i,\mathbf{W}_i)\pi_A(a'|\mathbf{W}_i)}\left(\hat{Y}_{ij} - b_j(M_i,a,\mathbf{W}_i)\right) + \frac{\mathbb{I}(A_i=a')}{\pi_A(a'|\mathbf{W}_i)}\left(b_j\left(M_i,a,\mathbf{W}_i\right) - \xi_j^{sr}(a,a',\mathbf{W}_i)\right) + \xi_j^{sr}(a,a',\mathbf{W}_i) - \psi_j(a,a'),$$

其通过对因果中介文献中影响函数的表示应用贝叶斯定理与序贯回归而得到（Tchetgen & Shpitser 2012 年，VanderWeele 2015 年）。在存在满足假设 6 和 7 的个体内处理后的衍生结局 $\hat{}\mathbf{Y}$ 、受试者间假设 1–4 以及定理 2 中的有界性条件时，AIPW估计量及其影响函数是良定义的，且 $\hat{}\psi_n^{AIPW}{}_{,j}(a,a')$ 具有网络补充材料 A.2 节中公式（8）的证明所示的分解：

$$\hat{\psi}_{n,j}^{AIPW}(a,a') - \psi_j(a,a') = \mathbb{P}_n[\hat{\phi}_j(\mathbb{P})] + (\mathbb{P}_n - \mathbb{P})\{\hat{\phi}_j(\hat{\mathbb{P}}) - \hat{\phi}_j(\mathbb{P})\} + \hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}},\mathbb{P}) + \mathbb{E}[\Delta_{jT}(a,a')].$$

第一项在按 $\sqrt{n}$缩放后，根据中心极限定理依分布收敛至正态极限。第二个经验过程项在满足 Donsker 条件或采用样本分割时渐近可忽略（Vander Vaart 2000年，Chernozhukov

等人 2018年，Kennedy 等人 2020）。我们可以明确写出二阶余项：

$$
\begin{aligned}
&\hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}}, \mathbb{P}) \\
&= \hat{\psi}_{n,j}^{AIPW}(a, a') - \hat{\psi}_j(a, a') + \hat{\mathbb{P}}[\hat{\phi}_j] \\
&= \hat{\psi}_{nj}(a, a') - \hat{\psi}_j(a, a') + \int \hat{\phi}_j(\hat{\mathbb{P}}) d\mathbb{P} \\
&= \int \{ \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} \left[\hat{Y}_j - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \left[\hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) \right] + \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) \} d\mathbb{P} \\
&= \int \{ \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \left[\xi_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) \right] + \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) \} d\mathbb{P} \\
&= \int \{ \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \left[\frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} - \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \right] \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} \left[\xi_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) \right] + \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) \} d\mathbb{P} \\
&= \int \{ \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \left[\frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} - \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \right] \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \left[\frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} - \frac{I(A=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W})} \right] \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W})} \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} \left[\xi_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) \right] + \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) \} d\mathbb{P} \\
&= \int \{ \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \left[\frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} - \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \right] \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \left[\frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} - \frac{I(A=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W})} \right] \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \left[\frac{I(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} - \frac{I(A=a')}{\pi_A(a'|\mathbf{W})} \right] \left[\xi_{a,a'j}(\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{a,a'j}(\mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W})} \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&\quad + \frac{I(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} \left[\xi_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) \right] + \hat{\xi}_{aa'j}(\mathbf{W}) - \hat{\psi}(\mathbb{P}) \} d\mathbb{P} \\
&= \mathbb{P} \{ \frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} \left[\frac{\hat{\pi}_A(a'|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M, \mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} - \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \right] \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&+ \left[\frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})} - \frac{I(A=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W})} \right] \frac{\pi_A(a'|M, \mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M, \mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})} \left[b_j(M, a, \mathbf{W}) - \hat{b}_j(M, a, \mathbf{W}) \right] \\
&+ \left[\frac{I(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})} - \frac{I(A=a')}{\pi_A(a'|\mathbf{W})} \right] \left[\xi_{aa'j}^{sr}(\mathbf{W}) - \hat{\xi}_{aa'j}^{sr}(\mathbf{W}) \right] \}.
\end{aligned}
$$

注意到，定理 2 中的干扰参数收敛率条件表明，我们有 $\alpha+\beta>\frac{1}{2}$,$\beta+\gamma>\frac{1}{2}$ 和 $\gamma+\zeta>\frac{1}{2}$，其中 $\|\pi_A(a|m,\mathbf{w})\pi_A(a|\mathbf{w})-\hat{\pi}_A(a|m,\mathbf{w})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{w})\|_2=\mathcal{O}(n^{-\alpha})$,$\|b_j(m,a,\mathbf{w})-\hat{b}_j(m,a,\mathbf{w})\|_2=\mathcal{O}(n^{-\beta})$, $\|\pi_A(a|\mathbf{w})-\hat{\pi}_A(a|\mathbf{w})\|_2=\mathcal{O}(n^{-\gamma})$，以及 $\|\xi^{sr}_{aa'j}(\mathbf{w})-\hat{\xi}^{sr}_{aa'j}(\mathbf{w})\|_2=\mathcal{O}(n^{-\zeta})$。由此可知，二阶余项 $R_2(\hat{\mathbb{P}},\mathbb{P})$ 的阶为$o_{\mathbb{P}}(n^{-1/2})$。根据引理 1，分解中的最终偏差项 $\mathbb{E}[\Delta_{jT}(a,a')]$ 的阶也为$o(n^{-1/2})$。因此，我们有

$$(\hat{\psi}^{\mathrm{AIPW}}_{n,j}(a,a')-\psi_j(a,a'))=\mathbb{P}_n[\phi_{aa'j}(O)]+o_{\mathbb{P}}(n^{-1/2}).$$

证明至此完成。 □

推论 1 的证明。 多重稳健性源于二阶余项的结构，

$$\begin{aligned}
&\hat{R}_2(\hat{\mathbb{P}},\mathbb{P})\\
&=\mathbb{P}\left\{\frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}\left[\frac{\hat{\pi}_A(a'|M,\mathbf{W})\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}{\hat{\pi}_A(a|M,\mathbf{W})\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}-\frac{\pi_A(a'|M,\mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M,\mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})}\right]\left[b_j(M,a,\mathbf{W})-\hat{b}_j(M,a,\mathbf{W})\right]\right.\\
&+\left[\frac{I(A=a)}{\hat{\pi}_A(a|\mathbf{W})}-\frac{I(A=a)}{\pi_A(a|\mathbf{W})}\right]\frac{\pi_A(a'|M,\mathbf{W})\pi_A(a|\mathbf{W})}{\pi_A(a|M,\mathbf{W})\pi_A(a'|\mathbf{W})}\left[b_j(M,a,\mathbf{W})-\hat{b}_j(M,a,\mathbf{W})\right]\\
&\left.+\left[\frac{I(A=a')}{\hat{\pi}_A(a'|\mathbf{W})}-\frac{I(A=a')}{\pi_A(a'|\mathbf{W})}\right]\left[\xi^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W})-\hat{\xi}^{sr}_{aa'j}(\mathbf{W})\right]\right\}.
\end{aligned}$$

若满足以下任一条件，则该余项为零:

(i). $\hat{\pi}_A(a|m,\mathbf{w})$ 和 $\hat{\pi}_A(a|\mathbf{w})$ 的估计是一致的；(ii). $\hat{b}_j(m,a,\mathbf{w})$ 和 $\hat{\pi}_A(a|\mathbf{w})$ 的估计是一致的；(iii). $\hat{b}_j(m,a,\mathbf{w})$ 和 $\hat{\xi}^{sr}_j(a,a',\mathbf{W}_i)$ 的估计是一致的。

渐近展开中的所有其余项均按定理中所述进行控制

2. 至此证明完毕。 □

A.4 渐近正态性

推论2的证明。 根据定理 2，AIPW估计量具有渐近线性表示

$$(\hat{\psi}_{nj}^{\mathrm{AIPW}}(a,a') - \psi_j(a,a')) = \mathbb{P}_n[\phi_{aa'j}(O)] + o_{\mathbb{P}}(n^{-1/2}),$$

其中，$\phi_{aa'j}(O)$ 表示相应的影响函数。令$\sigma^2_{aa'j} = \mathbb{P}[\phi^2_{aa'j}(O)]$。由于$\mathbb{P}[\phi_{aa'j}(O)] = 0$ 且 $\sigma^2_{aa'j} < \infty$，由中心极限定理可得

$$\sqrt{n}\left(\hat{\psi}_{nj}^{\mathrm{AIPW}}(a,a') - \psi_j(a,a')\right) \xrightarrow{d} N(0, \sigma^2_{aa'j}).$$

由此证明了所述的渐近正态性。 □

B 多重检验程序的详细内容

B.1 同时置信区间

许多生物医学应用涉及数百项统计检验。我们利用为导出结果框架开发的高斯近似结果控制家族错误率，相关研究见 Qiu等人(2023年), Du等人(2025年)。为实现有效的同时推断，必须排除满足 $\theta_j \to 0$ 的超高效估计量，因为在这种情况下，相应影响函数的总体分布会退化（Chernozhukov等人（2013），Belloni 等人 2018）。

条件1. 存在一个非空的信息性估计量集合 $\mathcal{S}^* \subseteq \{1, \cdots, J\}$，满足 $\min_{j\in\mathcal{S}^*} \theta_j^2 > c_5$，其中某个常数为 $c_5 > 0$，且 $\max_{j\notin\mathcal{S}^*} \theta_j^2 \to 0$。此外，对于任意不同的 j_1、$j_2 \in \mathcal{S}^*$，相应的影响函数满足 $|cor(\eta_{j_1}, \eta_{j_2})| \leq 1 - c_6$，其中某个常数为 $c_6 > 0$。

条件 1 要求存在一个信息集 $\mathcal{S}^*$，并对估计量之间的方差和协方差施加有界性要求，包括 $\mathcal{S}^*$。在实践中，这一

条件可以通过筛除估计方差极小的估计量 $\hat{\tau}_j$，并构造 $\mathcal{S}_1 = \{j : \hat{\theta}_j^2 \geq c_7\}$来满足，其中 $c_7 > 0$ 是一个较小的常数。

对于一般的指标集 $\mathcal{S}$，我们考虑最大标准化统计量 $\kappa_{\mathcal{S}} = \max_{j \in \mathcal{S}} \sqrt{n}|\hat{\tau}_j - \tau_j|\hat{\theta}_j^{-1}$，它渐近等价于 $\max_{j \in \mathcal{S}} \sqrt{n}\theta_j^{-1}|\mathbb{P}_n[\hat{\eta}_j]|$。令 $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{\mathcal{S}}$ 表示由 $\{\hat{\eta}_j : j \in \mathcal{S}\}$ 构成的向量，令 $\mathbf{A}_{\mathcal{S}} = \mathbb{P}_n[\hat{\boldsymbol{\eta}}_{\mathcal{S}} \hat{\boldsymbol{\eta}}_{\mathcal{S}}^T]$ 表示相应的样本协方差矩阵，$\hat{}$ 并令 $\mathbf{D}_{\mathcal{S}}$ 表示对角矩阵，其元素为 $\{\theta_j : j \in \mathcal{S}\}$。Du 等人（2025）引理 11 中的高斯近似结果表明，当 $\mathcal{S}_1 \subseteq \mathcal{S}^*$ 时，$\kappa_{\mathcal{S}_1}$ 的分布可以通过 $\|\mathbf{z}_{\mathcal{S}_1}\|_\infty$ 进行良好近似，其中 $\mathbf{z}_{\mathcal{S}_1} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D}_{\mathcal{S}_1}^{-1} \mathbf{A}_{\mathcal{S}_1} \mathbf{D}_{\mathcal{S}_1}^{-1})$。这一结果使得我们能够使用乘子自助法高效地近似 $\kappa_{\mathcal{S}_1}$ 的零分布。具体而言，我们生成相互独立的标准正态变量 $g_1, \ldots, g_n$，计算 $\mathbf{z}_b = n^{-1/2} \mathbf{D}_{\mathcal{S}_1}^{-1} \sum_{i=1}^n g_i \hat{\boldsymbol{\eta}}_{\mathcal{S}_1, i}$，并对 $b = 1, \ldots, B$ 重复此过程。随后，$\kappa_{\mathcal{S}_1}$ 的上α 分位数由 $z_{1-\alpha}^{max} = \inf\{x : \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \mathbb{I}(|\boldsymbol{z}_b|_\infty \leq x) \geq 1 - \alpha\}$ 估计。由此得到的 $(1-\alpha)$ 同时置信区间可构造为 $\hat{\tau}_j \pm z_{1-\alpha}^{max} n^{-1/2} \hat{\theta}_j$。

–

B.2 错误发现比例控制

当检验数量 J 较大时，同时置信区间可能缺乏功效。因此，我们采用一种控制错误发现比例（FDP）的多重检验程序，其中FDP定义为错误发现数与发现总数之比。对于给定常数 $c > 0$，我们的目标是控制 $\mathbb{P}(\text{FDP} > c)$，即FDP超过指定阈值 c的概率，该概率称为FDP超越率（FDPex）。与控制错误发现率（FDR，定义为FDP的期望）的程序不同，对FDPex的控制考虑了FDP在单个已实现样本中的变异性，因而在高维检验问题中提供了更强的错误控制。

FDPex 通常会控制在一个预先设定的小水平 $\alpha > 0$ 使得 $\mathbb{P}(\text{FDP} > c) \leq \alpha$，从而对错误发现比例实现更强的控制，同时仍保持渐近功效（Genovese 和 Wasserman 2006，Belloni 等人 2018，Qiu 等人 2023）。

我们采用Du等人(2025年提出的、针对双重稳健估计量开发的相同多重检验程序，并将其直接扩展到本文针对受试者内预处理结局提出的多重稳健估计量。

对一系列嵌套集合 $\mathcal{S}_1 \supset \cdots \supset \mathcal{S}_k \supset \cdots \supset \mathcal{S}_K$ 及其相关的序贯假设H_0^k: $\tau_j = 0$, 与 H_1^k: $\tau_j \neq 0$, $\exists\ j \in \mathcal{S}_k$, $k = 1, 2, \ldots, K$，采用结合高斯乘子自助法的逐步向下程序。我们初始化 $k = 1$ 并设置发现集 $\Omega_1 = \varnothing$。经验信息集定义为 $\mathcal{S}_1 = j : \hat{\theta}_j^2 \geq c_7$ ，其中常数 $c_7 > 0$较小。随后，我们使用网络补充材料 B.1 节中描述的乘子自助法，近似计算 $\mathcal{S}_1$ 上的最大标准化统计量 $\kappa_{\mathcal{S}_1}$ 的分布。如果 $\kappa_{\mathcal{S}_1}$超过上 α 分位数 $z_{1-\alpha}^{\max}$，则将使$\kappa_{\mathcal{S}_1}$ 达到最大值的索引 j_1 从 $\mathcal{S}_1$ 移至 Ω_1 ，得到更新后的集合 $\mathcal{S}_2$ 和 Ω_2。该逐步向下程序通过在每个阶段检验 $\kappa_{\mathcal{S}_k}$ 并更新嵌套集合来迭代进行，直至首次出现$\kappa_{\mathcal{S}_{k_0}}$ 不显著的迭代 k_0 。程序终止后，执行增广步骤，将$_{k_0}|c/\Omega 1 - c(\rfloor$) $\lfloor|$个最大 $|t_j|$ 值对应的索引添加至 Ω_{k_0} ，形成最终发现集 Ω^*。根据 Du 等人（2025）的定理 13，所得集合 Ω^* 满足 $\mathbb{P}$(错误发现比例 FDP $> c) \leq \alpha$。完整的算法说明见网络补充材料 B.3 节。

B.3 逐步下降程序的算法

算法 1 用于控制 FDPex 的增强型逐步下降程序

输入： 受试者 $i = 1, \cdots, n$ 及区域 j =的估计影响函数 $\hat{}\eta_{ij}$ $1, \cdots, J$。FDPex 阈值 c 和概率 α。非信息性筛选的阈值 screening c_0。自助法样本数 B。

初始化 $k = 1$。计算估计方差 $\hat{\theta}_j^2 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \hat{}\eta_{ij}^2$ 及标准化统计量 $t_j = \sqrt{n}\hat{\theta}_j^{-1}\sum_{i=1}^{n} \hat{}\eta_{ij}$ 对于 $j = 1, \cdots, J$。收集信息性索引集 $\mathcal{S}_1 = \{j \in 1, \cdots, J : \hat{\theta}_j \geq c_0\}$ 和发现集 $\Omega_1 = \emptyset$。

当未收敛**时执行**

计算 $\mathcal{S}_k$ 上的最大统计量，记为 $\kappa_{\mathcal{S}_k}$ =max $_{j \in \mathcal{S}_l} |t_j|$.

将 $\hat{}\boldsymbol{\eta}_{il}$ 收集为 $\{\hat{}\eta_{ij} : j \in \mathcal{S}_l\}$的向量化，并将$\mathbf{D}_{nl}$ 作为以下各项的对角矩阵 $\{\hat{\theta}_j, j \in \mathcal{S}_l\}$。

生成标准正态变量 g_{1b}，..... $g_{nb} \overset{iid}{\sim} N(0, 1)$，然后计算 $\mathbf{z}_{bk} = \mathbf{D}_{nl}^{-1}\frac{1}{\sqrt{n}}\sum_{i=1}^{n} g_{ik} \hat{}\boldsymbol{\eta}_{ik}$ 对于 $b = 1,$ ....., B。

近似计算 $\kappa_{\mathcal{S}}$ 的上 α 分位数 $_k$ 在.....下 H_0^k 通过 $_{k,\tilde{1}-\alpha}^{max}$ = 下确界$\{x$: $\frac{1}{B}\sum_{b=1}^{B} \mathbb{I}\left(|\boldsymbol{z}_{bl}|_\infty \leq x\right) \geq 1 - \alpha\}$

  如果 $\kappa_l > \tilde{z}_{1-\alpha}^{max}$ **则**

    求 j_k =最大值索引 $_{j \in \mathcal{A}_k} |t_j|$，$\mathcal{S}_{k+1} = \mathcal{S}_k \setminus \{j_k\}$和 $\Omega_{k+1} = \mathcal{S}_k \cup \{j_k\}$。

  else

    停止逐步下降程序。

  结束 if

$l = l + 1$

结束 while

用 $\mathcal{S}_k$中接下来的 $\lfloor |\mathcal{S}_k|c/(1-c) \rfloor$ 个最大的 $|t_j|$ 扩充 $\mathcal{S}_k$，记为 $\mathcal{S}$。

输出： 最终发现集 $\mathcal{S}$。

C 关于皮层表面应用的补充材料

ABIDE 中的静息态功能磁共振成像数据

C.1 扫描仪和站点信息

ABIDE 数据中有两个站点采集了 8 至 13 岁儿童的数据：肯尼迪·克里格研究所和纽约大学。肯尼迪·克里格研究所采集的静息态功能磁共振成像数据使用以下两种方案之一获取：1）使用 3T 飞利浦 Achieva 扫描仪、8 通道头线圈，重复时间（TR）/回波时间（TE）=2500/30 ms、翻转角 75°、 3×3×3 mm 体素、SENSE 相位降采样=3、2 次虚拟扫描；大多数扫描时长为 5 分 20 秒或 6 分 30 秒；或 2）使用相同方案，但改用 32 通道头线圈，大多数扫描时长为 6 分 30

秒。在纽约大学，使用配备8通道头线圈的3T西门子 Allegra扫描仪采集磁共振成像扫描，TR/TE=2000/15 ms，翻转角=90°，体素大小为3x3x4 mm，扫描时长为6分钟。为进行信号稳定，去除了前两个容积。此外，还为每名儿童采集了解剖学 T1 加权扫描。

C.2 兴奋剂药物列表

我们将兴奋剂药物定义如下：右哌甲酯、安非他明、右旋安非他明、赖右苯丙胺、哌甲酯、缓释哌甲酯、透皮哌甲酯、长效哌甲酯。

C.3 磁共振成像数据预处理详情

我们将`fMRIPrep` （Esteban等人，2019年）中实现的预处理流程，以CIFTI 选项应用于T1加权和静息态功能性磁共振成像数据，包括解剖组织分割、表面重建和表面配准，随后进行功能性磁共振成像运动校正、切片时间校正、基于边界的配准，并重采样至fsaverage 模板。fMRIPrep的详细输出见网络补充材料第C.4节。我们使用fMRIPrep质量控制html文件目视检查了皮层分割的准确性。我们因皮层分割问题排除了相关参与者。fMRIPrep的问题包括图像均匀性问题、脑形态异常值以及T1扫描期间的运动。

C.4 由 fMRIPrep 数据预处理自动生成的文本

本文中的结果来自使用 `fMRIPrep`21.0.2（Esteban、Markiewicz、Blair、Moodie、Isik、Erramuzpe Aliaga、Kent、Goncalves、DuPre、Snyder、Oya、Ghosh、Wright、Durnez、Poldrack 和 Gorgolewski（2018年）；Esteban、Blair、Markiewicz、Berleant、Moodie、Ma、Isik、Erramuzpe、Kent、DuPre、Sitek、Gomez、Lurie、Ye、Poldrack 和 Gorgolewski （2018年）；RRID:SCR 016216），该工具基于 `Nipype`1.6.1（Gorgolewski 等人 （2011年）；Gorgolewski 等人 （2018年）；RRID:SCR 002502）。以下文本

由 fMRIprep 自动生成。

解剖数据预处理 在输入的 BIDS数据集中共发现 1 张 T1加权（T1w）图像。使用 `N4BiasFieldCorrection`(Tustison 等，2010年）对 T1加权（T1w）图像进行强度不均匀性（INU）校正。该工具随 ANTs 2.3.3 一同发布（Avants 等，2008年，RRID:SCR 004757），并在整个工作流中用作 T1w参考图像。随后，使用`Nipype`对 `antsBrainExtraction.sh` 工作流（来自 ANTs）的实现对 T1w参考图像进行去颅骨处理，并以 OASIS30ANTs 为目标模板。在去除脑外组织的 T1w 图像上，使用`fast` （FSL 6.0.5.1:57b01774，RRID:SCR 002823，Zhang 等，2001年）进行脑组织分割，将其分为脑脊液（CSF）、白质（WM）和灰质（GM）。使用`recon-all` （FreeSurfer 6.0.1，RRID:SCR 001847，Dale 等，1999年）重建脑表面，并采用一种自定义方法改进此前估计的脑掩膜，以协调 Mindboggle 的 ANTs 和 FreeSurfer 分割结果（RRID:SCR 002438，Klein 等，2017）。通过使用去除脑外组织的 T1w参考图像和 T1w模板进行非线性配准，完成基于体积的空间标准化，映射至两个标准空间（MNI152 NLin6 Asym、MNI152 NLin 2009c Asym）；配准使用`antsRegistration`（ANTs 2.3.3）。空间标准化选用以下模板： *ICBM 152 2009c* 版非线性非对称模板 [Fonov 等 (2009年），RRID:SCR 008796；TemplateFlow ID：MNI152NLin2009cAsym], *FSL* 的 *MNI ICBM 152*第六代非线性非对称平均脑立体定向配准模型 [Evans 等(2012年），RRID:SCR 002823；TemplateFlow ID：MNI152NLin6Asym]。

功能数据预处理 对于每位受试者发现的 1 个 BOLD运行（涵盖所有任务和会话），均执行以下预处理。首先，使用 `fMRIPrep`的自定义方法生成一个参考体积及其去颅骨版本。在进行任何时空滤波之前，使用 `mcflirt` (FSL 6.0.5.1:57b01774，Jenkinson 等人，2002）估计相对于BOLD参考图像的头部运动参数（变换矩阵，以及对应的六个旋转和平移参数）。将BOLD运行的切片定时校正至 1.22 秒（切片采集范围 0 秒至 2.45 秒的 0.5 倍），使

用 AFNI 的 3dTshift（Cox 和 Hyde，1997，RRID:SCR 005927）。通过应用用于校正头动的变换，将BOLD时间序列（包括在适用时进行的切片定时校正）重采样至其原始原生空间。此类重采样后的BOLD时间序列称为原始空间中的预处理BOLD，或简称预处理BOLD。随后，使用 bbregister（FreeSurfer）将BOLD参考图像与T1加权参考图像配准；该工具采用基于边界的配准（Greve 和 Fischl，2009）。共配准设定为六个自由度。根据预处理后的BOLD计算了若干混杂时间序列：逐帧位移（FD）以及三个区域级全局信号。FD 按照 Power 的方法计算（相对运动的绝对值之和，Power 等人（2014b）），并使用 Nipype 中的实现（遵循 Power 等人，2014b 的定义）。三个全局信号分别从脑脊液、白质和全脑掩模中提取。BOLD时间序列被重采样至标准空间，生成MNI152NLin2009cAsym空间中的预处理BOLD运行。首先，使用 fMRIPrep 的自定义方法生成一个参考体积及其去颅骨版本。BOLD时间序列被重采样至以下表面（FreeSurfer重建命名法）：fsaverage。还使用最高分辨率的 fsaverage 作为中间标准化表面空间，生成了包含 91k 个采样点的灰质坐标文件（Glasser 等人，2013）。通过组合所有相关变换（即头动变换矩阵以及与解剖空间和输出空间的共配准），所有重采样均可通过单次插值完成。网格化（体积）重采样使用 antsApplyTransforms（ANTs）执行，并采用Lanczos插值，以尽量减少其他核带来的平滑效应（Lanczos，1964）。非网格化（表面）重采样使用 mri vol2surf（FreeSurfer）执行。

fMRIPrep 的许多内部操作`fMRIPrep` 都使用 `Nilearn`0.8.1（Abraham 等人，2014，RRID：SCR 001362），主要用于功能处理工作流。有关处理流程的更多详情，请参阅 fMRĪPrep 文档中与工作流相应的章节。

C.4.1 版权豁免

上述模板文本由 fMRIPrep 自动生成，目的是让用户将此文本原样复制并粘贴到其手稿中原样。该文本依据CC0 许可发布。