arXiv:2603.06916v1 [stat.ME] 6 Mar 2026

向前生活，还是向后理解？比较逆概率治疗加权与G估计方法，以估计纵向队列研究中的假设完全依从估计目标

Xiaoran Liang*[a], DenizTürkmen[a], JaneAH Masoli[a,b],LukeCPilling[a],and JackBowden[a,c]*a*埃克塞特大学临床与生物医学科学系，英国埃克塞特*b*皇家德文大学医院 NHS 基金会信托，巴拉克路，英国埃克塞特*c*NovoNordisk 研究中心（NNRCO），英国牛津

梁晓然（通讯作者）：x.liang2@exeter.ac.uk

2026年3月6日

摘要

用药依从性对于确保治疗有效性至关重要，但在常规医疗中，不依从往往会损害预期结局。我们探讨如何利用观察性数据进行纵向因果建模，估计连续用药依从性指标随时间变化对一段持续时期内健康结局的影响。此类分析旨在量化旨在提高依从性的干预措施对长期健康的潜在影响。我们考察两种成熟的纵向因果方法，它们旨在无未测量混杂（NUC）假设下处理时变混杂：G估计和逆概率治疗加权（IPTW）。在随机试验中，基于NUC的方法已用于处理作为中间事件的不依从；此外，也有研究提出了G估计的工具变量（IV）扩展方法，用于NUC假设可能不成立的情形。我们将这些方法调整用于观察性数据，并展示如何利用它们评估依从性随时间变化对健康结局的影响。我们使不同方法的因果参数保持一致，并表明它们能够针对同一因果估计目标：治疗者中完全依从与零依从的平均效应。我们阐明了NUC条件下IPTW和G估计的识别条件，以及一种基于IV的扩展方法的识别条件；当NUC假设不可信时，该扩展方法尤其适用。我们通过蒙特卡洛模拟评估各方法的统计性质、优势与不足；模拟设计旨在反映具有连续暴露的纵向研究。最后，我们利用这些方法，在拥有初级保健数据关联信息的13,000名英国生物样本库参与者中，量化完全依从他汀类药物治疗对低密度脂蛋白胆固醇控制的影响。

关键词：纵向因果建模；G估计；逆概率治疗加权；工具变量；时变混杂；药物依从性；他汀类药物治疗；药物基因组学。

1 引言

药物依从性是指患者服用药物时遵循处方治疗方案的程度 [1–3]。高依从性对于确保特定治疗达到预期疗效至关重要，但在常规医疗环境中，依从性低的情况十分常见，且是妨碍这一目标实现的主要障碍 [2, 4–6]。例如，真实世界研究报告称，他汀类药物治疗的依从性在治疗第一年内可能降至 50% 以下，显著低于促成这些药物最初获批的对照试验中观察到的水平 [7, 8]。有了电子健康记录（EHR）中常规收集的患者数据，我们无法直接测量患者实际服用了多少药物。不过，我们可以根据患者的处方记录和治疗时长，使用药物持有率（MPR）估计依从性。MPR 的定义是观察期内药品供应天数总和除以观察期天数，并以百分比表示 [2, 9]。如果提高依从性能够带来具有临床意义的获益，接下来便可着手决定如何以具成本效益的方式实施此类干预——这正是因果方法学的必要性所在。

电子健康记录（EHR）提供了开展此类分析所需的纵向数据。通过追踪处方史和健康结局随时间的变化，电子健康记录使研究者能够评估持续依从性对长期健康的影响。然而，在估计一系列依从性干预措施的联合效应时，这种纵向结构带来了一个关键的方法学挑战：时变暴露与时变混杂因素之间的反馈。例如，患者不断变化的健康状况往往会同时影响其后续依从性和未来健康结局，因此构成混杂因素。至关重要的是，这种健康状况本身往往也会受到既往依从性的影响。在这种情况下，标准回归方法面临两难：调整这一中间健康状况，会阻断既往依从性通过改善健康状况产生的部分效应；而不作调整，则会使当前依从性的效应受到混杂 [10–13]。为解决时变混杂问题，需要采用能够处理此类反馈循环的纵向因果方法。

这些方法已广泛应用于临床试验，以处理不依从问题。ICH E9(R1) 附录将不依从归类为“中间事件” [14]，即随机化后发生、会影响对治疗效应进行直接解释的事件。该附录通过引入估量目标框架，将这一观点正式化，并强调应明确界定关注的治疗效应，在分析中明确承认并处理中间事件。按照 E9 附录的定义，估计所有患者均完全依从时（即使这与事实相悖）本应产生的治疗效应，就是“假设策略”的一个明确例子。已有研究提出纵向因果建模方法，用于在假设不存在中间事件与结局关系的未测量混杂因素的前提下，估计随机试验中的假设估计目标。此类方法包括逆概率治疗加权（IPTW）和参数化 g 公式 [15]，以及较新的结构嵌套均值模型（通过 G估计进行拟合；例如 Lasch、Guizzaro 和 Loh [16]，以及 Olarte Parra 等人 [17]）。在设计规范的大型试验中，“无未测混杂”（NUC）假设在随机化时无疑成立，但这并不能保证随着试验推进，完全依从患者与不依从患者的结局仍具有可交换性，尤其是在随访时间延长时。因此，研究者还开发了工具变量（IV）方法，以在估量目标框架下针对假设估计目标：最初用于单时点结局 [18] ，后来也用于纵向结局 [19]。基于试验的工具变量方法利用随机分配作为工具变量，因为随机分配通常是依从性的强预测因素，而且按定义独立于可能混杂依从性与结局关系的其他变量，因此即使 NUC 假设不成立，也能支持对目标估量目标的识别。

尽管不依从问题在试验中得到了最为正式的处理，但它在常规医疗中同样普遍存在 [2,4, 5]。因此，我们调整基于试验的框架，以应对观察性环境中的不依从，并以他汀类药物依从性作为临床上突出的例子，该例子来自我们近期在Türkmen等人 [20]中的工作。在该研究中，我们对约69,000名英国生物样本库参与者进行了详细的流行病学和遗传学调查；这些参与者具有关联的初级保健数据，被处方了他汀类药物，并拥有治疗前和治疗后低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）测量值，以及一项基于MPR的依从性测量指标。对于约13,000名个体的子集——他们在他汀治疗启动后最长10年的随访期内有三次治疗后低密度脂蛋白胆固醇测量值——我们的核心问题是：

‘在常规随访期间，如果这*13000*名他汀类药物患者在每个时间间隔都完全依从（药物持有率=*100%*），与完全不依从（药物持有率=*0%*）相比，低密度脂蛋白胆固醇平均会低多少？’

此外，通过估计时变效应，纵向框架使我们能够分解这一累积效应，并探究：

‘不同随访间隔的他汀类药物依从性如何影响最终的低密度脂蛋白胆固醇结局？

我们此前采用边际结构模型（MSM）的逆概率治疗加权（IPTW） [11] 来回答这些问题，因为该方法在应用纵向研究中得到广泛使用 [21]。具体而言，我们采用协变量平衡倾向评分（CBPS）方法 [22], 估计连续依从性的权重，并对基线协变量以及既往低密度脂蛋白胆固醇、既往药物持有率（MPR）和随访时间（作为时变混杂因素）进行调整。在此基础上，结合我们在观察性研究中应用IPTW的工作，本研究进一步考虑在无未测混杂（NUC）假设下对结构嵌套均值模型（SNMM）进行G估计[23]。这是因为依从性是以连续尺度测量的：尽管IPTW得到广泛应用且颇具实用价值，但在连续暴露情形下，它可能对实际中的正值性违背和权重不稳定性较为敏感，而G估计则可提供一种自然的替代方案，并具有实际优势[12, 24–26]。观察性环境中的一项关键挑战是缺乏随机化，这意味着依从行为可能同时受到已观测和未观测混杂因素的影响。因此，对于NUC假设可能不成立的情形，我们还考虑了G估计的工具变量扩展 [19]。与治疗分配可作为依从性的自然工具变量的随机试验不同，观察性数据中的工具变量分析需要谨慎论证候选工具变量的合理性，且可能受到工具强度的限制。

我们将IPTW、NUC下的G估计和基于IV的G估计置于统一的纵向框架中，并定义所关注的因果估计目标。我们介绍相应的结构模型：用于IPTW的MSM和用于G估计的SNMM，并证明二者均可设定为针对同一估计目标（第2.1–2.2节）。随后，我们详细说明每种方法的识别假设和一般估计策略（第2.3–2.4节）。我们还展示了如何在广义矩估计（GMM）框架内实施G估计，从而实现有效估计和标准的基于三明治方差的推断。克尔凯郭尔“生活必须向前活，但要向后理解”的格言尤其适合我们的论述：IPTW沿时间向前，从研究开始到结束依次重新计算观测值的权重；而G估计则沿时间向后，从研究结束到开始依次扣除依从性效应，但（不同于这句格言）两种方法都能够提供有效的因果估计值。在第2.5节，我们介绍这些方法的具体实施细节和推断程序。在第3节，我们通过大量蒙特卡洛模拟评估这些方法的有限样本表现，具体考察其估计准确性、统计效率，以及在暴露与协变量之间存在强反馈时的稳健性，同时评估诊断统计量在检查估计权重方面的实用性。在第 4 节，我们使用同一批由13,000名参与者组成的英国生物样本库患者子集，利用其基因型数据，尝试构建一个用于他汀类药物依从性的工具变量，从而估计他汀类药物依从性对低密度脂蛋白胆固醇控制的影响，以此说明这些方法的应用。我们提供了实施这些方法的R代码，并在第5节讨论其应用于未来即将开展的观察性队列研究的潜力。

2 方法

2.1 纵向建模框架与因果估计目标 st

假设我们有一个由n名正在用药的患者组成的样本，并在K 个时间点对其进行纵向随访。对于每位个体i和每个时间点k（$k \in \{1, \ldots, K\}$），理论上假设以下变量的信息均完整可得：

- 药物依从状态$A_{i,\ k}$。
- 连续型临床结局指标$Y_{i,\ k}$。
- 一个$l \times 1$维向量$LLL_{i,\ k}$，其中包含时间点k 的全部l 个观测协变量（包括基准协变量和时变协变量），这些协变量会混杂$A - Y$ 之间的关系。

此外，为了将混杂的可能性形式化，我们假设存在：

- 一个介于$U_{i,k}$ 与$A_{i,k}$ 和$Y_{i,k}$之间的“未观测到的”混杂因素。

纵向数据结构如图1所示，包含三个时间点。在这种情况下，某一时间点的依从性可能直接影响后续结局，也可能通过中介变量（例如通过影响中间结局）间接影响后续结局。当我们提到“时间j 的依从性对时间k结局的影响”（$j \leq k$）时，指的是沿所有路径产生的总效应，但不包括经过未来依从性状态的路径。

图1中的箭头采用不同颜色，以突出显示每个时间点的依从性对纵向结局的总因果效应的组成部分：红色表示A_1，蓝色表示A_2，绿色表示A_3。

令向量 $\bar{A}_{i,k}$ 表示个体 i 截至时间点 k 的依从性历史，因此 $\bar{A}_{i,k} = (A_{i,1},\ldots,A_{i,k})$。定义 $Y_{i,k}(\bar{a}_k)$ 为依从性历史取值为 $\bar{a}_k$ 时（即使这一情形与事实相悖）时间点 k 的潜在结局。我们希望量化不同干预历史下平均潜在结局之间的差异，以为未来的政策决策提供依据，并更广泛地比较从观察性数据中估计这些结局的不同统计方法。原则上，我们可以考察任意两种依从性历史 $\bar{a}_k$ 和 $\bar{a}'_k$之间的对比。本文主要关注持续完全依从与持续不依从之间的比较，分别以恒定历史 $\bar{a}_k = \mathbf{1}_k$（截至 k 时的每个时间点均完全依从）和 $\bar{a}'_k = \mathbf{0}_k$（截至 k 时的任何时间点均无依从）表示。因此，我们主要关注的估计目标是药物使用者的平均潜在结局之差：

$$\mathbb{E}[Y_{i,k}(\mathbf{1}_k) - Y_{i,k}(\mathbf{0}_k) \mid S = 1] \text{ for } k = 1,\ldots,K. \tag{1}$$

在公式（1）中，$S = 1$ 表示我们正在以接受所选药物（例如，他汀类药物）治疗为条件，且估计目标定义在已获处方该药物的人群中。为简洁起见，在后续表达式中，我们将这一条件视为默认条件，因此不再显式写出。在方法学章节的其余部分，我们将理论推导锚定于任意目标时间点k。为简化记号，我们省略下标k，将该目标结局简记为Y（即$Y \equiv Y_{i,k}$），同时明确该框架同样适用于任意选定的时间范围$k \in \{1,\ldots,K\}$。为便于记号处理，全文还省略个体患者下标i。

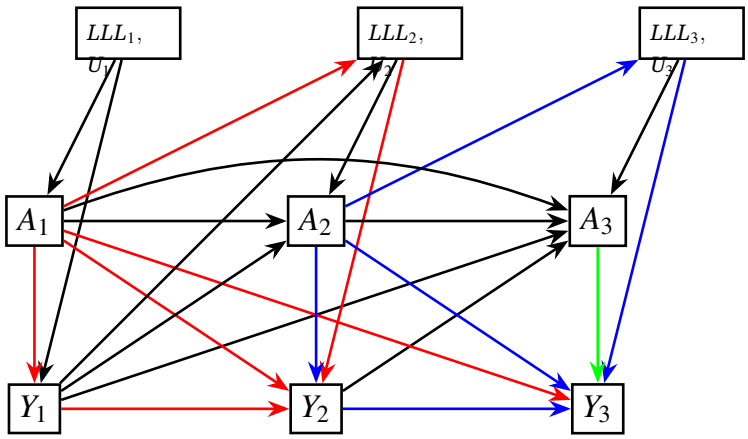


图1：具有三个时间点的假设纵向因果结构示意图。箭头采用颜色编码，以反映每个时间点依从性的总因果效应组成部分：A_1, 为红色，A_2 为蓝色，A_3为绿色。为使图示清晰，我们省略了部分箭头（例如A_1 对LLL_3的直接效应），但该框架允许变量之间存在一般关系，即变量可能取决于完整的既往历史。

2.2 通过边际结构模型和结构嵌套均值模型对因果估计目标进行参数化

为估计公式（1）中定义的因果对比，我们使用纵向因果推断中常用的两种建模框架——结构嵌套均值模型和边际结构模型——将潜在结局与观察数据联系起来 [11, 23, 27]。我们首先介绍结构嵌套均值模型，该模型通过瞬时效应函数对每个时间点的依从性因果效应进行建模。我们将患者的观测历史HHH_j 定义为截至时间j可获得的所有信息的集合：

$$\boldsymbol{H}_j = (\bar{\boldsymbol{A}}_{j-1}, \bar{\boldsymbol{Y}}_{j-1}, \bar{\boldsymbol{L}}_j)$$

对于$j = 1,\ldots,k$。这里，LLL_j表示截至时间j的观测协变量历史，而YYY_{j-1}表示截至时间$j-1$的观测中间结局历史。时间j 的增量效应定义为：在给定观测历史HHH_j、保持既往依从性不变并将未来依从性设为 0 [12, 23]的条件下，将时间j 的依从性设为a_j 而非0时，条件平均潜在结局之间的差异：

$$\mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, a_j, \mathbf{0}_{k-j}) - Y(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, 0, \mathbf{0}_{k-j}) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j = a_j] = \psi_j(a_j, \boldsymbol{H}_j). \tag{2}$$

这是一种条件因果效应，用于比较具有相同观测历史$\bar{H}_j$的个体在时间j开启或关闭依从性的效果。这里，我们假设暴露、结局和协变量历史不会产生效应修饰，并令瞬时效应函数仅取决于当前依从性水平a_j。此外，我们假设“无当前治疗交互作用”（NCTI），即因果效应不随实际依从状态A_j而改变。遵循Tompsett等人的记法 [28], ，我们将NCTI假设形式化为：

$$\begin{aligned}&\mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, a_j, \mathbf{0}_{k-j}) - Y(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, 0, \mathbf{0}_{k-j}) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j = a'] \\ &= \mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, a_j, \mathbf{0}_{k-j}) - Y(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, 0, \mathbf{0}_{k-j}) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j = a''] \quad \forall a', a''.\end{aligned}$$

总而言之，在这些结构假设下，瞬时效应函数可简化为以下形式 ：

$$\psi_j(a_j, \boldsymbol{H}_j) = \beta_j a_j \quad \text{for all } \boldsymbol{H}_j. \tag{3}$$

在附录 A.1 中，我们证明，在公式（3）的线性瞬时效应规范下，公式（1）中的估计目标可表示为 SNMM 参数 $\boldsymbol{\beta}_k = (\beta_1, \ldots, \beta_k)$ 的函数，使得：

$$\mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{a}}_k) - Y(\mathbf{0}_k)] = \sum_{j=1}^{k} \beta_j a_j. \tag{4}$$

每个 β_j 表示时点 j 依从性的增量因果效应；持续完全依从（将所有 $a_j = 1$ 设为）与持续不依从之间的总效应，可通过对所有 β_j 求和得到。

接下来，我们讨论边际结构模型 [11], ，它将潜在结局 $Y(\bar{a}aa_k)$ 的边际均值表示为依从性历史 $\bar{a}aa_k$ 的函数，其参数向量为 $\boldsymbol{\eta}_k = (\eta_0, \eta_1, \ldots, \eta_k)$。这里我们关注线性加性边际结构模型；鉴于结局$Y$是连续变量，这是一种自然的选择。我们写作：

$$\mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{a}}_k)] = \eta_0 + \sum_{j=1}^{k} \eta_j a_j. \tag{5}$$

在该设定下， η_0 表示持续不依从（即 $\bar{a}aa_k = \mathbf{0}_k$）情形下的潜在结局均值，且每个系数 η_j 可解释为：在固定所有其他时间点的依从性时，于时间j选择依从而非不依从对结局均值的边际贡献 [27]。对于（1）中的因果估计目标，由（5）直接可得

$$\mathbb{E}[Y(\mathbf{1}_k)] - \mathbb{E}[Y(\mathbf{0}_k)] = \sum_{j=1}^{k} \eta_j.$$

因此，在各自的设定下，结构嵌套均值模型与边际结构模型均可通过对其时间特异性系数求和，来估计公式（1）中的目标因果估计目标，从而确保两种框架对应于同一估计目标。此外，在附录 A.1 中我们表明，在这些模型设定下，SNMM 参数β_j与边际结构模型参数 η_j相一致（即$\beta_j = \eta_j$对所有j）。这一等价关系意味着两个模型针对相同的时变因果效应，从而使我们能够在第3节的模拟研究中，对照共同的真实值评估其性能。在实践中，边际结构模型参数 $\boldsymbol{\eta}_k$ 与SNMM 增量效应参数 $\boldsymbol{\beta}_k$可在适当的识别假设下，分别利用逆概率治疗加权与G估计由观察数据估计得到 [11, 23, 29], ，这些假设将在下一小节中说明。

2.3 NUC下的逆概率治疗加权与G估计

既然我们已经确立边际结构模型与结构嵌套均值模型均为同一因果估计目标提供了参数化表示，接下来我们将在这两种模型下，基于观察数据对其进行识别与估计。我们援引三项标准识别条件：一致性、正值性和条件可交换性 [30, 31]。

假设 1：序贯可交换性 [27, 29]。这一假设可视为 NUC [27, 31, 32] 的纵向表述。它指出，在每个时间点 j，一旦对观测历史进行条件化，就不存在同时影响依从性决策和潜在结局的未测量混杂因素：

$$Y(\bar{\boldsymbol{a}}_k) \perp\!\!\!\perp A_j \mid \boldsymbol{H}_j = \left(\bar{\boldsymbol{A}}_{j-1}, \bar{\boldsymbol{Y}}_{j-1}, \bar{\boldsymbol{L}}_j\right) \quad \text{for all } \bar{\boldsymbol{a}}_k \text{ and } j \in \{1, \ldots, k\}. \tag{6}$$

因此，在 HHH_j 的各层内，时间 j 的依从性选择就潜在结局而言可视为“近似随机”。虽然 HHH_j 在形式上包含完整的观测历史，但在实践中，识别可能只需对 HHH_j 的某个充分子集进行条件化，即可使依从性决策与潜在结局相互独立。

假设 2：一致性。该假设将潜在结局与观察数据联系起来。它表明，对于任意依从性历史 $\bar{a}aa_k$，如果患者的观测依从路径与 $\bar{a}aa_k$ 相匹配，则其观测结局与相应的潜在结局一致 [27, 33]:

$$Y = Y(\bar{\boldsymbol{a}}_k) \quad \text{if} \quad \bar{\boldsymbol{A}}_k = \bar{\boldsymbol{a}}_k. \tag{7}$$

假设 3：正值性。该假设表明，对于每个时间 j 以及总体中出现的任意历史 HHH^j，依从性条件密度必须在研究所关注的依从水平范围内为正 [26, 34]。形式化地，对于任意 hhh j $=(\bar{}\mathrm{aaa\ j}_{-1}, \bar{}\mathrm{yyy\ j}_{-1}, \bar{\ell}\mathrm{j})$，其中 f ($\bar{}\mathrm{AAA\ j}_{-1} = \bar{}$ aaa j_{-1}, $\bar{}\mathrm{YYY\ j}_{-1} = \bar{}\mathrm{yyy\ j}_{-1}$, $\bar{}\mathrm{LLL\ j} = \bar{\ell}\mathrm{j}) \neq 0$,

$$f\left(A_j = a_j \mid \boldsymbol{H}_j = \boldsymbol{h}_j\right) > 0 \tag{8}$$

对于模型所考虑支撑集中的所有a^j。直观而言，该假设要求：在数据中实际能够观察到的每一个观测历史层内，依从性在感兴趣的范围内具有充分变异。这一点在估计完全时间特异性效应时尤为重要，此时每一对A_j与Y_k（$j \leq k$）都对应一个不同的因果参数。后文我们将表明，在更为简约（非饱和）的模型设定下，正值性假设可以较为宽松，即估计可以依赖于整个随访期内充分的依从性变异，而不必要求正值性在每一个时间点都成立。在实践中，正值性假设的实际违背或“近乎违背”在有限样本中的连续暴露情形下尤为常见 [26, 35–37]。当存在强烈的暴露-协变量反馈时 [11, 12], ，这一问题可能进一步加剧：依从水平会基于患者病史而高度可预测，从而将观测依从性分布限制在狭窄范围内。这种弱正值性会显著破坏估计的稳定性，尤其是对于逆概率治疗加权等基于加权的方法，它们可能产生高度可变的权重或极端权重 [11, 37–39]。我们将在第3节的模拟研究中说明这一影响。

在上述识别假设下，逆概率治疗加权估计 $\boldsymbol{\eta}_k$ 通过对每个时间点的依从性条件分布建模来构造逆概率权重。随后，我们使用加权回归拟合边际结构模型，从而有效地创建一个依从性不存在混杂的伪总体 [11, 27]。为此，我们对给定观测历史$HHH_j = (\bar{}AAA_{j-1},\ \bar{}YYY_{j-1},\ \bar{}LLL_j)$时的依从性条件密度$A_j$建模。对于连续暴露，每个个体在时间$j$ 的稳定化逆概率权重W^j 定义如下：

$$W_j = \prod_{s=1}^{j} w_s = \prod_{s=1}^{j} \frac{f(A_s \mid \boldsymbol{I}_s)}{f(A_s \mid \boldsymbol{H}_s)} \tag{9}$$

对于$j \in \{1, \ldots, k\}$，其中III_s是一个简化条件集，通常包含基线协变量和/或过去的依从性历史，也可以为空（此时，$f(A_s \mid III_s)$对应于边际密度$f(A_s)$）。分母是给定完整观测历史时依从性的条件密度，而分子则用于稳定权重并降低方差 [11, 22, 32, 34, 40]。

由于权重是根据给定HHH_j的条件依从性分布构建的，因此会形成一个伪总体，在该总体中，依从性与测量到的历史 [11, 27]相互独立。在序贯可交换性假设下（即HHH^j 包含依从性与潜在结局的所有混杂因素），依从性在这个加权伪总体中不存在混杂（示意见图2上方面板(a)），因此边际结构模型参数可以作因果解释。随后，我们使用加权最小二乘回归估计边际结构模型参数 $\boldsymbol{\eta}_k$：

$$\widehat{\boldsymbol{\eta}}_k = \arg\min_{\boldsymbol{\eta}_k} \sum_{i=1}^{n} W_{i,k} \left(Y_{i,k} - \tilde{\boldsymbol{A}}_{i,k}^{\top} \boldsymbol{\eta}_k\right)^2 \quad \text{for } \boldsymbol{\eta}_k = (\eta_0, \eta_1, ..., \eta_k)^{\top} \tag{10}$$

其中 $\bar{}AAA_{i,\ k} = (1,\ A_{i,}\ 1..., A_{i,\ k})^{\top}$。

相反，G估计利用结构嵌套均值模型与序贯可交换性的结构来构造一个“去 blip”（或“无依从性”）结局，作为相关反事实结局的代理。在模型设定正确的情况下，结构嵌套均值模型参数 $\boldsymbol{\beta}_k$ 的选取应使去 blip

结局在条件期望意义下表现得如同相关反事实结局，因此，在给定观测历史 [29, 32]的条件下，其均值应与依从性相互独立。对于每个时间点$j \in \{1,\ldots,k\}$，根据我们在公式（3）中对瞬时效应函数的设定，将去 blip 结局定义为

$$Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k) = Y - \sum_{s=j}^{k} \beta_s A_s,$$

从观测结局Y中减去由参数为 $\boldsymbol{\beta}_k$ 的结构嵌套均值模型所蕴含的、从时间j起依从性的累积效应。根据 Robins [23] 和 Robins [29], , 在模型设定正确且一致性成立的条件下，并在真实的结构嵌套均值模型参数 $\boldsymbol{\beta}^*{}_k$处进行评估，我们得到去 blip 结果与从时间j起将依从性设为零的方案下反事实结局之间的以下条件均值等价关系：

$$\mathbb{E}[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j] = \mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{A}}_{j-1}, 0, \mathbf{0}_{k-j}) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j]. \tag{11}$$

此外，如果序贯可交换性成立（并且正值性和一致性也成立），则由 (11) 和标准结构嵌套均值模型结果可知，给定观测历史后，去 blip 结果与当前依从性均值独立：

$$\mathbb{E}[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j] = \mathbb{E}[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*) \mid \boldsymbol{H}_j]. \tag{12}$$

详情 以及方程 (11) 和 (12) 的证明，参见 Robins [29]的第 8.3 节或 Vansteeland 的第 5.1 节和第 6.1 节 Vansteeland 的 以及 Joffe [12]。

根据公式（12）中的均值独立性约束，G估计可以用无条件矩约束来表述。具体而言，公式（12）意味着去 blip 结果与残差化依从性正交，从而得到如下矩条件：

$$\mathbb{E}\Big[\{A_j - \mathbb{E}(A_j \mid \boldsymbol{H}_j)\}\, Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\Big] = 0, \qquad j = 1, \ldots, k. \tag{13}$$

在（13）的基础上，进一步对去 blip 结果关于$HHHj$进行残差化，可以提高统计效率，从而得到另一种矩条件

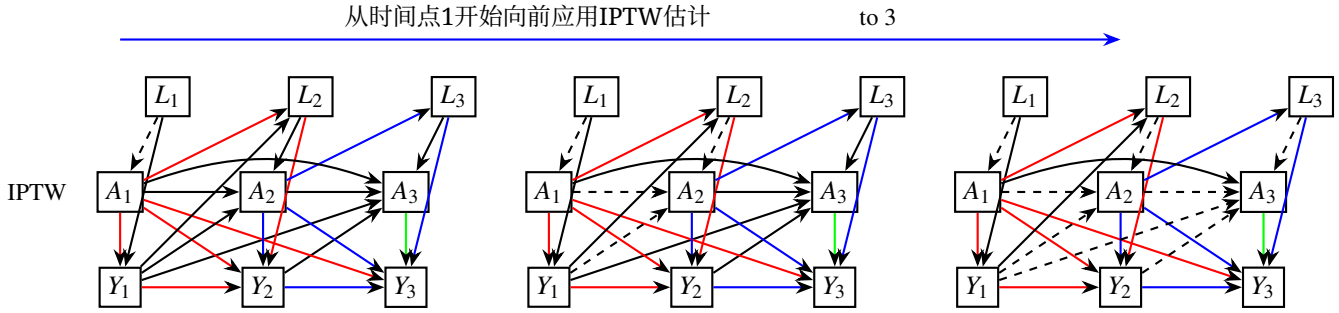
$$\mathbb{E}\left[\left\{A_j - \mathbb{E}(A_j \mid \boldsymbol{H}_j)\right\}\left\{Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*) - \mathbb{E}\left(Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*) \mid \boldsymbol{H}_j\right)\right\}\right] = 0, \qquad j = 1, \ldots, k. \tag{14}$$

基于（14）的估计在同方差性条件下可达到局部半参数效率 [12]。附录 A.2 对（13）作了简要推导，并论证了（14）的效率性质。矩条件的表述凸显了 G估计与 GMM框架之间的紧密联系，并使得可以使用标准 GMM 工具（包括夹心方差估计量）进行估计和推断 [41, 42]。在传统的 G估计递归实现中，估计按时间倒序进行：在每个时间点j，更新去 blip 结果，并求解相应的估计方程以得到当前增量效应参数（见图2中间面板（b））。另一种做法是，将公式（13）和（14）中的矩条件按$j = 1,\ldots,k$堆叠起来，并在 GMM框架内联合求解，从而得到 $\boldsymbol{\beta}_k$ 的单一估计量。第2.5节将进一步介绍实现细节。

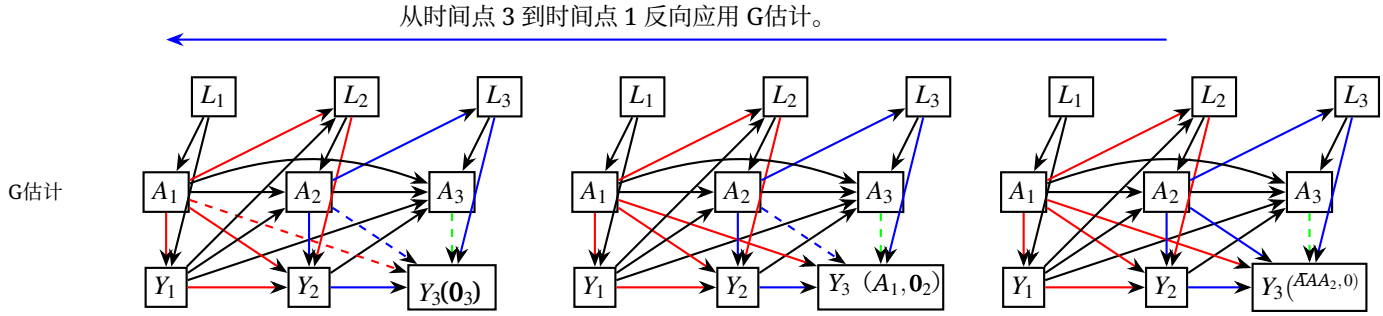
总之，逆概率治疗加权与G估计均依赖于序贯可交换性、一致性和正值性等识别假设。此外，逆概率治疗加权取决于边际结构模型的正确设定，而G估计则要求正确设定SNMM blip 函数。两种方法在依从性过程如何进入估计方面有所不同：逆概率治疗加权需要通过权重对给定观测历史下的依从性条件密度进行建模，而G估计仅需要一个给定历史下依从性条件均值的模型，以便构建残差化依从性项 [24]。当这些模型设定正确时，两种方法针对同一因果估计目标并得到一致估计，但它们在统计效率和有限样本表现上可能有所不同，我们将在第3节中加以说明。

2.4 通过工具变量的G估计

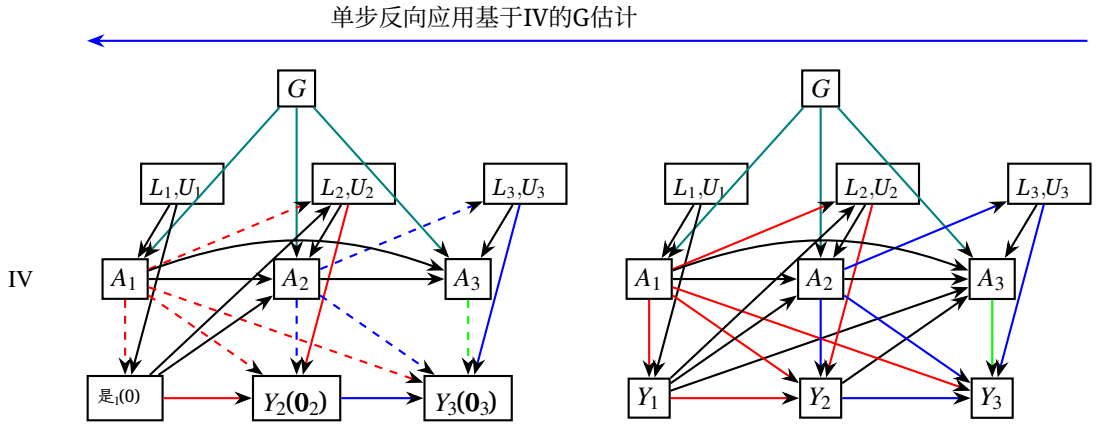
当无未测混杂假设存疑时，一种替代方法是用依从性的工具变量扩展结构嵌套均值模型，并使用G估计的工具变量版本来识别同一假设性估计目标。在临床试验中，随机分配至治疗组自然承担这一角色，并已被用于在估计单时点结局 [18] 以及最近的纵向结局的假设估计目标时放宽无未测混杂假设



(a) IPTW沿时间向前对样本中的个体重新加权，使每个暴露A_k均独立于已测量的混杂因素。虚线箭头表示在伪总体中被权重“移除”的暴露与混杂因素之间的联系。



(b) 从时间点 3 到时间点 1 反向应用 G估计。在每一步中，我们通过移除当前暴露的效应来“逐步消除”结局A_k，从而得到转换后的结局，例如$Y_3(\bar{A}AA_2,0)$、$Y_3(A_1,\mathbf{0}_2)$和$Y_3(\mathbf{0}_3)$。虚线箭头表示每个逐步消除效应步骤中移除的效应。



(c) 基于IV的G估计利用工具变量G，通过单次向后步骤“剥离”整个暴露史（A_1,A_2,A_3）对结局的联合效应。左侧面板显示从观察数据结构（右侧面板）中去除依从性效应（虚线箭头）后，转换得到的“无依从性”结局$Y_1(0)$、$Y_2(\mathbf{0}_2)$和$Y_3(\mathbf{0}_3)$。

图2：概念示意图，展示了(a)逆概率治疗加权、(b) SNMM G估计和(c)基于IV的G估计，用于估计依从性历史（A_1,A_2,A_3）对所选最终结局Y_3的影响。为使图示清晰，我们省略了一些箭头（例如A_1对LLL_3的直接效应），但该框架允许变量之间存在一般关系，即变量可能取决于全部既往历史。

[19]。我们将采用 Bowden 等人 [19] 提出的工具变量框架，作为在观察性数据情境中进行纵向分析的基础。在前面的章节中，我们省略了结局时间索引k，并用Y表示一个任意选定的时间范围，因为对于任何固定的k，标准结构嵌套均值模型和 G估计的论证都同样适用。然而，在工具变量扩展中，识别依赖于以结局时间点为索引的矩条件。因此，我们重新引入索引k，并在本节中始终将Y_k写作$k = 1,\ldots,K$。相应地，我们以结局时间点为索引标记结构嵌套均值模型参数，并将 $\beta_k(j)$ 写作$j \le k$时A_j对Y_k的因果参数。

在观察性研究中，没有随机分配，因此我们必须为依从性确定一个满足三项关键工具变量假设 [19, 27, 43]的工具变量。它应当：

- 与AAA_k具有足够强的相关性。
- 在给定基线协变量的条件下，与$j \le k$时A_j–Y_k关系的未测量混杂因素相互独立。
- 仅通过Y_k影响AAA_k。

为模拟本文的应用分析情境，设G为一个对依从性而言有效的生殖系遗传变异或评分，该变异或评分自然是时间固定的，并在基准时确定。它无法预测治疗启动，但确实会影响所摄入的药物剂量，例如通过影响其生物利用度 [44]。使用 Tompsett 等人 [28], 的记号，后两个工具变量假设可概括为

$$Y_k(\bar{\boldsymbol{a}}_k) \perp\!\!\!\perp G \mid \tilde{\boldsymbol{L}}_0, S = 1 \quad \text{for all } \bar{\boldsymbol{a}}_k,$$

其中，LLL_0 是基线协变量的一个充分子集，用于确保G的有效性。我们将始终隐含地假设条件于LLL_0，因此在下文中省略条件集合中的该变量。条件$S = 1$确保G对于仅接受治疗的人群而言是一个有效的工具变量；这一点也将被隐含地假设，具体讨论见第 4.3 节。遵循 Matsouaka 和 Tchetgen Tchetgen（2017）、Shi 等人（2021）以及 Tompsett 等人（2025）等人的做法，可通过定义时点j的增量效应，将 SNMM 扩展为纳入工具变量G，即

$$\mathbb{E}[Y_k(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, a_j, \mathbf{0}_{k-j}) - Y_k(\bar{\boldsymbol{a}}_{j-1}, 0, \mathbf{0}_{k-j}) \mid \boldsymbol{H}_j, A_j = a_j, G] = \psi_k(j)(a_j, \boldsymbol{H}_j, G).$$

此外，我们假设工具变量不会修饰增量效应，因此瞬时效应函数仍具有以下形式：$\psi_k(j)(a_j, HHH_j, G) = \beta_k(j)a_j$。在这一设定下，第 2.2 节中的所有论证仍然成立，我们仍可得到

$$\mathbb{E}[Y_k(\bar{\boldsymbol{a}}_k) - Y_k(\mathbf{0}_k)] = \sum_{j=1}^{k} \beta_k(j) a_j, \tag{15}$$

其中 $\boldsymbol{\beta}_k = (\beta_k(1)\ldots, \beta_k(k))$ 具有与之前相同的因果解释。

在不满足序贯可交换性、但假设G是有效工具变量的情况下，我们现在说明如何识别 $\boldsymbol{\beta}_k$。在保持一致性假设的前提下，由公式 (15) 可知，对于观测依从路径AAA_k：

$$\mathbb{E}[Y_k - Y_k(\mathbf{0}_k) \mid \bar{\boldsymbol{A}}_k] = \sum_{j=1}^{k} \beta_k(j) A_j.$$

因此，我们可以写成

$$Y_k - Y_k(\mathbf{0}_k) = \sum_{j=1}^{k} \beta_k(j) A_j + e_k$$

其中e_k是随机误差，且根据定义 $\mathbb{E}[e_k \mid AAA_k] = 0$。根据工具变量有效性假设，对于所有$aaa_k$，$Y_k(aaa_k) \perp\!\!\!\perp G$，特别是$Y_k(\mathbf{0}_k) \perp\!\!\!\perp G$，可知中心化工具变量$G - \mathbb{E}(G)$满足矩条件

$$\mathbb{E}\left[(G - \mathbb{E}(G))\left\{Y_k - \sum_{j=1}^{k} \beta_k(j) A_j\right\}\right] = 0 \quad \text{for} \quad k = 1, \ldots, K. \tag{16}$$

这构成了G估计公式的基础，该公式基于Bowden 等人提出的以下得分方程$S(\boldsymbol{\theta})$ [19],其中 $\boldsymbol{\theta}$汇集了所有参数 $\beta_k(j)$ ($j \leq k, k = 1, \ldots, K$):

$$S(\boldsymbol{\theta}) \quad = \quad \sum_{i=1}^{n} (G_i - \bar{G})\Sigma^{-1} \begin{pmatrix} Y_{i,1} & - & \beta_1(1)A_{i,1} \\ Y_{i,2} & - & \{\beta_2(1)A_{i,1} + \beta_2(2)A_{i,2}\} \\ & & \cdot \\ & & \cdot \\ & & \cdot \\ Y_{i,K} & - & \sum_{j=1}^{K} \beta_K(j)A_{i,j} \end{pmatrix}, \tag{17}$$

¯其中，K 是研究中的总时间点数；G 是所有n 个体中G_i 的均值， $\boldsymbol{\Sigma}$ 是任意的$K \times K$ 正定矩阵（例如K维单位矩阵）。随后可以通过最小化$S^T(\boldsymbol{\theta})S(\boldsymbol{\theta})$来估计参数 $\beta_k(j)$（$j \leq k$）。在此，G估计同样按时间倒序进行，但始终在一个联合步骤中完成（见图2底部的面板(c)）。

式(13)中的基于NUC的G估计与式(16)中的基于IV的G估计之间一个关键区别在于，对于一般的K > 1, 式(16)是欠识别的，因为参数数量K(K $+ 1)/2$ 超过了矩条件的数量K。直观地说，在标准结构嵌套均值模型设定（13）中，残差化依从性项 $\{A_j - \mathbb{E}(A\ j \mid HHH\ j)\}$在每个时间点提供了一组不同的工具变量；而在IV设定中，单个时间固定工具变量G对于每个结局时间仅提供一个矩约束。因此，基于IV的G估计需要跨k $= 1$, ...，K叠加矩条件，但当K > 1时，所提供的矩约束仍少于未知参数的数量。因此，我们需要对 $\beta_k(j)$结构施加进一步的参数假设，以实现识别。例如，Bowden 等人 [19],提出的双参数模型假设： $\beta_k(j) = \beta\alpha^{t_k - t_j}$，其中$t_k - t_j$表示时间点k与j之间的滞后。由此，在估计 $\boldsymbol{\theta} = (\beta, \alpha)$后，便可以量化假设性估计目标。在时间饱和结构嵌套均值模型中，每个 $\beta_k(j)$都是一个不同的参数，因此，识别要求在模型所涉及的各个历史中，每个时间点的依从性都具有足够的变异（即正值性）。相比之下，衰减模型 $\beta_k(j) = \beta\alpha^{t_k - t_j}$仅使用两个参数来规定效应随时间变化的平滑轨迹。这种非饱和参数化允许在不同时间点之间“共享”信息，因此，某一特定时间点依从性变异不足所带来的问题会减轻。我们将在第2.5节中说明，如有需要，同样的平滑技巧也可以应用于逆概率治疗加权和基于NUC的G估计。

2.5 方法的实施

对于逆概率治疗加权，文献中已提出多种方法来估计式（9）中定义的逆概率权重。本文重点关注适用于连续暴露 [22] 的协变量平衡倾向评分方法。在针对连续处理的参数化协变量平衡倾向评分中，给定协变量时A_j 的条件分布被建模为近似正态分布，其均值由协变量的线性预测量指定；参数的选择使样本协变量–治疗关联最小化，同时满足协变量平衡所隐含的矩条件 [22]。针对连续暴露也有非参数协变量平衡倾向评分扩展，但本文重点讨论参数化形式。

在纵向设置中，可在每个时间点应用协变量平衡倾向评分，以估计条件密度$f(A_s \mid HHH_s)$，进而估计稳定权重w_s，然后将这些权重相乘，得到式（9）中的累积权重W_j 。按照标准的连续处理协变量平衡倾向评分公式，我们令$I_s = /0$，使分子为边际密度$f(A_s)$。另有一些方法会联合估计所有时间点的权重，例如 Imai 和 Ratkovic [45]提出的用于边际结构模型的纵向协变量平衡倾向评分，或 Avagyan 和 Vansteelandt [46]提出的稳定估计目标自适应逆概率处理加权。然而，这些方法主要针对二元或分类处理，因此不太适用于我们的连续依从性度量。正如 Imai 和 Ratkovic [45], 所指出的，在每个时间点分别拟合暴露模型可能会损失一定效率，但在暴露模型设定正确时，仍能得到准确的估计量。

Austin [47] 建议通过考察暴露与每个协变量之间的绝对加权相关来评估协变量平衡，并将低于0.1的取值视为平衡充分。任何绝对加权相关超过0.1的协变量随后会额外作为调整变量纳入第二阶段加权回归。为评估逆概率处理加权权重的稳定性以及正值性假设可能存在的实际违背，我们在模拟研究和真实世界应用中考察了累积权重的若干汇总诊断指标。首先，我们计算了有效样本量（ESS）指标，该指标直观概括了加权后仍保留多少信息。其次，我们计算了总权重的比例

由最大1%的观测值所承载，这反映了少数个体是否主导加权伪总体。最后，我们使用高百分位数（例如第99.9百分位数）考察权重分布的上尾，以评估极端权重的程度 [34, 48–50]。完整定义及其他细节见附录 B.2。

正如我们在模拟研究中所展示的，由第二阶段加权回归得到的标准误往往会低估逆概率治疗加权估计的真实变异性，因为它们没有考虑加权过程所引入的不确定性。按照 Daniel 等人 [32] 和 Blackwell 和 Glynn [13], 的建议，估计标准误的一种选择是使用区块自助法，即将个体作为区块进行重抽样，并保留其所有相关时间点。一种计算上更有效的替代方法是根据加权回归计算三明治标准误，详见附录 A.5。

G估计可通过经典的顺序递归程序实现，该程序沿时间反向求解（13）中的矩条件（程序摘要见附录 A.3）。或者，我们可以联合估计 $\boldsymbol{\beta}_k = (\beta_1, \ldots, \beta_k)$ 的所有分量。对于每个 j，我们将（13）中矩条件的样本类比构造为：

$$\hat{m}_j(\boldsymbol{\beta}_k) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \{A_{i,j} - \mathbb{E}(\widehat{A_{i,j} \mid \mathbf{H}_{i,j}})\}\, Y_i^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k),$$

其中，$Y_{(j)\,i}(\boldsymbol{\beta}_k) = Y_i - \sum_{s=j}^{k} \beta_s A_{i,s}$，而 $\mathbb{E}\widehat{\ \ \ }(A_{i,j} \mid \mathbf{H}_{i,j})$ 是通过拟合一个回归模型得到的，该模型用于根据 $HHH_{i,j}$ 预测 $A_{i,j}$（例如线性模型）。将这些矩条件按 $j = 1,\ldots,k$ 堆叠起来，可得一个 $k \times 1$ 维向量

$$\hat{\boldsymbol{m}}_k(\boldsymbol{\beta}) = \big(\hat{m}_1(\boldsymbol{\beta}_k), \ldots, \hat{m}_k(\boldsymbol{\beta}_k)\big)^{\top}.$$

The 基本型联合广义矩估计量通过最小化来选择 $\boldsymbol{\beta}_k$，使所有这些样本矩都尽可能接近零 ng

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_k^{\mathrm{GMM}} = \arg\min_{\boldsymbol{\beta}_k} \hat{\boldsymbol{m}}(\boldsymbol{\beta}_k)^{\top} \boldsymbol{\Sigma}_g \hat{\boldsymbol{m}}(\boldsymbol{\beta}_k) \tag{18}$$

其中，$\boldsymbol{\Sigma}_g$ 是一个 $k \times k$ 正定加权矩阵。实际应用中，我们可以令 $\boldsymbol{\Sigma}_g = III_k$（单位矩阵），并通过数值优化计算 $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{k}^{\mathrm{GMM}}$，同时使用用户指定的初始值。这种联合方法对所有时间点一视同仁。附录 A.4 介绍了一种基于式 (14) 中双重残差化矩条件的更有效的两步广义矩估计量。附录 A.2 简要说明了附录 A.4 中的算法是式 (14) 的直接实现。与 ˆ 纯递归方法相比，联合广义矩估计的一个实际优势是，它可通过广义矩估计的常用三明治估计量，自然地得出 $\boldsymbol{\beta}_k$ 所有组成部分的联合方差—协方差矩阵（详情见附录 A.5）。这样，我们便可以按照第 4 节所述，为假设性估计目标构造标准误和置信区间。

到目前为止，我们一直将 MSM 和 SNMM 视为时间饱和模型，其中每个 $\eta_k(j)$ 和 $\beta_k(j)$ 都是一个独立参数。与 IV 设定类似，我们也可以对这些效应施加维度较低的参数结构，例如第 2.4 节介绍的双参数衰减模型 $\beta_k(j) = \beta\alpha^{t_k - t_j}$，其参数为 $\boldsymbol{\theta} = (\beta, \alpha)$，前提是我们认为衰减形式是合理的近似。这只需在最小化问题 (10) 和 (18) 中用所选的衰减模型替换饱和系数，并改为对低维参数 $\boldsymbol{\theta}$ 进行最小化。在这种设定下，识别不再要求每个时间点都满足完全正值性，因此扩大了该方法在实践中的适用范围。

在工具变量方法的得分方程（17）中，$\boldsymbol{\Sigma}$ 可以是任意 K $\times$K 正定矩阵，单位矩阵是一个方便的选择。不过，为提高参数估计值的效率，$\boldsymbol{\Sigma}$ 更合适的选择应考虑相关结构 [51]。具体而言，它可以是 K 个残差 $\mathrm{Y}_{i,k} - \sum_{j=1}^{k} \beta_k(\mathrm{j})\mathrm{A}_{i,\mathrm{j}}$ 的方差-协方差矩阵，其中 $\mathrm{k} = 1,\ldots,\mathrm{K}$ [19]。为提高效率，Bowden 等人 [19] 提出了“剔除”估计策略：分别将每个 A_k 和 Y_k ($\mathrm{k} = 1,\ldots,\mathrm{K}$) 对基线协变量 LLL_0, 进行回归，然后用这些回归的残差替换 A_k 和 Y_k。详情请参见 Bowden 等人 [19] 的第 2.6.2 节。$\widehat{\boldsymbol{\theta}} = (\widehat{\beta}, \widehat{\alpha})$ 的方差–协方差矩阵采用 Bowden 等人 [19]的夹心公式计算；详情见附录 A.5。

3 蒙特卡洛模拟

3.1 数据生成过程与模拟情景

我们通过蒙特卡洛模拟，在不同设定下生成跨越 $K = 3$ 个时间点、涵盖 $n = 5{,}000$ 个个体的数据，以评估逆概率治疗加权、G估计和工具变量方法的性能。为简单起见，我们令时间间隔相等，因此 $t_k = k$。根据图1所示的纵向结构，假设依从性和结局均为连续变量，并且：

$$A_{i,k} = \gamma_G G_i + \eta_A A_{i,k-1} + \eta_Y Y_{i,k-1} + \eta_1 F1_i + \eta_2 F2_i + \eta_V V_{i,k} + \xi_{i,k}. \tag{19}$$

$$Y_{i,k} = \sum_{j=1}^{k} \pi_k(j) A_{i,j} + \beta_Y Y_{i,k-1} + \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V V_{i,k} + \varepsilon_{i,k}. \tag{20}$$

对于$k = 1$，2，3。在依从性方程（19）中，我们假设$k = 1$ 的初始依从性按如下方式确定：

- $Ai_0 = Yi_0 = 0$ 和$\eta A = 0.2$，$\eta Y = 0.1$。
- 工具变量G_i 服从 Binomial(2, p) 分布，其中p=0.2，并设定 $\gamma_G = 0.5$。
- $F1_i$和$F2_i$是时间固定的基线协变量，分别服从N(0.2，1) 和N(−0.1，1) 分布。设定 $\eta_1 = 0.2$ 和 $\eta_2 = 0.3$。
- 时变协变量的基准值记为 BVi,k，由一阶自回归过程生成：$\text{BVi,k} = 0.98 \times \text{BVi,k}_{-1} + \text{et}$，其中 et 服从 N(0, 0.2) 分布，且 $\text{Vi}_0 = 0$。由于时变协变量可能受既往暴露影响，我们设定 $\text{Vi,k} = \text{BVi,k} + \tau \text{Ai,k}_{-1}$，并令 τ变化。设定 $\eta\text{V} = 0.5$。
- 随机误差 $\varepsilon_{i,k}$ 和 $\xi_{i,k}$ 服从 N(0,1) 分布。

在结局方程 (20) 中，我们设定 $\beta_Y = 0.5$, $\beta_{F1} = 0.4$, $\beta_{F2} = -0.1$ 和 $\beta_V = -0.6$。为简单起见，在模型 (19) 和 (20) 下，我们假设只有紧邻的上一次依从性和结局对当前的 A 和 Y产生直接效应，但这一设定很容易扩展到完整的既往历史。我们的目标是估计A_j对Y_k的因果效应，记为 $\beta_k(j)$，其中 $j \le k$。如第 2 节所述，效应 $\beta_k(j)$ 同时包含直接效应$\pi_k(j)$和间接效应。为使工具变量模型可识别，并使各方法的估计结果具有可比性，我们维持总体效应 $\beta_k(j)$遵循因果衰减关系这一假设，即 $\beta_k(j) = \beta\alpha^{k-j}$，其中 $\beta = -1.1$ 且 $\alpha = 0.95$。我们相应地设定 $\pi_k(j)$ 的取值，使总效应 $\beta_k(j)$符合衰减结构。更多细节见附录B.1。在这一设定下，逆概率治疗加权和G估计分别估计一个六参数时间饱和模型，其中包含各个 $\beta_k(j)$；而工具变量仅针对 β 和 α进行估计。

我们在三种模拟情景下评估了这些方法的性能：

1. 不存在未观测混杂，且

   (a) 暴露A 与时变协变量V 之间存在强反馈（$\tau = 0.8$）；(b) 不存在暴露-协变量反馈（$\tau = 0$）。

2. 存在未观测混杂：我们将$F1$视为未观测混杂因素，并在所有方法的估计中将其省略。对于这一设计，我们还考察了工具变量方法的两种变体：

   (a) 通过设置 $\gamma_G = 0.05$，使G 成为弱工具变量。在这一设定下，在给定协变量的条件下，G 与A 之间关联的部分第一阶段F统计量远低于常用的经验阈值10，表明这是一个弱工具变量 [52, 53]。(b) 在“剔除”过程中，除了将A 和Y 对基线协变量进行回归外，我们还错误地对时变协变量进行了调整。

3. 无未观测混杂，但存在模型设定错误：$\beta_1(1) = -1.1, \beta_2(1) = -0.6, \beta_2(2) = -1.05, \beta_3(1) = -0.2, \beta_3(2) = -0.55$ 和 $\beta_3(3) = -0.1$ 不符合衰减模型 $\beta_k(j) = \beta\alpha^{k-j}$。

3.2 模拟结果

对于每种方法，我们使用蒙特卡洛重复模拟 1,000 次所得的统计量均值来总结其性能。对于逆概率治疗加权和G估计，我们报告点估计的蒙特卡洛均值（估计值）、相对于真实因果效应的平均绝对误差（平均绝对误差）和均方根误差（均方根误差）。为评估推断性能，我们报告各次重复模拟中估计值的经验标准差（经验标准差）、三明治标准误的平均值（三明治标准误），以及使用这些三明治标准误构造的95%置信区间的覆盖率（*Cov(sand)*）。对于逆概率治疗加权，我们还报告加权回归的标准误（回归标准误）及相应的95%置信区间覆盖率（*Cov(reg)*）。对于G估计，我们同时给出基本型和两步有效广义矩方法实现的结果；二者的点估计相同，但估计方差不同。对于在双参数衰减模型下实现的工具变量方法，我们报告 β 和 α的类似汇总统计，包括点估计的蒙特卡洛均值、平均绝对误差、均方根误差、经验标准差、三明治标准误和95%置信区间覆盖率。

表 1 概述了模拟研究的主要发现，完整详情见附录 B.2 的表 S1 至表 S14。表 S6 报告了逆概率治疗加权权重的三项汇总诊断指标：累积逆概率权重的有效样本量（ESS）、总权重中由权重最大的 1% 观测值所占的份额（最大1%权重份额），以及权重分布的上尾（$q_{0.999}$）。统计量的详细定义及结果的进一步讨论见附录 B.2。

方法	设计 1	设计 2	设计 3
IPTW	有限样本表现 在强烈的 暴露–混杂因素反馈 由于近正值性违反。 不稳定性和偏倚最为 在滞后效应中尤为明显。 在没有暴露–混杂因素 反馈 , 逆概率治疗加权估计值 接近真实值，但仍不如 G估计准确 , with 偏倚略大。 基于回归的标准误严重 覆盖不足 , 而三明治标准误 较为保守。	由于违反 NUC，回归标准误 覆盖不足；三明治标准误 更保守，但无法 纠正由.....导致的不一致 识别失败。	对.....中的每个参数均具有一致性 时间饱和六参数 模型，前提是 NUC 成立。
G估计（基本型 GMM)	稳定且基本无偏 在各情景中；三明治 标准误偏于保守 并系统性地超过 经验标准差，从而导致 接近 100% 的覆盖率。	在 NUC 违反的情况下不一致，反映出 识别失败，而非 方差估计问题。	对每个参数均一致； 三明治标准误往往 偏保守。
G估计（有效广义矩方法）	在各种情景下均无偏。 三明治标准误非常 与经验变异性相匹配， 从而使覆盖率接近名义水平。	同样不一致；效率 的提升无法减轻由 识别失败导致的偏倚，且 覆盖率仍可能很低。	对每个参数均具有一致性 且效率有所提高； 三明治标准误与 经验变异性校准良好。
工具变量 G估计	具有一致性，且对.....稳健 实际正值性问题，但 效率低于基本型 在 NUC 成立时的 G估计。	在有效的情况下仍保持一致 基线情境下的工具变量假设 。性能会下降 在弱工具变量下大幅 以及在错误调整 时变协变量时。	在衰减 违背假设下设定错误。隐含累积 效应具有可解释性 总效应的摘要。

表 1：不同设计和方法的主要模拟结果摘要。每个单元格均根据附录 B.2 中表 S1 至表 S14 所报告的详细结果，总结了估计准确性、有限样本表现和推断行为。

4 应用示例

4.1 数据描述

我们通过将三种方法应用于一个真实世界数据示例，展示这些方法如何用于估计持续依从他汀类药物治疗对低密度脂蛋白胆固醇控制的影响。这项工作基于我们近期的研究，详见 Türkmen等人 [20]：该研究使用了 $\approx$ 69,000 名英国生物样本库参与者组成的队列，这些参与者有详细关联的电子初级保健病历，并且接受了他汀类药物处方。我们具体关注处方使用辛伐他汀或阿托伐他汀（最常处方的他汀类药物）的个体，且这些个体至少有一次治疗前和三次治疗后的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）测量值；因此，纵向数据集包含三个治疗后时间点（$k = 1,2,3$）。这使样本量减少至约 13,000 名患者。

遵循Türkmen等人的做法 [20], ，使用患者的处方记录和治疗时间作为依从性的代理指标。本文将这一指标称为药物持有率（MPR），定义为在给定时期内药物可用的天数所占比例 [2, 9]。在实践中，按照文献中的常见做法（例如 Cordioli等人 [3] 以及Shields、Hattersley和Farmer [54]），根据标准剂量假设，从处方药物数量推算药品供应天数，因此MPR的计算公式为

$$\text{MPR} = \frac{\text{Number of tablets prescribed in study period}}{\text{Length of study period (days)}} \times 100.$$

在我们之前的研究中 [20], ，我们将这一数值称为覆盖天数比例（PDC）；为提高表述的准确性，本文采用MPR这一术语。MPR的数值可能超过100%，原因可能是在某一给定时期内，患者每天获处方的药片超过一片，也可能是由于提前续方或囤积药物。后一种情况下，某一时期的过量药品供应可能会由后续时期较低的MPR值抵消，从而仍能恰当地反映总体依从性。

时间点 k 的结局变量定义为相对于治疗前基线的低密度脂蛋白胆固醇百分比变化，计算如下：

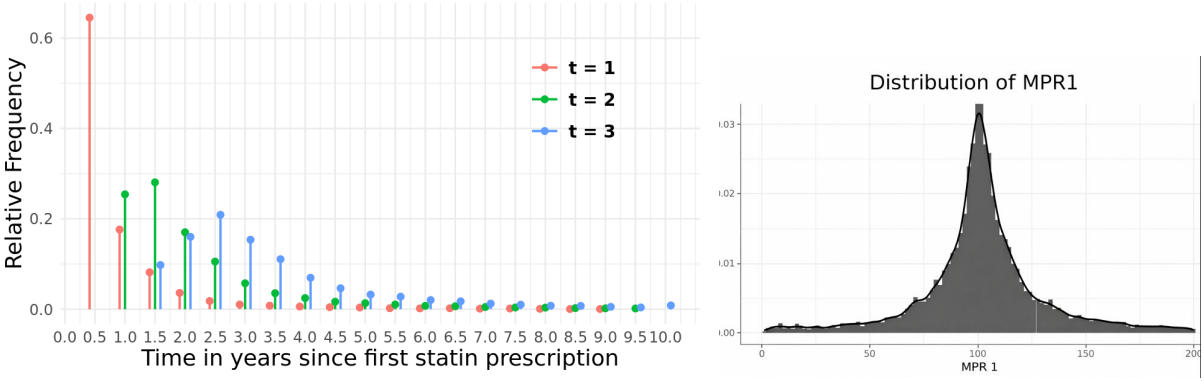
$$Y_k = \frac{LDL_k - LDL_0}{LDL_k},$$

其中，LDL_k 表示时间点 k 的他汀后低密度脂蛋白胆固醇水平，LDL_0 表示治疗前基线水平（在启动他汀治疗前 <180 天测量）。除依从性和低密度脂蛋白胆固醇测量值外，我们的分析数据集还包括以下基线协变量 LLL_0：首次开具他汀处方时的年龄（岁）、生理性别（男性或女性）、教育水平（以自我报告的最高学历衡量）以及评估中心。我们还记录了 Y_k 的时间 t_k（年），并将其作为时变协变量使用。对于每个随访时间，依从性按当前与上一随访时间点之间区间内的平均药物持有率计算。根据 Türkmen等人 [20], ，我们排除了依从性值极端的个体（此处指任何 MPR> 200）。此外，我们将分析限制在具有有效多基因评分（PGS）值的个体中，该评分作为他汀类药物依从性的工具变量（详见第 4.3 节），最终得到一个包含 n=13,285 名参与者的纵向样本。我们为这些个体构建了包含以下变量的纵向数据集：$(\text{Y}_1,\text{Y}_2,\text{Y}_3,\text{MPR}_1,\text{MPR}_2,\text{MPR}_3,\text{t}_1,\text{t}_2,\text{t}_3,\text{LLL}_0)$。对于每个时间点 k，我们进而可以定义观测历史集 HHH_k，例如 $\text{HHH}_3 = (\text{Y}_1,\text{Y}_2,\text{MPR}_1,\text{MPR}_2,\text{t}_1,\text{t}_2,\text{t}_3,\text{LLL}_0)$。

图3(a)展示了所有随访时间的分布：t_1 高度集中在一年以内，均值约为 0.5；而t_3 的平均值约为 3 年（最长为 10 年）。图3(b)展示了药物持有率$_1$, 的分布，其集中在接近 100% 的水平，但也表明，在这一早期阶段，已有相当一部分患者的药物持有率明显较低。

4.2 逆概率治疗加权和 G估计分析

我们采用IPTW和SNMM的G估计来估计一个六参数饱和模型：MPR_1 对Y_1的因果效应；MPR_1 和MPR_2 对Y_2的因果效应；以及MPR_1, MPR_2 和MPR_3 对Y_3的因果效应。对于IPTW，在第一阶段，我们使用协变量平衡倾向评分法估计逆概率权重 [22], ，并对观测历史HHH_k进行调整。我们考虑两种协变量平衡倾向评分选项：方法 = “精确”设定选择权重，使所选协变量在加权样本中实现精确平衡；而方法 = “过度”则施加额外的（过度识别）矩条件，以促进平衡，同时允许一定程度的松弛，从而可能提高效率 [55]。在第二阶段，对于每个时间点，我们使用协变量平衡倾向评分导出权重，对Y 关于当前及滞后的



(a) 前三次他汀后LDL-c测量时间的频率分布。x轴表示自他汀治疗启动以来的时间（年）；y轴表示相对频率。
(b) 从基准到第一次随访间隔的MPR分布。x轴表示个体的MPR值；y轴表示估计密度。

图3：（a）LDL-c随访时间的分布，以及（b）从基准到第一次LDL-c随访的MPR分布 p.

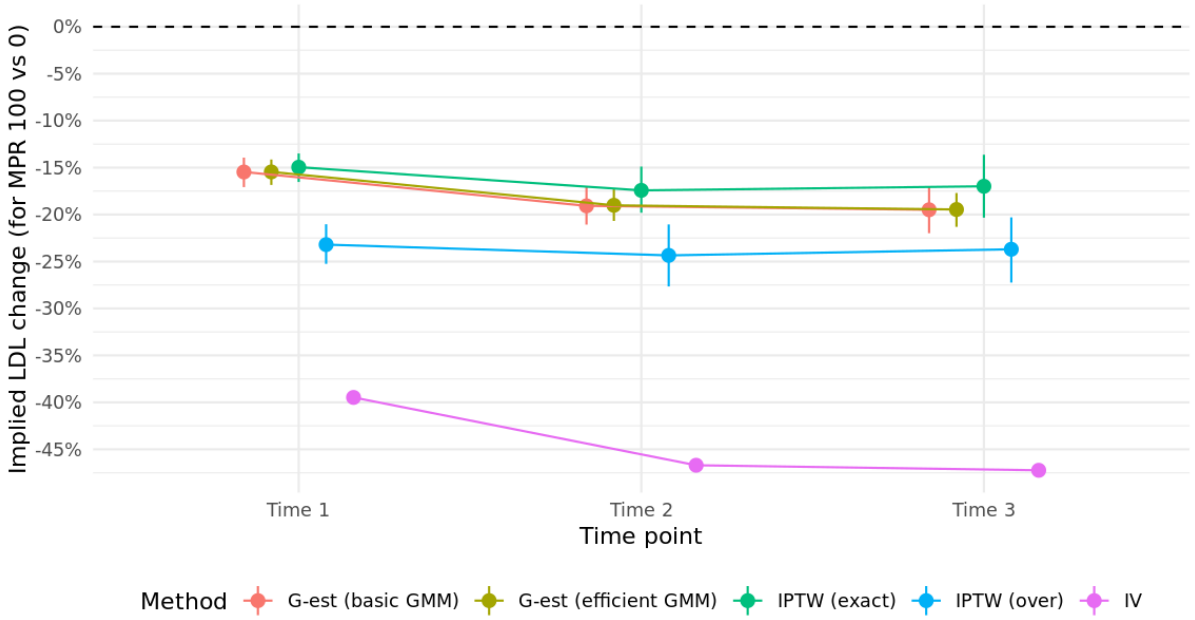
MPR同时进行加权回归。对于G估计，我们采用第2.5节所述的联合GMM程序。具体而言，我们依次将 Y_1, Y_2 和 Y_3 作为最终结局，并将相应的矩条件堆叠到一个GMM问题中，如式（18）所定义，从而联合估计所有因果参数。我们报告联合GMM估计的基本型和两步有效版本的结果。

附录C.2中的表S15和表S16分别报告了使用逆概率治疗加权和G估计获得的各时间点MPR对LDL-c变化的估计效应，以及相应的三明治标准误。表S18、S19和S20报告了协变量平衡倾向评分权重的诊断统计量，以及加权后的暴露-混杂因素相关性，几乎所有相关性均低于0.1的阈值。几乎所有系数均为负值，且具有高度统计学显著性，表明在三个时间窗口中的任一窗口内，更高的依从性均与更大幅度的LDL-c降低相关。我们关注的主要估计目标是两个假设依从方案之间总体LDL-c降低差异：任意时间点均完全依从（所有$MPR = 100\%$）与不依从（所有$MPR = 0$）。由于表S15–S16中的每个系数代表MPR每增加一个百分点所产生的效应，因此，时间k 时的隐含对比可通过对Y_k 的相关系数求和，再乘以100获得。更一般而言，估计系数可以定义任意两个依从方案之间的对比（例如，MPR $= 50\%$与MPR $= 100\%$）；在此，我们聚焦于完全依从与不依从之间的对比，以便于解释。例如，若MPR_1、MPR_2和MPR_3对Y_3的效应分别表示为 β_{31}、 β_{32}和 β_{33}，则第三次LDL-c降低中完全依从相对于不依从的对比为$\hat{\Delta}_3 = (100 \times \sum_{k=1}^{3} \hat{\beta}_{3k})$。

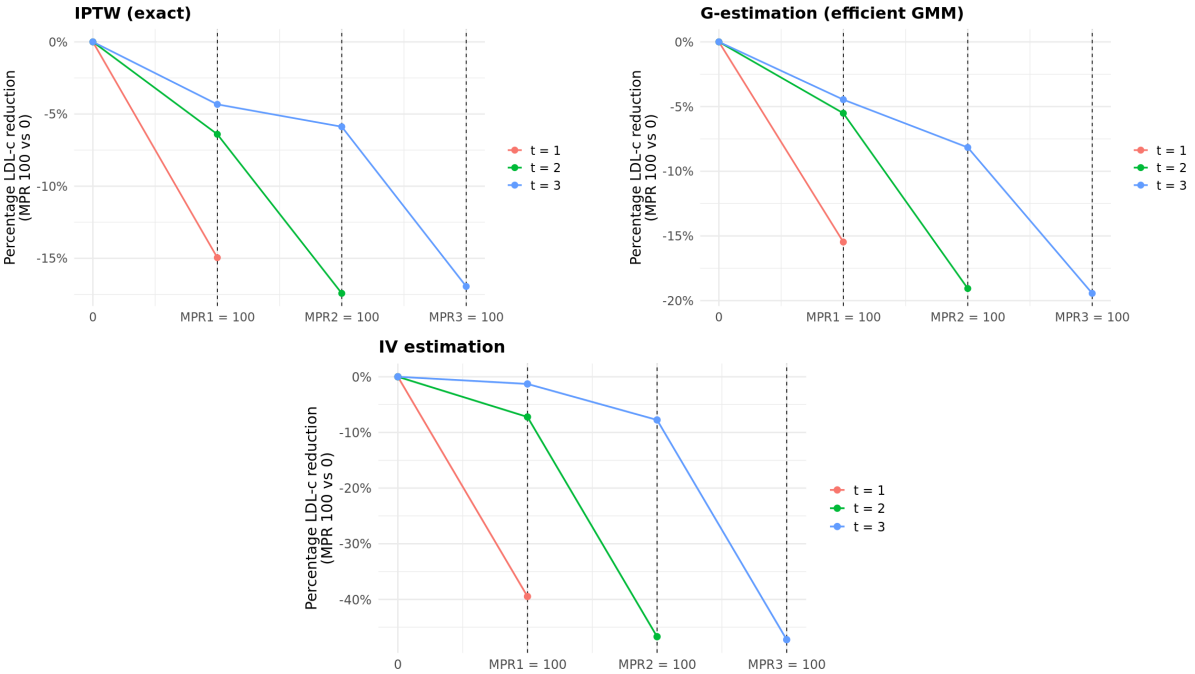
为量化该估计目标的不确定性，我们使用参数自助法获得95%置信区间。$\hat{}$ 对于每种方法及每个时间点 k，我们将系数向量 $\boldsymbol{\beta}_k$ 视为近似多元正态，其均值等于点估计，方差-协方差矩阵由三明治估计量给出。随后我们$\hat{}$从该分布中抽取 $\boldsymbol{\beta}_k$ 的1000个样本，对每次抽取计算相应的 Δ_k，并以均值和标准差汇总模拟值。 Δ_k 的95%置信区间随后由这些模拟值得到，见图4a及附录C.2中的表 S17。

在各方法中，完全依从相对于无依从始终与显著更大的低密度脂蛋白胆固醇降低相关。采用“精确”加权选项的逆概率治疗加权得到的估计差异约为15%至17%，而采用“过度”加权的逆概率治疗加权则给出更大的效应，低密度脂蛋白胆固醇降低约为23%至24%。G估计所得估计值介于这两种逆概率治疗加权设定之间，其中有效广义矩方法与基本广义矩估计给出相同的点估计（在时间点1时低密度脂蛋白胆固醇降低约大15%，在后续时间点为19–20%）。正如预期，有效广义矩方法给出略窄的置信区间。在所有方法中，总效应（表示为各时间点之和）仍然非常相似。

图4b中的斜率图（采用“精确”权重的逆概率治疗加权和有效广义矩估计）进一步将总体对比拆解为各依从窗口的贡献。图中显示出明显的时间模式：最接近低密度脂蛋白胆固醇测量的依从性（药物持有率$_3$）对Y_3, 的影响最大，其次是初始依从性（药物持有率$_1$），而中期



(a) 由逆概率治疗加权（采用“精确”权重和“过度”权重）与G估计（采用基本型和有效广义矩方法）的估计值所隐含的、药物持有率 = 100 与药物持有率 = 0之间低密度脂蛋白胆固醇降低差异的95%置信区间。我们还展示了工具变量方法所得低密度脂蛋白胆固醇降低差异的点估计。



（b） 他汀类药物依从性对低密度脂蛋白胆固醇变化影响的估计轨迹。红线表示药物持有率$_1$ 对Y_1的影响；绿线的两个线段分别对应药物持有率$_1$ 和药物持有率$_2$ 对Y_2的影响；蓝线的三个线段分别对应药物持有率$_1$, 、药物持有率$_2$ 和药物持有率$_3$ 对Y_3的影响。左上、右上和下方各面板分别显示采用“精确”权重的逆概率治疗加权、有效广义矩估计和工具变量方法。

图4：逆概率治疗加权、G估计和工具变量的估计结果。

期间依从性（药物持有率$_2$）的贡献较小。这一模式在逆概率治疗加权和G估计中大致一致，凸显了早期随访监测的重要性 [20]。

方法比较显示，逆概率治疗加权的结果可能对协变量平衡倾向评分的权重选项敏感：“over”加权会放大依从性的估计效应，并产生更宽的区间；而“exact”选项则得出更温和的估计值。G估计与采用“exact”权重的逆概率治疗加权所得效应幅度相近：对于每个时间点，完全依从与不依从所隐含的低密度脂蛋白胆固醇降低差异均在 $15-20\%$ 范围内，且 95%置信区间高度重叠。因此，尽管具体效应大小在一定程度上取决于估计方法，但各方法得出的定性结论是一致的：依从性总体上具有显著益处，近期依从性的影响更大。

4.3 工具变量分析

为构建他汀类药物依从性的工具变量，我们尝试使用 Mayerhofer等人开发的他汀治疗期间低密度脂蛋白胆固醇反应多基因评分 [56]。该评分基于他汀治疗基因组学研究联盟报告的遗传关联；该联盟对 40,914 名具有欧洲血统的他汀治疗者开展了他汀治疗期间低密度脂蛋白胆固醇反应的全基因组关联研究（GWAS）药物遗传学荟萃分析 [57]。共选取 35 个相互独立的单核苷酸多态性（SNPs）纳入多基因评分，其两两连锁不平衡 $r^2 < 0.001$。所有入选的单核苷酸多态性均与他汀治疗期间低密度脂蛋白胆固醇反应存在全基因组显著关联（$p < 5\times10^{-8}$） [56]。

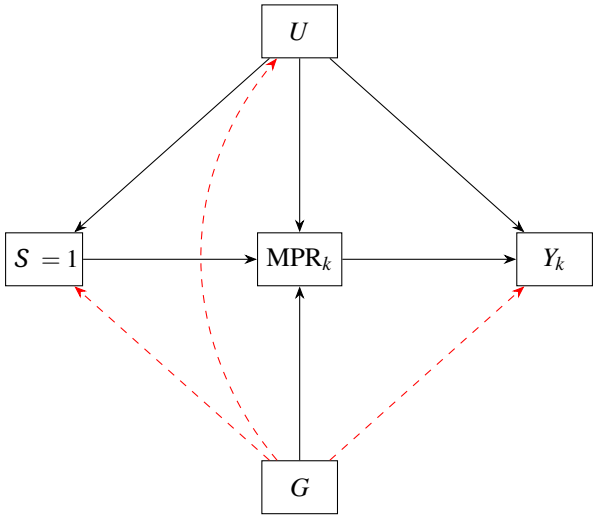


图5：以他汀治疗启动为条件的概念示意图。S 表示他汀治疗启动。黑色实线箭头表示假定的因果结构。以$S=1$ 为条件（仅限于接受治疗的个体）可能在工具变量G、未观测混杂因素U 与结局Y_k 之间诱发额外关联（以红色虚线箭头表示），从而可能在所选样本中违反工具变量独立性和排除限制假设。

为提高多基因评分作为依从性工具变量的有效性，我们遵循Mayerhofer等人 [56]的做法，排除了4个同样与非他汀治疗期间的低密度脂蛋白胆固醇水平相关的单核苷酸多态性，从而尽量降低因以他汀治疗启动为条件而诱发对结局产生直接效应的风险（见图5及附录C.1中的讨论）。我们的多基因评分使用ukbrapR软件包v0.3.9（https://github.com/lcpilling）构建，基于英国生物样本库提供的、来自490,000名参与者全基因组测序数据的DRAGEN变异判定结果（字段：24309），得到最终包含31个变异的多基因评分。至关重要的是，该样本与用于推导这些关联的全基因组关联研究荟萃分析样本没有重叠。详见Mayerhofer等人 [56] 和Postmus等人 [57]；35个单核苷酸多态性及被排除的4个单核苷酸多态性的列表见Mayerhofer等人 [56]的补充表S5。

如第 2.4 节所述，所提出的工具变量旨在经由药物持有率$_k$ 影响时间点k的低密度脂蛋白胆固醇，即Y_k，而不是直接影响Y_k，并且独立于他汀治疗启动、药物持有率$_k$ 和Y_k 的未测量混杂因素（图5）。然而在实践中，工具变量与依从性之间仅存在非常小的关联（MPR1、MPR2和MPR3的偏F统计量分别为 $=0.422$、1.041和0.856），表明该工具变量在本数据集中经验上极其弱。因此，工具变量系数估计伴随着非常大的标准误，并且适用常规的弱工具变量顾虑。

仅供说明之用，我们呈现第 2.4 节所述双参数衰减设定的估计结果，其中我们估计“主效应” β 和衰减因子 α。图4b展示了先前使用的ˆ相同“药物持有率 = 100 vs 药物持有率 = 0”对比，这些对比由工具变量点估计（$\beta = -0.0039$ 和ˆ$\alpha = 0.1293$）转换而来。这些轨迹在方向上与逆概率治疗加权和G估计结果一致，即较高的依从性与更大的低密度脂蛋白胆固醇降低相关联，且所估计的效应随时间增大，最大的低密度脂蛋白胆固醇降低归因于最接近低密度脂蛋白胆固醇测量的依从性。在数值上，工具变量点估计所隐含的完全依从与不依从之间的低密度脂蛋白胆固醇降低差异约为40–50%（见图4a），这在性质上比逆概率治疗加权和G估计所估计的15-20%降幅更接近治疗指南中就高危患者在他汀治疗启动 [58–60] 后不久经常引用的30-50%低密度脂蛋白胆固醇降低。然而，由于该工具变量如此之弱，这些点估计极其不精确，置信区间非常宽（未显示）。

5 讨论

本文比较了三种纵向因果方法，用于估计连续暴露情境下的时变因果效应；研究受到药物依从性与长期健康结局的启发。在统一的纵向建模框架和共同的假设性估计目标下，我们阐明了各方法所需的识别假设，并说明了如何在实践中获得点估计和置信区间。我们提供了实施细节，并通过一项应用分析展示了这些方法；该分析针对英国生物样本库参与者，使用了与初级保健数据关联的他汀类药物依从性和低密度脂蛋白胆固醇控制数据。我们开展了一项模拟研究，以评估这些方法在各种情景下的有限样本表现。在“无未测量混杂”假设下，模拟结果表明，SNMM的G估计通常比MSM的IPTW估计具有更高的统计效率。此外，我们发现，在连续暴露情境下，IPTW可能较为脆弱；尤其当暴露-协变量反馈较强时，可能出现正值性的实际违背和权重不稳定。这些发现与现有理论和实证研究一致，均指出了基于加权的方法在处理连续时变暴露时面临的挑战，并促使我们将G估计视为此类情境下的一种自然替代方法 [12, 24]。

在实践中，逆概率治疗加权得益于成熟且广泛可用的实施软件，而G估计在标准应用流程中的应用则较少。因此，我们工作的贡献之一是提供易于使用的R代码，实现纵向G估计的基本型和有效广义矩估计两种形式，并同时提供本研究使用的模拟数据集，供未来的方法学比较使用。从建模角度看，结构嵌套均值模型通过基于观测历史的条件blip函数对因果效应进行参数化，原则上能够比以边际效应为目标的边际结构模型更直接地纳入依从性与时变协变量之间的交互作用 [11, 32]。探索此类效应修饰是未来研究的自然方向。最后，当“无未测量混杂”假设存疑时，我们的结果表明，在满足适当的工具变量条件下，可使用基于工具变量的G估计扩展来放宽这一假设。尽管本研究的出发点是药物依从性，但本文所讨论的建模框架和估计策略更广泛地适用于具有连续时变暴露的纵向研究情境，例如血压轨迹。

在真实世界示例中，我们将这些方法应用于英国生物样本库队列，以估计持续依从他汀类药物治疗对低密度脂蛋白胆固醇降低的影响。逆概率治疗加权和G估计得出的低密度脂蛋白胆固醇降低绝对幅度（15–20%）小于指南设定的30–50%低密度脂蛋白胆固醇降低目标 [58–60]。然而，这种差异可能是因为药物持有率仅是根据处方记录衡量真实依从性的替代指标。关键在于，它无法反映药片是否已配发或是否确实服用。此外，指南主要基于针对经过严格筛选的患者开展的高强度他汀治疗随机试验，且这些试验的随访受到严格控制；而我们的估计则来自常规收集的数据，涉及的患者队列异质性要大得多。例如，我们的数据几乎肯定包含一些自身胆固醇水平相对较低、但因根据QRISK心血管风险评分评估后被认为心血管疾病风险较高而获处方他汀类药物的患者。完全依从治疗对这类患者低密度脂蛋白胆固醇水平的真实影响，可能低于其他患者群体。在这种噪声较大的观察性数据环境中，尽管逆概率治疗加权和G估计对一组观测协变量进行了调整，但仍可能存在残余混杂，以及依从性和结局测量中的测量误差，从而可能使估计的依从性效应减弱。

我们的逆概率治疗加权估计也低于此前研究的结果（Türkmen等人 [20], ）；此前的逆概率治疗加权分析显示，低密度脂蛋白胆固醇降低约为 35%。在那项较早的分析中，我们拟合结局模型时未加入截距项——

这实际上假设，当他汀类药物依从性（药物持有率）为零时，低密度脂蛋白胆固醇降低也为零。随后，我们对未接受治疗的个体（即未服用他汀类药物者）进行了探索，发现即使未处方他汀类药物，且依从性按定义为零，全科医生就诊后低密度脂蛋白胆固醇水平平均仍会降低。这可能是由于非他汀类健康干预措施所致，例如患者了解到自身当前的疾病风险后改变饮食和生活方式。因此，在本次分析中，我们重新加入了截距项，以允许在 $\text{药物持有率} = 0$ 时出现与他汀类药物无关的低密度脂蛋白胆固醇变化。

需要指出的是，我们的分析是在经过筛选的样本中进行的。与随机对照试验中将个体分配至治疗组和对照组不同，只有在开始接受治疗的个体中，才有意义定义他汀类药物依从性指标。因此，我们的因果估计目标仅适用于接受治疗的个体。此外，为了构建包含多个时间点的纵向数据集，我们进一步将分析范围限定于至少有三次治疗后低密度脂蛋白胆固醇测量值的个体，这又增加了一项筛选标准。原则上，可以通过插补纳入随访测量次数较少的个体，但这需要联合插补缺失的低密度脂蛋白胆固醇值、依从性指标和不规则的随访时间，从而大幅增加不确定性和建模复杂度。基于这些原因，我们聚焦于一个定义明确的纵向子集，其中依从性、结局和随访时间均为直接观测所得。

在我们的真实世界应用中，用于研究他汀类药物依从性的遗传工具变量较弱，部分F统计量远低于常用阈值。使用根据我们的研究情境校准的合成数据，我们估计，样本量需扩大约九倍，才能使每个时间点的部分F统计量均超过10这一标准阈值，这粗略表明了对这类问题开展可靠工具变量分析所需的样本量。因此，我们的工具变量估计值应视为探索性结果，其旨在展示依从性效应可能达到的规模，而非提供精确的效应大小。未来利用规模更大、信息更丰富的纵向资源开展研究，例如 Our Future Health [61]，将很快把具有基因分型且拥有关联用药记录的个体数量大幅提升至500多万。通过整合美国和欧洲其他队列的数据，例如 All of Us 和 FinnGen [62, 63]，也有望进一步提高统计效能。我们希望，待此类数据可用后，研究人员能够重新开展本文所述分析，从而获得稳健得多的纵向依从性效应工具变量估计值。

数据可用性

应用分析中使用的实证数据来自英国生物样本库，并已获得西北多中心研究伦理委员会批准（研究伦理委员会编号11/NW/0382）。由于数据访问协议和严格的隐私法规，作者不得公开分享患者级原始数据。符合条件的研究人员可通过英国生物样本库官方网站（www.ukbiobank.ac.uk）直接申请访问该资源。用于实施这些方法并生成模拟数据集的R代码可在GitHub上免费获取：
https://github.com/xiaoran-liang/longitudinal-causal

参考文献

[1] Eduardo Sabaté. 长期治疗依从性：行动证据. 世界卫生组织，2003年。[2] Susan E Andrade, Kristijan H Kahler, Feride Frech, and K Arnold Chan. “利用自动化数据库评估用药依从性和持续性的 方法”。载于：药物流行病学与药物安全15.8 (2006)，第565–574页。[3] M Cordioli, A Corbetta, HM Kariis, S Jukarainen, P Vartiainen, T Kiiskinen, M Ferro, 爱沙尼亚生物样本库研究团队 FinnGen, M Niemi, S Ripatti, et al. “药物依从性和持续性的社会人口学及遗传风险因素：一项涵盖5类药物和1 845 665名个体的全国性回顾性生物样本库研究”。载于：*medRxiv* (2023)，第2023–10页。[4] Christian M Sperber, Suren R Samarasinghe, and Grace P Lomax. “药物持有率的上限和下限”。载于：患者偏好与依从性 (2017)，第1469–1478页。[5] Hayden B Bosworth, Bradi B Granger, Phil Mendys, Ralph Brindis, Rebecca Burkholder, Susan M Cza- jkowski, Jodi G Daniel, Inger Ekman, Michael Ho, Mimi Johnson, et al. “用药依从性：行动呼吁”。载于：美国心脏杂志 162.3 (2011)，第412–424页。[6] Wai Yin Lam and Paula Fresco. “用药依从性测量：概述”。载于：《生物医学研究国际》 2015.1 (2015)，第217047页。

[7] Patricia Maningat, Bruce R Gordon, and Jan L Breslow. “如何提高患者对长期他汀类药物治疗的依从性？”载于：当前动脉粥样硬化报告 15.1 (2013)，第291页。[8] Fatima Rodriguez, David J Maron, Joshua W Knowles, Salim S Virani, Shoutzu Lin, and Paul A Heidenre- ich. “动脉粥样硬化性心血管疾病患者的他汀类药物依从性与死亡率的关联”。载于：*JAMA*心脏病学 4.3 (2019)，第206–213页。[9] Lisa M Hess, Marsha A Raebel, Douglas A Conner, and Daniel C Malone. “药房管理数据库中的依从性测量：关于标准定义和优选测量指标的提议”。载于：药物治疗年鉴 40.7-8 (2006)，第1280–1288页。[10] James M Robins, Donald Blevins, Grant Ritter, and Michael Wulfsohn. “采用G估计评估预防性治疗对艾滋病患者肺孢子菌肺炎生存率的影响”。载于：《流行病学》3.4 (1992)，第319–336页。[11] James M Robins, Miguel Angel Hernan, and Babette Brumback. “流行病学中的边际结构模型与因果推断”。载于：《流行病学》 11.5 (2000)，第550–560页。[12] Stijn Vansteelandt and Marshall Joffe. “结构嵌套模型与G估计：未完全实现的承诺”。载于：*StatisticalScience*29.4 (2014)，第707–731页。[13] Matthew Blackwell and Adam N Glynn. “如何在基于可观测变量的选择条件下，利用时间序列横截面数据进行因果推断”。载于：*American Political Science Review* 112.4 (2018)，第1067–1082页。[14] ICH-E9增补文件。*ICH E9(R1)* 附录：临床试验中的估计目标与敏感性分析。https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-and-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principle

s-

clinical-trials-step-5_en.pdf。访问日期：2025-09-16。2020。[15] Camila Olarte Parra、Rhian M Daniel 和 Jonathan W Bartlett。“临床试验中的假设估计目标：因果推断与缺失数据方法的统一”。载于：*Statisticsin Biopharmaceutical Research*15.2（2023），第 421–432 页。[16] Florian Lasch、Lorenzo Guizzaro 和 Wen Wei Loh。“在阿尔茨海默病研究中，采用假设策略比较处理多个时间点对症药物的 G 估计方法”。载于：*Statistics inBiopharmaceutical Research* 即将刊出（2025），第1–20 页。[17] Camila Olarte Parra、Rhian M Daniel、David Wright 和 Jonathan W Bartlett。“在糖尿病试验案例研究中，使用因果推断和缺失数据估计量估计假设估计目标”。载于：《生物统计学》81.1（2025），ujae167。[18] Jack Bowden、Björn Bornkamp 和 Ekkehard Glimm。“将用于因果推断的工具变量方法与估量目标框架相联系”。载于：*Statistics in Medicine* 40.25（2021），第 5605–5627 页。DOI：10.1002/sim.9143。[19] Jack Bowden、Jesper Madsen、Bryan Goldman、Aske Thorn Iversen、Xiaoran Liang 和 Stijn Vansteelandt。“利用纵向重复测量数据以假设估计目标为目标的工具变量方法：应用于 STEP 1 试验”。载于：*Statistics in Medicine* 44.7（2025），e70076。DOI：10.1002/sim.70076。[20] Deniz Türkmen、Xiaoran Liang、Jane AH Masoli、Dipender Gill、Luke C Pilling 和 Jack Bowden。“了解他汀类药物依从性低下的原因及后果：来自英国生物样本库初级保健数据的证据”。载于：*BMC medicine* 23.1（2025），第 436 页。[21] Philip J Clare、Timothy A Dobbins 和 Richard P Mattick。“调整时变混杂的因果模型——文献系统综述”。载于：*International journal of epidemiology* 48.1（2019），第 254–265 页。[22] Christian Fong、Chad Hazlett 和 Kosuke Imai。“连续处理的协变量平衡倾向评分：在政治广告效果研究中的应用”。载于：*TheAnnals of AppliedStatistics* 12.1（2018），第 156–177 页。[23] James M Robins。“使用结构嵌套均值模型校正随机试验中的不依从”。载于：*Communications in Statistics-Theory and methods*23.8（1994），第 2379–2412 页。[24] Stijn Vansteelandt 和 Arvid Sjolander。“重新审视时变混杂下时变暴露效应的 G 估计”。载于：*Epidemiologic Methods* 5.1（2016），第 37–56 页。[25] Sylvie Goetgeluk、Stijn Vansteelandt 和 Els Goetghebeur。“受控直接效应的估计”。载于：*Journal of the Royal Statistical SocietySeries B:Statistical Methodology* 70.5（2008），第 1049–1066 页。

[26] Daniel Westreich 和 Stephen R Cole。“特邀评论：实践中的正值性”。载于：American journal of epidemiology 171.6（2010），第 674–677 页。[27] Miguel A. Hernán 和 James M. Robins。《因果推断：如果……会怎样》。博卡拉顿：Chapman & Hall/CRC，2020。[28] Daniel Tompsett、Stijn Vansteelandt、Richard Grieve、Will Dixon 和 Manuel Gomes。“用于比较效果研究中估计时变治疗效应的工具变量方法”。载于：BMC Medical Research Methodology 25.1（2025），第 208 页。[29] James M Robins。“从复杂纵向数据进行因果推断”。载于《潜变量建模及其在因果关系研究中的应用》。Maia Berkane 编。纽约：Springer，1997，第 69–117 页。[30] Paul R Rosenbaum 和 Donald B Rubin。“倾向评分在观察性研究因果效应分析中的核心作用”。载于：Biometrika 70.1（1983），第 41–55 页。[31] Garrett Fitzmaurice、Marie Davidian、Geert Verbeke 和 Geert Molenberghs。《纵向数据分析》。CRC出版社，2008。[32] Rhian M Daniel、Sara N Cousens、Bianca L De Stavola、Michael G Kenward 和 Jonathan AC Sterne。“处理时间依赖混杂的方法”。载于：Statistics in medicine 32.9（2013），第 1584–1618 页。[33] Stephen R Cole 和 Constantine E Frangakis。“因果推断中的一致性陈述：定义还是假设？”载于：《流行病学》20.1（2009），第 3–5 页。[34] Stephen R Cole 和 Miguel A Hernán。“为边际结构模型构造逆概率权重”。载于：American journal of epidemiology 168.6（2008），第 656–664 页。[35] Michael Schomaker、Helen McIlleron、Paolo Denti 和 Iván Díaz。“针对多个连续时间点干预的因果推断”。载于：Statistics in Medicine 43.28（2024），第 5380–5400 页。[36] Han Bao 和 Michael Schomaker。“通过数据自适应策略应对连续干预中的正值性违背”。载于：arXiv 预印本 arXiv:2502.14566（2025）。[37] Maya L Petersen、Kristin E Porter、Susan Gruber、Yue Wang 和 Mark J Van Der Laan。“诊断并应对正值性假设违背”。载于：Statistical methods in medical research 21.1（2012），第 31–54 页。[38] Shaun R Seaman、Ruth HKeogh、Oliver Dukes 和 Stijn Vansteelandt。“使用广义线性模型实现针对时变混杂生存数据的 G 估计”。载于：Statistics in medicine 40.16（2021），第 3779–3790 页。[39] Marta Spreafico。“近正值性违背对 IPTW 估计的时变混杂边际结构生存模型的影响”。载于：《生物统计学杂志》67.6（2025），e70093。[40] Ashley I Naimi、Erica EM Moodie、Nathalie Auger 和 Jay S Kaufman。“连续暴露的逆概率权重构造：方法比较”。载于：《流行病学》25.2（2014），第 292–299 页。[41] Lars Peter Hansen。“广义矩估计量的大样本性质”。载于：Econometrica: Journal of the econometric society（1982），第 1029–1054 页。[42] Whitney K Newey 和 Daniel McFadden。“大样本估计与假设检验”。载于：Handbook of econometrics 4（1994），第 2111–2245 页。[43] Joshua D Angrist、Guido W Imbens 和 Donald B Rubin。“使用工具变量识别因果效应”。载于：《美国统计学会会刊》91.434（1996），第 444–455 页。[44] Jack Bowden、Lucy C. Pilling、Deniz Türkmen、Chiao-Ling Kuo 和 David Melzer。“用于药物遗传学研究因果推断的研究内三角验证（TWIST）框架”。载于：PLoS Genetics 17(9)（2021），e1009783。[45] Kosuke Imai 和 Marc Ratkovic。“边际结构模型逆概率权重的稳健估计”。载于：《美国统计学会会刊》110.511（2015），第 1013–1023 页。[46] Vahe Avagyan 和 Stijn Vansteelandt。“纵向研究的稳定逆概率加权估计”。载于：《斯堪的纳维亚统计学杂志》48.3（2021），第 1046–1067 页。[47] Peter C Austin。“使用广义倾向评分评估定量或连续暴露下的协变量平衡”。载于：Statistical methods in medical research 28.5（2019），第 1365–1377 页。[48] Bonnie E Shook-Sa 和 Michael G Hudgens。“点暴露效应观察性研究的检验效能与样本量”。载于：《生物统计学》78.1（2022），第 388–398 页。

[49] Brian K Lee、Justin Lessler 和 Elizabeth A Stuart。《权重修剪与倾向评分加权》。载于：*PLOS ONE*6.3（2011），e18174。[50] Peter C Austin 和 Elizabeth A Stuart。《使用倾向评分进行逆概率治疗加权（IPTW）以估计观察性研究中的因果治疗效应：迈向最佳实践》。载于：*Statistics in Medicine* 34.28（2015），第3661–3679页。[51] Ming Wang。《纵向数据分析中的广义估计方程：综述与最新进展》。载于：*Advances in Statistics* 2014.1（2014），第303728页。[52] Douglas Staiger 和 James H. Stock。《弱工具变量下的工具变量回归》。载于：*Econometrica* 65.3（1997），第557–586页。DOI：10.2307/2171753。网址：https://www.jstor.org/ stable/2171753。[53] James H. Stock 和 Motohiro Yogo。《线性工具变量回归中的弱工具变量检验》。载于：计量经济学模型的识别与推断：纪念 *Thomas Rothenberg* 的论文集。Donald W. K. Andrews 和 James H. Stock 编。英国剑桥：剑桥大学出版社，2005，第80–108页。ISBN：9780521846831。[54] Beverley M Shields、Andrew T Hattersley 和 Andrew J Farmer。《识别2型糖尿病二线治疗不依从的常规临床预测因素：基于大型初级保健数据库的回顾性队列分析》。载于：*Diabetes, Obesityand Metabolism* 22.1（2020），第59–65页。[55] Christian Fong、Chad Hazlett 和 Kosuke Imai。*CBPS*：协变量平衡倾向评分。R软件包版本0.24。2025。网址：https://CRAN.R-project.org/package=CBPS。[56] Ernst Mayerhofer、Rainer Malik、Livia Parodi、Stephen Burgess、Andreas Harloff、Martin Dichgans、Jonathan Rosand、Christopher D Anderson 和 Marios K Georgakis。《遗传预测的他汀治疗期间低密度脂蛋白反应与较高的脑出血风险相关》。载于：*Brain* 145.8（2022），第2677–2686页。[57] Iris Postmus、Stella Trompet、Harshal A Deshmukh、Michael R Barnes、Xiaohui Li、Helen R Warren、Daniel I Chasman、Kaixin Zhou、Benoit J Arsenault、Louise A Donnelly 等。《他汀类药物低密度脂蛋白胆固醇反应的全基因组关联研究药物遗传学荟萃分析》。载于：*Nature communications* 5.1（2014），第5068页。[58] 英国国家健康与护理卓越研究院。心血管疾病：风险评估与降低，包括血脂调节。https://www.nice.org.uk/guidance/ng238。NICE指南NG238。访问日期：2025年12月10日。2023。[59] Salim S. Virani、L. Kristin Newby、Suzanne V. Arnold、Vera Bittner、LaPrincess C. Brewer、Sherita H. Demeter 等。《2023年AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA慢性冠状动脉疾病管理指南》。载于：*Circulation* 148.9（2023），e9–e119。DOI：10 . 1161 / CIR . 0000000000001168。网址：https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001168。[60] Donna K. Arnett、Roger S. Blumenthal、Michelle A. Albert、Andrew B. Buroker、Zachary D. Goldberger、Ellen J. Hahn 等。《2019年ACC/AHA心血管疾病一级预防指南：美国心脏病学会/美国心脏协会临床实践指南工作组报告》。载于：*Circulation* 140.11（2019），e596–e646。DOI：10.1161/CIR.0000000000000678。网址：https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678。[61] Michael B Cook、Naomi Adams、Ashley Adjetey、Ryan Arathimos、Marko Balabanovic、Ros Blackwood、Adam Booth、Benjamin J Cairns、Ali Connell、Sidra Ellis 等。《队列概况：Our Future Health》。载于：*International Journal of Epidemiology* 54.6（2025），dyaf171。[62] All of Us研究计划研究者。《“All of Us”研究计划》。载于：*New EnglandJournal of Medicine*381.7（2019），第668–676页。DOI：10.1056/NEJMsr1809937。[63] Mitja I Kurki、Juha Karjalainen、Priit Palta、Tapio P Sipilä、Kati Kristiansson、Kilian Donner、Mari P Reeve、Hannele Laivuori、Mervi Aavikko、Mari A Kaunisto 等。《FinnGen为一个表型信息完善的孤立人群提供遗传学见解》。载于：*Nature* 613.7944（2023），第508–518页。DOI：10.1038/s41586-022-05473-8。

《向前生活还是向后理解？比较逆概率治疗加权与G估计方法，以在纵向队列研究中针对假设完全依从估计目标》的附录

Xiaoran Liang[a]、Deniz Türkmen[a]、Jane A H Masoli[a,b]、Luke C Pilling[a]、Jack Bowden[a,c][a]埃克塞特大学临床与生物医学科学系，埃克塞特，英国[b]皇家德文大学医疗保健国民保健署基金会信托，巴拉克路，埃克塞特，英国[c]诺和诺德研究中心（NNRCO），牛津，英国 2026年3月6日

A 建模与方法细节

A.1 将 SNMM参数与因果估计目标联系起来

遵循 Tompsett 等人 [1], 的论证，我们表明，在（3）中的线性瞬时效应规范以及NCTI假设下，（1）中的估计目标可以写成 SNMM 参数 $\boldsymbol{\beta} =$（$\beta_1,\ldots,\beta_k$）的函数。为明确起见，取$k = 3$，并考虑治疗方案 $\bar{a}aa =$（1,1,1）与 $\bar{a}aa' =$（1,1,0）在最终时间点的对比。根据（2）中时间 3 的增量效应定义，我们有

$$\mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0) \mid \boldsymbol{H}_3, A_3 = 1] = \beta_3$$

其中 $HHH_3 = (A_1, A_2, L_1, L_2, L_3)$ 表示截至时间 3 的观测历史。在 NCTI 条件下，潜在结局的期望差异独立于观测依从性A_3，因此

$$\mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0) \mid \boldsymbol{H}_3, A_3 = 1] = \mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0) \mid \boldsymbol{H}_3] = \beta_3.$$

根据迭代期望定律，可得

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0) \mid A_1, L_1, L_2, L_3] \\
&= \mathbb{E}_{A_2}\{\mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0) \mid \boldsymbol{H}_3 = (A_1, A_2, L_1, L_2, L_3)]\} \\
&= \mathbb{E}_{A_2}(\beta_3) = \beta_3.
\end{aligned}$$

对HHH_3 中的每个变量重复相同的步骤，最终可得

$$\mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0)] = \beta_3.$$

根据式（2）中的边际结构模型，相同的对比 $\mathbb{E}[Y(1,1,1) - Y(1,1,0)]$等于 η_3，因此在上述设定下，我们有 $\beta_3 = \eta_3$。

对$j = 2$ 和$j = 1$ 重复同样的论证，可得

$$\mathbb{E}[Y(1,1,0) - Y(1,0,0)] = \beta_2$$

and

$$\mathbb{E}[Y(1,0,0) - Y(0,0,0)] = \beta_1.$$

将这三个对比相加得到

$$\mathbb{E}[Y(1,1,1)-Y(0,0,0)]=\beta_1+\beta_2+\beta_3.$$

更一般地，对于k 个时间点，我们得到

$$\mathbb{E}[Y(\mathbf{1}_k)-Y(\mathbf{0}_k)]=\sum_{j=1}^{k}\beta_j,$$

这与式（1）中定义的因果估计目标一致。事实上，对于任意依从性历史 $\bar{a}aa_k$，同样的论证可得

$$\mathbb{E}[Y(\bar{\boldsymbol{a}}_k)-Y(\mathbf{0}_k)]=\sum_{j=1}^{k}\beta_j a_j.$$

A.2 G估计的矩条件

我们证明式（12）中的条件均值独立假设：

$$\mathbb{E}[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j,A_j]=\mathbb{E}[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j]$$

蕴含式（13）中的矩条件：

$$\mathbb{E}\left[\{A_j-\mathbb{E}(A_j\mid \boldsymbol{H}_j)\}Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\right]=0.$$

由于$Y_{(j)}(\boldsymbol{\beta}^*{}_k)$与$A_j$在给定$HHH_j$的条件下均值独立，因此有

$$\mathbb{E}\left[A_jY^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j\right]=\mathbb{E}(A_j\mid \boldsymbol{H}_j)\ \mathbb{E}\left[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j\right].$$

因此我们有

$$\mathbb{E}\left[A_jY^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j\right]-\mathbb{E}(A_j\mid \boldsymbol{H}_j)\ \mathbb{E}\left[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j\right]=0$$

and

$$\mathbb{E}\left[A_jY^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j\right]-\mathbb{E}\left[\mathbb{E}(A_j\mid \boldsymbol{H}_j)\ Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid \boldsymbol{H}_j\right]=0.$$

由此可得

$$\mathbb{E}\left[\{A_j-\mathbb{E}(A_j\mid \boldsymbol{H}_j)\}Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\,\middle|\,\boldsymbol{H}_j\right]=0.$$

根据迭代期望定律，我们得到无条件矩条件

$$\mathbb{E}\left[\{A_j-\mathbb{E}(A_j\mid \boldsymbol{H}_j)\}Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\right]=0.$$

Vansteelandt 和 Joffe [2, 方程 (33)] 考虑了一类形式如下的 SNMM 参数估计方程

$$\mathbb{E}\Big(\big[d_j(\boldsymbol{H}_j,A_j)-\mathbb{E}\big\{d_j(\boldsymbol{H}_j,A_j)\mid \boldsymbol{H}_j\big\}\big]\Big[Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k)-\mathbb{E}\Big\{Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k)\mid \boldsymbol{H}_j\Big\}\Big]\Big)=0,$$

其中，$d_j(HHH_j,A_j)$ 是一个维度适当的任意函数。在同方差性条件下，通过选择以下形式可达到局部半参数效率

$$d_j(\boldsymbol{H}_j,A_j)=\mathbb{E}\left[\left.\frac{\partial Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)}{\partial\beta_j}\right|\boldsymbol{H}_j,A_j\right].$$

在本文采用的线性结构嵌套均值模型瞬时效应函数下，$\psi_j(a_j,HHH_j)=\beta_j a_j$，去 blip 结果关于 β_j 呈线性，因此

$$\frac{\partial Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)}{\partial\beta_j}=-A_j.$$

因此，$d_j(HHH_j,A_j)$ 的有效选取与 A_j 成正比（至多相差一个符号），由此得到式 (14) 中的双重残差化矩条件。

式 (14) 中的有效矩条件可写为

$$\mathbb{E}\Big[\big\{A_j-\mathbb{E}(A_j\mid\boldsymbol{H}_j)\big\}\Big\{Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)-\mathbb{E}\Big(Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*)\mid\boldsymbol{H}_j\Big)\Big\}\Big]=0. \tag{S1}$$

附录 A.4 通过构造残差化去 blip 结果来实现 (S1)。具体而言，对于每个$j=1,\ldots,k$，定义残差化结局和暴露如下：

$$\widetilde{Y}_j=Y-\mathbb{E}(Y\mid\boldsymbol{H}_j),\qquad \widetilde{A}_{j,s}=A_s-\mathbb{E}(A_s\mid\boldsymbol{H}_j),\quad s=j,\ldots,k.$$

附录 A.4 中的残差化去 blip 结果定义如下：

$$\widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k)=\widetilde{Y}_j-\sum_{s=j}^{k}\beta_s\widetilde{A}_{j,s}.$$

~ ~代入Y_j和A_j的定义<style>$_s$可得

$$\begin{aligned}\widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k)&=\big\{Y-\mathbb{E}(Y\mid\boldsymbol{H}_j)\big\}-\sum_{s=j}^{k}\beta_s\big\{A_s-\mathbb{E}(A_s\mid\boldsymbol{H}_j)\big\}\\&=\left\{Y-\sum_{s=j}^{k}\beta_sA_s\right\}-\left\{\mathbb{E}(Y\mid\boldsymbol{H}_j)-\sum_{s=j}^{k}\beta_s\mathbb{E}(A_s\mid\boldsymbol{H}_j)\right\}.\end{aligned}$$

根据条件期望的线性性质，

$$\mathbb{E}(Y\mid\boldsymbol{H}_j)-\sum_{s=j}^{k}\beta_s\mathbb{E}(A_s\mid\boldsymbol{H}_j)=\mathbb{E}\left(Y-\sum_{s=j}^{k}\beta_sA_s\,\middle|\,\boldsymbol{H}_j\right)$$

因此，

$$\widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k) = Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k) - \mathbb{E}\left\{ Y^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k) \mid \boldsymbol{H}_j \right\},$$

其中，在线性结构嵌套均值模型下，$Y_{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k) = Y - \sum_{s=j}^{k} \beta_s A_s$ 表示去 blip 结果。因此，附录 A.4 中实施的矩条件

$$\mathbb{E}\left[\widetilde{A}_{j,j} \widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta}_k^*) \right] = 0,$$

与 (S1) 完全等价。

A.3 序贯 G 估计程序

为实施 G 估计，我们在此概述经典的序贯 G 估计程序，该程序按时间倒序求解式 (13) 中的矩条件。令 Y 表示在时间 k 选定的最终结局，并令 $\mathbf{H}_j$ 表示截至时间 j 记录的历史。基本程序可概括如下 [3]:

1. **最终时间点**。 将观测结局 Y 对最终依从性 A_k 进行回归，并调整 $\mathbf{H}_k$；该回归中 A_k 的 $\hat{}$ 系数作为同期依从性效应的估计值 β_k 。

2. **消除 A_k 的增量效应**。 构造一个“去 blip”结果，以去除时间 k 依从性的估计效应:

$$Y^{(k-1)} = Y - \hat{\beta}_k A_k.$$

3. **前一时间点**。 将去 blip 结果 $Y^{(k-1)}$ 对前一时间点的依从性 $\hat{} A_{k-1}$ 进行回归，并再次对相应历史 $\mathbf{H}_{k-1}$ 进行调整，取 A_{k-1} 的系数作为 β_{k-1}。

4. **向后迭代**。 通过减去新估计的 A_{k-} 效应来更新去 blip 结果 $_1$，

$$Y^{(k-2)} = Y^{(k-1)} - \hat{\beta}_{k-1} A_{k-1},$$

并对 $j = k-2, k-3, \ldots, 1$ 重复步骤 3，每次将当前去 blip 结果 $Y_{(j)}$ 对 A_j 和 $\hat{} \mathbf{H}_j$ 进行回归，并取 A_j 的系数作为 β_j。

在这一逆向序列结束时，我们得到 $\hat{}\boldsymbol{\beta}_{\text{rec}\,k} = (\hat{}\beta_1, \ldots, \hat{}\beta_k)$，即 SNMM 参数的递归 G 估计值。

A.4 有效广义矩估计

固定时间点 k 的最终结局，并令 $Y \equiv Y_k$。

1. **对结局进行残差化**。对于每个$j = 1,\ldots,k$，将Y对相应的观测历史HHH_j进行回归，并得到拟合值 $\widehat{E}(Y \mid HHH_j)$。将残差化结局定义为

$$\widetilde{Y}_j = Y - \widehat{E}(Y \mid \boldsymbol{H}_j).$$

2. **对暴露进行残差化**。对于每个$j = 1,\ldots,k$，以及每个$s = j.\ldots,k$，将A_s对HHH_j进行回归，并获得拟合值 $\widehat{E}(A_s \mid HHH_j)$。将残差化暴露定义为

$$\widetilde{A}_{j,s} = A_s - \widehat{E}(A_s \mid \boldsymbol{H}_j).$$

3. **构造残差化去除处理效应后的结局**。对于每个$j = 1,\ldots,k$，构造残差化去除处理效应后的结局

$$\widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta}) = \widetilde{Y}_j - \sum_{s=j}^{k} \beta_s \widetilde{A}_{j,s}.$$

4. **有效矩条件**。对于每个$j = 1,\ldots,k$，使用残差化暴露$A_{j,j}$和残差化去除处理效应后的结局 $\widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta})$，定义矩条件

$$E\left[\widetilde{A}_{j,j}\widetilde{Y}^{(j)}(\boldsymbol{\beta}^*)\right] = 0.$$

相应的样本矩为

$$\hat{m}_j^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \widetilde{A}_{i,j,j}\widetilde{Y}_i^{(j)}(\boldsymbol{\beta}), \qquad j = 1,\ldots,k.$$

5. **联合GMM估计**。将矩条件堆叠为

$$\hat{\boldsymbol{m}}^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta}) = \left(\hat{m}_1^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta}),\ldots,\hat{m}_k^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta})\right)^{\top},$$

并通过求解联合广义矩估计最小化问题来估计 $\boldsymbol{\beta}$

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{\text{eff}} = \arg\min_{\boldsymbol{\beta}} \hat{\boldsymbol{m}}^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta})^{\top}\boldsymbol{W}_{eff}\hat{\boldsymbol{m}}^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta}),$$

其中，WWW_{eff}是一个$k \times k$正定权重矩阵，可以设为单位矩阵。

有效广义矩方法的估计可通过两步法实现。第一步，通过将单位矩阵作为加权矩阵来最小化广义矩估计目标函数，从而估计参数向量 $\boldsymbol{\beta}$

矩阵，得到初步估计值 $\hat{\boldsymbol{\beta}}(1)$。利用 $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(1)}$，定义一个$k$维向量

$$\hat{\boldsymbol{g}}_i(\boldsymbol{\beta}) = \begin{pmatrix} \widetilde{A}_{i,1,1}\,\widetilde{Y}_i^{(1)}(\boldsymbol{\beta}) \\ \vdots \\ \widetilde{A}_{i,k,k}\,\widetilde{Y}_i^{(k)}(\boldsymbol{\beta}) \end{pmatrix}.$$

请注意，堆叠的样本矩可以写为

$$\hat{\boldsymbol{m}}^{\text{eff}}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \hat{\boldsymbol{g}}_i(\boldsymbol{\beta}).$$

通过下式估计矩向量的协方差矩阵

$$\hat{\Omega} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \left(\hat{\boldsymbol{g}}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(1)}) - \bar{\boldsymbol{g}}\right)\left(\hat{\boldsymbol{g}}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(1)}) - \bar{\boldsymbol{g}}\right)^{\top},$$

其中 $\bar{ggg} \equiv {}^{1}_{n}\sum_{i=1}^{n} \hat{gggi}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(1)})$。换言之，$\hat{\Omega}$是$\hat{gggi}(\hat{\boldsymbol{\beta}}(1))$的样本方差-协方差矩阵。然后，我们将加权矩阵更新为$WWW_{eff} = \hat{\boldsymbol{\Omega}}^{-1}$，并以$\hat{\boldsymbol{\beta}}(1)$作为初值来求解该最小化问题，从而得到两步有效广义矩估计量$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(2)}$。

A.5 夹心方差估计量

本文所考虑的所有逆概率治疗加权估计量与基于 NUC 的 G 估计量均为恰好识别，可以写为一组估计方程的解，或等价地写为广义矩估计法（广义矩估计）估计量。在此设定下，所有估计量均具有异方差稳健（HC1）夹心方差估计量，其一般可定义为 [4, 5]:

$$\widehat{\text{Var}}_{\text{HC1}}(\hat{\boldsymbol{\varphi}}) = \frac{1}{n}\hat{\boldsymbol{J}}^{-1}\hat{\boldsymbol{\Omega}}_{\text{HC1}}\hat{\boldsymbol{J}}^{-\top}, \tag{S2}$$

$\hat{}$其中 JJJ 是将堆叠后的样本矩条件在参数估计向量 $\hat{\boldsymbol{\varphi}}$处求值得到的雅可比矩阵，而 $\hat{\boldsymbol{\Omega}}_{\text{HC1}}$ 是矩条件的 HC1 校正方差-协方差矩阵。具体而言，设

$$\hat{\boldsymbol{m}}(\boldsymbol{\varphi}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \boldsymbol{g}_i(\boldsymbol{\varphi})$$

表示堆叠的样本矩向量。雅可比矩阵为

$$\hat{\boldsymbol{J}} = \left.\frac{\partial \hat{\boldsymbol{m}}(\boldsymbol{\varphi})}{\partial \boldsymbol{\varphi}^{\top}}\right|_{\boldsymbol{\varphi}=\hat{\boldsymbol{\varphi}}},$$

矩条件方差—协方差矩阵估计为

$$\hat{\boldsymbol{\Omega}}_{\mathrm{HC0}} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(\boldsymbol{g}_i(\hat{\boldsymbol{\varphi}}) - \bar{\boldsymbol{g}}\right)\left(\boldsymbol{g}_i(\hat{\boldsymbol{\varphi}}) - \bar{\boldsymbol{g}}\right)^{\top}, \qquad \bar{\boldsymbol{g}} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\boldsymbol{g}_i(\hat{\boldsymbol{\varphi}}),$$

采用 HC1 校正

$$\hat{\boldsymbol{\Omega}}_{\mathrm{HC1}} = \frac{n}{n-q}\,\hat{\boldsymbol{\Omega}}_{\mathrm{HC0}},$$

其中 q 为矩条件的数量。

对于逆概率治疗加权，参数通过求解估计方程进行估计

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} W_{i,k}\tilde{A}_{i,k}\left(Y_{i,k} - \tilde{A}_{i,k}^{\top}\boldsymbol{\eta}_k\right) = \mathbf{0}.$$

因此，按照方程 S2 的记号，矩函数为

$$\boldsymbol{g}_i(\boldsymbol{\eta}_k) = W_{i,k}\tilde{A}_{i,k}\left(Y_{i,k} - \tilde{A}_{i,k}^{\top}\boldsymbol{\eta}_k\right),$$

使用这些估计方程代入方程 S2 中的一般 HC1 公式，即可得到夹心方差估计量。实际上，可在 R 中通过 vcovHC 函数并设置 type = "HC1" 来计算逆概率治疗加权的 HC1 夹心方差。

对于基本型 G 估计程序，定义去除处理效应后的结局

$$U_{i,j}(\boldsymbol{\beta}) = Y_{i,k} - \sum_{s=j}^{k}\beta_s A_{i,s}, \qquad j = 1,\ldots,k.$$

令 $R_{i,j} = A_{i,j} - E(A_{i,j} \mid HHH_{i,j})$ 表示时间 j 的残差化暴露。估计方程随后由下式给出

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} R_{i,j}U_{i,j}(\boldsymbol{\beta}) = 0, \qquad j = 1,\ldots,k.$$

在方程 S2 的记号中，矩函数因此为

$$\boldsymbol{g}_i(\boldsymbol{\beta}) = \left(R_{i,1}U_{i,1}(\boldsymbol{\beta}),\ \ldots,\ R_{i,k}U_{i,k}(\boldsymbol{\beta})\right)^{\top}.$$

$\hat{}$ $\boldsymbol{\beta}$ 的夹心方差估计量通过使用这些矩条件计算方程 S1 中的一般 HC1 公式而得到。

对于高效 G 估计，矩条件是利用残差化结局和残差化

暴露构建的。设

$$\widetilde{Y}_{i,j} = Y_{i,k} - E(Y_{i,k} \mid \boldsymbol{H}_{i,j}), \qquad \widetilde{A}_{i,j,s} = A_{i,s} - E(A_{i,s} \mid \boldsymbol{H}_{i,j}),$$

并定义残差化去除处理效应后的结局

$$\widetilde{U}_{i,j}(\boldsymbol{\beta}) = \widetilde{Y}_{i,j} - \sum_{s=j}^{k} \beta_s \widetilde{A}_{i,j,s}, \qquad j = 1, \ldots, k.$$

有效估计方程为

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \widetilde{A}_{i,j,j} \widetilde{U}_{i,j}(\boldsymbol{\beta}) = 0, \qquad j = 1, \ldots, k.$$

在方程 S2 的记号下，相应的矩函数为

$$\boldsymbol{g}_i^{\mathrm{eff}}(\boldsymbol{\beta}) = \left(\widetilde{A}_{i,1,1} \widetilde{U}_{i,1}(\boldsymbol{\beta}),\ \ldots,\ \widetilde{A}_{i,k,k} \widetilde{U}_{i,k}(\boldsymbol{\beta}) \right)^{\top}.$$

夹心方差估计量是通过使用这些有效矩条件，对方程 S1 中的一般 HC1 公式求值而得到的。

对于工具变量估计，在带有 $\beta_k(j) = \beta \alpha^{t_k - t_j}$ 的双参数衰减模型中，因果估计值 $\widehat{\theta} = \left(\widehat{\beta}, \widehat{\alpha}\right)$ 的方差-协方差矩阵可用 Bowden 等人 [6]提出的如下夹心公式进行估计：

$$\mathrm{Var}(\widehat{\theta}) = \frac{1}{n} G_{\mathrm{Gen}}^{-1}(\widehat{\theta})\, \mathrm{Var}[S_i(\widehat{\theta})]\, G_{\mathrm{Gen}}^{-1}(\widehat{\theta})',$$

其中

- $\mathrm{Var}[S_i(\widehat{\theta})]$ 是在 θ 处计算的个体得分 $S_i(\theta)$ 的样本方差。
- $G\mathrm{Gen}(\theta)$ 是梯度矩阵的样本均值，其中每一行对应一个得分分量对 θ 中各元素的导数。
- 外侧项表示在 $\hat{}\theta$ 处计算的 $G\mathrm{Gen}(\widehat{\theta})$ 的 Moore-Penrose 广义逆。

B 模拟研究

B.1 参数设定

我们推导 t he直接因果效应 $\pi_k(j)$，给定总效应 $\beta_k(j)$，基于以下数据生成过程 s:

$$A_{i,k} = \gamma_G G_i + \eta_A A_{i,k-1} + \eta_Y Y_{i,k-1} + \eta_1 F1_i + \eta_2 F2_i + \eta_V V_{i,k} + \xi_{i,k}. \tag{S3}$$

$$Y_{i,k} = \sum_{j=1}^{k} \pi_k(j) A_{i,j} + \beta_Y Y_{i,k-1} + \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V V_{i,k} + \varepsilon_{i,k}. \tag{S4}$$

由此直接可得，对于同期效应，我们有 $\pi_1(1) = \beta_1(1)$、 $\pi_2(2) = \beta_2(2)$和 $\pi_3(3) = \beta_3(3)$，因为在这种情况下不存在间接效应。

对于时间点 $k = 2$，我们有

$$\begin{aligned}
Y_{i,2} &= \beta_2(2) A_{i,2} + \pi_2(1) A_{i,1} + \beta_Y Y_{i,1} + \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V V_{i,2} + \varepsilon_{i,2} \\
&= \beta_2(2) A_{i,2} + \pi_2(1) A_{i,1} + \beta_Y \left(\beta_1(1) A_{i,1} + \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V V_{i,1} + \varepsilon_{i,1}\right) \\
&+ \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V V_{i,2} + \varepsilon_{i,2} \\
&= \beta_2(2) A_{i,2} + \pi_2(1) A_{i,1} + \beta_Y \left(\beta_1(1) A_{i,1} + \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V V_{i,1} + \varepsilon_{i,1}\right) \\
&+ \beta_{F1} F1_i + \beta_{F2} F2_i + \beta_V (B V_{i,2} + \tau A_{i,1}) + \varepsilon_{i,2} \\
&= \beta_2(2) A_{i,2} + (\pi_2(1) + \beta_Y \beta_1(1) + \beta_V \tau) A_{i,1} \\
&+ \beta_{F1} (\beta_Y + 1) F1_i + \beta_{F2} (\beta_Y + 1) F2_i + \beta_Y \beta_V V_{i,1} + \beta_V B V_{i,2} + e_{i,2}
\end{aligned}$$

其中，随机误差项 $e_{i,\ 2}$ 由 $\varepsilon_{i,\ 1}$, $\varepsilon_{i,\ 2}$ 隐式定义。给定总效应 $\beta_2(1)$，例如，$\beta_2(1) = \beta\alpha$，我们施加

$$\pi_2(1) = \beta_2(1) - \beta_Y \beta_1(1) - \beta_V \tau.$$

类似地，对于时间点 $t = 3$，我们有

$$\pi_3(2) = \beta_3(2) - \beta_Y \beta_2(2) - \beta_V \tau$$

and

$$\pi_3(1) = \beta_3(1) - \beta_Y \pi_2(1) - \beta_Y^2 \beta_1(1) - \beta_V \beta_Y \tau.$$

B.2 模拟结果

模拟结果见表 S1 至表 S14。就估计准确性而言，我们报告平均绝对误差（MAE）和均方根误差（RMSE），其定义如下：假设进行了 R 蒙特卡洛重复，编号为 $r = 1,\ldots,R$。令 $\hat{\beta}_{(r)}$ 表示第 r 次重复模拟所得的估计值，并令 β 表示真实参数值。MAE 定义为

$$\text{MAE} = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^{R} \left| \hat{\beta}^{(r)} - \beta \right|.$$

RMSE 定义为

$$\mathrm{RMSE} = \left(\frac{1}{R} \sum_{r=1}^{R} \left(\hat{\beta}^{(r)} - \beta \right)^2 \right)^{1/2}.$$

为了解强暴露-混杂因素反馈下逆概率治疗加权的有限样本行为，我们考察了正值性假设在实际应用中遭到违背时的诊断指标。具体而言，我们汇总了累积逆概率权重的有效样本量（ESS）、最大权重所占的总权重比例，以及权重分布的上尾情况。有效样本量（ESS）的定义为

$$\left(\sum_i w_i \right)^2 \Big/ \sum_i w_i^2,$$

该指标用于衡量加权后保留的信息量，并被广泛用于量化边际结构模型中高度变异的权重所导致的效率损失和不稳定性 [7, 8]。权重集中度通过计算按权重排序后最大的1%观测值所承载的总权重比例来量化，可直观评估加权伪总体是否由少数个体主导 [9, 10]。最后，使用权重分布的第99.9百分位数来描述上尾的厚重程度；众所周知，上尾会导致有限样本不稳定，并使IPTW估计对少数有影响力的观测值敏感 [10, 11]。

在我们的模拟设计中，无未测量混杂和一致性这两项识别假设均成立，且正值性假设在理论上也成立。然而，在暴露-混杂因素反馈较强（$\tau_v = 0.8$）且协变量持续性较高（一阶自回归 $= 0.98$）时，对于某些历史，条件依从密度会变得极小，从而在有限样本中引发实际正值性问题。经验上，这表现为时间点 3 的累积权重有效样本量大幅减少、总权重质量显著集中在少数观测值上，以及权重分布呈现厚尾。随着反馈强度或协变量持续性降低，或采用限制较少的协变量平衡程序，有效样本量相应增加，权重集中程度相应降低。见表 S6。

这些模式与滞后治疗效应的逆概率治疗加权有限样本偏倚及均方根误差升高密切吻合（见表 S5），这表明，在这些情境下，逆概率治疗加权性能下降是由实际正值性问题导致的权重不稳定所致，而非因果估计目标设定错误。相比之下，G估计在所有考察的配置中均保持稳定，反映出其对正值性近乎违背的情况不那么敏感。总之，这些结果表明，即使识别假设成立，在暴露–混杂因素反馈强烈的纵向研究情境中，逆概率治疗加权仍可能出现显著的有限样本偏倚，而G估计在这类情景中可能具有更强的稳健性。

	真实值	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			G估计（广义矩估计）		
估计目标	真实值	估计值	MAE	RMSE	估计值	MAE	RMSE
$\beta_1(1)$	-1.100	-1.100	0.018	0.023	-1.100	0.011	0.014
$\beta_2(1)$	-1.045	-1.073	0.058	0.075	-1.046	0.013	0.017
$\beta_2(2)$	-1.100	-1.096	0.041	0.055	-1.099	0.011	0.014
$\beta_3(1)$	-0.993	-1.032	0.092	0.118	-0.994	0.015	0.018
$\beta_3(2)$	-1.045	-1.061	0.089	0.119	-1.044	0.014	0.018
$\beta_3(3)$	-1.100	-1.101	0.073	0.099	-1.100	0.011	0.014

表 S1：设计 1（$\tau_v = 0.8$，一阶自回归=0.98）：逆概率治疗加权与G估计的估计准确性（1,000次重复模拟的蒙特卡洛均值）。

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			广义矩估计（基本型）		广义矩估计（有效）	
估计目标	经验标准差	回归标准误	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误
$\beta_1(1)$	0.023	0.015	0.028	0.014	0.017	0.014	0.014
$\beta_2(1)$	0.069	0.018	0.063	0.017	0.027	0.017	0.017
$\beta_2(2)$	0.055	0.017	0.058	0.014	0.030	0.014	0.014
$\beta_3(1)$	0.111	0.020	0.086	0.018	0.030	0.018	0.018
$\beta_3(2)$	0.118	0.018	0.086	0.018	0.040	0.018	0.017
$\beta_3(3)$	0.099	0.018	0.077	0.014	0.046	0.014	0.014

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）		广义矩估计（基本型）	广义矩估计（有效）
估计目标	常规协方差	夹心协方差	Cov	Cov
$\beta_1(1)$	0.797	0.973	0.989	0.955
$\beta_2(1)$	0.378	0.908	1.000	0.956
$\beta_2(2)$	0.520	0.962	1.000	0.937
$\beta_3(1)$	0.278	0.847	0.999	0.947
$\beta_3(2)$	0.282	0.883	1.000	0.945
$\beta_3(3)$	0.326	0.900	1.000	0.937

表 S2：设计 1（$\tau_v = 0.8$，一阶自回归=0.98）：推断性能。经验标准差是估计值的蒙特卡洛标准差；标准误列为各次重复模拟的平均值；覆盖率是 95% 置信区间的经验覆盖率。

	真实值	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			G估计（广义矩估计）		
估计目标	真实值	估计值	MAE	RMSE	估计值	MAE	RMSE
$\beta_1(1)$	-1.100	-1.100	0.018	0.023	-1.100	0.011	0.014
$\beta_2(1)$	-1.045	-1.049	0.029	0.039	-1.045	0.012	0.015
$\beta_2(2)$	-1.100	-1.100	0.029	0.039	-1.099	0.011	0.014
$\beta_3(1)$	-0.993	-0.996	0.043	0.058	-0.994	0.013	0.016
$\beta_3(2)$	-1.045	-1.048	0.042	0.056	-1.044	0.013	0.016
$\beta_3(3)$	-1.100	-1.098	0.041	0.060	-1.100	0.011	0.014

表 S3：D esign 1 ($\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98)：逆概率治疗加权和 G估计的估计准确性（蒙特卡洛均值，基于 1,00 0 次重复模拟）

估计目标	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			广义矩估计（基本型）		广义矩估计（有效）	
	经验标准差	回归标准误	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误
$\beta_1(1)$	0.023	0.015	0.028	0.014	0.017	0.014	0.014
$\beta_2(1)$	0.039	0.018	0.042	0.015	0.022	0.015	0.015
$\beta_2(2)$	0.039	0.018	0.042	0.014	0.030	0.014	0.014
$\beta_3(1)$	0.058	0.020	0.053	0.016	0.024	0.016	0.016
$\beta_3(2)$	0.055	0.020	0.052	0.016	0.032	0.016	0.015
$\beta_3(3)$	0.060	0.021	0.052	0.014	0.041	0.014	0.014

估计目标	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）		广义矩估计（基本型）	广义矩估计（有效）
	常规协方差	夹心协方差	Cov	Cov
$\beta_1(1)$	0.797	0.973	0.989	0.955
$\beta_2(1)$	0.697	0.982	0.997	0.962
$\beta_2(2)$	0.693	0.971	1.000	0.937
$\beta_3(1)$	0.563	0.959	0.997	0.947
$\beta_3(2)$	0.563	0.955	0.999	0.940
$\beta_3(3)$	0.640	0.949	1.000	0.937

表 S4：设计 1（$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98）：推断性能。经验标准差是估计值的蒙特卡洛标准差；标准误列为估计标准误的平均值；覆盖率是 95% 置信区间的经验覆盖率。

	真实值	$\tau_v = 0$ 一阶自回归=0.98	$\tau_v = 0.2$ 一阶自回归=0.98	$\tau_v = 0.8$ 一阶自回归=0.98	$\tau_v = 0.8$ 一阶自回归=0.1	$\tau_v = 0.8$ 一阶自回归=0.98（上方）
面板 A：点估计的蒙特卡洛均值						
$\beta_1(1)$	-1.100	-1.100	-1.100	-1.100	-1.100	-1.107
$\beta_2(1)$	-1.045	-1.049	-1.051	-1.073	-1.041	-1.053
$\beta_2(2)$	-1.100	-1.100	-1.098	-1.096	-1.101	-1.109
$\beta_3(1)$	-0.993	-0.996	-0.999	-1.032	-0.985	-1.005
$\beta_3(2)$	-1.045	-1.048	-1.048	-1.061	-1.031	-1.052
$\beta_3(3)$	-1.100	-1.098	-1.098	-1.101	-1.100	-1.110
面板 B：平均绝对误差/均方根误差						
$\beta_1(1)$		0.018/0.023	0.018/0.023	0.018/0.023	0.013/0.016	0.021/0.026
$\beta_2(1)$		0.029/0.039	0.031/0.041	0.058/0.075	0.032/0.042	0.052/0.071
$\beta_2(2)$		0.029/0.039	0.031/0.042	0.041/0.055	0.024/0.031	0.050/0.065
$\beta_3(1)$		0.043/0.058	0.048/0.063	0.092/0.118	0.050/0.069	0.076/0.101
$\beta_3(2)$		0.042/0.056	0.048/0.062	0.089/0.119	0.053/0.071	0.086/0.115
$\beta_3(3)$		0.041/0.060	0.045/0.065	0.073/0.099	0.039/0.051	0.069/0.092

表 S5：设计 1（逆概率治疗加权敏感性分析）：不同替代设置下的估计准确性。A 面板报告蒙特卡洛平均估计值。B 面板报告平均绝对误差/均方根误差，其中每个条目为平均绝对误差/均方根误差。所有汇总结果均基于 1,000 次蒙特卡洛重复计算平均得出。

情景	有效样本量（中位数 [四分位距]）	前 1% 占比（中位数 [四分位距]）	$q_{0.999}$ (中位数 [四分位距])
$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98，精确	1126.3 [811.3，1384.3]	0.133 [0.122，0.147]	20.893 [18.461，24.003]
$\tau_v = 0.2$，一阶自回归=0.98，精确	917.2 [638.6，1129.7]	0.152 [0.140，0.168]	24.353 [21.485, 27.809]
$\tau_v = 0.8$, 一阶自回归=0.98, 精确	246.3 [138.2, 372.9]	0.282 [0.254，0.320]	47.510 [41.054，55.544]
$\tau_v = 0.8$，一阶自回归=0.1，精确	580.6 [369.7，791.8]	0.188 [0.170，0.210]	30.396 [26.347，35.272]
$\tau_v = 0.8$，一阶自回归=0.98，超过	376.9 [206.2，544.7]	0.229 [0.206，0.262]	38.360 [32.766，45.069]

表 S6：设计 1（逆概率治疗加权敏感性分析）：时间 3 的累积逆概率权重诊断。各项为 1,000 次蒙特卡洛重复模拟的中位数 [第一四分位数，Q3]。

	真实值	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			G估计（广义矩估计）		
估计目标	真实值	估计值	MAE	RMSE	估计值	MAE	RMSE
$\beta_1(1)$	-1.100	-1.028	0.072	0.075	-1.028	0.072	0.073
$\beta_2(1)$	-1.045	-1.008	0.063	0.084	-0.972	0.073	0.075
$\beta_2(2)$	-1.100	-1.039	0.068	0.082	-1.043	0.057	0.059
$\beta_3(1)$	-0.993	-0.973	0.088	0.116	-0.918	0.075	0.078
$\beta_3(2)$	-1.045	-1.008	0.098	0.129	-0.987	0.058	0.061
$\beta_3(3)$	-1.100	-1.056	0.082	0.108	-1.055	0.045	0.048

表 S7：设计 2（$\tau_v = 0.8$，一阶自回归=0.98）：逆概率治疗加权和 G估计的估计准确性（1,000 次重复模拟的蒙特卡洛均值）。

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			广义矩估计（基本型）		广义矩估计（有效）	
估计目标	经验标准差	回归标准误	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误
$\beta_1(1)$	0.023	0.015	0.028	0.014	0.017	0.014	0.014
$\beta_2(1)$	0.075	0.018	0.066	0.019	0.028	0.019	0.019
$\beta_2(2)$	0.055	0.017	0.058	0.015	0.030	0.015	0.014
$\beta_3(1)$	0.115	0.020	0.088	0.021	0.026	0.021	0.021
$\beta_3(2)$	0.124	0.018	0.088	0.019	0.033	0.019	0.019
$\beta_3(3)$	0.099	0.019	0.078	0.015	0.033	0.021	0.020

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）		广义矩估计（基本型）	广义矩估计（有效）
估计目标	常规协方差	夹心协方差	Cov	Cov
$\beta_1(1)$	0.030	0.201	0.003	0.002
$\beta_2(1)$	0.367	0.902	0.185	0.032
$\beta_2(2)$	0.251	0.797	0.568	0.028
$\beta_3(1)$	0.307	0.895	0.227	0.054
$\beta_3(2)$	0.262	0.845	0.899	0.129
$\beta_3(3)$	0.302	0.866	0.999	0.124

表 S8：设计 2（$\tau_v = 0.8$，一阶自回归=0.98）：推断性能。经验标准差是估计值的蒙特卡洛标准差；标准误列是估计标准误的平均值；覆盖率是 95% 置信区间的经验覆盖率。

	真实值	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			G估计（广义矩估计）		
估计目标	真实值	估计值	MAE	RMSE	估计值	MAE	RMSE
$\beta_1(1)$	-1.100	-1.028	0.072	0.075	-1.028	0.072	0.073
$\beta_2(1)$	-1.045	-0.957	0.086	0.093	-0.950	0.095	0.097
$\beta_2(2)$	-1.100	-1.046	0.057	0.065	-1.043	0.057	0.059
$\beta_3(1)$	-0.993	-0.893	0.101	0.113	-0.886	0.107	0.109
$\beta_3(2)$	-1.045	-0.980	0.071	0.084	-0.969	0.076	0.078
$\beta_3(3)$	-1.100	-1.052	0.059	0.072	-1.055	0.045	0.048

表 S9：D　设计 2（$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98）：逆概率治疗加权和 G估计的估计准确性（1,00　　0 次重复模拟）

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			广义矩估计（基本型）		广义矩估计（有效）	
估计目标	经验标准差	回归标准误	Sandwich 标准误	经验标准差	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误
$\beta_1(1)$	0.023	0.015	0.028	0.014	0.017	0.014	0.014
$\beta_2(1)$	0.036	0.019	0.040	0.017	0.022	0.017	0.017
$\beta_2(2)$	0.036	0.019	0.041	0.015	0.030	0.015	0.014
$\beta_3(1)$	0.053	0.021	0.053	0.019	0.025	0.019	0.018
$\beta_3(2)$	0.054	0.021	0.052	0.017	0.032	0.017	0.017
$\beta_3(3)$	0.052	0.021	0.050	0.015	0.041	0.015	0.014

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）		广义矩估计（基本型）	广义矩估计（有效）
估计目标	常规协方差	夹心协方差	Cov	Cov
$\beta_1(1)$	0.029	0.205	0.003	0.002
$\beta_2(1)$	0.061	0.361	0.000	0.000
$\beta_2(2)$	0.332	0.768	0.554	0.028
$\beta_3(1)$	0.096	0.502	0.000	0.000
$\beta_3(2)$	0.259	0.738	0.231	0.007
$\beta_3(3)$	0.407	0.835	0.990	0.124

表 S10：设计 2（$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98）：推断性能。EmpSD 是估计值的蒙特卡洛标准差；标准误列是估计标准误的平均值；覆盖率是 95% 置信区间的经验覆盖率。

	真实值	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）			G估计（广义矩估计）		
估计目标	真实值	估计值	MAE	RMSE	估计值	MAE	RMSE
$\beta_1(1)$	-1.100	-1.100	0.018	0.023	-1.100	0.011	0.014
$\beta_2(1)$	-0.600	-0.604	0.029	0.039	-0.600	0.012	0.015
$\beta_2(2)$	-1.050	-1.050	0.029	0.039	-1.049	0.011	0.014
$\beta_3(1)$	-0.200	-0.203	0.042	0.056	-0.201	0.013	0.016
$\beta_3(2)$	-0.550	-0.554	0.041	0.055	-0.549	0.013	0.016
$\beta_3(3)$	-1.000	-0.998	0.041	0.060	-1.000	0.011	0.014

表 S11：设计 3（$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98）：IPTW 和 G估计的估计准确性（1,000 次重复模拟的蒙特卡洛均值）。

	IPTW（协变量平衡倾向评分，精确）			广义矩估计（基本型）		广义矩估计（有效）	
估计目标	经验标准差	回归标准误	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误	经验标准差	三明治标准误
$\beta_1(1)$	0.023	0.015	0.028	0.014	0.017	0.014	0.014
$\beta_2(1)$	0.039	0.018	0.042	0.015	0.022	0.015	0.015
$\beta_2(2)$	0.039	0.018	0.042	0.014	0.025	0.014	0.014
$\beta_3(1)$	0.056	0.020	0.053	0.016	0.024	0.016	0.016
$\beta_3(2)$	0.055	0.020	0.052	0.016	0.025	0.016	0.016
$\beta_3(3)$	0.060	0.020	0.052	0.014	0.028	0.014	0.014

	逆概率治疗加权（协变量平衡倾向评分，精确）		广义矩估计（基本型）	广义矩估计（有效）
估计目标	常规协方差	夹心协方差	Cov	Cov
$\beta_1(1)$	0.797	0.973	0.989	0.955
$\beta_2(1)$	0.697	0.982	0.997	0.962
$\beta_2(2)$	0.693	0.971	1.000	0.937
$\beta_3(1)$	0.579	0.965	0.997	0.945
$\beta_3(2)$	0.559	0.956	0.999	0.940
$\beta_3(3)$	0.624	0.948	1.000	0.937

表 S12：设计 3（$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98）：推断性能。经验标准差是估计值的蒙特卡洛标准差；标准误列是估计标准误的平均值；覆盖率是名义 95% 置信区间的经验覆盖率。

	设计 1		设计2（基线）		设计2（弱工具变量）		设计2（错误调整）	
	β	α	β	α	β	α	β	α
真实值	-1.100	0.950	-1.100	0.950	-1.100	0.950	-1.100	0.950
估计准确性								
估计值	-1.099	0.953	-1.098	0.953	-1.146	2.709	-0.976	0.520
MAE	0.037	0.033	0.039	0.034	0.464	2.497	0.125	0.430
RMSE	0.046	0.043	0.049	0.043	0.828	15.313	0.137	0.434
推断性能								
经验标准差	0.046	0.043	0.049	0.043	0.827	15.219	0.057	0.059
三明治标准误	0.045	0.041	0.048	0.042	1.154	143.323	0.052	0.053
置信区间覆盖率	0.948	0.951	0.944	0.944	0.967	0.986	0.352	0.000

表 S13：$\tau_v = 0.8$ 和一阶自回归=0.98 条件下的工具变量结果。各列对应设计 1 和设计 2，涵盖三种设定：基准、弱工具变量（$\gamma_G = 0.05$），以及额外控制时变协变量的错误调整模型。结果基于 1,000 次重复模拟汇总。

	β	α
估计值	-1.130	0.408
经验标准差	0.058	0.041
三明治标准误	0.057	0.042

	真实值	估计值	MAE	RMSE	经验标准差
隐含累积效应					
$C_2 = \beta(1+\alpha)$	-1.650	-1.590	0.070	0.086	0.061
$C_3 = \beta(1+\alpha+\alpha^2)$	-1.750	-1.779	0.062	0.077	0.071

表 S14：设计 3 的工具变量结果（$\tau_v = 0$，一阶自回归=0.98）。数据生成过程中违反了衰减限制，因此将（β，α）作为工作模型参数报告（无基于真实值的指标）。此外，我们还报告隐含累积效应$C_2 = \beta(1+\alpha)$和$C_3 = \beta(1+\alpha+\alpha^2)$，其真实值可根据六个总效应明确确定。汇总结果基于 1,000 次重复模拟。

C 应用示例的进一步细节

C.1 仅治疗队列中遗传工具变量的有效性

一个潜在的担忧是，我们的工具变量分析以他汀治疗启动为条件（即仅纳入接受治疗的个体），因此实际上是利用工具变量 G 来预测启动治疗者的依从性。如图5所示，如果存在未测量的他汀治疗启动、依从性和结局的共同原因U，且G 也与他汀治疗启动决策S相关，那么以$S=1$（即接受治疗的个体）为条件，可能会通过碰撞变量S [12]打开G、U和Y_k之间的虚假路径。即便工具变量独立性和排除限制假设在总体中成立，在选定样本中也可能被违反。为探究这一问题，我们构建了一个包含英国生物样本库中他汀治疗启动者和未启动者的扩展数据集，并考察G与他汀治疗启动之间的关联。从实证结果看，这种关联似乎非常弱，表明以$S=1$为条件所导致的碰撞偏倚不太可能很大。然而，由于在我们的数据中，工具变量对依从性的预测能力本已极弱，这些诊断本身也存在较大不确定性，因此应谨慎解读工具变量估计值，不应将其视为他汀治疗启动者中依从性效应的精确估计值。

C.2 应用结果

结局	依从性	逆概率治疗加权（exact）	逆概率治疗加权（over）
Y_1	MPR_1	$-1.50\times10^{-3}\,(7.82\times10^{-5})$	$-2.31\times10^{-3}\,(1.06\times10^{-4})$
Y_2	MPR_1	$-6.41\times10^{-4}\,(1.94\times10^{-4})$	$-6.35\times10^{-4}\,(2.15\times10^{-4})$
Y_2	MPR_2	$-1.10\times10^{-3}\,(1.59\times10^{-4})$	$-1.81\times10^{-3}\ (1.71\times10^{-4})$
Y_3	MPR_1	$-4.33\times10^{-4}\ (1.24\times10^{-4})$	$-6.83\times10^{-4}\ (1.26\times10^{-4})$
Y_3	MPR_2	$-1.55\times10^{-4}\ (1.16\times10^{-4})$	$-7.30\times10^{-4}\ (1.37\times10^{-4})$
Y_3	MPR_3	$-1.11\times10^{-3}\ (1.22\times10^{-4})$	$-9.63\times10^{-4}\,(1.10\times10^{-4})$

表 S15：来自逆概率治疗加权的依从性（药物持有率）对低密度脂蛋白胆固醇降低的估计效应。条目为点估计，括号内为三明治标准误。所有效应均对应于药物持有率每增加1%。

结局	依从性	G估计（基本广义矩估计）	G估计（有效广义矩方法）
Y_1	MPR_1	$-1.55\times10^{-3}\,(7.94\times10^{-5})$	$-1.55\times10^{-3}\,(6.93\times10^{-5})$
Y_2	MPR_1	$-5.52\times10^{-4}\,(8.71\times10^{-5})$	$-5.52\times10^{-4}\,(6.66\times10^{-5})$
Y_2	MPR_2	$-1.35\times10^{-3}\,(9.12\times10^{-5})$	$-1.35\times10^{-3}\,(6.90\times10^{-5})$
Y_3	MPR_1	$-4.46\times10^{-4}\,(8.58\times10^{-5})$	$-4.46\times10^{-4}\,(6.28\times10^{-5})$
Y_3	MPR_2	$-3.70\times10^{-4}\,(9.88\times10^{-5})$	$-3.70\times10^{-4}\,(6.32\times10^{-5})$
Y_3	MPR_3	$-1.13\times10^{-3}\,(9.86\times10^{-5})$	$-1.13\times10^{-3}\,(6.59\times10^{-5})$

表 S16：G估计得出的依从性（药物持有率）对低密度脂蛋白胆固醇降低的估计效应。条目为点估计，括号内为三明治标准误。所有效应均以药物持有率每增加 1% 计算。

方法	时间点	估计值	95%置信区间（下限）	95%置信区间（上限）
逆概率治疗加权（over）	1	−0.23	−0.25	−0.21
逆概率治疗加权（over）	2	−0.24	−0.28	−0.21
逆概率治疗加权（over）	3	−0.24	−0.27	−0.20
逆概率治疗加权（exact）	1	−0.15	−0.17	−0.13
逆概率治疗加权（exact）	2	−0.17	−0.20	−0.150
逆概率治疗加权（exact）	3	−0.17	−0.20	−0.14
G估计（基本广义矩估计）	1	−0.15	−0.17	−0.14
G估计（基本广义矩估计）	2	−0.19	−0.21	−0.17
G估计（基本广义矩估计）	3	−0.19	−0.22	−0.17
G估计（有效广义矩方法）	1	−0.16	−0.17	−0.14
G估计（有效广义矩方法）	2	−0.19	−0.21	−0.18
G估计（有效广义矩方法）	3	−0.19	−0.21	−0.18

表 S17: 各结局时间点估计的低密度脂蛋白胆固醇降低（MPR = 100与MPR = 0）：点估计和95 % 置信区 间来自逆概率治疗加权和G估计。

时间点	ESS	share_top1	$q_{0.999}$
面板 A：精确CBPS			
W_1	12640.21	0.02	3.26
W_2	7843.19	0.04	5.35
W_3	7493.43	0.05	6.75
面板 B：过度识别CBPS			
W_1	11674.73	0.02	2.07
W_2	10241.26	0.02	2.33
W_3	10059.88	0.02	2.52

表 S18：他汀类药物依从性与低密度脂蛋白胆固醇降低分析中的逆概率治疗加权权重诊断统计量。我们报告每个时间点的有效样本量（ESS）、最大1%权重份额，以及累积权重分布的第99.9百分位数，并比较CBPS 精确与过度识别加权。

	MPR1	MPR2	MPR3
基线协变量			
Age	0.000/0.020	0.005/0.011	0.004/0.014
Sex	0.000/0.013	0.013/0.016	0.005/0.004
教育	0.000/0.005	0.016/0.018	0.009/0.000
评估中心	0.000/0.016	0.006/0.040	0.002/0.003
基线低密度脂蛋白胆固醇	0.000/0.017	0.016/0.012	0.008/0.010
随访时间			
随访时间1	0.001/**0.173**	0.072/0.010	0.080/0.010
随访时间2	NA	0.048/0.034	0.047/0.010
随访时间 3	NA	NA	0.040/0.007
既往依从性（药物持有率）			
MPR1	NA	0.049/0.060	0.050/0.073
MPR2	NA	NA	0.058/0.047
既往低密度脂蛋白胆固醇百分比变化			
低密度脂蛋白胆固醇百分比变化1	NA	0.000/0.037	0.002/0.010
低密度脂蛋白胆固醇百分比变化2	NA	NA	0.001/0.030

表S19：协变量平衡倾向得分加权（方法 = 精确）下依从性指标（MPR1–MPR3）与协变量之间的加权相关性的绝对值。每个单元格报告加权 Pearson 相关系数和斯皮尔曼相关系数的绝对值（Pearson / Spearman）。标记为 NA 的单元格表示相关性不适用（例如，与未来变量或自相关的相关性）。超过 0.1 阈值的数值以粗体突出显示。

	MPR1	MPR2	MPR3
基线协变量			
Age	0.033/0.040	0.047/0.049	0.008/0.027
Sex	0.024/0.036	0.018/0.024	0.000/0.006
教育	0.000/0.006	0.010/0.019	0.009/0.006
评估中心	0.002/0.021	0.012/0.024	0.014/0.013
基线低密度脂蛋白胆固醇	0.021/0.034	0.010/0.015	0.003/0.006
随访时间			
随访时间1	0.001/**0.144**	0.010/0.002	0.012/0.007
随访时间2	NA	0.026/0.026	0.020/0.005
随访时间 3	NA	NA	0.004/0.002
既往依从性（药物持有率）			
MPR1	NA	**0.172/0.185**	0.023/0.086
MPR2	NA	NA	0.070/**0.126**
既往低密度脂蛋白胆固醇百分比变化			
低密度脂蛋白胆固醇百分比变化1	NA	0.060/0.072	0.012/0.009
低密度脂蛋白胆固醇百分比变化2	NA	NA	0.007/0.029

表 S20：在协变量平衡倾向得分加权（方法 = over）下，依从性指标（MPR1–MPR3）与协变量之间的加权相关绝对值。每个单元格报告加权 Pearson 和 Spearman 相关系数的绝对值（Pearson / Spearman）。标记为 NA 的单元格表示相关性不适用（例如，与未来变量的相关性或自相关）。超过 0.1 阈值的值以粗体突出显示。

参考文献

[1] Daniel Tompsett、Stijn Vansteelandt、Richard Grieve、Will Dixon 和 Manuel Gomes。“用于在比较效果研究中估计时变治疗效应的工具变量方法”。载于：*BMC Medical Research Methodology* 25.1（2025），第 208 页。[2] Stijn Vansteelandt 和 Marshall Joffe。“结构嵌套模型与G估计：部分实现的承诺”。载于：*StatisticalScience*29.4（2014），第 707–731 页。[3] Matthew Blackwell 和 Adam N Glynn。“在基于可观测变量的选择下，如何利用时间序列横截面数据进行因果推断”。载于：*American Political Science Review* 112.4（2018），第 1067–1082 页。[4] Lars Peter Hansen。“广义矩估计量的大样本性质”。载于：*Econo-metrica: Journal of the econometric society* （1982），第 1029–1054 页。[5] Whitney K Newey 和 Daniel McFadden。“大样本估计与假设检验”。载于：*Handbookofeconometrics* 4（1994），第 2111–2245 页。[6] JackBowden、JesperMadsen、Bryan Goldman、Aske Thorn Iversen、XiaoranLiang 和 StijnVansteelandt。“利用工具变量方法针对具有纵向重复测量数据的假设性估计目标：STEP 1 试验的应用”。载于：*Statistics in Medicine* 44.7（2025），e70076。DOI：10.1002/ sim.70076。[7] Leslie Kish。“调查抽样。”载于：（1965）。[8] Bonnie E Shook-Sa 和 Michael G Hudgens。“观察性研究中点暴露效应的统计功效与样本量”。载于：《生物统计学》78.1（2022），第 388–398 页。[9] Brian K Lee、Justin Lessler 和 Elizabeth A Stuart。“权重修剪与倾向评分加权”。载于：*PloSone*6.3（2011），e18174。[10] Stephen R Cole 和 Miguel A Hernán。“为边际结构模型构建逆概率权重”。载于：《流行病学》168.6（2008），第 656–664 页。[11] Peter C Austin 和 Elizabeth A Stuart。“使用逆概率治疗加权（IPTW）结合倾向评分估计观察性研究中的因果治疗效应：迈向最佳实践”。载于：*Statistics in medicine* 34.28（2015），第 3661–3679 页。[12] Jack Bowden、Luke C Pilling、Deniz Türkmen、Chia-Ling Kuo 和 David Melzer。“研究内三角验证（TWIST）框架：药物基因组学研究中的因果推断”。载于：*PLoSGenetics*17.9（2021），e1009783。