

《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》及其系列解读（7）：选择对照的方法



田沁禧^{1, 2}, 詹思延^{3, 4, 5, 6}, 孙 凤^{3, 4, 6, 7, 8, 9}, 杨智荣^{2, 10}

1. 南方科技大学生物医学工程系（广东深圳 518055）
2. 深圳理工大学计算机科学与控制工程学院计算生物与医疗大数据系（广东深圳 518107）
3. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（北京 100191）
4. 重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）（北京 100191）
5. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心（北京 100191）
6. 北京大学医学部药品上市后安全性研究中心（北京 100191）
7. 北京大学第三医院眼科（北京 100191）
8. 新疆医科大学中医学院（乌鲁木齐 830017）
9. 新疆石河子大学医学院（新疆石河子 832000）
10. 深圳理工大学人工智能研究院循证医学与人工智能中心（广东深圳 518107）

【摘要】选择合适的对照组是药物流行病学研究的关键环节。本文对《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》（以下简称“指南第2版”）中关于选择对照的方法的相关内容进行解读。指南第2版依据研究性质将研究分为干预性研究和非干预性研究。在干预性研究中，选择对照的方法包括安慰剂对照、空白对照、活性对照以及剂量-反应对照。在非干预性研究中，研究设计的“金标准”方法为活性对照新用药者设计。当活性对照新用药者对照设计不适用时，应根据研究目的、数据来源、暴露特点与潜在混杂选择对照，包括非用药者对照、现用药者对照、自身对照和外部对照。最后，本文对不同对照类型的适用场景、优势与局限性进行了比较分析。本文可为药物流行病学研究中科学选择对照组提供方法学参考，以促进高质量研究的开展。

【关键词】 药物流行病学；方法学；指南；对照；干预性研究；非干预性研究

【中图分类号】 R 181.3+5 **【文献标识码】** A

Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition) and their series interpretation (7): selection of control groups

TIAN Qinxi^{1,2}, ZHAN Siyan^{3,4,5,6}, SUN Feng^{3,4,6,7,8,9}, YANG Zhirong^{2,10}

1. Department of Biomedical Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

2. Department of Computational Biology and Medical Big Data, Faculty of Computer Science and

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202506028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202506028)

基金项目：国家自然科学基金面上项目（72274193、72474008）；国家自然科学基金国际（地区）合作与交流项目（72361127500）；国家药品监督管理局药品评价中心开放课题（CDR2024R01001）；海南省科学技术厅重点研发专项（ZDYF2024LCLH002）；龙江科技英才春雁支持计划（CYQN24035）；深圳市科技计划资助项目（JCYJ20220530154409021）

通信作者：杨智荣，博士，助理教授，博士研究生导师，Email: yangzhirong@suat-sz.edu.cn

孙凤，博士，研究员，博士研究生导师，Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

詹思延，博士，教授，博士研究生导师，Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

Engineering, Shenzhen University of Advanced Technology, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China.

3. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

4. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University, Ministry of Education), Beijing 100191, China

5. Clinical Epidemiology Research Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

6. Center for Post-Marketing Safety Evaluation of Drugs, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

7. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

8. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

9. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

10. Center for AI in Medicine, Artificial Intelligence Research Institute, Shenzhen University of Advanced Technology, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China

Corresponding authors: YANG Zhirong, Email: yangzhirong@suat-sz.edu.cn; SUN Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn; ZHAN Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 The selection of an appropriate control group is a critical component of pharmacoepidemiologic research. This article provides an interpretation of the control selection methods outlined in the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)*. According to the 2nd edition, studies are categorized into interventional and non-interventional research. In interventional research, control group options include placebo controls, no-treatment controls, active controls, and dose-response controls. For non-interventional research, the gold standard design is the active comparator new user (ACNU) design. When the ACNU design is not feasible, alternative control group strategies should be selected based on the research objective, data sources, exposure characteristics, and potential confounding. These alternatives may include non-user comparators, prevalent user comparators, self-controlled comparators, and external controls. Finally, this article compares the applicability, strengths, and limitations of various control group types. It aims to provide methodological guidance for the scientific selection of control groups in pharmacoepidemiologic studies and to support the conduct of high-quality research.

【Keywords】 Pharmacoepidemiology; Methodology; Guidelines; Control; Interventional research; Non-interventional research

药物流行病学是一门研究药品在人群中利用及其效应的科学，其研究质量在很大程度上取决于方法学设计的严谨性与规范性。对照组的科学选择作为研究设计的核心组成部分，直接关系到研究结果的真实性^[1]。然而，由于研究场景多样化、数据来源异质性以及药物使用特征复杂性，药物流行病学研究中的对照选择问题一直是实践中的难点与重点。2024年中国药学会启动了《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》（以下简称“指南第2版”）的制订/修订工作^[2]。指南第2版在《中国药物流行病学研究方法学指南（第1版）》的基础上增加了对照选择的内容，将原始研究分为干预性研究^[3]和非干预性研究^[3]，分别介绍相应的对照选择方法。本文根据指南第

2版系统总结了两类研究设计选择对照的方法、适用场景、优点及局限性，旨在为研究设计中的对照选择提供理论依据，促进高质量研究的发展。

1 对照选择的核心原则

在药物流行病学研究中，科学设立对照组是研究设计的关键环节。其核心目的是评估目标药物的有效性和安全性。确立对照组需遵循可比性、伦理合规性与目的契合性等核心原则。理想情况下，除研究的干预或暴露外，对照组与干预/暴露组在各方面条件应保持完全一致。然而，由于人群异质性和环境变量的复杂性，在实际研究中通常难以实现干预/暴露组和对照组的特征完全一致。因此，选择对照的关键就是在可行性范围

内尽可能确保对照群体与干预/暴露组在人口学特征、基础疾病状况、环境暴露等关键因素上具备可比性，从而减少偏倚。除可比性外，还需综合考虑伦理合规性，确保研究设计严格遵守伦理规范与实践要求，规避潜在风险。同时，对照选择应契合研究的具体目的，鉴于不同研究问题对对照组设置的要求存在差异，需在科学严谨性与实际可行性之间进行审慎权衡。明确上述核心原则，有助于在复杂多变的实际研究场景中制定合理、可行的对照策略。

2 干预性研究的对照选择

2.1 安慰剂对照

安慰剂对照 (placebo control) 是干预性研究中广泛应用的对照方法，主要适用于研究尚无公认有效治疗手段的疾病，通常应用于随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。安慰剂是与研究药物外观、剂型一致，但不含有有效成分的无活性制剂，其目的是为了消除安慰剂效应 (placebo effect) 对结果的影响。

在具体实施过程中，安慰剂对照常结合随机化与双盲设计，将受试者随机分配至研究药物组或安慰剂组，并对 2 组进行相同的干预管理和随访。通常在研究开始前设置洗脱期，以排除既往用药影响。洗脱期的时长应基于研究药物的药物代谢动力学和药理学特征设定^[4]。安慰剂对照的优点在于其能够有效控制并排除试验药物特定药理作用之外的其他非处理因素对研究结果的干扰^[5]。采用安慰剂对照，能够直接评价药物疗效，区分不良事件是由药物还是由潜在疾病所致^[6]。然而，当存在已被证明的最佳干预措施时，设置安慰剂对照可能会剥夺患者接受有效治疗的机会，违背医学研究中优先保护参与者健康与最佳利益的伦理原则。根据《赫尔辛基宣言》，安慰剂对照仅在无有效治疗可用或有不可替代的科学理由且能确保受试者不会遭受严重风险的情况下才可被伦理接受^[7]。

2.2 剂量-反应对照

在探索药物剂量的治疗效果或安全性的研究中 (如 II 期或 III 期临床试验中)，常使用剂量-反应对照 (dose-response control)。剂量-反应对照可将零剂量 (安慰剂) 或活性对照药物作为对照^[6]，通过设定多个水平的剂量组系统地观

察并量化剂量变化对治疗效果或不良反应的影响，从而绘制出剂量-反应曲线。该设计通过将受试者随机分配至不同剂量组，比较主要结局指标的差异，以揭示剂量-效应关系的线性或非线性特征，明确剂量的有效性与安全性^[6]，识别治疗窗，从而支持剂量选择的科学性。然而，设定多个剂量水平通常需要更大的样本量与更复杂的随机分组方案，从而增加研究的时间成本和资源投入。此外，应明确剂量效应 (疗效或不良反应) 的阈值，超过该阈值往往不会带来额外疗效，反而可能增加不良反应风险，故在剂量调整过程中通常应避免超过该阈值^[8]。

2.3 空白对照

当干预措施具有明显的生理效应或侵入性特征、研究终点为死亡或较少受到心理预期影响的客观指标时^[5]，可使用空白对照 (no-treatment control)。与安慰剂对照不同，空白对照是将受试者分配至不接受任何研究干预的对照组，因此治疗分配对受试者和研究者通常是公开的。空白对照并不意味着不接受任何治疗，对照组患者可接受与干预组一样的基础护理或常规支持治疗^[7]。其优点在于实施简便，适合无法实施盲法的场景。然而与安慰剂对照相比，空白对照较难控制安慰剂效应，且由于非盲设计，可能存在依从性和观察行为上的系统差异，从而影响研究结果真实性。

2.4 活性对照

在已有公认有效治疗方案的疾病研究中，出于伦理考虑不宜使用安慰剂对照或空白对照，活性对照 (active control) 成为一种重要且可行的对照选择。活性对照又称为阳性对照 (positive control)，是选择与研究药物有相同适应证且已知有效的药物或治疗方法作为对照，以比较试验药物相对于现有治疗的有效性与安全性。活性药物应选择疗效和安全性已经过验证的药物^[5]。在干预性研究中，活性对照通常用于头对头试验设计中，受试者被随机分配至目标药物组或活性对照组。采用活性对照可评估目标药物与已知有效治疗措施在疗效上是否相当或疗效差值是否在临床可接受范围内，即进行等效性或非劣效性试验；也可以检验目标药物是否在疗效上优于活性药物，即开展优效性试验。

活性对照设计的主要优点在于其具有良好的伦理可接受性和临床相关性。同时，该设计在评估药物的真实临床价值方面具有重要意义，尤其

适用于心血管疾病、糖尿病、肿瘤、精神疾病等已有标准治疗的疾病领域。

3 非干预性研究的对照选择

在非干预性研究中，由于缺乏随机化分配，对照组的恰当选择对于研究结果的真实性和因果推断的可靠性至关重要。对照组人群应与暴露组人群可比，即对照组应在所有重要的基线特征上尽可能与暴露组相似，旨在构建一个可靠的“反事实”情景——近似模拟暴露组若未接受暴露时的潜在结局状态。对照组的选择须独立于暴露状态与研究结局，避免扭曲暴露与结局之间的真实关联。在非干预性研究中，应根据研究设计、数据可得性与研究问题的特点综合考虑，选择恰当的对照组，是保障研究科学性与结果可信度的关键步骤。

活性对照新用药者（active comparator new user, ACNU）设计被视为非干预性研究的“金标准”设计^[9]。活性对照是指选择具有相同或相似适应证的活性药物作为对照，从而提高研究中暴露组与对照组患者在临床特征、疾病严重程度、医疗行为等方面的可比性，有效减少适应证混杂（confounding by indication）和健康使用者偏倚（healthy user bias）。活性对照的选择应遵循临床指南，当有多个潜在活性药物时，应优先选择与研究药物治疗目的、适应证范围及使用模式最为接近者。新用药者设计是指在研究中仅纳入定义的洗脱期内未使用目标药物和对照药物的患者，洗脱期通常为6~12个月^[9]。现用药者是已排除早期因不良事件停药或死亡的高风险个体，在研究中纳入现用药者会导致对药物安全性的高估，而新用药者设计避免了这种偏倚的发生^[10]。新用药者设计能评估时变风险和药物的累积效应，同时确保协变量和暴露之间的正确时间顺序，与活性对照联合使用能减少不朽时间偏倚（immortal time bias）^[11]。

3.1 非用药者对照

当研究药物为疾病治疗中最常用药物或新上市药物时，可能缺乏合适的活性对照药物，可以采用非用药者对照（non-user comparator）。非用药者对照即对照组为研究药物的非用药者。在使用非用药者对照时，非用药者没有明确的治疗起点，若选择不当可能会引入不朽时间偏倚^[13]，因

此非用药者组起始随访时间（“零时间”）的选取很重要，存在几种有效且简便的方法，例如选择未用药者首次符合条件的时间点或与暴露组患者开始治疗相同的日期^[14]。

非用药者对照的主要优势在于易于实施且样本量大，适用于缺乏活性药物的场景。例如，在研究非诺贝特对糖尿病患者截肢和减少血管并发症预防作用的研究^[14]中采用了非用药者对照。然而，非用药者对照存在显著的局限性，其中最核心的问题是适应证混杂，即用药与否通常取决于患者的疾病严重程度或合并症状，而患者的疾病特征本身也可能影响研究结局。例如，他汀类药物的使用者往往存在高血脂或已有心血管疾病风险，故他汀类药物的使用者比非使用者更容易发生心血管事件。此外，药物的使用者和依从者可能具有更健康的行为习惯和更良好的健康状况，从而引入健康使用者偏倚，影响研究结果真实性。

3.2 现用药者对照

当研究药物长期使用的安全性，且新用药者信息不完整或样本量有限时，可采用现用药者对照（prevalent user control）。现用药者对照通过比较当前正在使用研究药物的患者与当前使用对照药物的患者，评估暴露与结局之间的关联。这种设计在使用真实世界数据时较为常见，尤其适用于新用药者难以识别或洗脱期无法定义的研究情境。

在现用药者对照设计中，研究者通常根据索赔或电子健康记录中药品处方信息，识别出持续用药超过一定时长的现用者，并据此构建暴露组与对照组。这一方法能够快速获得样本量充足的研究队列，并反映药物在实际长期使用中的真实表现。然而，现用药者在研究起点上已排除了部分高风险个体，例如早期发生严重不良事件后停药者，从而引发健康使用者偏倚，低估药物的真实风险。此外，现用药者的协变量水平可能在暴露前已发生改变，干扰因果推断的准确性。

尽管存在局限，现用药者对照在药物重定位和长期安全性的初步探索阶段下仍具实用价值。例如，二甲双胍作为糖尿病的一线治疗药物，其使用普遍且持续，因此在研究中往往缺乏足够样本量的二甲双胍新用药者。在糖尿病和痴呆患者降糖药物使用与简易精神状态检查评分的关联研究^[15]中，使用了二甲双胍的现用药者作为对照。

3.3 自身对照设计的对照选择

在评估短暂暴露的瞬时效应对急性事件风险的影响或缺少对照人群（如大多数人都接种疫苗）时，可选用自身对照设计（self-controlled design）。自身对照是将同一个体的“暴露期”与“非暴露期”结局事件发生风险进行比较，从而控制与时间无关的混杂因素，如遗传因素、长期生活习惯、基础健康状况等。自身对照中，选择的“对照时间”成为关键。若对照期选择不当，可能引入偏倚，例如在疫苗安全性研究中，将疫苗接种后不良反应尚未显现的潜伏期错误地归为对照期，可能低估暴露期内的风险。自身对照需明确定义暴露起始点、风险期以及一个或多个匹配的对照期。自身对照并不适用于慢性、持续性暴露的研究，因为个体在整个观察期内可能始终处于暴露状态，难以实现暴

露与非暴露状态的对比。且慢性暴露作用时间较长，与结局事件之间的时间顺序可能不明确，不易识别暴露的具体风险窗口。此外，采用自身对照的研究设计易受时间相关的混杂因素影响。例如，在评估他汀类药物长期使用与 2 型糖尿病风险的关联时，个体往往用药多年甚至终身用药，导致观察期都处于暴露状态；同时，糖尿病的发生风险与年龄增长和代谢状态改变密切相关，使用自身对照无法充分控制这类时间相关的混杂。自身对照可应用于病例交叉设计（case-crossover design）、病例-时间-对照设计（case-time-control design）、病例-病例-时间对照设计（case-case-time-control design）以及自身对照病例系列（self-controlled case series）设计中。不同的自身对照设计对照选择有所不同。图 1 为 4 种自身对照设计的示意图。

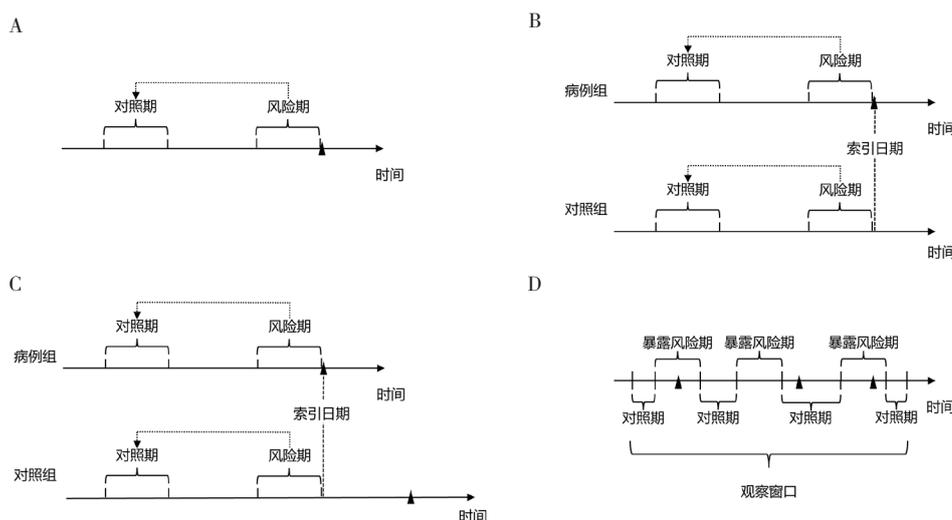


图1 自身对照设计示意图

Figure 1. Schematic diagram of self-controlled design

注：A. 病例交叉设计；B. 病例-时间-对照设计；C. 病例-病例-时间-对照设计；D. 自身对照病例系列设计；黑色三角形表示事件发生。

3.3.1 病例交叉设计

在病例交叉设计中，选择将发生事件个体历史上某个参考时间点的暴露情况作为对照。对照期的选择可采用时间分层法（time-stratified approach），按日历时间分层随机抽取对照期，控制季节性/周期性混杂；也可在事件前选取与危险期等长且时间距离非重叠时段。使用自身对照需明确定义危险期，设置洗脱期避免暴露残留效应。一项基于丹麦全国登记数据评估曲坦类药物是否增加缺血性事件风险的研究^[16]，采用了病例交叉设计，通过比较缺血事件发生前 14 d 事件窗

口，与历史的 4 个 14 d 参考窗口中的曲坦类药物暴露情况，控制了时间稳定的混杂因素，如遗传倾向、动脉粥样硬化、吸烟行为和超重等的影响。

3.3.2 病例-时间-对照设计

病例-时间-对照设计在病例交叉设计的基础上引入一组未发生结局的个体作为对照组^[17]。对照组应与病例组具有相同暴露趋势。病例组通过在个体内比较不同时间窗口的暴露状态，有效控制了时间不变的个体层面混杂因素。然而，由于个体匹配的自身对照易受暴露时间趋势的影响，如在研究药物使用趋势随时间上升的情况下，

可能高估暴露与结局之间的关联。因此，引入无终点事件发生的对照组用以估计暴露时间趋势。该方法分别计算病例组和对照组在风险期与对照期之间的比值比（odds ratio, OR），并通过将病例组的OR值除以对照组OR值，校正由系统性时间趋势对暴露效应估计造成的影响。通常在未发生事件的人群中选取与病例个体特征（如年龄、性别及相关疾病风险因素）相匹配的个体作为对照组成员。病例组的个体事件发生时间为索引时间（index date），与其匹配的对照个体具有相同的索引时间，以确保病例组与对照组在暴露时间趋势上的可比性。例如有研究^[18]观察抗多巴胺止吐药与缺血性卒中风险的关联，由于在研究期间抗多巴胺止吐药的使用总体呈下降趋势，且急性肠胃炎也存在季节性趋势，因此匹配了未发生缺血性事件的对照组，以消除药物使用随时间自然变化趋势对结果的影响。

3.3.3 病例-病例-时间对照设计

病例-病例-时间对照设计是在病例-时间-对照设计的基础之上，将未来发生事件的个体作为对照组^[19]。与病例-时间-对照设计相比，病例-病例-时间设计的对照来自病例人群，降低了由于非事件发生对照组选择不当而引起的偏倚^[20]。此外，选择未来发生目标事件的个体作为对照可以解决反向因果问题。例如，头晕是心血管事件的前驱症状，研究抗眩晕药物与心血管事件发生风险的关联性，得出的结果可能会受到反向因果的影响。在抗胆碱能活性药物与急性心血管事件风险的研究^[21]中，采用未来病例作为对照组，解决了前驱症状造成的偏倚问题。采用未来发生事件的人群作为对照的局限性是当前尚无公认的方法确定当前病例与未来病例之间最合适的时间间隔^[20]，不恰当的设定可能影响趋势估计的准确性。

3.3.4 自身对照病例系列

在自身对照病例系列设计中，对照即同一受试者的“非暴露期”。在具体实施时，为每个个体划定一个完整的研究时间窗，需包含暴露和结局的完整的时序信息。选择对照时，首先确定个体暴露风险期，时间窗内其余的时间为非暴露期，非暴露期即构成对照^[22]，并采用条件泊松回归模型估计暴露相关的发病率比（incidence rate ratio, IRR）。自身对照病例系列中确定对照期需明确定义急性事件和暴露风险期。与仅针对单一终点事

件比较暴露期与非暴露期不同，自身对照病例系列允许结局事件在对照期多次发生^[23]。然而，结局事件不宜定义为死亡相关事件，且结局事件的发生不能影响后续药物的使用^[3]。将个体观察期内所有非暴露期作为对照，适用于结局可重复发生的场景，例如疫苗的安全性研究，Rayens等^[24]采用自身对照病例系列，评估了50岁及以上类风湿关节炎患者接种重组带状疱疹疫苗后的安全性。

3.4 外部对照

当由于伦理限制无法设置安慰剂组，或缺乏活性对照药物、样本量有限等情境下，外部对照（external control）提供了一种可行的替代方案。外部对照引入独立于研究对象的外部人群作为对照组，常见于罕见病、肿瘤治疗等领域的研究。

外部对照数据的来源主要包括既往的临床试验和真实世界数据。采用既往临床试验数据作为外部对照的主要优势在于其研究人群具有明确定义的纳入排除标准，且患者特征与终点指标的测量通常遵循标准化方案，为数据的一致性和可比性提供了基础。然而，不同试验之间可能存在疾病诊疗标准、药物使用习惯、随访策略和终点评估方法等方面的差异，若未加以控制，可能削弱干预组与外部对照组之间的可比性。因此，应考虑时间窗的一致性，尽可能选择与当前研究处于相近诊疗背景下的历史试验；同时，需评估2组间在诊断标准、治疗路径、随访频率、终点定义和测量方法等方面的一致性。此外，还可采用统计调整方法（如倾向性评分）或进行敏感性分析^[25]，以增强研究结论的稳健性和可信度。以依氟鸟氨酸（eflornithine）为例，该药于2023年12月13日获美国食品药品监督管理局批准用于降低多模式治疗后高危神经母细胞瘤患者的复发风险^[26]，该决策基于开放标签单臂试验（Study IIIb, NCT02395666）与历史RCT（ANBL0032）的外部对照比较^[27]。

真实世界数据具有样本量大、异质性高的特点，能更真实地反映药物在实际临床环境下的使用效果，弥补传统试验在代表性与外部效度方面的不足。然而，真实世界数据在数据完整性（如缺失情况）、协变量测量与暴露和结局的定义等方面可能存在差异，需谨慎评估数据质量与适用性，制定稳健的统计分析方案来确保其方法学合理性与研究结论的有效性^[28]。一项评估奥贝胆酸（obeticholic acid）治疗原发性胆汁性胆管炎的

IIIb/IV 期临床研究^[29]中，由于 RCT 存在功能性非盲、治疗交叉及随访不一致等偏倚因素，致使意向性分析结果的解释受限，研究者基于美国医保索赔数据库构建了倾向评分加权的外部对照组，外部对照为其临床获益提供了有力的补充证据。

合成控制法 (synthetic control method, SCM) 是一种可利用外部对照数据来评估干预措施相对有效性的统计方法^[30]。SCM 通过从多个未受干预的单位中构建一个加权组合，使其在干预前的特征尽可能贴近受干预单位，从而形成一个“合成对照组”，模拟处理单元在无干预情况下的反事实结果。SCM 需要一组潜在对照，潜在对照需满足 3 个条件^[31]：①与处理单元具有相同的单元定义 (如不同的地理区域)；②在研究期间未暴露于干预措施 (或任何类似干预措施)；③同期未受混杂事件 (如突发公共卫生事件) 影响。SCM 适用于评估具备明确时间界点和区域差异的群体性干预 (如药品退市、处方监管、疫苗接种等)。例如一项评估脑膜炎球菌疫苗有效性研究^[32]，利用 SCM 以英国和巴西婴儿脑膜炎球菌疫苗接种项目未覆盖人群构建对照组。SCM 的局限性是其结果的准确性依赖于干预前阶段合成控制组与处理组在结果变量上的高度拟合^[33]，若缺乏合适的候选对照，则难以构建可信的反事实情景。

4 不同对照类型的比较

在药物流行病学研究中，对照组的合理选择对于评估药物的有效性和安全性至关重要，不同类型的对照是决定研究内部真实性和临床可解释性的重要因素，因此需兼顾科学性与可行性，选择最合适的对照。

在药物干预性研究中，安慰剂对照、剂量-反应对照、空白对照以及活性对照等多种对照方式各有适用情境，需综合考虑研究目的、伦理性和可行性进行选择。

在非干预性研究中，对照组的选择对于研究的因果推断能力、偏倚控制和结果的推广性具有决定性作用。不同的对照选择策略在可比性、可行性和偏倚控制等方面各具优势与局限，见表 1。因此，在研究设计中，应基于研究问题的性质、数据来源、暴露特点与潜在混杂结构，合理地选择对照，见图 2。

表 1 药物流行病学非干预性研究中不同对照类型的比较

| 对照类型 | 局限性 | | 适用情境 |
|---------|--------------------|---|-------------------------|
| | 优点 | 局限性 | |
| 活性对照 | 能较好控制混杂 | 需要明确的治疗起始时间，对照药选择要求较高 | 非干预性研究“金标准”设计；活性对照新药者设计 |
| 非用药物者对照 | 样本量大 | 可比性差，易受适应证混杂、健康使用者偏倚等混杂影响 | 缺乏活性对照药物 |
| 现用药物者对照 | 易于实施且样本量大 | 健康使用者偏倚 | 新药者信息不完整或样本量有限 |
| 自身对照 | 控制个体间混杂因素 (性别、遗传等) | 不适用于慢性暴露或长期结局，可能存在时间相关偏倚 (如时间趋势、暴露-结局关联的回归偏倚) | 疾病急性发作、药物不良反应等短期事件 |
| 外部对照 | 数据成本低 | 数据来源异质性强 | 无可同期对照数据的早期研究或罕见病 |

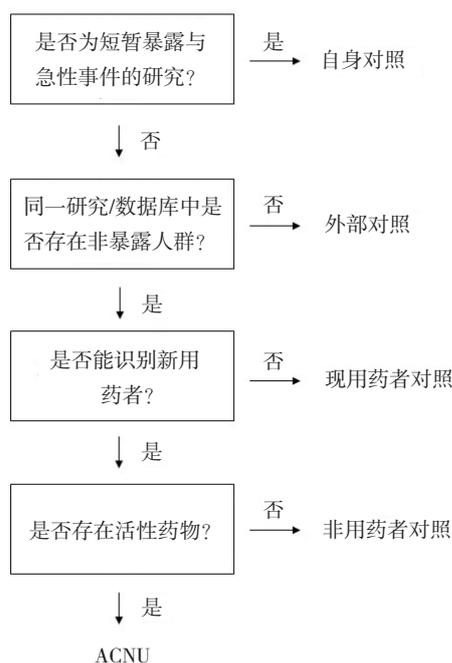


图2 非干预性研究的对照选择决策流程

Figure 2. The decision-making process for selecting controls in non-interventional research

综上所述，选择对照应该契合研究目的，以伦理合规为前提，提高组间可比性。本文结合研究实践，对指南第2版中关于选择对照的内容进行了深入解读，旨在为药物流行病学研究者在对照选择时提供参考，促进规范化、高质量研究的开展。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 曾繁典, 郑荣远, 詹思延, 等主编. 药物流行病学, 第2版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 88-89.
- 2 颜济南, 吴昉效, 聂晓璐, 等. 《中国药物流行病学研究方法学指南(第2版)》的制订/修订过程[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(2): 121-135. [Yan JN, Wu YX, Nie XL, et al. Revision process of the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)*[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(2): 121-135.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502028.
- 3 张艺霖, 殷石文千, 孟姝含, 等. 《中国药物流行病学研究方法学指南(第2版)》及其系列解读(5): 经典研究类型及其衍生设计[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(5): 485-493. [Zhang YY, Yin SWQ, Wang SJ, et al. *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)* and their series interpretation (5): classic study designs and derivative

- approaches[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(5): 485-493.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504163.
- 4 Food and Drug Administration. Cancer clinical trial eligibility criteria: washout periods and concomitant medications[R/OL]. (2024-04-25) [2025-07-02]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cancer-clinical-trial-eligibility-criteria-washout-periods-and-concomitant-medications>.
- 5 陈峰, 夏结来, 主编. 临床试验统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 24-37.
- 6 The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Guideline E10-Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10[S/OL]. (2000-07-20) [2025-07-02]. https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf.
- 7 The World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants[R/OL]. (2024-10) [2025-07-02]. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.
- 8 The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Guideline E4-Dose-Response Studies[S/OL]. (1994-03-10) [2025-07-02]. https://database.ich.org/sites/default/files/E4_Guideline.pdf.
- 9 Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application[J]. Curr Epidemiol Rep, 2015, 2(4): 221-228. DOI: 10.1007/s40471-015-0053-5.
- 10 Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs[J]. Am J Epidemiol, 2003, 158(9): 915-920. DOI: 10.1093/aje/kwg231.
- 11 Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(7): 437-441. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.30.
- 12 Wakabayashi R, Hirano T, Laurent T, et al. Impact of "time zero" of follow-up settings in a comparative effectiveness study using real-world data with a non-user comparator: comparison of six different settings[J]. Drugs Real World Outcomes, 2022, 10(1): 107-117. DOI: 10.1007/s40801-022-00343-1.
- 13 Her QL, Rouette J, Young JC, et al. Core concepts in pharmacoepidemiology: new-user designs[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2024, 33(12): e70048. DOI: 10.1002/pds.70048.
- 14 Ku EJ, Kim B, Han K, et al. Fenofibrate to prevent amputation and reduce vascular complications in patients with diabetes: FENO-PREVENT[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 329. DOI: 10.1186/s12933-024-02422-9.
- 15 Seenik J, Xu H, Schwertner E, et al. The association of antidiabetic medications and Mini-Mental State Examination scores in patients with diabetes and dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 197. DOI: 10.1186/s13195-021-00934-0.
- 16 Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, et al. Risk of stroke and myocardial infarction among initiators of triptans[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(3): 248-254. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5549.

- 17 Suissa S. The case-time-control design[J]. *Epidemiology*, 1995, 6(3): 248–253. DOI: [10.1097/00001648-199505000-00010](https://doi.org/10.1097/00001648-199505000-00010).
- 18 Bénard-Larivière A, Hucteau E, Debette S, et al. Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study[J]. *BMJ*, 2022, 376: e066192. DOI: [10.1136/bmj-2021-066192](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066192).
- 19 Wang S, Linkletter C, Maclure M, et al. Future cases as present controls to adjust for exposure trend bias in case-only studies[J]. *Epidemiology*, 2011, 22(4): 568–574. DOI: [10.1097/EDE.0b013e31821d09cd](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d09cd).
- 20 Huang WC, Lai ECC. Future-case control crossover analysis for adjusting bias in case crossover studies[J]. *BMJ*, 2023, 382: 2136. DOI: [10.1136/bmj.p2136](https://doi.org/10.1136/bmj.p2136).
- 21 Huang WC, Yang ASH, Tsai DHT, et al. Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study[J]. *BMJ*, 2023, 382: e076045. DOI: [10.1136/bmj-2023-076045](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076045).
- 22 Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4515. DOI: [10.1136/bmj.i4515](https://doi.org/10.1136/bmj.i4515).
- 23 Farrington P, Pugh S, Colville A, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines[J]. *Lancet*, 1995, 345(8949): 567–569. DOI: [10.1016/s0140-6736\(95\)90471-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90471-9).
- 24 Rayens E, Sy LS, Qian L, et al. Effectiveness and safety of the recombinant zoster vaccine in individuals ≥ 50 years of age with rheumatoid arthritis: a matched cohort and self-controlled case series study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 84(6): 960–969. DOI: [10.1016/j.ard.2025.01.045](https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.01.045).
- 25 Seeger JD, Davis KJ, Iannacone MR, et al. Methods for external control groups for single arm trials or long-term uncontrolled extensions to randomized clinical trials[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(11): 1382–1392. DOI: [10.1002/pds.5141](https://doi.org/10.1002/pds.5141).
- 26 FDA. FDA approves eflornithine for adult and pediatric patients with high-risk neuroblastoma[EB/OL]. (2023) [2025-07-02]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-eflornithine-adult-and-pediatric-patients-high-risk-neuroblastoma>.
- 27 Oesterheld J, Ferguson W, Kravaka JM, et al. Eflornithine as postimmunotherapy maintenance in high-risk neuroblastoma: externally controlled, propensity score-matched survival outcome comparisons[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 90–102. DOI: [10.1200/JCO.22.02875](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02875).
- 28 Mishra-Kalyani PS, Amiri Kordestani L, Rivera DR, et al. External control arms in oncology: current use and future directions[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4): 376–383. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.12.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.015).
- 29 Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, et al. COBALT: a confirmatory trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls[J]. *Am J Gastroenterol* 2025, 120(2): 390–400. DOI: [10.14309/ajg.0000000000003029](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003029).
- 30 Thorlund K, Dron L, Park JJH, et al. Synthetic and external controls in clinical trials – a primer for researchers[J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 457–467. DOI: [10.2147/CLEP.S242097](https://doi.org/10.2147/CLEP.S242097).
- 31 Bonander C, Humphreys D, Degli Esposti M. Synthetic control methods for the evaluation of single-unit interventions in epidemiology: a tutorial[J]. *Am J Epidemiol*, 2021, 190(12): 2700–2711. DOI: [10.1093/aje/kwab211](https://doi.org/10.1093/aje/kwab211).
- 32 Prunas O, Weinberger DM, Medini D, et al. Evaluating the impact of meningococcal vaccines with synthetic controls[J]. *Am J Epidemiol*, 2022, 191(4): 724–734. DOI: [10.1093/aje/kwab266](https://doi.org/10.1093/aje/kwab266).
- 33 Bouttell J, Craig P, Lewsey J, et al. Synthetic control methodology as a tool for evaluating population-level health interventions[J]. *J Epidemiol Commun Health*, 2018, 72(8): 673–678. DOI: [10.1136/jech-2017-210106](https://doi.org/10.1136/jech-2017-210106).

收稿日期: 2025 年 06 月 10 日 修回日期: 2025 年 07 月 03 日
本文编辑: 洗静怡 杨 燕