

# 使用模拟目标试验框架对脑出血患者是否应停用他汀类药物相关研究的方法学质量评价<sup>△</sup>

邢晓璇\*, 张晓彤, 董宪喆<sup>#1</sup>, 张 兰<sup>#2</sup> (首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R9 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0207-05  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.018



**摘要** 目的:使用模拟目标试验(TTE)框架,对脑出血(ICH)患者是否停用他汀类药物的观察性研究进行方法学质量评价,总结可以避免的常见方法学缺陷,为后续研究设计提供方法学参考。方法:通过文献研究法筛选符合纳入与排除标准的文献,使用TTE框架评价所纳入文献的方法学质量,包括纳入与排除标准、治疗策略、随机分配方法、随访的开始及结束、结局指标、因果对比、统计分析方案等7个方面。结果:共纳入8篇队列研究,将患者分为两组,其中暴露组患者停用他汀类药物,非暴露组患者继续使用他汀类药物。方法学评价存在以下问题,2项研究将基线后的信息作为排除标准;4项研究未具体描述治疗策略;4项研究无模拟随机分配的方法;3项研究的协变量选择没有明确的文献依据;1项研究未描述随访的时间节点;所有研究均未明确指出采用意向性治疗(ITT)分析或符合方案(PP)分析;仅2项研究描述了处理缺失数据的方法,但选择了直接删除有缺失数据的患者。结论:未来ICH后中止他汀类药物对临床预后影响的类似研究应避免使用基线后的信息来定义纳入与排除标准,明确因果推断(理想情况下同时包括ITT和PP分析),并考虑使用文献综述或临床经验进行协变量的筛选(最好使用有向无环图)。  
**关键词** 模拟目标试验;脑出血;因果推断;方法学评价

## Methodological Quality Evaluation on Studies Related to Whether Statins Should be Discontinued in Patients with Intracerebral Hemorrhage by Using Target Trial Emulation Framework<sup>△</sup>

XING Xiaoxuan, ZHANG Xiaotong, DONG Xianzhe, ZHANG Lan (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** By using target trial emulation (TTE) framework, to perform methodological quality evaluation on observational studies related to whether statins should be discontinued in patients with intracerebral hemorrhage (ICH), so as to summarize common methodological deficiency that can be avoided and provide methodological references for subsequent study design. **METHODS:** Literature research method was used to screen the studies that meet the inclusion and exclusion criteria, the TTE framework was used to evaluate the methodological quality of the enrolled studies, including seven aspects of inclusion and exclusion criteria, treatment strategy, random allocation method, start and end of follow-up, outcome indicator, causal comparison and statistical analysis protocols. **RESULTS:** A total of 8 cohort studies were enrolled, and the patients were divided into two groups, with patients in the exposed group discontinuing statins and patients in the non-exposed group continuing to use statins. The methodological evaluation presented the following problems, 2 studies used post-baseline information as an exclusion criterion; 4 studies did not specifically describe the treatment strategy; 4 studies had no simulate random allocation method; 3 studies had no clear literature basis for the selection of covariates; 1 study did not describe the time points of follow-up; and none of the studies explicitly stated that an intention-to-treat (ITT) analysis or a protocol-conformant (PP) analysis was used. Only 2 studies described the method of handling missing data, by choosing to directly delete patients with missing data. **CONCLUSIONS:** Future similar studies on the clinical prognostic impact of discontinuing statins after ICH should avoid using post-baseline information to define inclusion and exclusion criteria, define causal inferences (ideally including both ITT and PP analyses), and consider to use literature reviews or clinical experience for covariate screening (preferably using directed acyclic graphs).

**KEYWORDS** Target trial emulation; Intracerebral hemorrhage; Causal inference; Methodological evaluation

△ 基金项目:北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目(No. DFL20190803);中国科学技术协会科技智库青年人才计划项目(No. 20220615ZZ07110070)

\* 主管药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail:xxx1558981010@163.com

# 通信作者 1:副主任药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail:dongxianzhe@163.com

# 通信作者 2:主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail:lanizhg@126.com

我国是全球脑卒中负担最重的国家,25岁以上人群的终身脑卒中风险为39.3%,年复发率为9.6%~17.7%<sup>[1-2]</sup>。脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是指非外伤性脑实质内出血,其发病率为(12~15)/10万人年,病死率高且疾病负担重<sup>[3-4]</sup>。2022年,美国心脏学会/美国卒中学会发布了《脑出血患者管理指南》<sup>[5]</sup>,其中指出他汀类药物与ICH的关系尚不明确,需要进一步研究。欧洲卒中组织也将ICH后是否以及何时重新开始使用他汀类药物作为ICH研究的主要优先事项<sup>[6]</sup>。多项观察性研究结果表明,ICH后继续使用他汀类药物治疗能够取得良好的功能和死亡率结局,而停止使用他汀类药物后的结局较差<sup>[7-14]</sup>。然而,目前尚无随机对照试验(RCT)的结果发表,只有1项正在招募的实效性临床试验(PCT)(SATURN研究,注册号:NCT03936361)。

有研究指出,回答同一话题的RCT与观察性研究结果的不一致性可能存在干预措施的定义、结局指标的确定、模拟随机分配方法、不适当的研究设计等多方面原因<sup>[15-18]</sup>。哈佛大学的Miguel Hernan教授提出并完善了模拟目标试验(target trial emulation, TTE)的方法框架,主要包括研究对象的纳入与排除标准、治疗策略、随机分配方法、随访的开始及结束、结局指标、因果对比、统计分析方案等7个组成部分。英国国家卫生与临床优化研究所强调了在使用观察性数据评价治疗效果时使用TTE的重要性<sup>[19]</sup>。该方法在流行病学的诸多领域得到了广泛应用,特别是临床治疗中的疗效比较研究<sup>[20-23]</sup>。Zhao等<sup>[24]</sup>还使用该框架作为既往观察性研究方法学质量的评价工具,在对风湿性关节炎治疗药物的有效性研究进行总结和评价后,认为大多数研究存在可以避免的方法学缺陷。本研究的目的是使用TTE框架评价发生ICH后是否停用他汀类药物的观察性研究的方法学质量,总结可以避免的常见方法学缺陷,为后续研究设计提供方法学参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献研究法

纳入发生ICH后停用或继续使用他汀类药物作为暴露组和非暴露组的研究,由2名研究员独立检索the Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网和万方数据库,检索时间为建库至2023年7月,语言限定为中文和英文。分别由2名研究员进行文献筛选及资料提取,内容包括第一作者、年份、数据来源、国家、研究类型、ICH样本量、暴露组与非暴露组、混杂因素控制、结局指标、随访的开始及结束。

### 1.2 TTE研究框架方法学评价要点

1.2.1 纳入与排除标准:观察性研究应与目标RCT具有一致且可准确识别的纳入与排除标准。此外,由于RCT患者入组时,不存在使用基线后的信息作为纳入与排除标准的情况,故观察性研究也需要保证不将基线后的信息作为纳入与排除标准的筛选变量。

1.2.2 治疗策略:RCT研究方案规定了药物名称以外的详细治疗策略,如药物剂量、给药方式,同时明确定义了符合或违反研究方案的重要治疗变化,如停药或换药的定义等。为了TTE,观察性研究也需要制定详细的治疗策略。

1.2.3 随机分配方法:为了在观察性研究中模拟随机分配,

需要控制所有已知的和不可测量的混杂因素,同时采用模拟随机化的方法保证两组基线一致。如果数据库未包含全部的混杂因素,则不可能成功模拟随机化。常用的统计学方法为分层分析、多因素校正、匹配、工具变量分析等。

1.2.4 随访的开始及结束:RCT通常有明确的随访形式、时间跨度以及随访结束时间,观察性研究模拟RCT时也应详细描述上述随访过程。

1.2.5 结局指标:观察性研究模拟RCT时需要保证能准确测量结局指标,如临床指标为脑卒中、心肌梗死、全因死亡等,会有清晰记录的诊断,不会掺杂主观因素干扰,结果更加可靠。RCT结局指标的测量通常也需要定义随访的时间节点,如1年的主要不良心血管事件发生率。样本量计算不是TTE框架中的组成部分,但观察性研究也需要讨论样本量问题。

1.2.6 因果推断:对于因果对比的估计,在RCT中经常会同时使用意向性治疗(ITT)分析或符合方案(PP)分析。ITT分析即无论随机分组后的治疗计划是否改变,患者都认为按原随机化分组随访到了研究的预定结束时间;PP分析则将患者在研究过程中治疗方案转换或停药按删失处理来估计治疗效果。

1.2.7 统计分析方案:统计分析可选择 $\chi^2$ 检验、回归模型等,数据缺失问题在观察性研究中很常见,缺失值处理方法包括删除含有缺失值的个案、成对删除、均值插补、回归插补、就近补齐、最近邻插补、多重插补、敏感性分析等。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献

本研究纳入了8篇队列研究<sup>[7-14]</sup>,包括1篇前瞻性研究和7篇回顾性研究。上述研究使用不同的数据来源,包括注册登记研究、区域医疗平台和行政索赔数据库。研究将患者分为两组,暴露组停用他汀类药物,非暴露组继续使用他汀类药物。为了控制混杂偏倚,上述研究采用回归模型或倾向性评分匹配法,随访的开始及结束时间在1个月至13年,纳入研究的主要特征见表1。

### 2.2 TTE研究框架方法学评价结果

(1)8项研究均具有可明确识别的纳入与排除标准,然而,其中2项研究<sup>[7,10]</sup>将基线后的信息作为排除标准,如排除了入院后3个月内发生任何脑血管事件、死亡和失访的患者。此类纳入与排除标准可能导致选择偏倚,因为观察性研究应仅基于基线信息来定义纳入与排除标准。(2)为了TTE,观察性研究需要明确规定详细的治疗策略,然而,4项研究<sup>[7,11-12,14]</sup>未具体描述治疗策略,包括停药和继续用药的定义、发生ICH至继续用药是否允许一定时间的宽限期、他汀类药物使用频次和给药剂量等具体用药信息。(3)模拟随机分配是为了降低混杂因素的影响,然而,4项研究<sup>[7-8,12-13]</sup>无模拟随机分配的方法;其他研究采用多因素校正、PSM等方法调整两组组间差异。(4)在协变量的选择方面,3项研究<sup>[7,9,11]</sup>没有明确的文献依据;其他研究对于协变量的选择均有文献依据,并控制了已知的所有混杂因素,其中1项研究<sup>[12]</sup>还采用工具变量法来控制无法测量的混杂因素。(5)所有研究均详细描述结局指标,且基于现有数据可准确测量结局指标,无测量偏倚,但

表 1 纳入的 8 项研究的主要特征

文献	数据来源	国家	研究类型	ICH 样本量/例	暴露组与非暴露组	混杂因素控制	结局指标	随访开始及结束时间
Sprigel 等 (2021 年) <sup>[7]</sup>	UKER-ICH 队列	德国	前瞻性单中心队列研究	1 275	住院期间继续与停用他汀类药物治疗	回归分析,协变量包括年龄、ICH 体积	血肿周围水肿	12 个月
Doerrfuss 等 (2020 年) <sup>[8]</sup>	虚拟国际卒中试验档案	全球	回顾性队列研究	919	确诊 ICH 48 h 内停用与继续使用他汀类药物	回归分析,协变量包括年龄、性别、血肿量、既往抗血栓药使用情况、格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分、初次收缩压、脑室内出血	改良 Rankin 量表(mRS) 评分≤3 分	90 d
Chung 等 (2018 年) <sup>[9]</sup>	中国台湾地区医保数据库	中国	回顾性队列研究	2 468	ICH 后 3 个月内继续与停用他汀类药物	倾向评分匹配(PSM),协变量包括年龄、性别、合并症、4 种病史、15 种药物和入组日	全因死亡率、脑卒中复发	13 年
Siddiqui 等 (2017 年) <sup>[10]</sup>	ERICH 注册登记研究	美国	前瞻性多中心队列研究	2 457	ICH 后继续与停用他汀类药物治疗	PSM	①死亡率、mRS 评分; ②血肿的影响	3 个月
Tapia-Perez 等 (2016 年) <sup>[11]</sup>	单中心医院机构	德国	回顾性单中心队列研究	447	ICH 后继续与停用他汀类药物治疗	PSM,协变量包括性别、年龄和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分	死亡率、NIHSS 评分、GCS 评分	12 个月
Flint 等 (2014 年) <sup>[12]</sup>	北加利福尼亚州综合医疗服务系统	美国	回顾性多中心队列研究	3 481	ICH 后继续与停用他汀类药物治疗	回归分析,协变量包括年龄、性别、种族、合并症、ICH 体积和吞咽困难	死亡率、出院到家庭或住院康复设施	1 个月
Dowlatabadi 等 (2012 年) <sup>[13]</sup>	加拿大卒中网络登记库	加拿大	回顾性多中心队列研究	2 466	住院期间继续与停用他汀类药物治疗	回归分析,协变量包括已知的潜在混杂因素	出院 mRS 评分、30 d 和 60 d 死亡率	6 个月
Yang 等 (2023 年) <sup>[14]</sup>	北京医保数据库	中国	回顾性队列研究	3 614	他汀类药物停用与继续使用	PSM	ICH 复发、死亡率	最早结局、失访或研究时间截止

1 项研究<sup>[7]</sup>未描述随访的时间节点。(6)所有研究均未明确指出采用 ITT 或 PP 分析,推测多数研究采用 PP 分析,但仍有 3 项研究<sup>[7,10-11]</sup>无法推断出使用 ITT 或 PP 分析。(7)8 项研究的统计分析均采用回归模型,有关数据缺失的处理方面,6 项

研究未描述,仅 2 项研究<sup>[7,10]</sup>描述了处理缺失数据的方法,但选择了直接删除有缺失数据的患者,这可能会引入偏差,特别是如果这些患者包含了重要的信息。纳入研究基于 TTE 框架的方法学质量评价见表 2。

表 2 纳入研究基于 TTE 框架的方法学质量评价

框架条目	审查条目	对 8 项研究的评价
纳入与排除标准	明确的、预定义的纳入与排除标准	所有研究均有明确的、预定义的纳入与排除标准
治疗策略	使用随访后基线信息来定义纳入与排除标准	2 项研究(占 25.0%)采用基线后信息定义纳入与排除标准
随机分配方法	详细的治疗策略(如对继续使用或停药的具体定义、药物剂量等)	4 项研究(占 50.0%)未具体描述治疗策略
随访的开始及结束	模拟随机分配的统计学方法	4 项研究(占 50.0%)未模拟随机分配
结局指标	协变量选择依据	3 项研究(占 37.5%)无文献依据
因果对比	规定了研究持续时间	1 项研究(占 12.5%)未描述随访的开始及结束时间
统计分析方案	结局指标评价及时间点	所有研究均描述结局指标,但 1 项研究(占 12.5%)无评估时间点
	样本量或统计功效考虑	8 项研究均未考虑样本量
	因果对比(ITT 或 PP 分析)	1 项研究(占 12.5%)使用 ITT 分析,3 项研究(占 37.5%)使用 PP 分析,1 项研究(占 12.5%)使用 ITT+PP 分析,3 项研究(占 37.5%)均未描述使用 ITT 或 PP 分析
	统计方法	8 项研究均采用回归模型
	缺失数据处理	6 项研究(占 75.0%)未描述,2 项研究(占 25.0%)选择直接删除缺失变量的患者

### 3 讨论

本研究基于 TTE 的框架,对 ICH 患者是否停用他汀类药物的 8 篇队列研究进行方法学质量评价,结果显示,主要存在以下问题:使用基线后的信息作为纳入与排除标准、未具体定义治疗策略、未模拟随机分配、协变量选择不基于文献或临床经验、未明确指出采用 ITT 或 PP 分析、缺失数据处理等,上述问题均可能导致研究结果的偏差。

PCT 在研究开始前都有明确的、预定义的纳入与排除标准,而纳入与排除标准只能来源于研究者在前瞻性招募时可获得的患者基线信息。为了模拟这样的目标试验,需要确保只使用基线(通常称为“时间零点”)的信息来定义观察性队列,而不能使用基线后信息,将基线后信息作为患者纳入与排除标准可能会导致选择偏倚<sup>[25]</sup>。例如,一些观察性研究纳入标准为“用药后有至少 1 次随访信息”,但这种情况不可能在 PCT 中发生,因为试验者不能预知患者的随访时间。

RCT 研究对象的随机分配、干预和随访都在同一时间点,而在观察性研究中,研究者往往根据是否“暴露”将研究对象

分为“暴露组”和“非暴露组”,此时“暴露”可能是“新发的”或“现有的”,这就会带来现使用者偏倚,可使用新使用者设计将研究仅限于疗程初期的患者并以此来消除偏倚<sup>[26-27]</sup>。本研究纳入的 8 项队列研究中,仅 2 项(占 25.0%)基于行政索赔数据库的研究采用新使用者设计,纳入新发 ICH 患者,具体定义为在研究期间记录的首次诊断为 ICH[国际疾病分类(ICD-10) I61](入组日),在入组日前 2 年或 1 年的基线期内无任何 ICH(ICD-10 I61)诊断记录。

在协变量(即可能会影响结局的变量)的选择上,不应仅根据统计学结果( $P < 0.05$ )来选择协变量<sup>[28-29]</sup>。建议首先基于文献综述或临床经验进行初步筛选,并使用有向无环图(DAG)最终确定协变量<sup>[28]</sup>。这有助于避免将中介变量纳入回归分析导致偏倚,预先设定协变量也提高了统计分析的透明度。

多因素调整分析方法(COX 回归、Logistic 回归、线性回归模型)是数据统计分析阶段的传统方法。当结局变量为连续变量时,选择多元回归分析;当结局变量为分类变量,同时又要

考虑时间对该结局变量的影响(有时间变量),可选择 COX 回归模型;当结局变量为分类变量,不考虑时间变量时,可以选择 Logistic 回归分析<sup>[30]</sup>。倾向评分法尽管不一定优于传统的多变量回归,但是提供了一种直观可视化的随机模拟方法,因为将其将混杂因素调整与结果分析分开<sup>[31]</sup>。

样本量估计虽然不属于 TTE 研究框架的一部分,但样本量的大小将影响点估计的准确性和置信区间的宽度,影响研究结果能否有意义地回答研究假设/问题。大样本研究会显著性检验更为敏感,可发现组间变量的细微差距,但这种差距有时对研究并无实际意义。小样本研究常能提供具有探索性价值的信息,但较宽的置信区间限制了其证据质量,同时小样本研究常存在发表偏倚。

数据缺失是观察性研究不可避免的问题,仅 2 项研究描述了处理缺失值的方法,为完整案例分析,即直接删除有缺失数据的数据,但如果这些患者包含重要的信息(如均发生了死亡,而死亡是主要结局指标),那么该方法则会造成极大的偏差。目前,多重插补法被认为是一种比完整案例分析更好的处理数据缺失的方法,即为每个缺失值创建多个预测值,进而综合得出一个更加准确的替代值,插补到原数据缺失的位置上,更准确地估计缺失值,提高研究结果的可靠性<sup>[32-33]</sup>。

综上所述,ICH 后中止他汀类药物对临床预后影响的类似研究应避免使用基线后的信息来定义纳入与排除标准,明确因果推断(理想情况下同时包括 ITT 和 PP 分析),并考虑使用文献综述或临床经验进行协变量的筛选(最好使用 DAG)。这一研究框架也可以用于未来类似研究的研究方案设计,以进行目标试验模拟研究,为临床决策提供高质量的真实世界证据。

## 参考文献

- [1] WANG Y L, XU J, ZHAO X Q, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1232-1237.
- [2] PAN Y S, LI Z X, LI J J, et al. Residual risk and its risk factors for ischemic stroke with adherence to guideline-based secondary stroke prevention[J]. *J Stroke*, 2021, 23(1): 51-60.
- [3] VAN ASCH C J, LUITSE M J, RINKEL G J, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167-176.
- [4] BRODERICK J P, BROTT T G, DULDNER J E, et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality[J]. *Stroke*, 1993, 24(7): 987-993.
- [5] GREENBERG S M, ZIAI W C, CORDONNIER C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2022, 53(7): e282-e361.
- [6] NORRVING B, BARRICK J, DAVALOS A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030[J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(4): 309-336.
- [7] SPRÜGEL M I, KURAMATSU J B, VOLBERS B, et al. Impact of

- statins on hematoma, edema, seizures, vascular events, and functional recovery after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 975-984.
- [8] DOERRFUSS J I, ABDUL-RAHIM A H, SIEGERINK B, et al. Early in-hospital exposure to statins and outcome after intracerebral haemorrhage—results from the virtual international stroke trials archive[J]. *Eur Stroke J*, 2020, 5(1): 85-93.
- [9] CHUNG C M, LIN M S, LIU C H, et al. Discontinuing or continuing statin following intracerebral hemorrhage from the view of a national cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 15-22.
- [10] SIDDIQUI F M, LANGEFELD C D, MOOMAW C J, et al. Use of statins and outcomes in intracerebral hemorrhage patients [J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2098-2104.
- [11] TAPIA-PEREZ J H, ZILKE R, SCHNEIDER T. Match-study of statin therapy in spontaneous intracerebral hemorrhage: is the discontinuation reasonable? [J]. *J Neurosurg Sci*, 2016, 60(3): 301-312.
- [12] FLINT A C, CONELL C, RAO V A, et al. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11): 1364-1371.
- [13] DOWLATSHAHI D, DEMCHUK A M, FANG J M, et al. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1518-1523.
- [14] YANG R T, WU J H, YU H, et al. Effect of statin therapy patterns on readmission and mortality in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023: 18.
- [15] FORBES S P, DAHABREH I J. Benchmarking observational analyses against randomized trials: a review of studies assessing propensity score methods[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 35(5): 1396-1404.
- [16] 彭晓霞,舒啸尘,谭婧,等. 基于真实世界数据评价治疗结局的观察性研究设计技术规范[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(7): 779-786.
- [17] HERNÁN M A, SAUER B C, HERNÁNDEZ-DÍAZ S, et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 79: 70-75.
- [18] FU E L, VAN DIEPEN M, XU Y, et al. Pharmacoepidemiology for nephrologists (part 2): potential biases and how to overcome them [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(5): 1317-1326.
- [19] National Institute of Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework [EB/OL]. (2022-06-23) [2023-08-28]. <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>.
- [20] XIE Y, BOWE B, AL-ALY Z. Nirnatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records[J]. *BMJ*, 2023, 381: e073312.
- [21] IOANNOU G N, LOCKE E R, O' HARE A M, et al. COVID-19 vaccination effectiveness against infection or death in a national U. S. health care system : a target trial emulation study [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(3): 352-361.

(下转第 217 页)