

【 综述 】

目标试验模拟的实施要素、临床应用与挑战

朱荣欣^{1,2}, 任献青^{1,2}, 袁振华^{1,2}, 郜统勋^{3,4}, 刘晓羽^{1,2}, 胡思源^{3,4}, 王 雯^{5,6,7*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 儿科医院, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学 儿科医学院, 河南 郑州 450000

3. 天津中医药大学第一附属医院, 临床试验中心, 天津 300381

4. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

5. 四川大学华西医院 中国循证医学中心, 四川 成都 610041

6. 国家药品监督管理局 海南真实世界数据研究与评价重点实验室, 四川 成都 610041

7. 四川省真实世界数据技术创新中心, 四川 成都 610041

摘 要: 目标试验模拟 (TTE) 是一种基于真实世界数据 (RWD) 进行因果推断的方法学框架, 其核心思想是将观察性研究的设计模拟成假定的随机对照试验 (RCT), 以提高研究内部效度, 为利用 RWD 生成高质量证据提供严谨的方法学支撑。系统总结 TTE 的关键设计要点 (合格标准、治疗策略、治疗分配、随访计划、结局指标、因果对比、分析计划)、实施步骤、关键偏倚 (永恒时间偏倚、现用药者偏倚、时变混杂、选择偏倚) 控制策略, 并详细分析 TTE 在传染病、慢性病、急重症、肿瘤等不同临床场景下的应用, 为临床研究者利用 RWD 开展高质量因果推断提供参考。TTE 在混杂因素控制、数据质量、报告一致性等方面面临的挑战仍需持续关注和解决。未来, TTE 研究的发展仍需要多学科紧密合作, 共同推动数据标准化和应用场景拓展, 为临床实践提供更高质量的证据。

关键词: 目标试验模拟; 真实世界数据; 真实世界研究; 因果推断; 观察性研究

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)07-2528-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.024

Implementation elements, clinical application and challenges of target trial emulation

ZHU Rongxin^{1, 2}, REN Xianqing^{1, 2}, YUAN Zhenhua^{1, 2}, GAO Tongxun^{3, 4}, LIU Xiaoyu^{1, 2}, HU Siyuan^{3, 4}, WANG Wen^{5, 6, 7}

1. Pediatric Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. College of Pediatrics, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Clinical Trial Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

4. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

5. Chinese Evidence-Based Medicine Center/Chinese Cochrane Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

6. National Medical Products Administration Hainan Key Laboratory of Real World Data Research and Evaluation, Chengdu 610041, China

7. Sichuan Real World Data Technology Innovation Center, Chengdu 610041, China

Abstract: Target Trial Emulation (TTE) is a methodological framework for causal inference based on Real World Data (RWD). Its core idea is to simulate the design of observational research into a hypothetical Randomized Controlled Trial (RCT) to improve the internal validity of the research and provide rigorous methodological support for generating high-quality evidence by using RWD. This

收稿日期: 2026-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82374519); 2024 年岐黄学者培养项目 (中医药领军人才培养项目, FCZZX043); 河南省中医药科研专项课题 (2025ZY3008; LHGJ20250419); 河南中医药大学第一附属医院博士科研启动基金项目 (2024BSII008)

作者简介: 朱荣欣 (1994—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事儿科常见疾病的中医药治疗及中药临床评价方法学研究。E-mail: 717089604@qq.com

*通信作者: 王 雯 (1983—), 女, 博士, 主要从事真实世界数据研究、中西医结合治疗危急重症研究。E-mail: wangwen83@outlook.com

paper systematically summarizes the key design points (eligibility criteria, treatment strategies, treatment distribution, follow-up plan, outcome index, causal contrasts and analysis plan), implementation steps and key bias (including immortal time bias, prevalent user bias, time-varying confounding, and selection bias) control strategies of TTE, and analyzes in detail the application of TTE in different clinical scenarios such as infectious diseases, chronic diseases, acute and severe diseases, tumors, etc., for the use of clinical researchers. In addition, this study further discusses the challenges TTE faces in confounding factor control, data quality, report consistency and so on, which still need continuous attention and solution. In the future, the development of TTE research still needs the close cooperation of multiple disciplines to jointly promote data standardization and application scenario expansion, and provide higher quality evidence for clinical practice.

Key words: target trial emulation; real world data; real world study; causal inference; observational research

随机对照试验(RCT)长期被认为是因果推断的金标准,在评价上市前新医疗产品、比较不同干预措施疗效和常见不良反应的标准设计方法,为疾病治疗、预防和康复提供了大量真实、可靠的证据^[1-2]。但在真实世界临床研究中,RCT面临诸多实施困难,如高昂的实施成本、纳排标准过于严格而导致的结果外推性差及伦理限制等^[3-4]。这些限制促使研究者寻求替代方案,利用真实世界数据(RWD)为临床提供证据,如利用电子健康记录(EHRs)、患者报告、医保理赔数据和疾病登记数据等生成高质量证据。

在此背景下,目标试验模拟(TTE)应运而生。2016年,Hernán和Robins^[5]首次提出这一基本框架及步骤,旨在为观察性研究提供一种将其设计与潜在的RCT相类比的结构化方法,以更准确地推断干预措施与结局之间的因果关系。TTE的核心思想是研究者在无法开展RCT时,利用观察性研究数据模拟一项理想化的RCT,应明确研究设计关键要素,严格遵循该设计进行模拟和统计分析,最大程度减少偏倚,提高因果推断的有效性和可靠性^[6]。与传统观察性研究相比,TTE具有明显优势,如(1)结构化设计框架:预先明确目标试验的七大要素以减少临时性分析决策导致的偏倚风险^[7];(2)控制关键偏倚:关注并解决永恒时间偏倚、现使用者偏倚等长期困扰观察性研究的难题;(3)因果推断严谨性:整合反事实推理框架和现代因果推断统计方法,增强效应估计的效度。

近年来,TTE越来越受到研究者、监管机构等的关注和认可^[8]。文献计量分析显示,TTE研究的发文量总体呈上升趋势,年增长率为40.58%^[9],应用领域主要聚焦于突发公共卫生事件^[10]、慢性病^[11]、癌症患者^[12]等。基于此,本文从TTE的实施要素、应用场景、面临挑战3方面系统梳理TTE的研究现状,为临床和流行病学研究提供方法学参考和指

导,推动个性化诊疗和精准医学的发展。

1 TTE的历史沿革

TTE的思想源于20世纪50年代,Dorn于1953年首次提出类似理念,随后Hernán和Robins在研究中进一步探讨相关概念,为TTE的理论基础奠定基础。1986年,Robins将该概念推广至时变性处理策略的分析中,为处理复杂干预和随时间变化的混杂因素提供了理论支持。2016年,Hernán和Robins在*American Journal of Epidemiology*发表论文^[5],正式提出TTE研究的基本框架和步骤,明确以RWD模拟理想RCT的设计与分析原则,旨在解决RCT不可行时的因果推断问题。2018年,美国食品药品监督管理局(FDA)联合哈佛大学等机构开展“RCT Duplicate”项目^[13-14],利用TTE模拟32个药物临床试验,验证其与RCT结果的一致性,推动TTE在监管决策中的应用。2025年,TTE报告规范(TARGET声明)发布^[15-16],进一步规范研究设计、实施和报告流程,提升透明度和可重复性。

2 TTE的实施要素

2.1 关键设计要点

TTE建立在一套严谨的方法学体系之上,有效实施TTE的核心在于明确定义,并严格执行目标试验的7个关键设计要素^[7,17-18],这些要素共同构成了研究设计的框架^[19]。TTE的关键设计要素及实施要点如表1所示。

2.1.1 合格标准 研究开始前,需明确定义目标人群的入组标准与条件(如人口学特征、诊断标准、疾病分期、治疗史)^[15-16]。与传统观察性研究不同,TTE强调应避免使用基线后信息作为排除标准,确保研究对象符合目标试验的理想化人群设定^[17]。如王睿哲等^[20]在1项评估他汀类药物对糖尿病患者死亡率影响的研究中,纳入标准包括年龄>18岁、已确诊1型或2型糖尿病、无陈旧性心肌梗死、首次入院等。同时采用“新用户设计”,即仅纳入首次

表 1 TTE 的关键设计要素及实施要点

Table 1 Key design elements and implementation points of TTE

TTE 设计要素	TTE 要求	TTE 实施要点	常见错误
合格标准	研究人群的入排标准	避免使用基线后信息；采用新用户设计	纳入已长期使用干预的患者
治疗策略	明确定义比较的干预措施	定义完整的处理策略	简单暴露定义
治疗分配	模拟随机分配，平衡组间基线特征	PSM、IPTW 等方法	忽略未测量混杂
随访计划	固定随访期，处理删失规则	三同步：合格标准判定、治疗分配和随访启动	随访早于干预开始；将治疗后的时间错误归类
结局指标	预先定义研究终点及评估标准	与临床相关性高；客观可测量	替代终点选择不当
因果对比	明确定义因果效应参数	明确 ITT 或 PP 分析	混合不同分析集
分析计划	预先确定统计方案	统计模型、敏感性分析或亚组分析方案	事后数据挖掘

接受干预的研究对象，以避免现使用者偏倚。

2.1.2 治疗策略 需清晰描述拟比较的干预措施，包括剂量、给药方式、频率、持续时间、允许联用的其他治疗措施等^[15-16]。此外，TTE 要求研究者定义完整的治疗策略^[21]，而非简单地划分“暴露”或“非暴露”组。如 Xie 等^[22]使用美国退伍军人事务部电子健康记录数据，评估了莫诺拉韦对奥密克戎流行期间社区中感染新型冠状病毒（SARS-CoV-2）且有重症高风险成人的效果，其中治疗策略被定义为“确诊后 5 天内启动莫诺拉韦治疗”，而非简单的“莫诺拉韦暴露”。

2.1.3 治疗分配 规范描述如何在理想情境下将研究对象随机分配到 2 种或 2 种以上干预策略中的一种^[23]，且个体通常知晓自己所接受的干预策略^[24]。常采用倾向评分匹配（PSM）^[25]、逆概率处理加权（IPTW）^[26]等方法模拟随机分配过程，以控制偏倚，平衡组间基线特征，增强因果推断的可靠性^[27]。

2.1.4 随访计划 这是 TTE 最具方法学特色的设计要素之一。其核心在于要求符合条件的患者在开始特定的治疗策略时（或之前）定义一个明确的“零时刻”，需同时考虑“合格标准判定、治疗分配和随访启动”3 个维度，有效规避永恒时间偏倚^[28]。所有参与者均需有统一的观察起点、一致的随访周期与预设的评估点，并预先规定对失访和竞争风险事件的处理方法^[17,29]。

2.1.5 结局指标 为模拟 RCT 的严谨性并增强结果的可比性，应清晰、可操作地定义需要测量的结局指标（包括主要和次要终点），并规范结局的评估方法、测量工具和时间窗，确保与目标试验的终点保持一致。

2.1.6 因果对比 应明确定义所估计的目标因果

效应。在 TTE 研究中，常用的数据分析集包含意向性治疗（ITT）分析、符合方案（PP）分析。如 Xu 等^[30]利用香港地区的电子健康记录，分析他汀类药物治疗高胆固醇血症老年慢性肾病患者心血管疾病一级预防的有效性和安全性，研究使用 ITT 和 PP 分析共同评估心血管疾病的风险，结果显示 PP 分析可能更敏感地检测到保护效应。

2.1.7 分析计划 描述目标试验的数据分析流程，预先确定统计模型、敏感性分析或亚组分析方案^[15-16]。应用鲁棒的因果推断方法处理时变混杂和竞争风险，如加权 Cox 模型、克隆-删失-加权技术（CCW），同时验证关键假设^[31-32]，如无干扰性、可交换性、正性和一致性等。

2.2 实施步骤

TTE 的实施需遵循 2 个关键步骤，以确保整个研究过程严格遵循预先设定的目标^[15-16]。

一是制定目标试验方案，明确因果问题，界定目标因果效应（因果估计量）、关键假设及数据分析计划。研究者需像准备一项前瞻性 RCT 一样，详细撰写一份完整的研究方案，包括基于 PICOS 原则（研究对象、干预措施、对照措施、结局指标、研究设计类型）明确定义研究问题，并明确上述 7 个设计要素的具体内容；编写详细的统计分析计划（SAP）。在此阶段，可以借助 CERBOT 在线工具（<http://cerbot.org/>）来确保方案的完整性和规范性^[33]。

二是生成可操作的研究方案，描述如何将目标试验方案的每个要素映射到观察性数据。这一转换过程需重点关注以下问题。①变量映射：识别 RWD 来源中可用的代理变量，使其尽可能接近目标试验理想定义的替代变量。②宽限期设置：针对需要立即干预的研究场景，设置合理的宽限期，即允许患者在

符合条件后一段时间内启动治疗仍被视为暴露组。如评估他汀类药物对糖尿病患者的研究中,设置 2 d 宽限期,入院 48 h 内用药均视为暴露组^[20]。③数据质量问题:评估并处理 RWD 中普遍存在的缺失数据、测量误差和信息偏倚等问题,保证分析的有效性。

2.3 关键偏倚控制策略

TTE 针对观察性研究的固有偏倚设计了一系列针对性的控制策略(其设计框架、实施流程及偏倚控制策略如图 1 所示)。(1)永恒时间偏倚控制:TTE 通过严格执行“零时刻三同步”原则和统计分析策略(如 CCW、序贯试验模拟、时间依赖协变量模型),有效避免永恒时间偏倚的产生而非事后校正,解决了传统观察性研究中长期存在的时间归类错误问题^[34-35]。(2)现用药者偏倚控制:采用新

用药者设计,优先纳入首次使用目标干预的患者作为研究对象,避免纳入已长期用药的患者,减少因长期用药导致的适应证混杂、药物相互作用或其他未知因素对结果的干扰。(3)时变混杂控制:通过 g-方法^[36]解决同时受前期暴露影响又影响后续暴露的混杂变量问题,避免过度校正,结果更接近真实因果效应。(4)选择偏倚校正与评估:采用逆概率删失加权法(IPCW)校正因失访或数据缺失导致的选择偏倚,辅以敏感性分析评估偏倚对结果的影响程度^[37],保障分析人群的代表性。

值得注意的是,尽管 TTE 能显著减少已知偏倚,但未测量混杂仍是所有观察性研究的固有局限。因此,TTE 结果的解释需保持谨慎,特别是当效应量较小或存在生物学合理性疑问时。

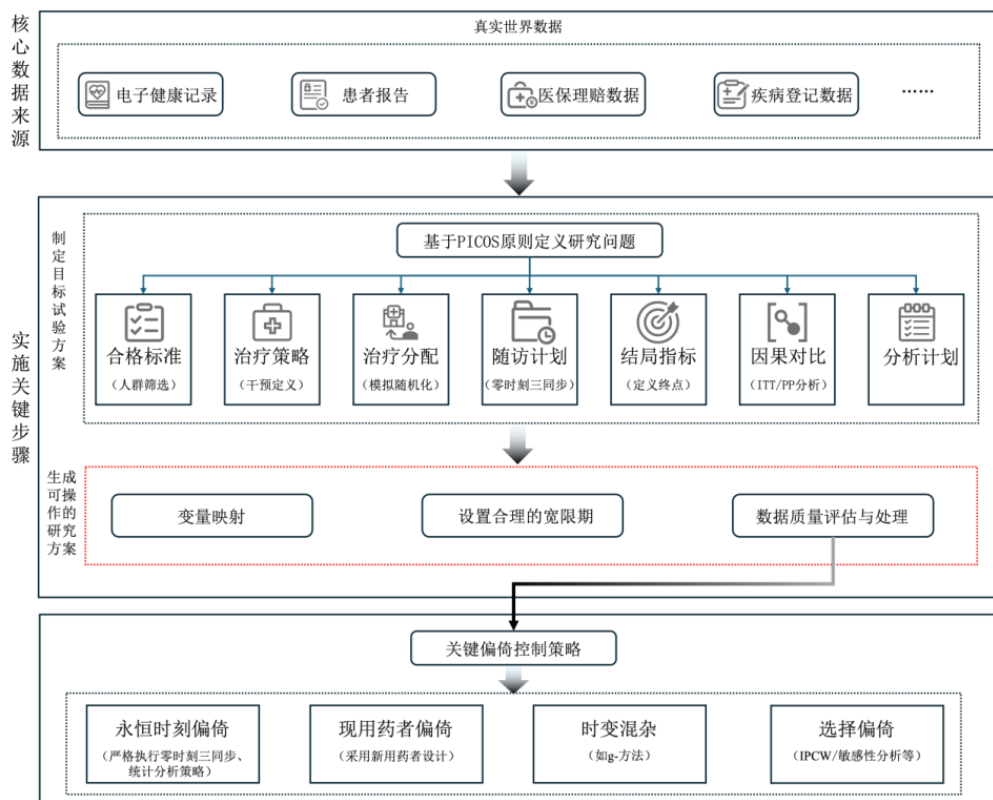


图 1 TTE 设计框架、实施流程及偏倚控制策略

Fig. 1 TTE design framework, implementation process, and bias control strategy

3 TTE 的应用

3.1 传染病研究: 抗病毒药物与疫苗应用效果评价

在新型冠状病毒感染(COVID-19)大流行期间,TTE 被广泛应用于抗病毒药物的效果评估^[3,22,38]。如 Xie 等^[22]基于美国退伍军人事务部电子健康记录,评估莫诺拉韦在奥密克戎主导时期对社区中高风

险 COVID-19 成人患者的效果。研究纳入确诊 SARS-CoV-2 感染的高风险成人共 85 998 例(莫诺拉韦组 7 818 例,未治疗组 78 180 例)。零时刻定义为参与者首次 SARS-CoV-2 检测呈阳性的日期,主要结局指标为 30 d 内住院或死亡,采用“克隆法”模拟随机分组,结合 IPCW 平衡基线混杂因素。结果

显示,莫诺拉韦在奥密克戎主导时期(含 BA.5 亚型)可显著降低高风险 COVID-19 成人的 30 d 住院或死亡风险,该效果在不同疫苗接种状态(未接种、1~2 剂、加强针)及有无既往感染史的人群中均一致。为真实世界中莫诺拉韦的应用提供了证据支持。

疫苗效果比较是 TTE 的另一重要应用场景^[39-41]。如 Wan 等^[41]基于中国香港地区 2022 年(奥密克戎主导时期)的电子健康记录,对比 BNT 162b2 与 CoronaVac 疫苗在 ≥12 岁人群中的有效性和安全性。零时刻定义为接种第 2 剂或第 3 剂疫苗的日期。通过 PSM 和序贯试验模拟减少偏倚,采用 Cox 比例风险模型和 Poisson 回归分析相关结局,结果显示,在奥密克戎时期,BNT 162b2 在预防 COVID-19 感染、住院、重症及死亡方面的效果显著优于 CoronaVac,且 3 剂接种效果优于 2 剂;2 种疫苗的不良事件发生率均较低,BNT 162b2 需关注 2 剂接种后的心肌炎风险,但整体风险仍属罕见。该研究为 2 种疫苗的真实世界应用提供了参考。

3.2 慢性病研究:药物长期疗效评估

慢性病需长期干预,可结合 TTE 方法评估药物在真实世界长期应用的有效性与安全性^[7,42]。如 Jin 等^[42]以 Osteoarthritis Initiative 队列数据进行 TTE 研究,将每日服用 ≥1 000 IU 且每周至少 4 d 的维生素 D 组与近 30 d 未使用维生素 D 的对照组进行 1:1 倾向评分匹配,通过分层线性混合模型分析 2 年随访结局(允许最长 30 个月并调整随访时长差异),结果显示维生素 D 补充对膝骨关节炎(KOA)患者的疼痛、生理功能及关节结构无显著改善作用,且该结果与既往多数 RCT 一致。该研究验证了 TTE 方法在 KOA 系统治疗评估中的可行性和经济性,为后续相关干预措施的真实世界疗效评估提供了参考。

3.3 急重症领域:治疗效应异质性识别

急重症领域存在重叠综合征和多重病因的现状,亟需建立精准医疗框架。TTE 结合机器学习(ML)分层技术,为识别治疗效应异质性及指导精准分层提供了新思路。如 Rajendran 等^[43]整合 3 个大型 ICU 数据库(MIMIC-IV、eICU、CEDAR),采用 2 阶段 ML 方法,根据患者入院初期的器官功能障碍轨迹将其分为 2 个亚表型:快速改善型(RI)和快速恶化型(RW),再对不同亚表型患者开展 TTE 分析。零时刻定义为“ICU 入院后 24 h”,主要结局为入院后 28 d 死亡率,通过 PSM 平衡基线

协变量,采用 Cox 比例风险模型分析结局。结果显示皮质类固醇使用与 28 d 死亡率之间的关联因预测轨迹和队列不同而存在差异。皮质类固醇治疗与 28 d 死亡率小幅度增加有关,但对机械通气时间和 ICU 住院时长无显著影响;不同器官功能障碍轨迹亚组对皮质类固醇治疗反应不同,RI 组使用类固醇死亡率更高,RW 组在部分队列中可能受益。该研究通过 TTE 方法结合 ML 预测模型,为脓毒症的精准治疗提供了关键证据,同时优化了真实世界研究的方法学框架,为其他急重症研究提供参考。

3.4 肿瘤学应用:长期生存结局分析与真实世界证据验证

在肿瘤学领域,使用 TTE 框架复刻关键 RCT 已成为验证真实世界证据(RWE)可靠性的重要手段。肿瘤学研究常涉及长期生存结局,但观察性数据存在随访截尾、治疗转换及复杂的时变混杂等问题,直接比较往往偏倚严重。Antoine 等^[44]基于法国 ESME-MBC 队列数据,选取 8 项关键 RCT 进行模拟,以评估 8 种主要转移性乳腺癌(MBC)治疗药物的真实世界有效性。零时刻定义为首次治疗开始的时间,主要结局指标为总生存期;采用稳定性治疗权重逆概率(SITPW)与多重插补法应对长期生存分析中常见的选择偏倚与信息缺失。通过预设的 3 项一致性指标(完全统计显著性一致、估计一致性、标准化差异),结果显示 7 项模拟与 RCT 结论在统计学上一致。但该研究也存在局限性:真实世界固有的人群异质性导致的绝对生存获益差异,即使通过复杂的统计调整也难以完全消除。由此可见,TTE 方法可用于肿瘤学药物再评价、罕见人群适应证拓展等场景,但其作为 RCT 补充证据时,需审慎解读绝对效应量的差异。

4 TTE 面临的挑战

4.1 混杂偏倚的控制

由于 TTE 基于非随机化数据,虽然在设计上尽可能模拟 RCT,但其结果仍不可避免地受观察性研究固有偏倚和模拟过程中假设的影响,无法取代 RCT。即使通过统计方法调整已知混杂因素,仍可能存在未测量混杂,导致残余混杂,影响结果的准确性^[45]。因此,为提升 TTE 因果推断的可靠性,建议根据具体情况选用不同敏感性分析方法:若需快速判断结果稳健性,优先用 E-value 或 Cornfield 法;若需灵活模拟真实世界可能的混杂情景,用情景分析(含极端情景);若有外部数据支持,结合外部数

据校正法;若 TTE 涉及时间动态过程,重点考虑时间依赖型敏感性分析。其中后 2 类方法虽可更全面地评估混杂偏倚风险,但对数据质量、模型假设和计算能力要求较高,实施难度较大。

4.2 数据质量与异质性

RWD 质量参差不齐,常存在信息缺失、记录错误和标准不一等问题,其中多中心研究中的数据异质性问题尤为突出。研究者提出了多种方法,如标准化数据模型、协变量平衡指标等,但在实际应用中仍存在各种问题。如 Li 等^[46]提出的基于 TTE 的联邦学习(FL-TTE)框架,可实现多中心分布式数据下的隐私保护型治疗效果估计,但也存在许多局限性,主要包括,(1)不同中心在数据格式、测量标准、变量定义等方面的差异,增加数据整合分析的难度;(2)涉及多中心数据共享和分析时,需遵守不同地区的法律法规和伦理要求;(3)各参与中心的计算资源和数据质量不均衡会影响整体估计精度;(4)多数临床研究中心缺乏计算基础设施和专业人才,新方法推广应用困难等。因此,尽管方法学创新不断涌现,数据质量与异质性问题仍是 TTE 研究面临的核心挑战之一,需要继续优化方法,提高临床实用性。

4.3 报告一致性问题

TTE 研究的报告不一致问题严重影响研究质量和透明度。1 项纳入 200 项明确 TTE 的系统综述发现^[21],43%研究未描述 TTE 的所有关键项目,而 57%未描述目标试验协议及其模拟细节,报告标准不一致,常出现目标试验方案的关键要素缺失的情况,可能影响结果的可靠性。该团队于 2023 年提出制定 TARGET 报告指南^[47],并于 2025 年 9 月 3 日在 BMJ^[15]和 JAMA^[16]同时发布了《模拟目标试验的报告规范——TARGET 声明》,包含 21 个必要条目的核查清单,分为摘要、引言、方法、结果、讨论、其他信息 6 个部分,该声明在一定程度上弥补了现有 STROBE、RECORD 等指南未涵盖 TTE 关键细节的空白。虽然 TARGET 声明为 TTE 提供了系统的报告框架,但仍有诸多局限^[48]:(1)数据质量参差不齐,使目标试验方案中各要素的准确操作困难;(2)当前 TARGET 声明适用于模拟平行组、个体随机化的目标试验,未覆盖工具变量分析、断点回归等其他复杂方法;(3)研究者需要掌握前沿方法学处理技能,对研究团队的方法学水平要求高。因此,报告一致性问题虽有规范指导,但要转化为

高质量证据,仍需完善评估体系。

5 结语

TTE 研究代表了观察性研究方法学的重大进步,其为利用 RWD 生成高质量因果证据提供了结构化框架。随着联邦学习等新技术的出现和多学科方法的融合,TTE 正从单一数据库分析向分布式研究网络演进,从平均处理效应估计向个体化预测拓展。本文从方案设计要素、偏倚控制策略及临床场景应用 3 个层面进行解析,旨在为临床研究者利用 RWD 开展高质量因果推断提供方法学指导。然而,未测量混杂、数据异质性和报告一致性等挑战仍需持续关注和解决。未来,TTE 研究的发展仍需要临床专家、药师、流行病学家与统计学家等多学科紧密合作,共同推动数据标准化和应用场景拓展,为临床实践提供更高质量的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fu R, Kim S J. Inferring causality from observational studies: The role of instrumental variable analysis [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(6): 1303-1308.
- [2] 王家亮, 康德英. 临床流行病学——临床科研设计、测量与评价 [M]. 第 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2021: 44-56.
Wang J L, Kang D Y. *Clinical Epidemiology: Design, Measurement, and Evaluation in Clinical Research* [M]. 5th Ed. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2021: 44-56.
- [3] Wei Y C, Boyer C, Jia K M, et al. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir on post-COVID-19 outcomes among outpatients: A target trial emulation investigation [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2469648.
- [4] Chan G C K, Lim C, Sun T Z, et al. Causal inference with observational data in addiction research [J]. *Addiction*, 2022, 117(10): 2736-2744.
- [5] Hernán M A, Robins J M. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available [J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(8): 758-764.
- [6] Andrade C. Target trial emulation: A concept simply explained [J]. *J Clin Psychiatry*, 2025, 86(1): 25f15796.
- [7] Zhao S S, Lyu H C, Solomon D H, et al. Improving rheumatoid arthritis comparative effectiveness research through causal inference principles: Systematic review using a target trial emulation framework [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(7): 883-890.

- [8] Al-kassab-Córdova A, Alarcón-Braga E A, Parra C O, et al. The target trial framework in global health research: Barriers and opportunities [J]. *J Glob Health*, 2025, 15: 03014.
- [9] 龙子临, 赵厚宇, 刘佐相, 等. 目标试验仿真的全球进展与趋势: 文献计量分析与可视化 [J]. *中华流行病学杂志*, 2025, 46(7): 1262-1268.
Long Z L, Zhao H Y, Liu Z X, et al. Global progress and trend in research of target trial emulation: A bibliometric and visualization analysis [J]. *Chin J Epidemiol*, 2025, 46(7): 1262-1268.
- [10] Komura T, Watanabe M, Shioda K. Exploring the application of target trial emulation in vaccine evaluation: Scoping review [J]. *Am J Epidemiol*, 2025, 194(10): 3028-3040.
- [11] Durstenfeld M S, Thakkar A, Ma Y F, et al. Association between coronary assessment in heart failure and clinical outcomes within a safety-net setting using a target trial emulation observational design [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2024, 17(6): e010800.
- [12] Huang H Y, Wang L, Xu S, et al. Target trial emulation in oncology: current use and future directions [J]. *Mil Med Res*, 2026, 12: 99.
- [13] Wang S V, Schneeweiss S, Initiative R D, et al. Emulation of randomized clinical trials with nonrandomized database analyses: Results of 32 clinical trials [J]. *JAMA*, 2023, 329(16): 1376.
- [14] 石舒原, 周庆欣, 孙凤, 等. 真实世界证据与随机对照试验: RCT DUPLICATE 项目成果 [J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(11): 757-762.
Shi S Y, Zhou Q X, Sun F, et al. Real-world evidence and randomized controlled trials: The outcome of RCT DUPLICATE [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2019, 28(11): 757-762.
- [15] Cashin A G, Hansford H J, Hernán M A, et al. Transparent reporting of observational studies emulating a target trial: The TARGET Statement [J]. *BMJ*, 2025, 390: e087179.
- [16] Cashin A G, Hansford H J, Hernán M A, et al. Transparent reporting of observational studies emulating a target trial: The TARGET statement [J]. *JAMA*, 2025, 334(12): 1084.
- [17] Seewald N J, McGinty E E, Stuart E A. Target trial emulation for evaluating health policy [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(11): 1530-1538.
- [18] Fu E L. Target trial emulation to improve causal inference from observational data: What, why, and how? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(8): 1305-1314.
- [19] Gomes M, Latimer N, Soares M, et al. Target trial emulation for transparent and robust estimation of treatment effects for health technology assessment using real-world data: Opportunities and challenges [J]. *PharmacoEconomics*, 2022, 40(6): 577-586.
- [20] 王睿哲, 奚丽婧, 杨雪珂, 等. 模拟目标试验在真实世界中的应用: 他汀类药物对糖尿病患者死亡率的影响 [J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(9): 1480-1485.
Wang R Z, Xi L J, Yang X K, et al. Application of target trial emulation in real world: A case study of effect of statins on mortality in diabetes patients [J]. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44(9): 1480-1485.
- [21] Hansford H J, Cashin A G, Jones M D, et al. Reporting of observational studies explicitly aiming to emulate randomized trials: A systematic review [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(9): e2336023.
- [22] Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Molnupiravir 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: e072705.
- [23] Hernán M A, Dahabreh I J, Dickerman B A, et al. The target trial framework for causal inference from observational data: Why and when is it helpful? [J]. *Ann Intern Med*, 2025, 178(3): 402-407.
- [24] Dahabreh I J, Robertson S E, Hernán M A. Generalizing and transporting inferences about the effects of treatment assignment subject to non-adherence [DB/OL]. arXiv: 2211.04876 (2022.11.9). [2025-12-27] <https://arxiv.org/abs/2211.04876>.
- [25] Andrew B Y, Alan Brookhart M, Pearce R, et al. Propensity score methods in observational research: Brief review and guide for authors [J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(5): 805-809.
- [26] Chesnaye N C, Stel V S, Tripepi G, et al. An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 15(1): 14-20.
- [27] Zoccali C, Tripepi G. Clinical trial emulation in nephrology [J]. *J Nephrol*, 2025, 38(1): 11-23.
- [28] Hernán M A, Sterne J A C, Higgins J P T, et al. A structural description of biases that generate immortal time [J]. *Epidemiology*, 2025, 36(1): 107-114.
- [29] 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.
- [30] Xu W C, Yau Y K, Pan Y Y, et al. Effectiveness and safety of using statin therapy for the primary prevention of cardiovascular diseases in older patients with chronic kidney disease who are hypercholesterolemic: A target trial emulation study [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2025, 6(3):

- 100683.
- [31] Kirkegård J, Gaber C, Heide-Jørgensen U, et al. Effect of surgery versus chemotherapy in pancreatic cancer patients: A target trial emulation [J]. JNCI J Natl Cancer Inst, 2024, 116(7): 1072-1079.
- [32] 袁驰, 周祎灵, 曹雨滋, 等. 基于真实世界数据的观察性研究因果推断: 目标试验模拟实施要点及案例分析 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(12): 1743-1752.
- Yuan C, Zhou Y L, Cao Y Z, et al. Causal inference in observational studies based on real-world data: Key points and case studies for target trial emulation [J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2024, 31(12): 1743-1752.
- [33] 卢存存, 柯立鑫, 王子怡, 等. 目标试验模拟研究辅助实施工具 CERBOT 简介与应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(2): 237-242.
- Lu C C, Ke L X, Wang Z Y, et al. Introduction and application of an auxiliary implementation tool(CERBOT) for target trial emulation study [J]. Chin J Evid Based Med, 2024, 24(2): 237-242.
- [34] Scola G, Chis Ster A, Bean D, et al. Implementation of the trial emulation approach in medical research: A scoping review [J]. BMC Med Res Methodol, 2023, 23(1): 186.
- [35] Martinuka O, le Cessie S, Wolkewitz M. Target trial emulation framework: Mitigating methodological challenges and application in COVID-19 treatment evaluation studies [J]. Clin Microbiol Infect, 2025, 31(9): 1475-1483.
- [36] Soohoo M, Arah O A. Investigation of the structure and magnitude of time-varying uncontrolled confounding in simulated cohort data analyzed using g-computation [J]. Int J Epidemiol, 2023, 52(6): 1907-1913.
- [37] Benz L, Mukherjee R, Wang R, et al. Adjusting for selection bias due to missing eligibility criteria in emulated target trials [J]. Am J Epidemiol, 2025, 194(11): 3126-3139.
- [38] Wan E Y F, Wong Z C T, Yan V K C, et al. Comparing the effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir in non-hospitalized and hospitalized COVID-19 patients with type 2 diabetes: A target trial emulation study [J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(10): 4653-4664.
- [39] 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.
- [40] Yan V K C, Yang Y, Wan E Y F, et al. Real-world effectiveness and safety of tixagevimab-cilgavimab: A target trial emulation study [J]. Drug Saf, 2024, 47(10): 1025-1037.
- [41] Wan E Y F, Wang B Y, Lee A L, et al. Comparative effectiveness and safety of BNT162b2 and CoronaVac in Hong Kong: A target trial emulation [J]. Int J Infect Dis, 2024, 146: 107149.
- [42] Jin X, Ding C, Hunter D J, et al. Effectiveness of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis-A target trial emulation study using data from the Osteoarthritis Initiative cohort [J]. Osteoarthr Cartil, 2022, 30(11): 1495-1505.
- [43] Rajendran S, Xu Z X, Pan W S, et al. Multicenter target trial emulation to evaluate corticosteroids for sepsis stratified by predicted organ dysfunction trajectory [J]. Nat Commun, 2025, 16: 4450.
- [44] Antoine A, Pérol D, Robain M, et al. Assessing the real-world effectiveness of 8 major metastatic breast cancer drugs using target trial emulation [J]. Eur J Cancer, 2024, 213: 115072.
- [45] Dickerman B A, García-Albéniz X, Hernán M A. Target Trial Emulation for Regulatory and Clinical Decision Making in Cancer [J]. J Clin Oncol, 2026, 44(12): 1139-1144.
- [46] Li H Y, Zang C X, Xu Z X, et al. Federated target trial emulation using distributed observational data for treatment effect estimation [J]. NPJ Digit Med, 2025, 8: 387.
- [47] Hansford H J, Cashin A G, Jones M D, et al. Development of the TrAnsparent ReportinG of observational studies Emulating a Target trial (TARGET) guideline [J]. BMJ Open, 2023, 13(9): e074626.
- [48] 郑巧兰, 张王剑. 《TARGET 声明: 模拟目标试验的观察性研究的透明报告》: 指南翻译与解读 [J]. 新医学, 2025, 56(12): 1164-1174.
- Zheng Q L, Zhang W J. Translation and interpretation of the TARGET statement: Transparent reporting of observational studies emulating a targeted trial [J]. J New Med, 2025, 56(12): 1164-1174.

[责任编辑 刘东博]