基于标志性时间断点估计的分段线性时变效应Cox模型*

索珊珊[1#]　边文明[1#]　蔡嘉鑫[2]　王　杨[3]　陈　涛[1,4]　李　超[1△]　邵　方[5△]

【提　要】 **目的**　为简洁刻画Cox模型中的时变效应，本研究介绍了一种分段线性时变效应Cox模型，并引入标志性时间断点（landmark time breakpoint，LTB）。研究旨在将此方法应用于收缩压干预试验（systolic blood pressure intervention trial，SPRINT）数据，以分析时变风险特征。**方法**　模型拟合分两步完成：①通过对加权舍恩菲尔德（Schoenfeld）残差进行分段线性回归来估计LTB；②以估计的LTB为断点，拟合具有时变效应的分段线性Cox回归模型。**结果**　在SPRINT数据分析中，LTB估计为2.66年（95% *CI*：1.76~3.57）。基于此断点，风险比呈先降低后上升的分段变化趋势。模拟实验提示，该方法在特定条件下估计可能存在偏差，但在SPRINT数据分析中仍能提供临床意义明确的断点及直观可解释的时变效应曲线。**结论**　分段线性时变效应Cox模型结合LTB的应用，为生存分析中时变效应的可解释估计提供了一种解释性强的建模选择。

【关键词】 Cox模型　时间变化效应　分段回归　标志性时间断点　收缩压干预试验
【中图分类号】 R195.1　　【文献标志码】 A　　**DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2026.05.007

A Segmented Linear Time-varying Effect Cox Model with Landmark Time Breakpoint Estimation

Suo Shanshan, Bian Wenming, Cai Jiaxin, et al (*Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an* 710061)

【**Abstract**】 **Objective**　To concisely characterize time-varying effects in Cox models, this study introduces a piecewise linear time-varying effect Cox model and incorporates the landmark time breakpoint (LTB). The research aimed to apply this method to data from the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT) to analyze time-varying risk characteristics. **Methods**　Model fitting was performed in two steps: ① Estimating the LTB by performing piecewise linear regression on weighted Schoenfeld residuals; ② Fitting a piecewise linear Cox regression model with time-varying effects, using the estimated LTB as the breakpoint. **Results**　In the SPRINT data analysis, the LTB was estimated at 2. 66 years (95% *CI*: 1. 76~3. 57). Based on this breakpoint, the hazard ratio (HR) exhibited a piecewise trend of initially decreasing and then increasing. Simulation experiments indicated that the method might produce biased estimates under specific conditions, but in the SPRINT data analysis, it was still able to provide breakpoints with clear clinical significance and intuitively interpretable time-varying effect curves. **Conclusion**　The application of the segmented linear time-varying effect Cox model combined with LTB provides an efficient and intuitive framework for the interpretable estimation of time-varying effects in survival analysis.

【**Key words**】 Cox model; Time-varying effects; Segmented regression; Landmark time breakpoint; Systolic blood pressure intervention trial

在生存分析领域，Cox模型中满足非比例风险的时变效应估计已被广泛研究[1-3]。常用的方法是将时变效应建模为随时间变化的未知函数，并通过参数或非参数统计方法进行估计[2-3]。然而，由于生存数据的独特性，不经特定方法处理，将时间视为一个独立的回归协变量并直接应用常规Cox比例风险模型进行时变效应估计是不合适的[1-2]。

估计时变效应的代表性方法包括分数多项式法（fractional polynomial，FP）和限制性立方样条法（restricted cubic spline，RCS）[3]。FP方法使用类似于Box-Cox变换的幂变换法，可拟合非线性趋势[4-5]。通过密集的模型选择，从44个候选模型中选择最优的FP变换[6-7]。RCS法是应用最多的方法，它具有灵活性、稳定性和广泛的适用性[8]。它利用完善的RCS理论建立效应随时间变化的平滑非线性趋势模型，使其成为一种强大的非参数回归估计方法。

尽管FP和RCS方法可有效描述时变效应的平滑非线性趋势，但它们在直接识别和估计效应时变趋势的关键转折点（即断点或分界点）方面存在不足。当研究者更关注时变效应中的显著转折，或希望获得易于分段解读的模型时，FP和RCS均无法直接提供断点位置，且结果解释相对复杂。为此，我们引入分段回归（segmented regression）[9-11]，以明确定位断点并在各段内实现连续线性建模。分段回归的突出优势在于能够简洁直观地刻画非线性变化趋势，且模型结构清晰。当断点已知时，该方法转变为逐段（piecewise）线性回归，可视为简化的样条回归方法。此外，与需

* 基金项目：国家自然科学基金（82322060；82473732）
1. 西安交通大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室（710061）
2. 山西大学复杂系统研究所
3. 中国医学科学院阜外医院国家心血管病中心医学研究与生物统计中心
4. 利物浦热带医学学院全球健康临床试验单位临床科学系
5. 南京医科大学公共卫生学院生物统计学系
#共同第一作者
△通信作者：邵方，E-mail：shaofang@njmu. edu. cn；李超，E-mail：lcxjtu_research@163. com

人工指定断点的逐段回归不同，分段回归可基于成熟的统计推断自动估计断点，已在多种回归场景中得到成功应用[12]。

尽管已有软件为多种统计模型（一般线性模型、广义线性模型、常规时间固定效应Cox模型和自回归AR模型）提供了分段回归功能[12]，但对于时变效应Cox模型，尚缺乏直接的分段回归拟合方法。本研究为此提出了一种整合策略，将分段回归模型与参数化非线性时变效应Cox模型相结合，并利用标志性时间断点（landmark time breakpoint，LTB）来识别和建模非线性的时变效应。该方法旨在提升对时变效应的理解，并增强生存分析结果的可解释性和实用性。

材料与方法

本文提出的带有单个标志时间断点的分段时变效应Cox模型可表述如下：

$$h(t) = h_0(t)\exp(f(t;\beta)x) = h_0(t)\exp((\beta_0 + \beta_1 t + \beta_1'(t - t_{ltb})_+)x)$$

其中，$h(t)$和$h_0(t)$是随时间t变化的风险函数和基线风险函数。$\exp(\cdot)$表示指数函数。$f(t;\beta)$是自变量x的时变效应函数，$\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_1')$是待估计的参数向量。对于时间固定效应，$f(t;\beta)$可简化为常数，即风险比（HR）的对数。一般情况下，$f(t;\beta)$是x的时变HR函数的对数。t_{ltb}是我们提出的标志时间断点（LTB），且$(\cdot)_+ = \max(\cdot, 0)$。

分段回归方法利用逐段线性函数的参数化表达，估计回归自变量的非线性函数效应。与经典的非参数回归方法（核回归和样条回归）[8,13]不同，分段回归具有更为简化的形式，从而更易于理解和解释[14]。然而，难点在于对断点的估计。对于离散型自变量，可以进行网格搜索[15-16]，如连接点回归（joinpoint regression）[17]，该方法通常用于估计特定疾病在一段时期内的年均变化百分比（average annual percent change，AAPC）[18-20]。连续型自变量的断点估计则更为复杂[9]。R软件包“segmented”[12]已经实现了时间固定效应Cox模型的分段回归，用于估计除时间之外的自变量的分段线性效应。然而，由于时变效应Cox回归模型的特殊性质，分段回归不能直接应用于自变量为时间的情况。

本研究提出的关于LTB的估计以及分段时变效应Cox模型的应用，涉及对现有时变效应/系数Cox模型的改进。这为现有依赖FP或RCS等经典方法（详见文献[2]）估计时变效应的框架提供了新的思路。

在常规Cox模型（即时间固定效应Cox模型）中，加权舍恩菲尔德（Schoenfeld）残差常用于评估比例风险（proportional hazards，PH）假设[1-2]，并能为模型中各协变量的时变效应提供可视化手段。先前已有研究通过在时间上对加权舍恩菲尔德残差进行样条回归分析来探究和展示时变趋势[1-2]。基于此，本研究提出如下建模策略：首先通过对加权舍恩菲尔德残差进行分段回归估计得到断点LTB，进而利用LTB将非线性时变效应函数进行分段线性参数化，最后重新拟合Cox模型以估计时变效应。该方法即为本文介绍的分段线性时变效应Cox模型。尽管可能存在估计偏差，但与更灵活且广泛使用的基于RCS的时变效应估计相比，本方法旨在为Cox模型建立更简洁且具有临床解释意义的时变效应，并在简易性、断点可解释性、计算效率和数值稳定性方面展现潜在优势。

总之，我们提出了一种构建分段线性时变效应Cox模型的方法，其核心算法步骤概述如下。

①拟合常规的时间固定效应Cox比例风险模型。

②使用加权舍恩菲尔德残差对比例风险假设进行检验和诊断。

③通过对时间加权舍恩菲尔德残差值进行分段线性回归，估计标志性时间断点（LTB）。

④基于所识别的LTB，构建逐段线性时变效应Cox模型，重新拟合模型并估计时变效应。

基于上述模型框架，LTB是通过将加权舍恩菲尔德残差值关于时间拟合分段线性回归估计的断点来确定的。该断点代表了对数HR的时间趋势发生显著改变的特定时刻。因此，LTB不仅能够以简洁的分段线性形式描述非线性时变效应，还可以作为分析和解读HR动态变化趋势的关键锚点，从而增强了对时变风险模式的理解与解释。

数据来源与分析方法

本研究采用的数据来源于收缩压干预试验（systolic blood pressure intervention trial，SPRINT）[21]。SPRINT是一项设计严谨的临床试验，旨在评估强化收缩压（SBP）控制（目标SBP < 120 mmHg）与标准治疗（目标SBP < 140 mmHg）对心血管结局的影响。该试验在102个临床站点共招募了9361名心血管疾病高风险但无糖尿病的参与者。中位生存时间为3.224年。对照组（标准治疗组）和干预组（强化治疗组）的删失率分别为6.8%和5.2%。更多变量特征见表1。

研究所采用的分析流程已在前文概述。首先，估计KM生存曲线并拟合常规的时间固定效应Cox模型。其次，利用加权舍恩菲尔德残差检验PH假设，并识别时变效应。第三，对残差进行分段线性回归，估计标志性时间断点LTB。为直观展示时变趋势，采用非参数的局部加权散点平滑（locally weighted scatterplot smoothing，LOWESS）方法对残差进行可视化。最后，基于识别的LTB，构建并拟合分段线性时变效

应Cox模型。

此外，为进行方法学比较，本研究拟合了基于RCS的时变效应Cox模型。样条函数的自由度选定为4。本研究提出的分段线性时变效应估计可以被视为一种旨在提供更简洁、断点更明确的时变效应表示方法，作为对平滑但难以直接解释特定转折时刻的RCS估计的补充。

所有分析均采用统计软件R 4. 2. 0[22]进行，使用的R软件包为“survival”3. 3. 1版本[23-24]、“coin”1. 4. 3版本[25]、“survRM2”1. 0. 4版本[26]以及“segmented”1. 6. 4版本[12]。P< 0. 05为具有统计学意义。

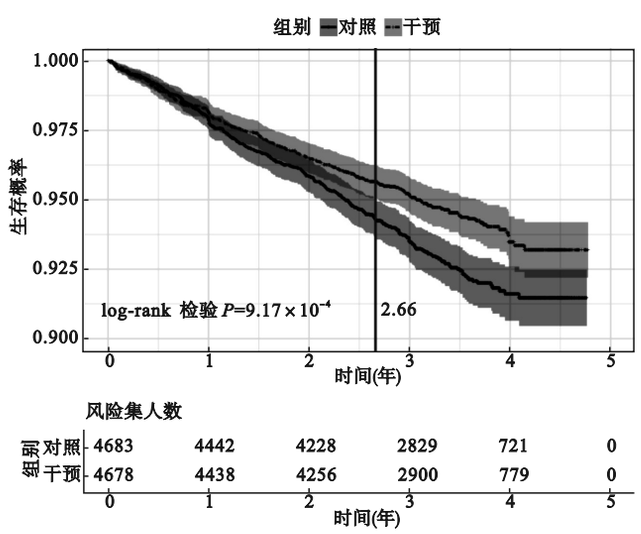
实例分析

SPRINT数据集的变量特征总结见表1。干预组和对照组的生存时间的差异具有统计学意义。图1是SPRINT数据的非参数KM估计。由于KM曲线的交叉，采用了加权对数秩检验（Fleming-Harrington检验）[27]，参数设置为ρ=1和γ=1。该配置通常用于平衡早期和晚期时间点之间的权重。Fleming-Harrington检验的结果（P < 0. 001）以及限制平均生存时间（restricted mean survival time，RMST）的差异[26]（0. 049，P = 0. 005）表明两组之间的生存曲线差异具有统计学意义。

表1　SPRINT数据集的特征

变量	对照	干预	P值
样本量	4683	4678	
时间，年份，中位数[*IQR*]	3. 22［2. 73，3. 75］	3. 24［2. 74，3. 77］	0. 051
状态（%）			
生存	4364（93. 2）	4435（94. 8）	0. 001
死亡	319（6. 8）	243（5. 2）	

注：SPRINT，收缩压干预试验



注：估计的标志性时间断点（LTB）以垂直线形式展示。

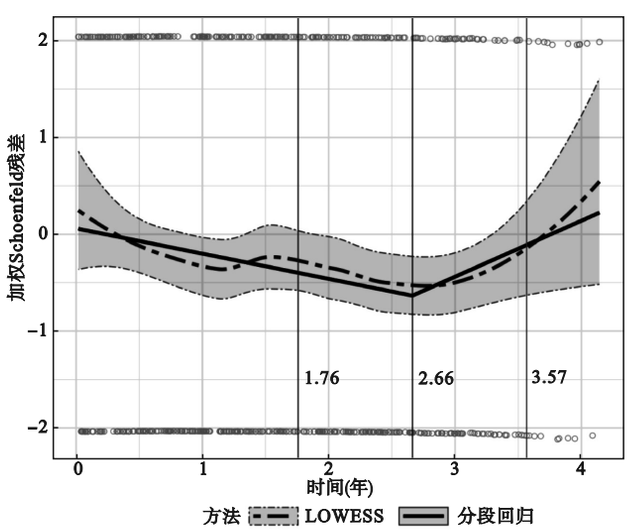
图1　对照组和干预组生存曲线的KM估计值及其95%逐点CI

表2为常规时间固定效应Cox模型的结果。两组的HR估计值具有统计学意义（HR = 0. 76，95%CI：0. 64 ~ 0. 90）。尽管整体比例风险假设检验的结果不具有统计学意义（P = 0. 179），但KM曲线在早期时间点的交叉表明存在局部非比例性。图2使用相应的加权舍恩菲尔德残差和非参数LOWESS估计了时变效应。时变效应表现出明显的先减少后增加的趋势，大约在2. 50年出现关键趋势变化。基于加权舍恩菲尔德残差随时间变化进行的分段线性回归估计的时间断点及其95%置信区间为2. 66（1. 76，3. 57），将其作为我们提出的LTB。注意到2. 66的LTB接近于图1中KM曲线置信区间不重叠的起始时间点，即生存曲线有显著性差异的起始时间点。

表2　Cox模型的参数估计

Cox模型	参数	HR	95% CI	P值
时间固定模型	β_0	0. 7548	（0. 6388，0. 8919）	0. 0010
	β_0	1. 0622	（0. 7483，1. 5077）	0. 7357
分段模型	β_1	0. 7691	（0. 6164，0. 9596）	0. 0201
	β_1'	2. 3237	（1. 0062，5. 3665）	0. 0483
	β_0	1. 3849	（0. 7132，2. 6893）	0. 3361
	β_1	0. 5350	（0. 2326，1. 2303）	0. 1410
RCS模型	β_2	0. 5972	（0. 2912，1. 2251）	0. 1597
	β_3	0. 4123	（0. 1988，0. 8551）	0. 0173
	β_4	1. 0618	（0. 3354，3. 3611）	0. 9188

注：RCS，限制性立方样条



注：加权舍恩菲尔德残差以空心圆表示。95%逐点CI的LOWESS估计和分段线性回归结果分别用两条虚线和实线表示。

图2　基于加权舍恩菲尔德残差估计的时变效应变化趋势

在LTB的基础上，我们重新估计了Cox模型，利用逐段线性函数形式将时变效应纳入Cox模型。结果见表3、图3和图4。我们也计算了基于RCS的时变效应估计值，并将其与图3中的分段时变效应及其95%逐点*CI*进行了比较。两种方法观察到的时变效应趋势相似，分段时变效应更加简洁。图4所示为由时变效应指数变换得到的时变*HR*。图4呈现的结果与图3一致。

表3 模拟实验结果

参数	真实值	*N*=2500			*N*=5000			*N*=10000		
		偏差	RMSE	CP	偏差	RMSE	CP	偏差	RMSE	CP
t_{ltb}	2.5	0.239	0.439	0.940	0.120	0.248	0.979	−0.046	0.272	0.957
β_0	0.1	0.052	0.290	0.943	0.009	0.204	0.955	0.006	0.170	0.945
β_1	−0.3	−0.048	0.219	0.947	−0.017	0.144	0.948	−0.019	0.132	0.908
β_1'	0.8	0.316	0.603	0.968	0.246	0.369	0.944	0.035	0.187	0.986

注：(1) CP，覆盖概率(2) RMSE，均方根误差

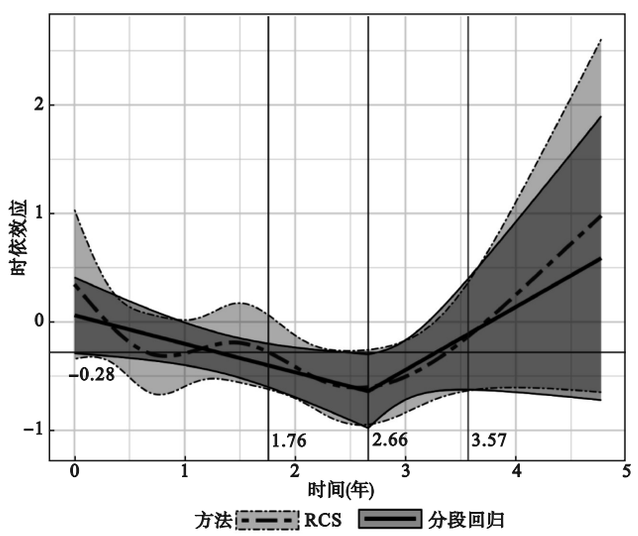


图3 通过RCS和分段回归的时变效应Cox模型得到的干预组时变效应估计值及其95%逐点*CI*

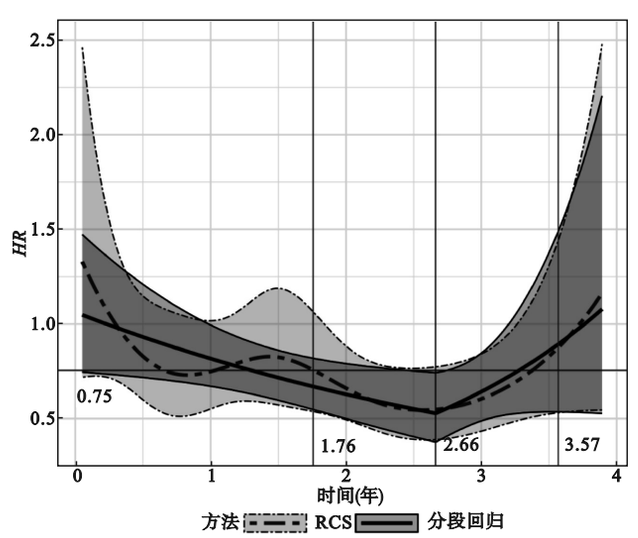


图4 根据RCS和分段回归的时变效应Cox模型，估计出的干预组时变*HR*及其95%逐点*CI*

模拟研究

基于SPRINT数据集的估计结果，我们进行了模拟实验，以评估本研究提出的两步分段线性时变效应Cox回归估计(LTB和分段时变效应)的性能。利用“simsurv”R软件包[28]，版本1.0.0，生成符合时变效应Cox模型的模拟数据。在对照组中，假设生存时间(T)服从尺度参数为0.025的指数分布，这是形状参数固定为1的威布尔分布的特例。相对于对照组，干预组计算对数风险比(log(*HR*))定义为

$$\left(\beta_0 + \beta_1 t + \beta_1'(t - t_{ltb})_+\right) = 0.1 - 0.3t + 0.8(t - 2.5)_+$$

其中t代表时间，$t_{ltb} = 2.5$为LTB。此外，随机截尾时间(C)服从具有形状参数100和尺度参数4.3的威布尔分布。最终观察到的时间数据(Y)被确定为观察i的最小值T、C和5，$Y_i = \min(T_i, C_i, 5)$，而删失指示变量(D)在Y=T时设为1，否则为0。模拟数据的删失率约为90%。试验组和对照组保持1∶1的样本比例，总样本量N设为2500、5000和10000，模拟实验重复1000次。模拟实验的汇总结果见表3。

如表3所示，在本研究提出的两步法得到的LTB估计以及log(*HR*)参数估计中观察到了偏差。该偏差随着样本量的增大而逐渐减小，说明估计具有一致性。偏差的产生可能源于加权舍恩菲尔德残差在断点估计上的局限，以及模拟中较高的删失率。同时，均方根误差(root mean square error，RMSE)亦随样本量增长而下降，但在*N*=10000和*N*=5000之间的变化不明显，提示精度提升有限。LTB置信区间覆盖概率(coverage probability，CP)接近名义水平0.95。在log(*HR*)参数的估计中，当样本量为10000时，β_1置信区间的CP低于0.95，表明在第一步LTB估计中的抽样误差未被充分考虑，从而低估了标准误。其他参数估计表现良好。综合来看，尽管存在偏差和精度的限制，本研究提出的两步法分段线性时变效应Cox模型估计仍具有较好的适用性。

讨 论

本研究介绍并评估了一种实现分段线性时变效应Cox模型估计的方法，其核心在于估计时变效应趋势中可能存在的LTB断点。与旨在提供全局平滑效应曲线的RCS和FP方法相比，本研究采用的分段线

性回归，其主要目标并非追求时变效应曲线的极致平滑，而是侧重于明确识别效应趋势可能发生显著改变的特定时间点（即LTB），并将复杂的时变效应表示为若干具有清晰临床或生物学解释潜力的线性阶段。分段回归虽然在概念上可被视为样条回归的一种简化形式，类似于多变量自适应样条回归（multivariate adaptive regression splines，MARS）[29]方法，但分段回归无须人工指定节点。其特点在于尝试用较少的参数和明确的断点来描述效应变化趋势。因此，当时变效应近似呈现分段线性趋势，或者当识别时变效应趋势转变的关键时刻比拟合一个全局平滑曲线更为重要时，分段线性回归有望在提供可解释的断点和简洁的趋势描述方面展现其价值，尤其适用于需要明确时变效应转折点解释的医学场景。

在SPRINT数据分析中，分段回归模型成功捕捉了与RCS方法一致的整体时变效应趋势。LTB估计提供了HR变化的清晰断点，便于临床解读干预效应随时间变化的关键转折。从结果看，分段回归估计与RCS平滑曲线表现出良好的一致性，同时提供了更加简洁的时变效应解释。

我们采用两步法来实现分段线性时变效应Cox模型的拟合。模拟结果显示LTB估计可能存在一定的偏差，这可能部分归因于基于加权舍恩菲尔德残差的断点估计的局限性以及两步法中误差的传递。此外，第一步中LTB估计的抽样不确定性若未能在第二步标准误的计算中得到充分调整，则可能导致对部分参数标准误的低估和置信区间覆盖率的不足。一个潜在的改进方向是将断点估计与时变效应Cox模型的参数估计整合到一个统一的框架中，实现一步式估计，这有望简化流程并获得更准确的参数估计。

LTB的概念可以被视作生存分析中理解协变量效应动态变化的一种补充性时间相关指标。与已有的获益时间（time to benefit，TTB）[30-31]等指标既有联系也有区别。TTB大体上分为两种类型（Ⅰ型和Ⅱ型），其指标定义和计算方法上有所区别。Ⅰ型TTB为估计的生存概率差值达到给定的绝对风险降低（absolute relative risk，ARR）的时间点。Ⅱ型TTB通常定义为首次获得稳定的显著性HR的时间点。Ⅱ型TTB遍历所有时间点，基于局部化的比例风险假设，分别使用时间固定效应Cox模型估计HR值，并计算其置信区间。这种思路与生存分析中常用的界标（landmark）法相似，比较容易理解。本研究提出的LTB与此思路不同，直接识别HR自身动态趋势发生显著改变的时刻并对HR不满足全局比例风险假设的时变效应模型进行估计。这种建模基础的差异使得LTB能够从一个不同的角度揭示时变效应的变化趋势，尤其适用于时变效应强度或方向随时间发生根本性转变的场景。

综上所述，本研究介绍的方法为分析Cox模型中的时变效应提供了一种解释性强的建模选择。通过估计LTB，研究者能够识别并量化时变效应趋势发生改变的关键时刻。虽然从曲线拟合的平滑度来看，分段线性回归的可视化结果可能显得比RCS等平滑方法更为“粗略”，但其价值更多体现在提供时变效应趋势的简洁阶段性描述和转折点的明确估计。当研究目标侧重于探究时变效应的阶段性变化趋势而非追求全局平滑曲线的完美拟合时，LTB可作为生存分析中具有实用价值的时间界标。LTB与TTB等现有时间相关指标在概念和推导基础上有所不同，其基于时变效应模型的构建逻辑为理解HR的动态变化提供了补充。深入探究时变效应并识别如LTB这样的关键转折点，对于提升生存分析的精细度和辅助临床决策具有意义。因此，本研究所探讨的方法和概念，旨在为生存分析工具箱添加一个关注时变效应趋势转变的选项，在特定研究场景下具有其应用潜力。

参 考 文 献

[1] Bellera CA, MacGrogan G, Debled M, et al. Variables with time-varying effects and the Cox model: some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer[J]. BMC Medical Research Methodology, 2010,10:1-12.

[2] Austin PC, Giardiello D. The impact of violation of the proportional hazards assumption on the calibration of the Cox proportional hazards model[J]. Statistics in Medicine, 2025, 44(13-14): e70161.

[3] Austin PC, Fang J, Lee DS. Using fractional polynomials and restricted cubic splines to model non-proportional hazards or time-varying covariate effects in the Cox regression model[J]. Statistics in Medicine, 2022, 41(3):612-624.

[4] Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling[J]. Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics, 1994, 43(3):429-453.

[5] Benner A, Ambler G. mfp: Multivariable fractional polynomials [J]. R News, 2005, 5(2):20-23.

[6] Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression anaylsis based on fractional polynomials for modelling continuous variables[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008.

[7] Ambler G, Royston P. Fractional polynomial model selection procedures: investigation of Type I error rate[J]. Journal of Statistical Computation and Simulation, 2001, 69(1):89-108.

[8] Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis[M]. New York: Springer, 2001.

[9] Muggeo VMR. Estimating regression models with unknown break-points[J]. Statistics in Medicine, 2003, 22(19):3055-3071.

[10] Muggeo VMR. Interval estimation for the break point in segmented regression: a smoothed score-based approach[J]. Australian&New Zealand Journal of Statistics, 2017, 59(3): 311-322.

[11] Wang Y, Nonzee NJ, Zhang H, et al. Interpretation of coefficients in segmented regression for interrupted time series analyses[J]. BMC Medical Research Methodology, 2025,25(1): 98.

[12] Muggeo VMR. Segmented: an R package to fit regression models with broken-line relationships[J]. R News, 2008, 8(1):20-25.

[13] Cleveland WS. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots[J]. Journal of the American Statistical Association, 1979, 74(368):829-836.

[14] Kim HJ, Yu B, Feuer EJ. Inference in segmented line regression: a simulation study[J]. Journal of Statistical Computation and Simulation, 2008, 78(11):1087-1103.

[15] Lerman PM. Fitting segmented regression models by grid search [J]. Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics, 1980, 29(1):77-84.

[16] Yu B, Barrett MJ, Kim HJ, et al. Estimating joinpoints in continuous time scale for multiple change-point models[J]. Computational Statistics & Data Analysis, 2007, 51(5):2420-2427.

[17] Gillis D, Edwards BPM. The utility of joinpoint regression for estimating population parameters given changes in population structure [J]. Heliyon, 2019, 5(11): e02515.

[18] Dhamnetiya D, Patel P, Jha RP, et al. Trends in incidence and mortality of tuberculosis in India over past three decades: a joinpoint and age–period–cohort analysis[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2021, 21:1-14.

[19] Liu S, Wang B, Fan S, et al. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study[J]. BMJ Open, 2022, 12(6):e062183.

[20] Reif de Paula T, Haas EM, Keller DS. Colorectal cancer in the 45-to-50 age group in the United States: a National Cancer Database (NCDB) analysis[J]. Surgical Endoscopy, 2022, 36(9): 6629-6637.

[21] SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(22):2103-2116.

[22] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing[CP/OL]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. 2022.

[23] Therneau T. A package for survival analysis in R[J]. R package version, 2015, 2(7):2014.

[24] Therneau TM. Extending the Cox model[C]. Proceedings of the first Seattle symposium in biostatistics: survival analysis. New York, NY: Springer US, 1997:51-84.

[25] Hothorn T, Hornik K, Van De Wiel MA, et al. Implementing a class of permutation tests: the coin package[J]. Journal of Statistical Software, 2008, 28:1-23.

[26] Uno H, Tian L, Horiguchi M, et al. Package 'survRM2'[CP]. 2022.

[27] Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis[M]. Hoboben: John Wiley & Sons, 2013.

[28] Brilleman SL, Wolfe R, Moreno-Betancur M, et al. Simulating survival data using the simsurv R package[J]. Journal of Statistical Software, 2021, 97:1-27.

[29] Friedman JH. Multivariate adaptive regression splines[J]. The Annals of Statistics, 1991, 19(1):1-67.

[30] Chen T, Shao F, Chen K, et al. Time to clinical benefit of intensive blood pressure lowering in patients 60 years and older with hypertension: a secondary analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Internal Medicine, 2022, 182(6):660-667.

[31] Chen KY, Nie Z, Shi R, et al. Time to benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors among patients with heart failure[J]. JAMA Network Open, 2023, 6(8):e2330754.

（责任编辑：邓　妍）