

工具变量法在环境流行病学因果推断中的应用与进展

石慧¹, 郑古峰¹, 赵星², 黄守瑞², 艾宝卓¹, 吴佳隆², 林华亮¹

1. 中山大学公共卫生学院流行病学系, 广东 广州, 510080

2. 四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都, 610041

摘要:

环境流行病学研究中环境暴露广泛而非随机、混杂偏倚较为复杂, 对其因果推断带来了巨大的挑战。近年来, 随着因果推断方法引入观察性研究中, 其为环境流行病学因果推断研究提供了更多统计方法的选择。工具变量法(IV)作为一种能够很好控制未测量混杂因素的因果推断方法, 逐渐应用在环境流行病学研究领域中。本研究介绍了IV的基本原理, 归纳了目前应用IV进行环境流行病学因果推断的研究进展与局限性。当前环境流行病学领域应用IV方法进行因果推断研究尚处于初级阶段, 合理使用IV并与其他因果推断方法的有效整合将成为环境流行病学因果推断的发展重点。本研究旨在为我国环境暴露的人群健康效应的因果推断研究提供方法学上的参考和依据。

关键词: 工具变量法; 因果推断; 环境流行病学; 环境暴露; 健康效应; 应用

Applications and advancements of instrumental variable approach in causal inference in environmental epidemiology SHI Hui¹, ZHENG Guzhenyue¹, ZHAO Xing², HUANG Shourui², AI Baozhuo¹, WU Jialong², LIN Hualiang¹ (1. Department of Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract:

In environmental epidemiological research, extensive non-random environmental exposures and complex confounding biases pose significant challenges when attempting causal inference. In recent years, the introduction of causal inference methods into observational studies has provided a broader range of statistical tools for causal inference research in environmental epidemiology. The instrumental variable (IV) approach, as a causal inference technique for effectively controlling unmeasured confounding factors, has gradually found application in the field of environmental epidemiological research. This article reviewed the basic principles of IV and summarized the current research progress and limitations of applying IV for causal inference in environmental epidemiology. IV application in the field of environmental epidemiology is still in the initial stage. Rational use of IV and effective integration with other causal inference methods will become the focus of the development of causal inference in environmental epidemiology. The aim of this paper is to provide a methodological reference and basis for future studies involving causal inference to target population health effects of environmental exposures in China.

Keywords: instrumental variable approach; causal inference; environmental epidemiology; environmental exposure; health effect; application

环境流行病学的一个主要目标是探索环境暴露与人类健康结局之间的关联, 但往往需要进一步的毒理学研究来明确因果关系。在开展健康风险评估、制修订环境空气质量标准等重要工作中, 仅描述暴露与结局之间的统计学关联通常是不够的, 需要评估因果效应^[1]。因此, 专家建议在环境流行病学研究中开展因果推断, 以此量化环境暴露对健康结局的因果影响, 并试图解决由于非随机暴露而导致的混杂偏倚^[2]。

在流行病学研究中, 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)被



DOI 10.11836/JEOM23325

基金项目

国家重点研发计划项目(2022YFC2305305);
广东省自然科学基金面上项目
(2022A1515010420)

作者简介

石慧(1989—), 女, 博士生;
E-mail: shih39@mail2.sysu.edu.cn

通信作者

林华亮, E-mail: linhualiang@mail.sysu.edu.cn

作者中包含编委会成员 有

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2023-07-06

录用日期 2024-01-02

文章编号 2095-9982(2024)02-0219-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

石慧, 郑古峰, 赵星, 等. 工具变量法在环境流行病学因果推断中的应用与进展[J]. 环境与职业医学, 2024, 41(2): 219-225.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23325

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIN Hualiang, E-mail: linhualiang@mail.sysu.edu.cn

Editorial Board Members' authorship Yes

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2023-07-06

Accepted 2024-01-02

► To cite

SHI Hui, ZHENG Guzhenyue, ZHAO Xing, et al. Applications and advancements of instrumental variable approach in causal inference in environmental epidemiology[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41(2): 219-225.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23325

视为因果推断的金标准^[3]。然而,由于环境流行病学研究中存在的广泛而非随机的暴露、高度异质的研究群体以及复杂的混杂偏倚等问题,使得以观察性研究为主的环境流行病学研究难以开展 RCT,进而难以进行因果推断^[4]。近年来随着因果推断方法的不断发展,高质量的观察性研究也可以补充因果证据。因果推断方法包括倾向性评分、工具变量法(instrumental variable, IV)、双重差分法、断点回归等多种方法^[4]。其中,倾向性评分需建立在已考虑所有潜在混杂因素的假设下^[5];双重差分法需基于平行趋势假设^[6];而断点回归的样本是限制在接近阈值的个体,衡量的是局部平均效应^[7]。相比之下,IV 可解决遗漏变量、测量误差和互为因果等问题,在基于调查数据的定量分析中具有独特的优势。IV 是计量经济学中常用的因果推断方法,由 PG Wright 于 1928 年提出,后由 Brookhart 等引入观察性研究中^[8],它可以克服由于未测量混杂造成的偏差,获得暴露因素对结局的无偏估计值。目前,该方法开始在环境研究领域广泛应用,这为环境领域观察性研究中深入开展因果推断提供了契机^[9-11]。但国内尚无研究对此方法在环境流行病学中的应用开展综述。

基于此,本研究以“instrumental variable”“environmental/air exposure”“epidemiological”“health”为英文关键词,以“工具变量法”“环境/空气暴露”“流行病”“健康”为中文关键词(检索年限为 1986 年 1 月至 2023 年 7 月),检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台,最终收集 49 篇应用 IV 进行因果推断的环境流行病学文献。对 49 篇文献进行归纳与总结,可以看到文献数量近年来显著增加,研究内容主要集中在环境暴露与人群疾病发生、入院、死亡及心理健康等方面。本研究阐述了 IV 的基本原理,并梳理 IV 在环境流行病学因果推断中的应用进展以及局限性,以期为我国应用 IV 在该领域进行因果推断提供方法学上的参考和建议。

1 IV 的基本原理

IV 的基本原理是在观察性研究中寻找具有类似 RCT 随机分组作用的变量,通过该变量提取不包含未测量混杂效应的暴露变异,以此估计暴露与结局之间的因果关系(如图 1 所示)。IV 需满足以下三个基本假设:①与暴露因素 X 相关;②与关于 X 和 Y 的未知或未测量混杂因素 U 相互独立;③只通过暴露 X 对健康结局 Y 产生影响^[12]。

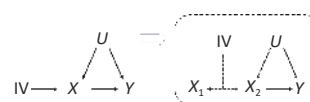


图 1 工具变量法示意图

Figure 1 Schematic diagram of instrumental variable approach

Permutt 等^[13]的研究是 IV 在医学领域最早的应用之一,他们研究了孕妇吸烟(X)对婴儿出生体重(Y)的影响,女性戒烟鼓励计划的随机化程序(Z)作为该研究的 IV。在这项研究中:IV 与 X 强相关(满足假设①),IV 的随机化使得其与混杂因素 U 独立,也满足假设②,除了通过改变吸烟行为之外,鼓励女性戒烟随机化程序(IV)对儿童出生体重没有影响。另外一个关于环境暴露的例子是:拟开展一项关于空气污染物暴露对当地哮喘影响的研究,假设 X_A 和 U_B 分别代表该区域的两种空气污染物 A 和 B 的浓度, Y 代表该区域人群的哮喘率^[14]。其中,污染物 A 是研究的暴露因素,由交通和发电厂两者产生;而污染物 B 是未测量的、对哮喘率 Y 有影响的混杂因素,且仅由发电厂产生。在这项研究中,以交通密度 Z 为有效的 IV 来解决潜在的混杂问题。交通密度 Z 满足上述三个假设:①它与污染物 A 有共同来源,因此 Z 和 X_A 相关;②它不是污染物 B 的来源,因此 Z 和 U_B 不相关;③它与哮喘率 Y 之间不存在直接相关,只能通过空气质量来影响结局。IV 可通过经典的两阶段最小二乘回归(two-stage least square regression, 2SLS)来获得暴露与结局因果效应的无偏估计。在此方法中,第一阶段回归利用 IV 将暴露因素 X 分解为与未测量混杂相关(X_1)和不相关(X_2)两部分;第二阶段回归利用与未测量混杂因素不相关的暴露因素估计值 $\hat{X}_2$ 来估计因果效应^[15]。

在实际工作中,首先应考虑是否真正需要应用 IV 进行分析,即从理论上论证是否真的存在内生性,并通过统计检验来判断,常用的方法有 Hausman 检验和 Durbin-Wu-Hausman 检验。其次需考虑 IV 的有效性,有效的 IV 和暴露 X 之间的相关性不应太弱,否则就会产生“弱 IV”问题,导致较宽的置信区间,并增加假阴性概率^[16]。 F 统计量、Cragg-Donald 统计量、Stock and Yogo 检验以及 Kleibergen-Paap Wald 等统计方法均可用于检验弱 IV^[17-18]。对于单个内生变量可采用 F 统计量检验, F 统计量 > 10 被认为是强 IV,反之则是弱 IV^[19]。此外,有效的 IV 至少与暴露变量一样多(也被称为“阶条件”),如果 IV 个数大于暴露变量个数,则需通过过度识别检验来检测 IV 是否外生,常见的过度识别检验包括 Sargen 和 J 检验等^[20]。

2 IV 在环境流行病学研究中的应用进展

为了解 IV 在环境流行病学研究中的应用进展,本研究对纳入的 49 篇文献进行分类总结,并对 IV 方法的应用进行质量评价。质量评价的依据是 IV 分析报告标准与规范指南^[21-23]。本研究提出了应用 IV 进行环境流行病学因果推断研究的质量评价框架,主要包括 5 个方面的内容(见表 1)。

表 1 应用 IV 进行环境流行病学因果推断研究的质量评价框架

Table 1 A quality evaluation framework for applying instrumental variable approach to causal inference studies in environmental epidemiology

序号	质量评价内容
①	描述选择IV的理论基础: 描述为什么该IV会影响环境暴露、独立于未测量的混杂因素,并且说明IV只能通过环境暴露来影响健康结局
②	报告IV与环境暴露之间的关联强度检验(如F统计量)
③	报告已知测量的混杂因素在IV和环境暴露水平上的分布: 以便读者能够评估IV中混杂的可能性
④	报告IV的敏感性分析: 以便读者可以评估在合理违反IV假设的情况下效应值如何变化
⑤	对IV的估计效应进行讨论和解释: 包括讨论平均因果效应、环境暴露的联合或非线性效应,以及IV与传统方法的比较等

2.1 IV 的来源与分类

环境流行病学研究领域常用的 IV 主要来源为: 自然因素、生理现象因素、社会经济因素、政策或事件因素以及其他因素。所有纳入文献的基本信息和 IV 的来源与分类详见表 2。

2.1.1 自然因素 在所纳入的文献中,共有 33 篇(占 67.3%)文献采用自然因素作为 IV。在环境流行病学研究中,自然因素在一定地域范围内具有高度的随机性和外生性,同时可以对环境暴露产生不同程度的影响,因此常被用作 IV。与自然因素相关的 IV 主要为气象因素 IV(29 篇文献)与地理因素 IV(4 篇文献)。气象因素是最常用的 IV,包括风速、风向、逆温、行星边界层高度(planetary boundary layer height, PBLH)、降雨量、通风系数等。例如,在美国的一项研究中,研究者利用风向作为 IV,使用机器学习的方法估计细颗粒物(particulate matter with aerodynamic diameter of less than 2.5 μm , $\text{PM}_{2.5}$)对老年人死亡率和医疗成本的因果效应^[9]。Ju 等^[24]利用中国家庭追踪调查数据,将风速作为 $\text{PM}_{2.5}$ 和臭氧的 IV,研究了空气污染对成人心理健康的因果影响,结果显示 $\text{PM}_{2.5}$ 和臭氧与负面心理健康存在因果关联。还有研究使用 PBLH 作为空气污染物的 IV,揭示了空气质量指数(air quality index, AQI)

与哮喘就诊率之间的因果关系^[25]。此外,还有研究使用多个气象因素作为 IV 进行分析,例如 Bae 等^[26]创建了一个包含太阳辐射度、风速和风向的 IV,以此评估臭氧浓度与死亡率的因果关联。

地理因素也可用作 IV 来进行因果推断。例如,在一项利用中国 144 个城市数据探索空气污染对城市人口幸福感影响的研究中,Zheng 等^[27]将沙尘和海盐作为 IV,结果表明 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度增加一个标准差,幸福指数下降 0.043 个标准差。此外,Liu 等^[28]选择区域矿产资源禀赋作为空气污染的 IV,研究空气质量指数(Air Quality Index, AQI)对居民的健康状况及其医疗费用的影响。该研究发现,空气质量差可显著增加居民慢性肺病、心脏病和自我评估健康状况不佳发生的可能性。

2.1.2 生理现象因素 在所纳入的文献中,仅有 1 篇文献采用生理现象因素作为 IV: Liu 等^[29]在估计空气污染暴露对孕妇以及婴儿出生结局影响的研究中,创建了女性怀孕与亚运会空气质量控制期的重叠天数这一 IV,结果表明可吸入颗粒物(particulate matter with aerodynamic diameter of less than 10 μm , PM_{10})、二氧化氮(nitrogen dioxide, NO_2)、二氧化硫(sulfur dioxide, SO_2)的暴露降低婴儿出生体重,并增加其早产风险。此外,在一项已发表的研究方案中,由于南亚地区的空气污染具有明显季节性,冬季颗粒物浓度大幅飙升,研究人员拟利用怀孕月份作为 IV,研究怀孕期间颗粒物暴露对南亚地区妇女妊娠和儿童健康结局的影响^[30]。人类的生理现象既是自然现象,也是社会现象。怀孕月份、出生日期、死亡率等生理现象既具有随机性,又与特定的经济社会过程相关。因此,生理现象因素在环境流行病学因果推断研究中也可是作为一种 IV。

2.1.3 社会经济因素 以社会要素为载体的变量,既与人类的行为和环境暴露密切相关,又在特定分析层面上具有一定的独立性和随机性^[31],本研究中共有 6 篇文献(占 12.2%)采用社会经济因素作为 IV。例如,在一项超过 34 000 名英国公民的研究中,研究者将人口密度和风向作为 IV,探讨了 NO_2 和 PM_{10} 暴露与记忆力下降之间潜在的因果关联^[32]。另一项研究中使用美国洛杉矶两个主要港口的每日到港和离港船只数量作为臭氧浓度的 IV,研究了臭氧与美国加利福尼亚州婴儿死亡率之间的关系^[33]。在一项探索子宫内暴露于室内空气污染对儿童发育迟缓影响的研究中,研究者巧妙地将天然气可用性(使用天然气作为燃料的家庭比例)作为 IV。因为这个变量会影响家庭烹饪燃料的

类型,进而与室内空气污染之间存在强相关性,但它使用传统生物质燃料(如木材、农作物、煤油或灌木/不太可能直接影响儿童的生长发育。这项研究表明,草作等)的家庭具有儿童发育迟缓的风险^[34]。

表 2 应用工具变量法在环境流行病学领域进行因果推断研究的基本信息及质量评价
Table 2 Summary and quality assessment of causal inference studies in the field of environmental epidemiology applying instrumental variable approach

序号	研究	暴露	结局	IV(分类)	质量评价				
					①	②	③	④	⑤
1	Schwartz J (2018)	NO ₂ 、PM _{2.5}	死亡率	PBLH(气象)	√	√	√	√	√
2	Ju K (2022)	PM _{2.5}	健康结局	PBLH(气象)	√	√	√	√	X
3	Ju K (2023)	PM _{2.5}	抑郁症状	PBLH(气象)	√	√	√	X	X
4	Ke L (2023)	PM _{2.5}	认知能力	PBLH(气象)	√	X	√	X	√
5	Gu H (2019)	PM _{2.5}	自评健康	风速(气象)	√	√	X	X	X
6	Gu H (2020)	PM _{2.5}	心理健康	风速(气象)	√	√	X	X	X
7	Bai S (2022)	O ₃	早产	风速(气象)	√	√	X	√	√
8	Ju K (2023)	PM _{2.5} 、O ₃	抑郁	风速(气象)	√	√	√	√	√
9	Wang X (2023)	PM _{2.5}	认知能力	风速(气象)	√	√	X	X	√
10	Deryugina T (2019)	PM _{2.5}	死亡率	风向(气象)	√	√	√	√	√
11	Heyes A (2019)	PM _{2.5} 、CO、NO ₂ 、SO ₂ 、O ₃ 、AQI	失眠	风向(气象)	√	√	√	√	√
12	Austin W (2020)	PM _{2.5}	COVID-19	风向(气象)	√	√	√	√	√
13	Rocha R (2022)	PM _{2.5}	死亡率和住院率	风向(气象)	√	√	√	√	√
14	Austin W (2023)	PM _{2.5}	COVID-19	风向(气象)	√	√	X	√	√
15	叶巾祁 (2022)	PM _{2.5}	中老年慢性病	风向(气象)	√	√	X	X	√
16	Cheung C W (2020)	AQI	死亡率	风力、距离(气象)	√	√	X	√	√
17	Godzinski A (2021)	PM _{2.5} 、PM ₁₀ 、NO ₂ 、O ₃ 、CO、SO ₂	死亡率	PBLH、逆温(气象)	√	√	√	√	√
18	Schwartz J (2015)	PM _{2.5}	死亡率	空气团轨迹(气象)	√	X	X	X	X
19	Jans J (2014)	PM ₁₀	儿童呼吸系统疾病就诊率	逆温(气象)	√	√	√	√	√
20	Arceo E (2016)	PM ₁₀ 、CO	婴儿死亡率	逆温(气象)	√	√	X	√	√
21	Chen S (2018)	AQI	呼吸道感染	逆温(气象)	√	√	√	√	X
22	Jans J (2018)	PM ₁₀	呼吸道疾病	逆温(气象)	√	√	X	X	X
23	Deschenes O (2020)	PM _{2.5}	体重和肥胖	逆温(气象)	X	√	X	X	X
24	Liao L (2021)	PM _{2.5}	医保费用	逆温(气象)	√	√	X	X	X
25	Zhang J (2022)	PM _{2.5} 、PM ₁₀	心血管疾病	逆温(气象)	√	√	X	√	X
26	Ren Y (2023)	PM _{2.5} 、SO ₂	身体、心理健康	逆温(气象)	√	X	X	X	√
27	Bae S (2020)	O ₃	死亡率	太阳辐射、风速和风向(气象)	X	√	X	X	X
28	Zhang B (2020)	PM _{2.5}	身体健康和心理健康	通风系数(气象)	√	√	√	√	√
29	Schwartz J (2017)	PM _{2.5} 、NO ₂ 、BC	死亡率	PBLH、风速(气象)	√	√	X	√	√
30	Ebenstein A (2015)	PM ₁₀	呼吸系统疾病住院率	沙尘暴(地理)	√	√	X	X	X
31	Zheng S (2019)	PM _{2.5}	心理健康	沙尘、海盐(地理)	√	√	X	X	√
32	Heft-Neal S (2020)	PM _{2.5}	婴儿死亡率	沙尘、降雨量(气象、地理)	√	√	X	X	X
33	Liu X (2022)	PM ₁₀ 、SO ₂ 、NO ₂	出生结局	怀孕时长(生理)	√	√	X	X	X
34	Fan M (2020)	PM _{2.5}	死亡率	发电厂报废系数(社会经济)	√	√	X	X	X
35	Kurata M (2020)	PM _{2.5}	发育迟缓、呼吸道疾病	家庭固体燃料使用比例(社会经济)	√	√	X	√	X
36	Schlenker W (2016)	CO、NO ₂ 、O ₃	哮喘、呼吸和心脏疾病住院率	机场每日延误情况(社会经济)	√	√	X	√	√
37	Moretti E (2011)	O ₃	呼吸系统疾病	每日到/离港船只数量(社会经济)	√	√	√	X	X
38	Liu H (2021)	AQI	慢性肺病、心脏病	区域矿产资源禀赋(地理)	√	√	X	X	X
39	Powdthavee N (2020)	NO ₂ 、PM ₁₀	记忆功能	人口密度(社会经济)	X	√	X	X	X
40	Adjei-Mantey K (2021)	室内空气污染	儿童发育迟缓	天然气可用性(社会经济)	X	√	X	X	X
41	Chen Y (2013)	总悬浮颗粒物	期望寿命	《清洁空气法》(政策)	√	√	X	X	X
42	Bishop K C (2023)	PM _{2.5}	阿尔茨海默病、痴呆	《清洁空气法》(政策)	√	√	X	X	X
43	阿子雅 (2019)	PM _{2.5} 、PM ₁₀	死亡率	2014年APEC(政策)	√	√	X	X	X
44	张广来 (2022)	PM _{2.5}	心理健康	大气十条(政策)	√	√	X	√	X
45	王立平 (2020)	PM ₁₀	心理健康	地方性环保法规(政策)	√	√	X	X	X
46	Zhang Y (2022)	PM _{2.5}	甲状腺功能减退症	SNP(其他)	√	√	X	X	X
47	Lagravinese R (2014)	PM ₁₀ 、NO ₂ 、CO、O ₃	疾病住院	历史污染物水平(其他)	√	√	X	X	X
48	Cole M A (2020)	PM _{2.5}	COVID-19	历史污染物水平(其他)	√	√	X	X	X
49	Kim M J (2021)	PM ₁₀ 、O ₃	呼吸系统疾病就诊	历史污染物水平(其他)	√	√	X	X	√

[注] 质量评价: ①描述选择 IV 的理论基础; ②报告 IV 与环境暴露之间的关联强度检验; ③报告已知测量的混杂因素在 IV 和环境暴露水平上的分布; ④报告 IV 的敏感性分析; ⑤对 IV 的估计效应进行讨论和解释。缩写: 大气细颗粒物 (particulate matter with aerodynamic diameter of less than 2.5 μm, PM_{2.5}); 可吸入颗粒物 (particulate matter with aerodynamic diameter of less than 10 μm, PM₁₀); 二氧化氮 (nitrogen dioxide, NO₂); 二氧化硫 (sulfur dioxide, SO₂); 臭氧 (Ozone, O₃); 一氧化碳 (carbon monoxide, CO); 大气边界层高度 (planetary boundary layer height, PBLH); 炭黑 (black carbon, BC); 空气质量指数 (Air Quality Index, AQI); 亚太经合组织 (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC); 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP); 新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19)。

2.1.4 政策或事件因素 与环境暴露相关的政策或事件可为环境领域的观察性研究提供一种巧妙的准实验方法,它引起的空气污染的自然变化可模仿 RCT 的随机分配,以此评估污染物与健康之间的因果关系。在所纳入的文献中,共有 5 篇文献(占 10.2%)采用政策或事件因素类 IV。例如,在中国的一项实证研究中,研究者采用中国北方冬季的集中供暖政策(也称为“淮河政策”)作为 IV,用以研究 PM_{10} 与人均寿命之间的关系^[35]。此外 Bishop 等^[36]使用 1970 年的美国《清洁空气法》作为 $PM_{2.5}$ 的 IV,估计长期暴露于 $PM_{2.5}$ 与阿尔茨海默病或相关痴呆症诊断的因果关联。在另一项调查低浓度 $PM_{2.5}$ 对 65 岁以上老年人死亡率影响的研究中,研究者将美国东部燃煤电厂的关停事件作为 IV。这些工厂的关停改善了盛行风的下风地区的空气质量,为评估因果效应提供了有利的自然实验环境^[37]。

2.1.5 其他因素 一些环境流行病学研究使用历史时期或邻近地区的空气污染浓度作为 IV^[38-39]。这是因为污染源(如工业)很可能在一段时间内持续存在。此外,由于空气污染没有物理边界,源自空间某一点的污染物可能会传播到更广泛的地理区域。因此,使用污染物的时间滞后和空间滞后可能有助于理解因果关系。在其他研究领域,基因变异也是常见的 IV^[12],例如在孟德尔随机化研究中经常将单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为 IV,然而,目前环境流行病学领域中使用基因变异作为 IV 的研究很少。在对职业性三氯乙烯接触与肾癌风险的研究中,发现在至少拥有一个完整的 *gstm1* 等位基因的工人中,三氯乙烯与肾癌发病率有关,但在缺失两个等位基因的工人中则未发现这一关联^[40]。此外,有研究利用与 $PM_{2.5}$ 相关的 SNP 作为 IV,研究 $PM_{2.5}$ 与甲状腺功能减退症之间的因果关系^[41]。将基因变异作为 IV 应用到环境流行病学领域中仍需进一步的探索和验证。

综上所述,目前环境流行病学因果推断研究中使用了多种 IV。在不同类型的 IV 中,一些学者鼓励优先利用自然变异创建 IV^[42],而 Martens 等^[43]则认为最有效的 IV 是主动或自然随机化变量(例如研究人员随机鼓励戒烟或孟德尔随机化),其次才是选择自然变异作为 IV,因为自然变异通常会导致 IV 与暴露之间的弱关联。在以空气污染为暴露的研究中,一些学者将公共政策作为最优的 IV 选择^[44]。但也有学者提出,政策是与时间相关的 IV,可能会违反独立于未测量混杂因素的假设,因为它可能与随时间变化的未测量混杂因素相关^[22]。在本研究所纳入的文献中,有部分研究采

用多个 IV 进行分析。理论上当存在多个 IV 时需用过度识别来检验其有效性(见 1.IV 的基本原理),但该方法也有问题:如果两个或多个 IV 都有效,过度识别检验会错误地检验出至少有一个 IV 是无效的;如果两个或多个 IV 都接近无效,过度识别则会错误地检验出一个 IV 是有效的。关于多个 IV 的处理方法详见“3.IV 在环境流行病学研究中的局限性”。

2.2 应用 IV 研究的质量评价

在所纳入的研究中,大部分研究采用 2SLS 进行 IV 估计,其他研究采用广义矩估计模型、广义加性模型等进行 IV 估计。绝大部分文献(45 篇,占 92.0%)描述了选择 IV 的理论基础,并报告了 IV 与暴露关联的 F 统计量或者是 r^2 值。虽无法直接估计 IV 与未测量混杂因素的关联,但可以量化 IV 与已知潜在混杂因素的关联。在 49 项研究中,只有 13 项研究报告了 IV 与已知混杂因素的关联。此外,有 18 项研究报告了 IV 的敏感性分析,这些分析主要是围绕违反 IV 的基本假设对结果的影响程度来开展。有 20 项研究对 IV 的估计效应作出了谨慎的解释和讨论。例如, Ebenstein 等^[45]将 IV 的结果与传统的泊松回归结果进行了比较,得出因果推断与传统统计学方法的估计效应相似的结论。Heyes 等^[46]在 IV 框架下分析并讨论了多种空气污染物对睡眠质量的联合效应。最后,绝大部分研究未报告应用 IV 是否提升了研究的因果证据等级。

3 IV 在环境流行病学研究中的局限性

尽管 IV 在环境流行病学研究中得到越来越多的应用,但仍存在局限性。首先,在实际工作中难以获得满足条件的 IV。尤其在以空气污染物为暴露的环境流行病学研究中,由于多种污染物共享一个来源,导致使用单一 IV(如风向)无法完全剥离各个空气污染物的未测量混杂估计值。在本研究所纳入的 49 篇文献中,大部分研究采用单一 IV 进行分析,只有 3 项研究在分析中考虑了多个 IV: Godzinski 等^[44]在多个 IV 中应用机器学习算法筛选最佳 IV;而在另两项研究中,研究者首先对多个单独 IV 对污染进行回归,并使用该结果(由多个 IV 解释的污染变化)生成一个复合 IV 用于最终分析^[26, 47]。在实际工作中,可选择多个变量作为备选 IV,再利用统计分析方法筛选出理想的 IV。常用的筛选 IV 的统计分析方法包括置信区间法、自适应套索 IV 选择法、聚合层次聚类算法等^[48]。当没有理想的外生 IV 时, Lewbel 等^[49]提出一种通过异方差来构造 IV 的方法。当无法完全满足 IV 假设时,校正后 IV

可作为敏感性分析方法来使用^[12]。

其次, 污染物的共同暴露是环境流行病学研究中普遍存在的现象, 故使用 IV 估计单一污染物的健康效应时可能存在偏差, 即估计的效应实为平均因果效应 (local average treatment effect, LATE)^[12]。例如, 在研究颗粒物与呼吸系统疾病的因果关系时, 选择风向作为暴露的 IV, 但风向对颗粒物不同组分的影响不同, 导致估计的是 LATE。这种 LATE 可能会对政策制定和治理效果产生影响。在本研究纳入的文献中, 只有少数研究对此展开讨论: Heft-Neal 等^[50]利用灰尘和降雨量作为 IV 探索 PM_{2.5} 与婴儿死亡率因果关联, 他们指出 IV 的估计值仅代表当地 PM_{2.5} 对儿童健康的平均效应。因此, 有学者建议在解释具有异质混合物的 IV 估计时要谨慎^[51]。另一方面, 应用 IV 估计多种污染物的健康效应时也需注意各种污染物对健康影响的方向可能不同 (例如臭氧)。针对以上问题, Moretti 等^[33]采用的方法是每次对单一污染物进行 IV 分析, 在 2SLS 的第一和第二阶段的回归中将其他种类污染物作为协变量进行控制。而 Schlenker 等^[52]采用另一种方法, 将不同的污染物通过其在污染源城市中的相应水平进行标准化, 然后将标准化的污染水平同时纳入同一回归中。

最后, 应用 IV 的环境流行病学还面临着污染物暴露效应的时变和非线性效应的问题。本研究所纳入的文献较少关注这一问题。经典的 2SLS 方法无法解决暴露随时间变化以及暴露与结局非线性关联的情况。目前随着机器学习方法探索的不断深入, 一些新的方法, 如深度 IV 法在一定程度上可以解决这些问题^[53]。

4 总结与展望

病因推断一直是流行病学研究中的重要内容, 在环境流行病学领域, 存在暴露和混杂因素的复杂性, 难以准确量化因果关系。不可否认, 传统的因果推断方法, 如多变量回归、倾向性评分等, 在某些情况下 (基于已测量混杂因素) 效果较好, 但面对未测量混杂因素时还存在一定局限性。而 IV 作为一种广泛适用且能够解决未测量混杂因素之间因果效应的方法, 在环境流行病学领域的气候变化、公共交通、空气污染以及水和土壤污染等问题的因果推断中发挥着重要作用。气象因素、地理因素、生理因素、社会经济因素、相关政策和事件都可巧妙地作为 IV 以探索暴露与结局的因果关系, 但研究人员需要注意选择合适的 IV, 也特别需要注意污染物共线性的问题^[54]。此外, IV 的

质量是其分析的核心问题, 未来的研究可利用机器学习方法来优化 IV 的选择, 以提高因果推断的精确性^[55]。

在应用 IV 进行环境流行病学因果推断时仍需谨慎。应遵循因果推断理论步骤, 即首先明确因果问题并选择合适的 IV (概念阶段); 其次利用 IV 将观察性研究设计嵌入一个假设的“随机试验”中 (设计阶段); 然后选择适当的统计方法进行因果推断 (统计阶段); 最后进行敏感性分析, 并谨慎解释结果和外推性 (总结阶段)^[2, 56]。此外, 一些学者认为仅仅依靠 IV 的研究证据不足以证明相关的因果关系, 故有效的因果推断方法仍应是环境流行病学工具包的一部分, 将所获得的证据整合到一个多元的框架中, 以期能提供更可靠的因果推断^[4]。当前环境流行病学领域应用 IV 方法进行因果推断研究尚处于初级阶段, 而大数据时代的到来为环境流行病学的因果推断研究带来了新的机遇。未来随着 IV 统计方法的不断完善, 合理使用 IV 并与其他因果推断方法的有效整合, 将成为环境流行病学因果推断的发展重点。

参考文献

- [1] CARONE M, DOMINICI F, SHEPPARD L. In pursuit of evidence in air pollution epidemiology: the role of causally driven data science[J]. *Epidemiology*, 2020, 31(1): 1-6.
- [2] BIND MA. Causal modeling in environmental health[J]. *Annu Rev Public Health*, 2019, 40: 23-43.
- [3] JONES DS, PODOLSKY SH. The history and fate of the gold standard[J]. *Lancet*, 2015, 385(9977): 1502-1503.
- [4] PEARCE N, VANDENBROUCKE JP, LAWLOR DA. Causal inference in environmental epidemiology: old and new approaches[J]. *Epidemiology*, 2019, 30(3): 311-316.
- [5] WILLIAMSON EJ, FORBES A. Introduction to propensity scores[J]. *Respirology*, 2014, 19(5): 625-635.
- [6] ZELDOW B, HATFIELD LA. Confounding and regression adjustment in difference-in-differences studies[J]. *Health Serv Res*, 2021, 56(5): 932-941.
- [7] CALONICO S, CATTANEO MD, FARRELL MH, et al. Regression discontinuity designs using covariates[J]. *Rev Econ Stat*, 2019, 101(3): 442-451.
- [8] FU R, KIM SJ. Inferring causality from observational studies: the role of instrumental variable analysis[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(6): 1303-1308.
- [9] DERYUGINA T, HEUTEL G, MILLER NH, et al. The mortality and medical costs of air pollution: evidence from changes in wind direction[J]. *Am Econ Rev*, 2019, 109(12): 4178-4219.
- [10] ZABROCKI L, ALARI A, BENMARHNIJA T. Improving the design stage of air pollution studies based on wind patterns[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7917.
- [11] ZHENG D, SHEN L, WEN W, et al. The impact of EV71 vaccination program on hand, foot and mouth disease in Zhejiang Province, China: A negative control study[J]. *Infect Dis Model*, 2023, 8(4): 1088-1096.
- [12] BAIOCCHI M, CHENG J, SMALL DS. Instrumental variable methods for causal inference[J]. *Stat Med*, 2014, 33(13): 2297-2340.
- [13] PERMUTT T, HEBEL JR. Simultaneous-equation estimation in a clinical trial of the effect of smoking on birth weight[J]. *Biometrics*, 1989, 45(2): 619-622.
- [14] REICH BJ, YANG S, GUAN Y, et al. A review of spatial causal inference

- methods for environmental and epidemiological applications[J]. *Int Stat Rev*, 2021, 89(3): 605-634.
- [15] MAYDEU-OLIVARES A, SHI D, ROSSEEL Y. Instrumental variables two-stage least squares (2SLS) vs. maximum likelihood structural equation modeling of causal effects in linear regression models[J]. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 2019, 26(6): 876-892.
- [16] WANG J, ZIVOT E. Inference on structural parameters in instrumental variables regression with weak instruments[J]. *Econometrica*, 1998, 66(6): 1389-1404.
- [17] STOCK J H, YOGO M. Testing for weak instruments in linear IV regression[EB/OL]. [2023-06-07]. <https://www.nber.org/papers/t0284>
- [18] ANDREWS I, STOCK J H, SUN L Y. Weak instruments in instrumental variables regression: theory and practice[J]. *Annu Rev*, 2019, 11: 727-753.
- [19] OLEA J L M, PFLUEGER C. A robust test for weak instruments[J]. *Journal of Business & Economic Statistics*, 2013, 31(3): 358-369.
- [20] SANDE J B, GHOSH M. Endogeneity in survey research[J]. *International Journal of Research in Marketing*, 2018, 35(2): 185-204.
- [21] SWANSON S A, HERNÁN MA. Commentary: how to report instrumental variable analyses (suggestions welcome)[J]. *Epidemiology*, 2013, 24(3): 370-374.
- [22] BROOKHART MA, RASSEN JA, SCHNEEWEISS S. Instrumental variable methods in comparative safety and effectiveness research[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(6): 537-554.
- [23] DAVIES N M, SMITH G D, WINDMEIJER F, et al. Issues in the reporting and conduct of instrumental variable studies: a systematic review[J]. *Epidemiology*, 2013, 24(3): 363-369.
- [24] JU K, LU L, WANG W, et al. Causal effects of air pollution on mental health among Adults-An exploration of susceptible populations and the role of physical activity based on a longitudinal nationwide cohort in China[J]. *Environ Res*, 2023, 217: 114761.
- [25] KIM S H, KIM S P, SONG J I, et al. Causal relationship between asthma outpatient visits and air pollution with instrumental variable approach[J]. *Allergy*, 2023, 78(11): 3007-3009.
- [26] BAE S, LIM Y H, HONG Y C. Causal association between ambient ozone concentration and mortality in Seoul, Korea[J]. *Environ Res*, 2020, 182: 109098.
- [27] ZHENG S, WANG J, SUN C, et al. Air pollution lowers Chinese urbanites' expressed happiness on social media[J]. *Nat Hum Behav*, 2019, 3(3): 237-243.
- [28] LIU H, HU T, WANG M. Impact of air pollution on residents' medical expenses: a study based on the survey data of 122 cities in China[J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 743087.
- [29] LIU X, MIAO H, BEHRMAN J R, et al. The Asian Games, air pollution and birth outcomes in South China: An instrumental variable approach[J]. *Econ Hum Biol*, 2022, 44: 101078.
- [30] REITZUG F, LUBY S P, PULLABHOTLA H K, et al. The effect of particulate matter exposure during pregnancy on pregnancy and child health outcomes in south Asia: protocol for an instrumental variable analysis[J]. *JMIR Res Protoc*, 2022, 11(8): e35249.
- [31] CHEUNG C W, HE G J, PAN Y H. Mitigating the air pollution effect? The remarkable decline in the pollution-mortality relationship in Hong Kong[J]. *J Environ Econ Manage*, 2020, 101: 102316.
- [32] POWDTHAVEE N, OSWALD A J. Is there a link between air pollution and impaired memory? Evidence on 34, 000 English citizens[J]. *Ecol Econ*, 2020, 169: 106485.
- [33] MORETTI E, NEIDELL M. Pollution, health, and avoidance behavior: evidence from the ports of Los Angeles[J]. *J Human Res*, 2011, 46(1): 154-175.
- [34] ADJEI-MANTEY K, TAKEUCHI K. The effect of *in utero* exposure to household air pollution on child health: Evidence from Ghana[J]. *Health Policy Open*, 2021, 2: 100029.
- [35] EBENSTEIN A, FAN M Y, GREENSTONE M, et al. New evidence on the impact of sustained exposure to air pollution on life expectancy from China's Huai River Policy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(39): 10384-10389.
- [36] BISHOP K C, KETCHAM J D, KUMINOFF N V. Hazed and confused: the effect of air pollution on dementia[J]. *Rev Eco Stud*, 2023, 90(5): 2188-2214.
- [37] FAN M, WANG Y. The impact of PM_{2.5} on mortality in older adults: evidence from retirement of coal-fired power plants in the United States[J]. *Environ Health*, 2020, 19(1): 28.
- [38] FILIPPINI M, MASIERO G, STEINBACH S. The impact of ambient air pollution on hospital admissions[J]. *Eur J Health Econ*, 2019, 20(6): 919-931.
- [39] KIM M J. Air pollution, health, and avoidance behavior: evidence from south Korea[J]. *Environ Res Econ*, 2021, 79(1): 63-91.
- [40] MOORE L E, BOFFETTA P, KARAMI S, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6527-6536.
- [41] ZHANG Y, LIU S, WANG Y, et al. Causal relationship between particulate matter 2.5 and hypothyroidism: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1000103.
- [42] RASSEN JA, BROOKHART MA, GLYNN R J, et al. Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships[J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(12): 1226-1232.
- [43] MARTENS E P, PESTMAN W R, DE BOER A, et al. Instrumental variables: application and limitations[J]. *Epidemiology*, 2006, 17(3): 260-267.
- [44] GODZINSKI A, CASTILLO M S. Disentangling the effects of air pollutants with many instruments[J]. *J Environ Econ Manage*, 2021, 109: 102489.
- [45] EBENSTEIN A, FRANK E, REINGEWERTZ Y. Particulate matter concentrations, sandstorms and respiratory hospital admissions in Israel[J]. *Isr Med Assoc J*, 2015, 17(10): 628-632.
- [46] HEYES A, ZHU M Y. Air pollution as a cause of sleeplessness: Social media evidence from a panel of Chinese cities[J]. *J Environ Econ Manage*, 2019, 98: 102247.
- [47] SCHWARTZ J, BIND MA, KOUTRAKIS P. Estimating causal effects of local air pollution on daily deaths: effect of low levels[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(1): 23-29.
- [48] LIANG X. Methods for selecting valid instrumental variables[D]. Bristol: University of Bristol, 2022.
- [49] LEWBEL A. Using heteroscedasticity to identify and estimate mismeasured and endogenous regressor models[J]. *J Bus Econ Stat*, 2012, 30(1): 67-80.
- [50] HEFT-NEAL S, BURNEY J, BENDAVID E, et al. Dust pollution from the Sahara and African infant mortality[J]. *Nat Sustain*, 2020, 3(10): 863-871.
- [51] WILSON A I, LEE J, HSIANG S M. Throwing caution to the wind: Common instrumental variables approaches to causal analysis of air pollution are flawed[EB/OL]. [2023-01-02]. <https://agu.confex.com/agu/fm22/meetingapp.cgi/Paper/1199123>.
- [52] SCHLENKER W, WALKER W R. Airports, air pollution, and contemporaneous health[J]. *Rev Econ Stud*, 2016, 83(2): 768-809.
- [53] LIN A, LU J, XUAN J, et al. One-stage deep instrumental variable method for causal inference from observational data[C]//Proceedings of the 2019 IEEE International Conference on Data Mining (ICDM). Beijing: IEEE, 2019: 419-428.
- [54] GREENLAND S, DANIEL R, PEARCE N. Outcome modelling strategies in epidemiology: traditional methods and basic alternatives[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(2): 565-575.
- [55] WU K, WANG Z, ZHAO J, et al. Instrumental variables matter: Towards causal inference using deep learning[J]. *J Phys: Conf Ser*, 2023, 2580: 012044.
- [56] BIND MA C, RUBIN D B. Bridging observational studies and randomized experiments by embedding the former in the latter[J]. *Stat Methods Med Res*, 2019, 28(7): 1958-1978.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)