

# 高影响力期刊 2014 ~ 2016 年动物实验方法学质量评价的研究



赵璐璐<sup>1,2,3#</sup>, 王欢<sup>1,2,3#</sup>, 武凯楠<sup>1,2,3</sup>, 谢晔<sup>1,2,3</sup>, 杜俊宏<sup>1,2,3</sup>, 李彦佑<sup>1,2,4</sup>, 朱敏<sup>1,2,3</sup>,  
李婧<sup>1,2,3</sup>, 赵梦娜<sup>1,2,3</sup>, 魏晨如<sup>1,2,4</sup>, 侯皓中<sup>1,2,4</sup>, 马彬<sup>1,2</sup>

1. 兰州大学循证医学中心, 兰州大学基础医学院 (兰州 730000)
2. 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室 (兰州 730000)
3. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)
4. 兰州大学第二临床医学院 (兰州 730000)

**【摘要】** 目的 评价国内外高影响力期刊已发表动物实验研究的方法学质量, 为提高和促进动物实验的方法学质量和生产高质量的临床前研究提供参考。方法 计算机检索中国科学引文数据库 (CSCD) 和 Web of Science 数据库, 搜集所有关于治疗干预措施动物实验, 检索时限为 2014 年至 2016 年 8 月。由 4 名研究者独立筛选文献、提取资料, 并采用 SYRCLE 工具评价纳入研究的方法学质量。结果 最终纳入 1 999 个动物实验。超过 90% 的研究被引频次 ≤ 5 次, 52.53% 的研究被引频次为零。SYRCLE 工具评价结果显示: 54.55% 的亚条目的“低风险”的符合率不足 30%, 其中 84.62% 的亚条目的“低风险”的符合率低于 10%。结论 国内外动物实验研究在方法学设计方面均存在一定问题, 国内动物实验研究在实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚等方面的问题尤为突出, 其“低风险”符合率远低于国外研究。建议采取针对性措施推广与普及 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具, 以有效指导动物实验的开展, 提高动物实验的设计和 implement 质量。

**【关键词】** 动物实验; SYRCLE; 方法学质量; 横断面研究

## The Evaluation of methodological quality of animal studies in high impact journals from 2014 to 2016

ZHAO Lulu<sup>1,2,3</sup>, WANG Huan<sup>1,2,3</sup>, WU Kainan<sup>1,2,3</sup>, XIE Ye<sup>1,2,3</sup>, DU Junhong<sup>1,2,3</sup>, LI Yanyou<sup>1,2,4</sup>,  
ZHU Min<sup>1,2,3</sup>, LI Jing<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Mengna<sup>1,2,3</sup>, WEI Chenru<sup>1,2,4</sup>, HOU Haozhong<sup>1,2,4</sup>, MA Bin<sup>1,2</sup>

1. Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
2. Key Laboratory of Evidence-Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou, 730000, P.R.China
3. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
4. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China

Corresponding author: MA Bin, Email: mab@lzu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the methodological quality of animal experiments published in high impact journals, in order to provide references for improving the quality of animal experiments. **Methods** CSCD and Web of Science databases were electronically searched to collect intervening primordial animal experiments from 2014 to August, 2016. Four reviewers independently screened literatures, extracted data and assessed methodological quality of included studies by using SYRCLE tool. **Results** A total of 1 999 animal experiments were included. The cited frequency of more than 90% studies were ≤ 5 times, and which of 52.53% studies were zero. The results of SYRCLE evaluation showed that 54.55% of sub items rated as "low risk" were less than 30%. And 84.62% of them were less than 10%. **Conclusion** There are some problems in methodological quality of animal experiments either domestic or abroad. The questions of domestic researches which in implementation bias, measurement bias and loss of access bias are particularly obvious. The coincidence rate of "low risk" is much lower than those of abroad studies. Therefore, we suggest that it is necessary to take

DOI: 10.7507/1672-2531.201709093

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81303147); 兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金 (编号: lzujbky-2016-67)

通信作者: 马彬, Email: mab@lzu.edu.cn

#共同第一作者

specific measures to popularize SYRCLE tool to effectively guide the development of animal experiments and improve the design and implementation of animal experiments.

**【Key words】** Animal experiments; SYRCLE; Methodological quality; Cross-sectional study

动物实验是临床前研究的重要组成部分,作为连接基础研究和临床研究的桥梁,其质量影响着众多领域课题研究的成果和水平的高低<sup>[1-3]</sup>,而这些都是有赖于动物实验的科学设计和规范实施。国际实验动物 3Rs 中心(the national center for the replacement, refinement and reduction of animals in research)的研究显示:由 3Rs 资助的许多动物实验在方法学设计方面存在诸多问题,高达 87% 和 86% 的实验未实施随机分配和盲法;而在实施了随机化原则的动物实验中,仅 9% 的研究阐述了具体的随机化方法,最终导致其成果转化和利用率低下<sup>[4]</sup>。因此,为提高动物实验的方法学质量及促进研究过程的全透明化,荷兰 SYRCLE 中心的 Hooijmans 等<sup>[5]</sup>多名学者于 2014 年起草和制定了 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具,以提高动物实验设计和实施的质量<sup>[5]</sup>。国内虽有学者探讨了动物实验的方法学质量<sup>[6]</sup>,但其仅局限在卒中/中风领域,代表性较差,而且缺乏与国外同类研究的横向对比。

因此,本研究全面收集国内外已发表的动物实验,采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具全面评价其方法学质量,并将国内、外同类研究进行比较分析,探讨其在方法设计等重点环节的差异及其可能产生的原因,为今后国内动物实验设计和实施提供参考依据,以期提升我国动物实验研究的方法学质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 纳入标准** 所有涉及治疗干预措施的动物实验,不限制动物种属和干预手段。

**1.1.2 排除标准** ① 重复发表的研究; ② 非医学类动物实验; ③ 基于动物组织、器官或细胞等的体外实验; ④ 同时涉及动物和人体的实验。

### 1.2 文献检索策略

本文拟研究高影响力期刊收录的动物实验,因此,我们检索的数据库为中国科学引文数据库(CSCD)和 Web of science 数据库。具体如下,计算机检索中国科学引文数据库(CSCD)和 Web of science 数据库,搜集所有涉及干预比较措施的动物实验,以 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具发表时间为起始点,检索时限为 2014 年至 2016 年

8 月。中文检索词包括:动物实验、体内、鼠、兔、狗、猪、羊、牛、蟾蜍、蛙、猩猩、猴;英文检索词包括: murinae、guinea pigs、swine、rabbits、dogs、haplorhini、ranidae、bufonidae、sheep、goats、animal experimentation。以 CSCD 为例,其具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 4 名研究者严格按照纳入与排除标准,独立筛选文献、提取资料,并两两交叉核对,如遇分歧则由第三方(马彬)协助解决。资料提取的内容主要包括:① 纳入研究的基本特征:发表作者数量、作者单位、时间、杂志、动物种类、样本量、干预措施等;② 偏倚风险评价的关键要素。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具<sup>[5]</sup>评价纳入研究的偏倚风险,该评价工具包括 10 个条目(22 个亚条目)。本研究主要通过计算 22 个亚条目“低风险”符合率进行评价。对 4 名研究者(赵璐璐、谢晔、李彦佑、朱敏)进行培训,使其全面掌握 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具的内涵和应用等。然后随机抽取 10% 的样本进行预实验,并计算 kappa 值,确保 4 名研究者的偏倚风险评价结果具有一致性。

### 1.5 统计分析

采用 Excel 2011 软件进行统计分析,计数资料采用例数和百分比(%),计量资料采用中位数和四分位数间距进行统计描述,组间比较采用卡方检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 15 539 篇,经逐层筛选后,最终纳入 1 999 个动物实验。文献筛选流程及

框 1 CSCD 检索策略

#1 动物实验  
#2 体内  
#3 鼠 OR 兔 OR 狗 OR 猪 OR 羊 OR 牛 OR 蟾蜍 OR 蛙  
OR 猩猩 OR 猴  
#4 #1 AND #2 AND #3

结果见图1。

## 2.2 纳入研究的基本情况比较结果

纳入的1 999个研究中,1 050个(52.53%)被引频次为零。其中,中文被引频次为零的研究占比(948/1 497, 63.33%)远高于英文研究(102/502, 20.32%),差异有统计学意义( $P<0.001$ )。纳入研究样本量的中位数和四分位间距为40(22, 78)。在实验动物的选择上,前三位分别为:鼠(91.20%)、兔子(5.75%)和猪(1.60%),在鼠类的选择方面,中英文研究的差异有统计学意义( $P=0.001$ )。在干预措施的分类上,前三位的分别是药物干预(77.64%)、手术干预(9.15%)和行为-饮食干预(5.80%);在行为-饮食干预( $P=0.005$ )和针灸( $P=0.003$ )方面,中英文研究差异有统计学意义(表1)。

## 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

偏倚风险评价结果显示:总体而言,纳入研究在SYRCLE动物实验偏倚风险评价工具包含的22个亚条目中,超过一半的亚条目(59.09%)的“低风险”符合率低于30%,其中84.62%的亚条目符合率低于10%,见表2。

对涉及选择性偏倚的5个亚条目(亚条目1~5)而言,亚条目3和亚条目5的“低风险”符合率均低于5%(2.20%和1.05%)。中、英文研究在

亚条目1和亚条目2方面,差异均有统计学意义( $P=0.004$ ,  $P=0.003$ )。

对涉及实施偏倚的3个亚条目(亚条目6~8)而言,“低风险”符合率均低于10%。中、英文研究在亚条目7和亚条目8方面,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.001$ )。

对涉及测量偏倚的3个亚条目(亚条目9~11)而言,“低风险”符合率均低于50%,其中亚条目10和亚条目11均低于15%。中、英文研究在亚条目10( $P=0.010$ )和亚条目11( $P<0.001$ )方面,差异均有统计学意义。

对涉及失访偏倚的4个亚条目(亚条目12~15)而言,亚条目13、14和亚条目15的“低风险”符合率均低于5%(3.00%、2.15%和0.55%)。中、英文研究在亚条目12和亚条目13方面,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.001$ )。

对涉及报告偏倚的2个亚条目(亚条目16~17)而言,亚条目16的“低风险”符合率仅为0.20%。中、英文研究在亚条目16方面,差异有统计学意义( $P=0.004$ )。

对涉及其他偏倚的5个亚条目(亚条目18~22)而言,亚条目22的“低风险”符合率仅为3.70%。中、英文研究在亚条目21和亚条目22方

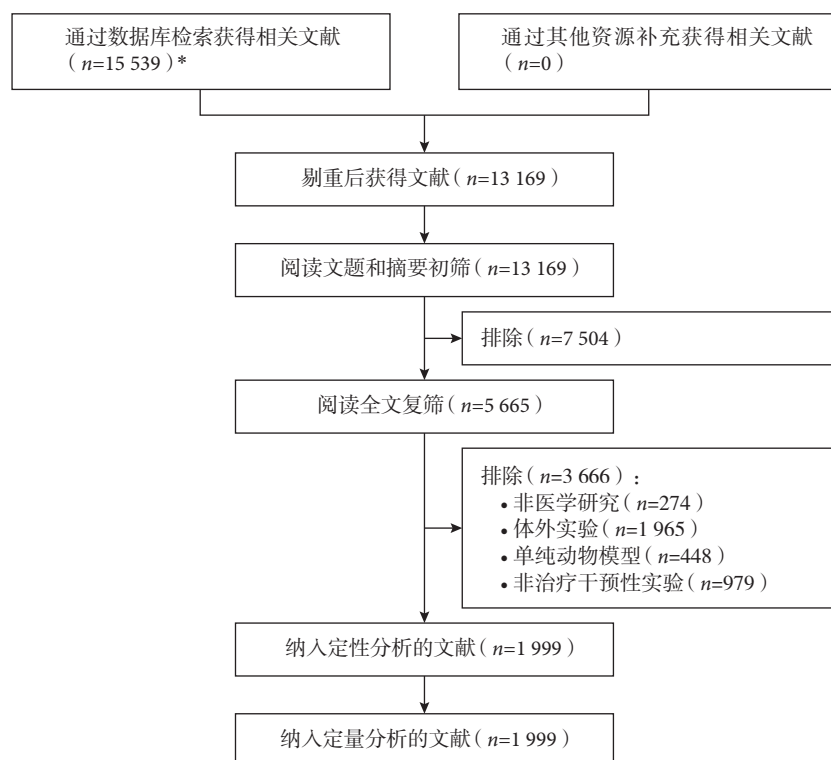


图1 文献筛选流程及结果

\*所检索的数据库及检出文献数具体如下: CSCD ( $n=11 986$ ), Web of Science ( $n=3 553$ )

表 1 纳入研究的基本情况比较结果 (%)

类别	项目	总研究数	中文研究数	英文研究数	$\chi^2$ 值	P 值
被引频次	0	1 050 (52.53)	948 (63.33)	102 (20.32)	278.86	<0.001
	1~5	782 (39.12)	516 (34.47)	266 (52.99)	54.14	<0.001
	>5	167 (8.35)	33 (2.20)	134 (26.69)	294.46	<0.001
实验动物种类	鼠	1 823 (91.20)	1 383 (91.58)	440 (87.65)	10.50	0.001
	兔子	115 (5.75)	79 (5.21)	36 (7.17)	2.50	0.115
	猪	32 (1.60)	23 (1.27)	9 (1.79)	0.16	0.692
	猴	8 (0.40)	5 (0.33)	3 (0.60)	0.16	0.688
	羊	8 (0.40)	3 (0.20)	5 (1.00)	4.14	0.419
	其它	13 (0.65)	4 (0.20)	9 (1.79)	11.28	<0.001
	干预方式	药物	1 552 (77.64)	1 181 (78.89)	371 (73.90)	5.39
手术	183 (9.15)	127 (8.48)	56 (11.15)	3.23	0.072	
行为-饮食	116 (5.80)	74 (4.94)	42 (8.36)	8.05	0.005	
针灸	47 (2.35)	44 (2.94)	3 (0.60)	8.97	0.003	
免疫-感染	39 (1.95)	25 (1.67)	14 (2.79)	2.46	0.117	
其他	62 (3.10)	46 (3.07)	16 (3.19)	0.02	0.898	

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

偏倚类型	评价条目	亚条目	“低风险”总体符合情况		中文研究“低风险”符合情况		英文研究“低风险”符合情况		$\chi^2$ 值	P 值
			n	%	n	%	n	%		
选择性偏倚	条目 1 分配序列	亚条目 1 描述了具体的随机方法	486	24.31	340	22.71	146	29.08	8.29	0.004
		亚条目 2 实验组和对照组基线特征均衡	1 769	88.49	1 343	89.71	426	84.86	8.69	0.003
	条目 2 基线特征	亚条目 3 对不均衡者进行基线特征调整	44	2.20	38	2.54	6	1.20	3.15	0.075
		亚条目 4 诱导疾病的时间安排	1 886	94.35	1 411	94.26	475	94.62	0.10	0.758
实施偏倚	条目 3 分配隐藏	亚条目 5 使随机序列不可预测性	21	1.05	14	0.94	7	1.39	0.76	0.383
		亚条目 6 动物房中随机安置笼子或动物	31	1.55	2	0.13	29	5.78	78.42	<0.001
	亚条目 7 对结局或结局指标的影响	112	5.60	3	0.20	109	21.71	328.96	<0.001	
条目 5 盲法	亚条目 8 动物饲养者和研究者的施盲方法不被打破	63	3.15	35	2.34	28	5.58	12.93	<0.001	
测量偏倚	条目 6 随机性结果评价	亚条目 9 研究者随机选取动物	938	46.92	697	46.56	241	48.01	0.32	0.574
		亚条目 10 结果评价者的施盲方法不被打破	137	6.85	90	6.01	47	9.36	6.61	0.010
	亚条目 11 对结果评价者未采用盲法但不影响其结局指标的测定	240	12.01	26	1.74	214	42.63	595.05	<0.001	
失访偏倚	条目 8 不完整数据报告	亚条目 12 所有动物都纳入最后的分析	1 374	68.73	1 080	72.14	294	58.57	32.25	<0.001
		亚条目 13 报告缺失数据影响结果真实性的原因	60	3.00	56	3.74	4	0.80	11.19	<0.001
		亚条目 14 缺失数据在各干预组内相当且各组缺失原因相似	43	2.15	32	2.14	11	2.19	0.01	0.943
报告偏倚	条目 9 选择性结果报告	亚条目 15 对缺失数据采用恰当的方法进行估算	11	0.55	10	0.67	1	0.20	0.77	0.379
		亚条目 16 可获取研究计划书, 所有的主要和次要结局均按计划书预先说明的方式报告	4	0.20	0	0.00	4	0.80	8.30	0.004
		亚条目 17 无法获取研究计划书, 但已发表文章中很清楚地报告了所有预期结果	1 999	100.00	1 497	100.00	502	100.00	-	-
其他偏倚	条目 10 其他偏倚来源	亚条目 18 无污染	1 935	96.80	1 440	96.19	495	98.61	7.06	0.008
		亚条目 19 无资助者的不恰当影响	1 999	100.00	1 497	100.00	502	100.00	-	-
		亚条目 20 无分析单位错误	1 999	100.00	1 497	100.00	502	100.00	-	-
		亚条目 21 无与实验设计相关的偏倚风险	1 352	67.63	879	58.72	473	94.22	216.50	<0.001
亚条目 22 新的动物加入到实验组和对照组以弥补退出的样本	74	3.70	21	1.40	53	10.56	88.39	<0.001		



面, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.001$ )。

### 3 讨论

自 2014 年 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具发表以来, 陆续有国内学者对其进行解析<sup>[7]</sup>, 并采用 SYRCLE 工具对动物实验的方法学质量进行了探讨<sup>[6]</sup>, 但其仅局限在特定领域, 且缺乏与国外同类研究的横向对比。因此, 本研究首次基于 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具对国内外动物实验研究的方法学质量进行全面评价和对比分析。

本研究结果显示: 超过 90% 的研究被引频次  $\leq 5$  次, 有 52.53% 的研究被引频次为 0。而中文研究被引频次为 0 的研究远高于英文研究, 这提示国内已发表动物实验研究的质量和影响力均较低, 这与双梅等<sup>[6]</sup>的研究结论一致。此外, 我们对纳入研究的偏倚风险评价结果亦有相同提示。

SYRCLE 工具包括“选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚”6类偏倚类型, 是迄今全球唯一一个专门适用于动物实验内在真实性评价的工具<sup>[5]</sup>。选择性偏倚是指相互比较的组间基本特征的系统差异<sup>[8]</sup>, 在动物实验中主要通过随机、分配隐藏、调整均衡基线以及疾病建模等多种措施进行控制, 其目的是保证动物实验中不同组间的基线平衡。若未实施, 由于动物实验的样本量相对临床试验要小很多, 可导致两组受试动物在一些重要的影响结局预后的特征方面存在差异, 从而影响对实验结果的推断<sup>[1]</sup>。本研究显示: 虽然所有纳入研究“实验组和对照组基线特征均衡(亚条目 2)”和“诱导疾病的时间安排(亚条目 4)”的符合率较高, 但“不均衡者基线特征调整(亚条目 3)”和“使随机序列的不可预测性(亚条目 5)”的“低风险”符合率均不足 5%; 而“描述具体的随机方法(亚条目 1)”的符合率亦低于 30%, 且国内研究该条目的符合率低于国外研究。这些结果提示今后的动物实验研究在偏倚风险控制方面, 应该更加重视对随机方法和隐蔽分组的正确实施, 当不同组别基线不均衡时, 需对基线均衡有重要影响的特征进行相关调整等。

实施偏倚指除感兴趣的干预措施外, 组间护理、暴露因素等存在的系统差异<sup>[8]</sup>, 由于动物实验不同于临床研究, 具有一定的差异和特性, 如实验动物的安置方式对结果具有重要影响, 在 Hooijmans 等<sup>[1, 9-11]</sup>的研究中指出: 架子顶端的笼子所接受的光照强度是架子底端的 4 倍, 而光照强度的轻微改变会对动物生殖和行为产生重要影响和改变等。本

研究结果显示: 在涉及“实施偏倚”3个亚条目的“低风险”符合率方面, 国内研究均明显低于国外研究, 这可能与国内科研人员对实施偏倚的重视程度不够有关。Ma 等<sup>[12]</sup>的调查研究亦显示: 仅 30.8% 和 41.4% 的国内研究人员认为实施“动物安置随机化”和“对动物饲养者和研究者实施盲法”是必要的。当然, 国外研究在这 3 个亚条目的“低风险”符合率也较低(均低于 30%)。因此, 今后的动物实验研究应该更加重视实施偏倚对实验结果的重要影响, 并有必要根据实验特点, 采取多种途径如随机安置笼子或动物、盲法实施等对可能产生的实施偏倚加以控制。

测量偏倚是指测量结局时组间存在的系统差异, 其中盲法实施与否是影响测量偏倚大小的重要措施之一<sup>[8]</sup>。在动物实验中, 虽然没必要对动物施盲, 但由于在干预实施过程中, 大部分研究者又同为动物饲养者, 因此可能会导致主观偏倚的产生<sup>[1, 13]</sup>。此外, 由于动物实验的特性, 多数生物存在昼夜节律现象, 如类脂(化合物)代谢作用、神经递质水平、药代动力学等的影响均会使动物的周期/昼夜节律发生变化<sup>[1, 14-16]</sup>, 若在对结果进行测量时未采用随机化方法, 仅在某一个时间段对样本进行测量和评价, 则可能产生测量偏倚。本研究结果显示: 纳入研究“随机性结果评价(条目 6)”的“低风险”符合率低于 50%。此外, 类似于临床研究, 对主观指标而言, 有必要采取盲法测量以降低测量偏倚<sup>[1, 8]</sup>, 但本研究显示: 所有纳入研究在涉及盲法测量的两个亚条目(亚条目 10、11)上的符合率均低于 15%, 且国内研究的符合率更低。提示在降低测量偏倚方面, 除需重视随机测量评价结果外, 对结局测量人员实施盲法也是非常必要的。

失访偏倚是因动物死亡或丢失等因素造成的数据缺失, 从而对最终结果产生影响。实验过程中出现失访属于正常情况, 关键在于研究者对失访的控制措施以及对失访数据的处理方法<sup>[8]</sup>。本研究结果显示: 国内外研究涉及失访偏倚各条目的“低风险”符合率均较低, 特别是“报告缺失数据影响结果真实性的原因”(亚条目 13)、“缺失数据在各干预组内相当且各组缺失原因相似”(亚条目 14)、“对缺失数据采用恰当的方法进行估算”(亚条目 15)的“低风险”符合率更是低于 5%。提示今后的研究应更加重视对实验中失访数据的处理, 并严格评价失访数据对研究结果的影响。另外, 在临床研究中, 常使用意向性分析(ITT)方法处理失访数据<sup>[17-19]</sup>, 此方法在动物实验中也同样适用。

报告偏倚是指报告和未报告结果之间的系统差异,这可能与阳性的实验结果更容易解释和发表、或研究者存在可能影响实验结果的利益冲突等有关<sup>[8]</sup>。本研究结果显示:国内研究“可获取研究计划书,所有的主要和次要结局均按计划书预先说明的方式报告”(亚条目16)的“低风险”符合率为0。虽然对于临床研究而言,目前已要求在招募到首例患者之前必须在WHO及其一级注册平台注册,并鼓励相关期刊发表其计划书<sup>[20-22]</sup>,但目前在动物实验领域尚无任何要求。

在其他偏倚方面,中文研究在“与实验设计相关的偏倚风险”(亚条目21)和“新的动物加入到实验组和对照组以弥补从原始种群中退出的样本”(亚条目22)的质量方面也需进一步提高。

本研究的局限性:①研究样本仅来自于CSCD和Web of Science数据库,其结果有可能无法代表所有动物实验的方法学质量;②虽然本研究纳入2014年之后发表研究,但部分研究可能是在2013年或之前实施完成,故未必符合SYRCLE动物实验偏倚风险评价工具的标准。

综上所述,国内外动物实验研究在方法学质量方面均存在一定问题,国内研究在实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚等方面的问题尤为突出,其“低风险”符合率远低于国外研究。建议采取针对性措施推广与普及SYRCLE动物实验偏倚风险评价工具,以有效指导动物实验的开展,提高动物实验的设计和 implement 质量。

#### 参考文献

- Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 43.
- Sandercock P, Roberts I. Systematic reviews of animal experiments. *Lancet*, 2002, 360(9333): 586.
- 贺争鸣,邢瑞昌,方喜业,等.论实验动物福利、动物实验与动物实验替代方法. *实验动物科学与管理*, 2005, 22(1): 61-64.
- Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, *et al.* Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7824.
- Krauth D, Woodruff TJ, Bero L. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(9): 985-992.
- 双梅,赵晨,张莉,等.运用SYRCLE工具评价中文期刊发表卒中/中风动物实验的方法学质量. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(5): 592-597.
- 陈匡阳,马彬,王亚楠,等. SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具简介. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(10): 1281-1285.
- Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. London: The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Johnston NA, Nevalainen T. Impact of biotic and abiotic environment on animal experiments. Edited by Hau JS. In *handbook of laboratory animal science (Book 1)*. The 3rd edition. Florida: CRC Press, 2010: 343-369.
- Donnelly H, Saibaba P. Light intensity and the oestrous cycle in albino and normally pigmented mice. *Lab Anim*, 1993, 27(4): 385-390.
- Vanderschuren LJ, Niesink RJ, Spruijt BM, *et al.* Influence of environmental factors on social play behavior of juvenile rats. *Physiol Behav*, 1995, 58(1): 119-123.
- Ma B, Xu JK, Wu WJ, *et al.* Survey of basic medical researchers on the awareness of animal experimental designs and reporting standards in China. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0174530.
- Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, *et al.* Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA*, 1994, 272(2): 125-128.
- Bruguerolle B. Effect of the time of administration of a drug on its pharmacokinetics. *Therapie*, 1983, 38(3): 223-235.
- Bruguerolle B, Valli M, Bouyard L, *et al.* Effect of the hour of administration on the pharmacokinetics of lidocaine in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1983, 8(3): 233-238.
- Marrino P, Gavish D, Shafir E, *et al.* Diurnal variations of plasma lipids, tissue and plasma lipoprotein lipase, and VLDL secretion rates in the rat. A model for studies of VLDL metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 1987, 920(3): 277-284.
- Currow DC, Plummer JL, Kutner JS, *et al.* Analyzing phase III studies in hospice/palliative care. A solution that sits between intention-to-treat and per protocol analyses: the palliative-modified ITT analysis. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 44(4): 595-603.
- Surkont G, Wlaźlak E, Dunicz-Sokolowska A, *et al.* The efficacy of SUI treatment with Burch colposuspension evaluated with use of ITT analysis. *Ginekol Pol*, 2007, 78(5): 378-380.
- Zhou XH, Li SM. ITT analysis of randomized encouragement design studies with missing data. *Stat Med*, 2006, 25(16): 2737-2761.
- Godlee F. An international standard for disclosure of clinical trial information. *BMJ*, 2006, 332(7550): 1107-1108.
- Kimball AB, Weinstock MA, Massachusetts B, *et al.* Mandatory registration of clinical trials: a major step forward for evidence-based medicine. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52(5): 890-892.
- Krleza-Jerić K. Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO, and the Ottawa Group. *PLoS Med*, 2005, 2(11): e378.

收稿日期: 2017-09-22 修回日期: 2018-02-02  
 本文编辑: 熊鹰