

第六章 T/CALAS 6—2017《实验动物 动物实验偏倚风险评估指南》实施指南

第一节 工作简况

根据中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会下达的 2016 年团体标准制修订计划，由中国医学科学院医学实验动物研究所负责起草《实验动物 动物实验偏倚风险评估指南》团体标准。该标准由中国实验动物学会颁布实施并归口管理。

第二节 工作过程

2015 年 12 月由中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会传达标准制修订计划的通知，《实验动物 动物实验偏倚风险评估指南》获得立项，并成立编制工作组，主要成员包括实验动物病理专家、中国实验动物学会理事长秦川教授，中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会秘书长孔琪副研究员，中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会副主任委员、《实验动物 微生物学等级及监测》起草人魏强研究员。工作组采取充分讨论、沟通、协调一致的工作方式做出决定。

编制工作组在 2015 年 12 月启动编制工作，孔琪翻译 2014 年最新版的国际同行比较认可的《SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具》(SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies)，由荷兰动物实验系统评价研究中心(the SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation, SYRCLE)编制。同时收集整理相关资料，以做参考。

2016 年 3 月，工作组召开了会议，讨论并确定了标准编制的原则和指导思想；制定了编制大纲和工作计划。2016 年 3~6 月，工作组多次交流编制内容。在参照 SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies 及国内现有标准的基础上，于 2016 年 6 月完成征求意见稿和编制说明初稿。2016 年 6~10 月，反复多次修改。

2016 年 10 月，在广西南宁召开的中国实验学会年会上，首次公开征求与会专家意见。根据会上和会后汇总的专家意见，工作组再次对征求意见稿修改，最终形成目前的征求意见稿和编制说明。

2016 年 11~12 月，由中国实验动物学会面向实验动物行业单位公开征求意见。收到 5 家单位意见，形成 7 条建议，采纳 6 条，不采纳 1 条。

2017 年 1 月，起草小组整理汇总专家对本标准征求意见稿提出的问题，同时对标准格式进行了规范，最终形成标准送审稿和编制说明。

2017年2月21日,中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会邀请全国的31名知名专家,组织召开了“全国实验动物标准化委员会年会暨标准审查会议”,起草单位在审查会上详细汇报了本标准(送审稿),现场专家们肯定了本标准的重要性和必要性,同时提出了一些意见或建议,起草小组对照征求意见进行了修改说明、补充和完善,形成本标准的报批稿。2017年5月,本标准经中国实验动物学会第六届理事会常务理事会第八次会议审议通过,批准发布,于2017年5月19日起正式实施。

第三节 编写背景

动物实验中存在很多影响因素,会影响动物实验结果的科学性和准确性,产生偏倚。为了避免这种偏倚,对动物实验方案进行风险评估就非常重要。

2008年,荷兰动物实验系统评价研究中心(the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation, SYRCLE)成立(以前名为3R研究中心)。基于Cochrane风险评估工具,由来自SYRCLE中心的Hooijmans等多名学者研究、起草和制定了SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies,并于2014年发布。这个工具很快引起了国际同行的关注。

本标准是通过翻译SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies,比较分析后编制而成。可以为我国动物实验方案的偏倚风险评估提供借鉴和指导。

SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具是在Cochrane偏倚风险评估工具的基础上发展而来,其差异主要来自随机对照试验(RCT)与动物实验在设计方面的不同。SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具共包括10个条目,偏倚类型包括选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚,与Cochrane偏倚风险评估工具一致,但涉及领域略有不同。

SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具中10个条目的评估结果最终以“是”、“否”和“不确定”表示,其中“是”代表低风险偏倚,“否”代表高风险偏倚,“不确定”代表不确定风险偏倚。

第四节 编制原则

1. 科学性原则:本标准首先要保证动物实验的科学性和有效性,避免重复和无效的动物实验偏倚风险。

2. 适用性原则:动物实验种类较多,各种动物实验存在差别,如何区分这些动物实验,是本标准考虑的重点内容。我们在选择SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies时,注重其权威性和适用面较广,也就是能够国际通用。

3. 动物福利原则:动物福利是实验动物的基本诉求,在规范动物实验时,要考虑能够满足3R的基本需求,尽量避免没有必要的或重复性动物实验。

4. 经济性原则:在保证满足科学研究需要的前提下,动物实验方案要尽量规范,避免重复、浪费和发生偏倚。

5. 可操作性原则：应具有较好的可操作性，简单易用，对规范动物实验具有实际意义。促进形成具有公开的、全面的、简明的、逻辑性的动物实验方案。

第五节 内容解读

一、范围

本标准规定了动物实验偏倚风险评估的原则和方法。

本标准适用于动物实验的方法学质量评估。

二、规范性引用文件

下列文件对于本标准的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本标准。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

三、术语和定义

此处列出了本标准中核心的术语和定义，方便理解标准内容。本标准未引用我国的标准。

四、动物实验分组（选择性偏倚）

本部分列出了在动物实验分组时，可能产生的选择性偏倚。在 SYRCLE 的 10 个评估条目中，动物安置随机化是一个全新的条目。动物实验中对于动物的安置方式，如不同光照和温度等均会对实验结果产生重要影响。就光照条件和强度等的影响，已有多个研究发现，如架子顶端的笼子所接受的光照强度是架子底端的 4 倍，光照强度的轻微改变会对动物生殖和行为产生影响和改变等。

温度对实验动物的影响亦体现在，如细微的温度变化对动物的代谢率和毒性的影响，同一个支架不同高度上的笼子内的温度不同（通常架子顶端会比低端高 5℃），不同的高度对动物房的影响（如 1.5 米高处动物房的温度比 0.5 米处的要高 3~4℃）等方面。

五、动物实验实施（实施偏倚）

本部分列出了在动物实验实施过程中，可能产生的实施偏倚。若动物未随机安置，研究人员可能会预见各组动物的行为表现，从而产生实施偏倚。动物实验中，对于干预实施和结果测量阶段盲法的应用亦有别于 RCT，尽管不需要对动物施盲，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，若未对动物饲养者施盲，则可能会导致其预期实验结果产生主观偏倚。

六、动物实验结果（测量偏倚）

本部分列出了在测量动物实验结果时，可能产生的测量偏倚。由于多数生物存在昼夜

节律现象,如类脂(化合)物代谢作用、神经递质水平、药代动力学等影响均会使动物周期/昼夜节律发生变化,若在对结果进行测量时未采用随机化的方法,而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风险。在结果测量过程中对结局测量者施盲,也是同样道理。因此,SYRCLE 特别将对动物饲养者和结局测量者施盲作为重要的评估条目。

七、动物实验报告(失访偏倚、报告偏倚)

本部分列出了在撰写动物实验报告时,可能产生的报告偏倚。虽然动物实验的样本相对临床试验来说较小,但显示出的重要基线差异却很大。因此,SYRCLE 亦将基线特征列为评估选择性偏倚大小的条目之一,但若能保证序列的充分产生和分配隐藏,则认为基线特征具有可比性。

八、其他偏倚

本部分列出了应说明不包括在上述偏倚中的其他一些重要偏倚。

参考文献

- 陈匡阳,马彬,王亚楠,等. 2014. SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具简介. 中国循证医学杂志, 14(10): 1281-1285.
- 双梅,赵晨,张莉,商洪才. 2016. 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, (5): 592-597.
- 牛军强,王亚楠,朱芊各,等. 2015. 动物实验方法学和报告质量评估工具的横断面研究. 中国循证医学杂志, 15(2): 223-229.
- Hooijmans CR1, Rovers MM, de Vries RB, et al. 2014. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol, 26; 14: 43.
- Bailoo JD, Reichlin TS, Würbel H. 2014. Refinement of Experimental Design and Conduct in Laboratory Animal Research, ILAR Journal, 55(3): 383-391.
- Krauth D, Woodruff TJ, Bero L. 2013. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review. Environ Health Perspect, 121(9): 985-992.