

西太平洋区域结核病的流行与控制: 2013年病例报告更新数据

Tom Hiatt^o 和 Nobuyuki Nishikiori^o

通讯作者: Tom Hiatt, 电子邮箱: hiatt@wpro.who.int

背景: 2000年以来, 世界卫生组织西太平洋区域的结核病流行率降低了36%。但是, 2013年该区域估计有160万结核病患者。本研究利用世界卫生组织2000年至2013年的结核病数据库对该地区的疫情进行分析。

方法: 利用网络系统从西太平洋区域的36个国家和地区收集年度结核病监测数据。对结核病例报告、治疗结局和TB/HIV双重感染信息进行描述性分析。按照年龄、性别、国家和地区对结核病数据进行分层分析。

结果: 2013年, 西太平洋区域的国家和地区报告了130万例新发和复发的结核病患者。2000年以来的早些年结核病报告率有所增加, 然后几年一直保持稳定, 近年来逐渐下降。在大部分国家, 对于所有年龄组, 结核病报告率都在随时间发展而下降。该区域的结核病治疗成功率依然保持高水平, 2013年有16个国家达到或保持在85%及以上水平。结核病患者中HIV检测逐渐增多, 2009年以来检测出大约11000例HIV阳性的结核病患者。

讨论: 分析结果表明真实的结核病发病率可能正在下降。在7个高负担国家中, 有6个国家的治疗成功率都保持在高水平。结核病监测数据分析是获得规划信息和流行病学信息的重要来源。对这些信息进行认真解读可以为规划决策提供有用的信息。然而, 结核病负担依然很重, 国家结核病规划必须立足于之前的努力继续发展。

2000年以来, 世界卫生组织西太平洋区域的结核病负担已经显著降低。该区域估计的结核病病例数已经从2000年的350万降至2013年的230万^[1]。在此期间, 有1670万病例被确诊和治疗。然而, 国家结核病控制规划必须不断发展, 利用新工具与疫情进行进一步的抗争。在新的具有雄心勃勃目标的世界卫生组织消除结核病策略下^[2], 需要用有效的监控和评估去追踪项目进展并了解如何采取最好的干预措施。监测数据分析可为当前的流行态势、规划进展和未来的发展方向提供有价值的信息。

本文展示了该地区更新的结核病报告数据分析结果, 更新了前期研究的信息^[3]。本文描述了流行病学状况和规划进展, 并特别关注了7个结核病高负担国家: 柬埔寨、中国、老挝、蒙古、巴布亚新几内亚、菲律宾和越南。

方法

在西太平洋区域有三分之二的国家和地区报告了数据, 这些数据可代表2013年的99.9%以上的总人口。在每年3月份左右, 世界卫生组织利用基于网络的数据收集表格从该区域的36个国家和地区收集结核病监测数据。收集的数据包括结核病病例报告、治疗结局、诊

断和治疗服务、药品管理、耐药的监测和调查、TB/HIV双重感染的信息、感染控制、卫生工作者的参与以及结核病控制的预算和开支。数据收集方法的完整描述可参见《全球结核病报告》^[1], 数据集来源于世界卫生组织全球结核病数据库^[4]。

结核病的病例定义在2013年进行了修订^[5], 之前的痰涂片阳性患者现在被归为细菌学确诊病例, 细菌学确诊病例包括通过任何实验室方法确诊的患者。同样, 痰涂片阴性的患者被归为临床诊断病例, 临床诊断病例包括未做痰涂片检查或者痰检结果未知的患者。(把实验室确诊的病例数与未进行确诊的病例数混到一起会掩盖确诊的患者数量。了解这些信息可以提示报告病例数的不确定性。)

对该区域的结核病报告病例进行描述性分析, 并按照国家和地区进行分层分析。也对报告的病例按照年龄和性别进行分层分析。此外, 还对结核病治疗结局以及TB/HIV双重感染的防控工作进展(HIV检测、HIV阳性率、复方新诺明预防性治疗覆盖率和抗逆转录病毒治疗覆盖率)也进行了分析。所有的分析都采用统计软件R(版本3.2.1, R核心团队, 维也纳, 奥地利, 2015年)。

^o 世界卫生组织西太平洋区域办公室, 传染病处, 遏制结核病和消除麻风病部门, 马尼拉, 菲律宾

投稿: 2015年12月28日; 发表: 2016年5月2日

doi: 10.5365/wpsar.2015.6.010

结果

结核病例报告

2013年，西太平洋区域的36个国家和地区报告了1 375 213例结核病患者（表1），占全球负担的23%。其中，97.6%（1342404例）的患者是新发或复发结核病患者。在该区域内，中国的病例数占62%（855241例），其次是菲律宾和越南，分别占18%（244392例）和7.4%（102196例）。以每10万人年中的患者数量来表示结核病报告率，2013年结核病报告率在该区域内变化幅度很大，最高的是基里巴斯（ $\geq 200/10$ 万人年），其次分别为巴布亚新几内亚、马绍尔群岛、柬埔寨和菲律宾（分别为375/10万人年、310/10万人年、282/10万人年、250/10万人年和236/10万人年）（图1）。

在2002年至2005年期间，该区域各种类型结核病例的总报告率从47/10万人年增加到74/10万人年，2005年以来，报告率一直稳定在73—78/10万人年。新发的细菌学确诊病例从2002年的22/10万人年增加到2005年的39/10万人年，达到顶峰，然后以平均每年4.3%的速度稳定下降至2013年（图2）。

报告的结核病例按照年龄和性别的分布情况

图3显示了2013年西太平洋区域以及该区域结核病高负担国家中新发的细菌学确诊病例的年龄别和性别的病例报告率。总体来说，结核病对男性的影响要超过女性，该区域病例的男女性别比为2.2（越南最高为2.9，柬埔寨最低为1.2）。

除蒙古之外，其他所有国家都符合横断面观察的典型模式，即随着年龄增加，报告率不断增加。0—14岁儿童的报告率最低，尤其以越南的该年龄组为最低（男女未加权的平均值为0.68/10万人年）。该区域15岁及以上人群中，蒙古的结核病报告率差别最小，在男性患者中，最高报告率（55—64岁年龄组）仅是最低报告率（ ≥ 65 岁年龄组）的1.1倍。老挝人民民主共和国的结核病报告率差别最大，在男性患者中，最高率（ ≥ 65 岁年龄组）是最低率（15—24岁年龄组）的17倍。

图4显示了该区域以及7个结核病高负担国家从2000年至2013年按照不同年龄组和性别的新发的细菌学确诊病例的报告率趋势。柬埔寨和越南在所有年龄组和性别上都显示了下降趋势，各年龄组从小到大按次序排列呈现明显分隔。但是越南的女性有所不同，3

个最小的年龄组比较平稳，但较大的年龄组呈现下降趋势。菲律宾较年轻的年龄组呈现上升趋势，较年轻的年龄组呈现下降趋势，二者最终的报告率趋于一致。在菲律宾， ≥ 65 岁年龄组的率与45—54岁年龄组的相似。中国的报告率在性别上存在差异，男性患者几乎是按照从最年轻到最年长的次序排列，但女性患者中15—24岁年龄组打破了这个次序，与55—64岁年龄组非常相似。蒙古和巴布亚新几内亚的趋势不明显，没有遵循从最年轻到最年长报告率升高的特征。

治疗结局

从1997年以来，西太平洋区域的结核病治疗成功率的总趋势一直高于85%（图5）。2012年，该区域中有16个国家和地区的治疗成功率达到或者保持在85%及以上。在7个结核病高负担国家中，治疗成功率最高的是中国（95%），其次是柬埔寨（94%）、越南（91%）、老挝人民民主共和国（90%）、蒙古（88%）和菲律宾（88%），巴布亚新几内亚的治疗成功率最低，为68%，在该国，2012年的治疗队列中约有四分之一失访或未评估。2012年报告的患者中未接受治疗的比例最高的国家为巴布亚新几内亚、老挝人民民主共和国和柬埔寨，分别为85%、5.4%和4.7%。

TB/HIV双重感染和合作活动

图6总结了该区域以及该区域7个结核病高负担国家的4个基本指标（HIV检测、HIV阳性率、复方新诺明预防性治疗覆盖率和抗逆转录病毒治疗覆盖率）。总体上，该区域的HIV检测率已经从2006年的0.72%稳步增长至2013年的35%。与此同时，TB/HIV双重感染病例的比例从2006年的24%稳步降低到2.5%（相当于11432例病例）。复方新诺明预防性治疗覆盖率2007年至2009年在增加，之后稳定在64%至80%之间，2013年可能下降。抗逆转录病毒治疗覆盖率也在增加，在2013年达到最高点，为65%。

柬埔寨和越南报告了最全面的数据和规划进展。在这两个国家中，HIV检测、复方新诺明预防性治疗和抗逆转录病毒治疗的覆盖率逐步增加，结核病患者中HIV阳性的比例在稳步降低。蒙古也报告了高水平的HIV检测，自2006年以来每年不超过5个阳性患者。2013年菲律宾的HIV检测比例（2.1%）最低，其检测出HIV阳性患者的比例（0.52%）为倒数第二，排在蒙古之前。巴布亚新几内亚的HIV检测比例（24%）为倒数第三，但在被检测的结核病患者中HIV阳性的比例（14%）为最高。

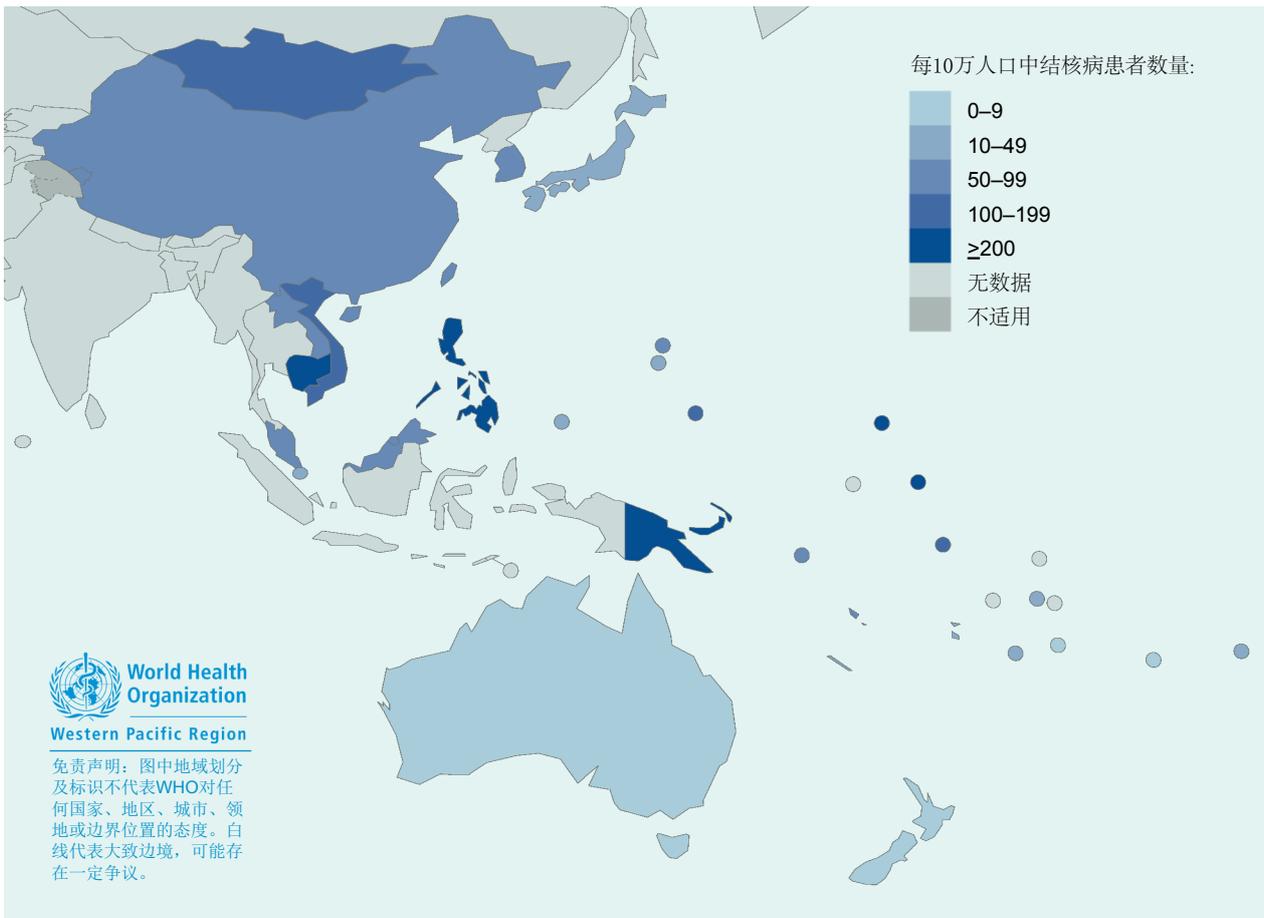
表1. 2013年西太平洋区域的国家和地区的结核病报告情况

国家和地区	总报告数量	新发和复发数量*	复治数量 (不含复发)	新发或者以前治疗史不详			复发			细菌学确诊的肺结核患者所占百分比
				细菌学确诊的肺结核	临床诊断的肺结核	肺外结核	细菌学确诊的肺结核	临床诊断的肺结核	肺外结核	
美属萨摩亚										-
澳大利亚	1 256	1 250	6	612	86	512	26	1	13	88
文莱达鲁萨兰国	212	212	0	149	9	48	6	0	0	95
柬埔寨	39 055	37 743	1 312	14 082	9 069	14 203	389	0	0	61
中国	855 241	847 176	8 065	275 915	512 469	30 767	28 025			37
香港特别行政区 (中国)	4 773	4 744	29	2 439	1 033	893	259	66	54	71
澳门特别行政区 (中国)	437	433	4	286	61	57	25	3	1	83
库克群岛	2	2	0	1	0	1	0	0	0	100
斐济	269	254	15	106	74	71	3	0	0	60
法属波利尼西亚	61	52	9	29	8	6	7	1	1	80
关岛	48	48	0	22	22	4	0	0	0	50
日本	20 495	20 495		12 758	2 201	4 274	831	182	249	85
基里巴斯	420	407	13	128	159	85	22	10	3	47
老挝人民民主共和国	4 214	4 130	84	3 004	541	392	193	0	0	86
马来西亚	24 071	23 417	654	13 641	5 640	3 046	676	307	107	71
马绍尔群岛	153	149	4	70	48	28	3	0	0	60
密克罗尼西亚联邦										-
蒙古	4 733	4 331	402	1 622	733	1 756	220	0	0	72
瑙鲁										-
新喀里多尼亚										-
新西兰	277	272	5	125	15	125	6	0	1	90
纽埃岛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
北马里亚纳群岛自由联邦	33	33	0	15	12	1	5	0	0	62
帕劳群岛	8	8	0	7	0	1	0	0	0	100
巴布亚新几内亚	24 860	22 657	2 203	3 150	9 390	9 919	198			26
菲律宾	244 392	229 918	14 474	97 353	123 510	4 386	4 669	0	0	45
韩国	45 292	41 579	3 713	18 860	9 860	7 369	2 957	1 699	834	65
萨摩亚	22	22	0	11	4	7	0	0	0	73
新加坡	2 172	2 164	8	1 103	647	278	92	28	16	64
所罗门群岛	368	360	8	136	105	114	5	0	0	57
托克劳群岛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
汤加	10	10	0	8	0	2	0	0	0	100
图瓦卢	18	18	0	10	6	2				62
瓦努阿图	123	123	0	42	24	56	1	0	0	64
越南	102 196	100 395	1 801	50 607	24 403	18 326	7 059			70
瓦利斯群岛和富图纳群岛	2	2	0	2	0	0	0	0	0	100
西太平洋区域	1 375 213	1 342 404	32 809	496 293	700 129	96 729	45 677	2 297	1 279	44

注：空白单元格表示未报告数据

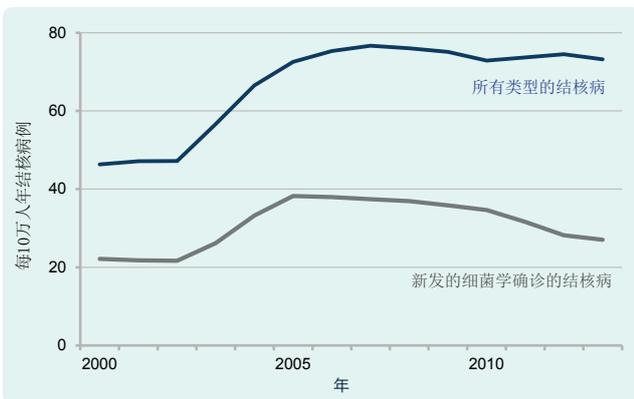
*新发和复发包括治疗史不详的患者

图1. 2013年西太平洋区域的国家和地区每10万人口中结核病例报告数量（新发和复发）*



*新发和复发包括治疗史不详的患者

图2. 2013年西太平洋区域的国家和地区每10万人年的结核病例报告率（所有类型的和新发的细菌学确诊的病例）*



* 所有类型的结核病包括新发和复发的、肺部和肺外的、细菌学确诊或临床诊断的结核病患者。新发的细菌学确诊的结核病只包括肺结核患者。两种类别都包括治疗史不详的患者。

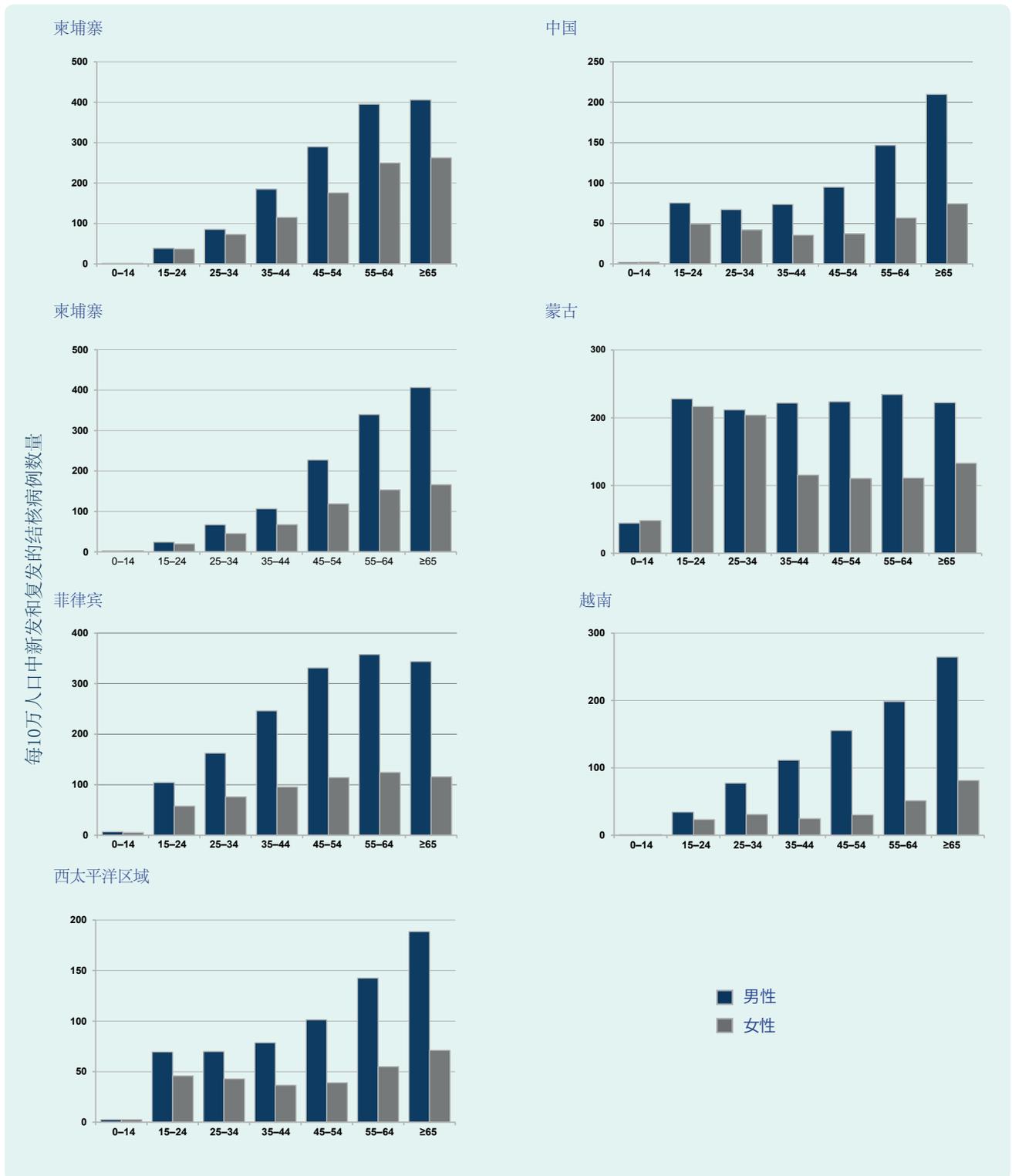
PY, 人年; TB, 结核病

讨论

在西太平洋区域的国家和地区，新发和复发的（所有类型）结核病报告数量的总体水平在过去几年已经趋于稳定（图2）。相反，新发的细菌学确诊病例的报告率从2005年至2010年下降了1.9%，而从2010年至2013年加速至每年8.9%。这些变化趋势表明，随着项目正在不断加大的早期病例发现（包括临床诊断病例），真实的结核病发病率可能正在下降。不断加大努力进行患者早期发现可能导致细菌学确诊病例的比例较低，这是因为一些病例在细菌载量增长到可检测水平之前已经被发现^[6]。全部结核病患者中细菌学确诊病例的比例从2005年的52%降至2013年的37%。

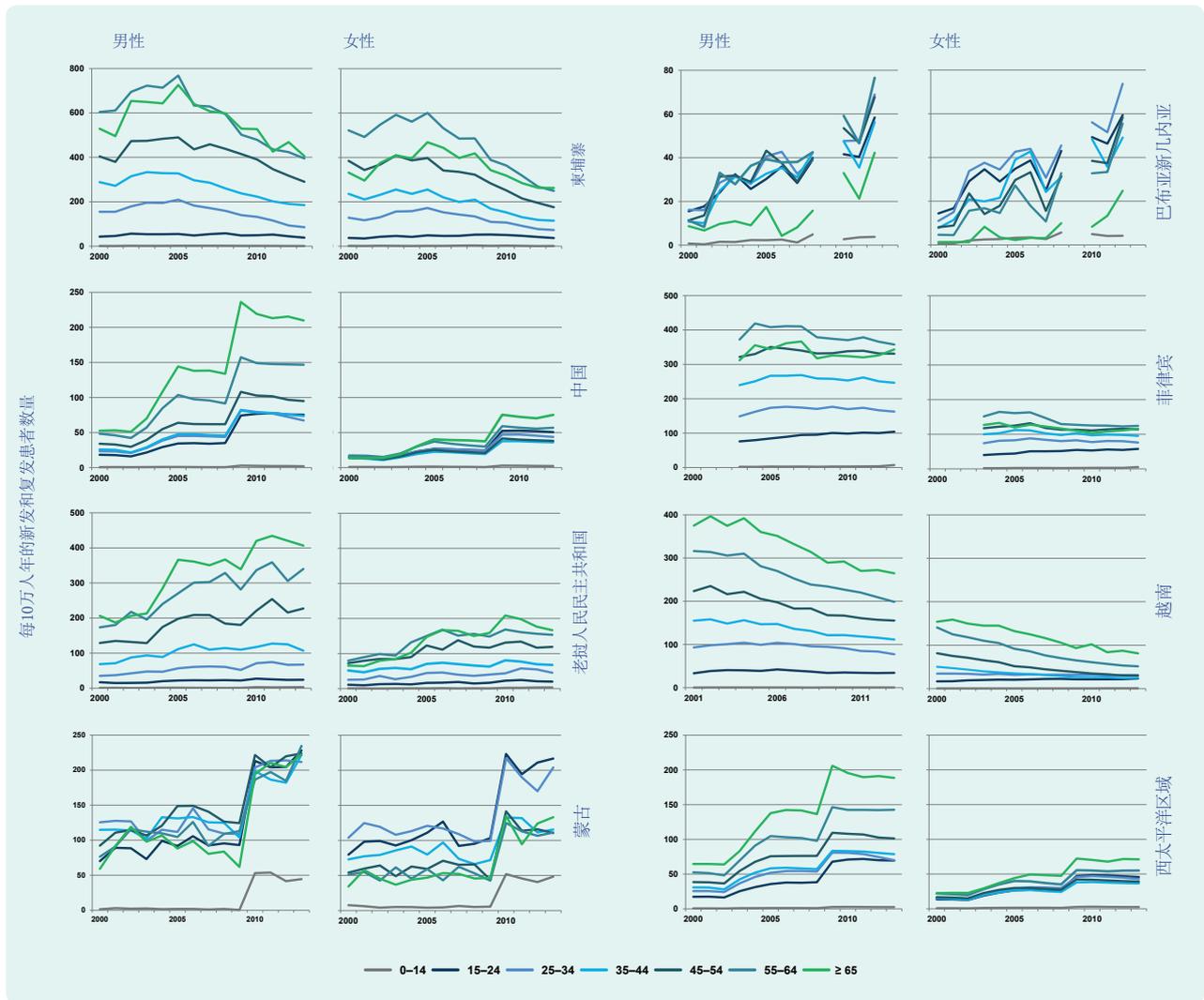
病例记录和报告框架中的两个改变影响了细菌学确诊结核病患者趋势中最后的数据点。首先，2013年之前的趋势线仅将痰涂片镜检作为实验室确诊方法。从2013年开始，任何实验室确诊方法都被包括在这

图3. 2013年西太平洋区域以及该区域结核病高负担国家中新发和复发结核病例的年龄别和性别报告率（1/10万人口）*



*每个国家的纵轴尺度是不同的。巴布亚新几内亚的数据未获得，因此未包括在内。

图4. 西太平洋区域以及该区域结核病高负担国家中2000年至2013年新发和复发结核病患者按照年龄别和性别的报告率（1/10万人年）趋势*



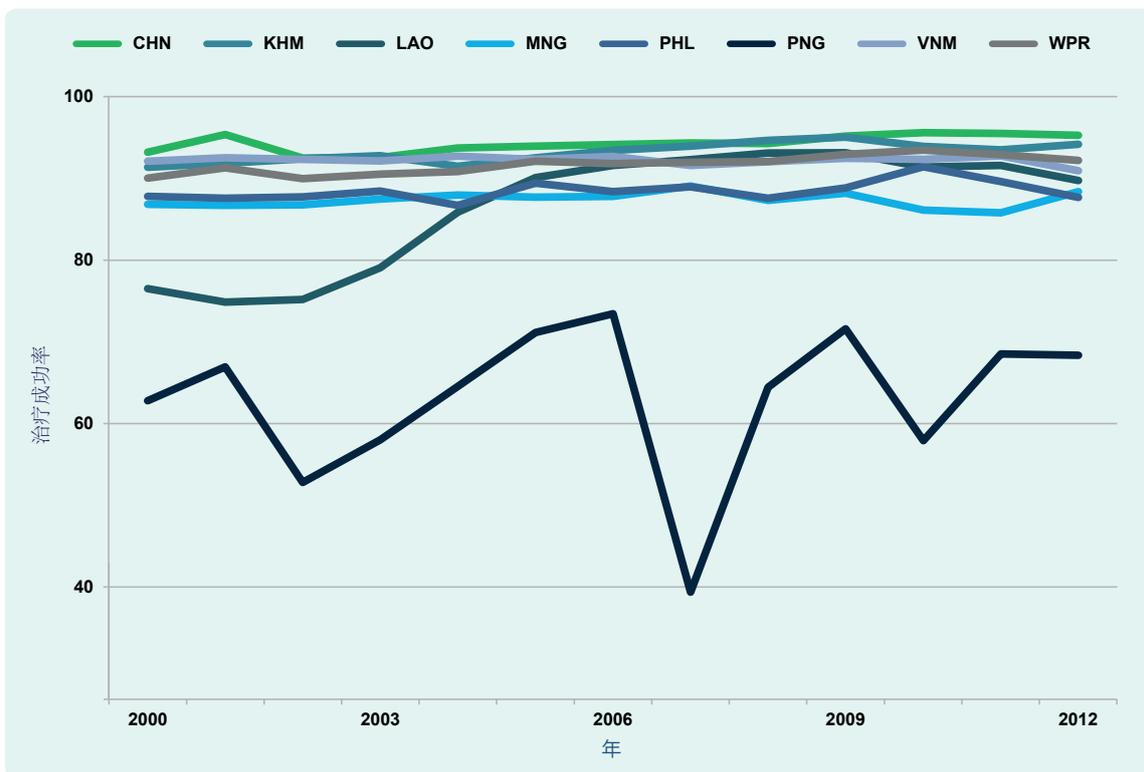
* 2013年之前的率仅包括新发患者

个指标中，包括更加敏感的诊断方法。这可能是2013年结核病患者数量轻微增加的原因。第二，2013年之前，临床诊断的结核病例数会被分为痰涂片阴性和痰涂片结果不详两类，或者根本就不进行临床诊断。这为判断病例诊断的可靠程度提供了一些信息。从2013年开始，上述这种拆分不再包括在年度报告中。那些未检测的非细菌学确诊病例的比例是未知的。2008年至2012年期间，在区域水平上这个比例非常低（其中有一年中没有痰涂片结果的患者比例的最大值为1.4%）。但是这个比例在某些国家和地区却很高（在巴布亚新几内亚、关岛和韩国分别为35%、25%和23%）。记录和报告框架的改变也影响了按照年龄组和性别分析的结核病报告数据。2013年以前，不同年龄组和性别的报告病例数又进一步按照发病部位（肺部和肺外）进行拆分，对于肺结核患者又按照痰涂片状态（痰涂片阳性和痰涂片阴性/无结果/未痰检）进

行拆分。而这些数据仅对于新发结核病患者才进行收集。自从引入修订版的记录和报告框架以来，停止了这种拆分，不再支持在一个表格中包含年龄和性别以及复发患者。除了限制更多的粒度分析之外，这种改变也影响到报告病例的时间趋势分析，因为现在复发患者也包括在其中。此外，由于临床诊断病例可能不是真正的结核病患者，这也增加了诊断病例的不确定性。

在稳定条件下的结核病控制经常导致结核病报告率随年龄增加，因为人们有更多的时间暴露于该病并发展为结核^[7]。图3中的大部分国家都遵循这个模式。这个模型的轻微变异可能是由于人口估计的不准确所致，然而，蒙古的模式显示15-34岁年龄组的率远高于预期，需要进一步调查。在该区域的国家和地区中男女性别比的差异大。这些差异的原因可能是生物和社

图5. 西太平洋区域以及该区域结核病高负担国家中2000年至2013年新发的细菌学确诊病例的治疗成功率趋势



CHN, 中国; KHM, 柬埔寨; LAO, 老挝人民民主共和国; MNG, 蒙古; PNG, 巴布亚新几内亚; PHL, 菲律宾; VNM, 越南; WPR, 西太平洋区域

会因素的共同作用^[8]。尽管努力去了解性别在结核病流行病学中的作用^[9,10]，但是依然所知甚少。在人口构成尤其是年龄和性别随时间改变的情况下，粗结核病报告率可能并不能呈现真实的流行病学趋势。结核病的率在全年龄组可能都正在下降，但是如果人口的平均年龄在增加，大量的人口将因此进入年长的年龄组，而这个年龄组的结核病的率是最高的，那么粗的趋势可能显示没有下降甚至是增高。基于这个原因，分析年龄别和性别病例报告率可能会对潜在的流行病学趋势有更深刻的了解。

在图4中由于结核病报告数量被年龄别和性别分解，看上去感觉柬埔寨和越南的结核病发病率正在降低。两国均仅报告了细菌学确诊病例的年龄别和性别的分解数据，而且受检病例的比例一直很高。鉴于规划执行的连续性，这些降低很难用其他原因来解释。世界卫生组织的全球估计以及其他研究都得到了相似的结论^[11,12]。

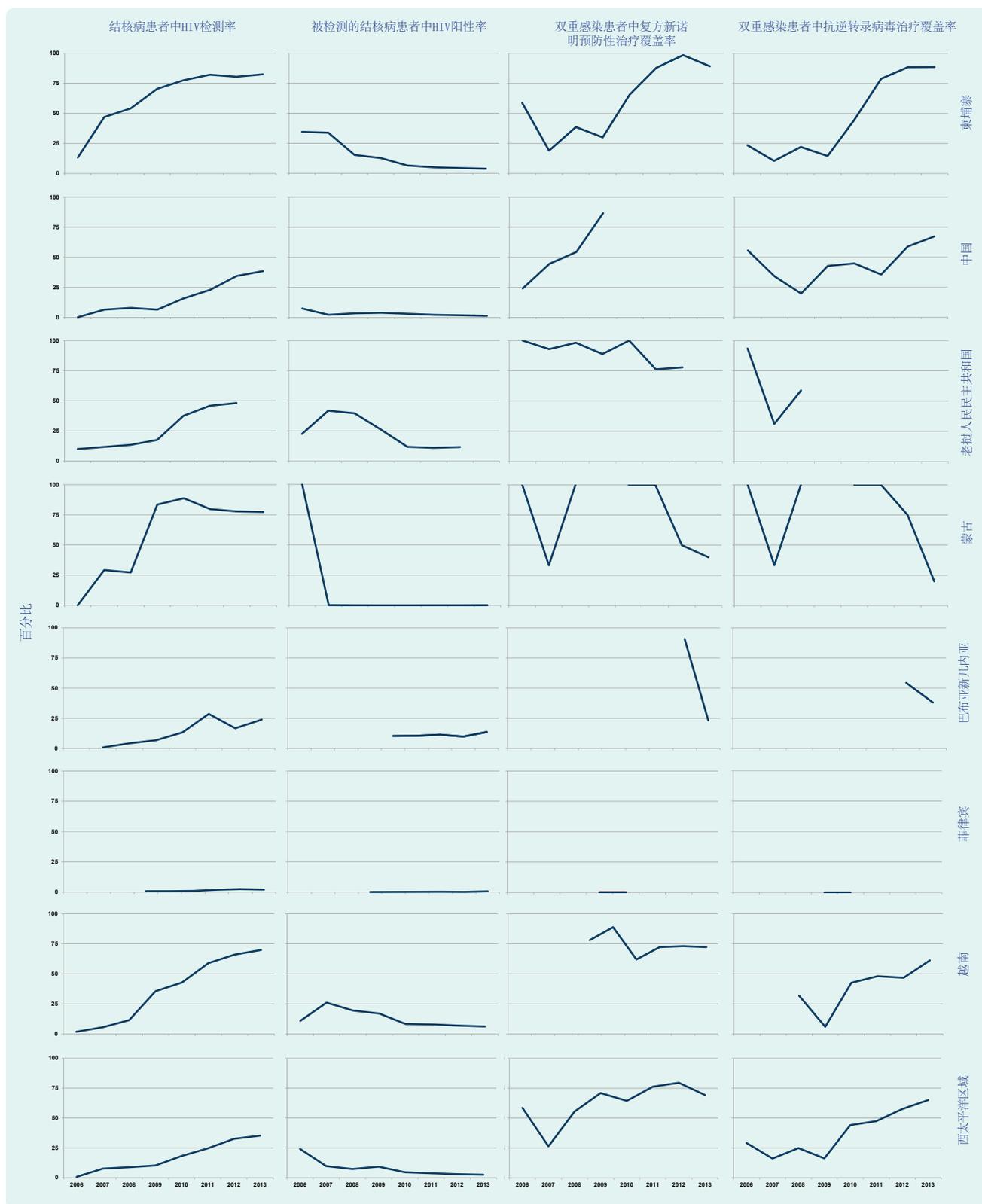
从2005年以来，在西太平洋区域7个高负担国家中，有6个国家的结核病治疗成功率已经保持在很高的水平。除了患者受益之外，如果患者能够早期接受治疗，高成功率将有助于降低结核病发病率。在剩余的高负担国家，即巴布亚新几内亚，治疗成功率的趋势

不稳定，有大量的患者没有接受治疗以及大量的患者失访或未被评估。在老挝人民民主共和国和柬埔寨，有大量未接受治疗的患者也令人关注，即使这些患者都被纳入到治疗队列中，治疗成功率仍将超过85%。

在该区域估计每年有32000（范围为 29 000 - 36 000）名感染HIV的人发展为结核病患者^[1]。虽然在该区域HIV负担一直比较低，但是HIV和TB的双重感染会带来危险性的威胁。协同的TB/HIV服务对于挽救生命是至关重要的。虽然HIV检测一直在逐步增加，但在2013年依然低于50%。复方新诺明预防性治疗覆盖率保持稳定，或许已开始下降，这表明基本服务可能存在风险。虽然抗逆转录病毒治疗覆盖率增加，但在该区域的大部分国家中依然显示出显著差距。

很多国家报告的数据仅对细菌学确诊病例按照年龄进行了报告，虽然从2006年以来世界卫生组织就要求报告分年龄组的信息^[13]。这掩盖了对儿童患者的发现并严重限制了按照年龄和性别对报告数据进行分析。由于痰少，儿童患者的细菌学确诊病例较成人远为少见。随着集中的有个体病例信息的记录和报告系统和报告体系不断扩大覆盖范围，这些数据越来越可获得。此外，监测数据分析有其内在的局限性。虽然结核病监测的首要目的是深入了解特定人群的结核病

图6. 西太平洋区域以及该区域结核病高负担国家2006年至2013年TB/HIV双重感染防治活动的进展*



* 仅显示了可获得的数据

ART, 抗逆转录病毒治疗; CPT, 复方新诺明预防性治疗; HIV, 人类免疫缺陷病毒; TB, 结核病

态势，但是，低报告体系经常反映出更多的结核病控制项目的波动，而不是结核病流行病学的变化。符合结核病监测体系最低质量标准的捕获体系可以提供稳定的疾病负担估计^[14]，并在目前没有任何国家可以直接测量结核病发病率的情况下，可作为结核病发病率的替代指标。当解释这些结果时，需要对每个国家的规划进展和监测数据质量进行认真评估。

本报告是基于2000—2013年的病例报告数对西太平洋地区的结核病流行病学和规划态势进行了快速评价。评估结核病态势并测量项目进展可为决策提供依据，而结核病监测一直是评估结核病态势和测量进展的重要信息来源。世界卫生组织西太平洋区域办公室将会一直对与结核病流行病学和规划进展有关的各种主题进行区域性分析，比如耐药结核病情况、地方数据分析 and 利用、低和中负担国家结核病形势、接触者调查以及其他形式的结核病筛查活动，目的是鼓励使用监测数据为规划决策提供依据。世界卫生组织也将会一直为在国家级或地方层面开展流行病学和规划评估的国家提供支持。

补充材料

为了响应透明化和研究可重复性的号召^[15,16]，我们已经发表了可生成这篇文章全部内容的程序编码，包括图和表，这些编码可在统计软件R中版本为1.10.5的knitr程序包中使用（Yihui Xie, 2015）。读者可下载这些编码（提出要求可获得），并在合适的个人计算机环境下重复生成所有的图和表。对于非商业目的，读者可以修改编码以生成本篇文章之外的图和表。例如，读者或许想生成世界卫生组织西太平洋区域以外的国家或区域的表和图。

利益冲突

无

资助

无

致谢

非常感谢西太平洋区域各国的国家结核病控制规划项目。

参考文献

1. *Global Tuberculosis Report 2014*. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf, accessed 29 March 2016).
2. Resolution WHA67.1. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. In: *Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014. Resolutions and decisions, annexes*. Geneva, World Health Organization, 2014:1–3 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-en.pdf#page=25, accessed 29 March 2016).
3. Hiatt T, Nishikiori N. Epidemiology and control of tuberculosis in the Western Pacific Region: analysis of 2012 case notification data. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2014, 5(1):25–34. doi:10.5365/wpsar.2014.5.1.013 pmid:24734214
4. *Global tuberculosis database*. Geneva, World Health Organization, 2015 (<http://www.who.int/tb/data>, accessed 29 March 2016).
5. *Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision (updated December 2014)*. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf, accessed 29 March 2016).
6. *Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations*. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/tb/screening/en/>, accessed 29 March 2016).
7. Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (UATLD), 1999 (<http://www.cabdirect.org/abstracts/20002005361.html>, accessed 29 March 2016).
8. Thorson A, Diwan VK. Gender inequalities in tuberculosis: aspects of infection, notification rates, and compliance. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2001, 7:165–169. doi:10.1097/00063198-200105000-00009 pmid:11371773
9. Borgdorff MW et al. Gender and tuberculosis: a comparison of prevalence surveys with notification data to explore sex differences in case detection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:123–132. pmid:10694090
10. Uplekar MW et al. Attention to gender issues in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(3): 220–224(5) (<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2001/00000005/00000003/art00005>, accessed 29 March 2016).
11. Morishita F et al. Tuberculosis case-finding in Cambodia: analysis of case notification data, 2000 to 2013. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2015, 6(1):15–24. doi:10.5365/wpsar.2014.5.4.005 pmid:25960919
12. Huong NT et al. Tuberculosis epidemiology in six provinces of Vietnam after the introduction of the DOTS strategy. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10:963–969. pmid:16964785
13. *Revised TB recording and reporting forms and registers – version 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69608/1/WHO_HTM_TB_2006.373_eng.pdf, accessed 6 April 2016).
14. *Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems: checklist and user guide*. Geneva, World Health Organization, 2014 (<http://www.who.int/tb/publications/standardsandbenchmarks/en/>, accessed 29 March 2016).
15. Peng RD, Dominici F, Zeger SL. Reproducible epidemiologic research. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163:783–789. doi:10.1093/aje/kwj093 pmid:16510544
16. Groves T, Godlee F. Open science and reproducible research. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 2012, 344:e4383. pmid:22736475