

第五章 T/CALAS 5—2017《实验动物 动物实验报告指南》实施指南

第一节 工作简况

2015年6月,国家标准化管理委员会批准中国实验动物学会作为团体标准试点单位。2015年11月,经过全国实验动物标准化技术委员会审查同意,由中国实验动物学会下达《实验动物 动物实验报告指南》团体标准编制任务。承担单位为中国医学科学院医学实验动物研究所。

第二节 工作过程

2015年3月,国家标准化管理委员会发出通知,征集首批团体标准试点单位。2015年5月,中国实验动物学会联合全国实验动物标准化技术委员会通过申请成为国家标准化管理委员会和中国科学技术协会认可的团体标准试点单位。

2015年9月,中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会筹建换届会议,并发通知征集团体标准制定计划项目。2015年11月,中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会完成换届工作,并讨论通过第一批50项团体标准制定计划。

自2015年12月,接到中国实验动物学会下达的编制任务之后,编写人员开始大量的文献检索和资料调研工作。经过检索,发现动物实验报告质量评价工具6个,方法学质量评价工具26个。经过比对分析,认为英国实验动物3Rs中心(The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, NC3Rs)编制的《动物研究:体内实验报告指南》(*Animal Research: Reporting: In Vivo Experiment Guidelines*,简称《ARRIVE指南》)适用性和实验动物行业内接受程度较高。

ARRIVE(动物研究:体内实验报告)指南是由英国国家NC3R中心编制,旨在通过提高动物研究设计,分析和报告的质量,使报告的信息量最大化并将不必要的研究减至最低程度。该指南于2010年6月在*PLOS Biology*网络杂志发表,并得到多家科研杂志、主要的资助机构和学术团体的赞同。

编制工作组在2015年12月启动编制工作,孔琪翻译英国实验动物3Rs中心(The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, NC3Rs)编制的《ARRIVE指南》,同时收集整理相关资料。

2016年4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4~8月,工作组多次交流编制内容。在参照《ARRIVE指南》及国内现有标准的基础上,于2016年8月完成征求意见稿和编制说明初稿。2016年8~10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4条,不采纳3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稿进行了修改说明、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议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

本标准制定的目的是通过科学的指导动物实验设计、结果分析和实验报告的质量,使动物实验报告的科学性和信息量最大化,有效地减少实验动物的使用数量,最大限度地避免不必要的研究。

本标准通过提高动物研究报告的质量,指导作者在稿件中提供必要的信息。本标准使用范围较广,可广泛适应于各种研究领域和实验方案,促进形成具有可重复性、透明性、精确性、全面性、简明性、逻辑性的高质量论文或报告,促进科研成果在科学界更广泛的交流。

本标准并不适合所有的动物实验研究,需要使用者结合研究实际需要有选择的采用部分条款。最适合比较医学研究,即两个或多个实验动物组进行比较,其中一组或多组常设为对照组。也适用于比较药物不同剂量的研究,或者如用单一动物作为其自身对照(被试内实验)。大多数条款也适用于不含对照组的研究。

第四节 编制原则

1. 科学性原则:动物实验报告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。

2. 适用性原则:动物实验种类较多,各种动物实验的侧重点是不同的。我们在选择动物实验报告指南时,注重选择适用面较广的,也就是能够适用于多种动物实验的报告指南。尽量避免每一种动物实验都制定一个指南,这样容易导致混乱,也不利于使用者掌

握。对于特殊动物实验，我们会在标准附录中加以说明或规范。

3. 动物福利原则：动物福利是实验动物的基本诉求，在设计动物实验时，要首先考虑能够满足动物福利的基本需求，尽量避免没有必要的对动物的伤害。动物实验方案应经过实验动物福利和伦理审查委员会（IACUC）的批准。

4. 经济性原则：在保证满足科学研究需要的前提下，动物实验的设计和实施要尽量节约，避免浪费。对动物的组织、器官等要尽量重复利用，以减少实验动物的使用量，提高利用率。

5. 可操作性原则：动物实验报告指南应具有较好的可操作性，简单易用，对规范动物实验报告具有实际意义。促进具有可重复性、透明性、精确性、全面性、简明性、逻辑性的高质量动物实验报告。

第五节 分析报告

动物实验方法学是质量评价的一个重要指标，也是随机对照试验的一个重要方面。作者调查的 32 个用于评估动物实验方法学和报告质量的工具，其中以评估报告质量为主的工具 6 个，以评价方法学质量为主的工具 26 个。就工具的研发基础而言，纳入的 31 个评估工具中，26 个研究均阐明了其条目形成的基础，其中 15 个工具通过修改或更新以前的动物实验研究评估的工具而形成，3 个工具基于临床偏倚风险评估工具修订形成，5 个工具基于临床研究证据或共识而形成，3 个工具是基于共识和以前的指南形成的，其余 6 个工具未报告其具体的研发基础。纳入的 32 个评估工具所包含的条目数为 2~54 不等。

就是否采用评分制而言，纳入的 32 个评估工具中，7 个工具提及采用评分制对其方法学质量进行评估。其中有的研究认为需要针对每个评估条目给一个质量分，但有的研究认为质量分 < 4 是低方法学质量研究，质量分 ≥ 4 是高方法学质量研究；而有的研究认为质量分 < 5 是低方法学质量研究，质量分为 5 或 6 是中等方法学质量研究，质量分为 7 或 8 是高方法学质量研究。而有的研究认为应对方法学标准给出一个总体得分：低方法学质量的研究（ $\leq 50\%$ ），中等方法学质量的研究（51%~79%），高方法学质量的研究（ ≥ 80 ）。有的研究中方法学质量的评分基于以前的研究。有的研究仅指出在文献中提到的每一个标准，都应该给出一个质量分。有的研究认为应该设置一个评分系统来对方法学质量进行评分，但并未推荐其具体的评分系统。经过检验，7 个工具是有研究支持的。

就其适用范围而言，19 个工具仅适用于临床前药物研究领域，4 个工具仅适用于评估环境毒理学方面的动物实验研究，其余 9 个工具并未对其具体的适用范围和领域进行限定。就临床前药物研究领域来说，报告学质量工具有 2 个，1 个没有针对具体的疾病模型，1 个是针对败血症的；方法学质量工具有 16 个，其中 10 个仅针对中风模型，1 个针对多发性硬化症，1 个针对动物疼痛模型，1 个针对骨关节炎，1 个针对休克/败血症等特殊疾病模型，另外 3 个（3/16）未针对特定的疾病模型。就环境毒理学研究领域来说，报告质量工具有 1 个，方法学质量工具有 3 个，均未针对具体的疾病模型。

32 个评估动物实验报告质量和方法学质量的工具。在 6 个以评估报告质量为主的工具中，3 个均仅适用于临床前药物研究和环境毒理学研究，适用范围较窄，限制了其适用

范围,其余3个报告工具未对其适用范围进行限定,适用范围较广泛。其中《ARRIVE指南》充分借鉴了CONSORT声明,GSPC清单不仅基于文献分析和已有科学证据的结果,还重点包括动物实验应客观、完整地报告研究设计方法,饲养动物环境(包括温度、湿度、通风、采光和噪音)、营养(营养类型、营养成分、饲养方式)和水等对研究结果产生重要影响的信息,评价内容均是动物实验所应该报告的信息。虽然两者目前均非官方强制性的研究报告标准,但大多数学者均公认其为撰写和发表动物实验的有效参考清单和写作指南,可确保动物实验所提供的信息被充分地评估和利用,以促进基础研究评审过程的完整性和透明化。

26个以评估方法学质量为主的工具中,17个(17/26)工具仅适用于临床前药物研究领域,其中10个(10/16)仅针对中风模型,4个(4/17)针对多发性硬化症、动物疼痛模型、骨关节炎,休克/败血症等特殊疾病模型,另外3个(3/17)未针对特定的疾病模型,其适用范围较局限。此外,3个(3/26)仅适用于环境毒理学研究,也限制了这些评估工具的使用范围和领域。在6个(6/26)未对其适用范围及领域进行限定的评估工具中,仅SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具是目前唯一一个专门适用于动物实验内在真实性评估的工具,避免了动物干预性实验系统评价在进行风险评估时产生的差异。其各评估条目的研发基础是在Cochrane偏倚风险评估工具的基础上建立的,共包含10个条目,其中5个条目与Cochrane偏倚风险评估工具对应的条目完全一致,2个条目在原Cochrane偏倚风险评估工具的基础上进行了一定的修改,另外新增3个条目。

推荐使用SYRCLE动物实验风险评估工具(方法学质量)、《ARRIVE指南》和GSPC清单(报告质量),以有效地提高动物实验设计、实施、报告以及对动物实验的评估水平,促进动物实验的发展,促进科学成果充分利用和转化。

第六节 国内外同类标准分析

动物实验是基于实验动物开展的一种常用的科学研究和评价方法。尤其是临床前动物实验的基本目的是初步验证人类疾病干预措施的安全性和有效性,并为新干预措施是否可以进入临床研究阶段提供科学证据,跟人类健康息息相关。但在方法学方面普遍存在的一些问题大大降低了临床前动物实验的真实性和可靠性,例如原始实验设计未经过专门委员会(如IACUC)批准,非随机的研究、对照设立欠佳,动物质量未标准化,观察指标单一,结果报告不完整、可重复性差等。从而难以避免药物不良反应的发生。

作为英国最大的动物实验资助机构,英国国家实验动物3Rs中心(The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, NC3Rs)对其所资助的动物实验的报告质量进行回顾性分析后发现:许多被资助的研究都缺乏对实验设计、实施和分析等一些重要信息的报告,仅59%的论文说明了该实验的假设和目的、动物的实验数量和所用实验动物的基本特征。30%的动物实验未描述其统计学方法以及未采用正确的统计指标描述统计结果。分别有87%和86%的动物实验未实施“随机分配”和“盲法”,更加严重的是在33个实施了“随机化”原则的动物实验中,仅9%(3/33)的实验在其研究报告论文中阐述了具体的随机化方法。最终导致许多3Rs中心资助动物实验的研究成果

的利用率和转化率低下,使得 3Rs 中心科研基金的投入产出比不成正比。因此,准确科学评估动物实验的方法学和报告质量非常必要。

国外第一个动物实验方法学质量评估工具发表于 1996 年,此后不同国家/地区的研究机构陆续发表了多个评估动物实验质量的条目/清单,有些是专门针对毒理的,有些同时适用于内在和外在真实性的评估,尚无统一标准。此后《ARRIVE 指南》和动物实验金标准报告清单(Gold Standard Publication Checklist, GSPC)也陆续得以发表,用以规范动物实验的科学报告。

目前国内尚无研究对动物实验方法学质量和报告质量工具进行系统分析,比较其适用范围和优缺点。本标准基于《ARRIVE 指南》,规范了动物实验报告的基本要求,有利于规范动物实验行为,提高动物实验报告的质量。

第七节 与法律法规、标准的关系

《实验动物管理条例》、《实验动物质量管理办法》等法规条文跟本标准内容无关联。《实验动物 微生物等级及监测》、《实验动物 环境设施》等实验动物强制性标准跟本标准内容无关联。

《关于善待实验动物的指导性意见》中第二十四条“使用实验动物进行研究的科研项目,应制定科学、合理、可行的实施方案。该方案经实验动物管理委员会(或实验动物道德委员会、实验动物伦理委员会等)批准后方可组织实施。”和第二十五条:“使用实验动物进行动物实验应有益于科学技术的创新与发展;有益于教学及人才培养;有益于保护或改善人类及动物的健康及福利或有其他科学价值。”跟本标准内容相符,无冲突。

参考文献

- Guidelines ARRIVE to improve reporting of animal experiments [EB/OL]. <http://www.nc3rs.org.uk/news.asp?id=1356>
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, et al. 2010. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS biology*, 8(6): e1000412. doi: 10.1371/journal.pbio.1000412.
- Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, et al. 2010. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol*, 160(7): 1577-1579.
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill I, et al. 2012. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Vet Clin Pathol*, 41(1): 27-31.
- Liu Y, Zhao X, Mai Y, et al. 2016. Adherence to ARRIVE Guidelines in Chinese Journal Reports on Neoplasms in Animals. Hills RK, ed. *PLoS ONE*, 11(5): e0154657. doi:10.1371/journal.pone.0154657.
- 方泽萍, 冷曦, 刘雅莉, 等. 2015. 兰州市动物实验研究人员对 ARRIVE 指南及 GSPC 知晓情况调查. *中国循证医学杂志*, 18(7):797-801.
- 白哲, 杨晶晶, 许家科, 等. 2016. ARRIVE 指南和 GSPC 清单在国内期刊的引入:对期刊“稿约”和编辑的调查研究. *中国循证医学杂志*, 16(9):1020-1025.