

# 动物实验报告规范——ARRIVE 2019简介

尚志忠<sup>1,2,3</sup>, 姜彦彪<sup>1,2,3</sup>, 赵冰<sup>1,2</sup>, 张哲文<sup>4</sup>, 赵霏<sup>5</sup>, 张婷<sup>1,2</sup>, 张俊华<sup>6\*</sup>, 马彬<sup>1,2,7\*</sup>



1. 兰州大学循证医学中心 (兰州 730000)
2. 兰州大学基础医学院 (兰州 730000)
3. 兰州大学第二临床医学院 (兰州 730000)
4. 兰州大学基础医学院实验教学中心 (兰州 730000)
5. 西北民族大学医学院机能学教研室 (兰州730030)
6. 天津中医药大学 (天津 301617)
7. 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室 (兰州 730000)

**【摘要】**作为提高动物实验报告质量的工具, ARRIVE 指南自 2010 年发布以来得到了众多专家学者的认可。限于 ARRIVE 2010 部分条目过于繁琐, 导致研究人员在其实际应用中遇到诸多困难。为此, 指南制定专家重新对 ARRIVE 指南进行修订, 即 ARRIVE 2019。本文对 ARRIVE 2019 进行详细介绍, 以便于国内研究人员充分利用 ARRIVE 指南改进动物实验的设计、实施与报告规范, 提高动物实验的可重复性和结果的再现性。

**【关键词】** 动物实验; 报告规范; ARRIVE 指南

## The reporting guideline of animal studies — ARRIVE 2019

Zhi-Zhong SHANG<sup>1,2,3</sup>, Yan-Biao JIANG<sup>1,2,3</sup>, Bing ZHAO<sup>1,2</sup>, Zhe-Wen ZHANG<sup>4</sup>, Fei ZHAO<sup>5</sup>, Ting ZHANG<sup>1,2</sup>, Jun-Hua ZHANG<sup>6\*</sup>, Bin MA<sup>1,2,7\*</sup>

1. Evidence-Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

4. Experimental Teaching Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

5. Department of Functional Studies, School of Medicine, Northwestern University for Nationalities, Lanzhou 730030, China

6. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

7. Key Laboratory of Evidence-Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

\*Corresponding author: Jun-Hua ZHANG, E-mail: zjhtcm@foxmail.com; Bin MA, E-mail: mab@lzu.edu.cn

**【Abstract】**As a tool to improve the reporting quality of animal studies, ARRIVE guidelines have been recognized by many experts. However, limited to partial items are too tedious and the reasons for the lack of clear priorities for each item, it leads to barriers while the researchers try to use it in practice. Therefore, guide development experts re-revised the ARRIVE guide and published ARRIVE 2019.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.05

基金项目: 国家自然科学基金(81873184); 兰州大学中央高校基本科研项目(lzujbky-2018-98)

\* 通信作者: 张俊华, 博士, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: zjhtcm@foxmail.com

马彬, 博士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: mab@lzu.edu.cn

In this paper, ARRIVE 2019 was interpreted in detail in order to make full use of ARRIVE guidelines to improve the design, implementation and reporting of animal studies, and to improve the reproducibility of animal studies and the reproducibility of results.

**【Keywords】** Animal studies; Reporting specification; ARRIVE guidelines

2010年,为提高临床前动物实验报告的一致性,Carol Kilkenny等<sup>[1]</sup>在国际实验动物3R中心(National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, NC3Rs)的资助下,牵头制定了动物实验研究报告指南——ARRIVE指南(Animal Research: Reporting In Vivo Experiment: The ARRIVE Guidelines)。该指南目前已被EQUATOR Network收录,得到广泛认可<sup>[2]</sup>。

内容细化,条目精简的指南有利于研究人员更好的遵守与使用<sup>[3]</sup>。然而,NC3Rs对动物实验人员的调查显示,未按照ARRIVE指南条目报告研究的主要原因为,实验人员认为ARRIVE中包含的条目与其自己的实验无关,而且指南中的部分条目,例如减少偏倚的措施等未被实验人员很好地理解,因此,加剧了动物实验的不完整报告<sup>[4]</sup>。同时,在ARRIVE 2010的应用过程中发现,由于指南制定专家未对涉及的所有条目的重要性的先后顺序做出说明,导致部分科研人员未充分意识到指南中各个条目所涵盖信息的重要性<sup>[1,5]</sup>。此外,尽管ARRIVE 2010对每个条目的内容进行了简要解释,但未提供如何使用各条目的说明或示例。例如:在动物实验分组及结果评估中使用盲法能显著降低动物实验的偏倚风险<sup>[6]</sup>,然而ARRIVE 2010仅把盲法作为条目6的一个亚条目中的部分内容进行报告,并未强调盲法的重要性,导致研究人员容易忽视动物实验中应报告的重要信息<sup>[7]</sup>。

为确保研究人员、编辑、审稿人及其他相关期刊工作人员更好地使用动物报告指南,以提高动物研究的严谨性和可重复性,由Nathalie Percie du Sert等人组成的新的国际工作组重新对ARRIVE 2010指南进行修订,最终于2019年在线发布([https://www.](https://www.biorxiv.org/)

[biorxiv.org/](https://www.biorxiv.org/)),即ARRIVE 2019。同时,该工作组开发了解读性文件,对ARRIVE 2019全部条目的基本原理、重要概念予以解释,并提供了具体示例以便理解<sup>[8]</sup>。为帮助国内研究人员充分了解ARRIVE 2019指南,本文对其进行详细介绍,并着重比较ARRIVE 2019与ARRIVE 2010的差异,以便于国内研究人员及时知晓该指南的更新内容,充分利用指南改进动物实验的设计与实施,提高报告标准并确保实验数据得到充分评估和利用。

## 1 ARRIVE 2019的基本内容

ARRIVE 2019根据德尔菲法确定各条目的优先顺序,并根据条目的重要性将其分成ARRIVE Essential 10和Recommended Set两个部分。每个部分中的条目根据文章的逻辑顺序进行排序,并没有重要性的先后顺序。

ARRIVE 2019共涉及21个条目和39个亚条目。其中,ARRIVE Essential 10包括10个条目和23个亚条目,为动物实验中必须报告的基本条目(详见表1),报告内容包括“研究设计、样本量、纳入和排除标准、随机化、盲法、结果测量、统计方法、实验动物、实验步骤、结果”10个方面,目的是使评论者和读者能够准确地评估动物实验结果和结论的可靠性<sup>[9]</sup>。Recommended Set包括11个条目和16个亚条目,为动物实验中推荐报告的条目(详见表2),报告内容包括“摘要、背景、目的、伦理声明、饲养场所和饲养、动物护理和监测、诠释/科学内涵、概括/转换、注册计划书、数据共享、利益声明”11个方面,目的是在保证ARRIVE Essential 10中条目充分报告的前提下,随着时间的推移,逐渐添加Recommended Set中的条目,直到所有的条目都在动物实验中常规报告<sup>[9]</sup>。

表1 10项必经条目  
Table 1. ARRIVE Essential 10

条目	序号	内容
研究设计	1	对于每个实验,提供简要的研究设计细节,包括: a.被比较组,包括对照组。如果没有设置对照组,则应说明理由 b.实验单位(如以单个动物,群组,或动物笼子为单位)
样本量	2	a.详细说明分配到每组实验单位的具体数量及实验单位的总数,以及实验中使用的动物总数 b.解释样本量的确定方法,最好提供样本量计算的细节
纳入和排除标准	3	a.描述实验纳入和排除动物(或实验单位)的标准和分析过程中使用实验数据的原则 b.报告每个实验组分析中未包括的动物、实验单位或实验数据,并解释原因 c.报告每个实验组中样本量的精确值
随机化	4	描述具体使用方法: a.若使用随机的方法对实验单位进行分配,则需提供随机的具体方法 b.报告为尽量减少潜在的偏倚风险而采取的措施,例如处理和测量的顺序或动物/笼子的位置
盲法	5	描述在实验的不同阶段(组间分配、实验过程、结果评估和数据分析期间)清楚组间分配细节的人员
结果测量	6	a.明确定义所有评估结果的衡量标准(如细胞死亡、分子标记或行为变化) b.对于假设检验研究,指定主要结局指标,即用于确定样本量的结局指标
统计方法	7	a.提供每个分析使用的统计方法的详细信息 b.明确报告每次统计分析中使用的实验单位 c.描述用于评估数据是否满足统计假设的方法
实验动物	8	a.提供所用动物的详细资料,包括物种、品系和亚品系、性别、年龄或发育阶段、体重等 b.提供有关动物进一步的信息,如动物来源、健康/免疫状况、基因修饰状况、基因型和先前的程序
实验步骤	9	详细描述实验步骤的细节,以便实验能够重复,包括: a.何法 b.何时 c.何处(包括适应期的任何细节) d.何因(提供实验步骤的基本原理)
结果	10	对于所进行的每个实验,包括重复实验,需报告: a.对每个实验组的数据进行总结/描述性统计,并在适用的情况下测量每组实验数据的变异度 b.如果适用,描述置信区间的大小

表2 推荐条目  
Table 2. Recommended set

条目	序号	内容
摘要	11	对研究目的、动物种类、品系和性别、关键方法、主要结果和研究结论提供准确的总结
背景	12	a.包括充分科学的背景,以了解研究的基本原理和背景,并解释实验方法 b.说明使用的动物种类和模型的选择依据以及该研究与人体生物学的相关性
目的	13	清楚地描述研究问题、研究目标或将被验证的具体研究假设
伦理声明	14	提供批准在研究中使用动物的伦理审查委员会或同等机构的名称,以及任何相关的许可证或协议编号。如果没有寻求或通过伦理批准,请提供理由
饲养场所和饲养	15	提供包括环境条件在内的饲养场所和条件的详细信息
动物护理和监测	16	a.描述实验方案中为减少疼痛和折磨而采取的措施 b.报告任何预期或意外的不良事件 c.描述为研究建立的人道终点和监测的频率
诠释/科学内涵	17	a.解释结果时需要考虑研究目的、假设以及文献报道的当前理论和其他相关研究 b.讨论研究的局限性,包括潜在的偏倚来源,动物模型的局限性及与结果相关的不精确性
概括/转换	18	评价是否或如何使本研究成果转化到其他物种或实验条件,包括与人体生物学的相关性
注册计划书	19	声明在研究开展之前是否制定计划书(包括研究问题、关键设计特征和分析计划)及注册计划书地点
数据共享	20	提供声明,说明研究数据是否可用以及在何处可用
利益声明	21	a.报告潜在的利益冲突,包括财务和非财务方面的利益冲突。如果不存在,也要予以说明 b.列出所有资金来源(包括赠款标识符)以及资助者在研究设计、分析和报告中的作用

## 2 ARRIVE 2019与ARRIVE 2010的区别

ARRIVE 2019 重新对条目进行排序,并根据其重要性分成两个部分,以评估研究的可靠性。每个部分中无重要性的先后顺序,各条目按逻辑排序。

### 2.1 新增条目/亚条目

①纳入和排除标准(条目3):研究表明数据的临时排除会导致假阳性结果<sup>[10]</sup>,因此,ARRIVE 2019 规定在实验开始和数据收集之前定义纳入和排除标准<sup>[8]</sup>(新增条目3a),以确保动物实验研究的严谨性。

②结果测量(条目6):假设检验研究中的次要结局指标可反映干预措施的附加效果,但部分研究缺少对次要结局指标的报告,使其研究结果的全面性和可靠性降低<sup>[8]</sup>。因此,ARRIVE 2019 要求动物实验研究应报告所有的结局指标,同时新增了1个亚条目(条目6b)以强调假设检验研究中报告主要结局指标的必要性;并将条目名称改为“结果测量”。

③动物护理和监测(条目16):ARRIVE 2019 新增1个亚条目(条目16c)以鼓励报告人道终点和监测,同时将“不良反应”(原条目17)改为“动物护理和监测”以更好地反映内容。

④注册计划书(条目19):有研究显示:动物实验的测量结果中有高达50%的结局指标未被报告,这种选择性结果报告会导致对生物效应的夸大<sup>[11]</sup>。因此,ARRIVE 2019 新增“注册计划书”(条目19)以规范实验结果报告,提高动物研究透明度<sup>[9]</sup>。

⑤数据共享(条目20):通过系统评价方法,对多个研究的原始数据进行严格评价、整合和分析以得出综合性结论,可减少实验动物不必要的使用,并增加原始数据的利用程度<sup>[8]</sup>,因此ARRIVE 2019 新增条目“数据共享”(条目20),以鼓励作者提供数据共享声明。

⑥利益声明(条目21):ARRIVE 2019 新增关于报告潜在利益冲突的亚条目(条目21a);同时在条目21b中增加对资助者角色的说明,将有助于读者评估任何竞争利益及潜在的偏倚来源。

### 2.2 条目简化

①实验动物(条目8)、背景(条目12)、概括/转换(条目18):澄清了措辞并删除了示例以简化指南。

②实验步骤(条目9):ARRIVE 2019 规定要详细地描述实验步骤以允许其他人能够重复,同时删除了示例以简化指南。

③饲养场所和饲养(条目15):将有关利益评估和干预的亚条目移至条目16“动物护理和监测”,并删除了示例以简化指南。

### 2.3 条目修订

①样本量(条目2):动物实验中实验单位的数量可能不同于实验动物的数量,如使用饲养成对动物的笼子为研究对象的实验中,动物的数量是实验单位数量的两倍<sup>[8]</sup>。因此,ARRIVE 2019 澄清了实验单位的数量可能不同于动物的数量,同时,在结果(条目10)中提到独立重复实验,以避免与生物学重复混淆。

②随机化(条目4):ARRIVE 2019 将有关随机化的信息进行整合,并重新对内容进行了说明,以突出随机化在动物实验设计中的重要性;同时澄清了实验单位而非单个动物被分配给各个实验组。

③盲法(条目5):研究表明,未采用盲法对结果进行评估导致治疗效果被高估近30%~45%<sup>[8]</sup>。因此,作为研究设计(原6b项)的一部分,ARRIVE 2019 在条目5中增加了更多对盲法的描述以突出其重要性和特异性。

④统计方法(条目7):ARRIVE 2019 使用术语“实验单位”代替“分析单位”以保证整个指南的一致性。

⑤结果(条目10):为防止与条目6“结果测量”混淆,ARRIVE 2019 将该条目名称改为“结果”;同时详细解释了该条目,以便就结果报告提供明确的指导。

⑥摘要(条目11):研究表明,在生物医学研究中存在地方性的雄性偏见<sup>[12]</sup>,因此动物实验研究在摘要中应说明所用动物的性别。

⑦伦理声明(条目14):ARRIVE 2019 删除了对英国立法的使用以扩大指南的适

用范围；同时，ARRIVE 2019 新增了相关许可证或协议编号的规定，以提高动物实验的透明度。

## 2.4 删除条目/亚条目

①标题（原条目1）：该条目没有提供对标题撰写的具体指导。

②目的（原条目4）：因不适用于探索性研究，ARRIVE 2019 删除了对主要和次要目的的使用，并要求报告与研究类型相关的研究问题。

③研究设计（原条目6）：研究表明，“随机化、隐蔽分组和在结果评估中采用盲法”可有效降低动物实验的偏倚风险<sup>[6]</sup>。因此，ARRIVE 2019 将有关“随机化”和“盲法”的信息从“研究设计”（条目1）中删除，并将其作为单独的条目在指南中呈现以引起研究人员的重视。同时，指南删除了原条目6b中模糊的表达，即“旨在减少主观性偏倚影响而采取的任何步骤”。

④基线数据（原条目14）：该条目与条目8“实验动物”重复。

⑤诠释/科学内涵（原条目18）：该条目中的亚条目“描述该研究方法或研究发现对于替代、优化或减少动物使用（3R原则）的意义”与动物研究不相关。

## 3 讨论

透明而准确的报告是审查实验方法的严谨性，评估实验结果可靠性的必要条件，对提高生物医学研究的可重复性至关重要<sup>[8]</sup>。2010年制定的ARRIVE指南的目的是改进动物实验的报告规范，最大限度地利用动物实验结果。多年来，尽管ARRIVE 2010得到了资助者和期刊编辑的极力推荐，并被EQUATOR Network收录，但研究人员对指南的使用程度依旧很低，动物研究的报告质量也没有达到预期的改善<sup>[2,13]</sup>。

本文介绍的ARRIVE 2019是在ARRIVE 2010的基础上，根据德尔菲法对各个条目的优先级进行排序，有助于期刊编辑和审稿人确定动物实验研究中最重要条目，以及判断是否在文章中进行报告的重要参考依据；同时，指南制定专家对全部条目的内容进行重新审核与修订以确保指南所提供的

指导符合当前的最佳证据。此外，ARRIVE 2019 附带全部条目的解释和说明文件，用于解释指南中每个条目的原理并澄清关键概念，并提供示例以方便对指南的理解与实施<sup>[8]</sup>。虽然ARRIVE 2019对很多条目进行了精简与补充，但科研人员在实际操作环节可能仍需要花费一定时间学习和反复练习，以掌握细节。同时，后期可能还需要采取多种途径，对ARRIVE 2019进行推广和普及以提高动物实验研究人员对指南的知晓率，最终促进动物实验报告质量的提升<sup>[14]</sup>。总之，ARRIVE 2019重新修订全部条目以确保研究人员、审稿人和期刊编辑能够更好地使用ARRIVE指南，从而提高动物实验研究的可重复性和实验结果的再现性。

## 参考文献

- 1 Kilkenny C, Browne W J, Cuthill I C, et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research[J]. *PLoS biology*, 2010, 8(6): e1000412. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412.
- 2 Sims M T, Henning N M, Wayant C C, et al. Do emergency medicine journals promote trial registration and adherence to reporting guidelines? A survey of “instructions for authors” [J]. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 2016, 24(1): 137. DOI: 10.1186/s13049-016-0331-3.
- 3 Hair K, Macleod M R, Sena E S. A randomised controlled trial of an Intervention to Improve Compliance with the ARRIVE guidelines (ICARus)[J]. *Research integrity and peer review*, 2019, 4(1): 12. DOI: 10.1186/s41073-019-0069-3.
- 4 Du Sert NP, Hurst V, Ahluwalia A, et al. Revision of the ARRIVE guidelines: rationale and scope[J]. *BMJ open science*, 2018, 2(1): e000002. DOI: 10.1136/bmjos-2018-000002.
- 5 McGrath J C, Lilley E. Implementing guidelines on reporting research using animals (ARRIVE etc.): new requirements for publication in BJP[J]. *British journal of pharmacology*, 2015, 172(13): 3189-3193. DOI: 10.1111/bph.12955.
- 6 Hirst J A, Howick J, Aronson J K, et al. The need for randomization in animal trials: an overview of systematic reviews[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98856. DOI: 10.1371/journal.pone.0098856.
- 7 Tihanyi D K, Szijarto A, F ü löp A, et al. Systematic Review on Characteristics and Reporting Quality of Animal Studies in Liver Regeneration Triggered by Portal Vein Occlusion and ALPPS: Adherence to the ARRIVE Guidelines[J].

- Journal of Surgical Research, 2019, 235: 578–590. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.038.
- 8 Du Sert N P, Ahluwalia A, Alam S, et al. Reporting animal research: Explanation and Elaboration for the ARRIVE guidelines 2019[J]. *BioRxiv*, 2019: 703355. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000411.
- 9 Du Sert N P, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2019: updated guidelines for reporting animal research[J]. *BioRxiv*, 2019: 703181. DOI: 10.1101/703181.
- 10 Simons J, Nelson L, Simonsohn U. False-positive psychology: Undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant[J]. *Psychol. Sci*, 2011, 22: 1359–1366. DOI: 10.1177/0956797611417632.
- 11 Tsilidis K, Panagiotou O A, Sena E S, et al. Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases[J]. *PLoS biology*, 2013, 11(7): e1001609. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001609.
- 12 Beery A K, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(3): 565–572. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
- 13 Hair K, Macleod M R, Sena E S. A randomised controlled trial of an Intervention to Improve Compliance with the ARRIVE guidelines (IICARus)[J]. *Research integrity and peer review*, 2019, 4(1): 12. DOI: 10.1186/s41073-019-0069-3.
- 14 白哲, 杨晶晶, 许家科, 等. 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[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(9): 1020–1025. DOI: 10.7507/1672-2531.20160157. [Bai Z, Yang JJ, Xu JK, et al. Endorsement of the ARRIVE Guideline and GSPC Checklist by Chinese Journals: A Survey of Journal Editor and Review of Journals' Instructions for Authors[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2016, 16(9): 1020–1025.]

收稿日期: 2019 年 10 月 25 日 修回日期: 2020 年 3 月 16 日

本文编辑: 桂裕亮 杨智华