

动物实验研究注册平台简介



易少威^{1#}, 王浙^{1#}, 阮建华¹, 胡凯燕¹, 奥琪², 任紫钰², 赵跃², 丁奉兴¹,
刘晨¹, 刘晏利¹, 李朝霞^{4,5}, 马彬^{1,3}

1. 兰州大学基础医学院循证医学中心 (兰州 730000)
2. 甘肃中医药大学公共卫生学院 (兰州 730000)
3. 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室 (兰州 730000)
4. 甘肃省第二人民医院科研与研究生科 (兰州 730000)
5. 西北民族大学临床医学院 (兰州 730000)

【摘要】 临床前动物实验是连接基础医学和临床实践的重要桥梁, 动物实验注册的必要性日益显现。本文对目前国际上已有动物实验注册平台、注册内容、流程进行介绍, 并比较分析, 旨在普及动物实验注册相关知识, 提高研究者注册意识, 同时为国内研究者进行动物实验注册提供参考。

【关键词】 动物实验; 注册平台; 动物实验注册

Brief introduction of animal experiment registration platform

YI Shaowei^{1#}, WANG Zhe^{1#}, RUAN Jianhua¹, HU Kaiyan¹, AO Qi², REN Ziyu², ZHAO Yue²,
DING Fengxing¹, LIU Chen¹, LIU Yanli¹, LI Zhaoxia^{4,5}, MA Bin^{1,3}

1. Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
2. School of Public Health, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
3. Key Laboratory of Evidence-Based Medicine & Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China
4. Department of Research and Graduate Studies, The Second Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China
5. School of Clinical Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, China

[#]Co-first author: YI Shaowei and WANG Zhe

Corresponding author: MA Bin, Email: mab@lzu.edu.cn; LI Zhaoxia, Email: lzxmmchz0707@foxmail.com

【Abstract】 Preclinical animal experiment is an important bridge connecting basic medicine and clinic, and the necessity of animal experiment registration is becoming more and more apparent. This paper introduces the international animal experiment registration platform, registration content and process, and compares and analyzes it, aiming to popularize the knowledge of animal experiment registration, improve the awareness of researchers, and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202310118

[#] 共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873184); 兰州市科技计划项目 (2022-3-8)

通信作者: 马彬, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: mab@lzu.edu.cn

李朝霞, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: lzxmmchz0707@foxmail.com

provide reference for domestic researchers to register animal experiments.

【Keywords】 Animal experiment; Registration platform; Animal experiment registration

动物实验是实现科学研究从分子细胞水平到临床试验研究的重要桥梁与纽带,对理解疾病和寻找新的具有潜在价值的疾病治疗方法贡献巨大^[1]。然而,近年来动物实验的质量和可信度受到了越来越多的质疑。由于动物实验结果的可重复性较差,与临床试验结果不一致性较高,其结果临床转化时的生物学风险明显增加,导致后期临床转化成功率不足。如中风和多发性硬化在临床前动物实验领域积累了大量的阳性结果数据,但仅有极少数的干预措施被临床验证有效^[2],超90%的肿瘤学 III 期临床试验未能达到其动物实验预期研究结局^[3]。在美国 2003—2011 年进入 I 期临床试验的 489 种抗肿瘤药物中,仅 13.2% 的抗肿瘤药物最终获得临床批准^[3-4],导致以上问题最主要的原因可能与临床前动物实验的发表偏倚和选择性报告现象有关^[5]。

在临床研究领域,自 2004 年起 WHO 要求对所有临床试验进行强制预注册,使试验在起始阶段公开,提高试验的透明度,以尽可能减少由于利益冲突、选择性报告等因素导致的发表偏倚^[6]。预先注册制度有助于促进医学研究的规范化和标准化,增加研究结果的透明度和可追溯性,并且目前多个研究已经显示预注册是一种有效降低发表偏倚的手段^[6-7]。在动物实验领域进行预注册也有助于减少选择性报告,最终提高动物实验的伦理性和结果可靠性^[8]。因此,为提高动物实验的质量和可信度,应对动物研究中的“发表偏倚”和“可重复性危机”^[9],提高原始动物实验的透明度、可靠性和重复性,进一步提升临床前动物实验的转化效益,一些学者提出预先注册原始动物实验的建议^[8,10-11],即在开展动物实验之前,有必要将动物实验的目的、设计、方法、预期结果等信息公开登记在一个专门的平台上,便于其他研究者和利益相关者进行监督和评估,以期对动物实验发表之后选择性报告阳性结果的行为起到一定的约束作用^[12]。

本文将当前全球已有的动物实验注册平台及其注册流程进行详细介绍,以提高科研人员对动物实验进行预注册的意识,并为国内学者进行注册提供参考。

1 动物实验预注册平台简介

全球目前有两个专门针对原始动物实验的预注册平台,分别为 2017 年由 PCT (preclinicaltrials) 工作组筹建的 PCT 平台和 2019 年由德国实验动物保护中心筹建的 ASR (animalstudyregistry) 平台。

1.1 动物实验预注册平台基本信息

2014 年, PCT 工作组在全球首次提出临床前动物实验需要进行注册的理念^[12], 2017 年筹建了 PCT 注册平台,该平台成为全球第一个专门用于动物实验方案预注册的平台,隶属于荷兰心脏病研究所^[12]。PCT 平台成立两年之后,2019 年德国实验动物保护中心推出了 ASR 预注册平台,接受全球动物实验预注册^[12]。

申请者在 ASR 注册后会自动获得一个数字对象标识符 (DOI), 该标识符具有全球唯一性,不会随着时间的推移而发生变化,以确保注册实验的唯一性^[13-14]。PCT 平台联合大学医疗中心、动物福利机构等多方机构进行注册信息表的设计和验证,确保了表格设计的严谨性^[12], ASR 平台则通过提供详细的注册信息介绍来帮助科学家规划他们的研究,涉及研究设计、方法和统计等方面^[13]。两个注册平台对预注册动物实验的研究领域均没有限制,且均为免费^[12-13]。

两个平台自成立以来,已接受了来自全球多个国家的注册申请 (PCT: 23 个国家; ASR: 17 个国家), 目前已注册计划书的总数为 282 项 (PCT: 163 项; ASR: 153 项), 详细国家分布及注册数量见图 1。

1.2 动物实验预注册平台差异

相比较于临床试验注册数量而言, PCT 注册平台与 ASR 注册平台上注册的动物实验计划书数量均不高,同时两个平台不会直接提供计划书作者姓名信息。就注册计划书的审核标准而言,两个注册平台之间存在一定差异, PCT 平台会对提交计划书的详细内容进行审核,而 ASR 平台仅对提交的计划书进行系统审查,如基础语法等,并不会对计划书中具体内容进行审核,但 ASR 平台会为注册的动物实验分配 DOI 号, PCT 平台只分配注册号 (DOI 为数字资源唯一的编号,而注册号只

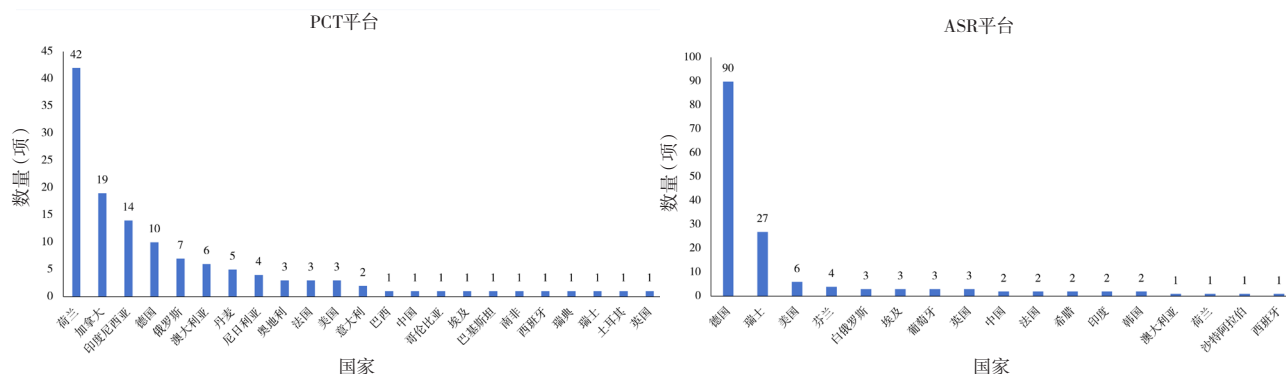


图1 PCT平台和ASR平台已注册计划书数量及国家分布情况

Figure 1. Number of registered plans and country distribution on the PCT platform and ASR platform

注：PCT平台有34篇计划书尚在禁运期内，因此图中只展示了129篇。

是注册平台分配的编号，不一定具有唯一性）。此外，为了保障数据安全，两个平台均会为研究进行禁运保护，PCT平台禁运保护期默认为1年，ASR禁运保护期默认最高为5年，但可以进行调整，具体内容见表1。

2 动物实验预注册内容及流程

2.1 PCT注册内容

PCT平台注册内容共包括实验的基本信息、实验的设计信息、联系方式细节和提交情况4个

部分共28个条目信息（表2）。

2.2 ASR注册平台注册内容

ASR注册所需条目内容涵盖了ARRIVE指南中部分核心和推荐条目，即第1至4条和第6至13条^[15]，注册内容包括了基本信息、实验设计、方法、统计学和动物5个部分共37个条目（表3）。

2.3 PCT及ASR注册流程

PCT平台和ASR平台注册流程类似，流程均比较简单方便，具体注册流程见图2。

表1 PCT注册平台和ASR注册平台差异

Table 1. Differences between PCT registration platform and ASR registration platform

栏目	内容	PCT平台	ASR平台
基本信息	注册网址	preclinicaltrials.eu/database	www.animalstudyregistry.org
	隶属机构	荷兰心脏病研究所	德国实验动物保护中心
	建立时间	2017年	2019年
	注册范围	不限动物实验研究领域	不限动物实验研究领域
	注册费用	免费	免费
注册信息	注册时间限制	无	无
	注册号获取时间	计划书通过审查后	计划书提交后自动获得
	注册信息更新	研究完成后更新数据	无要求
	是否分配DOI号	否	是
	注册研究审核	平台专家进行审核	不进行审核，只由电脑程序审核基础语法和填写格式
研究保护情况	默认禁运期1年，可以对部分方法信 息施盲，在经过作者申请后可以延长 禁运时间，作者姓名无法直接获取	禁运最高5年，禁运期间只能看见计划书标题和简 要的总结，作者姓名无法直接获取	
注册数量	163	153	

注：数据统计来源于平台，截止2023年9月；DOI (digital object identifier)：数字对象标识符，是国际通用、全球唯一、终身不变的数字资源标识符，使用该数字对象标识符有利于保护研究人员的知识产权。

表2 PCT注册平台注册所需条目内容

Table 2. Contents of entries required for registration on the PCT registration platform

栏目	条目
基本信息	1. 标题; 2. 资金支持来源; 3. 开始时间; 4. 期望结束时间; 5. 实验阶段; 6. 实验进展阶段
实验设计	7. 实验研究的学科领域; 8. 实验假设或拟研究问题; 9. 干预措施; 10. 主要结局指标; 11. 次要结局指标; 12. 动物是否全部用于实验; 13. 动物种类; 14. 动物品系; 15. 动物性别; 16. 实验所用动物模型; 17. 动物样本量计算依据; 18. 动物数量; 19. 实验分组 (干预组、对照组详细信息); 20. 随机化方法; 21. 盲法 (干预); 22. 盲法 (评价者); 23. 动物伦理审批情况; 24. 其他信息 (研究者需要备注的信息); 25. 实验数据链接
联系方式细节	26. 研究单位详细信息 (名称、国家、城市)
提交信息	27. 是否选择对计划书禁运; 28. 数据准确性声明

表3 ASR注册平台所需条目内容

Table 3. The required entries for the ASR registration platform

栏目	条目
基本信息	1. 标题; 2. 简短摘要; 3. 作者姓名和单位
实验设计	4. 验证性实验必须提供明确的假设; 5. 探索性实验应尽可能说明研究问题; 6. 若一项实验同时是验证性和探索性, 进行说明; 7. 施盲方法; 8. 随机化方法; 9. 若不采用随机化和盲法需说明原因
方法	10. 实验所用设备的详细信息; 11. 包括供应商在内的耗材描述; 12. 用于统计分析的软件信息; 13. 一天中进行实验的时间; 14. 测量参数及其各自的单位; 15. 动物是否在实验开始之前处理或者训练过; 16. 体外实验中的安乐死方法; 17. 麻醉和 (或) 镇痛治疗的详细信息 (例如, 麻醉前治疗、麻醉类型, 包括药物和物质的名称); 18. 正在使用的药物和物质的详细信息, 包括供应商名称、给药途径、剂量、治疗间隔、治疗持续时间和时间点; 19. 如果使用抗体, 则提供供应商的名称和编号; 20. 预期使用的所有细胞系、病毒、DNA 或 RNA 构建体以及细菌的列表
统计学	21. 样本量计算所依赖的主要实验终点; 22. 样本数量计算依据和方法; 23. 预期评估的结局指标; 24. 预期使用的统计分析方法; 25. 统计过程中某些数据点的排除标准 (如果适用)
动物	26. 实验动物的性别、年龄或年龄范围 (以天/月为单位); 27. 实验开始时动物的重量 (以g或kg为单位) 或动物的大小、长度或高度 (以mm或cm为单位); 28. 畜牧类型 (例如, 自然栖息地、常规、屏障、SPF说明); 29. 暗/亮循环 (例如, 灯光开/关/无、照度、季节); 30. 湿度和温度 (分别以%和℃为单位); 31. 单一住房/集体住房 (例如, 如果是单一住房, 请说明多长时间; 每个笼子的动物数量, 性别); 32. 保持架/水箱类型和尺寸 (例如, 宽度×深度×高度); 33. 垫料材料 (例如, 类型、供应商名称); 34. 环境 (例如, 动物笼搭建材料、动物舍、玩具、特殊食品、塑料植物); 35. 更换笼子的做法 (例如, 每周更换笼子、处理动物); 36. 喂养方式 (例如, 食物类型、供应商名称、辐照或高压灭菌); 37. 水质/供应 (例如, 淡水、自来水、酸化水、鱼类用水; 换水做法)

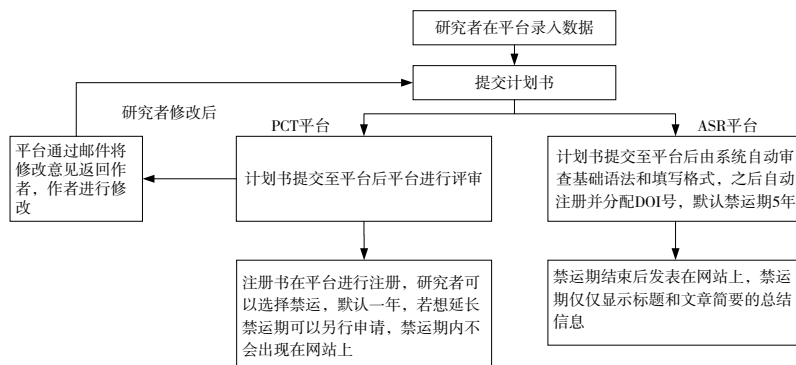


图2 PCT及ASR平台注册流程

Figure 2. PCT and ASR platform register process

3 讨论

不同于临床试验，基础实验研究在预注册时，研究者普遍关心的主要问题是，如果一项实验的思路和全部内容在最终研究论文发表之前就可见，那么想法可能会被其他研究者模仿甚至有可能被盗用^[16]，这可能会成为一项实验性研究预注册的巨大阻力。因此，为了解决这个问题，PCT 平台和 ASR 平台均提供了注册条目的可见性限制（禁运）时间 1 年或者长达 5 年的措施。在此期间，PCT 会隐去实验关键信息，而 ASR 仅对实验标题、简短摘要以及机构名称和研究人员的姓名（可选）设置为公开可见。

但在整个禁运期内，研究人员自己可以下载注册研究的 PDF，其中包含所有研究详细信息和源数据，这些详细信息和源数据可以附加到提交出版的手稿中。因此，投稿至期刊时同行评审专家能够将原始研究方案与提交的手稿进行比较。既保证了数据安全也可以有效解决发表偏倚和选择性报告的问题^[13]。

此外，值得注意的是，在 ASR 平台中注册的每项研究都会自动收到 DOI，该数字对象标识符将研究标记为研究人员的知识产权。该平台嵌入在德国联邦政府的基础设施中。因此，保障了平台的持续运行和数据安全性。

动物实验的可重复性差不仅损害了此类研究的可信度，还引起了公众对不合理使用实验动物的担忧^[17]。随着研究的预注册，研究有关计划书和进行动物实验的完整数据将被保留以供科学界使用，这可以在一定程度上提升动物实验的可重复性。

PCT 和 ASR 平台都是为动物实验研究提供注册服务的国际性平台，目前已有多个国家的研究者使用这两个平台对其开展的动物实验进行预注册，这说明动物实验研究的注册意识在全球范围内逐渐提高。

检索 PubMed 数据库显示，仅 2022 年有 255 881 篇动物实验研究被发表^[18]，但就目前已有的注册数量而言，PCT 和 ASR 平台上注册的动物实验计划书数量均较少，远低于每年进行的动物实验数量。WHO 现要求所有的临床试验进行强制注册，以尽可能减少发表偏倚带来的影响。目前已建立了 39 个临床试验的注册平台^[6]，截止

2023 年 6 月，仅美国（www.clinicaltrials.gov）和中国（www.chictr.org.cn）临床试验注册平台上注册的临床试验注册量分别高达 457 560^[19] 项和 68 171^[20] 项；远高于目前动物实验注册平台上注册计划书的数量，表明动物实验研究的注册还处于起步阶段，需要进一步推广和普及。

动物实验研究的注册不足可能不仅与研究者的意识相关，也一定程度上与 PCT 和 ASR 平台有关，PCT 和 ASR 平台在注册流程和要求上存在差异，主要体现在注册号获取时间、注册信息更新、DOI 号分配、注册研究审核和研究保护情况等方面。这些差异可能会影响研究者选择注册平台的偏好和动机，也可能对注册研究的质量和影响力产生一定的影响。PCT 平台相对于 ASR 平台，具有更严格的审核机制和更短的保护期限，这可能会增加研究者注册的难度和风险，但也可能会促进研究者更加规范地设计和执行动物实验，以及更快地公开和分享研究结果。ASR 平台相对于 PCT 平台，具有更简便的注册过程和更长的保护期限，这可能会降低研究者注册的门槛和压力，但也可能会导致一些低质量或重复性的动物实验被注册。因此在选择平台时，研究者需要对不同注册平台的优缺点进行评估和比较，以便研究者找到更合适和有效的注册服务。

总之，动物实验注册是提高动物实验透明度和可信度的重要措施，也是促进动物实验规范化的有效途径。通过本文的介绍，能够增加国内研究者对动物实验注册的认识和关注，鼓励更多的研究者使用 PCT 或 ASR 平台对自己的动物实验进行预注册，同时也期待这两个平台能够根据研究者的需求和反馈，不断完善自己的注册流程和要求，研究者和平台一起努力为动物实验研究提供更好的支持和服务。

参考文献

- 1 Lichtenegger A, Mukherjee P, Tamaoki J, et al. Multicontrast investigation of in vivo wildtype zebrafish in three development stages using polarization-sensitive optical coherence tomography[J]. *J Biomed Opt*, 2022, 27(1):016001. DOI: 10.1117/1.Jbo.27.1.016001.
- 2 Ritskes-Hoitinga M, van Luijk J. How can systematic reviews teach us more about the implementation of the 3Rs and animal welfare?[J]. *Animals (Basel)*, 2019, 9(12):1163.

- DOI: [10.3390/ani9121163](https://doi.org/10.3390/ani9121163).
- 3 Zhao S, Wang D, Zhao H, et al. Time to raise the bar: transition rate of phase 1 programs on anticancer drugs[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 233–235. DOI: [10.1016/j.ccell.2022.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.01.007).
 - 4 Haslam A, Olivier T, Powell K, et al. Eventual success rate and predictors of success for oncology drugs tested in phase I trials[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(2): 276–282. DOI: [10.1002/ijc.34181](https://doi.org/10.1002/ijc.34181).
 - 5 Merkow JS, Hoerauf JM, Moss AF, et al. Animal experimental research design in critical care[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18(1): 71. DOI: [10.1186/s12874-018-0526-6](https://doi.org/10.1186/s12874-018-0526-6).
 - 6 Kaur H, Sarma P, Kaur M, et al. Current status of in silico, preclinical and clinical study registries across the globe: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Indian J Pharmacol*, 2021, 53(2): 160–169. DOI: [10.4103/ijp.ijp_1090_20](https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_1090_20).
 - 7 Muhlhausler BS, Bloomfield FH, Gillman MW. Whole animal experiments should be more like human randomized controlled trials[J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(2): e1001481. DOI: [10.1371/journal.pbio.1001481](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001481).
 - 8 Kiwanuka O, Bellander BM, Hånell A. The case for introducing pre-registered confirmatory pharmacological pre-clinical studies [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5): 749–754. DOI: [10.1177/0271678x18760109](https://doi.org/10.1177/0271678x18760109).
 - 9 Wieschowski S, Silva DS, Strech D. Animal study registries: results from a stakeholder analysis on potential strengths, weaknesses, facilitators, and barriers[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(11): e2000391. DOI: [10.1371/journal.pbio.2000391](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000391).
 - 10 Diederich K, Schmitt K, Schwedhelm P, et al. A guide to open science practices for animal research[J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(9): e3001810. DOI: [10.1371/journal.pbio.3001810](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001810).
 - 11 Kimmelman J, Anderson JA. Should preclinical studies be registered?[J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(6): 488–489. DOI: [10.1038/nbt.2261](https://doi.org/10.1038/nbt.2261).
 - 12 van der Naald M, Chamuleau SAJ, Menon JML, et al. A 3-year evaluation of preclinicaltrials.eu reveals room for improvement in preregistration of animal studies[J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(9): e3001397. DOI: [10.1371/journal.pbio.3001397](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001397).
 - 13 Bert B, Heindl C, Chmielewska J, et al. Refining animal research: the animal study registry[J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(10): e3000463. DOI: [10.1371/journal.pbio.3000463](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000463).
 - 14 DeRisi S, Kennison R, Twyman N. The what and whys of DOIs[J]. *PLoS Biol*, 2003, 1(2): E57. DOI: [10.1371/journal.pbio.0000057](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000057).
 - 15 Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, 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](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412).
 - 16 Hooijmans CR, Ritskes-Hoitinga M. Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research[J]. *PLoS Med*, 2013, 10(7): e1001482. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001482](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001482).
 - 17 Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS. The economics of reproducibility in preclinical research[J]. *PLoS Biol*, 2015, 13(6): e1002165. DOI: [10.1371/journal.pbio.1002165](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002165).
 - 18 Mierden S, Hooijmans CR, Tillema AH. Laboratory animals search filter for different literature databases: PubMed, Embase, Web of Science and PsycINFO[J]. *Lab Anim*, 2022, 56(3): 279–86. DOI: [10.1177/00236772211045485](https://doi.org/10.1177/00236772211045485).
 - 19 NIH. Number of registrations, Clinicaltrials.gov [EB/OL]. (2023–6–30) [2023–10–27]. clinicaltrials.gov.
 - 20 ChiCTR. Number of registrations [EB/OL]. (2023–06–30) [2023–10–27]. <https://www.chictr.org.cn/index.html>.

收稿日期: 2023 年 10 月 30 日 修回日期: 2023 年 12 月 08 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 易少威, 王浙, 阮建华, 等. 动物实验研究注册平台简介[J]. 医学新知, 2024, 34(1): 73–78. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202310118](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202310118)
Yi SW, Wang Z, Ruan JH, et al. Brief introduction of animal experiment registration platform[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(1): 73–78. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202310118](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202310118)