

不同脑发育时期大鼠认知功能的比较

董黎明¹, 吕静薇¹, 姜宁¹, 陈善广^{2*}, 刘新民^{1,2,3*}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193; 2. 中国航天员科研训练中心人因工程重点实验室, 北京 100094; 3. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

【摘要】 目的 研究大鼠的不同脑发育阶段与认知功能变化关系。方法 选择1月龄、2月龄和8月龄大鼠分别模拟幼年期、青年期和成年期大鼠进行行为学比较。采用奖励性操作条件反射和 Morris 水迷宫, 考察不同月龄大鼠的探索兴趣、操作和辨识能力、空间学习记忆的差异。结果 1月龄和2月龄大鼠在奖励性操作条件反射和水迷宫实验中的认知功能无明显差异。在奖赏条件反射阶段, 与1月龄大鼠比较, 8月龄大鼠的鼻触次数减少($P < 0.01$), 鼻触正确率差异无显著性; 在操作条件反射阶段, 8月龄大鼠的踏板次数、踏板准确率均显著性降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 踏板潜伏期延长($P < 0.05$); 在视觉信号辨识阶段, 8月龄大鼠的踏板次数、奖赏次数、视觉辨识指数均显著性减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Morris 水迷宫实验中, 8月龄大鼠在空间学习阶段的总游程和寻台潜伏期显著性增加($P < 0.05$), 平均速度也显著大于1月龄大鼠($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 在空间记忆阶段, 8月龄大鼠在目标象限的游程比和时间比均显著性减少($P < 0.01$)。结论 大鼠在不同脑发育阶段的认知功能存在差异, 幼年期和青年期大鼠认知能力类似, 而8月龄成年期大鼠的探索兴趣、执行操作能力、辨识和空间学习记忆能力等认知功能已出现减退。

【关键词】 脑发育; 认知; 探索兴趣; 执行操作能力; 辨识能力; 空间记忆

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 03-0280-07

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.03.003

Comparison of the cognitive function in rats at different brain developmental stages

DONG Liming¹, LYU Jingwei¹, JIANG Ning¹, CHEN Shanguang^{2*}, LIU Xinmin^{1,2,3*}

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China. 2. China Astronaut Research and Training Center, State Key Lab of Space Medicine Fundamentals and Application, Beijing 100094. 3. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208)
Corresponding author: LIU Xinmin. Email: liuxinmin@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between different brain developmental stages and changes of cognitive function in rats. **Methods** 1-month, 2-month and 8-month-old rats were selected to imitate the juvenile, adolescent and adulthood, respectively, and their behavioral functions were compared. The reward operant conditioning and Morris water maze task were used to investigate the differences in exploration interest, executive and recognition ability, spatial learning and memory of the rats at different ages. **Results** In the reward operant conditioning and Morris water maze task, there was no significant difference in the cognitive function between 1-month and 2-month-old rats. In the reward conditioning phase, the nose pokes numbers of 8-month-old rats were significantly decreased compared with the 1-month-old rats ($P < 0.01$). There was no significant difference in nose pokes accuracy. During the operant conditioning

【基金项目】 中国医学科学院创新工程 (No. 2016-I2M-2-006); 国家自然科学基金 (No. 81773930); 中国科学技术部项目 (No. 2017ZX09301029)。

Funded by CAMS Initiative for Innovative Medicine (No. 2016-I2M-2-006), the National Natural Science Foundation of China (No. 81773930), the Ministry of Science and Technology of China (No. 2017ZX09301029).

【作者简介】 董黎明(1989—), 女, 博士研究生, 研究方向: 神经药理。Email: wjdmsd@163.com

【通信作者】 刘新民(1962—), 男, 教授, 博士生导师。Email: liuxinmin@hotmail.com;

陈善广(1962—), 男, 教授, 博士生导师。Email: tigercsg@163.com

phase, the lever press numbers and accuracy of 8-month-old rats were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and the press latency was longer ($P < 0.05$). At the phase of visual identification, the press and reward numbers, and the visual identification index were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the Morris water maze test, compared with the 1-month-old rats, the total swimming distance and escape latency of the 8-month-old rats were significantly increased ($P < 0.05$), as well as average swimming speed ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in spatial learning phase. In spatial memory phase, the swimming distance and time spent in the target quadrant were obviously decreased ($P < 0.01$). **Conclusions** The cognitive functions of rats at different brain developmental stages are different. The juvenile and adolescent rats have similar cognitive functions, but 8-month-old adult rats appear decline in the exploration interest, executive and recognition ability, and spatial learning and memory function.

【Key words】 brain development; cognition; exploration interest; executive ability; recognition ability; spatial learning and memory

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

大鼠神经元的发育不仅在胚胎期,在出生后以及整个生命过程中都存在^[1-2]。因此,大鼠脑发育老化程度与生长发育阶段有关,处于不同脑发育阶段的大鼠,其认知功能可能存在差异。对于大鼠发育年龄段的划分有不同的文献报道,从脑功能发育的角度,一般可将 0~2 个月龄划分为发育早期(幼年期)大鼠,将 2~12 个月龄称为青壮年期(成年期)大鼠,12 个月龄以后为衰退期(老年期)大鼠^[3-4]。

研究表明,大鼠进入老年期的学习记忆能力下降已成为众所周知的事实。王暖等^[5]发现 24 月龄的老年大鼠在 Y-型电迷宫中,学习记忆能力显著性降低,具体表现为学习尝试次数增加、躲避电击的正确次数显著性减少。郭德玉等^[6]使用幼鼠、青壮年鼠和老年鼠进行水迷宫和旷场分析法,实验结果显示青壮年大鼠学习记忆能力及对新异环境的适应性均强于幼年及老年大鼠。然而,脑发育过程中的幼年期、青年期与成年期大鼠的兴趣、注意力、辨识决策、执行操作等高级认知功能是否存在差异,却鲜有报道。

认知是机体认识和获取信息、知识的智能加工过程,是成功完成活动最重要的心理条件,具体包括知觉、注意、学习记忆、思维、决策、兴趣、执行能力等^[7-8]。在脑机制研究中,奖励性操作条件反射是一种较为高级的条件反射活动,可用于评价兴趣、注意力、学习记忆、决策能力、执行能力等多种认知功能研究^[9-11]。因此,本研究采用了 1 月龄、2 月龄和 8 月龄的大鼠进行奖励性操作条件反射,评价不同脑发育阶段大鼠的探索兴趣、执行操作和辨识能力等认知功能的影响。同时,采用经典的 Morris 水迷宫考察空间学习记忆能力的差异。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

1 月龄、2 月龄和 8 月龄的 SPF 级雄性 Wistar 大鼠各 8 只,购自北京维通利华实验动物科技有限公司【SCXK(京)2012-0001】。实验室保持安静,温度保持在 23~25℃,12 h 照明/12 h 黑暗环境(8:30-20:30 亮灯)。动物自购入后饲养于中国医学科学院药用植物研究所的屏障环境【SYXK(京)2013-0023】,先进行 5 d 的适应性饲养,期间给予标准饲料及纯净水本动物实验遵守国际实验动物伦理学要求。

1.1.2 实验仪器

奖励性操作式条件反射检测分析处理系统和 Morris 水迷宫系统,均由中国医学科学院药用植物研究所与中国航天员科研训练中心联合研制。奖励性操作式条件反射检测分析处理系统的测试箱体由 PVC 板材制成(30 cm × 30 cm × 55 cm),箱体顶部安装有摄像装置,可以实时监控动物在测试箱内暗环境下的行为活动。计算机分析处理系统能够向箱体发送信号指令,并自动分析处理实验数据。Morris 水迷宫系统的圆形水池是由不锈钢制成,水池直径 130 cm,高 60 cm,水温(25 ± 1)℃,计算机分析处理系统能够监控动物活动并自动分析处理实验数据。

1.2 方法

1.2.1 奖励性操作条件反射^[12]

(1) 饮食限制与双瓶喂养:连续限制动物饮食 10 d,每天给予每只动物 14~17 g,使动物体重达到正常饲养动物体重的 80%~85%^[13,14]。同时采用双瓶喂养方式,每天给予每只动物 30 mL 饮用纯水

和 30 mL 8% 蔗糖水。饮食限制和双瓶喂养持续到实验结束。(2) 奖赏条件反射: 进行连续 7 d 的奖赏条件反射, 蓝色信号灯作为刺激信号, 周期性的亮灯 10 s, 亮灯间隔为 30 s, 每天训练时间为 20 min。当蓝色信号灯亮时, 奖赏装置自动给予一滴 20% 蔗糖水, 作为奖赏物质; 进入间歇期后没有奖赏物质的泵出。(3) 操作条件反射: 进行 4 d 的操作条件反射训练, 踏板保持伸出状态。大鼠完成一次踏板操作后, 蓝色信号灯亮灯 10 s, 同时给予一滴奖赏物质, 每天训练时间 30 min 或在期间连续踏板 50 次即完成实验过程。(4) 视觉信号辨识: 进行 4 d 的视觉信号辨识训练, 选定蓝色为正确信号灯, 红色为错误信号灯; 双色灯交替亮灯, 亮灯时间为 120 s, 实验时长 28 min。蓝色信号灯亮, 动物踩踏板时可获得一滴奖赏物质, 其他操作均为错误操作, 无奖赏物质。

1.2.2 Morris 水迷宫^[15]

按东西南北将水池划分为 4 象限 (NE, SE, SW, NW), 向池中加入黑色墨汁, 以保证目标准确识别。(1) 定位航行实验: 将安全平台固定在 NE 中心, 水面下 1.5 cm。每只大鼠每天训练 2 次, 每次选择不同入水点将大鼠面向池壁放入水中, 连续训练 5 d。设置检测时间为 60 s 后, 若大鼠在期间找到平台则寻台成功, 记录其潜伏期; 若大鼠在

期间未找到平台, 结束此次训练并记录潜伏期为 60 s, 将大鼠引至平台并停留 10 s。(2) 空间探索实验: 第 6 天撤去平台, 从 SE 象限入水, 检测其在 90 s 内穿台次数、目标象限游程比和时间比等指标。

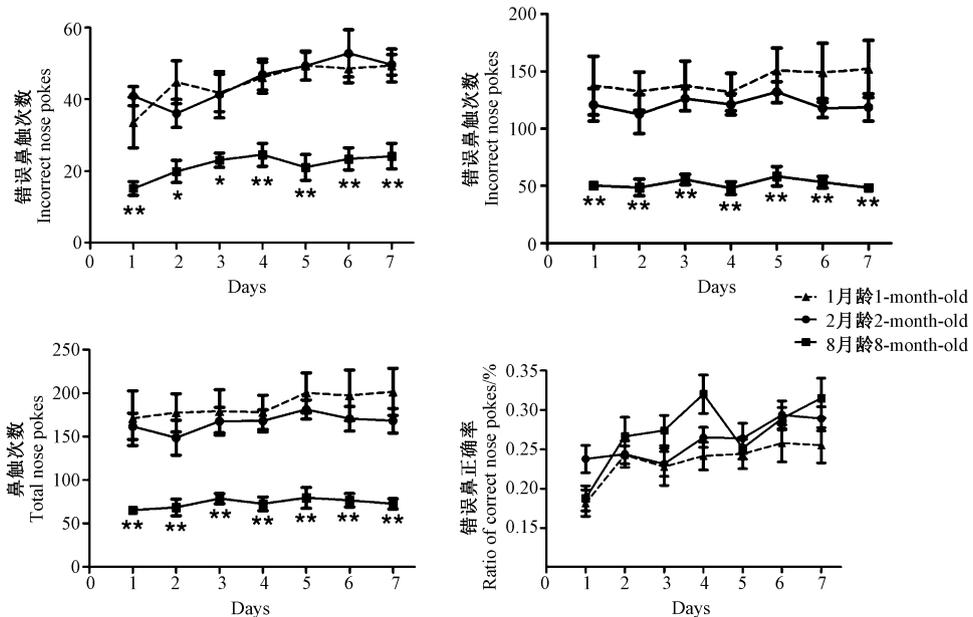
1.3 数据分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。实验数据以均值 \pm 标准误 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 采用 one-way ANOVA 进行多组间比较, 当组间存在显著性差异时, 采用 LSD 进行组内比较, 差异显著水平为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同脑发育阶段大鼠的探索兴趣比较

如图 1 所示, 在奖赏条件反射训练阶段, 随着训练天数的增加, 三组大鼠的正确鼻触次数和鼻触总次数均呈现增加趋势, 错误鼻触次数变化不明显。1 月龄和 2 月龄大鼠的探索兴趣无明显差异。1 月龄大鼠的正确鼻触次数、错误鼻触次数、鼻触总次数均显著多于 8 月龄大鼠 ($P < 0.01$), 表现出更强的探索兴趣。三组大鼠的鼻触正确率均随着训练天数的增加而增加, 但组间比较未出现显著性差异。经过 7 d 的训练后, 不同月龄的大鼠均能成功建立奖赏条件反射。



注: 与 1 月龄大鼠比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有显著性。

图 1 不同脑发育阶段大鼠的探索兴趣的比较

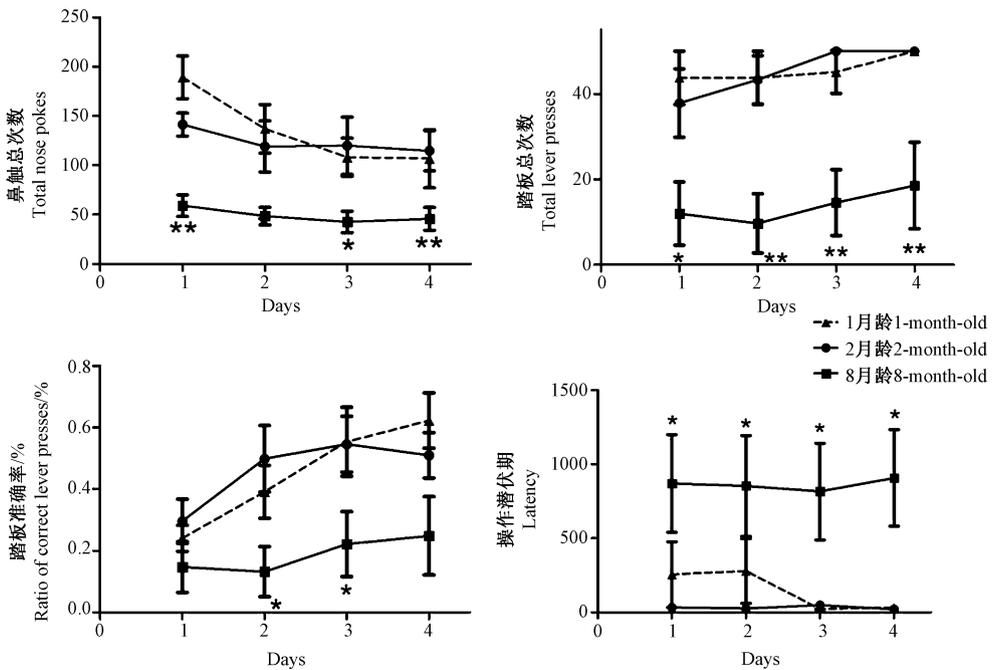
Note. Compared with the 1-month-old rats, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 1 Comparison of exploration interest in the rats at different brain developmental stages

2.2 不同脑发育阶段大鼠的执行操作能力比较

由图 2 可知,在操作条件反射训练阶段,1 月龄和 2 月龄大鼠的执行操作能力无明显差异。不同月龄大鼠鼻触总次数逐渐减少,并且 1 月龄大鼠的鼻触总次数显著高于 8 月龄大鼠 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。三组大鼠的踏板总次数和踏板准确率均随训练时间的延长呈现增加趋势,1 月龄大鼠踏板总次数显著多于 8 月龄大鼠 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),1 月龄大鼠的踏板准确率在 Day 2 和 Day 3 显著大

于 8 月龄大鼠 ($P < 0.05$),踏板准确率即鼻触总次数与踏板总次数的比值,能够体现大鼠执行操作能力差异。大鼠首次做出踏板操作的时间即操作潜伏期,1 月龄大鼠的操作潜伏期显著低于 8 月龄大鼠 ($P < 0.05$),表示 1 月龄大鼠已成功建立信号灯-踏板操作-奖赏之间的联系,并且执行操作反应能力更加敏捷。以上结果表明,1 月龄和 2 月龄大鼠的执行操作能力、反应速率和准确率均优于 8 月龄大鼠。

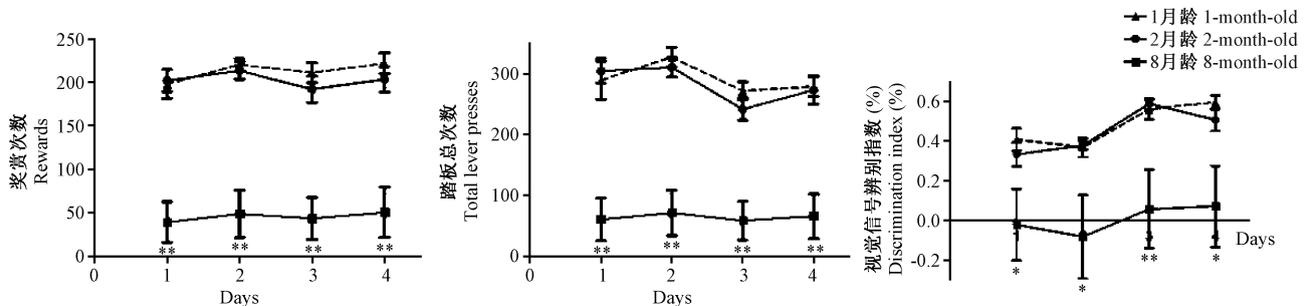


注:与 1 月龄大鼠比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有显著性。

图 2 不同脑发育阶段大鼠的执行操作能力比较

Note. Compared with the 1-month-old rats, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 2 Comparison of executive ability of the rats at different brain developmental stages



注:与 1 月龄大鼠比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有显著性。

图 3 不同脑发育阶段大鼠的视觉信号辨别能力比较

Note. Compared with the 1-month-old rats, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 3 Comparison of visual recognition ability of the rats at different brain developmental stages

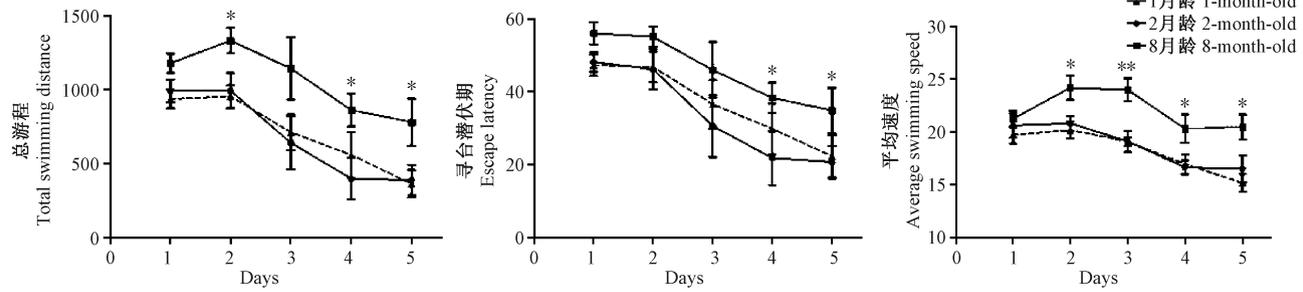
2.3 不同脑发育阶段大鼠的视觉信号辨识能力比较

视觉信号辨识要求大鼠对视觉刺激信号进行联想记忆,准确判断正确和错误信号灯提示,然后进行相应的操作行为以获得糖水奖励,属于难度较大的辨识和学习记忆模式^[16]。大鼠对视觉信号辨识和记忆的准确程度,可以通过视觉信号辨识指数表示,视觉信号辨识指数 = (正确踏板次数 - 错误踏板次数) / 踏板总次数。图 3 显示在视觉信号辨识阶段,1 月龄和 2 月龄大鼠的视觉信号辨识能力无明显差异。8 月龄大鼠的奖赏次数、踏板总次数和视觉信号辨识指数均显著低于 1 月龄大鼠 ($P <$

0.05 或 $P < 0.01$)。

2.4 不同脑发育阶段大鼠的空间学习能力比较

图 4 显示大鼠在 Morris 水迷宫中的空间学习能力。经过连续 5 d 的加强学习,大鼠逐渐缩短了找到安全平台的总游程和时间。1 月龄和 2 月龄大鼠的空间学习能力无明显差异。8 月龄大鼠的平均速度显著大于 1 月龄大鼠,表明其具有更强的游泳运动能力 ($P < 0.05$);但是总游程和寻台潜伏期显著大于 1 月龄大鼠 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),即对安全平台空间位置的记忆不够准确,寻找过程更具有盲目性,需要游更长的游程和时间找到安全平台。

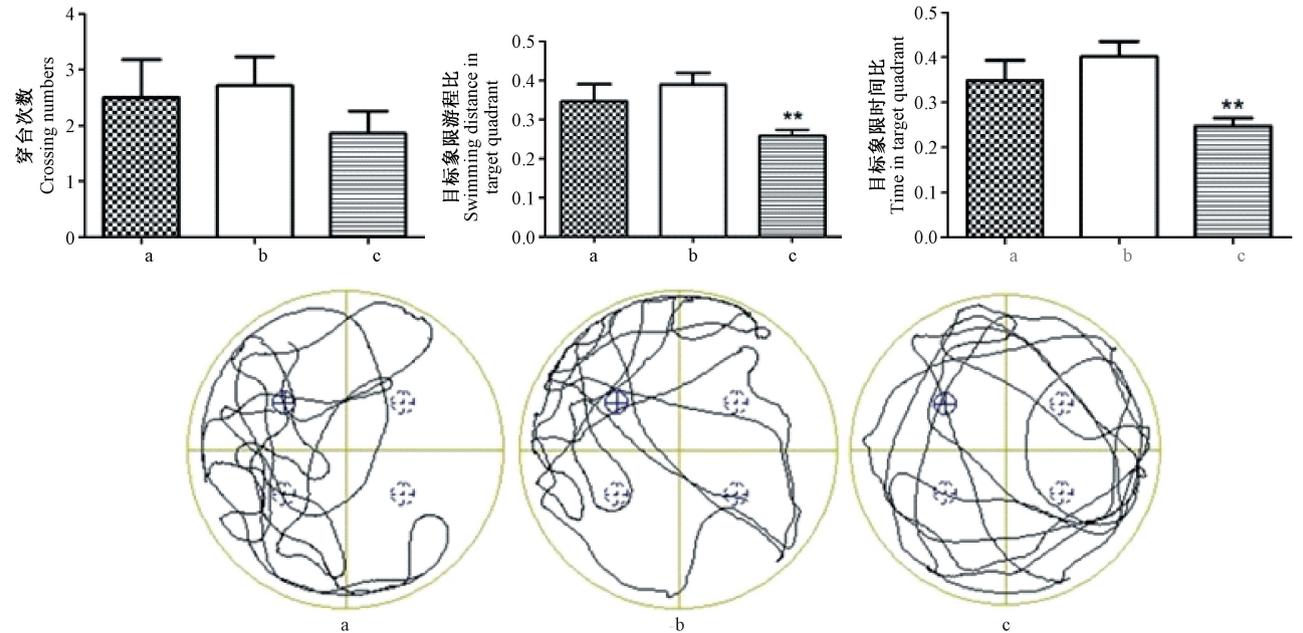


注:与 1 月龄大鼠比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有显著性。

图 4 不同脑发育阶段大鼠的空间学习能力比较

Note. Compared with 1-month-old rats, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 4 Comparison of spatial learning ability of the rats at different brain developmental stages



注:与 1 月龄大鼠比较, ** $P < 0.01$ 差异有显著性。a. 1 月龄组; b. 2 月龄组; c. 8 月龄组。

图 5 不同脑发育阶段大鼠的空间记忆能力和运动轨迹比较

Note. Compared with the 1-month-old rats, ** $P < 0.01$. a. 1-month-old group; b. 2-month-old group; c. 8-month-old group.

Fig. 5 Comparison of spatial memory ability and movement tracks of the rats at different brain developmental stages

2.5 不同脑发育阶段大鼠的空间记忆能力比较

在空间探索阶段,撤去放置于水下的隐蔽安全平台,考察大鼠的空间记忆能力。由图 5 可知,1 月龄和 2 月龄大鼠的空间记忆能力无明显差异。与 1 月龄大鼠比较,8 月龄大鼠的穿台次数呈现减少趋势,但未出现显著性差异;8 月龄大鼠在目标象限的游程比和时间比均显著性减少($P < 0.01$)。此外,运动轨迹图显示,1 月龄和 2 月龄大鼠的运动轨迹主要集中在目标象限区域,而 8 月龄大鼠的运动轨迹杂乱,表明对安全平台的空间位置记忆不准确。

3 讨论

奖励性操作条件反射是在经典条件反射的信号-条件性刺激之间加入操作行为,动物通过随机发现、主动探索、获得经验、强化记忆最终形成条件反射,属于联想式学习记忆范畴^[12,17-18]。相对于穿梭、跳台、避暗等惩罚性认知功能评价方法,奖励性操作条件反射避免了对动物的伤害性刺激,在奖励性刺激与条件反射之间形成良性循环,易化条件反射的形成,也更加符合动物福利^[19-20]。大鼠的鼻触次数能够反映出动物对奖赏物质的兴趣程度以及对刺激信号的反应能力,而探索兴趣和反应能力也是动物进行踏板操作的基础^[16]。实验结果表明,在奖赏条件反射阶段,与 1 月龄和 2 月龄大鼠比较,8 月龄大鼠的正确鼻触次数、鼻触总次数等指标显著性减小,鼻触正确率未发生明显变化,表明 8 月龄大鼠对奖赏物质的探索兴趣降低,但不影响奖赏条件反射形成能力。在操作条件反射过程中,8 月龄大鼠的踏板操作次数、踏板正确率等指标显著性降低,踏板操作潜伏期延长,表明该组大鼠操作能力和准确率降低。在视觉信号辨识阶段,8 月龄大鼠的视觉信号辨识能力弱于 1 月龄和 2 月龄大鼠,奖赏获得次数和辨识指数显著性减小,表明视觉信号辨识相关的学习记忆功能出现减退。

Morris 水迷宫是英国心理学家 Morris 于 20 世纪 80 年代初提出并应用于认知功能研究的一种实验手段^[21-22]。该实验是利用啮齿类动物天生厌恶水环境,学习寻找固定位置的隐蔽安全平台,从而形成稳定的空间记忆。空间记忆是动物对周围环境中空间信息进行加工而形成,是一种以“异我”为参照物的空间参考记忆(reference memory),其储存机制主要涉及海马和大脑皮质等有关脑区^[23-24]。在本实验中,8 月龄大鼠的平均速度大于 1 月龄和 2

月龄大鼠,具有更强的游泳运动能力。但是其到达安全平台的总游程和寻台潜伏期均显著大于 1 月龄和 2 月龄大鼠,表明该组大鼠的空间学习能力减退。撤去安全平台后,8 月龄大鼠穿过平台位置的穿台次数、目标象限的游程比和时间比均降低,表明其对安全平台的空间位置记忆不准确。

综上所述,与 8 月龄成年期大鼠相比,幼年期和青年期大鼠具有更强的探索兴趣、执行操作和视觉信号辨识能力,以及空间学习记忆能力。虽然 8 月龄成年期大鼠的运动能力很强,但是认知功能出现了一定程度的减退。大鼠的认知功能随着不同脑发育阶段而发生变化,在进入老年期之前的成年期即呈现认知功能下降趋势,该实验为开展脑的发育老化过程及啮齿类动物高级认知功能研究提供了行为学实验的参考依据。

参 考 文 献 (References)

- [1] 熊鹰,蔡文琴,李希成,等. 大鼠不同类型学习记忆的发育变化研究 [J]. 中国行为医学科学, 1998, 7(4): 243-245. Xiong Y, Cai WQ, Li XC, et al. Developmental changes of learning and memory in rats [J]. Chin J Behav Med Sci, 1998, 7(4): 243-245.
- [2] 林玉珊. 脑发育不同阶段慢性铅暴露对大鼠在体海马不同时间一氧化氮含量及合酶活性的影响 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(27): 95-96. Lin YS. Effect of chronic lead exposure at brain different development stages and different time on NO and NOS in rat hippocampus in vivo [J]. China Med Herald, 2007, 4(27): 95-96.
- [3] Hoffmann H, Hunt PS, Spear NE. Ontogenetic differences in the association of gustatory and tactile cues with lithium chloride and footshock [J]. Behav Neural Biol, 1990, 53(3): 441-450.
- [4] 施新猷. 医用实验动物学. 北京: 人民军医出版社, 1999: 388. Shi XY. Medical Laboratory Zoology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999: 388.
- [5] 王暖,耿德勤,黄红莉,等. 老年大鼠海马细胞凋亡和神经元信号转导通路的变化与学习记忆的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(07): 1573-1576. Wang N, Geng DQ, Huang HL, et al. Relationship between learning and memory ability and the changes of signal transduction pathway and apoptosis of hippocampal neurons of old rats [J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(07): 1573-1576.
- [6] 郭德玉,陈铁玉,李斌,等. 不同年龄大鼠学习记忆能力及旷场行为比较 [J]. 中国实验动物学报, 1998, 6(01): 22-26. Guo DY, Chen TY, Li B, et al. Behavioural comparison among the rats at different age in water maze and open field [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 1998, 6(01): 22-26.

- [7] Gagn é RM. Learning outcomes and their effects: Useful categories of human performance [J]. *Am Psychologist*, 1984, 39(4) : 377 - 385.
- [8] Markowska AL, Stone WS, Ingram DK, et al. Individual differences in aging: behavioral and neurobiological correlates [J]. *Neurobiol Aging*, 1989, 10(1) : 31 - 43.
- [9] Silvia PJ. Interest: the curious emotion. Current directions in psychological science [J]. 2008, 17(1) : 57 - 60.
- [10] Tran-Tu-Yen DA, Marchand AR, Pape JR, et al. Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behavior [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(3) : 464 - 471.
- [11] Phillips GD, Vugler A. Effects of sensitization on the detection of an instrumental contingency [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 100(1) : 48 - 58.
- [12] 石哲, 陈善广, 陈玲玲, 等. 奖励性操作式条件反射任务在大鼠学习记忆研究中的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(4) : 9 - 15.
- Shi Z, Chen SG, Chen LL, et al. Evaluation of reward-relevant learning and memory behavior with operant conditioning task in rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2012, 20(4) : 9 - 15.
- [13] Shi Z, Sun X, Liu X, et al. Evaluation of an A β (1 - 40)-induced cognitive deficit in rat using a reward-directed instrumental learning task [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 234(2) : 323 - 333.
- [14] Ostlund SB, Balleine BW. Lesions of medial prefrontal cortex disrupt the acquisition but not the expression of goal-directed learning [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(34) : 7763 - 7770.
- [15] Dong L, Wang Y, Lv J, et al. Memory enhancement of fresh ginseng on deficits induced by chronic restraint stress in mice [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 15(2) : 1 - 8.
- [16] 王克柱, 徐攀, 卢聪, 等. 两品系大鼠在经典条件反射和操作式条件反射中的行为学 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(01) : 65 - 71.
- Wang KZ, Xu P, Lu C, et al. Behavioral differences of the Sprague-Dawley and Wistar rats in Pavlovian conditioning and reward operant conditioning [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2016, 24(01) : 65 - 71.
- [17] 乔德才, 刘晓莉. 建立操作式条件反射动物模型的实验性研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 1999, 18(3) : 252 - 253, 225.
- Qiao DC, Liu XL. An experimental model for establishment of operational conditioned reflex [J]. *Chin J Sports Med*, 1999, 18(03) : 252 - 253, 225.
- [18] Galistu A, D' Aquila PS. Dopamine on D2-like receptors "reboots" dopamine D1-like receptor-mediated behavioural activation in rats licking for sucrose [J]. *Psychopharmacology*, 2010, 58(7) : 1085 - 1096.
- [19] Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals [J]. *Psychopharmacology*, 2008, 199(3) : 457 - 480.
- [20] 张燕, 杨春娟, 刘飞虎, 等. 利培酮和消幻汤合并使用对谷氨酸功能低下致小鼠高活动性与偏好行为的影响 [J]. *中国医药导报*, 2013, 10(28) : 7 - 9, 12.
- Zhang Y, Yang CJ, Liu FH, et al. The effect of risperidone combined Xiao Huan Tang on high activity and preferences behavior of the schizophrenia mice [J]. *China Med Herald*, 2013, 10(28) : 7 - 9, 12.
- [21] Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues [J]. *Learn Motiv*, 1981, 12(2) : 239 - 260.
- [22] 孙秀萍, 杨久山, 张楠, 等. 慢性皮质酮处理对小鼠学习记忆和突触相关蛋白的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(03) : 253 - 257.
- Sun XP, Yang JS, Zhang N, et al. Effect of chronic corticosterone administration on the learning and memory and expression of synapse-related proteins in mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2016, 24(03) : 253 - 257.
- [23] 王蓉, 唐玉, 叶翠飞, 等. 大鼠学习记忆功能随增龄变化的实验研究 [J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(3) : 200 - 201.
- Wang R, Tang Y, Ye CF, et al. Research experiments on the behavior changes of aging rats [J]. *Chin J Behav Med Sci*, 2006, 15(3) : 200 - 201.
- [24] Fischer W, Bjorklund A, Chen K, et al. NGF improves spatial memory in aged rodents as a function of age [J]. *J Neurosci*, 1991, 11(7) : 1889 - 1906.

[收稿日期] 2018 - 01 - 20