

卜兰兰,金剑,李思迪,等. 不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠步态及认知能力的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 65-70,115.

Bu LL, Jin J, Li SD, et al. Effects of sleep interruption on gait performance and cognitive ability of SD rats [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 65-70,115.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 11. 010

不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠步态及认知能力的影响

卜兰兰^{1#}, 金 剑^{2#}, 李思迪³, 刘新民^{4*}

(1. 湖南中医药大学医学院病理教研室, 长沙 410208; 2. 郑州大学第三附属医院, 郑州 451200; 3. 吉首大学, 湖南 吉首 416000; 4. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

【摘要】 目的 研究不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠步态及认知能力的影响。**方法** 将 64 只 SD 大鼠随机分为睡眠干扰 2 d、5 d、10 d、15 d 模型组及相应对照组, 共 8 组, 每组 8 只。用滚筒法对大鼠进行睡眠干扰后, 到达相应时间点时先进行自主活动检测, 再用步态分析仪评估睡眠干扰对 SD 大鼠步态的影响, 最后用水迷宫检测其学习记忆能力。**结果** 自主活动显示, 与相应对照组比较, 5 d 模型组总路程、平均速度、运动总时间、边缘区运动时间明显减少 ($P < 0.05$), 静息总时间明显增加 ($P < 0.05$); 10 d 模型组总路程、平均速度减少 ($P < 0.05$), 运动总时间、边缘区运动时间显著减少 ($P < 0.01$), 静息总时间显著增加 ($P < 0.01$)。步态结果显示, 与相应对照组比较, 5 d 模型组平均步行周期明显缩短 ($P < 0.05$); 2 d、15 d 模型组步行速度明显下降、双支撑时相-左前-右后明显缩短 ($P < 0.05$), 双支撑时相-左后-右前显著缩短、三支撑时相-右后-左后-右前显著增加 ($P < 0.01$); 2 d、5 d、15 d 模型组右后步幅明显缩小 ($P < 0.05$)。水迷宫结果显示, 与相应对照组比较, 5 d 模型组定位航行第 1 ~ 4 天潜伏期明显增加 ($P < 0.05$), 10 d 模型组定位航行第 2、4 天潜伏期明显增加 ($P < 0.05$), 15 d 模型组定位航行第 1 ~ 5 天潜伏期明显增加 ($P < 0.05$), 其中 5 d 模型组定位航行第 1 天潜伏期显著增加 ($P < 0.01$), 15 d 模型组定位航行第 1 ~ 3 天潜伏期显著增加 ($P < 0.01$)。**结论** 不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠步态、自主活动、空间定位学习能力有不同程度的影响。步态检测相比自主活动和水迷宫检测, 是评价滚筒法睡眠干扰模型更为敏感的方法。

【关键词】 睡眠干扰; 滚筒; 步态; 自主活动; 水迷宫; 大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 11-0065-06

Effects of sleep interruption on gait performance and cognitive ability of SD rats

BU Lanlan^{1#}, JIN Jian^{2#}, LI Sidi³, LIU Xinmin^{4*}

(1. Department of Pathology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China.
2. The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 451200. 3. Jishou University, Jishou 416000. 4. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193)

【Abstract】 Objective To study the effects of sleep interruption (SI) on the gait performance and cognitive ability

【基金项目】 湖南省教育厅科研一般项目 (15C1031); 湖南中医药大学研究生创新课题 (2018CX02); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (2018020178); 吉首大学大学生研究性学习和创新性实验计划项目 (JDCX2018007, JDCX2018045, JDCX2018046)。

【作者简介】 卜兰兰 (1983—), 女, 在读博士, 讲师, 研究方向: 神经药理学。E-mail: bulanlan216@163.com

金剑 (1986—), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 神经发育。E-mail: jinjian86@hotmail.com * 共同第一作者

【通信作者】 刘新民, 教授, 博士生导师, 研究方向: 神经药理学。E-mail: liuxinmin@hotmail.com

of SD rats. **Methods** SD rats were randomly divided into eight groups: SI 2 days, SI 5 days, SI 10 days, SI 15 days, and their corresponding control groups, 8 rats in each group. Behavioral alterations in the gait detection (GD), open field (OF), and Morris water maze (MWM) tests were detected after SI for the indicated time periods. **Results** For the OF test, the total distance, movement speed, total duration of movement, and movement time in the peripheral area decreased following SI, and the total resting duration increased in the 5-day and 10-day SI groups compared with the control group ($P < 0.05$). The GD result showed that compared with the control group, the stride time decreased in the 5-day SI group; the walking speed, Lh-Rf double support time, and Lf-Rh double support time all decreased in the 2-day and 15-day groups, while the Rh-Lh-Rf three support time increased in the 2-day and 15-day SI groups; and the Rh stride length decreased in the 2-day, 5-day, and 15-day SI groups ($P < 0.05$). For the MWM test, compared with the control group, the latency of place navigation of MWM increased between days 1 and 4 in the 5-day SI group, increased between days 2 and 4 in the 10-day SI group, and increased between days 1 and 5 in the 15-day SI group. **Conclusions** Different durations of SI have varying effects on the result of the GD, OF, and MWM tests in SD rats. The GD test is a more sensitive method for evaluating the SI model than the OF and MWM tests.

【**Keywords**】 sleep interruption; rotating drum test; gait detection test; spontaneous activity; Morris water maze; rat

流行病学调查显示,国人睡眠障碍发生率很高,有睡眠障碍者约占 38%,高于世界 27% 的比例,严重影响人们健康^[1]。睡眠干扰对机体的影响十分明显,包括学习记忆、精神情绪、运动表现、生物钟、免疫、能量平衡等多方面^[2-6]。本实验室前期研究发现,滚筒法睡眠干扰可造成小鼠学习能力下降、抑郁、疲劳以及大鼠运动行为异常^[6-13]。但滚筒法不同程度睡眠干扰对大鼠的步态运动及认知能力影响如何,尚未见报道。本研究旨在观察滚筒法不同时长睡眠干扰后大鼠步态、认知能力的变化特征,动态分析不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠步态及认知能力的影响,为睡眠干扰机制及防护措施研究提供实验模型和评价指标提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 64 只,雄性,体重 220 ~ 240 g, 6 ~ 8 周龄,购自北京维通利华公司[SCXK(京)2016-0006]。实验在中国医学科学院药用植物研究所进行[SYXK(京)2018-0020]。本研究经中国医学科学院/北京协和医学院药用植物研究所实验动物管理与动物福利委员会审查批准(伦理委员会审批号:SLXD-201803170028)。实验遵守 3R 原则,国际实验动物伦理学要求。动物自由摄食饮水,实验室安静,温度 22℃ ~ 24℃,湿度 40% ~ 60%,12 h 照明/12 h 黑暗。

1.2 主要仪器

滚筒式大小鼠睡眠干扰仪、大鼠自主活动仪、大鼠 Morris 水迷宫、大小鼠步态分析仪由北京鑫海华仪公司、中国航天员科研训练中心及中国医学科

学院药用植物研究所联合研发。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

SD 大鼠适应性喂养 3 d 后按体重随机分为睡眠干扰 2 d、5 d、10 d、15 d 模型组及相应对照组,共 8 组,每组 8 只。

1.3.2 睡眠干扰实验

实验在滚筒式大小鼠睡眠干扰仪^[6-14]中进行。先适应,后造模。

适应:睡眠干扰组大鼠放入滚筒,滚动参数 1 r/min、转 5 圈休息 1 min,每天 3 h,连续 3 d。

造模:睡眠干扰组大鼠放入滚筒,滚动参数 1 r/min、转 5 圈休息 1 min^[11],开始运转。2 d、5 d、10 d、15 d 时取出相应模型组和对照组进行行为学检测。

1.3.3 自主活动实验

大鼠自主活动仪^[9-11, 14]由 4 个可移动圆桶(直径 75 cm,高 50 cm)和图像采集分析系统组成。圆桶正上方的摄像头能自动监测动物的运动轨迹并将信息传送至计算机。圆桶底部活动场所被软件分为三个区即中央区(中心直径 20 cm)、边缘区(周边宽 10 cm)、探索区(中央与边缘区之间)。睡眠干扰相应时间到,取出相应模型组和对照组。设定参数后,迅速将动物沿壁放入桶内,软件采集动物 10 min 的轨迹,并通过总路程、平均速度、运动总时间、中央区运动时间、边缘区运动时间等反映动物活动情况。

1.3.4 步态实验

大小鼠步态分析仪^[9, 11-12, 17]由装有高频摄像头的步行通道、足迹增强板、背景增强装置、图像采

集分析系统等组成(见图 1)。光线从荧光管中发出,透过玻璃平板,当动物脚掌与玻璃平板表面接触时,光线向下反射,下方的高频摄像头捕捉到脚印图像。该系统全程采集动物行走时的足印信息,分析足迹的步行周期、支撑距离、支撑时长、摆动时长、制动时长、推进时长、步频等 97 种指标,可客观、准确、全面地反映动物步态的变化情况^[12]。

为使大鼠能在正式实验中恒速无停顿地通过步态仪的通道,必须对其进行规范的前期训练。在睡眠干扰前,对所有大鼠进行步态训练,每天 3 次,连续 1 周。睡眠干扰相应时间点到,自主活动检测后,对其进行步态检测。

检测前,调试仪器采光系统,在适当的光线条件下,保证大鼠足印在采集图像窗口中清晰可见,每只大鼠不间断连续跑过步行通道时,高频摄像机记录步态录像,并通过计算机分析软件进行图像分析,统计步态指标。

1.3.5 Morris 水迷宫实验

睡眠干扰相应时间点到,自主活动和步态实验后,进行水迷宫实验。

大鼠 Morris 水迷宫^[9, 11, 15-16, 18]由一个直径 180 cm、高 38 cm 的圆形水池及图像采集分析系统组成^[11]。平台直径 6 cm、高 13 cm,水深 15 cm。实验分为定位航行和空间探索两个阶段。定位航行历时 5 d,空间探索历时 1 d。检测时间设定为 120 s。具体实验方法同前期实验^[13]。

1.4 统计学方法

用 SPSS 25.0 软件分析实验结果,数据用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠自主活动的影响

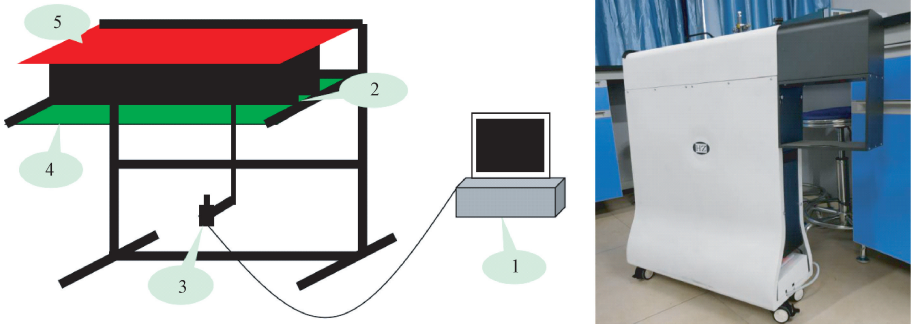
如表 1 所示,与相应对照组比较,5 d 模型组总路程、平均速度、运动总时间、边缘区运动时间明显减少($P < 0.05$),静息总时间明显增加($P < 0.05$);10 d 模型组总路程、平均速度明显减少($P < 0.05$),运动总时间、边缘区运动时间显著减少($P < 0.01$),静息总时间显著增加($P < 0.01$)。

2.2 不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠步态行为的影响

如图 2 所示,与对照组比较,2 d 模型组大鼠步行速度明显下降、双支撑时相-左前-右后明显缩短、右后步幅明显缩小、体转角标准偏差明显减小($P < 0.05$),三支撑时相-右后-左后-右前显著增加($P < 0.01$),双支撑时相-左后-右前显著缩短($P < 0.01$);5 d 模型组大鼠平均步行周期明显缩短、右后推进时长明显减少($P < 0.05$),右后步幅显著缩小($P < 0.01$);15 d 模型组大鼠步行速度明显下降、右后步幅明显缩小、双支撑时相-左前-右后明显缩短、右后推进时长明显减少($P < 0.05$),三支撑时相-右后-左后-右前显著增加($P < 0.01$),双支撑时相-左后-右前和右后推进指数显著缩短($P < 0.01$)。

2.3 不同时长睡眠干扰对 SD 大鼠水迷宫的影响

如表 2 所示,与对照组比较,5 d 模型组大鼠定位航行第 1 ~ 4 天潜伏期增加($P < 0.05$);10 d 模型组大鼠定位航行第 2,4 天潜伏期明显增加($P < 0.05$);15 d 模型组大鼠定位航行第 1 ~ 5 天潜伏期明显增加($P < 0.05$),其中 5 d 模型组大鼠定位航行



注:1:视频采集分析系统;2:动物步行通道;3:高速摄像机;4:足迹增强板;5:背景增强装置。

图 1 步态分析系统硬件结构模式图(左)及实物图(右)

Note. 1, Video capture and analysis system. 2, Animal walkway. 3, High-speed camera. 4, Footprint enhancement plate. 5, Background intensifier.

Figure 1 Hardware pattern diagram (left) and product picture (right) of the gait detection system

第 1 天潜伏期显著增加 ($P < 0.01$), 15 d 模型组大鼠定位航行第 1 ~ 3 天潜伏期显著增加 ($P < 0.01$); 2 d 模型组大鼠定位航行第 4 天潜伏期显著减少 ($P < 0.01$)。如表 3 所示, 与相应对照组比较, 2 d、5 d、10 d、15 d 模型组大鼠空间探索各指标差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 睡眠干扰对 SD 大鼠自主活动的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Table 1 Effects of sleep interruption on the open field test in SD rats

指标 Indices	2 d		5 d		10 d		15 d
	对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组	对照组
	Control group	Model group	Control group	Model group	Control group	Model group	Control group
总路程 (cm)	4476.83±	3905.04±	4737.59±	3237.54±	4704.13±	3620.93±	5015.99±
Total distance	1454.02	1164.47	1183.23	892.76 *	928.24	586.61 *	1100.95
平均速度 (cm/s)	7.46±	6.51±	7.90±	5.40±	7.84±	6.04±	8.36±
Movement speed	2.42	1.94	1.97	1.49 *	1.55	0.98 *	1.83
运动总时间 (s)	251.64±	221.89±	271.71±	166.27±	285.52±	186.08±	299.83±
Total duration of movement	90.62	90.25	86.85	77.81 *	66.23	48.65 **	76.03
静息总时间 (s)	348.32±	378.07±	328.26±	433.70±	314.44±	413.89±	300.14±
Total resting duration	90.63	90.25	86.84	77.81 *	66.24	48.64 **	76.03
中央区运动时间 (s)	15.78±	22.83±	3.62±	1.58±	17.29±	10.80±	3.82±
Movement time in central area	3.87	2.04	2.13	2.25	5.67	5.23	2.85
边缘区运动时间 (s)	203.88±	138.09±	197.78±	115.72±	213.23±	146.54±	212.49±
Movement time in peripheral area	74.59	61.51	62.09	78.34 *	42.87	43.91 **	42.15

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。下图、下表同。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. The same in the following figure and tables.

表 2 睡眠干扰对 SD 大鼠水迷宫 (定位航行) 潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Table 2 Effects of sleep interruption on latency in the Morris water maze test (place navigation) in SD rats

时间 Time	2 d		5 d		10 d		15 d	
	对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组
	Control group	Model group	Control group	Model group	Control group	Model group	Control group	Model group
第 1 天 Day 1	66.41±28.94	59.93±18.45	48.90±23.12	97.03±26.97 **	64.72±23.99	82.75±27.66	51.48±19.03	98.05±28.27 **
第 2 天 Day 2	18.91±7.24	30.22±20.56	33.35±16.80	66.04±18.40 *	24.67±12.24	47.69±21.15 *	26.36±10.79	66.56±27.67 **
第 3 天 Day 3	18.06±10.13	15.60±9.84	20.29±10.23	59.20±13.25 *	20.54±13.98	37.64±17.41	14.51±4.32	43.59±17.22 **
第 4 天 Day 4	29.50±17.22	14.73±5.63 *	10.95±3.41	51.50±18.21 *	14.13±7.57	33.78±12.90 *	12.61±4.38	30.79±16.61 *
第 5 天 Day 5	16.72±6.67	16.21±10.66	11.58±4.76	29.86±15.04	19.67±13.05	12.27±7.08	13.55±8.58	32.61±19.78 *

表 3 睡眠干扰对 SD 大鼠水迷宫 (空间探索) 成绩的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Table 3 Effects of sleep interruption on the Morris water maze test (spatial probe) in SD rats

指标 Indices	2 d		5 d		10 d		15 d	
	对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组	对照组	模型组
	Control group	Model group	Control group	Model group	Control group	Model group	Control group	Model group
目标象限穿台次数 Times of crossing in the target quadrant	1.67±0.37	1.25±0.28	2.50±0.56	1.40±0.19	2.25±0.16	1.50±0.31	2.29±0.20	2.00±0.39
目标象限游程比 (%) Percentage of swimming distance in the target quadrant	0.35±0.10	0.34±0.05	0.10±0.05	0.08±0.04	0.36±0.13	0.39±0.08	0.37±0.07	0.30±0.12
目标象限时间比 (%) Percentage of swimming time in the target quadrant	0.37±0.10	0.36±0.07	0.37±0.09	0.33±0.02	0.37±0.06	0.42±0.09	0.38±0.08	0.30±0.02

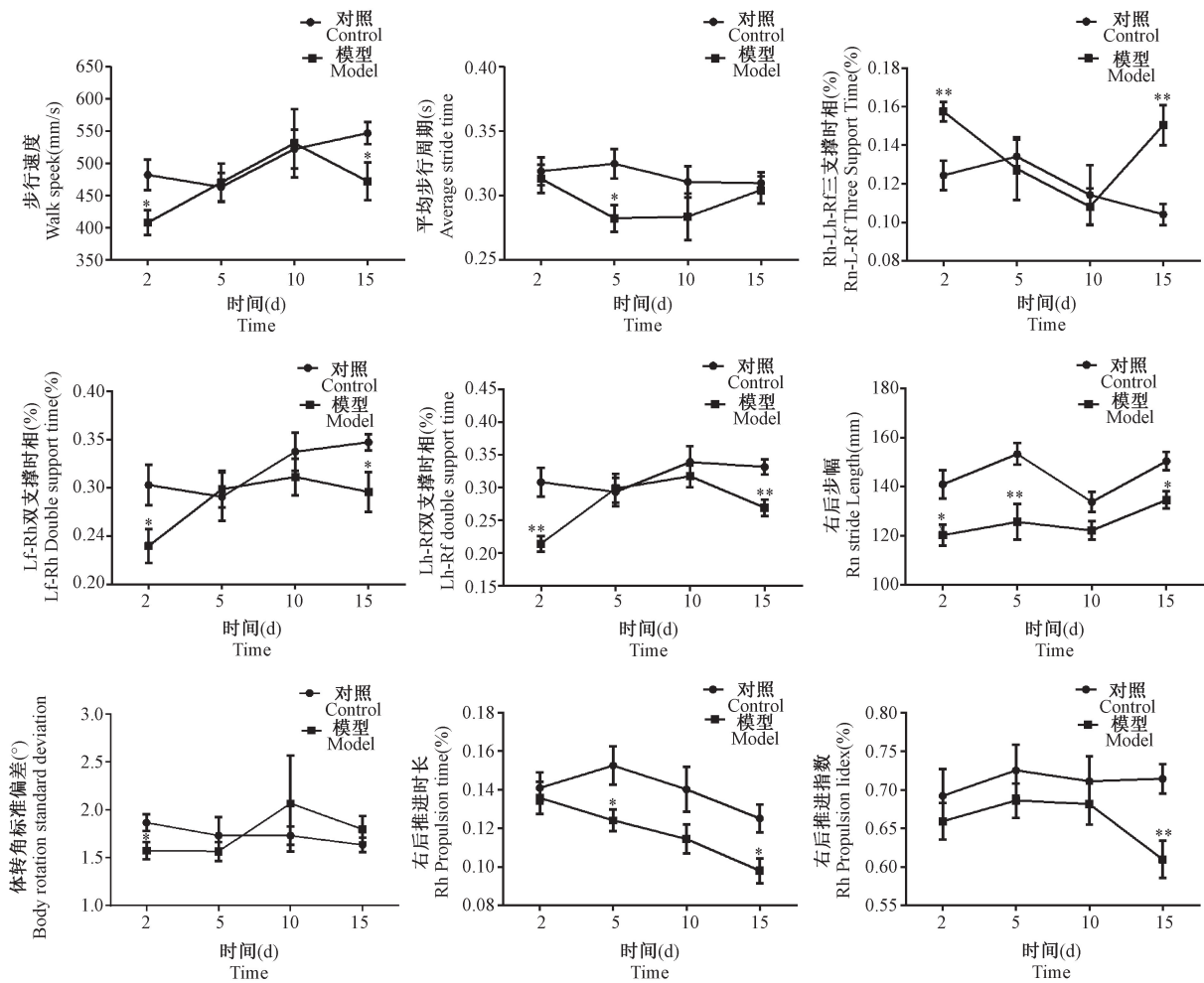


图 2 睡眠干扰对 SD 大鼠步态行为的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Figure 2 Effects of sleep interruption on the gait detection test in SD rats

3 讨论

水迷宫和自主活动分别是评价啮齿类动物空间认知和探索行为的经典方法^[19-20]。不同方法、不同程度睡眠干扰对学习记忆有不同程度损害,对探索运动行为有不同的影响^[21-24]。以前期研究和预实验为基础,我们探索性地研究了 2 d、5 d、10 d、15 d 睡眠干扰对 SD 大鼠认知能力及探索运动行为的影响。本研究显示,滚筒法短时长睡眠干扰(2 d)大鼠空间定位学习能力有一过性提高,但随干扰时间延长,学习能力下降。干扰初期(2 d)、后期(15 d)自主活动指标无差异,与干扰时间短或大鼠对滚筒产生适应有关;干扰中间阶段(5 d、10 d)运动探索减少,表明兴奋性下降。不同时长睡眠干扰,水迷宫、自主活动结果与我们前期研究一致^[10-11]。这表明滚筒法睡眠干扰结果的稳定性和可靠性。

步态指机体步行时的姿势和运动。机体对行

走过程中步态的调控极其复杂,步行高级中枢的定位和其对步态的调控方式至今尚未明了,据推测大脑皮质、脑干和小脑均存在步行调控中枢,当其受损或传导通路发生障碍时,可能导致不同类型的异常步态^[12]。目前,步态研究主要集中在帕金森病、脑卒中、老年痴呆、脑瘫、周围神经损伤、骨关节病损等的评价^[25-29]。而睡眠干扰动物行为学研究及评价集中在学习记忆、抑郁、焦虑、疲劳等方面^[6-10, 13, 30]。有关睡眠干扰所致步态异常的系统性研究报道非常少,仅见有应用药物注射模拟失眠的报道一篇^[31]。化学法干扰睡眠虽简单易行,但化学药品多属精神药品受到严格管制,睡眠干扰效果和程度会因动物个体差异而不易掌握,也会由于注射药物的时间长短及量的多少而出现差异,且造模药物可能干扰实验药物的药效学研究,故应用较少^[11]。滚筒法睡眠干扰通过滚筒滚动,使筒内动物被打扰而保持清醒,因造模方法简单、效果明显、稳

定性和重复性好而在睡眠干扰模型制作和研究中广泛应用^[6-13, 30]。但滚筒法不同时长睡眠干扰对动物步态的影响尚未见报道。

本研究动态观察和分析了滚筒法不同时长睡眠干扰 SD 大鼠的步态变化,发现随干扰时间的延长,SD 大鼠出现了不同特点的步态功能异常。首先,双支撑时相减少、三支撑时相增加,提示大鼠行走稳定性下降,为提高行走稳定性而增加多肢体支撑时相。平均体转角标准偏差在干扰初期发生显著变化,说明干扰初期大鼠行走方向虽未偏移,但左右摇摆幅度增大,行走稳定性下降,这与双支撑时相减少、三支撑时相增加反映情况相一致。平均体转角标准偏差只在干扰初期出现,多支撑时相在干扰初期和后期均有变化,提示干扰初期步态稳定性下降程度更大。推进时长和推进指数是肢体蹬地启动、身体移动指标,反映行走时肢体发力。睡眠干扰中间较早时(5 d)和干扰后期推进时长或推进指数下降,提示肢体支撑力减弱,这也是大鼠移动速度下降重要原因之一。其次,睡眠干扰大鼠步行速度、双支撑时相、三支撑时相、后肢推进时长在干扰初期和后期均显著下降,而中间阶段(5 d、10 d)未见差异。这与干扰初期睡眠时间突然减少,机体处于急性应激状态,之后机体启动代偿机制,但随应激持续(至 15 d),最终表现为失代偿有关。因此滚筒法(1 r/min,连续 5 r,间隔 1 min)不同时长睡眠干扰对雄性 SD 大鼠步态的影响呈现“损伤-代偿性恢复-失代偿性损伤”的规律。应用步态分析仪对滚筒法不同时长睡眠干扰大鼠进行系统全面的步态指标分析,在睡眠干扰动物模型评价中尚未见报道。步态异常机制有待进一步研究。

评价睡眠干扰模型时,我们用步态、自主活动、水迷宫分别评价 SD 大鼠运动协调能力、探索运动行为和空间认知能力。通过分析发现,滚筒法睡眠干扰模型对 SD 大鼠步态、自主活动、空间定位学习能力有不同程度的影响。从指标方面看,潜伏期指标较为单一,自主活动指标只有在中间阶段才显示造模对 SD 大鼠探索运动行为的影响,不够敏感。而步态检测可灵敏地探测到动物运动协调能力的改变,在睡眠干扰模型行为学评价中指标类型较多,且无创。本研究为睡眠干扰模型评价筛选到更敏感的行为学评价方法,可为睡眠干扰程度及相关药物研发提供好的行为学方法,为睡眠干扰疾病模型的机制研究、药效学评价选择合适的时间窗提供

依据,也为从睡眠方面入手、科学地干预机体运动能力提供好的动物模型,为防护产品研发提供参考。

参考文献:

- [1] 中国成人睡眠障碍者达 38.2% [J]. 中国护理管理, 2012, 12(4): 18.
- [2] Thun E, Bjorvatn B, Flo E, et al. Sleep, circadian rhythms, and athletic performance [J]. Sleep Med Rev, 2015, 23: 1-9.
- [3] Halson SL, Juliff LE. Sleep, sport, and the brain [J]. Prog Brain Res, 2017, 234: 13-31.
- [4] Capers PL, Fobian AD, Kaiser KA, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the impact of sleep duration on adiposity and components of energy balance [J]. Obes Rev, 2015, 16(9): 771-782.
- [5] Bollinger T, Bollinger A, Oster H, et al. Sleep, immunity, and circadian clocks: a mechanistic model [J]. Gerontology, 2010, 56(6): 574-580.
- [6] Feng L, Wu HW, Song GQ, et al. Chronical sleep interruption-induced cognitive decline assessed by a metabolomics method [J]. Behav Brain Res, 2016, 302: 60-68.
- [7] 张北月, 石晋丽, 郑志全, 等. DS-1226 对慢性睡眠干扰所致小鼠抑郁行为的改善作用 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(1): 85-89.
- [8] 黄红, 姜宁, 吕静薇, 等. 不同时间睡眠干扰致小鼠体力疲劳模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 16-20.
- [9] 卢聪, 金剑, 王克柱, 等. 人参皂苷 Rg1、Rb1 对睡眠干扰所致 SD 大鼠认知和运动行为障碍的影响 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(1): 82-87.
- [10] 卜兰兰. 睡眠干扰致学习记忆障碍动物模型的建立及 DS-1226 益智作用研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [11] 金剑. 一种基于睡眠干扰动物模型的中药药效研究方法 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2013.
- [12] 李思迪. 基于全自动步态分析系统的复方中药药效评价方法研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [13] 卜兰兰, 石哲, 武宏伟, 等. 达玛烷苷元对睡眠干扰所致小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(10): 48-53.
- [14] 王克柱, 孙军花, 徐攀, 等. 硝酸甘油诱导的偏头痛大鼠自主活动的变化 [J]. 神经药理学报, 2015, 5(3): 6-11.
- [15] 王逸, 卢聪, 宋广青, 等. 慢性束缚应激对 SD 和 Wistar 大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(2): 40-44.
- [16] 马静遥, 陈铃铃, 王琼, 等. 模拟航天特因环境下大鼠认知功能的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(10): 58-62.
- [17] 张胜威, 董世芬, 武汀, 等. APP/PS1 双转基因小鼠认知功能和实时步态行为的相关性 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(5): 19-24, 9.