

李祥磊,孙秀萍. C57BL/6J、BALB/c、ICR 品系小鼠学习记忆能力的行为学差异 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8): 63-69.

Li XL, Sun XP. Evaluation of learning-memory ability in C57BL/6J, BALB/c, and ICR mice [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 63-69.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.08.010

C57BL/6J、BALB/c、ICR 品系小鼠学习记忆能力的行为学差异

李祥磊,孙秀萍*

(北京协和医学院比较医学中心,中国医学科学院医学实验动物研究所,卫生部人类疾病比较医学重点实验室,国家中医药管理局人类动物模型三级实验室,北京 100021)

【摘要】 目的 比较 C57BL/6J、BALB/c、ICR 品系小鼠学习记忆能力的行为学差异。**方法** 按品系将 10 周雄性 C57BL/6J、BALB/c、ICR 品系小鼠分为三组,每组 10 只,进行旷场实验、Barnes 迷宫实验、Y 迷宫实验、条件恐惧实验,比较三个品系小鼠学习记忆能力。**结果** 旷场实验,C57BL/6J 组总移动距离、大移动距离、速度、中央区移动距离百分比、中央区停留时间少于 ICR 组和 BALB/c 组,差异具有统计学意义($P<0.01$ 、 $P<0.05$);C57BL/6J 组小运动移动距离多于 ICR 组和 BALB/c 组,差异具有统计学意义($P<0.01$ 、 $P<0.01$);Barnes 迷宫实验测试阶段,C57BL/6J 组与 ICR 组在目标区域停留时间大于 BALB/c 组,差异具有统计学意义($P<0.01$ 、 $P<0.05$)。Y 迷宫实验三组小鼠自发转换率,进臂停留时间与次数等差异均无统计学意义。条件恐惧实验中三组小鼠僵直时间百分比差异均无统计学意义。**结论** 三个品系中,C57BL/6J 小鼠自发活动最低,旷场实验焦虑水平最高,空间参考记忆优于 ICR 组和 BALB/c 小鼠,三个品系空间工作记忆及空间识别记忆无显著性差异。

【关键词】 小鼠;行为学实验;学习记忆

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 08-0063-07

Evaluation of learning-memory ability in C57BL/6J, BALB/c, and ICR mice

LI Xianglei, SUN Xiuping*

(Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College(PUMC), and Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences(CAMS); Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Disease Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective To compare learning-memory ability in C57BL/6J, BALB/c, and ICR mice. **Methods** Adult male mice were divided into three groups with 10 C57BL/6J, BALB/c, or ICR mice in each. The learning-memory ability of the three mice strains was evaluated via the open-field test, Barnes maze test, Y-maze test, and fear-conditioning test. **Results** In the open-field test, the total distance, largest distance, velocity, center distance/total distance, and the center time were significantly lower in the C57BL/6J group compared with the BALB/c and ICR groups ($P<0.01$, $P<$

【基金项目】 国家科技重大专项课题(2017ZX09301029)。

【作者简介】 李祥磊(1992—)男,本科,研究方向:行为学。E-mail: 335745944@qq.com

【通信作者】 孙秀萍(1974—)女,博士,研究方向:行为学。E-mail: supering_sun@126.com

0.05)。The small distance in the C57BL/6J group was significantly greater than that in the BALB/c and ICR groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。In the Barnes maze test, the latency to reach the entry zone was significantly lower in the C57BL/6J group compared with the BALB/c and ICR groups in the learning stage on the second and fourth days ($P < 0.05$, $P < 0.05$)。In the test phase, the time spent in the entry zone in the C57BL/6J and ICR groups was significantly greater than that in the BALB/c group ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。In the Y maze test, we found no significant differences in spontaneous alternations, time spent in each arm, and number of arm visits among the three groups。In the fear-conditioning test, the percentage of freezing time among the three groups was not significantly different。**Conclusions** In the open-field test, C57BL/6J mice exhibited the lowest spontaneous activity level and the highest anxiety level。In the maze test, spatial reference memory in C57BL/6J mice was superior to that of BALB/c and ICR mice。There were no statistically significant differences in spatial working memory or spatial recognition memory among the 3 strains。

【Keywords】 mice; behavioral experiments; learning-memory

基于体积小,生殖周期短,易观察且基因组与人类基因组高度同源等优势,实验小鼠是复制人类疾病和研究基因功能的首选动物模型^[1]。在生命科学,尤其是基础医学、制药等研究领域广泛应用^[2-4]。实验小鼠在培育过程中已分为多个品系,根据基因纯合程度,可分为近交系、封闭群、杂交群三类^[5]。C57BL/6J、BALB/c 小鼠属于近交系,ICR 小鼠属于封闭群,这三个品系小鼠在神经精神等各类疾病模型中广泛应用^[6]。不同品系的小鼠,由于遗传背景等差异,其生物学特点和行为表型差异也较大^[7],导致在同一模型的建立中敏感度不同,三个品系小鼠在学习记忆能力方面研究数据又较少。故本文对这三个品系小鼠学习记忆的本底行为进行研究,以期为神经精神疾病动物模型的品系选择提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

10 周龄体重 25~30 g SPF 级雄性 C57BL/6J、BALB/c、ICR 小鼠各 10 只,购于北京华阜康科技股份有限公司[SCXK(京)2019-0008]。实验在中国医学科学院医学实验动物研究所行为学分析平台进行[SYXK(京)2018-0019],实验经本单位动物伦理批准(QC18006),实验动物的使用依据 3R 原则给予人道的关怀,动物设施室内温度 23℃~25℃,相对湿度 55%±10%。维持 12 h 光照/12 h 黑暗的昼夜节律。

1.2 主要仪器

EthoVision XT9(Noldus,荷兰);条件恐惧实验系统(MED,美国)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组

C57BL/6J、BALB/c、ICR 小鼠按品系分为 3 组,每组 10 只。开始实验前将动物放入检测间适应 1 h,实验在 9:00~17:00 之间进行,每轮实验后均需清除仪器内残留气味,使用 75% 乙醇擦拭检测仪器。

1.3.2 旷场实验

旷场为边长 50 cm,高 30 cm 正方体开口测试箱,测试箱顶部安装摄像头,监测动物的活动状态并将动物的行为信息采集传输至计算机系统,图像采集分析系统为 EthoVision XT 9。测试箱分为中央区、过渡区、边缘区三个区域,中央区中心点为动物投放点,每只小鼠在测试箱内自由探索,记录小鼠 5 min 内的移动距离、速度、中央区移动距离百分比、中央区停留时间、大运动(速度大于 6.6 cm/s)移动距离及小运动(速度介于 2.2 cm/s~6.6 cm/s 之间)移动距离。

1.3.3 Barnes 迷宫实验

Barnes 迷宫为直径 88 cm 圆盘,为避免灯光反射,设置为哑光材质,圆盘上有等距分布在圆盘边缘的 12 个直径 5 cm 圆洞,圆盘下固定逃避盒,规格为 15 cm×6 cm×6 cm(长×宽×高),起始盒规格为 10 cm×10 cm。实验图像记录分析软件为 EthoVision XT 9。实验时伴有噪音刺激(噪音录音,80 db)和强光刺激(直射灯,250 lux)。在 Barnes 迷宫周围放置几何空间标记物,方便小鼠空间定位,检测间人员位置与物品摆放位置不变。实验分为适应期、学习期和测试期。适应期,在迷宫中心放置实验小鼠,扣上起始盒 10 s 后,开启噪音,随之撤掉起始盒,人为干预引导小鼠行动路径,进入目标洞后,立即关闭噪音。小鼠在逃避盒适应 3 min 后取出,适应期为 1 d;学习期,在迷宫中心放置实验小鼠,扣上起始盒 10 s 后开启噪音,随之撤掉起始盒,开始实验。

每只实验小鼠一次训练 3 min, 一天训练 3 次, 共 4 d。3 min 内小鼠进入目标洞, 程序停止, 看作训练成功, 小鼠从起始盒到进入目标洞时间为潜伏期 (latency), 如若 3 min 内没有进入目标洞, 潜伏期为 3 min。无论是否训练成功, 均需将实验小鼠放置在逃避盒里, 适应环境 1 min; 测试期, 撤除逃避盒, 实验小鼠测试 1 次, 时间为 1.5 min, 操作方法同学习阶段, 共测试 1 d, 记录目标洞潜伏期和停留时间。

1.3.4 Y 迷宫实验

Y 迷宫规格为 30 cm×8 cm×15 cm (长×宽×高) 的三个长方体拼接而成, 角度互为 120°, 背景为白色。图像采集分析系统为 EthoVision XT 9。Y 迷宫基于动物喜爱探索新环境的特性而设计, 在迷宫内贴有 3 个不同颜色, 形状标记物, 帮助小鼠进行空间定位, 检测间人员位置与物品摆放位置不变。

自发性交替实验 实验周期为 1 d, 将小鼠面壁放入起始区, 时间为 5 min, 记录小鼠探索轨迹。小鼠在 Y 迷宫中, 倾向于交替探索三个不同臂 (分为 A、B、C 三个臂), 例如 ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA 等作为实际转换次数 (alternation), BCB、ACA、BAB 等不计入, 探索进臂总次数减两次作为最大转换数。并计算转换率 = [正确交替反应次数 / (N-2)] × 100%。

新异臂探索实验一周后进行新异臂探索实验。将 Y 迷宫三个臂分别命名为起始臂 (start)、新异臂 (novel)、其他臂 (other)。该实验分为训练期和测试期。训练期将新异臂用隔板挡住, 将小鼠放入起始臂, 在起始臂和其他臂中自由活动 5 min, 训练结束后归笼。15 min 后进行测试期实验。测试期将新异臂挡板抽离, 将小鼠放置起始臂, 在三个臂中自由活动 5 min, 记录每只小鼠在各个臂停留时间和次数。

1.3.5 条件恐惧实验

实验硬件由测试箱, 控制器, 电击与声音装置构成, 计算机, 红外摄像头。实验周期为 4 d, 适应期 1 d, 测试箱内放入实验小鼠, 适应 10 min, 不给予电击和声音刺激, 学习期 1 d, 适应 3 min, 确定三个品系小鼠之间的基线。后对小鼠训练 5 个循环, 每个训练包括声音刺激 (70 db, 5000 Hz, 30 s, 条件性刺激) 以及最后 1 s 电击刺激 (0.5 mA, 1 s, 非条件性刺激), 每轮训练间隔 30 s~60 s, 训练结束 30 s 后取出实验小鼠; 场景性条件恐惧实验 1 d, 不给予电击和声音刺激, 将小鼠放入测试箱 5 min, 结束后让

小鼠在箱内停留 30 s; 线索性条件恐惧实验 1 d, 改变测试箱气味与环境条件, 只给予声音刺激, 操作方法同训练期。统计三个阶段实验小鼠的僵直时间。僵直是啮齿类动物的一种防御行为, 通常呈现出较为刻板的蹲伏及摇摆, 除正常呼吸外没有其他肌肉活动, 表达动物的恐惧行为^[8]。除实验动物正常呼吸外, 所处静止状态的时间, 是僵直时间判断的标准, 它表明小鼠对条件恐惧刺激的记忆程度^[9]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。实验结果以平均数±标准误差 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$) 形式表示。采用单因素方差分析进行多组间比较, 当多组间有差异时, 两两比较采用 Fisher's LSD post hoc 多重比较方法。P < 0.05 认为具有统计学显著性差异。

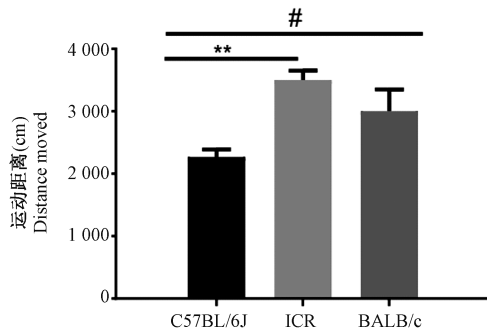
2 结果

2.1 C57BL/6J、BALB/c、ICR 小鼠旷场实验数据比较

如图 1、2 所示, C57BL/6J 组小鼠移动距离与速度少于 ICR 组小鼠和 BALB/c 组小鼠, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), ICR 组和 BALB/c 组小鼠差异无统计学意义; 如图 3 所示, C57BL/6J 组小鼠大运动移动距离少于 ICR 组小鼠, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), C57BL/6J 组小鼠大运动移动距离少于 BALB/c 组小鼠, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), ICR 组和 BALB/c 组小鼠, 但差异无统计学意义; 如图 4 所示, C57BL/6J 组小鼠小运动移动距离多于 ICR 组小鼠和 BALB/c 组小鼠, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.01$), ICR 组和 BALB/c 组小鼠差异无统计学意义。如图 5 所示, C57BL/6J 组小鼠在中央区移动距离百分比最小、ICR 组小鼠其次, BALB/c 组小鼠最大, 三组小鼠两两比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 如图 6 所示, C57BL/6J 组小鼠在中央区停留时间少于 BALB/c 组小鼠, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), ICR 组小鼠在中央区停留时间少于 BALB/c 组小鼠, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), C57BL/6J 和 ICR 组小鼠差异无统计学意义。

2.2 C57BL/6J、BALB/c、ICR 小鼠 Barnes 迷宫实验数据比较

如图 7 所示, 在学习期, C57BL/6J 组小鼠进洞潜伏期最短, 其次是 ICR 组小鼠, BALB/c 组小鼠最长,



注: C57BL/6J 组与 ICR 组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$; C57BL/6J 组与 BALB/c 组相比, ## $P < 0.01$, # $P < 0.05$; ICR 组与 BALB/c 组相比, \$\$ $P < 0.01$, \$ $P < 0.05$ 。下同。

图 1 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在旷场实验运动距离的表现

Note. C57BL/6J group compared with ICR group, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$. C57BL/6J group compared with BALB/c group, ## $P < 0.01$, # $P < 0.05$. ICR group compared with BALB/c group, \$\$ $P < 0.01$, \$ $P < 0.05$. The same as below.

Figure 1 Performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the open field experiment

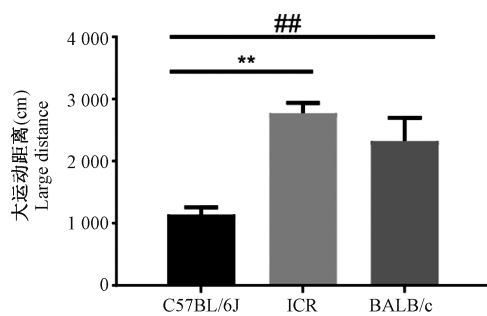


图 2 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在旷场实验大运动距离的表现

Figure 2 Performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in large range of movement in an open field experiment

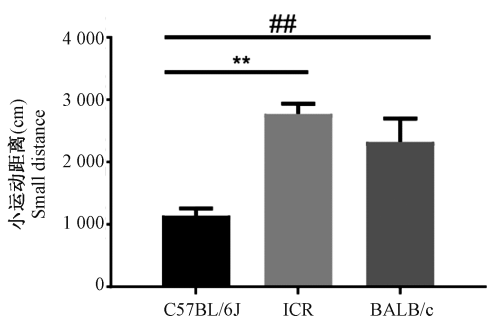


图 3 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在旷场实验小运动距离的表现

Figure 3 Performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in small distance of movement in an open field experiment

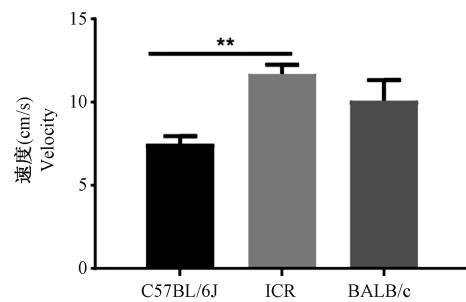


图 4 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在旷场实验运动速度的表现

Figure 4 Performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the field experiment

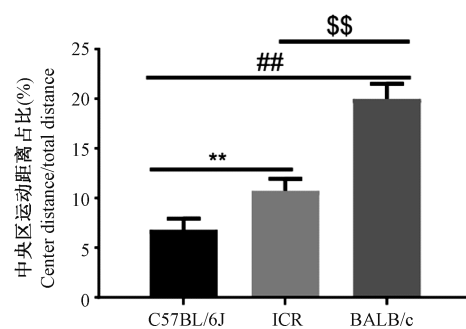


图 5 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在旷场实验中央区运动距离占总距离的百分比的表现

Figure 5 The performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the percentage of the total distance in the central area of the open field experiment

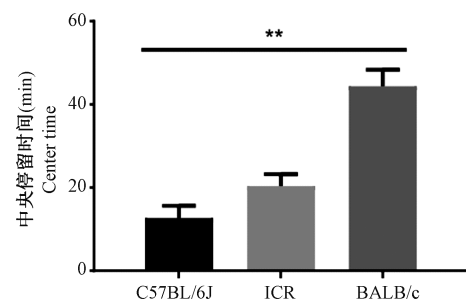


图 6 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在旷场实验中央区停留时间的表现

Figure 6 Residence time of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the central area of the empty field experiment

三组小鼠第 1 天与第 3 天进洞潜伏期差异无统计学意义,第 2 天与第 4 天进洞潜伏期差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);如图 8 所示,在测试期, C57BL/6J 组小鼠在目标区探索时间多于 ICR 组小鼠,差异无统计学意义, C57BL/6J 组小鼠在目标区探索时间多于 BALB/c 组小鼠,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), ICR

组小鼠在目标区探索时间多于 BALB/c 组小鼠,但差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 C57BL/6J、BALB/c、ICR 小鼠 Y 迷宫实验数据比较

如图 9、图 10 和图 11 所示,三组小鼠在自发转换率,进臂停留时间与次数等实验数据差异均无统计学意义。

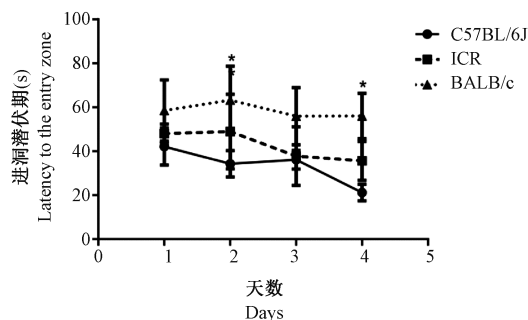


图 7 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在 Barnes 迷宫实验进洞潜伏期的表现

Figure 7 Performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in Barnes maze experiment during burrow incubation period

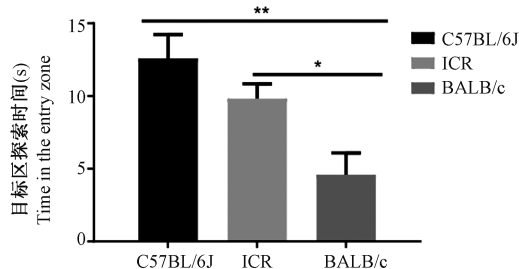


图 8 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在 Barnes 迷宫实验目标去探索时间的表现

Figure 8 Performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice during Barnes maze experiment

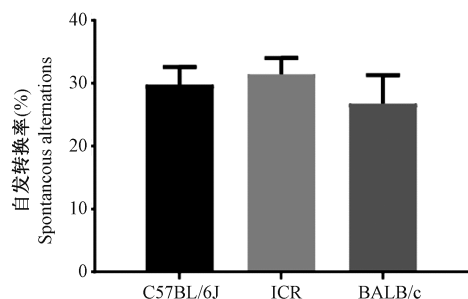


图 9 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在 Y 迷宫自发性交替实验转换率的表现

Figure 9 Spontaneous alternation rates of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the Y maze spontaneous alternating experiment

2.4 C57BL/6J、BALB/c、ICR 小鼠条件恐惧实验数据比较

如图 12 所示为学习期前的适应期,图中僵直时间,作为三组小鼠的基线,差异无统计学意义;如图 13、图 14 和图 15 所示,三组小鼠在条件恐惧实验学习期、场景性条件恐惧和线索性条件恐惧僵直时间,差异均无统计学意义。

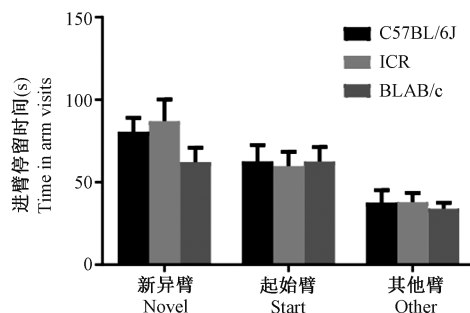


图 10 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在 Y 迷宫新异臂探索实验进臂停留时间的表现

Figure 10 Time in arm visits of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the Y maze experiment

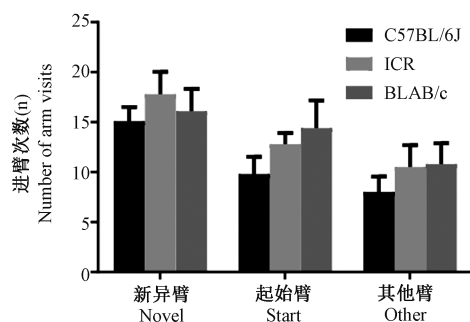


图 11 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在 Y 迷宫新异臂探索实验进臂次数的表现

Figure 11 The performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the experiment of Y maze new different arm exploration

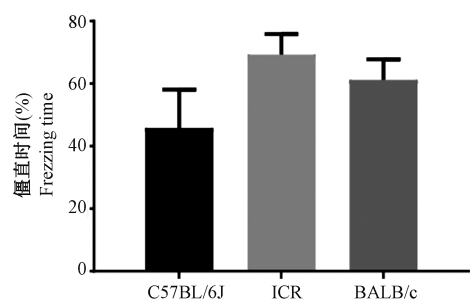


图 12 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在条件恐惧实验学习期的僵直时间基线

Figure 12 Rigid time baseline of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice during conditioned fear experimental learning period

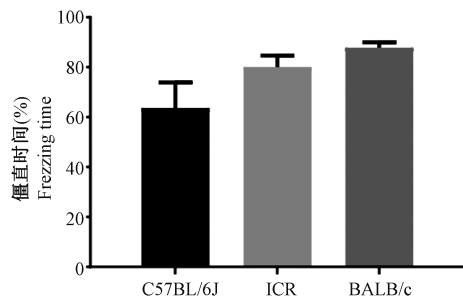


图 13 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在条件恐惧学习期的僵直时间表现

Figure 13 Freezing time of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice during conditioned fear learning period

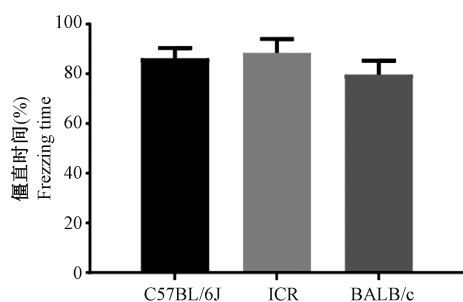


图 14 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在场景性条件恐惧实验的僵直时间表现

Figure 14 Freezing time performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the contextual fear conditioning experiment

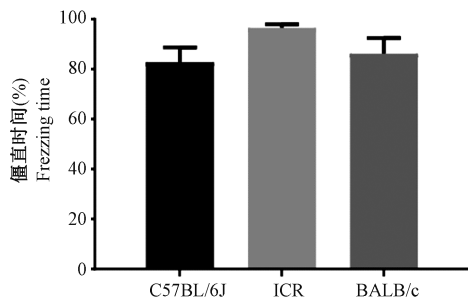


图 15 C57BL/6J、ICR、BALB/c 小鼠在线索性条件恐惧实验的僵直时间表现

Figure 15 Freezing time performance of C57BL/6J, ICR, and BALB/c mice in the cued fear conditioning experiment

3 讨论

旷场实验因其操作相对简单、应激刺激小的特点,用于检测动物自发活动以及焦虑水平,在神经精神疾病和神经精神药理方面应用最多^[10]。本实验结果表明,C57BL/6J 小鼠运动距离、运动速度及运动时间均显著低于其他两组小鼠,说明其自发活

动低于 ICR 与 BALB/c 小鼠。基于啮齿类动物的趋触性,将实验区域分为边缘区和中央区,发现 C57BL/6J 小鼠中央区运动距离与中央区时间均显著低于 ICR 与 BALB/c 小鼠,说明在旷场实验中其焦虑水平高于 ICR 与 BALB/c 小鼠,与李腾飞实验结果一致^[11]。但也与另一些文献^[12-13]报道不一致。可能与行为学测试方法不同等有关。需要结合高架十字迷宫实验、埋珠实验等进行进一步分析。每一种行为学检测方法都需要实验动物进行运动,旷场实验虽然不能测试小鼠学习记忆能力,但可以测试小鼠的运动能力是否正常,以免影响后续实验结果。

1979 年美国学者 Carol A Barnes 发明 Barnes 迷宫实验,用于检测海马依赖的空间参考记忆^[14]。与水迷宫实验利用啮齿类动物惧怕水的特性不同,Barnes 迷宫利用啮齿类动物爱探索且避光的特性而设计,对动物应激刺激较小。实验不需要水源,将动物放在空旷的 Barnes 迷宫中央,通过使用躁声与强光作为刺激手段,促使动物寻找目标洞。学习期结果表明,C57BL/6J 小鼠在进洞潜伏期方面优于 ICR 小鼠和 BALB/c 小鼠;测试期结果表明,C57BL/6J 小鼠在目标区停留时间方面优于 ICR 小鼠和 BALB/c 小鼠。综合结果,C57BL/6J 小鼠展示出的空间参考记忆能力优于 ICR 小鼠和 BALB/c 小鼠。与刘雪芹等的^[15]水迷宫测试结果一致。

Y 迷宫由 Dellu 等发明,针对啮齿类动物,Y 迷宫自发性交替实验研究空间工作记忆能力,利用啮齿类动物喜爱探索新环境,动物每次转换探索方向时都要记住前一次探索的方向,而下一次就会探索另一方向^[16]。自发性交替转换率越高,说明动物的工作记忆能力越强。Y 迷宫新异臂探索实验研究空间识别记忆能力,同样利用啮齿类动物喜爱探索新环境,倾向于探索新异臂的偏好。对新异臂探索时间越长,次数越多,说明动物的空间识别记忆能力越强。实验中三组小鼠在自发性交替实验的转换率,没有显著性差异,提示三组小鼠在空间工作记忆没有显著性差异;新异臂探索实验中,进入各臂的次数与时间上均没有显著差异,表明在空间识别记忆能力上三组小鼠没有显著性差异。

条件性恐惧实验三组小鼠僵直时间的基线没有显著差异;三组小鼠在学习阶段、场景性条件恐惧测试和线索性恐惧测试中,僵直时间均没有显著性差异,三个测试阶段没有显著差异,提示三组小

鼠在条件性恐惧记忆的生成没有显著差异性。

本研究比较了三个品系小鼠焦虑水平、空间参考记忆能力、空间工作记忆能力以及条件性恐惧记忆能力。丰富了实验小鼠的生物学特性数据,对动物实验中小鼠品系选择提供参考依据;尤其为神经精神疾病动物模型的品系选择提供数据支撑。

参考文献:

- [1] 施俊巍, 邹洪, 金玫蕾. 用适应性实验对 ICR、BALB/c 和 C57BL/6 小鼠探索行为及记忆能力的评价 [J]. 动物学研究, 2008, 29 (1): 49-55.
- [2] 刘友平, 刘田, 毕航, 等. 品系、性别和生物节律对小鼠旷场实验的影响 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35 (5): 634-638.
- [3] Shu GW, Yang TM, Wang CY, et al. Gastrodin stimulates anticancer immune response and represses transplanted H22 hepatic ascitic tumor cell growth: Involvement of NF- κ B signaling activation in CD4⁺T cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 269(3): 270-279.
- [4] Denenberg VH. Open-field behavior in the rat: What does it mean [J]. Ann N Y Acad Sci, 1969, 159(3): 852-859.
- [5] 翟国元, 秦建, 刘杨, 等. 实验动物及其在科学研究中的应用 [J]. 甘肃畜牧兽医, 2018, 48(7): 14-16.
- [6] 魏秀岩. 油酰胺对孤养模型小鼠行为学改变的影响及机制探讨 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [7] Upchurch M, Wehner J. Differences between inbred strains of mice in Morris water maze performance [J]. Behav genet, 1988, 18(1): 55-68.
- [8] 赵永才, 吴耿安, 黄亨奋. 运动与记忆: N-甲基-D-天冬氨酸受体和谷氨酸在学习记忆中的作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(37): 101-103.
- [9] 张娟, 黄伏连, 钟小林, 等. 大鼠场景性恐惧记忆再激活过程中海马 HDAC2 的表达变化 [J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(2): 154-160.
- [10] 买文丽, 刘行海. 空场实验诸影响因素对啮齿动物行为的影响 [J]. 四川解剖学杂志, 2009, 17(2): 36-37.
- [11] 李腾飞, 孙秀萍, 石哲, 等. 不同品系小鼠在三种常见抑郁检测方法中的行为学表现 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21 (8): 20-23.
- [12] Pilotto E, Frizziero L, Daniele AR, et al. Early OCT angiography changes of type 1 CNV in exudative AMD treated with anti-VEGF [J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(1): 67-71.
- [13] Michalikova S, van Rensburg R, Chazot PL, et al. Anxiety responses in BALB/c, c57 and CD-1 mice exposed to a novel open space test [J]. Behav Brain Res, 2010, 207(2): 402-417.
- [14] Ardeshiri MR, Hosseinmardi N, Akbari E. The basolateral amygdala orexin 1 and 2 receptors' involvement in modulating spatial reference memory [J]. Brain Res, 2019, 1704: 16-25.
- [15] 刘雪芹, 李睿, 崔佳彬, 等. 自主运动后 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠学习记忆行为学指标的分析比较 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(18): 2661-2667.
- [16] Kraeuter AK, Guest PC, Samyay Z. The Y-Maze for assessment of spatial working and reference memory in mice [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1916: 105-111.

[收稿日期] 2020-02-12