

虚拟现实在实验动物行为分析中的应用进展

张超超, 田雪松

(上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203)

[摘要] 虚拟现实 (virtual reality, VR) 是一种通过计算机进行场景模拟的新兴技术, 近年来已经成为动物行为分析的可靠工具。动物行为对动物生存至关重要。动物行为分析为遗传学、生态学、神经科学、经济学以及机器人科学等领域的科技进步提供了有用信息。动物行为分析可分为刺激独立于动物对刺激的反应的开环研究, 以及刺激根据动物的实时运动进行调整的闭环研究。本文首先梳理了动物行为分析的起源、概念和应用领域, 回顾了传统技术条件下以视觉刺激为代表的动物行为开环研究的不足; 然后以视觉、嗅觉、触觉、听觉刺激为例, 分析了虚拟现实技术条件下的动物行为分析系统能够将精确的实验控制与复杂的实验动物行为相结合的可行性, 完成了真实物理世界的实验方法无法实现的闭环研究; 最后对虚拟现实发展为高级模拟及虚拟动物的前景进行了展望。

[关键词] 虚拟现实; 开环系统; 闭环系统; 动物行为; 虚拟动物

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)01-0073-06



Application of Virtual Reality in the Behavior Analysis of Laboratory Animal

ZHANG Chaocao, TIAN Xuesong

(Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Correspondence to: TIAN Xuesong (ORCID: 0000-0001-6162-2856), E-mail: xuesong.tian@shutcm.edu.cn

[ABSTRACT] Virtual reality (VR) is an emerging technology for computer scene simulation that has become a reliable tool for animal behavior analysis in recent years. The behavior of an animal is crucial for its survival. Animal behavior analysis provides useful information for scientific progress in genetics, ecology, neuroscience, economics, and robotics. Animal behavior analysis can be divided into open-loop studies, in which the stimulus is independent of the animal's response to the stimulus, and closed-loop studies, in which the stimulus is adjusted according to the real-time movement of the animal. In this paper, we have discussed the origin, concept, and applications of animal behavior analysis, and reviewed the shortcomings of open-loop research on animal behavior represented by visual stimulation using traditional technology. Then taking visual, olfactory, tactile, and auditory stimulation as examples, we analyzed that the animal behavior analysis system using VR technology could combine precise experimental control with the complex behavior of laboratory animals, and complete the closed-loop research that could not be achieved using the experimental methods of the real physical world. The prospect of VR in developing superior simulations and virtual animals in the future was also discussed.

[Key words] Virtual reality; Open-loop control system; Closed-loop control system; Animal behavior; Virtual animals

动物行为是由过去经验、内部动机状态和外部环境线索相互作用形成的。对于生存至关重要的行为,

如喂养和社会互动, 还受到物种特定神经回路的遗传编码的影响。行为分析可为遗传学、生态学、神经科

[基金项目] 上海中医药大学课程建设项目“基于虚拟现实技术探讨医学实验动物学仿真教学平台建设”(编号: 2022SHUTCMKCJS103)

[第一作者] 张超超(1981—), 男, 硕士, 高级实验师, 主要从事实验动物研究。E-mail: stonezcc@163.com。ORCID: 0000-0001-6290-1240

[通信作者] 田雪松(1973—), 男, 博士, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中医药防治脑、视网膜疾病研究。E-mail: xuesong.tian@shutcm.edu.cn。ORCID: 0000-0001-6162-2856

学、经济学到机器人科学等领域的科学进步提供有用信息^[1]。动物行为研究的起源可追溯到古希腊哲学家亚里士多德 (Aristotle)。1950 年代前后, Tinbergen、Lorenz 和 Von Frisch 等在自然和半自然条件下, 对动物的行为进行了长期的研究, 形成了动物行为分析和行为生态研究相结合的实验动物行为学, 他们特别强调室外 (野外、开放区域) 环境更适合观察真实的动物行为。然而, 在自然环境中进行动物行为学研究, 除容易受到外部因素的意外干扰外, 既耗时又昂贵。室内环境虽然提供了对实验条件的更多控制, 但是动物的一些自然行为在室内 (实验室、笼、盒) 环境中可能不会表现出来。一些模式动物已经成为室内动物行为实验的首选物种, 有证据表明它们在室内环境中也能很好地表现出自然行为, 例如斑马鱼、果蝇、大鼠、小鼠等^[2]。在医学上, 小型脊椎动物 (鱼或小鼠) 是首选实验动物, 因为它们能够表现出一些与包括人类在内的其他脊椎动物一致的基本行为特征, 在实验性药物试验期间, 可以通过密切监测它们的行为来研究疾病的进展, 并判断药物对它们行为的影响^[3]。

在自然条件下, 动物持续接受来自环境的感官刺激 (视觉、听觉、嗅觉、触觉等), 并且必须对其做出适当反应。室内实验经常使用模拟自然条件的人工感官刺激来激发实验动物的行为反应。根据刺激与实验动物之间有无“互动反馈”, 将动物行为实验分为“开环系统 (open-loop control system)”和“闭环系统 (closed-loop control system)”。当刺激独立于动物对刺激的反应, 即实验者根据动物在实验中的反应, 在实验结束后而不是在实验进行中调整刺激参数^[4], 这种方法被称为“开环系统”。“开环系统”亦称“无反馈系统”, 与之相对的是“闭环系统”, 即“反馈系统”。“开环系统”是指系统的输入影响输出, 但不受输出影响的系统。因其内部没有形成闭合的反馈环, 像是被断开的环, 故称为“开环系统”。而“闭环系统”研究动物行为的基本思想是根据动物的运动不断更新刺激, 刺激与实验动物之间实现“互动反馈”。在过去的很多年里, 科研人员一直努力试图解决这个问题, 直到虚拟现实 (virtual reality, VR) 及实时测量运动技术的出现为设计动物行为闭环实验提供了有力的技术支持。

VR 通常被定义为“人类可视化、操作及与计算机和极其复杂的数据交互的一种方式”, 具体地说, VR 可以被视为一种高级形式的人机界面, 它允许用户以自然的方式与计算机生成的环境“互动反馈”并“沉浸”在其中, 在用户眼中构建了一个三维的看似真实

的虚拟世界^[5]。近年来, VR 在科技领域中的应用呈现出爆发式增长, 与大多数技术进步一样, 被人们所接受, 已广泛用于机器设计、外科医生培训等, 并成功地作为生物实验室的一种实验工具, 用于改善使用动物模型的实验, 研究范围从实验动物行为研究发展到药物开发研究, 也许在将来的研究中 VR 会替代动物模型本身^[6-7]。

1 开环系统中的视觉刺激与动物行为

传统上视觉刺激实验在行为实验中具有重要作用, 其他感官刺激实验 (如听觉、嗅觉、触觉等) 由于技术条件的限制, 应用相对较少。视觉刺激实验是迄今为止规模最大、内容最多样化的工作, 常用的视觉刺激可以分为 4 种不同类型, 分别为静态刺激、抽象刺激、视频刺激以及 1990 年代末伴随 VR 发展产生的虚拟刺激^[2,8]。

静态刺激是行为实验中最先使用的一些刺激。刺激常常采用相关的动物, 它们被呈现为一个静态对象, 如动物的模型、图像等。例如, Tinbergen 等^[9]使用了成年海鸥的纸板模型来模拟海鸥雏鸟的乞讨行为, 雏鸟对模型的反应很自然, 就像向父母乞讨食物一样。Gyger 等^[10]利用捕食者模型研究了鸡的报警行为, 当鹰的模型在笼子上方移动时, 鸡发出警报声。科学家推测受试动物可能将静态模型视为真实动物, 并对其做出反应。此方法的主要优点是相同的刺激可用于不同的动物, 并且可以在不同实验之间修改其视觉特性, 可以控制刺激传递的时间和刺激的频率。但其主要局限是, 在刺激物和被测个体间没有互动反馈, 随着时间的推移, 个体会习惯于刺激, 并停止对刺激做出反应^[11]。

抽象刺激是设计一种简约但足以驱动动物行为决策过程 (如运动) 的刺激。常见的抽象刺激由原始几何形状 (如点和线) 设计的简单图案, 例如, 条纹或圆圈组成, 常用于研究视觉诱发运动。早期研究视动反应 (optomotor response) 和眼动反应 (optokinetic response) 的实验装置之一是由机械控制的刺激传递系统。它由一个放置动物的平台和一个环绕平台的圆筒组成, 圆筒内壁涂有条纹图案等抽象图案 (刺激物)。当电机驱动圆筒沿其中心轴旋转, 圆筒内平台上的动物通常表现出沿着旋转方向移动的倾向, 条纹图案的宽度、圆柱体的旋转速度和旋转方向也会对动物决策产生影响^[12]。此方法的主要优点是抽象刺激的实验相对容易设计, 其结果也可重复。主要缺点是生物体和

抽象图案之间没有互动反馈,受到机械限制,不适合进行大规模实验。

视频刺激通常是用摄像机来记录动物的活动,然后在实验过程中将录制的视频片段作为视觉刺激物,这种方法本质上是以逼真的照片为基础模拟真实的自然环境^[11]。这些实验在行为学文献中被称为视频回放实验。Jensse等^[13]利用视频回放设计了一个雌性蜥蜴的择偶实验,展示了雄性蜥蜴求偶时表现的影像,并报告说雌性蜥蜴确实对这种刺激做出了适当的反应。此方法推测动物不理解视频屏幕的概念,因此会以自然和本能的方式对所呈现的刺激做出反应。视频刺激具有一些明显的优势,可以描绘复杂的运动物体,可以按照设计顺次显示设定的行为。实验所需的相机和显示技术通常为商业化产品,这使得研究人员可以广泛使用这种方法。视频回放方法也有缺点:视频中的动物与真实动物没有充分互动,这可能会导致真实动物习惯化或非自然反应;另外,用于创建刺激的摄像头的采样率必须与动物的生理视觉特性相匹配,否则视频中的运动在动物看来可能会模糊、变色或扭曲。

虚拟刺激是对其他类型刺激的重大改进,是目前人工视觉刺激中级别最高的一类。该设置或多或少类似于视频播放方法,但刺激的内容是虚拟创建的,即使用计算机图形和动画技术生成刺激,用户可以配置精细的细节,这在原始视频刺激中通常是难以实现的,其最初动机是增加沉浸感并消除早期刺激方法的缺陷^[2]。例如,Ioannou等^[14]将小点投射到鱼缸内侧的半透明屏幕上,以模拟移动的虚拟猎物,捕食者——蓝鳃太阳鱼攻击这些投射物,就好像它们是真正的猎物一样。但是,虚拟刺激由于缺乏刺激物和受试动物之间的交互作用而受到限制。因此,不建议对相同的动物进行重复实验,因为它们会逐渐习惯刺激^[14]。

对于上述4种不同类型的视觉刺激,动物均做出了适当的反应,但是刺激与真实动物之间没有“互动反馈”,均属于开环实验。

2 闭环系统中的感官刺激与动物行为

虚拟刺激和实时跟踪方法的结合被认为是闭环(反馈)系统,即刺激根据动物的实时运动进行调整。因此,在虚拟刺激呈现期间对运动的密切跟踪及虚拟场景的实时更新至关重要^[15]。Hölscher等^[16]于2005年首次建立了啮齿动物的闭环视觉VR系统,其主要有2个关键部分,分别是全景显示器和球形跑步机,全景显示覆盖了啮齿动物的大部分视野,用以提供啮齿动

物视为互动环境的沉浸式视觉虚拟刺激;球形跑步机用于追踪测量啮齿动物的运动。迄今为止,该系统仍然是大多数啮齿动物VR设备的基础,基本步骤如下:将动物(头部固定或自由运动)放在球形跑步机上(通常是聚苯乙烯球,球放在一个铝碗里,铝碗的直径略大于球的直径,压缩空气从碗下方或碗内的多个气孔引导到碗中,气流支撑着球,使其漂浮在气垫上,并以几乎没有摩擦的稳定位置远离碗的内表面),动物面向360°环形投影系统;动物运动,使球(跑步机)运动旋转,并由位于跑步机附近的运动传感器(通常为1或2只光学计算机鼠标)测量,信号被输入计算机,计算机生成并更新虚拟场景^[17]。需要注意的是,头部固定或自由运动动物是目前啮齿类动物VR系统中两种主要配置,各有优缺点,即第一种模式更适用于脑成像研究,而第二种模式更适用于研究社交互动^[18-19]。

此外,VR可以通过以下策略,避免传统视频刺激时动物眼中模糊、变色或扭曲的运动:(1)选用曲面LCD屏幕;(2)改变照明条件或使用滤色器将显示屏上的颜色与动物的颜色感知相匹配;(3)控制刺激物的大小、显示器的亮度、周围环境以及参与图像形成的视网膜区域的亮度,降低动物的闪烁融合阈值;(4)使用透视校正。通过上述改进方法,尽量使虚拟刺激与动物的生理视觉特性相匹配。

在野外,许多哺乳动物,例如小鼠,主要依赖环境中的视觉线索来导航^[6]。这种视觉信息是一种逐渐积累的证据,动物可以从中学习,从而在其领域内为自己提供优势。Pinto等^[20]在Hölscher等建立的闭环视觉VR系统基础上搭建了虚拟T型迷宫,以此探究大脑如何逐渐积累视觉感官证据,这在传统行为研究中很难实现。基本步骤如下:头部固定的大鼠站在球形跑步机上,大鼠前方的屏幕上呈现出迷宫,大鼠运动使得球形跑步机运动旋转,前方屏幕出现不同的虚拟场景,此时大鼠仿佛置身于迷宫中奔跑,球的运动控制了大鼠在虚拟T型迷宫中的位置;当大鼠沿着迷宫中间向前奔跑时,它们看到迷宫两侧出现了外观简洁、高对比度的高塔(宽2 cm,高6 cm);每当大鼠距离塔10 cm时,塔就会出现,200 ms后消失,并且这些高塔根据泊松统计(Poisson statistics)随机分布在每个试验中;选择塔出现最多一侧的T型迷宫臂时给予糖水奖赏,不正确的选择则导致播放错误提示音,除常规的3 s间隔外,还有9 s的视频暂停惩罚。研究迷宫中大鼠、小鼠的行为并不是神经科学领域的一项新实验,

但在VR环境中视觉刺激可以很容易地调节且形成“互动反馈”，确实有助于增进人们对空间学习和决策的理解及机制研究。

眼睛是人类“心灵之窗”，但胡须为啮齿类动物的内心活动提供了更好的途径。啮齿类动物是触觉灵敏动物，通过移动胡须来定位和识别附近的物体，并引导它们沿着墙壁和狭窄的隧道移动，它们用胡须探索环境的敏感性与人类指尖相似^[21]。Sofroniew等^[22]为头部固定的小鼠开发了一种闭环触觉VR系统，该系统由一个空气支撑的球形跑步机和两个活动墙壁组成，小鼠与墙壁之间的横向距离通过球形跑步机的运动进行闭环控制，用以模拟小鼠通过胡须与蜿蜒走廊墙壁的接触，如何沿着走廊导航。基本步骤如下：头部固定的小鼠站在球形跑步机的顶部，测量它们的运动并将运动转换为小鼠距离墙壁的位置关系；当小鼠在走廊中央时，它们的胡须只会碰到墙壁；如果小鼠向右跑，右边的虚拟墙壁就会离小鼠更近；当小鼠离开墙壁时，墙壁则移开。在此设置中，两面墙壁始终保持30 mm的固定距离，模拟固定宽度的走廊。为了模拟虚拟走廊的曲率，可相应地移动虚拟墙壁，使小鼠成功地操控球形跑步机在走廊中转弯。利用这种闭环触觉VR系统可研究桶状皮质通过触须-物体接触引导类似于墙壁跟踪行为中的重要作用。

所有运动的生物体都能对其周围空间分布的化学物质做出反应，比如配偶吸引、对特定气味的厌恶。但是一直以来很难阐明这种行为背后的神经生物学机制，主要原因在于传统动物行为实验过程中，从技术上几乎不可能在一定的时间、空间内及时有效地控制化学物质的浓度。为了克服这些技术困难，Radvansky等^[18]开发了一种闭环嗅觉VR系统，用于评估VR环境中小鼠嗅觉驱动的行为。该系统在确定精确时间和分布的在线预测算法及快速流量控制器的帮助下，通过气流系统分别泵入化学物质戊酸甲酯（泡泡糖味）、 α -萜烯（松脂味）、氧化戊酸甲酯（酸味），其气味通过小鼠的鼻子。通过该系统可以创建一个虚拟房间，提供精确的气味分布，用以探索虚拟环境。基本步骤如下：将小鼠（头部固定）放在空气支撑的球形跑步机上，面向5联面板显示器，连接气味装置的白色鼻罩在不接触小鼠鼻子的情况下尽可能深地包绕小鼠的鼻子，将光学计算机鼠标安装在球形跑步机前部的赤道处，作为运动传感器以记录小鼠俯仰和偏航速度，计算机读取光学鼠标信号，并更新虚拟场景。这一方法的建立为研究嗅觉驱动行为、多感觉整合的神经生

物学机制提供了可能。

听觉线索在动物导航中起着重要作用，尤其是当视觉系统无法检测到物体或捕食者时。尽管空间调制的声音在电影和视频游戏的环绕声系统中无处不在，并且声学空间线索在自然界中也无处不在，但听觉VR一直以来尚未被用于研究啮齿类动物的行为或神经回路。直到最近，Gao等开发了一种价格合理的闭环听觉VR系统，用于评估VR环境中小鼠听觉驱动的行为。该系统具有听觉标志，可以轻松配置各种声音刺激、虚拟轨迹参数、听觉标志位置和特征，以及奖励参数（例如舔舐依赖性、位置、奖励量、重复率等），在此系统中小鼠可以将新的声音刺激理解为不同的虚拟现实环境^[23]。基本步骤如下：头部固定的小鼠站在球形跑步机的顶部，将跑步机上的运动映射到环形虚拟环境，虚拟轨道的总长度为1.5 m。三个听觉标志（3 kHz、6 kHz、12 kHz 纯音）位于等距离位置（即每个标志区距离50 cm，其中含25 cm的声音区和25 cm的静音区），随着动物接近和离开每个声音区（总共25 cm），声音响度先增大后减小。在声音区域之间，有3个25 cm的静音区域，其中每一个区域内有1个奖励区域。当小鼠在有3个听觉标志的虚拟环境中奔跑，在进入奖励区域之前，它们会进行预舔舐和适度的减速。并且小鼠对听觉标志的变化有着高度的意识，当熟悉的虚拟环境切换到一个新的环境时，舔舐行为发生了巨大的变化，然后当熟悉的虚拟环境被重新引入时，舔舐行为迅速恢复正常。尤其需要注意的是，此行为不同于标准的经典条件反射，因为小鼠通过运动主动控制他们听到的声音刺激而不是被动地接受刺激，也就是说“动物在虚拟空间中的运动控制着刺激的呈现”，从而实现声音刺激与实验动物行为之间的“互动反馈”。此外，Cushman等^[24]提出了视觉和听觉相结合的方法，以测试大鼠空间学习对多传感器信息的依赖性。

综上，VR系统将精确的实验控制与实验动物的复杂行为结合起来，完成了真实物理世界的实验方法不能完成的闭环实验，因此VR系统是分析实验动物行为的一个有效且强大的工具。然而，也有研究认为：（1）VR系统内的导航可能存在所谓静态虚拟现实系统中的虚假运动感，一些神经元的激活可能受到真实和虚拟现实刺激的不同调节^[25]；（2）由于图像处理、数据存储、图形绘制等每个计算步骤都会在系统中引入一个时间延迟，导致动物运动和显示器上刺激变化之间存在延迟，因此必须降低延迟，以便进行实时交互式实

验^[26]。虽然有一定局限性,但是VR系统依然提供了一种目前最先进的“闭环”工具来研究动物模型中的感知决策,从而增强人们对动物行为的理解。目前,在实验动物中进行的大多数闭环VR研究都只采用了视觉刺激,如果能够补充触觉、嗅觉或听觉线索的刺激将使动物的自然反馈回路越来越多,并可能生成更具说服力的高级模拟和更高的虚拟任务。因此,有研究人员设想,是否有可能建立一个能够精确复制真实动物的VR模型,乃至生成虚拟动物来替代传统动物模型^[4,6]?

3 高级模拟及虚拟动物

使用动物模型测试新药是几乎所有药物走向临床的关键组成部分。随着社会的不断发展进步,各国在动物福利立法上逐渐协调一致,提倡和推行动物实验的“3R原则”,即:替代(Replacement)、减少(Reduction)和优化(Refinement)。因此,有必要进行准确且比传统模型表现更好的临床前试验模型,以减少、完善并最终取代动物模型的使用。计算机模拟人体模型可能是一种更便宜、更快、争议更小的解决方案。目前已经开发出能够在药物试验中优于动物模型的计算机模拟,以预测药物诱发心律失常的临床风险^[27]。此外,已有研究通过建立定量结构活性关系计算机模型(quantitative structure-activity relationship)来预测、阐明化学物质的毒副作用及作用机制^[28]。

Brown等^[29]根据前期对海蛞蝓(sea-slug)大脑和行为的实验数据构建了一种能够模拟海蛞蝓饥饿水平和学习能力之间关系的虚拟海蛞蝓(cyberslug),该虚拟海蛞蝓接收感官输入,根据需求和记忆评估资源价值,然后输出运动功能,引导虚拟海蛞蝓避开或接近猎物。该模型不但为将来更复杂的人工智能的发展提供基础,而且可能为未来的动物行为研究带来变革式发展。

4 结语

综上所述,本文回顾了行为学研究的两种主要方法:“开环系统”中的视觉刺激与“闭环系统”中的感官刺激。与早期的开环研究相比,VR技术在提供互动的多模态的感官刺激方面具有独特的优势,目前已经成为研究动物感觉、认知和感觉运动控制的可靠工具。更为重要的是,研究人员可以利用从研究这些行为中获得的知识,设计智能传感器和多智能体人工智能乃至虚拟动物,为更复杂的人工智能的发展提供基础。

[作者贡献 Author Contribution]

张超超:负责论文检索、整理与撰写;

田雪松:提出方案,负责文章思路、架构撰写及对全文内容进行修改指导。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] ANN K. The what, how, and why of naturalistic behavior[J]. Curr Opin Neurobiol, 2022, 74: 102549. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102549.
- [2] NAIK H, BASTIEN R, NAVAB N, et al. Animals in virtual environments[J]. IEEE Trans Vis Comput Graph, 2020, 26(5): 2073-2083. DOI:10.1109/TVCG.2020.2973063.
- [3] DENAYER T, STÖHR T, VAN ROY M. Animal models in translational medicine: validation and prediction[J]. New Horizons Transl Med, 2014, 2(1): 5-11. DOI: 10.1016/j.nhtm.2014.08.001.
- [4] DOMBECK D A, REISER M B. Real neuroscience in virtual worlds[J]. Curr Opin Neurobiol, 2012, 22(1):3-10. DOI:10.1016/j.conb.2011.10.015.
- [5] RIVA G, MALIGHETTI C, SERINO S. Virtual reality in the treatment of eating disorders[J]. Clin Psychol Psychother, 2021, 28(3):477-488. DOI:10.1002/cpp.2622.
- [6] SAWYER A, GLEESON A. Animal models and virtual reality[J]. BioTechniques, 2018, 65(2):55-60. DOI:10.2144/btn-2018-0104.
- [7] POPOV V V, KUDRYAVTSEVA E V, KUMAR KATYAR N, et al. Industry 4.0 and digitalisation in healthcare[J]. Materials (Basel), 2022, 15(6):2140. DOI:10.3390/ma15062140.
- [8] TARR M J, WARREN W H. Virtual reality in behavioral neuroscience and beyond[J]. Nat Neurosci, 2002, 5(11):1089-1092. DOI:10.1038/nn948.
- [9] TINBERGEN N, PERDECK A C. On the stimulus situation releasing the begging response in the newly hatched herring gull chick (*Larus argentatus argentatus* pont.)[J]. Behaviour, 1951, 3(1):1-39. DOI:10.1163/156853951x00197.
- [10] GYGER M, KARAKASHIAN S J, MARLER P. Avian alarm calling: is there an audience effect? [J]. Animal Behav, 1986, 34(5):1570-1572. DOI:10.1016/S0003-3472(86)80229-9.
- [11] D'EATH R B. Can video images imitate real stimuli in animal behaviour experiments? [J]. Biol Rev, 2007, 73(3):267-292. DOI: 10.1111/j.1469-185x.1998.tb00031.x.
- [12] ABDELJALIL J, HAMID M, ABDEL-MOUTTALIB O, et al. The optomotor response: a robust first-line visual screening method for mice[J]. Vis Res, 2005, 45(11): 1439-1446. DOI: 10.1016/j.visres.2004.12.015.
- [13] JENSSEN T A. Female response to filmed displays of *Anolis nebulosus* (Sauria, Iguanidae)[J]. Animal Behav, 1970, 18:640-647. DOI:10.1016/0003-3472(70)90007-2.
- [14] IOANNOU C C, GUTTAL V, COUZIN I D. Predatory fish select for coordinated collective motion in virtual prey[J]. Science, 2012, 337(6099):1212-1215. DOI:10.1126/science.1218919.
- [15] THURLEY K, AYAZ A. Virtual reality systems for rodents[J]. Curr Zool, 2016, 63(1):109-119. DOI:10.1093/cz/zow070.
- [16] HÖLSCHER C, SCHNEE A, DAHMEN H, et al. Rats are able to navigate in virtual environments[J]. J Exp Biol, 2005, 208(Pt 3): 561-569. DOI:10.1242/jeb.01371.

- [17] THURLEY K, HENKE J, HERMANN J, et al. Mongolian gerbils learn to navigate in complex virtual spaces[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 266:161-168. DOI:10.1016/j.bbr.2014.03.007.
- [18] RADVANSKY B A, DOMBECK D A. An olfactory virtual reality system for mice[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 839. DOI:10.1038/s41467-018-03262-4.
- [19] URSULA K, KAY T, KATJA F, et al. Spatial cognition in a virtual reality home-cage extension for freely moving rodents[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(4): 1736-1748. DOI: 10.1152/jn.00630.2016.
- [20] PINTO L, KOAY S A, ENGELHARD B, et al. An accumulation-of-evidence task using visual pulses for mice navigating in virtual reality[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 36. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00036.
- [21] SOFRONIEW N J, SVOBODA K. Whisking[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(4): R137-R140. DOI:10.1016/j.cub.2015.01.008.
- [22] SOFRONIEW N J, VLASOV Y A, HIRES S A, et al. Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion[J]. *eLife*, 2015, 4: e12559. DOI:10.7554/eLife.12559.
- [23] GAO S B, WEBB J, MRIDHA Z, et al. Novel virtual reality system for auditory tasks in head-fixed mice[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2020: 2925-2928. DOI:10.1109/EMBC44109.2020.9176536.
- [24] CUSHMAN J D, AHARONI D B, WILLERS B, et al. Multisensory control of multimodal behavior: do the legs know what the tongue is doing? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80465. DOI:10.1371/journal.pone.0080465.
- [25] LOPATINA O L, MORGUN A V, GORINA Y V, et al. Current approaches to modeling the virtual reality in rodents for the assessment of brain plasticity and behavior[J]. *J Neurosci Methods*, 2020, 335: 108616. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108616.
- [26] FELDSTEIN I T, ELLIS S R. A simple video-based technique for measuring latency in virtual reality or teleoperation[J]. *IEEE Trans Vis Comput Graph*, 2021, 27(9): 3611-3625. DOI:10.1109/TVCG.2020.2980527.
- [27] PASSINI E, BRITTON O J, LU H R, et al. Human In silico drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:668. DOI:10.3389/fphys.2017.00668.
- [28] GUPTA R, SRIVASTAVA D, SAHU M, et al. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery[J]. *Mol Divers*, 2021, 25(3): 1315-1360. DOI: 10.1007/s11030-021-10217-3.
- [29] BROWN J W, CAETANO-ANOLLÉS D, CATANHO M, et al. Implementing goal-directed foraging decisions of a simpler nervous system in simulation[J]. *eNeuro*, 2018, 5(1): ENEURO.0400-17.2018. DOI:10.1523/ENEURO.0400-17.2018
- (收稿日期:2022-06-08 修回日期:2022-07-16)
(本文编辑:张俊彦,富群华,周培)

[引用本文]

张超超,田雪松.虚拟现实在实验动物行为分析中的应用进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(1): 73-78. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.078.

ZHANG C C, TIAN X S. Application of virtual reality in behavior analysis of laboratory animal[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(1): 73-78. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.078.

科普小知识：《关于加强科技伦理治理的意见》中“3R”原则解析

2022年3月20日，中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于加强科技伦理治理的意见》（简称《意见》），要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。《意见》在“科技伦理原则”部分明确提出要尊重生命权利，使用实验动物应符合“减少、替代、优化”等要求。

“替代（Replacement）、减少（Reduction）、优化（Refinement）”最早是在动物学家罗塞尔和微生物学家伯奇合著的《仁慈实验技术原理》（1959年）一书中提出，被称为“3R”原则。目前，“3R”原则已被国际科学界广泛认可，并且世界各国都在积极贯彻“3R”原则。

“代替”指使用低等级动物替代高级动物，或不使用动物而采用其他方法达到与动物实验相同的目的。替代方法包括：绝对替代，即用无生命系统如计算机程序来代替动物实验；相对替代，指用系统发育水平较低的动物取代脊椎动物等。

“减少”指为获得特定数量及准确的信息，尽量减少实验动物的使用数量。减少方法包括：使用恰当的实验设计和统计学方法计算出能满足科学要求所需最小动物使用量；尽量使动物一体多用，如将处死动物送外科手术实验，病理解剖的同时提供组织或器官；使用符合实验要求的高质量动物。“减少”依赖于对实验设计、统计方法的恰当应用以及对动物饲养和实验区域环境相关变量的有效控制。

“优化”指对必须使用的实验动物，应尽量减低非人道方法的使用频率或危害程度。“优化”的方法包括：选择对动物伤害少的实验方案；研发和采用对动物侵入性低的手术、样品或指标采集方法，如植入遥测芯片收集生理数据的方法；改善实验设施条件和优化操作技术，尽量减轻对动物的伤害。

“3R”原则在我国并不是首次被提出，早在2006年科技部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》第六条就要求：善待实验动物包括倡导“减少、替代、优化”的“3R”原则，科学、合理、人道地使用实验动物。随后，国家标准《实验动物机构质量和能力的通用要求》（GB/T 27416—2014）和《实验动物福利伦理审查指南》（GB/T 35892—2018）都对开展动物实验中遵守“3R”原则提出了明确规定。

“3R”原则一方面保证了实验动物免受不必要的痛苦，另一方面保障了科学研究结果的准确性和可靠性。因此，广大科研人员要积极按照“3R”原则指导设计和开展动物实验研究。

（本刊特邀云学术编辑刘晓宇博士供稿）