

动物行为实验方法学研究的回顾与展望

孙秀萍^{1,2}, 王 琼³, 石 哲⁴, 陈善广^{5*}, 刘新民^{2,5*}

(1. 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; 2. 中国医学科学院/北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193; 3. 西南医科大学附属中医医院/中葡中医药国际合作中心/药学院, 四川 泸州 646000; 4. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 5. 中国航天员中心人因工程重点实验室, 北京 100094)

【摘要】 本文首次系统对动物行为实验方法学发展历史、主要行为实验方法学的国内外研究现状进行了综述, 给出了相关定义和术语, 并对动物行为实验方法学在神经精神领域、军事领域等的应用进行了展望, 为基于动物行为实验的科学研究提供参考。

【关键词】 动物行为学; 方法学; 大小鼠; 非人灵长类

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 03-0001-07

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-7856. 2018. 03. 001

Review and prospect of experiment methodology on animal behavior

SUN Xiuping^{1, 2}, WANG Qiong³, SHI Zhe⁴, CHEN Shanguang^{5*}, LIU Xinmin^{2, 5*}

(1. Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Disease Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China. 2. Institute of Medicinal Plant Development, CAMS and PUMC, Beijing 100193. 3. The Affiliated TCM Hospital/School of Pharmacy/Sino-Portugal TCM International Cooperation Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000. 4. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208. 5. National Key Laboratory of Human Factors Engineering, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094)

【Abstract】 This is a systematic review of the history and progress of animal behavior experiment methods at home and abroad, and the conception associated with animal behavior experiments. In addition, the application of animal behavior experiment methods in the field of neuropsychology and military medicine is also reviewed, providing a reference for the scientific research based on animal behavior experiments.

【Key words】 animal behavior; methodology; rats and mice; non-human primates

动物行为学是研究动物各种行为的功能 (function)、机制 (mechanism)、发展 (development) 和进化 (evolution) 的一门学科^[1]。动物行为学最初

的研究对象是正常动物, 后来扩展为实验动物, 从而对生命科学尤其是神经科学的发展发挥了重要的支撑作用。动物行为实验方法学 (experimental

【基金项目】 国家自然科学基金 (编号: 81773930); 中国医学科学院创新工程-人类疾病动物模型平台 (编号: 2016-I2M-2-006)。

【作者简介】 孙秀萍, 女, 副研究员, 研究方向: 神经精神疾病药理及方法学。E-mail: supering-sun@126.com

【通信作者】 刘新民, 教授, E-mail: liuxinmin@hotmail.com;

陈善广, 研究员, E-mail: tigermsg@163.com。* 共同通信作者

methodology based on animal behavior research) 是动物行为学的重要内容,是融合动物学、医学、药学、生物学、电子工程、计算机和信息等多学科的基础理论、技术和方法,以正常和(或)实验动物为对象,在自然界或实验室内,以观察和实验方式对动物的行为信息进行采集、分析和处理,将其实验结果类比和推演到人,研究其行为信息的生理和病理意义的新兴学科。动物行为实验由于是动物整体生理和心理状态综合、全面和实时效应的反应,被认为是人类疾病表现和发病机制研究,新药发现、安全和风险监测分析的基本实验手段,在医学、药学、生命科学和军事医学等研究领域具有不可替代的地位和作用,越来越受到国际科学界的广泛重视。但目前为止,国内外未见动物行为实验方法领域的综述文章。本文对动物行为实验方法进行系统简介,为基于动物行为实验的科学研究提供参考。

1 动物行为实验方法学的发展历史

动物行为实验方法的起源要追溯到公元前 384 ~ 公元前 322 年,现代医学奠基者 Aristotle 在其著作中,论述了用人工观察的方法描述并记录了 540 种动物的生活史和行为^[2]。17 至 18 世纪,研究者应用人工观察方法,研究不同物种动物的行为发生发展机制。德国的 Johann Pernaller 和法国的 Charles George Lereg 分别对鸟和大型动物的捕食行为进行了研究。Darwin 1859 年《物种起源》、1871 年《人类的由来》的问世,开始了将动物行为实验结果推演到人类自身行为的研究时代^[3]。1906 年,动物学家 H. S. Jennings 出版了第一本与动物行为实验方法学相关的专著《原生动物的行为》。1927 年, Pavlov 利用狗完成的经典的条件反射实验,首次对动物学习记忆行为的产生现象进行了系统研究,发表的《大脑两半球机能讲义》专著使得实验动物行为学研究在国际上引起广泛重视和关注,各种动物行为实验方法也应运而生^[4]。1931 年,生物学家 Ting Bogen 和 Lorenz 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^[5]。20 世纪 30 年代, B. F. Skinner 利用自行研制的斯金纳箱研究鸽子的操作性条件反射行为,为后来的操作式条件反射学习记忆行为研究奠定了基础^[6]。当然,这些人工手段为主的研究方式的缺陷是显而易见的,如限制了同时进行实验的动物数量,使得实验周期延长,不但耗费大量的人力、物力,而且对于一些要求较短实验周期的动物模型无法进行研究;

其次,人工观察会对动物行为本身产生影响,影响实验环境;最后,实验者通过观察动物行为及其变化进行记录,在描述实验结果时不同的实验人员可能有不同的记录,不能确保实验结果的精确性、客观性和完整性,并且人肉眼观察到的信息是有限的。

18 世纪以来随着红外传感器、阻断磁场、多普勒转换等新兴检测技术的出现,动物行为学实验方法有了质的跨越,实现了从人工到机械化自动监测的转变。一些新的行为学实验方法不断用于动物行为学研究,可以采集动物外表活动表现(自发活动、吃、喝、站立、惊恐、颤动、癫痫、静止、睡眠),并进行长时监测,同时使得行为学的客观和定量评价成为可能^[7]。我国科学家自上世纪 80 年代开始,研制开发了以红外感应、压力传感等传统技术为主的动物自发活动、学习记忆、疼痛等行为实验方法^[8]。张均田等应用红外感应原理的跳台和避暗实验方法,进行了十二种化学药品对小鼠学习记忆损害的比较研究^[9]。不过,这些实验方法仍需要专家经验和大量的劳动,容易导致疲劳和注意力分散,数据标准有内在的可变性和主观性;而且主要采集的是动物单一的行为活动,不能提供对复杂行为学、或伴随发生的生理或生物力学变化的评价。需要重复测试同一批动物,或应用大量的动物才能获得多信息。

二十世纪随着计算机的出现,计算机、成像、电子工程和信息等多种新兴学科的迅速发展和各种新技术向动物行为实验领域的交叉渗透融合,一些能同时捕获多种行为信息的设备不断问世,动物行为学实验方法不断得到改进和完善。如荷兰 EnthoVision、法国 ViewPoint、西班牙 Smart 等动物行为分析系统,可以获得动物在特定区域的运动路程、运动轨迹、站立次数、时间、速度、进入该区域的频次等^[10]。自动智能化的动物行为分析系统的研究对象可以涵盖大小鼠等啮齿类动物、斑马鱼^[11]、大型哺乳动物等^[12]。动物在群体中的行为更接近动物行为的本质。近年来,动物个体在群体行为的研究方法有所突破,实现了动物的精准识别,长时检测,并可同时检测动物的多种行为。德国 TSE 公司建立的一体化智能行为学分析系统(智能笼, IntelliCage),应用异频雷达收发机技术,可以精确识别在一个家笼环境中,在各种生活状态下的单只动物,从而获得多只动物在群体、家笼环境下的行为学数据,包括空间学习任务,焦虑测试,昼夜节律,食物辨别和操作式强化等主要行为学模块。Pelsöczy 等将 16 只小鼠同时放在一个智能笼里,研

究东莨菪碱对群体环境下、不同时间窗的C57BL/6J小鼠逆反学习能力的影响,减少了实验人员和陌生仪器对动物的应激反应^[13]。Weissbrod 等应用RFID(radio-frequency identification)技术识别、跟踪动物,建立了群体条件下,长时间研究动物社会行为的检测系统^[14]。采用非侵入式的颜色识别法,Ballesta 等建立了多摄像头 3D 实时追踪系统,研究非人灵长类动物的社会行为^[15]。中国科学家以计算机视觉技术为重点,相继研发出了生理信号计算机自动测试与分析系统、学习记忆、抑郁和自发活动行为检测分析系统^[16]。这些自动化、智能化的动物行为分析系统可以同时检测和分析许多行为学和生理现象,如焦虑、抑郁、学习、记忆、运动等活动模式,可以对动物行为进行长时监测,从而获得动物行为昼夜节律等更为丰富的信息,能在同一时间内评价许多行为过程,使得动物行为学实验具有高通量特性,而且减轻动物实验中运用动物带来的伦理问题。借助生物信息学工具对这些庞大的行为信息数据进行复杂的统计分析和数据挖掘,使得行为信息的捕获、收集、翻译和解析变为可视化的数据,并存储为计算机可识别的数据格式;提供实时捕捉分析功能,亦可对存储的视频记录进行离线分析;对检测的事件可以通过点击来自动回/播放相应事件对应的视频,便于校验;可记录分析动物实验过程中的多种实验参数等等,满足了许多有行为学实验需求却没有特定计算机技术研究人员的的需求,不仅使传统行为学研究过程自动化和客观化,而且使行为分析更精确、简便和可靠。

2 动物行为实验方法分类

动物行为实验方法早期研究主要是为学习记忆行为设计的,后来发展为情绪表达、运动行为、社交行为、疼痛及成瘾性等行为实验方法。目前主要的行为学实验包括学习记忆行为实验、抑郁行为实验、焦虑行为实验、恐惧行为实验、自发活动行为实验、节律行为实验、攻击行为实验、防御行为实验、繁殖行为实验、社会行为实验等,社会行为实验指沟通行为实验、利己行为实验、等级行为实验等。研究最多的主要是学习记忆、情绪和运动行为等。

2.1 学习记忆行为实验方法

学习是神经系统接受外界环境变化获得新行为和经验的过程,记忆是指对学习获得的经验或行为的保持,包括获得、巩固、再现及再巩固四个环节。学习和记忆二者是互相联系的神经活动过程,学习过程中必然包含记忆,而记忆总是需要以学习

为先决条件。研究者设计了多种学习记忆行为实验方法用于评价学习记忆。

学习记忆行为实验方法的开掘者包括Thorndike、Pavlov 和 B. F. Skinner 等。1937 年 Skinner 首次建立了基于操作的学习记忆行为实验方法—斯金纳箱。1930 年, Tolman 和 Honzik 应用 14 个单元的 T 型迷宫,研究大鼠的潜伏学习(latent learning)。后来,多单元迷宫演变为目前应用的 T 迷宫。1939 年, Dennis 首次定义了大鼠在 T 迷宫中的自发交替(spontaneous alternation)行为,认为大鼠能够对探索过的臂产生内起抑制(internal inhibition),而进入没有探索过的臂,从而增加发现食物的机会^[17]。1979 年, Barnes 建立了巴恩斯迷宫(Barnes maze),动物不需要限食,基于其天生的探索特性,应用噪音、强光和暴露的开放环境作为应激手段,促使动物寻找目标洞^[18]。1981 年, Morris 建立了水迷宫方法,基于动物厌恶水环境的特性,强迫实验动物游泳,学习寻找隐藏在水中的平台。水迷宫是学习记忆行为学评价的另一个标志性事件,主要用于海马依赖的空间参考记忆和工作记忆的研究^[19]。1988 年, Ennaceur 等基于动物天生对新奇物体的探索特性,建立了新物体识别(novel object recognition test)评价方法,与其他评价方法比较,该方法不需要学习训练,无需禁食禁水,不用施加惩罚或奖赏刺激,对动物的应激影响较小,与人类的再认记忆检测相似^[20]。在国内,刘新民等建立了学习记忆动物行为分析系统,如小动物跳台测试仪^[21]、薛丹等建立了避暗测试系统^[22]、石哲等建立了奖励性操作式条件反射系统^[23]、宋广青等建立了大小鼠物体识别分析系统^[24]。王克柱等应用奖励性操作式条件反射系统研究了 Rgl 对慢性束缚大鼠学习记忆的影响^[25]。党海霞等应用穿梭箱研究了开心散对抑郁模型大鼠学习记忆障碍的影响^[26]。王琼等应用跳台测试仪研究了 Rgl 和 Rbl 对学习记忆的改善作用^[27]。至此,人们建立了以惩罚、奖赏和动物的自然探索天性为原理的学习记忆评价方法。大小鼠的触屏认知系统也相继问世,用于认知功能的评价,尤其在神经精神疾病药物筛选中发挥重要作用^[28]。

非人灵长类动物具有与人类相似的大脑结构,具备高级脑功能,可以被训练完成特定类型的测试任务,对评价认知能力、情绪反应等具有啮齿类动物无法替代的作用。触屏测试认知系统是目前广为接受的灵长类动物认知行为的评价方法。该方法源于人的神经行为测试的计算机化形式。剑桥

神经心理测试自动化组合 [Neurobehavioral Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)] 是触屏认知测试系统的经典设备。动物通过触摸屏,完成高通量的系列模块化测试,如强化认知、内外空间的设置变化与视觉辨别、对显示符号的短暂识别和不识别、空间记忆、选择序列反应时测试和成对结合学习等^[29]。

2.2 情绪行为实验方法

情绪行为是一种瞬时变化的心理与生理现象,反映了机体对不断变化的环境所采取的适应模式。从心理学的层面来说,情绪是对客观事物的态度体验和行为反应,为人和动物所共有,主要包括抑郁、焦虑、恐惧三类行为。由于动物的情绪体验难以用语言表达,行为实验是其主要的评价方法。

抑郁行为是动物面临环境应激等因素长期、慢性作用时,出现快感缺失、行为绝望、获得性无助等情绪反应。焦虑行为本质上动物新奇环境探索心理和对其恐惧而形成的冲突产生的行为。抑郁行为实验方法主要包括获得性无助、强迫游泳、悬尾、糖水偏爱、新奇物体探索、旷场等;焦虑行为实验方法主要有高架十字迷宫、旷场、明暗箱、新奇环境摄食抑制、饮水冲突实验等。

2.2.1 抑郁行为实验方法

人们对情绪神经机制的粗略认识源于第一次世界大战颅脑损伤的伤员。在不违反伦理的情况下,研究者以实验动物为研究对象,毁损实验动物的某些脑区,研究动物情绪的变化,发现了动物情绪的神经回路。1928 年 Walter Hess 等人发现刺激猫的下丘脑可以诱发猫的攻击性行为,包括毛发竖起、愤怒恐惧等表现。如果切断下丘脑与脑干之间的联系,则无法观察到动物的攻击性行为,提示多个核团的相互作用可能是形成情绪神经活动的基础^[30]。20 世纪 30 年代,研究者开始提出存在一个发起情绪、输出情绪和感受情绪的中枢神经系统环路——Papez 环路。同期,芝加哥大学的 Kluver 和 Bucy 发现,恒河猴在双侧颞叶被切除之后,出现恐惧减少。甚至当它们的身边出现天敌蛇类的时候,实验猴也不会逃避。而且,通常与恐惧有关的发声和面部表情也在减少。这些观察都提示,颞叶切除可能会导致正常情绪体验和表达的减少^[31]。研究者继续双侧切除野猫的杏仁核,发现野猫像家猫一样温驯。而大鼠双侧杏仁核切除后会主动接近一只安静的猫。1954 年, Karl Pribram 等人损毁猴王的双侧杏仁核,发现猴王的社会地位降到社会最底层。以上实验提示杏

仁核在恐惧和攻击行为中的功能。1954 年美国著名的心理学家 James Olds 和 Peter Milner 将极为细小的针状电极埋藏于实验动物脑内,并通过这些电极施以电脉冲以影响脑深处的活动,发现脑的正性强化中枢。这些通过损毁实验动物的某些脑区或埋入电极研究情绪的方法,为情绪神经生物学机制的研究奠定了重要基础。

20 世纪 30 年代,人们也开始在实验室环境,研究并摸索如何评价动物的情绪状态。1934 年, Hall 首次使用旷场实验 (open field), 观察大鼠禁食后,活动增强,并且进入中央区时间减少,出现焦虑状态^[32]。1968 至 1975 年, Seligman 相继以狗和大鼠为实验对象,建立了获得性无助动物模型及评价方法,模拟抑郁症病人的习得性无助行为,具有良好的表观效度,一直用于抑郁症的病理生理机制及抗抑郁药效学研究。1977 年, Porsolt 等用大小鼠建立了强迫游泳 (forced swimming) 行为学评价方法^[33]; 1985 年, Steru 等建立了小鼠悬尾评价方法^[34]。这两种方法被广泛用于抗抑郁药物的筛选,具有良好的预测效度。1982 年, Katz 等发现,慢性应激状态的大鼠对蔗糖水的摄入量下降。Willner 及其同事据此建立了糖水偏爱实验,用于评价抑郁症动物模型的快感缺失状态^[35]。在国内,刘新民等建立了获得性无助分析系统和悬尾测试分析系统^[36],广泛应用于大小鼠抑郁模型情绪评价。

非人灵长类动物因为在遗传学、解剖结构等方面与人类更为接近,是抑郁症等精神疾病的理想模型。研究者应用母婴分离、调整群体的社会等级次序等方法建立了抑郁症模型,表现为蜷缩行为、体重下降、自主活动度降低、躲避行为增多等^[37]。目前这些行为学指标的评价,大都采用录像后人工分析和量表评定的方法进行研究。

2.2.2 焦虑行为实验方法

焦虑症是一种以焦虑情绪为主的神经症,动物面临危险情景时防御反应系统激活,在行为学上表现为呆滞不动、探究抑制、逃跑、掩埋等,以及心率加快、排尿、血浆皮质酮水平增加等,与人焦虑症表现有相似之处。高架十字迷宫即利用动物对新异环境的探究特性和对开臂的恐惧形成矛盾冲突,用于抗焦虑药物的筛选及焦虑作用机制的研究^[38]。旷场实验也是利用动物对陌生环境的恐惧,主要在周边区域活动,在中央区域活动较少的原理,研究动物的焦虑行为。王琼等建立旷场实验分析系统,广泛应用于大小鼠焦虑情绪评价^[39]。

2.3 运动行为实验方法

运动行为实验方法包括一般运动行为学评价,如旷场实验;协调运动评价如转轮、平衡木实验等;肌力评价如握力实验;耐力行为学评价,如负重游泳、跑台实验等。

动物的各式各样运动,如跑、跳、游泳、飞翔等,是实验动物行为学研究的重要组成部分。同时,动物的每一种行为学检测方法都需要动物进行运动。如果动物的运动功能被削弱,就不能承担复杂的实验任务,比如迷宫的训练、社交行为的检测甚至觅食等活动都会受限,从而影响实验结果。另外,运动功能障碍也是帕金森病、脑缺血等中枢神经系统疾病的主要临床表现。因此,运动功能检测是实验动物行为学检测的重要内容。旷场实验可用于检测动物的自发活动行为。滚轴实验(rotarod test)需要动物在滚轴上保持平衡并连续运动,用于检测动物的协调性。平衡木实验观察受试动物能否跨越一系列的窄木到达一个封闭安全的平台,主要用于测定动物的平衡能力。握力实验(grip strength)是根据大小鼠善于攀爬,喜用爪抓持物体的习性而设计,主要用于检测啮齿类动物肌肉力量和神经肌肉接头功能。负重游泳实验可用于检测动物的耐力,建立疲劳模型。谢磊等建立视频原理的负重游泳分析系统,减少人力和试验时间,提取指标精确^[40]。足迹分析法(footprint analysis)用于定量评估人或动物的步态,最早源于临床上对患者步态的分析,而后用于动物步态分析。Li 等^[41]结合光学足迹增强、高速分辨摄像以及智能足迹识别技术建立全自动步态分析系统,可以稳定识别动物的足迹,并提出平均体转角等更为灵敏可靠的行为学指标。灵长类动物的运动行为评价,如取物实验等,计算动物将食槽中的苹果全部取走的时间,一般需要人工计时。红外和视频原理的非人灵长类行为分析系统,可用于分析动物的昼夜运动路程、运动及静止时间等,也正逐渐用于非人灵长类动物运动行为分析,但是不能分析细微震颤等行为^[42]。

3 动物行为实验方法学发展展望

现代科技发展使得人类生存环境、生活模式发生了重大转变,老年性痴呆、抑郁、焦虑和睡眠障碍等神经精神性疾病正成为危害人类身心健康的头号杀手;人类正向极地、高原、深海和太空拓展的全新生活环境也对人类认知、情绪产生重大影响。研究这些挑战人类生存发展难题,寻找其

有效的防治措施,正受到国际科学界的高度重视。

由于直接以人体为对象开展科学研究尤其是暴露于物理刺激源或特殊极端环境下的生物效应研究存在极大的风险并受到伦理学制约,鉴于动物与人类在进化上的高度保守性,利用实验动物在不同层次的相应特征与人类相比具有相似性,按照结构、预测、表面效度三原则,进行动物行为实验研究,建立模型推演,进行动物行为与人之间的生物效应等效性分析,已经成为揭示人体生物效应及生命活动的基本规律,研究人类疾病表现和发病机制,开展新药和健康产品发现、安全和风险监测分析的有效途径。

3.1 动物行为学实验是神经精神性疾病药物发现的主要方法和手段

由于神经精神性疾病具有复杂和多基源特性,其产生涉及到大脑最复杂的高级思维活动,与注意、兴趣等其它因素密切相关,这其中包括有胆碱能、兴奋性氨基酸、神经肽等众多神经递质参与的复杂的生理生化反应。神经药理学家们已经认识到以单一靶标为起点的传统药物研发模式不适用于神经精神性疾病药物的研发。的确,对癌症、传染病或心血管等疾病的临床前药物研发而言,以单一靶点为基础的分子生物学和分子药理学知识具有广泛应用价值,但神经系统药物作用靶点的鉴定和验证、有效成分/部位的确定都只能通过一系列的行为学研究,可以说,行为学数据是神经精神药物发现和开发的基石。采用动物行为学进行神经精神疾病药物的发现和安全评价具有更全面、可靠和准确的特点,在国际科学界受到广泛应用。

3.2 动物行为实验在军事领域具有不可替代的地位和作用

现代战争正呈现海、陆、空、天、电一体化联合作战态势,军事人员的作业能力(脑力、体力)已成为决定战争胜负的关键要素。另外,基于人道主义理念,不以造成人员致命性损伤为目的,通过干扰运动、认知和情绪功能致“人员失能”的非致命性打击是现代文明时代维护国家安全的主要手段。上世纪 90 年代,欧美多个发达国家几乎同步推出了“人员失能”非致命性新型装备概念,包括激光致眩、声波驱散、微波拒止等。2007 年成功推出了“主动拒止系统”的新一代微波装备。俄罗斯也致力于积极推进“僵尸枪”等装备研究计划。我国正启动非致命性装备的研制,以适应这一国际发展趋势、满足保卫国家安全和反恐维稳的现实紧迫需求。这些非致命性生物效应的评价和作业能力研究主

要是神经精神层面功能性的影响,需要依靠行为学实验研究。

3.3 动物行为实验对于脑科学研究具重大推动作用

阐释认知和情绪发生现象和产生机制,揭示生命的本源,一直是人类梦寐以求的目标和理想。美国在上世纪 90 年代即启动了“脑科学 10 年”研究计划,欧盟、加拿大和日本等发达国家纷纷启动了新的“脑研究计划”,投入巨资,研究控制神经精神活动的大脑奥秘。动物行为实验方法将为认知、情绪和运动等复杂生命现象本质的探索研究,发现新的生命现象提供得天独厚的实验手段,有助于推动我国乃至国际脑科学研究手段发生革命性的变化。

3.4 不断发展的现代科技和多学科的交叉融合,给构建新的行为学实验方法提供了良好的机遇

实验研究方法的发展与同时代的科学技术水平密不可分。19 世纪以前的动物行为实验研究主要还是借助于人体自身的观察来实现的,随着晶体管的发明,电子工程技术和各种传感技术的出现,20 世纪动物行为实验研究方法有了突破性的发展。不断发展的现代科技和多学科的交叉融合,尤其是信息、计算机、电子工程及材料科学等生命科学以外学科的新技术、新方法向动物行为实验研究领域的不断渗透,为发展自动化、智能化和精细化程度更高的动物行为实验方法提供了强大的推动作用。

以啮齿类动物为重点,认知、情绪和运动行为实验方法正从传统的二维信息向三维行为信息的提取和分析,评价指标正逐步精细化、定量化和自动化;单一个体的行为检测手段正向群体环境下交互行为研究方法转变,使得更逼近人类社会行为;适应航天等军事特因作业环境的行为实验方法研究已受到我国科学界的高度重视,执行操作任务时的认知作业评价方法已在我国成功应用^[43];复杂操作任务下的大动物认知行为检测方法国外推出商业化产品;行为实验检测分析设备日趋微型化、集成化和智能化;特因环境(高低温、高湿、低压),以及声、电、光等多重刺激源条件下进行动物行为实验的实时在线检测分析开始受到重点关注;并集行为-神经电生理-生理信号和生化指标同步采集分析,以全面反映行为效应发生真实机制的实验方法是将来的发展方向。

动物行为学实验方法的研究涉及到实验动物、医学、药学、电子工程、计算机和图像识别等多学科、跨领域交叉和集成,有可能促进多学科的融合和新学科的产生,使人类认识生命和疾病过程的方

法和手段从整体和综合的角度得到充实和完善。动物行为实验研究将为探索认知、情绪和运动等复杂生命现象,保障人类将来长期在太空、极地和深海等生活环境的健康,发现新的生命现象提供得天独厚的实验手段。

参考文献:

- [1] 崔绍朋,李玮琪,伊丽娜,等. 中国动物行为学研究现状的文献计量学分析[J]. 兽类学报, 2016, 36(4): 476-484.
- [2] Cardwell JC. The development of animal physiology: the physiology of Aristotle[J]. Med Library Hist J, 1905, 3(1): 50-77.
- [3] 梁前进,邴杰,张根发. 达尔文——科学进化论的奠基者[J]. 遗传, 2009, 31(12): 1171-1176.
- [4] 赵以炳. 高级神经活动生理学基础(十二) 现实第一信号系统与第二信号系统学说[J]. 生物学通报, 1956(6): 33-40.
- [5] Abbott O, 刘学礼. 现代行为生物学的创始人——劳伦兹、廷伯根传略[J]. 世界科学, 1991, 14(7): 55-56.
- [6] 尚玉昌. 动物的经典条件反射和操作条件反射学习行为[J]. 生物学通报, 2005, 40(12): 7-9.
- [7] Koob AO, Cirillo J, Babbs CF. A novel open field activity detector to determine spatial and temporal movement of laboratory animals after injury and disease[J]. J Neurosci Methods, 2006, 157(2): 330-336.
- [8] 程秀娟,张均田. 脑血管扩张剂—尼莫地平、硝苯吡啶和长春胺对大鼠及小鼠记忆障碍的改善作用[J]. 药学报, 1986, 21(10): 731-735.
- [9] 张均田,斋藤洋. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台试验和避暗试验的作用的比较观察[J]. 药学报, 1986, 21(1): 12-19.
- [10] Spink AJ, Tegelenbosch RA, Buma MO, et al. The EthoVision video tracking system — a tool for behavioral phenotyping of transgenic mice[J]. Physiol Behav, 2001, 73(5): 731-744.
- [11] Nema S, Hasan W, Bhargava A, et al. A novel method for automated tracking and quantification of adult zebrafish behaviour during anxiety[J]. J Neurosci Methods, 2016, 271: 65-75.
- [12] Noldus LP, Spink AJ, Tegelenbosch RA. EthoVision: a versatile video tracking system for automation of behavioral experiments[J]. Behav Res Methods Instrum Comput, 2001, 33(3): 398-414.
- [13] Pelsöczy P, Lévy G. Effect of scopolamine on mice motor activity, lick behavior and reversal learning in the IntelliCage[J]. Neurochem Res, 2017, 42(12): 3597-3602.
- [14] Weissbrod A, Shapiro A, Vasserman G, et al. Automated long-term tracking and social behavioural phenotyping of animal colonies within a semi-natural environment[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2018.
- [15] Ballesta S, Reymond G, Pozzobon M, et al. A real-time 3D video tracking system for monitoring primate groups[J]. J Neurosci Methods, 2014, 234: 147-152.
- [16] 刘新民,陈善广,王立为,等. 动物生理信号计算机自动测

- 试与分析系统在药物毒理研究中的应用 [J]. 应用基础与工程科学学报, 1995, 3(3): 93-98.
- [17] Wenk GL. Assessment of spatial memory using the T maze [M]. Curr Protoc Neurosci, 2001, Chapter 8: Unit 8.5B.
- [18] Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat [J]. J Comp Physiol Psychol, 1979, 93(1): 74-104.
- [19] Sutherland RJ, Whishaw IQ, Regehr JC. Cholinergic receptor blockade impairs spatial localization by use of distal cues in the rat [J]. J Comp Physiol Psychol, 1982, 96(4): 563-573.
- [20] Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data [J]. Behav Brain Res, 1988, 31(1): 47-59.
- [21] 刘新民, 王圣平, 于澍仁, 等. 计算机控制的小鼠跳台测试仪 [J]. 中国药理学通报, 1994, 10(6): 471-472.
- [22] 薛丹, 陈善广, 徐淑萍, 等. 构建自动、智能及敏感度高的避暗实验检测系统 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(15): 2778-2782.
- [23] 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.
- [24] 宋广青, 高莉, 孙秀萍, 等. 大鼠物体识别实验装置的研制 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(8): 80-86.
- [25] Wang K, Xu P, Lu C, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on learning and memory in a reward-directed instrumental conditioning task in chronic restraint stressed rats [J]. Phytother Res, 2017, 31(1): 81-89.
- [26] Dang H, Sun L, Liu X, et al. Preventive action of Kai Xin San aqueous extract on depressive-like symptoms and cognition deficit induced by chronic mild stress [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2009, 234(7): 785-793.
- [27] Wang Q, Sun LH, Jia W, et al. Comparison of ginsenosides Rg1 and Rb1 for their effects on improving scopolamine-induced learning and memory impairment in mice [J]. Phytother Res, 2010, 24(12): 1748-1754.
- [28] Hvosllef-Eide M, Mar AC, Nilsson SR, et al. The NEWMEDS rodent touchscreen test battery for cognition relevant to schizophrenia [J]. Psychopharmacology (Berl), 2015, 232(21-22): 3853-3872.
- [29] Juncos-Rabadán O, Facal D, Pereiro AX, et al. Visual memory profiling with CANTAB in mild cognitive impairment (MCI) subtypes [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, 29(10): 1040-1048.
- [30] Akert K. Walter Rudolf Hess (1881-1973) and his contribution to neuroscience [J]. J Hist Neurosci, 1999, 8(3): 248-263.
- [31] Bucy PC, Kluver H. An anatomical investigation of the temporal lobe in the monkey (*Macaca mulatta*) [J]. J Comp Neurol, 1955, 103(2): 151-251.
- [32] Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 463(1-3): 3-33.
- [33] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 229(2): 327-336.
- [34] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 1985, 85(3): 367-370.
- [35] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology (Berl), 1987, 93(3): 358-364.
- [36] 孙秀萍, 张晓萌, 卢聪, 等. 悬尾实验实时检测分析处理系统的研制及初步应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(5): 66-71.
- [37] Pryce CR, Dettling AC, Spengler M, et al. Deprivation of parenting disrupts development of homeostatic and reward systems in marmoset monkey offspring [J]. Biol Psychiatry, 2004, 56(2): 72-79.
- [38] Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti E, et al. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice [J]. Behav Brain Res, 2002, 134(1-2): 49-57.
- [39] 王琼, 买文丽, 李翊华, 等. 自主活动实时测试分析处理系统的建立与开心散安神镇静作用验证 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1773-1779.
- [40] 谢磊, 李由, 刘新民, 等. 小鼠游泳耐力实验系统的建立与红景天抗疲劳作用的验证 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(5): 71-76.
- [41] Li S, Shi Z, Zhang H, et al. Assessing gait impairment after permanent middle cerebral artery occlusion in rats using an automated computer-aided control system [J]. Behav Brain Res, 2013, 250: 174-191.
- [42] Vezoli J, Fifel K, Levie V, et al. Early presymptomatic and long-term changes of rest activity cycles and cognitive behavior in a MPTP-monkey model of Parkinson's disease [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23952.
- [43] Shi Z, Wang Q, Li Si, et al. Animal behavior assessment technology for space medicine [J]. Human Performance in Space: Advancing Astronautics Research in China. A Sponsored Supplement to Science, 2014: 32-34.