

程天,姚泰康,索玲格,等. 啮齿类实验动物行为学视觉测量方法 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(5): 686-691.

Cheng T, Yao TK, Suo LG, et al. Behavioral measurements of visualization in rodent laboratory animals [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(5): 686-691.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.05.012

啮齿类实验动物行为学视觉测量方法

程天¹,姚泰康¹,索玲格²,张颀²,张纯^{2*}

(1. 北京大学基础医学院,北京 100191;2. 北京大学第三医院眼科,北京 100191)

【摘要】 啮齿类动物广泛运用于视觉疾病的造模;为了合理评估动物模型的视觉疾病损害程度和治疗手段干预效果,需要掌握合适的啮齿类实验动物视觉检测手段。视觉行为学检测具有简明、直观、非侵入、可重复的优良特性,能够弥补其他视觉测量手段的缺陷。从定性以及定量两个角度对常用的啮齿类实验动物行为学视觉测量方法进行综述,有助于实验者选择适当的检测方法,提升动物视觉检测效率。

【关键词】 啮齿类动物;视觉测量;行为学

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 05-0686-06

Behavioral measurements of visualization in rodent laboratory animals

CHENG Tian¹, YAO Taikang¹, SUO Lingge², ZHANG Di², ZHANG Chun^{2*}

(1. School of Basic Medicine Sciences, Peking University, Beijing 100191, China. 2. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191)

Corresponding author: ZHANG Chun. E-mail: zhangc1@yahoo.com

【Abstract】 Rodents, as important experimental animals, are exceptionally well-suited for studies of peripheral visual field diseases because of their visual structure, and are therefore key to the development of drugs related to peripheral visual field diseases. Behavioral visual measurements, including qualitative as well as quantitative measures, have the positive characteristics of being concise, intuitive, non-invasive, reproducible and can compensate for the shortcomings of other visual measures. Qualitative measures for judging vision in rodents are simple and easy to perform, including the visual placing test, the visual cliff test, and looming visual stimuli. By contrast, quantitative measures such as a water maze and the visual water task can accurately measure the visual acuity of rodents. This review provides a reference for researchers using rodents as experimental animals for visual studies. In addition, it provides valuable information to select appropriate modeling method and behavioral tests according to the purpose of the study, which will help experimenters to improve the efficiency of animal vision detection by selecting appropriate tests.

【Keywords】 rodents; visual testing; behavioral measurement

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

啮齿类动物与人类同属哺乳动物纲,在自然界分布广泛,其中小鼠、大鼠、沙鼠、豚鼠等是重要的实验动物。与人的视觉系统不同,啮齿类动物的视网膜缺乏黄斑及中央凹结构,整体视网膜感光细胞分布比例更接近于人类视网膜的外周区域。如小

鼠即使在视网膜中心视锥细胞密度峰值处,仍然是主暗视的视杆细胞占比更多^[1]。此种视网膜结构决定了啮齿类动物的视觉在明亮环境中细节辨认上不具优势,但对黑暗环境下的轮廓辨认与运动识别十分擅长^[2]。

【基金项目】 国家自然科学基金(81970798),首都医学发展科研基金(CFH2020-2-40911)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81970798), Capital's Funds for Health Improvement and Research (CFH2020-2-40911).

【作者简介】 程天(2001—),男,研究方向:视功能与视觉疾病。Email: iamchengtian@pku.edu.cn

【通信作者】 张纯,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:青光眼、干细胞及视网膜神经保护。Email: zhangc1@yahoo.com

啮齿类动物的视觉系统结构使其格外适合从事外周视野的研究,基因编辑等技术在小鼠上积累的经验优势也使得其在遗传性视觉疾病的造模中得到普遍运用^[3]。通过选择与人类疾病病因学相似的啮齿动物模型,我们能够以更低的成本和更多的数据获得关于疾病机制和治疗策略的有价值信息。寻找简明的啮齿类动物视觉测量手段,有助于合理评估视觉疾病损害程度和治疗手段干预效果。常用的电生理学视觉检测手段准确快速,但也存在无法直观反映视觉能力、采用侵入性操作等缺陷。

行为学视觉检测是客观评估视功能的重要方法,具有独到的实验优势^[3];相较于影响视觉细胞状态的电生理学方法以及需要处死实验动物的组织学方法,行为学视觉检测技术简明、直观、非侵入、可重复,在连续测量实验动物的视觉能力上有着直观的效果。更重要的是,此类测量结果能够直接的与视觉疾病的识别和治疗联系起来,这为新药或临床新治疗方案提供了简洁而直观的检测工具。本文将从定性以及定量两个角度探讨实验动物行为学视觉测量方法,并结合不同种类啮齿类实验动物特点对常用行为学视觉测量方法进行综述。

1 视觉感知的定性检测

在测量实验动物的视觉之前,首先应当判断实验动物是否具有视觉。某些白化^[3-4]、基因突变^[5-6]、经过基因编辑或基因敲除的小鼠可能出现视网膜退化性变或是视感细胞和视锥细胞的丢失^[7-8],这些都可能会导致其感光能力的下降和视觉能力的受损。疾病也会损伤视觉,当实验动物作为疾病模型使用时,需要有便捷的手段来评估和监测其视觉感知。

1.1 眨眼反射实验

测试动物是否具有视觉最简单的方法之一是用物体接近动物的眼睛:若动物看到有物体逼近眼球,它将反射性眨眼以保护自身^[9]。眨眼反射属于机体应对威胁的防御性反射。作为物种进化的产物,眨眼反射具有普遍性的特点,无论是动物还是人类都可以采用这种方式进行视觉感知的检测^[10]。

与眨眼反射实验类似的一个测试是 Irwin^[11] (1968) 提出的视觉置位实验 (visual placing test, VPT)。将实验动物眼睛朝下悬吊着迅速下落,出于视觉置位反射,动物会将前爪伸出作为缓冲。一个简单的评分是根据动物伸出前爪之前鼻子离底座

的距离来评估动物的视觉水平,但由于主观性太大,VPT 很少作为定量实验使用。

1.2 昼夜节律

视觉的重要作用之一在于感知外界光照刺激以校准生物节律:光提供了使昼夜节律与外部环境同步的主要时间线索^[12]。Jud 等^[13]报道小鼠的生物钟为 23.5 h,因此在持续黑暗的环境中,缺乏光线校正的小鼠活动每天都会提前开始。作为昼伏夜出的生物,小鼠在黑暗时活动增加,而光照时减少。Buhr 等^[14]利用跑轮研究过小鼠在光暗节律中的行为,结果显示视觉正常小鼠在跑轮上活动的频率表现出明显的昼伏夜出节律,而视杆细胞、视锥细胞和黑视蛋白三重敲除的小鼠则体现为不分昼夜的“随机奔跑”。

1.3 视觉悬崖实验

视觉悬崖实验 (visual cliff test, VCT) 是 Gibson 等^[15]用来研究婴儿和不同动物深度知觉的简单实验。VCT 将受试的 6 月龄婴儿放置在贴有具有强烈对比效果棋盘图案的连续玻璃板上,图案看上去好似有一个“悬崖”将玻璃板从中间分开。当母亲站在“悬崖”一边招呼他们时,绝大多数婴儿会拒绝爬过看起来具有悬崖特点的连续玻璃板。无独有偶,在对猫、山羊、小鼠的实验中,这些动物也无一例外的表现出了对“悬崖”的排斥。Fox^[16]证实这种测试可以用于区分小鼠品系差异。

1.4 突现的视觉刺激

突现的视觉刺激 (looming visual stimuli, LVS) 是 Koehler 等^[17]提出的一种较新颖的小鼠视觉评估方式,其原理是小鼠的先天避光反射。LVS 实验在避光空间内进行,先将小鼠置于空间内适应 10 min,然后施放 10 次 LVS。小鼠会通过停止运动或逃到藏身之处对刺激做出反应。利用监督机器学习方法分析发现,正常小鼠的移动速度在 LVS 后发生了显著变化,而在盲小鼠中未观察到类似反应^[18]。

本节提及的视觉测量方法均已多次得到良好应用,具有充分的可靠性。然而,虽然测试本身快速且易进行,但它们的共性问题限于检测动物是否具有视觉,而对动物看到什么知之甚少,对于一些需要监测视力变化的疾病模型来说并不适用^[3]。同时,上述实验部分反射涉及的神经通路十分复杂,还需要更多研究来进一步证实其神经机制^[19]。

2 视觉精度的定量检测

尽管定性测量简单有用,但实际视觉研究中更

关注的是对于视觉的定量测量;精确的动物视觉测量数据有助于在人类临床试验之前评估干预的成效,促进新型有效疗法的开发。实验动物视觉行为学测量方法包括选择性任务和视觉反射任务^[20]。整合多种视觉功能的测定结果以系统评估整体视觉功能,是视觉研究的一项重要工作。

啮齿类动物行为情绪敏感多变,易受外界影响,因此定量检测实验前应先让实验动物熟悉环境,对实验动物轻拿轻放,并在安静环境下进行测量。如非实验特别要求,应控制检测外周环境光线不宜过强,以免动物产生应激反应。

2.1 基于任务选择的测量

量化视觉行为功能最常见的方法是任务选择。为训练实验动物识别光栅,通常会使用奖励或其他强化物,如食物、水、逃生等作为塑造期望行为的手段,从而实现测量实验动物光栅分辨力的目的。

2.1.1 跳台实验

Lashley^[21]提出的跳台实验是首个使用选择性任务测量啮齿动物视觉的可行方法。该实验将大鼠置于一个具有两扇门的跳台上,其中一扇门贴有条栅作为阳性刺激。训练大鼠跳向贴有条栅的门。若正确选择,大鼠会得到奖赏;如果大鼠跳过的是未贴条栅的门,大鼠将从平台上跌落作为惩罚。

尽管 Lashley 的跳台实验是测量大鼠视觉精度的一种古老而实用的方法,但它存在许多缺陷:让动物学会跳台需要耗费大量时间,实验动物复杂的学习任务也限制了该方法的应用。据 Prusky 等^[22]报道,跳台实验从未成功的适用于小鼠。Baker 等^[23]将改进的跳台实验运用于沙鼠,成功测定了沙鼠的视锐度。

2.1.2 Morris 水迷宫

Morris 水迷宫最初是 Morris^[24]为研究空间记忆以及非空间辨别学习而开发的,后被修改用以测量小鼠的视觉。Morris 在一个环形水箱内安放了一个位置不固定的隐匿平台,小鼠需要通过训练,利用远处的视觉信号作为线索来找到这一潜在平台的位置,从而游到平台上^[25]。水箱上方的摄像机和数据采集程序可以监控小鼠的游泳轨迹^[26]。由于实验在水中进行,该实验很好的避免了在嗅觉和触觉信息上的干扰;但 Morris 水迷宫的设计很难控制小鼠与远处视觉信号之间的观察距离,这给控制变量带来了不便。

2.1.3 视觉梯形水迷宫

Morris 的实验设计启发人们认识到以水为环境的逃避任务可以使实验动物得到更有效的训练和视觉测试,这促使 Entlerova 等^[26]发明了视觉梯形水迷宫实验(visual water task, VWT)。

VWT 在一个 Y 形水箱中进行^[27]。Y 形水箱的一端有逃生平台,放置有水平或垂直的正弦波光栅,具有可调整的空间频率和对比度;没有逃生平台的另一侧则显示统一的灰色图案。预实验需要训练小鼠利用视觉刺激游到有逃生平台的一侧;若小鼠游到了没有逃生平台的一侧,小鼠将会坠落到水箱下方的铜网内。正式实验中,小鼠须利用 Y 形水箱两端提供的视觉线索判断淹没在水中的逃生平台位于哪一侧。

与 Morris 水迷宫一样,在水中进行的 VWT 可以抑制多种感官输入,有助于小鼠集中注意力在显示器上。而且在进入目标臂前,小鼠似乎具有自发比较两臂屏幕差异的天性,这大大降低了训练小鼠的困难^[3]。然而,虽然实验动物不需要被明确的强化,但对于非常大规模的研究来说,VWT 仍然显得过于操作繁琐^[28]。这促使视觉研究者不断的追寻更加先进和简便的视觉测量方式。

2.1.4 强迫选择辨别任务

Jacobs 等^[29]在研究小鼠的色觉时设计了强迫选择辨别任务:将测试灯随机照射到 3 个测试面板上,训练小鼠通过触摸选择被照亮的面板,通过改变测试灯的色差可以测量出小鼠的辨色力。值得注意的是,此实验训练小鼠需要实验者付出巨大的努力:单只小鼠需要进行 6 000 到 10 000 次训练实验才能学会如何选择面板。

张秀艳等^[30]将 Jacobs 强迫选择辨别实验中的测试灯更换成光栅图案并用于豚鼠,提出了豚鼠的高级视皮层行为学视锐度检测方法。

2.2 基于视觉反射的检测

基于视觉反射的检测依赖于啮齿动物头部和颈部在视觉刺激方向上的反射性转动。这种反射由来自方向选择性 RGCs 的神经元输入驱动,对于保持图像在视网膜上稳定至关重要。在存在可重复和确定的刺激的情况下,这种反射非常适合于分析视网膜神经元的电路和性能的微妙变化。增加每度这些交替光栅的周期,或者逐渐降低视觉刺激的对对比度,可以确定动物不再跟踪刺激的阈值水

平,从而可以非侵入性的确定动物的视觉功能。

2.2.1 机械视运动反应测试

视运动反应测试(optomotor response, OMR)基于啮齿动物的前庭眼球反射(vestibulo-ocular reflex, VOR)提出^[31]:当光栅刺激物在动物的视野中移动时,由于前庭输入与视觉输入不匹配,动物的头部会因 VOR 反射性地产生跟踪旋转的代偿性运动以补偿感觉的分离^[32]。因此,OMR 可用于测试实验动物的视敏度和对比度阈值^[33]。

Cowey 等^[34]最先使用了一种内壁带有黑白条纹刺激的圆柱形机械鼓作为光栅刺激物。将实验动物大鼠置于鼓中央的固定圆形高台,覆盖一个有机玻璃烧杯。机械鼓围绕大鼠旋转,用覆盖在平台上的摄像机监测大鼠跟随条纹移动头部的次数。通过缝上大鼠的一只眼睛,Cowey 等^[34]还测量了大鼠的单眼视力。Abdeljalil 等^[35]将该方法成功应用于小鼠,用于筛查小鼠暗位和光位条件下的视觉异常。

OMR 可以用光动眼试验(optokinetic response, OKR)来补充。与 OMR 不同,OKR 需要在颅骨和眼眶周围植入固定器和探测器,评估的是光动眼运动而不是头部的运动。OKR 已在神经元回路的研究中得到了普及^[36]。

目前,机械 OMR 已被广泛用于测量啮齿动物视网膜变性和功能障碍模型的视觉恢复情况。然而,尽管机械 OMR 应用广泛,但是光栅空间频率难以调节和动物相对位置难以固定这两项缺陷限制了该装置的实用性。上述问题已经被 Prusky 等^[37]开发的虚拟视动系统(virtual optokinetic system, VOS)解决。

2.2.2 虚拟视动系统

Prusky 等^[38]在机械 OMR 的基础上将传统的机械光栅改良为电子屏幕显示的光栅图像,提出了 VOS。VOS 利用计算机改变显示器上光栅图像的参数,如空间频率、对比度和旋转速度,这为精确测量实验动物的视觉分辨能力带来了极大便利。实验者可以通过增加光栅的空间频率确定实验动物的视锐度值,还可以在空间频率一定的条件下逐渐改变光栅条纹的对比度以测量动物能感知的最小对比度值^[39]。这是机械 OMR 难以完成的。此外,VOS 还减少了动物在测试前所需接受的训练。这大大缩短了测试时间,并使得展开更大规模的研究成为可能。

Thomas 等^[40]改进了 VOS 装置,使之可以在不缝合或者遮盖动物眼睛的情况下单独测量每只眼睛的反应。这项评估技术对诸如视网膜变性评估这样的单眼疾病特别适用,并且在评估各种单眼治疗干预方面具有价值。

Benkner 等^[41]进一步开发了自动检测和量化 VOS 中小鼠头部运动的技术,程序对头部运动的自动分析减少了实验者主观评估的偏差,提高了结果的可重复性。Shi 等^[42]则提出将小鼠的头部暂停行为作为 VOS 负向监测指标。VOS 已在小鼠的视觉研究中获得了广泛普及。

基于任务选择的视觉测量可以评估动物区分与逃离水相关的光栅图案的能力,研究人员使用这种技术成功分析了不同环境对视觉表现的影响。选择测试的缺点包括费时费力的动物训练和多次重复实验;长时间的训练或测试会导致动物疲劳继而影响结果,也意味着对于需要在药物干预后即刻检测视锐度值的情形,选择性任务显得力不从心。同时,选择性任务通常应用于较年轻的实验动物,因为它们能够更快完成任务的学习^[37],这也导致选择性任务在研究与年龄相关的疾病时明显不利。

视觉反射任务能很好地弥补选择任务的缺陷:迅速发生的反射能够灵敏地反映视锐度值在短时间内的变化,这使得它成为视觉表现的更快速、更可靠的测试^[20]。由于多数任务均基于先天反射,实验动物几乎不需要进行专门的训练^[43]。这也解决了选择性任务中潜在的年龄偏倚问题。特别的,由于 OMR 测试高度依赖于功能性 RGC 的反应,因此格外适合评估青光眼视神经病变对视觉表现的影响。当然,反射实验也有其缺点,譬如手术干预升高了 OKR 的动物损失风险,同时对操作者技术能力提出了较高的要求。

3 总结

行为学测量方法具有简明、直观的特点,是重要的视觉检测手段。然而,在实际操作中,必须把行为学方法同电生理、组织学等多种方法结合起来,才能有效地检测动物模型的视觉状态,评估治疗手段的干预效果,破译视觉疾病“从分子到细胞到行为”的问题。

在定量检测中,选择行为学还是电生理学方法需要依照多方面的考量。OMR 测试可能是测试实验室啮齿动物图案视觉的最快方法,但该测试并不

借助于视觉皮层的功能,因此对关注高级视觉中枢的测量不适用。VWT 对初级视觉通路的功能障碍十分敏感,但训练动物可能需要花费较多的时间人力资源。对于要求多次、重复、连续定量测量啮齿类动物的视觉,或者实现对视功能进行长期动态监测的,采用电生理检测则是最佳选择。

不同的视觉检测手段均有其优势和缺点,简单的定性实验往往只能提供“是否存在视觉”的信息,能够精确测量视锐度的实验往往又操作复杂。一种最优化的啮齿类动物视觉测量策略是,先利用简单的测试评估动物的视觉状况,再采取有效的定量评估手段评估动物的视觉。在定量检测中,实验者可以优先采用无需事先训练实验动物的手段测量一些指标,如若没有发现显著差异,再进行更为复杂耗时的测试。在较大规模的实验中,此策略能快速筛选出视觉异常的动物,提升检测效率。

参 考 文 献(References)

- [1] Verra DM, Sajdak BS, Merriman DK, et al. Diurnal rodents as pertinent animal models of human retinal physiology and pathology [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 74: 100776.
- [2] Peirson SN, Brown LA, Potheary CA, et al. Light and the laboratory mouse [J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 300: 26–36.
- [3] Leinonen H, Tanila H. Vision in laboratory rodents-tools to measure it and implications for behavioral research [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 352: 172–182.
- [4] Braha M, Porciatti V, Chou TH. Retinal and cortical visual acuity in a common inbred albino mouse [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0242394.
- [5] Colozo AT, Vasudevan S, Park PS. Retinal degeneration in mice expressing the constitutively active G90D rhodopsin mutant [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(6): 881–891.
- [6] Zaninello M, Palikaras K, Naon D, et al. Inhibition of autophagy curtails visual loss in a model of autosomal dominant optic atrophy [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4029.
- [7] Patrizi C, Llado M, Benati D, et al. Allele-specific editing ameliorates dominant retinitis pigmentosa in a transgenic mouse model [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(2): 295–308.
- [8] Kostic C, Arsenijevic Y. Animal modelling for inherited central vision loss [J]. *J Pathol*, 2016, 238(2): 300–310.
- [9] Sambo CF, Liang M, Cruccu G, et al. Defensive peripersonal space: the blink reflex evoked by hand stimulation is increased when the hand is near the face [J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(3): 880–889.
- [10] Versace V, Campostrini S, Sebastianelli L, et al. Prepulse inhibition vs cognitive modulation of the hand-blink reflex [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4618.
- [11] Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse [J]. *Psychopharmacologia*, 1968, 13(3): 222–257.
- [12] Lee R, Tapia A, Kaladchibachi S, et al. Meta-analysis of light and circadian timekeeping in rodents [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 123: 215–229.
- [13] Jud C, Schmutz I, Hampf G, et al. A guideline for analyzing circadian wheel-running behavior in rodents under different lighting conditions [J]. *Biol Proced Online*, 2005, 7: 101–116.
- [14] Buhr ED, Van Gelder RN. Local photic entrainment of the retinal circadian oscillator in the absence of rods, cones, and melanopsin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(23): 8625–8630.
- [15] Gibson EJ, Walk RD. The “visual cliff” [J]. *Sci Am*, 1960, 202: 64–71.
- [16] Fox MW. The visual cliff test for the study of visual depth perception in the mouse [J]. *Anim Behav*, 1965, 13(2): 232–233.
- [17] Koehler CC, Hall LM, Hellmer CB, et al. Using looming visual stimuli to evaluate mouse vision [J]. *J Vis Exp*, 2019, (148): 10.
- [18] Amorim FE, Moulin TC, Amaral OB. A freely available, self-calibrating software for automatic measurement of freezing behavior [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 205.
- [19] Baker M. Neuroscience: Through the eyes of a mouse [J]. *Nature*, 2013, 502(7470): 156–158.
- [20] Douglas RM, McGill TJ, Prusky GT. Visual behavior [A]. *Animal models for retinal diseases* [C]. Totowa, NJ: Humana press, 2010; 13–24.
- [21] Lashley KS. The mechanism of vision: I. A method for rapid analysis of pattern-vision in the rat [J]. *Pedagogical Seminary J Genet Psychology*, 1930, 37(4): 453–460.
- [22] Prusky GT, Alam NM. Behavioral measurement of mouse visual function [A]. *Behavioral Genetics of the Mouse* [C]. Cambridge England: Cambridge Univ Press; 2014.
- [23] Baker AG, Emerson VF. Grating acuity of the Mongolian gerbil (*Mmeriones unguiculatus*) [J]. *Behav Brain Res*, 1983, 8(2): 195–209.
- [24] Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat [J]. *J Neurosci Methods*, 1984, 11(1): 47–60.
- [25] Ihalaainen J, Savolainen K, Tanila H, et al. Comparison of phencyclidine-induced spatial learning and memory deficits and reversal by sertindole and risperidone between Lister Hooded and Wistar rats [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 305: 140–147.
- [26] Entlerova M, Lobellova V, Hatalova H, et al. Comparison of long-evans and wistar rats in sensitivity to central cholinergic blockade with scopolamine in two spatial tasks: an active place avoidance and the morris water maze [J]. *Physiol Behav*, 2013, 120: 11–18.
- [27] Gudapati K, Singh A, Clarkson-Townsend D, et al. Behavioral assessment of visual function via optomotor response and cognitive

- function via y-maze in diabetic rats [J]. J Vis Exp, 2020, (164): 10.
- [28] Chalupa LM, Williams RW. Eye, retina, and visual system of the mouse [M]. Cambridge: Mit Press; 2008.
- [29] Jacobs GH, Williams GA, Fenwick JA. Influence of cone pigment coexpression on spectral sensitivity and color vision in the mouse [J]. Vision Res, 2004, 44(14): 1615–1622.
- [30] 张秀艳, 毕爱玲, 战梅霞, 等. 啮齿类动物的行为学视力测试方法 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(4): 645–648.
- Zhang XY, Bi AL, Zhan MX, et al. A review of behavioral visual acuity tests for rodents [J]. Int Eye Sci, 2018, 18(4): 645–648.
- [31] Walsh EM, Bojrab DI. The vestibulo-ocular reflex and head impulse testing [A]. Diagnosis and treatment of vestibular disorders [C]. Cham Switzerland: Springer; 2019.
- [32] Kretschmer F, Sajgo S, Kretschmer V, et al. A system to measure the Optokinetic and Optomotor response in mice [J]. J Neurosci Methods, 2015, 256: 91–105.
- [33] Schmucker C, Seeliger M, Humphries P, et al. Grating acuity at different luminances in wild-type mice and in mice lacking rod or cone function [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(1): 398–407.
- [34] Cowey A, Franzini C. The retinal origin of uncrossed optic nerve fibres in rats and their role in visual discrimination [J]. Exp Brain Res, 1979, 35(3): 443–455.
- [35] Abdeljalil J, Hamid M, Abdel-Mouttalib O, et al. The optomotor response: a robust first-line visual screening method for mice [J]. Vision Res, 2005, 45(11): 1439–1446.
- [36] Stahl JS. Using eye movements to assess brain function in mice [J]. Vision Res, 2004, 44(28): 3401–3410.
- [37] Prusky GT, Alam NM, Beekman S, et al. Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(12): 4611–4616.
- [38] Prusky GT, Douglas RM. Developmental plasticity of mouse visual acuity [J]. Eur J Neurosci, 2003, 17(1): 167–173.
- [39] Marcelli F, Escher P, Schorderet DF. Exploration of the visual system: Part 2: *in vivo* analysis methods: virtual-reality optomotor system, fundus examination, and fluorescent angiography [J]. Curr Protoc Mouse Biol, 2012, 2(3): 207–218.
- [40] Thomas BB, Seiler MJ, Sadda SR, et al. Optokinetic test to evaluate visual acuity of each eye independently [J]. J Neurosci Methods, 2004, 138(1–2): 7–13.
- [41] Benkner B, Mutter M, Ecke G, et al. Characterizing visual performance in mice; an objective and automated system based on the optokinetic reflex [J]. Behav Neurosci, 2013, 127(5): 788–796.
- [42] Shi C, Yuan X, Chang K, et al. Optimization of optomotor response-based visual function assessment in mice [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9708.
- [43] Kang JI, Groleau M, Dotigny F, et al. Visual training paired with electrical stimulation of the basal forebrain improves orientation-selective visual acuity in the rat [J]. Brain Struct Funct, 2014, 219(4): 1493–1507.

[收稿日期] 2022-02-28