

姜宁,姚彩虹,叶帆,等. 大小鼠焦虑行为实验方法概述 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(5): 698-704.

Jiang N, Yao CH, Ye F, et al. Overview of animal behavioral tests of anxiety [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(5): 698-704.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.05.014

大小鼠焦虑行为实验方法概述

姜宁¹,姚彩虹¹,叶帆¹,孙秀萍²,刘新民^{1*}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所,北京 100193;2. 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,北京 100021)

【摘要】 焦虑行为学实验是研究焦虑症等神经精神疾病发生机制及开发防护措施的必要手段。焦虑行为实验方法主要是基于啮齿类动物的探索本性与外界环境的矛盾“冲突”而引起焦虑情绪或动物面临不可避免或即将发生的厌恶性刺激时做出的情绪适应性反应建立的。常用的大小鼠焦虑行为实验方法可分为两大类,非条件反射和条件反射性。非条件反射包括探究行为、社会行为和防御行为,经典的实验方法包括旷场、高架十字迷宫、明暗箱、孔板、新奇环境摄食抑制实验等。条件反射包括饮水冲突、Geller-Seifter 冲突等。本文首次对常用的大鼠和小鼠焦虑行为实验的实验原理、操作步骤和评价指标进行系统的概述,旨在为研究者们在进行焦虑行为学实验时选择合适的行为学方法提供参考。

【关键词】 焦虑;行为实验方法;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 05-0698-07

Overview of animal behavioral tests of anxiety

JIANG Ning¹, YAO Caihong¹, YE Fan¹, SUN Xiuping², LIU Xinmin^{1*}

(1. the Institute of Medicinal Plant Development, Beijing 100193, China. 2. Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Chinese Academy of Medical Sciences, Institute of Laboratory Animals Science, Beijing 100021)

Corresponding author: LIU Xinmin. E-mail: liuxinmin@hotmail.com

【Abstract】 Behavioral tests of anxiety are necessary to study the mechanisms of neuropsychiatric disorders, especially anxiety disorder, and to develop preventive measures. These tests are mainly based on the contradiction between the exploring nature of rodents and their fear of the external environment, or the emotional adaptive response when faced with an inevitable or imminent aversive stimulus. The commonly used behavioral tests for anxiety in rats and mice are divided into two main categories including the unconditioned reflex type and conditioned reflex type. Unconditioned reflex tests include exploratory, social, and defensive behaviors. Classical experimental method include the open field test, elevated plus-maze test, light-dark box test, orifice plate test, and novelty suppressed feeding test. Conditioned reflex tests include the vogel conflict test and Geller-Seiffer conflict test. The experimental principles, operating steps, and evaluation indexes of these tests are systematically summarized in this article to provide a reference for researchers to choose appropriate behavioral method in anxiety behavior experiments.

【Keywords】 anxiety; behavioral test; animal model

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

【基金项目】 国家重大研发计划(2018YFC1602105),中国医学科学院创新工程(2021-I2M-1-034)。

Funded by the National Key Research and Development Program of China (2018YFC1602105), CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) grant (2021-I2M-1-034).

【作者简介】 姜宁(1989—),女,博士,助理研究员,研究方向:动物行为学和神经精神药理研究。Email:jiangning0603@163.com

【通信作者】 刘新民(1962—),男,博士,教授,研究员,博士生导师,研究方向:动物行为学和神经精神药理研究。

Email:liuxinmin@hotmail.com

焦虑症是一种常见精神疾病,以急性焦虑反复发作作为特征,主要表现为发作性或持续性的恐惧、担心和焦虑、紧张等情绪反应,并伴有自主神经功能失调、肌肉紧张与运动不安等症状^[1]。临床上焦虑症主要分为广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、社交焦虑障碍、强迫障碍、特异性恐惧症等类型。在精神障碍中,焦虑症的终身患病率最高,影响到 30% 的人口^[2-3],严重影响人们的生活质量和水平^[4]。焦虑症的诱发因素与心理、社会、生理等多种因素有关,其发病机制复杂,目前尚未阐明,研究表明可能涉及到神经生化、神经免疫、神经内分泌等方面。近年来,对焦虑症发病机制的研究和防治药物的研发已成为国内外的研究热点。基于动物整体生理和心理状态综合反应的动物行为学实验可以反映复杂神经系统对外界刺激后经过一系列的生理、生化加工过程产生的综合性整体效应,已成为研究焦虑症等神经精神类疾病发病机制和药物研发的基本实验手段^[5]。

焦虑行为的实验方法主要是基于啮齿类动物的探索本性与外界环境的矛盾“冲突”从而引起的焦虑情绪或动物在面临不可避免或即将发生的厌恶性刺激时做出的情绪适应性反应,包括抑制性回避、警觉性增高、神经内分泌改变等建立的。常用的大小鼠焦虑行为实验方法可以分为两大类,非条件反射和条件反射。非条件反射包括探究行为、社会行为和防御行为,经典的实验方法包括旷场实验、高架十字迷宫实验、明暗箱实验、孔板实验、新奇环境摄食抑制实验和新奇物体探索实验等。条件反射包括饮水冲突、Geller-Seifter 冲突等。本文以 PubMed 和 CNKI 等中英文文献库为重点进行查阅,分析整理相关文献,对常用的大鼠和小鼠焦虑行为实验技术和方法进行概述,为基于动物行为学的焦虑行为科学研究提供参考。

1 非条件反射实验方法

1.1 高架十字迷宫实验

Pellow 等^[6]将 1955 年建立的高架十字迷宫实验(elevated plus-mest)发展并应用于评价大鼠焦虑状态,证明了高架十字迷宫实验可以有效的评价大鼠焦虑样行为。1987 年,Lister^[7]在此基础上对装置进行了改进,用于评价小鼠焦虑样行为。高架十字迷宫实验是利用啮齿类动物对新异环境的探究

特性和对高悬敞开臂的恐惧形成的矛盾冲突状态设计的^[8]。当动物在中央区时,同时面对开臂(开臂和外界相通)和闭臂(封闭的通道),由于对新奇环境的先天的好奇,动物会更多的去探究开臂的环境。但是悬敞的高悬开臂又具有一定的威胁性,从而诱发矛盾冲突,产生焦虑行为,在实验中,焦虑水平高的动物会在闭臂(“无新奇、安全”)中的停留时间更长。抗焦虑药物则能使动物克服恐惧所导致的探究抑制,表现为在开臂停留更多的时间,对开臂的探究次数也增多。高架十字迷宫具有简便快速、敏感性高、重复性好等优点,是最经典的评价啮齿类动物焦虑状态的实验方法。此外,高架十字迷宫实验也是国际上公认的状态性焦虑模型,广泛用于抗焦虑药物的筛选,且对安定类抗焦虑剂尤其敏感。

1.1.1 实验方法

将大(小)鼠置于高架十字迷宫中央,动物头朝(面向)开臂,立即开始实验,没有适应期,为了减少干扰,观察者应距离迷宫中心至少 1 m。实验时间应为 5 min。为了提高大小鼠入臂总次数,避免大小鼠总是躲在闭臂中,通常在测试前先将大小鼠放在开阔场地中适应 5 min 后再放入迷宫中进行实验。研究发现低强度光线可以明显增加实验动物进入开臂的时间和次数且不影响其自发活动^[9],建议在低强度光线下进行此实验。

1.1.2 评价指标

目前在高架十字迷宫实验中最常使用的评价指标为动物进入开臂次数比例以及开臂时间比例,其他参考指标包括动物进入开臂时间和次数,进入闭臂的时间和次数等,也作为焦虑行为评价的参考指标。以动物四肢全部入开(闭)臂作为进出开(闭)臂的标准,具体指标包括^[10-11]:

(1)开臂次数:实验时间内进入开臂的总次数。如果一个药物增加动物进入开臂的次数和,而不改变入臂总次数,则认为该药有抗焦虑作用。正常组动物开臂次数大于 10 次。

(2)开臂次数百分比:实验时间内动物进入开臂的次数/进入开臂和闭臂总次数之和 $\times 100\%$ 。与焦虑程度成反比。正常组动物开臂次数百分比范围为 10% ~ 45%。

(3)开臂时间百分比:实验时间内,动物进入开臂的时间/进入开臂和闭臂的总时间之和 $\times 100\%$ 。

正常组动物开臂时间百分比范围为 10% ~ 40%。

(4) 总次数: 实验时间内进入开臂和闭臂的总次数之和。

(5) 闭臂次数: 实验时间内进入闭臂的总次数。总次数不变时, 动物进入闭臂的次数越多, 表明动物焦虑程度越重。

(6) 闭臂次数百分比: 进入闭臂的总次数/开臂和闭臂总次数之和。

1.2 明暗箱实验

明暗箱实验(light/dark box test)是由 Crawley 等^[12]于 1980 年所建立。其原理是利用啮齿类的嗜暗习性设计的, 动物对新奇环境更有兴趣、更好奇, 会去探究, 但又对明室中的亮光先天的厌恶, 由此形成矛盾冲突状态表现出焦虑行为, 实验中体现为动物的穿箱次数的减少。抗焦虑药物可显著增加鼠的穿箱次数以及在明室时间。明暗箱实验操作简单快速且不需要事先训练动物, 广泛应用于啮齿类动物焦虑行为的评价和抗焦虑药物研发。此外, 明暗箱实验也是公认的状态性焦虑模型可以用来筛选潜在的抗焦虑药物。但由于明暗箱实验是基于动物的一般性探索行为, 需要对其运动功能进行评价以排除由于自发活动影响实验的准确性。

1.2.1 实验方法

实验开始时从明室或暗室放入动物, 无适应期, 观察动物进出明暗室的行为。测试时间有 5 ~ 30 min, 一般为 10 min^[13]。

1.2.2 评价指标

避暗实验中明室穿箱次数以及明室滞时间是评价焦虑的经典指标, 其他指标如明室和暗室内指标均包括潜伏期、次数、路程、速度以及运动总时间和运动总路程等指标, 可作为焦虑行为评价的参考指标^[14-15]。

(1) (暗室) 时间: 动物在明室(暗室)停留的时间; 动物在暗室中停留时间应大于总时间的 60%, 5 min 不进入暗室的动物可剔除。

(2) 穿箱次数: 动物进入暗室次数与进入明室次数之和。检测时间 5 min, 正常组动物穿箱次数多大于 5 次。次数越少, 表示焦虑程度越轻。

(3) 潜伏期: 动物第一次从明室(暗室)完全进入暗室(明室)的时间。

(4) 其余可作为焦虑行为评价的参考指标: 如明室(暗室)运动时间, 明室(暗室)路程等。

1.3 新奇环境摄食抑制实验

新奇环境抑制摄食实验(novelty-suppressed feeding test)是由 Britton 等^[16]于 1981 年建立, 最早用于抗焦虑药物的评价, 其原理是禁食后的动物在处于一个新奇的环境中会产生摄食欲望和对环境恐惧的矛盾冲突, 给予抗焦虑药物可使动物的这种矛盾冲突反应降低, 表现为首次摄食潜伏期缩短^[17]。1988 年, Bodnoff 等^[18]首次证实该实验可用于检测抗抑郁药物是否具有抗焦虑作用。由于焦虑是抑郁症患者常见的症状, 因此新奇抑制摄食实验常用于评价抑郁动物模型出现的焦虑样行为。

1.3.1 实验方法

实验总共需要 2 ~ 3 d: 实验动物禁食(不禁水)24 ~ 48 h 后进入检测期。检测开始前在测试箱中央提前放入事先准备好的大小相同的食丸(小鼠: 1 ~ 2 粒, 大鼠 5 ~ 8 粒), 然后将所有动物面朝箱壁放入测试箱的一角, 开始检测, 计算大鼠开始摄食的潜伏期。检测时间: 小鼠一般为 5 ~ 10 min, 大鼠为 10 ~ 15 min^[19-22]。

1.3.2 评价指标

摄食潜伏期: 动物自放入测试箱到首次摄取食物的时间(摄食的判定标准是动物开始咀嚼食物, 而不是仅仅嗅闻或摆弄食物摄食潜伏期)。如在检测期内动物仍未摄食, 则摄食潜伏期记为检测总时长。检测时间为 5 min, 多数正常组小鼠的摄食潜伏期小于 4 min。检测时间为 15 min, 多数正常组大鼠的摄食潜伏期小于 13 min。摄食潜伏期越长, 表示焦虑程度越重。摄食潜伏期在统计学上有显著性差异($P < 0.05$), 则视为新奇环境摄食抑制实验评价焦虑行为有改变。

1.4 旷场实验

旷场实验(open field test)是评价啮齿类实验动物状态焦虑行为的经典方法, 当动物被放入陌生的开放场(陌生环境)后, 由于对陌生环境的恐惧会主要在周边区域活动, 但对陌生环境的新奇感又会促使其对中央区域进行探究, 从而产生冲突“矛盾”^[23]。旷场实验最早由 Hall^[24]于 1934 年提出, 早期是通过记录动物在箱子里的排泄物数来反映动物的焦虑情绪, 现如今主要通过记录动物的运动情况来评价动物焦虑行为。旷场实验设备简单, 操作简便, 被广泛用于神经精神药理学的基础研究, 是一种测试经典苯二氮卓类和 5-HT_{1A} 激动剂类抗

焦虑药的行为效应的模型和检测方式,而对三唑仑、苯二氮磷类及选择性五羟色胺重吸收抑制剂无效^[25]。

1.4.1 实验方法

实验开始前,调整旷场实验环境灯光,一般在空场上方照明,或在透明地板下方照明,有时使用红外灯。有文献选用中央区的灯光强度为 100 ~ 150 LX,也有照明区域灯光强度为 8 ~ 13 LX。实验开始时,将大小鼠放入旷场测试箱的中央区即开始检测。检测无适应期,实验检测时间为 5 ~ 10 min,也有文献报道 15 ~ 30 min^[26]。

1.4.2 评价指标

(1)运动总时间:动物在实验记录时间内的运动状态的时间累积。

(2)总路程:在检测时间内动物的运动总路程。

(3)中央区/周边区时间比值:动物在中央区/周边区停留总时间的比值。为焦虑行为评价的主要指标。中央区宜划分测试箱总面积的 30% ~ 50%。

(4)中央区/周边区运动路程比值:动物在中央区/周边区运动的路程。

与空白组相比,不改变总的运动状态的情况下,中央区时间显著减少,表明动物的焦虑状态。其它指标如粪便颗粒数、理毛次数可作为焦虑行为评价的参考指标。

1.5 孔板实验

1962 年, Boissier 等^[27]建立了孔板实验(holeboard test),用于评价动物对不熟悉环境的反应,广泛用于评估动物情绪、焦虑和压力和药效研究^[28]。孔板实验是利用动物在孔板箱中产生新奇和恐惧的矛盾冲突,诱导焦虑反应,探头次数和时间减少。动物反复探头反应其对新环境的新奇感和逃避的渴望,抗焦虑药物可增加动物的探头次数和时间。

1.5.1 实验方法

检测时,将小鼠背对实验者置于孔板中央,孔板实验检测时间多为 5 min^[29]。

1.5.2 评价指标

(1)探头次数:动物在检测时间内动物探头的总次数(动物两眼消失在洞中为 1 次探头)。

(2)探头时间:动物在检测时间内动物探头的

总时间。不改变动物自主活动状态的情况下,探头次数和时间减少,表明动物的焦虑状态。其它指标如探头潜伏期和自主活动数可作为焦虑行为评价的参考指标。

2 条件反射实验方法

2.1 饮水冲突实验

饮水冲突实验(water-drinking conflict test/Vogel test)是根据禁水大鼠饮水动机与电击惩罚形成矛盾冲突状态的经典的焦虑行为评价实验,可用于动物焦虑状态的评价和抗焦虑药物的研发。该方法由 Vogel 等^[30]首先建立,由 Lippa 等^[31]进行了改进。同时,饮水冲突实验可作为基于饮水—电击冲突的焦虑症动物模型,研究发现苯二氮卓类、戊巴比妥类可以增加大鼠的点击次数,而吗啡、美匹莫林、氢溴酸东莨菪碱则无此效应^[32]。

2.1.1 实验方法

实验前将动物禁食 48 h、禁水 24 h。分两阶段进行^[33-34]:

(1)非惩罚饮水训练:动物禁水 24 h 后,应单只放入测试箱内,让其充分探究,直到发现瓶嘴并开始舔水,测试时间应为 3 min,淘汰舔水少于 300 次的大鼠。

(2)惩罚实验:将动物禁水 24 h 后置于测试箱开始实验。自动物第一次找到瓶嘴并开始舔水后自动开始计数和计时,动物舔水次数到 20 次时立即给予 1 次电击,如此重复循环。测试时间应为 3 min。

2.1.2 评价指标

舔水次数:惩罚期内大鼠舔吸水管的次数。焦虑模型动物的舔水次数明显减少,抗焦虑药则可增多动物的舔水次数。检测期内,正常动物惩罚期舔水次数为 200 ~ 400 次左右。

2.2 Geller-Seifter 冲突实验

1960 年, Geller 等^[35]根据 Estes 在 40 年代有关惩罚的研究工作,设计了基于对动物对奖赏物质渴望和惩罚刺激的害怕而产生的矛盾冲突的焦虑行为评价方法(Geller-Seifter conflict test),实验中,通过在给予饥饿大鼠(提前禁食)食物奖赏的同时给予一定的电击惩罚,抑制这种奖赏的获得,从而使大鼠产生矛盾冲突状态,给与抗焦虑药物可相应改变这种矛盾冲突状态。后期不少学者纷纷对

Geller-Seifter 程序进行改进后,形成了 Geller-Seifter 冲突实验,用于条件反射焦虑行为检测,同时也作为基于饮食-点击冲突的焦虑症动物模型用于抗焦虑工具药物的研究^[36]。由于 Geller-Seifter 冲突实验操作复杂,周期长,且对动物造成一定的伤害,目前已较少使用。

2.2.1 实验方法

经典 Geller-Seifter 程序由变动间期 (variable interval, VI) 和固定比率 (fixed ratio, FR) 两部分组成^[37-38]。

(1)训练期:FR1:大鼠禁食 24 h 后进行压杆训练,训练期为 3 d,以食丸(45 mg)作为奖赏(强化)训练其学会压杆操作,每次压杆都有一次强化(FR1),每天训练 30 min,连续 3 d。检测期间限制饮食饮水,使之维持在正常饲养体重的 80%,通过限制饮食饮水使动物产生饥渴感,以保持对奖赏物质的驱动力,整个奖赏操作阶段要维持饮食饮水限制。VI-2 min:平均每 2 min 的间隔给予大鼠一次奖励物质,每天训练 5 个周期,每次 15 min,每天训练总时间为 75 min。

(2)检测期:非惩罚(VI)期:压杆率较稳定后,则在间期内的每个 15 min 的周期内加入声刺激(3 min)。在声刺激期间,食物强化由 VI-2 min 变为 FR1。惩罚(FR)期:约 7 个训练期后,在声刺激间期中加入电击刺激(0.6 ~ 0.85 mA),声音信号期间:压杆,获得食物同时给予电击。

2.2.2 评价指标

压杆率:动物在规定时间内压杆的比率。主要的评价指标是非惩罚期和惩罚期的压杆率,前者用来检测药物非特异性效应,如镇静或兴奋效应,后者反映动物焦虑情绪的变化。抗焦虑剂选择性增加惩罚期反应,呈阳性结果,而非抗焦虑剂如抗精神病药、兴奋剂等均呈阴性反应。

3 总结与展望

大小鼠焦虑行为实验方法主要是基于啮齿类动物的探索本性与外界环境的矛盾“冲突”从而引起焦虑情绪或动物面临不可避免或即将发生的厌恶性刺激时做出的情绪适应性反应建立的。对于研究焦虑的发生发展机制、抗焦虑药物研发具有广泛的应用价值,在寻找有效的防护措施方面有着重大意义,如极地、高原、深海和太空等不同于地球生

活的极限环境,导致的焦虑症状,重大新发突发传染性疾、地震和战争等诱导的创伤后应激综合症,焦虑是其主要的表现。由于动物的焦虑样行为并不是单一的情绪表现,而是一种复合的情绪,建议研究者在研究中至少采取上述实验方法中的 2 ~ 3 种去评价动物的焦虑行为。目前,在焦虑的科学研究中,最为常用的行为学实验方法为高架十字迷宫实验、旷场实验、明暗箱实验、新奇环境摄食抑制实验等非条件反射实验方法,非条件反射实验方法操作简单,无训练期,无适应期或熟悉期,不用施加惩罚或奖赏刺激,几乎对动物不产生正向或者反向应激,但值得注意的是,该类方法的准确性与动物运动机能状态密切相关,凡能影响动物运动机能的药物和动物本身状态均可能影响该实验的正常结果。此外,焦虑行为学实验受检测装置(尺寸、形状、颜色等)和环境(灯光与位置,声音与气味,观察者等)不同因素的影响,进行实验时,应尽量保证安静、稳定的实验环境,减少干扰因素。条件反射实验方法如饮水冲突、Geller-Seifter 冲突等焦虑行为学实验方法往往结合惩罚性刺激(电击)的策略,动物在饮水或者获得奖赏和避免电击之间的矛盾心理冲突引起焦虑,此类方法对动物会造成伤害性刺激,目前已较少使用。目前焦虑行为学实验的主要评价指标大多数是评价动物水平运动情况,例如在某个水平区域的活动的路程、时间和速度等或进入某个水平区域的次数,然而对于垂直运动的相关参数和情绪性维度的指标像理毛次数,排便次数提取较少,且这些指标的提取主要依靠人工观察计数。随着云计算、大数据、人工智能、数字分析引擎等各种新技术向动物行为实验领域的交叉渗透融合,给提取动物的三维运动情况,情绪性指标提供了技术基础,为多维度精细活动信息全方位采集提供了可能。可以预测将各种的技术融合于动物行为实验研究中,提取更精细敏感的行为学指标,构建更系统的行为学评价方法,是动物行为实验方法的发展方向。

参 考 文 献(References)

- [1] Rouillon F. Anxiety with depression: a treatment need [J]. *Eur Neuropsychopharm*, 1999, 9(3): S87-S92.
- [2] Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the world health organization world mental health

- surveys [J]. *JAMA*, 2004, 291(21): 2581-2590.
- [3] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6): 593-602.
- [4] 刘洁. 基于 HPA 轴及 BDNF-ERK-ECS 信号通路探讨酸枣仁—五味子药对的抗焦虑作用及其机制 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2018.
- Liu J. Based on HPA axis and BDNF-ERK-ECS signaling pathway to investigate the anti-anxiety effect and mechanism of suanzaoren-schisandra herbal pair [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2018.
- [5] 姜宁, 张亦文, 姚彩虹, 等. 大小鼠抑郁行为实验方法概述 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(6): 830-838.
- Jiang N, Zhang YW, Yao CH, et al. Overview of animal behavioral tests of depression [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(6): 830-838.
- [6] Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze; a novel test of anxiety in the rat [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1986, 24(3): 525-529.
- [7] Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987, 92(2): 180-185.
- [8] Rodgers RJ, Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21(6): 801-810.
- [9] Garcia AM, Cardenas FP, Morato S. Effect of different illumination levels on rat behavior in the elevated plus-maze [J]. *Physiol Behav*, 2005, 85(3): 265-270.
- [10] Yao JQ, Liu C, Jin ZL, et al. Serotonergic transmission is required for the anxiolytic-like behavioral effects of YL-IPA08, a selective ligand targeting TSPO [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 178(5): 108230.
- [11] Gomes KS, Nunes-De-Souza RL. Implication of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} (but not 5HT_{1A}) receptors located within the periaqueductal gray in the elevated plus-maze test-retest paradigm in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(7): 1261-1269.
- [12] Crawley J, Goodwin FK. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980, 13(2): 167-170.
- [13] Hascoët M, Bourin M. A new approach to the light/dark test procedure in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 60(3): 645-653.
- [14] 张宏霞, 吕静薇, 张北月, 等. 一种大小鼠明暗箱图像分析处理系统的研制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(4): 43-49, 72.
- Zhang HX, LV JW, Zhang BY, et al. Development of a computer-aided-controlling and image analysis system for light/dark box test in mice and rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2018, 28(4): 43-49, 72.
- [15] Cheng CH, Costall B, Kelly ME, et al. Actions of 5-hydroxytryptophan to inhibit and disinhibit mouse behaviour in the light/dark test [J]. *Eur J Pharmacol*, 1994, 255(1-3): 39-49.
- [16] Britton DR, Britton KT. A sensitive open field measure of anxiolytic drug activity [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1981, 15(4): 577-582.
- [17] 张晶. 幼年注射氟西汀诱导的小鼠成年抑郁模型的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院; 2009.
- Zhang J. Study on adult mouse depression model induced by childhood injection of fluoxetine [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences; 2009.
- [18] Bodnoff SR, Suranyi-Cadotte B, Aitken DH, et al. The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1988, 95(3): 298-302.
- [19] Gregorio DD, McLaughlin RJ, Posa L, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 136-150.
- [20] Abela AR, Browne CJ, Sargin D, et al. Median raphe serotonin neurons promote anxiety-like behavior via inputs to the dorsal hippocampus [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168(18): 107985.
- [21] Steimer T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2011, 13(4): 495-506.
- [22] 兰嘉琦, 赵春阳, 吴镭, 等. 抗焦虑障碍药物非临床药效学评价体系探索 [J]. *药学学报*, 2021, 56(4): 949-965.
- Lan JQ, Zhao CY, Wu L, et al. Exploration on non-clinical anxiety disorder models [J]. *Acta Pharma Sin*, 2021, 56(4): 949-965.
- [23] Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice [J]. *J Vis Exp*, 2015, 6(96): e52434.
- [24] Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. defecation and urination as measures of individual differences in emotionality [J]. *J comp physiol*, 1934, 18(3): 385-403.
- [25] 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.
- [26] Hale MW, Hay-Schmidt A, Mikkelsen JD, et al. Exposure to an open-field arena increases c-fos expression in a distributed anxiety-related system projecting to the basolateral amygdaloid complex [J]. *Neuroscience*, 2008, 155(3): 659-672.
- [27] Boissier JR, Simon P. The exploration reaction in the mouse. Preliminary note [J]. *Therapie*, 1962, 17: 1225-1232.
- [28] Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 350(1):

- 21-29.
- [29] Wang X, Li G, Li P, et al. Anxiolytic effects of orcinol glucoside and orcinol monohydrate in mice [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(6): 876-881.
- [30] Vogel JR, Beer B, Clody DE. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents [J]. *Psychopharmacologia*, 1971, 21(1): 1-7.
- [31] Lippa A, Czobor P, Stark J, et al. Selective anxiolysis produced by ocinaplon, a GABA(A) receptor modulator [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(20): 7380-7385.
- [32] Millan MJ, Brocco M. The vogel conflict test: procedural aspects, gamma-aminobutyric acid, glutamate and monoamines [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 463(1-3): 67-96.
- [33] Kennett GA, Trail B, Bright F. Anxiolytic-like actions of bw 723c86 in the rat vogel conflict test are 5-HT_{2b} receptor mediated [J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(12): 1603-1610.
- [34] Stachowicz K, Golembiowska K, Sowa M, et al. Anxiolytic-like action of mtep expressed in the conflict drinking vogel test in rats is serotonin dependent [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(6): 741-748.
- [35] Geller I, Seifter J. The effects of meprobamate, barbiturates, D-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat [J]. *Psychopharmacology*, 1960, 1(6): 482-492.
- [36] Pollard GT, Howard JL. The geller-seifter conflict paradigm with incremental shock [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1979, 62(2): 117-121.
- [37] Babbini M, Gaiardi M, Bartoletti M. Benzodiazepine effects upon geller-seifter conflict test in rats; analysis of individual variability [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982, 17(1): 43-48.
- [38] Kennett GA, Bright F, Trail B, et al. Anxiolytic-like actions of the selective 5-HT₄ receptor antagonists sb 204070a and sb 207266a in rats [J]. *Neuropharmacology*, 1997, 36(4-5): 707-712.

[收稿日期] 2022-01-29

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊、被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址:<http://zgswdw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!