

用于评价大小鼠学习记忆能力的迷宫实验方法比较

杨玉洁^{1,2}, 李玉姣^{1,2}, 李杉杉^{1,2}, 刘新民^{1,3*}, 王 琼^{1,2*}

(1. 西南医科大学 附属中医医院 中葡中医药国际合作中心, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学 药学院 药理教研室, 四川 泸州 646000; 3. 中国医学科学院 & 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193)

【摘要】 通过比较五种迷宫的实验方法、注意事项、评价指标、应用特点以及优缺点, 为更好利用迷宫实验评价大小鼠学习记忆能力提供参考。检索中国知网和 PubMed, 搜集 Morris 水迷宫、Y 迷宫、八臂迷宫、T 迷宫、Barnes 迷宫实验的相关文献, 比较它们的实验方法、注意事项、评价指标、应用特点以及优缺点。结果发现 Morris 水迷宫实验的评价指标多, 结果更可靠; Y 迷宫操作简便, 但电 Y 迷宫对动物影响大; 八臂迷宫无水和电刺激, 操作简便; T 迷宫无水和电刺激, 依靠动物探索天性完成任务; Barnes 迷宫以光和声音刺激动物完成任务, 局限性大。评价大小鼠空间学习和记忆能力时五种迷宫均适合, 但 Morris 水迷宫实验结果准确性更高。评价工作记忆能力时 Morris 水迷宫、Y 迷宫、T 迷宫、八臂迷宫均适合, 但 Y 迷宫自主交替实验和 T 迷宫对动物应激小, 结果更可靠。

【关键词】 迷宫; 大鼠; 小鼠; 学习; 记忆

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018)12-0129-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.12.022

Comparison of experimental maze tests used to assess the learning and memory abilities in rats and mice

YANG Yujie^{1,2}, LI Yujiao^{1,2}, LI Shanshan^{1,2}, LIU Xinmin^{1,3*}, WANG Qiong^{1,2*}

(1. The Sino-Portugal TCM International Cooperation Center, Affiliated TCM Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000; 3. Institute of Medicinal Plants Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193)

【Abstract】 To compare the experimental methods, precautions, evaluation indicators, application characteristics, advantages, and disadvantages of five mazes to provide a reference for better use of maze experiments to evaluate the learning and memory abilities of rodents. We accessed the China National Knowledge Infrastructure, and PubMed, collected the relevant documents of the Morris water maze, Y-maze, eight-arm radial maze, T-maze, and Barnes maze, and compared their experimental methods, precautions, evaluation indicators, application characteristics, and mechanisms related to learning and memory examination of each maze. The Morris water maze test has more evaluation indicators, and more reliable results. Operation of the Y-maze test is simple, but it more affects the tested animals. The eight-arm radial maze test avoids water and electrical stimulation, and its operation is simple. A T-maze test without water and electrical stimulation relies on the

【基金项目】 国家重点研发计划, 政府间国际科技创新合作重点专项(2016YFE0131800); 中国医学科学院创新工程“人类疾病动物模型平台”(2016-I2M-2-006); 国家中医药管理局中医药国际合作专项(GZYJGJ2018039)。

【作者简介】 杨玉洁(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药神经药理与航天医学。E-mail: yujie250789@163.com

【通信作者】 刘新民(1962—), 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药神经药理和实验方法学研究。E-mail: liuxinmin@hotmail.com。

王琼(1975—), 女, 副研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药神经药理与航天医学。E-mail: wqimplad@126.com。* 共同通信作者。

animal's nature to complete the task. The Barnes maze test stimulates animals to complete their tasks with light and sound, and has many limitations. To evaluate the spatial learning and memory abilities of rats and mice, all the five mazes are suitable, and the results of the Morris water maze test are more accurate. All the Morris water maze, Y-maze, T-maze, and eight-arm radial maze tests are suitable to evaluate working memory capabilities, but the Y-maze (autonomous alternation experiment) and T-maze test are less stressful to animals, and the results may be more reliable.

[Keywords] maze; rats; mice; learning; memory

评价小鼠学习和记忆能力时,迷宫类实验是最经典、最常用的检测手段,根据实验原理一般可分为水迷宫、电迷宫、食物迷宫等。迷宫最早出现于 19 世纪末,美国心理学家桑代克的小猫迷笼实验,是研究动物心理学的开端,也是迷宫实验的最早应用。后来逐渐发展,出现了其他各式各样的迷宫。本篇综述通过搜集 Morris 水迷宫、Y 迷宫、八臂迷宫、T 迷宫、Barnes 迷宫实验的实验方法、实验原理、注意事项、评价指标、应用特点,分析各自优缺点,为更好利用迷宫实验评价小鼠学习记忆能力提供参考。

1 五种迷宫简介

1.1 Morris 水迷宫

Morris 水迷宫是利用小鼠会游泳又怕水的天性,强迫其在水中游泳,依靠空间参考标志判定平台的位置摆脱水环境。实验模式有三种:定位航行模式、空间探索模式、工作记忆模式。定位航行实验时,动物从不同象限的中点放入迷宫,记录其登上平台的时长(潜伏期)。空间探索实验考察其对平台位置的记忆,记录动物的穿台次数。工作记忆模式是定位航行实验后,每天改变平台位置,给予动物 5 ~ 10 s 的观察时间,检测动物在短时间内对平台新位置的记忆(即工作记忆)。

注意事项:(1)实验人员勿随意走动,室内物品位置勿变动。(2)小鼠实验时水温维持在 20℃ ~ 23℃,水温过高,则小鼠不爱游动。大鼠因体积大,耗能多,水温在 24℃ ~ 26℃ 之间。(3)实验前水中加入墨汁或牛奶、无毒的涂料,更好地隐匿平台。(4)实验前后,将动物置于平台上休息一段时间,使动物观察迷宫四周环境,帮助记忆。(5)防止动物因视觉问题影响寻台,可在水迷宫实验前或后进行可视平台实验。(6)平台应放置在象限的中间,不要放置在水池边缘,避免动物按边缘式搜索策略无意找到平台。

1.2 Y 迷宫

Y 迷宫可进行两种实验:电 Y 迷宫实验,Y 迷宫

自主交替实验。

电 Y 迷宫实验是利用鼠类避明趋暗的习性设计的一种条件反射实验装置,其三条臂内均装有灯泡和电网,灯亮的臂无电,而暗臂有电,随机更换安全臂训练动物的空间辨别学习能力。实验分为三个阶段,先是训练期,当动物主动逃避次数达到 80% 以上,则可进入测试阶段,最后还可进行记忆再现阶段。训练期记录动物达到学会标准进行的电击总数和动物出错总数,作为学习的评定指标。测试期统计动物足底电击中的出错总数,作为记忆的评定指标^[1-3]。记忆保持是考察动物经过一段时间后再放入迷宫,以评价动物记忆力的高低。

Y 迷宫自主交替实验,完全利用啮齿类动物对新奇环境探索的天性,动物必须依靠前一次的记忆做出正确的进臂选择,可有效地评价动物的空间工作记忆能力。实验时将动物放入一条臂的末端,让其自由探索几分钟,一段时间后将动物再次放入迷宫进行正式检测。记录动物进入各臂的顺序和总次数,当连续三次进入不同的臂时,记为一次正确交替反应,统计正确交替反应次数^[4],计算自主交替率。注意事项:对于电 Y 迷宫,应选择合适的电压。

1.3 T 迷宫

T 迷宫是依靠觅食动机诱导动物完成任务的一种迷宫,检测前需对动物进行禁食。实验中,动物对目标臂的选择基于记住上次探索过的目标臂,即空间工作记忆,动物对目标臂的正确交替选择是完整工作记忆能力的体现^[5]。T 迷宫包括自发连续交替实验和交替选择实验两种模式^[6],自发连续交替实验模式时,动物不用禁食,完全借助其爱探索的天性。先让动物完全适应迷宫后,进行一次初始强制实验和六次选择实验,即关闭其中一条目标臂,动物从起始箱放入,使其探索另一条开放的目标臂,待进入目标臂后,又重新放回起始箱。10 s 后开放闸门,让其自由探索两条目标臂,待其进入其中一条臂后,关闭另一条臂,再次放回起始箱,10 s 后进入下一次选择实验,循环进行六次。而交替选择

实验模式是动物禁食后,进行 7~8 d 的适应性训练和 1 d 的正式训练,即适应迷宫后,在两条目标臂中随机选择一条臂末端放入食饵,关闭另一条臂。将动物放入起始箱,使其进入目标臂获取食饵,连续训练一段时间后(保证左右两臂放食饵的次数相等)进入正式实验阶段^[7]。先是强迫训练,选择一条臂开放并放入食饵,另一条臂关闭,当动物进入有食饵的臂获得奖励后,将其马上放回主干臂,而后让其自由探索左右两臂,此前强迫训练时放食饵的臂中无食饵,其对侧臂有食饵。动物若进入无食饵的臂,记为一次“错误次数”,反之为“正确次数”,重复测试多次。统计总的正确率,正确率越高,潜伏期越短,表明动物工作记忆越好^[8]。注意事项:当为交替选择模式时,动物须禁食,至体重减轻为原来的 85%~90%,促使动物觅食。

1.4 八臂迷宫

八臂迷宫以动物寻觅不同臂中的食饵来评价其空间学习记忆能力,实验分为训练期和检测期。训练期:将食饵放入八条臂末端食盒内,动物从中央区放入,让其自由寻觅食饵。重复训练多天,记录动物进臂次数,训练期反映的是依赖海马有关的陈述性记忆^[9]。检测期:随机在 4 条臂中放入食

饵,另外 4 条臂关闭,动物限定时间内探索 4 条开放臂,待动物获得全部食饵后将其放回中央区等待一段时间后,开放迷宫八条臂进行测试(之前没放食饵的臂放入食饵)。检测期主要反映了依赖纹状体的习惯性记忆^[10]。注意事项:(1)每天训练完后,将整个迷宫旋转 180°,防止动物依靠反向记忆记住空间位置。(2)迷宫周围的所有物品位置需保持不变,防止动物定位不准确。

1.5 Barnes 迷宫

Barnes 迷宫是利用啮齿动物喜暗避明的习性设计,通过强光照射与噪声刺激迫使动物在规定时间内寻找指定位置孔洞下的暗箱。实验分为训练期和测试期,连续训练几天后测试,记录动物进入暗箱的时间、总路程、速度等^[11],以及进入错误洞口的次数以反映动物空间参考记忆能力,也可以通过记录动物重复进入错误洞口次数来测量动物的工作记忆。注意事项:每次训练后要随机转动迷宫,保证连续两天迷宫位置不同,但目标箱位置不改变。当动物在其他洞旁徘徊时,其头部伸入洞内,眼睛低于平台边缘时,判断为逃生错误^[12]。

2 五种迷宫实验方法比较

表 1 五种迷宫实验方法及应用列表
Table 1 Five maze tests and their applications

名称 Name	Morris 水迷宫 Morris water maze	Y 迷宫 Y-maze	T 迷宫 T-maze	八臂迷宫 Eight-arm radial maze	Barnes 迷宫 Barnes maze
实验方法(设备规格、检测时间) Experimental methods (equipment specification, test time)	规格:小鼠水迷宫直径 90~100 cm,平台直径 6 cm,平台在水下 1.5 cm;大鼠水迷宫直径 120~180 cm,平台直径 9~10 cm,平台在水下 2 cm。 检测时间:60~120 s,其中 120 s 居多,一般训练 3 次,定位航行模式 5~6 d,空间探索模式 1 d。	规格:大鼠 Y 迷宫臂长 45~48 cm,小鼠 Y 迷宫臂长 30 cm。 检测时间:自由交替实验时间 5~10 min。部分大鼠实验电刺激训练 20 次,每次刺激后给大鼠 10 s 做出反应,连续 7~9 d。	规格:主干臂 71 cm,长 40~50 cm,宽 10~15 cm 的目标臂,装置高于地面 50~90 cm。 检测时间:每天训练 5 次,间隔 10~15 min,连续 3 d。	规格:臂长 50~65 cm,中央区直径 25 cm,小鼠臂长 32 cm。 检测时间:适应期每天 10~12 min,连续 2 天;训练期 3 min,连续 4~10 d,每天一次。	规格:小鼠直径 91~105 cm,大鼠为 100~122 cm。 圆台周围均匀分布有 12、20 或 40 个孔洞,其中 20 个孔洞常见。 检测时间:小鼠熟悉期一般每次 30 s,每天 2~4 次,连续 3~5 天。训练期间每次 5 min,检测期 90 s。大鼠熟悉期为 2 min,检测期 3~5 min 连续 3~4 d,每天 3 次,间隔 10~15 min。
评价指标 Evaluation indexes	1. 潜伏期:动物从入水到成功登上平台的总时间,如有多次重复则需取其平均值。 2. 穿台次数:动物穿过原平台的次数。 3. 实台象限时间比率 4. 总游程 5. 实台象限游程比率	1. 正确交替反应次数 自发交替反应率:自发交替反应率(%)=[正确交替反应次数/(N-2)]×100。 3. 动物进臂正确率 4. 部分大鼠实验以 20 次中正确反应次数作为学习记忆成绩。	1. 正确次数:动物进入有食饵的臂次数。 2. 错误次数:动物进入未放食饵的臂次数。	1. 参考记忆错误次数(RME):进入未放食饵的臂次数。反映动物的长时记忆能力。 2. 工作记忆错误次数(WME):重复进入已经探索过的臂次数。反映动物的短时记忆能力。	1. 探索目标洞的潜伏期:首次将鼻子或前肢探向目标洞的时间。 2. 错误次数:动物将鼻子探向非目标洞或前肢进入任何一个非目标洞。
应用特点 Application characteristics	评价空间参考记忆,空间学习记忆和工作记忆。	评价工作记忆。	评价空间工作记忆。	评价空间学习记忆、工作记忆和参考记忆。	评价空间参考记忆能力和工作记忆。

表 2 五种迷宫的优缺点比较

Table 2 Comparison of the advantages and disadvantages of the five mazes

名称 Name	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
Morris 水迷宫 Morris water maze	1. 能消除前一只动物遗留的气味,避免动物间的干扰。2. 应用在转基因小鼠上更敏感。3. 实验设备包含整套计算机处理分析系统,实时记录动物行为,较客观反映认知水平。4. 能提供较多的实验指标,能全面考察实验动物。	1. 需要较高的实验条件,复杂的监视记录系统且统计繁琐。2. 水刺激对实验动物的应激性大。3. 实验动物体能消耗大,无法完全避免动物体能不足带来的影响。4. 实验训练时间较长。
Y 迷宫 Y-maze	1. 简单方便。2. 训练时间时间短。3. 利用啮齿类动物自然的探索行为,干扰较小。	1. 数据分析受人为主观因素影响较大。2. 应用 Y 电迷宫时,由于动物个体差异,对电击耐受性差和对电击不敏感的动物需被淘汰 ^[13] 。
T 迷宫 T-maze	1. 设备要求简单,不需要自动录像系统(需要实验者不断观察)。2. 不提供惩罚条件,完全利用动物探索的觅食天性,因此能最大可能地减少影响实验结果的混杂因素,如电击对动物机体的伤害及引发应激反应 ^[14] 。	1. 迷宫只有一个选择点到达目标臂,则选择正确臂的概率默认为 50%,增加了成功的可能性。2. 实验前剥夺动物进食可能是一个潜在的问题 ^[15] 。
八臂迷宫 Eight-arm radial maze	1. 避免水和电刺激,动物体力消耗较小,且对机体伤害较小。2. 有效排除动物由于自身运动机能障碍而对学习和记忆观察指标的影响 ^[16] 。3. 操作简便,可区分短期的工作记忆和长期的参考记忆 ^[17] 。	需剥夺进食且前只动物遗留的气味线索可影响后面动物的行为。
Barnes 迷宫 Barnes maze	1. 利用啮齿类动物喜暗避明的天性,不需要电和水刺激。2. 操作简便。	1. 容易受到实验者的主观意识影响。2. 检测指标在说明动物空间认知能力的复杂性方面受到限制 ^[18] 。3. 实验中动物有时会缺乏探索迷宫的动力,如发现目标箱后没有进入或在目标箱周围而没有进入。

3 迷宫实验评价动物学习记忆能力的研究

郑红^[19]等人发现重复 Morris 水迷宫训练能提高动物空间学习能力,但不提高动物空间记忆能力,这说明空间学习和空间记忆能力有不同的机制,两者之间无必然联系。此外,动物的品系、年龄、性别都会影响动物在水迷宫实验中的表现,C57BL/6 小鼠的参考记忆能力和工作记忆能力均比昆明种小鼠和 ICR 小鼠表现稍好^[20]。雌性 C57BL/6 小鼠和昆明小鼠在参考记忆中的表现明显优于同品系雄性小鼠。而 BALB/c 小鼠不适合进行 Morris 水迷宫实验^[21]。此外,6 月龄 SD 雌性大鼠比 2 月龄的寻台潜伏期短,而 SD 雄性大鼠的学习记忆能力也在 6 月龄时最好,6 月龄之前呈现逐渐增强趋势,以后缓慢下降,至 24 月龄时降至 1 月龄水平,说明 SD 大鼠,不管雄性还是雌性,其学习记忆能力在 6 月龄时最强^[22]。

Y 迷宫除了检测空间学习记忆外,还可检测动物对空间位置觉和方向觉的辨别能力、逃避条件反射能力、空间工作记忆(一种短期记忆)和片段式记忆^[23]。

八臂迷宫用于评价实验动物的空间记忆和非

空间记忆,能很好的区分参考记忆和工作记忆。在大量疾病动物模型研究中均有应用,包括长期高脂饮食模型、睡眠剥夺模型^[24]、脑创伤模型,尤其对多种发育毒性物质敏感,也有在猴子和人的研究中应用^[25]。

T 迷宫既可以检测实验动物空间学习和记忆能力,也可利用自发交替实验检测动物空间工作记忆能力,自发交替是一个短期的记忆任务,评估动物对之前进入过迷宫臂的记忆能力,并在重新进入迷宫臂时选择另一条臂。在应用 T 迷宫和 Barnes 迷宫对脑缺血模型进行研究时,发现脑缺血引起的神经认知缺陷与工作(短期)记忆密切相关,而对长期参考记忆影响较小。Barnes 迷宫是用于检测动物的视觉空间学习和记忆能力^[26]。

4 迷宫实验评价学习记忆的相关机制研究

大量研究已证实学习记忆和海马关系密切,纹状体边缘区与前额叶皮质也参与学习记忆过程。当海马或海马周围区域损伤时,会出现空间定位记忆障碍。动物海马体中含有细胞外基质金属蛋白酶(MMPs),其中枢神经系统病理过程中起重要作用,主要的 MMP3 与 MMP9 参与空间学习记忆过

程,研究表明抑制海马体中 MMP3 和 9 活性会显著降低获取空间记忆任务的能力^[27]。另外,海马中 BDNF mRNA 表达水平也与海马依赖性空间记忆有关^[28]。海马内神经元的凋亡对空间学习记忆也有显著损伤^[29],通过抑制 caspase-3 和促进海马体 CA1 区域神经元 bcl-2 的表达,是一种很好的改善认知的方法。在糖尿病伴发学习记忆障碍的研究中,模型动物在早期会出现空间学习记忆能力减退,工作记忆和参考记忆处理速度减缓,这与脑内 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDARs)表达的激活有关,高血糖会引起脑组织缺血缺氧,谷氨酸大量释放并过度刺激 NMDARs 受体,最终导致神经元细胞的减少^[30]。此外,海马仅参与电 Y 迷宫逃避性学习记忆任务巩固的早期阶段,而纹状体边缘区参与学习记忆任务巩固的早期和晚期阶段^[31]。研究表明背侧海马区受损对 T 迷宫中视觉操作辨别任务影响不大,但会严重影响延迟交替任务;而背侧纹状体区受损会严重损害视觉操作辨别任务,但对延迟交替任务的完成无影响。除海马体和纹状体外,前额叶皮质与学习记忆密切相关,尤其在工作记忆上^[32]。内侧前额叶皮质内与空间工作记忆相关的神经元编码会介导大鼠在 T 迷宫中延迟交替响应任务的选择行为^[33]。

5 讨论

除了文中的五种迷宫外,近年也出现几种新型迷宫,如八臂水迷宫、Y 型水迷宫等,这种多臂型水迷宫对检测轻度学习记忆能力下降的敏感性比 Morris 迷宫强,也避免了在 Morris 水迷宫中的趋触性行为(即靠池边游泳的倾向)。

为了更好的研究与神经科学相关的疾病,选择合适的认知行为学实验进行研究十分重要。在评价海马依赖性的空间学习和记忆功能时,Morris 水迷宫、Barnes 迷宫均适合,它们具有一个共同的特点:在一个大的开放性的圆形空间内找到一个离散的目标。Morris 迷宫是让动物在一个安静的环境中进行空间巡航任务,而 Barnes 迷宫使动物处于强光或噪音下去完成任务,这可能会分散动物寻找空间线索的注意力,影响实验的准确性^[34],所以 Morris 水迷宫的实验结果更可靠。同时,有大量研究采用 Morris 水迷宫来评价动物的工作记忆,但有研究者指出 Morris 水迷宫在工作记忆能力检测上的不敏感性,考虑到 Y 迷宫(自发交替实验)和 T 迷宫操作简

便,用时少,更适合用于检测大小鼠的工作记忆。Y 迷宫有多种实验模式,研究者们开始减少使用电刺激和饮食限制的实验方法,而采取利用啮齿类动物天生的探索心理去完成迷宫任务,可用于评价动物空间识别记忆能力^[35]。放射迷宫既可用于检测空间记忆能力,也可检测动物的工作记忆能力,其以动物觅食天性为原理,虽避免了厌恶刺激,但这种食物诱导动机可能导致结果的不可信,同样的其他食物迷宫也有相同的问题^[36]。目前,迷宫实验主要应用于大小鼠上,而对其他哺乳动物的研究和应用上较少,所以应加大对非人灵长类动物迷宫类实验的研发与应用。

参考文献:

- [1] 焦娟娟, HÖLSCHER Christian, 李甜, 等. GLP-1/GIP/Gcg 三受体激动剂改善阿尔茨海默病三转基因小鼠的认知行为[J]. 生理学报, 2017, 69(2): 135-145.
- [2] 未小明. 早莲草对 AD 模型大鼠认知功能及炎症介导因子的影响[J]. 社区医学杂志, 2016, 14(16): 1-4.
- [3] 李云峰. 醒脑静注射液对慢性脑缺血大鼠认知功能的作用[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(1): 70-71.
- [4] 原丽, 郭小妹, 解瑞, 等. Genistein 对 A β 所致痴呆大鼠工作记忆的影响及机制探讨[J]. 中外医疗, 2014, 29(78): 58-60.
- [5] Dudchenko P A, Talpos J, Young J, et al. Animal models of working memory: a review of tasks that might be used in screening drug treatments for the memory impairments found in schizophrenia[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(9): 2111-2124.
- [6] 颜小华, 余珍, 刘伟, 等. 脐血间充质干细胞移植修复缺氧缺血损伤新生大鼠的脑功能[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(45): 8845-8852.
- [7] 张荣伟, 刘文静, 张珣. 维生素 D 对老龄小鼠脾部分切除术后认知功能的影响及其作用机制研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(31): 10-14.
- [8] 姬斌, 刘绪华, 杨芳骅, 等. 姜黄素通过抗应激作用改善脑缺血再灌注大鼠工作记忆[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(12): 1321-1325.
- [9] Harvey RE, Thompson SM, Sanchez LM, et al. Post-training inactivation of the anterior thalamic nuclei Impairs spatial performance on the radial arm maze [J]. Front Neurosci, 2017, 6(11): 94.
- [10] Xu D, Hao X, Wang Z, et al. A virtual radial arm maze for the study of multiple memory systems in a functional magnetic resonance imaging environment[J]. Int J Virtual Real, 2012, 11(2): 63-76.
- [11] Rosenfeld CS, Ferguson SA. Barnes maze testing strategies with small and large rodent models [J]. J Vis Exp, 2014, 26(84): e51194.
- [12] Duan S, Wang X, Chen G, et al. Inhibiting RIPK1 limits

- neuroinflammation and alleviates postoperative cognitive impairments in D-galactose-induced aged mice[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12:138.
- [13] 张东明. Y 型迷宫实验和 Morris 水迷宫实验的比较[J]. *中国医药科学*, 2011, 01(20):26-27.
- [14] 万朋,高俊涛,刘志洋,等. 部分学习记忆的行为学方法研究及其应用[J]. *吉林医药学院学报*,2015(1):57-60.
- [15] Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice[J]. *Life Sci*, 2010,87(17-18):521-536.
- [16] 黄育文. 组胺改善地佐环平诱发的大鼠八臂迷宫记忆障碍和 N-甲基-D-天门冬氨酸诱发的神经元损伤[D]. *浙江大学*,2004.
- [17] 牛海晨,张强,赵敏. 引导线索提高小鼠的学习记忆能力[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015(66):18-19.
- [18] Illouz T, Madar R, Clague C, et al. Unbiased classification of spatial strategies in the Barnes maze[J]. *Bioinformatics*,2016, 32(21):3314-3320.
- [19] 郑红,王文,刘渝,等. 重复 Morris 水迷宫训练提高大鼠空间学习能力却不影响空间记忆能力[J]. *神经解剖学杂志*, 2007,23(6):599-603.
- [20] 薛丹,徐淑萍,刘进修,等. 水迷宫实验中三种品系小鼠学习记忆能力的比较[J]. *中国实验动物学报*,2010,18(2):149-152.
- [21] 宿艳敏. Morris 水迷宫实验中三种小鼠的学习能力及其性别差异[D]. *河北医科大学*, 2013.
- [22] 韩引秀,陈征,崔珍,等. 不同月龄对雌性 SD 大鼠学习记忆相关行为及海马 TREM2 表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*,2018(1):10-14.
- [23] 黄明珠,黄华品,林婉挥,等. SB-271046 对匹罗卡品致痛大鼠空间学习记忆的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*,2018(1):4-9.
- [24] 农田泉. 半夏秫米汤对小站台水环境睡眠剥夺大鼠八臂迷宫空间学习记忆能力的影响[J]. *实用中医内科杂志*,2012(5):36-38.
- [25] Levin ED. Learning about cognition risk with the radial-arm maze in the developmental neurotoxicology battery[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2015, 52(Pt A):88-92.
- [26] O'Leary TP, Brown RE. Optimization of apparatus design and behavioral measures for the assessment of visuo-spatial learning and memory of mice on the Barnes maze[J]. *Learn Mem*, 2013, 20(2):85-96.
- [27] Wright JW, Brown TE, Harding JW. Inhibition of hippocampal matrix metalloproteinase-3 and -9 disrupts spatial memory[J]. *Neural Plast*,2007,2007(2):73813.
- [28] Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2003,91(4):267-270.
- [29] Li Q, Wang L, Li X, et al. Total salvianolic acid balances brain functional network topology in rat hippocampi overexpressing miR-30e[J]. *Front Neurosci*, 2018,12:448.
- [30] 孙传峰,贾改丽,李传达,等. 2 型糖尿病大鼠早期认知功能改变及海马磷酸化 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基、Wnt3a 和去整合素金属蛋白酶 10 表达的研究[J]. *中国糖尿病杂志*,2018,26(2):150-155.
- [31] 江刚,舒斯云,包新民,等. 电 Y 迷宫中大鼠纹状体边缘区与海马学习记忆功能的差异[J]. *中国组织工程研究*,2003,7(28):3800-3801.
- [32] Goldman-rakic PS. Cellular basis of working memory[J]. *Neuron*,1995,14(3):477-485.
- [33] Yang Y, Mailman RB. Strategic neuronal encoding in medial prefrontal cortex of spatial working memory in the T-maze[J]. *Behav Brain Res*, 2018,343:50-60.
- [34] Inman-Wood SL, Williams MT, Morford L RL, et al. Effects of prenatal cocaine on Morris and Barnes maze tests of spatial learning and memory in the offspring of C57BL/6J mice[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2000,22(4):547-557.
- [35] Ma MX, Chen YM, He J, et al. Effects of morphine and its withdrawal on Y-maze spatial recognition memory in mice[J]. *Neuroscience*,2007,147(4):1059-1065.
- [36] Olton DS. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology[J]. *Physiol Behav*, 1987,40(6):793-797.

[收稿日期]2018-08-17