



丰富环境在啮齿类实验动物中的应用及研究现状

梁磊, 恽时锋

(南京军区南京总医院比较医学科, 全军实验动物科普与伦理教育基地, 全国科普教育基地, 南京 210002)

【摘要】 丰富环境被广泛的用于疾病防治、医学研究及实验动物福利水平的提升等各方面。其种类繁多、方法多样, 常用于啮齿类动物的主要有社会因素、感官刺激、玩具、食物及筑巢材料等。不同的环境丰富方法各有侧重, 在使用时应注意各种干预方式的特点及互补性, 做到正确且综合的应用。

【关键词】 丰富环境; 啮齿类动物; 方法; 动物福利

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 02-0071-08

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.002.017

The application and research status with laboratory rodents on environmental enrichment

LIANG Lei, YUN Shi-feng

(Department of Comparative Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Army Education Base of Science and Ethics of Experimental Animal, National Science Education Base, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Environmental enrichment is widely used in many different fields, such as prevention and therapy, medical research, and improvement of animal welfare. Society factor, sense stimulus, adding toys, foods and materials for nests were all its ways which can be used for common laboratory rodents. Different methods had different characteristics that should be paid attention to, and different methods should be used together correctly.

【Key words】 Environmental enrichment; Rodents; Methods; Animal welfare

丰富环境或称环境丰荣 (environmental enrichment, EE) 是由 Hebb 于 1947 年首先提出的^[1], 经过长期的实验研究, 其作用和影响已从简单的行为学观察深入至细胞、分子水平上对神经系统的探讨及各种信号通路的分析等多个方面^[2]。丰富环境的总体原则就是要多社会性刺激、多感官刺激及增加自愿性的物理运动, 其干预方法本身并没有固定的模式。因此环境丰富方法多种多样, 对于不同的动物和实验, 其侧重点也不一样。实验动物福利水平的研究也是丰富环境应用的一个重要方面, 利用丰富环境能一定程度的模拟实验动物的

野生生活环境, 达到释放天性的效果。本文从侧重实验动物福利研究的角度出发, 对啮齿类动物常用的环境丰富方法做一整理与归纳, 并对其特点和作用做出一定的分析, 希望能为其他研究者提供一定的参考。

1 常见环境丰富方法

如前言所述, 科学实验时使用的各种环境丰富方法有很多, 只要总体上符合丰富环境的大原则即可。其中适用于啮齿类动物的环境丰富方法主要有社会因素、感官刺激、玩具、食物及筑巢材料等几

[作者简介] 梁磊 (1982 -), 男, 技师, 理学学士, 研究方向: 实验动物福利伦理, 人类疾病动物模型。

[通讯作者] 恽时锋 (1965 -), 男, 主任技师, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 实验动物与比较医学, E-mail: yunshifeng1@163.com

个方面。

1.1 社会因素

社会因素的丰富是指从社群角度出发,对有群居习性的动物给予群养,增加动物之间相互交往的机会。常见的啮齿类如大、小鼠等都是群居动物,自然条件下会大规模的群居并形成一定的社会体系。而实验室条件下每个笼舍一般只饲养 3~5 只动物,特殊实验甚至要求单只饲养,这不符合动物的正常生活习性,会对动物造成不利影响。单只饲养的动物虽然饲养密度低、活动空间大、物质条件优越,但其生长发育状况仍不及合适饲养密度下的群养动物,这表明社群因素对啮齿类动物有重要作用^[3]。丰富社会因素的基本方法是增大动物的笼舍,将每个笼舍的动物数量由原来的 3~5 只增加到 8~12 只,并且在非必须情况下不进行小数量或单只动物饲养。这样的干预增加了一个群体内动物的数量,便于动物构建更接近自然条件下的社会体系,大大增加了动物之间的交往机会,增强了社会刺激。

1.2 感官刺激

感官刺激主要是通过增加动物在听觉、视觉及嗅觉方面的刺激来起到丰富环境的作用,这方面常用的干预手段分别主要为音乐、光线和气味。

1.2.1 音乐:音乐一直就与人们的生活息息相关,如今音乐对生物体情绪、行为及疾病等方面的影响已得到广泛公认。音乐对生物体产生影响主要通过两个方面:一是共振作用,一是神经作用^[4-6]。研究表明,音乐能通过其自身节律短暂引发大脑皮质内部节律的改变,引起神经细胞网络的重塑,增加局部神经应答,使神经细胞在固定位相中更紧密的共振,强化用以形成长时乃至永久记忆的神经生理学基础^[7]。听音乐是一个神经活动,听觉感受器将音乐刺激传递至大脑,引发大脑相应神经区域的兴奋,旋律、节奏、音色等因素的变化可以在脑部不断形成新的兴奋点,并同时反复刺激原有兴奋点^[8]。神经活动的增加使各类神经递质的释放量增加,诱导对应的受体生成,并使突触连接结构发生调整,提高了神经元的活动性,调节了整个神经网络的结构和功能^[9-11]。音乐干预的方式有很多,最简单的只需要一个播放装置,每天定时为动物播放音乐即可。其他诸如音乐按摩、音乐气功及音乐电针等方式相对复杂,并且更偏向于治疗方法,一般不作为环境丰富手段使用。音乐对生物体的影响具有其

特异性,类似的正弦声波或单纯的声音无法产生与音乐相同的效果,同时不同类型的音乐产生的效果是不一样的,不同的音量也会对干预效果产生影响^[8,11-14]。这些结果提示旋律、节奏、音色及音量等可能都是音乐刺激的影响因素,对生物体产生效果的是它们共同作用的综合效应。综合此类研究结果,表明音乐的干预可以提高动物的空间学习及记忆能力,促进神经系统受损部位的恢复,调节内分泌功能,改善情绪状态,有利于实验动物福利水平的提升。

1.2.2 光线:光线的变化基本可分为明暗变化和色彩变化两种。

地球上的大多数生命都是生活在 24 h 为周期的明暗交替环境中,生物体为了适应环境交替而形成了生物节律,不同的明暗循环不但可以通过调节生物节律来间接影响生物体,同时还可以直接影响生物体的某些行为及生理生化过程^[15-16]。比如啮齿类动物大多对光线极为敏感,光线可以直接抑制它们的活动性并影响褪黑素、皮质激素及性激素等某些激素的分泌^[17-18]。刘延友等^[19-21]以 KM、ICR 等小鼠为研究对象,发现在不同的明暗循环下,小鼠的节律周期也出现相应的改变,其中周期小于 24 h 的明暗循环能够短期的增强小鼠的学习记忆能力、免疫功能及生长发育水平;李志东等^[22]发现小于等于 24 h 的中短明暗循环有利于 BALB/c 裸鼠的繁育。而对于周期长于 24 h 的明暗循环,不同的文献则有不同甚至截然相反的结果,有待进一步探讨。进行明暗干预十分简单,只需控制开、关灯时间即可,进行色光干预则稍显复杂,需使用发光装置产生不同波长的和强度的光线照射动物。发光二极管(LED)是如今条件下的首选发光装置。它是一种固体冷光源,具有耗能小、热辐射低、安全、环保、单色性强及光波覆盖范围广等特点^[23]。色光在临床医学上一直就有着广泛的运用:红光可产生酶促反应,促进新陈代谢,增加白细胞的吞噬作用,并提高机体的耐力及抗疲劳能力;蓝光的典型应用是新生儿黄疸的治疗,此外还可以提高夜晚松果体褪黑素的分泌,诱导睡眠产生;绿光是抑制褪黑激素分泌最明显的光谱,能缓解视觉疲劳,降低血清中胆色素的含量,对季节性忧郁症非常有效^[24-26]。近年来,色光在动物身上的应用又有了新的进展。新近研究表明,红光照射可以促进小鼠的食欲,调节血脂和肝脏功能,并可通过妊娠母鼠作用于子

代,提高子代的学习记忆能力;红光合并红外光照可以有效提升荷瘤小鼠的免疫能力并抑制肿瘤生长;蓝光能够有效的提高大鼠肝脏的再生能力,而且可以改善因制动导致的福利受损小鼠的神经内分泌及免疫功能,也同样可以通过妊娠母鼠提高子代的学习记忆能力^[13,23,27-29]。

1.2.3 气味:气味对生物体能产生很大的影响,中医甚至有专门使用气味来进行治疗的方法,名为“芳香开窍法”。进行气味干预的方法主要有两种:一是使用实物,将柚皮、苹果等具有特殊气味的实物直接放置于动物的饲养环境中;二是使用气味液体,将植物精油或香水等气味液体滴在纱布或海绵等物品上,再放置于饲养环境中。研究表明,嗅闻薰衣草精油能刺激大鼠的神经系统,使之食欲增加,体重上升;而迷迭香、柠檬草等一些植物具有抗菌抗氧化作用,能减少生物机体由自由基引起的氧化损伤同时还有抗抑郁的作用^[30-32]。李晓娟等^[33]发现,柚皮香味能增强小鼠的免疫功能;曹岚等^[34]的研究表明薄荷、苹果、迷迭香能改善记忆功能障碍小鼠的记忆功能。对各类报导进行比较后发现,能对动物起到比较明显的优化效果的气味干预物大多是天然植物或提取物,而人工合成的香料、香水等虽然具有类似的气味,但基本上效果较差,有的甚至起到反效果。如李晓娟等^[33]的研究同时表明人工合成香料对小鼠免疫系统无明显影响,王小艳等^[35]则发现香水对小鼠的记忆能力有负面影响。近来气味干预研究又有了新进展,刘小粉等^[36]发现小鼠能够建立气味与实物之间的条件化关系,并且能提取联合记忆,仅接触气味就可表现出对实物的渴求。这提示气味因素——至少对啮齿类动物而言——可能是研究药物相关线索诱发成瘾的较好手段,并可以此为基础探索线索条件引发人类药物渴求与依赖的机制。

1.3 玩具

在啮齿类动物饲养环境中添加玩具是近来丰富环境方面的一个研究热点,使用频率非常之高,效果也很好。玩具的种类繁多,基本上可以放入笼盒中供给动物嬉戏玩耍的物品都能算在玩具的范畴内,从用途上大致可分为以下几个类型:庇护所类、运动器械类、啃咬咀嚼类及其他物质环境丰富类。

1.3.1 庇护所类:庇护所类玩具主要是指在空间构象上能起到遮蔽、隐藏效果的一类物品。由于啮齿

类动物作为天生的被捕食物种——如豚鼠——胆小且易受到惊吓,在开放空间会觉得易受到攻击^[37],因而对庇护所类的物品需求迫切。庇护所类玩具中最具代表性的为“巢盒”和“通道”。“巢盒”一般为倒扣碗形,通常有半球体、长方体及椎体等不同的形状,底部或顶部开有若干出入口供动物进出。巢穴是啮齿类动物野生生活的重要组成部分,在其抵御掠食者、对抗竞争对手及应对环境变化的过程中发挥了重要的作用。而实验室环境中生活条件相对舒适、安逸,巢穴的作用被大大削弱,可以说已不是必需品,但啮齿类动物仍然会使用垫料建构巢穴,这表明巢穴对啮齿类动物而言并不仅仅是一个防卫工具,更是一种天性需求。“巢盒”是对这一天性的满足。但用于群居性动物时,“巢盒”的加入有可能引发雄性动物的攻击行为,构成了伤害动物的潜在威胁,背离了提升实验动物福利的初衷^[38-39]。因此“巢盒”最适合于独居或少量群居的啮齿类动物。同样“通道”也为啮齿类动物提供了躲避、休息的场所,且其本身结构类似于天然洞穴的管状构型,一定程度上还满足了动物的探索天性。“通道”有许多类型,其本身有圆、方等形状,构型上还有1型、L型、Y型、T型等。一些构型较为复杂的如Y型、T型“通道”除了作为福利提升用品外还兼具迷宫的特点,可用于啮齿类动物的行为学研究。

1.3.2 运动器械类:运动器械类玩具主要指一些可激发动物自主运动的物品或器械,如“跑台”、“跑架”及“平衡木”等。小鼠等常用睡眠、蜷缩等行为来忍受环境的枯燥乏味^[40],长期如此会造成动物的运动量严重不足,引发免疫及内分泌障碍。运动器械的介入激发了动物的自主运动,增加了运动量。动物接触、了解运动器械的过程满足了其探索欲望,释放了天性,同时有助于提高认知水平,促进神经系统的发展^[41]。动物使用运动器械的过程又激发了身体机能,经常性的触发抓、握、跑、跳等动作,有利于肌肉的构建,并且锻炼了平衡及协调能力,有助于运动神经的发展。一些特殊的运动器械还可以作为某些实验的研究工具:如“跑台”用于运动力竭的实验研究,“平衡木”用于行为学研究。

1.3.3 啃咬咀嚼类:啮齿类动物因自身门齿的特点需要定期啃咬硬物,所以大、小鼠的饲料往往都质地比较坚硬,但这仍无法完全解决问题,相当多的动物会通过啃咬笼具来满足需要。若有高脂、高

糖、高盐等特殊的实验设计,使用的饲料过软或过脆,更无法满足动物的啃咬需求,那么动物啃咬笼具的现象就会更为严重。啃咬咀嚼类玩具的添加正是解决这一问题的良好方法。它通常以“咀嚼木块”或“咬棒”形式出现,只需放入动物的笼盒内即可,它的存在满足了啮齿类啃咬物品的天性。此类玩具还分为可食和不可食两类,不可食的仅满足啃咬需求,可食的如“营养咬棒”还可以用于对动物进行营养添加。

1.3.4 其他类:除了以上几种玩具以外还有其他一些可以丰富物质环境的物品,如棉垫、棕垫、玩偶或色彩鲜艳的图片等,此类玩具的作用主要是在于丰富动物的物质生活环境。动物接触、感受玩具的过程触发其探索行为,能锻炼其感觉和认知能力,同时探索过程还伴随与同类的接触,激发社会交往,鼓励社会行为。此类玩具即使未损坏也应定期更换,并尽量选择不同的颜色与样式,保持动物对其的新鲜感,以增进探索和社会行为的发生。

1.4 食物

所谓食物刺激并非是指通常动物所吃的饲料,而是额外添加的其他食物,一般直接抛洒在垫料上。使用食物刺激主要有两个目的:一是满足天性,二是营养添加。

自然条件下,觅食、掠食是啮齿类动物正常生活的一部分,寻找、捕获食物是动物必备的生存技能,争夺食物是同类动物之间的嬉戏,也是一种锻炼。这一切都是天性的表现,而实验环境压抑了这一天性的表达。将食物抛洒在垫料上给了动物觅食、掠食,表达天性的机会。定期投放瓜子、花生等食物,也给动物创造了探索机会、增加了新鲜感,同时满足了啮齿类采食有壳食物的乐趣。除了满足天性外,这种干预的营养添加效果也是不可忽视的。实验操作及单调的饲养环境对实验动物而言是一种持续的慢性应激,其累积效应对实验动物福利的损害已得到公认^[42-43]。有研究表明,应激刺激产生时机体经过一系列神经内分泌调节,消耗储备能量以应对外界情况。当刺激强度或持续时间超出机体调节范围时,储备能量逐渐耗竭,机体应对能力降低,应激反应由对抗转向衰竭,导致应激综合征^[44]。在此时期机体对某些特殊营养素尤其是一些氨基酸和维生素类的需求会提高,及时补充有利于机体代谢平衡并恢复体力,维持正常的精神状态,降低疾病易感性^[45-47]。因此,对由于长期应激

而导致福利受损的动物,使用食物干预这种方式,有针对性的添加营养、调节代谢,有利于其福利状况的改善。

1.5 筑巢材料

筑巢材料是指能被啮齿类动物用于构筑巢穴的一类物品。能用于构建巢穴的物品很多,但实验环境一般多供给纸片、纸巾、刨花一类的纸质和木质材料。在诸多物品当中纸质和木质材料是啮齿类动物最为喜爱的^[48],同时也是自然环境中最容易获取的。这两种材料之间相比差异不大,但啮齿类动物一般对纸质材料更为偏好,可能是由于纸质材料相比于木质更为柔软、更容易撕咬,可以形成动物想要的形状。同时纸质材料的细胞毒性要更低一些^[49],并且有研究表明使用纸质筑巢材料可以显著增加哺乳期母鼠的泌乳量^[50]。虽然筑巢材料和“巢盒”类的玩具同样提供了巢穴,但两者之间还是有显著区别的。使用“巢盒”有可能引发雄性动物之间的争斗,而筑巢材料可投放量大,显著降低了争抢可能。同时筑巢材料可以将动物的关注点聚焦于巢穴的构建上,分散了它们的精力,减少了争斗机会,一定程度上可以缓解群居雄性动物的压力和攻击性。更为重要的是啮齿类动物的筑巢行为有着深层次的遗传原因^[51]。如大鼠,不论性别,受孕与否,都具有构筑巢穴的行为^[52];有研究表明,小鼠的集体筑巢行为具有社会交流性质^[53];在与庇护所类玩具的比较实验中,更多的动物选择了筑巢材料,甚至为了得到筑巢材料可以克服多重障碍与困难^[54]。经过对此类文献的整理和总结后我们发现,相比较于成形的巢穴,啮齿类动物更偏爱自己搜集材料、构筑巢穴,表明了这一过程对啮齿类动物的重要性,完成构筑巢穴的过程是其表达天性的一种方式。

在新近的有关啮齿类动物筑巢行为的研究中发现,几类 AD 模型动物表现出筑巢行为异常,但目前 AD 对动物筑巢行为造成损害的病理生理机制尚不明确。AD 患者在临床上常表现出攻击性增强及社交行为异常,而筑巢材料能够降低动物的攻击性,提示我们筑巢材料可能对 AD 有一定的干预作用^[55]。

2 关键点分析

2.1 丰富环境的作用

丰富环境的作用对动物产生效果是从脑部的

影响开始的。研究表明,丰富环境对动物的脑从细胞、分子到行为学水平具有重要影响^[56],不同类型的丰富环境干预可以引起动物脑部相似的形态学改变^[57]。通过对大量文献研究的整理与总结,我们发现经历丰富环境的动物脑的体积与重量均有所增加;皮质中神经细胞体积增大,各类突触的分支数量、密度、体积均有所上升,神经系统可塑性增加,神经递质活动增强;海马、丘脑等皮质下结构的神经元的发生和再生也受到了明显的促进作用。因此,丰富环境对正常脑功能的开发及改善脑损伤的愈后、促进功能恢复方面都是有效果的。

丰富环境也可用于调节动物的不良情绪,提升实验动物福利水平。丰富环境可以通过脑影响到整个神经系统,能改变多种神经递质的活性,降低动物 HPA 轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)的反应性,调节动物的焦虑情绪^[58-59]。HPA 轴是啮齿类动物应激反应的一条主要路径,降低了 HPA 轴的反应性可以缓解慢性应激的累积效应,一定程度上抑制应激综合症发生,从而达到改善实验动物福利的效果。

丰富环境还可以对动物的社会行为产生影响。哺乳动物经历的神经元分化、成熟及突触形成等过程对大脑的结构和功能起决定性作用,可对其成年后的社会行为产生影响^[2]。丰富环境可通过对动物神经系统形成过程的影响增加动物成年后的社会交往行为,降低焦虑水平。但目前丰富环境对动物成年后社会竞争力的影响效果尚有争议:部分研究报导表明丰富环境可使动物成年后攻击性行为增多,竞争能力增强,而另一部分研究结果显示这种干预使动物的社会竞争力和防御行为明显下降。因此,这方面仍有待进一步研究探讨。但不论结果如何,丰富环境通过对动物幼年时期的干预促使其成年后社会正性行为增加的作用都是不可否认的。

2.2 丰富环境的效果

丰富环境的效果具有时间依赖性。大部分研究文献均表明丰富环境干预起效需要一定的时间,不同的干预方法所需的时间不一样,但随着干预时间的增加,其干预效果都会越加显著。此外,使用同一类干预方法,但干预的条件或媒介不一样也会产生不一样的效果。例如对动物进行光照,不同的波长决定了不同的色光,不同色光的干预效果自然有所差异。又如使用气味干预时,想要达到最显著的干预效果,不同的气味所需要的浓度也各不相同^[32]。这些信息提示,干预方法和干预条件需要在

实验中对具体情况进行具体分析。

2.3 丰富环境的介入时机

丰富环境对各个年龄段的动物都是有作用的,但某几个时期介入会有特殊的效果。第一,对孕期及哺乳期的母鼠施加干预可以影响母鼠的母性行为^[2],还可通过母鼠对仔鼠产生影响。第二,由于丰富环境可以促进神经元及突触的发生与再生,增加神经系统的可塑性,因而幼年期接受丰富环境干预的动物相比于成年期才接受干预的动物在认知及记忆能力方面提升显著。第三,一般老年期的动物会有认知及记忆功能衰退的现象,丰富环境对延缓此类衰退效果显著^[41]。此外某些丰富环境的介入时机还要根据动物的实际情况来决定。例如处在哺乳期的仔鼠躯体运动能力明显缺乏,但已具有听、嗅的能力,同时根据丰富环境干预效果时间依赖性的理论,那么感官刺激类的手段就应在此时甚至更早的时候介入,而运动器械类的物品即使此时介入也不会产生显著的效果,因而应当延后。

2.4 各类方法的联合使用

在进行丰富环境干预时应注重各类方法的联合运用。首先,这是丰富环境干预效果最大化的需求。例如对于脑损伤动物来说,音乐可以促进其脑部血管的生成,加速脑部一些结构组织的再生,增加突触的分支及密度;肢体运动训练也对整个躯体功能的恢复具有重要作用;一些特殊营养素的添加可以满足机体受损时高消耗的要求,供给机体恢复。很显然,若将这几种手段联合使用,促进动物整体恢复的效果显然要优于任何一种单一方式。其次,这也是实验动物福利伦理方面的要求。任何一类干预方式只是从某一或某几方面,一定程度的满足了实验动物的需求,只有将各种方法相互补充、相互配合,努力为实验动物营造最接近自然条件的饲养环境,才能最大程度的满足实验动物的天性需求,全面提高实验动物的福利水平。最后,这也是提高国内实验动物环境丰富意识和水平,与国际接轨的要求。现如今国际上普遍认同适用于啮齿类动物的丰富环境应由以下几个部分构成^[60]:合适大小的笼盒,清洁、舒适的木质垫料,纸质筑巢材料,啃咬木棒,运动器械,庇难所,玉米、苹果等蔬果每周两次,食物均抛洒到垫料上。可见,国际上十分重视各类方法的联合使用,并渐渐形成一定的规则固定下来。实验动物福利伦理一直是国际上对中国诟病较多的一个问题,为了提升国内的实验动

物行业水平,缩短与国际上的差距,我们应认真学习国际上的先进经验,重视各种环境丰富方法的联合使用。

3 展望

丰富环境种类繁多,方式多样,经过长期的研究与发展,现已被广泛的用于医疗和科研工作的各个方面,并鲜有负面报导。丰富环境在医疗方面有着显著的效果,并随着这方面研究的进一步发展,其辅助治疗、促进康复的作用还将被进一步开发。丰富环境干预方法简单易行且成本低廉,用于啮齿类动物可以丰富其笼内环境,有效的降低新生动物的死亡率并有利于幼年期动物的生长发育,从而起到提高实验动物产量的效果。因此,丰富环境干预可以广泛的应用于啮齿类实验动物的饲养和繁育过程,在今后我国提高实验动物福利和实验动物产量工作中具有很高的应用前景和借鉴价值。丰富环境是通过环境元素来产生作用,这表明借助环境修饰来影响生物机体是完全可行的,丰富环境就是围绕着各种环境因子在进行研究。而环境因子是多种多样的,一旦有新的环境因子引入,就成为了丰富环境新的研究对象,丰富环境的领域也得到了拓展。如此,丰富环境本身可以不断的向前发展。除了纵向发展外,丰富环境还可以与其他领域横向串联,通过与各类实验研究的交互作用发现新的问题,提出新的观点与见解,促进其他领域的发展。

综上所述,现今丰富环境就已经在辅助医疗和提升实验动物福利方面发挥了显著的作用,在未来的工作中也具有很高的应用前景。丰富环境本身在向前发展,并与各类研究相互交叉,能帮助发现问题,带动各学科共同发展。而各学科发展的同时又能对丰富环境形成良好的反馈,从而又促进了丰富环境的发展,形成一个良性循环。我们相信随着科学研究领域的不断拓宽、层次的更加深入,丰富环境的应用将会更加的广泛,作用将会更加凸显。

参考文献:

- [1] Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity[J]. *Am Psychologist*, 1947, 2: 306 - 307.
- [2] 段娟,王雪琴,张建一,等. 丰富环境对社会行为的影响及其生物学研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 23(9): 170 - 172.
- [3] 梁磊,许龙祥,挥时锋,等. 社居福利因素对小鼠生长发育及繁殖性能的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(1): 18 - 22.
- [4] 张莉英. 音乐治疗在精神科的应用[J]. *现代医药卫生*, 2002, 18(7): 621.
- [5] 魏育林,屠亦文,梁甜甜,等. 宫调体感音乐声波在健康人体体内传导的研究[J]. *中国针灸*, 2005, 25(2): 111 - 114.
- [6] 赵红君. 中医五音疗疾证治探幽索微[J]. *中医函授通讯*, 2000, 19(2): 45 - 47.
- [7] Michael H T, Dav D A. Temporal entrainment of cognitive functions. Musical mnemonics induce brain plasticity and oscillatory synchrony in neural networks underlying memory[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1060(1): 243 - 254.
- [8] 王增贤,王怀经,李振中,等. 音乐对大鼠空间记忆的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(6): 622 - 623.
- [9] 王增贤,朱继明,王怀经,等. 音乐对大鼠海马 NMDA 受体表达的作用[J]. *解剖学杂志*, 2003, 26(4): 356 - 359.
- [10] 李靖,王旭东,等. 音乐刺激对急性有氧运动性疲劳大鼠纹状体及下丘脑 5-羟色胺及去甲肾上腺素的影响[J]. *北京体育大学学报*, 2007, 30(12): 1649 - 1652.
- [11] 胡晶晶,陆大祥,戚仁斌,等. 不同类型音乐对小鼠空间学习记忆能力及机制的初步研究[J]. *暨南大学学报(医学版)*, 2007, 28(2): 133 - 135.
- [12] Panten C. Representational cortex in musicians : Plastic alterations in response to musical practice[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 930: 300 - 314.
- [13] 胡樱,许兰文,杨斐,等. 音乐、色彩干预对制动小鼠的影响[J]. *实验动物与比较医学*, 2007, 27(2): 71 - 76.
- [14] Kim H, Lee MH, Chang H Y, *et al.* Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats[J]. *Brain Develop*, 2006, 28 : 109 - 114.
- [15] Roenkeberg T, Merrow M. The network of time : understanding the molecular circadian system[J]. *Current Biology*, 2003, 13 (5) : 198 - 207.
- [16] D jeridane Y, Eurin J, Toutou Y. Daily variation in the concentration of neuropeptide Y in the rat atrium; effects of age and photoperiodic conditions[J]. *Peptides*. 2004, 25 (7) : 1153 - 1157.
- [17] 时姗姗,马恒辉,章如松,等. 光照应激对 SD 大鼠睾丸促性腺激素释放激素受体表达的影响[J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(2): 122 - 126.
- [18] Hart L, Bennett NC, Malpau B, *et al.* The chronobiology of the Natal mole-rat, *Cryptomys hottentotus natalensis* [J]. *Physiol Behav*, 2004, 82 (223) : 563 - 569.
- [19] 杨波,刘延友,汪宇辉,等. 不同光暗循环下小鼠自发活动生物节律周期的频率分析[J]. *航天医学与医学工程*, 2006, 19 (3): 179 - 182.
- [20] 刘延友,杨波,江舟,等. 不同光暗循环周期对小鼠学习记忆的影响[J]. *航天医学与医学工程*, 2004, 17(5): 381 - 382.
- [21] 江舟,刘延友,郭莉,等. 不同光暗循环对小鼠生长的影响[J]. *西部医学*, 2004, 17(2): 97 - 98.
- [22] 李志东,王晖,欧阳轶强,等. 不同光照时间对 BALB/c 裸小鼠生长发育及繁殖影响的比较研究[J]. *实验动物科学*, 2008, 25(2): 13 - 15.

- [23] 牛培,武变瑛,解志考,等.不同 LED 单色光源照射妊娠母鼠对其子代学习记忆能力的影响[J].医学研究与教育,2012,29(3):1-4.
- [24] 项红升,李明,霍荣龄,等.LED 应用光疗的研究进展[J].北京生物医学工程,2005,24(4):311-315.
- [25] 贾丹兵,李乃民,唐立明,等.红光照射对人体抗疲劳能力的影响[J].解放军医学杂志,2007,32(10):1077-1081.
- [26] 刘娜,张楠,文冰亭,等.单色 LED 蓝色光照对健康人体昼夜节律的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(30):5923-5926.
- [27] 史巧娣,牛培,李存占,等.LED-蓝光对肝再生大鼠肝脏功能影响的观察[J].医学研究与教育,2013,30(5):4-7.
- [28] 徐月清,田丽,李立平,等.红光、红外线照射对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J].中国医学物理学杂志,2002,19(1):57-58.
- [29] 卢建丽,刘翠霞,伊显,等.发光二极管红光对实验性高血脂血症大鼠血脂的调节作用[J].中国康复理论与实践,2013,19(9):824-827.
- [30] Shen J, Nijima A, Tanida M, et al. Olfactory stimulation with scent of lavender oil Effects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 383 (1/2): 188-193.
- [31] 刘先章,赵振东,毕良武,等.迷迭香抗氧化剂的研究进展[J].林产化学与工业,2004,24(SO):132-138.
- [32] 佟琴琴,姚雷.迷迭香和柠檬草的精油以及活体香气的抗抑郁作用的研究[J].上海交通大学学报,2009,27(1):82-85.
- [33] 李晓娟,刘思天,刘国庆,等.不同气味对小鼠免疫功能的影响[J].新乡医学院学报,2003,20(4):249-251.
- [34] 曹岚,董原,战义强,等.气味对小鼠学习记忆及脑内乙酰胆碱酯酶活性的影响[J].中国老年学杂志,2008,28(15):1465-1467.
- [35] 王小艳,董军,陆大祥,等.气味对小鼠学习记忆能力及海马 cAMP 反应元件结合蛋白的影响[J].中国病理生理杂志,2004,20(3):367-370.
- [36] 刘小粉,杨光,杨锐,等.气味线索对小鼠形成吗啡依赖及渴求的影响[J].动物学研究,2012,33(2):165-169.
- [37] Sachser N, Kunzer C, Kaiser S. The welfare of laboratory guinea pigs. Ch.9 in : *The welfare of Laboratory Animals* (E Kaliste ed.) [M]. Dordrecht, The Netherlands Kluwer. 2004: 181-209.
- [38] Wurbel H, Garner J. Refinement of rodent research through environmental enrichment and systematic randomization [J]. *NC3Rs*. 2007: 1-9.
- [39] Sluyter F, Korte S, Bohus B, et al. Behavioral stress response of genetically selected aggressive and nonaggressive wild house mice in the shock-probe / defensive burying test [J]. *Pha Biochem Beh.* 1996,54: 113-116.
- [40] Olsson I, Dahlborn K. Improving housing conditions for laboratory mice: review of 'environmental enrichment' [J]. *Lab Anim.* 2002,36: 243-270.
- [41] Zeng J, Zhao L R, Nordborg C, et al. Are neuronal markers and neocortical raft-host interface influenced by housing conditions in rats with cortical infarct cavity? [J]. *Brain Res Bull*, 1999,48(2):165.
- [42] Wurbel H, Stauffacher M. Standard-haltung fur labormause-probleme und losungsansatze [J]. *Tierlaboratorium*. 1994,17: 109-118.
- [43] Van Loo PL, Van der Meer E, Kruitwagen CL, et al. Longterm effects of husbandry procedures on stressed related parameters in male mice of two strains [J]. *Lab Anim*, 2004, 38:169-177.
- [44] Garcla A, Mass O, Vallha A, et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. Effect of stress intensity, stress duration and previous stress exposure [J]. *Nenmendocrinology*, 2000, 72 (2) : 114-125.
- [45] 吴德峰,胡美华,黄建晖,等.抗热应激中草药添加剂对奶牛血液生化指标和小鼠热应激模型 ACTH 指标的影响[J].福建农林大学学报(自然科学版),2005,34(2):255-259.
- [46] Cook R. The relationship between diet and psychological health [J]. *Person Individ Diff*, 1993, 14(3): 397-403.
- [47] 张世华,郑小波,陈春林.复合抗应激制剂对动物机体免疫功能的影响[J].贵州畜牧兽医,2001,25(4):7-8.
- [48] 张孟蕾,牛屹东.筑巢材料在实验大、小鼠环境丰采中的作用[J].中国实验动物学报,2012,20(2):93-98.
- [49] Eskola S, Kaliste-Korhonen E. Nesting material and number of females per cage: effects on mouse productivity in BALB/c, C57BL/6J, DBA/2 and NIH/S mice [J]. *Lab Anim*. 1999,33: 122-118.
- [50] Nolen G, Alexander J. Effects of diet and type of nesting material on the reproduction and lactation of the rat [J]. *Lab Anim Care*. 1996,16:327-336.
- [51] Van Oortmerssen G. Biological significance, genetics and evolutionary origin of variability in behavior within and between inbred strains of mice [J]. *Behavior*. 1971,38: 1-92.
- [52] Jegstrup I, Ottesen J, Ritskes H. Behavior and welfare benefits from enriching rat cages [J]. *FEL Sym*. 2002,8: 200-201.
- [53] Deacon RM, Cholerton LL, Talbot K, et al. Age-dependent and-independent behavioral deficits in Tg2576 mice [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 189: 126-138.
- [54] Van de weerd H, Van Loo P, Van Zutphen L, et al. Strength of preference for nesting material as environmental enrichment for laboratory mice [J]. *App Anim Beh Sci*. 1998,55: 369-382.
- [55] 闵喆,王淑楠,吴军,等. Tg-SwDI 小鼠的筑巢行为研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2014,9(1):1-5.
- [56] Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(9): 697-709.
- [57] Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus [J]. *Nature Neurosci*, 1999, 2: 266-270.
- [58] Benaroya-Milshtein N, Hollander N, Apter A, et al. Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20:1341-1347.
- [59] Naka F, Shiga T, Yaguchi M, et al. An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain [J].

Brain Res, 2002, 924: 124 - 126

2014;88 - 94.

[60] Jan Lund Ottesen. Impact of environment on scientific outcomes
[Z]. 中英首届实验动物福利伦理国际论坛北京会议资料集,

[修回日期]20141 - 11 - 20



导丝引导下给实验家兔下胃管

贾志新, 陈志杰, 穆 磊

(武警内蒙古总队医院心内科, 呼和浩特市 010040)

经胃给药是动物实验常规的给药途径之一。由于动物不能有效配合, 给这一操作带来困难, 有时甚至成为难题。我们在某一动物实验过程中采用超滑导丝引导下给实验家兔下胃管获得了很好的经验, 报道如下。

1 方法和步骤

用 20% 乌拉坦溶液 (3 ~ 4) mL/kg 于耳缘静脉缓慢注射, 待实验家兔麻醉后, 用绷带将实验家兔四肢分别固定于实验架的木桩上, 仰卧位固定。

经口腔送入 0.035 超滑导丝。麻醉状态下的实验家兔口腔黏膜受到刺激, 开始出现咀嚼动作, 配合实验家兔的咀嚼动作将导丝缓慢送入胃内, 长度约 (30 ~ 35) cm, 经 X 线透视证实导丝头部已经进入胃腔。沿超滑导丝推送用盐水冲洗的胃管, 可以顺利到达胃腔。经由胃管注入 (2 ~ 5) mL 空气, 在腹部用听诊器可以听到气过水声, 说明下胃管成功。

2 结果

对 30 只实验家兔进行下胃管操作, 超滑导丝均能顺利送入胃腔, 成功率为 100%。胃管沿超滑导丝很容易到达胃腔, 成功率为 100%。撤除导丝后,

由于家兔的不停咀嚼 3 (3/30) 只胃管出现破损。用同样的方法再次下胃管, 均成功。经过调整位置, 再无破损发生。

3 结论与讨论

给实验家兔下胃管, 是经胃给药动物实验的第一步, 是关系到实验能否顺利进行的重要步骤。胃管柔软、动物不能有效配合给操作带来极大困难。传统的“灌胃器”给药、下软质胃管比较困难, 不容易精准实施。我们将经生理盐水浸泡的超滑导丝送入实验兔口腔, 实验家兔即开始不停地咀嚼, 配合家兔咀嚼动作轻送导丝, 导丝轻松进入实验家兔胃内。我们采用超滑导丝引导给实验家兔下胃管, 成功率 100%, 且操作简便、易学。超滑导丝经过盐水浸泡后变得非常光滑, 同时超滑导丝头端柔软不易损伤家兔口腔及食道粘膜。0.035 超滑导丝有足够的支撑, 可以实现胃管在其支撑下送入胃腔。同一条导丝在无破损情况下清洗后可以多次使用。下胃管成功后还需调整胃管位置, 避免被家兔咀嚼破损。由于这个方法构思巧妙, 使给实验动物下胃管变得非常轻松、有效地解决了这一难题, 值得推荐给大家共享。