

邢亦谦,高泓,谢红艳,等. 四种昼间啮齿类动物的活动模式及其应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(8): 1095-1101.

Xing YQ, Gao H, Xie HY, et al. Locomotor activity of four diurnal rodents and their applications [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(8): 1095-1101.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.08.011

四种昼间啮齿类动物的活动模式及其应用进展

邢亦谦^{1,2},高泓¹,谢红艳¹,谢春光^{1*}

(1. 成都中医药大学附属医院,代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室,成都 610075;

2. 成都中医药大学,成都 610075)

【摘要】 昼间啮齿类动物具有与人类相似的昼夜节律,随着生物钟的发现,近年来此类动物逐渐展现出夜间啮齿类动物所不能替代的优势,以新兴模型的态度出现在代谢、光反应、神经调节、社会行为等医学研究领域。然而国内尚缺乏此类动物的报道。因此,本文回顾昼间动物时间生态位的调控,着重介绍长爪沙鼠(*Meriones unguiculatus*)、智利八齿鼠(*Octodon degus*)、尼罗河草鼠(*Arvicanthis niloticus*)和羚羊地松鼠(*Ammospermophilus leucurus*)这四种较公认的昼间啮齿类动物的活动模式和应用进展,以期时间为时间生物学研究提供有力工具。

【关键词】 昼间啮齿类动物;昼夜节律;活动模式;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 08-1095-07

Locomotor activity of four diurnal rodents and their applications

XING Yiqian^{1,2}, GAO Hong¹, XIE Hongyan¹, XIE Chunguang^{1*}

(1. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China. 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,

Chengdu 610075)

Corresponding author: XIE Chunguang. E-mail: xcg899@163.com

【Abstract】 Diurnal rodents and humans share similar circadian rhythms. Since the discovery of the circadian clock, scientists have gradually recognized that diurnal rodents exhibit irreplaceable advantages over nocturnal rodents. Recently, they have been exploited as novel models in medical fields such as metabolism, light reflection, neurology regulation, and social behavior. However, diurnal rodents are poorly understood in China. In this paper, we discuss the evolution of circadian rhythms in diurnal animals and the mechanisms behind these animals' temporal niches. Moreover, to provide an information source for chronobiology, the locomotor activity and application of four well-defined diurnal rodents, *Meriones unguiculatus*, *Octodon degus*, *Arvicanthis niloticus*, and *Ammospermophilus leucurus*, are reviewed.

【Keywords】 diurnal rodents; circadian rhythm; locomotor activity; animal model

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

昼夜交替是一种不可避免的地球物理现象,在整个进化过程中对生命产生了强烈影响,不同生命

形式选择昼间或夜间生态位,与地球昼夜循环一同震荡演化出了昼夜节律。这种内源性节律是真核

【基金项目】 国家自然科学基金(82004354),国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202209),岐黄学者项目。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82004354), Innovation Team and Talents Cultivation Program of National Administration of Traditional Chinese Medicine (ZYYCXTD-C-202209), Program of Qihuang Scholar.

【作者简介】 邢亦谦(1994—),女,博士,研究方向:内分泌及代谢性疾病研究。Email: yiqianpb@163.com

【通信作者】 谢春光,男,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:内分泌及代谢性疾病研究。Email: xcg899@163.com

生物生命的基本成分,控制着睡眠-觉醒、体温波动、血压变化、激素分泌,从细胞水平影响着新陈代谢的各个方面^[1-3]。既往以大鼠、小鼠为代表的标准化啮齿类动物虽用途广泛,为阐明许多基础研究问题提供了帮助,但是作为夜间动物,它们与人类相反的昼夜节律不容忽视,尤其在模拟能量代谢、神经调节、光反应、社会行为方面存在难以克服的缺陷。昼间啮齿类动物提供了一种更加理想的动物模型,有助于推动生物医学向时间-空间四维领域迈进。本文从昼间动物昼夜节律的演化和时间生态位的调控入手,着重介绍了四种较公认的昼间啮齿类动物的活动模式及其应用进展,以期生物医学研究提供有力工具。

1 昼间动物时间生态位的调控

遗传学家 Dobzhansky^[4]曾说过:“除了进化的光之外,生物学没有任何意义。”动物的时间生态位除了受到内部昼夜节律系统的驱动外,也受环境光的直接影响,这种作用被称为掩蔽。同时,光还通过一个被称为夹带的过程,使昼夜节律系统不断地调整,与外部世界保持一致。以往对昼间动物时间生态位的调控机制所知甚少,最近这方面取得了突破性进展。

1.1 演化过程

现代哺乳动物的生活模式仍以夜间活动为主,该模式最早诞生于中生代(Mesozoic Era)时期,是躲避白天活动的恐龙的捕食所做出的一系列适应性变化,包括支持寒冷条件下存活的体温调节系统和适于黑暗环境下的视觉系统^[5]。这种夜间模式大约在 6500 万年~7500 万年前的中生代末期进入瓶颈期,在鼯和鼯鼠中开始出现活动期延长至白天的动物。白垩纪(Cretaceous period)末,大灭绝发生后诞生了最早的白天活动的哺乳动物^[6]。自此,昼间动物与夜间动物各自沿着进化路径逐渐变得多样化。毋庸置疑,昼间动物是从夜间活动的祖先进化而来,因而两者昼夜节律系统的组成相似,由位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的主时钟,和外周组织(如心脏、肝、肌肉、脂肪组织等)中的次级时钟构成。SCN 作为一种可夹带光的振荡器,协调机体代谢节奏与外界明暗周期保持一致,其分子机制涉及多组时钟基因的连锁转录和翻译反馈回路^[7]。大量研究显示,昼间动物主时钟的震荡节律和时钟基因表达与夜间动物相似,目前只

发现 Clock 基因在绵羊、卷尾猴等几种昼间动物中表达与夜间动物有细微差异^[8-9]。

1.2 调控机制

昼间动物与夜间动物相反的活动模式是 SCN 主时钟的震荡节律被下游次级时钟逆转所塑造的。一项以人类近亲橄榄狒狒开展的研究通过每隔 2 h 处死 1 只动物,在 24 h 内对 12 只狒狒的 22 个大脑区域和 42 个外周组织进行转录组检测,结果发现 80% 编码蛋白的基因表达是节奏性的,并呈现组织特异性^[10]。较夜间活动的小鼠,时钟基因在 SCN 中同步表达,但在其他大脑区域和外周组织中明显不同,其调控机制主要涉及以下两个方面:

(1) 体液信号和神经元投射: SCN 输出的昼夜节律信号主要通过体液和神经元投射传递给外周振荡器,其中糖皮质激素在昼间和夜间动物不同步的分泌,可能有助于协调下游振荡器的相位设置。Mahoney 等^[11]发现,夜间动物的糖皮质激素分泌在熄灯前达到峰值,而昼间动物的峰值则出现在开灯前。这一现象的深层原因可能是谷氨酸能神经元的脑旁氏核局部回路存在物种差异,例如,将血管加压素注入脑室旁核可促进白天活动的苏丹草鼠释放糖皮质激素,而同样的干预会抑制夜间活动的大鼠分泌糖皮质激素^[12]。另外,最近研究发现,在白天活动的尼罗河草鼠侧僵核中存在谷氨酸能神经元,而夜间活动的大鼠则缺乏,提示侧僵核局部回路中的谷氨酸能神经元的明显分布可能有助于 SCN 外脑区从夜间模式向昼间模式转换^[13]。此外,肾上腺素在此过程中起辅助作用^[14]。

(2) 光夹带和光掩蔽: 光夹带对物种日节律的调控有两种模型,包括与离散光脉冲对应的非参数模型,以及与连续光照射对应的参数模型^[15]。地上生活的昼间动物在白天主要暴露于连续光下,而营地下生活的昼间动物则暴露于离散光脉冲下。对昼间和夜间啮齿类动物而言,早、晚的光脉冲分别产生节律相位提前和推迟两种反向效应。但值得注意的是,当光脉冲出现在白天时,夜间动物不会发生反应,表现为一个“死区”,因此白天的光照对调节昼间动物的昼夜节律更为关键。光掩蔽对调节物种的时间生态位意义非凡,光的直接刺激激发昼间动物的活动,同时削弱夜间动物的活动并诱导睡眠。研究发现,蓝光照射可增加小鼠血浆皮质酮水平,而绿灯照射则诱导睡眠^[16]。由鉴于此,

Bourgin 等^[16]提出了一个假设,即夜间和昼间动物对光的不同反应源于对特定波长影响的不同敏感性,夜间物种对绿光的敏感性更高,而昼间物种对蓝光更敏感。此外对光刺激的反应差异,还与解剖结构如上丘的体积、视网膜受体对相同刺激投射至不同大脑区域相关,包括外侧下丘脑、膝状体间小叶、腹侧脑室旁区和橄榄体直肠前核,同时也与增食欲素神经元的激活有关^[17]。

综上,昼间动物的时间生态位由内源性的昼夜

节律推动,受光夹带和光掩蔽效应的加强或者削弱,相互影响,共同决定昼间动物的基本活动模式。

2 昼间啮齿类动物的活动模式及应用进展

昼间啮齿类动物的活动模式与人类高度一致,相较于夜间啮齿类动物,其优势如表 1 所示。目前较公认的昼间啮齿类动物主要有:长爪沙鼠、智利八齿鼠、尼罗河草鼠和羚羊地松鼠。

表 1 昼间啮齿类动物相较于夜间啮齿类动物在生物医学研究领域的主要优势

Table 1 Major advantages of diurnal rodents for the fields of biomedical research compared to nocturnal rodents

生理方面 Physiological aspect	昼间啮齿类动物的优势 Advantages of diurnal rodents
活动模式 Diurnal activity pattern	睡眠、一般运动、交配行为、体温等活动节律与人类相似,峰值出现在白天 Have the same rhythm of human respect to sleep, general locomotor activity, mating behavior and body temperature, which peak during the day
社会行为学 Social behavior	与人类一样营社会生活,且结构复杂,能模拟社会环境及心理学相关研究 Similar to the human society with complex structure, enabling sociological and psychological research
神经科学 Neuroscience	皮质和边缘区与人类活动节律一致,侧继核存在谷氨酸能神经元、上丘体积较大 Have the same rhythm of human activity in the cortical and marginal areas, glutamatergic neurons in the lateral habenular nucleus and larger size of the superior colliculus
视觉 Visual sensory	视觉感受器和视神经投射区域与人类相似,视锥细胞发达 Visual receptors and optic nerve projection areas are similar to human beings, and optic cone cells are well developed
内分泌及代谢 Endocrinology and metabolism	内分泌和新陈代谢与人类具有相同的关键性节律特征,如糖皮质激素、肾上腺素、促黄体生成素等的分泌 Have the same key characters with human in endocrinology and metabolism including the secretion of glucocorticoid, adrenaline and luteinizing hormone and so on
衰老 Senescence	与夜间啮齿类动物相比,昼间啮齿类动物寿命较长,可自发出现认知障碍等衰老相关改变 Compared with nocturnal rodents, diurnal rodents live longer and can spontaneously exhibit age-related changes such as cognitive impairment
对光反应 Photic entrainment	对光反应与人类相同,光刺激可激发、加强活动,可供测试光对人体的复杂效应 Similar to the photic entrainment of human, light can stimulate and enhance activities, enabling test the complicated effects of light for human

2.1 长爪沙鼠 (*Meriones unguiculatus*)

长爪沙鼠,又称蒙古沙鼠,属于哺乳纲、啮齿目、仓鼠科、沙鼠亚科、沙鼠属,主要分布于中国东北、内蒙古及前苏联布里亚特的荒漠草原^[18]。长爪沙鼠在自然状态下有昼间和夜间两个种群,总体以昼间活动为主。早期研究报道了长爪沙鼠的夜间活动,1975 年 Nelissen 等^[19]通过接触传感器监测到蒙古沙鼠的活动呈黄昏型,有夜晚活动倾向。随后的研究显示,这种采取接触传感器发现的夜间活动模式非常不稳定,只有微弱的黄昏成分^[20]。1999 年 Refinetti^[21]采用无线电遥测技术对 4 只长爪沙鼠进行研究,发现其顶相,即每日活动节律的峰值时间介于夜间和昼间物种之间。直到 2006 年通过以跑轮活动的方式记录 29 只长爪沙鼠的活跃模式,发现 24%的长爪沙鼠主要在夜间活动,而剩余 76%则

在白天活动^[22],揭示出该物种的昼夜节律存在巨大的种内变异性。

长爪沙鼠作为一种“多功能”实验动物,是研究幽门螺旋杆菌、脑缺血和癫痫的标准模型,广泛应用于感染性疾病、肿瘤、神经系统疾病和代谢性疾病的研究^[18]。比小鼠,长爪沙鼠的感觉特化和社会模式更接近人类。随着其完整基因序列的破译,长爪沙鼠成为探索体温调节、听觉处理、脑和生殖器发育、学习记忆行为等极具潜力的模型^[23-24]。其中,听觉模型进展飞速,通过对长爪沙鼠听觉脑干(梯形体内侧核、外侧丘系背核)和中脑(下丘)的立体定向注射和膜片钳捕捉,基因传递和光遗传工具成功应用于长爪沙鼠,为听觉回路的研究奠定了基础^[25];在生殖器官模型中,最新研究发现雌性长爪沙鼠作为一种雌性功能性前列腺炎发病率较高的

啮齿类动物可用来模拟女性前列腺病变^[26];在感知模型中,长爪沙鼠对元音和辅音的感知表征与人类相似,但对声音识别需更高的信噪比,可作为语音识别模型^[27];在行为方面,长爪沙鼠可用以分析社会网络,男女社会属性差异,焦虑、厌恶情绪以及独特的探索行为^[28-30]。

总之,长爪沙鼠是一种功能强大的昼间啮齿类动物,但仍有缺陷比如昼间活动稳健性低,种内异质性强,遗传信息呈高度多态性^[31]。令人振奋的是,最近已有学者对长爪沙鼠进行了高效的靶向诱变,成功构建了基于 CRISPR/Cas9 系统的基因组编辑平台,相信该手段将成为长爪沙鼠进一步开发的有力工具^[32]。

2.2 智利八齿鼠(*Octodon degus*)

智利八齿鼠,也称“刷尾”或“喇叭尾”大鼠,属于哺乳纲、啮齿目、八齿鼠科,是南美洲特有物种,分布于智利北部和中部的灌木丛。智利八齿鼠也有昼间和夜间活动两个种群。Labyak 等^[33]通过无线电遥测技术发现了智利八齿鼠个体间夹带相角的巨大差异。与蒙古沙鼠不同,智利八齿鼠两种种群间的活动模式可发生转化。比如,Kas 等^[34]发现智利八齿鼠中的一些在未配备跑轮的笼中白天活动,但在有跑轮的笼中却变为夜间活动。Refinetti^[22]使用红外探测器观察了 25 只智利八齿鼠的活动模式,发现在配有跑轮的笼中 11 只智利八齿鼠白天活动,其余则夜间活动,有趣的是其中 4 只开始表现为夜间活动的智利八齿鼠,在随后几周却转变为昼间活动。这种活动模式的倒转很值得思考,最近有研究指出其机制可能与运动引起的体温调节约束有关^[35]。

智利八齿鼠是研究衰老的“自然”模型,寿命长达 7~8 年。随年龄增长,其牙齿、骨骼、黄斑、视网膜、神经等组织器官相继发生退化,并伴随糖消耗障碍和应激,因此是研究认知障碍、2 型糖尿病、代谢综合征、肿瘤等衰老相关疾病的理想模型^[36-37]。其中,阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)模型进展显著,智利八齿鼠作为一种天然的散发性 AD 模型,不仅弥补了以往转基因小鼠模型因寿命短,难以模拟此病晚期的局限性,还为探索 AD 合并症如氧化应激、帕金森病、视网膜病变等开辟了方向^[38-41];在昼夜节律方面,智利八齿鼠用于研究现代生活方式与照明条件变化对人类健康的影响^[42];在社会和行为方面,智利八齿鼠可模拟神经-内分泌

调控下的孤立、厌恶、恐惧情绪、父系陪伴、母婴互动、复杂发声等多种行为^[43-45];在营养和免疫方面,智利八齿鼠是一种早熟动物,可用于评估早期饮食状态对免疫系统发育和成熟的影响^[46];在罕见肿瘤方面,可发生胸腺瘤、脊索瘤,其中智利八齿鼠是唯一被报道发生胸腺瘤的啮齿类动物^[47-48]。

智利八齿鼠是 AD 最具前景的模型动物,其独特的昼夜节律和转化现象已被用于模拟轮班制评估现代生活方式与人体健康的关系。但该动物主产于南美,目前国内引进较少。另外,智利八齿鼠在圈养环境下繁殖缓慢,发情周期长达 21 d,妊娠期和性成熟期均长达 3 个月^[49]。

2.3 尼罗河草鼠(*Arvicanthis niloticus*)

尼罗河草鼠,又称“非洲草鼠”,属于哺乳纲、啮齿目、鼠科、垄鼠属,主要分布于尼罗河三角洲和北非草原。尼罗河草鼠是典型的昼间动物,白天活动强劲,持续时间长。研究发现,尼罗河草鼠的每日活动周期达 13.5 h,与人类的 15.5 h 接近^[50]。Refinetti^[22]将尼罗河草鼠安置于配有跑轮的笼中,分析其活动数据发现:在 12 h:12 h 的明暗循环中,尼罗河草鼠约 87% 的日常活动发生在光照阶段,每日活动的起始时间大约出现在灯亮前 1 h。过去尼罗河草鼠夜间活动的报道应属罕见个例,大量研究证明了尼罗河草鼠的昼间活动模式稳定可靠,使用跑轮可能会增加它们活动的黄昏成分,但其模式仍然以白天活动为主^[51-53]。

尼罗河草鼠是高碳水化合物饮食敏感的模式,广泛应用于 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及其并发症(糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病等)和代谢综合征的研究。其视网膜结构与人类相似,适合感受光刺激,因此在探索光与昼夜节律系统、神经、情绪、行为等方面发挥着关键作用^[54]。其中,T2DM 模型最具潜力,尼罗河草鼠无需依靠基因修饰或化学干预,以高碳水化合物饮食短期喂养即可发展为 T2DM。这种发病模式代表了多基因调控下高负荷低纤维饮食。并且,尼罗河草鼠可模拟糖尿病进程中 β 细胞功能障碍的 5 个阶段,为阐明胰岛 β 细胞损伤和衰竭的机制提供了新的视角^[55-56];在研究光照方面,尼罗河草鼠是季节性情感障碍(seasonal affective disorder, SAD)的优良模型,揭示了低强度日光通过复杂的神经和内分泌途径如上调内侧视前区类固醇激素、多巴胺受体扰乱动物的性行为,减弱下丘脑促食欲素分泌诱导焦

虑、抑郁情绪等^[57-58];此外,尼罗河草鼠是研究昼夜节律系统和光掩蔽的重要模型。其海马体中的时钟基因节律与夜间啮齿类动物完全相异,这种昼间啮齿类动物有助于理解昼夜节律系统对人类记忆、认知、行为的操作机制^[59-60]。

尼罗河草鼠因昼间活动稳定和对碳水化合物饮食敏感的特性已成为研究昼夜节律和 T2DM 的潜力模型。野外捕获的尼罗河草鼠易携带寄生虫,为该模型的标准化增添了难度。虽然国外研究中已有详尽的 T2DM 的造模报道,最近也有学者确定了可供未来研究尼罗河草鼠肝基因表达的 PCR 内参基因^[61],但该模型在我国罕有研究,故开发推广仍任重道远。

2.4 羚羊地松鼠(*Ammospermophilus leucurus*)

羚羊地松鼠,又称“白尾羚羊松鼠”,属于哺乳纲、啮齿目、松鼠科、羚松鼠属,无需冬眠,营地上生活,分布于北美洲的主要沙漠样带,覆盖纬度轴达 21°,活动范围广泛^[50,62]。羚羊地松鼠的昼间活动模式为本文所述四种昼间动物中最强最稳定。研究显示羚羊地松鼠的每日活动周期为 10.5 h,稳健指数为 41%,昼间活动指数为 0.97(即 97%的运动发生在光照阶段)^[63]。Refinetti 等^[64]发现羚羊地松鼠平均在开灯 1 h 后醒来,40 min 后开始在跑轮活动,10 h 后跑完约 2 km,熄灯 1 h 后入睡,此结果与野外研究一致^[65]。特别值得注意的是,羚羊地松鼠奔跑方式呈现出极端多样性,且自由奔跑时间与人类完全匹配^[50]。

目前羚羊地松鼠尚未广泛应用于医学研究中。但考虑该物种寿命长,有稳定强烈的昼间活动模式以及营社会生活的特性,有学者指出羚羊地松鼠可能是研究人类活动模式对认知、情绪、冲动、艺术成就、心理健康等的潜力模型^[63]。但羚羊地松鼠一年有且只有 1 次短暂的发情期,圈养条件繁殖极为困难,该因素阻碍了其标准化和商品化。

3 小结和展望

生物钟的发现引领生物医学步入时间-空间四维领域,昼夜节律在其中扮演重要角色,调控着生理过程、行为节奏和新陈代谢的各个方面。人们虽已意识到现代生活方式和人工光源可能破坏生物钟而扰乱机体代谢,但由于缺乏适宜的动物模型,阻碍了相关研究的进展。昼间啮齿类动物是一类独特的以白天活动为主的啮齿类动物,经长期演

化,其主时钟发出信号通过神经投射和体液传导等方式抵达下游时钟并被逆转,与光刺激共同塑造出与人类相似的昼夜节律,现已成为时间生物学领域不可或缺的模式。

但是,二元分类法(即仅以昼间或夜间活动划分)可能掩盖昼间啮齿类动物日活动的多样性,因此,本文介绍了四种最具代表性的昼间啮齿类动物的活动模式,以期合理选择模型提供借鉴。其中,就昼间活动的稳健性和强度而言,尼罗河草鼠和羚羊地松鼠的昼间模式最强烈,而长爪沙鼠和智利八齿鼠种内变异性较大,少数个体可发生昼间和夜间模式的相互转化。

此外,昼间啮齿类动物的研究尚处于起步阶段。长爪沙鼠在国内应用较多,但主要用于寄生虫、幽门螺旋杆菌等感染性疾病和癫痫、脑缺血病的研究。作为昼间动物,长爪沙鼠独特的感知特点可作为研究人类发音和行为的优良模型。尼罗河草鼠、羚羊地松鼠、智利八齿鼠因产地遥远,尚未引入我国,但相关模型的研究已取得重要进展。其中,尼罗河草鼠作为高碳水化合物诱导的 T2DM 的模型,解决了现有 DM 模型需要依赖基因编辑、化学干预、高脂饲料,造模时间长,且难以模拟多基因和饮食诱导的病理过程的缺陷,为探索胰岛功能、脂肪利用等代谢过程提供与人类相似的遗传代谢背景;智利八齿鼠寿命较长,与人类昼夜节律一致,营复杂社会生活,被认为是研究衰老的理想模型,随年龄增长渐进性功能衰退,可模拟 AD 晚期病变并用于新药研发。

综上,昼间啮齿类动物为时间-空间四维生物医学提供了有力工具,有望弥补以往使用大鼠、小鼠等夜间动物研究时存在的缺陷,包括多相、代谢节律与人体差异大、药物研发后在临床前试验失败率高等,因而极具价值。相信在未来,昼间啮齿类动物模型必会促进人类健康事业进一步发展。

参 考 文 献(References)

- [1] Engelmann W. Evolution and selective advantage of circadian rhythms [J]. Acta Physiol Pol, 1988, 39(5-6): 345-356.
- [2] Kim YH, Lazar MA. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space [J]. Endocr Rev, 2020, 41(5): 707-732.
- [3] Dunlap JC, Loros JJ. Yes, circadian rhythms actually do affect almost everything [J]. Cell Res, 2016, 26(7): 759-760.
- [4] Dobzhansky T. Biology, molecular and organismic [J]. Am Zool, 1964, 4: 443-452.
- [5] Gerkema MP, Davies WIL, Foster RG, et al. The nocturnal

- bottleneck and the evolution of activity patterns in mammals [J]. Proc Biol Sci, 2013, 280(1765): 20130508.
- [6] Maor R, Dayan T, Ferguson-Gow H, et al. Temporal niche expansion in mammals from a nocturnal ancestor after dinosaur extinction [J]. Nat Ecol Evol, 2017, 1(12): 1889–1895.
- [7] Smale L, Nunez A, Schwartz M. Rhythms in a diurnal brain [J]. Biol Rhythm Res, 2008, 39(3): 305–318.
- [8] Chakir I, Dumont S, Pévet P, et al. The circadian gene Clock oscillates in the suprachiasmatic nuclei of the diurnal rodent Barbary striped grass mouse, *Lemniscomys barbarus*: a general feature of diurnality? [J]. Brain Res, 2015, 1594: 165–172.
- [9] Ikeno T, Yan L. A comparison of the orexin receptor distribution in the brain between diurnal Nile grass rats (*Arvicanthis niloticus*) and nocturnal mice (*Mus musculus*) [J]. Brain Res, 2018, 1690: 89–95.
- [10] Mure LS, Le HD, Benegiamo G, et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues [J]. Science, 2018, 359(6381): eaao0318.
- [11] Mahoney MM, Ramanathan C, Hagenauer MH, et al. Daily rhythms and sex differences in vasoactive intestinal polypeptide, VIPR2 receptor and arginine vasopressin mRNA in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal rodent, *Arvicanthis niloticus* [J]. Eur J Neurosci, 2009, 30(8): 1537–1543.
- [12] Kalsbeek A, Verhagen LAW, Schallij I, et al. Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species [J]. Eur J Neurosci, 2008, 27(4): 818–827.
- [13] Yan L, Smale L, Nunez AA. Circadian and photic modulation of daily rhythms in diurnal mammals [J]. Eur J Neurosci, 2020, 51(1): 551–566.
- [14] Leliavski A, Dumbell R, Ott V, et al. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology [J]. J Biol Rhythms, 2015, 30(1): 20–34.
- [15] Daan S. Tonic and phasic effects of light in the entrainment of circadian rhythms [J]. Ann N Y Acad Sci, 1977, 290: 51–59.
- [16] Bourgin P, Hubbard J. Alerting or somnogenic light: pick your color [J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): e2000111.
- [17] Shuboni DD, Cramm SL, Yan L, et al. Acute effects of light on the brain and behavior of diurnal *Arvicanthis niloticus* and nocturnal *Mus musculus* [J]. Physiol Behav, 2015, 138: 75–86.
- [18] 李长龙, 杜小燕, 陈振文. 长爪沙鼠资源开发利用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(6): 106–109, 113.
- Li CL, Du XY, Chen ZW. Advances in development and application of Mongolian gerbil resource [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(6): 106–109, 113.
- [19] Nelissen M, Nelissen-Joris N. On the diurnal rhythm of activity of *Meriones unguiculatus* (Milne-Edwards, 1867) [J]. Acta Zool Pathol Antwerp, 1975, 61: 25–30.
- [20] Probst B. An automated method for recording scent marking in Mongolian gerbils [J]. Physiol Behav, 1992, 52(4): 661–663.
- [21] Refinetti R. Relationship between the daily rhythms of locomotor activity and body temperature in eight mammalian species [J]. Am J Physiol, 1999, 277(5): R1493–R1500.
- [22] Refinetti R. Variability of diurnality in laboratory rodents [J]. J Comp Physiol A, 2006, 192(7): 701–714.
- [23] Brekke TD, Supriya S, Denver MG, et al. A high-density genetic map and molecular sex-typing assay for gerbils [J]. Mamm Genome, 2019, 30(3): 63–70.
- [24] Cheng S, Fu Y, Zhang Y, et al. Enhancement of *de novo* sequencing, assembly and annotation of the Mongolian gerbil genome with transcriptome sequencing and assembly from several different tissues [J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 903.
- [25] Keplinger S, Beiderbeck B, Michalakakis S, et al. Optogenetic control of neural circuits in the Mongolian gerbil [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 111.
- [26] Sanches BDA, Carvalho HF, Maldarine JS, et al. Differences between male and female prostates in terms of physiology, sensitivity to chemicals and pathogenesis—a review in a rodent model [J]. Cell Biol Int, 2020, 44(1): 27–35.
- [27] Jüchter C, Beutelmann R, Klump GM. Speech sound discrimination by Mongolian gerbils [J]. Hear Res, 2022, 418: 108472.
- [28] Deng K, Liu W, Wang D. Inter-group associations in Mongolian gerbils: quantitative evidence from social network analysis [J]. Integr Zool, 2017, 12(6): 446–456.
- [29] Rico JL, Muñoz-Tabares LF, Lamprea MR, et al. Diazepam reduces escape and increases closed-arms exploration in Gerbils after 5 min in the elevated plus-maze [J]. Front Psychol, 2019, 10: 748.
- [30] Hurtado-Parrado C, González-León C, Arias-Higuera MA, et al. Assessing Mongolian gerbil emotional behavior: effects of two shock intensities and response-independent shocks during an extended inhibitory-avoidance task [J]. Peer J, 2017, 5: e4009.
- [31] Brekke TD, Steele KA, Mulley JF. Inbred or outbred? genetic diversity in laboratory rodent colonies [J]. G3 (Bethesda), 2018, 8(2): 679–686.
- [32] Wang Y, Zhao P, Song Z, et al. Generation of gene-knockout Mongolian gerbils via CRISPR/Cas9 system [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 780.
- [33] Labyak SE, Lee TM, Goel N. Rhythm chronotypes in a diurnal rodent, *Octodon degus* [J]. Am J Physiol, 1997, 273(3): R1058–R1066.
- [34] Kas MJH, Edgar DM. A nonphotic stimulus inverts the diurnal-nocturnal phase preference in *Octodon degus* [J]. J Neurosci, 1999, 19(1): 328–333.
- [35] Bano-Otalora B, Rol MA, Madrid JA. Behavioral and thermoregulatory responses to changes in ambient temperature and wheel running availability in *Octodon degus* [J]. Front Integr Neurosci, 2021, 15: 684988.
- [36] Cuenca-Bermejo L, Pizzichini E, Gonzalez-Cuello AM, et al. *Octodon degus*: a natural model of multimorbidity for ageing

- research [J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101204.
- [37] Rivera DS, Lindsay CB, Codocedo JF, et al. Long-term, fructose-induced metabolic syndrome-like condition is associated with higher metabolism, reduced synaptic plasticity and cognitive impairment in *Octodon degus* [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(12): 9169–9187.
- [38] Cisternas P, Gherardelli C, Salazar P, et al. Disruption of glucose metabolism in aged *Octodon degus*: a sporadic model of Alzheimer's disease [J]. Front Integr Neurosci, 2021, 15: 733007.
- [39] Lindsay CB, Zolezzi JM, Rivera DS, et al. Andrographolide reduces neuroinflammation and oxidative stress in aged *Octodon degus* [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(2): 1131–1145.
- [40] Cuenca-Bermejo L, Pizzichini E, Gonçalves VC, et al. A new tool to study Parkinsonism in the context of aging: MPTP intoxication in a natural model of multimorbidity [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4341.
- [41] Escobar MJ, Reyes C, Herzog R, et al. Characterization of retinal functionality at different eccentricities in a diurnal rodent [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 444.
- [42] Bano-Otalora B, Madrid JA, Rol MA. Melatonin alleviates circadian system disruption induced by chronic shifts of the light-dark cycle in *Octodon degus* [J]. J Pineal Res, 2020, 68(1): e12619.
- [43] de Schultz T, Bock J, Braun K. Paternal deprivation and female biparental family rearing induce dendritic and synaptic changes in *Octodon degus*: I. medial prefrontal cortex [J]. Front Synaptic Neurosci, 2020, 12: 38.
- [44] Rivera DS, Lindsay CB, Oliva CA, et al. Effects of long-lasting social isolation and re-socialization on cognitive performance and brain activity: a longitudinal study in *Octodon degus* [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18315.
- [45] Lidhar NK, Insel N, Dong JY, et al. Observational fear learning in degus is correlated with temporal vocalization patterns [J]. Behav Brain Res, 2017, 332: 362–371.
- [46] Ramírez-Otarola N, Maldonado K, Cavieres G, et al. Nutritional ecology and ecological immunology in degus: does early nutrition affect the postnatal development of the immune function? [J]. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol, 2021, 335(2): 239–249.
- [47] Okumura N, Kondo H, Suzuki S, et al. Thymoma originating from the cervical component of the thymus in a degu [J]. J Vet Diagn Invest, 2022, 34(1): 126–129.
- [48] Sautier L, Guillier D, Coste M, et al. Coccygeal chordoma in a degu: case report and review of the literature [J]. J Vet Diagn Invest, 2019, 31(1): 142–145.
- [49] Palacios AG, Lee TM. Husbandry and breeding in the *Octodon degu* (Molina 1782) [J]. Cold Spring Harb Protoc, 2013, 2013(4): 350–353.
- [50] Refinetti R, Kenagy GJ. Diurnally active rodents for laboratory research [J]. Lab Anim, 2018, 52(6): 577–587.
- [51] Blanchong JA, McElhinny TL, Mahoney MM, et al. Nocturnal and diurnal rhythms in the unstriped Nile rat, *Arvicanthis niloticus* [J]. J Biol Rhythms, 1999, 14(5): 364–377.
- [52] Refinetti R. Daily activity patterns of a nocturnal and a diurnal rodent in a seminatural environment [J]. Physiol Behav, 2004, 82(2–3): 285–294.
- [53] Redlin U, Mrosovsky N. Nocturnal activity in a diurnal rodent (*Arvicanthis niloticus*): the importance of masking [J]. J Biol Rhythms, 2004, 19(1): 58–67.
- [54] Ranaei Pirmardan E, Barakat A, Zhang Y, et al. Diabetic cataract in the Nile grass rat: a longitudinal phenotypic study of pathology formation [J]. FASEB J, 2021, 35(6): e21593.
- [55] Huang H, Yang K, Wang R, et al. β -cell compensation concomitant with adaptive endoplasmic reticulum stress and β -cell neogenesis in a diet-induced type 2 diabetes model [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2019, 44(12): 1355–1366.
- [56] Yang K, Gotzmann J, Kuny S, et al. Five stages of progressive β -cell dysfunction in the laboratory Nile rat model of type 2 diabetes [J]. J Endocrinol, 2016, 229(3): 343–356.
- [57] Yan L, Lonstein JS, Nunez AA. Light as a modulator of emotion and cognition: lessons learned from studying a diurnal rodent [J]. Horm Behav, 2019, 111: 78–86.
- [58] Lonstein JS, Linning-Duffy K, Yan L. Low daytime light intensity disrupts male copulatory behavior, and upregulates medial preoptic area steroid hormone and dopamine receptor expression, in a diurnal rodent model of seasonal affective disorder [J]. Front Behav Neurosci, 2019, 13: 72.
- [59] Martin-Fairey CA, Nunez AA. Circadian modulation of memory and plasticity gene products in a diurnal species [J]. Brain Res, 2014, 1581: 30–39.
- [60] Martin-Fairey CA, Ramanathan C, Stowie A, et al. Plastic oscillators and fixed rhythms: changes in the phase of clock-gene rhythms in the PVN are not reflected in the phase of the melatonin rhythm of grass rats [J]. Neuroscience, 2015, 288: 178–186.
- [61] Leow SS, Lee WK, Khoo JS, et al. Identification of reference genes for real-time polymerase chain reaction gene expression studies in Nile rats fed Water-Soluble Palm Fruit Extract [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(12): 9409–9427.
- [62] Whorley JR, Alvarez-Castañeda ST, Kenagy GJ. Genetic structure of desert ground squirrels over a 20-degree-latitude transect from Oregon through the Baja California peninsula [J]. Mol Ecol, 2004, 13(9): 2709–2720.
- [63] Refinetti R, Earle G, Kenagy GJ. Exploring determinants of behavioral chronotype in a diurnal-rodent model of human physiology [J]. Physiol Behav, 2019, 199: 146–153.
- [64] Refinetti R. Diverse styles of running-wheel behavior in antelope ground squirrels [J]. Behav Processes, 2020, 177: 104149.
- [65] Karasov WH. Daily energy expenditure and the cost of activity in a free-living mammal [J]. Oecologia, 1981, 51(2): 253–259.