大鼠行进行为的评价及其应用研究现状

季 苇,刘晓莉,乔德才*

(北京师范大学体育与运动学院运动生理学实验室,北京 100875)

【摘要】 行进行为(locomotion)是大鼠基本且重要的运动方式,可反映诸多实验模型动物的运动行为 (motion)表现与特征,制订大鼠行进行为评价方法与标准对于运动功能障碍程度评级和康复治疗效果评分具有重 要的临床意义。本文通过文献查阅的方法,对近年来大鼠行进行为的评价方法及典型应用的研究现状进行综合分 析与评述,以期为相关研究者提供必要的参考。

【关键词】 大鼠;行进行为;评价 【中图分类号】R-332 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2016)07-0067-07 doi: 10.3969.j.issn.1671-7856.2016.07.012

Research status of evaluation and application of locomotion in rats

JI Wei, LIU Xiao-li, QIAO De-cai*

(Exercise Physiology Laboratory, College of Physical Education and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(Abstract) Locomotion is one of the most vital and fundamental motor behaviors in rats, which can reflect the performance and characteristics of motion in various experimental animal models, it has an important clinical significance to motor dysfunction rating and rehabilitation effect evaluation grade for developing an evaluation method and standard of locomotion in rats. This article will comprehensively analysis and review the literatures of locomotion in rats on the evaluation methodology and typical application in order to provide necessary reference for researchers.

[Key words] Rat; Locomotion; Evaluation;

大鼠是生命科学研究中最常用的模型生物之一,大鼠的运动行为(motion)主要包括行进、姿势维持、理毛、抓握、探索等。行进行为(locomotion,又译为"移动行为")是运动行为的一种表现形式,特指从此处到达彼处的动作^[1],需要感觉系统和运动系统高度协调,大脑皮层、基底神经节、小脑等中枢和各种姿势反射共同参与才能完成^[2]。该行为作为一种评价指标被广泛用于中枢神经损伤、神经退行性疾病、运动性疲劳程度的判断等众多研究

领域[3-6]。

1 大鼠行进行为的评价

大鼠在行进过程中,依靠四肢支撑起身体的重量,按照固定的步序模式进行运动,并随时根据外部环境调整步态来获得较好的落地位置,以便使重心投影恰好落在移动支撑点上以保持身体稳定。因此,四肢肌肉力量、步态控制能力、肢体协调能力、平衡能力等对完成行进行为非常重要^[7]。大鼠

[[]基金项目]国家自然科学基金资助项目(31571221);北京自然科学基金资助项目(5142012)。

[[]作者简介]季苇(1991-),女,硕士研究生,专业:运动人体科学。Email: jiwei6088833@163.com。

[[]通讯作者]乔德才(1957-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:运动与神经调控。Email: decaiq@ bnu. edu. cn。

行进行为的评价方法正是基于上述诸方面的相关 因素来设计与建立的,常用的方法有:运动评价量 表、运动学测量、动力学测量、肌电信号测量、运动 任务设计等几类。

1.1 运动评价量表

目前用于评价大鼠行进行为的量表较多,分类 细致、功能各异^[8],其中 Tarlov 量表和 BBB 量表应 用最为广泛,主要是用于评价脊髓损伤后动物的运 动功能。Tarlov 量表始于上世纪 50 年代并沿用至 今,内容主要包括关节活动度、能否行走、跑步 等^[9],适合于灵长类哺乳动物的运动行为评价,对 于啮齿类动物的适用度较低。之后有人对该量表 进行了改良.改良后的 Tarlov 量表评价内容更加细 化,评价标准分为6个等级,即·0级,后肢无活动, 不能负重:1级,后肢可见活动,但不能负重:2级,后 肢活动频繁或有力,不能负重;3级,后肢可支持体 重,能走1~2步;4级,可行走,仅有轻度障碍;5级, 行走正常^[10]。BBB 量表是一种可用于大鼠综合运 动功能评价的量表,由 Basson、Beattle 和 Bresnahan 三人于 1995 年制定,主要内容涉及能活动的关节数 目及其活动程度、能否支持体重、前后肢协调性、四 肢活动情况、尾部位置和躯干稳定程度等[11],共分 为22个等级。随着计算机科学的发展,现已开发出 专门的软件用来协助收集和计算 BBB 量表的数据. 使实验数据的处理与分析过程更加简便准确^[12]。 相对于 BBB 量表而言, Tarlov 量表具有分级少、评分 标准简洁等优点,但在进行损伤恢复程度的评价时 不能很好体现恢复的渐进性。

除上述量表外,还有联合行为评分量表(CBS)、 均值结合量表(ACOS)以及前肢运动量表(FLS) 等^[13-15]。总体来讲,运动量表的优点是所需时间 短、测量仪器简单且能评价大鼠从损伤状态恢复到 正常状态的绝大部分行进行为等级^[16];缺点是只能 对大鼠行进行为作半定量描述。鉴于各类损伤对 行进行为的影响存在较大的差异性,为弥补单一量 表存在评价结果精确度偏低的不足^[17],建议将多种 评分方法联合使用提高评价的准确性^[18]。此外,为 了避免用眼睛观察容易忽略大鼠一些细微的行为 变化以及实验人员观察对大鼠产生"二次应激",在 使用量表来评价行进行为时可先使用录像设备记 录,再通过观看视频进行评分。

1.2 运动学测量

运动学测量是通过研究动物运动时的空间位

置变化来描述动物行进行为特征的,其本质是对动 物行进行为的定量和详细描述。该方法是大鼠行 进行为评价中常用日非常重要的研究手段之一,测 量的主要参数包括:步态和肢体、躯干、肢段的距离 与角度等^[19]。步态是构成大鼠行进行为的基本要 素,步态指标多种多样,主要分为时间特征指标、空 间特征指标以及时空特征指标:其中时间特征指标 包括步态周期(gait cycle)、支撑相(stance phase)、 摆动相(swing phase)以及支撑系数(duty factor)。 步态周期意指大鼠同一只脚爪连续两次触地的时 间过程。根据脚爪在步行时的位置可分为支撑相 和摆动相^[20]。支撑相指单只脚爪在一个步态周期 中与地面接触的持续时间:摆动相指单只脚爪在一 个步态周期中离开地面的持续时间:支撑系数是指 支撑相与步态周期之比,此值的增大或减小都表明 存在步态代偿的情况。例如在单侧代偿的情况下, 患侧肢体的支撑系数减小,对侧肢体的支撑系数增 大(如跛行步态):在双侧代偿的情况下,两侧肢体 的支撑系数均增大(如拖行步态);跛行和拖行步态 都能减小患肢承受的压力^[21]。正常情况下,大鼠后 肢的支撑相占步态周期的65%,前肢的支撑相占步 态周期的60%(见图1)。空间特征指标包括步幅 (stride length)、步长(step length)和步宽(step width)。其中步幅为一脚爪着地至同一脚爪再次着 地的距离;步长为一脚爪着地至对侧脚爪着地的距 离:步宽指两脚爪中心点或重力点之间的水平距 离^[22]。步幅与步长两者极易混淆,研究者要注意区 别。步速是步态最重要的时空特征指标,它是影响 步态周期的重要参数^[23]。大鼠在行进时随着步速 增加,步态周期缩短,摆动相的时间基本不变,而支 撑相的时间明显缩短,支撑相时间的改变又会对施 于地面力和力的作用时间造成相应的影响^[24-25]。 根据大鼠行进步速的不同,可将其基本步态分为行 走(walking)、慢跑(trotting)和奔跑(galloping)三种 形式。

最早人们是通过拍照的方式来进行步态测量, 随着计算机、摄像、传感和多媒体同步技术的发展, 录像法已成为运动学测量最常用的手段之一^[26]。 当大鼠在地面上行进时,摄像机可放置在大鼠的侧 面、后面或利用透明地面提供腹侧观,以便能清楚 地观察大鼠落脚的位置^[27-28],并通过对视频进行 逐帧分析获得步态参数(见图 2)。在对某些运动参 数(如距离等)进行测定时,还可通过食物奖励等办



注:横坐标代表了大鼠步态周期的百分比。图中虚线表示步态周期中的某个瞬间,虚线上面有该时刻大鼠四肢位置的示意图。 图1 一个步态周期中大鼠四肢的支撑相和摆动相比例及四肢位置变化情况

Note. The horizontal coordinate represents the percentage of gait cycle of rats. Dashed lines indicate a moment in time in the gait cycle, which is depicted by the rat drawing above each line.

Fig. 1 The distribution of stance phase and swing phase as well as the position of the limbs in a gait cycle

法训练动物沿直线行进,以便提高测量的准确 性[12],但也有人认为,该方法可能会因大鼠克服四 肢功能紊乱或忍受疼痛来获得食物,而导致其行进 行为的改变^[29]。步态分析法中也有将大鼠的前后 肢分别用红绿墨水染色,令其通过一段长100 cm、 宽7 cm 覆有白纸的跑道,记录8个以上连续脚印, 并对大鼠爪印、步幅、脚间距等参数进行分析的方 法^[30-31]。但由于墨汁的染色在每个实验中甚至每 步中并不完全一致,导致爪印区域可变性很高,对 实验结果产生一定影响。目前,已有很多设备(如 Catwalk、DigiGait 和 Treadscan 步态分析系统等)能 够直接获取大鼠在行进过程中的多个步态指标,并 进行自动处理和分析^[32],减少了主观因素对实验结 果的影响, 使测量的精准度和效率大大提高。以 Catwalk 步态分析系统为例,其主要由内置荧光灯泡 的感应玻璃板、玻璃板下的高速摄像机、数据传输 与转换系统以及含 Catwalk 数据分析软件的高性能 计算机构成。当大鼠在玻璃板上行进时,其脚爪与 玻璃板接触会使由荧光灯泡发出的荧光产生反射, 玻璃板下的高速摄像机捕捉到大鼠脚爪产生的荧 光反射(通常每秒100~150帧),并通过数据传输 与转换系统传输到高性能计算机内,进行处理和分 析^[33]。上述步态分析系统需要配备有高速摄像机、 动物跑台和配套的软件分析系统,这些仪器设备价 格昂贵,限制了其推广与应用。此外,用两种测量 原理相似的步态分析系统对同一批大鼠相同指标 进行测量时发现,所得结果并不一致,提示测量方 法的微小差异会对大鼠的运动学测量结果产生一 定的影响^[34]。



 图 2 利用录像法捕捉大鼠行进过程中的步态参数
Fig. 2 Capturing the gait parameters during rat locomotion by digital camera

大鼠肢体和肢段的距离、角度的测量一般采用 关节追踪系统,需预先在大鼠关节处皮肤上进行标 记;但皮肤标记点容易随着关节相对位置的变化而 移动,导致关节定位误差,尤其是当大鼠躯体蜷缩 时会使相邻两个关节出现位置重合现象。因此,除 踝关节的测量结果外,其他关节的测量结果均不准 确。目前已有实验室用单一平面 X 射线摄影术捕 捉大鼠的肢体、躯干、肢段的距离与角度等指标。 利用该技术能清晰记录大鼠运动时四肢位置的变 化情况^[35],但其不足之处在于只能获取大鼠行进过 程中矢状面的运动学参数。如果能应用多平面的 X 射线摄影术,就能显著提高测量的准确性,并能用 来进行运动学的 3D 研究^[36]。

1.3 动力学测量

动力学测量主要通过分析各种力学特征的变 化来评价大鼠行进行为,在运动障碍性疾病以及仿 生学研究中运用较为普遍^[37-38]。在进行动力学测 量前,可预先将肌力传感器或张力传感器植入大鼠 的肌腱、骨表面或被放置在体表^[37],也可利用测力 板测量大鼠行进中地面反作用力^[38]。早期的测力 板只能提供一个方向的力^[39],现在已有可提供大鼠 行进过程中X、Y、Z 三个方向力的测力板^[40]。该方 法能够精确地量化大鼠行进行为的力学变化参数, 但需要与其他评估方法联用(如运动学测量)才能 全面评价大鼠的行进行为。

在进行动力学测量时,大鼠在开放的环境中运 动其行进行为最为自然,但常常需要等待较长时间 大鼠才能正确的通过测力板,为此,研究者多将大 鼠置于跑台或通道中进行动力学测量。但在跑台 或通道中运动是否会对大鼠产生一定的压力?该 压力是否又会对大鼠行进行为产生一定的影响,则 需进一步的研究。

1.4 肌电信号测量

1.5 运动任务设计

大鼠行进过程中可通过测量某些肌肉收缩时 所产生的电信号来定量分析肌肉活动与行进行为 之间的关系,这种方法也被称为肌电图(EMG)法, 是评估神经肌肉活动能力常采用的一种方法^[41]。 利用该方法可以识别损伤或恢复后的肌电模式与 正常模式之间的偏差,以此作为评估治疗效果的依 据,在研究行进过程中特定肌肉的激活程度和激活 顺序方面也具有重要意义^[42]。在运动生理学研究 中此方法也可被用来评估肌肉活动水平、肌肉疲劳 程度以及动作的协调性等。然而这种方法也存在 某些局限或不足,如电极和相关设备植入时对肌肉 造成的损伤会影响动物正常的行进行为:由于机体 存在大量跨关节肌,同类别行进行为可以通过不同 肌群的募集来实现,使参与活动的肌肉范围扩大; 还有肌电图只能反映参与工作肌肉的激活程度,却 不能反映肌肉收缩力量的大小等^[43]。近年来,研究 者发明出可贴在记录肌肉表面皮肤上的电极片,用 来测量整块肌肉的肌电活动,这种无创肌电的记录 技术已被用于人体运动行为的研究之中^[44]。

通过一定的技能训练让大鼠掌握某些运动技 能,然后在其完成运动任务前后进行评价,该方法 在行进行为的研究中也被广泛使用。例如,通过改 变跑台的速度、坡度来进行运动任务的设计。由于 跑台的速度和坡度可被随意控制,因此在跑台上实 施大鼠行进行为的测量比在地面上更为精确、可 控^[45]。此外,通过一定的技能训练,大鼠还可以执 行更为复杂的运动任务,如爬梯、平衡木行走或爬 绳等,也可通过改变两根梯柱间的距离和平衡木的 宽度来提高运动任务的难度系数^[30,46]:还可依据不 同个体的运动潜能、不同的测试目的以及测量方法 设计出不同的运动任务。常见的运动任务有网格 测试(grid-walking test)、转棒测试(rota-rod test)、爬 杆测试(pole test)、旷场行走测试(open field walking test)以及跑台测试(treadmill test)等。在大鼠执行 运动任务时,也可同步进行力学与肌电的测量,对 各种运动参数进行综合评分^[47]。

2 典型大鼠行进行为评价的应用举例

2.1 帕金森病模型大鼠的行进行为评价

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种神经系 统退行性疾病,主要病理性改变为黑质致密部多巴 胺(dopamine, DA)能神经元变性、坏死,纹状体 DA 投射减少,引发黑质-纹状体通路对基底神经节的调 节功能紊乱^[48]。运动功能障碍是帕金森病人的临 床特征之一,主要表现为静止性震颤、肌僵直、运动 徐缓以及姿势步态异常等。行进行为评价常被用 来判断 PD 动物模型运动功能障碍的程度,作为评 估 PD 病理状态以及药物和康复治疗效果的依 据^[49-52]。前文提到的各类大鼠行进行为的评价方 法均可用于 PD 大鼠模型^[53]。运动学测量中多采 用步态分析法检测 PD 大鼠姿势步态异常、步态控 制能力和四肢协调性减弱等表现[54]。运动任务设 计法在 PD 模型大鼠行进行为评价中的运用更为普 遍,如:网格测试、转棒测试、爬杆测试、旷场行走测 试等:其中网格测试通过观察四肢滑落次数、脚步 数、移动距离、启动时间等指标来评估 PD 大鼠肢体 感觉运动功能[55-56];转棒测试通过记录在转棒上停 留的时间来评价 PD 大鼠的平衡能力和四肢控制能 力:还可通过爬杆测试、旷场行走测试评价 PD 大鼠 四肢协调能力和步态控制能力[57]。

2.2 脊髓损伤模型大鼠的行进行为评价

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指由各种

原因引起的脊髓结构、功能的损害^[58]。运动、感觉 和自主神经功能障碍是 SCI 后主要的临床表现,以 上功能的恢复也是 SCI 康复最重要的目的,特别是 行进行为功能的恢复对于患者生活自理程度和生 活质量的提高至关重要^[59-60]。因此,对 SCI 病人 行进功能障碍程度评级和康复后行进功能恢复程 度评分具有重要的临床意义。运动评价量表在 SCI 模型大鼠行进行为的评价中应用最为普遍,主要包 括 Tarlov 量表和 BBB 量表^[60-63]。Tarlov 量表通过 检测体重支撑能力和四肢运动功能来评价 SCI 大鼠 行进行为障碍;BBB 量表通过观察关节活动范围与 幅度、能否支持体重、前后肢协调性、四肢活动情 况、尾部位置和躯干稳定程度等来评估 SCI 大鼠肢 体协调性、步态控制能力和四肢运动功能。步态分 析法在 SCI 大鼠行进行为的评价中也在使用,主要 通过检测大鼠步态周期、支撑相、摆动相等指标的 变化来评价 SCI 大鼠行进行为障碍。此外,运动任 务设计法中诸如网格测试、爬杆测试、旷场测试和 跑台测试等在 SCI 的大鼠行进行为障碍评价中常被 运用^[64]。SCI 大鼠行进行为障碍的评价中常常将 几种方法结合使用,例如将大鼠置于旷场中进行 BBB 量表评分或将大鼠置于跑台上进行步态分析。

2.3 运动性疲劳模型大鼠的行进行为评价

运动性疲劳指身体机能生理过程不能持续在 特定水平和/或整体不能维持预定的运动强度的一 种现象[65],其主要表现形式是运动能力下降。跑台 运动是建立大鼠运动性疲劳模型常用的方法之一, 通过行进行为评价(如:步速减慢、步态改变、身体 稳定与协调性下降等)可以判断其疲劳程度;也可 通过观察大鼠能否维持原强度运动、短时间休息或 降低运动强度后大鼠能否继续运动、刺激频率、刺 激时间等对运动疲劳程度进行评价[66]。但这些评 价方法存在着指标较单一、仅能定性、不能定量等 不足,获得的信息也无法精确地反映大鼠的疲劳程 度。如果能利用数理统计学方法,定量分析跑台运 动过程中大鼠行进行为的变化规律,筛选出有效的 指标,建立大鼠运动疲劳程度的评价标准,则能为 实现大鼠运动疲劳行为学特征的量化评价提供更 加有价值的参考。

3 小结

行进行为是大鼠运动行为的一种表现形式,由 支撑相和摆动相组成的步态周期是行进行为的基 本构成。行进行为的评价方法较多,每种方法都有 优势与不足,如:运动评价量表和运动任务设计法 的优点是操作简单、成本低廉,其不足之处是所得 结果只能定性或半定量;运动学测量法虽然能够精 确定量,但所得结果数据庞大,给分析工作带来很 多困难;动力学测量和肌电信号法分别从力学和生 物电的角度精确地量化大鼠行进行为的变化参数, 但还需要与其他评估方法联用才能从整体反映大 鼠的行进行为。为此,研究者可根据自己的研究目 的、研究内容以及实验条件等选择最合适的评价方 法,建议采用2~3 种方法联用,以利于提高行进行 为评价结果的可靠性和科学性。

参考文献:

- Blickhan R, Seyfarth A, Geyer H, et al. Intelligence by mechanics [J]. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2007, 365 (1850):199-220.
- [2] 周鹏. 德国牧羊犬步态分析及运动仿真[D]. 长春:吉林大学, 2007:3-4.
- [3] Karamia M, Bathaiea SZ, Tiraihib T, et al. Crocin improved locomotor function and mechanical behavior in the rat model of contused spinal cord injury through decreasing calcitonin gene related peptide [J]. Phytomedicine, 2013, 21(1):62-67.
- [4] De Santis M, Pan B, Lian J, et al. Different effects of Bifeprunox, Aripiprazole, and Haloperidol on body weight gain, food and water intake, and locomotor activity in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 124:167-173.
- [5] Antonioua K, Kafetzopoulosa E, Papadopoulou-Daifoti Z, et al. Damphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats
 [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1998, 23(2):189 – 196.
- [6] 魏翔,刘晓莉. 帕金森病大鼠模型运动行为测评方法的研究 进展[J]. 中国实验动物学报,2015,23(2):209-215.
- [7] Grillner S. Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction [J]. Physiol Rev., 1975, 55(2):247-304.
- [8] Singha A, Krisab L, Frederickb KL, et al. Forelimb locomotor rating scale for behavioral assessment of recovery after unilateral cervical spinal cord injury in rats [J]. J Neurosci Methods, 2014, 226:124 - 131.
- [9] Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs [J]. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1954, 71(3): 271-290.
- [10] Cheng H, Cao Y, Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function [J]. Science, 1996, 273(5274):510 -513.
- [11] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats [J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1):1-21.
- [12] Evans RM, Davies M. ScoreCentre: A computer program to assist with collection and calculation of BBB locomotor scale data

[J]. J Neurosci Methods, 2010, 194(1):102-107.

- Gale K, Kerasidis H, Wrathall JR. Spinal cord contusion in the rat: behavioral analysis of functional neurologic impairment [J]. Exp Neurol, 1985, 88(1):123 - 134.
- [14] Guertin PA. Semiquantitative assessment of hindlimb movement recovery without intervention in adult paraplegic mice [J]. SpinalCord, 2005, 43(3):162 - 166.
- [15] Singh A, Krisa L, Frederick KL, et al. Forelimb locomotor rating scale for behavioral assessment of recovery after unilateral cervical spinal cord injury in rats [J]. J Neurosci Methods, 2014, 226(8):124-131.
- [16] Wong JK, Sharp K, Steward O. A straight alley version of the BBB locomotor scale [J]. Exp Neurol, 2009, 217 (2):417 -420.
- [17] Popovich PG, Tovar CA, Wei P, et al. A reassessment of a classic neuroprotective combination therapy for spinal cord injured rats: LPS/pregnenolone/indomethacin [J]. Exp Neurol, 2012, 233(2):677-685.
- [18] 徐冬晨,王红星,王彤.大鼠部分重量支撑平板训练新模型 在不完全性脊髓损伤运动功能改善中的应用[J].中国康复 医学杂志,2010,25(8):721-724.
- [19] Eftaxiopoulou T, Macdonald W, Britzman D, et al. Gait compensations in rats after a temporary nerve palsy quantified using temporo-spatial and kinematic parameters [J]. J Neurosci Methods, 2014, 232:16-23.
- [20] Whishaw IQ, Kolb B. The behavior of the laboratory rat: a handbook with tests [M]. New York: Oxford University Press, 2005. 150.
- [21] Kloefkorn HE, Jacobs BY, Loye AM, et al. Spatiotemporal gait compensations following medial collateral ligament and medial meniscus injury in the rat: correlating gait patterns to joint damage [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1):287.
- [22] Hildebrand M. The quadrupedal gaits of vertebrates [J]. BioScience, 1989, 39(11):766-775.
- [23] Koopmans GC, Deumens R, Brook G, et al. Strain and locomotor speed affect over-ground locomotion in intact rats [J]. Physiol Behav, 2007, 92 (5):993 - 1001.
- [24] Gorska T, Zmysłowski W, Majczyński H. Overground locomotion in intact rats: interlimb coordination, support patterns and support phases duration [J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 1999, 59(2):131-144.
- [25] Fischer MS, Schilling N, Schmidt M, et al. Basic limb kinematics of small therian mammals [J]. J Exp Biol, 2002, 205:1315-1338.
- [26] 田为军. 德国牧羊犬运动特性及其运动模型研究[D].长春: 吉林大学,2011:3-4.
- [27] Monte-Raso VV, Barbieri G, Mazzer N, et al. A new treadmilltype motorized walking belt machine for video recording of the Rat's gait and sciatic functional index measurement. A comparative study with other methods [J]. J Neurosci Methods, 2010, 189(1):23-29.
- [28] Piesla MJ, Leventhal L, Strassle BW, et al. Abnormal gait, due to inflammation but not nerve injury, reflects enhanced

nociception in preclinical pain models [J]. Brain Res, 2009, 1295:89-98.

- [29] Jacobs BY, Kloefkorn HE, Allen KD. Gait analysis methods for rodent models of osteoarthritis [J]. Curr Pain Headache Rep, 2014, 18(456):1-11.
- [30] Metz GA, Merkler D, Dietz V, et al. Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats [J]. Brain Res, 2000, 883 (2):165-177.
- [31] Ma SF, Chen Y J, Zhang J X, et al. Adoptive transfer of M2 macrophages promotes locomotor recovery in adult rats after spinal cord injury [J]. Brain Behav Immun, 2015, 45:157-170.
- [32] Hamers FP, Lankhorst AJ, van Laar TJ, et al. Automated quantitative gait analysis during overground locomotion in the rat: its application to spinal cord contusion and transection injuries [J]. J Neurotrauma, 2001, 18(2):187-201.
- [33] Zhou M, Zhang W, Chang J, et al. Gait analysis in three different 6-hydroxydopamine rat models of Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 2015, 584:184-189.
- [34] Dorman CW, Krug HE, Frizelle SP, et al. A comparison of DigiGait[™] and TreadScan[™] imaging systems: assessment of pain using gait analysis in murine monoarthritis [J]. J Pain Res, 2014, 7:25-35.
- [35] Fischer MS, Schilling N, Schmidt M, et al. Basic limb kinematics of small therian mammals [J]. J Exp Biol, 2002, 205(9): 1315-1338.
- [36] Tashman S, Anderst W. In-vivo measurement of dynamic joint motion using high speed biplane radiography and CT: application to canine ACL deficiency [J]. J Biomech Eng, 2003, 125(2): 238-245.
- [37] Roland ES, Hull ML, Stover SM. Design and demonstration of a dynamometric horseshoe for measuring ground reaction loads of horses during racing conditions [J]. J Biomech, 2005, 38 (10):2102-2112.
- [38] Johnson WL, Jindrich DL, Roy RR, et al. Quantitative metrics of spinal cord injury recovery in the rat using motion capture, electromyography and ground reaction force measurement [J]. J Neurosci Methods, 2012, 206(1):65-72.
- [39] Handley DE, Ross JF, Carr GJ. A Force Plate System for Measuring Low-Magnitude Reaction Forces in Small Laboratory Animals [J]. Physiol Behav, 1998, 64(5):661-669.
- [40] Zumwalta AC, Hamrick M, Schmitta D. Force plate for measuring the ground reaction forces in small animal locomotion
 [J]. J Biomech, 2006, 39(15):2877-2881.
- [41] Reaz MIB, Hussain MS, Mohd-Yasin F. Techniques of EMG signal analysis: detection, classification and applications [J]. Biol Proced Online, 2006, 8 (1):11-35.
- [42] Muir GD, Whishaw IQ. Red nucleus lesions impair overground locomotion in rats: A kinetic analysis [J]. Eur J Neurosci, 2000, 12(3):1113-1122.
- [43] Basmajian JV, De Luca C. Muscles alive: Their functions revealed by electromyography [M]. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985. 112.
- [44] Biedermann F, Schumann NP, Fischer MS, et al. EMG-

recordings using a miniaturised matrix electrode: a new technique for small animals [J]. J Neurosci Methods, 2000, 97(1):69 – 75.

- [45] Canu MH, Garnier C, Lepoutre FX, et al. A 3D analysis of hindlimb motion during treadmill locomotion in rats after a 14 – day episode of simulated microgravity [J]. Behav Brain Res, 2005, 157(2):309-321.
- [46] Metz GA, Whishaw IQ. Cortical and subcortical lesions impair skilled walking in the ladder rung walking test: a new task to evaluate fore- and hindlimb stepping, placing, and co-ordination [J]. J Neurosci Methods, 2002, 115(2):169-179.
- [47] Riek Burchardt M, Henrich-Noack P, Metz GA, et al. Detection of chronic sensorimotor impairments in the ladder rung walking task in rats with endothelin – 1 – induced mild focal ischemia [J]. J Neurosci Methods, 2004, 137(2):227 – 233.
- [48] Chou KH, Lin WC, Lee PL, et al. Structural covariance networks of striatum subdivision in patients with Parkinson's disease [J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(4):1567-1584.
- [49] 余文娟,彭蓉. 帕金森病冻结步态的研究进展[J]. 华西医学,2014,29(1):155-159.
- [50] Nanhoe Mahabier w, Snijders AH, Delval A, et al. Split-belt locomotion in Parkinson's disease with and without freezing of gait [J]. Neuroscience, 2013, 236:110-116.
- [51] Tang WL, McDowell K, Limsam M, et al. Locomotion analysis of Sprague-Dawley rats before and after injecting 6 OHDA [J]. Behav Brain Res, 2010, 210(1):131-133.
- [52] Madete JK, Klein A, Dunnett SB, et al. Three-dimensional motion analysis of postural adjustments during over-ground locomotion in a rat model of Parkinson's disease [J]. Behav Brain Res, 2011, 220 (1):119-125.
- [53] 王军. 6 羟基多巴胺致偏侧帕金森病大鼠的 CatWalk 行为 学研究[D]. 深圳:南方医科大学, 2012:3-4.
- [54] Lakes EH, Allen KD. Gait analysis methods for rodent models of arthritic disorders: reviews and recommendations [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 3:1-13.
- [55] Chao OY, Pum ME, Li JS, et al. The grid-walking test: assessment of sensorimotor deficits after moderate or severe dopamine depletion by 6 – hydroxydopamine lesions in the dorsal striatum and medial forebrain bundle [J]. Neuroscience, 2012,

(上接第14页)

- [17] Mott R, Talbot CJ, Turri MG, et al. A method for fine mapping quantitative trait loci in outbred animal stocks [J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2000,97:12649 – 12654.
- Liu EY, Zhang Q, McMillan L, et al. Efficient genome ancestry inference in complex pedigrees with inbreeding [J]. Bioinformatics. 2010, 26:i199 – i207.
- [19] Baum, L. E.; Petrie, T. Statistical Inference for Probabilistic Functions of Finite State Markov Chains [J]. The Annals of Mathematical Statistics. 1966, 37 (6): 1554-1563.
- [20] Valdar W, Solberg LC, Gauguier D, et al. Genome-wide genetic association of complex traits in heterogeneous stock mice [J]. Nat Genet. 2006, 38: 879 – 887.

202:318 - 325.

- [56] Chao OY, Wang AL, Nikolaus S. NK 3 receptor agonism reinstates temporal order memory in the hemiparkinsonian rat [J]. Behav. Brain Res, 2015, 285: 208 – 212.
- [57] Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, et al. Animal behavioral assessments in current research of Parkinson's disease [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 65:63-94.
- [58] 潘钰, 郄淑燕. 脊髓损伤神经功能定量评价研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(4):379-385.
- [59] Oliveri RS, Bello S, Biering-Sørensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: Systematic review with meta-analyses of rat models [J]. Neurobiol Dis, 2014, 62:338-353.
- [60] Wu M, Landry JM, Schmit BD, et al. Robotic resistance treadmill training improves locomotor function in human spinal cord injury: a pilot study [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(5):782-789.
- [61] Jin Y, Bouyer J, Shumsky JS, et al. Transplantation of neural progenitor cells in chronic spinal cord injury [J]. Neuroscience, 2016, 21(320):69-82.
- [62] Sun Y, Liu D, Su P, et al. Changes in autophagy in rats after spinal cord injury and the effect of hyperbaric oxygen on autophagy [J]. Neurosci Lett, 2016, 618:139-145.
- [63] Lee SH, Kim Y, Rhew D, et al. Effect of the combination of mesenchymal stromal cells and chondroitinase ABC on chronic spinal cord injury [J]. Cytotherapy, 2015, 17 (10): 1374 - 1383.
- [64] Redondo Castro E, Torres-Espín A, García-Alías G, et al. Quantitative assessment of locomotion and interlimb coordination in rats after different spinal cord injuries [J]. J Neurosci Methods, 2013, 213(2):165 - 178.
- [65] Knuttgen HG, Vogel JA, Poortmans JR, et al. Biochemistry of Exercise [M]. Boston: Human Kinetics Publishers, 1983. 63 - 75.
- [66] 田野,高铁群. 大鼠运动性疲劳模型的建立[J]. 北京体育 大学学报,1995,18(4):49-53.

[修回日期]2016-04-18

- [21] Valdar W, Holmes CC, Mott R, Flint J, et al. Mapping in structured populations by resample model averaging [J]. Genetics. 2009,182:1263-1277.
- [22] Huang S, Holt J, Kao C-Y, et al. A novel multi-alignment pipeline for high-throughput sequencing data [J]. Database 2014:bau057.
- [23] Munger SC, Raghupathy N, Choi K, et al. RNA-seq alignment to individualized genomes improves transcript abundance estimates in multiparent populations [J]. Genetics. 2014, 198:59-73.