论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201504137

CS-US非配对刺激易化豚鼠经典瞬目条件反射的建立

王 晓[1,2],吴广延[1],吴 冰[1],杨 艺[1],李 轩[1],隋建峰[1],姚 娟[1] (400038 重庆,第三军医大学基础医学部基础医学教学实验中心[1];261021 山东,济南军区第89中心医院神经外科[2])

[摘要] **目的** 探讨在豚鼠经典瞬目条件反射(eyeblink conditioning, EBC)中,条件刺激(conditioned stimulus,CS)与非条件刺激(unconditioned stimulus,US)先期的非配对训练对后续的CS-US配对训练结果是否存在易化效应,并分析其可能的神经机制。**方法** 采用96只(4~5月龄,体质量500~550 g)健康雄性英国种白化豚鼠,以内侧前额叶或海马的微电流刺激作为中枢CS(mPFC CS或Hip. CS),以纯音刺激作为外周CS(Tone CS),以角膜吹气作为US,对实验组(8组,每组4只动物)和对照组(8组,每组8只动物)进行延迟性瞬目条件反射(delay EBC,DEBC)和痕迹性瞬目条件反射(trace EBC,TEBC)行为训练。其中实验组首先接受1周的非配对训练,包括中枢CS(mPFC CS或Hip. CS)及外周听觉CS(Tone CS)分别与角膜吹气的非配对训练,然后转换CS类型并进行与角膜吹气的配对训练,对照组直接接受中枢或外周CS与角膜吹气配对训练。**结果** 在Tone CS与mPFC CS转换的情况下,无论对于DEBC还是TEBC模式,各实验组条件反应(conditioned responses,CR)的习得速率均快于对照组($P<0.05$)。在Tone CS与Hip. CS转换的情况下,只有在TEBC模式下实验组的CR习得速率快于对照组($P<0.01$);而在DEBC模式下,实验组习得CR的速率与对照组无显著差异($P>0.05$)。**结论** 先期的CS、US的非配对刺激对于后续EBC建立具有易化效应。两类非特异性刺激可能均不同程度地参与对于EBC的易化作用。

[关键词] 瞬目条件反射;条件刺激;非条件刺激;豚鼠
[中图法分类号] R-332; R338.61 [文献标志码] A

Pseudo-paired conditioned and unconditioned stimuli facilitates classical eyeblink conditioning in guinea pigs

Wang Xiao[1,2], Wu Guangyan[1], Wu Bing[1], Yang Yi[1], Li Xuan[1], Sui Jianfeng[1], Yao Juan[1] ([1]Experimental Center of Basic Medicine, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Neurosurgery, No. 89 Central Hospital of Jinan Military Command, Jinan, Shandong Province, 261021, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate whether pseudo-paired presentation of conditioned stimulus (CS) and unconditioned stimulus (US) can facilitate the subsequent CS-US paired training of classical eyeblink conditioning (EBC) in guinea pigs and to analyze the possible neural mechanisms of the facilitation effect. **Methods** Ninety-six health male albino Dunkin-Hartley guinea pigs (4 to 5 months old, weighting 500 to 550 g) were randomly assigned to receive behavioral training of delay eyeblink conditioning (DEBC) or trace eyeblink conditioning (TEBC). Micro-electrical stimulation of the medial prefrontal cortex (mPFC CS) or hippocampus (Hip CS) was selected as the central CS. A pure tone was used as the peripheral CS (Tone CS) and corneal air-puff was applied as US. The animals were divided into 8 experimental groups ($n=4$) and 8 control groups ($n=8$). The animals in experimental groups were firstly given 1 week's pseudo-paired training with central or peripheral CS, and randomly presentation of US, then CS was switched from central to peripheral or vice versa, and paired with US to establish DEBC or TEBC. Animals in control groups were

[通信作者] 姚 娟,电话:(023)68752266,E-mail:yaojuan2010816520@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150722.0959.022.html(2015-07-22)

directly given paired training with central or peripheral CS and paired with US. **Results** (1) After the in advance pseudo-paired training with mPFC CS or tone CS and randomly presentations of US, the acquisition rates of both DEBC and TEBC were greater in experimental groups than control groups during paired training in which CS were switched from mPFC stimulation to tone stimulation or vice versa and paired with US ($P < 0.05$). (2) After the in advance pseudo-paired training with Hip CS or tone CS and randomly presentations of US, the acquisition rates of TEBC were greater in experimental groups than control groups ($P < 0.01$), but the acquisition rate of DEBC was similar in the experimental groups and control groups ($P > 0.05$) when CS was switched from Hip stimulation to tone or vice versa and paired with US. **Conclusion** The early CS-US pseudo-paired training has facilitating effect on the subsequent EBC establishment in CS-US paired training. Two types of non-specific stimulations of both CS and US may contribute to the facilitating effect for EBC in various degrees.

[**Key words**] eyeblink conditioning; conditioned stimulus; unconditioned stimulus; guinea pigs

Corresponding author: Yao Juan, Tel: 86-23-68752266, E-mail: yaojuan2010816520@aliyun.com

经典瞬目条件反射(eyeblink conditioning,EBC)是研究联合型学习神经生物学机制的重要模型[1-2]。经典EBC的建立过程需要联合给予条件刺激(conditioned stimulus,CS)和非条件刺激(unconditioned stimulus,US),即配对刺激。根据CS与US出现的时间关系,EBC可分为延迟性瞬目条件反射(delay eyeblink conditioning,DEBC)和痕迹性瞬目条件反射(trace eyeblink conditioning,TEBC)两类基本模式。在两类模式中CS均先于US出现,但在DEBC中,CS与US同时结束,即CS末段与US重叠,而在TEBC中,CS结束一段时间后US才开始出现,即两者之间存在一个刺激空白间隔期。长期以来两类EBC行为在学习记忆神经机理研究领域均得到广泛应用[3-5]。

条件反射的迁移效应是指一种感觉模式CS所引导的条件反射学习可以易化后续的由另一种感觉模式CS所引导的行为学习[6-8],由于EBC具有简单和易于测控等优点,已渐成为条件反射迁移效应研究的主要行为模型[9-10]。本实验室的近期研究[11]对于由内侧前额叶施加微电流刺激作为中枢CS(electrical stimulation of the medial prefrontal cortex as CS,mPFC CS)及纯音刺激作为外周CS(Tone CS)所引导的EBC行为能否相互迁移进行了观察,实验结果肯定了两类CS所引导行为之间的迁移效应,并比较了DEBC与TEBC迁移效应的差异。最近我们采用微电流刺激海马作为中枢CS(electrical stimulation of the hippocampus as CS,Hip. CS)也有类似结果。值得注意的是上述实验中非配对组的结果提示:先期的CS及US的非配对刺激似乎能提高后续的经典EBC的CR百分率。这引出一个相关领域过去未曾重视的问题:CS-US的非配对刺激能否易化经典条件反射的建立。研究非配对刺激对于EBC的易化效应及其机制有助于最终阐明简单条件反射甚至复杂学习记忆行为的脑机制,因此,为了系统观察和分析非配对刺激对于EBC的易化效应及其可能机制,本研究对外周听觉CS及中枢mPFC CS、Hip. CS引导的非配对训练对于后续TEBC及DEBC建立的影响作了深入探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验选用健康雄性英国种白化豚鼠96只(4~5月龄),体质量500~550 g,由重庆医科大学实验动物中心提供,所有动物单笼饲养,自由饮水和进食,饲养于温度为(25±1)℃的动物室内,24 h循环灯照。

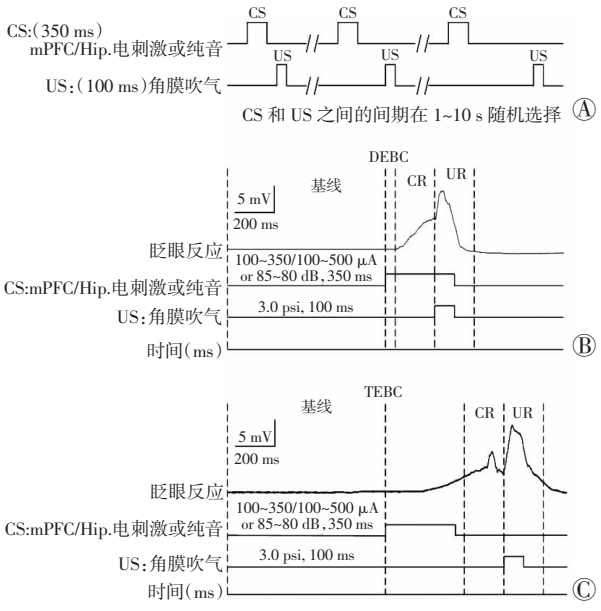
1.2 手术方法

以1%戊巴比妥钠(0.1 mL/100 g)和速眠新Ⅱ(0.1 mL)混合肌注麻醉豚鼠,将其头部固定于脑立体定位仪上(SR-6N,Narishige,Tokyo,Japan)。在暴露的颅骨上钻开5个直径约1.0 mm的小孔,其坐标分别为孔1、2:AP 2 mm,RL 4 mm;孔3、4:AP 10 mm,RL 4 mm;孔5:AP 13.0 mm(mPFC)或AP 6.0 mm(Hip.),R 1.0 mm(mPFC)或R 5.0 mm(Hip.),H 2.5 mm(mPFC)或H 4.5 mm(Hip.);分别用4颗已消毒的不锈钢螺丝钉(直径:1.0 mm,螺距:400 μm,质量:0.3 g)反旋入1~4号小孔内作为牙科水泥固定的支点。将不锈钢双极刺激电极植入孔5,电极尖端位置分别是:mPFC(AP 13.0 mm,R 1.0 mm,H 2.5 mm);Hip.(AP 6.0 mm,R 5.0 mm,H 4.5 mm)。将矩形头部固定支架嵌合在不锈钢螺钉之间,用牙科水泥固定螺钉和电极。术后恢复1周,待全身和眨眼状况恢复良好后开始行为训练。

1.3 行为训练

行为训练在避光、隔音的屏蔽柜内进行。以对内

侧前额叶或海马的微电流刺激作为中枢CS（mPFC CS或Hip. CS），以纯音刺激（350 ms，2 kHz正弦波，85～90 dB）作为外周CS（Tone CS），以角膜吹气（100 ms、3 psi）作为US，所有豚鼠首先经历3 d的适应期（30 min/d），在此期间不给动物施与任何刺激。随后，实验组动物（8组，每组4只动物）首先接受为期1周的中枢或外周CS-US非配对训练，然后转换CS并进行为期6 d的配对训练，对照组动物（8组，每组8只动物）直接接受中枢或外周CS-US配对训练。训练时豚鼠被放置于特制的有机玻璃盒中，以两根耳杆顶住头顶固定支架，限制其头部活动，将气流喷嘴置于豚鼠左眼前方，距离角膜1.0 cm。中枢CS为200 Hz/350 ms的串脉冲（单个脉冲宽0.1 ms），双极阴极刺激，由成都仪器厂YC-2刺激器输出电流。电流值取能引起最小眨眼反应的电流强度的40%[9]，分别为100～350 μA（mPFC CS）及100～500 μA（Hip. CS）。非配对训练模式：CS-US之间的间期在1～10 s随机取值，配对训练的间期为35～45 s（平均40 s）（图1A）。配对训练时，DEBC训练模式：CS开始250 ms后施与US，两者同时结束（图1B）；TEBC训练模式：CS结束后间隔250 ms施与US，即CS终点与US起点之间间隔250 ms（图1C）。配对训练的间期为20～40 s（平均30 s）。所有动物每天接受60次训练。



A：非配对训练模式（CS为纯音及mPFC或Hip.电刺激；US为角膜气流刺激。CS和US不呈现固定的配对关系，之间的间期在1～10 s随机选择）；B、C：经典瞬目条件反射中DEBC和TEBC模式（前者CS与US重叠100 ms，后者CS与US之间间隔250 ms）

图1 非配对及配对行为训练模式图

1.4 眨眼活动记录

训练时，末端带有尼龙细线的蛙心夹夹住豚鼠左侧上眼睑游离缘。尼龙细线另一端连接高灵敏度的肌肉张力换能器[12]。眨眼活动引起的张力变化转换为电位波动，可以反映左侧上眼睑的活动情况。肌肉张力换能器转换的电信号与条件刺激信号由用RM6280生物信号采集处理系统同步记录。信号采集与记录参数：采样频率：10 kHz，带通：DC～100 Hz（传感器信号，张力信号）；16～3 kHz（CS及US信号）；灵敏度5 mV（张力信号），500 mV（CS及US信号）。数字信号存储于电脑中，并使用VC++软件编制的专用程序离线分析实验数据。

显著的眨眼活动满足以下2个标准：①上眼睑活动值（时刻t）≥眼睑活动基线值+1 mV；②满足条件①的时间总和超过15 ms。条件眨眼反应（conditioned eyeblink response，CR）定义为US开始出现前200 ms这一阶段发生的显著眨眼活动。

1.5 组织学定位

所有行为学测试结束后，给豚鼠腹腔注射致死剂量的戊巴比妥钠（1%，2.0 mL）。先后经心脏灌注500 mL生理盐水和500 mL多聚甲醛溶液。取出脑组织，并放置于4%多聚甲醛溶液中。切片前几天，脑组织被转移至30%蔗糖/4%多聚甲醛溶液中脱水。石蜡包埋目标脑组织（含导管埋置孔位置），脱蜡后用切片机将小脑叶片制成连续的、10 μm厚冠状位石蜡切片，尼氏染色定位电极尖端位置。电极尖端位置在带照相功能的显微镜下仔细确认，并在豚鼠脑立体定位图上标出[13]。只有电极尖端埋置位置正确，豚鼠的眨眼行为数据才可被用于后期的数据统计和分析。

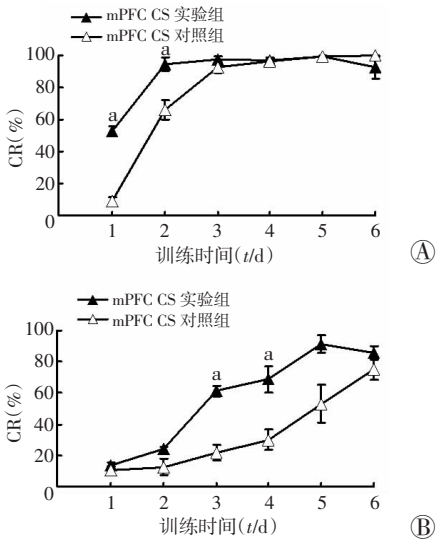
1.6 统计学分析

使用Excel软件制作数据图表，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用SPSS 18.0统计软件，数据采用重复测量数据的方差分析、拆分单因素方差分析、拆分重复测量单因素方差分析，多重比较用LSD。

2 结果

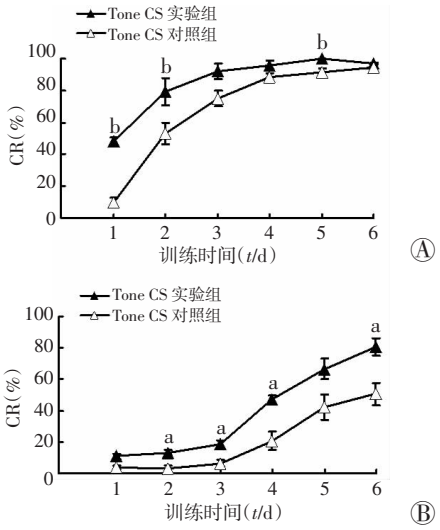
2.1 mPFC CS-Tone CS条件下，非配对刺激对后续的DEBC及TEBC学习均具有易化效应

图2、3分别显示在DEBC或TEBC模式下，CS为mPFC CS（中枢）或Tone CS（外周）时，CS转换前的非配对训练过程对CS转换后配对训练的CR习得率的影响。



各实验组前期均接受 Tone CS 非配对训练,各对照组前期均无 Tone CS 非配对训练;a: $P<0.01$,与 mPFC CS 对照组比较
A:DEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=8$);B:TEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=7$)

图 2 Tone CS-US 非配对刺激对后续由 mPFC CS 引导的两类 EBC 学习的易化效应



各实验组前期均接受 mPFC CS 非配对训练,各对照组前期均无 mPFC CS 非配对训练;a: $P<0.05$,b: $P<0.01$,与 Tone CS 对照组比较
A:DEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=8$);B:TEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=7$)

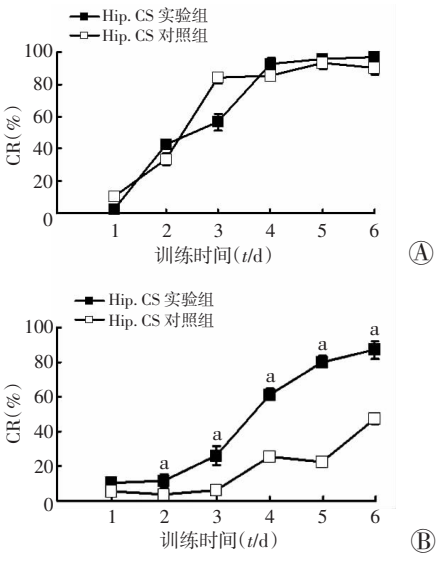
图 3 mPFC CS-US 非对刺激对后续由 Tone CS 引导的两类 EBC 学习的易化效应

在 DEBC 或 TEBC 模式下,前期有非配对训练的实验组与前期无非配对训练的对照组比较,前者 CR 习得率均高于后者。图 2A 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)、交互作用($P<0.01$)以及组间差异($P<0.01$)。图 2B 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)、交互作用($P<0.01$)以及组间差异($P<0.01$)。结果提示,在 DEBC 或 TEBC 模式下,与前期无 Tone CS 非配对训练对照组在转换为 mPFC CS 配对训练习得 CR 速率相比较,前期有 Tone CS 非配对训练实验组在转换为 mPFC CS 配对训练习得 CR 速率更快。

在 DEBC 或 TEBC 模式下,前期有非配对训练的实验组与前期无非配对训练的对照组比较,前者 CR 习得率均高于后者。统计分析表明,图 3A 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)、交互作用($P<0.05$)以及组间差异($P<0.01$)。图 3B 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)和组间差异($P<0.05$),但无交互作用($P>0.05$)。结果提示,在 DEBC 或 TEBC 模式下,与前期无 mPFC CS 非配对训练对照组在转换为 Tone CS 配对训练习得 CR 速率相比较,前期有 mPFC CS 非配对训练实验组在转换为 Tone CS 配对训练习得 CR 速率更快。

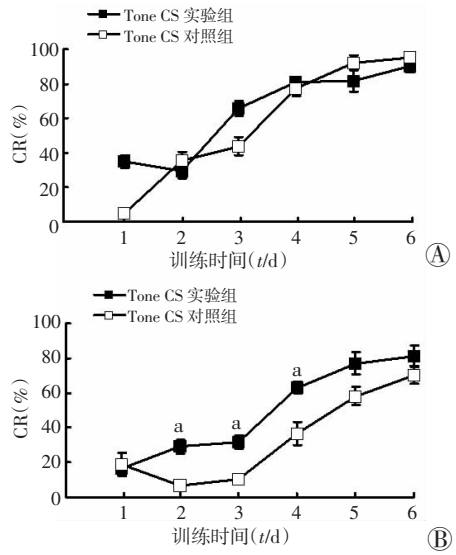
2.2 Hip. CS-Tone CS 条件下,非配对刺激对后续的 DEBC 及 TEBC 学习具有不同影响

图 4、5 分别显示在 DEBC 或 TEBC 模式下,CS 为 Hip. CS(中枢)或 Tone CS(外周)时,CS 转换前的非配对训练过程对 CS 转换后配对训练的 CR 习得率的影响。



各实验组前期均接受 Tone CS 非配对训练,各对照组前期均无 mPFC CS 非配对训练; a: $P<0.01$,与 Hip. CS 对照组比较
A:DEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=6$);B:TEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=6$)

图 4 Tone CS-US 非配对刺激对后续由 Hip. CS 引导的两类 EBC 学习具有不同影响



各实验组前期均接受 Hip. CS 非配对训练,各对照组前期均无 Hip. CS 非配对训练;a: $P<0.01$,与 Tone CS 对照组比较
A:DEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=7$);B:TEBC 行为模式(实验组 $n=4$,对照组 $n=5$)

图 5 Hip. CS-US 非配对刺激对后续由 Tone CS 引导的两类 EBC 学习具有不同影响

在 DEBC 或 TEBC 模式下,前期有非配对训练的实验组与前期无非配对训练的对照组比较,DEBC 模式中,CR % 在两组间无差异,TEBC 模式中,前者习得的 CR % 均高于后者。统计分析表明,图 4A 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)和交互作用($P<0.01$),但无组间差异($P>0.05$)。图 4B 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)、交互作用($P<0.01$)以及组间差异($P<0.01$)。结果提示,在 DEBC 模式下,与前期无 Tone CS 非配对训练对照组在转换为 Hip. CS 配对训练习得 CR 速率相比较,前期有 Tone CS 非配对训练实验组在转换为 Hip. CS 配对训练习得 CR 速率无差异;而在 TEBC 模式下,实验组 CS 转换为 Hip. CS 习得 CR 速率更快。

在 DEBC 或 TEBC 模式下,前期有非配对训练的实验组与前期无非配对训练的对照组比较,DEBC 模式中,CR % 在两组间无差异,TEBC 模式中,前者习得的 CR % 均高于后者。统计分析表明,图 5A 显示,两组间具有显著的时间效应($P<0.01$)和交互作用($P<0.01$),但无组间差异($P>0.05$)。图 5B 显示,两组间整体比较,具有显著的时间效应($P<0.01$)和组间差异($P<0.01$),但无交互作用($P>0.05$)。结果提示,在 DEBC 模式下,与前期无 Hip. CS 非配对训练对照组在转换为 Tone CS 配对训练习得 CR 速率相比较,前期有 Hip. CS 非配对训练实验组在转换为 Tone CS 配对训练习得 CR 速率无差异;而在 TEBC 模式下,实验组 CS 转换为 Tone CS 习得 CR 速率更快。

3 讨论

本实验结果显示,非配对刺激对于 EBC 的易化效应是肯定的。特别是在以 mPFC 电刺激作为非配对的 CS 或者配对的 CS 时,无论对于 DEBC 还是 TEBC 训练模式,CS 转换前的非配对训练对后续的配对训练的 CR 习得均有一定易化作用。但应注意的是 Hip. CS 的情况,当 Tone CS 变换为 Hip. CS, 或反之变换时,后续的由变换后的 CS 模式引导的 EBC 两类行为包括 DEBC 及 TEBC 模式的建立中,只有 TEBC 行为的建立被显著易化。似乎提示易化效应存在通路差异。

本研究未能完全回答非配对刺激对于后续 EBC 建立的易化效应的神经机制,但从现有结果可予以初步分析。非配对训练给予的 CS 及 US 两类刺激虽然未配对呈现,但两类刺激是客观存在的,经过多次的非配对刺激,CS 刺激引起的变化或 US 通路激活均可能影响后续的配对训练成绩。不过,以 CS 效应还是 US 通路激活效应为主需根据实验结果加以分析。实验中为避免由前期非配对刺激对 CS 通路的激活而直接导致对后续训练的易化效应,即后续训练从与前期相同的特定 CS 类型中受益,在非配对之后的配对训练时对于 CS 类型进行了转换,但 US 类型保持不变,以明确是非特异性的外周或中枢 CS 是否参与了易化效应。比较 mPFC CS 与 Hip. CS 两种情况下的结果发现,在 US 固定的前提下,Hip. CS 与 mPFC CS 分别引导的易化效应存在差异,提示易化效应可能并非完全由 US 通路的激活作用所控制,而可能至少部分来源于 CS 的刺激效应。不过,当以 Hip. CS 引导非配对刺激时,不排除现有刺激强度对于海马而言太弱(虽然其对于 mPFC 可能是足够的),导致经海马的易化效应太弱,继之在后续的 DEBC 模式中易化效应未表现出来,而只在 TEBC 模式中表现出易化效应。因为 DEBC 与 TEBC 行为相比更加简单和易于建立,其对微弱的易化效应的检测可能存在敏感性太低的问题。

本实验以角膜气流刺激作为 US。相对于 CS 而言,US 的伤害性作用很明显,故 US 本身能否通过其非特异性应激作用参与非配对刺激对 EBC 的易化效应需关注。近期由王琼等[14]完成的一项关于慢性应激刺激诱导的抑郁大鼠的前额叶认知功能损伤研究表

明:持续2周的慢性不可预期性应激(从10种应激刺激中任选两种,包括电击,悬尾,睡眠剥夺等)诱导了大鼠的抑郁,表现为认知灵活性不同成分的损害。另外,有研究表明轻度急性应激(105 dB 噪音)损害猴空间工作记忆,该作用的机制可能通过使前额叶皮层发生"下线"效应(off-line),从而允许皮层下结构介导的习惯性反应控制行为,这具有保护性生物学意义,但却增加了许多神经精神障碍的易感性等[15]。这些研究结果表明US应激作用导致的是认知功能抑制或干扰而非易化效应。然而,在EBC研究领域大量研究充分肯定了杏仁核激活对于EBC的易化效应[16]。另外,本实验所用的US刺激与前述造模所用的应激刺激在方式、强度及时程上存在较大差异,行为模型与上述不同,为简单的反射性学习,故不排除一定的US应激作用可能通过对杏仁核的激活参与了对条件反射学习的易化效应,相关问题值得进一步研究。

非特异性预先刺激对于条件反射的易化效应及其神经机制的研究迄今尚未受到足够重视。本研究明确了CS、US的非配对刺激对于EBC建立的易化效应,结果支持CS、US两类非特异性预先刺激均参与对于条件反射的易化效应。探讨非特异性刺激的易化效应及其神经机制有助于进一步阐明简单条件反射甚至复杂学习记忆行为的脑机制,包括单独CS、单独US的易化效应,以及外周(Tone)或中枢(mPFC或Hip.)CS-US非配对训练对同一类CS-US配对训练的易化效应。

参考文献:

[1] Fuchs J R, Robinson G M, Dean A M, *et al*. Cerebellar secretin modulates eyeblink classical conditioning[J]. Learn Mem, 2014, 21(12): 668-675.

[2] Halverson H E, Poremba A, Freeman J H. Medial auditory thalamus is necessary for acquisition and retention of eyeblink conditioning to cochlear nucleus stimulation[J]. Learn Mem, 2015, 22(5): 258-266.

[3] Halverson H E, Lee I, Freeman J H. Associative plasticity in the medial auditory thalamus and cerebellar interpositus nucleus during eyeblink conditioning[J]. J Neurosci, 2010, 30(26): 8787-8796.

[4] Hesslow G, Jirenhed D A, Rasmussen A, *et al*. Classical conditioning of motor responses: what is the learning mechanism? [J]. Neural Netw, 2013, 47: 81-87.

[5] Heiney S A, Wohl M P, Chettih S N, *et al*. Cerebellar-dependent expression of motor learning during eyeblink conditioning in head-fixed mice[J]. J Neurosci, 2014, 34(45): 14845-14853.

[6] Nahinsky I D, Lucas B A, Edgell S E, *et al*. How learning one category influences the learning of another: intercategory generalization based on analogy and specific stimulus information[J]. Am J Psychol, 2004, 117(3): 317-340.

[7] Leal-Campanario R, Delgado-Garcia J M, Gruart A. Microstimulation of the somatosensory cortex can substitute for vibrissa stimulation during Pavlovian conditioning[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(26):10052-10057.

[8] Campolattaro M M, Kashef A, Lee I, *et al*. Neuronal correlates of cross-modal transfer in the cerebellum and pontine nuclei[J]. J Neurosci, 2011, 31(11): 4051-4062.

[9] Brown K L, Stanton M E. Cross-modal transfer of the conditioned eyeblink response during interstimulus interval discrimination training in young rats[J]. Dev Psychobiol, 2008, 50(7): 647-664.

[10] Campolattaro M M, Freeman J H. Cerebellar inactivation impairs cross modal savings of eyeblink conditioning[J]. Behav Neurosci, 2009, 123(2): 292-302.

[11] Yao J, Wu G Y, Liu G L, *et al*. Transfer of classical eyeblink conditioning with electrical stimulation of mPFC or tone as conditioned stimulus in guinea pigs[J]. Behav Brain Res, 2014, 274: 19-29.

[12] 林曦, 胡波, 万子兵, 等. 一种简易的豚鼠眨眼反应测量方法[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(24): 2340-2342.

[13] Rapisarda C, Bacchelli B. The brain of the guinea pig in stereotaxic coordinates[J]. Arch Sci Biol (Bologna), 1977, 61(1/4):1-37.

[14] 王琼, 罗晓敏, 邵枫, 等. 两种慢性应激诱导的抑郁模型大鼠前额叶认知功能的比较研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(8): 449-453.

[15] Arnsten A F, Goldman-Rakic P S. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism[J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55(4): 362-368.

[16] Taub A H, Mintz M. Amygdala conditioning modulates sensory input to the cerebellum[J]. Neurobiol Learn Mem, 2010, 94(4): 521-529.

(**收稿**:2015-05-12;**修回**:2015-07-01)

(编辑 栾 嘉)