



非人灵长类运动行为学在脊髓损伤研究中的应用

饶家声^{1,2*}, 赵璨³, 赵文⁴, 魏瑞晗¹, 杨朝阳^{4*}, 李晓光^{1,2,4*}

1. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 生物材料与神经再生北京市重点实验室, 北京 100083;

2. 北京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100083;

3. 中国康复科学所, 康复工程研究所, 北京 100068;

4. 首都医科大学基础医学院神经生物学系, 北京 100069

* 联系人, E-mail: raojschina@126.com; wack_lily@163.com; lxgchina@sina.com

收稿日期: 2021-02-07; 接受日期: 2021-04-21; 网络版发表日期: 2021-08-26

国家自然科学基金(批准号: 31970970, 31900980, 31730030, 31650001, 31670988, 31320103903, 31771053)、国家重点研发计划(批准号: 2017YFC1104001, 2017YFC1104002)、北京市科技计划(批准号: KZ201810025030, Z181100001818007)资助

摘要 随着脊髓损伤治疗研究的快速发展,越来越多的基础研究成果开始向临床转化. 非人灵长类动物具有与人类相似的基因序列和相近的神经解剖结构,因此被广泛应用于脊髓损伤研究的临床转化前阶段. 运动行为学评价是脊髓损伤研究的重要手段之一,几乎在所有的脊髓损伤相关工作中都有所应用,为评估诊疗措施的有效性提供了重要参考. 近年来,非人灵长类的运动行为学研究迅速发展,使得运动行为测试从单一、粗放的评估演变成复杂化、精细化的观测. 在此背景下,越来越多的相关实验通过非人灵长类的运动行为测试来分析脊髓损伤程度的变化及有关干预方案的疗效. 本文从非人灵长类独特的脊髓运动控制通路及运动行为能力入手,结合其在脊髓损伤相关研究中的应用,针对不同部位的运动行为评估方法进行了综述,分析了目前运动行为测试所存在的不足,并指出了未来可能的发展方向.

关键词 脊髓损伤, 非人灵长类, 上肢运动行为学, 整体运动测试, 下肢运动行为学

“行为学(Ethology)”源于希腊文“Etho”,原意为习性,即长期在某种自然条件或社会环境下所养成的特性^[1]. 从18世纪中叶到19世纪后期,“行为学”一词被用于描述动物的生活方式. 1950年荷兰的Niko·Tinbergen首先采用行为学方法来探索动物的个体和群体特性,并因此而获得了1973年诺贝尔生理学或医学奖. 动物行为学研究所关注的内容包括动物有机整体的任何活

动,其方法一般可分为描述行为学和实验行为学两类^[2]. 描述行为学常被用于观测和记录动物各种行为发生的形式和发生的时序,以此了解动物的生活/行为方式. 实验行为学则主要通过多种外加的干预手段来深入分析和揭示行为与外部环境、行为与自体状态等的因果关系.

非人灵长类行为学是行为学领域的一个重要分

引用格式: 饶家声, 赵璨, 赵文, 等. 非人灵长类运动行为学在脊髓损伤研究中的应用. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1446–1458

Rao J S, Zhao C, Zhao W, et al. Application of non-human primates' behavioral research in the study of spinal cord injury (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1446–1458, doi: 10.1360/SSV-2021-0026

支, 它的研究范围非常广泛, 主要包含人类学(Anthropology)、心理学(Psychology)和动物学(Zoology)三个方向, 涉及人类起源、认知心理、社会生态、感觉运动等多个领域, 是一个多学科交叉融合的综合体^[3]. 运动行为学(Behavior)作为其中一个小分支, 主要针对非人灵长类的运动行为表现与变化, 探索其背后的机制和规律. 采用运动行为学来研究非人灵长类的运动, 能够直接展现动物的感觉运动状态, 是一种最直观和宏观的评价运动功能的方法.

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一类严重的中枢神经损害, 通常造成脊髓神经环路物理性断开, 导致损伤节段以下的感觉和运动功能的缺失, 引起瘫痪. 自20世纪90年代以来, 随着研究人员对成年神经发生、调控及可塑性机制的认识逐渐深入^[4~6], 多种治疗方法, 如外周神经桥接^[7,8]、神经营养因子应用^[9~12]、干/祖细胞移植^[13,14]、雪旺细胞移植^[15~17]、生物材料植入^[18~20]等相继在脊髓损伤的动物模型中取得成功. 尽管这些研究有各种评价疗效的指标, 但是运动功能的恢复始终是绝大多数研究最关心, 同时也是最直接、最有效的判断标准之一^[21,22]. 因此, 运动行为学在脊髓损伤的相关研究中具有重要地位.

本文的主旨就是对非人灵长类运动行为学在脊髓损伤相关研究中的应用进行综述, 介绍非人灵长类独特的脊髓运动控制通路及运动行为能力, 阐述不同部位运动行为学测试方法的应用现状, 分析其优势和缺陷并指出未来可能的发展方向.

1 非人灵长类脊髓运动控制环路

1.1 主要控制通路

脊髓属于中枢神经系统的低级部分, 是脑与周围神经系统之间的连接通路. 在非人灵长类动物中, 皮质脊髓束是控制自主运动功能的最重要的通路之一^[23,24]. 皮质脊髓束发源于大脑中央沟前后的运动皮质和躯体感觉皮质, 其中80%~90%的神经纤维束通过锥体交叉到对侧的背外侧区域下行, 剩下的神经纤维束大部分经过同侧脊髓背外侧区域下行, 少部分形成双侧的脊髓腹内束^[25,26]. 由于进化作用, 非人灵长类的皮质脊髓束除了与脊髓中间神经元形成突触联系外, 还与脊髓前角的 α 运动神经元之间产生了独特的直接突触联系^[27~30]. 这种“皮质-中间神经元-运动神经

元”的多突触投射与“皮质-运动神经元”的单突触投射共同构成了复杂的神经控制环路以启动并维持随意的精细手部运动^[31].

1.2 中间神经元环路

脊髓内的中间神经元(通常也称为本体神经元)所构成的神经环路在系统发育上更加古老^[32]. 早期的研究人员对于非人灵长类中间神经元环路是否仍有功能持有疑问. Kinoshita等人^[33]通过病毒特异性的灭活了恒河猴颈髓C3~C5节段中联系手-上臂运动神经元的脊髓中间神经元, 证明了中间神经元环路对于上肢伸展和抓握运动的重要性. 虽然中间神经元环路的作用似乎可以被来自皮质脊髓束的直接投射所代偿, 但是这种代偿是暂时的, 只要消除抑制因素, 间接环路仍能正常发挥功能^[34].

除了与来自上脊髓中心的投射共同控制精细运动以外, 中间神经元环路还对运动期间的肢体协调动作具有重要的作用^[30,35,36]. 非人灵长类脊髓的长距离中间神经元环路可以从颈髓一直到腰膨大的前角运动神经元, 能够协调上肢和下肢之间的耦合, 而近距离联合中间神经元则可以保证左右侧肢体的协调配合^[37].

2 非人灵长类独特的运动行为能力

2.1 一般运动行为能力

运动行为学研究被应用于大量的动物模型中, 如八目鳗、猫及啮齿类动物等^[38~41], 使得研究人员能够更好地理解动作表现背后的基本生理机制. 然而, 上述物种的神经解剖结构组织模式和复杂程度、运动技巧以及认知能力等均与人类差异悬殊, 除了常规的关节屈曲/伸展、肢体内和肢体间协调动作以外, 难以完成复杂、精细的灵巧性运动^[23,25,42]. 常规动作在微观层面探索神经调控运动机制时具有优势, 但是在以治疗人类脊髓损伤为目的的研究中则存在明显不足: 一方面, 简单的关节活动和肢体节律动作虽然重要, 但是却无法满足对人类患者自主日常生活能力的评价; 另一方面, 低等动物的认知能力匮乏, 即使经过反复的激励训练, 仍难以完成复杂的运动任务^[23,43]. 因此, 在脊髓损伤的基础研究中较多的使用低等动物, 而在转化研究中则更倾向于采用非人灵长类模型.

2.2 对指运动能力

非人灵长类由于神经结构极其接近人类, 具有广泛的皮质脊髓投射, 因此能够招募更多的运动神经元池来支配远端肌肉. 在一些非人灵长类动物(主要是旧世界猴、猿类)中, 很大一部分皮质脊髓束纤维投射到了脊髓的腹角, 而对于灵巧性和功能恢复特别关键的肌肉群(例如手部肌肉)则被那些与脊髓运动神经元具有直接突触联系的神经所支配^[25,29,30], 这对于协调控制手部肌肉组织而言至关重要^[27].

早期关于比较解剖学的研究已经证明, 从新皮质到运动神经元的直接联系数量越多, 则手部的灵巧性水平就越高^[29]. 猫、犬及啮齿类等动物由于不具有直接的“皮质-运动神经元”投射结构, 因此无法精确控制单个指头的独立动作, 只能以所有手指在物体上弯曲并包裹物体的形式进行“力量抓取(power grasp)”^[44,45]. 相比较而言, 部分非人灵长类则能够实现单独使用拇指和食指抓握物体的“钳形抓取(pincer grasp)”运动, 且在执行抓握动作时第3~5指(即中指、无名指和小拇指)保持初始状态不变^[45]. 这种“对指运动”能力得益于从大脑运动皮质尾端而来的皮质脊髓束的直接投射, 是非人灵长类和人类所独有的运动行为能力之一^[29,46~49].

2.3 双足行走能力

除了独特的手部运动能力以外, 非人灵长类下的狭鼻小目(旧世界猴、猿)的行走模式与其他哺乳动物也有着根本的差别. 大部分四足行走的哺乳类动物采用同侧(lateral sequence)足落地模式(即每一只后足触地之后为同侧前足触地)行走, 而非人灵长类具有特定的肢体间协调模式, 优先使用对角线序列(diagonal sequence)模式(即每一只后足触地之后为对侧前足触地)^[50,51]. 人类在爬行、游泳或直立行走时, 也表现出类似的对角耦合的腿-臂协调动作^[52].

虽然灵长类能够偶尔由对角模式切换至同侧模式, 但是主要的行走仍由对角模式构成. 这种典型的对角线序列运动以及对角模式和同侧模式之间随意切换的能力, 反映了非人灵长类运动神经元控制的显著进化, 即通过上脊髓中心(包括大脑皮质、基底节和脑干)来控制运动. 随之而来的负面效应之一则是脊髓损伤对非人灵长类步行运动能力的显著破坏作用. 相反的,

对于猫和啮齿类动物而言, 运动皮质并非维持简单运动的必需成分. 在脊髓损伤后, 大鼠的步行能力几乎可以通过激活胸腰节段内的脊髓神经网络来继续维持, 而非人灵长类则难以实现^[53,54].

此外, 更加具有意义的一个特点是, 非人灵长类能够在短距离内完成双足行走^[55], 并展现出与人类双足行走极大的相似性^[56]. 双足行走能力是评估人类运动功能的一个重要方面^[57]. 相比于其他物种, 非人灵长类的这种类人双足步态以及与人类相近的种系发展和相似的损伤后行走功能障碍, 使得它们在脊髓损伤的研究中具有不可替代的作用. 非人灵长类独特的运动行为能力和相对丰富的认知资源允许研究人员设计复杂且有针对性的运动任务, 为脊髓损伤的诊疗提供具有参考价值的数据, 具有巨大的临床转化优势.

3 脊髓损伤的非人灵长类运动行为研究

3.1 脊髓损伤对运动控制的影响

运动模式及其调整是上脊髓中心输入、脊髓中间神经元环路以及周围神经传入感觉反馈间的动态感觉运动交互的结果^[58~60]. 脊髓损伤会切断脊髓上输入, 影响运动控制环路, 进而造成运动功能障碍. 不同的脊髓损伤部位和损伤类型对运动控制的影响存在明显的差别, 是非人灵长类运动行为任务设计和测试的基础.

(1) 损伤部位的影响. 非人灵长类动物最常见的脊髓损伤造模部位是颈髓(cervical segment)或胸髓(thoracic segment)节段. 一般来说, 颈髓损伤的节段通常在C4~C8之间, 这是因为C4水平以上存在呼吸中枢, 而C8~T1脊髓水平则包含了控制手部肌肉的主要神经环路(颈膨大)^[13]. C4~C8节段之间的脊髓损伤可以阻断高级中枢对上、下肢控制网络的指挥, 同时不影响或者较少影响手部和足部运动支配神经结构的完整性, 有利于将研究重点聚焦于脊髓组织缺损与恢复对肢体运动功能的作用上. 颈髓损伤后最主要的运动功能评价是手部的精细运动能力损害程度, 这也是非人灵长类模型在脊髓损伤研究中所拥有的最明显的优势之一^[61~64]. 另外, 动物上肢的负重运动能力、肱二头肌/肱三头肌募集程度和拮抗肌激活时序、肘部关节运动速率及稳定性等同样值得关注^[54,65]. 这些肌肉、关节的活动连同手部的精细运动一起构成了“抓握-取回

(reaching-to-grasping)”动作, 对于评估损伤后的日常生活能力具有重要意义。

对于胸髓而言, 损伤节段可选取的范围较大, 但是均尽量避免对腰膨大(L1~L6)的破坏。胸髓损伤阻断上脊髓中心对下肢控制网络的输入, 最直接的后果是下肢的步进功能障碍。早先在啮齿类动物模型的研究中发现, 胸髓横切会引起下肢运动功能的立即缺失, 在损伤后1周内无法产生有效步进^[66]。而非人灵长类的胸髓损伤研究则报道了动物在损伤后下肢主动抓握、负重和迈步等能力的丧失^[67,68]以及腿部肌肉的运动诱发电位消失^[69]。此外, 胸髓损伤还会破坏非人灵长类颈髓到腰膨大之间的长距离中间神经元联系, 损害动物上肢与下肢之间的协调运动模式, 导致四足行走的失败^[70]。

(2) 损伤类型的影响。非人灵长类在体形、力量、速度和攻击性等方面均强于猫、犬及啮齿类, 脊髓损伤后的护理难度和复杂性也远高于这些动物^[71]。一般来说, 为了提高动物的存活率, 符合灵长类动物实验的伦理要求, 研究人员通常选择脊髓不完全性损伤的非人灵长类模型开展研究工作。

对于啮齿类而言, 脊髓不完全性损伤的造模方法多种多样, 包括挫伤、挤压伤、撕裂伤、血管阻断和化学介导损伤等^[72]。不同的造模方法对于深入探索和理解脊髓损伤的病理变化及其潜在机制有着重要的意义。然而, 非人灵长类动物更多地被用于临床转化的研究中。考虑到研究目的和实验成本, 在灵长类的研究中最常采用锐器切割造成脊髓离断损伤的方式来制备动物模型。离断的范围可以是脊髓内某一特定传导束(如背柱的薄束/楔束, 背外侧柱的皮质脊髓束), 也可以包括甚至超过整个半侧的脊髓^[68,73,74]。脊髓离断损伤的优势在于损伤的范围和程度可控, 能够明确被损坏和被保留的传导通路, 进而开展有针对性的功能恢复评价工作。不论离断的范围有多大, 不完全性脊髓损伤的非人灵长类模型始终在损伤对侧残留部分的神经组织。只要损伤对侧的皮质脊髓投射和背柱-内侧丘系得以保留, 就能够维持感觉-运动反馈调控环路, 进而保证损伤对侧肢体的部分运动能力^[75]。而在损伤同侧, 断裂的神经纤维可以通过突触重塑、轴突出芽、树突变化等可塑性改变, 与损伤下端的中间神经元建立新的投射联系, 形成新的神经环路以传输运动控制信息并促进功能的自发恢复^[54,76]。大量研究表明, 颈髓近

半侧损伤会立即引起非人灵长类严重的手部抓握能力障碍, 但会随着时间的推移而逐步得到有限程度的恢复^[61~64]。

虽然脊髓离断损伤模型在非人灵长类中应用广泛, 但是它与临床脊髓损伤的类型差异较大。脊髓挫伤模型是模拟人类脊髓损伤后病理生理学进程的首选模型, 在啮齿类研究中最常见^[77]。脊髓挫伤的基本原理是使用可调节的机械力打击脊髓结构, 以产生类似于真实损伤的状态^[78]。由于这种模型极具临床相关性, 目前已成为脊髓损伤后药物治疗临床前试验的金标准。值得注意的是, 脊髓挫伤属于钝器伤, 机械力的传导会引起损伤邻近区域的严重损害, 这与锐器切割造成的穿透性损伤非常不同。再加上机械力作用于脊髓的位置和冲击角度会因为瞬时的呼吸运动而产生偏差, 由此导致最终的损伤程度难以预测和控制^[78]。与离断损伤不同, 即使是造成功能完全丧失的重度脊髓挫伤, 仍会有少量的脊髓组织得以保留, 并在神经可塑性的作用下参与长期功能的自发恢复。然而, 被保留的脊髓组织结构完整性和功能状态均难以明确, 其参与自发功能恢复的方式和程度亦难以辨识, 这给评价脊髓再生诱导的运动能力改善带来了不可控因素, 因而在临床前转化研究中较少使用。

除了脊髓不完全性损伤的模型以外, 有极个别研究采用结构完全离断的方式来制备脊髓完全性损伤的非人灵长类动物模型。脊髓完全断裂是最严重的损伤类型, 它切断了上脊髓中心对损伤水平以下的所有信息传导通路, 且消除了由于残留脊髓组织可能带来的可塑性代偿作用, 导致动物双侧肢体的永久且不可逆转的感觉运动功能完全丧失。Han等人^[79]的实验显示, 由于缺少神经连接, 恒河猴在胸髓完全性损伤后始终呈现下肢拖拽的状态, 无法自发产生任何有意义的下肢自主运动功能恢复, 且随着时间的推移在髌膝关节附近发生异位骨化现象。相反的, Courtine等人^[80]在有关胸髓半侧切除损伤的恒河猴研究中发现, 脊髓不完全性损伤后, 恒河猴下肢的时空参数会发生一系列恶化, 包括步态周期时间增加、肢体末端轨迹形变、下肢节段间共轭失调、肌肉活动模式改变等, 但是上述功能障碍随着时间逐渐呈现恢复的趋势。

(3) 运动行为学测试的重要性。动物在脊髓损伤后的功能表现主要由损伤的程度决定。对于动物模型, 可采用一些病理学方法, 例如逆行、顺行神经示踪, 神经

元和轴突染色等来对损伤程度和神经组织重建进行评价。为了更好地将研究结果向临床转化, 通过运动行为学测试这种非侵入性的方法得出的功能性评价结果更具有临床可行性和应用性^[81]。在脊髓损伤的研究中, Helgren和Goldberger^[82]认为, 动物的运动行为学测试对于评价功能性恢复非常重要。他们认为, 动物的运动行为学测试可将功能性缺陷的程度与损伤的严重程度、位置和时间关联起来。在经过不同的介入措施后, 研究者通过测试来评价介入措施促进功能恢复的效果。以运动行为学测试和评价技术为基础对实验动物进行运动功能的分析, 并将其与病理学方法结合, 有助于进一步理解结构的损伤如何改变或者损害动物的行为能力以及损伤后的神经功能如何重建。

3.2 上肢运动行为学测试

非人灵长类的上肢运动行为学测试主要应用于颈髓损伤和修复的研究, 重点评估动物手部灵巧、精细运动能力的变化。大部分的颈髓损伤治疗研究以非人灵长类所独有的“对指运动”为基础, 设计出了多种用于评估手部功能的方法和相应的评价指标, 以此反映损伤程度和治疗效果。

(1) 手部灵巧活动能力测试。Freund等人^[83]针对恒河猴实行了脊髓C7~C8节段的半侧损伤和Nogo-A特异性抗体治疗, 采用Brinkman板取食任务评估动物的手部运动功能。该装置的取食任务设置要求动物执行拇指和食指的“对指”动作从垂直或水平的狭缝中抓取食物颗粒, 相应的量化指标为30 s内从两种食槽中成功取回的食物数量。虽然这种评价方法能够在宏观上反映动物的手部精细运动能力, 但是研究人员发现, 成功取回的食物数量实际上与颈髓损伤的尺寸而不是治疗效果更相关, 难以达到准确评估运动功能变化的目的。基于此, 后续的研究^[84,85]进一步提出了“接触时间”的指标, 将其定义为成功取回食物之前手指与食物接触的时长。相比于单纯计数取回食物的数量, 这个指标更加专注于“对指”动作执行的效率, 反映了动物使用拇指和食指进行精确抓握的真实能力, 因此能够更加敏感且鲁棒地反映SCI的疗效。

除了使用Brinkman板从食槽内取食的评价方法以外, Nishimura等人^[86]将小食物块扎在大头针的针尖上, 用于观察颈髓横断的恒河猴精确抓取食物并从大头针中取出而不掉落的百分比。这一任务设计相较于从食

槽内取食而言更加复杂: 动物不仅需要精确地抓取食物, 还需要具有沿着大头针方向持续的抓握能力和平滑的移动能力。整个动作过程考验了动物手部、前臂、上臂和肩部肌群的协调配合程度, 能够有效地揭示整个上肢的运动功能状态。然而该研究仅采用了“抓取成功率”这一个指标来反映对指抓取的整体表现, 牺牲了有关于抓取速度、姿势和稳定性等多方面的信息, 无法充分利用任务设计的成果。

(2) 复杂多任务取食测试。鉴于单一测试任务能够反映的运动能力有限, Nout等人^[87]在前述测试的基础上设计了另外一种更加复杂的取食任务, 要求脊髓C7节段半侧损伤的恒河猴从平台、柱子、把手或抽屉中取回食物颗粒。这一系列任务对手部精确运动能力的要求各不相同: 从平台上和柱子上取回食物类似于先前研究从食槽和大头钉上取回食物, 研究结果也如预期般展现了从柱子上取回食物相对更低的成功率。通过拉动把手获得食物的设计显然仅依赖于动物上臂的力量而不考虑灵巧的手部动作; 相反的, 拉开抽屉取出食物则对于手部的灵活运动要求最高。与之对应的结果展示了动物执行拉动把手任务时整体具有最好的表现, 而在拉开抽屉任务时则无法顺利完成。

尽管该研究的评价指标同样只采用了成功率这一项, 但是通过上述多种的任务, 研究人员证明了中等程度的脊髓结构恢复不足以重现手指的灵巧运动和对指能力。这项研究同时也从另一个方面提示了任务设计的重要原则——一个好的运动功能测试应该能够实现复杂多任务设置从而涵盖更广泛的恢复程度, 即任务设计有足够的冗余空间, 使得受试对象在不同的恢复水平下依然能够准确地展现功能的变化。

后续类似的研究延续了上述思路, 尽管设计的具体测试任务略有不同, 但是均通过设置一系列的难度来揭示动物的手部运动能力。Fisher等人^[61]的最新研究在设置不同难度的基础上进一步扩展了评价指标, 采用“接触时间”而非“成功率”来评估功能表现, 并使用高速摄像机拍摄抓握动作的全过程。这种实验方案能够反映不同任务难度下抓握姿势的细微改变, 有利于阐述动作的执行策略并揭示潜在的功能恢复机制。

3.3 整体运动能力测试

除了手部灵巧运动的测试外, 还有一部分颈髓损伤及修复的研究聚焦于动物的整体运动行为表现。这

一类研究主要观察动物在旷场或笼中自由活动时的行为动作,常采用量表评分和宏观观察等方法来评价。Kitamura等人^[88]比照大鼠的BBB评分建立了一套旷场评分量表用于评估狨猴(marmoset monkeys)颈髓挫伤后的上肢运动表现,量表包括承重、抓握表现及自发的感觉功能恢复等。在后续的研究中,研究者又增加了抓杆及笼内攀爬测试,进一步完善了对上下肢的整体运动评估^[89]。Yaguchi等人^[90]针对颈髓挫伤的狨猴移植树突状细胞进行治疗,采用双盲法对动物5 min的基本运动表现进行了量表评分。另外,还针对动物在笼中1 h的自发运动量进行了追踪监测。Nout等人^[87]则建立了一套评分量表用于描述恒河猴在旷场中的地面活动、攀爬、觅食和物体/食物操控特征,包括姿势、支撑物体的方法(手掌支撑或非掌面支撑)、关节和手指运动、手指的位置和钳形抓握(对指抓握)表现等,并被后续的研究所采用^[13,91,92]。

旷场任务能够反映动物在自由状态下对四肢的整体使用情况。依据旷场表现进行量表评分类似于对人类患者的量表评估,尽管是一种半定量的方式,但却是临床研究常采用的形式,有利于动物研究成果向临床应用转化。然而,量表评分结果与病变大小和位置的关联性较弱,表明评分结果有可能包含了其他混杂的影响因素,因而导致不同动物组间的差异较小,还需要额外的有关步态或精细运动控制的信息作为辅助才能更准确地反映功能变化^[87]。而类似于“自发运动量”的宏观指标则通常因为涉及到动物的生理、心理状态与周围环境影响,难以特定地反映治疗效果,在脊髓损伤治疗的研究中并不常用。

3.4 下肢运动行为学测试

非人灵长类的下肢运动行为学测试主要应用于脊髓损伤和修复的研究,重点评估灵长类腿部行走能力的变化。与啮齿类不同,高等灵长类具有双足自主交替步进的能力。大部分的脊髓损伤和修复研究基于该特点,着重开展动物下肢步态表现的观测。

(1) 下肢运动大体评估。Han等人^[79]对胸髓完全损伤的恒河猴移植生物材料治疗,观察动物在2.5 m×0.4 m×1 m的透明塑料室内的自由运动行为,并通过评价动物下肢的拖拽状态、臀部高度和站立表现,结合运动诱发电位的幅值,共同展示了下肢肌肉力量的恢复情况。该运动行为检测的方法相对简单,但仅能从宏

观上整体评价动物运动能力的变化。另外一项针对胸髓半侧切除4 mm的恒河猴进行腓肠神经节段移植复合酸性成纤维细胞生长因子治疗的研究,则结合了笼养大体观察、痉挛量表评估和步进行为测试三种方式共同进行运动能力评价^[93]。尽管该研究结果显示三种评价方法均可以反映治疗组与单纯对照组之间的差异,但是大体观察结果仅定性地描述了动物跳跃、奔跑和用脚趾抓物体能力的改善;痉挛量表评估仅反映了肌张力的变化趋势;而步进行为测试则量化地描述了双足行走时步态对称性的改变。由于步态对称性是行走能力的一个重要指征,该测试结果也为行走功能的最终恢复结局提供了预测依据。

(2) 下肢步态运动评估。利用步态分析对脊髓损伤及修复后的功能变化进行评估是脊髓损伤研究的重要组成部分。不同的步态评价方法/技术被用于分析脊髓损伤和治疗对非人灵长类下肢步进行为的影响。足迹变量分析是研究步态运动的一个重要方法,它通过测量动物在行走过程中的足趾间距、足印长、趾宽等参数来评估下肢的承重能力和步进能力。Suresh Babu等人^[67,94]采用足迹分析评估了恒河猴胸髓半侧损伤后的下肢运动表现变化,揭示了运动能力恢复进程与时间的关联性。

相较于简单易行的足迹分析,量化步态分析的方法则能够通过步长、步高、步速等参数获得更为准确、客观的步态特征,而这些步态特征通常受到中枢神经损伤的影响。有研究^[95,96]对恒河猴胸髓的单侧皮质脊髓束进行了损伤,并对损伤前后动物的步态进行了量化分析,描绘了肢体迈步动作的空间轨迹,证明了特定传导束损伤对于非人灵长类步态运动及精细抓握功能的影响。

本团队^[97~99]对胸髓半侧切除恒河猴开展了应用生物活性材料复合神经营养因子修复的研究,通过实时追踪记录系统来获取动物双足连续行走的数据,开发了一套基于标准化流程的步态运动行为学数据处理软件,为快速高效地评价动物的运动行为能力提供了有力的支持。本团队的步态运动行为学研究充分利用了步态技术和电生理技术,设计了步态时间、末端空间轨迹、关节角度、关节角速度、下肢振荡、肢体内协调性、肢体间协调性以及稳定性8大类共计127个参数,涉及到了描述步行运动的所有关键特征^[73,97];肌肉活动数据则包括动物双下肢腓肠肌、胫骨前肌、股直

肌和半腱肌的表面肌电幅值、频率、功率等8个参数^[100,101]。通过追踪测量恒河猴肢体在三维空间中的坐标位置变化及肌电活动情况,研究实现了基于数据驱动的运动能力检测,展示了一种定量、客观、全面、精细地反映脊髓损伤/再生后步态运动行为能力改变的方法,也证明了基于多模态、多参数的运动行为学测试手段有被应用于脊髓损伤相关治疗研究中的潜力(图1)。

4 运动行为学测试方法的比较

脊髓损伤研究中的非人灵长类运动行为学测试主要由任务设计和评价手段两部分构成。尽管每个研究的运动任务设计并不完全相同,但是总的来说可以归纳为上肢取食运动、自由运动和下肢步进运动三大类;功能评价手段则可分为定性观察、半定量的量表评分以及定量分析三种。如何根据研究目标选择合适的任务设计与评价手段是研究人员必须考虑的内容。在此,本文列出了各种运动任务设计和功能评价手段的优缺点,如表1和2所示。

5 总结

尽管非人灵长类运动行为学测试在脊髓损伤相关研究中具有重要地位和广泛应用,但是仍然存在不少问题。运动功能是一项复杂的综合能力,它能够组合

和执行多种不同的动作,并根据周边和自身的复杂态势进行实时调整。基于这一特点,目前的运动行为学测试尚无法通过一种简单明确的方式来描述运动功能。当前的运动行为学测试往往对某一具体动作/单一运动进行量化分析,或者对宏观运动行为进行定性观察。前者在结果的整体性上存在明显欠缺,后者则受限于结果与损伤/治疗效应之间较弱的对应关系,难以完全满足研究需求。此外,将动物研究采用的运动行为学评测推广到临床应用仍需要解决不同物种间标准的差异。上述这些问题都阻碍了脊髓损伤相关诊疗研究工作的发展及临床转化工作的推进。

未来有关该领域的运动行为学研究应该针对上述问题,在以下几个方面深入开展探索:(i) 优化现有的运动任务设计,建立新的运动任务范式以求全面展现运动行为表现,反映运动能力;(ii) 构建具有良好可操作性、敏感性和普适性的评价量表,促进动物运动行为学实验的评价手段、形式、标准等与临床条件相匹配;(iii) 建立数据驱动型的运动功能评价体系,通过多参数、多层次的分析揭示精确的运动行为表现,反映运动功能与脊髓损伤/治疗之间的联系,并实现快速的跨物种比较。

随着脊髓损伤相关研究中非人灵长类模型的应用日益增加,非人灵长类的运动行为学测试将持续成为脊髓损伤诊断与治疗研究的重要环节,应用前景广阔,对完善当前脊髓损伤的诊疗标准和推进后续基础成果的临床转化具有重要意义。

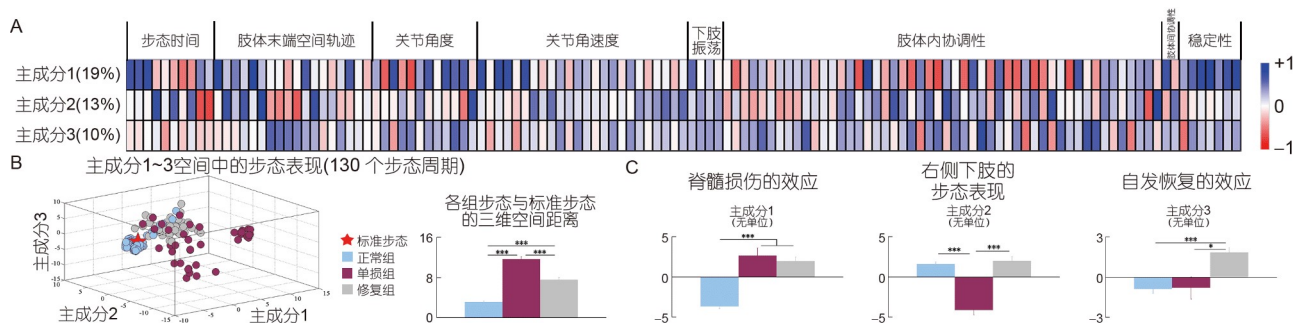


图1 脊髓正常、损伤、生物材料修复恒河猴的下肢步态行为学表现及量化比较。A: 基于数据驱动的下肢步态表现主成分载荷矩阵; B: 动物步态综合表现的空间分布差异; C: 三组动物在主成分1~3中的表现差异

Figure 1 Gait behavior and quantitative comparison of hindlimbs in rhesus monkeys with normal, injured, and repaired spinal cord. A: Principal component loading matrix of hindlimbs' gait performance based on the data-driven scheme; B: spatial distribution difference of comprehensive performance of gait; C: differences in the performance of the three groups in principal components 1-3

表 1 取食运动、自由运动和步进运动任务的特点比较

Table 1 Comparisons of the characteristics of the precision grip, spontaneous motor activity, and gait stepping

运动任务	对应损伤节段	优点	缺点
上肢Brinkman板取食运动	颈髓不完全性损伤(C4~C5, C7~C8)	训练简单, 配合度较高, 评价指标简单、易获取, 实验成本较低	仅能观察“对指”动作, 无法反映整个肢体的运动行为, 无法反映细微的运动能力改善
上肢复杂多任务取食运动	颈髓不完全性损伤(C5~C8)	有效揭示手部及整个上肢的运动功能状态, 涵盖广泛的恢复程度, 可获取多种评价指标	动物训练相对复杂, 时间成本较高
旷场/笼中自由活动	颈髓不完全性损伤(C5, C7)	不需要额外训练, 实验成本最低, 无特定任务, 完全展现动物自主运动状态	评价手段较为简单, 研究结果一定程度上依赖主观观测; 结果混杂多种因素, 难以直接、明确反映治疗效果; 不同实验室间难以方便、有效地比较
下肢自由移动	胸髓完全性损伤(T9); 胸髓不完全性损伤(T8)	不需要额外训练, 硬件设备要求低; 快速、直观反映动物的下肢状态	难以获取定量的数据, 无法精确反映下肢的动作模式; 缺乏公认的量表, 需根据研究建立专门的评价标准; 结果的获取在一定程度上依赖研究人员的主观经验; 难以进行实验室间比较
下肢步行运动	胸髓不完全性损伤(T7~L1)	接近于人类的下肢运动, 具有良好的对应性; 可根据需要获取定性/定量的数据, 进行简单或复杂的分析	动物需要一定程度的训练, 实验环境和设备要求高

表 2 运动行为定性观察、半定量评分和定量分析的特点比较

Table 2 Comparisons of the characteristics of qualitative observations, semi-quantitative scores, and quantitative analyses of behaviors

功能评价手段	对应测评方法	优点	缺点
定性观察	上肢取食行为, 笼内自发活动量	实验设置最简单, 评价结果直观、易获取	结果受主观因素影响较大, 无法反映细微的运动能力改善, 难以进行实验室间比较
半定量评分	上肢取食行为取回数量、抓取成功率, 旷场自由运动量表评分, 痉挛量表评分, 下肢自由运动评分	实验设置相对简单; 有明确的评分依据, 可供实验室间比较; 与临床量表形式类似, 转化方便	结果受主观因素影响较大, 量表依据研究目的建立, 普适性和认可度受限
定量分析	上肢取食行为接触时间、动作特征量化, 步态对称性, 步态多特征量化, 下肢行走肌电特征量化	获取量化数据, 可以详细、客观、全面地展现运动动作; 可精细反映局部/整体功能; 与损伤/治疗关联性良好; 不同实验室间可以方便、快捷地进行结果比较	动物需要受训完成特定任务, 实验的软硬件系统要求较高, 数据分析处理较为复杂, 主要针对特定动作开展

参考文献

- Brown A E X, de Bivort B. Ethology as a physical science. *Nat Phys*, 2018, 14: 653–657
- Marchant L F, McGrew W C. Human handedness: an ethological perspective. *Hum Evol*, 1998, 13: 221–228
- McGrew W C, Marchant L F. *Primate Ethology: A Perspective on Human and Nonhuman Handedness*. Westport, CT: Greenwood Press, 1994. 171–184
- David S, Aguayo A J. Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science*, 1981, 214: 931–933
- Silva N A, Sousa N, Reis R L, et al. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. *Prog Neurobiol*, 2014, 114: 25–57
- Yang Z Y, Li X G. Adult mammalian CNS endogenous neurogenesis—new hope (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2020, 32: 212–218 [杨朝阳, 李晓光. 成年哺乳类中枢神经系统内源性神经发生——新的希望. *生命科学*, 2020, 32: 212–218]
- Lee Y S, Hsiao I, Lin V W. Peripheral nerve grafts and aFGF restore partial hindlimb function in adult paraplegic rats. *J Neurotrauma*, 2002, 19:

- 1203–1216
- 8 Nordblom J, Persson J K E, Svensson M, et al. Peripheral nerve grafts in a spinal cord prosthesis result in regeneration and motor evoked potentials following spinal cord resection. [Restor Neurol Neurosci](#), 2009, 27: 285–295
- 9 McTigue D M, Horner P J, Stokes B T, et al. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord. [J Neurosci](#), 1998, 18: 5354–5365
- 10 Lu P, Jones L L, Snyder E Y, et al. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. [Exp Neurol](#), 2003, 181: 115–129
- 11 Côté M P, Azzam G A, Lemay M A, et al. Activity-dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury. [J Neurotrauma](#), 2011, 28: 299–309
- 12 Houweling D A, van Asseldonk J T H, Lankhorst A J, et al. Local application of collagen containing brain-derived neurotrophic factor decreases the loss of function after spinal cord injury in the adult rat. [Neurosci Lett](#), 1998, 251: 193–196
- 13 Rosenzweig E S, Brock J H, Lu P, et al. Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord. [Nat Med](#), 2018, 24: 484–490
- 14 Lien B V, Tuszynski M H, Lu P. Astrocytes migrate from human neural stem cell grafts and functionally integrate into the injured rat spinal cord. [Exp Neurol](#), 2019, 314: 46–57
- 15 Bunge M B. Efficacy of Schwann cell transplantation for spinal cord repair is improved with combinatorial strategies. [J Physiol](#), 2016, 594: 3533–3538
- 16 Babaloo H, Ebrahimi-Barough S, Derakhshan M A, et al. PCL/gelatin nanofibrous scaffolds with human endometrial stem cells/Schwann cells facilitate axon regeneration in spinal cord injury. [J Cell Physiol](#), 2019, 234: 11060–11069
- 17 Griffin J M, Bradke F. Therapeutic repair for spinal cord injury: Combinatorial approaches to address a multifaceted problem. [EMBO Mol Med](#), 2020, 12: e11505
- 18 Kourgiantaki A, Tzeranis D S, Karali K, et al. Neural stem cell delivery via porous collagen scaffolds promotes neuronal differentiation and locomotion recovery in spinal cord injury. [NPJ Regen Med](#), 2020, 5: UNSP12
- 19 Li X, Yang Z, Zhang A, et al. Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats. [Biomaterials](#), 2009, 30: 1121–1132
- 20 Yang Z, Zhang A, Duan H, et al. NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2015, 112: 13354–13359
- 21 Fouad K, Ng C, Basso D M. Behavioral testing in animal models of spinal cord injury. [Exp Neurol](#), 2020, 333: 113410
- 22 Yoshizaki S, Yokota K, Kubota K, et al. The beneficial aspects of spasticity in relation to ambulatory ability in mice with spinal cord injury. [Spinal Cord](#), 2020, 58: 537–543
- 23 Friedli L, Rosenzweig E S, Barraud Q, et al. Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates. [Sci Transl Med](#), 2015, 7: 302ra134
- 24 Filipp M E, Travis B J, Henry S S, et al. Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans. [Neural Regen Res](#), 2019, 14: 7–19
- 25 Tsintou M, Dalamagkas K, Makris N. Taking central nervous system regenerative therapies to the clinic: curing rodents versus nonhuman primates versus humans. [Neural Regen Res](#), 2020, 15: 425–437
- 26 Darian-Smith C. Synaptic plasticity, neurogenesis, and functional recovery after spinal cord injury. [Neuroscientist](#), 2009, 15: 149–165
- 27 Courtine G, Bunge M B, Fawcett J W, et al. Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans? [Nat Med](#), 2007, 13: 561–566
- 28 Lemon R N. Descending pathways in motor control. [Annu Rev Neurosci](#), 2008, 31: 195–218
- 29 Lemon R N, Kirkwood P A, Maier M A, et al. Direct and indirect pathways for corticospinal control of upper limb motoneurons in the primate. [Prog Brain Res](#), 2004, 143: 263–279
- 30 Riddle C N, Edgley S A, Baker S N. Direct and indirect connections with upper limb motoneurons from the primate reticulospinal tract. [J Neurosci](#), 2009, 29: 4993–4999
- 31 Rouiller E M, Moret V, Tanne J, et al. Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. [Eur J Neurosci](#), 1996, 8: 1055–1059

- 32 Welberg L. Propriospinal neurons—old but not forgotten. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 517
- 33 Kinoshita M, Matsui R, Kato S, et al. Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature*, 2012, 487: 235–238
- 34 Nakajima K, Maier M A, Kirkwood P A, et al. Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J Neurophysiol*, 2000, 84: 698–709
- 35 Maier M A, Illert M, Kirkwood P A, et al. Does a C3–C4 propriospinal system transmit corticospinal excitation in the primate? An investigation in the macaque monkey. *J Physiol*, 1998, 511: 191–212
- 36 Seki K. Volitional control of limb movements: A new function of spinal interneurons explored in non-human primates. *Neurosci Res*, 2009, 65: S15
- 37 Grillner S. Control of locomotion in biped, tetrapod and fish. In: Brooks V B, ed. *Handbook of physiology: The nervous system*, vol. 2: Motor control. Bethesda: American Physiological Society, 1981. 1179–1236
- 38 Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 573–586
- 39 Clarac F. Some historical reflections on the neural control of locomotion. *Brain Res Rev*, 2008, 57: 13–21
- 40 McCrea D A, Rybak I A. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev*, 2008, 57: 134–146
- 41 Musienko P, Courtine G, Tibbs J E, et al. Somatosensory control of balance during locomotion in decerebrated cat. *J Neurophysiol*, 2012, 107: 2072–2082
- 42 Fouad K, Popovich P G, Kopp M A, et al. The neuroanatomical-functional paradox in spinal cord injury. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17: 53–62
- 43 Higo N. Effects of rehabilitative training on recovery of hand motor function: A review of animal studies. *Neurosci Res*, 2014, 78: 9–15
- 44 Dutcher A M, Truong K V, Miller D D, et al. Training in a cooperative bimanual skilled reaching task, the popcorn retrieval task, improves unimanual function after motor cortical infarcts in rats. *Behav Brain Res*, 2021, 396: 112900
- 45 Klein A, Sacrey L A R, Whishaw I Q, et al. The use of rodent skilled reaching as a translational model for investigating brain damage and disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36: 1030–1042
- 46 Teo L, Rosenfeld J, Bourne J A. Models of CNS injury in the nonhuman primate: A new era for treatment strategies. *Transl Neurosci*, 2012, 3: 181–195
- 47 Feix T, Kivell T L, Pouydebat E, et al. Estimating thumb-index finger precision grip and manipulation potential in extant and fossil primates. *J R Soc Interface*, 2015, 12: 20150176
- 48 Crowley M, Lilak A, Ahloy-Dallaire J, et al. Spinal cord injury transiently alters Meissner's corpuscle density in the digit pads of macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 2019, 527: 1901–1912
- 49 Roux C, Kaeser M, Savidan J, et al. Assessment of the effect of continuous theta burst stimulation of the motor cortex on manual dexterity in non-human primates in a direct comparison with invasive intracortical pharmacological inactivation. *Eur J Neurosci*, 2019, 50: 3599–3613
- 50 Prost J H. The methodology of gait analysis and gaits of monkeys. *Am J Phys Anthropol*, 1965, 23: 215–240
- 51 Hildebrand M. Symmetrical gaits of primates. *Am J Phys Anthropol*, 1967, 26: 119–130
- 52 Wannier T, Bastiaanse C, Colombo G, et al. Arm to leg coordination in humans during walking, creeping and swimming activities. *Exp Brain Res*, 2001, 141: 375–379
- 53 Rosenzweig E S, Brock J H, Culbertson M D, et al. Extensive spinal decussation and bilateral termination of cervical corticospinal projections in rhesus monkeys. *J Comp Neurol*, 2009, 513: 151–163
- 54 Rosenzweig E S, Courtine G, Jindrich D L, et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 1505–1510
- 55 Schmitt D. Insights into the evolution of human bipedalism from experimental studies of humans and other primates. *J Exp Biol*, 2003, 206: 1437–1448
- 56 Zhao C, Song W, Rao J S, et al. Combination of kinematic analyses and diffusion tensor tractography to evaluate the residual motor functions in spinal cord-hemisected monkeys. *J Med Primatol*, 2017, 46: 239–247
- 57 Larson S G. Nonhuman primate locomotion. *Am J Phys Anthropol*, 2018, 165: 705–725
- 58 Sawada M, Kato K, Kunieda T, et al. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science*, 2015, 350: 98–101
- 59 Liu J, Yang X, Jiang L, et al. Neural plasticity after spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2012, 7: 386–391
- 60 Takeoka A, Vollenweider I, Courtine G, et al. Muscle spindle feedback directs locomotor recovery and circuit reorganization after spinal cord

- p>injury.
- [Cell](#)
- , 2014, 159: 1626–1639
- 61 Fisher K M, Garner J P, Darian-Smith C. Reorganization of the primate dorsal horn in response to a deafferentation lesion affecting hand function. [J Neurosci](#), 2020, 40: 1625–1639
 - 62 Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, et al. Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury. [Cereb Cortex](#), 2019, 29: 561–572
 - 63 Isa T, Mitsuhashi M, Yamaguchi R. Alternative routes for recovery of hand functions after corticospinal tract injury in primates and rodents. [Curr Opin Neurol](#), 2019, 32: 836–843
 - 64 Nishimura Y, Morichika Y, Isa T. A subcortical oscillatory network contributes to recovery of hand dexterity after spinal cord injury. [Brain](#), 2009, 132: 709–721
 - 65 Greiner N, Barra B, Schiavone G, et al. Recruitment of upper-limb motoneurons with epidural electrical stimulation of the cervical spinal cord. [Nat Commun](#), 2021, 12: 435
 - 66 Courtine G, Gerasimenko Y, van den Brand R, et al. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. [Nat Neurosci](#), 2009, 12: 1333–1342
 - 67 Suresh Babu R, Muthusamy R, Namasivayam A. Behavioural assessment of functional recovery after spinal cord hemisection in the bonnet monkey (*Macaca radiata*). [J Neurol Sci](#), 2000, 178: 136–152
 - 68 Slotkin J R, Pritchard C D, Luque B, et al. Biodegradable scaffolds promote tissue remodeling and functional improvement in non-human primates with acute spinal cord injury. [Biomaterials](#), 2017, 123: 63–76
 - 69 Baklaushev V P, Durov O V, Kim S V, et al. Development of a motor and somatosensory evoked potentials-guided spinal cord injury model in non-human primates. [J Neurosci Meth](#), 2019, 311: 200–214
 - 70 Pritchard C D, Slotkin J R, Yu D, et al. Establishing a model spinal cord injury in the African green monkey for the preclinical evaluation of biodegradable polymer scaffolds seeded with human neural stem cells. [J Neurosci Meth](#), 2010, 188: 258–269
 - 71 Piedras M J G M, Hernández-Láin A, Cavada C. Clinical care and evolution of paraplegic monkeys (*Macaca mulatta*) over fourteen months post-lesion. [Neurosci Res](#), 2011, 69: 135–143
 - 72 Nardone R, Florea C, Höller Y, et al. Rodent, large animal and non-human primate models of spinal cord injury. [Zoology](#), 2017, 123: 101–114
 - 73 Wei R H, Zhao C, Rao J S, et al. The kinematic recovery process of rhesus monkeys after spinal cord injury. [Exp Anim](#), 2018, 67: 431–440
 - 74 Qi H X, Wang F, Liao C C, et al. Spatiotemporal trajectories of reactivation of somatosensory cortex by direct and secondary pathways after dorsal column lesions in squirrel monkeys. [NeuroImage](#), 2016, 142: 431–453
 - 75 Nakatani S, Araki N, Hoshino T, et al. Brain-controlled cycling system for rehabilitation following paraplegia with delay-time prediction. [J Neural Eng](#), 2021, 18: 016022
 - 76 Oudega M, Perez M A. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. [J Physiol](#), 2012, 590: 3647–3663
 - 77 Lee D H, Lee J K. Animal models of axon regeneration after spinal cord injury. [Neurosci Bull](#), 2013, 29: 436–444
 - 78 Ma Z, Zhang Y P, Liu W, et al. A controlled spinal cord contusion for the rhesus macaque monkey. [Exp Neurol](#), 2016, 279: 261–273
 - 79 Han S, Yin W, Li X, et al. Pre-clinical evaluation of CBD-NT3 modified collagen scaffolds in completely spinal cord transected non-human primates. [J Neurotrauma](#), 2019, 36: 2316–2324
 - 80 Courtine G, Roy R R, Raven J, et al. Performance of locomotion and foot grasping following a unilateral thoracic corticospinal tract lesion in monkeys (*Macaca mulatta*). [Brain](#), 2005, 128: 2338–2358
 - 81 Ditunno J F, Graziani V, Tessler A. Neurological assessment in spinal cord injury. [Adv Neurol](#), 1997, 72: 325–333
 - 82 Helgren M E, Goldberger M E. The recovery of postural reflexes and locomotion following low thoracic hemisection in adult cats involves compensation by undamaged primary afferent pathways. [Exp Neurol](#), 1993, 123: 17–34
 - 83 Freund P, Schmidlin E, Wannier T, et al. Nogo-A-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates. [Nat Med](#), 2006, 12: 790–792
 - 84 Freund P, Schmidlin E, Wannier T, et al. Anti-Nogo—A antibody treatment promotes recovery of manual dexterity after unilateral cervical lesion in adult primates—re-examination and extension of behavioral data. [Eur J Neurosci](#), 2009, 29: 983–996
 - 85 Beaud M L, Rouiller E M, Bloch J, et al. Combined with anti-Nogo—A antibody treatment, BDNF did not compensate the extra deleterious motor effect caused by large size cervical cord hemisection in adult macaques. [CNS Neurosci Ther](#), 2020, 26: 260–269
 - 86 Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, et al. Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury.

- Science, 2007, 318: 1150–1155
- 87 Nout Y S, Ferguson A R, Strand S C, et al. Methods for functional assessment after C7 spinal cord hemisection in the rhesus monkey. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26: 556–569
 - 88 Kitamura K, Fujiyoshi K, Yamane J I, et al. Human hepatocyte growth factor promotes functional recovery in primates after spinal cord injury. *PLoS ONE*, 2011, 6: e27706
 - 89 Konomi T, Fujiyoshi K, Hikishima K, et al. Conditions for quantitative evaluation of injured spinal cord by *in vivo* diffusion tensor imaging and tractography: Preclinical longitudinal study in common marmosets. *NeuroImage*, 2012, 63: 1841–1853
 - 90 Yaguchi M, Tabuse M, Ohta S, et al. Transplantation of dendritic cells promotes functional recovery from spinal cord injury in common marmoset. *Neurosci Res*, 2009, 65: 384–392
 - 91 Rosenzweig E S, Salegio E A, Liang J J, et al. Chondroitinase improves anatomical and functional outcomes after primate spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1269–1275
 - 92 Liu J, Li R, Huang Z, et al. A cervical spinal cord hemi-contusion injury model based on displacement control in non-human primates (*Macaca fascicularis*). *J Neurotrauma*, 2020, 37: 1669–1686
 - 93 Ma C, Xu J, Cheng H, et al. A neural repair treatment with gait training improves motor function recovery after spinal cord injury. In: 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology. Buenos Aires. 2010
 - 94 Suresh Babu R, Namasivayam A. Recovery of bipedal locomotion in bonnet macaques after spinal cord injury: footprint analysis. *Synapse*, 2008, 62: 432–447
 - 95 Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*, 2016, 539: 284–288
 - 96 Higurashi Y, Maier M A, Nakajima K, et al. Locomotor kinematics and EMG activity during quadrupedal versus bipedal gait in the Japanese macaque. *J Neurophysiol*, 2019, 122: 398–412
 - 97 Rao J S, Zhao C, Zhang A, et al. NT3-chitosan enables de novo regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E5595–E5604
 - 98 Zhao W, Rao J S, Zhao C, et al. Three-dimensional hindlimb gait data toolkit for healthy and spinal cord injured rhesus monkey (in Chinese). *Chin J Rehab Ther Pract*, 2015, 21: 760–765 [赵文, 饶家声, 赵璨, 等. 脊髓损伤恒河猴后肢三维步态数据处理软件包的设计和实现. 中国康复理论与实践, 2015, 21: 760–765]
 - 99 Zhao C, Wei R H, Zhao W, et al. Evaluation of residual stepping ability in monkeys with spinal cord injury (in Chinese). *Chin J Rehab Ther Pract*, 2020, 26: 648–653 [赵璨, 魏瑞晗, 赵文, 等. 脊髓损伤恒河猴下肢残留跨步能力的评估. 中国康复理论与实践, 2020, 26: 648–653]
 - 100 Liu R X, Rao J S, Wei R H, et al. A composite evaluation indicator of wavelet denoising in surface electromyography of rhesus monkey (in Chinese). *Chin J Med Phys*, 2020, 37: 1169–1174 [刘若汐, 饶家声, 魏瑞晗, 等. 恒河猴表面肌电信号小波去噪的复合评价指标. 中国医学物理学杂志, 2020, 37: 1169–1174]
 - 101 Wei R H, Zhao C, Rao J S, et al. Neuromuscular control pattern in rhesus monkeys during bipedal walking. *Exp Anim*, 2019, 68: 341–349

Application of non-human primates' behavioral research in the study of spinal cord injury

RAO JiaSheng^{1,2}, ZHAO Can³, ZHAO Wen⁴, WEI RuiHan¹,
YANG ZhaoYang⁴ & LI XiaoGuang^{1,2,4}

1 Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China;

2 Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China;

3 Institute of Rehabilitation Engineering, China Rehabilitation Science Institute, Beijing 100068, China;

4 Department of Neurobiology, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

With the rapid development of therapeutic research on spinal cord injury (SCI), more and more basic research results are beginning to be translated to the clinic. Non-human primates have similar gene sequences and neuroanatomical structures to humans and are therefore widely used in the preclinical translational phase of SCI. Behavioral assessment is one of the most important tools used in SCI research and has been applied in almost all related studies, providing an important reference for evaluating the effectiveness of therapies. The rapid advances in the study of behaviors in non-human primates have enabled the evolution of behavioral assessments from single, crude tests to sophisticated and refined observations. In this context, a growing number of relevant experiments have analyzed the changes in the extent of SCI and the efficacy of related interventions through behavioral assessments in non-human primates. Based on the unique spinal descending control pathways and motor abilities of non-human primates, this paper reviews the use of different behavioral assessments in SCI, analyzes the deficiencies of existing tests, and points out some future directions.

spinal cord injury, non-human primates, upper extremity motor behavior, holistic movement test, lower extremity motor behavior

doi: [10.1360/SSV-2021-0026](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0026)