

小鼠下丘神经元声刺激跟随力与声时程及强度的关系

刘双喜¹, 吴飞健¹, 陈其才¹, N. G. Bibikov²

(1. 华中师范大学生命科学学院, 武汉 430079; 2. 俄罗斯联邦科学中心 Andreyev 声学研究所, 莫斯科 117036, 俄罗斯)

摘要: 自由声场条件下, 通过给予小鼠具有不同时程 (10、40 及 100 ms)、强度 (最小阈值以上 5、15、25、35 及 45 dB SPL)、呈现率 (0.5、1、2、3.3、5、6.7、10 和 20 Hz) 的纯音短声刺激, 分析探讨了昆明小鼠下丘神经元声刺激跟随力与声时程及强度的关系。结果发现: 多数神经元的脉冲发放数随声强增高而增加, 随短声时程的延长而减少; 随声强的增高, 多数神经元的临界呈现率 (CPR) 和最大呈现率 (MPR) 变大, 而随短声时程的延长, 神经元的 CPR、MPR 变小为主要趋势; 下丘神经元的声反应跟随力总体上随时程延长而下降, 随声强加大而提高。推测当声时程延长、强度下降时, 前次刺激对后继刺激声反应的抑制性影响增强, 提示声时程适当缩短、声强增大可能有助于下丘神经元汇聚更多的声信息进行高级神经处理, 从而提高听中枢表征高密度声信息的能力。

关键词: 下丘神经元; 声呈现率; 声强; 时程; 小鼠

中图分类号: Q959.837; Q437

0 引言

声刺激呈现率 (presentation rate, PR) 即单位时间的给声刺激次数, 是反映单位时间内听觉系统接受声刺激能量和信息量的重要指标之一。行为水平研究表明, 在生理和病理条件下人的语言处理均与声信息呈现率密切相关^[1,2]。细胞水平的研究则显示, 小鼠下丘 (inferior colliculus, IC) 神经元声反应脉冲发放率和发放模式都受到 PR 的影响, 即使在非常低的 PR 范围内 (0.5~3.3 Hz), 多数 IC 神经元亦表现出十分显著的跟随能力下降现象, 临界呈现率 (critical presentation rate, CPR) 和最大呈现率 (maximal presentation rate, MPR) 低于 3.3 Hz 的神经元分别超过 70% 和 40%^[3], 提示 IC 可能存在持续时间相当长的 (300 ms 以上) 神经抑制。

然而, 自然声境 (auditory scene) 中, 声信号的 PR 变化往往同时伴随时程和强度的协同改变, 如大棕蝠 (*Eptesicus fuscus*) 所发出的超声信号, 当重复率升高时, 信号的时程缩短^[4]; 人和动物在发声时, 通常密度高的音节其时程短、声强度高。显然, 声时程和声强度是影响 IC 神经元声刺激跟随力的重要因素。本研究在自由声场条件下, 通过给予小鼠具有不同时程、强度、PR 的纯音短声刺激, 进一步分析探讨了 IC 神经元声刺激跟随力与声时程及强度的关系。

1 材料与方法

研究共用 11 只健康昆明小鼠 (*Mus musculus. Km*) (由湖北省预防医学科学院实验动物中心提供), 体重 35~30 g, 年龄 45~65 d, 雌雄不拘。动物手术、声刺激、神经冲动记录方法与本实验室以前的相关研究相同^[5], 记录神经元反应信号时采样 Bin 为 0.2 ms。

先用 PR 为 0.5 Hz、40 ms (起落时间为 5 ms) 的短纯音确定所记录到的神经元的特征频率 (characteristic frequency, CF) 和最小阈值 (minimum threshold, MT), 然后记录: ①不同 PR (0.5、1、2、3.3、5、6.7、10 和 20 Hz) 条件下, IC 神经元对时程为 40 ms、强度为 MT+5 dB SPL 的 CF 声反应; ②在其他刺激参数同①的情况下, 测量 IC 神经元分别对强度为 MT+15、25、35、45 dB SPL 的 CF 声反应; ③将时程设定为 10 ms (起落时间为 2 ms)、100 ms (起落时间为 5 ms), 重复①和②的测量 (每改变一次刺激条件停止对动

收稿日期: 2006-03-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30470564)、国家自然科学基金与俄罗斯联邦基础研究基金 (NSFC-RFBR) 国际合作项目 (NSFC: 30611120056; RFBR: 05-04-39008)

通讯作者: 陈其才, 电话: (027)67867229,

E-mail: qcchen2003@yahoo.com.cn

物给出刺激数秒)。每 25 次相同刺激的反应叠加做刺激后时间发放直方图 (post-stimuli-time histogram, PSTH) 记录。统计分析用 Origin 6.0 程序, 作图程序为 Sigmaplot 2000。

2 结 果

实验共记录到 IC 神经元 168 个, 其记录深度范围为 40~2150 (926.5 ± 481.2) μm , CF 范围为 3.7~60.0 (26.3 ± 8.9) kHz, MT 范围为 5~85 (32.5 ± 20.7) dB SPL。

2.1 神经元的脉冲发放数与短声刺激强度、时程、呈现率的关系

在各种短声刺激时程和强度下, 反应的脉冲发放数随 PR 的增高而单调递减的神经元 (本文简称 PR 单调型神经元) 占大多数 (50%~100%)。神经元的脉冲发放数随短声强度的增高主要表现为增大 (图 1), 而随短声时程的延长有递增、递减、非单

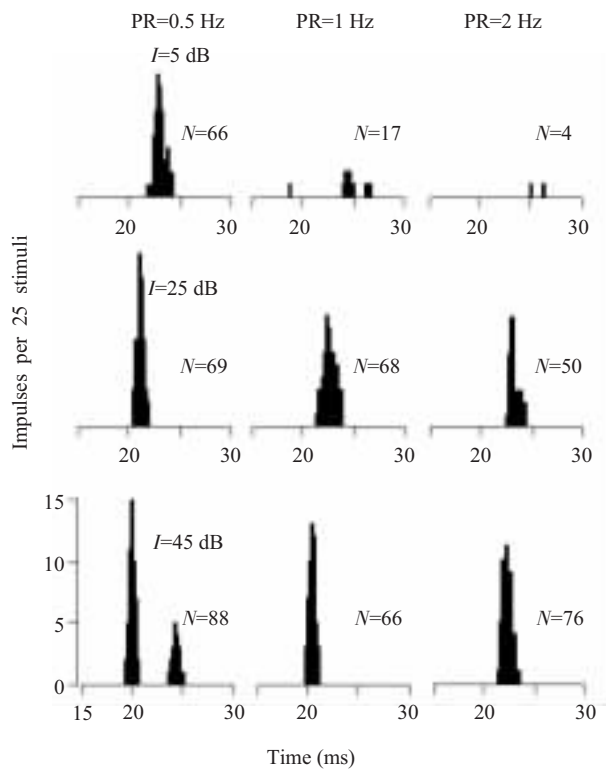


Fig.1 PSTHs showing the impulses of a representative neuron changed with increasing the PR and the tone intensity. The duration of stimulus tone was 40 ms. *I*: intensity of the tones (dB re MT); *N*: impulses. The CF, MT and depth of this neuron were 21.8 kHz, 76 dB (re MT) and 830 μm , respectively

调变化等不同趋势 (图 2), 且在不同的 PR 下变化趋势可出现不同, 在时程为 40 ms 时脉冲发放最多的神经元所占比例最大。如在各种 PR 下, 对时程为 40 ms 的短声, 脉冲发放数随短声强度增高而出现非单调性变化的神经元仅占 15.3% (18/118), 表 1 为在阈上 5 dB SPL 时、PR 分别为 1、3.3 Hz 时, 脉冲发放数随短声时程延长 (10→40→100 ms) 具有不同变化趋势的神经元的比例, 表中 ‘V’ 形变化趋势指在时程为 40 ms 时神经元的脉冲发放数最小。

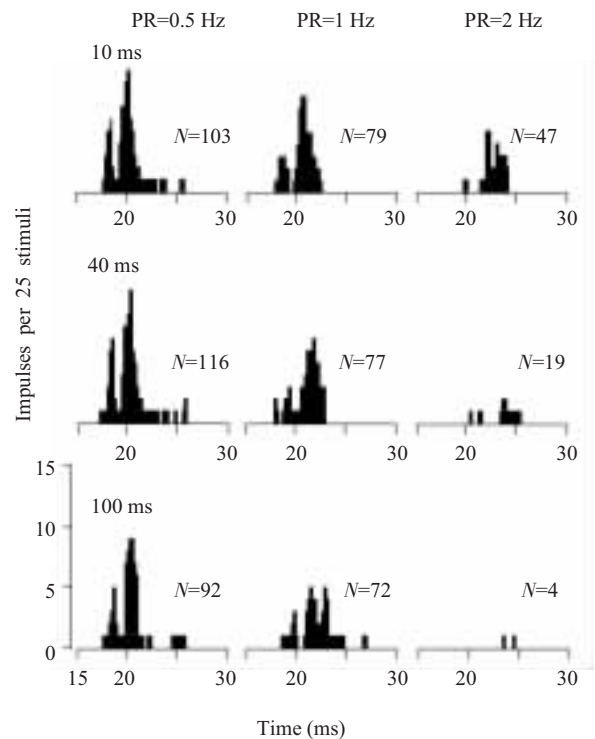


Fig.2 PSTHs showing the impulses of a representative neuron changed with increasing the PR and the tone intensity. The intensity of the stimulus tone was 5 dB (re MT). *N*: impulses. The CF, MT and depth of this neuron were 24.6 kHz, 76 dB and 1 040 μm , respectively

单因素方差分析 (one-way ANOVA) 显示, 在各个短声时程和强度下, PR 单调型神经元反应的标准化值的平均数与刺激呈现率之间均具相关性 (*P* 值均 <0.01)。总体而言, 这些神经元反应的标准化值的平均数随短声强度的增高而增加, 随短声时程的延长而递减。

Table 1 Percentage of neurons with different best duration and change in spike with prolonging tone duration

PR	Best duration			Increasing	Decreasing	“V” type
	10 ms	40 ms	100 ms			
1	31.0% (13/42)	42.9% (18/42)	26.2% (11/42)	21.4% (9/42)	19.1% (8/42)	14.3% (6/42)
3.3	31.7% (13/41)	36.6% (15/41)	31.7% (13/41)	24.4% (10/41)	34.2% (14/41)	12.2% (5/41)

2.2 不同短声刺激强度下神经元的临界呈现率和最大呈现率

在实验所用到的 PR 范围内，将脉冲发放数减小到最大发放数一半时的呈现率定义为临界呈现率 (critical presentation rate, CPR)，将神经元所能反应的最大 PR (maximal presentation rate, MRP) 定义为最大呈现率^[3]。将 CPR 及 MRP 分为三类：介于 0.5~3.3 Hz 为低呈现率，5~6.7 Hz 为中等呈现率，>6.7 Hz 为高呈现率。总体而言，随短声强度的增高，具低 CPR 和低 MRP 的神经元的比例降低，具高 CPR 和高 MRP 的神经元的比例增高 (图 3)；但具低 CPR 的神经元都占相当比例 (38.5%~90%)。

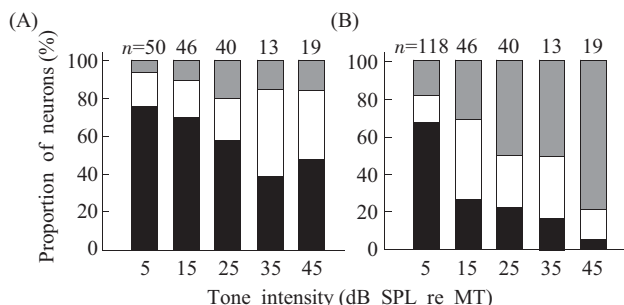


Fig.3 Proportion of neurons with different CPRs (A) and MPRs (B) under different tone intensities. The duration of the stimulus tone was 40 ms. *n*: Neuron number; ■: 1~3.3 Hz; □: 5~6.7 Hz; ■: >6.7 Hz

随声强的增高，神经元的 CPR 和 MPR 增高为主要趋势。表 2 所示为在短声时程为 40 ms 时，

Table 2 Percentage of neurons with different CPRs (upper) and MPRs (lower) variations under the condition of different stimuli intensities

Intensity change	Increasing	Decreasing	Not change
5→15 dB	60.5% (23/38)	5.3% (2/38)	34.2% (13/38)
15→25 dB	72.0% (18/25)	8.0% (2/25)	20.0% (5/25)
25→35 dB	55.6% (5/9)	11.1% (1/9)	33.3% (3/9)
35→45 dB	66.6% (4/6)	16.7% (1/6)	16.7% (1/6)

Intensity change	Increasing	Decreasing	Not change
5→15 dB	94.9% (37/39)	2.6% (1/39)	2.6% (1/39)
15→25 dB	87.5% (21/24)	0.0% (0/24)	12.5% (3/24)
25→35 dB	22.2% (2/9)	11.1% (1/9)	66.7% (6/9)
35→45 dB	66.7% (4/6)	33.3% (2/6)	0.0% (0/6)

随短声强度的增高 (阈上 5→15 dB SPL) 其 CPR 和 MPR 增高、降低、不变的神经元的比例。

2.3 不同刺激时程下神经元的临界呈现率和最大呈现率

总体而言，随短声时程的延长，具低 CPR 和 MPR 的神经元比例增高，具高 CPR 和高 MPR 的神经元的比例降低 (图 4)。

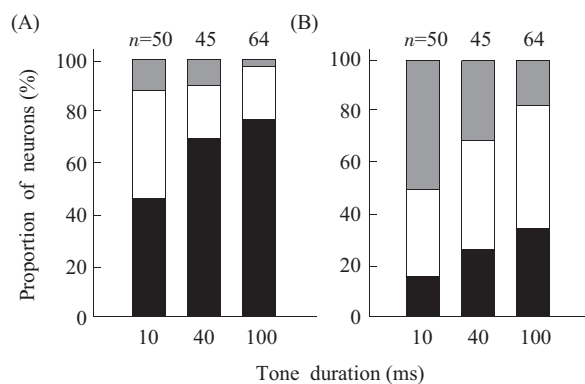


Fig.4 The percentage of neurons with different CPRs (A) and MPRs (B) under the condition of stimuli durations. The stimulus intensity was 15 dB (re MT). *n*: Neuron number; ■: 1~3.3 Hz; □: 5~6.7 Hz; ■: >6.7 Hz

短声时程的加长使这些神经元的 CPR、MPR 缩短是主要趋势。当刺激强度为阈上 5 dB SPL 时，其 CPR 在时程为 40 ms 时最大、最小的神经元所占比例分别为 11.1% (5/45)、11.1% (5/45)，MPR 在时程为 40 ms 时最大、最小的神经元所占比例分别为 25.9% (11/43)、41.9% (18/43)。表 3 所示为延长短声时程 (10→40→100 ms)，其

Table 3 Percentage of neurons with different CPRs (upper) and MPRs (lower) variations under the condition of different stimuli durations

	Increasing	Decreasing	Not change
10→40 ms	18.5% (12/65)	55.4%(36/65)	26.2% (17/65)
40→100 ms	14.5% (10/69)	43.5%(30/69)	42.0% (29/69)
10→100 ms	3.4% (2/56)	58.9% (33/56)	35.6%(21/56)

	Increasing	Decreasing	Not change
10→40 ms	27.3% (15/55)	61.8%(34/55)	10.8% (6/55)
40→100 ms	36.9% (24/65)	40.0%(26/65)	23.1% (15/65)
10→100 ms	9.8% (6/61)	73.8%(45/61)	16.4%(10/61)

CPR、MPR 具不同变化（增高、降低及不变）的神经元所占比例。

3 讨 论

本研究显示，小鼠 IC 神经元的脉冲发放随声时程及强度的延长和加大具有不同的变化趋势，这与前人的研究结果基本一致^[6-11]。当时程延长时，CPR 和 MPR 均主要表现为降低趋势（图 4，表 3）；与之相反，当短声强度增加时，大多数神经元的 CPR 及 MPR 提高（图 3，表 2）。这表明 IC 神经元的声反应跟随力总体上随时程延长而下降，随声强加大而提高。然而，也有少部分神经元的 CPR 和 MPR 在声时程增加时出现升高的现象，在强度增加时出现不变或下降的现象（表 2，表 3），这意味着声时程及强度对神经元跟随力的影响是复杂而多样的。

行为水平及细胞水平的双声掩蔽实验研究表明，双声刺激的间隔时间缩短可导致 IC 中掩蔽效应加大^[2]，探测声强度增加则导致掩蔽效应减弱^[9]。一定范围的掩蔽声时程延长可能激活了更多的抑制性输入，并且具有更长的时间作用效应，即抑制性输入的时间衰减性随掩蔽声时程的延长而下降^[5]；而一定范围的声强增加可能提高了神经元的兴奋性，使其抑制性输入的影响相对减弱。因此，我们推测，当声时程延长、强度下降时，前次刺激对后继刺激声反应的抑制性影响增强，从而使得 IC 神经元的声刺激跟随能力下降。反之亦然。另一方面，先前的电生理研究显示，部分 IC 神经元对声时程及强度的反应具有非线性特征，IC 中存在相当数量的时程调谐及强度调谐神经元^[6-11]。先前的工作亦证实，双声刺激条件下前掩蔽声的抑制效应并不总是随声时程的增加而呈线性增强^[5]。可见，声时程及强度对神经元的声反应的影响是多样化的。本研究中所观察到的少数 IC 神经元在声时程缩短、声强增大时其 CPR 和 MPR 不变甚至下降（表 2，表 3）的现象从另一角度进一步验证了 IC 神经元的该特性。

从生活经验可知，当提高语速时会自然缩短对单词的发声时间，这便于发声。从感受及处理声信

息的角度，对高速的语言，单词发声时间短、声强度高时更易听清楚，更悦耳一些。在动物中，通常音节密度高的发声音节短、声强度高，对声通讯更为有利。这些行为表现与本研究结果是一致的，表明听中枢神经元表征高密度声信息时声时程适当缩短、声强增大通常是有利的，这可能有助于 IC 神经元汇聚更多的声信息进行高级神经处理。

参考文献：

- [1] Tanaka H, Fujita N, Watanabe Y, Hirabuki N, Takanashi M, Oshiro Y, Nakamura H. Effects of stimulus rate on the auditory cortex using fMRI with "sparse" temporal sampling. *Neuroreport*, 2000,11(9):2045-2049
- [2] Cambell TF, Mcneil MR. Effects of presentation rate and divided attention on auditory comprehension in children with an acquired language disorder. *J Speech Hear Res*, 1985, 28(4):513-520
- [3] 吴飞健, 刘双喜, Bibikov NG, 陈其才. 刺激呈现率影响小鼠下丘神经元声反应特性. 华中师范大学学报(自然科学版), 2005,39(4):525-529
- [4] Jen PHS, Feng RB. Bicuculine application affects discharge pattern and pulse-duration tuning characteristics of bat inferior collicular neurons. *J Comp Physiol A*, 1999,184(2): 185-194
- [5] 梅慧娟, 郭玉萍, 吴飞健, 陈其才. 不同时程弱前掩蔽声对小鼠下丘神经元声反应的选择性抑制. 生物物理学报, 2005, 21(6):418-424
- [6] Brand A, Urban A, Grothe B. Duration tuning in the mouse auditory midbrain. *J Neurophysiol*, 2000,84(4):1790-1799
- [7] Xia YF, Qi ZH, Shen JX. Neural representation of sound duration in the inferior colliculus of the mouse. *Acta Oto-Laryngol*, 2000,120(5):638-643
- [8] Faure PA, Fremouw T, Casseday JH, Covey E. Temporal masking reveals properties of sound-evoked inhibition in duration tuned neurons of the inferior colliculus. *J Neurosci*, 2003, 23(7): 3052-3065
- [9] 栾瑞红, 吴飞健, Jen PHS, 孙心德. 大棕蝠下丘神经元对双声刺激的前掩蔽效应. 科学通报, 2003,48(14):1530-1534
- [10] 周晓明, 冯瑞本, 孙心德. Bicuculine 对小鼠中脑下丘听神经元反应特性的影响. 动物学杂志, 2001,36(4):26-30
- [11] Wu FJ, Chen QC, Jen PHS. Effect of inhibitory spectral integration on acoustic intensity sensitivity of neurons in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Acta Zool Sin*, 2004,50(3):380-388
- [12] Yin TC. Physiological correlates of the precedence effect and summing localization in the inferior colliculus of the cat. *J Neurosci*, 1994,14(9):5170-5186

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MOUSE INFERIOR COLLICULAR NEURONS'
ABILITY TO FOLLOW THE SOUND PRESENTATIONS AND THE DURATION
AND INTENSITY OF THE SOUND**

LIU Shuang-xi¹, WU Fei-jian¹, CHEN Qi-cai¹, N.G. Bibikov²

(1. School of Life Sciences, Huazhong Normal University, Wuhan 430079, China;

2. Andreyev Acoustical Institute, Federal Science Center of Russia, Moscow 117036, Russia)

Abstract: To study the relationship between the mouse inferior collicular (IC) neurons' ability to follow sound presentations and the duration and intensity of sound, the tones with different durations (10, 40 and 100 ms) , intensities (MT +5, 15, 25, 35 and 45 dB SPL) at characteristic frequency of recorded neurons were presented to Nembutal anesthetic mice (*Mus musculus*, Km) at different presentation rates (ranged from 0.5~20 Hz) under free field stimulation conditions. The results showed that firing rate of the majority of neurons increased with the increasing of sound intensity and decreased with the prolonging of sound duration. The critical presentation rates (CPRs) and maximal presentation rates (MPRs) of the majority neurons increased with the intensity increasing, and decreasing with the duration prolonging. Overall, the ability to follow the sound presentations of the IC neurons increased with the intensity increasing and decreased with the duration prolonging. This demonstrated that inhibitory effects of the preceding stimulation on the response to the succeeding stimulation were enhanced as the duration was prolonged and the intensity was decreased. The results suggested that shortening the duration and increasing the intensity of the sound within a proper scope might favor the IC neurons to pool more information for neural processing. This might benefit the central auditory system to represent the dense acoustical information.

Key Words: Inferior collicular neurons; Sound presentation rate; Intensity; Duration; Mouse

This work was supported by a grant of The National Natural Sciences Foundation of China (NSFC) (30470564), The International Joint Project of The NSFC (30611120056) and The Russian Foundation of Basic Research (05-04-39008)

Received: Mar 13, 2006

Corresponding author: CHEN Qi-cai, Tel: +86(27)67867229, E-mail: qcchen2003@yahoo.com.cn