

神经元兴奋性群体峰电位信号的 Renyi 信息表达

张爱华, 顾建文, 郑崇勋

(西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室, 710049, 西安)

摘要: 应用时频分布级数分析方法, 提取了单次诱发群体峰电位(PS)信号的 Renyi 信息, 并用以表征神经元的兴奋性变化. 采用液压打击大鼠脑损伤模型和细胞外记录技术, 记录了离体海马脑片 CA1 区锥体神经元 PS, 发现损伤侧和非损伤侧 PS 的 Renyi 信息参数值差异显著, 进而分析了神经元灌流大黄酸后损伤侧 PS 的 Renyi 信息参数值的变化, 研究大黄酸对神经元的超兴奋性和突触传递的作用. 研究表明, 颅脑损伤可造成海马 CA1 区锥体神经元的迟发性过度兴奋, 大黄酸对神经元的过度兴奋有抑制作用, Renyi 信息可作为反映神经元兴奋性变化的一个特征参数.

关键词: 群体峰电位; Renyi 信息; 兴奋性; 颅脑损伤

中图分类号: R318.04 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253 - 987X(2004)06 - 0652 - 05

Expression of Neuronal Excitability in Renyi Information of Population Spike

Zhang Aihua, Gu Jianwen, Zheng Chongxun

(Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Education Ministry, Xi an Jiaotong University, Xi an 710049, China)

Abstract: With discrete time frequency distribution series (DTFDS), the Renyi information (RI) was extracted from single trial population spike (PS) to represent the change of neuronal excitability. By adopting fluid percussion brain injury model and extracellular recording technique, PS signals were collected from rat hippocampal CA1 pyramidal neurons in vitro. By analyzing the PS signals, it is found that a remarkable difference in the RI value of the PS appears on the ipsilateral (impact side) and contralateral hippocampal CA1 areas. Then Rhein is adopted to investigate how it affects the neuronal hyperexcitability and synaptic transmission. The result indicates that traumatic head injury may lead to delayed hyperexcitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons and that Rhein can depress the neuronal hyperexcitability. RI may be regarded as a reference index to express the neuronal excitability.

Key words: population spike; Renyi information; excitability; traumatic head injury

神经元诱发群体峰电位(PS)是由多个神经元的诱发电位叠加而成的场电位,是研究中枢神经系统的兴奋和抑制以及神经系统机能的重要电生理信号. PS 信号采用细胞外记录方法获取,即将引导电极安放在神经组织的表面或附近诱导神经组织的电活动. 由于信号受低电阻的细胞外液通路分流等作用, PS 信号相当微弱,比细胞内记录的信号弱得多. 此外,由于神经组织容积有限,电场中的电流线会被

压缩而变形,加之血管结缔组织等结构的导电系数不一致以及不同神经元活动的非完全同步性等多种原因,会造成细胞外电极记录的电位大小和波形因电极位置、刺激强度的不同而有多种变化^[1~3]. 细胞外记录方法比较容易,但对其结果的解释却十分困难和复杂. 目前,对 PS 信号的分析大都以信号幅度、峰潜伏期、波峰个数为参数,仅对信号进行简单时域分析,单个参数所包含的信息量相对较少. 诱发

收稿日期: 2003 - 09 - 27. 作者简介: 张爱华(1964~),女,博士生,现为兰州理工大学副教授;郑崇勋(联系人),男,教授,博士生导师. 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30000056).

PS 信号的时频分析比单纯利用时间波形或者单纯频域分析信息量更丰富,能较全面地反映 PS 信号的特征.本文应用细胞外记录技术研究颅脑损伤后大鼠海马 CA1 区神经元 PS 信号的变化,在联合时频域应用时频分布级数对 PS 信号进行分析,提出用 Renyi 信息作为反映神经元兴奋性变化的特征参数.

1 材料和方法

1.1 脑片制备与诱发群体峰电位记录

选用健康的 Wistar 大鼠(250 ~ 300 g),在 24 ~ 28 下,用戊巴比妥钠全麻后,沿头皮矢状缝正中切开,暴露颅骨,在正中矢状线左侧 4.0 mm、人字缝后 2.0 mm 处钻一直径为 4 mm 的小孔.在硬脑膜外将液压冲击接头用牙托树脂固定在小孔内,孔周围密闭.待树脂凝固后,将其连至液压打击装置,1/4 重力打击,打击标准为大鼠轻度抽搐,体温升高 1 ℃,不发生死亡,损伤等级为轻型颅脑外伤.大鼠存活一周后,在全麻状态下断头取脑,制备 400 μm 厚水平海马脑薄片.将脑片置于通氧的 22 ~ 24 ℃ 人工脑脊液(ACSF)中孵育约 1 h,然后置于浴槽栅网上,以 2 ~ 3 mL/min 的流速持续灌流以混合气(O₂ 为 95%, CO₂ 为 5%)供氧的 ACSF. ACSF 的成分为:117 mmol/L 的 NaCl, 4.7 mmol/L 的 KCl, 1.2 mmol/L 的 NaH₂PO₄, 1.2 mmol/L 的 MgCl₂, 2.5 mmol/L 的 CaCl₂, 25 mmol/L 的 NaHCO₃, 葡萄糖 11.

刺激电极置于 Schaffer 侧支进行顺向刺激,将内充 ACSF 的玻璃微电极置于海马 CA1 锥体细胞层,细胞外检测诱发群体峰电位,信号经 Axoclamp-2A (Axon Instruments, Inc.) 放大器放大后,输入 Scope mode of PowerLab (AD Instruments, Inc.) 连续监视,同时经模数转换后将数据存储于计算机.采样频率为 10 kHz.实验开始时,先在非损伤侧检测刺激强度与反应的关系,将刺激强度调整到使诱发输出的场电位包含一个最大幅值的 PS,然后以相同强度输出刺激信号,刺激频率为 0.1 Hz.

1.2 离散时频分布级数与 Renyi 信息

PS 信号是非平稳性信号,对其进行频谱分析表明,其频谱是由不同的频率分量组成的连续谱图,并且其频谱具有时变性,故采用联合时频分析方法提取信号的特征更能揭示 PS 信号的本质.

离散时频分布级数(DTFDS)具有能量集中、时频域分辨率高、交叉干扰项小等优点,因而在非平稳

信号处理领域得到了越来越广泛的应用^[4].DTFDS 是基于信号 Gabor 展开和 Wigner - Ville 分布的一种时频分析方法.首先将信号进行 Gabor 分解,展开成以高斯函数为基的单元函数的线性组合,然后对分解后的信号进行 Wigner - Ville 变换得到信号的时频分布,通过选择性抑制单元函数间的互 Wigner 分布项来减小交叉项的干扰.

时间序列 $x(i)$ 的归一化离散时频分布级数为

$$S_D(i, k) = \sum_{d=0}^D C_{m,n} C_{m,n}^* W_{h,h}(i, k) \quad (1)$$

式中: $C_{m,n}$ 称为 Gabor 展开系数,它描述了信号在时间频率点 (m, n) 附近的时频特性; $d = |m - m| + |n - n|$ 为两个单元高斯函数 $h_{m,n}$ 和 $h_{m,n}$ 在时间轴和频率轴上的距离; D 为 DTFDS 的阶数,随着 D 的增加,DTFDS 的分辨率会提高,而另一方面 D 的增加又会引入更多的交叉干扰,试验结果表明,当 D 取 3 ~ 4 时,DTFDS 的分辨率较高并且交叉项的影响较小; $W_{h,h}(i, k)$ 为单元函数 $h_{m,n}$ 和 $h_{m,n}$ 的采样高斯 Wigner - Ville 分布,设时域和频域的采样间隔分别为 M 和 N ,则

$$W_{h,h}(i, k) = 2 \exp(-A + jB) \quad (2)$$

式中: $A = \frac{1}{2} \left[\left(i - \frac{m+m}{2} M \right)^2 + \left(k - \frac{n+n}{2} N \right)^2 \right]$, 为具有单位能量的高斯函数的标准差; $B = \frac{2}{L} (n - n) Ni - (m - m) M \left(k - \frac{n+n}{2} N \right)$; L 为频率点总个数.

在中枢神经系统中,兴奋通过一个突触约需 0.5 ~ 0.9 ms.兴奋过程通过中枢的突触数越多,中枢延搁的时间就越长.为此,对 PS 信号从刺激过后 0.5 ms 开始分析,以去除刺激伪迹对信号分析的影响.

对于所分析的离散 PS 信号,应用式(1)计算归一化的 DTFDS,其中 D 取 4.将 PS 信号的时变谱结构显示于二维时频地形图上,大鼠脑片损伤侧和非损伤侧的 PS 信号在时频能量分布图上即有易于识别的特征.为进一步定量分析 PS 信号,在上述时频分析的基础上,提取 PS 信号的 Renyi 信息这一时频特征参数.

Renyi 信息用来估计信号在时频域中的信息量和复杂度^[4].对于 DTFDS, Renyi 信息量定义为

$$R_x = \frac{1}{1 - \text{Ib} \left(\sum_{i,k} C_x(i, k) \right)} \quad (3)$$

> 0 , $C_x(i, k)$ 是归一化的时频分布.采用能量归

一化,即

$$C_x(i, k) = \frac{S_D(i, k)}{S_D(i, k)} \quad (4)$$

因为3阶Renyi信息可获得较稳定的结果,本文采用3阶Renyi信息 $R_1 = R_x^3$ 来反映PS信号的信息量和复杂度.

实验数据以均值 \pm 标准差表示,用t检验进行差异的显著性分析.

2 结果

2.1 颅脑损伤对PS信号的影响

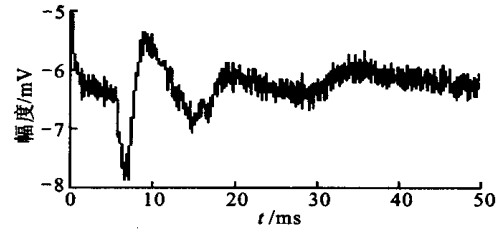
以ACSF灌流脑片,非损伤侧CA1区锥体细胞层单次诱发的PS及其时频能量分布等高线如图1a、1b所示.应用相同强度刺激信号作用于海马Schaffer侧支,在损伤侧CA1区锥体细胞层单次诱发的PS及其时频能量分布如图1c、1d所示.对多个PS信号的分析可知,PS信号具有时变频率.以PS信号归一化能量分布的5%为阈值,非损伤侧PS的能量主要分布在0~20 ms和0~200 Hz时频平面内,损伤侧PS的能量主要分布在0~50 ms和0~400 Hz时频平面内.考虑到所记录的PS信号中的噪声主要分布在高频区域以及计算PS的DTFDS时可能产生的边缘效应,计算 R_1 时所用时间为刺激过后0.6~50.5 ms,频率小于500 Hz.

对6只大鼠海马脑片细胞外记录的PS信号进行分析计算,非损伤侧 R_1 值为 8.1213 ± 0.1685 ,损伤侧 R_1 值较高,为 8.4477 ± 0.2012 .以非损伤侧为对照,损伤侧的 R_1 参数值显著增加 ($P < 0.01$),说明在损伤侧参与形成PS信号的基本单元数目较多,即有更多的神经元被兴奋.这种情况表明,应用液压打击顶部大脑皮层致使颅脑损伤后,增强了损伤侧海马CA1区神经元的动作电位传导和兴奋性突触传递.

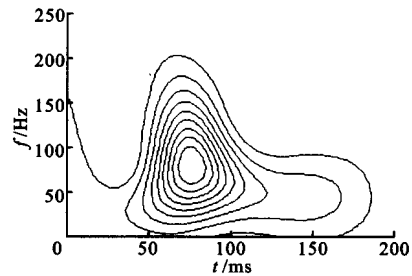
2.2 大黄酸对PS信号的作用

上述研究结果提示,PS信号的信息量可以有效地反映神经元的兴奋性变化,颅脑损伤可造成海马CA1区锥体神经元的迟发性过度兴奋.大黄是我国常用的中药,具有泻下、抗菌、抗肿瘤及止血等效用.在以往的研究中,发现应用中药大黄可以抑制中枢过度兴奋导致的继发性脑及多脏器损害^[5].在上述研究基础上,我们选择大黄中有效成分大黄酸(Rhein),观察其对海马神经元兴奋性传递的作用.

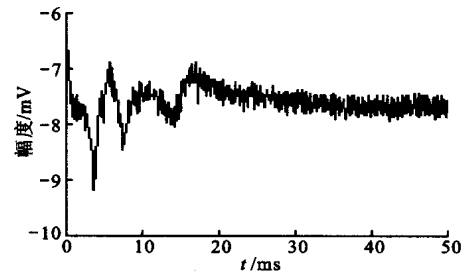
应用 $20 \mu\text{mol/L}$ 荷包牡丹碱的ACSF灌流海马



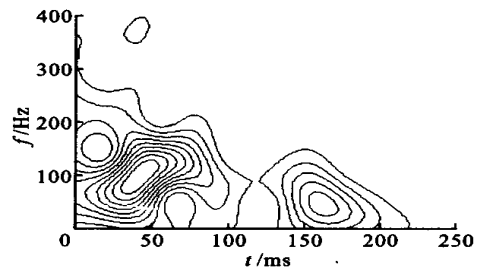
(a) 非损伤侧 PS 信号时域波形



(b) 非损伤侧 PS 信号时频能量分布



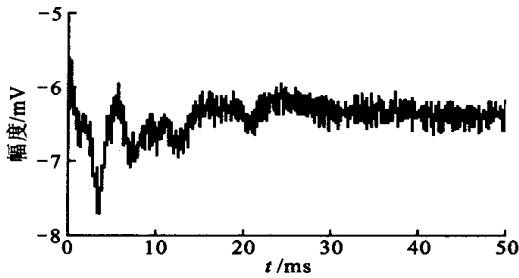
(c) 损伤侧 PS 信号时域波形



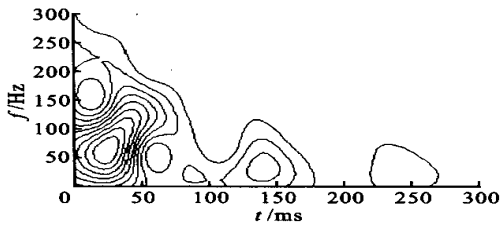
(d) 损伤侧 PS 信号时频能量分布

图1 单次诱发的PS信号及其时频能量分布

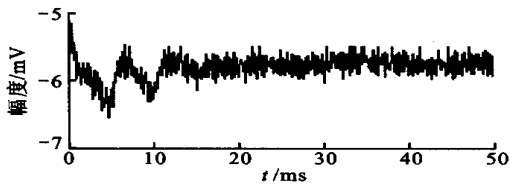
脑薄片,以研究单纯兴奋性突触传递对PS信号的影响,然后在灌流液中添加 $90 \mu\text{mol/L}$ 大黄酸,添加大黄酸前后损伤侧的PS及其时频能量分布如图2所示.对6只大鼠海马脑片细胞外记录的PS信号进行分析,在ACSF灌流液中添加大黄酸前损伤侧CA1区PS的 R_1 值为 8.5740 ± 0.1743 ,添加大黄酸后 R_1 值为 8.3171 ± 0.1430 .以添加大黄酸前为对照,添加大黄酸后损伤侧的 R_1 参数值明显降低(两个样本为一致的显著性概率 $P < 0.05$),说明添加大黄酸后PS信号的信息量减小,参与形成PS信号的神经元个数减少,表明在海马脑片灌流液中



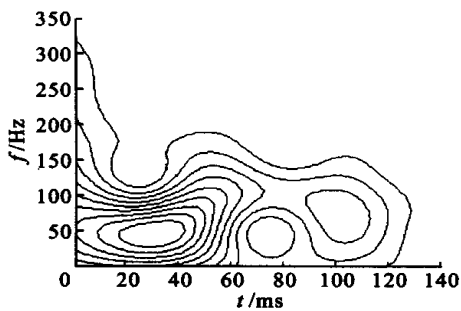
(a) 添加大黄酸前 PS 信号时域波形



(b) 添加大黄酸前 PS 信号时频能量分布



(c) 添加大黄酸后 PS 信号时域波形



(d) 添加大黄酸后 PS 信号时频能量分布

图2 海马脑片损伤 CA1 区的单次诱发 PS 及其时频能量分布

加入大黄酸能有效抑制颅脑损伤后 CA1 区锥体神经元的过度兴奋。

3 结论与讨论

研究表明,在大鼠海马脑片损伤侧和非损伤侧诱发 PS 的 R_1 值存在显著差别, R_1 能较好地反映神经元细胞兴奋性的改变,较全面地表征 PS

信号特征. R_1 值的变化机理可以通过 PS 信号产生的可能机制加以解释. 在神经组织中,由于活动部位的神经元产生去极化,未活动的部位处于正常极化状态,电流就会从一点流向另外一点,放置于细胞外的电极就会记录出两者之间所产生的电位差,PS 信号不是单细胞放电,主要是由许多神经元突触后电位总和而成. 当刺激作用后,在中枢神经系统内兴奋过程具有单向传递特性和后放特性,即兴奋传布只能由传入神经元向传出神经元的方向进行,同时某些中间神经元存在着环形的兴奋性突触联系. 当神经元细胞兴奋性增强时,细胞外电极就会检测到由多个兴奋性神经元经由不同路径传导产生的 PS 信号,即构成 PS 信号的基本单元数目增加,信号复杂度增加,这一信号特征由 Renyi 信息来表征.

通过对 PS 信号的时频分析可知,PS 信号是由多种分量叠加而成并具有时变频率的非平稳性信号. 采用联合时频分析能够细致刻画信号在时频平面上所发生的变化过程,比单纯利用时间波形分析的方法能够提供更丰富的信息. 目前,诱发 PS 信号大都采用叠加平均技术获得,以便对其时域波形进行分析,然而诱发响应不一定是确定性过程,信号与噪声之间的关系也不能用简单的加法模型来解释. 本文通过对海马脑片单次诱发的 PS 信号的分析,即可获取信号的时频特征参数 R_1 ,因此可以提供更客观的 PS 信号特征. 此外,根据 R_1 的定义,其值与信号的绝对幅值无关,应用参数 R_1 表征 PS 信号可减弱由于胞外电极位置不同等因素造成的信号波幅不同的影响.

PS 信号可直接反映中枢神经系统的兴奋性改变,高频率、高能量 PS 信号可诱发强直性癫痫和过度兴奋型颅脑损伤^[6]. 已有的研究表明,脑外伤会导致海马功能失调,直接影响脑功能并引起继发性脑损伤,其主要后果是长期的癫痫发作和记忆紊乱^[7]. 本文研究结果表明,颅脑损伤后,损伤侧 PS 信号的 R_1 值显著增加 ($P < 0.01$). 这表明颅脑损伤后,迟发性增强了损伤侧海马 CA1 区神经元的动作电位传导和兴奋性突触传递. CA1 区锥体神经元的过度兴奋可能是导致海马功能紊乱致使脑损害的主要原因. 在海马脑片灌流液中加入大黄酸,损伤侧的 R_1 值明显降低 ($P < 0.05$),表明大黄酸对 CA1 区锥体神经元的过度兴奋有明显的抑制作用,可能对颅脑损伤后的中枢神经系统具有保护功能.

本文研究结果不仅为神经元兴奋性的定量描述提供了一个有效的表达方法,也为传统中药大黄在中枢神经系统中的临床应用提供了思路和依据.

参考文献:

- [1] Buitenweg J R, Rutten W L C, Marani E. Modeled channel distributions explain extracellular recordings from cultured neurons sealed to microelectrodes [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2002, 49 (11): 1 580 ~ 1 590.
- [2] Stuart G J, Sakmann B. Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites [J]. Nature, 1994, 367(6458): 69 ~ 72.
- [3] Sargsyan A R, Papatheodoropoulos C, Kostopoulos G K. Modeling of evoked field potentials in hippocampal CA1 area describes their dependence on NMDA and GABA receptors[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2001, 104(2): 143 ~ 153.
- [4] 徐春光, 谢维信. Renyi 信息和依赖于信号的时频分布参数[J]. 信号处理, 1999, 15(1): 28 ~ 31.
- [5] Gu Jianwen, Zhang Xiang, Fei Zhou, et al. Rubarb extracts in treating complications of severe cerebral injury [J]. Chinese Medical Journal, 2000, 113 (6): 529 ~ 531.
- [6] Golarai G, Greenwood A C, Feeney D M, et al. Physiological and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury [J]. Neurosci, 2001, 21 (4): 8 523 ~ 8 537.
- [7] Sanders M J, Sick T J, Perez Pinzon M A, et al. Chronic failure in the maintenance of long-term potentiation following fluid percussion injury in the rat[J]. Brain Research, 2000, 861(1): 69 ~ 76.

(编辑 杜秀杰)

(上接第 648 页)

0.10) 时 $-T$ 曲线呈现双峰特性, 这是 Mn 位 Cr 替代固有的内在特性; 当 $x = 0.10$ 时, 从低温到接近室温的范围内出现 CMR 效应, 这种特性对实际应用将是非常有利的。

参考文献:

- [1] 严纯华, 黄云辉, 王哲明. 磁电阻材料及其研究进展 [J]. 化学通报, 1998, 70(7): 6 ~ 21.
- [2] Jin S, Tiefel T H, McCormack M, et al. Thousandfold change in resistivity in magnetoresistive La - Ca - Mn - O films[J]. Science, 1994, 264(5157): 413 ~ 415.
- [3] 任清褒, 孙 勇. Ca 掺杂对 $\text{La}_{0.67}\text{Ca}_{0.33}\text{MnO}_3$ 磁电阻的提高[J]. 低温物理学报, 2000, 22(1): 8 ~ 12.
- [4] Asamitsu A, Moritomo Y, Tomioka Y, et al. A structural phase transition induced by an external magnetic field[J]. Nature, 1995, 373(6513): 407 ~ 409.
- [5] 任清褒, 张裕恒. 多晶钙钛矿锰氧化物中的巨磁电阻与磁场关系[J]. 低温物理学报, 2001, 23(2): 89 ~ 93.
- [6] 任清褒, 皮 雳. $\text{La}_{0.825}\text{Sr}_{0.175}\text{MnO}_3$ 掺 Cu 样品的电磁特性[J]. 低温物理学报, 2000, 22(2): 81 ~ 85.
- [7] 肖春涛, 韩立安, 薛德胜, 等. $\text{La}_{0.67}\text{Pb}_{0.33}\text{MnO}_3$ 的磁性及输运特性[J]. 物理学报, 2003, 52(5): 1 245 ~ 1 249.
- [8] 刘宜华. La - Sm - Ca - Mn - O 的晶格效应[J]. 中国稀土学报, 2001, 19(5): 418 ~ 421.
- [9] 刘宜华, 岳龙强, 徐 丽, 等. La - Gd - Mn - O 的磁性、电性和磁电阻效应[J]. 材料科学与工程, 2001, 19(1): 17 ~ 20.
- [10] 任清褒. Mn 位替代对 $\text{La}_{0.67}\text{Ca}_{0.33}\text{MnO}_3$ 电磁特性和磁电阻的影响[J]. 材料科学与工程, 2002, 20(1): 68 ~ 70.
- [11] Hwang H Y, Cheong S W, Radaelli P G, et al. Lattice effect on the magnetor - esistance indoped LaMnO_3 [J]. Phys Rev Lett, 1995, 75(5): 914 ~ 917.
- [12] Jin S, McCormack M, Tiefel T H, et al. Colossal magnetoresistance in La - Ca - Mn - O ferromagnetic thin films [J]. J Appl Phys, 1994, 76(10): 6 929 ~ 6 933.
- [13] Raveau B, Maignan A, Martin C. Insulator-metal transition induced by Cr and Co doping in $\text{Pr}_{0.5}\text{Ca}_{0.5}\text{MnO}_3$ [J]. J Solid State Chem, 1997, 130(1): 162 ~ 166.

(编辑 杜秀杰)