

不同频率声波加载对SD大鼠行为学和海马5-羟色胺、多巴胺及D₂受体表达的影响

邓志丹 任扬 赵押金 陈东 侯曼 王翔*

(重庆大学, 生物工程学院, 重庆 400045)

摘要 该文旨在探讨不同频率声波加载对SD大鼠抑郁症行为学、海马体分泌5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和对多巴胺D₂受体表达的影响。在音乐解析的基础上,对音乐的节奏要素进行了研究,运用作曲、编曲软件Finale2011创作系列模拟声波。以大鼠常有的正常、麻醉、应激三种状态下的心率频率作为标准,分别模拟出频率为350 beats/min、300 beats/min、400 beats/min三种单音声波的音频文件加载于SD大鼠后,用试剂盒检测海马体左右两侧的5-HT和DA的浓度。免疫荧光强度分析D₂受体的表达情况。结果显示,与对照组相比,300 beats/min组的大鼠行为学变化更为积极,体重、糖水偏好率均明显增加,同时5-HT和DA浓度增加,分别增多0.098 8 ng/mL($P<0.01$)、808.5 ng/mL($P<0.01$); 350 beats/min组和400 beats/min组行为学变化偏向抑郁,体重和糖水偏好率明显下降,350 beats/min组5-HT和DA分别下降0.005 3 ng/mL($P<0.01$)、308.5 ng/mL($P<0.01$); 400 beats/min组分别下降0.031 5 ng/mL($P<0.01$)、1 067.5 ng/mL($P<0.01$);此外,频率为300 beats/min的声波加载使D₂受体表达明显加强($P<0.01$),其他两组频率声波加载表达减弱。该研究结果得出,不同频率的声波加载对SD大鼠行为学变化、体重、糖水偏好率和5-HT、DA的分泌有不同的影响,对大鼠加载频率接近于大鼠麻醉状态心率时的声波,更有利于海马体行为学的变化和体重、糖水偏好的增加以及5-HT和DA的分泌和D₂受体的表达。

关键词 频率; 5-羟色胺; 多巴胺; 声波; 海马体

Effects of Different Frequency Acoustic Wave Loading on Behavior and Expression of 5-Hydroxytryptamine, Dopamine and D₂ Receptor in Hippocampus of SD Rats

Deng Zhidan, Ren Yang, Zhao Yajin, Chen Dong, Hou Man, Wang Xiang*

(College of Biological Engineering, Chongqing University, Chongqing 400045, China)

Abstract The aim of this study was to investigate the effects of different frequencies of acoustic wave loading on the behavior of depression, the secretion of 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA) and the expression of dopamine D₂ receptor in the hippocampus of SD rats. This study focused on rhythm elements of music based on music analysis. We created various different rhythm (frequencies) sound waves with composition software Finale2011 for sound stimulation providing playable audio files. Taking the heart rate frequency of normal,

收稿日期: 2019-02-28

接受日期: 2019-05-13

国家自然科学基金(批准号: 11072275、10572159)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13594611907, E-mail: xwangchn@vip.sina.com

Received: February 28, 2019

Accepted: May 13, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.11072275, 10572159)

*Corresponding author. Tel: +86-13594611907, E-mail: xwangchn@vip.sina.com

网络出版时间: 2019-09-12 15:07:12

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190912.1506.038.html>

anesthetized and stressed rats as standard, the audio files with a frequency of 350 beats/min, 300 beats/min, 400 beats/min were simulated and loaded into SD rats. The concentrations of 5-HT and DA in the left and right sides of the hippocampus were measured with a kit, and the expression of D₂ receptor was analyzed by immunofluorescence intensity. The results showed that compared with the control group, the rats in the 300 beats/min group had more positive behavior changes, higher body weight, higher sugar-water preference rate, and higher concentrations of 5-HT and DA, and increased 0.098 8 ng/mL and 808.5 ng/mL respectively ($P<0.01$). The behavioral changes of 350 beats/min group and 400 beats/min group tended to be depressed, body weight and glucose-water preference rate decreased significantly. 5-HT and DA in 350 beats/min group decreased 0.005 3 ng/mL ($P<0.01$) and 308.5 ng/mL ($P<0.01$), respectively. In 400 beats/min group, 0.031 5 ng/mL and 1 067.5 ng/mL were decreased ($P<0.01$) and 1 067.5 ng/mL ($P<0.01$), respectively. In addition, the expression of D₂ receptor was significantly enhanced by acoustic wave loading at the frequency of 300 beats/min, while the expression of D₂ receptor was decreased in the other two groups. The results showed that different frequencies of acoustic loading have different effects on behavioral changes, body weight, glucose-water preference rate, 5-HT and DA secretion in SD rats, and the loading frequency is close to that of heart rate in anesthetized rats. It is also beneficial to the changes of hippocampus behavior and body weight, the increase of glucose and water preference, the secretion of 5-HT and DA, and the expression of D₂ receptor.

Keywords frequency; serotonin; dopamine; sound wave; hippocampus

现代人类受到来自生活、工作、环境等方面的压力,生理和心理均处于易疲惫状态,这极大提高了罹患某些精神疾病的风险。其中,海马是存在于大脑中的一个特殊区域,包含与情绪调节相关的各种神经递质,如多巴胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)即血清素(serotonin)^[1]。5-羟色胺和多巴胺(dopamine, DA)浓度异常可能导致心理疾病^[2]。5-羟色胺和多巴胺浓度低部分是由于抑郁和焦虑引起的^[3],而5-羟色胺和多巴胺的适当增加有利于保持心理健康^[1]。影响5-羟色胺和多巴胺水平的因素有很多,尤其是海马,海马已经成为精神康复的靶点。

对于某一段音乐来说,与整体变换(音高变化)相比,节奏交替,比如速度加倍,对我们的内心感受影响更大。另一方面,生物体也有自己的生物频率类型,如心率、呼吸频率、胃肠运动等。他们都在以一定的生物节律在发挥特有的功能作用,以维持我们的身体平衡和正常的新陈代谢。如发生异常,同样会使机体产生变化,甚至疾病。音乐在我们的生活中无处不在,它能够影响我们情绪。但是在当前关于音乐神经化学的研究中,一个非常重要的局限是在相关研究中对于音频刺激缺乏定性定量的解析^[4],把音乐解析成不同声波的研究尚少。很自然地,我们会联想到去类比音乐和生物节律二者。本研究以此为出发点,在音乐解析的基础上,以音乐的节奏元素为主,运用作曲、编曲软件Finale2011创作系列

模拟声波,为研究所需不同节奏(频率)的声波刺激提供可播放的音频文件。以大鼠常有的正常、麻醉、应激三种状态下的心率作为标准,模拟出三种频率单音声波的音频文件,然后对健康大鼠进行加载,探究对其体重和行为学的影响,通过进一步测量大鼠海马体内5-HT和多巴胺的浓度来判断不同声波加载对大鼠情绪的影响,以及通过测量与多巴胺神经通路相关的D₂受体表达水平,来探究音乐对精神状态的诱导效果及其可能的信号通路。以为阐释音乐到底是如何调控与生物节律相关的物质,并引发生理和情绪状态变化提供一定的理论基础,为音乐对我们情绪舒缓的影响提供更加科学和客观的方法和评价体系。

1 材料和方法

1.1 材料及设备

健康SD大鼠(雄性,280~300 g)购自重庆军医大学实验动物中心,所有实验涉及的大鼠均得到重庆大学动物管理中心及伦理委员会的批准。戊巴比妥钠购自美国Sigma公司;Serotonin ELISA试剂盒(ADI-900-175)、Dopamine ELISA试剂盒(BJ 03282018)购自美国Enzo公司;兔抗多巴胺D₂受体购自美国Arigobio公司;FITC-羊抗兔IgG购自ZSGB-BIO公司。

生理检测和分析系统(RM6240 BD)购于成都仪器厂;电刺激型动物跑步机(SA 101)购于江苏SANS

公司; 超声波振荡器(Bilon-650 Y)购于上海Bilang仪器公司; 高速冷冻离心机(5424R)购于瑞典Eppendorf公司; ELISA微板分析仪(Multiskan FC)购自美国Thermo公司; 超薄半自动微电脑(RM 2235)购自德国莱卡公司; 荧光显微镜和成像系统(IX 71)购自日本Olympus公司; 大鼠自发活动测试仪、TopScan行为学分析系统购自上海吉量公司; 扬声器购自深圳罗森公司。

1.2 方法

1.2.1 大鼠心率的测量 将30只SD大鼠随机分为3组, 每组10只。每组老鼠每只单独一个鼠笼喂养, 正常喂食活动不受限制。第一组不做其他处理, 于大鼠左胸近心处使用心率测量仪及分析系统搭配的集音器采集并分析。第二组在心率采集前10 min进行腹腔注射300 μ L的3%戊巴比妥钠/只, 待达到麻醉效果后, 迅速于大鼠左胸近心处使用心率采集仪搭配的集音器采集并分析。第三组将大鼠置于电刺激型动物跑步机的跑道内, 设定履带速度25 m/min, 电击强度0.5 mA, 运行时间1 h, 休息10 min, 再运行1 h, 以致大鼠力竭。之后迅速于大鼠左胸近心处使用心率采集仪搭配的集音器采集并分析。即以第一组正常状态、第二组麻醉状态、第三组应激状态下分别检测各组心率(beats/min), 计算各组的平均值。

1.2.2 根据特定心率模拟声波 声波模拟是以心率采集数据的频率为基础, 再由软件Finale 2011编写和编辑声音片段。首先, 创建一个新的评分文件, 该文件具有单音功能, 即timpani。然后, 八个音符“C”是用2/4节拍写成的。最后, 在第一、第三、第五和第七个音符上标记重音标记, 使用合成软件Finale 2011制作声波(音乐片段)分别生成此三种频率单音声波的音频文件, 并载入播放系统扬声器中。

1.2.3 声波加载 40只SD大鼠随机分为4组, 每组10只。每只大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠300 μ L。然后将实验动物置于专业的音频播放——听觉受试室内, 让老鼠的头直接对着扬声器。头部与扬声器的距离为10 cm, 并适当地保持了体态的稳定。分别用3种不同的声波分别对第一组、第二组、第三组每只大鼠每天分别播放15 min, 持续21天。对照组无声波加载。整个播放过程是由它们自己的黑匣子(声音和光线的校对)组成的。

1.2.4 实验大鼠体重、行为学及糖水偏好测试 分别在第1、7、14和第21天测定大鼠体重变化。在第1天和第21天测试大鼠旷场行为, 即将大鼠置于旷场

实验的敞箱内, 在上午的9:00~11:00进行测试, 用敞箱上方的摄像头记录SD大鼠在敞箱内10 min的自主活动; 将摄像头拍摄的视频使用TopScan行为学系统进行分析, 计算出SD大鼠在旷场实验中暗箱自主水平活动的总路线距离和垂直活动的次数, 其中垂直直立SD大鼠前肢离地不管时间多久直至双腿回地算一次。在第22天进行大鼠糖水消耗测试, 即将Ctrl组和声波加载组大鼠进行糖水适应性训练后禁食禁水24 h后, 给予2%的糖水和清水, 在糖水偏好实验的1 h后取出2瓶定量液体并测量糖水和清水的消耗量; 计算糖水偏好系数。即糖水偏好系数=糖水消耗量/(糖水消耗量+清水消耗量) \times 100%。

1.2.5 LISA试剂盒检测海马DA、5-HT含量 接受不同频率声波加载后, 大鼠被迅速处死, 切断头部。左、右大脑半球与颅骨分离, 取海马, 称重后置于加有1 mL 0.9% NaCl溶液的1 mL离心管中, 超声破碎(4 500 r/min, 8 s), 加入50 μ L蛋白沉淀剂(高氯酸0.1 mol/L + EDTA 0.1 mmol/L), 4 $^{\circ}$ C离心10 min (12 000 r/min), 留上清。然后用Serotonin和Dopamine ELISA试剂盒检测样品, 按说明书使用Serotonin ELISA试剂盒、Dopamine ELISA和酶标仪检测二者的水平, 并按照试剂盒手册中的Mutiscan FC(Thermo, USA)进行检测, 除以海马体重, 获得平行测3次取平均数。

1.2.6 SD大鼠海马体D₂受体免疫荧光染色和测定 将对照组和声波加载组大鼠断头取脑, 剥离左右海马体, 依次浸泡于70%乙醇1 h、80%乙醇1 h、90%乙醇1 h、无水乙醇40 min, 之后浸泡于二甲苯30 min, 转入预先融化的石蜡中包埋, 烘箱60 $^{\circ}$ C静置过夜。取出包埋有样本的石蜡, 4 $^{\circ}$ C冷却1 h, 修剪成合适的形状和大小, 使用石蜡切片机制作切片。烘箱60 $^{\circ}$ C烘干1 h, 二甲苯浸泡10 min, 再依次浸泡于无水乙醇、90%乙醇、80%乙醇、70%乙醇, 水中各2~3 min, 之后浸泡于烧开的柠檬酸钠抗原修复液中, 自然冷却至室温, 滴加适量3%过氧化氢于样本上, 静置10 min, PBS清洗, 滴加适量保护液(含有5%小牛血清和0.3% Triton X-100的PBS), 静置30 min, 滴加D₂受体一抗(PBS配比), 4 $^{\circ}$ C孵育过夜。取出切片, 室温下静置30 min, PBS漂洗3 min, 滴加荧光二抗(1:200), 室温孵育3 h, PBS洗去浮色, 擦干多余浮液, 迅速在荧光显微镜下观察, 镜检。

1.2.7 数据统计分析 在本章实验中的数据统计中结果均用平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)来表示($n\geq 3$), 所有

数据都用Origin8.0软件进行统计、分析和作图,并对实验数据进行单因素方差分析(One-Way ANOVA), * $P < 0.05$, 有显著差异; ** $P < 0.01$, 有极显著性差异。用ImageJ软件分析其荧光强度。

2 结果

2.1 大鼠心率测量

为声波频率的选取提供一个标准,我们将从个体本身固有的生理节律—心率来作为本研究中加载的声波的频率的标准。大鼠分别在麻醉状态、正常状态、应激状态下使用心率测量仪测量3种不同精神状态下

的心率,其结果分别为299 beats/min、353 beats/min、407 beats/min(表1)。

2.2 可播放的音频文件

为本研究提供可播放的不同频率的声波音频文件,根据大鼠正常状态、麻醉状态和应激状态心率测量的结果,使用Finale2011软件(图1A)编曲,取3个心率附近的平均值即300 beats/min、350 beats/min、400 beats/min设为不同频率的声波模拟的参数。以此结果写谱,当输出到3个不同的音频文件时,Tempo分别设置为300、350和400。模拟生成的mp3格式音频文件五线谱图(图1B~图1D)所示。

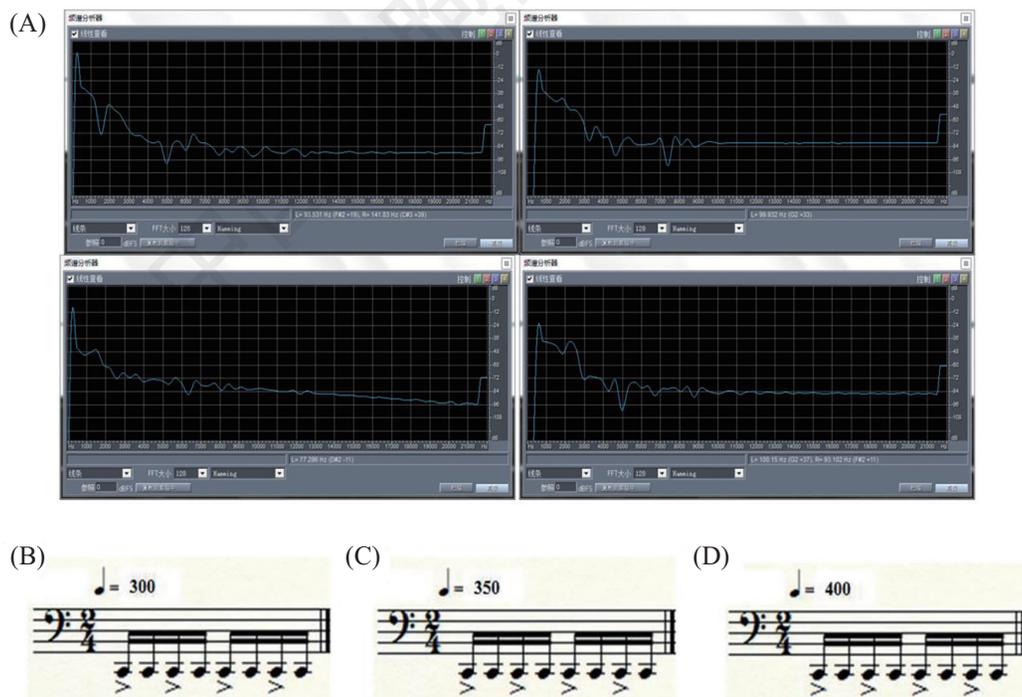
表1 SD大鼠麻醉、正常、应激3种不同状态的心率值

Table 1 Heart rate values of three different states of anesthesia, normal and stress in SD rats

不同状态 Different state	心率(次/分钟) Heart rate (beats/min)										Mean
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Normal	349	349	362	355	352	347	346	358	349	336	353
Anesthetized	301	297	305	295	302	298	294	301	303	298	299
Stress	405	402	398	400	398	400	408	400	396	400	407

1~10代表大鼠编号。

1-10 represented rat numbers.



A: Finale2011音频分析软件; B~D: 使用图A软件制作出来的频率分别为300 beats/min(B)、350 beats/min(C)、400 beats/min(D)的声波音谱。

A: Finale2011 audio analysis software; B-D: a sound spectrum with a frequency of 300 beats/min (B), 350 beats/min (C), 400 beats/min (D), respectively, made with the software shown in figure A.

图1 不同频率声波音频制作软件和声波音谱图

Fig.1 Acoustic audio production software with different frequencies and acoustic spectrum

2.3 不同频率声波加载对SD大鼠行为学的影响

表2结果所示, 与Ctrl组比较, 第21天300 beats/min组水平和垂直活动明显增强($P<0.05$), 400 beats/min组水平和垂直活动明显减少($P<0.05$), 350 beats/min组无明显统计学意义; 与300 beats/min组比较, 350 beats/min组和400 beats/min组水平和垂直活动明显减弱($P<0.05$); 与350 beats/min组比较, 400 beats/min组水平和垂直活动明显减弱。

2.4 不同频率声波加载对SD大鼠体重、糖水偏好率的影响

图2结果所示, 与Ctrl组相比, 300 beats/min组糖水偏好率明显增加($P<0.05$), 400 beats/min明显降低($P<0.05$); 与350 beats/min组及400 beats/min组相比, 300 beats/min组明显增加($P<0.05$)。与Ctrl组相比, 300 beats/min组体重增长快速($P<0.05$), 350 beats/min组体重增长缓慢

($P<0.05$), 400 beats/min体重呈下降趋势($P<0.05$), 即第7天开始体重明显低于Ctrl组; 与300 beats/min组相比, 350 beats/min组和400 beats/min组增长缓慢($P<0.05$), 即第14天和21天体重明显低于300 beats/min组; 与350 beats/min组相比, 400 beats/min组体重在第14天开始明显低于350 beats/min组($P<0.05$)。

2.5 不同频率声波加载对SD大鼠海马5-HT和DA的影响

图3结果所示, 将各组的SD大鼠的海马体5-HT和DA的浓度进行比较, 其中接收频率为300次/min组的大鼠海马5-HT和DA浓度最高, 5-HT左右两侧浓度分别为0.054 6 ng/mL、0.123 0 ng/mL; DA左右两侧浓度分别为1 093 ng/mL、1 315 ng/mL。对照组的大鼠海马5-HT左右两侧浓度分别为0.032 8 ng/mL、0.045 0 ng/mL, DA左右两侧浓度分别为833 ng/mL、753 ng/mL。结果表明,

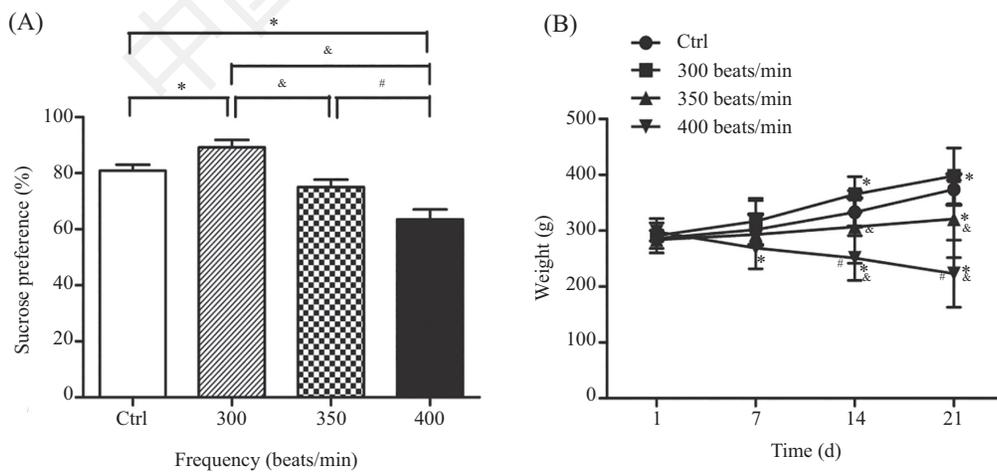
表2 各组大鼠行为学变化

Table 2 Behavioral changes of rats in each group

组别 Groups	只数 <i>n</i>	水平活动(mm) Horizontal activities (mm)		垂直活动(次数) Vertical activity (times)	
		第1天 First day	第21天 Twenty-first day	第1天 First day	第21天 Twenty-first day
		Ctrl	10	1521.50±90.81	1658.0±80.82
300 beats/min	10	1611.20±98.62	2216.3±150.14*	54.8±5.48	50.3±11.45*
350 beats/min	10	1608.30±97.52	1576.3±95.96*	55.6±6.17	44.6±9.78*
400 beats/min	10	1569.34±92.54	1013.3±151.20*	55.9±5.78	26.0±8.14*

* $P<0.05$, 与Ctrl组相比。

* $P<0.05$ compared with Ctrl group.



A: 各组SD大鼠糖水偏好的变化比较; B: 各组SD大鼠体重的变化比较。* $P<0.05$, 与Ctrl组相比; & $P<0.05$, 与300 beats/min组相比; # $P<0.05$, 与350 beats/min组相比。

A: comparison of sugar-water bias changes among groups of SD rats; B: comparison of body mass changes among groups of SD rats. * $P<0.05$ compared with Ctrl group & $P<0.05$ compared with 300 beats/min group; # $P<0.05$ compared with 350 beats/min group.

图2 不同频率声波加载后各组SD大鼠糖水偏好率和体重的变化

Fig.2 Changes of glucose-water preference rate and body weight in SD rats after different frequency acoustic wave loading

与Ctrl组相比, 300 beats/min组5-HT和DA左右两侧浓度共增加0.099 8 ng/mL和822 ng/mL; 350 beats/min组分别减少0.003 1 ng/mL和307 ng/mL; 400 beats/min组分别降低0.031 0 ng/mL和1 046 ng/mL。

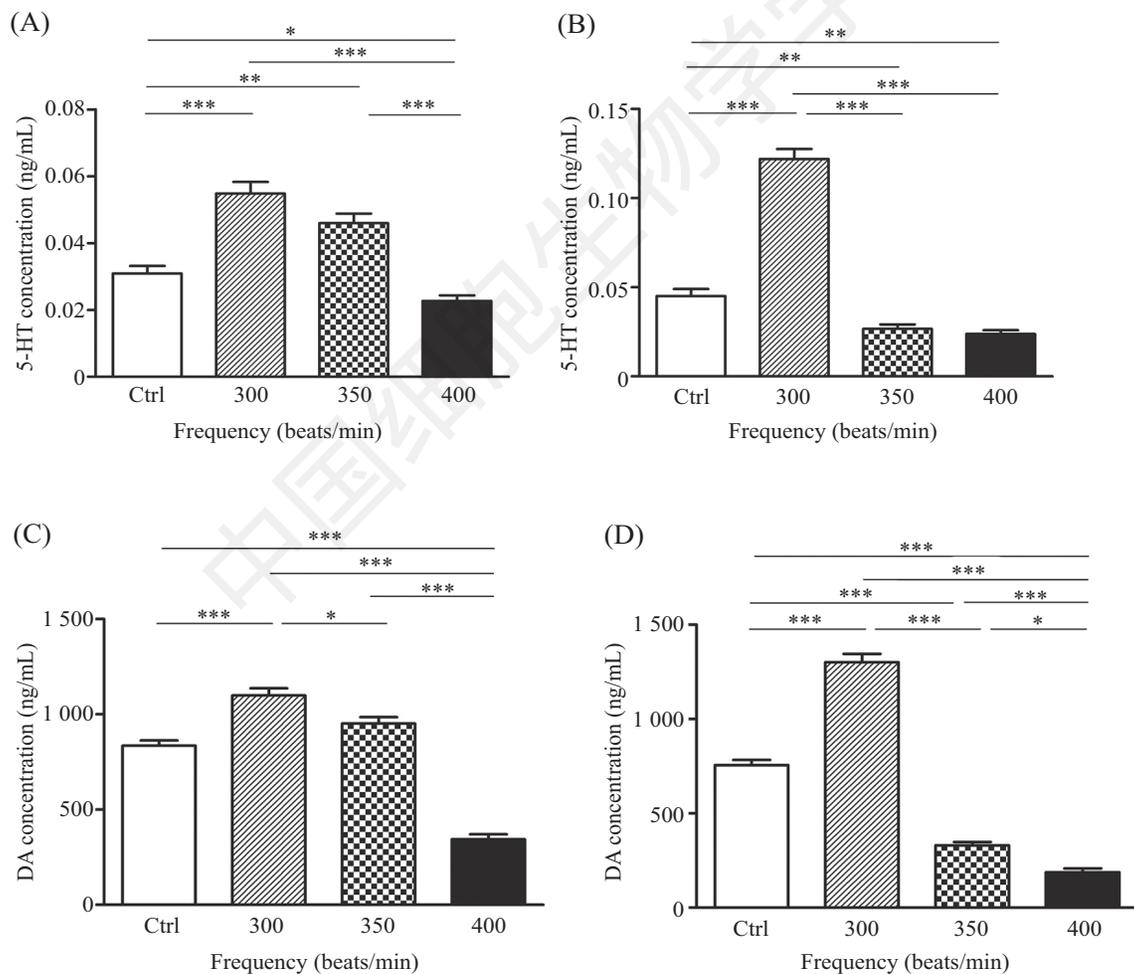
2.6 不同频率声波加载对海马体多巴胺D₂受体表达的影响

D₂受体作为多巴胺分泌可能的机制, 在多巴胺分泌的信号通路方面起着重要的作用。将不同频率声波加载后的海马体D₂受体进行免疫组化染色, 通过扫描可以看到海马体结构(图4)。结果显示, 与Ctrl组相比, 频率为300 beats/min的声波加载多巴胺D₂受体表达程度明显加强($P<0.01$), 350 beats/min组和400 beats/min组在海马体的右侧D₂受体表达下降($P<0.05$), 但是在左侧无明显差异; 与300 beats/min

组相比, 所有差异均具有显著性差异($P<0.05$, 图5); 350 beats/min组和400 beats/min组间的受体表达差异无统计学意义。

3 讨论

音乐能够唤起各种各样的情感, 从兴奋到放松, 从欢乐到悲伤, 从恐惧到安慰, 甚至是这些^[5-6]的组合。许多人用音乐来调节情绪, 就像他们服用咖啡因或酒精一样^[7-8]。某些音乐(或噪音)可能通过即时性提高体内特定激素, 调节神经内分泌系统活动, 以控制人体节律并影响心理、情绪^[1]。此外, 还有诸如音乐与阿尔兹海默症^[9]、音乐与痛觉减缓^[10]、音乐与脑电^[11]、音乐与肿瘤^[12]、音乐与术后恢复^[13]等相关研究指出, 音乐或声波对生理现象, 如节律、激素

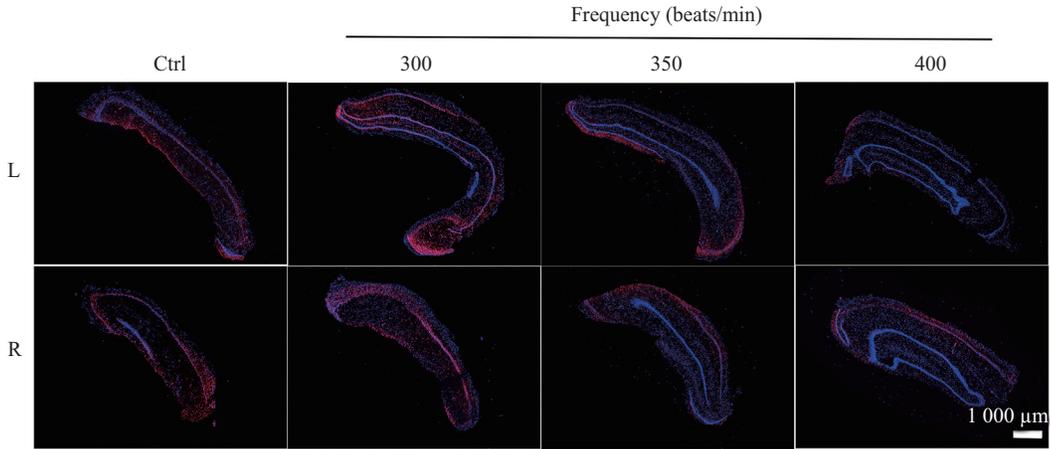


A、B: 对照组和声波加载组SD大鼠海马左(A)右(B)两侧5-HT的浓度; C、D: 对照组和声波加载组SD大鼠海马左(C)右(D)两侧DA的浓度。
* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

A,B: concentration of 5-HT in left and right hippocampus of SD rats in control group and sonic loading group; C,D: concentration of DA in left and right hippocampus of SD rats in control group and sonic loading group. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

图3 不同频率声波加载后各组SD大鼠海马5-HT、DA浓度的变化

Fig.3 Changes of 5-HT and DA concentration in hippocampus of SD rats after different frequency acoustic wave loading

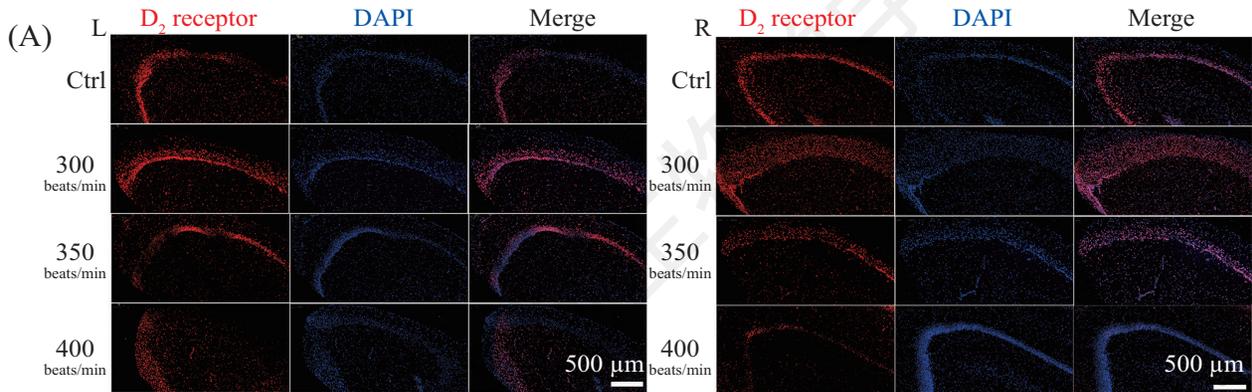


蓝色为DAPI复染, 红色为海马体多巴胺D₂受体染色, L: 海马左区, R: 海马右区。

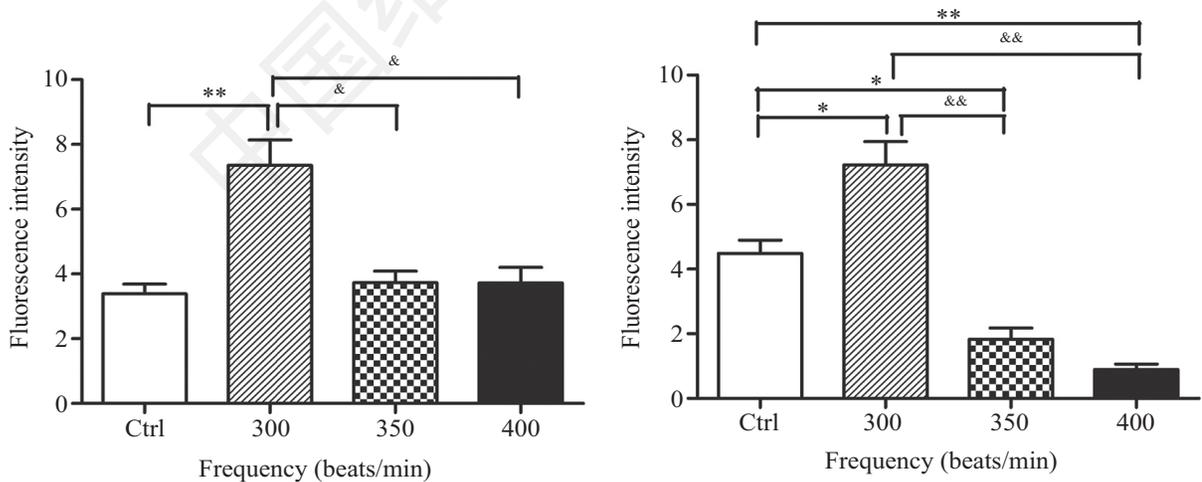
Blue for DAPI restaining, red for hippocampal dopamine D₂ receptor staining, L: hippocampus left area, R: hippocampus right area.

图4 各组SD大鼠海马体结构图

Fig. 4 Hippocampal structure map of SD rats in each group



(B)



A: 大鼠海马体左(L)右(R)两侧D₂受体免疫荧光染色; B: 大鼠海马体左(L)右(R)两侧D₂受体免疫荧光强度分析。与Ctrl组相比, * $P < 0.05$; 与300 beats/min组相比, & $P < 0.05$ 。

A: immunofluorescence staining of D₂ receptors on both sides of left (L) and right (R) hippocampus in rats; B: immunofluorescence intensity analysis of D₂ receptors on both sides of left (L) and right (R) hippocampus in rats. * $P < 0.05$ compared with Ctrl group; & $P < 0.05$ compared with 300 beats/min group.

图5 各组SD大鼠海马体左右两侧D₂受体免疫荧光染色及荧光强度分析

Fig. 5 Immunofluorescence staining and fluorescence intensity analysis of D₂ receptor in the left and right sides of the hippocampus of SD rats in the control group and different frequency acoustic wave loading groups

水平, 以及手术中作为辅助手段^[14]具有一定的影响。音乐是一种特殊的声波, 可以被解析为旋律、节奏(频率)、和声等属性。本研究发现, 不同频率的声波加载对SD大鼠的行为学变化、体重、糖水偏好率和海马5-HT和DA浓度有不同的影响。声波频率接近于麻醉状态心率时, 使行为学变化更为积极, 能增加大鼠体质量与糖水消耗量, 5-羟色胺和多巴胺分泌增多, D₂受体表达增强; 而加载频率过高时, 大鼠行为学变化偏向抑郁, 体重和糖水偏好率均下降, 海马5-HT和DA分泌都降低, D₂受体表达减弱。

在我们的研究中, 音乐对情感诱发效应的研究是以音乐的节奏为基础的。一段仅仅包含节奏的声波片段显然不能等同于音乐, 也可能比包括旋律、和声、各种色调等其他自然参数在内的整个音乐功能不足。然而, 对于相同的音乐, 改变任何参数, 特别是节奏, 都会使听者很容易发现区别, 至少在主观听觉上是如此。Zatorre等^[15]发现, 使用和谐和不和谐的三合会来代替愉快和令人不快的音乐, 不同音乐刺激下的脑旁活动发生了变化。类似地, 当Koelsch等^[7]通过fMRI检测到不同类型人大脑中音乐的感知过程时, 他们使用大大小小的三重奏来表示明亮和迟钝的音乐, 发现即使没有系统的音乐培训, 人们也可能有接收音乐信息的一般能力。在Janata等^[17]的研究中, 他们把重点放在音乐的旋律性质上, 并通过fMRI在前额叶皮层中定位一个区域来跟踪音调空间的激活。这些研究表明, 从音乐中提取一个或者几个元素用于音乐功能研究是一种实用的方法。

5-HT和DA是与情绪调控相关的两种主要的神经递质, 其在大脑组织内的水平可以映射反映生物体的情绪状态。海马中5-HT的分布来源主要是5-HT_{1A}R受体, 该受体可分为突触前膜受体和突触后膜受体两类。突触前膜受体分布于脑中缝核的5-HT神经元胞体和树突上, 介导5-HT能神经系统的负反馈调节。突触后膜受体主要分布在海马、隔区和内嗅皮质等大脑边缘区。该受体与抑郁症关系密切, 最新的实验还发现, 高剂量的5-HT_{1A}R受体激活剂可通过诱导神经发生而改善合并抑郁症状。此外, 5-羟色胺能和多巴胺系统的功能障碍被认为与各种精神病理有关, 例如抑郁症、精神分裂症、强迫症和冲动相关的疾病, 如注意缺陷多动障碍(ADHD)^[18]。其次, 多巴胺与神经心理功能有关^[19]。本实验研究发现, 不同频率的声波加载对海马5-HT浓度和DA浓

度有不同的影响, 加载声波的频率接近于大鼠麻醉状态心率时, 更有利于海马体5-HT和DA的分泌。

由于双侧对称性, 大脑在每个大脑半球都有一个海马。如果只在一个半球出现对海马的损伤, 在另一个半球保持完整的结构, 大脑可以保持接近正常的记忆功能。但是在本研究中, 5-HT和DA的检测结果以及D₂受体水平在海马两侧表现出不同程度的差异。这种情况似乎是中枢神经系统两侧对音乐的反应是不对称的。这表明, 大脑的各种功能在特定的区域被识别, 这些区域也管理着声音信息的传输和分析。这种情况下, 对音乐的回应在两方面都是不对称的。提示脑的各种功能在特定区域被识别, 这些区域也是声音信息的传递和分析。大脑有许多功能区域, 在接受声音感觉系统的声波刺激后, 信息整合在中枢神经系统的某个区域, 称为听觉皮层。它是听觉系统的一部分, 在听觉中发挥着基本和更高的功能。听觉皮层形式可以控制音乐分析, 包括和声、时间、音高等。听觉皮层位于大脑的两个半球区, 这意味着对音乐的情绪反应可能出现在左侧或右侧。

如果将一部音乐作品的节奏提高两倍, 与原版相比, 听者会发现明显的差异, 这可能会影响音乐作品的主观感觉判断。这种现象可以说明, 在相同的旋律和声条件下, 改变节奏或节奏可以改变音乐的情感特征, 这证明了音乐节奏在人们音乐感知中的重要作用。Etzel等^[20]提出了一个假设, 即音乐的诱发效应与节奏有关。在他们的研究中, 音乐刺激是从一个巨大的音乐池中挑选出来的, 其中有许多著名的音乐作品被贴上节奏标签, 被认为是快乐、悲伤或恐惧等。尽管Khalfa等^[21]认为这一假设并不完整, 他们从音乐池中选择了一些音乐, 包括节奏慢的悲伤音乐, 如格里格的同伴金特的第二首歌, 以及节奏快的快乐音乐, 比如卡纳维尔·德斯·阿尼奥的“勒·西涅”, 由塞瓦内-森斯创作。在此基础上, 只摘除这些成分作为刺激物的节拍, 未检测到诱发效应, 两项实验结果的判断方法均为皮肤电导反应(SCRs)。这种矛盾可能是由以下几个方面引起的: (1)情感音乐可以像往常一样被主观地认为, 慢节奏或快节奏的音乐直接或简单地视为悲伤或快乐是不准确的; (2)涉及多种性质的刺激可能干扰这种实验; (3)由于作曲家创作的音乐是相对自由的, 很难仅用节拍来表现音乐情感; (4)仅用SCRs判断听者的音

乐情绪变化是不够的。在本研究中, 我们尝试收集实验动物(SD大鼠)在不同条件下的心率作为声音刺激频率的标准。其优点是: (1)心跳是一种生物节律, 具有相对平稳的节奏和周期, 可以认为是音乐本身就具有节奏, 以避免其他音乐参数作为刺激干扰; (2)不同条件下的心率通常不能克服实验动物的耐受性安排, 因此与超声刺激相比, 采用模拟心率的声刺激可以减少潜在的干扰和伤害。5-HT和DA的酶联免疫吸附实验结果表明, 根据在不同状态下心率模拟的声波对实验动物的情绪有一定的影响。本实验数据还表明, 节奏快的音乐, 特别是超出正常心率的音乐即400 beats/min, 就像大多数摇滚音乐一样, 可能会导致负面情绪。此外, serotonin和DA的检测可以帮助更好地证实精神改变。

音乐对海马内5-HT和DA浓度的影响是一个与神经元激素控制和信息传递有关的复杂事件。我们几乎每天都接触音乐。音乐是人类文化的一小部分共性之一^[22]。随着现代医学和心理学的不断发展, 音乐不仅是一种艺术形式, 而且还可以用来减轻压力, 预防疾病, 控制疼痛^[23]。为了使音乐治疗过程更加科学和有针对性, 我们希望继续研究神经科学领域的其他音乐元素。我们的研究为理解音乐对生物活动的影响提供了一个新的视角, 有助于提高个性化心理治疗。未来, 我们将从其他音乐属性的角度, 继续探索它们各自的功能, 为音乐治疗选曲提供个性化参考。同时, 还将进一步研究中枢神经系统响应音乐刺激的信号通路, 以深入解释音乐的情绪诱导效应的原理。

参考文献 (References)

- 1 Van de Giessen EM. Neurobiological aspects of obesity: dopamine, serotonin and imaging. University of Amsterdam (Dissertation), 2012.
- 2 Beaulieu JM. A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatr Neurosci* 2012; 37(1): 7-16.
- 3 Delaville C. Serotonin and norepinephrine depletions can promote anxiety and depression in a rat model of Parkinson's disease: an electrophysiological and behavioural study. Conference Abstract: 4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society 2013; doi: 10.3389/conf.fnhum.2013.210.00022.
- 4 Chanda ML, Levitin DJ. The neurochemistry of music. *Trends Cogn Sci* 2013; 17(4): 179-93.
- 5 North AC, Hargreaves DJ. Responses to music in aerobic exercise and yogic relaxation classes. *Brit J Psychol* 2011; 87(4): 535-47.
- 6 Sloboda JA, Neill SO, Ivaldi A. Functions of music in everyday life: an exploratory study using the experience sampling method. *Music Sci* 2001; 5(1): 9-32.
- 7 North AC, Hargreaves DJ, Hargreaves JJ. Uses of music in everyday life. *Music Percept* 2004; 22(1): 41-77.
- 8 Roth EA, Wisser S. Music therapy: the rhythm of recovery. *The Case Manag* 2004; 15(3): 52-6.
- 9 Cervellin G, Lippi G. From music-beat to heart-beat: a journey in the complex interactions between music, brain and heart. *Eur J Intern Med* 2011; 22(4): 371-4.
- 10 Leardi S, Pietroletti R, Angeloni G, Necozone S, Ranalletta G, Del Gusto B. Randomized clinical trial examining the effect of music therapy in stress response to day surgery. *Brit J Surg* 2007; 94(8): 943-7.
- 11 Nilsson U, Unosson M, Rawal N. Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively. *Eur J anaesthesiol* 2005; 22(2): 96-102.
- 12 Lepage C, Drolet P, Girard M, Grenier Y, DeGagne R. Music decreases sedative requirements during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93(4): 912-6.
- 13 Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73(2): 308-27.
- 14 Buckingham JC. Hypothalamo-pituitary responses to trauma. *Br Med Bull* 1985; 41(3): 203-11.
- 15 Thompson BWF. A cross-cultural investigation of the perception of emotion in music: psychophysical and cultural cues. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal* 1999; 17(1): 43-64.
- 16 Koelsch S, Fritz T, Schulze K, Alsup D, Schlaug G. Adults and children processing music: an fMRI study. *Neuroimage* 2005; 25(4): 1068-76.
- 17 Janata P. The cortical topography of tonal structures underlying western music. *Science* 2002; 298(5601): 2167-70.
- 18 Oades RD. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Brain Res* 2008; 172: 543-65.
- 19 Robbins TW, Roberts AC. Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb Cortex* 2007; 17 (Suppl 1): i151-60.
- 20 Etzel JA, Johnsen EL, Dickerson J, Tranel D, Adolphs R. Cardiovascular and respiratory responses during musical mood induction. *Int J Psychophysiol* 2006; 61(1): 57-69.
- 21 Stéphanie Khalfa, Roy M, Rainville P, Dalla Bella S, Peretz L. Role of tempo entrainment in psychophysiological differentiation of happy and sad music? *Int J Psychophysiol* 2008; 68(1): 17-26.
- 22 Brown DE. Human universals. *Agriculture* 1991; doi: <http://dx.doi.org/10.4135/9781452276311.n135>.
- 23 Stefan Koelsch, Thomas Stegemann. The brain and positive biological effects in healthy and clinical populations. Oxford University Press 2012; doi: 10.1093/acprof:oso/9780199586974.003.0029.