

外界刺激与神经细胞电位发放的关系^{*}

刘深泉 关毅璋

(华南理工大学 应用数学系, 广东 广州 510640)

摘要: 利用数值方法和神经细胞膜电位的 Hodgkin-Huxley 方程, 研究了直、交流电和噪声刺激对神经细胞膜电位发放的影响. 通过分析刺激后神经细胞膜电位发放的振幅、频率和峰间距离等特征, 得到了外界直流电流刺激的强度与刺激后膜电位发放振幅的递减关系. 交流电流刺激的强度和振幅对应出现复杂的振幅窗口和频率窗口; Gauss 噪声的影响随刺激强度的增加可破坏电位发放的节律.

关键词: 神经细胞; 动作电位; 发放; 噪声刺激

中图分类号: Q 422; **文献标识码:** A

神经传导是生命运动的基本现象, 它通过神经细胞间的物理化学活动表达外界刺激的信息, 并反馈给大脑, 经大脑分析后再作出反应, 从而达到了解外部世界的目的. 在细胞水平, 神经元突触的信息传递分为电传递和化学传递两大类, 也会出现两者的混合^[1]. 电突触的传递机制是电耦合, 传递过程无时间的间隔且细胞间的去极化过程多为双向传递. 化学突触的传递包含去极化和超极化两种形式且多为单向传递, 传递过程是将突触前全或无的电信号转化为化学信号, 然后在突触后膜再转化为全或无的电信号或其它化学信号. 化学突触容易受到调制, 这种性质有利于学习和记忆^[2]. 无论哪种形式的传导都伴随着神经细胞的极化和去极化过程, 而这种极化的表现就是神经细胞膜内外的动作电位. 近来, 人们尝试从理论上分析此传导过程的信息编码, 其方法是研究神经细胞受到刺激后, 细胞膜内外的动作电位产生放电节律现象, 而此放电节律会影响邻近神经细胞去极化, 从而将信息沿神经传递出去. 这种传递信息的过程, 通过细胞膜动作电位形成的放电节律来表达. 这类发放节律的理论研究, 以前多采用 Integrate-and-Fire 模型研究神经传导的编码, 其

缺点是变量没有物理意义^[3]. 最近则采用直接分析神经细胞膜的电位变化的方法研究神经传导的编码^[4]; 而细胞的动作电位用 Hodgkin-Huxley 方程来描述, 神经传导的编码包含在刺激后的放电节律内. 其中, 波峰的速度变化称为速度编码 (rate code), 其原因是刺激的强度直接影响刺激后波峰的波速. 实验发现, 不同强度的刺激产生放电波峰的时间也有区别, 此表明传导的编码与刺激后产生波峰的时间也有关, 即传导信息的时间编码 (timing code)^[5,6]. 实际上, 信息传导的编码包含速度和时间两个因素. 本文中利用 Hodgkin-Huxley 模型, 用数值分析的方法研究外界刺激下神经细胞电位发放的变化.

1 问题的引入

神经系统中的神经细胞通过突触相连接, 在静息状态下, 神经细胞膜内外存在由离子浓度不同而形成的电位差. 当神经系统受到外界刺激时, 膜电位可以产生电位发放节律, 发放形成的波峰包含神经系统的编码. 由于细胞膜电位的离子变化可以由 Hodgkin-Huxley 方程来描述, 若想完全理解神经传导的编码, 就必须研究外界刺激对细胞膜电位的影响, 了解神经元之间的相互连接作用, 通过细胞电位的发放模式理解确定神经系统传导的编码过程.

在外界刺激的条件下, Hodgkin-Huxley 模型可用下面的方程来刻画:

收稿日期: 2003-01-13

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(19902005).

作者简介: 刘深泉(1964-), 男, 副教授, 主要从事应用数学和生物力学的研究. E-mail: mashqliu@scut.edu.cn

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - \\ \quad g_L (V - V_L) + I_{dc} + I_p + D \Gamma(t) \\ \frac{dm}{dt} = -(a_m + b_m) m + a_m, \\ \frac{dh}{dt} = -(a_h + b_h) h + a_h, \\ \frac{dn}{dt} = -(a_n + b_n) n + a_n. \end{cases}$$

式中

$$\begin{aligned} a_m &= \frac{0.1(V+40)}{1 - e^{-0.1(V+40)}}; & a_h &= 0.07e^{-0.05(V+65)}; \\ a_n &= \frac{0.01(V+55)}{1 - e^{-0.1(V+55)}}; & b_m &= 4e^{-(V+65)/18}; \\ b_h &= \frac{1(V+40)}{1 + e^{0.1(V+35)}}; & b_n &= 0.125e^{-(V+65)/80}. \end{aligned}$$

其中 $V(t)$ 表示膜电位, 对应神经细胞的电位发放. $m(t), h(t), n(t)$ 分别描述细胞膜内外的钠离子、钾离子和泄露电流. $g_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2, g_K = 36 \text{ mS/cm}^2, g_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$ 分别对应钠离子、钾离子和泄漏电流关于细胞膜的电导系数的最大值. 参数电位 $V_{Na} = 50 \text{ mV}, V_K = -77 \text{ mV}, V_L = -54.5 \text{ mV}$ 分别对应模型(1)中的反向电压^[7].

外界对神经细胞的刺激包括直流电流影响 I_{dc} 、交流电流刺激 I_p 和随机因素 $\Gamma(t)$. 随机影响常假设为满足关系 $\langle \Gamma(t) \rangle = 0, \langle \Gamma(t), \Gamma(t + \tau) \rangle = \delta(\tau)$ 的高斯白噪声. 对方程(1), 直流电流刺激 I_{dc} 有一个临界值, 若超过该临界值, 则膜电位 $V(t)$ 出现周期

振动^[8]. 周期刺激 $I_p = A \cos(\omega t)$. 文献[9, 10]表明, 随着 A, ω 的变化, 刺激后膜电位 $V(t)$ 的频率与刺激频率 ω 的比率, 在几个分离的舌形区域保持稳定. 在研究神经传导的编码时, 由于刺激后的电位发放出现节律, 而振荡中波峰出现的时间、高度和数目等特征包含神经传导的信息, 从而可以期望通过分析放电波峰的性质, 理解神经传导的编码. 本文中用数值方法分析了外界刺激对放电节律的影响, 研究了细胞放电波峰的平均高度、平均峰间隔等与外界刺激的关系.

2 外界刺激的影响

当具有激发性质的神经细胞受到直流电流刺激时, 若刺激较小, 刺激很快就被淹没掉, 细胞又回到原来的极化状态; 足够大的直流电流影响, 膜电位可产生周期放电现象. 这些放电波峰产生的时间、速度、高度和峰间隔与外界刺激的强度有直接关系. 利用放电波峰的特征研究神经信息的传递规律, 是目前神经物理研究的热门问题.

对直流电流刺激, 数值分析结果表明^[8, 9] 在 $I_{dc} \approx 6.3 \mu\text{A/cm}^2$ 处, 由于鞍结分歧会产生极限环; 而在 $I_{dc} \approx 9.8 \mu\text{A/cm}^2$ 处, 由于周期轨道的不稳定部分会通过反向 Hopf 分叉而消失, 因而在两者之间会出现稳态和周期轨道共存的情形. 这里分析直流电流刺激的强度与刺激后放电波峰的数目、高度和峰间距离等特征的关系. 首先观察膜电位 $V(t)$ 波峰数目的变化与外界刺激的关系, 见图 1.

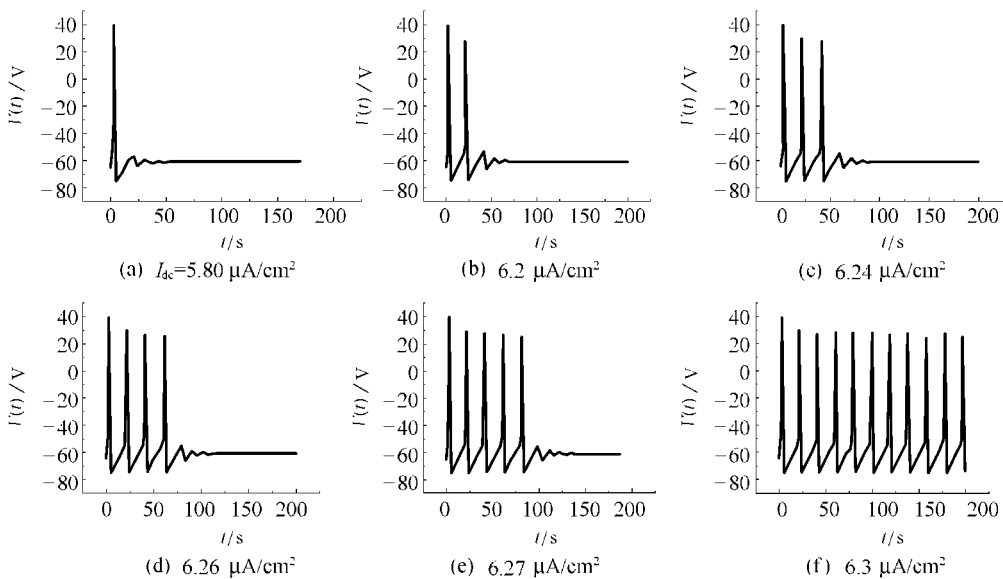


图 1 外界直流电流刺激与电位发放数目的关系

Fig. 1 Relationship between direct current and the number of potential spikes

计算步长为 0.01; 交流电流刺激 $I_p = 0.0 \mu\text{A/cm}^2; D = 0.0$

从图1中可看到,当 I_{dc} 接近临界值 $I_{cr} = 6.3 \mu A/cm^2$ 时,膜电位的波峰数目逐渐增加,最后出现周期运动.这些结果和神经细胞受到外界扰动的性质完全一致,即小的刺激很快衰减掉,而刺激超过某一临界值时会立刻产生长时间的振荡⁴.对电位发放的波峰与刺激的关系,可通过外界刺激的强度与刺激后波峰的平均高度来确定,见图2(a).

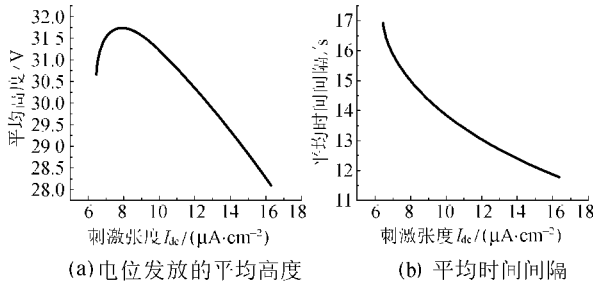


图2 电位 $V(t)$ 发放的平均高度和平均ISI之间与外界刺激强度的关系

Fig. 2 Relationship between average high, average ISI and I_{dc}

图2中外界刺激强度 I_{dc} 从 $6.5 \mu A/cm^2$ 变化到 $16.5 \mu A/cm^2$, $I_p = 0.0 \mu A/cm^2$, $D = 0.0$.从图2(a)中可看到,随着刺激强度的增加,电位 $V(t)$ 发放的平均高度在 $I_{dc} = 7.8 \mu A/cm^2$ 处达到最大值,然后逐渐下降.这表明,在 $I_{dc} = 7.8 \mu A/cm^2$ 处,直流电流刺激对峰高的影响最大.从图2(b)可看出,对于电位振荡中两个相邻波峰之间的平均时间间隔(ISI),随着刺激强度的增加,电位 $V(t)$ 发放的ISI成递减规律.这表明当刺激增加时,放电节律加快.由图2还可以看出,当直流电流刺激增加时,放电波峰的平均高度在 $I_{dc} = 7.8 \mu A/cm^2$ 处达到最大值,然后逐渐减小,而振荡的频率却逐渐增加.

下面分析外界交流电流刺激对电位 $V(t)$ 发放的影响,重点分析交流电流刺激的振幅和频率与电位振荡的关系(见图3).由图3可以看到,在周期扰动下,放电节律变化较大,图形中有大幅振荡和小幅摆动同时出现的情形.当 $I_{dc} = 0.0 \mu A/cm$, $D = 0.0$;当交流电流刺激 $I_p = 17.9 \cos(0.039t) \mu A/cm^2$ 时,电位发放出现大幅振荡和小幅摆动对 $I_p = A \cos(\omega t)$ 的影响.文献[10]在数值上分析了 $V(t)$ 振荡的频率与参数 A , ω 的关系,根据扰动频率与刺激频率的不同比率,可得到平面 (A, ω) 上相互分开的舌形区域.在舌形区域内,节律变化比较稳定,而在舌形区域外,振荡规律十分复杂.这里的数值结果显示,当刺激振幅固定时,波形变化有一个频率参数

窗口;当频率值通过该窗口时,放电波峰出现由大振幅高峰振荡到小振幅低峰摆动的变化.当固定振幅 $A = 10.0 \text{ cm}$ 时,刺激频率 ω 逐渐增加与电位发放数目的变化见表1.

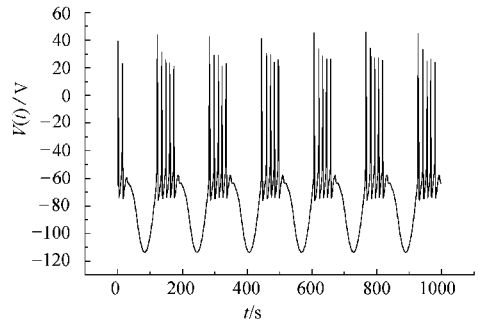


图3 外界交流电流刺激对电位 $V(t)$ 发放的影响

Fig. 3 Effect of external alternating current stimulus to the potential spikes

表1 外界刺激的频率与电位发放数目的关系

Table 1 Relationship between number of potential spike and the frequency of the external stimulus

刺激频率/ s^{-1}	1.44	1.448	1.45	1.46	1.468	1.48
发放数目	无穷(周期)	3	2	1	2	无

在频率窗口 $[1.44, 1.48]$ 两边都为周期运动,但右边是小幅摆动,膜电位处于极化状态;左边是大幅振荡,包含去极化过程.对应表1的电位变化得到图4.进一步的分析表明,这类窗口对不同振幅都会出现,但窗口内的规律比较复杂.

对应图4频率窗口内的变化,可以进一步分析电位振荡的平均波峰高度和波峰间隔与外界刺激频率之间的关系,见图5.在频率窗口两侧,刺激频率的增加,刺激后的电位 $V(t)$ 的平均ISI递减,对应刺激后膜电位的频率增加,表明小幅摆动的频率高于大幅振荡.平均高度当然减小,原因是高峰消失,显然窗口内的变化十分复杂.

若考虑更复杂的随机因素,如高斯白噪声,其变化更加复杂.从图6中看到,随着噪声强度的增加,对电位发放的影响越明显.图中, $I_{dc} = 9.0 \mu A/cm^2$, $I_p = 0.0 \mu A/cm^2$.

图4中,刺激 $I_p = 10 \cos(\omega t) \mu A/cm^2$, $I_{dc} = 0.0 \mu A/cm^2$, $D = 0$, 频率 ω 从1.4 rad变化到1.5 rad.完全类似,若固定外界刺激频率,对应有振幅窗口,电位 $V(t)$ 同样出现小幅摆动到大幅振荡的变化,见图7.图中, $I_{dc} = 0.0 \mu A/cm^2$, $D = 0$.振幅窗口和频率窗口的规律和意义值得深入研究.

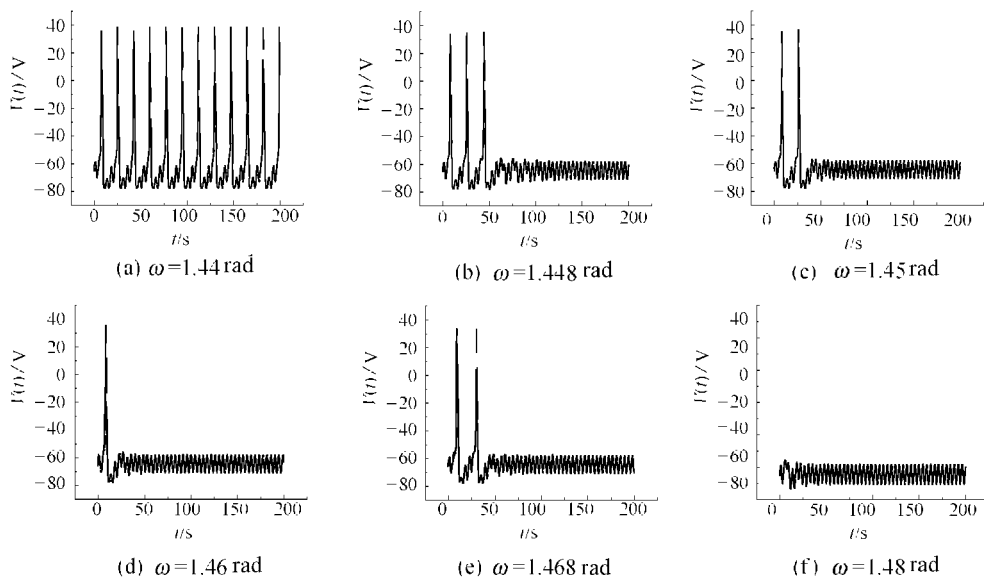


图 4 与表 1 参数对应的电位发放变化

Fig. 4 Variation of potential spike correspond to parameters in table 1

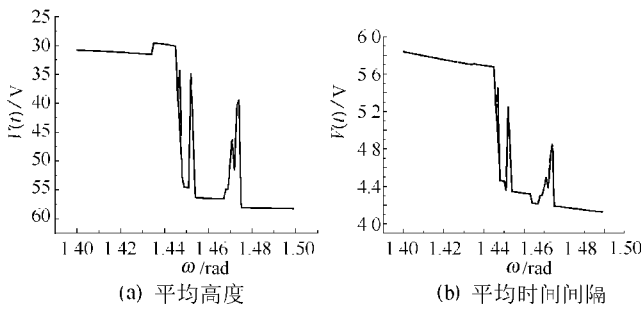


图 5 平均波峰高度和波峰间隔与外界刺激频率之间的关系
Fig. 5 Relationship between average high of spike and interval of near spike on the frequency of external stimulus

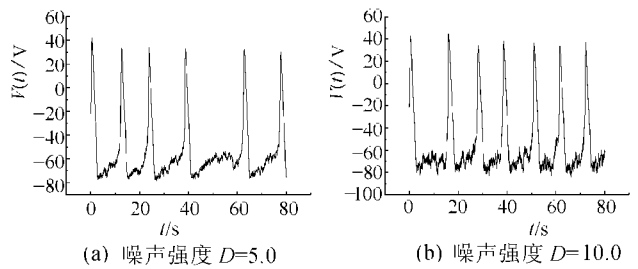


图 6 Gauss 白噪声对电位发放的影响
Fig. 6 Effect of Gauss white noise to the potential spike

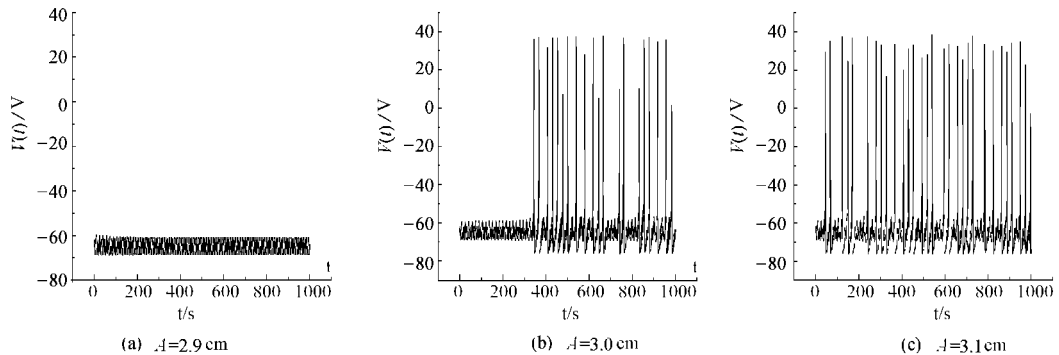


图 7 在 I_p, I_{dc}, D 外部刺激下电位发放的变化
Fig. 7 Variation of potential spikes under the external stimulus of I_p, I_{dc} and D

3 结论

本文中用数值方法研究了直流、交流型电流刺激对神经细胞放电节律的影响, 分析了刺激后振荡

节律的平均高度、平均波峰间等数字特征与外界刺激的关系. 对于直流电流刺激, 当刺激强度增加时, 电位波峰的数目逐渐增加. 当电流刺激强度 I_{dc} 超过临界值 ($6.3 \mu A/cm^2$) 时放电会出现周期振荡. 在周期

振荡的参数范围内,随着刺激强度的增加,放电波峰的平均高度在 $I_{dc}=7.8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 附近达到最大值,然后逐渐减小.波峰的平均 ISI 成递减变化,表明波峰的振荡频率逐渐加快.

(2)对于交流电流刺激,在文献[10]中出现舌型结构的参数之外,刺激振幅固定时,有对应的频率窗口,通过此窗口,刺激后的放电波峰出现大幅振荡和小幅摆动的转化.当刺激频率固定时,有对应的振幅窗口,在窗口两侧同样显示大幅振荡和小幅摆动的转化.这类窗口很特殊,其规律和意义有待进一步研究.当出现噪声影响时放电节律的变化更加复杂.

上面的外界刺激,在数值上反映了神经细胞的基本特性,直流电流刺激可以看到动作电位的发放存在临界值,交流电流刺激可得到动作电位发放的全有全无特性,具体得到脉冲和爆发形式的发放.这些结论和神经细胞的实验结果完全一致,从而在理论上解释了单个神经细胞动作电位的发放特性^[2].但神经系统中神经元通过突触之间的兴奋、抑制等关系相连接,神经传导的编码由神经系统中神经元的发放所确定.单个神经元的发放规律和神经系统的编码有很大区别,从神经细胞的电位发放特性研究神经系统信息传导的编码仍有待于进一步地研究.

参考文献:

- [1] 徐科.神经生物学纲要[M].北京:科学出版社,2000.
[2] Levitan I B, Kaczmarek L K. 神经元:细胞和分子生

物学[M].舒斯云,包新民译.北京:科学出版社,2001.

- [3] Tuckwell H C. Introduction to Theoretical Neurobiology[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.
[4] Longtin A. Autonomous stochastic resonance in bursting neuron[J]. Phys Rev E, 1997, 55: 868—876.
[5] Pei X, Wilkens L, Moss F. Noise-mediated spike timing precision from aperiodic stimuli in an array of Hodgkin-Huxley-type neurons[J]. Phys Rev Lett, 1996, 77: 4 679—4 682.
[6] Tanabe S, Sato S, Pakdaman K. Response of an ensemble of noisy neuron models to a single input[J]. Phys Rev E, 1999, 60: 7235—7238.
[7] Hideo H. Response of a Hodgkin-Huxley Neuron to Various Types of Spike-Train Inputs[J]. Phys Rev E, 2000, 61: 718—726.
[8] Yoshino K, Nomura T, Pakdaman K, et al. Synthetic analysis of periodically stimulated excitable and oscillatory membrane models[J]. Phys Rev E, 1999, 59: 956—969.
[9] Lee Sang-Gui, Neiman A, Seunghwan Kim. Coherence resonance in a Hodgkin-Huxley neuron[J]. Phys Rev E, 1998, 57: 3292—3297.
[10] Lee Sang-Gui, Seunghwan K. Parameter dependence of stochastic resonance in the stochastic Hodgkin Huxley neurons[J]. Phys Rev E, 1999, 60: 826—830.

Relationship Between External Stimulus and the Potential Spike of the Neural Cell

Liu Shen quan Guan Yi-zhang

(Dept. of Applied Mathematics South China Univ. of Tech., Guangzhou 510640 Guangdong China)

Abstract: With the help of numerical method and the Hodgkin-Huxley equation of neural cell membrane potential, the effect of external stimulus such as direct current, alternating current and noise on the potential spike of neural cell membrane was investigated. By analyzing the amplitude, frequency and two-near-spike distance of potential spike after the stimulus, a decreasing relation between the intensity of external direct-current stimulus and the amplitude of stimulated potential spike was found. Complicated amplitude windows and frequency windows were observed corresponding to the intensity and amplitude of alternating current stimulus. With the increase of stimulus intensity, the Gauss white noise can destroy the rhythm of potential spike.

Key words: neural cell; action potential; spike.