

工频电磁场长期作用影响工作记忆中局部场电位因果网络连接特征



李双燕^{1,2}, 温雪晗^{1,2}, 桑浩钧^{1,2}, 徐桂芝^{1,2}

1. 河北工业大学 电气工程学院 省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室 (天津 300130)

2. 河北工业大学 电气工程学院 河北省电磁场与电器可靠性重点实验室 (天津 300130)

【摘要】 电磁场 (EMF) 作用对神经系统功能的影响, 现已成为电磁生物效应领域广泛关注的问题。本文旨在从神经网络连接角度探究工频 EMF 长期作用对大鼠认知功能的影响及其机制。本文将斯普拉格·道利 (SD) 大鼠随机分为 3 组, 其中模型 I 组将 SD 大鼠置于 2 mT 工频 EMF 中作用 24 d; 模型 II 组将 SD 大鼠置于 2 mT 工频 EMF 中作用 48 d; 对照组 SD 大鼠未经工频 EMF 作用。随后, 采集不同组别 SD 大鼠执行工作记忆 (WM) 任务过程中前额皮层 (PFC) 16 通道的局部场电位信号 (LFPs), 并基于定向传递函数 (DTF) 构建 LFPs 因果连接网络, 最终通过对比各组 SD 大鼠在 WM 过程中 LFPs 信号因果网络特征参数及行为学表现的异同, 探讨工频 EMF 长期作用对 WM 的影响。本文研究结果显示, 模型 II 组大鼠执行 WM 任务达到正确率 80% 以上所需时间及次数明显多于对照组。WM 任务中, 模型 I、II 组因果网络连接强度及全局效率值均明显低于对照组; 且模型 II 组中因果网络连接密度值明显低于模型 I 组及对照组。结果表明, 经 2 mT 工频 EMF 的长期作用, PFC 的 LFPs 信号间因果网络连接强度及全局效率降低, 并影响 SD 大鼠的行为学表现。本文的研究结果从神经网络信息传递的角度揭示了工频 EMF 作用影响大鼠认知功能的可能机制, 可为进一步研究其作用机制提供重要的支持。

【关键词】 工频电磁场; 长期作用; 工作记忆; 局部场电位; 因果网络连接特征

Long term power frequency electromagnetic fields exposure influences the causal network connection pattern of local field potentials during working memory

LI Shuangyan^{1,2}, WEN Xuehan^{1,2}, SANG Haojun^{1,2}, XU Guizhi^{1,2}

1. State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, School of Electrical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, P.R.China

2. Key Laboratory of Electromagnetic Field and Electrical Apparatus Reliability of Hebei Province, School of Electrical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, P.R.China

Corresponding author: XU Guizhi, Email: gzxu@hebut.edu.cn

【Abstract】 The possible influence of electromagnetic field (EMF) on the function of neural systems has been widely concerned. In this article, we intend to investigate the effects of long term power frequency EMF exposure on brain cognitive functions and its mechanism. The Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 3 groups: the rats in EMF I group were placed in the 2 mT power frequency EMF for 24 days. The rats in EMF II group were placed in the 2 mT power frequency EMF for 48 days. The rats in control group were not exposed to the EMF. Then, the 16 channel local field potentials (LFPs) were recorded from rats' prefrontal cortex (PFC) in each group during the working memory (WM) tasks. The causal networks of LFPs were also established by applying the directed transfer function (DTF). Based on that, the differences of behavior and the LFPs network connection patterns between different groups were compared in order to investigate the influence of long term power frequency EMF exposure on working memory. The results showed the rats in the EMF II group needed more training to reach the task correction criterion (over 80%). Moreover, the causal network connection strength and the global efficiency of the rats in EMF I and EMF II

groups were significantly lower than the corresponding values of the control group. Meanwhile, significant differences of causal density values were found between EMF II group and the other two groups. These results indicate that long term exposure to 2 mT power frequency EMF will reduce the connection strength and the information transfer efficiency of the LFPs causal network in the PFC, as well as the behavior performance of the rats. These results may explain the effect of EMF exposure on working memory from the view of neural network connectivity and provide a support for further studies on the mechanism of the effect of EMF on cognition.

【Key words】 power frequency electromagnetic field; long term exposure; working memory; local field potentials; connection pattern of causal network

引言

随着电气、电子设备在生活和工作中的应用日益广泛和电磁环境的日益复杂,电磁场(electromagnetic field, EMF)作用是否对人类健康具有潜在影响的问题也受到越来越多的关注^[1-2]。近年来,有文献报道长期暴露于 EMF 下会造成中枢神经系统功能障碍。其中,脑部对 EMF 辐射最为敏感^[3-4]。若大脑功能受损,将给人们的日常生活及工作带来严重影响。因此,EMF 作用对大脑认知功能的影响,现已成为电磁生物效应研究领域广泛关注的重要问题。

在我国,极低频电磁场(extremely low frequency electromagnetic field, ELF-EMF)尤其是工频 EMF 是人们在日常生活工作中接触最频繁的 EMF 类型之一,其具有作用持续时间长的特点。而某些职业受限于本身工作环境和性质的影响,使从事这些工作的人员面临长时间处于相对较高强度的工频 EMF 作用环境中。有研究表明,长期暴露在 ELF-EMF 中会对职业人群的心理状态、作业能力产生明显的影响,并与阿尔茨海默症等神经退行性疾病的发生有关^[5]。王东等^[6]模拟职业工作场所 ELF-EMF 环境,将大鼠长时间暴露于其中后观测其学习记忆行为,发现 ELF-EMF 暴露有可能损伤大鼠的记忆功能。因此,研究较高强度的工频 EMF 长期作用对大脑认知功能是否产生影响及其潜在机制,能够对长期处于较高强度工频 EMF 环境中工作人员健康的保护提供参考。

在许多复杂认知功能的实现中,工作记忆(working memory, WM)起了十分重要的作用。WM 通常定义为对信息进行暂时存储与处理的容量有限的记忆系统^[7-8],其主要责任脑区之一为前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)。近年来,大量研究表明,PFC 中神经元的活动与 WM 功能的实现密切相关^[9-10]。与动物相关的研究表明,在 WM 任务执行过程中,PFC 神经元电活动信号能够编码

WM^[11-12]。而在 WM 功能障碍的大鼠 PFC 中,不同位点记录所得局部场电位(local field potentials, LFPs)信号间网络连接特征与 WM 功能正常的大鼠之间存在差异^[13-14],上述提及的 LFPs 信号是从大脑皮层、亚皮层或核团等区域记录所得的微电极尖端附近兴奋性和抑制性突触电活动的总和^[15]。以上研究也表明,神经元作为神经系统功能实现的基本单元,其电生理活动直接与神经系统功能相关。因此,将神经电生理与行为学相结合进行研究,有望为进一步探索 EMF 作用对神经系统功能影响的机制提供理论支持。

基于此,本文选取斯普拉格·道利(Sprague-Dawley, SD)大鼠作为研究对象,搭建了频率为 50 Hz、强度为 2 mT 的工频 EMF 环境,可长期施加于 SD 大鼠。然后运用在体植入式微电极阵列记录技术,记录和获取置于 2 mT 工频 EMF 中作用 24 d 的模型 I 组 SD 大鼠、置于 2 mT 工频 EMF 中作用 48 d 的模型 II 组 SD 大鼠,以及未经 2 mT 工频 EMF 作用的对照组 SD 大鼠的 WM 责任脑区——PFC 的 16 通道 LFPs 信号。随后,应用基于定向传递函数(directed transfer function, DTF)算法的频域格兰杰因果分析方法,构建 LFPs 信号因果连接网络;并进一步对比模型 I 组、模型 II 组与对照组 SD 大鼠在 WM 过程中 LFPs 信号的网络连接特征的异同。本研究期望能够从神经网络信息传递的角度揭示工频 EMF 作用影响大脑认知功能的可能机制,并为进一步研究其作用机制提供重要的支持。

1 材料与方法

1.1 构建工频 EMF 作用的大鼠模型

本实验使用雄性成年 SD 大鼠共 15 只(300 ~ 350 g),购自北京维通利华实验动物技术有限公司,将其随机分为 3 组(模型 I 组、模型 II 组及对照组),每组 5 只。其中,模型 I 组是将 SD 大鼠置于 2 mT 工频 EMF 中作用 24 d,每天连续作用 8 h;模型 II 组是将 SD 大鼠置于 2 mT 工频 EMF 中

作用 48 d, 每天连续作用 8 h; 对照组 SD 大鼠未经 2 mT 工频 EMF 作用。

1.2 微电极阵列植入

使用戊巴比妥钠对本文实验 SD 大鼠进行麻醉, 腹腔注射剂量为 30 ~ 50 mg/kg。待大鼠麻醉后, 将其固定于脑立体定位仪 (51670, Stoelting, 美国) 上。沿矢状方向切开大鼠头部皮肤, 并去除皮下结缔组织, 使颅骨暴露。在责任脑区——PFC 附近区域的颅骨上固定 3 ~ 4 颗不锈钢螺钉, 用作参考和接地电极。去除 PFC 上方部分颅骨后, 植入 16 通道微电极阵列 (2 × 8, Plexon, 美国), 以便采集 PFC 神经电活动信号。PFC 定位为前凶前 2.5 ~ 4.5 mm, 旁开 0.2 ~ 1.0 mm, 深度为距离皮层表面 2.5 ~ 3.5 mm。在电极到达责任脑区 PFC 后, 使用牙科水泥进行包埋固定。大鼠在进行微电极阵列植入手术后, 给予 3 ~ 5 d 的修养期予以恢复。然后, 对 SD 大鼠进行如下文 1.3 小节所示的“T 迷宫 WM 任务”训练, 并获取 WM 任务过程中大鼠 PFC 的 16 通道 LFPs 信号。

1.3 T 迷宫 WM 任务

T 迷宫 WM 行为学实验, 是一种应用基于食物奖励的延迟交替任务对 WM 功能进行检测的行为学检测方法。本文使用的“T 迷宫”由一个起始臂 (臂端为起始区域) 和两个目标臂 (臂端分别放置食槽, 食槽内可放置食物作为奖励) 组成。

本实验中, 将 SD 大鼠置于 T 迷宫中进行两天的适应环境训练 (30 min/次, 2 次/d)。在此过程中, 大鼠可以在迷宫中自由活动、探索。随后, 对大鼠进行 WM 任务训练 (20 次/d)。任务过程简述如下: 每次 WM 任务均包括自由选择 and 延迟交替选择两个阶段。首先为自由选择阶段, 在此过程中, 大鼠从起始区域出发后, 进入两目标臂中的任意一个, 均可获得食物奖励。随后, 大鼠回到起始区域, 并等待 5 s 后, 开始延迟交替选择任务阶段。在此过程中, 大鼠必须选择与自由选择阶段不同的目标臂, 才可视为正确执行此次 WM 任务, 并获得食物奖励。反之, 则视为错误执行 WM 任务, 最终无法获得食物奖励。当正确率连续两天达到 80% 以上时, 视为大鼠达到正确率标准, 训练过程结束。

此后, 大鼠每天进行两次 WM 任务检测 (20 ~ 30 min/次)。实验结束后, 对不同组别大鼠相同训练次数下取得的正确率进行对比。

1.4 LFPs 信号获取及网络构建

T 迷宫 WM 任务训练过程结束后, 在大鼠执行

T 迷宫 WM 任务检测的同时, 应用在体多通道神经信号采集系统 (OmniPlex/128, Plexon, 美国), 获取大鼠在 T 迷宫 WM 任务过程中 PFC 神经电活动信号, 并进行 0.3 ~ 500 Hz 的低通滤波, 得到 16 通道的 LFPs 信号 (采样频率: 1 kHz)。由于 LFPs 信号的 θ 频段 (4 ~ 12 Hz) 为 WM 的主要相关频段^[16], 因此本文将其选取为主要研究对象, 即将 0 ~ 500 Hz LFPs 信号经过带通滤波后得到其 θ 频段信号以构建网络。

随后, 应用基于 DTF 的频域格兰杰因果分析方法, 对不同组别 SD 大鼠在执行 WM 任务过程中延迟交替选择任务阶段的 LFPs 信号进行分析。基于各通道 LFPs 之间的 DTF 值构建矩阵, 研究模型 I 组、模型 II 组和对照组大鼠 WM 责任脑区 PFC 的 LFPs 因果网络特征模式, 其原理及计算步骤如式 (1) ~ 式 (6) 所示。

基于 n 个通道的 LFPs 时间序列建立多变量自回归 (multivariate autoregressive, MVAR) 模型, 设 n 个通道的时间序列信号为如式 (1) 所示:

$$\mathbf{X} = [\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n]^T \quad (1)$$

其中 $\mathbf{X}_n$ 是第 n 通道的时间序列。

构建 MVAR 模型, 如式 (2) 所示:

$$\sum_{k=0}^p \lambda(k) \mathbf{X}(t-k) = \mathbf{E}(t) \quad (2)$$

其中, $\mathbf{E}(t)$ 为估计误差, $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ 为系数矩阵, p 为通过贝叶斯信息准则 (Bayesian information criteria, BIC) 估计的 MVAR 模型阶数。

MVAR 模型经傅里叶变换转换到频域, 如式 (3) 所示:

$$\mathbf{X}(f) = \mathbf{A}^{-1}(f) \mathbf{E}(f) = \mathbf{H}(f) \mathbf{E}(f) \quad (3)$$

其中, f 表示频率, $\mathbf{A}$ 是频域系数矩阵, $\mathbf{H}(f)$ 是传递矩阵, 可以表示为如式 (4) 所示:

$$\mathbf{H}(f) = \mathbf{A}^{-1}(f) = \left(\sum_{n=0}^p \mathbf{A}(n) e^{-2\pi f n \Delta t} \right)^{-1} \quad (4)$$

基于传递矩阵 $\mathbf{H}$, 从通道 j 到通道 i 的因果连接值 $r_{ij}(f)$ 定义如式 (5) 所示:

$$r_{ij}(f) = \frac{|\mathbf{H}_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^k |\mathbf{H}_{im}(f)|^2} \quad (5)$$

其中, k 为总通道数。当 $i \neq j$ 时, r_{ij} 越大说明通道 j 与通道 i 的因果连接程度越强, 反之则越弱。当 $i = j$ 时, r_{ij} 为 0。

基于此, WM 过程中 LFPs θ 频段信号构建的 DTF 连接矩阵[以符号 $DTF(f)$ 表示], 定义如式 (6) 所示:

$$DTF(f) = \begin{bmatrix} 0 & r_{12}(f) & \cdots & r_{1n}(f) \\ r_{21}(f) & 0 & \cdots & r_{2n}(f) \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ r_{n1}(f) & r_{n2}(f) & \cdots & 0 \end{bmatrix} \quad (6)$$

1.5 基于 DTF 的 LFPs 信号网络连接特性分析

为进一步对比分析不同组别大鼠在执行 WM 过程中 LFPs 信号网络连接特性的异同, 本文选取基于图论的网络连接密度(以符号 D 表示)和全局效率(以符号 E_{global} 表示)来定量表征网络连接特性。

首先, 引入最短路径长度(以符号 L_{ij} 表示)的概念, 其定义为: 将每一个通道作为一个节点, 求取 DTF 矩阵中各非零元素的倒数, 作为网络不同节点之间的最短路径长度。最短路径长度 L_{ij} 可以表示为如式 (7) 所示:

$$L_{ij} = \frac{1}{r_{ij}} (i \neq j) \quad (7)$$

当 r_{ij} 为 0 时, 通道 j 与通道 i 之间的因果连接为无效连接, 因此当 r_{ij} 为 0 时, 最短路径长度 L_{ij} 不存在。

在上述基础上, 进一步求取网络连接密度和全局效率。其中网络连接密度反应了网络中节点之间连接的紧密程度, 节点之间的连接数目越多、强度越大, 网络连接密度越大^[17], 其定义如式 (8) 所示:

$$D = \frac{1}{N(N-1)} K (i \neq j) \quad (8)$$

其中, N 表示通道数, K 表示网络中所有节点之间实际存在的最短路径的数目。连接密度的取值范围为 $0 \leq D \leq 1$ 。当网络连接状态为理想情况时, 即每个节点与网络中其余节点之间均存在最短路径时, 连接密度取最大值为 1。

全局效率指的是一个网络中各节点之间最短路径长度的调和平均数的倒数, 它是衡量网络对信息的总体传输能力全局指标^[18]。全局效率越高, 网络节点之间传递信息的速率越快, 全局效率 E_{global} 如式 (9) 所示:

$$E_{\text{global}} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{L_{ij}} \quad (9)$$

其中, N 表示节点数, L_{ij} 为节点 i 与 j 之间最短路径长度。 E_{global} 的取值范围为 $[0, 1]$ ^[19-20]。

1.6 统计分析

本文中所得实验数据均以均值 $\pm$ 标准差表示, 采用科克伦 Q (cochran Q) 检验对不同组别大鼠在相同训练次数 (每组大鼠每训练 100 次为一组对比数据, 5 只/组, 20 次/只) 下执行 WM 任务的正确率进行统计学分析, 采用柯尔莫可洛夫-斯米洛夫 (kolmogorov-smirnov, K-S) 检验对不同组别大鼠达到 WM 任务正确率标准所用天数进行统计学分析。此外, 在 WM 任务执行正确率到达 80% 以后, 随机选取每只大鼠 40 次 WM 任务过程中的 LFPs 信号, 构建其 θ 频段因果网络。随后应用 K-S 检验对不同组别大鼠在执行 WM 任务中 LFPs 信号 θ 频段因果网络的平均 DTF 值、因果网络连接密度和全局效率进行统计学分析, 以判断不同组别大鼠 WM 任务过程中因果网络连接特征值间的差异是否具有统计学意义。当概率值 $P < 0.05$ 时, 认为不同组别数据间的差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 工频 EMF 长期作用对大鼠 T 迷宫 WM 任务正确率的影响

对不同组别大鼠达到 WM 任务正确率标准所用天数进行对比分析, 结果显示, 模型 II 组大鼠达到正确率标准所用天数为 $d = (12.4 \pm 3.0) d$, 与对照组大鼠达到正确率标准所用天数 $d = (7.2 \pm 2.4) d$ 之间的差异性具有统计学意义 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 5$)。模型 I 组大鼠所用天数为 $d = (11 \pm 4.8) d$, 与对照组和模型 II 组之间的差异均不具有统计学意义 (K-S 检验, $P > 0.05$, $n = 5$)。

进一步对相同训练次数下, 不同组别大鼠执行 WM 任务的正确率进行对比, 统计不同组别大鼠从训练开始至训练过程结束每经过 100 次训练 (5 只/组, 20 次/只) WM 任务正确率的变化。结果如图 1 所示, 在训练初始时, 即每组前 100 次训练, 模型 I 组与模型 II 组执行 WM 任务的正确率均高于对照组 (Cochran Q 检验, $P < 0.05$, $n = 100$)。随着训练次数的增加, 对照组的正确率迅速增加, 在 500 次训练后, 相同训练次数下对照组的正确率高于模型 I 组与模型 II 组的正确率。并且对照组的正确率率先达到正确率标准 (约 1 200 次训练后)。与对照组相比, 模型 I 组、模型 II 组大鼠均需要经历更多的训练次数 (约 1 500 次) 才能达到正确率标准; 而模型 I 组与模型 II 组达到正确率标准所需训练次数基本相同 (均为 1 500 次左右)。

此结果表明, 工频 EMF 长期作用使大鼠在 T

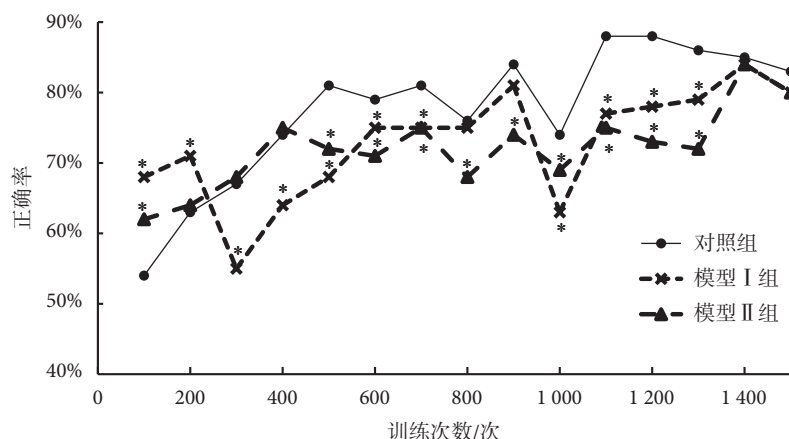


图1 不同组别大鼠 T 迷宫 WM 任务正确率对比 * $P < 0.05$, 模型 I 组 vs. 对照组, 模型 II 组 vs. 对照组

Fig.1 Comparisons of T maze WM task accuracy between different groups * $P < 0.05$, EMF I group vs. Control group, EMF II group vs. Control group

迷宫 WM 任务训练阶段达到正确率标准所用天数更多, 所需训练次数也更多。同时, 结果分析显示, 模型 I 组与模型 II 组大鼠达到 WM 任务正确率标准所用天数之间的差异不具有统计学意义, 所需训练次数基本相同。

2.2 工频 EMF 长期作用对 WM 中 LFPs 网络连接特性影响

为研究不同组别大鼠在达到 WM 任务正确率标准后, 其 WM 责任脑区 PFC 的神经电活动是否存在差异, 进一步对各组大鼠在 T 迷宫 WM 任务中延迟交替选择阶段的 LFPs 信号进行基于 DTF 的因果网络构建及网络连接特征分析。

如图 2 所示, 为不同组别大鼠在一次 WM 任务过程中, 16 通道 θ 频段信号的因果连接 DTF 矩阵经过统一归一化处理后的结果图。其中, 横轴和纵轴均代表通道数, 矩阵中的每个元素对应从横轴对应通道到纵轴对应通道的 DTF 值, 即因果连接强度。归一化后 DTF 取值越接近 1, 则代表相应两个通道之间的因果性连接越强。对比可知, 对照组 DTF 矩阵中通道间强度较高的连接数目多于模型 I 组和模型 II 组; 而模型 II 组大鼠的因果连接 DTF 矩阵中通道间因果连接强度最弱, 并且通道之间连接数目最少; 模型 I 组 DTF 矩阵中, 通道间连接数目与对照组相比, 未见明显减少, 但不同通道间的因果连接强度低于对照组, 连接强度较高的通道数明显减少。

为验证上述结果的普遍性, 随机选取每组大鼠在 200 次 (5 只/组, 40 次/只) WM 任务过程中的 LFPs 信号进行分析。计算每次 WM 任务中各通道 LFPs 信号 θ 频段间的 DTF 值, 构建因果矩阵后, 计

算其平均 DTF 值、因果网络连接密度和全局效率, 并进一步进行统计学分析, 结果如图 3、图 4 所示。

如图 3 所示为不同组别大鼠在执行 WM 任务过程中, θ 频段信号间的平均 DTF 值。由图中可以看出, 对照组的平均 DTF 值高于模型 I 组 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$) 和模型 II 组的平均 DTF 值 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$), 差异具有统计学意义。同时模型 I 组的平均 DTF 值与模型 II 组的平均 DTF 值 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$) 之间的差异也具有统计学意义。由于平均 DTF 值反映了信号间的平均因果连接强度, 因此, 随着工频 EMF 作用时间的增加, 信号间的因果连接强度呈下降趋势。

进一步对不同组别大鼠在执行 WM 任务过程中的因果网络连接密度和全局效率进行对比分析, 结果如图 4 所示。其中, 对照组大鼠在执行 WM 任务过程中, 因果网络连接密度值略高于模型 I 组, 但差异不具有统计学意义 (图 4 左, K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$)。而模型 II 组的因果网络连接密度值明显小于对照组 (图 4 左, K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$) 和模型 I 组 (图 4 左, K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$), 差异具有统计学意义。

由图 4 右可以看出, 对照组大鼠在执行 WM 过程中, LFPs 信号的全局效率值高于模型 I 组 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$) 和模型 II 组 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$), 差异具有统计学意义。同时模型 I 组与模型 II 组的全局效率值之间的差异也具有统计学意义 (K-S 检验, $P < 0.05$, $n = 200$)。

3 讨论与分析

本文通过对比分析工频 EMF 长期作用模型组

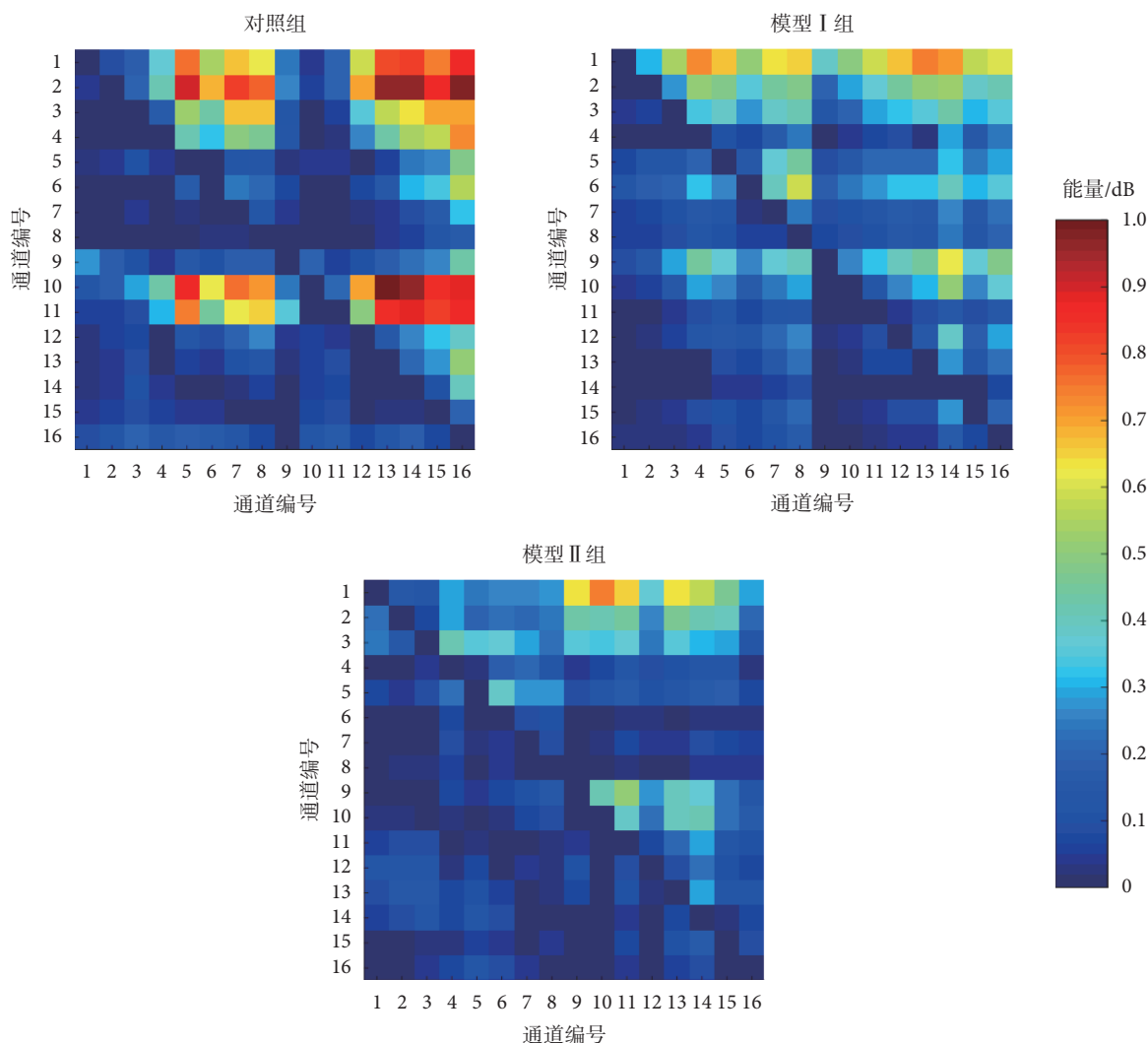
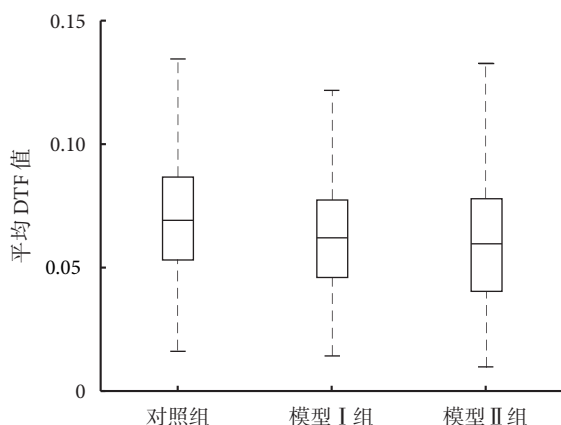


图2 不同组别大鼠 WM 任务中统一归一化的 DTF 矩阵

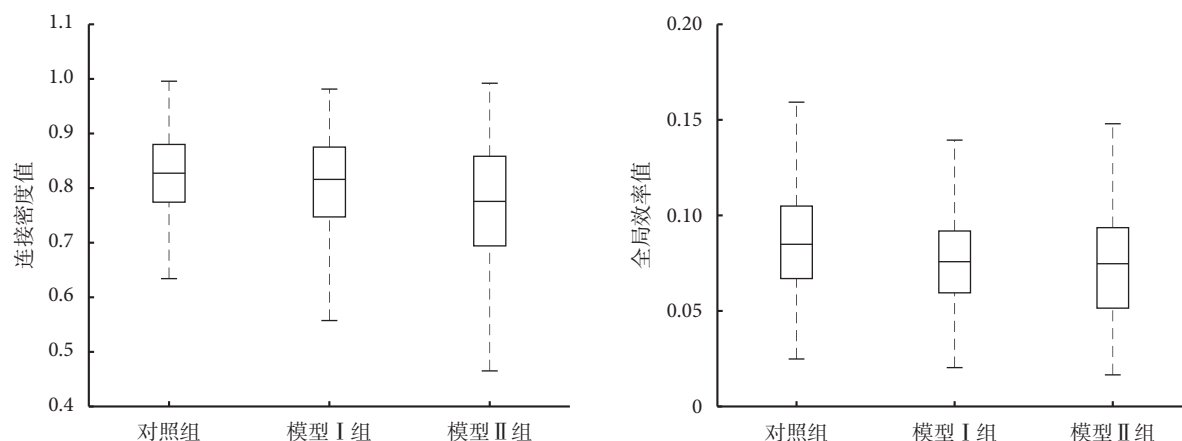
Fig.2 Normalized DTF matrix of different groups during working memory tasks

图3 不同组别大鼠 WM 任务中平均 DTF 值 ($n = 200$)Fig.3 Comparisons of averaged DTF during WM task between different groups ($n = 200$)

大鼠与对照组大鼠在 T 迷宫 WM 任务训练过程中行为学表现, 及训练过程结束后延迟交替任务阶段

PFC 脑区的 LFPs 信号 θ 频段之间因果网络连接特性的异同, 探讨工频 EMF 长期作用对 WM 的影响。

本文研究结果显示, 工频 EMF 作用 48 d 的模型 II 组大鼠达到正确率标准所用天数多于对照组, 两者之间的差异具有统计学意义。工频 EMF 作用 24 d 的模型 I 组大鼠达到正确率标准所用天数与对照组以及模型 II 组之间的差异不具有统计学意义。进一步对相同训练次数下, 不同组别大鼠执行 WM 任务的正确率进行对比, 结果显示: 对照组大鼠达到正确率标准所需训练次数少于模型 I 组和模型 II 组大鼠, 模型 I 组和模型 II 组大鼠所需训练次数基本相同 (均约为 1 500 次)。以上结果说明, 工频 EMF 长时间作用对大鼠的大脑认知功能有抑制作用, 且抑制作用效果与作用时间长短有关, 但并非线性相关。例如, 模型 I 组大鼠、模型 II 组大鼠及对照组大鼠达到 WM 任务正确率标准

图4 不同组别大鼠 WM 过程中因果网络连接密度和全局效率 ($n = 200$)Fig.4 Comparisons of network density and global efficiency during WM between different groups ($n = 200$)

所用平均天数及训练次数均不与工频 EMF 作用天数呈线性相关。但由于本文的实验设计的局限性,使得每组实验动物的样本量较少(5只/组),因此,对行为学部分的分析结果,不具有较好的统计学意义,有待进一步的补充完善。

由于神经元是神经系统功能实现的基本单元,而神经元生理活动的直接体现为神经电活动信号:如 LFPs 信号和峰电位(spikes),因此,研究神经元电活动信号的特征模式对探索神经系统功能实现或障碍的机制具有重要意义。因此,本文中进一步对不同组别大鼠在 WM 过程中, LFPs 信号 θ 频段的网络连接特性变化进行分析,从神经网络信息传递的角度探索工频 EMF 长时间作用对 WM 的影响。

本文研究结果显示,2 mT 工频 EMF 长期作用,使大鼠在执行 WM 过程中, PFC 脑区不同位点 LFPs 信号 θ 频段间的平均 DTF 值和全局效率降低。并且,随着作用时间的增加,网络连接密度值也呈下降趋势。此外,分析结果显示,在工频 EMF 作用下,首先受到影响的是信号间的平均 DTF 值和全局效率,模型 I 组和模型 II 组大鼠在执行 WM 任务过程中因果网络的平均 DTF 值及全局效率值均低于对照组,且差异具有统计学意义。而随着工频 EMF 作用时间的增加,可能导致大鼠 PFC 脑区不同位点信号间连接强度逐渐减弱直至消失,使得网络连接数目减少,网络连接密度值降低,因此,仅 2 mT 工频 EMF 作用 48 d 的模型 II 组大鼠的网络连接密度值与对照组之间的差异具有统计学意义。

综上所述,较高强度工频 EMF 长期作用会抑制大鼠的 WM,且作用时间的增加可能使得 WM 受抑制程度增加。如工频 EMF 作用 48 d 的模型

II 组大鼠达到 WM 任务正确率标准所用平均天数多于模型 I 组大鼠。此外,模型 II 组大鼠在执行 WM 任务过程中, PFC 脑区不同位点 LFPs 信号 θ 频段间因果网络连接特征值也低于模型 I 组大鼠。因此,工频 EMF 长期作用影响 WM 的可能机制为:长期的工频 EMF 作用,抑制了 WM 责任脑区不同位点信号间的连接强度,使得网络全局效率降低,并影响大鼠的行为学表现。随着作用时间的增加,进一步使得 PFC 脑区不同位点 LFPs 信号 θ 频段间网络连接密度值降低。LFPs 信号 θ 频段间的平均 DTF 值和全局效率对 EMF 作用的影响较为敏感,所以有可能成为研究 EMF 作用影响神经系统功能的新方法之一。但工频 EMF 长期作用对大鼠 WM 的抑制作用是否具有可逆性,以及这种可逆性的存在与否和 EMF 作用时间的长短是否相关,还需要进一步的探索。

参考文献

- de Bruyn L, de Jager L. Effect of long-term exposure to a randomly varied 50 Hz power frequency magnetic field on the fertility of the mouse. *Electromagn Biol Med*, 2010, 29(1/2): 52-61.
- Hardell L, Sage C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2008, 62(2): 104-109.
- Foroozandeh E, Derakhshan-Barjoei P, Jadidi M. Toxic effects of 50 Hz electromagnetic field on memory consolidation in male and female mice. *Toxicol Ind Health*, 2013, 29(3): 293-299.
- Wang Xiusong, Zhao Ke, Wang Dong, *et al.* Effects of exposure to a 50 Hz sinusoidal magnetic field during the early adolescent period on spatial memory in mice. *Bioelectromagnetics*, 2013, 34(4): 275-284.
- 李妮, 郭雄, 裴春明. 工频电磁场长期暴露健康风险的预防性政策分析. *高电压技术*, 2011, 37(12): 2930-2936.
- 王东, 郭键锋, 孔令丰, 等. 极低频电磁场暴露对大鼠学习记忆功能影响的研究. *辐射防护*, 2012, 32(5): 296-300.

- 7 Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992, 255(5044): 556-559.
- 8 Baddeley A. Working memory: the interface between memory and cognition. *Cogn Neurosci*, 1992, 4(3): 281-288.
- 9 Wimmer K, Nykamp D Q, Constantinidis C, *et al*. Bump attractor dynamics in prefrontal cortex explains behavioral precision in spatial working memory. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 431-439.
- 10 Stokes M G, Kusunoki M, Sigala N, *et al*. Dynamic coding for cognitive control in prefrontal cortex. *Neuron*, 2013, 78(2): 364-375.
- 11 Benchenane K, Peyrache A, Khamassi M, *et al*. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron*, 2010, 66(6): 921-936.
- 12 Li Shuangyan, Bai Wenwen, Liu Tiaotiao, *et al*. Increases of theta-low gamma coupling in rat medial prefrontal cortex during working memory task. *Brain Res Bull*, 2012, 89(3/4): 115-123.
- 13 Liu Tiaotiao, Bai Wenwen, Yi Hu, *et al*. Functional connectivity in a rat model of alzheimer's disease during a working memory task. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(10): 981-991.
- 14 Xu Xinyu, Tian Yu, Li Shuangyan, *et al*. Inhibition of propofol anesthesia on functional connectivity between LFPs in PFC during rat working memory task. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83653.
- 15 Pesaran B, Musallam S, Andersen RA, *et al*. Cognitive neural prosthetics. *Current Biology*, 2006, 16(3): R77-R80.
- 16 易虎. 工作记忆 LFP 网络和 spike 网络协同机制的研究. 天津: 天津医科大学, 2015.
- 17 Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 2010, 52(3): 1059-1069.
- 18 Seth A K. A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *J Neurosci Methods*, 2010, 186(2): 262-273.
- 19 Fairhall A L, Lewen G D, Bialek W, *et al*. Efficiency and ambiguity in an adaptive neural code. *Nature*, 2001, 412(6849): 787-792.
- 20 Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3(2): e17.

收稿日期: 2018-06-05 修回日期: 2018-08-09

本文编辑: 陈咏竹