

动物的失匹配负波研究进展

鲜雪梅^① 张小琴^① 方光战^{②*}

① 阿坝师范学院资源与环境学院 汶川 623002; ② 中国科学院成都生物研究所两栖爬行动物研究室 成都 610041

摘要: 失匹配负波 (MMN) 是由重复刺激序列 (即标准刺激) 中偶然出现的、与标准刺激有可辨别差异的偏差刺激所诱发的一种持续时间较短、极性为负的事件相关电位 (ERP)。失匹配负波在人类和动物中普遍存在, 并可在视、听、嗅等多种模态中诱发, 其出现不依赖于注意, 所以反映了大脑对知觉环境变化的自动感知, 对动物的生存与繁殖成功至关重要。本文对不同类群动物失匹配负波研究、失匹配负波产生机制、发生源以及影响因素进行了综述, 旨在厘清该生理指标的优势与不足, 为动物认知潜在机制研究提供有益参考。最后文章对动物失匹配负波未来研究方向提出了展望。

关键词: 失匹配负波; 动物认知; 机制; 发生源; 影响因素

中图分类号: Q958 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2018) 05-815-11

Research Development of Mismatch Negativity in Animals

XIAN Xue-Mei^① ZHANG Xiao-Qin^① FANG Guang-Zhan^{②*}

① *College of Resources and Environment, Aba Teachers University, Wenchuan 623002;* ② *Department of Herpetology, Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China*

Abstract: Mismatch negativity (MMN), evoked by suddenly appeared discriminable change (deviant stimulus) in a sequence of repetitive stimuli (standard stimulus), is a negative component of event-related potential (ERP) with short duration. MMN could be found in both humans and animals and could be evoked in multiple perceptual modalities such as vision, auditory sense and olfactory sense without attention, suggesting that it reflects the brain's automatic perception of the change in perceptual environment which is very important for animals' survival and reproductive success. In order to clarify both advantages and disadvantages of MMN for future studies on animal cognition, this paper reviews MMN studies on various animal taxa, its generation mechanisms and generators as well as the influence factors. Finally, the possible prospect of MMN study in the future is proposed.

Key words: Mismatch negativity; Animal cognition; Mechanism; Generator; Influencing factors

基金项目 阿坝师范学院质量工程项目 (No. 20170904), 四川省教育厅项目 (No. 18ZB0003), 国家自然科学基金项目 (No. 31672305, 31372217);

* 通讯作者, E-mail: fanggz@cib.ac.cn;

第一作者简介 鲜雪梅, 女, 讲师; 研究方向: 动物声音通讯及其神经机理; E-mail: xx-may@163.com。

收稿日期: 2018-04-07, 修回日期: 2018-06-29 DOI: 10.13859/j.cjz.201805020

1 失匹配负波概述

脑电 (electroencephalogram, EEG) 是大量锥体细胞同步产生的突触后电位总和在大脑皮层或头皮表面的反映, 可经头皮、颅骨或皮层内记录。脑电 (EEG) 可分为自发脑电和诱发脑电, 前者是无需外部刺激、由大脑自发产生的生物电活动, 后者是由外部刺激诱发的、与刺激具有锁时关系的生物电活动。在众多的诱发脑电成分中, 那些与大脑高级功能相关的成分被称为事件相关电位 (event-related potential, ERP), 表征着大脑对事件信息的感知、知觉、记忆和判断等高级认知加工过程。事件相关电位 (ERP) 具有极高的时间分辨率, 是研究认知过程的有力工具。通常以其各成分的极性和潜伏期命名 (如 N100、P200 和 P300 等), 各成分具有特有的波形特征及头皮分布 (Tsolaki et al. 2015)。Näätänen 等 (1978) 通过听觉 oddball 实验范式, 即实验包含一个以大概率呈现的标准刺激和一个或多个以小概率呈现的偏差刺激, 发现偏差刺激能诱发出极性为负、幅度与一定范围内的偏差程度正相关、潜伏期为 100~200 ms 的事件相关电位 (ERP) 成分, 并将其命名为失匹配负波 (mismatch negativity, MMN)。失匹配负波 (MMN) 在听觉 (Yue et al. 2017)、视觉 (Kovarski et al. 2017)、体觉 (Akatsuka et al. 2007) 和嗅觉 (Krauel et al. 1999) 等模态中存在。听觉中的声音频率、强度、持续时间及声源等变化 (Näätänen et al. 2007), 视觉中的色彩、空间频率、面部情绪及人脸性别等视觉偏差 (Kovarski et al. 2017) 均能诱发出失匹配负波 (MMN)。通常用差异波的相关参数加以描述, 差异波即偏差刺激诱发的事件相关电位 (ERP) 成分减去标准刺激诱发的事件相关电位 (ERP) 成分, 如幅度 (振幅或波幅)、潜伏期和头皮分布等 (图 1) (Garrido et al. 2009)。研究发现, 失匹配负波 (MMN) 不依赖于注意, 在非注意条件下亦能产生, 说明失匹配负波 (MMN) 是一种反映

大脑自动加工的认知事件相关电位 (ERP) 成分, 反映着大脑对知觉环境变化的前注意自动感知 (Fishman et al. 2012)。另外, 失匹配负波 (MMN) 可能伴随着自主神经系统反应, 与具有心率减慢、皮肤电导增大等生理反应特征的非随意注意朝向触发有关 (Kujala et al. 2007)。可见失匹配负波 (MMN) 是反映动物 (包括人) 认知加工过程的可靠指标, 因此越来越多的研究采用失匹配负波 (MMN) 实验范式探讨人类疾病机理、疗效评价与预估、动物认知和动物行为潜在的神经机制。

2 动物研究

对动物而言, 任何知觉环境的突然变化可能都意味着潜在的挑战或机会, 对生存和繁殖具有潜在的危险或价值, 因此快速自动地感知这些变化是一个重要的适应性状, 对动物来说极为必要 (Astikainen et al. 2011)。例如, 生活在森林中的动物必须能从相对恒定的背景声音 (如风吹树叶的声音) 中快速辨别出突然的“异常”声音 (如树枝断裂声可能预示着潜伏的捕食者)。而失匹配负波 (MMN) 恰好反映了这种变化的自动感知能力。早期失匹配负波 (MMN) 研究主要以人为对象, 自 Csépe 等 (1987) 发现低概率呈现的声音刺激能在猫 (*Felis silvestris catus*) 的听觉皮层诱发出潜伏期为 30~70 ms、类似人类的失匹配负波 (human-like mismatch negativity, IMMN; 为便于阅读, 本文中的动物 IMMN 依然简称为 MMN) 之后, 越来越多的失匹配负波 (MMN) 研究以鸟类 (Schall et al. 2015)、啮齿类 (Harms et al. 2014)、食肉类 (Pincze et al. 2002, Howell et al. 2011)、灵长类 (Gil-da-Costa et al. 2013) 等动物为模型, 研究大脑神经生物学机制。

听觉研究发现, 大鼠 (*Rattus norvegicus*) 听觉失匹配负波 (MMN) 与人类类似, 存在复杂的异常侦查加工, 且不完全依赖于神经元适应, 而是受基于记忆或预测错误信号的处理所驱动 (Harms et al. 2014)。同时, 恒河猴 (*Macaca*

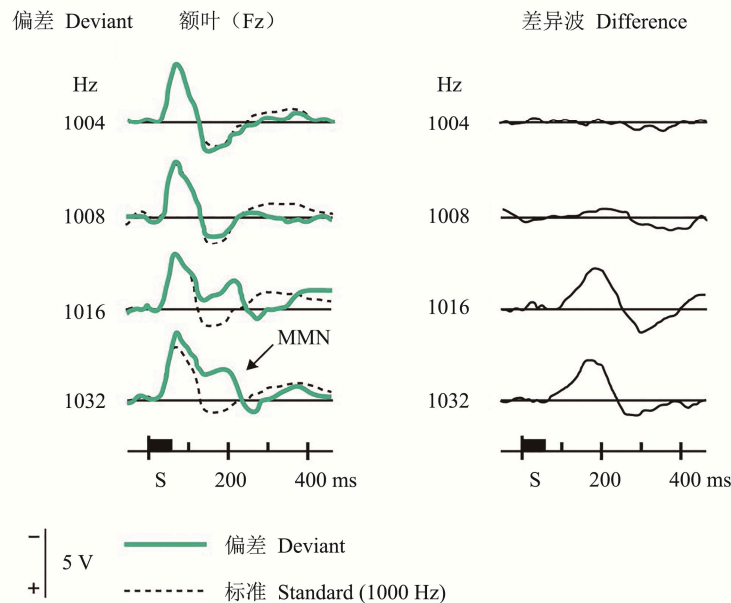


图1 不同频率的听觉刺激诱发的失匹配负波 (MMN) (引自 Näätänen et al. 2007)

Fig. 1 Mismatch negativity evoked by acoustic stimuli with different frequencies (from Näätänen et al. 2007)

左图显示, 随机呈现的标准刺激 (1 000 Hz, 呈现概率为 80%, 黑虚线表示) 和不同频率的偏差刺激 (呈现概率为 20%, 绿线表示) 在额叶 (Fz) 诱发出的事件相关电位 (ERP); 右图显示, 不同偏差刺激对应的差异波, 即偏差刺激诱发的电位减去标准刺激诱发的电位。实验过程中, 被试一直在阅读。

Event-related potentials (ERP) evoked by randomized presentations of 1 000 Hz standard (80%, black line) and deviant (20%, green line) stimuli in frontal (Fz), as indicated on the left side. The difference waves obtained by subtracting ERP evoked by the standard stimulus from that evoked by each of the deviant stimuli, as indicated on the right side. Subjects were reading a book. Adapted from with permission.

mulatta) (Gil-da-Costa et al. 2013) 及黑猩猩 (*Pan troglodytes*) (Ueno et al. 2008) 等灵长类的听觉失匹配负波 (MMN) 发生源均与人类类似, 主要出现在颞上回与额叶区域。另外, 高频 (或频率上升) 与低频 (或频率下降) 偏差诱发的大鼠听觉失匹配负波 (MMN) 具有与人类相似的不对称性, 即高频 (或频率上升) 诱发的失匹配负波 (MMN) 幅度更大 (Nakamura et al. 2011, Harms et al. 2014)。这些结果表明, 动物和人类存在相似的大脑听觉加工, 即中枢听觉加工存在系统发生特性, 证实听觉系统在对共享环境的响应上存在跨物种进化 (Astikainen et al. 2011)。视觉研究发现, 视觉 oddball 实验范式能在兔 (*Oryctolagus cuniculus*) (Astikainen et al. 2000) 的小脑皮层、齿状回与视觉皮层, 及池龟 (*Pseudemys scripta*)

(Prechtl et al. 1993) 的皮层下诱发出失匹配负波 (MMN)。同样, 体觉刺激可在兔体觉皮层及小脑诱发出失匹配负波 (MMN) (Astikainen et al. 2001), 其发生源与人类发生源类似, 提示小脑参与了多模态失匹配负波 (MMN) 的产生。动物和人类之间, 多种模式下的失匹配负波 (MMN) 相似, 进一步证实了大脑功能的保守性。值得注意的是, 动物失匹配负波 (MMN) 的潜伏期一般较人类短, 比如恒河猴为 48 ~ 120 ms, 猫为 30 ~ 70 ms, 这可能与这些动物大脑尺寸更小及其复杂度有关 (Csépe et al. 1987, Gil-da-Costa et al. 2013)。另外, 动物失匹配负波 (MMN) 极性可能为正, 此时可称为失匹配反应 (mismatch response) (Astikainen et al. 2011), 正向偏移在麻醉动物中更为普遍, 尤其是尿烷麻醉 (Harms et al. 2014)。

在动物认知领域,失匹配负波(MMN)作为认知研究的有力工具正得到广泛认同。Howell等(2011)在澳大利亚牧羊犬(*Canis familiaris*)上发现了峰值潜伏期约为180 ms的听觉失匹配负波(MMN),其波幅与偏差刺激呈现概率成负相关,当偏差刺激呈现概率由10%增至50%时失匹配负波(MMN)完全消失,这与人类研究一致(Howell et al. 2012)。由于失匹配负波(MMN)反映了无需注意参与但与记忆相关的高级认知加工过程,同时犬具有很强的社会认知能力,因此失匹配负波(MMN)可为理解这种大脑功能提供新途径(Howell et al. 2012)。特别是针对辨别任务尤为有用,因为犬的行为可能受其他因素(口令训练和经验等)影响,但失匹配负波(MMN)可用于判断犬在无行为反应时是否具有执行给定任务的认知能力(Howell et al. 2011)。同样,在两栖动物这样较为低等的脊椎动物中亦存在听觉失匹配负波(MMN)。峨眉仙琴蛙(*Babina daunchina*)鸣声的第一个音节诱发的失匹配负波(MMN)幅度显著大于其他音节,而且左侧脑区最大(Yue et al. 2017, 乐西子等 2017)。由于失匹配负波(MMN)幅度表征着投入的大脑资源,说明在声音通讯中蛙类具有大脑左侧优势,这与发声动物的听觉感知具有大脑左侧优势的结论一致(Fang et al. 2014, 薛飞等 2016),同时说明第一音节包含着蛙类声音通讯中更为关键的信息。另外,失匹配负波(MMN)研究还发现,相对于鸣声的时域特征,频域特征在蛙类声音通讯起着更为关键的作用。

3 失匹配负波(MMN)产生的理论机制

虽然失匹配负波(MMN)产生机制在视觉、听觉与体觉中可能保持一致(Akatsuka et al. 2007),但对于失匹配负波(MMN)究竟如何产生尚存争论,目前主要有三种假说:模型调整假说(model adjustment hypothesis)、神经元适应假说(neural adaptation hypothesis)和预编码假说(predictive coding hypothesis)。

早期的记忆痕迹假说(memory trace hypothesis)认为,失匹配负波(MMN)反映了神经中枢中偏差刺激与标准刺激记忆痕迹之间的失匹配加工结果,当输入与痕迹不匹配时即产生失匹配负波(MMN)(Näätänen et al. 1989)。研究发现,听觉偏差刺激呈现概率越小,标准刺激次数越多,从而使记忆痕迹增强,导致猫听觉皮层失匹配负波(MMN)波幅的增大,符合上述假说(Pincze et al. 2002)。模型调整假说是该假说的延伸,它认为失匹配负波(MMN)是偏差刺激违背习得规律而引起错误感知的标志,当输入与模型预测不匹配时,先前标准刺激形成的神经元记忆痕迹或知觉预测模型实时调整更新(Garrido et al. 2009)。该假说强调的是记忆的功能属性(如预测模型与听觉环境的交互影响),而非静态存储属性(如痕迹形成或比较)(Winkler et al. 1996)。当偏差刺激后紧跟着一个标准刺激时,模型需要重调以对抗前一偏差刺激引起的调整,这在该标准刺激诱发的失匹配负波(MMN)得到反映(Winkler et al. 1996)。健康人类研究支持了该假说,双偏差刺激事件(150 ms内连续出现两个相同的单偏差刺激)遇到声音序列包含的刺激类型发生变化时(即声音序列包含标准刺激和双偏差刺激,或包含标准刺激、双偏差刺激和单偏差刺激),大脑反应发生改变。单偏差刺激不存在时,双偏差刺激仅在其首次出现时诱发出失匹配负波(MMN);而单偏差刺激存在时,双偏差刺激诱发出两个失匹配负波(MMN),这表明人类大脑听觉系统存在动态变化侦查系统,能在变化发生时实时更新知觉输入模型(Sussman et al. 2001)。

神经元适应假说认为,失匹配负波(MMN)是由标准刺激与偏差刺激间的物理差异及神经元群不应性引起的(Jääskeläinen et al. 2004),这种不应性存在刺激特异性,即刺激特异性适应(stimulus-specific adaption, SSA)。神经元对重复刺激的反应逐渐减小,从而维持对低概率呈现的偏差刺激的反应能力(Pérez-González

et al. 2012)。标准刺激的重复呈现导致听觉皮层具有特征选择性的神经元产生适应，通过突触抑制和侧抑制使 N100(峰值在刺激后 100 ms 左右的事件相关电位负向成分)波幅减小或潜伏期延长，而稀有偏差刺激使神经元适应性降低，进而诱发更大响应，偏差刺激与标准刺激间 N100 的波形差异即失匹配负波 (MMN) (May et al. 2010)。在 oddball 实验范式下，标准刺激与偏差刺激诱发反应的差异可能仅仅反映了局部神经元的刺激特异性适应 (SSA)，而非更高级的、基于感觉记忆的异常侦查本身 (Fishman et al. 2012)。刺激特异性适应 (SSA) 是神经元对重复刺激的反应减小或终止，当新刺激呈现时则恢复，从而使神经元对偏差刺激具有更高的辨别能力，失匹配负波 (MMN) 是发生在整个听觉皮层中的许多刺激特异性适应 (SSA) 过程的总和 (Ulanovsky et al. 2003)。比如采用多个标准刺激时 (此时没有固定的感觉记忆痕迹产生)，偏差刺激诱发的食蟹猴 (*M. fascicularis*) 失匹配负波 (MMN) 与 oddball 实验范式下此偏差刺激诱发的失匹配负波 (MMN) 无明显差异 (Fishman et al. 2012)，说明失匹配负波 (MMN) 并非表征着基于感觉记忆的异常侦查，而是神经元的适应过程，支持神经元适应假说。尽管刺激特异性适应 (SSA) 过程中的神经元反应差异与失匹配负波 (MMN) 有许多共性特征，但仍存在差异 (Nelken et al. 2007)。研究发现失匹配负波 (MMN) 与 N100 的特征不完全一致 (Näätänen et al. 2005)，发生源、头皮分布、诱发条件、持续时间及潜伏期均有差别，这些研究与神经元适应假说不兼容。

预编码假说是一个关于知觉推理的普遍理论，包容了前述两种不同假说：一方面，该假说预测当前刺激序列对应的感知模型的调整 (即模型调整假说)；另一方面，该假说需要假定学习过程中突触后敏感性的适应性改变 (即神经元适应假说) (Garrido et al. 2008)。它认为大脑是一个等级 (水平) 分明的皮层系统，知

觉整合了自上而下的由先前感觉信息形成的模型得到的预期及自下而上的环境信息的感觉输入 (Garrido et al. 2008)，具有刺激特异性适应 (SSA) 的神经元在整合上、下行信息时起着关键作用 (Malmierca et al. 2015)。当新奇的、未习得的刺激呈现时，实际感觉输入与预期失匹配，则预测错误，进而调整预测模型所依赖的神经系统，减小预测错误 (Garrido et al. 2009)。视觉失匹配负波 (MMN) 研究认为，失匹配负波 (MMN) 反映了违反统计规律的新颖事件导致的预测错误，与预测模型更新过程相关联 (Stefanics et al. 2014)，支持预编码假说。

4 失匹配负波 (MMN) 产生的分子机制

预编码假说认为，预测模型的调整依赖于不同水平脑区间 (如初级和次级听皮层之间) 谷氨酸能突触的短期可塑性变化，而局部的神经元适应性有助于平衡对自下而上的刺激信息与自上而下的预测信息进行整合处理的突触后敏感性，因此调节预测和预测错误在层级间传递 (Jung et al. 2013)。下丘是听觉通路的重要中继站，是整合上行信息与下行信息的重要枢纽，其兴奋性输入由谷氨酸能投射产生，抑制性输入由 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 和甘氨酸介导 (Ayala et al. 2016)。下丘神经元存在刺激特异性适应 (SSA)，在听觉通路中自下而上传递 (Malmierca et al. 2015)。皮层间加工显著放大皮质下水平特异性适应 (SSA) (Ayala et al. 2016)，GABA 控制刺激特异性适应 (SSA) 水平，通过减少对冗余信息的反应来提高神经元编码效率，同时受到谷氨酸能离皮层投射的调节，离皮层投射主要投射至皮质下具有刺激特异性适应 (SSA) 的神经元区域 (如下丘) (Malmierca et al. 2015)。GABA 与谷氨酸作为一个增益控制系统，共同维持精细的兴奋性/抑制性平衡 (Rowland et al. 2016)。同样，皮层信息处理也主要依赖谷氨酸能和 GABA 能突触神经传导的相互作用 (Ayala et al. 2016)，这种平衡增益控制系统调节着失

匹配负波 (MMN) 的产生。皮质表层到深层锥体细胞的预测错误信号的正向前馈传输受抑制性 GABA 受体介导, 而反向的预测信号的反馈传输受 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 谷氨酸受体调节 (Friston 2005)。对于重复性刺激而言, 皮层等级间的周期性交互作用使得预编码错误最小化, 进而抑制预测错误的产生, 预测错误降低导致失匹配程度减小, 最终导致失匹配负波 (MMN) 消失, 而对于偶然出现的偏差刺激情况恰恰相反 (Friston 2005)。

GABA 对失匹配负波 (MMN) 的影响可能是通过谷氨酸能机制调节, GABA 拮抗剂对失匹配负波 (MMN) 的作用被 NMDA 受体拮抗作用颠倒 (Rowland et al. 2016)。精神分裂症患者的失匹配负波 (MMN) 减小可能源于谷氨酸和 GABA 的失衡, 以及 NMDA 受体突触可塑性障碍 (Näätänen et al. 2014)。研究发现, 适量氯胺酮 (NMDA 受体拮抗剂) 处理后, 鸟类 (Schall et al. 2015)、恒河猴与健康人类 (Gil-da-Costa et al. 2013) 均表现出类似精神分裂症的认知障碍, 任务执行更慢、精确度更低以及失匹配负波 (MMN) 减小, 表明完好的 NMDA 受体系统是失匹配负波 (MMN) 的基础, 同时这些非人动物可作为人类精神分裂症等认知障碍模型。此外, 精神分裂症患者失匹配负波 (MMN) 波幅减小与额叶较低的 GABA 和谷氨酸水平显著相关 (Rowland et al. 2016)。NMDA 受体拮抗剂使 NMDA 功能紊乱, 这样所有输入刺激均诱发出类似偏差刺激的反应, 即中断了正常标准刺激反应的产生 (Ehrlichman et al. 2008)。精神分裂症患者失匹配负波 (MMN) 的减小可能是由于不能编码形成标准刺激相对应的响应 (Ehrlichman et al. 2008)。虽然氯胺酮与 MK-801 (NMDA 受体拮抗剂) 对听觉失匹配负波 (MMN) 波幅的抑制效应在大鼠 (Tikhonravov et al. 2008)、小鼠 (*Mus musculus*) (Ehrlichman et al. 2008) 研究中发现, 但啮齿类缺乏灵长类大脑发育的长期

NMDA 受体表达窗口, 因此限制了其在精神分裂症神经发育上的研究, 即啮齿类可能并非是人类精神疾病的良好动物模型。

5 失匹配负波 (MMN) 发生源

失匹配负波 (MMN) 发生源主要位于相应的感觉脑区。对听觉而言, 小鼠、猫、大鼠、兔、猴等动物研究和人类研究均显示, 听觉失匹配负波 (MMN) 主要产生于颞叶听觉皮层 (Näätänen et al. 2007)。不同声音刺激的声学特征变化 (如频率、持续时间、强度等) 诱发的失匹配负波 (MMN) 在颞叶发生源位置上存在微小差异 (Molholm et al. 2004), 至少不同类型刺激激活的神经元群存在部分差异 (Näätänen et al. 2007)。同样, 视觉失匹配负波 (MMN) 主要产生于枕叶视觉皮层 (Kovarski et al. 2017), 体觉失匹配负波 (MMN) 主要产生于体觉皮层 (Akatsuka et al. 2007)。

头皮电流密度分析、源电流模型、多偶极子模型、颅内事件相关电位、正电子发射断层成像及功能磁共振成像等研究发现, 额叶也参与听觉 (Molholm et al. 2004)、视觉 (Hedge et al. 2015) 与体觉 (Spackman et al. 2010) 等不同模式下的失匹配负波 (MMN) 产生。饮用少量酒精 (0.55 g/kg) 可引起前额叶而非颞叶的失匹配负波 (MMN) 幅度衰减 (Jääskeläinen et al. 1996), 同时前额叶损伤患者表现出颞叶听觉失匹配负波 (MMN) 幅度减弱 (Alain et al. 1998), 支持前额叶发生源假说。另外, 不同性别、不同年龄人群的失匹配负波 (MMN) 发生源存在一定差异, 和老年女性相比, 老年男性有更广的额叶失匹配负波 (MMN) 头皮分布 (Tsolaki et al. 2015)。

人类失匹配负波 (MMN) 额叶发生源主要包括额下回和额前回, 而恒河猴包括直回与前扣带回, 说明不同物种的失匹配负波 (MMN) 额叶发生源可能具有同源性 (Gil-da-Costa et al. 2013)。同样, 不同物种的颞叶源亦具有同源性, 比如鸟类失匹配负波 (MMN) 颞叶源为巢状皮

质背内侧 L 区 (field of caudomedial nidopallium), 相当于哺乳动物的听觉皮层, 为哺乳动物初级听觉皮层在鸟类中的同功结构 (Schall et al. 2015)。失匹配负波 (MMN) 颞叶发生源与知觉记忆机制相关, 额叶发生源与注意自动开启相关 (Winkler et al. 1996), 颞叶与额叶的失匹配负波 (MMN) 源有着各自的时间动态, 但是又彼此相互影响 (Garrido et al. 2009)。前额叶发生源的激活比颞叶晚, 可能前额叶的变化感知机制受颞叶触发。另外, 顶叶和皮质下均可能存在失匹配负波 (MMN) 发生源, 包括丘脑 (Atienza et al. 2002)、下丘、海马等 (Csépe et al. 1987, Tsolaki et al. 2015), 但可能不是主要发生源。

6 影响失匹配负波 (MMN) 的因素

不同模态间, 失匹配负波 (MMN) 参数可能存在一定差异, 比如视觉失匹配负波 (MMN) 潜伏期一般为 100 ~ 400 ms (Stefanics et al. 2014), 听觉失匹配负波 (MMN) 潜伏期一般为 150 ~ 250 ms (Näätänen et al. 2007), 体觉失匹配负波 (MMN) 潜伏期一般为 100 ~ 250 ms (Akatsuka et al. 2007)。但失匹配负波 (MMN) 的波幅、潜伏期与持续时间等参数更受刺激特征、意识状态、健康状态、药物、年龄与环境等因素影响。

失匹配负波 (MMN) 波幅随刺激特征的变化而变化, 刺激特征的差异程度 (Astikainen et al. 2011)、偏差刺激呈现概率及刺激间隔 (Pincze et al. 2002) 等均能引起失匹配负波 (MMN) 波幅变化。偏差刺激与标准刺激诱发的响应差异与刺激类型间的偏离程度正相关 (Astikainen et al. 2011), 偏差程度 (如频率差异) 越大, 失匹配负波 (MMN) 波幅越大, 潜伏期越短。无论是听觉还是体觉, 失匹配负波 (MMN) 波幅均随呈现概率增加而减小 (Akatsuka et al. 2007, Näätänen et al. 2007)。另外, 刺激间隔越短, 失匹配负波 (MMN) 波幅越大, 当刺激间隔小于 1 s 或 2 s 时能诱发失匹

匹配负波 (MMN), 但过长 (4 s 或 8 s) 则不能诱发失匹配负波 (MMN) (Kujala et al. 2007)。

失匹配负波 (MMN) 波幅受意识状态的影响。随着睡眠加深, 意识逐渐丧失, 失匹配负波 (MMN) 波幅减小, 快速眼动睡眠中趋于消失, 而昏迷或植物状态的患者通常不能记录到失匹配负波 (MMN), 除非已有潜在的意识 and 认知能力恢复 (Näätänen et al. 2011)。因此失匹配负波 (MMN) 可用于植物人疗效评估及清醒概率预测, 昏迷患者失匹配负波 (MMN) 的重现预示着意识即将恢复。此外, 深度麻醉亦使失匹配负波 (MMN) 波幅减小, 完全无意识时失匹配负波 (MMN) 消失, 麻醉恢复后重现 (Kujala et al. 2007)。

失匹配负波 (MMN) 亦与被试的健康状态密切相关。临床研究发现, 抑郁症患者频率与持续时间诱发的失匹配负波 (MMN) 波幅较正常人更低 (Zhou et al. 2011), 神经精神性疾病患者视、听觉失匹配负波 (MMN) 波幅减小, 且额叶发生源受影响的程度更为显著 (Näätänen et al. 2011), 这跟早期知觉加工异常 (如认知损伤) 有关, 提高认知的药物操作使失匹配负波 (MMN) 增大。

失匹配负波 (MMN) 波幅受药物影响。不同药物影响着不同的神经递质系统 (Garrido et al. 2009)。最强的或许也是最重要的神经药理学效应是作用于 NMDA 谷氨酸受体, 该受体系统在学习和记忆的突触机制中起着重要作用, 受体阻滞通常导致相应功能损伤, 从而影响失匹配负波 (MMN) 产生 (Tikhonravov et al. 2010)。比如高亲和力的 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 能抑制大鼠的失匹配负波 (MMN) 产生 (Tikhonravov et al. 2008)。而氯胺酮导致正常人类与恒河猴出现类似精神分裂症的知觉和认知障碍, 同时引起失匹配负波 (MMN) 波幅大幅减小 (Gil-da-Costa et al. 2013), 这可能部分源于谷氨酸神经递质系统功能紊乱。适量的美金刚 (3, 5-二甲基-1-氨基-金刚烷) 不仅能提高人类听觉失匹配负波 (MMN) 波幅, 同时

能提高大鼠的认知能力并有利于早期听觉加工,高剂量美金刚却抑制大鼠失匹配负波(MMN)产生(Tikhonravov et al. 2010),这可能是由于美金刚作用的 NMDA 受体群与氯胺酮不同所致。

失匹配负波(MMN)与年龄相关。由于听觉记忆痕迹的维持时间呈现发育性变化,新生儿只有 0.5 s,婴儿和孩童期逐渐延长,2~3 岁儿童知觉记忆持续时间为 1~2 s,6 岁则延长至 3~5 s,年轻健康者为 5~10 s,而随着衰老逐渐变短(Näätänen et al. 2007),因此失匹配负波(MMN)潜伏期表现出年龄相关性。在人类新生儿甚至更早也能记录到失匹配负波(MMN),但其波幅有别于成人,小于 30 周妊娠期的胎儿比更长妊娠期的早产儿的听觉失匹配负波(MMN)波幅更小(Bisiacchi et al. 2009),学龄儿童相对于婴儿波幅更大,青年失匹配负波(MMN)波幅略小于儿童(8~10 岁),但差异不显著,而婴儿失匹配负波(MMN)潜伏期比青年稍长,随年龄增长失匹配负波(MMN)潜伏期显著减小(Cheour et al. 2000, Gomot et al. 2000)。随着正常衰老,视、听觉失匹配负波(MMN)波幅有减小趋势,同时峰值潜伏期延长(Lorenzo-López et al. 2004, Cheng et al. 2013),这可能与老年个体认知加工衰退及遗忘型轻度认知障碍相关。动物失匹配负波(MMN)可能有着与人类相似的年龄相关性,幼年豚鼠(*Cavia porcellus*)比成年豚鼠的失匹配负波(MMN)潜伏期长(周昕等 2008)。

失匹配负波(MMN)还与内、外在环境相关。与 25 °C 相比,50 °C 高温暴露 1 h 的人,其听觉失匹配负波(MMN)显著下降,热暴露可能影响前注意加工,并引起额叶功能损伤,说明失匹配负波(MMN)可作为评估热环境中认知功能的良好指标(Sun et al. 2011)。急性酒精摄入也使失匹配负波(MMN)幅度减小、潜伏期延迟(Fein et al. 2004)。记忆痕迹持续时间随着衰老而缩短,长期酗酒会导致其加速发生,从而影响失匹配负波(MMN)(Näätänen et

al. 2007)。

7 展望

目前关于失匹配负波(MMN)的研究已有较大进展,人类听觉失匹配负波(MMN)及其应用研究尤为突出,但是失匹配负波(MMN)产生机制、脑内源及跨物种异同等诸多方面仍不清楚。首先,目前对动物失匹配负波(MMN)的研究多集中在人类疾病的动物模型上,真正关注动物失匹配负波(MMN)的神经基础、个体发育和系统发生的研究相对较少,失匹配负波(MMN)与动物认知行为之间的关系还不明晰。不同被捕食压力、食物缺乏与否、同种竞争压力是否可能塑造失匹配负波(MMN)特征?可加大动物失匹配负波(MMN)的研究力度,探讨失匹配负波(MMN)特征与动物生存与繁殖成功的关系。其次,失匹配负波(MMN)的源有哪些?源的模态依赖性及各源之间的协同作用如何?可考虑用脑网络方法对此进行深入研究,特别是针对动物视、听、嗅等不同模态下及多种模态间协同作用时的失匹配负波(MMN)研究。再次,失匹配负波(MMN)的特征、起源及与大脑认知功能的联系在不同物种中有何异同?利用事件相关电位(ERP)方法在不同物种中进行比较生理学研究,从而揭示其中的差异。这类研究将有助于确定动物的失匹配负波(MMN)研究成果在多大程度上可以向其他物种特别是人类泛化。最后,失匹配负波(MMN)在不同物种间的差异与大脑功能进化和生物多样性形成的关系如何?失匹配负波(MMN)的特征在不同种群中是否存在差异?是否受环境因子的塑造?同域分布的异种间和异域分布的同种间是否存在失匹配负波(MMN)特征差异?这种差异在多大程度上可以佐证动物的适应性?可从进化的角度对这一问题进行系统深究,通过研究我们将进一步理解失匹配负波(MMN)与动物认知能力之间、失匹配负波(MMN)与种群扩散之间及失匹配负波(MMN)与生物多样性形成之间的关联。

参 考 文 献

- Akatsuka K, Wasaka T, Nakata H, et al. 2007. The effect of stimulus probability on the somatosensory mismatch field. *Experimental Brain Research*, 181(4): 607–614.
- Alain C, Woods D L, Knight R T. 1998. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Research*, 812(1): 23–37.
- Astikainen P, Ruusuvirta T, Korhonen T. 2000. Cortical and subcortical visual event-related potentials to oddball stimuli in rabbits. *Neuroreport*, 11(7): 1515–1517.
- Astikainen P, Ruusuvirta T, Korhonen T. 2001. Somatosensory event-related potentials in the rabbit cerebral and cerebellar cortices: a correspondence with mismatch responses in humans. *Neuroscience Letters*, 298(3): 222–224.
- Astikainen P, Stefanics G, Nokia M, et al. 2011. Memory-based mismatch response to frequency changes in rats. *Plos One*, 6(9): e24208.
- Atienza M, Cantero J L, Dominguez-Marin E. 2002. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *International Journal of Psychophysiology*, 46: 215–225.
- Ayala Y A, Pérez-González D, Malmierca M S. 2016. Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus: The role of excitatory, inhibitory and modulatory inputs. *Biological Psychology*, 116: 10–22.
- Bisiacchi P S, Mento G, Suppiej A. 2009. Cortical auditory processing in preterm newborns: an ERP study. *Biological Psychology*, 82(2): 176–185.
- Cheng C H, Hsu W Y, Lin Y Y. 2013. Effects of physiological aging on mismatch negativity: a meta-analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 90(2): 165–171.
- Cheour M, Leppänen P H T, Kraus N. 2000. Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clinical Neurophysiology*, 111(1): 4–16.
- Csépe V, Karmos G, Molnar M. 1987. Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat — animal model of mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(6): 571–578.
- Ehrlichman R S, Maxwell C R, Majumdar S, et al. 2008. Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(8): 1403–1414.
- Fang G, Xue F, Yang P, et al. 2014. Right ear advantage for vocal communication in frogs results from both structural asymmetry and attention modulation. *Behavioural Brain Research*, 266(2014): 77–84.
- Fein G, Whitlow B, Finn P. 2004. Mismatch negativity: No difference between controls and abstinent alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 28(12): 137–142.
- Fishman Y I, Steinschneider M. 2012. Searching for the mismatch negativity in primary auditory cortex of the awake monkey: deviance detection or stimulus specific adaptation? *Journal of Neuroscience*, 32(45): 15747–15758.
- Friston K. 2005. A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 360(1456): 815–836.
- Garrido M I, Friston K J, Kiebel S J, et al. 2008. The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm. *Neuroimage*, 42(2): 936–944.
- Garrido M I, Kilner J M, Stephan K E, et al. 2009. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120(3): 453–463.
- Gil-da-Costa R, Stoner G R, Fung R, et al. 2013. Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(38): 15425–15430.
- Gomot M, Giard M-H, Roux S, et al. 2000. Maturation of frontal and temporal components of mismatch negativity (MMN) in children. *Neuroreport*, 11(14): 3109–3112.
- Harms L, Fulham W R, Todd J, et al. 2014. Mismatch negativity (MMN) in freely-moving rats with several experimental controls. *Plos One*, 9(10): e110892.
- Hedge C, Stothart G, Jones J T, et al. 2015. A frontal attention mechanism in the visual mismatch negativity. *Behavioural Brain Research*, 293: 173–181.

- Howell T J, Conduit R, Toukhsati S, et al. 2012. Auditory stimulus discrimination recorded in dogs, as indicated by mismatch negativity (MMN). *Behavioural Processes*, 89(1): 8–13.
- Howell T, Conduit R, Toukhsati S, et al. 2011. Development of a minimally-invasive protocol for recording mismatch negativity (MMN) in the dog (*Canis familiaris*) using electroencephalography (EEG). *Journal of Neuroscience Methods*, 201(2): 377–380.
- Jääskeläinen I P, Ahveninen J, Bonmassar G, et al. 2004. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17): 6809–6814.
- Jääskeläinen I P, Pekkonen E, Hirvonen J, et al. 1996. Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol. *Biological Psychology*, 43(1): 13–25.
- Jung F, Stephan K E, Backes H, et al. 2013. Mismatch responses in the awake rat: Evidence from epidural recordings of auditory cortical fields. *Plos One*, 8(4): e63203.
- Kovarski K, Latinus M, Charpentier J, et al. 2017. Facial expression related vMMN: Disentangling emotional from neutral change detection. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11: 18.
- Krauel K, Schott P, Sojka B, et al. 1999. Is there a mismatch negativity analogue in the olfactory event-related potential? *Journal of Psychophysiology*, 13(1): 49.
- Kujala T, Tervaniemi M, Schröger E. 2007. The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: theoretical and methodological considerations. *Biological Psychology*, 74(1): 1–19.
- Lorenzo-López L, Amenedo E, Pazo-Alvarez P, et al. 2004. Pre-attentive detection of motion direction changes in normal aging. *Neuroreport*, 15(17): 2633–2636.
- Malmierca M S, Anderson L A, Antunes F M. 2015. The cortical modulation of stimulus-specific adaptation in the auditory midbrain and thalamus: a potential neuronal correlate for predictive coding. *Frontiers Systems Neuroscience*, 9: 19.
- May P J C, Tiitinen H. 2010. Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*, 47(1): 66–122.
- Molholm S, Martinez A, Ritter W, et al. 2004. The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: an fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cerebral Cortex*, 15(5): 545–551.
- Näätänen R, Gaillard A W K, Mäntysalo S. 1978. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42(4): 313–329.
- Näätänen R, Jacobsen T, Winkler I. 2005. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology*, 42(1): 25–32.
- Näätänen R, Kujala T, Kreegipuu K, et al. 2011. The mismatch negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain*, 134(12): 3435–3453.
- Näätänen R, Paavilainen P, Alho K, et al. 1989. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neuroscience Letters*, 98(2): 217–221.
- Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, et al. 2007. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12): 2544–2590.
- Näätänen R, Sussman E S, Salisbury D, et al. 2014. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topography*, 27(4): 451–466.
- Nakamura T, Michie P T, Fulham W R, et al. 2011. Epidural auditory event-related potentials in the rat to frequency and duration deviants: evidence of mismatch negativity? *Frontiers in Psychology*, 2(4): 367.
- Nelken I, Ulanovsky N. 2007. Mismatch negativity and stimulus-specific adaptation in animal models. *Journal of Psychophysiology*, 21(3/4): 214–223.
- Pérez-González D, Hernández O, Covey E, et al. 2012. GABA_A-mediated inhibition modulates stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus. *PLoS One*, 7(3): e34297.
- Pincze Z, Lakatos P, Rajkai C, et al. 2002. Effect of deviant probability and interstimulus/interdeviant interval on the auditory N1 and mismatch negativity in the cat auditory cortex. *Cognitive Brain Research*, 13(2): 249–253.
- Prechtl J C, Bullock T H. 1993. Plurality of visual mismatch potentials in a reptile. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2): 177–187.

- Rowland L M, Summerfelt A, Wijtenburg S A, et al. 2016. Frontal glutamate and γ -aminobutyric acid levels and their associations with mismatch negativity and digit sequencing task performance in schizophrenia. *Jama Psychiatry*, 73(2): 166–174.
- Schall U, Müller B W, Kärger C, et al. 2015. Electrophysiological mismatch response recorded in awake pigeons from the avian functional equivalent of the primary auditory cortex. *Neuroreport*, 26(5): 239–244.
- Spackman L A, Towell A, Boyd S G. 2010. Somatosensory discrimination: an intracranial event-related potential study of children with refractory epilepsy. *Brain Research*, 1310(2): 68–76.
- Stefanics G, Kremláček J, Czigler I. 2014. Visual mismatch negativity: a predictive coding view. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8: 666.
- Sun G, Li L, Li M, et al. 2011. Hyperthermia impaired pre-attentive processing: an auditory MMN study. *Neuroscience Letters*, 502(2): 94–98.
- Sussman E, Winkler I. 2001. Dynamic sensory updating in the auditory system. *Cognitive Brain Research*, 12(3): 431–439.
- Tikhonravov D, Neuvonen T, Pertovaara A, et al. 2008. Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Research*, 1203: 97–102.
- Tikhonravov D, Neuvonen T, Pertovaara A, et al. 2010. Dose-related effects of memantine on a mismatch negativity-like response in anesthetized rats. *Neuroscience*, 167(4): 1175–1182.
- Tsolaki A, Kosmidou V, Hadjileontiadis L, et al. 2015. Brain source localization of MMN, P300 and N400: aging and gender differences. *Brain Research*, 1603: 32–49.
- Ueno A, Hirata S, Fuwa K, et al. 2008. Auditory ERPs to stimulus deviance in an awake chimpanzee (*Pan troglodytes*): towards hominid cognitive neurosciences. *PLoS One*, 3(1): e1442.
- Ulanovsky N, Las L, Nelken I. 2003. Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nature Neuroscience*, 6(4): 391.
- Winkler I, Karmos G, Näätänen R. 1996. Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research*, 742(1): 239–252.
- Yue X, Fan Y, Xue F, et al. 2017. The first call note plays a crucial role in frog vocal communication. *Scientific Reports*, 7(1): 10128.
- Zhou Z, Yuan G, Yao J, et al. 2011. Effect of escitalopram on cognitive function in depression. *Neural Regeneration Research*, 6(31): 2441–2445.
- 乐西子, 江帆, 薛飞, 等. 2017. 仙琴蛙广告鸣叫中不同音节生物学意义的差异研究. *四川动物*, 36(3): 241–248.
- 薛飞, 方光战, 唐业忠. 2016. 大脑听觉偏侧性的特征与演化. *四川动物*, 35(4): 626–631.
- 周昕, 梁勇. 2008. 幼年和成年豚鼠失匹配负波反应的特性. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 15(12): 674–677.