

音乐刺激孕鼠对子代鼠大脑功能影响的系统评价

范尧¹, 潘国强¹, 雷迅¹, 高佳¹, 谭毅^{2*}

(重庆医科大学 1. 公共卫生与管理学院; 2. 实验动物中心, 重庆 400016)

【摘要】 目的 系统评价音乐刺激孕鼠对子代鼠大脑功能的影响效果, 为促进实验动物的福利以及音乐胎教的应用发展提供科学依据。**方法** 计算机检索 Pubmed、Web of Science、Cochrane Library、万方、维普、中国知网和中国生物医学文献数据库, 全面收集有关音乐刺激孕鼠对子代鼠大脑功能影响效果的研究文献, 检索时限为建库至 2016 年 4 月 2 日。按照纳入与排除标准选择文献、评价文献质量和提取数据, 并对数据进行定性描述。**结果** 共纳入 7 篇实验研究, 4 篇中文, 3 篇英文。研究对象均为大鼠, 其中 5 项研究采用 Wistar 大鼠, 2 项研究采用 SD 大鼠。音乐材料涉及舒适音乐、古典音乐、小提琴协奏曲(梁祝), 干预周期为妊娠期至分娩期前后不等。研究结果显示: 孕期音乐刺激在一定程度上能促进子代大鼠的大脑神经发生, 提高空间记忆能力, 但对某些功能性受体的表达影响不显著。**结论** 适宜的音乐可以促进子代大鼠大脑功能的发展。

【关键词】 音乐; 孕鼠; 仔鼠; 大脑功能

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 02-0190-05

Doi: 10. 3969/j. issn. 1005 - 4847. 2017. 02. 014

Evaluation of the effect of music given to pregnant rats on the development of brain functions in offspring rats

FAN Yao¹, PAN Guo-qiang¹, LEI Xun¹, GAO Jia¹, TAN Yi^{2*}

(1. School of Public Health and Management, 2. Laboratory Animal Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Objectives To systematically evaluate the effect of music given to pregnant rats on the development of brain functions in the offspring rats and to provide scientific evidence for the application of antenatal musical training and the promotion of welfare for laboratory animals. **Methods** We comprehensively retrieved and collected the research literatures related to the effect of music on brain function development in offsprings of the pregnant rats from Pubmed, Web of Science, Cochrane Library, Wanfang, Weipu, CNKI and CBMDisc. The retrieval time was set from the foundation date of databases to 2 April, 2016. We selected literatures according to the inclusion and exclusion criteria, evaluated their utilities, then extracted and qualitatively described the data. **Results** Seven experimental studies were selected in this study including 4 published in Chinese and 3 in English. The object laboratory animals of those studies were Wistar or SD rats. Music materials involved comfort music, classic music, violin concerto (Liangzhu/The butterfly lovers). Intervention were given to the pregnant rats roundly from the gestation until parturition. These results showed that, to some extent, music stimulations during gestation may promote the development of brain function and improve spatial memory of the offspring rats. However, expressions of some functional receptors were not significantly altered. **Conclusions** Appropriate music provided to the pregnant rats promote the development of brain functions in their offspring.

【Key words】 Music; Pregnant rats; Offspring rats; Brain function

Corresponding author: TAN Yi, E-mail: tanyee66@hotmail.com

[基金项目] 重庆市科委应用开发重大项目 (cstc2013yykfc10005)。

[作者简介] 范尧 (1974 -), 女, 副教授, 研究方向: 音乐治疗学。E-mail: fanyaofanyao@126.com

[通讯作者] 谭毅 (1966 -), 男, 研究员, 研究方向: 实验动物学。E-mail: tanyee66@hotmail.com

音乐能够对人的生理和心理产生积极影响,调节人的情绪、行为、血压、心率以及应激水平等^[1,2],因而被广泛运用于医疗、教育以及心理健康等领域。研究表明:胎儿的听觉器官(耳蜗)从孕 26 周起开始有功能,在孕 29 周时发育成熟^[3]。这段时期前后,胎儿能够接受声波刺激,产生胎动反应、心率反应以及中枢神经系统反应(如习惯化,听力诱发反应)^[4]。孕 24 周起至 38 周给予胎儿音乐和抚摸刺激,新生儿的《新生儿 20 项行为神经评价》(Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA)评分高于对照组,表明音乐和抚摸刺激有助于胎儿大脑的生长发育^[5]。另外,胎教音乐能使孕妇产生平静、放松的情绪反应,随之胎儿胎盘之间循环阻力下降,灌注胎盘的血液量增加,这样的血液动力学改变有利于增加对胎儿的营养物质和氧气供应,促进智力发展^[6]。然而,由于伦理以及其他条件的限制,目前的研究只能通过超声、新生儿行为评分等手段收集音乐促进胎儿大脑发展的相关证据,一定程度上缺乏直接性和准确性。因此,本研究全面检索和整理国内外关于音乐刺激孕鼠对子代鼠大脑功能影响效果的研究文献,评价和分析孕期音乐刺激对子代鼠大脑的影响效果,进而为实验动物福利的促进以及音乐胎教的应用发展提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 检索策略

本研究在 Pubmed、Web of Science、Cochrane Library、万方、维普、中国知网和中国生物医学文献数据库等电子数据库中进行检索,并辅以手工查找相关参考文献,检索时限为建库至 2016 年 4 月 2 日。检索策略采用主题词与自由词结合,中文检索词包括“音乐”、“孕”、“妊娠”、“产前”、“鼠”。英文检索词为“music”、“mouse”、“perinatal”、“pregnancy”、“gestation”、“prenatal”,“rat”并用逻辑词“AND”、“OR”进行关联。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①研究类型为对照实验研究;②对象为妊娠期小鼠或大鼠;③有音乐刺激(聆听);④反映音乐对胎鼠大脑影响效果的结局指标(受体蛋白、RNA 表达,神经元密度等)。

排除标准:①音乐刺激对象为非妊娠期小鼠或大鼠;②无音乐刺激,或者无法明确结局指标是由音乐刺激引起的;③无对照;④结局指标与脑无关或数据

不完整;⑤文献综述、经验总结、重复发表的文献等。

1.3 文献筛选及数据提取

正式筛选前,随机抽取检索结果中的 10 篇文献进行预试,统一筛选人员的理解,进一步完善纳入排除标准。两位研究人员分别独立地对题目、摘要及全文进行筛选并交叉核对。如有分歧,通过讨论或参考第三者意见后达成一致。

两名研究人员用预先制定的数据提取表独立地摘录纳入文献的信息,提取内容主要包括:样本量、音乐干预对象的基本信息、音乐处理方法及周期、音乐类型及结局指标等。数据提取中如果有分歧,通过讨论达成一致后再录入。

1.4 文献质量评价

目前动物实验的质量评价不如临床试验的质量评价体系完备,有研究者^[7]推荐用 2010 年动物实验研究报告指南 (ARRIVE 指南) 或动物实验金标准报告清单 (GSPC) 进行评价。本文在参考吴伟等^[8]的研究后,采用 ARRIVE 指南^[9]对纳入文章进行质量评价。评价内容包括:伦理申明、研究设计、实验步骤、实验动物、饲养场所和饲养条件、样本量、动物实验组分配、基线数据等条目,且不做具体质量评估,仅进行一般性描述。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检出相关文献共 47 篇,按纳入与排除标准进行初筛和全文筛选后,最终纳入 7 篇文献。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 7 篇文章均为实验研究,其中 2 篇^[10,11]为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),均未提及具体分配方式。3 篇^[10-12]提及动物实验伦理法,或与研究相关的国家、机构的动物护理和使用指南,并较详细地说明研究设计细节。3 篇^[10-12]具体说明了药物信息、动物处理方法等实验过程,并提供实验动物种类、品系、年龄、体重、饲养条件等资料。所有文章均说明了实验中使用的动物总数和每个实验组中分配的动物数,但未说明是否进行样本量计算,也均未提及实验过程动物死亡的数量及死亡原因。

2.3 纳入文献的基本情况

本次共纳入 7 篇文献,包括 3 篇英文文献^[10-12], 4 篇中文文献^[13-16],均为对照实验研究。其中,2 篇

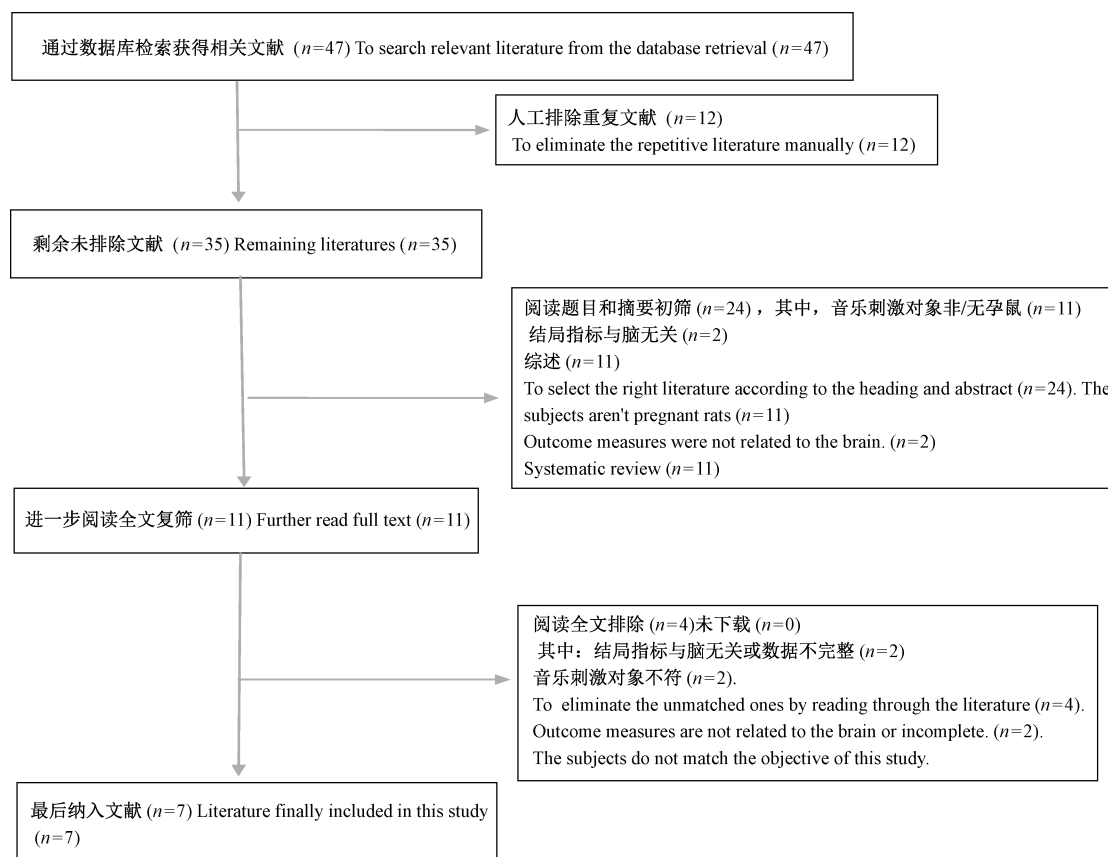


图1 文献筛选流程及结果

Fig.1 The literature screening process and results

研究^[10,11]的实验对象选用 SD 大鼠, 音乐干预方式为 1 h/d, 持续时间为出生 14 d 至分娩。另外 5 篇研究^[12-16]选用 Wistar 大鼠作为实验对象, 其中 1 篇^[12]的音乐干预方式为每次 90 min, 2 次/日, 持续时间为妊娠第 2~20 天; 另外 4 篇^[13-16]的音乐干预方式均为每次 45 min, 2 次/日, 每周 5 d, 持续时间为妊娠 8 d 至分娩。7 篇研究的音乐材料包括: 舒适音乐 (65 dB)^[10,11]、古典音乐 (60 dB)^[12] 和小提琴协奏曲梁山伯与祝英台^[13-16]。

2.4 子代鼠数目以及结局指标

纳入的 7 篇文献中, 3 篇文献未说明实验中子代鼠数目^[10-12], 另有 3 篇文献音乐组、对照组子代鼠数目均为 7^[13-15], 1 篇文献音乐组和对照组鼠数目分别为 6 和 7^[16]。纳入的 7 篇文献中, 结局指标分为行为学测试和大脑相关直接检测两类。在子代鼠检测过程中, 3 篇文章涉及迷宫测试 (包括水迷宫和八臂迷宫实验)^[11,14,16]; 2 篇文章涉及测定海马或大脑皮层 BrdU 阳性细胞密度以及运动和感觉皮层的皮层厚度^[10-12]; 4 篇中文文章测定了海马 GABA_A 受体或 NMDA 受体及其 mRNA 的表达^[13,15,16]; 另外, 1 篇外

文文章涉及电镜下神经细胞形态结构的观察^[12]。具体如下: ① Kim^[10]的研究结果显示: 音乐组子代鼠的运动皮层、感觉皮层的 BrdU 阳性细胞数目更多, 与对照组相比显著有差异性, 而运动皮层、感觉皮层皮层厚度与对照组差异无显著性。② Kim^[11]的研究显示: 海马 CA1、CA2、CA3 区的 BrdU 阳性细胞数目更多, 与对照组相比差异有显著性, 而海马齿状回区无显著差异。八臂迷宫实验中, 音乐组完成实验耗时更短, 且差异有显著性。③ Sheikhi^[12]的研究显示: 音乐组子代鼠大脑皮层细胞密度更大, 且差异有显著性, 电镜下音乐组细胞膜细胞器结构更复杂、细胞间质含量更丰富、细胞膜核膜折叠现象更明显。④王晓亚^[13]的研究发现: 音乐组海马 GABA_A 受体 $\alpha 1$ 亚单位 mRNA 表达及 GABA_A 受体表达与对照组差异无显著性。⑤王增贤^[14-16]的研究显示: 音乐组子代鼠海马组织 NMDA 受体和 mRNA 表达与对照组差异无显著性, 但水迷宫实验中, 音乐组 IS 逃避潜伏期更短、CS 选择正确率更高, 差异有显著性, 而 CS 逃避潜伏期差异无显著性。

3 讨论

目前,研究者普遍认为:音乐通过改善孕母的情绪、生理,进而改善血流动力学,以及对胎儿直接造成听觉刺激,从而促进胎儿大脑的发展。研究发现,包括人在内的哺乳动物的听觉系统分为外周听觉器官和听觉中枢。声波通过外耳道、鼓膜、中耳腔、听骨链、卵圆窗传入耳蜗,使位于耳蜗内基底膜上的螺旋器(又称柯蒂氏器)上的毛细胞去极化,产生动作电位,进而传导至大脑听觉中枢,产生听觉。耳廓具有收集声波的功能,不同动物的耳廓大小、形状、方向不同,旋转程度不一,对声波的收集和放大效果有差别^[17]。啮齿类动物的声频范围为 200~90 000 Hz,因此,大小鼠也能通过与人类相似的途径接受音乐刺激。另外,国内外研究也已经证明,某些适合的音乐可以改善大小鼠的情绪、生理及应激状态^[18],这与人类试验的研究结果一致。因而,可以认为,音乐刺激影响子代鼠大脑发展具有与人类类似的生物学机制。不过,需注意:不同实验动物的原始自然环境不同,自然选择的进化压力使得它们即使生活在人为建造的实验动物饲养设施里,也遗传保留了各自的生物学特性。动物自然生存环境中存在各种复杂的背景声音,如水流声、鸟叫声、风雨声、轰鸣声等等,那些模拟宁静安全自然环境的音乐可能更能起到让动物精神和身体放松的效果,而含有更多人类情感元素的摇滚乐、进行曲等则可能不适合动物聆听。因此,动物对不同风格音乐的反应与人相比可能有差异,故在推至人类音乐胎教时存有一定的局限性。

本研究中:纳入文献的研究对象均为大鼠,其中 5 项研究采用 Wistar 大鼠^[12-16],2 项研究采用 SD 大鼠^[10,11]。音乐材料涉及舒适音乐、古典音乐、小提琴协奏曲(梁祝),干预周期为妊娠期至分娩期前后不等。研究的结局指标比较丰富,范围涉及运动皮层、感觉皮层,以及与情感记忆相关的海马区,内容包括宏观的空间记忆检测和微观的细胞数目、细胞结构以及相关功能蛋白或 mRNA 的表达水平。Kim 的两项研究显示:孕期给予舒适音乐刺激可以促进子代 SD 大鼠运动皮层、感觉皮层以及海马 CA1、CA2、CA3 区的 BrdU 阳性细胞显著增加,空间记忆能力提高,但对海马齿状回区以及运动、感觉皮层厚度无明显影响。Sheikhi 等的研究表明:孕期给予古典音乐刺激后,子代 Wistar 大鼠大脑神经元细胞膜、细胞器结构更复

杂,细胞间质含量更丰富,细胞膜核膜折叠现象更明,大脑皮层神经元密度显著增大。可见,孕期音乐刺激在一定程度上能促进子代大鼠大脑神经数目增多以及结构发展。而王增贤等研究发现:孕期音乐刺激对子代大鼠大脑海马 GABA_A受体、NMDA 受体和对应 mRNA 的表达均无明显影响,但可以促进其空间记忆能力提高。综上,我们得出:孕期音乐刺激在一定程度上能促进子代大鼠的大脑神经发生,提高空间记忆能力,但对某些受体以及 RNA 的表达无显著影响。

然而,目前关于音乐刺激孕鼠对仔鼠大脑功能影响的动物实验研究较少,文章质量不高,尤其中文文献,存在较大偏倚。纳入的 7 篇文献中 2 篇英文文献^[10,11]为 RCT,但未提及具体的随机分配方式。4 篇中文文献^[13-16]样本量不足,实验过程不够详细。此外,纳入的 7 篇文献音乐的选材不够丰富,仅包含几种类型的音乐。实验动物的选择也局限于大鼠,不足以揭示孕期音乐刺激有利于子代大脑发展的种间异同。因此,我们建议研究者进行更多高质量的、尝试不同风格音乐和不同实验动物品种或种类的研究,进一步探索发现不同风格音乐促进或抑制胚胎期鼠大脑发展的普遍规律,以及比较不同音乐对胚胎期鼠大脑发展的促进或抑制程度的差异。

参 考 文 献

- [1] Grocke D, Bloch S, Castle D. The effect of group music therapy on quality of life for participants living with a severe and enduring mental illness[J]. J Music Ther, 2009,46(2):90-104.
- [2] Raglio A, Oasi O, Gianotti M, et al. Effects of music therapy on psychological symptoms and heart rate variability in patients with dementia. A pilot study[J]. Curr Aging Sci, 2010,3(3):242-246.
- [3] Kisilevsky B S, Hains S M, Low J A. Maturation of body and breathing movements in 24-33 week-old fetuses threatening to deliver prematurely[J]. Early Hum Dev, 1999,55(1):25-38.
- [4] 江延姣,王正平. 胎儿听力发育及对声音的感知和意义[J]. 国外医学(妇产科学分册), 2006,33(6):398-401.
- [5] 刘泽伦,柴树伟,李月云,等. 胎儿大脑促进方案临床试验[J]. 中国生育健康杂志, 2005,16(6):333-336.
- [6] 叶海慧,周美琴,陈元. 胎教音乐对孕妇和胎儿的影响[J]. 中国妇幼保健, 2005,20(3):292-294.
- [7] 刘雅莉,张鹏,贺万斌,等. 提高动物实验报告质量促进动物实验系统评价发展[J]. 中国循证儿科杂志, 2011,06(3):233-236.
- [8] 吴伟,朱章志,江丹,等. 小檗碱保护糖尿病大鼠肾脏的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2013,28(05):1622-1626.

(下转第 206 页)

- [12] Wallman J, Turkel J, Trachtman J. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience [J]. *Science*, 1978, 201(4362):1249–1251.
- [13] Amann B, Hirmer S, Hauck S M, et al. True blue: S-opsin is widely expressed in different animal species [J]. *J Animal Physiol Animal Nutr*, 2014, 98(1): 32–42.
- [14] Shichida Y, Imai H. Visual pigment: G-protein-coupled receptor for light signals [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1998, 54(12): 1299–1315.
- [15] Yoshihara A, Yamanaka K, Kawakami M. Effects of polyphenol on visual fatigue caused by VDT work [J]. *Int J Occup Safety Ergon*, 2009, 15(3): 339–343.
- [16] Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, et al. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5223.
- [17] Cornish EE, Xiao M, Yang Z, et al. The role of opsin expression and apoptosis in determination of cone types in human retina [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(6): 1143–1154.
- [18] 李瑾, 褚仁远, 赵云娥. 外源性全反视黄酸对出生后豚鼠锥细胞视蛋白表达和方向性的影响 [J]. *眼视光学杂志*, 2008, 10(4): 273–276.
- [19] Wallman J, Gottlieb M D, Rajaram V, et al. Local retinal regions control local eye growth and myopia [J]. *Science*, 1987, 237(4810): 73–77.
- [20] Li M, Yuan Y, Chen Q, et al. Expression of Wnt/beta-catenin signaling pathway and its regulatory role in type I collagen with TGF-beta1 in scleral fibroblasts from an experimentally induced myopia guinea pig model [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 5126560.
- [21] Mao J, Liu S, Fu C. Citicoline retards myopia progression following form deprivation in guinea pigs [J]. *Exp Biol Med (Maywood, NJ)*, 2016, 241(11): 1258–1263.
- [22] Wen D, Song W, Liu S, et al. Upregulated expression of N-methyl-D-aspartate receptor 1 and nitric oxide synthase during form-deprivation myopia in guinea pigs [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3819–3826.
- [23] 王红, 庄康, 陶远, 等. 频闪光对发育期豚鼠近视的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2007, 24(06): 388–390.
- [24] Schaeffel F. Myopia: the importance of seeing fine detail [J]. *Curr Biol*, 2006, 16(7): R257–R259.
- [25] Hess RF, Schmid KL, Dumoulin SO, et al. What image properties regulate eye growth? [J]. *Curr Biol*, 2006, 16(7): 687–691.

[收稿日期] 2016–10–09

(上接第 193 页)

- [9] Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(6): e1000412.
- [10] Kim CH, Lee SC, Shin JW, et al. Exposure to music and noise during pregnancy influences neurogenesis and thickness in motor and somatosensory cortex of rat pups [J]. *Int Neurol J*, 2013, 17(3): 107–113.
- [11] Kim H, Lee M H, Chang H K, et al. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats [J]. *Brain Dev*, 2006, 28(2): 109–114.
- [12] Sheikhi S, Saboori E. Neuroplasticity changes of rat brain by musical stimuli during fetal period [J]. *Cell J*, 2015, 16(4): 448–455.
- [13] 王晓亚, 王增贤, 王怀经, 等. 音乐对大鼠海马 GABAA 受体表达的作用 [J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(1): 17–19.
- [14] 王增贤, 王怀经, 李振中, 等. 音乐对大鼠空间记忆的影响 [J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(6): 622–623, 641.
- [15] 王增贤, 朱继明, 王怀经, 等. 音乐对大鼠海马 NMDA 受体表达的作用 [J]. *解剖学杂志*, 2003, 26(4): 356–359.
- [16] 王增贤, 王晓亚, 王怀经, 等. 音乐对大鼠学习和记忆以及海马 NMDA 受体表达的影响 [J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25(24): 2237–2240.
- [17] 李奇, 杨箐箐, 武岩, 等. 视听觉信息整合脑机制研究 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2014.
- [18] Alworth LC, Buerkle SC. The effects of music on animal physiology, behavior and welfare [J]. *Lab Animal*, 2013, 42(2): 54–61.

[收稿日期] 2016–09–07