

· 综述 ·

非药物性方式调整自主神经功能的研究进展

李 吟 王 茵 萍

自主神经主要分为交感神经和副交感神经,两者之间存在着动态的平衡。临床上监测自主神经状态的指标主要有心率、血压、心率变异性(heart rate variability, HRV)、呼吸性窦性心律失常(respiratory sinus arrhythmia, RSA)、颈动脉压力感受器、集合胃窦收缩反应(integrated antral contractile response)、皮肤电传导(skin conductance)、肌肉交感神经活性(muscle sympathetic nerve activity)、胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)、尿中肾上腺素和去甲肾上腺素等。例如,交感神经兴奋常表现为心率加快、血压上升、HRV 的低频(low frequency, LF)成分升高、RSA 增加、颈动脉压力感受器活力下降;副交感神经兴奋则表现为心率减慢、血压下降、HRV 的高频(high frequency, HF)成分升高、RSA 减少、颈动脉压力感受器活力上升。此外,还有一些指标与交感神经、副交感神经的活力呈线性关系。如交感兴奋则皮肤电传导及肌肉交感神经活性上升;尿中肾上腺素、去甲肾上腺素增加;副交感兴奋则胰多肽分泌增多;副交感抑制则集合胃窦收缩能力下降。

现已证实许多慢性疾病可伴有自主神经功能紊乱,针对不同程度的自主神经功能紊乱,其药物干预的方式是给予相应的激动剂或拮抗剂。但不可否认,药物干预都存在着一定的不良反应。所以人们致力于研究一些非药物性干预自主神经功能的方法,以达到安全调节自主神经功能紊乱的目的。本文就呼吸锻炼(breathe exercise, BE)^[1]、假食(modified sham feeding, MSF)^[2]和迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)^[3]这三种方式的使用方式和自身特点作一综述如下。

呼吸锻炼

BE 的概念最早出现在中国气功^[4]、印度瑜伽中^[5],强调通过自身主观意识控制呼吸节律。如今临床上 BE 主要运用于辅助治疗呼吸系统疾患,通过延长一呼一吸的时间,以调整呼吸节律,改善呼吸肌的功能,促进疾病的康复;同时研究亦发现,BE 对自主神经功能有着重要调节作用。尽管 BE 的方式有很多种,如节拍式呼吸^[6]、苏达克里亚瑜伽(Sudarshan Kriya Yoga)式呼吸^[5]等,但其最主要的特点是呼吸频率改变。正常人呼吸频率为 15~20 次/min,而 BE 的频率为 6 次/min,笔者主要阐述单纯的呼吸频率为 6 次/min 的 BE,探讨其在临床上对自主神经功能的调节作用。现将 BE 的作用概述如下。

一、降低交感神经活力

BE 最早运用于呼吸系统及心血管系统疾患的治疗,如慢性阻塞性肺病、高血压、慢性心力衰竭等,这些疾患临床上常表现

为交感神经的过度兴奋。

Raupach 等^[7]研究发现,慢性阻塞性肺病患者进行 4 min 的 BE 时,可以有效降低肌肉交感神经活力,促进颈动脉压力感受器活力,但是健康人却没有任何变化;采用正常呼吸后正常患者心率增加,而慢性阻塞性肺病患者的肌肉交感神经活力和颈动脉压力感受器却没有任何变化。

Joseph 等^[8]分别对原发性高血压病患者和健康人进行 5 min 的 BE 干预,结果显示,高血压病组患者在 BE 时收缩压和舒张压均明显下降,而健康对照组的收缩压下降,舒张压没有变化;但是颈动脉压力感受器活力呈明显上升趋势;相对应的采用正常呼吸频率干预之后,无论对于血压还是颈动脉压力感受器活力均没有发生变化。Mourya 等^[9]报道,高血压患者进行 3 个月的 BE 干预后,无论收缩压和舒张压均有明显的下降。

Bernardi 等^[10]对 81 例慢性心力衰竭患者行 4 min 的 BE 干预,结果显示,无论是慢性心力衰竭患者还是健康人,其动脉压力感受器敏感性均有增强;但慢性心力衰竭患者的收缩压和舒张压明显下降,健康人却没有变化;对照研究发现,正常呼吸频率不能降低患者的血压。

Pal 等^[11]在健康志愿者的实验中得到了同样的结果,他们对其进行了为期 3 个月的 BE 治疗,结果发现,长时期的 BE 较正常呼吸更有利于降低交感神经活力,提高副交感神经活力而调节自主神经功能。

二、增强交感神经活力

BE 对于交感神经过度兴奋者可以降低其活力,但对于交感神经活力低下者则可以起到兴奋的作用。Sato 等^[12]对交感神经表现低下的抑郁症患者,进行每日 1 min 的 BE,持续 30 d 后,患者尿中雌二醇、肾上腺素、去甲肾上腺素等物质均较 BE 前明显升高,且 HRV 也显示 LF 升高,提示其交感神经活性明显增强;与此同时,抑郁症相关评分也得到改善。

三、提高迷走神经活力

Pramanik 等^[13]观察健康志愿者 5 min 的 BE 对其血压的影响,结果显示,健康志愿者的收缩压和舒张压均呈明显下降。值得一提的是,当志愿者口含乙酰胆碱拮抗药后再进行 BE,因阻断了乙酰胆碱与副交感神经的 M 型受体结合,而导致血压没有随之发生变化。据此认为,健康志愿者呼吸锻炼可以提高迷走神经活力。

功能性消化不良常伴有一定程度的迷走神经张力的降低,从而导致幽门动力障碍、胃收缩能力下降、内脏高敏^[14]。Hjelland 等^[15]对功能性消化不良患者进行每日 5 min 的 BE,持续 4 周,结果显示,功能性消化不良的症状得到显著改善,但有关自主神经功能方面的检测指标,如 RSA 和皮肤热传导能力均没有任何变化。

假食

经典生理学认为,食物在口中咀嚼可以刺激迷走神经,促进

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.01.025

基金项目:江苏省中医药管理局领军人才计划资助(LJ200919)

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一临床医学院(李吟);南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院针灸科(王茵萍)

通信作者:王茵萍, Email: wyp-025@163.com

胃肠运动,调整相关酶类物质的释放。假食基于该原理,给予研究对象一定量的食物,在口中咀嚼一定时间,但不发生吞咽的动作,随即将食物吐出,以达到对于迷走神经产生刺激。目前,该方法主要用于研究胃肠病患者的自主神经功能状态。

一、观察胃肠疾病的迷走神经功能状态

通过 MSF 诱导的胃窦收缩和胃酸分泌的变化常与迷走神经张力高低呈线性关系,用这种方法,可以判断胃肠道疾患的患者迷走神经功能状态。

Manabe 等^[2]采用 MSF 的方法研究发现,功能性消化不良患者的迷走神经活力与集合胃窦收缩能力均比健康对照组低;而在反流性食管炎患者中,有一种症型表现为食管动力障碍,此类患者的迷走神经张力低于普通的反流性食管炎患者。Manabe 等^[16]证实,此类患者 MSF 所诱导的集合胃窦收缩能力也明显低于健康对照组。Lucini 等^[17]对于迷走神经张力增高的十二指肠溃疡患者进行 MSF 的干预,发现此类患者较健康人胃酸分泌增多,HRV 显示 LF 低下, HF 增高, LF/HF 显著降低,迷走神经的活力高于健康对照组。

二、提高迷走神经张力

MSF 不仅用于判断迷走神经张力的高低,也被用以调整迷走神经的活力。Arosio 等^[18]对健康志愿者进行 MSF,发现胰多肽在 MSF 干预后较干预前显著增高,表明 MSF 可以对迷走神经产生刺激,而促进其他胃肠相关激素的释放。

当 MSF 运用于迷走神经张力低下的胃肠道疾患时更能发挥其调整作用。Glasbrenner 等^[19]针对糖尿病患者采用 MSF,结果显示,胰多肽在 MSF 之后显著升高;而 Herreros 等^[20]在研究特发性失弛缓性食管炎时,也得到了同样的结果。但也有与 MSF 可兴奋迷走神经相悖的报道,如 Kamath 等^[21]对 12 例健康志愿者进行 20 min 的 MSF 干预,结果显示,心率升高、HRV 的 HF 下降, LF/HF 上升,提示迷走神经活力下降、交感和迷走的平衡关系趋向于交感相对兴奋。

迷走神经刺激

有研究者^[22-23]发现, VNS 可以有效降低癫痫的发生,在单向性和双向性的抑郁症干预中也取得了显著的疗效。VNS 主要采用在体内安置起搏器,将电极连接于单侧颈部迷走神经,类似于心脏起搏器的工作原理。通过给予一定参数的脉冲电流释放,以达到刺激迷走神经的目的。目前,该方法已被用于许多疾病,如癫痫、抑郁症、心力衰竭等。治疗这些疾患的具体机理尚待研究,但是其调整自主神经功能的效果是可以肯定的,其机制表现在以下方面。

1. 增加交感神经活力: Jansen 等^[24]对 17 例自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 功能低下的顽固性癫痫患儿进行了研究。结果显示,癫痫患者与健康人相比,睡眠时 HRV 显示 LF、HF 均较健康人低, VNS 可以升高其 LF 和 HF, LF/HF 的平衡关系趋向于交感相对兴奋; VNS 对于癫痫患者,更多是激发了交感神经的活力。Zaaimi 等^[25]的研究没有发现 VNS 之后 HF 上升的现象,但是 RSA 却有显著提高。Sperling 等^[26]对交感神经状态低下的抑郁症患者使用 VNS 之后,其心率和 LF 显著上升,且患者的抑郁症状得到显著改善,提示交感神经活力增强。

2. 降低交感神经活力: 内毒血症模型大鼠常表现为交感神

经过度兴奋。Huang 等^[27]在内毒血症模型大鼠进行 VNS 干预之后, HRV 显示 LF、LF/HF 均呈明显下降。

3. 调整迷走神经活力: Cadeddu 等^[28]在研究 VNS 干预迷走神经张力低下的药物依赖性癫痫时,观察 10 例患者 VNS 之后血压和 HRV 的变化,结果显示,无论收缩压还是舒张压均较刺激前明显降低; HRV 显示,其 HF 显著上升。Iijima 等^[29]则在研究心力衰竭动物模型时发现, VNS 干预迷走神经活力较之前明显增强的同时,心脏泵血能力也明显增强,提示迷走神经活力得到增强。

讨 论

BE、MSF 和 VNS 三种方法都可以有效干预自主神经功能,且可以根据不同病理状态下自主神经功能的特点,进行相应的逆向调整。如基础状态表现为交感神经过度兴奋,则可以降低其兴奋性;而迷走神经活力低下,则可以增强其活力等。同时,根据笔者所集资料来看,这三种方式在临床上具体运用时有其自身特点。

BE 主要表现为对于交感神经的双向调节,多用于呼吸和心血管系统疾病,其所发挥调整自主神经功能的机理尚有待于进一步研究。

MSF 则主要调节迷走神经,侧重于胃肠病方面的干预。MSF 的产生机理主要基于“迷走-迷走”反射的原理,当食物在口腔中进行咀嚼时,可以刺激迷走神经的传入支,作用于孤束核,孤束核再作用于迷走神经背核,而迷走神经背核发出传出支分布于胃肠道。临床上一些胃肠道疾患常伴迷走神经活力的改变,通过 MSF 的方式可以观察到迷走神经功能的状态,进一步通过这种方式对迷走神经活力进行纠正,改善胃肠运动^[30]。

VNS 更多的是同时对于交感神经和副交感神经发挥双向调整作用,主要用于精神心理类疾患的研究。现代医学观点认为, VNS 的作用原理类似于电惊厥刺激,引起大脑相关区域电活动的改变,调节神经元活性并发挥生物学效应^[31]。

值得一提的是,在研究各种干预方式调节自主神经功能的时候,其所采用自主神经功能监测方式的灵敏程度也会影响研究者对于干预后自主神经状态变化的判断。例如, HRV 中常使用的频谱分析方式,此方式采用快速傅立叶转换 (fast Fourier transformation, FFT) 分析,而 FFT 不适合在短时程的 HRV 中使用,其研究时间段必须大于 5 min;而自主神经的变化,特别是在急性实验中,其交感神经和副交感神经活力的改变可能仅维持很短的时间,过长时间的信号采集反而掩盖了其瞬间的变化^[32]。另外, HRV 更多地反映自主神经系统在心脏水平的调节,就如 Kamath 等^[21]在 MSF 实验中所得出与原理相悖的结果时所提到的那样, HRV 更适用于检测心脏水平自主神经功能的变化。这是因为迷走神经用 2 种独立的方式支配心脏和胃肠道,当一个内脏器官迷走神经张力上升时,可能带来另外一个器官迷走神经张力的下降。因此,笔者认为,根据具体研究对象的病变器官,选择与之联系较为紧密的检测进行观察,可能其结果更加接近客观事实,如呼吸系统采用 RSA;心血管系统采用心率、血压、HRV 等;胃肠系统采用胰多肽等。

目前,关于非药物性干预自主神经功能的方法,研究还不是很多,但与药物疗法相比,它们具有其无法比拟的安全性。

参 考 文 献

- [1] Olson TP, Snyder EM, Johnson BD. Exercise-disordered breathing in chronic heart failure. *Exerc Sport Sci Rev*, 2006, 34:194-201.
- [2] Manabe N, Nakamura K, Hara M, et al. Impaired gastric response to modified sham feeding in patients with postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23:215-219.
- [3] Wheless JW, Baumgartner J. Vagus nerve stimulation therapy. *Drugs Today*, 2004, 40:501-515.
- [4] 李飞虎, 臧佩林. 气功疗法治疗机理研究进展. *中医药学刊*, 2005, 23:S31-S33.
- [5] Brown RP, Gerbarg PL. Sudarshan Kriya Yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression. Part II: clinical applications and guidelines. *J Altern Complement Med*, 2005, 11:711-717.
- [6] Driscoll D, Diccio G. The effects of metronome breathing on the variability of autonomic activity measurements. *J Manipulative Physiol Ther*, 2000, 23:610-614.
- [7] Raupach T, Bahr F, Herrmann P, et al. Slow breathing reduces sympathetic excitation in COPD. *Eur Respir J*, 2008, 32:387-392.
- [8] Joseph CN, Porta C, Casucci G, et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*, 2005, 46:714-718.
- [9] Mourya M, Mahajan AS, Singh NP, et al. Effect of slow- and fast-breathing exercises on autonomic functions in patients with essential hypertension. *J Altern Complement Med*, 2009, 15:711-717.
- [10] Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105:143-145.
- [11] Pal GK, Velkumary S, Madanmohan. Effect of short-term practice of breathing exercises on autonomic functions in normal human volunteers. *Indian J Med Res*, 2004, 120:115-121.
- [12] Sato K, Kawamura T, Yamagiwa S. The "Senobi" breathing exercise ameliorates depression in obese women through up-regulation of sympathetic nerve activity and hormone secretion. *Biomed Res*, 2011, 32:175-180.
- [13] Pramanik T, Sharma HO, Mishra S, et al. Immediate effect of slow pace bhashtika pranayama on blood pressure and heart rate. *J Altern Complement Med*, 2009, 15:293-295.
- [14] Berstad A. Functional dyspepsia: a conceptual framework. *Gut*, 2000, 47:iv3-iv4.
- [15] Hjelland IE, Svebak S, Berstad A, et al. Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42:1054-1062.
- [16] Manabe N, Haruma K, Hata J, et al. Autonomic nerve dysfunction is closely associated with the abnormalities of esophageal motility in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38:159-163.
- [17] Lucini D, Cerchiello M, Basilisco G, et al. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients insights from spectral analysis of heart rate variability. *Auton Neurosci*, 2000, 84:122-129.
- [18] Arosio M, Ronchi CL, Beck-Peccoz P, et al. Effects of modified sham feeding on ghrelin levels in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:5101-5104.
- [19] Glasbrenner B, Bruckel J, Gritzmann R, et al. Cephalic phase of pancreatic polypeptide release: a valid test of autonomic neuropathy in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 30:117-123.
- [20] Herreros B, Ascaso JF, Mora F, et al. Absence of cardiovascular autonomic dysfunction and vagal pancreatic impairment in idiopathic achalasia of the oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19:646-652.
- [21] Kamath MV, Spaziani R, Ullal S, et al. The effect of sham feeding on neurocardiac regulation in healthy human volunteers. *Can J Gastroenterol*, 2007, 21:721-726.
- [22] Feldman RL, Dunner DL, Muller JS, et al. Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *J Med Econ*, 2013, 16:62-74.
- [23] Benedetti-Isaac JC, Torres-Zambrano M, Fandino-Franky J, et al. Vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy and previous corpus callosotomy. *Neurocirugia*, 2012, 23:244-249.
- [24] Jansen K, Vandeput S, Milosevic M, et al. Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53:1143-1149.
- [25] Zaaime B, Grebe R, Berquin P, et al. Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia*, 2009, 50:2473-2480.
- [26] Sperling W, Reulbach U, Bleich S, et al. Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*, 2010, 43:7-11.
- [27] Huang J, Wang Y, Jiang D, et al. The sympathetic-vagal balance against endotoxemia. *J Neural Transm*, 2010, 117:729-735.
- [28] Cadeddu C, Deidda M, Mercurio G, et al. Cardiovascular modulation during vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 92:145-152.
- [29] Iijima K, Chinushi M, Izumi D, et al. Effect of bepridil in atrial fibrillation inducibility facilitated by vagal nerve stimulation. Prevention of vagal nerve activation-induced shortening of the atrial action potential duration. *Circ J*, 2010, 74:895-902.
- [30] Konturek JW. Cholecystokinin in the control of gastric acid and plasma gastrin and somatostatin secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol*, 1994, 45:S3-S66.
- [31] Lulic D, Ahmadian A, Baaj AA, et al. Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus*, 2009, 27:E5.
- [32] Ducla-Soares JL, Santos-Bento M, Laranjo S, et al. Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing. *Exp Physiol*, 2007, 92:677-686.

(修回日期:2012-09-16)

(本文编辑:汪 玲)