doi:10.11659/jjssx.01E019001

·综 述·

肺迷走神经对肺功能调控作用的研究进展

宋源凯,黄 春,王小文 (重庆医科大学附属第一医院胸外科,重庆 400016)

[摘 要] 肺迷走神经传入纤维感知机械及化学信号刺激,传入中枢,传出神经可释放乙酰胆碱调节器官功能,这种双向交流可反馈性调控肺的功能,也参与了肺部疾病的发生和发展。肺局部迷走-迷走抗炎反射和胆碱能抗炎通路表明抗炎反射不仅仅在局部发挥抗炎作用,还能诱导全身体液的抗炎反应。肺迷走神经不仅在呼吸系统中有众多作用,还参与肺部疾病的病程变化。因此,了解肺迷走神经的解剖及调控作用对胸外科术中保留迷走神经肺支具有重要的临床意义。本文对肺迷走神经在肺功能调控中作用的研究进展进行综述。

[关键词] 肺迷走神经;免疫交互作用;抗炎反射;胆碱能抗炎通路;肺功能
[中图分类号] R364 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-01-01

Advances in the regulation of pulmonary vagus nerve on lung function

SONG Yuan-kai, HUANG Chun, WANG Xiao-wen (Department of Cardiothoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: The afferent fibers of the pulmonary vagus nerve perceive mechanical and chemical signals, and the efferent nerve can release acetylcholine to regulate organ functions. Such bidirectional communication can control the function of organ by feedback, and it also participate in the occurrence and development of pulmonary diseases. The local vagal-vagal anti-inflammatory reflex and cholinergic anti-inflammatory pathways suggest that the anti-inflammatory reflex not only plays an anti-inflammatory role locally, but also induces an anti-inflammatory

[基金项目] 重庆市科学技术委员会重点科研项目(2015-1-015)
[通信作者] 黄 春,E-mail:hcsurgery@163.com

[25] 黄杨利,陈 丽,金红燕,等.夜戴型角膜塑形镜对青少年近视对比敏感度的影响[J].国际眼科杂志,2015,15(11):1967-1969. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.35.
[26] Hiraoka T, Okamoto C, Ishii Y, et al. Time course of changes in ocular higher-order aberrations and contrast sensitivity after overnight orthokeratology[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(10): 4314-4320. doi: 10.1167/iovs.07-1586.
[27] 林思思,陈镇国,王建勇,等.角膜塑形术后光学治疗区大小及偏心对光学及视觉质量的影响[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2018,20(9):530-535. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2018.09.004.
[28] 陈茹茹,陈 岩,廉恒丽.角膜像差与角膜前表面Q值对角膜塑形术近视控制的影响[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2016,18(2):78-82. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2016.02.004.
[29] Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, et al. Influence of ocular wavefront aberrations on axial length elongation in myopic children treated with overnight orthokeratology[J]. Ophthalmology, 2015, 122(1): 93-100. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.042.
[30] Hiraoka T, Mihashi T, Okamoto C, et al. Influence of induced decentered orthokeratology lens on ocular higher-order wavefront aberrations and contrast sensitivity function[J]. J Cataract Refract Surg, 2009, 35(11): 1918-1926. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.06.018.
[31] 李晓柠,王琳琳,陈 兆,等.光学治疗区偏心对角膜塑形镜配戴后角膜高阶像差及眼轴发育的影响[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2017,19(9):540-547. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2017.09.005.
[32] 吴从霞,毛欣杰,林惠玲,等.角膜塑形镜对近视眼调节微波动幅度和调节滞后的影响[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2013,15(2):75-78. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.02.004.
[33] 任秋锦,岳 辉,周 清.角膜塑形镜对调节滞后及调节性集合与调节的比值的影响[J].中南大学学报:医学版,2016,41(2):169-173. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2016.02.009.
[34] 蓝方方,赵武校,甘 露.角膜塑形镜对青少年近视眼调节参数的影响[J].中国临床新医学,2017,10(1):15-18. doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.01.0.
[35] 刘维锋,胡爱梅,徐志红,等.角膜塑形术对眼视觉质量、调节功能的动态影响[J].眼科新进展,2015,35(12):1177-1180. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0322.
[36] Schmid KL, Strang NC. Differences in the accommodation stimulus response curves of adult myopes and emmetropes: a summary and update[J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2015, 35(6): 613-621. doi: 10.1111/opo.12255.

(编辑:左艳芳)

response in body fluids. The vagus nerve is involved not only in the respiratory system, but also in the pathogenesis of lung diseases. Therefore, it is of great significance to understand the anatomy and regulation of pulmonary vagus nerve in thoracic surgery.

Keywords: pulmonary vagus nerve; immune interaction; anti-inflammatory reflex; cholinergic anti-inflammatory pathways; pulmonary function

迷走神经是人体的第十对颅神经,为混合神经,其含有躯体运动、内脏运动、内脏感觉、躯体感觉四种纤维[1]。迷走神经在颈、胸、腹均发出多个分支,支配颈部、胸腔内器官及腹腔内大部分脏器,通过传导器官和脏器的感觉冲动及控制心肌、平滑肌和腺体活动来调节循环、呼吸、消化三个系统[2]。神经-免疫系统的交互作用在肺疾病的进程中有重要作用,本文将详细阐释肺迷走神经在肺功能调控中的作用。

1 肺迷走神经解剖

左迷走神经在左颈总动脉与左锁骨下动脉之间下降至主动脉弓的前面,在主动脉弓的下方到肺根之间有2~3个位于左肺动脉前方的分支进入左支气管及肺,构成了左肺前丛,包含了支配左肺的神经分支数量的26%(16%~40%)。在肺根后方,自左肺动脉上缘到肺静脉下缘水平,迷走神经主干分出8~13个分支进入左肺,构成左肺后丛,包含了支配左肺的神经分支数量的74%(60%~84%)[3-4]。

右迷走神经在穿过奇静脉弓状结构的左外侧到达肺根后方[4]。在到达肺根后方之前,有肺动脉上缘水平的2~3个分支分布到右肺前面,构成右肺前丛,占支配右肺的神经分支数量的23%(0~38%)。右迷走神经主干在奇静脉弓水平下方,右主支气管后方行至右肺门后方,分出10~18个分支构成右肺后丛,占支配右肺的神经分支数量的77%(62%~100%)[3]。

左肺平均有16(14~23)个支配气管的神经分支,12(8~17)个来自左喉返神经,6(1~9)个来自左迷走神经。右肺平均有12(6~20)个支配气管的神经分支,4(1~9)个来自右喉返神经,9(3~13)个来自右迷走神经[3]。

左迷走神经位于左肺根后方,分出数小支分别加入左肺丛,然后在食管前面分散成若干细支参与构成食管前丛,并向下延续成迷走神经前干。右迷走神经经右锁骨下动脉的前面,沿气管右侧下降,继在右肺根后方分出数支,加入右肺丛,然后分出分支在食管后面构成食管后丛,在食管下端合成迷走神经后干。迷走神经前、后干向下与食管一起穿过膈的食管裂孔进入腹腔,至贲门附近,前、后干分为终支[5-7]。

2 肺迷走神经功能

迷走神经可支配呼吸及消化两个系统的绝大部分器官组织以及心脏的感觉、运动以及腺体的分泌。刺激迷走神经可以减慢心率、诱导增强胃蠕动、扩张小动脉、收缩瞳孔等。迷走神经的传出神经可感知机械刺激及化学信号,传入中枢;传出纤维激活后可释放乙酰胆碱(acetylcholine,Ach)调节器官功能。

在呼吸系统中,迷走神经调节气道张力、血流供应、黏液分泌及呼吸形式。迷走神经在气道中有至少5种感受器受体:机械信号感受器受体有慢适应感受器(slowly adapting receptors,SARs)、快适应感受器(rapidly adapting receptors,RARs)、通缩激活感受器(deflation-activated receptors,DARs),化学信号感受器受体有C-纤维感受器(C-fiber activated receptors,CFRs)、高阈值Aδ感受器(high threshold Aδ receptors,HATRs)[8]。诸如呼吸频率的改变、潮气量的改变、肺顺应性的下降、气体潴留导致的过度通气等可刺激肺迷走神经的机械感受器;局部炎症介质的增加、肺淤血的刺激、肺水肿的刺激等可激活肺迷走神经的化学感受器[8-10]。两种受体之间有互相调节的作用,机械感受器和化学感受器之间的相互增强作用是部分慢性疾病所致的慢性咳嗽的病理生理基础。化学刺激可直接通过化学感受器传入咳嗽中枢引起咳嗽反射加重或持续,亦可直接引起支气管痉挛、黏液腺分泌增多、血管扩张、黏膜水肿和炎症,通过机械感受器传入咳嗽中枢,而炎症时前列腺素(prostaglandin,PGs)等炎症介质的释放可通过化学感受器传入咳嗽中枢[8-9]。

迷走神经可以控制肺的很多重要的功能,刺激迷走神经可引起支气管收缩、黏液分泌增加、支气管血管扩张[11]。很多重要的反射经由迷走神经实现,如咳嗽反射、肺牵张反射等,可以预防肺的过度通气[12]。

2.1 肺迷走神经与免疫系统交互作用

神经细胞及免疫细胞有一些共有的受体和配体,可以互相影响。速激肽,如物质P(substance P,SP)可激活表达于平滑肌、内皮、上皮、纤维母细胞、免疫细胞(肥大细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等)上的神经激肽受体,引起神经源性炎症反应[2]。电刺激迷走神经的传入神经及气道黏膜炎症时,可导致速激肽释放增加。迷走神经可以通过轴突释放神经肽,或者依靠其局部的电活动来影响免疫细胞的行为,并借此改变疾病的进程[13]。

迷走神经与免疫系统的交互作用在肺部疾病的发

病机制中发挥重要作用。神经上皮小体(neuroepithelial body,NEBs)含有多种生物活性介质,如5-HT、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide,CGRP)、胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide,GRP)等,可引起纤维母细胞、上皮细胞、平滑肌细胞增殖及气道重构,是慢性肺疾病进程中的重要一步[8]。哮喘患者中,过敏原常经由IgE介导的免疫途径导致气道炎症及嗜酸性粒细胞浸润。嗜酸性粒细胞可释放出一些阳离子蛋白质等竞争性结合肺的CFRs,以削弱肺的化学感受器,导致气道高反应性[14]。

2.2 肺局部迷走-迷走抗炎反射

迷走-迷走抗炎反射,即迷走神经感受器被局部促炎症因子激活,通过传入神经将信号传入中枢神经系统,通过传出神经反射性地释放ACh。ACh通过激活免疫细胞上的α7烟碱型乙酰胆碱受体(α7 nicotinic ACh receptor,α7nAChR)来抑制免疫细胞产生促炎症因子[15]。例如,在肺炎中,局部的各类神经细胞、内皮细胞、上皮细胞和巨噬细胞释放各种促炎症因子,如IL-1β、TNF-α、速激肽、降钙素基因相关肽(calcitonin generelated peptide,CGRP)、前列腺素、缓激肽、腺苷、5-HT、组胺、活性氧集团(reactive oxygen specie,ROS)及花生四烯酸等,可激活迷走-迷走抗炎反射,反射性地引起Ach释放增加来抑制炎症反应[1,8]。有研究证实对大鼠的迷走神经进行电刺激可显著减少通气和/或脂多糖(LPS)诱导的肺损伤[16-18,29]。在ARDS中,迷走神经的激活可减弱LPS诱导的急性肺损伤(acute lung injury,ALI)、降低TNF-α、IL-1β等促炎症因子的浓度,来下调炎症反应,改善肺微小血管内皮细胞的损伤[10,19]。

2.3 胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway,CAIP)

迷走-迷走抗炎反射不仅仅在局部发挥抗炎作用,还能诱导全身体液的抗炎反应[1,20]。常见的三类抗炎介质:①细胞因子,IL-10、TGF-β、TNF结合蛋白、IL-1Rα等;②激素,糖皮质激素、肾上腺素、去甲肾上腺素、α促黑素(α-MSH)等;③局部介质,精胺、前列腺素E2、胎球蛋白、热休克蛋白、急性时相蛋白等。CAIP凭借迷走神经释放Ach作用于α7nAChR直接调节巨噬细胞及细胞因子的产生而发挥其抗炎作用[1]。而中枢神经系统通过激素和神经通路来调节炎症反射[1,21]。

既往实验已证明刺激迷走神经可通过胆碱能抗炎通路来抑制促炎症因子的产生及释放。有实验证明迷走神经刺激可显著抑制肺、心、肝、脾、胃肠道中的TNF、IL-1、高迁移率族蛋白B1(high mobility group B1,HMGB1)、IL-18等炎症因子的合成,降低内毒素血症中TNF的血清浓度[1,20]。在哮喘、COPD、ARDS、肺纤维化等疾病进程中,多种细胞释放细胞因子、化学因子和其他介质激活迷走神经,将免疫信息传入中枢以改变病程。同时激活的迷走神经还可通过神经肽调节免疫细胞的活动,并通过胆碱能抗炎通路来抑制肺部炎症等。Browning等[20]研究揭示了胆碱能递质在免疫稳态中起到重要作用。

2.4 肺迷走神经与细胞表型转化

肺部疾病局部机械/化学信号的变化可刺激肺迷走传入神经,从而改变气道感受器和气道反应,诱导细胞表型转化[8]。肺部疾病会改变气道感受器的组成或行为,可能导致表型转化[22]。在COPD及肺纤维化中,迷走神经传入神经失调将导致平滑肌紧张性升高、黏液分泌增加、咳嗽增加、呼吸困难加重。疾病所致过度通气、气体潴留、通气和弥散功能的下降会持续刺激传入神经,引起咳嗽反射的过度反应及迷走神经持续激活,可改变肺的细胞表型,如改变巨噬细胞和纤维母细胞的蛋白质表达[8]。反复损伤导致的肺泡上皮细胞及纤维母细胞聚集及转化为肌成纤维细胞是肺纤维化的关键因素之一,而转化生长因子β(TGF-β)、IL-1β、IL-2、IL-18、TNF与之密切相关[23]。

3 术中保留肺迷走神经的临床意义

胸外科术后肺部并发症发生率高,危险度高。如食管癌术后吻合口瘘和肺部并发症是最常见的并发症,随着外科学的发展,吻合技术的提高,瘘的发生率明显减少,肺部并发症则成为更具危险的因素[24]。胸外科术后肺部并发症的发生率为7%~49%,平均发生率为30%[25-26]。国内报道老年人食管癌术后肺部并发症的发生率约为25%[27]。常见的肺部并发症有肺部感染、急性呼吸衰竭、肺不张、胸腔积液、支气管痉挛、ARDS、支气管胸膜瘘等,原因可能与迷走神经支气管支、肺支损伤导致呼吸道黏液分泌量增多、支气管黏膜清除能力下降、咳嗽反射兴奋性降低、肺表面活性物质减少、术侧肺通气-血流比例失调、机体应激反应增强、抗炎反应下降等相关[27-30]。

胸外科手术具有解剖部位特殊以及手术创伤大等特点,加之术后患者肺功能受损、疼痛、畏咳等,在多方面因素的共同作用下极易引起或加剧患者围手术期肺部并发症发生风险。通过术前肺功能准备、微创、雾化等手段可显著减少胸外科术后肺部并发症发生率。迷走神经在呼吸系统具有调节气道张力、血流供应、黏液分泌、呼吸型式等作用,亦在肺炎、COPD、ARDS、哮喘等肺疾病的病程中发挥重要作用,各类保留肺迷走神

经的胸外科术式可能也具有减少肺部并发症等作用。Weijs 等[9]研究已证实保留肺迷走神经的食管癌根治术的可行性,该术式前景可期,但在减少肺部并发症及远期预后上目前尚缺乏临床研究。

[参考文献]

[1] Tracey KJ. The inflammatory reflex[J]. Nature, 2002, 420(6917): 853 - 859. doi: 10.1038/nature01321.

[2] 吴爱群, 王立东, 刘 镇,等. 食管的迷走神经分布特征及其在食管癌外科治疗中的意义[J]. 中国临床解剖学杂志, 2007, 25(2): 136 - 139. doi: 10.3969/j.issn.1001 - 165X.2007.02.007.

[3] Weijs TJ, Ruurda JP, Luyer MDP, et al. Topography and extent of pulmonary vagus nerve supply with respect to transthoracic oesophagectomy[J]. J Anat , 2015, 227(4):431 - 439. doi: 10.1111/joa.12366.

[4] 赵云鹏, 任家武, 蒋穗斌,等. 电视胸腔镜肺门迷走神经切断术的应用解剖[J]. 中国临床解剖学杂志, 2004, 22(4):371 - 373. doi:10.3969/j.issn.1001 - 165X.2004.04.011.

[5] 王大力, 张汝刚, 孙克林,等. 保留或切断迷走神经干的食管癌切除术后胃消化功能的对比研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 23(5): 414 - 416. doi: 10.3760/j.issn:0253 - 3766.2000.05.028.

[6] 罗志方, 江美兰, 江柏青,等. 保留迷走神经干对早期食管癌术后并发症的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(30):57 - 58. doi: 10.3969/j.issn.1002 - 266X.2008.30.026.

[7] 鲁颖敏,李 印. 保留迷走神经食管切除术的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(27):5338. doi:10.3877/j.issn.2095 - 8242.2017.27.140.

[8] 宋娜娜, 刘 俊, Bogdan Moldoveanu,等. 迷走神经与肺部疾病[J]. 复旦学报(医学版), 2012, 39(2):117 - 122. doi: 10.3969/j.issn.1672 - 8467.2012.02.002.

[9] Weijs TJ, Ruurda JP, Luyer MD, et al. Preserving the pulmonary vagus nerve branches during thoracoscopic esophagectomy[J]. Surg Endosc, 2016,30(9):3816 - 3822. doi:10.1007/s00464 - 015 - 4683 - y.

[10] Chen C, Zhang Y, Du Z, et al. Vagal efferent fiber stimulation ameliorates pulmonary microvascular endothelial cell injury by downregulating inflammatory responses[J]. Inflammation, 2013, 36(6):1567 - 1575. doi:10.1007/s10753 - 013 - 9701 - 4.

[11] Belvisi MG. Overview of the innervation of the lung[J]. Curr Opin Pharmacol, 2002, 2(3):211 - 215. doi: 10.1016/S1471 - 4892(02)00145 - 5.

[12] Mazzone SB, Canning BJ. Autonomic neural control of the airways [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 117(117C):215 - 228. doi: 10.1016/B978 - 0 - 444 - 53491 - 0.00018 - 3.

[13] Schneider R, Machens A, Bucher M, et al. Continuous intraoperative monitoring of vagus and recurrent laryngeal nerve function in patients with advanced atrioventricular block[J]. Langenbecks Arch Surg, 2016, 401(4):551 - 556. doi: 10.1007/s00423 - 016 - 1433 - 0.

[14] Yu H, Tang M, Yu J, et al. Chronic vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic mitral regurgitation[J]. J Transl Med, 2014, 12(1):302. doi: 10.1186/s12967 - 014 - 0302 - 2.

[15] Tracey KJ. Reflex control of immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(6):418 - 428. doi: 10.1038/nri2566.

[16] Lubbers T, De Haan JJ, Hadfoune M, et al. Lipid-enriched enteral nutrition controls the inflammatory response in murine Gram-negative sepsis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(10):1996 - 2002. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb90d7.

[17] Lubbers T, Haan JJD, Luyer MDP, et al. Cholecystokinin/cholecystokinin-1 receptor-mediated peripheral activation of the afferent vagus by enteral nutrients attenuates inflammation in rats [J]. Ann Surg, 2010, 252(2):376. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181dae411.

[18] Luyer MD, Greve JWM, M'Hamed H, et al. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve [J]. J Exp Med, 2005, 202(8):1023 - 1029. doi: 10.1084/jem.20042397.

[19] Mazhbich BI, Kuz Minykh LP. Blood volume and distensibility of the pulmonary vessels after division and stimulation of the vagus nerves [J]. B Exp Biol Med, 1983, 95(3):258 - 261. doi: 10.1007/BF00830158.

[20] Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The vagus nerve in appetite regulation, mood and intestinal inflammation[J]. Gastroenterology, 2016, 152(4):730 - 744. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.046.

[21] Rezende-Neto JB, Alves RL, Carvalho M, et al. Vagus nerve stimulation improves coagulopathy in hemorrhagic shock: a thromboelastometric animal model study[J]. J Trauma Manag Outcomes, 2014, 8(1): 1 - 6. doi: 10.1186/1752 - 2897 - 8 - 15.

[22] Hunter DD, Myers AC, Undem BJ. Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons[J]. Am J Resp Crit Care, 2000, 161(6):1985. doi:10.1164/ajrccm.161.6.9908051.

[23] Corcoran C, Connor TJ, O'Keane V, et al. The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-Inflammatory cytokines in humans: a preliminary report[J]. Neuroimmunomodulation, 2005, 12(5):307 - 309. doi: 10.1159/000087109.

[24] Sabanathan S, Shah R, Mearns AJ, et al. Results of surgical treatment of oesophageal cancer[J]. J Roy Coll Surg Edin, 1996, 41(5): 295 - 301. doi: 10.1006/jsre.1996.0360.

[25] 张 梁, 姜 涛. 胸外科手术后影响急性呼吸窘迫综合征发生的高危因素与治疗[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(1):55 - 59.

[26] Melendez JA, Carlon VA. Cardiopulmonary risk index does not predict complications after thoracic surgery[J]. Chest, 1998, 114(1):69 - 75. doi: 10.1378/chest.114.1.69.

[27] 王信广. 老年食管癌、贲门癌术后肺部并发症原因分析及防治[J]. 现代预防医学, 2007, 34(13):2575 - 2576. doi: 10.3969/j.issn.1003 - 8507.2007.13.085.

[28] 王邵华,阮 征,郑 健,等. 肺切除术后肺部并发症发生的危险因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2010,17(4):301 - 306.

[29] 曹腾波. 迷走神经电刺激对肺缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 上海医学, 2016,39(4):229 - 232.

[30] 田静静,李娇丽,李玮浩. 全腔镜下老年食管癌根治术后肺部并发症相关因素研究[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(11):2851 - 2853. doi:10.3760/cma.j.issn.1001 - 9030.2015.11.071.

(编辑:刘 艺)