维普资讯 http://www.cqvip.com

第22卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.3
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

自主神经系统功能的现代检测方法及应用

生物医学工程研究室 莫 堃* 综述 谢正祥 审校

中图分类号 R741.04

自主神经系统是一个整体系统，也受中枢调控。自主神经纤维除了交感和副交感外，还发现了第三种纤维，即非交感非副交感纤维。交感和副交感神经对心律起着调控作用，二者相互拮抗，保持动态平衡;以适应整体的需要。任何一方的受损，造成自主神经系统功能(ANSF)衰竭(简称自衰，Autonomic Failure缩为AF)，都将导致机体的失衡。自衰的初期是隐性的，没有明显的临床症状和明确的体征，它可能始于轻微的迷走神经功能下降[1]，由于自主神经系统的补偿机理，轻微的自衰可以潜伏若干年，待病情进展，临床表现明朗后，多数已呈不可逆状况，以致给病人带来极大的痛苦，甚至危及生命。因此，早期自衰的诊断，对预防和治疗自衰，控制自衰的进一进恶化，有着重要的临床意义。而自衰的早期诊断，有赖于自主神经系统功能测定方法的进步。自主神经系统功能的测定方法可粗分为经典的(即非计算机化的)和现代的(即计算机化的)方法。现代的方法已经历了几个发展阶段。本文从自衰的一般分类出发作一综述，回顾了测定自主神经系统功能的几种传统方法以及现代方法。提取心动周期信号中所含的自主神经系统功能信息的临床应用不只用于心血管临床，而且已用于众多的临床学科[2]。

1 自衰的一般分类

1.1 根据Bannister等[2]的意见，自衰按发病原因可分为以下三类:①原发性的自衰;②继发性的自衰;③药物性自衰。

1.2 根据Robertson等的意见[1,3,4]，按临床表现将自主神经系统功能衰退分为四类:①单纯性自衰(PAF);②第二类叫多系统萎缩(MSA)性自衰;③先天性多巴胺β－羟化酶缺乏[3,5];④压力反射衰竭。

2 自衰的检测方法

自衰的检测方法可分为传统检测法和现代检测法[6]。

2.1 传统检测法 传统检测法根据自衰的病因和临床表现，加上一些临床经验来识别[1,2]。下面介绍几种常见的方法:

2.1.1 呼吸检测法 ①检测呼吸时是否存在窦性心率不齐，若有则提示迷走传出通路损伤。②若在呼气时喘鸣，同时引起双手反射性血管收缩，则提示脊髓反射不正常。

2.1.2 血压和脉率检测法(即体位测量法) ①在仰卧位测血压和脉率，然后头朝上倾斜60度时重复测量，该法通过脉率和血压随体位的变化情况，倾斜和站立时是否有体位性低血压来测试总的压力反射弧。②通过检测紧张时是否有低血压和心动过速，从而测试交感传出通路噪声引起大脑皮质兴奋;快速心算等等。若收缩压下降20mmHg，则自主神经损害的可能性大;若下降超过30mmHg，则可诊断为自衰。

2.1.3 瓦氏(Valsava)试验 在深吸气后，受试者通过一根与气压计相连的管子吐气12s，多数人能维持30mmHg的压强。正常人持续吐气10s，将引起心动过速，开始时血压降低，几秒钟后就停止下降，当不再吹气后将出现补偿性的心动过缓。而外周交感神经受损的病人就没有上述表现。

2.2 现代检测法 现代检测法即用计算机数字信号处理方法，本法利用心动周期信号HPS(Heart Period Signal)作为分析对象，用心动周期变异性HPV(Heart Period Variability)来评价自主神经系统功能。

目前，心动周期变异分析作为检测自主神经系统功能的无创的定量的方法，已应用于临床。其基本步骤是:①采集和记录人体的心电信号，设备包括传感系统，信号放大系统，记录仪。临床上用得最多的就是Holter记录仪。②进行R波的识别，对R波的识别是复杂的，方法也各不相同，有阈值法、求导法，我们实验室用的是数值求导及双重搜索技术[2]，其设备包括A/D转换系统，计算机分析系统，数据输出系统。③计算逐次心跳的R－R间期，从而得到各种参数指标并进行分析。

* 1968－12出生，研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

数字信号处理方法发展到现在，已经历了三个阶段[22]，即:第一阶段是分析和利用心动周期信号的时域统计特征如标准差;第二阶段是分析和利用心动周期信号的谱特征如功率谱;第三阶段是分析和利用心动周期信号的混沌特征.

2.2.1 第一阶段是心动周期信号的标准差分析法又叫时域法或数理统计法，主要利用一些时域参数如:R－R间期的标准差、差率、极差、变异系数等指标来衡量HPV的大小，从而判断自主系统功能的状态.具体算法概括起来有以下几类:

2.2.1.1 简易测量法[7,8]

计算某段时间内的窦性R－R间期的平均值，最大、最小间期的差值(极差)及其比值.极差和差率越大，HPV越大;反之，HPV越小，提示自主神经系统功能障碍.这是一种反映HPV的最简便的方法.目前的观点是:白天和夜间的平均心动周期减小或降低是HPV异常的表现，同时平均心动周期差值＜40ms为异常.该方法还用于测量瞬时刺激引起的HPV变化，用心跳骤增次数来衡量，即单位时间内心跳骤增次数，如在数分钟内心跳突然增加10次/分以上，且持续数次，则提示HPV异常.另外该法也可结合体位试验或呼吸运动做短时的心动周期变异分析.

简易测量法多用于估测胎儿HPV的变化，判断临产或产程中胎儿的窘迫情况[9]，而不宜用于长时间ECG的分析.

2.2.2.2 标准差分析(SD)

标准差包括总体标准差即所有正常R－R间期的平均值所得的标准差(SDNN);标准差均值即24小时连续心电图(ECG)的每5分钟一段的正常R－R间期值的标准差(SDANN);标准差均值24小时连续心电图(ECG)的每5分钟一段的正常R－R间期标准差的平均值(SDNNIDX).其标准差值越大，表示HPV越大;标准差值越小，表示HPV也越小，提示自主神经系统功能不良.该法适于长时(如24小时或更长)ECG分析.

2.2.2.3 变异系数(CV)法

变异系数法即用各种标准差或差值均方根除以该段时间的平均正常R－R间期所得的各自的变异系数.该法有利于比较不同条件下的心动周期以及不同个体.

2.2.2.4 变异指数法

该法属于对R－R间期分布情况的评价[10].在R－R间期频数分布直方图中，变异指数等于某段时间内的心动周期总数与频数最大的组段的心动周期的个数之比.该变异指数与HPV成正比，可用来评价自主神经系统功能.正常人的变异指数＞25.另外还有一种类似的称为三角形指数法[11]以及R－R间期跳跃计数法[12]，也可用来评价自主神经系统功能.指数法的优点是:不易受远离R－R间期频数分布曲线的低水平噪声和干扰的影响.

此外常用的指标还有:相邻的正常心动周期差值的均方的平方根(rMSSD);在规定时间如每小时或24小时内相邻两R－R间期差值大于50ms的个数所占该段时间R－R间期总个数的百比(PNN50).类似的指标还有PNN100.在所有的统计指标中，以标准差法和指数法最为常用，但标准差(SD)法易受噪声干扰，计算机识别带来的误差影响也较大，另外要排除房性和室性早搏的干扰，对长时的ECG信号要进行人工删改，费时费力.

时域法的优点是:计算简单方便，指标意义直观明确，易为临床医生接受，能较准确地测定长程心电信号全部R－R间期的变异情况，同时反映HPV随时间的变化规律以及昼夜规律.缺点是:不能区分心交感，迷走神经的活性水平及其平衡和稳定性.该法特别是需要病人主动配合，客观性大大受限制，且对病情较严重的病人，不便配合作检查.

2.3 第二阶段是心动周期信号的功率谱分析又叫频域分析法:由于计算机技术的飞速发展，使数字信号的频谱分析法应用于医学信号处理成为可能.该方法利用心电信号提取R－R间期形成数字时间序列，再用付利叶变换(FT)技术或自回归(Autoregressive Model)参数建模法，将R－R间期数字时间序列分解为不同的频率成份，各频率成份所对应的功率表示各个频率成份对信号的贡献大小.用横坐标代表频率大小，纵坐标代表功率大小，作成图形即得到R－R间期数字时间序列的表现功率谱[13].人的心动周期信号频谱曲线的频率范围一般在0～0.5Hz之间，目前心动周期信号功率分段法有分为二分段的[14]，有分为三分段的[15]以及四分段的[16].根据我们实验室的研究，分为三段较为合理[23,28]，即0.0028－0.04H/z为超低

维普资讯 http://www.cqvip.com

频段与交感神经活动有关;0.04～0.14Hz为低频段;0.14～0.5Hz为高频段,与迷走神经活动有关.并且该频谱具有3峰特征,第一峰位于0.04Hz附近,与外周血管舒缩,体温调节及肾素－血管紧张素的作用有关;第二峰位于0.1Hz附近,主要反应压力感受性反射和血压调节引起的心率变化;第三峰在0.3Hz附近,与呼吸周期引起的心率变化有关,反映迷走活性,可叫迷走峰[13].

在二分段法中,则多以0.15Hz为界分为低频(LF)成份(<0.15Hz,为LF)和高频(HF)成份(>0.15Hz,为HF),有的认为低频(LF)成份主要代表交感神经活性,有的又认为LF受交感与迷走神经的双重影响,还有人如Pomeranz[17]等认为仰卧位时LF主要由迷走神经介导,站立时由交感、迷走联合介导.对高频成份的看法较一致,认为它仅反映迷走神经的活动.在实际的计算上,是通过积分的方法计算出各频率段曲线下的面积,来反映各频率成份的大小及其比例,同时也可求各频率段功率的比率式各频率段功率与总功率的百分比作为恒量交感、迷走神经活性的定量指标.LF成份越多,交感活动亢进,反之则反;HF成份越多,迷走活动亢进,反之则反.而用LF/HF的值来反映交感神经和迷走神经的均衡性.

频域分析法具有敏感性,精确而又能定量,可分别评价人体交感神经和迷走神系统功能,特别是在反映交感和迷走神经活动的均衡性上比时域指标有独到之处.但根据Bigger[18]对急性心肌梗塞后病人的研究认为,HPV的时域指标与频域指标之间具有一定的相关性,如总体标准差SDNN与总功率的平方根几乎相等,超低频功率与均值标准差SDANN密切相关,PNN50与高频段功率密切相关,有的甚至可以相互代替.但是目前国内外普遍认为,频域法既能从总体上定量评价自主神经系统功能(即用总功率指标),又能分别定量交感和副交感的活动水平及平衡和稳定性,故认为频域法评定自主神经功能优于时域指标.频域分析法广泛用于与ANSF有关的疾病,被公认为判定急性心肌梗塞死亡率及其预后、心率失常、心源性猝死及脑血管意外等方面有较好的应用价值.而频域分析法的缺点是:功率谱指标对噪声特别是早搏很敏感,稳定性较差,要求条件较严格.

3 第三个阶段是心动周期信号的混沌分析法[13,22,24]

近年来,心动周期信号具有混沌特征[19-21]逐渐被认识,用混沌、分形的非线性动力学理论来评价自主神经系统功能成了当今研究热点.

心动周期信号的混沌特征,可用相对分散度(Hrd、分维数(Hfd),李雅普诺夫(Lyapunov)指数(Hle),混沌度(Lcc)等混沌特征指标来描述.

根据我室对271例年龄段的正常人及部分甲亢病人、糖尿病人、心血管病人的心动周期信号测试分析[23-24],结果发现混沌特征参数随年龄的增加而降低,即HPS的复杂性随年龄的增加而降低,提示自主神经系统功能随年龄的增加而降低.甲亢病人、糖尿病人以及心血管病人的混沌特征参数也明为低于正常人,同时还发现在评价病理状态时,混沌特征指标比其它所有指标更稳定更敏感.

目前我们的工作正集中在用动态混沌特征参数来研究自主神经系统功能及其动态特征.心动周期信号的动态混沌特征可分短期(几分钟量级)、中期(24小时或几天量级)以及长期(以年计量)的动态混沌特征.本室关于心动周期信号的长期动态混沌特征的研究指出:心动周期信号的长期动态混沌特征具有指数下降规律,具各混沌特征指标间具有强的正的线性相关关系[24].

总之,HPV的分析作为一种崭新的方法,可用于检测各种病理条件及药物引起的自主神经系统功能改变.HPV降低提示自主神经张力下降,与许多疾病的病理机制和生理衰老相关,可以用来研究与自主神经系统有关疾病的发病机理,判断自主神经功能,评估病情的严重性及预后,同时指导治疗和监护,开发和寻找治疗自主神经系统疾病的新药以及新的疗法.然而,应该着重指出的是HPV检测方法虽然在临床上用于各种与自主神经有关的疾病,但不同的病种只要存在自主神经系统功能紊乱,都将导致HPV的改变,因此HPV分析不能用来鉴别诊断除自主神经系统疾病以外的各种疾病.HPV分析是评价自衰,检查自主神经系统疾病,以及用于判断自主神经系统功能(ANSF)损害的严重性与其它指标的关系,即继发性的自主神经系统功能损害与疾病的严重性的关系的无创、定量、敏感的方法,具有广泛的临床应用价值.这种方法必将为越来越多的人所认识和接受.

·维普资讯 http://www.cqvip.com

肾近曲小管 细胞系 温度控制 血管高血压 血管紧张肽原

参 考 文 献

1. Bannister R, J of Auto. Nerv.Sys, 1990;30:s19
2. Bannister R. 2nd edn.0xford University Press. 1988
3. Robertson D,er al. Int Angiol,1993;12(2):93
4. Singamells NJ,et al. Lancet,1995;345:1024
5. Gentric A, et al. J Am Geriatr Soc,1993:41(5):550
6. Freewman R,et al. Arch,Neural.1991;48(2):185
7. Malik M,et al.Clin Cardiol 1990;13:570
8. Hayano J,et al.Am J Cardiol 1991:67:199
9. Krdbs HB,et al,Am J Obstet Gynecol,1982;10:1060
10. Murakawa Y,et al.Br Heart J,1993;126:108
12. Ewing JE,et al.Am Heart J,1984;52:396
13. 谢正祥,等.科学技术文献出版社,北京,1992
14. Gill JS, et al.Electrophysiol. 1992;15(11):2206
15. Luria MH,et al.Am Heart J,1993;125(3):676
16. Hukiuri AV,et al.circulation 1993;87(4):1220
17. Pomeranz B,et al.Am J Physiol.1985;248:H151
18. Bigger JT,et al.AM J cardiol. 1992;69:891
19. Goldberger AL.et al.Sci.Am.1990;262(2):42
20. Deering W et al.IEEE ENG Med Biol.1992;11(2):40
21. Goldberger AL.IEEE Eng Med Biol. 1992;11(2):47
22. Xu XH,et al.Chinese J BME.1995;13(3):128
23. 徐晓红,等.中华物理医学杂志 1995;17(4)212
24. 徐晓红,等.生物医学工程杂志 1996;13(1):25

(收稿日期 1996－09－28)

276-277

(37)

介绍一种温度控制的鼠近曲小管细胞系

基础医学院生物教研室 尹泰昌* 徐 述

R544.1

中图分类号 R318.16

温度控制为条件的鼠肾近曲小管细胞系由美国犹他大学霍华德—休斯医学院Jean—MarcLa, Lalouel M.D,人类遗传学实验室所建立[1],已培养30余代未见丧失肾近曲小管细胞的特性,目前正在用于血管紧张肽酶—血管紧张肽原系统与原发性高血压的生理学及基因突变分子了生物学研究,因此该细胞系在基础与临床研究是非常有价值的。

1 温度控制为条件的鼠肾近曲小管细胞系(tsmpt)的建立

用r—干扰素(r—interferon,r－INF)诱导,经精基因(tsA58)后携带有温度敏感的sv40大T抗原(Temperatuer sensitive large T antige of SV40)的雄鼠(trangenic mouse)[2]与雌鼠129/3vEv杂交,从子代鼠的肾皮质近曲小管细胞(Murine proximal tubulets)培养获得温度条件控制的小鼠肾近曲小管上皮细胞系(tsMPT),用k1培养基以常规数量细胞接种于培养瓶,37°C24小时培养细胞即附着,换培养基,加INF10μ/ml,转移含5%CO_2,33°C下培养。传代后的细胞保持在含10%小牛血清,青一链霉素及谷胺酰胺、INF 10u/ml的DMEM培养基中。2～3天后用胰酶0.05%EDTA消化、传代、若要诱导细胞分化,则在实验前48～86小时将培养基更换成不含INF,温度条件是39°C即可。

2 tsMPT细胞系的生长特点

在33°C温度条件下细胞生长分裂,该细胞经INF诱导有胞核内大T抗原的表达特点。当在39°C条件不大T抗原表达下降,在48小时即不能被检测出。一般用正常近曲小管上皮细胞培养少数几代后,细胞即停止分裂,不能繁殖,而tsMPT由于病毒DNA的表达[3],使细胞不能分化,持续分裂,但它又具有近曲小管细胞的特点,故形成可长期培养的有温度条件控制的细胞系。

当tsMPT细胞生长时见细胞集合成团(domes)现象,是细胞间的紧密连接所致。这是上皮细胞特征之一,该细胞碱性磷酸酶、碳酸酐酶Ⅳ均为阳性。在33°C时,细胞扁平有极性,有单层,有时也有多层。转移至39°C时细胞进入分化状态,电镜下可见线粒体增加,细胞顶端微绒毛清晰可见,这是肾近曲小管细胞的特征。在细胞生理方面该细胞具有Na^+－Na^+－D－葡萄糖及Na^+－脯氨酸等的同向运输交换。近曲小管细胞与体内大量Na^+、碳酸氢盐及水价等重吸收有关,它是体内Na^+及体液平衡的重要部位。该细胞具有甲状旁腺素,血管紧张肽Ⅱ(angiotesinⅡ),多巴胺(dopamine)等重要激素受体。通过甲状旁腺素刺激(而不是精氨酸后叶加后素)可使胞内产生第二信使cAMP。因此,tsMPT细胞是来源于肾近曲小管上皮细胞而

* 男,1935－07出生,教授