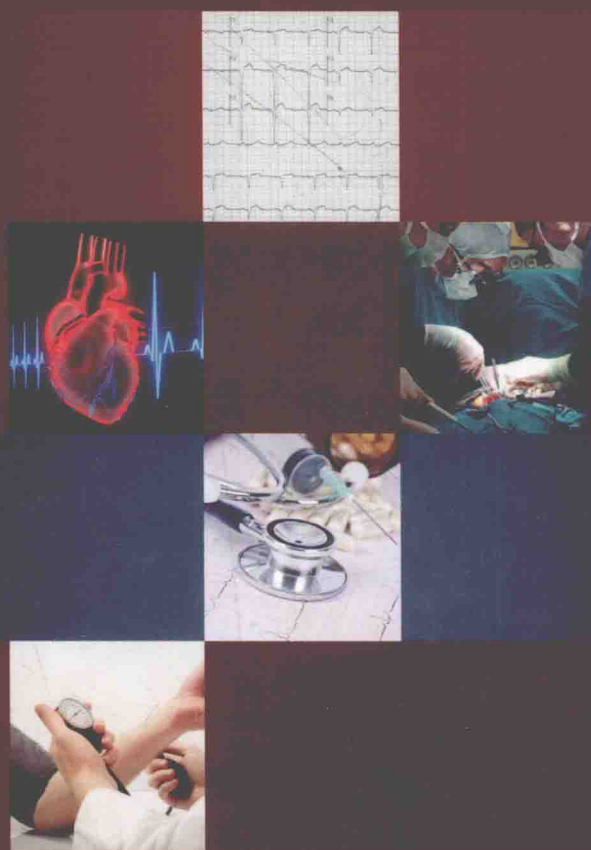


Autonomic Nervous System
and Arrhythmias

自主神经与心律失常

主编 张树龙 吴永全



北京大学医学出版社

自主神经与心律失常

Autonomic Nervous System and Arrhythmias

主 编 张树龙 吴永全
主 审 林治湖 杨延宗

北京大学医学出版社

ZIZHUSHENJING YU XINLÜSHICHANG

图书在版编目 (CIP) 数据

自主神经与心律失常/张树龙, 吴永全主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2016.10

ISBN 978-7-5659-1459-1

I. ①自… II. ①张… ②吴… III. ①自主神经系统—关系—心律失常—诊疗
IV. ①R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 213858 号

自主神经与心律失常

主 编: 张树龙 吴永全

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 畅晓燕 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 20.5 字数: 591 千字

版 次: 2016 年 10 月第 1 版 2016 年 10 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1459-1

定 价: 139.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

张树龙简介

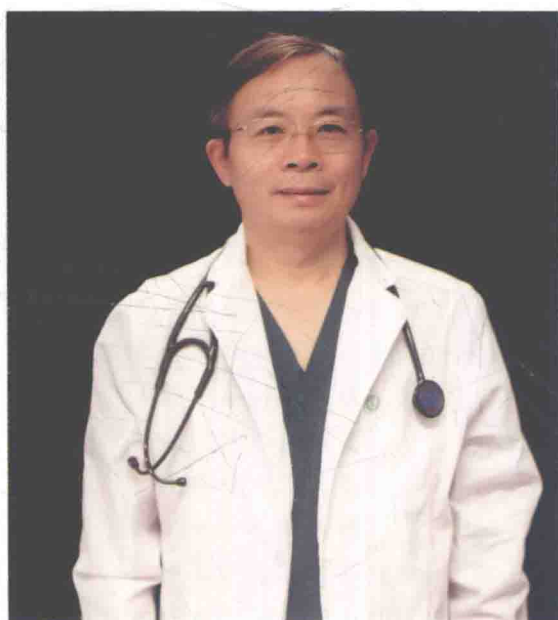


大连大学附属中山医院心脏中心主任兼心内科主任，教授，研究生导师，生理学博士。

毕业于中国医科大学，并于大连医科大学获硕士及博士学位，在 Michigan 州及 Texas 州大学做访问学者三年。发表科研论文三百余篇，参与著书三十余部，主持国家自然科学基金课题 2 项，作为主要完成人获得省部级科技进步奖十余项，第三届“大连市归国留学人员创业英才”。

大连市医学会心电生理和起搏专科分会候任主任委员，大连市医师协会心律学分会副主任委员，辽宁省医学会心电生理与起搏学专科分会常委，辽宁省预防医学会心血管分会常委，中国心电学会常委，中国心律学会委员兼无创工作委员会副主任委员，中国房颤工作组委员，中国室性心律失常及心脏猝死工作组委员，卫生部心律失常培训基地导师，教育部学位中心通讯评议专家，国家自然科学基金委通讯评审专家。*Chinese Medical Journal* 及《中华心律失常学》等杂志特约审稿人，《实用心电学杂志》副主编，《中国心脏起搏与心电生理杂志》《心电图杂志》《中华心脏与心律学电子杂志》编委。

吴永全简介



首都医科大学附属北京友谊医院主任医师、教授、博士生导师，心内科副主任。中国生物医学工程学会心律分会委员，中华医学会北京分会心电生理和起搏学会委员，中国心律失常联盟常委，北京市心律失常联盟副主席，中国心脏联盟晕厥分会副主委，中国医疗保健国际交流促进会心律与心电分会常委。

1990年毕业于同济医科大学，获学士学位。1998年获北京医科大学心血管内科博士学位。1995年开始从事心律失常介入工作，1999年开始指导全国三十余家医院开展心律失常及其他介入治疗，独立和指导他人完成各类射频消融、心脏起搏、埋藏式心脏复律除颤器（ICD）与心脏再同步治疗/除颤器（CRT/D）植入近万例。在复杂房性、室性心律失常的治疗方面有丰富经验。

承担并完成各种国家级、卫生计生委、教育部及北京市科学技术委员会等课题十余项，目前承担国家自然科学基金项目一项。获卫生计生委及北京市人才奖4项。发表论文八十余篇，其中SCI收录二十余篇，主编及主译著作15部。

编者名单

主 编 张树龙 吴永全

主 审 林治湖 杨延宗

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

常 栋 (大连医科大学第一附属医院)

初海鹰 (大连医科大学基础医学院)

董瑞庆 (杭州市第一人民医院)

董颖雪 (大连医科大学第一附属医院)

高惠宽 (首都医科大学附属北京友谊医院)

高连君 (大连医科大学第一附属医院)

葛利军 (宁夏回族自治区人民医院)

洪 丽 (大连医科大学第一附属医院)

侯月梅 (上海市第六人民医院)

黄 兵 (武汉大学人民医院)

贾绍斌 (宁夏医科大学总医院)

江 洪 (武汉大学人民医院)

江 雪 (大连大学附属中山医院)

金 哲 (大连大学附属中山医院)

李 华 (大连医科大学基础医学院)

李 健 (解放军总医院)

李爱萍 (大连医科大学基础医学院)

李卫萍 (首都医科大学附属北京友谊医院)

林玉壁 (广东省心血管病研究所)

林治湖 (大连医科大学第一附属医院)

刘 利 (大连大学附属中山医院)

刘 莹 (大连医科大学第一附属医院)

刘金秋 (大连医科大学第一附属医院)

刘少奎 (大连大学附属中山医院)

栾 红 (宁夏回族自治区人民医院)

彭 晖 (首都医科大学附属北京友谊医院)

沙 勇 (宁夏医科大学总医院)

单兆亮 (解放军总医院)

沈絮华 (首都医科大学附属北京友谊医院)

石 昕 (大连大学附属中山医院)

孙志军 (首都医科大学附属北京友谊医院)

王学忠 (宁夏医科大学总医院)

王莹琦 (大连医科大学第一附属医院)

王泽峰 (首都医科大学附属北京友谊医院)

吴永全 (首都医科大学附属北京友谊医院)

夏云龙 (大连医科大学第一附属医院)

谢莲娜 (大连大学附属中山医院)

许轶洲 (杭州市第一人民医院)

杨延宗 (大连医科大学第一附属医院)

尹晓盟 (大连医科大学第一附属医院)

于 勤 (大连大学附属中山医院)

余锂镭 (武汉大学人民医院)

于胜波 (大连医科大学第一附属医院)

张 玲 (上海市第六人民医院)

张鹤萍 (首都医科大学附属北京友谊医院)

张树龙 (大连大学附属中山医院)

赵 灿 (首都医科大学附属北京友谊医院)

学术秘书 王泽峰

序 言

自主神经系统与心律失常的关系一直是电生理领域的热点问题之一。自主神经功能失衡不仅在心房颤动、房性心动过速、特发性室性心动过速等心律失常中起重要作用，而且在缺血性心脏病、心力衰竭、Brugada 综合征、埋藏式心脏复律除颤器植入者以及其他各种疾病背景下的心律失常发生中亦起重要作用。近年来自主神经与心律失常及心血管疾病的研究较为活跃，国内外多个基础研究以及临床多中心研究，对其作用机制进行了相对深入的探讨，且通过调整自主神经治疗心律失常有了长足的进步。在心律失常相关的自主神经机制及治疗研究快速发展的背景下，目前急需一本专著来介绍和探讨相关方面的知识。

本书从自主神经的解剖学、组织胚胎学、生理学、药理学，以及与离子通道、动作电位、碎裂电位、后除极电位的关系等基础方面共十四章，从自主神经与各种心律失常如心房颤动、缓慢心律失常、交感风暴现象、离子通道病、心脏性猝死等临床方面共十五章，对心脏自主神经及心律失常相关知识从机制到治疗，进行了系统的、深入浅出的介绍，实为一项大的工程。

本书内容丰富而实用，是国内外目前最为全面的介绍自主神经与心律失常的专著，相信此著作的出版，会对国内相关专业的医生及从事心律失常工作的人员有很大帮助。

故乐意为之作序，并推荐给同道。

Sunny S Po

2016 年夏，于 Oklahoma



前言

自主神经与心律失常密切相关,西方医学最早认为心室颤动的发生是神经的颤动;祖国医学认为心为君主之官、主行血脉而藏神明,心病则气血逆行、神明不安、惊悸怔忡。自主神经干预治疗心律失常,早期是通过迷走神经兴奋的手段如 Valsalva 动作终止阵发性室上性心动过速,及交感神经干预手段如交感神经节切除治疗长 QT 综合征,后来的 β 受体阻滞剂作为心力衰竭的治疗基石也是基于心力衰竭的神经内分泌机制。近年自主神经干预治疗心血管疾病的研究更为活跃,如迷走神经刺激治疗心力衰竭、肾动脉神经丛消融治疗顽固性高血压、心脏神经丛消融治疗血管神经性晕厥、心脏神经丛消融治疗心房颤动等。但是国内目前尚没有一部关于自主神经与心律失常的专著,国外虽然有关于自主神经与心律失常方面的书籍,但大多数专著主要针对自主神经的一部分对心律失常的影响或自主神经对特定心律失常的影响。

本专著主要基于作者近 20 年针对自主神经与心律失常的基础研究,结合近年临床研究的进展,从基础和临床两个方面阐述自主神经与心律失常的关

系。第一部分主要系统介绍与自主神经相关的基础知识及研究,如自主神经的解剖学、组织胚胎学等,以及对离子通道、碎裂电位的影响等。第二部分着重于临床相关的内容,主要探讨与临床各类常见心律失常的关系,如心房颤动、房性心动过速、缓慢心律失常、交感风暴现象等,也有与临床常见心脏疾病相关的内容,如与心力衰竭、冠心病、高血压等疾病之间的关系,探讨自主神经在上述疾病中的作用、机制,以及可能的治疗手段。

我们处于知识大爆炸时代,医学研究速度之快使我们难于及时跟进,医务工作亦相当之繁忙,如本书能够让国内相关专业的医生及从事心律失常工作的人员对自主神经与心律失常的关系有一个系统的认识,对临床及科研工作有所帮助,将不胜欣慰。

在本书即将面世之际,我们衷心感谢各位编委及其家人的支持,感谢出版社编辑的努力。由于相关的基础及临床研究发展迅速,文献更新日新月异,并限于编者的水平和经验,书中可能有欠妥甚至错误之处,竭诚欢迎读者批评指正。

张树龙 吴永全

目 录

第一部分 基础篇

第一章 总论	3	第三节 自主神经与心室单相动作电位	77
第二章 自主神经的解剖学与心血管的 神经支配	23	第八章 自主神经与心房电重构	81
第一节 心血管神经的中枢部	23	第一节 心房电重构在心房颤动发生和维持中 的作用	81
第二节 心血管神经的周围部	24	第二节 心房电重构的影响因素	82
第三章 自主神经的组织胚胎学	26	第三节 迷走神经对心房电重构的影响	83
第一节 自主神经系统的组织学特征	26	第四节 迷走神经对离子通道重构的影响	83
第二节 自主神经系统的胚胎发生	27	第九章 自主神经与碎裂电位	88
第四章 自主神经的系统生理学	39	第一节 自主神经电生理机制与心房颤动	88
第一节 去甲肾上腺素及其肾上腺素能 受体对心血管活动的调节	39	第二节 碎裂电位与心脏内源性神经网络	89
第二节 乙酰胆碱及其胆碱能受体对心脏 活动的调节效应	42	第三节 碎裂电位与心脏外源性自主神经	92
第三节 非肾上腺素能非胆碱能神经递质 及其受体对心血管活动的调节	43	第四节 射频消融对碎裂电位相关的自主 神经影响	93
第五章 自主神经的系统药理学	49	第十章 自主神经与心脏记忆现象	96
第一节 心血管自主神经系统药物的作用 方式及分类	49	第一节 心脏记忆现象发生机制	97
第二节 肾上腺素受体激动药	51	第二节 心脏记忆的调控机制	98
第三节 肾上腺素受体阻滞药	55	第三节 自主神经和心脏记忆现象	99
第六章 自主神经与离子通道	61	第十一章 迷走神经与房室传导	101
第一节 心脏自主神经相关的心脏信号 传导通路	61	第一节 迷走神经对心房的调节作用	101
第二节 乙酰胆碱激活的钾离子通道在心肌中 的分布特点及其电生理作用	63	第二节 心房迷走神经的分布和对房室 结的支配	101
第三节 ATP 敏感性钾离子通道在心肌中的 分布及生理功能	67	第三节 迷走神经对房室传导速度和不应 期的影响	102
第七章 自主神经与单相动作电位	72	第四节 迷走神经在房室结折返性心动 过速中所起的作用	102
第一节 单相动作电位记录技术	72	第十二章 自主神经与后除极	107
第二节 自主神经与心房单相动作电位	72	第一节 心房颤动	107
		第二节 室性心律失常	114
		第十三章 心脏自主神经调节网络	117
		第十四章 内脏自主神经的相互作用	123

第二部分 临床篇

第十五章 自主神经与心房颤动	130	第二十四章 自主神经与冠心病	240
第一节 自主神经在心脏的解剖及 组织学分布	130	第一节 冠心病的心脏自主神经机制	240
第二节 自主神经介导心房颤动发生的病理 生理基础	132	第二节 心肌梗死与心脏自主神经重构	241
第三节 自主神经介导下的氧化应激与心房 颤动的相关性	134	第三节 心肌梗死的自主神经重构与室 性心律失常	245
第四节 自主神经在肾损伤与心房颤动发生和 发展中的作用	137	第四节 冠心病自主神经功能的预测 与评估	248
第五节 干预自主神经治疗心房颤动	138	第五节 冠心病的心脏自主神经干预治疗	252
第十六章 自主神经与房性心动过速	145	第二十五章 自主神经与阻塞性睡眠呼吸 暂停综合征	260
第一节 吞咽性房性心动过速	145	第二十六章 自主神经与心脏性猝死	265
第二节 不适当窦性心动过速	147	第一节 心脏性猝死与自主神经的关系	265
第十七章 自主神经与阵发性室上性心动 过速	149	第二节 自主神经导致心脏性猝死的机制	266
第十八章 自主神经与缓慢心律失常	153	第三节 自主神经功能异常与不同病因的 心脏性猝死	268
第一节 自主神经与病态窦房结综合征	153	第四节 自主神经评估与心脏性猝死	270
第二节 自主神经与房室传导阻滞	155	第二十七章 自主神经与高血压	274
第十九章 自主神经与交感风暴现象	158	第一节 高血压的自主神经机制	274
第二十章 自主神经与神经血管性晕厥	170	第二节 自主神经干预治疗高血压	277
第二十一章 自主神经与心肌病	175	第二十八章 自主神经对心电图的影响	284
第一节 自主神经与致心律失常性 右室心肌病	175	第一节 自主神经对心电活动的影响	284
第二节 自主神经与应激性心肌病	177	第二节 自主神经对心电图各波的影响	284
第二十二章 自主神经与离子通道病	185	第二十九章 自主神经功能评价	287
第一节 自主神经与长 QT 综合征	185	第一节 Valsalva 动作	287
第二节 自主神经与短 QT 综合征	188	第二节 倾斜试验及其他减少静脉回流的 试验	288
第三节 自主神经与 Brugada 综合征	193	第三节 颈动脉窦按摩	289
第四节 自主神经与早期复极综合征	198	第四节 压力受体的刺激	289
第五节 自主神经与特发性室性心动 过速和心室颤动	201	第五节 微伏级 T 波电交替 (TWA)	289
第六节 自主神经与儿茶酚胺敏感性室 性心动过速	209	第六节 心率变异性 (HRV)	292
第二十三章 自主神经与心力衰竭	223	第七节 心率震荡	292
第一节 心力衰竭的自主神经调节机制	223	第八节 心率减速力	300
第二节 自主神经干预治疗心力衰竭	226	第九节 分子影像学在心脏自主神经所致疾 病中的应用	303
		索引	309

第一部分

基础篇

- 第一章 总 论
- 第二章 自主神经的解剖学与心血管的神经支配
- 第三章 自主神经的组织胚胎学
- 第四章 自主神经的系统生理学
- 第五章 自主神经的系统药理学
- 第六章 自主神经与离子通道
- 第七章 自主神经与单相动作电位
- 第八章 自主神经与心房电重构
- 第九章 自主神经与碎裂电位
- 第十章 自主神经与心脏记忆现象
- 第十一章 迷走神经与房室传导
- 第十二章 自主神经与后除极
- 第十三章 心脏自主神经调节网络
- 第十四章 内脏自主神经的相互作用

第一章 总 论

自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 对心律失常的发生、维持以及症状的产生都具有重要作用, 因而越来越受到临床医生的重视。自主神经系统与心律失常密切相关的主要依据有: 实验与临床研究表明虽然许多心律失常的折返机制有其解剖基础, 但大多数的快速心律失常 (以及一些缓慢性心律失常) 发作通常是阵发性的, 表明在心律失常的发生中有一个或者多个因素起着关键性或者辅助性作用, 而自主神经系统可以通过影响心电生理的特性, 直接或间接地引起心律失常; 急性心肌梗死患者中大规模 β 受体阻滞剂应用的临床试验已经证实, 自主神经的干预对预防心脏性猝死有确切效果; 中枢及外周神经的刺激可以激发心律失常; 应用兴奋交感及副交感神经的药物可以产生心律失常; 各种压力负荷试验可造成心律失常; 近年直接针对迷走神经丛进行消融治疗心房颤动取得了一定的疗效。

交感神经及迷走神经对心血管系统的调节较为复杂, 对心脏的不同部位以及不同的电生理特性影响均不同。迷走神经主要作用于心房及传导系统, 交感神经主要作用于心室。二者均能缩短心房不应期, 对房室结及心室的电生理特性影响则相反。通过兴奋迷走神经而保持窦性心律频率的稳定, 然后刺激交感神经, 可见右房、右室及左室不应期缩短, 房室结传导时间不变、延长或者缩短。如保持房室传导时间恒定, 心房及心室不应期仍然缩短。白天清醒状态下与夜间睡眠心率相同时, 夜间的 QT 间期延长, 提示根据窦性心率及房室传导时间不能完全反映自主神经对心脏其他部位作用的强弱。

一、副交感神经对心脏电生理学的影响

副交感神经 (迷走神经) 系统无论在正常的或有病变的心脏, 对大多数心脏部位的电生理学特性都起着重要的调节作用。由于交感神经系统对这些结构也有直接的作用, 因此不能孤立地去考虑迷走神经的影响。交感与迷走神经之间的这种相互作用

对心脏的电生理学以及收缩特性十分重要, 一旦交感与迷走神经之间的这种平衡受到破坏, 便会导致心律失常, 甚至猝死。

(一) 心脏副交感神经系统的解剖学

1. 传出通路

迷走神经系统包含从延髓的迷走神经背核和泌涎核发出的纤维, 这些纤维支配着咽、喉、食管、胃和一些腹腔脏器的肌肉。节前心脏迷走神经纤维主要由泌涎核腹侧发出, 少部分发源于迷走神经背核和核间区。

副交感神经系统包括两条神经链, 神经节邻近或附着于所支配的结构上。心脏副交感神经节位于肺静脉、下腔静脉、左房下侧交界区和房室沟的脂肪垫中。犬在体选择性消融和外科切割方法证明, 肺静脉脂肪垫的破坏将扰乱左、右迷走神经对窦房结的影响, 而不影响迷走神经对房室结的影响。外科损伤下腔静脉及左房下部交界区脂肪垫会阻断迷走神经对房室结的影响, 而不阻断对窦房结的变时性影响。这些试验对原有理论提出了挑战, 原有理论认为, 右侧迷走神经恒定地对窦房结频率发放及右心系统的调节起更多的作用, 而左侧迷走神经对房室结及左心系统起主要作用。心脏外科手术中证实肺静脉脂肪垫含有可控制心律的神经及神经节。

通过心外膜应用苯酚或环形心内膜和心外膜切割术, 对星状神经节和迷走神经刺激的有效不应期 (effective refractory period, ERP) 反应进行标测, 以了解迷走神经在犬心室的细致分布情况。结果表明, 迷走神经纤维在越过房室沟于心外膜浅层走行 1~2 cm 之后, 穿入心内膜下区, 在这里发出心尖支支配心肌中间层及心外膜层, 因而心内膜下心室迷走神经纤维易受缺血损伤。进一步对心肌梗死后自主神经功能的研究证实, 心尖部梗死后, 该部位的交感和副交感神经支配功能丧失。

对犬的心脏进行研究表明: 分布到窦房结的迷走神经节后神经元位于右肺静脉和左心房交接处的

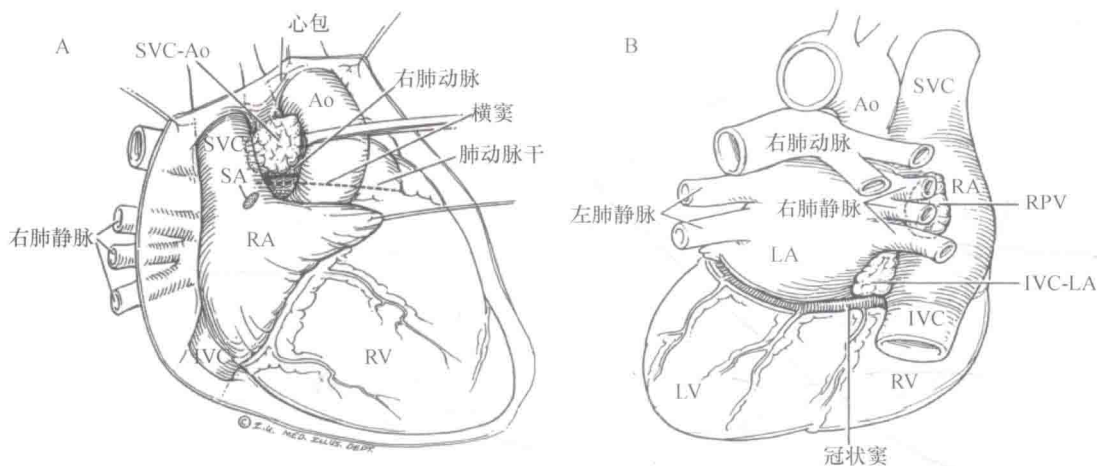


图 1-1 心外膜脂肪垫的分布。A. 心脏前面观，第三脂肪垫（SVC-Ao）位于上腔静脉中部与主动脉根部之间，肺动脉干上部。B. 心脏后面观，第一脂肪垫（RPV）位于右肺静脉与心房连接部。第二脂肪垫（IVC-LA）位于下腔静脉与低位左心房连接部。SVC：上腔静脉；IVC：下腔静脉；SA：窦房结；Ao：主动脉；RA：右心房；RV：右心室；LA：左心房；LV：左心室

心外膜脂肪垫（RPV），通常称为第一脂肪垫；分布到房室结的迷走神经节后神经元位于下腔静脉和左心房交接处的心外膜脂肪垫（IVC-LA），通常称为第二脂肪垫；大部分分布到第一及第二脂肪垫的迷走神经首先经右肺动脉上方主动脉根部和上腔静脉中部的心外膜脂肪垫（SVC-Ao），通常称为第三脂肪垫，极少部分迷走神经纤维绕过第三脂肪垫直接连接到第一或第二脂肪垫或直接分布到心房肌，因此，第三脂肪垫是迷走神经节后纤维分布到心房、窦房结和房室结的第一站。迷走神经先分布到右房后再到左房，因此，当右房去神经可以导致左房部分去神经，但反过来则不可能（图 1-1）。Adell 和 Randall 的研究表明：左侧和右侧迷走神经投向窦房结和房室结的纤维分布路径不完全相同，左侧迷走神经投向窦房结和房室结的纤维分布路径较广泛，从右肺动脉至左上肺静脉之间穿入心肌，右侧迷走神经的投射纤维分布路径较窄，从右肺动脉至右上肺静脉之间穿入心肌。

2. 心血管受体和传入通路

受体遍布于心血管系统，并提供关于传出神经活动反射调整的基础信息。动脉压力感受器位于颈动脉窦和主动脉弓。颈动脉窦发出的神经与舌咽神经伴行抵达脑干，而主动脉发出的神经纤维与迷走神经伴行，一同进入脑干，动脉化学感受器是位于主动脉弓及颈动脉窦的球形小体，发出的神经纤维伴随迷走神经及舌咽神经进入脑干。痛觉感受体分布于心血管各处，多数受交感神经支配。

实验研究已证实心脏中至少有两种迷走神经受体。有髓传入神经发自心房受体（集中于腔静脉与心房交界区）及左室受体（位于后下壁）。其他心房内和心室内受体（多位于左侧）由无髓迷走神经纤维支配。这些受体在心室肌中分布非常不均匀，例如在心外膜应用尼古丁导致的低血压及慢心率反应，以左室中后部心外膜最明显。

心脏和大血管的传入神经投射到孤束核的一个或多个特异性区域。尽管下丘脑与脑干中枢间存在联系，但传入信息于其间如何整合尚未完全明了。

3. 心血管功能的反射调节

日间发生的许多自主神经张力的波动受外部刺激的影响，并产生血流动力学变化，尤其是血压的变化。交感和副交感功能的反射性调节能减小或消除血流动力学紊乱，从而维持稳态。心脏反射调节产生的电生理变化在某些情况下对一些易感人群可增加或减小心律失常发生机会。年龄、心脏病、心脏激动剂及利尿剂的应用，一些病理条件（如糖尿病和失血），均可以干扰正常心血管功能的调整。

人体直立时，75%的血量低于心脏水平，而位于高顺应性、低压的静脉系统，大约 500ml 血在下肢，200ml 在髂部和臀部。静脉系统的非线性顺应性变化、静脉瓣以及下肢骨骼肌肉泵的作用等可抑制这种转移。如果反射机制不产生作用，站立时将发生晕厥。颈动脉窦以及主动脉弓内的压力感受器针对血压下降反射性减少脑干传出信号，导致交感神经激活及副交感神经功能降低，心率加速、动脉



血管收缩以及心室收缩增强。心肺的受体主要对心肌收缩、心室腔大小、心室张力做出反射。在动脉压力感受器作用下,心肺受体张力信号传至脑干,从而抑制中枢交感神经活性,当血压下降时,其发放的信号减少,会有更多的交感信号传出,同时伴随迷走神经活性的降低,肾素和血管紧张素释放增加,使血压升高。

(二) 副交感神经的生理学

1. 毒蕈碱受体

乙酰胆碱是中枢神经和周围神经(包括自主神经系统)的重要神经递质。交感及副交感神经的节前神经元、所有的副交感神经突触后神经元以及支配皮肤汗腺的交感神经突触后神经元,均以乙酰胆碱作为神经递质。在中枢神经系统,胆碱能神经元在自主神经调整中起重要作用,这种神经元可位于延髓腹侧、迷走神经背核、泌涎核及孤束核。

乙酰胆碱的活性由毒蕈碱受体的几种亚型相互作用所决定。毒蕈碱受体分布于多种细胞(包括心肌及血管平滑肌细胞、内分泌及外分泌腺、消化道和支气管肺平滑肌细胞、交感神经节细胞、脑组织)。毒蕈碱受体至少有三种亚型,分别亲和于胃(M_1)、心脏(心 M_2)、腺体组织(腺体 M_3)。最近应用分子克隆技术分析出四种受体亚型,其各自的功能还不完全清楚。毒蕈碱受体的数目同 β 受体上下调节相一致,激动剂的应用会导致受体数目的减少,从而伴随着对激动剂反应的降低,激动剂的清除,会使受体数目迅速回增。

磷脂酰肌醇的清除增加、腺苷酸环化酶的直接或间接抑制、离子通道的调整(主要是钾通道和钙通道)、对控制血管平滑肌张力起重要作用的 cGMP 的合成等,是由毒蕈碱受体激活介导的适量的细胞起反应的结果。

2. 对心脏离子通道的影响

(1) K^+ 通道:迷走神经对窦房结和房室结的变时性及变传导性的影响是由 K^+ 通道介导的。一种特殊钾通道(称 K_{ACh})的激活将导致窦房结和房室结组织的过度极化,从而可观察到迷走神经激活所产生的心脏反应。 M_2 受体通过百日咳毒素敏感性鸟嘌呤核苷酸结合蛋白与 K_{ACh} 连接,起信号传导功能。

(2) Ca^{2+} 通道:乙酰胆碱通过抑制 cAMP 合成来抑制电压依赖性及时间依赖性钙通道,为副交感

神经对心肌收缩力的影响提供了基础。

(3) I_f 通道:在窦房结细胞中,有一种可以通过过度极化激活而对窦房结细胞产生除极化作用的内向电流,称为 I_f 电流, I_f 电流对乙酰胆碱的敏感性要高于 K_{ACh} 。

3. 交感神经与迷走神经的相互作用

不能孤立地理解副交感神经系统的活性,副交感与交感系统可以表现出相互作用或同时激活。副交感神经的激活或者减弱的生理反应依赖于其与交感神经的节前、节后纤维的综合作用,二者的作用可以彼此被对方减弱或增强。

由于解剖位置极其接近,所以交感与迷走纤维间有相互作用,一个重要的节前相互作用就是通过作用区域的毒蕈碱受体产生乙酰胆碱,抑制肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素。同样,乙酰胆碱的释放可以被位于副交感神经末梢的节前 α_1 受体的拮抗剂所阻断。神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)与去甲肾上腺素同处于交感神经末端,在交感神经被激活时同时释放。NPY 既可以减少神经末梢乙酰胆碱的释放,也可以减少去甲肾上腺素的释放。在犬模型中,经过 3 min 连续交感神经刺激的预处理,再刺激迷走神经,窦性心动周期与房室间期分别减少 52% 和 63%,迷走神经介导的心房收缩减少 31%。外源性 NPY 的应用与交感刺激后的结果相同。

肌纤维膜上受体激活产生的细胞反应,可以诱导节后交感与迷走纤维的交互作用。离子通道的作用可以产生相反的电位,使膜去极化或超极化(尤其在窦房结和房室结水平)。神经节后相互作用的一个重要机制是通过作用于肾上腺素能和胆碱能受体产生腺苷酸环化酶,而 cAMP 对于 β 受体的激活及其随后对钙、钾、钠离子通道的作用是相偶联的。交感神经与副交感神经的相互作用是复杂的,而且还依赖于一些其他的因素,如每一种神经同步激活的水平以及作用位点不同而产生的不同影响。在同步激活的过程中,迷走神经对窦房结频率的发放有明显的优势,但对房室结、传导束、心室肌的作用不明显,这与迷走神经分布密度的不同有一定关系。在一些试验中,迷走神经在外源交感神经刺激情况下表现出的作用更明显。在交感神经作用增加的情况下,迷走神经抑制的作用也相应增加的情况称为被动加强抑制作用。



4. 对心率的调节

副交感神经对窦房结除极化作用的影响与对心率的控制相对应。迷走神经对静息心率的作用占优势,尤其在正常年轻人,这可以通过应用阿托品和 β 受体阻滞剂阻断自主神经功能测定固有心率(inherent heart rate, IHR)所证实。在大多数正常人群 IHR 超过静息心率,说明副交感神经抑制作用在心率的控制中占优势。在运动、体位的变化、情感刺激时,迷走神经功能下降,心率迅速增快。

通过对交感及副交感神经的直接刺激等实验,可以理解自主神经对心率的控制。迷走神经张力决定着稳定的心率,而心率的变化依赖于迷走刺激的频率,迷走神经张力作用下的心率变化是时间依从性的,随着迷走张力下降时间的延长,其下降的速度减慢。被动加强抑制作用在控制心率方面的作用是积极的,在交感刺激减弱以及应用外源性肾上腺素激动剂情况下,迷走张力刺激的反应起着重要作用。

迷走神经传出活动有时相性,与压力感受器引起的血压波动相关。应用定时的迷走神经连续刺激发现,窦房结除极化的时间与迷走神经脉冲发放时间紧密相关,与迷走神经脉冲发放时间相关的窦房结频率发放的周期,呈典型的三相表现。在迷走神经冲动发放时的心动周期中,可以观察到明显延迟或者相对延迟的窦房结除极化的加速。迷走神经连续刺激时间与窦性心动周期密切相关,使得在心率快于或慢于窦房结本身频率时,都可以产生窦房结的除极化。在此基础上再进行交感神经刺激,迷走与交感神经的综合作用进一步增强,因为交感神经刺激本身就影响窦性心动周期,这样,连续迷走神经刺激的时间设定也随之改变,从而使时相反应曲线发生明显变化。

窦性心动周期是否改变通常被认为是反映自主神经平衡的最基本表现。然而在犬模型中增加交感神经刺激以抵抗维持稳定窦性心动周期所必需的迷走神经刺激,这时尽管心率稳定,心房和心室的不应期却缩短,房室结传导也发生改变,提示迷走与交感神经的作用并不平衡。许多临床现象(如急性下壁心肌梗死)与此实验相似。所以,以心率的变化来说明心脏自主神经的平衡这一观点并不完全正确。

5. 对房室传导的调节

迷走神经对房室结的作用部位在结区,家兔模型的电生理学、形态学以及组织化学研究(乙酰胆

碱酯酶染色)显示,传导减慢区主要位于房室结的结区,在这一区域,迷走神经的刺激将导致传导减慢,动作电位显示过度极化、幅度减小以及 dv/dt 下降。在房室结的近端(房结区)或远端(结束区)进行迷走神经刺激并记录动作电位可以观察到电活动的相应变化,而 AH 间期很少甚至没有变化。

自主神经对房室结的影响很复杂,除了有交感和副交感神经相互作用以及受自主神经调节的心率影响外,还受房室结传导功能的影响。在没有自主神经的影响时,随着心率增加,房室结传导延迟的程度也增加,而最终房室传导阻滞的发生,是由房室结本身的恢复特性决定的。当心率的增加是由反射性的自主神经调整所致时(交感神经激活或副交感神经减弱),同时发生自主神经对房室结频率依赖性的调整,房室传导保证了一个较高的心率。反过来,当副交感神经激活而交感神经减弱时,由于传导延迟的增加以及伴随着迷走神经占优势所致的心率减慢,房室传导可以产生较大变化。由于交感与副交感神经对窦房结及房室结的影响不均衡,最终房室结的反应显示出与自主神经的变化相矛盾,如迷走张力增加可以产生显著的心率减慢,而对 PR 间期产生适当的或者不产生影响,甚至矛盾性的缩短。

在一些实验研究中,迷走神经对房室结和窦房结的影响不一致。①迷走神经能够控制窦房结的频率而对房室结的传导却不显示作用。②窦房结与房室结一样,在心动周期中对单纯的迷走神经刺激显示出时间依赖性。迷走神经连续刺激的时间依赖性对房室结的影响受心率及迷走神经张力的影响。在不同情况下,房室结与窦房结的时间反应曲线有相当大的差别,适当地定时刺激迷走神经,对 AA 间期和 AH 间期产生出许多混乱的影响。在家兔模型中,合适的迷走神经刺激产生了两种裂隙现象的典型传导模式,房室结的微电极记录显示阻滞发生于期前发放的脉冲正好落在房室结的结区迷走神经诱导的细胞最大过度极化阶段,脉冲落在更早或更晚阶段受迷走的影响减少。

交感神经刺激对窦性心动周期和时间依赖性传导幅度的影响,使时间依赖性房室结传导变化更趋复杂。因此,房室结对迷走神经刺激的反应依赖于心率、交感神经张力、生理状况和迷走神经传入的时间设置。

6. 对心肌电生理性质的调节

在实验模型中,迷走神经及交感神经刺激缩短



心房不应期,但迷走神经和交感神经对心房收缩力的作用是相反的,迷走神经兴奋减弱心房肌收缩力,交感神经兴奋使心房肌收缩力增强。迷走神经的刺激还增加心房不应期的离散度,特别是在有其他对不应期有影响的因素存在时(如甲状腺功能减低,或者在犬的心房颤动易感模型中),其不应期离散更加明显。

胆碱能神经的非独立性作用仍存在争议,在体和离体的实验研究表明迷走神经对心室肌的主要作用是抵抗交感神经对心室肌复极的影响。直接对游离的浦肯野纤维应用乙酰胆碱,除了在极高浓度的情况下外,对动作电位的性质不产生影响。相比之下,当动作电位时限被异丙肾上腺素缩短时,乙酰胆碱可延长此动作电位,这一影响可被阿托品阻断。相似的研究结果可以在活体的动物模型及人体中观察到,迷走神经刺激延长了心内膜及心外膜的不应期。这些影响可以通过应用普萘洛尔或交感神经切除予以减弱或消除。这证实了有效不应期延长是通过抑制交感神经活性起作用的。与此相似,心室颤动(室颤)阈值在急性心肌梗死(此时交感活性增强)以及在直接交感神经刺激的情况下是降低的,迷走神经相应的刺激提高了室颤阈值,重新将其调整到正常水平,而在无交感活性增高时,迷走神经刺激对室颤阈值无影响。

人体的研究报告显示副交感神经对心室肌不应期有直接影响,在经过 β 受体阻滞剂预处理的患者身上应用阿托品后心室有效不应期缩短,颈动脉窦以及主动脉张力感受器的刺激能够反射性增加迷走神经的作用,产生有意义的心室肌有效不应期的延长。在运动或睡眠中QT间期的变化,也说明了迷走神经对心室肌复极的独立性影响。

另外,乙酰胆碱通过减慢舒张期除极的斜率来降低浦肯野纤维的自律性,具有浓度依赖性。迷走神经刺激或乙酰胆碱的应用可以降低室性逸搏频率,此作用可以被 β 受体阻滞剂的应用增强,而被阿托品的应用减弱。

二、交感神经对心脏电生理学的影响

(一) α 肾上腺素能受体对心脏电生理学的影响

心脏中 α 受体与复杂的信号传递机制偶联,影响许多跨膜离子通道和离子交换。正常条件下, α_1 肾上腺素能受体兴奋介导的电生理效应是自律性降低和不应期延长,理论上有抗心律失常的作用,但

是在心肌缺血时, α_1 肾上腺素能效应增强,通过许多机制包括局部儿茶酚胺的蓄积、 α_1 受体密度的增加以及受体信号的增强,以及组织对 α_1 肾上腺素能受体兴奋反应的不均匀,易导致急性心肌缺血时致命性心律失常的发生。在其他病理状态下,没有足够的资料能证明 α 受体兴奋是致心律失常还是抗心律失常作用。

1. 心脏的交感神经支配

心脏的交感神经支配一部分来自肾上腺释放到循环血中的肾上腺激素,另一部分来自交感神经末梢释放的去甲肾上腺激素,二者均接受压力反射的调控。心脏的交感神经较副交感神经支配丰富,大部分交感神经传出纤维来自脊髓旁的星状神经节或颈中神经节。窦房结和右房的交感神经支配主要来自右侧星状心脏神经,房室结主要接受左侧胸背侧心交感神经的支配。右侧交感神经主要支配心脏右侧和心室前壁,左侧交感神经主要支配心脏左侧和心室后壁区域。尽管心脏神经末梢的分布是有解剖学依据的,而且具有特定的定位调节功能,但具体解剖走行和每个心脏神经的功能还不十分清楚。

窦房结的交感和副交感神经支配很丰富,在某些动物中,每个窦房结细胞至少接受一个神经末梢支配。房室结的自主神经支配也很丰富,但是神经末梢的分布不均匀,房室结的后、侧区域比中、前区域神经末梢分布多。心房中只有心耳部神经末梢分布较多;相比之下心室神经末梢的分布较少,而且主要是交感神经,心底部多于心尖部,在左心室中,交感神经在心外膜下走行,提供心外膜至心内膜的神经支配。心室内传导系统神经支配稀少,但是浦肯野纤维对神经刺激的反应性与相邻的心肌类似。

在静息状态下,副交感神经对窦房结的影响大,静息时的心率远远低于窦房结固有频率或者心脏移植时窦房结去神经时的心率。房室结中两种神经支配基本平衡。心室肌的交感神经主要表现为正性肌力作用,静息时,有交感神经支配的心室肌的收缩力比去交感神经时大20%。交感神经不仅调节心脏的变时性和肌力,而且调节心脏的电生理特性。

2. 心脏 α 肾上腺素能受体的分布

肾上腺素和去甲肾上腺素都能同时激活 α 受体和 β 受体。一般情况下,交感神经的调节功能主要表现为 β 肾上腺素能效应,心脏内有 β_1 、 β_2 受体,以 β_1 受体为主,特别是在心室肌中, β_1 受体占心肌