

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.16.021

文章编号: 1005-8982(2016)16-0101-04

酒依赖患者的自主神经功能研究

刘涛, 刘晖, 杜好瑞, 宁夔, 顾欣

(新乡医学院第二附属医院 功能检查科, 河南 新乡 453002)

摘要:目的 探讨酒依赖患者的自主神经功能状况及电生理特性, 为临床诊治和防止复饮提供帮助。方法 对酒依赖患者和健康对照者各 61 例行 24 h 动态心电图及交感神经皮肤反应 (SSR) 检测, 分析心率变异性 (HRV) 全部正常窦性心搏间期的标准差 (SDNN)、全程每 5 min NN 间期平均值的标准差 (SDANN)、全部相邻 RR 间期之差的均方根值 (RMSSD)、相邻 NN 间期之差 >50 ms 的个数占总的 NN 间期个数的百分比 (PNN50) 时域指标和 SSR 反应波潜伏期、波幅。结果 酒依赖组 HRV 时域指标 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均较对照组降低, SSR 反应波潜伏期延长, 波幅降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 酒依赖 (AD) 患者长期酒精滥用导致自主神经功能改变, 表现为自主神经总体功能减弱, 交感及迷走神经张力降低, 两者之间的平衡调制能力受损。临床 AD 的治疗和复饮防治中应加强自主神经功能的检测, 在改善其他症状的同时应注重自主神经症状的缓解。

关键词: 酒依赖; 自主神经; 心率变异性; 交感神经皮肤反应

中图分类号: R749.6

文献标识码: B

Study on autonomic nervous function of patients with alcohol dependence

Tao Liu, Hui Liu, Hao-rui Du, Kui Ning, Xin Gu

(Functional Examination Department, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453002, China)

Abstract: Objective To investigate the status of autonomic nerve function and electrophysiological characteristics of alcohol dependent (AD) patients, and to provide assistance for clinical diagnosis, treatment and prevention of relapse. Methods Sympathetic skin response (SSR) and 24h dynamic electrocardiogram were detected in 61 patients with alcohol dependence and 61 healthy controls, and the time of the heart rate variability (HRV), SDNN, SDANN, RMSSD and pNN50 of time domain indexes and SSR Reaction wave latency and amplitude were analyzed. Results The HRV time domain indexes SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 in alcohol dependent group were lower than those in the control group, the latency and amplitude of SSR were prolonged, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Conclusions Chronic alcohol abuse in AD patients results in changes of autonomic nervous function, which shows a decrease in the overall function of autonomic nerve, decreases sympathetic and vagal tone, impairs balance modulation ability among the two groups. The detection of autonomic nerve function should be strengthened in the treatment and rehabilitation of AD. In the improvement of other symptoms, we shall pay attention to the relief of the autonomic nervous system.

Keywords: alcohol dependence; autonomic nerve; heart rate variability; sympathetic skin response

酒依赖 (alcohol dependence, AD) 患者长期的酒精滥用导致慢性酒精中毒, 酒精中毒与心脏和周围

自主神经 (autonomic nervous system, ANS) 的病理改变有关^[1]。自主神经病变还可导致患者酒精渴求增

加、并发焦虑抑郁和肢体疼痛麻木等神经精神症状,致使已戒断的患者重新复饮。慢性酒精中毒是并发心血管疾病的重要危险因素^[2],也有学者认为低剂量摄入则有助于心血管的健康^[3],一篇分析了 24 篇论文的综述也显示出不尽一致结果^[4]。心率变异性(heart rate variability,HRV)与交感神经皮肤反应(sympathetic skin response,SSR)是反映自主神经功能状态客观而敏感的指标^[5],目前采用 HRV 联合 SSR 研究 AD 患者 ANS 功能的报道少见。本研究拟通过对 AD 患者 HRV 及 SSR 指标的监测,探讨患者的自主神经功能,为 AD 的临床诊治及复饮防治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

酒依赖组,病例选取 2013 年 3 月 -2014 年 12 月河南省精神病医院住院治疗的 AD 患者。入组标准:①诊断符合中国精神疾病诊断与分类标准第 3 版酒依赖诊断标准;②除吸烟外,无其他精神活性物质滥用;③无其他神经系统疾病或神经系统遗传病史;④无颅脑及四肢重大外伤史。排除标准:①合并其他重大躯体疾病及心血管疾病者;②合并脊柱关节疾病者;③近期使用过抗胆碱药物、 β 受体阻滞剂及其他影响自主神经功能药物者。共收集到符合标准的酒依赖患者 61 例,均为男性,年龄 23~66 岁,平均(44.17 ± 13.61)岁,平均受教育(12.54 ± 3.55)年,酒依赖(13.22 ± 7.42)年,平均日饮酒量(11.60 ± 5.48)标准杯{日饮酒量=[饮酒量(ml)×酒精度(v/v%)×0.08(酒精比重)]/13.6 g(1 标准杯)}。对照组按照知情同意原则,以 1:1 比例抽取与入组患者年龄、文化程度、家庭状况基本匹配的本院志愿男性健康职工 61 例,饮酒控制良好,无其他精神活性物质滥用(烟草除外),无神经系统疾病史及遗传病史,无脊柱关节及心血管疾病,年龄 26~59 岁,平均(46.75 ± 11.42)岁,平均受教育(11.85 ± 4.13)年,两组年龄、受教育年限差异无统计学意义($t=1.130, 0.987, P>0.05$)。

本研究经河南省精神病医院伦理委员会批准,所有被试或合法监护人均知情同意,并签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 SSR 测定 采用美国 Nicolet Viking Quest 肌电诱发电位仪,由专业技术人员操作,所有被试均在上午 9~11 时之间进行,为消除 AD 组酒精戒断综

合征对检测结果的影响,该组被试均在戒断症状治疗缓解 1 周后再行检测。实验室温度 25~30℃,被试安静卧床,表面盘状电极,记录电极置于手掌心,参考电极置于手背第 2 骨间肌距指蹼 3 cm 处,接地电极置于腕部,以鞍形电极刺激对侧腕部正中神经,电刺激时程 0.1~0.2 ms,刺激强度 20 mA,分析时间 5 000 ms,每例对象刺激 4 次,刺激间隔 >1 min,SSR 潜伏期取 4 次刺激的平均值,波幅取 4 次刺激的最大值。SSR 结果判定:①潜伏期延长,指潜伏期 > 对照组平均值 +2.5 s;②波幅降低,指波幅 < 对照组最低值;③反应波缺失,指多次刺激未诱出反应波形者。符合上述任意一项即判定为 SSR 异常。

1.2.2 HRV 分析 采用北京世纪今科公司的便携式动态心电图记录盒,对所有被试进行 24 h 心电图记录,AD 组被试均在戒断症状治疗缓解 1 周后再行检测。HRV 分析采用北京世纪今科动态心电图分析系统;分析指标采用时域分析法,全部正常窦性心搏间期的标准差(standard deviation of NN intervals,SDNN),全程每 5 min NN 间期平均值的标准差(standard deviation of all mean 5 minute RR intervals,SDANN),全部相邻 RR 间期之差的均方根值(root mean square of successive differences,RMSSD),全部相邻 NN 间期中,相邻 NN 间期之差 > 50 ms 的个数占总的 NN 间期个数的百分比(英文全称,PNN50)。其中 SDNN 用于自主神经功能的总体分析,SDANN 反映交感神经张力,RMSSD 和 PNN50 反映迷走神经张力。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用配对 t 检验,异常率比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HRV 比较

与对照组比较,AD 组 HRV 时域指标 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均显著降低,经两样本 t 检验,差异有统计学意义。见表 1。

2.2 两组 SSR 比较

AD 组 61 例,13 例正常,48 例异常,其中 9 例波形缺失,总异常率 78.68%。对照组 30 例均诱发出 SSR 波形,其中 4 例异常,异常率 13.33%,两组 SSR 异常病例数、反应波缺失数经 χ^2 检验,差异有统计

学意义。与对照组比较,AD 组 SSR 波幅降低、潜伏期延长,差异有统计学意义。见表 2。

表 1 两组 HRV 时域指标比较 (n=61, $\bar{x} \pm s$)

组别	SDNN	SDANN	RMSSD	PNN ₅₀
酒依赖组	93.88 ± 26.19	86.73 ± 35.79	21.64 ± 7.84	6.22 ± 4.01
对照组	107.57 ± 30.61	113.09 ± 32.68	26.82 ± 10.83	8.62 ± 3.17
t 值	2.645	4.234	3.164	3.653
P 值	0.009	0.000	0.003	0.000

表 2 两组 SSR 比较 (n=61, $\bar{x} \pm s$)

组别	波幅 / μV	潜伏期 / ms	异常 / 例	反应波缺失 / 例
酒依赖组	0.87 ± 0.64	1 735.12 ± 217.38	48	9
对照组	1.39 ± 0.51	1 284.51 ± 249.07	11	0
t / χ^2 值	4.952	10.611	44.933	9.717
P 值	0.000	0.000	0.000	0.004

3 讨论

酒精是一种常见的成瘾性物质,具有包括自主神经功能在内的多种神经生物学活性,酒依赖患者长期大量摄入酒精导致自主神经损害,表现为心血管系统和 / 或焦虑抑郁、渴求增加等躯体及神经精神障碍。QUINTANA 等^[6]认为酒精依赖可使心脏事件增加,强调对 AD 患者心脏功能的检测具有重要意义。HRV 是客观而敏感的反映心脏内在反应性和外部需求的综合生理学指标^[4,7],HRV 受自主神经调制,其参数反映自主神经功能。本组 AD 患者的 HRV 显示,反映自主神经总体功能的 SDNN、反映交感神经张力的 SDANN 及反应迷走神经张力的 RMSSD、PNN₅₀ 均较对照组降低。提示 AD 患者存在自主神经功能障碍,交感和迷走神经功能以及二者之间的平衡调制发生改变。推测这些改变与酒精及其代谢产物对神经系统和心血管的损害有关。酒精对脑组织具有较强的亲和力,对神经细胞、神经递质、受体及第一信使有明显的损害作用,长期大量摄入可能使神经细胞凋亡,致使神经功能改变,同时酒精的生物学效应也影响了心血管功能。VATSALYA 等^[8]认为慢性酒精中毒与心律失常、心肌病有关。GARDNER^[3]发现酒精滥用可使原有的心脏疾病加重。正常状态下,心脏自主神经的调节处于一个相对的平衡状态,且具有昼高夜低的变化规律,酒精滥用可能破坏这种平衡的调制。DE ZAMBOTTI^[2]对短期戒断的 AD 患者睡眠期的 HRV 研究发现,患者睡眠期心率增快但总的 HRV

降低,认为 AD 患者缺乏睡眠期的自主神经调节。本研究显示,患者 HRV 时域指标较对照组显著降低,支持上述观点。另外社会人口学因素也可能影响自主神经的调节,SAALFIELD^[9]的动物实验发现,自主神经对酒精的应激反应存在年龄差异,成年大鼠在压力暴露条件下乙醇介导的自主神经反应较青年大鼠更明显。本组资料中 AD 患者的平均年龄(44.17 ± 13.61)岁,长期的酒精滥用不乏有社会因素的参与,因此社会人口学因素可能也参与自主神经的调节。提示 AD 患者的自主神经功能障碍可能是一个多因素共同作用的结果。

酒精具有双相的生物学效应,AD 患者自主神经症状随血液酒精浓度的改变而变化,这些改变均通过自主神经调节完成,患者需反复饮酒来提高血酒精浓度以缓解症状^[10],SSR 反映汗腺分泌活动中汗腺膜对 K⁺ 通透性改变所致的表皮电压变化,交感神经节后纤维支配汗腺活动,所以 SSR 主要反映交感神经节后胆碱能纤维的功能状态。目前,SSR 的中枢处理机制尚不清楚,普遍认为有多个部位参与,其中下丘脑后部和中脑网状结构被认为是产生此反射的最重要的神经结构,大脑皮层对其也有重要的调节作用,SSR 检测客观、易行、可重复,广泛应用于监测和评估自主神经障碍^[11-12]。本研究显示,AD 患者 SSR 潜伏期延长、波幅降低,总异常率及反应波缺失率显著高于对照组,提示 AD 患者存在有交感神经传导速度减慢,节后胆碱能神经功能受损。AD 患者长期大量饮酒,使酒精及其代谢产物与脑组织中丰富的卵磷脂结合并蓄积,造成脑组织损害。HAMID 等^[13]报道,长期大量饮酒干扰维生素 B₆、B₁₂、叶酸代谢。同时 AD 患者胃肠功能紊乱,摄食不佳,长期的 B 族维生素及其他营养物质缺乏,可能使神经纤维产生脱髓鞘或轴索变性,以致发生自主神经功能损害。文献报道^[14],低剂量酒精可增加乙酰胆碱的释放和传递,而高剂量时则抑制其释放。本研究显示,AD 患者 SSR 波幅降低,反应波缺失率明显高于对照组,可能与饮酒造成的乙酰胆碱释放和传递抑制有关。NAZLIEL^[15]研究发现,AD 患者在自主神经系统临床症状和神经传导速度出现异常之前即有 SSR 潜伏期的延长,认为 SSR 可发现 AD 自主神经系统的亚临床障碍。本研究支持 NAZLIEL 的观点。

综上所述,AD 患者长期酒精滥用导致自主神经功能改变,表现为自主神经总体功能受损,交感及迷走神经张力降低,两者之间的平衡调制能力下降。

临床 AD 的治疗和复饮防治中应加强自主神经功能的检测,及时缓解自主神经症状。本研究为横断面设计,样本量较小,也未对入组患者进行随访,尚不清楚酒精戒断时间与自主神经功能恢复程度的关系,有待以后扩大样本和定期的随访,进一步探讨 AD 患者的自主神经功能状况。

参 考 文 献:

- [1] DE ZAMBOTTI M, WILLOUGHBY A R, BAKER F C, et al. Cardiac autonomic function during sleep: effects of alcohol dependence and evidence of partial recovery with abstinence[J]. *Alcohol*, 2015, 49(4): 409-415.
- [2] DE ZAMBOTTI M, BAKER F C, SUGARBAKER D S, et al. Poor autonomic nervous system functioning during sleep in recently detoxified alcohol-dependent men and women[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(5): 1373-1380.
- [3] GARDNER J D, MOUTON A J. Alcohol effects on cardiac function[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(2): 791-802.
- [4] KARPAYAK V M, ROMANOWICZ M, SCHMIDT J E, et al. Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(1): 9-26.
- [5] 范秀玉, 王琳娜, 范波, 等. 应用应用神经电生理对糖尿病锥体束及周围神经功能研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(24): 98-101.
- [6] QUINTANA D S, MCGREGOR I S, GUASTELLA A J, et al. meta-analysis on the impact of alcohol dependence on short-term resting-state heart rate variability: implications for cardiovascular risk[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(1): e23-29.
- [7] 华玉思, 高臣, 顾晓峰. 心率变异性指导围插管芬太尼应用的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(4): 107-111.
- [8] VATSALYA V, MOMENAN R, HOMMER D W, et al. Cardiac reactivity during the ascending phase of acute intravenous alcohol exposure and association with subjective perceptions of intoxication in social drinkers[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(5): 1247-1254.
- [9] SAALFIELD J, SPEAR L. Developmental differences in the effects of alcohol and stress on heart rate variability[J]. *Physiol Behav*, 2014, 135: 72-80.
- [10] 胡红星, 刘铁桥, 郝伟. 酒精的生物学及生理效应[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2012, 21(4): 253-259.
- [11] ÇAKIR T, EVCİK F D, SUBAŞI V, et al. Investigation of the H reflexes, F waves and sympathetic skin response with electromyography (EMG) in patients with stroke and the determination of the relations-hip with functional capacity[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3): 295-301.
- [12] ERDEM-TILKI H, COŞKUN M, UNAL AKDEMİR NL, et al. Axon count and sympathetic skin responses in lumbosacral radiculopathy[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(1): 10-16.
- [13] HAMID A, KEUR J. Role of signaling pathways in the regulation of folate transport in ethanol-fed rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(4): 291-297.
- [14] STANCAMPANO R, CARTA M, COCCO S, et al. Biphasic effects of ethanol on acetylcholine release in the rat prefrontal cortex[J]. *Brain Res*, 2004, 997: 128-132.
- [15] NAZLIEL B, ARIKAN Z, IRKEÇ C, et al. SSR abnormalities in chronic alcoholics[J]. *Addict Behav*, 2007, 32(6): 1290-1294.

(张西倩 编辑)