

摄食行为对小型猪心脏自主神经功能的影响

潘永明 陈亮 何欢 徐孝平 陈民利

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心 杭州 310053)

【摘要】 目的 观察摄食行为对小型猪心脏自主神经功能的影响。方法 利用大动物无创遥测技术观察清醒活动状态下小型猪摄食前(BI)、摄食过程中(IP)、摄食后(AI)、AI 2 h和AI 4 h的心电图(ECG)和自主活动,并用HRV功率谱分析其自主神经功能。结果 与摄食前比较,小型猪摄食过程中心率(HR)、自主活动和标准化低频成分(LFnu)明显增加,RR间期(RRI)、总功率(TP)、极低频成分(VLF)、高频成分(HF)明显减少,LF/HF比值明显升高;且随着摄食后恢复时间的延长,小型猪HR、自主活动、LFnu均有所降低,而RRI、TP、VLF、HF均有所升高,LF/HF比值逐渐降低,并在摄食后2 h、4 h时变化显著;相关分析显示摄食行为与TP、VLF、HF、LF和LF/HF密切相关,多元线性逐步回归分析亦显示摄食行为与VLF、LF/HF和TP密切相关,且VLF起主要作用。结论 小型猪摄食行为不仅影响心脏活动;而且能引起小型猪心脏自主神经控制能力发生改变,其中VLF在摄食行为过程中占有重要作用。

【关键词】 摄食行为;无创遥测;自主神经;小型猪

【中图分类号】R332 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1671-7856(2012)01-0043-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.001.002

Effect of Feeding Behavior on Autonomic Nervous Function of Heart in Miniature Swine

PAN Yong-ming, CHEN Liang, HE Huan, XU Xiao-ping, CHEN Min-li*

(Zhejiang Chinese Medical University Laboratory Animal Research Center/Comparative Medical Research Center, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 Objective To observe the effects of feeding behavior on autonomic nervous function of heart in miniature swine. **Methods** Electrocardiogram (ECG) and autonomic activities were recorded before, during and after ingestion 0h, 2h and 4h, from conscious and unrestrained miniature swine using a non-invasive telemetry system and the autonomic nervous function was investigated by power spectral analysis of heart rate variability (HRV). **Results** Compared with before ingestion (BI), the Heart rate, autonomic activities and normalize low frequency (LFnu) power were obviously increased, R-R interval, total power (TP), very low frequency (VLF) power and high frequency (HF) power were significantly decreased, the LF to HF ratio was raised during ingestion (IP). After food, the HR, autonomic activities and LFnu were decreased, while RRI, TP, VLF and HF were increased and the LF to HF ratio was lowed, especially after ingestion for 2h and 4h. Correlation analysis showed that feeding behavior and TP, VLF, HF, LF and LF/HF were closely related, and the multivariate linear gradual regression analysis also showed that feeding behavior and the VLF, LF/HF and TP were closely related, and VLF played a major role in feeding behavior. **Conclusion** Feeding behavior was not only affected heart activity

[基金项目] 卫生部科研基金(WKJ2009-2-032);“浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目”。

[作者简介] 潘永明(1979-),男,助理研究员,研究方向为实验动物与比较医学。E-mail: pym918@126.com。

[通讯作者] 陈民利(1962-),女,教授,研究方向为实验动物与比较医学。E-mail: minli-chen01@yahoo.com。

in miniature swine, but also could affect cardiac autonomic nervous control, which VLF played an important role in the process of feeding behavior.

【Key words】 Feeding behavior; Non-invasive telemetry; Autonomic nervous; Miniature swine

摄食行为是动物和人的本能之一,以获取适当的营养,满足机体的能量需要。摄食的调控是一个受多种因素影响的复杂系统^[1],并受到高级大脑认知活动的控制,神经生理学研究表明,下丘脑不仅是动物的皮质植物性中枢,也是神经内分泌的中心^[2],其将调节内脏活动与其它生理活动联系起来,并经下丘脑各神经区域通过接受、整合、发放食欲信号相互联系,相互影响,从而达到对食欲的调节,以维持动物的体重和体脂的相对恒定,并有研究证实交感神经系统能改变采食行为和体重^[3]。心率变异性(heart rate variability, HRV)作为分析自主神经系统活动的敏感性评价手段,能有效评估人类或其它动物的应激状态、情绪变化和病理进程^[4,5,6],其高频(high frequency, HF)和低频(low frequency, LF)成分分别可反映副交感神经和交感神经的活动^[7],且 LF/HF 比值亦反映了交感和迷走神经的平衡状况。

随着人们生活水平的提高,与摄食行为相关的疾病也越来越受到关注,如肥胖、冠心病、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病,且临床资料显示代谢综合征、冠心病和糖尿病等疾病均可引起 HRV 的降低^[8]。巴马小型猪是我国特有小型猪的品种之一,且与人类的解剖、生理以及疾病发生机理等多方面具有相似性,深受实验研究者的青睐。目前在代谢综合征、冠心病、糖尿病等疾病动物模型复制中大多需要高脂诱导,因此,摄食是一个重要的环节,研究小型猪摄食行为对心脏自主神经功能的影响,有助于深入了解代谢性疾病和心脑血管疾病的发生机理和改善摄食行为具有重要指导意义;虽然,近年来对摄食行为的研究探讨大多局限在瘦素、神经肽、胰岛素以及胆囊收缩素等相关神经递质和激素的探讨,对心脏自主神经活动的研究报道甚少。因此,本文利用大动物无创生理遥测技术,通过观察摄食行为对小型猪心脏自主神经功能的影响,探讨小型猪摄食行为整个过程中心脏自主神经活动规律及相互关系。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级巴马小型猪 4 只,体重 25 ~ 30 kg,雄

性,由上海市南汇区老港镇华新特种养殖场提供(SCXK[沪]2007-0013),常规饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心(SYXK[浙]2008-0116),环境温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 $50 \pm 20\%$ 。饲喂普通营养饲料和自由饮水,12 h/12 h 明暗交替。

1.2 主要仪器

EMKA 大动物无创生理信号遥测系统,法国 EMKA 公司生产。

1.3 方法

1.3.1 动物训练

小型猪适应性恢复饲养 2 周后,若无异常后则进入实验阶段。在正式实验前,给小型猪进行为期 3 d 的马甲适应性训练,训练方式如下:①第 1 天上下午给小型猪穿上马甲适应 1 h;②第 2 天穿马甲适应 6 ~ 8 h;③第 3 天穿马甲适应 24 h。第 4 天给所有动物剃毛,贴上 ECG 电极,穿好马甲后放回笼内饲养。

1.3.2 摄食诱导

首先观察小型猪摄食前的心电图及活动情况,然后于上午 8:30 给予小型猪 250 g 的饲料作为摄食诱导,观察小型猪摄食过程(IP)、摄食后此刻(AI)、摄食后 2h、4h 的心电图及活动情况,并在下午重复上述操作方法,于 15:30 进行重复摄食诱导实验,实验操作流程见图 1。



图 1 小型猪摄食行为观察

Fig. 1 Feeding behavior observation in miniature swine

1.3.3 数据采集及分析

小型猪 II 导联心电图和活动信号均连续记录于 EMKA IOX 软件中,心电图放大倍数为 500 Hz,活动放大倍数为 100 Hz,并用 EMKA "ECG-Auto" V2.6.0.10 软件进行自动化分析心电图和活动指标。心率变异性分析时,首先用计算机程序进行 R 波检测,计算 RR 间期(RRI),并根据图形同步进行手工剔除分析异常的 RRI 后,进行时间排序,并自动 HRV 分析,时域分析指标以 RR 间期的标准差(SDNN),相邻 RR 间期差值平方和的均方根(RMSSD)表示;按文献^[9]采用 FFT

功率谱分析,获取总功率(TP)、极低频功率(VLF)、低频功率(LF)和高频功率(HF),并进行LOG化,并对LF和HF进行标准化计算[LFnu或HFnu = LF或HF/(Total power-VLF)],计算LF/HF平衡指数。

1.4 统计学处理

所有数值以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,并用SPSS13.0软件进行单因素方差分析和LSD检验,相关性分析采用Pearson r和多元线性逐步回归分析, $P < 0.05$ 为显著差异。

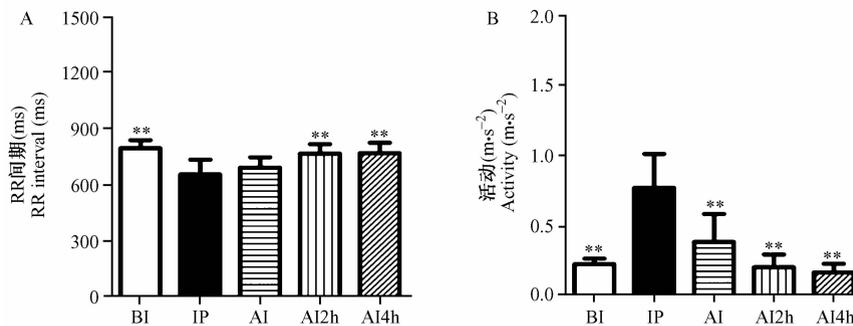


图2 摄食行为对小型猪RRI和自主活动的影响

Fig. 2 Effect of feeding behavior on RRI and autonomic activities in miniature swine

注:与IP比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;(A)RR间期;(B)活动

Note: compared with IP, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; (A) RR interval; (B) activity

2.2 摄食行为对小型猪心率变异性时域分析指标的影响

与BI比,小型猪摄食过程(IP)中HR明显加快($P < 0.01$),SDNN和RMSSD均有所降低,但差异不显著($P > 0.05$);与IP比,小型猪摄食后(AI)HR

和RMSSD均有所升高趋势,其中HR在摄食后AI 2 h和4 h时差异显著($P < 0.01$);而SDNN则在摄食后进一步降低,直到摄食后AI 2 h后开始有所恢复,但差异不显著($P > 0.05$),见图3。

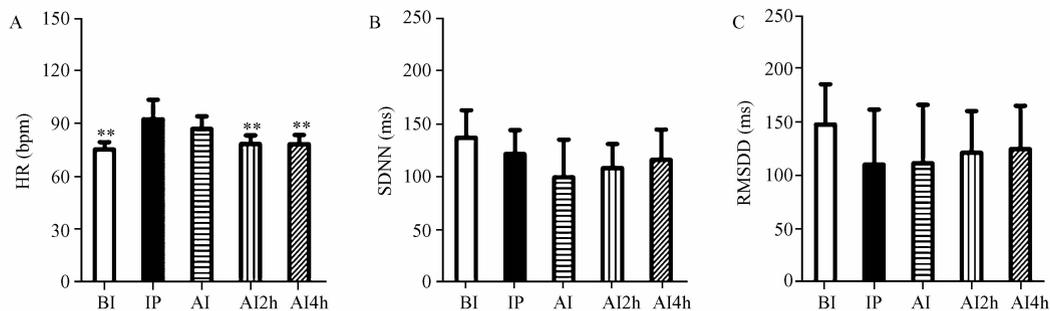


图3 摄食行为对小型猪HR、SDNN和RMSSD的影响

Fig. 3 Effects of feeding behavior on HR, SDNN and RMSSD in miniature swine

注:与IP比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;(A)HR;(B)SDNN;(C)RMSSD.

Note: compared with IP, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; (A) heart rate (HR); (B) standard deviation of the N-N (normal R-R) intervals (SDNN); (C) the root mean square of successive differences of N-N intervals (RMSSD).

2.3 摄食行为对小型猪HRV频域分析指标的影响

与BI比,小型猪摄食过程(IP)中TP、VLF、HF均有显著降低($P < 0.01$),且LFnu和LF/HF均显

著升高 ($P < 0.05$); 与 IP 比, 随着摄食后 (AI) 恢复时间的延长, 小型猪 TP、VLF、HF 和 LF/HF 均有所

恢复, 并在摄食后 AI 2 h、4 h 时差异显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见图 4。

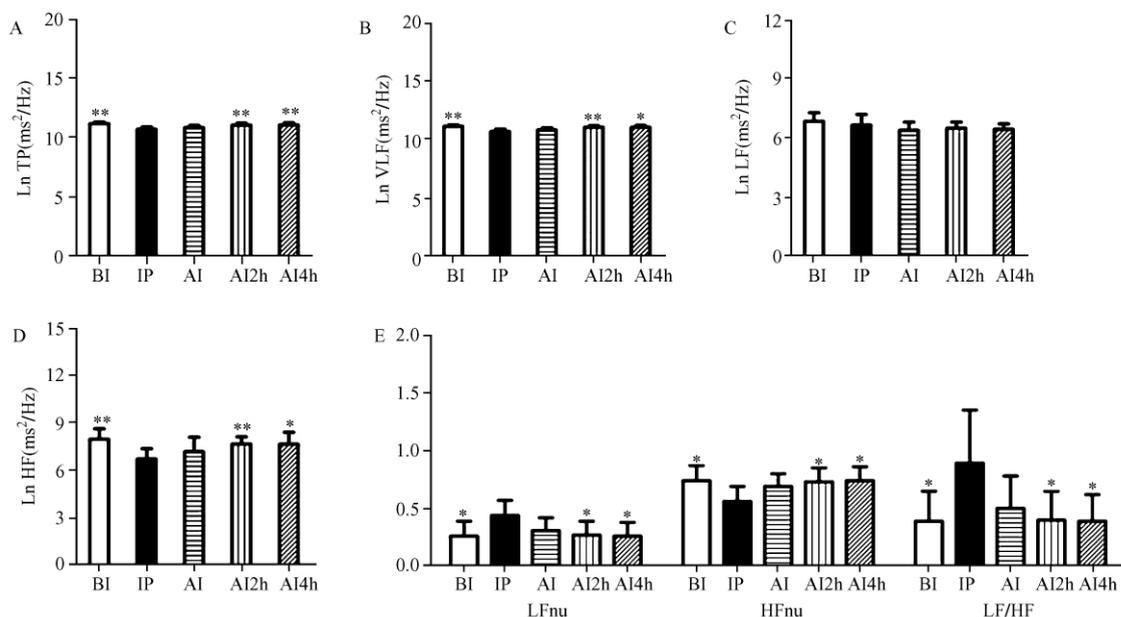


图 4 摄食行为对小型猪 HRV 频域分析指标的影响

Fig. 4 Effects of feeding behavior on HRV power spectral analysis indexes in miniature swine

注: 与 IP 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; (A) TP; (B) VLF; (C) LF; (D) HF; (E) LFnu, HFnu 和 LF/HF 比值。

Note: compared with IP, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; (A) Ln TP = log-transformed total power; (B) Ln VLF = log-transformed very low frequency power; (C) Ln LF = log-transformed low frequency power; (D) Ln HF = log-transformed high frequency power; (E) LFnu = normalized low frequency power, HFnu = normalized high frequency power and the LF/HF ratio.

2.4 小型猪摄食行为活动与心脏自主神经功能的相关性

经 Pearson 相关分析显示, 小型猪摄食行为活动 activity 与 LnVLF ($r = -0.730$, $P < 0.01$)、LnHF ($r = -0.518$, $P < 0.01$)、LnTP ($r = -0.717$, $P < 0.01$)、LFnu ($r = 0.634$, $P < 0.01$)、HFnu ($r = -0.634$, $P < 0.01$) 和 LF/HF ($r = 0.653$, $P < 0.01$) 密切相关; 进一步采用多元线性逐步回归分析后得到 3 个相关模型, 即 (1) $activity = 9.683 - 0.852LnVLF$, $R = 0.730$, $P = 0.000$ 、(2) $activity = 7.041 - 0.624LnVLF + 0.283LF/HF$, $R = 0.796$, $P = 0.000$ 、(3) $activity = 6.677 - 4.417LnVLF + 0.419LF/HF + 3.804LnTP$, $R = 0.844$, $P = 0.000$, 以上相关模型表明小型猪摄食行为与 VLF、LF/HF、TP 密切相关, 且 VLF 在摄食行为中起主要作用。

3 讨论

随着人们生活水平的提高, 对生活习惯性疾病的研究和防治也越来越受到关注, 尤其与摄食行为有关产生的疾病。流行病学调查显示冠心病、糖尿

病、高血压、脑血管病、动脉粥样硬化、高脂血症、肥胖、癌症, 其发病一般都与摄食行为有关, 故对摄食行为的研究具有重要意义。摄食行为是指人类或动物机体为维持个体生存、保障机体各器官的功能以及从事各种活动的能量需要所进行的觅食、进食、消化、吸收等各种有关活动。摄食行为除了是一种本能外, 还受到高级大脑认知活动的控制; 且中医理论认为“心主神明”, “头者, 精明之府”, 即表明心与大脑高级中枢神经功能密切相关。因此, 心脏活动与摄食行为可能有着密切的联系, 故利用大动物无创遥测技术观察摄食行为对小型猪心电图和活动的影 响, 并从心脏自主神经功能的角度探讨与摄食行为的关系。研究结果显示, 小型猪在摄食过程中出现心率和自主活动明显的增加, RRI 间期明显缩短, 说明小型猪在摄食过程中出现明显的心肌兴奋现象; 另外, 随着摄食后恢复时间的延长, 小型猪心率和自主活动明显降低, RRI 间期明显延长, 表明小型猪摄食后逐渐处于安静状态。可见, 小型猪的摄食行为与心脏活动密切相关。

摄食作为一种反射性的活动, 受各种外界环境

的刺激均可引起胃肠激素的分泌,且激素能作用于传入神经将信号传递给神经中枢,然后由神经中枢信息整合后发出指令,经传出神经到达效应器引起或终止摄食活动,在这个信号传递过程中迷走神经发挥了重要作用^[10]。而迷走神经是肠-脑轴中神经解剖的基础,其经食物成分接触胃肠道所引起的进食相关信号传递到中枢神经系统中,介导摄食与消化行为的部位,并对摄食行为进行调节^[11]。已有研究证实交感神经系统对增重的病因学中起着重要的角色且影响采食^[12]; Bray^[12]和 Ravussin^[13]的研究均显示肥胖的产生是由于交感神经活动降低所致。本研究结果亦显示小型猪在摄食过程中 SDNN、RMSSD、TP、VLF、HF 均有所降低,LFnu 和 LF/HF 比值均明显升高,提示摄食行为能引起交感神经活动的增强,且在摄食后恢复过程中交感神经活动又逐渐降低,也说明了交感神经活动异常或迷走神经活动抑制可能是引起动物采食及体重发生异常的主要原因之一。

现代研究证实脑-肠轴中的某些肽类物质所激发产生的信号可控制摄食行为,可分为两大类:一类是刺激摄食的肽类物质,包括神经肽 Y(NPY)、食欲素(Orexin)、Ghrelin 等,另一类是抑制摄食的肽类物质,包括胆囊收缩素(CCK)、酪酪肽(PYY)、瘦素等^[10];近来也有发现细胞因子亦参与了摄食行为过程,如白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- α (IFN- α)等^[14]。其中神经肽 Y(NPY)通过与 Y1 或 Y5 受体结合并传出信号,可抑制交感神经,兴奋副交感神经,具有增加食欲或采食量的作用^[15],且本文相关分析显示小型猪摄食行为与 TP、LFnu、HFnu、LF/HF 密切相关,证实了摄食行为与心脏自主神经活动密切相关,而 NPY 所发生的信号亦可能参与心脏自主神经调控过程,究其明确关系还有待于进一步研究。

另外,对于 VLF 生理意义还不十分明确,目前普遍认为其来源可能既包括温度调节过程,也包括激素对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活动有关^[7],本研究 Pearson r 相关和多元线性逐步回归分析均显示,VLF 不仅可单独调控或协同 LF/HF 平衡以及 TP 共同参与调控小型猪的摄食行为。可见,VLF 的调控变化在摄食行为过程中起着重要的作用,从而也说明摄食行为的过程可能是体液、神经递质、激素等共同参与和释放的复杂过程。

综上所述,小型猪摄食行为不仅影响心脏活

动;而且能引起小型猪心脏自主神经控制能力发生改变,其中 VLF 在摄食行为过程中占有重要作用,故用 HRV 频域分析指标可用来评估摄食行为状态以及探讨与摄食行为有关的发生机制。

参考文献:

- [1] 王军,杨建昌.运动对机体摄食的影响[J].湖北体育科技,2006,25(5):539-541.
- [2] 于继英,李雷斌.动物食欲调控的神经生理学探讨[J].饲料工业,2005,26(7):23-25.
- [3] Alice Y. Kuo, John C. Lee, Geraldine Magnin, et al. Differential autonomic nervous system response in obese and anorexic chickens (Gallus gallus) [J]. Comp. Biochem. Physiol., 2006, Part B 144: 359-364.
- [4] De Jong IC, Sgoifo A, Lambooj E, et al. Effects of social stress on heart rate and heart rate variability in growing pigs [J]. Can J Anim Sci, 2000, 80: 273-280.
- [5] Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use [J]. Circulation, 1996, 93: 1043-1055.
- [6] 潘永明,陈亮,何欢,等.心率变异性评估运输应激对 Beagle 犬自主神经功能的影响[J].中国实验动物学报,2009,19(1):69-73.
- [7] Martinmaki K, Rusko H, Saalasti S et al. Ability of short-time Fourier transform method to detect transient changes in vagal effects on hearts: a pharmacological blocking study [J]. Am. J. Physiol. Heart and Circulatory Physiology, 2006, 290(6): 2582-2589.
- [8] 牛玲,罗平,杨秋萍,等.代谢综合征、糖尿病及高血压对心率变异性的比较研究[J].实用糖尿病杂志,2009,5(2):31-32.
- [9] Kuwahara M, Tsuino Y, Tsubone H, et al. Effect of pair housing on diurnal rhythms of heart rate and heart rate variability in miniature swine [J]. Exp. Anim. 2004, 53(4):303-309.
- [10] 罗远红,陆丽明,杨晓军.脑-肠轴与摄食行为机制的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2009,18(30):3777-3779.
- [11] Schwartz, G J. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects [J]. Nutrition, 2000, 16: 866-873.
- [12] Bray GA. Reciprocal relation between the sympathetic nervous system and food intake [J]. Brain Res Bull, 1991, 27(3-4), 517-520.
- [13] Ravussin E, Gautier JF. Metabolic predictors of weight gain [J]. Int J Obes Relat Metab Disord 1999, 23 (Suppl. 1), 37-41.
- [14] 谈晓矛.运动影响摄食行为的中枢细胞因子机制[J].济宁师范专科学校学报,2006,27(6):42.
- [15] Balasubramaniam A. Clinical potentials of neuropeptide Y family of hormones [J]. Am J Surg, 2002, 183(4): 430-434.

(修回日期)2011-10-27