

近五年之研究計畫內容與主要研究成果說明

主要研究成果說明

主持人自從博士後即與陽明大學腦科學研究所郭博昭教授共同開創各種生理訊號之記錄及分析的軟硬體技術，探索生理訊號從動脈壓、心電訊號及經計算後反應出之神經調控（自律神經系統）。之後增加腦電波、肌電波、眼動波及三軸加速度等訊號進入睡眠研究，將上述生理訊號其各別及同時變化一起分析，故了解到許多心循環疾病之發生與睡醒及睡眠各期轉換皆習習相關。上述研究方法及技術多為研究室自行開發，研究儀器亦多為自行製造，省下很多的經費，也提供給許多同好進行各式研究。近幾年並已完成完全無線之設計（詳見專利表），測量方式讓受測者（包括人類、大鼠及小鼠等動物）的活動更加自由不受限制及干擾，於許多生理功能及病理之探討幫助不少。研究方法及方式很多且因不同研究議題需求：有些實驗須於環境完全控制下進行，研究五分鐘所得之生理參數作研究；有些則專門探討睡眠期間之生理變化；有些甚至記錄 24 小時活動；有的實驗更延長記錄時間至數天或數週。各種實驗設計可得到各種不同的解答。研究對象從健康人的睡眠及自律神經功能相關之生理探索、臨床上各式病人的睡眠及自律神經失調之病理表現，並建立動物模式（大鼠及小鼠）深入各生理與病理之基礎機轉及治療方向等研究。我們著實以自己建立之技術觀察到很多重要之訊息，許多研究方法業已成熟，成果陸續發表中（請參考近五年著作目錄）。以下將過去我的研究興趣分為四個方向來說明。此次的研究主題乃專注於近來特別受到重視老年失智症問題，將本研究室已建構成熟之自律神經及睡眠的研究技術（上述多生理訊號之全功能記錄技術），目標將著重於探索已確定失智小鼠在其學習記憶能力未退化前及退化後，以了解自律神經系統及睡眠問題所扮演的角色。

研究方向

一、動脈壓變異性分析與應用（呼吸影響波動，BHF；血管運動影響波動，BLF）

BHF：動脈壓呼吸波動與自律神經功能之關係，長久以來一直為學者所忽視。本研究室 1999 年論文¹首次證明動脈壓呼吸相關律動可做為評估大鼠之心臟交感神經活性。另兩篇論文更詳細探討此頻率成份來源及其機轉^{2,3}。另外，動物失血時會引發此波動功率之上升具專一性，研究結果發現失血所引發之現象與自律神經之 β -交感神經活性具極密切之相關⁴；由於動脈壓訊號於醫院中容易取得，故於人類研究亦證明此波動與 β -交感神經活性有關⁵，將來更有非侵體性測量

技術發展之可能。故此部分論文可提供一項發展潛力極高之心臟交感神經功能或失血現象評估方法。

BLF：本研究室曾參與動脈壓低頻律動之臨床應用及其來源之探討，已知其與交感神經對血管調控有關。高血壓疾病一直威脅人類健康且名列十大死因之一，然至今對它的瞭解仍然不多。事實上血壓的調節乃一動態之平衡，綜觀多數研究皆以靜態方式探討，恐失去許多重要訊息。吾人嘗試以動態角度觀察 SHR 與正常血壓對照鼠 (WKY) 之差異並研究其延腦動態控壓能力 (或謂血管對神經之反應性) 之差異，吾人首度證明 SHR 的延腦動態控壓能力強於 WKY 鼠，並有較快之反應速率，更詳細洞悉高血壓形成原因⁶。並進一步探討交感神經於其間扮演之角色。另近期本研究室成功開發自由活動大鼠之動脈壓變異性分析研究模式⁷，於此動物模式亦得到類似之研究結果與結論。但此現象僅獨特出現於睡眠時期，故提出睡眠研究之重要性。

二、心率變異性 (HRV) 之分析與應用

由於訊號取得較易，心率變異性之研究開發較早。本研究室以自製之心電放大器 (郭博昭教授設計) 及配合撰寫分析程式 (郭博昭教授撰寫)，與公衛專家合作將記錄到的台灣南投縣漁池鄉中老年等數千人之資料作分析，完整評估健康人心臟自律神經之功能參數，發現五十歲前男性在休息狀態下之基礎交感神經活性比女性高；相反的，女性之基礎副交感神經活性則比男性高。但此現象於五十歲後男女差別即消失⁸，推論此現象與女性五十歲左右時停經現象有關；其後與地區衛生所合作，更針對此問題探索同年齡層五十歲左右之男、女自律神經活性差異之謎。確認女性內生性性激素於停經前扮演重要之角色。女性停經後若補充雌激素則可回復至停經前之自律神經功能表現⁹；之後以自由活動大鼠之研究模式，探討內生性雌激素之角色，也確認雌激素其促進副交感基礎活性之作用¹⁰；此方面研究也與傳統醫學醫師合作，發現針灸對停經婦女之自律神經失調具改善效果。有趣的是，針灸亦能一併改善停經後之睡眠問題¹¹；應用到婦產科子顛前症懷孕病人，發現病人有交感活性過度興奮而副交感活性異常降低現象，提供臨床治療一重要訊息²；針灸應用之研究也發現，由於人面臨壓力或各種病徵時，往往增強交感而抑制副交感神經活性；而針刺四神穴可有效加強副交感且抑制交感神經活性，可提供臨床治療上方便且少傷害之重要方法¹²。與腸胃科合作開發評估人類及大鼠，胃之自律神經功能的新方法¹³⁻¹⁵；與神經內科確認中風對自律神經功能的影響¹⁶ 與神經外科探索癲癇病人的自律神經功能變化¹⁷⁻¹⁹；與泌尿科探索心臟自律神經系統於男性性功能障礙之角色²⁰；與精神科及藥師探

索人類及大鼠之精神疾病、用藥情況及治療對心臟自律神經功能之影響²¹⁻³¹；與精神科探索實習醫師之壓力問題^{30, 32, 33}。另也瞭解美沙冬對**毒物成癮**的替代療法對心臟自律神經功能之影響^{26, 28}。另外，利用控制呼吸頻率與吸氣及呼氣時間比例，來探究各項 HRV 參數及感壓反射靈敏度的變化及影響，詳細了解 HRV 及感壓反射靈敏度設計實驗時，呼吸控制的重要性³⁴⁻³⁷。

三、人與大鼠之睡醒與自律神經相關研究

吾人曾參與慈濟大學「東台灣睡眠研究中心」，確立人類及自由活動大鼠之研究模式建立^{38, 39}，而成為本研究室近年的研究主軸。過去本研究室可量測到人及大鼠之心電訊號，並詳細觀察睡眠中自律神經之變化^{40, 41}，也詳細探討其中自律神經功能與睡醒之因果關係⁴²，並進一步解答自律神經功能於睡及醒調控之正常生理及可能病理機轉。研究發現有 (1) 跟**傳統醫學**合作發現**停經婦女**的睡眠問題與自律神經調控實具高度關連，並可透過針灸適度緩解自律神經之異常，亦能有效改變睡眠品質¹¹。(2) 護理人員**值班 (長期值夜或輪班)**的睡眠自律神經功能變化⁴³⁻⁴⁵。(3) 探討 **SHR** 之睡眠與自律神經功能變化，SHR 睡眠結構與 WKY 具明顯差異性^{7, 46, 47}，另特別於睡眠時才出現循環自律神經調控缺陷⁷。也找出 SHR 之睡眠異常可能與**交感神經 1-adrenergic system** 過度興奮有關⁴⁸。近年我們更建立完全的無線大鼠模式，除在測量時動物能更自由、更無壓力外，亦使記錄時間可以延長並有機會 (4) 瞭解超過 **24 小時**之正常生理律動⁴⁹及改變光照造成之影響 (結果整理中)；(5) 本實驗室更自製**遙控電刺激**模式，電興奮血管運動中樞 (rostromedial ventral lateral medulla, RVLM)，證明正常血壓鼠可因 RVLM 之刺激使睡眠模式轉變為類似 SHR 之片斷式睡眠。上述之研究結果可間接解答 SHR 可能是因為 RVLM 過度興奮造成睡眠片斷現象⁵⁰ (6) 利用大鼠模式，仔細了解人類一日於睡眠時血壓下降 (blood pressure dipping, **BP dipping**) 在正常生理之角色，其可能之機轉。確認其中醒睡於 BP dipping 之比重佔超過 90%，而日夜節律則僅佔不到 10% 的影響，進一步探討 BP nondipping 之可能病理原因⁵¹及高血壓大鼠的不同⁵²；另，已知睡眠後期是全天中最高好發心循環疾病的時間，我們也確立了與人類相似之大鼠研究模式，了解此期間可能與**睡眠後期**之睡眠結構不穩定及自律神經系統偏向交感神經活性有關⁴⁸並探所高血壓大鼠的不同⁵³；(7) 另，利用人類^{54, 55}及大鼠 (2 篇論文投稿中) 之動物模式分別進行研究冬季好發心循環疾病的可能機轉，實驗設計特別為台灣**冬季低溫**模式，且已確認許多可能機轉；(8) 除探索好發心循環疾病的問題，我們也試著了解**運動降血壓**之機轉，希望提出更好的預防及治療高血壓模式 (投稿中)。目前正積極探討上述各因子於高血壓

之特異表現。(9) 小鼠的研究模式於技術層面更為困難，而我們都已一一克服並完成研究技術之建立，目前已有一篇論文⁵⁶，本計劃即使用此技術。此方面更開啟與分子生物領域研究合作之可能。(10) 另我們也發現自覺入睡困難者其白天副交感神經活性較弱及交感神經活性偏高，入睡過程中腦波高頻波活性也偏高於睡眠品質良好者，顯示入睡困難問題與皮質過度興奮有關；而慢速 (0.1 Hz) 定量呼吸訓練，可有效降心率及調升整體自律神經功能同時並能有效改善客觀睡眠品質，特別是縮短入睡時間以及提升睡眠效度^{57, 58}，此議題也將是本實驗室探索睡眠問題的主軸。(11) 我們與床枕公司合作探討以躺床之肌力測試來選床，發現短期間睡在選出較適的床上，可有效改善循環神經調控及感壓反射靈敏度⁵⁹，突顯睡眠時床墊選擇的重要性。

除了睡眠研究，我們也將視野跨到人**非睡眠時期**之白天自律神經功能變化，並看午睡對自律神經功能的影響及其可能生理意義 (論文投稿中)。近年更將研究技術方向拓展到雲端人性化睡眠 (以研究室自行開發之活動計量測) 及心循環系統等功能測量，使睡眠及各式生理參數的記錄更生活化更普及化。不用等到研究成果出來，受試者只要參與監測即對自己的身體保健能多一層了解及關心，軟硬體架構幾乎完成，目前正積極進行各式人體試驗。

四、正在運動中大鼠之腦波與自律神經研究

因本研究室近幾年已建立自由活動大鼠模式之腦波、肌電波、血壓及心電波等多訊號記錄，我們將探索範圍延伸至活動狀態下，特別探索正在運動中大鼠的腦波、肌電波及心電波。我們已成功記錄大鼠進行等速跑步機運動時的腦波及心電訊號，發現在運動過程中大腦枕葉 theta 頻帶成份會增加，而已知此頻帶可能與認知能力有關^{60, 61}。記錄大鼠海馬迴之腦波發現，跑步運動可依照 theta 波成分作分期，並藉此探討感覺運動整合的過程。另，亦記錄自由活動之滾輪運動大鼠，探討速度與 theta 波之關係⁶²。最後藉由兩種運動模式探討自願運動與被動運動之差異，發現兩種運動雖速度及活動力都不同。經過分析比較後，我們認為 theta 波的高頻成分可能與心理壓力有關⁶³。此外我們也進一步探討老化對運動過程中腦波的影響，發現老化會減低運動對腦波的反應，此現象僅於運動中才觀察的到⁶⁴。再者，我們亦觀察老化對運動過程中大鼠心率變異性之影響，結果暗示老化為造成心臟調控能力簡化之因素之一，是值得注意的，此部份正投稿中。另透過記錄在水管內移動之大鼠生理訊號，以釐清視覺及身體活動對 theta 波產生之貢獻⁶⁵。過去我們確認 SHR 的運動訓練確實可減緩隨年齡增加的高血壓及睡眠問題 (投稿中)。

參考文獻

1. Yang CCH and Kuo TBJ. Assessment of cardiac sympathetic regulation by respiratory-related arterial pressure variability in the rat. *J Physiol*. 1999;515 (Pt 3):887-96.
2. Yang CCH, et al. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H1269-H73.
3. Yang CCH, et al. Dynamic effects of respiration on aortic blood flow and its autonomic control in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:1294-300.
4. Lai HY, et al. Respiratory-related arterial pressure variability as an indicator of graded blood loss: involvement of the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:491-7.
5. Lai HY, et al. Effect of esmolol on positive-pressure ventilation-induced variations of arterial pressure in anaesthetized humans. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107:303-8.
6. Kuo TBJ and Yang CCH. Altered frequency characteristic of central vasomotor control in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H201-H7.
7. Kuo TBJ and Yang CCH. Sleep-related changes in cardiovascular neural regulation in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2005;112:849-54.
8. Kuo TBJ, et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*. 1999;277:H2233-H9.
9. Liu CC, et al. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H2188-H93.
10. Kuo TBJ, et al. Cardiac neural regulation oscillates with the estrous cycle in freely moving female rats: the role of endogenous estrogens. *Endocrinology*. 2010;151:2613-21.
11. Kung YY, et al. The relationship of subjective sleep quality and cardiac autonomic nervous system in postmenopausal women with insomnia under auricular acupuncture. *Menopause*. 2011;18:638-45.
12. Wang JD, et al. An alternative method to enhance vagal activities and suppress sympathetic activities in humans. *Auton Neurosci*. 2002;100:90-5.
13. Chen CL, et al. Transfer function analysis of heart rate variability in response to water intake: correlation with gastric myoelectrical activity. *J Appl Physiol*. 2004;96:2226-30.
14. Huang YM, et al. The influence of autonomic interventions on the sleep-wake-related changes in gastric myoelectrical activity in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:560-e208.
15. Huang YM, et al. Involvement of Sympathetic Function in the Sleep-related Change of Gastric Myoelectrical Activity in Rats. *Journal of Sleep Research*. 2010:in press.
16. Chen PL, et al. Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke. *J Neurol Sci*. 2012;314:57-61.
17. Harnod T, et al. Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure*. 2008;17:297-301.
18. Harnod T, et al. Heart rate variability in patients with frontal lobe epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2009;18:21-25.
19. Hsin Y, et al. Effects of chronic epilepsy on heart rate variability. *Neural Regeneration Research*.

2010;5:156-160.

20. Chen CJ, et al. Combined cardiac sympathetic excitation and vagal impairment in patients with non-organic erectile dysfunction. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:348-52.
21. Lai IC, et al. Immediate impact of electroconvulsive therapy on cardiac autonomic function in schizophrenia: A preliminary study. *Schizophr Res.* 2008;100:353-5.
22. Lai IC, et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucination in severe schizophrenia: partial efficacy and acute elevation of sympathetic modulation. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:333-5.
23. Wang YC, et al. Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine: 3-month follow-up. *Neuropsychobiology.* 2008;57:200-5.
24. Wang TS, et al. Inattentive and hyperactive preschool-age boys have lower sympathetic and higher parasympathetic activity. *Journal of Physiological Sciences.* 2012;in press.
25. Chang LR, et al. Autonomic modulation and health-related quality of life among schizophrenic patients treated with non-intensive case management. *PLoS One.* 2011;6:e26378.
26. Chang LR, et al. Cardiac autonomic modulation during methadone therapy among heroin users: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;37:188-93.
27. Huang WL, et al. Impact of antipsychotics and anticholinergics on autonomic modulation in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2012;in press.
28. Huang WL, et al. Methadone-mediated autonomic functioning of male patients with heroin dependence: the influence of borderline personality pattern. *PLoS One.* 2012;7:e37464.
29. Chen HY, et al. Sleep-related vagotonic effect of zolpidem in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;181:270-9.
30. Lin YH, et al. On-call duty effects on sleep-state physiological stability in male medical interns. *PLoS One.* 2013;8:e65072.
31. Huang WL, et al. The Effects of Antidepressants and Quetiapine on Heart Rate Variability. *Pharmacopsychiatry.* 2016;49:191-198.
32. Lin YH, et al. Physiological and psychological impacts on male medical interns during on-call duty. *Stress.* 2012;15:21-30.
33. Lin YH, et al. Gender differences in cardiac autonomic modulation during medical internship. *Psychophysiology.* 2013;50:521-7.
34. Wang YP, et al. Effects of breathing frequency on baroreflex effectiveness index and spontaneous baroreflex sensitivity derived by sequence analysis. *Journal of Hypertension Journal of hypertension.* 2013;30:2151-2158.
35. Wang YP, et al. Effects of respiratory time ratio on heart rate variability and spontaneous baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115:1648-55.
36. Wang YP, et al. A possible explanation for the effects of respiration on heart rate and blood pressure asymmetry. *Int J Cardiol.* 2014;174:805-7.
37. Wang YP, et al. Effects of breathing frequency on the heart rate deceleration capacity and heart rate acceleration capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115:2415-20.

38. Kuo TBJ and Yang CCH. Frequency domain analysis of electrooculogram and its correlation with cardiac sympathetic function. *Exp Neurol*. 2009;217:38-45.
39. Kuo TBJ, et al. Performance of the frequency domain indices with respect to sleep staging. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:1338-45.
40. Yang CCH, et al. Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in humans. *Neurosci Lett*. 2002;329:213-6.
41. Yang CCH, et al. Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in rats. *Neurosci Lett*. 2003;336:21-4.
42. Kuo TBJ, et al. Asymmetry in sympathetic and vagal activities during sleep-wake transitions. *Sleep*. 2008;31:311-20.
43. Chung MH, et al. Comparison of sleep-related cardiac autonomic function between rotating-shift and permanent night-shift workers. *Ind Health*. 2011;49:589-96.
44. Chung MH, et al. Recovery after three-shift work: relation to sleep-related cardiac neuronal regulation in nurses. *Ind Health*. 2012;50:24-30.
45. Chung MH, et al. Sleep and autonomic nervous system changes - enhanced cardiac sympathetic modulations during sleep in permanent night shift nurses. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35:180-7.
46. Kuo TBJ, et al. Sleep-related sympathovagal imbalance in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1170-H6.
47. Kuo TBJ, et al. Changes in sleep patterns in spontaneously hypertensive rats. *Sleep*. 2004;27:406-12.
48. Kuo TBJ, et al. Sleep disturbance among spontaneously hypertensive rats is mediated by an alpha1-adrenergic mechanism. *Am J Hypertens*. 2012;25:1110-7.
49. Hsieh IT, et al. Uninterrupted wireless long-term recording of sleep patterns and autonomic function in freely moving rats. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2012;in press.
50. Chen CY, et al. Electrical stimulation of the rostral ventrolateral medulla promotes wakefulness in rats. *Sleep medicine*. 2013;14:1076-84.
51. Kuo TBJ, et al. The role of autonomic and baroreceptor reflex control in blood pressure dipping and non-dipping in rats. *Journal of hypertension*. 2013;in press.
52. Chen CW, et al. Reduced capacity of autonomic and baroreflex control associated with sleep pattern in spontaneously hypertensive rats with a nondipping profile. *J Hypertens*. 2017;35:558-570.
53. Lai CT, et al. Sympathetic Hyperactivity, Sleep Fragmentation, and Wake-Related Blood Pressure Surge During Late-Light Sleep in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Hypertens*. 2016;29:590-7.
54. Kuo TBJ, et al. Effects of cold exposure on autonomic changes during the last rapid eye movement sleep transition and morning blood pressure surge in humans. *Sleep medicine*. 2014;15:986-97.
55. Hong CH, et al. Cold Exposure Can Induce an Exaggerated Early-Morning Blood Pressure Surge in Young Prehypertensives. *PLoS One*. 2016;11:e0150136.
56. Kuo TBJ, et al. The high-frequency component of heart rate variability during extended wakefulness is closely associated with the depth of the ensuing sleep in C57BL6 mice. *Neuroscience*.

2016;330:257-66.

57. Tsai HJ, et al. Efficacy of paced breathing for insomnia: enhances vagal activity and improves sleep quality. *Psychophysiology*. 2015;52:388-96.
58. Tsai HJ, et al. The association between prolonged sleep onset latency and heart rate dynamics among young sleep-onset insomniacs and good sleepers. *Psychiatry Res*. 2015;230:892-8.
59. Kuo TBJ, et al. The Effect of Bedding System Selected by Manual Muscle Testing on Sleep-Related Cardiovascular Functions. *Biomed research international*. 2013;2013:1-12.
60. Kuo TBJ, et al. Changes in hippocampal theta activity during initiation and maintenance of running in the rat. *Neuroscience*. 2011;194:27-35.
61. Li JY, et al. Changes in hippocampal theta rhythm and their correlations with speed during different phases of voluntary wheel running in rats. *Neuroscience*. 2012;213:54-61.
62. Li JY, et al. Voluntary and involuntary running in the rat show different patterns of theta rhythm, physical activity, and heart rate. *J Neurophysiol*. 2014;111:2061-70.
63. Kuo TBJ, et al. Effect of aging on treadmill exercise induced theta power in the rat. *Age (Dordr)*. 2010;32:297-308.
64. Chen CY, et al. Locomotion-induced hippocampal theta is independent of visual information in rats during movement through a pipe. *Behav Brain Res*. 2011;216:699-704.