

肺牽張反射

蔡昇翰 張漢煌

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部胸腔內科

摘 要

早在第二世紀就發現呼吸是經由大腦底部控制，但是直到Hering及Breuer兩位學者發現此肺牽張反射現象，提出迷走神經本身就可以自我調控呼吸的假說後，才了解呼吸的控制肺部、神經接受器與呼吸中樞間的交互作用。利用紀錄神經纖維動作電位的方式，也發現了牽張反射是經由肺部的慢速適應性牽張接受器所負責傳導，這些接受器乃是位於呼吸道的平滑肌裡面，能夠感受壓力及體積的變化且其作用能抑制吸氣的動作而延長吐氣時間。此篇文章也介紹這些接受器以及反射現象的特性、測量以及其他因子的影響，並試著探討臨床的意義及與疾病的相關性。

關鍵詞：赫-鮑二氏反射(Hering-Breuer reflex)
牽張反射(Stretch reflex)
擴張反射(Inflation reflex)
肺牽張接受器(Pulmonary stretch receptor)

前言

人類呼吸的調控，是經由一個精密且複雜的系統組成的，經過多年的研究，目前已經知道這個系統大致是由感知成分(sensor)或是接受器，控制成分(controller)，以及動作成分(effector)等三個部份組成^{1,2}。接受器使我們感受目前肺部的狀態或外界的變化，一般而言可以分成化學性(chemical)以及機械性(mechanical)兩種，各自接受不同的刺激，然後將訊號傳遞至中樞控制系統以作適當的調控。

機械性接受器的起源，可以追溯到19世紀，當時人們已經瞭解迷走神經和呼吸的調控有相

關，但是詳細的作用卻是一無所知。直到Hering以及Breuer兩位學者的研究，才揭開了機械性接受器及呼吸調控間的關連性³。1868年他們發現在麻醉的動物(貓，狗及兔子)身上，如果將肺部充氣(expansion或inflation)，會造成反射性的抑制吸氣並且延長吐氣時間；相對的如果將肺部空氣抽出，則會中止吐氣並引發吸氣動作，且呼吸時間受影響的程度會與進出氣體體積變化的程度有正相關。他們分別稱之為赫-鮑二氏肺擴張反射(Hering-Breuer inflation reflex，或縮寫成HBIR)及肺塌陷反射(deflation reflex，或叫肺縮小反射)。他們並發現如果將迷走神經切斷，

這些反射作用便會消失，表示這樣的調控需要迷走神經的完整。因此提出了迷走神經可以自我調控呼吸動作的假設，這也是第一個在生物體上描述到"負向回饋"的概念⁴。

在其後一百年的時間，人們慢慢將研究從動物轉移到人體身上，也證實在人體上存在此種反射^{5,8}，經由這些研究過程，也漸漸了解更多與呼吸相關的接受器，以及更詳細的神經連結。雖然一般認為在正常人身上此反射並不會對呼吸有顯著的影響，但在臨床上我們仍偶爾發現此種生理現象，且目前為止並沒有中文文章對此種反射機制統整及討論。所以我們將回顧過去的文獻，介紹其發展，生理機制，與其他相關因子的交互作用，並探討其在正常狀態與肺部疾病中可能扮演的角色，希望能應用到更多的臨床狀況。

肺牽張反射

一、肺擴張反射

(一)、神經傳導及機制

雖然肺擴張及塌陷反射皆是經由迷走神經負責傳送，似乎可以用同一個反射機制來解釋(當肺部塌陷時，擴張反射變的不活化，所以抑制吸氣及延長吐氣的作用變弱，因此吐氣終止而開始吸氣)，但是Henry Head學者確定了這兩種反射乃是經由不同的機制而產生⁹⁻¹⁰，他發現如果製造氣胸的狀態使得肺部突然塌縮，引發的吸氣動作將會比單純截斷迷走神經來的強烈(因為如果單只有擴張反射，那麼氣胸使肺塌陷及迷走神經截斷這兩種狀況應該同樣只會造成擴張反射的不活化，所以吸氣的強度應該會類似才對)。而Adrian以及之後的學者，利用紀錄單一神經纖維的動作電位，發現了肺擴張反射是發自於所謂的慢速適應性肺牽張接受器(slowly adapting pulmonary stretch receptor(SAR)，在文中將用慢適應受器來稱呼)¹¹⁻¹²，而肺塌陷反射則是由快速適應性牽張接受器(rapidly adapting pulmonary stretch receptor(RAR)，文中會用快速適應受器來稱呼)傳遞¹³。

赫-鮑二氏反射也稱為肺牽張反射(Hering-Breuer reflex，也可稱為pulmonary stretch reflex)，

理論上應該包含兩種牽張接受器所造成的反射(肺擴張及肺塌陷)，但在其後的研究中，大多著重在肺擴張反射(HBIR)，而只有少數文章探討肺塌陷反射，故在文獻中常提到的肺牽張反射其實也多是在講擴張反射，所以如沒有特別說明，一般可將此兩個名詞互相混用(即赫-鮑二氏反射=肺牽張反射=肺擴張反射)。

(二)、慢速適應性牽張接受器(SARs)

慢適應受器是一種機械性接受器，對於化學性的刺激並不會有反應，它們主要會感受呼吸道的壓力及體積而放出訊號¹⁴⁻¹⁵。Adrian等人發現，當肺部充氣時，會刺激這些接受器發出訊號，而肺塌陷時則會抑制此接受器¹¹。後來Knolwlton等學者發現，當這些接受器受到持續刺激(充氣)時，也會持續放出訊號，但反應會緩慢的變弱，因而給出了慢速適應性接受器的名稱(藉此與快適應受器作區別)。所以當一般呼吸時，他們放電的訊號會隨著吸氣增強，而在吐氣期訊號變弱，形成週期性的放電(phasic discharge)。

在解剖學上，Barlett等學者發現慢適應受器幾乎都分布在呼吸道大小氣管分支的平滑肌裡面，為帶有髓鞘的神經纖維，並經由迷走神經傳導¹⁵。它們在呼吸道的位置主要是在後壁(posterior wall)，這個位置並沒有軟骨支撐，因此使他們可以感受到因為體積壓力變化或平滑肌收縮時所造成的張力改變，進而引起反應¹⁵⁻¹⁶。而其在肺內或肺外等呼吸道的分布也會因不同物種(如貓，狗，人等)而有所分別¹⁷。不同位置的慢適應受器，有著不同的放電型態，對於不同的刺激如壓力(正壓或負壓)及體積也有著稍微不同的反應，所以有學者也利用這些不同的特性再將他們做進一步的分類¹⁵，不過更詳細的作用目前並不是完全清楚。近年來Smiley等學者更認為他們排列的方向可能與作用相關⁴：在肺外的大呼吸道排列是與呼吸道的走向成垂直，可以感應口徑的變化，而在肺內的呼吸道，則是呈現斜向的排列，所以可以同時感應橫向及縱向的拉扯力。

當慢適應受器受到刺激時，訊號會往上傳至延腦的孤立束核(nucleus tractus solitarius)的下

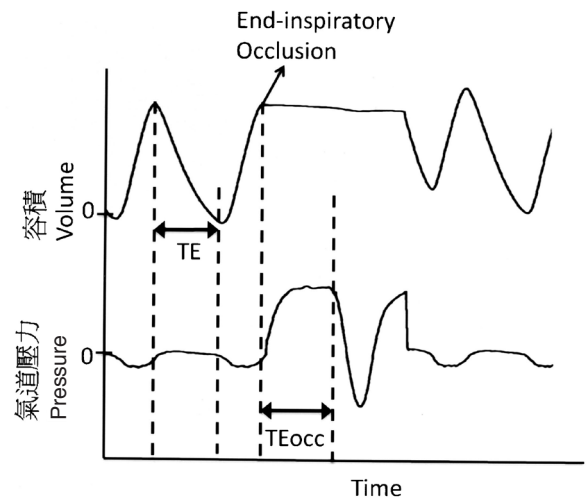
半部¹⁸，之後再發出抑制性的訊號往下傳至膈神經(phrenic nerve)及呼吸肌⁴，由此抑制吸氣動作，此之，它還會受到其他神經元的調控 [如蒼白縫核(nucleus raphes pallidus)及橋腦等] 而影響作用強度^{16,18-19}，Coleridge及Euler等學者認為這是一種吸氣關閉(inspiratory off switch)的作用，能將吸氣期轉換成吐氣期，可能可以避免進入長吸狀態(apneusis)並保護肺部避免過度擴張¹⁸。除此之外，慢適應受器也會對吐氣時間有影響，有學者發現某些慢適應受器不只在吸氣期，在吐氣期也會持續的發出電位 (屬於低閾值的慢適應受器，能在肺部沒有擴張的刺激下，放出基本(baseline)訊號)，當這些吐氣期發出的訊號增強 (表示受到刺激) 時，會使吐氣時間延長，相反的當訊號減少時會使吐氣時間減少²⁰。

除了傳遞肺牽張反射之外，目前也發現慢適應受器擁有其他的功能，包括放鬆呼吸道平滑肌，影響呼吸的感受及暫停呼吸的時間，造成心跳加速，降低周邊血管阻力^{13,16,21}等等。

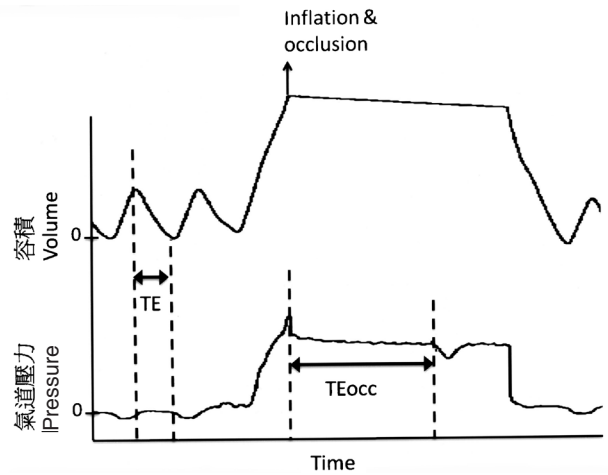
(三)、肺牽張反射的偵測與量度

對於量化或比較肺牽張反射的方法，目前並沒有一個統一或是標準的方法，不過在大多數的文章中，主要的方法有下列三種：吸氣末閉塞(end-inspiratory occlusion)⁵，充氣法(inflation method)²²及吐氣末閉塞(end-expiratory occlusion)⁵。前兩個是在吸氣末時將氣道閉塞，利用肺容積的增加來刺激慢適應受器使得吐氣時間延長及延後吸氣動作，而所延長的吐氣時間(TEocc)與沒有閉塞的正常吐氣時間(TE)相比(定為抑制比例(inhibitory ratio)=TEocc/TE)，認為是此反射的強度 (圖一、二)。而吐氣末閉塞的原理是：當吐氣到功能性肺餘容積(functional residual capacity)時，慢適應受器就不會受到刺激而抑制吸氣，此時將氣道閉塞後的吸氣時間(TIocc)即是正常的呼吸驅動所需要的時間，利用此時間與未閉塞前的吸氣時間 (TI，也等於有受到慢適應受器的抑制而比較短的吸氣時間) 相比，也可看慢適應受器抑制強度 (圖三)。

不難從以上的方法中猜想，不同的方法對於慢適應受器的刺激強度是不一樣的，所以目前仍沒有統一的方法，不過Younes學者提出，

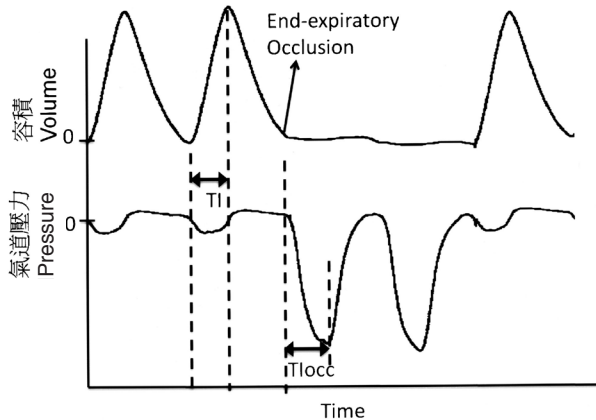


圖一：吸氣末閉塞法：TE為從吸氣末到下次吸氣的時間，表示正常的吐氣時間。當在正常潮氣容積吸氣末將氣道閉塞 (即吐氣期的起點)，到下次呼吸道壓力快速下降 (即吐氣期的終點) 的時間間隔，即是TEocc。TEocc/TE代表擴張反射的強度。



圖二：充氣法：和第一個方法類似，但是用較大的容積先將肺部充氣，在充氣末閉塞住呼吸道，同樣是測量TE及TEocc來看反射強度。

充氣法所測量到的結果除了牽張接受器，也會被化學性接受器所影響，所以目前已經不再建議使用²⁴。而Brown學者則在嬰兒身上比較吸氣末及吐氣末閉塞的方式來測量肺牽張反射，他們發現兩種方式所得到的結果並不相同²⁵，至於那種方法才是正確的仍未有定論。而在人體內，尚未有利用紀錄慢適應受器之動作電位的方式



圖三：吐氣末閉塞法：正常吸氣時間(TI)為從呼吸道壓力下降到吸氣末的時間間隔。當在吐氣末將呼吸道閉塞時，呼吸道壓力快速下降瞬間為吸氣的起點，壓力停止下降時為吸氣終點，此段吸氣時間(TIoccc)與TI之比即為反射強度。

來互相比較肺牽張反射強度的文章。

(四)、影響擴張反射的因素

從回顧文獻中，我們已經發現有一些因素會影響到擴張反射的強弱，但在探討這些因素以及判讀結果前，我們仍需要注意一些原則：

1. Widdicombe 等人的研究發現，在相同大小的個體，人類的肺牽張反射強度僅只有兔子的1/10左右²⁶，說明可能人類比較不敏感，或是干擾的因素太多，導致一點點實驗誤差可能就會造成不同的結果。2. 不同的實驗採用不同的測量方法，如上所述不同的方法結果也會不同，所以我們無法將這些文章綜合在一起互相比較。3. Fagliari 學者利用數學模型模擬肺牽張反射的測量，結果發現肺牽張反射的強度與呼吸速率有顯著的相關性，即較快的呼吸速率有著較大的反射強度，認為這種測量方式本身就存在著誤差，所以可能影響到呼吸速率的因素（如年紀、體重等）都可能影響到測量的結果²⁷。我們應該了解以上幾點限制，才不至於過度判讀實驗的結果。

1. 發育及年齡

一般說來，嬰幼兒的擴張反射比成人的還要明顯，而大多數的實驗也都是做在嬰兒身上。目前認為，不管是早產或是足月的嬰兒，

在出生時就可以被引發出擴張反射，此時為反射最強的時候，且早產兒的強度比足月嬰兒大，而之後會隨著發育時間慢慢變弱^{5,8}，到了孩童期仍有這樣的趨勢⁷。此外在嬰兒時期，需要潮氣容積大於4 ml/kg才可以引發擴張反射，且在潮氣容積4~10 ml/kg的範圍下，擴張反射的強度與容積的大小成正相關^{8,28}。雖然在這些文章裡，測量的情境（清醒，睡眠或使用呼吸器）以及方法（吸氣末或吐氣末閉塞）有所不同，但仍可以看出擴張反射隨著發育年齡而減弱的趨勢。至於什麼機制造成反射減弱則仍不清楚，有學者認為此反射對嬰幼兒控制潮氣容積及呼吸速率有著相當的重要性。

2. 二氧化碳(CO₂)濃度

雖然慢適應受器並不會被化學性物質刺激，但在動物實驗中，發現二氧化碳可以抑制慢適應受器的活性，且在濃度28-71 mmHg的範圍之內其抑制的程度與濃度成正比。所以二氧化碳能減弱肺牽張反射的強度，且增加呼吸的速率^{29,30}。這樣的抑制作用並不是經由肺部的物理特性或直接影響慢適應受器，而可能是透過在局部增加氫離子濃度來影響慢適應受器的作用²⁹。而在人體中，比較給予"空氣"及"等二氧化碳壓(isocapnic CO₂=40 mmHg)"兩種氣體，也發現給與等二氧化碳壓的氣體時，抑制吸氣的程度比給予空氣時還要小³¹，也說明了二氧化碳會降低肺牽張反射的作用。

3. 意識狀態

一般說來，在清醒的成人身上是難以誘導出肺牽張反射的³²。不過如果處於麻醉的狀態下，不管是利用迷走神經的電刺激³³，或是利用吐氣末閉塞³⁴，都發現到可以影響吸氣的時間，證明此反射的存在。Hamilton等學者研究睡眠的成人是否有此反射，他們發現在非快速動眼期睡眠時，吸氣容積如果增大到1.4~1.5公升時，就可以延長吐氣的時間，但是如果小於此容積，則無法誘導出肺牽張反射^{35,36}。而Ivan學者則是比較嬰兒的睡眠時期是否會對擴張反射造成影響，發現快速動眼期比非快速動眼期有更強的反射（所延長的吐氣時間為41% vs. 87%）³⁷。於是令人聯想到，人類可能是因為意識狀態的關

係而影響到此反射形成。Brett等學者在使用等比例輔助通氣模式(proportional assisted ventilation)的病人身上，利用偽隨機的順序增大吸氣容積，以達到"減少病人感受到此容積變化"的目的，結果發現當吸氣容積低於病人能感受的閾值時，確實能夠引發肺牽張反射而減少吸氣時間，但是如果此容積大到讓病人能感受到，就無法對吸氣時間造成影響³⁸，表示意識狀態也會影響到牽張接受器的反射作用，至於是透過怎樣的機制則仍不清楚。不過從以上的結果顯示，去除掉意識的影響可以誘導出此反射；而在睡眠時則需要大於某個閾值的容積來產生肺牽張反射。

4. 姿勢

因為平躺及俯臥(prone position)對氧合作用及呼吸機制有不同的影響，有學者也想到俯臥姿是否也會造成不一樣的擴張反射。Ivan等學者發現在早產兒身上利用吸氣末閉塞，採俯臥姿會比平躺有更長的吐氣時間，即有著更強的反射³⁹。而後Francesca學者也做了類似的研究，並且比較兩種姿勢的功能性肺餘容積，發現兩種姿勢下，反射的強度與功能性肺餘容量有顯著的相關，推測可能是因為俯臥時肺容積增加造成比較強的反射⁴⁰。

二、肺塌陷反射

大多數研究肺牽張反射的文章皆是著重於擴張反射，相對的，肺塌陷反射則只有零星的文章研究，目前發現除了在動物實驗，在人體身上也能引發此種反射，但是和擴張反射同樣的在人體內比較難誘發出來。在嬰兒(neonate)以及成人身上，利用氣胸或是外在壓迫胸壁的方式使肺部的容積快速減少時，都可以刺激吸氣的動作⁴¹。而Hannam等學者則是做了更進一步的研究，他們在嬰兒身上利用充氣式背心(inflatable jacket)壓迫胸壁，造成肺部容積快速下降的方法來誘發此反射，發現壓迫造成的體積變化越大(即距離功能性肺餘容量越多時)，變化越快，或是食道壓力(即肋膜壓)上升越多時，所引發的肺塌陷反射也越強烈⁴²。另外此反射似乎也跟發育年齡有相關，Simon等學者發現早產兒對肺容積縮小產生的反射也比足月的嬰

兒要大⁴³。

此反射機制是由快適應受器所傳遞⁴，此接受器也是屬於機械性接受器(mechanoreceptor)，但和慢適應受器不同，它也能接受許多的化學性物質如組織胺(histamine)或血清素(5-HT)等的刺激⁴⁴。此外快適應受器能夠感受肺擴張以及肺塌陷(或者說它們能感受的是動態的變化)，所造成的作用是加強吸氣的動作⁴⁵，但因肺擴張時此動作會被慢適應受器的抑制作用影響而變的不明顯，因此比較容易偵測到的是它感受到肺塌陷的作用：當肺部的順應性(compliance)減低時，它的活性會增強而刺激吸氣，所以目前認為在我們平靜呼吸，肺部發生傾向塌陷時，肺塌陷反射能夠引發深呼吸而恢復肺順應性，另外也在嬰兒出生時的第一次呼吸扮演著使肺部擴張的功能⁴⁶⁻⁴⁷。

除此之外，快適應受器還擁有許多功能，如引發咳嗽，增加呼吸道分泌，造成氣管收縮等等^{26,46}。但也因快適應受器對許多刺激都有反應，所以造成的反射機制並不專一，也有人認為其實有一些其他種類的接受器也被歸入快適應受器這個族群，只是目前仍未能做出完整的分類。可能是因為這種多樣性，所以肺塌陷反射比較少人研究，而快適應受器則成為目前許多文章想要探討的對象。因為本篇文章主要探討肺擴張反射，所以在此便未再做深入探討。

臨床相關

自從發現了慢適應受器之後，人們便很想了解與呼吸型態之間的關係，雖然在成人正常潮氣容積下並不會影響，但當容量大於某個閾值之後就能顯示出效應，所以便有一些研究想去尋找在特殊狀況或疾病下，此接受器是否能表現的更明顯。

一、運動狀態或增加呼吸驅動力(drive)

Benito學者研究在原地腳踏車(cycle ergometer)運動時呼吸的狀態，發現換氣量增加的方式分兩個階段，第一階段以增加潮氣容積為主，而吸氣時間僅有小幅下降(即呼吸次數無明顯變快)，當達到某個階段後，雖然潮氣容積仍會上升，但是吸氣時間的下降會變的更明顯(以增加

呼吸速率及換氣量)⁴⁸，此結果與Hesser⁴⁹及Euler²³等學者利用再吸入(rebreathing)方式提高二氧化碳以增加呼吸驅動的實驗結果類似，都可發現這種兩段式的變化。此點也符合前述慢適應受器的作用：增加潮氣容積超過某個閾值後便會關閉吸氣動作，可能有著幫助運動時維持換氣量的生理意義。

二、呼吸道阻塞

在動物實驗中，發現利用刺激氣管收縮的物質(乙醯膽鹼，組織胺)也可以造成慢適應受器的放電增加^{12,50}，這樣的刺激並不是經由直接的化學性刺激，而是經由使氣管收縮而讓平滑肌張力增加，使得慢適應受器感受到此張力所造成⁵¹⁻⁵²，另一方面，慢適應受器活化會降低副交感神經的活性進而放鬆呼吸道的平滑肌^{13,26}，因此Widdicombe學者認為這可能是一種預防副交感神經過度活化的負回饋機制。他們並認為：既然不同型態的呼吸型態會使呼吸肌做不同的功，那麼在相同的生理需求下如何調整最省力的呼吸型態，可能與慢適應受器有相關，不過此假設仍未被證明。

三、肺部順應性

當順應性降低時，會使慢適應受器的活性上升⁵³。而肺纖維化的老鼠，其慢適應受器對體積的敏感度也會上升(即比較小的充氣容積就可造成相同的受器活性)⁵⁴。在人體實驗中，也有著類似的結果：Tryfon學者研究正常人、阻塞性肺疾以及肺纖維化三個族群的肺擴張反射，在這些患者中，利用呼吸器調整吐氣末正壓的方式來改變功能性肺餘容積，並測量藉此引發的擴張反射，發現肺纖維化的病人其擴張反射最顯著，而阻塞性肺疾則最不敏感⁵⁵。另外Behrakis學者的研究，在吸氣時外加一個彈力負荷(elastic load)，理論上彈力加重應會使吸氣容積下降(因為順應性降低)，但結果卻發現容積下降的程度不如預期的多，表示人體有能對抗彈力加重的代償作用，而他們更測量出代償此吸氣容積減少的方式，有一部份便是從肺牽張反射機制來的(因為容積下降，會使吸氣時間反射性增加，使吸氣容積稍微增加)⁵⁶，由以上這些研究說明了肺順應性與慢適應受器的相關性，以及在特殊

情況下慢適應受器對呼吸生理的影響。

結論

自從Hering-Breuer牽張反射被發現至今，已經約150年的時間，在探索此反射的過程中，已幫助人們發現了更多肺部的接受器，神經連結以及各種不同的功用，而在此反射的機制上，我們也了解到：慢適應受器的作用是在當肺部擴張到某個程度後，將吸氣的動作關閉。此外它也能經由吐氣時放電的強弱來影響吐氣時間進而改變呼吸速率。但對於呼吸道張力，氣管收縮，以及在運動或肺部疾病下如何控制呼吸的型態與其生理意義，仍然僅止於初步的概念。所以仍然需要許多的努力去探討，已求能夠將此作用應用到臨床的一日。

參考文獻

1. Cohn MA. Hypnotics and the control of breathing: a review. *Br J clin Pharmacol* 1983; 16: 245-50.
2. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000; 117: 205-25.
3. Ullmann E. About Hering and Breuer. In: Porter R, ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. 1st ed. London: Churchill. 1970; 2-15.
4. Schelegle ES. Functional morphology and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Anat Rec* 2003; 270: 11-6.
5. Rabbette PS, Stocks J. Influence of volume dependency and timing of airway occlusions on the Hering-Breuer reflex in infants. *J Appl Physiol* 1998; 85: 2033-9.
6. Rabbette PS, Fletcher ME, Dezateux CA, Soriano-Brucher H, Stocks J. Hering-Breuer reflex and respiratory system compliance in the first year of life: a longitudinal study. *J Appl Physiol* 1994; 76: 650-6.
7. Griffin F, Greenough A, Naik S. The Hering-Breuer reflex in ventilated children. *Respir Med* 1996; 90: 463-6.
8. Rabatte PS, Stocks J. Influence of volume dependency and timing of airway occlusions on the Hering-Breuer reflex in infants. *J Appl Physiol* 1998; 85: 2033-9.
9. Head H. On the regulation of respiration. Part I. Experimental. *J Physiol* 1889; 10: 1-70.
10. Head H. On the regulation of respiration. Part II. Theoretical. *J Physiol* 1889; 10: 279-90.
11. Adrian ED. Afferent impulses in the vagus and their effect on respiration. *J Physiol* 1933; 79: 332-58.
12. Widdicombe JG. The site of pulmonary stretch receptors in the cat. *J Physiol* 1954; 125: 336-51.
13. Schelegle ES, Green JF. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors.

- Respir Physiol 2001; 125: 17-31.
14. Widdicombe JG. Pulmonary and respiratory tract receptors. *J exp Biol* 1982; 100: 41-57.
 15. Sant'Ambrogio G. Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. *Physiol Rev* 1982; 62: 531-69.
 16. Yu J. An overview of vagal airway receptors. *Acta Physiologica Sinica* 2002; 54: 451-9.
 17. Ravi K. Distribution and location of slowly adapting pulmonary stretch receptors in the airways of cats. *J Auto Nerve Syst* 1986; 15: 205-16.
 18. Wang H, Zhang H, Song G, Poon CS. Modulation of Hering-Breuer reflex by ventrolateral pons. *Adv Exp Med Biol* 2008; 605: 387-92.
 19. Li Y, Song G, Cao Y, et al. Modulation of the Hering-Breuer reflex by raphe pallidus in rabbits. *Neurosci Lett* 2006; 397: 259-62.
 20. Zuperku EJ, Hopp FA, Kampine JP. Central integration of pulmonary stretch receptor input in the control of expiration. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1296-315.
 21. Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol* 2006; 101: 618-27.
 22. Cross KW, Klaus M, Tooley WH, Weisser K. The response of the new-born baby to inflation of the lungs. *J Physiol* 1960; 151: 551-65.
 23. Clark FJ, Von Euler C. On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 1972; 222: 267-95.
 24. Younes MP, Vallancourt P, Milic-Emili J. Interaction between chemical factors and duration of apnea following lung inflation. *J Appl Physiol* 1974; 36: 190-201.
 25. Brown K, Stocks J, Aun C, Rabbette PS. The Hering-Breuer reflex in anesthetized infants: end-inspiratory vs. end-expiratory occlusion technique. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1437-46.
 26. Widdicombe JG. Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. *J Appl Physiol* 2006; 101: 628-34.
 27. Gagliardi L, Rusconi F. Hering-Breuer reflex and respiratory rate: a biased association. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1575-8.
 28. Hassan A, Gossage J, Ingram D, Lee S, Milner AD. Volume of activation of the Hering-Breuer inflation reflex in the newborn infant. *J Appl Physiol* 2001; 90: 763-9.
 29. Ravi K. Effects of carbon dioxide on the activity of slowly and rapidly adapting pulmonary stretch receptors in cats. *J Auton Nerv Syst* 1985; 12: 267-77.
 30. Iscoe S. Pulmonary stretch receptor discharge patterns in eupnea, hypercapnia, and hypoxia. *J Appl Physiol* 1982; 53: 346-54.
 31. Iber C, Simon P, Skatrud JB, Mahowald MW, Dempsey JA. The Breuer-Hering reflex in humans. Effects of pulmonary denervation and hypocapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 217-24.
 32. Georgopoulos D, Mitrouska I, Webster K, Bshouty Z, Younes M. Effects of inspiratory muscle unloading on the response of respiratory motor output to CO₂. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2000-9.
 33. Guz A. Hering and Breuer revisited in humans: an invasive study before the days of ethics committees. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1110-1.
 34. Polachek J, Strong R, Arens J, Davies C, Metcalf I, Younes M. Phasic vagal influence on inspiratory motor output in anesthetized human subjects. *J Appl Physiol* 1980; 49: 609-19.
 35. Hamilton RD, Winning AJ, Horner RL, Guz A. The effect of lung inflation on breathing in man during wakefulness and sleep. *Respir Physiol* 1988; 73: 145-54.
 36. Meza S, Giannouli E, Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol* 1998; 84: 3-12.
 37. Hand IL, Noble L, Wilks M, Towler E, Kim M, Yoon JJ. Hering-Breuer reflex and sleep state in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 61-4.
 38. BuSha BF, Judd BG, Manning HL, et al. Identification of respiratory vagal feedback in awake normal subjects using pseudorandom unloading. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2330-40.
 39. Hand IL, Noble L, Geiss D. The effects of positioning on the Hering-Breuer reflex in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 37-40.
 40. Landolfo F, Saiki T, Peacock J, Hannam S, Rafferty GF, Greenough A. Hering-Breuer reflex, lung volume and position in prematurely born Infants. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 767-71.
 41. Marsh MJ, Fox GF, Hoskyns EW, Milner AD. The Hering-Breuer deflationary reflex in the newborn infant. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 163-9.
 42. Hannam S, Ingram DM, Rabe-Hesketh S, Milner AD. Characterization of the Hering-Breuer deflation reflex in the human neonate. *Respir Physiol* 2000; 124: 51-64.
 43. Simon H, Ingram DM, Milner AD. A possible role for the Hering-Breuer deflation reflex in apnea of prematurity. *J Pediatr* 1998; 132: 35-9.
 44. Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respir Physiol* 2001; 125: 33-45.
 45. Widdicombe J. Henry Head and his paradoxical reflex. *J Physiol* 2004; 559: 1-2.
 46. Davies A, Roumy M. The effect of transient stimulation of lung irritant receptors on the pattern of breathing in rabbits. *J Physiol* 1982; 324: 389-401.
 47. Jonzon A, Pisarri TE, Coleridge JCG, Coleridge HM. Rapidly adapting receptor activity in dogs is inversely related to lung compliance. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1980-7.
 48. Benito PPJ, Calderón FJ, García-Zapico A, Legido JC, Caballero JA. Response of tidal volume to inspiratory time ratio during incremental exercise. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 62-7.
 49. Hesser CM, Lind F, Linnarsson D. Significance of airway resistance for the pattern of breathing and lung volumes in exercising humans. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1875-82.
 50. Matsumoto S, Shimizu T, Kanno T, Yamasaki M, Nagayama T. Effects of histamine on slowly adapting pulmonary stretch receptor activities in vagotomized rabbits. *Jpn J Physiol* 1990; 40: 737-52.
 51. Matsumoto S, Yamasaki M, Kano T, Nagayama T, Shimizu T. Effects of calcium channel and H1-receptor blockers on the response of slowly adapting pulmonary stretch receptors

- to histamine in vagotomized rabbits. *Lung* 1993; 171: 1-13.
52. Matsumoto S. Effects of vagal stimulation on slowly adapting pulmonary stretch receptors and lung mechanics in anesthetized rabbits. *Lung* 1996; 174: 333-44.
53. Yu J, Pisarri TE, Coleridge JCG, Coleridge HM. Response of slowly adapting pulmonary stretch receptors to reduced lung compliance. *J Appl Physiol* 1991; 71: 425-31.
54. Schelegle ES, Walby WF, Mansoor JK, Chen AT. Lung vagal afferent activity in rats with bleomycin-induced lung fibrosis. *Respir Physiol* 2001; 126: 9-27.
55. Tryfon S, Kontakiotis T, Mavrofridis E, Patakas D. Hering-Breuer reflex in normal adults and in patients with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial fibrosis. *Respiration* 2001; 68: 140-4.
56. Baydur A, Swank SM, Stiles CM, Sassoon CSH. Respiratory elastic load compensation in anesthetized patients with kyphoscoliosis. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1024-31.

Hering-Breuer Reflex

Sheng-Han Tsai, and Han-Yu Chang

*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,
National Cheng-Kung University Medical College and Hospital, Tainan, Taiwan*

It has been known that respiratory movement is controlled by the basal portion of the human brain. The control of breathing and interaction between the lungs, neuroreceptors and respiratory centers were only understood after the finding of Hering and Breuer. They found pulmonary stretch reflexes and suggested that vagal nerve could reflexly control the breathing pattern. With development of recording action potentials in single vagal fiber, it is now known that the pulmonary stretch reflex is mediated by slowly adapting pulmonary stretch receptors, which are located within airway smooth muscles. They could detect the pressure and volume change of the lung and inhibit inspiration and prolong expiration. This article also introduces characteristics of the receptors, measurement of the reflexes, and influence of other factors. We also review the clinical significance of the reflexes and possible association with pulmonary diseases. (*J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 297-304)