

· 论 著 ·

阿曲库铵对大鼠心率变异性的影响

龙海林, 徐 昆, 李晓霞, 王隽馨, 赵 云

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科 400016)

摘要:目的 探讨阿曲库铵对大鼠心脏神经功能的影响。方法 将 24 只大鼠随机分为生理盐水组、阿曲库铵组和顺式阿曲库铵组。应用短程频域分析法观察给药前、后各组大鼠心率变异性(HRV)各指标的变化。结果 静脉给药前各指标变化无差异,给药后阿曲库铵组极低频功率(VLF)、低频功率(LF)、总功率(TP)、LF/高频功率(HF)、LFnorm、HR 增加, HFnorm 降低;顺式阿曲库铵 LFnorm 降低,其他指标较生理盐水组无差异。结论 大剂量阿曲库铵对大鼠 HRV 产生影响,破坏心脏交感神经和副交感神经平衡。

关键词:阿曲库铵,心率变异性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.016

中图分类号:R971.8;R365.541

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)15-1977-02

Effect of atracurium on heart rate variability in rats

LONG Hai-lin, XU Kun, LI Xiao-xia, et al.

(Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of the atracurium on rats cardiac nerve function. **Methods** Twenty-four rats were randomly divided into NaCl group, atracurium group and cisatracurium group. Application of short-range frequency analysis observe the change of heart rate variability(HRV) parameters before and after treated. **Results** There were not significant differences in three groups before treated. After treated VLF, LF, TP, LF / HF, LFnorm, HR of atracurium group increase but HFnorm reduced; LFnorm of cisatracurium group reduced; other index were significant difference compared with NaCl group. **Conclusion** High-dose atracurium on rat heart rate variability have an impact and destroy of cardiac sympathetic and parasympathetic balance.

Key words: atracurium, heart rate variability

心率变异性(heart rate variability, HRV)是指心率节奏的快慢或 R-R 间期随时间所发生的微小变化情况,反应心脏自主神经对心血管系统的调控及对心血管系统的各种影响因素的应答。HRV 是目前临床惟一能定量评价自主神经功能情况的一种无创、敏感、可靠的可靠方法,其可定量评估心交感神经、迷走神经的活性以及两者的均衡性及其对心血管活动的影响。HRV 研究对心血管疾病的发生机制、治疗、监护及预后评估等均有重要意义。

阿曲库铵(atracurium)是一合成双季铵酯型的变异喹啉化合物,属非去极化肌肉松弛药。其优点是在体内消除不依赖肝肾功能,而是通过非特异性酯酶水解和 Hofmann 消除自行降解,故阿曲库铵常用于肝肾不全的患者。而顺式阿曲库铵(cisatracurium)是阿曲库铵的光学异构体,与阿曲库铵不同的是不释放组胺。动物实验发现阿曲库铵对神经肌肉接头的乙酰胆碱受体有高度选择性,但对心脏自主神经的影响少有报道。本研究应用心率变异性参数来分析阿曲库铵对大鼠心脏神经的影响。

1 材料与方法

1.1 实验对象 SD 大鼠 24 只,雌雄不分,体质量 350~400 g,由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物来源 市售苯磺酸阿曲库铵(每瓶 25 mg)由上海恒瑞医药有限公司生产,批号 08112321。顺苯磺酸阿曲库铵注射液(5 mL/10 mg)为葛兰素史克集团公司生产,批号 8031。

1.3 实验仪器 RM6240C 多道生理信号采集处理系统为成都仪器厂生产, HX-200 动物呼吸机为成都泰盟科技有限公司生产。

1.4 实验方法 将 24 只大鼠随机分为 3 组:生理盐水组(N 组)、阿曲库铵组(A 组)和顺式阿曲库铵组(C 组),每组 8 只。用 10%水合氯醛 0.3 mL/100 g,腹腔注射麻醉。待麻醉后对大鼠气管插管,用呼吸机辅助呼吸,潮气量 10 mL/kg,频率 60 次/分钟。固定大鼠,用电极插入双后肢和右前肢,用 RM6240C 多道生理信号采集处理系统监测采集 II 导联心电图,心电信号输入电脑待处理。然后切开颈部皮肤,暴露颈外静脉,用留置针穿刺成功固定后静脉注射备用。A 组剂量为 0.6 mg/kg(3 倍 ED95),C 组剂量为 0.15 mg/kg(3 倍 ED95),均稀释至 0.4 mL, N 组给予等量生理盐水。注药速度均为 20 s。给药前 3 组分别以 N1、A1、C1 表示,给药后用 N2、A2、C2 表示。

1.5 HRV 测定 将采集的心电信号用心率变异性分析软件分析,采用短程 5 min 频域分析法。给药前、后各取 5 min 心电图分别作 HRV 分析。HRV 频域分析法有关参数为总功率(total power, TP) ≤ 0.4 Hz;极低频功率(very low frequency, VLF)为 0.003~0.04 Hz;低频功率(low frequency, LF)为 0.04~0.15 Hz;高频功率(high frequency, HF)为 0.15~0.4 Hz,单位为 ms^2 。由于 LF、HF 受总功率的影响,对 LF、HF 作标化(normalized)处理,使参数具有可比性。LF(HF)norm = LF(HF) $\times 100 / (TP - VLF)$,单位为 nU。

1.6 统计学方法 资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 SPSS17.0 统计软件处理。统计学方法组间采用方差分析(ANOVA),两两分析采用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

给药前 N1、A1、C1 各指标间比较,差异均无统计学意义

表 1 3 组给药前、后 HRV 各指标变化 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	VLF	LF	HF	TP	LF/HF	LF norm	HF norm	HR
N1	2.40±0.77	2.23±0.43	4.82±1.05	10.96±2.16	0.47±0.076	26.31±4.31	54.43±6.05	330.65±28.96
N2	2.84±0.85	2.80±0.86	5.11±1.12	12.29±2.50	0.54±0.122	29.76±7.85	54.05±3.62	342.00±28.85
A1	2.74±1.10	2.31±0.69	4.72±0.78	11.90±2.33	0.48±0.084	24.07±4.03	52.19±5.43	338.75±22.00
A2	10.01±4.52*	14.66±4.19*	13.37±3.81*	45.15±13.67*	1.10±0.116*	42.10±4.83*	38.19±2.47*	422.00±33.08*
C1	2.65±0.70	2.25±0.42	4.65±0.91	11.98±1.77	0.48±0.049	24.25±2.69	49.79±4.66	344.13±14.73
C2	2.72±1.00	2.28±0.58	5.09±1.24	13.01±2.30	0.45±0.024	22.36±4.47#	53.33±10.82	338.63±16.02

*: 与 N2、C2 比较, $P < 0.01$; #: 与 N2 比较, $P < 0.05$ 。

($P > 0.05$)。给药后 A2VLF、LF、TP、LF/HF、HR 较 N2、C2 均增高,而校正后 LFnorm 较 N2、C2 增高,HFnorm 减低,差异有统计学意义。C2 的 LFnorm 较 N2 和 A2 降低,差异有统计学意义,C2 其余各指标较 N2 无差异(表 1)。

3 讨论

现已公认 HRV 分析是判断心脏自主神经活动的常用定量指标,是一项十分有价值的检测手段。其常用的分析方法有时域分析法、频域分析法和非线性(混沌)分析法。而短时程频域分析法能特异性反映心脏交感神经与副交感神经的活性水平及其平衡性变化。TP 反映心脏自主神经的总体水平;HF 反映迷走神经活性;LF 反映迷走神经和交感神经二者的活性,而以反映交感神经为主,主要代表交感神经的活性;LF/HF 则反映心脏交感神经与副交感神经之间的均衡性^[1]。单从绝对值比较,HF 或 LF 的高低常难获正确结论,通常都要标化后再进行比较。在麻醉诱导中,麻醉药及肌松药对心血管功能的影响尤为重要,而肌肉松弛药对 HRV 的影响报道较少。

本研究结果显示,A 组 TP、LF、HF、HR 以及 LF/HF 比 N、C 组高,标化后 LFnorm 增高,HFnorm 降低。表明大剂量阿曲库铵对大鼠心脏自主神经平衡产生了影响,表现为自主神经活性总体水平增加,对交感神经活性增强,迷走神经活性减低,从而 LF/HF 比值升高,导致心率增快,破坏了心脏神经功能的平衡。其机制可能与大剂量(>3 倍 ED95)快速静脉注射阿曲库铵组胺释放有关。而顺式阿曲库铵对心脏迷走神经无明显抑制,其 LFnorm 比 N 组低可能与应用肌肉松弛药后呼吸肌松弛,减少了呼吸对 HRV 的影响有关,尚需进一步研究证实。

有研究表明,较小剂量阿曲库铵无明显的心脏自主神经作用和组胺释放作用,也不会导致明显的血流动力学改变;当剂量超过 0.5 mg/kg 时,阿曲库铵可引起组胺释放^[2]。而阿曲库铵剂量达 0.75 mg/kg 后血浆组胺浓度明显升高^[3]。阿曲库铵组胺释放效应还与注药速度呈明显正相关^[4]。当大剂量快速注射阿曲库铵后,刺激皮肤、心脏、肝肺等部位的肥大细胞脱颗粒释放组胺,出现荨麻疹、血流动力学剧烈波动等(类)过敏反应症状,严重时可引起休克及支气管痉挛^[5]。黄河等^[6]也发现阿曲库铵组出现支气管痉挛和皮疹。组胺释放是肌肉松弛药引起血流动力学改变的重要因素,生理状态下体内有少量组胺释放(<1 ng/mL),主要参与循环的局部调节和中枢神经系统的某些生理过程,并不引起任何病理反应,当血浆组胺浓度达 1~2 ng/mL 时,可引起皮肤及明显的心血管反应^[7]。

组胺对心脏神经的作用与组胺 H₁、H₂ 受体有关,组胺作用于外周 H₁ 和 H₂ 受体而引起广泛的外周血管扩张,回心血量减少;毛细血管内皮细胞收缩导致通透性增加,循环血量减少,引起血压下降,甚至心脏停跳,从而反射性引起心脏交感神经兴奋,迷走神经抑制,心率增加。另外组胺通过兴奋心脏 H₂ 受体,激活腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 水平增高,并且刺激肾上腺髓质释放儿茶酚胺,对心肌产生正性变力和正性变时作用,可使心率增快。

本实验发现大剂量阿曲库铵对大鼠心脏产生交感神经兴奋和迷走神经抑制作用,破坏了心脏神经功能的平衡,对 HRV 产生明显影响。而人和动物对阿曲库铵的耐受性不同,阿曲库铵对人 HRV 的影响尚需进一步研究。并且在临床中肌肉松弛药常常与其他麻醉药联合应用,在麻醉诱导时其共同对 HRV 的影响也仍需研究探讨。

参考文献:

- [1] 中华心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998,26(4):252.
- [2] Taivainen T, Meakin GH, Meretoja OA, et al. The safety and efficacy of cisatracurium 0.15mg/kg during nitrous oxide-opioid anaesthesia in infants and children[J]. Anesthesia, 2000,55(11):1047.
- [3] 李玲, 吴新民, 李世忠. 顺式苯磺酸阿曲库铵对血流动力学及组胺释放的影响[J]. 山东医药, 2009,49(4):23.
- [4] 盛洪广, 蔡俊赢, 邓福谋, 等. 苯磺酸阿曲库铵不同注药速度对组胺释放效应的影响[J]. 江西医学院学报 2007,47(2):49.
- [5] Moss L. Muscle relaxants and histamine release[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1995,106(Suppl):S7.
- [6] 黄河, 杨天德, 陶军. 罗库溴铵与维库溴铵、琥珀胆碱、阿曲库铵快速诱导气管插管的对比研究[J]. 重庆医学, 2004,33(11):1632.
- [7] Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocuraine[J]. Br J Anaesth, 1995,75:588.

(收稿日期:2009-10-27 修回日期:2010-01-14)