

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.008

利多卡因对 AMI 动物模型星状神经节内心交感神经元电活动的影响*

陈卫¹, 井发强², 谭金明², 张晓芳², 岳文胜^{3△}

(1. 川北医学院病理生理教研室, 四川南充 637100; 2. 川北医学院机能实验中心, 四川南充 637100; 3. 川北医学院附属医院超声科, 四川南充 637100)

[摘要] 目的 该实验通过电生理技术记录急性心肌梗死(AMI)动物模型星状神经节内心交感神经元放电活动,并用不同剂量利多卡因干预以观察利多卡因对心交感神经元电活动的影响。**方法** 成功复制 AMI 家兔动物模型后,在动物星状神经节内寻找到与心脏活动相关的放电神经元确定为心交感神经元,分成 6 组,耳缘静脉给予不同剂量利多卡因干预,观察比较心交感神经元放电的改变,同时同步记录 II 导联心电图,明确二者之间关系。**结果** 87 只新西兰大白兔的星状神经节内共记录到 48 个心交感神经元放电,实验发现 AMI 动物心交感神经即刻放电频率明显增加[(14.4±3.82)Hz 增加到(24.3±5.52)Hz], $P<0.05$,经利多卡因干预后,随着给药剂量的加大,放电频率降低($P<0.05$);II 导联心电图显示 AMI 动物心率加快[由(222.00±7.32)次/min 上升到(289.00±10.51)次/min, $P<0.05$]。经利多卡因干预后心率减慢[(223.00±9.22)次/min 降至 192.00±12.18 次/min,($P<0.05$)];AMI 动物 ST 段上抬且大于或等于 2.5 mm,经利多卡因干预后 ST 段上抬程度减小[(2.70±0.16)mm 降至(1.10±0.44)mm, $P<0.05$]。**结论** 利多卡因能明显抑制 AMI 动物星状神经节内心交感神经元放电,并能抑制因心肌缺血反射性的交感神经兴奋,心动过速,从而降低心肌耗氧量,减轻心肌缺血症状。

[关键词] 利多卡因;星状神经节;心交感神经元;心肌梗死**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)17-2327-03**The effect of lidocaine on the electric activity of the cardiac sympathetic neurons in the stellate ganglion in AMI animal models***Chen Wei¹, Jin Faqiang², Tan Jinming², Zhang Xiaofang², Yue wensheng^{3△}

(1. Teaching and Research Section of Pathological and Physiology, the North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China; 2. Function of the Experiment Center, the North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China; 3. Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China)

[Abstract] **Objective** To record the electric activity of the cardiac sympathetic neurons in the stellate ganglion and investigate the effect of different doses of Lidocaine on this electric activity in AMI animal models. **Methods** AMI rabbits models were constructed successfully, then the cardiac sympathetic neurons recorded by the metal microelectrode in the stellate ganglion was divided into 6 groups in order to research the effect of different doses of Lidocaine on the electric activity of the cardiac sympathetic neurons. The electrocardiogram (Lead II) was demonstrated by BL-420 biological information processing system to confirm the relation with discharges of the cardiac sympathetic neurons. **Results** Forty-eight cardiac sympathetic neurons were recorded in the stellate ganglion in 87 AMI rabbits animal models. The discharge frequency of the cardiac sympathetic neurons in AMI animal models was exceeded these in normal animals[(14.4±3.82)Hz vs. (24.3±5.52)Hz, $P<0.05$], but the neuronal discharges were restrained by Lidocaine, and higher dose of Lidocaine, the more restrained of neuronal discharge($P<0.05$). In the AMI rabbits animals, the rates of heart added from(222±7.32)times/min to (289±10.51)times/min, but declined from(223.0±9.22)times/min to(192.00±12.18)times/min by the intravenous injection of Lidocaine; The raise degree of the ST section in Synchronous electrocardiogram was higher than 2.5 mm, but the result was declined by Lidocaine[(2.7±0.16)mm vs. (1.1±0.44)mm, $P<0.05$] and the rates of heart increased. **Conclusion** The discharges frequency of the cardiac sympathetic neurons increasing in the stellate ganglion in AMI animal models and the excitement of sympathetic nerve can be inhibited by intravenous injection of Lidocaine to heart decrease rate and improve the symptom of myocardial ischemia.

[Key words] Lidocaine;stellate ganglion;cardiac sympathetic neurons;myocardia infarction

利多卡因是一种局部麻醉常用药物,也是临床心血管相关科室治疗室性心动过速首选药物。临床研究认为利多卡因能直接作用于心肌和浦肯野纤维网,抑制 Na⁺ 内流和促进 K⁺ 外流,从而降低自律性,从而纠正急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)引起的室性心动过速^[1]。但是近些年来

有报道称利多卡因可能通过抑制心交感神经,降低心肌缺血患者交感神经张力,从而改善心肌缺血患者心率过快和血管收缩状态,从而改善心肌缺血症状,也有人认为这是由于利多卡因可以直接作用于心血管内皮细胞,抑制 Ca²⁺ 内流,抑制自由基的产生,从而保护心血管内皮^[2]。然而利多卡因是如何影响

表 1 不同剂量利多卡因对星状神经节内心交感神经元放电频率的影响($n=8, \bar{x} \pm s, \text{Hz}$)

组别	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
A 组	14.4±3.82	14.6±4.29	14.2±3.41	14.6±3.89	14.1±3.47	14.3±2.71	14.5±3.59
B 组	14.2±3.51	14.3±3.66	11.7±2.28	10.9±4.36	11.1±4.13	13.3±3.27	13.0±4.84
C 组	24.3±5.52	24.5±6.21	23.4±5.78	22.1±6.29	22.5±6.33	21.2±5.87	20.4±6.68
D 组	24.9±5.88	18.1±5.19	19.8±6.52	19.5±5.63	19.6±5.79	19.5±6.41	19.9±6.81
E 组	25.1±6.71	16.6±4.37	16.9±5.21	16.2±5.74	17.6±6.33	17.5±6.11	17.9±5.53
F 组	25.0±0.44	16.3±5.34	12.4±4.48	11.8±4.26	11.5±4.47	12.1±5.39	12.3±5.72

心交感神经电活动的却一直缺乏直接的实验证据,本实验通过电生理技术记录星状神经节内心交感神经元放电活动,观察利多卡因在动物心肌缺血条件下对心交感神经元电活动的影响,为临床实践用药提供直接电生理依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物、材料与仪器 新西兰大白兔 87 只,体质量 2.0~2.5 kg,雌雄不拘,由川北医学院实验动物中心提供。成都泰盟公司 BL-420 生物信号信息采集系统,上海医用光学仪器厂 SXE-1C 手术显微镜;钨丝金属微电极、兔手术台、动物呼吸机、手术微电极推进器、结扎缝线;1%戊巴比妥钠、利多卡因、生理盐水等。

1.2 方 法

1.2.1 AMI 动物模型制作 由耳缘静脉注射 1%戊巴比妥钠(3 mL/kg)麻醉家兔,将其仰卧固定于兔台,打开 BL-420 生物信号采集系统心电监测项目栏,按右上肢(红)-左上肢(黄)-右下肢黑的顺序,将针形电极分别插入四肢皮下,于 I 通道上实时监测心电(II 导联)。颈部与胸前区剃毛备皮,沿颈部中线做一纵行长约 4 cm 切口,行气管插管,连接呼吸机并在左锁骨下动脉,颈动脉和第七颈椎后方颈深部找到与颈下神经节融合的星状神经节用石蜡油棉花保湿备用。另在剑突上 2 cm 正中做一纵行长约 5 cm 切口,切开胸骨,用开胸器轻轻撑开胸腔,剪开心包,找到冠状动脉前降支根部,穿线结扎左前降支,根据动物出现的呼吸急促,紫绀等症状,结合 ECG 心肌梗死波形,判定心肌缺血模型成功,缝合胸腔。保温并由耳缘静脉缓慢滴入生理盐水(30~40 滴/min)。

1.2.2 神经元放电记录 暴露颈部,在放大 10 倍的手术显微镜下小心游离星状神经节,石蜡油保湿,将金属微电极(电阻 15 Ω)插入星状神经节内,尾端连接微 BL-420 生物信息采集系统 2 通道,调整引导参数(G 200 μV , T 0.001 s, F 3kHz),并将微电极固定在微推进器,以 1 $\mu\text{m/s}$ 的速度向前推进,记录到神经元放电即刻停止进针。小心缝合颈部切口,防止水分蒸发。

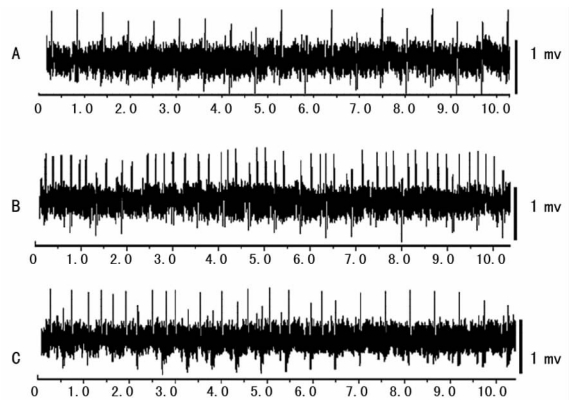
1.3 实验分组及利多卡因麻醉 将实验动物分 6 组($n=10$),A 组为正常假手术对照组(不结扎冠状动脉,不引起缺血,给予等体积生理盐水),B 组为正常假手术给药组(不结扎冠状动脉,不引起缺血,给予中等剂量利多卡因),C 组为模型对照组(生理盐水),D 组为低剂量给药组(AMI 模型给予利多卡因 1.0 mg/kg)、E 组为中等剂量给药组(AMI 模型给予利多卡因 1.5 mg/kg)、F 组为高剂量给药组(AMI 模型给予利多卡因 2.0 mg/kg),每组记录 8 个心交感神经元放电,每组所记录的神经元放电给药前后的自身对照。具体实验过程如下:各组建立 AMI 动物模型后,持续监测动物心电图和体征 5 min,待

心电及体征平稳后,开始实验。通过微电极引导出颈上神经节内神经元放电,待放电平稳后,分别由兔耳缘静脉给予高剂量、中剂量、低剂量利多卡因,模型对照组则注射相同剂量的生理盐水。观察给药后,心电图及节内神经元放电的改变。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用单因素方差分析,给药前后则采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同组别的神经元放电改变 动物模型复制成功后,C 组星状神经节内心交感神经元即刻放电频率较 A 组比较显著增加[由(14.4±3.82)Hz 增加到(24.3±5.52)Hz, $P < 0.05$],而 10 min 后开始降低,25 min 后神经元放电频率恢复到给药前水平($P > 0.05$),说明 AMI 后,心交感神经元的兴奋性增加,随着缺血时间的延长,交感神经出现了“适应”现象,兴奋性逐渐降低但仍高于正常。D、E、F 组 5 min 时神经元放电频率较 0 min 时显著下降,与 C 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),30 min 后仍有明显差异($P < 0.05$)。随着给药剂量的加大,抑制作用加强($P < 0.05$),显示利多卡因对心交感神经元的抑制具有剂量依赖性。其放电频率见表 1、图 1。



A: 正常动物给药前心交感神经元放电;B: AMI 动物模型给药前心交感神经元放电;C: AMI 动物模型给药后心交感神经元放电(E 组)。

图 1 给药前后星状神经节内心交感神经元放电频率改变

2.2 不同组别的心电改变 实验对家兔的 II 导联进行了观察比较发现,以 ST 段偏移 J 点后 0.08 s 处开始计算,动物模型复制成功后,C 组较 A 组心电改变 ST 段明显上抬,上抬幅度大于或等于 2.5 mm,心率加快[由(222.00±7.32)上升到(289.00±10.51)次/min]。而 D、E、F 组与 C 组比较发现,给药后 30 min E、F 组 ST 段上升程度明显减轻,分别由(2.80±

0.11) mm 降至 (1.30 ± 0.37) mm、(2.60 ± 0.31) mm 降至 (1.10 ± 0.17) mm 和 (2.70 ± 0.16) mm 降至 (1.10 ± 0.44) mm, 呈一定剂量依赖性。心率分别由 (290.00 ± 9.79) 次/min 下降至 (251.00 ± 10.33) 次/min 和 (288.00 ± 11.09) 次/min 下降至 (242.00 ± 11.14) 次/min ($P < 0.05$), 而 C 组则未见明显变化 ($P > 0.05$)。结果见表 2、图 2。

表 2 不同剂量利多卡因对急性心肌梗死动物模型心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	ST 段上抬改变(mm)		HR(次/min)	
	给药前	给药后	给药前	给药后
A 组	0.08 ± 0.02 ^a	0.00 ± 0.03	222.00 ± 7.32	221.00 ± 8.11
B 组	0.09 ± 0.03 ^a	0.01 ± 0.05	223.00 ± 9.22	192.00 ± 12.18
C 组	2.50 ± 0.09	2.40 ± 0.18	289.00 ± 10.51 ^c	286.00 ± 9.32
D 组	2.80 ± 0.11	1.30 ± 0.37 ^b	286.00 ± 8.26	265.00 ± 6.19 ^b
E 组	2.60 ± 0.31	1.10 ± 0.17 ^b	290.00 ± 9.79	251.00 ± 10.33 ^b
F 组	2.70 ± 0.16	1.10 ± 0.44 ^b	288.00 ± 11.09	242.00 ± 11.14 ^b

^a: $P < 0.05$, 与 C 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与给药前比较; ^c: $P < 0.05$, 与给药后比较。

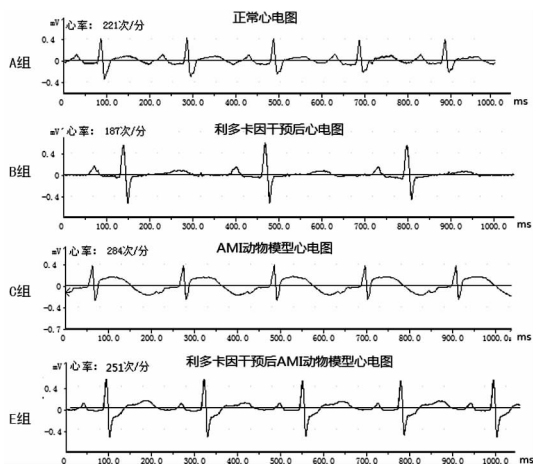


图 2 利多卡因对 AMI 动物模型心电图的影响

3 讨论

近年临床研究表明,AMI 患者在发病过程中都存在着交感神经过度兴奋,交感-肾上腺髓质系统异常亢进的现象,可能是造成心肌缺血持续加重,缺血症状持续不能缓解的重要原因^[3],因此,对于 AMI 患者的治疗除了及时扩张冠状动脉血管,改善梗死症状的同时要抑制心交感神经的过度兴奋,防止心血管持续收缩和心率失常的发生,以降低病死率和复发率。星状神经节是交感神经支配心脏的重要中继站,其内仅含有心交感神经传出纤维,无传入纤维,因此,近些年来通过切除、阻滞和电刺激星状神经节的方法来研究交感神经过度兴奋在心肌梗死和心力衰竭发病过程中的作用^[4-5]。有学者研究发现切除双侧星状神经节的犬不易被人工诱发房颤,而通过间接抑制星状神经节活动则可减低阵发性心动过速和房颤的概率,因而星状神经节的活动与心脏功能息息相关^[6-7]。因此,本实验设计通过电生理技术记录了 AMI 动物模型星状神经节内心交感神经元放电情况,结果发现 AMI 时,星状神经节内心交感神经元放电频率明显增加,证实 AMI 过程中,心交感神经兴奋呈

正反馈调节,交感神经传出冲动增加,加剧心肌缺血的程度。而近年来的研究发现利多卡因可抑制神经元的过度放电,阻断 Na^+ 通道,稳定神经细胞膜电位,抑制动作电位的产生、中枢神经系统、应激反应,降低血中肾上腺素等儿茶酚胺的浓度,降低急性心肌梗死后细胞膜的损伤,稳定心肌细胞膜,从而限制梗死面积扩大^[8-10]。另有人还发现通过向患者硬膜外注射利多卡因,阻断交感神经活动,去交感神经活化,可明显改变 AMI 后的临床症状并有效降低了 AMI 后的心电紊乱^[11]。可见利多卡因在心交感神经的活动过程中起到了重要作用,本研究在记录星状神经节内神经元放电的同时观察给予不同剂量的利多卡因对其神经元放电的改变情况,结果发现静脉注射利多卡因能明显抑制 AMI 动物模型星状神经节内心交感神经元过度放电,并且呈一定的剂量依赖性,这表明利多卡因很可能直接作用于神经节内神经元或者直接作用于脊髓中枢神经元,产生突触前抑制,引起神经元放电减少,从而引起传出神经冲动减少,心脏交感神经张力下降,从而达到降低心率,减少心肌耗氧。由于当心前区心肌梗死时,心前区导联出现 ST 段的改变是前壁缺血性损伤或非穿透性梗死的表现,具有较高的危险性^[12],因此本研究选择了心电图 II 导联同步观察,心电图显示心率下降,ST 上抬的幅度减少,这种效应可能来自于两个方面,一方面利多卡因作用于心交感节内神经元,抑制神经元放电,导致心交感纤维传出冲动减少,交感神经张力下降,心率减慢,心血管舒张,缺血得到改善;另一方面,利多卡因还可直接作用于心肌和浦肯野纤维网,抑制 Na^+ 内流和促进 K^+ 外流,从而降低自律性。由此可见利多卡因对心脏的作用是双重的。然而作者也观察到,对于正常无心肌缺血的动物模型来说,利多卡因抑制心交感神经元放电的效果并不十分明显,持续的时间也短,这与以往临床资料有所不同,可能是由于正常条件下,交感神经的负反馈机制正常运转,部分抵消了利多卡因引起的交感神经张力下降的效应,而 AMI 时交感神经系统出现了紊乱,反馈条件机制被破坏,因而其抑制放电的作用也强,但目前仍缺少有力证据证实这点,因而需要进一步研究证明。

参考文献

- [1] Canyon SJ, Dobson GP. Pretreatment with an adenosine A1 receptor agonist and lidocaine: a possible alternative to myocardial ischemic preconditioning[J]. J Thora Cardiovasc Surg, 2005, 130(2): 371-377.
- [2] Nilsson MF, Ritchie H, Webster WS. The effect on rat embryonic heart rate of Na^+ , K^+ , and Ca^{2+} channel blockers, and the human teratogen phenytoin, changes with gestational age[J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2013, 98(5): 416-427.
- [3] Gangully PK, Dhalla KS, Shao Q, et al. Deferential changes in sympathetic activity in left and right ventricles in congestive heart failure myocardial infarction [J]. Am Heart J, 1997, 133(3): 340-345.
- [4] Wood A, Docimo S, Eikowitz DE. Cardiovascular disease and its association with histological changes of the left stellate ganglion[J]. Clin Med Insights Pathol, 2010, 3: 19-24.

激是 ERS 的重要诱因,ROS 是触发 ERS 介导凋亡通路的上游因子。本研究结果表明染毒组大鼠肺组织中 ERS 标志性蛋白 GRP78 表达显著增加,随时间延长而逐渐增加。结果表明 PQ 中毒导致肺纤维化中除了氧化应激作用外,还有 ERS 参与,其机制可能是 PQ 进入细胞后激活 ROS 级联反应,机体释放大量的 ROS,从而诱发 ERS 发生。但其具体机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Klass O, Fischer UM, Antonyan A, et al. Pneumocyte apoptosis induction during cardiopulmonary bypass: effective prevention by radical scavenging using n-acetylcysteine[J]. *J Invest Surg*, 2007, 20(6): 349-356.
- [2] 马涛, 韩璐, 胡文全. 内质网应激凋亡信号途径在脓毒症脾淋巴细胞凋亡中的作用研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(1): 48-50, 后插二.
- [3] 曹钰, 董玉龙, 姚尧, 等. 急性百草枯中毒所致急性肺损伤机制研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(4): 303-305.
- [4] Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2656-2664.
- [5] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(1): 13-71.
- [6] Li SG, Crooks PA, Wei SC, et al. Toxicity of dipyridyl compounds and related compounds[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2004, 34(5): 447-460.
- [7] 周从阳, 谢妹, 罗雅娟, 等. 百草枯中毒大鼠肺组织中的 4-羟壬烯醛表达和乌司他丁的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30(6): 457-459.
- [8] 贺晓艳, 赵光举, 卢中秋, 等. 急性百草枯中毒大鼠氧化应激水平及二巯丙磺钠的作用[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2009, 27(8): 476-479.
- [9] Zhang CB, Wang GH, Zheng Z, et al. Endoplasmic reticulum-tethered transcription factor cAMP responsive element-binding protein, hepatocyte specific, regulates hepatic lipogenesis, fatty acid oxidation, and lipolysis upon metabolic stress in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1070-1082.
- [10] Satoh T, Abiru N, Kobayashi M, et al. CHOP deletion does not impact the development of diabetes but suppresses the early production of insulin autoantibody in the NOD mouse[J]. *Apoptosis*, 2011, 16(4): 438-448.
- [11] Inokuchi Y, Nakajima Y, Shimazawa M, et al. Effect of an inducer of Bip, a molecular chaperone, on endoplasmic reticulum(ER) stress-induced retinal cell death[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1): 334-344.
- [12] 刘承芸, 李薇, 伍一军. 敌百虫诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的研究[J]. *毒理学杂志*, 2005, 19(3): 280-280.
- [13] Tamm C, Sabri F, Ceccatelli S. Mitochondrial-mediated apoptosis in neural stem cells exposed to manganese[J]. *Toxicological Sciences*, 2008, 101(2): 310-320.
- [14] 张勤丽, 王芳, 石樱桃, 等. 脂质过氧化损伤及内质网应激在铝致神经细胞凋亡中的作用机制[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2008, 26(3): 143-146, 封 3.
- [15] 李婷钰, 王苹, 杜波, 等. 卡那霉素对离体培养大鼠耳蜗毛细胞损害的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(1): 56-58.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-03-11)

(上接第 2329 页)

- [5] Zhou SM, Jung BC, Tan AY, et al. Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(1): 131-139.
- [6] Yu L, Scheriag BJ, Li S, et al. Low level vago-sympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(4): 455-463.
- [7] Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation[J]. *Circulation*, 2000, 101(10): 1185-1191.
- [8] Mitchell SJ, Merry AF, Frampton CA, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2009, 87(3): 820-825.
- [9] 赵福平, 王鹏飞, 孟俊鹏. 利多卡因对缺血再灌注离体大鼠心脏 Bcl-2 与 Caspase-3 表达的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(9): 33-34.
- [10] Chahine M, Chen LQ, Barchi RL, et al. Lidocaine block of human heart sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes[J]. *J Mol Cardiol* 1994, 24: 1231.
- [11] 栾霁冬, 韦南, 刘金秀, 等. 硬膜外阻滞预防急性心肌梗死后心电图紊乱的对比研究[J]. *黑龙江医学*, 2001, 25(11): 818.
- [12] Hurst JW. Thoughts about the abnormalities in the electrocardiogram of patients with acute myocardial infarction with emphasis on a more accurate method of interpreting ST segment displacement: Part II [J]. *Clin Cardiol*, 2007, 30(9): 443-449.

(收稿日期: 2014-11-15 修回日期: 2015-02-26)