

脊髓电刺激对实验房颤犬左侧星状神经节的影响*

邵琪¹, 李朋², 胡威², 徐建辉², 彭义燕¹

(1. 锦州医科大学孝感市中心医院研究生培养基地, 湖北 孝感 432000; 2. 孝感市中心医院 心血管内科, 湖北 孝感 432000)

摘要: **目的** 探讨低强度脊髓电刺激 (SCS) 对实验房颤犬左侧星状神经节 (LSG) 功能的影响。**方法** 20 只健康成年比格犬在左心耳处行快速心房起搏 (RAP) 以诱导急性重构, 建立房颤模型, 随机分为两组: 实验组 10 只, 以引起肌肉震颤的最低电压强度为刺激阈值对 T1-2 节段脊髓神经予以高频电刺激, 使用 90% 的阈值强度进行 SCS 并持续 6 h; 对照组 10 只在 T1-2 附近体表皮肤同样予以低强度刺激 6 h。分别在基础状态、6 h 末测定递增电压刺激 LSG 引起的心率变化。横坐标和纵坐标分别以电压刺激强度与最大心率 (HR) 变化 (HR 降低的最大百分比) 绘出 LSG 的心率-电压反应曲线。**结果** 对照组 LSG 的心率-电压反应曲线没有明显变化; 实验组 LSG 的心率-电压反应曲线逐渐迟钝, 而且相同电压引起的心率降低的百分比明显逐渐降低。**结论** 低强度脊髓电刺激可以抑制实验房颤犬 LSG 的功能。

关键词: 心律失常; 脊髓神经刺激; 左侧星状神经节; 心房颤动

中图分类号: R-332

Effect of spinal electrical stimulation on left stellate ganglion in experimental dogs with atrial fibrillation*

SHAO Qi¹, LI Peng², HU Wei², XU Jianhui², PENG Yiyang¹

(1. Jinzhou Medical University Xiaogan City Central Hospital Graduate Training Base, Xiaogan, Hubei 432000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the effect of low-intensity spinal electrical stimulation (SCS) on the left stellate ganglion (LSG) function in experimental dogs with atrial fibrillation. **[Methods]** Twenty healthy adult beagle dogs underwent rapid atrial pacing (RAP) at the left atrial appendage to induce acute remodeling and establish an atrial fibrillation model, then they were randomly divided into two groups. Ten dogs in the experimental group were subjected to high-frequency electrical stimulation of the T1-2 spinal cord nerve using the minimum voltage intensity that caused muscle tremors as the stimulation threshold, and SCS was performed at 90% threshold intensity for 6 hours. Ten dogs in the control group were also subjected to low-intensity stimulation on the surface skin near T1-2 for 6 hours. Heart rate changes induced by increasing voltage stimulation with LSG were determined in the basal state and at the end of 6 hours. The heart rate-voltage response curve for LSG was plotted against the percentage of stimulation voltage change in heart rate as abscissa and ordinate, respectively. **[Results]** The heart rate-voltage response curve of the control LSG did not change significantly; the heart rate-voltage response curve of the experimental LSG gradually became sluggish, and the percentage of the heart rate reduction caused by the same voltage decreased. **[Conclusion]** Low-intensity spinal electrical stimulation can inhibit the function of LSG in experimental dogs with atrial fibrillation.

Keywords: arrhythmia; spinal cord nerve stimulation; left stellate ganglion; atrial fibrillation

心房颤动（简称房颤）已逐渐成为一种心血管流行病，也是临床中最常见的一种快速心律失常。然而，房颤的发病机制和病理生理变化尚不清楚，目前一些研究表明，越来越多的证据支持自主神经系统（ANS）在房颤的发生和维持中的重要作用。CARDINAL 等^[1]首次研究了脊髓电刺激（SCS）对心房颤动的影响。他们发现在行 SCS 后产生房性心动过速及心房颤动的区面积减少 60%，但在切除两侧星状神经节后，行 SCS 则没有减少房性心动过速及心房颤动的发生。并推测，SCS 能显著降低心脏内神经过度激活引起的房性心动过速及心房颤动的发生，其作用可能取决于外在心脏神经和内在心脏神经通路的完整性。WANG 等^[2]在一项急性比格犬心肌梗塞模型研究中，予以 SCS 预处理，观察 SCS 是否可以通过降低左侧星状神经节（LSG）活性来预防室性心律失常，发现 1 h 的 SCS 显著延长了心室有效不应期（ERP）和动作电位时程（APD），抑制 LSG 的神经活性，并防止了心梗诱导的室性心律失常的发生。因此，推测低强度 SCS 对房颤的抑制作用机制是抑制了 LSG 的功能，本文旨在探讨对实验房颤犬 T1-2 节段予以低强度脊髓电刺激对左侧星状神经节功能的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验犬分组及处理

健康雄性成年比格犬 20 只，体重 15~22 kg，由江苏维锦森生物科技有限公司提供，予以戊巴比妥钠 30 mg/kg 前肢静脉麻醉，2 mg/(kg·h) 维持麻醉状态。行气管插管后连接动物呼吸机，分离股静脉后置入 6F 鞘管建立静脉通道，股静脉予以生理盐水持续静滴补液，整个实验过程中室温控制在 25~30℃，下方用电热板维持实验犬体温，然后连续记录体表动态心电图（Jingjiang）。将实验犬取左侧卧位，在左侧第 4 肋间开胸，剪开心包至暴露心脏。在左心房的左前上部找左心耳，在左心耳处以 1 200 次/分（2 倍阈值）的速度进行 RAP（快速心房起搏）6 h 以诱导急性重构，建立急性房颤模型，将房颤犬随机分为实验组（10 只）

和对照组（10 只）。触及实验犬 T1~2 节段处，辅助 X 线在 T1~2 节段处用脊髓穿刺针穿入硬膜外区，接着置入刺激导线，刺激导线的另一端连接 Grass 神经刺激仪（Quincy, MA）行高频电刺激（HFS，刺激频率为 50 Hz，刺激脉宽为 0.2 ms）。以能引起肌肉震颤的最低刺激电压为阈电压。依据文献^[3]使用 90% 的阈电压进行低强度 SCS 刺激。为保证实验组低强度 SCS 进行 6 h，每 1 h 末需再次测定阈电压以调整下一个小时的刺激电压。相比如对照组在 T1-2 附近处寻找一处体表皮肤，同样予以 6 h 低强度刺激，余处理同实验组。

1.2 LSG 功能状态的检测

将直径 0.1 mm 的金属银丝置入 LSG，连接刺激仪行电压递增效高频刺激（HFS，100 Hz，0.1 ms），以 2 V 电压开始刺激，刺激以 2 倍逐渐增加，直到 10 V 电压。刺激 LSG 可以引起心率（HR）逐渐递减。横坐标为电压刺激强度，纵坐标为最大 HR 变化（HR 降低的最大百分比）绘出 HR-电压反应曲线。此曲线可以代表 LSG 的功能状态。通过 HFS 寻找 LSG 的 HR-电压反应曲线最灵敏的部位，固定银金属丝。分别在基础状态和 6 h 末测定不同强度电压刺激 LSG 引起的 HR 变化情况，绘制出 HR-电压反应曲线。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学处理分析。计量数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组内比较采用配对样本 *t* 检验，组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SCS 对最大 HR 改变的平均值的影响

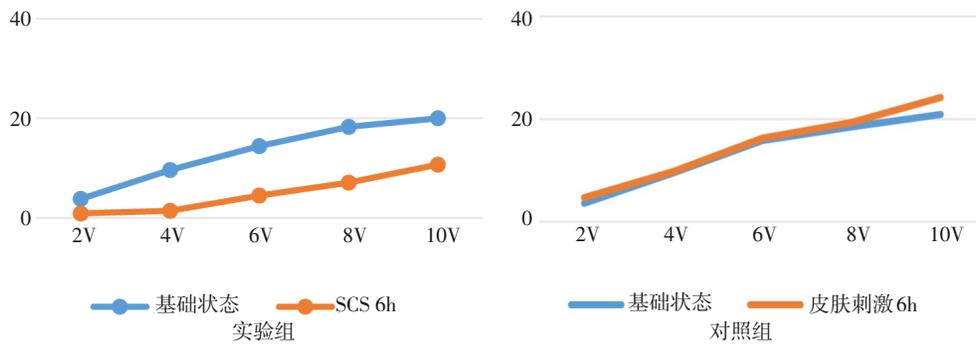
在相同电压刺激强度下实验组 6 h SCS 较 SCS 刺激前 HR 降低幅度的百分比明显降低，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 1。

2.2 SCS 对 LSG 功能的影响

经 SCS 后，对照组 LSG 的 HR-电压反应曲线没有明显变化，而实验组 HR-电压反应曲线逐渐迟钝，见图 1。

表 1 不同电压强度 SCS 对最大 HR 改变的平均值的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	2V	4V	6V	8V	10V
对照组					
基础状态	3.60±1.58	9.50±2.55	15.80±2.35	18.50±3.03	20.90±2.96
6 h后	4.70±1.64	9.80±2.66	16.30±1.77	19.30±2.45	24.20±2.61
t	-2.091	-0.474	-0.745	-1.714	-2.645
P	0.066	0.647	0.475	0.121	0.027
实验组					
基础状态	3.80±1.32	9.60±2.12	14.40±2.22	18.30±2.11	20.00±2.45
6 h后	0.90±1.66	1.40±1.26	4.50±1.27	7.10±1.66	10.70±2.21
t	5.056	10.250	12.913	11.350	7.920
P	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
t _{组间}	4.933	7.770	10.209	10.995	7.354
P _{组间}	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



纵坐标：最大心率变化；横坐标：电压刺激强度。

图 1 SCS 前后 LSG 的 HR-电压反应曲线

3 讨论

SCS 是 1967 年 SHEALY 等^[4] 基于闸门控制理论，提出了一种可以缓解慢性疼痛的治疗技术，通过对脊髓节段进行电刺激，改变了相应靶器官和组织的交感/副交感神经张力的平衡，成为缓解全身多种疾病的一种治疗形式。

有研究表明，SCS 可以降低交感神经张力^[5-6]，产生类似迷走神经刺激样变化^[7]，同时可以增加迷走神经张力抑制血管收缩，改善微循环，调节心脏内在自主神经活性，纠正失衡的自主神经系统，可致使心肌耗氧量减少^[8-10]，最终使心脏做功效率提高^[11-12]。研究表明，LSG 下部切除可以有效减慢持续性房颤的快速心室率^[13]，在临床中，选择应用 LSG 干预治疗房颤也取得了显著效果，心率失常的发生率也显著降低^[14]，由此可见，LSG 在房颤的发生和维持中起着重要作用。因此推测低强度 SCS 对房颤的抑制可能与调节 LSG 的功能有关。在本研究中，笔者发现行 6 h 低强度 SCS 可以明显钝化 LSG 的功能，这与前期推测相

一致。然而，本研究也有一定干扰因素，在建立房颤模型过程中，左心耳快速起搏过程中可能导致交感神经活性升高、自主神经系统功能失调等^[15]，而且本研究未测量 RSG 的功能变化等，但是，这些位于心房表面脂肪垫之间会相互影响，因此，笔者推断低强度 SCS 同样可以抑制其他神经节的活性。

综上所述，LSG 的过度激活是诱发室性心律失常发生的重要原因，人为的抑制 LSG 的功能与活性可能是预防室性心律失常发生的重要手段，本研究发现低强度脊髓电刺激可以抑制 LSG 的活性，因此，未来有机会研究成为一种无破坏性的神经调节方式，用于预防和治疗快速心律失常。

参考文献

[1] CARDINAL R, PACÉ P, VERMEULEN M, et al. Spinal cord stimulation suppresses bradycardias and atrial tachyarrhythmias induced by mediastinal nerve stimulation in dogs[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(5): R1369-R1375.

[2] WANG SY, ZHOU XY, HUANG B, et al. Spinal cord stimulation

- suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1): 274-281.
- [3] 阳康, 黄兵, 廖凯, 等. 脊髓神经低强度刺激对心房神经节丛功能的影响[J]. *海南医学*, 2014, 25(18): 2653-2655.
- [4] SHEALY CN, MORTIMER JT, RESWICK JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report[J]. *Anesth Analg*, 1967, 46(4): 489-491.
- [5] SANDERSON JE, IBRAHIM B, WATERHOUSE D, et al. Spinal electrical stimulation for intractable angina: long-term clinical outcome and safety[J]. *Eur Heart J*, 1994, 15(6): 810-814.
- [6] ELIASSON T, AUGUSTINSSON LE, MANNHEIMER C. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris: presentation of current studies, indications and clinical experience[J]. *Pain*, 1996, 65(2/3): 169-179.
- [7] OLGIN JE, TAKAHASHI T, WILSON E, et al. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13(5): 475-481.
- [8] LANZA GA, BARONE L, MONACO AD. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies[J]. *Neuromodulation*, 2012, 15(6): 542-549; discussion 549.
- [9] GUAN Y. Spinal cord stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16(3): 217-225.
- [10] ECKERT S, HORSTKOTTE D. Management of angina pectoris: the role of spinal cord stimulation[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(1): 17-28.
- [11] LOPSHIRE JC, ZIPES DP. Spinal cord stimulation for heart failure: preclinical studies to determine optimal stimulation parameters for clinical efficacy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(3): 321-329.
- [12] SINGH JP, KANDALA J, CAMM AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(2): 77-85.
- [13] 蔡捷, 姜兆磊, 卢荣鑫, 等. 选择性切除左侧星状神经节下部对心房颤动犬快速心室率的影响[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019, 26(1): 88-91.
- [14] 王丽, 张瑞军. 左侧星状神经节干预防初发心房纤颤的影响分析[J]. *中国医学装备*, 2014, 11(S1): 324-325.
- [15] 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.

(方丽蓉 编辑)