

电刺激下丘脑诱发的心律失常

(综述)

生理学教研室 金观源 张荣宝 审校

神经系统在发生心律失常中的作用, 晚近已引起临床上越来越大的重视⁽¹⁾。下丘脑是影响心脏节律的重要中枢部位之一, 以往曾对电刺激下丘脑诱发心律失常的特点与机理作了许多实验研究^(2~25), 为临床认识和防治神经源性心律失常提供了依据。兹将有关文献综述如下。

一、历史回顾

早在1930年Beattie、Brow和Long首先指出, 刺激猫下丘脑能引起室性早搏和室性心动过速。继而, 在1931年被Allen用兔子及1936年Van Bogaert用猫证实。1935年Watts和Fulton报道破坏猴子的下丘脑能引起期外收缩⁽²⁾。1940年White⁽¹²⁾在脑外科手术中, 刺激人体下丘脑观察到: 电刺激室旁核区域的第Ⅲ脑室壁产生暴发性心率加速及血压升高, 而刺激视前核区域的下丘脑前部则引起心率减慢, 偶见频发的期外收缩, 但未有血压的明显变化。

从50年代后期到60年代初, 电刺激下丘脑诱发心律失常或心电图变化的研究进一步深入, 不但观察了刺激下丘脑前区、外侧区、后区、后外侧区等部位诱发的各类心律失常, 包括起源于心脏各部的早搏、心动过速、房室分离、WPW现象等, 而且还广泛、精确地刺激了脑的其它部位, 并围绕它们的发生机理作了大量研究。其中较为突出的作者有Korteweg、Weinberg、Fuster、Manning、Attar及Melville等人^(2~7)。1963年, Hoff等⁽⁸⁾回顾了卷数众多的文献, 评价了电刺激终脑、间脑和中脑对心血

管功能的影响, 认为大脑皮质比脑的较低部位如间脑或中脑较特异地控制植物神经性反应, 但反应的幅度则以较低水平的脑部位为大; 刺激终脑很少见到心律失常, 而间脑和中脑则比终脑较为明确地调节心律^(8, 10)。

1964~1967年Hockman等连续发表3篇有关脑刺激引起心电变化的论文^(9~11), 支持了以上的观点, 并把室性心律失常、WPW现象等单独作了详细分析, 阐明了它们的某些诱发特点及机理。

以后, 电刺激下丘脑诱发心律失常的实验逐渐用于抗心律失常药物的筛选及其作用机理的分析。如Evans等⁽¹³⁾通过电刺激猫下丘脑后部合并切除右星状神经节引起以交界性节律占优势的心律失常动物模型, 证明苯妥英抗心律失常的作用位点在中枢神经系统内, 而利多卡因则在周围神经或心脏部位。Lisander等⁽¹⁴⁾用电刺激猫下丘脑外侧区后部诱发心律失常的方法, 观察并认为苯妥英抗心律失常的作用部位包括对心脏本身与中枢神经系统两方面。近年来, 本教研室也制作了电刺激兔下丘脑诱发心脏局部缺血产生频发室性心律失常的动物模型, 其发生率达90%, 并将其应用于筛选某些中药的抗心律失常作用, 例如观察到人参、甘松等有较明显的抗室性早搏的作用^(15, 16)。利用这些实验还可进一步探索心律失常的诱发机理^(13, 14, 17)及下丘脑某些部位的下行通路⁽²⁰⁾。

二、下丘脑不同部位诱发的各类心律失常

Korteweg等⁽²⁾仔细观察了电刺激猫的若干皮质下区域(包括基底神经节,丘脑,下丘脑前、后、外侧区及中脑四叠体等)对心电图的影响,发现电刺激下丘脑前区可使心率减慢、血压降低,未见期外收缩;但电刺激下丘脑后区时则见血压明显升高,有起源于心脏各部的期外收缩、起搏点的移位、T波变化等。心率在刺激期间变化很少,但在停止刺激后经常增快或减慢。室性期外收缩的发生率停止刺激后较刺激期间为高。刺激下丘脑外侧区或背内侧核亦有类似结果。Weinberg和Fuster⁽³⁾后来进一步描述了电刺激猫下丘脑375个位点诱发的各类心律失常(大多变化在刺激下丘脑外侧区和后区时观察到),如QRS与ST-T波的变化,期外收缩呈二联律、三联律,房室分离,阵发性交界性与室性心动过速及WPW现象等。P波变化及房性期外收缩虽在某些情况下发生,但不常见。有3例(2例在下丘脑前区)看到明显的U波。

Manning等⁽⁴⁾电刺激猫下丘脑后部及中脑网状结构的不同区域,观察到除血压有不同程度升高外,23例中有18例在停止刺激后心电图上才出现明显而短暂的心律失常,此时心率亦往往明显减慢,血压2~5分钟恢复正常。另外5例在电刺激期间即出现心律失常,停止刺激后仍持续一段时间。Ueda⁽²¹⁾用狗作实验,在电刺激大脑皮质各个部位、间脑、中脑和延髓时,观察到房颤和室颤等各类心律失常。Attar等⁽⁶⁾观察到,用电刺激猫下丘脑前区时,虽见血压明显升高、心率减慢和ST-T波变化,但未见心律失常,而刺激下丘脑外侧区、后外侧区等时则出现各种心律失常。Melville等⁽⁷⁾用两组猫比较刺激时间与诱发心脏缺血性变化及心律失常的关系:①短时间刺激组(每次30秒,最多达20次),观察到刺激下丘脑前区、外侧区、后区均有血压明显升高外;而且在刺激下丘脑前区时经常出现期外

收缩、ST段改变及T波倒置,某些情况下还有PR段压低,此点与Attar、Korteweg等不同,而在刺激下丘脑后区时仅偶见期外收缩,且ST-T变化不如刺激下丘脑前区时明显,但停止刺激后则比刺激前区时较多发生窦性心动过缓、T波倒置、多源性异位搏动及PR段压低。所有这些变化,在刺激下丘脑外侧区时则更为明显。②在长时间重复刺激组(每次1~5分,大多数20~40次),刺激下丘脑外侧区诱发的ST-T变化及多源性异位搏动均较为显著,常见的有室性心动过速与电交替现象,但未见室颤。

Hockman等继电刺激狗中脑网状结构第2₀~30秒时诱发类似WPW现象的研究⁽⁹⁾后,又详细地描述了刺激狗中脑中央灰质、网状结构及下丘脑腹内侧区诱发的室性心律失常谱系。电刺激最初5~20秒内,先是窦性心动过速,后是室性融合波,室性早搏二联律、三联律,室性心动过速,有时发生室颤。当停止刺激后,又逆着这个顺序逐渐转变,恢复到窦性心动过速⁽¹⁰⁾。这几乎囊括了临床上可见到的所有室性心律失常,提示它们经常会互相转变。

总之,电刺激下丘脑诱发的心律失常中,除经常发生心率变化外,以室性早搏、室性心动过速等最为常见,而房性早搏、房颤等房性心律失常则甚少出现。一些研究者观察到下丘脑外侧区、后区是诱发心律失常的高反应区;对下丘脑前区能否诱发心律失常存在着争论。新近,我们观察到电刺激兔下丘脑外侧区、后区、前区、背区侧核、腹内侧核均能诱发房性心律失常及室性心律失常,但前者不如后者多见;房性心律失常的发生率以下丘脑外侧区最多,与背内侧核、腹内侧核相比有显著差异,但下丘脑前区、后区也是高反应区;值得注意的是切断脊髓后刺激下丘脑外侧区、前区、后区仍能引起心率减慢,而背内侧核、腹内侧核则否;对于室性心律失常来说,这5个部位的差异不

明显,其中以下丘脑后区略高⁽²⁶⁾。刺激下丘脑诱发的室颤可能以狗的发生率为高,如Ueda、Hockman、Garvey^(21,10,20)等均在狗中见到,而Melville等在猫中未见到⁽⁷⁾,我们在兔中亦很少见到。

三、电刺激下丘脑诱发心律失常的机理

Korteweg等⁽²⁾提出刺激期间或停止刺激之后诱发的心律失常可能系不同的机理所引起,因为切断双侧颈迷走神经后刺激期间仍能诱发期外收缩,有时甚多,而停止刺激后则不再诱发。其后不少研究者均观察到心律失常既可发生在刺激期间也可发生在停止刺激后^(5,14,18)。

对于刺激期间诱发的心律失常,几乎所有研究者都观察到与血压升高等交感性反应有关^(4~7,13,14,17,18,21,22)。一些研究者证实了Korteweg等的观点,并认为刺激期间引起的心律失常是单纯交感性起源。如Hockman等⁽¹⁰⁾观察到切断双侧颈迷走神经不影响电刺激狗下丘脑或中脑网状结构诱发的室性心律失常,而给予1mg/kg心得安则可完全不诱发。以后,Evans、傅小文等^(13,22)分别在猫、兔的实验中也得类似结果。但另一种观点认为刺激期间诱发的心律失常除交感神经作用外,尚须有迷走神经参与。如Manning等⁽⁵⁾用1~2℃的循环水冷冻迷走神经后,无论在刺激期间或停止刺激后均不再诱发心律失常。当迷走神经被复温后,心律失常又能诱发。切断迷走神经或静注甲基东莨菪碱的结果与冷冻迷走神经相一致。此外,他们还观察到切除两侧星状神经节后,刺激下丘脑同一部位不再引起心律失常;如同时刺激右星状神经节和右迷走神经则得到与刺激下丘脑相似的结果,而单独刺激其中之一并不产生心律失常。由此他们得出与Korteweg等不同的结论,即刺激下丘脑诱发心律失常是通过心脏的两种植物神经——交感和迷走神经同时活动、相互影响的结果。Lisander等⁽¹⁴⁾认为,刺激期

间引起的心律失常既可以是纯交感性起源,亦不能排除迷走神经的参与,但与停止刺激后相比,后者的作用较小。本教研室⁽¹⁷⁾与Lisander等的看法相一致。看来,这与不同研究者的刺激部位、刺激参数等条件不同有关。新近我们进一步证明,不论在刺激期间或停止刺激之后,房性早搏必须有迷走神经的完整才能诱发⁽²⁶⁾,其机制与室性心律失常似有不同。

关于停止刺激后发生的心律失常,目前一般认为,是由刺激期间的血压增高产生反射性迷走神经张力增高而引起^(3,8,14,18,21,23),并能被双侧迷走神经的预先切断所防止^(2,5,23,25),或被给予抗胆碱剂所消除^(5,23,24)。然而,对于这种反射性迷走活动,过去一直认为只是通过颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器所引起,但晚近已证明,去除颈动脉窦及主动脉弓压力感受器的神经支配后仍能发生^(14,18)。Evans等⁽¹⁸⁾进一步证明这种反射源包括心脏或血管中由迷走传入纤维支配的牵张感受器。

刺激下丘脑引起血压升高的原因包括心脏与血管两方面。Manning等⁽⁴⁾观察到,预先去除猫迷走神经再刺激下丘脑,可引起血管收缩、心肌收缩力增强及心率加速3种反应。它们可以单独发生,但经常是以不同组合的形式合并发生。在许多情况下,增压反应主要是由于心肌收缩力增强的结果,并认为这是由于支配心脏的交感神经节后纤维兴奋所致,而不是续发于肾上腺髓质激素分泌的增加。其理由:①血压升高在很短的潜伏期(1~4秒)内即发生,这不符合激素机制(Houssay等发现后者必须有大于6秒的潜伏期);②此种反应在胸部水平夹住主动脉和下腔静脉后仍能连续诱发;③切除或用普鲁卡因阻滞星状神经节均能阻断增压反应。当然,如刺激时间较长,亦不能完全排除交感—肾上腺髓质系统的兴奋。Ueda⁽²¹⁾观察到刺激狗脑15~30秒所引起的心脏活动

变化伴有血液中儿茶酚胺(特别是肾上腺素)含量的增高,在结扎肾上腺静脉后,动脉压增高很少,心律失常的发生亦明显减少。Folkow和Von Euler也已证明刺激下丘脑引起的肾上腺分泌的儿茶酚胺混合物中肾上腺素和去甲肾上腺素的相对量是由刺激位置决定的⁽⁸⁾。显然,这会引来不同程度的心血管交感反应。

血压升高与诱发心律失常的关系,除反射性迷走因素外,还可能包括以下几点:

①作为血压升高原因之一的心交感神经兴奋本身可增加心脏异位起搏点的自律性;②血压突然升高可通过对心室肌的直接机械作用而发生心律失常^(22, 27);③持续的动脉高压即后负荷的增加能增加心肌耗氧⁽²⁸⁾、促进心肌缺血缺氧,这可能会增加诱发神经性心律失常的敏感性。然而,血压增高在诱发各类心律失常中的重要性似有不同。新近我们观察到尽管室性或房性心律失常的诱发多与血压的上升相及其高峰相一致,但两者与血压升高反应的关系不尽相同,如室性心律失常的发生率与血压增量一样,随刺激下丘脑的强度增大而增高,且都在下丘脑后区最高;但房性心律失常的发生率不能随增大刺激强度而明显提高⁽²⁶⁾。看来,后者与反射性迷走神经兴奋的关系更为密切。

四、结语

电刺激下丘脑不同部位时以室性心律失常多见,但亦能诱发房性心律失常。前者的发生既可以纯交感性起源,亦可以合并血压升高所致的反射性迷走神经兴奋作用及后负荷增加对心肌的直接影响;后者尤其是房性早搏则必须有迷走神经的完整才能诱发,除反射性迷走神经兴奋外,亦可能与某些下丘脑部位能直接激发下行性迷走性冲动有关。看来,交感与迷走神经兴奋的综合影响能增加心律失常的发生率。

参 考 文 献

1. Levitt B, et al: Am J Cardiol 37(7): 1, 111, 1976
2. Korteweg G C J, et al: J Neurophysiol 20(1): 100, 1957
3. Weinberg S T, et al: Ann Internal Med 53(2): 332, 1960
4. Manning J W, et al: Am J Physiol 198(2): 366, 1960
5. Manning J W, et al: Am J Physiol 203(6): 1, 120, 1962
6. Attar H I, et al: Circ Res 12(1): 14, 1963
7. Melville K I, et al: Am J Cardiol 12(6): 781, 1963
8. Hoff E C, et al: Physiol Rev 43(1): 68, 1963
9. Mauck H P, et al: Am Heart J 68(1): 98, 1964
10. Hockman C H, et al: Am Heart J 71(5): 695, 1966
11. Hockman C H, et al: Am Heart J 74(2): 256, 1967
12. Fulton J F, et al: The Hypothalamus and Central Levels of Autonomic Function pp854, Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1940
13. Evans D E, et al: J Pharmacol Exp Ther 191(3): 506, 1974
14. Lisander B, et al: Europ J Pharmacol 31(1): 53, 1975
15. 张荣宝等: 浙江中医杂志 15(6): 278, 1980
16. 钟达锦等: 浙江医学 4(1): 49, 1982
17. 张荣宝等: 浙江医科大学学报 2(3): 117, 1983
18. Evans D E, et al: Am J Physiol 234(2): H199, 1978
19. Lown B, et al: Am J Cardiol 39(5): 890, 1977
20. Evans M H, et al: J Physiol 260(1): 205, 1976
21. Ueda H: Jap Circ J 26(3): 225, 1962
22. 傅小文等: 生理学报 32(1): 37, 1980
23. Purpura D P, et al: Anesthesiol 19(1): 27, 1958
24. Evans D E, et al: Pharmacologist 13: 225, 1971
25. Parker I T, et al: Clin Res 10: 179, 1962
26. 金观源等: 生理学报 35(4): 440, 1983
27. Moe G K, et al: J Pharmacol Exp Ther 4(3): 319, 1948
28. Scheuer J, et al: In "Modern Concept of Cardiovascular Disease" 47(6): 85~89, 1978
29. Garvey H L, et al: J Cardiovasc Surg 10(5): 377, 1969