

# 电针刺激合谷穴抑制急性心房颤动的实验研究

龚志刚, 丁世芳, 包明威, 李志刚

**【摘要】 目的** 探讨电针刺激(electrical stimulation, ES)合谷穴对心房颤动的影响。**方法** 14 只成年犬, 麻醉后双侧第 4 肋间开胸, 随机分为 2 组: 7 只犬单纯行心房快速起搏 6 h 为对照组; 7 只犬行心房快速起搏 6 h 中同时结合 ES 为实验组。在基础状态 and 每小时末测定心房和肺静脉各部位的有效不应期(effective refractory period, ERP)和心房颤动诱发窗口(atrial fibrillation window of vulnerability, AFWOV)。**结果** 对照组中, 心房快速起搏 6 h 导致各部位 ERP 逐渐降低, ERP 离散度、AFWOV 逐渐升高; ES 实验组中, 给予 ES 后抑制了心房快速起搏 6 h 所导致的 ERP、ERP 离散度和 AFWOV 的变化。**结论** ES 可抑制心房颤动的急性电重构。

**【关键词】** 电生理学; 心房颤动; 电重构; 迷走神经刺激

**【中图分类号】** R 245. 31; R 541. 75

**【文献标识码】** A

doi: 10. 3969/j. issn. 1009-2595. 2013. 06. 005

## Experimental Study of Electro-acupuncture at “Hegu” Points in Inhibiting Acute Atrial Fibrillation

GONG Zhi-gang, DING Shi-fang, BAO Min-wei, LI Zhi-gang. Department of Cardiology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan Hubei 430070, China

Corresponding author: LI Zhi-gang, E-mail: lizhigang. wuhan@yahoo. com. cn, Tel: 13986210186

**【Abstract】 Objective** To investigate the inhibitory effects of electrical stimulation (ES) at “Hegu” Points on atrial fibrillation. **Methods** Fourteen adult dogs underwent intercostal thoracotomy at both sides after anesthesia. The dogs were randomly divided into two groups. The control group ( $n=7$ ) only received 6 hours of rapid atrial pacing (RAP) and the ES group ( $n=7$ ) received 6 hours of RAP and concomitant ES. Effective refractory period (ERP) and atrial fibrillation window of vulnerability (AFWOV) were measured at multiple atrial and pulmonary vein sites at the end of each hour. **Results** In the control group, ERP was progressively shortened, ERP dispersion and AFWOV dispersion was increased at all sites. In the ES group, 6-hour concomitant RAP + ES did not induce any significant change in ERP and AFWOV. **Conclusion** ES could suppress atrial fibrillation induced by rapid atrial pacing.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Electrical remodeling; Electro-acupuncture; vagus nerve stimulation

系列研究表明, 迷走神经低强度刺激可抑制心房颤动(房颤)<sup>[1-6]</sup>。然而在临床实践中, 植入颈部迷走神经刺激仪需行外科手术植入电极, 包绕颈部迷走神经, 进行电刺激, 由此可能带来神经损伤、创伤、感染等副作用, 限制了其临床应用。近期有研究表明, 电针刺激(electrical stimulation, ES)合谷穴可以起到类似于迷走神经刺激的效果, 本文探讨无创非侵袭性电针刺激合谷穴抑制心房颤动的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及模型制作

14 只健康成年杂种犬, 体质量 15~20 kg, 由武汉

大学医学院动物中心提供。经戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉, 气管插管后给予呼吸机持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP), 潮气量 500 ml/min, 呼吸频率 20/min。开放右侧股动、静脉通道, 采用 LEAD2000 生物信号分析系统监测动脉血压, 静脉持续滴注生理盐水, 每小时经股静脉补充 3% 戊巴比妥钠约 1~2 ml。经左、右侧第 4 肋间开胸, 剪开心包缝制心包吊床。采用自制多极导管分别缝制于左上肺静脉(left superior pulmonary vein, LSPV)、左下肺静脉(left inferior pulmonary vein, LIPV)、左房(left atrial, LA)、右房(right atrial, RA)、右上静脉(right superior pulmonary vein, RSPV)、右下肺静脉(right inferior pulmonary vein, RIPV), 记录各部位电生理指标。同时将自制多极标测导管缝制于实验犬左心耳, 用于快速心房起搏构建心房颤动模型(起搏频率 20 Hz, 起搏强度为 2 倍强度的舒张期起搏阈值)。

**【基金项目】** 湖北省自然科学基金重点项目(2010CDA036)

**【作者单位】** 430070 湖北武汉, 广州军区武汉总医院心内科(龚志刚、丁世芳、李志刚); 武汉大学人民医院心内科(包明威)

**【通讯作者】** 李志刚, E-mail: lizhigang. wuhan@yahoo. com. cn; Tel: 13986210186

1.2 实验方法

1.2.1 实验步骤 犬随机分为 2 组:对照组 7 只,行 6 h 快速心房起搏;ES 组 7 只,在行 6 h 快速心房起搏的同时给予 ES,在基础状态和每小时末测定心房和肺静脉各部位的有效不应期(effective refractory period,ERP)和房颤诱发窗口(atrial fibrillation window of vulnerability,AFWOV)。

1.2.2 ERP 和 AFWOV 的测定 程控刺激仪(LEAD2000)发放刺激,S1S2 递减法测定肺静脉及左、右房的 ERP,S1S1 起搏周长为 330 ms,S1:S2=8:1,输出脉宽 2 ms,刺激电压强度分别采用 10 倍起搏阈值。S1S2 从 150 ms 以 10 ms 步长逐级递减,当遇到 ERP 时,从上一个 S1S2 间期起,步长减为 1 ms 以便精确测量,不能夺获心房或肺静脉的最长 S1S2 间期定义为心房或肺静脉的 ERP。AFWOV 定义为能诱发房颤的最长 S1S2 间期与最短 S1S2 间期的差值,AFWOV 代表房颤诱发的难易程度<sup>[2-3]</sup>。依据既往研究,房颤定义为持续 5 s 以上的快速不规则的心房激动(>500 次/min)伴不规则房室传导<sup>[1-2]</sup>。每只犬所有部位的 AFWOV 之和即为其累积 AFWOV(∑AFWOV)。在基础状态,每小时后测定 ERP 和 ∑AFWOV,ERP 离散度通过计算所有记录部位 ERP 的变异系数(标准差/均数)得到<sup>[3]</sup>。

1.2.3 ES 根据实验动物穴位图,犬取左侧卧位,将自制电针直刺 5 mm 于前肢第一、二掌骨之间,接通刺激仪(型号 GRASS88)行高频电刺激(high frequency stimulation,HFS),频率 100 Hz,脉宽 2 ms。刺激引

起肢体颤抖的最低电压为阈电压,选择阈电压 20% 的强度进行 ES。

1.3 统计学处理

用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析,计量数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组数据比较采用方差分析,方差分析后提示差异有统计学意义,则两两比较,采用配对 *t* 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

14 只犬实验过程中血压、呼吸、心率稳定,起搏过程中未发生心力衰竭等并发症,顺利完成实验。ES 组每小时起搏后阈电压的校正值显示阈电压无时间依赖性,提示在持续低强度刺激下未造成损伤。

2.1 ERP 变化

表 1 显示,对照组中各部位的 ERP 经 6 h 快速心房起搏后缩短,相对于基础状态,在 3~6 h 具有统计学差异( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。表 2 显示,ES 组各部位 ERP 无明显变化( $P>0.05$ )。

2.2 ∑AFWOV 变化

表 3 显示,对照组 ∑AFWOV 逐渐上升,与基础状态比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。ES 组各部位无明显变化。

2.3 ERP 离散度变化

表 4 显示,对照组 ERP 离散度逐渐上升,与基础状态比较,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。ES 组各部位 ERP 离散度无明显变化。

表 1 对照组各部位有效不应期 (ms, $\bar{x} \pm s, n=7$ )

Table 1 Effective refractory period at different sites of the control group (ms, $\bar{x} \pm s, n=7$ )

指标	基础状态	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
RSPV	112±6	96±5	84±5	75±6**	70±65*	70±3**	71±2**
RIPV	111±5	94±6	85±5	73±3**	71±4**	70±3**	69±5**
LSPV	112±8	93±7	86±7	83±3**	73±3**	72±3**	72±3**
LIPV	111±7	92±7	83±8	79±4**	76±2**	78±4**	75±3**
RA	89±6	81±4	87±8	75±3**	75±3**	73±4**	74±3**
LA	98±8	82±5	77±3	71±2**	70±3**	71±4**	72±2**

注:与基础状态比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

表 2 对照组各部位有效不应期 (ms, $\bar{x} \pm s, n=7$ )

Table 2 Effective refractory period at different sites of the ES group (ms, $\bar{x} \pm s, n=7$ )

指标	基础状态	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
RSPV	107±5	106±7	105±3	104±7	103±7	106±4	107±7
RIPV	102±5	101±5	100±5	102±7	99±5	100±1	103±2
LSPV	100±2	102±2	101±2	98±3	103±4	104±1	99±5
LIPV	90±3	92±5	93±2	94±1	90±1	92±1	94±6
RA	95±5	95±5	95±3	92±3	96±5	92±6	94±6
LA	103±2	100±3	101±1	104±2	106±6	106±5	105±4

表 3 AFWOV 变化情况 (ms,  $\bar{x} \pm s, n = 7$ )  
Table 3 Changes of AFWOV (ms,  $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	基础状态	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
对照组	0	42 ± 6 **	53 ± 7 **	102 ± 6 **	165 ± 8 **	176 ± 5 **	194 ± 7 **
ES 组	0	5 ± 7	3 ± 2	4 ± 3	5 ± 3	2 ± 4	3 ± 5

注:与基础状态比较, \*\*  $P < 0.01$

表 4 ERP 离散度变化情况 (ms,  $\bar{x} \pm s, n = 7$ )  
Table 4 Changes of ERP dispersion (ms,  $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	基础状态	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
对照组	0.11 ± 0.02	0.16 ± 0.02 *	0.17 ± 0.02 **	0.18 ± 0.02 **	0.18 ± 0.02 **	0.21 ± 0.02 **	0.22 ± 0.02 **
TNVS 组	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.02	0.12 ± 0.02

注:与基础状态比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

3 讨论

本研究发现,ES 可抑制快速心房起搏导致的心房、肺静脉各部位 ERP 的缩短, AFWOV 的增加, ERP 离散度的增加,从而抑制房颤。

迷走神经在体表存在分支,与孤束核、迷走神经背核、迷走神经之间有密切联系。体表分支经投射到孤束核、迷走神经背核及疑核等神经中枢,是体表-迷走神经反射弧的重要组成部分。体表区迷走神经末梢与孤束核、迷走神经背核有直接投射关系。ES 激活孤束核和迷走神经背核神经元放电。而胆碱能抗炎通路的初级传入中枢是孤束核,并且通过迷走神经背核发出迷走神经传出冲动。故通过激活耳屏区迷走神经传入纤维进而促使迷走神经传出纤维冲动增加,从而激活胆碱能抗炎通路,最终抑制炎症反应。炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1), 白细胞介素 6 (IL-6) 在心房颤动的诱发和维持中均有重要作用,因此笔者推测 ES 介导的胆碱能抗炎反应可能是其抑制心房颤动的机制之一。有研究表明,迷走神经刺激可调控星状神经节和心脏自主神经节的活性<sup>[7]</sup>,而星状神经节和心脏自主神经节的激活是心房颤动的重要机制,消融星状神经节或心房自主神经节可抑制心房颤动。由此作者推测,ES 可能通过“心脏神经系统等级调控”抑制下游神经系统的活性,从而达到抑制心房颤动的效果<sup>[8-10]</sup>。本研究提示,ES 可显著改善心房颤动急性电重构,中医治疗方法在心房颤动的无创防治中具有潜在的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Li S, Scherlag BJ, Yu L, *et al.* Low-level vagosympathetic stimulation: a paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009, 2 (6): 645-651

[2] Yu L, Scherlag BJ, Li S, *et al.* Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(4): 455-463

[3] Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, *et al.* Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (5): 563-571

[4] Sha Y, Scherlag BJ, Yu L, *et al.* Low-level right vagal stimulation: anticholinergic and antiadrenergic effects[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(10): 1147-1153

[5] Shen MJ, Shinohara T, Park HW, *et al.* Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines[J]. Circulation, 2011, 123(20): 2204-2212

[6] 李 睿, 黄 鹤, 鲁志兵, 等. 左侧迷走神经低强度刺激治疗心房颤动的试验[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(4): 346-348

[7] Yu L, Scherlag BJ, Sha Y, *et al.* Interactions between atrial electrical remodeling and autonomic remodeling: how to break the vicious cycle[J]. Heart Rhythm, 2012, 9(5): 804-809

[8] Wang H, Yu M, Ochani M, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation[J]. Nature, 2003, 421(6921): 384-388

[9] Choi EK, Shen MJ, Han S, *et al.* Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs[J]. Circulation, 2010, 121(24): 2615-2623

[10] Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness[J]. J Pain, 2003, 4(3): 109-121

(2013-03-22 收稿)