

· 实验研究 ·

右美托咪定通过腺苷 A1 受体调节大鼠压力反射敏感性

田磊 路凯 祝瑜 殷永强 钟毅 高鸿

【摘要】 目的 观察腺苷 A1 受体在右美托咪定调节压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS)中的作用。**方法** 健康成年雄性 SD 大鼠 32 只, 体重 240~280 g, 按随机数字表随机分为四组: 对照组(C 组)、选择性腺苷 A1 受体阻断剂组(P 组)、右美托咪定组(D 组)、选择性腺苷 A1 受体阻断剂+右美托咪定组(PD 组), 每组 8 只。C 组泵注生理盐水 $40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量 15 min, 维持泵注 $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; P 组腹腔注射选择性腺苷 A1 受体阻断剂 8-环戊基-1, 3-二丙基黄嘌呤(DPCPX) 1 mg/kg , 泵注同 C 组方案的生理盐水; D 组右美托咪定负荷量 $100 \mu\text{g/kg}$, 维持量 $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注; PD 组腹腔注射 DPCPX 1 mg/kg 并泵注右美托咪定, 泵注剂量同 D 组。采用苯肾上腺素升压法于泵注前(T_0)、泵注后 60 min(T_1)和泵注后 120 min(T_2)测定 BRS。**结果** 与 T_0 时比较, T_1 和 T_2 时 D 组和 PD 组 BRS 明显升高($P < 0.05$)。与 C 组和 P 组比较, T_1 和 T_2 时 D 组和 PD 组 BRS 均明显升高($P < 0.05$)。与 D 组比较, T_1 和 T_2 时 PD 组 BRS 明显降低($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定可能通过腺苷 A1 受体增加大鼠 BRS。

【关键词】 右美托咪定; 腺苷 A1 受体; 压力反射敏感性

Baroreflex sensitivity of rats can be regulated by dexmedetomidine via adenosine A1 receptor TIAN Lei, LU Kai, ZHU Yu, YIN Yongqiang, ZHONG Yi, GAO Hong. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China
Corresponding author: ZHONG Yi, Email: 490173559@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of adenosine A1 receptor in the regulation of baroreflex sensitivity (BRS) by dexmedetomidine in rats. **Methods** Thirty-two healthy male Sprague-Dawley rats, weighting 240 - 280 g, were randomly divided into 4 groups, with 8 rats in each group. The equal volume of normal saline was administered in group C as compared to experimental groups. Intraperitoneal injection of selective adenosine A1 receptor blocker 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine (DPCPX) 1 mg/kg was used first, and then the equal volume of normal saline was administered in group P. Dexmedetomidine $100 \mu\text{g/kg}$ was administered within 15 minutes followed by infusion at $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in group D. Intraperitoneal injection of DPCPX 1 mg/kg was used first, and then dexmedetomidine $100 \mu\text{g/kg}$ was administered within 15 minutes followed by infusion at $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in group PD. BRS was measured before (T_0), 60 min after (T_1) and 120 min after (T_2) intravenous pumping of dexmedetomidine or normal saline. **Results** Compared with T_0 , the BRS was significantly higher in groups D and PD at T_1 and T_2 ($P < 0.05$). Compared with groups C and P, BRS was significantly higher in groups D and PD at T_1 and T_2 ($P < 0.05$). Compared with group D, the BRS was significantly lower in group PD at T_1 and T_2 ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can increase the BRS of rats with adenosine A1 receptor.

【Key words】 Dexmedetomidine; Adenosine A1 receptor; Baroreflex sensitivity

动脉压力感受性反射是机体重要的即时性血压调节机制, 该反射的敏感性 (baroreflex sensitivity, BRS) 对于维持循环功能的稳定有重要作用。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺能受

体激动药, 因其镇静、镇痛、抗交感等多种作用而广泛应用于围手术期麻醉^[1]。有文献报道右美托咪定可改变自主神经平衡状态而增加 BRS^[2-3]。腺苷 A1 受体广泛存在于中枢和外周, 参与对压力反射通路和心血管系统的调节^[4]。本研究通过观察右美托咪定对大鼠 BRS 的影响, 并使用选择性腺苷 A1 受体阻断剂 8-环戊基-1, 3-二丙基黄嘌呤(DPCPX)观察腺苷 A1 受体在压力调节中的作用, 探讨右美托咪定参与动脉压力反射调节的机制, 为更好地预测右

DOI: 10.12089/jca.2018.08.014

基金项目: 贵州省科技厅省校合作计划项目 (黔科合 LH 字 [2015]7438)

作者单位: 550004 贵阳市, 贵州医科大学麻醉学院 (田磊、路凯、祝瑜、殷永强、高鸿); 贵州医科大学附属医院麻醉科 (钟毅)

通信作者: 钟毅, Email: 490173559@qq.com

美托咪定引起的围术期循环变化提供参考。

材料与方法

实验动物与分组 健康成年雄性 SD 大鼠 32 只, 体重 240~280 g, 贵州医科大学实验动物中心提供, 采用随机数字表法分为四组: 对照组(C 组)、选择性腺苷 A1 受体阻断剂组(P 组)、右美托咪定组(D 组)、选择性腺苷 A1 受体阻断剂+右美托咪定组(PD 组), 每组 8 只。

实验方法 以戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射联合腹股沟区 1%利多卡因局部麻醉来完成手术操作。待麻醉生效, 固定大鼠, 将舌牵出, 面罩供氧 (1 L/min), 同时监测 SpO₂。四肢皮下插入针灸针并通过导联夹与 Cardiofax S 多道心电图机 (ECG-1250C) 相连接, 监测心电图并排除心电图异常大鼠。水银体温计监测肛温, 调节小型取暖器, 使体温维持在 37~38 °C。手术部位常规消毒, 分离股动静脉并穿刺置管。股动脉置管后通过微量延长管接生物信号采集系统 (BL-420 F 型), 用于监测有创动脉压和血气分析采血, 股静脉置管用于建立静脉通道。C 组连续泵注生理盐水 40 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 负荷量 15 min, 维持泵注 10 ml·kg⁻¹·h⁻¹; P 组腹腔注射 DPCPX 1 mg/kg, 泵注同 C 组方案的生理盐水; D 组右美托咪定负荷量 100 μg/kg 于 15 min 内泵注完, 维持量 100 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续泵注; PD 组腹腔注射 DPCPX 1 mg/kg 并泵注右美托咪定, 泵注剂量同 D 组。

观察指标 采用苯肾上腺素升压法于泵注前 (T₀)、泵注后 60 min (T₁) 和泵注后 120 min (T₂) 测定 BRS。以 20 ml/h (10 μg/ml) 速度泵注苯肾上腺素 (批号: 07161001), 使血压上升幅度达升压前基础 SBP 的 30% 以上, 记录升压前基础 SBP 和升压后最大 SBP 并计算心电图记录纸上所对应的连续 10 个心动周期的 R-R 间期的平均值, 用 Robert 法计算 BRS: BRS(ms/mmHg) = (升压后 R-R 间期 - 升压前 R-R 间期) / (升压后最大 SBP - 升压前基础 SBP)。为避免多次采血对血容量的影响, 于 T₀ 和 T₂ 时采血 200 μl 进行血气分析。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用重复测量数据方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

与 T₀ 时比较, T₁ 和 T₂ 时 D 组和 PD 组 BRS 明显升高 (P < 0.05)。与 C 组和 P 组比较, T₁ 和 T₂ 时 D 组和 PD 组 BRS 明显升高 (P < 0.05)。与 D 组比较, T₁ 和 T₂ 时 PD 组 BRS 明显降低 (P < 0.05)。C 组和 P 组 BRS 差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 四组大鼠不同时点 BRS 的比较 (ms/mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	T ₀	T ₁	T ₂
C 组	8	0.55 ± 0.30	0.46 ± 0.13	0.68 ± 0.49
P 组	8	0.57 ± 0.23	0.63 ± 0.24	0.65 ± 0.30
D 组	8	0.62 ± 0.21	6.73 ± 2.85 ^{abc}	8.63 ± 2.35 ^{abc}
PD 组	8	0.60 ± 0.20	2.31 ± 1.04 ^{abcd}	2.63 ± 1.25 ^{abcd}

注: 与 T₀ 比较, ^aP < 0.05; 与 C 组比较, ^bP < 0.05; 与 P 组比较, ^cP < 0.05; 与 D 组比较, ^dP < 0.05

与 T₀ 时比较, T₂ 时 D 组和 PD 组 PaCO₂ 明显升高 (P < 0.05); C 组、P 组 PaCO₂ 差异无统计学意义。T₀ 时四组 PaCO₂、pH、cLac 差异无统计学意义。与 C 组和 P 组比较, T₂ 时 D 组和 PD 组 PaCO₂ (P < 0.05); C 组和 P 组 PaCO₂、pH 差异无统计学意义; D 组和 PD 组 PaCO₂、pH 差异无统计学意义; 四组 PaO₂ 差异无统计学意义 (表 2)。实验过程中 SpO₂ 均在 95% 以上。

表 2 四组大鼠不同时点动脉血气分析结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	只数	T ₀	T ₂
PaO ₂ (mmHg)	C 组	8	274.3 ± 8.6	280.5 ± 16.6
	P 组	8	278.8 ± 22.1	289.0 ± 23.1
	D 组	8	273.7 ± 7.5	289.8 ± 28.2
	PD 组	8	280.2 ± 15.4	288.0 ± 19.1
PaCO ₂ (mmHg)	C 组	8	38.5 ± 5.8	40.2 ± 1.5
	P 组	8	37.5 ± 2.6	39.4 ± 3.4
	D 组	8	38.1 ± 5.0	46.4 ± 4.5 ^{abc}
	PD 组	8	37.6 ± 4.3	45.2 ± 2.4 ^{abc}
pH	C 组	8	7.37 ± 0.04	7.36 ± 0.04
	P 组	8	7.37 ± 0.04	7.36 ± 0.04
	D 组	8	7.38 ± 0.05	7.43 ± 0.03 ^{bc}
	PD 组	8	7.38 ± 0.03	7.40 ± 0.02 ^{bc}
cLac (mmol/L)	C 组	8	0.53 ± 0.10	0.65 ± 0.10
	P 组	8	0.63 ± 0.21	0.73 ± 0.21
	D 组	8	0.53 ± 0.12	0.60 ± 0.21
	PD 组	8	0.62 ± 0.15	0.65 ± 0.24

注: 与 T₀ 比较, ^aP < 0.05; 与 C 组比较, ^bP < 0.05; 与 P 组比较, ^cP < 0.05

讨 论

Kawada 等^[5]发现大鼠右美托咪定 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉用药可激活心迷走中枢兴奋迷走神经, 增强迷走神经活动。尚有报道称电刺激兴奋颈迷走神经后可引起内源性腺苷释放^[6]。因此, 本实验选择 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为 D 组用药方案, 并设计了 PD 组, 以验证右美托咪定兴奋迷走神经引起内源性腺苷释放并通过作用于 A1 受体参与 BRS 调节的假设。

本实验动物不存在缺氧、 CO_2 潴留和代谢障碍, 但 PaCO_2 轻度升高可能是由于右美托咪定轻度抑制呼吸, 减低潮气量所致。本实验结果显示, 右美托咪定明显增加大鼠 BRS, 其机制可能是右美托咪定兴奋迷走中枢增加迷走张力^[2, 7]及 α_2 肾上腺能受体激动剂通过增加孤束核神经元活性增加迷走反射^[8], 改变自主神经平衡状态。而用 DPCPX 阻断腺苷 A1 受体后, 右美托咪定引起的 BRS 增加值降低, BRS 增加部分由腺苷 A1 受体介导, 而单独应用选择性腺苷 A1 受体阻断剂 DPCPX 并不影响大鼠 BRS, 因此本研究中 A1 受体受右美托咪定释放的内源性腺苷激动而发挥效应。

关于腺苷 A1 受体如何参与右美托咪定对大鼠压力反射敏感性的调节, 可能孤束核神经元腺苷 A1 受体和 α_2 肾上腺能受体间的串扰发挥重要作用^[8]。孤束核作为压力感受性反射传入的中转站, 其上分布着丰富的腺苷 A1 受体和 α_2 肾上腺能受体。孤束核腺苷 A1 受体激动后可通过磷脂酶 C (PLC) 信号通路途径调节 α_2 肾上腺素能受体活性, 使得细胞膜上 α_2 肾上腺素能受体数量和结合力增加, 而孤束核 α_2 肾上腺素能受体参与压力反射的构建, 因此 α_2 肾上腺素能受体数量和结合力增加可能增强压力反射功能, 表现为 BRS 的增加。另外腺苷作用于颈动脉窦 A1 受体, 易化颈动脉窦压力感受器反射, 增加压力反射敏感性^[9], 可能也是腺苷 A1 受体参与右美托咪定对大鼠压力反射敏感性调节的机制之一。

有研究运用细胞膜片钳技术证实右美托咪定通过减少疑核迷走神经元抑制性神经递质的释放

而兴奋迷走中枢^[10]。因此本实验中右美托咪定可能通过相同机制兴奋迷走中枢引起内源性腺苷的释放, 进而参与对 BRS 的调节。因腺苷脱氨酶抑制剂难以获得, 未检测血浆中腺苷浓度是本实验的不足之处。腺苷是通过中枢还是外周途径引起大鼠 BRS 的增加还需要进一步的研究。

综上所述, 右美托咪定增加大鼠 BRS, 其机制可能与右美托咪定引起内源性腺苷释放并通过作用于中枢或外周腺苷 A1 受体增加大鼠 BRS 有关。

参 考 文 献

- [1] El Amrousy DM, Elshmaa NS, El-Kashlan M, et al. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e004780.
- [2] Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, et al. Medetomidine, an $\alpha(2)$ -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circ J*, 2012, 76(1): 152-159.
- [3] 钟毅, 殷永强, 蒋柯, 等. 右美托咪定对青年患者心率变异性的影响. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(10): 953-956.
- [4] Szentmiklosi AJ, Galajda Z, Cseppento A, et al. The Janus face of adenosine: antiarrhythmic and proarrhythmic actions. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(8): 965-976.
- [5] Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, et al. Sympathetic afferent stimulation inhibits central vagal activation induced by intravenous medetomidine in rats. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 209(1): 55-61.
- [6] Jammes Y, Joulia F, Steinberg JG, et al. Endogenous adenosine release is involved in the control of heart rate in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(8): 667-675.
- [7] 钟毅, 殷永强, 祝瑜, 等. 右美托咪定对家兔压力反射敏感性的影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(12): 1093-1095.
- [8] Santiago FE, Fior-Chadi DR, Carrettiero DC. Alpha2-adrenoceptor and adenosine A1 receptor within the nucleus tractus solitarius in hypertension development. *Auton Neurosci*, 2015, 187: 36-44.
- [9] 陈爽, 范振中, 何瑞荣. 腺苷对颈动脉窦压力感受器反射的易化作用. *生理学报*, 1998, 50(3): 296-302.
- [10] Sharp DB, Wang X, Mendelowitz D. Dexmedetomidine decreases inhibitory but not excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res*, 2014, 1574: 1-5.

(收稿日期: 2017-10-16)