

电针缓解吗啡戒断大鼠的心动过速*

喻允国¹ 崔彩莲¹ 于吉人² 韩济生¹

内容提要 目的:建立吗啡戒断大鼠心动过速模型,观察不同频率电针对其心率的影响。方法:给大鼠连续注射递增量吗啡 8 天,造成其对吗啡依赖。停药后 18~24h 给予强度为 1mA,频率为 2Hz、15Hz、100Hz 的电针刺激,记录清醒状态下吗啡戒断大鼠的心率和血压。结果:与正常大鼠比较吗啡戒断大鼠心率显著增快($P < 0.01$),但平均动脉压无显著性差异。15Hz 和 100Hz 电针对吗啡戒断大鼠的心动过速均有显著抑制作用(使心率降低分别为 13.1%、13.4%, $P < 0.01$),而 2Hz 无抑制作用。结论:临床使用经皮电刺激降低阿片依赖患者心动过速的治疗作用可以在大鼠模型中得到重复。

关键词 电针 吗啡戒断大鼠模型 心率 心动过速 平均动脉压

Tachycardia Ameliorated by Electroacupuncture in Morphine Withdrawal Rats YU Yunguo, CUI Cailian, YU Jiren, et al *Neuroscience Research Institute, Beijing Medical University, Beijing (100083)*

Objective: To establish morphine withdrawal tachycardia model of rat and to observe the effect of electroacupuncture (EA) with different frequency on its heart rate. **Methods:** Morphine dependence was induced in Wistar rats by injection of morphine for 8 days successively, and EA 1 mA in strength was given after withdrawal of morphine with different frequencies of 2 Hz, 15Hz and 100Hz, the heart rate and blood pressure were recorded in the awaked rats. **Results:** Morphine abstinent rats showed a 24% increase of heart rate as compared with that of the normal control group, but no significant change was observed in blood pressure. The 100Hz and 15Hz EA produced a 13.4% and 13.1% decrease of heart rate respectively, whereas 2Hz EA produced insignificant change. **Conclusion:** The reducing effect of percutaneous electric stimulation on tachycardia in heroin addicts revealed clinically can be replicated in the rat model.

Key words electroacupuncture, morphine withdrawal rats, heart rate, tachycardia, mean blood pressure.

本实验室在针刺镇痛原理的系统研究中发现,针刺镇痛的主要机理是促进中枢神经系统内源性阿片肽的释放⁽¹⁾,即低频(2Hz)电针可促使中枢释放 β -内啡肽和脑啡肽,而高频(100Hz)电针促使强啡肽的释放⁽²⁾。有文献报道高频间歇电流的经皮电刺激可以降低大鼠在吗啡撤药后的戒断综合征⁽³⁾,不同频率的电针可以不同程度地抑制大鼠吗啡戒断综合征⁽⁴⁾。由此推论,通过电针促进内源性阿片肽释放,有可能使阿片依赖者的戒断症状得到缓解,并有助于阿片脱瘾。该推论已在临床研究中得到验证⁽⁵⁾。在临床观察中发现,心动过速是阿片成瘾者脱毒期的主要体征之一,可被经皮电刺激(HANS)所抑制⁽⁶⁾。本研究在吗啡戒断大鼠模型上观察了不同频率的电针对吗啡依赖大鼠戒断后心动过速的影响,以期在此基础上进一步阐明该疗法的机理。

材料与方法

1 动物 雄性 Wistar 大鼠,体重 230~280g,由北京医科大学实验动物部提供。每 2 只饲养在 1 个笼中,给自然照明,自由饮水和饲料。

2 仪器 无创性心率/血压记录仪(IITC,型号:69A,USA);示波器(Techtronix,型号:5A18N,USA);韩氏(HANS)恒流电针仪(Healthronix,型号:LH237,Singapore);大鼠立体定位仪(Narishige,型号:SN-2,Japan);恒温控制仪(上海)。

3 吗啡依赖大鼠模型的建立 给大鼠皮下注射递增量的盐酸吗啡溶液 8 天(第 1~8 天注射剂量分别为 5、10、20、40、50、60、70、80mg/kg),每天 3 次,分别在 7:00、15:00、21:00 各注射 1 次,在第 8 天 21:00 注射吗啡 1 次后停止给药,在最后一次给药后 18~24h 进行实验。

4 实验分组与处理 将大鼠随机分为 9 组,1 组为空白对照组(7 只),仅测定心率、血压,不插入针灸针;2 组为生理盐水插针组(8 只),注射生理盐水每天

* 国家自然科学基金资助(No. 39570682)

1. 北京医科大学神经科学研究所(北京 100083);2. 北京医科大学生理学系

3 次,测定时插入针灸针而不通电;3~5 组为生理盐水电针组(分别为 6、7、8 只),注射生理盐水每天 3 次,测定时分别给予 100Hz、15Hz、2Hz 电针刺激;6 组为吗啡戒断插针组(6 只),测定时插入针灸针而不通电;7~9 组为吗啡戒断电针组(分别为 8、6、6 只),测定时分别给予 100Hz、15Hz、2Hz 电针刺激。注射生理盐水的时程及注射液体积均同吗啡依赖模型组。

5 心率及血压测定方法 将吗啡戒断 18~24h 内的大鼠小心轻轻地固定在特制的固定器内,剪去大鼠尾根部的毛,用 75% 的酒精擦洗消毒,在双侧后肢足三里(St36,胫骨前结节外侧 5mm)和三阴交(Sp6,胫骨后内踝上部 3mm)分别插入不锈钢针灸针,再将大鼠放置于自动控温的恒温装置内,温度控制在 $(28 \pm 1)^\circ\text{C}$ 。将鼠尾穿过心率检测仪的光敏转换器,通过该转换器将动脉搏动的压力信号转变为电信号,并输入到放大器中,保持安静 20min 后,打开记录仪,走纸速度设定为 5mm/s,每 10min 记录 1 次,每次记录持续 1min,以每分钟心搏次数(次/min)表示心率;以舒张压 + $1/3 \times$ 脉压差为平均动脉压(kPa)。电针开始前先测定 3 次心率和血压,取 3 次测定结果的平均值作为电针前的心率和血压值,然后接通 HANS 仪,用示波器监测电流的输出,刺激信号为方波,波宽为 0.3ms,频率分别为高频(100Hz)、中频(15Hz)、低频(2Hz),强度为 1mA,刺激持续时间为 30min,在测定心率和血压时暂停电针刺激。停止电刺激后继续观察 30min,并测定心率和血压。在检测期间尽量避免刺激大鼠,保持环境安静。

6 统计学分析 采用 ANOVA,继之以 Newman-Keuls Test 检验组间差异。

结 果

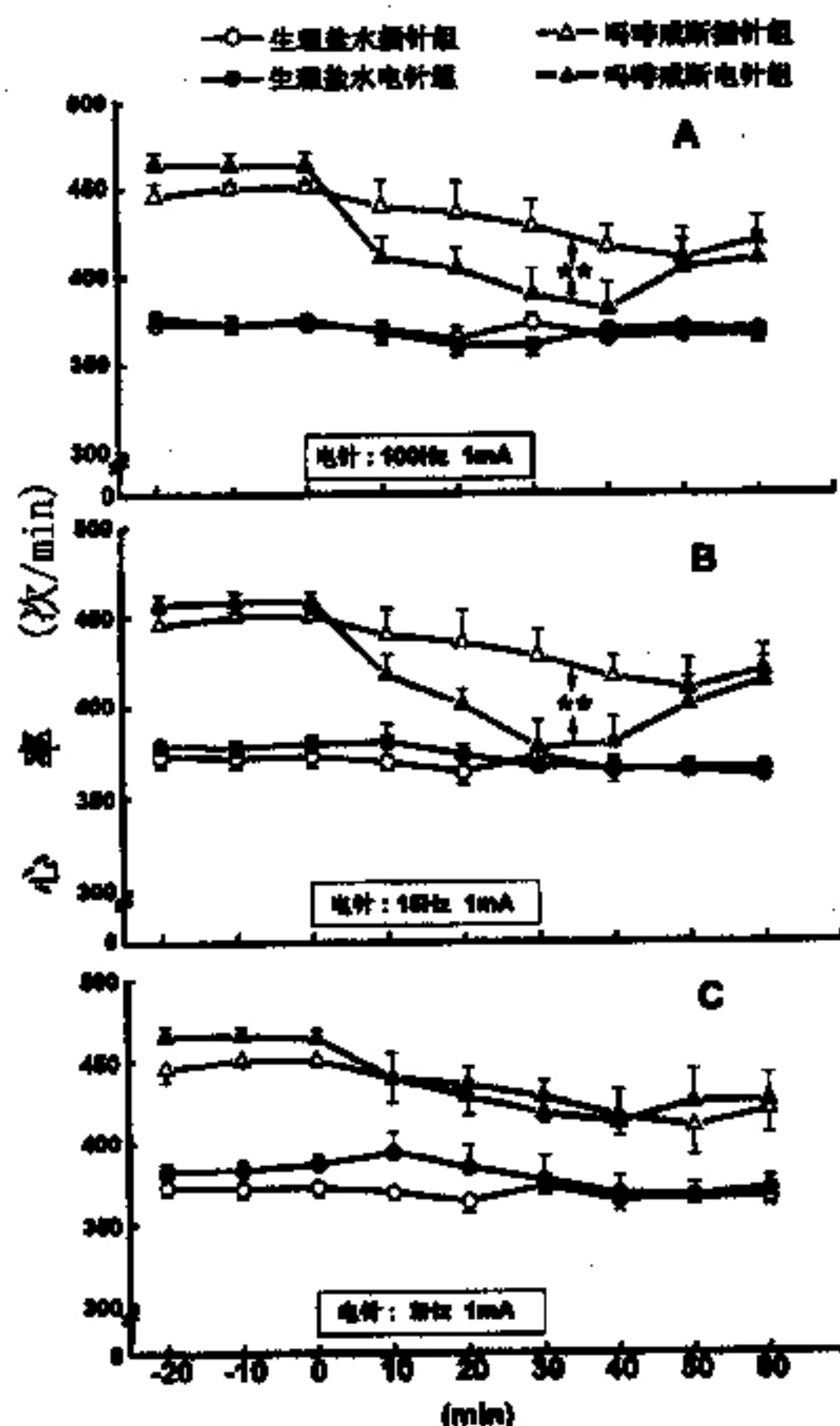
1 不同频率电针对吗啡戒断大鼠心率的影响 见表 1。1 组大鼠心率电针前、中、后无显著性变化。2 组大鼠心率与第 1 组比较无显著性差异。3~5 组(分别给予 100、15、2Hz 的 1mA 电针刺激 30min)大鼠电针前、中、后的心率无显著性变化,大鼠行为上也未见激惹表现,表明这种电针刺激并不引起明显的应激反应。6~9 组大鼠电针前、中、后心率较 2~5 组(同频率)前、中、后增高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。6 组在电针前、中、后观察期内,心率有逐渐下降的趋势,但经 ANOVA 检验,无显著性差异。7、8 组大鼠分别接受 100Hz 和 15Hz 电针时,心率有下降趋势,而 9 组电针前、中、后心率下降不明显。

表 1 各组大鼠电针前、中、后心率
测定结果比较 (次/min, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	心 率		
		电针前	电针中	电针后
1	7	370 $\pm$ 5	370 $\pm$ 4	367 $\pm$ 6
2	8	372 $\pm$ 6	369 $\pm$ 6	365 $\pm$ 5
3	6	374 $\pm$ 4	363 $\pm$ 6	369 $\pm$ 6
4	7	378 $\pm$ 4	374 $\pm$ 8	364 $\pm$ 6
5	8	384 $\pm$ 6	385 $\pm$ 14	369 $\pm$ 9
6	6	448 $\pm$ 5*	434 $\pm$ 16*	415 $\pm$ 14*
7	8	463 $\pm$ 7* Δ	401 $\pm$ 13 $\Delta\Delta$	397 $\pm$ 16 $\Delta\Delta$
8	6	458 $\pm$ 5* Δ	398 $\pm$ 12 $\Delta\Delta$	397 $\pm$ 15 Δ
9	6	464 $\pm$ 6* Δ	428 $\pm$ 18	420 $\pm$ 19

注:与 1 组比较,* $P < 0.01$;与本组电针前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 3~5 组(生理盐水同频率组)比较, $\Delta P < 0.05$

为了更细致地观察不同频率电针对心率的影响,将每 10min 检测得结果用图表示(见图 1)。图 1A 示吗啡戒断电针组大鼠接受 100Hz 电针 10min 末见心率急速下降(415 次/min),30min 末降至 385 次/min,停止电针刺激后 10min 心率继续下降(380 次/min),然后逐渐回升到吗啡戒断插针组水平。经 ANOVA 检验显示,100Hz 吗啡戒断电针组与吗啡戒断插针组比较,有显著性差异($P < 0.01$)。吗啡戒断电针组大鼠 15Hz 的情况与 100Hz 电针组相似(图 1B),表明



与吗啡戒断插针组比较,** $P < 0.01$

图 1 不同频率电针对清醒状态下吗啡戒断大鼠心率的影响

15Hz 电针也可显著抑制吗啡戒断大鼠的心动过速。2Hz 电针刺激对吗啡戒断大鼠的心动过速也有一定的抑制,但与吗啡戒断插针组相比较无显著性差异(图 1C)。

2 不同频率电针对吗啡戒断大鼠平均动脉压的影响 见表 2。与第 1 组比较各组大鼠电针前、中、后动脉压无显著性差异。

表 2 各组大鼠电针前、中、后平均动脉压测定结果比较 (kPa, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	平均动脉压		
		电针前	电针中	电针后
1	7	14.9±1.5	15.6±1.9	15.8±2.0
2	8	15.7±1.1	15.3±2.4	15.3±1.5
3	6	15.3±1.4	15.5±1.5	15.8±2.3
4	7	15.7±1.4	15.5±1.5	15.5±2.3
5	8	15.6±1.1	15.6±2.7	15.6±2.1
6	6	15.4±1.2	15.2±2.2	15.6±1.9
7	8	15.3±1.4	15.7±2.0	16.2±2.4
8	6	16.1±1.7	16.0±2.3	16.1±2.1
9	6	16.1±1.2	15.8±1.9	15.6±1.9

讨 论

目前,国际上通用的对阿片依赖的标准治疗方法(即美沙酮维持疗法)是一种外源性阿片类药物的替代疗法。能否动员内源性阿片肽辅助治疗阿片依赖,降低复吸率,是值得研究的一个新课题。已有研究表明,外周的电刺激可抑制阿片戒断症状^[3-5]。有研究中发现,海洛因戒断时的心动过速可被 HANS 发出的 2/100Hz 的电刺激显著抑制^[5,6]。为探讨其机理,建立一个相关的动物模型是很必要的。

清醒大鼠心率的无创性测定有多种方法,本研究是在 28℃ 环境下使尾部血管处于相对舒张状态,然后用尾部袖筒加压法加以测定。从图 1 可以看出,该方法所得结果重复性好,可达到预期的要求。针刺对处于异常状态的心血管活动往往有较明显的调节作用,而对正常状态的心血管活动的影响不一。本工作结果表明,强度为 1mA、频率为 2Hz、15Hz、100Hz 电针对正常清醒状态下大鼠无显著的降心率和降血压的作用。吗啡依赖大鼠停药 18~24h 出现自发戒断综合征,其表现之一是心动过速,较正常大鼠增加 24%,可能是交感神经兴奋的结果。在 28℃ 的环境下停留 90min,吗啡戒断大鼠的心率有逐渐下降的趋势,但仍显著快于正常大鼠。吗啡戒断大鼠的血压与正常对照大鼠无显著性差异。在这种实验环境下给以 100Hz 和 15Hz 电针刺激,使吗啡戒断大鼠过快的心率显著缓解。由图 1A 和 B 可知在 30min 电针末和停止电针 10min 时,心动过速的抑制达到了生理盐水插针不通电

组的水平。至于这种作用是由于抑制了交感神经的高度兴奋,或者加强了副交感神经的作用,尚待进一步研究。值得注意的是,在同样条件下 2Hz 电针不能显著降低吗啡戒断大鼠的心动过速,这与临床观察中所得的结果有一定程度的一致性。吴璠桢等报道,在海洛因戒断时 2Hz 和 100Hz 均可降低患者的心动过速,只是 2Hz 的作用不如 100Hz 电针明显^[6]。本工作中如再增加实验动物数,2Hz 作用也有可能达到显著性水平。至于何以 2Hz 的作用不如 100Hz 明显,可能是 2Hz 电针引起中枢内啡肽和脑啡肽释放,作用 μ 和 δ 受体,而大剂量长时间注射吗啡可引起 μ 受体耐受,因而 2Hz 电针的作用不能充分发挥。100Hz 电针主要引起强啡肽释放,作用于中枢 κ 受体抑制戒断症状的发生^[7],而且吗啡耐受时 κ 受体更敏感,因此可充分发挥作用。

本研究采用了低强度(1mA)的电针刺激,其原因是预实验中应用了 2~3mA 的强度不能达到治疗心动过速的目的。这可能是因为阿片戒断情况下,大鼠处于高度激惹状态,因此较强的刺激引起交感高度兴奋反而导致心率加快。这一点与我们最近在慢性炎症疼痛模型上观察到的弱电针(1~2mA)的治疗作用优于强频电针(2~3mA)现象(待发表)也是一致的。

参 考 文 献

1. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982;22:193—220.
2. Han JS, Wang Q. Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies. *News. Physiol Sci* 1992;7:176—180.
3. Auriacmbe M, Tignol J, Maol ML, et al. Transcutaneous electrical stimulation with limoge current potentiates morphine analgesia and attenuates opiate abstinence syndrome. *Blol Psychiatr* 1990;28:650—656.
4. Han JS, Zhang RL. Suppression of morphine abstinence syndrome by body electroacupuncture of different frequencies in rats. *Drug and Alcohol Dependence* 1993;31:169—175.
5. Han JS, Wu LZ, Cui CL. Heroin addicts treated with transcutaneous electrical stimulation of identified frequencies. *Regulatory Peptide* 1994;54:115—116.
6. 吴璠桢,崔彩莲,韩济生.韩氏穴位神经刺激仪治疗阿片戒断综合征的临床研究. *中国疼痛医学杂志* 1995;1(1):130—133.
7. 崔彩莲,吴璠桢,田津斌,等.100Hz 电针促进吗啡依赖和戒断大鼠脊髓强啡肽的释放. *中国疼痛医学杂志* 1998;4(2):88—93.

(收稿:1999-01-04 第3次修回:1999-12-16)