

耳针对兔急性实验性高血压的降压作用及机制的研究

木丽仙, 韩毅, 周文琪

(昆明医学院生理教研室, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 观察耳针对兔急性实验性高血压的降压作用, 并进一步探讨其可能的中枢机制. **方法** 于股静脉匀速注射去甲肾上腺素 (NE) 制作急性实验性高血压模型, 针刺耳廓“胸肺区” (TPA), 观察是否有降压作用, 采用中枢双侧旁巨细胞外侧核 (PGL) 微量注射阿片受体阻断剂纳络酮, 探讨其可能的中枢机制. **结果** (1) 股静脉匀速注射去甲肾上腺素后, 可造成稳定的高血压状态; (2) 双侧旁巨细胞外侧核内分别微量注射生理盐水 (NS)、阿片受体阻断剂纳络酮 (NAL), 对急性实验性高血压无明显影响; (3) 耳针 TPA 对急性实验性高血压具有显著的降压效应, mAP、mLVSP 显著下降, HR 有所下降. 而 PGL 内微量注射纳络酮后耳针 TPA 能显著削弱耳针 TPA 引起的降压作用, 使耳针后 mAP、mLVSP 及下降幅度显著减小, 但不能完全阻断耳针 TPA 引起的降压作用. **结论** 耳针免耳廓“胸肺区”对急性实验性高血压具有降压效应, 这种调整作用可能与包括 PGL 在内的头端延髓腹外侧区心血管中枢神经元内阿片肽的介导有密切关系.

[关键词] 实验性高血压; 耳针; 耳廓“胸肺区”; 旁巨细胞外侧核; 内源性阿片肽; 纳络酮

[中图分类号] R338.2*2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 01 - 0003 - 05

Antihypertensive Effects and Mechanism of Ear Acupuncture on Hypertension Rabbits

MU Li-xian, HAN-Yi, ZHOU Wen-qi

(Dept. of Physiology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the antihypertensive effects and mechanism of ear acupuncture on hypertension rabbits. **Methods** The hypertension model in rabbits was induced through injection of Norepinephrine (NE) into femoral vein. Naloxone was injected respectively into two side of Nucleus Paragigantocellularist Lateralis PGL, then ear acupuncture was performed on the hypertension rabbits, then we observed the changes of blood pressure and explored the possible mechanism. **Results** (1) Injection of Norepinephrine into femoral vein can induce stable acute breadboard hypertension. (2) When NS and NAL was microinjected respectively into PGL, there was no significant change in the blood pressure of hypertension rabbits. (3) The acupuncture of TPA had significant antihypertensive effects on hypertension rabbits, mAP and mLVSP decreased significantly and HR also detreased slightly, while microinjection of NAL into PGL counteracted but not blocked the function of acupuncture, decreased the extent of the variabilities of mAP, mLVSP and LV+dp/dt max and HR. **Conclusions** Acupuncture of “thoracopneumatic area” can decrease the blood pressure of hypertension rabbits induced by injection of Norepinephrine (NE) into femoral vein. And this effect may partially rely on the releasing or activation of Endogenous Opioid Peptide (Eop) in rostral ventral lateral medulla cardiovascular center including PGL in medulla.

[Key words] Acute breadboard hypertension; Ear acupuncture; “Thoracopneumatic aera”; Nucleus paragigantocellularist lateralis; Endogenous opioid peptide; Naloxone

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30160024)

[作者简介] 木丽仙 (1977~), 女, 纳西族, 云南丽江市人, 硕士, 讲师, 主要从事神经生理学研究工作.

[通讯作者] 周文琪. E-mail: mulixian77@yahoo.com.cn

近年来在高血压的诊治中,耳针对其确实可信的疗效已得到临床实践证明,但耳针调节血压的机制仍处于探索之中。昆明医学院生理教研室已完成的实验证实:耳针刺刺激家兔耳廓“胸肺区”对中枢性平均动脉压升高有抑制作用^[1],且胸肺区和非胸肺区表现出了耳针调节脏腑功能的相对特异性^[2]。

旁巨细胞外侧核(nucleus paragigantocellularis lateralis, PGL)位于延髓头端腹外侧网状结构,是延髓腹外侧压力敏感区重要核团之一,它在心血管活动的调节作用中起着重要的作用。其内有持续紧张性放电的神经元,这些神经元的放电维持了血管的紧张性及参与了压力反射。同时PGL与脊髓、延髓其他核团、脑桥、中脑及丘脑等处有丰富的神经纤维联系。PGL内有多种神经递质,如: γ -氨基丁酸、谷氨酸、乙酰胆碱、内阿片肽等,这些神经递质在PGL的生理功能中发挥着重要作用^[3]。形态学研究证实:PGL具有脑啡肽免疫活性神经元、神经纤维和末梢^[4,5]以及脑啡肽免疫活性神经元向脊髓的纤维投射^[6]。核团有强啡肽免疫活性神经元^[7]及少量 β -内啡肽(β -EP)能神经纤维或末梢的分布^[8,9]。内源性阿片肽(endogenous opioid peptide, Eop)具有广泛的生理和病理生理学意义,尤其它对心血管活动的调节作用受到了越来越多的关注。为此本实验拟以家兔为实验动物,通过股静脉匀速注射去甲肾上腺素的方法造成兔急性实验性高血压模型,目的在于从递质水平探索耳针的作用原理,以期耳针作用原理的研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

实验选用健康家兔40只(昆明医学院实验动物学部提供),体重2.1~2.3 kg,雌雄不拘,3%戊巴比妥钠(1 mL/kg, iv)静脉麻醉。

1.2 方法

将兔头仰卧位固定在脑立体定位仪(江湾II型)上,暴露延髓腹外侧表面。纳络酮(Naloxone NAL, 0.4 mg/mL, pH7.4)和生理盐水(NS, pH7.4)用341BORION微推进器推进,经颅底骨孔以微量注射器注入旁巨细胞外侧核(PGL)。PGL的注射位置在耳的腹侧投影点近头端2.0~3.0 mm,中线旁开1.8~3.2 mm,腹面下深0.3~1.0 mm^[10,11]。微量注射量均为2 μ L,给药速度1 μ L/30 s。

股动脉插管记录动脉血压,经左侧颈总动脉行左心室插管记录左心室内压,用RM6240生物信号采集处理系统对波形自动分析。取平均动脉压

(mAP)、心率(HR)及左心室内压峰值(mLVSP)为指标。

股静脉插管,用YBWZ-12型微量注射泵匀速泵入去甲肾上腺素(norepanephrine, NE)(0.1 mg/mL, 6 mL/h),建立稳定高血压模型。

耳针刺刺激耳廓“胸肺区”:耳廓“胸肺区”采用横脊处(见图1),G9805-C耳针治疗仪(上海医用电子仪器厂理疗分厂生产)提供耳廓耳针刺刺激,刺激参数为频率3 Hz,电压5 V,高血压稳定10 min后开始连续刺激,持续时间为20 min。

实验过程中,动物肛温维持在37 $^{\circ}$ C~38 $^{\circ}$ C。实验结束后,在延髓腹侧PGL给药处原位注射亮绿溶液标记,使用4%PBS缓冲多聚甲醛溶液经左心室灌注,固定24~72 h,做组织学切片,观察注射部位和深度符合条件的计入统计数字。

实验动物随机分为5组,每组8只。分别为:(1)模型对照组:开颅手术,股静脉内给NE;(2)NS组:在造模基础上双侧PGL微量注射生理盐水;(3)NS+ZC组:在造模基础上双侧PGL微量注射生理盐水后针刺“胸肺区”;(4)NAL组:在造模基础上双侧PGL微量注射纳络酮。(5)NAL+ZC组:在造模基础上双侧PGL微量注射纳络酮后针刺“胸肺区”。

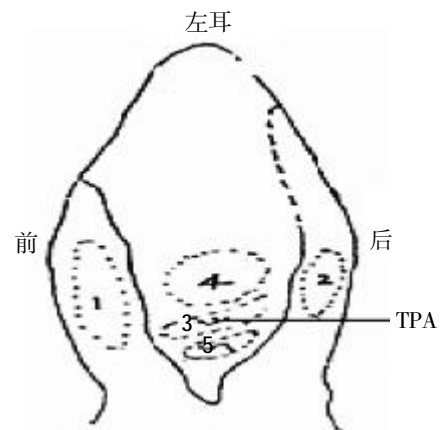


图1 兔耳廓正面染色区域示意图

Fig. 1 The schematic diagram of auricle of rabbits

1:前缘; 2:后缘; 3:横脊; 4:脊上; 5:脊下。

1.3 统计学处理

所有数据采用SPSS软件处理并以 $\bar{x} \pm s$ 表示,给药前后及耳针前后同组内相互比较采用重复测量数据的方差分析进行统计学处理,不同组间比较采用相应时程的成组t检验。

2 结果

2.1 股静脉匀速注射去甲肾上腺素后血压、心率、心内压的变化

股静脉匀速注射去甲肾上腺素后, 可以造成兔稳定的高血压状态 (见图 2)

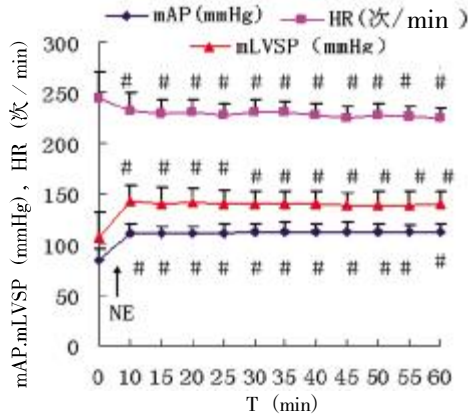


图 2 股静脉匀速注射去甲肾上腺素后 mAP、HR、mLVSP 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 2 The changes of mAP, HR and mLVSP after injection of NE ($\bar{x} \pm s$)

与注射 NE 前对照值比较, * $P < 0.01$.

2.2 双侧 PGL 微量注射 NS、NAL 对高血压兔血压、心率、心内压的影响

PGL 微量注射 NS、NAL 后高血压兔血压、心率、心内压与微量注射前高血压对照值比无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 3, 4.

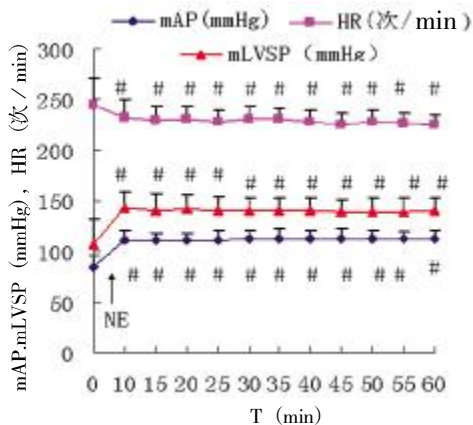


图 3 PGL 微量注射 NS 对高血压兔 mAP、HR、mLVSP 影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 3 Effects of microinjection of NS in PGL on mAP, HR and mLVSP of hypertension rabbits ($\bar{x} \pm s$)

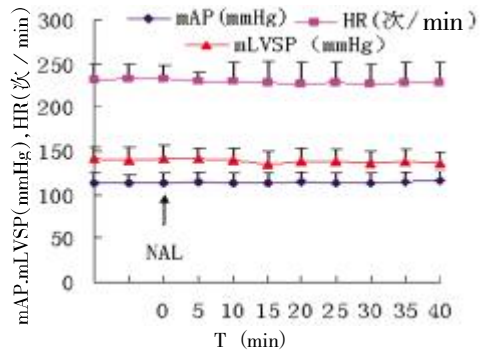


图 4 PGL 微量注射 NAL 对高血压兔 mAP、HR、mLVSP 影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 4 Effects of microinjection of NAL in PGL on mAP, HR and mLVSP of hypertension rabbits ($\bar{x} \pm s$)

2.3 耳针降压作用及 NAL 对耳针降压的影响

2.3.1 耳针对高血压兔平均动脉压的影响 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”, 可见 mAP 明显下降, 在耳针 15 min 时降压效果最显著, 停针后血压逐步回升. 在耳针及耳针停后 10 min 时与针刺前相比有统计学意义 ($P < 0.05$). 而于 PGL 微量注射 NAL 后针刺耳廓“胸肺区”, 在耳针 5 min 时与针刺前相比无统计学意义 ($P > 0.05$), 在耳针 10~20 min 时与针刺前相比有统计学意义 ($P < 0.05$), 耳针停后 5~20 min 时与针刺前相比无统计学意义 ($P > 0.05$), 与 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”相比在耳针 10~20 min 时有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各时程差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 从以上可知: PGL 微量注射 NAL 后, 耳针降压幅度减小, mAP 下降速度明显减慢, 而恢复速度明显加快 (见图 5).

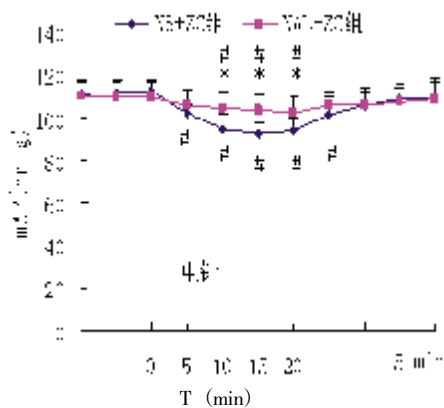


图 5 耳针对 mAP (mmHg) 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 5 Effects of ear acupuncture on mAP ($\bar{x} \pm s$) 与耳针前高血压值比较, * $P < 0.05$; 与 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”相应时点比较, * $P < 0.05$.

2.3.2 耳针对高血压兔心率的影响 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”，心率下降，与针刺前相比有统计学意义 ($P < 0.01$)，停针后心率恢复到针刺前水平 ($P > 0.05$)。而于 PGL 微量注射 NAL 后针刺耳廓“胸肺区”，心率在耳针前后无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”相比在针刺 10~20 min 时有显著性差异 ($P < 0.05$)，其余各时程差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见图 6。

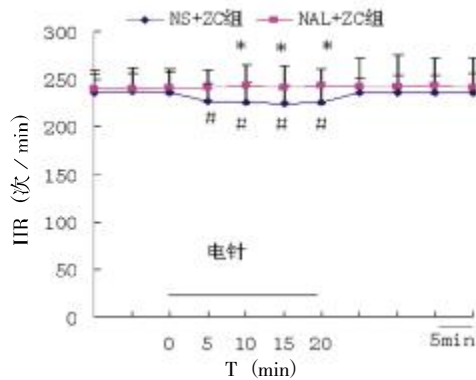


图 6 针刺耳廓“胸肺区”对心率 (次/min) 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 6 Effects of ear acupuncture on HR ($\bar{x} \pm s$)

与耳针前比较，* $P < 0.05$ ；与 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”相应时点比较，* $P < 0.05$ 。

2.3.3 耳针对高血压兔 mLVSP 的影响 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”，mLVSP 明显下降，耳针 15 min 时达到最低值，在耳针停后有逐渐恢复的趋势。耳针及耳针停后与针刺前相比有统计学意义 ($P < 0.05$)。而于 PGL 微量注射 NAL 后针刺耳廓“胸肺区”，mLVSP 轻微下降，在耳针 15~20 min 时与针刺前相比有统计学意义 ($P < 0.05$)，耳针停后针刺前相比无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”相比在耳针 10~20 min、耳针停后 5min 时有统计学意义 ($P < 0.05$)，其余各时程差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。从以上可知：PGL 微量注射 NAL 后，mLVSP 下降幅度，下降速度明显减小，而恢复速度明显加快 (见图 7)。

3 讨论

3.1 PGL 微量注射生理盐水，纳络酮对急性实验性高血压的影响

旁巨细胞外侧核 (nucleus paragigantocellularis lateralis, PGL) 位于延髓头端腹外侧网状结构，是

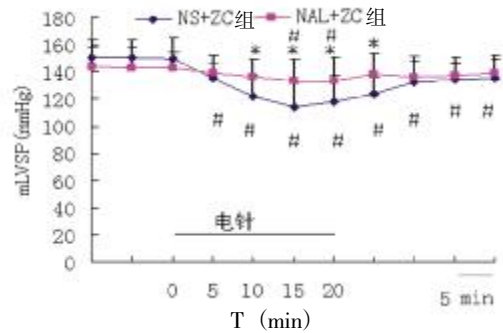


图 7 针刺耳廓“胸肺区”对 mLVSP (mmHg) 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 7 Effects of ear acupuncture on mLVSP ($\bar{x} \pm s$)

与耳针前左心室内压值比较，* $P < 0.05$ ；与 PGL 微量注射 NS 后针刺耳廓“胸肺区”相应时点左心室内压值比较，* $P < 0.05$ 。

延髓腹外侧压力敏感区重要核团之一，它在心血管活动的调节作用中起着重要的作用。PGL 内有多种包括内阿片肽的神经递质等，这些神经递质在 PGL 的生理功能中发挥着重要作用。在实验中笔者观察到在 PGL 内微量注射生理盐水对急性实验性高血压各指标无明显影响；纳洛酮^[13]是阿片受体特异性拮抗剂而无激动活性，能竞争性阻断并取代阿片样物质与受体的结合，是研究阿片受体药理工具药，常被用来间接检查某一生理过程是否有内源性吗啡样物质参与。在实验中笔者观察到 PGL 内微量注射纳络酮对急性实验性高血压各指标无明显影响。

3.2 针刺耳廓“胸肺区”对急性实验性高血压的降压作用及纳络酮对耳针降压作用的影响

为了研究耳与胸腔脏腑的相关性，昆明医学院生理教研室曾制作家兔急性实验性胸膜炎、心包炎、肺炎病理模型并观察耳廓染色情况及耳廓皮肤电阻变化，发现染色阳性部位与低电阻点集中部位较为一致，从而提出耳廓“胸肺区” (TPA) 的概念^[13,14]。

笔者在实验中观察到：针刺耳廓“胸肺区”对急性实验性高血压有明显降压作用，mAP、HR、mLVSP 在耳针后均显著下降；mLVSP 为左心室内压峰值，当左心室后负荷减小或心肌、收缩力减弱时其值减少。以上结果提示针刺耳廓“胸肺区”对急性实验性高血压的降压作用与心率减慢，外周阻力下降有关。

在本实验中 PGL 微量注射纳络酮对急性实验性高血压无明显影响，提示在此种条件下动物无明显的内源性阿片样物质的释放或阿片受体的激活，

针刺耳廓“胸肺区”对急性实验性高血压有明显降压作用,而此降压作用能被PGL微量注射阿片受体阻断剂纳络酮所削弱,mAP、mLVSP下降幅度显著减少,但不能完全阻断.以上结果提示耳针信号进入有关脑区后可能引起急性实验性高血压兔内源性阿片样物质活性的增强,或激活内源性阿片样物质能神经元释放EOP,作用于相应的阿片受体,从而抑制心血管活动中枢,使交感神经活动抑制,心率减慢,外周阻力下降,心输出量减少,导致动脉血压降低.而耳针主要引起何种内源性阿片样物质的释放,以及耳针引起脑内内源性阿片肽释放的途径有待于进一步实验证实.

针刺兔耳廓“胸肺区”对兔静脉内匀速注射去甲肾上腺素造成的急性实验性高血压具有显著的降压效应.这种降压作用可能与包括PGL在内的头端延髓腹外侧区心血管中枢神经元内阿片肽的介导有密切关系.

[参考文献]

- [1] 王立,周文琪,周定邦.针刺家兔耳穴对旁巨细胞外侧核活动改变的影响及机制探讨[D].昆明:昆明医学院基础医学院.2004.
- [2] 杨媛,刘彤,周文琪.针刺耳廓“胸肺区”对旁巨细胞外侧核活动的影响[J].云南中医中药杂志,2006,27(4):39-40.
- [3] 周丽,曹小定,吴根诚.外侧网状旁巨细胞核在痛觉调制系统中的地位和作用[J].生理学进展,1999,24(4):321-325.
- [4] JENSEN T, YAKSH T. Comparison of antinociceptive ac-tion of morphine in the periaqueductal gray,medial and paramedial medulla in rat[J]. Brain Res,1986,363:99-113
- [5] CIRIELLO J. Distribution of neuropeptide and serotonin immunoreactive neurons in the ventro-lateral medulla of the cat[J]. Anat Rec,1985,211:41.
- [6] HOKFELT T,TERENIUS L,KUYPER H G J M. Evidence for enkephalin immunoreactive neurons in the medulla oblongata projecting to the spinal cord [J]. Neurosci Lett,1979,14:55-60.
- [7] 周敬修.大鼠延髓头端腹侧部Dynorphin A(DynA)免疫反应阳性神经元的分布及其与五羟色胺(5-HT),P物质(SP)和神经降压肽(NT)免疫反应神经元的递质共存研究[J].神经解剖学杂志,1990,13(Suppl):175.
- [8] 许绍芬,莫焯英,黄登凯.神经生物学[M].上海:上海医科大学出版社,1990:199-206.
- [9] 韩济生.神经科学原理[M].第2版.北京:北京医科大学出版社,1999:631-633.
- [10] 陈子彬,刘磊.呼吸调节生理进展[M].上海:上海医科大学出版社,1989:141.
- [11] 李勤,宋刚.家兔延髓嘴端腹外侧区向膈神经核的轴突投射[J].山东医科大学学报,2000,38(2):126.
- [12] 孟庆林.纳络酮药理及临床应用[J].首都医药,1998,5(2):39.
- [13] 周文琪,周定邦,杨映宁,等.耳体联系的实验研究之二——家兔左侧实验性胸膜炎耳廓胸肺区的染色定位[J].云南中医中药杂志,1996,17(6):39.
- [14] 魏书均,赵钦,唐杰,等.急性胸膜炎家兔的耳廓染色与体内几种化学元素含量的变化[J].中西医结合杂志,1991,(增刊):345
- [15] 潭太贵,周文琪,周定邦,等.刺激家兔耳廓“胸肺区”对延髓压力敏感区活动的影响[J].昆明医学院学报,2002,23(2):89.

(2011-12-05 收稿)