

IL-1 β 对右侧星状神经节的影响

王宇虹,王梦龙,黄兵,周晓亚,邓洁琳,赖燕秋,余锂镭,江洪,夏豪
(武汉大学人民医院心内科,湖北 武汉 430060)

【摘要】 目的 研究局部注射白介素 1 β (IL-1 β)对右侧星状神经节(RSG)功能和神经活性的影响。方法 将 12 只成年家犬分别编号为 1~12,按随机数表法将其分为 IL-1 β 组和对照组,每组各 6 只。在用戊巴比妥钠麻醉后行右侧开胸,向 RSG 内局部注射 IL-1 β ,并在基础状态和注射后 10 min 观察由高频刺激 RSG 引起的最大心率变化及 RSG 的神经活性频率和振幅变化情况,其中,RSG 功能变化由电压-心率反应曲线(以刺激电压为横坐标,心率变化的最大百分比为纵坐标)反映。结果 在基础状态时,两组家犬的 RSG 功能和神经活性比较差异均无统计学意义($P>0.05$);注射 10 min 后,在同等电压刺激下引起的最大心率对照组为(20.82 \pm 4.09)%,IL-1 β 组为(36.7 \pm 6.60)%,IL-1 β 组明显增加,差异具有统计学意义($P<0.05$);注射 10 min 后,对照组的 RSG 频率和振幅分别为(66 \pm 3) impulses/min 和(0.06 \pm 0.01) mV,IL-1 β 组分别为(132 \pm 3) impulses/min 和(0.09 \pm 0.01) mV,IL-1 β 组 RSG 频率和振幅明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 IL-1 β 可显著增加 RSG 的功能和神经活性。

【关键词】 心血管病学;白介素 1 β ;右侧星状神经节;自主神经系统;不适当窦性心动过速

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)09-1185-03

Effects of IL-1 β on the right stellate ganglia. WANG Yu-hong, WANG Meng-long, HUANG Bing, ZHOU Xiao-ya, DENG Jie-lin, LAI Yan-qiu, YU Li-lei, JIANG Hong, XIA Hao. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of interleukin-1 β (IL-1 β) on the function and neural activity of the right stellate ganglia (RSG). **Methods** According to the random number table, 12 pentobarbital dogs, which were numbered from 1 to 12, were randomly divided into the IL-1 β group (IL-1 β , $n=6$) and the control group (saline, $n=6$). Right thoracotomy was performed after anesthesia with pentobarbital sodium, and IL-1 β was injected locally to the RSG. The maximum heart rate changes caused by high frequency stimulation of RSG and the changes in frequency and amplitude of neural activity in RSG were observed at the base state and 10 min after the injection. The function, which assessed by voltage-heart rate response curves, as well as the neural activity of RSG were detected before and at 10 min after injection. **Results** At baseline state, there were no significant differences between the two groups both in the function and neural activity of RSG ($P>0.05$). At 10 min after IL-1 β injection, the significant increase in the RSG function was observed compared with the control group (for example, 15V: (20.82 \pm 4.09)% for the control group vs (36.7 \pm 6.60)% for the IL-1 β group, $P<0.05$). Compared with the control group, IL-1 β injection markedly enhanced both the frequency and amplitude of RSG neural activity ($P<0.05$): frequency: (66 \pm 3) impulses/min for the control group vs (132 \pm 3) impulses/min for the IL-1 β group; amplitude: (0.06 \pm 0.01) mV for the control group vs (0.09 \pm 0.01) mV for the IL-1 β group. **Conclusion** The pro-inflammatory cytokines IL-1 β significantly increases the function and neural activity of RSG.

【Key words】 Cardiology; Interleukin-1 β (IL-1 β); Right stellate ganglia (RSG); Autonomic nervous system; Inappropriate sinus tachycardia

自主神经系统在心律失常的发生和维持过程中起重要作用^[1]。右侧星状神经节(right stellate ganglia, RSG)是心脏自主神经系统的重要组成部分,它主要由 C₆₋₇和 T₁₋₂神经在脊柱右侧形成,且 RSG 的激活与不适当窦性心动过速(inappropriate sinus tachycardia, IST)的发生发展密切相关^[2]。有研究发现,在急性心肌梗死、心衰和高血压模型中,促炎因子白介素 1 β (IL-1 β)在与交感神经密切相关的下丘

脑室旁核处聚集,引起交感神经活性显著增加^[3]。随后有研究报道,向中枢神经系统注射 IL-1 β 能显著升高内脏器官的交感神经活性,从而证实了 IL-1 β 的交感激活作用^[4-5]。目前关于 IL-1 β 对心脏自主神经影响的研究主要集中在它与左侧星状神经节的关系上,而它对 RSG 的影响并不清楚。本文通过向 RSG 内局部注射促炎因子 IL-1 β ,观察其对 RSG 功能和神经活性的影响。

基金项目:国家自然科学基金(编号:81530011、81770364、81570463);湖北省自然科学基金(编号:2016CFA065、2016CFA048);湖北省卫生计生委科研项目(编号:WJ2017C0005、WJ2017M022)

通讯作者:夏豪。E-mail: xiahao1966@163.com

1 材料与方法

1.1 动物准备 实验动物为12只成年家犬(18~20 kg)。用3%的戊巴比妥钠静脉麻醉(30 mg/kg),维持麻醉量为2 mL/h;气管插管后,行正压呼吸机通气;经股静脉穿刺,以便给予生理盐水滴注(50~100 mL/h)以补充液体损失量;经股动脉置管,连接压力感受器,监测动脉血压。体表标准肢体导联心电图和动脉血压由电生理记录仪(LEAD2000B,四川锦江电子科技有限公司)持续记录显示。用加热板将中心体温维持在(36.5±1.5)℃。本研究由武汉大学人民医院动物实验中心提供实验动物,经过武汉大学动物实验伦理委员会审核并批准,研究严格遵守由美国国立卫生研究院出版的实验动物保健和使用指南。

1.2 RSG局部注射IL-1 β 于右侧第三肋间行开胸术,并暴露靠近脊柱的RSG,RSG的大体解剖位置和镜下观见图1。将12只成年家犬按随机数表法分到IL-1 β 组(IL-1 β ,n=6)和对照组(saline,n=6)。分别将以生理盐水为溶解剂的0.1 mL IL-1 β 溶液(Sino Biological Inc., Beijing, China, 20 μ g/mL)和0.1 mL的生理盐水(saline,0.9%,0.1 mL)缓慢注入到RSG内,注射时间持续1 min。

1.3 RSG功能测定 用Grass神经刺激仪(Astro-Med, West Warwick, RI, USA)发放高频电刺激,设置参数为频率20 Hz,脉宽0.1 ms,分别在10 V、15 V、20 V、25 V、30 V等不同电压水平下持续刺激RSG 30~50 s,观察最大心率变化情况。以刺激电压强度为横坐标、以最大心率变化率为纵坐标绘制出的电压-心率反应曲线能反映RSG功能强弱。在注射前和注射后10 min分别测定RSG功能。

1.4 RSG神经活性测定 采用Power Lab神经活性记录仪(8/35, AD Instruments, Australia)记录RSG神经活性变化。将钨制微电极插入并固定于RSG功能变化最明显的部位,微电极另一端与神经活性记录仪连接。在注射前(基础状态BS)和注射后10 min,分别持续记录30 min的RSG神经活性,选取其中较

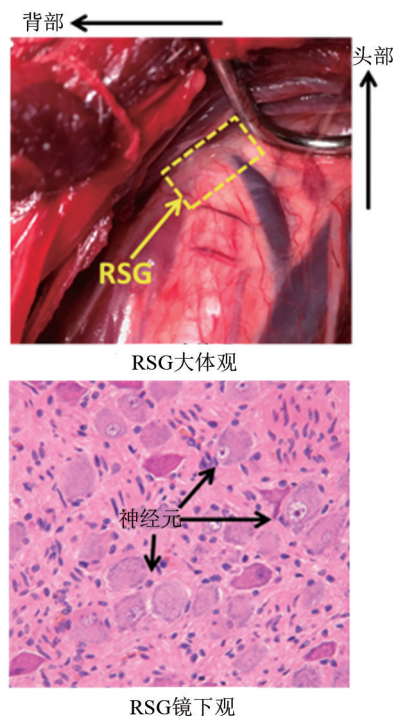


图1 RSG的大体解剖位置与镜下观(HE染色,×400)

稳定的30 s分析、计算,定义记录信号为高于噪音振幅3倍者。

1.5 统计学方法 应用GraphPad Prism Software 5.0对数据进行分析、作图。首先,对所有计量数据进行Kolmogorov-Smirnov检验,判断是否符合正态分布,符合正态分布的所有数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;RSG功能和神经活性的组间比较采用双因素方差(Two-way ANOVA)分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-1 β 对RSG功能的影响 在BS时,两组在各个电压强度(10 V、15 V、20 V、25 V、30 V)刺激RSG引起的心率最大变化率的差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,局部增加IL-1 β 浓度能显著增加RSG功能,差异有统计学意义($P<0.05$),例如在刺激电压为15 V时,两组的最大心率变化率比较差异有统计学意义($P<0.05$);对照组的RSG功能在注射前后差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 IL-1 β 对RSG功能的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	基础状态					注射后10 min				
		10 V	15 V	20 V	25 V	30 V	10 V	15 V	20 V	25 V	30 V
对照组	6	4.68±2.89	18.18±2.13	28.02±2.39	37.26±4.59	39.64±4.84	4.14±3.50	20.82±4.09	28.44±2.99	35.12±3.99	39.44±3.07
IL-1 β 组	6	4.12±3.23	16.58±2.97	27.26±4.63	36.46±4.48	41.04±3.03	14.42±7.528	36.7±6.60	46.14±6.11	52.24±6.48	56.74±7.75
<i>t</i> 值		0.288 6	0.978 3	0.326 3	0.278 6	0.548 3	2.768	4.572	5.816	5.027	4.642
<i>P</i> 值		0.780 2	0.356 6	0.752 6	0.787 6	0.598 4	0.024 4	0.001 8	0.000 4	0.001 0	0.001 7

2.2 IL-1 β 对RSG神经活性的影响 在基础状态时,两组的RSG神经活性频率和振幅的差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,注射IL-1 β 后RSG的神经

活性频率有显著性升高,振幅也有明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组在注射前后,RSG神经活性频率和振幅的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表 2 IL-1 β 对 RSG 神经活性频率和振幅的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	频率(impulses/min)		振幅(mV)	
		BS	注射后 10 min	BS	注射后 10 min
对照组	6	66 \pm 3	66 \pm 3	0.06 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01
IL-1 β 组	6	65 \pm 4	132 \pm 3 ^{ab}	0.06 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01 ^{ab}
t值		0.600 0	30.92	0.208 5	7.725
P值		0.570 5	<0.01	0.841 7	<0.01

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与基础状态比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

RSG 激活是 IST 的重要促发因素。两侧的星状神经节是交感神经支配心脏的重要途径,但两者在心脏上的功能性分布不同,有着不同的激活效应^[6]。Fujiki 等^[7]通过窦率变异性分析证实了窦房结处的自主神经分布主要来源于 RSG,提示 RSG 与窦性心律密切相关。IST 是以静息或轻微活动状态下出现持续性的窦性窦率加快(>100 次/min)为主要特征的窦性心律失常,患者一般无器质性心脏病,但多伴有自主神经功能紊乱或窦房结病变。Lopera 等^[8]发现,在 IST 患者窦率变异性分析中,低频指数(受交感影响)较高而高频指数(受副交感影响)较低,提示 IST 患者处于高交感活性状态。Zhou 等^[9]进一步证实了增加 RSG 的交感输出[刺激连接 RSG 和右前神经节丛(ARGP)的中间神经]能显著升高窦性心律(SR),而用耳缘迷走神经刺激的方法抑制 RSG 活性,能对交感神经性的窦房结加速产生抑制效应^[10]。这些结果都提示了 IST 可能与 RSG 过度激活相关。

大量研究结果表明炎症能调节交感神经活性^[11-13]。有研究发现,恶性室性心律失常患者的左侧星状神经节中有大量的炎症因子聚集^[14]。进一步的动物实验结果显示,升高左侧星状神经节的炎症水平,引起了室性心律失常发生率的显著增加,提示星状神经节的炎症是促心律失常发生的重要机制^[15]。有研究报道,神经损伤后,常伴有促炎因子 IL-1 家族的大量聚集^[16-17]。且向脑室或脑池内注射 IL-1 β ,能引起心、肾、肾上腺、脾等器官的交感活性显著增加,证实了促炎因子 IL-1 β 能增加交感神经的输出^[4-5]。

在本研究中,笔者将 IL-1 β 局部注入心脏交感神经节 RSG 内,观察到 RSG 功能和神经活性有明显增强,提示 IL-1 β 能显著增加 RSG 的交感输出,为 IST 的机制探讨提供了新的思路。

参考文献

[1] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2014, 114(6): 1004-1021.
 [2] Huang HD, Tamarisa R, Mathur N, et al. Stellate ganglion block: a therapeutic alternative for patients with medically refractory inappropriate sinus tachycardia? [J]. *J Electrocardiol*, 2013, 46(6): 693-696.

[3] Kang YM, Zhang ZH, Johnson RF, et al. Novel effect of mineralocorticoid receptor antagonism to reduce proinflammatory cytokines and hypothalamic activation in rats with ischemia-induced heart failure [J]. *Circ Res*, 2006, 99(7): 758-766.
 [4] Nijima A, Hori T, Aou S, et al. The effects of interleukin-1 beta on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat [J]. *J Auton Nerv Syst*, 1991, 36(3): 183-192.
 [5] Shi Z, Gan XB, Fan ZD, et al. Inflammatory cytokines in paraventricular nucleus modulate sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 203(2): 289-297.
 [6] Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone [J]. *Circ Res*, 1966, 18(4): 416-428.
 [7] Fujiki A, Masuda A, Inoue H. Effects of unilateral stellate ganglion block on the spectral characteristics of heart rate variability [J]. *Jpn Circ J*, 1999, 63(11): 854-858.
 [8] Lopera G, Castellanos A, Moleiro F, et al. Chronic inappropriate sinus tachycardia in elderly females [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2003, 8(2): 139-143.
 [9] Zhou J, Scherlag BJ, Niu G, et al. Anatomy and physiology of the right interganglionic nerve: Implications for the pathophysiology of inappropriate sinus tachycardia [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(9): 971-976.
 [10] Zhou X, Zhou L, Wang S, et al. The use of noninvasive vagal nerve stimulation to inhibit sympathetically induced sinus node acceleration: A potential therapeutic approach for inappropriate sinus tachycardia [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(2): 217-223.
 [11] Kang YM, He RL, Yang LM, et al. Brain tumour necrosis factor-alpha modulates neurotransmitters in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(4): 737-746.
 [12] Kang YM, Wang Y, Yang LM, et al. Tnf-alpha in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to sympathoexcitation in heart failure by modulating at1 receptor and neurotransmitters [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222(4): 251-263.
 [13] Wei SG, Yu Y, Zhang ZH, et al. Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subformal organ of the rat [J]. *Hypertension*, 2015, 65(5): 1126-1133.
 [14] Rizzo S, Basso C, Troost D, et al. T-cell-mediated inflammatory activity in the stellate ganglia of patients with ion-channel disease and severe ventricular arrhythmias [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(2): 224-229.
 [15] Wang M, Li S, Zhou X, et al. Increased inflammation promotes ventricular arrhythmia through aggravating left stellate ganglion remodeling in a canine ischemia model [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 286-293.
 [16] Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(8): 629-640.
 [17] Pinteaux E, Trotter P, Simi A. Cell-specific and concentration-dependent actions of interleukin-1 in acute brain inflammation [J]. *Cytokine*, 2009, 45(1): 1-7.

(收稿日期:2017-10-06)