

心脏对异丙肾上腺素反应性与心搏间期近似熵的关系

贺书云¹, 胡三觉¹, 王贤辉², 韩晟¹

(第四军医大学 1. 神经科学研究所; 2. 细胞工程研究中心, 西安 710032)

摘要: 在正常新西兰兔测得心搏间期近似熵较大,阿托品阻断后心搏间期近似熵下降的基础上,观察兔心脏在上述两种状态下对异丙肾上腺素反应的差距。结果显示:在正常时,心脏对 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 异丙肾上腺素的反应性均强于应用阿托品后,并有显著差异 $P < 0.05$;待阿托品作用部分消除后,心脏对异丙肾上腺素的反应性也部分恢复。表明心搏间期复杂性越大对异丙肾上腺素反应越敏感,支持“非周期敏感”是可兴奋细胞、组织或器官基本反应特征的假说。

关键词: 敏感性; 异丙肾上腺素; 近似熵; 心搏间期

中图分类号: Q 811.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-6737(2002)02-0231-05

“非周期敏感”现象是我们实验室在研究慢性压迫背根节(DRG)神经元放电动力学特征时发现的一种现象,即神经元在周期性放电状态时对刺激的反应比较迟钝,而在非周期放电状态时对刺激反应比较敏感^[1,2]。除了受压迫的DRG神经元外,在黑质的多巴胺能神经元等也观察到类似现象^[3]。非周期放电形式其实质多为确定性混沌的动力学形式,因而推测“非周期敏感”为混沌动力学的本质特征在可兴奋细胞、组织或器官反应性上的表现^[1]。若这一推测得到证实,将揭示可兴奋细胞、组织或器官的一个普遍反应规律,即细胞或系统的反应性随动力学状态而改变,进而对临床治疗策略带来深刻影响。除了神经系统外,心脏也是可兴奋器官,并表现混沌动力学特征^[4,5],但是否也表现“非周期敏感”尚无实验证实。本实验通过兔心脏在心搏间期(RR interval, RRI)近似熵不同的状态下,对异丙肾上腺素的反应性,验证“非周期敏感”现象是否也存在于心血管系统。

1 材料和方法

1.1 动物和心电图记录

新西兰白兔 15 只,体重(2.0-2.5 kg),雄性,由本校实验动物中心提供。将 10 只清醒的新西兰兔置于吊床上,分别将三个电极置于左、右前肢及右后肢,记录动物在清醒安静未给药状态下的心电图。然后,分别通过耳缘静脉给予 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的异丙肾上腺素,每次给药间隔 30 min,记录每次给药前后 RRI。给完异丙肾

上腺素后,动物安静休息 2 h,以利于药物代谢。2 h 后,给予 0.5 mg/kg 的阿托品并记录给药后的 RRI,然后,分别如上给予上述三种不同剂量异丙肾上腺素,记录每次给药前后的 RRI。再过 2 h,阿托品作用部分消除,再如上给予三种不同剂量异丙肾上腺素,记录每次给药前后的 RRI。剩余 5 只动物在乙醚麻醉后,行颈部切开术,暴露双侧迷走神经,局部皮下注射少量利多卡因以减少疼痛,然后分别通过耳缘静脉给予上述不同浓度异丙肾上腺素,2 h 后切断双侧迷走神经,缝合皮肤,再给予以上不同浓度异丙肾上腺素,分别记录每次给药前后 RRI。记录心电图及给药时尽量保持动物及实验室内安静,避免噪音干扰。异丙肾上腺素来自上海禾丰药厂,阿托品为 Sigma 公司产品。其余为常规药物。

1.2 数据统计

在计算机上记录正常及注射阿托品后心电图 RRI 序列,用 RRI 时间序列的时域图及 RRI 散点图显示 RRI 变异。为判定心脏在不同状态下对异丙肾上腺素的敏感性,以反应率(RRI 变化的百分数)作为分析指标,其计算公式为:反应率 = [基础 RRI - 反应 RRI]/基础 RRI \times 100%。基础 RRI 为异丙肾上腺素作用前 2 min 的平均 RRI,反应 RRI

收稿日期: 2001-11-12

基金项目: 国家自然科学基金(30030040)和国家重点基础研究“脑功能和脑重大疾病的基础研究”(G1999054000)项目资助

作者简介: 贺书云, 1973 年生, 博士研究生, 电话 (029) 8374564,

E-mail: heshuy@sina.com.

为加异丙肾上腺素期间 RRI(作用后 RRI 是缩短的)达到最高值后一分钟的平均 RRI。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。

1.3 近似熵(approximate entropy, ApEn)

利用 Pincus 等^[6]的算法计算 ApEn 并通过 RRI 反应心率的变化,近似熵的算法有三个参数,在计算时数据点数及嵌入维数被固定下来。近似熵矢量对比长度按 RRI 标准差的 20% 取值,数据值取 200,嵌入维取 2。近似熵的动态变化图由我室韩晟编写程序所得(计算方法如附录)。

2 结果

2.1 阿托品对 RRI 及其近似熵的影响

10 只新西兰兔在清醒未给予任何刺激时 RRI

为 286.77 ± 37.0 ms, 给予阿托品后 RRI 下降为 222.16 ± 11.82 ms, 两组对比差异显著 ($P < 0.05$)。从 RRI 时间序列的时域图也可看出给阿托品后其变异性明显减小, RRI 散点图显示给药前 RRI 变异大,呈纺锤形,给药后变异减小,呈棒点状;阿托品作用消除后 RRI 又部分恢复,如图 1, 2 所示。在正常状态时, RRI 近似熵值为 0.88 ± 0.16 , 应用阿托品后近似熵减小为 0.33 ± 0.1 , 二者相比差异有显著性 ($P < 0.05$)。待阿托品作用部分消除后其近似熵值增大为 0.65 ± 0.15 , 与应用阿托品时差异显著 ($P < 0.05$) 其动态变化如图 3。

2.2 心脏在应用阿托品前后对不同浓度异丙肾上腺素的反应

10 只新西兰兔在正常及应用阿托品的状态下,

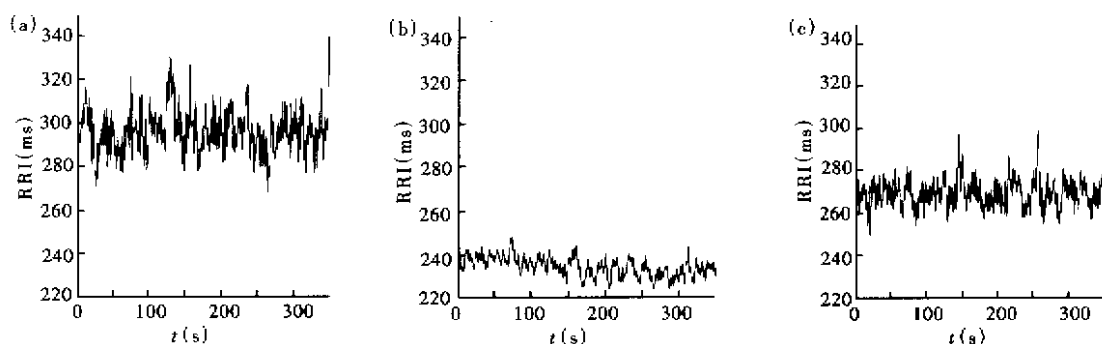


Fig.1 RRI tachogram in different conditions. (a)control; (b)3 min after atropine; (c)2 h after atropine

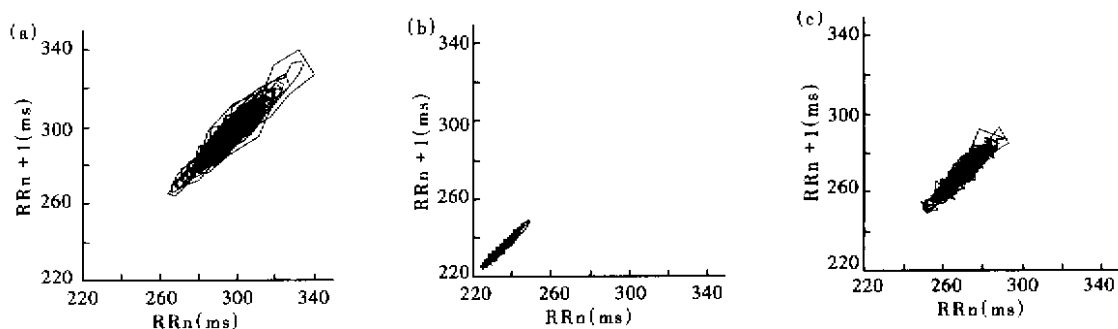


Fig.2 RRI return maps in different conditions. Dose of atropine in Fig.1, 2 was 0.5 mg/kg. (a)control; (b)3 min after atropine; (c)2 h after atropine

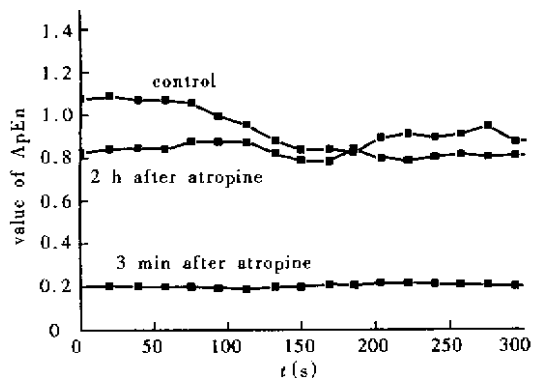


Fig.3 Variability of ApEn in different conditions

分别给予 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$, $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$, $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的异丙肾上腺素刺激后,心脏的反应性随药物浓度的增加而增强(表 1, 图 4)。

2.3 心脏在阿托品作用 2 h 后对异丙肾上腺素的反应

在应用阿托品约 2 h 后, RRI 近似熵由应用阿托品之后 3 min 时的 0.33 ± 0.1 恢复为 0.65 ± 0.15 , 再给予 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的异丙肾上腺素, 反应率也由 0.07 ± 0.04 部分恢复为 0.18 ± 0.03 , 二者相

Table 1 Response to isoprenaline of different concentration in different conditions

	n	ApEn	response ratio		
			0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Control	10	0.88 \pm 0.16	0.13 \pm 0.03	0.22 \pm 0.06	0.26 \pm 0.05
3 min after atropine	10	0.33 \pm 0.1*	0.01 \pm 0.01*	0.07 \pm 0.04*	0.13 \pm 0.03*

* $P < 0.05$ vs control

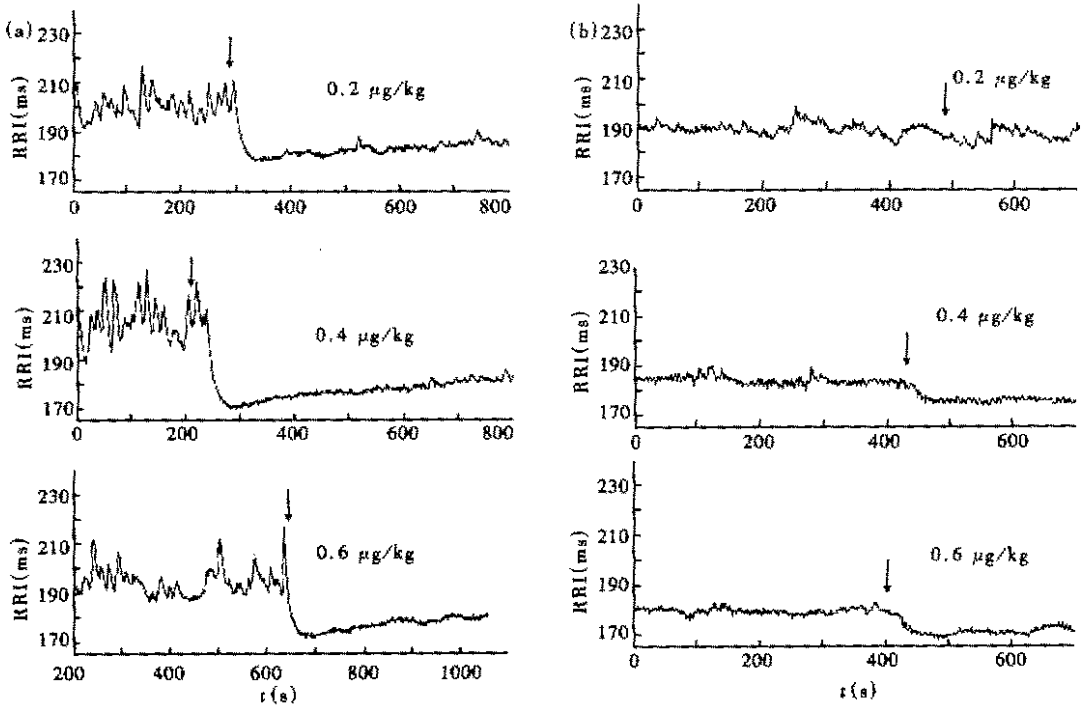


Fig. 4 Response to isoprenaline of different concentration in different conditions. Arrow indicates the time when isoprenaline was used. Dose of isoprenaline is denoted in each graph. All data shown above came from the same animal. (a)control; (b)3 min after atropine

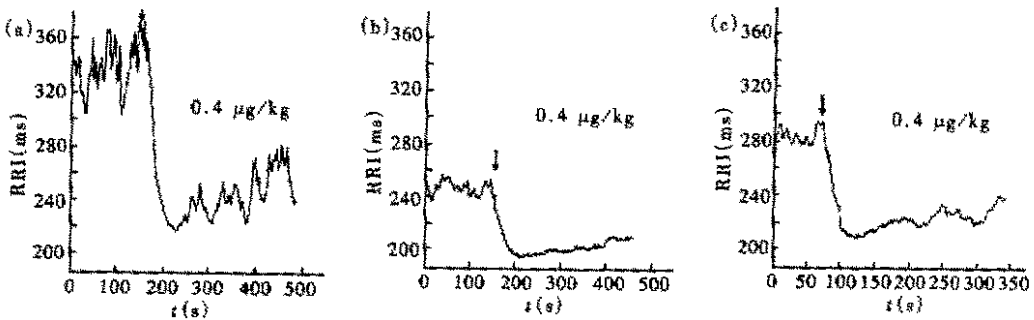


Fig. 5 Response to 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ isoprenaline when atropine was used 3 min or 2 h. Arrow indicates the time when isoprenaline was used. Dose of isoprenaline is denoted in each graph. (a)control; (b)3 min after atropine; (c)2 h after atropine

比有明显差异 ($P < 0.05$) 如图 5 示。

2.4 心脏在双侧迷走神经切除前后对异丙肾上腺素的反应

双侧迷走神经切除后 RRI 变异复杂性明显减小, RRI 近似熵值由 0.88 ± 0.16 下降为 $0.25 \pm$

0.18 , 对 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 浓度的异丙肾上腺素的反应率也由 0.22 ± 0.06 下降为 0.05 ± 0.02 , 二者相比有明显差异 ($P < 0.05$) 如图 6 示。

3 讨 论

本实验结果表明, 兔心脏在应用阿托品前后,

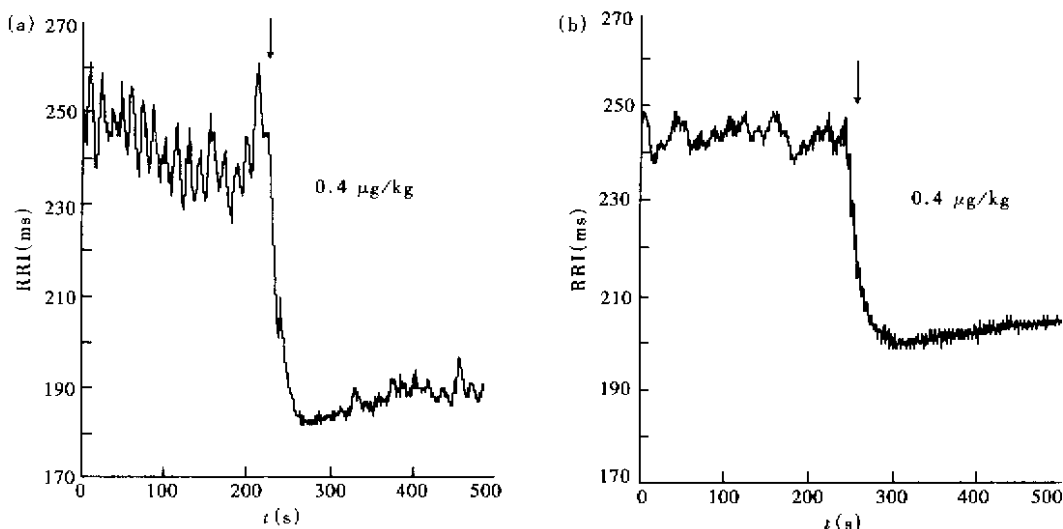


Fig.6 Response to $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ isoprenaline under bilateral vagus innervation and denervation. Arrow indicates the time when isoprenaline was used. Dose of isoprenaline is denoted in each graph. (a) bilateral vagus innervation; (b) bilateral vagus denervation

对不同浓度异丙肾上腺素的反应性有明显差异。由于在使用阿托品后, 心率往往明显升高。为排除心率升高可能使心脏对异丙肾上腺素反应接近极限, 从而造成反应率降低的假象, 我们作了浓度梯度实验, 发现 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的刺激浓度为最适浓度, 在此浓度既能引起明显反应差异又未达到最大饱和浓度。药理学研究^[7] 提出异丙肾上腺素代谢产物有阻断 β 受体的作用, 因而长时间应用以后会产生药物耐受。但本实验应用药物剂量相对较小, 两次用药间隔足够长时间, 可以排除累计效应。而且, 阿托品作用部分消除后, 对异丙肾上腺素的反应也部分恢复, 表明没有药物耐受影响。此外, 切断双侧迷走神经后对异丙肾上腺素的反应与应用阿托品后反应一致, 可以排除由于阿托品与异丙肾上腺素相互作用而使心脏对异丙肾上腺素反应减小的可能。

近似熵是用一个非负数来表示前一数据对后一数据的可预测性, 定量时间序列的可重复性。熵值越大表明时间序列越具有随机性或不规则性, 非周期性越强, 复杂度越高; 值越小表明数据周期性越强, 复杂度越小^[8]。与其他非线性动力学参数(如关联维数、哥氏熵、李雅普诺夫指数等)相比, 它的主要特点是: 计算所需数据短(500-1000点); 抗噪及抗干扰的能力强, 对确定性信号和随机信号都适用^[9]。由于生物信号往往既有确定性成分, 又含有随机成分, 因此, 近似熵在生物界被广泛应用。以往研究表明正

常时心率变异近似熵值较大, 在疾病, 衰老, 麻醉等条件下, 心率变异趋向于规则变化^[10, 11], 与之相应近似熵值也下降; 近似熵还可表现心肌缺血前后心率变异的动态过程。也有在人脑发育不同阶段及不同生理状态下脑电近似熵值变化的报道^[12]。本实验结果发现在正常时心搏间期的近似熵值最大, 应用阿托品后其近似熵值明显减小。表明应用阿托品后心率变异规律性增强, 复杂度下降。

混沌是生物体内普遍存在的现象, 具有初值敏感性和非稳定周期轨道^[13]。对于健康的个体, 心搏间期呈现不规则运动, 并且貌似随机的心率波动中存在着确定性成分—非稳定周期轨道, 表明看似随机的速率波动是一种混沌过程^[14]。由于近似熵能够测量心搏间期的复杂性及混沌程度^[15], 在此被用来量度应用阿托品前后心搏间期混沌度的变化。发现应用阿托品后, 心搏间期近似熵值明显下降的同时, 心脏对异丙肾上腺素的反应性也下降, 提示心脏的反应性可随其心搏间期变异复杂程度而改变。可能由于混沌吸引子本身的结构多样性以及初值敏感性, 导致上述这种对异丙肾上腺素反应的差异。因此初步推测, 心脏也存在“非周期敏感”现象, 支持“非周期敏感”是可兴奋细胞、组织或器官基本反应特性的假说。但是心脏本身受到诸如神经, 体液等多种因素的支配, 情况较为复杂。要明确此现象尚需进一步实验排除干扰因素。

参考文献:

- [1] Hu SJ, Yang HJ, Jian Z, et al. Adrenergic sensitivity of neurons with non-periodic firing activity in rat injured dorsal root ganglion[J]. *Neuroscience*, 2000, 101(3): 689-698.
- [2] 杨红军, 胡三觉, 菅忠, 等. 受损背根节神经元对四乙基胺反应的敏感性与其放电型式的关系[J]. *生理学报*, 2000, 52(5): 395-401.
- [3] 刘国鹏, 胡三觉, 樊爱琳, 等. 黑质致密部神经元的反应性与放电型式的关系[J]. *生物物理学报*, 2001, 17(4): 645-651.
- [4] Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology[J]. *Sci Am*, 1990, 262(2): 42-49.
- [5] Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 40(2): 257-264.
- [6] Pincus SM. Approximated entropy as a measure of system complexity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 2297-2301.
- [7] 杨藻寰, 江明性. *医用药理学*[M], 北京: 人民卫生出版社, 1994. 483.
- [8] Palazzolo JA, Estafanous FG, Murray PA. Entropy measures of heart rate variation in conscious dog's[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(4): H1099-H1105.
- [9] 杨福生, 廖旺才. 近似熵: 一种适用于短数据的复杂性度量[J]. *中国医疗器械杂志*, 1997, 21(5): 283-286.
- [10] Hoyer D, Schmidt K, Zwiener U, et al. Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by non-linear prediction and special data transformations[J]. *Cardiovasc Res*, 1996, 31(3): 434-440.
- [11] Poon CS, Merrill CK. Decrease of cardiac chaos in

congestive heart failure[J]. *Nature*, 1997, 389(6650): 492-495.

- [12] 黄华品, 陈清棠, 郑安. 脑电图功率谱和近似熵在人脑发育过程的研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2000, 7(1): 65-67.
- [13] Ott E, Grebogi C, Yorke JA. Controlling chaos[J]. *Phys Rev Lett*. 1990, 64(11): 1196-1199.
- [14] 王守岩, 菅忠, 牛有国, 等. 健康人心率变异性中的不稳定周期轨道[J]. *生物物理学报*, 2001, 17(1): 135-141.
- [15] Wilhelm FH, Grossman P, Roth WT. Analysis of cardiovascular regulation[J]. *Biomed Sci Instrum*, 1999, 35: 135-140.

附录:

ApEn 的计算方法和步骤

设原始数据为 $x(1), x(2), \dots, x(N)$, 共有 N 个数据。

1 按序号连续组成一组 m 维矢量:

$$X(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)]$$

$$i \in (1, N-m+1)$$

2 设 $X(i)$ 与 $X(j)$ 间的距离 $d[X(i), X(j)]$ 。计算每一个 i 值对应的 $X(i)$ 与其余矢量 $X(j)$ 之间的距离。

3 给定阈值 r , 对每一个 i 值统计 $d[X(i), X(j)]$ 小于 r 的数目及此数目与总矢量个数 $N-m+1$ 的比值, 记作 $C_i^m(r)$

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r)$$

4 先将 $C_i^m(r)$ 取对数, 再求其对所有 i 的平均值, 记作 $\varphi^m(r)$

5 对 $m+1$ 重复 1~4 的过程, 得到 $\varphi^{m+1}(r)$

6 得出最后结果 $ApEn(m, r) = \varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r)$

RELATIONSHIP BETWEEN THE SENSITIVITY TO ISOPRENALINE AND THE APPROXIMATE ENTROPY OF R-R INTERVAL

HE Shu-yun¹, HU San-jue¹, WANG Xian-hui², HAN Sheng¹

(1. Institute of Neurosciences, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;

2. Cell Engineering Research Centre, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: In order to study the relationship between the sensitivity of heart to isoprenaline and the Approximate Entropy (ApEn) of heart rate variability, ApEn of RRI (RR interval) in different conditions were analyzed. The results showed that when atropine was used, the ApEn of RRI were decreased and that the responses to 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of isoprenaline were greater in normal condition than in condition atropine being used. The difference between them was statistically significant ($P < 0.05$). When the effect of atropine partly disappeared, the response to isoprenaline recovered to some degree. It is concluded that the larger complexity of RRI, the greater response to isoprenaline. The hypothesis that nonperiodic firings in excitable cells, tissue or organ have greater sensitivity to stimuli than periodic firings activity does is further confirmed.

Key Words: Sensitivity; Isoprenaline; ApEn; RRI