

[文章编号] 1000-4718(2007)01-0067-04

颈淋巴引流阻滞对清醒自由活动大鼠的血压的影响

郑延红¹, 夏作理¹, 赵晓民², 宋希俊³, 杨明峰¹, 郝芳¹
(泰山医学院¹ 脑微循环研究所,² 药理教研室,³ 生理教研室, 山东 泰安 271000)

[摘要] 目的: 观察颈淋巴引流阻滞(CLB)对清醒自由活动大鼠的血压的影响,并初步探讨其机制。方法: 采用SD大鼠,随机分为假手术组(Sham组)和CLB组。应用监测清醒自由活动大鼠血流动力学变化的手段,分别连续记录两组大鼠在假手术和CLB手术术前及术后第1、3、7、11、15 d收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)的变化。测定两组大鼠术前、术后第1、7及15 d压力感受性反射敏感性(BRS)。脱机分析其相应的血压波动性(BPV)、心率变异性(HRV)。结果: CLB术后第1天SBP、DBP、MAP、HR及BRS下降,第7天降至最低,BRS在7 d后无明显恢复,而血压及心率随着CLB时间的延长呈先下降后上升。相反,HRV、BPV先上升后下降。结论: CLB可导致清醒自由活动大鼠血压降低,心血管系统神经调节功能下降。

[关键词] 颈淋巴引流; 血压; 大鼠; 压力感受器反射

[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A

Effect of cervical lymphatic blockage on blood pressure in conscious unrestrained rats

ZHENG Yan-hong¹, XIA Zuo-li¹, ZHAO Xiao-min², SONG Xi-jun³, YANG Ming-feng¹, HAO Fang¹

(¹ Research Institute of Microcirculation, ² Department of Pharmacology, ³ Department of Physiology, Taishan Medical College, Taian 271000, China)

[ABSTRACT] **AIM:** To investigate the effect of cervical lymphatic blockage (CLB) on blood pressure (BP) in conscious unrestrained rats. **METHODS:** Sprague-Dawley (SD) rats were adopted and randomly divided into two groups as Sham operated group and CLB group. By means of monitoring hemodynamic change in conscious unrestrained rats, twenty-four-hour blood pressure (SBP, DBP and MAP), blood pressure variability (BPV), heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) were respectively measured before sham and cervical lymphatic blockage operation as their baseline and at 1st, 3rd, 7th, 11th, 15th days after operation. Meanwhile, arterial baroreflex sensitivity (BRS) was measured before and at 1st, 7th, 15th days after operation. **RESULTS:** SBP, DBP, MAP and HR significantly decreased at 1st day after CLB operation and their lowest values appeared at 7th day. The tendency of their alternation was descending early and then ascending whereas reverse alterations of BPV and HRV were observed. BRS reduced in CLB rats with no apparent recovery from 7th day. **CONCLUSION:** CLB results in reduction of blood pressure and dysfunction of nervous regulation on cardiovascular system in conscious unrestrained rats.

[KEY WORDS] Cervical lymphatic drainage; Blood pressure; Rats; Baroreflex

动物实验及临床研究发现颈淋巴引流阻滞(cervical lymphatic blockage, CLB)可导致人和动物行为学、脑的形态结构和生理功能的改变^[1,2],近年来本研究室对其引流的生理和病理生理意义进行了研究^[3],应用倾斜实验、阻断脑血流的方法,进行了颈淋巴引流阻滞麻醉大鼠心血管功能变化的观察^[4],但生理条件下(非麻醉、清醒自由活动)的改变,尚未见报道。本研究应用连续监测清醒自由活动大鼠血流动力学变化的手段,评价颈淋巴引流阻

滞对清醒大鼠血压的影响,并分析其发生机制。

材料和方 法

1 药品及仪器

5%氯胺酮注射液(上海第一生化药业公司产品)、0.5%地西洋注射液(济南永宁制药股份有限公司)、肝素钠注射液 12 500 U(徐州生物化学制药厂)、苯肾上腺素 1 mg(Sigma公司)、聚乙烯吡咯烷酮(上海化学试剂公司产品)。MPA2000 生物信号

分析系统(第二军医大学)、Wz-50型恒速推注泵(浙江医科大学仪器厂)、PT14M2压力换能器(复旦大学电子工程系)、单通道转动装置(美国Spalding Medical Products公司)、灌注三通(法国Plastimed公司)、PE-10和PE-50导管(法国Biotrol公司)。

2 实验动物及方法

2.1 实验动物及处理 选用健康、雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠20只(山东大学实验动物中心提供,合格证号20021024),体重(250 ± 50)g,标准饲料喂养,随机分为假手术组(Sham组)和颈淋巴引流阻滞组(CLB组)。CLB组先行股动脉、静脉插管,24h后连接血压监测系统,记录24h血压,作为基础数据。然后进行颈淋巴引流阻滞手术,动物清醒后再次连接血压监测系统,连续记录术后第1、3、7、11、15d血流动力学变化。Sham组手术及血流动力学监测方法同CLB组,但不作淋巴结摘除。

2.2 清醒自由活动大鼠的血压监测方法 以氯胺酮(50 mg/kg, ip)和地西泮(5 mg/kg, ip)麻醉大鼠,经左侧股动脉插管用于血压监测,同时经股静脉插管以备静脉给药。术后即将大鼠放入恒温($24 \pm 1^\circ\text{C}$)、恒湿(相对湿度30%)、光亮自动切换(8:00-20:00亮,20:00-8:00暗)的有机玻璃笼内。适应24h后,将动脉导管经转动装置与压力换能器相连,转动装置保证大鼠在笼内自由活动不受限。血流动力学信号经放大转换后由计算机实时记录每一心搏的收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)。

2.3 大鼠的BRS及BPV、HRV测定 用改良的Smyth方法^[5]测定大鼠的压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS),即静脉注射苯肾上腺素(5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)使血压升高,刺激动脉压力感受器,同时记录血压和心动周期,以最高收缩压与最大心动周期相对应,其他收缩压与心动周期依次对应,以收缩压为横坐标,心动周期为纵坐标做直线回归,直线斜率即为BRS。测定术前及术后第1、7、15d的BRS值。血压波动性(blood pressure variability, BPV)的计算方法^[6,7],以每搏采样为基础,在24h血压曲线上,每30min分段,计算每段内SBP、DBP的均数,以48个均数的标准差作为24h内的BPV。分别计算24h收缩压波动性(systolic blood pressure variability, SBPV)及舒张压波动性(diastolic blood pressure variability, DBPV)。心率变异性(heart rate variability, HRV)计算方法同BPV。脱机分析计算术前及术后第1、3、7、

11、15d的SBPV、DBPV、HRV数值。

2.4 颈淋巴引流阻滞模型建立 按照本室建立的方法^[8,9],5%氯胺酮、0.5%安定各按前次2/3量腹腔注射麻醉大鼠,固定后,颈部手术区剪毛,常规消毒皮肤,切开皮肤,分离皮肤及皮下,分别暴露双侧颈浅、颈深淋巴管及相应淋巴结,结扎淋巴管并摘除淋巴结,逐层缝合。

3 数据学处理

实验数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。实验结果采用组间对照及组内自身对照,CLB组与Sham组间比较进行*t*检验,组内天数间比较进行*F*检验。

结 果

1 一般表现

颈淋巴引流阻滞组的动物表现为头低垂、毛发松散、四肢无力、自发活动减少及反应迟钝,此与文献一致^[1-3]。假手术组动物一般状况良好。

2 颈淋巴引流阻滞大鼠BP、HR的变化

CLB术后1d,血压下降,至7d达最低,后逐渐恢复。心率变化亦呈现相同趋势,见表1。

3 颈淋巴引流阻滞大鼠BPV、HRV的变化

CLB术后,血压波动性升高,至第7d达最高,后渐下降。心率变异性亦呈现相同变化趋势,见表2。

4 颈淋巴引流阻滞大鼠BRS的变化

CLB后,BRS下降,至第7d达最低,第15d与其无显著性差异,见表3。

讨 论

近年来大量资料表明颈淋巴引流阻滞,动物或人会发生脑脊液压力升高、自发活动减少、应答能力降低、定向力减弱、学习和记忆功能减弱及脑电活动抑制等改变,称淋巴滞留性脑病(lymphostatic encephalopathy, LE)。本实验观察结果与上述现象一致。本室曾对颈淋巴引流阻滞麻醉大鼠心血管功能改变进行观察,采用正、倒立位倾斜试验及阻断脑血流的方法,发现颈淋巴引流阻滞大鼠动脉血压均呈持续性降低,并出现心律紊乱,测得压力感受性反射灵敏度减小^[4]。由于实验动物处于麻醉状态,麻醉药物本身就降低血压、抑制大鼠动脉压力感受性反射^[10],因而采取对清醒自由活动大鼠血压的连续监测技术,能够更客观地反映心血管中枢对血压的调节能力。这一技术的优点为:(1)动物清醒不制动,可以自由活动,接近生理条件;(2)可以长时间(超过48h)连续记录(不间断);(3)全部过程计算

表 1 颈淋巴引流阻滞大鼠 BP、HR 的变化

Tab 1 Changes of BP and HR in rats with CLB ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	MAP(mmHg)	HR(beats/min)
Sham group				
BO	140 ± 7	101 ± 6	114 ± 6	381 ± 12
AO 1 d	142 ± 8	101 ± 6	115 ± 6	389 ± 13
AO 3 d	145 ± 7	103 ± 5	117 ± 6	385 ± 13
AO 7 d	141 ± 8	100 ± 5	114 ± 6	390 ± 15
AO 11 d	146 ± 7	104 ± 6	118 ± 6	388 ± 12
AO 15 d	141 ± 8	101 ± 4	114 ± 5	386 ± 13
CLB group				
BO	145 ± 7	104 ± 5	118 ± 5	385 ± 12
AO 1 d	134 ± 9 [△]	95 ± 7 [△]	108 ± 6 [△]	370 ± 13 [△]
AO 3 d	121 ± 9 [▲]	81 ± 7 [▲]	94 ± 7 [▲]	347 ± 16 [▲]
AO 7 d	111 ± 11 [◆]	70 ± 10 [◆]	84 ± 8 [◆]	324 ± 18 [◆]
AO 11 d	120 ± 9 [◇]	82 ± 8 [◇]	94 ± 7 [◇]	340 ± 16 [◇]
AO 15 d	122 ± 8 [●]	87 ± 6 [●]	99 ± 6 [●]	352 ± 14 [●]

BO: before operation; AO: after operation. ^{*} $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$ vs sham group; [△] $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$ vs BO; [□] $P < 0.05$, [■] $P < 0.01$ vs AO 1 d; [◇] $P < 0.05$, [◆] $P < 0.01$ vs AO 3 d; [○] $P < 0.05$, [●] $P < 0.01$ vs AO 7 d.

表 2 颈淋巴引流阻滞大鼠 BPV、HRV 的变化

Tab 2 Changes of BPV and HRV in rats with CLB ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

	SBPV(mmHg)	DBPV(mmHg)	HRV(ms)
Sham group			
BO	8.18 ± 1.04	6.91 ± 0.96	11.92 ± 1.73
AO 1 d	7.55 ± 0.66	6.86 ± 0.85	11.01 ± 1.49
AO 3 d	8.01 ± 0.79	7.04 ± 0.61	12.14 ± 1.45
AO 7 d	7.77 ± 0.69	6.97 ± 0.59	11.95 ± 1.67
AO 11 d	7.54 ± 0.68	7.02 ± 0.60	10.98 ± 1.23
AO 15 d	7.96 ± 0.72	7.11 ± 0.64	12.24 ± 1.44
CLB group			
BO	7.89 ± 0.78	6.59 ± 0.67	13.14 ± 1.08
AO 1 d	10.04 ± 0.81 [▲]	9.68 ± 0.66 [▲]	14.33 ± 1.04 [▲]
AO 3 d	11.02 ± 0.95 [▲]	10.56 ± 0.76 [▲]	15.58 ± 1.16 [▲]
AO 7 d	12.11 ± 1.09 [◆]	11.80 ± 0.77 [◆]	16.80 ± 1.39 [◆]
AO 11 d	11.47 ± 1.08 [◇]	10.83 ± 0.61 [◇]	15.71 ± 1.01 [◇]
AO 15 d	10.02 ± 0.94 [●]	9.85 ± 0.69 [●]	14.52 ± 1.04 [●]

BO: before operation; AO: after operation. ^{*} $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$ vs sham group; [△] $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$ vs BO; [□] $P < 0.05$, [■] $P < 0.01$ vs AO 1 d; [◇] $P < 0.05$, [◆] $P < 0.01$ vs AO 3 d; [○] $P < 0.05$, [●] $P < 0.01$ vs AO 7 d; ^{*} $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$ vs AO 11 d.

表 3 颈淋巴引流阻滞大鼠 BRS 的变化

Tab 3 Changes of BRS in rats with CLB (ms/mmHg. $\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

	BO	AO 1 d	AO 7 d	AO 15 d
Sham group	1.04 ± 0.07	1.05 ± 0.10	1.00 ± 0.09	1.02 ± 0.10
CLB group	1.06 ± 0.09	0.81 ± 0.08 [▲]	0.71 ± 0.06 [▲]	0.75 ± 0.07 [▲]

BO: before operation; AO: after operation. ^{*} $P < 0.01$ vs sham group; [▲] $P < 0.01$ vs BO; [■] $P < 0.01$ vs AO 1 d.

机处理,具有精确、快速和简便的特点^[11]。

本研究发现,在颈淋巴引流阻滞后大鼠 SBP、DBP、MAP 下降,并且随着颈淋巴引流阻滞时间的延

长呈先下降后上升的趋势。术后第 1 d 即显著下降,至第 7 d 血压降至最低值。以上结果表明,颈淋巴引流阻滞导致大鼠心血管系统功能失调。

BPV 是指血压在一定范围内波动的性质和程度,它与许多因素有关,其中动脉压力感受性反射是其重要的影响因素。动脉压力感受性反射是心血管调节的主要反射,其作用为维持动脉血压恒定。孤束核是心血管系统神经调节的主要部位,因为它接受来自动脉压力感受器、化学感受器及心肺感受器的传入投射,换元后发出第二级神经纤维到中枢其他部位,同时接受来自其他中枢部位的纤维投射,构成复杂的调节环路,对外周传入的血压改变信息进行处理、整合,然后通过调节自主神经活动而实现对血压的调节功能,进而影响血压波动性^[12,13]。有研究表明,反射弧中任一环节受损均可导致体内 BRS 功能降低,进一步导致 BPV 升高^[14]。本结果显示,大鼠在 CLB 后,测得 BRS 减小,而 BPV 升高。推测可能与 CLB 后脑淋巴引流障碍所致心血管中枢调节功能降低有关。

在观察结果中,大鼠在 CLB 第 7 d,血压降低达最低值,以后逐渐升高,第 15 d 基本稳定,BPV 7 d 升至最高,后缓慢降低,说明血压及其波动性在 CLB 7 d 后呈恢复趋势,而 BRS 在降低后无恢复趋势。推测当动脉压力感受性反射持续受损时,血压的恢复可能与肾脏以及体液因素等所起的调节作用有关,其作用机制有待进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Foldi M, Csillik B, Uarkonyi, et al. Lymphostatic cerebral hemangiopathy. Ultrastructural alterations in bloodcapillaries of the brain after blockade of critical lymph drainage [J]. *Vasc Surg*, 1968, 2(4): 214 - 222.
- [2] Foldi M. The brain and the lymphatic system (II): morphologic effects of cervical lymphatic blockade [J]. *Lymphology*, 1996, 29(1): 10 - 14.
- [3] 夏作理,孙保亮. 脑淋巴研究进展 [J]. *中国微循环*, 2000, 4(1): 55 - 57.
- [4] 房玉珍,陈连壁,夏作理,等. 实验性颈淋巴引流障碍对大鼠心血管调节功能的影响 [J]. *中国微循环*, 2000, 4(2): 88 - 90.
- [5] Smyth HS, Sleight P, Pichering GM. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity [J]. *Circ Res*, 1969, 24(1): 109 - 121.
- [6] Mancia GA. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 16(Suppl 6): S1 - S6.
- [7] Mancia GA, Frattola G, Parati C, et al. Blood pressure variability and organ damage [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, 24(Suppl A): S6 - S11.
- [8] 夏作理,康颂建,许长庆,等. 大鼠颈淋巴引流阻断后急性期内脑结构微区脑血流量和体感诱发电位的改变 [J]. *微循环学杂志*, 1996, 6(1): 12 - 14.
- [9] 陈玉社,夏作理,韩丹春,等. 淋巴滞留性脑水肿的动物模型 [J]. *中国微循环*, 2001, 5(1): 68 - 71.
- [10] Yi - Ming W, Shu H, Miao CY, et al. Asynchronism of the recovery of baroreflex sensitivity, blood pressure, and consciousness from anesthesia in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43(1): 1 - 7.
- [11] 苏定冯,程 勇,张 洪. 清醒大鼠血压波动性研究方法 [J]. *中国应用生理学杂志*, 1992, 8(2): 159 - 161.
- [12] Machado BH, Mauad H, Chianca Jr D, et al. Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarius [J]. *Braz J Med Biol Res*, 1997, 30(4): 533 - 543.
- [13] Fabio Takaoka, Benedito H. Machado. Cardiovascular responses to microinjection of AMPA into the rostral commissural nucleus tractus solitarius of awake rats [J]. *Auton Neurosci: Basic and Clinical*, 2003, 107(2): 114 - 119.
- [14] Siche JP, Longere P, De - Gaudemaris R, et al. Variability in arterial blood pressure at rest depends on the sensitivity of the baroreflex [J]. *J Hypertens Suppl*, 1993, 11 (Suppl 5): S176 - S177.