

小脑顶核刺激对急性心肌梗死大鼠心率变异性的影响

阿力木江¹, 张润峰¹, 胡大一¹, 朱大年², 李觉¹, 樊明欣², 黄晓伟², 曹银祥², 邢燕¹

[摘要] 目的 观察电刺激小脑顶核(FNS)对急性心肌梗死(AMI)大鼠心率变异性(HRV)的影响。方法 成年雄性SD大鼠100只随机分为:AMI组(n=30),单纯结扎左冠状动脉(LCA);小脑顶核刺激(FNS)组(n=30),结扎LCA,1h后电刺激左侧小脑顶核1h;小脑顶核损毁(FNL)组(n=30),先用鹅膏氨酸毁损两侧小脑顶核,5d后再按FNS组方法操作;假手术组(n=10),开胸手术后仅在LCA下穿线但不结扎,电极插入小脑顶核,但不予刺激。各组又分开胸术后6h,1d,7d,21d,4个时间点,分别采用大鼠HRV记录分析系统进行HRV频域分析。结果 结扎6h,FNS组频域分析指标—低频成分明显低于AMI和FNL组($P < 0.01$),高频成分明显高于其他干预组($P < 0.01$);结扎1d后,FNS组仍然呈现高频成分的增加和低频成分的下降($P < 0.05$);7d后,只有假手术组保留了较高的高频功率,各干预组之间的差别消失;21d后,各组HRV参数之间无差别。FNL组与AMI组比较,各时间段HRV参数比较无显著性差异($P > 0.05$)。结论 电刺激小脑顶核可改善AMI大鼠的HRV。

[关键词] 小脑顶核;电刺激;心肌梗死;心率变异性

Influence of Fastigial Nucleus Stimulation on Heart Rate Variability of Surgically Induced Myocardial Infarction Rats ABLAT Ali mu-jiang, ZHANG Run-feng, HU Da-yi, et al. The Heart and Lung Disease Center, Medical College of Tongji University, Shanghai 200092, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of fastigial nucleus stimulation (FNS) on heart rate variability (HRV) of surgically induced myocardial infarction rats. **Methods** 100 Sprague-Dawley rats were randomly allocated in four groups, including sham operation control group, rats with coronary arteries ligated but fastigial nucleus (FN) sham stimulated (AMI group), rats both coronary arteries ligated and FN stimulated (FNS group), and rats on which FN lesioned 5 d before, then coronary arteries ligated and FN stimulated (FNL group). HRV characteristics were determined 6 h, 1 d, 7 d and 21 d after the ligation, and mortality rates were observed after 21 d. **Results** FNS can improve the survival of myocardial infarction rats, and this may be due to the increased vagal tone and decreased sympathetic tone. **Conclusion** FNS may have cardioprotective effects on surgically induced myocardial infarction rats.

Key words: fastigial nucleus; electrical stimulation; myocardial infarction; heart rate variability (HRV)

[中图分类号] R542.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)04-0307-04

[本文著录格式] 阿力木江,张润峰,胡大一,等.小脑顶核刺激对急性心肌梗死大鼠心率变异性的影响[J].中国康复理论与实践,2008,14(4):307-310.

心率变异性(heart rate variability, HRV)是反映心脏自主神经活性的一项无创性检查方法,HRV降低可以预测急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后恶性心律失常和心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)的发生,而提高HRV又可以降低这类事件的发生概率^[1-3]。有研究表明, β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制药(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类可以增加AMI患者和正常人的HRV,使心脏自主神经功能趋于平衡,有助于预防和减少SCD的发生^[4,5]。

小脑顶核刺激(fastigial nucleus stimulation, FNS)通过扩张脑血管,可增加局部脑血流,缩小脑梗死体积,改善和缓解缺血性脑损害,对缺血神经元具有明确的保护作用^[6]。FNS还可以影响HRV各项指标,改善脑梗死大鼠和脑卒中患者自主神经功能,对脑源性猝死有一定的预防作用^[7]。本研究探索FNS是否能改善AMI大鼠的HRV并提高生存率。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30571780)

作者单位:1. 同济大学医学院心肺血管病中心,上海市 200092;2.

复旦大学医学院生理与病理生理学教研室,上海市 200032。作者简介:阿力木江(1974-),男,维吾尔族,新疆乌鲁木齐市人,主治医师,博士研究生,主要从事心血管疾病临床研究工作。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 健康雄性Sprague-Dawley大鼠100只,体重250~300g,由中国科学院上海斯莱克实验动物有限责任公司提供。动物随机分为4组:AMI组(n=30):单纯结扎大鼠左冠状动脉(left coronary artery, LCA);FNS组(n=30):结扎大鼠LCA,1h后电刺激左侧小脑顶核1h;小脑顶核损毁(fastigial nucleus lesioned, FNL)组(n=30):先用鹅膏氨酸毁损两侧小脑顶核,5d后再按FNS组方法操作;假手术组(n=10):开胸后仅在LCA下穿线但不结扎,电极插入小脑顶核,但不予刺激。以上各组再按冠状动脉结扎后6h,1d,7d,21d,4个时间点分为4个亚组分析。

1.2 AMI大鼠模型建立 参照Pfeffer等的方法^[8]。大鼠称重、麻醉后背位,心电图监测下股动脉插管,气管插管;人工控制呼吸,第4肋间开胸,在肺动脉圆锥和左心耳之间,于左心耳根部下方2mm处进针,肺动脉圆锥旁出针结扎LCA。以I、aVL导联ST段弓背向上抬高 >0.2 mV并持续30min以上作为结扎成功标志。清除胸腔内积血后逐层缝合、关闭胸腔,待动物苏醒后拔除气管插管。

1.3 电刺激大鼠小脑顶核 大鼠麻醉后固定于脑立体定向仪。参照Paxinos的大鼠脑立体定向图谱^[9],结合大鼠大小调节电极架的坐标尺寸,然后在颅骨表

面进行小脑顶核定位,以前囟后缘为 0 点,向后 11.4 ~ 11.8 mm,正中线上左侧旁开 0.8 ~ 1.1 mm,用颅骨钻在小脑顶核定位点钻孔(Ø1.0 mm)后插入同心圆电极(Ø200 µm),深度 5.2 ~ 5.6 mm。为证实电极插在小脑顶核的有效位置,在实验中同时记录 FNS 前、中、后的血压变化。采用复旦大学医学院生理教研室研制的电刺激仪,电流强度为 80 ~ 100 µA 的直流方波脉冲(频率 50 Hz,时程 0.5 ms),恒定电刺激,持续 1 h,均在浅麻醉状态下刺激左侧小脑顶核。

1.4 FNL 定位同电刺激小脑顶核。于双侧所定小脑顶核位置的颅骨上各钻 1 孔(Ø1.0 mm),用 0.5 µl 微量注射器分别将 0.2 µl(0.063 µmol/µl)鹅膏氨酸注入两侧小脑顶核,注射速度为 5 min,注射完毕留针 5 min 以使鹅膏氨酸扩散到小脑顶核,最后缝合皮肤。5 d 后制作 AMI 模型。全部实验结束后,取小脑做连续横切片,经尼氏染色证实毁损的小脑顶核处神经元数量减少,尼氏体大量消失,判定为毁损成功。

1.5 大鼠 HRV 分析 采用复旦大学医学院生理教研室研制的大鼠 HRV 分析系统,对大鼠进行 HRV 检测。测定所得频域范围频谱曲线下的面积作为定量观察指标,以 0.00 ~ 0.40 Hz 之间为总功率(total power, TP, 单位 ms²,下同),代表心脏自主神经总活性。0.00 ~ 0.03 Hz 频段为极低频功率(very low frequency, VLF); 0.03 ~ 0.15 Hz 为低频功率(low frequency, LF),反映交感和副交感神经的双重活性; 0.15 ~ 0.40 Hz 为高频功率(high frequency, HF),单独反映副交感神经活性,是心脏副交感神经支配的定量标志。LF/HF 比值为反映心脏交感神经和副交感神经活性平衡的指标。由于 LF 及 HF 频段的数值直接受 TP 的影响,特别是在短时程分析时,不同状态下的 TP 及 LF、HF 值各不相同,如果直接以绝对值进行比较,常得出错误的结论,故应分别进行标准化后再行比较。LF 及 HF 的标准化按如下公式计算:标化 LF(或 HF) = 100(LF 或 HF)/(TP - VLF)。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 10.0 统计软件包对数据进行处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,由于方差不齐,多组间比较用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间的比较在进行秩变换后用 Students-Newman-Keuls 法。计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 大鼠存活率比较 结扎围手术期死亡率为 30% ~ 40%,80% 的死亡发生在结扎 6 h 以内(见表 1)。主要死亡原因为心律失常,主要是室速和室颤,其他原因包括急性肺水肿和呼吸衰竭。心律失常发生时动物往往有烦躁不安、跳跃、肌阵挛等表现,有时可自行恢复。行 FNS 的大鼠 21 d 总死亡率(46.67%)低于 AMI 组(73.33%),差别具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各实验组 HRV 参数比较 AMI 后 6 h,所有结

扎组中 HRV 的 LF 成分均较假手术组高,但 FNS 组的 LF 低于 AMI 和 FNL 组,而 FNS 组的 HF 明显高于其他干预组;FNS 组和假手术组的 LF/HF 明显低于 AMI 和 FNL 组;以上参数在 AMI 组和 FNL 组之间无显著性差异(见表 2)。结扎 1 d 后,FNS 组仍然呈现 HF 成分的增加和 LF 成分的下降,其他参数继续维持 6 h 组中的趋势(见表 3)。结扎 7 d 后,只有假手术组保留了较高的 HF 值,各干预组间的差别消失(见表 4)。结扎 21 d 后,各组 HRV 参数间的差异无显著性意义(见表 5)。

表 1 各组大鼠不同时间点死亡数(n)

组别	6 h	1 d	7 d	21 d
假手术组 (n=10)	0	0	0	0
AMI 组 (n=30)	9	9	4	0
FNS 组 (n=30)	10	4	0	0
FNL 组 (n=30)	11	9	3	0

注: $\chi^2 = 7.184$, $P < 0.05$ 。

3 讨论

SCD 是 AMI 后最严重的并发症,AMI 住院患者中,SCD 发生率为 4.8%^[10]。目前,对 SCD 的策略多限于心脏复苏,但成功率并不高。在美国,心脏骤停者的复苏成功率仅为 30%,而在我国即使在医疗卫生水平相对较高的北京地区,成功率也不足 1%^[11]。虽然埋藏式自动复律除颤器(implantable automatic cardioverter defibrillator, AICD)可以改善高度猝死危险患者的预后,但昂贵的价格又限制了其应用范围。如何早期发现高危患者并进行有效的预防是目前研究的重点之一。

HRV 是反映窦性心律变化的指标,是一种无创评价心脏自主神经系统活动的方法。1979 年, Wolf 首次发现 AMI 后 HRV 降低与 SCD 有关^[12]。1987 年, Kleiger 等提出 AMI 后 HRV 指标相邻正常 RR 间期标准差(SDNN) < 50 ms 的患者 SCD 发生概率较 SDNN > 100 ms 者高出 5 倍,认为 HRV 降低是 SCD 独立的危险预测因子^[13]。随后的大量研究显示,通过干预可以改善 AMI 后自主神经功能紊乱,预防心律失常的发生。Sandrone 等观察了 AMI 后接受 β 阻滞剂的患者治疗前后的 HRV 变化,发现 β 阻滞剂能增加 RR 间期方差的高频成分,减少低频成分,消除低频成分在清晨的骤然增加,提出 β 阻滞剂不仅可以改善 AMI 后自主神经的失衡状态,而且可以提高室颤阈值,减少猝死的发生^[4]。Bonaduce 发现,服用卡托普利可以改善 AMI 患者的 HRV 指标,如 SDNN、SDNN 指数、VLF 和 TP^[5]。杨汉东等则发现,AMI 后应用洛汀新可使 HF 增加、LF/HF 下降,提出洛汀新具有增加迷走神经张力的作用^[14]。干预后 HRV 的改善与心脏自主神经功能趋于平衡有关,有助于预防和减少 SCD 的发生。

组别	RR 间期(ms)	LF		HF		LF/ HF
		功率(ms ²)	功率(标化)	功率(ms ²)	功率(标化)	
假手术组(n=10)	156.9±15.3	3.6±6.3	7.1±4.6	20.4±28.3	46.2±12.2	0.18±0.13
AMI 组(n=21)	141.8±13.2	43.5±75.9 ^b	18.8±10.3 ^b	80.1±170.2	23.8±17.1 ^a	1.45±1.31 ^a
FNS 组(n=20)	163.2±26.5 ^d	21.5±34.8	13.7±6.0	68.5±109.3	44.4±9.9 ^d	0.31±0.13 ^d
FNL 组(n=19)	150.2±10.5	48.9±84.9 ^b	21.8±13.3 ^b	63.3±92.6	23.4±15.8 ^a	1.52±1.55 ^b

注 : a.与假手术组比较 , P < 0.05 , b.与假手术组比较 , P < 0.01 ; c.与 AMI 组比较 , P < 0.05 , d.与 AMI 组比较 , P < 0.01 。

组别	RR 间期(ms)	LF		HF		LF/ HF
		功率(ms ²)	功率(标化)	功率(ms ²)	功率(标化)	
假手术组(n=10)	148.9±21.8	8.4±12.9	5.1±3.1	42.0±83.9	35.6±19.1	0.17±0.18
AMI 组(n=12)	143.5±18.9	9.6±9.7	11.4±3.8 ^a	21.7±23.4	22.5±12.8 ^a	0.56±0.19 ^a
FNS 组(n=16)	142.4±17.7	7.2±6.9	6.3±3.4 ^b	17.5±12.0	34.9±9.2 ^b	0.24±0.47 ^b
FNL 组(n=10)	145.5±19.9	9.1±12.2	10.4±8.9 ^a	30.8±48.4	24.8±13.2 ^a	0.49±1.55

注 : a.与假手术组比较 , P < 0.05 ; b.与 AMI 组比较 , P < 0.05 。

组别	RR 间期(ms)	LF		HF		LF/ HF
		功率(ms ²)	功率(标化)	功率(ms ²)	功率(标化)	
假手术组(n=10)	169.7±15.6	2.9±3.9	10.7±5.5	13.6±8.5	36.9±10.3	0.32±0.21
AMI 组(n=8)	156.7±19.2	8.2±5.8	12.3±3.4	7.1±8.6	21.0±13.9 ^a	0.59±0.32 ^a
FNS 组(n=16)	161.0±10.9	9.6±9.7	11.4±3.8	21.6±23.4	29.6±10.9 ^a	0.48±0.43 ^a
FNL 组(n=7)	159.2±13.8	6.1±6.9	17.3±2.5	10.0±9.8	25.5±12.8 ^a	0.65±0.82 ^a

注 : a.与假手术组比较 , P < 0.05 。

组别	RR 间期(ms)	LF		HF		LF/ HF
		功率(ms ²)	功率(标化)	功率(ms ²)	功率(标化)	
假手术组(n=10)	173.6±18.9	8.5±10.5	12.1±6.1	29.6±29.8	34.9±23.4	0.87±0.96
AMI 组(n=8)	188.3±20.6	13.0±21.4	14.8±6.3	21.4±18.6	20.4±14.4	0.96±0.61
FNS 组(n=16)	177.9±20.6	14.5±11.9	14.5±9.5	21.6±23.4	22.2±12.0	0.73±0.48
FNL 组(n=7)	183.1±25.7	16.1±6.9	12.6±7.9	25.9±11.8	29.5±18.5	0.76±0.69

刺激小脑的特定部位 ,特别是顶核可引起心率、血压、呼吸、内脏活动以及行为的改变。在大鼠大脑中动脉阻塞脑梗死模型中,预先进行 FNS 可以减小脑梗死面积 40 % ~ 50 % ,促进肢体功能恢复^[6]。进一步的研究证实,电刺激小脑顶核不仅可以缩小梗死面积,而且可引起交感和迷走神经活性的改变。王艺明等通过研究发现 ,FNS 后脑梗死大鼠 HRV 各成分均发生改变,交感和迷走神经活性均提高,达到了新的平衡^[7],提示 FNS 可以影响自主神经功能,改善脑梗死后心脏神经功能的紊乱。

本研究结果显示 6 h、1 d、7 d AMI 组与假手术组比较,标化 HF 明显降低,标化 LF 和 LF/ HF 比值升高。由于 HF 单独反映副交感神经活性,LF/ HF 反映交感神经与迷走神经的共同影响,因而标化的 HF 下降和标化 LF 和 LF/ HF 比值升高可理解为副交感神经活性下降,交感神经活性占优势。如果电刺激小脑顶核,则出现标化 HF 明显升高,而标化 LF、LF/ HF 降低,提示 FNS 对心脏自主神经活性有显著改善作用,尤其提高 AMI 后迷走神经活性。为进一步证实电刺激小脑顶核对 HRV 的作用,预先用鹅膏氨酸毁损

双侧小脑顶核,则上述 FNS 对 HRV 的改善作用消失,表明小脑顶核中的神经核团,而不是通过该区域的神经束参与对 HRV 的调节。我们还发现,FNS 组大鼠存活率明显高于未刺激组,可能得益于 FNS 对 HRV 的改善作用。

小脑顶核有多束神经纤维投射到所有前庭核、延髓网状结构,包括蓝斑和臂旁核在内的几个潜在相关的桥脑核团、中脑导水管周围灰质、丘脑中央中核-束旁核复合体,甚至向黑质和杏仁体均有投射^[15],除参与维持机体平衡、基础行为(如进攻、摄食和饮水等活动)外,还参与调节心血管和呼吸功能。特别是向延髓心血管和呼吸中枢投射的存在(包括迷走神经背核和疑核),提示小脑与心血管系统活动密切相关。但这种作用可能通过多突触、多通道的联系,相互协调影响,最终参与调节心血管活动。

疼痛刺激可以激活交感神经系统,同时对迷走神经活性有一定的抑制作用^[16,17]。而乙酰胆碱(acetylcholine, Ach) 胆碱能受体激动剂在实验动物中有镇痛作用^[18,19]。胆碱能受体广泛分布于全身,包括与疼痛有关的中枢神经系统区域(如中脑导水管周围灰质、中

缝背核和脊髓背侧角^[20]),而顶核与这些神经核团有广泛的突触联系。Iadecola 等发现,阿托品可以阻断 FNS 引发的脑血流增加^[21]。该发现提示,FNS 引发的脑血管反应与大脑内释放的 Ach 有关。考虑到大脑血流增加与局部胆碱能受体有关以及 Ach 与疼痛的关系,可以推测局部释放的 Ach 可能和 FNS 镇痛与拮抗交感神经活性有关。

一氧化氮(nitric oxide, NO)是中枢交感神经活性的调节递质^[22],而中枢 NO 合成的抑制可以导致心率、血压和血浆肾上腺素水平的升高^[23]。有研究显示,FNS 引发的局部脑血流增加与一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase enzyme, NOS)抑制剂有剂量依赖相关性,提示 FNS 可导致 NO 增加。所以,FNS 可能通过增加小脑 NO 浓度,间接起到降低交感神经活性的作用。此外,NO 还参与调节许多镇痛物质,也有一定的交感抑制作用。

总之,Ach 和 NO 参与的镇痛和抗交感神经作用可能是 FNS 后死亡率下降和 HRV 改善的主要原因。而晚期的死亡率下降可能与 FNS 减轻炎症反应有关。Galea 发现,在纹状体,FNS 可以减少白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的白细胞聚集^[24]。同时,FNS 可以降低 NOS-2 和细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) mRNA 上调,并增加抑制性 κ Ba(κ Ba) mRNA 的表达,从而对微血管发挥保护作用。我们推测这与晚期存活率的升高有一定关系。

本研究只是在 FNS 对心脏自主神经功能的影响方面进行了初步的探索,结果令人鼓舞。但是 AMI 后猝死有多种机制参与,HRV 的改善只能部分解释其死亡率的下降。此外,由于结扎冠状动脉制备的 AMI 动物模型的病理改变与动脉粥样硬化后发生的 AMI 有明显的区别,且大鼠心室率偏快(350 ~ 500 次/min),心肌代谢速度与其他大型动物不同等原因,故实验结果的应用值得进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2006, 29: 892—904.
- [2] Filipovic M, Jeger R, Probst C, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42: 1767—1776.
- [3] Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities[J]. Circulation, 2000, 102: 1239—1244.
- [4] Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, et al. Effects of beta blockers(atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1994, 74: 340—345.
- [5] Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, et al. Effects of com-

verting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1994, 90: 108—113.

- [6] Reis D, Golanov E, Galea E, et al. Central neurogenic neuroprotection: central neural systems that protect the brain from hypoxia and ischemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 1997, 835: 168—186.
- [7] 王艺明, 刘兴德, 董为伟. 电刺激小脑顶核对脑源性自主神经活性的保护作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(4): 221—224.
- [8] Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat[J]. Circ Res, 1985, 57: 84—95.
- [9] Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates[M]. Sydney: Elsevier, Academic Press, 1997.
- [10] Ornato J, Peberdy M, Tadler S. Factors associated with the occurrence of cardiac arrest during hospitalization for acute myocardial infarction in the secondary registry of myocardial infarction in the USA[J]. Resuscitation, 2001, 48(2): 117—123.
- [11] 王薇, 赵东, 姚丽, 等. 北京地区急性冠心病事件病死率的流行病学研究[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(3): 228—230.
- [12] Wolf W, Varigos A, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction[J]. Med J Australia, 1978, 2: 52—53.
- [13] Kleiger E, Miller P, Bigger T, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1987, 59: 256—262.
- [14] 杨汉东, 陆再英. 倍他乐克、洛汀新对心肌梗死后自主神经调控的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2001, 6: 415—417.
- [15] Glickstein S, Golanov E, Reis D. Intrinsic neurons of fastigial nucleus mediate neurogenic neuroprotection against excitotoxic and ischemic neuronal injury in rat[J]. J Neurosci, 1999, 19(10): 4142—4154.
- [16] Terkelsen AJ, Mlgaard H, Hansen J, et al. Acute pain increases heart rate: Differential mechanisms during rest and mental stress[J]. Auton Neurosci, 2005, 121: 101—109.
- [17] Janig W. The sympathetic nervous system in pain[J]. Eur J Anaesthesiol, 1995, Suppl 10: 53—60.
- [18] Kessingland AC, Gentry CT, Panesar MS, et al. Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine receptor agonists, (1)-epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain[J]. Pain, 2000, 86: 113—118.
- [19] Wang Y, Su DM, Wang RH, et al. Antinociceptive effects of choline against acute and inflammatory pain[J]. Neuroscience, 2005, 132: 49—56.
- [20] Yaksh TL, Dirksen R, Harty GJ. Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat[J]. Eur J Pharmacol, 1985, 117: 81—88.
- [21] Iadecola C, Underwood MD, Reis DJ. Muscarinic cholinergic receptors mediate the cerebrovasodilation elicited by stimulation of the cerebellar fastigial nucleus in rat[J]. Brain Res, 1986, 368: 375—379.
- [22] Krukoff TL. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions[J]. Brain Res Rev, 1999, 30: 52—65.
- [23] Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function[J]. Cardiovasc Res, 1999, 43: 639.
- [24] Galea E, Glickstein SB, Feinstein DL, et al. Stimulation of cerebellar fastigial nucleus inhibits interleukin-1 β -induced cerebrovascular inflammation[J]. Am J Physiol, 1998, 44: H2053—H2063.

(收稿日期: 2008-01-17 修回日期: 2008-02-25)