维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)02-0127-04

环丙沙星对大鼠心电脑电功率谱影响的研究

周义文[1],钱元恕[2], 陆 杰[3], 范维正[3]

(1.重庆医科大学检验医学系,重庆 400016;2.汕头大学医学院药理教研室,汕头 515031;
3.重庆医科大学基础医学院生理教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察环丙沙星对大鼠心电、脑电功率谱的影响 方法:Wistar 大鼠颈静脉注射环丙沙星(CPLX)100mg/kg 体重,记录给前和给药后 10、20、30、60、120min 时的心电和皮层脑电。以给药前的心电、脑电作为自身对照,用 RR512 软件分析心电的 RR 间期变异(Variance),心电功率谱的低频功率(LF)、高频功率(HF)和 LF/HF。用 Coherence 软件分析脑电功率谱的 δ、θ、α、β 波动率及总功率等指标的变化 结果:大鼠的心率变异性指标 RR 间期变异(Va)较给药前增大,心电 LF 较给药前降低,心电 HF 则较给药前升高。给药后 10min 脑电功率谱 δ 波动率和总功率较给药前明显降低($P<0.05$),之后又逐步升高。给药后 θ、α、β 波动率逐步升高,120min 时明显高于给药前($P<0.05$)。结论:CPLX 可使支配大鼠心脏的交感神经活动减弱,迷走神经活动增强,因此心率变异性增大 并对大鼠中枢神经有明显的兴奋作用

【关键词】环丙沙星;心电功率谱;心率变异性;脑电功率谱
【中国图书分类法分类号】R965;R978 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-09-16

Effects of ciprofloxacin on the heart and brain electrical power spectra of rats

ZHOU Yiwen, et al

(*Department of Medical Laboratory, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the effects of ciprofloxacin on the heart and brain electrical power spectra of rats. *Methods*: Male wistar rats received ciprofloxacin 100mg/kg through their jugular vein. The heart and brain electrical power spectra of rats were recorded before administration as contrast, and at 10, 20, 30, 60, 120 minutes after administration as experiments respectively. RR512 software was used to analyze heart electrical RR variance and low frequency power and high frequency power, and Coherence software was employed to study brain electrical δ, θ, α, β power. *Results*: At 10-60 min after dosage, heart electrical RR variance was distinctly larger, and low frequency power was evidently lower, and high frequency power was significantly higher than those determined before administration. Spike waves frequently appeared in the ECOG of rats at 13 min to 60 min after administration. At 10 min after dosage, the brain electrical total power and δ power were distinctly lower than those before administration. At 120 min, θ, α, β wave power were obviously higher, and δ/θ and δ/(θ+α+β) value were evidently lower than those before administration, but they were not changed at other times. *Conclusion*: The excitability of sympathetic nerve of the heart was weakened and the irritability of pneumogastric nerve was enhanced, and the heart rate variability increases, and the excitability of central nerve was induced by ciprofloxacin.

【Key words】Heart electrical power spectra; Brain electrical power spectra; Ciprofloxacin; Heart rate variability

环丙沙星(ciprofloxacin,CPLX)是第三代含氟的喹诺酮类药物,抗菌谱广,抗菌活性强,临床应用十分普遍。但易引起中枢神经系统不良反应如焦虑、嗜睡、失眠、头痛、惊厥,严重者甚至可癫痫大发作,已引起越来越多学者和临床医生的重视[1-3]。环丙沙星对心电的影响作者尚未见文献报道。本研究以心电功率谱(heart electrical power spectrum)、心率变异性(HRV)和脑电功率谱(brain electrical power spectrum)为指标,观察静注环丙沙星后大鼠心电和脑电的变化情况,探讨 CPLX 对交感神经、副交感神经及中枢神经功能的影响。

1 材料和方法

1.1 动物

作者介绍:周义文(1965-)男,博士,
主要研究方向:抗生素及抗菌肽

基金项目:本项目为四川省教委科学基金资助项目(962725)

维普资讯 http://www.cqvip.com

Wistar 大鼠，雄性，体重 162.6±18.6g，重庆医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物

环丙沙星(ciprofloxacin，CPLX)：天津药研院太原制药厂提供。

1.3 仪器

VC-10 型双道记忆式示波器(日本)；RMG-5304 型四道磁带记录仪(日本)；EG-831 型生物电监听器(浙江医用仪器厂)；LMS-2B 二道生理记录仪(成都仪器厂)；PAM-Ⅰ声音指示器(长沙华南电子仪器厂)；立体定位仪(日本)。

1.4 动物处理

用 20% 乌拉坦 7.0ml/kg 腹腔注射将大鼠麻醉。麻醉后插气管导管及静脉导管，用颅骨钻开颅，暴露左、右大脑皮层，将头固定在立体定位仪上，经颈静脉插管注射药物 100mg/kg 体重，3min 内注射完毕。并使动物肛温维持在 37±1℃。

1.5 脑电心电信号的记录

皮层脑电功率记录点为：以颅骨冠状缝和矢状缝的交点为零点，后推 2.0mm，旁开 2.0mm，以银球电极与双侧脑皮层接触，参考电极接于头皮，引导的电位用 VC-10 型双道记忆式示波器放大并连续监测皮层脑电变化(灵敏度 1.0mV/div，低频滤波 0.08Hz，高频滤波 100Hz)连续记录皮层脑电图(electrocorticogram，ECOG)的变化。用 LMS-2B 二道生理记录仪(灵敏度 0.1mV/cm，时间常数为 0.002S，滤波 1.0kHz)和 5304 型四道磁带记录仪分别记录给药前和给药后 10、20、30、60、120min 的皮层脑电信号和Ⅱ导联心电信号，用于分析心电功率和脑电功率的变化。

1.6 心电脑电信号的处理

心电信号用 RR512 软件(上海医科大学提供)作心电的 RR 间期变异(Variance)、心电功率谱的低频功率(LF)、高频功率(HF)及 LF/HF 等指标分析。用配伍组方差分析对给药前后各时间段心电易变性各参数进行显著性检验；脑电信号用 Coherence 软件分析脑电总功率、δ、θ、α 和 β 波功率、及 δ/θ、δ/(θ+α+β)值。

1.7 统计学处理

用药后不同时间测得的心电、脑电功率各参数值分别与用药前的各参数值进行比较，使用 q' 检验进行统计学分析，数值以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结 果

2.1 心电功率谱的变化

给大鼠颈静脉注射环丙沙星 100mg/kg 体重，分别记录给药前和给药后 10、20、30、60、120min 的Ⅱ导联心电信号，用 RR512 软件分析发现，给药后 20～60min 大鼠心率变异性评价指标 RR 间期变异 Va(Variance)较给药前明显增大($P<0.05$)，心电低频功率(LF)较给药前降低($P<0.05$)，高频功率(HF)较给药前明显增高($P<0.05$)，LF/HF 也随之发生了明显的变化($P<0.05$(表 1、图 1)。

给药后大鼠心电低频功率波幅较给药前降低，低频波每跳周期轻度左移；高频功率波幅较给药前升高，高频波每跳周期右移(图 2、图 3)。

2.2 脑电功率谱及频率谱的变化

给大鼠颈静脉注射环丙沙星 100mg/kg 体重，分别记录给药前和给药后 10、20、30、60、120min 的皮层脑电信号，脑电信号用 Coherence 软件分析发现，给药前大鼠在安静状态下的脑电功率谱主峰在 δ 波段，θ、α 和 β 波段所占比例较小且依次减少。用药后 10min 脑电总功率和 δ 波功率比用药前明显降低($P<0.05$)。20min 后又逐渐升高。至给药后 120min 时，δ 波功率恢复到给药前水平，此时总功率虽较给药前升高($P>0.05$)。给药后整个频率分配出现右移现象，快波所占比例增加，但 δ 波仍为主频率，θ、α、β 波功率给药后均呈逐渐上升趋势，120min 时与给药前比较有显著性差异($P<0.05$)，其它各时间段则均无明显改变($P>0.05$)。δ/θ、δ/(θ+α+β)两比值在 120min 时也随之发生改变($P<0.05$)，其它各时间段两比值均无明显改变($P>0.05$)(表 2、图 4)。

表 1 环丙沙星对大鼠心电功率谱的影响

时间(min)	心电功率谱			
	LF	HF	LF/HF	Va
0	0.0508±0.0201	0.4691±0.1409	0.1152±0.0501	0.6383±0.3175
10	0.0464±0.0204	0.6578±0.2286	0.0770±0.0417	0.7664±0.4126
20	0.0344±0.0151*	0.6889±0.2339*	0.0510±0.0313*	0.8059±0.3270*
30	0.0315±0.0150*	0.6700±0.3467*	0.0530±0.0265*	0.9741±0.5005*
60	0.0331±0.0156*	0.6788±0.2935	0.0550±0.0283*	0.7638±0.3974*
120	0.0371±0.0178	0.5617±0.2190	0.0699±0.0298	0.5964±0.2905

* $P<0.05$(q' test)，$n=8$，$\bar{x}\pm s$，0min：用药前作为对照，HF：高频功率，LF：低频功率，Va：心电 RR 间隙变异

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 环丙沙星对大鼠脑电功率谱的影响

给药时间(min)	脑电功率谱 δ	θ	α	β	δ/θ	δ/(θ+α+β)	总功率
0	7.17±3.78	0.87±0.61	0.33±0.23	0.19±0.11	8.67±3.74	5.56±2.75	8.55±4.42
10	4.92±3.72*	0.90±0.72	0.38±0.34	0.25±0.27	5.74±2.86	3.51±2.12	6.45±4.68*
20	6.26±4.46	0.89±0.62	0.46±0.40	0.26±0.23	7.59±2.40	4.35±1.89	7.88±5.25
30	7.22±5.59	1.14±0.77	0.68±0.47	0.36±0.33	6.42±2.19	3.75±1.60	9.30±6.72
60	7.85±7.79	1.78±1.84	0.97±1.00	0.44±0.40	6.35±6.33	3.68±3.79	10.65±10.47
120	7.28±6.08	2.60±2.73*	1.64±2.08*	0.61±0.55*	3.45±2.48*	2.07±1.90*	12.14±8.89

* $P<0.05$(q'test), $n=8$, $\bar{x}\pm s$, 0 min:用药前作为对照,δ,θ,α 和 β:为各脑电波功率

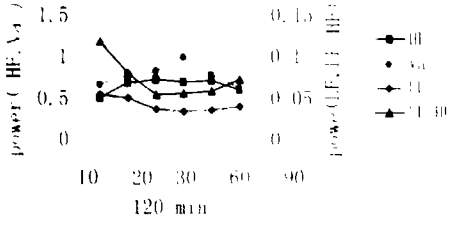


图 1 环丙沙星对大鼠心电功率谱和心率变异性的影响
HF:高频功率,LF:低频功率,Va:心电 RR 间隙变异,min:给药后不同时间点

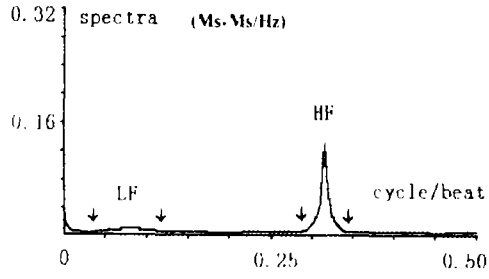


图 3 环丙沙星对大鼠心电功率谱和心率变异性的影响
HF:高频功率,LF:低频功率,Cycle/beat:心电 RR 间期

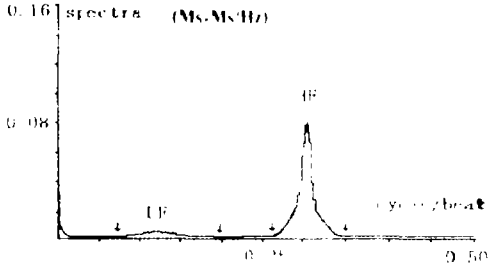


图 2 给药前大鼠的心电功率谱和心率变异性
HF:高频功率,LF:低频功率,Cycle/beat:心电 RR 间期

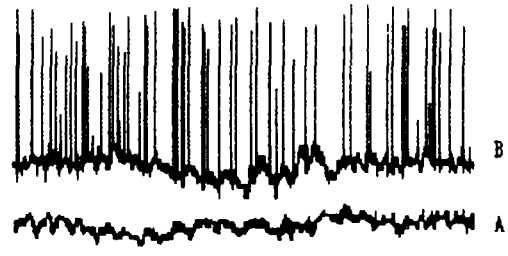


图 4 环丙沙星对大鼠皮层脑电图的影响
A:给药前 0min B:给药后 60min

3 讨 论

心率受交感神经和副交感神经的双重支配,交感神经的活动使心率增快,而副交感神经(心迷走神经)的活动使心率减慢,心率的变化取决于两者间的调节平衡,正常时迷走神经的活动占优势,心率的逐次改变主要由迷走神经调节,交感神经对心率的调节作用较迷走神经缓慢。

本研究以心动周期的 RR 间期变异(Variance),心动周期信号功率谱的低频功率(LF),高频功率(HF)及 LF/HF 等为指标,评价环丙沙星对大鼠心率变异性的影响。RR 间期变异即心率变异性(HRV),当窦性心律不齐时,HRV 较大,是自主神经尤其是迷走神经活动的正常表现。HRV 评价是近年来发展起来的预测心脏猝死的无创性检查方法,评价方法有:时域法、频域法和混沌法。时域法是对一定时间内心电 RR 间期的变异情况进行分析;频域法是将 RR 间期随时间的改变而发生的变异,经付里叶转换(Fourier transformation),对所得到的频谱图进行分析。典型的频谱图可有 3 个峰,即极低频率(VLF,<0.04Hz),低频率(LF,0.05~0.15Hz),高频率(HF,0.15~0.5Hz)[2~4]。通常将心电功率谱分为低频和高频两个峰带,RR512 软件是经付里叶转换将心电分为 LF 和 HF(如图 2),并认为低频功率主要表示交感神经的活动,高频功率表示迷走神经的活动。有学者[5,6]用低频功率与高

维普资讯 http://www.cqvip.com

频功率之比(LF/HF)表示交感神经活动度。还有学者用 LF/HF 值表示交感神经与副交感神经的平衡特征[3,7]。

给大鼠静注 CPLX100mg/kg 体重(20～60)min 时,大鼠的心率变异性指标 LF 较给药前降低,HF 则较给药前升高,说明 CPLX 可使支配心脏的交感神经活动减弱,副交感神经(迷走神经)活动增强。因 RR 间期变化主要受迷走神经调节,因此 RR 间期变异(Va)也较给药前增大。

文献还报道,CPLX 可引起癫痫或大脑皮层变性损伤[8,9]。环丙沙星对大鼠的致惊、致痫机制可能是抑制突触膜及脑膜上 γ－氨基丁酸(GABA)受体的激活和暴露,使 GABA 与其受体的结合受到抑制,神经元的抑制性作用减弱,而兴奋性相对增强[10,11]。研究表明环丙沙星致痫大鼠 CSF 中兴奋性和抑制性氨基酸神经递质的代谢平衡发生了明显的改变,抑制性氨基酸 GABA 的含量较用药前明显升高了,进一步证实了 CPLX 的致痫机制是阻止了 GABA 与相应受体的结合,使中枢神经的兴奋性增强而抑制性相对减弱的结果[12]。给大鼠静脉注射环丙沙星 100mg/kg,大鼠皮层脑电图中出现痫样放电,从图 4 可以看出,给药前大鼠皮层脑电图中未见棘波或慢棘波,而给药后皮层脑电图中出现了频发棘波。大鼠在安静状态,脑电功率主峰在 δ 频段,θ 频段(4～7Hz)次之,所以 δ 波节律增加可反映脑的抑制过程。α 波(8－13Hz)和 β 波(14～30Hz)为快波,人在清醒状态时主要为 α 波,睡眠状态时 α 波波幅降低,频率减小,情绪激动,焦虑时 β 节律增加,所以快波是皮层紧张活动状态的脑电表现。本实验结果表明静注环丙沙星后大鼠 δ 波功率降低,而 θ、α、β 波功率则逐渐升高,频率分配出现明显右移现象,说明环丙沙星使皮层脑电活动增强,对中枢神经系统有明显的兴奋作用。

参 考 文 献

[1] Matsuo H, Ryn M, Nagata A, et al. Neurotoxicodynamics of the interaction between ciprofloxacin and foscamet in mice [J]. Antimicrob Agems Chemother, 1998;42(3):691－694.

[2] Xu xiaohong, Xie Zhengxing, Chen hiangchi, et al. A Computerized system for analysing chaotc characteristics of heart period signal[J]. J Biomed Eng, 1995;4(3):128.

[3] Luria MH. Early heart rate variability alternation after acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 1993;125(3):676－681.

[4] Perini R. The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability[J]. Eur J AppI Phsiol, 1999;61 (1－2):143－148.

[5] Nakamura Y. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of HRV[J]. J Appl Physiol, 1993;74(2):875－881.

[6] Inous S. Autonomic function and severity of hypertrophic cardiomyopathy by power spectrum analysis on heart rate variability[J]. Kokyu To Junkan, 1992;40(12):1209－1213.

[7] alkama JO. Changes in frequency domain measures of heart rate variability in relation to the onset of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction[J]. J Cardiol, 1993;38(2):177－182.

[8] 张泽灵,张松明,钱 峰,等. 环丙沙星致癫痫大发作 1 例[J]. 中国药物滥用防治杂志,2000;28(1):45.

[9] Matsuo H, Ryn M, Nagata A, et al. Neurotoxicodynamics of the interaction between ciprofloxacin and foscamet in mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998;42(3):691－694.

[10] Camargo EE, Sostre S, Sadzot B, et al. Global and regional cerebral metabolic rate of 2－[18F] fluoro－2－deoxy－D－glucose in the presence of ofloxacin, a gamma－aminobutyric acid a receptor antagonist [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001;35(4):648－652.

[11] Giarding WJ. Assessment of temafloxacin neurotoxicity in rodents[J]. Am J Med, 2001;91(6A):42S－44S.

[12] 周义文,钱元恕,陆 杰. 环丙沙星致痫大鼠 CSF 中氨基酸含量的变化[J]. 中国抗生素杂志,2003;28(5):295－298.