

慢性汞中毒大鼠心率变异性分析

Analysis on heart rate variability in rats with chronic mercury poisoning

陈红¹, 刘扬¹, 张玉录¹, 杜艳秋², 张洪明²

(1. 沈阳工业大学电气工程学院, 辽宁 沈阳 110870; 2. 沈阳市第九人民医院)

摘要: 将40只Wistar大鼠随机分为对照组(生理盐水和氯化汞低、中、高剂量染毒组(染毒剂量分别为33.5、67.0、134.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$),染毒组皮下注射氯化汞1次/d,染毒90 d。染毒结束后,采集大鼠300 s心电图信号,使用Matlab分析采集的心电数据,分析心率变异性(HRV)时域指标R-R间期标准差(SDNN)、相邻R-R间期差值的均方根(RMSSD),将心电信号通过快速傅里叶变换,分析心电信号频段在0.04~0.15的能量值(LF),心电信号频段在0.15~0.40 Hz的能量值(HF)和A值(LF/HF值)的改变。

关键词: 汞中毒; 心率变异性(HRV); 时域; 频域

中图分类号: R994.3 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2020)03-0247-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2020.03.014

汞是一种多脏器损伤毒物,主要累及神经系统、肾脏、消化等多种部位。由于心脏节律和功能处于自主神经系统控制之下,因此推测汞的神经毒性作用可能也会影响心脏自主功能^[1]。心率变异性(HRV)是一个反映自主神经活动、评估心脏交感和迷走神经张力及其平衡性的重要临床参考指标^[2],高血压、急性心肌梗塞和心衰等心血管疾病常出现HRV异常,且HRV改变与心血管病的预后相关。本研究通过对汞中毒大鼠HRV时域和频域的分析,探索汞中毒与HRV的相关性及变化规律,以期找到判断汞中毒心血管损伤程度简单、易行的无创性指标。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 SPF级Wistar大鼠40只雌雄各半,180~200 g,购于辽宁长生生物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(辽)2015-0001。动物自由饮水摄食,动物房温度18~23℃,相对湿度45%~55%。正式实验前适应性饲养7 d,实验过程中所有操作均符合动物福利要求。

1.2 主要试剂及仪器 氯化汞,分析纯(沈阳国药

集团化学试剂有限公司,批号:20091223);异氟烷,分析纯(深圳市瑞沃德生命科技有限公司)。

1.3 实验分组及染毒 大鼠随机分4组,每组10只,雌雄各半。对照组皮下注射生理盐水;低、中、高剂量染毒组皮下分别注射33.5、67.0、134.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 氯化汞,1次/d,连续90 d。每日观察动物的一般情况并记录。

1.4 大鼠心电信号的采集 使用四肢导联法采集大鼠心电信号,保持室内安静,大鼠用异氟烷麻醉后,使用法拉第屏蔽笼减少电磁干扰,采用NT9200-32D信号放大器心电模块采集心电信号300 s,未发现心率失常。

1.5 心电信号处理与分析 参考Shah等^[3]的方法,使用Matlab处理采集的心电信号,对HRV进行时域和频域分析。时域分析,计算相邻心动周期之间窦性R-R间期的标准差(SDNN)、相邻窦性R-R间期差值均方根(RMSSD)确定个体的HRV情况;频域分析,对信号进行快速傅里叶变换(FFT)后,得到以频率(Hz)为横坐标、振幅为纵坐标的频谱图和以频率为横坐标、功率谱密度为纵坐标的功率谱图,并通过程序分析处理,得到心电信号频段在0.04~0.15 Hz的能量(LF)和心电信号频段在0.15~0.40 Hz的能量(HF),最后计算得到LF与HF的比值A。

1.6 统计分析 采用SPSS 19.0软件进行数据处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,多组间均数比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大鼠一般情况改变 染毒90 d后,与对照组大鼠相比,低剂量染毒组大鼠饮食正常,一般状态良好;中剂量染毒组大鼠体重降低,食欲差,活动少,对外来刺激反应强烈,易于激惹;高剂量染毒组大鼠体重降低,活动少,精神萎靡。

2.2 大鼠HRV时域指标比较 与对照组相比,染毒

基金项目: 沈阳市科学技术局计划项目(编号:18-014-4-95)

作者简介: 陈红(1975—),女,博士,硕士研究生导师,研究方向:生物医学电磁科学与技术。

组 SDNN、RMSSD 降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 染毒组组间比较, SDNN、RMSSD 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 各组大鼠 HRV 时域指标变化 ($\bar{x} \pm s$) ms

组别	n	SDNN	RMSSD
对照组	10	33.4 ± 10.3	38.0 ± 12.6
低剂量染毒组	10	22.4 ± 4.1*	27.0 ± 5.9*
中剂量染毒组	10	12.1 ± 3.5**	17.4 ± 6.3**
高剂量染毒组	10	9.9 ± 2.9**◇	11.7 ± 3.4**◇

注: *, 与对照组比较, $P < 0.05$; #, 与低剂量染毒组比较, $P < 0.05$; ◇, 与中剂量染毒组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 大鼠心率及 HRV 频域指标比较 与对照组相比, 各染毒组 LF、HF、A 值均增加, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体表现为低剂量组心率增快, 高剂量组心率减慢。

表 2 各组大鼠心率及 HRV 频域指标变化 ($\bar{x} \pm s$) ms²

组别	n	HF	LF	A 值
对照组	10	1 720 ± 451	416 ± 131	0.250 6 ± 0.037 1
低剂量染毒组	10	1 881 ± 460	537 ± 142*	0.280 7 ± 0.047 3*
中剂量染毒组	10	2 280 ± 537*	706 ± 157*	0.310 5 ± 0.050 4**
高剂量染毒组	10	2 804 ± 760**	957 ± 244**	0.341 0 ± 0.056 0**

注: *, 与对照组比较, $P < 0.05$; #, 与低剂量染毒组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

汞对心血管系统影响主要表现为血压异常升高、心电图的 QRS 时限延长等^[4], 这些异常改变可能与汞中毒引起心肌细胞兴奋和传导改变有关。

HRV 代表 R 波到 R 波之间时间间隔 (即 R—R 间期) 的逐搏变化。HRV 是检测心脏自主神经调节功能的无创性指标, 分析方法通常有时域分析、频域分析和非线性分析。HRV 时域分析指标 SDNN、RMSSD 反映心率间的差异性。近年研究表明^[5], HRV 能够评判心血管病症的病情, 是评测心脏型猝死与心律失常型意外的关键指标。

汞中毒与 HRV 之间的研究报道较少。本研究发现, 与正常对照组大鼠相比, 染毒组 SDNN、RMSSD 减小, 且随染毒剂量增加 SDNN、RMSSD 减小更为显著, 表明汞中毒引起染毒大鼠时域 HRV 减小。Valera 等^[6]分析了 280 名成年人血汞对心脏自主神经活动和血压的影响, 发现 SDNN 随血液汞浓度的增加而下降, 与本研究结果一致。HRV 降低, 表明心脏自主神经调节功能减退, 易引起心血管疾病的发生。

HF 主要反映心迷走神经张力大小, LF 主要反映交感神经活性变化, A 值主要反映心脏交感和迷走神经相对平衡和相对活动的改变。Azevedo 等^[7]在大鼠脑内注射氯化汞引起急性汞中毒, 发现汞中毒大鼠收缩压和舒张压升高, 可能机制是因为汞中毒引起交感神经活性亢进。本研究分析汞中毒大鼠 HRV 的频域指标发现, 染毒组大鼠 LF 增加, 中、高剂量染毒组 HF 值增加, 提示汞影响大鼠的心交感神经和迷走神经功能。A 值升高表明交感神经作用占优势, 进而说明大鼠 HRV 减低, 可能是由于汞引起大鼠交感神经活性相对增加、自主神经调节功能下降所致; 而大鼠 HRV 降低, 损害了心肌的适应能力, 可能是汞中毒引起心肌损伤的机制之一。

综上所述, 大鼠汞中毒后, 引起植物神经调节功能改变, 以交感神经活性增加为主。结合 HRV 时域指标可判断出慢性汞中毒大鼠植物神经的功能状态, 可为药物干预汞中毒引起的植物神经功能紊乱提供依据。

参考文献

- [1] Cappelletti S, Piacentino D, Fineschi V, et al. Mercuric chloride poisoning: symptoms, analysis, therapies, and autoptic findings. A review of the literature [J]. Crit Rev Toxicol, 2019, 49 (4): 329-341.
- [2] Fang SC, Wu YL, Tsai PS, et al. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A Meta-analysis of cohort studies [J]. Biol Res Nurs, 2020, 22 (1): 45-56.
- [3] Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction: Prevalence, risk factors, and relationship to arterial stiffness in the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth study [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (11): 2143-2150.
- [4] 张洪明, 杜艳秋. 慢性汞中毒对心电图 QRS 时限的影响 [J]. 中国医药指南, 2013, 11 (15): 115.
- [5] 杨法, 苏明兰, 李小珠, 等. 动态心电图心率变异性指标对急性脑梗卒中患者心脏自主神经功能的评估价值 [J]. 广西医科大学学报, 2016, 33 (3): 490-492.
- [6] Valera B, Dewailly E, Poirier P, et al. Cardiac autonomic activity and blood pressure among Nunavik Inuit adults exposed to environmental mercury: A cross-sectional study [J]. Environ Health, 2008, 7 (1): 29.
- [7] Azevedo BF, Futuro Neto Hde A, Stefanon I, et al. Acute cardiorespiratory effects of intracisternal injections of mercuric chloride [J]. Environ Health, 2011, 32 (3): 350-354.

(收稿日期: 2019-12-19; 修回日期: 2020-01-09)