

电刺激小脑顶核对大鼠心肌梗死后心脏神经再生的影响

Effects of Fastigial Nucleus Electro- Stimulation on Cardiac Nerve Regeneration after Myocardial Infarction in Rats Hearts

张润峰/ZHANG Run- feng^{1,3}, 陈运贞/CHEN Yun- zhen², 唐克新/TANG Ke- xin³, 马国中/MA Guo- zhong³, 黄宣银/HUANG Xuan- yin³, 罗再贵/LUO Zai- gui³, 冯 瑾/FENG Jin³

1. 同济大学管理科学与工程博士后流动站, 上海 200092

2. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016

3. 四川省绵阳市第三人民医院, 四川绵阳 621000

1. Post- Doctoral Research Center of Management Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China

2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

3. Third Mianyang People 's Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

[摘要] 探讨预先电刺激小脑顶核(FNS)对大鼠心肌梗死(MI)后心脏神经再生的干预作用。将 90 只 Wistar 大鼠随机分为: ① MI 组, 结扎左冠状动脉前降支(LAD); ② 预先电刺激小脑顶核后再予以 LAD 结扎组(FNS+MI 组); ③ 毁损小脑顶核后电刺激该部位, 再行 LAD 结扎组(FNL+FNS+MI 组)。各组又分 MI 后 1,7,21 d 3 个时间点。另设假手术组(Sham 组)。应用免疫组织化学方法显示心脏组织胆碱乙酰转移酶(CHAT)和酪氨酸羟化酶(TH)。检测各时间点梗死区与非梗死区 TH、CHAT 阳性神经纤维分布密度, MI 组与 Sham 组相比显著减少($P<0.01$); FNS+MI 组较 MI 组显著增多($P<0.05$); FNL+FNS+MI 组与 MI 组比较无显著性差异 ($P>0.05$)。因此, 电刺激小脑顶核可增加梗死区和非梗死区心肌组织 TH、CHAT 染色阳性神经纤维密度, 促进 MI 后心脏神经纤维再生。

[关键词] 小脑顶核, 电刺激, 心肌梗死, 神经再生

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1000- 7857(2006)01- 0027- 04

收稿日期: 2005- 09- 06

基金项目: 四川省科技攻关研究计划项目(04SG022- 022)

作者简介: 张润峰, 男, 上海市同济大学同济新村 563 号 402 信箱, 博士后研究人员, 主要研究方向为心血管疾病管理;

E- mail: zrf71@schu.com

- [3] BOSCAIN U, CHAMBRION T. On the K+P Problem for a Three-level Quantum System [C]. Proceeding of the 41th IEEE Conference on Decision and Control Las Vegas, Nevada USA, December 2002. 34- 39.
- [4] KHANEJA N, BROCKETT R, GLASER S. Time optimal control in spin systems[J]. Phys. Rev. A. 2001, 63: 032 308.
- [5] D'ALESSANDRO D. The optimal control problem on so(4) and its applications to quantum control [J]. IEEE Transaction on Automatic Control, 2002,47(1):87- 92.
- [6] GRIVOPOULOS S, BAMIEH B. Optimal population transfers for a quantum system in the limit of large transfer time [C]. Proceeding of the 2004 American Control Conference Boston, Massachusetts, June 30- July 2,2004.2 481- 2 486.
- [7] BOSCAIN U, CHAMBRION T, GAUTHIER J, et al. Optimal control in laser - induced population transfer for two- and three- level quantum systems [J]. Mathematical Physics, 2002, 43:2 107- 2 115.

- [8] SHEN L, SHI S, RABIIZ H. Control of coherent wave function: A linearized molecular dynamics view[J]. Physical Chemistry, 1993, 97:8 874- 8 881.
- [9] KHANEJA N, REISS T, LUY B, GLASER S J. Optimal control of spin dynamics in the presence of relaxation [J]. Journal of Magnetic Resonance, 2003,161:1- 9.
- [10] D'ALESSANDRO D, DOBROVITSKI V. Control of a two level open quantum system [C]. Proceedings of the 41st IEEE Conference on Decision and Control Las Vegas, Nevada USA, 2002. 40- 45.
- [11] PALAO JOSE 'P, KOSLOFF R. Optimal control theory for unitary transformations [J]. Physical Review A, 2003,68: 062 308.
- [12] PALAO JOSE 'P, KOSLOFF R. Quantum computing by an optimal control algorithm for unitary transformations [J]. Phys. Rev. Lett. 2002,89: 188 301.
- [13] 丛爽. 量子系统控制中状态模型的建立 [J]. 控制与决策, 2004,19 (10): 1 105- 1 108.

(责任编辑 李慧政)

- 27 -

Abstract: We investigated the effects of fastigial nucleus electro-stimulation (FNS) in advance on cardiac nerve regeneration after myocardial infarction (MI) in rats. Ninety healthy adults male Wistar rats were randomly divided into 3 groups: group MI was rats ligating the left anterior artery alone; group FNS+MI was rats receiving FNS for 1 h before producing MI; group FNL+FNS+MI was rats undergoing the same procedure like group FNS+MI except that there were lesions of the bilateral fastigial nucleus five days before producing MI. Then every group was randomly divided into three subgroups according to the three time points, that is 1,7,21 d after MI for further study. Mimicing all the operations, Sham-operated group was selected as non-infarction control (Sham group, n=8). Rats were sacrificed at matched time point, and sympathetic or vagus nerve fibers density in the infarcted zone (IZ) and non-infarcted zone (NIZ) in myocardium of these rats, as well as in a group of Sham-operated animals, were examined by displaying tyrosine hydroxylase (TH) and choline acetyl transferase (CHAT) with immunohistochemistry method. Compared to Sham group, the concentration of nerve stained positive decreased significantly for TH or CHAT in IZ and NIZ in MI group ($P<0.01$); The FNS+MI group had higher concentration of nerve stained positive for TH or CHAT in IZ and NIZ than the MI group at matched time points ($P<0.05$). There was no significant difference for these stained positive nerves between MI group and FNL+FNS+MI group ($P>0.05$). FNS could increase the density of sympathetic or vagus nerve fibers for TH or CHAT staining positive in IZ and NIZ in myocardium of MI rats, so FNS could promote cardiac nerve regeneration.

Key Words: fastigial nucleus, electric stimulation, myocardial infarction, cardiac nerve regeneration

CLC Number: R542.2 Document: A Article ID: 1000-7857(2006)01-0027-04

1 引言

众多研究发现,心肌梗死(MI)后,心肌缺血坏死区不仅心肌细胞发生变性坏死,局部自主神经纤维也可发生相似的病理改变^[1];同时心肌非坏死区也会出现交感神经密度的显著减少^[2]。这种因区域性心肌缺血导致的心脏自主神经在空间及透壁分布的不均匀性,可使心肌细胞动作电位时程紊乱、心电不稳定、QT间期延长,有利于折返环的形成,增加了MI后心律失常的发生率。因此,如能在MI的早期采取积极的手段来促进自主神经再生,使心脏神经的再生重新达到一个合适的平衡状态,无疑会对MI后猝死的预防起到更积极的作用。

对缺血性卒中中,电刺激小脑顶核(FNS)可经多种途径发挥神经保护效应,如增强缺血区神经元膜电位的稳定性,降低脑组织细胞外谷氨酸含量,抑制脑血管免疫炎症反应,下调神经源性一氧化氮合酶、诱导性一氧化氮合酶和转录因子 κB (NF- κB)的基因表达,减少缺血组织白细胞浸润,下调蛋白激酶 C、钙蛋白酶活性和 Caspase 3 基因表达,上调缺血区热休克蛋白 70、抗凋亡蛋白 Bcl-2、cAMP 依赖性转录因子、生长相关蛋白-43 的基因表达,从而减少神经元坏死或凋亡^[3]。

按照 FNS 原理设计的小脑电刺激仪,通过乳突使仿生物电流到达小脑顶核,可达到改善或加速卒中患者神经功能恢复的效果,在临床上证明了 FNS 神经保护作用的有效性和可行性^[4]。为此,本研究应用免疫组织化学方法显示心脏组织胆碱乙酰转移酶(CHAT)、酪氨酸羟化酶(TH),观察 FNS 对 MI 大鼠心脏神经纤维分布变化的影响,为 FNS 在心肌梗死方面的应用提供依据。

2 实验材料和实验方法

2.1 实验模型及分组

1) 健康雄性 Wistar 大鼠,体重 250~300 g,由重庆医科大学实验动物中心提供。

2) 心肌梗死模型制备:结扎左冠状动脉前降支,术中以心电图 I、aVL 导联 ST 段弓背向上抬高 0.2 mV 以上并持续 0.5 h 作为心肌梗死模型制备成功的标志;术后以氯化三苯四氮唑(tetrazolium chloride, TTC)染色法确认梗死形成^[5]。

3) 小脑顶核电刺激:按照 Wistar 大鼠脑立体定位图谱^[6],结合鼠大小进行小脑顶核定位^[5]。小脑顶核电刺激仪刺激参数为 70 μA 直流方波脉冲,频率 50 Hz,时程 0.5 ms;均为浅麻醉状态下刺激左侧小脑顶核,恒定刺激 1 h。实验结束后,小脑连续切片 HE 染色,刺激部位不在小脑顶核者予以剔除。

4) 小脑顶核毁损:使用微量进样器分别将 0.2 μL 鹅膏氨酸

注入双侧小脑顶核,留针 5 min^[7]。实验结束后,取小脑连续横切片,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。

5) 动物随机分为:① MI 组(n=30),结扎左冠状动脉前降支(LAD);② 预先电刺激小脑顶核 1 h 再予以 LAD 结扎组(FNS+MI 组, n=30);③ 毁损小脑顶核 5 d 后电刺激该部位 1 h,再行 LAD 结扎组(FNL+FNS+MI 组, n=30)。

各组又分 MI 后 1, 7, 21 d 3 个时间点;另设假手术组(Sham 组, n=8),开胸术后仅在 LAD 下穿线但不结扎,电极插入小脑顶核,但不予以刺激。在各时间点试验结束后,各组存活的大鼠数量分别为:MI 组 5, 4, 4 只;FNS+MI 组 8, 7, 5 只;FNL+FNS+MI 组 6, 3, 4 只;假手术组仅设术后 7 d 作为总体对照。

2.2 检测方法与指标

2.2.1 免疫组化染色

1) 在各时间点取动物心脏,清洗血液后在 4%中性福尔马林中固定 1 h,然后置于 70%乙醇中保存。取左心室侧壁梗死区(infarct zone, IZ)和非梗死区(non-infarcted zone, NIZ)组织标本。常规脱水、石蜡包埋及切片,片厚 5 μm 。

2) 交感神经检测步骤:①滴加兔抗大鼠酪氨酸羟化酶(TH)多克隆抗体(Sigma 公司,工作浓度 1:2 000),37 $^{\circ}C$ 孵育 1 h 后转入 4 $^{\circ}C$ 冰箱,放置 24 h;②滴加生物素化二抗及链酶亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(SABC),37 $^{\circ}C$ 孵育 40 min;③ DAB 显色,常规封片。

3) 迷走神经检测步骤:①滴加兔抗大鼠胆碱乙酰转移酶(CHAT)多克隆抗体(Sigma 公司,工作浓度 1:200),37 $^{\circ}C$ 孵育 1 h 后转入 4 $^{\circ}C$ 冰箱,放置 24 h;②滴加生物素化二抗及 SABC,37 $^{\circ}C$ 孵育 40 min;③ DAB 显色,常规封片。

2.2.2 图像分析

采用图像分析系统。选取同一染色条件下的切片,每组 16 张。每张切片于 400 倍光镜下在 IZ 和 NIZ 分别随机取 2 个视野,将图像输入计算机,根据辉度差异,对神经纤维密度进行自动分析,计算神经纤维面积占所选切片视野面积的百分比。

2.2.3 统计学处理

实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 10.0 统计软件进行分析,多组间比较采用方差分析,组间比较采用 q 检验。 $P<0.05$ 为统计学有显著差异。

3 实验结果

3.1 FNS 对 MI 后心脏 TH 阳性神经纤维分布变化的影响

由表1及图1可见:在假手术组,沿心肌纤维长轴走行着棕黄色肾上腺素能神经纤维;经多功能图像分析仪计算,其分布密度为 $2.29\% \pm 0.53\%$ 。MI后IZ和NIZ都出现了TH阳性神经纤维分布密度的减少($P < 0.01$)。预先电刺激小脑顶核后,各时间点IZ和NIZ的TH阳性神经纤维密度明显多于MI组($P < 0.05$);毁损大鼠双侧小脑顶核后,与MI组比较,再电刺激顶核部位对大鼠肾上腺素能神经纤维受损程度无明显改善($P > 0.05$)。

表1 FNS对MI后心肌组织TH阳性神经纤维密度的影响($\bar{x} \pm s$)

Tbl. 1 Effects of FNS on the density of adrenergic fibers with TH staining in MI rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	心肌梗死时间(d)	例数	阳性神经纤维密度(%)	
			梗死区	非梗死区
假手术组	-	8	-	2.29 ± 0.53
MI组	1	5	$0.21 \pm 0.12^{**}$	$0.63 \pm 0.18^{**}$
	7	4	$0.66 \pm 0.19^{**}$	$0.97 \pm 0.30^{**}$
	21	4	$1.18 \pm 0.25^{**}$	$1.39 \pm 0.56^{**}$
FNS+MI组	1	8	$1.06 \pm 0.19^{\#}$	$1.02 \pm 0.25^{\#}$
	7	7	$2.01 \pm 0.49^{\#}$	$1.61 \pm 0.63^{\#}$
	21	5	$2.15 \pm 0.71^{\#}$	$2.00 \pm 0.41^{\#}$
FNL+FNS+MI组	1	6	$0.13 \pm 0.12^{\Delta}$	$0.39 \pm 0.17^{\Delta}$
	7	3	$0.52 \pm 0.13^{\Delta}$	$0.85 \pm 0.26^{\Delta}$
	21	4	$1.07 \pm 0.11^{\Delta}$	$1.25 \pm 0.08^{\Delta}$

注:与Sham组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与MI组比较,# $P < 0.05$, $\Delta P > 0.05$

3.2 FNS对MI后CHAT阳性神经纤维分布变化的影响

MI后1,7,21 d,梗死区CHAT阳性神经纤维多沿梗死灶内尚存活的肌纤维走行;有的甚至消失,出现了去神经支配。非梗死区也出现了CHAT阳性神经纤维分布密度的减少。预先电刺激小脑顶核后,各时间点梗死区和非梗死区的CHAT阳性神经纤维密度明显多于MI组($P < 0.05$)。毁损大鼠双侧小脑顶核后,大鼠心脏胆碱能神经受损的程度与MI组比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表2、图2。

表2 FNS对MI后心肌组织CHAT阳性神经纤维密度的影响($\bar{x} \pm s$)

Tbl. 2 Effects of FNS on the density of cholinergic fibers with CHAT staining ($\bar{x} \pm s$)

组别	心肌梗死时间(d)	例数	阳性神经纤维密度(%)	
			梗死区	非梗死区
假手术组	-	8	-	1.56 ± 0.11
MI组	1	5	$0.86 \pm 0.07^{**}$	$0.87 \pm 0.03^{**}$
	7	4	$0.00 \pm 0.00^{**}$	$0.68 \pm 0.09^{**}$
	21	4	$0.09 \pm 0.01^{**}$	$0.94 \pm 0.06^{**}$
FNS+MI组	1	8	$1.29 \pm 0.19^{\#}$	$1.18 \pm 0.56^{\#}$
	7	7	$0.66 \pm 0.01^{\#}$	$1.03 \pm 0.18^{\#}$
	21	5	$0.701 \pm 0.05^{\#}$	$1.25 \pm 0.26^{\#}$
FNL+FNS+MI组	1	6	$0.26 \pm 0.17^{\Delta}$	$0.78 \pm 0.12^{\Delta}$
	7	3	$0.00 \pm 0.00^{\Delta}$	$0.53 \pm 0.05^{\Delta}$
	21	4	$0.08 \pm 0.009^{\Delta}$	$0.71 \pm 0.13^{\Delta}$

注:与Sham组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与MI组比较,# $P < 0.05$, $\Delta P > 0.05$

4 实验结果讨论

本研究发现,MI后1,7,21 d IZ与NIZ均不同程度存在TH、CHAT阳性神经纤维分布密度的减少乃至消失,尤其IZ出现了去神经支配。这一结果与国内外一些学者的研究报道一致。1982年Schmid等采用组织化学技术证实心肌梗死区CHAT活性于梗

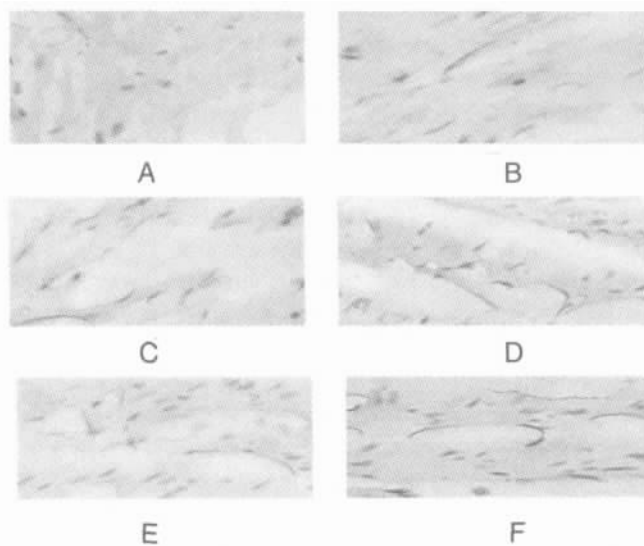


图1 TH免疫组化染色显示心肌非梗死区TH阳性神经纤维(SABC法, $\times 400$)

Fig. 1 TH staining of cardiac nerve fibers as determined immunohistochemically in the non-infarcted zone ($\times 400$)

- 注:1. A:心肌梗死后1 d梗死周边心肌交感神经分布,棕色区域为TH阳性纤维,心肌细胞间几无神经支配区域;
2. B-C:心肌梗死后7,21 d梗死周边心肌交感神经分布,棕色区域为TH阳性纤维,心肌细胞间仅有数处神经支配区域;
3. D-F:预先电刺激小脑顶核,心肌梗死后1,7,21 d梗死周边心肌交感神经分布,棕色区域为TH阳性纤维,心肌细胞间交感神经支配密度较未刺激小脑顶核组相应时间点增高。

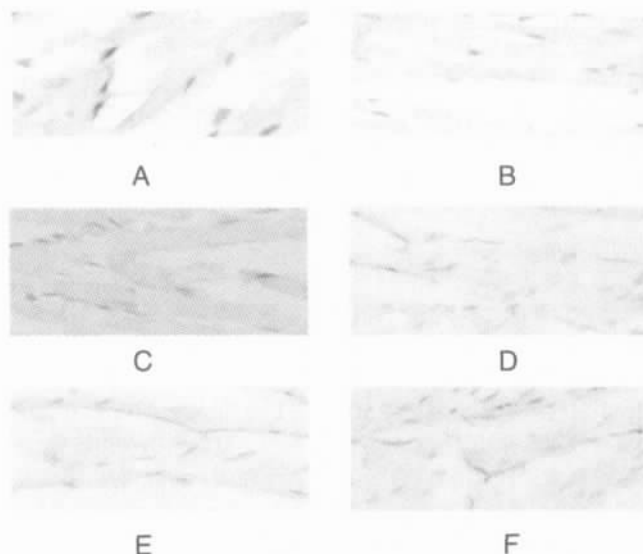


图2 CHAT免疫组化染色显示心肌非梗死区CHAT阳性神经纤维(SABC法, $\times 400$)

Fig. 2 CHAT staining of cardiac nerve fibers as determined immunohistochemically in the non-infarcted zone ($\times 400$)

- 注:1. A-B:心肌梗死后1,7 d梗死周边心肌迷走神经分布,棕色区域为CHAT阳性纤维,心肌细胞间几无神经支配区域;
2. C:心肌梗死后21 d梗死周边心肌迷走神经分布,棕色区域为CHAT阳性纤维,心肌细胞间仅有数处神经支配区域;
3. D-F:预先电刺激小脑顶核,心肌梗死后1,7,21 d梗死周边心肌迷走神经分布,棕色区域为CHAT阳性纤维,心肌细胞间迷走神经支配密度较未刺激小脑顶核组相应时间点增高。

死后 24~170 h 逐渐降低至消失。国内文献报道,大鼠 MI 后 4 d IZ 出现胆碱能神经纤维密度显著下降;MI 后 14 天,IZ 胆碱能神经纤维完全消失;MI 后 120 d,IZ 部分区域出现胆碱能神经再支配^[8]。使用电生理学技术还发现,IZ 近心尖侧的部分存活心肌乃至覆盖梗死灶的正常心肌也出现了去胆碱能神经支配,并随时间延长而加重。

Hartikainen 等^[9]观察到交感神经支配区域的范围大于心肌灌注缺损区域,并认为交感神经对缺血损害更为敏感,而且神经支配范围与冠状动脉狭窄严重程度相关。Dae 等^[10]在动物实验中发现,即使没有心肌梗死,心肌缺血也可引起局部心脏交感神经支配。对 MI 后 IZ 与 NIZ 是否发生交感神经再支配,目前尚无定论。许多研究包括临床观察认为,MI 后可能存在不同程度的神经恢复,但完全神经再生则是一个缓慢过程。如 Fallen 等^[11]用氟多巴胺正电子发射断层显像显示 MI 后 2 周至 3 个月 IZ 有轻度的交感神经再生,3 个月时交感神经活性增加 14%~15%;但 Mcghee 等^[12]报道,在人类 MI 后 6 个月 IZ 及其周围心肌 ¹³¹I-间位碘苄基胍(MIBG)显像面积没有改变,说明去交感神经支配的范围没有发生改变;Hartikainen 等^[13]的研究也认为人 MI 后 3~12 个月内没有发生交感神经再支配。

虽然对 MI 后神经支配的研究尚有争议,但研究者对去神经支配可能导致心律失常的认识却是相同的。1987 年 Kammerling 等证实,在去交感神经支配的存活心肌,在灌注去甲肾上腺素和异丙肾上腺素时剂量-效应曲线向左上移位,提示去神经超敏现象的存在。Inoue 等(1987)认为,由于部分心肌存在去神经超敏性,使心肌在循环儿茶酚胺浓度升高时易发生不应期离散度增加,形成单向传导阻滞及折返性心律失常。Yoshioka 等报道^[14],刺激交感神经可使部分去神经支配心脏的复极离散度进一步扩大。Kramer 等^[15]则用 ¹³¹I-MIBG 显像技术发现梗死周围的 NIZ 交感神经分布缺损,应用 β 受体阻滞剂可促进交感神经的再生,并能防止 MI 后心律失常及猝死的发生。对 MI 后心肌存活区域出现的去胆碱能神经支配,研究认为可使心肌对室颤易感性增加^[14]。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)能与心肌 M 受体结合后提高心肌细胞膜对 K⁺的通透,增加最大舒张电位,使心肌兴奋所需的阈刺激增大;而去胆碱能神经支配的心肌,ACh 减少或消失,故而室颤发生的几率增加。

以上研究提示,MI 早期应用神经保护措施促进神经再生或功能恢复,有可能减少 MI 后的猝死事件。预先电刺激小脑顶核,可以使 MI 后 IZ 和 NIZ 心脏交感神经与迷走神经支配的程度减轻,表现为 FNS 组大鼠 MI 后第 1, 7, 21 d IZ 与 NIZ 的 TH、CHAT 阳性神经纤维较单纯 MI 组显著增多,提示 FNS 具有促进心脏神经再生作用。本实验还发现,毁损大鼠双侧小脑顶核后,便失去电刺激顶核对心脏神经的促进再生作用。由此可见,小脑顶核在 MI 后心脏神经的保护机制方面起着重要作用。

当前 FNS 对神经保护的研究仍然局限于脑血管病,发现 FNS 可启动预防性及治疗性中枢神经源性神经保护作用。这种作用的实现是通过一系列神经环路的作用达到的,而且这种保护作用可以被“预置”,即刺激小脑顶核后 3 周内,这种保护作用都会存在^[16]。本研究证实,FNS 还可促进 MI 后受损的心脏神经再生和恢复,从而为 MI 后恶性心律失常及猝死的预防提供了新思路。

5 结论

FNS 作为一种神经保护措施,可使 MI 后 IZ 和 NIZ 心肌组织 TH 和 CHAT 染色阳性神经纤维密度增加,促进心肌梗死后心脏自主神经纤维再生。可以预见,随着对 FNS 改善心肌梗死后心脏

神经再生重构的深入研究,FNS 的临床应用将有益于改善心肌梗死患者的预后。

(致谢:感谢绵阳市科技计划项目(2003SO12, 2004BS023)的支持。)

参考文献(References)

- [1] 胡建强. 心肌缺血梗死区的交感神经支配及其临床意义[J]. 国外医学心血管疾病分册, 2002, 29(4): 210-212.
- [2] KAYE D M, VADDADI G, GRUSKIN S L, et al. Reduced myocardial nerve growth factor expression in human and experimental heart failure[J]. Circ Res, 2000, 86(7): E80-E84.
- [3] 张润峰, 陈运贞, 罗再贵, 等. 电刺激小脑顶核的基础研究与临床应用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(13): 115-118.
- [4] 董为伟. 电刺激小脑顶核与中枢神经源性神经保护[J]. 中国工程科学, 2001, 3(11): 32-38.
- [5] 张润峰, 陈运贞. 电刺激小脑顶核防治心肌梗死后大鼠心肌氧化损伤[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(3): 311-314.
- [6] PAXINOS G, WATSON C. The rat brain in stereotaxic coordinates[M]. New York: Academic Press, 1998: 66.
- [7] GLICKSTEIN S B, ILCH C P, REIS D J, et al. Stimulation of the subthalamic vasodilator area and fastigial nucleus independently protects the brain against focal ischemia [J]. Brain Res, 2001, 912(1): 47-59.
- [8] 徐嘉惠, 薛红杰, 赵玲辉, 等. 大鼠心肌梗死后梗死区胆碱能神经支配的变化[J]. 解剖学杂志, 2001, 24(6): 560-564.
- [9] HARTIKAINEN J, MUSTONEN J, KUIKKA J, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1997, 80(3): 273-277.
- [10] DAE M W, O'CONNELL J W, BOTVINICK E H, et al. Acute and chronic effects of transient myocardial ischemia on sympathetic nerve activity, density, and norepinephrine content[J]. Cardiovasc Res, 1995, 30(2): 270-280.
- [11] FALLEN E L, COATES G, NAHMIA S C, et al. Recovery rats of regional sympathetic reinnervation and myocardial blood flow after acute myocardial infarction [J]. Am Heart J, 1999, 137(5): 863-869.
- [12] MCGHIE A I, CARBETT J R, AKERS M S, et al. Regional cardiac adrenergic function using ¹³¹I metaiodobenzylguanidine tonographic imaging after acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1991, 67(4): 236-242.
- [13] HARTIKAINEN J, MUSTONEN J, KUIKKA J, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1997, 80(3): 273-277.
- [14] YOSHIOKA K, GAO D W, CHIN M, et al. Heterogeneous sympathetic innervation influences local myocardial repolarization in normally perfused rabbit heart[J]. Circulation, 2000, 101(9): 1060-1066.
- [15] KRAMER G M, NICOL P D, ROGERS W J, et al. Beta-blockade improves adjacent regional sympathetic innervation during postinfarction remodeling[J]. Am J Physiol, 1999, 277(4 Pt 2): H1429-H1434.
- [16] GOLANOV E V, ZHOU P. Neurogenic neuroprotection[J]. Cell Mol Neurobiol, 2003, 23(4/5): 651-663.

(责任编辑 李慧政)