

## 高频左心房起搏制作兔慢性房颤模型及电生理特性研究

刘丽娟<sup>1</sup>, 郑东诞<sup>1</sup>, 李树彬<sup>1</sup>, 潘德茂<sup>2</sup>, 王强<sup>1</sup>, 张玮<sup>1</sup>, 高修仁<sup>1\*</sup>

(中山大学附属第一医院黄埔医院 1. 心内科, 2. 急诊科, 广东 广州 510700)

**摘要:**【目的】建立兔左心房高频起搏心房颤动(AF)动物模型,并进行电生理特性研究。【方法】16只健康新西兰兔随机分为:对照组和起搏组两组。两组均在左心房外膜缝合固定一起搏电极,起搏组以1 000 min<sup>-1</sup>的频率进行高频起搏;对照组不起搏。采用心外膜程序起搏技术测定心房肌的电生理特性。【结果】①起搏组3周后房颤诱发率87.5%,与对照组比较统计学有差异( $P < 0.01$ ),其中持续性AF 3/8例;②起搏组经心外膜程序起搏,在高频刺激1 h、1周、3周后心房有效不应期(ERP<sub>A</sub>)均缩短,与对照组比较有显著统计学差异( $P < 0.01$ );③频率适应性方面,起搏组表现为频率适应不良,在3周时最明显,与对照组比较有统计学意义( $P < 0.05$ );④起搏组3周后P波时限比对照组延长,但两者比较无统计学差别( $P > 0.05$ );⑤起搏组1 h至3周,ERP<sub>A</sub>缩短,相对不应期(RRP<sub>A</sub>)延长,与对照组比较统计学有差异( $P < 0.01$ )、早搏刺激的心房间传导时间(IACD)延长,与对照组比较统计学上无差别( $P > 0.05$ )。【结论】兔左心房高频起搏能有效建立慢性AF动物模型;主要电生理改变有:ERP<sub>A</sub>缩短、频率适应不良、P波时限延长。

**关键词:** 心房刺激; 心房颤动; 动物模型; 心房电生理特性

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)06-0723-05

### Induction of Atrial Fibrillation by Left Atrial High-Frequency Pacing and Investigation of Electrophysiological Characteristics of Atrial in Rabbits

LIU Li-juan<sup>1</sup>, ZHENG Dong-dan<sup>1</sup>, LI Shu-bing<sup>1</sup>, PAN De-mao<sup>2</sup>, WANG Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1</sup>, GAO Xiu-ren<sup>1\*</sup>

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Emergency, Huangpu Hospital, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510700, China)

**Abstract:** 【Objective】 To establish the model of atrial fibrillation (AF) by high-frequency pacing and explore the atrial electrophysiological characters in rabbits. 【Methods】 Sixteen rabbits were randomly divided into pacing group and control group. A pacing electricity pole was fixed under the adventitia of left atrium in all experiment animals. The pacing group was stimulated in a frequency of 1 000 bpm and the control group underwent without pacing stimulation. The technique of programmed stimulating was used to measure electrophysiological indexes of atrial in the groups. 【Results】 ①87.5% of the animals in pacing group suffered from AF under 3 weeks high frequency pacing, which was significantly higher than that of control group ( $P < 0.01$ ). Permanent AF was found in 3 out of 8 cases. ②Atrial effective refractory period (ERP<sub>A</sub>) was statistically shortened in the pacing group comparing to the control group after 1 hour, 1 week and 3 weeks stimulating ( $P < 0.01$ , respectively). ③The pacing group showed a significantly poor performance of frequency adaptability comparing to the control group after 3 weeks stimulating ( $P < 0.05$ ). ④The P-wave interval was longer in pacing group than that of the control group after 3 weeks pacing, but no significantly different was found ( $P > 0.05$ ). ⑤ERP<sub>A</sub> was obviously shortened and RRP<sub>A</sub> was significantly prolonged in the pacing group after 1 hour to 3 weeks stimulating ( $P < 0.01$ ), but there was no difference significantly in inter-atrial conduction defect (IACD) between the two groups ( $P > 0.05$ ). 【Conclusions】 The animal model of chronic atrial fibrillation could be successfully established by high frequency pacing of atrial in rabbits. The apparent electrophysiological changes of this model include: the frequency inadaptability, shortening of ERP<sub>A</sub> and extension of P-wave interval.

**Key words:** atrial stimulation; atrial fibrillation; animal model; atrial electrophysiological characteristics

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(6): 723-727]

收稿日期: 2009-07-23

基金项目: 广东省自然科学基金(06021342)

作者简介: 刘丽娟, 硕士, 主治医师, E-mail: llj606@126.com; \* 通信作者, 高修仁, 教授, 博士生导师 E-mail: xiurengao@163.com

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常之一,大约占因心律失常住院患者的1/3。其发生率占总体人群的0.4%~1%。并且随人群年龄增长而增加<sup>[1]</sup>。慢性AF的发生与维持机制复杂,一直是临床上的一大难题,近年研究认为,起源于肺静脉口的肌袖性心律失常机制与心房颤动发生密切相关;在心房颤动的发生与维持过程中多发性子波学说也被认为是关键的一环,适时落于心房肌易损期内的早搏刺激后多发性子波的形成推动了心房颤动的发展与维持;房颤基质异常包括心房肌的结构重构、电重构、离子通道重构、神经重构等病理生理基础;心房有效不应期(effective refractory period of atria, ERP<sub>A</sub>)、相对不应期(relative refractory period of atria, RRP<sub>A</sub>)、房间传导时间等的改变可能是电重构的基础,在心房颤动的发生、发展中也被认为是重要的环节。因此,制作心房颤动的动物模型的有利于进一步理解、认识以上的有关假说与机制。我们采用快速左心房心外膜起搏的方法建立稳定、可靠的心房颤动物模型,研究心房肌的电生理特性,深入探索心房颤动的临床与基础电生理联系,进一步为心房颤动的临床治疗提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物分组

16只健康新西兰大白兔(中山大学药学院实验动物中心提供),雌雄不拘,体质量1.5~2.4 kg,随机分为2组,对照组(Control)、起搏组(Pacing)。对照组:在左心房外膜缝合固定一起搏电极,但不进行起搏;起搏组:在左心房外膜缝合固定一起搏电极并以1 000 min<sup>-1</sup>的频率进行高频起搏。

### 1.2 主要试剂、设备、仪器

200 g/L 乌拉坦溶液,庆大霉素注射液,自制的实验用埋藏式高频率心脏起搏器,钢丝电极,日本光电心电图机,DF-5A型心脏电生理程控刺激仪(苏州东方电子仪器厂),自制针状电极,手术包等。

### 1.3 模型建立方法

用200 g/L 乌拉坦按5 mL/kg的剂量经静脉注射麻醉兔后,沿胸骨中线打开胸腔,暴露心脏,轻提起左心房,将起搏电极头端缝合固定于左心房游离壁,起搏电极尾端缝合固定于胸腹壁位置

上并通过皮下隧道引伸至上腹部待与起搏器电极相接。在上腹部正中作一长约4 cm的切口,深至腹腔,起搏器放置固定于腹腔内的腹壁上。起搏器电极通过皮下隧道引至上腹部,准备与起搏器的左房电极线连接,起搏器的无关电极紧贴腹壁缝合。逐层缝合胸部及腹部切口。术后局部切口用庆大霉素4~8万单位预防感染。将起搏电极与起搏器连接,起搏1 h后测心房不应期,及相关参数,之后断开连接。1 d后兔子状况稳定遂接通起搏器正式起搏诱发心房颤动。起搏器起搏模式为AOO,起搏频率为1 000 min<sup>-1</sup>(即起搏周期为60 ms),输出电压为6 V,脉宽为1.0 ms。观察记录确保心房1:1起搏,持续起搏21 d。所有16只兔均完成实验,3周后将兔处死,解剖心脏做病理检查。

### 1.4 电生理参数测定

对照组与起搏组在相对应的时间点即在起搏前、起搏后1 h、1周、3周分别记录心电图,并在窦律情况下进行相关的电生理指标测定,采用心外膜程序起搏技术测定心房肌的各项电生理特性。检测时可将起搏器电极导线连接到DF-5A型心脏电生理程控刺激仪,并同步记录心电图。基础心率周期S<sub>1</sub>、程序刺激的S<sub>2</sub>分别为:200 ms 190 ms; 160 ms 150 ms; 120 ms 110 ms; S<sub>2</sub>反扫步长为10 ms,直到P波脱落。

观察指标包括:①心电图P波时限;②心房有效不应期(ERP<sub>A</sub>):为S<sub>2</sub>后无A波时的最长S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期;③心房总不应期(Total refractory period, TRP<sub>A</sub>):出现S<sub>2</sub>-A<sub>2</sub> > S<sub>1</sub>-A<sub>1</sub>的最长S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期;④心房相对不应期(RRP<sub>A</sub>):TRP<sub>A</sub> - ERP<sub>A</sub> = RRP<sub>A</sub>;⑤早搏刺激的心房间传导时间(intra-atrial conduction delay, IACD):IACD = (S<sub>2</sub>-A<sub>2</sub>)<sub>max</sub> - S<sub>1</sub>-A<sub>1</sub>, (S<sub>2</sub>-A<sub>2</sub>)<sub>max</sub>为早搏刺激的最长房间传导时间,S<sub>1</sub>-A<sub>1</sub>为基础刺激的房间传导时间;⑥AF的诱发率;以房颤持续时间 > 30 min 视为持续性房颤,房颤持续时间 < 5 min 并且能够自行终止者为非持续性或阵发性房颤<sup>[2]</sup>。

### 1.5 统计学处理

统计分析软件分析采用SPSS13.0。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不同组间的比较采用单因素方差分析;率的比较采用 $\chi^2$ 检验。以P < 0.05为有统计学意义。起搏组术前与对照组术后数据无差异。

## 2 结果

### 2.1 两组在不同时间段程序刺激后 AF 的诱发情况

起搏组 3 周后房颤诱发率 87.5%, 与对照组比较统计学上有差异( $P < 0.01$ ); 3 周后起搏组共发生房颤 7 例, 其中持续性房颤 3 例(表 1)。

表 1 起搏后房颤发生情况

Table 1 Incidence of atrial fibrillation after pacing

	Group Control				Group P			
	0(h)	1(h)	1(w)	3(w)	0(h)	1(h)	1(w)	3(w)
Case(n)	8	8	8	8	8	8	8	8
AF(n)	0	1	0	0	0	2	3	7

h: hour; w: week

### 2.2 两组在不同 PCL 状况下 ERP 的变化情况

对照组在手术后各时间段  $ERP_A$  均无变化。起搏组在起搏 1 h 后、1 周后、3 周后  $ERP_A$  均缩短, 与对照组比较差异有统计学意义(表 2)。

表 2 心房 ERP 的改变情况

Table 2 The changes of atrial effective refractory period (ms,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	Time	ERP	ERP	ERP
		200(PCL,ms)	160(PCL,ms)	120(PCL,ms)
Control	—	115.0 ± 7.6	110.0 ± 7.6	98.8 ± 8.4
P	1 hour	93.8 ± 11.9 <sup>2)</sup>	91.3 ± 13.6 <sup>2)</sup>	80.0 ± 7.6 <sup>1)</sup>
	1 week	91.3 ± 11.3 <sup>2)</sup>	93.8 ± 13.0 <sup>1)</sup>	77.5 ± 8.9 <sup>2)</sup>
	3 weeks	81.3 ± 12.5 <sup>2)</sup>	76.3 ± 13.0 <sup>2)</sup>	71.3 ± 17.3 <sup>2)</sup>

Compared to the control group, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$

### 2.3 频率适应性的改变与时间的关系

起搏组起搏后频率适应性变化情况: ①起搏前: 当  $S_1 S_1$  为 200 ms 时测得  $ERP_A$  为 (115 ± 8) ms, 当  $S_1 S_1$  为 120 ms 时  $ERP_A$  为 (99 ± 8) ms, 两者的差值为 (16 ± 5) ms; ②起搏 1 h 两者的差值为 (14 ± 8) ms; ③起搏 1 周后两者的差值减为 (14 ± 4) ms; ④起搏 3 周后两者的差值减为 (10 ± 7) ms, 提示随着起搏时间的延长, 频率的适应性下降, 与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.4 两组起搏 3 周后 P 波时限

起搏组与对照组在起搏 3 周后的 P 波时限分别为 (39.3 ± 1.8) ms、(35.5 ± 7.3) ms。两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.5 起搏组起搏 3 周后心房组织的病理变化

起搏组病理检查显示 3 周后心房肌细胞坏死, 心肌间质纤维化(图 1)。

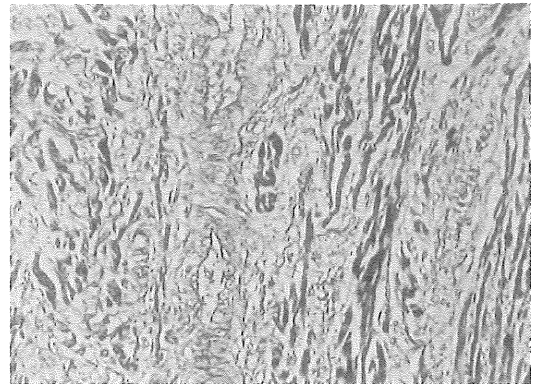


图 1 起搏后心房病理学改变

Fig.1 Pathologic changes of atrial after pacing × 100

### 2.6 两组在不同时间段 IACD、TRP、RRP、ERP 的比较

两组在 PCL200 (ms) 时不同时间段 IACD、TRP、RRP、ERP 的比较见表 3。

表 3 两组在 PCL200 (ms) IACD、TRP、RRP、ERP 的改变

Table 3 The changes of IACD, TRP, RRP, and ERP at PCL200 (ms) in Groups

Group	Time	IACD	TRP	RRP	ERP
Control	—	21.9 ± 2.6	135.0 ± 5.3	25.0 ± 5	115.0 ± 7.6
P	1 hour	23.8 ± 4.4	136.3 ± 5.2	42.5 ± 8.9 <sup>2)</sup>	93.8 ± 11.9 <sup>2)</sup>
	1 week	25.0 ± 4.6	137.5 ± 4.6	46.3 ± 7.4 <sup>2)</sup>	91.3 ± 11.3 <sup>2)</sup>
	3 weeks	23.8 ± 4.4	140.0 ± 5.3	42.5 ± 8.9 <sup>2)</sup>	81.3 ± 12.5 <sup>2)</sup>

Compared to the control group, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$

### 2.7 兔持续性房颤心电图

家兔持续性房颤心电图(走纸速度 50 mm/s), P 波消失, 代之 f 波, RR 间期绝对不等, 房颤率 500 min<sup>-1</sup>(图 2)。

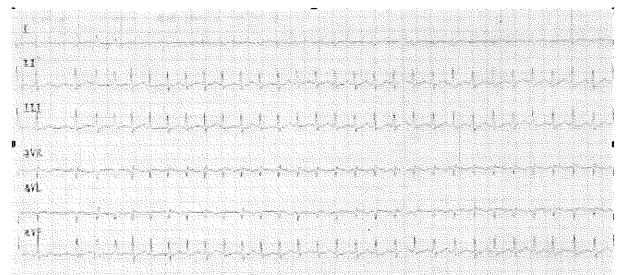


图 2 家兔持续性房颤心电图

Fig.2 The permanent atrial fibrillation in rabbit

### 3 讨 论

心房颤动是21世纪人类面临的重大心血管疾病。心房颤动治疗效果的提高有赖于对其电生理机制的深入了解<sup>[3]</sup>。研究发现,局灶性异位搏动是触发房颤的重要机制之一。乌头碱和起搏诱发的心房颤动物模型支持心房颤动的局灶机制<sup>[4]</sup>。Morillo等<sup>[5]</sup>,对大型动物采用高频率刺激心房,可有效地诱发出心房颤动,初步证明了电刺激诱发房颤的可行性,但仍存在着诸多问题有待改进。既往的心房颤动物模型主要在大动物如狗、羊、猪身上制作,原因是该模型需要较大的折返环为基础。但由于大型动物模型花费相对多、费时长等,限制了它的广泛应用<sup>[6-7]</sup>。而小型动物因为心房面积小,较难形成多个折返波,导致房颤诱发率低。此外,以往AF模型制作都采用右心房起搏,存在着诱发成功率偏低的不足,电生理参数的测定也仅仅限于右心房,对左心房的参数测定很少。业已证明,起源于肺静脉的肌袖性心律失常机制是当今认识心房颤动发生的主要机制之一,也为当今肺静脉口环形消融治疗心房颤动提供强有力的理论依据。由此提示,起搏包括肺静脉在内的左心房,促使其重构、纤维化所制作的动物模型可能更易于诱发心房颤动的发生与维持。

本研究在小型动物(兔子)身上,运用 $1000\text{ min}^{-1}$ 的频率起搏兔的左心房,制作心房颤动的模型,取得了良好的效果,电起搏3周房颤的诱发成功率高达87.5%,与对照组比较差别有统计学意义。此外,本研究结果还发现:①起搏组在起搏1h、1周、3周后心房有效不应期( $\text{ERP}_A$ )均呈有意义的缩短,提示电刺激改变了房颤的基质,影响心房的传导特性;②起搏组随着起搏时间的延长,频率的适应性下降是本组实验动物的另一特征。

心房颤动的发生与离子通道重构、电重构、乃至组织重构有着密切的联系,心房的结构重构在AF的进展中起着非常重要的作用<sup>[8]</sup>,是AF发生和发展的核心环节。研究提示,部分结构重构是不可逆的,由于结构重构的存在影响心房肌的传导性和不应期,促进了AF发生和维持<sup>[9]</sup>。不难理解,各种心脏疾病条件下心房肌细胞间的纤维化和脂肪化所致的结构重构,是折返激动和不稳定性的电学基础,参与了AF的发生和维持。研究提示,心房肌纤

维化程度越高,心房肌电生理特性改变越明显<sup>[10-11]</sup>。本研究通过 $1000\text{ min}^{-1}$ 起搏左心房,在诱发AF的3周内,起搏组显示频率适应不良现象及 $\text{ERP}_A$ 缩短;此外,起搏3周后代表心房大体传导时间的P波在起搏组显示一定程度的增宽,但未达到统计学差异。概括起来,本动物模型的特点包括:频率适应不良,有效不应期的缩短,相对不应期的延长,房间传导时间(IACD)有一定的延长。可能的解释原因是:①早期有效不应期的缩短、相对不应期的延长可能是高频电刺激后,交感神经的持续兴奋以及RAS系统的激活,心肌离子通道重塑与电重塑后的一部分体现;此外,该组动物的电学改变也可能与持续的心率变化所引起的心肌不应期的变化有关,事实上也属离子通道重构的表现之一。②随着时间推移,心肌间质纤维化明显,本研究病理检查也证实3周后心房肌细胞坏死,心肌间质纤维化。由此导致了心房扩大、收缩功能的损害,传导通路的迂回曲折,传导的减慢,房内传导不均一性等结构重塑。提示在这一时间窗内,结构重塑支配着电重塑,也为3周后持续的电学改变提供形态学的基础。

本研究左心房起搏1h即出现心房频率适应性不良,显示 $\text{ERP}_A$ 缩短,说明以 $1000\text{ min}^{-1}$ 这种频率作为兔左心房起搏的原发刺激能较快引起了心房电重构并导致房颤。有研究报道证实左心房游离壁起搏较右心耳起搏更能使心房不应期离散度明显增加<sup>[12]</sup>,提示心房不应期离散度的增加在房颤发生占有重要的地位。因此左心房、肺静脉高频率刺激较右心房易于诱发心房颤动。本模型采用左心房高频起搏,左右心房不应期离散度增大,利于心房颤动的诱发和维持。

本研究采用 $1000\text{ min}^{-1}$ 高频左心房起搏,持续3周时间,成功的建立兔慢性房颤模型,但诱发成功率87.5%仍非理想目标,仍有待深入探索与改进。

#### 参考文献:

- [1] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study [J]. JAMA 2001, 285(18): 2370-2375.
- [2] Avitall B, Urbonas A, Urboniene D, et al. Linear lesions provide protection from atrial fibrillation induction with rapid atrial pacing [J]. J Cardiovasc

- Electrophysiol, 2002, 13 (5): 455-462.
- [3] 高修仁,刘思明,马虹,等. 阵发性心房颤动者心房及房室结电生理特性 [J]. 中山医科大学学报, 2001, 22(1): 51-53.
- [4] Sherf D, Schaffer AI, Blumfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation [J]. *AMA Arch Intern Med*, 1953, 91 (3): 333-352.
- [5] Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1995, 91 (5): 1588-1595.
- [6] Friedrichs GS. Experimental models of atrial fibrillation /flutter [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000, 43 (2): 117-123.
- [7] Wakimoto H, Maguire CT, Kovoov P, et al. Induction of atrial tachycardia and fibrillation in the mouse heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 50(3): 463-473.
- [8] Yue Li, Li Sheng, Weimin Li, et al. Probuocol attenuates atrial structural remodeling in prolonged pacing-induced atrial fibrillation in dogs [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 381 (2): 198-203.
- [9] J Ausma, H. Van der Velden, M.H. Lenders, et al. Partial recovery from structural atrial remodeling after prolonged atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104 (Suppl. II): 74-77.
- [10] Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: Electrophysiological and electroanatomic mapping in humans [J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1461-1468.
- [11] Christophe B, Walter G, Liliane L, et al. Mechanisms of the of the L-type  $Ca^{2+}$  current downregulation in rat atrial myocytes during heart failure [J]. *Circ Res*, 2001, 89(7): 607-613.
- [12] Ramanna H, Hauer RN, Wittkamp FH, et al. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000, 101(9): 995-1001.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 665 页 from page 665)

- spinal cord, by intrathecal injection of zinc chloride, disodium-calcium-EDTA, or dipicolinic acid, alter nociceptive activity in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(3): 1319-1325.
- [7] Larson AA, Kitto KF. Chelation of zinc in the extracellular area of the spinal cord, using ethylenediaminetetraacetic acid disodium-calcium salt or dipicolinic acid, inhibits the antinociceptive effect of capsaicin in adult mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(2): 759-765.
- [8] Liu T, Walker JS, Tracey DJ. Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury [J]. *Neuroreport*, 1999, 10(7): 1619-1623.
- [9] Jo SM, Danscher G, Schröder HD, et al. Depletion of vesicular zinc in dorsal horn of spinal cord causes increased neuropathic pain in mice [J]. *Biometals*, 2008, 21(2): 151-158.
- [10] Dursun N, Erenmemisoglu A, Suer C, et al. The effect of zinc deficiency on morphine antinociception [J]. *Res Commun Alcohol Subst Abuse*, 1995, 16 (1): 47-52.
- [11] Larson AA, Kovacs KJ, Spartz AK. Intrathecal  $Zn^{2+}$  attenuates morphine antinociception and the development of acute tolerance [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 407 (3): 267-272.
- [12] Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801 [J]. *Science*, 1991, 251(4989): 85-87.
- [13] Choi YB, Lipton SA. Identification and mechanism of action of two histidine residues underlying high-affinity  $Zn^{2+}$  inhibition of the NMDA receptor [J]. *Neuron*, 1999, 23(1): 171-180.
- [14] Lutfy K, Shen K, Kwon I, et al. Blockade of morphine tolerance by ACEA-1328, a novel NMDA receptor/glycine site antagonist [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 273(1-2): 187-189.
- [15] Mittal CK, Harrell WB, Mehta CS. Interaction of heavy metal toxicants with brain constitutive nitric oxide synthase [J]. *Mol Cell Biochem*, 1995, 149-150: 263-265.
- [16] Floriańczyk B. Zinc level in selected tissues of ethanol and morphine intoxicated mice [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(4): 680-683.
- [17] 郭瑞鲜,崔宇,莫利求,等. 脊髓阿片受体和 NMDA 受体在吗啡耐受过程中的变化 [J]. *解剖学研究*, 2007, 29(2): 88-92.
- [18] Suwa H, Saint-Amant L, Triller A, et al. High affinity zinc potentiation of inhibitory postsynaptic glycinergic currents in the zebrafish hindbrain [J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(2): 912-925.

(编辑 刘清海)