

Bezold-Jarisch 反射的研究进展

徐 晴(综述), 郭文俊(审校)

作者单位: 241000 芜湖, 皖南医学院弋矶山医院麻醉科

作者简介: 徐 晴(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 麻醉与应激。E-mail: xuqing0602@126.com

通讯作者: 郭文俊(1970-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 麻醉与应激。E-mail: gwj8581@sina.com

[摘要] Bezold-Jarisch 反射(Bezold-Jarisch reflex, BJR)是一种心血管抑制性反射,可导致严重的心动过缓、低血压和外周血管舒张,诊治不及时可影响患者的临床转归。目前,临床实践中 BJR 的早期诊断率较低且缺乏准确的诊治原则。该文就 BJR 的历史、病理生理机制、相关的临床现象及处理措施作一综述。

[关键词] Bezold-Jarisch 反射; 心动过缓; 低血压

[中图分类号] R 331.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)01-0107-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.01.28

Research progress in Bezold-Jarisch reflex XU Qing, GUO Wen-jun. Department of Anesthesiology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

[Abstract] Bezold-Jarisch reflex(BJR) is a cardiovascular inhibitory reflex that can cause severe bradycardia, hypotension and peripheral vasodilation. Failure in timely diagnosis and treatment of BJR will affect the patients' clinical outcomes. At present, the early diagnosis rate of BJR in clinical practice is low and accurate principles of diagnosis and treatment are lacking. In this paper, we review the history, pathophysiological mechanisms, clinical phenomena and treatment measures of BJR.

[Key words] Bezold-Jarisch reflex; Bradycardia; Hypotension

Bezold-Jarisch 反射(Bezold-Jarisch reflex, BJR)是由迷走神经介导的机体保护性机制,指心脏感受器受到刺激后兴奋经迷走神经上传至脑干孤束核和延髓腹外侧核等区域,引起迷走神经传出活动增强和交感神经传出活动减弱,导致严重的心动过缓、低血压和外周血管舒张。近年来关于 BJR 的病理生理学研究 and 临床病例时有报道,需引起临床医师的高度关注,以便做出准确、及时的诊断,采取有效的预防和处理措施,避免严重后果。本文就 BJR 的历史、病理生理机制、临床意义、治疗和预防进行综述。

1 BJR 的历史

20 世纪 30 年代后期, Jarisch 和 Richter^[1]研究了在迷走神经的心脏分支中断之前和之后分别给猫静脉注射藜芦生物碱,结果证实了藜芦生物碱引起的降压效果起源于反射。1954 年, Dawes 和 Comroe^[2]描述了在猫静脉注射藜芦提取物后可导致低血压、心动过缓和呼吸暂停。目前,一般认为 BJR 是起源于心脏的由迷走神经介导的抑制性反射。

2 BJR 的机制

研究^[3]表明, BJR 感受器位于心脏壁内,能接受

化学性刺激和机械性刺激。化学性刺激如藜芦生物碱、尼古丁、辣椒素、苯基双胍、组胺和血清素等均可引起 BJR, 5-羟色胺(5-HT)受体参与 BJR 的发生。动物实验^[4]表明 5-HT 可能是血容量减少时诱发 BJR 的重要因素。在低血容量或缺血状态下循环中的儿茶酚胺可诱导血小板活化和 5-HT 的释放, 5-HT 化学感受器的激活可以解释某些情况下突发的心动过缓和低血压。机械性刺激如牵拉左室, 低血容量时心室充盈不足等引起室壁变形, 或下后壁心肌缺血区在心肌收缩时发生膨出, 均可引起 BJR 的发生。BJR 感受器的传入纤维约 25% 源自心房壁和心房-腔静脉连接处的有髓纤维, 75% 为分布在所有心腔壁中的无髓纤维, 反射的传入支是无髓 C 型迷走神经纤维^[5]。源自心脏的迷走神经纤维首先终止于孤束核(nucleus of solitary, NTS), Pires 等^[6]证明, 脑池内或 NTS 内注射 5-HT₃ 受体拮抗剂格拉司琼可显著减轻静脉使用苯基双胍引起的低血压和心动过缓。Verberne 等^[7]发现静脉使用苯基双胍对延髓腹外侧区尾端(cauda ventrolateral medulla, CVLM)神

经元有影响。以上提示 NTS 和延髓腹外侧区参与 BJR 的中枢通路,最终导致心动过缓、低血压和外周血管舒张。

3 BJR 与临床

3.1 BJR 与椎管内麻醉 椎管内麻醉最常见的并发症为低血压和心动过缓。据报道在非产科患者中低血压和心动过缓的发生率分别为 33% 和 13%^[8],在产妇仰卧位时下腔静脉受压,椎管内麻醉后低血压的发生率更高^[9]。van Liempt 等^[10]报道一名 40 岁产妇,孕 35 周,急诊腰麻下行剖宫产术,子宫切开探查宫腔时患者突发呼吸困难、意识消失,随后心搏骤停,紧急行心肺复苏。Oddby 等^[11]报道一名 37 岁健康的亚洲产妇,已行硬膜外分娩镇痛,由于产程进展缓慢改行剖宫产术,硬膜外给予芬太尼加罗哌卡因,20 min 后,阻滞平面到达 T₃₋₄,患者出现心动过缓伴血压下降,患者无反应,紧急启动心肺复苏,60 ~ 90 s 内恢复。Martinek^[12]观察到一名 50 岁男性,腰麻下行左侧胫骨截骨术,手术医师在切口部位注射布比卡因和肾上腺素防止术中出血,数分钟后患者出现心动过缓、低血压伴有意识丧失。以上多认为是椎管内麻醉引起大量外周血管扩张,前负荷降低触发迷走神经介导的心脏抑制性 BJR,腰麻期间严重心动过缓的原因是静脉回流减少,而非交感神经的阻滞。另外,椎管内麻醉所致交感神经阻滞使得迷走神经占优势,抑制代偿性的血管收缩可能加速低血压和心动过缓的发生。在接受椎管内麻醉的孕妇中,疼痛、恐惧以及仰卧位下腔静脉受压等因素可产生累加效应。

3.2 BJR 与神经阻滞 据报道^[13],接受神经阻滞的患者具有心血管不稳定性,多伴有心动过缓和低血压,特别是在肌间沟臂丛神经阻滞下坐位行肩关节手术的患者。约有 20% 的患者在坐位进行肩关节镜检查时发生突然的、严重的低血压和心动过缓事件,肌间沟臂丛神经阻滞时低血压和心动过缓的发生率为 13% ~ 28%^[14]。BJR 被认为是肌间沟臂丛神经阻滞下肩关节镜检查患者显著心动过缓和低血压的可能原因。Sia 等^[15]的研究认为肌间沟臂丛神经阻滞时局麻药中混有肾上腺素显著增加心动过缓和低血压的发生率。外源性肾上腺素已被认为可增加藜芦碱诱导的 BJR 的发生。D'Alessio 等^[16]认为,在肩关节镜手术中 BJR 的机制是由坐位引起静脉血液汇集和由肾上腺素或异丙肾肾上腺素的 β 肾上腺素能引起的心肌收缩状态增加,导致反射性动脉血管舒张和迷走神经介导的心动过缓。肌间沟阻滞

后给予预防性美托洛尔可将这些现象的发生率降低。在肌间沟臂丛神经阻滞下坐位行肩关节镜手术的患者外周血管舒张,回心血量减少,用于肌间沟阻滞以及注射至手术切口部位的肾上腺素使得心脏的收缩性增加,相对空的心室剧烈收缩可能导致 BJR 的激活,此外,肾上腺素还可引起内源性 5-HT 释放,刺激 BJR 的化学感受器。

3.3 BJR 与全身麻醉 全身麻醉中 BJR 相对罕见。Yuan 等^[17]报道了 1 例 3 个月婴儿因腹腔巨大肿块在全麻下行剖腹探查术,麻醉诱导后,患儿心率由 129 次/min 迅速下降为 60 次/min,且血压迅速下降至无法测得,诊断为 BJR,予以对症处理后循环恢复稳定。Bilgi 等^[18]报道了 1 例 35 岁男性,全麻诱导后行开颅手术,去除颅骨瓣后患者突然心动过缓(心率最低 30 次/min)并伴有血压下降,立即停止手术予以补液、血管活性药物治疗后血流动力学恢复稳定。手术后认为此患者发生了 BJR,甘露醇诱导利尿可能导致血容量减少,直立手术体位进一步减少静脉回心血量。Lim 等^[19]报道了 1 例 16 岁室上性心动过速的患者,在药物无法转为窦性心律时准备行电复律治疗。在给予芬太尼及咪达唑仑 3 min 后,患者突然出现心动过缓,心率 45 次/min,遂予以心肺复苏,考虑为 BJR,可能的原因为术前呕吐引起的容量减少及电复律前使用的腺苷、艾司洛尔等药物的影响。全身麻醉前禁饮禁食、术前存在下腔静脉等大血管压迫、诱导后患者循环阻力下降、特殊手术体位(坐位或头高脚低位)和术中出血等均可引起静脉回心血量减少和心脏前负荷迅速降低,并导致儿茶酚胺分泌增多使得心肌异常收缩,刺激心脏 BJR 的机械感受器。

3.4 BJR 与低血容量 压力感受器和心脏抑制性受体系统在维持正常血压期间彼此相互作用,这表明它们也可能对不同程度的低血容量具有综合反应。动物实验^[20]表明,轻度低血容量时,平均收缩压、舒张压和动脉压几乎没有变化,血清肾素水平有所增加。人类轻度至中度出血(约 400 ml)时,右心房和肺毛细血管楔压下降,肾素释放无变化或轻微下降。随着出血量增加或下肢施加负压,心率和动脉血压发生变化并伴随着肾素释放增加。大量出血(>600 ml)导致的严重低血容量时,则会出现低血压伴有心动过缓。BJR 的矛盾激活可解释这种情况,大量出血时人体外周阻力突然降低,静脉回流减少引发心脏抑制性受体活性增加,心动过缓可能是为了保持心脏充盈。动物实验^[21]也表明,猫严重出

血期间,心脏抑制性受体的激活增加且相对空的心室剧烈收缩可触发心脏迷走神经传入纤维,引起心动过缓、低血压和血管扩张。

3.5 BJR 与心肌缺血 心肌缺血或梗死的患者常表现出自主神经系统症状,包括心律失常、低血压和高血压等。前壁心肌缺血通常引起低血压和快速型心律失常,而下壁或后壁心肌缺血和梗死的患者常表现为低血压和缓慢型心律失常^[22],此现象可能与 BJR 有关。心脏抑制性受体在心脏下壁和后壁密度最高,此外,动物实验^[23]也发现将藜芦碱注射到犬和猫的冠状动脉不同分支中时,在下壁或后壁期间观察到的低血压和心动过缓比在前壁发生率更高。心肌缺血期间触发 BJR 的机制尚不清楚,可能与缺血和再灌注期间产生的氧自由基和前列腺素等有关,反射可能继发于心室内缺血期间发生的心肌细胞膨胀的机械刺激。Lupiński 等^[24]的研究表明,急性心肌缺血的大鼠 BJR 的发生率增加,其通过激活位于心脏迷走神经上的辣椒素受体和 5-HT₃ 受体介导的。Shah 和 Waxman 等^[25]报道了接受选择性血管造影术的 2 例患者,均在桡动脉鞘插入期间由于动脉内使用硝酸甘油而出现心动过缓和低血压,考虑为 BJR,两者均表现为左主干冠状动脉狭窄。此外,BJR 还可作为急性心肌梗死成功溶栓治疗的标志,特别是在下壁心肌梗死中^[26]。

4 BJR 的预防和治疗

由于 BJR 的发生率较低,对患者进行早期评估及诊断十分必要。当发生 BJR 时,应考虑到以下处理方法:(1)密切监测患者生命体征。(2)给予抗胆碱能药物通常是麻醉期间慢性心率的首选治疗方法^[27],但如果怀疑心动过缓伴有血管舒张,阿托品可能不是最好的选择,因为在阿托品缓解心动过缓后,BJR 期间的低血压可能持续存在。麻黄碱可直接或间接激动肾上腺素受体,对 α 和 β 受体均有激动作用^[28],可使血压升高,被推荐用于 BJR。对于心搏停止或持续性严重心动过缓的患者,应尽早使用肾上腺素。研究^[29,30]表明,昂丹司琼可减少老年患者及腰麻剖宫产患者术中低血压的发生,认为与 BJR 相关。(3)体位:条件允许时调整患者体位,可采取头低位或抬高下肢有利于静脉回流,在产科患者中应减轻子宫对大血管的压迫,可采取左侧卧位^[31]。(4)快速补液:如果怀疑有低血容量,必须考虑静脉输液补充循环血容量。(5)心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR):情况严重时紧急进行有效的 CPR。

5 结语

临床上 BJR 的发生相对罕见,其发生率至今未见报道,BJR 可由机械性刺激和(或)化学性刺激迅速引起迷走神经兴奋,导致显著的低血压伴心动过缓,严重时甚至导致患者意识丧失,其可见于大量出血、心肌缺血和梗死以及不同麻醉过程中。不同情况下影响 BJR 发生的因素很多,仍需系统研究。目前对于 BJR 多为排除性诊断,缺乏准确的诊断依据。临床医师必须及时观察和处理,避免严重后果的发生。今后应持续关注 BJR,更进一步的研究将给 BJR 的临床诊断、预防和处理提供依据。

参考文献

- Jarisch A, Richter H. Die afferenten Bahnen des Veratrineffektes in den Herznerven[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol, 1939,193(2-4):355-371.
- Dawes GS, Comroe JH Jr. Chemoreflexes from the heart and lungs[J]. Physiol Rev, 1954,34(2):167-201.
- Kossakowski R, Schlicker E, Toczek M, et al. Cannabidiol Affects the Bezold-Jarisch Reflex via TRPV1 and 5-HT₃ Receptors and Has Peripheral Sympathomimetic Effects in Spontaneously Hypertensive and Normotensive Rats[J]. Front Pharmacol, 2019,10:500.
- Veelken R, Sawin LL, DiBona GF. Epicardial serotonin receptors in circulatory control in conscious Sprague-Dawley rats[J]. Am J Physiol, 1990,258(2 Pt 2):H466-H472.
- Oberg B, Thorén P. Studies on left ventricular receptors, signalling in non-medullated vagal afferents[J]. Acta Physiol Scand, 1972,85(2):145-163.
- Pires JG, Silva SR, Ramage AG, et al. Evidence that 5-HT₃ receptors in the nucleus tractus solitarius and other brainstem areas modulate the vagal bradycardia evoked by activation of the von Bezold-Jarisch reflex in the anesthetized rat[J]. Brain Res, 1998,791(1-2):229-234.
- Verberne AJ, Stornetta RL, Guyenet PG. Properties of C1 and other ventrolateral medullary neurones with hypothalamic projections in the rat[J]. J Physiol, 1999,517(Pt 2):477-494.
- Tatikonda CM, Rajappa GC, Rath P, et al. Effect of Intravenous Ondansetron on Spinal Anesthesia-Induced Hypotension and Bradycardia: A Randomized Controlled Double-Blinded Study[J]. Anesth Essays Res, 2019,13(2):340-346.
- 钟 瑛,黎必万,梁 军. 不同浓度布比卡因腰麻用于二次剖宫产手术的效果比较[J]. 中国临床新医学,2013,6(6):541-544.
- van Liempt SW, Stoecklein K, Tjong MY, et al. Essentials in cardiac arrest during cesarean section[J]. Clin Pract, 2015,5(1):668.
- Oddby E, Hein A, Jakobsson JG. Circulatory collapse following epidural bolus for Caesarean section a profound vasovagal reaction? A case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2016,23:74-76.
- Martinek RM. Witnessed asystole during spinal anesthesia treated with atropine and ondansetron: a case report[J]. Can J Anaesth, 2004,51(3):226-230.

- 13 刘 涛, 丰浩荣, 张群英, 等. 不同浓度罗哌卡因肌间沟臂丛神经阻滞对心率变异性的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(9): 853 – 856.
- 14 Seo KC, Park JS, Roh WS. Factors contributing to episodes of bradycardia hypotension during shoulder arthroscopic surgery in the sitting position after interscalene block[J]. Korean J Anesthesiol, 2010, 58(1): 38 – 44.
- 15 Sia S, Sarro F, Lepri A, et al. The effect of exogenous epinephrine on the incidence of hypotensive/bradycardic events during shoulder surgery in the sitting position during interscalene block[J]. Anesth Analg, 2003, 97(2): 583 – 588.
- 16 D'Alessio JG, Weller RS, Rosenblum M. Activation of the Bezold-Jarisch reflex in the sitting position for shoulder arthroscopy using interscalene block[J]. Anesth Analg, 1995, 80(6): 1158 – 1162.
- 17 Yuan KM, Fu SY, Li J, et al. Bezold-Jarisch reflex occurred in a pediatric patient with giant intra-abdominal teratoma during induction of anesthesia[J]. Medicine, 2017, 96(41): e8304.
- 18 Bilgi K, Kamath S, Sultana N. Bezold Jarisch reflex and acute cardiovascular collapse during craniotomy[J]. Indian J Anaesth, 2017, 61(2): 176 – 177.
- 19 Lim R, Kilgar J, Cayo S, et al. Complication after treatment for resistant supraventricular tachycardia: the Bezold-Jarisch reflex[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(9): 1425. e3 – 4.
- 20 Jarecki M, Thorén PN, Donald DE. Release of renin by the carotid baroreflex in anesthetized dogs. Role of cardiopulmonary vagal afferents and renal arterial pressure[J]. Circ Res, 1978, 42(5): 614 – 619.
- 21 Oberg B, Thorén P. Increased activity in vagal cardiac afferents correlated to the appearance of reflex bradycardia during severe hemorrhage in cats[J]. Acta Physiol Scand, 1970, 80(4): 22A – 23A.
- 22 蒋桔泉, 丁世芳, 陈志楠, 等. 迷走神经反射在下后壁 STEMI 再灌注损伤中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(9): 782 – 784.
- 23 Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, et al. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferior posterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog[J]. Circ Res, 1978, 43(4): 512 – 519.
- 24 Lupiński SŁ, Schlicker E, Pędzińska-Betiuk A, et al. Acute myocardial ischemia enhances the vanilloid TRPV1 and serotonin 5-HT3 receptor-mediated Bezold-Jarisch reflex in rats[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(6): 1450 – 1459.
- 25 Shah SP, Waxman S. Two cases of Bezold-Jarisch reflex induced by intra-arterial nitroglycerin in critical left main coronary artery stenosis[J]. Tex Heart Inst J, 2013, 40(4): 484 – 486.
- 26 Koren G, Weiss AT, Ben-David Y, et al. Bradycardia and hypotension following reperfusion with streptokinase (Bezold-Jarisch reflex): a sign of coronary thrombolysis and myocardial salvage[J]. Am Heart J, 1986, 112(3): 468 – 471.
- 27 Ahn EJ, Park JH, Kim HJ, et al. Anticholinergic premedication to prevent bradycardia in combined spinal anesthesia and dexmedetomidine sedation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Anesth, 2016, 35: 13 – 19.
- 28 Jia JJ, Zeng XS, Li Y, et al. Ephedrine induced thioredoxin-1 expression through β -adrenergic receptor/cyclic AMP/protein kinase A/dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein signaling pathway[J]. Cell Signal, 2013, 25(5): 1194 – 1201.
- 29 Golparvar M, Saghaei M, Saadati MA, et al. Effect of ondansetron on prevention of post-induction hypotension in elderly patients undergoing general anesthesia: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. Saudi J Anaesth, 2015, 9(4): 365 – 369.
- 30 Sahoo T, SenDasgupta C, Goswami A, et al. Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: a double-blind randomised, placebo-controlled study[J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(1): 24 – 28.
- 31 陈志强, 雷洪伊, 叶小平, 等. 腰硬联合麻醉下剖宫产术中左侧斜卧位对产妇血流动力学的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(1): 34 – 36.

[收稿日期 2019-05-20][本文编辑 潘洪平 韦 颖]