

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสต่อหัวใจที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการบาดเจ็บจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงใหม่ในสุกร

ผู้เขียน นายวัฒนา นันตะภูมิ

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษา ผศ. ดร. นพ. เกริกวิรัช ศิลปวิทยาทร อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ศ. (เชี่ยวชาญพิเศษ) ดร. นพ. นิพนธ์ ฉัตรทิพากร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
ศ. ดร. ทพญ. สิริพร ฉัตรทิพากร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

เป็นที่ทราบกันดีว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถให้ผลป้องกันการบาดเจ็บจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงใหม่ ซึ่งยังเป็นที่ยังสงสัยกันว่าผลของการป้องกันการเกิดการบาดเจ็บจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงใหม่จากการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสเกิดจากการกระตุ้นสัญญาณนำกระแสประสาทออกไปยังหัวใจ (efferent) โดยตรงหรือเกิดจากผลทางอ้อมของการนำกระแสประสาทจากหัวใจไปยังสมอง (afferent) ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้พวกเราจึงตั้งสมมุติฐานที่ว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถให้ผลป้องกันการบาดเจ็บจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงใหม่ผ่านการนำกระแสประสาทออกไปยังหัวใจ (efferent) เป็นหลัก โดยลดการทำงานของไมโทคอนเดรีย ปรับเปลี่ยนรูปร่างของไมโทคอนเดรียให้ดีขึ้น และเพิ่มกระบวนการ mitochondrial biogenesis โดยเปลี่ยนแปลงกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรียไปสู่กระบวนการเบต้าออกซิเดชัน การศึกษาครั้งนี้พวกเราได้ศึกษาในสุกรน้ำหนัก 30-35 กิโลกรัม โดยสุกรจะถูกแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 สุกรจะได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสข้างซ้ายระดับคอ กลุ่มที่ 3 สุกรจะถูกตัดเส้นประสาทเวกัสข้างซ้ายระดับคอโดยการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสใต้ต่อบริเวณที่ตัด กลุ่มที่ 4 สุกรจะถูกตัดเส้นประสาทเวกัสข้างขวา ระดับคอพร้อมกับกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสข้างซ้ายระดับคอและกลุ่มที่ 5 สุกรจะถูกฉีดยาอะโทรปีนก่อนทำการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสข้างซ้ายระดับคอโดยเส้นประสาทเวกัสไม่ได้ถูกตัด โดยทุกกลุ่ม

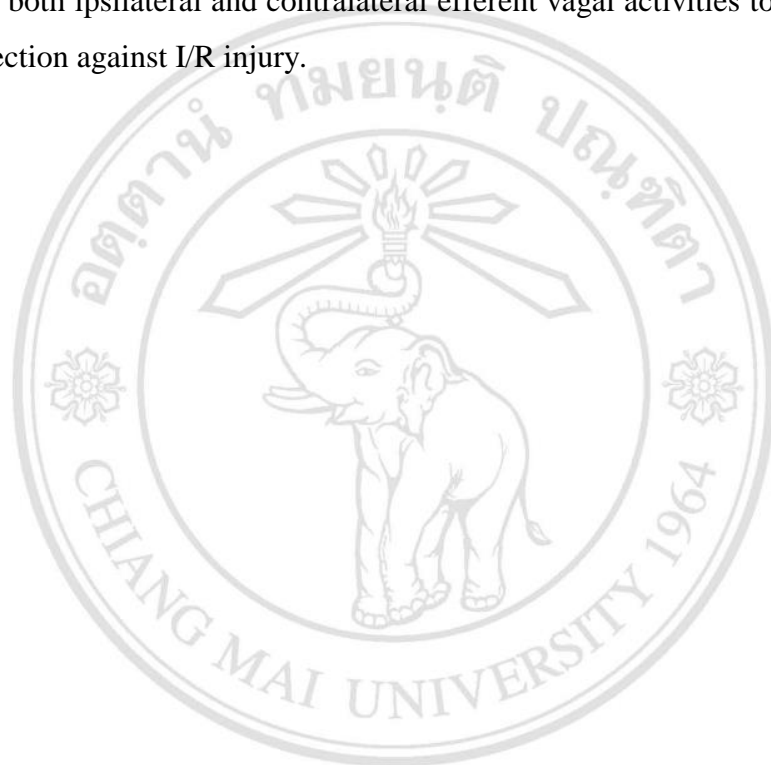
สุกรจะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยการผูกหลอดเลือดโคโรนารี
อาเทอร์รี่ด้านซ้าย เป็นเวลา 60 นาที และทำการคลายปมเพื่อทำให้เลือดกลับมาหล่อเลี้ยงกล้ามเนื้อ
หัวใจได้ใหม่อีกครั้งเป็นเวลา 120 นาที หลังจากนั้นสุกรจะถูกการุณฆาตเพื่อนำหัวใจ มาคำนวณหา
ขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตาย ศึกษาการแสดงออกของโปรตีน Connexin43, Bax, Bcl-2,
Caspase-3, MFN2, OPA1, DRP1, CPT1 และ PGC1 α ศึกษาสถานะเครียดออกซิเดชันและการ
อักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ และได้ทำการศึกษารูปร่างและการทำงานของไมโทคอนเดรียในกล้ามเนื้อ
หัวใจ ผลการทดลองของเราแสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสข้างซ้ายระดับลำคอสามารถ
ป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดกลับมาหล่อ
เลี้ยงใหม่โดยทำให้การทำงานและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไมโทคอนเดรียดีขึ้น อีกทั้งยังทำให้เกิด
การเปลี่ยนแปลงกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรียไปสู่กระบวนการเบต้าออกซิ
เดชัน แต่ยังไม่ทราบพบว่ามีกลุ่มที่ไม่ตัดเส้นประสาทและกลุ่มที่ตัดเส้นประสาทพร้อมกับกระตุ้น
เส้นประสาทเวกัสข้างเดียวกับด้านที่ตัดนั้นให้ผลที่ดีกว่ากลุ่มที่ตัดเส้นประสาทและกระตุ้น
เส้นประสาทเวกัสด้านตรงข้ามกับบริเวณที่ตัด โดยเฉพาะผลในการช่วยลดขนาดกล้ามเนื้อหัวใจตาย
การลดลงของ arrhythmia score สถานะเครียดออกซิเดชัน และการตายชนิดอะพอโทซิสของเซลล์
กล้ามเนื้อหัวใจ และการลดลงของกระบวนการทำงานที่ผิดปกติภายในไมโทคอนเดรีย โดยผลดีซึ่ง
เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสดังกล่าวข้างต้นสามารถถูกยับยั้งโดยการฉีดยาอะโทรปีน
ข้อมูลทั้งหมดที่ได้จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าผลป้องกันการบาดเจ็บจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจ
ขาดเลือดเฉียบพลันและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงใหม่ของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสผ่านการ
นำกระแสประสาทขาออกไปยังหัวใจ (efferent) เป็นหลัก และยิ่งไปกว่านั้นหากต้องการ
ประสิทธิภาพสูงสุดในการป้องกันการเกิดการบาดเจ็บจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
และมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงใหม่จากการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสจะต้องมีการส่งสัญญาณกระแส
ประสาทขาออกไปยังหัวใจ (efferent) ผ่านเส้นประสาทเวกัสทั้งสองข้าง

Thesis Title	The Effects of Vagus Nerve Stimulation on the Heart Subjected to Acute Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Swine		
Author	Mr. Watthana Nuntaphum		
Degree	Master of Science (Physiology)		
Advisory Committee	Asst.Prof.Dr. Krekwit Shinlapawittayatorn, M.D.	Advisor	
	Prof.Dr. Nipon Chattipakorn, M.D.	Co-advisor	
	Prof.Dr. Siriporn Chattipakorn	Co-advisor	

ABSTRACT

Vagus nerve stimulation (VNS) has been shown to exert cardioprotection against cardiac ischemia/reperfusion (I/R) injury. It is wondered whether the cardioprotective effects against I/R injury of VNS were mainly due to direct ipsilateral efferent vagal activation or indirect effects mediated by the contralateral vagal trunk. Therefore, in this study we hypothesized that VNS exerts cardioprotection against myocardial I/R injury predominantly through its ipsilateral efferent vagal fibers via attenuating mitochondrial dysfunction, modulating mitochondrial dynamics and improving mitochondrial biogenesis by shifting cardiac fatty acid metabolism toward beta oxidation. Thirty swine (30-35 kg) were randomized into 5 groups: no VNS (I/R), both vagal trunks intact (LC-VNS), left vagus nerve transection proximal from the stimulation electrode for selective efferent VNS (LtVNX), right vagus nerve transection (RtVNX) and atropine (Atropine). VNS was applied, except I/R group, at the onset of ischemia and continued until the end of reperfusion. Ischemia was induced by left anterior descending (LAD) coronary artery occlusion for 60 minutes, followed by 120 minutes of reperfusion. Cardiac function, infarct size, myocardial connexin43 levels, apoptotic markers, oxidative stress markers, inflammatory markers and cardiac mitochondrial morphology and function (Connexin43, Bax, Bcl-2, Caspase-3, MFN2, OPA1, DRP1, CPT1 and PGC1 α) were determined. Our data demonstrated that LC-VNS exerted cardioprotection against myocardial I/R injury via improvement of mitochondrial function and dynamics and shifted cardiac fatty acid metabolism toward

beta oxidation. However, LC-VNS and LtVNX, both efferent vagal fibers are intact, produced more profound cardioprotection, particularly infarct size reduction, decreased arrhythmia score, oxidative stress and apoptosis and attenuated mitochondrial dysfunction compared to RtVNX. These beneficial effects of VNS were abolished by atropine. In summary, our findings suggested that VNS exerted cardioprotection against cardiac I/R injury predominantly through its efferent vagal fibers. Furthermore, VNS required both ipsilateral and contralateral efferent vagal activities to fully provide its cardioprotection against I/R injury.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved