

不同血钾水平对窒息大鼠死亡时间的影响

张建友 汪小海 郑 曼 涂兆珍

摘 要 目的 观察不同血钾水平对大鼠窒息后死亡时间的影响,探讨血钾在心搏骤停中所起的作用。**方法** 24 只雄性 SD 大鼠均分为 3 组,采用速尿腹腔注射致低钾为低钾组和腹腔注射氯化钾致高钾为高钾组,另设正常对照组。采用窒息致大鼠心脏骤停模型,监测各组实验前、窒息前、死亡时刻的血钾水平,记录死亡时间,比较各组大鼠死亡时间的差异。**结果** 低钾组在速尿注射后 40min 血钾水平明显下降,高钾组在腹腔注射氯化钾后 40min 血钾显著升高。低钾组死亡时间较高钾组显著延长($P < 0.05$),而低钾组与对照组间及高钾组与对照间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 高血钾对窒息性心搏骤停的负面影响要高于低血钾。

关键词 血钾 大鼠 速尿 死亡时间

Effect of Different Potassium Concentration on Death Time of Rats. Zhang Jianyou, Wang Xiaohai, Zheng Man, Tu Zhaozhen. Department of Anesthesiology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Jiangsu 210008, China

Abstract Objective To study the contribution of potassium on cardiac arrest by observing the effect of different concentration of potassium on the duration of heartbeat after asphyxia. **Methods** Twenty - four rats were randomly divided into three groups ($n = 8$, each): hyperkalemia group (group A), hypokalemia group (group B), control group (group C). The difference of the time of death between the groups was observed, and the potassium concentration was measured before the trail, before the asphyxia and at the cardiac arrest by using the asphyxial cardiac arrest model. **Results** The potassium concentration decreased significantly after the peritoneal administration of furosemide, and it increased after the peritoneal administration of potassium chloride. The time of death in group B was longer than it in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The hyperkalemia affects more on cardiac arrest of asphyxia than hypokalemia.

Key words Potassium; Rat; Furosemide; Time of death

钾离子是细胞内的主要阳离子,是形成静息膜电位的基础,也是动作电位复极过程的主要离子。钾离子的轻微改变即会明显影响细胞膜电位,从而影响细胞的极化功能,对心脏的影响则会导致各种心律失常以及结构功能障碍,甚至心搏骤停。一般认为,窒息缺氧导致的严重酸中毒和氢钾交换增强引起血浆钾离子浓度升高,而高血钾会影响心脏的除极、复极和收缩功能,甚至发生心搏骤停^[1,2]。血钾水平的高低是否对严重缺氧时心脏骤停的发生有影响还属未知,且未有相关报道。因此,本研究利用窒息缺氧导致大鼠心搏骤停的模型来观察不同水平的血钾对大鼠死亡时间的影响,以期探讨血钾水平与心搏骤停间关系。

资料与方法

1. 材料:动物:雄性清洁级 SD (Sprague Dawley) 大鼠,体重 250 ~ 300g (南京大学附属鼓楼医院动物中心提供);仪器:Edwards 动脉测压系统 (Edwards Lifesciences, 美国)、GEM Premier 3000 血气分析仪 (美国 IL 公司)。

2. 方法:(1)实验分组:SD 大鼠 24 只,按照随机化数字表随机分为 3 组:高钾组(A组,8 只)、低钾组(B组,8 只)和对照组(C组,8 只)。(2)模型制备与实验方法:所有动物术前禁食 12h,不禁水。称重,取血样本 0.5ml 测血气基础值,后按照各组进行模型制作。低血钾组:参照文献[3]腹腔注射呋塞米 20mg,后给予氯胺酮 (150mg/kg) 和地西洋 (3mg/kg) 腹腔注射麻醉,动物固定在实验台,手术暴露右股动脉、右颈动脉和气管,进行颈动脉置管并连接压力换能器,股动脉置管用于抽取血样本,同时进行心电监测。高血钾组:腹腔注射 10% 氯化钾 0.2ml/kg,后进行麻醉和外科准备 (同低钾组)。大鼠术后室温下稳定 10min。动物在注射呋塞米 (或氯化钾) 后 40min 抽取血 0.5ml 进行血气检测,并于呼气末夹闭气管插管致心搏骤停^[4]。(3)观察指标:动态监测大鼠心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)。记录各组动物实验前基础血钾值 (T_0)、低钾 (高钾) 处理后 40min (T_1) 和死亡时 (T_2) 的血钾。死亡时间 (T_D) 定义为:从夹闭气管到心搏骤停的时间。心搏骤停判断标准^[5]:动脉压力波形呈直线、心脏搏动消失、平均动脉压力低于 10mmHg。(4)统计学方法:各组实验计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 SPSS 13.0 统计软件对计量数据进行统计学分析,采用 t 检验和方差分析对各组数据进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组血钾变化和死亡时间的比较(表 1):3 组动物窒息后均在 7min 内发生心脏停跳, T_0 时点的血钾浓度 3 组间无显著性差异($P > 0.05$)。A 组的血钾水平在腹腔注射氯化钾后 40min 较注射前显著升高($P < 0.05$), B 组在咪塞米注射后血钾显著下降($P < 0.05$), 各组心脏停跳后的血钾浓度均较 T_0 和 T_1 时有升高。在死亡时间上, A 组动物心搏时间最短, 对照 C 组次之, B 组最长, 其中 A 组和 B 组与 C 组间差异无统计学意义, 但 B 组较 A 组显著延长($P < 0.05$)。

表 1 各组不同时间点血钾水平和死亡时间比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	T_0	T_1	T_2	T_D (min)
A	4.44 ± 0.23	$6.15 \pm 0.60^\Delta$	6.94 ± 1.08	4.02 ± 0.45
B	4.60 ± 0.32	$2.91 \pm 0.24^\Delta$	5.08 ± 0.89	$4.56 \pm 0.48^*$
C	4.39 ± 0.48	-	5.21 ± 0.56	4.38 ± 0.85

$^\Delta$ 与 T_0 比较, $P < 0.05$, * 与 A 组比较, $P < 0.05$

2. 各组动物血钠、钙、pH 及 MAP 变化的比较(表 2 和图 1):3 组动物血钠、钙、pH、心率(HR)和平均动脉压(MAP)试验前的基础值无差异($P > 0.05$)。 T_1 时刻血钠、钙及 pH 组间亦无统计学差异($P > 0.05$)。3 组在 MAP 变化上的差异见图 1, 各组动物在窒息后 MAP 升高, 45s 左右达到最大, 继而开始下降。由于第 4min 有大鼠死亡, 采用 3min 内 MAP 比较, 在各个时点(每 30s)血压在各组间无显著差异($P > 0.05$)。

表 2 pH、血钠和钙浓度的比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	时点	pH	钠	钙
A 组	T_0	7.41 ± 0.04	145.3 ± 4.16	1.12 ± 0.06
	T_1	7.34 ± 0.03	143.6 ± 2.88	1.21 ± 0.02
B 组	T_0	7.44 ± 0.04	140.5 ± 1.00	1.11 ± 0.07
	T_1	7.36 ± 0.05	141.5 ± 0.58	1.21 ± 0.06
C 组	T_0	7.36 ± 0.12	144.5 ± 0.71	1.22 ± 0.07
	T_1	-	-	-

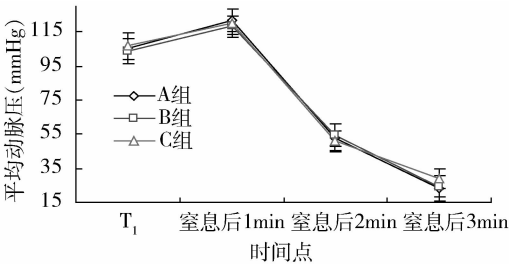


图 1 3 组平均动脉压 (MAP) 变化比较

讨 论

钾在维持心脏功能上起着重要的作用, K^+ 浓度的急剧变化对心肌的基本特性有着显著影响。 Ca^{2+} 激活的钾通道、 Na^+ 激活的钾通道、ATP 敏感钾通道 (K_{ATP})、乙酰胆碱激活的钾通道 (K_{Ach}) 等钾通道活动的增强、通道的异常开放或组织 ATP 水平降低以及其他原因所致的 $Na^+ - K^+$ 泵活动受到抑制时都会使钾释放出细胞而引起血钾升高。据报道, 在心肌缺血、缺氧的最初 2 ~ 5min 迅速发生的细胞内 K^+ 浓度减少和细胞外 K^+ 浓度的增加可使胞外钾浓度增高至 10mmol/L 左右^[6,7]。

窒息后心肌组织处于严重缺血缺氧的情况, 导致钾通道功能抑制, 使得细胞外钾升高、胞内钾降低, 会发生一些恶性心律失常, 严重影响心脏电生理和泵功能, 从而可能对心脏有效搏动时间产生影响^[8,9]。 Gregory F 等报道, 低血钾能降低偶发室性心率失常患者的再发风险, 降低除颤治疗率^[10]。由此我们推理, 窒息缺氧前维持一定的低钾水平可能有利于延迟心搏骤停的发生。但低钾血症时异位起搏点自律性增高、传导性降低使传导减慢、复极时间延长及有效不应期缩短而易引起兴奋折返。所以, 易发生房室传导阻滞、心室纤维颤动等各种心律失常, 严重低钾会导致收缩性降低, 甚至心搏骤停^[11]。有研究指出低血钾还会使心肌对低氧的敏感性增强, 同时细胞外钾升高会缩短复极时间, 抑制胞内钾流失^[12-14]。因此, 在缺血缺氧前维持一定程度的低钾是否可以延长窒息后大鼠的死亡时间值得研究。

本研究显示, 在实验模型药物注射后 40min 时, 3 组动物间血钠、钙及 pH 等相比均无显著性差异。低钾组与正常组的死亡时间相比无显著差异, 但低钾组大鼠死亡时间显著长于高钾组, 其结果说明本实验水平的高血钾对窒息后大鼠心脏的影响比低血钾要大。可见在维持血钾适度低的水平情况下, 心搏骤停风险可能较高钾情况下的风险要低, 其机制可能与低钾血症和高钾血症对心脏传导及功能影响不同机制有关。

早年的研究在动物实验中观察到, 低钾降低室颤阈, 在低钾时的心脏可观察到自发性室颤, 而升高钾浓度可提高室颤阈。据报道, 当血钾上升到一定程度时, 心脏功能受损且心室内径迅速扩大, 动物会迅速死亡^[15]。低血钾是原发性心电疾病患者室性心律失常发生的危险因素^[16]。另外, 在对 10000 名急性心肌梗死患者的荟萃分析中发现, 不管是否应用利尿剂, 室颤的发生率与血钾浓度成反比^[17]。结合我们

结 果

1. 各组血钾变化和死亡时间的比较(表 1):3 组动物窒息后均在 7min 内发生心脏停跳, T_0 时点的血钾浓度 3 组间无显著性差异($P > 0.05$)。A 组的血钾水平在腹腔注射氯化钾后 40min 较注射前显著升高($P < 0.05$), B 组在咪塞米注射后血钾显著下降($P < 0.05$), 各组心脏停跳后的血钾浓度均较 T_0 和 T_1 时有升高。在死亡时间上, A 组动物心搏时间最短, 对照 C 组次之, B 组最长, 其中 A 组和 B 组与 C 组间差异无统计学意义, 但 B 组较 A 组显著延长($P < 0.05$)。

表 1 各组不同时间点血钾水平和死亡时间比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	T_0	T_1	T_2	T_D (min)
A	4.44 ± 0.23	$6.15 \pm 0.60^\Delta$	6.94 ± 1.08	4.02 ± 0.45
B	4.60 ± 0.32	$2.91 \pm 0.24^\Delta$	5.08 ± 0.89	$4.56 \pm 0.48^*$
C	4.39 ± 0.48	-	5.21 ± 0.56	4.38 ± 0.85

$^\Delta$ 与 T_0 比较, $P < 0.05$, * 与 A 组比较, $P < 0.05$

2. 各组动物血钠、钙、pH 及 MAP 变化的比较(表 2 和图 1):3 组动物血钠、钙、pH、心率(HR)和平均动脉压(MAP)试验前的基础值无差异($P > 0.05$)。 T_1 时刻血钠、钙及 pH 组间亦无统计学差异($P > 0.05$)。3 组在 MAP 变化上的差异见图 1, 各组动物在窒息后 MAP 升高, 45s 左右达到最大, 继而开始下降。由于第 4min 有大鼠死亡, 采用 3min 内 MAP 比较, 在各个时点(每 30s)血压在各组间无显著差异($P > 0.05$)。

表 2 pH、血钠和钙浓度的比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	时点	pH	钠	钙
A 组	T_0	7.41 ± 0.04	145.3 ± 4.16	1.12 ± 0.06
	T_1	7.34 ± 0.03	143.6 ± 2.88	1.21 ± 0.02
B 组	T_0	7.44 ± 0.04	140.5 ± 1.00	1.11 ± 0.07
	T_1	7.36 ± 0.05	141.5 ± 0.58	1.21 ± 0.06
C 组	T_0	7.36 ± 0.12	144.5 ± 0.71	1.22 ± 0.07
	T_1	-	-	-

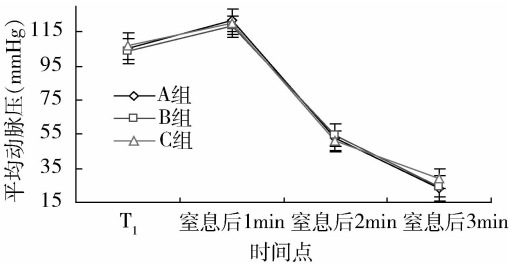


图 1 3 组平均动脉压 (MAP) 变化比较

讨 论

钾在维持心脏功能上起着重要的作用, K^+ 浓度的急剧变化对心肌的基本特性有着显著影响。 Ca^{2+} 激活的钾通道、 Na^+ 激活的钾通道、ATP 敏感钾通道 (K_{ATP})、乙酰胆碱激活的钾通道 (K_{Ach}) 等钾通道活动的增强、通道的异常开放或组织 ATP 水平降低以及其他原因所致的 $Na^+ - K^+$ 泵活动受到抑制时都会使钾释放出细胞而引起血钾升高。据报道, 在心肌缺血、缺氧的最初 2 ~ 5min 迅速发生的细胞内 K^+ 浓度减少和细胞外 K^+ 浓度的增加可使胞外钾浓度增高至 10mmol/L 左右^[6,7]。

窒息后心肌组织处于严重缺血缺氧的情况, 导致钾通道功能抑制, 使得细胞外钾升高、胞内钾降低, 会发生一些恶性心律失常, 严重影响心脏电生理和泵功能, 从而可能对心脏有效搏动时间产生影响^[8,9]。Gregory F 等报道, 低血钾能降低偶发室性心率失常患者的再发风险, 降低除颤治疗率^[10]。由此我们推理, 窒息缺氧前维持一定的低钾水平可能有利于延迟心搏骤停的发生。但低钾血症时异位起搏点自律性增高、传导性降低使传导减慢、复极时间延长及有效不应期缩短而易引起兴奋折返。所以, 易发生房室传导阻滞、心室纤维颤动等各种心律失常, 严重低钾会导致收缩性降低, 甚至心搏骤停^[11]。有研究指出低血钾还会使心肌对低氧的敏感性增强, 同时细胞外钾升高会缩短复极时间, 抑制胞内钾流失^[12-14]。因此, 在缺血缺氧前维持一定程度的低钾是否可以延长窒息后大鼠的死亡时间值得研究。

本研究显示, 在实验模型药物注射后 40min 时, 3 组动物间血钠、钙及 pH 等相比均无显著性差异。低钾组与正常组的死亡时间相比无显著差异, 但低钾组大鼠死亡时间显著长于高钾组, 其结果说明本实验水平的高血钾对窒息后大鼠心脏的影响比低血钾要大。可见在维持血钾适度低的水平情况下, 心搏骤停风险可能较高钾情况下的风险要低, 其机制可能与低钾血症和高钾血症对心脏传导及功能影响不同机制有关。

早年的研究在动物实验中观察到, 低钾降低室颤阈, 在低钾时的心脏可观察到自发性室颤, 而升高钾浓度可提高室颤阈。据报道, 当血钾上升到一定程度时, 心脏功能受损且心室内径迅速扩大, 动物会迅速死亡^[15]。低血钾是原发性心电疾病患者室性心律失常发生的危险因素^[16]。另外, 在对 10000 名急性心肌梗死患者的荟萃分析中发现, 不管是否应用利尿剂, 室颤的发生率与血钾浓度成反比^[17]。结合我们