

个体化快速补钾策略救治致命性重度低钾血症的实验研究

杜宇 牟奕 刘进

610041 四川成都, 四川大学华西第四医院急诊科(杜宇); 610041 四川成都, 四川大学华西医院危重病急救研究室(牟奕、刘进)

通讯作者: 杜宇, Email: 456duyu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.004

【摘要】 **目的** 探讨个体化快速补钾策略的有效性和安全性, 为临床救治致命性重度低钾血症提供实验依据。**方法** 给20只健康成年日本大耳白兔灌胃半数致死量(LD50)氯化钡(BaCl_2)溶液 $168 \text{ mg} \cdot 5 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 建立急性致命性重度低钾血症模型, 并按随机数字表法分为传统补钾组和个体化快速补钾组, 每组10只。经耳缘静脉微量泵入3%氯化钾(KCl)溶液, 预设目标血钾浓度为 4 mmol/L , 传统补钾组以 $0.4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的常规速度静脉补钾; 个体化快速补钾组先在5 min内快速静脉推注负荷量3% KCl溶液, 迅速提升血钾浓度至 3.5 mmol/L 后, 再持续给予维持量, 以常规速度静脉补钾。监测家兔补钾期间心电、血压、呼吸频率(RR)、血钾浓度、尿钾浓度、尿量、细胞外液(ECF)钾含量等指标的变化, 记录补钾、排钾和钾跨细胞情况, 观察不良反应和7 d内死亡情况。**结果** 灌胃 BaCl_2 溶液后0.5 h, 所有家兔血钾浓度即较基础值明显降低, 2.0 h降至 2.5 mmol/L 以下, 且出现室性心律失常, 提示致命性重度低钾血症模型建立成功。两组家兔性别、体重、心率(HR)、RR、平均动脉压(MAP)、动脉血气分析和血 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 等基线水平比较差异均无统计学意义。与基础值比较, 两组家兔补钾前MAP均明显降低, RR均明显升高; 补钾后上述指标明显改善, 并恢复至基础值水平。两组补钾期间MAP和RR比较差异均无统计学意义。补钾期间, 两组家兔补钾量差异无统计学意义; 与传统补钾组相比, 个体化快速补钾组血钾浓度增值、尿钾浓度、ECF钾含量增值均明显升高[血钾浓度增值(mmol/L): 2.40 ± 0.33 比 1.51 ± 0.75 , 尿钾浓度(mmol/L): 164.94 ± 18.07 比 108.35 ± 19.67 , ECF钾含量增值(mmol): 1.17 ± 0.16 比 0.73 ± 0.35], 补钾时间明显缩短(h): 2.1 ± 0.7 比 4.7 ± 1.4), 总尿量、肾排钾量和钾跨细胞转移量均明显减少[总尿量(mL): 6.40 ± 1.78 比 13.60 ± 4.69 , 肾排钾量(mmol): 1.04 ± 0.26 比 1.46 ± 0.51 , 钾跨细胞转移量(mmol): 1.39 ± 0.21 比 1.84 ± 0.62], 心律失常持续时间明显缩短(min): 19.60 ± 8.92 比 71.80 ± 9.84), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组家兔补钾期间均未发生高钾血症。个体化快速补钾组家兔全部存活, 传统补钾组死亡4只, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 个体化快速补钾策略能缩短重度低钾的纠正时间, 更好地逆转重度低钾所致心律失常等危及生命的状态, 提高抢救成功率, 且补钾过程安全有效。

【关键词】 个体化快速补钾策略; 致命性重度低钾血症; 有效性; 安全性

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研项目(16PJ255)

Experimental research on individual-specific rapid potassium supplementation strategy for fatal severe hypokalemia Du Yu, Mou Yi, Liu Jin

Department of Emergence, West China School of Public Health, No.4 West China Teaching Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China (Du Y); Critical Care and Emergency Laboratory, West China School of Medicine/West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China (Mou Y, Liu J)

Corresponding author: Du Yu, Email: 456duyu@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effectiveness and safety of the individual-specific rapid potassium supplementation strategy, and to provide experimental basis for treating fatal severe hypokalemia. **Methods** An acute fatal severe hypokalemia model was reproduced in 20 healthy adult Japanese big ear white rabbits with half lethal dose (LD50) of barium chloride (BaCl_2) solution $168 \text{ mg} \cdot 5 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. The rabbits were divided into conventional potassium supplementation group and individual-specific rapid potassium supplementation group according to random number table method with 10 rabbits in each group. All the animals were injected with 3% KCl through the auricular marginal veins by a micro-injection pump, and the target plasma potassium concentration was 4 mmol/L . The rabbits in conventional potassium supplementation group were administered continuously potassium infusion at the standard infusion rate of $0.4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. And those in the individual-specific rapid potassium supplementation group were treated in two steps: first, a loading dose of potassium was rapidly injected within 5 minutes, and this step was repeated until the plasma potassium concentration increased to 3.5 mmol/L ; second, a sustaining dose of potassium infusion was continued at the rate of $0.4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ after the increase in plasma potassium concentration. The changes in electrocardiogram, blood pressure, respiratory rate (RR), plasma potassium concentration, urine potassium concentration, urine volume, potassium content in extracellular fluid (ECF) and other parameters were monitored. The potassium

supplementation, potassium excretion and potassium cross cell status were recorded. Adverse reactions and 7-day death were observed. **Results** Since the BaCl_2 administration, the plasma potassium concentration of all experimental rabbits were significantly lower than baseline at 0.5 hour, which was decreased below 2.5 mmol/L at 2.0 hours when the ventricular arrhythmias appeared, indicating the reproduction of fatal severe hypokalemia model was successful. There was no significant difference in gender, weight, baseline heart rate (HR), RR, mean arterial pressure (MAP), blood gas analysis or K^+ , Na^+ , Cl^- levels between the two groups. Compared with baseline levels, MAP was significantly decreased and RR was significantly increased before potassium supplementation in both groups, but the parameters were improved significantly and restored to the baseline after potassium supplementation. There was no significant difference in MAP or RR during potassium supplementation between the two groups. The amount of potassium supplementation in two groups showed no significant differences. However, compared with the conventional potassium supplementation group, in the individual-specific rapid potassium supplementation group, the increase in plasma potassium concentration, urine potassium concentration, and the increase in potassium content in ECF were significantly increased [the increase in plasma potassium concentration (mmol/L): 2.40 ± 0.33 vs. 1.51 ± 0.75 , urine potassium concentration (mmol/L): 164.94 ± 18.07 vs. 108.35 ± 19.67 , the increase in potassium content in ECF (mmol): 1.17 ± 0.16 vs. 0.73 ± 0.35], the duration of potassium infusion was shortened (hours: 2.1 ± 0.7 vs. 4.7 ± 1.4), the total urine volume, renal excretion of potassium, and the amount of transcellular potassium shift were significantly decreased [total urine volume (mL): 6.40 ± 1.78 vs. 13.60 ± 4.69 , renal excretion of potassium (mmol): 1.04 ± 0.26 vs. 1.46 ± 0.51 , amount of transcellular potassium shift (mmol): 1.39 ± 0.21 vs. 1.84 ± 0.62], the duration of arrhythmia was shortened (minutes: 19.60 ± 8.92 vs. 71.80 ± 9.84), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Hyperkalemia did not occur in both groups. The rabbits of the individual-specific rapid potassium supplementation group were all alive, while 4 died in the conventional potassium supplementation group, and statistically significant difference was found between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusions** These data demonstrate that the individual-specific rapid potassium supplementation strategy can shorten the time for correcting hypokalemia, which is a better option to reverse life-threatening arrhythmia caused by severe hypokalemia, with a high rescue success rate. The process of potassium supplement is safe and effective.

【Key words】 Individual-specific rapid potassium supplementation strategy; Fatal severe hypokalemia; Efficiency; Safety

Fund program: Scientific Research Foundation of the Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (16PJ255)

为了避免静脉补钾引起的高钾危险,医学界对静脉补钾的浓度和速度进行了严格规定:静脉补钾浓度不超过 40 mmol/L (0.3%);成人输注速度不超过 20 mmol/h (1.5 g/h);每日补钾总量少于 200 mmol (15 g);绝对禁忌直接静脉推注(静推)钾溶液^[1-2]。然而,我们在临床上经常发现,面对重度低钾血症(血浆钾浓度低于 2.5 mmol/L^[1])患者,尤其是伴随心律失常、呼吸肌麻痹等致命性低钾状态时,传统补钾方式难以奏效^[3-5]。重度低钾常合并各种危重疾病,需要严格限制液体入量和速度,短时间内难以用传统补钾方式纠正低钾,从而延误最佳抢救时机。

钡是在自然界广泛分布的一种银白色碱土金属,在可溶性钡盐中以氯化钡(BaCl_2)毒性最大^[6]。 BaCl_2 可通过兴奋细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和阻滞钾通道,使细胞外钾逆化学梯度大量进入细胞内;同时,细胞内钾难以向外转移,从而造成细胞内高钾而细胞外严重低钾,导致膜电流抑制、肌肉麻痹及呼吸衰竭(呼衰)和致命性心律失常等低钾血症的临床表现^[7],这也是急性 BaCl_2 中毒的主要致死原因^[8-10]。本课题组借助 BaCl_2 中毒后除迅速引发严重低钾血症外,极易出现心律失常等特征性表现,更接近重度低钾血症致命状态的临床病理生理过程等

特点,采用 BaCl_2 建立急性致命性重度低钾血症动物模型,通过与传统补钾方法进行比较,评价个体化快速补钾策略的有效性和安全性,为临床针对致命性重度低钾血症制定有效、安全、科学的补钾策略提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物:健康成年日本大耳白兔,雌雄各半,兔龄 12~14 周,体重 2.5 kg 左右,由四川省动物中心提供,动物合格证号:SCXK(川)2013-14。所有动物单笼单只放置于安静、舒适的环境,温度 22~24 °C,生理昼夜节律,保持其基础状态的稳定性和均一性,正常饲养 3~5 d 后开始实验。

1.2 动物模型的建立:按照预实验结果建立家兔致命性重度低钾血症模型。所有动物在实验前 12 h 禁食给水。家兔称重后经耳中央动脉穿刺置管,并连接三通,分别连接压力转换器监测血压或作为间断采血通道。腹腔注射 20% 乌拉坦溶液(5 mL/kg)麻醉动物后固定于解剖实验台上,留置尿管导尿,排空膀胱尿液。四肢去毛后插上电极针,连接 BL-420E⁺ 生物功能实验系统,实时监测动物心电、血压、呼吸频率(RR)及经皮血氧饱和度(SpO_2),并测定基础血钾及血气分析值。用半数致死量(LD50) BaCl_2 溶液

168 mg · 5 mL⁻¹ · kg⁻¹ 灌胃后,监测心电、RR、血压、SpO₂,每 0.5 h 或出现心律失常时监测血钾,直至血钾浓度降至 2.5 mmol/L 以下,并出现低钾相关心律失常,提示急性致命性重度低钾血症模型建立成功。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 补钾方法(图 1):将 20 只制模成功的家兔按照随机数字表法分为传统补钾组和个体化快速补钾组,每组 10 只。所有家兔经耳缘静脉建立输液通道,采用微量注射泵输入氯化钾(KCl)溶液。预设目标血钾浓度为 4 mmol/L。传统补钾组根据公式计算每只家兔所需补钾剂量^[2,11],将 3% KCl 溶液^[12]以 0.4 mmol · kg⁻¹ · h⁻¹ 的速度泵入,直至达到预设血钾目标或死亡。个体化快速补钾组先计算家兔负荷量所需补钾剂量,将 3% KCl 溶液在 5 min 内匀速泵入,直至血钾浓度迅速升至 3.5 mmol/L;再计算家兔维持量所需补钾剂量,将 3% KCl 溶液以 0.4 mmol · kg⁻¹ · h⁻¹ 的速度泵入,直至达到预设血钾目标或死亡。

1.4 观察指标:补钾期间动态监测心电、RR、血压、血气分析。当动脉血氧分压(PaO₂)降至 60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 以下时,给予气管插管呼吸机支持通气;当出现心脏停搏时,给予心外按压,30 min 无效则终止按压。测定两组家兔补钾前及补钾观察期结束后血钾浓度,直到达到预设目标浓度。收集补钾期间的尿液,测定容积和尿钾浓度。记录补钾时间、补钾量、排钾量、细胞外液(ECF)钾含量、钾跨细胞转移量和补钾前后平均动脉压(MAP)、RR,

以及心律失常持续时间和 7 d 内死亡情况。

1.4.1 指标的定义:补钾后浓度(mmol/L)为补钾治疗停止时或补钾期间家兔死亡时的血钾浓度;低钾相关心律失常:本实验主要统计室性心律失常,如室性期前收缩(室早)、室性心动过速(室速)和室性纤颤(室颤)等;心律失常持续时间指家兔每次出现室性心律失常至室性心律失常消失的时间。

1.4.2 指标计算公式

$$\text{血钾浓度增值(mmol/L)} = \text{补钾后浓度} - \text{补钾前浓度}$$

$$\text{净补钾量(mmol)} = \text{实际补钾量} - \text{肾排钾量}$$

$$\text{肾排钾量(mmol)} = \text{尿钾浓度} \times \text{总尿量}$$

$$\text{ECF 钾含量(mmol)} = \text{血钾浓度} \times \text{体重(kg)} \times 0.2$$

$$\text{ECF 钾含量增值(mmol)} = \text{补钾后 ECF 钾含量} -$$

$$\text{补钾前 ECF 钾含量}$$

$$\text{钾跨细胞转移量(mmol)} = \text{净补钾量} - \text{ECF 钾含量增值}$$

1.5 钾浓度的检测方法:经家兔耳中央动脉采血 0.1 mL,应用丹麦雷度 ABL800FLEX 型全自动血气生化仪,采用离子选择性电极法测量血钾浓度。采集尿液 2 mL,应用美国贝克曼库尔特 Unicel Dxc 800 Synchron 型全自动生化分析仪,采用间接电位测定法测定尿钾浓度。

1.6 统计学处理:所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。所有计量资料均服从正态分布,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以只数表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

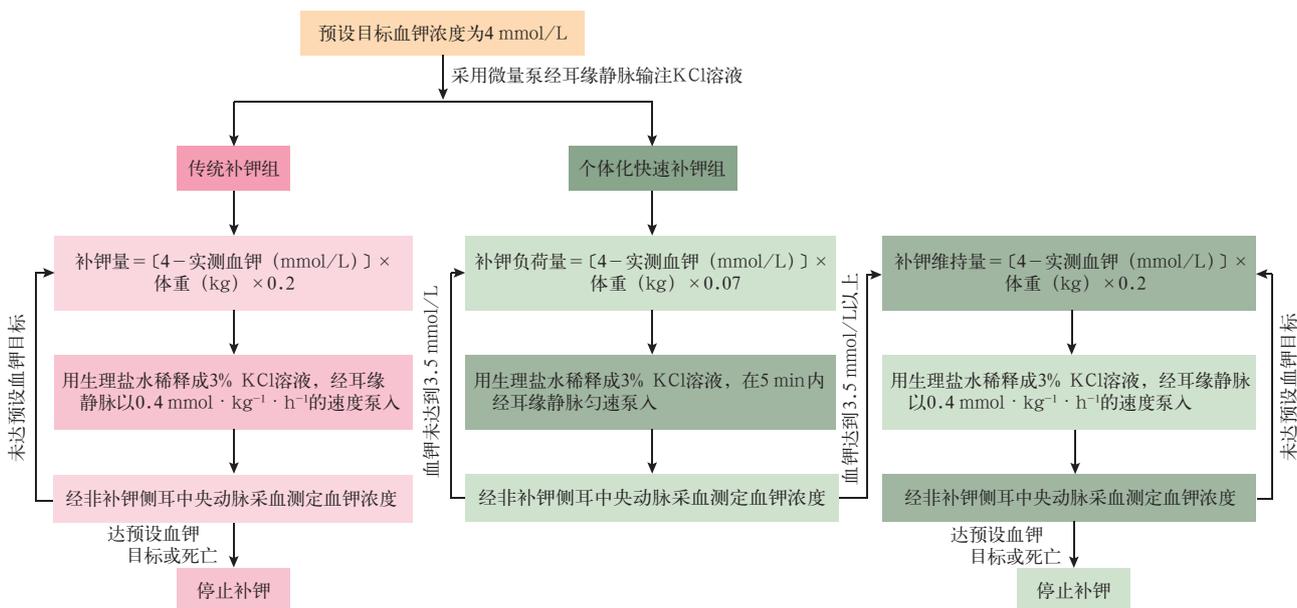
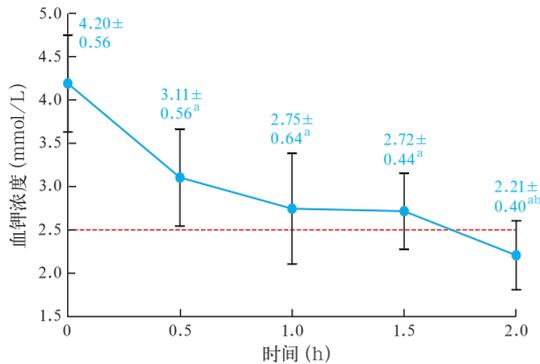


图 1 传统补钾组和个体化快速补钾组致命性重度低钾血症家兔的补钾方法

2 结果

2.1 动物模型的建立(图2):20只家兔经BaCl₂溶液处理后0.5h;血钾浓度即较制模前基础值明显下降($P<0.01$);2.0h血钾浓度降至2.5mmol/L以下,且明显低于1.5h时($P<0.05$),同时家兔出现室性心律失常,提示致命性重度低钾血症模型建立成功。



注:与0h比较,^a $P<0.01$;与1.5h比较,^b $P<0.05$

图2 致命性重度低钾血症模型建立过程中家兔血钾浓度的变化

2.2 基础状态(表1):两组家兔性别、体重以及心率(HR)、动脉血气分析和血K⁺、Na⁺、Cl⁻等基线水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 补钾情况(表2):两组家兔补钾前血钾浓度、实际总补钾量和净补钾量比较差异无统计学意义

(均 $P>0.05$)。与传统补钾组比较,个体化快速补钾组补钾后家兔血钾浓度及其增值明显升高,补钾时间明显缩短,实际补钾速度和净补钾速度明显加快(均 $P<0.01$)。

2.4 肾排钾情况(表3):个体化快速补钾组补钾期间家兔总尿量明显少于传统补钾组($P<0.01$);两组每小时尿量均超过2mL,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。个体化快速补钾组尿钾浓度及肾排钾速度明显高于传统补钾组,肾排钾量明显低于传统补钾组(均 $P<0.05$)。

2.5 钾跨细胞转移情况(表3):两组家兔补钾前ECF钾含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);但补钾后个体化快速补钾组家兔ECF钾含量及其增值均明显高于传统补钾组(均 $P<0.01$)。与传统补钾组比较,个体化快速补钾组家兔钾跨细胞转移速度明显加快($P<0.01$),但钾跨细胞转移量明显减少($P<0.05$)。

2.6 循环呼吸的变化(图3):与基础值比较,两组家兔补钾前MAP均明显降低,而RR均明显升高(均 $P<0.01$);补钾后MAP和RR均明显改善,并恢复至基础值水平(均 $P>0.05$)。两组家兔间MAP和RR的基础值及补钾前后水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 不同补钾方法两组致命性重度低钾血症家兔基础状态比较

组别	动物数		体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	pH值 ($\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	K ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Na ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Cl ⁻ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	
	(只)	雌性									雄性
传统补钾组	10	5	5	2.4 ± 0.2	332.1 ± 24.2	7.37 ± 0.05	91.14 ± 7.91	27.24 ± 4.15	3.91 ± 0.35	137.20 ± 4.47	108.70 ± 3.59
个体化快速补钾组	10	5	5	2.4 ± 0.1	334.7 ± 17.9	7.37 ± 0.06	89.08 ± 16.37	28.90 ± 3.35	3.99 ± 0.73	140.20 ± 6.11	106.50 ± 5.68
χ^2/t 值		0.000	0.000	0.000	1.896	0.001	0.969	0.128	0.014	1.572	1.071
P值		1.000	1.000	0.990	0.185	0.977	0.724	0.338	0.908	0.226	0.314

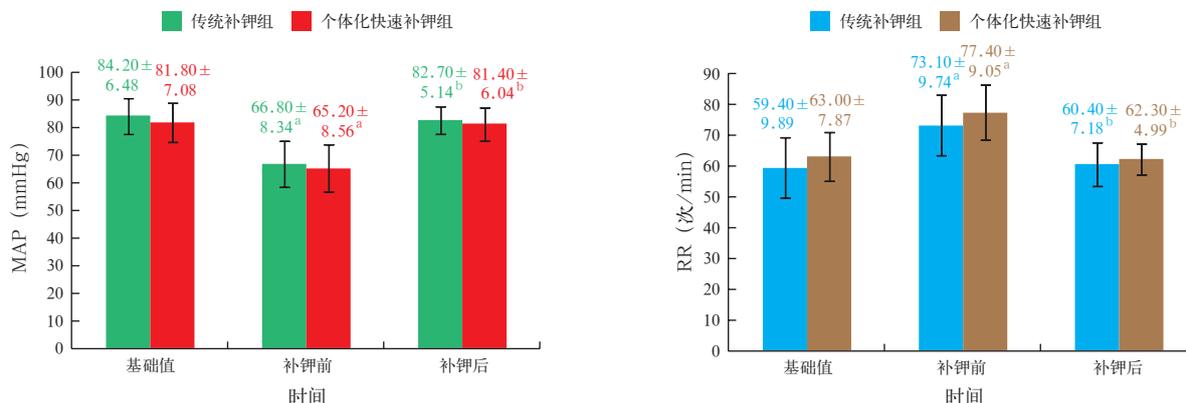
注:HR为心率,PaO₂为动脉血氧分压,PaCO₂为动脉血二氧化碳分压;1mmHg=0.133kPa

表2 不同补钾方法两组致命性重度低钾血症家兔补钾期间血钾浓度变化、补钾时间和补钾情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血钾浓度(mmol/L)			补钾时 间(h)	实际补钾情况		净补钾情况	
		补钾前	补钾后	增值		总补钾量(mmol)	补钾速度(mmol/h)	净补钾量(mmol)	补钾速度(mmol/h)
传统补钾组	10	2.10 ± 0.28	3.61 ± 0.59	1.51 ± 0.75	4.7 ± 1.4	4.03 ± 0.86	0.86 ± 0.13	2.57 ± 0.41	0.57 ± 0.11
个体化快速补钾组	10	2.16 ± 0.23	4.56 ± 0.40	2.40 ± 0.33	2.1 ± 0.7	3.60 ± 0.41	1.89 ± 0.48	2.56 ± 0.24	1.36 ± 0.42
t 值		0.283	17.762	11.824	27.947	2.003	42.832	0.009	32.885
P值		0.601	0.001	0.003	0.000	0.174	0.000	0.927	0.000

表3 不同补钾方法两组致命性重度低钾血症家兔补钾期间肾排钾和钾跨细胞转移情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	尿量(mL)		尿钾浓度 (mmol/L)	肾排钾情况		细胞外液(ECF)钾含量(mmol)			钾跨细胞转移情况	
		总尿量	每小时尿量		排钾量 (mmol)	排钾速度 (mmol/h)	补钾前	补钾后	增值	转移量 (mmol)	转移速度 (mmol/h)
		传统补钾组	10		13.60 ± 4.69	2.88 ± 0.58	108.35 ± 19.67	1.46 ± 0.51	0.31 ± 0.07	1.04 ± 0.20	1.78 ± 0.30
个体化快速补钾组	10	6.40 ± 1.78	3.17 ± 0.30	164.94 ± 18.07	1.04 ± 0.26	0.52 ± 0.08	1.05 ± 0.13	2.22 ± 0.22	1.17 ± 0.16	1.39 ± 0.21	0.74 ± 0.26
t 值		20.617	1.970	44.907	5.089	42.187	0.017	14.208	12.929	4.736	11.596
P值		0.000	0.177	0.000	0.037	0.000	0.899	0.001	0.002	0.043	0.003



注：MAP 为平均动脉压，RR 为呼吸频率；1 mmHg = 0.133 kPa；与本组基础值比较，^a*P* < 0.01；与本组补钾前比较，^b*P* < 0.01

图3 不同补钾方法两组致命性重度低钾血症家兔补钾期间 MAP(左)和 RR(右)的变化比较

2.7 不良反应和死亡情况(表4~5)：两组家兔补钾期间均未发生高钾血症。两组家兔补钾后发生心律失常时的血钾浓度差异无统计学意义(*P* > 0.05)，但个体化快速补钾组心律失常持续时间较传统补钾组明显缩短(*P* < 0.01)。观察期间个体化快速补钾组家兔全部存活，传统补钾组死亡4只。4只家兔的死因均与低钾有关：2只在补钾过程中血钾上升速度过慢，发生心律失常、呼衰而死亡；另外2只在补钾结束后1 d未能维持正常血钾水平而死亡。

组别	动物数(只)	心律失常时血钾浓度(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	心律失常持续时间(min, $\bar{x} \pm s$)	死亡(只)
传统补钾组	10	2.09 ± 0.30	71.80 ± 9.84	4
个体化快速补钾组	10	2.14 ± 0.44	19.60 ± 8.92	0
<i>t</i> / χ^2 值		0.298	12.427	7.200
<i>P</i> 值		0.769	0.000	0.007

编号	补钾时间(h)	死亡时间(h)	死亡时血钾浓度(mmol/L)	死亡原因
1	3.6	3.6	2.49	室速、室颤、呼衰
4	4.0	24.3	2.43	室颤、呼衰
8	3.6	3.6	2.91	室速、室颤
10	4.3	28.5	2.21	室速、室颤、呼衰

注：室速为室性心动过速，室颤为心室纤颤，呼衰为呼吸衰竭

3 讨论

在医学界对危重低钾血症的静脉补钾问题存在争议和困惑时，一些超常规的静脉补钾成功案例让我们对现有的补钾限制提出了质疑^[3-5,12-14]。2000年美国心脏协会(AHA)推荐：当低钾血症导致恶性室性心律失常等不可避免的心脏停搏时，应首先在1 min内推注2 mmol的钾，随后在5~10 min内静

脉滴注10 mmol的钾^[15]。虽然高浓度快速静脉补钾的效果在临床研究中已得到证实，但大多是基于经验和粗略估计，缺乏科学的计算和推理，在实际运用中有潜在危险。本研究运用血流动力学原理，并结合钾分布和平衡机制，科学计算补钾量，密切监测心电和血钾浓度变化，根据具体情况具体决策补钾的浓度、速度和剂量的“个体化补钾策略”思路进行实验设计，取得了较满意的效果。

3.1 实验设计的依据

3.1.1 采用循环容量计算能迅速提高血钾浓度至安全水平所需的补钾负荷量，逆转致命状态：决定心脏停搏的因素是心肌细胞外瞬间钾浓度，可能直接受补钾速度和输注部位的影响^[3,13,15-16]，也决定了心脏对快速补钾的耐受性^[16]。人体循环血量约占体重的7%，健康者安静状态下每搏量约65~70 mL，每分钟排血量约为4~8 L。一般来说，心排血量约等于循环血量，理论上1 min内推注KCl溶液〔含钾量=(目标血钾浓度-实测血钾浓度)×循环血量〕不会导致高钾血症。根据血流动力学原理，循环血液对高钾具有明显的稀释作用。即使采用静推的方式，KCl溶液从小血管流向大血管再到心脏，借助血管弹性、肌肉挤压、心脏泵吸作用以及胸廓呼吸运动压力变化，KCl已被血液反复稀释混合数十次，而且血循环存在时限性间隔，类似于脉冲流，KCl达到心脏时的血液浓度也已经降低^[17]；同时，血循环过程中部分钾离子进入红细胞和肺泡细胞补偿钾债，或进入其他组织细胞参与能量代谢，还有一部分排出体外，这种连续偿还和动态削减的过程，使输入的钾溶液浓度逐渐降低。因此，虽然我们推注时注射点的瞬间钾浓度较高，但随循环时间的延长，并不会发生高钾血症。为了避免快速推注时钾不能迅速

均匀分布,我们设计为5 min内推注负荷量KCl溶液,尽快将血浆钾浓度提升至相对安全的最低水平(3.5 mmol/L)^[1, 18],从而避免因严重低钾导致的恶性心律失常和呼吸肌麻痹等致命状态,争取抢救的最佳时机,降低死亡危险。

3.1.2 用钾在体液中的分布与平衡计算维持量,持续纠正细胞外缺钾状态:健康者的体液约占体重的60%,分别由40%的细胞内液和20%的ECF组成,而ECF又由5%的血浆和15%的组织间液组成。人体的钾离子主要分布在细胞内液池、血循环池和组织间隙池3个区域。因为血循环池与组织间隙池之间的钾渗透平衡非常快,故可将这两个区域看作一个整体。我们用ECF的比例(20%)计算ECF钾含量并持续纠正机体缺钾状态。

3.1.3 实时监测,具体情况具体决策:我们在临床实践中经常发现,即使根据ECF钾含量来计算补钾量并按需给予,仍难以达到预设目标^[1, 19-20]。这是由于我们无法直接测定或准确估计细胞内缺钾量、钾跨细胞转移量;同时补钾易受肾排钾量、药物对钾的排泄及分布的影响;低钾血症及其严重程度的临床表现有一定个体化差异。临床上通常根据ECF钾含量来计算所需补钾量,即使加上尿排钾量,也仅占机体总缺钾量或细胞内缺钾量的很小部分。钾跨细胞转移在补钾1~2 h内即开始^[15],即使按需补钾也存在不足。因此,临床上我们在实时监测心电图的情况下,根据公式完成预计补充量后,应从非补钾侧外周血管采血检测血钾浓度,并根据结果调整给药剂量,直至达到预设血钾目标。

3.2 实验结果分析:钾的摄入、排出和跨细胞转移是影响补钾效果的三大主要因素。对于危及生命的严重低钾血症,静脉补钾仍是临床首选,但对于不能耐受口服补钾、心肺功能差的危重患者,需要严格限制液体量和速度。因此,采用传统补钾方式难以在短时间内提升血钾至安全水平,而且长时间低浓度补钾不同程度增加了液体负荷,加重了心脏负担。更重要的是,针对致命性重度低钾血症,传统方式补钾速度慢、时间长,容易延误抢救的黄金时间。本实验结果显示,与传统补钾组比较,个体化快速补钾组补钾时间更短,补钾后血钾浓度更高,实际补钾速度和净补钾速度更快。提示应用个体化快速补钾策略可使单位时间内钾摄入量更大,血钾提升更快。

肾脏是钾排泄的主要器官,也是调节钾平衡的重要器官,正常情况下机体的钾摄入量和排泄量保

持平衡。生理状态下,肾每日排钾量波动较大,其跨度可达10倍以上^[20],主要由摄入量决定。当摄入减少,尿排钾减少,静脉输钾时,尿排钾速度增加;而在严重缺钾状态下,肾仍保持排钾功能,即“少进少排、多进多排、不进也排”^[21-23]。本实验中,两组家兔在肾排钾功能保持正常的情况下,个体化快速补钾组尿钾浓度和排钾速度均明显高于传统补钾组,这与个体化快速补钾组每小时补钾量更大有关。早期国外研究也得到相似结果^[21-22]。但比较两组家兔肾排钾总量后发现,个体化快速补钾组总尿量和肾排钾量明显少于传统补钾组。这是由于个体化快速补钾组补钾时间明显缩短,大大降低了尿量,也相应降低了肾排钾量,使快速补钾后单位时间内净补钾量明显提高,从而能更有效地提高血钾浓度。

钾跨细胞转移是影响补钾效果的又一重要因素。机体钾在细胞内外的转移受诸多因素影响,ECF钾含量加上肾排钾量也不能完全反映机体总失钾状态,故仅依据ECF钾含量来计算所需总补钾量并不科学。我们在本研究中也发现,根据ECF钾含量计算需钾量并没有达到预设目标水平,这不仅与肾排钾有关,还与钾跨细胞转移关系密切。机体缺钾时,钾跨细胞转移速度加快,使血钾浓度上升速度和幅度减小,机体耐受钾注射量增加,故我们可能低估了补钾的输注速度^[21]。本实验结果显示,由于个体化快速补钾组补钾时间较传统补钾组缩短,钾跨细胞转移量较传统补钾组明显降低。钾跨细胞转移量减少使ECF钾含量上升,因此补钾效率提高。

结合以上影响补钾的三大因素,虽然本实验中两种静脉补钾策略的实际补钾量和净补钾量相当,但个体化快速补钾组补钾时间短,每小时实际补钾量和净补钾量大,可有效抵消钾的快速排泄和转移,相对来说,“入大于出”。因此,个体化补钾策略补钾效率更高,更有利于赢得抢救时机。

本实验显示,虽然两种补钾策略均能改善低钾导致的呼吸状态和循环血压变化,但个体化快速补钾策略较传统方式能明显缩短心律失常持续时间,最终家兔全部存活。有动物实验表明,提高血钾浓度有助于持续性室颤自动复律^[24],与本实验观察结果一致。本实验中传统补钾组有4只动物在补钾期间和补钾后1 d死亡,均与低钾有关。这可能由于静脉补钾后细胞内外的钾平衡需要15 h甚至更长时间^[2],此时肾脏仍继续排钾,如果摄入不足,低钾症状会反弹。而我们设计的个体化快速补钾策略通

过负荷量静推高浓度钾后,使血钾水平快速提升至安全水平,逆转了危及生命的状况;随后减慢泵入速度以补充 ECF 丢失量,使 ECF 钾含量升至预设水平,尽可能提前恢复细胞内外的钾平衡,动物状态相对更好,继之恢复正常进食,存活率更高。

在补钾的安全性方面,有学者认为,补钾速度与不良反应的关系比浓度更加密切^[14-15]。临床上有一部分超常规速度和浓度补钾抢救严重低钾血症患者的成功案例^[25],但目前有关静脉高浓度补钾速度的规范和具体限制标准研究不多,人们对静脉快速补钾安全性的疑惑主要在于可能发生高钾血症及致命性心律失常。本实验中两种补钾策略均未导致高钾血症,因此是安全的。有研究表明,导致致命性室性心律失常的血钾浓度主要取决于瞬间通过心脏的血钾浓度,也决定了心脏对钾的耐受力,这与补钾的速度和输注部位关系密切,而与输入钾的量关系不大^[3, 13, 16, 23, 26]。本实验中经家兔耳缘静脉补钾,离心脏较远,循环血液的逐级稀释作用使通过心脏的瞬间浓度降低;同时,快速补钾时肾脏也会快速排钾,即“多进多排”。为维持细胞内外钾平衡,快速补钾后通常钾跨细胞转移速度也会加快,动态的削减过程也使最初注射的钾溶液浓度逐渐降低,因此不致于发生高钾血症。本实验验证了个体化快速推注高浓度钾溶液不会导致高钾血症,反而传统补钾方式由于补钾速度过慢导致动物因低钾死亡。我们认为,传统补钾策略高估了静脉补钾的高钾危险,尤其对致命性重度低钾血症的处理。

综上,特定的患者需要个体化补钾决策,根据血流动力学原理计算补钾量,科学把握低钾与高钾的平衡点,在密切监测心电图和血钾浓度补钾基础上合理滴定治疗,能迅速逆转重度低钾血症危及生命的状态,提高救治成功率,治疗过程安全有效,值得临床推广。

参考文献

- Gennari FJ. Hypokalemia [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (7): 451-458. DOI: 10.1056/NEJM199808133390707.
- Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia [J]. *Med Clin North Am*, 1997, 81 (3): 611-639.
- Welfare W, Sasi P, English M. Challenges in managing profound hypokalaemia [J]. *BMJ*, 2002, 324 (7332): 269-270.
- Yu D, Yi M, Jin L. Incurable hypokalemia caused by barium chloride ingestion [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349 (3): 279-281. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000375.
- 徐芳. 补液不当致低血钾死亡 16 例分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2000, 11 (4): 245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2000.04.030.
- Xu F. Analysis on 16 cases died of hypokalemia caused by improper rehydration [J]. *Modern Diagn Treatm*, 2000, 11 (4): 245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2000.04.030.
- Choudhury H, Cary R. Barium and barium compounds [R]. Geneva: World Health Organisation, 2001: 1-52.
- Flomenbaum NE. Case studies in toxicologic emergencies, pesticides, rodenticides [M]// Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergency*, New York: McGraw Hill Medical Publishing Division, 2002: 1379-1392.
- Tsai CY, Tseng CC, Liu SF, et al. Acute barium intoxication following accidental inhalation of barium chloride [J]. *Intern Med J*, 2011, 41 (3): 293-295. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02424.x.
- Jourdan S, Bertoni M, Sergio P, et al. Suicidal poisoning with barium chloride [J]. *Forensic Sci Int*, 2001, 119 (2): 263-265.
- Bowen LN, Subramony SH, Cheng J, et al. Elementary, my dear Dr. Allen: the case of barium toxicity and Pa Ping [J]. *Neurology*, 2010, 74 (19): 1546-1549. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e222ee.
- 屠欣. 高浓度静脉补钾治疗低钾血症的临床研究 [J]. *实用医学杂志*, 2005, 21 (11): 1167-1170. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2005.11.024.
- Tu X. Clinical research on high concentrations of intravenous potassium treatment for hypokalemia [J]. *J Pract Med*, 2005, 21 (11): 1167-1170. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2005.11.024.
- 何清, 王菁华, 刘亚林, 等. 危重患者高浓度静脉补钾的安全性和疗效研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20 (7): 416-418. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.07.010.
- He Q, Wang JH, Liu YL, et al. Study on safety and efficacy of concentrated potassium chloride infusions in critically ill patients with hypokalemia [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20 (7): 416-418. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.07.010.
- Hamill RJ, Robinson LM, Wexler HR, et al. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 1991, 19 (5): 694-699.
- Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions [J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150 (3): 613-617.
- The American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for cardio-pulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2000, 102 (8 suppl): 217-222.
- Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, et al. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium [J]. *Circulation*, 1997, 96 (7): 2149-2154.
- 周克政. 治疗低钾血症的静脉补钾公式 [J]. *中华中西医结合杂志*, 2004, 2 (4): 42-44.
- Zhou KZ. Intravenous potassium supplement formula for hypokalemia [J]. *China Foreign Med J*, 2004, 2 (4): 42-44.
- Halperin ML, Kamel KS. Potassium [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9122): 135-140. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)85044-7.
- Thompson CB, Choi C, Youn JH, et al. Temporal responses of oxidative vs. glycolytic skeletal muscles to K⁺ deprivation: Na⁺ pumps and cell cations [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (6 Pt 1): C1411-1419.
- Muto S. Potassium transport in the mammalian collecting duct [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81 (1): 85-116. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.1.85.
- Bundgaard H, Kjeldsen K. Potassium depletion increases potassium clearance capacity in skeletal muscles in vivo during acute repletion [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283 (4): C1163-1170. DOI: 10.1152/ajpcell.00588.2001.
- Lin SH, Cheema-Dhadli S, Gowrishankar M, et al. Control of excretion of potassium: lessons from studies during prolonged total fasting in human subjects [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273 (5 Pt 2): F796-800.
- Hoskote SS, Joshi SR, Ghosh AK. Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management [J]. *J Assoc Physicians India*, 2008, 56: 685-693.
- 杨叶桂, 李诺, 石佳欣, 等. 氯化钾对心室纤颤大鼠心肺复苏效果的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (12): 1095-1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.006.
- Yang YG, Li N, Shi JX, et al. Effect of potassium chloride on rat ventricular fibrillation model during cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (12): 1095-1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.006.
- 张畔, 高红梅. 深静脉补钾救治严重低钾血症 9 例临床分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9 (2): 91. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2002.02.024.
- Zhang P, Gao HM. Clinical analysis on 9 patients with deep-vein potassium supplement rescue for severe hypokalemia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2002, 9 (2): 91. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2002.02.024.
- 俞恒锡, 董宗俊, 宋建东. 家兔经动脉补钾的研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 1994, 11 (4): 225-227, 260.
- Yu HX, Dong ZJ, Song JD. Research of potassium supplement by arteries in rabbits [J]. *Chin J Exp Surg*, 1994, 11 (4): 225-227, 260. (收稿日期: 2018-03-27)