

黄芪对氯化钾诱导的高钾血症家兔模型的影响

张娟娟,王 锦,张子境,杜玉莎,王丽娜,张佳丽,王 云

(河西学院医学院,甘肃 张掖 734000)

摘要:目的 研究黄芪注射液对高钾血症家兔的影响,并初步探讨黄芪注射液对高钾血症家兔是否具有保护作用。方法 将家兔随机分为生理盐水组、葡萄糖酸钙组和黄芪注射液组,分别用药物做预处理,注射氯化钾造高钾血症模型,观察三组家兔心率、心电图的变化,并记录氯化钾的消耗量。结果 预处理前,家兔心率较稳定,心电图无明显异常波形。预处理 10 min 后,三组家兔较预处理前出现基线不稳,生理盐水组和黄芪注射液组心率加快,葡萄糖酸钙组心率减慢;预处理 20 min 后,三组家兔心率均减慢,生理盐水组出现了室性颤动(正弦波),黄芪注射液组和葡萄糖酸钙组均出现 QRS 波增宽和高尖的 T 波,且黄芪注射液组更明显。三组心率、氯化钾的消耗量比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 黄芪注射液对高钾血症诱发的家兔心律失常具有一定的保护作用,且保护作用接近葡萄糖酸钙,这为临床预防高钾血症开拓了新的思路。

关键词:黄芪注射液;高钾血症;室颤;保护作用

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.02.021

文章编号:1006-1959(2024)02-0111-05

Effect of Huangqi on Potassium Chloride Induced Hyperkalemia in Rabbits

ZHANG Juan-juan,WANG Jin,ZHANG Zi-jing,DU Yu-sha,WANG Li-na,ZHANG Jia-li,WANG Yun

(Medical College of Hexi University,Zhangye 734000,Gansu,China)

Abstract:Objective To study the effect of Huangqi injection on hyperkalemia rabbits, and preliminarily explore whether Huangqi injection has protective effect on hyperkalemia rabbits. **Methods** Rabbits were randomly divided into normal saline group, calcium gluconate group and Huangqi injection group. Hyperkalemia model was established by drug pretreatment and potassium chloride injection, respectively. The rabbits were pretreated with drugs and injected with potassium chloride to establish hyperkalemia model. The changes of heart rate and electrocardiogram of the three groups were observed, and the consumption of potassium chloride was recorded. **Results** Before pretreatment, the heart rate of rabbits was stable, and there was no obvious abnormal waveform in electrocardiogram. After 10 min of pretreatment, the three groups of rabbits showed baseline instability compared with that before pretreatment, the heart rate of the saline group and the Huangqi injection group was accelerated, and the heart rate of the calcium gluconate group was slowed down. After 20 min of pretreatment, the heart rate of rabbits in the three groups slowed down, ventricular fibrillation (sine wave) appeared in the saline group, QRS wave broadening and high T wave appeared in the Huangqi injection group and calcium gluconate group, and the Huangqi injection group was more obvious. There were significant differences in heart rate and potassium chloride consumption among the three groups ($P<0.05$). **Conclusion** Huangqi injection has a certain protective effect on rabbit arrhythmia induced by hyperkalemia, and the protective effect is close to calcium gluconate. This has opened up a new way for clinical prevention of hyperkalemia.

Key words: Huangqi injection; Hyperkalemia; Ventricular fibrillation; Protective effect

黄芪(Huangqi)属豆科草本植物,性温、有补气、固表、利水等作用^[1]。现代药理学研究证明^[2,3],黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分,具有调节免疫、缺血保护和强心的作用,能增加心脏收缩的幅度,增加血液排出量,保护心肌,减少心律失常的发生。同时,其可以促进细胞代谢、利尿消肿、降低血压等^[4]。高钾血症是临床上的常见病症,可导致严重的心律失常,

甚至危及生命^[5]。黄芪能否减少高钾血症导致的心律失常文献报道较少。基于此,本研究以黄芪注射液保护心脏为切入点。用氯化钾诱导制备高钾血症家兔心律失常模型,通过检测心率、心电图的改变,评估黄芪注射液对高钾血症家兔心脏的保护作用,旨在为黄芪注射液预防和辅助治疗高钾血症提供科学依据,为中医药预防和辅助治疗高钾血症提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选用健康成年家兔共 30 只,雌雄各半,体重(1.5±0.3)kg,由张掖市誉诚医药生物科技有限公司提供。饲养室室温(20±3)℃,相对湿度 50%~60%,昼夜光照节律 12 h:12 h,兔粮食用量为 400~500 g/d,自由饮食水。对实验动物的处理与实验目

基金项目:1.2021 年甘肃省高等学校创新基金项目(编号:2021A-119);2.2022 年甘肃省高等学校创新基金项目(编号:2022B-179);3.河西学院第十二批科技创新项目(编号:107)

作者简介:张娟娟(1992.5-),女,甘肃会宁人,硕士,讲师,主要从事肿瘤病理学研究

的符合人类的道德伦理标准和国际惯例,符合 3R 规则。

1.2 实验试剂 黄芪注射液(山东华信制药集团股份有限公司,生产批号:A03201203);氯化钾注射液(河北天成药业股份有限公司,生产批号:20200310);葡萄糖酸钙注射液(必康制药新沂集团有限公司,生产批号:20200620);氯化钠注射液(陕西京西药业有限公司,生产批号:20200708);20%氨基甲酸乙酯。

1.3 实验仪器 生物信号采集与分析系统(成都泰盟科技有限公司,型号:BL-420F),加热兔台(安徽正华生物仪器设备有限公司,型号:ZK-128);心电图导线(深圳市华商医疗技术有限公司,型号:HSC155)。所需仪器设备齐全,运行正常,测试合格。

1.4 方法

1.4.1 实验动物分组 健康成年家兔 30 只,随机分为生理盐水组、葡萄糖酸钙组和黄芪注射液组,每组 10 只。同等条件下饲养,实验前禁食禁水 12 h。

1.4.2 麻醉固定 家兔称重后将 20%氨基甲酸乙酯(4.0 ml/kg)由头皮针缓慢推注麻醉,直至家兔四肢松弛、呼吸变慢、角膜反射迟钝时,表明家兔已被麻醉。麻醉后仰位固定于兔台,耳缘静脉插入头皮针固定以备给药。

1.4.3 药物预处理 家兔与心电图导联线连接,导线的连接顺序如下:右前肢(红色)、左前肢(黄色)、左后肢(绿色)、右后肢(黑色),观察家兔心率变化,采集正常心电图。三组家兔分别在耳缘静脉注射生理盐水(2.0 ml/kg)、5%葡萄糖酸钙(2.0 ml/kg)以及黄芪注射液(2.0 ml/kg)做预处理,观察家兔心率和心

电图的变化并做好记录。

1.4.4 高钾血症模型的建立 家兔 20 min 后耳缘静脉注射 3%的氯化钾,速度为 1.0 ml/min,在注射氯化钾的过程中,观察心电图波形的变化,注射氯化钾用量达到 3.0 ml/kg 时,记录各组家兔心率和心电图的变化(P 波压低、PR 间期延长、QPS 波群增宽,T 波高尖);继续注射氯化钾,直到心电图显示心室颤动波形(出现正弦波)后记录氯化钾的消耗量。

1.4.5 采集心电图 造模成功后用 BL-420F 生物信号采集系统采集家兔心率、心电图的改变,并记录氯化钾的用量。生理盐水组、葡萄糖酸钙组和黄芪注射液组分别进行检测、比对。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差(LSD)检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 家兔预处理后心电图的变化 预处理前,家兔心率较稳定,心电图无明显异常波形,见图 1。三组家兔分别在耳缘静脉注射生理盐水、葡萄糖酸钙和黄芪注射液进行预处理,预处理 10 min 后较预处理前(正常)出现基线不稳,生理盐水组和黄芪注射液组心率加快,葡萄糖酸钙组心率减慢,见图 2~图 4。预处理 20 min 后,三组家兔分别注射氯化钾 3.0 ml/kg 时,三组家兔心率均减慢,生理盐水组出现了室性颤动(正弦波),与预处理前(正常)比较,黄芪注射液组和葡萄糖酸钙组均出现 QRS 波增宽和高尖的 T 波,且黄芪注射液组更明显,见图 5~图 7。

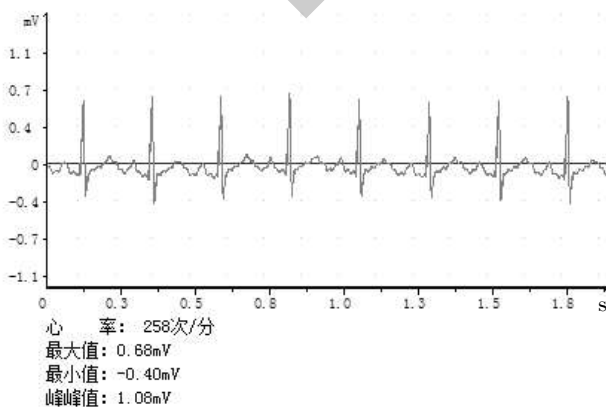


图 1 家兔正常心电图

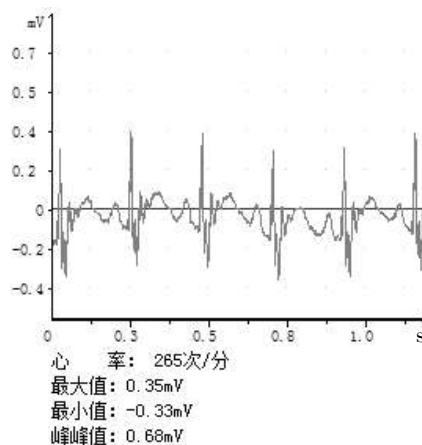


图 2 生理盐水组家兔心电图

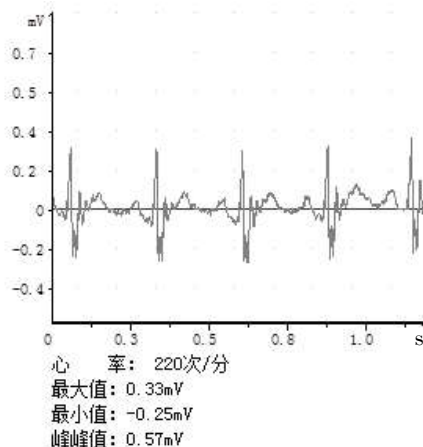


图 3 葡萄糖酸钙组家兔心电图

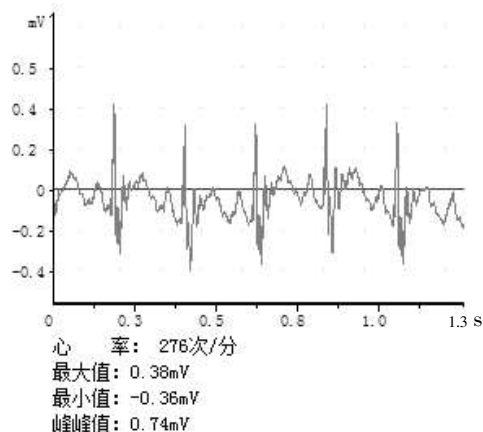


图 4 黄芪注射液组家兔心电图

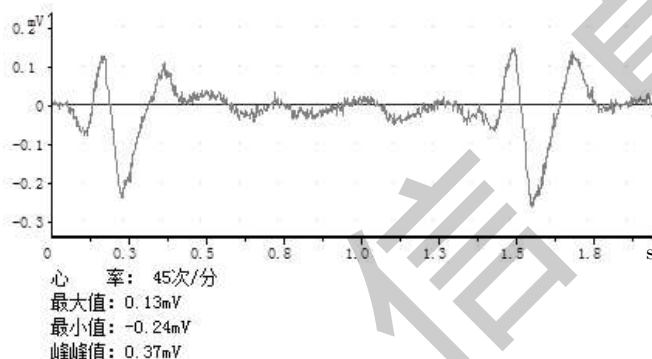


图 5 生理盐水组注射氯化钾 3 ml/kg 时家兔心电图

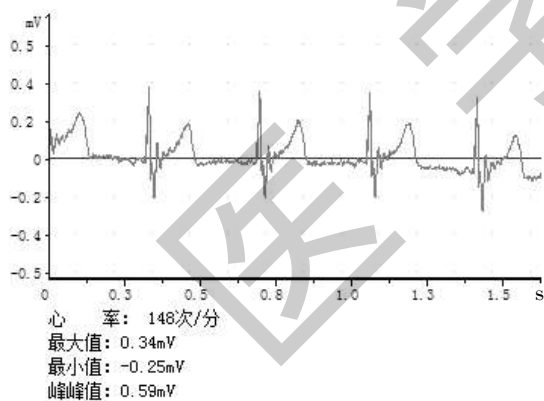


图 6 葡萄糖酸钙组注射氯化钾 3 ml/kg 时家兔心电图

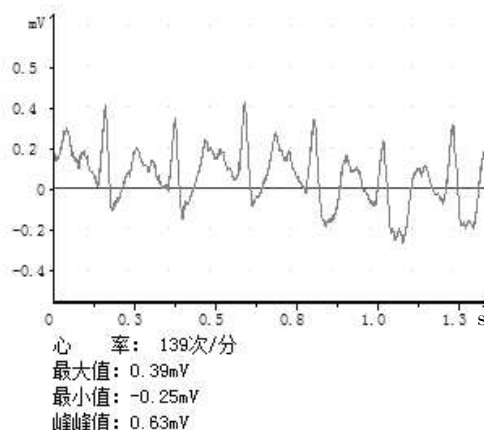


图 7 黄芪注射液组注射氯化钾 3 ml/kg 时家兔心电图

2.2 家兔预处理后及注射氯化钾 3 ml/kg 时各组心率的变化 与生理盐水组比较, 葡萄糖酸钙组心率加快, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 黄芪注射液组心率加快, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 与葡萄糖酸钙组比较, 黄芪注射液组心率加快, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。各组家兔以注射 3% 氯化钾 3 ml/kg 为标准, 与生理盐水组比较, 葡萄糖酸钙组和黄芪注射液组心率加快, 差异均有统计学意义

($P<0.05$); 与葡萄糖酸钙组比较, 黄芪注射液组心率减慢, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 氯化钾诱导家兔出现室颤时氯化钾的消耗量比较 与生理盐水组比较, 葡萄糖酸钙组和黄芪注射液组氯化钾的消耗量增加, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 与葡萄糖酸钙组比较, 黄芪注射液组氯化钾的消耗量减少, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 家兔经药物预处理后各组的心率变化 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	n	心率
生理盐水组	10	223.0909 \pm 13.3899
葡萄糖酸钙组	10	231.6000 \pm 9.5475
黄芪注射液组	10	240.1000 \pm 23.9139*

注:与生理盐水组比较,* $P<0.05$ 表 2 耳缘静脉注射 3%氯化钾 3 ml/kg 时各组家兔心率变化 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	n	心率
生理盐水组	10	92.7778 \pm 15.4659
葡萄糖酸钙组	10	201.4545 \pm 40.1755*
黄芪注射液组	10	190.3000 \pm 9.8888**

注:与生理盐水组比较,* $P<0.05$;与葡萄糖酸钙组比较,** $P<0.05$ 表 3 各组家兔出现室颤时氯化钾的消耗量比较 ($\bar{x} \pm s$, ml/kg)

组别	n	氯化钾的消耗量
生理盐水组	10	3.9101 \pm 2.9980
葡萄糖酸钙组	10	6.8182 \pm 0.7872*
黄芪注射液组	10	5.2667 \pm 0.3202**

注:与生理盐水组比较,* $P<0.05$;与葡萄糖酸钙组比较,** $P<0.05$

3 讨论

高钾血症是临床上常见的、易危及生命的一种水电解质平衡紊乱疾病,当血清钾浓度超过 5.5 mmol/L 时即可诊断为高钾血症^[6]。高钾血症对心肌传导及复极能力有显著影响,可影响心肌细胞动作电位,进而导致心律失常^[7,8]。而心电图可快速准确地反映血钾浓度改变对心脏传导系统的影响^[9],其心电图检查中可显示 T 波直立高耸,P 波振幅下降,QRS 时限增宽,甚至出现心脏骤停或正弦波^[10,11]。黄芪性微温味甘,具有益气养元、养心通络等功效^[12]。临床上,黄芪注射液主要用于治疗病毒性心肌炎、心功能不全等,对冠心病也有较好的疗效^[13]。有研究表明^[13],黄芪中的总皂苷、甲苷等可通过增加心肌环磷酸腺苷含量、抑制心肌细胞膜钠钾 ATP 酶活性,发挥正性肌力作用。

本研究基于家兔实验性高钾血症模型,首先分别用生理盐水、葡萄糖酸钙和黄芪注射液预处理后,观察心电图变化,结果发现葡萄糖酸钙和黄芪注射液均具有使心率加快的作用,但与葡萄糖酸钙组比较,黄芪注射液组家兔心率虽较快,但差异无统计学意义($P>0.05$),与李伯玉^[14]研究结果类似。究其原因,

可能是血钙浓度增高时,窦房结 P 细胞膜能增加 If 通道的开放概率,使 If 总幅度增高,加速起搏去极化,从而加速心率^[15]。而黄芪注射液中主要活性成分黄芪甲苷能够营养心肌,改善代谢,提高心肌耐缺氧能力,抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶及磷酸二酯酶的活性,增加环磷酸腺苷的浓度,介导 Ca^{2+} 内流,从而提高窦房结的自律性和心率^[16]。其次,本研究通过给家兔注射一定量氯化钾(3.0 ml/kg)复制家兔实验性高钾血症模型,观察心电图变化,结果发现除生理盐水组出现了正弦波外,黄芪注射液组和葡萄糖酸钙组均出现 QRS 波时限增宽、幅度降低和高耸的 T 波,且对比经典药物葡萄糖酸钙组,黄芪注射液组更明显,说明黄芪注射液和葡萄糖酸钙均具有拮抗高钾血症引起的心律失常作用,且黄芪注射液的效果不如葡萄糖酸钙^[17]。最后,给黄芪注射液组和葡萄糖酸钙组继续注射氯化钾直至心电图出现正弦波,观察氯化钾的消耗量,结果发现与葡萄糖酸钙组比较,黄芪注射液组氯化钾的消耗量更少一些,进一步说明黄芪注射液拮抗高钾血症的作用较葡萄糖酸钙弱。究其原因,可能是葡萄糖酸钙可以减少钾离子进入心肌细胞,降低钾离子对心肌的损伤,稳定细胞膜,钙离子竞争心肌细胞膜上多余的钾离子,使心肌阈电位的绝对值变小,膜静息电位与阈电位差值接近正常,从而稳定心肌细胞兴奋性,改善心肌收缩性,保护家兔心脏^[18]。黄芪注射液对氯化钾的消耗量次之,同样具有保护作用。有研究表明^[16,19],黄芪注射液可以直接作用于心脏,能增强心肌收缩力,增加冠脉血流量,保护心肌免受损伤,改善心血管功能。此外,黄芪还能抑制家兔心室肌细胞延迟整流钾通道电流,从而延长动作电位复极时程和有效不应期,迅速有效地消除触发活动和折返激动,明显减少心律失常的发生率^[20,21]。

综上所述,黄芪注射液对高钾血症诱发的家兔心律失常具有一定的抑制作用,且对心脏的保护作用不及葡萄糖酸钙。但因黄芪化学成分复杂,临床应用广泛,更多的药理机制还不明确,能否用于临床辅助治疗高钾血症还有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1]王飞,刘姝,杨成俊,等.黄芪建中汤合枳实消痞丸加减对功能性消化不良伴睡眠障碍胃肠激素、炎性因子的变化研究[J].中华中医药学刊,2022,40(8):190-193.

(下转第 119 页)

(上接第 114 页)

- [2]常凯,王艳艳,那琬琳,等.黄芪甲苷通过调控宿主核糖体翻译开关抑制 HBV 复制的机制[J].临床肝胆病杂志,2022,38(7):1495-1502.
- [3]李伟霞,刘现磊,唐进法,等.黄芪-丹参药对活性成分网络药理学研究[J].中医学报,2017,32(11):2171-2175,2180.
- [4]万浩宇,杜成昊,何昱,等.黄芪与川芎有效成分配伍对乳鼠海马神经元细胞缺氧缺糖损伤的保护作用[J].中成药,2022,44(4):1298-1303.
- [5]闻捷,郑菲,魏欣,等.婴幼儿高钾血症心电图的临床价值[J].实用心电图学杂志,2021,30(2):108-112.
- [6]郭永军,孔媛媛,邓素贞.高钾血症患者不同血钾水平的心电图变化[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(8):10-11.
- [7]杨汉华,温丽华,谢丽春,等.SCNN1B 基因突变致全身型假性醛固酮减少症 1 型 1 例报告并文献复习[J].临床儿科杂志,2019,37(8):605-608.
- [8]杨海霞.血清钾离子紊乱检出心电图异常的意义[J].现代诊断与治疗,2020,31(12):1967-1969.
- [9]邓健,刘亮,王国俊.不同剂量环硅酸锆钠治疗高钾血症的系统评价[J].中国新药与临床杂志,2021,40(5):390-395.
- [10]陈文仲,邓伟坚.探析心电图诊断低钾血症的应用与心电图表现[J].吉林医学,2018,39(3):427-428.
- [11]鲁玉凤,宋建鹏,王丽英.心电图和生化检测对诊断低钾血症的临床价值[J].国际医药卫生导报,2011,17(8):953-955.
- [12]陈佳佳,李爱平,张晓琴.基于多种组效模型组合的黄芪组

- 效关系研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(11):4253-4259.
- [13]李伟,张海峰,王森,等.黄芪注射液对睡眠剥夺大鼠心脏的保护作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(5):998-1003.
- [14]李伯玉.通过心电及超声技术诊断急性高钙血症对犬心功能的影响[D].泰安:山东农业大学,2020.
- [15]王凤龙.甲状旁腺功能减退症的临床特征及相关分析[D].福州:福建医科大学,2020.
- [16]陈琼.黄芪、当归有效组分及其组合物对 ApoE 小鼠动脉粥样硬化的干预作用研究[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [17]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [18]李翔,赵琴琴,郑鸣之,等.黄芪甲苷和丹参素对大鼠心肌缺血后心功能的保护作用研究[J].中国现代应用药学,2021,38(18):2208-2214.
- [19]于影,赵明,刘贝贝,等.黄芪总黄酮对豚鼠心室肌细胞钾离子通道的作用[J].中国心血管杂志,2008,13(3):180-183.
- [20]陈亚鑫.加味失笑散对家兔心肌缺血再灌注损伤保护作用机制的研究[D].保定:河北大学,2010.
- [21]廖杰,杨帅涛,卢凯,等.口服 TRPV4 抑制剂改善无菌性心包炎大鼠心房钙稳态失衡[J].生理学报,2022,74(2):188-200.

收稿日期:2022-11-17;修回日期:2023-02-09

编辑/杜帆