临床研究

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003746

氯离子在肝硬化失代偿期患者预后中的角色

田　梦[1]，欧阳晶[1]，常　虹[1]，杨　锦[1]，刘　敏[2]，王玉平[2]，陈兆峰[2]
（1.兰州大学第一临床医学院，兰州　730000；2.兰州大学第一医院消化科，兰州　730000）

【摘　要】目的：探究血清氯离子浓度对危重症和临床病情稳定的肝硬化失代偿期患者的预后价值。**方法：**回顾性纳入2017年1月至2022年1月于兰州大学第一医院重症医学科（intensive care unit，ICU）和消化科就诊的肝硬化失代偿期患者。分为ICU组和消化科组；ICU组终点事件是院内死亡，logistic回归分析血清氯化物水平与ICU死亡率之间的关系，采用受试者工作特征曲线，并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）评估血氯水平对ICU死亡率的预测价值。对纳入的消化科患者随访，终点事件是患者全因死亡率，运用Cox回归分析和Kaplan-Meier分析，探讨血氯水平对于患者死亡率的预测价值。**结果：**ICU组中：血清氯离子与ICU院内死亡率明显相关（*OR*=0.934，95%CI=0.871~0.993，*P*=0.035），血氯预测ICU院内死亡率AUC值为0.687；消化科组：在Child-Pugh评分<10的亚组中，血清氯离子浓度与患者死亡率明显相关（*HR*=0.906，95%CI=0.822~0.997，*P*=0.043），低氯血症与更低的生存率相关。**结论：**低氯血症与肝硬化失代偿期患者的死亡率增加相关。

【关键词】肝硬化；预后；血清钠离子；血清氯离子
【中图分类号】R575.2　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-02-29

Role of chloride ions in the prognosis of patients with decompensated cirrhosis

Meng Tian[1], Jing Ouyang[1], Hong Chang[1], Jin Yang[1], Min Liu[2], Wang Yuping[2], Chen Zhaofeng[2]
(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University; 2. Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the prognostic value of serum chloride ion concentration in critically ill or clinically stable patients with decompensated cirrhosis. ***Methods*:** A retrospective study was conducted among the patients with decompensated cirrhosis who attended the intensive care unit (ICU) and Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, from January 2017 to January 2022, and the patients were divided into ICU cohort and Gastroenterology cohort. The outcome event for the ICU cohort was in-hospital death. A logistic regression analysis was used to investigate the association between serum chloride levels and ICU mortality rate; the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted and the area under the ROC curve (AUC) was calculated to assess the value of blood chloride level in predicting ICU mortality rate. The patients in the Gastroenterology cohort were followed up with the outcome event of all-cause mortality rate, and the *Cox* regression analysis and the Kaplan-Meier analysis were used to investigate the value of blood chloride level in predicting mortality rate. ***Results*:** In the ICU cohort, serum chloride ion was significantly associated with in-hospital mortality in the ICU (odds ratio=0.934, 95%CI=0.871-0.993, *P*=0.035), and blood chlorine had an AUC of 0.687 in predicting in-hospital mortality in the ICU. In the Gastroenterology cohort, serum chloride ion concentration was significantly associated with mortality rate in the subgroup with a Child-Pugh score of <10 (hazard ratio=0.906, 95%CI=0.822-0.997, *P*=0.043), and hypochloremia was associated with a lower survival rate. ***Conclusion*:** Hypochloremia is associated with the increase in mortality rate in patients with decompensated cirrhosis.

【Key words】cirrhosis; prognosis; serum sodium ion; serum chloride ion

肝硬化是一种慢性进行性疾病，有着高发病率和较高死亡率[1]。目前针对肝硬化患者预后的评分主要有Child-Pugh评分、终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分及其相关衍生评分，血清钠浓度与肝硬化患者的预后有关，MELD评分中加入血清钠浓度可以提高其对肝硬化患者预后预测的准确性[2]。血清氯离子参与人体许多重要

作者介绍：田　梦，Email：2513007933@qq.com，研究方向：消化系统疾病。
通信作者：陈兆峰，Email：zhfchen@lzu.edu.cn。
基金项目：甘肃省联合科研基金重大资助项目（编号：23JRRA1487）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250122.1542.006（2025-01-23）

功能[3]，已被证明是急慢性心力衰竭和慢性肾脏疾病的独立预后指标[4-7]；尽管相关机制仍不明晰，但在心力衰竭、慢性肾脏疾病和肝硬化患者中都存在神经体液血管收缩系统的异常激活[8]；已有研究证明血清氯离子与肝硬化患者的死亡率独立且呈负相关，且与血清钠离子水平无关[9-11]。以上研究主要关注西方群体，而西方群体中肝硬化主要病因为酒精性肝病，我国以病毒性肝炎为主，本研究聚焦中国肝硬化失代偿期患者，探讨血清氯离子水平是否与其死亡率相关。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2017 年 1 月至 2022 年 1 月于兰州大学第一医院重症医学科（intensive care unit，ICU）和消化科就诊的肝硬化失代偿期患者。纳入标准：①根据临床表现及体征、影像学资料及生化指标检验结果，符合肝硬化失代偿期诊断标准的患者病历资料；②年龄>18 周岁，非孕妇。排除标准：①人类免疫缺陷病毒感染的患者；②合并有肝癌或其他类型肿瘤；③接受器官移植患者。若患者期间反复因肝硬化入院，则只纳入患者第 1 次住院资料。共纳入 ICU 患者 97 例，ICU 组终点事件为院内死亡，基于 ICU 组病例的特殊性，放弃随访；对消化科符合纳入排除标准的患者进行电话或电子病历随访，直至达到终点事件死亡或研究结束（随访截止时间为 2023 年 7 月 24 日），共纳入具有随访记录的消化科患者 314 例。本研究已通过兰州大学第一医院伦理审查委员会审批（审批号：LDYYLL2024-02），并豁免患者知情同意。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集患者的临床资料，包括性别、年龄、住院时间、ICU 住院时间、肝硬化病因、入住 ICU 原因、并发症数量、MELD 评分、Child-Pugh 评分及等级、血液学指标等。其中肝硬化病因包括：乙型病毒肝炎，丙型肝炎病毒、酒精性肝病、自身免疫性肝病及其他类型肝病，其他类型肝病定义为包含 2 种及以上病因或原因未查明的肝病；入住 ICU 原因包括：消化道出血、肝性脑病、呼吸衰竭、急性肾衰竭、急性肝衰竭和脓毒血症；血液学指标包括：白细胞（white blood cell，WBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血小板（platelet，PLT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、白蛋白（albumin，ALB）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、尿素氮（Urea Nitrogen，Urea）、血肌酐（creatinine，Crea）、血钠（Natrium，Na）、血氯（Chlorine，Cl）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）。

1.3 定义和计算

低氯血症和高氯血症定义为血清氯<99 mmol/L 和>110 mmol/L；低钠血症和高钠血症定义为血钠<137 mmol/L 和>147 mmol/L。MELD=9.6×ln（Crea mg/dL）+3.8×ln（TBIL mg/dL）+11.2×ln（INR）+6.4×（病因：酒精性和胆汁淤积性肝硬化取 0，其他病因取 1），结果保留一位小数。

1.4 统计学方法

采用 R 4.3.1 软件和 SPSS 25.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用方差分析；不符合正态分布计量资料以中位数（四分位数）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验；计数资料以频数（百分率）表示，采用卡方检验。若缺失数据少于变量总数据的 3%，则使用中位数插补法进行填补。相关性分析采用皮尔逊相关分析。ICU 组：采用 logistic 回归分析，用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）评估钠氯水平对患者院内死亡的预测价值；消化科组：采用 Cox 回归分析，并将消化科患者根据血清钠氯水平进行分层采用 Kaplan-Meier 分析讨论血氯水平对消化科组患者死亡率的影响。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般临床资料

ICU 组：共 97 例患者，院内死亡患者 24 例；消化科组：共随访患者 314 例，中位随访时间 48.6（23.7,64.8）个月，84 例患者死亡；ICU 组较消化科组有着更高的 MELD 评分、Child-Pugh 评分、合并并发症个数、WBC、Crea 和 TBIL 水平，更低的 HB、PLT、ALB、血钠及血氯水平（表 1）。

2.2 血清钠氯离子水平

ICU 组：53 例（54.6%）患者血氯水平正常，低氯血症 30 例（40%），高氯血症 14 例（14.4%）；超过半数患者出现低钠血症（n=55，56.7%），38 例（39.2%）患者的血钠水平正常，只有 4 例（4.1%）患者有高钠血症；低氯血症患者较非低氯血症患者，有更高的 MELD 评分、Child-Pugh 评分、AST、TBIL、Crea、Urea 水平，更低的血钠水平（表 2）。

ICU 组患者钠、氯离子水平之间存在高等强度线性相关（r=0.714，P<0.001）（图 1）。

消化科组：257 例（81.8%）患者血清氯离子水平正常，低氯血症 14 例（4.5%），高氯血症 43 例（13.7%）；大部分患者（217，69.1%）的血清钠离子水平正常，有 97 例（30.9%）患者出现低钠血症，没有患者有高钠血症，消化科组患者的电解质紊乱没有 ICU 组常见；相同的是，消化科组中，低氯血症患者的 MELD 及 Child-Pugh 评分最高；低氯血症患者跟非低氯血症患者相比，有着更高的 WBC、Crea、Urea 水平，更低的血清钠离子水平。低氯血症和高氯血症患者合并并发症数量更多、PT、INR 水平较高，ALB 水平较低（表 3）。

表1 ICU组和消化科组患者基线特征表[$\bar{x}\pm s$;n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$]

指标	ICU组（n=97）	消化科组（n=314）
年龄（岁）	56.1 ± 12	57.0 ± 12.2
男性	58（59.8）	165（52.5）
住院时间（d）	6（2，10）	8（7，11）
ICU住院时间（d）	2（1，5）	-
MELD评分	20.3（13.6，31.1）	7.2（4.6，10.5）
Child-Pugh评分	12（10，13）	7（6，8）
Child-Pugh等级		
A	0	143（45.5）
B	0	134（42.7）
C	97（100）	37（11.8）
血管活性药物	63（64.9）	
肾脏替代治疗	38（39.2）	
机械通气	57（58.8）	
病因		
HBV	53（54.6）	131（41.7）
HCV	2（2.1）	18（5.7）
酒精性肝病	5（5.2）	4（1.3）
自身免疫性肝病	13（13.4）	57（18.2）
其他类型肝病	24（24.7）	104（33.1）
入住ICU原因		
消化道出血	41（42.3）	
肝性脑病	7（7.2）	
呼吸功能衰竭	16（16.5）	
急性肾功能衰竭	5（5.2）	
脓毒血症	12（12.4）	
急性肝功能衰竭	22（22.7）	
并发症数量	5（4，6）	2（2，3）
WBC（$\times10^9$/L）	9.3（5.4，14.5）	3.8（2.6，5.4）
Hb（g/L）	88（64，110）	111（85，131）
PLT（$\times10^9$/L）	53（33，88）	74.5（49.1，113.5）
AST（U/L）	84（41，234）	37（27.3，58）
ALT（U/L）	44（23，116）	27（18，45）
ALB（g/L）	25.9（22.6，28.6）	36.7（32.2，40.4）
TBIL（μmol/L）	58.6（26.9，194.5）	27.3（18.6，39.1）
Crea（μmol/L）	97（69，155）	66（58，77.4）
Urea（mmol/L）	10.8（6.4，17.3）	5.7（4.5，7.9）
Na（mmol/L）	135.7（129.6，140）	138（136，140）
Cl（mmol/L）	103（97，108.8）	107（104，109）
PT（s）	23（17.7，33.8）	13.6（12.7，15.3）
INR	2.1（1.6，2.9）	1.2（1.2，1.4）

消化科组患者钠、氯离子之间存在中等强度线性相关（r=0.643，P<0.001）（图2）。

2.3 氯离子水平对ICU患者死亡率的影响

ICU患者院内总死亡为24.7%；logistic单因素分析显示，血清钠离子浓度与ICU院内死亡率无关，而血清氯离子浓度与ICU院内死亡率明显相关性（表4）；进一步排除MELD评分、血红蛋白、白蛋白的影响后，血清氯离子仍然与ICU院内死亡率明显相关（OR=0.934，95%CI=0.871~0.993，P=0.035）（表4）；当血清氯浓度每增加1个单位时，与ICU院内死亡事件相关的风险减少了大约6.6%。

2.4 钠氯水平对ICU死亡率的影响

按血清钠氯水平分层，组间ICU死亡率存在明显差异

表2 ICU组的基线特征根据血氯水平进行分层[$\bar{x}\pm s$;n,%;M_d(P_{25},P_{75})]

ICU组（n=97）	低氯血症（n=30,40%）	正常血氯（n=53,54.6%）	高氯血症（n=14,14.4%）	$\chi^2/F/K$值	P值
年龄（岁）	56.3 ± 11.8	56.2 ± 12.6	55.4 ± 11.3	0.029	0.972
男性	12(40.0)	38(71.7)	8(57.1)	8.054	0.018
住院时间（d）	5.5(2.3,12.8)	6.0(2.0,9.0)	6.0(3.3,8.8)	0.569	0.752
ICU住院时间（d）	2(1,6)	2(1,5)	2.5(1,5.5)	0.040	0.900
MELD评分	30.1(18.2,36.7)	16.7(11.5,27.0)	18.0(10.9,27)	9.223	0.010
Child-Pugh评分	13(12,13.8)	11(10.0,13.0)	12(10.3,13.0)	6.131	0.047
Child-Pugh等级				0	1
A					
B					
C	30(100.0)	53(100.0)	14(100.0)		
血管活性药物	18(60.0)	36(67.9)	9(64.3)	0.532	0.767
肾脏替代治疗	18(60.0)	16(30.2)	4(28.6)	7.917	0.019
机械通气	16(53.3)	34(64.2)	7(50.0)	1.444	0.486
病因					
乙型病毒性肝炎	11(36.7)	32(60.4)	10(71.4)	6.206	0.045
丙型病毒性肝炎	1(3.3)	1(1.9)	0	0.842	0.762
酒精性肝病	2(6.7)	3(5.7)	0(0.0)	0.617	0.411
自身免疫性肝病	8(26.7)	4(7.5)	1(7.1)	5.734	0.037
其他类型肝病	8(26.7)	13(24.5)	3(21.4)	0.144	0.931
入住ICU原因					
消化道出血	8(26.7)	27(50.9)	6(42.9)	4.629	0.099
肝性脑病	1(3.3)	4(7.5)	2(14.3)	1.850	0.421
呼吸功能衰竭	6(20.0)	9(17.0)	1(7.1)	0.992	0.558
急性肾功能衰竭	2(6.7)	3(5.7)	0(0.0)	0.614	0.628
脓毒血症	4(13.3)	6(11.3)	2(14.3)	0.376	0.939
急性肝功能衰竭	11(36.7)	8(15.1)	3(21.4)	5.098	0.078
并发症数量	5(4,6)	4(4,6)	5(4,5.75)	2.395	0.302
低钠血症	28(93.3)	27(50.9)	0(0.0)	35.447	<0.001
正常血钠	2(6.7)	25(47.2)	11(78.6)	23.846	<0.001
高钠血症	0(0.0)	1(1.9)	3(21.4)	7.731	0.002
WBC(×10^9/L)	10.4(6.8,14.8)	8.1(4.4,13.7)	8.1(5.5,12.7)	2.038	0.361
Hb(g/L)	85(74.3,107)	92(56,118)	69(57.3,97.8)	3.053	0.217
PLT(×10^9/L)	56.5(34.3,90.0)	55.0(39.0,88.0)	34.0(26.5,72.8)	2.548	0.280
AST(U/L)	114.0(68.5,264.3)	80.0(49.0,234.0)	39.0(25.3,67.5)	6.293	0.043
ALT(U/L)	51.1(27.0,113.3)	44.0(23.0,116.0)	31.5(18.3,56.3)	1.504	0.471
	27.5(23.7,29.9)	25.2(21.7,28.5)	25.1(24.0,27.5)	3.783	0.151
TBIL(μmol/L)	155.6(57.8,273.3)	46.5(23.8,97.6)	42.8(25.1,174.2)	9.481	0.009
Crea(μmol/L)	145.5(82.8,312.5)	87.0(69.0,139)	85.0(61.0,119.8)	8.483	0.014
Urea(mmol/L)	16.1(10.1,23.7)	9.1(6.2,14.5)	11.1(7.1,15.6)	8.697	0.013
Na(mmol/L)	127.0(125.0,130.8)	136.0(134.0,140.0)	141.5(139.3,147.0)	50.702	<0.001
PT(s)	28.0(20.3,43.8)	39.0(29.0,50.0)	34.8(31.8,50.8)	2.097	0.350
INR	2.5(1.8,3.2)	1.9(1.6,2.5)	2.1(1.6,2.4)	3.128	0.209

（P<0.001）（图3）；但组间两两比较差异无统计学意义。进一步选取血钠浓度与血氯浓度分别对ICU组患者院内死亡率进行ROC曲线分析，结果显示：血清氯离子预测ICU患者院内死亡的AUC值为0.687（0.575~0.799）；预测效能优于血清钠离子AUC：0.566（0.414~0.718）；两者之间的差异具有统计学意义（P=0.049）（图4）。

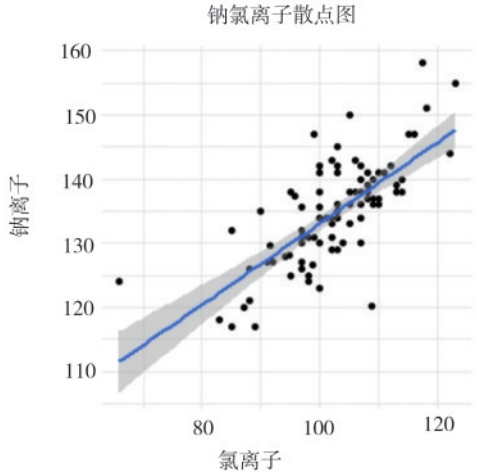


图1 ICU组钠氯皮尔逊相关性

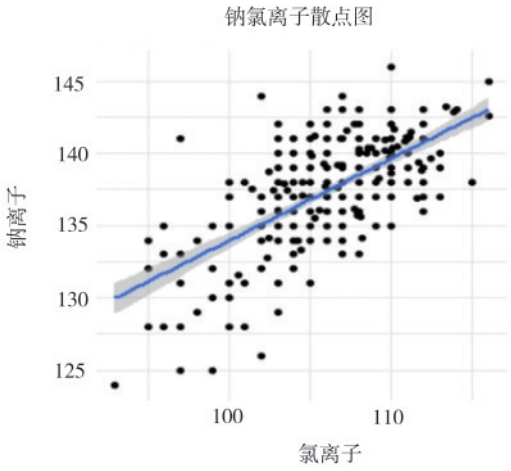


图2 消化科组钠氯皮尔逊相关性

表3 消化科组的基线特征根据血氯水平进行分层[$\bar{x}\pm s$;n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$]

消化科组（n=314）	低氯血症（n=14,4.5%）	正常血氯（n=257,81.8%）	高氯血症（n=43,13.7%）	$\chi^2/F/K$值	P值
年龄（岁）	64.7 ± 11.0	56.4 ± 12.2	58.1 ± 11.8	3.313	0.038
男性	6(42.9)	143(55.6)	16(37.2)	5.571	0.062
住院时间（d）	12(8,14.75)	8(7,11)	9(7.5,12.5)	8.616	0.013
MELD评分	11.09(8.68,18.35)	6.76(4.58,10.04)	8.19(4.59,12.78)	7.482	0.024
Child-Pugh评分	8.00(7.00,10.50)	6.00(5.00,8.00)	8.00(7.00,9.00)	33.829	<0.001
Child-Pugh等级				36.145	<0.001
A	2(14.3)	137(53.3)	4(9.3)		
B	8(57.1)	95(37.0)	31(72.1)		
C	4(28.6)	25(9.7)	8(18.6)		
病因					
乙型病毒性肝炎	3(21.4)	116(45.1)	12(27.9)	6.979	0.031
丙型病毒性肝炎	3(21.4)	12(4.7)	3(7.0)	5.837	0.030
酒精性肝病	0(0.0)	4(1.6)	0(0.0)	0.487	0.638
自身免疫性肝病	3(21.4)	44(17.1)	10(23.3)	1.039	0.595
其他类型肝病	5(35.7)	81(31.5)	18(41.9)	1.823	0.402
并发症数量	3.5(2,5)	2(1,3)	3(2,4)	15.770	<0.001
低钠血症	13(92.9)	81(31.5)	3(7.0)	36.747	<0.001
正常血钠	1(7.1)	176(68.5)	40(93.0)	36.747	<0.001
高钠血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0
WBC（$\times10^9$/L）	5.1(4.3,9.6)	3.8(2.7,5.4)	3.1(2.1,5.3)	9.063	0.011
Hb（g/L）	118(87.5,133.2)	114(91,134)	75(65,97.5)	36.991	<0.001
PLT（$\times10^9$/L）	95.5(58,137.75)	77(49.4,114)	62(45,89)	4.209	0.122
AST（U/L）	24.5(21.3,52.8)	38(29,59)	37(27,51)	3.016	0.221
ALT（U/L）	21.5(15.5,31)	28(18,46)	24(16.5,35)	3.975	0.137
ALB（g/L）	35.6(31.5,38.1)	37.3(33.3,41.4)	31.6(28.7,35.5)	30.102	<0.001
TBIL（μmol/L）	56.9(18.7,94.6)	27.2(18.9,36.8)	26.3(18,42.4)	4.718	0.095
Crea（μmol/L）	76(67,108)	66(58,76)	65(58,74.5)	7.403	0.025
Urea（mmol/L）	7.5(6.0,11.2)	5.5(4.4,7.3)	6.5(5.3,10.2)	12.042	0.002
Na（mmol/L）	131.5(128,133.8)	138(136,139.7)	140(138.9,141.1)	47.412	<0.001
PT（s）	13.9(12.6,16.9)	13.4(12.6,14.8)	14(13.4,16.9)	8.997	0.011
INR	1.3(1.1,1.5)	1.2(1.2,1.4)	1.3(1.2,1.5)	8.616	0.013

表 4　ICU 组患者院内死亡风险因素的 Logistic 回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR（95%CI）	*P* 值	*OR*（95%CI）	*P* 值
年龄	1.000（0.961~1.039）	0.981		
肾脏替代治疗	1.808（0.708，4.640）	0.213		
Child-Pugh 评分	1.041（0.836~1.316）	0.723		
MELD 评分	1.034（0.994~1.077）	0.097	1.062（1.008~1.128）	0.032
Na	0.977（0.920~1.037）	0.451		
Cl	0.946（0.893~0.996）	0.042	0.934（0.871~0.993）	0.035
WBC	1.035（0.974~1.100）	0.252		
Hb	0.983（0.968，0.998）	0.028	0.974（0.952~0.992）	0.012
PLT	0.998（0.988，1.001）	0.695		
ALB	0.908（0.836，0.979）	0.015	0.920（0.839~1.001）	0.063

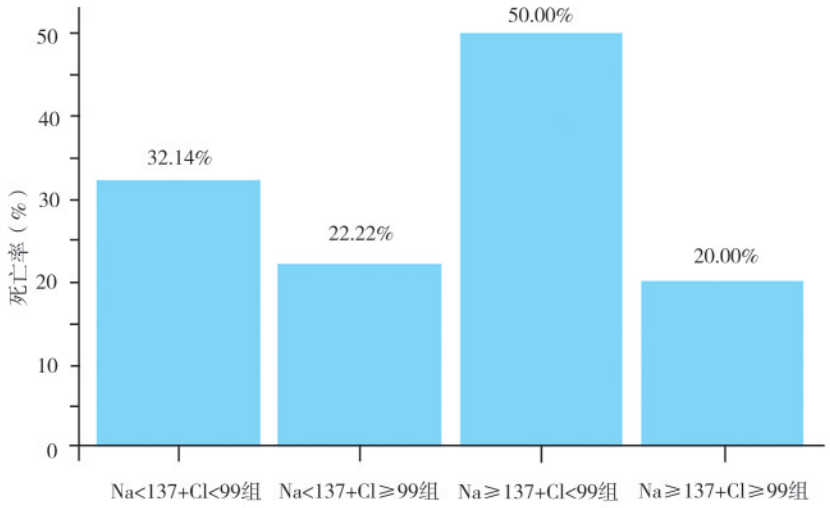


图 3　ICU 院内死亡率钠氯分层条形图（%）

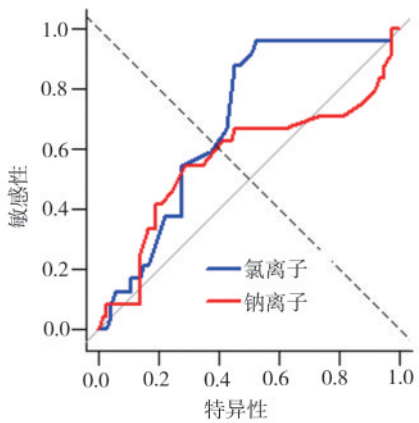


图 4　ICU 组钠氯 ROC 曲线

2.5　氯离子对消化科组患者死亡率的影响

消化科组中，Cox 单因素分析显示，低氯血症和血清钠离子浓度与死亡率明显相关；而多因素 Cox 分析中，血清氯离子浓度和血清钠离子浓度对患者死亡率差异无统计学意义（表 5）。将患者根据 Child-Pugh 评分分为<10 和≥10 后，血清钠离子浓度在 Child-Pugh 评分<10 的组有意义，在 Cox 多因素分析中，Child-Pugh 评分<10 的患者组里，血清氯离子浓度与患者死亡率有明显相关性（*HR*=0.906，95%CI=0.822~0.997，*P*=0.043），即血清氯浓度每降低一个单位，与死亡的风险增加了 9.4%；而钠离子仍与患者死亡率无关（表 6）。

2.6　钠氯水平对消化科患者死亡率的影响

分别对血钠和血氯浓度分层，对患者生存率进行 Kaplan-Meier 分析，低钠血症（*P*<0.001）和低氯血症（*P*=0.028）均与患者较低的生存率相关（图 5、图 6）；进一步综合考虑血清钠氯浓度，由于低氯血症合并非低钠血症患者只有 1 例，顾合并曲线中排除低氯合并非低钠血症患者，余 3 组患者生存率之间存在明显差异（*P*<0.001）（图 7），其中低氯合并低钠患者的生存率最低。两两之间进行比较发现，低钠低氯组与低钠非低氯组患者之间生存率差异无统计学意义，非低钠低氯组与非低钠非低氯组之间 Kaplan-Meier 生存曲线有意义（*P*<0.001）（图 8、图 9）。

表5　消化科组患者风险危险因素的Cox回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR（95%CI）	*P*值	*HR*（95%CI）	*P*值
年龄	1.080（1.059~1.102）	<0.001	1.074（1.053~1.095）	<0.001
Child-Pugh评分	1.281（1.170~1.402）	<0.001	1.197（1.034~1.388）	0.016
MELD评分	1.034（0.993~1.076）	0.110		
Cl	0.966（0.912~1.020）	0.215	0.918（0.840~1.003）	0.057
低氯血症	2.327（1.072~5.050）	0.033	0.613（0.193~1.948）	0.406
Na	0.917（0.868~0.968）	0.002	1.067（0.972~1.172）	0.175
Hb	0.987（0.980~0.994）	<0.001	0.995（0.986~1.003）	0.229
Cl	0.921（0.895-0.948）	<0.001	0.946（0.895~0.999）	0.045

表6　消化科组按Child-Pugh评分分为<10和≥10亚组的Cox回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR（95%CI）	*P*值	*HR*（95%CI）	*P*值
年龄				
CTP<10	1.084（1.060~1.108）	<0.001	1.069（1.046~1.092）	<0.001
CTP≥10	1.090（1.038~1.144）	<0.001	1.111（1.047~1.179）	<0.001
MELD评分				
CTP<10	1.028（0.972~1.089）	0.328		
CTP≥10	0.959（0.879~1.045）	0.339		
Cl				
CTP<10	0.976（0.913~1.044）	0.482	0.906（0.822~0.997）	0.043
CTP≥10	0.966（0.884~1.056）	0.446	0.905（0.754~1.087）	0.286
Na				
CTP<10	0.907（0.851~0.966）	0.003	1.049（0.949~1.160）	0.345
CTP≥10	1.007（0.878~1.154）	0.926	1.260（0.956~1.660）	0.101
Hb				
CTP<10	0.986（0.978~0.993）	<0.001	0.991（0.981~1.001）	0.088
CTP≥10	1.000（0.985~1.016）	0.960	0.988（0.966~1.012）	0.320
ALB				
CTP<10	0.913（0.886~0.942）	<0.001	0.914（0.873~0.957）	<0.001
CTP≥10	1.030（0.917~1.157）	0.617	1.042（0.838~1.295）	0.712

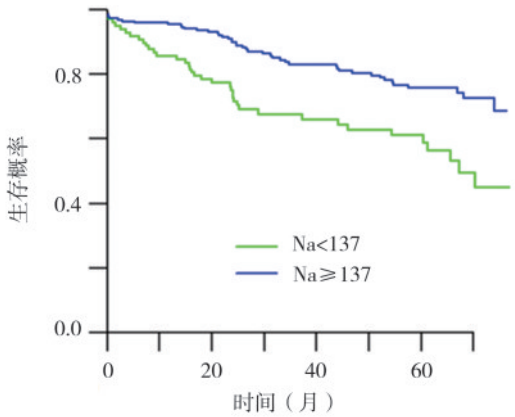


图5　血清钠离子生存曲线

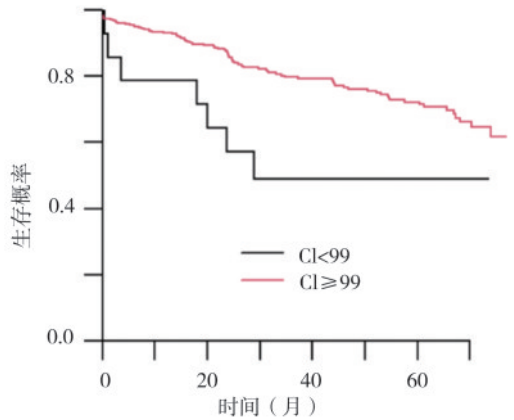


图6　血清氯离子生存曲线

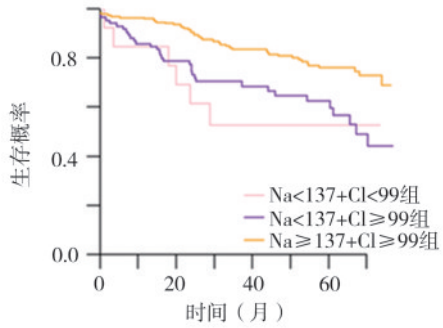


图7　按血清钠氯水平分层的患者生存曲线

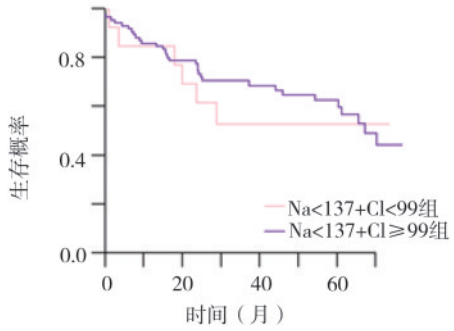


图8　血清钠＜137mmol/L的生存曲线

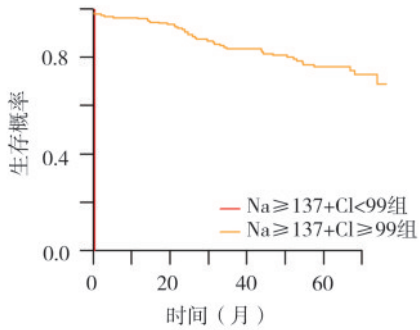


图9　按血清钠氯水平分层的患者生存曲线

3　讨　论

本研究中分别对入住ICU和消化科的肝硬化失代偿期患者进行了分析，主要探讨了血清氯离子浓度对肝硬化失代偿期患者预后的影响。首先，在ICU组患者中，血氯水平与患者院内死亡率独立且呈负相关，且这种相关性与血清钠离子浓度无关；其次，在消化科组，Child-Pugh评分<10的患者中，血清氯水平也与患者死亡率独立且呈负相关，与血清钠浓度无关。本研究是基于中国人群，以病毒性肝炎为主要病因的肝硬化失代偿期患者，证明了血清氯离子浓度在危重症及病情稳定患者的预后中的重要性。

低钠血症是肝硬化失代偿期患者最常见的电解质异常[12]，已被证明是等待肝移植名单死亡率的独立预测因素，并已被纳入进MELD评分，提高了其预测的准确性[2]。低钠血症的出现主要是由于循环中内源性血管扩张剂增加，导致有效动脉血容量减少，并且这些血管扩张剂的增加通常伴随着对血管收缩剂的额外肝外低反应性，包括血栓素A2、血管紧张素-2、抗利尿激素和内皮素-1，这会加重腹腔血管扩张，导致肾脏血管收缩，从而导致肾素血管紧张素和交感神经系统激活，从而加重水钠潴留，导致稀释性低钠血症[13]；但最近有研究证明，低钠血症与肝硬化患者的预后无关，反而是低氯血症与肝硬化患者预后独立且呈负相关[9-11]，血清氯离子浓度既往未受到临床上足够的重视，尽管血清钠离子和氯离子浓度存在很强的相关性，但它们的生理功能并不完全重叠；氯离子是细胞外液主要的阴离子，一些生理过程，如细胞体积调节、膜电位和细胞内外pH调节，与其密切相关[14]。血清氯离子已被认为在调节肾素分泌、肾小球反馈和调节钠转运蛋白方面发挥关键作用[15]，管-球反馈受管腔中血氯离子浓度的控制，动物实验表明，氯离子可直接作用于致密斑抑制肾素活性[16]；无赖氨酸激酶（with no-lysine，WNK）是一类蛋白激酶，直接受氯离子水平调节的WNK1和WNK4可调节髓袢上钠-氯共转运蛋白的活性[17-18]，WNK3可通过感知细胞内氯离子水平调节髓袢上钠-钾-氯共转运体2（sodium-potassium-chloride cotransporter 2，NKCC2）的活性，NKCC2是袢利尿的靶点[19]；因此，较低的血氯水平与利尿剂反应较差有关。质子激活氯通道（proton-activated chloride channel，PAC）是一类受质子激活的氯离子通道，通过调整氯离子（Cl^-）浓度，精确调节细胞外环境和早期/晚期体内的PH[20]，肝硬化患者体内神经激素体液系统的激活，造成内环境紊乱，体内酸碱平衡失调，可能激活PAC。肝性脑病作为肝硬化患者最常见的并发症和死亡原因[21]，钠钾氯共转运体2（potassium-chloride cotransporter 2，KCC2），是一种负责调节细胞内外氯离子浓度的蛋白通道，KCC2在神经元内外的氯离子调节中发挥关键作用，有助于抑制性神经递质（例如γ-氨基丁酸）发挥正常功能，从而调节神经元的兴奋性，对于神经元的正常功能和神经系统的稳定性至关重要[22]；其在肝性脑病的发展中或许也发挥重要作用。在本研究中，不论是临床病程稳定的患者还是入住

ICU的患者，血清氯离子都与患者的死亡率独立且呈负相关，而血清钠离子未显示出良好的相关性。因此，在肝硬化失代偿期患者中，临床医生需对血清氯离子浓度予以足够的重视，不能仅简单的将其视为血清钠离子的附属，血清氯离子水平是肝硬化失代偿期患者一个新的不良预后因素；需要多中心大样本的前瞻性研究进一步探讨在危重及临床病程稳定的肝硬化失代偿期患者中血清氯离子水平对患者预后的影响，调查治疗性纠正低氯血症是否对患者结局产生影响，探讨纠正氯化物作为一种潜在治疗手段的效果，这种研究有望为临床实践提供重要的治疗方向和决策依据；或许可建立一个包含氯的新的预测模型以提高肝硬化失代偿期患者的生存率。

本研究局限性：①为单中心回顾性研究且样本量不大，确切结论仍需多中心大样本前瞻性研究进一步验证；②为回顾性研究，未动态监测患者血清电解质浓度且未考虑一些可能对电解质浓度有影响的因素（如呕吐、利尿剂的使用等）。

综上所述，本研究表明，在临床病情稳定和危重的肝硬化失代偿期患者中，血清氯离子浓度都展示了与预后的明显相关性，且这种相关性与钠离子浓度无关；强调氯离子在肝硬化失代偿期患者中的潜在价值。

参 考 文 献

[1] 林 勇，曾 欣，胡平方. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 临床肝胆病杂志，2023，39(9)：2057-2073.
Lin Y zeng X. Chinese consensus on clinical diagnosis and therapy of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol，2023，39(9)：2057-2073.

[2] Ruf A，Dirchwolf M，Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond：taking a walk down memory lane[J]. Ann Hepatol，2022，27(1)：100535.

[3] Berend K，van Hulsteijn LH，Gans RO. Chloride：the queen of electrolytes?[J]. Eur J Intern Med，2012，23(3)：203-211.

[4] Misumi K，Matsue Y，Nogi K，et al. Usefulness of incorporating hypochloremia into the get with the guidelines-heart failure risk model in patients with acute heart failure[J]. Am J Cardiol，2022，162：122-128.

[5] Zhang Y，Peng R，Li XQ，et al. Serum chloride as a novel marker for adding prognostic information of mortality in chronic heart failure[J]. Clin Chim Acta，2018，483：112-118.

[6] Zandijk AJL，van Norel MR，Julius FEC，et al. Chloride in Heart-Failure：the neglected electrolyte[J]. JACC Heart Fail，2021，9(12)：904-915.

[7] Kubota K，Sakaguchi Y，Hamano T，et al. Prognostic value of hypochloremia versus hyponatremia among patients with chronic kidney disease-a retrospective cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant，2020，35(6)：987-994.

[8] Møller S，Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis[J]. Liver Int，2018，38(4)：570-580.

[9] Sumarsono A，Wang JX，Xie LY，et al. Prognostic value of hypochloremia in critically ill patients with decompensated cirrhosis[J]. Crit Care Med，2020，48(11)：e1054-e1061.

[10] Ji Y，Li LB. Lower serum chloride concentrations are associated with increased risk of mortality in critically ill cirrhotic patients：an analysis of the MIMIC-Ⅲ database[J]. BMC Gastroenterol，2021，21(1)：200.

[11] Semmler G，Scheiner B，Balcar L，et al. Disturbances in sodium and chloride homeostasis predict outcome in stable and critically ill patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther，2023，58(1)：71-79.

[12] Alukal JJ，John S，Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis：an update[J]. Am J Gastroenterol，2020，115(11)：1775-1785.

[13] Praharaj DL，Anand AC. Clinical implications，evaluation，and management of hyponatremia in cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol，2022，12(2)：575-594.

[14] Valdivieso ÁG，Santa-Coloma TA. The chloride anion as a signalling effector[J]. Biol Rev Camb Philos Soc，2019，94(5)：1839-1856.

[15] Kouyoumdzian NM，Kim G，Rudi MJ，et al. Clues and new evidences in arterial hypertension：unmasking the role of the chloride anion[J]. Pflugers Arch，2022，474(1)：155-176.

[16] Lorenz JN，Weihprecht H，Schnermann J，et al. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport[J]. Am J Physiol，1991，260(4 Pt 2)：F486-F493.

[17] Piala AT，Moon TM，Akella R，et al. Chloride sensing by WNK1 involves inhibition of autophosphorylation[J]. Sci Signal，2014，7(324)：ra41.

[18] Bazúa-Valenti S，Chávez-Canales M，Rojas-Vega L，et al. The effect of WNK4 on the Na^+-cl- cotransporter is modulated by intracellular chloride[J]. J Am Soc Nephrol，2015，26(8)：1781-1786.

[19] Ponce-Coria J，San-Cristobal P，Kahle KT，et al. Regulation of NKCC2 by a chloride-sensing mechanism involving the WNK3 and SPAK kinases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2008，105(24)：8458-8463.

[20] Osei-Owusu J，Yang JH，Leung KH，et al. Proton-activated chloride channel PAC regulates endosomal acidification and transferrin receptor-mediated endocytosis[J]. Cell Rep，2021，34(4)：108683.

[21] Weissenborn K. Hepatic encephalopathy：definition，clinical grading and diagnostic principles[J]. Drugs，2019，79(Suppl 1)：S5-S9.

[22] Mahadevan V，Woodin MA. Regulation of neuronal chloride homeostasis by neuromodulators[J]. J Physiol，2016，594(10)：2593-2605.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
田 梦，欧阳晶，常 虹，等. 氯离子在肝硬化失代偿期患者预后中的角色[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(3)：367-375.