

文章编号 1006-8147(2017)04-0334-03

论 著

低氯血症增加慢性心力衰竭患者住院时间及院内死亡率

刘洪泽, 李广平

(天津医科大学第二医院心脏科, 天津市心血管病离子与分子机能重点实验室, 天津心脏病学研究所, 天津300211)

摘要 目的:探讨慢性心力衰竭(CHF)患者低氯血症与住院时间及院内死亡风险的关系。方法:入选因CHF入院的患者341例,根据患者入院时的血氯浓度,分为低氯血症组(氯 ≤ 96 mmol/L)和正常组(氯 >96 mmol/L),记录患者的年龄、性别、查体、用药史、既往病史、检验指标、左室射血分数、住院时间及院内死亡等,比较两组间基线水平及住院时间、院内死亡率有无差别。结果:CHF住院患者低氯血症的发生率为19.65%,低氯血症组二氧化碳结合力、尿素氮、尿素氮/肌酐、尿酸、总胆红素水平及口服袪利尿剂、螺内酯、合并糖尿病率均高于正常组($P<0.05$),收缩压、血钠浓度低于正常组($P<0.05$)。低氯血症组患者住院时间明显增加($P<0.05$),院内死亡风险升高(OR 为4.10, 95%置信区间1.22-13.77, $P<0.05$)。结论:低氯血症增加CHF患者的住院时间及院内死亡风险。

关键词 心力衰竭;低氯血症;住院时间;院内死亡率

中图分类号 R541.6

文献标志码 A

Hypochloremia is associated with longer hospital stay and higher in-hospital mortality in patients with chronic heart failure

LIU Hong-ze, LI Guang-ping

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the association between hypochloremia and hospital stay, as well as in-hospital mortality in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** Three hundred and forty-one patients with CHF were included. Hypochloremia was defined as serum chloride ≤ 96 mmol/L based on admission serum chloride. Normochloremia was defined as serum chloride >96 mmol/L. The baseline clinical data were collected and compared between two groups, including age, sex, physical examination, prior medication use, past medical history, laboratory values, hospital stay and number of deaths in hospital. The parameters between the two groups were compared. **Results:** Hypochloremia was present in 19.65% of patients with CHF. The values in carbon dioxide combining power, blood urea nitrogen, blood urea nitrogen to creatine ratio, uric acid, total bilirubin, the use of loop diuretics and spiro lactone, history of diabetes were significantly higher in hypochloremia group ($P<0.05$), and systolic blood pressure and serum sodium were significantly lower than normochloremia group ($P<0.05$). The hospital stays were longer in hypochloremia group than normochloremia group ($P<0.05$). The in-hospital mortality was higher in hypochloremia group than normochloremia group ($OR:4.10$, 95% CI : 1.22-13.77, $P<0.05$). **Conclusion:** CHF patients with hypochloremia have a longer hospital stay and significantly higher in-hospital mortality.

Key words heart failure; hypochloremia; hospital stay; in-hospital mortality

低钠血症是慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者较为常见的电解质紊乱,并且是CHF患者不良预后的预测因子^[1]。然而最近的临床试验表明,托伐普坦等药物虽不降低心衰患者血钠浓度,也并没有改善患者的预后^[2]。氯离子作为最重要的细胞外阴离子,在维持血液渗透压、电解质平衡、酸碱平衡、肌肉活动及体液流动等方面起到关键作用^[3]。但一些大型的有关心力衰竭(HF)患者预后的临床

试验并没有考虑患者的血氯水平^[4]。最近几项回顾性研究发现,低氯血症,而不是低钠血症,才是HF患者不良预后的独立预测因子^[5-10]。本研究主要探讨低氯血症是否增加CHF患者的住院时程及院内死亡风险,为改善CHF的预后提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2015年1月-2016年5月因CHF就诊于本院心内科的HF患者共341例,均符合HF的诊断标准^[11],且资料完整。排除标准:(1)合并心肌梗死;(2)目前接受肾脏替代治疗;

作者简介 刘洪泽(1990-),男,硕士在读,研究方向:心血管疾病的
基础与临床;通信作者:李广平, E-mail: tjcardiol@126.com。

(3)合并恶性肿瘤及慢性消耗性疾病。341例CHF患者平均年龄(74.5±10.9)岁,平均血氯浓度(101.6±6.7)mmol/L,其中男性195例(57.2%),女性146例(42.8%)。既往病史:合并冠心病283例(83.0%),高血压253例(74.2%),慢性阻塞性肺病(COPD)25例(7.3%),糖尿病116例(34.0%),心肌病84例(24.6%),心脏瓣膜病61例(17.9%)。

1.2 研究方法 根据患者入院时血氯浓度,分为低氯血症组(氯≤96 mmol/L)和正常组(氯>96 mmol/L),诊断标准参考既往研究^[2]。记录患者的年龄、性别、入院时收缩压、心率、既往服用袢利尿剂、螺内酯、β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、冠心病史、高血压史、COPD史、糖尿病史、心肌病及心脏瓣膜病史。入院即刻测定患者电解质、血常规、肾功能、N末端前脑钠肽(NT-proBNP),次日清晨空腹血测血

浆总胆红素,住院48 h内完成超声心动图,记录患者左室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学方法 采用SPSS22.0统计软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频数、百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析 共67例(19.7%)CHF患者入院时存在低氯血症。低氯血症组收缩压、血钠浓度低于正常组,二氧化碳结合力、尿素氮、尿素氮/肌酐、尿酸及总胆红素高于正常组($P < 0.05$),而两组在性别、年龄、血钾浓度、肌酐水平、NT-proBNP、血红蛋白浓度、红细胞分布宽度、LVEF无明显差异(表1)。

2.2 既往用药 低氯血症组口服袢利尿剂及螺内酯的患者比例显著高于正常组($P < 0.05$),ACEI/ARB及β受体阻滞剂两组无明显差异(表2)。

表1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of baseline characteristics between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男性/ 例(%)	年龄/岁	收缩压/ (mmHg)	心率/ (次/min)	NT-proBNP/ (ng/L)	钠/ (mmol/L)	氯/ (mmol/L)	钾/ (mmol/L)	二氧化碳结合力/ (mmol/L)
低氯血症组	67	38(56.7)	73.2±10.5	129.2±25.8*	79.3±18.5	5 893.7±4 493.4	133.3±6.1*	91.6±4.5*	4.1±0.8	27.2±4.1*
正常组	274	157(57.1)	74.7±11.0	138.9±26.1	83.2±20.2	6 665.9±6 695.8	140.3±4.6	104.0±4.5	4.2±0.6	24.6±3.8

组别	<i>n</i>	尿素氮/ (mmol/L)	肌酐/ (mmol/L)	尿素氮/肌酐	尿酸/ (μmol/L)	红细胞分布宽度/ %	血红蛋白/ (g/L)	总胆红素/ (μmol/L)	LVEF/ %
低氯血症组	67	11.4±7.0*	107.5±56.2	27.2±11.2*	536.8±221.3*	14.5±1.5	122.9±27.7	29.11±22.48*	40.4±12.64
正常组	274	8.4±4.1	97.6±43.8	22.7±15.4	430.3±153.4	14.2±1.4	127.3±22.2	18.99±11.60	39.9±12.07

与正常组比,* $P < 0.05$

表2 两组既往用药史比较[$n(\%)$]

Tab 2 Comparison of prior medication use between two groups [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	ACEI/ARB	袢利尿剂	β受体阻滞剂	螺内酯
低氯血症组	67	25(37.3)	51(76.1)*	25(37.3)	47(70.1)*
正常组	274	131(47.6)	162(58.9)	93(33.8)	155(56.4)

与正常组比,* $P < 0.05$

2.3 病史资料 低氯血症组合并糖尿病患者比例

表3 两组既往病史比较[$n(\%)$]

Tab 3 Comparison of past medical history between two groups[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	冠心病	高血压	COPD	糖尿病	心肌病	心脏瓣膜病
低氯血症组	67	51(76.1)	48(71.6)	6(9)	30(44.8)*	20(29.9)	17(25.4)
正常组	274	232(84.4)	205(74.5)	19(6.9)	86(31.3)	64(23.3)	44(16)

与正常组比,* $P < 0.05$

3 讨论

本研究发现,CHF患者低氯血症的发生率为19.7%,高于Testani等^[5]报道的13.0%,这可能与入组病人的疾病病程及控制情况存在差异等因素有

显著高于正常组($P < 0.05$),见表3。

2.4 住院时间及院内死亡率 低氯血症组平均住院时间为(12.2±5.9)d,正常组为(10.0±4.7)d,低氯血症组患者住院时间明显增加($P < 0.05$)。低氯血症组共计5例患者院内死亡,死亡率为7.5%,正常组共计5例,死亡率为1.8%,比值比为4.10,95%置信区间为1.22–13.77($P < 0.05$)。

关。与正常组相比,低氯血症患者入院时收缩压较低,二氧化碳结合力、尿素氮、尿素氮/肌酐、尿酸水平较高,而NT-proBNP、LVEF两组无差别。低氯血症患者合并糖尿病比例较高,并且入院时存在低氯

血症会显著增加患者的住院时间及院内死亡风险。

氯离子是人体主要的阴离子,约占阴离子总数的70%。作为最重要的胞外阴离子,在维持血液渗透压、电解质平衡、酸碱平衡、肌肉活动及体液流动等方面起到关键作用,并且是评估许多病理状态必不可少的指标^[3]。既往研究表明,肾素释放及球管反馈主要受氯浓度的影响^[13]。最近研究发现一种丝氨酸-苏氨酸激酶家族(WNK)在调节氯化钠稳态、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性、袢利尿剂及噻嗪类利尿剂作用的离子转运体活性等方面起到关键作用^[14-15]。氯与WNK的催化部位直接结合,调节其对钠离子转运体的磷酸化^[16]。

CHF患者常伴有神经激素系统过度激活,血浆精氨酸加压素水平增加,导致自由水的重吸收增加,导致低氯血症的发生^[17]。同时,CHF患者常需要应用利尿剂来维持容量平衡,也会导致电解质丢失,发生低氯血症。本研究发现,低氯血症患者利尿剂服用比例显著高于正常组,并且钠浓度显著降低,钾浓度也低于正常组,二氧化碳结合力显著增加,因此我们推测,低氯血症的发生可能主要是由于利尿剂应用导致电解质丢失增加,而不是容量稀释所致。氯离子过度丢失,为维持电荷中性,肾脏对碳酸氢盐重吸收增加,导致代谢性碱中毒,血浆二氧化碳结合力增加^[18]。

高渗盐水联合袢利尿剂治疗严重充血性心力衰竭患者,与单用利尿剂相比,缩短患者住院时间,减少全因死亡及因心衰再次住院风险^[19]。Hanberg等^[8]研究发现,同血氯正常患者相比,伴低氯血症的CHF患者血浆肾素浓度显著增加,利尿剂抵抗发生率增加,补充氯赖氨酸,患者血氯浓度增加,同时NT-proBNP水平降低,排尿增加,体质量减轻。

综上所述,氯参与神经激素系统的激活,调节钠的稳态,调节肾脏离子转运体的活性,因此,氯在CHF发展过程中起着至关重要的作用。CHF患者出现低氯血症,与患者不良预后密切相关,增加患者住院时间及院内死亡风险。低氯血症的产生更可能是由于电解质丢失过多导致,额外补充氯来维持患者血氯浓度稳态有可能改善患者预后,但还需要大规模临床试验来证实。

参考文献:

[1] Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis (dagger): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC)[J]. *Eur J Heart*

Fail, 2012, 14(10): 1139

[2] Konstam M A, Gheorghiade M, Burnett J, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure - The Everest outcome trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(12): 1319

[3] Berend K, Van Hulsteijn L H, Gans R O. Chloride: the queen of electrolytes[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3): 203

[4] Levy W C, Mozaffarian D, Linker D T, et al. The Seattle heart failure model - Prediction of survival in heart failure[J]. *Circulation*, 2006, 113(11): 1424

[5] Testani J M, Hanberg J S, Arroyo J P, et al. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(6): 660

[6] Ter Maaten J M, Damman K, Hanberg J S, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8): e003109

[7] Radulovic B, Potocnjak I, Teresak S D, et al. Hypochloraemia as a predictor of developing hyponatraemia and poor outcome in acute heart failure patients[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 212: 237

[8] Broughton J S, Hanberg J S, Rao V S, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(8, S): S8

[9] Grodin J L, Verbrugge F H, Ellis S G, et al. Importance of abnormal chloride homeostasis in stable chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002453

[10] Grodin J L, Simon J, Hachamovitch R, et al. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(8, S): S89

[11] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America[J]. *Circulation*, 2016, 134(13): E282

[12] Yunos N M, Bellomo R, Story D, et al. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness[J]. *Critical Care*, 2010, 14(4): 226

[13] Kurtz A. Control of renin synthesis and secretion[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(8): 839

[14] Kahle K T, Ring A M, Lifton R P. Molecular physiology of the WNK kinases[J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 329

[15] Subramanya A R, Yang C L, McCormick J A, et al. WNK kinases regulate Sodium chloride and Potassium transport by the aldosterone-sensitive distal nephron[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(4): 630

[16] Piali A T, Moon T M, Akella R, et al. Chloride sensing by WNK1 involves inhibition of autophosphorylation[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(324): ra41

[17] Goldsmith S R, Francis G S, Cowley A W, et al. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1983, 1(6): 1385

[18] Laski M E, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench[J]. *Semin Nephrol*, 2006, 26(6): 404

[19] Gandhi S, Mosleh W, Myers R B. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 139

(2016-09-29 收稿)