

• 论著—临床研究 •
心力衰竭

持续性低氯血症评估射血分数保留型心力衰竭 远期预后的价值*

林飞宁¹ 黄丽华² 林超¹ 熊尚全¹

[摘要] 目的:评价持续性低氯血症对射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)患者出院1年全因死亡的预测价值。方法:回顾性收集2021年1月—2022年12月于福建省人民医院心血管科出院的HFpEF患者329例,根据患者住院期间平均血氯四分位水平,将患者分为Q1组(平均血氯<98.0 mmol/L)、Q2组(98.0 mmol/L≤平均血氯<101.5 mmol/L)、Q3组(101.5 mmol/L≤平均血氯<104.5 mmol/L)和Q4组(平均血氯≥104.5 mmol/L)。出院后定期门诊或电话随访。采用Kaplan-Meier生存曲线比较各组患者出院1年生存率的差异,Cox回归分析HFpEF患者出院1年全因死亡的危险因素,ROC曲线评估住院期间平均血氯和入院时血氯对HFpEF患者1年死亡的预测价值。结果:Q1、Q2、Q3、Q4组患者出院后1年全因死亡率分别为11.0%、4.9%、3.7%、1.2%($P=0.034$)。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,持续性低氯血症患者出院1年生存率低于一过性低氯血症患者($P=0.025$)。多因素Cox回归分析显示,平均血氯是HFpEF患者随访1年全因死亡的独立危险因素($HR=1.29,95\%CI:1.10\sim 1.42,P=0.033$)。住院期间平均血氯、入院时血氯预测患者1年全因死亡的ROC曲线下面积分别为0.819、0.698。结论:住院期间平均血氯水平与HFpEF患者1年不良预后相关,其预测HFpEF患者1年预后的价值大于单次的入院时血氯。

[关键词] 心力衰竭,射血分数保留型;低氯血症;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.005

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

The predictive value of persistent hypochloremia in the long-term prognosis of heart failure with preserved ejection fraction

LIN Feining¹ HUANG Lihua² LIN Chao¹ XIONG Shangquan¹

(¹Department of Cardiology,²Department of Laboratory, Affiliated People's Hospital, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, 350004, China)

Corresponding author: HUANG Lihua, E-mail: 344311770@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the predictive value of persistent hypochloremia for 1-year all-cause mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF). **Methods:** A total of 329 patients with HFpEF who were discharged from the Department of Cardiology, Fujian Provincial People's Hospital from January 2021 to December 2022 were retrospectively collected. The patients were divided into four groups according to the mean blood chloride quartile level during hospitalization: Q1 group (mean blood chloride<98.0 mmol/L), Q2 group (98.0 mmol/L≤mean blood chloride<101.5 mmol/L), Q3 group (101.5 mmol/L≤mean blood chloride<104.5 mmol/L) and Q4 group (mean blood chloride≥104.5 mmol/L). Regular outpatient or telephone follow-up were conducted after discharge. Kaplan-Meier survival curve was used to compare the 1-year survival rate among the four groups. Cox regression analysis was used to analyze the risk factors of 1-year all-cause death. ROC curve was used to evaluate the predictive value of average blood chlorine during hospitalization and the blood chlorine on admission for 1-year death. **Results:** The 1-year all-cause mortality rates in Q1, Q2, Q3, and Q4 groups after discharge were 11.0%, 4.9%, 3.7%, and 1.2%, respectively. Kaplan-Meier survival curve analysis

*基金项目:福建省自然科学基金联合资金项目(No:2023J01830)

¹福建中医药大学附属人民医院心血管科(福州,350004)

²福建中医药大学附属人民医院检验科

通信作者:黄丽华,E-mail:344311770@qq.com

引用本文:林飞宁,黄丽华,林超,等.持续性低氯血症评估射血分数保留型心力衰竭远期预后的价值[J].临床心血管病杂志,2024,40(5):372-376. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.005.

showed that the 1-year survival rate in discharged patients with persistent hypochloremia was lower than those with transient hypochloremia ($P=0.025$). Multivariate Cox regression analysis showed that the mean blood chloride was an independent risk factor for 1-year all-cause death in HFpEF patients ($HR=1.29$, 95% $CI: 1.10-1.42$, $P=0.033$). The area under the ROC curve of the average blood chlorine during hospitalization and the blood chlorine on admission for predicting 1-year all-cause death were 0.819 and 0.698 respectively. **Conclusion:** The average blood chlorine level during hospitalization is correlated with the 1-year poor prognosis of HFpEF patients, and its predictive value for the 1-year prognosis is greater than the single admission blood chlorine level.

Key words heart failure with preserved ejection fraction; hypochloremia; prognosis

氯离子的作用通常被认为只是被动维持电荷平衡,相对于钠、钾等阳性离子,更不易受到临床医师重视。然而越来越多的研究证实,氯离子是心力衰竭(心衰)患者不良预后的独立危险因素,而且血氯离子浓度对慢性心衰患者预后的评估作用强于血清钠离子^[1-2]。既往研究大部分只是评价单次血氯的检测结果,而住院期间血氯水平的变化是否导致心衰患者预后的差异,目前国内尚较少研究报道。本研究拟对住院的射血分数保留型心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者进行随访研究,评估住院期间血氯离子变化对患者1年预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2021年1月—2022年12月于福建省人民医院(福建中医药大学附属人民医院)心血管科住院且存活出院的HFpEF患者329例。HFpEF诊断参考2021年欧洲心脏病学会制定的慢性心衰诊断和治疗指南^[3]。纳入标准:①年龄18~85岁;②符合HFpEF诊断标准,NYHA心功能分级II~IV级;③住院期间进行过2次及以上的血氯离子浓度检测;④存活出院,出院后规律门诊随访。排除标准:①存在恶性肿瘤或其他终末期疾病;②严重心脏瓣膜病变及急性病毒性心肌炎;③合并严重肝、肾功能不全;④发生院内死亡或出院后失访。本研究通过福建中医院大学附属人民医院伦理委员会审核(No:2024-002-01)。所有患者签署知情同意书,并且被告知可随时选择退出研究。

1.2 方法

患者住院期间及出院后均给予标准的慢性心衰指南导向药物治疗及生活方式管理。根据住院期间平均血氯四分位水平,将患者分为Q1组(平均血氯 <98.0 mmol/L)、Q2组(98.0 mmol/L \leq 平均血氯 <101.5 mmol/L)、Q3组(101.5 mmol/L \leq 平均血氯 <104.5 mmol/L)和Q4组(平均血氯 ≥ 104.5 mmol/L)。收集患者的一般临床资料,包括人口学信息、既往病史、生化检查、超声心动图资料、治疗药物情况。出院后通过定期门诊或电话等方式随访1年,主要终点事件为全因死亡。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier生存曲线分析患者1年生存率,采用log-rank方法检验组间生存率的差异;采用Cox回归筛选出院1年全因死亡的影响因素;通过受试者工作特征(receiver-operator characteristic, ROC)曲线评价血氯对出院1年全因死亡的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

4组患者在既往心肌梗死病史、高血压史、心房颤动史、糖尿病史、冠心病史及药物使用等方面均差异无统计学意义。Q1组具有更高的氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平及更高比例的NYHA III/IV级患者,且入院时的收缩压明显低于其他3组(均 $P<0.05$)。各组患者的基线特征见表1。

2.2 随访结果

1年随访期间,共17例患者死亡,全因死亡率为5.2%。4组患者出院后随访1年全因死亡率分别为11.0%、4.9%、3.7%、1.2% ($\chi^2=8.7$, $P=0.034$)。将117例低氯血症患者进一步分为一过性低氯血症组85例(包括已纠正的低氯血症:入院时血氯 <98.0 mmol/L,出院前血氯 ≥ 98.0 mmol/L;以及住院期间新发的低氯血症:入院时血氯 ≥ 98.0 mmol/L,住院期间出现血氯 <98.0 mmol/L)和持续性低氯血症组32例(入院时及住院期间血氯均 <98.0 mmol/L)。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,持续性低氯血症组生存率低于一过性低氯血症组,差异存在统计学意义($\chi^2=9.235$, $P=0.025$)。见图1。

2.3 患者出院1年全因死亡的影响因素

单因素Cox回归分析显示,年龄、糖尿病、心房颤动、NT-proBNP、血红蛋白、血肌酐、血钠、平均血氯水平、既往心肌梗死、hs-CRP等均是影响HFpEF患者出院后1年全因死亡的危险因素。将以

上因素及阴离子间隙等代入多因素 Cox 回归分析, 仍是影响 HFpEF 患者随访 1 年全因死亡的独立危险因素。见表 2。

表 1 患者临床基线特征
Table 1 Clinical baseline data

项目	Q1 组(82 例)	Q2 组(82 例)	Q3 组(82 例)	Q4 组(83 例)	F/χ^2	P
年龄/岁	68.31±7.91	68.24±7.71	69.12±7.92	70.23±8.66	3.769	0.088
女性	44(53.7)	37(45.1)	35(42.7)	39(47.0)	2.187	0.535
BMI/(kg/m ²)	18.1±3.7	20.9±3.9	22.5±4.3	23.9±4.1	6.235	0.032
冠心病	35(42.7)	30(36.6)	23(28.0)	26(31.3)	4.456	0.216
心肌梗死病史	8(9.8)	6(7.3)	5(6.1)	5(6.0)	1.107	0.775
高血压	44(53.7)	50(61.0)	46(56.1)	51(61.4)	1.459	0.692
糖尿病	30(36.6)	28(34.6)	25(30.5)	24(30.5)	1.414	0.702
心房颤动	25(30.5)	31(37.8)	28(34.1)	20(24.1)	3.915	0.271
入院时						
心率/(次/min)	91.06±7.35	90.65±7.22	91.13±7.33	89.75±9.13	3.381	0.120
收缩压/mmHg	112.62±16.31	115.78±17.33	125.32±18.29	130.60±20.30	18.438	<0.001
血钠/(mmol/L)	130.23±9.01	135.67±9.20	138.46±9.33	140.02±9.75	23.624	<0.001
血钾/(mmol/L)	3.53±0.41	3.92±0.57	3.61±0.43	3.91±0.55	3.312	0.137
阴离子间隙/(mmol/L)	16.53±1.45	15.73±1.33	14.68±1.27	14.69±1.38	3.688	0.092
血红蛋白/(g/L)	110.81±13.63	110.23±12.12	112.37±13.05	111.09±12.67	2.347	0.225
血肌酐/(μmol/L)	129.26±34.33	128.39±32.68	125.78±26.82	124.30±27.01	4.745	0.061
NT-proBNP/(pg/mL)	5 567.54±210.23	4 932.51±157.85	3 923.23±159.65	2 558.56±144.25	23.231	<0.001
NYHA III/IV 级	67(81.7)	58(70.7)	50(61.0)	51(61.4)	10.915	0.012
hs-CRP/(mg/L)	8.23±0.62	7.61±0.58	7.72±0.76	7.83±0.69	3.231	0.167
药物使用						
β受体阻滞剂	60(73.2)	65(79.3)	66(80.5)	68(81.9)	2.185	0.535
噻嗪类/襻利尿剂	76(92.7)	69(84.1)	67(81.7)	67(80.7)	5.660	0.129
醛固酮受体拮抗剂	70(85.4)	65(79.3)	64(78.0)	70(84.3)	2.184	0.535
ACEI/ARB/ARNI	73(89.0)	76(92.7)	72(87.8)	75(90.4)	1.109	0.755
SGLT2i	19(23.2)	17(20.7)	14(17.1)	16(19.3)	1.006	0.800
利尿剂抵抗	25(30.5)	19(23.2)	15(18.3)	14(16.9)	5.399	0.145

hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;SGLT2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。利尿剂抵抗:24 h 内静脉应用呋塞米剂量 ≥ 80 mg 或等同剂量利尿剂后,尿量 $<0.5\sim 1.0$ mL/kg/h。

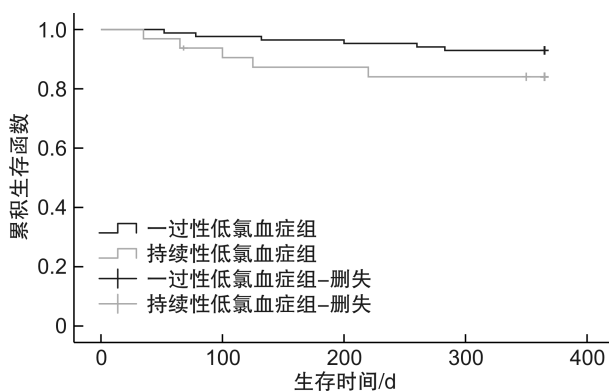


图 1 不同血氯分组 HFpEF 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of HFpEF patients with different blood chlorine

2.4 血氯对 1 年全因死亡的预测价值

ROC 曲线分析显示,平均血氯和入院时血氯预测 HFpEF 患者出院 1 年全因死亡的曲线下面积为 0.819 和 0.698,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。平均血氯为 97.75 mmol/L 时,其预测效率最高,灵敏度为 78.7%,特异度为 71.4%。见图 2。

3 讨论

本研究评估了 HFpEF 患者住院期间持平均血氯水平与随访 1 年全因死亡的相关性,结果显示,低氯血症与 HFpEF 患者 1 年不良预后相关,持续性低氯血症的全因死亡风险明显高于一过性低氯血症。

表 2 影响 HFpEF 患者 1 年全因死亡的多因素 Cox 回归分析结果
 Table 2 Multivariate Cox regression analysis results on 1-year all-cause death in HFpEF patients

因素	β	Wald	HR	95%CI	P
年龄	0.11	15.231	1.14	1.08~1.19	<0.001
NT-proBNP	1.53	31.382	4.47	3.91~4.92	<0.001
糖尿病	0.73	9.312	1.89	1.43~3.02	0.012
既往心肌梗死	0.96	10.067	2.42	1.88~4.01	0.008
平均血氯	0.52	5.482	1.29	1.10~1.42	0.033

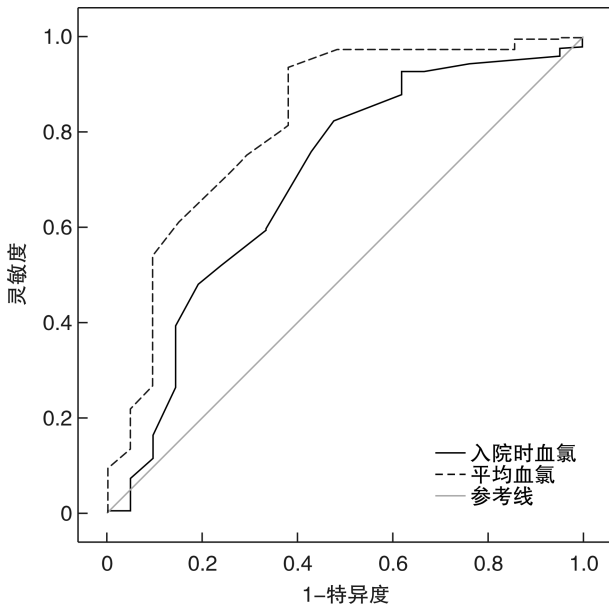


图 2 血氯预测 HFpEF 患者 1 年全因死亡的 ROC 曲线
 Figure 2 ROC curves for blood chlorine predicting 1-year all-cause death in HFpEF patients

氯离子是人体血浆和细胞外液中的主要阴离子,约占所有负电荷离子的 70%,通过与碳酸氢盐的反比关系在维持酸碱平衡及血液渗透压稳态中起着关键作用。与钠离子相比,血清氯离子水平可能具有更广泛的生物学作用^[4-5]。

心衰患者较容易出现低氯血症,可能与以下机制有关:①心衰神经体液机制激活,精氨酸加压素分泌增多,使尿液中的水分重吸收增加,从而引起稀释性低氯血症;②心衰患者治疗过程中通常会使用襻利尿剂或噻嗪类利尿剂,这类利尿药物同时抑制氯离子的重吸收,促进氯的排泄,导致消耗性低氯血症;③心衰患者常伴有胃肠道充血,导致氯离子的摄入和吸收减少,加重低氯血症^[6]。

最近的几项研究均探讨了血清氯离子浓度对心衰患者预后的影响^[7-9]。Grodin 等^[7]入选 1 318 例因急性左心衰入院的慢性心衰患者,经多因素变量(包括血清钠、药物、心肾生物标志物和心功能等)校正后,发现入院时血氯水平仍是长期死亡的独立预测因子(HR:0.93,95%CI:0.90~0.97,

$P<0.001$),其对预后的评估价值要强于钠离子。Kurashima 等^[8]研究了血氯离子浓度的变化对心衰患者预后的影响,证实持续性低氯血症与患者全因死亡风险增加明显相关,其死亡风险明显高于一过性低氯血症患者。该研究结果与本研究类似,且本研究进一步提示,住院期间平均血氯预测患者 1 年不良预后的诊断效能高于单次入院血氯,提示住院期间积极纠正低氯血症有助于改善患者长期预后。Hanberg 等^[10]对合并低氯血症的心衰患者补充赖氨酸氯化物(115 mmol/d),发现可以降低 NT-proBNP 水平,改善肾功能和利尿效率。美国一项单中心回顾性分析显示,在伴利尿剂抵抗的难治性失代偿性心衰患者中,使用高渗盐水可显著改善总尿量和减轻体重,研究者认为高渗盐水获益的潜在机制是补充了氯化物,改善了低氯血症^[11]。

持续性低氯血症引起心衰预后不良的机制可能与以下因素相关:①持续性低氯血症本身可能是心衰病情严重的一种反映,就像本研究基线资料所显示的,持续性低氯血症患者的 NT-proBNP 水平更高以及 NYHA 心功能 III/IV 级比例更高,入院时血压更低,而这些均反映了 HFpEF 病情的严重程度;②低氯血症往往反映了体内存在酸碱平衡异常如代谢性碱中毒的可能,从而导致预后恶化;③最为重要的一点,低氯血症本身也参与心衰的进展。低氯血症促进血管加压素的过度分泌,引起血管收缩、心室重构等,导致心衰患者的不良预后。Kataoka 等^[12]提出了“氯离子理论”的心衰病理生理学假设,认为心衰状态下,血清氯离子是调节血管内和细胞间液体分布或转移的关键电解质。心衰恶化过程中血浆容量、加压素分泌和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的变化主要是由血清氯离子介导的。氯离子敏感的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(WNK)作为中枢调节器,在调节 RAAS 活性、利尿剂抵抗方面起着关键作用,低氯血症与 HFpEF 的进展有可能通过此途径发生联系。Wu 等^[13]证实心衰合并低氯血症患者的肾素水平明显高于正常血氯的心衰患者。Shirovani 等^[14]的一项观察性研究纳入 506 例出院的 HFpEF(射血分数

≥50%)住院患者,发现接受肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASi)的患者出院后病死率显著低于未接受RASi的患者,但这一现象仅发生在基线血清氯水平较低的HFpEF患者中;在正常血氯的HFpEF患者中,RASi改善预后作用并不明显。因此,如前所述,血清氯在心衰病理生理的核心调节途径如肾素释放或利尿剂反应中,均有关键的作用,对心衰的预后产生一定的影响。持续性低氯血症意味着RAAS兴奋、利尿剂抵抗程度更为持久和严重,从而导致不良预后。

目前,血氯在心衰临床诊治过程中尚未引起重视,相关指南对血氯亦描述不足。本研究证实HFpEF合并低氯血症并不少见,纠正入院时低氯血症可改善HFpEF患者的远期预后。临床上须重视低血氯尤其是持续性低氯血症对HFpEF风险评估的意义,探讨有效干预措施,以期进一步改善患者预后。当然,作为单中心回顾性队列研究,本研究无法避免部分患者因临床资料缺失或失访而未被纳入,产生信息偏倚;另外可能存在其他未知的残余混杂因素导致混杂偏倚,有待进一步的前瞻性队列研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, et al. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(10): 1426-1435.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [4] Kondo T, Yamada T, Tamaki S, et al. Serial Change in Serum Chloride During Hospitalization Could Predict Heart Failure Death in Acute Decompensated Heart Failure Patients[J]. *Circ J*, 2018, 82(4): 1041-1050.
- [5] 郭睿康,池江洋,严格,等.容积调控阴离子通道在心血管疾病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(3): 253-257.
- [6] Zandijk A, van Norel MR, Julius F, et al. Chloride in heart failure: the neglected electrolyte[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(12): 904-915.
- [7] Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, et al. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(6): 659-666.
- [8] Kurashima S, Kitai T, Matsue Y, et al. Trajectory of serum chloride levels during decongestive therapy in acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 375: 36-43.
- [9] Bellino MC, Massari F, Albanese M, et al. Baseline and incident hypochloremia in chronic heart failure outpatients: Clinical correlates and prognostic role[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 84: 32-37.
- [10] Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8): 10.
- [11] Griffin M, Soufer A, Goljo E, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U. S. Center's Experience[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3): 199-208.
- [12] Kataoka H. The "chloride theory", a unifying hypothesis for renal handling and body fluid distribution in heart failure pathophysiology [J]. *Med Hypotheses*, 2017, 104: 170-173.
- [13] Wu F, Lan Q, Yan L. Prognostic impact of serum chloride concentrations in acute heart failure patients: A systematic Rreview and meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2023, 71: 109-116.
- [14] Shirovani S, Jujo K, Takada T, et al. Renin-angiotensin system inhibitor exerts prognostic effects in HFpEF patients with low baseline chloride level[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 373: 83-89.

(收稿日期:2023-12-28)