

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.028

血清低氯在多种疾病中的研究进展

李玉洁¹, 李洪春^{1,2}, 马萍^{1,2} 综述 黄琳燕¹ 审校

(徐州医科大学 1. 医学技术学院, 江苏 徐州 221004; 2. 附属医院检验科, 江苏 徐州 221002)

[摘要] 氯离子(Cl^-)是身体中主要的细胞外阴离子, 伴随着钠离子(Na^+), 主要从饮食来源。目前研究表明: Cl^- 浓度的改变可以成为多种疾病的独立风险因素。尤其是血清低氯已然成为心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)、严重术后患者、重症疾病的预后分析的独立风险因素。不仅如此, 细胞外低氯环境造成胞内 Cl^- 浓度也降低, 导致胞内多种激酶活化, 离子通道和转运蛋白激活, 从而增强细胞的炎症反应最终形成病理损伤。

[关键词] 血清氯; 病死率; 炎症; 心血管疾病; 血小板

Research progress of serum low chlorine in various diseases

LI Yujie¹, LI Hongchun^{1,2}, MA Ping^{1,2}, HUANG Linyan¹

(1. School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

Abstract Chlorine (Cl^-) is the main cell anion in the body, accompanied by sodium (Na^+), mainly from dietary sources. Current studies have shown that changes in chloride ion concentration can be independent risk factors for multiple diseases. In particular, serum hypochloria has become an independent risk factor for cardiovascular disease, severe postoperative patients, and prognostic analysis of severe disease. Not only that, the extracellular chloride environment caused by intracellular chloride ion concentration is also reduced, leading to intracellular activation of a variety of kinases, ion channels and transporter activation, thereby enhancing the cell inflammatory response to the final formation of pathological damage.

Keywords serum chloride; mortality; inflammation; cardiovascular disease; platelets

规范的食物是人体内氯离子(Cl^-)的主要来源之一。人体 Cl^- 的丢失主要是肾及肾外原因。肾外原因包括氯化钠的摄入不足, 某些胃肠液的损失(如呕吐、胃肠减压和损失、小肠转运异常相关的腹泻损失盐酸(hydrochloric acid, HCl)和烧伤

造成的细胞外液丢失。严重呕吐可导致 Cl^- 的丢失远远大于钠离子(Na^+)而造成钠氯比例失衡, 因为胃 Cl^- 含量大于100 mg/L而胃钠含量相对较低(20~30 mg/L)。血清 Cl^- 水平在临床实验室中常规检测, 用于检测肾病和代谢疾病患者体内的电

收稿日期 (Date of reception): 2017-04-10

通信作者 (Corresponding author): 黄琳燕, Email: huangly1985@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81402918); 江苏省科技厅青年项目 (BK20140228)。The work was supported by the National Natural Science Foundation (81402918), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (BK20140228).

解质水平。它是一种生物学参数, 测量精确且相对便宜。本文将就目前研究的 Cl^- 在疾病的鉴别诊断、多种疾病的预后和对疾病的发生发展等方面进行综述。

1 低氯与术后患者的病死率

一项回顾性调查发现ICU中98例术后患者, 术后48 h内, 14%患者血清存在低氯现象($<98 \text{ mmol/L}$), 其病死率为28.6%, 高于术后血清 Cl^- 正常水平的患者(6%), 成为术后病死率的独立因素之一, 因此血清 Cl^- 浓度检测可以作为ICU术后患者检测预后的一个风险指标^[1]。ICU患者血清低氯的主要原因可能是复杂大手术导致较多的胃肠道液体流失以及肾上腺激素紊乱。研究结果^[2]表明: 低氯血症和病死率较高相关, 但不是因果关系。ICU患者氯化物限制性静脉注射能改善患者的疗效。因此, 低氯血症可以用作疾病严重程度和预后较差的指标之一, 但不是治疗靶点。另一项研究^[3]中运用物理-化学酸碱模型和线性回归模型对30例危重患者进行了为期1周的 Na^+ 、 Cl^- 、未知的阴离子和白蛋白与代谢性酸碱平衡状态的分析时, 发现氯化物是危重病患者代谢酸碱状态的主要决定因素。低氯能引起危重患者碱中毒, 从而加重危重患者体内酸碱失衡状态。因此, 在对危重患者体内环境代谢酸碱状态的评估时, 应该综合评估氯化物和碱含量, 尤其是标准碱出现严重偏差时。

2 低氯与心血管疾病(CVD)病死率

Cl^- 是身体中主要的细胞外阴离子, 伴随着 Na^+ , 主要来源于饮食。第一份基于人群血清 Cl^- 水平与心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的病死率相关的是一项比利时的随访调查报告^[4]。该研究随机抽取比利时营养与健康研究所25~74岁的4 793名男性和4 313名女性, 排除有症状性冠心病, 测量血清 Cl^- 浓度, 并随访10年, 分析死亡患者的病因特异性病死率相关因素。根据Cox回归分析, 血清 Cl^- 水平是独立于年龄、体重指数、性别、吸烟、收缩压、总胆固醇、高密度脂蛋白水平、尿酸、血清肌酐和血清总蛋白和利尿剂的摄入量的CVD和非CVD病死率的最强预测指标之一, 而且与其他血清电解质水平无关。血清 Cl^- 水平低于 100 mmol/L 的受试者与高于该水平的患者

的CVD病死率的调整风险比女性为1.65, 男性为2.16^[4]。但是到底 Cl^- 的水平是否能做到真正的独立风险指标应用于临床还需进一步研究, 目前仅发现, 低氯与CVD的病死率相关。

以往数据^[5]表明: 增加饮食氯化钠摄入量会增加血压, 但矛盾的是更高血清 Cl^- 出现与高血压病死率和心血管风险降低相关。这意味着血清 Cl^- 也反映与血压、血清 Na^+ 和碳酸氢盐(HCO_3^-)无关的风险途径。对12 968例高血压个体随访35年后的, 采用Cox比例风险模型检验基线证明血清 Cl^- 是高血压患者病死率的独立预测因子(为区别 Na^+ 和 HCO_3^- 对 Cl^- 的影响, 于 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 和 Cl^- 水平进行分层分析)。数据表明 $\text{Na}^+ > 135 \text{ mmol/L}$ 且 $\text{Cl}^- > 100 \text{ mmol/L}$ 生存率最高, 相比之下, $\text{Na}^+ > 135 \text{ mmol/L}$ 且 $\text{Cl}^- < 100 \text{ mmol/L}$ 高血压患者病死率显著增高。血清低 Cl^- 是高血压患者高病死率的独立预测因子, 但需进一步的研究证明低氯和高风险之间的关系^[6]。

非渗透性精氨酸加压素的释放导致自由水排除增多引起的细胞病理损伤, 过量血管紧张素II对肾钠、水处理和神经口渴中心活化的多效性, 增加的压力感受器介导的精氨酸加压素释放, 最终导致心力衰竭。急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)往往出现电解质紊乱, 但临床多集中在对 Na^+ 紊乱的处理上。最近数据^[7]表明: 在研究 Cl^- 和 Na^+ 紊乱对1 318个ADHF患者预后相关性分析时发现, ADHF患者住院期间入院血清 Cl^- 水平与长期病死率是独立的和负相关的。在多变量风险调整后, 入院血清 Cl^- 水平与入院 Na^+ 水平独立相关, 相反入院 Na^+ 水平与长期病死率不再显著相关, 表明血清低 Cl^- 是ADHF患者的长期病死率的一个独立因素, 血清 Cl^- 对急性心力衰竭的患者预后价值优于血清 Na^+ ^[7]。血清 Cl^- 水平下降可能是心力衰竭患者不良预后导致对神经激素的不良反应以及肾对酸碱平衡调节紊乱的一种反应。 Cl^- 浓度的降低也可能是体内被稀释的结果, 但它代表了电解质耗尽的状态, 特别是当 Cl^- 低于 Na^+ 时。其可能是心力衰竭患者使用利尿剂从而导致 Cl^- 过多的在尿液中排泄, 同时保留 HCO_3^- 以维持酸碱平衡。 Cl^- 浓度的检测为心力衰竭患者使用利尿剂提供了依据。降低的血清 Cl^- 浓度从而导致胞内 Cl^- 浓度降低^[8], 胞内 Cl^- 浓度降低是否是真正增加ADHF患者病死率的原因还需进一步实验探究。

3 低氯与新生儿幽门梗阻和胃食管反流(GER)的鉴别诊断

肥厚性幽门狭窄(pyloric stenosis, PS)是早期婴儿期常见的胃肠道疾病之一^[9]。幽门循环肌肉组织肥大,引起胃出口的收缩和阻塞,导致呕吐、脱水至低血糖性碱中毒^[10]。1 000名婴儿中有3名PS,男孩罹患率是女孩的5倍。症状发病的平均年龄为3~5周,可以持续至到3个月龄^[11]。在发病初始阶段,PS相关的体征和症状与严重胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)相似,且发病年龄相近。PS的诊断主要依靠特征性橄榄形幽门肌肉的触诊,但PS的早产儿可能不会出现典型症状^[12]。只有正确的鉴别诊断PS和GER,才能选择适当的治疗。除了疾病的病史和身体检查结果外,一些临床医生使用升高的血清HCO₃⁻水平或降低血清氯化物水平,以帮助决定是否需要进行研究和手术转诊来鉴别诊断PS与严重GER。一项回顾性调查^[13]研究75名幽门梗阻和75名GER的婴幼儿血清电解质水平,发现血清Cl⁻水平鉴别诊断效能略高于血清HCO₃⁻水平,Cl⁻浓度在这两种疾病的鉴别诊断方面发挥重要作用。血清HCO₃⁻ > 29 mmol/L且血清Cl⁻ < 98 mmol/L在鉴别诊断PS具有较高的阳性预测值和高特异性但低敏感性。血清HCO₃⁻或血清氯化物水平为评估早期不明病因婴幼儿呕吐提供了一个有用的附加诊断工具^[13]。

4 低氯与细胞炎症

目前认为Cl⁻的跨膜转运参与调节细胞体积、上皮细胞液体转运、平滑肌细胞收缩和突触传播^[14-18]。研究^[19]表明:降低Cl⁻浓度可以促进内皮细胞的炎症反应。Cl⁻浓度降低增加内皮细胞TNF- α 诱导的抑制型 κ B激酶复合物 β (inhibitors κ B kinase complex β , IKK β)和抑制型 κ B激酶 α (inhibitors of κ B α , I κ B α)磷酸化,促进TNF- α 诱导的I κ B α 降解,增强核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)核移位,从而增强内皮细胞的炎症反应。不仅如此,最近的研究^[20-21]表明几种细胞内激酶、离子通道和转运蛋白的活性均依赖于或由Cl⁻调节,表明Cl⁻可以作为关键细胞内第二信使。

以前的研究^[22]已经证明:丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员的c-Jun-氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38 MAPK在调节清道夫受体A(scavenger receptor A, SR-A)表达中起重要作用。氧化低密

度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)治疗增加了JNK和p38 MAPK的磷酸化水平^[22]。[Cl⁻]_i的降低可以激活JNK和p38 MAPK,并进一步增强oxLDL诱导的JNK和p38 MAPK的活化。抑制JNK和p38 MAPKs大大降低了Cl⁻诱导的SR-A表达和泡沫细胞的形成。这些结果表明JNK和p38 MAPK的激活有助于在低[Cl⁻]_i条件下的SR-A上调^[23]。高脂肪饮食喂养的apoE^{-/-}小鼠腹膜巨噬细胞和oxLDL治疗的人巨噬细胞[Cl⁻]_i降低也导致了炎症因子IL-1 β , IL-6和TNF- α 等的表达。总而言之,[Cl⁻]_i减少是泡沫细胞的形成和炎症的关键。[Cl⁻]_i减少有利于SR-A/caveolin-1复合物组装,促进caveolae介导的SR-A内吞作用,其随后激活JNK和p38并增加脂质积聚^[24]。因此,[Cl⁻]_i的调节可能是预防泡沫细胞炎症导致动脉粥样硬化的新策略。

5 低氯与血栓性疾病

血栓是全世界范围内最常见的病理状态,血小板异常活化在血栓形成中起着核心作用,然而血小板异常活化的机制目前还不清楚。二磷酸腺苷(ADP)及其类似物是血小板活化的激动剂,其P2受体广泛表达在人血小板、血管平滑肌细胞和内皮细胞。P2受体分为P2X和P2Y受体。其中P2Y受体是G蛋白偶联受体,而血小板上仅表达P2X₁, P2Y₁和P2Y₁₂^[25-27]。ADP结合P2X₁受体导致细胞外钙内流,导致血小板形态的变化,但无血小板活化。ADP与Gq蛋白偶联P2Y₁受体结合,激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC),诱导细胞内钙离子浓度短暂升高,从而导致血小板的形状变化和较弱的短暂的血小板聚集,而稳固的血小板聚集需要ADP与P2Y₁₂受体结合从而导致血小板膜上GPIIb/IIIa受体的激活^[28]。Gi耦联的P2Y₁₂受体活化后释放的Gi蛋白的亚基 α 和 $\beta\gamma$ 。亚基G α i抑制腺苷酸环化酶水平,降低血小板环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),最终导致蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的减少,在经过复杂的信号转导过程,GPIIb/IIIa受体的激活。而 $\beta\gamma$ 亚基激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI-3K),调节蛋白激酶Akt,最终导致GPIIb/IIIa受体激活。最常用的噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷或替卡格雷就是P2Y₁₂受体抑制剂,目前用于急性冠脉综合征或冠状动脉支架的血栓并发症的预防^[29]。最近研究^[30]表明:胞外Cl⁻浓度降低促进ADP诱导的血小板活化,导致血小板活

化和黏附功能增强。但是低氯促进血小板活化的机制和信号通路仍在研究中；低氯是否增强ADP与P2Y₁₂的结合，导致与P2Y₁₂偶联的G α i与AC结合增多而使AC活性降低，cAMP生成减少，进而导致cAMP对血小板活化的抑制作用减弱，将是接下来研究的主要方向。

6 结语

Cl⁻浓度的变化已经逐渐成为CVD死亡的独立危险因素，在高血压、动脉粥样硬化和心力衰竭患者中已经明确，Cl⁻不再是伴随Na⁺或NHCO₃⁻而发挥作用。现研究证明了Cl⁻能够影响血小板的活化，是否能成为血栓性疾病的预后独立危险因素以及Cl⁻促进血小板活化还需进一步研究。

参考文献

- Kimura S, Matsumoto S, Muto N, et al. Association of serum chloride concentration with outcomes in postoperative critically ill patients: a retrospective observational study[J]. *J Intensive Care*, 2014, 2(1): 39.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults[J]. *JAMA*, 2012, 308(15): 1566-1572.
- Funk GC, Doberer D, Heinze G, et al. Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critical illness[J]. *Anaesthesia*, 2004, 59(11): 1111-1115.
- De Bacquer D, De Backer G, De Buyzere M, et al. Is low serum chloride level a risk factor for cardiovascular mortality[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1998, 5(3): 177-184.
- Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis[J]. *Am J Physiol*, 1977, 232(5): C165-C173.
- McCallum L, Jeemon P, Hastie CE, et al. Serum chloride is an independent predictor of mortality in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2013, 62(5): 836-843.
- 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.
- Galla JH, Kirchner KA, Kotchen TA, et al. Effect of hypochloremia on loop segment chloride and solute reabsorption in the rat during volume expansion[J]. *Kidney Int*, 1981, 20(5): 569-574.
- Bissonnette B, Sullivan PJ. Pyloric stenosis[J]. *Can J Anaesth*, 1991, 38(5): 668-676.
- Deluca SA. Hypertrophic pyloric stenosis[J]. *Am Fam Physician*, 1993, 47(8): 1771-1773.
- Garcia VF, Randolph JG. Pyloric stenosis: diagnosis and management[J]. *Pediatr Rev*, 1990, 11(10): 292-296.
- Spicer RD. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a review[J]. *Br J Surg*, 1982, 69(3): 128-135.
- Smith GA, Mihalov L, Shields BJ. Diagnostic aids in the differentiation of pyloric stenosis from severe gastroesophageal reflux during early infancy: the utility of serum bicarbonate and serum chloride[J]. *Am J Emerg Med*, 1999, 17(1): 28-31.
- Nilius B, Droogmans G. Amazing chloride channels: an overview[J]. *Acta Physiol Scand*, 2003, 177(2): 119-147.
- Duran C, Thompson CH, Xiao Q, et al. Chloride channels: often enigmatic, rarely predictable[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 95-121.
- Guan YY, Wang GL, Zhou JG. The ClC-3 Cl⁻ channel in cell volume regulation, proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(6): 290-296.
- Verkman AS, Galletta LJ. Chloride channels as drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(2): 153-171.
- Gallo G, Yim P, Emala CW. Chloride in airway smooth muscle: the ignored anion no longer[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(8): L733-L735.
- Yang H, Huang LY, Zeng DY, et al. Decrease of intracellular chloride concentration promotes endothelial cell inflammation by activating nuclear factor- κ B pathway[J]. *Hypertension*, 2012, 60(5): 1287-1293.
- Miller FJ, Filali M, Huss GJ, et al. Cytokine activation of nuclear factor κ B in vascular smooth muscle cells requires signaling endosomes containing Nox1 and ClC-3[J]. *Circ Res*, 2007, 101(7): 663-671.
- Huang P, Liu J, Di A, et al. Regulation of human CLC-3 channels by multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 20093-20100.
- Ricci R, Sumara G, Sumara I, et al. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis[J]. *Science*, 2004, 306(5701): 1558-1561.
- Nikolic D, Calderon L, Du L, et al. SR-A ligand and M-CSF dynamically regulate SR-A expression and function in primary macrophages via p38 MAPK activation[J]. *BMC Immunol*, 2011, 12: 37.
- Wu QQ, Liu XY, Xiong LX, et al. Reduction of intracellular chloride concentration promotes foam cell formation[J]. *Circ J*, 2016, 80(4): 1024-1033.
- Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(3): 340-345.
- Gachet C, Léon C, Hechler B. The platelet P2 receptors in arterial thrombosis[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2006, 36(2): 223-227.

27. Oury C, Toth-Zsomboki E, Vermylen J, et al. The platelet ATP and ADP receptors[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(7): 859-875.
28. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1157-1164.
29. Joo SJ. Mechanisms of Platelet Activation and Integrin α IIb β 3[J]. *Korean Circ J*, 2012, 42(5): 295-301.
30. 李朋朋, 黄琳燕, 李玉洁, 等. 氯通道对血小板活化标志物PAC-1和P-选择素的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(4): 417-422.
LI Pengpeng, HUANG Linyan, LI Yujie, et al. The role of chloride channel on platelet activation markers PAC-1 and P-selectin[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(4): 417-422.

本文引用: 李玉洁, 李洪春, 马萍, 黄琳燕. 血清低氯在多种疾病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1710-1714. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.028

Cite this article as: LI Yujie, LI Hongchun, MA Ping, HUANG Linyan. Research progress of serum low chlorine in various diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1710-1714. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.028