

高氯血症与危重患者肾功能障碍的相关性研究进展

卢嘉琪 段美丽 李昂

首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科, 100032

通信作者: 段美丽, Email: 13001058598@163.com

【摘要】 氯离子(Cl^-)是一种具有重要生理作用的生物活性物质,对重症监护室(ICU)患者进行静脉液体输注治疗导致血浆 Cl^- 浓度异常是临床常见的现象。近年来,有关血浆 Cl^- 浓度升高造成的高氯血症对危重患者肾功能障碍影响的相关研究不断深入。本文简述了 Cl^- 的来源、分布和代谢等生理基础,回顾了国内外有关高氯血症与肾功能障碍发生的相关性研究进展,分析了 Cl^- 影响肾功能的潜在机制,为深入开展高氯血症对危重患者肾功能障碍影响的研究提供了理论基础。

【关键词】 高氯血症; 肾功能障碍; 液体输注

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2012-121)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.034

Advances in research on the relationship between hyperchloremia and renal dysfunction in critically ill patients

Lu Jiaqi, Duan Meili, Li Ang

Department of Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100032, China

Corresponding author: Duan Meili, Email: 13001058598@163.com

【Abstract】 Chloride ion (Cl^-) is a biologically active electrolyte with important physiological effects. Intravenous fluid infusion therapy in patients in intensive care unit (ICU), resulting in abnormal plasma chloride concentration is a common clinical symptom. In recent years, studies on the effects of hyperchloremia caused by elevated plasma chloride concentrations on renal dysfunction in critically ill patients have continued. This paper briefly described the physiological basis of Cl^- , including its source, distribution and metabolism. It reviewed the research progress of the relationship between hyperchloremia and renal dysfunction at home and abroad, and analyzed the potential mechanism of Cl^- affecting renal function, to establish an in-depth study on the impact of hyperchloremia on the occurrence of renal dysfunction in critically ill patients.

【Key words】 Hyperchloremia; Renal dysfunction; Fluid infusion

Fund program: National Key Clinical Specialty Construction Project (2012-121)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.034

氯离子(Cl^-)经常被称为“被遗忘的电解质”^[1],与钠离子(Na^+)相比, Cl^- 在重症监护室(ICU)中受到的关注非常有限,并且比其他常规测量的电解质少得多。 Cl^- 是细胞外液中主要的阴离子,在酸碱平衡中发挥重要作用。许多常用的晶体液含有超生理量的 Cl^- 。近些年越来越多的医生意识到高氯血症在ICU患者中相对常见^[2],并且随着对 Cl^- 多方面研究的不断深入,发现 Cl^- 是多种重要病理生理活动的参与者,而高氯血症可以导致代谢性酸中毒,并且与肾功能障碍、病死率增加、炎症反应、凝血障碍、器官缺血等临床不良结局相关。此外,静脉液体的选择显著影响高氯血症的发展。现对高氯血症与危重患者肾功能障碍的相关性研究进行综述。

1 Cl^- 的生理基础

Cl^- 是血浆中含量最多的阴离子,占血浆中所有负电荷的2/3,占血浆晶体渗透压的1/3^[3]。 Cl^- 在许多生理功能中起着举足轻重的作用,包括酸碱平衡、肌肉活动、渗透压以及免疫调节^[4]。

1.1 Cl^- 在人体的来源以及分布: 人体内 Cl^- 的主要来源是食物中的氯化钠(NaCl),成年女性的摄入量约为5.8~7.8 g/d,相当于99~133 mmol的 Cl^- ;成年男性的摄入量约

为7.8~11.8 g/d,相当于133~202 mmol的 Cl^- 。这种摄入量接近每日输注0.5~1.3 L生理盐水。 Cl^- 在人体内主要分布于血浆、组织间液以及细胞内液。正常血浆 Cl^- 浓度在97~107 mmol/L范围内,组织间液中 Cl^- 浓度比血浆中高5%~10%^[5],细胞内液中 Cl^- 浓度约为10 mmol/L。

1.2 Cl^- 在人体的代谢: 体内 Cl^- 平衡是由胃肠道以及肾脏共同调节来完成的。胃分泌物中富含 Cl^- ,胃壁顶端细胞的 Cl^- 通道分泌的 Cl^- 会与质子泵释放的氢离子(H^+)形成盐酸(HCl)。这种胃酸的基础分泌量为0~11 mmol/h,进食时会增加到10~63 mmol/h。 Cl^- 也是肠液中的主要电解质,主要以 NaCl 的形式结合,其分泌量约为8 L/d^[5]。 Cl^- 的排泄主要通过肾脏,平均每天滤过19 440 mmol,有99.1%在近端小管被重吸收,每天排出量约为180 mmol/L。

1.3 静脉输注与 Cl^- : 液体复苏是危重患者常见的治疗措施,生理盐水是全球范围内应用最广泛的复苏晶体液,但是不存在完全生理性的晶体液,所使用液体的离子组成可能会影响患者的预后。 Cl^- 是细胞外液中主要的阴离子,在酸碱平衡中起着重要作用,许多常用的晶体液含有超生理量的 Cl^- ,生理盐水含 Cl^- 154 mmol/L,乳酸钠林格液含 Cl^- 110 mmol/L,20%的白蛋白含 Cl^- 100 mmol/L,琥珀酸明胶含

Cl⁻ 120 mmol/L。很明显,当进行大量液体复苏时,不同的液体输注会对患者血浆 Cl⁻ 浓度变化产生不同的影响。

1.4 Cl⁻ 与代谢性酸中毒:经过不同阶段的研究,目前对 Cl⁻ 影响酸碱度的认识越来越深入。这一进展可以追溯到 100 多年前,研究表明,给予患者大量输入生理盐水后会导致代谢性酸中毒^[6]。酸中毒可以导致心肌收缩力下降,心排血量下降,肾血流量减少^[7]。已有研究表明,在 ICU 中不同类型的酸中毒对患者病死率的影响也是不同的,阴离子隙增高型代谢性酸中毒患者的病死率为 39%,Cl⁻ 增高型的代谢性酸中毒病死率为 29%,乳酸酸中毒病死率为 56%,整个队列的基线病死率为 14%^[8]。在 20 世纪 50 年代提出了“高氯血症”这一概念^[9-10]。

2 高氯血症与肾功能障碍的相关性研究

2.1 高氯血症对肾功能的影响:高氯血症会导致代谢性酸中毒,而酸中毒往往与临床不良结局相关。酸中毒会增加促炎反应,而炎症与急性肾损伤(AKI)的发生是明显相关的。但是目前还不清楚酸中毒本身与临床结局的具体联系,同时高氯血症相关酸中毒与临床结局的关系也不明确。此外,新出现的证据表明,高氯血症本身可能存在问题,不仅是对酸碱平衡的影响,需要进一步研究。

2.1.1 高氯血症可能与肾功能障碍相关:国内一项关于 ICU 危重患者的研究显示,过高的血清 Cl⁻ 浓度与 AKI 的发生相关,同时在治疗过程中,给予血清 Cl⁻ 浓度正常的患者过多输注生理盐水会增加 AKI 发生的风险;而对于已经存在高氯血症的患者,输注限制含氯液体可以降低 AKI 发生的风险^[11]。因此,临床上对待不同血清 Cl⁻ 水平的患者应注意及时干预,对预防 AKI 的发生有一定意义。此外,对 ICU 感染性休克患者的研究显示,高氯血症是感染性休克患者发生 AKI 的独立危险因素,并且即使在无高氯血症的感染性休克患者中,其血清 Cl⁻ 浓度上升至 ≥ 5 mmol/L 也与 AKI 发生相关,提示血清 Cl⁻ 快速升高可能比高氯绝对值的价值更为重要。有研究表明,入 ICU 最初 72 h 内最大 Cl⁻ 值与感染性休克所致的 AKI 进展相关,最大 Cl⁻ 值越大,AKI 的分级越高^[12]。另一项关于老年心脏术后患者的研究显示,应用平衡液治疗后,低血浆 Cl⁻ 组患者在术后第 2 天肾脏特异性损伤标志物谷胱甘肽转移酶 α (GST α) 以及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)明显降低^[13]。Yunos 等^[14]评估了限制富含氯液体输注的生物学效应,结果显示 Cl⁻ 限制组 AKI 以及肾脏替代治疗(RRT)的发生率较非 Cl⁻ 限制组显著降低。给予肝移植患者使用大量富含氯液体是 AKI 发生的独立危险因素^[15]。有研究显示,在危重患者中,限制富含氯液体的输注可以降低 AKI 的发生率,大多数输注生理盐水患者的血清 Cl⁻ 峰值水平较高,并且发生代谢性酸中毒的比例较高^[16]。研究显示,入 ICU 最初 48 h 最高血清 Cl⁻ 浓度与 AKI 发生相关,血清 Cl⁻ 浓度适度升高与 AKI 发生也相关^[17]。一项纳入 21 项临床研究的荟萃分析结果显示,静脉输注高氯液体会显著增加围手术期和重症患者肾损伤的发生风险^[18]。另一项关于血浆 Cl⁻ 浓度与 AKI 发生关系的研究显示,在入 ICU 24 h 内血浆 Cl⁻ 浓度的时间加权平均值与 AKI

发生风险相关,时间加权平均 Cl⁻ 浓度越高,AKI 发生风险越大^[19]。还有研究显示,入 ICU 后较高的平均 Cl⁻ 浓度以及最大 Cl⁻ 浓度与 AKI 发生相关,表明 ICU 治疗期间的 Cl⁻ 负荷可能增加 AKI 风险;同时,入 ICU 后较高的最低 Cl⁻ 浓度对 AKI 具有保护作用^[20]。综合上述研究,高氯血症可以引起肾血管收缩,降低肾小球滤过率,从而导致水钠潴留^[21]。因此,高氯血症与 AKI 具有明显的生物合理性。

2.1.2 高氯血症可能与肾功能障碍无关:Burdett 等^[22]的研究显示,富含氯液体的输注与限制氯液体输注对肾功能不全以及 RRT 应用的影响没有差异。一项随机对照试验(RCT)研究显示,分别给予受试者 2 L 生理盐水或者平衡液后,患者发生 AKI 的风险无显著差异^[23]。也有研究显示,高氯血症与 AKI 发生相关仅仅在 ICU 患者以及脓毒症患者中表现出来,而在其他患者中却未表现出这种关联^[24]。一项研究显示,入院时高氯血症与 ST 段抬高型心肌梗死患者接受经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)后,其 AKI 发生风险未增加^[25]。同样,在对 ICU 心脏手术后患者的研究中,Young 等^[26]以及 McIlroy 等^[27]的研究中都没有显示高氯血症与 AKI 之间存在关系。以上研究均未提示高氯血症与 AKI 发生存在相关性,因此,对于高氯血症导致的不良结局尚需进一步的临床研究。

2.2 Cl⁻ 影响肾功能的可能机制:早在 1983 年的动物研究显示,在失神经的犬肾脏中输注含氯较高溶液会导致肾血管收缩和肾小球滤过率下降^[16]。Chowdhury 等^[28]2014 年的研究显示,给予健康志愿者分别输注 2 L 的平衡液和 2 L 的生理盐水后,平衡液组在 6 h 内显示出更早的首次排尿和更大的尿量。血浆 Cl⁻ 浓度升高进而减少肾灌注可能有以下几种原因:首先,一项动物研究显示,血浆 Cl⁻ 浓度增高可以引起血栓素释放增加,血管收缩,肾血流量减少^[29]。其次,另一项动物研究显示,在离体大鼠肾脏连续灌注高氯酸盐可逐步增加肾血管对血管紧张素 II 的反应性^[30]。当增加的 Cl⁻ 转运到远端小管时,会刺激致密斑进而引起球-管反馈^[31]。这种球-管反馈是肾小球滤过率的一种调节机制,起始于感知 Cl⁻ 浓度变化的致密斑,通过激活 Na⁺-K⁺-ATP 同向转运体增加 Cl⁻ 的重吸收,释放 ATP,引起系膜收缩,从而降低肾小球滤过率。

根据现有文献观察到,高氯血症最明显的原因是医源性的,临床医生最直接的反应是避免使用富含 Cl⁻ 的液体进行复苏,但目前研究尚未证实高氯血症与临床不良结局之间的因果关系。此外,危重患者发生高氯血症的因素往往是多方面的,也可能存在导致高氯血症的内在因素。虽然这个问题具有挑战性,但所有上述因素都需要在未来的研究中进行评估。

3 总结

Cl⁻ 已经被我们遗忘了很久,从目前研究现状来看,是时候需要重新评估对 ICU 中 Cl⁻ 变化的认识了。Cl⁻ 升高可导致代谢性酸中毒,并且与肾功能不全等临床不良结局相关。显然,患者外部氯化物的来源对血浆 Cl⁻ 的变化有着重要影响,尤其是静脉液体输注疗法的选择对生理平衡的影响不容

忽视。从研究角度来看,这些初步证据提示我们,临床上输注含氯液体可能引起高氯血症,从而导致肾功能损伤,为了避免上述临床现象,建议尽量输注含生理浓度 Cl^- 的液体,同时需要进一步探讨 Cl^- 变化的影响因素以及对不同人群临床结局的影响。静脉液体疗法对 Cl^- 浓度变化的影响程度,是否避免使用富含 Cl^- 的液体及其相关临床风险和益处,在ICU中高氯血症的发生率如何, Cl^- 变化是否为临床不良结局的独立危险因素,如何预防和防治 Cl^- 改变进而改善临床结局,都值得我们深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kellum JA. Acid-base physiology in the post-copernican era [J]. *Curr Opin Crit Care*, 1999, 5 (6): 429-435. DOI: 10.1097/00075198-199912000-00003.
- [2] Klemtz K, Ho L, Bellomo R. Daily intravenous chloride load and the acid-base and biochemical status of intensive care unit patients [J]. *J Pharm Pract Res*, 2008, 38 (4): 296-299. DOI: 10.1002/j.2055-2335.2008.tb00393.x.
- [3] Ganong WF. *Review of medical physiology* [M]. 22nd ed. New York: McGraw Hill, 2005.
- [4] Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23 (3): 203-211. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.11.013.
- [5] Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects [J]. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62: 535-572. DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.535.
- [6] Odaïra T. The influence of some neutral salt solutions, intravenously administered on the reserve alkali of the blood [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1923, 4: 523-526.
- [7] George AK, Shih A, Regan TJ. Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes [J]. *Am J Med Sci*, 1996, 311 (2): 61-64. DOI: 10.1097/00000441-199602000-00001.
- [8] Gunnerson KJ, Saul M, He S, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2006, 10 (1): R22. DOI: 10.1186/cc3987.
- [9] Shires GT, Holman J. Dilution acidosis [J]. *Ann Intern Med*, 1948, 28 (3): 557-559. DOI: 10.7326/0003-4819-28-3-557.
- [10] Black DA. Body-fluid depletion [J]. *Lancet*, 1953, 1 (6755): 305-311. DOI: 10.1016/s0140-6736(53)90991-x.
- [11] 许友松,张琳.血清氯浓度与危重病患者急性肾损伤的关系[J].*安徽医学*, 2017, 38 (8): 983-985. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.08.008.
- Xu YS, Zhang L. Relation of serum chlorine concentration and acute kidney injury in critically ill patients [J]. *Anhui Med J*, 2017, 38 (8): 983-985. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.08.008.
- [12] 徐俊贤,田李均,林金锋,等.高氯血症与感染性休克患者急性肾损伤发生发展的相关性研究[J].*南通大学学报(医学版)*, 2018, 38 (6): 445-448.
- Xu JX, Tian LJ, Lin JF, et al. Study on the relationship between hyperchloremia and the development of acute renal injury in patients with septic shock [J]. *J Nantong Univ Med Sci*, 2018, 38 (6): 445-448.
- [13] Reid F, Lobo DN, Williams RN, et al. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104 (1): 17-24.
- [14] 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. DOI: 10.1001/jama.2012.13356.
- [15] Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (6): 625. DOI: 10.1186/s13054-014-0625-7.
- [16] Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (11): 2419-2424. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822571e5.
- [17] Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, et al. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 315. DOI: 10.1186/s13054-016-1499-7.
- [18] Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, et al. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation [J]. *Br J Surg*, 2015, 102 (1): 24-36. DOI: 10.1002/bjs.9651.
- [19] Marttinen M, Wilkman E, Petäjä L, et al. Association of plasma chloride values with acute kidney injury in the critically ill: a prospective observational study [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, 60 (6): 790-799. DOI: 10.1111/aas.12694.
- [20] Zhang Z, Xu X, Fan H, et al. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 235. DOI: 10.1186/1471-2369-14-235.
- [21] Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? con. [J]. *Kidney Int*, 2014, 86 (6): 1096-1105. DOI: 10.1038/ki.2014.105.
- [22] Burdett E, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, et al. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD004089. DOI: 10.1002/14651858.CD004089.pub2.
- [23] Young JB, Utter GH, Schermer CR, et al. Saline versus plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2014, 259 (2): 255-262. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318295feba.
- [24] McCluskey SA, Karkouti K, Wijesundera D, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study [J]. *Anesth Analg*, 2013, 117 (2): 412-421. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318293d81e.
- [25] Patel N, Baker SM, Walters RW, et al. Serum hyperchloremia as a risk factor for acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2016, 29 (1): 7-11. DOI: 10.1080/08998280.2016.11929341.
- [26] Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (16): 1701-1710. DOI: 10.1001/jama.2015.12334.
- [27] McIlroy D, Murphy D, Kasza J, et al. Effects of restricting perioperative use of intravenous chloride on kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: the LICRA pragmatic controlled clinical trial [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 795-806. DOI: 10.1007/s00134-017-4772-6.
- [28] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-linfusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (volufen) and a balanced solution (plasma volume redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers [J]. *Ann Surg*, 2014, 259 (5): 881-887. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000324.
- [29] Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane [J]. *Am J Physiol*, 1989, 256 (1 Pt 2): F152-157. DOI: 10.1152/ajprenal.1989.256.1.F152.
- [30] Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents [J]. *Br J Pharmacol*, 1993, 108 (1): 106-110. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13447.x.
- [31] Schnermann J, Plath DW, Hermle M. Activation of tubuloglomerular feedback by chloride transport [J]. *Pflügers Arch*, 1976, 362 (3): 229-240. DOI: 10.1007/bf00581175.