

低氯血症对肝硬化2/3级腹水患者短期预后的影响

王晴晴¹, 丁洁¹, 李海雯², 刘怀鄂³, 耿鹏⁴, 李生浩^{1*}, 杨永锐^{2*}

¹昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防控制中心肝病综合科, 云南昆明 650041; ²昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防控制中心科教学术部, 云南昆明 650041; ³昆明医科大学第一附属医院老年消化科, 云南昆明 650031; ⁴昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防控制中心医学影像科, 云南昆明 650041

[中图分类号] R575.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0429

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王晴晴, 丁洁, 李海雯等. 低氯血症对肝硬化2/3级腹水患者短期预后的影响[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0429.

[收稿日期] 2025-10-03 [录用日期] 2026-01-28 [上线日期] 2026-04-29

[摘要] **目的** 探讨低氯血症对肝硬化2/3级腹水患者短期不良预后的影响。**方法** 回顾性选取2022年10月1日—2023年9月30日因肝硬化2/3级腹水住院的119例患者为研究对象。采用X-tile软件计算血清氯离子(Cl⁻)水平的最佳截断值, 以入院后1年的临床不良结局, 即死亡、进一步失代偿、因腹水再住院, 作为3个独立的研究终点, 通过Cox回归、Kaplan-Meier曲线和时间依赖的ROC曲线等分析, 评价血清Cl⁻的预测价值, 并进行合并或未合并肝恶性肿瘤(PHC)的亚组分析。**结果** 血清Cl⁻预测肝硬化2/3级腹水患者1年不良临床结局的最佳截断值是104.9 mmol/L。多因素Cox回归分析显示, 血清Cl⁻<104.9 mmol/L是肝硬化2/3级腹水患者1年死亡(HR=2.351, 95%CI 1.390~3.977)、进一步失代偿(HR=3.267, 95%CI 1.682~6.344)及因腹水再住院(HR=2.009, 95%CI 1.013~3.991)的独立危险因素(P<0.05)。Kaplan-Meier曲线分析显示, 上述不良预后的累计发生风险在血清Cl⁻<104.9 mmol/L的患者中明显高于血清Cl⁻≥104.9 mmol/L的患者(Log-rank P<0.05)。时间依赖的ROC曲线及DeLong检验显示, 血清Cl⁻水平预测上述不良预后的效能与传统Child-Pugh评分和终末期肝病模型(MELD)评分相当(P>0.05)。亚组分析显示, 无论合并或未合并PHC患者, Cl⁻<104.9 mmol/L对死亡结局均有较好的预测价值, 但对于进一步失代偿结局的预测仅存在于未合并PHC的患者中, 对于因腹水再住院的风险则在两个亚组中均不明显。**结论** 低水平血清Cl⁻(<104.9 mmol/L)是肝硬化2/3级腹水患者短期不良预后的独立危险因素, 纠正低氯血症可能是改善患者预后的重要手段之一。

[关键词] 低氯血症; 肝硬化; 腹水; 不良预后

Impact of hypochloremia on short-term prognosis in patients with cirrhosis grade 2/3 ascites

Wang Qing-Qing¹, Ding Jie¹, Li Hai-Wen², Liu Huai-E³, Geng Peng⁴, Li Sheng-Hao^{1*}, Yang Yong-Rui^{2*}

¹Department of Hepatology, ²Department of Research, Education and Academic Affairs, ³Department of Medical Imaging, the Third People's Hospital of Kunming/Yunnan Clinical Center for Infectious Diseases, Kunming, Yunnan 650041, China

⁴Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650031, China

*Corresponding author, Li Sheng-Hao, E-mail: doctorlee3h@163.com; Yang Yong-Rui, E-mail: 13759521273@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82260408), the Science Research Fund of Education Department of Yunnan Province (2024J0863), the Specialized Union Program between Science and Technology Department and Local Universities of Yunnan Province (202501BA070001-057), the High-level Health and Medical Technical Talent of Yunnan Province (D-2025037), the Science for Society Program of Science and Technology Bureau of Kunming municipal (2025-NS-029), the 535 Talent Project

[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金项目(82260408); 云南省教育厅科学研究基金项目(2024J0863); 云南省科技厅-地方高校联合专项(202501BA070001-057); 云南省高层次卫生健康技术人才培养专项(D-2025037); 昆明市科技局社会发展与科技惠民计划项目(2025-NS-029); 昆明医科大学第一附属医院“535人才工程”(2023535D14); 昆明市卫健委卫生科研项目(2025-03-03-005, 2025-02-04-001, 2025-03-08-020)

[作者简介] 王晴晴, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事感染性疾病与肝病的基础和临床研究

[通信作者] 李生浩, E-mail: doctorlee3h@163.com; 杨永锐, E-mail: 13759521273@163.com

of First Affiliated Hospital of Kunming Medical University (2023535D14), and the Health Research Projects of Kunming Municipal Health Commission (2025-02-04-001, 2025-03-03-005, 2025-03-08-020)

[Abstract] Objective To explore the impact of hypochloremia on the short-term poor prognosis of patients with grade 2/3 cirrhotic ascites. **Methods** A total of 119 patients hospitalized for grade 2/3 cirrhotic ascites from October 1, 2022 to September 30, 2023 were consecutively enrolled in this retrospective cohort study. The optimal cut-off value of serum Cl^- was calculated using X-tile software. The three independent study endpoints were poor clinical outcomes at one year after admission, namely mortality, advanced decompensation and readmission due to ascites. The predictive value of serum Cl^- was evaluated through Cox regression, Kaplan-Meier curves, and time-dependent ROC curves, and subgroup analyses were also performed based with or without hepatic malignancy. **Results** The optimal cut-off value of serum Cl^- for predicting the 1-year risk of poor outcomes in patients with grade 2/3 cirrhotic ascites was 104.9 mmol/L. Multivariate Cox regression analysis showed that serum $\text{Cl}^- < 104.9$ mmol/L was an independent risk factor for 1-year mortality ($HR=0.230$, 95%CI 0.13-0.67), advanced decompensation ($HR=0.31$, 95%CI 0.16-0.59), and readmission due to ascites ($HR=0.47$, 95%CI 0.24-0.94) in patients with grade 2/3 cirrhotic ascites ($P < 0.05$). Kaplan-Meier curves showed that the cumulative risk of the above poor outcomes was significantly higher in patients with serum $\text{Cl}^- < 104.9$ mmol/L than in those with serum $\text{Cl}^- \geq 104.9$ mmol/L (Log-rank $P < 0.05$). Time-dependent ROC curves and Delong tests showed that the predictive efficacy of serum Cl^- level was comparable to that of traditional Child-Pugh and MELD scores ($P > 0.05$). Serum $\text{Cl}^- < 104.9$ mmol/L had a good predictive value for mortality in both subgroups with or without liver malignancy, but the prediction of advanced decompensation only existed in the subgroup without hepatic malignancy, and the prediction of readmission due to ascites was not significant in either subgroup. **Conclusion** Lower serum $\text{Cl}^- (< 104.9$ mmol/L) is an independent risk factor for short-term poor prognosis in patients with grade 2/3 ascites due to liver cirrhosis, and treatment of hypochloremia is probably an important strategy to improve the prognosis of such patients.

[Key words] hypochloremia; cirrhosis; ascites; poor prognosis

腹水是肝硬化患者最常见的并发症之一，每年5%~10%的肝硬化患者发生腹水，腹水出现后5年死亡率高达30%^[1-2]。临床上将超声检查显示的腹水深度分为3个等级，即1级腹水(腹水深度<3 cm)、2级腹水(3~10 cm)和3级腹水(>10 cm)^[3]。1级腹水的患者主要是针对病因和肝硬化本身的治疗及随访^[4]，近年来将深度<2 cm的腹水界定为“亚临床失代偿”^[5]，而2/3级腹水全身性炎症和并发症的发生率明显高于1级腹水，常因症状严重和死亡率高而需住院治疗^[6]。因此，临床诊疗中迫切需要探索2/3级腹水患者不良预后的临床影响因素，以便识别容易发生不良临床结局[如死亡、进一步失代偿和(或)因腹水再住院等]的患者，进一步制定和完善相应干预措施。血清氯离子(serum chloride, Cl^-)是机体细胞外液最主要的阴离子之一，可提供约1/3的细胞外张力和2/3的血浆负电荷，在维持渗透压和酸碱平衡方面起着重要作用^[7]。研究表明，低氯血症不仅与心力衰竭^[8]、慢性肾脏病^[9]、肺动脉高压^[10]的死亡有关，也可增加急性肝衰竭患者的死亡风险^[11]，但其对肝硬化2/3级腹水患者短期不良预后的影响尚不清楚。本研究拟建立回顾性研究队列，探讨低氯血症对肝硬化2/3级腹水患者短期不良预后的预测价值，以期改善患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2022年10月1日—2023年9月

30日因肝硬化2/3级腹水在昆明市第三人民医院肝病综合科住院的119例患者进行回顾性队列研究。肝硬化腹水及相关并发症的诊断参照我国《肝硬化诊治指南(2019版)》^[12]及《肝硬化腹水诊疗指南(2023版)》^[3]。纳入标准：(1)年龄 ≥ 18 岁，性别不限；(2)符合肝硬化2/3级腹水典型的影像学及临床表现。排除标准：(1)非肝硬化腹水；(2)肝外恶性肿瘤；(3)患有严重的心脏、呼吸系统、肾脏等严重疾病；(4)临床资料及随访数据不完整。使用X-tile软件，根据总人群的入院后1年死亡情况确定血清 $\text{Cl}^- < 104.9$ mmol/L为截断值，将患者分为血清 $\text{Cl}^- < 104.9$ mmol/L组($n=50$)与血清 $\text{Cl}^- \geq 104.9$ mmol/L组($n=69$)。为进一步阐明血清 Cl^- 在不同人群中的预测价值，按是否合并肝恶性肿瘤(primary hepatocellular carcinoma, PHC)进行亚组分析，分为未合并PHC组 $n=82$ ，合并PHC组 $n=37$ 。本研究获昆明市第三人民医院伦理委员会审批(2022090702)。

1.2 资料收集与随访 以确诊肝硬化2/3级腹水作为基线，收集患者一般资料，包括年龄、性别、饮酒史、是否有PHC、高血压病史、糖尿病史、肝硬化病因、是否有细菌感染、是否有显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)、是否有食管胃底静脉曲张出血(esophageal gastric variceal bleeding, EGVB)、是否首发腹水、是否因腹水再住院、出院时是否实现干体重、是否有门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)等，收集入院24 h内临床检查结

果, 包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、血清钾(serum potassium, K^+)、血清钠(serum sodium, Na^+)、 Cl^- 、血清钙(serum calcium, Ca^{2+})、血清二氧化碳(serum carbon dioxide, CO_2)、血尿素(blood urea, Urea)、血肌酐(serum creatinine, Crea)、血糖(glucose, GLU)、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、胆碱酯酶(acetylcholinesterase, CHE)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、腹水深度等, 计算传统肝功能模型 Child-Pugh 评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分。采用电话、短信或微信的方式对受试者或其亲属进行为期至少1年的跟踪随访, 直至出现终点事件或到达随访截止时间(2024年9月30日)。采用Epidata双录入法详细登记上述资料。以入院后1年的临床结局, 即死亡、进一步失代偿、因腹水再住院, 作为3个独立的主要终点事件评价血清 Cl^- 的预测价值。其中, 进一步失代偿为肝硬化腹水患者出现食管胃底静脉曲张破裂出血(EGVB)、显性肝性脑病(OHE)或细菌感染等其他失代偿事件。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0和R 4.3.1软件进行统计分析。采用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$

表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 期望频数 <5 的采用Fisher精确检验。采用X-tile软件计算血清 Cl^- 的最佳临界值^[13], 并以此作为分组依据。采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型筛选1年死亡、进一步失代偿和因腹水再住院等3种不良预后的影响因素, 并通过Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验比较血清 $Cl^- < 104.9$ mmol/L组($n=50$)和 $Cl^- \geq 104.9$ mmol/L组上述3种不良预后的发生风险。绘制时间依赖的ROC曲线评价血清 Cl^- 的预测效能, 并通过Delong检验对血清 Cl^- 与传统Child-Pugh评分和MELD评分进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学资料、基本临床特征及总体描述 共纳入119例肝硬化2/3级腹水患者, 其中男87例(73.1%), 女32例(26.9%), 年龄(56.4 ± 10.5)岁。最大腹水深度(69.67 ± 25.37) mm, Child-Pugh评分10(9, 12)分, MELD评分13(10, 19)分。中位随访时间543.0(444.0, 592.0) d, 死亡63例(52.9%), 进一步失代偿44例(37.0%), 因腹水再住院38例(31.9%)。

2.2 血清 Cl^- 判断预后的最佳临界值及两组基线资料比较 以死亡为终点事件, 采用X-tile软件计算血清 Cl^- 的最佳临界值, 结果显示, 血清 Cl^- 的最佳临界值为104.9 mmol/L, 当血清 $Cl^- < 104.9$ mmol/L能与肝硬化2/3级腹水患者1年死亡与生存结局相关(附图1)。根据该临界值将所有患者分为两组, 即血清 $Cl^- < 104.9$ mmol/L组($n=50$)与血清 $Cl^- \geq 104.9$ mmol/L组($n=69$)。与血清 $Cl^- \geq 104.9$ mmol/L组比较, 血清 $Cl^- < 104.9$ mmol/L组患者细菌感染比例、Child-Pugh评分和MELD评分增高, WBC、NEUT、INR及hs-CRP、PCT、TBIL、AST水平也增高, 但血清 Na^+ 、PTA和HDL-C水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组年龄、性别等其他基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

表1 不同血清 Cl^- 水平肝硬化2/3级腹水患者的基线资料比较

Tab.1 Comparison of the baseline characteristics of patients with cirrhosis grade 2/3 ascites according to serum Cl^- levels

项目	总计($n=119$)	血清 $Cl^- \geq 104.9$ mmol/L组 ($n=69$)	血清 $Cl^- < 104.9$ mmol/L组 ($n=50$)	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	56.4 \pm 10.5	56.1 \pm 10.3	56.8 \pm 10.9	0.717
性别[例(%)]				0.816
男	87(73.1)	51(73.9)	36(72.0)	
女	32(26.9)	18(26.1)	14(28.0)	
饮酒史[例(%)]	53(44.5)	26(37.7)	27(54.0)	0.077
PHC[例(%)]	37(31.1)	20(29.0)	17(34.0)	0.560
高血压[例(%)]	19(16.0)	11(15.9)	8(16.0)	0.993

(续表)

项目	总计(n=119)	血清 Cl ⁻ ≥104.9 mmol/L组 (n=69)	血清 Cl ⁻ <104.9 mmol/L组 (n=50)	P
糖尿病[例(%)]	23(19.3)	16(23.2)	7(14.0)	0.210
肝硬化病因[例(%)]				0.292
病毒性	86(72.3)	53(76.8)	33(66.0)	
酒精性	17(14.3)	7(10.2)	10(20.0)	
其他	16(13.4)	9(13.0)	7(14.0)	
细菌感染[例(%)]	40(33.6)	14(20.3)	26(52.0)	<0.001
OHE[例(%)]	8(6.7)	3(4.4)	5(10.0)	0.398
EGVB[例(%)]	8(6.7)	5(7.3)	3(6.0)	1.000
首发腹水[例(%)]	65(54.6)	41(59.4)	24(48.0)	0.217
因腹水再住院[例(%)]	38(31.9)	20(29.0)	18(36.0)	0.418
实现干体重[例(%)]	20(16.8)	15(21.7)	5(10.0)	0.100
PVT[例(%)]	17(14.3)	7(10.1)	10(20.0)	0.129
Child-Pugh 评分[分,M(Q ₁ , Q ₃)]	10.00(9.00, 12.00)	9.00(9.00, 11.00)	11.00(9.00, 12.00)	0.005
MELD 评分[分,M(Q ₁ , Q ₃)]	13.00(10.00, 19.00)	12.00(9.00, 16.00)	16.00(12.00, 22.00)	<0.001
WBC[×10 ⁹ /L,M(Q ₁ , Q ₃)]	4.72(3.49, 7.77)	3.89(3.24, 5.93)	5.97(4.14, 9.37)	<0.001
NEUT[×10 ⁹ /L,M(Q ₁ , Q ₃)]	3.16(2.21, 5.99)	2.70(1.90, 4.07)	4.60(3.00, 8.11)	<0.001
RBC[×10 ¹² /L,M(Q ₁ , Q ₃)]	3.38(2.80, 4.02)	3.41(2.91, 3.86)	3.33(2.70, 4.25)	0.876
Hb[g/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	110.00(93.00, 126.00)	109.00(95.00, 124.50)	110.50(89.75, 129.50)	0.757
PLT[×10 ⁹ /L,M(Q ₁ , Q ₃)]	87.00(56.00, 117.00)	84.00(56.00, 113.50)	93.00(58.00, 118.25)	0.371
K ⁺ [μmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	3.77(3.43, 4.14)	3.77(3.50, 4.10)	3.76(3.33, 4.36)	0.897
Na ⁺ [μmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	137.7(135.20, 140.00)	139.50(136.75, 141.25)	135.25(131.60, 137.55)	<0.001
Ca ²⁺ [mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	2.05(1.93, 2.14)	2.00(1.92, 2.11)	2.09(1.96, 2.20)	0.062
CO ₂ [mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	23.20(20.40, 25.70)	22.90(20.50, 25.25)	24.55(20.30, 27.60)	0.151
Urea[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	6.12(4.38, 8.66)	5.59(4.09, 8.23)	6.51(5.13, 10.15)	0.069
Crea[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	72.00(57.00, 95.00)	65.00(53.00, 95.00)	74.00(59.75, 98.75)	0.135
GLU[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	6.29(5.16, 8.11)	5.76(4.96, 8.19)	6.65(5.50, 7.75)	0.253
hs-CRP[mg/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	14.93(5.12, 28.47)	10.11(2.83, 24.08)	22.57(8.78, 49.28)	0.001
PCT[mg/ml,M(Q ₁ , Q ₃)]	0.241(0.105, 1.160)	0.14(0.09, 0.31)	0.74(0.23, 2.97)	<0.001
TBIL[μmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	34.30(17.40, 91.30)	25.70(14.90, 46.50)	50.45(29.80, 184.85)	<0.001
ALT[U/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	34.00(23.00, 63.00)	30.00(22.00, 49.50)	43.00(23.00, 93.00)	0.054
AST[U/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	61.00(38.00, 107.00)	51.00(36.50, 84.50)	75.00(44.50, 287.25)	0.004
ALB[g/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	25.30(22.10, 28.90)	25.50(22.35, 28.95)	25.15(21.63, 29.10)	0.876
PTA[%M(Q ₁ , Q ₃)]	58.70(45.80, 66.00)	62.10(48.65, 66.00)	52.75(42.28, 64.65)	0.023
INR[M(Q ₁ , Q ₃)]	1.43(1.32, 1.71)	1.36(1.31, 1.64)	1.54(1.35, 1.83)	0.027
CHE[U/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	249.00(1836.00, 3342.00)	2660.00(1914.50, 3341.00)	2225.50(1831.50, 3342.50)	0.241
TG[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	0.72(0.58, 1.24)	0.71(0.56, 1.13)	0.79(0.61, 1.72)	0.151
TC[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	3.00(2.32, 3.70)	3.07(2.55, 3.87)	2.98(2.09, 3.32)	0.054
HDL-C[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	0.76(0.29, 1.05)	0.88(0.50, 1.07)	0.44(0.14, 0.85)	<0.001
LDL-C[mmol/L,M(Q ₁ , Q ₃)]	1.62(1.22, 2.14)	1.56(1.30, 2.16)	1.68(1.13, 2.13)	0.872

PHC. 肝恶性肿瘤; OHE. 显性肝性脑病; EGVB. 食管胃底静脉曲张出血; PVT. 门静脉血栓; MELD. 终末期肝病模型; WBC. 白细胞计数; NEUT. 中性粒细胞计数; RBC. 红细胞计数; Hb. 血红蛋白; PLT. 血小板计数; CO₂. 二氧化碳; Urea. 尿素; Crea. 肌酐; GLU. 随机葡萄糖; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; PCT. 降钙素原; TBIL. 总胆红素; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; ALB. 白蛋白; PTA. 凝血酶原和活性度; INR. 国际标准化比值; CHE. 胆碱酯酶; TG. 甘油三酯; TC. 总胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇

2.3 肝硬化2/3级腹水患者1年不良预后的影响因素分析 通过单因素及多因素Cox回归分析, 从表1

列出的40个常规临床指标中, 分别筛选出入院后1年的不良结局, 即死亡、进一步失代偿、因腹水再

住院的影响因素。具体如下：

2.3.1 1年死亡风险的影响因素分析 单因素Cox回归分析显示，血清 $\text{Cl}^- < 104.9 \text{ mmol/L}$ 、PHC、细菌感染、OHE、EGVB、因腹水再住院、WBC、 K^+ 、 Na^+ 、 CO_2 、Urea、Crea、hs-CRP、TBIL、AST、PTA、INR、CHE、HDL-C等19项指标是肝硬化2/3级腹水患者1年死亡风险可能的影响因素($P < 0.05$)，将这19项指标进一步纳入多因素Cox回归分析显示，仅血清 $\text{Cl}^- < 104.9 \text{ mmol/L}$ ($HR=2.351$ ，95%CI 1.390~3.977)、PHC($HR=2.702$ ，95%CI 1.588~4.687)、EGVB($HR=2.403$ ，95%CI 1.318~4.381)、Crea($HR=1.003$ ，95%CI

1.001~1.006)等4项临床指标是肝硬化2/3级腹水患者1年死亡风险的独立影响因素($P < 0.05$)。在未合并PHC的亚组分析中，血清 $\text{Cl}^- < 104.9 \text{ mmol/L}$ ($HR=3.396$ ，95%CI 1.673~6.873)和RBC($HR=0.833$ ，95%CI 0.237~0.636)是1年死亡风险的独立影响因素；在合并PHC的亚组分析中，血清 $\text{Cl}^- < 104.9 \text{ mmol/L}$ ($HR=2.710$ ，95%CI 1.268~5.791)、Crea($HR=1.014$ ，95%CI 1.002~1.026)、TBIL($HR=1.006$ ，95%CI 1.001~1.011)和TG($HR=5.533$ ，95%CI 1.499~14.197)是1年死亡风险的独立影响因素(表2)。

表2 肝硬化2/3级腹水患者1年死亡风险的单因素和多因素Cox回归分析[HR(95%CI)]

Tab.2 Univariate and multivariate Cox regression of 1-year mortality risk in grade 2/3 cirrhotic ascites [HR(95%CI)]

因素	总人群		未合并PHC		合并PHC	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
年龄	0.986(0.954~1.120)	-	0.980(0.938~1.024)	-	0.983(0.926~1.044)	-
性别(女)	0.704(0.305~1.624)	-	0.639(0.183~2.226)	-	0.594(0.191~1.845)	-
饮酒史	1.213(0.793~1.991)	-	3.101(1.087~8.844)	-	2.226(0.826~5.995)	-
PHC	2.512(1.264~4.992)*	2.702(1.558~4.687)*	-	-	-	-
高血压	0.913(0.352~2.367)	-	1.332(0.434~4.089)	-	0.551(0.073~4.179)	-
糖尿病	0.695(0.268~1.800)	-	0.776(0.223~2.701)	-	0.679(0.154~2.991)	-
肝硬化病因						
病毒性	1.000(参考)	-	1.000(参考)	-	1.000(参考)	-
酒精性	1.197(0.456~3.140)	-	1.233(0.343~4.428)*	-	1.989(0.445~8.898)	-
其他	0.860(0.298~4.240)	-	1.126(0.313~4.046)	-	0.819(0.107~6.275)	-
细菌感染	5.363(1.632~17.617)*	-	2.831(0.809~9.909)	-	1.530(0.731~3.176)	-
OHE	6.273(2.518~15.629)*	-	4.476(1.537~13.037)*	-	3.652(0.814~16.394)	-
EGVB	5.975(2.529~14.113)*	2.403(1.318~4.381)*	6.164(1.717~22.126)*	-	0.242(0.073~0.804)*	-
首发腹水	1.050(0.529~2.084)	-	0.526(0.200~1.383)	-	2.825(0.978~8.161)	-
因腹水再住院	2.041(1.030~4.042)*	-	1.995(0.755~5.272)	-	1.263(0.458~3.482)	-
实现干体重	0.271(0.065~1.135)	-	0.687(0.156~3.025)	-	0.031(0.001~3.725)	-
PVT	1.730(0.712~4.207)	-	0.781(0.189~3.281)	-	2.083(0.749~5.793)	-
$\text{Cl}^- < 104.9 \text{ mmol/L}$	2.917(1.764~4.825)*	2.351(1.390~3.977)*	3.013(1.505~6.033)*	3.396(1.673~6.873)*	2.856(1.364~5.979)*	2.710(1.268~5.791)*
WBC	1.154(1.083~1.231)*	-	1.165(1.068~1.269)*	-	1.302(1.114~1.523)*	-
NEUT	1.001(0.973~1.030)	-	0.997(0.961~1.035)	-	1.336(1.118~1.597)*	-
RBC	0.701(0.453~1.084)	-	0.213(0.104~0.438)*	0.336(0.237~0.636)*	1.118(0.818~1.526)	-
Hb	0.990(0.978~1.002)	-	0.975(0.958~0.991)*	-	1.009(0.990~1.029)	-
PLT	1.005(0.999~1.012)	-	1.002(0.993~1.012)	-	1.007(0.998~1.017)	-
K^+	1.045(1.002~1.091)*	-	1.838(0.777~4.346)	-	1.031(0.985~1.078)	-
Na^+	0.930(0.867~0.999)*	-	0.912(0.832~1.001)*	-	0.897(0.782~1.029)	-
Ca^{2+}	0.949(0.629~1.434)	-	0.866(0.397~1.887)	-	32.148(1.379~749.397)*	-
CO_2	0.907(0.830~0.991)*	-	0.819(0.734~0.915)*	-	1.015(0.876~1.176)	-
Urea	1.117(1.058~1.180)*	-	1.123(1.045~1.206)*	-	1.205(1.078~1.345)*	-
Crea	1.004(1.001~1.006)*	1.003(1.001~1.006)*	1.004(1.002~1.007)*	-	1.013(1.004~1.023)*	1.014(1.002~1.026)*
GLU	0.973(0.891~1.062)	-	1.00(0.911~1.096)	-	0.956(0.791~1.156)	-
hs-CRP	1.014(1.006~1.021)*	-	1.009(0.996~1.023)	-	1.015(1.005~1.026)	-
PCT	1.012(0.996~1.021)	-	1.016(0.998~1.034)	-	1.112(0.953~1.297)	-

(续表)

因素	总人群		未合并PHC		合并PHC	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
TBIL	1.004(1.001~1.006) [*]	-	1.005(1.002~1.008) [*]	-	1.004(1.001~1.027) [*]	1.006(1.001~1.011) [*]
ALT	1.001(1.001~1.003)	-	1.001(0.999~1.002)	-	1.014(1.001~1.027) [*]	-
AST	1.001(1.001~1.002) [*]	-	1.002(1.001~1.003)	-	1.004(1.001~1.006) [*]	-
ALB	0.950(0.886~1.019)	-	0.943(0.855~1.039)	-	0.933(0.838~1.039)	-
PTA	0.965(0.940~0.990) [*]	-	0.944(0.908~0.981) [*]	-	0.987(0.961~1.014)	-
INR	3.413(1.791~6.507) [*]	-	4.635(1.975~10.879) [*]	-	6.522(1.647~25.821) [*]	-
CHE	0.998(0.997~0.999) [*]	-	1.001(0.999~1.002)	-	1.000(0.999~1.000)	-
TG	1.071(0.861~1.330)	-	0.865(0.594~1.261)	-	6.310(1.617~24.625) [*]	5.533(1.449~14.179) [*]
TC	0.878(0.689~1.118)	-	0.910(0.736~1.126)	-	0.743(0.420~1.314)	-
HDL-C	0.191(0.076~0.485) [*]	-	0.188(0.052~0.673) [*]	-	0.125(0.026~0.591) [*]	-
LDL-C	0.951(0.790~1.114)	-	0.951(0.762~1.186)	-	0.887(0.425~1.848)	-

^{*} $P<0.05$ 。“-”示无数据或该变量未纳入分析。PHC.肝恶性肿瘤；OHE.显性肝性脑病；EGVB.食管胃底静脉曲张出血；PVT.门静脉血栓；WBC.白细胞计数；NEUT.中性粒细胞计数；RBC.红细胞计数；Hb.血红蛋白；PLT.血小板计数；CO₂.二氧化碳；Urea.尿素；Crea.肌酐；GLU.血糖；hs-CRP.超敏C反应蛋白；PCT.降钙素原；TBIL.总胆红素；ALT.谷丙转氨酶；AST.谷草转氨酶；ALB.白蛋白；PTA.凝血酶原和活性度；INR.国际标准化比值；CHE.胆碱酯酶；TG.甘油三脂；TC.总胆固醇；HDL-C.高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C.低密度脂蛋白胆固醇

2.3.2 1年进一步失代偿风险的影响因素分析 单因素Cox回归分析显示，血清Cl⁻<104.9 mmol/L、PHC、因腹水再住院、PVT、WBC、RBC、Hb、K⁺、Na⁺、CO₂、Urea、Crea、hs-CRP、TBIL、AST、INR、CHE、HDL-C等18项指标是肝硬化2/3级腹水患者1年进一步失代偿风险可能的影响因素($P<0.05$)，将这18项指标进一步纳入多因素Cox回归分析显示，血清Cl⁻<104.9 mmol/L($HR=3.267$, 95%CI 1.682~6.344)、PHC($HR=5.033$, 95%CI 2.579~9.822)、CO₂($HR=0.867$, 95%CI 0.790~0.952)、Urea($HR=$

1.081, 95%CI 1.019~1.147)、TBIL($HR=1.003$, 95%CI 1.001~1.005)等5项临床指标是肝硬化2/3级腹水患者1年进一步失代偿风险的独立影响因素($P<0.05$)。在未合并PHC的亚组分析中，血清Cl⁻<104.9 mmol/L($HR=8.870$, 95%CI 3.164~24.864)、Hb($HR=0.981$, 95%CI 0.965~0.998)和CO₂($HR=0.768$, 95%CI 0.697~0.913)是1年进一步失代偿风险的独立影响因素；在合并PHC的亚组分析中，仅Crea($HR=1.020$, 95%CI 1.006~1.034)是1年进一步失代偿风险的独立影响因素(表3)。

表3 肝硬化2/3级腹水患者1年进一步失代偿风险的单因素和多因素Cox回归分析[HR(95%CI)]

Tab.3 Univariate and multivariate Cox regression of 1-year further decompensation risk in grade 2/3 cirrhotic ascites [HR(95%CI)]

因素	总人群		未合并PHC		合并PHC	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
年龄	0.989(0.961~1.018)	-	0.992(0.955~1.030)	-	0.959(0.906~1.016)	-
性别(女性)	1.341(0.710~2.533)	-	0.928(0.342~2.519)	-	1.423(0.600~3.374)	-
饮酒史	1.149(0.634~2.082)	-	1.308(0.564~3.031)	-	1.733(0.719~4.176)	-
PHC	2.937(1.621~5.323) [*]	5.033(2.579~9.822) [*]	-	-	-	-
高血压	1.154(0.536~2.485)	-	1.290(0.476~3.501)	-	1.412(0.415~4.804)	-
糖尿病	0.859(0.399~1.847)	-	1.084(0.400~2.938)	-	0.676(0.200~2.288)	-
肝硬化病因						
病毒性	1.000(参考)	-	1.000(参考)	-	1.000(参考)	-
酒精性	0.859(0.335~2.208)	-	0.912(0.264~3.154)	-	1.254(0.288~5.457)	-
其他	1.288(0.568~2.923)	-	1.125(0.372~3.390)	-	4.191(1.153~15.232) [*]	-
细菌感染	-	-	-	-	-	-
OHE	-	-	-	-	-	-
EGVB	-	-	-	-	-	-
首发腹水	0.769(0.426~1.391)	-	0.404(0.169~0.966) [*]	-	1.925(0.820~4.518)	-

(续表)

因素	总人群		未合并PHC		合并PHC	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
因腹水再住院	2.901(1.594~5.278) [*]	-	2.565(1.106~5.950) [*]	-	1.927(0.780~4.761)	-
实现干体重	0.594(0.234~1.510)	-	0.882(0.259~2.999)	-	0.311(0.072~1.338)	-
PVT	2.701(1.325~5.404) [*]	-	2.895(0.845~9.924)	-	0.612(0.247~1.516)	-
Cl ⁻ <104.9 mmol/L	2.977(1.622~5.462) [*]	3.267(1.682~6.344) [*]	4.893(1.973~12.133) [*]	8.870(3.164~24.864) [*]	1.744(0.750~4.055)	-
WBC	1.116(1.050~1.186) [*]	-	1.119(1.028~1.218) [*]	-	1.234(1.090~1.398) [*]	-
NEUT	1.014(0.993~1.036)	-	1.016(0.992~1.041)	-	1.261(1.093~1.455) [*]	-
RBC	0.594(0.401~0.880) [*]	-	0.301(0.167~0.542) [*]	-	0.936(0.643~1.361)	-
Hb	0.987(0.976~0.998) [*]	-	0.972(0.957~0.986) [*]	0.981(0.965~0.998) [*]	1.009(0.991~1.027)	-
PLT	1.005(1.001~1.011)	-	1.003(0.995~1.012)	-	1.006(0.998~1.013)	-
K ⁺	1.061(1.017~1.107) [*]	-	3.261(1.590~6.684) [*]	-	1.042(0.995~1.093)	-
Na ⁺	0.917(0.862~0.976) [*]	-	0.876(0.810~0.948) [*]	-	0.921(0.815~1.040)	-
Ca ²⁺	0.898(0.576~1.399)	-	0.570(0.035~9.169)	-	19.903(1.596~248.121) [*]	-
CO ₂	0.900(0.835~0.970) [*]	0.867(0.790~0.952) [*]	0.815(0.741~0.896) [*]	0.768(0.697~0.913) [*]	0.977(0.860~1.109)	-
Urea	1.105(1.054~1.159) [*]	1.081(1.019~1.147) [*]	1.120(1.051~1.193) [*]	-	1.164(1.060~1.278) [*]	-
Crea	1.003(1.001~1.005) [*]	-	1.004(1.001~1.006) [*]	-	1.018(1.006~1.029) [*]	1.020(1.006~1.034) [*]
GLU	0.984(0.916~1.056)	-	1.032(0.971~1.097)	-	0.809(0.617~1.062)	-
hs-CRP	1.011(1.003~1.018) [*]	-	1.006(0.944~1.019)	-	1.013(1.004~1.023) [*]	-
PCT	1.008(0.991~1.024)	-	1.010(0.992~1.028)	-	1.099(0.967~1.250) [*]	-
TBIL	1.003(1.001~1.005) [*]	1.003(1.001~1.005) [*]	1.004(1.001~1.007) [*]	-	1.003(0.999~1.007)	-
ALT	1.001(0.999~1.002)	-	1.001(0.999~1.003)	-	1.003(1.001~1.005) [*]	-
AST	1.001(1.001~1.003) [*]	-	1.002(0.999~1.005)	-	1.002(1.001~1.003) [*]	-
ALB	0.944(0.889~1.003)	-	0.941(0.866~1.022)	-	0.983(0.973~0.993) [*]	-
PTA	0.988(0.967~1.009)	-	0.974(0.944~1.005)	-	0.940(0.870~1.016)	-
INR	1.990(1.035~3.826) [*]	-	2.589(1.114~6.015) [*]	-	3.396(1.183~9.745) [*]	-
CHE	0.997(0.995~0.999) [*]	-	1.002(0.999~1.003)	-	0.998(0.997~0.999)	-
TG	1.203(0.995~1.453)	-	1.054(0.743~1.496)	-	1.364(1.093~1.702) [*]	-
TC	0.852(0.675~1.076)	-	0.867(0.637~1.179)	-	0.750(0.476~1.183)	-
HDL-C	0.361(0.178~0.732) [*]	-	0.412(0.162~1.051)	-	0.206(0.064~0.669) [*]	-
LDL-C	0.912(0.721~1.153)	-	0.899(0.651~1.242)	-	0.814(0.445~1.489)	-

^{*}P<0.05。“-”示无数据或该变量未纳入分析。PHC.肝恶性肿瘤；OHE.显性肝性脑病；EGVB.食管胃底静脉曲张出血；PVT.门静脉血栓；WBC.白细胞计数；NEUT.中性粒细胞计数；RBC.红细胞计数；Hb.血红蛋白；PLT.血小板计数；Urea.尿素；Crea.肌酐；GLU.随机葡萄糖；hs-CRP.超敏C反应蛋白；PCT.降钙素原；TBIL.总胆红素；ALT.谷丙转氨酶；AST.谷草转氨酶；ALB.白蛋白；PTA.凝血酶原和活性度；INR.国际标准化比值；CHE.胆碱酯酶；TG.甘油三脂；TC.总胆固醇；HDL-C.高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C.低密度脂蛋白胆固醇

2.3.3 1年因腹水再住院风险的影响因素分析 单因素Cox回归分析显示，血清Cl⁻<104.9 mmol/L、PHC、EGVP、首发腹水、NEUT、K⁺、hs-CRP、PCT、CHE等9项指标是肝硬化2/3级腹水患者1年因腹水再住院风险可能的影响因素(P<0.05)，将这9项指标进一步纳入多因素Cox回归分析显示，血清Cl⁻<104.9 mmol/L(HR=2.009, 95%CI 1.013~3.991)及PHC(HR=2.423, 95%CI 1.121~4.809)、EGVB(HR=9.299, 95%CI 2.971~29.104)、PCT(HR=1.027, 95%CI 1.007~1.047)等4项临床指标是肝硬化2/3级腹水患者1年因腹水再住院风险的独立影响因素(P<0.05)。亚

组分析显示，无论是合并还是未合并PHC，血清Cl⁻<104.9 mmol/L均不是1年因腹水再住院风险的独立影响因素(表4)。

2.4 Kaplan-Meier曲线分析比较不同血清Cl⁻水平患者1年死亡、进一步失代偿和因腹水再住院的累积发生风险 Kaplan-Meier曲线分析结果显示(图1)，血清Cl⁻<104.9 mmol/L的肝硬化2/3级腹水患者出现1年死亡、进一步失代偿和因腹水再住院的累积发生风险明显高于血清Cl⁻≥104.9 mmol/L的患者(Log-rank P<0.05)。亚组分析显示，在合并或未合并PHC的患者中，对1年累计死亡风险的预测价值均依然存在，

但对于进一步失代偿而言,这种预测价值只存在于 未合并PHC的患者中(Log-rank $P < 0.05$)。

表4 肝硬化2/3级腹水患者1年因腹水再住院风险的单因素和多因素COX回归分析[HR(95%CI)]

Tab.4 Univariate and multivariate Cox regression of 1-year ascites readmission risk in grade 2/3 cirrhotic ascites [HR(95%CI)]

因素	总人群		未合并PHC		合并PHC	
	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析
年龄	1.013(0.981~1.047)	-	1.003(0.989~1.078)	-	0.969(0.914~1.027)	-
性别(女性)	1.670(0.861~3.238)	-	1.453(0.551~3.826)	-	1.468(0.581~3.713)	-
饮酒史	1.081(0.563~2.075)	-	1.522(0.617~3.758)	-	1.278(0.454~3.597)	-
PHC	2.974(1.573~5.625)*	2.423(1.121~4.809)*	-	-	-	-
高血压	1.016(0.425~2.430)	-	1.253(0.416~3.776)	-	1.123(0.256~4.992)	-
糖尿病	0.806(0.355~1.832)	-	1.157(0.416~3.216)	-	0.576(0.132~2.504)	-
肝硬化病因						
病毒性	1.000(参考)	-	1.000(参考)	-	1.000(参考)	-
酒精性	0.533(0.163~1.747)	-	0.646(0.146~2.862)	-	0.638(0.084~4.838)	-
其他	0.831(0.322~2.143)	-	1.164(0.379~3.577)	-	0.658(0.087~4.974)	-
细菌感染	1.479(0.732~2.990)	-	1.151(0.452~2.930)	-	1.824(0.598~5.568)	-
OHE	0.980(0.133~7.221)	-	0.050(0.001~4159.14)	-	4.526(0.544~37.694)	-
EGVB	8.169(2.886~23.123)	9.299(2.971~29.104)*	2.701(0.890~8.202)	-	2.775(1.111~6.928)*	-
首发腹水	0.494(0.257~0.947)*	-	0.289(0.110~0.760)*	0.250(0.089~0.705)*	1.164(0.379~3.577)	-
因腹水再住院	-	-	-	-	-	-
实现干体重	0.421(0.149~1.189)	-	0.246(0.033~1.841)	-	0.400(0.116~1.382)	-
PVT	2.668(0.999~7.235)	-	2.550(0.740~8.787)	-	2.739(0.996~7.750)	-
Cl ⁻ <104.9 mmol/L	2.105(1.105~4.013)*	2.009(1.013~3.991)*	2.117(0.857~5.232)	-	2.029(0.821~5.015)	-
WBC	1.057(0.964~1.159)	-	1.005(0.866~1.167)	-	1.226(1.044~1.440)*	-
NEUT	0.982(0.939~1.028)	-	0.960(0.866~1.064)	-	1.260(1.058~1.501)*	-
RBC	0.885(0.591~1.326)	-	0.478(0.248~0.919)*	-	1.187(0.824~1.708)	-
Hb	0.996(0.984~1.008)	-	0.993(0.977~1.009)	-	1.003(0.984~1.023)	-
PLT	1.003(0.997~1.009)	-	1.002(0.995~1.009)	-	1.004(0.996~1.013)	-
K ⁺	1.083(1.031~1.137)*	-	1.390(0.570~3.390)	-	1.063(1.009~1.120)*	-
Na ⁺	0.942(0.880~1.007)	-	0.939(0.858~1.027)	-	0.835(0.721~0.966)*	-
Ca ²⁺	0.885(0.553~1.414)	-	0.735(0.183~2.951)	-	22.939(1.215~433.055)*	-
CO ₂	0.950(0.874~1.003)	-	0.937(0.834~1.053)	-	0.864(0.738~1.001)	-
Urea	1.050(0.981~1.124)	-	1.045(0.951~1.149)	-	1.154(1.020~1.305)*	-
Crea	1.001(0.995~1.007)	-	1.001(0.994~1.008)	-	1.033(1.010~1.056)*	1.044(1.016~1.073)*
GLU	0.915(0.818~1.025)	-	0.945(0.834~1.071)	-	0.926(0.771~1.111)	-
hs-CRP	1.012(1.004~1.020)	-	1.006(0.992~1.020)	-	1.016(1.005~1.027)*	1.018(1.007~1.029)*
PCT	1.022(1.004~1.040)*	1.027(1.007~1.047)*	1.026(1.005~1.048)*	1.024(1.001~1.047)*	1.176(1.027~1.348)*	-
TBIL	0.999(0.996~1.003)	-	0.997(0.991~1.004)	-	1.004(0.999~1.009)	-
ALT	1.001(0.998~1.004)	-	1.001(0.999~1.004)	-	1.004(0.988~1.021)	-
AST	1.001(0.999~1.002)	-	1.001(0.990~1.005)	-	1.002(0.999~1.005)	-
ALB	0.957(0.898~1.019)	-	0.914(0.838~0.997)*	-	0.985(0.889~1.091)	-
PTA	0.990(0.967~1.014)	-	0.972(0.939~1.007)	-	0.986(0.952~1.021)	-
INR	1.347(0.516~3.516)	-	2.286(0.746~7.003)	-	1.755(0.237~12.997)	-
CHE	0.998(0.997~0.999)*	-	0.998(0.997~0.999)*	-	1.002(1.001~1.003)*	-
TG	0.714(0.420~1.213)	-	0.655(0.318~1.346)	-	4.854(0.861~27.360)	-
TC	0.944(0.825~1.080)	-	0.973(0.827~1.146)	-	0.877(0.648~1.187)	-
HDL-C	0.589(0.310~1.118)	-	0.746(0.740~1.488)	-	0.189(0.043~0.825)*	-
LDL-C	0.976(0.870~1.096)	-	0.971(0.839~1.123)	-	1.280(0.683~2.400)	-

* $P < 0.05$ 。“-”示无数据或该变量未纳入分析。PHC.肝恶性肿瘤;OHE.显性肝性脑病;EGVB.食管胃底静脉曲张出血;PVT.门静脉血栓;WBC.白细胞计数;NEUT.中性粒细胞计数;RBC.红细胞;Hb.血红蛋白;PLT.血小板计数;CO₂.二氧化碳;Urea.尿素;Crea.肌酐;GLU.随机葡萄糖;hs-CRP.超敏C反应蛋白;PCT.降钙素原;TBIL.总胆红素;ALT.谷丙转氨酶;AST.谷草转氨酶;ALB.白蛋白;

PTA. 凝血酶原和活度; INR. 国际标准化比值; CHE. 胆碱酯酶; TG. 甘油三脂; TC. 总胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇

2.5 时间依赖ROC曲线比较血清Cl⁻与传统Child-Pugh评分和MELD评分的预测效能 时间依赖ROC 曲线分析结果显示(图2), 血清Cl⁻水平预测肝硬化2/3级腹水患者1年死亡、进一步失代偿和因腹水再

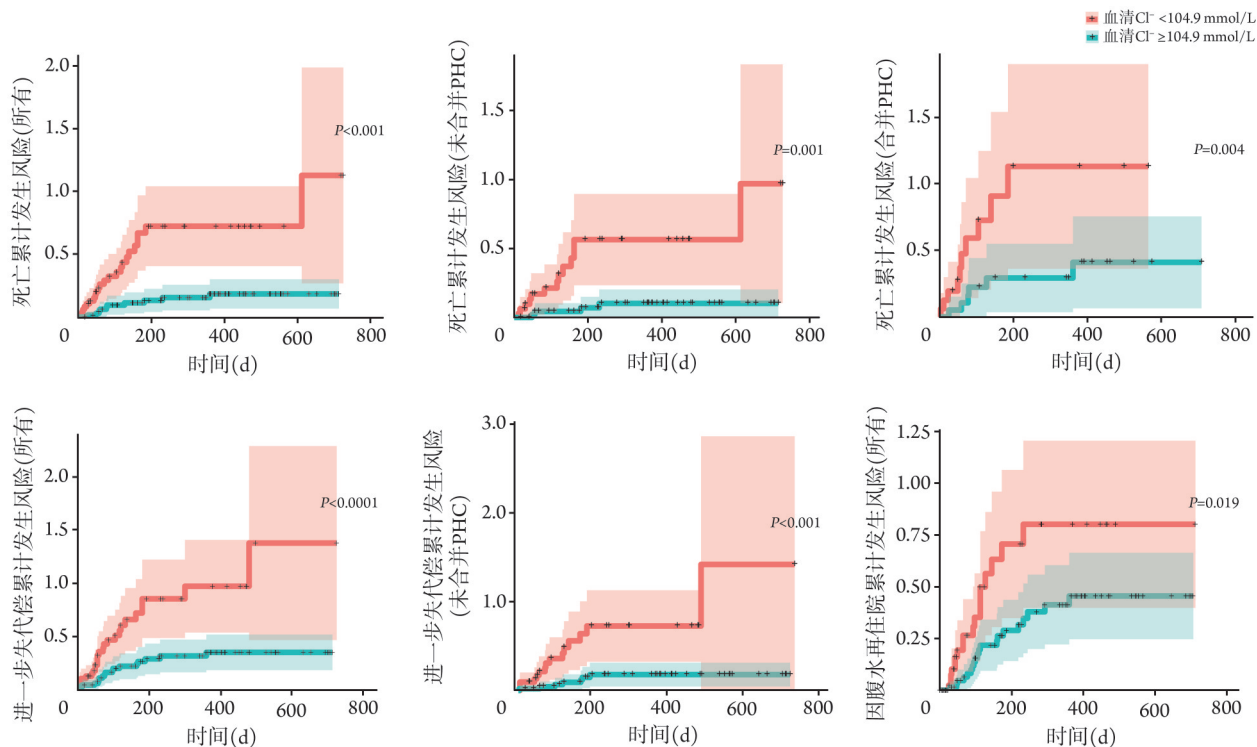


图1 不同血清Cl⁻分组的不良预后Kaplan-Meier曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curves for adverse outcomes according to different serum chloride groups PHC. 肝恶性肿瘤

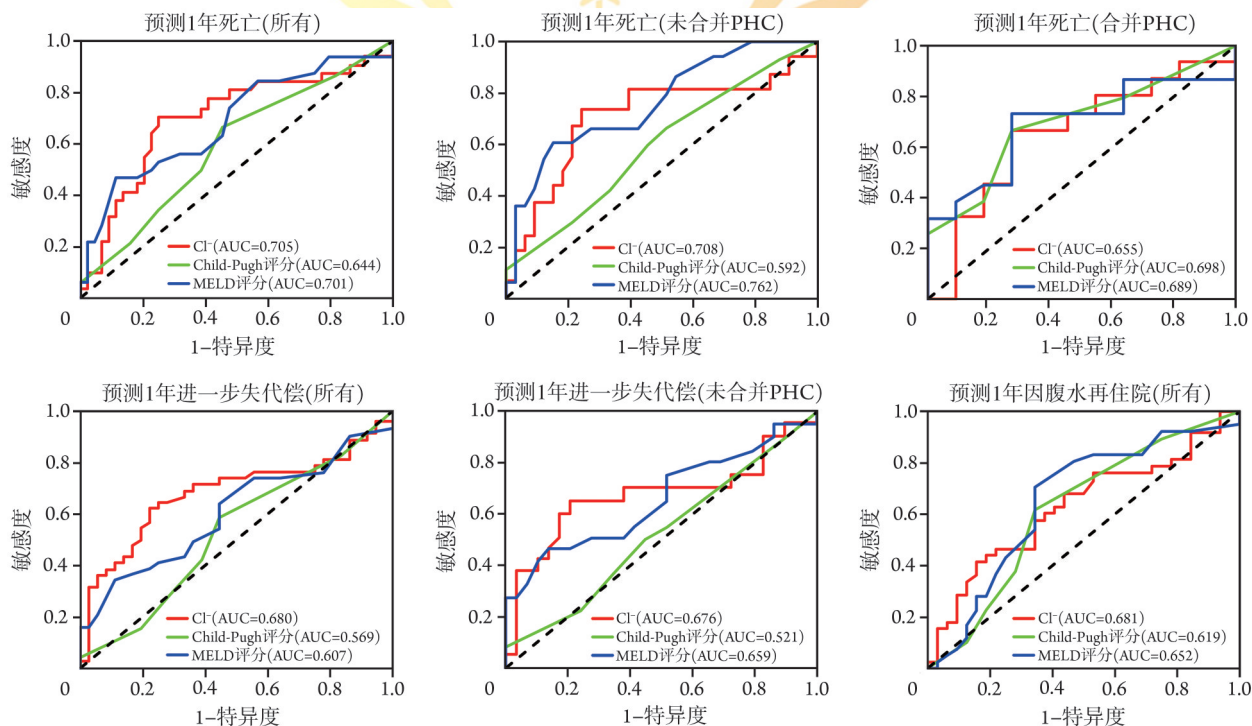


图2 血清Cl⁻和/或传统肝功能评分预测不良预后的时间依赖ROC曲线

Fig.2 Time-Dependent ROC analysis of serum chloride and traditional liver function scores for adverse outcome prediction PHC. 肝恶性肿瘤

住院的 ROC 曲线下面积(AUCs)分别为 0.705(95%CI 0.585~0.825)、0.680(95%CI 0.578~0.783)和 0.681(95%CI 0.578~0.783), Child-Pugh 评分为 0.644(95%CI 0.527~0.762)、0.569(95%CI 0.464~0.675)和 0.619(95%CI 0.507~0.731), MELD 评分为 0.701(95%CI 0.588~0.814)、0.607(95%CI 0.500~0.718)和 0.652(95%CI 0.540~0.765)。亚组分析显示,在未合并 PHC 亚组中,血清 Cl^- 水平预测患者 1 年死亡和进一步失代偿的 AUCs 分别为 0.708(95%CI 0.535~0.881)和 0.676(95%CI 0.509~0.844), Child-Pugh 评分为 0.592(95%CI 0.424~0.761)和 0.521(95%CI 0.362~0.680), MELD 评分为 0.762(95%CI 0.617~0.906)和 0.659(95%CI 0.500~0.820);在合并 PHC 亚组中,血清 Cl^- 水平预测患者 1 年死亡的 AUCs 为 0.655(95%CI 0.436~0.874), Child-Pugh 评分为 0.698(95%CI 0.501~0.896), MELD 评分为 0.689(95%CI 0.483~0.896)。进一步采用 Delong 检验显示,血清 Cl^- 水平判断相应预后的效能与传统 Child-Pugh 评分和 MELD 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

腹水是肝硬化从代偿期转向失代偿的重要标志^[14],深度 < 2 cm 的腹水目前多被视为亚临床失代偿的过渡阶段,而 2/3 级腹水患者发生自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血等并发症的概率明显增加,死亡率高,往往需要住院治疗。因此,探索 2/3 级腹水患者不良预后的临床影响因素是优化治疗策略的关键环节。

血清 Cl^- 是细胞外液中的主要阴离子,与血清钠(Na^+)相互作用以维持电中性^[15], Cl^- 在维持酸碱及体液平衡、渗透压、胃肠道盐酸产生、肾功能等方面起至关重要的作用^[16];低氯血症可增加心力衰竭^[17]和脓毒血症^[18]的死亡风险,但其对肝硬化 2/3 级腹水患者短期不良预后的预测价值目前尚不十分清楚。

肝硬化患者很容易发生稀释性和耗竭性低氯血症^[19]:此类患者常伴门静脉高压和内脏血管扩张,有效循环血容量减少,从而激活肾素-血管紧张素-醛固酮、交感神经和精氨酸加压素等血管收缩系统^[20]导致水潴留,后者引起低钠血症的同时也导致了稀释性低氯血症,而利尿剂治疗^[21]、呕吐或腹泻导致的氯化物液体流失又可导致耗竭性低氯血症。此外,晚期肝硬化患者低渗液体输注、肾上腺皮质功能不全、营养不良、限盐饮食以及伴随的心功能不全等都可能成为低氯血症的重要原因^[22]。有研究发现,低氯血症与晚期慢性肝病患者的肝功能失代偿密切相关^[23]。在本研究中,血清 Cl^- 水平较低的肝硬化 2/3 级腹水患者有更高的 Child-Pugh 评分和 MELD 评分,

提示血清 Cl^- 很可能是判断不良预后的重要指标之一。

本研究通过 X-tile 软件计算发现,104.9 mmol/L 是血清 Cl^- 预测肝硬化 2/3 级腹水患者不良预后的最佳截断值,这与经颈静脉肝内门体分流术研究中报道的 107.35 mmol/L 十分接近^[24]。研究表明,低氯血症是肝硬化患者食管胃底静脉曲张破裂出血的独立危险因素^[25],与急性肝衰竭的死亡率呈负相关^[11]。血清 $\text{Cl}^- < 107.35$ mmol/L 的经颈静脉肝内门体分流术患者 1 年生存率明显低于血清 $\text{Cl}^- \geq 107.35$ mmol/L 的患者^[24],甚至有报道认为,低氯血症不仅可以预测急性失代偿患者的预后,对稳定期肝硬化患者的预后也有很高的预测价值,且这种预测作用不依赖于 MELD 评分和血清 Na^+ 水平^[23]。本研究发现,血清 $\text{Cl}^- < 104.9$ mmol/L 的肝硬化 2/3 级腹水患者 1 年死亡、进一步失代偿和因腹水再住院的累计发生风险均明显高于血清 $\text{Cl}^- \geq 104.9$ mmol/L 的患者。此外,本研究还发现,低血清 Cl^- 患者的 1 年累计死亡风险在合并或未合并 PHC 亚组中均明显升高,且未合并 PHC 亚组进一步失代偿的累计发生风险亦增加。进一步证实了血清 Cl^- 水平对于肝硬化腹水患者短期不良临床结局具有十分重要的预测价值。

低血清 Cl^- 水平可导致包括晚期肝病在内的各种危急重症患者更严重的器官功能障碍,增加肾脏替代治疗和血管活性药物的需求率,甚至增加死亡风险,其病理生理学机制涉及电解质失衡、全身血液动力学之间的复杂相互作用^[26],氯化物失调还可影响肾盐敏感机制、破坏酸碱平衡,并加剧肝性脑病或肝肾综合征等并发症^[19],上述因素可能都是伴低氯血症的肝硬化 2/3 级腹水患者预后更差的重要机制。此外,低氯血症对心血管^[27]和呼吸系统^[10]造成的不良影响也是死亡率增高的重要原因^[28]。

本研究存在一定的局限性。首先,纳入的样本量偏少,可能使结果存在一定的偏倚。此外,为排除 PHC 的混杂影响,进行了亚组分析,各亚组样本量进一步减少,亚组分析的统计效能受限。其次,晚期肝硬化激活机体神经-体液系统,加重水钠潴留,导致血清 Cl^- 浓度降低。患者住院期间利尿剂使用及调整、白蛋白输注、补充电解质,也会影响血清 Cl^- 的浓度。本研究仅收集了患者入院时血清 Cl^- 的水平,未对患者住院期间、出院时以及随访的时间节点进行血清 Cl^- 的监测,因此缺少血清 Cl^- 的变化趋势以及治疗后反应的相关信息。入院时采集的血清 Cl^- ,可以反映患者当时内环境的状态,但是随着时间推移和治疗的影响,该状态会发生改变,可能使血清 Cl^- 对不良预后的预测产生影响。另外,低氯血症可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统并扰乱肾

脏自身调节功能。若在病程早期纠正低氯血症，能否阻断病情进展尚不清楚。由于受限于回顾性数据的质量，血清Cl⁻究竟是可以干预的治疗靶点，抑仅为疾病严重程度的被动标志物，目前仍难以区分。因此，今后仍需扩大样本量、设计多中心的前瞻性队列研究加以证实，更需要开展随机对照试验以明确补充氯化物是否的确改善人群的不良预后。

综上所述，本研究发现，在肝硬化2/3级腹水患者中，低水平血清Cl⁻(<104.9 mmol/L)者肝功能更差(Child-Pugh评分及MELD评分更高)，血清Cl⁻<104.9 mmol/L是这类患者1年死亡和进一步失代偿的独立危险因素，尤其是未合并PHC的患者。这在临床上充分利用这一传统而经典的电解质判断预后提供了科学的数据基础和理论根据，也提示对低氯血症者适当补充氯化物可能是改善肝硬化2/3级腹水患者预后的有效策略之一。

【参考文献】

- [1] Rudler M, Mallet M, Sultanik P, *et al.* Optimal management of ascites[J]. *Liver Int*, 2020, 40 Suppl 1: 128-135.
- [2] Tonon M, Piano S. Cirrhosis and portal hypertension: how do we deal with ascites and its consequences[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(3): 505-516.
- [3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水诊疗指南(2023年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(8): 813-826.
- [4] Theodorakopoulos T, Kalafateli M, Kalambokis GN, *et al.* Natural history of grade 1 ascites in patients with liver cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2021, 34(1): 93-103.
- [5] De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, *et al.* Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 959-974.
- [6] Tonon M, Piano S, Gambino C G, *et al.* Outcomes and mortality of grade 1 ascites and recurrent ascites in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(2): 358-366.e8.
- [7] Arora N. Serum chloride and heart failure[J]. *Kidney Med*, 2023, 5(4): 100614.
- [8] Cuthbert JJ, Bhandari S, Clark AL. Hypochloreaemia in patients with heart failure: causes and consequences[J]. *Cardiol Ther*, 2020, 9(2): 333-347.
- [9] Kubota K, Sakaguchi Y, Hamano T, *et al.* Prognostic value of hypochloreaemia versus hyponatremia among patients with chronic kidney disease-a retrospective cohort study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(6): 987-994.
- [10] Prins KW, Kalra R, Rose L, *et al.* Hypochloreaemia is a noninvasive predictor of mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(5): e015221.
- [11] Wang J, Liu PH, Xu P, *et al.* Hypochloreaemia as a novel adverse prognostic factor in acute liver failure[J]. *Liver Int*, 2022, 42(12): 2781-2790.
- [12] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [13] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bioinformatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7252-7259.
- [14] Zaccherini G, Tufoni M, Iannone G, *et al.* Management of ascites in patients with cirrhosis: an update[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5226.
- [15] Zhang C, Wang D, Hou B J, *et al.* Prognostic values of serum chloride and sodium levels in patients with three-vessel disease[J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(4): 250-259.
- [16] Pfortmueller CA, Uehlinger D, Von Haehling S, *et al.* Serum chloride levels in critical illness-the hidden story[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2018, 6(1): 10.
- [17] Huang H, Liu J, Liang Y, *et al.* Prevalence and mortality of hypochloreaemia among patients suffering from coronary artery disease and congestive heart failure: an analysis of patients in CIN-I and MIMIC-III databases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 769646.
- [18] Lee MS, Shin TG, Kim WY, *et al.* Hypochloreaemia is associated with 28-day mortality in patients with septic shock: a retrospective analysis of a multicentre prospective registry[J]. *Emerg Med J*, 2021, 38(6): 423-429.
- [19] Soni J R, Marrapu S, Kumar R. Hypochloreaemia is an underutilised prognostic marker in patients with advanced liver cirrhosis and liver failure[J]. *World J Hepatol*, 2025, 17(3): 103807.
- [20] Mcgrath M S, Wentworth B J. The renin-angiotensin system in liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5807.
- [21] Kalikkot Thekkevedu R, Ramarao S, Dankhara N, *et al.* Hypochloreaemia secondary to diuretics in preterm infants: should clinicians pay close attention? [J]. *Glob Pediatr Health*, 2021, 8: 2333794x21991014.
- [22] Kashani M, Wei L, Singh W, *et al.* Serum chloride concentrations and outcomes in adult patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1): 536.
- [23] 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.
- [24] Cheng J, Huang K, Mou J L, *et al.* Prognosis value of serum chloride on 1-year mortality in cirrhotic patients receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *J Formos Med Assoc*, 2023, 122(9): 911-921.
- [25] Liu C H, Liu S, Zhao Y B, *et al.* Development and validation of a nomogram for esophagogastric variceal bleeding in liver cirrhosis: a cohort study in 1099 cases[J]. *J Dig Dis*, 2022, 23(10): 597-609.
- [26] Shafat T, Novack V, Barski L, *et al.* Community-based serum chloride abnormalities predict mortality risk[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0279837.
- [27] Zeng Q, Jia S, Li Y, *et al.* Associations of serum sodium, potassium and chloride levels with the all-cause and cardiovascular diseases mortality among patients with depression[J]. *PLoS One*, 2025, 20(2): e0314636.
- [28] Hou X, Xu W, Zhang C, *et al.* L-shaped association of serum

(责任编辑: 纪方方)