

## 慢性腎臟疾病（CKD）惡化的影響因素

國泰綜合醫院-腎臟內科：馮祥華

- 肥胖
- 抽煙
- 糖尿病
- 高血壓
- 藥物

### a). 肥胖

- 維持身體質量指數(BMI)在 18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup>

在醫療照顧慢性腎臟疾病患者時，有許許多多減緩病人腎功能衰退的介入方法。其中有一項即是監督或期望病人盡量維持理想體重 (IBW; ideal body weight)，不要過胖也不要太瘦，最好維持病人的身體質量指數 (BMI; body mass index) 在 18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup> 間。因為體重不足，可能代表營養不良、攝食熱量不足，甚至可能因為身體有炎症反應而導致異化代謝旺盛之故；而體重過重或肥胖，可能代表有代謝症候群，高血糖、高血脂與高血壓的三高症狀比例較高，對病人的腎功能有惡化的傷害。此時建議病人的熱量攝取應在 30~35 kcal/kg IBW/day，也應早期轉介病人到腎臟營養師處進行飲食衛教。肥胖造成腎功能損害的機轉，並未完全清楚，一說與較易發生高血壓或糖尿病有關；另外可能的因素包括高脂血症、高瘦體素血症 (hyperleptinemia)、炎症反應、腎臟高度過濾 (hyperfiltration) 導致的胰島素抗性、交感神經活性增加，以及激活腎素與血管張力素之系統 (renin-angiotension system) 等等，並且對男女兩性造成之損傷是一致的，值得重視。

### b). 抽菸

- 尼古丁可以破壞血管內皮細胞加重腎功能惡化

菸草的尼古丁對心血管或呼吸系統的損傷眾所皆知，雖然沒有大型的前瞻性隨機試驗研究說抽菸會造成腎功能惡化，但是在流行病學的研究，顯示抽菸和蛋白尿及腎功能惡化有關；無論糖尿病或非糖尿病的慢性腎臟疾病

(CKD) 患者中，確實顯示抽菸惡化腎功能，尤其對糖尿病的 CKD 患者，更加明顯。戒菸則可以減緩腎功能惡化。慢性腎臟疾病 (CKD) 患者，愈是有高血壓及沒有採用低鹽、低蛋白飲食控制的抽菸患者，腎功能損傷愈是厲害。因為抽菸會增加血液中的 cortisol、ACTH 及 aldosterone 的濃度，升高血壓甚至升高腎小球內壓力；再者尼古丁可以破壞血管內皮細胞，產生更多的過氧化自由基，更加重腎功能惡化。因此勸告 CKD 患者戒菸是必須的。

### c). 糖尿病

- 糖化血色素 (HbA1C) 應該被控制在  $\leq 7\%$

衛生署發佈高血糖盛行率的調查，結果顯示 15 歲以上國人約有 8% 罹患高血糖，而且其中三至四成的人不知道自己罹患此症，甚至年輕者不知道的比率高於年長者。這些糖尿病患者即是將來糖尿病腎病變較容易惡化為慢性腎衰竭的候選人，甚至也較容易罹患心血管疾病與腦中風。

無論是第一型或是第二型的糖尿病，其糖化血色素 (HbA1C) 應該被控制在  $\leq 7\%$ ，這是第一級的預防糖尿病腎病變發生的策略；也是預防糖尿病腎病變初期微小白蛋白尿 (microalbuminuria) 惡化為明顯的腎病變 (overt nephropathy) 的重要措施。糖尿病患者若合併有高血壓，務必要控制血壓在 130/80 mmHg 以下；而有明顯蛋白尿每日大於 1 g 患者，更應採用 ACEI 或 ARB 的降血壓藥，控制血壓在 125/75 mmHg 以下；或者盡量控制其每日的尿蛋白漏失量在 300 mg 以下；同時也要矯正高脂血症，期望將低密度脂蛋白膽固醇

(LDL-cholesterol) 控制在 100 mg/dl 以下，此時採用 statin 類藥物可能有較多廣大的益處。

研究顯示，糖尿病患者的血糖控制，在臨床上對於腎功能的保護，尤其是減少尿蛋白上確有助益，不過應該在糖尿病腎病變的早期才會比較有明確的效果；在第二型糖尿病腎病變合併顯著尿蛋白的患者，血糖的控制可能對於腎功能的惡化沒有顯著的減緩衰退的效果，但是對於其他心血管疾病的控制則有助益。

飯前血糖若控制在 80~120 mg/dl 間，可能會增加發生低血糖的危機，因此對於易發生低血糖患者，或小孩與老年人，或一些特定的病人，則可考慮較寬鬆的血糖範圍。一般而言，當糖化血色素（HbA1C）超過 7.5%，與飯後血糖超過 200 mg/dl 之時，就可能導致腎功能急速下降。因此血糖的控制與糖化血色素的控制同等重要。只是在第二型糖尿病患者，當已形成明顯的腎病變（overt nephropathy）之時，血糖的控制與代謝失調的控制，目前仍無證據可以延緩腎病變的惡化。至於糖尿病的控制方法，例如衛教介入、生活形態的改變、適當運動、口服降血糖藥物、或者胰島素的注射等等，以期望達到糖化血色素的目標小於 7%，甚至 6.5%，是否即可降低腎病變等之併發症，目前仍不十分清楚。可能需要全面整體性的早期照護，或者再進一步的研究才會有更明確的證據績效。

#### d). 高血壓

- 血壓目標小於 130/80 mmHg 為原則

高血壓是 CKD 常見的合併症，也是導致 CKD 患者腎功能衰退的主要因素，甚至會造成心血管疾病（CVD）的併發症，因而可能增加 CKD 患者的死亡率。妥適的評估與處置 CKD 患者的高血壓，一方面可以減緩腎功能的衰退，也可以減少心血管疾病的發生。

高血壓的定義是指收縮壓大於或等於 140 mmHg，或者舒張壓大於或等於 90 mmHg。CKD 的期別數愈高，合併的高血壓常愈高，也造成標的器官（target-organ）傷害的心血管性疾病增加，尤其是左心室肥大、心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈疾症，或心衰竭等危機，以及腦缺血、腦中風與周邊動脈栓塞疾病，或是視網膜病變等等。CKD 患者合併高血壓的原因很多，也很普遍，主要的原因端視 CKD 的起始病因，與 CKD 的殘存腎功能多少而定；至於高血壓的致病機轉，則詳列於下表。

表 1:慢性腎臟病高血壓的致病機轉

- 
- 原先即有本態性高血壓
  - 細胞外體液增加
  - 腎素血管張力素、留鹽激素系統的活化
  - 交感神經活性增強
  - 血管內皮細胞因子的改變
  - 體重增加
  - 紅血球生成素的治療
  - 副甲狀腺素分泌過高
  - 動脈血管鈣化
  - 腎臟血管疾病或腎動脈狹窄
- 

根據 JNC 7 高血壓的報告，糖尿病與 CKD 患者應將血壓控制在 130/80 mmHg 以下，而且大部分的病人會需要二種或以上的降血壓藥物。最有效的治療方法，應該是導引病患治病的正向動機，對於有經驗與謹慎的臨床醫師產生完全的信任。

在 CKD 病患採用降血壓治療策略的目的，在於降低血壓、降低心血管疾病（CVD）的危機，以及減緩腎臟病的衰退。即使病患可能沒有高血壓，也應依病情採用對於病患有益的降血壓藥物。因為降血壓藥物，不僅在於降血壓的作用，也有顧腦、顧心血管、與顧腎的作用。詳細的策略與治療目標如下表。

表 2:慢性腎臟病患者治療高血壓的策略

---

- 生活形態調整	飲食控制、體重控制、適當運動、 戒煙、適量酒精的攝取
- 降血壓藥物	當有尿蛋白過量或血壓高於 130/80 mmHg， 即可考慮採用 ACEI 或 ARB 類藥物

---

---

- 血壓目標	小於 130/80 mmHg 為原則
- 尿蛋白量	每日小於 500~1000 mg 為原則，甚至低於 300 mg
- 其他心血管危險因子	血脂肪、血糖等之控制與治療

---

因此低鹽飲食、減重飲食，與適當的運動，以及生活形態的改變以減輕壓力，等等策略可能也必需適時介入。而在治療期間，血壓與尿蛋白必須定期偵測，用以評估治療的效果或調整治療方法所用。

腎功能不全症普遍併有高血壓，而高血壓又是參與慢性腎病功能衰退的因素之一。根據多重危險因子介入試驗( multiple risk factor intervention trial; MRFIT )，在 332,544 位病人前瞻性的研究結果，證明血壓的上升是導致末期腎衰竭的有力獨立危險因子，並且無論是糖尿病或非糖尿病慢性腎病，其間腎功能衰退的病理機轉，系統性高血壓確實佔有重要的角色。控制血壓即能減緩腎功能衰退。而抗高血壓藥物中，腎臟醫學界尤其偏愛血管張力素轉化酶抑制劑 ( angiotensin converting enzyme inhibitors ; ACEI )、血管張力素受體拮抗劑 ( angiotension II antagonist ; ARB ) 與鈣離子拮抗劑 ( calcium channel blockers ; CCB )，原因在於除有效降低高血壓外，尚有擴張入、出腎絲球小動脈而降低腎內高血壓，並有抑制腎間質細胞與 TGF- $\beta$  及降低尿蛋白的作用等等。當患者尿蛋白大於 1 g/day 時，降低血壓的目標值在小於 125/75 或平均動脈壓 ( MAP ) 小於 92 mmHg；尿蛋白小於 1 g/day 患者，血壓目標值在小於 130/80 或 MAP 小於 98 mmHg。一般學者建議當病人無法耐受 ACEI 時，才使用 ARB；但也有專家建議為減少副作用而降低 ACEI 劑量，再併用長效型 CCB 或 ARB，效果可能更好。至於正常血壓患者，也有專家認為可以安全少量的使用 ACEI，對於尿蛋白與減緩腎功能衰退皆有所效益。

慢性腎功能不全患者併發心血管疾病的因素，有傳統的與尿毒專屬的因子。傳統因子如抽煙、高血壓、高血脂、糖尿病、女生停經、老年人，同胱

胺酸 (homocysteine) 與血栓致病因素過高；而尿毒專屬因子則有貧血、副甲狀腺亢進、及腎功能衰退引發之高血壓與體液過度負荷。慢性腎衰竭患者有 50~80% 併發心血管疾病，如左心室肥大、擴大、缺血性心疾、心肌病變與周邊血管疾病。心臟疾病是末期腎衰竭患者的主要死亡原因，而慢性腎功能不全時期是否有過心衰竭或左心室質量大於正常平均數值，是爾後透析治療存活時間長短的重要預估指標之一。因此雖然研究證據不強，但臨床判斷早期預防心臟疾病，上述傳統與尿毒專屬因子皆應建議積極治療，即使是需要血管再造術，如冠狀動脈血管擴張術 (PTCA) 或支架 (stent) 亦應該施予。因為事實上，慢性腎功能不全、心血管疾病與貧血是三合一組體 (triad)，互相惡性或良性循環影響。

#### e). 藥物

- 使用止痛藥與 NSAID 或顯影劑應該評估利害得失平衡

CKD 病患若是長期服用止痛藥導致止痛藥性腎病變，就應立即停止服用止痛藥，否則將加速喪失腎功能，增加形成末期腎病變的危機。停止服用止痛藥，文獻顯示確實可以減緩腎衰竭的進展。而非選擇性的 COX-1 及 COX-2 抑制劑的非類固醇性消炎止痛劑 (NSAID)，也應盡量避免，否則可能導致病患的血壓控制不良，減少降血壓藥劑的降壓作用。使用止痛藥與 NSAID，應該評估腎臟損傷與高血壓以及病患原先的慢性疾病，三者之間的利害得失平衡。至於心血管疾病患者長期服用低劑量的 aspirin，目前則尚未有證據顯示，對於血壓的控制有任何不良的影響，因此似乎可以依病情繼續使用。

NSAID 的作用，經由抑制 cyclooxygenase (COX) 的活性，進而抑制前列腺素 (prostaglandins) 的生成，多用於風濕關節與肌肉骨骼的消炎止痛疾病；然而卻造成腎臟血液流量的下降，甚至腎小球過濾率 (GFR) 也隨之下降，因而影響腎功能。臨床上，下列病況將更容易因為使用 NSAID，加重

腎功能惡化，或發生急性腎衰竭。

表 3: 下列病況容易因為使用 NSAID 加重腎功能惡化或發生急性腎衰竭

原始臨床疾病	病人相關性	藥物相關性
● 充血性心衰竭	● 年齡 > 65	● 合併使用利尿劑
● 慢性肝硬化	● 低白蛋白血症	● 合併使用 ACEI
● 慢性腎不全	● 菌血症	● 合併使用 cyclosporine
● 阻塞性腎病變	● 低體液狀態	● 使用 NSAID 劑量大
● 急性狼瘡性腎炎	(hypovolemia)	與時間長

事實上，NSAID 在消炎止痛的效果確實優良，並且只要小心處方，NSAID 造成不可恢復的腎功能損傷機率不大。隨時適當處方，再加上謹慎偵測腎功能的變化，該避免處方或該停止處方，立即執行，應該可以保存病人的腎功能。尤其當病人出現體液不足的狀況時，例如腹瀉、嘔吐或脫水時，應告知病人停用 NSAID。

目前醫界採用的抗生素，還並未發展出只對付致病的微生物細菌，而對人類的副作用依舊存在。因此抗生素的使用，務必該用才用，並且注意劑量與使用時間的長短。例如：aminoglycoside 類抗生素，即容易造成病人急性腎小管壞死（ATN）的急性腎衰竭。其危險因素如下表 4：

表 4: 急性腎小管壞死的危險因素

處方因素	病人病情因素
● 使用治療期過長	● 病情嚴重或多重疾病
● 使用治療總劑量過大	● 休克
● 合併使用 Vancomycin 或 cephalothin 或其他腎毒性藥物	● 年齡大，老年人
● 合併使用利尿劑，導致體液不足量 (hypovolemia)	● 慢性肝病、腎不全
	● 低白蛋白血症
	● 代謝性酸血症

## 參考文獻

1. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O : Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1695 – 1702.
2. Chertow GM, Hsu CY, Johansen KL : The enlarging body of evidence : Obesity and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1501 – 1502.
3. Stengel B, Tarver-Carr MZ, Powe NR : Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479 – 487.
4. Chuahirun T, Khanna A, Kimball K : Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 13 – 21.
5. Johnson D : Smoking in the CARI guidelines ( Caring for Australasians with renal impairment ). *Nephrology* 2006; 11: S44 – S45.
6. Nahas ME : The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2918 – 2929.
7. Martins D, Tareen N, Zadshir A, Pan D, Vargas R, Nissenson A, Norris K : The association of poverty with the prevalence of albuminuria: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey ( NHANES III ). *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 965 – 971.
8. Luyckx VA, Brenner BM : Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int* 2005; 97: S68 – S77.
9. Cruickshank JK, Mzayek F, Liu L, Kieltyka L, Sherwin R, Webber LS, Srinivasan SR, Berenson GS : Origins of the “ black/white” difference in blood pressure : Roles of birth weight, postnatal growth, early blood pressure, and adolescent body size: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2005; 111 : 1932 – 1937.
10. Wasse H, McClellan W : Risk for progression to ESRD: Further evidence from



population-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2092 – 2093.

11. de Jong PE, Gansevoort RT : Prevention of chronic kidney disease: the next step forward. *Nephrology* 2006; 11: 240 – 244.
12. Jafar TH : Hypertension and kidney disease in Asia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15: 291 – 295.
13. Taal MW, Brenner BM : Prediction initiation and progression of chronic kidney disease : Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70 : 1694 – 1705.
14. Gabardi S, Abramson S : Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin A Am* 2005; 89: 649 – 687.
15. Nicholls K : Glucose control and progression of diabetic nephropathy, in the CARI guidelines. *Nephrology* 2006; 11: S109 – S111.
16. Gillin A : Blood pressure control: targets, in the CARI guidelines. *Nephrology* 2006; 11 : S55 – S57.