

# 高血壓腎病變

蔡宜潔<sup>1</sup> 蔡敦仁<sup>2</sup>

<sup>1</sup>署立台北醫院 內科部

<sup>2</sup>台灣大學醫學院附設醫院 內科部

## 摘要

高血壓腎病變已是末期腎病最重要的原因之一，而高血壓也是慢性腎衰竭最常見的併發症；長期高血壓會使腎臟的血管結構發生硬化，進而使腎功能惡化。會影響高血壓腎病變進程的因素包括高血壓本身的控制、蛋白尿的程度、腎臟功能、血脂肪、人種、基因等。以控制血壓的藥物來說，還是要依照病患的狀況來做調整，但若以單純的高血壓腎病變來說還是以血管張力素轉換酶抑制劑或第二型血管張力素受體拮抗劑為主，可以減少腎臟衰竭的機會。然而在使用這些藥物時要很小心的追蹤其腎功能及鉀離子以減少併發症的發生。

關鍵詞：高血壓腎病變 (Hypertensive kidney disease)  
蛋白尿 (Proteinuria)  
血管張力素轉換酶抑制劑 (Angiotensin-converting enzyme inhibitor)  
第二型血管張力素受體拮抗劑 (Angiotensin II receptor blocker)

## 前言

腎臟跟高血壓的關係就像雞生蛋跟蛋生雞的關係一樣，兩者可互為因果；但有時誰因誰果又無法區分得那麼清楚<sup>1</sup>。有哪些腎臟的疾病可導致高血壓呢？包括急性或慢性腎絲球腎炎、腎絲球硬化、間質性腎炎、分泌腎素之腎腫瘤 (renin-secreting renal tumors)、腎動脈狹窄或堵塞、腎血管炎等<sup>2</sup>；此外；惡性高血壓也可以導致腎病變，這些是我們所熟知的；那一般的本態性高血壓是否會造成腎衰竭呢？這一直是一個備受爭議的議題。

## 定義高血壓腎病變

廣義來說，與高血壓相關的腎臟疾病有缺血性腎臟疾病 (ischemic nephropathy)、腎實質

病變、及惡性或本態性高血壓所引起之腎病變等。其中缺血性腎臟疾病尚包括腎動脈堵塞、狹窄、血管瘤；腎血管炎等<sup>2</sup>。然本文主要探討的乃單純的本態性高血壓所引起之腎病變。

腎硬化(nephrosclerosis)，良性腎硬化(benign nephrosclerosis)，高血壓腎病變(hypertensive kidney disease)，或腎血管硬化(nephroangiosclerosis)皆可用於表示本態性高血壓所引起的腎臟傷害<sup>3</sup>。其病理機轉主要先造成腎絲球前血管(preglomerular vessels)，包括弓形動脈(arcuate arteries)及葉間動脈(interlobar arteries)受傷，進而影響到整個腎實質。因此高血壓腎病變也可算是一種在腎臟內的腎血管疾病(intrarrenal renovascular disease)。然而還是有人質疑單純的本態性高血壓是否足以導致腎臟病變？關於這

個問題，即便是做了腎臟切片也很難區分在高血壓腎病變發生之前是否已經有其他的腎病變存在。儘管如此，可以確定的是本態性高血壓在腎臟病扮演一個「促進者」(promoter)的角色，至於是否為起始者(initiator)說法則莫衷一是<sup>1</sup>；迄今大部分學者仍相信本態性高血壓會導致腎臟病變。在西方國家，高血壓腎病變已是末期腎病最重要的原因之一，而高血壓也是慢性腎衰竭最常見的併發症<sup>4</sup>；若將高血壓定義在140/90毫米汞柱，則約有百分之二十四的人口有這個疾病，這些病人大部分(大於百分之九十)是屬於原發性(或本態性)高血壓<sup>5</sup>。這些原發性高血壓的病患約百分之六有慢性腎病變；而末期腎病變的病患當中，約有百分之三十是由高血壓所導致的<sup>6</sup>。本文主要探討高血壓腎病變的特色、危險因子及治療和預防。

### 高血壓腎病變之致病機轉

談到對腎臟的影響，高血壓會在同一時間使一部份的入球小動脈收縮，一部份的入球小動脈擴張。入球小動脈收縮會使腎絲球及腎小管發生缺血性壞死，進而使其失去過濾的功能及萎縮或纖維化；入球小動脈擴張則使腎絲球內壓力升高，而與腎絲球硬化、蛋白尿及腎功能惡化有關。

病理切片所見最重要的為內皮肌層增生，尤其是造成大動脈、小動脈及腎絲球之硬化以及間質纖維化。這些變化在腎絲球前血管(preglomerular vessels)最為顯著<sup>7</sup>；有時可以見到血管周圍的結締組織及細胞呈同心圓狀的排列，我們可稱之為洋蔥皮樣(onion-skin)的變化。

### 如何診斷高血壓腎病變

根據Schlessinger等人所建議的診斷條件<sup>8</sup>，包括：1. 家族中的一等親有高血壓病史；2. 左心室高血壓性肥大或高血壓視網膜病變；3. 蛋白尿(多為較不嚴重的蛋白尿)；4. 在腎病變發生前就有長期的高血壓；5. 沒有暴露過其他腎毒性的物質也沒有先天性的腎臟疾病或是會影響到腎臟的系統性疾病。總括來說，診斷高血壓腎病變，靠的是臨床上的表徵而不一定要

靠病理上的變化。

### 有哪些因素會影響高血壓腎病變之進程

1. 高血壓本身的控制：Dr. Klag 等人在1973到1975年間針對332,544位高血壓病患分析影響高血壓病患腎功能衰退的因子<sup>9</sup>，總共追蹤了十六年；認為影響發生末期腎病變最重要的因素即高血壓本身之控制；此外，Dr. Perry在1974到1976年分析11,912位病患早期血壓控制的情況也發現收縮壓的控制是影響日後發生末期腎病變的一個獨立因子<sup>10</sup>。至於舒張壓的控制則較沒有如此顯著的相關<sup>11</sup>。然而也有不同學者提出舒張壓和收縮壓一樣會影響到腎臟的存活<sup>12</sup>。
2. 蛋白尿：蛋白尿排出的量愈多，腎絲球過濾率下降的速度愈快；在AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension)這項研究顯示，若尿液中的蛋白質除以尿中肌酸酐的比值大於0.22(約為24小時的蛋白尿為300 mg)，則腎絲球過濾率下降的速度為正常人的兩倍<sup>4</sup>。
3. 病人本身的腎功能：根據AASK的研究顯示，儘管已將血壓控制在127/77毫米汞柱以下，若病人原先已有高血壓腎病變，則其腎功能仍會持續惡化。
4. 不正常的血脂肪：研究顯示，三酸甘油酯過高及較低的高密度膽固醇與高血壓腎病變發生的時程有關<sup>13</sup>，此外，膽固醇過高也與腎絲球硬化有相關<sup>14</sup>；然而目前仍沒有一個大規模的臨床研究證實降血脂藥物能有效的減緩高血壓腎病變的惡化。
5. 人種：非裔美國人的高血壓病患比白種人得到末期腎病的機會高出六倍，其原因有可能為一般非裔美國人的社會經濟地位較低，醫療照護的取得較為不易；然而近年來基因、環境等問題更為人們所重視<sup>4,8</sup>。
6. 基因：目前認為較有可能的基因與腎素-血管張力素系統(renin-angiotensin system)有關。而可以確認的是血管張力素轉換酶基因的增列或缺損會增加高血壓病患發生腎病變的機

會。而還在研究的是在血壓升高的情境下會影響入球小動脈上內皮細胞及平滑肌收縮的因子；如血管增滲酶（kallikrein），一氧化氮合成酶（nitric oxide synthase），及內皮素（endothelin）等基因<sup>8</sup>。

7.其他：包括性別、年齡、抽煙與否、胰島素抗性、高尿酸、高胱胺酸血症等因素。

## 那些藥物可預防或減緩高血壓腎病變之惡化

一般來說，高血壓腎病變惡化的速度是很緩慢的，其腎絲球過濾率下降的速度與糖尿病及多囊腎病變患者相當，約為5-6 ml/min/year，而以有蛋白尿的患者其腎功能惡化的速度較快，為6-8 ml/min/year<sup>4</sup>。某些研究已顯示，血壓控制的好壞與腎功能惡化的程度是呈正相關的。AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) 這項研究針對非裔美國人的高血壓病患來探討兩個主題，第一，是否嚴格的控制血壓可以減緩腎功能的惡化；第二，降血壓藥物的選擇是否與腎功能的變化有關。這項研究共納入1094位非裔美國人，腎絲球過濾率為20到65 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，年齡為18到70歲，追蹤3至6.4年。依血壓控制的目標分成兩組，分別為平均動脈壓102至107毫米汞柱（相當於140/90毫米汞柱）及平均動脈壓小於或等於92毫米汞柱（相當於120/80毫米汞柱）；所使用的藥物有三種，分別為乙型交感神經阻斷劑（ $\beta$ -blocker，以metoprolol 50-200 mg/d為代表），血管張力素轉換酶抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitor，以下簡稱ACEI，以ramipril 2.5-10 mg/d為代表），dihydropyridine鈣離子阻斷劑（calcium channel blocker，以下簡稱CCB，以amlodipine 5-10 mg/d為代表）。其結果分為兩方面探討；第一，腎功能惡化的速度（以腎絲球過濾率來代表）；第二，臨床上病程的惡化，包括腎絲球過濾率下降百分之五十、末期腎病變及死亡的發生。以腎功能變化的情形來說，血壓控制較嚴格的病患，其腎功能的惡化並不會比較緩和。而藥物方面則認為以ramipril控制血壓的病患，較metoprolol可減緩腎功能的惡化。

而amlodipine在急性期（前六個月）腎絲球過濾率反而是上升的，但這可能與血液動力學的改善有關而非藥物本身造成的；在蛋白尿較厲害的病患，amlodipine則沒有這樣的優勢。在慢性時期時，腎絲球過濾率下降的速度在amlodipine比metoprolol更快；總括來說，追蹤至第三年使用amlodipine的病患其腎功能下降的速度較metoprolol為慢。

以臨床上病程的發展來分析，血壓控制的高低一樣沒有什麼差別；而藥物方面；若ramipril和amlodipine比較，ramipril可相對地降低22%臨床上病程惡化的機會；metoprolol與amlodipine相較，metoprolol則可降低38%臨床上病程惡化的機會。

此外，研究也依蛋白尿的程度來作分析，以尿蛋白除以尿肌酸酐來代表，界限值定在0.22，此值相當於二十四小時之蛋白尿為300 mg。當尿蛋白除以尿肌酸酐之值小於0.22，使用amlodipine的病患在剛開始時腎絲球過濾率會上升的較明顯，而再追蹤三年後，腎絲球過濾率的下降也較metoprolol趨緩。然而當尿蛋白除以尿肌酸酐之值大於0.22，使用amlodipine的病患其腎功能下降的程度反而較metoprolol厲害，因此藥物對腎功能的影響也與蛋白尿之程度有關。然而ramipril及metoprolol相較則沒有這樣的差別。

再就蛋白尿的變化而言，在研究進行的前六個月，使用amlodipine的患者蛋白尿上升了58%，而ramipril及metoprolol則都是下降的。若以血壓控制的目標來分組，平均動脈壓控制在102至107毫米汞柱的患者，其蛋白尿上升了7%而平均動脈壓控制在小於或等於92毫米汞柱之患者，其蛋白尿卻下降了17%。

## 如何逆轉高血壓腎病變之進程

此論點仍在動物研究的階段，然而我們已知，心臟纖維化在投與適當的藥物後可獲得改善；因此Boffa等人根據這樣的推論，探討第二型血管張力素受體拮抗劑（angiotensin II receptor blocker，以下簡稱ARB）是否可逆轉腎功能的惡化<sup>15</sup>。此研究的對象是將老鼠投予N<sup>G</sup> nitro-arginine methyl ester(L-NAME)使其缺乏一

氧化氮來引發高血壓；在投與四周後，也就是這些老鼠在高血壓的情境下四週後，它們的死亡率為百分之二十。而存活下來的老鼠，它們的腎功能皆有惡化的情形，在腎臟血管中其TGF- $\beta$ （TGF- $\beta$ 會促進纖維化的進行）、collagen I、collagen IV的表現也都有增加，而腎臟血管及腎絲球內的matrix metalloproteinases<sup>2,9</sup>

（matrix metalloproteinase (MMP) 為代謝collagen的酵素，目前認為，MMP所扮演的角色是和促進纖維化的AngII及TGF- $\beta$ 互相抗衡）的表現也呈雙倍增加。之後，將一部份的老鼠投與ARB（以Losartan為代表），或給予傳統藥物hydralazine。在投與一週的losartan後，我們發現，腎絲球硬化及collagen I, collagen IV, 及TGF- $\beta$ 等基因之表現皆有緩和的趨勢；然而matrix metalloproteinases 仍然呈兩倍的增加。但在投與四周的losartan後，MMP2和MMP9的活性也接近正常值；而我們觀察到這些老鼠不論腎功能或組織學上的變化也幾乎都正常了。相對的，使用hydralazine控制血壓的老鼠，雖然血壓控制得和losartan一樣好，但腎功能卻沒有進步。由這個研究我們可以知道血管性腎纖維化是一種可逆轉的病程，不論是功能上或是結構上，在投與ARB後皆可恢復近正常，這可能與兩項機轉有關，其一，藉由抑制angiotensin II而抑制纖維化有關蛋白的合成；其二，增加了metalloproteinase的活性。這些作用不僅改善了腎功能，蛋白尿的情形也改善了；而使用hydralazine控制血壓的老鼠，雖然血壓控制得和losartan一樣好，但腎功能卻沒有進步，這也告訴我們這些腎功能的改善與血壓控制的好壞並非絕對相關。

## 如何適當的控制高血壓

根據JNC7的建議，一般沒有其他特殊疾病的高血壓病患，我們希望將其血壓控制在140/90 mmHg<sup>16</sup>，即可減少其發生心血管疾病的危險；但若有糖尿病及腎功能不良的病患，我們則希望將其血壓控制在130/80 mmHg以下。

控制高血壓的第一個步驟即為生活習慣的調整，包括減重（如有體重過重的情形）、

飲食習慣的改變（低鈉、低鈣、少喝酒）、及增加運動量；如果這些改變仍無法達到血壓控制的目標則可考慮給予藥物治療。至於藥物的選擇上，若病人本身無其他疾病，首選的第一線藥物為thiazide類利尿劑；若投與後血壓仍無法控制，則考慮與其他種類的降壓藥物合併使用，包括血管張力素轉換酶抑制劑，第二型血管張力素受體拮抗劑，乙型交感神經阻斷劑（ $\beta$ -blocker）及鈣離子阻斷劑。一般來說，大部分病人都需要兩種以上的血壓藥，然為了避免姿勢性低血壓，最好兩種藥物不要同時開始使用。此外，有些疾病若合併高血壓可給予特定種類的高血壓藥物，如：

1. 缺血性心臟病：若為穩定型心絞痛，首選藥為 $\beta$ -blocker，也可選擇CCB；若為急性冠心症，可選用 $\beta$ -blocker及ACEI，若為急性心肌梗塞後，也可加皮質醛酮拮抗劑(aldosterone antagonist)；
2. 心臟衰竭：首選藥物也是以 $\beta$ -blocker及ACEI為主；
3. 糖尿病：通常需要兩種以上的藥物，建議用藥為thiazide類利尿劑， $\beta$ -blocker, ACEI及CCB，可降低糖尿病患心血管疾病及中風的發生；ACEI及ARB可減緩蛋白尿及糖尿病腎病變的病程；而ARB已被證實可降低進展成明顯白蛋白尿(macroalbuminuria)的機率。
4. 慢性腎病變：根據JNC7<sup>16</sup>，在此將其定義為 a) 腎絲球過濾率小於60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，且持續至少三個月以上；或是 b) 白蛋白尿流失（24小時尿液大於300 mg 或一泡尿中的白蛋白除以肌酸酐大於200 mg/g）。這些病患控制血壓的目的在於減緩腎功能的惡化及預防心血管疾病，因此需要比較積極的來控制血壓；為了達到血壓控制的目標130/80 mmHg通常需要三種以上的降血壓藥。這些藥物以ACEI和ARB最能有效緩解腎功能的惡化，在投予後只要是血清肌酸酐上升小於35%且沒有高血鉀的情形就可以繼續使用<sup>16</sup>。另外也可考慮ACEI和ARB合併使用可產生加成的效果<sup>3</sup>。若腎絲球過濾率小於30 ml/min，則通常需要加入環型利尿劑（loop diuretics）。

## 如何處理抑制血管張力素系統相關的高血鉀

一般說來，在沒有其他危險因素的情況下，單純使用血管張力素轉換酶抑制劑或第二型血管張力素受體拮抗劑是很少造成高血鉀的<sup>17</sup>。而危險因子有哪些呢？包括病患本身就有慢性腎病變（尤其當腎絲球過濾率小於30 ml/min時危險性大增），糖尿病，嚴重心衰竭，體液不足，同時使用其他會導致高血鉀的藥物，（如非類固醇抗發炎止痛劑、乙型交感神經阻斷劑、免疫抑制劑中的cyclosporine, tacrolimus、肝素、保鉀利尿劑，鉀製劑等）。這些病患是不是都不能使用抑制腎素-血管張力素系統的藥物呢？事實上也不盡然，我們都知道這些藥物有諸多好處，包括減緩腎功能的惡化、治療心衰竭、及降低心血管疾病和死亡的發生；若只是因為擔心高血鉀的問題而抹滅病患使用藥物的機會，對病患來說是很可惜的；然而有什麼改善的方法呢？首先要評估病患的腎功能，尤其糖尿病患者容易有低腎素低酮固醇(hyporeninemic hypoaldosteronism)的問題，因此當腎絲球過濾率為30-90 ml/min時也要小心使用；再來停用其它會影響鉀離子排出的藥物及實行低鉀飲食；此外還可以使用利尿劑來幫助鉀離子的排出；在有代謝性酸中毒的患者可投與碳酸氫鈉，一方面幫助鉀離子的排出，另一方面促進鉀離子往細胞內移動；在在都可降低血液中鉀離子的濃度。

有關血管張力素轉換酶抑制劑或第二型血管張力素受體拮抗劑投予的方式最好都能從低劑量開始投予，且在病患服用一星期後監測其血中鉀離子的含量；若鉀離子正常則可慢慢增加血管張力素轉換酶抑制劑或第二型血管張力素受體拮抗劑的劑量；然每增加一次劑量則在一週後要監測血清中鉀離子的濃度。若鉀離子大於5.5 mmol/L，則須減少劑量。

若經上述的調整鉀離子仍大於5.6 mmol/L，則這一類的藥物在該患者身上就不適合使用<sup>17</sup>；尤其有些患者本身有心臟傳導的問題，可能僅是血鉀稍微的偏高就會導致傳導阻滯；這類的

患者在使用血管張力素轉換酶抑制劑或第二型血管張力素受體拮抗劑時就得更加小心。

## 結論

高血壓是造成末期腎病變最常見的原因之一，造成腎病變的因素除了血壓的控制是否合宜外，還有多重因子，包括蛋白尿、血脂肪、人種、性別等。治療及預防的藥物則以抑制腎素血管張力素系統為主，此外如降血脂肪的藥物等也是未來值得發展的一個方向。

## 參考文獻

1. Hsu CY. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence-based perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 267-72.
2. Jon DB, John HL. Primary and secondary hypertension. In: Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: W B Saunders Co 2008; 1465-527.
3. Rafael M, Manuel G, Francisco FV, et al. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease. The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68: S52-6.
4. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
5. John K, George LB, Kiyoshi K, et al. Pathogenesis and clinical course of essential hypertension. In: Richard JJ John F. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Philadelphia. Mosby Co. 2003; 477-87.
6. Robert BT. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 2003; 64: 2331-41.
7. Bjorn EV, Knut A, Leif B, et al. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 517-23.
8. Tylicki L, Rutkowski B, Horl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25: 341-53.
9. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
10. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 587-94.
11. Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Finding from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2776-82.
12. Dasgupta I, Porter C, Innes A, et al. Benign Hypertensive nephrosclerosis. *Q J Med* 2007; 100: 113-9.
13. Munter P, Coresh J, Smith JC, et al. Plasma lipids and risk

- of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301.
14. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int* 1997; 51: 244-52.
15. Boffa JJ, Ying LU, Placier S, et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis. role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1132-44.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Cushman WC, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-71.
17. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.

## Hypertensive Kidney Disease

I-Chieh Tsai<sup>1</sup>, and Tun-Jun Tsai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, Taipei Hospital, Department of Health, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan*

Hypertensive kidney disease is one of the most common cause of end stage renal disease. Hypertension is also the most common complication of chronic kidney disease. Chronic hypertension makes the vessels of kidney become sclerotic and further deteriorate renal function. Factors that correlate with the progression of hypertensive kidney disease include blood pressure control, the severity of proteinuria, renal function, hyperlipidemia, races and genes, etc. The most effective medications for hypertensive kidney disease are angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. However, physicians should monitor renal function and serum potassium cautiously to decrease the risk of complications. ( *J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 232-237 )