

減少急性腎損傷的策略

黃瓊瑩 吳允升 蔡敦仁 吳寬墩 台大醫院急性腎衰竭研究群(NSARF)

國立台灣大學附設醫院 內科部

摘要

近年來，隨著醫療不斷發展進步，急性腎損傷(Acute kidney injury, AKI)的發生率及盛行率不斷增加，重症患者常因敗血症及低血容性休克合併急性腎損傷，而重症患者合併急性腎損傷的死亡率往往高達50%以上。雖然這幾年對急性腎損傷的致病機轉及早期診斷的新式生物標記有越來越多的研究，但是對急性腎損傷的預防處理方法仍然進步不多。傳統上腎衰竭之支持療法，包括輸液的補充維持腎臟灌流、減少腎毒性藥物使用、及腎臟替代療法(renal replacement therapy)迄今仍未能有一致的治療共識。此外，近幾年重症透析不斷發展，對於透析劑量(Dialysis dose)，透析開始和結束時機，急性腎損傷營養補充，利尿劑和腎素-血管張力系統(RAS)拮抗劑使用也有不同於以往的觀念。因此，本文將根據實證醫學的角度，針對重症合併急性腎損傷病人的輸液治療，重症透析及藥物使用做進一步的討論。

關鍵詞：急性腎損傷(Acute kidney injury)
輸液補充(Fluid supplement)
腎臟替代療法(Renal replacement therapy)
利尿劑(Diuretics)

前言

急性腎損傷在加護病房是常見的問題¹，而這些重症患者常因血液動力學不穩定需要大量輸液，而後卻因急性腎損傷併寡尿(Oligouria)，無法維持體液平衡，造成體液累積，近幾年的研究證實有些輸液對病人的腎臟會有傷害，且過量的體液累積影響到病人的預後²。因此選擇何種輸液，避免過多的體液累積，對這群病患十分重要。治療急性腎損傷的原則為支持性療法，必要時及早給予腎臟替代療法(Renal replacement therapy)，避免因急性腎損傷所產生的併發症造成病人的死亡。此外急性腎損傷營養補充時機，利尿劑和腎素-血管張力系統(RAS)拮抗劑

使用也有不同於以往的觀念。目前重症透析可以使用的透析模式很多，近幾年也有越來越多研究分析不同的透析模式、透析劑量以及開始透析和結束的時間點和病人預後之間的關係，期望藉由積極改善目前的腎臟替代療法，降低病人的死亡率及減少醫療資源的支出。

靜脈輸液治療

就輸液時間點而言，因受限於目前臨床上仍以血清肌酸酐和單位時間內尿量之變化來評估腎功能及體液的狀態，輸液補充的時機只能取決於臨床醫師對病人體液狀態的評估及體液缺乏危險因子的警覺。

這些重症病患，一開始常因血液動力學

不穩定、血液灌流不足需要大量輸液，隨著病程的演進，卻因急性腎損傷合併寡尿，導致體液過剩，此外，因低血壓，疼痛等也會刺激交感活性(sympathetic activity)及腎素-血管緊縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system)，增加鹽分及水分在近端腎小管(proximal tubular reabsorption)的再吸收，或經由直接刺激抗利尿激素(antidiuretic hormone)的分泌，增加體液留滯，最後導致病人因體液過剩需要使用利尿劑或腎臟替代療法。重症合併急性腎損傷的病人，其輸液的治療臨床上可以看到三個時期：1. 輸液補充期(resuscitation) 2. 維持期/血液動力學穩定期(maintenance) 3. 體液移除期(removal) (圖一)³。

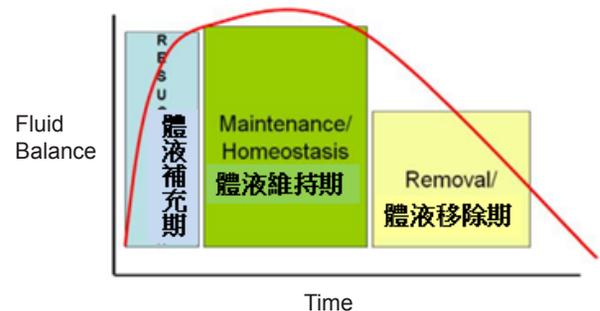
越來越多的證據顯示，體液過剩對病人整體或腎臟的預後都不好⁴。當總輸入量減去總輸出量大於體重的十分之一時，病人的預後就會明顯變差²。因此，目前傾向輸液後維持病人體液平衡或是稍微乾一點(“dry”)，要達到這樣的目標可以藉由保守的輸液治療(Conservative fluid strategies)、利尿劑(diuretics)或腎臟替代療法來達成。此外就輸液種類而言，臨床上輸液的選擇有許多種，如膠體液(colloid)，如：代用血漿(hydroxyethyl starches，簡稱HES)或白蛋白(albumin)，及晶體溶液(crystalloids)如：食鹽水、乳酸輸液(lactate-based solution: Hartmann’s solution)或平衡性溶液(balanced solution: Plasma-Lyte 148)。

近十年來，越來越多人注意到輸液的成分和對器官功能的影響，尤其對腎臟損傷。許多研究指出，高分子量的代用血漿(high molecular weight HES)會增加急性腎損傷的發生率與病人的死亡率，而新一代低分子量的代用血漿(low molecular weight HES)雖然不會增加死亡率，但還是會增加急性腎損傷的機會。因此，目前對重症病患輸液的選擇不建議使用代用血漿⁵。而白蛋白的使用目前仍存有爭議⁶。儘管目前晶體溶液是輸液治療的首選，但不同晶體溶液對腎臟的預後也略有差異。動物實驗顯示使用高氯食鹽水(0.9% saline，氯：150 mmol/L)會使腎臟入球動脈收縮而降低腎絲球過濾率⁷；另外

一篇研究也發現使用0.9%食鹽水和平衡性溶液(balanced solution: Plasma-Lyte 148)相較，前者會下降腎臟動脈及腎皮質的血流量⁸。澳洲一篇前瞻性的研究發現使用限氯(chloride-restrictive)的輸液和不限氯(chloride-liberal)的輸液相較，前者可以減少肌酸酐的上升，減少急性腎損傷的發生及使用腎臟替代療法的機率⁹。所以，根據現有的證據，對於有可能發生或已發生急性腎損傷的病人，輸液治療的選擇建議使用低氯或平衡性溶液(balanced salt solutions)。

較差的營養狀態會增加發病率和死亡率，但最近的一項從多中心重症加護病人，隨機對照試驗發現，早期腸外營養補充較一週後供給營養的對照組死亡率增加，包括延長腎臟替代治療時程。腸外營養的早晚不會影響AKI的發生率，但早期提供營養減少病人營養不良，但似乎會延遲第二期AKI患者腎功能恢復。早期腸外營養對於肌酸酐，肌酸酐清除率的時間變化沒有影響，但從氨基酸輸液一開始卻會增加尿素氮，尿素氮/肌酸酐比值，和尿素氮排除¹⁰，甚至可能導致體液過多。

越來越多研究顯示，嚴重急性腎損傷的病人體液過多的情況如果越嚴重，死亡率就越高。其他觀察性研究也發現在開始接受透析時，體液過剩的嚴重性和死亡率成正比¹¹。這也暗示著，藉由腎臟替代療法維持體液的平衡，可以維持其他器官的功能，改善病人的預後。總結而言，盡早診斷急性腎損傷，及早給予輸液治療維持足夠體液，避免腎功能惡化，以及監測



圖一：重症合併急性腎損傷的病人，其輸液的治療臨床上可以看到三個時期：

1. 輸液補充期(resuscitation)
2. 維持期/血液動力學穩定期(maintenance)
3. 體液移除期(removal)。

病人體液狀態，避免體液過多，在臨床上十分重要。

透析治療

腎臟替代療法可以使急性腎損傷病患免於因急性腎衰竭所產生的併發症而立即死亡，符合所謂的爭取“黃金時間”；而開始洗腎的時機、使用的模式及劑量都可能影響病人的預後。

一、開始洗腎的時機

在沒有危及生命的情況下，什麼時間點開始透析一直以來都存在著爭論。

系統性文獻回顧(systematic review)發現，針對重症併發急性腎損傷患者，及早進行透析治療可以有較好的存活率¹²。由於現階段的研究受限於無法盡早得知哪些病人有早期急性腎損傷，並且之後需要接受透析治療，因此沒有強而有力的證據告訴我們何時該開始進行透析治療，也無法對早期透析時間點有明確的建議。儘管如此，學者們還是建議應該在尿毒相關之併發症出現前就介入治療，尤其是有其他器官衰竭、敗血症或是重大手術後的重症病人。重症透析對重症病患而言扮演的角色應是腎臟輔助(renal support)治療而非腎臟替代療法(renal replacement)，其目的在於減少其他器官的負擔，而非單純治療尿毒症。

二、透析的模式

現階段腎臟替代療法有許多模式，主要可分為幾大類：連續性腎臟替代療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)、間歇性腎臟替代療法(intermittent renal replacement therapy, IRRT)及延長式間歇性腎臟替代療法(prolonged intermittent renal replacement therapy, PIRRT)，如低效能延長式每日腎臟替代療法(slow low-efficiency daily dialysis, SLEDD)。連續性腎臟替代療法，提供重症患者一個穩定連續透析的治療。血液透析過濾術(hemodiafiltration)包含了擴散(convection)及對流(diffusion)運輸，而對流運輸對中大分子的清除率較擴散好。

臨床上，有兩個常用來比較連續性及間歇性腎臟替代療法的指標：1. 存活率(survival) 2. 腎功能恢復率(the recovery of renal function)。近

年來有越來越多關於這方面的比較，有數篇系統性文獻回顧及整合分析(meta-analysis)研究的結果顯示不管在存活率或是腎功能恢復率上，連續性腎臟替代療法和間歇性腎臟替代療法之間沒有明顯的差異¹³⁻¹⁵。然而，連續性腎臟替代療法的支持者仍然認為連續性腎臟替代療法有一些間歇性腎臟替代療法無法取代的優點：

(一)可以提供較穩定的血液動力學，尤其在血液動力學非常不穩定的病人¹⁶。

(二)可以提供較多鹽分及水分的排除，特別是那些體液過剩的病人²。

(三)加強清除發炎物質，可以藉使用連續性腎臟替代療法中的對流模式，加強發炎物質的清除，或許對敗血症患者有幫助¹⁷。

(四)對特殊族群的病人，如急性腦損傷或猛爆性肝衰竭的病人，連續性腎臟替代療法可以提供較好的腦灌流¹⁸。

連續性腎臟替代療法費用昂貴，為解決這個問題，同時滿足血液動力學不穩定病人的需求，從間歇性腎臟替代療法進一步發展出延長式間歇性腎臟替代療法(PIRRT)，每日延長透析時間至6-10小時。PIRRT對病人血行動力穩定性之影響，已被證實和連續性腎臟替代療法是相當的¹⁹。有一單中心小型的研究發現，低效能延長式每日腎臟替代療法似乎比連續性腎臟替代療法有更好的存活率²⁰，且其價格較連續性腎臟替代療法低廉、治療時間具有彈性、且能克服連續性腎臟替代療法為維持人工腎臟的壽命所需面對的抗凝血(anti-coagulation)問題，因此越來越廣為使用。

三、透析劑量(dialysis dose)

(一)間歇性腎臟替代療法—透析劑量和每次透析清除率及透析的頻率有關

之前研究顯示透析劑量對疾病嚴重度中度的病人影響較大，一篇針對加護病房病人所做的回顧性研究發現，較高的單次透析清除率($Kt/V > 1$)對這群病人預後較好。另外，Schiff等人比較每週透析6日與傳統3日，發現接受每週6日透析的病人，存活率明顯地改善²¹，但是這篇研究，病人所接受的透析治療，單次透析清除率(Kt/V)只有0.94，因此一周接受三次透析這

組死亡率較高，可能是因不足夠的透析劑量所造成。

2008年由「急性腎衰竭臨床試驗研究網(acute renal failure trial network ATN)」發表的一個大型多機構研究(急性腎衰竭臨床試驗(ATN))，推翻了之前單一中心的結論，這個研究的高劑量透析組接受每週6次間歇性腎臟替代療法(IRRT)、35 ml/kg/h的連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(CVVHDF)或每週6次的緩慢低效率透析(SLED)，透析低劑量組則接受每週3次的間歇性腎臟替代療法(IRRT)或20 ml/kg/h的CVVHDF²²，透析模式的選擇，乃根據病人的血液動力之適當與否來決定。本試驗證實不管使用高透析劑量的實驗組或是使用低透析劑量的對照組，兩組病人的存活率、腎功能恢復率及非腎臟器官衰竭的情況都沒有顯著差異。在這個研究裡，不管實驗組或對照組，單次的透析清除率為1.2~1.4，中位數為1.3，因此，根據這個研究，2012年急性腎損傷的臨床實踐指南(KDIGO guidelines for AKI recommend)建議接受間歇性腎臟替代療法的病人，其每週透析清除率(weekly Kt/V)要達到3.9。

(二)連續性腎臟替代療法

根據上述急性腎衰竭臨床試驗(ATN)，可以得知高劑量的透析：35 ml/kg/h的連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(CVVHDF)和低劑量透析：20 ml/kg/h的CVVHDF對病人的預後沒有影響，此外，另一針對透析劑量的大型多中心隨機對照研究(RENAL study)也發現40 ml/kg/h的連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(CVVHDF)和25 ml/kg/h的CVVHDF對病人的預後沒有影響²³。這和另兩篇綜合分析研究(meta-analysis)的結論一致^{24,25}。

因此急性腎損傷的臨床實踐指南(KDIGO guidelines for AKI recommend)建議連續性腎臟替代療法的劑量為20-25 ml/kg/h的CVVHDF。由於臨床上實際透析劑量往往比設定值來的低，因此建議在設定透析劑量時要比希望達到的透析劑量多出20-25% (也就是至少設定25 ml/kg/h)，以達到最低需求(20 ml/kg/h)。

(三)停止透析治療的時間點

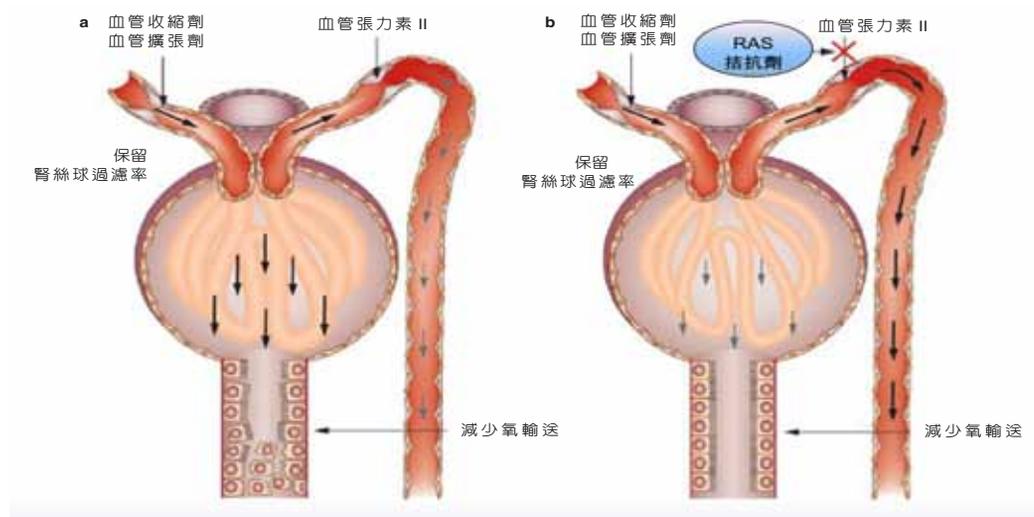
當病人腎功能開始恢復時就可以考慮停止透析治療，臨床上大多由一些數據及經驗評估病人腎功能是否恢復，一般認為腎臟恢復停止透析的要點是(1)需要急性透析的原因消失(高血鉀，代謝性酸中毒，水分過多等)；(2)每日總尿量多於400毫升，並保持乾體重；(3)透析間(interdialysis)尿素氮的上升小於之前相同時間的變動。因此，連續性透析病人需頻繁監測其肌酸酐，而間歇性透析病人則需在每次透析前測其肌酸酐，更客觀的方法是測量腎絲球過濾率。以ATN這篇研究為例，只要病人每小時尿量大於30 ml，就收集6小時尿液測其腎絲球過濾率，若腎絲球過濾率每分鐘>20 ml就可考慮停止透析治療，若每分鐘介於12~20 ml，則須謹慎評估是否停止透析。但是值得注意利尿劑的使用只增加尿量，但並不是真正增加腎絲球過濾率，因此停止透析時使用利尿劑，對病人的腎功能恢復效果是模稜兩可。

理想的透析醫囑(包括：血流速、透析液流速、溫度、脫水速度及抗凝劑的使用)應該視每個病人狀況而定，在重症透析病患，透析醫囑甚至需要根據病人的變化每天調整。

藥物治療

(一)早期或第一階段AKI患者的腎素-血管張力系統(RAS)拮抗劑應用。

典型的做法是立即停止這些藥物在AKI患者的想法，認為停藥會改善腎功能。事實上，RAS的拮抗作用通常不會致病性的減少相關的GFR，相反，它反而是對潛在的腎小管功能有所幫助，能改善腎小管周圍毛細血管灌注通過讓入球小動脈血管擴張，以減少急性腎小管損傷或急性腎小管壞死的腎小管缺血發生(圖二)。事實上，使用血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARBs)較對照組減緩進展到一個更高的AKIN階段的風險(3%與13%)，也減少最高肌酸酐數值(159 $\mu\text{mol/l}$ 與186 $\mu\text{mol/l}$)²⁶。但是仍然無法決定透析或死亡的預後，而實際上RAS拮抗劑具有優異的長期腎臟保護效果，也許ACE抑制劑和ARBs應持續應用在AKI的患者，特別是早期或第一階段



圖二：腎素-血管張力素-醛固酮系統(RAS)阻斷劑對腎小管周圍血流量的影響：使入球小動脈血管擴張，以減少急性腎小管缺血及急性腎小管損傷的發生。

AKI病患²⁷。

(二)利尿劑在AKI的運用

一個普遍的未經證實的恐懼，就在AKI時利尿劑的使用，特別亨耳氏管利尿劑，都是腎毒性，事實上沒有任何動物或人類的研究，已經顯示出利尿劑有意義的減少腎血流量或影響腎損傷生物標誌物。相反的，正確的使用利尿劑，無論是亨耳氏管利尿劑單獨或與遠端作用利尿劑相結合，可以使得AKI病人更容易控制體液容積和減少腎衰竭²⁸。事實上，一些研究已經證明，在更積極的亨耳氏管利尿劑的使用，可以達成更大體液容積清除，尤其在充血性心臟衰竭患者。最有說服力的是，最近的一項隨機對照試驗比較適當的利尿治療在急性代償性心臟衰竭和AKI (急性心腎症候群第1型)的患者取得和透析等量水分清除效果且有較好的腎功能恢復²⁹。因此早期AKI體液容積過量的患者應及時使用利尿劑治療以達到體液平衡。

結 論

急性腎損傷在重症患者的盛行率及死亡率皆很高，造成很大的醫療支出，早已成為世界性的健康議題，因此各國學者除了致力於急性腎損傷病生理以及早期診斷生物指標的研究外，也著力於重症透析品質的改善，並藉由和

重症加護專家的溝通討論，選擇合適輸液，避免過多的體液累積，給予腎臟輔助性透析。治療急性腎損傷的原則為支持性療法，適切的給予病患營養，和調整藥物的使用，訂定個人化的透析醫囑，提升病人腎功能及整體的存活率。

參考文獻

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
2. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-7.
3. Goldstein SL. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *J Intensive Care Med* 2012.
4. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259-65.
5. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-34.
6. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010; 14: R191.
7. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983; 71: 726-35.
8. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion

- in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18-24.
9. 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. *JAMA* 2012; 308: 1566-72.
 10. Gunst J, Vanhorebeek I, Casaer MP, et al. Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 995-1005.
 11. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1394-9.
 12. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: R72.
 13. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007: CD003773.
 14. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 610-7.
 15. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 987-97.
 16. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1000-7.
 17. Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792-801.
 18. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Continuous vs. intermittent forms of haemofiltration and/or dialysis in the management of acute renal failure in patients with defective cerebral autoregulation at risk of cerebral oedema. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 225-33.
 19. Baldwin I, Bellomo R, Naka T, et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 1083-9.
 20. Abe M, Okada K, Suzuki M, et al. Comparison of sustained hemodiafiltration with continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. *Artif Organs* 2010; 34: 331-8.
 21. Bonventre JV. Daily hemodialysis--will treatment each day improve the outcome in patients with acute renal failure? *N Engl J Med* 2002; 346: 362-4.
 22. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
 23. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-38.
 24. Jun M, Heerspink HJ, Ninomiya T, et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 956-63.
 25. Adhikari NK, Van Wert R, Scales DC, et al. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis--addendum. *Crit Care Med* 2010; 38: 2424-5.
 26. Balasubramanian G, Al-Aly Z, Moiz A, et al. Early nephrologist involvement in hospital-acquired acute kidney injury: a pilot study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 228-34.
 27. Perazella MA, Coca SG. Three feasible strategies to minimize kidney injury in 'incipient AKI'. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 484-90.
 28. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 966-73.
 29. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296-304.

Strategies to Minimize Acute Kidney Injury

Chung-Ying Huang, Vin-Cent Wu, Tun –Jn Tsai, Kwan-Dun Wu, and NSARF

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

Although the understanding of the causes, mechanisms and early diagnostic biomarkers of acute kidney injury (AKI) is improving, the disease's occurrence, short-term and long-term complications are difficult to prevent. We propose three updated strategies to preserve kidney function and minimize further kidney injury in patients with AKI. These include fluid management, kidney support during advanced AKI, use of renin–angiotensin system antagonists, and use of diuretics to achieve adequate control of intravascular volume. In addition, we describe the clinical implications of the effect of fluid restriction, the choice of fluid solutions and time to initiate par-enteral nutrition. Finally, we update the timing of dialysis initiation, and weaning from dialysis. Although therapies for ameliorating AKI per se remain limited, the potentially powerful strategies could modulate the intensity and poor outcome of AKI. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 75-81)