



微量白蛋白尿在心血管疾病的新角色 - 高血壓併發症的預防

陳威志¹ 陳鏡任² 楊士恒³

前言

高血壓是基層醫師常見的慢性疾病，根據2002年衛生署國民健康局的統計，台灣15歲以上的人口中高血壓盛行率為21.4%，其中男生為24.9%，而女生為18.2%，也就是說約每五個人當中就有一个人是高血壓患者；由於長期高血壓所帶來的併發症，如心臟病、中風、腎臟病等，都列在國人十大死因榜上，因此許多慢性病防治的實務操作上，血壓控制常為首要選項。也因為高血壓併發症的危害甚大，血壓的標準逐年在調降，根據2003年JNC7的建議，正常的血壓應是收縮壓在120mmHg，舒張壓在80mmHg以下，然而人體的血壓無時無刻在變動，如何正確地評估一位高血壓患者的血壓控制的情形，目前的做法大都是請患者自行量測血壓，並做成記錄表，回診時作為醫生處方的參考，當面對一張起伏不定的血壓記錄單時，我們在為患者解釋血壓控制的狀態以及進一

步的治療，依據的往往是每位醫師多年來執業的經驗，此時若能有一個客觀的評估工具，這樣不僅能有效地了解血壓控制的成效，也能作為併發症的篩檢項目。

微量白蛋白尿（microalbuminuria）一開始是用來評估糖尿病患者的腎臟併發症，後來發現其與糖尿病患者將來發生心血管疾病及死亡有很大的相關性。而近年來學者更進一步在沒有糖尿病的高血壓患者身上，發現尿中微量白蛋白的出現，可以用來預測將來心血管及腎臟疾病的發生，因此微量蛋白尿的篩檢，也可以提供我們基層醫師在追蹤高血壓患者時一個客觀的指標。

微量白蛋白尿（microalbuminuria）

腎臟裡面的腎絲球血管壁，包括了腎絲球基底膜、上皮細胞、內皮細胞，構成大分子濾過的屏障：具有大小以及電性的選擇作用。當傷害到帶負電的腎絲球基底膜時，不僅會直接破壞電性選擇性，負電的減弱也會讓上皮細胞失去依附，而使得大小選擇性也消失，於是血中的蛋白質便會開始流失，其中白蛋白是血漿蛋白最主要的成份，因此，尿中白蛋白的出現便是腎絲球開始被破壞

1 台北市立聯合醫院和平院區家庭醫學科 住院醫師

2 台北市立聯合醫院和平院區家庭醫學科 醫師

3. 台北市立聯合醫院和平院區家庭醫學科 院聘主任

關鍵字：microalbuminuria, hypertension, angiotensin II receptor blocker



表一 JNC7主要心血管危險因子

高血壓*
抽菸
肥胖* (BMI ≥ 30kg/m ²)
不活動
血脂異常*
糖尿病*
微量白蛋白尿或估計腎絲球過濾率 < 69mL/min
年齡 (男性大於55歲, 女性大於65歲)
早發性心血管疾病的家族史 (男性小於55歲, 女性小於65歲)
*: 亦屬於新陳代謝症候群

資料來源：參考資料1

的指標。

微量白蛋白尿一開始是用來評估糖尿病患者的腎臟併發症，後來研究發現腎臟的傷害是進一步心血管疾病的指標，因而微量白蛋白尿被許多文獻証實能用以預測糖尿病患者心血管及腎臟併發症的發生。近年來學者在探討尿中微量白蛋白的出現在高血壓和正常人身上

所代表的意義時發現，即使在沒有糖尿病的人身上，微量白蛋白尿也是將來發生心血管及腎臟疾病的預測因子，因此JNC7便將微量白蛋白尿列在主要心血管危險因子之中，足見它的重要性已被學者所肯定（表一）。

定義

傳統上微量白蛋白尿的定義在不同的檢測方式下有不同的標準（表二），尿檢試紙（urine dipstick）是臨床上我們最常拿來檢查蛋白尿的方式，但其尿液蛋白質屬於半定量檢測，且無法偵測小於300mg/day的白蛋白（或小於500mg/day的蛋白質），因此目前測量微量白蛋白尿的黃金標準，是指在收集二十四小時尿液之後，測量尿液中白蛋白的排出量（urinary albumin excretion）介於30~300mg/day之間者而稱之。<30mg/day

表二 微量白蛋白尿的定義

名稱	檢體收集	定義	備註
尿液中白蛋白的排出量 (UAE)	廿四小時的尿液	30-300 mg/day	黃金標準 設備昂貴，耗時 病人配合度差
尿液中白蛋白的排出率 (AER)	一段時間的尿液	20-200 μg/min	較不耗時 可能隨生理因素變動
尿液中白蛋白的濃度	單次尿液	20-200 mg/l	方便，省時，便宜 病人配合度佳 可在床邊執行 會隨生理因素變動
尿液中白蛋白與肌酸酐的比值(UACR)	單次尿液	♂ 2.5-25 mg/mmol ♀ 3.5-25 mg/mmol	準確度相當高 方便，省時，便宜 病人配合度佳 仍需在實驗室中進行

資料來源：改編參考資料2



者稱為正常白蛋白尿 (normoalbuminuria) ， $>300\text{mg/day}$ 者稱之為巨量白蛋白尿 (macroalbuminuria)；由於上述的檢驗過於不便，因此有人提出收集病患單次尿液 (spot urine) 樣本，計算尿液之白蛋白 (albumin) 除以肌酸酐 (creatinine) 之比值 (urinary albumin-to-creatinine ratio; UACR) 來評估白蛋白尿的嚴重度，則是一種方便且準確的方法。由於運動，發燒，泌尿道感染，陰道分泌物，高血糖及心衰竭等都會提高白蛋白的排出率 (albumin excretion rate, AER)，因此若單以尿中白蛋白的濃度 (urinary albumin concentration) 來看，同一個人在兩天的同一個時間檢測的變異度可高達50%，因此，要確定診斷微量白蛋白尿，有學者認為要根據三至六個月期間內三次陽性檢驗值來確立 (使用ACR, AER或者併用ACR+AER)。

微量白蛋白尿的定義是過去許多大型研究根據糖尿病患者得到腎臟病的風險來訂定的，然而近年來一些研究陸續發現，在一般人中即便是低於目前微量白蛋白尿定義值下，仍能預測將來心血管疾病的發生，因此Klausen K.等學者在2004年的研究報告中則建議訂立較低的標準值，如AER大於 $5\mu\text{g}/\text{min}$ ，尿白蛋白濃度高於 $6\text{mg}/\text{L}$ 或UACR超過 $0.7\text{mg}/\text{mmol}$ 等，來作為一般人微量白蛋白尿的新標準，適用性仍需更多的研究來證明。

盛行率

關於微量白蛋白尿盛行率的研究，Yuyun, M. F.等學者在2005年的一篇回顧性文章中，彙整了近五年來西方一些大

規模研究中的統計數據，發現微量白蛋白尿的盛行率在糖尿病患者中約為20-30%，在高血壓患者中約為11-17%，兩者疾病皆無的人中約3-8%，而在一般大眾的盛行率則約為5-15%。這些研究間差異的原因，除了所使用的尿液收集時間及檢測方式不同外，年齡、種族和受試者本身既存的疾病也都是影響因素。

微量白蛋白尿在高血壓患者的角色

面對一個高血壓患者，醫療人員的角色並不只要控制患者的血壓在正常範圍，而是要早一步預防高血壓併發症的發生，愈能早期偵測出高血壓患者併發症的出現，治療的介入愈能發揮最大的成本效益，微量白蛋白尿的重要性便在此處。過去許多文獻都指出微量白蛋白尿和血壓值的相關性，而最近也發現在相同的血壓值下，微量白蛋白尿的出現會顯著地提高心血管及腎臟疾病的發生率和死亡率。這差異不僅存在高血壓的患者中，在一般沒有任何心血管危險因子的民眾也可以發現：挪威及英國等針對一般民眾的大型研究都指出微量白蛋白尿會使得心血管及所有原因的死亡率上升一倍，而尿中白蛋白的濃度每上升一倍，心血管疾病死亡危險性就提高近三成；因此微量白蛋白尿的出現不僅可以代表目標器官開始受到傷害，也是積極介入治療的最佳時機。



微量蛋白尿介入的治療與效果

過去許多針對糖尿病患者所做的臨床試驗，已經證實第二型血管張力素轉化酶抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs）和第二型血管張力素接受器阻斷劑（angiotensin II receptor blocker, ARB）不僅可以有效地阻止白蛋白尿及腎功能惡化的進行，也可以降低相關和非相關的死亡率，而且這種效果是獨立於其降血壓的作用；若併用兩者藥物對於降低血壓及減少白蛋白尿的效果也較單獨使用任何一者為高，列出台灣常見的ACEIs和ARB的藥物(表三)。

最近有兩項針對有微量白蛋白尿的民眾所做的臨床試驗，是分別針對ACEIs和ARB的使用來進行研究，在2004年PREVEND IT (Prevention of RENal and Vascular ENDstage Disease Intervention Trial) 的研究中，在864個有微量白蛋白尿的民眾中，隨機使用Fosinopril (一種ACEI) 和安慰劑，結果顯示使用

Fosinopril除了可以有效地降低26%的尿液白蛋白的排出，且有降低心血管疾病死亡率及因心血管疾病住院率的傾向（降低40%， $P=0.098$ ）；在同一年LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 的研究中，藉由Losartan (一種ARB) 和Atenolol的比較，經過近五年的追蹤發現，在高血壓的患者當中，使用Losartan可以比較有效地降低尿液白蛋白的排出(UAE)，而且不論使用的是那一種藥物，在接受治療中患者的尿液白蛋白尿排出量都和將來發生心血管疾病的危險性是相關的；此外也發現微量白蛋白尿的降低可以減少五分之一心血管相關疾病的危險（包括中風、心肌梗塞和死亡）。由上述可知，微量白蛋白尿不僅是心血管和腎臟疾病風險的指標，同時也可以用來評估高血壓治療的效果。

由於微量白蛋白尿與心血管疾病的相關性已被大家所認同，除了降血壓的

表三 台灣常見的第二型血管張力素轉化酶抑制劑和第二型血管張力素接受器阻斷劑

分類	藥物學名	劑量 (mg/day)	使用頻率
第二型血管張力素轉化酶抑制劑 (ACEIs)	Benazepril	10-40	QD
	Captopril	25-100	BID
	Enalapril	5-40	QD-BID
	Fosinopril	10-40	QD
	Lisinopril	10-40	QD
	Quinapril	10-80	QD
	Ramipril	2.5-20	QD
第二型血管張力素接受器阻斷劑 (ARB)	Irbesartan	150-300	QD
	Losartan	25-100	QD-BID
	Valsartan	80-320	QD-BID

資料來源：摘自參考資料1



藥物之外，許多和新陳代謝症候群（metabolic syndrome）有關的藥物和微量白蛋白尿的相關性也在研究中，其中傳統作為降低膽固醇的Statin類（HMG-CoA reductase inhibitor）以及降血糖的Thiazolidinedione類（PPAR- γ agonist）都被證明可以有效地減少UAE，機轉可能和減少內皮細胞的損傷有關，目前它們對於血壓的關係和將來心血管和腎臟疾病的預防還需要更多的研究來探討。

結論

在2003年的JNC7中已經將微量白蛋白尿列為心血管疾病的危險因子之一，並建議同時有高血壓及糖尿病或者腎臟病患者需要每年追蹤一次AER或者ACR，但報告中對於單純只有高血壓的患者而言，微量白蛋白尿仍列為選擇性的檢驗；然而近來愈來愈多的證據都顯示在高血壓患者及一般民眾中，微量白蛋白尿對於將來發生心血管疾病危險性都具預測的效力，而且這種效力是獨立於血壓及其他已知的心血管疾病因子之外的，或許微量白蛋白尿對於高血壓的角色不如糖化血紅素之於糖尿病來得直接，但是對於將來心血管及腎臟疾病發生的預防以及降血壓藥物作用的評估都有一定的地位，由於微量白蛋白尿的檢驗方便，在基層的醫療院所均可以執行，在國外甚至發展成床邊檢驗（point-of-care testing, POCT）的項目之一，因此建議基層醫師對於所有高血壓患者每年均能給予微量白蛋白尿的檢驗，對於有

微量白蛋白尿的高血壓患者，給予更嚴格的血壓控制及藥物治療，除了可以早期發現目標器官的傷害，也能當做治療成效的指標；此外在常規的身體健康檢查時，也可以考慮在尿液檢查的項目加做微量白蛋白尿的篩檢，相信更能早期發現高血壓併發症，如心血管和腎臟疾病的發生，並加以預防，降低相關併發症的發生率及死亡率。

參考資料

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
2. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ: What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:271-6.
3. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23;359(9311):1004-10.
4. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004 ;110: 32-5.
5. Redon J, Ruilope LM: Microalbuminuria as an intermediate endpoint in essential hypertension: evidence is coming. *J Hypertens* 2004; 22:1679-81.