

慢性腎衰竭的病理生理機轉

林智廣

中山附設醫院 腎臟科主任

慢性腎衰竭 (Chronic renal failure) 是指各種原發性或續發性的原因，對腎臟造成慢性的損害，最後導致腎臟的工作單位—腎元 (nephron) 發生不可逆的傷害，使得腎臟不能維持其基本功能 (包括製造尿液、排除代謝產物、調節水、電解質、酸鹼平衡、調節血壓、分泌和調節各種荷爾蒙代謝等)、最後出現氮質血症 (azotemia) 及各個系統器官的臨床症狀。大致上來說，慢性腎臟病的進行可分為四個時期：(一)腎儲備能力減少期 (decreased renal reserve)，此時期受到傷害的腎元大約不會超過 50%，病人完全沒有症狀，攝取一般飲食時，血液尿素氮 (BUN) 及肌酸酐 (Creatinine) 的濃度仍在正常範圍內。(二)腎功能不足期 (Chronic renal insufficiency, CRI)，此時期殘存的腎元約在 30 至 50%，限制蛋白質攝取時，BUN 及血中 creatinine 濃度尚可維持正常，若蛋白質攝食量增加或其它促進異化作用 (catabolism) 的因素存在，BUN 及血中 creatinine 濃度便會上升。這個時期的病人也沒有特別明顯的臨床症狀，若注意觀察，大部分病人會出現多尿症 (polyuria) 及夜尿症 (nocturia) 等表現濃縮 (concentration) 能力不足的症狀。(三)腎功能衰竭期 (chronic renal failure, CRF)，此期殘餘腎元在 30% 以下，即使限制蛋白質的攝取，BUN 及血中 creatinine 濃度仍然偏高或上升，貧血、低鈣血症、高磷酸鹽血症、代謝性酸中毒、高血壓等變化，也將一一出現。(四)尿毒症 (uremia)：此時殘餘腎元不及正常的 5%，體內會發生明顯的新陳代謝方面的變動，波及所有的器官系統，並且出現全身症狀。一般而言，慢性腎臟病的進行，經過一段時期的寂靜期，然後因原發性疾病，個人體質因素、各種促使腎功能惡化因素的存在與否，緩慢的或很快

的惡化成腎衰竭及尿毒症。在整個疾病進行過程中，腎臟組織在形態學 (structure) 及功能 (function) 上均會出現代償與適應，最後因為代償與適應的失效，再加上體內各種毒素的堆積滯留而造成尿毒症的種種異常表現。

代償性成長

在動物實驗及病人的研究中發現，當一部份腎臟被拿掉之後，或因疾病而腎臟質塊 (renal mass) 減少時，存留的腎元 (nephron) 在形態構造上 (structural) 及功能上 (functional) 都會出現代償性生長 (compensatory growth) 的現象。單側腎臟切除之後，存留腎元 (nephron) 的腎小球過濾率 (GFR) 及有效腎臟血流 (RBF)，至少增加 40—50%，有的甚至高達 85%，這種反應可以在 1 天之內開始發生，然後在 1 至 2 週內達到最高峯。除了功能性的代償性生長之外，解剖學構造上也有生長，雖然解剖學構造生長在腎臟質塊減少後立刻開始，但可測性的成長較功能性代償晚了些。其成長主要是靠著腎小球 (glomerulus) 和近側腎小管 (proximal tubule) 細胞發生肥大 (hypertrophy) 和增生 (hyperplasia)，而在成長過程中並沒有新的腎小球 (glomerulus) 或腎元 (nephron) 形成；成年之前的單側腎切除的成長主要為增生性 (hyperplasia)，而成年後則偏重於肥大性 (hypertrophy) 成長，像解剖學成長一樣，年齡和功能也有相反的關係存在。

由於在代償性成長過程中並沒有新的腎元 (nephron

形成，因此在單側腎切除後存留腎元 (remnant nephron) 的腎小球過濾率 (GFR) 及腎血流 (RBF) 增加，可能是由於存留的各個腎小球之血流與灌注增加 (hyperperfusion) 及單一腎元腎小球過濾率增加 (SNGFR hyperfiltration) 的原故。在動物實驗的顯微穿刺 (micropuncture) 研究中發現，發生代償的腎小球中其入球小動脈 (afferent arterioles) 及出球小動脈 (efferent arterioles) 的血管阻力 (vascular resistance) 均減少，這樣會使腎小球血漿流量 (RPF) 增加，亦即 Q_A 增加，然後單一腎元腎小球過濾率 (SNGFR) 也增加。再者，由於入球小動脈 (afferent arterioles) 血管阻力的減少較出球小動脈 (efferent arterioles) 的變化更為明顯，使得平均腎小球微血管間靜水壓力差 (average glomerular transcapillary hydraulic pressure difference, $\bar{\Delta P}$) 增加，這個因素也會促進單一腎元腎小球過濾率 (SNGFR) 的增加。這種過濾增加 (hyperfiltration) 的現象，通常在傷害程度較輕的腎元 (nephron) 表現得較明顯。目前有關於刺激存留腎元 (remnant nephron) 發生灌注增加 (hyperperfusion) 及過濾增加 (hyperfiltration) 的真正機轉則尚未明確。

單側腎臟切除 (uninephrectomy) 之後「存留腎元」腎小球過濾率 (GFR) 增加時，會隨伴腎臟重量的增加，目前認為腎臟重量的增加主要是來自腎小管的生長。在兔子的動物實驗中發現，單側腎臟切除之後，「存留腎臟」的近端曲腎小管 (proximal convoluted tubule) 長度較原來約增加 35%，寬度則增加約 15%，這種變化在遠端曲腎小管 (distal convoluted tubule) 及其它部位的腎小管則較不明顯。這種變化被認為是腎小管細胞數目及大小增加，亦即增生 (hyperplasia) 及肥大 (hypertrophy) 的結果。不過在疾病狀態下的腎臟，傷害程度較輕的腎元，其腎小管會發生某種程度的肥大 (hypertrophy)，傷害程度嚴重的腎元則發生腎小管萎縮 (atrophy) 的現象。Oliver 在 40 年前即發現慢性腎小球腎炎 (Chronic glomerulonephritis, CGN) 的病人，其腎臟在病理組織檢查下可同時出現肥大及萎縮的變化。雖然引起「存留腎元」的腎小管發生肥大及增生的真正機轉尚未明確，一般推測可能與輸送到腎小管的過濾液 (filtrate) 增加有關係。

機能性適應

單側腎臟切除或腎臟因疾病使腎元數目減少之後，「

存留腎元」除了在構造上發生代償性成長 (compensatory growth) 之外，在功能表現上也會進行「機能性的適應」 (functional adaptation)。一般說來，腎臟的病變依個別原因的不同，其腎元、間質結締組織和血管在構造上會發生程度各異的變化，在機能上也同時發生程度各異的障礙，通常在解剖學上變化較嚴重者，其機能的障礙也較明顯；解剖學上變化較輕微者，機能上的障礙就較不明顯，兩者之間大致有平行的關係。從腎臟病變發生的早期，因代償性成長及機能上適應而維持接近正常或完全正常的機能，進行到疾病末期的尿毒症狀態，這期間的一連串發病機轉甚為複雜，目前大家以 Bricker 所提出的「完整腎元假說」 (Intact nephron hypothesis) 來解釋慢性腎衰竭的病理生理機轉。

根據 Bricker 等人的實驗結果，在各種原因引起的腎臟組織傷害時，雖然在解剖學上各腎元之間，以及同一腎元各部份之間，其傷害程度可以有明顯的不同，但在功能表現上這些腎元可以分為兩大類，其中一組為發生病變的腎小球，它們無法執行正常的機能。另一組為存留而完整的腎元 (Remnant intact nephron)，將執行所有的基本機能。換句話說，在慢性腎臟病的進行過程中，受損害的腎元會失去原有的工作能力，此時得依賴「存留的完整腎元」額外多負擔些工作，來維持腎臟的基本功能。在實驗研究中，利用顯微穿刺 (micropuncture) 技術可顯示在腎臟實質減少 80% 左右時，「存留完整腎元」的單一腎小球過濾率 (SNGFR) 可較正常增加一倍，腎小管的各種功能，包括對重碳酸、葡萄糖的最大重吸收率 (T_m)，氨、鉀的分泌， Na^+ 、 $HPO_4^{=}$ 的重吸收等，也會依代償需要而作相應的改變。在腎小球及腎小管同時發生功能性適應之下，慢性腎臟傷害進行的早期，腎臟的基本功能，特別是對水、鹽及酸鹼平衡調節的功能，可以維持相當長的時間。當腎臟實質傷害程度愈來愈嚴重，存留的完整腎元數目愈來愈少，此時會無法將新陳代謝產物所加之於它的負擔完全處理妥善，臨床上便會出現腎功能不全的現象，然後有機會演變為慢性腎衰竭，終而惡化成尿毒症。以存留的完整腎元發生代償與適應來解釋慢性腎衰竭發展的過程，就是 Bricker 所提出「完整腎元假說」 (Intact nephron hypothesis)。

Brickers 等人提出的「完整腎元假說」，目前已獲得大多數學者的支持，並認為適用於任何侵犯腎小球的任何疾病，但多囊腎 (Polycystic kidney)、腎盂腎炎 (pyelonephritis)……等侵犯腎髓質的疾病，却不易完全用此假說來解釋。因為多囊腎 (polycystic kidney)、腎盂腎炎 (pyelonephritis) 等疾病主要的病變部位發生在腎間質 (interstitial tissue)，腎小球過濾率 (GFR) 受到的影響較小，因此發生

病變的腎元仍可形成尿液。這類病變通常腎小管機能受損較明顯，主要的腎功能變化是濃縮尿液的能力不足、鈉的重吸收不佳及尿液酸化的能力不足等。不過，隨着疾病的持續進行，腎小球也會受到傷害，這時就可用「完整腎元假說」來解釋病變末期的腎機能變化。

機能適應的限制

當腎臟受到傷害，功能性腎元數目減少時，為了維持體液的成份或容積的平衡，每一個存留完整腎元的機能表現勢必要增加，這種增加主要表現在對某種物質的排除分率 (fraction excretion) 增加，這種適應現象並不祇限於水和鈉，對於鈣、氯、磷、鎂、尿酸和其它溶質也會有相同的表現，Bricker 稱這種現象為擴大現象 (magnification phenomenon)。經由這種增加排除分率 (Fe) 的機轉，祇能在某個時期幫忙維持體內成份及容積的平衡，當疾病進行持續惡化時，仍會因失去「腎小球-腎小管平衡」(glomerulotubular balance) 而出現慢性腎衰竭及尿毒症的種種臨床症狀，這正反映出「存留完整腎元」的機能性適應能力受到限制 (limitation)，無法完全有效的發揮出來。這種機能性適應的限制，大致上可分三方面來說明：(一)適應的範圍及程度受到限制，(二)適應的完成需要較長的時間，(三)在適應進行過程中會發生「矯枉失衡」現象。以下將逐一說明。

一. 適應的量(magnitude)受到限制

Bricker 等人在研究中指出，腎臟受損腎元數目減少後，完整腎元在機能上的適應，隨溶質種類的不同而有三種反應型式 (圖 1)。在正常情形下，主要靠腎小球過濾而排除於尿中的物質如尿素氮 (urea-N)、肌酸酐 (creatinine)，在慢性腎衰竭進行中，其血中濃度的上升很明顯的與腎小球過濾率 (GFR) 的下降成反比關係，如曲線 A。雖然進行腎衰竭時，曲線 A 型的溶質容易滯留，但這些溶質的排除仍可藉完整腎元的代償及腎外因素的調節達成平衡，因此即使腎小球過濾率 (GFR) 減少為原來的一半，其血中濃度仍可維持在正常範圍之內，此時尿中的排除速率和體內的製造速率相等，不過，一旦超出各種代償和調節的能力之後，只要腎小球過濾率 (GFR) 稍微下降，即會明顯表現出體內製造速率遠大於尿中排除速率，這些溶質 (creatinine, urea-N) 的濃度就會明顯的上升。與曲線 A 型溶質不同的是磷酸根 (HPO_4^{-2})、尿酸 (uric acid)、鉀離子 (K^+) 及氫離子 (H^+)，除非在腎小球過濾率 (GFR) 降到相當低，它們的血中溶質濃度仍可維持正常。進行性腎衰竭時如曲線 B 所示的反應形式，顯示腎小管運輸機轉參與了這

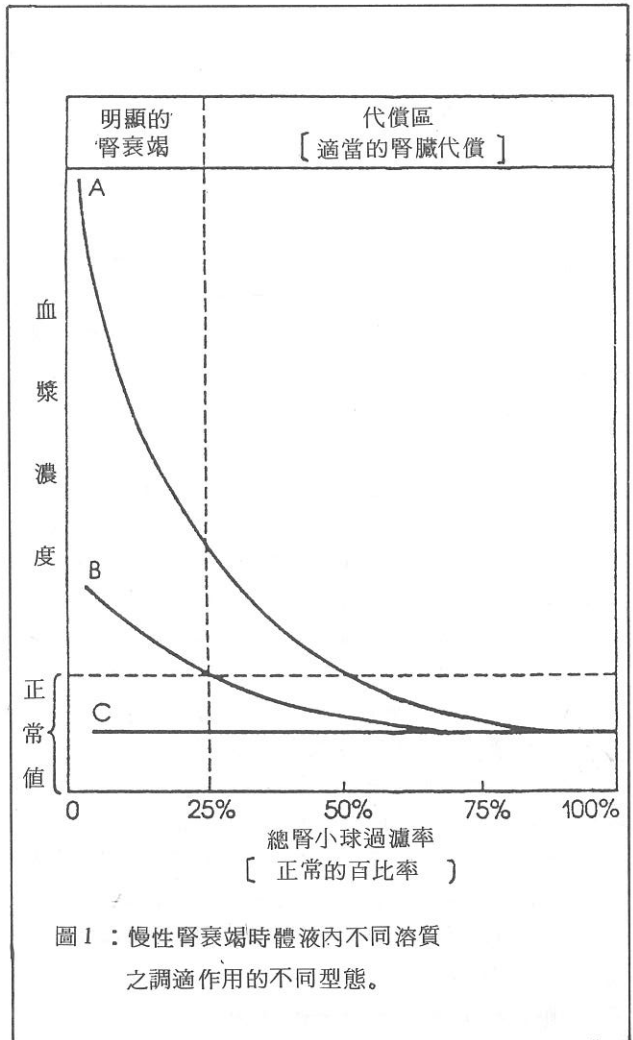


圖 1：慢性腎衰竭時體液內不同溶質之調適作用的不同型態。

圖一

類物質的排除，也就是說當腎小球過濾率 (GFR) 減少時，腎小管可藉增加分泌或減少重吸收，使得該物質的排除分率 (excretion fraction) 增加，得以使血中濃度的上升不像曲線 A 型溶質那麼明顯。不過在進行性腎衰竭的後期，即使排除分率 (excretion fraction) 增加仍不足以抵銷因腎小球過濾率 (GFR) 減少所造成的溶質滯留，因此這些溶質的血中濃度很快就超出正常。最後談到曲線 C 型的代表性溶質氯化鈉 (NaCl)，即使每天按照平常量攝取，在慢性腎衰竭的整個病程中，若無特別因素的干擾，血中濃度幾乎維持正常。這種代償可說是非常完全，同時也代表了針對腎臟傷害所產生之根本的調適反應。為了顯示其中調適 (adaptation) 的程度，可比較腎功能正常 (GFR 為 125 ml/min) 及嚴重腎功能衰竭 (GFR 為 2 ml/min) 的人尿液鈉離子排除的模式。兩組人每天都維持攝取含 7 克氯化鈉 (120 meq 鈉離子) 的食物，若正常維持正常血清鈉離子的濃度為 140 meq

／L，正常人只要排出鈉離子過濾量的 0.5%（即 FeNa 為 0.5%）就足以達成平衡。但對慢性腎衰竭的病人而言，鈉離子的排出分率（Fe Na）需提高到 30% 才能達到平衡。換句話說，身體為了維持鈉離子的平衡，腎衰竭的病人每天必需由尿中排出與正常人等量的鈉離子，可是腎衰竭病人的腎小球過濾率（GFR）已經降得很低了，只能靠逐漸改變「完整腎元」之腎小管的鈉離子重吸收過程，使得過濾液中的鈉被重吸收的量愈少而留在尿中的鈉量愈高而達成平衡。簡言之，每一存活完整腎元的鈉離子排出率，隨總存活腎元（surviving nephron）的腎小球過濾率（GFR）的減少而增加。

除了隨溶質的種類而有不同的適應形式（圖 1）之外，「存留完整腎元」對溶質適應的量（magnitude）也會受到限制。例如正常人隨著鈉及水攝取量的不同，每天對水排出量的範圍可在 0.5 公升至 20 公升之間，鈉排出量的範圍可在 2 至 1000mEq 之間，當腎小球過濾率（GFR）降到正常的 10% 以下時，腎臟對水及鈉排出的適應的量會受到限制，此時必需藉減少水及鈉的攝取量來減輕腎臟的負擔，如此才能達到水及鈉代謝的平衡。

二. 代償與適應的完成需要較長的時間

某種溶質的攝取量或體內生產的量突然有變動時，完整腎元要經過一段較長的時間，才能將代償與適應的效果完全表現出來。換句話說，嚴重腎衰竭的病人，突然攝取大量的鈉離子，很容易就會出現水腫、高血壓或心臟衰竭。短時間內攝取過多的鉀離子，很容易引起血鉀濃度上升而導致心律不整。

三. 適應過程中發生「矯枉失衡」現象

除了「完整腎元假說」之外，Bricker 還進一步發表了「交易假說」或「矯枉失衡假說」（Trade-off hypothesis），此假說是經由觀察實驗性慢性腎衰竭之適應機轉而來。在慢性腎衰竭進行中，整體腎元對溶質的排出能力比正常腎臟的腎元多 2-50 倍以上，亦即功能擴大或加倍現象（magnification），這種現象的中間調整機轉不太明確，可能是藉着分泌更多的荷爾蒙來幫助調整生化代謝的紊亂，例如增加副甲狀腺荷爾蒙（parathyroid hormone, PTH）的分泌以排除體內過高的磷（P），增加利鈉荷爾蒙（natriuretic hormone）以排除鈉（Na）。在慢性進行性腎衰竭過程中，這些荷爾蒙的濃度會逐漸增加，但隨着時間的增長，其生化活動的效應會減弱或消失，而且會對腎臟之外的細胞造成不良的影響，而引起一個或更多與尿毒症有關的異常，這種情形在動物實驗中可以得到證明，例如注射副甲狀腺荷爾蒙（PTH），會對神經系統、血液系統、心肌、骨及軟組織等產生影響，其結果與尿毒症症狀相似。在慢性腎衰竭患者，長期而嚴重的續發性副甲狀腺機能亢進（secondary

hyperparathyroidism）會引發腎性骨病變（renal osteodystrophy），神經肌肉病變和無力……等。為了代償與適應，却在慢性腎衰竭進行的過程中，產生更多與尿毒症有關的臨床症狀，就是 Bricker 所提出的「交易假說」或「矯枉失衡假說」（Trade-off hypothesis）。

除了上述的「適應限制」（Adaptation limitation）之外，經過不斷的研究，完整腎元（Intact nephron）的代償與適應，對維持腎臟的基本功能固然有利，但由於腎小球血流動力學變動（Intraglomerular hemodynamic change）的影響，經過一段時間又會使腎臟功能進一步的惡化。利用顯微穿刺技術（micropuncture）研究，發現代償的腎小球其入球小動脈（Afferent arterioles）血流量明顯增加，腎小球毛細血管（glomerular capillary）的血流及壓力也增加，時間久了之後會促成入球小動脈硬化，終於導致腎小球硬化（glomerulosclerosis）。除此之外，腎間質結締組織細胞傷害（mesangial cell injury）及腎小球過濾膜通透性（permeability）改變也會發生，包括膜表面的負電荷減少、膜上濾孔的孔徑變大等，以上這些變化會使腎小球過濾分數（Filtration fraction）增加。上述變化一方面有利於水及部分溶質的濾過，同時也會使蛋白質的過濾增加，這樣更促進腎小球的硬化（圖 2）。這些變化，在任何病因引起的腎實質損害時均可存在，甚至在腎臟病的誘發病因已經中止後，也可能因高血壓、蛋白質攝取過量……等因素，促成腎小球硬化的進行而使腎功能繼續減退至衰竭。

尿毒症毒素

Uremia 這個字的原意為 Urine in the blood 換句話說，指的是該由尿液排出的代謝產物，滯留在體內而使其血中濃度大幅上升。自從 1836 年 Richard Bright 描述尿毒症後，所有的研究人員均熱心且積極地在尋找這些化學物質，因為大家認為，由於這些被稱為尿毒素（Uremic toxin）的化學物質之存在，對腎臟及其它組織細胞造成毒性傷害，而引起尿毒症的許多臨床症狀。尿毒症病人的血清對於各種生物試驗系統皆會產生毒害作用，將尿毒症病人的血清加入組織培養液中，皆可引起許多組織的代謝紊亂，這些變化與尿毒症者非常相似。這種情形，在動物實驗中也可得到證實。因此，大家更認為尿毒症病人的血清中一定含有對組織不利的毒性物質，長期不斷的對組織造成傷害。

我們可以想像得到，尿毒症病人的血中一定滯留了很

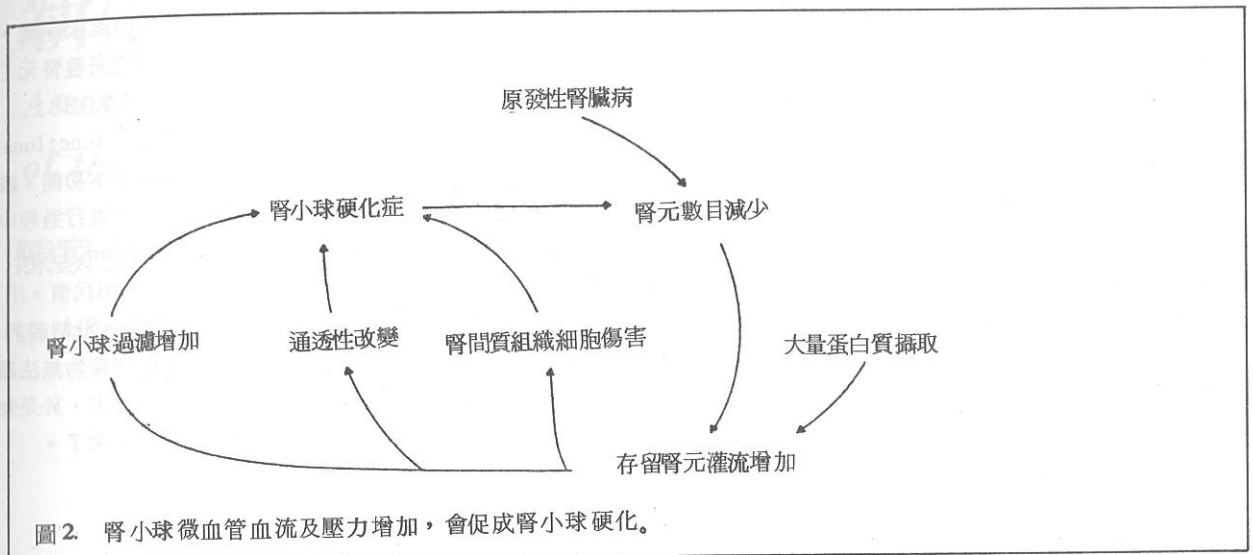


圖2. 腎小球微血管血流及壓力增加，會促成腎小球硬化。

圖二

多化學物質（表一），要確定那一種物質才是真正的尿毒素，實在是不容易，目前大家認為至少要合乎表二所列的五種條件，才能被稱為真正的尿毒素。除了尿素氮（Urea - N）、肌酸酐（creatinine）、磷（P）、尿酸（uric acid）、鉀（K）……等之外，大家認為其它的蛋白質和氨基酸的代謝產物是最有可能的尿毒素。不過，在腎衰竭逐漸嚴重時，血漿中許多多肽荷爾蒙（polypeptide hormone）的濃度會增加，例如副甲狀腺荷爾蒙（hyperparathyroid hormone, PTH）、胰島素（insulin）、升糖素（glucagon）、生長荷爾蒙（growth hormone）、黃體化荷爾蒙（luteinizing hormone）及泌乳素（prolactin）等。這些荷爾蒙濃度的增加往往非常顯著，一方面是因為腎臟對這些荷爾蒙的異化代謝作用受到損害，另一方面則因腎臟衰竭進行中內分泌腺體的分泌作用增強所致。這些荷爾蒙長期增加的結果，也有可能對組織細胞造成傷害（PTH的表現最為明顯），這就相當於尿毒素的表現。

慢性腎衰竭進行時，滯留在血中的化學物質種類很多，分子量也各有差別。以透析治療（dialysis）為例，不同的透析方法對不同分子量的化學物質，有不同的清除效率。一般說來，小分子的廓清（clearance）主要取決於血液和透析液（dialysate）的流動速率（flow rate），而大分子的廓清則較取決於透析膜表面積（membrane surface area）及透析施行的時間。血液透析（hemodialysis）對小分子的廓清較佳，腹膜透析（peritoneal dialysis）則對大分子的廓清較佳，根據比較的結果，接受腹膜透析的患者受到神經病變困擾的程度，較接受血液透析治療之病人輕微。除此之外，許多研究的學者利用各種化學物質分離步驟（chemical

表一：尿毒症時滯留的有機物質

Urea	Middle molecules
Creatinine	Lipochromes
Methylguanidine	Insulin
Guanidinosuccinic acid	Glucagon
Other guanidines	Parathyroid hormone
Uric acid	Natriuretic hormone (?)
Cyclic AMP	Growth hormone
Pyridine derivatives	Gastrin
Amino acids	Renin
Aliphatic amines	Gastric inhibitory peptide
Aromatic amines	Human pancreatic polypeptide
Polyamines	Calcitonin
Indoles	Prolactin
Phenols	β_2 -Microglobulin
Myoinositol	α_1 -Microglobulin
Mannitol	Lysozyme
Glucuronic acid	Retinol-binding protein
Oxalic acid	β_2 -Glucoprotein
Acetoin	Ribonuclease
2,3-Butylene	

表二 合乎尿毒素（uremic toxin）的條件

1. 該物質的性質（nature）及構造（structure）必需已經被確定。
2. 在尿毒狀態時其血中濃度必需上升。
3. 該物質的存在必需與尿毒症的臨床表現有關。
4. 該物質的血中濃度下降之後，尿毒症狀必需隨著改善。
5. 對正常的動物注射該物質之後，必需在動物身上產生與尿毒相似的代謝紊亂。

表一·表二

seperation procedure) 進行研究，觀察正常人和尿毒症患者血漿成份之差別，發現在尿毒症患者有一明顯的異常「尿毒症高峰」(prominent abnormal uremic peak)，其分子量範圍約在 300 ~ 5000 之間，由此而提出了「中分子假說」(middle-molecular hypothesis)。經由氨基酸分析(amino acid analysis)所得的結果顯示，這些分子量較大的物質大多為多肽類(polypeptide)，不易經由傳統血液透析來清除，但可經由腹膜透析來清除。

總結

慢性尿毒症的進行，通常經過一段安靜的無症狀期，

然後才逐漸出現各種與腎衰竭及尿毒症相關的臨床症狀。當腎臟受到傷害，腎元數目減少之後，存留的完整腎元(remnant intact nephron)會發生代償性生長(compensatory growth)及機能性適應(functional adaptation)，這樣可以繼續執行腎臟的基本功能，維持內在環境的平衡。不過，在慢性腎衰竭持續進行過程中，機能性適應却遭遇到許多限制(adaptation limitation)，同時也會在機能適應過程中付出代價，出現所謂的「矯枉失衡」(trade-off)現象，此時體內已經出現明顯的代謝紊亂，由於代謝後的化學產物無法順利排除而滯積在體內，繼續對組織細胞造成傷害，於是和尿毒症相關的各式各樣臨床症狀都陸續表現出來了。