

急性腎損傷體液容積評估與處理

台大醫院 內科部 黃道民

前言

體液容積評估在重症、多重器官衰竭、急性腎損傷(acute kidney injury)患者為一項重要的治療依據。急性腎損傷在重症病人的發生率與盛行率相當高，且與多種不良預後，包含短、中、長期死亡率、住院時間延長以及醫療資源加速耗用有關。傳統的急性腎損傷治療方式包括輸液的給予，以期能夠矯正腎臟或甚至其他器官灌流的問題而改善腎臟氧合程度，一方面預防急性腎損傷出現，另一方面更可以加速急性腎損傷恢復。然而目前臨床證據顯示，不當或是過量輸液之給予可能會造成不良預後的出現，因此如何決定輸液給予的對象、設定輸液目標、以及輸液種類的選擇是一項重要的臨床議題。除此之外，急性腎損傷患者也經常合併體液容積過多(fluid overload)，在本文中也將一併介紹此狀況下腎臟替代療法使用的時機、以及目前臨床實證。

體液容積評估

對容積給予有反應者(volume responders)

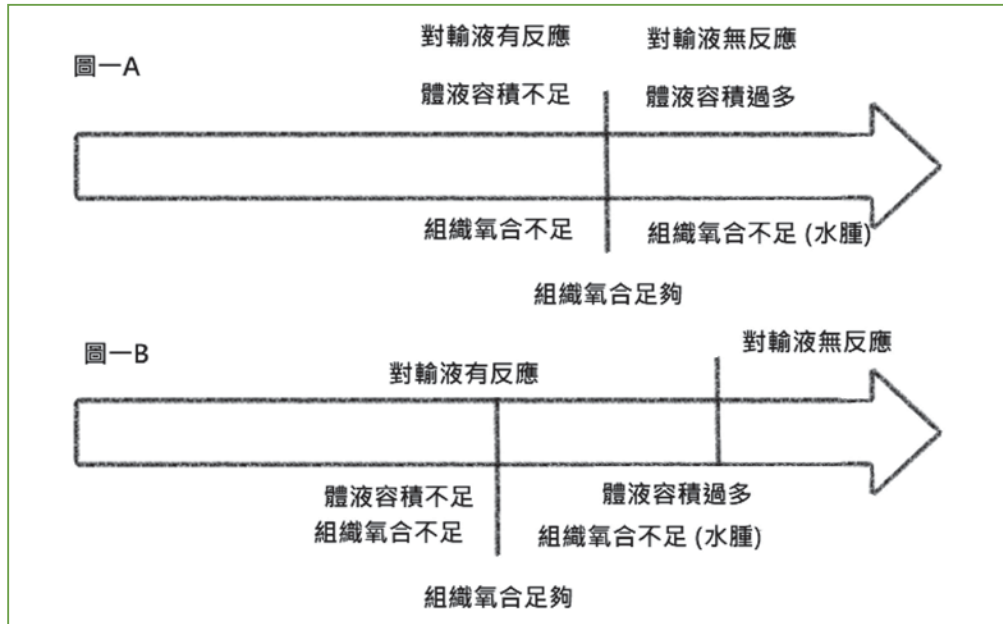
理想上輸液給予的目的是提高重症患者之心搏輸出量(cardiac output)，以使得休克的器

官能夠得到較多的組織灌流(tissue perfusion)及氧合供給(tissue oxygenation)、進一步改善器官功能；但過度給予輸液則可能會造成組織水腫、體液容積過剩、心臟負荷過大等不良後果(表一)。

有鑒於過度輸液產生之多重不良影響，在臨床上分辨患者是否需要給予輸液以提高心輸出量，但又要避免體液過多造成不良預後，成為一項重要任務。傳統評估方法是二元式分成足夠/對容積無反應以及不足/對容積給予有反應兩型(圖一A)，同時利用適當指標即可判斷患者是否還需要輸液；然而晚近對於休克及體液容積出現了更加細緻的看法，臨床上體液狀況以及容積反應性應是一連續型態(圖一B)。對於輸液後心輸出量升高，未必表示患者仍然需要更多之輸液，反而要注意是否有容積過剩之疑慮，在這個狀況下病人之組織氧合並未更佳，反而是組織水腫更佳嚴重。給予輸液的主要目的是增加心搏輸出量，進一步改善組織氧合；輸液的目標應以改善組織氧合為主要目標，然而，臨床上評估組織氧合量的方式並不及時，且可靠性也不佳，常用指標我們將分述如下(表二)：

表一 體液容積過多造成之不良反應

器官	造成之損傷
心肌水腫	傳導阻滯、射出分率下降、舒張功能障礙、心包膜積水
肺水腫	氧氣交換障礙、順應性下降、呼吸功增加、呼吸衰竭、肺部感染
腎間質水腫	間質壓力上升、腎絲球過濾率下降、蛋白尿、尿毒累積、水份及鹽份滯留
肝鬱積	蛋白質合成功能障礙、肝硬化
腸道水腫	吸收不良、腸阻塞
組織水腫	傷口復原不佳、感染、壓瘡



圖一A：(傳統觀念)給予輸液後心輸出增加可作為體液容積是否足夠指標，而體液過多或過少皆可能造成不良預後。

圖一B：(晚近觀念)給予輸液後心輸出增加並未能排除體液容積過多。體液過多(水腫)時給予輸液仍有反應

以中心靜脈壓作為(central venous pressure, CVP)評估輸液反應，在臨床上自1959年被用於外科患者作為體液容積評估工具之後，如今已廣為使用，現在仍然常被用作治療的一項指標¹。然而在過去的臨床研究及綜合分析已發現，在評估容積及輸液反應方面，CVP的數值並不精確，愈來愈多的學者也不建議單純以中心靜脈壓作為評估工具²；另一方面，肺動脈嵌壓(pulmonary artery occlusive pressure)作為更侵入性的一種監測工具，也未能展現較高的診斷力及改善預後³。其他靜態評估工具，包括以食道超音波測得之Corrected flow time、心臟超音波偵測之右心室或左心室

舒張末期容積、或是下腔靜脈直徑，皆未能有效預測輸液反應。

重症患者經常使用呼吸器，而呼吸器採用正壓呼吸與自然呼吸所採用的負壓呼吸在生理上並不相同，而呼吸器的正壓除了對於肺部可能有生理或病理的影響之外，對於使用呼吸器患者之血流動力學(hemodynamics)亦有影響，因此在2000年代初期，開始有重症學者試著用正壓呼吸時的脈壓變異(pulse pressure variation, PPV)或心搏輸出量變化(stroke volume variation, SVV)來評估輸液反應。在早期的研究發現，此一評估方式對於輸液反應診斷力佳，也在綜合分析中有良好的表現⁴，然

而這些早期文獻多在手術室等相對單純場所，後續的大規模研究，特別是在加護病房，此一評估方式並未一致地展現準確的診斷力，但相較於靜態指標，其診斷力(接收者操作特徵曲線下面積, area under the receiver-operating curve)仍可高達0.7–0.8。

臨床上目前用於診斷輸液反應的方法是以快速容積測試(rapid volume infusion)或是以被動抬腿測試(passive leg raising test, PLRT)來判斷是否對容積有反應，其中又以後者較有吸引力⁵，主要是在懷疑體液容積過多的患者，前者的使用（實際給予輸液）可能會有害。臨床上施作方法及與實際給予輸液之比較可參見文獻⁶。

表二 評估輸液反應之工具

靜態評估工具
中心靜脈壓 (Central venous pressure)
肺動脈嵌壓 (Pulmonary artery occlusive pressure)
Corrected flow time
下腔靜脈直徑 (IVC diameter)
右心室舒張末期容積 (Right ventricular end-diastolic volume)
左心室舒張末期容積 (Left ventricular end-diastolic volume)
動態評估工具
脈壓變異 (Pulse pressure variation, PPV)
心博量變異 (Stroke volume variation, SVV)
以真實容積測試
被動抬腿測試
快速容積測試 (100-250毫升)

輸液種類與選擇

住院患者通常會被給予靜脈輸液，在重症合併急性腎損傷患者輸液要如何給予，也是一項重要的臨床議題。晚近的臨床試驗發現，輸液的選擇會顯著影響臨床上患者的預後，而這些輸液的選擇主要影響急性腎損傷發生的可能性⁷。

輸液的種類

我們使用靜脈輸液來調整體液容積，給予左心室足夠的前負荷，臨床上有許多靜脈輸液可供選擇，其中分成膠體溶液(colloid)以及晶體溶液(crystalloid)兩種：前者是以較大的分子輸注體內，其中的分子能在血管中停留，不致於瀰散至血管外之細胞外液，因此在擴充血管內容積較為有效。膠體溶液的選擇包括白蛋白輸液(Human albumin)、羥乙基澱粉(hydroxyethyl starch)等；而晶體溶液則包括0.9%食鹽水、乳酸林格式液或其他類似成份。台灣醫院常見之晶體與膠體溶液成份，謹列於下表三之中。

相較於膠體溶液，晶體溶液則分佈在細胞外液，因此只有部份會留存在血管內。傳統估算上，晶體溶液約1/4-1/5的體積會留存在血管中；然而晚近之晶體溶液與膠體溶液之臨床試驗發現，事實上膠體-晶體溶液對體液容積的影響約為1:1.1-1.4左右，並未如傳統估算差距大，因此臨床上除了在出血性休克之外，晶體溶液角色式微，對容積影響估計如下表四。⁷⁻¹¹

表三 膠體溶液之比較：成份、含量及相關警語或禁忌，資料參考自藥物仿單。

	膠體溶液 (Colloid)				晶體溶液 (Crystalloid)	
	白蛋白 (Albumin)	羥乙基澱粉 (Hydroxyethyl starch)	聚葡萄糖 (Dextran 40)	明膠 (Gelatin)	0.9%氯化鈉 (Sodium Chloride)	乳酸林格氏液 (Lactated Ringer Solution)
主成份	5% 白蛋白	玉米澱粉	POLY(O-2-HY-DROXYETHYL) STARCH	Gelatin	NaCl	如下
鈉[Na ⁺]	145mM	154mM	154mM	154mM	154mM	130mM
氯[Cl ⁻]	-	154mM	154mM	120mM	154mM	109mM
鉀[K ⁺]	-	--	-	-	-	4mM
鈣[Ca ²⁺]	-	-	-	-	-	2.7mEq/L
乳酸Lactate	-	-	-	-	-	28mEq/L
滲透壓	280-290	308mM	286-308mM	274mM	308mM	273mM
pH值	6.4-7.4	4.0-5.5	3.0-7.0		5.5	6.0-7.5
平均分子量 (Da)	66,500	130,000	40,000	30,000	-	-
在體內半衰期	15小時	12小時	12-24小時	2.5小時		
警語或禁忌	庫賈氏症及其他血液感染症	敗血症或重症患者請勿使用、增加致死及接受腎臟替代療法的風險	腎障礙患者應慎重給予	腎障礙患者應慎重給予	-	-

表四 給予膠體溶液體積、實際上留存血管內比例。

研究	膠體溶液	晶體溶液	比值
6S ⁴	6%羥乙基澱粉 (130/0.4)	林格氏液	1.0:1.1
CHEST ⁸	6%羥乙基澱粉 (130/0.4)	0.9% 氯化鈉	1.0:1.2
SAFE ⁹	4%白蛋白	0.9% 氯化鈉	1.0:1.4
CRYSTMAS ¹⁰	6%羥乙基澱粉 (130/0.4)	0.9% 氯化鈉	1.0:1.1

輸液的選擇

白蛋白之外的膠體溶液多以人工澱粉或是聚葡萄糖增加在血管內之濃度，但2011年至今，已發現這些聚合物不只會造成凝血功能受損，也會增加重症或敗血症患者出現急性腎損傷而需要透析的風險，因此較大分子量的人工澱粉(6%羥乙基澱粉130/0.4)已經被各國政府或衛生主管機關下架。目前只有較小分子量6%羥乙基澱粉或是聚葡萄糖可以在臨床上使用，但仿單仍加註有相關風險(表三)。明膠

(gelatin)亦可作為膠體溶液成份，目前證據顯示使用明膠類輸液並未造成更多的死亡、急性腎損傷或減少輸血，但嚴重過敏反應風險明顯較高¹²。

白蛋白作為膠體溶液並未在臨床試驗中顯示優於晶體溶液，在綜合分析研究中，白蛋白在敗血症的患者中對於發生嚴重急性腎損傷而需要透析的風險並未明顯改善¹³，而選擇較高濃度的白蛋白(如20%)或5%白蛋白輸液可減少輸液使用、並減少過多的體重增加，但對於死亡率是否改善仍無定論¹⁴。

晶體溶液的選擇在長久討論之後在近期有了定論，使用0.9%食鹽水作為加護病房患者之復甦輸液(resuscitation fluid)、相較於使用具緩衝能力的輸液(如乳酸林格氏液、Plasma-Lyte)、會有較高的不良預後風險、包括嚴重腎臟併發症(在30天內需要透析、死亡、或是血清肌酐酸上升至原來2倍以上)之風險皆提高(14.3% vs 15.4%; $P=0.04$)¹⁵。而在同時期的另一篇研究，在15,802位急診患者發現，使用具緩衝能力的輸液(如乳酸林格氏液、Plasma-Lyte)並未有較高的存活率(風險比0.98; 95%信賴區間 0.92-1.04; $P=0.4$)，但是這些患者卻有較少之嚴重腎臟併發症(風險比0.82; 95%信賴區間 0.70-0.95; $P=0.01$)¹⁶。

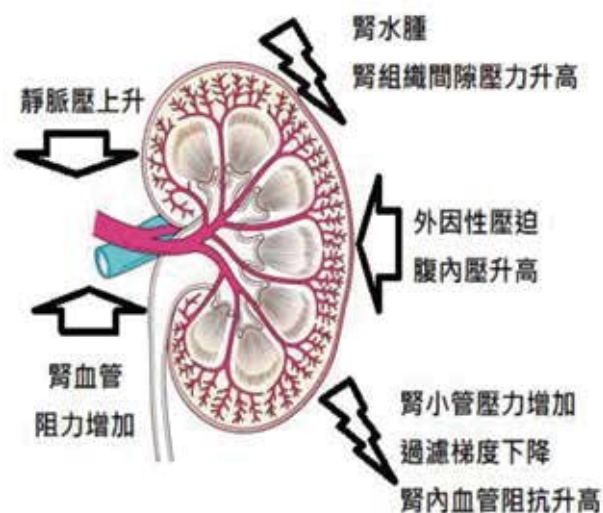
總結目前對於輸液選擇及急性腎損傷風險之證據，第一、使用膠體溶液可減少輸液的使用量，但相關副作用較使用晶體溶液多，包括急性腎損傷的風險(人工澱粉及聚葡萄糖)；第二、目前沒有證據顯示白蛋白有更多的風險，

但需小心病毒或相關感染；第三、晶體溶液的選擇以具緩衝能力的輸液(如乳酸林格氏液、Plasma-Lyte)較佳，除非患者血中氯過低或是具有低血容性休克。

體液容積過多 (Fluid overload) 對腎臟的影響及處理

體液容積過多對腎臟的影響

並非所有急性腎損傷皆對輸液給予有反應，特別是非腎臟灌流不足造成之問題，如暴露於腎毒性藥物、腎臟發炎或是腎血管栓塞，在這些情況下給予輸液會造成體液容積過多，甚至使病人面臨更高的透析風險及提高死亡率；除此之外，也可能造成腎臟功能不易恢復，進展到慢性腎臟病甚至長期透析。我們以圖二來描述體液容積過多對腎臟的不良影響：



圖二 體液容積過多(Fluid overload)對腎臟灌流的影響

給予輸液時可能會造成腎臟作功增加，這來自於鈉離子與氯離子的再吸收，使得腎小管細胞的氧與三磷酸腺苷(ATP)耗用增加。體液溶積過剩造成之靜脈壓上升及腹內壓上升也會直接影響到腎臟的灌流壓；因水腫造成之腎臟組織間隙壓力升高，會使得腎臟灌流進一步因腎小管壓力增加，造成過濾梯度下降而導致腎臟灌流壓進一步降低。除此之外，腎血管阻力的增加等因素也會使腎臟在體液溶積過剩時的灌流減低，造成急性腎損傷進展(acute kidney injury progression)或是不易復原¹⁷。

因此在重症患者，不管有無急性腎損傷，只有在血管內容積不足情況下，才可以用靜脈輸液增加血管內容積。同時應該以小量及反覆評估輸液反應來決定何時達到目標，不再增加體液容積。若是目標已達成，則應維持適當的血管內容積及體液狀況，但應規則評估是否血管內容積不足或過剩。

以腎臟替代療法處理急性腎損傷合併體液容積過多

腎臟替代療法是以機械方式移除體內過多的鹽份、水分以及尿毒素，藉此改善病人預後。臨床上依照何種標準決定透析時機，在急性腎損傷患者在文獻上並不一致。在嚴重急性腎損傷患者，若有尿毒症狀引發危及生命之併發症，且可用腎臟替代療法處理，是緊急透析的適應症。體液容積過多常列名在重要的尿毒併發症中，也是臨床常見透析的適應症。自從RIFLE標準被提出當作急性腎損傷診斷及預後評估標準後，包括後續的AKIN標準及

KDIGO-AKI診斷標準皆廣為臨床使用，然而這一類標準當作診斷及預後評估已被證明有其效力，但是否可當作臨床介入(腎臟替代療法)的時機則無定論，除此之外我們更好奇，體液容積過剩之早期處理是否可改善預後，或是哪些患者會受益於早期體液容積處理。我們以晚近討論透析時機的三篇重要臨床試驗來探討體液過剩作為透析時機之標準，是否會改善患者預後(表五)。

2016年發表的AKIKI研究在重症患者中以AKIN第三期作為早期透析的標準，待嚴重症發症影響到生命安全再透析則作為對照組。試驗結果發現單純AKIN第三期就透析沒有較好的預後。其中體液容積過多，以急性肺水腫與低血氧，以每分鐘需要5公升以上氧氣或氧氣分率(FiO₂)超過50%作為透析標準，如此施作與傳統指標相近，此篇研究結論為患者在未出現體液滯留無法處理之前，並非良好的透析時機¹⁸。

同年發表在JAMA的ELAINE研究則收取嚴重急性損傷的患者作為母群體，這些患者雖然只達到第二期急性腎損傷，但生物標記(NGAL)濃度已上升，且已經臨床上有體液滯留或血氧合變差情形，此時開始介入透析，相較於待這些患者進展到第三期急性腎損傷有較好的預後。後續討論常將AKIKI及ELAINE的研究結果解釋為互相矛盾，然而必需考量到收案族群不同：以體液容積來說、前者容積過剩是排除標準；而後者容積過剩患者是納入標準，因此這些透析時機之標準不宜一概而論¹⁹。

表五 主要臨床試驗對於體液容積過多作為腎臟替代療法適應症

試驗(年份)	體液容積相關收案條件	絕對適應症	研究結論
AKIKI (2016) ¹⁸	排除：因體液容積過多引起急性肺水腫與低血氧，以每分鐘需要5公升以上氧氣或氧氣分率(FiO ₂)超過50%	因體液容積過多引起急性肺水腫與低血氧，以每分鐘需要5公升以上氧氣或氧氣分率(FiO ₂)超過50%	依體液容積過多指標開始透析為宜，不宜以AKIN stage III作為透析指標。
ELAIN (2016) ¹⁹	收入：藥物治療無效之肺水腫(PFR<300mmHg或是體重上升10%)	12個小時尿液<200毫升 (AKIN stage 3)	在體液容積過多患者，就算只有AKIN第二期，亦應開始透析
IDEAL-ICU (2018) ²⁰	排除：體液容積過合併急性肺水腫	體液容積過合併急性肺水腫	敗血症合併RIFLE第三期急性腎損傷透析早期透析無益，應以臨床體液過多決定

最晚近發表的IDEAL-ICU研究，是探討重症患者在診斷嚴重敗血症合併急性腎損傷第三期時，即時進行腎臟替代療法或是等待48小時之後再評估是否需要透析，兩種策略中何者可改善存活²⁰。結果發現，兩種策略的存活率相仿，而在未出現體液容積過多患者及早透析並未改善預後²⁰。

結論來說，在體液過多合併急性腎損患者透析時機，目前建議的治療方式，以體液容積的評估做為導向，若未出現體液容積過多且對醫藥治療無效，則不應列為開始透析的適應症。

結語

臨床上對於體液容積評估應以動態指標，如被動抬腿測試，作為是否對輸液有反應之判斷依據，且選定輸液治療目標應以組織氧合改

善為主要目標，以小劑量給予輸液並反覆測定反應為原則。輸液的選擇以晶體溶液為首選，除非在低氯血症的情況下，否則應選擇氯離子含量較低的輸液以降低腎臟不良預後的風險。體液容積過量為腎臟替代療法之適應症，但未達體液過量前，應以藥物或其他方法先行減少體液容積過量風險，若無效才考慮腎臟替代療法使用。

參考文獻

1. Hughes RE, Magovern GJ: The relationship between right atrial pressure and blood volume. *AMA Arch Surg* 1959; 79: 238-43.
2. Marik PE, Cavallazzi R: Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;

- 41: 1774-81.
3. Michard F, Teboul JL: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000-8.
 4. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37: 2642-7.
 5. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al: Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1475-83.
 6. Aneman A, Sondergaard S: Understanding the passive leg raising test. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1493-5.
 7. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R: Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 541-57.
 8. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11.
 9. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
 10. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16: R94.
 11. 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.
 12. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al: How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016; 35: 75-83.
 13. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, et al: Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1561-71.
 14. Martensson J, Bihari S, Bannard-Smith J, et al: Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects: The SWIPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1797-806.
 15. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et

- al: Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 829-39.
16. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al: Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 819-28.
17. Ostermann M, Straaten HM, Forni LG: Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Crit Care* 2015;19: 443.
18. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375: 122-33.
19. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2190-9.
20. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al: Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1431-42.

