



# 蛋白尿與微量白蛋白尿

黃清意<sup>1</sup> 賴世偉<sup>2</sup> 林正介<sup>3</sup>

## 前言

在門診或健康檢查當中，常常可以意外發現病人有蛋白尿(proteinuria)的情況。蛋白尿可以是暫時性及良性的變化（腎血管血流變化所造成）或者是腎臟及心臟疾病的早期變化。隨著糖尿病合併腎病變的發生有逐年上升的跡象，我們必須對蛋白尿這個議題要有更嚴謹的態度及認識，如果能夠在微量白蛋白尿（microalbuminuria）時就偵測出來並積極處理，就能延緩腎臟功能惡化的速度。在這一、二十年來的各項研究都顯示蛋白尿是慢性腎病變惡化的主因。長時間的蛋白尿會造成pro-inflammatory及fibrogenic cytokines的產生，進而造成progressive glomerulosclerosis，腎小管的萎縮，腎間質的纖維化，腎臟功能退化。以下將針對蛋白尿的定義、機轉、檢驗法、診斷做一些介紹。

## 尿中蛋白質的成分(Component of urine protein)

1 中國醫藥大學附設醫院家庭醫學科住院醫師

2 中國醫藥大學附設醫院家庭醫學科主治醫師

3 中國醫藥大學附設醫院院長

關鍵字: macroalbuminuria, microalbuminuria, proteinuria, urine dipstick testing, spot urine sampling

尿液中的蛋白質包括以下幾種：白蛋白（albumin），大約有20%；其它的成分還有亨利氏管上皮細胞所分泌的Tamm-Horsfall mucoprotein和一些免疫球蛋白輕鏈（immunoglobulin light chain）及 $\beta$ 2-microglobulin所組成。

## 定義

健康成人每天的尿中蛋白質排出量應小於150毫克，其中，白蛋白的每天排出量應小於30毫克。故每天的尿中蛋白質排出量大於150毫克就稱為蛋白尿。微量白蛋白尿（microalbuminuria）的定義就是白蛋白的每天排出量介於30 - 300毫克。巨量白蛋白尿（macroalbuminuria）的定義就是白蛋白每天排出量大於300毫克。其實我們常常被“proteinuria”及“albuminuria”這兩個名詞所混淆，這都是因為對蛋白尿的定義及成分不完全瞭解所造成的。

## 蛋白尿的機轉

### 腎絲球的過濾增加（Increased glomerular filtration）

腎絲球的過濾增加主要是因為腎絲球的通透性(permeability)改變所造成的。



正常的腎絲球血管屏障會限制分子量較大的陰離子像albumin的濾過。Particles要通過腎絲球血管屏障主要取決於過濾物的size和charge來決定。高血糖及腎絲球腎炎會造成large pores的數目上升及腎絲球血管屏障上的heparan sulfate (charge barrier的主要成分，是一種polyanion) 減少，而造成通透性的改變。

## 腎小管的重吸收減少 (Inadequate tubular reabsorption)

正常情況下，一些較小的蛋白質像 $\beta 2$ -microglobulin，免疫球蛋白輕鏈及氨基酸會通過腎絲球血管屏障。這些物質會在近端腎小管被重吸收。在腎小管疾病與腎臟間質性疾病時，重吸收會出現障礙，而造成蛋白質的流失。值得提醒的是這一類的蛋白質流失量會比腎絲球過濾率增加所造成的蛋白尿輕微。

## 過量性蛋白尿 (Overflow)

當我們體內的small proteins濃度增加，腎小管來不及重吸收這些濾過的小蛋白分子時，就會造成過量性蛋白尿。例如：血液科的惡性疾病像多發性骨髓瘤(multiple myeloma)會造成免疫球蛋白輕鏈的大量分泌(Bence-Jones protein); 橫紋肌溶解症發生時的myoglobinuria; 血管內大量溶血時的hemoglobinuria。

## 分泌增加 (Increased secretion)

另外，亨利氏管上升支及遠端腎小管會分泌Tamm-Horsfall mucoprotein。在一

些腎臟間質性疾病，逆流性腎病變以及阻塞性尿道炎時，Tamm-Horsfall mucoprotein會溢出而造成流失。

## 蛋白尿的檢驗法

### 半定量法 (semiquantitative measurements)

#### (1) Urine dipstick testing

只能偵測到尿中的白蛋白，並不能偵測其它小分子量的輕鏈球蛋白。當尿中的白蛋白未超過300-500mg/day時，urine dipstick並不會呈陽性反應。所以urine dipstick testing敏感度較低(32%-46%)但特異性高(97%-100%)。換句話，當urine dipstick testing呈陽性反應，就表示尿液中已經出現巨量白蛋白尿(白蛋白每天排出量大於300毫克)。在微量白蛋白尿時(白蛋白的每天排出量介於30-300毫克)，urine dipstick testing無法呈現陽性反應。所以用urine dipstick testing來篩檢糖尿病腎病變所造成的蛋白尿並不適當，因為早期糖尿病腎病變可能只出現微量白蛋白尿。

另外，在鹼化的尿液( $\text{pH} > 7$ )、過濃縮的尿液(尿比重 $> 1.020$ )、明顯的血尿，白血球尿或24小時內使用過含碘的顯影劑時，urine dipstick testing會呈現偽陽性的結果。相反的，當酸化的尿液、過稀釋的尿(尿比重 $< 1.005$ )時，就有可能會出現偽陰性。除此以外，urine dipstick testing的價數也可以用來預估蛋白



尿的量。

1+ ≈ 30mg/dL

2+ ≈ 100mg/dL

3+ ≈ 300mg/dL

4+ ≈ 1000mg/dL

## (2) Sulfosalicylic acid test (SSA)

可以檢驗所有的蛋白質，不會只侷限於白蛋白。當urine dipstick test呈蛋白質陰性反應但24小時尿液顯示大量蛋白尿或單泡尿顯示大量蛋白尿(下文會描述)時，這時候可能要考量是白蛋白以外的蛋白質，就可以用sulfosalicylic acid test來做進一步確定。如果SSA呈強烈陽性，我們就可以確定有非白蛋白(non-albumin)的蛋白質流失。最常見的是輕鏈免疫球蛋白。此檢驗法係用20%的sulfosalicylic acid和10ml的尿液混和，看其混濁度來預估其中的蛋白質含量，可細分為六等級：

0= 0 mg/dL

Trace = 1-10 mg/dL

1= 15-30 mg/dL

2= 40-100 mg/dL

3= 150-350 mg/dL

4= >500 mg/dL

## 定量法 (quantitative test)

上文已提到，尿中的白蛋白量必須大於300毫克，urine dipstick testing才會偵測到陽性的結果。所以針對測量microalbuminuria，必須使用以下的方法：

### (1) 24小時的尿液收集

仍然是偵測微量蛋白尿的黃金標準，特別是當病人的蛋白尿有circadian rhythm時。但是因為費時且常常有收集檢體時的誤差，故不適合用來當篩檢的工具。

### (2) 單泡尿檢驗法 (Spot urine sampling)

此方法是由Dr.Ginsberg在1983年發表在新英格蘭期刊上而推廣出來。近幾年來，已經有多個實驗證實單泡尿和每天蛋白尿排出量沒有多大的差異。為了確保單泡尿的準確性，在開此項檢查時，以下的幾點我們要多加注意：

<1>確保病人在取尿前24小時並沒有劇烈的運動(因劇烈運動會導致暫時性的白蛋白排出量增加)。

<2>單泡尿和24小時蛋白尿收集的線性關係會隨著一天當中不同時段而有所差異。兩者之間最接近的值是在早上六點及正中午十二點的時候。故如果許可，最好在這些時段取尿。

<3>如果受測者的creatinine排出量跟我們所期待的值有差別時，則protein to creatinine ratio 或albumin-creatinine ratio的準確度會下降(例如，我們會低估一個肌肉男的白蛋白排出量，因為他的creatinine排出量會高於我們的預估值)。

有兩種單泡尿檢測法：

<1>The spot protein-creatinine ratio: 如果尿液常規檢查(urine analysis)或urine dipstick testing出現蛋白質陽性反應，就表示尿液中已經出現巨量白蛋



白尿(白蛋白每天排出量大於300毫克)，這時候我們可以使用spot protein-creatinine ratio來評估每天的蛋白質排出量。其單位為mg / mg。正常  $\leq 0.2$ ，若  $\geq 3.5$  則比較傾向於 nephrotic range proteinuria。

<2>The spot albumin-creatinine ratio: 如果尿液常規檢查或urine dipstick testing是陰性，但是我們仍然高度懷疑病人有微量白蛋白尿時，或者要篩檢微量白蛋白尿時，就可以開立spot albumin-creatinine ratio這一項檢查，單位是mg/g。The spot albumin-creatinine ratio  $< 30$ 是正常的，介於30-300就符合微量白蛋白尿的定義， $> 300$ 已經到達巨量白蛋白尿的程度。

### 什麼樣的病人應該接受蛋白尿的篩檢呢？

有危險因子的病人，例如：糖尿病、高血壓、腎絲球疾病等，都應該接受蛋白尿的篩檢。我們在一開始就可以用spot albumin-creatinine ratio來偵測是否有微量白蛋白尿的情形。如果albumin-creatinine ratio  $> 30\text{mg/g}$ ，就必須積極介入治療。如果albumin-creatinine ratio  $< 30\text{mg/g}$ ，建議病人每年仍需要接受spot albumin-creatinine ratio檢查。要注意的是，第一型糖尿病的病人在最初診斷出糖尿病的5年後，應該開始接受每年的微量白蛋白尿的篩檢。第二型糖尿病的病人在診斷出糖尿病時，即應該立刻開始接受每年的微量白蛋白尿的篩檢。

### 暫時性的蛋白尿 (transient proteinuria)

通常尿蛋白的流失量較輕微 ( $< 1\text{g/day}$ )。常見於發燒、劇烈運動後、心臟衰竭的人身上。當以上因素解除時就會自行恢復。

### 持續性的蛋白尿 (Persistent proteinuria)

National Kidney Foundation定義persistent proteinuria為利用蛋白質定量法，在間隔1-2週當中，連續測到  $\geq 2$ 次的蛋白尿。通常反映腎臟結構上出現問題，甚至有可能會持續惡化下去。唯有姿勢性蛋白尿 (postural proteinuria)，雖然是持續性的蛋白尿，卻有著非常好的預後，但這一種蛋白尿一般很少超過  $1\text{gm}/24\text{hrs}$ 。

### 如何評估有蛋白尿的病人

如果病人的尿液常規檢查或urine dipstick test顯示有蛋白尿，我們要如何評估呢？首先，考慮有沒有上述偽陽性的可能性，接下來要排除一些會造成腎臟血流改變而引起的暫時性蛋白尿 (transient proteinuria) 的狀況。如果偽陽性與暫時性的蛋白尿都已經排除，接下來我們可以再重做尿液常規檢查或urine dipstick test，如果蛋白尿  $\geq 1+$ ，就要再測spot protein-creatinine ratio。如果protein-creatinine ratio  $> 0.2$ ，就比較像姿勢性蛋白尿或腎臟疾病或其他疾病所造成的蛋白尿，這時候可以區分為如下：(1)如果protein-creatinine ratio  $< 3.5$ ，且病人為年輕



人，要考慮是姿勢性蛋白尿，這時候就要收集兩段式的尿液(split urine measurement)。活動時間的尿液收集是從早上7點到晚上11點，平躺時間的尿液收集是從晚上11點到隔天早上7點再收集尿液。若平躺8小時的尿中蛋白質排出量 $<50\text{mg}$ ，就可診斷為姿勢性蛋白尿。若平躺8小時的尿中蛋白質排出量 $\geq 50\text{mg}$ ，就比較像腎臟疾病或其他疾病所造成的蛋白尿；(2) 如果protein-creatinine ratio  $> 3.5$ ，就比較像腎源性的蛋白尿，例如：nephrotic range proteinuria。

### 微量白蛋白尿對於心血管疾病的影響

根據HOPE，NHANES III，PREVEND及EPIC的研究結果，微量白蛋白尿在糖尿病病患的盛行約20-30%；高血壓患者約11-17%；在沒有高血壓以及沒有糖尿病的患者約3-8%。微量白蛋白尿對心血管疾病的致病機轉還不是很明確，但有一個“Steno假說”認為微量白蛋白尿是反映generalized endothelial dysfunction。這些研究都支持利用angiotensin-converting enzyme inhibitors及angiotensin II receptor blocker來改善蛋白尿及減少心血管併發症（如心肌梗塞、中風，動脈粥狀硬化）。所以微量白蛋白

尿對於非糖尿病病患以及非高血壓病患的心血管影響也是不能忽視的。

### 結語

家庭醫學科門診常常在健康檢查中意外發現病人有蛋白尿的情形，回顧了蛋白尿這個主題及做了一些整理，希望可以對蛋白尿有更深入的瞭解及清楚的觀念，以幫病人做最妥善的處理。

### 參考資料

1. Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S: Proteinuria: How to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med* 2003;70:535-47.
2. Venkat KK: Proteinuria and microalbuminuria in adult: Significance, Evaluation and treatment. *South Med J* 2004;97:969-79.
3. Simerville JA, Maxted WC, Phira JJ: Urinalysis. *Am Fam Physician* 2005;71:1153-61.
4. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
5. Michael FC, Jonathan LT: Proteinuria in Adults: A diagnostic Approach. *Am Fam Physician* 2000;62:1333-42.
6. Matthew FY, Amanda IA, Nicholas JW: What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:271-6.