

尿毒出血之診斷與治療新進展

葉時孟^{1,2} 洪啓智^{1,2} 陳鴻鈞^{2,3}

¹ 高雄市立大同醫院 內科部

² 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

³ 高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

摘要

當腎臟功能惡化進展到尿毒症，通常影響的是全身性的問題，出血傾向是其中的一環，統稱為尿毒出血，其背後的原因是多元的，包括尿毒素的堆積、繼發於腎功能不良的貧血等，主要影響的是血小板的功能。傳統測定尿毒出血傾向的方法是出血時間，較具侵襲性且再現性低。現今已有多種新的測定血小板功能的方法，已部分嘗試於此方面的評估。現有的治療包括透析、校正貧血、抗利尿激素使用等，皆基於實驗室數據的改善，尚缺乏直接的證據，有賴更進一步的臨床研究。

關鍵詞：慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)
血小板功能異常 (Platelet dysfunction)
尿毒症 (Uremia)
尿毒出血 (Uremic bleeding)

前言

腎功能不全與出血傾向的關連，目前公認最早由病理學之父，義大利的學者莫爾加尼 (Giovanni Battista Morgagni, 1682-1771) 首先描述。他觀察一個病人在其臨終的症狀，包括噁心、嘔吐、頭痛和意識模糊與其在解剖時所發現的萎縮腎臟作連結，即現在大家所熟知的尿毒症 (uremia)¹。在透析尚未發達的年代，尿毒出血 (uremic bleeding) 是造成病人死亡一個重要原因，可能造成自發性出血，包括胃腸道出血和腹腔內出血等。歷經 200 多年的發展，目前已知的治療模式包括改善貧血 (輸血或使用

erythropoiesis stimulating agents, ESA)、抗利尿激素 (DDAVP, desmopressin)、透析治療、使用雌性素 (conjugated estrogen) 等，但目前的證據仍局限於實驗室檢查血小板功能的改善，尚未有實際與預後的直接相關證明。本篇將就正常凝血機轉、尿毒出血目前較接受的原因、傳統和較新的血小板功能缺損測定，和就實證醫學的角度，來討論與回顧現今相關的治療。

正常凝血機轉

正常於血管未受損的情形下，血小板在未活化的狀況於血管內隨著血液流動，一旦有血管受損出血，首先會誘發局部血管收縮，繼而

以血小板為主的初級凝血 (primary hemostasis) 形成初步的血栓；接下來以凝血因子 (coagulation factors) 為主的次級凝血 (secondary hemostasis)，經外在和內在途徑 (extrinsic & intrinsic pathway) 形成 prothrombin activator，促進最後 fibrin threads 的形成，以網狀結構網羅血小板、血球、血漿，組成血栓 (blood clot)。

尿毒出血的病理變化

尿毒出血的病理變化目前一般認為問題出在對以血小板為主的初級凝血的影響。在主要牽涉的三個步驟：血小板附著 (adhesion)、活化及釋放 (activation and secretion) 協力因子、血小板聚集 (aggregation) 上，尿毒症的病人有多發的原因會造成各步驟的缺損，因此影響是全面、多發性的。目前較公認會影響尿毒出血的因素有：

一、尿毒素 (Uremic toxin)

一些研究指出，不論是小分子或中分子的尿毒素皆可能會影響血小板的凝集和促凝血因子的釋放^{2,3}，間接導致凝血功能的異常。早期和近期的一些研究都證實藉由透析移除尿毒素可部分改善出血傾向^{4,5}。

二、貧血 (Anemia)

隨著腎功能的惡化，(1) 紅血球生成素於腎間質的製造不足；(2) 紅血球於尿毒的環境下壽命縮短；(3) 造血原料特別是鐵質可能因消化道出血或如透析過程的流失，而造成日益嚴重的貧血。在紅血球數量足夠的情況下，血小板會相對上被較多的紅血球排擠至血管週邊較接近內皮細胞的位置。一旦血管受傷，內皮細胞受損，血小板則能很快附著至受傷部位，形成血小板栓子。但是若在嚴重貧血的情況下 (血比容 < 25%)，失去了紅血球數量上優勢的排擠作用，血小板則會至血流較中心的位置，無法很快的啓始血小板和內皮細胞的交互作用，造成凝血功能的缺損⁶。使用紅血球生成素或輸血可長期或暫時的校正貧血問題和改善凝血功能。

三、凝血因子異常

血小板需靠 von Willebrand factor (vWF) 與內皮細胞行附著以起始初級凝血，而較大分子

量的 vWF 是真正較具功能的因子，對血小板的附著也最為重要。尿毒症的病人其血清內的 vWF 和第八凝血因子 (Factor VIII) 是正常或較正常人為高的，但大分子量的 vWF 是缺損的⁷。可能的原因是慢性內皮細胞的傷害導致內皮細胞凝血因子的釋放，但功能較佳的大分子量 vWF 合成不足。

傳統尿毒出血血小板功能不良的測定－出血時間 (bleeding time)

出血時間為 Duke 於 1910 年發展出來活體 (in vivo) 評估血小板功能的一個測試⁸，測試方法為在皮膚上造成一個小切口，通常是前臂，測量從切口造成到停止流血的時間；後來為了標準化，規定了加壓的壓力和切口的大小。後來又有 Ivy method，切口改於耳垂。優點是簡單可行，不需要太複雜的儀器，但缺點是較具侵入性、再現性低、敏感度低且費時 (正常約 2~10 分鐘，異常的可以到半小時)。

在較新的血小板功能檢測發展出來之前，出血時間一直作為評估尿毒出血嚴重度和治療後是否改善的指標，潛在問題如前述的缺點其再現性低、費時且檢測值差異大在現今是否能作為客觀的標準令人質疑。而基於實證醫學 (evidence based medicine) 的觀點，缺乏與臨床預後的連結是最大的問題，改善出血時間是否等於減少出血實際還需進一步證實。

血小板凝集試驗 (Platelet aggregation test)

發展於 1960 年代，利用加入 ADP 等 agonist (促效劑) 促使血小板凝集而改變透光度，以測定透光度的變化來評估血小板凝血功能。和出血時間一樣較為費時，且其模擬凝血的狀況為靜止加入 agonist，非實際上高血流剪力的情況下，較不會引發初級凝血⁸。

使用 PFA-100 (platelet function analyzer) in vitro closure time 評估尿毒出血

PFA-100[®] (Platelet function analyzer) 是由德國德靈 (Dade-Behring) 於 1998 年所研發出來的

儀器，利用 shear-flow rate 原理，於體外模擬血管受傷後血小板黏附和凝集過程。首先收集加入抗凝劑的全血，放入樣本儲存器 (sample reservoir) 後，機器便以持續性負壓將血液經由毛細管和微小孔洞 (約 147 μm) 抽出，如此會施以高速的剪力流 (high shear flow) 於血小板，而附有孔洞的生化膜上覆蓋有一層膠原蛋白，膠原蛋白膜上還塗覆腎上腺素 (epinephrine, EPI) 或 ADP，血小板接觸到膠原蛋白後便會誘發血小板的初級凝血 (primary hemostasis)；血小板會被活化並且釋放出顆粒物質，之後的血小板會彼此相黏而形成聚合體 (aggregates)，即模擬血小板 adhesion、activation and release、aggregation 的過程，而最後血小板聚合在孔洞中形成血小板血栓，並因此逐漸使血流減少，到最後阻礙血液的流動 (圖一)。

PFA-100[®] 儀器即是測量從開始到血小板所形成的栓子 (primary clot) 封住孔洞的時間，此一時間即為封閉時間 (closure time; CT)，有別於較傳統的出血時間，CT 為體外 (in vitro) 的方式。封閉時間為血小板功能的指標，會受到血小板數目 (太少) 和 / 或活性 (太低)、血漿中類血友病因子 (vWF) 不足、和貧血、低血比容造成流動上血小板不易附著等的影響。

而如上述附有腎上腺素的膠原蛋白檢測膜 (collagen/epinephrine [Col/EPI] test cartridge) 是最原始用來檢測由內在血小板本身缺陷、類血友病、或暴露到血小板抑制劑而誘發之血小板功能障礙的檢測盒，而附有 ADP 的膠原蛋白檢測盒 (collagen/ADP [Col/ADP] test cartridge) 則是在 Col/EPI 檢測異常時，作為是否因為 ASA 或含 ASA 藥物的作用而導致檢測結果異常的指標。

2003 年於斯洛維尼亞的研究小組 Zupan 等人即發表比較出血時間、血小板凝集時間 (platelet aggregation) 和封閉時間 (closure time) 於已經接受透析的病人和正常人之間的差異，藉以評估不同血小板功能檢測於尿毒症病人初級凝血缺損的適用性，而這是立論於假設每個透析病人確實都有尿毒出血傾向。結果發現僅 PFA-100[®] 所檢驗的封閉時間，不論是 Col/EPI

或 Col/ADP，於透析病人有顯著的延長，而其他的血小板凝集時間、出血時間皆看不到明顯的差異⁹。因此認為封閉時間對於尿毒出血的評估來說是較具敏感性的，此研究另外的限制在於透析病人有較明顯的貧血，即可能直接影響到封閉時間測定的結果。

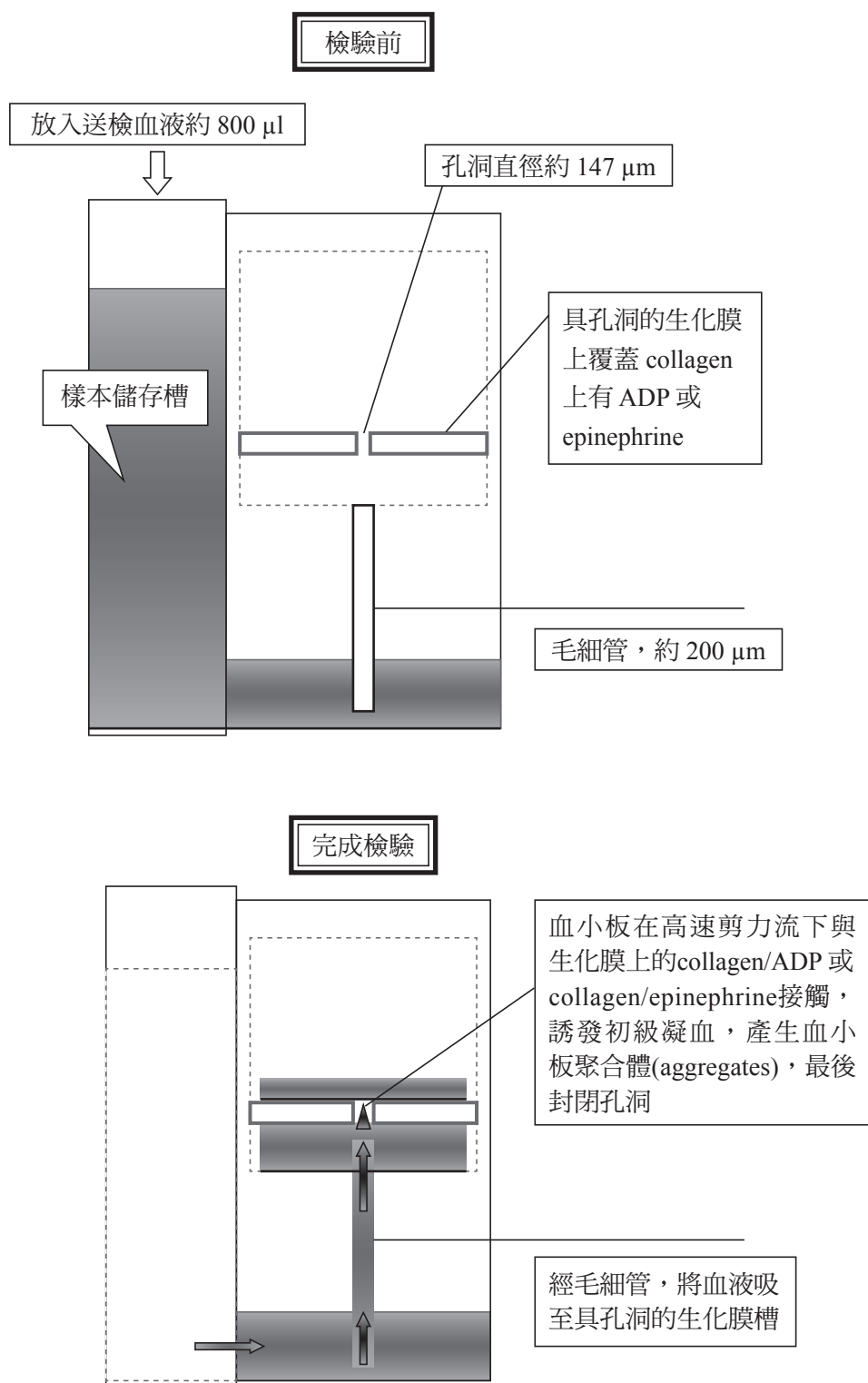
2008 年 Shir-Jing Ho 等人發表不同的結果，他們分析了 42 個病人，包括 23 位透析病人、9 位慢性腎衰竭但尚未進入透析的病人、7 位急性腎衰竭的病人和 3 位腎病症候群但腎功能仍正常的病人。他們的觀點是將傳統的出血時間當作 gold standard 而比較其他不同血小板功能測試方法，包括 PFA-100、Platelet aggregation test、Cone platelet analyzer、Thromboelastography 等之間的預測性，同時分析出血時間和 eGFR、Cr、BUN 之間的關連性。結果發現其間的同質性低，其他的血小板測試異常並無法預測出血時間的延長，且分析出血時間和 eGFR、Cr、BUN 之間的線性關係結果得到相當差的關連性¹⁰。此研究的缺點在於將透析和尚未透析的病人混合在一起分析不甚恰當，另外出血時間可否當做標準 (gold standard) 的問題仍未解決。

其他測定血小板功能的方法

其他測定血小板功能的方法還包括：Cone and platelet analyzer，為血小板凝集試驗 (platelet aggregation test) 的改良，可用機器較快速的執行。還有 ultra rapid platelet function assay、Flow cytometry 等方法，較為昂貴，或過於繁複，僅限於在實驗室執行，而無法快速、便利的協助臨床診斷使用⁸。

尿毒出血的確切診斷

尿毒出血的診斷目前仍需靠臨床的排除法，前提是尿毒症的存在和出血傾向，腎功能的惡化和尿素氮的升高會伴隨著血小板功能異常的比率增加，但並非呈線性關係¹⁰。當然需排除血小板過低，或者是 prothrombin time (PT)、partial thromboplastin time (PTT) 等凝血因子異常造成的凝血功能障礙，因為於單純尿毒症引起出血傾向的病人來說，這些是不該出現的。抗



圖一 PFA100 血小板功能測試示意圖。

上圖：測試前，樣本儲存槽為放入測試血液處，毛細管為吸收血液的通道，最後為具孔洞的生化膜，上覆有 collagen / ADP 或 collagen / epinephrine。

下圖：檢驗時經毛細管將送檢血液吸入具孔洞的生化膜槽，在高剪力流下血小板與生化膜上的 collagen/ADP 或 collagen/epinephrine 接觸，誘發初級凝血，最後形成血小板聚合體 (platelet aggregates) 封閉孔洞，從測試開始到封住孔洞的時間即稱為封閉時間 (closure time)。

血小板的藥物和消炎劑 (NSAIDs) 等，也是需排除造成血小板功能異常的因素。傳統上以出血時間來當做出血傾向的代表，但測量出血時間需於病人身上直接活體施行，較為不便且具侵襲性，也不適宜作為方便追蹤的診斷工具。臨床上 PFA-100 所測量的封閉時間為體外進行，再現性佳，是另一個可以互補快速使用評估的工具。而其他的血小板功能測定的方法如上述的血小板凝集試驗、cone and platelet analyzer、ultra rapid platelet function assay、flow cytometry 等因較為繁複、昂貴，僅限於實驗室研究，較不適合廣用於臨床評估。早期的文獻針對小數目的慢性腎臟病人研究，認為尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) > 60mg/dL，或血中肌酐酸 (creatinine) > 6.7 mg/dL，出血時間會有明顯的延長^{6,11,12}，即較可能有尿毒出血的傾向。而就本院慢性腎臟病人的觀察，於慢性腎臟病第四期以上 (即估算腎絲球過濾率 < 30 ml/min/1.73 m²) 即有較高的病人比率會有血小板功能異常 (約 35%)，於慢性腎臟病第五期 (即估算腎絲球過濾率 < 15 ml/min/1.73 m²)，則有高達約 7 成的病人會有血小板功能異常。因此於透析或慢性腎臟病後期的病人，即為臨床上高度懷疑有尿毒出血傾向的病人，佐以出血時間或 PFA-100 所測定的封閉時間，為現階段評估尿毒出血較方便可行的方法。

尿毒出血的治療

尿毒出血的治療發展至今，總計有透析治療、校正貧血、抗利尿激素 (DDAVP) 的使用、冷凍沉澱品 (cryoprecipitate) 的補充、雌性素的使用等，以下分別作討論。

一、足量透析治療

藉由移除 uremic toxins，可改善因尿毒素影響血小板凝集和促凝血因子釋放的不利狀況。在過去一些使用出血時間和血小板凝集試驗於透析治療前後比較的研究，都間接證明了一部分的病人可藉由腹膜透析治療或血液透析治療移除尿毒素來改善凝血功能，而腹膜透析又似乎優於血液透析^{13,14}，可能是因為血液透析時血液會曝露於透析膜。

二、校正貧血

如前述，於低血容的情況下，血小板不易附著於受傷的內皮細胞起始初級凝血的過程。而慢性腎病患者貧血最主要的原因是紅血球生成素製造不足所致，因此對病人補充適量的重組人類紅血球生成素是廣為接受的作法。現今統稱為紅血球生成刺激劑，包括了較短效的 Epoetin α 與 β 和新發展較長效的 Darbepoetin α 、Methoxy polyethylene glycol-Epoetin β ，可長期有效的改善貧血的問題。而若需於短期間內改善貧血的狀況，輸入紅血球濃厚液是另一個選擇，將血比容昇至 25%~30% 可使因貧血影響凝血的因素降低。

三、抗利尿激素

抗利尿激素為由下視丘所製造，由腦下垂體後葉分泌，可作用於血管促進血管收縮和作用於集尿管以濃縮尿液。尿毒症的病人其血液中的 factor VIII 和 vWF 一般研究上雖較正常人為高，但較具有功能的大分子 vWF 是缺損的，由之前的文獻發現抗利尿激素可促使血小板中的 vWF 釋放，包括較具功能的大分子 vWF，以暫時改善血小板凝血功能，之前的測試皆為根據出血時間的縮短，持續時間可達 4-8 小時。其優點是作用時間快，可用於急症，且可避免輸血的風險。但以往的建議都是不反覆使用超過 48 小時，原因是可能發生的作用減低的情形。過去一些對 von willebrand disease (VWD) 的病人的研究發現，可能是因為抗利尿激素所促使內皮細胞和血小板釋出的 vWF 耗盡的關係，在第二次之後施與的抗利尿激素即可能出現減敏 (tachyphylaxis) 的現象，vWF 於血清中上昇的比例可減少約 30%¹⁵，是不是大幅度且有意義的影響凝血可能還有待進一步的研究，但一般都是不建議長時間連續使用。尿毒症的病人其血小板中所貯存的 vWF 在過去的研究約只有正常人的一半⁷，是不是如同 VWD 的病人對抗利尿激素有相同或甚至更厲害的減敏現象，目前尚未有研究證實。於 2007 年 Hedges 等人在 Nature Clinical Practice Nephrology 所做的文獻回顧，若病人的出血於首次的抗利尿激素給予仍無法控制，根據目前證據所做的建議是應尋求其他

的方法來幫助病人止血，而不再給予額外的抗利尿激素¹⁶。

四、冷凍沉澱品 (Cryoprecipitate) 的補充

如前述，尿毒症病人其較具功能的大分子 vWF 是缺損的，冷凍沉澱品裏面富含 fibrinogen、factor VIII、vWF、fibronectin、factor XIII，可暫時性校正相關凝血因子缺損引起的出血傾向，在 1 個小時發揮效果，持續達 18 小時。但缺點是潛在的因輸血引起的感染和不良反應可能會發生。至於血小板的補充則較不建議，因為一旦進入尿毒的環境，血小板很快就會功能不良失去應有的效用，只有在無法控制的出血時，與其他的療法併用⁶。

五、雌性素的使用

一開始是觀察到 VWD 的病人於懷孕時其出血傾向會改善，因此針對尿毒病人使用雌性素作研究，發現有 80% 的病人可以改善出血時間。一般建議是 0.6 mg/kg 連續 5 天靜脈注射，一開始的效果可在 6 小時出現，反應高峰會出現於 5-7 天，可持續約 14 天。口服 50mg/天，持續 7 天亦可改善出血傾向，但持續時間可能會較短 (約 4 天)^{6,17,18}。目前臺灣大部分醫院皆無較大劑量的雌性素靜脈注射劑，而口服雌性素一般一顆為 0.625 mg，以一個 60 公斤的人來說，一個人一天要吃到 80 顆!! 故在現今臨床的應用上有其困難之處，常見變通性的一些小劑量的雌性素使用時有所聞，但是背後缺乏實證醫學的支持。

六、其他

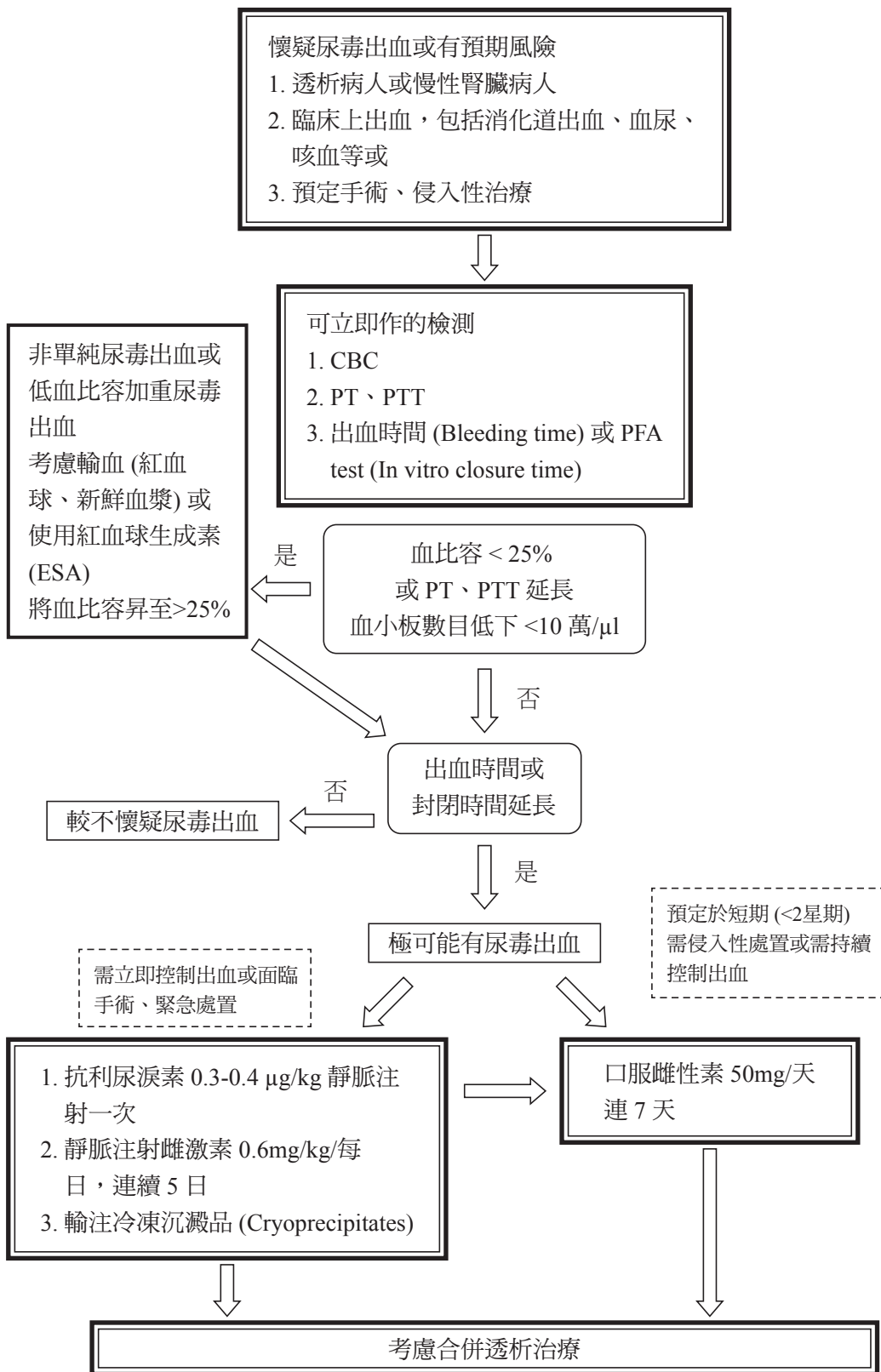
其他較少建議使用的方法為抑制纖維蛋白溶解的藥物 (antifibrinolytic agent) 的使用，代表藥物為 tranexamic acid (商品名為 Transamine)，主要機轉在於抑制負責分解 fibrin 的 plasminogen 和 plasmin 的活化，間接達到緩和繼續出血的效果，常用於流鼻血、口腔出血、月經出血等，但其潛在的副作用在於可能於非預期的地方產生血栓，如治療蜘蛛膜下腔出血而造成周圍腦部的梗塞和腦水腫¹⁹，而其結構又與 γ -aminobutyric acid (GABA) 類似，為 GABA 受體拮抗劑，可能直接導致癲癇的發作²⁰，因此於尿毒症病人身上需特別謹慎使用。

結論

尿毒出血的發現到現在已有 200 年了，機轉是多方面的，至今未完全明瞭。臨床的診斷上基本仍是排除性的，必需有尿毒症的事實再加上無其他影響凝血的因素存在；而由於影響的層面是血小板的功能，所以血小板的數量和 PT/PTT 應該是正常的。傳統測定血小板凝血功能的檢驗是出血時間，但因較具侵襲性且再現性低，目前已有一些體外試驗的方法如 PFA-100 所得的 closure time 可以試著替代原先的測定方法。治療上包括改善貧血 (輸血或使用紅血球生成素)、抗利尿激素、透析治療、使用雌性素等 (圖二)，但目前的證據仍局限於實驗室檢驗數據的改善，尚未有實際與預後的直接相關證明，有賴更多的臨床研究來證實。

參考文獻

1. GB M *Opera Omnia Ex Typographia Remondiniana*. Venezia, Italy 1764.
2. Remuzzi G, Pusineri F. Coagulation defects in uremia. *Kidney Int Suppl* 1988; 24: S13-7.
3. Andrassy K, Ritz E. Uremia as a cause of bleeding. *Am J Nephrol* 1985; 5: 313-9.
4. Bilgin AU, Karadogan I, Artac M, Kizilors A, Bligin R, Undar L. Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA-100. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR141-5.
5. Rabiner SF, Molinas F. The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure. *Am J Med* 1970; 49: 346-51.
6. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96: 168-79.
7. Galnick HR, McKeown LP, Williams SB, Shafer BC, Pierce L. Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia. *Am J Med* 1988; 85: 806-10.
8. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev* 2005; 19: 111-23.
9. Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P. Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 746-51.
10. Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA. Platelet function testing in uraemic patients. *Hematology* 2008; 13: 49-58.
11. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Neild GH. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 1988; 60: 83-7.
12. Salman S. Uremic Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Hospital Physician* 2001; 7 6: 45-50.



圖二：尿毒出血的診斷流程及治療。
 透析病人及慢性腎臟病後期(第四、五期)病人為需高度懷疑有尿毒出血傾向的病人。需檢測是否有其他可能加重尿毒出血的因子，包括低血比容、血小板數量不夠、凝血因子異常等，之後再輔以出血時間或封閉時間的測定來評估尿毒出血，決定是否介入治療。

13. Lindsay RM, Friesen M, Koens F, Linton AL, Oreopoulos D, de Veber G. Platelet function in patients on long term peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1976; 6: 335-9.
14. Lindsay RM, Friesen M, Aronstam A, Andrus F, Clark WF, Linton AL. Improvement of platelet function by increased frequency of hemodialysis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 67-70.
15. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; 82: 87-93.
16. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 138-53.
17. Livio M, Mannucci PM, Vigano G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-5.
18. Vigano G, Gaspari F, Locatelli M, Pusineri F, Bonati M, Remuzzi G. Dose-effect and pharmacokinetics of estrogens given to correct bleeding time in uremia. *Kidney Int* 1988; 34: 853-8.
19. Aledort LM. New approaches to management of bleeding disorders. *Hosp Pract (Off Ed)* 1989; 24: 207-11, 214, 219-21 passim.
20. Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 168-73.

Update of Diagnosis and Treatment in Uremic Bleeding

Shih-Meng Yeh¹, Chi-Chih Hung^{1,2}, and Hung-Chun Chen^{2,3}

¹*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital;*

²*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,*

Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung Medical University;

³*Department of Internal Medicine, Faculty of Renal Care, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University*

As renal function deteriorates to uremic stage, the whole body involved. Influence on hemostasis is just a part, called uremic bleeding, likely to be multifactorial, including accumulation of uremic toxins and anemia secondary to ineffective erythropoiesis, eventually result in platelet dysfunction. The traditional way for evaluating bleeding tendency in uremic patients is bleeding time, which is much invasive and has poor reproducibility. New methods are developed for investigation of platelet function, partially applied to evaluation of uremic bleeding. Present treatment of uremic bleeding includes dialysis, correction of anemia and desmopressin therapy. It is primarily based on improvement of laboratory data, but lacks direct impact on outcome. Further clinical trials are needed to prove. (*J Intern Med Taiwan* 2011; 22: 40-47)