·老年人心肾疾病专栏·

老年尿毒症出凝血异常1例

杜 婧，敖强国，王小丹，刘 胜，李美花，程庆砾*

（解放军总医院南楼临床部肾脏病科，北京 100853）

【关键词】尿毒症；出血；老年人
【中图分类号】R692.5; R592 【文献标识码】B 【DOI】10.3724/SP.J.1264.2014.00033

1 临床资料

患者男性，92岁，因“发现血肌酐、尿素氮升高17年余”于2012年7月16日入院。既往有冠心病病史45年，口服硫酸氢氯吡格雷（clopidogrel sulfate，75mg/d）等药物，病情平稳；同时伴有高血压、2型糖尿病、陈旧性脑梗死等病史，血压、血糖控制良好。查体：血压145/68mmHg（1mmHg = 0.133kPa），桶状胸，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音。心界不大，心率73次/min，律齐，心尖部可闻及2/6级收缩期杂音。双下肢无水肿，双侧足背动脉搏动减弱。右侧腕部动静脉内瘘可触及震颤，听诊血管杂音响亮。入院后检查：血红蛋白（hemoglobin，Hb）95g/L，血小板（platelet，PLT）146×10^9/L；尿常规：尿蛋白定性0.5g/L，红细胞（–），尿比重1.009；血生化：肌酐（creatinine，Cr）995μmol/L，尿素氮30mmol/L，钾4.5mmol/L，钙2.46mmol/L，二氧化碳22mmol/L；肝功能正常；凝血功能：凝血酶原时间（prothrombin time，PT）11.6s，凝血酶原活动度（prothrombin activity，PTA）129%，国际标准化比值（international normalized ratio，INR）0.86，凝血酶时间（thrombin time，TT）18.4s，活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）37.9s；血浆凝血因子活性：Ⅺ121.4%，Ⅴ160.4%，Ⅶ191.8%，Ⅹ70.7%，Ⅱ75.1%，Ⅸ120.3%，Ⅷ194.6%。

入院给予慢性肾衰竭一体化治疗，维持原降压、降脂治疗。硫酸氢氯吡格雷75mg、1次/d，加强营养支持治疗。2012年7月21日，双侧胫前皮肤出现多发淤斑，Hb 81g/L，PLT 142×10^9/L；凝血功能：PT 12.8s，PTA 104%，INR 0.98，TT 18.7s，APTT 44.2s，尿便潜血阴性，Cr 981μmol/L，尿素氮26.6mmol/L。增加红细胞生成素用量，监测Hb的变化。

2012年7月26日，口腔黏膜反复出血，约50ml，Hb 73g/L，PLT 182×10^9/L；凝血功能正常，外用明胶海绵、云南白药止血，开始规律无肝素血液滤过治疗。

2012年8月8日，回抽胃液呈暗红色，胃液及便潜血均阳性，Hb 57g/L，PLT 209×10^9/L，停用氯吡格雷，禁食，给予质子泵抑制剂静脉滴注、凝血酶胃管注入，间断输注红细胞、新鲜冰冻血浆，8月12日便潜血转阴，16日逐步开放饮食，Hb升至100g/L，PLT 176×10^9/L。未恢复氯吡格雷口服。

2012年9月1日，出现左下肢皮下包块，超声提示皮下血肿，约3.5cm × 1.7cm × 3.1cm。复查Hb 95g/L，PLT 161×10^9/L。此后患者多次出现皮下、黏膜、消化道出血，但对症止血治疗后Hb均维持稳定。

2012年9月14日，患者右手动静脉内瘘处杂音减弱，超声提示内瘘血栓形成，范围1.1cm × 0.4cm。给予达肝素钠（dalteparin sodium）5000U/d皮下注射。

2012年9月17日，右下肢皮下多处新发血肿，Hb 76g/L，PLT 207×10^9/L。停用达肝素钠。

2012年9月20日，出现背部皮下肿块，范围不断扩大，21日17：00最大时约30cm × 31cm × 4.5cm（图1），伴有血压下降，最低80/40mmHg，心电监护示窦性心动过速，心率109次/min，四肢皮肤湿冷，查Hb 70g/L，PLT 221×10^9/L，TT > 240s，APTT > 180s，血栓弹力图（thromboelastography，TEG）提示PLT二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）途径的抑制率为95.6%，自身抗体、抗中性粒细胞胞质抗体（antineutrophil cytoplasmic antibodies，ANCA）均阴性，给予维生素K、注射用血凝酶，输注红细胞8U、新鲜冰冻血浆6U，次日1：40患者血压逐渐平稳，24日局部出血停止，Hb 107g/L。



图1 2012年9月20日患者背部皮下血肿
Figure 1 Subcutaneous hematoma on September 20, 2012

收稿日期：2013−11−07；修回日期：2013−12−20
通信作者：程庆砾，E-mail: qlcheng64@163.com
敖强国，为共同第一作者

2012年10月19日，无新发出血、血栓，复查TEG，透析前PLT ADP途径抑制率75.9%，透析后降为50.6%。

2012年10月23日，鼻腔、口腔、消化道、皮下少量出血交替出现。

2012年10月29日，出现心肌酶和肌钙蛋白Ⅰ（troponin Ⅰ，TNI）升高，肌酸激酶同工酶（creatine kinase-MB，CK-MB）2.42mg/L，肌红蛋白282mg/L，心电图V_4、V_5导联出现可疑Q波，V_3～V_6导联ST段压低，T波倒立。超声心动图可见新发室壁运动障碍，波及左室前壁、前间壁、心尖部，室间隔中段-心尖段，左室射血分数由原来的60%下降至45%。考虑急性心肌梗死，因伴发出血，未给予抗凝、抗PLT治疗，加强扩张冠状动脉、改善心肌营养，补充红细胞纠正贫血等治疗。10月30日复查TNI达峰值9.25μg/L，之后逐渐下降，11月12日恢复正常（图2）。

此后患者仍反复出现鼻腔黏膜、皮下、呼吸道、消化道黏膜出血，2013年2月因多器官功能衰竭死亡。

2 讨 论

该病例为92岁高龄尿毒症患者，既往有稳定型心绞痛病史，长期口服氯吡格雷治疗，入院后行无肝素血液滤过治疗，反复出现皮下、黏膜、消化道出血，停用氯吡格雷，5周后动静脉内瘘血栓形成，针对血栓给予小剂量低分子肝素治疗，皮下出血量明显增加，停用低分子肝素，6周时又发生大面积心肌梗死。患者病程中出血和血栓的风险均非常突出，采用抗栓治疗即出血，甚至导致失血性休克，停用抗栓治疗又发生血栓事件，包括大面积心肌梗死，给临床治疗决策带来很大挑战。

尿毒症患者常有明显的出血倾向[1]，多表现为口鼻黏膜出血、皮下淤斑、消化道出血、血管穿刺部位出血等，一般损伤后出血多见，很少有自发出血，消化道大出血常为非透析患者死亡的主要原因。但本例高龄尿毒症患者长期卧床，反复皮下出血均为自发性，无损伤因素的参与，而且当皮下出血发生在背部疏松部位范围难以局限时，也会导致失血性休克而危及生命。

尿毒症患者PLT数量及凝血因子水平一般均正常或升高，出血的主要原因为PLT功能异常[2]。本例患者多次复查PLT水平及凝血功能、凝血因子活性，只有2012年9月20日因大出血导致凝血因子丢失出现TT、APTT延长，出血停止后很快恢复正常，其余指标均在正常范围，病程中也检查了自身抗体、免疫系列指标，排除了自身免疫性疾病导致的出血。

尿毒症患者PLT功能异常，光镜和电镜观察可见PLT体积减小，PLT颗粒含量减少[3]。通过流式细胞仪测定PLT表面P-选择素的荧光强度来反映PLT的活性，发现尿毒症患者PLT对ADP（激活P2Y受体介导的相邻PLT的黏附）、凝血酶受体相关肽（激活PLT上的凝血酶受体PAR-1）和交联胶原相关肽（激活糖蛋白Ⅵ介导的PLT和胶原黏附）的反应均下降[4]。

其原因还不完全明了，除了PLT自身的改变外，尿毒症毒素在其中也发挥着重要的致病作用[5]，多种毒素如胍基琥珀酸、苯酚、中分子物质、一氧化氮等的聚集均能导致PLT功能异常。一般认为透析可以改善尿毒症PLT功能和出血风险，但也只能部分缓解，无法完全纠正，而且透析可能短暂地恶化PLT功能。

PLT功能的检测方法包括出血时间、光学比浊法集合度测定（曾作为金标准）、阻抗法集合度测定等，但因具有损伤性、重复性差、耗时、样本量大等原因，临床应用受到一定限制，笔者采用TEG检测PLT图，能及时地反映PLT功能状态[6]。检测时利用全血直接检测，主要工作原理：血标本中央的金属针受到血块切应力作用，随之一起旋转，因而切割磁力线产生电流，经电脑处理后，便形成TEG曲线。采用TEG PLT图可以计算出PLT抑制率，主要用于评价抗PLT药物疗效，笔者发现PLT图能很好地反映尿毒症患者PLT功能异常。患者1年前血Cr 389μmol/L左右，无明显出血倾向，因为其他原因停用氯吡格雷，PLT的ADP途径抑制率为25.6%，也就是说PLT功能保存了75%。而9月25日存在出血倾向，且停用氯吡格雷2个月余PLT的ADP途径抑制率为95.6%，PLT功能几乎完全抑制。10月19日经治疗出血基本缓解后复查TEG，血液滤过前ADP途径抑制率为75.9%，PLT功能部分恢复，血液滤过后为50.6%，说明血液滤过治疗清除毒素后PLT功能进一步改善。

从该患者可以看到高龄尿毒症患者存在明显PLT功能异常，服用氯吡格雷易发生出血事件，出血改善后不及时恢复，又会发生心肌梗死，总结经验教训笔者认为这类

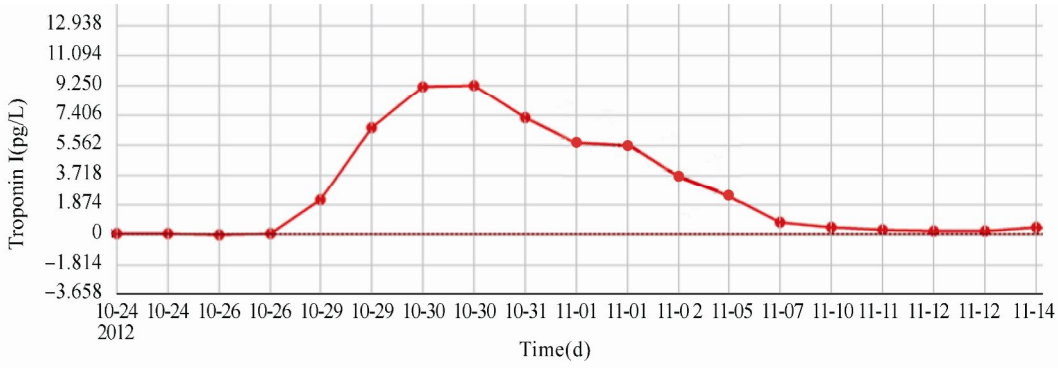


图2 2012年10月至11月患者肌钙蛋白Ⅰ趋势图

Figure 2 Trend line of troponin Ⅰ from October to November, 2012

患者应用氯吡格雷应按个体化动态调整，可以采用TEG检测PLT的抑制率作为参考指导用药，避免过度用药或用药不及时导致出血或血栓事件。

【参考文献】

[1] Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(1): 34−40.

[2] Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present[J]. Curr Hematol Rep, 2005, 4(5): 359−367

[3] Schoorl M, Bartels PC, Gritters M, *et al*. Electron microscopic observation in case of platelet activation in a chronic haemodialysis subject[J]. Hematol Rep, 2011, 3(2): e15.

[4] van Bladel ER, de Jager RL, Walter D, *et al*. Platelets of patients with chronic kidney disease demonstrate deficient platelet reactivity *in vitro*[J]. BMC Nephrol, 2012, 28(13): 2−6.

[5] Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies[J]? Blood, 1999, 94(8): 2569–2574.

[6] chen WR, Fan J, Wang SX, *et al*. Evaluation of inhibition of different antiplatelet agents in old patients by thrombelastogram[J]. Chin J Thromb Hemost, 2009, 15(2): 73−74. [陈韦任, 樊 瑾, 王曙霞, 等. 血栓弹力图评价老年患者服用抗血小板效果的研究[J]. 血栓与止血学, 2009, 15(2): 73−74.]

（编辑：张青山）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论（Clinicopathological Conference，CPC）是临床实践中的一个重要环节，是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式，尤其对于一些疑难和罕见病例尤为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果，一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案，使患者受益，另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路，提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论，往往是教科书上找不到的活教材，也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目，深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结，旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中，我们根据广大读者和作者的建议，对临床病理讨论文章的格式进行了调整。（1）作者在文题下署名（而非仅在文末注明由何人整理），作者拥有本文的著作权。（2）文章正文为中文（而非以前的中英文对照），正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。（3）所选病例可以是疑难、罕见病例，也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例，亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010-66936756
网址：http: //www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn