

氨甲环酸不同给药方式对单膝关节置换术失血量的影响

郑志辉^{1△} 李晓武¹ 关可立¹ 郑洵¹ 陈海波¹ 曾庆强¹

[摘要] **目的:**探讨围手术期静脉联合局部应用氨甲环酸对减少初次单侧人工全膝关节置换术(TKA)失血量的有效性及安全性。**方法:**将 2013 年 1 月至 2015 年 7 月于我院行单侧 TKA 术的 90 例患者随机分为三组:A 组(联合给药组)、B 组(静脉给药组)及 C 组(腔内注射组),每组 30 例。三组患者年龄、性别、体质量指数(BMI 值)、术前血红蛋白(Hb),HCT,PT,APTT,INR,手术时间及术中使用止血带时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。比较三组患者显性出血量、隐性失血量、总失血量、PT,APTT,INR,有否输血及并发症深静脉血栓(DVT)发生情况。**结果:**术后总失血量 A 组低于 B 组及 C 组,差异均有统计学意义($P<0.01$);C 组小于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 PT,APTT,INR 对比,三组差异无统计学意义,与术前对比差异亦无统计学意义。三组患者术后均未发现 DVT。输血率 A 组低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);而 A 组与 C 组、B 组与 C 组对比差异无统计学意义。**结论:**术前静滴联合术中关节腔内注射氨甲环酸能明显减少初次单侧 TKA 术后失血量、降低术后输血率,且不增加术后 DVT 发生率;另外,单独关节腔内注射在控制 TKA 围手术期失血量方面效果优于单独静脉使用氨甲环酸。

[关键词] 氨甲环酸;全膝关节置换术;关节腔内注射;静脉滴注;失血量

[中图分类号] R687.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2017)05-0041-04

The Efficacy and Safety of Different Administration of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty

ZHENG Zhihui^{1△} LI Xiaowu¹ GUAN Keli¹ ZHENG Xun¹
CHEN Haibo¹ ZENG Qingqiang¹

¹Shantou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shantou 515031, Guangdong China.

Abstract Objective: To explore the efficacy and safety of preoperative intravenous drip infusion and intraoperative intra-articular injection of tranexamic acid for reducing blood loss in primary unilateral total knee arthroplasty(TKA) in the perioperative period. **Methods:** Totally 90 cases underwent primary unilateral TKA admitted from January 2013 to July 2015 were randomly divided into group A(combined administration), group B(intravenous drip administration) and group C(intra-articular administration), 30 patients in each group. The patients in three groups have no statistical difference on age, sex, body mass index(BMI), preoperative hemoglobin(Hb), HCT, PT, APTT, INR, operation time and tourniquet time($P>0.05$). Compare the dominant blood loss, hidden blood loss, total blood loss, PT, APTT, INR, the number of blood transfusion and the incidence of deep venous thrombosis(DVT) among 3 groups. **Results:** The total blood loss of group A was less than the group B and group C, the difference was statistically significant($P<0.01$), and group C was less than group B with the statistically significant difference($P<0.05$). The difference among the three groups in PT, APTT, INR after surgery was not statistically, and there was no statistical difference between the preoperative and postoperative. DVT were not found after surgery in all patients of three groups. As for blood transfusion rate, group A was lower than group B, the difference was statistically significant($P<0.05$), while the difference of group A and group C, group B and group C had no significant difference. **Conclusion:** Combination of preoperative intravenous drip infusion with intraoperative intra-articular injection of tranexamic acid can effectively reduce blood loss and the rate of blood transfusion of primary unilateral TKA without increasing the risk of DVT. In addition, intraoperative intra-articular injection of tranexamic acid works better in controlling perioperative blood loss of TKA than intravenous tranexamic acid.

Keywords: tranexamic acid; total knee arthroplasty(TKA); intra-articular injection; intravenous drip; blood loss

¹ 广东汕头市中医医院(广东 汕头, 515031)

[△]通信作者 E-mail: 89000231@qq.com

人工全膝关节置换术(Total Knee Arthroplasty, TKA)是治疗多种膝关节终末病变致关节严重疼痛及畸形的有效方法。但TKA术中松质骨截骨面大,滑膜切除及软组织剥离广泛使TKA围手术期失血量较大^[1,2]。文献报道初次单侧TKA术围手术期总失血量可达300~2 200 mL,既往术后输血率可达50%^[3-5]。氨甲环酸作为一种纤溶抑制剂,近几年广泛用于TKA围手术期失血控制,且取得良好的临床疗效^[6,7]。为进一步了解氨甲环酸不同给药方式对TKA术围手术期失血量的影响,本研究将2013年1月至2015年7月于本院行初次单侧TKA术的90例患者,根据不同氨甲环酸的给药方式进行前瞻性随机对照研究,探讨TKA术中应用氨甲环酸的不同方式与效果的关系,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取2013年1月至2015年7月于本院行单侧TKA术的90例患者为研究对象,随机分为三组。

1.2 纳入标准

1)初次行单侧TKA术;2)诊断为膝关节骨关节炎且有明确TKA手术指征;3)术前血红蛋白、凝血及肝肾功能未见明显异常者;4)同意参与本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)有严重心肺疾病、血管栓塞、凝血功能障碍等病史者;2)术前血红蛋白<90 g/L;3)肝肾功能异常者;4)术前亦有使用抗凝药物及有抗凝禁忌者;5)同时行双侧TKA术者;6)对氨甲环酸过敏者。

1.4 方法

1.4.1 治疗方法 三组患者手术均由同一主刀医师、手术团队操作,麻醉方式均采用硬膜外麻醉结合静脉镇静。术中气囊止血带压力设置为35~40 kPa,均采用相同手术术式(膝前正中切口,髌旁内侧入路),所有患者所用假体均为后稳定型非生物型假体,不置换髌骨。术后均留置负压引流管,术肢予弹力绷带加压包扎。A组患者于术前30 min静脉滴注氨甲环酸(15 mg/kg,最大剂量不超过1 g,溶于100 mL生理盐水),并于缝合完成后、松止血带前于关节腔内注射氨甲环酸(1 g,溶于50 mL生理盐水);B组患者仅术前静滴氨甲环酸(剂量、方法同A组);C组仅在松止血带前关节腔内注射氨甲环酸(剂量、方法同A组)。

1.4.2 术后处理 术后均夹闭引流管3 h,穿戴下肢长筒弹力袜,麻醉过后即指导患者行踝泵运动,进行肌肉等长收缩锻炼,术后24 h拔除引流管,记录引流量。术后患肢常规气压治疗;术后2~3 d患者即于助行器辅助下地行走锻炼。术后1 d,3 d,2周复查血常规

以了解Hb,HCT等情况;术后3 d复查PT,APTT,INR,术后1周复查下肢静脉彩超以了解有无DVT发生情况。若患者出现明显的贫血症状或复查血常规示Hb<70 g/L,则予输血治疗。三组患者术后第2天口服利伐沙班10 mg/d以预防术后DVT发生,连续抗凝2周。术口定期予敷料换药,术后约14 d拆线。

1.5 相关指标计算

1.5.1 显性失血量 包括术中和术后显性出血量,术中出血量=吸引瓶中液体总量-术中的冲洗液量+术中纱布包含的血液量。术后显性出血量=术后引流量+术后换药纱布净增量-关节腔内注入液体量(50 mL)。

1.5.2 总失血量 根据Nadler公式^[8]计算患者总失血量,先计算出患者总血容量(PBV):男性PBV=0.366 9×身高(m)+0.032 19×体质量(kg)+0.604 1,女性PBV=0.356 1×身高(m)+0.033 08×体质量(kg)+0.183 3。根据术前及术后3 d计算出红细胞丢失量=PBV×(术前HCT-术后3 d HCT),患者总失血量=红细胞丢失量/术前HCT。

1.5.3 隐性失血量 隐性失血量=总失血量-显性失血量+术后输血量。

1.6 统计学方法

数据采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两组计量资料比较采用LSD-*t*检验,计数资料的比较采用卡方检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共有90例患者入选,其中男22例,女68例,年龄52~76岁,平均(64.4±8.2)岁。随机分为A,B,C组三组。三组患者年龄,性别,体质量指数(BMI值),术前血红蛋白(Hb),HCT,PT,APTT,INR,手术时间差异均无统计学意义(见表1)。

2.2 三组患者失血情况比较

三组患者的手术切口均为一期愈合,患者均未出现DVT、感染等并发症。三组术中失血量差异无统计学意义($P>0.05$)。术后24 h引流量及显性出血量对比:A组均少于B组及C组,C组少于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。隐性失血量:A组少于B组及C组,差异有统计学意义($P<0.05$),B组与C组差异无统计学意义。总失血量:A组少于B组及C组,C组少于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。输血率:A组少于B组,差异有统计学意义($P<0.05$),A组与C组、B组与C组比较差异无统计学意义(见表2,3)。三组患者术后复查PT,APTT,INR与术前对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),且三组对比差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表 1 三组患者一般情况比较

组别	年龄(岁) ($\bar{x}\pm s$)	性别比 (男/女)	BMI 值(kg/m ²) ($\bar{x}\pm s$)	术前 Hb(g/L) ($\bar{x}\pm s$)	术前 HCT(%) ($\bar{x}\pm s$)
A 组	65.1±8.4	8:22	24.2±3.7	132.2±12.8	44.1±2.8
B 组	63.5±8.8	6:24	24.9±3.2	129.8±11.6	43.2±2.6
C 组	64.9±9.2	8:22	25.5±3.9	134.0±13.1	44.3±2.9
组别	术前 INR ($\bar{x}\pm s$)	术前 PT(s) ($\bar{x}\pm s$)	术前 APTT(s) ($\bar{x}\pm s$)	手术时间(min) ($\bar{x}\pm s$)	止血带时间(min) ($\bar{x}\pm s$)
A 组	1.04±0.12	13.7±1.0	26.4±4.0	107.4±19.7	70.4±12.5
B 组	0.98±0.10	12.8±0.9	28.5±4.2	109.4±17.5	74.1±13.1
C 组	1.06±0.13	13.1±0.9	27.9±3.3	110.8±16.9	73.4±13.6
F/χ^2	$F=1.523^{1)}$	$\chi^2=0.481^{2)}$	$F=2.002^{1)}$	$F=1.340^{1)}$	$F=0.518^{1)}$
P	0.230	0.786	0.134	0.311	0.635
F	0.311 ¹⁾	0.542 ¹⁾	0.488 ¹⁾	0.523 ¹⁾	0.564 ¹⁾
P	0.698	0.613	0.727	0.592	0.601

注:1)单因素方差分析;2)卡方检验。

表 2 三组患者相关失血资料(组间比较)

组别	术中出血量(mL) ($\bar{x}\pm s$)	术后 24 h 引流量(mL) ($\bar{x}\pm s$)	显性失血量(mL) ($\bar{x}\pm s$)	隐性失血量(mL) ($\bar{x}\pm s$)	总失血量(mL) ($\bar{x}\pm s$)	输血人数 (输血率)
A 组	113.1±58.4	199.2±98.3	265.8±157.3	265.8±157.3	553.6±173.8	1(3.33%)
B 组	119.2±49.5	307.1±86.4	359.1±173.2	359.1±173.2	752.3±193.0	8(26.7%)
C 组	122.1±61.3	243.3±100.9	331.3±114.3	324.8±162.9	656.1±265.8	5(16.7%)
F/χ^2	$F=2.269^{1)}$	$F=6.451^{1)}$	$F=6.021^{1)}$	$F=6.103^{1)}$	$F=9.102^{1)}$	$\chi^2=6.259^{2)}$
P	0.190	0.003	0.003	0.003	0.000	0.044

注:1)单因素方差分析;2)卡方检验。

表 3 三组患者相关失血资料(组间两两比较)

组别	项目	术中出血量	引流量	显性失血量	隐性失血量	总失血量	输血率
A 组与 B 组	t/χ^2	$t=0.142^{1)}$	$t=2.312^{1)}$	$t=2.119^{1)}$	$t=1.002^{1)}$	$t=4.019^{1)}$	$\chi^2=7.680^{2)}$
	P	0.753	0.013	0.020	0.036	0.000	0.006
A 组与 C 组	t/χ^2	$t=0.161^{1)}$	$t=0.876^{1)}$	$t=0.723^{1)}$	$t=0.890^{1)}$	$t=2.865^{1)}$	$\chi^2=2.963^{2)}$
	P	0.729	0.035	0.047	0.041	0.008	0.085
B 组与 C 组	t/χ^2	$t=0.062^{1)}$	$t=0.786^{1)}$	$t=0.681^{1)}$	$t=0.130^{1)}$	$t=2.336^{1)}$	$\chi^2=1.491^{2)}$
	P	0.811	0.039	0.044	0.873	0.021	0.222

注:1)LSD- t 检验;2)卡方检验。

表 4 三组患者术后凝血指标资料(组间比较)($\bar{x}\pm s$)

组别	术后 INR	术后 PT(s)	术后 APTT(s)
A 组	1.09±0.13	14.2±1.3	27.9±4.5
B 组	1.08±0.12	13.9±1.4	29.8±4.6
C 组	1.13±0.15	13.7±1.0	28.8±4.3
F	0.342	0.601	0.519
P	0.676	0.640	0.701

注:三组患者手术前后 PT,APTT,INR 对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

TKA 术的广泛开展,为终末期膝关节病变患者带来福音,但 TKA 围手术期出血量大,输血率高,而异体输血存在感染、输血反应等相关风险,故如何降低 TKA 围手术期失血量已成为骨科医生的研究热点。近年来,纤溶抑制剂氨甲环酸广泛应用于 TKA 围手术期失血控制,临床上具有起效快、疗效好、副作用小及价格便宜等诸多优点。氨甲环酸的给药途径主要包

括静脉及局部给药两种,但关于氨甲环酸的给药途径及剂量目前尚未得到一致结论。胡旭栋等^[9]研究认为静脉使用氨甲环酸剂量为 15 mg/kg 时效果更好,而张延杰等^[10]则认为剂量为 10 mg/kg 时更为有效。最大剂量方面,张福江等^[11]研究表明 2 g/d 氨甲环酸抗纤溶治疗,不影响凝血,不增加血栓形成的风险。另一方面,及松洁等^[12]研究认为氨甲环酸局部与静脉给药的疗效差异无统计学意义;亦有研究者认为氨甲环酸局部给药效果优于静脉给药^[13]。不管是静脉还是局

部给药,临床上已证实氨甲环酸对控制 TKA 围手术期失血量的有效性,然而,关于氨甲环酸静脉联合关节腔注射的联合给药方式对减少 TKA 失血量的影响却鲜有报道。氨甲环酸静脉给药可使药物经全身吸收达到足够的血药浓度后发挥全身性抗纤溶作用,可到达局部给药所无法到达的关节周围组织。而关节腔内注射给药则使氨甲环酸直接而快速地作用于局部软组织及截骨创面,笔者认为两种给药方式可互补,这也是本研究的理论基础。关于静脉滴注氨甲环酸的时机,多数研究者更倾向于手术开始前使用,认为 TKA 术后开始人体纤溶系统已被激活,氨甲环酸已无法阻止其进程^[14,15],故本研究选择在术前 30 min 静脉滴注氨甲环酸,且最大剂量不超过 1 g。本研究结果显示:A 组(联合给药组)在术后 24 h 引流量、显性失血量、隐性失血量及总失血量方面均明显低于 B 组(静脉给药组)及 C 组(腔内注射组),且输血率最低,与 B 组相比差异有统计学意义,但与 C 组对比差异无统计学意义,表明氨甲环酸联合给药方式相对于单独给药更能有效地控制 TKA 围手术期失血量,降低输血率。C 组与 B 组对比,术后引流量、显性失血量及总失血量均较低,差异有统计学意义。原因可能是氨甲环酸静脉滴注 6 h 后,因血药浓度逐渐下降,无法有效维持纤溶平衡。而关节腔内注射由于药物代谢慢,有效作用时间长,从而使术后 24 h 引流量明显降低,降低患者显性失血量及总失血量。

关于氨甲环酸在 TKA 围手术期的使用,临床上最大的担忧在于增加 DVT 的发生率及对人体凝血功能造成影响。目前多项研究表明,TKA 围手术期使用氨甲环酸并未使 DVT 的发生率升高^[16-18]。本研究 90 例患者术后均无 DVT 发生,凝血功能相关指标较术前无明显改变,且三组差异无统计学意义。因此,合理地应用氨甲环酸,具有很高的安全性。

综上所述,术前静滴联合术中关节腔内注射氨甲环酸在减少初次单侧 TKA 术后失血量、降低术后输血率方面可以达到理想的临床疗效,是一种有效、安全的方法。但是本研究样本量较小,需扩大样本量进行更多的临床试验来证实它的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Craik JD, Ei Shafie SA, Kidd AG, et al. Can local administration of tranexamic acid during total knee arthroplasty reduce blood loss and transfusion requirements in the absence of surgical drains [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014, 24(3): 379-384.
- [2] Alshryda S, Mason J, Vaghela M, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K) [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(21): 1961-1968.

- [3] Yamaguchi S, Ohno G, Kitamura J. Evaluation of perioperative blood loss and transfusion in total knee arthroplasty [J]. *Masui*, 2014, 63(9): 1029-1033.
- [4] Ma J, Huang Z, Shen B, et al. Blood management of staged bilateral total knee arthroplasty in a single hospitalization period [J]. *J Orthop Surg Res*, 2014, 9(1): 116.
- [5] 马金辉, 孙伟, 高福强, 等. 关节腔注射氨甲环酸单侧全膝关节置换者的失血量及肢体周径变化: 随机对照 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(35): 5577-5582.
- [6] 柴喜平, 柳海平, 王承祥, 等. 关节腔注射氨甲环酸对初次单侧全膝关节置换术后失血量的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(4): 34-40.
- [7] 胡旭栋, 周宗科, 裴福兴, 等. 全膝关节置换围手术期氨甲环酸不同使用方法的有效性和安全性 [J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(6): 599-604.
- [8] Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults [J]. *Surgery*, 1962, 51(2): 224-232.
- [9] 胡旭栋, 裴福兴, 沈彬, 等. 不同剂量氨甲环酸减少全膝关节置换围手术期失血量的有效性 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(21): 1943-1946.
- [10] 张延杰, 郝军, 高文香, 等. 不同剂量氨甲环酸对全膝关节置换术后失血量的影响 [J]. *山东医药*, 2013, 53(19): 53-55.
- [11] 张福江, 高志国, 于建华. 氨甲环酸减少全膝关节置换术出血量的临床对比研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2007, 12(21): 1302-1304.
- [12] 及松洁, 周一新, 李玉军, 等. 不同氨甲环酸给药途径对全膝关节置换术出血量影响的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(31): 4367-4372.
- [13] 石永进, 王全彬, 邱庆虎. 氨甲环酸不同途径用药对全膝关节置换术失血量的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(2): 135-138.
- [14] 王庆东, 李付彬, 徐向峰, 等. 氨甲环酸术前静脉滴注联合术中关节内注射对全膝关节置换术围手术期失血量的影响 [J]. *中医正骨*, 2016, 28(1): 24-27.
- [15] Hegde C, Wasnik S, Kulkarni S, et al. Simultaneous bilateral computer assisted total knee arthroplasty: the effect of intravenous or intraarticular tranexamic acid [J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(10): 1888-1891.
- [16] Zhang Y, Fu X, Liu WX, et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of tranexamic acid in total knee arthroplasty [J]. *Orthopedics*, 2014, 37(9): 775-782.
- [17] Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30(2): 272-276.
- [18] Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(13): 1153-1159.

(收稿日期: 2016-09-06)