

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 015

口服氨甲环酸在减少全膝关节置换术后出血的作用

刘江锋

(河北省邢台市人民医院关节骨科 054000)

摘要:**目的** 探讨口服氨甲环酸对全膝关节置换术后出血量的影响。**方法** 收集该院 2016 年 1 月至 2017 年 1 月符合纳入标准的 135 例行初次单侧全膝关节置换术的患者进行前瞻性分析。将患者按随机数字表法分成 3 组,每组 45 例,第 1 组为口服氨甲环酸组(O 组),第 2 组为静脉滴注氨甲环酸组(V 组),第 3 组为未使用氨甲环酸组(C 组)。记录 3 组患者术中、术后总失血量、显性和隐性失血量及输血量,观察患者有无下肢静脉血栓及皮肤损伤情况。**结果** O 组和 V 组,无论在总失血量、显性失血量还是隐性失血量,以及术后输血量等均少于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 O 组和 V 组在总失血量、显性失血量、隐性失血量及输血量等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者手术切口均 1 期愈合,术后 3 个月超声检查未见肢体静脉血栓。**结论** 全膝关节置换术前口服或静脉输注氨甲环酸均能减少术后出血量,降低输血率,降低患者围术期的贫血相关并发症,口服氨甲环酸更经济、安全,更值得临床提倡。

关键词: 关节置换; 膝; 氨甲环酸

中图法分类号:R684

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)17-2578-04

Oral tranexamic acid reduces blood loss in unilateral total knee arthroplasty

LIU Jiangfeng

(Department of Joint Surgery, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China)

Abstract:**Objective** To observe the efficacy and safety of tranexamic acid in patients who receiving unilateral total knee arthroplasty (TKA). **Methods** From January 2016 to January 2017, 135 cases of patients who met the requirements and underwent primary unilateral TKA were prospectively analyzed. The patients were divided into three groups randomly (45 patients per group). Group 1 was oral tranexamic acid group (group O), group 2 was intravenous tranexamic acid group (group V), and group 3 was untreated tranexamic acid group (group C). Total intraoperative and postoperative blood loss, dominant and recessive blood loss and blood transfusion were recorded in the 3 groups. The venous thrombosis of lower extremity and skin condition were observed. **Results** Significant difference were found between group O and group C on total blood loss, drain volume, hidden blood loss and transfusion volume, similarly there were significant difference between group V and group C ($P<0.05$). However there were no difference between group O and group V on total blood loss, drain volume, hidden blood loss and transfusion volume. All the wounds healed primarily, there were not deep vein thrombosis and infections in any group. A total of 3 months postoperative ultrasonography showed no limb venous thrombosis. **Conclusion** Oral and intravenous application of tranexamic acid can significantly reduce postoperative blood loss and blood transfusion in TKA, oral tablets can be administrated more economically and safely, it should be advocated firstly.

Key words: arthroplasty; knee; tranexamic acid

膝关节置换术后会出现大量的血红蛋白丢失,因此对出血的控制一直是膝关节置换术后亟待解决的问题。氨甲环酸作为一种抗纤溶药物,能显著降低膝关节置换术后的机体失血,已得到骨科医师的广泛认同,但是氨甲环酸的具体应用方法,意见不一,以往的研究多集中于药物的静脉或局部使用,现探讨氨甲环酸口服制剂对膝关节置换术后的止血效果及安全性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 135 例膝关节骨性关节炎患者,男 62 例,女 73 例;年龄 41~82 岁,平均年龄(64±8)岁。纳入标准:(1)均为原发性重度膝关节骨性关节炎。(2)均为初次行单侧全膝关节置换术。(3)均具有正常的凝血功能,无出血性方面的疾病。(4)所有患者均无血管血栓性疾病,包括脑血栓、心肌梗死、肢体血栓性静脉

炎等。(5)术前 2 周末服用华法林、阿司匹林、丹参等抗凝及活血药物。(6)氨甲环酸无过敏史。(7)无肝肾功能不全。全部患者均采用全膝关节置换术进行治疗,手术均由同一医师进行,术前输注氨甲环酸药物减少出血,术后将患者按随机数字表法分成 3 组,每组 45 例,第 1 组为口服氨甲环酸组(O 组),第 2 组为静脉使用氨甲环酸组(V 组),第 3 组为未使用氨甲环酸组(C 组)。3 组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者对研究知情同意,但不知采取何种给药方式,本研究经本院伦理委员会讨论通过,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 手术均采用腰硬联合麻醉,患者平卧位,手术全程使用止血带,止血带压力为 500 mm Hg,手术使用膝前正中切口,髌旁内侧入路,完全暴露膝关节,切除前、后交叉韧带及半月板,常规行滑膜切除,股骨髓内定位,依次行股骨远端截骨,测量股骨髓大小,前后髁截骨,胫骨髓外定位,胫骨平台截骨,软组织松解平衡,安装膝关节假体,不置换髌骨,手术后常规行关节腔内放置引流管 1 根,伤口加压包扎,术后引流管常规夹闭,间隔 2 h 放开 1 次。O 组术前 2 h 按 15 mg/kg 剂量给予口服氨甲环酸,术后 6 h 按同样剂量复给 1 次;V 组按 15 mg/kg 剂量于术前 15 min 静脉输注完毕;C 组未给予药物。

1.3 术后处理 所有患者术后均行患肢抬高,麻醉恢复后,即让患者早期行股四头肌等长收缩锻炼,术后 8 h 开始使用低分子肝素钙 4 100 iu 皮下注射,1 次/天,直至出院,术后行患肢气压按摩防止深静脉血栓形成,常规使用静脉可控止痛泵进行术后镇痛,观察患者患肢肿胀程度,伤口愈合情况,引流管引流量,术后每日血红蛋白(Hb)及输血量,当 Hb 低于 80 g/L 时,或者患者 Hb 为 80~100 g/L 存在头晕、气喘等明显失血症状时输血。术后第 2 天拔除引流管。术后第 3 天辅助下地活动,持续被动活动(CPM)机练习关节活动度。

1.4 观察指标 术后第 1—3 天查血常规,观察 Hb 水平,红细胞压积(HCT)及术后引流管引流量、术后输血量,观察伤口愈合及患肢肿胀情况,注意观察药物不良反应。术后 1 周,如患肢明显肿痛,高度怀疑

患肢血栓,复查患肢血管采用彩色多普勒超声检查,随访至术后 3 个月,观察下肢有无深静脉血栓形成或肺栓塞情况。根据 Sehat 提供的血容量计算方法,计算总血容量、总失血量、引流管的显性失血量及隐性失血量。总血容量= $k_1 \times \text{身高(m)} + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$,男性: $k_1 = 0.366\ 9, k_2 = 0.032\ 19, k_3 = 0.604\ 1$;女性: $k_1 = 0.356\ 1, k_2 = 0.033\ 08, k_3 = 0.183\ 3$;总失血量=总血容量 $\times$ (术前 HCT—术后 HCT);显性失血量=术后伤口引流量 $\times$ 术前、术后 HCT 平均值;隐性失血量=总失血量—显性失血量+红细胞输入量。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,定量资料服从正态分布的统计描述以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用单因素方差分析进行统计推断,3 组间有统计学差异的再采用 q 检验进行两两比较。定性资料以例数或百分率表示,组间应用 χ^2 检验进行统计推断。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

O 组和 V 组无论在总失血量、显性失血量还是隐性失血量等方面均少于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。O 组和 V 组在术后输血方面,无论是输血量还是输血例数均少于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但 O 组和 V 组在总失血量、显性失血量、隐性失血量及输血量等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者手术切口均 1 期愈合,术后随访 3 个月,超声检查未见肢体静脉血栓,未观察到其他栓塞事件。2 例患者口服药物后出现轻度胃部不适症状。见表 1、2。

表 1 3 组患者术前一般资料结果比较($n=45, \bar{x} \pm s$)

项目	O 组	V 组	C 组	<i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	66.1±3.5	62.8±4.2	65.1±2.7	0.87	>0.05
BMI(kg/m ²)	27.8±3.5	27.6±4.1	27.1±3.9	0.75	>0.05
Hb(g/L)	127.4±10.6	134.2±12.5	129.1±12.6	1.05	>0.05
PT(s)	9.1±0.9	8.9±0.8	9.2±0.6	0.45	>0.05
APTT(s)	31.5±3.6	33.2±2.9	32.9±3.7	0.78	>0.05
PLT($\times 10^9$)	230	210	185	1.45	>0.05

注:BMI 表示体质量指数;PT 表示凝血酶原时间;APTT 表示部分活化凝血酶原时间;PLT 表示血小板

表 2 3 组患者术后各指标结果比较(mL)

项目	O 组	V 组	C 组	<i>F/q</i>	<i>P</i>
总失血量($\bar{x} \pm s$)	360.5±95.5	349.5±86.5	552.5±78.8	<i>F</i> =6.371	<0.05
O 组 vs. C 组				<i>q</i> =5.48	<0.05
V 组 vs. C 组				<i>q</i> =6.62	<0.05
O 组 vs. V 组				<i>q</i> =0.95	>0.05

续表 2 3 组患者术后各指标结果比较 (mL)

显性失血量($\bar{x}\pm s$)	50.5 $\pm$ 15.5	49.5 $\pm$ 11.2	69.3 $\pm$ 14.2	$F=5.375$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> C 组				$q=3.52$	<0.05
V 组 <i>vs.</i> C 组				$q=3.89$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> V 组				$q=0.65$	>0.05
隐性失血量($\bar{x}\pm s$)	295.3 $\pm$ 95.2	305.6 $\pm$ 96.3	481.3 $\pm$ 90.3	$F=7.185$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> C 组				$q=6.85$	<0.05
V 组 <i>vs.</i> C 组				$q=5.25$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> V 组				$q=0.89$	>0.05
红细胞输入量($\bar{x}\pm s$)	0.5 $\pm$ 0.8	0.4 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 2.3	$F=9.514$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> C 组				$q=4.28$	<0.05
V 组 <i>vs.</i> C 组				$q=5.12$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> V 组				$q=0.58$	>0.05
红细胞输入率[$n(\%)$]	8(17.7)	6(13.3)	23(51.1)	$\chi^2=24.84$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> C 组				$\chi^2=11.25$	<0.05
V 组 <i>vs.</i> C 组				$\chi^2=14.98$	<0.05
O 组 <i>vs.</i> V 组				$\chi^2=0.338$	>0.05

3 讨 论

膝关节置换术目前已经发展成为一种成熟的手术方式,尽管如此,由于软组织切除、松解及截骨,术中仍有广泛的创面出血,术中出血、术后引流及隐性出血,累计可达 1 500 mL^[1]。因此,控制出血是保障手术顺利实施的重要措施,也是保障患者顺利度过围术期的重要方面,控制出血的措施除了使用止血带、微创入路、输自体或异体血、术后加压包扎、夹闭引流管等,氨甲环酸作为止血药物在膝关节置换术中得到广泛的应用,并得到广大医师的认可,但是其最优的使用方式目前尚无统一标准。在给药途径上,以往研究多集中在静脉和局部使用,对口服用药方面研究较少,本研究使用一种简单的给药途径,证明口服使用氨甲环酸同样可明显减少膝关节置换术后出血。

氨甲环酸是赖氨酸的合成衍生物,能与纤溶酶和纤溶酶原上的纤维蛋白亲和部位的赖氨酸结合部位吸附,可使其赖氨酸结合位点饱和,阻止抑制纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而抑制纤维蛋白分解,达到止血的作用。另外,血清 α_2 巨球蛋白等抗纤溶酶的存在,氨甲环酸抗纤溶作用更加明显,止血作用更加显著^[2]。异常亢进的纤溶酶将引起血小板的凝集抑制及凝固因子的分解,轻度的亢进首先导致纤维蛋白的分解,因此考虑一般出血时,氨甲环酸可阻止纤维蛋白分解而起到止血作用。此外,氨甲环酸具有抗变态反应、消炎作用,可抑制引起血管渗透性增强、变态反应及炎性病变的激肽及其他活性肽的产生(豚鼠、大鼠)^[3]。

国内外已有全膝关节置换使用氨甲环酸的有效

性和安全性等方面的大量研究报道,LOZANO 等^[4]对 414 例患者回顾性研究,氨甲环酸在明显减少输血量的同时,并不增加深静脉血栓形成的风险。GOOD 等^[5]在一组随机对照实验中也得到相似结果。氨甲环酸不仅能减少膝关节置换术后显性失血,在减少隐性失血方面更明显,并有较低的术后输血率。多项研究认为氨甲环酸不会增加膝关节置换术后血栓形成的风险,但是该药物的使用时间、剂量及使用方法均未达成共识,其方法包括静脉使用、肌肉注射、关节腔内注射及口服。总的来说,药物发挥作用需达到特定的血药浓度。氨甲环酸使用次数及使用剂量与其止血作用密切相关,使用次数多及剂量大,则止血效果好,但随增加使用次数或者加大剂量,患者双下肢发生静脉血栓的风险也增加。

目前,在使用途径上,更多的医师采用静脉和(或)局部使用氨甲环酸的方法降低术后出血。CAN-KAYA 等^[6]指出,在考虑给药途径方面,安全、有效、经济应该作为 3 个最重要的考虑因素,并指出口服用药能明显减少膝关节置换术后出血。如果口服氨甲环酸能在减少出血和降低输血率方面与静脉使用的效果相当,那么前者在使用安全、方便、经济等方面会有优势。LEE 等^[7]进行了 189 例患者的临床实验,分别于术前麻醉诱导期、术后 6、12 h 分别给予 1 g 氨甲环酸口服,术后发现口服氨甲环酸在减少术后 Hb 下降、引流量,以及隐性失血量等方面明显优于不使用氨甲环酸患者($P<0.05$),但是在输血率及静脉血栓并发症等方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。ALIPOUR 等^[8]将口服氨甲环酸应用于膝关节置换

术患者,在减少术后失血及 HCT 等方面明显高于空白对照组,并指出口服氨甲环酸的安全性及有效性比静脉使用更具优势,可作为常规使用方法。

本研究结果显示,O 组较 C 组,无论在显性失血还是隐性失血方面,均明显减少了术后出血($P < 0.05$),同时减少了输血率($P < 0.05$),并未观察到血栓等凝血方面的不良反应,说明口服用药效果确切,操作可行,安全性高。O 组与 V 组相比,在降低显性失血、隐性失血及输血率方面,以及术后静脉血栓等不良反应方面,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明其在安全性及有效性方面与静脉使用者无明显差别。ZOHAR 等^[9]观察口服氨甲环酸在减少膝关节置换术后失血方面的作用,得到了相同的结论,认为其在降低膝关节置换术出血方面有与静脉使用同等的效果,并建议将口服用药作为最佳的给药途径。IRWIN 等^[10]认为静脉使用氨甲环酸者输血率甚至更高,而风险和安全性方面与口服者相当。

口服氨甲环酸片后,药物经胃肠道吸收迅速,吸收率约为 30%~50%,2 h 后血药浓度达高峰,然后逐渐衰减,血清抗纤溶活力可维持 7~8 h,给药后 24 h,其给药量的 40%~70%以原型经尿排出。但对于既往有栓塞病史的老年患者和过敏体质者,应尽量避免使用。本研究入选病例时,就首先将有血栓病史及过敏病史的患者排除在外,此外氨甲环酸可有食欲不振、恶心、呕吐等消化系统不良反应,以及皮肤瘙痒和头晕、倦意感等神经系统不良反应^[3]。本研究有 2 例出现轻度胃部不适,后自行缓解,未观察到其他不良反应现象。

多数学者认为随着使用量的增加,氨甲环酸抗纤溶止血的作用增强,但是引起静脉血栓等不良反应的风险也会增大。MACGILLIVRAY 等^[11]对同期双膝关节置换应用不同剂量的氨甲环酸进行了前瞻性研究,发现随给药剂量的增加,出血量也相应明显减少,但是其药物不良反应会随之增加。一般认为 10~15 mg/kg 的用量较合适。然而,最近甚至有实验研究认为氨甲环酸在有血栓史的患者中应用也较安全,不会增加血栓患者的再发生率^[12]。

本研究术前 2 h 按 15 mg/kg 剂量给予氨甲环酸,为了维持有效血药浓度,术后 6 h 重复给予 1 次。如果进一步增加给药次数,或者增加给药剂量,是否会取得更好的效果,有待进一步的临床实验证实。

综上所述,氨甲环酸口服使用与静脉输注效果相当,口服比静脉输注更方便,避免了有创治疗,减少了输液的相关并发症,并且还减少经济费用。因此提倡采用口服给药途径,其有效性及安全性尚需更多标本的实验验证。

参考文献

- [1] VAMVAKAS E C, BLAJCHMAN M A. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention[J]. *Blood*, 2009, 113(15): 3406-3417.
- [2] SHARMA V, FAN J, JERATH A, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass[J]. *Anaesthesia*, 2012, 11(8): 1242-1250.
- [3] 魏雪梅, 张晋萍. 氨甲环酸注射液致严重过敏反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2005, 7(3): 145-147.
- [4] LOZANO M, BASORA M, PEIDRO L, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty[J]. *Vox Sang*, 2008, 95(6): 39-44.
- [5] GOOD L, PETERSON E, LISANDER B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement[J]. *Br J Anaesth*, 2003, 90(23): 596-599.
- [6] CANKAYA D, DASAR U, SATILMIS A B, et al. The combined use of oral and topical tranexamic acid is a safe efficient and low-cost method in reducing blood loss and transfusion rates in total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2017, 25(1): 1-6.
- [7] LEE Q J, CHING W Y, WONG Y C. Blood sparing efficacy of oral tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Relat Res*, 2017, 29(1): 57-62.
- [8] ALIPOUR M, TABARI M, KERAMAT M, et al. Effectiveness of oral tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial[J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(3): 574-577.
- [9] ZOHAR E, ELLIS M, IFRACH N, et al. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(6): 1679-1683.
- [10] IRWIN A, KHAN S K, JAMESON S S, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3 000 procedures[J]. *Bone Joint J*, 2013, 11(10): 1556-1561.
- [11] MACGILLIVRAY R G, TARABICHI S B, HAWARI M F, et al. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective randomized double blind study[J]. *J Arthroplasty*, 2011, 1(3): 24-28.
- [12] SABBAG O D, ABDEL M P, AMUNDSON A W. Tranexamic acid was safe in arthroplasty patients with a history of venous thromboembolism: a matched outcome study[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 14(6): 1211-1213.