

• 临床论著 •

氨甲环酸与血凝酶关节腔内注射在全膝关节置换术中的应用研究

王体惠 王旭 王晓露 吴锦清 陈继良

【摘要】 目的 比较分析氨甲环酸(TXA)与血凝酶(HCA)关节腔注射对减少人工全膝关节置换(TKA)术后出血的有效性及其安全性。方法 2012 年 1 月至 2015 年 6 月福建医科大学附属闽东医院关节科共纳入 120 例老年膝关节炎终末期患者行单侧初次 TKA;排除术前血红蛋白(Hb) <95 g/L、血液系统疾病患者、合并心肌梗塞病史、心房颤动、安装起搏器患者、静脉血栓形成、肾功能不全者。入组病例按随机数表法分为 3 组:TXA 组 40 例(TXA 2 g 溶于 100 ml 生理盐水,关节囊缝合后经引流管逆行注入关节腔);HCA 组 40 例(HCA 4 U 溶于 100 ml 生理盐水同法注入关节腔);NS 组 40 例(100 ml 生理盐水同法注入关节腔)。术后第 1、3、5 天查血常规、凝血象及 D 二聚体,记录术后引流量、总失血量、术后第 1、3、5 天 Hb 变化值、输血率、深静脉血栓发生率及切口感染率,引流量、总失血量、隐性失血量、血红蛋白变化的组间比较采用组间两两比较 F 检验;输血患者比例、下肢静脉血栓和肺栓塞发生率等计数资料采用 χ^2 检验。结果 TXA 组输血 2 例,HCA 组输血 3 例,NS 组输血 12 例,TXA 组、HCA 组分别与 NS 组比较差异有统计学意义($F=12.33, 13.45, P<0.01$);TXA 组与 HCA 组比较差异无统计学意义($F=1.08, P>0.05$)。HCA 组、TXA 组与 NS 组 3 组比较,术后 6 h($F=9.320$)、24 h 引流量($F=12.15$)、术后 1、3、5 d 隐性失血量($F=9.450, F=8.650, F=7.885$)及总失血量($F=6.334, F=7.898, F=6.167$)差异有统计学意义($P<0.05$);其中 HCA 组与 TXA 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HCA 组、TXA 组与 NS 组 3 组比较,术后 1、3、5 d 的 Hb($F=6.300, F=8.470, F=10.56$)及 Δ Hb 值($F=13.35, F=17.76, F=16.33$)差异有统计学意义($P<0.05$);其中 HCA 组与 TXA 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TXA 组出现 2 例小腿肌间静脉血栓,HCA 组 3 例小腿肌间静脉血栓,NS 组 1 例小腿肌间静脉血栓,所有患者住院期间均未出现心梗、脑梗、肺梗等严重并发症,3 组患者血栓发生率比较差异无统计学意义($F=1.4, P>0.05$)。伤口愈合情况 3 组患者均有出现手术切口脂肪液化情况,TXA 组 3 例,HCA 组 2 例,NS 组 4 例,均换药后愈合。结论 TKA 术后关节腔内注射 HCA 或 TXA 并夹闭引流管 3 h 均能有效减少术后引流量、术后第 1 天隐性失血量及总失血量,不增加深静脉血栓发生率及切口愈合不良率。

【关键词】 氨甲环酸; 巴曲酶; 注射 关节内; 膝关节; 关节成形术; 失血 手术

Comparison of intra-articular injection of tranexamic acid versus hemocoagulase in total knee arthroplasty Wang Tihui, Wang Xu, Wang Xiaolu, Wu Jinqing, Chen Jiliang. Mindong Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuan 355000, China
Corresponding author: Wang Xu, Email: 779235863@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the effect and safety of intra-articular injection for tranexamic acid(TXA) versus hemocoagulase(HCA) by reducing blood loss after total knee arthroplasty(TKA). **Methods** From February 2012 to June 2015, 120 patients suffered knee osteoarthritis accepted unilateral TKA. The patients with preoperative hemoglobin < 95 g/L, blood system disease, combined history of myocardial infarction, atrial fibrillation, pacemaker installation, venous thrombosis, and renal insufficiency were excluded. The enrolled patients were divided into three groups: group A (TXA group) enrolled 40 cases

(2g TXA with 100ml normal saline which was injected into the articular cavity through the drainage tube); group B (HCA group) enrolled 40 cases(four units HCA with 100ml normal saline injection using the same method); group C (NS group) enrolled 40 cases (100 ml normal saline injection by the same method). The blood routine , blood coagulation and D-dimer were rechecked on the 1st , 3rd and 5th day postoperatively. The postoperative drainage volume , total blood loss , hemoglobin (Hb) values on 1st , 3rd and 5th day postoperatively , blood transfusion , the rate of deep vein thrombosis and incision infection were recorded. *F* test was used to analyze the drainage volume , total blood loss , hidden blood loss and Hb values among the groups; χ^2 test was used to analyze the blood transfusion , the incidence of venous thrombosis and pulmonary embolism. **Results** There were two cases of blood transfusions in the TXA group , three cases in the HCA group , 12 cases in the NS group , and significant differences were found between the HCA group/ NS group and the TXA group/ NS group ($F = 12.33$, $F = 13.45$, $P < 0.01$) while there was no significant differences between the HCA group and the TXA group ($F = 1.08$, $P > 0.05$). HCA group and TXA group were compared with NS group for the drainage volume at 6 h ($F = 9.320$) and 24 h ($F = 12.15$) postoperatively , the hidden blood loss($F = 9.450$, $F = 8.650$, $F = 7.885$) and total blood loss($F = 6.334$, $F = 7.898$, $F = 6.167$) on the 1st , 3rd and 5th day postoperatively showed significant difference ($P < 0.05$) while no statistical difference was found between HCA group and TXA group ($P > 0.05$). Hb values($F = 6.300$, $F = 8.470$, $F = 10.56$) and Δ Hb values($F = 13.35$, $F = 17.76$, $F = 16.33$) on the 1st , 3rd and 5th day postoperatively in HCA group and TXA group compared with those in NS group showed significant difference($P < 0.05$); while no statistical difference was found between HCA group and TXA group ($P > 0.05$). Two cases in TXA group , three cases in the HCA group and one case in the NS group occurred calf muscular venous thrombosis; serious complications such as myocardial infarction , cerebral infarction , pulmonary infarction did not appear. No significant difference was observed among the groups in the thrombus incidence ($F = 1.4$, $P > 0.05$). The fat liquefaction of surgical incision occurred in all three groups , including three patients in the TXA group , two patients in the HCA group and four patients in the NS group. **Conclusion** Intra-articular injection of HCA or TXA and clipping the drainage tube for 3 h postoperatively can effectively reduce postoperative drainage volume , recessive blood loss and total blood loss on the postoperative first day and these managements would not increase the incidence of deep vein thrombosis and incision poor healing rate.

【Key words】 Tranexamic acid; Batroxobin; Injections , intra-articular; Knee joint; Arthroplasty; Blood loss , surgical

人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty , TKA)是上世纪90年代以来最为成功的矫形外科手术之一 ,TKA术后最大失血量约1 500 ml^[1]。数据表明TKA术后近1/3患者需要输血^[2]。高质量随机对照研究显示氨甲环酸(tranexamic acid ,TXA)静脉注射能减少全膝关节置换术后500~600 ml失血量 ,显著降低输血率^[3]。近年来国内外较多研究结果也都表明TXA在TKA术中关节腔内注射取得与静脉应用相同疗效及安全性^[4-6]。赵旻暉等^[7]认为TXA能显著减少TKA术后显性失血、降低异体血输注率 ,同时合理使用TXA并不增加术后深静脉血栓和肺栓塞的发生率 ,总体认为该药物安全、有效 ,能否减少术后隐性失血仍未能明确。TXA是一种人工合成的赖氨酸衍生物 ,可竞争性抑制纤维蛋白上

的赖氨酸结合位点与纤溶蛋白酶原结合 ,阻止纤维蛋白降解 ,从而发挥止血作用。血凝酶(hemocoagulase ,HCA)是普外科、妇产科及消化内科最常用的局部应用止血药 ,其作用机理是促进凝血酶原生成凝血酶 ,提高血小板发生不可逆性聚集 ,使出血部位形成血凝块 ,达到止血目的 ,其只针对出血部位有止血作用 ,对正常血管不会增加血栓形成风险;同时血凝酶可水解纤维蛋白原的A-链 ,切断纤维蛋白原 α 链N端的A纤维蛋白肽 ,形成纤维蛋白及纤维蛋白肽A从而达到止血及收缩毛细血管作用 ,因此HCA是优良的血管内外止血药^[8]。因此 ,本研究对这两种止血药物进行前瞻性随机对照比较 ,比较分析其在TKA术中关节腔内注射对减少膝关节置换术后出血的有效性和安全性。

资料与方法

一、纳入标准与排除标准

纳入标准: 2012 年 1 月至 2015 年 6 月福建医科大学附属闽东医院关节科收治的初次单侧 TKA 患者。排除标准: 1. 术前 Hb < 95 g/L; 2. 血液系统疾病患者; 3. 合并心肌梗塞病史、心房颤动、安装起搏器患者; 4. 静脉血栓形成; 5. 肾功能不全。本研究共纳入 133 例, 排除 13 例, 其中严重贫血 2 例, 合并 6 个月内心肌梗塞 1 例, 3 个月内合并脑梗塞 3 例, 合并房颤 2 例, 下肢深静脉血栓形成 2 例, 合并肾功能不全 2 例, 血友病性关节炎 1 例。进入临床试验共 120 例患者, 分 A、B、C 3 组, 每组 40 例患者, 男 58 例, 女 62 例, 年龄 53 ~ 82 岁, 平均(69 ± 5) 岁, 骨关节炎 109 例, 类风湿性关节炎 6 例, 强直性脊柱炎 2 例, 结核性关节炎 3 例; 内翻膝 92 例, 外翻膝 28 例, 合并屈曲挛缩 47 例; 全身麻醉 41 例, 硬膜外麻醉 47 例, 股神经阻滞联合静麻 32 例; 本研究得到医院伦理委员会批准, 患者均知情同意。

二、病例分组及药品简介

入组病例按随机数表法分为 3 组: A 组(TXA 组): 40 例(TXA 2 g 溶于 100 ml 0.9% 氯化钠注射液, 关节囊缝合后经引流管逆行注入关节腔); B 组(HCA 组): 40 例(HCA 4 U 溶于 100 ml 0.9% 氯化钠注射液同法注入关节腔); C 组氯化钠注射液(normal saline , NS) 组: 40 例(100 ml 0.9% 氯化钠注射液同法注入关节腔)。

氨甲环酸注射液(英文名: tranexamic Acid , 辅仁药业集团有限公司, 国药准字 H20068120 , 规格为 5 ml : 0.25 g); 注射用矛头蝮蛇血凝酶(英文名: hemocoagulase , 曾用名: 血凝酶, 商品名: 巴曲亭, 蓬莱诺康药业有限公司, 国药准字 H20051839 , 规格为每支 0.5 U); 0.9% 氯化钠注射液(福鼎康乐药业有限公司, 国药准字 H20054573 , 规格为 0.9 g/100 ml)。

三、手术方法

手术入路均为膝前正中切口, 髌旁内侧入路, 全程使用止血带, 所有患者均使用骨水泥固定, 未行髌骨置换, 常规行髌骨成形术及去神经化, 根据髌骨轨迹决定是否行髌旁外侧支持带松解, 术中予股骨侧截骨时保留的自体松质骨块封闭股骨髓腔, 所有患者术中均行“鸡尾酒”注射疗法及关节囊连续缝合, A 组将 TXA 2 g 溶于 100 ml 的 NS, 经引流管逆行注入关节腔; B 组将 HCA 4 U 溶于 100 ml 生理盐水同法注入关节腔; C 组将 100 ml 的 NS 同法注入

关节腔; 3 组患者术后均夹闭引流管 3 h 后负压吸引, 膝部予大块棉垫加压包扎后松止血带。

四、术后处理及观察指标

术后抬高脚垫屈膝位抬高患肢, 冰敷 6 h。全麻患者术后 6 h 起, 硬膜外麻醉患者术后 12 h 起, 给予低分子肝素钙 4 000 U 皮下注射 qd; 出院后改拜瑞妥 10 mg 口服 q. d, 连续 5 周。术后 24 h 拔除引流管及尿管, 全麻患者麻醉醒后即行下肢肌肉等长收缩训练及踝泵训练, 硬膜外麻醉及神经阻滞麻醉患者待下肢肌力恢复后行功能锻炼, 次日起行屈伸膝练习及直腿抬高训练。术后 3 h 查凝血象及 D-二聚体, 术后第 1、3、5 d 复查血常规, Hb ≤ 70 g/L 时输悬浮红细胞; 若 Hb > 70 g/L, 但有出现血压低、心率快、尿量少等血容量不足表现者也应予输红细胞, 并记录异体输血量。术后 3 d、2 周、3 月查双下肢静脉彩超及血浆 D-Dimer, 两项同时阳性诊断为下肢静脉血栓形成, 若 1 项阳性且有下肢肿胀者行下肢静脉造影明确诊断。

五、观察指标

1. 采用容积法记录术中出血量(术中引流量 + 纱布净重)、术后引流量, 记录输血例数、输血量。

2. 记录术前及术后 1、3、5 d 血红蛋白浓度值(hemoglobin , Hb)、红细胞比容(hematocrit , HCT), 根据 Gross 方程^[9]和 Nadler 公式^[10]计算术后失血总量、隐性失血量。

术后隐性失血量 = 失血总量 - (显性失血量 + 异体输血量)

失血总量 = 术前血容量(preoperative blood volume , PBV) × (术前 HCT - 术后 HCT)

显性失血量 = 术中失血量 + 术后引流量

$PBV = k_1 \times \text{身高}(\text{m}) + k_2 \times \text{体重}(\text{kg}) + k_3$, 男: $k_1 = 0.3669$, $k_2 = 0.03219$, $k_3 = 0.06041$; 女: $k_1 = 0.3561$, $k_2 = 0.03308$, $k_3 = 0.1833$ 。

3. 凝血指标: 记录术前及术后 3 h 凝血酶原时间(prothrombin time , PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time , APTT)、血小板计数(platelet , PLT)、D-二聚体。

4. 观察记录并发症发生情况, 包括静脉血栓栓塞(venous thromboembolism , VTE)、肺栓塞(pulmonary embolism , PE)、切口感染率等。

六、统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件(SPSS Inc , USA) 分析数据。引流量、总失血量、隐性失血量、血红蛋白变化等计量资料以($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间两两比较采用 *F* 检验; 输血患者比例、下肢静脉血栓和肺栓塞发生率

等计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 分割法, $\alpha=0.05$ 为检验水准。

结 果

一、基线资料

120例患者均随访12个月以上,平均随访(13 ± 6)个月。3组患者年龄、体重指数(body mass index, BMI)、Hb、HCT、PT、APTT、PLT、D-二聚体、美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、手术时间比较无明显统计学差异($P > 0.05$) (表1)。

二、术后资料

1. 失血量及输血量

A组输血2例(5%),共输红细胞4U;B组输血3例(7.5%),共输红细胞5U;C组输血12例(30%),输红细胞总量22U;A组与C组比较($F=12.33, P<0.01$)、B组与C组比较($F=13.45, P<0.01$),差异有统计学意义;B组与C组比较差异无统计学意义($F=1.08, P>0.05$)。HCA组、TXA组术后6h、24h引流量、术后1、3、5天隐性失血量及总失血量分别与NS组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HCA组与TXA组比较差异无统计学意义($P>0.05$) (表2)。

2. 术后 Hb 变化值及凝血指标变化情况

HCA组、TXA组术后1、3、5d Hb及 Δ Hb值分别与NS组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HCA组与TXA组比较差异无统计学意义($P>0.05$) (表3)。

3组患者术后3h的PT($F=1.245$)、APTT($F=0.878$)、PLT($F=0.9$)及D-二聚体($F=1.023$)组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者术后3h的D-二聚体较术前均有升高,差异有统计学意义(TXA组 $F=8.50$;HCA组 $F=9.20$;NS组 $F=7.83$;全部 $P<0.05$) (表4)。

3. 不良事件

A组出现2例小腿肌间静脉血栓,B组3例小腿肌间静脉血栓,C组1例小腿肌间静脉血栓,所有患者住院期间均未出现心梗、脑梗、肺梗等严重并发症。3组患者血栓发生率比较差异无统计学意义($F=1.4, P>0.05$)。伤口愈合情况,3组患者均有出现手术切口脂肪液化情况,A组3例,B组2例,C组4例,均换药后愈合,至末次随访时未发现深部感染病例。

4. 住院时间及膝关节活动度

住院时间3组分别为:TXA组(7.8 ± 2.4)d,HCA组(8.0 ± 2.1)d,NS组TXA组(11.6 ± 3.5)d,

表1 3组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	Hb(g/L)	HCT(%)	PT(s)
TXA组	40	67.00 \pm 6.00	24.50 \pm 3.60	126.00 \pm 11.00	38.00 \pm 5.00	12.10 \pm 1.20
HCA组	40	70.00 \pm 5.00	25.52 \pm 3.30	128.00 \pm 12.00	38.00 \pm 6.00	12.40 \pm 1.50
NS组	40	68.00 \pm 7.00	24.90 \pm 3.70	127.00 \pm 13.00	39.00 \pm 3.00	12.70 \pm 1.30
F值		0.2080	0.115	1.145	1.836	0.982
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
组别	例数	APTT(s)	PLT($\times 10^9$ /L)	D-二聚体(mg/L)	ASA分级	手术时间(min)
TXA组	40	31.80 \pm 2.40	185.00 \pm 71.00	0.34 \pm 0.04	2.10 \pm 0.50	70.00 \pm 13.00
HCA组	40	33.10 \pm 2.50	176.00 \pm 80.00	0.35 \pm 0.06	2.00 \pm 0.60	73.00 \pm 15.00
NS组	40	33.40 \pm 2.10	181.00 \pm 76.00	0.36 \pm 0.04	2.10 \pm 0.40	69.00 \pm 11.00
F值		2.337	1.579	1.443	0.9887	1.219
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:HCA组-血凝酶组;NS组-生理盐水组;TXA组-氨甲环酸组;BMI-身体质量指数;Hb-血红蛋白;HCT-血细胞压积;PT-凝血酶原时间;APTT-活动部分凝血酶原时间;PLT-血小板计数;ASA-麻醉分级

表4 术后3h凝血功能对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	PLT($\times 10^9$ /L)	D-二聚体(mg/L)
TXA组	40	12.50 \pm 1.30	32.30 \pm 2.20	190.00 \pm 78.00	0.54 \pm 0.14
HCA组	40	12.60 \pm 1.40	34.00 \pm 2.30	187.00 \pm 79.00	0.52 \pm 0.12
NS组	40	12.90 \pm 1.10	31.90 \pm 2.00	191.00 \pm 72.00	0.56 \pm 0.15
F值		1.245	0.878	0.900	1.023
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 术后失血量对比 [ml ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	引流量		隐性失血量			总失血量		
		术后 6 h	术后 24 h	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
TXA 组	40	61 ± 25	100 ± 68	351 ± 135	722 ± 221	689 ± 208	553 ± 233	925 ± 216	892 ± 228
HCA 组	40	71 ± 54	108 ± 74	343 ± 153	735 ± 207	696 ± 215	565 ± 201	957 ± 236	918 ± 229
NS 组	40	128 ± 66	180 ± 93	603 ± 187	1238 ± 256	1179 ± 289	893 ± 213	1527 ± 306	1469 ± 291
F 值		9.320	12.15	9.450	8.650	7.885	6.334	7.898	6.167
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:引流量两两比较:TXA 组与 NS 组(术后 6 h $F=11.10$ 、术后 24 h $F=15.43$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 NS 组比较(术后 6 h $F=13.34$ 、术后 24 h $F=17.12$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 TXA 组比较(术后 6 h $F=1.31$ 、术后 24 h $F=1.21$ 均 $P>0.05$) ;隐性失血量两两比较:TXA 组与 NS 组(术后 1 d $F=11.92$ 、术后 3 d $F=10.21$ 、术后 5 d $F=8.556$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 NS 组比较(术后 1 d $F=10.86$ 、术后 3 d $F=12.33$ 、术后 5 d $F=9.556$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 TXA 组比较(术后 1 d $F=0.450$ 、术后 3 d $F=2.210$ 、术后 5 d $F=1.780$ 均 $P>0.05$) ;总失血量两两比较:TXA 组与 NS 组(术后 1 d $F=7.231$ 、术后 3 d $F=8.650$ 、术后 5 d $F=7.244$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 NS 组比较(术后 1 d $F=7.665$ 、术后 3 d $F=8.766$ 、术后 5 d $F=8.001$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 TXA 组比较(术后 1 d $F=2.080$ 、术后 3 d $F=2.100$ 、术后 5 d $F=1.160$ 均 $P>0.05$)

表 3 术后 Hb 变化值对比 [g/L ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	Hb 值			Δ Hb 值		
		术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
TXA 组	40	102.5 ± 17.6	93.4 ± 15.3	95.1 ± 14.7	-23.5 ± 7.5	-32.6 ± 9.3	-30.9 ± 8.6
HCA 组	40	104.1 ± 14.9	93.6 ± 2.1	95.2 ± 11.7	-23.9 ± 6.9	-34.4 ± 8.8	-32.8 ± 9.0
NS 组	40	97.3 ± 15.2	79.5 ± 13.9	82.0 ± 12.3	-29.7 ± 13.3	-47.5 ± 16.7	-45.0 ± 15.2
F 值		6.300	8.470	10.56	13.35	17.76	16.33
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:Hb 值两两比较:TXA 组与 NS 组(术后 1 d $F=7.56$ 、术后 3 d $F=9.72$ 、术后 5 d $F=11.43$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 NS 组比较(术后 1 d $F=8.676$ 、术后 3 d $F=11.26$ 、术后 5 d $F=10.08$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 TXA 组比较(术后 1 d $F=1.46$ 、术后 3 d $F=1.31$ 、术后 5 d $F=0.76$, 均 $P>0.05$) ; Δ Hb 值两两比较:TXA 组与 NS 组(术后 1 d $F=15.50$ 、术后 3 d $F=20.11$ 、术后 5 d $F=19.62$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 NS 组比较(术后 1 d $F=18.00$ 、术后 3 d $F=23.60$ 、术后 5 d $F=21.80$ 均 $P<0.01$) ,HCA 组与 TXA 组比较(术后 1 d $F=2.650$ 、术后 3 d $F=1.700$ 、术后 5 d $F=2.32$ 均 $P>0.05$)

TXA 组与 HCA 组比较差异无统计学意义($F=0.870$ $P>0.05$) ,TXA 组、HCA 组与 NS 组比较差异有统计学意义($F=12.62$ $P<0.05$) 。术后 3 d 膝关节活动度:TXA 组(90.5 ± 11.6)° ,HCA 组(89.7 ± 12.3)° ,NS 组(78.1 ± 16.2)° ,3 组比较差异有统计学意义($F=7.900$, $P<0.05$) ;TXA 组与 HCA 组比较差异无统计学意义($F=1.230$, $P>0.05$) 。术后 30 d 膝关节活动度:TXA 组(110.2 ± 12.0)° ,HCA 组(113.8 ± 11.6)° ,NS 组(108.2 ± 12.4)° ,3 组比较差异无统计学意义($F=0.877$, $P>0.05$) 。

讨 论

一、促凝药物及抗纤溶药物的不同止血机理

TXA 是一种人工合成的赖氨酸衍生物,可竞争性抑制纤维蛋白上的赖氨酸结合位点与纤溶蛋白酶原结合,阻止纤维蛋白降解和血凝块溶解,从而发挥止血作用。研究表明^[11] 膝关节置换术中创伤及使用止血带引起的下肢缺血再灌注损伤导致局部血管内皮细胞释放 tPA,使用局部纤溶活动增高;这种病理状态表现在术后 6 h,而氨甲环酸在体内的半衰期

为 3 h,因此在这段时间内使用氨甲环酸并不增加血栓风险。血凝酶是普外科、妇产科及消化内科最常用的局部应用止血药,其作用机理是促进凝血酶原生成凝血酶,提高血小板发生不可逆性聚集,同时血凝酶可水解纤维蛋白原的 A-链,切断纤维蛋白原 α 链 N 端的 A 纤维蛋白肽,形成纤维蛋白及纤维蛋白肽 A 从而达到止血及收缩毛细血管作用,使出血部位形成血凝块,达到止血目的^[8]。TXA 阻止纤维蛋白和血凝块溶解达到止血作用,HCA 促进纤维蛋白和血凝块形成达到止血作用,两种药物机理不同但最终都是促凝药。理论上讲,不管是抗纤溶药物还是促凝血药物都有诱发血栓形风险。但由于 HCA 是一个单组份的血凝酶制剂,只含类凝血酶成分,不至于引起血管内栓塞、弥散性血管内凝血 (disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC) 等并发症^[12]。而 TXA 在术后高纤溶状态中仅对手术部位有止血作用,对正常血管不会诱发血栓形成,而这一点也得到大量文献支持。基于以上理论,本研究将这两种药物应用于膝关节置换术中,以评估其止血疗效及安全性。

二、两种药物关节腔内应用安全性比较

氨甲环酸及血凝酶的应用是否会增加关节置换术后深静脉血栓形成的风险也是关节外科医生所必须注意的。近年来,丁楠、闵令田、杨朝君、徐臻发等^[13-16]发表前瞻性研究发现 TXA 关节腔内注射在 TKA 术中应用并不增加血栓形成风险,认为关节腔内药物注射可以使出血部位形成最大药物浓度,理论上减少了血栓发生的几率。因 TXA 可透过血-脑屏障,局部应用可避免了静脉给药可能导致颅内出血、头痛、头晕等中枢神经系统并发症。Kazemi SM 等^[17]的研究认为:患者局部应用氨甲环酸其血液内未能检测有氨甲环酸的残留物,故应该认为局部应用氨甲环酸比静脉全身应用对血液内环境的凝血机制改变要小。HCA 在关节置换术中局部应用报道较少,其临床效果及安全性仍不确定,本研究中 3 组患者术后 3 h 凝血功能比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 1 年内 3 组患者无 PE 发生,VTE 发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);因此认为这两种药物在膝关节置换术中局部应用是安全的。马德思等^[18]研究认为经引流管途径注射容易导致引流管近端血栓形成,推荐使用经关节腔注射止血药物方法,经引流管逆行注射止血药物后另向引流管注入 5 ml 生理盐水将管内药物全部推到关节腔内,术后所有患者均未发生引流管堵塞导致引流不畅情况。付鑫^[19]通过 META 分析发现 TXA 关节腔内注射并未增加人工全髋关节置换术后感染风险;本组试验分别将 TXA、HCA 两种药物经引流管逆行注入关节腔也未增加 TKA 术后感染率,部分佐证了这一结果。

三、两种不同药物减少出血的效果分析

闵令田^[14]、马德思^[18]分别将 3 g、1.5 g TXA 关节腔注射均明显减少 TKA 术后出血量及输血率。本研究选用 2 g TXA 溶于 100 ml 生理盐水。而 HCA 关节腔内应用的有效剂量及安全剂量未见文献报道。本研究中予 HCA 4 U 溶于 100 ml 生理盐水关节腔内注射,研究结果显示该组术后 24 h 引流量与 TXA 组差异不大($P > 0.05$),但明显少于 NS 组($P < 0.05$)。术后第 5 天总失血量 HCA 组也与 TXA 组类似($P > 0.05$),而明显低于 NS 组($P < 0.05$)。输血率 HCA 组 3 例(共红细胞 5 U),TXA 组 2 例(共红细胞 4 U)($P > 0.05$),两组均明显少于 NS 组的 12 例(红细胞 22 U)($P < 0.05$)。本研究结果证明 2 g TXA、4 U HCA 关节腔内注射能显著减少全膝关节置换术后引流量和总失血量,明显降低输血率。黄晓楠等^[20]研究发现 TXA 膝关节腔

局部注射可减轻 TKA 术后局部瘀斑;过本组试验也发现类似结果,TXA 组及 HCA 组患者术后膝关节周围瘀斑程度均较对照组轻。

四、本研究的不足之处

笔者得出结论是 HCA 和 TXA 关节腔内局部应用均能显著减少术后出血,降低输血率,且无血栓增加风险,但本研究没有对 TXA 和 HCA 按不同剂量分别展开研究,评估其减少出血的效果及安全性,还有待后续研究。本研究组药物剂量不是按体重个体化设定,可能对不同个体产生影响,使研究结果存在一定偏倚。本研究未对 TXA 及 HCA 两种药物临床应用进行经济效益比较。

参 考 文 献

- [1] Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery [J]. J Bone Joint Surg Br, 2008, 90B(9): 1128 - 1136.
- [2] Noticewala MS, Nyce JD, Wang W. Predicting need for allogeneic transfusion after total knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2012, 27(6): 961 - 967.
- [3] 张阳, 钱齐荣, 吴海山, 等. 氨甲环酸减少全膝关节置换术失血量的 Meta 分析 [J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(6): 524 - 529.
- [4] 叶维, 赵建宁. 初次单侧全膝关节置换术静脉与局部应用氨甲环酸有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(9): 806 - 810.
- [5] 计忠伟, 包倪荣, 赵建宁, 等. 关节腔注射氨甲环酸对全膝关节置换术后疗效影响的 Meta 分析 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(2): 164 - 168.
- [6] 赵志虎, 孙晓雷, 马剑雄, 等. 局部应用和静脉注射氨甲环酸对减少全膝关节置换术后出血有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(10): 907 - 912.
- [7] 赵旻曦, 李子剑, 张克. 氨甲环酸在人工全膝关节置换术中的应用 [J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 08(2): 236 - 239.
- [8] 吕慧敏, 李长岭, 董金婵, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 883 - 885.
- [9] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution [J]. Anesthesiology, 1983, 58(3): 277 - 280.
- [10] Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults [J]. Surgery, 1962, 51(2): 224 - 232.
- [11] Blanié A, Bellamy L, Rhaeyem Y, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study [J]. Thromb Res, 2013, 131(1): e6 - e11.
- [12] 欧光武, 李威. 尖吻蝮蛇类凝血酶的研究现状 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(12): 9 - 11.
- [13] 丁楠, 桂斌捷, 荣根祥, 等. 氨甲环酸关节腔注射在全膝关节置换术后的止血效果分析 [J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(2): 30 - 33.
- [14] 闵令田, 翁文杰, 邱勇, 等. 关节腔内灌注氨甲环酸降低全膝关节置换手术出血的前瞻性随机对照研究 [J/CD]. 中华关节外

- 科杂志(电子版) 2014 04(4):482-486.
- [15] 杨朝君,孙智文,张爱民,等. 氨甲环酸关节腔注射联合引流管夹闭 3h 在单侧全膝关节置换术中止血效果分析[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2014 06(6):640-645.
- [16] 徐搦发,詹科,胡俊勇,等. 氨甲环酸在首次人工全膝关节置换术围手术期减少出血的研究[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版),2017,11(1):35-40.
- [17] Kazemi S, Mosaffa F, Eajazi A, Kaffashi M, Besheli L, Bigdeli M, Zanganeh R. The Effect of Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss in Cementless Total Hip Arthroplasty Under Epidural Anesthesia[J]. Orthopedics, 2010, 33(1):17-20.
- [18] 马德思,曲铁兵,潘江,等. 同期双侧膝关节置换术不同途径局部应用氨甲环酸的随机对照研究[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版) 2016 10(3):265-270.
- [19] 付鑫,李稚君,马信龙,等. 全髋关节置换术使用氨甲环酸有效性及安全性的 Meta 分析[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版) 2014 8(1):84-90.
- [20] 黄晓楠,张勇. 前瞻性随机对照研究全膝关节置换术中使用氨甲环酸的临床疗效[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014 06(6):718-722.
- (收稿日期:2016-08-18)
(责任编辑:张姝江、林敏颖)

王体惠,王旭,王晓露,等. 氨甲环酸与血凝酶关节腔内注射在全膝关节置换术中的应用研究[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版) 2018,12(3):356-362.