

氨甲环酸关节内灌注对全膝关节置换术后失血量的影响

宝音¹, 张红英², 段丽军¹, 葛茂林¹, 白杰¹, 李大文¹

¹武警内蒙古总队医院 外二科, 内蒙古自治区呼和浩特 010031; ²武警总医院 质量管理科, 北京 100039

摘要: **目的** 探讨膝关节腔内灌注氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA) 对全膝关节置换术后失血量的影响。**方法** 选取 2012 年 5 月 - 2014 年 12 月武警内蒙古总队医院外二科符合纳入标准, 行单侧全膝关节置换术的患者 120 例, 随机分为两组, 每组 60 例。TXA 组在缝合关节囊后经引流管向关节腔内灌注溶于 80 ml 0.9% 氯化钠注射液的 TXA 2 g; 对照组在缝合关节囊后经引流管向关节腔内灌注 0.9% 氯化钠注射液 80 ml, 两组引流管夹闭 2 h。比较两组围术期失血总量、术后显性失血量、隐失失血量、输血量、输血率及术后血栓相关事件发生率。**结果** TXA 组围术期失血总量 (709.4 ± 77.5) ml、术后显性失血量 (301.2 ± 82.5) ml、隐失失血量 (400.7 ± 291.3) ml、输血量 (235.3 ± 35.5) ml、输血率 26.67%、最大血红蛋白丢失量 (2.51 ± 0.98) g/dl, 明显低于对照组的 (1 311.7 ± 204.4) ml、(683.5 ± 105.1) ml、(806.8 ± 75.9) ml、(682.4 ± 124.5) ml、70.00%、(3.66 ± 1.19) g/dl ($P < 0.05$); TXA 组术后 1 d、3 d、14 d Hb 值分别为 (10.12 ± 1.11) g/dl、(11.33 ± 1.52) g/dl、(11.52 ± 1.03) g/dl, 明显高于对照组的 (8.81 ± 1.30) g/dl、(10.14 ± 1.23) g/dl、(10.61 ± 1.32) g/dl ($P < 0.05$); TXA 组术后 3 h FIB、PT、APTT 与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者术后均无血栓相关事件发生。**结论** 全膝关节置换术后关节腔内灌注 TXA 可有效减少 TKA 术后失血且不增加血栓相关事件的发生风险。

关键词: 全膝关节置换术; 氨甲环酸; 血栓相关事件; 隐性失血

中图分类号: R 687.4 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)06-0582-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.06.016

网络出版时间: 2016-04-06 09:29

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160406.0929.002.html>

Intra-articular application of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty

BAO Yin¹, ZHANG Hongying², DUAN Lijun¹, GE Maolin¹, BAI Jie¹, LI Dawen¹

¹Department of Orthopedics, Inner Mongolia Provincial Crops Hospital of PAPF, Hohhot 010031, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Quality Management, Armed Police Corps Hospital, Beijing 100039, China

The first author: BAO Yin. Email: 286099386@qq.com

Abstract: Objective To evaluate the effect of intra-articular application of tranexamic acid (TXA) on reducing blood loss after total knee arthroplasty (TKA). **Methods** One hundred and twenty patients who had undergone unilateral TKA in Inner Mongolia Provincial Crops Hospital of PAPF from May 2012 to December 2014 were randomly divided into two groups. Patients in TXA group (n=60) were administered 2 g of tranexamic acid in 80 ml normal saline into articular cavity after closure of the joint capsule, while those in control group were administered 80 ml of normal saline. The drainage tube of patients in both groups were clamped for 2 h. The perioperative total blood loss, dominant blood loss after operation, hidden blood loss, total blood transfusion, transfusion rate, thrombus related events were recorded. **Results** The perioperative total blood loss, dominant blood loss after operation, hidden blood loss, total blood transfusion, transfusion rate, maximum loss of hemoglobin of group TXA were significantly less than those of control group [(709.4 ± 77.5)ml vs (1 311.7 ± 204.4) ml, (301.2 ± 82.5) ml vs (683.5 ± 105.1) ml, (400.7 ± 291.3) ml vs (806.8 ± 75.9) ml, (235.3 ± 35.5) ml vs (682.4 ± 124.5) ml, 26.67% vs 70.00%, (2.51 ± 0.98) g/dl vs (3.66 ± 1.19) g/dl, $P < 0.05$]. Hemoglobin in 1 d, 3 d, 14 d after operation of group TXA were significantly higher than control group [(10.12 ± 1.11) g/dl vs (8.81 ± 1.30) g/dl, (11.33 ± 1.52) g/dl vs (10.14 ± 1.23) g/dl, (11.52 ± 1.03) g/dl vs (10.61 ± 1.32) g/dl, $P < 0.05$]. There were no significant differences in FIB, PT, APTT at 3 hours after operation between two groups ($P > 0.05$). No thrombus related event was found in both two groups. **Conclusion** Tranexamic acid is effective and safety in reducing the postoperative blood loss by intra-articular application after TKA. **Keywords:** total knee arthroplasty; tranexamic acid; thrombus related events; hidden blood loss

全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 是失血量较大的骨科手术之一。随着人口老龄化, 需行全膝关节置换术的患者逐年增多, 因术后大量失血导致需要输血治疗的患者也越来越多。临床输血增加了 HIV、HBV 等疾病的传播以及免疫

反应等输血相关并发症, 同时也增加了患者的医疗费用。因此, 如何减少 TKA 术后失血成为骨科医生急需解决的问题。有研究表明, 氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA) 静滴可以在不增加血栓形成风险的同时有效减少 TKA 术后失血量和输血量^[1-2]。反对意见认为, 静脉使用 TXA 有可能增加血栓相关事件发生的风险。关节内局部用药是否能起到同样效果并减少静脉用药的风险, 是当前研究的

收稿日期: 2015-12-24

作者简介: 宝音, 男, 硕士, 副主任医师, 副主任。研究方向: 骨关节科、脊柱科。Email: 286099386@qq.com

一个新方向。我们进行了前瞻性随机对照双盲研究,对关节腔内灌注 TXA 减少 TKA 术后出血的有效性和安全性进行验证。

对象和方法

1 研究对象 本实验为前瞻性随机对照双盲研究。实验设计为本文第 1、4 作者,干预实施为第 5、6 作者,评估为第 2、3 作者,评估者经过正规培训,不知晓具体试验方案,实验过程为盲法评估。纳入标准:1)符合美国风湿病学会膝关节重度骨关节炎诊断标准^[3];2)经保守或关节镜治疗无效;3)年龄 55 岁以上;4)双下肢静脉彩超排除静脉血栓者。排除标准:1)TXA 过敏;2)凝血功能障碍;3)患严重内科基础疾病达到 TKA 相对手术禁忌证;4)既往有血栓病史者。选取 2012 年 5 月-2014 年 12 月武警内蒙古总队医院外二科符合纳入标准,行单侧全膝关节置换术的患者 120 例,按入院先后顺序分别编为 1~120 号;使用 R and A 1.0 软件将患者随机分为氨甲环酸组和对照组,每组 60 例。两组患者病程、年龄、体质量指数、术前凝血指标、血红蛋白含量及所患基础内科疾病差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。研究通过医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2 手术方法及术后处理 全部手术由同一组高年资医生完成,均实施静吸复合麻醉,膝前正中切口,髌旁内侧入路,标准等量截骨,恰当软组织平衡,全部应用同类后稳定型人工膝关节假体(强生,美国)。手术操作完成后放置引流管 1 枚,缝合切口,弹力绷带加压包扎后松止血带。TXA 组缝合关节囊后经引流管向关节腔内灌注溶于 80 ml 0.9% 氯化钠注射液的 TXA(荷莫塞,康恩贝制药)2 g,证实关节腔无渗漏后夹闭引流管;同法将等量

0.9% 氯化钠注射液灌注入对照组关节腔。两组夹闭引流管 2 h 后负压引流,患者术后均屈膝 30°,术后 36~48 h 拔除引流管。术后即给膝关节冷热敷,足底静脉泵治疗。术后 12 h 口服拜瑞妥(德国 Bayer)10 mg/d,连续 14 d。术后 24 h 指导患者进行患肢等长肌肉收缩训练及直腿抬高练习,膝关节连续被动运动器被动关节屈伸训练,膝关节的主动屈、伸练习。术后 3 d 指导患者扶助步器下地适当活动。

3 观察指标 1)围术期总失血量(periooperative total blood loss, PTBL)、术后显性失血量(postoperative dominant blood loss, PDBL)、术后隐性失血量(postoperative hidden blood loss, PHBL): $PTBL = \text{术前血容量}(\text{patient blood volume, PBV}) \times (\text{术前红细胞压积} - \text{术后 72 h 红细胞压积})$ 。PBV 通过 Nadler 方程来计算^[4]:

$$PBV = k_1 \times \text{身高}(\text{m})^3 + k_2 \times \text{体质量}(\text{kg}) + k_3,$$

男性患者 $k_1=0.3669$, $k_2=0.03219$, $k_3=0.6041$;女性患者 $k_1=0.3561$, $k_2=0.03308$, $k_3=0.1833$ 。

$PDBL = \text{术后引流量} + \text{术后纱布垫称量的增加净重}$ 。

$IBL = \text{术中失血量}(\text{intraoperative blood loss, IBL}) = \text{术中引流量} + \text{术中纱布称量的增加净重}$;

$PHBL = PTBL - PDBL - IBL + \text{输血量}$ ^[5-7]。

2)术后 Hb 含量、输血例数、术后输血率:术后 1 d、3 d、14 d 复查血常规, Hb 为 80~100 g/L 者,根据具体情况决定是否输血; Hb < 80 g/L 者给予输血,纠正 Hb 至 95 g/L 以上,分别记录两组患者中的输血例数及输血量,计算输血率。3)纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT):所有患者术后 3 h 行

表 1 两组患者术前一般资料比较

Tab. 1 Baseline information of patients in two groups

Characteristics	TXA group (n=60)	Control group (n=60)	t/χ^2	P
Sex (female/male)	11/49	17/43	1.141	1.000
Age (yrs)	66.13 ± 6.10	65.77 ± 7.39	0.311	0.791
BMI (kg)	28.93 ± 11.17	31.14 ± 12.05	0.738	0.506
Course (yrs)	10.3 ± 8.7	9.8 ± 8.1	0.822	0.625
Preoperative FIB (g/L)	3.14 ± 0.79	3.35 ± 0.92	1.323	0.132
Preoperative PT (s)	12.33 ± 1.61	13.03 ± 1.21	1.707	0.233
Preoperative APTT (s)	33.43 ± 5.40	34.08 ± 6.12	1.621	0.214
Preoperative 1d Hb (g/dl)	12.1 ± 1.3	12.5 ± 1.7	0.724	0.715
Diabetes (n)	19	23	4.474	1.000
Hypertension (n)	49	41	6.356	1.000
Coronary heart disease arrhythmia (n)	45	48	3.873	1.000

表 2 两组 PTBL、PDBL、PHBL、输血量、输血率比较
Tab. 2 Comparison of PTBL, PDBL, PHBL, total blood transfusion and transfusion rate between two groups

Group	PTBL (ml)	PDBL (ml)	PHBL (ml)	Total blood transfusion (ml)	Transfusion rate (%)
TXA (n=60)	709.4 ± 77.5	301.2 ± 82.5	400.7 ± 291.3	235.3 ± 35.5	26.67
Control (n=60)	1 311.7 ± 204.4	683.5 ± 105.1	806.8 ± 75.9	682.4 ± 124.5	70.00
<i>t/χ²</i>	5.16	4.53	4.38	3.26	161.86
<i>P</i>	0.003 7	0.001 8	0.019	0.025	0.020

凝血四项检查,记录 FIB、PT、APTT。4) 术后血栓相关事件发生情况:观察患者有无心慌、气短、胸口疼痛、大汗淋漓、口唇紫绀、头痛、眩晕、耳鸣、视物模糊等临床症状,如果出现上述两个以上症状,则根据具体情况进行 D-二聚体、血气分析化验及肺部螺旋 CT 或者肺血管造影排除肺梗死;心肌酶学检查、心电图及心脏彩超检查排除心肌梗死;脑血管彩超及颅脑磁共振检查排除脑梗死;如术后 7 d 及出院前或当患者出现下肢弥漫性肿胀症状时,行下肢血管彩超检查。

4 统计学处理 数据分析采用 SPSS15.0 软件系统,计数资料采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

PTBL、PDBL、PHBL、输血量 and 输血率 TXA 组均明显低于对照组 ($P < 0.05$) (表 2); 两组患者术后 3 h FIB、PT、APTT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3); TXA 组术后 1 d、3 d、14 d Hb 值明显高于对照组,最大血红蛋白丢失量 TXA 组明显低于对照组 ($P < 0.05$) (表 3)。所有患者均未出现心慌、气短、大汗淋漓、口唇紫绀、头痛、眩晕、耳鸣、视物模糊等临床症状,术后血管彩超检查未发现下肢深静脉血栓形成。

表 3 两组患者术后凝血指标和 Hb 变化比较

Tab. 3 Comparison of coagulation factors after operation and Hb changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	TXA group (n=60)	Control group (n=60)	<i>t</i>	<i>P</i>
3 h after operation				
FIB (g/L)	3.72 ± 0.51	3.69 ± 0.64	1.521	0.181
PT (s)	13.25 ± 1.24	12.85 ± 1.31	1.273	0.102
APTT (s)	34.52 ± 5.41	35.48 ± 5.32	1.020	0.081
Hb (g/dl)				
1 d after operation	10.12 ± 1.11	8.81 ± 1.30	4.721	0.013
3 d after operation	11.33 ± 1.52	10.14 ± 1.23	4.192	0.017
14 d after operation	11.52 ± 1.03	10.61 ± 1.32	2.494	0.046
Maximum loss of Hb (g/dl)	2.51 ± 0.98	3.66 ± 1.19	4.985	0.009

讨 论

人体的凝血和纤溶系统处于一种动态平衡,两者相互制约,维持血液和内环境的稳定。手术和创伤会激活人体内的纤溶系统,这是创伤和术后出血的原因之一;另外 TKA 术中使用止血带可刺激纤维蛋白溶解,使凝血作用降低,增加术后出血量,尤其是隐性失血增加^[8]。TXA 是一种抗纤溶药物,其结构与赖氨酸类似,能竞争抑制纤溶酶原在纤维蛋白上的吸附,防止其激活,保护纤维蛋白不被纤溶酶降解和溶解,从而达到止血的效果^[9]。目前 TXA 的主流用法是在切皮前 30 min 静滴 TXA 10 ~ 30 mg/kg。Imai 等^[10]在研究中发现,初次全膝关节置换术中静滴小剂量 TXA,可有效减少围术期失血量和术后输血量,同时不增加深静脉血栓形成的风险。但是有研究认为, TXA 的这种作用与给药浓度呈正相关,也就是说 TXA 的使用剂量越大、次数越多,其发挥止血作用的效果越好,持续时间越长^[11],但是过多地静脉使用 TXA 可拮抗全身纤溶系统,增加下肢深静脉血栓形成和心、脑、肺栓塞等血栓相关事件的风险^[4],特别是对于有潜在血栓发生风险或是既往有血栓相关疾病的患者。那么 TXA 局部用药是否能达到静脉给药类似的效果而避免其潜在的增加血栓的风险呢?有研究表明, TXA 抑制纤维蛋白溶解的作用主要是在伤口局部,而非全身循环系统^[12],并且对静脉管壁没有影响^[13]。Alshryda 等^[14]尝试关节周围软组织内注射 TXA,结果显示可以明显减少 TKA 术后失血量和输血率,不增加下肢深静脉血栓发生率。Alshryda 的给药途径属于软组织内给药,药物最终仍要通过血管系统吸收才能发挥疗效。

本研究的给药途径是关节腔给药,此时切除关节腔全部滑膜组织仅保留关节囊及韧带组织,众所周知,关节囊脏层、韧带组织的吸收能力可以忽略不计,此时膝关节内灌注的 TXA 主要在切口局部的活动性出血点发挥作用,而非出血的血

管内部^[15]。药物能够直接在出血点表面形成微血栓,增加纤维蛋白凝血块的稳定性,有效减少受损伤组织表面的血液丢失,同时关节腔灌注后局部药物浓度显著高于静脉给药或软组织内给药,从而有效发挥TXA的药物浓度依赖性。灌注后夹闭引流管,能使局部药物浓度维持较长时间,从而达到最理想止血效果。因为药物并未进入血液循环,最大程度降低了血栓相关事件的潜在风险。本研究结果显示,TXA关节腔内灌注能明显减少TKA术后失血量、输血量以及输血率,而且患者术后FIB、PT和APTT均保持在正常水平,术后血管彩超检查未发现下肢深静脉血栓形成,患者也无心、脑、肺血栓相关临床症状,证明关节腔内灌注TXA治疗既可以达到减少TKA术后出血的目的,又不会增加下肢深静脉血栓等血栓相关事件的发生风险。

Yamasaki等^[16]研究发现,膝关节置换术后2h内是出血量最多的时间段,因此降低术后2h内的出血量可以很大程度减少术后失血。Blanié等^[17]认为,关节置换术后6h左右机体的纤溶效应会达到峰值,术后24h后会降至术前水平。而TXA的抗纤溶作用可以持续约8h。据此我们采用术后夹闭引流管2h后开放,可以在TKA术后出血峰值期间有效维持关节腔内药物浓度,发挥抗纤溶作用。同类研究中引流管夹闭时间为30min~4h^[16-18]。我们在预实验中发现,夹闭30min效果不如1h理想,但在夹闭4h患者中发现有大量血凝块或引流管堵塞的现象。因此,引流管夹闭时间不是越长越好。在与相关实验所得数据对照后我们发现,本文实验组和对照组失血量均低于同类相关研究结果,考虑与关节腔灌注液体后关节腔压力增大产生内压迫止血效应有关^[19],这也是我们选择灌注80ml 0.9%氯化钠注射液依据。

本研究证明,全膝关节置换术后关节腔内灌注TXA可有效减少TKA术后失血且不增加血栓相关事件的发生风险。本研究不足之处是样本量较小且为单中心研究,因此尚需更多的大样本量临床试验更进一步证实其有效性和安全性。

参考文献

- 1 McConnell JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray A randomized controlled trial [J]. *Acta Orthop*, 2011, 82 (6): 660-663.
- 2 傅崢, 张健, 姚海. 氨甲环酸对全髋关节置换术隐性失血的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37 (4): 359-361.
- 3 Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American college of rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip [J]. *Arthritis Rheum*, 1991, 34 (5): 505-514.
- 4 Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty [J]. *Int Orthop*, 2011, 35 (11): 1639-1645.
- 5 Li B, Wen Y, Wu H, et al. The effect of tourniquet use on hidden blood loss in total knee arthroplasty [J]. *Int Orthop*, 2009, 33 (5): 1263-1268.
- 6 高福强, 李子剑, 张克, 等. 人工关节置换术后隐性失血计算方法初步探析 [J]. *中华外科杂志*, 2011, 49 (12): 1144-1147.
- 7 Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution [J]. *Anesthesiology*, 1983, 58 (3): 277-280.
- 8 Park KH, Lee SR, Jin JM, et al. The efficacy and safety of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood and anticoagulant prophylaxis in total knee arthroplasty patients [J]. *Knee Surg Relat Res*, 2012, 24 (1): 14-18.
- 9 Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, et al. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis [J]. *Knee*, 2013, 20 (5): 300-309.
- 10 Imai N, Dohmae Y, Suda K, et al. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27 (10): 1838-1843.
- 11 Maniar RN, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470 (9): 2605-2612.
- 12 Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty [J]. *Thromb Res*, 1997, 85 (3): 195-206.
- 13 Astedt B, Liedholm P, Wingerup L. The effect of tranexamic acid on the fibrinolytic activity of vein walls [J]. *Ann Chir Gynaecol*, 1978, 67 (6): 203-205.
- 14 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.
- 15 Roy SP, Tanki UF, Dutta AA, et al. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20 (12): 2494-2501.
- 16 Yamasaki S, Masuhara K, Fujii T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty—prospective randomized study in 40 cases [J]. *Int Orthop*, 2004, 28 (2): 69-73.
- 17 Blanié A, Bellamy L, Rhayem 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.
- 18 Lin PC, Hsu CH, Chen WS, et al. Does tranexamic acid save blood in minimally invasive total knee arthroplasty? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469 (7): 1995-2002.
- 19 Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2011, 3 (2): e12.