

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.017

氨甲环酸的使用方式对全髋置换术显隐性失血影响的研究

王 剑, 谢 飞[△], 刘先齐, 赵建军, 李茂生, 冷通国, 林洪伟

(重庆市九龙坡区第一人民医院骨科 400050)

[摘要] **目的** 通过分组对照实验,探讨氨甲环酸的不同使用方式对全髋关节置换术(THA)显隐性失血的影响。**方法** 病例选自该院骨科 2010 年 3 月至 2013 年 8 月共 60 例患者。诊断:股骨颈骨折 47 例,股骨头坏死 13 例;年龄 45~82 岁,平均 62 岁,均接受单侧 THA。所有病例分为 A 组、B 组和 C 组共 3 组,各 20 例,经过筛选,每组男性 6 例,女性 14 例,均为初次全髋置换。A 组术前 0.5 h、术后 3 h 分别予 100 mL 生理盐水静滴;B 组术前 0.5 h 将氨甲环酸按 10 mg/kg 稀释于 100 mL 生理盐水中静滴,术后 3 h 予 100 mL 生理盐水静滴;C 组术前 0.5 h、术后 3 h 分别将氨甲环酸按 10 mg/kg 稀释于 100 mL 生理盐水中静滴。计算各组患者的显性及隐性失血量,并进行统计学分析,探讨实验组中氨甲环酸 2 种使用方式的有效性及其安全性。**结果** 显性红细胞丢失量:A 组(196.20±44.45)mL,B 组(114.84±35.21)mL,C 组(104.47±30.01)mL;隐性红细胞丢失量:A 组(614.50±98.41)mL,B 组(425.74±70.01)mL,C 组(337.12±52.23)mL。**结论** 氨甲环酸的使用能明显减少 THA 的显隐性失血量,术前 0.5 h 合并术后 3 h 使用较术前 0.5 h 使用对减少隐性失血量效果更佳,进一步减少输血量,且不会明显增加下肢深静脉血栓形成的发生率。

[关键词] 氨甲环酸;髋关节置换;隐性失血**[中图分类号]** R687.4+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)08-1063-03

Research of affection for blood loss in different ways to use tranexamic acid in total hip arthroplasty

Wang Jian, Xie Fei[△], Liu Xianqi, Zhao Jianjun, Li Maosheng, Leng Tongguo, Lin Hongwei

(Orthopedics Department, the First People's Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400050, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of tranexamic acid used in different modes in total hip arthroplasty(THA) blood loss by control experiment. **Methods** 60 patients accepted total hip arthroplasty from orthopaedics in our hospital were selected between March 2010 to August 2013, among them femoral neck fracture were 47 cases and 13 cases were osteonecrosis, aged between 45-82 years old, and 62 in average. All gave unilateral total hip arthroplasty. All patients were divided into three groups, A group(contradistinction group), B, C group(experiment group). each groups include 6 men and 14 women, no revision surgery patients. For group A, 100 mL normal saline was dripped both in half on hour before surgery and 3 hours after surgery; For group B, tranexamic acid diluted in 100 mL normal saline according to 10 mg/kg was dripped half on hour before surgery, 100 mL normal saline was dripped 3 hour after surgery; For group C, tranexamic acid diluted in 100 mL normal saline according to 10 mg/kg was dripped both half on hour before surgery and 3 hour after surgery. Compute and record the visible blood cell loss and hidden blood loss, the comparative analysis was conducted to discuss the effectiveness and safety of tranexamic acid used in the two methods. **Results** The visible blood cell loss in each group were (196.20±44.45)mL, (114.84±35.21)mL and (104.47±30.01)mL; hidden blood loss in each group were: (614.50±98.41)mL, (425.74±70.01)mL and (337.12±52.23)mL. **Conclusion** In the unilateral total hip arthroplasty, the use of tranexamic acid can significantly reduce a significant amount of visible and hidden blood loss. Compared with tranexamic acid dripped just half one hour before surgery, dripping tranexamic acid both half one hour before surgery and 3 hour after surgery reduced more hidden blood loss, decreased transfusion requirement, and this does not significantly increase the risk of deep venous thrombosis.

[Key words] tranexamic acid; total hip arthroplasty; hidden blood loss

全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)系骨科大手术,由于手术区域骨组织血供丰富,术中广泛清理、髋臼成型、股骨扩髓等操作,加上髓腔和骨创面渗血不易控制,均会导致术中及术后大量失血,输血比例高,即使输血也难以在短时间内完全代偿,影响患者康复,并伴随输血风险及费用增加。髋关节置换术围术期失血量的多少直接关系到患者术后康复,如何减少 THA 围术期失血量是骨科医生重点关注的问题。围术期失血包括显性失血和隐性失血,是目前被普遍认同的观点。目前,隐性失血已被认为是关节置换围术期主要的失血途

径。陈良龙等^[1]调查显示老龄患者关节置换总失血量为 1 386 mL,其中,隐性失血量可达 890 mL,占总失血量的 64%。随着骨科医生对隐性失血的认识逐步深入,关节置换围术期失血量的控制逐渐受到重视,其中,氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)的使用是一种重要的方式。氨甲环酸是一种人工合成的赖氨酸衍生物,它能可逆性阻断纤溶酶原分子上的赖氨酸结合点,主要用于纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血,但如果使用不当又可能增加血栓形成的风险。在 THA 围术期采用不同方式使用氨甲环酸,监测围术期失血量、纤溶指标、血栓形成等,旨

在评价氨甲环酸的使用方式对减少 THA 显隐性失血的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院骨科 2010 年 3 月至 2013 年 8 月行单侧 THA 的 60 例患者为研究对象,所有患者在手术前均行血、尿、大便常规、胸片、心电图、生化、输血前检查及凝血功能检查,必要时行心脏彩超及动态心电图等检查,均无明显异常,所有患者及其家属签署手术及实验知情同意书。60 例患者具体情况,性别:男 18 例,女 42 例;年龄 42~85 岁,平均 62 岁;诊断:股骨颈骨折 47 例,股骨头坏死 13 例;排除标准:糖尿病,凝血功能障碍,术前血红蛋白小于 90 g/L,恶性肿瘤,严重的动脉硬化,血管栓塞,存在感染,严重脏器功能不全,其他严重内外科合并症患者;分组:将符合条件的患者按性别分层随机分为 A 组(对照组)、B 组和 C 组(实验组)3 组,各组均 20 例,其中,男 6 例,女 14 例。3 组患者年龄、身高、体质量、诊断、假体材料等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 A 组术前 0.5 h、术后 3 h 分别予 100 mL 生理盐水静滴;B 组术前 0.5 h 将氨甲环酸按 10 mg/kg 稀释于 100 mL 生理盐水中静滴,术后 3 h 予 100 mL 生理盐水静滴;C 组术前 0.5 h、术后 3 h 分别将氨甲环酸按 10 mg/kg 稀释于 100 mL 生理盐水中静滴。3 组患者均由同一手术团队完成手术,均采用全身麻醉,手术切口均为后外侧入路,根据病情决定输血与否及输血量,手术时间控制在 90 min 以内,均放置切口引流管。术中精确记录出血量。术后 8 h 开始规范抗凝治疗。

1.3 监测术后指标 术后记录切口引流流量,观察有无深静脉血栓及肺栓塞的相关临床表现,检查患者相关指标,见表 1。术后第 3 天 Hct 值为术后 Hct 值。

表 1 术后检测相关指标项目及其时间

项目	第 1 天	第 3 天	第 6 天	第 10 天	第 14 天
血常规	✓	✓	✓	✓	✓
凝血象	✓	✓			✓
双下肢深静脉彩超					✓

1.4 计算显隐性红细胞丢失量 术后第 2 天拔除引流管,并记录引流流量,分别计算 3 组患者显性及隐性红细胞丢失量,并进行相应对比分析。围术期血容量变化见图 1。

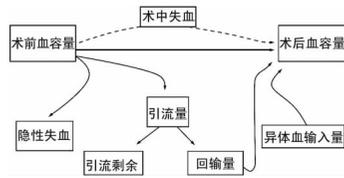


图 1 围术期血容量变化

根据 Nadler 等^[2]的方法计算患者血容量(PBV), $PBV = k_1 \times \text{身高}(m) + k_2 \times \text{体质量}(kg) + k_3$;男性: $k_1 = 0.3669, k_2 = 0.03219, k_3 = 0.6041$;女性: $k_1 = 0.3561, k_2 = 0.03308, k_3 = 0.1833$ 。由于术中出血及术后引流均记录为全血量,故需要通过 PBV 与 Hct 计算出显隐性红细胞丢失量,用红细胞丢失量来反映失血量^[3]。总红细胞丢失量 = $PBV \times (Hct \text{ 术前} - Hct \text{ 术后})$;显性红细胞丢失量 = $(\text{术中失血量} + \text{术后引流流量}) \times (Hct \text{ 术前} + Hct \text{ 术后}) / 2$;隐性红细胞丢失量 = 总红细胞丢失量 - 显性红细胞丢失量 + 异体血输入红细胞量,见图 2。

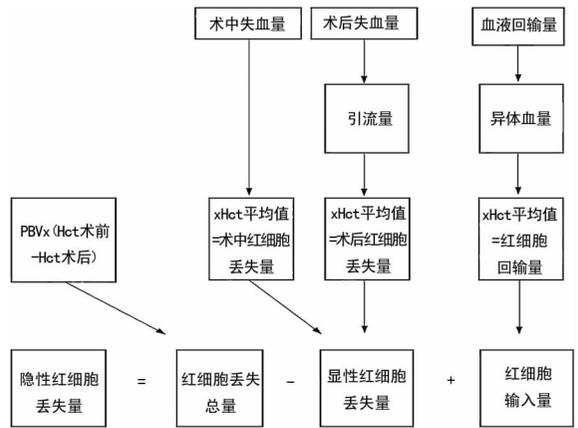


图 2 显隐性红细胞丢失量的计算

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,使用方差分析,组间比较采用成组设计 t 检验,符合正态分布的资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的资料数据用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 显性失血结果 A、B、C 组显性红细胞丢失量分别为 (196.20 ± 44.45) mL、 (114.84 ± 35.21) mL、 (104.47 ± 30.01) mL;A 组与 B 组组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),B 组与 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。其中,A 组 5 例输红细胞悬液 200 mL,4 例输红细胞悬液 400 mL;B 组 4 例输红细胞悬液 200 mL;C 组 1 例输红细胞悬液 200 mL。3 组各有 1 例在术后 14 d 行下肢静脉彩超检查证实有深静脉血栓(DVT)形成,但均未出现相应临床表现,3 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

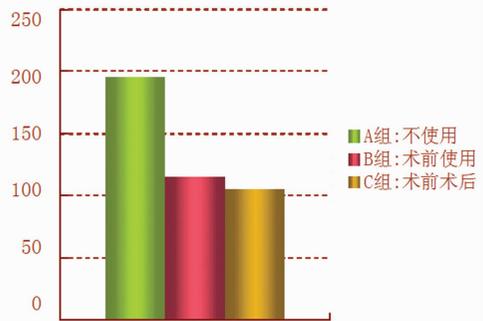


图 3 显性红细胞丢失量的组间比较

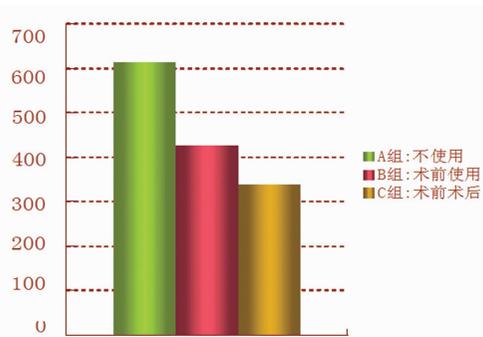


图 4 隐性红细胞丢失量的组间比较

2.2 隐性失血结果 A、B、C 各组隐性红细胞丢失量分别为 (614.50 ± 98.41) mL、 (425.74 ± 70.01) mL、 (337.12 ± 52.23) mL,A 组与 B 组、A 组与 C 组、B 组与 C 组组间比较,差异均有

统计学意义($P < 0.05$),见图 4。

2.3 综合比较 通过 3 组结果综合计算比较,使用氨甲环酸,平均可减少显性及隐性红细胞丢失量分别为 86.5 mL、233.07 mL,减少了患者对输血的需求。氨甲环酸使用方式不同,对减少失血量效果也不相同:术前 0.5 h 合并术后 3 h 使用与术前 0.5 h 使用相比,显性失血量无明显差异,但前者更能有效减少隐性失血量,与后者比较平均减少隐性红细胞丢失量 88.62 mL,见图 5。

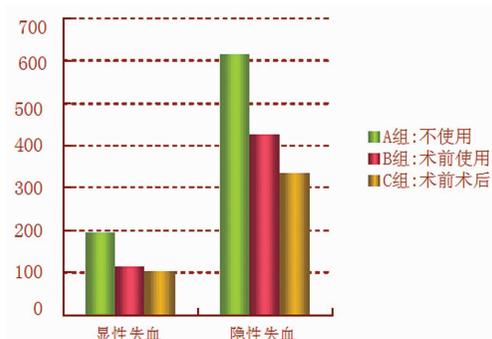


图 5 红细胞丢失量的综合组间比较

3 讨论

随着外科技术发展,人工关节置换术患者失血量已经明显减少。然而,大量临床资料表明,患者术后血红蛋白的下降程度远大于临床观察到的失血量,造成这种现象的原因正是隐性失血^[4]。隐性失血的机制目前尚不明确,主要有溶血、组织间隙渗出等学说^[5],控制围术期失血尤其是隐性失血是人工关节置换术亟待解决的问题之一。目前,控制围术期失血量的方法包括术前停用非甾体类药物增加出血的药物、防治内科疾病、术中微创技术、控制性低血压、自体血回输等,也包括使用止血药物如氨甲环酸。早在 2005 年,Niskanen 等^[6]将氨甲环酸使用于 THA 患者中,起到了良好的止血效果。本研究中,实验组(B、C 组)使用氨甲环酸的患者围术期失血量均有明显减少。

有学者认为氨甲环酸可能导致患者高凝状态,甚至增加人工关节手术患者深静脉血栓发生率,因而对氨甲环酸的使用持谨慎态度^[7]。但是,从作用机制看,氨甲环酸作为人工合成的抗纤溶蛋白溶解药,其作用方式为阻止纤溶酶原与纤维蛋白结合,防止纤溶酶原激活,从而抑制纤维蛋白溶解,达到止血效果,证明氨甲环酸并不增加纤维蛋白的合成。而血栓形成的基本条件主要包括血液高凝状态、内皮细胞受损、血流动力学改变等,故理论上氨甲环酸的使用并不增加人工关节置换术深静脉血栓风险。本研究中所有患者均未出现下肢明显肿胀、胸痛、呼吸困难等栓塞表现,3 组均有 1 例患者在术后 14 d 行下肢深静脉彩超检查证实有深静脉血栓形成,但均未出现下肢深静脉血栓临床表现,各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示氨甲环酸的使用不会明显增加 DVT 的发生率。虽然有学者对氨甲环酸的安全性表示肯定,但对于氨甲环酸不会导致深静脉血栓的发生这一观点,目前尚无直接证据,故本次术后均常规使用低分子肝素预防深静脉血栓的发生,这也使得氨甲环酸的使用更安全,这与多数学者的观点一致^[8]。大量的临床研究也证明了这一点,Lozano 等^[9]在对 414 例患者的回顾性研究中发现,氨甲环酸在明显减少输血量的同时,不增加血栓形成的风险。Yang 等^[10]通过实验组和对照组的研究得出结论,关节置换中是否使用氨甲环酸对 DVT 和 PE 发生率无差异。

氨甲环酸的使用方式种类较多,包括 10 mg/kg 静滴术前 15 min 使用,麻醉诱导时使用,术前及术后 8、16 h 使用,术前 10 mg/kg 静滴并持续 1 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 静滴共 10 h 等,而 10 mg/kg 的剂量被认为是能有效减少失血量且最不易发生深静脉血栓^[6,11]。从手术开始到术后 10 h 内是纤溶亢进期,在此期间使止血药物发挥效力能达到最好的止血效果^[12],而氨甲环酸在血清中的药效持续时间约 7~8 h,在组织中甚至能达到 17 h^[13],故本研究采取 10 mg/kg 静滴术前 0.5 h 使用与术前 0.5 h 合并术后 3 h 使用的方式,既能在术前提前预防纤溶系统过度激活,也能使氨甲环酸在必要的时间范围内持续发挥药效,同时又不影响术后所需要的正常的纤溶系统与凝血系统的平衡,达到有效减少围术期失血的目的,本研究结果支持这一理论。

本研究中,手术团队固定,手术用时相差小,手术及麻醉方式相同,各组患者年龄、身高、体质量、诊断、假体材料等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),降低了其他因素的影响。实验结果表明,配合术后抗凝药物的使用,氨甲环酸 10 mg/kg 静滴能有效减少 THA 显隐性失血量,术前 0.5 h 合并术后 3 h 使用的方式,相对于仅术前 0.5 h 使用,对减少显隐性失血量效果更佳,且不会明显增加术后深静脉血栓的发生率。亦有学者提出关节腔内使用氨甲环酸也能起到良好的止血效果,且更能减少深静脉血栓的发生率^[14],但其具体止血效果及安全性优势仍需做进一步对比研究。作者仅研究了氨甲环酸的使用方式对 THA 术中、术后失血量及术后 14 d 内深静脉血栓发生率的影响,对于患者术后关节功能的恢复情况、生存质量以及远期深静脉血栓发生率等未详细涉及,尚需大规模、长期、严格规范的随访研究加以证实。

参考文献

- [1] 陈良龙,王万春,毛新展,等. 老龄患者全髋膝关节置换术失血量的及时评估和处理[J]. 中南大学学报:医学版, 2007,32(3):316-319.
- [2] Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults[J]. Surgery, 1962, 51(2): 224-232.
- [3] Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable haemodilution[J]. Anaesthesiology, 1974, 41(6): 609-612.
- [4] Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account[J]. J Bone Joint Surg(Br), 2004, 86(4): 561-565.
- [5] Faris PM, Ritter MA, Keating EM, et al. Unwashed filtered shed blood collected after knee and hip arthroplasties. A source of autologous red blood cells[J]. J Bone Joint Surg Am, 1991, 73(8): 1169-1178.
- [6] Niskanen RO, Korkala OL. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis[J]. Acta Orthop, 2005, 76(6): 829-832.
- [7] Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial[J]. Br J Anaesth, 2010, 104(1): 23-30.
- [8] Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. (下转第 1068 页)

置入支架比较,并未增加载瘤动脉狭窄的发生率和动脉瘤破裂的发生率。球囊辅助技术主要针对宽颈动脉瘤,可有效防止弹簧圈突入载瘤动脉,并且提高完全栓塞率^[12]。载瘤动脉闭塞术是将生长动脉瘤的整条动脉牺牲掉,杜绝了动脉瘤破裂出血的发生^[13]。

3.4 并发症的处理 术中及术后发生的并发症类型包括动脉瘤破裂出血、血管痉挛、血栓形成、神经功能损害、脑积水等。手术方法及技巧均会导致动脉瘤破裂、血管痉挛,术中注意手术操作和危险因素,可避免增加动脉瘤破裂出血和血管痉挛的发生率^[14]。动脉瘤栓塞过程中破裂出血是最严重的并发症,可直接导致患者死亡,术中一旦出现,作者通常立即采用鱼精蛋白中和肝素,并保持生命体征平稳,继续完成动脉瘤腔的填塞,术毕立即行头颅 CT 检查,如有脑内血肿、脑疝表现者,行手术开颅清除血肿并去骨瓣减压。若脑室积血或蛛网膜下腔出血者,采取脑室外引流术或腰池引流术持续引流血性脑脊液,降低颅内压,减少后期出现脑积水的风险。术前判断载瘤动脉侧支循环代偿情况,是载瘤动脉闭塞而无神经功能缺失的关键^[15]。术前常规应用尼莫地平等钙通道阻滞剂,术中导管内注射罂粟碱,术后予升高血压、扩充血容量、稀释血液和持续腰大池外引流是有效缓解脑血管痉挛的重要手段。

参考文献

- [1] 沈斌,施海彬. 颅内动脉瘤破裂急诊介入栓塞治疗[J]. 江苏医药,2007,33(12):1228-1230.
- [2] Kurdiymova NV, Parfenov AL, Fokin MS, et al. Intensive care using hypervolemic hypertensive hemodilution in the acute period of subarachnoidal hemorrhages in patients with arterial aneurysms[J]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 2006, 2: 48-53.
- [3] Oliveira RA, Araújo S, Falcão AL, et al. Glasgow outcome scale at hospital discharge as a prognostic index in patients with severe traumatic brain injury[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2012, 70(8): 604-608.
- [4] Roth C. Value of CT and MR angiography for diagnostics of intracranial aneurysms[J]. Radiologe, 2011, 51(2): 106-112.
- [5] 吴中学,吕明. 我国脑血管病介入治疗进展[J]. 中国实用

内科杂志,2006,26(14):7-9.

- [6] Lai L, Morgan MK. The impact of changing intracranial aneurysm practice on the education of cerebrovascular neurosurgeons[J]. J Clin Neurosci, 2011, 19(1): 81-84.
- [7] 黄海鹰. 早期介入栓塞在脑动脉瘤破裂中的治疗效果及预后[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(12): 1029-1032.
- [8] Juvola S, Poussa K, Lehto H, et al. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study[J]. Stroke, 2013, 44(9): 2414-2421.
- [9] Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association[J]. Stroke, 2009, 40(3): 994-1025.
- [10] Fan YM, Yan SX, Wang SB, et al. Treatment of wide-necked cerebral aneurysms using stent and balloon-assisted technique[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2007, 45(4): 220-222.
- [11] Fargen KM, Velat GJ, Lawson MF, et al. The stent anchor technique for distal access through a large or giant aneurysm[J]. J Neurointerv Surg, 2013, 5(4): e24.
- [12] Golshani K, Ferrel A, Lessne M, et al. Stent-assisted coil embolization of ruptured intracranial aneurysms: a retrospective multicenter review[J]. Surg Neurol Int, 2012, 3: 84.
- [13] Akgul E, Aksungur E, Balli T, et al. Y-stent-assisted coil embolization of wide-neck intracranial aneurysms. A single center experience [J]. Interv Neuroradiol, 2011, 17(1): 36-48.
- [14] Chalouhi N, Jabbour P, Tjoumakaris S, et al. Single-center experience with balloon-assisted coil embolization of intracranial aneurysms: safety, efficacy and indications[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(5): 607-613.
- [15] 赖廷海,张乃崇,佟小光,等. 载瘤动脉闭塞治疗颅内动脉瘤 9 例分析[J]. 实用神经疾病杂志, 2005, 8(4): 25-26.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-10)

(上接第 1065 页)

- Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass[J]. Anesthesiology, 2002, 97(2): 390-399.
- [9] Lozano M, Basora M, Peidro L, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty[J]. Vox Sang, 2008, 95(1): 39-44.
 - [10] Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness 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.
 - [11] Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery[J]. Acta Chir Belg, 2007, 107(4): 397-401.

- [12] Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee[J]. J Bone Joint Surg Br, 2001, 83(5): 702-705.
- [13] Mannucci PM. Hemostatic drugs[J]. N Engl J Med, 1998, 339(4): 245-253.
- [14] Alshryda S, Mason J, Sarda P, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H) [J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(21): 1969-1974.

(收稿日期:2014-10-16 修回日期:2014-12-01)