

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.09.024

氨甲环酸与纤维蛋白胶在关节置换术后疗效比较的 Meta 分析*

饶 烽¹, 丁 浩¹, 王 琰¹, 陈福宇¹, 史晨辉^{1,2}, 王维山^{1,2△}

(1. 石河子大学医学院第一附属医院骨科, 新疆石河子 832000;

2. 新疆民族与地方病教育部重点实验室, 新疆石河子 832000)

[摘要] **目的** 比较氨甲环酸与纤维蛋白胶在关节置换术中的应用的有效性和安全性。**方法** 通过检索 PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, 万方等数据库有关关节置换术应用氨甲环酸和纤维蛋白胶的文献, 由 2 位研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献, 采用 RevMan 5.2 软件对提取的数据进行统计学分析。**结果** 共纳入 4 个随机对照试验, 2 个回顾性试验, 共 449 例患者。Meta 分析结果显示: 氨甲环酸与纤维蛋白胶在总失血量上差异无统计学意义 [$MD = -192.24, 95\%CI(-496.16, 111.69), P = 0.22$], 血红蛋白丢失量差异无统计学意义 [$MD = -0.49, 95\%CI(-1.19, 0.20), P = 0.16$], 输血率差异具有统计学意义 [$OR = 0.30, 95\%CI(0.18, 0.52), P < 0.01$], 术后并发症差异无统计学意义 [$OR = 1.20, 95\%CI(0.36, 3.99), P = 0.76$]。**结论** 氨甲环酸在控制关节置换术后输血率方面比纤维蛋白胶更加有效。

[关键词] 关节成形术, 置换; 氨甲环酸; 纤维蛋白胶; Meta 分析**[中图分类号]** R687.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)09-1233-03

Comparison of effect between tranexamic acid versus fibrin sealant after joint arthroplasty: a Meta-analysis

Rao Feng¹, Ding Hao¹, Wang Yan¹, Chen Fuyu¹, Shi Chenhui^{1,2}, Wang Weishan^{1,2△}

(1 Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University,

Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Xinjiang

Nationality and Endemic Diseases, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the effectiveness and safety of tranexamic acid and fibrin sealant in joint arthroplasty. **Methods** The literatures on the application of tranexamic acid and fibrin sealant in joint arthroplasty were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and other internet databases. Two reviewers independently screened the literatures according to the inclusion and exclusion standard. The RevMan 5.2 software was adopted to conduct the statistical analysis on the extracted data. **Results** Four randomized controlled trials (RCTs) and 2 retrospective experiments were included, involving 449 patients. The meta analysis results showed that tranexamic acid and fibrin sealant had no statistically significant difference in total blood loss [$MD = -192.24, 95\%CI(-496.16, 111.69), P = 0.22$] and hemoglobin loss amount [$MD = -0.49, 95\%CI(-1.19, 0.20), P = 0.16$], had statistically significant difference in the blood transfusion rate [$OR = 0.30, 95\%CI(0.18, 0.52), P < 0.01$], and had no statistically significant difference in the postoperative complications [$OR = 1.20, 95\%CI(0.36, 3.99), P = 0.76$]. **Conclusion** Tranexamic acid is more effective than fibrin sealant of controlling postoperative transfusion rate in joint arthroplasty.

[Key words] arthroplasty, replacement; tranexamic acid; fibrin sealant; Meta-analysis

关节置换术患者术中和术后通常会大量出血, 因此患者经常需要输血^[1]。然而, 输血会导致很多风险, 比如免疫反应、血管内容血、疾病的传播、肾衰竭和凝血反应^[2], 因此需要减少输血引起的相关并发症的风险。所以术后失血的管理仍然是一个挑战。许多方法已经研发用来减少患者出血和输血, 比如术中出血的节能技术、低压麻醉、术后回收设备收集引流血液、自体输血及局部或静脉内药物治疗。

氨甲环酸是一种合成的赖氨酸衍生物, 可以口服或静脉注射。其竞争性地抑制纤溶酶原、纤维蛋白溶解酶和组织纤维蛋白溶解酶原活化剂的活化, 从而降低了纤溶酶降解纤维蛋白的作用^[3-4]。据报道, 氨甲环酸可以减少关节置换术后失血及输血率^[5-7]。

纤维蛋白胶是一种外用剂, 它是从人类同种异体或自体的血液衍生物中获得, 动物来源的亦可。纤维蛋白胶已被证实可

以有效地减少关节置换术后失血量和输血需求^[8-9]。本研究应用 Meta 分析的方法, 比较氨甲环酸和纤维蛋白胶对关节置换的疗效及安全性, 以期为临床治疗提供最佳证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 研究对象为自愿接受关节置换术的患者; 关节置换术后试验组和对照组分别给予氨甲环酸与纤维蛋白胶, 两组其他措施相同; 观察指标包括总失血量、血红蛋白丢失量、输血率、并发症。综述、病例报告、墙报展示, 数据不完整研究等被排除, 语种限于中文和英文。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science、EMbase、Cochrane Library、CNKI、中国生物医学文献数据库、万方数据库等。检索起止时间均从建库至 2015 年 6 月。以“关节置换”、“氨甲环酸与纤维蛋白胶”为中文检索词; 英文检索策略为 (total knee arthroplasty OR TKA OR total knee replacement OR

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160225, 81260453, 81360451); 新疆兵团医药卫生专项资助(2013BA020); 兵团国际交流与合作专项资助(2012BC002, 2011BC004); 兵团科技创新团队专项基金(2014CC002)。

作者简介: 饶烽(1989-), 硕士, 主要从事关节外科学研究。

△ 通讯作者, E-mail: wwsmc2002@sina.com。

表 1 纳入文献的基本信息

| 作者 | 年份 | 国家 | 关节置换 | 样本量 (TXA /FS) | 年龄 | 干预措施 | 术前血红蛋白量 (TXA/FS, g/dL) | DVT 预防 |
|---------------------------------|------|------------------|------|------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| Molloy ^[10] | 2007 | Northern Ireland | TKA | 50/50 | NS | 500 mg TXA/10 mL FS | 12.04±0.85/11.96 ± 0.91 | Aspirin |
| Mcconnell ^[11] | 2012 | United Kingdom | TKA | 22/21 | NS | 10 mg/kg TXA/10 mL FS | NS | Aspirin |
| Aguilera ^[12] (2 mL) | 2013 | Italy | TKA | 44/43 | 73.8/74.9 | 1 g TXA/2 mL FS | 13.4±1.4/13.4±1.2 | NS |
| Aguilera ^[12] (6 mL) | 2013 | Italy | TKA | 44/42 | 72.6 / 74.9 | 1 g TXA/6 mL FS | 13.4±2.2/13.4±1.2 | NS |
| Sabatini ^[13] | 2014 | Italy | TKA | 45/45 | 71.5±13.1/69.4±19.0 | 10 mg/kg TXA/NA | 13.2±2.7/13.2±3.0 | NS |
| Xu ^[14] | 2014 | China | TKA | 20/23 | 70.80/68.30 | 2 g TXA/5 mL FS | NS | LMWH |
| Mcconnell ^[15] | 2011 | United Kingdom | THA | 22/22 | NS | 10 mg/kg TXA /10 mL of FS | NS | Aspirin |

TXA:氨甲环酸;FS:纤维蛋白胶;TKA:膝关节置换;THA:髋关节置换;DVT:深静脉血栓;LMWH:低分子肝素;NS:未提及相关数据。

TKR OR total hip replacement OR total hip arthroplasty OR THA OR THR) AND (fibrin sealant OR fibrin glue OR fibrin tissue adhesive) AND(tranexamic acid OR TXA)。

1.3 文献筛选 由 2 位研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献。经阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献,再进一步阅读全文,确定最终纳入的研究,并交叉核对。如遇到分歧则讨论解决或交由第 3 位研究者裁定。

1.4 质量评价 按照 Cochrane Handbook5.1.0 系统评价标准对文献质量进行评价,主要包括以下 6 项:(1)是否使用随机方法;(2)是否采用了分配隐藏;(3)是否采用盲法;(4)结果数据是否完整;(5)结果是否存在选择性报告偏倚;(6)是否具有其他偏倚。针对以上每条评价标准均采用“是”(低偏倚风险)、“否”(高偏倚风险)和“不清楚”(原文中没有提供相关数据)3 种结果。质量评价由 2 位研究者独立进行,并交叉核对,如遇到分歧通过讨论或请第 3 位研究者协助解决。对于试验报告不能提供完整信息的文献,通过联系文献主要作者以获取相关信息,若联系 2 次未能获得答复者,论作信息缺失。

1.5 资料提取内容 (1)研究的基本资料:作者姓名、国籍、发表年份和文献来源;(2)试验特征:包括试验样本量、分组情况、性别比例、年龄、试验干预措施、输血指征、预防深静脉血栓(DVT)方法等;(3)观察指标:包括总失血量、引流量、血红蛋白丢失量、输血率、输血量、住院时间、并发症等。

1.6 统计学处理 采用 RevMan 5.2 统计软件进行统计分析。非连续性变量采用比值比(OR)或相对危险度(risk ratio, RR)及 95%CI 为疗效分析统计量,连续性变量采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及 95%CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究结果间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行分析;当各研究结果间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析,对异质性较大的因素进行单独亚组分析。如异质性过大,则行描述性分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检出 167 篇文献,通过阅读标题、摘要初筛和阅读全文复筛后,排除重复发表文章,综述,会议类文章,研究对象、干预措施和研究结果不符合纳入标准的文献 161 篇,最终纳入 6 篇英文文献^[10-15],其中有 4 个随机对照试验(RCT),2 个回顾性试验。

2.2 研究特征及质量评价结果 表 1 展示了纳入的 6 篇文献基本研究特征,包括样本大小、年龄、术前血红蛋白水平、干预措施、深静脉血栓预防措施。总共有 449 例患者被纳入研究。

1 篇文献^[12]使用了 2 种剂量的纤维蛋白胶,分别是 2 mL 和 6 mL。根据 Cochrane 协作指南,2 篇文献^[11,15]仅提及随机未描述具体的随机方法,其余 2 篇文献^[10,12]均描述了正确的随机方法。4 篇文献^[10-12,15]实施了分配隐藏。2 篇文献^[11,15]使用单盲,1 篇文献^[10]用双盲,1 篇文献^[12]未提及盲法。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总失血量 4 篇文献^[10-12,15]报道了氨甲环酸组与纤维蛋白胶组总失血量,所纳入各研究结果间差异存在统计学异质性($I^2>50\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不能减少总失血量,差异无统计学意义 [$MD = -192.24, 95\%CI (-496.16, 111.69), P = 0.22$]。

2.3.2 术后血红蛋白丢失量 4 篇文献^[10,12-14]报道了氨甲环酸组与纤维蛋白胶组术后血红蛋白丢失量,所纳入各研究结果间差异存在统计学异质性($I^2>50\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不能减少术后血红蛋白丢失量,差异无统计学意义 [$MD = -0.49, 95\%CI (-1.19, 0.20), P = 0.16$]。

2.3.3 术后输血率 6 篇文献^[10-15]报道了氨甲环酸组与纤维蛋白胶组输血人数,所纳入各研究结果间差异不存在统计学异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶可以减少术后输血率,差异有统计学意义 [$OR = 0.30, 95\%CI (0.18, 0.52), P < 0.01$],见图 1。

2.3.4 并发症 所纳入各研究结果间差异不存在统计学异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不会增加术后总体并发症的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 1.20, 95\%CI (0.36, 3.99), P = 0.76$]。在亚组中,1 篇文献^[13]报道了伤口感染,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不会增加术后伤口感染的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 3.07, 95\%CI (0.12, 77.32), P = 0.5$];2 篇文献^[10,13]报道了深静脉血栓,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不会增加术后深静脉血栓的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 1.00, 95\%CI (0.14, 7.21), P = 0.1$];1 篇文献^[10]报道了肺栓塞,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不会增加术后肺栓塞的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 0.33, 95\%CI: 0.01, 8.21, P = 0.50$];1 篇文献^[13]报道了血肿,结果显示氨甲环酸较纤维蛋白胶不会增加术后血肿的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 2.05, 95\%CI (0.18, 23.41), P = 0.56$]。

2.4 发表偏倚的检测 以纳入文献中的术后输血率做漏斗图进行分析,结果显示所纳入文献在漏斗图中分布对称,表明可能存在低度发表偏倚,见图 2。

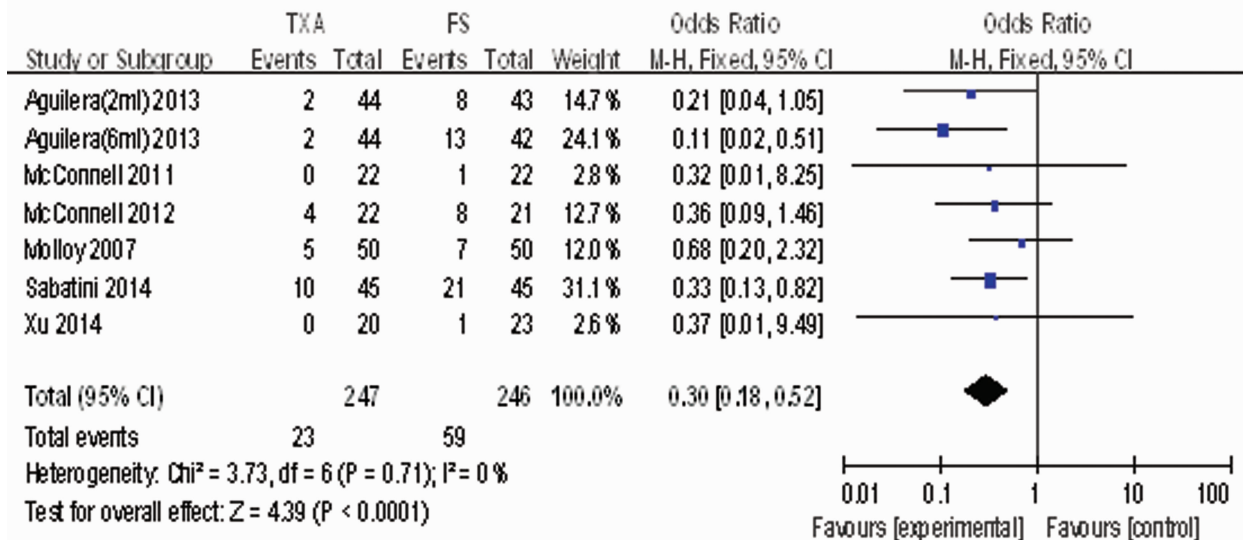


图 1 TXA 组和 FS 组输血率比较的森林图

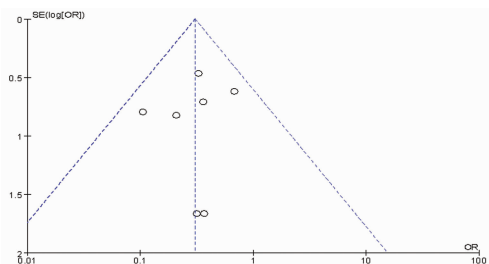


图 2 TXA 组和 FS 组输血率比较的漏斗图

3 讨 论

关节置换由于手术创伤和术中止血带的使用,激活了局部纤溶系统大大增加了失血量^[16],因此有必要采取一些有效的措施来预防患者大量出血。在一些临床研究中氨甲环酸的益处已经被证明,包括减少失血、降低输血率、促进关节运动、缩短住院时间等。然而近年来研究表明纤维蛋白胶可以减少心胸外科、肝脏外科、前列腺手术和关节置换术后的失血量和输血量。本文通过 Cochrane 系统评价的方法,对关节置换术后疗效及安全性进行了 Meta 分析。

氨甲环酸治疗组血红蛋白丢失量和总失血量没有比纤维蛋白胶治疗组减少,然而氨甲环酸治疗组术后输血率比纤维蛋白胶治疗组显著降低。急性贫血有时会导致心动过速和低血压,增加心肌梗死的风险。因此,在术中及术后避免急性贫血而导致的一系列并发症非常有必要。一般用血红蛋白下降量来计算总失血量^[17],本 Meta 分析中,纳入的文献使用的计算方法不同可能会影响结果分析。另外,本系统评价纳入的文献在试验设计上存在差异,包括止血带的应用、氨甲环酸和纤维蛋白胶的用量、术后夹闭引流管时间及术后抗凝方案这些因素均可影响结果的稳定性。

由于氨甲环酸具有抗纤维蛋白溶解的作用,静脉滴注氨甲环酸很可能会引起的全身高凝状态,而纤维蛋白胶采用局部注射方式,一般不会引起全身高凝状态。本研究中 Meta 分析结果显示相比关节腔注射纤维蛋白胶,静脉滴注氨甲环酸不会增加关节置换术后并发症发生,从一定程度上证明了氨甲环酸的安全性。纤维蛋白胶的缺点是费用昂贵,并且必须从人类或者动物血液制品中衍生,因此其来源也受到一定的限制,氨甲环酸则不存在这一问题。

但由于本文纳入例数有限,因此存在检验效能不足的情况,纳入的 6 篇文献方法学质量参差不齐,缺乏高质量、标准化的 RCT,且由于纳入研究中试验设计上的差异性,均可能影响 Meta 分析结果的可靠性和结论的外推性,因此尚需开展更多高质量、大样本、多中心的 RCT 来验证本研究的结论。

参考文献

- [1] Zhang HR, Chen JM, Chen F, et al. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty; a meta-analysis[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(9): 1742-1752.
- [2] Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery[J]. *J Bone Joint Surg*, 2008, 90B(9): 1128-1136.
- [3] Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, et al. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied[J]. *Transfusion*, 2008, 48(3): 519-525.
- [4] Hiiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty[J]. *Anesth Analg*, 1997, 84(4): 839-844.
- [5] 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.
- [6] Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, et al. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty[J]. *J Arthropl*, 2014, 29(5): 889-894.
- [7] Sa-Ngasoongsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 340.

参考文献

- [1] Motta LJ, Bortoletto CC, Marques AJ, et al. Association between respiratory problems and dental caries in children with bruxism[J]. *Indian J Dent Res*, 2014, 25(1): 9-13.
- [2] Reich E, Lussi A, Newbrun E. Caries-risk assessment[J]. *Int Dent J*, 1999, 49(1): 15-26.
- [3] 胡晓潘, 余占海, 李志强, 等. 龋病易感基因的研究进展[J]. *口腔医学研究*, 2013, 29(2): 188-190.
- [4] 刘学敏, 金明光, 张莉, 等. 乳铁蛋白在口腔医学研究中的应用进展[J]. *口腔医学研究*, 2013, 29(4): 386-388.
- [5] Sargent PJ, Farnaud S, Evans RW. Structure/function overview of proteins involved in iron storage and transport[J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(23): 2683-2693.
- [6] Caraher EM, Gumulapurapu K, Taggart CC, et al. The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen *Burkholderia cepacia* complex when cultured planktonically or as biofilms[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(3): 546-554.
- [7] Ochoa TJ, Clearly TG. Lactoferrin disruption of bacterial type III secretion systems[J]. *Biometals*, 2004, 17(3): 257-260.
- [8] Fine DH, Toruner GA, Vellyyagounder KA, et al. A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(5): 1596-1605.
- [9] Volckova M, Linhartova PB, Trefna T, et al. Lack of association between lactotransferrin polymorphism and dental caries[J]. *Caries Res*, 2014, 48(1): 39-44.
- [10] Azevedo LF, Peckhark GD, Brancher JA, et al. Analysis of the association between lactotransferrin (LTF) gene polymorphism and dental caries[J]. *J Appl Oral Sci*, 2010, 18(2): 166-170.
- [11] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [13] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [14] 余占海, 苏琳涵, 张轩, 等. 乳铁蛋白基因多态性与甘肃汉族及裕固族人群龋病易感性的初步研究[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2013, 23(10): 644-647, 639.
- [15] 陈亚刚, 胡德渝. 唾液检测用于龋病风险性评估的研究进展[J/CD]. *中华口腔医学研究杂志: 电子版*, 2008, 2(1): 75-78.
- [16] 王国珍, 罗云纲, 魏洪涛. 儿童龋病的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(8): 1545-1548.
- (收稿日期: 2015-09-08 修回日期: 2015-12-18)
-
- (上接第 1135 页)
- [8] Notarnicola A, Moretti L, Martucci AA, et al. Comparative efficacy of different doses of fibrin sealant to reduce bleeding after total knee arthroplasty[J]. *Blood Coagulat Fibrinol*, 2012, 23(4): 278-284.
- [9] Sabatini L, Trecci A, Imarisio D, et al. Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Traumatol*, 2012, 13(3): 145-151.
- [10] Molloy DO, Archbold H, Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial[J]. *J Bone Joint Surg*, 2007, 89B(3): 306-309.
- [11] Mcconnell JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray[J]. *Knee*, 2012, 19(4): 295-298.
- [12] Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(22): 2001-2007.
- [13] Sabatini L, Atzori F, Revello S, et al. Intravenous use of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(11): 1609-1614.
- [14] Xu QT, Yang Y, Shi P, et al. Repeated doses of intravenous tranexamic acid are effective and safe at reducing perioperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(3): 169-175.
- [15] Mcconnell JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray[J]. *Acta Orthop*, 2011, 82(6): 660-663.
- [16] 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.
- [17] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58(3): 277-280.
- (收稿日期: 2015-09-21 修回日期: 2015-12-21)