

全膝关节置换中静脉和局部应用氨甲环酸的止血效果对比

王浩然¹,董金波^{2△},李江华²,杨 坚²,朱卫国²,孙建华²,何 斌²

(1.四川省成都市第六人民医院骨科 610051;2.石河子大学第一附属医院骨一科,新疆石河子 832008)

[摘要] **目的** 寻找一种更适合全膝关节置换术(TKA)的氨甲环酸(TXA)应用途径。**方法** 选取2014年1月至2015年8月石河子大学第一附属医院符合纳入标准的60例患者,根据不同的给药方法将其分为A、B两组,A组($n=30$)静脉滴入100 mL TXA,B组($n=30$)局部注入100 mL TXA,两组术后均夹闭引流管3 h。记录术中、术后显性失血量与隐性失血量相关指标、总失血量,定期监测两组患者的凝血指标及D-二聚体水平,观察血栓发生率与术后不良事件。**结果** B组患者总失血量 $[(895.41 \pm 239.02)\text{mL}]$ 低于A组 $[(1\,020.89 \pm 210.83)\text{mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$);且术后总引流量B组 $[(294.33 \pm 54.25)\text{mL}]$ 亦低于A组 $[(373.33 \pm 48.02)\text{mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后的凝血指标、D-二聚体和隐性失血量两组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组均未出现输血、症状性深静脉血栓、致死性肺栓塞。**结论** 初次行TKA的患者局部应用TXA其初期止血效果优于静脉滴注。

[关键词] 全膝关节置换术;氨甲环酸;静脉内;关节腔内注射;失血量**[中图分类号]** R684.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4249-03**Comparison of the hemostatic effect of total knee arthroplasty in intravenous and intra-articular injection of tranexamic acid**Wang Haoran¹, Dong Jinbo^{2△}, Li Jianghua², Yang Jian², Zhu Weiguo², Sun Jianhua², He Bin²

(1. Department of Orthopaedics, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610051, China;

2. First Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China)

[Abstract] **Objective** To find a more suitable approach for the application of tranexamic acid(TXA) on total knee arthroplasty (TKA). **Methods** Totally 60 patients who met the inclusion criteria from January 2014 to August 2015 in the First Affiliated Hospital of Shihezi University were selected and divided into two groups according to the different route of administration. Group A ($n=30$) was intravenously injected with 100 mL TXA, and group B ($n=30$) was locally injected with 100 mL TXA. Three hours drainage tubes occlusion were carried out after operation in the two groups. The intraoperative and postoperative dominant blood loss, hidden blood loss indexes and the amount of total blood loss were recorded, and coagulation indexes and D-2 polymer were regularly monitored, the incidence of thrombosis and postoperative adverse events were also observed. **Results** The amount of total blood loss in group B $[(895.41 \pm 239.02)\text{mL}]$ was lower than that in group A $[(1\,020.89 \pm 210.83)\text{mL}]$, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the total drainage volume in group B $[(294.33 \pm 54.25)\text{mL}]$ was lower than that in group A $[(373.33 \pm 48.02)\text{mL}]$, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After operation, there was no significant difference between the two groups in coagulation indexes, D-2 polymer and the amount of hidden blood loss ($P > 0.05$). No blood transfusion, symptomatic deep venous thrombosis and fatal pulmonary embolism occurred in the two groups. **Conclusion** The hemostatic effect of local application of TXA is better than that of intravenous injection in patients' initial TKA.

[Key words] total knee arthroplasty; tranexamic acid; intravenous; intra articular injection; amount of blood loss

膝关节骨性关节炎是指由于膝关节软骨变性、骨质增生而引起的一种慢性骨关节疾患。而人工膝关节置换是一种成功治疗膝关节疾病(包括膝关节骨性关节炎、畸形、损伤等)的技术^[1],对晚期膝关节痛疗效更好。但由于术中软组织剥离较多,手术时间长,大量截骨,围术期出血量较多,导致后期并发症多(包括贫血、术后感染率增高,恢复慢,住院时间长、花费大)^[2],接受全膝关节置换术(total knee arthroplasty,TKA)的患者中约有1/3在术后需要输1~3 U血^[3],这增加了潜在的风险。为了尽可能地减少并发症的发生风险,减少出血量成了一个重要的课题。减少出血的方法有很多,TXA的应用极大地减少了出血,但在TKA中应用氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)的不同途径仍有些争议。目前已有大量文献证明,通过静脉内输入和关节腔内局部注入TXA,均能减少TKA患者的失血量,但两种方式的优劣目前尚存在争议。为了寻找一种更适合于TKA应用TXA的途径,笔者对在本院初次行单侧

TKA的患者给予TXA,并将其分为静脉输入组和局部注入组进行一项前瞻性研究,观察两组术后显性、隐性失血量及总失血量,同时观察凝血等指标,并为临床行TKA减少失血量提供一定借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2015年8月在本院骨科进行初次人工膝关节置换并有完整记录的患者。纳入标准:符合TKA手术指征且对静脉和局部联合注射及关节腔注射TXA无禁忌证的单侧TKA术患者。排除标准:(1)对TXA过敏或对TXA排泄障碍;(2)自身患有出血性疾病或有出血倾向;(3)有血管堵塞史;(4)术前血红蛋白(Hb) $< 90\text{ g/L}$ 。符合纳入标准者共60例,其中男15例,女45例;年龄60~72岁,平均 (65.1 ± 3.6) 岁;60例患者根据不同的给药途径分为两组,A组(静脉注射组)30例,B组(局部注入组)30例。两组性别、年龄、身高、体质量、术前Hb、红细胞比容(HCT),以及凝

血指标[纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体]比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有手术均由同一医生完成。麻醉均采用腰硬联合,术中止血带是充气至 40 kPa,均采用膝关节中线切开皮肤,髌旁内侧关节囊入路,常规手术方式进行手术,骨水泥用于假体的固定。固定植入物后,将止血带放气。术中均不使用自体血回输装置,其中 A 组在止血带松开前 15~30 min 由静脉匀速滴入 100 mL(1 g)TXA,B 组在手术结束时由引流管注入 100 mL(1 g)TXA,术后均夹闭引流瓶 3 h。

表 1 两组术前一般资料比较($n=30$)

项目	A 组	B 组	t/χ^2	P
性别[男,(%)]	6(20.0)	9(30.0)	0.800	>0.05
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.07 \pm 4.94	64.53 \pm 4.59	-0.379	>0.05
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	160.53 \pm 4.87	161.67 \pm 6.42	-0.770	>0.05
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	69.93 \pm 7.43	69.40 \pm 8.54	0.258	>0.05
术前 Hb($\bar{x}\pm s$,g)	128.27 \pm 6.61	131.00 \pm 8.72	-1.367	>0.05
术前 HCT($\bar{x}\pm s$,L/L)	39.74 \pm 2.58	41.26 \pm 3.58	-1.884	>0.05
术前 Fib($\bar{x}\pm s$,g/L)	2.93 \pm 0.38	2.84 \pm 0.45	0.778	>0.05
术前 PT($\bar{x}\pm s$,s)	11.11 \pm 0.73	11.14 \pm 1.10	-0.124	>0.05
术前 APTT($\bar{x}\pm s$,s)	31.64 \pm 3.42	32.70 \pm 4.11	-1.083	>0.05
术前 D-二聚体($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.34 \pm 0.09	0.35 \pm 0.11	-0.482	>0.05

1.2.2 术后处理 术后均采用过伸位固定(时间),术后第 1 天使用肢体气压泵,同时按照指南进行抗凝(口服抗凝药物),术后第 2 天引流量低于 20 mL/h 即可将引流瓶拆除(记录引流量),引流量过多可延长到拆除标准再拆除(记录引流量),引流瓶拆除后即采用持续被动活动(CPM)机进行功能锻炼(一般都在第 2 天进行),也鼓励患者在助步器的帮助下适当下地行走。

1.3 观察指标 术前收集患者的身高、体质量、Hb、HCT、凝血功能、D-二聚体指标,术中收集术中显性失血量(由麻醉医师计算),引流瓶拆除时引流量,术后第 1、3、6 天同样收集 Hb、HCT、凝血功能、D-二聚体指标。显性失血量由术中麻醉师记录失血量和后期引流瓶中引流量(B 组需减去向引流管中注入的 100 mL TXA)。隐性失血量计算方法:根据 CROSS 方程^[4]:(1)患者总血容量的计算:总血容量= $k_1 \times \text{身高}^3(\text{m}) + k_2 \times \text{体质量}(\text{kg}) + k_3$,公式中男性: $k_1 = 0.3669, k_2 = 0.03219, k_3 = 0.6041$;女性: $k_1 = 0.3561, k_2 = 0.03308, k_3 = 0.1833$ 。(2)丢失的全部红细胞体积数的计算:丢失的全部红细胞体积数= $2 \times \text{总血容量} \times (\text{术前 HCT} - \text{术后 HCT}) / (\text{术前 HCT} + \text{术后 HCT})$,由此所得到的丢失的全部红细胞体积数为患者围术期丢失的红细胞总量的理论值。(3)隐性丢失的红细胞体积数的计算:隐性丢失的红细胞体积数=丢失的全部红细胞体积数-显性失血量+术中和术后异体输注的红细胞量,公式中显性失血量包括术中和术后可见丢失的红细胞体积。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量和计数资料分别采用 Student t 检验和 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以频数、百分数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后第 1、3、6 天 B 组 Hb 均高于 A 组,术后第 6 天 HCT 高于 A 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。两组术

后第 1、3、6 天凝血相关指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。术后的总引流量 B 组低于 A 组,总失血量 B 组低于 A 组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组术中失血量和隐性失血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4、图 1。术后两组均未输血,未发生感染、症状性深静脉血栓、致死性肺栓等,两组患者术后常规指南抗凝,均顺利出院。

表 2 两组术后 Hb 及 HCT 比较($n=30, \bar{x}\pm s$)

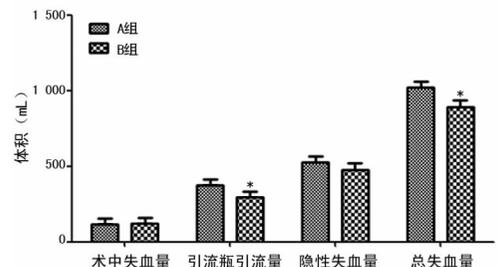
组别	Hb(g)			HCT(%)
	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 6 天	
A 组	102.27 \pm 9.67	97.27 \pm 3.31	91.30 \pm 2.94	30.79 \pm 1.54
B 组	109.50 \pm 4.31	102.63 \pm 7.96	94.00 \pm 5.19	32.32 \pm 1.63
t	3.742	-4.674	-2.481	-3.727
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组术后凝血相关指标比较($n=30, \bar{x}\pm s$)

凝血指标	时间	A 组	B 组	t	P
Fib(g/L)	术后第 1 天	2.76 \pm 0.41	2.58 \pm 0.56	1.483	>0.05
	术后第 3 天	4.56 \pm 0.46	4.46 \pm 0.70	0.683	>0.05
	术后第 6 天	4.24 \pm 0.45	4.39 \pm 0.57	-1.093	>0.05
PT(s)	术后第 1 天	12.98 \pm 0.61	12.79 \pm 1.11	0.823	>0.05
	术后第 3 天	15.08 \pm 1.97	15.28 \pm 1.81	-0.409	>0.05
	术后第 6 天	12.34 \pm 1.03	12.06 \pm 1.15	1.004	>0.05
APTT(s)	术后第 1 天	36.01 \pm 2.00	36.03 \pm 3.21	-0.029	>0.05
	术后第 3 天	44.44 \pm 7.80	45.49 \pm 7.14	-0.592	>0.05
	术后第 6 天	39.12 \pm 5.35	37.93 \pm 5.73	0.833	>0.05
D-二聚体(mg/L)	术后第 1 天	3.80 \pm 2.48	2.92 \pm 0.81	1.842	>0.05
	术后第 3 天	1.72 \pm 0.79	1.44 \pm 0.64	1.478	>0.05
	术后第 6 天	2.82 \pm 0.94	2.81 \pm 0.98	0.063	>0.05

表 4 两组术后失血资料对比($n=30, \bar{x}\pm s, \text{mL}$)

项目	A 组	B 组	t	P
术中失血量	118.17 \pm 12.49	123.33 \pm 11.01	1.699	>0.05
术后总引流量	373.33 \pm 48.02	294.33 \pm 54.25	5.973	<0.05
隐性失血量	529.39 \pm 207.57	477.74 \pm 226.92	0.280	>0.05
总失血量	1 020.89 \pm 210.83	895.41 \pm 239.02	2.156	<0.05



*: $P < 0.05$,与 A 组比较。

图 1 两组术后失血资料对比柱状图

3 讨论

人工 TKA 有很多减少出血量(包括术前、术中、术后)的方法,如:凝血酶明胶、减少髌骨周围血供破坏、膝关节术后屈曲、冰敷、止血带、TXA、引流管夹闭时间等。而 TXA 干预出血是笔者此次研究的重点,由于外科手术干预可导致纤溶蛋白溶解,而止血带的使用也会促进纤溶蛋白溶解,均会加剧围术期的失血量。TXA 是赖氨酸通过结合于纤溶酶原分子位点的

可阻断发挥其抗纤维蛋白溶解作用的合成衍生物,能竞争性抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合,抑制了纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而强烈地抑制由纤溶酶所致纤维蛋白分解。因此,TXA 的应用极大地减少了失血和输血的可能性。

关于 TXA 的有效性:印度 Soni 等^[5]认为关节内浸泡 TXA 的止血效果等同于 3 次常规剂量的 TXA 静脉注射,而我 国侯振扬等^[6]研究认为静脉注射要优于关节腔注入。本研究结果显示,术后初期 B 组优于 A 组,而在隐形失血量方面,两组差异无统计学意义($P>0.05$),我国有学者认为 TKA 术后隐性失血集中在术后 3~5 d^[7]。因此,笔者在术后第 3 天和第 6 天均监测了 Hb 及凝血等相关指标,同时监测了第 6 天的 HCT,用来推算隐性失血量。由于 TXA 的半衰期为 2 h,笔者认为在术后的一段时间里尤其是隐性失血集中的 3~5 d TXA 的作用并不明显。

关于 TXA 的安全性:李飞雄等^[8]的 Meta 分析证实了静脉注射 TXA 不会增加血栓形成的风险,肯定了静脉途径的安全性;Chen 等^[9]也对局部用药进行 Meta 分析,TXA 的局部高剂量使用(≥ 30 mg/mL)不增加任何术后深静脉血栓形成的风险,这肯定了局部应用 TXA 的安全性。而笔者的研究中并没有发现症状性深静脉血栓和致死性肺栓塞的患者,考虑与样本量太小和使用抗凝有关。同时本研究发现,在术后第 1、3、6 天,两组凝血相关指标包括 Fib、PT、APTT 和 D-二聚体等差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,在安全性上两组并无明显差异。

关于 TXA 作用时机选择:由于静脉滴入 TXA,2~15 min 内达到峰值,而止血带松开后 20~30 min 出血达到高峰^[10]。因此,笔者选择在止血带松开前 15~30 min 内,使用静脉滴入 TXA,可以较长时间维持组织内抗纤溶活力;学者 Yamasaki 等^[11]发现,关节置换手术后 1~2 h 内是出血最多的时间段,以后随着时间推移,创面出血量逐渐减少。因此,笔者选择在缝皮结束后关节腔内注入并夹闭引流管 3 h, TXA 可以直接作用于出血点,并维持较长时间浓度。

关于 TXA 在 TKA 中的使用剂量问题也是一个关注的焦点,目前尚无正确的推荐剂量,有学者使用 10~20 mg/kg 静脉注射等^[12],也有学者在前瞻性随机研究中表明单一地使用 1 g TXA 与 20 mg/kg 其效果相同^[13]。此外,在关节腔局部应用中的剂量也从 1~3 g 不等^[14-15]。因此,本研究基于该因素与若干外界因素最终将静脉注射与局部注入的剂量均选为 1 g TXA。

本研究仍然存在不足,属于回顾性分析,样本量偏小,且未设置空白对照组。但局部应用 TXA 能集中药物浓度在出血点发挥作用,B 组的总失血量明显低于 A 组。因此,局部应用 TXA 在初期止血效果要优于静脉应用。

参考文献

[1] Kahn TL, Soheili A, Schwarzkopf R. Outcomes of total knee arthroplasty in relation to preoperative patient-reported and radiographic measures: data from the osteoarthritis initiative[J]. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2013, 4(4):117-126.

[2] Levine BR, Haughom B, Strong B, et al. Blood management strategies for total knee arthroplasty[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014, 22(6):361-371.

[3] 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.

[4] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58(3):277-280.

[5] Soni A, Saini R, Gulati A, et al. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(8):1525-1527.

[6] 侯振扬, 苏长征, 庞涛, 等. 初次单侧骨水泥型全膝关节置换: 氨甲环酸使用方式对失血量的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(9):1329-1334.

[7] 高福强, 李子剑, 刘延青, 等. 初次全膝关节置换术后肢体肿胀程度与隐性失血量的相关性研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(3):199-202.

[8] 李飞雄, 王智勇, 张志强. 全膝关节置换中应用氨甲环酸有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(9):1463-1469.

[9] Chen ZY, Gao Y, Chen W, et al. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(12):3181-3190.

[10] Lee SH, Cho KY, Khurana S, et al. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(11):2611-2617.

[11] Yamasaki S, Masuhara K, Fuji 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.

[12] 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.

[13] Levine BR, Haughom BD, Belkin MN, et al. Weighted versus uniform dose of tranexamic acid in patients undergoing primary, elective knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(9 Suppl):186-188.

[14] Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Surg Res*, 2012(7):1-6.

[15] Jang B, Kao M, Bohm MT, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2014, 22(2):146-149.