

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.15.016

局部应用氨甲环酸对全髋关节置换术失血量及安全性疗效研究

王 建,李业海[△],徐俊杰

(安徽医科大学附属巢湖医院骨二科,安徽巢湖 238000)

[摘要] **目的** 研究局部应用氨甲环酸(TXA)对减少全髋关节置换术(THA)失血量及安全性疗效。**方法** 选取2014年11月至2016年3月该院骨科收治的63例初次行单侧THA患者为研究对象,随机分为2组,A组37例,B组26例。A组于手术缝皮结束后关节腔引流管内注入2.0 g TXA(溶于10 mL生理盐水)。B组于手术缝皮结束后关节腔引流管内注入同等量的生理盐水。比较两组患者置换前和置换后24、48、72 h血红蛋白、红细胞压积,术后失血量,输血量,输血人数,以及置换前和置换后24、48、72 h纤维蛋白原、凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间、下肢深静脉彩超。**结果** A组患者置换后24、48、72 h血红蛋白、红细胞压积、术后失血量、输血量、输血人数均明显优于B组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组置换前和置换后24、48、72 h纤维蛋白原、凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间、下肢深静脉彩超比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 局部应用TXA可以明显减少THA围术期的失血量且不增加下肢深静脉血栓形成风险。

[关键词] 氨甲环酸;关节成形术,置换,髋;出血;全髋关节置换;失血量;安全性

[中图分类号] R687.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2063-03

Effect of topical application of tranexamic acid on blood loss and safety of total hip arthroplasty

Wang Jian, Li Yehai[△], Xu Junjie

(Second Department of Orthopaedics Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of topical application of tranexamic acid (TXA) in total hip arthroplasty (THA). **Methods** A total of 63 patients with unilateral THA were enrolled in this study from November 2014 to March 2016. All patients were randomly divided into group A ($n=37$) and group B ($n=26$). Group A was injected with 2.0 g TXA (dissolved in 10 mL saline) in the joint cavity tube after the end of the surgical dressing. Group B injected the same amount of saline. The hemoglobin, hematocrit, postoperative blood loss, blood transfusion, blood transfusion and replacement of 24, 48, 72 h after the replacement, 24, 48 and 72 h after fibrinogen, prothrombin time and activation of part of the thromboplastin time, lower extremity deep vein ultrasound between the two groups were compared. **Results** The hemoglobin, hematocrit, postoperative blood loss, blood transfusion and blood transfusion were significantly better in group A than those in group B at 24, 48 and 72 h after replacement ($P < 0.05$). There was no significant difference in fibrinogen, prothrombin time and activated partial thromboplastin time between the two groups before and after replacement for 24, 48, 72 h ($P > 0.05$). **Conclusion** The local application of TXA group can significantly reduce the THA perioperative blood loss without the increase of the risk of deep vein thrombosis.

[Key words] tranexamic acid; arthroplasty, replacement, hip; hemorrhage; total hip replacement; blood loss; security

全髋关节置换术(THA)是髋关节外科疾病的有效治疗方案,但术后出血量较大,且手术患者大多是老年患者,手术后常出现皮下淤血,感染率增高,这将降低手术满意度。即便可用止血药物降低围术期出血量,但应用止血药物同时会增加深静脉血栓形成风险,这将间接引起肺栓塞(pulmonary embolism, PE)或脑梗死风险急剧增加,甚至导致死亡。THA被认为是围术期失血量大,输血率较高的手术,对机体易带来不利影响,加重身体多器官功能负担^[1]。即使术后可通过输血来补充血容量,但目前国内血源紧张,且输血后可能出现一系列并发症。因此,如何控制输血率,解决患者术后失血量大,且不增加深静脉血栓形成风险成为亟待解决的问题。因静脉应用氨甲环酸(TXA)仅部分药物能够到达髋关节腔,而且会激活全身纤溶系统,增加了深静脉血栓形成风险。而局部应用TXA,可理论上避免静脉应用可能带来的全身并发症。且席少华等^[2]研究局部与静脉应用TXA对全膝关节置换术(TKA)围术期失血量比较中得出:局部应用TXA能明显减少手术出血量及

降低输血量。而吴科荣等^[3]发现TKA关节腔内注射TXA可有效减少术后出血量及输血率,同时并不增加深静脉血栓形成风险。基于这种优势,本研究通过关节腔内局部打入TXA对减少THA出血量的作用,研究观察TXA止血的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年11月至2016年3月本院骨科收治的股骨颈骨折或股骨头无菌性坏死行THA患者63例,用随机数字法将其分为TXA组(A组)和生理盐水组(B组)。A组37例,男12例,女25例,年龄(64.38 ± 5.21)岁;B组36例,男10例,女26例,年龄(63.24 ± 4.69)岁。纳入标准:股骨颈骨折或股骨头无菌性坏死并行初次单侧THA患者。排除标准:行双侧全髋关节置换、THA后翻修、类风湿关节炎行全髋关节置换者;患有糖尿病、脑梗死、PE、恶性肿瘤、感染性疾病、周围神经血管疾病者;术前应用抗凝剂、血小板($< 150 \times 10^9/L$)、血红蛋白($< 90 g/L$)者;有其他严重内科疾病。两组

患者置换前年龄、男女比例、BMI、血红蛋白、红细胞、红细胞压积、纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及下肢深静脉彩超是否形成血栓,比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者手术均由同一组医师完成,均采用后外侧切口入路,逐步切皮,分离筋膜,打开肌肉,切开关节囊,直至暴露髌关节。摆锯截去股骨颈,取头器取下股骨头,清除髌臼内和周围残存及增生组织,髌臼挫逐步加深髌臼,选择合适假体安装。继而扩髓,安柄,检查松紧度满意。冲洗,用爱昔邦线采用 Kessler 缝合方法加强缝合后关节囊及软组织。置引流管后,逐层缝合伤口。所有手术均在 90 min 内完成。A 组于手术结束缝合皮后,将 2 g TXA 溶于 10 mL 生理盐水注射液打入关节腔引流管中;B 组打入 10 mL 生理盐水。两组置换后均夹闭引流管,于 2 h 后放开。于术后 48 h 拔除,术后 6 h 均行肝素抗凝(每晚 1 次)至出院。术后 24、48、72 h 均行血常规及凝血检查,术后 48 h 行双下肢深静脉彩超检查。

1.2.2 测量指标 (1)分别记录两组术后 24、48、72 h 血红蛋白量、红细胞压积,失血量、输血人数(血红蛋白低于 80 g/L 患者予以输血,男性患者血红蛋白纠正至 110 g/L 以上,女性患者纠正至 90 g/L 以上),输血量,置换前及置换后 24、48、72 h 纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间,置换前及置换 48 h 后对比下肢深静脉彩超是否形成深静脉血栓。(2)记录术中切开用生理盐水的冲洗量,吸引器吸引液体量,术中使

用纱布前后增加的质量。(3)记录术后返回病房后引流瓶引流量。

1.2.3 失血量计算方法 总失血量 = 术中吸引器吸引液体量 - 使用生理盐水冲洗量 + 术中使用纱布增加的质量 + 术后引流瓶引流量。显性失血量 = 术中失血量 + 术后引流瓶引流量 + 术中使用纱布增加的质量。隐性失血量 = 总失血量 - 显性失血量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内各时间点间比较采用重复测量方差分析,两两比较采用配对 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验及 Mann-W hitney U 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者手术顺利。A 组术后血红蛋白值、红细胞压积明显高于 B 组($P < 0.01$),见表 1。A 组术后总失血量、引流瓶引流量、隐性失血量、输血量、输血人数均明显少于 B 组($P < 0.05$),见表 2。两组术后 24、48、72 h 纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及术后是否形成下肢深静脉血栓比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。A 组 2 例发生无症状下肢深静脉血栓,1 例发生有症状下肢深静脉血栓。B 组 2 例发生无症状下肢深静脉血栓,0 例发生有症状下肢深静脉血栓,均经严格溶栓治疗,未发生严重并发症。所有患者手术切口均 I 期愈合,术后 10 d 拆线后出院。

表 1 两组术后血红蛋白及红细胞压积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血红蛋白(g/L)			红细胞压积(%)		
	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
A 组	102.31 ± 9.86	99.89 ± 8.94	97.23 ± 7.64	35.24 ± 1.54	34.36 ± 1.32	33.87 ± 1.25
B 组	88.53 ± 10.35	86.32 ± 9.86	83.57 ± 9.35	33.12 ± 1.68	32.35 ± 1.59	31.23 ± 1.52
t	5.35	5.69	6.37	5.18	5.47	7.55
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 两组术后失血量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	总失血量(mL)	引流瓶引流量(mL)	隐性失血量(mL)	输血量(mL)	输血人数(n)
A 组	515.42 ± 221.32	220.52 ± 160.36	163.54 ± 135.12	300 ± 25	2
B 组	832.35 ± 245.67	380.89 ± 180.83	280.35 ± 176.54	500 ± 50	12
t	5.35	3.71	2.98	5.41	
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

表 3 两组术后血凝状态相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	纤维蛋白原(g/L)			凝血酶原时间(s)		
	术后 24 h	48 h	72 h	术后 24 h	48 h	72 h
A 组	3.05 ± 0.86	3.01 ± 0.73	2.96 ± 0.54	12.94 ± 2.21	13.21 ± 2.13	13.52 ± 2.32
B 组	3.10 ± 0.75	3.02 ± 0.24	2.97 ± 0.29	13.13 ± 2.54	13.59 ± 2.31	13.89 ± 2.56
t	0.24	0.07	0.09	0.32	0.67	0.60
P	0.81	0.95	0.93	0.75	0.50	0.55

续表 3 两组术后血凝状态相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	活化部分凝血活酶时间(s)			术后下肢深静脉血栓形成人数(n)	
	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	有症状者	无症状者
A 组	29.35±2.86	29.86±2.94	30.12±3.02	2	1
B 组	30.13±2.16	30.58±2.63	30.97±2.98	2	0
<i>t</i>	1.17	1.00	1.10		
<i>P</i>	0.24	0.32	0.27		

3 讨 论

3.1 TXA 的作用机制及特点 TXA 是一种人工合成的抗纤溶药物,其化学名称是反式对氨基甲基己甲酸,相对分子质量为 157.2。其药代动力学研究表明,它在人体组织内的排泄器官是肾脏,在健康人体内单次注射 1 000 mg 血浆峰浓度可达 60 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$,药物半衰期为 1.9 h,3 h 后的排泄为 55%,24 h 排泄 90%,血清抗纤溶性可保持 7~8 h。在组织内维持高达 17 h 的时间。现已被广泛应用临床治疗和临床实践。Alshryda 等^[4]分析及研究表明,TXA 能显著降低围术期输血量及输血量。Georgiadis 等^[5]对 414 例患者回顾性研究中发现,TXA 明显减少输血量的同时并不增加血栓形成的风险。Gill 等^[6]的研究表明,术前应用 TXA 能够平均减少术中出血 104 mL,术后出血 172 mL,总失血量 289 mL。抑肽酶停用之后的替代药物即为 TXA,在国内已被广泛用于临床减少手术出血。因其分子结构与赖氨酸相似,可竞争性抑制纤溶酶在纤维蛋白上的吸附,阻止其激活,保护纤维蛋白不被纤溶酶降解和溶解,从而达到止血目的。而局部应用 TXA 可有效减少围术期失血量且理论上避免了可能的全身并发症。同时,局部应用更加便捷且可减轻患者经济负担。

3.2 TXA 的安全性及止血效果 TXA 理论上最可能发生的不良反应是发生深静脉血栓形成。这也是骨科髋部及下肢大手术是否应用抗纤溶药物广泛讨论的话题。但目前根据其作用机制,并未明显增加纤维蛋白的合成,也未导致使用 TXA 的患者出现血液高凝状态。Yang 等^[7]分析表明,使用 TXA 组与安慰剂组患者发生深静脉血栓及 PE 的可能性比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TXA 在临床上有很好的耐受性,试验中没有发现血流动力学的改变、凝血、感染和过敏反应等。经查阅国内外大量文献后,发现应用 TXA 止血的安全性很高,并未发现重大并发症,其中这些报道支持其安全有效^[8-11]。TXA 作为抑肽酶停用之后的替代药物,在国内临床手术止血中越来越多地被应用。

3.3 术后出血的影响因素

3.3.1 隐性失血 有文献显示,隐性失血量为总失血量与显性失血量及术后引流瓶的差值,占总失血量的一半以上^[12]。通过试验,使用放射性标记红细胞的方法来检测手术失血红细胞去向,结果发现术后大部分标记的红细胞进入了组织间隙,并没有参加机体体液循环进入血液,进而引起患者血红蛋白的持续降低,导致术后贫血。THA 术后患者皮肤及皮下组织常出现淤青,可累及髋部周围,甚至大腿下段及腰部。这其实就是淤积在关节腔内的血液通过肌肉组织深入皮肤及皮下组织。

3.3.2 术中致使红细胞破坏 术中不可避免地会使手术区域组织损伤,而损伤的组织可产生的毒性氧自由基而致使红细胞损伤。究其原因,主要是由氧自由基影响红细胞的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,进而使红细胞膜的通透性改变, Na^+ 、水分子进出红

细胞膜致使红细胞肿胀、破碎。另外,一些患者使用术中自体血回输,这些回输的红细胞中很多是破碎的红细胞,输入人体后是无效输血。从而增加隐性失血,这也是 THA 术后患者贫血的一个原因。

3.3.3 年龄 行 THA 的患者大多为老年患者,其各种功能差,围术期失血风险高。而老年患者由于其细胞老化,当面临骨科大手术出血量急剧增加时。因其造血系统代偿能力差,机体大量失血后将不能有效代偿。术后血液淤积在组织间隙中不能进入体液循环,此时的隐性出血将诱发术后贫血。而术后常规使用低分子肝素抗凝,这又将加重隐性失血量。

3.3.4 截骨面渗血 由于 THA 创伤大,致使截骨面增加,而术中很少对截骨面渗血处理,这样也在一定程度上增加术后出血量。

3.3.5 假体类型 在 THA 中,使用生物型人工关节时,在使用髌臼锉磨髌臼中髌臼会出现活动性出血,而应用骨水泥假体时可减少手术出血。但应用骨水泥假体时需等待骨水泥变硬,增加手术时间,也可能增加手术出血。因此,假体类型对手术出血量产生一定影响。

基于上述理论,本设计研究两方面问题,即 TXA 的止血有效性及其药用安全性,应用 TXA 止血的用量及其应用的安全性需找到一个最佳平衡点。现已有大量文献报道,在髌、膝关节置换术中广泛使用 TXA 止血,使用方法有静脉滴注、关节腔灌注、肌肉注射等。Wong 等^[13]建议把 1.5 g 或 3.0 g TXA 溶于 100 mL 生理盐水中于术后 5 min 静脉滴注。而 Molloy 等^[14]把 TKA(TKA)患者进行了使用 TXA 对照,一组进行静脉给药,另一组进行术中创面局部用药。研究发现,两组 TKA 患者应用 TXA 减少术后出血方面无差异。基于国内外研究情况,本院骨科采用的是将 2.0 TXA 溶于 10 mL 生理盐水于术后局部打入关节腔。本方法取得了很好的止血效果,且安全性很高,对患者术后康复取得了重要保障。因而证实了局部应用 TXA 能明显有效减少 THA 的围术期失血量,也证实了其应用的安全性。

本研究尚存在不足:(1)为小样本临床研究,仍需大量临床样本证实。(2)本研究为局部应用 TXA,理论上避免了静脉应用可能带来的全身并发症,但未与静脉应用比较,需得到临床证实。

参考文献

- [1] Bridgens JP, Evans CR, Dobson PM, et al. Intraoperative red blood-cell salvage in revision hip surgery. A case-matched study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(2): 270-275.
- [2] 席少华,周朝波,赵桂林,等. 氨基己酸在全膝关节置换术中局部应用和静脉应用的止血效果比 (下转第 2068 页)

义^[9-11]。但本研究中行超声检查病例数较少,可增加超声检查在临床诊断中的应用,尤其是对存在回盲部包块的病例,提高确诊率。

回盲部疾病临床表现主要包括腹痛、腹胀、腹泻、便血、发热盗汗、消瘦及腹部包块等,疾病之间无特征性差异,内镜下及影像学典型表现少见,诊断困难,误诊率较高^[14-15]。本研究中,手术治疗 49 例,其中 7 例术后病检结果与术前诊断不符,误诊率为 14.28%。其主要原因是回盲部结构特殊,结肠镜下表现相似,而且结肠镜无法观察肠壁深层结构,活检部位表浅,易误诊。同时,回盲部病变早期主要累及肠道黏膜面,影像学难以发现,容易漏诊、误诊。再者,临床医师经验不足,病史不详细,辅助检查不恰当,均可造成误诊。

综上所述,本研究统计回盲部疾病的特点与全国数据稍有不同,但总体以良性病变为主,且辅助检查与治疗方案的选择无明显差异。总之,回盲部疾病种类繁多,疾病表现相似,临床诊断困难,临床医师仍需加强对该部位病变的认识,提高临床诊断水平。

参考文献

- [1] 孔文霞,高青.回盲部病变诊断的研究进展[J].世界华人消化杂志,2012,20(25):2382-2387.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J].中华内科杂志,2012,51(10):818-831.
- [3] 邹宁.肠结核与克罗恩病的鉴别诊断[J].胃肠病学,2003,8(5):321-322.
- [4] 彭文岗,张铭.肠镜检查回盲部病变 476 例[J].肿瘤研究与临床,2010,22(12):852-853.
- [5] 黄宁,吴万春.电子结肠镜检查回盲部病变 12 328 例分析

[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2014,4(4):161-165.

- [6] 范亚琴,许翠萍.结肠镜结合病理学检查对回盲部溃疡的鉴别诊断价值[J].山西医科大学学报,2010,41(10):892-894.
- [7] 韩丹.电子结肠镜及活检诊断大肠癌 265 例分析[J].中国老年保健医学,2016,14(1):64-65.
- [8] 马耿,申凤俊,梁姣,等.回盲部溃疡 228 例的回顾性分析[J].国际消化病杂志,2012,32(2):120-122.
- [9] Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, et al. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2011, 140(6):1795-1806.
- [10] Sinha R. Recent advances in intestinal imaging[J]. Indian J Radiol Imaging, 2011, 21(3):170-175.
- [11] Stidham RW, Xu J, Johnson LA, et al. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2011, 141(3):819-826.
- [12] 贾雄.回盲部病变 23 例多层螺旋 CT 影像学分析[J].疑难病杂志,2010,9(7):536-537.
- [13] 王云霞.超声在回盲部肿瘤诊断中的价值[J].临床超声医学杂志,2014,16(10):718-719.
- [14] 陈良,张举奎,李新民.回盲部疾病 43 例误诊分析[J].福建医药杂志,2013,35(4):38-40.
- [15] 王修中,汤海涛.回盲部病变 55 例诊治分析[J].安徽医学,2014,35(9):1255-1258.

(收稿日期:2016-11-12 修回日期:2017-01-12)

(上接第 2065 页)

- 较[J].实用药物与临床,2015,18(4):481-483.
- [3] 吴科荣,尚希福,凌晓东,等.氨甲环酸对全膝关节置换术后关节腔内止血的疗效[J].安徽医学,2015,36(10):1246-1248.
- [4] Alshryda S, Sarda P, Sukeik, et al. Tranexamic acid in total knee replacement; a systematic review and meta-analysis[J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93(12):1577-1585.
- [5] Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, et al. A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty[J]. J Athrop, 2013, 28(8):78-82.
- [6] Gill JB. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty[J]. J Arthrop, 2006, 21(6):869-873.
- [7] 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.
- [8] Konig G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2013, 28(9):1473-1476.
- [9] Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, et al. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip

and knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2013, 28(45):1362-1365.

- [10] Hynes MC, Calder P, Rosenfeld P, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total hip arthroplasty; an observational study[J]. Ann R Coil Surg Engl, 2005, 87(2):99-101.
- [11] Singh J, Ballal MS, Mitchell P, et al. Effects of tranexamic acid on blood loss during THA[J]. J Orthop Surg, 2010, 18(3):208-286.
- [12] Liu X, Zhang X, Chen Y, et al. Hidden blood loss after total hip arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2011, 26(7):1100-1105.
- [13] Wong J, Abrishami A, Ei Beheiry, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty; a randomized, controlled trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(15):2503-2513.
- [14] Molloy Do, Archbold Ha, Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement; a prospective, randomized controlled trial[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(3):306-309.

(收稿日期:2016-11-20 修回日期:2017-01-08)