

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.010

氨甲环酸序贯利伐沙班在全髋关节置换术中的效果评价*

李富林¹,尹东^{2△},莫冰峰²,黄宇²,黄晓²,鲁强³,刘文辉¹(1. 广西医科大学硕士研究生,南宁 300215;2. 广西壮族自治区人民医院骨科,南宁 530022;
3. 武汉大学硕士研究生,武汉 430071)

[摘要] **目的** 探索氨甲环酸(TXA)序贯利伐沙班在全髋关节置换术(THA)围术期减少出血及预防血栓的疗效。**方法** 筛选从 2012—2015 年在广西壮族自治区人民医院拟行初次一侧 THA 的患者,共 150 例,用随机对照的实验方法将患者分为 5 组,分别命名为 A、B、C、D、E 组,每组患者各 30 例。A 组患者作为空白组,不应用药物干预;B 组在手术前应用 10 mg/kg TXA 溶于 100 mL 生理盐水静脉滴注;C 组在手术前应用 15 mg/kg TXA 溶于 100 mL 生理盐水静脉滴注;D 组在手术前及 3 h 后分别应用 15 mg/kg TXA 溶于 100 mL 生理盐水静脉滴注;E 组在手术前应用 15 mg/kg TXA 静脉滴注,关闭切口时再局部应用 1 g TXA。术后 6~12 h 视引流量予以抗凝,一般在引流量小于 30 mL/h 口服利伐沙班 10 mg,按常规剂量抗凝至术后 35 d。统计 5 组患者术中失血量、术后引流量、隐性失血量、输血人数和输血率、术后开始抗凝及拔除引流管时间、术后第 1 天凝血酶原和部分活化凝血酶时间、血红蛋白下降值及深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)的发生率。**结果** 术中失血量、术后引流量、隐性失血量、输血人数和输血率、术后第 1 天血红蛋白下降值在 5 组患者之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);而 D 组患者术中出血量、术后引流量、隐性失血量、输血率、术后第 1 天 Hb 下降值、术后开始抗凝时间、术后拔除引流管时间与 A 组各项指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者在围术期及术后 3 个月内随访均未发生症状性 DVT 及 PE。**结论** THA 应用 TXA 序贯利伐沙班是安全、有效的,且术前及 3 h 后各应用 15 mg/kg TXA 对减少 THA 失血量的效果最显著。

[关键词] 氨甲环酸;全髋关节置换术;失血量;利伐沙班**[中图分类号]** R68**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)16-2193-05

Study on efficacy and safety of sequential rivaroxaban use in reducing blood loss after applying tranexamic acid in total hip arthroplasty*

Li Fulin¹, Yin Dong^{2△}, Mo Bingfeng², Huang Yu², Huang Xiao², Lu Qiang³, Liu Wenhui¹(1. Postgraduate of Master Degree, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 300215, China; 2. Department of Orthopedics, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China;
3. Postgraduate of Master Degree, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] **Objective** To research the efficacy and safety of sequential rivaroxaban use in reducing blood loss after applying tranexamic acid(TXA)in total hip arthroplasty(THA). **Methods** According to the design by the random control principle,150 patients undergoing unilateral primary THA from September 2012 to June 2015 were selected and randomly divided into the group A, B, C, D and E ($n=30$). The group A did not use TXA, the group B received intravenous drip of 10 mg/kg TXA at 10 min before skin incision, the group C received intravenous drip of 15 mg/kg TXA at 10 min before skin incision, the group D respectively received intravenous drip of 15 mL/kg TXA at 10 min before skin incision and after 3 h, the group E received intravenous drip of 15 mL/kg TXA at 10 min before skin incision and articular cavity use of 1 g TXA before closing the incision. Oral 10 mg rivaroxaban was given at postoperative 6—12 h when the drainage volume was less than 30 mL/h and then the conventional dose was used until postoperative 35 d. The intraoperative blood loss, postoperative drainage volume, hidden blood loss, blood transfusion rate, postoperative anticoagulation time, time of removing drainage tube, postoperative prothrombin time on postoperative 1 d, activated partial thromboplastin time, descend value of hemoglobin, and occurrence rates of postoperative deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) were observed in the group A, B, C, D and E. **Results** The intraoperative blood loss, postoperative drainage volume, hidden blood loss, blood transfusion rate and descend value of hemoglobin on postoperative 1 d had statistical differences among 5 groups($P < 0.05$). The are significant differences between the group D and A in the intraoperative blood loss, postoperative drainage volume, hidden blood loss, blood transfusion rate, descend value of hemoglobin on postoperative 1 d, postoperative anticoagulation time and removal drainage tube time($P < 0.05$). All cases had no symptomatic DVT and PE during the perioperative period and postoperative 3-month outpatient or telephone follow-up. **Conclusion** Sequential rivaroxaban use after applying TXA during THA perioperative period is safe and effective. Moreover intravenous drip of 15 mL/kg TXA at 10 min before skin incision and after 3 h has most significant effect in reducing bleeding volume during THA perioperative period.

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

全髋关节置换术(THA)应用于股骨头无菌性坏死、髋关节先天性发育不良、骨性关节炎等晚期髋关节疾病,可有效地

* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z2016597)。 作者简介:李富林(1990—),在读硕士研究生,主要从事骨科疾病的诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: tangin2002@163.com。

缓解疼痛,改善髌关节功能,是一种行之有效的办法,目前已在临床上广泛应用^[1]。虽然微创理念逐步推广可以减少术中创伤,但由于解剖结构的特殊性,出血多、输血率高的问题仍经常发生,有文献报道 THA 围术期失血量可高达接近 2 000 mL^[2]。众所周知,目前血源紧缺,血液保护理念也要求降低输血率,其也成为了衡量外科手术技术的一项重要指标^[3]。氨甲环酸(TXA)是一种古老的抗纤溶药药物,其止血作用已经得到证实^[4],但 THA 围术期运用这类药物是否足够安全,一些骨科医师认为,THA 为下肢的大手术,本来深静脉栓塞(DVT)高发手术,如果围术期继续应用抗纤溶药物如 TXA,是否进一步提高深静脉血栓甚至肺栓塞(PE)的发生率,有部分学者研究指出,TXA 不仅有效减少 THA 失血量,且不增加血栓的风险^[5-6],但目前国内对 THA 围术期 TXA 使用仍没有标准剂量。利伐沙班作为新型口服抗凝药物,是 Xa 抑制剂,已上市批准用于预防下肢关节置换术后的血栓发生。已有研究指出,THA 应用利伐沙班在的抗凝效果与低分子肝素相当,且更为简便^[7]。本试验为前瞻性研究,旨在探讨 TXA 序贯利伐沙班在 THA 减少出血及预防血栓的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012—2015 年广西壮族自治区人民医院骨科收治的拟初次行单侧 THA 患者 150 例,其中男 82 例,女 68 例;平均年龄(62.2±1.8)岁。病因分布:股骨头无菌性坏死患者 98 例,骨性关节炎患者 32 例,髌关节先天性发育不良 12 例,类风湿性关节炎 8 例,病史 2~21 年,将以上患者随机分为 5 组(A、B、C、D、E 组),每组患者均 30 例。5 组患者一般资料(年龄、性别、体质量指数及手术时间)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 5 组患者一般资料比较

组别	男(n)	女(n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数 (kg/m ²)	手术时间 ($\bar{x}\pm s$,min)
A 组	20	10	62.0±7.3	21.3±1.7	119.6±5.0
B 组	23	7	62.2±6.6	21.8±1.9	122.3±4.9
C 组	22	8	62.7±6.5	21.4±2.1	120.0±5.7
D 组	21	9	61.8±13.0	21.1±1.5	120.1±4.8
E 组	22	8	62.4±7.4	21.4±1.9	122.0±6.2
χ^2/F	0.86	0.05	0.59	1.65	
P	0.93	0.99	0.67	0.16	

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)初次行单侧人工 THA 的患者;(2)术前血红蛋白(Hb)>110 g/L、血小板计数(PTL)>100×10⁹、血浆凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)正常;(3)术前双下肢静脉血管彩超未见静脉血栓(包括肌间静脉血栓);(4)同意接受试验并签订知情同意书患者。排除标准:(1)一期行双侧髌关节置换、翻修手术;(2)重度肝肾功能异常;(3)出血性疾病以及异常 PT、APT 和 PLT 明显异常者;(4)有血栓病史者;(5)术前 Hb 低于 90 g/L;(6)术前 1 周服用过非甾体类抗炎药;(7)下肢静脉曲张、术前后下肢血管多普勒超声检查 DVT(+)患者。

1.3 方法

1.3.1 纳入标准的所有患者由同一组经验丰富的高级职称医师完成手术,采用生物型假体,入路方式采用前外侧入路。A 组患者不使用 TXA,予 100 mL 生理盐水静脉滴注;B 组患者在切皮前予 10 mg/kg TXA 稀释于 100 mL 生理盐水静脉滴

注,C 组患者在切皮前予 15 mg/kg TXA 稀释于 100 mL 生理盐水静脉滴注,D 组患者在切皮前及 3 h 后分别予 15 mg/kg TXA 稀释于 100 mL 生理盐水静脉滴注,E 组患者在切皮前予 15 mg/kg TXA 稀释于 100 mL 生理盐水静脉滴注,关闭切口前再予 1 g TXA 局部湿敷切口周边软组织 5 min,术后 3 h 内夹闭引流管。手术后 6~12 h 内引流量小于 30 mL/h 应用利伐沙班 10 mg,以后按常规剂量使用至术后 35 d。

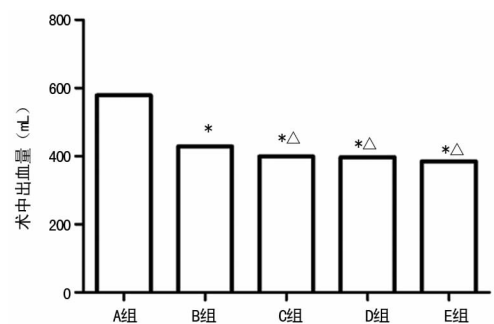
1.3.2 观察指标 (1)失血量指标:包括术中失血量、术后引流量及隐性失血量;(2)Hb 下降值及凝血功能:术后第 1 天 PT、APTT、Hb 下降值;(3)围术期输血例数和输血率;(4)并发症:主要监测围术期深静脉血栓和 PE 的发生情况,随访期间(3 个月内)常规行血管 B 超监测。

1.3.3 失血量的计算 (1)术中失血量:术中由巡回护士记录冲洗切口的所有生理盐水的量、吸引器吸引液体量及术中纱布的静增重。术后引流量由护士用注射器测量。(2)总失血量及隐性失血量:根据 Nadler^[8]公式,患者血容量(PBV): $PVB=k_1 \times \text{身高(m)} + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$ 。其中男性患者 $k_1=0.3669, k_2=0.03219, k_3=0.6041$;女性患者 $k_1=0.3561, k_2=0.0331, k_3=0.1833$ 。再由术前和术后第 1 天红细胞比容(HCT)计算患者总的红细胞丢失量:患者总红细胞丢失量= $PBV \times (HCT \text{ 术前} - HCT \text{ 术后} 1 \text{ d})$;显性红细胞丢失量=(术中失血量+术后引流量)×(HCT 术前+HCT 术后 1 d)/2;隐性红细胞丢失量=总红细胞丢失量-显性红细胞丢失量+红细胞输入量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用方差分析,计数资料用率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 失血量比较 (1)术中失血量:5 组比较差异有统计学意义($F=73.86, P=0.00$);而 C、D、E 组患者之间比较差异无统计学意义($P=0.00$)。A 组术中出血量最多,为(579.73±57.48)mL,与其余 4 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)术后引流量:5 组比较差异有统计学意义($F=88.60, P=0.00$);B、C 两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),A、D、E 组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。D 组术后引流量为(392.33±52.57)mL, A 组术后引流量为(600.67±49.48)mL,差异有统计学意义($P<0.05$);(3)隐性失血量:5 组比较差异有统计学意义($F=67.35, P<0.05$);D 组最少,约(166.87±32.13)mL, A 组最多,约(300.67±49.48)mL。见图 1~3。

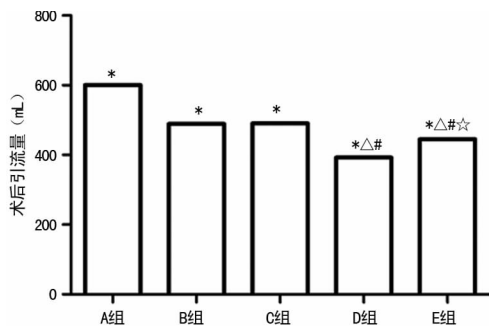


*: $P<0.05$,与 A 组比较,Δ: $P<0.05$;与 B 组比较。

图 1 5 组患者术中出血量比较

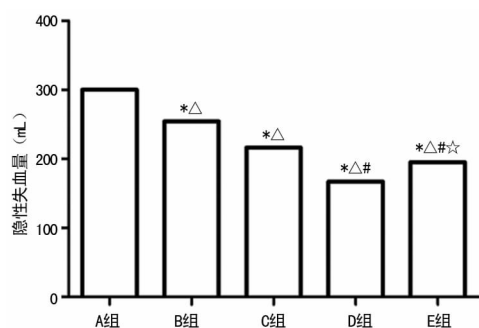
2.2 5 组患者术后 Hb 变化情况 (1)术后第 1 天 Hb 下降:5 组比较差异有统计学意义($F=319.78, P=0.00$);D 组(22.20±4.17)g/L,下降最少;A 组(54.77±4.10)g/L,

下降最多。(2)输血例数(输血率):5组比较差异无统计学意义($\chi^2=7.39, P>0.05$);A组最多(12例),D组最少(3例),两组之间比较差异有统计学意义($\chi^2=7.2, P<0.05$);其余3组之间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图4~5。



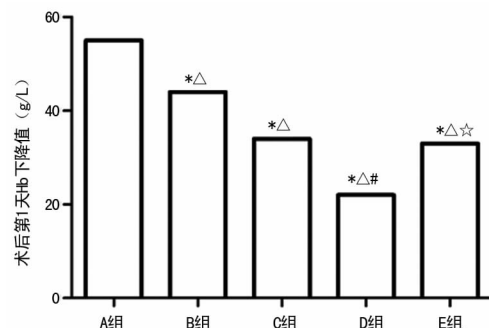
*: $P<0.05$, 与A组比较; Δ : $P<0.05$, 与B组比较; #: $P<0.05$, 与C组比较; ☆: $P<0.05$, 与D组比较。

图2 5组患者术后引流量比较



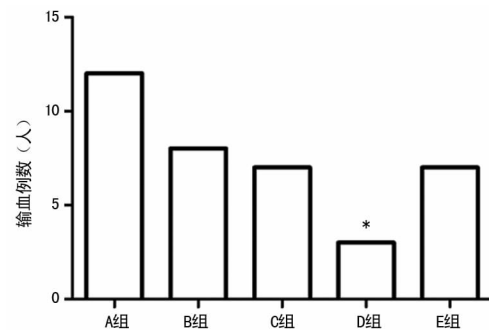
*: $P<0.05$, 与A组比较; Δ : $P<0.05$, 与B组比较; #: $P<0.05$, 与C组比较; ☆: $P<0.05$, 与D组比较。

图3 5组患者隐性失血量比较



*: $P<0.05$, 与A组比较; Δ : $P<0.05$, 与B组比较; #: $P<0.05$, 与C组比较; ☆: $P<0.05$, 与D组比较。

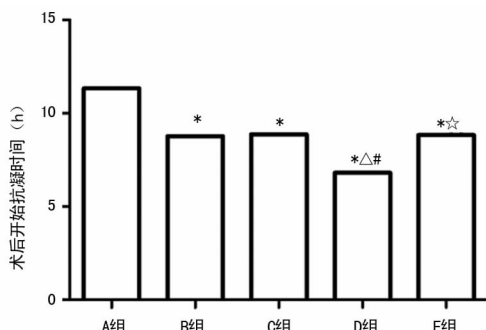
图4 5组患者术后第1天Hb下降值比较



*: $P<0.05$, 与A组比较。

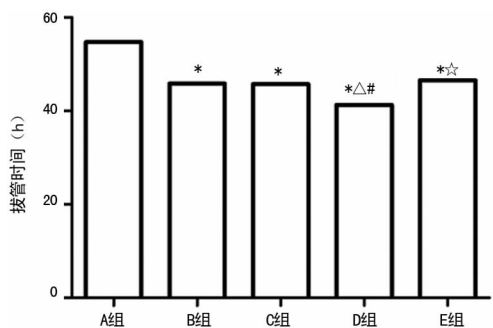
图5 5组患者围术期输血例数

2.3 5组患者术后拔除引流管时间及开始抗凝时间 (1)术后拔管时间:5组比较差异有统计学意义($F=99.36, P=0.00$);D组(41.30 ± 3.00)h,最早拔管;A组(54.73 ± 4.09)h,最晚拔管;A、D之间比较差异有统计学意义($P<0.05$);其余3组相互比较差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)术后开始抗凝时间:5组比较差异有统计学意义($F=100.10, P=0.00$);D组(6.8 ± 0.76)h,最早抗凝;A组(11.33 ± 1.18)h,最晚抗凝;A、D比较差异有统计学意义($P<0.05$);其余3组相互比较差异无统计学意义($P>0.05$)。图6~7。



*: $P<0.05$, 与A组比较; Δ : $P<0.05$, 与B组比较; #: $P<0.05$, 与C组比较; ☆: $P<0.05$, 与D组比较。

图6 5组患者术后开始抗凝时间比较



*: $P<0.05$, 与A组比较; Δ : $P<0.05$, 与B组比较; #: $P<0.05$, 与C组比较; ☆: $P<0.05$, 与D组比较。

图7 5组患者拔除引流管时间比较

2.4 5组患者术后第1天PT、APTT比较 (1)术后第1天PT:5组比较差异无统计学意义($F=1.36, P>0.05$);且A、B、C、D、E相互比较差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)术后第1天APTT:5组比较差异无统计学意义($F=0.69, P>0.05$);且A、B、C、D、E相互比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 5组患者术后第1天PT、APTT比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PT(s)	APTT(s)
A组	12.50±0.63	35.57±1.01
B组	12.53±2.08	35.73±0.98
C组	12.57±0.86	35.77±1.65
D组	13.07±1.08	36.07±1.20
E组	12.90±0.71	35.80±0.96
F	1.36	0.69
P	0.25	0.60

2.6 DVT及PE比较 所有患者围术期及术后3个月门诊或电话随访均未发生症状性DVT及PE。

3 讨论

3.1 TXA及利伐沙班的理论研究 TXA是由赖氨酸合成而

来的衍生物,可被纤溶酶原中的纤维蛋白亲和部位——赖氨酸结合部位所吸附,并与纤溶酶原结合,通过阻止纤溶酶对纤维蛋白的降解,从而起到抗纤溶的作用,并且不会促使纤维蛋白合成,进而起到止血作用^[9]。早在二十世纪 60 年代初, TXA 就已经被证实可减少外科围术期的失血量,从而有效降低输血率,在矫形外科手术尤其是在 THA 中,效果更为突出。然而不幸的是,一些学者指出, TXA 的应用理论上会促使 THA 围术期血栓发生率增加,因此大大减缓了 TXA 在 THA 围术期应用的速度^[10-11]。有部分文献研究指出,无论 TXA 是口服、静脉还是关节腔内局部应用,其半衰期均为 2~3 h,并且当 TXA 静脉使用达 15 mg/kg 时,体内的血药浓度便会维持在比较高水平,从而发挥较高的药效作用,而且基本能在 24 h 内经肾脏代谢,这样保证 TXA 的应用较为安全^[12-14]。在这一理论支持下,一些文献指出,在不提升 DVT 或 PE 发生率前提下, TXA 能有效减少 THA 围术期失血量,进而降低输血率及输血量^[15-16]。利伐沙班作为新上市的口服 Xa 抑制剂,能直接拮抗血浆中游离的 Xa 因子,起到抗凝作用,并且不会影响 PLT 的聚集。利伐沙班起效快,1~4 h 便可达到最理想的血药浓度,而且生物利用度高达 80%,可通过肾脏和肝肠排泄^[17]。一些研究表明,利伐沙班可以在不增加出血的前提下有效预防 THA 围术期 DVT 及 PE 的发生^[18]。

3.2 THA 围术期应用 TXA 序贯应用利伐沙班的有效性研究 一般认为,评价 TXA 在 THA 围术期有效性的重要指标是失血量及输血率。本研究中,在失血量这一指标上比较了各组患者术中失血量、术后引流量、隐性失血量及 Hb 下降值的差异;在输血率上比较了各组输血率及输血人数的差异。在 THA 围术期使用 TXA 这一点上,前人做了不少研究,一些学者证实了 TXA 能有效减少 THA 围术期的失血量,但各研究者对 TXA 用法和用量上仍没有比较统一的标准。Hsu 等^[19]认为在 THA 术前、术后各静脉应用 1 g TXA 是有效的。Chen 等^[20]、Machin 等^[21]及 Remérand 等^[22]同样通过不同方式证实 THA 围术期应用 TXA 能显著降低失血量,但均没有统一剂量。结果显示,前人通过不同的方式证实 TXA 能有效减少 THA 围术期失血量,但却没有指出哪一种剂量跟途径能最大限度地减少 THA 围术期的失血量。与前人不同的是,本文研究中,通过对比不同剂量 TXA,探讨减少 THA 围术期失血量最佳剂量。通过对比可以得出, D 组在术前、3 h 后各予以 15 mg/kg TXA, 术中失血量为(397.33±50.85)mL, 较 A、B 两组患者明显减少, 比较有统计学意义($P<0.05$), C、D、E 组患者术中失血量比较无统计学意义($P>0.05$); 而 D 组在术后引流量、隐性失血量、术后第 1 天 Hb 下降值分为(392.33±52.57)mL、(166.87±32.13)mL、(22.20±4.17)g/L, 明显少(小)于其他 4 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 输血率和输血例数上, D 组只有 3 例(10%)患者需要输血, 明显降低 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 稍低于 B、C、E 组患者, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。此外, 本文研究中, D 组患者较 A、B、C 及 E 组患者能更早抗凝、更早的拔管, 有利于更早的起床活动, 进一步降低了 DVT 及 PE 的发生率甚至术后感染的风险。因此, 笔者认为, THA 围术期应用 THX 是有效的, 术前及 3 h 后各予以 15 mg/kg TXA 能最大限度地减少失血量, 促进早期康复, 降低输血率, 有利于减少输血带来的并发症, 并且术后更早的抗凝、拔管, 也为患者早期康复提供了可能。

3.3 THA 围术期应用 TXA 序贯应用利伐沙班的安全性研究 对于 THA 围术期应用 TXA 的安全性问题, 这长期以来都是关节外科医师所担心的, 这也减缓了 TXA 在临床上推广

的脚步。一般认为, 围术期 DVT 及 PE 发生率是更为关心的安全性问题。一些研究学者指出, 尽管亚洲人 DVT 及 PE 的发生率明显低于欧美国家^[23], 但在下肢关节置换大手术中, DVT 及 PE 仍有较高的发生率, 仍值得引起我们的重视。然而, TXA 的使用会不会进一步提升 DVT 及 PE 发生率呢? 作为一种廉价的老药, 前人不止一次证实 THA 围术期应用 TXA 并不会造成患者 DVT 及 PE 的发生率的增加^[20-22]。《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[24]明确指出, 预防静脉血栓的措施主要有基本、物理及药物预防。在本研究中, 所有患者返回病房后即由医护人员指导下进行踝泵锻炼、股四头肌等长收缩锻炼及气泵治疗, 从而有效促进血液回流, 并在术后 6~12 h 即给予利伐沙班 10 mg 口服预防 DVT 及 PE 发生, 每天 1 次至术后 35 d。Clavé 等^[25]将 70 例 THA 试验者分为试验组和空白组, 试验组静脉用 1 g TXA, 空白组未应用 TXA, 术后所有患者均给予利伐沙班进行抗凝, 所有患者围术期间均未见症状性静脉血栓, 从而指出 THA 围术期应用 TXA 后序贯利伐沙班抗凝是安全的。Zhirova 等^[26]也得出了同样的结论。本研究中, B、C、D、E 4 组患者均为应用 TXA 后序贯利伐沙班抗凝, 所有患者围术期均未出现症状性 DVT 及 PE。ACCP9 指南指出, THA 术后 35 d 仍存在循环瘀滞, 如未及时进行抗凝, DVT 或者 PE 发生率将会显著提升, 并且大部分(75%)DVT 或者 PE 发生在院外, 从而容易忽略^[27-29]。在本试验中, 除 A 组外, 其余 4 组患者均严格遵照指南标准, 应用 TXA 后序贯应用利伐沙班进行抗凝至术后 35 d, 所有患者住院期间及出院随访期间均未发生 DVT 及症状性 PE, 认为抗凝起到了显著的效果。由此笔者认为, THA 围术期应用 TXA 后序贯应用利伐沙班进行抗凝是安全、有效的, 这与前人 Clavé 等^[25]、Zhirova 等^[26]研究结果是相似的。

综上所述, 本研究通过多组之间横向对比研究提示 THA 围术期应用 TXA 后序贯应用利伐沙班进行抗凝是安全、有效的, 且术前及 3 h 后分别应用 15 mg/kg TXA 最能减少 THA 围术期的失血量, 疗效最为显著。

参考文献

- [1] Pulikottil-Jacob AR, Grove A. Total hip replacement and surface replacement for the treatment of pain and disability resulting from end-stage arthritis of the hip (review of technology appraisal guidance 2 and 44): systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2015, 19(10): 1-668.
- [2] Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin European overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe[J]. Transfusion, 2003, 43(4): 459-469.
- [3] Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, et al. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis[J]. BMC Res Notes, 2013, 6(2): 184.
- [4] Sankar D, Krishnan R, Veerabahu M, et al. Evaluation of the efficacy of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery. A prospective, randomized clinical study [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012, 41(6): 713-717.
- [5] Mao YC, Chen ST, Chen CH, et al. Rivaroxaban in preventing venous thromboembolism after arthroplastic sur-

- gery in Taiwan[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(10): 534-539.
- [6] Huang F, Wu Y, Yin Z, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty[J]. *Hip Int*, 2015, 25(6): 502-509.
- [7] Özler T, Uluçay Ç, Önal A, et al. Comparison of switch-therapy modalities (enoxaparin to rivaroxaban/dabigatran) and enoxaparin monotherapy after hip and knee replacement[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2015, 49(3): 255-259.
- [8] 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.
- [9] Rama KS, Apsingi S, Poovali S, et al. Timing of tourniquet release in knee arthroplasty Meta-Analysis of randomized, controlled trials[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(4): 699-705.
- [10] Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, et al. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1968, 146(2): 642-658.
- [11] Andersson L, Nilsson IM, Niléhn JE, et al. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid [J]. *Scand J Haematol*, 1965, 2(3): 230-247.
- [12] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid; a review of its use in surgery and other indications [J]. *Drugs*, 1999, 57(6): 1005-1032.
- [13] Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1974, 7(5): 375-380.
- [14] Seo JG, Moon YW, Park SH, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(8): 1869-1874.
- [15] Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, et al. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(6): 776-783.
- [16] Gillette BP, Desimone LJ, Trousdale RT, et al. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(1): 150-154.
- [17] Kwong LM. Rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor; a new option for thromboprophylaxis [J]. *Orthopedics*, 2012, 35(11): 919.
- [18] Aikens GB, Osmundson JR, Rivey MP. New oral pharmaceutical agents for venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty [J]. *World J Orthop*, 2014, 5(3): 188-203.
- [19] Hsu CH, Lin PC, Kuo FC, et al. A regime of two intravenous injections of tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total hip arthroplasty: a prospective randomised double-blind study [J]. *Bone Joint J*, 2015, 97(7): 905-910.
- [20] Chen JY, Lo NN, Tay DK, et al. Intra-articular administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty [J]. *J Orthop Surg*, 2015, 23(2): 213-217.
- [21] Machin JT, Batta V, Soler JA, et al. Comparison of intra-operative regimes of tranexamic acid administration in primary total hip replacement [J]. *Acta Orthop Belg*, 2014, 80(2): 228-233.
- [22] Remérand F, Cotten M, N'guessan YF, et al. Tranexamic acid decreases risk of haematomas but not pain after hip arthroplasty [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99(6): 667-673.
- [23] Lee WS, Kim KI, Lee HJ, et al. The incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after knee arthroplasty in Asians remains low; a meta-analysis [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(5): 1523-1532.
- [24] 中华医学会骨科分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *中华骨科杂志*, 2009, 29(6): 602-604.
- [25] Clavé A, Fazilleau F, Dumser D, et al. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2012, 98(5): 484-490.
- [26] Zhironova TA, Lykov MS, Zyrianov MN, et al. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis under routine use of tranexamic acid after hip joint arthroplasty [J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2014, 59(6): 34-38.
- [27] McNALLY MA, Mollan RA. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1993, 75(4): 640-644.
- [28] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients; antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): S278-325.
- [29] Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(6): 799-807.