

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.029

## 氨甲环酸在耳鼻咽喉-头颈外科手术中应用的研究进展

张云鹏 综述,安海燕<sup>△</sup>审校  
(北京大学人民医院麻醉科,北京 100044)

**[摘要]** 耳鼻咽喉-头颈外科手术区域解剖结构复杂、血供丰富,有重要血管及神经走形,手术一般具有出血量大、内镜或显微镜下手术对视野清晰度要求高等特点。术中大量出血会导致机体发生氧供障碍、凝血功能异常及输血相关并发症发生。模糊的手术视野会影响手术进程,增加重要解剖结构损伤风险,继而导致严重并发症发生。氨甲环酸(TXA)为一种高效的抗纤溶药物,目前许多研究证实术中应用 TXA 可减少耳鼻咽喉-头颈外科手术出血量,改善内镜或显微镜下的手术视野,优化手术条件,提高外科医师满意度。本文就 TXA 在耳鼻咽喉-头颈外科中的应用、相关不良反应等进行综述,以期 TXA 在耳鼻咽喉-头颈外科手术中的应用和后续研究提供一定的参考。

**[关键词]** 氨甲环酸;耳鼻咽喉-头颈外科手术;临床应用;不良反应;综述

**[中图法分类号]** R762 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3569-04

### Research progress on application of tranexamic acid in otolaryngology-head and neck surgery

ZHANG Yunpeng, AN Haiyan<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**[Abstract]** Otorhinolaryngology-head and neck operative region has complex anatomical structures, rich blood supply, and important blood vessels and nerves. The surgery often has the characteristics of large bleeding amount, and endoscopic or microscopic surgery requiring high visual field clarity. Intraoperative massive bleeding can cause oxygen supply disorder, abnormal blood coagulation function, and subsequent blood transfusion-related complications occurrence. Blurred surgical vision will affect the surgical process, increase the risk of damage to important anatomical structures, and then lead to serious complications occurrence. Tranexamic acid (TXA) is a highly effective anti-fibrinolytic drug. Many studies have confirmed that the intraoperative application of TXA can reduce the bleeding amount in otolaryngology-head and neck surgery, improve the vision field under endoscopy or microscope, optimize surgical conditions, and improve the satisfaction of surgeons. This article reviewed the application of TXA in otolaryngology-head and neck surgery and the related adverse reactions in order to provide certain references for the application of TXA in otolaryngology-head and neck surgery and follow up studies.

**[Key words]** tranexamic acid; otorhinolaryngology-head and neck surgery; clinical application; adverse reaction; review

耳鼻咽喉-头颈外科手术一般具有出血量大、需要清晰的手术视野以识别重要解剖结构等特点,为外科医生及麻醉医生带来巨大挑战<sup>[1]</sup>。术中常采取控制性降压、局部使用低浓度血管活性药、采用头高脚低体位、选择全凭静脉麻醉方式、局部压迫等方法减少术中出血以改善手术视野<sup>[2]</sup>。氨甲环酸(TXA)作为一种抗纤溶药物,大量研究证实其在创伤救治、心脏

手术、器官移植、神经外科、产科、妇科肿瘤、骨科等手术中具有显著的减少围手术期出血与输血发生率的作用<sup>[3-5]</sup>。近年来许多研究表明, TXA 在耳鼻咽喉-头颈外科手术中具有同样的效果,可以改善手术视野,提高外科医师满意度。但是其临床应用指征尚未达成共识,用药方式、剂量、不良反应等方面仍具有争议。作者通过回顾既往相关文献,对上述问题的研究

进展综述如下。

## 1 TXA 的药理机制

TXA 作为一种赖氨酸衍生物,具有显著的抗纤溶活性,通过与纤溶酶原可逆性结合抑制其激活,进而阻止其对纤维蛋白的降解<sup>[6]</sup>。TXA 通过与纤溶酶原分子中 1 个高结合力[解离常数(Kd) = 1.1 mmol/L]赖氨酸结合位点和 4~5 个低结合力(Kd = 750 mmol/L)赖氨酸结合位点结合,几乎可以完全阻断纤溶酶原与纤维蛋白的结合<sup>[7]</sup>。此外,与 TXA 结合的纤溶酶原虽然可以活化为纤溶酶,但是已无法对纤维蛋白进行降解。TXA 血浆浓度达 10 μg/mL 即可抑制 80% 组织型纤溶酶原激活物,达到临床治疗水平。在健康成年志愿者中发现,静脉注射 TXA 1 g 后可维持血浆药物浓度 10 μg/mL 以上达 5~6 h<sup>[8]</sup>。TXA 口服与肌肉注射后,药物吸收迅速,达到最大血浆药物浓度的时间分别为 2~3 h 与 0.5 h。TXA 与血浆蛋白结合率极低,仅 3% 左右,几乎所有药物均与纤溶酶原结合。TXA 主要在肝脏、肾脏与肺脏中分布。此外,在脐带血、精液、母乳中也有分布,但水平很低。TXA 半衰期为 2~3 h,静脉注射 TXA 10 mg/kg,24 h 后约有 90% 以原型从尿液中排出<sup>[9]</sup>。

## 2 TXA 在耳鼻喉手术中的应用

功能性鼻内镜手术(FESS)中大出血事件较少发生,但是由于其内镜下操作对手术视野的清晰度具有较高要求,即使少量出血也会严重影响手术视野、延长手术时间,甚至导致严重的手术并发症,给外科医生与麻醉医生带来巨大挑战<sup>[10]</sup>。同样,耳内镜及显微镜下耳内手术同样要求高度清晰的手术视野。咽喉部手术一般较为简单,但是术后出血可引起严重并发症,甚至可危及患者生命<sup>[11]</sup>。有研究者将 84 例拟行 FESS 的患者随机分配至 TXA 组与生理盐水组, TXA 组患者术前静脉注射 TXA 10 mg/kg,结果发现静脉注射 TXA 可以明显减少术中出血量( $P < 0.01$ ),改善手术视野,并提高外科医生对手术条件的满意度( $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>。同样,ELDABA 等<sup>[13]</sup>将 100 例拟行 FESS 的小儿患者随机分组,试验组术前静脉注射 TXA 25 mg/kg,结果发现试验组小儿手术视野较生理盐水组清晰、术中出血少、手术时间缩短。然而,BRUM 等<sup>[11]</sup>研究发现,对 FESS 患者在常规控制性降压基础上,术中使用 TXA 并不能减少术中出血与改善手术视野。相关 meta 分析结果显示,鼻内镜手术中局部与静脉全身应用 TXA 均可明显减少术中出血量、改善手术视野,在术中血流动力学、术后恶心呕吐、凝血功能相关指标等方面无明显差异,血栓栓塞等严重不良事件两组患者中均未有报道<sup>[14]</sup>。AB-

BASI 等<sup>[15]</sup>研究在鼻内镜手术中静脉注射不同剂量 TXA 对止血效果的影响,结果发现与 TXA 5 mg/kg 相比,静脉注射 TXA 15 mg/kg 可明显减少术中出血量,缩短手术时间,改善手术视野,提高外科医师满意度。在耳内镜手术中,DAS 等<sup>[16]</sup>同样发现术前静脉注射 TXA 可减少术中出血,尤其是控制软组织(如外耳道)的出血。GEORGE 等<sup>[17]</sup>在扁桃体腺切除术中发现术前静脉注射 TXA 10 mg/kg 可以减少术中出血量,且未发现药物相关不良反应。综上所述,目前绝大多数研究证实, TXA 可以减少耳鼻喉手术术中出血,改善手术条件,且不增加不良反应的发生率。但是临床尚未普遍应用,未来仍需要更多大样本、多中心的高质量临床研究证实 TXA 术中应用的有效性与安全性。

## 3 TXA 在口腔颌面外科中的应用

口腔颌面部血供丰富,解剖结构复杂,可造成术中大量出血,其输血发生率为 20%~60%<sup>[18]</sup>。目前最常用的减少术中出血的方法为控制性降压<sup>[19]</sup>。但是,不适当的降压会增加重要脏器缺血的风险,尤其对于患有高血压及肾功能不全等疾病的患者<sup>[20]</sup>。因此,寻找一种更加安全有效的减少术中出血的方法至关重要。近年来,许多临床研究探索 TXA 是否能够有效应用于口腔颌面外科手术。CHOI 等<sup>[21]</sup>通过入组 73 例拟行双上颌截骨术的患者,将其随机分配至 TXA 组与对照组,结果发现单次静脉注射 TXA 20 mg/kg 可以明显减少术中出血量( $P < 0.05$ ),但输血率及住院时间两组之间无明显差异。CHRISTABEL 等<sup>[22]</sup>在行 Le Fort I 型截骨术的患者中发现,术前单次静脉注射 TXA 10 mg/kg 联合控制性降压可减少术中出血量,缩短手术时间,改善手术视野( $P < 0.05$ )。APIPAN<sup>[23]</sup>比较术中应用不同剂量 TXA 对双上颌截骨术中出血的影响,结果发现静脉注射 TXA 10、15、20 mg/kg 对术中出血量的影响无明显差异,认为 TXA 10 mg/kg 为最有效且最具成本效益的剂量。SHARMA 等<sup>[18]</sup>发现单次静脉注射 TXA 15 mg/kg 联合右美托咪定(负荷剂量 1 μg/kg,随后 0.2~0.7 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续泵注)可改善口腔颌面外科手术视野并明显减少术中出血量。一项 meta 分析结果显示, TXA 可减少颌面部手术术中出血( $P < 0.001$ ),尤其是采用静脉注射方法,但是并不影响患者术后血红蛋白水平<sup>[24]</sup>。因此,目前可以认为在口腔颌面外科手术应用 TXA 可以减少术中出血,并且静脉注射 10~20 mg/kg 即可充分发挥作用,为患者带来获益。

## 4 TXA 相关不良反应

通常情况下 TXA 的临床应用过程中较少出现不

不良反应,严重的不良事件更是极为罕见。临床研究报告的常见不良反应包括头晕、头痛、恶心、呕吐、腹泻、痛经、背痛和幻视等,多为一过性<sup>[25]</sup>。TXA 作为一种抗纤溶药物,理论上具有增加血栓事件发生率的风险<sup>[26]</sup>。目前大量随机对照试验结果显示,在心脏手术、骨科手术、妇产科手术、创伤救治中使用 TXA 并不增加患者动静脉血栓相关并发症的发生率<sup>[3-5,27]</sup>。但是,有一些研究结果显示 TXA 的应用具有增加血栓栓塞相关不良事件发生率的趋势。在一项髋关节手术的研究中,研究人员发现 TXA 的应用增加血栓事件的发生率,尤其是急性冠状动脉综合征的发生,但是其结果不具有统计学意义<sup>[28]</sup>。此外,一些回顾性研究结果显示,在体外循环下心脏手术中应用 TXA (尤其是大剂量情况下)可能增加患者术后癫痫的发生率<sup>[29]</sup>。目前,TXA 在耳鼻咽喉-口腔颌面外科手术中应用的临床研究,入组患者多为既往无血栓栓塞病史、一般身体状况较好的患者,且一般选择小剂量,尚未出现严重不良反应报道。但是,未来仍需要大样本、高质量的临床研究证实术中应用 TXA 的安全性。

## 5 小 结

目前,关于 TXA 在耳鼻咽喉-口腔颌面外科手术中应用的临床研究日益增多,研究结果证实术前及术中应用 TXA 可以减少耳鼻咽喉-口腔颌面外科手术的出血量,改善手术条件,提高外科医师满意度,且不增加术中及术后不良反应发生率,尤其对于老年患者或术前合并心脑血管疾病等不宜控制性降压的患者带来巨大获益。但是,目前就 TXA 在耳鼻咽喉-口腔颌面外科手术中的常规应用尚未形成共识。此外,关于最佳用药方式、最低有效剂量、药物相关不良反应等方面仍需要进一步探索。因此,未来需要更多大样本、多中心、高质量的临床研究就 TXA 在耳鼻咽喉-头颈外科手术中的用药指征、用药方式、最佳剂量及药物相关不良反应等方面进行探究,为 TXA 在耳鼻咽喉-头颈外科手术中的应用提供证据支持。

## 参考文献

- [1] KOVATCH K J, HANKS J E, STEVENS J R, et al. Current practices in microvascular Reconstruction in otolaryngology-head and neck surgery[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(1):138-145.
- [2] RABINOWITZ M R, COGNETTI D M, NYQUIST G G. Blood-sparing techniques in head and neck surgery [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2016, 49(3):549-562.
- [3] ALAIFAN T, ALENAZY A, XIANG WANG D, et al. Tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis (protocol) [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9):e028585.
- [4] AHMADZIA H K, LUBAN N, LI S, et al. Optimal use of intravenous tranexamic acid for hemorrhage prevention in pregnant women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(1):85. e1-85. e11.
- [5] CRASH-2 Trial Collaborators, SHAKUR H, ROBERTS I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9734):23-32.
- [6] DRAXLER D F, MEDCALF R L. Fibrinolysis and tranexamic acid: mechanistic principles[J]. *ANZ J Surg*, 2020, 90(4):410-411.
- [7] CESARMAN-MAUS G, HAJJAR K A. Molecular mechanisms of fibrinolysis[J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(3):307-321.
- [8] RAMIREZ R J, SPINELLA P C, BOCHICCHIO G V. Tranexamic acid update in trauma[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1):85-99.
- [9] MAYEUX J, ALWON K, COLLINS S, et al. Tranexamic acid in anesthetic management of surgical procedures[J]. *AANA J*, 2016, 84(3):201-209.
- [10] WORMALD P J, ATHANASIADIS T, REES G, et al. An evaluation of effect of pterygopalatine fossa injection with local anesthetic and adrenalin in the control of nasal bleeding during endoscopic sinus surgery[J]. *Am J Rhinol*, 2005, 19(3):288-292.
- [11] BRUM M R, MIURA M S, CASTRO S F, et al. Tranexamic acid in adenotonsillectomy in children: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(10):1401-1405.
- [12] LANGILLE M, CHIARELLA A, CÔTÉ D W, et al. Intravenous tranexamic acid and intraoperative visualization during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(4):315-318.

- [13] ELDABA A A, AMR Y M, ALBIRMAWY O A. Effects of tranexamic acid during endoscopic sinus surgery in children[J]. Saudi J Anaesth, 2013, 7(3):229-233.
- [14] KIM D H, KIM S, KANG H, et al. Efficacy of tranexamic acid on operative bleeding in endoscopic sinus surgery: a meta-analysis and systematic review [J]. Laryngoscope, 2019, 129(4):800-807.
- [15] ABBASI H, BEHDAD S, AYATOLLAHI V, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid on bleeding and surgery site quality during sinus endoscopy surgery[J]. Adv Clin Exp Med, 2012, 21(6):773-780.
- [16] DAS A, MITRA S, GHOSH D, et al. Does tranexamic acid improve intra-operative visualisation in endoscopic ear surgery? A double-blind, randomised, controlled trial[J]. J Laryngol Otol, 2019, 133(12):1033-1037.
- [17] GEORGE A, KUMAR R, KUMAR S, et al. A randomized control trial to verify the efficacy of pre-operative intra venous tranexamic Acid in the control of tonsillectomy bleeding[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 63(1):20-26.
- [18] SHARMA H, ARORA S, BHATIA N, et al. Tranexamic acid is associated with improved operative field in orthognathic surgery [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2020, 78(9):1509-1517.
- [19] LIN S, MCKENNA S J, YAO C F, et al. Effects of hypotensive anesthesia on reducing intraoperative blood loss, duration of operation, and quality of surgical field during orthognathic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2017, 75(1):73-86.
- [20] GOSWAMI D, YADAV P, BHATT R, et al. Comparison of efficacy of dexmedetomidine and clonidine infusion to produce hypotensive anesthesia in patients undergoing orthognathic surgery: a randomized controlled trial[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2022, 80(1):55-62.
- [21] CHOI W S, IRWIN M G, SAMMAN N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67(1):125-133.
- [22] CHRISTABEL A, MUTHUSEKHAR M R, NA RAYANAN V, et al. Effectiveness of tranexamic acid on intraoperative blood loss in isolated Le Fort I osteotomies: a prospective, triple blinded randomized clinical trial [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(7):1221-1224.
- [23] APIPAN B. The effect of different dosage regimens of tranexamic acid on blood loss in bimaxillary osteotomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018, 47(11):1504-1505.
- [24] SONG G, YANG P, HU J, et al. The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(5):595-600.
- [25] MURDACA G, GRECO M, VASSALLO C, et al. Tranexamic acid adverse reactions: a brief summary for internists and emergency doctors [J]. Clin Mol Allergy, 2020, 18:16.
- [26] VAN WESSEM K J P, LEENEN L P H. Does liberal prehospital and in-hospital tranexamic acid influence outcome in severely injured patients? A prospective cohort study[J]. World J Surg, 2021, 45(8):2398-2407.
- [27] ASHKENAZI I, SCHERMANN H, GOLD A, et al. Tranexamic acid in hip hemiarthroplasty [J]. Injury, 2020, 51(11):2658-2662.
- [28] ZUFFEREY P J, 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.
- [29] GUO J, GAO X, MA Y, et al. Different dose regimens and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials[J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1):129.