

- [5] 王静,王烜,邓明明,等. HMGB₁、TLR4 在重症急性胰腺炎大鼠胰腺组织中的表达及乌司他丁的干预效应[J]. 重庆医学, 2015,44(4):450-452.
- [6] MA LL,LI CS,WANG S,et al. Ulinastatin ameliorates gastrointestinal injury sustained in a 2-hit porcine model of septic shock[J]. Am J Emerg Med,2016,34(8):1497-1504.
- [7] 田勇刚,乔鲁军,牟林,等. 乌司他丁对重症脓毒症细胞因子表达水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(23):5287-5289.
- [8] YU ZX,RAYILE A,ZHANG XY,et al. Ulinastatin protects against lipopolysaccharide-induced cardiac microvascular endothelial cell dysfunction via downregulation of lncRNA MALAT1 and EZH₂ in sepsis[J]. Int J Mol Med,2017,39(5):1269-1276.
- [9] 郭晓华,王郑莲,刘亚楠,等. 血液滤过联合乌司他丁治疗脓毒性休克的分子机制[J]. 南方医科大学学报,2015,35(8):1189-1192,1196.
- [10] 齐安龙,柴艳芬,姚咏明. 乌司他丁在脓毒症中的细胞保护作用及其机制[J]. 中华医学杂志,2015,95(39):3235-3237.
- [11] 魏伏,张丹,曾燕,等. 乌司他丁通过 Rho/ROCK 信号通路改善脂多糖诱导脓毒症小鼠肺损伤的研究[J]. 中国急救医学,2016,36(1):39-43.
- [12] 温德良,李智博,温艺超,等. 乌司他丁对肺外源 ARDS 患者肺毛细血管通透性及呼吸功能的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(14):2396-2398.

(收稿日期:2017-05-26,修回日期:2017-07-11)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.050

◇药物与临床◇

关节腔局部注射不同剂量氨甲环酸对单侧全膝关节置换术失血的影响

王先锋,唐森,王岩岩,刘长征

作者单位:宿州市立医院骨一科,安徽 宿州 234000

摘要:目的 探究关节腔局部注射不同剂量氨甲环酸(TXA)对减少单侧全膝关节置换术(TKA)失血的影响。方法 收集2013年1月至2016年12月在宿州市立医院行单侧TKA的病人120例,利用抛硬币法随机分为A、B、C、D四组,每组各30例,均于止血带释放前关节囊缝合后局部关节腔注射药剂,其中A组注射50 mL生理盐水,B组注射含有10 mg/kg的TXA生理盐水50 mL,C组注射20 mg/kg的TXA生理盐水50 mL,D组注射含有30 mg/kg的TXA生理盐水50 mL,统计四组病人术后总引流量,术前、术后24 h和72 h的血红蛋白(hemoglobin,Hb),输血率以及术后并发症的发生率,分析四组间差异。结果 在术后引流量方面,D组[(343.53±68.60) mL]<C组[(404.57±62.59) mL]<B组[(452.57±71.72) mL]<A组[(532.67±87.05) mL],组间差异有统计学意义($F=35.847, P<0.05$);在Hb水平方面,四组术前差异无统计学意义($F=0.137, P=0.938$),而在术后24 h和72 h方面,D组(120.70±9.60、110.83±11.04) mL>C组(112.57±9.75、102.33±11.16) mL>B组(105.50±9.84、93.30±11.95) mL>A组(98.13±9.83、83.10±13.03) mL,组间差异有统计学意义(均 $P<0.05$);输血率方面,D组(3.33%)最低,A组(36.67%)最高,差异有统计学意义($\chi^2=11.779, P=0.008$);并发症发生率方面,四组差异无统计学意义($\chi^2=3.025, P=0.388$)。结论 关节腔注射TXA可以减少单侧TKA后病人的失血量和输血需求,不增加并发症的发生率,30 mg/kg为最佳剂量。

关键词:全膝关节置换术; 氨甲环酸; 失血量; 关节腔注射

Effect of intra-articular injection of different doses of Tranexamic Acid on postoperative blood loss of unilateral total knee arthroplasty

WANG Xianfeng, TANG Miao, WANG Yanyan, LIU Changzheng

Author Affiliation: First Department of Orthopedics, Suzhou Municiple Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of intra-articular injection of different doses of Tranexamic Acid (TXA) on decreased blood loss after unilateral total knee arthroplasty (TKA). **Methods** A hundred and twenty patients, who underwent unilateral TKA in Suzhou Municiple Hospital from January 2013 to December 2016, were collected and randomly assigned into groups A, B, C and D by coin flipping method, with 30 cases in each group. Intra-articular injection was performed before tourniquet release and after articular suture. Patients in group A were injected with 50 mL normal saline, patients in group B with 10 mg/kg TXA 50 mL normal saline, patients in group C with 20 mg/kg TXA 50 mL normal saline, and patients in group D with 30 mg/kg TXA 50 mL normal saline. The

postoperative total suction drainage, preoperative and postoperative 24 h, 72 h hemoglobin (Hb), the ratio of blood transfusion and the incidence rate of complications were recorded and compared among the four groups. **Results** In terms of the postoperative total suction drainage, group D [(343.53 ± 68.60) mL] < group C [(404.57 ± 62.59) mL] < group B [(452.57 ± 71.72) mL] < group A [(532.67 ± 87.05) mL], and the difference between the groups was statistically significant ($F = 35.847, P < 0.05$). In terms of preoperative Hb level, there was no statistically significant difference among the four groups ($F = 0.137, P = 0.938$), while in terms of the postoperative 24 h and 72 h Hb levels, group D [$(120.70 \pm 9.60, 110.83 \pm 11.04)$ mL] > group C [$(112.57 \pm 9.75, 102.33 \pm 11.16)$ mL] > group B [$(105.50 \pm 9.84, 93.30 \pm 11.95)$ mL] > group A [$(98.13 \pm 9.83, 83.10 \pm 13.03)$ mL], and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The transfusion rate was the lowest in group D (3.33%) and the highest in group A (36.67%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 11.779, P = 0.008$). The ratio of complications among groups had no statistical difference ($\chi^2 = 3.025, P = 0.388$). **Conclusion** Intra-articular injection of TXA in unilateral TKA can effectively reduce the blood loss and blood transfusion rate of the patients and will not increase the risk of postoperative complications. The best dose is 30 mg/kg.

Key words: Total knee arthroplasty; Tranexamic acid; Blood loss; Intra-articular injection

全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 用于治疗晚期骨性关节炎、类风湿关节炎等疾病,可以有效缓解病人的关节疼痛并改善关节功能,极大地提高病人生活质量^[1],临床手术量逐年增加。而大量失血一直是该术式围手术期常见并发症,有报道显示 TKA 围手术期失血量可达到 500~1 790 mL,异体输血率达 38%^[2],大量失血会增加医疗风险,增加病人负担,输血本身也可能导致各种并发症,如何降低 TKA 围手术期失血量成为临床热点。研究显示关节腔局部注射抗纤溶药物氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA) 可以减少病人术后出血^[3-5],但关于这种给药方式的应用剂量研究较少,本研究通过探讨关节腔内局部注射不同剂量 TXA 对 TKA 术后失血的影响,以期为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2016 年 12 月在宿州市立医院骨科行单侧 TKA 的病人 120 例为研究对象,其中男性 42 例,女性 78 例,年龄范围为 48~85 岁,年龄 (67.57 ± 9.38) 岁。纳入和排除标准:①诊断为骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 或者类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA);②初次行单侧 TKA 治疗;③术前血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、凝血象均正常;④排除有重要脏器疾病史、血液系统疾病、凝血系统功能障碍和静脉血栓病史的病人;⑤排除有血栓形成倾向病人,如房颤、心脏起搏器植入术后的病人;⑥病人及家属配合资料收集。病人采用抛硬币法随机分为 A、B、C、D 四组,随机方法如下:事先准备 120 个纸片,标好“1~120”数字后打乱顺序,在每个研究对象纳入时随机抽取 1 个纸片,其中“1~30”“31~60”“61~90”和“91~120”分别为 A、B、C、D 组,每组 30 例。各组病人均于止血带释放前关节囊缝合后局部关节腔注射药剂,其中 A

组注射 50 mL 生理盐水, B 组注射含有 10 mg/kg 的 TXA 生理盐水 50 mL, C 组注射 20 mg/kg 的 TXA 生理盐水 50 mL, D 组注射含有 30 mg/kg 的 TXA 生理盐水 50 mL。四组在年龄、性别分布、侧别分布、病种分布、体质量指数 (body mass index, BMI)、术前 Hb、术前血小板计数 (platelet, PLT)、术前凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 和活化部分凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 方面均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

1.2 研究方法 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。所有病人手术均由同一术者完成,手术方式相同如下:病人全身麻醉后,常规消毒、铺巾,采取髌旁内侧入路,切开关节囊进入膝关节,切除部分髌下脂肪垫,根据情况适当切除髌上囊滑膜,向外翻开髌骨,暴露术野,切除交叉韧带和半月板,分别定位股骨、胫骨并截骨,反复冲洗,假体选择后十字韧带替代型骨水泥固定人工膝关节假体 (Depuy PFC 假体, 美国强生),不置换髌骨,放置引流管一根,注意于股骨髁截骨前上止血带。病人术前和术后各使用二代头孢预防感染。按照《中国预防骨科大手术深静脉血栓形成指南》应用利伐沙班进行标准化抗凝治疗 2 周。术后夹闭引流管 3 h^[6],并于术后 48 h 后拔除。术后返回病房后即行主动踝关节活动及股四头肌等长收缩锻炼,术后第 2 天进行床边活动。A、B、C、D 组病人的手术时间分别为 (74.67 ± 17.05)、(76.17 ± 17.11)、(75.37 ± 16.87)、(75.53 ± 15.55) min,组间比较差异无统计学意义 ($F = 1.67, P = 0.257$)。

1.3 观察指标

1.3.1 术后引流量 记录病人术后引流总量。

1.3.2 术后 Hb 分别于术后 24 h 和 72 h 抽取血

常规检查病人 Hb 水平。

1.3.3 输血率 如 Hb < 70 g/L, 则申请红细胞输注, 记录各组输血率 = 输血例数/总例数。

1.3.4 血栓相关并发症发生率 常规于术后 7 d 行双下肢静脉彩色多普勒超声检查, 统计各组并发症发生率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验, 多组间单因素比较采用方差分析, 多个均数两两比较采用 SNK-*q* 检验, 计数资料用例(%)表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后引流量的比较 四组相比, A 组最高, D 组最低, 组间相比差异有统计学意义 ($F = 35.847, P = 0.000$), 见表 2。

2.2 术后 Hb 的比较 四组相比, A 组术后 24 h 和 72 h 的 Hb 分别为 (98.13 ± 9.83) g/L 和 (83.10 ± 13.03) g/L, D 组分别为 (120.70 ± 9.60) g/L 和 (110.83 ± 11.04) g/L, 且 A 组最低, D 组最高, 组间相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 术后输血率和血栓相关并发症发生率的比较 A 组术后输血率为 36.67%, B 组为 23.33%, C 组为 13.33%, D 组为 3.33%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.779, P = 0.008$); 血栓相关并发症的发生

率组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.025, P = 0.388$), 见表 2。

3 讨论

TKA 围手术期出血较多, 术中会常规采用止血带止血, 但手术结束前松开止血带会激活局部纤溶系统, 导致凝血功能异常, 引发术后大量出血等严重并发症^[7]。而 TXA 是一种赖氨酸类似物, 能竞争性地阻断纤溶酶原对纤维蛋白的吸附过程, 影响纤溶酶原的活化, 从而导致纤维蛋白的降解过程得到抑制, 起到抗纤溶作用, 减少出血^[8,9], 其效果确切, 且价格低廉、给药方式简单, 越来越多的应用到 TKA 围手术期止血中。

TXA 具体给药途径和剂量尚未达成共识, 目前常用的给药途径有静脉给药、局部关节腔注射。以往的研究均发现, 无论是静脉或者局部给药, TXA 的止血效果显著, 考虑到静脉滴注后 TXA 分布在关节腔的量较低, 且大剂量使用可能会增加血栓并发症分析, 而关节腔局部注射避免了全身用药带来的风险, 同时有利于维持局部浓度, 减少术后失血及输血^[10], 本中心一直采用关节腔内局部注射 TXA 的给药。另外, 既往的研究用药剂量差异明显, 静脉注射剂量 0.5~1.5 g (或 10、15、20 mg/kg) 不等, 关节腔内注射 0.5~3.0 g 不等。也有学者研究合适的用药剂量, 结果显示两种给药方式且都存在着

表 1 单侧 TKA 病人 120 例一般资料的比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		侧别分布/例		病种分布/例		Hb/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	PT/ (s, $\bar{x} \pm s$)	APTT/ (s, $\bar{x} \pm s$)
			男	女	左	右	OA	RA				
A 组	30	66.00 $\pm$ 9.68	10	20	14	16	22	8	129.67 $\pm$ 7.38	187.63 $\pm$ 39.41	12.83 $\pm$ 1.09	36.83 $\pm$ 2.79
B 组	30	69.73 $\pm$ 9.74	9	21	13	17	21	9	129.17 $\pm$ 7.97	188.33 $\pm$ 33.86	13.40 $\pm$ 1.30	36.37 $\pm$ 3.05
C 组	30	67.83 $\pm$ 9.81	12	18	15	15	22	8	129.00 $\pm$ 6.04	198.23 $\pm$ 32.10	13.57 $\pm$ 1.19	36.70 $\pm$ 3.14
D 组	30	66.70 $\pm$ 8.22	11	19	13	17	20	10	128.53 $\pm$ 6.07	193.90 $\pm$ 32.92	13.33 $\pm$ 1.24	35.53 $\pm$ 2.60
$F(\chi^2)$ 值		0.904	(0.733)		(0.369)		(0.444)		0.137	0.623	2.047	1.215
<i>P</i> 值		0.441	0.866		0.947		0.931		0.938	0.602	0.111	0.308

表 2 单侧 TKA 病人 120 例主要观察指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	术后引流量/mL	术后 24 h Hb/(g/L)	术后 72 h Hb/(g/L)	输血率/例(%)	血栓相关并发症/例(%)
A 组	30	532.67 $\pm$ 87.05	98.13 $\pm$ 9.83	83.10 $\pm$ 13.03	11(36.67)	0(0.00)
B 组	30	452.57 $\pm$ 71.72 ^a	105.50 $\pm$ 9.84 ^a	93.30 $\pm$ 11.95 ^a	7(23.33)	0(0.00)
C 组	30	404.57 $\pm$ 62.59 ^{ab}	112.57 $\pm$ 9.75 ^{ab}	102.33 $\pm$ 11.16 ^{ab}	4(13.33)	1(3.33)
D 组	30	343.53 $\pm$ 68.60 ^{abc}	120.70 $\pm$ 9.60 ^{abc}	110.83 $\pm$ 11.04 ^{abc}	1(3.33)	0(0.00)
$F(\chi^2)$ 值		35.847	29.392	30.496	(11.779)	(3.025)
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.008	0.388

注: 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^c $P < 0.05$

量效关系,即用药剂量越大,止血效果越佳。如有研究结果显示静脉用药剂量为 20 mg/kg 可能为静脉使用的最佳剂量^[11-12],而文献[13]的研究结果显示关节内注射 TXA 为 3 g 时止血效果优于 1.5 g。但该研究简单的将剂量分为 1.5 g 和 3 g,并未按体质量进行配量,且是否适用于亚洲人需进一步分析。本研究在此基础上使用不同体质量不同剂量的 TXA 行关节腔局部注射,根据止血效果和并发症发生率探讨最佳的剂量。

TXA 半衰期 2~3 h,局部注射 TXA,使其渗透至关节囊及周围组织,后夹闭引流管 3 h,能够使 TXA 在局部发挥充分的止血效果,同时能够减少止血带松解后血流增快而致的失血增加,从而减少失血量^[14-16],减少术后输血率及输血量。基于此,本研究采用了术后放置闭式引流管结合局部注射 TXA 的方法减少出血,并于术后短暂夹闭引流管。

TKA 围手术期失血量可以用病人术前术后血红蛋白的差值来反映,又可以分为显性及隐性失血,显性失血主要包括术中失血及术后引流量,而隐性失血是指渗出在关节腔及组织间隙内的血液量,占 TKA 术后失血总量的 50% 以上。TKA 术后贫血主要发生在术后 3~5 d,术后 5~7 d Hb 开始回升^[16],因此本研究选取术后 24 h 和 72 h 血红蛋白水平作为失血的评价指标。结果显示,术后 24 h 和 72 h,局部使用 TXA 组的病人 Hb 较正常对照组均高,且随剂量增加而增加,提示 TXA 显著降低了 TKA 病人的术后出血量,故而 TXA 组病人输血率较对照组降低;本研究结果显示,局部使用 TXA 组病人的术后引流量较对照显著减少,说明关节内注射 TXA 能显著减少病人术后的显性失血。另外本研究中使用不同剂量的 TXA 与对照组相比,血栓发生率均未见明显增加,故认为 30 mg/kg 为最佳剂量,达到最大的止血效果,也未增加血栓相关并发症的风险。

综上所述,关节腔局部注射 TXA 可以减少 TKA 病人术后出血,减少异体输血率,且效果随着剂量增加而增加,30 mg/kg 为最佳剂量,且未增加血栓相关并发症的发生风险。

参考文献

[1] 陈鹏,曾敏,谢杰,等. 全膝关节置换术治疗膝关节骨性关节炎合并轻度膝外翻畸形的疗效评价[J]. 中南大学学报(医学版),2016,41(9):955-961.

- [2] SARZAEEM MM,RAZI M,KAZEMIAN G, et al. Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty,2014,29(8):1521-1524.
- [3] 席少华,周朝波,赵桂林. 不同应用方式的氨甲环酸在全膝关节置换术中的止血效果比较[J]. 实用医学杂志,2015,31(2):294-296.
- [4] 尹爱民,廖威明. 氨甲环酸关节腔内给药对单侧人工全膝关节置换术患者术后引流量的影响分析[J]. 安徽医药,2016,20(6):1185-1189.
- [5] 段东东,胡锐,黄平,等. 局部应用氨甲环酸对减少全膝关节置换术后失血量及输血率的疗效[J]. 临床骨科杂志,2017,20(1):61-63.
- [6] KIRKPATRICK AW, HOLCOMB JB, STEPHENS MH, et al. Tranexamic acid effects in trauma patients with significant hemorrhage[J]. Journal of the American College of Surgeons,2012,215(3):438-440.
- [7] HEESTERBEEK PJ,WYMENGA AB,VAN HELLEMONDT GG. No difference in implant micromotion between hybrid fixation and fully cemented revision total knee arthroplasty: a randomized controlled trial with radiostereometric analysis of patients with mild-to-moderate bone loss[J]. J Bone Joint Surg Am,2016,98(16):1359-1369.
- [8] 杨建祥,樊艳梅,赵杰,等. 氨甲环酸局部与静脉应用对老年全膝关节置换术患者失血量及输血量影响比较[J]. 创伤外科杂志,2017,19(5):363-366.
- [9] HYNES M,CALDER P,SCOTT G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty[J]. Knee,2003,10(4):375-377.
- [10] WONG J,ABRISHAMI A,EL BEHEIRY H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume,2010,92(15):2503-2513.
- [11] KIM TK,CHANG CB,KOH IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,2014,22(8):1849-1858.
- [12] 潘云春,刘琳娜,张其亮,等. 静脉应用不同剂量氨甲环酸对全膝关节置换围手术期失血的影响[J]. 中国医学创新,2016,13(22):1-6.
- [13] MACDESSI S,CHEN D. Dose-dependent effects of intra-articular injection of tranexamic acid on bleeding in total knee arthroplasty[J]. Bone Joint J Orthop Proceeding,2013,95(Suppl5):34-39.
- [14] 彭慧明,翁习生,翟吉良,等. 氨甲环酸结合术后引流管临时夹闭降低单侧全膝置换术后失血量的有效性及安全性[J]. 中华骨科杂志,2014,34(4):400-405.
- [15] 刘俊波,郑宁,林涌生,等. 关节腔灌注氨甲环酸后不同夹闭引流管时间对单侧膝关节置换术后失血的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版),2017,11(2):84-88. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2017.02.017.
- [16] 龚科,张琦,董纪元,等. 双侧全膝关节置换术后输血的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报,2016,37(1):43-46,55.

(收稿日期:2017-08-23,修回日期:2017-12-02)