

氨甲环酸联合糖皮质激素局部使用对TKA术后CRP的影响

孔刚 马卫华 张树栋

【摘要】 目的 研究氨甲环酸联合糖皮质激素局部使用对单侧全膝关节置换术后C反应蛋白(CRP)的影响。**方法** 前瞻性收集2016年10月至2017年7月,烟台市烟台山医院骨关节科拟行单侧全膝关节置换术的骨性关节炎患者120例,男性58例,女性62例;年龄56~78岁,平均年龄(67±10)岁;病程4~19年,平均病程(12±7)年。随机分为空白组,鸡尾酒组,氨甲环酸组,试验组。空白组30例,术中在紧密缝合关节囊后关节腔逆行注射生理盐水40 ml;鸡尾酒组30例,术中注射“鸡尾酒”40 ml(生理盐水40 ml+罗哌卡因75 mg*3支+肾上腺素1 mg*1/4支+曲安奈德注射液40 mg*1支);氨甲环酸组30例,术中在紧密缝合关节囊后关节腔逆行注射氨甲环酸20 g/l(生理盐水40 ml+氨甲环酸0.5 g*2支10 ml);试验组30例,术中在紧密缝合关节囊后关节腔逆行注射氨甲环酸20 g/l(生理盐水40 ml+氨甲环酸0.5 g*2支10 ml)+注射“鸡尾酒”40 ml。四组术后均夹闭引流管4 h。于术后24 h抽取CRP检查,比较四组术前、术后及各组间CRP的变化情况。**结果** 术前四组患者年龄、性别及BMI指数无统计学差异。术前各组患者CRP差异无统计学意义,术后各组CRP差异有统计学意义($F=49.887, P<0.001$),两两比较示,试验组患者CRP明显低于空白组、鸡尾酒组及氨甲环酸组,氨甲环酸组低于空白组,而氨甲环酸组与鸡尾酒组、鸡尾酒组与空白组差异无统计学意义。**结论** 氨甲环酸与糖皮质激素均有抗炎、降低炎症反应的作用。氨甲环酸联合糖皮质激素局部使用可以进一步有效降低全膝关节置换围手术期炎症反应,减少关节感染的发生。

【关键词】 关节成形术, 置换, 膝; 氨甲环酸; 糖皮质激素

The effect on CRP after TKA which topically use tranexamic acid combine with glucocorticoid Kong Gang, Ma Weihua, Zhang Shudong. Department of Orthopaedics, Yantaishan Hospital, Yantai 264001, China
Corresponding author: Ma Weihua, Email: mwhuacn@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect on CRP after unilateral total knee arthroplasty (TKA) which topically use tranexamic acid combine with glucocorticoid. **Methods** From October 2016 to July 2017, 120 patients suffered from osteoarthritis arthritis (OA) underwent unilateral total knee arthroplasty (TKA) were collected. There were 58 males and 62 females, age ranging from 56-78 (67 ± 10) years, and the course of disease was 4-19 (12 ± 7) years. They were randomly assigned to blank group, “cocktail” group, tranexamic group and experimental group. In the blank group of 30 cases, the physiological saline 40 ml was injected into the joint cavity after articular capsule were sutured closely during the operation. In the “cocktail” group, 30 cases were injected with “cocktail” 40 ml (physiological saline 40 ml+ropivacaine 75 mg *3+adrenaline 1 mg*1/4+triamcinolone acetonide). In the tranexamic group, 30 cases were injected with physiological saline 40 ml and tranexamic (physiological saline 40 ml +tranexamic 0.5 g*2) was injected into the joint cavity after articular capsule were sutured closely during the operation. In the experimental group, 30 cases were injected with “cocktail” 40 ml and tranexamic (physiological saline 40ml+tranexamic 0.5 g*2) was injected into the joint cavity after articular capsule were sutured closely during the operation. The four groups were closed drainage tube for 4 hours. C reactive protein was examined at 24 hours after operation. **Results** There was no significant difference in age, sex, BMI and CRP between the groups before operation

($F=49.887$, $P<0.001$). After the operation, the significant difference was found in CRP of four groups. To compare with each other, the CRP in the experimental group was significantly lower than that in the blank group, the "cocktail" group and the tranexamic group, the CRP in the tranexamic group was lower than that in the blank group. There was no significant difference between the tranexamic group and cocktail group, nor was there any difference between the cocktail group and the blank group. **Conclusions** Tranexamic acid and corticosteroids have anti-inflammatory and reduce inflammation. Tranexamic acid combined with glucocorticoid topical use can further reduce the total knee arthroplasty inflammation response during perioperative period, reduce the occurrence of joint infection.

【Key words】 Arthroplasty, replacement, knee; Tranexamic; Glucocorticoid

人工全膝关节置换术已经被广泛认为是治疗膝关节晚期病变行之有效的治疗方法。然而,随着膝关节置换手术的广泛开展,关节置换术后感染患者的绝对数值正在不断上升,感染无论对骨科医生或者患者来说都是一场灾难。关节置换术后感染的诊断除了临床及影像学表现外,实验室血浆C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)浓度的测定对于感染早期诊断和干预都是有价值的^[1]。同时手术本身也会为患者带来一系列神经内分泌变化、代谢变化和炎症反应,统称为应激反应。麻醉方法和药物的选择可能影响应激反应的程度^[2]。CRP是体内一种非特异性炎症反应因子,可作为应激反应程度的指标,在动物和人体试验中均被证实是急性期引起全身炎症反应的主要因子。因此有必要通过抑制围手术期炎症反应来减少其对机体的损伤。糖皮质激素具有较强的抗炎作用,还可以减轻创伤引起的局部应激反应。目前膝关节置换术中“鸡尾酒”配方中含有此种药物^[3]。氨甲环酸是关节置换领域近年来热议的话题,已经被证实参与凝血和纤溶环节,具有止血功能,使用方式及浓度的不同都会对患者术后血红蛋白等产生影响^[4]。此外,近年的应用发现氨甲环酸还具有降低围手术期炎症反应的特点^[5]。鉴于两者均有抗炎作用,为证明联合使用是否会有更好的抗炎效果,从而进一步减少机体的应激反应,我们设计并完成了此次对照试验研究。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准:(1)首次行单侧膝关节置换手术且年龄为55~80岁;(2)临床诊断为膝关节骨性关节炎;(3)术前血红蛋白、凝血功能均正常,双下肢静脉超声未见异常。

排除标准:(1)既往有周围神经血管疾病、恶性

肿瘤、动静脉栓塞、下肢感染病史的患者;(2)糖尿病及重要脏器功能不全的患者;(3)明确的糖皮质激素使用禁忌患者;(4)明确的对氨甲环酸过敏患者;(5)明确的氨甲环酸使用禁忌患者,包括房颤、安置心脏起搏器、支架植入术后。

二、一般资料

前瞻性收集2016年10月至2017年7月在烟台市烟台山医院骨关节科拟行单侧全膝关节置换术的骨性关节炎患者120例做为研究对象。其中男性58例,女性62例;年龄56~78岁;体重48~81 kg;身高157~176 cm;膝关节炎病程4~19年。通过随机数字表法分组,每组30例,分为空白组、鸡尾酒组、氨甲环酸组和试验组。本研究经过医院伦理委员会讨论通过及所有患者的知情同意。

三、研究方法

手术由同一组医师完成,所有患者均采用标准髌旁内侧入路,假体采用后交叉韧带替代型骨水泥固定人工膝关节(Depuy RP,美国),在完成全部截骨后上止血带,选择高粘度骨水泥,安装假体,待骨水泥固化后松止血带,修整髌骨缘,放置引流管并逐层缝合关闭伤口。空白组30例于术中紧密缝合关节囊后关节腔逆行注射生理盐水40 ml;鸡尾酒组30例于术中注射“鸡尾酒”40 ml(生理盐水40 ml+罗哌卡因75 mg*3支+肾上腺素1 mg*1/4支+曲安奈德注射液40 mg*1支);氨甲环酸组30例术中在紧密缝合关节囊后关节腔逆行注射氨甲环酸20 g/L生理盐水40 ml+氨甲环酸0.5 g*2支10 ml;试验组30例术中在紧密缝合关节囊后关节腔逆行注射氨甲环酸20 g/L生理盐水40 ml+氨甲环酸0.5 g*2支+注射“鸡尾酒”40 ml(图1~2)。

四、术后处理

四组术后均夹闭引流管4 h,48 h拔除引流管,所有患者均按照《中国预防骨科大手术深静脉血栓形成指南》进行抗凝治疗,同时在康复师指导下进行康复训练。



图1 缝合关节腔后关节腔内逆行注射药物;图2 预制完毕的拟注射药物

五、观察指标

所有患者术后24 h抽血化验CRP,比较四组术前、术后及各组间CRP的变化。

六、统计学处理

采用SPSS 19.0进行数据分析,多组定量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,年

龄、BMI、术前CRP水平均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。术后CRP不符合正态分布,采用多个独立秩和检验(Kruskal Wallis 检验)。计数资料采用卡方检验。检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

术前四组患者的年龄、性别及BMI指数均无统计学差异($P>0.05$,见表1)。术前各组患者CRP差异无统计学意义($P>0.05$),术后各组CRP差异有统计学意义($P<0.01$,表2),两两比较示试验组患者术后CRP水平明显低于其余三组,氨甲环酸组低于空白组,而氨甲环酸组与鸡尾酒组、鸡尾酒组与空白组并无明显差异(图3)。

讨 论

人工膝关节置换术是骨科大手术之一,疗效肯定,但随着手术相关并发症的出现,人们开始逐渐重视手术创伤对于患者应激及免疫功能的影响。手术大小与患者术后应激反应直接相关^[6]。CRP和血沉一直被认为是可靠的检测炎症早期的相关指标,而关节置换术后感染的早期诊断有助于治疗方法的选择,并增加治疗成功的可能。血清CRP值比血沉变化更快,CRP可以较早反映炎症情况。CRP是一种

表1 全膝关节置换术患者术前四组患者年龄、性别及BMI指数比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例(男/女)]	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
空白组	30	64±9	13/17	26.7±2.2
鸡尾酒组	30	64±8	14/16	27.3±2.2
氨甲环酸组	30	66±9	15/15	26.8±2.6
实验组	30	65±8	16/14	27.1±2.5
统计值		$F=0.265$	$\chi^2=0.667$	$F=0.465$
P 值		0.851	0.881	0.707

表2 全膝关节置换术患者术前及术后患者C反应蛋白比较(mg/dl, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前CRP	术后CRP
空白组	30	4.4±1.3	58.4±25.1
鸡尾酒组	30	4.3±1.3	43.796±7.4
氨甲环酸组	30	4.1±1.2	37.4±11.7*
实验组	30	4.1±1.0	26.8±8.7**&
F 值		0.277	49.887
P 值		0.842	<0.01

注:“*”表示与空白组比较, $P<0.05$;“*”表示与氨甲环酸组比较, $P<0.05$;“&”表示与氨甲环酸组比较, $P<0.05$

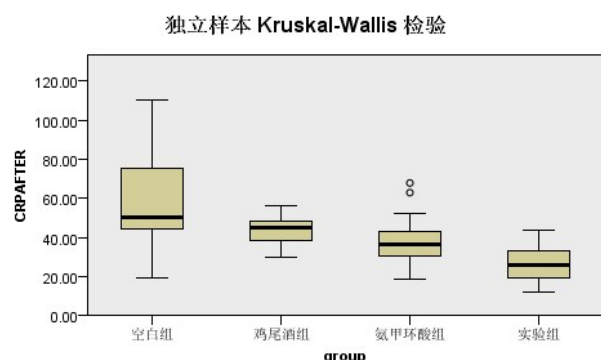


图1 独立样本 Kruskal-Wallis 检验术后患者 CRP 明显低于其余三组

急性期蛋白, 关节置换术可损伤膝关节组织, 产生局部炎症反应, 促使炎症介质释放, 引起外周痛觉感受器超敏化, 血浆 CRP 浓度会迅速升高, 因此较早的干预治疗, 降低 CRP 血浆浓度, 在关节置换术围手术期治疗上是有益的。

一、糖皮质激素抗炎作用

糖皮质激素具有抗炎、止痛作用, 最近被应用于关节周围注射, 其理论依据是通过抑制磷脂酶 A2 炎症通路, 减少花生四烯酸衍生物所引起的炎症反应, 同时抑制前列腺素产生和有关基因的转录, 从而降低许多细胞因子的产生^[7], 可以缓解膝关节置换术后疼痛。然而也有报道分析认为关节周围注射糖皮质激素可能会致使膝关节感染^[7]。国内裴福兴教授在关节置换围手术期口服地塞米松, 分析结果认为可以降低术后 CRP 及白介素-6 水平, 改善患者术后恶心、疼痛症状, 同时不增加感染和胃肠道出血风险^[8-9]。我们认为选择合适的患者, 在关节腔及关节周围注射糖皮质激素, 避免于皮下注射糖皮质激素引起皮缘坏死等相关并发症, 是可以有效降低患者炎症反应及减轻组织水肿, 同时改善患者围手术期尿潴留、呼吸抑制等外科并发症, 可以有效的抑制伤口纤维化和瘢痕形成。最近的国外文献认为^[10]关节置换围手术期使用糖皮质激素, 可以有效减轻患者术后疼痛, 不会增加主要并发症的发生, 还可以缩短患者的平均住院时间。也有报道指出^[11]糖皮质激素的使用不会增加患者术后膝关节活动度, 也不会减少术后引流, 期望的结果是患者围手术期免疫功能没有改变。

二、氨甲环酸抗炎作用机制

氨甲环酸是赖氨酸的合成衍生物, 能与纤溶酶和纤溶酶原上的纤维蛋白亲和部位的赖氨酸结合部位吸附, 阻止了纤溶酶、纤溶酶原和纤维蛋白的结合, 从而抑制由纤溶酶所致纤维蛋白分解, 使纤溶活

性受到限制, 达到止血作用^[12]。因为过程不增加纤维蛋白合成, 因此从理论上进一步讲在不增加血栓形成基础上达到止血作用^[13]。氨甲环酸抗炎作用机理可能是其可以通过减少纤溶酶对血小板膜糖蛋白受体的降解作用而保护血小板, 而通过保护血小板可以抑制血小板激活、黏附和聚集, 同时其可以有效抑制白细胞的聚集及内皮细胞活化, 达到减轻炎症反应的作用。

国内孟庆齐^[14]对初次全膝关节置换术中氨甲环酸不同给药方式的安全性及止血效果进行对比, 局部应用或全身应用氨甲环酸均可减少围手术期出血、术后血肿的形成, 降低术后输血率, 为减少术后引流量, 建议优先关节腔内局部应用氨甲环酸。2018年发布的《美国关节置换术使用氨甲环酸的临床实践指南》^[15]中对氨甲环酸的使用进行了阐述, 单就止血效果而言, 髌膝关节置换术围手术期的不同应用方式, 止血效果均无明显差别。综合众多发表的文献研究结果, 口服、静脉、局部应用氨甲环酸在关节置换围手术期中均能达到良好的止血效果。

Jules-Elysee^[16]等学者对比分析了全膝关节置换术中局部或全身经静脉应用氨甲环酸对切口局部及外周血抗凝活性、纤溶、IL-6 及氨甲环酸药物浓度的影响, 充分肯定了氨甲环酸的止血效果, 在不增加局部血栓形成风险的同时, 局部应用更易达到药物作用浓度, 而且能够降低炎症因子 IL-6 的产生。Wang 等^[17]学者使用不同剂量的氨甲环酸分析全膝关节置换围手术期失血量及炎症反应, 该研究发现, 术前术后共使用 4 次全身氨甲环酸能够使达到减少出血、降低炎症反应的最大作用。Yu 等^[18]将联合应用氨甲环酸、糖皮质激素及单用氨甲环酸在全膝关节置换患者的受益及损害做了对比, 研究结果表明, 静脉联合应用糖皮质激素及氨甲环酸能够显著降低术后 CRP、IL-6 的产生, 缓解术后疼痛, 增加术后关节活动度, 而不会增加围手术期并发症风险。

通过我们的研究发现, 局部应用氨甲环酸, 可能降低 CRP 的产生, 提示局部应用氨甲环酸同样能够抑制炎症反应。而且, 局部联合应用氨甲环酸及糖皮质激素, 降低术后 CRP 的作用更加明显, 这提示局部应用氨甲环酸、糖皮质激素能够起到与全身应用类似的作用。

三、结论

本研究证实了局部应用氨甲环酸及糖皮质激素可以降低 CRP 水平, 试验组(氨甲环酸+糖皮质激素

素)降低水平优于鸡尾酒组及氨甲环酸组,氨甲环酸组优于空白组,鸡尾酒组虽较空白组CRP水平降低,但并未有统计学意义,可能与我们此次研究纳入患者例数较少有关。与理论上的结果一致,再一次证实了两者的抗炎作用。由于本试验样本量较小,且未包含类风湿性关节炎等患者,不同疾病患者结果可能会有差异;本研究单纯以CRP作为观察指标,尚需进一步观察白细胞、白介素-6、血沉及患者局部情况等诸多因素,需要更大病例数来进一步证实它的有效性。另外可以拓展试验范围,如对比氨甲环酸全身使用及局部应用对CRP水平的影响等,需在以后的学习工作中不断完善。

参 考 文 献

- 1 Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement [J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(1): 94-99.
- 2 Yeh CC, Ho ST, Kong SS, et al. Absence of the preemptive analgesic effect of dextromethorphan in total knee replacement under epidural anesthesia [J]. Acta Anaesthesiol Sin, 2000, 38(4): 187-193.
- 3 Uesugi K, Kitano N, Kikuchi T. Comparison of peripheral nerve block with periarticular injection analgesia after total knee arthroplasty: a randomized, controlled study [J]. Knee, 2014, 21(4): 848-852.
- 4 Lei YT, Xie JW, Xu B, et al. The efficacy and safety of multiple-dose intravenous tranexamic acid on blood loss following total knee arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. Int Orthop, 2017, 41(10): 2053-2059.
- 5 Graham EM, Atz AM, Gillis J. Differential effects of aprotinin and tranexamic acid on outcomes and cytokine profiles in neonates undergoing cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(5): 1069-1076.
- 6 Leopold SS, Casnellie MT, Warne WJ, et al. Endogenous cortisol production in response to knee arthroscopy and total knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85A(11): 2163-2167.
- 7 Sean VW, Chin PL, Chia SL. Single-dose periarticular steroid infiltration for pain management in total knee arthroplasty: a prospective,

- double-blind, randomised controlled trial [J]. Singapore Med J, 2011, 52(1): 19-23.
- 8 Lei YT, Xu B, Xie XW, et al. The efficacy and safety of two low-dose peri-operative dexamethasone on pain and recovery following total hip arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. Int Orthop, 2018, 42(3): 499-505.
- 9 Xu B, Ma J, Huang Q, et al. Two doses of low-dose perioperative dexamethasone improve the clinical outcome after total knee arthroplasty: a randomized controlled study [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2018, 26(5): 1549-1556.
- 10 Hartman J, Khanna V, Habib A, et al. Perioperative systemic glucocorticoids in total hip and knee arthroplasty: A systematic review of outcomes [J]. J Orthop, 2017, 14(2): 294-301.
- 11 Zhao X, Qin J, Tan Y, et al. Efficacy of steroid addition to multimodal cocktail periarticular injection in total knee arthroplasty: a meta-analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2015, 10: 75.
- 12 覃健, 余存泰, 徐中和, 等. 全髋关节及全膝关节置换术后隐性失血的临床影响 [J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(5): 323-326.
- 13 Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Transfusion, 2005, 45(8): 1302-1307.
- 14 孟庆奇. 不同氨甲环酸应用方式对初次单侧全膝关节置换术的止血效果、安全性及临床疗效的影响 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(7): 524-527, 550.
- 15 尹玉玲. 2018年美国关节置换术使用氨甲环酸的临床实践指南解读 [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 93-98.
- 16 Jules-Elysee KM, Tseng A, Sculco TP, et al. Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid for Total Knee Replacement: A Randomized Double-Blinded Controlled Study of Effects on Tranexamic Acid Levels and Thrombogenic and Inflammatory Marker Levels. [J]. J Bone Joint Surg Am, 2019, 20: [Epub ahead of print].
- 17 Wang D, Luo ZY, Yu ZP, et al. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of multiple doses of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty patients: a randomized controlled trial [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(12): 2442-2453.
- 18 Yu Y, Lin H, Wu Z, et al. Perioperative combined administration of tranexamic acid and dexamethasone in total knee arthroplasty-benefit versus harm? [J]. Medicine, 2019, 98(34): e15852.

(收稿日期:2019-02-03)

(本文编辑:杨娜)

孔刚, 马卫华, 张树栋. 氨甲环酸联合糖皮质激素局部使用对TKA术后CRP的影响 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2019, 5(6): 317-321.