

氨甲环酸在初次膝关节置换中的应用研究

白伟侠¹ 牛映祯¹ 马红瑞² 卢连君¹ 何丽英¹ 秦迪¹ 王飞¹

【摘要】 目的 评估两种不同氨甲环酸给药方式在初次膝关节置换中的应用效果。**方法** 前瞻性收集2014年1月至2015年12月河北医科大学第三医院关节科收治的初次膝关节置换术患者98例,采用随机数字表法将其分为两组,实验组患者(49例)于切皮前0.5 h静脉滴注15 mg/kg氨甲环酸,术中关节腔注射1 mg氨甲环酸,术后3 h滴注10 mg/kg氨甲环酸。对照组患者(49例)于切皮前静脉滴注15 mg/kg氨甲环酸,术中关节腔注射1 mg氨甲环酸患者。分别于术后24 h评估两组患者的出血量、输血量以及血红蛋白、血细胞容积变化情况。**结果** 98例患者均获得完整随访,随访时间(10±3)d。术后实验组出血量(176±34 ml)低于对照组(212±40 ml, $t=2.972$, $P<0.05$)。实验组术后血红蛋白含量(109±10 g/L)高于对照组(107±8 g/L, $t=2.681$, $P<0.05$)。实验组的住院天数(6.0±2.2 d)低于对照组(8.4±3.0 d, $t=2.641$, $P<0.05$)。**结论** 初次膝关节置换术后静脉重复给药联合关节腔内注射氨甲环酸可减少出血量,缩短住院时间。

【关键词】 关节成形术, 置换, 膝; 氨甲环酸; 血栓形成; 出血量

Application of ammoniacal acid in primary total knee arthroplasty Bai Weixia¹, Niu Yingzhen¹, Ma Hongrui², Lu Lianjun¹, He Liying¹, Qin Di¹, Wang Fei¹. ¹Department of Joint, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; ²Department of Anesthesiology, Hospital of Xinle, Xinle 050700, China

Corresponding author: Wang Fei, Email: 050051doctorwf@yeah.net

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of different ways of tranexamic acid (TXA) on primary total knee arthroplasty (TKA). **Methods** A prospective study was performed in 98 patients of TKA treated in the Joint department of the third Hospital of Hebei Medical University from January 2014 to December 2015, patients were divided into two groups randomly. The treatment group ($n=49$) was given 15 mg/kg TXA intravenous injection 0.5 h before incision, 1.0 g TXA intraarticular injection intraoperatively, 10 mg/kg TXA intravenous injection 3 hours post-operatively. The control group ($n=49$) was given 15 mg/kg TXA intravenous injection before incision, 1.0 g TXA intraarticular injection intraoperatively. The bleeding volume, transfusion volume as well as variation of hemoglobin and blood volume within 24 h after surgery were compared between two groups. **Results** All patients were followed-up with an average of 10±3 d. There was no deep venous thrombosis (DVT) among all patients after surgery. The blood loss of the experimental group (176±34 ml) were significantly lower than the control group (212±40 ml) after surgery ($t=2.972$, $P<0.05$). The hemoglobin content of the experimental group (109±10 g/L) were significantly higher than the control group (107±8 g/L) after surgery ($t=2.681$, $P<0.05$). The mean hospital stay of the experimental group (6.0±2.2 d) were significantly higher than the control group (8.4±3.0 d, $t=2.641$, $P<0.05$). **Conclusions** Postoperative bleeding volume and hospital stay was significantly decreased in primary TKA with reduplicative intravenous administration combined with intraarticular injection of TXA.

【Key words】 Arthroplasty, replacement, knee; Tranexamic acid; Thrombosis; Bleeding volume

氨甲环酸在关节置换中的使用是老药新用,对关节置换围手术期止血具有重要作用。其作为赖氨

酸衍生物,竞争性结合纤溶酶原的赖氨酸结合位点,阻止纤溶酶原在纤维蛋白上的吸附,导致纤溶酶不

能被激活,纤维蛋白不被降解,从而起到止血作用。从氨甲环酸作用机制上来讲,其并不增加血栓形成的风险。近年来因全膝关节置换能有效缓解严重膝关节骨性关节炎患者疼痛,改善患者生活质量,全膝关节置换的数量在逐年增加^[1-3]。但是膝关节置换手术中骨性创面较大,加之术中止血带的应用,术后抗凝药物的使用以及早期功能锻炼的要求等,导致患者失血量较大,容易引发贫血,不利于老年患者的恢复。有学者研究指出初次单侧全膝关节置换围术期失血量在340~1 500 ml,术后输血率可以高达20%~70%,严重影响患者的康复,并且增加与输血相关的感染、溶血、免疫抑制、急性肺损伤甚至死亡的事件^[4-5]。近年来学者们将氨甲环酸引入膝关节置换术以减少术中和术后的出血量,多数实验证实氨甲环酸在膝关节置换止血是有效并且可靠的,并受到国内外学者的重视^[4,6-7]。但是还没有文献对氨甲环酸在初次膝关节置换的使用时间、给药途径以及具体剂量给出可靠的方案。

本研究前瞻性收集河北医科大学第三医院关节科行初次膝关节置换的患者,比较术前术后静脉氨甲环酸联合术中关节腔注射氨甲环酸和术前术后静脉使用氨甲环酸,目的在于:(1)评估术前术后静脉重复给药联合关节腔注射氨甲环酸在初次膝关节置换中的应用效果;(2)比较两种给药方案的优缺点;(3)为临床一线大夫行膝关节置换术提供更好的参考。

资料与方法

一、一般资料

前瞻性收集2014年1月至2015年12月河北医科大学第三医院关节一科收治的拟行初次行膝关节置换术的患者110例,其中符合纳入排除标准的患者98例,采用随机数字表法将患者随机分为实验组和对照组,实验组患者49例(手术切皮前半小时和术后3 h分别静脉滴注氨甲环酸15 mg/kg,并且在术

中关节腔注射2 mg的氨甲环酸);对照组患者49例(切皮前半小时静脉滴注15 mg/kg的氨甲环酸,术中关节腔注射1 mg氨甲环酸)。行一侧膝关节置换术,分别记录术中及术后出血量,术前以及术后24 h血红蛋白量、血细胞比容,记录输血人数以及输血量,统计患者住院天数。

两组患者术前性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、血红蛋白、血细胞比容等一般情况比较,差异无统计学意义,见表1。

本研究已获得河北医科大学第三医院伦理委员会批准及患者的知情同意。

二、纳入排除标准

纳入标准:(1)严重的膝骨关节炎,类风湿性关节炎患者接受初次单侧全膝关节置换手术;(2)采用骨水泥型膝关节假体;(3)患肢无感染史;(4)患者依从性较好。

排除标准:(1)凝血功能障碍,血红蛋白低于100 g/L;(2)患肢膝关节皮肤破损,近一月内有注射史;(3)近期下肢静脉有血栓;(4)对氨甲环酸或低分子肝素有使用禁忌证者。

三、手术方法

所有手术均由同一组医师完成,所有患者均实施静吸复合麻醉。采用髌旁内侧入路,显露膝关节腔(图1),依次去除胫骨和股骨增生骨赘,切除前、后交叉韧带及内、外侧半月板。胫骨端截骨采用髓外定位方法,股骨端截骨采用髓内定位,依次完成股骨远端,前方和后方截骨(图2),修整髌骨,试假体模型(图3)。用脉冲冲洗枪喷射生理盐水约1 000 ml冲洗关节腔及切口周围组织。安装假体,常规置引流管引流,要求术后夹闭引流8 h,引流管于术后24 h拔除。

氨甲环酸用法:氨甲环酸15 mg/kg加入到0.9%氯化钠注射液100 ml中,在切皮前0.5 h给予实验组和对照组患者输入。截骨以及试模完成后,1.0 g氨甲环酸加入生理盐水50 ml对两组患者进行关节腔

表1 两组膝骨性关节炎患者术前基线资料比较

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 性别 [女(%)] | 体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$) | 红细胞压积 |
|-----|----|-----------------------------|----------------|--|---------------------------------|-----------|
| 实验组 | 49 | 56±12 | 41(84) | 22.9±2.2 | 129±14 | 0.39±0.06 |
| 对照组 | 49 | 59±12 | 42(86) | 23.7±2.4 | 128±14 | 0.37±0.06 |
| 统计值 | | $t=1.931$ | $\chi^2=0.874$ | $t=0.737$ | $t=0.990$ | $t=1.232$ |
| P值 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |



图1~3 女性,61岁,左膝重度骨关节炎,行左膝关节置换手术。图1 髌旁内侧入路,暴露关节腔;图2 术中胫骨,股骨截骨;图3 试模过程

周围注射,术后3 h只给予实验组氨甲环酸10 mg/kg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注,对照组是滴注0.9%氯化钠注射液100 ml。两组患者术后均给与连续每天1次的半量低分子肝素钙预防下肢深静脉血栓的发生,术后3 d常规行下肢深静脉超声检查。

四、观察指标

培训专人进行术后指标的观察和记录。分别计算术中(术中吸引器搜集的失血和血纱布浸渍)及术后出血量包括术后引流量和术后渗出量。具体计算方法:术中失血量=吸引器内总液量+纱布增加净重量-冲洗液量,术后显性失血量为伤口引流量和术后换药纱布净重量。记录术前以及术后24 h血红蛋白量、血细胞比容,统计患者住院天数。在术后3 d对两组患者进行疼痛强度的评估,采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)法,0分为无痛、1~2分为轻度疼痛、3~5分为中度疼痛、6~8分为重度疼痛、9~10分为极度疼痛。

五、围手术期处理与康复

抗生素使用方法:两组患者分别于术前30 min及间隔12 h后各使用头孢呋辛1.5 g,头孢呋辛过敏者选用克林霉素。术后抗凝:术后12 h后皮下注射低分子肝素钙2 050 u,连续注射7 d。所有患者的术后康复锻炼均有同一位康复医师完成,并采用标准的康复流程。术后即刻开始行踝泵及股四头肌功能锻炼,在康复医师协助下开始膝关节屈伸活动训练锻炼,主动活动踝、足趾各关节及股四头肌等长收缩,每次10~30个,10~15次/d。术后2 w拆线。

六、质量控制

实验前对随访人员进行专业培训,要求熟练掌握数据指标的意义及注意事项。由2名实验人员独立记录患者的姓名、性别、年龄、术中出血量、术后出血量等资料,由另外2名实验人员进行汇总。

七、统计学方法

实验数据采用SPSS13.0(SPSS公司,美国)软件

包进行统计学分析,采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,患者年龄、体重,术前术后血红蛋白、血细胞压积,术中出血量、术后出血量等资料符合正态分布,组间比较采用两独立样本 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组患者性别以及术后患者输血人数的比较采用 χ^2 检验,术后两组患者疼痛等级评分的比较采用秩和检验,检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、一般情况

98例患者获得满意随访,随访率100%。随访时间7~15 d,平均 (10 ± 3) d。术后所有患者假体位置正常,未见松动脱位;伤口无渗出、红肿以及感染,术后3 d两组患者复查深静脉彩超均未发现血栓形成。

二、随访结果

实验组术中出血量为 (242 ± 41) ml,对照组为 (249 ± 40) ml,差异无统计学意义($t=1.091, P>0.05$)。而术后实验组出血量 (176 ± 34) ml少于对照组出血量 (212 ± 40) ml, $t=2.972, P<0.05$ 。术后实验组输血人数为1人,对照组2人,输血量均为500 ml,差异无统计学意义($\chi^2=0.956, P>0.05$)。实验组术后血红蛋白含量 (109 ± 10) g/L,高于对照组 (107 ± 8) g/L, $t=2.681, P<0.05$ 。实验组住院时间 (6.0 ± 2.2) d少于对照组 (8.4 ± 3.0) d, $t=2.641, P<0.05$,见表2。术后两组患者都有一定疼痛,但无统计学差异($Z=0.014, P>0.05$),见图4。

讨 论

一、膝关节置换中氨甲环酸的止血机制

目前全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)是终末期膝关节骨关节炎唯一有效的治疗手段,能够极大的缓解患者疼痛、恢复膝关节关节功

表2 两组膝骨性关节炎患者术中及术后相关指标的比较

| 组别 | 例数 | 术中出血量 (ml, $\bar{x} \pm s$) | 术后出血量 (ml, $\bar{x} \pm s$) | 输血患者 [例(%)] | 术后24 h 血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$) | 术后24 h 红 细胞压积 | 术后住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$) |
|-----|----|---------------------------------|---------------------------------|----------------|--|------------------|---------------------------------|
| 实验组 | 49 | 242±41 | 176±34 | 1(2.0) | 109±10 | 0.36±0.04 | 6.0±2.3 |
| 对照组 | 49 | 249±40 | 212±40 | 2(4.1) | 107±8 | 0.31±0.03 | 8.4±3.0 |
| 统计值 | | $t=1.091$ | $t=2.972$ | $\chi^2=0.956$ | $t=2.681$ | $t=0.971$ | $t=2.641$ |
| P值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

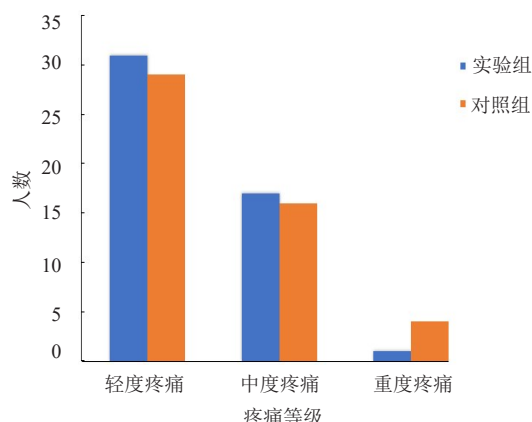


图4 两组膝骨性关节炎患者术后疼痛程度比较

能、提高生活质量^[1]。在膝关节置换术中氨甲环酸的使用成为膝关节置换术中止血的有效途径,氨甲环酸作为抗纤溶制剂的一种止血药物近些年受到置换术者的大量使用的推荐。氨甲环酸又称对氨甲基环己烷甲酸,是一种可溶于水白色晶体。其的基本作用机制是:氨甲环酸与纤溶酶原的赖氨酸结合位点(lysine binding sites, LBS)具有高亲和力,其与LBS结合后纤溶酶纤维蛋白的分解作用受到抑制,纤溶酶不能与纤维蛋白原以及纤维蛋白结合,导致纤溶酶作用增强而引起血小板凝集、凝血因子增加引起血液凝固^[8-10]。由于担心术后使用氨甲环酸导致静脉血栓的形成,术后一般放弃了氨甲环酸的使用,再加上置换术后为预防深静脉血栓的发生患者往往需要使用抗凝药物,加重了术后患肢的隐形出血,有研究指出失血量直接影响到了患者的康复进程。

二、氨甲环酸在膝关节置换中使用的方法

文献报道氨甲环酸在置换手术使用的方法和剂量各有不同,具体方法包括口服、静脉滴注、关节腔灌注、关节周围组织注射以及联合关节腔注射等^[3,7]。之前有学者建议静脉滴注0.25~0.5 g/次氨甲环酸用于膝关节置换,并且可以根据患者的年龄、体重和症状进行调整。在膝关节置换使用氨甲环酸的方法中,氨甲环酸静脉给药是最为常用的方法:术前半小

时静脉滴注氨甲环酸10 mg/kg,研究证实这种方法可以有效的减少出血量^[3,10]。关于关节腔周围注射氨甲环酸,有学者尝试关节周围软组织内注射氨甲环酸,这种方式可以明显减少膝关节置换术后失血量和输血率,并且术后下肢深静脉血栓的发生率没有增加^[3]。关节腔周围注射药物仍属于软组织内给药,药物最终仍然要通过血管系统吸收才能发挥作用^[7]。关节腔周围注射和静脉给药相比,关节腔给药在用药总量减少的情况下能够在创伤周围维持较高的血药浓度和较长的作用时间^[11-13]。相比较静脉给药,关节腔周围注射造成的血栓风险更小,这是因为关节腔注射后药物吸收速度慢以及进入血液后药物的稀释,最终氨甲环酸在全身血液循环中的药物浓度明显低于静脉给药。

三、氨甲环酸应用效果

目前很少见有关氨甲环酸不同使用方式的对照研究,本实验在术前给与氨甲环酸15 mg/kg静脉滴注,术中1.0 g氨甲环酸关节周围注射,术后3 h 10 mg/kg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注。一般认为氨甲环酸的代谢时间为3 h,所以本研究选择术后3 h再次滴注氨甲环酸。对照组即切皮前静脉滴注15 mg/kg的氨甲环酸,术中关节腔注射1 mg的氨甲环酸缺少术后氨甲环酸再次滴注,术后实验组的失血量明显少于对照组。部分学者担心静脉滴注氨甲环酸使用会增加心脑血管等疾病的风险,损耗肾功能,增加VTE的风险,但是大部分的文献指出膝关节置换围手术期使用氨甲环酸是不会增加患者潜在的并发症风险^[12-15]。有学者认为人工膝关节置换的止血术后是关键,置换术后出血在术后2 h内达到高值,术后6 h出现纤溶峰值,在24 h后出血逐渐减少。因为担心术后血栓生成的风险,临床中医生总是无意识的回避术后氨甲环酸的使用^[10,16]。研究指出术前氨甲环酸在术后3 h已经代谢完全,术后3 h体内血液中的氨甲环酸含量甚微而此时是出血的高峰,此时使用ATX必定会起到很好的效

果。并且联合术中局部注射药物的缓慢作用,使得止血效果达到最佳。

四、本研究的局限性与展望

本实验虽然是前瞻性实验,但是样本量较小,今后大样本的随机对照实验是需要的。本研究中尽管证实术后3 h给药是可行的,但术后给与氨甲环酸最大剂量和最后时间还需要进一步的证实。

总之,膝关节置换中静脉术前和术后给药联合关节腔内注射氨甲环酸在初次膝关节置换中可以获得较好的临床效果,减少术中、术后的出血量,缩短了患者的住院时间是膝关节置换预防出血的良好选择。

参 考 文 献

- 1 Markel DC, Allen MW, Hughes RE, et al. Quality initiative programs can decrease total joint arthroplasty transfusion Rates- A multicenter study using the MARCQI total joint registry database [J]. J Arthroplasty, 2017, 32(11): 3292-3297.
- 2 Mayer C, Franz A, Harmsen JF, et al. Soft-tissue damage during total knee arthroplasty: Focus on tourniquet-induced metabolic and Ionic muscle impairment [J]. J Orthop, 2017, 14(3): 347-353.
- 3 丁敏, 祁伟, 刘方刚, 等. 氨甲环酸在人工全膝关节置换术中局部应用的疗效分析 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27(08): 833-835.
- 4 Rong GX, Shen CL, Gui BJ, et al. Comparison of tranexamic acid pharmacokinetics after intra-articular and intravenous administration in rabbits [J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(4): 1309-1316.
- 5 蒋忠, 沈伟中, 骆园. UKA 与 TKA 治疗膝关节内侧单间室骨性关节炎初期疗效比较 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(4): 353-356.
- 6 Wang Z, Shen X. The efficacy of combined intra-articular and intravenous tranexamic acid for blood loss in primary total knee

arthroplasty: A meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(42): e8123.

- 7 闵令田, 翁文杰, 邱勇, 等. 关节腔内灌注氨甲环酸降低全膝关节置换手术出血的前瞻性随机对照研究 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(4): 482-486.
- 8 Steinhaus ME, Christ AB, Cross MB. Total knee arthroplasty for knee osteoarthritis: support for a foregone conclusion? [J]. HSS J, 2017, 13(2): 207-210.
- 9 Voorn VMA, Marang- Van De Mheen PJ, Van Der Hout A, et al. Hospital variation in allogeneic transfusion and extended length of stay in primary elective hip and knee arthroplasty: a cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2017, 7(7): e014143.
- 10 张朋, 陈勇忠, 杨良锁, 等. 不同时间给予氨甲环酸对减少全膝关节置换术中术后失血的影响 [J]. 临床骨科杂志, 2014, 17(4): 396-400.
- 11 Boese CK, Centeno L, Walters RW. Blood conservation using tranexamic acid is not superior to Epsilon-Aminocaproic acid after total knee arthroplasty [J]. J Bone Joint SurgAm, 2017, 99(19): 1621-1628.
- 12 岳辰, 康鹏德, 沈彬, 等. 氨甲环酸用于首次膝关节置换术的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(12): 1167-1172.
- 13 马骏, 李国庆, 曹力. 全膝关节置换术中不同压力止血带对术后肿胀及疼痛影响的临床研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(13): 1297-1301.
- 14 Wang J, Wang Q, Zhang X, et al. Intra-articular Application is More Effective Than Intravenous Application of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial [J]. J Arthroplasty, 2017, 32(11): 3385-3389.
- 15 马金辉, 孙伟, 高福强, 等. 关节腔注射氨甲环酸单侧全膝关节置换者的失血量及肢体周径变化: 随机对照 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(35): 5577-5582.
- 16 岳辰, 马俊, 杨沛青, 等. 氨甲环酸减少同期双侧全髋置换围术期失血有效性及安全性研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(10): 865-869.

(收稿日期: 2017-10-27)

(本文编辑: 吕红芝)

白伟侠, 牛映祯, 马红瑞, 等. 氨甲环酸在初次膝关节置换中的应用研究 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(6): 362-366.