

初次单侧全膝关节置换静脉或口服应用蔗糖铁围置换期贫血及输血率的比较

周文正 李祖涛 赵清斌 孙俊刚

【摘要】 目的 对比研究静脉、口服应用蔗糖铁对初次单侧人工全膝关节置换术患者围手术期出血量及输血率的影响。**方法** 前瞻性收集2017年7月至2018年6月在新疆维吾尔自治区人民医院行初次单侧人工膝关节置换术的120例患者,采用系统随机抽样法随机分为3组:静脉用药组40例,口服用药组40例,空白对照组40例,静脉用药及口服用药组铁剂用药总量均为300 mg/d,术前应用3 d,术后应用4 d。比较3组红细胞比容下降最大值、血红蛋白下降最大值、围手术期总失血量、输血率。**结果** 静脉用药组术后输血率、Hb平均下降最大值、平均总失血量、Hct平均下降最大值明显低于口服用药组和空白组,差异均有统计学意义($P<0.01$),而口服用药组与空白组的输血率、围手术期总失血量、HGB下降最大值、Hct下降最大值无明显差异($P>0.05$)。**结论** 静脉应用蔗糖铁可明显减少初次单侧人工全膝关节置换术患者术后失血量,并降低术后输血率,效果要优于口服应用蔗糖铁和空白对照组。口服应用蔗糖铁和空白对照组患者术后失血量及输血率无明显差异。

【关键词】 蔗糖铁; 关节成形术,置换,膝; 输血

Initial unilateral total knee arthroplasty with intravenous or oral administration of sucrose: Comparison of hemorrhage and transfusion rate in peri-replacement period Zhou Wenzheng, Li Zutao, Zhao Qingbin, Sun Jungang. Department of Orthopedics, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Sun Jungang, Email: 710999438@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of intravenous and oral application of iron sucrose on perioperative blood loss and transfusion rate in patients undergoing primary unilateral total knee arthroplasty. **Methods** 120 patients who underwent primary unilateral knee arthroplasty in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from July 2017 to June 2018 were randomly divided into three groups, 40 patients in intravenous iron sucrose group, 40 patients in oral iron sucrose group and 40 patients in blank control group. The total amount of iron sucrose used in the first two groups was 300 mg/d, 3 days before operation and 4 days after operation. The maximum decrease of RBC specific volume, hemoglobin, total perioperative blood loss and transfusion rate were compared among the three groups. **Result** The blood transfusion rate, the average maximum decrease of HGB, the average total blood loss and the average decrease of Hct in intravenous iron sucrose group were significantly lower than those in oral iron sucrose group and blank group ($P<0.01$). There was no significant difference between oral iron sucrose group and blank group in blood transfusion rate, perioperative total blood loss, the maximum decrease of HGB and the maximum decrease of Hct. There was no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Intravenous application of iron sucrose can significantly reduce the amount of blood loss after knee arthroplasty, and can significantly reduce the rate of blood transfusion, the effect is better than the other two groups. There was no significant difference in blood loss and transfusion rate between oral iron sucrose group and blank group.

【Key words】 Iron sucrose; Arthroplasty, replacement, knee; Blood transfusion

全膝关节置换术被视为晚期膝关节疾病的主要手术之一,可使破坏的膝关节结构得到重建,矫正患者内外翻及挛缩畸形,明显减轻疼痛并改善生活质量^[1]。但由于膝关节置换手术创伤较大,术中需截骨、开髓,截骨面及髓腔内出血较多,引起术中显性失血及术后隐性失血,造成术后贫血^[2]。同时,需行膝关节置换手术的患者年龄普遍较大,术前血色素常较低^[3]。围手术期贫血提高了术中、术后的输血率,并且可影响术后恢复时间,增加伤口感染风险^[4-5]。

为减少术后贫血及降低输血率,重组人红细胞生成素、氨甲环酸及铁剂被大量应用到临床,并取得了良好的临床疗效^[6-8]。大量文献已证实氨甲环酸、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)及铁剂的应用可减少围手术期失血并降低围手术期输血率^[9-10]。铁剂在全膝人工关节置换中的应用目前主要分为两种途径:静脉应用及口服应用。通过临床观察,均可有效减少术中及术后的失血量。为了评估全膝人工关节置换中静脉与口服铁剂的效果,本文设计了一个前瞻性、随机对照试验,收集新疆维吾尔自治区人民医院骨科2017年7月至2018年6月行初次全膝人工关节置换的患者120例,通过数据分析,对比静脉与口服两种途径应用铁剂在膝关节术后的失血量及输血率差异。

资料和方法

一、纳入和排除标准

纳入标准:(1)诊断为膝关节骨关节炎(Kellgren&Lawrence分级Ⅲ-Ⅳ级)、膝关节类风湿性关节炎行一期单侧人工膝关节置换。(2)均知情同意。(3)术前血红蛋白(hemoglobin, Hb)、凝血功能、红细胞压积(hematokrit, HCT)均正常者。(4)既往无术侧膝关节手术病史。(5)血沉、C-反应蛋白及白细胞均正常,无膝关节感染征象。

排除标准:(1)已查明伴有血液系统疾患或凝血功能异常的患者。(2)长期使用抗凝药物如氯吡格雷等药物;(3)对铁剂过敏者。(4)既往有血栓、脑梗病史者。(5)伴有膝关节或全身感染患者。

二、一般资料

前瞻性收集2017年7月至2018年6月在新疆维吾尔自治区人民医院骨科中心关节外科接受初次单侧全膝人工关节置换的患者120例作为研究对象,随机分为3组:静脉用药组40例,口服用药组40例,空白对照组40例,前2组用药总量均为300 mg/d,术

前应用3 d,术后应用4 d。空白对照组予以口服同等体积的生理盐水做安慰剂,以同样的剂量口服。

此次研究患者均签署相关知情同意书,已获得医学伦理委员会批准。

本研究采用系统随机抽样法,每位患者随机抽取预先准备的1~120号数字,根据所抽取的数字若是2的倍数分到口服用药组中,若抽取的数字为3的倍数分到空白对照组,其余的分到静脉用药组中。

三、方法

(一)置换方法

所有全膝人工关节置换手术均由同一个医师主刀完成,麻醉方法均采用全身麻醉+神经阻滞麻醉。手术切口选择膝前正中切口,采用髌旁内侧入路,使用止血带,压力设定为收缩压+100 mmHg,待假体安装,骨水泥变硬后,充分止血关闭伤口,应用弹力绷带加压包扎伤口后松止血带。采用骨水泥型、后叉韧带替代型假体。术中放置引流管,术后24 h内拔除引流管。

(二)围置换期处理

术中氨甲环酸的使用,切皮前15 min静脉滴注1 g,手术结束后关节腔内注射1 g,夹闭引流管4 h后打开。以中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南^[11]为指导,预防下肢深静脉血栓及肺栓塞的发生。患者均于术后24 h开始口服利伐沙班片(10 mg),后每24 h口服利伐沙班片10 mg,口服至术后1个月。术后第5天及1个月复查双下肢动静脉彩超明确是否存在血栓。

指导患者术后麻醉清醒后即刻行踝泵训练,嘱患者抬高患肢减少血栓发生率;术后第1天常规复查X线片,如无异常即下床行走。术后输血标准为:(1)血红蛋白<80 g/L;(2)血红蛋白≥80 g/L,但患者出现严重贫血症状,应由上级医师判断,是否需要输血改善患者贫血症状。

(三)失血量的计算

按照Nadler等^[12]的公式计算失血量,血容量(PBV): $PBV=K1 \times \text{身高(m)}^3 + K2 \times \text{质量(kg)} + K3$ 。患者总失血量=总红细胞丢失量/术前HCT;围置换期总失血量=自体血回输量+异体血输血量+总失血量。患者总红细胞丢失量= $PBV \times (\text{红细胞比容术前} - \text{红细胞比容最低值})$ 。其中女性患者 $K1=0.3561$, $K2=0.03308$, $K3=0.1833$;男性患者 $K1=0.3669$, $K2=0.03219$, $K3=0.6041$ 。

四、主要观察指标

主要终点事件为HCT较基线值下降20%及Hb

较基线值下降30%的复合终点;次要终点事件为输血率。本研究随访时间为手术后1个月,即术后最多随访1个月后停止。

五、统计学分析

使用SPSS 19.0软件(IBM,美国)进行统计学分析。所有数据均符合正态分布,年龄、手术时间、术前HCT、HGB等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组性别、疾病构成等计数资料用百分率表示。各组基线资料的差异使用单因素方差分析比较,两两比较采用SNK-q检验,统计值其 q 值,检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、患者基线分析

各组患者在疾病构成(膝骨关节炎/类风湿性关节炎)、性别构成、民族比例、体质指数、年龄、术前红细胞比容、术前血红蛋白、手术时间、术前双下肢血管B超的比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究中位随访时间为10.3 d。

二、围置换期总失血量的比较

各组围置换期总失血量根据Nadler方程计算。

静脉用药组、口服用药组、空白对照组患者围置换期总失血量为(729±128)ml、(1 045±164)ml、(1 057±163)ml,结果显示,静脉应用铁剂组的总失血量明显低于其他两组($q_1=2.342, P_1<0.001, q_2=3.231, P_2<0.001$),而口服铁剂组和空白对照组之间差异无显著性意义($q=0.521, P=0.722$)。主要终点的发生率静脉用药组共4例发生主要终点事件,发生率为10%,口服蔗糖铁组共12名患者发生主要终点事件,发生率为30%,空白对照组共11名患者发生主要终点事件,发生率为27.5%,结果显示静脉用药组的主要终点事件发生率明显低于口服组与空白组,差异有统计学意义($q_1=1.762, P_1=0.017, q_2=1.683, P_2=0.015$),而口服组与空白组对比差异无统计学意义($q=4.132, P=0.098$)。

三、次要终点的发生率

静脉用药组共3例输血患者,输血率为7.5%,口服组共10例输血患者,输血率为25%,空白对照组共11例输血患者,输血率为27.5%。组间比较应使用SNK-q检验,结果显示静脉用药组的输血率明显低于口服组与空白组,差异有统计学意义($q_1=1.263, P_1=0.035, q_2=1.732, P_2=0.019$),而口服组与空白组对比差异无统计学意义($q=4.538, P=0.081$)。见表2、3。

表1 静脉用药组、口服用药组和空白对照组基线资料的比较

组别	例数	性别构成 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	疾病构成 (例, OA/RA)	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	术前HCT (%, $\bar{x} \pm s$)	术前HGB (g/L, $\bar{x} \pm s$)
空白对照组	40	19/21	62±15	23.0±2.4	26/14	66±5	0.409±0.025	138±10
静脉用药组	40	22/18	60±12	23.9±3.3	31/9	67±6	0.406±0.039	138±13
口服用药组	40	20/20	58±15	24.2±3.2	24/16	61±4	0.415±0.031	137±12
统计值		$\chi^2=0.201$	$F=0.324$	$F=0.574$	$\chi^2=0.737$	$F=1.431$	$F=0.547$	$F=0.568$
P 值		0.871	0.544	0.221	0.151	0.081	0.112	0.132

注: BMI为身体质量指数; OA为骨性关节炎; RA为风湿性关节炎; HCT为血细胞比容; HGB为血红蛋白

表2 不同用药组总失血量及主、次要终点事件发生率的比较

组别	例数	总失血量(ml)	主要终点事件发生率	次要终点事件发生率
静脉用药组	40	729±128	10%	7.50%
口服用药组	40	1 045±164	30%	25%
空白对照组	40	1 057±163	27.50%	27.50%
F 值		2.342	1.762	1.762
P 值		0.001	0.001	0.001

表3 不同用药组总失血量及主、次要终点事件发生率的两两比较结果

组别	总失血量(q 值/ P 值)	主要终点事件发生率(q 值/ P 值)	次要终点事件发生率(q 值/ P 值)
静脉用药组 vs 口服用药组	2.342/0.001	1.762/0.017	1.263/0.035
静脉用药组 vs 空白对照组	3.231/0.001	1.683/0.015	1.732/0.019
口服用药组 vs 空白对照组	0.521/0.722	4.132/0.098	4.538/0.081

四、术后5 d及术后1个月常规复查

下肢B超观察下肢深静脉血栓发生率:各组均无下肢深静脉血栓的形成,所有入组患者均未发生症状性肺栓塞。

讨 论

人工膝关节置换围术期的血液管理是减少异体输血,帮助患者实现快速康复很重要的一个环节^[11-12]。我国卫生和计划生育委员会《关节置换术安全性评价》数据库13 380例髌、膝关节置换术患者围术期数据表明,术前全膝关节置换术患者贫血率达25.5%,术后贫血率达82.3%。膝关节置换患者多为老年患者,根据国际健康与营养学会调研结果提示:失血或营养缺乏导致的贫血为主要原因。而膝关节置换术后贫血的原因主要为手术中造成的术中显性失血以及手术后存在隐性失血。Lasocki等^[13]的研究结果提示,骨科手术85.8%的患者会发生术后贫血,术中、术后可引起炎症反应,炎症反应可进一步使红细胞生成系统受损,造成EPO作用钝化。Jelkmann等^[14]研究同样表明,手术造成的创伤可引起白细胞介素-1(IL-1)升高,钝化EPO,此外升高的白细胞介素-6(IL-6)还可导致铁调素(Hepcidin)表达增加,进而造成体内利用铁下降,造成体内铁缺乏。

既往有文献报道,我国膝关节置换术的患者人群往往年纪大、并发症多,围术期贫血发生率高。而贫血的发生原因常为以下几种:慢性病性贫血、营养不良性贫血、失血导致的贫血、功能不全相关贫血、原因不明贫血等。既往的研究发现,术前贫血的发生率为7.8%~21.2%。蔗糖铁的主要成分为氢氧化铁复合物,易进入巨噬细胞等网状内皮系统,铁在体内与铁蛋白结合进入细胞内储存,或与转铁蛋白结合转运至幼红细胞,与幼红细胞表面的转铁蛋白受体结合,最后从铁-转铁蛋白-转铁蛋白受体复合物中释放合成血红蛋白。静脉补铁可迅速提供给患者骨髓造血所需铁量,起效快,可避免口服铁剂造成的胃肠道不适。因此术前静脉使用蔗糖铁可以提高患者储存铁含量,减少患者术前贫血的发生。对于手术造成的急性失血,补充铁剂可以加快提升Hb、纠正贫血,有助于患者术后恢复。已有文献报道,口服铁剂4 w后能有效提高髌部骨折患者的血红蛋白量,围手术期给予铁剂治疗可以明显增加髌膝关节手术患者的血红蛋白水平。铁缺乏、EPO钝化为膝

关节置换术后失血的原因之一,故大量研究表明,EPO、铁剂的使用,可纠正术后贫血并可降低术后输血率。Bedair等^[15]的研究表明,EPO和铁剂的联合应用可明显降低患者输血率,结果表明,患者输血率从41%降低至0%。有研究表明静脉应用蔗糖铁可有效降低围手术期失血量,可降低术中、术后输血率^[16-18]。另有研究表明,术前应用EPO联合铁剂可提高术前及术后Hb水平,并可有效的降低术中及术后的输血率^[19-20]。而本研究所有患者均于术前4 d及术后3 d使用皮下注射促红细胞生成素,不同的为铁剂的使用途径,结果表明,静脉应用铁剂联合EPO可明显降低围手术期失血量及术中、术后输血率,而口服及空白组的术中、术后输血率均较高,从而进一步表明,术前及术后需将EPO与静脉铁剂同时应用,二者相辅相成,单独应用EPO或者联合口服铁剂并不能降低术后失血量及输血率。

此外,促红细胞生成素存在增加血液粘滞度的作用;可增加膝关节置换术后下肢深静脉血栓发生的风险,其安全性可能存在争议,本实验在应用EPO的同时,按照中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南给予患者术后利伐沙班预防血栓治疗,术后所有患者复查B超均未见血栓形成,从而证明了EPO及铁剂的安全有效性。

综上所述,结合本实验研究,静脉应用铁剂较口服应用铁剂及空白组可明显降低患者围手术期的失血量,并可明显降低术中、术后的输血率。

参 考 文 献

- 1 Lei Y, Xie J, Xu B, et al. The efficacy and safety of multipledose intravenous tranexamic acid on blood loss following totalkneearthroplasty:a randomized controlled trial [J]. Int Orthop, 2017, 41(10): 2053-2059.
- 2 Xie J, Ma J, Yao H, et al. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial [J]. J Arthroplasty, 2016, 31(11): 2458-2464.
- 3 Pang WW, Schrier SL. Anemia in the elderly [J]. Curr Opin Hematol, 2012, 19(3): 133-140.
- 4 Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery a single-center cohort study [J]. Anesthesiology, 2009, 110(3): 574-581.
- 5 Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study [J]. Lancet, 2011, 378(980): 1396-1407.
- 6 Fujita K, Yasutake H, Horii T, et al. Difficulty in locking head screw removal[J]. J Orthop Sci, 2014, 19(2): 304-307.

- 7 Windolf M, Klos K, Wähnert D, et al. Biomechanical investigation of an alternative concept to angular stable plating using conventional fixation hardware [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010 (11): 95.
- 8 Pearce A I, Pearce S G, Schwieger K, et al. Effect of surface topography on removal of cortical bone screws in a novel sheep model[J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(10): 1377-1383.
- 9 So-Osman C, Nelissen R G H H, Koopman-van Gemert A W M M, et al. Patient Blood Management in Elective Total Hip- and Knee-replacement Surgery (Part 1) A Randomized Controlled Trial on Erythropoietin and Blood Salvage as Transfusion Alternatives Using a Restrictive Transfusion Policy in Erythropoietin-eligible Patients[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(4): 839-851.
- 10 Doodeman HJ, Van Haelst IM, Egberts TC, et al. The effect of a pre-operative erythropoietin protocol as part of a multifaceted blood management program in daily clinical practice (CME) [J]. *Transfusion*, 2013, 53(9): 1930-1939.
- 11 邱贵兴. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2009, 3(3): 380-383.
- 12 Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962, 51(2):224-232.
- 13 Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, et al. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational stud [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 32(3): 160-167.
- 14 Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of erythropoietin on intensive care unit patient [J]. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(5): 310-318.
- 15 Bedair H, Yang J, Dwyer MK, et al. Preoperative erythropoietin alpha reduces postoperative transfusions in THA and TKA but may not be cost-effective [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(2): 590-596.
- 16 Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, et al. Very short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients [J]. *Transfusion*, 2014, 54(2): 289-299.
- 17 李玉龙, 翁习生, 董玉雷, 等. 老年全膝关节置换术围手术期并发症影响因素的研究进展 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*. 2016, 2(3): 177-180.
- 18 李璐兵, 韩然, 王雪, 等. 重组人红细胞生成素联合铁剂治疗在髌膝关节置换术贫血患者中的应用研究 [J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(10): 898-901.
- 19 扈鑫, 高石军, 董江涛, 中老年全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的解剖部位分布特点 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(5): 296-301.
- 20 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]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(6): 362-366.

(收稿日期: 2019-04-15)

(本文编辑: 吕红芝)

周文正, 李祖涛, 赵清斌, 等. 初次单侧全膝关节置换静脉或口服应用蔗糖铁围置换期贫血及输血率的比较 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(3): 148-152.