

不同用法用量氨甲环酸防治老年人髋关节置换术中出血观察

徐银丽¹ 江翊国¹ 朱雨嘉¹ 赵宇¹ 周琴²

(1. 南京医科大学附属苏州科技城医院 江苏苏州 215153; 2. 南京医科大学附属苏州医院)

摘要 目的:观察不同用法用量氨甲环酸防治老年人髋关节置换术中出血的有效性与安全性。**方法:**100例行髋关节置换术的老年患者随机分配至4个组。静脉滴注组术前10 min 静脉滴注氨甲环酸1 g;关节腔注射组术中关节腔注射氨甲环酸2 g;静脉联合关节腔组术前10 min 静脉滴注氨甲环酸1 g,并于术中关节腔注射氨甲环酸2 g;对照组术前及术中不使用任何止血药物。比较4组患者术中出血量、术后引流量、凝血功能变化、住院时间、治愈率、28 d生存率、不良反应发生率等指标。**结果:**静脉联合关节腔注射组与对照组术后引流量的差异有统计学意义,静脉组与对照组理论总失血量的差异有统计学意义,其他各组间出血量或引流量差异无统计学意义。各组纵向比较,术前和术后各凝血功能指标差异部分有统计学意义,术后普遍存在凝血功能障碍。各组间住院时间、治愈率、28天生存率、不良反应发生率差异无统计学意义。**结论:**氨甲环酸在老年人髋关节置换术中有较好的止血有效性和安全性,在疗效相近的情况下,建议使用单静脉滴注。

关键词 氨甲环酸,老年患者,髋关节置换术,失血量

中图分类号:R973⁺.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)09-0563-04

Efficacy and Safety of Different Dosages and Usages of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty

Xu Yinli¹, Jiang Yiguo¹, Zhu Yujia¹, Zhao Yu¹, Zhou Qin²

1. the Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 215153, Suzhou, China; 2. the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University

ABSTRACT Objective:To investigate the efficacy and safety of different dosages and usages of tranexamic acid in reducing blood loss in elderly patients undergoing hip arthroplasty. **Methods:**A prospective study was performed to screen 100 elderly patients undergoing hip arthroplasty, who were divided into 4 groups. The differences in intraoperative blood loss and postoperative drainag, changes in coagulation function, adverse reactions, hospitalization time and clinical outcomes were compared between different tranexamic acid dosage groups. **Results:**There was a statistically significant difference in the postoperative drainage between the venous + joint cavity group and the statistical group, and in the total blood loss between the venous group and the control group. Surgery caused a coagulopathy, but there was no significant difference in hospitalization time, cure rate, 28-day survival rate, and incidence of adverse reactions between any two groups. **Conclusion:**Tranexamic acid has good hemostatic efficacy and safety elderly patients undergoing hip arthroplasty. Under the premise of similar efficacy, single intravenous infusion should be recommended.

KEY WORDS Tranexamic acid; Elderly patients; Hip arthroplasty; Blood loss

氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)是一种抗纤溶止血药,被广泛用于外伤或手术出血、链激酶等溶栓药的拮抗物等。人工关节置换术指将人工关节假体通过外科技术植入人体内,代替患病关节功能,最常见的两类手术是膝关节置换和髋关节置换,目前技术已经非常成熟,成功率超过90%,但术中出血、术后感染等仍是不容忽视的重点。氨甲环酸已被证实人工关节置换术中可显著减少出血量,并展现出

较好的安全性^[1-3],但其药动学国内外研究有限,且多集中于新生儿、肾功能损伤等特殊人群的心脏手术^[4,5],而老年人作为接受人工关节置换术的一个重要人群,少有氨甲环酸安全性的研究报道。贫血在骨折的老年患者中非常常见,围手术期贫血可增加住院天数、影响术后康复、增加感染以及深静脉血栓形成风险^[6,7],老年患者人工关节置换术围手术期的止血至关重要,氨甲环酸说明书中老年人的用

基金项目:苏州市2016年度产业技术创新专项(编号:SYSD2016156)
通讯作者:周琴 Tel:17715187061 E-mail:zhouyx1223@yeah.net

法用量通常书写为未进行该项实验且无可靠参考文献或酌情减量。本文拟观察氨甲环酸不同用法用量防治老年人关节置换术中出血的有效性与安全性,填补该类特殊人群用药的研究空白。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

选择2016年6月~2018年11月我院创伤性骨折行人工髋关节置换的老年患者。排除标准:①合并严重心、肝、肾功能不全者;②合并严重高血压病(3级)者;③合并凝血功能障碍、血栓栓塞史、活动性血栓者;④体重过轻或肥胖者[体重指数(BMI) $< 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或 $\text{BMI} > 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$];⑤长期口服阿司匹林等抗凝药物者;⑥年龄 < 65 岁者;⑦对氨甲环酸过敏者。最终100例患者纳入研究。本研究方案经医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

采用区组随机法,根据患者入院时间顺序进行编号,使用SPSS软件给每个编号生成一个对应的随机数,将100例患者随机分为4组,每组25例。

1.2 治疗方法

所有患者均采用相同手术方法,由同一团队完成,麻醉方式为腰-硬联合麻醉,术中留置引流球。术后常规进行康复治疗,常规使用低分子肝素钠4000 IU,皮下注射,qd预防深静脉血栓,对部分存在肝素诱导性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)者选用阿加曲班10 mg, ivd, q12h, 术后血红蛋白 $< 80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时按推荐输血治疗^[8,9]。

对于一般成人患者,专家共识推荐的氨甲环酸用法有3种:静脉应用、局部应用、静脉和局部联合应用^[10]。本研究纳入患者分为4组:静脉滴注组术前10 min静脉滴注氨甲环酸1 g;关节腔注射组术中关节腔注射氨甲环酸2 g;静脉联合关节腔组术前10 min静脉滴注氨甲环酸1 g,并于术中关节腔注射氨甲环酸2 g;对照组:术前及术中不使用任何止血药物。

研究药物:氨甲环酸注射液(广州白云山天心制药股份有限公司,规格:5 ml : 0.5 g,批号:160406、171101、180302、180502),使用方法:以5%葡萄糖注射液(中国大冢制药有限公司,规格:250 ml : 12.5 g,批号:16011345、16071245、16082343、17020742、17042041、18051443、18091842)250 ml稀释溶解后静脉滴注。

1.3 观察指标

(1)患者术前1 d及术后第3天行血常规、凝血

四项、D-二聚体等相关检查。

(2)术中出血量:含血纱布总重(g)-干纱布总重(g)+术中抽吸出血量(ml)(1 g = 1.05 ml)。术后引流量:术后每日记录引流量,直至拔出引流管,计算引流量总和。Mercuriali's法计算理论总失血量,失血量 $= \text{BV} \times (\text{Hct}_{\text{pre}} - \text{Hct}_{\text{d5}}) + \text{Vt}$ 。式中,BV是血容量, Hct_{pre} 是术前红细胞压积, Hct_{d5} 是术后第5天的红细胞压积,Vt是输入红细胞量(ml)。Nadler法计算血容量,血容量 $= k_1 \times \text{身高}(\text{m})^3 + k_2 \times \text{体重}(\text{kg}) + k_3$ (男性 $k_1 = 0.3669, k_2 = 0.03219, k_3 = 0.6041$;女性 $k_1 = 0.3561, k_2 = 0.03308, k_3 = 0.1833$)。Gross法计算隐性失血量,失血量 $= \text{EBV} \times [(\text{Hct}_0 - \text{Hct}_t) \div \text{Hct}_{\text{AV}}]$,式中EBV为机体总血量,EBV = 70 ml \times 体重(kg), Hct_0 为术前红细胞压积, Hct_t 为术后红细胞压积, Hct_{AV} 为术前和术后耐受的最低红细胞压积均值^[11]。

(3)记录各组患者术中及术后有无输血及输血量。

(4)观察并记录各组患者术后有无瘀斑或出血点、血栓形成、中枢神经系统异常,以及其他不良反应。

(5)记录各组患者住院时间、治愈率、术后28 d生存率。治愈率评价方法:患者出院前采用Harris髋关节功能评分标准,根据疼痛、关节功能、关节运动、行走功能进行疗效判断,Harris评分 ≥ 70 分判断为好转或治愈, < 70 分判断为未愈^[12]。

1.4 统计方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的前提下,比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的取对数矫正后再进行分析;计数资料以百分率(%)表示,采用二项分布检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

各组患者一般资料见表1,各组患者的年龄、性别、BMI、手术时长、合并基础疾病比例等方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 出血量及引流量

4组患者术中出血量、术后引流量、理论失血总量、隐性失血量见表2。静脉联合关节腔组术后引流量小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。静脉滴注组理论失血总量小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较其他各组间出血量或引流量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4组输血情况分别为:静脉滴注组4例(16.0%),关节腔注射组5例(20.0%),静脉联合关节腔组4例(16.0%),对照组7例(28.0%),各组间输血例数及输血率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 患者凝血功能变化

4组患者术前1d及术后第3天的凝血功能指标变化情况见表3。术前1d,除静脉滴注组和静脉联合关节腔组间PT、INR差异有统计学意义($P<0.05$),其余各组间各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后3d,各组患者出现不同程度的凝血功能障碍,静脉滴注组PT、APTT、TT、INR、Ca²⁺浓度均较术前明显升高($P<0.05$),关节腔注射组PT、INR、Ca²⁺浓度也较术前明显升高($P<0.05$),静脉联合关节腔组和对照组的PT、APTT、Ca²⁺浓度明显高于术前($P<0.05$),各组D-二聚体术后总体呈下降趋势,但与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后3d,各组间各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 患者临床结局

4组患者的住院时间、治愈率、术后28d生存率

见表4。各组间住院时间、治愈率和术后28d生存率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

各组药品不良事件发生情况:静脉联合关节腔组1例术后10d大便隐血阳性(+);对照组1例术后10d出现下肢深静脉血栓及肺栓塞,1例脑萎缩病史患者术后5d睡眠中胡言乱语加重。经排除,此3例不良事件均与氨甲环酸无关。研究中未见胃肠道不适、视力模糊、头晕头痛、血栓形成等不良反应发生。

3 讨论

老年人骨骼质量差,愈合较慢,对于无明显禁忌证的患者推荐入院48h内手术,可降低死亡率、并发症发生率以及疼痛程度等。本研究入组患者均为入院48h内手术,术前1d完善血常规、生化全套、凝血功能等相关检查,手术采用腰-硬联合麻醉^[13]。为了防治髋关节置换术中及术后的出血,围手术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用已成为临床的重要治疗手段。氨甲环酸与纤溶酶原的赖氨酸结合位点具有高亲和性,使纤溶酶原失去与纤维蛋白结合的能力,导致纤

表1 患者一般资料[$\bar{x}\pm s, n, n(\%)$]

项目	静脉滴注组	关节腔注射组	静脉联合关节腔组	对照组
年龄(岁)	76.70±7.31	76.88±7.25	80.68±7.77	77.00±8.38
男/女	10/15	15/10	10/15	9/16
BMI(kg·m ⁻²)	22.85±3.26	21.78±3.23	21.78±3.71	23.92±4.00
手术时长(min)	118.84±37.93	109.92±42.03	103.24±32.94	112.12±31.16
基础疾病率	12(48.0)	13(52.0)	17(68.0)	15(60.0)

表2 各组患者出血量及引流量比较($\bar{x}\pm s, ml$)

指标	静脉滴注组	关节腔注射组	静脉联合关节腔组	对照组
术中出血量	184.80±185.77	250.40±163.85	191.20±96.71	270.40±153.12
术后引流量	133.04±68.76	144.12±57.72	105.48±69.77 ^a	157.40±68.02
理论失血量	294.86±96.85 ^a	376.20±88.53	322.19±113.15	372.84±119.11
隐性失血量	53.02±59.31	57.68±41.05	51.58±44.02	57.04±53.83

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表3 各组患者术前术后凝血功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

指标	静脉滴注组		关节腔注射组		静脉联合关节腔组		对照组	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
PT(s)	11.40±0.82	12.31±1.38 ^b	11.66±0.88	12.23±0.80 ^b	12.14±1.07 ^a	12.70±1.05 ^b	11.61±0.84	12.38±0.79 ^b
APTT(s)	27.66±5.02	32.84±12.11 ^b	28.61±4.59	30.79±4.79	28.18±5.10	34.84±6.37 ^b	26.54±4.35	31.76±4.74 ^b
TT(s)	17.35±1.33	21.88±17.94 ^b	16.97±1.23	18.20±5.98	18.78±3.82	19.42±7.25	17.53±1.02	17.63±4.94
Fib(g·L ⁻¹)	3.99±4.45	4.65±1.65	3.43±0.81	4.24±1.39	4.21±3.68	4.31±1.22	3.30±0.64	4.02±0.98
INR	0.98±0.09	1.04±0.12 ^b	0.99±0.08	1.04±0.07 ^b	1.04±0.10 ^a	1.05±0.09	0.98±0.07	1.03±0.08
Ca ²⁺ (mmol·L ⁻¹)	2.17±0.14	2.05±0.12 ^b	2.18±0.17	1.99±0.13 ^b	2.15±0.13	1.98±0.11 ^b	2.17±0.16	2.01±0.11 ^b
D·二聚体(μg·L ⁻¹)	6.29±6.29	4.38±3.09	7.79±8.61	5.50±5.26	6.70±7.57	4.20±3.54	5.91±7.46	5.95±4.18

注:与静脉组滴注组术前比较,^a $P<0.05$;与本组术前比较,^b $P<0.05$ 。

表4 各组患者临床结局比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

指标	静脉组	关节腔组	静脉+关节腔组	对照组
住院时间(d)	17.48±8.03	17.68±7.91	16.44±9.28	15±4.77
治愈率	25(100.0)	25(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
术后28d生存率	25(100.0)	25(100.0)	25(100.0)	25(100.0)

溶活性降低,从而发挥止血作用。氨甲环酸说明书用法为静脉注射或滴注,髋关节置换术通常在术前5~10 min 静滴 15~20 mg · kg⁻¹ 或总量 1 g 的氨甲环酸,术中 3 h 后根据出血引流情况可再次给药,剂量同前。也有研究和专家共识推荐局部关节腔注射 2~3 g^[14,15],本研究中静脉及局部关节使用的氨甲环酸剂量与专家共识推荐相符^[10]。老年患者肝肾功能存在不同程度的减退,基础疾病和常用药物较多,氨甲环酸说明书中对于老年用药多以“一般高龄患者因生理机能的减退,应注意减少用量”概述,目前针对老年人安全性及有效性研究较少,临床使用时通常采用老年患者经验性剂量减半。本研究结果显示,3 组氨甲环酸用药组术中出血量均小于对照组,但差异无统计学意义;静脉联合关节腔组术后引流量显著小于对照组($P < 0.05$);静脉组理论总失血量显著小于对照组($P < 0.05$)。氨甲环酸静脉滴注、关节腔注射以及静脉联合关节腔用药均显示出一定的止血效果,且 3 组间差异无统计学意义,提示不同用法用量的氨甲环酸止血效果相近,静脉联合关节腔注射相较于静脉滴注并未显示出明显的疗效优势。虽然氨甲环酸局部应用能够提高局部药物浓度,减少全身吸收,但关节腔注射作为一种超说明书用法,安全性和有效性仍有待商榷,局部关节腔内氨甲环酸浓度过高是否会引起局部微小血栓等不良反应尚不可知,且无专用剂型,在疗效并不优于静脉给药的情况下,仍建议按照说明书方法静脉使用。

氨甲环酸按体重静注 15 mg · kg⁻¹, 1 h 后血药浓度可达 20 μg · ml⁻¹; 4 h 后血药浓度为 5 μg · ml⁻¹, 可透过血脑屏障,静注量的 90% 于 24 h 内经肾排出。老年患者肾功能的减退、有效血容量减少、血脑屏障功能低下等病理生理特点,将会影响氨甲环酸的分布与排泄,其安全有效的剂量与给药方式是需要关注的重点。有报道称,老年患者全膝关节置换术围手术期使用氨甲环酸不增加静脉血栓及肺栓塞形成的风险^[16]。本研究结果显示,老年人静脉及关节腔使用常规剂量氨甲环酸均未引起胃肠道不适、视网膜病变、血栓、神经系统病变等不良反应的发生,体现出较高的安全性。氨甲环酸可减少术中出血及术后引流量,但并未改变患者平均住院天数和总体预后。

对于老年患者,常规剂量氨甲环酸有较高的安全性和有效性,临床可选用这一价廉优效的药品,需要注意的是,在疗效相近的情况下,更推荐单静脉使用,而非单关节腔注射或静脉+关节腔联合用药。

参 考 文 献

- Melvin JS, Stryker LS, Sierra RJ. Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(12):732-740
- Macgillivray RG, Tarabichi SB, Hawari MF, et al. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study. [J]. *Journal of Arthroplasty*, 2011, 26(1):24-28
- Sadigursky D, Araujo LM, Fernandes R. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty [J]. *Acta Ortopedica Brasileira*, 2018, 26(1):63-66
- Wesley MC, Pereira LM, Scharp LA, et al. Pharmacokinetics of Tranexamic Acid in Neonates, Infants, and Children Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(4):746-758
- Yang QJ, Jerath A, Bies RR, et al. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment[J]. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2015, 36(5):294-307
- Chatterton BD, Moores TS, Ahmad S, et al. Cause of death and factors associated with early in-hospital mortality after hip fracture[J]. *Bone Joint J*, 2015, 97-B: 246-251
- Henzman C, Ong K, Lau E, et al. Complication Risk After Treatment of Intertrochanteric Hip Fractures in the Medicare Population[J]. *Orthopedics*, 2015, 38(9):e799-805
- Roberts KC, Brox WT. From evidence to application: AAOS clinical practice guideline on management of hip fractures in the elderly[J]. *J Orthop Trauma*, 2015, 29(3):119-120
- Brox WT, Roberts KC, Taksali S, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence-Based Guideline on Management of Hip Fractures in the Elderly[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(14):1196-1199
- 岳辰, 周宗科, 裴福兴, 等. 中国髋、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2015, 8(4):281-285
- 刘丙根, 庞清江. 关节置换术中围手术期失血量的计算方法[J]. *中国骨与关节杂志*, 2015, 4(6):504-508
- 齐海, 丁悦, 许杰, 等. Harris 评分和 X 线在评价全膝关节置换术后疗效中的作用[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2009, 3(5):24-26
- 高峰, 徐林馨. 80 岁以上超高龄患者髋关节置换术麻醉处理 36 例临床分析[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(22):26-27
- Pinzón-Florez CE, Vélez Cañas KM, Díaz Quijano DM. Efficiency of tranexamic acid in perioperative blood loss in hip arthroplasty: A systematic literature review and meta-analysis[J]. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*, 2015, 62(5):253-264
- Wang C, Xu GJ, Han Z, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a systemic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2015, 15: 134-139
- 张敬东, 华政哲, 韩文锋, 等. 氨甲环酸对老年患者全膝关节置换术围术期失血量及安全性影响的对照研究[J]. *临床军医杂志*, 2014, 42(4):355-357

(2019-02-26 收稿 2019-07-20 修回)