

·循证医学· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.026

# 氨甲环酸在非体外循环冠脉移植手术中应用效果与安全性的系统评价\*

娄小飞, 阚全程, 杜书章<sup>△</sup>, 付俊涛

(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

**[摘要]** **目的** 系统评价氨甲环酸(TA)在非体外循环冠状动脉移植手术中使用的有效性与其安全性。**方法** 计算机检索 MEDLINE、Embase 等数据库, 收集 TA 用于非体外循环冠状动脉移植术的随机对照临床试验(RCT), 使用 Cochrane 协作网的 RevMan 5.2 软件对纳入文献进行系统评价。**结果** 共纳入 10 个 RCT, 共 851 例患者。TA 可显著减少术后总出血量(24 h; SD = -208.41, 95%CI: -311.48 ~ -105.35,  $P < 0.0001$ ), 降低围术期同种异体输血风险( $RR = 0.47, 95\%CI: 0.33 \sim 0.66, P < 0.0001$ ), 可显著降低输入袋装红细胞的人数( $RR = 0.60, 95\%CI: 0.49 \sim 0.74, P < 0.001$ )。该研究尚无足够证据证明 TA 与血栓栓塞事件有关。**结论** TA 可减少 OPCAB 手术患者的出血量和输血风险。由于样本量小、剂量小、随访时间短的问题, 其不良反应仍存争议, 仍需更多高质量的临床试验进行确证。

**[关键词]** 氨甲环酸; 非体外循环; 冠状动脉移植术; 冠状动脉搭桥术; meta 分析

**[中图分类号]** R9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1232-03

## The efficacy and safety of tranexamic acid in patients undergoing off-pump coronary bypass grafting: a systematic review and meta-analysis\*

Lou Xiaofei, Kan Quancheng, Du Shuzhang<sup>△</sup>, Fu Juntao

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

**[Abstract]** **Objective** The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid for patients undergoing off-pump coronary bypass grafting. **Methods** The MEDLINE, Embase were searched for randomized controlled trials(RCTs) of patients undergoing off-pump coronary bypass grafting. And the Cochrane Collaboration's RevMan 5.2 software was used to evaluate the quality of the included studies and to perform the meta-analyses. **Results** 10 trials involving 851 patients were included. Tranexamic acid significantly reduced the postoperative blood loss(24 h; SD = -208.41, 95%CI: -311.48 ~ -105.35,  $P < 0.0001$ ), overall risk of allogeneic blood component transfusion( $RR = 0.47, 95\%CI: 0.33 \sim 0.66, P < 0.0001$ ), and packed red blood cell transfusions( $RR = 0.60, 95\%CI: 0.49 \sim 0.74, P < 0.001$ ). But no association was found between tranexamic acid and adverse thrombotic events. **Conclusion** Tranexamic acid significantly reduced the postoperative blood loss and overall risk of allogeneic in patients undergoing OPCAB. However, due to the limited quality of the included studies, further evidence with more high quality studies is still needed.

**[Key words]** tranexamic acid; off-pump coronary artery bypass grafting; OPCAB; meta-analysis; systematic review

在心脏外科手术中, 大量出血尤其是后续的同种异体输血, 会增加手术及预后风险<sup>[1]</sup>。自非体外循环冠状动脉移植术(off-pump coronary artery bypass graft surgery, OPCAB)应用以来, 由于可以减少术中出血与输血需求, 逐渐替代传统的冠状动脉移植术(coronary artery bypass graft surgery, CABG)<sup>[2]</sup>作为心脏搭桥手术的主要手段。然而, OPCAB 也未能从根本上解决术中出血<sup>[3-4]</sup>。荟萃分析表明<sup>[3]</sup>, 相对于 56% 的 CABG 患者, 接受 OPCAB 手术的患者仍然有 28% 需要同种异体红细胞输血。

氨甲环酸(tranexamic acid, TA)为合成的赖氨酸类似物, 能阻断纤溶酶原与纤维蛋白的结合, 从而阻止纤维蛋白溶解, 减少出血。在 CABG 术中, TA 作为常规止血药使用。与 CABG 比较, OPCAB 凝血的程度和时间不同。关于 OPCAB 手术的研究结果<sup>[5]</sup>表现出更多的激活态的纤维蛋白原和急性期蛋白, 这些都可能导“促凝”状态, 致包括静脉和动脉栓塞等在内的血栓事件的潜在风险增加。本研究目的为系统评价 TA 在非体外循环冠脉移植手术中应用的有效性与其安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究对象** 进行非体外循环冠状动脉移植术的患者, 年龄不限, 给药方式不限, 术前用药不限。

**1.1.2 干预措施** 干预组术中使用 TA, 对照组使用生理盐水、安慰剂或不使用药物。

**1.1.3 研究类型** 随机临床对照试验(RCT)。

**1.1.4 排除标准** 排除重复发表、没有原文、语言为中英文以外的文献。

**1.2 检索策略** 以“Clinical trial”、“Random”、“Tranexamic acid”等为检索词进行组合编写检索式, 计算机检索 Cochrane 网上数据库、Embase 数据库、MEDLINE 数据库(均为建库至 2014 年 5 月 26 日止)。

**1.3 文献筛选** 2 名评价者独立阅读文章题目与摘要, 根据纳入与排除标准进行筛选, 对于不确定者进一步阅读全文。2 名评价者对文献是否纳入有异议者通过协商解决。

**1.4 质量评价** 2 名评价者依照 Cochrane 手册中的偏倚风险

表 1 纳入研究文献的基本信息

文献名称	样本量		TA 用量	逆转肝素鱼精蛋白量	是否使用术中血液回收
	TA	C			
Casati, et al. 2001	20	20	L=1g, M=400 mg/h	1 : 1	否
Jares, et al. 2003	22	25	L=1 g, M=200 mg/h	1 : 1	否
Casati, et al. 2004	26	25	L=1 g, M=400 mg/h	1 : 1, 必要时增加 50 mg	是
Vanek, et al. 2005	32	30	L=1 g, M=200 mg/h	半数量	否
Murphy, et al. 2006	50	50	L=2 g	1 : 1	是
Wei, et al. 2006	36	40	L=0.75 g, M=250 mg/h	1 : 1	否
Mehr-Aein, et al. 2007	33	33	L=15 mg/kg, M <sup>[1-4]</sup> =15 mg/kg	130 : 100	否
Taghaddomi, et al. 2009	50	50	L=1 g, M=400 mg/h	半数量	否
Ahn, et al. 2012	38	38	L=1 g, M=200 mg/h	适当计量	是
Wang, et al. 2012	116	115	L=1 g, M=400 mg/h	1 : 1	是

评估工具独立对纳入文献进行质量评价,对评估结果有异议者协商解决。偏倚风险评估工具有 7 个条目,每个条目有 3 个等级:偏倚风险低、偏倚风险高和偏倚风险不确定。

**1.5 数据提取** 使用自拟表格,由 2 名评价员分别对文献中的数据进行提取,提取数据有异议者协商解决。本次系统评价要提取的终点结果为围术期出血量(包括术中及术后出血量),术后同种异体输血频率(包括袋装红细胞、新鲜的冷冻血浆和血小板)及血栓栓塞事件(如心肌梗死、肺栓塞、中风等)。

**1.6 统计学处理** 使用 RevMan 5.2 软件对文献数据进行统计分析。出血量为连续性变量资料,采用倒方差法进行分析。结果采用均差和 95% 置信区间表示。输血频率为计数资料采用 M-H 法。结果采用相对危险度(RR)和 95% 置信区间表示。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用  $\chi^2$  检验的方法检验各独立研究的异质性是否有统计学意义。若  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ ,则各研究结果统计学异质性较小,可以接受,可采用固定效应模型进行 meta 分析。若  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$ ,各研究间异质性过大,使用随机效应模型。

**2 结果**

**2.1 文献检索与筛选** 经过计算机检索与文献筛选,最终 10 篇随机对照试验<sup>[6-15]</sup>,共 851 例患者纳入本次研究。纳入文献基本信息如表 1。

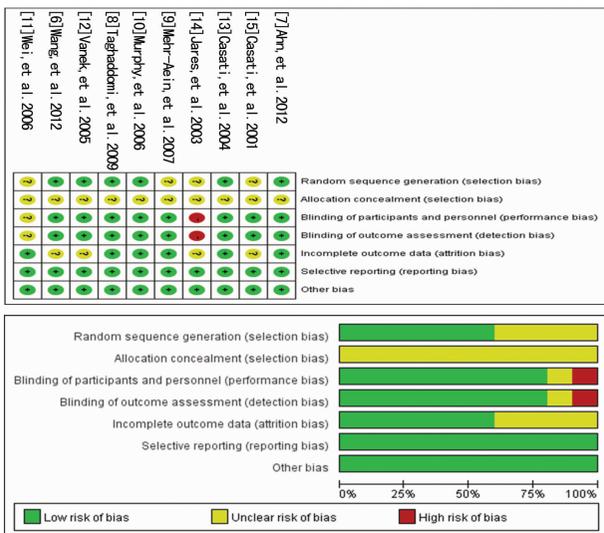


图 1 纳入研究的偏倚风险评估汇总图

**2.2 文献质量评价** 2 名评价者依照 Cochrane 手册中的偏倚风险评估工具对文献进行质量评价。使用 RevMan 5.2 将所有文献的偏倚风险绘制如图 1。纳入研究中大部分条目是

低风险,只有 Jares 等<sup>[14]</sup>是高风险。

**2.3 围术期出血量** 在纳入的 10 篇 RCT 中,TA 组与安慰剂组相比,早期(4 h)出血量均显著减少,且差异均有统计学意义。其中 8 篇 RCT<sup>[6,8,9,11-15]</sup>中,24 h 出血量显著减少。对 4 篇 RCT<sup>[6-9]</sup>中术后 24 h 出血量进行比较,由于异质性较大( $P = 0.0002, I^2 = 85\%$ ),故采用随机效应模型合并统计量。2 篇 RCT 研究<sup>[6-7]</sup>在术中使用自动细胞回收机,考虑到术中血细胞经过过滤、清洗等过程重新输入体内,会对 TA 的止血效果和术后同种异体输血产生影响,故在森林图中以是否使用自动细胞回收分成 2 个亚组进行分析(下同)。结果显示,与安慰剂比较,使用 TA 可显著减少术后 24 h 内出血量( $SD = -208.41, 95\%CI: -311.48 \sim -105.35, P < 0.01$ )。与术中使用细胞回收机的亚组( $SD = -119.29, 95\%CI: -389.92 \sim 151.34, P = 0.39$ )相比,不使用者( $SD = -259.26, 95\%CI: -467.51 \sim -51.01, P = 0.01$ )TA 减少出血量的效果更明显。如图 2。

**2.4 同种异体输血**

**2.4.1 输血风险** 纳入的 10 篇 RCT 中有 7 篇<sup>[8-10,12-15]</sup>提供了接受输血的人数(PRBC、FFP 等)。按照术中是否使用自体血液回收机将其分成 2 个亚组。各亚组纳入研究间差异无统计学异质性( $P = 0.75, I^2 = 0\%; P = 0.78, I^2 = 0\%$ ),故均采用固定效应模型合并效应量(图 3),TA 可显著降低围术期同种异体输血风险,差异有统计学意义( $RR = 0.47, 95\%CI: 0.33 \sim 0.66, P < 0.01$ )。使用术中自体血液回收机亚组中,与安慰剂比较,TA 可降低同种异体输血风险,差异无统计学意义( $RR = 0.88, 95\%CI: 0.49 \sim 1.58, P = 0.67$ )。不使用术中自体血液回收机亚组中,TA 可显著降低输血风险,差异有统计学意义( $RR = 0.35, 95\%CI: 0.23 \sim 0.54, P < 0.001$ )。

**2.4.2 输入袋装红细胞** 所有研究均提供了输入袋装红细胞的人数。按照术中是否使用自体血液回收机将其分成 2 个亚组。各亚组纳入研究间差异无统计学异质性( $P = 0.87, I^2 = 0\%; P = 0.89, I^2 = 0\%$ ),故均采用固定效应模型合并效应量。结果显示,TA 可显著降低围术期同种异体输血风险( $RR = 0.60, 95\%CI: 0.49 \sim 0.74, P < 0.01$ ),见图 4。2 个亚组与安慰剂比较,TA 均可显著减少输入袋装红细胞的人数,且差异有统计学意义( $RR = 0.73, 95\%CI: 0.58 \sim 0.92, P = 0.008; RR = 0.39, 95\%CI: 0.25 \sim 0.60, P < 0.01$ )。

**2.4.3 输入新鲜冰冻血浆** 9 篇文献<sup>[6-13,15]</sup>提供了输入新鲜冰冻血浆的人数。按照术中是否使用自体血液回收机将其分成 2 个亚组。由于未使用术中血液回收机的亚组及总体的研究间差异有统计学异质性( $P = 0.002, I^2 = 76\%; P < 0.01$ ,

I<sup>2</sup> = 79%),故均采用随机效应模型合并效应量。结果显示,在未使用术中血液回收的亚组中,与安慰剂比较,TA 可降低输入新鲜冷冻血浆的人数,差异无统计学意义(RR=0.41,95% CI:0.10~1.69,P=0.22),见图 5。

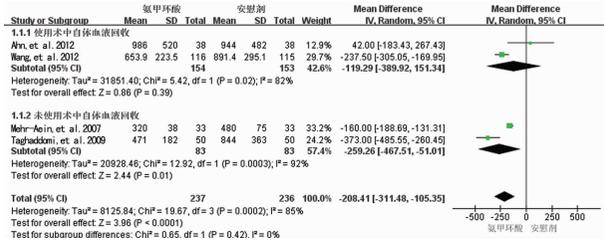


图 2 TA 与安慰剂术后 24 h 总出血量比较的森林图

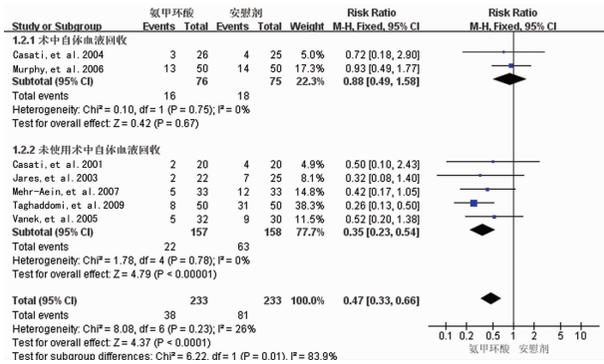


图 3 TA 与安慰剂围术期同种异体输血风险比较的森林图

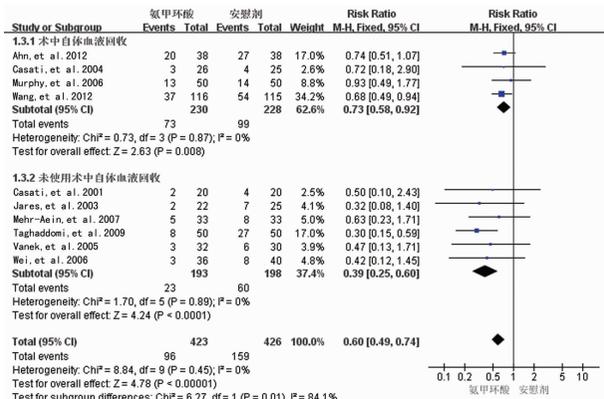


图 4 TA 与安慰剂围术期输入袋装红细胞人数比较的森林图

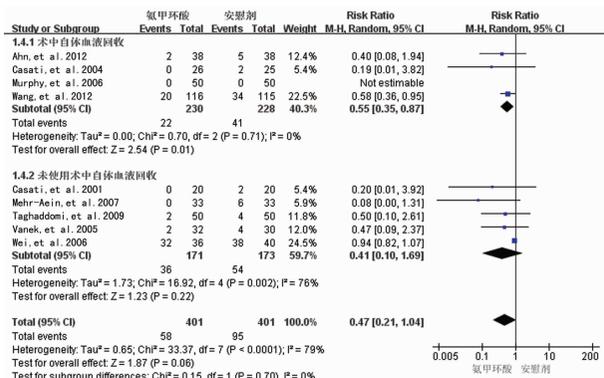


图 5 TA 与安慰剂围术期输入新鲜冰冻血浆人数比较的森林图

2.4.4 血栓栓塞事件 纳入的 10 篇 RCT 中,均没有将血栓栓塞事件作为主要观察指标。其中有 4 篇<sup>[7,9-10,13]</sup>记录了心肌

梗死、肺栓塞等血栓事件,但组间比较差异无统计学意义。剩余 6 篇文献报道中均未发现有血栓事件。

### 3 讨论

TA 作为人工合成的抗纤维蛋白溶解药,在临床上广泛应用。本研究显示,与安慰剂相比,TA 可显著减少出血、输入袋装红细胞风险与总的输血风险,但对减少输入新鲜冰冻血浆作用不明显。

在 4 h 内所有记录数据的研究中关于出血量数据,TA 组出血量均少于对照组;而在 24 h 的数据中, Murphy 等<sup>[10]</sup>和 Ahn 等<sup>[7]</sup>出现了两组间出血量比较差异无统计学意义的情况,可能是与两组中均使用术中自体血液回收抵消了部分 TA 的作用以及 TA 部分代谢有关(TA 半衰期为 80 min)。

在本研究中,未发现 TA 与血栓栓塞性事件之间的相关性,但依然不能认为这种不良反应不存在。没有发现不良反应的原因可能为:(1)样本量太小。不足以发现一些罕见的不良反应。(2)剂量小。与 Murkin 等<sup>[16]</sup>描述的发现不良反应的剂量相比,作者纳入的研究使用剂量过小,不足以显示剂量依赖性的不良反应。(3)随访时间短。纳入研究中随访即使通常为 24 h,一些不良反应如血栓栓塞所致的血管闭塞通常需要更长时间才能表现出来。

本研究的局限在于纳入的 10 篇 RCT,终点指标大部分为围术期出血量及输血需求,较少涉及更需要关心的对死亡风险的影响、中风、心肌梗死、肾衰竭、几个月后血管重建率等。

总之,TA 用于 OPCAB,可减少术中出血与输血需求。但仍需设计良好的、大样本的、随访时间长的、剂量梯度的以病死率、中风、血运重建率等为终点指标的临床试验,以便为 OPCAB 中使用 TA 提供更为全面科学的用药资料。

### 参考文献

- [1] Hajar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 304(14): 1559-1567.
- [2] Lytle BW. On-pump and off-pump coronary bypass surgery[J]. Circ J, 2007, 116(5): 1108-1109.
- [3] Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? a meta-analysis of randomized trials [J]. Anesthesiology, 2005, 102(1): 188-203.
- [4] Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and metaanalysis [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(1): 26-35.
- [5] Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass [J]. Anesth Analg, 2011, 113(6): 1319-1333.
- [6] Wang G, Xie G, Jiang T, et al. Tranexamic acid reduces blood loss after off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Anesth Analg, 2012, 115(2): 239-243.
- [7] Ahn SW, Shim JK, Youn YN, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion requirement in dual antiplatelet-treated anemic patients undergoing off-pump(下转第 1238 页)

- [3] Peltola SM, Melchels FP, Grijpma DW, et al. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes[J]. *Ann Med*, 2008, 40(4): 268-280.
- [4] Wu J, Wang XB, Zhao XH, et al. A study on the fabrication method of removable partial denture framework by computer-aided design and rapid prototyping[J]. *Rapid Protot J*, 2012, 18(4): 318-323.
- [5] Budak I, Kosec B, Sokovic M. Application of contemporary engineering techniques and technologies in the field of dental prosthesis[J]. *J Achiv Mater Manufact Engineer*, 2012, 54: 233-241.
- [6] Gerstle TL, Ibrahim AM, Kim PS, et al. A plastic surgery application in evolution: three-dimensional printing [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(2): 446-451.
- [7] Hazeveld A, Huddleston Slater JJ, Ren YJ. Accuracy and reproducibility of dental replica models reconstructed by different rapid prototyping techniques[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2014, 145(1): 108-115.
- [8] Lima JM, Anami LC, Araujo RM, et al. Removable partial dentures: use of rapid prototyping [J]. *J Prosthodont*, 2014, 23(7): 588-591.
- [9] 王雪, 张小红, 牟建刚, 等. 不同抛光方法对钴铬合金铸造义齿表面粗糙度及精度的影响[J]. *上海口腔医学*, 2006, 15(6): 641-644.
- [10] 陈志宇, 李雅, 卫绪懿, 等. 基于牙齿根桩印模三维扫描重建的根桩模型精度分析[J]. *中国科技论文*, 2013, 8(4): 350-354.
- [11] 王远勤, 鲜苏琴, 巢永烈, 等. 整铸种植固定桥支架适合性的实验研究——种植基桩部位对支架适合性的影响[J]. *华西医科大学学报*, 1996, 27(4): 392-394.
- [12] 吴江, 赵湘辉, 沈丽娟, 等. 应用激光扫描法测量激光快速成形技术制作全口义齿钛基托的适合性研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2011, 27(3): 293-297.
- [13] Kim JH, Kim KB, Kim WC, et al. Accuracy and precision of polyurethane dental arch models fabricated using a three-dimensional subtractive rapid prototyping method with an intraoral scanning technique[J]. *Korean J Orthod*, 2014, 44(2): 69-76.
- [14] 赵鹏. 自制铸钛包埋材料铸造工艺与铸钛修复体铸造精度的研究[D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [15] 徐君伍. 口腔修复理论与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 468.
- [16] Shanley JJ, Ancowitz SJ, Fenster RK, et al. A comparative study of the centrifugal and vacuum-pressure techniques of casting removable partial denture frameworks [J]. *J Prosthet Dent*, 1981, 45(1): 18-23.
- [17] Consani RL, Domitti SS, Consani S. Effect of a new tension system, used in acrylic resin flasking, on the dimensional stability of denture bases [J]. *J Prosthet Dent*, 2002, 88(3): 285-289.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-12-22)

(上接第 1234 页)

- coronary artery bypass graft surgery[J]. *Circ J*, 2012, 76(1): 96-101.
- [8] Taghaddomi RJ, Mirzaee A, Attar AS, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23(3): 312-315.
- [9] Mehr-Aein AS, Sadeghi M, Madani-Civi M. Does tranexamic acid reduce blood loss in off-pump coronary artery bypass[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2007, 15(4): 285-289.
- [10] Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 2006, 132(3): 475-480.
- [11] Wei M, Jian K, Guo Z, et al. Tranexamic acid reduces postoperative bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2006, 40(2): 105-109.
- [12] Vanek T, Jares M, Fajt R, et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo)[J]. *Eur J Cardio-Thoracic Sur*, 2005, 28(4): 563-568.
- [13] Casati V, Della Valle P, Benussi S, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematological variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques [J]. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 2004, 128(1): 83-91.
- [14] Jares M, Vanek T, Straka Z, et al. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *J Cardiovasc Sur*, 2003, 44(2): 205-208.
- [15] Casati V, Gerli C, Franco A, et al. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Ann Thorac Sur*, 2001, 72(2): 470-475.
- [16] Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(2): 350-353.

(收稿日期: 2014-10-03 修回日期: 2014-12-03)