

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.36.011

氨甲环酸不同给药方式对老年髋关节置换患者围术期失血及凝血功能的影响

曹多刚¹, 尚希福^{2△}, 刘仕良¹, 许功效¹

(1. 淮南朝阳医院骨科, 安徽淮南 232007; 2. 安徽医科大学附属省立医院骨科, 合肥 230001)

[摘要] **目的** 探究术前静脉滴注联合局部注射氨甲环酸对老年髋关节置换术中失血与凝血功能的影响。**方法** 选取 2016 年 5 月 1 日至 2017 年 6 月 1 日淮南朝阳医院接收的行髋关节置换术的老年患者 60 例, 采用随机数字表法将所有患者分为 A 组(术中关节腔周围注射 1.0 g 氨甲环酸)与 B 组(切口前静脉滴注 15 mg/kg 氨甲环酸+术中关节腔周围注射 1.0 g 氨甲环酸)。比较两组患者围术期失血量、输血率、凝血因子及炎症因子表达情况, 分析炎症因子表达水平与总失血量的相关性。**结果** A 组患者围术期总失血量、显性失血量、隐性失血量和术后引流量均高于 B 组患者, 输血率(36.67%)亦高于 B 组患者(6.67%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); A 组患者术后 48 h 凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)、血清 D-二聚体、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 及肿瘤坏死因子(TNF- α)水平均高于 B 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 相关分析显示, IL-10、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平均与总失血量呈正相关($r = 0.335, 0.658, 0.661, 0.879, P < 0.05$)。A 组与 B 组术后深静脉血栓发生率比较, 差异无统计学意义(20.0% vs. 16.7%, $\chi^2 = 0.111, P = 0.739$)。**结论** 术前静脉滴注联合局部注射氨甲环酸能够降低老年髋关节置换术围术期失血量, 降低输血率, 控制全身炎症反应, 减少静脉血栓形成。

[关键词] 关节成形术, 置换, 髋; 氨甲环酸; 失血, 手术; 输血; 炎症因子**[中图分类号]** R687.4; R619+.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)36-4603-04

Effect of different tranexamic acid administration modes on perioperative blood loss and coagulation function in elderly patients with hip arthroplasty

CAO Duogang¹, SHANG Xifu^{2△}, LIU Shiliang¹, XU Gongxiao¹

(1. Department of Orthopedics, Huainan Chaoyang Hospital, Huainan, Anhui 232007, China;

2. Department of Orthopedics, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of preoperative intravenous infusion combined with local injection of tranexamic acid on intraoperative blood loss and coagulation function in elderly hip replacement. **Methods** A total of 60 elderly patients undergoing hip arthroplasty in the Huainan Chaoyang Hospital from May 1, 2016 to June 1, 2017 were selected and divided into the group A and B by adopting the random number table method. The group A was intraoperatively given 1.0 g tranexamic acid by periarticular injection, and the group B was given 15 mg/kg tranexamic acid by intravenous injection before incision+1.0 g tranexamic acid by intraoperative periarticular injection. The perioperative blood loss volume, blood transfusion rate, coagulation factors and inflammatory factor expression levels were compared between the two groups, and the correlations between inflammatory factor expression levels and total blood loss volume were analyzed. **Results** The perioperative total blood loss volume, dominant blood loss volume, recessive blood loss volume and postoperative drainage volume in the group A were higher than those in the group B, and the transfusion rate (36.67%) was also higher than 6.67% in the group B, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The prothrombin time (PT), partial prothrombin time (APTT), serum D-dimer, interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF- α) levels at postoperative 48 h in the group A were higher than those in the group B ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that IL-10, IL-6, IL-8 and TNF- α levels were positively correlated with total blood loss volume ($r = 0.335, 0.658, 0.661, 0.879, P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of postoperative deep venous thrombosis between the group A and

B (20.0% vs. 16.7%, $\chi^2=0.111$, $P=0.739$). **Conclusion** Preoperative intravenous infusion combined with local injection of tranexamic acid can reduce the perioperative blood loss volume and blood transfusion rate, control the systemic inflammatory response and reduce venous thrombosis.

[Key words] arthroplasty, replacement, hip; tranexamic acid; blood loss, operation; blood transfusion; inflammatory factor

股骨颈骨折是常见老年骨折类型,发生率较高^[1-3]。半髋关节置换术是治疗股骨颈骨折的常用术式,但对于老年患者,围术期的隐性失血可导致术后贫血,影响功能恢复;对于血红蛋白(Hb)<7 g/L 的患者,临床上还需要进行输血治疗,由此带来的输血相关风险也较大;加之骨折创伤引起的纤溶亢进,均为老年股骨颈骨折的手术治疗带来了挑战。氨甲环酸是人工合成的抗纤溶药物,目前被初步认定可减少关节置换手术患者的失血量,降低输血率。研究显示,40%~80%的髋关节置换术患者会出现下肢静脉血栓,氨甲环酸不会增加患者的血栓发生率^[4]。此外,药理学认为不同给药方式对疾病的治疗效果不同,生物利用率也不同,故本研究旨在探究不同的氨甲环酸给药方式对老年髋关节置换患者手术失血量与输血率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月 1 日至 2017 年 6 月 1 日淮南朝阳医院骨科接收的髋关节置换术老年患者 60 例作为研究对象,采用单盲、随机对照设计试验。采用随机数字表法将研究对象分为 A、B 两组。A 组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 66~82 岁,平均(73.5±5.5)岁;Hb 水平为(119.2±12.2)g/L;Garden 分型Ⅲ型 15 例,Ⅳ型 15 例。B 组 30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 65~86 岁,平均(74.7±4.9)岁;Hb 水平为(120.1±11.4)g/L;Garden 分型Ⅲ型 13 例,Ⅳ型 17 例。所有患者年龄大于或等于 65 岁,骨折后 48 h 内入院,符合髋关节置换术指征。排除贫血者,凝血功能异常者,心血管系统疾病患者,氨甲环酸过敏者,以及其他系统重大疾病患者。所有患者均签署知情同意书,试验过程符合人体伦理学原则,研究通过该院的伦理审查。两组患者性别、年龄、Garden 分型及 Hb 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均取侧卧位,连续硬膜外麻醉,充分暴露小转子,于股骨颈处截骨,取出股骨头,常规修补关节囊,植入假体后止血,逐层缝合后手术结束。A 组患者在术中假体安装完成后将 1.0 g 氨甲环酸(批号:国药准字 0200H3668,贵州圣济堂制药有限公司)溶于 50 mL 生理盐水中,于关节腔周围注射。在 A 组基础上,B 组患者在切皮前给予氨甲环酸

15 mg/kg 溶于 100 mL 生理盐水中静脉滴注。两组患者术后 24 h 时拔除引流管,采用低分子肝素抗凝治疗,持续 10 d。

1.2.2 观察指标 观察两组患者围术期总失血量、显性失血量、隐性失血量、术后引流量和术中失血量,记录术中输血情况。总失血量计算方法参照 Mercuri's 算法^[5]:失血量=BV×(Hctpreop-Hctday 5 postop)+Vt。BV 指血容量,Hctpreop 指术前细胞比容,Hctday 5 postop 指术后第 5 天血细胞比容,Vt 指输红细胞量(单位为 mL),Hct 的单位用小数。分别于术前、术后 48 h 取患者外周静脉血,采用多功能全自动生化分析仪(AU5800,美国 Beckman Coulter 公司)检测凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)、血清 D-二聚体水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国 Sigma 公司)检测外周血术前和术后 48 h 白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF- α)表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有资料经正态性分析,符合正态分布的计量资料两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期失血量和输血率比较 A 组患者围术期总失血量、显性失血量、隐性失血量和术后引流量均高于 B 组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组术中失血量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);A 组患者输血率(36.67%)高于 B 组患者(6.67%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后凝血情况比较 A 组患者术后 48 h PT、APTT、血清 D-二聚体水平均高于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者手术前后血清相关炎症因子表达水平及其与总失血量的相关性 两组患者术后 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平均较术前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);且 B 组术后上述各炎症因子水平均低于 A 组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。Pearson 相关分析显示,IL-10、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平与总失血量均呈正相关($r=0.335, 0.658, 0.661, 0.879, P=0.026, 0.000, 0.000, 0.000$)。

表 1 两组患者围术期失血量和输血率比较(±s)

组别	n	总失血量(L)	显性失血量(L)	隐性失血量(L)	术后引流量(L)	术中失血量(L)	输血率[n(%)]
A 组	30	1.35±0.21	0.66±0.13	0.70±0.20	0.47±0.11	0.25±0.05	11(36.67)
B 组	30	0.85±0.13	0.41±0.15	0.44±0.18	0.30±0.08	0.23±0.08	2(6.67)
t/χ ²		2.897	2.117	2.154	1.995	0.098	7.954
P		0.035	0.045	0.041	0.048	0.835	0.000

表 2 两组患者手术前后凝血情况比较(±s)

组别	n	PT(s)		APTT(s)		D-二聚体(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
A 组	30	10.3±1.6	16.5±2.9	29.8±5.5	42.9±6.5	198.5±20.6	625.3±39.4
B 组	30	10.6±2.1	11.2±3.5	29.3±5.1	31.5±6.9	199.6±19.9	395.7±22.9
t		0.325	3.654	0.224	10.369	0.925	15.667
P		0.655	0.002	0.711	0.000	0.571	0.000

表 3 两组患者手术前后血清相关促炎因子表达水平比较(±s)

组别	时间	n	IL-10(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)
A 组	术前	30	87.24±12.51	96.52±9.25	99.20±10.37	85.59±5.63
	术后	30	143.77±4.39*	244.17±9.31*	185.33±10.25*	144.24±8.21*
B 组	术前	30	87.32±12.33	96.58±9.25	99.61±9.28	85.55±5.70
	术后	30	110.99±9.64*#	134.79±16.40*#	125.37±6.69*#	99.63±5.59*#

*:P<0.05,与同组治疗前比较;#:P<0.05,与 A 组治疗后比较

2.4 术后两组患者深静脉血栓发生率比较 A 组患者治疗后深静脉血栓发生率为 20.0%(6/30),与 B 组 16.7%(5/30)比较,差异无统计学意义(χ²=0.111,P=0.739)。

3 讨 论

围术期总失血量包含显性失血量、术前隐性失血量、术后隐性失血量和手术失血量^[6-8]。氨甲环酸在髋部骨折手术中的应用较为广泛,能够显著提高手术安全性,减少术中和术后失血量,同时减少血栓发生。为了探究氨甲环酸的给药方式是否对治疗效果造成影响,笔者比较采用不同氨甲环酸给药方式老年髋关节置换术患者围术期的失血、凝血情况及炎症因子水平。

本研究结果显示,A 组患者围术期总失血量、显性失血量、隐性失血量和术后引流量均高于 B 组患者,提示氨甲环酸能够降低出血量;同时,本研究还表明静脉+局部注射氨甲环酸能够更有效地降低输血率。这可能是由于静脉输注氨甲环酸能够通过血液快速与纤溶酶原上的赖氨酸结合位点(LBS)产生竞争性结合^[9],从而抑制纤溶酶原向纤溶酶激活,抑制纤维蛋白降解,提高凝血斑块稳定性,达到止血作用,且这个作用是全身范围的。此外,术中关节周围局部注射氨甲环酸能够更直接、高剂量地作用于关节周围。

另有研究显示,局部注射氨甲环酸与快速稳定 PT,控制 D-二聚体和 C 反应蛋白(CRP)升高有关^[10]。D-二聚体的升高与血管内血栓活化和纤维溶解有关,免疫学中 CRP 是炎症反应的开端,能够激活多项免疫反应^[11]。本研究显示,A 组患者术后 48 h PT、APTT 及血清 D-二聚体水平均高于 B 组,提示氨甲环酸能够控制和稳定 PT、APTT、D-二聚体升高。这可能是由于切皮前静脉注射能够促进氨甲环酸迅速在全身范围内与纤溶酶和纤溶酶原上的纤维蛋白亲和部位的 LBS 强烈吸附^[12],阻抑了纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而强烈地抑制了由纤溶酶所致的纤维蛋白分解。由此,患者在术前就具有一定的抗凝功能,再联合局部关节注射,增强了氨甲环酸抗凝的功能。李耀辉^[13]观察氨甲环酸在老年髋部骨折术中的效果,发现应用了氨甲环酸的患者未发生血栓事件,同时术后失血量更低。陆振飞等^[14]在氨甲环酸联合自体血回输对膝关节表面置换术失血量影响的疗效观察中发现,氨甲环酸能够减少术后失血量,改善术后凝血指标,增加自体血回输量,减少异体血输入患者例数等。SUH 等^[15]观察氨甲环酸对高胫骨截骨患者的止血效果,显示使用氨甲环酸的患者术后总排水量及 Hb 水平均优于对照组。

围术期出血量与炎症因子的分泌与表达有关^[16]。

TNF- α 、IL-6、IL-8 为主要的促炎因子,可诱导机体产生大量的炎性细胞募集并分泌表达更多的炎性因子,打破血液平衡,刺激血管壁,使血管壁出现应激性收缩或舒张。此外,TNF- α 、IL-6、IL-8 均能诱导血管内皮因子(VEGF)的表达^[17],而 VEGF 能增加对血管内皮的损伤,是围术期出血的主要炎性因子之一。IL-10 是抗炎因子,能够抑制免疫细胞表达炎性因子。本研究显示,B 组患者术后 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平平均低于 A 组患者,且各炎性因子水平均与总失血量呈正相关。这可能是由于氨甲环酸局部注射无法快速作用于全身,关节周围较为封闭,无法快速稳定凝血指标,因此血象改变引起全身炎性因子高表达,而切皮前静脉注射氨甲环酸能够稳定全身凝血指标,在手术时可有效改善血流动力学的改变,抑制引起血管渗透性增强、变态反应及炎性病变的激肽及其他活性肽的产生,从而达到抗炎作用。此外,有研究显示,氨甲环酸能够控制促炎因子的产生,不增加全身炎性反应,并减少静脉血栓形成^[18],与本研究结果一致。

综上所述,静脉注射联合关节周围局部注射氨甲环酸能够降低老年髋关节置换术患者围术期失血量,降低输血量,控制全身炎性反应,减少静脉血栓形成,值得推广。

参考文献

[1] 柴斌,李康养,丁文彬,等. 股骨颈骨折空心加压螺钉内固定术后股骨头坏死的原因分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2017,32(2):182-184.

[2] 梁世博,彭昊,方洪松,等. 全髋关节置换术治疗高龄患者股骨颈骨折疗效的影响因素分析[J]. 临床外科杂志,2017,25(2):138-140.

[3] 李科,刘明华,张雷,等. 急诊闭合复位和切开复位空心钉治疗股骨颈骨折的疗效对比分析[J]. 现代生物医学进展,2017,17(13):2556-2559.

[4] 李富林,尹东,莫冰峰,等. 氨甲环酸序贯利伐沙班在全髋关节置换术中的效果评价[J]. 重庆医学,2017,46(16):2193-2197.

[5] BENONI G. Tranexamic acid reduces the blood loss in knee arthroplasty--if it's administered at the right time [J]. Lakartidningen,1999,96(24):2967-2969.

[6] BASAVARAJ K, HEGDE R. A randomized prospective study of efficacy of tranexamic acid on perioperative blood

loss in thoracic spine fixation[J]. Sri Lankan J Anaesthesiology,2017,25(1):13-14.

[7] FAFALAK M, CUSHNER F. Blood loss in orthopedic surgery:a historical review[J]. Tech Ortho,2017,32(1):2-11.

[8] DEMIRCI C, ZEMAN F, SCHMID C, et al. Early postoperative blood pressure and blood loss after cardiac surgery:a retrospective analysis[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2017,42:122-126.

[9] MYLES P S, SMITH J A, FORBES A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery[J]. N Engl J Med,2017,376(2):136-148.

[10] WU X, HU K, HUANG W. Commentary:tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery[J]. Front Cardiovasc Med,2017,4(12):45-46.

[11] 何思强,邓怀健,余丽玲. 凝血四项及 D-二聚体在肝硬化患者中的变化及临床意义[J]. 医学检验与临床,2017,28(4):11-12.

[12] NG W, JERATH A, WAOWICZ M. Tranexamic acid:a clinical review[J]. Anaesthesiol Intensive Ther,2015,47(4):339-350.

[13] 李耀辉. 氨甲环酸在老年髋部骨折术中应用的疗效观察[J]. 医药前沿,2016,6(16):183-184.

[14] 陆振飞,徐兵,王庆,等. 氨甲环酸联合自体血回输对膝关节表面置换术失血量影响的疗效观察[J]. 重庆医学,2017,46(8):1103-1105.

[15] SUH D W, KYUNG B S, HAN S B, et al. Efficacy of tranexamic acid for hemostasis in patients undergoing high tibial osteotomy[J]. J Knee Surg,2017,15(12):12-15.

[16] 曹小飞,祁涛,孙杰. 氨甲环酸联合乌司他丁对心肺转流心脏手术患者出血量及 IL-6 的影响[J]. 江苏医药,2010,36(22):2634-2636.

[17] SIMMONS J, SIKORSKI R A, PITTET J F. Tranexamic acid;from trauma to routine perioperative use[J]. Curr Opin Anaesthesiol,2015,28(2):191-200.

[18] NAKASONE T, HANASHIRO K, NAKAMURA M, et al. Mast cell-derived VEGF enhances the passage of IgE FE-3 through the rat aortic endothelial cell monolayer [J]. Int Arch Allergy Immunol,2002,129(1):76-85.

(收稿日期:2018-06-14 修回日期:2018-08-19)