

【临床研究】

作者简介:段军富(1972-),男,河南濮阳人,学士,副主任医师,研究方向:创伤及关节骨科。

high dose group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and them in the high dose group were significantly lower than those in the low dose group ($P < 0.05$). The incidence of complications in the control group, low dose group and high dose group was 8.33% (5/60), 10.00% (6/60) and 8.33% (5/60) respectively, there was no significant difference in the incidence of complications among the three groups ($\chi^2 = 0.100, P > 0.05$). **Conclusion** Intraarticular infusion combined with intravenous injection of tranexamic acid can effectively reduce blood loss in patients with TKR. Increasing the dose of intraarticular infusion of tranexamic acid within a certain range can further improve the hemostatic effect, and it does not increase the complications.

Key words: total knee replacement; tranexamic acid; intraarticular infusion; bleeding volume

人工全膝关节置换术 (total knee replacement, TKR) 是临床治疗晚期膝骨性关节炎的重要手段, 但患者围术期出血量较高, 大量的失血可导致患者出现心肌缺血、贫血, 甚至心力衰竭和死亡, 严重影响患者的术后康复^[1]。TKR 患者术后常常需给予输血, 但输血过程中各种风险因素使免疫反应等输血相关并发症发生率升高, 同时也增加了患者的住院时间和住院费用。因此, 如何有效降低 TKR 患者的出血量是当前骨科医生亟须解决的问题。研究显示, 氨甲环酸可以有效减少围术期患者的出血量^[2]。目前, 临床多采用单纯氨甲环酸关节腔内灌注或静脉应用的方法减少 TKR 患者的术后出血量, 并取得了良好的止血效果^[3]。本研究旨在探讨关节腔内灌注与静脉联合应用氨甲环酸对减少行 TKR 患者出血量的有效性及安全性, 以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月于鹤壁市人民医院行 TKR 的患者, 病例纳入标准^[4]: (1) 均符合 TKR 的手术指征; (2) 经关节镜或保守治疗无效; (3) 年龄 50 ~ 85 岁; (4) 所有患者对本研究方案知情, 并签署知情同意书; (5) 经医院伦理委员会批准。排除标准: (1) 氨甲环酸过敏者; (2) 凝血功能障碍患者; (3) 既往有血栓或肺栓塞病史者; (4) 近期使用抗凝或抗血小板类药物者; (5) 合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍患者。共纳入患者 180 例, 根据氨甲环酸使用剂量分为对照组、低剂量组和高剂量组, 每组 60 例。对照组: 男 20 例, 女 40 例; 年龄 52 ~ 83 岁, 平均 (65.89 ± 7.28) 岁; 身高 154 ~ 185 cm, 平均 (163.70 ± 4.37) cm; 体质量 54 ~ 83 kg, 平均 (65.38 ± 5.87) kg; 疾病类型: 重度膝关节炎 28 例, 类风湿性关节炎 17 例, 创伤性关节炎 15 例。低剂量组: 男 19 例, 女 41 例; 年龄 51 ~ 82 岁, 平均 (66.83 ± 7.56) 岁; 身高 153 ~ 182 cm, 平均 (162.58 ± 4.82) cm; 体质量 54 ~ 83 kg, 平均 (65.38 ± 5.87) kg; 疾病类型: 重度膝关节炎 29 例, 类风湿性关节炎 17 例, 创伤性

关节炎 14 例。高剂量组: 男 21 例, 女 39 例; 年龄 52 ~ 84 岁, 平均 (65.98 ± 7.27) 岁; 身高 153 ~ 184 cm, 平均 (162.27 ± 4.29) cm; 体质量 54 ~ 83 kg, 平均 (65.38 ± 5.87) kg; 疾病类型: 重度膝关节炎 27 例, 类风湿性关节炎 18 例, 创伤性关节炎 15 例。3 组患者的性别、年龄、身高、体质量及疾病类型比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者手术前进行凝血六项、血常规、双下肢血管超声、心肺功能等检查, 手术均由同一组医生操作完成。所有患者于术前 1 h 给予氨甲环酸 (浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 国药准字 H20031172) 10 mg · kg⁻¹, 加入生理盐水 100 mL, 静脉滴注。麻醉方式采用全身麻醉或腰硬联合阻滞麻醉, 术中应用止血带 (压力为 35 ~ 40 kPa) 进行止血。选取患侧膝前正中切口, 经内侧髌旁入路打开关节腔, 标准等量截骨及适宜软组织平衡后, 植入稳定型人工膝关节假体 (美国 Zimmer 公司), 假体安装完毕及骨水泥固化完全后松开止血带, 对于活动性出血及时给予电凝止血, 然后逐层缝合切口。切口缝合后, 对照组患者向关节腔内灌注生理盐水 100 mL, 低剂量组患者沿着引流管向关节腔内灌注氨甲环酸 100 mL (含氨甲环酸 1.0 g), 高剂量组患者向关节腔内灌注氨甲环酸 100 mL (含氨甲环酸 2.0 g), 夹闭引流管 2 h, 确保氨甲环酸在关节腔内充分作用后开放。术后 1 ~ 2 d 拔出引流管, 并统计总引流量。术后 12 h 开始给予低分子肝素钠注射液 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20000096) 5 000 U, 皮下注射, 每日 1 次, 连续使用 2 周。对于术后出现低氧血症、呼吸困难的患者, 进一步进行肺动脉造影检查, 以确定是否存在肺动脉栓塞。患者术后麻醉清醒后, 适时进行下肢等长肌肉收缩训练, 引流管拔出后可进行下地活动, 并进行下肢肌力锻炼和关节屈伸活动锻炼等。术后 2 周患者进行复查, 对下肢静脉进行彩超检查, 以确定是否存在深静脉血栓。

1.3 观察指标 (1) 血红蛋白: 分别于术前及术后 1、2 d 采集 3 组患者肘静脉血 4 mL, 4 °C 环境下

3 500 r · min⁻¹ 离心 15 min,取血清。采用氰化高铁血红蛋白法检测血红蛋白水平,试剂盒购自宁波赛克生物技术有限公司,严格按照试剂盒的说明书进行操作。(2)手术时间、术后失血量、总失血量、并发症。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两两比较采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血红蛋白水平比较 结果见表 1。术前 3 组患者血红蛋白水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);术后 1 d,高剂量组患者血红蛋白水平显著高于低剂量组和对照组 ($P < 0.05$),但低剂量组与对照组患者血红蛋白水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);术后 2 d,低剂量组和高剂量组患者血红蛋白水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),高剂量组患者血红蛋白水平显著高于低剂量组 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组患者血红蛋白水平比较

Tab. 1 Comparison of the hemoglobin level among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血红蛋白/(g · L ⁻¹)		
		术前	术后 1 d	术后 2 d
对照组	60	131.12 ± 7.58	103.09 ± 4.95	97.58 ± 4.23
低剂量组	60	130.16 ± 7.51	107.18 ± 5.87	102.43 ± 4.49 ^a
高剂量组	60	130.09 ± 6.63	114.35 ± 4.92 ^{ab}	108.57 ± 3.58 ^{ab}

注:与对照组比较^a $P < 0.05$,与低剂量组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患者的手术时间、术后失血量和总失血量比较 结果见表 2。3 组患者手术时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);低剂量组和高剂量组患者术后失血量和总失血量显著低于对照组 ($P < 0.05$),高剂量组患者术后失血量和总失血量显著低于低剂量组 ($P < 0.05$)。

表 2 3 组患者手术时间、术后失血量和总失血量比较

Tab. 2 Comparison of the operation time, postoperative blood loss and total blood loss among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	手术时间/min	术后失血量/mL	总失血量/mL
对照组	60	61.39 ± 6.98	323.47 ± 26.26	963.83 ± 42.18
低剂量组	60	61.31 ± 7.41	291.59 ± 17.95 ^a	870.62 ± 37.22 ^a
高剂量组	60	61.48 ± 7.53	256.84 ± 19.32 ^{ab}	779.29 ± 40.28 ^{ab}

注:与对照组比较^a $P < 0.05$,与低剂量组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 3 组患者并发症情况 3 组患者均未出现肺栓塞、感染及死亡病例。对照组、低剂量组和高剂量组患者分别出现下肢深静脉血栓 5 例(8.33%)、6 例(10.00%)、5 例(8.33%),3 组患者并发症发生率

比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.100, P > 0.05$)。下肢深静脉血栓患者经溶栓治疗均治愈。

3 讨论

TKR 是一种创伤较大的手术,患者围术期失血原因较为复杂,患者经过广泛的滑膜清理、骨赘切除、股骨髓腔操作、截骨等处理,常会造成截骨面、自体髓腔相关的微静脉、微动脉和毛细血管破裂出血,同时,假体安装后因截骨面松质骨显露等因素也会导致出血风险。TKR 患者围术期出血主要有以下 2 个方面原因:(1)虽然手术过程中止血带的使用有助于降低出血,但也增加了下肢缺氧、缺血的风险,并可诱发微循环稳态失衡,增加代谢的有害物质积累,术后止血带松开后,患者肢体远端容易发生缺血再灌注损伤,且大量中性粒细胞和多种炎性介质释放和激活,常常诱发血管内皮细胞损伤,并进一步分泌组织纤溶蛋白溶酶原的活化物质,从而使机体的纤维蛋白溶解系统反应得到二次放大,最终诱发患者术后大量出血;(2)手术创伤导致应激反应,也能够激活机体的纤维蛋白溶解系统反应,从而导致患者术后大量出血。

氨甲环酸是常用的抗纤维蛋白溶解药,能够有效抑制机体的纤维蛋白溶解系统反应,从而缓解因手术创伤以及术中止血带应用等导致的纤维蛋白溶解系统活化,起到降低围术期出血的作用。研究显示,与 6-氨基己酸相比较,氨甲环酸的抗纤维蛋白溶解效价提高了至少 5 倍,且不良反应发生率显著降低^[5]。氨甲环酸的止血作用主要是通过可逆性抑制纤维蛋白与纤维蛋白溶酶原的结合,分子结构生物学显示,抑制纤维蛋白与纤维蛋白溶酶原结合必需的赖氨酸位点被氨甲环酸封闭,从而使纤维蛋白溶酶原不能得到其活化物的有效激活,同时抑制了纤维蛋白被纤维蛋白溶酶降解^[6]。

目前,静脉应用氨甲环酸降低围术期患者出血的作用已经得到广泛认可。静脉给药情况下,往往仅有很少量的氨甲环酸能够有效到达病损处的血管及血管外,因此,对血凝块的降解抑制作用还可以进一步提高,而关节腔内注射氨甲环酸能够起到更加有效、简洁及快速的止血效果。研究显示,氨甲环酸局部应用能够有效降低围术期患者的出血量^[7],且其止血效果优于常规静脉应用氨甲环酸^[8]。也有研究显示,静脉联合关节腔内灌注氨甲环酸与单纯氨甲环酸静脉应用的效果相当,其原因可能与氨甲环酸的半衰期短以及关节腔闭合腔隙的结构有关^[9]。本研究结果显示,术后 2 d,低剂量组和高剂量组患者血红蛋白水平显著高于对照组,高剂量组

患者血红蛋白水平显著高于低剂量组;低剂量组和高剂量组患者术后失血量和总失血量显著低于对照组,高剂量组患者术后失血量和总失血量显著低于低剂量组;提示,关节腔内灌注和静脉联合应用氨甲环酸可以显著减少术后失血量和总失血量,且在一定范围内提高氨甲环酸的应用剂量,可以达到更好的止血效果,这可能与局部高浓度的氨甲环酸更有助于其竞争性阻断纤维蛋白溶解系统活化有关。

氨甲环酸理论上会增加血栓形成的风险,但本研究显示氨甲环酸并未增加患者血栓形成及其他严重并发症的发生风险,这与华政哲等^[10]研究结果相符,提示关节腔内灌注和静脉联合应用氨甲环酸进行止血安全、有效。关节腔内灌注氨甲环酸能够在出血点表面迅速形成微血栓,使纤维蛋白凝血块稳定性增强,进而有效降低受损组织表面的出血;且关节腔内灌注较静脉给药能够在局部形成较高的药物浓度,更有利于较长时间地维持药物止血效果。同时,由于药物并未进入血液循环,也降低了血栓形成的风险。尽管如此,在临床应用过程中仍然需要引起关注,并做好积极的抗血栓措施。

综上所述,TKR 患者给予关节腔内灌注与静脉联合应用氨甲环酸进行止血的效果确切,在一定范围内提高关节腔内灌注的氨甲环酸剂量可以进一步提高止血效果,且不会增加血栓形成等并发症和不良反应的发生风险。但是,本研究的病例数量较少,仍然需要大样本及多中心的临床数据进行研究,探讨氨甲环酸的有效性及安全性。

(上接第 1120 页)

参考文献:

[1] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(8):596-600.

[2] 林江涛. 新版《支气管哮喘防治指南》解析[J]. 中国全科医学,2009,12(8):12-13.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.

[4] ASTHMA WORKGROUP,CHINESE THORACIC SOCIETY,CHINESE SOCIETY OF GENERAL PRACTITIONERS. Chinese guideline for the prevention and management of bronchial asthma: primary health care version[J]. J Thorac Dis,2013,5(5):667-677.

[5] 胡兴敏,熊雄,刘书娅. 孟鲁司特联合盐酸西替利嗪治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性、安全性研究[J]. 中国妇幼保健,2015,34(8):6046-6048.

[6] 卢建民,张珍珍,郑明,等. 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1 通过激活 NF- κ B 途径导致高糖人视网膜血管内皮细胞凋亡[J]. 眼科新进展,2015,35(2):111-115.

[7] 徐召溪,胡军民,徐国政,等. 依托咪酯通过 PKC/ κ F- κ B 信号

参考文献:

[1] 徐浩,王昌耀,张海宁,等. 活动平台与固定平台假体行人工全膝关节置换术十年疗效的比较研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2017,31(3):271-277.

[2] 黄亮达,魏亦兵,王思群,等. 氨甲环酸在全膝关节置换术中的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(1):60-63.

[3] 刘杰,王栓科,台会平,等. TKA 术后放置引流与否对围手术期失血量的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2011,26(4):364-365.

[4] 陈晓涛,谢守宁,王凯. 人工全膝关节置换术中使用氨甲环酸的疗效研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2014,28(11):1338-1341.

[5] 张江涛,尚延春,王战朝. 局部应用氨甲环酸对膝关节置换术后出血量的影响[J]. 中国现代药物应用,2013,7(14):120-121.

[6] 张森,邹坤明,单海洋,等. 关节腔内注射氨甲环酸联合术后引流管临时夹闭对人工全膝关节置换术效果的影响[J]. 新乡医学院学报,2017,34(5):374-377.

[7] 吴文锐,罗斯敏,侯大标,等. 不同时间点静脉滴注氨甲环酸在同期双膝关节置换术中有有效性及安全性的研究[J]. 中华创伤骨科杂志,2015,17(11):944-949.

[8] 崔小雷. 氨甲环酸减少人工全膝关节置换术围手术期出血疗效观察[J]. 山西医药杂志,2017,46(11):1357-1359.

[9] 侯颖周,王少华,魏瑄,等. 静脉滴注联合关节腔内使用氨甲环酸对初次全膝关节置换术后隐性失血的效果[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(6):1675-1676.

[10] 华政哲,张敬东,韩文峰. 氨甲环酸应用方式对膝关节置换围手术期失血量影响对照研究[J]. 创伤与急危重病医学,2016,4(1):36-39.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

通路增加成年大鼠视神经损伤后 RGC 存活[J]. 眼科新进展,2015,35(12):1121-1125.

[8] WEBER-CHRYSOCHOU C,CRISAFULLI D,KEMP A S,et al. Allergen-specific IL-5 responses in early childhood predict asthma at age eight[J]. PLoS One,2014,9(5):e97995.

[9] 何春卉,林俊宏,陈容珊,等. 孟鲁司特联合丙酸氟替卡松治疗螨虫过敏的儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1106-1109.

[10] 杨洋,郭悦鹏,袁晓梅,等. 孟鲁司特对支气管哮喘大鼠辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡的影响及意义[J]. 新乡医学院学报,2015,32(1):24-27,31.

[11] 廖嘉仪,张涛. 孟鲁司特对离体支气管哮喘豚鼠呼吸道平滑肌的效应[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(2):140-142.

[12] LUND S,WALFORD H H,DOHERTY T A. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease[J]. Curr Immunol Rev,2013,9(4):214-221.

[13] 武玉清,周成华,张洪泉. 孟鲁司特对哮喘豚鼠气道淋巴细胞凋亡及核因子- κ B 活化的影响[J]. 中国新药杂志,2005,14(1):41-44.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)