骨科学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000907

纤维蛋白胶对全膝关节置换术后疗效影响的 Meta 分析

丁　浩，饶　烽，王　琰，陈福宇，史晨辉，王维山
（石河子大学医学院第一附属医院骨科，石河子　832000）

【摘　要】目的：探讨纤维蛋白胶（fibrin glue，FG）在全膝关节置换术（total knee arthroplasty，TKA）中应用的有效性和安全性。**方法**：通过检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、CBM、万方等数据库，同时手工检索图书馆馆藏期刊，由 2 位研究者按照纳入和排除标准独立筛选高质量的随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs）文献，采用 RevMan 5.2 软件对提取的数据进行统计学分析。**结果**：共纳入 11 个 RCTs，共 973 个 TKA 患者。Meta 分析结果显示：与对照组相比，纤维蛋白胶可以减少 TKA 术后引流（*MD*=-227.36，95%*CI*=-359.47~-95.25，*P*=0.001）；血红蛋白丢失量（*MD*=-0.63，95%*CI*=-0.79~-0.46，*P*=0.000）；总失血量（*MD*=-235.59，95%*CI*=-453.31~-17.86，*P*=0.030）；输血率（*OR*=0.44，95%*CI*=0.31~0.61，*P*=0.000）；且不增加术后并发症的发生（*OR*=0.94，95%*CI*=0.61~1.45，*P*=0.790）。**结论**：FG 可以有效减少 TKA 术后引流量，总失血量，血红蛋白丢失量，输血率但不增加术后并发症的发生。

【关键词】全膝关节置换术；纤维蛋白胶；Meta 分析
【中图分类号】R684.3　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-07-09

Efficacy of fibrin glue in total knee arthroplasty: a Meta-analysis

Ding Hao, Rao Feng, Wang Yan, Chen Fuyu, Shi Chenhui, Wang Weishan
(*Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of fibrin glue in total knee arthroplasty(TKA). ***Methods***: Studies were searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang digital journals and other internet databases. Two independent reviewers searched and assessed high-quality RCTs. The relevant data were analyzed using RevMan 5.2 software. ***Results***: Eleven studies including a total of 973 patients were included in the analysis. Compared with those in the control group, fibrin glue achieved a decrease in drain volume (*MD*=-227.36, 95%*CI*=-359.47 to -95.25, *P*=0.001), hemoglobin reduction (*MD*=-0.63, 95%*CI*=-0.79 to -0.46, *P*=0.000), transfusion rate (*OR*=0.44, 95%*CI*=0.31 to 0.61, *P*=0.000), total blood loss (*MD*=-235.59, 95%*CI*=-453.31 to -17.86, *P*=0.03), and did not increase the incidence of complications (*OR*=0.94, 95%*CI*=0.61 to 1.45, *P*=0.790). ***Conclusion***: Fibrin glue is effective in TKA without increasing the risk of complications.

【Key words】total knee arthroplasty; fibrin glue; Meta-analysis

全膝关节置换术（total knee arthroplasty，TKA）是一种有效的治疗膝关节疾病的手术方式，自从 20 世纪 60 年代后期推广后已普遍开展。由于骨和纤维组织广泛夹层，TKA 会导致大量失血[1]。大量失血是 TKA 的一个普遍问题，这可能会导致病人术后贫血从而需要输血，以及增加病人治疗费用[2]。另外异体输血也可能增加病人术后感染[3-4]，以及产生大量炎症因子引起机体炎症反应[5]。目前，很多血液保存技术可以降低 TKA 术后异体输血的风险。然而，更加安全有效的干预措施尚需来减少 TKA 术后输血风险的发生率。

纤维蛋白胶（fibrin glue，FG）的主要成分包含纤维蛋白原和人凝血酶，主要用于控制出血，减少输血，改善组织愈合和减少术后康复时间[6-7]。许多随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs）已经

作者介绍：丁　浩，Email：1253058993@qq.com，
研究方向：骨关节基础疾病的研究和治疗。
通信作者：王维山，Email：wwsmc2002@sina.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81160225、81260453、81360451）；新疆兵团医药卫生专项资助项目（编号：2013BA020）；兵团国际交流与合作专项基金资助项目（编号：2012BC002、2011BC004）；兵团科技创新团队专项基金资助项目（编号：2014CC002）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160331.1516.008.html（2016-03-31）

用来检验 FG 的疗效[3-4,8-16]，然而，FG 对 TKA 的影响尚不清楚。因此，本研究应用 Meta 分析的方法探讨 FG 在 TKA 术中的有效性及安全性，以期为临床治疗提供最佳证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

只采用 RCT，无论是否采用了分配隐藏或盲法；语种限于中文和英文；研究对象为患有严重的双侧或单侧膝关节炎自愿接受 TKA 的患者；TKA 术后试验组给予关节腔注射 FG，对照组给予等量生理盐水或空白对照，两组其他措施相同；观察指标包括引流量，总失血量，血红蛋白丢失量，输血率，并发症。综述，病例报告，墙报展示，数据不完整的研究等被排除。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、EMbase、Cochrane Library、CNKI、中国生物医学文献数据库、万方数据库。检索起止时间均从为建库至 2015 年 7 月。以“全膝关节置换术”、“纤维蛋白胶”为中文检索词；英文检索策略为“(total knee arthroplasty or TKA or total knee replacement or TKR) AND (fibrin glue or fibrin tissue adhesive)”。

1.3 文献筛选

由 2 位研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献。阅读标题和摘要后，排除不符合纳入标准的文献，再进一步阅读全文，确定最终纳入的研究，并交叉核对。如遇分歧则互相讨论解决或交给第 3 位研究者判定。

1.4 质量评价

按照 Cochrane Handbook 系统评价标准对文献质量进行评价，主要包括以下 6 项：①是否使用随机方法；②是否采用了分配隐藏；③是否采用盲法；④基线一致性；⑤随访；⑥结果是否存在选择性报告偏倚。质量评价由 2 位研究者独立进行，并交叉核对，如遇分歧通过讨论或请第 3 位研究者协助解决。对于试验报告不能提供完整信息的文献，通过联系文献主要作者以获取相关信息，如果联系 2 次未能获得答复者，则论作信息缺失。

1.5 资料提取容包括

①研究的基本资料：作者姓名、国籍、发表年份和文献来源；②试验特征：包括试验样本量、分组情况、性别比例、年龄、试验干预措施、输血指征、预防深静脉血栓方法等；③观察指标：包括引流量，总失血量，血红蛋白丢失量，输血率，并发症等。

1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.2 统计软件进行统计分析。非连续性变量采用比值比(odds ratio，*OR*)或相对危险度(risk ratio，*RR*)及其 *95%CI* 为疗效分析统计量，连续性变量采用均数差(mean difference，*MD*)或标准化均数差(standardized mean difference，*SMD*)及其 *95%CI* 表示。各纳入研究结果间的异质性采用卡方检验。当各研究结果间无统计学异质性($P>0.1$，$I^2<50\%$)时，采用固定效应模型进行分析；当各研究结果间存在统计学异质性，采用随机效应模型进行分析，对异质性较大的因素进行单独亚组分析。如异质性过大，则行描述性分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检出 245 篇文献，通过阅读标题、摘要初筛和阅读全文复筛后，排除重复发表，综述，会议类文章，研究对象，干预措施和研究结果不符合纳入标准以及随机方法不正确的文献 232 篇，最终纳入 11 篇文献[3-4,8-16]其中英文文献 11 篇。见图 1。

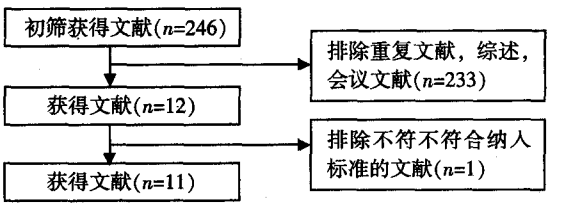


图 1 文献检索流程图和结果

Fig.1 Flow diagram of literature process and final selection result

2.2 研究特征及质量评价结果

纳入的 11 篇文献中，1 篇文献[18]对照组为生理盐水，其余 12 篇均为空白对照(表 1)。纳入的 11 篇文献试验组和对照组的基线情况基本一致，具有可比性(表 2)。根据Cochrane 协作指南，4 篇文献[4,8-9,13]仅提及随机未描述具体的随机方法，其余 7 篇文献[3,10-12,14-16]均描述了正确的随机方法。5 篇文献[4,8-9,12,14]未提及分配隐藏，其余 6 篇[3,10-11,14-16]实施了分配隐藏。5 篇文献[3,8-9,11-12]使用单盲，3 篇研究[10,15-16]用双盲，1 篇文献[14]未采用盲法，2 篇文献[4,13]未提及哪种盲法。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 引流量 8 篇文献[3-4,8,12-16]报道了试验组与对照组术后引流量，所纳入各研究结果间差异存在统计学异质性($I^2>50\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，相比对照组 FG 可以减少术后引流量，差异有统计学意义($MD=-193.1$，$95\%CI=-324.64\sim-61.56$，$P=0.004$)(图 2)。

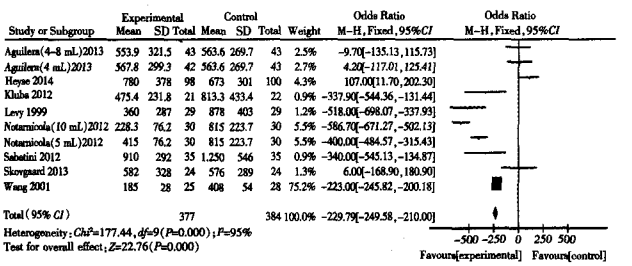


图 2 亚组分析术后引流量的森林图

Fig.2 Forest plot indicating subgroup meta-analysis of drain output

表 1 纳入文献的基本特征

Fig.1 Characteristics of trials included in this meta-analysis

纳入研究	病人数（T/C）	年龄（T/C）	BMI（T/C）	术前 Hb 含量（T/C，g/dL）	干预（T/C）	预防深静脉血栓
Levy 1999[3]	29/29	68.9/70.2	29.81/29.05	NA	10 mL FS/空白	30 mg 依诺肝素
Wang 2001[8]	25/28	NA	NA	13.5 ± 0.3/13.2 ± 0.3	10 mL FS/空白	30 mg 依诺肝素
Wang 2003[9]	107/97	68.2/68.9	NA	13.4~1.2/13.5~1.3	10 mL FS/空白	低分子肝素
Molloy 2007[10]	50/50	NA	29.31 ± 4.9/28.03 ± 4.4	11.96 ± 0.91/12.04 ± 0.74	10 mL FS/空白	150 mg 阿司匹林
Kluba 2012[4]	12/12	70.8/71.0	NA	NA	2 mL FS/空白	40 mg 依诺肝素
McConnell 2012[11]	21/22	NA	31.50/30.00	NA	10 mL FS/空白	150 mg 阿司匹林
Notarnicola 2012[12]	30/30/30	69.2 ± 8.2	NA	13.4 ± 1.2/13.0 ± 1.0/13.7 ± 1.1	5 mL FS/10 mL FS/空白	40 mg 依诺肝素
Sabatini 2012[13]	35/35	70.7/70.4	NA	13.2 ± 1.3/13.5 ± 1.5	10 mL FS/空白	低分子肝素
Aguilera 2013[14]	42/43/43	73.8/74.9	30.00 ± 3.90/29.80 ± 8.50	13.4 ± 2.2/13.4 ± 1.4/13.4 ± 1.2	4~8 mL FS/4 mL FS/空白	NA
Skovgaard 2013[15]	24/24	65 / 65	28/28	NA	10 mL FS/生理盐水	NA
Heyse 2014[16]	98/100	67.85/66.33	30.82 ± 6.94/31.91 ± 6.90	NA	10 mL FS/空白	NA

表 2 纳入文献的质量评价表

Fig.2 Quality assessment of the included trials

纳入研究	随机	分配隐藏	盲法	基线一致性	>80%随访	无选择性报告	等级
Levy 1999[3]	是	是	单盲	是	是	是	A
Wang 2001[8]	是	不清楚	单盲	是	是	是	B
Wang 2003[9]	是	不清楚	单盲	是	是	是	B
Molloy 2007[10]	是	是	双盲	是	是	是	A
Kluba 2012[4]	是	不清楚	不清楚	是	是	是	C
McConnell 2012[11]	是	是	单盲	是	是	是	A
Notarnicola 2012[12]	是	不清楚	单盲	是	是	是	A
Sabatini 2012[13]	是	不清楚	不清楚	是	是	是	C
Aguilera 2013[14]	是	是	未采用	是	是	是	A
Skovgaard 2013[15]	是	是	双盲	是	是	是	A
Heyse 2014[16]	是	是	双盲	是	是	是	A

2.3.2 术后血红蛋白丢失量 7 篇文献[3,8-10,12-13,16]报道了试验组与对照组血红蛋白丢失量，所纳入各研究结果间差异存在统计学异质性（I^2>50%），故采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示 FG 可以减少术后血红蛋白丢失量，差异有统计学意义（*MD*=-0.59，95%*CI*=-0.75~-0.42，*P*=0.000）（图 3）。

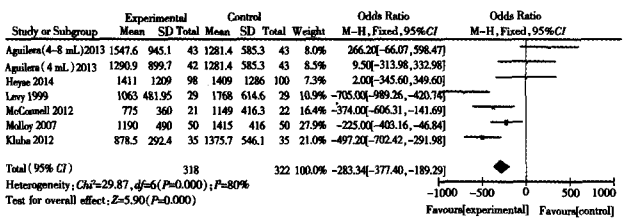


图 3 亚组分析总失血量的森林图

Fig.3 Forest plot indicating subgroup meta-analysis of total blood loss

2.3.3 总失血量 6 篇文献[3,10-11,13-14,16]报道了试验组与对照组总失血量，所纳入各研究结果间差异存在统计学异质性（I^2>50%），故采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，相比对照组，FG 可以减少总失血量，差异有统计学意义（*MD*=-256.84，95%*CI*=-456.03~-57.64，*P*=0.010）（图 4）。

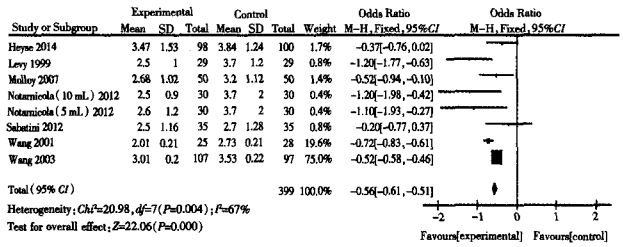


图 4 亚组分析血红蛋白丢失量的森林图

Fig.4 Forest plot indicating subgroup meta-analysis of hemoglobin reduction

2.3.4 术后输血率 8 篇文献[3-4,8,10-14]报道了试验组与对照组输血人数，所纳入各研究结果间差异不存在统计学异质性（I^2<50%），故采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 FG 可以减少术后输血率，差异有统计学意义（*OR*=0.41，95%*CI*=0.29~0.58，*P*=0.000）（图 5）。

2.3.5 并发症 所纳入各研究结果间差异不存在统计学异质性（I^2<50%），故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 FG 不增加术后总体并发症的发生率，差异没有统计学意义

（*OR*=0.94，95%*CI*=0.61~1.45，*P*=0.790）。在亚组中，4 篇文献[3-4,9-10]报告了伤口感染，结果显示 FG 不增加术后伤口感染的发生率，差异无统计学意义（*OR*=0.97，95%*CI*=0.31~3.05，*P*=0.950）；4 篇文献[3,10-12]报告了深静脉血栓，结果显示 FG 不增加术后深静脉血栓的发生率，差异无统计学意义（*OR*=1.22，95%*CI*=0.36~4.08，*P*=0.750）；1 篇文献[10]报告了肺栓塞，结果显示 FG 不增加术后肺栓塞的发生率，差异无统计学意义（*OR*=3.06，95%*CI*=0.12~76.95，*P*=0.500）；2 篇文献[8,13]报告了血肿，结果显示 FG 不增加术后血肿的发生率，差异无统计学意义（*OR*=0.28，95%*CI*=0.07~1.06，*P*=0.060）；4 篇文献[3-4,9,13]报告了术后发热，结果显示 FG 不增加术后发热的发生率，差异无统计学意义（*OR*=1.11，95%*CI*=0.63~1.96，*P*=0.720）（图 6）。

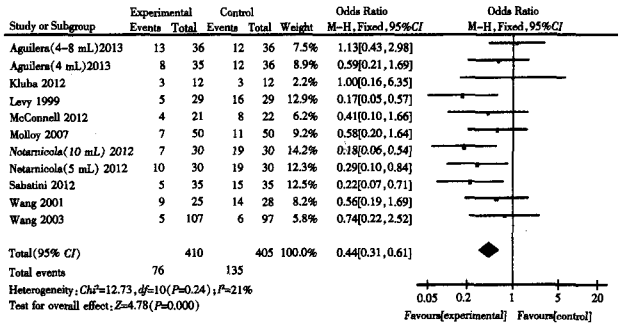


图 5　亚组分析输血率的森林图

Fig.5　Forest plot indicating subgroup meta-analysis of blood transfusion rates

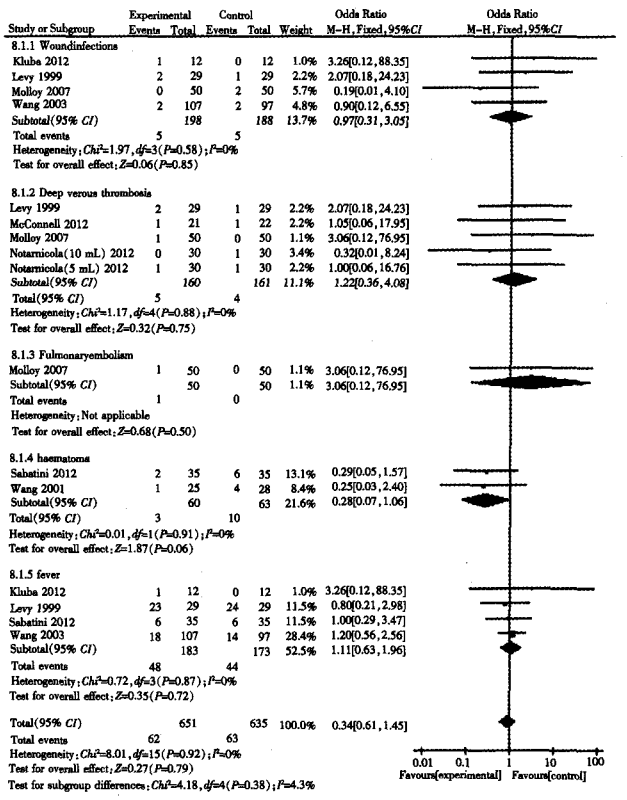


图 6　亚组分析术后并发症的森林图

Fig.6　Forest plot indicating subgroup meta-analysis of the incidence of complications

2.4　发表偏倚的检测

以纳入文献中的术后输血率做漏斗图进行分析（图 7），结果示所纳入文献在漏斗图中分布不对称，表明可能存在发表偏倚，可能和一些未发表的阴性结果有关系。

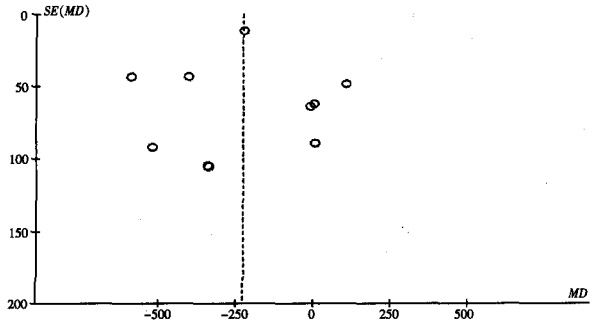


图 7　FS 组和对照组输血率比较的漏斗图

Fig.7　Funnel plot indicating publication bias of transfusion rates

3　讨　论

TKA 由于手术创伤和术中止血带的使用会导致术后大量出血，因此有必要采取一些有效的措施来预防患者大量出血。在一些临床研究中 FG 的益处已经被证明，包括减少失血，降低输血率，促进关节的运动，并且缩短住院时间。

本 Meta 分析中，相比对照组，试验组 FG 可以显著减少引流量，总失血量和血红蛋白下降量。另外，通常用血红蛋白下降量来估算总失血量，一些试验采用其他的估算公式可能会影响总失血量的测量。在临床对照试验中测量失血是一个复杂的过程，特别是测量引流量。患者状况，外科医生的经验，拔管时间和隐性失血都可以影响引流量[17-18]。

本 Meta 分析中，试验组 TKA 术后的输血率比对照组显著降低。急性贫血有时会导致心动过速和低血压，增加心肌梗死的风险。因此，输血对于急性严重贫血非常必要。许多研究表明，FG 可以改善 TKA 围手术期出血，减少患者异体输血[19]。然而，一项研究指出相比治疗组，对照组具有更低的术前血红蛋白水平[20]，因此可能会导致更高的输血率，这可能会影响最终分析结果。FG 没有增加术后并发症的发生，进一步的亚组分析表明，深静脉血栓，肺栓塞，血肿和发热的发生率都没有比对照组增加。

然而，研究之间的异质性会影响分析结果，异质

性通常由不同的临床测量方法和试验方法导致。首先，评估时间不一致，可能会导致测量结果不同，比如测量患者术后引流量，有的研究选择在术后 24 h，有的研究选择在术后 48 h。其次，不同剂量的 FG 可能会影响失血量。此外，止血带的使用时间应该尽可能缩短，止血带的压力不宜过大，这些差异也可能影响结果。此外由于一些未发表的或未经证实的临床试验的存在，发表偏倚可能会危及本 Meta 分析的有效性，纳入的 11 篇文献方法学质量参差不齐，比如有的文献缺乏具体的随机方法，分配隐藏，和盲法等。在一些试验患者的随访是有限的，有些随访时间很短，许多病人术后并发症就可能没有统计，如感染和深静脉血栓。

参 考 文 献

[1] Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81(1): 2-10.

[2] Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery[J]. J Bone Joint Surg Br, 2008, 90(9): 1128-1136.

[3] Levy O, Martinowitz U, Oran A, et al. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study[J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81(11): 1580-1588.

[4] Kluba T, Fiedler K, Kunze B, et al. Fibrin sealants in orthopaedic surgery: practical experiences derived from use of QUIXIL(R) in total knee arthroplasty[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 132(8): 1147-1152.

[5] 徐消寒，张 卫. 回收式自体输血与异体输血对机体炎症反应的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志，2015，36(1)：44-46.

[6] Dhillon S. Fibrin sealant (evicel(R) [quixil(R)/crosseal]): a review of its use as supportive treatment for haemostasis in surgery[J]. Drugs, 2011, 71(14): 1893-1915.

[7] Jackson MR, MacPhee MJ, Drohan WN, et al. Fibrin sealant: current and potential clinical applications[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1996, 7(8): 737-746.

[8] Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, et al. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83(10): 1503-1505.

[9] Wang GJ, Goldthwaite CA Jr., Burks SG, et al. Orthopaedic Research G. Experience improves successful use of fibrin sealant in total knee arthroplasty: implications for surgical education[J]. J Long Term Eff Med Implants, 2003, 13(5): 389-397.

[10] Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(3): 306-309.

[11] McConnell JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray[J]. Knee, 2012, 19(4): 295-298.

[12] Notarnicola A, Moretti L, Martucci A, et al. Comparative efficacy of different doses of fibrin sealant to reduce bleeding after total knee arthroplasty[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012, 23(4): 278-284.

[13] Sabatini L, Trecci A, Imarisio D, et al. Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. J Orthopaedics and Traumatology, 2012, 13(3): 145-151.

[14] Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(22): 2001-2007.

[15] Skovgaard C, Holm B, Troelsen A, et al. No effect of fibrin sealant on drain output or functional recovery following simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Acta Orthop, 2013, 84(2): 153-158.

[16] Heyse TJ, Haas SB, Drinkwater D, et al. Intraarticular fibrinogen does not reduce blood loss in TKA: a randomized clinical trial[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(1): 272-276.

[17] Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement[J]. Br J Anaesth, 2003, 90(5): 596-599.

[18] Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account[J]. J Bone Joint Surg Br, 2004, 86(4): 561-565.

[19] Bernasek TL, Burris RB, Fujii H, et al. Effect on blood loss and cost-effectiveness of pain cocktails, platelet-rich plasma, or fibrin sealant after total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2012, 27(8): 1448-1451.

[20] Massin P, Scemama C, Jeanrot C, et al. Does fibrin sealant use in total knee replacement reduce transfusion rates? A non-randomised comparative study[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2012, 98(2): 180-185.

（责任编辑：冉明会）