骨科学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000732

全膝关节置换术全身局部联合序贯应用氨甲环酸的有效性及安全性研究

赵 智，陈 虹，谭继翔，简长春，赵 辰，梁 熙，黄 伟
（重庆医科大学附属第一医院骨科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：研究氨甲环酸（tranexmic acid，TXA）不同给药方式对全膝关节置换术（total knee arthroplasty，TKA）围手术期总失血量的影响。**方法**：将 70 例行单侧初次 TKA 的患者随机分为 3 组：局部应用 TXA 为 A 组（n=24）；序贯联合使用 TXA 为 B 组（n=23）。关节腔内注射等量生理盐水为 C 组（n=23）。围手术期检测患者的总失血量、输血量、输血率、引流量、下肢周径、D 二聚体、血栓弹力图。**结果**：A、B、C 组围手术期平均总失血量分别为（541 ± 210）、（456 ± 216）、（731 ± 179）ml；A、B、C 组术后 24 h 平均引流量分别为（104 ± 44）、（98 ± 48）、（160 ± 60）ml。总失血量及引流量方面 C 组与 A、B 组比较有统计学差异（P<0.05），A、B 组之间没有统计学差异（P>0.05）。3 组患者在输血量、输血率、下肢周径方面结果没有统计学差异（P>0.05）。A 组患者中发生了 1 例下肢深静脉血栓，其余患者均没有下肢深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）的发生（P>0.05）。**结论**：TXA 序贯联合应用组的总失血量和引流量较局部应用组少，但在统计学上没有差异。两者在输血量、输血率、下肢周径方面结果没有统计学差异。2 种用药方式均不会增加下肢深静脉血栓发生的风险。

【关键词】氨甲环酸；全膝关节置换术；关节静脉联合序贯应用；失血量；下肢周径、血栓弹力图
【中图分类号】R687.42 【文献标志码】A 【收稿日期】2014-12-11

Efficacy and safety of intravenous and intra-articular sequential application of tranexamic acid during total knee arthroplasty

Zhao Zhi, Chen Hong, Tan Jixiang, Jian Changchun, Zhao Chen, Liang Xi, Huang Wei
(*Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To assess the impact of different administration methods of tranexamic acid on total blood loss volume following primary unilateral total knee arthroplasty. ***Methods***: Totally 70 patients receiving unilateral total knee arthroplasty were randomly divided into 3 groups. Tranexamic acid was given intra-articularly at the end of the operation in group A(24 patients) and intravenously as well as intra-articularly in group B(23 patients). Meanwhile, intra-articular injection of saline solution was performed in group C(23 patients). Total blood loss volume, transfusion rate, drainage volume, lower limb diameter(thigh and calf girth), D-dimer as well as thrombelastogram of 3 groups were measured and compared. ***Results***: Total blood loss volumes were (541 ± 210), (456 ± 216) ml and (731 ± 179) ml for three groups, respectively. Drainage volumes were (104 ± 44), (98 ± 48) ml and (160 ± 60) ml for each group. Both total blood loss volume and drainage volume were significantly higher in group C than the other two groups (P<0.05), while no significant difference was demonstrated between group A and group B (P>0.05). For other parameters like transfusion rate, lower limb diameter and deep venous thrombosis rate, no difference was detected among those 3 groups (P>0.05). ***Conclusion***: Sequential application of intra-articular and intravenous tranexamic acid could reduce, though not significantly, blood loss volume and drainage volume than intra-articular injection alone. No significant difference has been found in terms of transfusion rate, lower limb diameter, and deep venous thrombosis rate following two different application methods.

【Key words】tranexamic acid; total knee arthroplasty; intravenous and intra-articular sequential application; blood loss volume; lower limb diameter; thromboelastography

作者介绍：赵 智，Email：1532781789@qq.com。
研究方向：关节外科。
通信作者：黄 伟，Email：huangwei68@263.net。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150805.1534.002.html
（2015-08-05）

全膝关节置换术(total knee arthroplasty,TKA)能有效地缓解疼痛、矫正畸形、恢复患者活动功能，被认为是治疗终末期膝关节疾病的有效方法。但TKA围手术期的失血量较大(1 000~1 500 ml)，且不少患者因为术后组织间隙内渗血而出现下肢肿胀、疼痛，影响功能锻炼及康复[1]。因此，如何减少围手术期出血从而降低输血率及改善功能锻炼情况一直为骨科医生所关注。纤溶抑制剂氨甲环酸(tranexmic acid,TXA)已被大量文献证实可显著减少TKA患者失血量且并不增加深静脉血栓(deep vein thrombosis,DVT)发生率。然而，目前关于TXA运用的最佳方案尚无定论。本研究拟在既往文献结论的基础上，研究全身、局部序贯联合使用TXA对于TKA围手术期失血量及术后并发症的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性随机对照单盲研究，本研究符合重庆医科大学人体试验伦理委员会所制定的伦理学标准。选取2013年2月1日至2014年1月1日收治的因骨关节炎或创伤性关节炎拟行初次单侧TKA的患者作为研究对象，性别、年龄不限。排除标准包括：贫血(血红蛋白<90 g/L)、类风湿性关节炎、心、肺、肝、肾功能严重不全、先天性凝血功能障碍、既往曾有血栓栓塞病史，膝关节内翻、屈曲畸形>20°或关节活动度小于90°的患者也不纳入本次研究，以免术中为矫正畸形引起过度失血影响试验结果。

1.2 分组方式

所有被纳入者术前签署知情同意书，并根据信封法被随机分入3组。A组(n=24)于缝合关节囊后向关节腔内注射3 g TXA；B组(n=23)于止血带充气前30 min以10 mg/kg剂量静脉推注TXA，止血带放气前30 min以10 mg/kg剂量再次静脉推注TXA，并在缝合关节囊后向关节腔内注射1.5 g TXA；C组(n=23)在缝合关节囊后向关节腔内注射60 ml生理盐水。

1.3 术前测量

术前完善血红蛋白、红细胞压积、D二聚体、下肢深静脉B超等辅助检查并记录，同时测量患者身高、体质量、髌上10 cm、小腿(直径最大处)周径。

1.4 手术操作

手术由同组医生完成，患者均使用全身麻醉。切皮前于患肢大腿根部缚气囊止血带，压力维持在38 kPa。手术统一采用内侧髌旁入路，假体由LINK公司、施乐辉公司提供。缝合关节囊时安放引流管至关节腔，所有引流瓶去除负压，引流管放置后处于夹闭状态，直至术后3 h开放。术后24 h观察并记录引流量。

1.5 术后处理及测量

患者麻醉清醒后即开始股四头肌和腓肠肌的等长收缩锻炼，包括足的跖屈、背伸及大腿下压等动作，同时进行被动膝关节屈伸锻炼；术后24 h内拔除引流管，开始主动屈伸膝关节，并在助行器保护下行走。所有患者术后12 h开始口服利伐沙班每日10 mg抗凝治疗，持续到术后35 d，同时在住院期间每天接受下肢间歇性充气泵治疗。

以手术当天记录为0 d，术后第2天和第5天复查血常规、D二聚体及血栓弹力图，了解失血情况及下肢DVT发生风险。术后第3天及第7天测量髌上10 cm及小腿周径。若血红蛋白低于90 g/L或红细胞压积低于28%则输注红细胞悬液。术后3周患者到门诊随访下肢周径、下肢深静脉彩超、关节活动度及膝关节功能评分。

1.6 评价指标及计算

通过Nadler公式[2]计算患者总失血量：

总血容量(ml)=k1×身高(m)+k2×体质量(kg)+k3(表1)；

血红蛋白丢失量(g/L)=总血容量(ml)×[术前血红蛋白量(g/L)-术后5 d血红蛋白量(g/L)]×0.001；

总失血量(ml)=1 000×血红蛋白丢失量(g/L)/术前血红蛋白量(g/L)。

表1 公式中参数

Tab.1 Parameter in formula

公式参数	男	女
k1	0.366 9	0.356 1
k2	0.032 2	0.033 1
k3	0.604 1	0.183 3

1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0版软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，各独立样本间比较采用方差分析，组间多重比较采用方差分析中的Bonferroni法。分类资料采用卡方检验，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 样本选择

2013年12月至2014年8月共有78例行初次单侧TKA的患者，其中类风湿性关节炎患者5例、凝血功能障碍者1例、心功能不全者2例。余下的70例患者被随机分入3组，其中A组24例，B组23例，C组23例。

2.2 患者一般情况

3组之间的男女比例、年龄、体质指数、术前血红蛋白量等均无统计学差异(表2)。

2.3 总失血量及输血率

3组间整体比较有统计学差异(F=11.100，P=0.000)。A、B组平均总失血量分别为(541±210)、(456±216) ml，差异无

统计学意义（P=0.461），而 C 组的平均总失血量为（731 ± 179）ml，明显高于 A、B 2 组（P=0.006）（表 3）。3 组均没有输血病例。

2.4 引流量

3 组间整体比较有统计学差异（F=10.4，P<0.001）。A、B组术后 24 h 平均引流量分别为（104 ± 44）、（98 ± 48）ml，2 组之间没有统计学差异（P=1.000），C 组患者术后 24 h 平均引流量为（160 ± 60）ml，明显高于前 2 组（P=0.001）（表3）。

2.5 下肢肿胀情况

3 组术后 1 周髌上 10 cm 平均周径较术前分别增加了（6.20 ± 1.10）、（6.53 ± 1.20）、（6.51 ± 1.31）cm，整体比较差异无统计学意义（F=0.556，P=0.576）；两两比较差异无统计学意义（A:B、A:C、B:C 分别 P=1.000、1.000、1.000）。小腿平均周径较术前分别增加了（2.65 ± 0.49）、（2.65 ± 0.51）、（2.87 ± 0.64）cm，整体比较差异无统计学意义（F=1.230，P=0.297）；两两比较差异无统计学意义（A:B、A:C、B:C 分别 P=1.000、0.530、0.531）。见表 4。

2.6 凝血功能及下肢 DVT 发生率

3 组术后第 5 天 D 二聚体值分别为（6.11 ± 1.36）mg/L FEU、（6.86 ± 1.71）mg/L FEU、（6.62 ± 1.63）mg/L FEU，整体比较差异无统计学意义（F=1.38，P=0.258）；两两比较差异无统计学意义（A:B、A:C、B:C 分别 P=0.326、0.821、1.000）。术后 5 d 血栓弹力图最大振幅平均值分别为（69.99 ± 2.74）、（68.65 ± 4.38）、（68.73 ± 4.26）mm，3 组整体比较差异无统计学意义（F=0.896，P=0.413）；两两比较差异无统计学意义（A:B、A:C、B:C 分别 P=0.712、0.807、1.000）。其中 A 组有 1 例患者发生下肢 DVT，为小腿肌间血栓，但 3 组之间 DVT 发生率没有统计学差异。

3 讨 论

TKA 对于许多终末期膝关节疾病的良好疗效已得到大家所公认，但其所导致的围手术期大量失血问题仍未得到有效控制和解决。近年来，纤溶抑制剂 TXA 以起效快、副作用小、经济实惠等优点引起了越来越多的关注。TXA 能有效减少 TKA 患者围手术期失血，且不会增加下肢 DVT 发生率。但目前尚无为大家所公认的最佳用药剂量和给药途径。Wong 等[3]进行了 TKA 术中关节内使用不同剂量 TXA的随机对照研究，发现关节内使用 1.5 g 的患者平均失血量为 1 296 ml，关节内使用 3 g 的患者平均失血量为 1 208 ml，2 组之间没有统计学差异；而 Cid 等[4]也报道，TXA 静脉运用 10~35 mg/kg 与 135~150 mg/kg，两者之间输血率没有统计学差异；另一方面，Maniar 的研究结果表明术前、术中均以 10 mg/kg 剂量 TXA 静脉注射效果较好[5]。而 Seo

表 2 患者一般资料（$\bar{x} \pm s$）

Tab.2 Comparison of the patients' general information（$\bar{x} \pm s$）

一般信息	A组（n=24）	B组（n=23）	C组（n=23）	F/χ^2 值	P 值
年龄（岁）	65.4 ± 8.1	65.3 ± 7.2	68.0 ± 6.8	1.060	0.352
性别比例（男:女）	10:14	9:14	8:15	0.239	0.887
体质指数	25.6 ± 2.77	24.8 ± 3.36	24.7 ± 2.22	0.635	0.533
血红蛋白量（g/L）	124.2 ± 15.2	124.4 ± 15.2	129.0 ± 17.2	0.683	0.509

表 3 患者总失血量及引流量（ml）（$\bar{x} \pm s$）

Tab.3 Total blood loss and volume of drainage of the patients（ml）（$\bar{x} \pm s$）

变量	A组（n=24）	B组（n=23）	C组（n=23）	F值	P 值
总失血量	541 ± 210[a]	456 ± 216[b]	731 ± 179[c]	11.2	<0.001
引流量	104 ± 44[d]	98 ± 48[e]	160 ± 60[f]	10.5	<0.001

注：a，总失血量 A 与 B 比较 P=0.461；b，总失血量 B 与 C 比较 P<0.001；c，总失血量 A 与 C 比较 P=0.006；d，引流量 A 与 B 比较 P=1.00；e，引流量 B 与 C 比较 P<0.001；f，引流量 A 与 C 比较 P=0.001

表 4 患者下肢周径增加值（cm）（$\bar{x} \pm s$）

Tab.4 Added diameters of the patient' s legs（cm）（$\bar{x} \pm s$）

变量	A组（n=24）	B组（n=23）	C组（n=23）	F 值	P 值
髌上 10CM	6.20 ± 1.10[a]	6.53 ± 1.20[b]	6.51 ± 1.31[c]	0.556	0.576
小腿周径	2.65 ± 0.49[d]	2.65 ± 0.51[e]	2.87 ± 0.64[f]	1.240	0.297

注：a，髌上 10 cm 周径增加值 A 与 B 比较 P=1.00；b，髌上 10 cm 周径增加值 B 与 C 比较 P=1.00；c，髌上 10 cm 周径增加值 A 与 C 比较 P=1.00；d，小腿周径增加值 A 与 B 比较 P=1.00；e，小腿周径增加值 B 与 C 比较 P=0.531；f，小腿周径增加值 A 与 C 比较 P=0.530

等[6]对比了局部和全身用药(剂量均为 1.5 g)的效果,发现局部用药组比全身用药组总失血量减少了 100 ml。综合已有的结果,可得出以下结论,即全身序贯小剂量用药效果优于单次大剂量给药,局部用药效果要优于静脉内用药[7-9],而不管是全身还是局部用药,过度加大剂量不能明显减少失血和输血率。

由于目前尚无全身、局部联合序贯使用 TXA 的报道,作者选择了术前、术中静脉序贯推注 10 mg/kg TXA 联合关节内注射 1.5 gTXA 作为试验组,并将单纯关节内注射 3 gTXA 以及空白组作为对比,以探讨全身、局部联合序贯用药在药物有效性及安全性上的影响。静脉用药可使药物全身吸收[3],使得局部用药无法到达的关节周围组织,如肌肉、皮下脂肪等也可达到足够的血药浓度而发挥抗纤溶作用;另一方面,局部用药后药物能够更直接更快速地作用于截骨创面[9],因此两者可相互弥补,这是全身、局部联合用药的理论基础。其次,纤维蛋白溶解系统的激活开始于手术的创伤,并且在运用止血带后得到增强,在止血带充气前 30 min 第 1 次全身给药可阻断止血带充气后的层叠式纤溶系统激活反应[8,10-12],这是全身序贯用药的理论基础。本研究发现,联合序贯用药在减少总失血量和引流量方面要优于局部用药,但两者无显著的统计学差异,该现象的原因尚不清,也许与样本量太小或药物封顶效应等有关。

目前已有大量文献证实[13-15],TXA 的使用不会增加下肢 DVT 发生的风险,但文献中对 DVT 的诊断均依赖于临床症状如下肢肿胀、疼痛以及 D 二聚体、下肢深静脉彩超[16],敏感性及特异性均不高。本研究引入血栓弹力图这种量化的表达形式来评判 DVT 的发生,可更直观地反映其风险。血栓弹力图(图 1)中与 DVT 密切相关的就是最大振幅,此项指标反映了血小板的聚集功能[17]。从图形可以看出,TXA 作为 1 种抗纤维蛋白溶解药物主要影响纤维蛋白溶解速率,而不会影响 MA 本身,也就是说不会增强血栓的发生率。A、B 组与 C 组的 MA 值没有统计学意义,说明使用 TXA 与否患者发生 DVT 的风险没有差异。结合临床表现、D 二聚体及下肢深静脉 B 超的判断,发现 A 组中有 1 例患者发生了下肢深静脉血栓,但各组 DVT 发生率并没有统计学差异。这也和其他作者得出的结果一样。

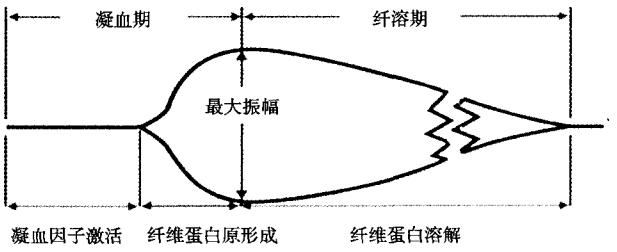


图 1 血栓弹力图

Fig.1 Thromboelastography

本研究存在几点不足:首先,病例数较少,可能出现假阴性结果影响判断;其次,仅对患者失血量、DVT 发生率等结果进行了对比分析,没有更深入地比较 2 组患者长期的功能恢复情况和远期疗效。此外,试验所采用的整体剂量偏大,在以后的研究中,可尝试采用更少量的药物,观察其对结果的影响。

综上所述,全身、局部联合序贯使用 TXA 在减少 TKA 围手术期失血量方面效果略优于局部用药,且并不增加 DVT 发生风险,后续研究将着重于探讨更加优化的用药方案和剂量。

参 考 文 献

[1] Yang ZG,Chen WP,Wu LD,et al.Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty:a meta-analysis[J].J Bone Joint Surg Am,2012,94(13):1-7.

[2] Roy SP,Tanki UF,Dutta A,et al.Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty[J].Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,2012,20(12):2494-2501.

[3] Wong J,Abrishami A,El Beheiry H,et al.Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty:a randomized,controlled trial[J].J Bone Joint Surg Am,2010,92(15):2503-2513.

[4] Cid J,Lozano M.Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty:results of a meta-analysis of randomized controlled trials[J].Transfusion,2005,45(8):1302-1307.

[5] Maniar RN,Kumar G,Singhi T,et al.Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty:a prospective randomized controlled study in 240 patients[J].Clin Orthop Relat Res,2012,470(9):2605-2612.

[6] Seo JG,Moon YW,Park SH,et al.The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty[J].Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,2012,21(8):1869-1874.

骨科学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000771

HPLC法检测兔胫骨及骨髓中的左氧氟沙星

王 琦[1],黄 伟[1],梁 熙[1],胡 宁[1],周 年[1],赵 辰[1],孙泽绪[1],于 超[2],张 晶[2],夏春勇[2]
(1. 重庆医科大学附属第一医院骨科,重庆 400016;2. 重庆医科大学生命科学研究院,重庆 400016)

【摘 要】**目的**:建立反相高效液相色谱仪(high performance liquid chromatography,HPLC)检测兔胫骨及骨髓中左氧氟沙星的方法,用于评价纳米微球载左氧氟沙星可控降解骨修复材料中的左氧氟沙星在兔局部骨组织及骨髓中的缓释特点。**方法**:分别将不同浓度左氧氟沙星加入空白胫骨、骨髓,以环丙沙星作为内标,采用 Sepax BR-C18(250 mm×4.6 mm 5 μm)色谱柱,流动相为:0.01 mol/L 磷酸二氢钾—甲醇—0.5 mol/L 四丁基溴化铵(75:25:4),流速:1.0 ml/min,柱温:40 ℃,紫外检测波长 290 nm。评价指标为:专属性、检测线、定量线、回收率、稳定性、精密度。**结果**:当胫骨中的左氧氟沙星浓度在 0.05 μg/ml~300 μg/ml 范围内线性关系良好(r=0.999);低、中、高 3 个浓度的方法回收率分别为(108.81±1.14)%、(96.85±3.64)%、(114.38±0.27)%;提取回收率分别为(110.92±0.42)%、(110.48±0.97)%、(80.39±0.08)%;日内精密度的 RSD 分别为 1.30%、0.23%、5.51%;日间精密度的 RSD 分别为:7.09%、3.71%、2.55%,样品稳定性良好。骨髓中的左氧氟沙星浓度在 0.01 μg/ml~300 μg/ml 范围内线性关系良好(r=0.999);低、中、高 3 个浓度的方法回收率分别为(91.67±3.73)%、(101.77±0.26)%、(87.72±0.72)%;提取回收率分别为(102.97±0.81)%、(87.00±0.62)%、(99.97±1.15)%;日内精密度的 RSD 分别为 1.49%、1.06%、0.11%;日间精密度的 RSD 分别为:5.61%、2.56%、2.37%,样品稳定性良好。**结论**:本方法操作简便、灵敏、稳定、回收率高,适用于检测新型载药骨修复材料中的左氧氟沙星在兔局部骨组织中的分布。

【关键词】高效液相色谱法;左氧氟沙星;胫骨;骨髓;兔
【中图分类号】R681.21;R917.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-04-19

作者介绍:王 琦,Email:wangqichongyi@163.com,
研究方向:骨关节外科。
通信作者:黄 伟,Email:huangwei68@263.net。
基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(编号:2013AA032203);重庆市研究生科研创新基金资助项目(编号:CYS14121)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150910.1839.028.html (2015-09-10)

[7] Hiippala ST,Strid LJ,Wennerstrand MI,et al.Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty[J].Anesth Analg,1997,84(4):839-844.
[8] Kalairajah Y,Simpson D,Cossey AJ,et al.Spriggins AJ Blood loss after total knee replacement:effects of computer-assisted surgery[J].J Bone Joint Surg Br,2005,87(11):1480-1482.
[9] Krohn CD,Sorensen R,Lange JE,et al.Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery[J].Eur J Surg,2003(588):57-61.
[10] Jansen AJ,Andreica S,Claeys M,et al.Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty[J].Br J Anaesth,1999,83(4):596-601.
[11] Tanaka N,Sakahashi H,Sato E,et al.Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee[J].J Bone Joint Surg Br,2001,83(5):702-705.
[12] Irisson E,Hémon Y,Pauly V,et al.Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery[J].Orthop Traumatol Surg Res,2012,98(5):477-483.
[13] Abrishami A,Chung F,Wong J.Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump,surgery:a systematic review and meta-analysis[J].Can J Anaesth,2009,56(3):202-212.
[14] Ishida K,Matsumoto T,Tsumura N,et al.Mid-term outcomes of computer-assisted total knee arthroplasty[J].Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,2011,19(7):1107-1112.
[15] Zufferey P,Merquiol F,Laporte S,et al.Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery?[J].Anesthesiology,2006,105(5):1034-1046.
[16] Onodera T,Majima T,Sawaquchi N,et al.Risk of deep venous thrombosis in drain clamping with tranexamic acid and carbazochrome sodium sulfonate hydrate in total knee arthroplasty[J].J Arthroplasty,2012,27(1):105-108.
[17] Reikvam H,Steien E,Hauge B,et al.Thrombelastography[J].Transfus Apher Sci,2009,40(2):119-123.

(责任编辑:关蕴良)