



· 综述 ·

# 氨甲环酸在髌关节置换术中应用的研究进展

李书毅<sup>(综述)</sup> 张卫<sup>(审校)</sup> (南华大学附属南华医院关节运动科 湖南衡阳 421002)

**摘要:** 氨甲环酸(Tranexamic Acid, TXA)目前作为一种抗纤维蛋白溶解药广泛应用于关节置换术中,大大降低了围手术期出血量和输血率,因此成为国内外专家研究的热点,已有大量研究证明了氨甲环酸的有效性 & 安全性,同时也有不少学者对此持保留态度,根据给药方式不同,氨甲环酸的使用可分为静滴、局部关节腔浸泡、静滴联合局部关节腔浸泡和口服四种,给药剂量可以按照药物/体重比例使用或者直接给予总量为1.5g或3.0g的氨甲环酸;应用时机主要有术前、术中、术后使用三种方式。但是,关于氨甲环酸的给药方式和剂量世界范围内尚未形成统一共识,因此,寻求一种最佳的给药方式和剂量以使氨甲环酸最合理的应用于关节置换术中,是学者们关注的重点,也是急切需要解决的问题。

**关键词:** 氨甲环酸 髌关节置换 出血量 综述

**中图分类号:** R687.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2018)03-400-03

## 1 引言

近年来,髌骨骨折、股骨头坏死、老年骨质疏松等髌关节疾病发病率逐年上升,严重降低了此类人群的生活质量,关节重建手术是常用的治疗方法,给终末期髌关节疾病患者带来了福音,但人工关节置换手术术中及术后的大量出血始终是临床医生面临的重大挑战:有学者指出THA围手术期平均总失血量为1023至1785毫升<sup>[1]</sup>。Bong等人研究发现,TKA术后血损失的范围可以1000毫升和2000毫升之间<sup>[2]</sup>,可见,人工关节置换术围手术期大量失血是全世界关节外科领域所面临并研究的突出问题。输血是常规而有效的解决上述问题的方法,但有其风险性,包括可能导致感染,移植抗宿主病,溶血和输血相关急性肺损伤的风险<sup>[3]</sup>。另外血液制品价格昂贵,供不应求。也是外科手术面临的难题。有文献报道,很多学者通过一些方法来减少围手术期失血量及输血率,包括术前自体血储存,口服铁剂,术中控制性降压,术中或术后自体血液的回输等等,但是此类方法效果有限,自体血回输尚存在回输的引流血血红蛋白含量较低、已发生溶血、影响机体凝血系统、回输后低蛋白血症情况改善不理想和费用高等问题<sup>[4]</sup>,临床需求的缺口难以满足,因此,如何减少关节置换术围手术期出血量成为全球关节外科医生关注的焦点和急需解决的问题。手术操作过程中局部出血,如剥离软组织、截骨,扩髓腔等等;以及松开止血带后引起的对凝血系统、纤溶系统的影响是导致失血的主要原因<sup>[5]</sup>。近年来,氨甲环酸的使用减少了关节置换术围手术期出血量。氨甲环酸作为一种抗纤溶药物,在1995年首次应用于胸外科手术,而后逐渐在心外科、肝胆外科及妇科等手术中得到应用,止血效果肯定。

## 2 药理

氨甲环酸(TXA),化学名称为对氨甲基环己烷甲酸,是合成赖氨酸类似物(氨基酸赖氨酸的合成衍生物),作为纤维蛋白溶解的有效抑制剂,作用是由纤溶酶原和纤溶酶的可逆复合物的形成引起的,它抑制纤维蛋白溶解并防止纤维蛋白凝块的溶解,并且作用于纤溶酶诱导的血小板聚集的部分阻断<sup>[6]</sup>。TXA可以形成纤维蛋白结构的稳定性和防止血块溶解,特别是当纤维蛋白形成受损时,反复出血或过度出血时的止血效果佳。其对维持纤维蛋白基质的作用可以进一步增强胶原合成,增加组织的弹性<sup>[7]</sup>。TXA被迅速吸收。大约90%的剂量在24h内在尿中排出;血浆半衰期约为2小时,治疗水平维持6-8小时。其作用是保留凝块,使止血机制更有效,降低出血的强度和风险;使用方法可以经静脉给药和局部给药<sup>[8]</sup>。Grassin等人研究表明,不同剂量的TXA有不同的作用机制:低剂量的TXA通过竞争LBS,能抑制纤溶酶原的活化作用;高剂量的TXA还能直接抑制纤溶酶的蛋白溶解酶活性,也能抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶的活性,因此在围手术期止血和降低输血率方面效果更佳<sup>[9]</sup>。另外,TXA不同的血药浓度对抑制纤溶反应的程度相应不同,当血药浓度达100mg/L时,抑制纤溶反应的程度最高<sup>[10]</sup>。对于人体不同的组织,TXA在达到最佳效应时间方面仍有不同:在血浆中,30min即可达最佳效应,而在肌肉组织,则需要2小时<sup>[11]</sup>。此外,TXA作用于血管壁,可降低其通透性,因此能抑制

变态反应。Ahlberg<sup>[12]</sup>等学者的研究表明术前静滴10mg/kgTXA,可迅速到达关节囊内部,并与血浆浓度相同。Benoni<sup>[13]</sup>指出TXA的作用机理是对关节局部产生影响,而非人体循环系统。

## 3 安全性、不良反应

TXA作为合成赖氨酸类似物,一种纤溶酶原抑制剂,理论上,其有导致血管阻塞、血栓形成的风险,少数学者报道了其导致了肺栓塞(PE)、深静脉血栓形成(DVT)。然而更多的研究表明,少数患者使用TXA术后出现DVT、PE的情况,经过统计学分析,使用组与未使用组两者之间并无统计学差异<sup>[14]</sup>。事实上,TXA减少纤维蛋白的分解,但它本身不是促凝血剂,而是对人体正在进行的出血产生作用。这使得它非常适合用于减少术后出血,同时,人体内的纤溶系统和凝血系统是独立的存在,它作用于人体抗纤溶系统,但对纤维蛋白形成的影响几乎没有,因此并不会增加血栓发生率,Irsson等<sup>[15]</sup>报道,在初次THA患者围手术期使用TXA,不会增加深静脉血栓和肺栓塞的发生率。但是,TXA的使用有其严格的适应症,应排除以下情况:既往有血栓栓塞病史(深静脉血栓、肺栓塞)、对氨甲环酸过敏者、血栓形成高危者(房颤、心脏支架术后)、心血管疾病(6个月内发生的心肌梗死、心绞痛、心衰)、及脑血管病变、肝肾功能不全或后天性凝血功能障碍的患者<sup>[16]</sup>,TXA经肾排出,半衰期约为3小时,比如,经静脉给药10mg/kg,1h之后会排出30%,24h后会排出约90%<sup>[17]</sup>,无药物残留方面风险,对于肾功能不全的患者,TXA会出现排出障碍,于人体内的半衰期相应延长,因为TXA于人体排出要通过肾小球的滤过作用,需慎用

## 4 氨甲环酸在全髌关节置换术中的用法及用量的研究

关于氨甲环酸的用法,目前国内外主要有四种方法:静滴、口服、关节腔局部给药以及静脉联合局部给药。在这四种方法中,以静滴最为常用。不论何种给药方式,国内外大量学者已证实其在围手术期的安全性及有效性,同时也有少数学者的研究显示了相反的结果,因此,TXA在全髌关节置换术中的用法、用量、有效性、安全性尚未形成共识,有待更多的研究进一步论证。

### 4.1 氨甲环酸髌关节置换术围手术期的口服给药

氨甲环酸的口服给药优点是给药方式简单易操作,相比于静脉给药,国内外学者对此种给药方式的研究相对较少。Irwin<sup>[18]</sup>在2013年11月发表了一篇回顾性研究,对静滴与口服用药进行了对比,在他的研究中,样本总量为3000,其中使用静脉滴注TXA的患者2698名(使用剂量为15mg/kg),使用口服的患者302名(使用剂量为25mg/kg),结果显示:静脉组的输血率要显著高于口服组(P=0.019),两组的住院时间,再入院率,引起感染,中风,消化道出血,心肌梗塞,肺炎,深静脉血栓形成和肺栓塞之间的差异无统计学意义,安全性是相似的。但在口服的不同剂量方面,对其安全性及有效性,尚不能给出确定的结论。

### 4.2 氨甲环酸在全髌关节置换术中经静脉给药

静滴给药是目前国内外各大医院最常见的给药方法,方式又包括



以下四种：术前单一给药、术中给药及术后给药，相互间也可联合、重复给药，大量学者已证实其有效性及安全性，Poeran J<sup>[19]</sup>等人对美国 872416 名接受髋关节和膝关节置换术的患者进行了一项回顾性分析，结果显示：使用 TXA 的患者能显著降低术后异体及自体输血量，TXA 的剂量与输血量降低呈相关性，并不增加血栓栓塞、急性肾功能衰竭等并发症的风险。但是哪一种方式对减少围手术期失血量的效果最好，尚未达成一致意见。多数研究<sup>[20]</sup>表明术前给药方式在减少失血量方面优于其他方式，另外，也有研究表明，术前静滴联合术后静滴的方式相比于术前单一静滴方式无明显差异<sup>[21]</sup>。在减少术中失血量方面，TXA 的作用也未形成统一，Singh 等学者认为<sup>[22]</sup>在减少术中失血量方面，TXA 无作用。HsuCH 进行了一项前瞻性双盲研究，随机选出 60 例行单侧 THA 患者，随机分成研究组（30 名，术前及术后分别经静脉给予 1gTXA）和安慰剂组（30 名，术前术后予以等量生理盐水），结果显示：研究组平均术中失血量为 441ml（150-800），安慰剂组为 615ml（50-1580）， $P=0.044$ ，两组差异有统计学意义，两组术后均无伤口感染并发症及静脉血栓栓塞事件发生<sup>[23]</sup>。虽然经静脉使用氨甲环酸最常用，但是在使用多少剂量方面尚未达成共识。药典中建议每次 0.25-0.5g，加入生理盐水 200ml 或 5% 葡萄糖中静脉滴注，每天 0.75-2.0g。术前单一静脉给药常用剂量为 10-20mg/kg 或者 1g，英国学者 McConnell, Shewalei<sup>[24]</sup>等人的研究表明，手术前接受 10mg/kgTXA 可以减少术中及术后失血。而 Garnet 等人的研究结果则与此相反，他们通过对 50 名患者随机使用 10mg/kg 的 TXA 与等量生理盐水，分成实验组和对照组，结果显示：两组患者术中失血量、围手术期总失血量及术后血红蛋白组间差异无统计学意义，实验组需要输血的患者甚至比对照组更多<sup>[25]</sup>。根据目前的研究，术前给药 15、20mg/kg 或 1g 的剂量，国内外学者在其在减少围手术期失血及安全性方面基本达成一致意见<sup>[26-27]</sup>。

#### 4.3 氨甲环酸在全膝关节置换术中局部给药

局部给药即是关节腔局部予以 TXA 的方法，方式主要是浸泡，局部施用易操作，可在出血部位提供最大浓度的氨甲环酸，有学者对局部给药和静脉给药进行了对比。Alshryda<sup>[28]</sup>等人进行的一项随机对照试验表明局部应用氨甲环酸可有效减少全膝关节置换术后失血量和输血量，并可有效避免经静脉使用氨甲环酸后可能出现的并发症。据文献报道，局部予以 TXA 的时机主要是在手术切口缝合前和术后 2-3h 经引流管注入关节腔及深部组织。Soni 等人<sup>[29]</sup>的研究表明，局部关节腔使用 TXA 与一次手术中三次静脉给药对比，止血效果差异无统计学意义，相比于静脉使用，局部使用有其优势，对于经静脉使用 TXA 可能导致潜在风险的患者（比如患有静脉栓塞症、心血管疾病以及肾功能不全等病史），局部使用可以避免此类风险。Wong 认为局部应用导致全身吸收降低 70%，因此可能成为全身给药的更安全的替代方案<sup>[30]</sup>。Patel<sup>[31]</sup>一项前瞻随机试验研究，亦是通过对静脉与局部应用氨甲环酸后血红蛋白量、引流量及输血量等指标进行对比，结果认为静脉与局部给药两种方式具有一致的效果，而无明显差别。对于局部给药的剂量，一些学者通过对围手术期多次局部使用 TXA 进行对比，其用药的总剂量常在 2-3g，美国学者 Koning<sup>[32]</sup>的研究结果显示局部予以 3mg/100ml 生理盐水的剂量，显著降低了术后出血和输血风险。当不使用 TXA 时，THA 的失血量分别高出 25%。Hgb 下降分别高 27%。Yue<sup>[33]</sup>进行了一项随机双盲对照试验，纳入 101 名患者，以评估高剂量 3g 局部 TXA 在 THA 中的效果，结果显示，3g 局部 TXA 可以在不增加深静脉血栓形成（DVT），肺栓塞（PE）及其他并发症的风险的情况下将输血从 22.4% 显著减少至 5.7%（ $P<0.05$ ）。局部使用 TXA 显著减少了总失血量，HB 和 HCT 下降幅度低于安慰剂组。然而，Martin 等人的研究使用浓度为 2g/100ml，结果显示与安慰剂组对比，此剂量可降低术后血红蛋白水平（ $P=0.013$ ），但并未降低输血量（ $P=0.423$ ）<sup>[34]</sup>。综上所述，局部给药的安全性基本达成一致意见，但局部给药与静脉给药的优劣、局部使用氨甲环酸的方式、剂量及有效性仍未形成共识，需要进一步研究。

#### 4.4 氨甲环酸在全膝关节置换术中静脉联合局部应用 TXA

在静脉使用和局部使用相对成熟后，很多学者开始探讨静脉联合局部的给药方式，目前也是研究的热门，大部分学者认为联合使用在降低围手术期失血量及输血量方面的效果优于单一局部使用或者单一静脉使用，同时不会增加血栓栓塞、伤口感染等并发症的风险。Yangbai<sup>[35]</sup>等人 2017 年的一项 Meta 分析结果显示静脉联合局部 TXA 给药可以有效减少失血量、血红蛋白下降和输血需求而不增加血栓栓塞并发症的发生率。HuangZ<sup>[36]</sup>等人证明了联合静脉与局部应用 TXA 比任何一种单一给药的方法都更能降低围手术期失血量。我国学者孙世伟<sup>[37]</sup>等人进行了一项随机对照试验，统计结果显示在失血量、输血量联合组均低于单一静脉组，差异有统计学意义，联合组术后第 1 天、第三天的血红蛋白以及红细胞压积高于单一静脉组，组间差异有统计学意义。两组患者 DVT、PE 发生率差异无统计学意义。综上，国内外学者都做了研究证明静脉联合局部使用 TXA 的有效性优于单一静脉组或者单一局部组，但最佳的给药方式及给药剂量仍需更多的样本对照研究。

#### 5 展望

综上所述，目前已知的 TXA 给药途径主要为四种，在 THA 围手术期合理使用可以取得良好的止血效果，减轻患者痛苦及经济负担，国内外学者的大量研究表明 TXA 在降低失血量及输血量方面的有效性，同时不增加 DVT、PE 等并发症的发生率，但在给药途径、剂量方面仍存在争议，仍需大量真实可靠的研究进一步明确。

#### 参考文献

- [1]Borgen PO,Dahl OE.Blood loss in cemented THA is not reduced with postoperative versus preoperative start of thromboprophylaxis[J].Clinical orthopaedics and related research,2012,470(9):2591-2598.
- [2]Bong MR,Patel J,Chang E,et al.Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty[J].The Journal of arthroplasty,2004,19(3):281-287.
- [3]Janakakis EC.Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention[J].Blood,2009,113(15):3406-3417.
- [4]武其文,胡丽华.人类输血技术发展的历史回顾及思考[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2008(07):77-80.
- [5]Sukeik M,Alshryda S,Haddad FS.Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement[J].The Journal of bone and joint surgery. British volume,2011,93(1):39-46.
- [6]Rocha V.M, Barros A.G.C, Gomes N.L,et al.Uso do ácido tranexâmico no controle do sangramento de cirurgias de escoliose toracolombar com instrumentação posterior.Rev Bras Ortop.2015;50(2):226-231.
- [7]Fiechtner BK,Nuttall GA,Johnson ME,et al.Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass[J].Anesthesia and analgesia,2001,92(5):1131-1136.
- [8]Sadigursky D,Andion D,Boureau P,et al.EFFECT OF TRANEXAMIC ACID ON BLEEDING CONTROL IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY[J].Acta ortopedica brasileira,2016,24(3):131-136.
- [9]Grassin-Delyle S,Tremey B,Abe E,et al.Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J].British journal of anaesthesia,2013,111(6):916-924.
- [10]Tengborn L,Blomback M,Berntorp E.Tranexamic acid-an old drug still going strong and making a revival[J].Thromb Res,2015,135(2):231-242.
- [11]McCormack PL.Tranexamic acid:a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis [J]. Drugs, 2012,72(5): 585-617.
- [12]Ahlberg A,Eriksson O.Diffusion of tranexamic acid to the joint[J].Acta orthopaedica Scandinavica,1976,47(5):486-488.



- [13]Benoni G,Lethagen S.The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty[J].Thrombosis research,1997,85(3):195-206.
- [14]Garneti N.Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of tranexamic acid[J].The Journal of arthroplasty,2004,19(4):488-492.
- [15]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].Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR,2012,98(5):477-483.
- [16]Patel JN,Spanyer JM,Smith LS,et al.Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study[J].The Journal of arthroplasty,2014,29(8):1528-1531.
- [17]Gill JB.The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: a meta-analysis[J].The Journal of arthroplasty,2006,21(6):869-873.
- [18]Irwin A,Khan SK,Jameson SS,et al.Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures[J].The bone & joint journal,2013,95-B(11):1556-1561.
- [19]Poeran J,Rasul R,Suzuki S,et al.Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety[J].BMJ (Clinical research ed.),2014,349(0):g4829.
- [20]Claeys MA,Vermeersch N.Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery[J].Acta chirurgica Belgica,2007,107(4):397-401.
- [21]Phillips SJ,Chavan R,Porter ML,et al.Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery?[J].The Journal of bone and joint surgery. British volume,2006,88(9):1141-1142.
- [22]Singh J,Ballal MS,Mitchell P.Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty[J].Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong),2010,18(3):282-286.
- [23]Hsu CH,Lin PC,Kuo FC.A regime of two intravenous injections of tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total hip arthroplasty: a prospective randomized double-blind study[J].The bone & joint journal,2015,97-B(7):905-910.
- [24]McConnell JS,Shewale S,Munro NA,et al.Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray[J].Acta orthopaedica,2011,82(6):660-663.
- [25]Garneti N.Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of tranexamic acid[J].The Journal of arthroplasty,2004,19(4):488-492.
- [26]Johansson T,Pettersson LG.Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients[J].Acta orthopaedica,2005,76(3):314-319.
- [27]傅峥,张健,姚海.氨甲环酸对全髋关节置换术隐性失血的影响[J].重庆医科大学学报,2012,37(04):359-361.
- [28]Alshryda S,Mason J,Sarda P,et al.Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H)[J].The Journal of bone and joint surgery. American volume,2013,95(21):1969-1974.
- [29]Soni A,Saini R,Gulati A,et al.Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty[J].The Journal of arthroplasty,2014,29(8):1525-1527.
- [30]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].The Journal of bone and joint surgery. American volume,2010,92(15):2503-2513.
- [31]Patel JN,Spanyer JM,Smith LS,et al.Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study[J].The Journal of arthroplasty,2014,29(8):1528-1531.
- [32]Konig G,Hamlin BR.Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty[J].The Journal of arthroplasty,2013,28(9):1473-1476.
- [33]Yue C,Kang R,Yang P,et al.Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial[J].The Journal of arthroplasty,2014,29(12):2452-2456.
- [34]Martin JG,Cassatt KB,Kincaid-Cinnamon KA,et al.Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty[J].The Journal of arthroplasty,2014,29(5):889-894.
- [35]Sun Y,Jiang C.A systematic review and meta-analysis comparing combined intravenous and topical tranexamic acid with intravenous administration alone in THA[J].PloS one,2017,12(10):e0186174.
- [36]Huang Z,Ma J,Shen B.Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J].The Journal of arthroplasty,2014,29(12):2342-2346.
- [37]孙世伟,杨隆,谢水安,王健,徐如彬.静脉联合局部应用氨甲环酸在全髋关节置换中的作用[J].中国组织工程研究,2016,20(48):7149-7155.

(上接第399页)

结核诊断可采用的方法较多,但每种方法均存在一定的局限性,DR与CT诊断为临床中比较常用的方法之一,这两种诊断方法均可较为清晰的显示出肺结核病灶,尤其是隐微性病灶,促进诊断准确率的提高,并有利于正确的开展鉴别诊断工作,临床应用价值较高。

#### 参考文献

- [1]叶晓雪,许崇永.多层螺旋CT在肺结核诊断及分型中的应用价值[J].医学影像学杂志,2014,11(02):321-323.
- [2]梁海川.多层螺旋CT在肺结核诊断和鉴别诊断中的临床应用价值[J].航空航天医学杂志,2014,15(01):52-53.
- [3]邱文彪.DR摄影与多层螺旋CT扫描在诊断空洞型肺结核中的应用对比[J].深圳中西医结合杂志,2014,25(02):118-119.
- [4]刘亚斌,宋晓琴,白琛,等.CT、DR对肺结核合并肺癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2016,26(11):1872-1874.
- [5]李庆明,冯美琼.DR摄影与多层螺旋CT扫描在诊断空洞型肺结核中的应用对比[J].临床肺科杂志,2012,19(07):1343-1344.
- [6]赵士金.X线与CT在诊断空洞型肺结核中的应用价值对比分析[J].临床医学研究与实践,2016,10(15):73.
- [7]钱发良.肺结核的临床诊断和治疗中的CT应用价值分析[J].现代诊断与治疗,2015,15(01):202-203.
- [8]刘国利.低剂量螺旋CT与X线在肺结核诊断中的应用价值分析[J].中国卫生产业,2013,15(35):96-97.