

• 药物与临床 •

# 氨甲环酸与尖吻蝮蛇血凝酶对老年股骨转子间骨折内固定手术止血效果比较

崔璨<sup>1</sup> 高化<sup>2</sup> 陈文韬<sup>2</sup> 程晟<sup>1</sup> 沈素<sup>1</sup> 王宝军<sup>2</sup>

(首都医科大学附属北京友谊医院 1.西药剂科 2.骨科 北京 100050)

**摘要** 目的 比较氨甲环酸与尖吻蝮蛇血凝酶对老年股骨转子间骨折内固定手术的止血效果及安全性。方法 股骨转子间骨折行内固定手术治疗的老年患者 100 例,随机分为氨甲环酸组和尖吻蝮蛇血凝酶组(血凝酶组),各 50 例。氨甲环酸组切口前 30 min 给予氨甲环酸 1 g 静脉滴注,关闭切口前将氨甲环酸 1 g 稀释至 20 mg · mL<sup>-1</sup>于筋膜下及肌内注射。血凝酶组切口前 15 min 单次缓慢静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶 2 U。观察指标:手术前后血红蛋白、红细胞计数、血小板压积,记录显性失血量、输血率、输血量、不良事件的发生情况。根据 Gross 线性方程计算围术期总失血量和隐性失血量。结果 氨甲环酸组和血凝酶组隐性失血量分别为(215.17±148.65) mL(340.27±170.85) mL( $P<0.01$ ),输血量分别为(140.30±161.48) mL(207.20±182.59) mL( $P<0.05$ ),手术后 D-二聚体分别为(4.45±4.16) mg · L<sup>-1</sup>(10.09±8.18) mg · L<sup>-1</sup>( $P<0.01$ )。两组显性失血量、输血率及末次随访时不良事件发生率均差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。结论 氨甲环酸对老年转子间骨折内固定术止血效果优于尖吻蝮蛇血凝酶,尤其可减少隐性失血量。

**关键词** 氨甲环酸;尖吻蝮蛇血凝酶;转子间骨折;止血;失血量

中图分类号 R973.1;R683.42

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2021)09-1228-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.09.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Comparison of Tranexamic Acid and Hemocoagulase Agkistrodon on Hemostatic Effect in Internal Fixation Surgery for Senile Femoral Trochanter Fracture

CUI Can<sup>1</sup>, GAO Hua<sup>2</sup>, CHEN Wentao<sup>2</sup>, CHENG Sheng<sup>1</sup>, SHEN Su<sup>1</sup>, WANG Baojun<sup>2</sup> (1. Department of Clinical Pharmacy; 2. Department of Orthopedic, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the safety and effect of tranexamic acid and hemocoagulase agkistrodon on hemostatic function in internal fixation for senile femoral trochanter fracture. **Methods** One hundred patients with femoral trochanter fractures undergoing orthopedic surgery were randomly divided into tranexamic acid and hemocoagulase agkistrodon groups, 50 cases in each group. Thirty minutes before the skin incision, tranexamic acid group was intravenously dripped with 1 g of tranexamic acid and before closing the incision, 1 g of tranexamic acid was diluted to 20 mg · mL<sup>-1</sup> for subfascial and intramuscular injection. Hemocoagulase agkistrodon group was injected with 2 U of hemocoagulase agkistrodon, 15 min before operation. Hemoglobin, red blood cell count and platelet hematocrit before and after surgery were detected. Apparent blood loss, blood transfusion rate, blood transfusion volume and occurrence of adverse events in each group were recorded. According to the Gross linear equation, the total blood loss and latent blood loss were calculated for the two groups during the perioperative period.

**Results** The latent blood loss in the tranexamic acid group and hemocoagulase agkistrodon group were (215.17±148.65) mL and (340.27±170.85) mL, respectively ( $P<0.01$ ). The blood transfusion volume were (140.30±161.48) mL and (207.20±182.59) mL respectively ( $P<0.05$ ), postoperative D-dimer were (4.45±4.16) mg · L<sup>-1</sup> and (10.09±8.18) mg · L<sup>-1</sup> ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in significant blood loss, blood transfusion rate and the incidence of adverse events at the last follow-up between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Tranexamic acid is better than hemocoagulase agkistrodon in hemostatic effect on senile femoral trochanter fracture, especially for latent blood loss.

**KEY WORDS** Tranexamic acid; Hemocoagulase agkistrodon; Femoral trochanter fracture; Hemostasis; Blood loss

股骨转子间骨折占老年髋部骨折的约 46.4%<sup>[1]</sup>, 由于其病死率高、预后差常被称为人生最后一次骨折<sup>[2]</sup>。闭合复位髓内钉内固定术是治疗股骨转子骨折首选的微创手术方法。因股骨转子间周围血运丰富,骨折及手术可导致大量失血,而失血性贫血又大大增加了手术并发症的发生率以及死亡风险,因此有效

地控制围手术期出血问题,一直是临床关注的热点。目前,临床上有多种药物可以应用于手术止血,其中氨甲环酸和尖吻蝮蛇血凝酶是骨科大手术常用的两种止血药。曾有学者对两种药物在神经外科手术止血效果及安全性进行比较<sup>[3-4]</sup>,但是对骨科大手术两种药物的止血效果及安全性如何,笔者未见文献报道。因此,

2018 年 3 月—2020 年 7 月笔者观察了两种止血药物对老年股骨转子间骨折闭合复位髓内钉内固定术的止血效果及安全性,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 我院收治的股骨转子间骨折患者 100 例。纳入标准:①单侧新鲜骨折;②行闭合复位髓内钉内固定术。排除标准:①多处骨折;②陈旧骨折;③病理性骨折;④有凝血障碍或存在抗凝禁忌;⑤非内固定手术治疗患者。采用随机数余数分组法将 100 例患者等分为氨甲环酸组和尖吻蝮蛇血凝酶组(简称血凝酶组),每组 50 例。本研究通过本院伦理委员会批准,且签署知情同意书。所有患者入院即完善血液实验室检查及心电图,手术前完善超声心动及双下肢静脉超声检查,手术后 4 h 内复查血常规、凝血功能,随访时段为患者住院开始至出院截止。两组患者年龄、性别、手术时间、住院时间及手术前末次血红蛋白(Hb)、手术前末次红细胞比容(hematocrit,Hct)均差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general information between two groups of patients

组别	性别		年龄/ 岁	手术时间/ min
	男	女		
氨甲环酸组	12	38	76.24±12.48	84.41±25.43
血凝酶组	15	35	79.47±10.90	82.34±24.25

  

组别	住院时间/ d	手术前 Hb/ (g·L <sup>-1</sup> )	手术前 Hct/ %
氨甲环酸组	17.12±4.35	111.58±17.42	33.24±2.67
血凝酶组	16.81±3.86	107.32±16.58	32.08±2.83

**1.2 治疗方法** 手术均由同一组医生进行,手术方式为股骨转子间骨折闭合复位髓内钉内固定术。手术过

收稿日期 2020-09-03 修回日期 2020-10-12

作者简介 崔璨(1991-),女,北京人,药师,硕士,研究方向:骨科、临床药学。ORCID: 0000-0003-3050-849X。电话: 010-63138614, E-mail: cuican1553205@163.com。

作者简介 高化(1979-),并列第一作者,男,山东何市人,副主任医师,博士,研究方向:骨科、创伤。ORCID: 0000-0003-4229-0053,电话: 010-63138353, E-mail: ghorhop@163.com。

通信作者 沈素(1961-),女,北京人,主任药师,研究方向:医院药学管理。电话: 010-63138511, E-mail: shensu11022000@163.com。

通信作者 王宝军(1965-),男,北京人,主任医师,博士,研究方向:创伤、骨质疏松。电话: 010-63138352, E-mail: 525398773@qq.com。

程:根据患者情况选择全身麻醉或腰硬联合麻醉方式,常规置患者于骨科牵引床复位满意后消毒、铺单,取股骨大转子上切口,长约 5 cm,依次切开皮肤,皮下筋膜,钝性分开肌肉,依次置入股骨近端髓内钉、股骨颈螺旋刀片及远端锁钉,透视确认位置满意后,逐层关闭伤口。氨甲环酸的使用方法采用共识<sup>[5]</sup>中推荐的静脉联合局部给药:切皮前 30 min 给予氨甲环酸(广州白云山天心制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H20056987) 1 g 静脉滴注,关闭切口前将氨甲环酸 1 g 稀释至 20 mg·mL<sup>-1</sup>,于筋膜下及肌内注射。血凝酶组按照说明书,切皮前 15 min 单次缓慢静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶(北京康辰药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20080633) 2 U。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 有效性指标** ①记录两组患者手术时间、用刻度针管精确记录术中出血量。②记录手术前末次 Hb、Hct、红细胞计数,手术后首次 Hb、手术后 Hb 最低值、手术后第 3 天 Hct。③输血率(输血标准参照《中国骨科手术围手术期贫血诊疗指南》<sup>[6]</sup>): Hb<70 g·L<sup>-1</sup>;或者 Hb≥70 g·L<sup>-1</sup>但出现严重贫血症状;两组由同一医师判断是否需要输血及输血量。④输血量;失血量计算:根据 Gross 线性方程<sup>[7]</sup>计算患者全身血容量(predicted blood volume, PBV): PBV = k1×身高(m)<sup>3</sup> + k2×体质量(kg) + k3,其内中:男, k1 = 0.366 9, k2 = 0.032 19, k3 = 0.604 1;女, k1 = 0.356 1, k2 = 0.033 08, k3 = 0.183 3;总红细胞丢失量(总失血量) = 手术前血容量(PBV) × (手术前 Hct - 手术后 Hct);显性红细胞丢失量(显性失血量) = (术中失血量 + 手术后引流流量) × (手术前 Hct + 手术后 Hct) / 2;隐性红细胞丢失量(隐性失血量) = 总红细胞丢失量 - 显性红细胞丢失量 + 异体血输入红细胞量。

**1.3.2 安全性指标** ①手术后 4 h 内复查凝血功能:包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, TAPT)、手术后纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、D-二聚体;②手术后 24 h 内头晕、头痛、复视、疲乏等不良反应;③严重不良事件:颅内血栓形成、肺栓塞、深静脉血栓、皮下血肿、全身变态反应等。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS20.0 版软件对观察指标进行处理,术中出血量、Hb、Hct、凝血功能指标、红细胞、显性隐性红细胞丢失量为计量资料,采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;性别、输血率为计数资料,采用卡方检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 围手术期失血量及输血情况比较** 两组术后 Hb 变化值(手术前末次 Hb 与术后 Hb 最低值之差,  $\Delta$ Hb)、显性红细胞丢失量、输血率均差异无统计学意义。氨甲环酸组术后隐性红细胞丢失量显著少于血凝酶组( $P<0.01$ ) 输血量显著少于血凝酶组( $P<0.05$ ) , 见表 2。

**2.2 凝血功能比较** 术后 4 h 内复查凝血功能,两组 PT、APTT 及 Fbg 水平基本相同,差异无统计学意义( $P>0.05$ ) ,血凝酶组 D-二聚体显著高于氨甲环酸组( $P<0.01$ ) ,见表 3。

**2.3 术后不良事件** 氨甲环酸组术后 1 例主诉头晕、血凝酶组有 1 例谵妄,均在第 2 天消失。氨甲环酸组出现 4 例严重不良事件,其中包含 1 例新发脑梗死,血凝酶组出现 2 例严重不良事件,两组不良事件总发生率差异无统计学意义( $\chi^2=0.54, P>0.05$ )。研究期间,全部患者均未出现全身变态反应,手术切口愈合良好,无皮下水肿、感染和切口裂开等情况出现。见表 4。

## 3 讨论

转子间骨折有较大的松质骨骨折创面且骨折部位血运丰富,血液大量进入组织间隙,存储于软组织、肌肉、关节囊,从而造成不可见的失血,即隐性失血。体内血液凝固过程可分为:第一步,凝血酶原激活物的形成;第二步,凝血酶原激活;第三步,不溶于水的纤维蛋白网状结构形成。氨甲环酸是一种抗纤溶药物,其与纤溶酶原的赖氨酸结合位点具有高亲和力,可封闭纤维蛋白结合的能力,导致纤溶活性降低,从而发挥止血作用。尖吻蝮蛇血凝酶是一种动物来源的蛋白酶类止血药,可水解血纤蛋白原为血纤蛋白,且不影响机体正常的止血功能网。从作用机制上分析,氨甲环酸能够抑制早期纤溶反应,尖吻蝮蛇血凝酶能促进凝血过程中第三阶段纤维蛋白的形成<sup>[8]</sup>,两者从不同方式推动凝血过程,减少出血。

髓内固定手术操作不可避免地破坏骨髓腔,骨碎屑、脂肪等进入血液引起了毛细血管堵塞,激活了纤溶

系统,导致纤维蛋白被大量分解,造成转子骨折隐性出血增加。本研究氨甲环酸组隐性失血量明显少于血凝酶组( $P<0.01$ ) ,证明氨甲环酸的抗纤溶作用能够有效减少隐性失血,这一结果与国内外研究结果相一致<sup>[9-11]</sup>。氨甲环酸组平均输血量显著少于血凝酶组( $P<0.05$ ) ,但两者输血率差异无统计学意义( $P>0.05$ ) ,笔者认为这与老年髋部骨折患者基础心肺功能较差,临床医生适当放宽输血指征以保持较高 Hb 帮助患者顺利度过围手术期有关,但相比之下氨甲环酸组输血量有所减少,证实氨甲环酸用于转子骨折手术止血有效。

住院期间氨甲环酸组 1 例术后 15 h 突发右侧肢体无力,头部 CT 确诊为左侧基底节区大面积梗死;氨甲环酸组和血凝酶组各出现 1 例术后心肌酶升高、心肌缺血表现患者。笔者认为,本研究纳入的人群存在高龄、应激、合并多种慢性病特点,术后极易出现各种并发症,不良事件发生的原因存在多种解释,无法确立与药物使用的因果关系,本研究结果两组不良事件整体发生率差异无统计学意义。

转子间骨折常规使用达肝素钠每日 1 次皮下给药预防静脉血栓形成,给药时机自入院用至术后 14 d,如提前出院则转为口服抗凝药。低分子肝素术前 12 h 停用,术后 12 h 无明显出血重新启用。两组术后 4 h 内复查 PT、APTT 差异无统计学意义,且均值在正常范围,表明两组止血药物不影响正常凝血功能。氨甲环酸组有 2 例、血凝酶组有 1 例术后下肢肌间静脉血栓形成,发生在手术后第 4 及第 8 天,均已超过了氨甲环酸和尖吻蝮蛇血凝酶在体内的各自的半衰期 1.9 h 及 2.5 h,推测血栓的发生与止血药物无关,且笔者未见氨甲环酸和尖吻蝮蛇血凝酶血栓形成文献报道,因此术中应用相对安全。

本研究受样本量的限制,并未将氨甲环酸剂量和给药途径作为主要研究对象,实际上临床研究中还有不同剂量、给药途径、给药时机的用法,可扩大样本量后将其作为后续研究课题进一步探究。

表 2 两组患者围手术期失血量及输血情况比较

组别	$\Delta$ Hb/ ( $g \cdot L^{-1}$ )	显性红细胞丢失量		隐性红细胞丢失量		输血		输血量/ mL
		mL	mL	mL	mL	例	%	
氨甲环酸组	20.87±13.12	42.98±27.06	215.17±148.65	25	50.0	140.30±161.48		
血凝酶组	22.00±13.28	51.15±21.83	340.27±170.85 <sup>①</sup>	31	62.0	207.20±182.59 <sup>②</sup>		

①与氨甲环酸组比较  $t=-2.78, P<0.01$ ; ②与氨甲环酸组比较  $t=-1.94, P<0.05$ 。

①Compared with tranexamic acid group  $t=-2.78, P<0.01$ ; ②Compared with tranexamic acid group  $t=-1.94, P<0.05$ 。

表 3 两组患者术后凝血功能比较

Tab.3 Comparison of postoperative coagulation function between two groups of patients  $\bar{x} \pm s, n = 50$

组别	s	
	PT	APTT
氨甲环酸组	12.1±0.92	27.97±3.90
血凝酶组	12.16±0.81	28.69±4.48

  

组别	Fbg/ (g · L <sup>-1</sup> )	D-二聚体/ (mg · L <sup>-1</sup> )
	氨甲环酸组	5.56±3.27
血凝酶组	3.95±1.46	10.09±8.18 <sup>①</sup>

①与氨甲环酸组比较  $t = -3.89, P < 0.01$ 。

①Compared with tranexamic acid group  $t = -3.89, P < 0.01$ .

表 4 两组患者术后不良事件比较

Tab. 4 Comparison of postoperative adverse events between two groups of patients  $n = 50$  例

组别	一般不良事件			发生率/%
	头晕	谵妄		
氨甲环酸组	1	0		2.0
血凝酶组	0	1		2.0

  

组别	严重不良事件			发生率/%
	心肌缺血	深静脉血栓	脑梗死	
氨甲环酸组	1	2	1	8.0
血凝酶组	1	1	0	4.0

本研究通过比较氨甲环酸和尖吻蝮蛇血凝酶在股骨转子间骨折术中、手术后止血效果发现 相对尖吻蝮蛇血凝酶,氨甲环酸切皮前静脉给药联合缝合前局部给药能够减少手术后隐性出血量,减少输血量,为老年髋部骨折术中较理想的新型止血药物。

参考文献

[1] 郑伟,田龙,李平,等.氨甲环酸对老年患者股骨转子间骨折手术失血量的影响[J].西南国防医药,2019,29(12):1221-1223.

[2] YU W,ZHANG X,WU R,et al.The visible and hidden blood loss of Asia proximal femoral nail antirotation and dynamic hip screw in the treatment of intertrochanteric fractures of elderly high-risk patients: a retrospective comparative study with a minimum 3 years of follow-up[J].BMC Musculoskelet Disord,2016,17(11):1143-1153.

[3] 王磊,周开国,李建忠.院前使用血凝酶或氨甲环酸对颅脑损伤患者止血效果及预后影响的研究[J].中国药事,2020,34(2):246-252.

[4] 吴志明.血凝酶与氨甲环酸对颅脑外伤手术患者止血效果比较[J].医药导报,2018,37(9):1086-1089.

[5] 国家卫生计生委公益性科研专项《关节置换术安全性与效果评价》项目组.中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2019,12(2):81-88.

[6] 中国康复技术转化及发展促进会肌肉骨骼运动康复技术转化专业委员会.中国骨科手术围手术期贫血诊疗指南[J].中华骨与关节外科杂志,2019,12(11):833-840

[7] 王军,危杰,王满宜.股骨转子间骨折围手术期隐性失血量计算方法的分析[J].中华创伤骨科杂志,2014,16(5):437-440.

[8] 杨康,王伟舟,袁勇,等.氨甲环酸减少股骨转子间骨折围术期隐性失血作用的研究进展[J].中华创伤杂志,2019,12(5):466-471.

[9] 张成欢,刘云,赵建宁,等.静脉滴注联合局部应用氨甲环酸可减少全髋关节置换后隐性失血[J].中国组织工程研究,2015,44(19):7071-7076.

[10] 张连方,朱锋,周军,等.氨甲环酸减少股骨粗隆间骨折 PFNA 围术期失血[J].中国矫形外科杂志,2017,25(24):2248-2250.

[11] ALHRYDA S,SUKEIK M,SARDA P,et al. A systematic review and meta analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement[J].Bone Joint J,2014,96(8):1005-1015.