

氨甲环酸复合注射用血凝酶对老年全髋关节置换术患者围术期出血及凝血功能的影响

苏丽东¹ 刘宇² 郝春光¹ 段霞光¹ 朱海峰¹ 黄再青¹▲

1. 内蒙古包头医院麻醉科, 内蒙古包头 014010; 2. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010110

[摘要] 目的 探究氨甲环酸复合注射用血凝酶对行全髋置换术的老年患者围术期出血及凝血功能的影响。方法 选择2018年6月至2019年6月于内蒙古包头医院行全髋关节置换术患者90例, 年龄60~80岁, 采用随机数字表法, 随机分为三组, 每组各30例。I组(氨甲环酸组): 术前按15 mg/kg标准将氨甲环酸稀释到20 ml, 切皮即刻静脉注射, 术中以15 mg/(kg·h)标准追加; II组(注射用血凝酶组): 术前按0.02 U/kg的标注将注射用血凝酶稀释到20 ml, 于切皮前15 min静脉推注, 术中以0.01 U/(kg·h)标准追加; III组(氨甲环酸复合注射用血凝酶组): 按I、II组的标准稀释给药并维持。于术前、术毕和术后6 h三个时间点测定红细胞比容(Hct)、血小板计数(Plt)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)。结果 与I组和II组比较, III组术中出血量、红细胞悬液输入量和新鲜冰冻血浆输入量均减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$), III组Plt与Hct在术毕和术后6 h两个时间点均高于I组和II组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。III组患者在术毕和术后6 h两个时间点PT较短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 不同时间点APTT差异无统计学意义($P > 0.05$), 术毕TT较短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 氨甲环酸与注射用血凝酶复合使用较单独使用一种药物, 可有效减少行全髋置换术的老年患者术中出血量、血制品需要量, 可有效缓解围术期凝血功能失衡。

[关键词] 氨甲环酸; 注射用凝血酶; 全髋关节置换术; 凝血功能

[中图分类号] R687.4

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616(2021)16-0009-05

Impacts of tranexamic acid combined with thrombin for injection on perioperative hemorrhage and coagulation function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty

SU Lidong¹ LIU Yu² HAO Chunguang¹ DUAN Xiaguang¹ ZHU Haifeng¹ HUANG Zaiqing¹

1. Department of Anesthesiology, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Inner Mongolia, Baotou 014010, China; 2. Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010110, China

[Abstract] **Objective** To investigate the impacts of tranexamic acid combined with thrombin for injection on perioperative hemorrhage and coagulation function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty. **Methods** A total of 90 patients with total hip arthroplasty treated in Baogang Hospital of Inner Mongolia aged from 60 to 80 years old from June 2018 to June 2019 were selected, and they were randomly divided into the group I ($n=30$), the group II ($n=30$) and the group III ($n=30$) according to the random number table method. For the group I (the group of tranexamic acid), tranexamic acid was diluted to 20 ml according to the standard of 15 mg/kg before operation, intravenous injection was performed immediately after skin incision, and the injection was added with the standard of 15 mg/(kg·h) during operation. For the group II (the group of thrombin for injection), thrombin for injection was diluted to 20 ml according to the label of 0.02 U/kg before operation, intravenous injection was performed 15 minutes before skin incision, and the injection was added with the standard of 0.01 U/(kg·h) during operation. For the group III (the group of tranexamic acid combined with thrombin for injection), they were diluted, administrated and maintained according to the standards of group I and group II. Hematocrit (Hct), platelet count (Plt), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) were detected in three time points, which were before operation, after operation and 6 hours after operation. **Results** Compared with group I and group II, the intraoperative hemorrhage volume, red blood cell suspension infusion and fresh frozen plasma infusion in group III all decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$), while Plt and Hct in group III were both higher than those in group I and group II in two time points, which were after operation and 6 hours

[基金项目] 内蒙古自治区包头市科技计划项目(2018C2007-3-4)

▲通讯作者

after operation, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Pt of patients in group III was relatively shorter in two time points, which were after operation and 6 hours after operation, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in APTT in different time points ($P > 0.05$). TT was shorter after operation, with statistically significant differences ($P < 0.05$), and there was no significant difference in other time points ($P > 0.05$).

Conclusion Compared with the single use of one drug, the combined use of tranexamic acid and thrombin for injection can effectively reduce the intraoperative hemorrhage volume and blood product requirements of elderly patients undergoing total hip arthroplasty, and remarkably alleviate the imbalance of perioperative coagulation function.

[Key words] Tranexamic acid; Thrombin for injection; Total hip arthroplasty; Coagulation function

全髋关节置换术是改善终末期髋关节疾病最有效的方法,然而关节置换常导致术中大量出血,严重影响患者预后^[1]。因此,寻找一种有效的方法来减少患者围术期失血一直是研究的热点。氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)常用于预防和治疗高纤溶状态,也可用于选择性骨科手术中出血的系统预防^[2]。注射用血凝酶具有类凝血酶样作用及类凝血激酶双重药理作用,可在出血部位凝集为纤维蛋白血块,并加速出血部位凝血酶的形成^[3]。文献报道^[4-6],骨科大手术中单独使用TXA或注射用血凝酶都能有效降低围术期失血,预防凝血功能过度失衡,但尚未有文献报道两种药物在髋关节置换术中合用。由于两种药物在促凝过程中作用于不同的位点,那么复合使用两种药物效果是否优于单独使用,此种用药方式对围术期出血及凝血功能有何影响,将是本研究的重点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年6月至2019年6月,在内蒙古包钢医院行全髋关节置换术的患者90例。纳入标准:①各种病因导致需行单侧全髋关节置换术的患者;②体重55~75 kg,年龄60~80岁;③意识清楚,可配合治疗;④美国麻醉医师协会(american society of anesthesiologists, ASA)分级为I级或II级;⑤有家属陪同,且同意接受本研究。排除标准:①既往患深静脉血栓或肺栓塞;②各种原因导致的凝血功能异常;③各种病因致长期服用非甾体类抗炎药;④血红蛋白(hemoglobin, Hb) ≤ 100 g/L;⑤各种病因致无法行腰硬联合麻醉。采用随机数字表法分为三组,每组各30例,三组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究已经医院医学伦理委员会批准,并与患者或其家属签署知情同意书。

1.2 方法

患者入室后常规监测心电图(electrocardiogram, ECG)、无创血压(non-invasive blood pressure, NBP)和脉搏血氧饱和度(SpO_2),并开放外周静脉及颈

表1 各组患者一般情况($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	男	女	体重(kg)	年龄(岁)	手术时长(min)
I	15	15	67.1 \pm 8.3	64.1 \pm 9.7	183.5 \pm 17.5
II	14	16	71.2 \pm 4.6	69.2 \pm 3.6	192.3 \pm 18.3
III	16	14	63.1 \pm 7.1	67.2 \pm 5.4	189.4 \pm 16.9

内静脉,颈内静脉置入双腔静脉导管,吸入氧流量1~3 L/min,按8~12 ml/(kg·h)的速率持续静脉补醋酸钠林格溶液和聚明胶肽溶液,晶体液与胶体液比例约1:1,术中根据患者血压、心率、尿量、出血量等进行调整。三组患者均行腰硬联合麻醉,选取L₃₋₄作为穿刺部位,进行硬膜外穿刺,成功后穿入腰穿针,见清亮脑脊液流出后,蛛网膜下腔给0.5%罗哌卡因2~2.5 ml,并于头侧置硬膜外导管,置管深度为2~3 cm,改为平卧位,当平面达到T12时,即可手术,手术均由同一主要术者完成。1 h后,于硬膜外追加3 ml 0.5%罗哌卡因为试验量,无不适可根据阻滞平面继续追加0.5%罗哌卡因8~12 ml维持平面,静脉按0.03 mg/kg的标准给予咪达唑仑维持镇静。I组(TXA组):术前按15 mg/kg的标准将TXA(上海信谊金朱药业有限公司,批号:111201)稀释至20 ml,切口即刻经静脉推注,术中以15 mg/(kg·h)标准持续静滴维持;II组(注射用血凝酶组):术前按0.02 U/kg的标准将注射用血凝酶(山东蓬莱市蓬莱诺康药业有限公司,国药准字H20051839)稀释至20 ml,于切口前15 min静脉推注,术中以0.01 U/(kg·h)标准追加;III组(TXA联合注射用血凝酶组):给药方式与维持剂量同I组与II组。由于TXA在首次注射后需持续滴入维持血药浓度,所以I组和III组患者在首次注射后,术中以15 mg/(kg·h)速率持续静滴,注射用血凝酶按时间推注即可。红细胞悬液输入标准:Hb < 80 g/L,新鲜血浆输注标准:活化部分凝血酶时间(activate partial thromboplastin time, APTT)/凝血酶原时间(prothrombin time, PT) > 标准值1.5倍。

1.3 观察指标

于术前、术毕和术后6 h三个时间点测定红细

胞比容(hematocrit, Hct)、血小板计数(platelet count, Plt)、PT、APTT和凝血酶时间(thrombin time, TT)数值,术中持续监测出血量及血制品输入量。

1.4 统计学方法

应用SPSS 23.0统计学软件进行统计分析,对术中出血量和输血量、Hct、Plt、PT、APTT和TT等检测结果首先进行正态检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(Analysis of Variance, ANOVA),多组间两两比较采用Bonferroni检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者术中出血量及需输血量比较

I组和II组术中出血量、红细胞悬液输入量和新鲜冰冻血浆输入量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。III组术中出血量、红细胞悬液输入量和新鲜冰冻血浆输入量均少于I组和II组($P < 0.05$)。见图1。

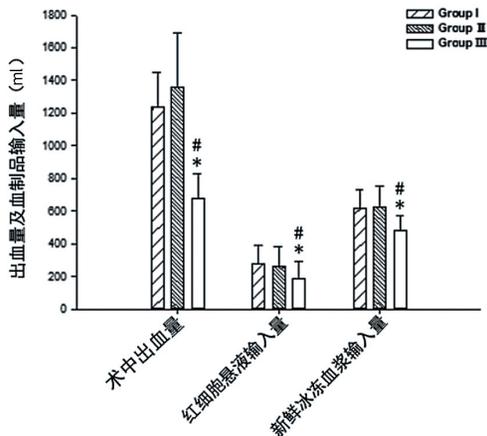


图1 术中出血量及血制品输入量
注:与I组比较 * $P < 0.05$,与II组比较, # $P < 0.05$

2.2 各组患者不同时间点血常规比较

术前各组患者Hct值与Plt值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),III组患者Hct值与Plt值在术毕和术后6h两个时间点均高于I组和II组($P < 0.05$)。见图2。

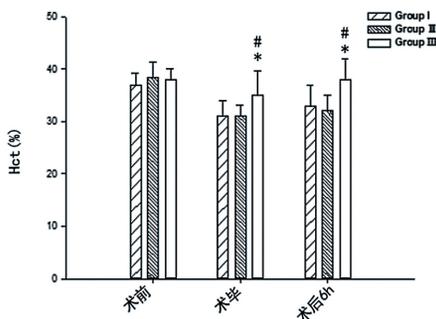


图2-1 各组患者不同时间点 Hct
注:与I组比较, * $P < 0.05$,与II组比较, # $P < 0.05$

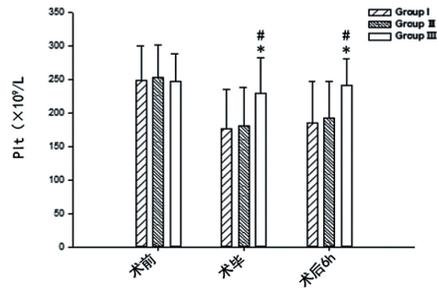


图2-2 各组患者不同时间点 Plt
注:与I组比较, * $P < 0.05$,与II组比较, # $P < 0.05$

2.3 各组患者不同时间点凝血功能比较

术前各组患者凝血功能一般指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。III组患者PT值在术毕和术后6h两个时间点小于I组和II组($P < 0.05$),TT值在术毕小于I组和II组($P < 0.05$),不同时间点APTT值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图3。

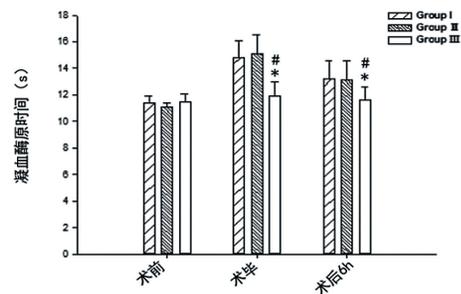


图3-1 各组患者不同时间点 PT
注:与I组比较, * $P < 0.05$,与II组比较, # $P < 0.05$

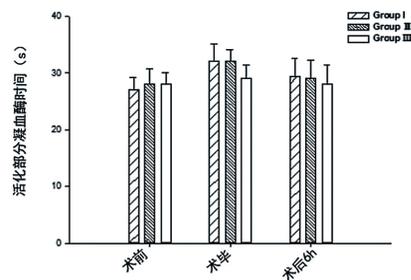


图3-2 各组患者不同时间点 APTT
注:与I组比较, * $P < 0.05$,与II组比较, # $P < 0.05$

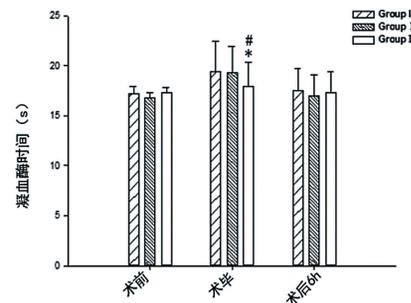


图3-3 各组患者不同时间点 TT
注:与I组比较, * $P < 0.05$,与II组比较, # $P < 0.05$

3 讨论

全髋关节置换术是治疗髋关节严重疾患、重建髋关节功能的主要手段。由于位置的特殊限制了止血带的使用,患者术中会大量出血,而大量血制品的使用,不但造成血液资源的浪费、患者住院期间费用的增加,更会产生一系列并发症,影响患者预后^[7-8]。因此,减少围术期出血,是提高全髋关节置换术质量的重要因素之一。

TXA 作为人工合成的抗纤维蛋白溶解药,其分子结构与赖氨酸类似,能定性阻抑纤溶酶原与纤维蛋白结合,防止纤溶酶原激活,从而抑制纤维蛋白溶解,起到止血效果^[9]。一项关于 TXA 应用于骨科手术中的 Meta 分析研究指出^[10],骨科手术中应用氨甲环酸均可有效减少患者围术期总失血量,此外还有研究指出^[4],静脉滴注 TXA 可以显著降低患者围术期的输血率和输血量,这表明 TXA 应用于全髋关节置换术在减少围术期出血可起到有效的作用。注射用血凝酶是一种提取于尖吻蝮蛇毒中的“类凝血酶”,含有类凝血酶和类凝血激酶两种活性,类凝血酶可活化凝血因子 VII 和 V 的活性,并促使出血部位的血小板聚集,形成白色血栓,产生止血效应^[11-12];类凝血激酶在血小板因子 III 的存在下,可促成凝血酶原转变为凝血酶,缩短凝血时间,因而具有凝血和止血作用^[13-14],因此,联用两种药物并非单纯是量的增加,而是通过在凝血轴上不同的位点发挥作用,进而促进凝血系统发挥功能。有研究表明 TXA 与注射用血凝酶联合应用在众多病因导致的大出血都有显著的效果^[15-16],但尚无研究表明在老年患者行全髋关节置换术中复合使用两种药物对术中出血及凝血系统的影响。

本研究表明,复合使用两种药物较单独使用可有效减少术中出血及血制品的使用($P < 0.05$),其效果远优于两种药物单独应用,此外,这种用药方式对凝血功能的帮助同样显著,术毕 PT 与 TT 都没有明显的延长($P < 0.05$),表明外源性凝血途径的功能并未有明显的失衡,这与众多学者^[15-16]在其他类似研究中得出的结论一致。

本研究同样存在局限,联用两种药物的优势明显,但势必会造成凝血系统形成高凝趋势,这种高凝状态是否仍在正常范围内,是否会导致血栓发生或合并其他并发症,本研究并未统计。其次,对于两种药物发挥协同作用的具体机制,本研究并未涉及,下一步研究将深入探究两种药物发挥协同作用的具体分子机制。

综上所述,对于行全髋关节置换术的老年患者,联用两种药物可明显改善围术期凝血功能并减少出血量,其效果显著优于单独使用,对节约血液制品,降低患者围术期相关并发症,减少住院费用具有重要的意义。

[参考文献]

- [1]康鹏德,翁习生,刘震宇,等.中国髋、膝关节置换术加速康复—合并心血管疾病患者围术期血栓管理专家共识.中华骨与关节外科杂志[J].2016,9(3):181-184.
- [2]Lloyd TD, Neal-Smith G, Fennelly J, et al. Perioperative administration of tranexamic acid in lower limb arthroplasty: a multicentre, prospective cohort study[J]. Anaesthesia, 2020, 75(8): 1050-1058.
- [3]单爱莲.外科手术中应用注射用血凝酶安全性多中心大样本回顾性调查[J].中国新药与临床杂志,2011,30(12):942-946.
- [4]Slattery C, Kark J, Wagner T, et al. The Use of Tranexamic Acid to Reduce Surgical Blood Loss: A Review Basic Science, Subspecialty Studies, and The Evolution of Use in Spine Deformity Surgery[J]. Clin Spine Surg, 2019, 32(2): 46-50.
- [5]Gong M, Liu G, Chen L, et al. The Efficacy and Safety of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Surgical Blood Loss in Posterior Lumbar Interbody Fusion for the Adult: A Systematic Review and a Meta-Analysis. World Neurosurg[J]. 2019, 122: 559-568.
- [6]De Pietri L, Montalti R, Nicolini D, et al. Perioperative thromboprophylaxis in liver transplant patients[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(27): 2931-2948.
- [7]郭亮亮,叶明旺,曾荣峰,等.低分子肝素预防髋关节置换术后深静脉血栓的意义及安全性分析[J].北方药学,2020,17(7):165.
- [8]蔡立泉,胡舒,郭现辉,等.氨甲环酸对初次单侧全髋关节置换术隐性失血的影响分析[J].中华关节外科杂志(电子版),2019,13(1):17-22.
- [9]黄登承,王志科,曹学伟.全膝关节置换中静脉和局部联合或单一应用氨甲环酸:一项随机对照试验的荟萃分析[J].中国组织工程研究,2021,25(6):948-956.
- [10]林杰彬,石毓灵,高丰禾,等.口服与静脉注射氨甲环酸治疗全膝及全髋关节置换后出血的 Meta 分析[J].中国组织工程研究,2020,24(24):3925-3930.

(下转第 16 页)

- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364.
- [6] 王明君, 胡大军. 老年维持性血液透析肌少症患者药物治疗的研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(2): 185-188.
- [7] 张湖德. 《黄帝内经》补法治疗宝典[M]. 北京: 科学普及出版社, 2018: 204.
- [8] 王冰清, 章联欢, 冯梦雪, 等. 基于《金匱要略》虚劳理论探讨肌少症的辨治[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(6): 579-580.
- [9] 梁清月, 王仲, 刘戎, 等. 加减八珍汤联合营养支持治疗老年骨骼肌减少症疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 821-825.
- [10] 温春瑜, 陈颖颖, 彭鹏, 等. 补中益气汤加减辅助治疗老年肌少症的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(7): 72-73.
- [11] 安玉兰, 曹昌霞, 田玉梅, 等. 金匱肾气丸合补中益气汤加减治疗绝经后骨质疏松症的疗效及对炎症因子调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 69-75.
- [12] 段德义. 神经生物学神经内分泌免疫网络教学初探[J]. 基础医学教育, 2021, 23(5): 344-346.
- [13] 马文静, 斯依提·阿木提, 阿地力江·伊明, 等. 复合应激型 ED 大鼠模型促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平的研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 825-829.
- [14] 杨潍嘉, 刘向阳, 伍宝银, 等. 中药流浸膏外敷联合功能训练对痉挛型脑瘫患儿肌张力及血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(22): 45-47.
- [15] Bian AL, Hu HY, Rong YD, et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α [J]. Eur Med Res, 2017, 22(1): 25.
- [16] 张欣, 钱心玉, 杨晓莹, 等. 单核/巨噬细胞发生受训后免疫的机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(21): 2660-2669.
- [17] 李梦俊, 张晓荣, 高艳萍. 炎症反应与肌肉减少症[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(4): 367-372.
- [18] Krüger K. The Increasing Importance of Immune regulatory effects by physical activity[J]. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2017, 68: 277-279.
- [19] Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass(sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 5766-5772.
- [20] 顾烽, 符霞, 孙立勤, 等. 白藜芦醇通过 Nrf2/ARE 通路减轻柯萨奇病毒 B3 感染的乳鼠心肌细胞炎症和氧化应激反应[J]. 病毒学报, 2020, 36(1): 63-69.

(收稿日期: 2021-06-11)

(上接第 12 页)

- [11] 刘晓. 血凝酶联合奥美拉唑治疗急性非静脉曲张上消化道出血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1193-1196.
- [12] Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(5): 273-281.
- [13] Diesen DL, Lawson JH. Bovine thrombin: history, use, and risk in the surgical patient[J]. Vascular, 2008, 16(1): S29-36.
- [14] 袁萍萍, 何英. 白眉蛇毒血凝酶针联合氨甲环酸治疗老年肺结核咯血[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(9): 1856-1859.
- [15] 王晖, 徐诚实, 岳云, 等. 注射用血凝酶复合氨甲环酸对青少年特发性脊柱侧凸矫形术患者围术期出血及凝血功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(11): 1320-1323.
- [16] 刘洵, 徐诚实, 崔凌利, 等. 注射用血凝酶复合氨甲环酸对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的血液保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(8): 958-960.

(收稿日期: 2021-01-15)