

鸡尾酒疗法减少全髋关节置换后的隐性失血

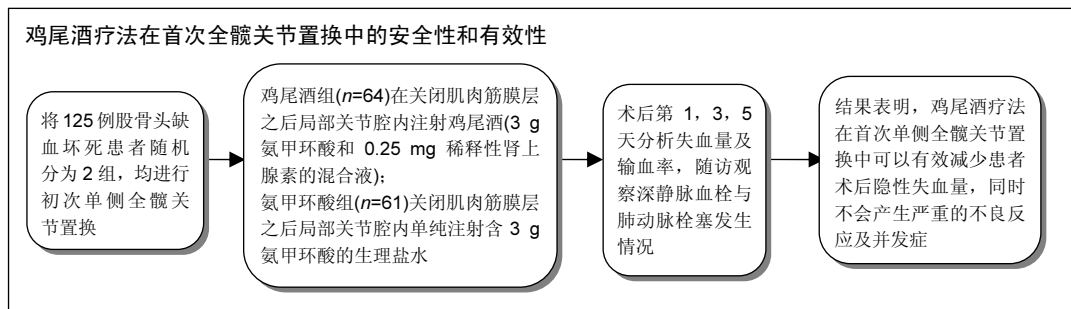
时利军, 白禹, 高福强, 孙伟, 王卫国, 程立明, 郭万首(北京中日友好医院骨关节外科, 北京市 100029)

引用本文: 时利军, 白禹, 高福强, 孙伟, 王卫国, 程立明, 郭万首. 鸡尾酒疗法减少全髋关节置换后的隐性失血[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(48):7156-7162.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.48.002

ORCID: 0000-0001-6559-1604(时利军)

文章快速阅读:



时利军, 男, 1990 年生, 河南省开封市人, 汉族, 北京大学医学部中日友好临床医学院在读硕士, 主要从事股骨头坏死的基础和临床研究。

并列第一作者: 白禹, 女, 1980 年生, 北京市人, 汉族, 主要从事手术麻醉的配合及手术患者的护理研究。

通讯作者: 孙伟, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 北京大学中日友好医院骨关节外科, 北京市 100029

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2016)48-07156-07

稿件接受: 2016-08-28

文题释义:

隐性失血: 由于全髋关节置换手术创伤引起血液大量进入组织间隙, 积留在关节腔内, 还有一部分为假体和肌肉周围形成的血肿, 以及由于溶血作用所导致的血红蛋白丢失, 学者称这种现象为隐性失血。隐性失血的主要临床表现是肢体肿胀及较大面积的瘀斑, 影响患者术后功能恢复。

氨甲环酸: 是一种人工合成的赖氨酸类似物, 通过竞争性阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点, 抑制纤溶酶原与纤维蛋白结合, 产生抑制纤维蛋白溶解的效果。研究报道, 氨甲环酸可抑制纤溶酶介导的纤维蛋白溶解长达 17 h, 其次氨甲环酸还可以促进血凝块在组织间的沉积, 增加血块的稳定性。

摘要

背景: 目前可采用应用肾上腺素、氨甲环酸、止血凝胶和止血粉末等减少患者全髋关节置换后的局部失血, 但单独采用某一种方法都不能达到理想的止血效果。

目的: 评估鸡尾酒疗法对单侧全髋关节置换后患者失血量及输血率的影响。

方法: 将 125 例股骨头缺血坏死患者随机分为 2 组, 均进行初次单侧全髋关节置换, 鸡尾酒组($n=64$) 在关闭肌肉筋膜层之后局部关节腔内注射鸡尾酒(3 g 氨甲环酸和 0.25 mg 稀释性肾上腺素的混合液), 氨甲环酸组($n=61$)关闭肌肉筋膜层之后局部关节腔内单纯注射含 3 g 氨甲环酸的生理盐水。术后第 1, 3, 5 天分析失血量及输血率, 随访观察深静脉血栓与肺动脉栓塞发生情况。

结果与结论: 术后第 3 天, 鸡尾酒组总失血量、隐性失血量及血红蛋白下降值均低于氨甲环酸组($P < 0.05$); 两组术中失血量及输血率比较差异无显著性意义; 两组患者均无切口感染、血压骤升、症状性肺栓塞和下肢深静脉血栓形成等情况出现, 未见氨甲环酸相关不良反应。结果表明, 鸡尾酒疗法在首次单侧全髋关节置换中可以有效减少患者术后隐性失血量, 同时不会产生严重的不良反应及并发症。

关键词:

骨科植入物; 人工关节; 全髋关节置换; 局部应用; 鸡尾酒; 氨甲环酸; 肾上腺素; 输血; 隐性失血; 国家自然科学基金

主题词:

关节成形术, 髋, 置换; 氨甲环酸; 肾上腺素; 手术后出血; 组织工程

基金资助:

国家自然科学基金(81273972); 中日友好医院青年科技英才计划 (2014-QNYC-A-06)

Cocktail therapy reduces hidden blood loss after total hip arthroplasty

Shi Li-jun, Bai Yu, Gao Fu-qiang, Sun Wei, Wang Wei-guo, Cheng Li-ming, Guo Wan-shou (Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Shi Li-jun, Studying for master's degree, Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Bai Yu, Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Sun Wei, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract

BACKGROUND: Epinephrine solution, tranexamic acid, hemostatic gels and powders have been used to reduce topical blood loss after total hip arthroplasty; however, none of these methods alone is sufficient.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of cocktail therapy on blood loss and transfusion rate after unilateral total hip arthroplasty.

METHODS: 125 patients with avascular necrosis of the femoral head were randomly divided into two groups. All patients received primary unilateral total hip arthroplasty. In the cocktail therapy group ($n=64$), cocktail (3 g of tranexamic acid and 0.25 mg diluted epinephrine solution) was intraarticularly injected after musculoaponeurotic surgical closure. In the tranexamic acid group ($n=61$), physiological saline containing 3 g tranexamic acid was intraarticularly injected after musculoaponeurotic surgical closure. Blood loss and transfusion rate were analyzed on postoperative days 1, 3, 5, and deep venous thrombosis and pulmonary embolism were followed up.

RESULTS AND CONCLUSION: Total blood loss, hidden blood loss and hemoglobin loss were lower in the cocktail therapy group than in the tranexamic acid group ($P < 0.05$). There was no significant difference in intraoperative blood loss and transfusion rate between the two groups. No incision infection, sudden excessive increases in blood pressure, symptomatic deep venous thrombosis, pulmonary embolism, or tranexamic acid-related complications was detected in either group. These results suggested that topical application of cocktail wine in total hip arthroplasty can effectively decrease postoperative hidden blood loss without serious adverse reaction or substantial complications.

Subject headings: Arthroplasty, Replacement, Hip; Tranexamic Acid; Epinephrine; Postoperative Hemorrhage; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81273972; the Youth Science and Technology Talent Project of China-Japan Friendship Hospital, No. 2014-QNYC-A-06

Cite this article: Shi LJ, Bai Y, Gao FQ, Sun W, Wang WG, Cheng LM, Guo WS. Cocktail therapy reduces hidden blood loss after total hip arthroplasty. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(48):7156-7162.

0 引言 Introduction

全髋关节置换作为一种越来越成熟的外科操作,能够显著缓解严重髋关节疾病患者的疼痛症状,改善髋关节功能,极大提高了患者的生活质量^[1]。但是患者在术后常存在严重失血,尤其隐性失血是全髋关节置换不可避免的一个问题^[2-4]。全髋关节置换后大量失血会影响患者的治疗效果,如使患者下床行走时间推迟,延缓髋关节功能恢复,增加心血管性并发症发生率,同时还会增加同种异体输血要求^[3-4]。研究报道,约20%的患者在行全髋关节置换或者全膝关节置换后会出现贫血症状^[5],人工关节置换后患者平均输血率约为26.8%^[6]。全髋关节置换后同种异体输血要求较常见,但并不是绝对安全的,输血可引起严重的不良反应,潜在的问题如疾病传播,发生过敏性和溶血性反应,免疫功能异常,增加患者住院费用及延长住院时间等^[7-8]。因此找到一种安全有效减少全髋关节置换后失血、降低同种异体输血要求的方法,在临床治疗中是很有意义的。

随着医学技术的发展,在围手术期越来越多的方法被用于减少手术失血量,如术前自体血储存、术中自体血回输、低血压麻醉和急性等容性血液稀释等^[9-11]。这些方法在实际临床应用中都存在一定问题,比如实施

过程繁琐困难、费用较高及保存期限有限等。最近有研究报道了比较新颖的药物止血方法,即通过静脉或者局部注射氨甲环酸,或者局部注射稀释的肾上腺素来降低患者手术失血量^[2, 4, 12-19]。试验结果表明,这种方法可有效降低全髋关节置换和全膝关节置换患者术后失血量或者隐性失血量,并且还能减少患者的住院费用^[20-21]。近期对关节置换术中局部或静脉应用氨甲环酸的Meta分析表明,围手术期应用氨甲环酸是安全的,不会产生严重的不良反应;可有效减少患者手术总失血量、隐性失血量,降低患者输血要求,并且不会增加静脉血栓形成或血栓栓塞的发生率^[22-24]。

试验基于氨甲环酸的止血效果,对拟行初次单侧全髋关节置换患者采用了一种新的止血方法,即在关节腔内注射鸡尾酒(氨甲环酸和肾上腺素的混合液),术后不放置引流管。按照科学严格的随机方法将患者分为鸡尾酒组和氨甲环酸组,分别在关节腔内注射鸡尾酒和氨甲环酸,术中在关闭髋关节肌肉筋膜层后立即将配好的药物注入关节腔。试验假设在关节腔内联合应用氨甲环酸和肾上腺素两种药物的效果要优于单纯应用氨甲环酸,前者可以最大程度地减少患者术后隐性失血量、降低输血率及手术并发症的发生率,如静脉血栓形成、诱发血栓栓塞等。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 随机对照试验。

1.2 时间及地点 试验于2013年11月至2015年4月在北京市中日友好医院骨关节外科完成。

1.3 对象 选择2013年11月到2015年4月因股骨头缺血性坏死行初次单侧全髋关节置换的患者进入此次前瞻性试验。采用信封法随机分组, 将患者随机分为鸡尾酒组与氨甲环酸组。

股骨头坏死影像学辅助诊断标准: ①X射线表现: 在股骨头坏死的中后期, 平片上可以观察到股骨头软骨下出现透亮区称为“新月征”, 此时股骨头形态不变, 为ARCO III期; 如果股骨头塌陷, 致使股骨头形态发生改变为ARCO IV期; ②CT表现: 在股骨头坏死晚期, 可出现软骨下骨折及股骨头塌陷等征象; ③MRI表现: 在T1WI像上, 出现低信号的局限性软骨下“线样”病变区是骨坏死特征性表现; 在T2WI像上, 表现为典型的“双线征”, 由外缘的低信号和内缘的高信号组成。

人工髋关节置换指征: ①ARCO IV期, 疼痛重, 关节功能障碍, 任何年龄; ARCO IIIc $\geq$ 40岁; ②ARCO IIIa、b期, 关节功能受损, $\geq$ 50岁; ③年龄大于50岁且疼痛症状严重的ARCO III期病变; ④保存股骨头手术失败后。

纳入标准: ①股骨头缺血性坏死行初次单侧全髋关节置换的患者; ②美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologist, ASA) 分级小于III级; ③既往有下肢深静脉血栓形成或者肺栓塞病史的患者可作为研究对象, 因为目前没有研究表明氨甲环酸增加患者血栓形成或诱发血栓栓塞的风险; ④对治疗及试验方案知情同意, 且得到医院伦理委员会批准者。

排除标准: ①身体状况较差, 不能耐受全髋置换术的患者; ②行髋关节翻修患者, 双侧髋关节置换患者; ③已知的对氨甲环酸或者对其成分过敏者; ④凝血功能紊乱及急性蛛网膜下腔出血患者。

1.4 材料 所有患者均使用相同的非骨水泥关节假体 (Pinnacle[®] Acetabular Cup and Porocoat Summit[®] Stem; DePuy Orthopaedics, Inc., Warsaw, IN, USA)。

1.5 方法

人工髋关节置换方式和置换后处理: 给予患者相同的入院教育和术前准备。所有手术操作由同一组外科医师完成, 手术时均采用全麻或者腰麻, 采用相同的手术体位, 患侧在上。后外侧入路方式显露髋关节, 切除股骨头, 修整股骨颈, 扩大髓腔, 清理髋臼窝, 依次装入髋臼假体和股骨假体, 逐层关闭切口。术中所有患者

均使用相同的非骨水泥关节假体。术中使用螺钉增强髋臼假体的牢固性, 固定在髋臼杯的后上方。

鸡尾酒组患者在关闭肌肉筋膜层之后向关节腔内注射鸡尾酒[含50 mL生理盐水、3 g氨甲环酸和0.25 mg稀释性肾上腺素(1:200 000)的混合溶液], 氨甲环酸组患者在关闭肌肉筋膜层之后向关节腔内注射含3 g氨甲环酸的50 mL生理盐水, 术后均不放置引流管。

术后处理: 手术结束后给予所有患者相同的康复治疗, 麻醉消失后, 立即指导患者进行低强度的下肢等长收缩锻炼, 并逐步开始腿部和臀部肌肉的练习。指导患者早期活动, 鼓励患者在术后二三天使用助行器下地行走。口服利伐沙班片10 mg, 1次/d, 至术后第35天; 穿抗血栓弹力袜, 预防深静脉血栓形成; 密切关注患者下肢不适症状, 如果出现下肢明显肿胀疼痛, 立即行彩色血管多普勒超声检查除外下肢血栓形成。

1.6 主要观察指标 术中失血量为从手术开始至手术结束患肢包扎为止时纱布增加的质量加上吸引器瓶中的液体量, 再减去术中使用的冲洗液量。患者术后显性失血量等于伤口纱布垫增加的质量, 总失血量为术中失血量和术后失血量之和。

在术后第1, 3, 5天分别测定患者红细胞比容值和血红蛋白浓度。通过下面的方程式, 根据术后第5天的红细胞比容值来计算患者的隐性失血量^[25-27]。根据患者的性别、身高、体质量, 利用Nadler方程测量患者术前血容量^[28]。

患者的术前血容量的计算公式^[11-12, 28]: 术前血容量= $k_1 \times \text{身高(m)}^3 + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$ (男性: $k_1=0.366\ 9$, $k_2=0.032\ 19$, $k_3=0.604\ 1$; 女性: $k_1=0.3561$, $k_2=0.033\ 308$, $k_3=0.183\ 3$), 总失血量=术前血容量 $\times$ (术前红细胞比容值-术后红细胞比容值), 隐性失血量=总失血量-显性失血量+异体输血量。计算得出的总失血量减去显性失血量即为患者术后隐性失血量。利用患者的红细胞比容平均值, 可将结果转化为患者术前血液总量^[27]。

术后复查患者血常规, 如果患者存在贫血症状达到以下条件时进行输血治疗^[29]: 血红蛋白水平低于70 g/L时, 进行同源性输血直至血红蛋白水平 $\geq$ 80 g/L; 血红蛋白水平在70-100 g/L之间的患者, 根据具体情况决定是否进行输血。研究过程中记录每组需要输血的患者数量及各自输血量, 记录人员不知道患者的具体分组情况。

研究过程中还记录的其他观察指标包括皮肤切口长度、手术持续时间、康复活动、住院日和术后并发症等。在术后90 d内, 持续检测患者症状性深静脉血栓与肺动脉

栓塞的发生率。患者住院期间, 每天都评估患者大腿、小腿疼痛和肿胀症状, 体表静脉充盈度、Homan征, 直至患者出院。密切关注患者是否存在呼吸困难和胸痛症状, 因为这些症状可能提示患者肺栓塞可能。在术后第30, 90天对患者进行随访调查, 检查患者有无深静脉血栓。

1.7 统计学分析 用 $\bar{x} \pm s$ 来表示计量资料, 通过ANOVA分析进行变量之间的比较, 用卡方检验对计数资料进行统计学分析。用独立样本 t 检验比较两组患者血红蛋白浓度改变、红细胞比容值、失血量和异体输血量, 以检验 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。所有的数据都采用16.00版本的SPSS(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)软件进行分析。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 对182例将要行首次全髋关节置换的患者进行筛选和评估, 31例患者由于符合排除标准不能进入研究, 23例患者拒绝参加试验。因此此次试验中, 共128例患者参与了试验。将这些患者进行随机化分组后, 有3例患者在术前退出, 最终试验中共有125例患者, 其中鸡尾酒组64例、氨甲环酸组61例。

2.2 基线资料比较 两组患者的人口学基线和临床特征无显著差别($P > 0.05$), 见表1, 观察指标主要包括患者的性别、年龄、身高、体质量、体质量指数、Harris髋关节评分、ASA评分、血红蛋白浓度、红细胞比容和术前合并症, 围手术期观察指标包括手术时间、皮肤切口长度住院日, 这些指标测量由2名不参与此次试验的外科医师完成。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data in both groups

指标	鸡尾酒组 ($n=64$)	氨甲环酸组 ($n=61$)	P
男/女(n)	46/18	44/17	0.975
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.6 $\pm$ 9.3	61.7 $\pm$ 7.9	0.604
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	167.5 $\pm$ 14.2	169.2 $\pm$ 13.1	0.352
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	75.4 $\pm$ 10.8	76.7 $\pm$ 9.9	0.807
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.8 $\pm$ 5.3	24.7 $\pm$ 6.2	0.771
术前合并症(n)			
高血压	5	7	0.487
2型糖尿病	2	5	0.305
冠心病	1	5	0.083
术前血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	136.9 $\pm$ 14.1	130.4 $\pm$ 12.5	0.141
术前红细胞比容($\bar{x} \pm s$, %)	39.2 $\pm$ 6.9	37.6 $\pm$ 7.4	0.486
术前Harris评分($\bar{x} \pm s$)	41.2 $\pm$ 13.7	39.9 $\pm$ 11.6	0.531
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	75.9 $\pm$ 10.8	79.1 $\pm$ 11.5	0.742
皮肤切口($\bar{x} \pm s$, cm)	15.3 $\pm$ 3.2	13.6 $\pm$ 2.7	0.814
住院时间($\bar{x} \pm s$, d)	8.6 $\pm$ 2.3	8.7 $\pm$ 3.5	0.621

2.3 分组流程图 见图1。

2.4 失血情况 在术后第3天, 鸡尾酒组患者血红蛋白浓度下降值、隐性失血量及计算得出的总失血量都要比氨甲环酸组低($P=0.010$, $P=0.002$, $P=0.008$); 两组术中失血量和输血率无差异($P=0.096$, $P=0.083$), 但相对来说鸡尾酒组输血率更低(1.6%); 氨甲环酸组有5例患者(8.2%)需要输注2 U浓缩红细胞, 见表2。

2.5 不良事件 两组患者均无切口感染、血压骤升、症状性的肺栓塞和下肢深静脉血栓形成等情况出现, 未见氨甲环酸相关不良反应。

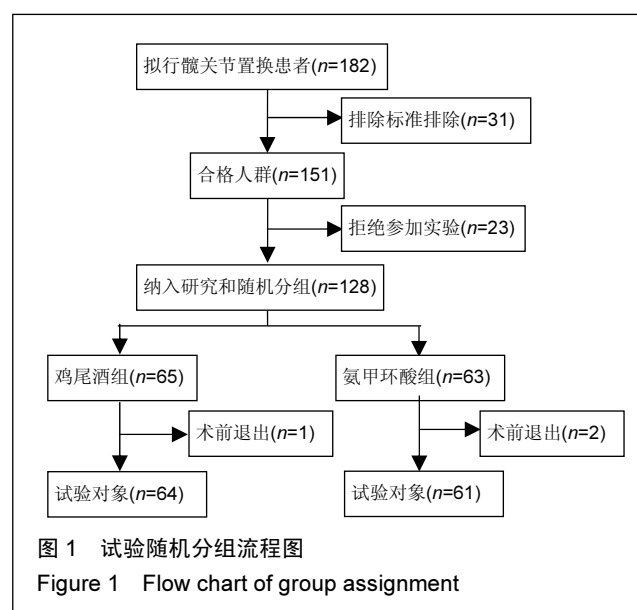


表2 两组失血量和输血率的比较

Table 2 Comparison of blood loss and transfusion rate in both groups

项目	鸡尾酒组 ($n=64$)	氨甲环酸组 ($n=61$)	P
手术总失血量($\bar{x} \pm s$, mL)	1 079.5 $\pm$ 416.3	1 391.7 $\pm$ 389.2	0.008
术中失血量($\bar{x} \pm s$, mL)	319.8 $\pm$ 103.5	321.6 $\pm$ 102.2	0.096
隐性失血量($\bar{x} \pm s$, mL)	799.3 $\pm$ 354.6	1 085.6 $\pm$ 341.7	0.002
术后第3天血红蛋白下降值 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	26.6 $\pm$ 8.0	38.9 $\pm$ 8.9	0.010
术后第3天红细胞比容下降 值($\bar{x} \pm s$, %)	10.5 $\pm$ 1.7	14.9 $\pm$ 1.6	0.024
浓缩红细胞输血率($n/\%$)	1/1.6	5/8.2	0.083

3 讨论 Discussion

人工关节置换后大量失血会影响关节功能恢复, 使并发症增加, 尽管采用了很多种止血方法, 全膝关节和全髋关节置换后隐性失血仍然是困扰外科医师的问题。氨甲环酸是一种纤溶酶原激活物抑制因子, 可降低患者关节置换后的失血量^[29-31]。手术操作是一种创伤, 手术

过程中大量损伤血管会导致组织纤溶酶原激活物(t-PA)释放,与此同时也激活纤维蛋白溶解过程^[29, 32]。关节置换后纤维蛋白溶解系统可暂时激活,增加局部血液循环,从而降低血栓形成的风险,但同时会使局部失血量增加^[33]。氨甲环酸是一种人工合成的赖氨酸类似物,通过竞争性阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点,抑制纤溶酶原与纤维蛋白结合,产生抑制纤维蛋白溶解的效果^[16, 34-35]。研究报道,氨甲环酸可抑制纤溶酶介导的纤维蛋白溶解长达 17 h^[29],其次氨甲环酸还可以促进血凝块在组织间的沉积,增加血块的稳定性。有研究表明,肾上腺素也有止血作用,全膝关节置换中,在止血带松开之前局部注射肾上腺素,可以使周围血管收缩^[19],降低局部组织血流量。其次,肾上腺素还可通过与 α_2 受体结合促进人血小板聚集^[36],加速凝血过程,减少失血。综上所述,在围手术期使用肾上腺素可通过收缩外周血管及促进血小板聚集,减少失血和隐性失血^[19]。研究报道,关节置换中在不使用引流管的情况下,关节腔内联合应用氨甲环酸和肾上腺素稀释液可延长氨甲环酸的止血时间,因为氨甲环酸的抗纤维蛋白溶解作用和肾上腺素收缩血管作用具有协同效应^[37]。

为了减少患者全髋关节置换后局部失血,最近的研究提出了很多种方法,如应用肾上腺素、氨甲环酸、止血凝胶和止血粉末等,这些方法降低了患者术后的输血要求^[2, 17, 19],但单独采用某一种方法都不能达到理想的止血效果。目前研究最重要的发现是,关节腔内联合应用氨甲环酸和肾上腺素可更有效减少初次全髋关节置换后患者的隐性失血量,降低患者输血率。试验结果显示,和氨甲环酸组患者相比,鸡尾酒组患者隐性失血量可以减少到 213.1 mL,术后第 3 天血红蛋白浓度更高($P=0.010$)。鸡尾酒组输血率为 1.6%,尽管两组患者输血率无统计学差异,却也显著低于氨甲环酸组的输血率 8.2%。在行全髋关节置换时,关节腔内联合应用氨甲环酸和肾上腺素比单独应用氨甲环酸更能减少患者总失血量及隐性失血量($P < 0.01$),表明联合应用肾上腺素和氨甲环酸的止血效果要优于单独应用氨甲环酸。

有研究报道,全髋关节置换手术过程中静脉或者局部关节腔内应用氨甲环酸两种用药途径都是安全有效的,都不会产生严重的不良反应及并发症^[38-40]。Wei 等^[3]报道,关节腔内局部应用氨甲环酸要优于静脉应用途径,局部应用存在一些优势,比如便于药物的转运、成本降低,还可使局部出血点存在较高的药物浓度。还有研究证明,关节腔内应用氨甲环酸的止血效果更好^[1, 41],从理论

上讲可降低患者全身性血栓形成的发生率,尤其对于一些合并血栓性疾病的老年患者^[29]。Konig 等^[2]将 131 例行全髋关节置换患者随机分为两组:局部应用氨甲环酸组($n=40$)和不应用氨甲环酸组($n=91$),结果发现局部应用氨甲环酸可以使患者平均失血量减少 345 mL,同时也降低了输血率(14%)。Alshryda 等^[4]进行了一项双盲随机对照试验,他们以 161 例行单侧全髋关节置换患者为试验对象,来研究局部应用氨甲环酸的止血效果,结果表明应用氨甲环酸可以将患者的绝对输血风险从 32.1%降低到 12.5%,并且可使失血量减少 129 mL。尽管由于氨甲环酸可以抑制纤溶活性,引起血栓形成一直是人们担心的问题,但并没有血栓形成并发症的相关报道^[2-4]。在此研究中,两组患者均无症状性深静脉血栓和肺栓塞发生。

研究报道,在全膝关节置换中关节腔内注射肾上腺素,可有效减少患者术后失血量^[19]。相反的,由 Malone 等^[42]和 Yewlett 等^[17]实施的两个回顾性对照研究表明,在关节置换中关节腔内注射肾上腺素并不能有效减少患者术后失血量。但这些研究人员可能没有将隐性失血量计算在失血量内,并且单纯应用围手术期血红蛋白的变化来测定术后失血量,可能存在误差^[25, 27, 29]。之前的研究表明,在全膝关节置换中局部应用氨甲环酸和肾上腺素,可显著降低失血量和隐性失血量,同时还不增加患者产生的血栓栓塞和血流动力学的并发症的风险^[37]。将氨甲环酸和肾上腺素联合应用时,可产生更大的协同止血效果,这种效果要强于单独应用肾上腺素或者单独应用氨甲环酸,之前作者已分别阐述了两种药物的止血机制,但协同作用的机制有待进一步研究。

目前关于全髋关节置换时氨甲环酸和肾上腺素的最佳使用剂量还没有统一标准。有文献报道全髋关节置换时,关节腔内局部注射 3 g 氨甲环酸可有效减少患者失血量,而且不会产生严重的不良反应^[43],试验中在关节腔内注射 3 g 氨甲环酸,也得出了相同的结果。Wang 等^[44]在全髋关节置换时分别使静脉注射 10, 15 mg/kg 氨甲环酸进行随机对照试验,实验结果表明单次给予 15 mg/kg 氨甲环酸的止血效果更好,而且不会产生严重的不良反应。Melvin 等^[45]的试验也表明,在关节腔内局部使用氨甲环酸的剂量 > 2 g 时的止血效果要优于低剂量的止血效果。为达到全髋关节置换时最佳的止血效果,氨甲环酸和肾上腺素的剂量和浓度还需要进一步研究。

研究目前仍有一些不足之处:病例数量小,为了分析血栓形成因素,发现可能的并发症及不良反应需要更多的样本和分组;研究可能存在选择偏倚,研究中的对

象都是股骨头缺血性坏死患者, 没有包括其他髋关节疾病患者, 比如类风湿性关节炎、骨关节炎和先天性髋关节发育不良, 当把这些疾病也考虑在内的话, 研究结果可能会不一样; 全髋关节置换时骨质疏松患者失血量要多于非骨质疏松患者, 试验中没有观察两组患者骨质疏松程度及不同骨质疏松程度对影响围手术期出血的影响; 对研究对象的观察仅限于住院期间, 并没有长期的随访。

致谢: 感谢参与手术操作医师及相关观察指标的测量医师。

作者贡献: 时利军、白禹和孙伟构思并设计文章, 经孙伟、高福强、王卫国、程立明和郭万首修改审校, 所有作者共同起草。

利益冲突: 所有作者共同认可文章内容无相关利益冲突。

伦理问题: 所有参与试验的患者自愿参加, 对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 干预及治疗方案获北京中日友好医院伦理委员会批准。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 时利军、白禹对于研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] Magnússon B, Pétursson Þ, Edmunds K, et al. Improving Planning and Post-Operative Assessment for Total Hip Arthroplasty. *Eur J Transl Myol*. 2015; 25(2): 4913.
- [2] König G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1473.
- [3] Wei W, Wei B. Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion Rates in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 2113.
- [4] 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 Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 1969.
- [5] Lane A, Crosby E. Blood management for hip reconstruction surgery. *Orthop Clin North Am*. 2009; 40: 417-425.
- [6] Stokes ME, Ye X, Shah M, et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11: 135.
- [7] Murphy M, Stanworth S, Yazer M. Transfusion practice and safety: current status and possibilities for improvement. *Vox Sang*. 2011; 100: 46-59.
- [8] Hemlata SS, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5): 543-551.
- [9] Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2008; 90: 1128.
- [10] Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfus*. 2016; 14(1): 23-65.
- [11] Crescibene A, Martire F, Gigliotti P, et al. Postoperative Autologous Reinfusion in Total Knee Replacement. *J Blood Transfus*. 2015; 2015: 826790.
- [12] Formby PM, Pickett AM, Van Blaricum GS, et al. The Use of Intravenous Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty: A Retrospective Analysis at a Single Military Institution. *Mil Med*. 2015; 180(10): 1087-1090.
- [13] Hsu CH, Lin PC, Kuo FC, et al. A regime of two intravenous injections of tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total hip arthroplasty: a prospective randomised double-blind study. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(7): 905-910.
- [14] Hogan CA, Golightly LK, Phong S, et al. Perioperative blood loss in total hip and knee arthroplasty: Outcomes associated with intravenous tranexamic acid use in an academic medical center. *SAGE Open Med*. 2016; 4: 2050312116637024.
- [15] Bryan AJ, Sanders TL, Trousdale RT, et al. Intravenous Tranexamic Acid Decreases Allogeneic Transfusion Requirements in Periacetabular Osteotomy. *Orthopedics*. 2016; 39(1): 44-48.
- [16] Alshryda S, Mason JM, Sarda P, et al. The effect of tranexamic acid on artificial joint materials: a biomechanical study (the bioTRANX study). *J Orthop Traumatol*. 2015; 16(1): 27-34.
- [17] Yewlett MA, Oakley J, Mason L, et al. Does epinephrine wash reduce blood loss in primary total hip replacements? *Wales Orthop J*. 2014; 1: 7.
- [18] Sasanuma H, Sekiya H, Takatoku K, et al. Efficient strategy for controlling postoperative hemorrhage in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 921.

- [19] Gasparini G, Papaleo P, Pola P, et al. Local infusion of norepinephrine reduces blood losses and need of transfusion in total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2006; 30:253.
- [20] Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, et al. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29(8): 1512-1515.
- [21] Vigna-Taglianti F, Basso L, Rolfo P, et al. Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: a cost-effective practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24(4):545-551.
- [22] Alshryda 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. *Bone Joint J*. 2014; 96-B:1005.
- [23] Huang GP, Jia XF, Xiang Z, et al. Tranexamic Acid Reduces Hidden Blood Loss in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Comparative Study and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2016; 22:797-802.
- [24] Chen S, Wu K, Kong G, et al. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17(1):81.
- [25] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983; 58:277.
- [26] Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962; 51:224.
- [27] 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 Bone Joint Surg Br*. 2004; 86:561.
- [28] Tellisi N, Kakwani R, Hulse N, et al. Autologous blood transfusion following total knee arthroplasty: is it always necessary? *Int Orthop*. 2006; 30(5):412-414.
- [29] Yang Y, Lv YM, Ding PJ, et al. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: a randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25:135.
- [30] Shinde A, Sobti A, Maniar S, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and need of blood transfusion in total knee arthroplasty: A prospective, randomized, double-blind study in Indian population. *Asian J Transfus Sci*. 2015; 9(2):168-172.
- [31] Pertlíček J, Stehlík J, Sádovský P, et al. The Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss after Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. Prospective Single-Centre Study. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2015; 82(6):418-423.
- [32] Price AJ. Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Joint Surg Am*. 1982; 64:1260.
- [33] Hourlier H, Fennema P. Chemoprophylaxis without intra-articular wound drainage can replace autotransfusion in primary TKA. *Orthopedics*. 2011; 34:154.
- [34] Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998; 339: 245.
- [35] Burleson A, Guler N, Banos A, et al. Perioperative Factors and Their Effect on the Fibrinolytic System in Arthroplasty Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22(3):274-279.
- [36] Yun-Choi HS, Park KM, Pyo MK. Epinephrine induced platelet aggregation in rat platelet-rich plasma. *Thromb Res*. 2000; 100:511.
- [37] Gao F, Sun W, Guo W, et al. Topical Administration of Tranexamic Acid plus diluted-epinephrine in Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Double-blinded Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2015. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.003.
- [38] Keyhani S, Esmailiejah AA, Abbasian MR, et al. Which Route of Tranexamic Acid Administration is More Effective to Reduce Blood Loss Following Total Knee Arthroplasty? *Arch Bone Jt Surg*. 2016; 4(1):65-69.
- [39] Öztaş S, Öztürk A, Akalin Y, et al. The effect of local and systemic application of tranexamic acid on the amount of blood loss and allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Acta Orthop Belg*. 2015; 81(4):698-707.
- [40] Ueno M, Sonohata M, Fukumori N, et al. Comparison between topical and intravenous administration of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. *J Orthop Sci*. 2016; 21(1):44-47.
- [41] Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, et al. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29:681-684.
- [42] Malone KJ, Matuszak S, Mayo D, et al. The effect of intra-articular epinephrine lavage on blood loss following total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2009; 32: 100.
- [43] Yue C, Kang P, Yang P, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014; 29(12):2452-2456.
- [44] Wang C, Kang P, Ma J, et al. Single-dose tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in total hip arthroplasty: A double-blind, randomized controlled trial of different doses. *Thromb Res*. 2016; 141:119-123.
- [45] Melvin JS, Stryker LS, Sierra RJ. Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23(12):732-740.