

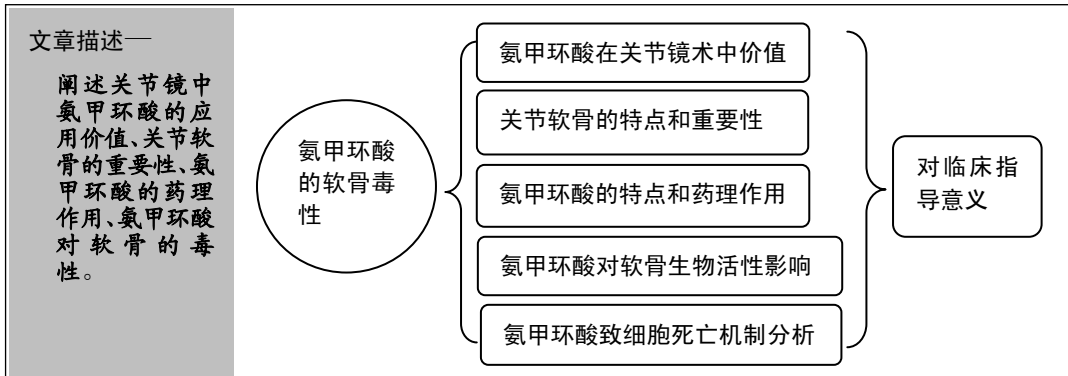
# 氨甲环酸对软骨毒性的研究进展

韩康杰<sup>1</sup>, 兰彤<sup>1</sup>, 高宏<sup>2</sup> (<sup>1</sup>山西医科大学, 山西省太原市 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第一医院骨科, 山西省太原市 030001)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2887

ORCID: 0000-0002-4564-7348(韩康杰)

文章快速阅读:



韩康杰, 男, 1995 年生, 山西省临汾市人, 汉族, 山西医科大学在读硕士, 主要从事髌膝关节领域研究。

通讯作者: 高宏, 主任医师, 山西医科大学第一医院, 山西省太原市 030001

文献标识码:A  
投稿日期: 2020-02-19  
送审日期: 2020-02-27  
采用日期: 2020-03-24  
在线日期: 2020-05-25



文题释义:

**氨甲环酸:** 是一种合成的赖氨酸类似物, 被广泛用于抑制纤溶亢进所致的出血, 故又被称为凝血酸或止血环酸。氨甲环酸作为临床中经常使用的止血药物, 在外科手术、妇产科手术、上消化道出血、心脏外科手术、产后大量出血、骨科手术、外伤和多种止血障碍中发挥了巨大作用, 能通过竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白结合, 降低纤溶酶活性, 达到抑制纤溶反应、减少失血的效果。

**关节镜:** 是一种观察关节内部结构直径 5 mm 左右的棒状光学器械, 用于诊治关节疾患的内窥镜。关节镜在一根细管的端部装有一个透镜, 将细管插入关节内部, 关节内部的结构便会在监视器上显示出来, 因此可直接观察到关节内部的结构, 避免许多关节切开手术。关节镜不仅用于疾病的诊断, 而且已经被广泛用于关节疾病的治疗。

摘要

**背景:** 氨甲环酸作为止血药物已被广泛应用于骨科手术中, 但是关节镜手术后使用会将软骨、肌腱和韧带直接暴露于氨甲环酸中, 有必要再次重申软骨的重要性。

**目的:** 通过目前已有的实验研究和临床资料分析局部应用氨甲环酸对软骨的影响。

**方法:** 通过计算机检索中国知网、万方医学网、PubMed 数据库中的相关文献, 检索时间从建库截至 2020-02-10, 检索中文主题词为“氨甲环酸、关节镜、软骨、毒性”, 英文主题词为“tranexamic acid, cartilage, arthroscopy, toxicity”。

**结果与结论:** 临床氨甲环酸的使用剂量仍以医师经验为主, 关于其安全给药浓度及暴露时间存在很大争议, 缺乏精确的临床指南。基于目前已有的体外实验, 发现在 25-50 g/L 之间应该存在一个对软骨生物活性最安全的最高质量浓度。在有更进一步的临床证据之前, 应当建议在局部应用氨甲环酸时应使用质量浓度不超过 25 g/L。使用氨甲环酸进行冲洗时的质量浓度不宜超过 70 g/L。关于局部应用氨甲环酸最恰当的质量浓度仍需进一步的研究及临床试验, 以便更好地阐明其在局部使用中的安全性。

关键词:

骨; 软骨; 氨甲环酸; 给药浓度; 暴露时间; 关节镜; 毒性; 综述

中图分类号: R459.9; R313; R684.3

## Research progress regarding the toxicity of tranexamic acid to cartilage

Han Kangjie<sup>1</sup>, Lan Tong<sup>1</sup>, Gao Hong<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Orthopedics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China)

Abstract

**BACKGROUND:** Tranexamic acid has been widely used in orthopedic surgery as a hemostatic drug. However, after arthroscopic surgery, the cartilage, tendons and ligaments are directly exposed to tranexamic acid. It is necessary to reiterate the importance of cartilage again.

Han Kangjie, Master candidate, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author: Gao Hong, Chief physician, Department of Orthopedics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**OBJECTIVE:** To analyze the effect of topical tranexamic acid on cartilage through the existing experimental research and clinical data.

**METHODS:** Related documents were searched in CNKI, WANFANG MED ONLINE, and PubMed by computer. The retrieval time was from the inception of the database to February 10, 2020. The Chinese and English key words were "tranexamic acid, arthroscopy, cartilage, toxicity".

**RESULTS AND CONCLUSION:** The dosage of clinical tranexamic acid is still based on the experience of physicians. There is great controversy regarding its safe administration concentration and exposure time. There is a lack of precise clinical guidelines. Based on the existing *in vitro* experiments, it was found that between 25–50 g/L, there should be a concentration that is safest for cartilage biological activity. Before there are further clinical evidences, it should be recommended that the local concentration of tranexamic acid should not exceed 25 g/L. When using tranexamic acid for washing, the mass concentration should not exceed 70 g/L. Regarding the most appropriate mass concentration of tranexamic acid for topical application, further research and clinical trials are still needed to better clarify its safety in topical use.

**Key words:** bone; cartilage; tranexamic acid; administration concentration; exposure time; arthroscopy; toxicity; review

## 0 引言 Introduction

对于氨甲环酸的研究一直是骨关节外科中的一个热点。目前,氨甲环酸作为安全有效且非特异性的止血药物已被广泛应用在临床环境中,诸如外科手术、妇产科手术、上消化道出血、心脏外科手术、产后大量出血、骨科手术、外伤和多种止血障碍等<sup>[1]</sup>,其用药的方式多种多样,包括静脉滴注、局部注射、口服等<sup>[2]</sup>。关于氨甲环酸的研究目前仍集中在全身与局部应用之间的对比,比如两者间的术后出血量、输血率<sup>[3-4]</sup>,以及可能增加深静脉血栓形成的风险<sup>[5]</sup>,很少考虑局部应用对周围组织(例如软骨)的效应。该文基于近期国内外文献分析氨甲环酸对软骨细胞生物活性的影响,以期得出氨甲环酸对软骨细胞损伤最小、发挥最大药效的最佳浓度、最佳时间及使用方法的结论。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 通过计算机在中国知网、万方数据库、PubMed数据库中检索相关文献,检索时间从创刊至2020-02-10,检索的中文主题词为“骨、软骨、氨甲环酸、关节镜、毒性”,英文主题词为“bone, cartilage, tranexamic acid, arthroscopy, toxicity”。文献的语种限定为中文和英文,同时对文章中参考文献进行人工检索。共检索到文献1 687篇,最终纳入40篇,包括中文文献10篇、英文文献30篇。

### 1.2 文献的入选标准

**纳入标准:** ①描述软骨结构和作用的相关文献; ②有关关节软骨的文献; ③与氨甲环酸临床应用相关的文献; ④局部使用氨甲环酸对软骨效应的相关文献; ⑤与关节镜下手术相关的文献;

**排除标准:** ①重复性研究; ②与研究目的无关的文献; ③质量低且较陈旧的文献; ④无法获取全文数据的文献。

**1.3 质量评估** 通过上述计算机检索,共检索到1 687篇参考文献。按入选标准进行人工筛选,排除与主题不相关及质量差的文献,最终纳入41篇文献,纳入研究的文献包括研究原著、综述、临床试验等。文献检

索流程见图1。

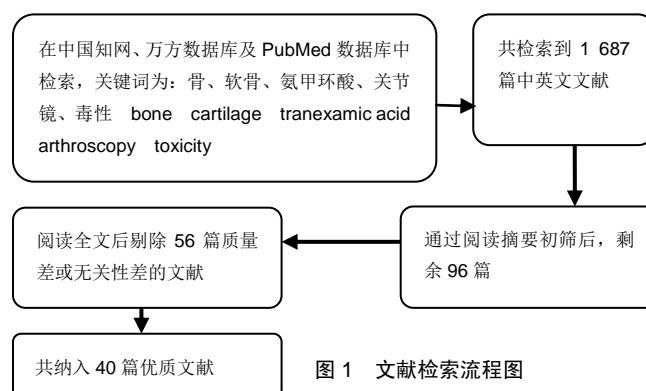


图1 文献检索流程图

## 2 结果 Results

**2.1 关节镜手术中氨甲环酸的局部应用价值** 膝关节镜手术是以微创为理念发展起来的一门科学,适应证也较为广泛,包括半月板损伤、前后交叉韧带损伤、滑膜病变等。单纯半月板损伤通常选用膝关节镜手术,这一术式疗效显著,但术后极易发生关节腔积血、关节周围肿胀<sup>[6-7]</sup>。膝关节交叉韧带断裂作为一种较为常见的运动损伤,在关节镜下进行韧带重建是首选的治疗方法<sup>[8]</sup>。由于韧带重建手术相对复杂、时间较长、需建立骨隧道,因此相比普通关节镜术中出血和术后隐性失血较多,往往会造成患者术后身体功能恢复慢、康复时间延长等问题,严重时可能需要进行输血治疗。膝关节镜术后关节腔积血是一种常见并发症,对患者的术后康复有不利影响,还会增加感染的风险<sup>[9]</sup>。而在关节腔注射氨甲环酸可有效减轻膝关节肿胀疼痛,减少积血和隐性失血,促进术后关节功能早期康复<sup>[10-11]</sup>。因此,出于减少积血、加速康复和减少术后隐性失血的目的,氨甲环酸在膝关节镜中的使用越来越广泛。

**2.2 关节软骨的特点和重要性** 关节软骨是指附着于关节表面在关节运动中有重要意义的一层结缔组织,属于透明软骨,软骨细胞占软骨组织的5%或更少,基质主要由蛋白多糖凝胶及II型胶原构成,蛋白多糖约占软骨干质质量的35%,胶原约占软骨干质质量的60%,起到起着缓冲应力、吸收震荡、润滑关节表面、防止磨损等重

要作用<sup>[12]</sup>，因此在关节软骨组织中软骨细胞的数目其实很少。软骨内部神经和血管较少，软骨组织代谢活性低，也导致其再生能力差<sup>[13]</sup>，关节软骨的修复主要靠软骨细胞的增殖分化，生产足够的细胞外基质修复软骨缺损，然而健康成人的软骨细胞通常是静止的、具备高度分化的细胞，还因其骨本身血管化程度低，营养主要来源于关节液和软骨下骨，如发生创伤性或病理性事件，关节软骨的修复再生则显得十分有限，因而关节软骨几乎不具有自我损伤修复的能力<sup>[14-16]</sup>。当软骨发生损伤时通常由纤维软骨组成的瘢痕组织填补，不再适应活动量大的关节<sup>[17]</sup>。软骨一旦遭到破坏常引起关节疼痛、活动受限，甚至功能丧失，还会加速骨关节炎的发生。目前对于骨关节炎患者仍然缺乏有效的治疗手段，仅能通过锻炼、服用非类固醇抗炎药、关节腔内注射透明质酸、关节置换等缓解症状<sup>[12]</sup>，因此关节软骨对于人体的运动尤为重要。任何直接接触软骨的药物都应当进行系统的研究和分析，保障软骨不遭到破坏。

**2.3 氨甲环酸的特点和药理作用** 氨甲环酸是一种合成的赖氨酸类似物，在20世纪50年代发现了赖氨酸可以阻止纤维蛋白酶原的激活，氨甲环酸最早于1962年由Utako和冈本昌介(Sbosuke Okamoto)提出，旨在减少危及生命情况下的出血<sup>[18]</sup>，已成为近年来研究的热点问题。经过几十年的发展，氨甲环酸已从开始的静脉注射发展到目前静注、口服、局部注射等多种使用途径并存的局面<sup>[2]</sup>。目前，氨甲环酸作为安全有效且非特异性的止血药物已被广泛应用在临床环境中，诸如外科手术、妇产科手术、上消化道出血、心脏外科手术、产后大量出血、骨科手术、外伤和多种止血障碍等<sup>[1]</sup>。在心脏手术和关节置换手术中，氨甲环酸已常规使用来减少术中出血。氨甲环酸被广泛应用于抑制纤溶亢进所致的出血，故又被称为凝血酸或止血环酸，其可与纤溶酶和纤溶酶原上纤维蛋白亲和部位的赖氨酸受体可逆性结合，降低纤溶酶的活性。氨甲环酸与该受体结合后会阻止纤溶酶(纤溶酶原的活化形式)与纤维蛋白结合，最终使纤维蛋白稳定，达到抑制纤溶反应、减少失血的效果<sup>[19]</sup>。氨甲环酸作为一种抗纤维蛋白溶解药物，理论上来说可能会增加患者血栓栓塞性并发症如深静脉血栓形成发生的风险<sup>[20]</sup>，但是，近年来多项循证医学研究均已证实氨甲环酸能有效减少围术期的失血量，降低输血率，且不增加术后静脉血栓栓塞症出现的概率，导致出现肺栓塞的概率更小<sup>[21-22]</sup>。因此，目前认为氨甲环酸并不改变患者的凝血功能，不增加蛋白质的纤维合成，主要是通过抑制纤维蛋白溶解、减慢血凝块的降解速度来达到止血目的<sup>[23-25]</sup>。在使用氨甲环酸的过程中，若用量不足可能达不到减少术中出血及输血量的临床效果，若不慎使用过量则会引起如继发性大出血和癫痫等不良事

件<sup>[26-27]</sup>。有文献报道，成人或儿童心脏手术使用高剂量氨甲环酸术后癫痫发生率明显增加<sup>[26, 28-29]</sup>。近年来对氨甲环酸止血作用的研究甚嚣尘上，应当清晰地认识到任何事物都有两面性，警惕一些已知或未知、明显或潜在危害的发生。

**2.4 氨甲环酸在骨科手术的发展** 在骨科手术中局部使用氨甲环酸已非常普遍，诸如关节外科中的全髋关节置换、膝关节置换、脊柱外科(脊柱侧弯矫形术)、创伤骨科中的股骨近端防旋髓内钉、骨盆及髌白骨折固定，尤其是髌膝关节置换术中使用最为普遍<sup>[30]</sup>。关于髌关节和膝关节置换手术局部给予氨甲环酸的随机对照试验表明，关节腔注射氨甲环酸仍能达到止血和减少输血的目的，而没有明显的全身性不良反应<sup>[23]</sup>。局部应用有较多的优点，如操作方便、提高出血部位血药浓度、降低潜在形成血栓风险，因此局部应用在临床中受到骨科医生的偏爱。临床上对于氨甲环酸最佳的使用途径和使用剂量仍然缺乏相应的标准，一般是根据术者的经验用药，静脉滴注常用的剂量有10, 15, 20 mg/kg等<sup>[31]</sup>，局部使用氨甲环酸的质量浓度一般都介于10-200 g/L之间<sup>[32]</sup>。近年以来随着骨科微创领域的发展，越来越多的研究开始探讨在膝关节镜手术中使用氨甲环酸(诸如膝关节前交叉韧带重建)以减少失血。FELLI等<sup>[33]</sup>通过静脉给予氨甲环酸减少了术后2周内的血栓形成和引流量，改善了关节活动度和生存质量评分，减少了发热的出现。CHIANG等<sup>[10]</sup>对304例行膝关节镜下前交叉韧带重建患者进行了一项局部注射氨甲环酸的前瞻性对照研究，发现在关节腔内注射氨甲环酸术后24 h内可显著减少术后关节腔内出血，并且在术后早期注射氨甲环酸还可减轻疼痛，减少血栓发生率，且未发现全身性不良反应，因此认为关节腔内注射氨甲环酸是减少膝关节前交叉韧带重建术后出血和疼痛有效且相对安全的解决方案。迄今为止，尽管氨甲环酸局部应用在软组织重建中越来越受欢迎，然而多数其局部应用仍主要集中在髌和膝关节置换术上。与髌关节和膝关节置换不同，在关节镜手术中使用氨甲环酸涉及将患者的软骨、肌腱和韧带直接暴露于氨甲环酸，相关研究已表明这样做会降低这些软组织的寿命。成人关节软骨在体内几乎没有再生能力，损坏这些组织会给患者带来严重的后果，例如加速髌膝关节骨性关节炎的发生，甚至出现残疾<sup>[16]</sup>。目前已经至少有两组专家基于以往研究对CHIANG等使用的高质量浓度(100 g/L)氨甲环酸提出了质疑<sup>[34-35]</sup>。基于目前有许多文献都已经表明局部氨甲环酸对关节软骨细胞具有毒性，因此有必要详细阐述氨甲环酸对软骨生存率的影响。

**2.5 氨甲环酸对软骨生物活性的影响** 目前氨甲环酸对体外软骨细胞活性的影响已有了较为清晰的进展，研

究者们用鼠、牛、猪和人的软骨进行了研究,以氨甲环酸浓度和软骨暴露时间为变量,以期得出氨甲环酸对软骨细胞损伤最小、发挥最大药效的最佳浓度、最佳时间及使用方法的结论<sup>[36-37]</sup>。现从研究者所使用标本类型的不同详细阐述和分析局部应用氨甲环酸对软骨生物活性的影响。TUTTLE等<sup>[36]</sup>在无菌条件下获得了新鲜的幼牛膝关节软骨和幼鼠胸、肋骨软骨,并将幼鼠软骨制作为单层细胞分别放在培养基中培养,牛标本每组样本量为6,鼠软骨每组样本量为4,设置对照组后加入不同质量浓度的氨甲环酸,最后进行活/死分析(生命技术)和黏多糖含量分析,汇总分析结果见表1。

表1 鼠软骨细胞单层培养物与牛膝关节软骨的存活率 (%)

暴露时间	鼠单层软骨细胞中氨甲环酸的质量浓度			
	0 g/L	25 g/L	50 g/L	100 g/L
8 h	79.28±7.61	92.99±6.21	66.51±11.49	0±0
24 h	97.29±6.05	90.22±7.54	6.81±8.36	0±0
48 h	91.62±8.27	91.35±6.21	0±0	0±0

暴露时间	牛膝关节软骨中氨甲环酸的质量浓度			
	0 g/L	25 g/L	50 g/L	100 g/L
8 h	64.87±8.63	84.64±10.57	61.23±11.51	46.08±12.51
24 h	70.57±10.31	82.05±9.49	58.69±10.74	39.28±9.12
48 h	81.92±9.47	82.98±7.64	54.03±9.48	21.98±8.15

从表1中可明显看出,100 g/L的氨甲环酸严重降低了牛软骨和鼠单层软骨细胞的生物活性,甚至8,24,48 h鼠单层软骨细胞的存活率均为0;鼠单层软骨细胞处于50 g/L氨甲环酸中较长时间(24,48 h)的存活率分别为7%和0;而当处于25 g/L的氨甲环酸溶液中时,无论暴露时间变量如何都没有对鼠软骨细胞生存率产生大的影响,对于牛软骨细胞从25 g/L至100 g/L也同样出现了生存率递减的情况,因此他们认为高质量浓度氨甲环酸确实会对软骨产生毒性,减少软骨细胞的存活率,并且在25-50 g/L之间应该存在一个对软骨的生物活性最安全的最高质量浓度。这提示临床医师,当在关节内局部注射氨甲环酸时25 g/L可能是目前较为安全的剂量<sup>[36]</sup>。对于鼠软骨在50 g/L和100 g/L氨甲环酸中各时间点处均小于牛软骨的存活率,他们认为这应该这是由于单层鼠软骨细胞直接暴露于氨甲环酸,缺少细胞外基质来维持软骨细胞所处环境的稳态导致的。PARKER等<sup>[38]</sup>进行了一项氨甲环酸对人体软骨细胞细胞形态、黏附、代谢活性和生存力的体外研究,其中氨甲环酸质量浓度设置为从0-40 g/L梯度增加,暴露时间为从0-12 h,发现当质量浓度增加到20 g/L以上会导致细胞形态改变,并且与软骨细胞死亡相关的细胞代谢活性和细胞黏附也开始降低。在40 g/L的

氨甲环酸溶液中12 h后,软骨细胞的存活率小于3%,因此他们认为质量浓度超过20 g/L的氨甲环酸会导致软骨细胞死亡率增加。这样的结论与TUTTLE等对牛和鼠软骨的研究结果相似。

GODERECCI等<sup>[39]</sup>收集了8例接受全膝关节置换患者的软骨细胞,对标本的处理分为2种,一是使用氨甲环酸进行短时间洗涤,二是使用氨甲环酸直接浸泡。不难发现当仅进行10 min的冲洗时,即使氨甲环酸的质量浓度较高(70 g/L)也没有对细胞活力产生显著影响,但质量浓度达到100 g/L时细胞的生存率下降了70%-80%,这样高质量浓度的洗涤对软骨细胞的生物活性产生了很大影响。当处于长时间的暴露时,只有20 g/L的氨甲环酸是相对安全的,因此他们认为对于保留关节软骨的手术,局部应用氨甲环酸进行冲洗时其质量浓度不应超过70 g/L,当暴露时间较长时应以20 g/L左右的质量浓度进行<sup>[39]</sup>。MCLEAN等<sup>[40]</sup>进行了一项氨甲环酸(质量浓度梯度设置为0,1,50,100 g/L)对体外肌腱、滑膜和软骨等软组织毒性的研究,结果发现100 g/L处理4 h和50 g/L处理24 h时软骨细胞活力显著降低,暴露时间若低于1 h或者氨甲环酸质量浓度低于50 g/L时没有显著的生存率差异。这项研究中同时也发现了氨甲环酸对肌腱和滑膜也产生了毒性。综合上述相关研究,很可能氨甲环酸在25-50 g/L之间存在一个对软骨细胞损伤最小的质量浓度。在有更进一步的临床证据之前,当软骨长时间暴露于氨甲环酸浸泡中,20-25 g/L的质量浓度目前来说是相对安全的,在使用氨甲环酸进行冲洗时质量浓度可适当增加,但不宜超过70 g/L。临床中局部应用氨甲环酸时很少刻意关注质量浓度,这无意间给患者造成了潜在的伤害。目前,大量的研究和实验都表明,氨甲环酸对体外人软骨的毒性具有时间和剂量依赖性,而且结论也越来越趋于一致。

**2.6 氨甲环酸致软骨细胞死亡的机制** 氨甲环酸导致软骨细胞死亡是属于细胞凋亡还是坏死,一直以来困扰着研究人员和临床医师。有些含氨甲环酸的化合物,如反式-氨基甲基环己烷羧基-1-酪氨酸-辛基酰胺已被证明能诱导细胞凋亡。为了确定氨甲环酸诱导的软骨细胞活力降低是否与凋亡或坏死的诱导有关,GODERECCI等<sup>[39]</sup>将软骨细胞用100 g/L氨甲环酸处理24,48 h,然后通过流式细胞术分析细胞凋亡和坏死,发现绝大多数属于凋亡。MCLEAN等<sup>[40]</sup>也发现经氨甲环酸处理后会导导致软骨细胞中与凋亡相关的因子的增加,比如HO-2、Phosphorad-17、缺氧诱导因子1 $\alpha$ 等,同时还会裂解并释放pro caspase-3。这暗示着氨甲环酸介导的细胞死亡可能与其他所有细胞类型一样,是通过依赖caspase-3的细胞凋亡机制进行的,从而明确了caspase依赖性细胞凋亡。目前已基本确定氨甲环酸诱导了基因的表达,引发了凋亡。

### 3 讨论 Discussion

先前氨甲环酸对软骨活性的研究产生了不同的结果,一是取决于动物与人类组织,二是所使用的给药方案(浓度和时间)。临床关于氨甲环酸的使用剂量仍以临床医生的经验为主,关于其安全给药浓度及暴露时间存在很大争议,缺乏精确的临床指南。基于目前已有的体外研究,发现在25-50 g/L之间应该存在一个对软骨生物活性最安全的最高质量浓度。在有更进一步的临床证据之前,建议在局部应用氨甲环酸时质量浓度不超过25 g/L,使用氨甲环酸进行冲洗时质量浓度不宜超过70 g/L。关于局部应用氨甲环酸最恰当的浓度仍需进一步的研究及临床试验,以便更好地阐明其在局部使用中的安全性。上述的研究都存在一些问题,即都是在体外条件下进行的,没有考虑到人体是一个动态环境,尤其是一些类型的细胞(例如炎症细胞和血小板)可能在氨甲环酸清除中起作用。众所周知,体外研究与实际临床情况之间始终存在差距,这些研究中的细胞培养条件可能无法真正反映术后膝关节周围软骨所处的环境,例如在这些体外实验模型中完全没有药物清除和组织分布。而且在关节镜术后的关节腔中可能残留了一些NaCl冲洗液,且后续由于关节腔出血的原因会进一步降低氨甲环酸的真实浓度。二是有些研究使用退行性膝关节炎患者的软骨,软骨质量受到年龄及疾病的影响。总而言之,过去的研究和实验给人们提供了一个思路,氨甲环酸作为一种临床广泛使用的药物必然存在其自身的适应证和禁忌证,期待有更加详细和全面的研究和临床实验对氨甲环酸进行评价,以指导临床应用。

**作者贡献:** 韩康杰进行综述设计,资料收集为韩康杰、兰彤,韩康杰成文,高宏审校。

**经费支持:** 该文章没有接受任何经费支持。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**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。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

[1] CAI J, RIBKOFF J, OLSON S, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Eur J Haematol. 2020; 104(2):79-87.

[2] 王鑫瑞,王涛,张志强.全膝关节置换围置换期氨甲环酸的临床应用[J].中国组织工程研究,2015,19(44):7188-7192.

[3] CHEN TP, CHEN YM, JIAO JB, et al. Comparison of the effectiveness and safety of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2017;12(1):11-13.

[4] ZHANG P, LIANG Y, CHEN P, et al. Intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip replacement: A meta-analysis. Medicine. 2016;95(50):5573-5576.

[5] 陈廷玉,蔡霖,王春风,等.老年人全膝关节置换围术期使用氨甲环酸对术后深静脉血栓形成发生率的影响[J].中国老年学杂志, 2019,39(14):3425-3428.

[6] 毕建静,唐晨.玻璃酸钠关节腔注射配合物理治疗部训练致急性半月板损伤疗效观察[J].中国疗养医学,2017,26(9): 920-921.

[7] 殷铭.玻璃酸钠用于膝关节半月板损伤关节镜治疗后近期疗效分析[J].中外医学研究,2017,15(31):16-17.

[8] 李飞龙,秦磊磊,胡宁,等.前交叉韧带重建的研究进展[J].骨科, 2018,9(1):79-84.

[9] 曾昭池,郭中凯,朱志勇,等.关节镜辅助内侧副韧带浅层松解联合玻璃酸钠注射液对内侧半月板损伤修复效果分析[J].中国医学前沿杂志,2017,9(12):84-88.

[10] CHIANG ER, CHEN KH, WANG ST, et al. Intra-articular Injection of Tranexamic Acid Reduced Postoperative Hemarthrosis in Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Study. Arthroscopy. 2019;35(7):2127-2132.

[11] 李明晋,陈小华,唐晓莉,等.膝关节腔注射氨甲环酸对单纯半月板损伤患者关节肿胀、疼痛、关节功能恢复的影响[J].中国药房, 2018,29(8):1098-1101.

[12] CHOI E, LEE J, LEE S, et al. Potential therapeutic application of small molecule with sulfonamide for chondrogenic differentiation and articular cartilage repair. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(20):5098-5102.

[13] LIU C, MA X, LI T, et al. Kartogenin, transforming growth factor-beta1 and bone morphogenetic protein-7 coordinately enhance lubricin accumulation in bone-derived mesenchymal stem cells. Cell Biol Int. 2015;39(9):1026-1035.

[14] CARBALLO CB, NAKAGAWA Y, SEKIYA I, et al. Basic Science of Articular Cartilage. Clin Sports Med. 2017;36: 413-425.

[15] HALL AC. The Role of Chondrocyte Morphology and Volume in Controlling Phenotype-Implications for Osteoarthritis, Cartilage Repair, and Cartilage Engineering. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(8):38-40.

[16] HUEY DJ, HU JC, ATHANASIOU KA. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. Science. 2012;338(6109): 917-921.

[17] ROSOWSKI M, FALB M, TSCHIRSCHMANN M, et al. Initiation of mesenchymal condensation in alginate hollow spheres--a useful model for understanding cartilage repair. Artif Organs. 2006;30(10):775-784.

[18] OKAMOTO S, OKAMOTO U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis Keio. J Med. 1962;26(8):105-115.

[19] MAHDY AM, WEBSTER NR. Perioperative systemic haemostatic agents. Br J Anaesth. 2004;93(6):842-858.

- [20] GANDHI R, EVANS HM, MAHOMED SR, et al. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2013;6: 184-187.
- [21] FILLINGHAM YA, RAMKUMAR DB, JEVSEVAR DS, et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3070-3082.
- [22] GIANAKOS AL, HURLEY ET, HARING RS, et al. Reduction of Blood Loss by Tranexamic Acid Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *JBJS Rev*. 2018;6(5):748-754.
- [23] CHUNG LH, CHEN WM, CHEN CF. Deep vein thrombosis after total kneearthroplasty in asian patients without prophylactic anticoagulation. *Orthopedics*. 2011;34(1):15-19.
- [24] COLWELL CW JR. Rationale for thromboprophylaxis in lower joint arthroplasty. *Am J Orthop*. 2007;36(9):11-13.
- [25] PARKER MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2):265-269.
- [26] KALAVROUZIOS D, VOISINE P, MOHAMMADI S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(1):148-154.
- [27] MURKIN JM, FALTER F, GRANTON J, et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010; 110(2):350-353.
- [28] KOSTER A, BÖRGERMANN J, ZITTERMANN A, et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth*. 2013;110(1): 34-40.
- [29] BREUER T, MARTIN K, WILHELM M, et al. The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35(1):167-171.
- [30] 张少云,肖聪,裴福兴.氨甲环酸在创伤骨科手术中应用的研究进展[J].中国修复重建外科杂志,2019,33(11):1457-1461.
- [31] 施林军,曹扬,姜丹生.不同剂量氨甲环酸对初次全髋关节置换失血量的影响[J].临床骨科杂志,2015,18(4):437-439.
- [32] 徐飞,杨阳,王合围,等.氨甲环酸关节腔内注射对全膝关节置换患者治疗效果的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(21): 2316-2319.
- [33] FELLI L, REVELLO S, BURASTERO G, et al. Single Intravenous Administration of Tranexamic Acid in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction to Reduce Postoperative Hemarthrosis and Increase Functional Outcomes in the Early Phase of Postoperative Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy*. 2019;35(1):149-157.
- [34] SIEGEL MG. The Dangers and Concerns of Intra-articular Tranexamic Acid. *Arthroscopy*. 2019;35(11):2973-2974.
- [35] GOBBI RG, GIGLIO PN, HELITO CP, et al. Regarding "Intra-articular Injection of Tranexamic Acid Reduced Postoperative Hemarthrosis in Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Study". *Arthroscopy*. 2019;35(11):2974-2975.
- [36] TUTTLE JR, FELTMAN PR, RITTERMAN SA, et al. Effects of Tranexamic Acid Cytotoxicity on In Vitro Chondrocytes. *Am J Orthop*. 2015;44(12):497-502.
- [37] AMBRA LF, DE GIROLAMO L, NIU W, et al. No effect of topical application of tranexamic acid on articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27(3):931-935.
- [38] PARKER JD, LIM KS, KIESER DC, et al. Is tranexamic acid toxic to articular cartilage when administered topically? What is the safe dose? *Bone Joint J*. 2018;100(3):404-412.
- [39] GODERECCI R, GIUSTI I, NECOZIONE S, et al. Short exposure to tranexamic acid does not affect, in vitro, the viability of human chondrocytes. *Eur J Med Res*. 2019;24(1): 15-17.
- [40] MCLEAN M, MCCALL K, SMITH IDM, et al. Tranexamic acid toxicity in human periarticular tissues. *Bone Joint Res*. 2019; 8(1):11-18.