

氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸减少全膝关节置换期失血有效和安全性的 Meta 分析

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3821>

陈旺, 冯硕, 张羽, 陈向阳

2095-4344.3821

投稿日期: 2020-06-28

送审日期: 2020-07-03

采用日期: 2020-07-31

在线日期: 2020-11-20

中图分类号:

R459.9; R318; R687

文章编号:

2095-4344(2021)15-02430-07

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特色—

△氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸是两种已被证明可以减少围术期出血量和输血需求的药物, 然而两者之间的疗效是否存在差异仍缺乏系统评价。

△此次 Meta 分析进一步探讨氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸在全膝关节置换围术期的差异性, 系统性评估两种药物的安全性和有效性。

Meta 分析

干预措施:

- (1) 试验组: 氨甲环酸;
- (2) 对照组: ϵ -氨基己酸。

结局指标:

- (1) 总失血量;
- (2) 术中失血量;
- (3) 红细胞压积下降量;
- (4) 血红蛋白下降量;
- (5) 输血人数;
- (6) 引流管引流量;
- (7) 住院时间;
- (8) 止血带时间;
- (9) 手术时间;
- (10) 并发症;
- (11) 再入院人数。

结论:

- (1) 两种抗纤溶药物在许多方面都显示出相似的疗效;
- (2) 氨甲环酸在减少总失血量、血红蛋白下降量、单位红细胞输血量方面明显优于 ϵ -氨基己酸。

文题释义:

全膝关节置换: 人工全膝关节包括股骨假体和胫骨假体, 有些还包括髌骨假体, 其中股骨髁、胫骨托由金属制成, 而胫骨垫和髌骨假体由超高分子量聚乙烯制成。全膝关节置换是用上述人工假体治疗已被严重损坏而不能行使正常功能的膝关节, 达到消除疼痛、矫正畸形、恢复功能的目的。

抗纤溶药物: 通过阻断纤溶酶与纤维蛋白原及纤维蛋白结合而发挥抗纤溶作用的药物, 如 ϵ -氨基己酸或氨甲环酸等。

摘要

目的: 关于氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸在全膝关节置换围术期的对比研究较少。此次研究的目的在于比较两者在全膝关节置换围术期的差异性, 系统性评估两种药物的安全性和有效性。

方法: 在Cochrane图书馆、PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库上以关键词进行搜索; 使用Endnote X9软件进行数据筛选和选择, 应用Review Manager 5.3软件进行数据分析并绘制漏斗图、森林图。此次Meta分析包括7项研究, 这些研究直接比较了氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸围术期的主要、次要临床结果。

结果: ①纳入的7项研究中, 包括应用抗纤溶药物氨甲环酸的患者1 508例, 应用 ϵ -氨基己酸的患者1 956例; ②氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在总失血量、血红蛋白下降量、单位红细胞输血量方面两者差异有显著性意义($P < 0.05$), 氨甲环酸组优于 ϵ -氨基己酸组; ③两组在术中失血量、红细胞容积损失量、红细胞压积下降值、每例患者单位输血量、输血人数、引流管引流量等主要结果和住院时间、止血带时间、手术时间、肺部并发症、心脏并发症、再入院人数等次要结果方面差异无显著性意义($P > 0.05$)。

结论: Meta分析结果证明, 两种抗纤溶药物在减少术中失血量、红细胞容积损失量、引流管引流量以及并发症等方面都显示出相似的疗效, 但氨甲环酸在减少总失血量、血红蛋白下降量、单位红细胞输血量方面明显优于 ϵ -氨基己酸。

关键词: 骨; 膝关节; 置换; 失血量; 氨甲环酸; 氨基己酸; Meta分析

Efficacy and safety of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in reducing perioperative blood loss during total knee arthroplasty: a meta-analysis

Chen Wang, Feng Shuo, Zhang Yu, Chen Xiangyang

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Chen Wang, Master candidate, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chen Xiangyang, MD, Chief physician, Associate professor, Master's supervisor, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Abstract

OBJECTIVE: There are few comparative studies on tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in the perioperative period of total knee arthroplasty. The purpose of this study is to compare the perioperative differences between the two drugs in total knee arthroplasty, and systematically evaluate the safety and effectiveness of the two drugs.

徐州医科大学附属医院, 江苏省徐州市 221002

第一作者: 陈旺, 男, 1995年生, 安徽省淮南市人, 汉族, 徐州医科大学在读硕士, 目前主要从事骨关节外科方面的研究。

通讯作者: 陈向阳, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 徐州医科大学附属医院骨科, 江苏省徐州市 221002

<https://orcid.org/0000-0001-7376-6179> (陈向阳)

引用本文: 陈旺, 冯硕, 张羽, 陈向阳. 氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸减少全膝关节置换期失血有效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(15):2430-2436.



METHODS: We searched by keywords on the databases of Cochrane Library, PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang, and VIP, and used software Endnote X9 for data screening and selection, software Review Manager 5.3 for data analysis and draw funnel and forest plots. This meta-analysis included seven studies that directly compared the primary and secondary clinical outcomes of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid.

RESULTS: (1) Of the seven studies included, 1 508 patients received the tranexamic acid and 1 956 patients received epsilon-aminocaproic acid. (2) The differences between the tranexamic acid group and the epsilon-aminocaproic acid group in terms of total blood loss, discharge hemoglobin, and erythrocyte units transfused were statistically significant ($P < 0.05$); and the tranexamic acid group was better than the epsilon-aminocaproic acid group. (3) There were no differences in the primary results such as intraoperative blood loss, erythrocyte volume loss, hematocrit drop, transfusion units per patient, number of blood transfusion, drain output and the secondary results such as length of stay, tourniquet time, operative time, pulmonary complications, cardiac complications, and number of readmission between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: This meta-analysis proves that both anti-fibrinolytic drugs showed similar efficacy in reducing intraoperative blood loss, erythrocyte volume loss, drain output and complications. However, tranexamic acid is significantly better than epsilon-aminocaproic acid in reducing total blood loss, discharge hemoglobin, and erythrocyte units transfused.

Key words: bone; knee; arthroplasty; blood loss volume; tranexamic acid; epsilon-aminocaproic acid; meta-analysis

How to cite this article: CHEN W, FENG S, ZHANG Y, CHEN XY. Efficacy and safety of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in reducing perioperative blood loss during total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(15):2430-2436.

0 引言 Introduction

行全膝关节置换的患者在术中、术后可能会大量失血,因此可能需要给手术患者进行大量输血^[1]。输血不仅在人、物力方面花费巨大,并且有诸多的临床不良风险,包括输血相关感染、血管内溶血、输血引起的肾损害、免疫不相容,甚至死亡等^[2],这可能会延长引流管的使用时间、住院时间,延迟膝关节功能恢复和患者康复等结果。氨甲环酸和ε-氨基己酸是两种已被证明可以减少围术期出血量和输血需求的药物^[3-4],两者主要通过减弱纤溶过程来减少失血量。氨甲环酸近年来在骨科大手术中得到了广泛应用,其在减少关节置换患者失血量方面的作用已被证实。ε-氨基己酸是赖氨酸类抗纤溶药物,已广泛应用于心脏手术,且临床证明具有良好的疗效和安全性^[5];氨甲环酸已优先用于骨科,而ε-氨基己酸最近才被选择用于骨科大手术减少失血量^[6]。

目前关于氨甲环酸和ε-氨基己酸在全膝关节置换围术期的对比研究较少,基于两种药物的相似性,进行了这项Meta分析,主要目的是对比两者在失血和输血需求方面的疗效和安全性,次要目的是比较两种药物的并发症等。

1 资料和方法 Data and methods

此次研究按照PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)声明的指导方针进行^[7]。由于此次研究是对以前发表的文献进行分析总结,所以不需要伦理委员会批准。

1.1 检索策略 使用计算机检索了Cochrane图书馆、PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库,文献发表时间定为1990年1月到2020年6月,文献语言限定为中文或英文。检索词为氨甲环酸、ε-氨基己酸、全膝关节置换术、epsilon-aminocaproic acid、tranexamic acid、total knee arthroplasty、total knee replacement、TKA。采用布尔运算“和(AND)”“或(OR)”检索。中文检索式为:“氨甲环酸”“和”“ε-氨基己酸”“和”“全膝关节置换术”;英文检索式为:“tranexamic acid (All Fields) OR TXA (All Fields)” AND “epsilon-aminocaproic acid (All Fields) OR EACA (All Fields)” AND “total knee arthroplasty (All Fields) OR total knee replacement (All Fields) OR TKA (All Fields)”。通过从选定的文献中进行人工搜索以找到可能遗漏的其他文献。在提交投稿前,再次检索数据库以确保没有遗漏。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:纳入标准遵循参与者、干预、比较、结果方法和研究设计的原则(PICOS原则):①参与者:准备行全膝关节置换的成年患者;②干预:口服或静脉给予氨甲环酸的患者;③比较:口服或静脉给予ε-氨基己酸的患者;④结果:主要结果包括总失血量、术中失血量、红细胞容积损失量、红细胞压积差异、血红蛋白下降量、单位红细胞输血量、每例患者单位输血量、输血人数、引流管引流量;次要结果包括住院时间、止血带时间、手术时间、肺部并发症、

心脏并发症、再入院人数;⑤研究设计:随机对照试验和非随机对照试验。

排除标准:没有进行对比、未提供足够的数据、案例报告、会议摘要或综述等文献。

1.3 数据提取及处理 2名经过专业培训的研究人员独立筛选文献并提取信息;如有异议,请与受过专业培训的第三方进行讨论。首先使用Endnote X9软件的删除选项功能删除重复的文献;之后阅读文献的标题和摘要,排除不符合研究主题、研究类型和干预措施的文献;然后在纳入和排除标准的基础上,挑选出需要的文献并获取全文;最后进一步阅读符合纳入标准的文献内容,排除重复发表、数据不完整和可信度不高的文献。

1.4 文献质量评价 使用Cochrane风险偏倚工具评估随机对照研究的偏倚风险,包括选择性偏倚、实施偏倚、随访偏倚、测量和报告偏倚,以确定这些偏倚是否可能影响研究结果。对非随机对照研究的文献质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表,满分为9分,>7分为高质量文献,5-6分为中等质量文献,<5为低质量文献。2位作者对这些文献进行了独立评价,两者分歧通过与第3位作者协商解决。

1.5 统计学分析 采用Review Manager 5.3分析文献中所包含的数据,并且将数据中的P值<0.05定义为有显著性意义。当 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 时,采用随机效应模型代替固定效应模型进行异质性检验;比值比(OR)和95%置信区间(CI)应用于二分类变量,而均数差(MD)

或标准均数差 (SMD) 和 95%CI 应用于连续性变量。通过每次删除一项研究并从事其余研究中重建数据来识别可能导致异质性高的文献。对于呈现连续性变量的研究给予了平均值和范围值, 可以使用统计算法来估计标准差 (SD)^[8]。绘制漏斗图以测试所包括的文献中是否存在偏倚。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果及质量评价 从 6 个电子数据库 (Cochrane 图书馆、PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普) 中提取了相关文献 1 215 篇。使用 Endnote X9 软件删除重复项后, 还剩下 681 篇; 阅读题目和摘要进行初筛, 排除了 503 篇不相关的文献; 剩余 178 篇, 根据纳入和排除标准排除文献 146 篇; 仔细阅读其余的 32 篇文章, 通过浏览文献中的参考文献, 纳入了 0 个其他的研究; 由于以下原因排除了另外 25 篇文章: 没有进行对比 (n=11), 没有需要的数据 (n=8), 综述 (n=4), 其他 (n=2)。最后 1990 年至 2020 年 6 月之间发表的 7 项研究符合纳入标准^[9-15], 纳入荟萃分析。详细的文献筛选过程见图 1。表 1 详细列出了纳入文献的一般特征。

7 项研究总计 3 464 例患者 (氨甲环酸 = 1 508 例, ε-氨基己酸 = 1 956 例)。其中 4 项为随机对照研究^[9, 12, 14-15], Cochrane 偏倚风险评估为低风险 (图 2, 3); 3 项为回顾性对照研究^[10-11, 13], 研究质量由纽卡斯尔-渥太华量表评估, 其中 2 项为高质量研究, 1 项为中等质量研究 (表 2)。纳入文献的样本量至少

为 32 例, 最多为 820 例; 随访时间为 1-3 个月不等。

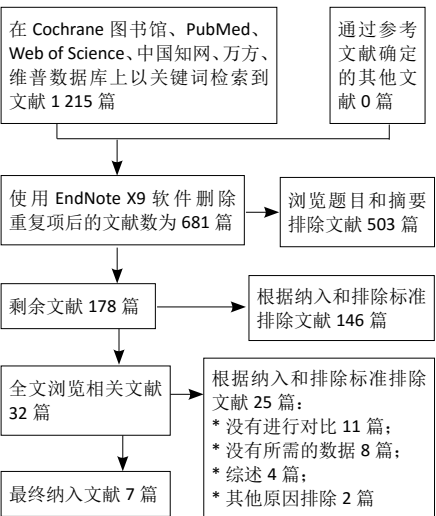


图 1 | 文献筛选流程图
Figure 1 | Flow chart of literature screening

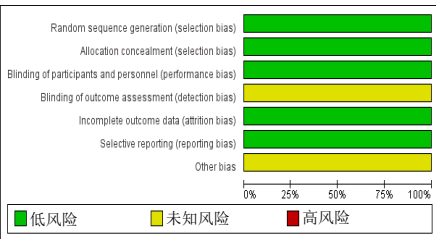
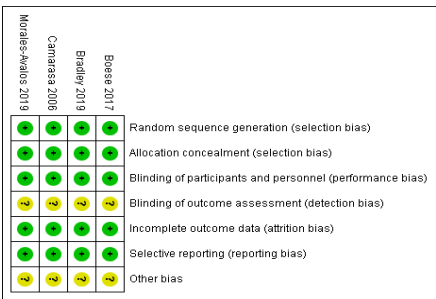


图 2 | 随机对照试验的风险偏倚图
Figure 2 | Risk bias map of randomized controlled trials



图注: + 示没有偏倚, ? 示偏倚未知
图 3 | 随机对照试验的风险偏倚总结图
Figure 3 | Summary of risk bias in randomized controlled trials

4 项随机对照试验研究均描述了随机序列的产生和分配隐瞒, 均描述了双盲; 文献中对失访和报告等偏倚进行了详细的报道, 并将其归类为低风险偏倚; 对测量和其他偏倚描述的较差。3 项队列研究的文献质量采用纽卡斯尔-渥太华量表进行评价, 结果显示非随机对照试验偏倚风险相对较低。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总失血量 4 项研究 (共 733 例患者) 比较了两种药物使用后的总失血量^[9, 12-13, 15], 森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=44\%$, $P=0.15$), 采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异有显著性意义, 氨甲环酸组的总失血量少于 ε-氨基己酸组 ($WMD=-0.44$, $95\%CI: -0.59$ 至 -0.30 , $P < 0.000 01$), 见图 4。

2.2.2 术中失血量 3 项研究 (共 428 例患者) 比较了两种药物使用后的术中失血量^[12, 14-15], 森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=35\%$, $P=0.22$), 采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=-2.49$, $95\%CI: -7.77-2.78$, $P=0.35$), 见图 5。

2.2.3 红细胞容积损失量 2 项研究 (共 332 例患者) 比较了两种药物使用后的红细胞容积损失量^[12, 14], 森林图显示两者差异有统计学异质性 ($I^2=95\%$, $P < 0.000 01$), 采用随机效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=-0.87$, $95\%CI: -1.96-0.22$, $P=0.12$), 见图 6。

2.2.4 红细胞压积下降量 2 项研究 (共 159 例患者) 比较了两种药物使用后的红细胞压积下降量^[9, 15], 森林图显

表 1 | 纳入文献的基本信息
Table 1 | Basic information of included literature

作者 / 发表年份	国籍	氨甲环酸 / ε-氨基己酸				研究类型	随访时间 (月)	结果
		平均年龄 (岁)	样本量 (n)	女性样本量 (n)	体质量指数 (kg/m ²)			
CAMARASA ^[9] 2006	美国	73/73	35/32	26/28	-	随机对照研究	3	①④⑤⑦⑧ ⑫
CHURCHILL ^[10] 2016	美国	65.1/64.7	445/711	263/392	-	回顾性研究	1	⑤⑥⑦⑧⑩ ⑮
CHURCHILL ^[11] 2017	美国	65.8/63.9	610/820	392/527	-	回顾性研究	3	⑤⑦⑧⑩ ⑮
BOESE ^[12] 2017	美国	65/66	95/92	69/68	35.55/34.75	随机对照研究	2	①②③⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭
LUM ^[13] 2018	美国	65.0/62.7	204/183	105/100	30/30.2	回顾性研究	-	①⑥⑧
BRADLEY ^[14] 2019	美国	64.7/65.6	73/72	50/42	31.5/31.9	随机对照研究	3	①②③⑤⑧⑨⑩ ⑬ ⑭
MORALES-AVALOS ^[15] 2019	墨西哥	69.70/64.75	46/46	30/28	31.59/34.38	随机对照研究	1	①②④⑤⑥⑧⑨ ⑪ ⑫ ⑭

表注: ①总失血量, ②术中失血量, ③红细胞容积损失量, ④红细胞压积下降, ⑤血红蛋白差异, ⑥单位红细胞输血量, ⑦每患者单位输血量, ⑧输血人数, ⑨引流管引流量, ⑩住院时间, ⑪止血带时间, ⑫手术时间, ⑬肺部并发症, ⑭心脏并发症, ⑮再入院人数

示两者差异有统计学异质性 ($I^2=62\%$, $P=0.11$), 采用随机效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=-0.41$, $95\%CI: -1.90-1.07$, $P=0.59$), 见图 7。

2.2.5 血红蛋白下降量 4 项研究 (共 1 734 例患者) 比较了两种药物使用后的血红蛋白下降量^[9, 11, 14-15], 森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=43\%$, $P=0.15$), 采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异有显著性意义, 氨甲环酸组血红蛋白下降量小于 ϵ -氨基己酸组 ($WMD=-0.19$, $95\%CI: -0.26$ 至 -0.12 , $P<0.00001$), 见图 8。

2.2.6 单位红细胞输血量 2 项研究 (共 479 例患者) 比较了两种药物使用后的单位红细胞输血量^[13, 15], 森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.57$), 采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异有显著性意义, 氨甲环酸组单位红细胞输血量小于 ϵ -氨基己酸组 ($WMD=0.14$, $95\%CI: 0.04-0.42$, $P=0.0006$), 见图 9。

2.2.7 每例患者单位输血量 3 项研究 (共 2 653 例患者) 比较了两种药物使用后每例患者的单位输血量^[9-11], 森林图显示两者差异有统计学异质性 ($I^2=56\%$, $P=0.11$), 采用随机效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=0.00$, $95\%CI: -0.05-0.06$, $P=0.94$), 见图 10。

2.2.8 输血人数 5 项研究 (共 2 890 例患者) 比较了两种药物使用后的输血人数^[9-11, 14-15], 森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=9\%$, $P=0.35$), 采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=1.31$, $95\%CI: 0.94-1.83$, $P=0.11$), 见图 11。

2.2.9 引流管引流量 2 项研究 (共 237 例患者) 比较了两种药物使用后的引流管引流量^[14-15], 森林图显示两者差异有统计学异质性 ($I^2=99\%$, $P<0.00001$), 采用随机效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=-2.11$, $95\%CI: -5.73-1.52$, $P=0.25$), 见图 12。

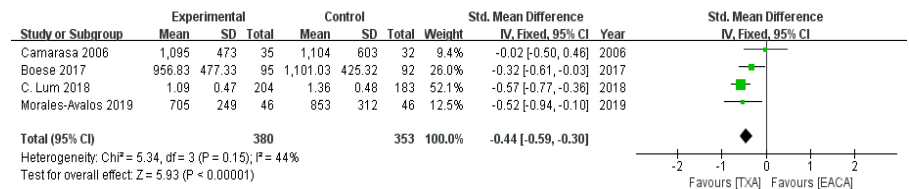
2.2.10 住院时间 3 项研究 (共 1 769 例患者) 比较了两种药物使用后的住院

表 2 | 队列研究的文献质量采用纽卡斯尔-渥太华量表进行评价

Table 2 | Literature quality of cohort study evaluated by Newcastle Ottawa scale

第一作者 / 发表年份	选择 (分)	可比性 (分)	结果 (分)	总分 (分)	质量评级
CHURCHILL ^[11] 2016	3	2	2	7	高
CHURCHILL ^[12] 2017	3	2	1	6	中
LUM ^[14] 2018	3	2	3	8	高

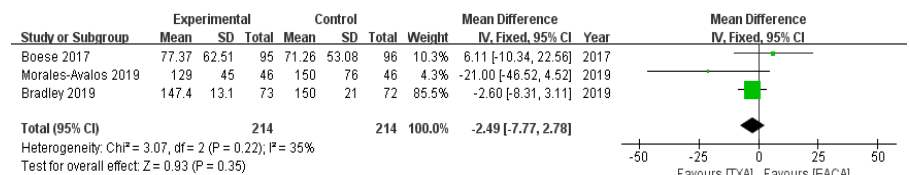
表注: 纽卡斯尔-渥太华量表满分为 9 分, >7 分为高质量文献, 5-6 分为中等质量文献, <5 为低质量文献



图注: 氨甲环酸组的总失血量显著低于 ϵ -氨基己酸组

图 4 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组总失血量比较的森林图

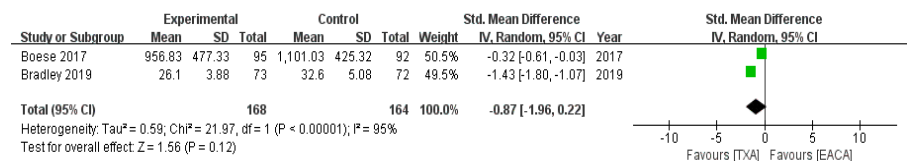
Figure 4 | Forest plot comparing total blood loss between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在减少术中失血量方面显示出相似的疗效

图 5 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组术中失血量比较的森林图

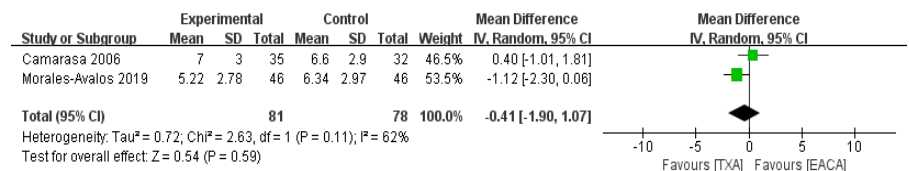
Figure 5 | Forest plot comparing intraoperative blood loss between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在减少红细胞容积损失量方面显示出相似的疗效

图 6 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组红细胞容积损失量比较的森林图

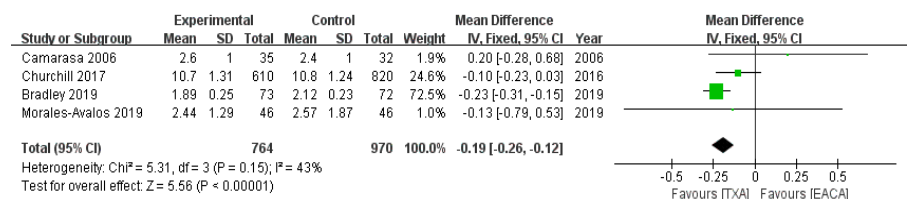
Figure 6 | Forest plot comparing erythrocyte volume loss between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在红细胞压积下降量方面显示出相似的疗效

图 7 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组红细胞压积下降量比较的森林图

Figure 7 | Forest plot comparing hematocrit drop between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组血红蛋白下降量显著小于 ϵ -氨基己酸组

图 8 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组血红蛋白下降量比较的森林图

Figure 8 | Forest plot comparing hemoglobin decrease between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups

时间^[11-12, 14]，森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.77$)，采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=-0.01$, $95\%CI: -0.11-0.08$, $P=0.80$)，见图 13。

2.2.11 止血带时间 2 项研究 (共 280 例患者) 比较了两种药物使用后的止血带时间^[12, 15]，森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.94$)，采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=1.23$, $95\%CI: -2.73-5.20$, $P=0.54$)，见图 14。

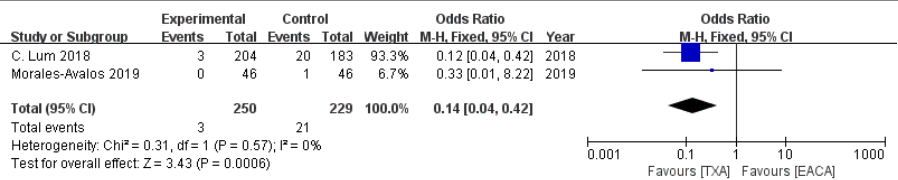
2.2.12 手术时间 3 项研究 (共 353 例患者) 比较了两种药物使用后的手术时间^[9, 12, 15]，森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.39$)，采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=1.42$, $95\%CI: -2.23-5.07$, $P=0.45$)，见图 15。

2.2.13 肺部并发症 2 项研究 (共 332 例患者) 比较了两种药物使用后的肺部并发症^[12, 14]，森林图显示两者差异有统计学异质性 ($I^2=63\%$, $P=0.10$)，采用随机效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=1.30$, $95\%CI: 0.06-28.39$, $P=0.87$)，见图 16。

2.2.14 心脏并发症 3 项研究 (共 424 例患者) 比较了两种药物使用后的心脏并发症^[12, 14-15]，森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.77$)，采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=2.33$, $95\%CI: 0.59-9.12$, $P=0.23$)，见图 17。

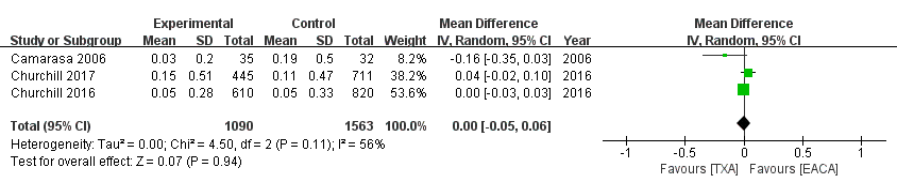
2.2.15 再入院人数 2 项研究 (共 2 586 例患者) 比较了两种药物使用后的再入院人数^[10-11]，森林图显示两者差异无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.96$)，采用固定效应模型。结果证明两种药物之间差异无显著性意义 ($WMD=0.94$, $95\%CI: 0.59-1.49$, $P=0.79$)，见图 18。

2.3 发表偏倚评价 采用 Review Manager 5.3 软件进行发表偏倚检验。以纳入研究最多的输血率一项做漏斗图，并把输血率分为随机对照试验组和非随机对照试验组做亚组分析，漏斗图中的 6 个点大致对称分布，表明发表偏倚对结果的影响较小，见图 19。



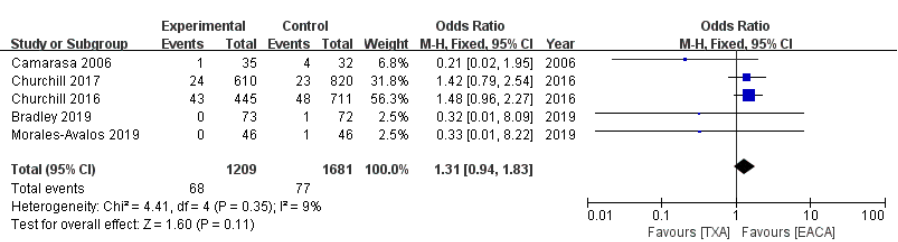
图注：氨甲环酸组单位红细胞输血量显著小于 ϵ -氨基己酸组
图 9 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组单位红细胞输血量比较的森林图

Figure 9 | Forest plot comparing erythrocyte transfusion between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



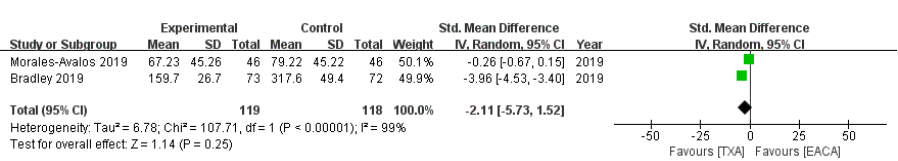
图注：氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在每例患者单位输血量方面显示出相似的疗效
图 10 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组每例患者单位输血量比较的森林图

Figure 10 | Forest plot comparing transfusion units per patient between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



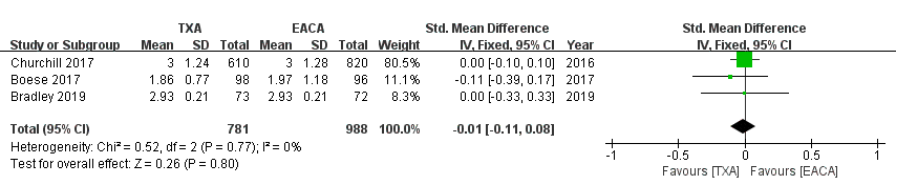
图注：氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在输血人数方面显示出相似的疗效
图 11 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组输血人数比较的森林图

Figure 11 | Forest plot comparing number of blood transfusion between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



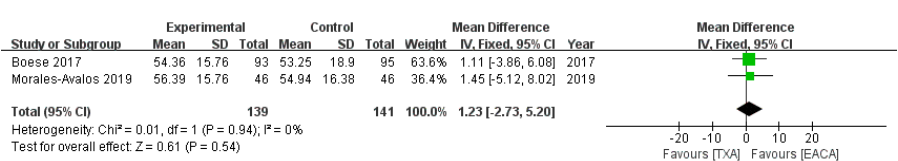
图注：氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在引流管引流量方面显示出相似的疗效
图 12 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组引流管引流量比较的森林图

Figure 12 | Forest plot comparing drain output between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注：氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在住院时间方面显示出相似的疗效
图 13 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组住院时间比较的森林图

Figure 13 | Forest plot comparing length of stay between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注：氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在止血带时间方面显示出相似的疗效
图 14 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组止血带时间比较的森林图

Figure 14 | Forest plot comparing tourniquet time between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups

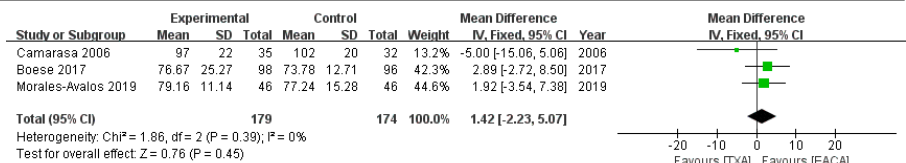
3 讨论 Discussion

最近的研究表明全膝关节置换围术期的平均失血量为 560–1 474 mL^[16-17], 大量失血将会延迟身体康复、膝关节功能恢复和住院时间, 这就需要采取措施减少失血量。减少全关节置换围术期失血量有多种方案, 包括局部或静脉止血剂、微创手术及各种血液回收技术的使用等^[9, 11, 18]。全关节置换患者服用抗纤溶药物后, 围术期血液管理的效果一般也有所改善。虽然有研究表明 ϵ -氨基己酸具有良好的疗效和安全性^[5], 但氨甲环酸已优先用于骨科, 这可能与氨甲环酸较早用于临床被骨科医生和麻醉师熟悉有关, 然而与同类药物相比, 氨甲环酸要昂贵得多^[19]。由于 ϵ -氨基己酸的成本效益优于氨甲环酸, 且发生过敏反应和癫痫发作的概率较低, 因此该药物有更多的研究空间^[9-10, 12, 20-21]。

此次研究包括了 4 项随机对照研究和 3 项回顾性病例对照研究, 评估了 3 464 例患者, 并直接比较了氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组的临床疗效。汇集的数据结果显示氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在总失血量、血红蛋白下降量、单位红细胞输血数量方面差异有显著性意义, 而在术中失血量、红细胞容积损失量、红细胞压积差异、每患者单位输血量、输血人数、引流管引流量等主要结果和住院时间、止血带时间、手术时间、肺部并发症、心脏并发症、再入院人数等次要结果方面差异无显著性意义, 这些结论与近期发表的有关抗纤溶药物应用于骨科手术的综述结论相一致^[22-23]。

为了此次研究的可靠性, 把文献中两种药物的使用剂量进行比较并制成了表格, 从表 3 可以看出, 不同文献的研究者对两种药物的使用剂量并不完全相同, 这可能与不同国家地区以及医院的标准不同有关, 药物使用剂量的不可控性可能会增加此次研究的局限性。

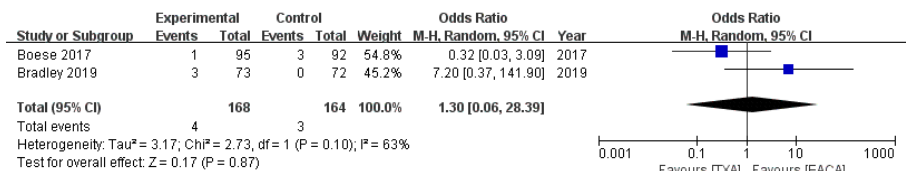
与以前发表的系统性综述相比^[24-25], 纳入了更多高质量的研究, 纳入患者的数量更多 (氨甲环酸=1 508 例, ϵ -氨基己酸=1 956 例)。为了提高结果的可靠性, 作者进行了更多指标的对比。RIAZ 等^[24]发现氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组的手术



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在手术时间方面显示出相似的疗效

图 15 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组手术时间比较的森林图

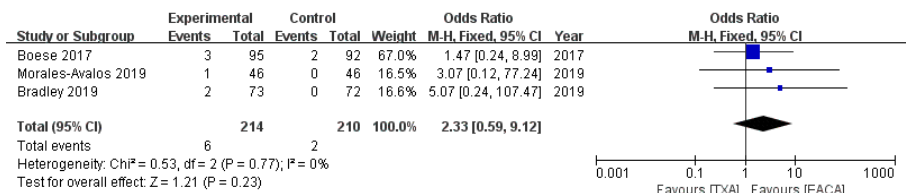
Figure 15 | Forest plot comparing operative time between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在肺部并发症方面显示出相似的疗效

图 16 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组肺部并发症比较的森林图

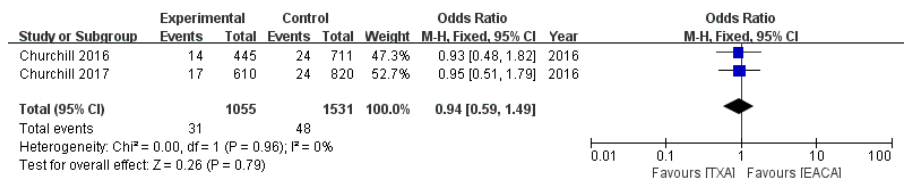
Figure 16 | Forest plot comparing pulmonary complications between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在心脏并发症方面显示出相似的疗效

图 17 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组心脏并发症比较的森林图

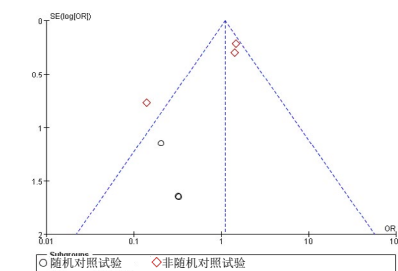
Figure 17 | Forest plot comparing cardiac complications between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 氨甲环酸组和 ϵ -氨基己酸组在再入院人数方面显示出相似的疗效

图 18 | 氨甲环酸组与 ϵ -氨基己酸组再入院人数比较的森林图

Figure 18 | Forest plot comparing number of readmission between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid groups



图注: 漏斗图中的 6 个点大致对称分布, 表明发表偏倚对结果的影响较小

图 19 | 关于输血率随机对照试验和非随机对照试验亚组分析的漏斗图

Figure 19 | Funnel plot of subgroup analysis of randomized controlled trials and non-randomized controlled trials on blood transfusion rate

或止血带时间以及血栓栓塞率差异无显著性意义, 这些方面的研究结果与作者的基本相同; 然而, RIAZ 等^[24]纳入 3 篇文献, 其中 1 项为非随机对照研究, 纳入的文献较少, 这与此次纳入 4 篇随机对照研究和 3 篇非随机对照研究的结果相比可信度较低。

LIU 等^[25]通过 3 个随机对照试验

和 1 个非随机对照试验分析了 1 714 例患者, 得出与 ϵ -氨基己酸相比, 氨甲环酸可显著减少总失血量和术后血红蛋白下降, 而在输血率、住院时间和术后并发症发生率方面两者差异无显著性意义。这与作者得出的结果一致, 作者还得出氨甲环酸可显著减少单位红细胞输血数量。

表 3 | 两种药物的使用剂量比较

Table 3 | Comparison of the dosage of the two drugs

第一作者 / 发表年份	氨甲环酸	ε- 氨基己酸
CAMARASA ^[9] 2006 CHURCHILL ^[10] 2016	止血带充气前和充气后 3 h 静脉滴注 10 mg/kg 标准剂量方案是单克输注	止血带充气前静脉注射 100 mg/kg, 之后 3 h 内持续滴注 1 g/h 典型的输注量是 5 g(对于体质量 50 kg 或以下的患者)、10 g(对于体质量超过 50 kg 的患者) 静脉滴注 5 g(体质量 50 kg 以下) 或 10 g(体质量 50 kg 以上) 充气止血带前 30 min, 静脉滴注 7 g/250 mL ε- 氨基己酸和生理盐水混合物; 伤口闭合后, 30 min 内静脉注射第 2 次 在止血带放气前局部给予 50 g/L ε- 氨基己酸和生理盐水混合物, 并在伤口内停留至少 1 min
CHURCHILL ^[11] 2017 BOESE ^[12] 2017	每次注射 1 g 止血带充气前 30 min, 静脉滴注 4 g/L 氨甲环酸和生理盐水混合物; 伤口闭合后, 30 min 内静脉滴注第 2 次	5 g/250 mL ε- 氨基己酸和生理盐水混合物 给药总剂量为 6 g(6 片), 分 3 次给药 (每次 1.3 g, 2 片 650 mg)
LUM ^[13] 2018	静脉注射 100 g/L 或局部给予 30 g/L 氨甲环酸和生理盐水混合物	
BRADLEY ^[14] 2019 MORALES-AVALOS ^[15] 2019	静脉注射 1 g 剂量, 分 2 次 总剂量为 3.9 g(6 片), 分 3 次给药 (每次 1.3 g, 2 片 650 mg)	

血栓栓塞事件是骨科大手术后可导致患者死亡的严重并发症, 其中以肺栓塞和下肢深静脉血栓占比最大。抗纤溶药物可以通过阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点抑制纤溶作用, 因此血栓栓塞事件的潜在风险将会增加。在此次研究中, 氨甲环酸组肺栓塞总发生率为 3/1 508, ε- 氨基己酸为 3/1 956, 因此在血栓栓塞风险方面没有观察到明显差异; 此次 Meta 分析还表明, 两组之间在心、肺并发症方面差异无显著性意义。

此次 Meta 分析存在以下局限性: ①纳入的研究包含非随机对照研究, 证据水平降低; ②文献随访时间较短, 导致并发症的结果被忽视; ③某些指标有较高的异质性, 可能会导致结果的不准确性; ④ Meta 分析中存在的发表偏倚尽管较小, 但也可能影响结果。

结论: 此次 Meta 分析证明氨甲环酸组和 ε- 氨基己酸组在总失血量、血红蛋白下降量、单位红细胞输血量方面差异有显著性意义, 氨甲环酸在减少总失血量、血红蛋白下降量、单位红细胞输血量方面明显优于 ε- 氨基己酸; 然而, 两种抗纤溶药物在减少术中失血量、红细胞容积损失量、引流管引流量以及并发症等方面都显示出相似的疗效。目前 ε- 氨基己酸的成本较低, 这使得它成为关节置换手术中一个有吸引力的替代品。考虑到随访时间较短, 且为了进一步评估氨甲环酸和 ε- 氨基己酸的安全性, 仍需要纳入更多有长期随访的高质量随机对照试验。

作者贡献: 文章全部作者均参与了文章的撰写和评估。第一作者完成初稿写作, 最后由通讯作者审核。
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本刊发稿宗旨。
生物统计学声明: 文章统计学方法已经徐州医科大学附属医院生物统计学专家审核。
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] SCULCO TP. Global blood management in orthopaedic surgery. Clin Orthop Relat Res. 1998;357:43-49.

[2] CARDONE D, KLEIN AA. Perioperative blood conservation. Eur J Anaesthesiol. 2009;26(9):722-729.

[3] BLAINE KP, PRESS C, LAU K, et al. Comparative effectiveness of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid on postoperative bleeding following cardiac surgery during a national medication shortage. J Clin Anesth. 2016;35:516-523.

[4] ZUFFEREY P, MERQUIOL F, LAPORTE S, et al. Do antifibrinolytic reduce allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery? Anaesthesiology. 2006; 105:1034-1046.

[5] HARLEY BJ, BEAUPRE LA, JONES CA, et al. The effect of epsilon aminocaproic acid on blood loss in patients who undergo primary total hip replacement: a pilot study. Can J Surg. 2002;45:185-190.

[6] CHAUHAN S, GHARDE P, BISOI A, et al. A comparison of aminocaproic acid and tranexamic acid in adult cardiac surgery. Ann Card Anaesth. 2004;7:40-43.

[7] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. 2009;10:1006-1012.

[8] HOZO SP, DJULBEGOVIC B, HOZO I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol. 2005;5(1):1-10.

[9] CAMARASA MA, OLLÉ G, SERRA-PRAT M, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. Br J Anaesth. 2006; 96(5):576-582.

[10] CHURCHILL JL, PUCA KE, MEYER ES, et al. Comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid in reducing postoperative transfusions in total hip arthroplasty. J Arthroplasty. 2016;31(12):2795-2799.

[11] CHURCHILL JL, PUCA KE, MEYER E, et al. Comparing ε-Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Reducing Postoperative Transfusions in Total Knee Arthroplasty. J Knee Surg. 2017;30(5):460-466.

[12] BOESE CK, CENTENO L, WALTERS RW. Blood Conservation Using Tranexamic Acid Is Not Superior to Epsilon-Aminocaproic Acid After Total Knee Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2017; 99(19):1621-1628.

[13] LUM ZC, MANOUKIAN MAC, PACHECO CS, et al. Intravenous tranexamic acid versus topical aminocaproic acid: which method has the least blood loss and transfusion rates? J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2018;2(11):e072.

[14] BRADLEY KE, RYAN SP, PENROSE CT, et al. Tranexamic acid or epsilon-aminocaproic acid in total joint arthroplasty? A randomized controlled trial. Bone Joint J. 2019;101-B:1093-1099.

[15] MORALES-AVALOS R, RAMOS-MORALES T, ESPINOZA-GALINDO AM, et al. First Comparative Study of the Effectiveness of the Use of Tranexamic Acid Against ε-Aminocaproic Acid via the Oral Route for the Reduction of Postoperative Bleeding in TKA: A Clinical Trial. J Knee Surg. 2019. doi: 10.1055/s-0039-1696722.

[16] DHAWAN R, RAJGOR H, YARLAGADDA R, et al. Enhanced recovery protocol and hidden blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty. Indian J Orthopaed. 2017;51:182-186.

[17] WANG H, SHEN B, ZENG Y. Blood loss and transfusion after topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty. Orthopedics. 2015;38:e1007-1016

[18] CARSON JL, TRIULZI DJ, NESS PM, et al. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. N Engl J Med. 2017;377(13):1261-1272.

[19] Tranexamic acid. Lexi-Drugs. Lexicomp. Wolters Kluwer Health Inc. Hudson OH. http://online.lexi.com. Accessed 14 Dec 2015.

[20] HOBBS JC, WELSBY IJ, GREEN CL, et al. Epsilon aminocaproic acid to reduce blood loss and transfusion after total hip and Total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2018;33(1):55-60.

[21] LI YJ, XU BS, BAI SP, et al. The efficacy of intravenous aminocaproic acid in primary total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2018;13(1):89.

[22] HUANG F, WU Y, YIN Z, et al. A systematic review and metaanalysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty. Hip Int. 2015; 25:502-509.

[23] KAGOMA YK, CROWTHER MA, DOUKETIS J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopaedic surgery: a systematic review of randomized trials. Throm Res. 2009;123:687-696.

[24] RIAZ O, AQIL A, ASMAR S. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. J Orthop Traumatol. 2019;20(1):28.

[25] LIU QL, GENG PS, SHI LY. Tranexamic acid versus aminocaproic acid for blood management after total knee and total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2018;54(Pt A): 105-112.