

# 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

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.4003>

黄登承<sup>1</sup>, 王志科<sup>1</sup>, 曹学伟<sup>2</sup>

2095-4344.4003

投稿日期: 2020-04-03

送审日期: 2020-04-14

采用日期: 2020-05-09

在线日期: 2020-09-10

中图分类号:

R453; R605; R619

文章编号:

2095-4344(2021)06-00948-09

文献标识码: A

## 文章快速阅读:

### 文章特点—

△氨甲环酸注射液已经被证实可以减少全膝关节置换后的出血量, 并且不会增加深静脉血栓等并发症的发病率, 然而氨甲环酸的使用方法存在一定的争议;

△目前已发表的 Meta 文献异质性较高;

△此次 Meta 分析的目的主要是比较全膝关节置换中联合应用与静脉或局部单方式应用氨甲环酸注射液的有效性和安全性。

### 一项随机对照试验的荟萃分析的干预措施:

- (1) 联合静脉滴注与术膝局部注射氨甲环酸注射液;
- (2) 单独静脉滴注或术膝局部注射氨甲环酸注射液

### 观察指标:

- (1) 总失血量;
- (2) 术后引流量;
- (3) 血红蛋白最大下降值;
- (4) 术后血红蛋白水平;
- (5) 输血率;
- (6) 深静脉血栓发生率;
- (7) 肺栓塞发生率

### 结果:

- (1) 纳入了 9 篇相关文献, 包括 1 220 例患者, 其中联合应用组 514 例, 静脉组 425 例, 局部组 281 例;
- (2) Meta 分析显示, 联合组与单一静脉应用组相比, 两组总失血量、引流量、血红蛋白最大下降值和术后血红蛋白差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 两组的输血率、深静脉血栓发生率和肺栓塞发生率无显著性差异 ( $P > 0.05$ );
- (3) 联合组与与局部应用组相比, 两组总失血量、血红蛋白最大下降值和输血率比较差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 而两组的引流量、深静脉血栓发生率和肺栓塞发生率比较差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。

## 文题释义:

**Meta分析的优势:** 高质量的临床研究对样本量和研究中心数量具有较高的要求, 而随着样本量的增加, 研究成本和消耗也会随之增加, Meta分析方法可以在一定程度上满足此类要求, 在严格把握纳入标准的情况下, 进行Meta分析也可以作出高质量的研究。

**全膝关节置换的应用意义:** 随着社会老龄化的加速, 患有膝关节骨关节炎的人越来越多, 而全膝关节置换是治疗终末期膝关节骨关节炎和类风湿关节炎等疾病的金标准, 减少全膝关节置换出血量是临床医生的目标之一, 该篇文章可以为临床用药提供一定的依据。

## 摘要

**目的:** 氨甲环酸的最佳给药途径在全膝关节置换中仍存在争议。文章采用荟萃分析的方法评估静脉内和局部氨甲环酸联合给药的有效性和安全性。

**方法:** 截止2019年5月, 在PubMed, Embase, Medline, Web of Science和Cochrane图书馆等数据库中进行文献检索, 检索词包括“total knee arthroplasty, total knee replacement, TKA, TKR, tranexamic acid, TXA”, 纳入对比联合静脉和局部应用氨甲环酸注射液分别与其中一种方式应用的随机对照试验, 采用Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量, 并使用RevMan 5.3软件分析数据。主要结局指标为总失血量、引流量、血红蛋白最大下降值和术后血红蛋白; 次要结局指标为输血率, 深静脉血栓发生率和肺栓塞发生率。

**结果:** ①共纳入9项随机对照试验, 包括全膝关节置换患者1 220例; ②Meta分析结果表明, 与单一静脉应用组相比, 联合治疗组在总失血量( $MD = -213.15$ , 95%CI:  $-241.23$ 至 $-185.08$ ,  $P < 0.000 01$ ), 引流量( $MD = -40.00$ , 95%CI:  $-62.34$ 至 $-17.65$ ,  $P = 0.000 5$ ), 血红蛋白最大下降值( $MD = -0.65$ , 95%CI:  $-1.01$ 至 $-0.30$ ,  $P = 0.002$ )和术后血红蛋白( $MD = 0.86$ , 95%CI:  $0.48$ 至 $1.24$ ,  $P < 0.000 1$ )方面均优于单一静脉注射组; 两组的输血率, 深静脉血栓发生率和肺栓塞发生率之间无显著差异( $P > 0.05$ ); ③与局部应用组相比, 联合组在总失血量( $MD = -94.24$ , 95%CI:  $-123.83$ 至 $-64.66$ ,  $P < 0.000 01$ ), 血红蛋白最大下降值( $MD = -0.64$ , 95%CI:  $-0.93$ 至 $-0.35$ ,  $P < 0.000 1$ )和输血率( $OR = 0.31$ , 95%CI:  $0.13$ 至 $0.74$ ,  $P = 0.009$ )方面均优于单一局部应用组; 两组引流量、深静脉血栓发生率和肺栓塞发生率方面无显著差异( $P > 0.05$ )。

**结论:** 静脉和局部联合应用氨甲环酸注射液可进一步减少手术失血、血红蛋白下降和术后引流量, 并且不会增加深静脉血栓和肺栓塞等不良事件的发生率, 与单一方式治疗相比, 氨甲环酸的联合疗法更有效和安全。

**关键词:** 骨; 膝; 膝关节; 氨甲环酸联合; 随机对照; 静脉栓塞; 荟萃分析

## Intravenous, topical tranexamic acid alone or their combination in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials

Huang Dengcheng<sup>1</sup>, Wang Zhike<sup>1</sup>, Cao Xuewei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Third Department of Orthopedics, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China  
Huang Dengcheng, Master candidate, Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

**Corresponding author:** Cao Xuewei, MD, Chief physician, Third Department of Orthopedics, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

<sup>1</sup>广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市 510000; <sup>2</sup>广东省中医院骨三科, 广东省广州市 510000

第一作者: 黄登承, 男, 1993年生, 湖北省鄂州市人, 汉族, 广州中医药大学在读硕士。

通讯作者: 曹学伟, 博士, 主任医师, 广东省中医院骨三科, 广东省广州市 510000

<https://orcid.org/0000-0001-5871-9083> (黄登承)

基金资助: 广东省中医院院内专项 (2017KT1334), 项目负责人: 曹学伟

引用本文: 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.



## Abstract

**OBJECTIVE:** The optimal route of administration of tranexamic acid remains controversial in total knee arthroplasty. This study performed a meta-analysis to evaluate the effectiveness and safety of combined administration of intravenous and topical tranexamic acid.

**METHODS:** A systematic literature search was conducted in PubMed, Embase, Medline, Web of Science, and Cochrane Library database until May 2019 to identify randomized controlled trials of comparing intravenous or topical administration of tranexamic acid and their combination. The search terms include "total knee arthroplasty, total knee replacement, TKA, TKR, tranexamic acid, TXA". Cochrane bias risk assessment tool was used to evaluate literature quality. Data were analyzed using RevMan 5.3 software. The main outcome measures were total blood loss, drainage volume, maximum drop of hemoglobin, and postoperative hemoglobin level. The secondary outcome measures were the transfusion rate, the incidence of deep vein thrombosis and the incidence of pulmonary embolism.

**RESULTS:** (1) A total of 9 randomized controlled trials involving 1 220 patients were included in the meta-analysis. (2) Meta-analysis results suggested that compared with intravenous administration group, total blood loss ( $MD=-213.15$ , 95%CI: -241.23 to -185.08,  $P < 0.000\ 01$ ), drainage volume ( $MD=-40.00$ , 95%CI: -62.34 to -17.65,  $P=0.000\ 5$ ), maximum drop of hemoglobin ( $MD=-0.65$ , 95%CI: -1.01 to -0.30,  $P=0.002$ ), and postoperative hemoglobin level ( $MD=0.86$ , 95%CI: 0.48-1.24,  $P < 0.000\ 1$ ) were better than in the combined group. There was no significant difference between the two groups in the transfusion rate, the incidence of deep vein thrombosis and the incidence of pulmonary embolism ( $P > 0.05$ ). (3) Compared with the topical administration group, total blood loss ( $MD=-94.24$ , 95%CI: -123.83 to -64.66,  $P < 0.000\ 01$ ), maximum drop of hemoglobin ( $MD=-0.64$ , 95%CI: -0.93 to -0.35,  $P < 0.000\ 1$ ) and transfusion rate ( $OR=0.31$ , 95%CI: 0.13-0.74,  $P=0.009$ ) were better in the combined group. No significant difference was found in drainage volume, the incidence of deep vein thrombosis and the incidence of pulmonary embolism between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The combined intravenous and topical tranexamic acid can further reduce surgical blood loss, hemoglobin drop and drainage, and will not lead to an increase in the incidence of adverse events such as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The combined use of tranexamic acid is more effective and safer when comparing with topical or intravenous tranexamic acid alone.

**Key words:** bone; knee; knee joint; tranexamic acid combination; randomized control; venous embolization; meta-analysis

**Funding:** the Special Project in Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2017KT1334 (to CXW)

**How to cite this article:** HUANG DC, WANG ZK, CAO XW. Intravenous, topical tranexamic acid alone or their combination in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(6):948-956.

## 0 背景 Background

全膝关节置换是治疗终末期膝骨关节炎及类风湿性关节炎的有效手段,能显著减轻患者疼痛及改善患者肢体功能。一项研究表明,到2023年美国每年进行全膝关节置换的患者将达到348万例,是2005年的8倍<sup>[1]</sup>。然而,目前进行全膝关节置换的主要并发症是出血过多,输血率也随之升高,一些研究表明,全膝关节置换总失血量最高可达到1 500 mL,其中60%的患者需要输注异体血<sup>[2-3]</sup>。血液是医疗中非常珍贵的一种资源,输注异体血不但使患者负担增加,还会导致各种免疫反应或疾病传播<sup>[4-5]</sup>。为了减少异体输血,已有多项干预手段用于全膝关节置换,如术前自体血储存、术中自体血回输、控制血压、止血带和氨甲环酸注射等<sup>[6-8]</sup>。一些荟萃分析表明,氨甲环酸可以减少全膝关节置换的总失血量从而降低输血率<sup>[9-10]</sup>。然而,目前对氨甲环酸的使用方式及剂量仍存在争议。静脉注射氨甲环酸能快速达到治疗浓度,是最常用并已确定是有效的手段,据报道,静脉注射氨甲环酸可使全膝关节置换总失血量减少32%<sup>[11-12]</sup>,但由于全身用药使得深静脉血栓栓塞的风险较高,因此有研究者提出局部和静脉联合用药以降低血栓风险。相比较而言,局部应用氨甲环酸更便捷,且能在出血部位提供最大浓度,有效抑制出血,最近

的研究表明,局部应用氨甲环酸可使术后出血减少20%-25%<sup>[13]</sup>。近期越来越多的研究倾向于将联合应用与静脉或局部单方式应用氨甲环酸的疗效和安全性进行对比<sup>[14]</sup>,有研究者指出联合应用的疗效要优于单独使用<sup>[15-18]</sup>。

目前已有部分研究者对全膝关节置换中氨甲环酸注射液的用药途径进行了Meta分析,但目前国内关于文章方向的Meta分析多是局部应用与静脉滴注氨甲环酸注射液的对比,因此,为了探索全膝关节置换中氨甲环酸注射液最佳使用途径并提供更加有说服力的证据,文章对现有研究进行荟萃分析,旨在评估在全膝置换中联合应用与静脉或局部单方式应用氨甲环酸的有效性和安全性。

## 1 资料和方法 Data and methods

1.1.1 检索者 第一作者。

1.1.2 资料库 PubMed, Embase, Medline, Web of Science 和 Cochrane Library 数据库。

1.1.3 检索词 total knee arthroplasty, total knee replacement, TKA, TKR, tranexamic acid, TXA

1.1.4 检索时间范围 截止至2019-05-06。

1.1.5 文献检索策略 以PubMed数据库检索策略为例,见图1。

```
#1 total knee arthroplasty [Title/Abstract]
#2 total knee replacement [Title/Abstract]
#3 TKA [Title/Abstract]
#4 TKR [Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 tranexamic acid [Title/Abstract]
#7 TXA [Title/Abstract]
#8 #6 OR #7
#9 #5 AND #8
```

图1 | PubMed 数据库检索策略

Figure 1 | Retrieval strategy of PubMed database

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①随机对照试验(randomized controlled trials, RCT); ②研究对象:接受单侧全膝关节置换的患者; ③干预措施:联合局部(IA)和静脉(IV)应用氨甲环酸; ④局部或静脉单一方式应用氨甲环酸; ⑤结局指标:总失血量、引流量、术后血红蛋白水平、术后最大血红蛋白下降值、输血率、深静脉栓塞及肺栓塞发生率; ⑥提供充足的数据信息进行效应指标的计算。

1.2.2 排除标准 ①动物或尸体研究、队列研究、回顾性研究、综述性文章和病例报道文章; ②无法获取全文的研究、数据结果不全的研究; ③参与者患有出血性或血液系统相关性疾病的研究。

1.3 数据提取 由2名研究者独立阅读文献的标题、摘要和全文以确定符合纳入标准的文献并提取数据,交叉核对,遇到分歧时通过讨论解决或征求第三方

表 1 | 纳入 9 篇随机对照试验文献基本信息

Table 1 | Basic information of nine randomized controlled trials

| 作者                          | 发表年  | 性别 (男 / 女, n) |       |       | 年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁) |            |             | 结局指标  | 改良 Jadad 评分 |
|-----------------------------|------|---------------|-------|-------|--------------------------|------------|-------------|-------|-------------|
|                             |      | 局部组           | 静脉组   | 联合组   | 局部组                      | 静脉组        | 联合组         |       |             |
| ADRAVANTI 等 <sup>[20]</sup> | 2018 | 未描述           | 未描述   | 未描述   | 未描述                      | 70.9±9.6   | 69.5±8.3    | ①②④⑥  | 5           |
| HUANG 等 <sup>[14]</sup>     | 2014 | 未描述           | 30/62 | 37/55 | 未描述                      | 64.7±9.5   | 65.4±8.7    | ①②③⑤⑥ | 5           |
| JAIN 等 <sup>[21]</sup>      | 2016 | 未描述           | 24/36 | 20/39 | 72.3±7.4                 | 70±6.56    | 68.27±8.66  | ①③⑤⑥  | 7           |
| LEE 等 <sup>[22]</sup>       | 2017 | 5/88          | 6/87  | 7/88  | 未描述                      | 73.4±6.2   | 72.1±6.9    | ①③⑤⑦  | 5           |
| LIN 等 <sup>[25]</sup>       | 2015 | 7/33          | 未描述   | 10/30 | 71.0±7.2                 | 未描述        | 70.7±8.2    | ①②③⑤  | 5           |
| NIELSEN 等 <sup>[23]</sup>   | 2016 | 未描述           | 15/15 | 13/17 | 未描述                      | 63.2±8.6   | 65.5±7.8    | ①④    | 7           |
| SONG 等 <sup>[19]</sup>      | 2017 | 8/42          | 6/44  | 7/43  | 69.8±6.8                 | 69.2±6.4   | 70.8±6.8    | ①②③⑤  | 7           |
| YUAN 等 <sup>[26]</sup>      | 2018 | 未描述           | 未描述   | 未描述   | 61.56±10.1               | 未描述        | 61.56±10.8  | ②③⑤⑥⑦ | 7           |
| ZHANG 等 <sup>[24]</sup>     | 2018 | 10/40         | 12/38 | 16/34 | 59.86±12.01              | 63.12±8.79 | 63.30±12.95 | ①③⑤⑥⑦ | 7           |

表注: 结局指标: ①总失血量; ②引流量; ③血红蛋白最大下降值; ④术后血红蛋白水平; ⑤输血率; ⑥深静脉栓塞发生率; ⑦肺栓塞发生率; 改良 Jadad 评分: 满分 7 分, 评分越高, 质量越高, 包括以下项目: (1) 随机序列的产生 (恰当: 2 分; 不清楚: 1 分; 不恰当: 0 分); (2) 随机化隐藏 (恰当: 2 分; 不清楚: 1 分; 不恰当: 0 分; 未使用: 0 分); (3) 盲法 (恰当: 2 分; 不清楚: 1 分; 不恰当: 0 分); 撤出与退出 (描述: 1 分; 未描述: 0 分)

意见解决。

**1.4 文献质量评价** 由 2 位评价者用 Cochrane 协作网提供的随机对照试验偏倚风险评价标准及改良 Jadad 评分进行评估。改良 Jadad 评分: 满分 7 分, 评分越高, 质量越高, 包括以下项目: ①随机序列的产生 (恰当: 2 分; 不清楚: 1 分; 不恰当: 0 分); ②随机化隐藏 (恰当: 2 分; 不清楚: 1 分; 不恰当: 0 分; 未使用: 0 分); ③盲法 (恰当: 2 分; 不清楚: 1 分; 不恰当: 0 分); 撤出与退出 (描述: 1 分; 未描述: 0 分) 对纳入文献质量评估进行评价。每项纳入研究的总体方法学质量表现为低 (偏倚风险低), 高 (偏倚风险高) 和不明确 (不明确的偏倚风险)。

**1.5 结局指标** ①参与者的人口统计学数据: 包括年龄和性别信息; ②氨甲环酸的给药途径给药剂量、输血标准及术后预防措施等信息; ③手术时间、总失血量、引流量、血红蛋白最大下降值、术后血红蛋白水平和输血率; ④术后肾静脉栓塞和肺栓塞的发生率。

**1.6 统计学分析** 利用 RevMan 5.3 软件对纳入研究的数据进行统计分析。连续型变量采用标准化均数差 (SMD) 及 95% 置信区间 (CI) 表示, 二分类变量采用风险比 (odds risk, OR) 及 95% 可信区间 (CI); 显著性差异设置为  $P=0.05$ , 以判断试验中的最终结果是否差异有显著性意义。使用  $\chi^2$  检验和  $I^2$  统计来检验纳入文献的异质性。当  $I^2>50\%$  时, 被认为研究文献间存在明显的统计异质性。根据异质性检验结果, 当没有

异质性的统计学证据时, 采用固定效应模型; 否则, 应进行敏感性分析找出产生异质性的原因, 若具有临床同质性, 则最终决定选择进行亚组分析或选择随机效应模型。文章对临床试验提供的数据无法进行合并分析时, 则只进行描述性分析。

2 结果 Results

**2.1 文献检索结果** 文章共查得 1 139 篇文献, 通过排除重复文献, 阅读题目及摘要, 剩余 27 篇文献, 阅读全文后筛除 18 篇文献, 最终纳入 9 项随机对照临床试验<sup>[14, 19-26]</sup>, 共 1 220 例患者, 见图 2, 其中 8 篇文献为初次行全膝关节置换, 有 1 篇文献为全膝关节置换翻修; 有 4 篇文献研究全膝关节置换中联合用药与静脉用药的对比, 有 2 篇文献研究全膝关节置换中联合用药与局部用药的对比, 有 3 篇文献对比了全膝关节置换中联合用药、静脉用药与局部用药, 有 6 篇文献报道在术中使用了止血带。

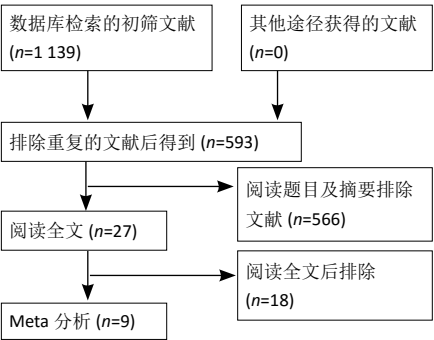


图 2 | 文献筛选流程图  
Figure 2 | Flow chart of literature screening

**2.2 纳入研究临床特征** 纳入文献的基本表 1, 因纳入文献结局指标均未住院期间指标, 因此文中未见随访周期, 纳入研究的氨甲环酸注射液使用方法及剂量见表 2, 其中 1 篇未提及, 有 2 篇文献报道未使用止血带, 有 5 个试验仅为单次给药, 有 1 个试验中单一静脉给药方式试用了多次, 有 3 个试验中使用了多次给药的方法。

**2.3 纳入研究文献质量评价结果** 偏倚风险图和偏倚风险表见图 3。此 Meta 分析纳入的 9 个研究, 均为随机对照试验, 其中 7 项研究提及了随机的具体方法<sup>[19, 21-26]</sup>, 有 2 项研究未说明具体随机方法<sup>[14, 20]</sup>; 在 2 项研究未进行盲法设计<sup>[22, 25]</sup>; 有 1 项研究因存在病例脱落<sup>[23]</sup>, 未能报道完整的结果, 但在随后的数据分析中也剔除了失访病例。所有的研究均未选择性报道结果。

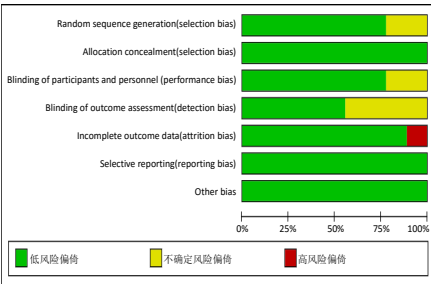


图 3 | 纳入研究偏倚风险图  
Figure 3 | Risk of bias in inclusion studies

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 联合用药与静脉给药对比

(1) 手术时间: 纳入的研究中有 5 篇文献报道了 2 种干预方式的手术时间<sup>[14, 19, 21, 23-24]</sup>, Meta 分析结果显示,

表 2 | 纳入文献的干预方式及剂量信息

Table 2 | Intervention mode and dosage of the included articles

| 作者                          | 样本量 (n) |     |     | 深静脉血栓<br>预防药物     | 给药方式及用量     |                                                    |                                                                     | 干预方式                                                 |                                                          |                                                                     |
|-----------------------------|---------|-----|-----|-------------------|-------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                             | 局部组     | 静脉组 | 联合组 |                   | 局部组         | 静脉组                                                | 联合组                                                                 | 局部组                                                  | 静脉组                                                      | 联合组                                                                 |
| ADRAVANTI 等 <sup>[20]</sup> | 无       | 50  | 50  | 低分子肝素             | 无           | 术前                                                 | IV: 术后;<br>IA: 缝合后                                                  | 无                                                    | 1 g TXA×3 剂                                              | IV: 1 g TXA×3 剂;<br>IA: 3 g TXA/ 100 mL<br>生理盐水                     |
| HUANG 等 <sup>[14]</sup>     | 无       | 92  | 92  | 低分子肝素、无<br>利伐沙班片  |             | 使用止血带之前                                            | IV: 使用止血带之前;<br>IA: 缝合后                                             | 无                                                    | 3 g TXA×1 剂                                              | IV: 1.5 g TXA;<br>IA: 1.5 g TXA/50 mL<br>生理盐水;                      |
| JAIN 等 <sup>[21]</sup>      | 无       | 60  | 59  | 阿司匹林              | 无           | 切 开 前 30 min,<br>15 mg/kg; 术后 3<br>和 6 h, 10 mg/kg | IV: 切 开 前 30 min,<br>15 mg/kg; 术 后 3 和<br>6 h, 10 mg/kg;<br>IA: 缝合后 | 无                                                    | IV: 15 mg/kg TXA×<br>1 剂, 10 mg/ kg×<br>2 剂;<br>IA: 生理盐水 | IV: 15 mg/kg TXA×1<br>剂, 10 mg/kg×2 剂;<br>IA: 2 g TXA/30 mL<br>生理盐水 |
| LEE 等 <sup>[22]</sup>       | 93      | 93  | 95  | 阿 司 匹 林、<br>利伐沙班片 | 缝合皮下<br>组织前 | 术中和术后                                              | IV: 术中和术后;<br>IA: 缝合皮下组织前                                           | IA: 2 g/30 mL TXA/<br>30 mL 生理盐水                     | IV: 10 mg/kg TXA×<br>2 剂                                 | IV: 10 mg/kg TXA×2<br>剂;<br>IA: 2 g/30 mL TXA/<br>30 mL 生理盐水        |
| LIN 等 <sup>[25]</sup>       | 40      | 无   | 40  | 利伐沙班片             | 缝合后         | 使用止血带之前                                            | IV: 使用止血带之前;<br>IA: 缝合后                                             | IA: 1g TXA/ 20 mL 无<br>生理盐水                          |                                                          | IV: 1 g TXA ×1 剂;<br>IA: 1 g TXA/20 mL<br>盐水                        |
| NIELSEN 等 <sup>[23]</sup>   | 无       | 29  | 28  | 利伐沙班片             | 缝合后         | 麻醉诱导期间                                             | IV: 麻醉诱导期间;<br>IA: 缝合后                                              | 无                                                    | IV: 1 g TXA×1 剂;<br>IA: 100 mL 生理<br>盐水                  | IV: 1 g TXA ×1 剂;<br>IA: 3 g TXA/100 mL<br>盐水                       |
| SONG 等 <sup>[19]</sup>      | 50      | 50  | 50  | 低分子肝素             | 通过引流<br>管注射 | 术前                                                 | IV: 使用止血带; 松<br>开止血带之前; 第二<br>次使用后的 3 h;<br>IA: 通过引流管注射             | IA: 1.5 g TXA /50 mL<br>生理盐水;<br>IV: 500 mL 生理盐<br>水 | IV: 10 mg/kg×3<br>剂                                      | IV: 10 mg/kg TXA×1<br>剂;<br>IA: 1.5 g TXA/50 mL<br>生理盐水             |
| YUAN 等 <sup>[26]</sup>      | 48      | 无   | 48  | 利伐沙班片             | 缝合后         | 切开皮肤前                                              | IV: 切开皮肤前;<br>IA: 缝合前                                               | IV: 生理盐水;<br>IA: 3.0 g/60 TXA mL<br>生理盐水             | 等量的生理盐水                                                  | IV: 20 mg/kg TXA×1<br>剂;<br>IA: 3.0 g TXA/60 mL<br>生理盐水             |
| ZHANG 等 <sup>[24]</sup>     | 50      | 50  | 50  | 利伐沙班片             | 缝合后         | 切开皮肤前                                              | IV: 切开皮肤前;<br>IA: 缝合后                                               | IA: 3.0 g TXA                                        | IV: 20 mg/kg TXA×<br>1 剂                                 | IV: 20 mg/kg TXA×1<br>剂;<br>IA: 3.0 g TXA                           |

表注: IV: 静脉注射; IA: 关节内注射; Hb: 血红蛋白; TXA: 氨甲环酸

研究效应量存在轻度异质性 ( $I^2=39\%$ ,  $P=0.16$ ), 因此采用固定效应模型。两组相比, 差异有显著性意义 ( $MD=1.25$ ,  $95\%CI: -0.11-2.62$ ,  $P=0.07$ ), 不同给药方式的手术时间无显著差异。

(2) 总失血量: 因 SONG 等<sup>[19]</sup> 和 HUANG 等<sup>[14]</sup> 的静脉组给药剂量与联合组总量相同, 剪切法分析发现在删除这 2 项研究后有着显著变化, 因此去除这 2 项试验; 纳入的研究中有 5 篇文献报道了 2 种干预方式的总失血量<sup>[20-24]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究效应量存在轻度异质性 ( $I^2=30\%$ ,  $P=0.22$ ), 因此采用固定效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=-213.15$ ,  $95\%CI: -241.23$  至  $-185.08$ ,  $P<0.000\ 01$ ), 见图 4, 因此可认为联合用药可显著降低全膝关节置换的总失血量。

(3) 术后引流量: 纳入的研究中有 3 篇文献报道了 2 种干预方式的术后引流量<sup>[14, 19-20]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究

效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.89$ ), 因此采用固定效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=-40.00$ ,  $95\%CI: -62.34$  至  $-17.65$ ,  $P=0.000\ 5$ ), 见图 5, 因此可认为联合用药可显著降低全膝关节置换的术后引流量。

(4) 血红蛋白最大下降值: 纳入的研究中有 5 篇文献报道了 2 种干预方式的术后血红蛋白下降最大值<sup>[14, 19, 21-22, 24]</sup>, 其中联合组 346 例, 静脉组 345 例, Meta 分析结果显示, 研究的异质性较大 ( $I^2=90\%$ ,  $P<0.000\ 01$ ), 因此进行亚组分析。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=-0.65$ ,  $95\%CI: -0.01$  至  $-0.30$ ,  $P<0.000\ 01$ ), 见图 6, 因此可认为联合用药可显著降低全膝关节置换的术后血红蛋白的减少值, 这项结果需要被谨慎对待。

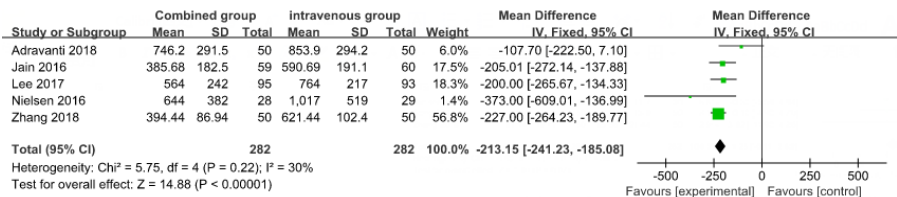
(5) 术后血红蛋白水平: 纳入的研究中有 2 篇文献报道了 2 种干预方式的术后血红蛋白水平差异<sup>[20, 23]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究效应量无异质性

( $I^2=0\%$ ,  $P=0.32$ ), 因此采用固定效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=0.86$ ,  $95\%CI: 0.48-1.24$ ,  $P<0.000\ 1$ ), 见图 7, 因此可认为联合用药可显著降低全膝关节置换的术后血红蛋白的丢失。

(6) 输血率: 纳入的研究中有 6 篇文献报道了 2 种干预方式的输血的患者数量<sup>[14, 19-23]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.79$ ), 因此采用固定效应模型。两组间输血率差异无显著性意义 ( $OR=0.41$ ,  $95\%CI: 0.14-1.17$ ,  $P=0.10$ ), 见图 8。两组输血人数均较少, 联合组仅 1%, 静脉用药组为 2.9%。

(7) 深静脉栓塞发生率: 纳入的研究中有 3 篇文献报道了两种干预方式的静脉栓塞发生率<sup>[14, 21, 24]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.54$ ), 因此采用固定效应模型。两组间静脉栓塞的发生率差异无显著性意义 ( $OR=0.72$ ,  $95\%CI: 0.14-3.66$ ,  $P=0.69$ ),

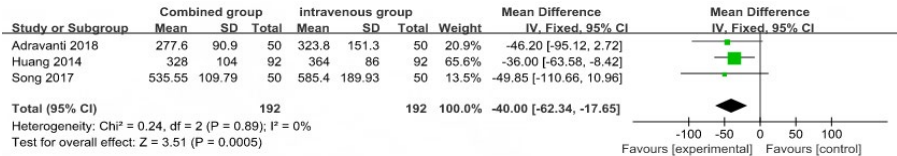




图注：与静脉组相比，联合应用氨甲环酸能够有效的减少总失血量

图 4 | 各组总失血量比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

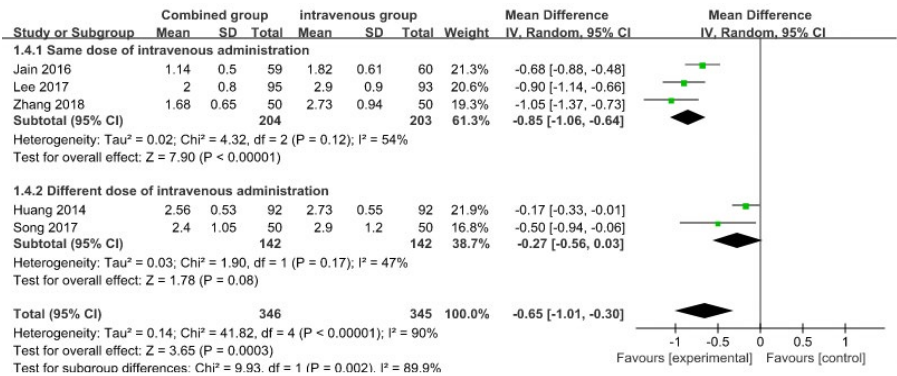
Figure 4 | Forest plot comparison of total blood loss of each group (combined group vs. intravenous administration group)



图注：与静脉组相比，联合应用氨甲环酸能够有效的减少引流量

图 5 | 各组引流量比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

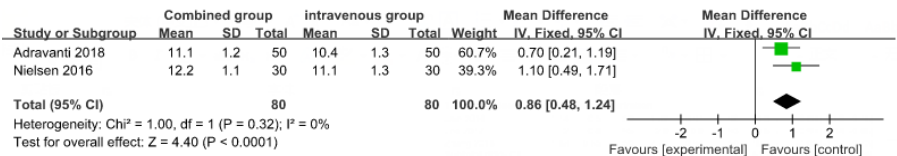
Figure 5 | Forest plot comparison of drainage volume of each group (combined group vs. intravenous administration group)



图注：与静脉组相比，联合应用氨甲环酸能够有效的减少血红蛋白水平最大下降值

图 6 | 各组血红蛋白水平最大下降值比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

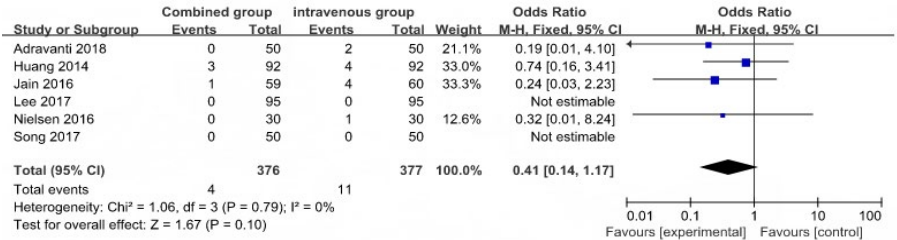
Figure 6 | Forest plot comparison of the maximum drop in hemoglobin levels in each group (combined group vs. intravenous administration group)



图注：与静脉组相比，联合应用氨甲环酸能够有效的减少术后血红蛋白丢失

图 7 | 各组术后血红蛋白水平比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

Figure 7 | Forest plot comparison of postoperative hemoglobin levels in each group (combined group vs. intravenous administration group)



图注：与静脉组相比，联合应用氨甲环酸在输血需求方面无显著差异

图 8 | 各组输血率比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

Figure 8 | Forest plot comparison of blood transfusion in each group (combined group vs. intravenous administration group)

见图 9。联合组的发生率为 0.4%，静脉用药组的发生率为 0.9%，可认为氨甲环酸的应用没有引起静脉栓塞事件发生率的升高。

(8) 肺栓塞发生率：纳入的研究中有 2 篇文献报道了 2 种干预方式的静脉栓塞发生率<sup>[22, 24]</sup>，Meta 分析结果显示，研究效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=1.00$ )，因此采用固定效应模型。两组间静脉栓塞的发生率差异无显著性意义 ( $OR=0.32$ , 95%CI: 0.03–3.16,  $P=0.33$ )，见图 10，静脉组的发生率为 1.4%，可认为氨甲环酸的应用没有引起静脉栓塞事件发生率的升高。

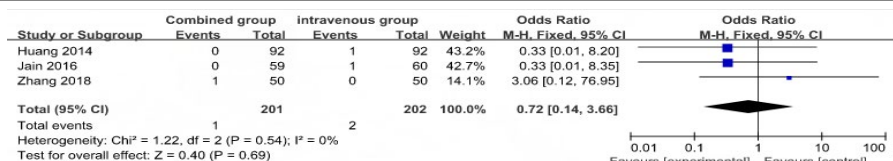
#### 2.4.2 联合用药与局部给药对比

(1) 手术时间：纳入的研究中有 3 篇文献报道了 2 种干预方式的手术时间<sup>[19, 24-25]</sup>，Meta 分析结果显示，研究效应量存在轻度异质性 ( $I^2=22\%$ ,  $P=0.28$ )，因此采用固定效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=-0.87$ , 95%CI: -3.78–2.04,  $P=0.56$ )，不同给药方式的手术时间无显著差异。

(2) 总失血量：纳入的研究中有 4 篇文献报道了 2 种干预方式的总失血量<sup>[19, 22, 24-25]</sup>，Meta 分析结果显示，研究效应量存在无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.48$ )，因此采用固定效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=-94.24$ , 95%CI: -123.83 至 -64.66,  $P<0.0001$ )，见图 11。因此可认为，与仅局部给药方式相比，联合用药可显著降低全膝关节置换的总失血量。

(3) 术后引流量：纳入的研究中有 3 篇文献报道了 2 种干预方式的术后引流量<sup>[19, 25-26]</sup>，Meta 分析结果显示，研究效应量具有较大的异质性 ( $I^2=81\%$ ,  $P=0.005$ )，然而，敏感性分析发现在删掉任何研究后无显著变化，因此使用随机效应模型。两组相比差异无显著性意义 ( $MD=-41.82$ , 95%CI: -86.69–3.05,  $P=0.07$ )，见图 12。因此可认为相较于仅局部给药，联合用药并不会进一步降低全膝关节置换的术后引流量，该结果需被谨慎对待。

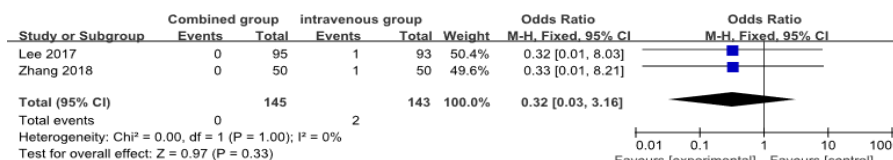
(4) 血红蛋白最大下降值：纳入的研究中有 5 篇文献报道了 2 种干预方式



图注: 与静脉组相比, 联合应用氨甲环酸在深静脉栓塞发生率方面无显著差异

图 9 | 各组深静脉栓塞发生率比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

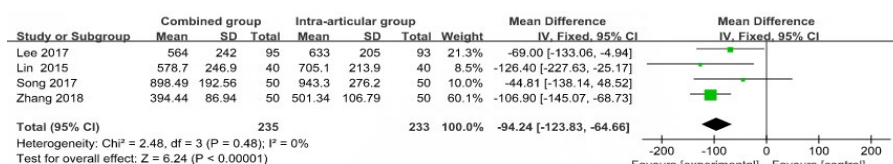
Figure 9 | Forest plot comparison of the incidence of deep vein thrombosis in each group (combined group vs. intravenous administration group)



图注: 与静脉组相比, 联合应用氨甲环酸在肺栓塞发生率方面无显著差异

图 10 | 各组肺栓塞发生率比较的森林图 (联合组 vs. 静脉组)

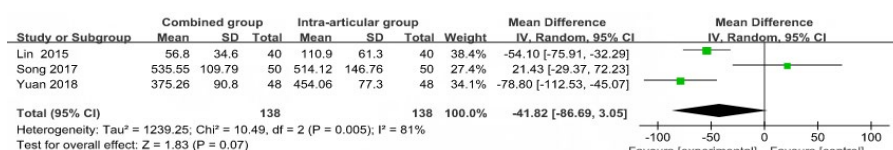
Figure 10 | Forest plot comparison of the incidence of pulmonary embolism in each group (combined group vs. intravenous administration group)



图注: 与局部组相比, 联合应用氨甲环酸能够有效的减少总失血量

图 11 | 各组总失血量比较的森林图 (联合组 vs. 局部组)

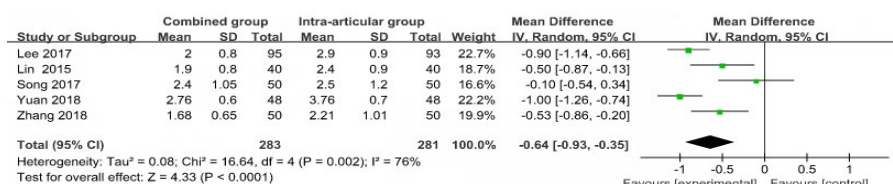
Figure 11 | Forest plot comparison of the total blood loss in each group (combined group vs. topical administration group)



图注: 与局部组相比, 联合应用氨甲环酸能够有效的减少引流量

图 12 | 各组引流量比较的森林图 (联合组 vs. 局部组)

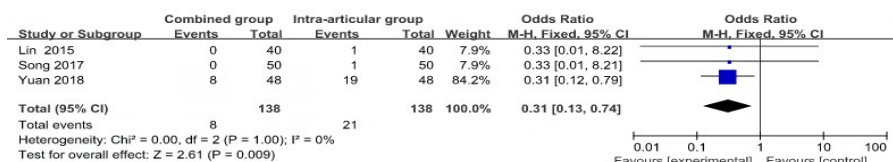
Figure 12 | Forest plot comparison of drainage volume in each group (combined group vs. topical administration group)



图注: 与局部组相比, 联合应用氨甲环酸能够有效的减少血红蛋白水平最大下降值

图 13 | 各组血红蛋白最大下降值比较的森林图 (联合组 vs. 局部组)

Figure 13 | Forest plot comparison of maximum drop of hemoglobin levels in each group (combined group vs. topical administration group)



图注: 与局部组相比, 联合应用氨甲环酸在输血需求方面无显著差异

图 14 | 各组输血率比较的森林图 (联合组 vs. 局部组)

Figure 14 | Forest plot comparison of blood transfusion rate in each group (combined group vs. topical administration group)

的术后血红蛋白降低最大值<sup>[19, 22, 24-26]</sup>,

Meta 分析结果显示, 研究效应量具有较大的异质性 ( $I^2=76\%$ ,  $P=0.002$ ), 灵敏度分析发现在删掉任何研究后没有显著变化, 因此采用随机效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $MD=-0.64$ ,  $95\%CI: -0.93$  至  $-0.35$ ,  $P<0.0001$ ), 见图 13。因此可认为联合用药可显著降低全膝关节置换的血红蛋白的丢失, 但该结果需谨慎对待。

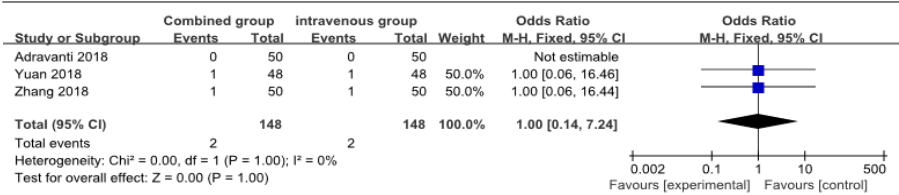
(5) 输血率: 纳入的研究中有 3 篇文献报道了 2 种干预方式的输血的患者数量<sup>[19, 25-26]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=1.00$ ), 因此采用固定效应模型。两组相比差异有显著性意义 ( $OR=0.31$ ,  $95\%CI: 0.13-0.74$ ,  $P=0.009$ ), 见图 14, 因此可认为联合用药可减少患者的输血需求, 但 YUAN 等的试验为全膝关节置换翻修<sup>[26]</sup>, 因此结果需谨慎对待。

(6) 深静脉栓塞发生率: 纳入的研究中有 3 篇文献报道了 2 种干预方式的静脉栓塞发生率<sup>[20, 24, 26]</sup>, Meta 分析结果显示, 研究效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=1.00$ ), 采用固定效应模型。两组间静脉栓塞的发生率差异无显著性意义 ( $OR=1.00$ ,  $95\%CI: 0.14-7.24$ ,  $P=1.00$ ), 见图 15, 联合组和局部组的发生率为 1.35%, 可认为氨甲环酸的应用没有引起静脉栓塞事件发生率的升高。

(7) 肺栓塞发生率: 有 3 篇文献报道了 2 种干预方式的肺栓塞发生率<sup>[22, 24, 26]</sup>, 汇总显示联合组与局部氨甲环酸组之间的研究效应量无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=1.00$ ), 因此采用固定效应模型。两组间静脉栓塞的发生率差异无显著性意义 ( $OR=0.33$ ,  $95\%CI: 0.03-3.19$ ,  $P=0.34$ ), 见图 16, 局部组的发生率为 1.04%, 可认为氨甲环酸的应用没有引起静脉栓塞事件发生率的升高。

2.4.3 敏感性分析 此次 Meta 分析结果显示, 在联合组与静脉组应用氨甲环酸的对比中, 总失血量和血红蛋白水平最大下降值的结果异质性较大。因此文章利用剪切法对纳入研究的异质性进行分析, 逐一筛选后发现异质性来源于

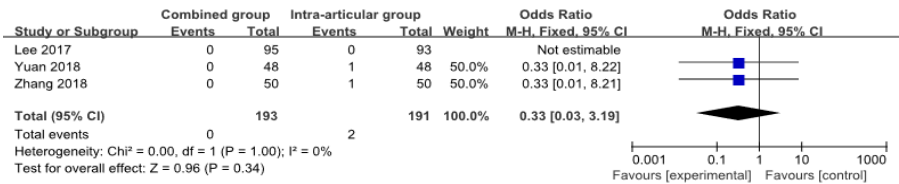




图注：与局部组相比，联合应用氨甲环酸在深静脉血栓发生率方面无显著差异

图 15 | 各组深静脉血栓发生率比较的森林图 (联合组 vs. 局部组)

Figure 15 | Forest plot comparison of the incidence of deep vein thrombosis in each group (combined group vs. topical administration group)



图注：与局部组相比，联合应用氨甲环酸在肺栓塞发生率方面无显著差异

图 16 | 各组肺栓塞发生率比较森林图 (联合组 vs. 局部组)

Figure 16 | Forest plot comparison of the incidence of pulmonary embolism in each group (combined group vs. topical administration group)

SONG 等<sup>[19]</sup>和 HUANG 等<sup>[14]</sup>的研究，考虑异质性来源是这 2 项研究的静脉组给药剂量与联合组用药总剂量相同，因此不予纳入这 2 项试验；而逐一剔除研究术后血红蛋白水平最大下降值异质性仍较高，进行亚组分析可减小亚组异质性，但总异质性仍较高，组间差异有显著性意义。在联合组与局部组应用氨甲环酸的对比中，引流量和血红蛋白最大下降值的结果异质性较大，对纳入的研究进行逐一剔除，未见异质性降低，详细阅读纳入的各项研究，组间差异有显著性意义。说明此 Meta 分析的结果较为可靠，异质性来源可能与各研究中心的手术技巧相关，同时，局部组中的一项研究为全膝关节置换翻修，可能与此也有一定的关系。

**2.5 发表偏倚分析** 根据 Cochrane 手册的建议，漏斗图进行发表偏倚评价需该指标 Meta 分析纳入的研究数不应少于 10 篇文献。否则会因为该指标纳入的研究数过少，从而降低漏斗图的检验能力，否则无法判断不对称的真实性。此文献的各项研观察指标均未达到 10 篇文献，所以未进行发表偏倚漏斗图分析。

### 3 讨论 Discussion

手术中或严重创伤后的大量出血是最常见危及生命的情况之一<sup>[27-29]</sup>。尽

管在临床中已经开展了许多减少手术出血的方法，如止血带、引流管及自体血回输等方式。有研究认为术后使用引流管可有效减少全膝关节置换后的隐性失血<sup>[30]</sup>。尽管如此，初次全膝关节置换患者的总出血量仍然较多，一般为 250–800 ml<sup>[31]</sup>。而且有人认为，与未使用止血带相比，释放止血带后局部快速反应性充血和纤维蛋白溶解活性增加会导致术后失血量增加<sup>[32-34]</sup>。因此，仍然需要更加有效的方式来减少全膝关节置换中出血。

氨甲环酸是氨基酸赖氨酸的合成衍生物，其通过阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点来抑制纤维蛋白溶解<sup>[35]</sup>。氨甲环酸已经被证实可以减少全膝关节置换中的出血量和输血量，并且不会增加静脉栓塞等的发病率<sup>[36]</sup>，氨甲环酸可将全膝关节置换患者的输血量从 19.4% 降至 7.0%<sup>[37]</sup>。现在较常用的方法有静脉滴注、局部注射及口服，均可取得一定的疗效<sup>[38-43]</sup>。有研究表明，与自体血回输的方式相比，局部注射氨甲环酸更具成本效益，导致术后总引流量减少，同种异体输血需求减少<sup>[39]</sup>。同时也有研究表明氨甲环酸在全膝关节置换围术期的应用并不会增加栓塞的风险<sup>[44]</sup>。目前，已经有几个研究者进行了试验<sup>[45-47]</sup>，表明氨甲环酸的静脉内和关节内给药均可降低失血量和输血需求

而不增加血栓栓塞并发症的风险，并且使用静脉内氨甲环酸的方法更为常见。SPANYER 等<sup>[48]</sup>认为对于接受全膝关节置换的静脉血栓栓塞高风险患者，局部使用氨甲环酸成为了静脉给药安全且有效的替代方案，但是静脉给药仍然是较为常用的一种方式。一些证据证明，与静脉或局部注射氨甲环酸的单一给药方式相比，静脉滴注和局部的联合给药方式具有更好的止血效果，且并不会增加静脉栓塞的风险<sup>[24, 49]</sup>。

因此，国外一些研究者进行了荟萃分析，以对比在全膝关节置换中联合、静脉及局部应用氨甲环酸的有效性和安全性，但其纳入的各项研究异质性过大，尤其是总出血量等主要结局指标，导致证据水平较低。SUN 等<sup>[50]</sup>的研究认为，与联合组相比，静脉或局部单一途径组的总失血量显著增加，血红蛋白下降幅度更大，输血量更高。但是，两组之间的引流量、术后血红蛋白水平和静脉血栓栓塞事件无显著差异。相似的，XIONG 等<sup>[51]</sup>得出结论，与仅使用静脉注射氨甲环酸相比，在初次全膝关节置换中联合给药静脉内和局部氨甲环酸可以显著减少总失血量和最大血红蛋白下降，且他们认为联合应用可以减少术后引流量。WANG 等<sup>[52]</sup>的研究则表明，在输血需要、总失血量和血红蛋白下降方面，联合氨甲环酸和局部氨甲环酸之间无显著差异。目前中国暂无研究者对联合应用氨甲环酸和单一方式应用氨甲环酸进行 Meta 分析。

因此，为了得到更高质量的证据，文章进行了荟萃分析，并进行了异质性分析以降低主要结局指标的异质性，致力于得出更高等级的证据。文章的荟萃分析表明，在手术时间的差异无显著性意义的情况下，与静脉应用氨甲环酸相比，联合组可有效减少全膝关节置换的总失血量，通过敏感性分析，去除掉静脉给药剂量不同的试验<sup>[14, 19]</sup>，异质性明显降低。联合静脉和局部用药，可明显降低术后的引流量血红蛋白最大下降值，亚组分析显示了静脉使用不同剂量后的术后最大血红蛋白下降值；两组相比，输血需求及发生静脉栓塞的风险均

较低,但差异无显著性意义。与局部用药相比,联合用药可明显降低总失血量、血红蛋白丢失及输血需求,但术后引流量无明显区别,从数据上看,输血数量的差异较大主要来源于 YUAN 等<sup>[26]</sup>的研究,其研究为全膝关节置换翻修,所以联合用药与局部用药在输血方面的差异这项结果需要被谨慎对待。由此,文章认为:第一,联合静脉和局部应用氨甲环酸,可进一步降低总失血量和血红蛋白的丢失;第二,局部应用氨甲环酸对减少术后引流量有一定的效果。几乎所有纳入的研究都使用了静脉栓塞预防方案,包括利伐沙班、低分子肝素和阿司匹林,这会对评估全膝关节置换后静脉栓塞及栓塞的发生率产生一定的干扰,因此氨甲环酸是否会增加静脉栓塞事件的发生尚需进一步的研究。

目前的研究具有以下优势:首先,所有纳入的研究都经过精心设计,并且符合定义的资格标准,比较全膝关节置换联合与单独一种方法(静脉或局部)注射氨甲环酸的疗效;在评估全膝关节置换总出血量方面,通过敏感性分析,排除给药剂量不一致的 2 项试验,其结局的异质性明显下降,且差异具有显著性意义,可得出较高水平的证据。然而,文章也有一些局限性:①文章报道的失血方法不一致,这可能导致失血的最后结果出现误差;②并非所有研究都报道了术后血红蛋白水平与术后血红蛋白最大下降值,未来需要更加认真和科学设计的随机对照试验,以进一步确认和比较不同的结果;③由于研究的样本量有限,文章的荟萃分析未能从这些研究中提取与某些项目相关的足够数据,如膝关节功能及其他并发症等;④文章并没有对氨甲环酸的最佳应用剂量进行分析;⑤文章中几个重要结局指标如血红蛋白最大下降值和术后血红蛋白水平存在较大的异质性,因此需要更多试验来做进一步评估和比较。目前,对于氨甲环酸的用量及周期没有达到共识,为了进一步减少全膝关节置换失血量,未来需要对氨甲环酸注射液的使用剂量进行高质量的研究。

综上,联合静脉内和局部应用氨

甲环酸可以进一步减少手术失血量、血红蛋白最大下降值及引流量,并且不会增加静脉栓塞等事件的发生率。因此,与单一方式治疗相比,氨甲环酸的联合使用更有效和安全。

**作者贡献:**文章设计为黄登承和曹学伟。资料收集为黄登承和王志科。数据分析合论论文撰写为黄登承。曹学伟作者审核。

**经费支持:**该文章接受了“广东省中医院院内专项(2017KT1334)”的资助。所有作者申明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**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)。

**生物统计学分析:**该研究经过广州中医药大学生物统计学专家核实。

**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] KURTZ S, ONG K, LAU E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(4):780-785.
- [2] KIM DH, LEE GC, LEE SH, et al. Comparison of blood loss between neutral drainage with tranexamic acid and negative pressure drainage without tranexamic acid following primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(3):194-200.
- [3] SEOL YJ, SEON JK, LEE SH, et al. Effect of tranexamic acid on blood loss and blood transfusion reduction after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016; 28(3):188-193.
- [4] LEIGHEB M, POGLIACOMI F, BOSETTI M, et al. Postoperative blood salvage versus allogeneic blood transfusion in total knee and hip arthroplasty: a literature review. *Acta Biomed.* 2016;87(1):6-14.
- [5] SCHREIBER GB, BUSCH MP, KLEINMAN SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1685-1690.

- [6] LIU D, DAN M, MARTINEZ MS, et al. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016; 28(3):179-187.
- [7] SAMUIH C, FALLS TD, WESSEL R, et al. Decreased blood transfusion following revision total knee arthroplasty using tranexamic acid. *J Arthroplasty.* 2014;29(9):182-185.
- [8] SHIMIZU M, KUBOTA R, NASU M, et al. The influence of tourniquet during total knee arthroplasty on perioperative blood loss and postoperative complications. *Jpn J Anesthesiol.* 2016;65(2):131-135.
- [9] FU Y, SHI ZG, HAN B, et al. Comparing efficacy and safety of 2 methods of tranexamic acid administration in reducing blood loss following total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(50):e5583.
- [10] WANG SQ, GAO XX, AN Y. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Orthop.* 2017;41(4):739-748.
- [11] CHAROENCHOLVANICH K, SIRIWATTANASAKUL P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(10):2874-2880.
- [12] TAN J, CHEN H, LIU Q, et al. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res.* 2013;184(2):880-887.
- [13] WONG J, ABRISHAMI A, EL BEHEIRY H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(15):2503-2513.
- [14] HUANG Z, MA J, SHEN B, et al. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty.* 2014;29(12): 2342-2346.
- [15] MACHIN JT, BATTIA V, SOLER JA, et al. Comparison of intra-operative regimes of tranexamic acid administration in primary total hip replacement. *Acta Orthop Belg.* 2014;80(2):228-233.
- [16] WU YG, ZENG Y, YANG TM, et al. The efficacy and safety of combination of intravenous and topical tranexamic acid in revision hip arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Arthroplasty.* 2016;31(11):2548-2553.
- [17] XIE J, MA J, YUE C, et al. Combined use of intravenous and topical tranexamic acid following cementless total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. *Hip int.* 2016; 26(1):36-42.
- [18] YI Z, BIN S, JING Y, ZONGKE Z, et al. Tranexamic acid administration in primary total hip arthroplasty: a randomized controlled trial of intravenous combined with topical versus single-dose intravenous administration. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(12):983-991.



- [19] SONG EK, SEON JK, PRAKASH J, et al. Combined administration of IV and topical tranexamic acid is not superior to either individually in primary navigated TKA. *J Arthroplasty*. 2017;32(1):37-42.
- [20] ADRAVANTI P, DI SE, CALAFIORE G, et al. A prospective, randomized, comparative study of intravenous alone and combined intravenous and intraarticular administration of tranexamic acid in primary total knee replacement. *Arthroplasty Today*. 2018;4(1):85-88.
- [21] JAIN NP, NISTHANE PP, SHAH NA. Combined administration of systemic and topical tranexamic acid for total knee arthroplasty: can it be a better regimen and yet safe? A Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2016;31(2):542-547.
- [22] LEE SY, CHONG S, BALASUBRAMANIAN D, et al. What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(8):1987-1996.
- [23] NIELSEN CS, JANS Ø, ØRSNES T, et al. Combined intra-articular and intravenous tranexamic acid reduces blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(10):835-841.
- [24] ZHANG YM, YANG B, SUN X, et al. Combined intravenous and intra-articular tranexamic acid administration in total knee arthroplasty for preventing blood loss and hyperfibrinolysis: a randomized controlled trial. *Medicine*. 2019;98(7):e14458.
- [25] LIN SY, CHEN CH, FU YC, et al. The efficacy of combined use of intraarticular and intravenous tranexamic acid on reducing blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(5):776-780.
- [26] YUAN X, WANG J, WANG Q, et al. Synergistic effects of intravenous and intra-articular tranexamic acid on reducing hemoglobin loss in revision total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled study. *Transfusion*. 2018;58(4):982-988.
- [27] ROSSAINT R, BOUILLON B, CERNY V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
- [28] KOZEK-LANGENECKER SA, AFSHARI A, ALBALADEJO P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the european society of anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270-382.
- [29] FERRARIS VA, BROWN JR, DESPOTIS GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thoracic Surg*. 2011;91(3):944-982.
- [30] YIN D, DELISLE J, BANICA A, et al. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(4):583-589.
- [31] LUNEBOURG A, PARRATTE S, OLLIVIER M, et al. Are revisions of unicompartmental knee arthroplasties more like a primary or revision TKA? *J Arthroplasty*. 2015;30(11):1985-1989.
- [32] CHANG CW, LAN SM, TAI TW, et al. An effective method to reduce ischemia time during total knee arthroplasty. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(1):19-23.
- [33] ZHANG W, LIU A, HU D, et al. Effects of the timing of tourniquet release in cemented total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2014;9:125.
- [34] JIANG FZ, ZHONG HM, HONG YC, et al. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sci*. 2015;20(1):110-123.
- [35] DUNN CJ, GOA KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-1032.
- [36] YU X, LI W, XU P, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Med Sci Monit*. 2015;21:3095-3103.
- [37] EVANGELISTA PJ, AVERSANO MW, KOLI E, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion rates following total joint arthroplasty: a cost and comparative effectiveness analysis. *Orthop Clin North Am*. 2017;48(2):109-115.
- [38] ZHANG LK, MA JX, KUANG MJ, et al. The efficacy of tranexamic acid using oral administration in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):159.
- [39] GUZEL Y, GURCAN OT, GOLGE UH, et al. Topical tranexamic acid versus autotransfusion after total knee arthroplasty. *J Orthopaedic Surg*. 2016;24(2):179-182.
- [40] GOYAL N, CHEN DB, HARRIS IA, et al. Clinical and financial benefits of intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Orthopaedic Surg*. 2016;24(1):3-6.
- [41] LI GL, LI YM. Oral tranexamic acid can reduce blood loss after total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;46:27-36.
- [42] YANG ZG, CHEN WP, WU LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(13):1153-1159.
- [43] PITTA M, ZAWADSKY M, VERSTRAETE R, et al. Intravenous administration of tranexamic acid effectively reduces blood loss in primary total knee arthroplasty in a 610-patient consecutive case series. *Transfusion*. 2016;56(2):466-471.
- [44] XIE J, MA J, KANG P, et al. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism following primary total knee arthroplasty with sequential earlier anticoagulation? A large, single center, prospective cohort study of consecutive cases. *Thromb Res*. 2015;136(2):234-238.
- [45] WEI W, DANG S, DUAN D, et al. Comparison of intravenous and topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):191.
- [46] PRAKASH J, SEON JK, PARK YJ, et al. A randomized control trial to evaluate the effectiveness of intravenous, intra-articular and topical wash regimes of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty. *J Orthop Surgery (Hong Kong)*. 2017;25(1):2309499017693529.
- [47] MAY JH, RIESER GR, WILLIAMS CG, et al. The assessment of blood loss during total knee arthroplasty when comparing intravenous vs intracapsular administration of tranexamic acid. *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2452-2457.
- [48] SPANYER J, PATEL J, EMBERTON E, et al. Topical tranexamic acid in total knee arthroplasty patients with increased thromboembolic risk. *J Knee Surg*. 2017;30(5):474-478.
- [49] YUAN ZF, YIN H, MA W, et al. The combined effect of administration of intravenous and topical tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: Combined tranexamic acid for TKA. *Bone Joint Res*. 2016;5(8):353-361.
- [50] SUN Q, LI J, CHEN J, et al. Comparison of intravenous, topical or combined routes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024350.
- [51] XIONG H, LIU Y, ZENG Y, et al. The efficacy and safety of combined administration of intravenous and topical tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018;19(1):321.
- [52] WANG Z, SHEN X. The efficacy of combined intra-articular and intravenous tranexamic acid for blood loss in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(42):e8123.