

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000602

冷冻氨甲环酸注射液对全膝关节表面置换术后失血量的影响

马 涛,朱 云,李毓灵,杨 刚,王正宇,张 健

(重庆医科大学附属第一医院骨科,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨全膝关节表面置换术(total knee arthroplasty, TKA)后关节腔内灌注冷冻氨甲环酸注射液对术后失血量的影响。**方法:**健康成年新西兰大白兔(雌雄未分)45只,按照随机分组的方法分为3组,建立TKA模型,术毕关节腔内留置引流管,逐层缝合切口,通过引流管向兔膝关节腔内分别注入A组:冷冻生理盐水注射液3 ml(0℃);B组:常温氨甲环酸注射液3 ml(30 mg/ml);C组:冷冻氨甲环酸注射液3 ml(30 mg/ml, 0℃)。术后引流管夹闭4 h后开放行持续负压引流,术后24 h拔除引流管,记录各实验对象术后切口的引流量及术后第3 d血红蛋白(hemoglobin, Hb)的下降幅度。**结果:**术后24 h,3组实验对象切口引流量分别为A组(9.61 ± 1.31) ml, B组(6.37 ± 1.25) ml, C组(4.13 ± 0.88) ml, C组术后平均引流量明显少于A组($P=0.000$)和B组($P=0.000$)术后的切口引流量;术后第3 d 3组实验对象的Hb下降幅度分别为A组(22.80 ± 3.23) g/L, B组(17.73 ± 4.16) g/L, C组(13.80 ± 3.82) g/L, C组术后第3天的Hb下降幅度明显低于A组($P=0.000$)和B组($P=0.006$)的Hb下降幅度。**结论:**兔膝TKA术后关节腔内灌注冷冻氨甲环酸注射液较常温氨甲环酸注射液相比,更能够有效减少术后引流量和术后Hb的下降幅度。

【关键词】全膝关节表面置换术;冷冻氨甲环酸注射液;引流量;血红蛋白下降幅度

【中图分类号】R678.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-09-06

Effect of frozen tranexamic acid injection on the blood loss after total knee arthroplasty

Ma Tao, Zhu Yun, Li Yuling, Yang Gang, Wang Zhengyu, Zhang Jian

(Department of Orthopaedic, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the effects of using frozen tranexamic acid for intra-articular injection on blood loss after total knee arthroplasty (TKA). **Methods:** Totally 45 New Zealand white rabbits unsexed were randomly divided into 3 groups to build the TKA operation model. After operation, a drainage tube was placed in the articular cavity, then the incision was sutured. Different solutions

作者介绍: 马 涛, Email: matao0620@163.com,

研究方向: 人工关节置换术后出血的研究。

通信作者: 张 健, Email: 68733235@sohu.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150405.2032.001.html>
(2015-04-05)

were injected in articular cavity in 3 groups by drainage tubes: in group A, normal ice normal saline 3 ml(0℃); in group B, normal temperature tranexamic acid 3 ml(concentration of 30 mg/ml); in group C: frozen tranexamic acid 3 ml(concentration of 30 mg/ml, 0℃). The drainage tube was clamped for 4 h, then

- [5] Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, et al. Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2000, 114(6): 1108-1112.
- [6] Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin[J]. Br J Dermatol, 2010, 163(1): 70-77.
- [7] Nakano T, Andoh T, Tayama M, et al. Effects of topical application of tacrolimus on acute itch-associated responses in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(4): 752-754.
- [8] Samukawa K, Izumi Y, Shiota M, et al. Red Ginseng inhibits scratching behavior associated with atopic dermatitis in experimental animal

- models[J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(3): 391-400.
- [9] Krimm RF, Davis BM, Noel T, et al. Overexpression of neurotrophin 4 in skin enhances myelinated sensory endings but does not influence sensory neuron number[J]. J Comp Neurol, 2006, 498(4): 455-465.
- [10] Calavia MG, Feito J, Lopez-Iglesias L, et al. The lamellar cells in human Meissner corpuscles express TrkB[J]. Neurosci Lett, 2010, 468(2): 106-109.
- [11] Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2): 426-433.

(责任编辑: 冉明会)

opened to keep continuous vacuum aspiration. The volumes of drained blood at the 24 h and the decreasing of Hb level at the third day after operation were recorded and compared. **Results:** At the 24 h after operation, the volumes of drained blood in 3 groups were group A (9.61 ± 1.31) ml, group B (6.37 ± 1.25) ml, group C (4.13 ± 0.88) ml. The volumes of drained blood in the group C was fewer than that of in the group A ($P=0.000$) and group B ($P=0.000$). The decreasing ranges of Hb in 3 groups were group A (17.73 ± 4.16) g/L, group B (22.80 ± 3.23) g/L, group C (13.80 ± 3.82) g/L. The decreasing range of Hb in group C was fewer than that in group A ($P=0.000$) and group B ($P=0.006$). **Conclusion:** The frozen tranexamic acid can reduce the volumes of drained blood and the decrease Hb more effective than the normal temperature tranexamic acid when it is injected in the rabbit knee joint cavity after TKA.

【Key words】total knee arthroplasty; frozen tranexamic acid; drained blood; decreasing of Hb

全膝关节表面置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 作为各类终末期膝关节疾患有效的治疗手段, 能够减轻关节疼痛, 恢复关节功能, 极大提高患者的生活质量^[1]。但是术后失血量大一直是困扰关节外科医生的难题, 如何有效减少 TKA 术后失血量一直是关节外科领域探讨的重要课题。近年来, 氨甲环酸注射液在 TKA 术后关节腔内的局部应用被证实能够有效减少术后失血量, 而且无明显不良反应^[2-4]; 在此基础上, 设想将氨甲环酸注射液冷冻之后灌注于膝关节腔内是否比灌注常温氨甲环酸注射液能进一步减少 TKA 术后的失血量? 故本实验以兔膝关节建造 TKA 模型, 将冷冻生理盐水、常温氨甲环酸注射液和冷冻氨甲环酸注射液分别灌注于 TKA 术后的兔膝关节腔内进行研究, 通过对比术后 24 h 的切口引流量及术后第 3 d 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 的下降幅度来讨论冷冻氨甲环酸注射液对术后失血量的影响, 旨在为进一步临床试验提供参考和借鉴。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康成年新西兰大白兔 45 只, 体质量 1.85~2.31 kg, 雌雄不限 (重庆医科大学动物实验中心提供)。实验过程中对动物的处置符合科技部 2006 年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》。

1.2 实验器材

氨甲环酸注射液 250 mg/5 ml (重庆莱美药业股份公司), 经生理盐水稀释后配制浓度 30 mg/ml 实验用氨甲环酸注射液 (下文中所涉及的氨甲环酸注射液均为浓度); 将生理盐水和氨甲环酸注射液放置于 0℃ 冰箱内 24 h 则分别制成冷冻生理盐水注射液和冷冻氨甲环酸注射液; 青霉素 80 万单位/支 (华北制药股份有限公司); 血常规检测 (重庆医科大学附属第一医院检验科); 负压引流管 (重庆医科大学附属第一医院检验

科真空采血管); 无菌脱脂纱布块 (5 cm × 7 cm, 河南飘安集团有限公司); 电动摆锯。

1.3 实验分组

按照简单随机分组的方法将实验对象分为 3 组, 每组 15 只。A 组: 冷冻生理盐水组; B 组: 常温氨甲环酸注射液组; C 组: 冷冻氨甲环酸注射液组。术前对实验对象分别进行称质量, 健康状态评估, 术前 1 d 抽血查血常规 (均从兔子未行手术的左后腿股静脉抽血), 记录 Hb 值。

1.4 手术方式及术后处理

经耳缘静脉注射 10% 水合氯醛 (3 ml/kg) 对兔子进行全身麻醉。待麻醉满意后, 选取兔子右侧后腿膝关节作为实验关节, 固定、剃毛、捆扎橡皮管止血带、消毒、铺巾等术前准备完善后, 经膝关节前方正中切口入路, 逐步分离进入关节腔, 无菌纱布吸收渗血, 充分显露兔子膝关节腔后, 使用电动摆锯行股骨及胫骨骨端关节面软骨截骨, 截骨厚度 1 mm, 显露松质骨, 完成 TKA 术截骨模型, 两骨端间放入一无菌螺丝替代关节假体。关节腔内安置引流管 (夹闭), 逐层关闭切口, 各实验对象均使用相同规格无菌纱布 3 张加压包扎伤口, 放松止血带, 手术时间均在 0.5 h 左右。术后, 用无菌注射器分别向关节腔内注射配置好的各注射溶液: A 组: 冷冻生理盐水注射液 3 ml (0℃); B 组: 常温氨甲环酸注射液 3 ml (30 mg/ml); C 组: 冷冻氨甲环酸注射液 3 ml (30 mg/ml, 0℃)。各实验对象均肌注青霉素 80 万单位预防感染。

保留术中吸收渗血的纱布并进行称质量, 术后 4 h 开放引流管行持续负压引流, 术后 24 h 拔除引流管, 仔细观察关节周围局部皮肤温度及颜色等情况, 保留换药纱布并进行称质量, 术后第 3 天查血常规, 记录 Hb 值。

1.5 观察指标

观察各组实验对象术后的一般情况。记录术后 24 h 各实验对象的伤口引流量。记录术中及术后各实验对象纱布渗血量 [总渗血量 = (术中使用后纱布的质量 - 纱布原始的自身质量) + (术后第 1 天换药纱布的质量 - 纱布原始的自身质量)]。记录术前及术后第 3 天血常规中 Hb 值, 计算 Hb 差值, 即 Hb 的下降幅度 = 术前 Hb 值 - 术后第 3 天的 Hb 值。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 数值以均数 ± 标

准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 3 组实验对象术前的体质量及 Hb 水平相比较

3 组实验对象术前的体质量及 Hb 水平相比较均无统计学差异 ($F=1.554, P=0.288$) (表 1)。

表 1 3 组实验对象术前体质量与 Hb 值 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 The weight and Hb before operation in three experiment

groups ($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	体质量 (kg)	Hb 值 (g/L)
A 组	15	2.03 ± 0.12	133.27 ± 5.44
B 组	15	2.08 ± 0.13	131.60 ± 7.98
C 组	15	2.01 ± 0.10	129.27 ± 6.94
F 值		1.554	1.284
P 值		0.223	0.288

2.2 术后一般情况

3 组实验对象术后均无死亡,恢复良好,麻醉清醒后均开始正常进食,术后二便及对外界刺激反应均无明显差别;3 组实验对象术肢疼痛感存在,刺激有反应;关节周围皮肤颜色微红,触之皮温存在,未见局部发黑坏死。

2.3 术后 24 h 引流量

术后第 1 天,3 组实验对象的切口引流量分别为 A 组 (9.61 ± 1.31) ml, B 组 (6.37 ± 1.25) ml, C 组为 (4.13 ± 0.88) ml, 统计分析显示组间有差异 ($F=84.266, P=0.000$), LSD 两两分析结果显示, C 组的切口引流量明显少于 A 组术后的引流量, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$), C 组的切口引流量也明显少于 B 组的切口引流量, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$)。

2.4 术中及术后纱布渗血量

术中术后精确称量纱布质量, 分别算出 A 组总渗血量为 (0.77 ± 0.21) mg, B 组总渗血量为 (0.71 ± 0.22) mg, C 组总渗血量为 (0.75 ± 0.19) mg, 3 组数据相比较, 差异无统计学意义 ($F=0.342, P=0.712$)。

2.5 术后第 3 天 Hb 下降幅度

术后第 3 天, 3 组实验对象查血常规示 Hb 分别为 A 组 (110.47 ± 7.99) g/L, B 组 (113.87 ± 7.71) g/L, C 组 (115.47 ± 6.76) g/L, 通过计算得出, 3 组实验对象的 Hb 下降幅度分别为 A 组 (22.80 ± 3.23) g/L, B 组 (17.73 ± 4.16) g/L, C 组 (13.80 ± 3.82) g/L, 统计分析显示组间有统计学差异 ($F=21.600, P=0.000$), LSD 两两分析结果显示, C 组的 Hb 下降幅度较 A 组的降幅相比明显减少, 差异有统计学意义 ($P=0.000$), C 组的 Hb 下降幅度较 B 组的降幅相比也同样的有明显的减少, 差异有统计学意义 ($P=0.006$)。

3 讨 论

TKA 的主要特征为创面大、出血多^[5], 出血主要产生于两方面的原因: 一是手术创伤及术中止血带的应用可刺激纤维蛋白溶解, 使溶血作用增强, 导致术后失血增加^[6], 二是截骨面面大, 骨髓腔、截骨面及软组织的微小动静脉及毛细血管的出血, 常影响患者术后康复, 甚至需要输血治疗, 增加患者和社会的负担。

近年来, TKA 术后膝关节腔内局部灌注氨甲环酸注射液被证实能有效减少术后失血量, 而且不良反应也较少^[2-4], 该用法也因此越来越得到重视和广泛应用。氨甲环酸作为一种抗纤溶的止血药物, 与赖氨酸化学结构相似, 因而可竞争性抑制纤溶酶和纤维蛋白的结合, 使纤维蛋白降解减少, 产生止血效果^[7]。其在膝关节腔内的灌注使用, 使得局部有效浓度高, 且有文献报道氨甲环酸在 TKA 术后局部灌注使用的止血效果要优于全身静脉用药的止血效果^[8-10], 同时还可避免全身用药的风险及不良反应^[11]。氨甲环酸稳定性优良, 在 -20°C 至 50°C 的温度范围内长时间保存均可保持其有效性及稳定性^[12], 将其进行冷冻后并不影响它的药理效用。张江涛等研究报道: TKA 术后氨甲环酸的局部用药浓度 ≥ 30 mg/ml, 减少术后出血的效果更佳^[4], 加之颜培华等实验得出 0°C 的低温对组织细胞无明显损害的结论^[13], 故在实验中将冷冻氨甲环酸注射液设定为浓度为 30 mg/ml, 温度为 0°C 进行使用。从实验结果来看, 冷冻氨甲环酸注射液组术后的引流量和 Hb 下降幅度均明显低于常温氨甲环酸注射液组术后的引流量和 Hb 下降幅度, 2 组实验对象的干预措施中, 仅有氨甲环酸注射液是否进行冷冻具有差别, 这个差别最终导致 TKA 术后引流量和 Hb 下降幅度的差异具有统计学意义, 也就说明了冷冻因素在减少兔膝 TKA 术后失血量的因素中确实发挥了重要的角色作用。

TKA 术后的临床管理中, 确实经常应用到了冷冻疗法, 不仅可以减轻关节的肿胀、疼痛, 也被一些研究证明能减少术后的失血量^[14-16]。冷冻疗法主要应用比人体温度低的物理因子刺激机体, 通过皮肤冷感受器使局部血管收缩, 血流速度减慢, 正好对抗 TKA 术后关节腔各组织微小血管的出血, 减少术后

失血量。TKA 术后大量的失血主要发生在术后早期,术后 6 h 失血量占 71.1%,术后 12 h 失血量占 84%^[17-18],因而减少早期失血量对于减少术后总的失血量非常重要,目前临床上常采用关节腔周围冰袋敷敷来实现冷冻疗法,但这种方法需要经过切口敷料和皮肤等组织介导低温效应,可能会因此衰减低温效应的传导速度和直接作用,而且冰袋在融化过程中,因液化所产生的渗液可能污染伤口,造成伤口感染。为了避免以上不利因素,创新性想到将冷冻疗法直接应用于关节腔内的用法,此法为物理措施,简单、方便,不增加医患的负担,也无明显的不良反应;为了达到更好的止血效果,联合氨甲环酸进行使用,这样既能发挥氨甲环酸抗纤溶的止血效应,又能早期直接通过低温收缩血管的止血效应。实验结果证实,较单独应用冷冻生理盐水和单独应用常温氨甲环酸注射液相比,兔膝 TKA 术后局部应用冷冻氨甲环酸注射液能更进一步地减少术后切口的引流量和 Hb 下降幅度。

综上所述,在兔膝 TKA 术后,与关节腔内局部单独应用常温氨甲环酸注射液或冷冻生理盐水相比较,应用冷冻氨甲环酸注射液能够更有效地减少术后引流量和血红蛋白的下降幅度,对于在临床工作中采取措施进一步减少全膝关节表面置换术后失血量提供参考和借鉴。

参 考 文 献

- [1] Hawker G, Wright J, Coyte P, et al. Health-Related Quality of Life after Knee Replacement[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1998, 80(2): 163-173.
- [2] Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty[J]. International Orthopaedics, 2011, 35(11): 1639-1645.
- [3] Zhao-yu C, Yan G, Wei C, et al. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013. [Epub ahead of print].
- [4] 张江涛, 尚延春, 王战朝. 局部应用氨甲环酸对膝关节置换术后出血量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14): 120-121.
- [5] 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]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2004, 86(4): 561-565.
- [6] Aglietti P, Baldini A, Vena LM, et al. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2000(371): 169-177.
- [7] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications[J]. Drugs, 1999, 57(6): 1005-1032.
- [8] Seo JG, Moon YW, Park SH, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013, 21(8): 1869-1874.
- [9] Patel JN, Spanner JM, Smith LS, et al. Comparison of Intravenous versus Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Study[J]. The Journal of Arthroplasty, 2014, 29(8): 1528-1531.
- [10] Sarzaem MM, Razi M, Kazemian G, et al. Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty[J]. The Journal of Arthroplasty, 2014, 29(8): 1521-1524.
- [11] Sundström A, Seaman H, Kieler H, et al. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the general practice research database[J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2009, 116(1): 91-97.
- [12] de Guzman R, Polykratis IA, Sondeen JL, et al. Stability of tranexamic acid after 12-week storage at temperatures from -20°C to 50 °C[J]. Pre-hospital Emergency Care, 2013, 17(3): 394-400.
- [13] 颜培华, 李凤芝, 刘嘉瀛, 等. 血管内皮细胞冷损伤模型的建立[J]. 解放军预防医学杂志, 2005, 23(2): 103-104.
- [14] 詹学华. 人工全膝关节置换术后膝周冰袋冷敷对隐性失血的影响分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(8): 38-39.
- [15] Morsi E. Continuous-flow cold therapy after total knee arthroplasty[J]. The Journal of Arthroplasty, 2002, 17(6): 718-722.
- [16] 张俊, 邵俊杰, 蒋 垚, 等. 全膝关节置换术后持续性冷冻压迫法疗效分析[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(4): 264-267.
- [17] Klenerman L, Chakrabarti R, Mackie I, et al. Changes in haemostatic system after application of a tourniquet[J]. The Lancet, 1977, 1(8019): 970-972.
- [18] Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee[J]. Journal of Bone and Joint Surgery, 2001, 83(5): 702-705.

(责任编辑: 冉明会)