

## 2018 AAHKS/AAOS/ASRA/AKS/AHS 临床实践指南： 氨甲环酸在初次髋膝关节置换中的应用

吴向东, 朱正霖, 陈 虹, 李雨键, 黄 伟  
(重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016)

**【摘 要】**2018 年, 美国髋膝关节外科医师协会(American Association of Hip and Knee Surgeons, AAHKS)、美国骨科医师学会(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)、美国区域麻醉和疼痛医学学会(American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, ASRA)、美国髋关节学会(American Hip Society, AHS)、美国膝关节协会(American Knee Society, AKS)联合发布了关于氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)在初次髋膝关节置换中的应用临床实践指南。该临床实践指南针对 TXA 在初次髋膝关节置换中有效性和安全性相关的一些共同且重要的问题制定了推荐意见。在此对全文进行翻译, 并加以解读以供临床医生参考。

**【关键词】**氨甲环酸; 全髋关节置换术; 全膝关节置换术; 临床实践指南

**【中图分类号】**R684.1

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-07-18

### Clinical practice guidelines endorsed by 2018 AAHKS/AAOS/ASRA/AKS/ AHS: application of tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty

Wu Xiangdong, Zhu Zhenglin, Chen Hong, Li Yujian, Huang Wei

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

**【Abstract】**In 2018, the American Association of Hip and Knee Surgeons(AAHKS), the American Academy of Orthopaedic Surgeons(AAOS), the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine(ASRA), the American Hip Society(AHS) and the American Knee Society(AKS) have jointly issued the clinical practice guidelines for applying tranexamic acid(TXA) in primary total hip and knee arthroplasty, which addressed common and important questions related to the efficacy and safety of TXA in primary total hip and knee arthroplasty, and provided multidisciplinary evidence-based recommendations on the use of TXA. This article translated and described the guidelines, so as to provide clinical practice guidelines to Chinese clinical surgeons.

**【Key words】**tranexamic acid; total hip arthroplasty; total knee arthroplasty; clinical practice guidelines

髋、膝关节置换术是常见的骨科手术, 许多患者术后常并发急性失血性贫血, 需要接受异体或自体输血治疗。为了减少关节置换术后的失血量并降低输血风险, 目前已有数种方法应用于临床。氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)作为一种纤溶酶抑制剂, 从根本上改变了关节置换术(total joint arthroplasty, TJA)围术期的血液管理, 使输血成为一个罕见的并发症。

**作者介绍:** 吴向东, Email: xiangdong\_wu@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向: 关节外科。

**通信作者:** 黄 伟, Email: huangwei68@263.net。

**基金项目:** 骨科综合微创技术和围手术加速康复技术推广资助项目  
(2018 中央引导地方科技发展专项资金资助项目, 编号:  
Z135050009017)。

**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20191112.1127.008.html>  
(2019-11-13)

### 1 目的与方法

#### 1.1 制定目的

尽管 TXA 在全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)和全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)已广泛应用, 但它尚未成为一个治疗标准。虽然有大量的文献报道了 TXA 在髋、膝关节置换术中的临床应用, 但是缺乏对现有证据进行全面回顾和分析, 并用以指导临床实践的指南。鉴于此, 美国髋膝关节外科医师协会(American Association of Hip and Knee Surgeons, AAHKS)、美国骨科医师学会(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)、美国髋关节学会(American Hip Society, AHS)、美国膝关节协会(American Knee Society, AKS)、美国区域麻醉和疼痛医学学会(American Society

of Regional Anesthesia and Pain Medicine, ASRA)联合制定了关于 TXA 在初次髋、膝关节置换术中应用的循证指南。该指南旨在通过推行一个基于多学科循证医学的 TXA 使用方法,以改善骨科患者的治疗效果,降低临床实践的变异性。

## 1.2 制定方法

这项综合的临床实践指南旨在阐明 TXA 在初次髋、膝关节置换中与有效性和安全性相关的一些重要问题。为了支撑该临床实践指南,组委会成员采用《AAOS 临床实践指南和系统评价方法》<sup>[1]</sup>完成了一系列直接比较的 meta 分析和网状 meta 分析。针对每个问题,指南都提供了推荐意见,评估了推荐强度,并就推荐的理由进行了阐述,这些都应根据《AAOS 临床实践指南和系统评价方法》加以解读(表 1)<sup>[1]</sup>。当前的临床实践指南是基于现有的证据制定的,因此当今后有新的研究发表时,该临床实践指南可能有必要进行更新。

## 2 指南内容

### 2.1 TXA 的有效性

2.1.1 TXA 给药途径的有效性 对接受初次髋、膝关节置换的患者,和安慰剂相比,TXA 的哪种给药途径可以降低输血风险和(或)减少失血量?

**推荐意见:**在初次髋膝关节置换围术期,和安慰剂相比,静脉注射、局部注射、口服 TXA 或者上述方法的联用都可以有效降低围术期的总失血量及输血需要。

**推荐强度:**强烈推荐。

**推荐原理:**一项纳入 1 个中等质量研究和 82 个高质量研究的直接比较的 meta 分析提供了重要证据:TXA 可以降低初次髋、膝关节置换围术期的失血量和输血风险<sup>[2-3]</sup>。后来的网状 meta 分析也进一步支持 TXA 具有血液保护作用<sup>[2-3]</sup>。

2.1.1.1 全髋关节置换术 在直接比较的 meta 分析中,静脉注射和局部注射 TXA 在减少失血量方面异质性很低<sup>[2]</sup>。类似的,和安慰剂相比,静脉注射和局部注射 TXA 可以将输血风险分别降低 60%和 71%<sup>[2]</sup>。网状 meta 分析显示,和安慰剂相比,低剂量静脉注射(<20 mg/kg 或 ≤1 g)、高剂量静脉注射

(≥20 mg/kg 或>1g)、高剂量局部注射(>1.5 g)、口服以及静脉注射联合局部注射 TXA 均可以有效降低失血风险<sup>[2]</sup>。相应的,网状 meta 分析显示,低剂量静脉注射(<20 mg/kg 或≤1 g)、高剂量静脉注射(≥20 mg/kg 或>1g)、高剂量局部注射(>1.5 g)、低剂量局部注射(≤1.5 g)以及静脉注射联合局部注射 TXA 均可以有效降低输血风险<sup>[2]</sup>。

由于缺乏直接比较口服 TXA 和安慰剂的相关研究,因此无法从直接比较的 meta 分析中得出任何结论<sup>[2]</sup>。通过网状 meta 分析间接对比口服 TXA 和安慰剂,结果显示:和安慰剂相比,口服 TXA 可以明显降低失血量。尽管网状 meta 分析结果显示口服 TXA 和 TXA 的其他用法一样可以有效降低输血风险,但是和安慰剂相比,口服 TXA 并未明显降低输血风险。网状 meta 分析依赖间接比较的方法学局限性,且纳入该网状 meta 分析的相关研究数量较少导致了这个矛盾的结果。网状 meta 分析类似的局限性在低剂量局部注射 TXA(≤1.5 g)时也存在<sup>[2]</sup>。在分析结果时发现,和安慰剂相比,低剂量局部注射 TXA(≤1.5 g)并未显著降低失血量,但却显著降低了输血风险<sup>[2]</sup>。

2.1.1.2 全膝关节置换术 直接比较的 meta 分析结果显示,静脉注射和局部注射 TXA 均可降低全膝关节置换术围术期的失血量<sup>[2]</sup>。和安慰剂相比,局部注射和口服 TXA 可以将输血风险分别降低 66%和 61%。和安慰剂相比,切皮前和切皮后单次静脉注射 TXA 可以将输血风险分别降低 81%和 55%<sup>[2]</sup>。和安慰剂相比,多次静脉注射 TXA 可以将输血风险降低 75%<sup>[2]</sup>。网状 meta 分析结果显示,和安慰剂相比,低剂量静脉注射(<20 mg/kg 或≤1 g)、高剂量静脉注射(≥20 mg/kg 或>1g)、高剂量局部注射(>1.5 g)、低剂量局部注射(≤1.5 g)、口服、静脉联合局部注射、以及静脉注射联合口服 TXA 均可以有效降低全膝关节置换术围术期的失血量和输血风险<sup>[2]</sup>。

2.1.2 TXA 给药途径的相互比较 对接受初次髋、膝关节置换的患者,与其他不同的给药途径相比,TXA 的哪种给药途径可以降低输血风险和(或)减少失血量?

**推荐意见:**当前研究并未发现某种具有显著优势的 TXA 给药途径,或者给药途径的联合。在初次髋、膝关节置换围术

表 1 AAOS 证据推荐强度与证据质量

| 推荐强度 | 证据等级      | 证据质量具体描述                                                 | 临床意义具体描述                |
|------|-----------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| 强烈   | 高质量       | ≥2 个高质量研究结论一致推荐或反对                                       | 未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度 |
| 中等   | 中等质量      | ≥2 个中等质量研究结论一致推荐或反对, 或 1 个高质量研究推荐或反对                     | 未来研究不太可能改变现有疗效评价结果的可信度  |
| 有限   | 低质量或证据不一致 | ≥2 个低质量研究结论一致推荐或反对, 或 1 个中等质量研究推荐或反对, 或证据不足或不一致而不足以推荐或反对 | 未来研究可能改变现有评价结果, 或需要相关研究 |
| 共识   | 无证据       | 没有证据支持。在缺乏可靠证据的情况下, 基于专家临床经验而做出的推荐                       | 未来研究的影响不确定              |

期,所有 TXA 的给药途径均可有效降低总失血量和输血风险,并且疗效相当。

推荐强度:强烈推荐。

推荐原理:直接比较的 meta 分析纳入了 31 个高质量研究。结果显示:在初次髌、膝关节置换围术期,没有证据支持 TXA 的某种给药途径在降低失血量和输血需求方面优于其它给药途径<sup>[2-3]</sup>。后来的网状 meta 分析更全面地比较了 TXA 的不同给药途径,结果显示没有证据明确支持 TXA 的某种给药途径具有显著优势<sup>[2-3]</sup>。

2.1.2.1 全髌关节置换术 大量的随机对照试验(randomized clinical trials, RCT)同时比较了静脉注射和局部注射 TXA,通过直接比较的 meta 分析发现,2 种给药途径在降低输血风险方面没有差异<sup>[2]</sup>。借助网状 meta 分析方法可以对 TXA 不同给药途径进行直接和间接比较。通过网状 meta 分析比较了低剂量静脉注射( $<20\text{ mg/kg}$  或  $\leq 1\text{ g}$ )、高剂量静脉注射( $\geq 20\text{ mg/kg}$  或  $>1\text{ g}$ )、低剂量局部注射( $\leq 1.5\text{ g}$ )、高剂量局部注射( $>1.5\text{ g}$ )、口服以及静脉联合局部注射等不同给药途径。在减少失血量方面,并未发现 TXA 的某种给药途径和其他给药途径相比存在显著差异<sup>[2]</sup>。在降低输血风险方面,网状 meta 分析发现了类似的结果,但也存在例外:静脉注射联合局部注射 TXA 与口服 TXA 疗效相当,但是优于低剂量静脉注射( $<20\text{ mg/kg}$  或  $\leq 1\text{ g}$ )、高剂量静脉注射( $\geq 20\text{ mg/kg}$  或  $>1\text{ g}$ )、低剂量局部注射( $\leq 1.5\text{ g}$ )和高剂量局部注射( $>1.5\text{ g}$ )TXA<sup>[2]</sup>。然而,静脉注射联合局部注射 TXA 结果的不一很可能反映了因研究数量较少所引起的偏倚,而并非真正优于 TXA 的其它给药途径。

2.1.2.2 全膝关节置换术 通过直接比较静脉注射、局部注射、口服以及静脉注射联合局部注射 TXA 的效果,结果发现不同给药途径在降低输血风险方面没有显著差异<sup>[3]</sup>。和全髌关节置换术的网状 meta 分析类似,通过直接或间接比较低剂量静脉注射( $<20\text{ mg/kg}$  或  $\leq 1\text{ g}$ )、高剂量静脉注射( $\geq 20\text{ mg/kg}$  或  $>1\text{ g}$ )、高剂量局部注射( $>1.5\text{ g}$ )、低剂量局部注射( $\leq 1.5\text{ g}$ )、口服、静脉注射联合局部注射以及静脉注射联合口服 TXA,结果显示各种给药途径在血液保护方面并没有显著差异<sup>[3]</sup>。在降低输血风险方面,发现 TXA 的不同给药途径存在显著差异,低剂量静脉注射 TXA( $<20\text{ mg/kg}$  或  $\leq 1\text{ g}$ )的输血风险显著高于高剂量静脉注射( $\geq 20\text{ mg/kg}$  或  $>1\text{ g}$ )或者静脉注射联合局部注射 TXA。这意味着可能存在剂量反应或者研究数量较少所致<sup>[3]</sup>。

2.1.3 TXA 的给药剂量 对接受初次髌、膝关节置换的患者,静脉注射或者局部注射的 TXA 剂量大小会影响输血风险和(或)失血量吗?

推荐意见:就目前初次髌、膝关节置换术中 TXA 的给药剂量而言,并未发现 TXA 的剂量会显著影响初次髌、膝关节置换围术期的总失血量和输血需要。

推荐强度:强烈推荐。

推荐原理:由于相关研究数量比较有限,无法借助直接比较的 meta 分析对 6 个探究静脉注射或者局部注射 TXA 量效关系的高质量研究进行分析<sup>[2-3]</sup>。仅有 2 项已经发表的研究结果发现不同剂量 TXA 之间存在差异,并且支持使用高剂量静脉注射或局部注射 TXA<sup>[4-5]</sup>。然而,另外 2 项不同的研究比较了初次全膝关节置换术中低剂量局部注射( $1.5\text{ g}$ )和高剂量局部注射( $3\text{ g}$ )TXA 的效果,结果显示 2 种给药剂量在减少总失血量和降低输血风险方面并未存在统计学差异<sup>[6-7]</sup>。此外,还有 2 项关于在全髌关节置换术或全膝关节置换术中静脉使用 TXA 的研究,研究结果并不支持使用高剂量静脉注射 TXA<sup>[8-9]</sup>。当采用网状 meta 分析方法研究静脉注射或局部注射 TXA 的剂量反应时,结果发现支持高剂量 TXA 可以进一步降低输血风险或者减少总失血量的证据极其有限<sup>[2-3]</sup>。

尽管仅在分析静脉注射 TXA 对全膝关节置换术后输血风险的影响时观察到了剂量反应,但这并不能排除静脉注射或局部注射 TXA 时存在剂量反应关系。潜在的剂量反应关系可能因为失血量水平或者初次髌、膝关节置换中使用的 TXA 剂量水平并未表现出来。纳入的初次髌、膝关节置换术的网状 meta 分析研究结果显示,静脉注射 TXA 的剂量范围是单次  $10\text{ mg/kg}$  至 3 次  $15\text{ mg/kg}$ ,局部注射 TXA 的剂量范围是  $0.5\sim 3\text{ g}$ <sup>[2-3]</sup>。

2.1.3.1 静脉注射 TXA 网状 meta 分析结果显示,和低剂量静脉注射( $<20\text{ mg/kg}$  或  $\leq 1\text{ g}$ )TXA 相比,高剂量静脉注射( $\geq 20\text{ mg/kg}$  或  $>1\text{ g}$ )TXA 并未进一步降低全髌关节置换术或全膝关节置换术的失血量<sup>[2-3]</sup>。网状 meta 分析发现 TXA 在初次全膝关节置换术中存在剂量反应,高剂量 TXA 会降低输血风险,但是类似的结果在初次全髌关节置换术中并未发现<sup>[2-3]</sup>。额外证据显示,单次静脉注射和多次静脉注射 TXA 的结果并没有统计学差异,这也进一步支持了这种观点:在初次髌、膝关节置换中,为了进一步改善 TXA 的血液保护作用,在临床实践中并不一定需要增加静脉输注的 TXA 的剂量<sup>[2-3]</sup>。

2.1.3.2 局部注射 TXA 直接比较的 meta 分析和网状 meta 分析均发现低剂量局部注射( $\leq 1.5\text{ g}$ )和高剂量局部注射( $>1.5\text{ g}$ )TXA 的结果没有统计学差异。在初次髌、膝关节置换术中,无论是低剂量局部注射还是高剂量局部注射 TXA,在减少失血量或降低输血风险方面均未发现剂量反应<sup>[2-3]</sup>。

2.1.4 TXA 的给药次数 对于接受初次髌、膝关节置换的患者,和单次使用 TXA 相比,多次静脉注射或者口服 TXA 可以降低输血风险和(或)减少失血量吗?

推荐意见:在初次髌、膝关节置换围术期,和单次静脉注射或者口服 TXA 相比,多次静脉注射或者口服 TXA 并未显著降低总失血量及输血需要。

推荐强度:强烈推荐。

推荐原理:对于初次全膝关节置换术,直接比较的 meta 分析纳入了 6 项比较单次和多次静脉注射 TXA 的高质量研究,结果显示多次静脉注射 TXA 并没有额外获益<sup>[3]</sup>。对于初次

全髋关节置换术,由于研究数量较少,无法实施直接比较的 meta 分析。但是,现有的各项研究结果一致发现在初次全髋关节置换术中多次静脉注射 TXA 并没有额外的获益<sup>[8,10-11]</sup>。

通过网状 meta 分析就初次髋、膝关节置换术中 TXA 的给药次数进行了更广泛的比较。由于在初次全髋关节置换术中,多次口服 TXA 尚未被研究,因此仅能对初次全髋关节置换术静脉注射 TXA 进行分析。网状 meta 分析结果发现,与单次静脉注射相比,多次静脉注射 TXA 在减少失血量或降低输血风险方面并未有额外获益<sup>[9]</sup>。类似的,对初次全膝关节置换术的研究也发现,与单次静脉注射或者口服相比,多次静脉注射或者口服 TXA 也没有额外获益<sup>[9]</sup>。

**2.1.5 TXA 的给药时间** 接受初次髋膝关节置换的患者, TXA 的给药时间相对于手术切口的时间会影响 TXA 降低输血风险和(或)减少失血量的效果吗?

**推荐意见:**初次髋、膝关节置换中,与切口后使用相比,切口前使用静脉注射可能会减少失血量和输血需要。

**推荐强度:**中等推荐。

**推荐原理:**直接比较的 meta 分析纳入了 5 项研究 TXA 给药时间对药效影响的高质量研究<sup>[2-3]</sup>。由于研究数量有限,仅就初次全髋关节置换术进行了直接比较的 meta 分析<sup>[2-3]</sup>。结果显示,在切口前或切口后给药并没有显著差异。但是,有趋于达到显著差异的趋势<sup>[3]</sup>。纳入了初次全膝关节置换术相关研究的网状 meta 分析发现,和切口后单次静脉注射 TXA 相比,切口前单次静脉注射 TXA 明显降低了输血风险,但是在减少失血量方面没有显著差异<sup>[3]</sup>。针对初次全髋关节置换术,网状 meta 分析结果发现,切口前或切口后给予 TXA 在减少失血量或降低输血风险方面并没有显著差异<sup>[2]</sup>。

由于现有的高质量研究结果并不一致,对此只能做“中等强度”推荐。尽管研究结果不一致,仍然推荐在切口前给予 TXA,因为结果显示在切口后给予 TXA 并没有任何潜在获益。相比之下,部分研究结果的确表明,切口前给予 TXA 存在获益。

## 2.2 TXA 的安全性

**2.2.1 TXA 在无 VTE 病史患者中的安全性** 对于接受初次髋、膝关节置换术,既往没有静脉血栓栓塞(venous thromboembolic event,VTE)史的患者,使用 TXA 会影响 VTE 的发生风险吗?

**推荐意见:**在初次髋、膝关节置换围术期,对于既往没有 VTE 病史的患者,和安慰剂相比,静脉注射、局部注射、以及口服 TXA,均不会增加围术期 VTE 的发生风险。

**推荐强度:**强烈推荐。

**推荐原理:**为了探究使用 TXA 对 VTE 发生风险的影响,直接比较的 meta 分析纳入了 77 项高质量和 1 项中等质量的 RCT 研究。其中,92%的研究都将既往有血栓性事件史作为排除标准<sup>[12]</sup>。初次髋、膝关节置换的单个研究结果显示,和安慰剂相比,TXA 的所有用法均未显著增加 VET 的发生率<sup>[12]</sup>。

由于纳入的每项研究样本量都较小,为了评估 VTE 这种罕见并发症的发生率,髋、膝关节置换的患者群体被合并起来,以分析静脉注射 TXA 或局部注射 TXA 与安慰剂之间的差异。合并分析的结果进一步支持了上述结论:没有证据表明使用 TXA 会增加 VTE 的发生风险(和亚组分析结果相比,合并分析结果的相对危险度更接近无差异)<sup>[12]</sup>。基于上述压倒性的证据,强烈支持以下推荐意见:对于既往没有 VTE 病史的患者,初次髋、膝关节置换术中 TXA 的常规使用剂量并不伴有 VTE 发生风险的增加。

**2.2.2 TXA 在有 VTE 病史患者中的安全性** 对于接受初次髋、膝关节置换,既往有 VTE、心肌梗死(myocardial infarction,MI)、脑血管意外(cerebrovascular accident,CVA)、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)和(或)血管支架置入等病史的患者,使用 TXA 会影响 VTE 的风险吗?

**推荐意见:**对于既往有 VTE、MI、CVA、TIA、血管支架置入等病史的患者,当前缺乏 RCT 研究评估静脉注射、局部注射、口服 TXA 对不良事件发生风险影响。现有的高质量研究显示:在初次髋、膝关节置换围术期,对于通常合并有较高基础疾病负担的患者,使用 TXA 并不会增加血栓栓塞性不良事件的发生风险。

**推荐强度:**中等推荐。

**推荐原理:**尽管 TXA 的作用机制已被明确为纤维凝血块的稳定剂,但是临床医生依旧担忧在血栓栓塞事件发生风险高(如既往有 VTE、MI、血管支架安置、脑血管栓塞病史)的患者群体中使用任何纤溶酶源抑制剂,这也持续限制了 TXA 在髋、膝关节置换中的广泛应用<sup>[13]</sup>。因为没有临床试验就某一个特定的危险因素进行探究,于是将麻醉风险评分(ASA 评分)作为评估指标,以确认现有文献中的高风险患者群体。meta 回归分析比较了高风险群体(超过 50%的患者 ASA 分级 $\geq 3$ )和低风险群体(超过 50%的患者 ASA 分级为 1 或 2),结果显示,在接受初次髋、膝关节置换的患者中,使用 TXA 并不伴有 VTE 风险的增加<sup>[12]</sup>。由于缺乏临床试验证据,作者回顾性分析了在特定危险因素患者群体中使用 TXA 的观察性研究。大样本研究显示,在既往有 VTE 病史或者 ASA 评分 $\geq 3$ 的患者群体中,使用 TXA 并不伴随有 VTE 风险的增加<sup>[14-17]</sup>。

在“高风险”患者群体中,必须权衡使用 TXA 的获益和潜在风险。尽管关于 TXA 安全性的数据非常有限,与之相应的 TXA 有危害的证据也非常有限。此外,已有相关证据表明,术后心血管事件与术后贫血和术后较高的输血率有关<sup>[18-20]</sup>。因此,在使用 TXA 会导致 VTE 风险升高的证据很有限的情况下,需要强调 TXA 的有效性这一整体积极的一面。总体来看,在髋、膝关节置换术中,计算的 VTE 需治疗人数(number needed to harm,NNH;译者注:需治疗人数指防止 1 例不良事件发生或得到 1 例有利结果需要治疗的病例数)是 983 人,但是在初次全髋关节置换术和初次全膝关节置换术中静脉

注射 TXA 预防输血的需治疗人数(number needed to treated, NNT)分别仅为 4 人和 3 人<sup>[12]</sup>。尽管现有的数据限制了在高风险患者群体中强烈推荐及广泛应用 TXA,但是针对每一个有已知危险因素的患者,应该进行个体化评估。当需要决定是否在高风险患者群体中使用 TXA 时,倡导多学科协作评估。

2.2.3 TXA 与 ATE 风险 对于接受初次髋、膝关节置换的患者,使用 TXA 会影响动脉血栓栓塞事件(arterial thromboembolic events, ATE)的发生风险吗?

**推荐意见:**当前缺乏 RCT 研究评估静脉注射、局部注射以及口服 TXA 对 ATE 风险的影响。但是,现有的临床证据表明,在初次髋、膝关节置换围术期,和安慰剂相比,使用 TXA 并不会增加 ATE 的发生风险。

推荐强度:中等推荐。

推荐原理:初次髋、膝关节置换术后,ATE 是非常罕见的并发症,在 RCT 研究中很少被报道。因为在 RCT 这种类型的研究中,大部分合并有 ATE 相关危险因素的患者通常会被排除。在一项探究 ATE 和 VTE 的直接比较的 meta 分析中,只有 9 项研究报道了 ATE 的发生率<sup>[12]</sup>。由于相关研究数量有限,作者将髋、膝关节患者群体合并后纳入了直接比较的 meta 分析。结果显示,和安慰剂相比,无论是静脉注射或者局部注射 TXA,ATE 的发生风险并没有统计学差异<sup>[12]</sup>。

尽管直接比较的 meta 分析只局限于高质量研究,也仅能做一个中等强度的推荐。由于缺乏数据,同时也缺乏特别设计用以探索 ATE 并发症相关的研究,以及现有研究中排除了合并有 ATE 相关危险因素的患者,导致无法做出强烈推荐。针对 ATE 高风险患者,需要进行个体化的风险评估以权衡利弊。

### 3 未来研究展望

正如在全髋关节置换术和全膝关节置换术各自的网状 meta 分析中所强调的,现有的关于口服和低剂量局部注射 TXA 的研究非常有限。相信在现有文献的基础上,依旧可以通过探索 TXA 的用法用量做出有意义的研究。然而,如果口服 TXA,推荐在预期药效前 2 h 口服 2 g TXA,以确保获得合适的药代动力学。

当前有关 TXA 的研究中,最大的缺陷是在既往有 VTE、MI、CVA、TIA、血管支架植入病史的患者中,在于缺乏高质量的证据支持使用 TXA。尽管有设计优良的回顾性对比研究已经发表,尚不能强烈推荐在被认为是高风险的患者群体中使用 TXA。期望未来的研究能进一步明确 TXA 在高风险患者群体中的安全性。此外,越来越多合并有“慢性”癌症(如前列腺癌)的患者需要接受初次髋、膝关节置换术。和其他患者因素类似,无法对这类特殊群体患者使用 TXA 的安全性做出评估。因此,也支持将来可以在这些患者中开展研究。

## 4 指南总结

### 4.1 TXA 有效性

和安慰剂相比,静脉注射、局部注射、口服 TXA 或者上述方法的联用都可以有效降低围术期的总失血量及输血需要。

当前研究并未发现一个具有显著优势的 TXA 给药途径,或者给药途径的联合。所有 TXA 给药途径均可有效降低总失血量和输血风险,并且疗效相当。

就目前 TXA 的给药剂量而言,并未发现 TXA 的剂量会显著影响初次髋、膝关节置换围术期的总失血量和输血需要。

和单次静脉注射或口服 TXA 相比,多次静脉注射或口服 TXA 并未明显降低总失血量及输血需要。

与切皮后使用 TXA 相比,切皮前使用 TXA 可能会减少失血量和输血需要。

### 4.2 TXA 安全性

对于既往没有 VTE 病史的患者,和安慰剂相比,静脉注射、局部注射以及口服 TXA,均不会增加围术期 VTE 的发生风险。

对于既往有 VTE、MI、CVA、TIA、血管支架置入等病史的患者,当前缺乏 RCT 研究评估静脉注射、局部注射、口服 TXA 对不良事件发生风险影响。现有的高质量研究显示,对于通常合并有较高基础疾病负担的患者,使用 TXA 并不会增加血栓栓塞性不良事件的发生风险。

当前缺乏 RCT 研究评估静脉注射、局部注射以及口服 TXA 对 ATE 风险的影响。但是,现有的临床证据表明,和安慰剂相比,使用 TXA 并不会增加 ATE 的发生风险。

## 5 专家解读

2018 年底,美国的 AAHKS、AAOS、AKS、AHS、ASRA 等学会联合制定并发布了该临床实践指南。该指南制定的背景是:TXA 已经在髋、膝关节置换术中广泛应用,并革命性地改变了髋、膝关节置换术围术期的血液管理,相关的临床研究层出不穷。但是,在髋、膝关节置换术围术期使用 TXA 并未像术前预防性使用抗生素一样成为临床常规,并且临床实践中 TXA 的给药途径、给药剂量、给药次数各不相同。因此在髋、膝关节置换术中 TXA 的临床实践指南应运而生。

国内有关在髋、膝关节置换术中 TXA 的应用与美国类似,缺乏一个统一的指导。同时国内部分临床医生依旧担心使用 TXA 会增加 VTE 等不良事件的发生风险而未在临床应用。因此对全文推荐意见进行翻译,并加以解读以供临床医生参考。

附注:

同行评议过程

根据组委会制定的临床实践指南草案规划,该指南经历了 AAHKS、ASRA、AHS、AKS 委员会的同行评议。AAOS 循证医学证据质量和价值控制委员会审阅并认可了该指南。此外,用于支持本指南制定的 3 篇已经发表的有关 TXA 在初次髋、膝关节置换术中有效性和安全性的直接比较的 meta 分析和网状 meta 分析,也经过了同行评议并发表。

FDA 许可声明

上述临床实践指南中所述的 TXA,目前只被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准用于预防血友病患者牙出血或及月经量过多。根据 FDA 规定,在临床使用所有药物之前,开具处方的医师有责任确认 FDA 许可状态。

## 参 考 文 献

- [1] Surgeons AAoO. AAOS clinical practice guideline and systematic review methodology, version 2[EB/OL]. (2019-07-23)[2019-10-03]. [https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines\\_and\\_Reviews/guidelines/Guideline%20and%20Systematic%20Review%20Processes\\_v2.0\\_Final.pdf](https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/guidelines/Guideline%20and%20Systematic%20Review%20Processes_v2.0_Final.pdf).
- [2] Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The efficacy of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a network meta-analysis[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(10): 3083-3089.e4.
- [3] Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(10): 3090-3098.e1.
- [4] Maniar R, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(9): 2605-2612.
- [5] 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]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(15): 2503-2513.
- [6] Carvalho Jr LH, Frois Temponi E, Machado Soares LF, et al. Bleeding reduction after topical application of tranexamic acid together with Betadine solution in total knee arthroplasty. A randomised controlled study[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2015, 101(1): 83-87.
- [7] 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]. J Arthroplasty, 2014, 29(8): 1521-1524.
- [8] Barrachina B, Lopez-Picado A, Remon M, et al. Tranexamic acid compared with placebo for reducing total blood loss in hip replacement surgery: a randomized clinical trial[J]. Anesth Analg, 2016, 122(4): 986-995.
- [9] Lin P, Hsu C, Huang C, et al. The blood-saving effect of tranexamic acid in minimally invasive total knee replacement: is an additional pre-operative injection effective?[J]. J Bone Joint Surg Br, 2012, 94(7): 932-936.
- [10] Hourlier H, Fennema P. Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial[J]. Hip Int, 2014, 24(1): 63-68.
- [11] Imai N, Dohmae Y, Suda K, et al. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2012, 27(10): 1838-1843.
- [12] Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct meta-analysis[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(10): 3070-3082.e1.
- [13] Dai L, Bevan D, Rangarajan S, et al. Stabilization of fibrin clots by activated prothrombin complex concentrate and tranexamic acid in FVIII inhibitor plasma[J]. Haemophilia, 2011, 17(5): e944-948.
- [14] Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2015, 30(2): 272-276.
- [15] Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and post-operative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety[J]. BMJ, 2014, 349: g4829.
- [16] Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, et al. Tranexamic acid was safe in arthroplasty patients with a history of venous thromboembolism: a matched outcome study[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(9S): 246-250.
- [17] Whiting DR, Gillette BP, Duncan C, et al. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(1): 66-72.
- [18] Hopewell S, Omar O, Hyde C, et al. A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010[J]. BMJ Open, 2013, 3(5): e002154.
- [19] Koch CG, Khandwala F, Li L, et al. Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(1): 13-20.
- [20] Mohnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, et al. Multicenter study of perioperative ischemia research Group. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(1): 97-109.

(责任编辑:唐秋姗)