

氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服 对初次全膝关节置换术围手术期失血量的影响

申震, 韩文朝, 王晓冰, 宋山峰, 李百华, 白宗堂, 鲁素玲

(河南省濮阳市中医医院, 河南 濮阳 457000)

摘要 目的: 观察氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服对初次全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA) 围手术期失血量的影响。方法: 将 302 例初次接受 TKA 的患者随机分为 2 组, 151 例采用氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服治疗(联合治疗组), 151 例采用氨甲环酸关节腔注射联合安慰剂口服治疗(关节腔注射组)。TKA 手术结束关闭关节腔后, 向膝关节腔内注射氨甲环酸注射液 50 mL。术前 3 d 至术后 14 d 连续口服中药配方颗粒三七散, 每次 4.5 g, 每日 2 次。安慰剂应用方法与三七散相同。术后 14 d 采用 Gross 方程计算患者的围手术期失血量, 测量患侧与健侧下肢周径差值; 分别于术前 3 d 及术后 1 d、7 d、14 d 测量血浆 D-二聚体含量。结果: 术后 14 d, 联合治疗组的围手术期失血量低于关节腔注射组[(453.41 ± 61.31) mL, (502.92 ± 46.91) mL, $t = 7.881$, $P = 0.000$]; 联合治疗组的患侧与健侧下肢周径差值低于关节腔注射组[(0.62 ± 0.12) cm, (0.75 ± 0.22) cm, $t = 6.277$, $P = 0.000$]。手术前后不同时间点血浆 D-二聚体含量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应($F = 238.157$, $P = 0.000$); 2 组患者血浆 D-二聚体含量总体比较, 差异有统计学意义, 即存在分组效应($t = 3.185$, $P = 0.002$); 术前 3 d, 2 组患者血浆 D-二聚体含量比较, 差异无统计学意义[(0.35 ± 0.15) ng · mL⁻¹, (0.36 ± 0.14) ng · mL⁻¹, $t = 0.318$, $P = 0.751$]; 术后 1 d、7 d、14 d 时, 联合治疗组血浆 D-二聚体含量均低于关节腔注射组[(0.98 ± 0.52) ng · mL⁻¹, (1.15 ± 0.87) ng · mL⁻¹, $t = 2.048$, $P = 0.041$; (0.91 ± 0.42) ng · mL⁻¹, (1.34 ± 0.56) ng · mL⁻¹, $t = 7.601$, $P = 0.000$; (0.73 ± 0.26) ng · mL⁻¹, (0.95 ± 0.47) ng · mL⁻¹, $t = 5.289$, $P = 0.000$]; 时间因素和分组因素存在交互效应($F = 403.727$, $P = 0.000$)。结论: 氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服可以减少初次 TKA 患者围手术期失血量、减轻患肢肿胀程度、降低血浆 D-二聚体含量, 效果优于单纯氨甲环酸关节腔注射。

关键词 关节成形术, 置换, 膝; 失血, 手术; 围手术期; 注射, 关节内; 氨甲环酸; 三七; 临床试验

Effect of intra-articular injection of tranexamic acid combined with oral application of panax notoginseng powders on perioperative blood loss in patients who received primary total knee arthroplasty

SHEN Zhen, HAN Wenchao, WANG Xiaobing, SONG Shanfeng, LI Baihua, BAI Zongtang, LU Suling

Puyang Hospital of Traditional Chinese Medical, Puyang 457000, Henan, China

ABSTRACT Objective: To observe the effect of intra-articular injection of tranexamic acid combined with oral application of panax notoginseng powders on perioperative blood loss in patients who received primary total knee arthroplasty (TKA). **Methods:** Three hundred and two patients who received primary total TKA were randomly divided into 2 groups, one hundred and fifty-one patients were treated with intra-articular injection of tranexamic acid combined with oral application of panax notoginseng powders (combination treatment group), while the others were treated with intra-articular injection of tranexamic acid combined with oral application of placebo (intra-articular injection group). The tranexamic acid injection (50 ml) was injected into knee joint cavity after the articular cavity was closed at the end of the surgery. The panax notoginseng powders or the placebo were administered orally from preoperative day 3 to postoperative day 14, twice a day, 4.5 g at a time. The perioperative blood loss was calculated by using Gross equation at postoperative day 14, and the difference between affected side and healthy side in lower limb circumference were measured, and the plasma D-dimer contents were measured at 3 days before the surgery and at 1, 7 and 14 days after the surgery respectively. **Results:** At 14 days after the surgery, the perioperative blood loss was lower in combination treatment group compared to intra-articular injection group (453.41 ± 61.31 vs 502.92 ± 46.91 ml, $t = 7.881$, $P = 0.000$), and the difference between affected side and healthy side in lower limbs circumference was lower in combination treatment group compared to intra-articular injection group (0.62 ± 0.12 vs 0.75 ± 0.22 cm, $t = 6.277$, $P = 0.000$). There was statistical

基金项目: 2015 年濮阳市科技攻关项目 (150625)

通讯作者: 韩文朝 E-mail: 690488995@qq.com

difference in the plasma D - dimer content between different timepoints before and after the surgery, in other words, there was time effect ($F = 238.157, P = 0.000$). There was statistical difference in the plasma D - dimer content between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($t = 3.185, P = 0.002$). There was no statistical difference in the plasma D - dimer content between the 2 groups at 3 days before the surgery (0.35 ± 0.15 vs 0.36 ± 0.14 ng/ml, $t = 0.318, P = 0.751$). The plasma D - dimer content was lower in combination treatment group compared to intra - articular injection group at 1, 7 and 14 days after the surgery (0.98 ± 0.52 vs 1.15 ± 0.87 ng/ml, $t = 2.048, P = 0.041$; 0.91 ± 0.42 vs 1.34 ± 0.56 ng/ml, $t = 7.601, P = 0.000$; 0.73 ± 0.26 vs 0.95 ± 0.47 ng/ml, $t = 5.289, P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor ($F = 403.727, P = 0.000$). **Conclusion:** The combination therapy of intra - articular injection of tranexamic acid and oral application of panax notoginseng powders can reduce perioperative blood loss, affected limb swelling and plasma D - dimer contents in patients who received primary total TKA, and its curative effect is better than that of monotherapy of intra - articular injection of tranexamic acid.

Key words arthroplasty, replacement, knee; blood loss, surgical; perioperative period; injections, intra - articular; tranexamic acid; panax notoginseng; clinical trial

全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 是治疗严重膝关节疾病的常用方法。随着我国人口老龄化程度的加重, 膝关节疾病的发病率较以往显著增加, 因此 TKA 的应用日渐广泛。TKA 术中需要大面积截骨及广泛剥离软组织, 因此手术失血量较多, 而且术后过早进行功能锻炼也可导致膝关节出血^[1-2]。异体输血是 TKA 围手术期补充血容量的常用方法, 虽有一定效果, 但是容易增加感染及免疫反应的发生率, 不仅影响患肢功能恢复, 而且可加重患者的经济负担。近年来, 临床开始采用氨甲环酸关节腔注射降低 TKA 术后输血量。2014 年 5 月至 2016 年 5 月, 我们分别采用氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服和氨甲环酸关节腔注射联合安慰剂口服治疗初次接受 TKA 患者 302 例, 并观察了 2 种方法对围手术期失血量的影响, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者 302 例, 男 117 例、女 185 例。年龄 60 ~ 83 岁, 中位数 66.5 岁。均为因膝关节炎在河南省濮阳市中医院初次接受 TKA 的患者。试验方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准 采用骨关节炎诊治指南 (2007 年版) 中膝骨关节炎的诊断标准^[3]: ①近 1 个月内反复膝关节疼痛; ②X 线片 (站立或负重位) 示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和 (或) 囊性变、关节缘骨赘形成; ③关节液 (至少 2 次) 清亮、黏稠, 白细胞 < 2000 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$; ④中老年患者 (≥ 40 岁); ⑤晨僵 ≤ 30 min; ⑥活动时有关节摩擦音 (感)。综合临床、实验室及 X 线检查, 符合①②条或①③⑤⑥条或①④⑤⑥条即可诊断为膝骨关节炎。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②年龄 > 50

岁; ③Kellgren - Lawrence 骨关节炎影像学分级^[4] IV 级; ④自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并凝血功能障碍者; ②合并严重心、脑血管疾病或静脉炎、静脉曲张等血管疾病者; ③有低分子肝素使用禁忌者; ④膝关节局部感染或合并血管神经损伤者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 302 例患者随机分为联合治疗组和关节腔注射组 (表 1)。

表 1 2 组初次接受全膝关节置换术患者基线资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	
联合治疗组	151	57	94	67.30 ± 6.90
关节腔注射组	151	60	91	66.20 ± 7.22
检验统计量		$\chi^2 = 0.126$		$t = -1.355$
P 值		0.723		0.176

2.2 治疗方法 双侧膝关节病变者, 先于病情严重侧行 TKA, 3 个月后再于对侧行 TKA; 均由同一组医生完成 TKA 手术, 且应用假体类型一致; 术后均于膝关节周围进行冰敷, 12 h 后皮下注射低分子肝素钙 4000 单位, 每日 1 次至出院。联合治疗组采用氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服治疗, 关节腔注射组采用氨甲环酸关节腔注射联合安慰剂口服治疗。

2.2.1 氨甲环酸关节腔注射 TKA 手术结束关闭关节腔后, 向膝关节腔内注射氨甲环酸注射液 (重庆莱美药业股份有限公司, 国药准字 H20031101) 50 mL, 注射后夹闭引流管 6 h。

2.2.2 三七散口服 于术前 3 d 至术后 14 d 连续口服三七散 (单味中药三七配方颗粒, 华润三九医药股份有限公司, 产品批号: 1612002W), 每次 4.5 g, 每日

2 次,饭后服。

2.2.3 安慰剂口服 于术前 3 d 至术后 14 d 连续口服安慰剂(淀粉),每次 4.5 g,每日 2 次。

2.3 疗效评价方法 术后 14 d 采用 Gross 方程^[5]计算患者的围手术期失血量。围手术期失血量 = 总血容量 × (术前血红蛋白量 - 术后 14 d 血红蛋白量) / 术前血红蛋白量。总血容量采用 Nadler 方程^[6]计算,总血容量 = $k_1 \times \text{身高(m)} + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$ (男性: $k_1 = 0.3669, k_2 = 0.03219, k_3 = 0.6041$; 女性: $k_1 = 0.3561, k_2 = 0.03308, k_3 = 0.1833$)。术后 14 d 测量髌骨上缘 15 cm 周径^[7],计算患侧与健侧下肢周径差值。分别于术前 3 d 及术后 1 d、7 d、14 d 测量血浆 D-二聚体含量。

2.4 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计软件对所得数据进行统计学处理,2 组患者性别的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、围手术期失血量、患侧与健侧下肢周径差值的组间比较采用 t 检验,血浆 D-二聚体含量的比较采用重复测量资料的方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

术后 14 d,联合治疗组的围手术期失血量低于关节腔注射组(表 2)。术后 14 d,联合治疗组的患侧与

健侧下肢周径差值低于关节腔注射组(表 3)。手术前后不同时间点血浆 D-二聚体含量比较,差异有统计学意义,存在时间效应;2 组患者血浆 D-二聚体含量总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;术前 3 d,2 组患者血浆 D-二聚体含量比较,差异无统计学意义;术后 1 d、7 d、14 d 时,联合治疗组血浆 D-二聚体含量均低于关节腔注射组;时间因素和分组因素存在交互效应(表 4)。

表 2 2 组初次接受全膝关节置换术患者围手术期失血量比较 $\bar{x} \pm s, \text{mL}$

组别	例数	围手术期失血量
联合治疗组	151	453.41 ± 61.31
关节腔注射组	151	502.92 ± 46.91
t 值		7.881
P 值		0.000

表 3 2 组初次接受全膝关节置换术患者患侧与健侧下肢周径差值比较 $\bar{x} \pm s, \text{cm}$

组别	例数	患侧与健侧下肢周径差值
联合治疗组	151	0.62 ± 0.12
关节腔注射组	151	0.75 ± 0.22
t 值		6.277
P 值		0.000

表 4 2 组初次接受全膝关节置换术患者不同时间点血浆 D-二聚体含量比较 $\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	例数	术前 3 d	术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d	合计	F 值	P 值
联合治疗组	151	0.35 ± 0.15	0.98 ± 0.52	0.91 ± 0.42	0.73 ± 0.26	0.74 ± 0.44	198.356	0.000
关节腔注射组	151	0.36 ± 0.14	1.15 ± 0.87	1.34 ± 0.56	0.95 ± 0.47	0.95 ± 0.68	104.273	0.000
合计	302	0.36 ± 0.15	1.07 ± 0.72	1.12 ± 0.54	0.84 ± 0.40	0.85 ± 0.59	238.157 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		0.318	2.048	7.601	5.289	3.185 ¹⁾	$(F = 403.727, P = 0.000)^{2)}$	
P 值		0.751	0.041	0.000	0.000	0.002 ¹⁾		

1)主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值

4 讨论

TKA 多用于治疗终末期膝关节疾病,可有效缓解疼痛、促进关节功能恢复,但是手术失血量较大;术后患者血液处于高凝、高黏状态,容易出现下肢深静脉血栓形成,严重时危及患者生命^[8-9]。如何在减少 TKA 出血量的同时避免增加下肢深静脉血栓形成的发生率,是临床亟待解决的问题^[10]。

氨甲环酸是一种赖氨酸合成的衍生物,也是人工合成的抗纤溶药物,能够竞争性抑制纤溶酶、纤溶酶原在纤维蛋白上的吸附,阻止纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,抑制纤维蛋白降解,从而达到止血的目的^[11-12]。氨甲环酸是外科手术常用止血药物,可以有效减少手术出血量,且不增加下肢深静脉血栓形

成的风险,还可以避免静脉用药引起的全身性严重不良反应^[13-16]。三七是骨伤科常用中药,具有散瘀止血、消肿定痛等功效^[17]。现代药理研究表明,三七兼有止血及抗凝血的作用,其主要有效成分三七素是一种特殊的氨基酸,可以提高血小板数量,具有良好的止血作用^[18];三七总皂苷可以抑制血小板聚集及抗血栓形成,能够降低血液黏稠度,从而发挥活血的作用^[19]。

测量患侧与健侧下肢周径,不仅可以通过其差值了解肢肿胀情况,也有助于评估下肢深静脉血栓形成风险。D-二聚体是交联纤维蛋白降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物,能及时反映体内凝血和纤溶系统的动态变化,是体内高凝状态和纤溶亢进的标志物之一^[20]。D-二聚体含量增高表明有血栓形

成的风险,因此其可以作为血栓形成及继发性纤溶的重要指标,并用于血栓性疾病的早期诊断^[21-22]。TKA 围手术期动态检测患者的血浆 D-二聚体含量,对预防下肢深静脉血栓形成具有重要意义^[23]。

本组患者治疗结果显示,氨甲环酸关节腔注射联合三七散口服可以减少初次 TKA 患者围手术期失血量、减轻患肢肿胀程度、降低血浆 D-二聚体含量,效果优于单纯氨甲环酸关节腔注射。

5 参考文献

- [1] MEMTSOUDIS SG, SUN X, CHIU YL, et al. Utilization of critical care services among patients undergoing total hip and knee arthroplasty: epidemiology and risk factors [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(1): 107-116.
- [2] 王庆东, 李付彬, 徐向峰, 等. 氨甲环酸术前静脉滴注联合术中关节内注射对全膝关节置换术围手术期失血量的影响[J]. *中医正骨*, 2016, 28(1): 24-27.
- [3] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(3): 287-288.
- [4] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会, 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)[J]. *中医正骨*, 2015, 27(7): 4-5.
- [5] GROSS JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58(3): 277-280.
- [6] NADLER SB, HIDALGO JH, BLOCH T. Prediction of blood volume in normal human adults[J]. *Surgery*, 1962, 51(2): 224-232.
- [7] 孙欢欢. 置管溶栓与全身静脉输液对治疗下肢深静脉血栓形成疗效的对照研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [8] 祝乾清, 邹庆超, 兰泽军. 三七活血方联合低分子肝素钙应用对 THA 术后 D-二聚体的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(7): 46-48.
- [9] 李伟生, 周明. 三七总皂甙对颅脑外伤术后深静脉血栓形成的防治作用[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(1): 28-29.
- [10] 席少华, 周朝波, 赵桂林. 不同应用方式的氨甲环酸在全膝关节置换术中的止血效果比较[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(2): 294-296.

- [11] 覃健, 余存泰, 徐中和, 等. 全髋关节及全膝关节置换术后隐性失血的临床影响[J]. *中华骨科杂志*, 2006, 26(5): 323-326.
- [12] ASTEDT B. Clinical pharmacology of tranexamic acid[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1987, 137: 22-25.
- [13] 叶维, 赵建宁. 初次单侧全膝关节置换术静脉与局部应用氨甲环酸有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24(9): 806-810.
- [14] 朱云森, 江敏, 李俊. 氨甲环酸对老年股骨转子间骨折髓内固定术围手术期隐性失血的影响[J]. *中医正骨*, 2015, 27(6): 16-18.
- [15] DUNN CJ, GOA KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications [J]. *Drugs*, 1999, 57(6): 1005-1032.
- [16] 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.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 11.
- [18] 李冠烈. 三七的现代研究与进展(二)[J]. *世界中西医结合杂志*, 2008, 3(11): 687-691.
- [19] 孙凤志, 孙明江, 吕旭潇. 中药三七止血活血作用的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(9): 24-26.
- [20] MEDVED L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 89(3): 409-419.
- [21] 王旭东, 王晋峰. C-反应蛋白和 D-二聚体在下肢深静脉血栓形成中的临床意义[J]. *山西医药杂志*, 2014, 43(4): 371-373.
- [22] TRIPODI A. D-Dimer testing in laboratory practice[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(9): 1256-1262.
- [23] 曾伟, 蔡安烈, 刘荆陵, 等. D-二聚体监测预防急性深静脉血栓的意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(14): 58-62.

(2017-08-16 收稿 2017-09-20 修回)

(上接第 39 页)

- [11] 吕晓宇, 郝选明. 电刺激对失用性肌萎缩肌肉肌力与肌电影响的生物学效应[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(30): 34-36.
- [12] SMITH TO, NICHOLS R, HARLE D, et al. Do the vastus medialis obliquus and vastus medialis longus really exist? A systematic review[J]. *Clin Anat*, 2009, 22(2): 183-199.
- [13] 汤琦玫, 居红飞, 陈远星. PDCA 循环在全膝关节置换术后患者功能锻炼中的应用[J]. *江苏医药*, 2016, 42(17): 1959-1960.
- [14] GASTELLANO JJ, ROJAS AM, Karia R, et al. A random-

ized, double-blind, placebo-controlled study of neuromuscular electrical stimulation (NMES) use for recovery after elective total hip replacement surgery[J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2016, 74(4): 275-281.

- [15] 郑光新, 黄迅悟, 赵晓鸥, 等. 神经肌肉电刺激股四头肌对全膝关节置换术后功能康复的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(12): 1126-1130.
- [16] 孙京涛, 刘宏建, 魏磊, 等. 电针联合三七消肿止痛散外敷在全膝关节置换术后快速康复中的应用[J]. *中医正骨*, 2017, 29(3): 10-13.

(2017-07-12 收稿 2017-08-30 修回)