

· 综 述 ·

氨甲环酸在脊柱外科围手术期中的应用

葛军勇, 季兴华, 冼群泽, 霍建忠*

(山西白求恩医院骨科, 太原 030032)

【摘要】 氨甲环酸(TXA)是一种抗纤溶剂,其抗纤溶活性优于其他抗纤溶药物。TXA 主要用于纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血,在生殖、泌尿、神经、运动等多个系统学科已得到广泛应用。对于术中、术后血液丢失,除了术中自体血回输、控制性降压、低温麻醉等传统血液管理手段外,还可以采用术前、术后应用抗纤溶药物 TXA。TXA 因显著的止血效果、药物安全性,越来越受到外科医师的认可。

【关键词】 氨甲环酸;脊柱外科;围手术期;用药剂量;给药途径

【中图分类号】 R681.5⁺3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.112

Perioperative use of tranexamic acid in spinal surgery

GE Jun-Yong, JI Xing-Hua, XIAN Qun-Ze, HUO Jian-Zhong*

(Department of Orthopaedics, Bethune Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 Tranexamic acid (TXA) is an anti-fibrinolytic agent with better antifibrinolytic activity than its counterparts. It is widely used for hemorrhages caused by fibrinolysis in reproductive, urinary, nervous, and athletic systems. For intraoperative and postoperative blood loss, preoperative and postoperative TXA can be used in addition to conventional blood management such as intraoperative autologous blood transfusion, controlled hypotension, and low temperature anesthesia. TXA is increasingly recognized by surgeons for its remarkable hemostasis and safety.

【Key words】 tranexamic acid; spinal surgery; perioperative period; dosage; route of administration

Corresponding author: HUO Jian-Zhong, E-mail: Huojianzhong@126.com

对于累及多个节段、复杂的脊柱手术,手术本身具有侵入性及较高的复杂性,加上脊柱椎体的松质骨血供丰富和椎旁静脉丛受损后不能自行收缩止血^[1,2]等因素,增加了术中、术后出血的发生。术中出血轻者导致手术视野不清而延长手术时间,重者出现低血压、器官低灌注从而影响预后;而术后出血可能引发硬膜外血肿所致的神经系统功能紊乱、弥散性血管内凝血和重度贫血,从而延迟术后病情恢复,增加医疗成本^[3]。对于围手术期的失血,传统的血液管理方式并不能减少血液丢失,且对于出血量大的患者,大量输血、静脉补液会引起低体温、电解质及酸碱平衡紊乱、枸橼酸中毒、凝血功能改变等并发症^[4]。氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)在减少术中、术后出血的同时,能避免大量输血、补液及其引起的相关并发症。笔者检索了 PubMed、Medline、EMBASE 及 CNKI 等数据库,收录近 3 年有关 TXA 在临床应用中的相关文献,总结归纳出 TXA 在脊柱

外科手术中给药方式、剂量、时机等相关内容,以期 为临床实践提供理论参考。

1 TXA 药理机制

TXA 是一种合成的抗纤维蛋白溶解氨基酸衍生物,可在赖氨酸结合位点与纤溶酶原和纤溶酶结合形成可逆复合物,阻抑纤溶酶、纤溶酶原和纤维蛋白的结合,竞争性阻断有赖氨酸残基的纤维蛋白与纤溶酶重链间的相互作用,降低纤溶系统活性,从而达到局部止血的作用。TXA 因不通过激活凝血相关级联反应来减少出血,用后不会增加血栓栓塞的风险^[5,6]。另外, TXA 还可通过抑制补体 C3 的激活、炎症因子的释放、单核细胞的活化、炎症细胞的移行及纤维蛋白降解产物的分解,减轻手术局部的炎症与水肿,从而缓解术后疼痛^[7]。

经综合分析文献发现, TXA 静脉给药后 30 min 可达到血浆峰值浓度,消除半衰期约 120 min。TXA

收稿日期: 2019-07-22; 接受日期: 2019-09-17

通信作者: 霍建忠, E-mail: Huojianzhong@126.com

静脉给药剂量为 10 mg/kg, 血清抗纤溶活性可维持 7~8 h, 其静注量的 90% 于 24 h 内经肾脏排出^[5]。

2 TXA 的给药途径

TXA 常规的使用途径包括静脉全身应用、局部应用、静脉和局部的联合用药。除此之外, TXA 还可口服用药。对于文献中采用的用药方式及剂量等内容归纳如下。

2.1 静脉应用

静脉应用 TXA 在脊柱外科手术中的剂量方案差异很大。一系列针对 TXA 能否减少出血的 Meta 分析得出了不同结论。Hui 等^[8]通过分析发现, 高剂量 TXA (10~100 mg/kg) 可以显著减少出血, 而低剂量 TXA (<10 mg/kg) 没有减少出血的效果。Gong 等^[6]则认为, 15~30 mg/kg 剂量的 TXA 可以减少术中和术后的出血量。另外, Yuan 等^[9]认为, 相比低剂量 TXA (<20 mg/kg), 高剂量 TXA (>20 mg/kg) 能更有效地减少出血。另有小型随机临床试验表明, 将剂量范围控制在 50~150 mg/kg, 若增加剂量可提供更大的临床益处, 减少出血, 降低输血率^[10]。

文献中报道的负荷量给药时间集中在皮肤切开前的 15~60 min, 使用剂量大多为 10、15、30 mg/kg, 或固定剂量 2 000 mg; 但术中的维持剂量及术后的追加剂量尚未形成共识^[6]。为规范 TXA 的临床应用, 2019 年新发表的中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识对于静脉应用 TXA 推荐如下^[11]。(1) 单次给药: 脊柱手术切开皮肤前 15 min, 静脉滴注 15~30 mg/kg 或固定剂量 1~2 g 的 TXA。(2) 持续给药: 负荷量同上, 维持剂量予以 1~20 mg/(kg·h)。(3) 多次间隔给药: 负荷量同单次给药, 术后按照 15 mg/kg 或固定剂量 1~2 g, 每间隔 3~8 h 追加 2~3 次。

2.2 局部应用

静脉应用是 TXA 的主要给药途径, 但全身给药存在深静脉血栓、肺栓塞和心肌梗死等潜在不良影响, 对于既往存在心肌梗塞、癫痫的患者更是如此, 因此静脉使用 TXA 需慎重。作为静脉注射 TXA 的一个潜在替代方案, 局部应用 TXA 可在手术出血部位达到局部药物高浓度, 减少全身吸收, 降低不良反应的风险, 而且不会增加伤口感染的风险^[12]。针对局部给药与静脉注射的对比研究有以下 3 方面内容。(1) 药物疗效。研究发现, 接受局部应用 TXA 治疗的患者, 其止血效果不弱于静脉给药患者, 且与空白对照组比较, 出血量明显减少 50%, 住院时间减少 18.26%^[13]。(2) 凝血功能。Ren 等^[4]通过组

间比较, 观察凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、国际标准化比值和 D-二聚体水平等指标, 论证了局部应用 TXA 对凝血功能的影响极小, 与空白对照组的差异不具有统计学意义。(3) 药物安全。Erdogan 等^[14]对局部应用 TXA 大鼠的硬膜组织进行组织病理学、免疫组化分级, 结果表明 TXA 对神经组织没有毒性作用。

文献中提及局部应用方式主要为 3 种。(1) 在缝合术区切口前, 将 50 或 100 ml 的 1% TXA 溶液在伤口浸泡 2~5 min^[15]; (2) 在筋膜缝合后, 将 1 g TXA 溶于 20 ml 生理盐水, 经引流管向手术部位推注, 然后夹闭引流管 2 h^[16]; (3) 术区切口用浸泡过 TXA 溶液 (2 000 mg, 20 ml) 的明胶海绵填塞^[17]。中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识推荐^[11], 在脊柱手术关闭切口前术区用含有 1 g TXA 的溶液浸泡, 浸泡时间为 5 min。

2.3 联合用药

关于 TXA 静脉和局部联合用药的相关文献资料较少, 目前已证实的联合用药方案有 3 种。(1) 术前静脉滴注 100 ml 含有 15 mg/kg TXA 的生理盐水, 并在切口闭合前, 将 4 片可吸收明胶海绵浸泡于含有 1 g TXA 的 10 ml 生理盐水中, 最后填塞在术区切口^[18]; (2) 皮肤切开前予以 10 mg/kg TXA 的负荷量静脉滴注, 术后 3 h 口服 TXA 治疗 3 d^[19]; (3) 在皮肤切开前 15 min 静脉应用 1 ml 巴曲酶和 10 mg/kg TXA, 然后在皮肤闭合前予以静脉滴注维持量为 1 mg/(kg·h) 的 TXA, 并在关闭切口前肌肉注射 0.5 ml 巴曲酶^[20]。对于多种方式的联合用药, 中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识中推荐^[11], 切开皮肤前 15 min 予以 15 mg/kg TXA 静脉滴注, 联合关闭切口前给予 TXA 1 g 局部浸泡 5 min。研究表明, TXA 静脉和局部联合应用可有效减少术中出血及术后引流量, 并有效缩短患者的住院时间^[18]。

2.4 口服应用

有研究在一组患者中采取切开皮肤前 2 h 予以口服 1 950 mg TXA, 另外一组患者在切开皮肤前予以 100 ml 含有 1 g TXA 的生理盐水静脉滴注, 并在闭合切口前追加相同剂量 TXA, 对比 2 组患者术后引流量、住院时间和并发症发生率, 结果显示 2 组上述指标差异均无统计学意义, 即 TXA 口服与静脉给药具有一致的止血效果^[21]。口服应用 TXA 只是一种选择, 与静脉应用、局部应用相比, 其止血效果尚缺乏相关文献及数据, 故在专家共识^[11]中未推荐此类用法。

3 小结

TXA 的应用方式多种多样,但文献报道中大多采用的是静脉应用,且在术前采用的是单次给药。结合文献数据,相比局部给药,静脉应用 TXA 使总出血量可减少达 50%。另外,文献中的组间比较仅限于与空白对照组的对比,对于 TXA 不同应用方式间止血效果及其相关并发症发生率的比较,还缺乏相关统计学资料。未来的研究重点应着力于建立 TXA 不同应用方式的剂量-反应曲线,以确定其最优用药方案,让患者受益最大化,降低患者对血液制品需求,缓解临床用血压力。

【参考文献】

- [1] Gill JB, Chin Y, Levin A, *et al.* The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(11): 2399-2407. DOI: 10.2106/JBJS.G.01179.
- [2] Singh S, Gudzenko V, Fink MP. Pathophysiology of perioperative anaemia[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2012, 26(4): 431-439. DOI: 10.1016/j.bpa.2012.11.002.
- [3] Kushioka J, Yamashita T, Okuda S, *et al.* High-dose tranexamic acid reduces intraoperative and postoperative blood loss in posterior lumbar interbody fusion[J]. J Neurosurg Spine, 2017, 26(3): 363-367. DOI: 10.3171/2016.8.SPINE16528.
- [4] Ren Z, Li S, Sheng L, *et al.* Efficacy and safety of topical use of tranexamic acid in reducing blood loss during primary lumbar spinal surgery: a retrospective case control study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2017, 42(23): 1779-1784. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002231.
- [5] Karimi S, Lu VM, Nambiar M, *et al.* Antifibrinolytic agents for paediatric scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2019, 28(5): 1023-1034. DOI: 10.1007/s00586-019-05911-8.
- [6] Gong M, Liu G, Chen L, *et al.* The efficacy and safety of intravenous tranexamic acid in reducing surgical blood loss in posterior lumbar interbody fusion for the adult: a systematic review and a meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2019, 122: 559-568. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.115.
- [7] 赵洪顺, 阿尖措, 高顺红, 等. 全髋关节置换局部应用氨甲环酸术中术后失血及白细胞介素 6 和 C-反应蛋白的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(4): 493-498. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1028.
Zhao HS, A JC, Gao SH, *et al.* Intraoperative and postoperative blood loss and levels of C-reactive protein and interleukin-6 after local application of tranexamic acid in total hip arthroplasty[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2019, 23(4): 493-498. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1028.
- [8] Hui S, Xu D, Ren Z, *et al.* Can tranexamic acid conserve blood and save operative time in spinal surgeries? A meta-analysis[J]. Spine J, 2018, 18(8): 1325-1337. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.11.017.
- [9] Yuan QM, Zhao ZH, Xu BS, *et al.* Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2017, 26(1): 131-139. DOI: 10.1007/s00586-016-4899-0.
- [10] Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, *et al.* Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 590-600. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.
- [11] 周宗科, 黄泽宇, 杨惠林, 等. 中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(2): 81-88. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2019.02.01.
Zhou ZK, Huang ZY, Yang HL, *et al.* Expert consensus on the application of tranexamic acid and anticoagulant for the enhanced recovery after orthopedic surgery in China[J]. Chin J Bone Joint Surg, 2019, 12(2): 81-88. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2019.02.01.
- [12] Luo W, Sun RX, Jiang H, *et al.* The efficacy and safety of topical administration of tranexamic acid in spine surgery: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 96. DOI: 10.1186/s13018-018-0815-0.
- [13] Yerneni K, Burke JF, Tuchman A, *et al.* Topical tranexamic acid in spinal surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2019, 61: 114-119. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.121.
- [14] Erdogan U, Tanik C, Tanriverdi O, *et al.* Immunohistochemical grading of epidural fibrosis with CD105 antibody[J]. World Neurosurg, 2019, 125: e297-e303. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.068.
- [15] Ren Z, Li S, Sheng L, *et al.* Topical use of tranexamic acid can effectively decrease hidden blood loss during posterior lumbar spinal fusion surgery: a retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(42): e8233. DOI: 10.1097/MD.00000000000008233.
- [16] Sudprasert W, Tanaviriyachai T, Choovongkomol K, *et al.* A randomized controlled trial of topical application of tranexamic acid in patients with thoracolumbar spine trauma undergoing long-segment instrumented posterior spinal fusion[J]. Asian Spine J, 2019, 13(1): 146-154. DOI: 10.31616/asj.2018.0125.
- [17] Liang J, Liu H, Huang X, *et al.* Using tranexamic acid soaked absorbable gelatin sponge following complex posterior lumbar spine surgery: a randomized control trial[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 147: 110-114. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.06.001.
- [18] Ou YF, Wei JX, Li RZ, *et al.* Clinical research of combined intravenous administration and topical application of tranexamic acid to a surgical wound during posterior lumbar fusion[J]. Surg Innov, 2018, 25(2): 128-135. DOI: 10.1177/15533506-1775-1449.
- [19] Pradhan RL, Pandey BK. Does tranexamic acid reduce perioperative bleeding in short segment pedicle screw fixation in thoracolumbar spine fractures? [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2015, 53(199): 169-173.
- [20] Nagabhushan RM, Shetty P, Dumpa SR, *et al.* Effectiveness and safety of batroxobin, tranexamic acid and a combination in reduction of blood loss in lumbar spinal fusion surgery[J]. Spine, 2018, 43(5): E267-E273. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002315.
- [21] Yu CC, Kadri O, Kadado A, *et al.* Intravenous and oral tranexamic acid are equivalent at reducing blood loss in thoracolumbar spinal fusion: a prospective randomized trial[J]. Spine, 2019, 44(11): 755-761. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002954.

(编辑: 张美)