

· 临床研究 ·

口服和静脉注射氨甲环酸对于腰椎椎管减压融合术的围手术期失血量影响

齐美涛¹, 王舒颖², 王凌挺¹, 陈学武¹, 詹文豪¹, 朱孝峰¹, 王弘¹

(1. 皖南医学院弋矶山医院脊柱骨科, 安徽 芜湖 241000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233000)

【摘要】 目的: 探讨氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)不同给药方式对腰椎椎管减压融合术围手术期失血量、隐性失血量、输血率, 以及不良反应等各方面的影响。方法: 对 2019 年 7 月至 2020 年 7 月接受腰椎椎管减压融合术的 60 例患者进行回顾性分析, 根据 TXA 不同给药方式分为观察组和对照组, 每组 30 例。观察组术前 2 h 口服 2 g TXA; 对照组在切皮前 5~10 min 予以 1 g TXA 静脉输注, 术后 6 h 予以 1 g TXA 静脉输注 1 次。分别记录两组患者术中出血量、术后引流量、总失血量、隐性失血量、引流管拔除时间、输血率、静脉血栓形成率、不良事件发生率, 观察术前和术后 1、3 d 血红蛋白(hemoglobin, Hb), 红细胞比容(hematocrit, HCT)的变化情况。结果: 术后 1、3 d 的 Hb 及 HCT 均较术前有明显改善($P<0.01$), 但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组术中出血量、术后引流量、总失血量、术中失血量、隐性失血量、拔管时间、输血率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未见静脉血栓形成和不良事件发生。结论: 在腰椎椎管减压融合术围手术期口服 TXA 与静脉注射 TXA 在减少围手术期失血量的效果是相当的, 且是安全可靠的, 从节约医疗成本和使用便利性方面建议口服 TXA。

【关键词】 腰椎; 氨甲环酸; 出血; 围手术期

中图分类号: R681.5

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.08.007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effects of oral and intravenous tranexamic acid on perioperative blood loss after lumbar spinal canal decompression and fusion

QI Mei-tao, WANG Shu-ying, WANG Ling-ting, CHEN Xue-wu, ZHAN Wen-hao, ZHU Xiao-feng, and WANG Hong*. *Department of Spine Orthopaedics, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China

ABSTRACT Objective: To explore the effects of different administration methods of tranexamic acid (TXA) on the perioperative blood loss, hidden blood loss, transfusion rate and adverse reactions in lumbar spinal decompression and fusion. **Methods:** Sixty patients who received lumbar spinal canal decompression and fusion from July 2019 to July 2020 were enrolled and divided into observation group and control group, with 30 cases in each group. The observation group was given 2 g TXA orally at 2 hours before operation, control group was given 1 g TXA for 5-10 min before skin incision and 6 hours after operation intravenously. The intraoperative blood loss, postoperative drainage, total blood loss, hidden blood loss, drainage tube removal time, blood transfusion rate, venous thrombosis rate, adverse event rate were recorded respectively. The changes of hemoglobin (Hb) and hematocrit (HCT) were observed before operation and 1, 3 days after operation. **Results:** Hb and HCT at 1 and 3 days after operation were significantly improved compared with those before operation ($P<0.01$). However, there was no significant difference between the groups ($P>0.05$). There were no significant difference in amount of blood loss, postoperative drainage, total blood loss, intraoperative blood loss, hidden blood loss, postoperative drainage time, and blood transfusion rate between two groups ($P>0.05$). There were no venous thrombosis and adverse events occurred in both groups. **Conclusion:** During the perioperative period of lumbar spinal decompression and fusion, oral TXA and intravenous TXA have the same effect in reducing perioperative blood loss and are safe and reliable. It is recommended that oral TXA be used to save medical costs and convenience.

KEYWORDS Lumbar vertebrae; Tranexamic acid; Hemorrhage; Perioperative period

腰椎椎管减压融合术是治疗腰椎退行性病变的经典术式, 其安全性及有效性已经逐渐得到脊柱外

科医师和患者的认可, 脊柱外科医师一方面在考虑手术效果的同时, 对于围手术期失血量的控制也是积极思考的一方面。该手术易累及椎旁软组织、椎管的静脉丛及椎体, 特别是减压过程中终板软骨的刮除和松质骨的暴露使得手术创面的出血量明显增加, 需要通过各种方式来减少围手术期的出血以降低输血的可能^[1]。腰椎术后的临床疗效可能受到贫

基金项目: 芜湖市科技计划项目(编号: 2019rkx4-2)
Fund program: Wuhu Science and Technology Plan Project (No. 2019rkx4-2)
通讯作者: 王弘 E-mail: hwh1111@126.com
Corresponding author: WANG Hong E-mail: hwh1111@126.com

血、血肿形成和大量失血导致凝血倾向增加的负面影响^[2]。而随之而来的输血需求可能会引起相关的风险,包括感染、增加长期死亡率和输血反应,如移植排斥反应和免疫调节^[3]。因而,在围手术期通过各种方式来减少血液的丢失成为研究的热点,其中包括术中控制性降压、改变手术方式和手术体位、自体血液回输、抗纤溶药物的运用等。目前抗纤溶药物主要为氨甲环酸(tranexamic acid, TXA),主要应用于全髋关节置换术、全膝关节置换术等关节类手术中,对于脊柱类手术的使用文献报道量较少^[4]。TXA 的给药途径主要有静脉滴注、肌肉注射、口服及局部应用,大部分的研究都集中于静脉给药和局部应用,对于口服 TXA 在腰椎椎管减压融合术中的研究文献报道较少。本研究主要探讨 TXA 口服和静脉注射对于腰椎椎管减压融合术围手术期失血量影响的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入标准:腰椎退行性疾病,包括腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症、退行性腰椎滑脱等;手术为单个节段;术前凝血功能和肝肾功正常。排除标准:对 TXA 有过敏史或过敏反应者;术中硬膜损伤,产生脑脊液漏;合并严重的心、肝、肾等重要脏器损伤等,影响观察指标;有血栓形成高危因素者,包括心房颤动、心脏支架或起搏器植入术后、自身免疫病等。

1.2 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月在皖南医学院弋矶山医院脊柱骨科住院行腰椎椎管减压融合术的 60 例患者为研究对象。根据 TXA 不同给药方式分为观察组和对照组,每组 30 例。两组性别,年龄,身高,体重,体质量指数(body mass index, BMI),总血容量(pulmonary blood volume, PBV),术前(hemoglobin, Hb),术前血细胞比容(hematocrit, HCT),手术时间等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.3 手术与用药方法

所有患者采用腰椎后入路,行相应节段椎管减压,同时行椎弓根螺钉内固定和椎间植骨融合术。全身麻醉,取俯卧位,腹部悬空以减少出血,常规消毒铺巾,在 C 形臂 X 线机透视下明确拟减压节段,取后正中切口,沿椎板分离双侧椎旁肌,暴露关节突关节,确定椎弓根螺钉进钉点后,置入直径与长度合适的椎弓根螺钉。通过 C 形臂 X 线机透视确认椎弓根螺钉位置合适后,根据患者的症状

及影像学表现行椎管减压,摘除突出的椎间盘髓核并刮除软骨终板,咬除增生的黄韧带及关节突骨赘,扩大神经根管与侧隐窝,减压充分后,将充填有松质骨的融合器置入椎间隙,经 C 形臂 X 线机透视确认位置良好后,安装连接棒后行椎间隙加压。术后均使用直径 5 mm 硅胶管引流,引流时间按照引流液量、色、质确定,正常为术后 48~72 h。观察组术前 2 h 口服 2 g TXA;对照组在切皮前 5~10 min 予以 1 g TXA 静脉输注,术后 6 h 予以 1 g TXA 静脉输注 1 次。

1.4 观察项目与方法

(1)记录两组患者术中失血量、术后引流量、引流管拔除时间。(2)术前及术后 1、3 d 行血常规检查,记录 Hb 和 HCT。若 Hb 低于 70 g/L,则予以输血。(3)根据 Gross 方程式^[5]计算相关血量: $PBV=k_1 \times \text{身高(m)}^3+k_2 \times \text{体重(kg)}+k_3$ 。男性 $k_1=0.3669, k_2=0.03219, k_3=0.6041$;女性 $k_1=0.3561, k_2=0.03308, k_3=0.1833$ 。总失血量(total blood loss, TBL)= $PBV \times (\text{术前 HCT}-\text{术后第 3 天 HCT})/\text{HCT 平均值}$ 。HCT 平均值=(术前 HCT+术后第 3 天 HCT)/2;术中失血量=引流瓶内液体量-冲洗水量+纱布估计失血量。隐性失血量(hidden blood loss, HBL)= $TBL-\text{术中失血量}-\text{引流量}$ 。(4)观察患者有无深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)形成的临床症状。于出院前 1 d 或当患者出现下肢疼痛、肿胀并高度怀疑并发下肢 DVT 时,行双下肢彩色多普勒超声检查明确是否发生 DVT,记录例数并计算 DVT 发生率。(5)观察并记录术后 1 周患者所发生的不良反应。

1.5 统计学处理

所有资料采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理,定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,先进行正态性检验,若符合正态性分布则组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的组间比较采用 Mann-Whitney U

表 1 两组接受腰椎椎管减压融合术患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data between two groups underwent lumbar spinal decompression and fusion

项目	观察组(例数=30例)	对照组(例数=30例)	检验值	P 值
性别(男/女,例)	17/13	13/17	$\chi^2=1.067$	0.302
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	60.20±9.86	58.09±9.27	$t=0.607$	0.546
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	164.40±7.69	163.57±7.75	$t=0.436$	0.664
体重($\bar{x} \pm s$,kg)	63.00±8.64	64.73±7.47	$t=0.789$	0.433
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.25±2.19	24.21±2.39	$t=0.807$	0.120
总血容量($\bar{x} \pm s$,ml)	4 062.37±609.13	4 068.37±563.51	$t=0.539$	0.986
术前 Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	129.00±17.23	127.57±14.61	$t=0.168$	0.573
术前 HCT($\bar{x} \pm s$,%)	36.99±3.96	37.04±3.83	$t=0.340$	0.858
手术时间($\bar{x} \pm s$,min)	125.33±31.92	135.67±36.74	$t=0.471$	0.250

检验。定性资料比较采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者术中出血量、术后引流量、总失血量、隐形失血量、引流管拔除时间、输血率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

两组患者术后 1、3 d 的 Hb 及 HCT 较术前均有明显改善 ($P < 0.01$), 但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

术后 1 周内, 两组患者均未发生深静脉血栓、肺栓塞、过敏、癫痫、头痛、恶心呕吐等不良反应。

3 讨论

腰椎椎管减压融合术因其手术时间长、切口大、腰椎血供丰富等特点决定了其复杂性, 同时手术难度的提高意味着围手术期失血量的增加。血液的丢失导致患者低血压、凝血功能障碍、终末器官缺血及和输血相关的风险增加^[6]。腰椎椎管减压融合术的一个特殊风险是术后的出血可能会导致脊髓硬膜外血肿^[7], 出现脊髓或马尾神经受压, 患者的康复周期和住院时间也会在一定程度上被延长。围手术期出血量可能因手术过程和技术不同而不同, 但是努力寻找有效的方法来减少围手术期出血对于防止脊柱手术并发症是至关重要的。TXA 是作为赖氨酸衍生物是一种具有竞争性抑制作用的合成氨基酸, 其使纤溶酶原与纤维蛋白不能结合, 从而抑制纤维蛋白

降解, 促进凝血稳定, 发挥止血效用^[8]。它作为一种抗纤溶药物已被广泛用于管理手术出血, 大量研究^[4,9]论证了开放性脊柱后路手术应用 TXA 的良好效果。腰椎椎管减压融合术后患者需要长期卧床及血液的高凝状态, 使得血栓事件的发生风险增加, Dhillon 等^[9]指出术后深静脉血栓的发生率为 2%~4%, 从而致使 TXA 在使用上一定程度的受到限制。已发表的文章表明, 当使用 TXA 时存在有形成血栓并发症的潜在高风险, 同时指出静脉注射 TXA 可能由于 TXA 的血药浓度较高, 更容易形成血栓^[10]。与此相对的是有文献指出 TXA 不会增加 DVT 和 PE 形成的风险^[11]。笔者认为 TXA 通过失活纤溶系统而不是激活凝血级联反应来减少失血量, 故而更倾向于 TXA 的使用不增加血栓形成概率。本研究中两组均未出现血栓事件, 一方面可能由于血栓事件发生率较低, 加上研究的样本量较小的缘故; 另一方面可能受益于指导患者围术期行踝泵功能锻炼, 以及引流管拔除后的早期佩戴腰围下地活动的缘故。既往的口服研究多集中于关节置换术中^[12], 而脊柱外科传统上更倾向于静脉注射使用 TXA, 口服使用 TXA 在脊柱手术中的临床研究较少。相比较静脉注射而言, 口服的优势主要体现在口服制剂价格较注射制剂价格便宜, 且给药方便, 无需相关的输液费用及人力成本, 也符合快速康复外科的限制性输液策略。Yu 等^[4]指出在美国口服 TXA 制剂的费用为 14 美

表 2 两组接受腰椎椎管减压融合术患者一般观察指标比较

Tab.2 Comparison of general indexes between two groups underwent lumbar spinal decompression and fusion

组别	例数	术中出血量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	术后引流量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	总失血量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	隐性失血量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	引流管拔除时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	输血率 (例)
观察组	30	245.33±82.28	298.77±140.29	864.00±329.90	320.44±281.24	2.90±0.71	3
对照组	30	292.67±152.88	315.83±143.61	900.00±272.59	321.50±230.27	3.00±0.87	4
检验值		$t=1.493$	$t=0.945$	$t=0.838$	$t=0.016$	$t=0.487$	$\chi^2=0.162$
P 值		0.141	0.643	0.406	0.987	0.628	0.668

表 3 两组受腰椎椎管减压融合术患者手术前后 Hb 和 HCT 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of Hb and HCT changes between two groups underwent lumbar spinal decompression and fusion before and after operation ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb (g/L)			HCT (%)		
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术前	术后 1 d	术后 3 d
观察组	30	129.00±17.23	111.77±17.08 ^①	107.50±14.83 ^②	36.9±3.96	32.14±4.80 ^①	30.2±3.73 ^②
对照组	30	127.57±14.61	110.97±16.37 ^①	104.50±16.16 ^②	37.0±3.83	32.1±4.26 ^①	29.7±4.05 ^②
t 值			0.185	0.749		0.015	0.497
P 值			0.854	0.457		0.988	0.621

注:与术前比较, ^① $P < 0.01$; ^② $P < 0.01$

Note: Compared with preoperative data, ^① $P < 0.01$; ^② $P < 0.01$

元,而单独使用静脉制剂的费用为 47~108 美元(不包括药物配制费用),在美国每年约 50 万例脊柱融合术的基数上,若改用口服 TXA 则有可能每年为美国卫生保健系统节省至少 2 000 万美元的成本,这在一定程度上可以为我国卫生保健系统所借鉴。

本研究纳入的两组患者在性别、年龄、身高、体重、BMI、总血容量、术前血红蛋白水平、术前 HCT、手术时间等方面比较差异均无统计学意义,从而确保纳入的两组患者具有可比性。本研究结果显示:口服及静脉使用 TXA 两组术后 1、3 d 的 Hb 及 HCT 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组术中出血量、术后引流量、总失血量、术中失血量、隐性失血量、输血率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。以上结果表明了口服和静脉给药具有相似的止血效果。口服和静脉使用 TXA 对于术前和术后 1、3 d 的 Hb 和 HCT 比较有差异性 ($P<0.01$),说明了腰椎融合椎管减压术在围术期血液量丢失是客观存在的, TXA 的使用只能在一定程度上减少血液的丢失,这在以往文献中也得到了体现^[4,9,13]。根据 Colomina 等^[13]的描述, TXA 的使用减少了围手术期的失血量,但没有减少输血的需求。邓硕曾等^[14]的研究中共有 7 例患者进行了输血治疗,占总数的 11.7%,分别为口服组 3 例和静脉组 4 例。在本项研究中未发现不良反应,这在一定程度反应了 TXA 在脊柱手术中的使用也是安全可靠的,但值得注意的是 TXA 在使用过程中仍会导致恶心呕吐、癫痫、皮疹、肾功能损伤、过敏性休克等不良反应的发生^[15-17]。

本组研究的局限性:(1)纳入的病例数较少,观察周期较短,对于远期并发症的追踪不足。(2)未设置安慰剂组进行对照,因考虑到 TXA 对于围手术期失血量控制的有效性和安全性,同时脊柱手术的围手术期出血是多因素的,不予以 TXA 治疗会增加患者失血的风险。(3)局限于条件所限,未检测患者 TXA 的血药浓度,无法对临床用药进行规范化指导。

综上所述,仍期待多中心、大样本、长期随访的临床研究对 TXA 不同用药途径、最佳用药剂量及用药时间的探索研究。在口服 TXA 能得到与静脉注射 TXA 相等的临床疗效和安全性的同时,考虑到潜在的医疗成本节省以及药物使用的便利性,故而推荐脊柱外科医师在无口服禁忌情况下予以 TXA 口服治疗。

参考文献

[1] Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, et al. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2000, 25(5): 596-601.
[2] Zollo RA, Eaton MP, Karcz M, et al. Blood transfusion in the periop-

erative period[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2012, 26(4): 475-484.

- [3] Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature[J]. Crit Care Med, 2008, 36(9): 2667-2674.
[4] 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 (Phila Pa 1976), 2019, 44(11): 755-761.
[5] Slattery C, Kark J, Wagner T, et al. The use of tranexamic acid to reduce surgical blood loss: a review basic science, subspecialty studies, and the evolution of use in spine deformity surgery[J]. Clin Spine Surg, 2019, 32(2): 46-50.
[6] Hiroyuki A, Tetsuo O, Noboru H, et al. Incidence of postoperative symptomatic epidural hematoma in spinal decompression surgery[J]. J Neurosurg Spine, 2011, 15(2): 202-205.
[7] Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, et al. Topical tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis[J]. Knee, 2013, 20(5): 300-309.
[8] Bible JE, Mirza M, Knaub MA. Blood-loss management in spine surgery[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2018, 26(2): 35-44.
[9] Dhillon ES, Ryan K, Cloney M, et al. Timing and risks of chemoprophylaxis after spinal surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients[J]. J Neurosurg Spine, 2017, 27(6): 681-693.
[10] Fu DJ, Chen C, Guo L, et al. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin J Traumatol, 2013, 16(2): 67-76.
[11] Tang YF, Wen YY, Li WY, et al. The efficacy and safety of multiple doses of oral tranexamic acid on blood loss, inflammatory and fibrinolysis response following total knee arthroplasty: A randomized controlled trial[J]. Int J Surg, 2019, 65: 45-51.
[12] Irwin A, Khan SK, Jameson SS, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3 000 procedures[J]. Bone Joint J, 2013, 95-B(11): 1556-1561.
[13] Colomina MJ, Koo M, Basora M, et al. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial[J]. Br J Anaesth, 2017, 118(3): 380-390.
[14] 邓硕曾, 宋海波, 刘进. 循证输血与输血指南[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(4): 263-264.
DENG SZ, SONG HB, LIU J. Evidence-based blood transfusion and blood transfusion guidelines[J]. Zhongguo Shu Xue Za Zhi, 2006, 19(4): 263-264. Chinese.
[15] 顾力军, 张洪美, 张斌, 等. 脊柱手术发生氨甲环酸相关型癫痫 1 例[J]. 中国骨伤, 2018, 31(3): 276-278.
GU LJ, ZHANG HM, ZHANG B, et al. A case of tranexamic acid-related epilepsy during spinal surgery[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(3): 276-278. Chinese.
[16] Lucas-Polomeni MM, Delaval Y, Menestret P, et al. A case of anaphylactic shock with tranexamic acid (Exacyl)[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2004, 23(6): 607-609.
[17] Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: a meta-analysis[J]. Seizure, 2016, 36: 70-73.

(收稿日期: 2021-05-13 本文编辑: 王宏)