

围手术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药在 脊柱手术中止血作用的 Meta 分析

赵 赫¹, 俞 兴¹, 唐向盛², 贺 丰¹, 杨永栋¹, 熊 洋¹, 胡振国¹, 徐 林¹

(1 北京中医药大学东直门医院 100700 北京市; 2 北京中日友好医院骨科 100029 北京市)

【摘要】目的:系统评价围手术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药在脊柱手术中的止血作用。**方法:**计算机检索 2016 年 6 月 1 日以前 PubMed、Embase、Medline、Cochrane Library 关于脊柱手术中围手术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)文献,纳入文献的方法学质量采用改良 Jadad 量表评价。抗纤维蛋白溶解药(antifibrinolytic agents, AA)包括氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)和氨基己酸(epsilon aminocaproic acid, EACA);对照组(control group, CG)药物为 Placebo。提取各研究中的总失血量、术中失血量、术后引流量、总输血量、术中输血事件、术后输血事件、手术时间与不良事件数据,并将这些研究的数据通过 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 18 篇文献、1571 例患者。纳入文献的方法学质量由改良 Jadad 量表评价,9 篇文献的研究质量评分为 5 分,6 篇为 4 分,3 篇为 3 分。纳入 18 篇研究均为 RCT。Meta 分析结果显示,共 10 项研究报道了围手术期总失血量情况:Placebo 组高于 TXA 组[SMD=-0.95;95%CI: (-1.28, -0.62), $P<0.00001$];Placebo 组高于 EACA 组[SMD=-0.91;95%CI: (-1.24, -0.58), $P<0.00001$];TXA 与 EACA 组两组比较差异无统计学意义 [SMD=0.13;95%CI: (-0.47, -0.73), $P=0.67$]。共 13 项研究报道了术中失血量情况:Placebo 组高于 TXA 组 [SMD=-0.47;95%CI: (-0.66, -0.29), $P<0.00001$];Placebo 组高于 EACA 组 [SMD=-1.01;95%CI: (-1.56, -0.47), $P<0.0003$];TXA 组高于 EACA 组[SMD=0.47;95%CI: (0.13, 0.81), $P=0.007$]。共 8 项研究报道了术后引流量情况:Placebo 组高于 TXA 组 [SMD=-0.74;95%CI: (-1.13, -0.34), $P=0.0002$];Placebo 组高于 EACA 组 [SMD=-0.80;95%CI: (-1.44, -0.16), $P=0.01$];TXA 组与 EACA 组两组比较差异无统计学意义 [SMD=0.06;95%CI: (-1.02, 1.14), $P=0.92$]。共 7 项研究报道了总输血量情况:AA 组少于 CG 组,两组比较差异具有统计学意义[SMD=-0.51;95%CI: (-0.67, -0.34), $P<0.00001$]。共 4 项研究报道了术中输血事件,AA 组与 CG 组两组比较差异无统计学意义[RR=0.91;95%CI: (0.68, 1.21), $P=0.52$]。共 6 项研究报道了术后输血事件情况,AA 组少于 CG 组,两组比较差异具有统计学意义[RR=0.44;95%CI: (0.31, 0.62), $P<0.00001$]。共 8 项研究报道了手术时间情况,AA 组与 CG 组两组比较差异无统计学意义[SMD=-0.04;95%CI: (-0.21, 0.14), $P=0.69$]。共 3 项研究报道了术后不良事件,AA 组与 CG 组两组比较差异无统计学意义[RR=1.07;95%CI: (0.24, 4.81), $P=0.93$]。**结论:**围手术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药能够降低患者总失血量、术中失血量、术后引流量、总输血量及术后输血事件,但未能降低术中输血事件、手术时间及改善术后不良事件。

【关键词】抗纤维蛋白溶解药;脊柱手术;止血;Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.02.09

中图分类号:R973 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2017)-02-0149-10

Meta-analysis on antifibrinolytic agents for spinal surgery/ZHAO He, YU Xing, TANG Xiangsheng, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2017, 27(2): 149-158

【Abstract】 Objectives: To systematically assess the antifibrinolytic agents for spinal surgery. **Methods:** According to the computer-based online search of PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang Database, VIP for articles published before June 1st, 2016 were searched for articles on antifibrinolytic agents(AA) for spinal surgery. Group AA included tranexamic acid(TXA) and epsilon aminocaproic acid (EACA); control group(CG) included placebo. 18 randomized controlled trials(RCTs) were included for the present study. Two authors independently assessed trial quality and extracted data. The data of total blood

第一作者简介:男(1988-),博士在读,研究方向:脊柱脊髓疾病的临床和基础研究

电话:(010)84013324 E-mail:zhaohebum@sina.com

通讯作者:俞兴 E-mail:yuxing34@sina.com

loss, intraoperative blood loss, postoperative blood loss, total blood transfusion, intraoperative transfusion, postoperative transfusion, operation time, adverse events were abstracted and synthesized by Review Manager 5.3 for Meta-analysis. **Results:** 18 studies were included with a total of 1571 patients. The methodological quality score of 9 RCT studies included in the Meta-analysis was 5, which of 6 studies was 4 and 3 studies was 3. Ten studies with total blood loss were reported: TXA VS. Placebo[SMD=-0.95; 95%CI:(-1.28, -0.62), $P<0.00001$]; EACA VS. Placebo[SMD=-0.91; 95%CI:(-1.24, -0.58), $P<0.00001$]; TXA VS. EACA[SMD=0.13; 95%CI:(-0.47, -0.73), $P=0.67$]. 13 studies with intraoperative blood loss were reported: TXA VS. Placebo[SMD=-0.47; 95%CI:(-0.66, -0.29), $P<0.00001$]; EACA VS. Placebo[SMD=-1.01; 95%CI:(-1.56, -0.47), $P<0.0003$]; TXA VS. EACA[SMD=0.47; 95%CI:(0.13, 0.81), $P=0.007$]. 8 studies with postoperative blood loss were reported: TXA VS. Placebo[SMD=-0.74; 95%CI:(-1.13, -0.34), $P=0.0002$]; EACA VS. Placebo Placebo[SMD=-0.80; 95%CI:(-1.44, -0.16), $P=0.01$]; TXA VS. EACA [SMD=0.06; 95%CI:(-1.02, 1.14), $P=0.92$]. 7 studies with total blood transfusion were reported [SMD=-0.51; 95%CI:(-0.67, -0.34), $P<0.00001$]. 4 studies with intraoperative transfusion were reported [RR=0.91; 95%CI:(0.68, 1.21), $P=0.52$]. 6 studies with postoperative transfusion were reported[RR=0.44; 95%CI:(0.31, 0.62), $P<0.00001$]. 8 studies with operation time were reported [SMD=-0.04; 95%CI:(-0.21, 0.14), $P=0.69$]. 3 studies with adverse events were reported [RR=1.07; 95%CI:(0.24, 4.81), $P=0.93$]. **Conclusions:** Administration of antifibrinolytic agents in perioperative period of spinal surgery may help not in reducing total blood loss, intraoperative blood loss, postoperative blood loss, total blood transfusion, postoperative transfusion, but in intraoperative transfusion, operation time, adverse events.

[Key words] Antifibrinolytic agents; Spinal surgery; Hemostasis; Meta-analysis

[Author's address] Department of Orthopaedics, Dongzhimen Hospital, Beijing, 100700, China

应用止血药物对凝血机制进行调控达到止血目的是减少围术期失血的重要方法之一。自 20 世纪 90 年代以来, 抗纤维蛋白溶解药如抑肽酶(aprotinin)^[1]、氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)、氨基己酸(epsilon aminocaproic acid, EACA)广泛应用于神经外科、心胸外科、骨科、妇科等外科手术中, 均取得了一定的认可^[2,3]。但因 aprotinin 的严重副作用(急性肾功能衰竭、脑卒中、心力衰竭、心肌梗死、深静脉血栓等), 已禁止了临床使用^[4,5]。目前 TXA 与 EACA 已取代 aprotinin 成为外科常用止血药。然而, 目前关于在脊柱手术中是否需要应用止血药物仍无统一观点。本研究通过对抗纤维蛋白溶解药在脊柱手术围术期中的止血作用进行系统评价, 从循证医学角度探讨其有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Medline、CochraneLibrary 中 2016 年 6 月 1 日以前的文献。同时手工检索相关参考文献和相关期刊杂志。英文检索词: tranexamic acid, aminocaproic acid, antifibrinolytic agents, EACA, TXA, spinal scoliosis,

kyphosis, lordosis, spinal deformity surgery, spinal surgery, lumbar surgery, cervical surgery。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 国外关于脊柱手术中围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药 (antifibrinolytic agents, AA) 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 语种限定为英文; (2) 年龄、性别、种族无限制。

1.2.2 排除标准 (1) 严重心肺疾病患者; (2) 凝血功能障碍患者; (3) 术前应用抗凝药物的患者; (4) 队列研究、个案报道、文献综述、系统评价、书信及重复发表的文献; (5) 基础医学研究 (细胞、动物实验)。

1.3 数据提取

两位研究者独立进行资料提取, 包括使用抗纤维蛋白溶解药组 (AA 组) 和对照组 (CG 组), 如遇分歧, 讨论解决或征求第 3 位研究者意见解决。从研究中提取的效应指标包括: (1) 总失血量; (2) 术中失血量; (3) 术后引流量; (4) 总输血量; (5) 术中输血事件; (6) 术后输血事件; (7) 手术时间; (8) 不良事件。

1.4 文献质量评价

根据牛津大学循证医学中心 (Oxford Centre

for Evidence Based Medicine, OCEBM) 指南, 采用改良 Jadad 量表^[6]对纳入研究进行质量评价。意见不一致时通过讨论或由第三名研究人员协商解决分歧。

1.5 统计分析

对所有收集的资料, 采用 Cochrane 国际协作组织提供的 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)为疗效分析统计量; 计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD), 各效应量均以 95% 区间(CI)表示。采用 Q 检验和计算 I^2 值定性定量评价各研究间异质性。当 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时认为异质性不显著, 采用固定效应模型合并数据。当异质性显著时即 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时, 则采用随机效应模型, 尽可能找出异质性来源, 并进行亚组分析; 即将 AA 组分为 TXA 和 EACA 组。如无法找出异质性来源, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。两组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

如图 1 所示, 最初分别从 PubMed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆中获得 289 篇英文文献, 无中文文献。通过阅读标题与摘要后排除 169 篇文献, 对排除后的 120 篇文献进行全文阅读, 通过阅读全文排除不符合纳入标准的文献 96 篇, 对筛选出的 24 篇文献进行再次分析, 排除 6 篇重复研究文献及未提供充分数据的文献, 最终纳入 18 篇文献进行 Meta 分析, 文献全部为随机对照试验, 共 1571 例。18 篇纳入文献的筛选流程及结果见图 1; 基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献的方法学质量由改良 Jadad 量表评价, 9 篇文献的研究质量评分为 5 分, 6 篇为 4 分, 3 篇为 3 分。所有纳入研究均有明确的纳入和排除标准。纳入 18 篇研究均为 RCT。16 篇文献描述了随机分组与分配隐藏的方法, 其余 2 篇均未提

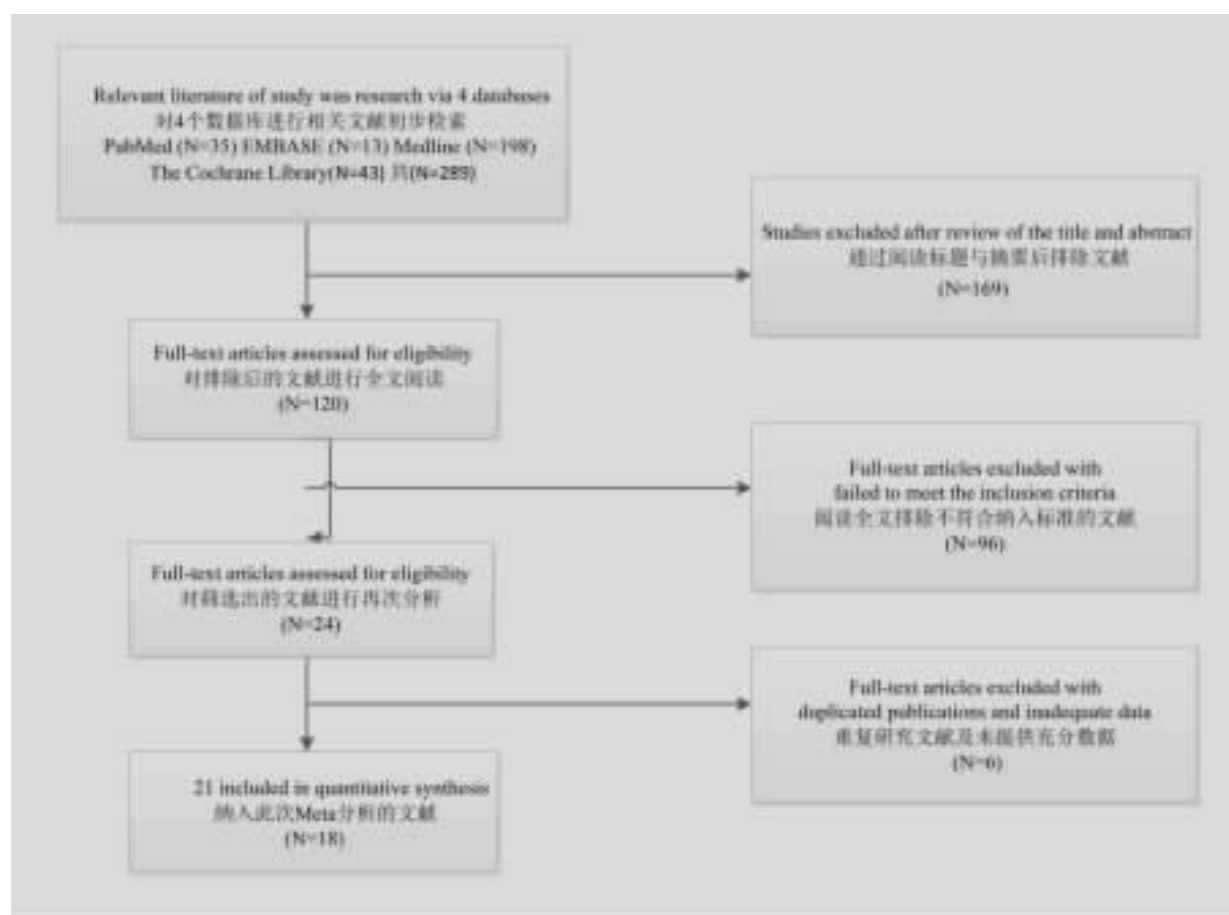


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow chart for inclusion of studies

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Main characteristics of studies included in the Meta-analysis

第一作者 发表年份 First author & year	年龄 Age (yr) (E/C)	研究 类型 Study & de- sign	国家 Country	文献质 量评价 Quality of Evidence adad	干预 措施 Interven- tion	病例数 (试验组/ 对照组) Simple size (AG/CG)	药物剂量 Dose loading+ continuous infusion	疾病 类型 Disease	手术 类型 Proce- dure
Neilipovitz ^[7] 2001	(9-18) 14.1±2.1/13.7±2.5	RCT	Canada	5	TXA	30(22/18)	10mg/kg+1mg/kg/h	Scoliosis	SF
pineda ^[8] 2004	(11-18) 13.5±1.6/14.5±1.3	RCT	USA	5	EACA	36(19/17)	100mg/kg+10mg/kg/h	Scoliosis	SF
Thompson ^[9] 2005	(11-18) 13.3±1.3/14.5±1.6	RCT	USA	5	EACA	59(28/31)	100mg/kg+10mg/kg/h	Scoliosis	SF
Sethna ^[10] 2005	(8-18) 13.6±1.8/14.0±2.0	RCT	USA	5	TXA	44(23/21)	100mg/kg+10mg/kg/h	Scoliosis	SF
Elwatidy ^[11] 2008	(4-86) 51.5±19.0/49.7±21.0	RCT	KSA	3	TXA	64(32/32)	2g+100mg/h adults 30mg/kg+1mg/kg/h children	UP	Spinal surgery
Wong ^[12] 2008	(18-82) 56.8±16.2/50.0±16.2	RCT	Canada	4	TXA	147(73/74)	10mg/kg+1mg/kg/h	UP	SF
Taghaddomi ^[13] 2009	40.4±7.6/42.6±10.42	RCT	Iran	4	TXA	80(40/40)	15mg/kg+6mg/kg/h	Non- scoliosis	Hernial disc resection
Verma ^[14] 2010	10-80	RCT	USA	5	TXA EACA	390(130/ 260)	TXA:10mg/kg+1mg/ kg/h EACA:100mg/kg+ 10mg/kg/h	Scoliosis Deformity	SF
Tsutsumimoto ^[15] 2011	(33-84) 68.8±11.0/65.8±11.8	RCT	Japan	4	TXA	40(20/20)	15mg/kg	cervical spondylo- sis	Cervical lamino- plasty
Farrokhi ^[16] 2011	45.5±11.6/51.4±11.6	RCT	Iran	3	TXA	76(38/38)	10mg/kg+1mg/kg/h	Scoliosis	SF
Xu ^[17] 2012	(>18) 19.1±3.2/18.8±4.3	RCT	China	4	TXA Batrox- obin	40(20/20)	20mg/kg+10mg/kg/h 0.02U/kg+0.02U/kg/ 2h	Scoliosis	SF
Wang ^[18] 2013	(60-78) 63.1±4.0/62.0±4.6	RCT	China	4	TXA	60(30/30)	15mg/kg	Degenera- tion lumbar instability with stenosis Scoliosis	Non-SF
Gozl ^[19] 2013	18-80	RCT	USA	4	TXA EACA	52(38/14)	TXA:10mg/kg+1mg/ kg/h EACA:100mg/kg+ 10mg/kg/h	Spinal deformity	SF
Verma ^[20] 2014	(<18) 15.30±2.37/14.61± 1.89	RCT	USA	5	TXA EACA	125(78/47)	TXA:10mg/kg+1mg/ kg/h EACA:100mg/kg+ 10mg/kg/h	Scoliosis	SF
Halanski ^[21] 2014	(<18)13.2/13.9	RCT	USA	5	TXA EACA	47(22/25)	100mg/kg+10mg/kg/h 100mg/kg+10mg/kg	Spinal deformity	SF
Peters ^[22] 2015	(18-80)60/47	RCT	USA	5	TXA EACA	51(38/13)	TXA:10mg/kg+1mg/ kg/h EACA:100mg/kg+ 10mg/kg/h	Spinal deformity	SF
Raksakietisak ^[23] 2015	(18-65) 52.6±12.8/53.1±11.7	RCT	Thai- land	3	TXA	80(40/40)	15mg/kg+15mg/kg	Scoliosis	SF
Verma ^[24] 2015	18-80	RCT	USA	5	TXA	150(75/75)	High dose 50mg/ kg+20mg/kg/h Low dose 10mg/kg+ 1mg/kg/h	Spinal deformity	SF

注: AG, 抗纤维蛋白溶解药组; CG, 对照组; SF, 脊柱融合术; Non-SF, 脊柱非融合术; SD, 脊柱畸形; UP, 未提供; TXA, 氨甲环酸; EACA, 氨基己酸

Note: AG, antifibrinolytic group; CG, control group; SF, spinal fusion; Non-SF, non-spinal fusion; SD, spinal deformity; UP, unprovided; TXA, tranexamic acid; EACA, epsilon aminocaproic acid

及随机分组与分配隐藏。

2.3 疗效比较

2.3.1 总失血量 共 10 项研究 [8-11,13,15,18,19,21,22] 报道了总失血量情况。(1)TXA 组 VS. Placebo 组中纳入患者 343 例, TXA 组 183 例, Placebo 组 160 例。各研究间具有统计学异质性 ($P=0.05$, $I^2=51\%$), $P>50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 围术期总失血量 Placebo 组高于 TXA 组, 两组比较差异有统计学意义 [$SMD=-0.95$; 95% CI: (-1.28, -0.62), $P<0.00001$]。(2) EACA 组 VS. Placebo 组中纳入患者 160 例, EACA 组 85 例, Placebo 组 75 例。各研究间具有统计学异质性 ($P=0.76$, $I^2=0\%$), $P>50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 围术期总失血量 Placebo 组高于 EACA 组, 两组比较差异有统计学意义 [$SMD=-0.91$; 95% CI: (-1.24, -0.58), $P<0.00001$]。(3)TXA 组 VS.EACA 组中纳入患者 123 例, TXA 组 60 例, EACA 组 63 例。各研究间具有统计学异质性 ($P=0.06$, $I^2=64\%$), $P>50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 围术期总失血量 TXA 与 EACA 组两组比较差异无统计学差异 [$SMD=0.13$; 95% CI: (-0.47, -0.73), $P=0.67$](图 2)。

2.3.2 术中失血量 共 13 项研究 [7-9,11,14-19,22-24] 报

道了术中失血量情况。(1)TXA 组 VS.Placebo 组中纳入患者 780 例, TXA 组 395 例, Placebo 组 385 例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.10$, $I^2=36\%$), $P\leq 50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 术中失血量 Placebo 组高于 TXA 组, 两组比较差异有统计学意义 [$SMD=-0.47$; 95% CI: (-0.66, -0.29), $P<0.00001$]。(2)EACA 组 VS. Placebo 组中纳入患者 320 例, EACA 组 165 例, Placebo 组 155 例。各研究间具有统计学异质性 ($P=0.0002$, $I^2=79\%$), $P>50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 术中失血量 Placebo 组高于 EACA 组, 两组比较差异有统计学意义 [$SMD=-1.01$; 95% CI: (-1.56, -0.47), $P<0.0003$]。(3)TXA 组 VS.EACA 组中纳入患者 186 例, TXA 组 93 例, EACA 组 93 例。各研究间具有统计学异质性 ($P=0.28$, $I^2=21\%$), $P<50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 术中失血量 TXA 组高于 EACA 组, 两组比较差异具有统计学差异 [$SMD=0.47$; 95% CI: (0.13, 0.81), $P=0.007$](图 3)。

2.3.3 术后引流量 共 8 项研究 [8-11,15,18,20,22,23] 报道了术后引流量情况。(1)TXA 组 VS.Placebo 组中纳入患者 299 例, TXA 组 147 例, Placebo 组 152 例。各研究间有统计学异质性 ($P=0.04$, $I^2=$

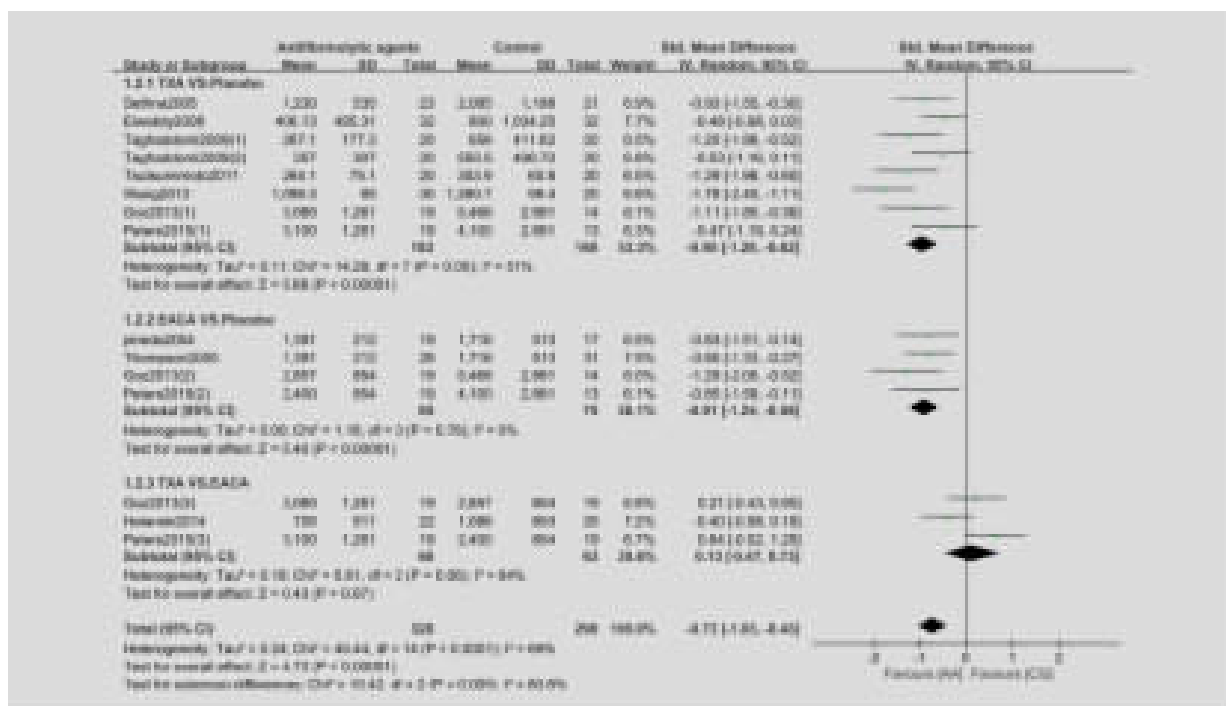


图 2 围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药对总失血量影响的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of the effect of antifibrinolytic agents on total blood loss

61%), $P > 50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 术后引流量 Placebo 组高于 TXA 组, 两组比较差异有统计学意义 [$SMD = -0.74$; 95% CI: $(-1.13, -0.34)$, $P = 0.0002$]。 (2) EACA 组 VS. Placebo 组中纳入患者 216 例, EACA 组 108 例, Placebo 组 108 例。各研究间具有统计学异质性 ($P = 0.003$, $I^2 = 79\%$), $P > 50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 术后引流量 Placebo 组高于 EACA 组, 两组比较差异有统计学意义 [$SMD = -0.80$; 95% CI: $(-1.44, -0.16)$, $P = 0.01$]。 (3) TXA 组 VS. EACA 组中纳入患者 68 例, TXA 组 32 例, EACA 组 36 例。各研究间具有统计学异质性 ($P = 0.03$, $I^2 = 79\%$), $P > 50\%$, 故采用随机效应模型进行系统评价。分析结果示, 术后引流量 TXA 组与 EACA 组两组比较差异无统计学差异 [$SMD = 0.06$; 95% CI: $(-1.02, 1.14)$, $P = 0.92$] (图 4)。

2.3.4 总输血量 共 7 项研究^[7,10,11,14,16,17,24]报道了总输血量情况, 纳入患者 574 例, AA 组 290 例, CG 组 284 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.05$, $I^2 = 50\%$), $P < 50\%$, 故采用固定效应模型进行系统评价。分析结果示, 总输血量 AA 组少于

CG 组, 两组比较差异具有统计学意义 [$SMD = -0.51$; 95% CI: $(-0.67, -0.34)$, $P < 0.00001$] (图 5)。

2.3.5 术中输血事件 共 4 项研究^[8,12,22,23]报道了术中输血事件情况, 纳入患者 327 例, AA 组 170 例, CG 组 157 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.13$, $I^2 = 44\%$), $P < 50\%$, 故采用固定效应模型进行系统评价。分析结果示, 术中输血事件 AA 组与 CG 组两组比较差异无统计学意义 [$RR = 0.91$; 95% CI: $(0.68, 1.21)$, $P = 0.52$] (图 6)。

2.3.6 术后输血事件 共 6 项研究^[8,11,12,19,22,23]报道了术后输血事件情况, 纳入患者 289 例, AA 组 152 例, CG 组 137 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.14$, $I^2 = 38\%$), $P < 50\%$, 故采用固定效应模型进行系统评价。分析结果示, 术后输血事件 AA 组少于 CG 组, 两组比较差异具有统计学意义 [$RR = 0.44$; 95% CI: $(0.31, 0.62)$, $P < 0.00001$] (图 7)。

2.3.7 手术时间 共 8 项研究^[7,10-12,15-18]报道了手术时间情况, 纳入患者 511 例, AA 组 258 例, CG 组 253 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.59$, $I^2 = 0\%$), $P < 50\%$, 故采用固定效应模型进行系统评

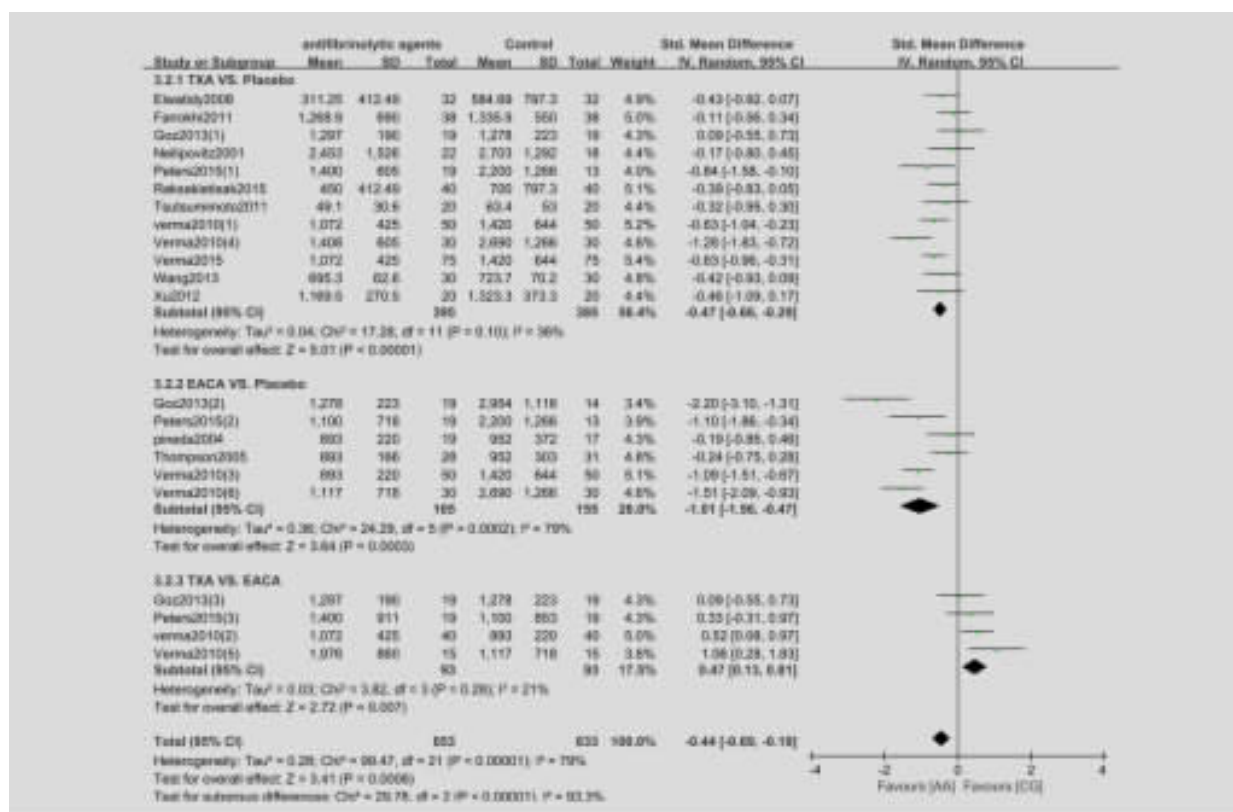


图3 围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药对术中失血量影响的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of the effect of antifibrinolytic agents on intraoperative blood loss

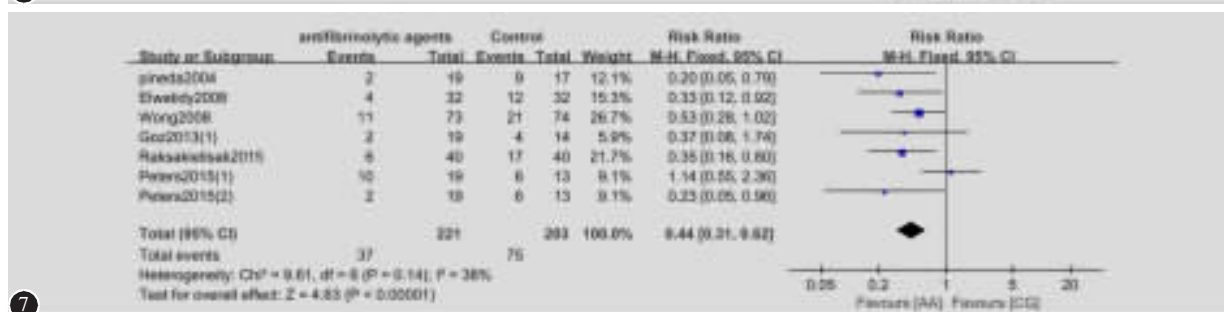
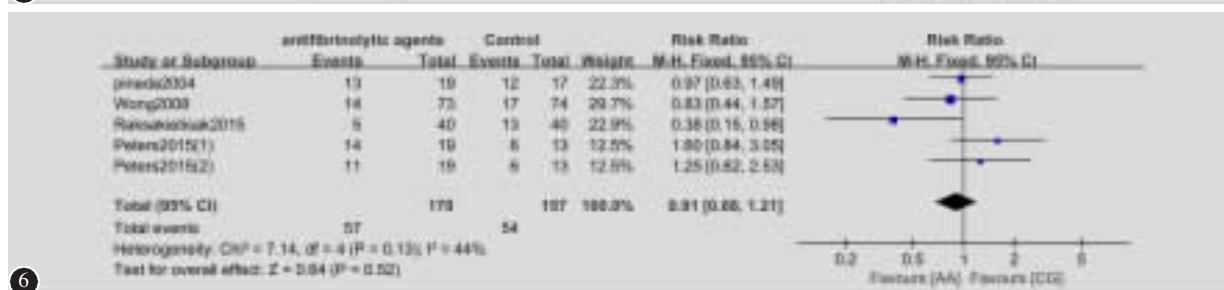
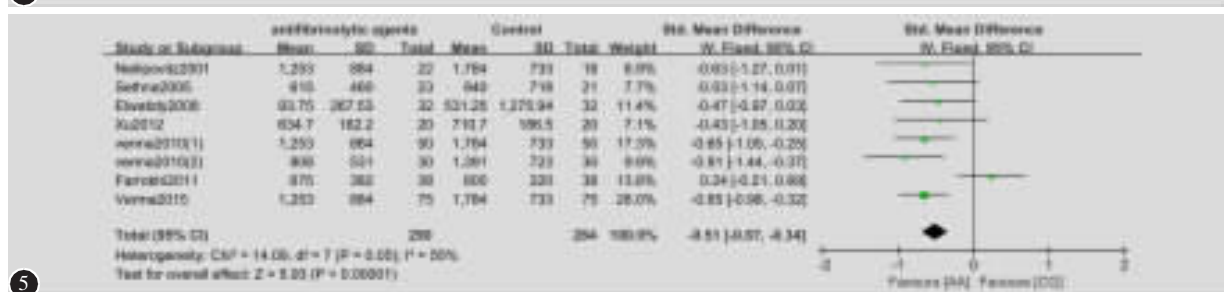
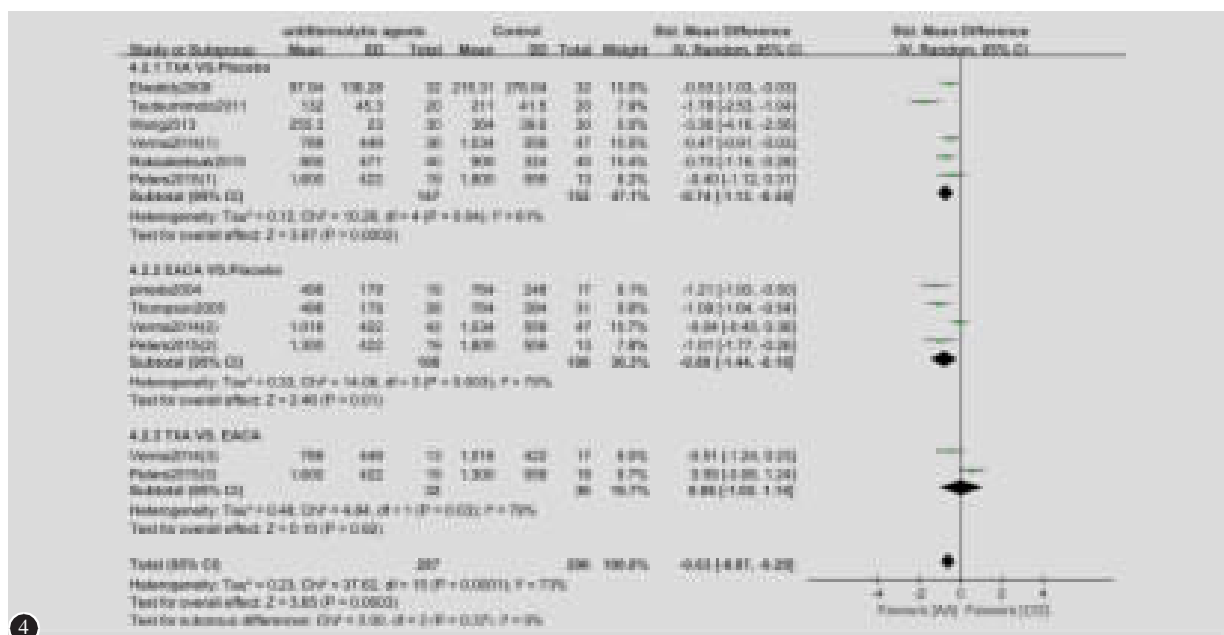


图 4 围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药对术后引流量影响的 Meta 分析 图 5 围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药对总输血量影响的 Meta 分析 图 6 围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药对术中输血事件影响的 Meta 分析 图 7 围术期静脉应用抗纤维蛋白溶解药对术后输血事件影响的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the effect of antifibrinolytic agents on postoperative blood loss(hemovac out put) **Figure 5** Meta-analysis of the effect of antifibrinolytic agents on total blood transfusion **Figure 6** Meta-analysis of the effect of antifibrinolytic agents on intraoperative transfusion **Figure 7** Meta-analysis of the effect of antifibrinolytic agents on postoperative transfusion

原因可能因为二者的止血原理相似,虽在降低总失血量上有所不同,但所造成的差异不足以产生统计学意义。但 Peter 等^[22]研究发现,EACA 较 TXA 具有更好的止血效果。同样,Goz^[19]发现在大于 50 岁以上的人群中应用 EACA 与 TXA 进行对照,结果显示 EACA 的止血效果优于 TXA,而在小于 50 岁的人群中对比研究未发现二者具有统计学意义。在探究 TXA 与 EACA 对术中出血量的研究中发现,TXA 与 EACA 较空白对照组均能明显减少术中失血量,与以往报道不同,本次研究发现在 TXA 与 EACA 对比中,EACA 在减少术中失血的作用优于 TXA。从药代动力学角度分析可能是因为 EACA 达到血药浓度峰值不足 120min,且生物利用度为 80%~100%,而 TXA 达到血药浓度峰值约 180~300min,生物利用度为 30%~56%^[32]。纳入文献的手术时间窗为 89.4~420min,平均手术时间为 249.6min,故从时间角度分析可知,在相同时间内 EACA 先于 TXA 达到血药浓度峰值,且 EACA 生物利用度高于 TXA。故在术中 EACA 较 TXA 能够更早的发挥止血作用。但是,也有研究报道^[19~22]在减少术中出血量时二者无统计学差异。如何减少术中出血对患者及术者具有重要意义。减少术中失血不仅能处于应激状态中的患者维持血流动力学稳定,保持术野清晰,而且对维持组织器官灌注及术后转归具有重要作用。在术后引流量的研究中发现,TXA 与 EACA 能明显减少术后引流量但 EACA 作用不如 TXA 明显,两者比较无统计学差异。分析原因可能是由于:EACA 按 100mg/kg 给药其在组织内抗纤溶活力可维持约 16h,14%~35%在肝脏代谢,代谢后 11%为脂肪酸;86%于 4~6h 经肾脏排出。TXA 按 10mg/kg 给药其抗纤溶活力可维持 7~8h,组织内 17h,尿内 48h。90%于 24h 从肾脏排出。在术后 24h 时间内 EACA 先于 TXA 经肾脏排出,长时止血效应不如 TXA,故可能为 EACA 术后不及 TXA 的原因。本研究中共 6 项研究报道了总输血量情况,结果显示 TXA 与 EACA 明显减少总输血量,但两者在术中输血事件中无统计学差异,而能降低术后输血事件发生。在用药剂量方面,Elwatidy 等^[11]应用 TXA 剂量 (10mg/kg+1mg/kg/h) 明显高于常规用量,在各类型脊柱手术中对成人应用剂量为 TXA (2g+100mg/h),儿童 (30mg/kg+1mg/kg/h),发现其可以降低 49%的出血与 80%的输血且未出现不

良事件。经过对文献分析,TXA 用量一般为 10~20mg/kg+1mg/kg/h,EACA 用量一般为 100mg/kg+10mg/kg/h,但根据手术复杂程度的不同也有将 TXA 用量加大至 100mg/kg,而维持剂量则变化情况较大,可以根据实际情况进行选择。另有纳入的 3 篇文献^[12,19,22]共 7 例出现不良反应,AG 组 5 例,3 例肺栓塞,1 例心肌梗死,1 例不明原因死亡;CG 组 2 例患者,1 例出现肺栓塞,1 例深静脉血栓。

受方法学质量及纳入研究样本量较少的影响,本研究存在一定局限。首先,纳入的文献只有英文 RCT 文献,且队列研究未纳入,可能出现语言偏倚和选择偏倚。其次,纳入的文献大多是关于治疗脊柱侧凸的研究,1 篇为颈椎手术,其余为常规腰椎融合术式,手术类型及复杂难易程度不同有可能会增大研究间的异质性,尽管采取随机效应模型对异质性大的数据进行合并,仍会干扰整体判断。尽管如此,本研究仍可以为脊柱手术临床应用 TXA 及 EACA 提供一定循证学依据。今后需要进行更多大样本前瞻性临床研究继续补充循证学依据,在未来的研究中可将 TXA 及 EACA 的用量把握及两者对多种术式的止血作用为切入点进一步研究。

4 参考文献

1. Baldus CR, Bridwell KH, Lenke LG, et al. Can we safely reduce blood loss during lumbar pedicle subtraction osteotomy procedures using tranexamic acid or aprotinin? A comparative study with controls[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2010, 35(2): 235-239.
2. Urban MK, Beckman J, Gordon M, et al. The efficacy of antifibrinolytics in the reduction of blood loss during complex adult reconstructive spine surgery [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2001, 26(10): 1152-1156.
3. Tzortzopoulou A, Cepeda M S, Schumann R, et al. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 16 (3): CD006883.
4. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, et al. Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting and Risk of Death[J]. N Engl J Med, 2008, 358(8): 771-783.
5. Okubadejo GO, Bridwell KH, Lenke LG, et al. Aprotinin may decrease blood loss in complex adult spinal deformity surgery, but it may also increase the risk of acute renal failure[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2007, 32(20): 2265-2271.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary

- [J]. *Controlled Clinical Trials*, 1996, 17(1): 1–12.
7. Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, et al. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(1): 82–87.
 8. Florentino-Pineda I, Thompson GH, Poe-Kochert C, et al. The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis: the results of a prospective, randomized double-blind study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2004, 29(3): 233–238.
 9. Thompson GH, Florentino-Pineda I, Poe-Kochert C. The role of amicar in decreasing perioperative blood loss in idiopathic scoliosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2005, 30(17 Suppl): S94–99.
 10. Sethna NF, Zurawski D, Brustowicz RM, et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery[J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(4): 727–732.
 11. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, et al. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2008, 33(24): 2577–2580.
 12. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, et al. Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5): 1479–1486.
 13. Taghaddomi RJ, Mashhadiezhad H, Attar ARS, et al. The effect of intravenous tranexamic acid on blood loss in lumbar hernial disc resection under inhalation and total intravenous anesthesia[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2009, 11(3): 265–270.
 14. Verma K, Errico TJ, Vaz KM, et al. A prospective, randomized, double-blind single-site control study comparing blood loss prevention of tranexamic acid (TXA) to epsilon aminocaproic acid (EACA) for corrective spinal surgery [J]. *BMC Surg*, 2010, 10: 13.
 15. Tsutsumimoto T, Shimogata M, Ohta H, et al. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in cervical laminoplasty: a prospective randomized study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2011, 36(23): 1913–1918.
 16. Farrokhi MR, Kazemi AP, Eftekharian HR, et al. Efficacy of prophylactic low dose of tranexamic acid in spinal fixation surgery: a randomized clinical trial[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23(4): 290–296.
 17. Xu C, Wu A, Yue Y. Which is more effective in adolescent idiopathic scoliosis surgery: batroxobin, tranexamic acid or a combination[J]? *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(1): 25–31.
 18. Wang Q, Liu J, Fan R, et al. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss of degenerative lumbar instability with stenosis in posterior approach lumbar surgery: a randomized controlled trial[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(9): 2035–2038.
 19. Goz V, Slobodyanyuk K, Cheriyan T, et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective randomized controlled trial[J]. *Spine J*, 2013, 40(8): S1–16.
 20. Verma K, Errico T, Diefenbach C, et al. The relative efficacy of antifibrinolytics in adolescent idiopathic scoliosis: a prospective randomized trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(10): e80.
 21. Halanski MA, Cassidy JA, Hetzel S, et al. The efficacy of Amicar versus tranexamic acid in pediatric spinal deformity surgery: a prospective, randomized, double-blinded pilot study[J]. *Spine Deform*, 2014, 2(3): 191–197.
 22. Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective, randomized controlled trial[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2015, 40(8): E443–449.
 23. Raksakietisak M, Sathitkammanee B, Srisaen P, et al. Two doses of tranexamic acid reduce blood transfusion in complex spine surgery: a prospective randomized study [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2015, 40(24): E1257–1263.
 24. Verma K, Kohan E, Ames CP, et al. A comparison of two different dosing protocols for tranexamic acid in posterior spinal fusion for spinal deformity: a prospective, randomized trial[J]. *Int J Spine Surg*, 2015, 9: 65.
 25. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery?[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(5): 1034–1046.
 26. Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, et al. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2005, 5: 19.
 27. Meurer WJ. Tranexamic acid reduced mortality in trauma patients who were bleeding or at risk for bleeding [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(6): JC3.
 28. Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4654–4666.
 29. Eaton MP, Alfieri GM, Sweeney DM, et al. Pharmacokinetics of ϵ -Aminocaproic Acid in Neonates Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(5): 1002–1009.
 30. Makhija N, Sarupria A, Kumar Choudhary S, et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic Acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(6): 1201–1207.
 31. Coats T, Hunt B, Roberts I, et al. Antifibrinolytic agents in traumatic haemorrhage[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e64.
 32. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010, 18(3): 132–138.
- (收稿日期:2016-11-08 修回日期:2017-01-23)
(英文编审 蒋欣/贾丹彤)
(本文编辑 彭向峰)