

临床论著

氨甲环酸应用于腰椎后路椎间融合术的安全性和有效性

王 峰^{1,2}, 王静成^{2,3}, 南利平^{1,2}, 周诗丰^{2,3}, 刘 洋^{1,2}, 蔡同川^{1,2}, 王曙光^{1,2}, 陈 东^{2,3},
冯新民^{2,3}, 张 亮^{2,3}

(1 大连医科大学研究生院 116000 大连市; 2 江苏省苏北人民医院脊柱外科 225001 扬州市;
3 扬州大学临床医学院 225001 扬州市)

【摘要】目的:评价静脉滴注氨甲环酸(TXA)应用于腰椎后路椎间融合术(PLIF)的安全性和有效性。**方法:**2017 年 1 月~2017 年 7 月收治的腰椎椎管狭窄症需行单节段 PLIF 的患者 98 例,根据纳入标准及排除标准,最终纳入年龄在 18~70 周岁、腰腿痛或间歇性跛行症状反复发作、严重影响生活、且经 3 个月以上正规保守治疗无效、无重要脏器严重功能障碍者 58 例。随机分为 TXA 组和对照组,其中 TXA 组 30 例,男 16 例,女 14 例,平均年龄 60.5±6.3 岁;对照组 28 例,男 15 例,女 13 例,平均年龄 62.1±4.2 岁。TXA 组在手术切皮前 15min 按照 15mg/kg 静脉滴注 TXA,并于第 1 剂 TXA 滴注完成后 8h 再予等量 TXA 缓慢静脉滴注;对照组在相同时间点滴注等量生理盐水。统计两组患者的一般资料、手术时间、总失血量、显性失血量、隐性失血量、术中失血量、术后 24h 内引流量及术后 24h 至引流管拔出时引流量等;同时监测患者手术前后血细胞分析、凝血功能、纤溶指标、肝肾功能、炎症指标;记录血栓形成、神经损伤、脑脊液漏等药物及手术相关并发症发生情况;通过日本骨科协会(Japanese Orthopedic Association,JOA)评分、Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index,ODI)、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale/score,VAS)及植骨融合率分析手术效果。**结果:**TXA 组患者的总失血量(894±324ml)、显性失血量(380±109ml)、术中失血量(197±70ml)、术后 24h 内引流量(134±58ml)及术后 24h 至引流管拔出时引流量(50±28ml)均明显少于对照组(1339±330ml、815±226ml、266±78ml、381±136ml 及 168±66ml),差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组隐性失血量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在手术前后凝血功能、肝肾功能及炎症指标等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但 TXA 组术后纤维蛋白(原)降解产物较对照组明显降低($P<0.05$)。两组患者无下肢静脉血栓及肺栓塞等药物相关严重并发症发生,两组患者均未出现切口感染、神经损伤及脑脊液漏等手术相关并发症。两组患者术后 1、3、12 个月的 JOA、ODI 及 VAS 评分均较术前明显改善($P<0.05$),但两组间比较无统计学差异($P>0.05$)。术后 12 个月两椎间椎间植骨融合率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**静脉应用 TXA 在不增加不良事件发生风险的前提下可以有效减少 PLIF 手术围手术期失血量及术后引流量。

【关键词】氨甲环酸;腰椎后路椎间融合术;失血量;纤溶指标;炎症指标

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.06

中图分类号:R681.5,R937 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2019)-05-0422-09

The effectiveness and safety of tranexamic acid in posterior lumbar interbody fusion: a placebo-controlled randomized study/WANG Feng, WANG Jingcheng, NAN Liping, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2019, 29(5): 422-430

【Abstract】 Objectives: To assess the efficacy and safety of intravenous tranexamic acid(TXA) during posterior lumbar interbody fusion(PLIF). **Methods:** From January 2017 to July 2017, single level PLIF surgery was performed in 58 patients with lumbar stenosis who met the inclusion criteria, after failure of conservative treatment in our hospital. They were divided into TXA group(30 cases, 16 males and 14 females, average age

基金项目: 国家自然科学基金(81401830); 江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016342); 江苏省妇幼健康科研重点资助项目(F201801)

第一作者简介:男(1993-),医学硕士,研究方向:脊柱外科

电话:(0514)87373342 E-mail:wangfeng342423@163.com

通讯作者:张亮 E-mail:zhangliang6320@sina.com

60.5±6.3 years) and control group(28 cases, 15 males and 13 females, average age 62.1±4.2 years) by using random number table method. In the TXA group, an intravenous TXA at the dosage of 15mg/kg was respectively given at 15 minutes before skin incisions and 8 hours later. The equal amount of normal saline was given in the control group. The base line information, the operation time, total blood loss, visible blood loss, hidden blood loss, intraoperative blood loss, drainage volume within 24 hours after surgery and drainage volume form 24 hours after operation to the drainage pulling out were recorded. The blood cell analyses, coagulation function, pre-thrombosis markers, liver and renal function, inflammation markers were also recorded. The operative outcomes were evaluated by Japanese Orthopaedic Association(JOA), Oswestry disability index(ODI), visual analogue scale(VAS) and the rate of intervertebral bone graft fusion. **Results:** There were significantly less total blood loss(894±324ml), visible blood loss(380±109ml), intraoperative blood loss(197±70ml), drainage volume within 24 hours after surgery (134±58ml), drainage volume form 24 hours after operation to the drainage pulling out(50±28ml) in the TXA group than those(1339±330ml, 815±226ml, 266±78ml, 381±136ml and 168±66ml) in the control group($P<0.05$). However, there was no significantly difference between the two groups in hidden blood loss. There was no significant difference in live and renal function, coagulation function or inflammation markers between the two groups during the perioperative period, while the fibrinogen degradation product was significantly lower in the TXA group. There was no serious complication occurred in the two groups. There was no significant difference in the JOA, ODI or VAS score at preoperation, 1 month, 3 months and 12 months after operation between the two groups. And there was no difference in the rate of intervertebral bone graft fusion between the two groups at 12 months after operation. **Conclusions:** Intravenous TXA can effectively decrease perioperative blood loss without increasing the risk of complication in PLIF surgery.

[Key words] Tranexamic acid; Posterior lumbar intervertebral fusion; Blood loss; Fibrinolysis markers; Inflammation markers

[Author's address] Postgraduate School, Dalian Medical University, Dalian, 116000, China

腰椎管狭窄症是临床最常见的疾病之一,严重影响患者生活质量,保守治疗无效后应选择手术治疗^[1]。腰椎后路椎间融合术(posterior lumbar interbody fusion, PLIF)由于手术技术成熟、治疗效果明确及融合率高等优点而被广泛应用于腰椎椎管狭窄症的治疗^[2]。PLIF 手术中需剥离较大面积的肌肉组织,同时还需完成椎板减压及椎间隙的处理,手术创伤较大;同时松质骨面渗血及椎管内静脉丛损伤又难以术中彻底止血,而人体自身的凝血系统形成的局部血栓又会被激活的纤溶系统溶解而止血失效,这些均会造成患者围手术期失血较多。我们前期研究也发现,PLIF 手术围手术期总失血量及隐性失血量分别高达 1066~1467ml 及 451~623ml^[3]。围手术期贫血不仅会延长住院时间,增加术后感染及死亡的风险,影响患者术后康复及生活质量^[4];还可能会增加异体输血率,由此导致输血相关不良事件的发生风险增加^[5]。减少围手术期失血不仅可以降低硬膜外血肿的发生率,还可以促进伤口愈合及术后早期康复^[6]。因此减少 PLIF 围手术期失血量具有重要临

床意义。

研究^[7]发现,手术会导致纤维蛋白溶解的短暂级联激活,从而增加围手术期失血。氨甲环酸(Tranexamic acid, TXA)作为一种人工合成的抗纤维蛋白溶解剂,可以通过竞争性阻断纤溶酶原、纤维蛋白溶酶和组织型纤溶酶原激活物的赖氨酸结合位点,达到阻止纤维蛋白溶解和血块降解,从而减少围手术期失血^[8-9]。TXA 在血液保护方面的安全性和有效性在心脏及关节置换等手术中已得到证实^[10-14],但以往有关 TXA 用于脊柱手术的研究较少, TXA 能否安全有效地减少 PLIF 手术失血量目前仍存在争议^[15-17]。本研究旨在评价 PLIF 手术治疗腰椎椎管狭窄症的围手术期静脉应用 TXA 的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经扬州大学临床医学院伦理委员会批准通过,所有患者均在术前签署知情同意书。选择 2017 年 1 月~2017 年 7 月扬州大学临床医学院

收治的因腰椎椎管狭窄症需行单节段 PLIF 的患者。纳入标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)腰腿痛或间歇性跛行症状明显,反复发作,严重影响工作和生活者;(3)CT 及 MRI 提示与症状及体征相符的单节段腰椎椎管狭窄;(4)诊断明确后,经至少 3 个月以上正规保守治疗(如严格卧床休息、牵引、理疗及药物治疗等)无效者;(5)无 TXA 过敏者;(6)自愿加入本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)既往有腰椎手术史者;(2)术前凝血功能异常;(3)癫痫、静脉血栓栓塞病史;(4)严重的肝肾功能不全(任何一种肝功能指标超过正常值上限 2 倍,肌酐清除率 $<15\text{ml/min}$);(5)心、脑血管疾病史(心梗、脑梗、心绞痛、心房纤颤或者休克病史);(6)术前血红蛋白 $<100\text{g/L}$ 或术前 1 个月内发生大出血;(7)术前仍在服用抗凝药;(8)术前 7d 内使用过抗血小板药物、溶栓药物、活血化瘀中成药、止血药物及止血用血浆制品;(9)围手术期使用增加血红蛋白水平作用的药物(如促红细胞生成素);(10)哺乳及妊娠妇女;(11)精神或法律上的残疾患者;(12)伴有其他可能影响其生存的严重疾病。根据纳入标准及排除标准,最终 58 例患者入选本研究。根据随机数表法将 58 例患者随机分为 TXA 组(30 例)和对照组(28 例),术前签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者手术方式均采用全身麻醉下的单节段 PLIF 手术,所有手术均由同一组医师完成。参考既往文献^[15-18],TXA 组于手术切皮前 15min 静脉输注加有 15mg/kg TXA(妥塞敏,山东普德药业有限公司,规格 0.25g)的生理盐水 100ml,15min 输注完毕。并于第一剂输注完毕后 8h,再予等量等浓度 TXA 缓慢静脉滴注。对照组于相同时间点静脉滴注等量生理盐水。术中及术后血红蛋白浓度 $<70\text{g/L}$ 输注悬浮红细胞,术后引流量 $\leq 50\text{ml}$ 时拔出引流管,术后鼓励患者早期行下肢主动活动,患者下地活动前予肢体气压治疗以预防血栓形成,拔除引流管后在支具保护下下床活动。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 记录两组患者性别、年龄、体重指数、血栓形成风险 Autar 评分、合并症、个人史、手术节段及手术时间。

1.3.2 失血量及引流量 (1)总失血量:根据患者身高、体重及红细胞压积,通过 Gross 方程^[19]和

Nadler 方程^[20]计算。(2)显性失血量:术中失血量+术后引流量。(3)隐性失血量:总失血量-显性失血量。(4)术中失血量:依据吸引器中的液体总量减去术中冲洗水用量及血染纱布统计术中出血量(一块纱布浸透按 50ml 血计算)。(5)术后引流量:术后 24h 引流量及术后 24h 至引流管拔出时的引流量。

1.3.3 血常规及凝血功能及纤溶指标 术前 1d 及术后 1d、3d 的血红蛋白浓度(Hgb)、红细胞压积(HCT)、国际标准比值(PT-INR)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)及纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。

1.3.4 炎症指标及肝肾功能 术前及术后 3d 的 C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Cre)及尿素氮(BUN)。

1.3.5 手术疗效比较 (1)记录两组患者术前、术后 1、3 及 12 个月的日本骨科协会(Japanese Orthopedic Association,JOA)评分、Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index,ODI)、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale/score,VAS);(2)术后 12 个月时通过腰椎正侧位 X 线片上融合节段间有连续骨小梁通过、椎体与植骨界面无间隙,过伸过屈位 X 线片上融合节段无活动为植骨融合评估标准,评估椎间植骨融合率。

1.3.6 输血例数 给予术中及术后血红蛋白浓度 $<70\text{g/L}$ 输注悬浮红细胞,记录输血例数。

1.3.7 并发症发生情况 (1)术前及术后 1 周复查双下肢血管超声,如术后出现下肢肿胀、胸痛咯血等症状,立即行血管超声及肺动脉 CTA 检查;(2)术后若患者症状不缓解或加重,则复查腰椎 MRI 以排除硬膜外血肿;(3)术后观察患者是否出现切口感染、脑脊液漏、神经损伤、癫痫等并发症发生情况;(4)术后 12 周通过门诊或电话随访询问是否出现深静脉血栓、肺栓塞、脑卒中、癫痫及症状加重等临床表现,同时观察患者是否出现食欲减退、恶心、呕吐等不良反应。

1.4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 23.0 进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,Shapiro-Wilk 检验判断样本是否符合正态分布,独立样本 t 检验及非参数检验比较组间差异,计数资料比较采用卡方检

验、校正卡方检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究最终共纳入研究对象 58 例, 其中女性 27 例, 男性 31 例, 年龄 42~68 岁。两组患者在性别、年龄、BMI、血栓形成风险 Autar 评分、合并症、个人史、手术节段及手术时间等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 失血量及引流量

与对照组比较, TXA 组术后总失血量、显性失血量及术中失血量均明显减少 (均 $P < 0.05$), 但两组间隐性失血量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, TXA 组术后 24h 引流量及术后 24h 至引流管拔出时的引流量均明显减少 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 血常规、凝血功能及纤溶指标

两组患者术后 1d、3d 的 Hgb 及 HCT 较术前均下降, 术后各时间点两组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。两组患者手术前后的 PT-INR、PT、APTT 及 PLT 计数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 4)。两组患者术后 1d、3d 的 D-D、FIB 及 FDP 较术前均明显上升 ($P < 0.05$), 但两组间术前及术后各时间点 D-D 及 FIB 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), TXA 组术后各时间点 FDP 较对照组降低, 差异有统计学意义 ($P > 0.05$, 表 5)。

2.4 炎性指标及肝肾功能

两组患者术后第 3 天 CRP 及 NEUT% 较术前明显上升 ($P < 0.05$), 但各个时间点两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者术前及术后第 3 天的肝肾功能指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 6)。

2.5 手术疗效

两组患者术后 1、3、12 个月的 JOA 评分、ODI 评分及 VAS 评分均较术前有明显改善 ($P < 0.05$), 但两组间术前及术后各时间点比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 7)。术后 12 个月两组植骨融合率均为 100%, 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 输血情况及并发症

TXA 组无异体输血, 对照组 1 例患者行异体

输血, 两组输血率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者术后第 1 周复查双下肢血管彩超均未见深静脉血栓形成, 仅对照组发生肌间静脉血栓 1 例, 两组静脉血栓发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。围手术期两组患者均未发生肺栓塞、脑卒中、癫痫、神经损伤、切口感染、脑脊液漏等并发症及药物相关不良反应。术后 12 周电话随访两组患者均未出现下肢肿胀、四肢抽搐、无力

表 1 两组患者基本资料比较

Table 1 Comparison of demographic information between the two groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
性别 (男/女) Gender (Male/Female)	15/13	16/14
年龄 (岁) Age	62.1±4.2	60.5±6.3
体重指数 BMI (kg/m ²)	25.2±1.9	24.7±2.6
血栓形成风险评分 Autarscore	10.2±1.4	10.3±1.3
合并症 Comorbidity		
高血压 Hypertension	7	6
糖尿病 Diabetes mellitus	2	3
个人史 Personal history		
吸烟 Smoking	4	4
饮酒 Drinking	2	3
手术节段 Surgical segment		
L2-L3	1	2
L3-L4	8	7
L4-L5	17	18
L5-S1	2	3
手术时间 (min) Operation time	123±14	120±14

表 2 两组患者失血量及引流量比较 ($\bar{x} \pm s$, ml)

Table 2 Comparison of blood loss and volume of drainage between the two groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
总失血量 Total blood loss	1339±330	894±324 ^①
显性失血量 Visible blood loss	815±226	380±109 ^①
隐性失血量 Hidden blood loss	524±269	513±290 ^①
术中失血量 Intraoperative blood loss	266±78	197±70 ^①
引流量 Volume of drainage		
24h 内 Within 24 hours	381±136	134±58 ^①
24h 后 After 24 hours	168±66	50±28 ^①

注: ①与对照组比较 $P < 0.05$

Note: ①Compared with control group, $P < 0.05$

表 3 两组患者血液学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Hematology related indicators between

different groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
血红蛋白 (g/L) Hgb		
术前 Pre-operation	152.6±13.8	145.9±15.0
术后 1d 1d post-operation	119.6±14.7	126.6±10.6 ^①
术后 3d 3d post-operation	111.2±19.0	120.3±8.6 ^①
红细胞压积 (%) HCT		
术前 Pre-operation	36.0±4.7	38.4±3.0
术后 1d 1d post-operation	36.1±4.7	38.4±3.0 ^①
术后 3d 3d post-operation	33.2±4.4	36.0±2.5 ^①

注: ①与对照组比较 $P < 0.05$ Note: ①Compared with control group, $P < 0.05$ 表 4 两组患者凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Coagulation function between different groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) PT-INR		
术前 Pre-operation	1.02±0.09	1.01±0.06 ^①
术后 1d 1d post-operation	1.07±0.06	1.05±0.06 ^①
术后 3d 3d post-operation	1.03±0.05	1.06±0.04 ^①
凝血酶原时间 (s) PT		
术前 Pre-operation	12.6±1.49	13.01±1.08 ^①
术后 1d 1d post-operation	13.28±0.77	13.08±0.93 ^①
术后 3d 3d post-operation	13.04±0.87	13.09±0.90 ^①
部分凝血活酶时间 (s) APTT		
术前 Pre-operation	34.88±4.40	36.25±5.15 ^①
术后 1d 1d post-operation	36.59±3.75	37.76±4.55 ^①
术后 3d 3d post-operation	37.68±4.01	36.81±4.17 ^①
血小板计数 ($\times 10^9/L$) PLT		
术前 Pre-operation	169.50±30.24	193.53±71.79 ^①
术后 1d 1d post-operation	148.68±38.26	160.10±48.15 ^①
术后 3d 3d post-operation	145.71±35.02	164.33±40.33 ^①

注: ①与对照组比较 $P > 0.05$ Note: ①Compared with control group, $P > 0.05$

及胸痛咯血等并发症。

3 讨论

3.1 TXA 的作用机制及安全性

TXA 是赖氨酸的合成衍生物,其化学结构与赖氨酸相似,能与纤溶酶原的赖氨酸结合位点可逆性结合形成复合体从而竞争性抑制纤溶酶原吸附纤维蛋白,阻断纤维蛋白上赖氨酸残基与纤溶酶重链相互作用,从而保护纤维蛋白不被纤溶酶原降解^[8,11]。脊柱手术围手术期失血的原因是多因素的,其中纤溶活性的增加和椎静脉损伤是主要因素, TXA 可通过抑制纤维蛋白溶解及稳定血凝块从而有效减少围手术期出血^[8]。本研究中两组患者术后 FIB、FDP 及 D-D 水平较术前均明显升高,由于 TXA 抑制纤溶作用, TXA 组患者术后的 FDP 水平较对照组明显降低,且差异有统计学意义,说明 PLIF 手术后 TXA 可以持续抑制纤溶系统。

虽然 TXA 血液保护作用明确,但其在抑制纤溶的同时又有导致纤溶酶系统活性不足,从而增加血栓形成的风险。通常认为在关节置换手术后

表 5 两组患者纤溶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Fibrinolytic indexes between different groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
D-二聚体 ($\mu g/ml$) D-D		
术前 Pre-operation	0.63±0.63	0.86±0.92
术后 1d 1d post-operation	1.79±0.63 ^①	1.54±1.21 ^①
术后 3d 3d post-operation	1.93±0.80 ^①	1.55±1.33 ^①
纤维蛋白原 (g/L) FIB		
术前 Pre-operation	3.10±0.66	2.97±0.41
术后 1d 1d post-operation	3.22±0.68 ^①	3.38±0.87 ^①
术后 3d 3d post-operation	4.72±1.28 ^①	5.34±1.21 ^①
纤维蛋白原降解产物 (mg/L) FDP		
术前 Pre-operation	2.64±0.87	2.58±1.03
术后 1d 1d post-operation	14.68±3.54 ^①	12.97±2.41 ^{①②}
术后 3d 3d post-operation	8.75±3.45 ^①	7.08±2.67 ^{①②}

注: ①与术前比较 $P < 0.05$; ②与对照组比较 $P < 0.05$ Note: ①Compared with pre-operation, $P < 0.05$; ②Compared with control group, $P < 0.05$

深静脉血栓及肺栓塞的发生率会明显增高,但在髋膝关节置换手术中局部及静脉使用 TXA 以减少出血,结果也并未发现血栓发生率增高^[21,22]。目前已有多项研究证明脊柱手术使用 TXA 不会增加血栓形成风险^[9,14,15],且大样本的荟萃分析研究结果也支持这一观点^[9,23]。本研究在术后长达 12 周的随访中,除对照组出现 1 例肌间静脉血栓外, TXA 组未出现一例深静脉血栓、肺栓塞及脑卒中等并发症,同时 TXA 组患者手术后 PT、PT-INR 及 APTT 较术前无明显变化,说明 TXA 在减少出血的同时并不影响患者的凝血功能。

抑肽酶由于其存在导致肾功能衰竭等风险而

表 6 两组患者炎症指标及肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Inflammation markers, liver function and renal function between different groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
C 反应蛋白 (mg/L) CRP		
术前 Pre-operation	2.04±1.51	1.86±1.47 ^①
术后 3d 3d post-operation	65.49±25.05 ^②	59.32±19.80 ^{①②}
中性粒细胞百分比 (%) NEUT%		
术前 Pre-operation	62.64±6.68	64.28±6.30 ^①
术后 3d 3d post-operation	71.33±4.80 ^②	73.48±7.42 ^{①②}
谷丙转氨酶 (U/L) ALT		
术前 Pre-operation	25.75±9.16	23.60±6.71 ^①
术后 3d 3d post-operation	16.43±8.92	19.80±5.77 ^①
谷草转氨酶 (U/L) AST		
术前 Pre-operation	24.64±4.16	22.90±4.85 ^①
术后 3d 3d post-operation	22.57±9.17	22.30±4.47 ^①
肌酐 (μmol/L) Cre		
术前 Pre-operation	79.57±14.72	79.03±8.95 ^①
术后 3d 3d post-operation	70.57±17.60	69.00±9.10 ^①
尿素氮 (mmol/L) BUN		
术前 Pre-operation	5.51±1.04	5.07±1.24 ^①
术后 3d 3d post-operation	4.70±1.76	4.79±1.68 ^①

注:①与对照组比较 $P>0.05$;②与术前比较 $P<0.05$

Note: ①Compared with control group, $P<0.05$; ②Compared with pre-operation, $P<0.05$

被禁用^[24],因此 TXA 的肝肾安全性更加受到人们重视。TXA 在静脉给药后 1h 达到血药浓度高峰,其在 1h、3h 及 24h 的清除率分别约为 30%、45% 及 90%,且 95%以上在尿液中以原型排除^[25]。Irl 等^[26]研究 TXA 在心脏手术中的作用时发现,应用 TXA 的患者有 5.9%出现肾功能衰竭。解京明等^[16]研究发现 100mg/kg 的大剂量 TXA 用于脊柱矫形手术,围手术期肾功能指标无明显差异,且 TXA 组中未出现急性肾功能衰竭。在本研究中, TXA 组术后肾功能指标 (Cre 及 BUN)、肝功能指标 (AST 及 ALT)较术前无明显变化,且均在正常范围内,说明 TXA 在 PLIF 手术中应用对肝肾功

表 7 两组患者手术效果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 7 Treatment therapeutic effect between different groups

	对照组 (n=28) Control group	TXA 组 (n=30) TXA group
JOA 评分 JOA score		
术前 Pre-operation	12.82±2.54	12.50±2.24 ^①
术后 1 个月 1 month post-operation	19.36±2.82 ^②	18.63±3.42 ^{①②}
术后 3 个月 3 months post-operation	22.21±3.13 ^②	22.97±3.25 ^{①②}
术后 12 个月 12 months post-operation	24.79±3.18 ^②	25.10±3.29 ^{①②}
ODI 评分 ODI score		
术前 Pre-operation	41.54±6.63	42.03±6.41 ^①
术后 1 个月 1 month post-operation	37.68±6.23 ^②	37.17±6.22 ^{①②}
术后 3 个月 3 months post-operation	18.75±7.00 ^②	18.03±7.35 ^{①②}
术后 12 个月 12 months post-operation	15.64±6.45 ^②	14.36±5.34 ^{①②}
VAS 评分 VAS score		
术前 Pre-operation	6.03±0.84	6.10±1.03 ^①
术后 1 个月 1 month post-operation	3.07±0.98 ^②	3.17±0.83 ^{①②}
术后 3 个月 3 months post-operation	1.79±1.26 ^②	1.60±1.13 ^{①②}
术后 12 个月 12 months post-operation	1.32±0.86 ^②	1.36±1.00 ^{①②}

注:①与对照组比较 $P>0.05$;②与术前比较 $P<0.05$

Note: ①Compared with control group, $P<0.05$; ②Compared with pre-operation, $P<0.05$

症。在本研究中, TXA 组并无任何患者出现癫痫症状, 但这也可能与本研究纳入的样本量少且无高龄患者有关。

另外, 两组患者术后 JOA 评分、ODI 评分、VAS 评分均较术前明显改善, 但两组间比较无明显差异, 且在术后植骨融合率及手术相关并发症发生方面两组亦无明显差异, 说明在单节段 PLIF 手术中应用氨甲环酸均可以取得满意的临床效果, 氨甲环酸的使用并未对手术疗效产生不良影响。

因此我们认为首剂 15mg/kg 及首剂使用 8h 后的再次 15mg/kg 剂量的 TXA 在非高龄 PLIF 手术中使用是相对安全的, 不过仍需大样本的研究进一步证实。而患者的年龄增加及接受心脏手术可能会增加癫痫的发生^[16]。因此, 高龄患者使用 TXA 的安全性仍有待进一步研究。

3.2 TXA 用于 PLIF 手术的有效性及其意义

腰椎后路手术区血供丰富, 手术出血量大、自体输血率高, 围手术期平均输血量高达 1000~2000ml^[27]。脊柱手术患者术前贫血率高达 21%~24%^[28], 围手术期贫血会增加患者术后感染率及死亡率^[4], 影响术后康复及生活质量^[29]。我们前期研究发现 PLIF 手术的围手术期总失血量高达 1066~1467ml^[3]。多项研究表明 TXA 能有效减少腰椎后路手术的失血量^[14-17]。本研究同样发现与对照组比较, TXA 组总失血量下降 33.2%, 显性失血量下降 53.4%, 说明 TXA 可有效减少术中出血, 从而可能降低因术中出血较多导致手术视野不清晰而增加的手术风险。减少引流量有助于尽早拔除引流管, 减少患者卧床时间及住院时间, 有利于患者康复。本研究发现 TXA 组术后引流量减少 66.5%, 其中 TXA 不仅能降低患者术后 24h 内引流量, 还能减少术后 24h 后甚至 48h 后的引流量。说明 TXA 可以显著减少 PLIF 术后总失血量及术后引流量, 同时在药物浓度下降到有效血浆浓度以下后仍能发挥一定的后续作用。

脊柱融合术隐性失血量约占总失血量的 40%^[27], 我们前期研究同样发现 PLIF 手术的围手术期隐性失血量高达 451~623ml^[3]。目前隐性出血的具体机制尚不明确, 考虑与溶血反应导致的血红蛋白丢失、手术部位积血及伤口渗血等因素有关^[27]。陈林建等^[30]研究发现在多节段腰椎内固定手术中, TXA 并不能减少隐性失血。在本研究中,

TXA 组隐性失血量较对照组虽减少, 但两组比较差异并无统计学意义, 这可能与 TXA 能够稳定血凝块从而较少血肿形成及术后常规放置引流导致手术部位无法形成积血有关。

硬膜外血肿是 PLIF 术后的严重并发症^[6]。虽然本研究中两组患者在住院期间及术后随访均未出现血肿形成, 但可能也存在血肿体积小、无明显症状而未被发现的可能。但 TXA 理论上可通过抑制纤维蛋白溶解, 稳定血凝块, 从而降低硬膜外血肿和皮下血肿形成的风险^[14-18]。另有研究认为 TXA 可以降低术后炎症因子水平^[31], 但本研究中两组患者术后炎症指标比较差异并无统计学意义。Cheriyian^[9]及王超等^[32]的循证医学研究证实使用 TXA 可显著降低脊柱手术输血患者比例。本研究按照原卫生部印发的《临床输血技术规范》, 术后 Hb<70g/L 时即输血, 但并未发现两组患者在输血率方面存在显著差异, 其原因可能与本研究选取的单节段 PLIF 手术失血量不多有关, 同时样本量较小也可能是另一个原因。但理论上而言, 术后失血量的减少可以降低术后输血的可能性, 从而减少输血相关并发症, 节约医疗资源。因此还需多节段 PLIF 手术及大样本病例来进一步研究 TXA 与 PLIF 手术输血率之间的相关性。

3.3 TXA 使用方案选择

在正常生理情况下, 人体凝血与纤溶系统平衡, 手术开始后血管受损形成血凝块, 纤溶系统激活, 纤维蛋白吸附纤溶酶原及其激活物, 增加围手术期出血^[7]。因此在纤维蛋白溶解激活前选择合适的 TXA 给药时间至关重要^[33]。Wang 等^[34]在腰椎后路手术切皮前 15min 给予 15mg/kg 的 TXA 静脉滴注, 结果发现使用 TXA 后可以明显减少围手术期失血量。Kushioka 等^[17]在 PLIF 手术切皮前 15min 给予 2000mg TXA 静脉滴注, 结果发现 TXA 应用术后失血量及总失血量明显减少。Farrokhi 等^[35]在脊柱内固定手术麻醉诱导时给予 10mg/kg 负荷剂量的 TXA 静脉滴注, 然后以 1mg/kg/h 维持至手术结束, 结果同样发现使用 TXA 后总失血量明显减少。由此可见目前国内外报道脊柱外科手术术前使用 TXA 的时间多集中于切皮前 5~30min。

在药物使用剂量上, TXA 作为一种抗纤溶药物, 理论上而言剂量越大、血药浓度越高, 减少出血的效果更好, 然而血栓事件风险也会随之上升。

目前国内外文献报道的脊柱手术中 TXA 的使用剂量差异很大,减少围手术期失血的效果也千差万别。Yee 等^[36]研究表明,在体外环境中完全抑制纤维蛋白溶解所需的最低 TXA 剂量成人为 17.5 μ g/kg,儿童为 6.54 μ g/kg,尚不清楚在体内条件下所需 TXA 的最低有效剂量。Kim 等研究发现小剂量 TXA (5mg/kg)并不能有效减少围手术期总失血量,而大剂量 TXA (10mg/kg)可在不增加血栓形成风险前提下显著减少围手术期失血量,降低输血患者比例^[15]。特别是在脊柱矫形手术中,已有研究证实大剂量 TXA (100mg/kg)可有效减少围手术期失血而不增加不良事件发生率^[16]。Hui 等^[37]通过荟萃分析研究发现,高剂量 TXA 能显著降低术中失血量、围手术期异体输血率及手术时间,而低剂量组则无法达到这一效果。这可能与低剂量 TXA 仅能抑制纤溶酶原活化,而高剂量 TXA 可直接抑制纤溶酶的蛋白溶解酶活性有关^[38]。

因此,针对本研究中选取的单节段 PLIF 而言,综合国内外文献^[19,14-18,34,35]及国内专家共识^[39],遵循在有效剂量前提下的安全性及剂量体现个体化差异的原则,本研究选择在 PLIF 手术切皮前 15min 给予 15mg/kg 的 TXA 静脉滴注,可保证术中 TXA 的有效血药浓度;同时考虑到 TXA 抗纤溶的有效浓度为 1 μ g/ml,药物半衰期约为 80min,单剂量给药后组织抗纤溶活性虽可维持 16h,但其血清抗纤溶活性仅可维持 7~8h^[40],且术后 24h 内引流量较多^[15],为维持药物的血清抗纤溶活性,减少术中难以发现的小血管出血及肌肉组织的渗血,因此于第 1 剂 TXA 使用完毕后 8h,再予等量 TXA 静脉滴注以维持其血清抗纤溶活性。结果证实 TXA 组患者在术后总失血量、显性失血量、术中失血量及术后引流量方面较对照组均明显下降,同时在随访期间并未出现血栓、癫痫及肾功能衰竭等并发症,说明针对单节段 PLIF 手术而言,本研究中 TXA 的使用时间和剂量是安全有效的。

3.4 本研究的局限性

本研究仍存在一些不足之处:首先,本研究纳入病例数仅有 58 例,由于围手术期并发症发生率较低,样本量较少可能不足以发现所有并发症,后续仍需大样本高质量的随机对照研究。其次,本研究纳入的患者平均年龄仅有 61 岁,且均为单节段的 PLIF 手术,对于高龄及多节段 PLIF 手术使用

TXA 的安全性及有效性尚需要大样本量高质量的随机对照试验进一步研究。再次,由于静脉造影为有创性检查,故单纯采用双下肢彩超检查深静脉血栓存在一定的偏倚。

综上所述,静脉应用 TXA 可有效减少单节段 PLIF 手术患者围手术期总失血量、显性失血量、术中失血量及术后引流量,但不会增加肝肾功能衰竭、凝血功能障碍及血栓形成等严重并发症的发生风险,值得临床推广使用。

4 参考文献

1. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, et al. The prevalence of tandem spinal stenosis and its characteristics in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study[J]. Eur Spine J, 2017, 26(10): 2529-2535.
2. Liu X, Wang Y, Qiu G, et al. A systematic review with meta-analysis of posterior interbody fusion versus posterolateral fusion in lumbar spondylolisthesis[J]. Eur Spine J, 2014, 23(1): 43-56.
3. 张圣飞, 张亮, 张志强, 等. PLIF 手术隐性失血危险因素分析[J]. 实用骨科杂志, 2018, 24(8): 673-676.
4. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, et al. Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery[J]. Am J Med, 2016, 129(3): 315-323.
5. Elsamadicy AA, Adogwa O, Vuong VD, et al. Association of intraoperative blood transfusions on postoperative complications, 30-day readmission rates, and 1-year patient-reported outcomes[J]. Spine, 2017, 42(8): 610-615.
6. Anno M, Yamazaki T, Hara N, et al. The incidence, clinical features, and a comparison between early and delayed onset of postoperative spinal epidural hematoma[J]. Spine, 2019, 44(6): 420-423.
7. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, et al. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations[J]. Anesthesiology, 2018, 128(3): 657-670.
8. Adigweme, Obinna O, Lee, et al. Tranexamic acid: the new gold standard?[J]. Techniques in Orthopaedics, 2017, 32(1): 17-22.
9. Cheriyan T, Maier SP2nd, Bianco K, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis[J]. Spine J, 2015, 15(4): 752-761.
10. Goobie SM. Tranexamic acid: still far to go[J]. Br J Anaesth, 2017, 118(3): 293-295.
11. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery[J]. N Engl J Med, 2018, 379(8): 731-742.
12. Dastrup A, Pottegard A, Hallas J, et al. Perioperative tranexamic acid treatment and risk of cardiovascular events

- or death after total hip arthroplasty: a population-based cohort study from national Danish databases [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(20): 1742-1749.
13. Palanisamy JV, Das S, Moon KH, et al. Intravenous tranexamic acid reduces postoperative blood loss after high tibial osteotomy[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476(11): 2148-2154.
14. 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.
15. Kim KT, Kim CK, Kim YC, et al. The effectiveness of low-dose and high-dose tranexamic acid in posterior lumbar interbody fusion: a double-blinded, placebo-controlled randomized study[J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(11): 2851-2857.
16. 解京明, 李韬, 王迎松, 等. 大剂量氨甲环酸用于脊柱矫形手术的安全性和有效性[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(1): 48-54.
17. 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.
18. Wang W, Duan K, Ma M, et al. Tranexamic acid decreases visible and hidden blood loss without affecting prethrombotic state molecular markers in transforaminal thoracic interbody fusion for treatment of thoracolumbar fracture-dislocation [J]. *Spine*, 2018, 43(13): E734-E739.
19. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58(3): 277-280.
20. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults[J]. *Surgery*, 1962, 51(2): 224-232.
21. Kim C, Park SS, Dhotar HS, et al. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a retrospective case series[J]. *Can J Surg*, 2017, 60(5): 311-315.
22. 张岩, 阙泉, 张军伟, 等. 氨甲环酸结合引流管夹闭减少全膝关节置换出血的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(4): 643-649.
23. 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.
24. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery[J]. *Jama*, 2007, 297(5): 471-479.
25. Kovesi T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure[J]. *Vox Sang*, 2003, 84(1): 2-10.
26. Irl H, Kratzer S, Schwerin S, et al. Tranexamic acid impairs hippocampal synaptic transmission mediated by gamma aminobutyric acid receptor type A [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 49-55.
27. Wen L, Jin D, Xie W, et al. Hidden blood loss in posterior lumbar fusion surgery: an analysis of risk factors [J]. *Clin Spine Surg*, 2018, 31(4): 180-184.
28. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, et al. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multi-centre, observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(3): 160-167.
29. Sim YE, Sim SD, Seng C, et al. Preoperative anemia, functional outcomes, and quality of life after hip fracture surgery [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(8): 1524-1531.
30. 陈林建, 李朝晖, 蓝国波. 氨甲环酸对多节段腰椎内固定术围手术期失血量控制及安全性的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(5): 672-675.
31. 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.
32. 王超, 张璐, 张龙, 等. 氨甲环酸用于脊柱手术的有效性和安全性 Meta 分析[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(6): 498-503.
33. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, 83(5): 702-705.
34. 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.
35. 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.
36. Yee BE, Wissler RN, Zanghi CN, et al. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro [J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(4): 767-772.
37. 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.
38. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(2): 390-399.
39. 周宗科, 翁习生, 孙天胜, 等. 中国骨科手术加速康复——围术期血液管理专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2017, 10(1): 1-7.
40. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis [J]. *Drugs*, 1985, 29(3): 236-261.

(收稿日期:2019-01-10 末次修回日期:2019-03-08)

(英文编审 唐翔宇/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)