

复杂胫骨平台骨折术后多次静脉应用氨甲环酸的有效性及其安全性

王志猛^{1,2} 路遥² 王谦² 马腾² 李忠² 张堃² 雷利国³

【摘要】 目的 探讨复杂胫骨平台骨折(Schatzker V、VI)术后多次静脉应用氨甲环酸(Tranexamic acid, TXA)抑制纤溶及减少失血的安全性及有效性。方法 将2018年3月至2019年1月西安交通大学医学院附属红会医院骨科收治拟行手术,且符合本研究纳入与排除标准的70例复杂胫骨平台骨折病人,按照就诊顺序分为两组,每组各35例。对照组:松止血带前5~10 min静脉点滴TXA(15 mg/kg);观察组:松止血带前5~10 min静脉点滴TXA(15 mg/kg),术后3 h、6 h后各再次静脉追加1 g TXA。记录并比较两组病人的总失血量、隐性失血量、输血率、48 h引流量、纤溶水平、静脉血栓性疾病、术后伤口并发症等情况。结果 两组病人均无输血者。对照组总失血量为(792.86±202.86) ml,观察组为(692.29±124.90) ml;对照组隐性失血量为(318.01±83.41) ml,观察组为(266.29±60.98) ml;对照组术后48 h引流量为(277.14±129.24) ml,观察组为(207.14±124.35) ml;对照组术后24 h D-二聚体值为(5.16±4.23) mg/L,观察组为(3.98±1.42) mg/L;对照组术后24 h纤维蛋白降解产物为(4.38±3.41) mg/L,观察组为(3.98±1.11) mg/L;对照组术后伤口红肿渗出率1例(3.70%),观察组未发生术后伤口红肿渗出;以上指标两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组间术后下肢静脉血栓、肺栓塞及其他伤口并发症发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 对于Schatzker V、VI复杂胫骨平台骨折,术后3 h、6 h静脉追加1 g TXA,可以进一步抑制术后机体纤溶亢进,降低术后的总失血量、隐性失血量、48 h引流量,减少术后血红蛋白丢失,且不增加血栓性疾病发生风险。同时,TXA有一定的抗炎作用,能减少术后伤口红肿渗出的发生。

【关键词】 氨甲环酸;复杂骨折;抗纤溶;失血量

Efficacy and safety of multiple intravenous tranexamic acid in complex tibial plateau fractures. WANG Zhi-meng^{1,2}, LU Yao², WANG Qian², MA Teng², LI Zhong², ZHANG Kun², LEI Li-guo³. ¹Xi'an Medical University, Xi'an, 710068, China; ²Department of Orthopaedics, Honghui Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China; ³Department of Surgery, Binzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Binzhou 713500, China

Corresponding author: LEI Li-guo, E-mail: 1968580419@qq.com

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of multiple intravenous tranexamic acid (TXA) for anti-fibrinolysis and blood loss in complex tibial plateau fractures (Schatzker V and VI). **Methods** A prospective study was conducted on 70 patients with underwent complex tibial plateau fractures from March 2018 to January 2019 in Honghui Hospital. A dose of 15 mg/kg TXA was intravenously given in the control group and experimental group 10 to 15 min before loosening tourniquet, subsequently 2 doses of 1 g TXA added at 3rd and 6th h after the first administration in experimental group. Total blood loss, occult blood loss, hemoglobin, transfusion rate, fibrinolysis parameters, 48 h drainage flow, venous thromboembolism and complications were compared between the two groups. **Results** No transfusion was given in two groups. The total blood loss in the experimental group (692.29±124.90 ml) was significantly less than that in the control group (792.86±202.86 ml, $P < 0.05$). The occult blood loss in the experimental group (266.29±60.98 ml) was also less than in the control group (318.01±83.41 ml, $P < 0.05$). The 48-h drainage flow in the experimental

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2019.05.012

基金项目:陕西省自然科学基金(2017ZDXM-SF-009)

作者单位:1. 西安医学院,西安 710068;2. 西安交通大学医学院附属红会医院骨科,西安 710054;3. 彬州市中医医院外二科,陕西彬州 713500

通信作者:雷利国, E-mail: 1968580419@qq.com

group (207.14 ± 124.35 ml) was also less than in the control group (277.14 ± 129.24 ml, $P < 0.05$). The fibrin degradation products (FDP) [(3.98 ± 1.11) mg/L vs. (4.38 ± 3.41) mg/L, $P < 0.05$] and D-dimer [(3.98 ± 1.42) mg/L vs. (5.16 ± 4.23) mg/L, $P < 0.05$] in the experimental group were significantly reduced as compared with those in the control group at 24 h postoperatively ($P < 0.05$), but there was no statistically significant differences in FDP and D-dimer between two groups at 72 h postoperatively ($P > 0.05$). Rate of wound redness and excretion in the experimental group was significantly lower than in the control group [0 vs. 1 (3.70%), $P < 0.05$]. No significant difference was noted between two groups in another incidence of complications, such as venous thromboembolism, ecchymosis and swelling ($P > 0.05$). **Conclusion** Multiple intravenous injection of TXA in complex tibial plateau fractures does effectively inhibit fibrinolysis system and reduce blood loss, and it had some anti-inflammatory effects without increasing the risk of venous thromboembolism.

【Key words】 Tranexamic acid; Complex fractures; Anti-fibrinolysis; Blood loss

胫骨平台骨折多由直接或间接暴力损伤引起,属于常见的临床创伤骨折,以 Schatzker V、VI 较为常见^[1]。对于此类型复杂骨折,往往手术治疗后能较大提高病人的生活质量及改善膝关节功能^[2]。然而手术必然带来大量失血及纤溶亢进,因此临床医师在围手术期使用多种干预措施预防术后贫血的发生^[3],而抗纤溶治疗作为血液管理的重要一环,目前已受到越来越多的关注。氨甲环酸(Tranexamic acid, TXA)作为一种传统的抗纤溶药物,可以有效降低围术期的输血率、降低术中及术后的显性和隐形失血,且不增加下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生风险。但是,目前关于 TXA 在复杂胫骨平台骨折中最佳应用次数和时机仍未达成共识,且目前大部分方案都是术前单次应用 TXA^[4]。

本研究以在西安交通大学医学院附属红会医院拟行复杂胫骨平台骨折切开复位内固定病人为研究对象,前瞻性分析了术后多次使用 TXA 病人的围术期纤溶水平,对比分析不同 TXA 应用方案对病人的总失血量、血红蛋白(Hb)、输血率、血栓发生率及术后伤口并发症等情况的影响。目的在于评价术后多次应用 TXA 的安全性及有效性,为临床提供参考。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准:①年龄 > 18 岁;②经影像学检查符合 Schatzke V、VI 分型标准;③术前无凝血功能障碍、Hb 无异常;④新鲜骨折,受伤至入院时间 < 1 周。

排除标准:①严重脑部、心脏、肝肾功能异常,不能耐受手术者;②患有血液系统疾病者;③病理性骨折及肿瘤病人;④患侧肢体有感染者;⑤有 TXA 及低分子肝素使用禁忌证者;⑥未接受手术者。

二、一般资料

本研究经西安交通大学附属红会医院伦理委员会批准,所有病人均签署知情同意书。纳入 2018 年

3 月至 2019 年 1 月收治的 Schatzker V、VI 骨折并接受手术治疗的 70 例病人,按纳入研究病人的就诊顺序,分为对照组和观察组。对照组:松止血带前 5~10 min 静脉点滴 TXA (15 mg/kg);观察组:松止血带前 5~10 min 静脉点滴 TXA (15 mg/kg),术后 3 h、6 h 后各再次静脉追加 1 g TXA。两组病人的年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、手术肢体侧别、吸烟史、美国麻醉医师协会(America Society of Anesthesiologists, ASA)、合并内科疾病情况、术前 Hb、术前 D-二聚体(D-dimer)和纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)之间的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05,表 1),具有可比性。

三、手术方法

所有病人均接受全身麻醉。手术由同一组高年资医师完成,均采用胫骨平台切开复位植骨内固定术,先取膝关节后内侧弧形切口显露内侧胫骨平台,再取膝关节前外侧弧形切口暴露外侧平台,直视下复位临时克氏针固定,内侧使用 T 型接骨板贴附固定,外侧选用 L 型接骨板固定,固定牢固后使用人工骨块植入骨折缺损处,生理盐水反复冲洗后留置引流管 2 根,缝合伤口并弹力绷带加压包扎后松止血带。手术开始前使用气囊式止血带,压力设置为 450 mmHg。

四、术后处理

观察组在术后 3 h、6 h 各静脉注射 1 g TXA,对照组不予处理。术后均抬高患肢,所有病人在手术期常规接受低分子肝素预防性抗凝治疗[速碧林(4 100 U, 1 次/d),葛兰素史克公司,英国]^[5],对于下肢静脉超声结果回报有血栓者改为 2 次/d。所有病人出院后至手术后 35 d 序贯口服利伐沙班行预防或治疗(预防:10 mg, 1 次/d;治疗:20 mg, 1 次/d)。麻醉清醒后行足部趾屈背伸训练,并按摩患肢。术后第 2 天,行主被动患肢功能锻炼。术后 48 h 引流管拔除后,在医师指导下助步器辅助下地适量活动,术

表1 两组病人一般资料比较

项目	对照组 (35例)	观察组 (35例)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别(例)				
男	20	22	0.238	0.626
女	15	13		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.00±12.72	46.11±15.17	0.481	0.490
BMI(例)				
> 25 kg/m ²	5	9	1.429	0.232
≤ 25 kg/m ²	30	26		
手术肢体(例)				
左侧	17	19	0.229	0.632
右侧	18	16		
吸烟(例)				
是	11	6	1.942	0.163
否	24	29		
ASA分级(例)				
I 分级	14	15	0.346	0.841
II 分级	19	17		
III 分级	2	3		
合并内科疾病(例)				
心脏病	3	4	2.090	0.352
高血压	7	5		
糖尿病	2	0		
术前 D-dimer ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	4.87±2.96	4.67±3.16	0.229	0.634
术前 FDP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	3.25±1.18	3.11±1.18	0.078	0.780
术前 Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	125.37±15.88	123.94±16.98	0.010	0.920

后 14 d 拆线。异体输血指征:①Hb < 70 g/L;②70 g/L < Hb < 100 g/L,且病人出现头晕、心悸、气喘、贫血等症状。

五、观察指标

①围术期失血量计算,术中失血量 = 吸引器瓶中的液体总量 - 术中冲洗液体量 + 纱布称重净增加重量,术中浸满一块纱布按 25 ml 计算。根据 Gross 方程式计算总失血量^[6],总失血量 = 术前血容量(PBV)×[术前红细胞比容(HCT) - 术后 HCT]。通过 Nadler 方程来计算 PBV^[7],PBV = K₁×h³ + K₂×W + K₃[h: 身高(m), W: 体重(kg)]。男性病人 K₁ = 0.3669, K₂ = 0.03219, K₃ = 0.6041; 女性病人 K₁ = 0.3561, K₂ = 0.03308, K₃ = 0.1833。隐性失血量 = 总失血量 + 输血量 - 术中出血量 - 术后引流量。②记录两组病人输血率。③记录两组病人术前、术后第 1 天及第 3 天 Hb, 术前及术后 24 h、72 h D-dimer 和 FDP。④术前、术后第 1、3 天及出院前行床旁下肢

超声检查,筛查有无 DVT;术后 4 周门诊复查有无 DVT。本次研究把下肢 DVT 分为深静脉血栓和肌间血栓两类观察。⑤观察记录术后伤口愈合、淤斑、肿胀情况。⑥术后不良事件应对措施:观察病人有无心慌、胸闷、胸部疼痛、咯血、口唇紫绀、股青肿及股白肿等相关临床症状,如果有超过以上两种症状者,紧急行 D-dimer、肺部 CT、血气分析,必要时行肺动脉造影及下肢静脉造影。如果出现肺栓塞及下肢弥漫性肿胀时及时申请会诊,必要时行溶栓及放置滤器治疗。

六、统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件(IBM 公司,美国)对数据进行分析,计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差方程的 Levene 检验或独立样本 t 检验;组间计数资料比较采用 χ^2 检验, P < 0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

一、有效性评价

(一)止血效果评价

两组止血带使用时间的差异无统计学意义(P > 0.05);观察组术后第 1 天、第 3 天 Hb 值均高于对照组,术后 48 h 引流量、总失血量、隐性失血量及住院时间均显著低于对照组,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2。两组病人均无输血者。

(二)纤溶水平对比评价

观察组病人术后 24 h 的 D-dimer 和 FDP 水平均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);两组病人术后 72 h D-dimer 和 FDP 水平对比,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 3。

表2 两组病人TXA有效性相关指标比较

指标	对照组 (35例)	观察组 (35例)	$\chi^2(t)$ 值	P值
止血带使用时间(例)				
< 90 min	10	7	0.699	0.403
> 90 min	25	28		
术后第1天Hb ($\bar{x}\pm s$,g/L)	104.60±10.49	113.34±11.96	3.251	0.002
术后第3天Hb ($\bar{x}\pm s$,g/L)	112.77±10.57	115.89±9.12	1.320	0.191
术后48h引流量 ($\bar{x}\pm s$,ml)	277.14±129.24	207.14±124.35	5.955	0.017
隐性失血量($\bar{x}\pm s$,ml)	318.01±83.41	266.29±60.98	-2.961	0.004
总失血量($\bar{x}\pm s$,ml)	792.86±202.86	692.29±124.90	-2.497	0.015
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	6.61±1.03	6.21±1.25	-2.737	0.007

二、安全性评价

本研究所有病人术前均无 DVT, 术前两组肌间静脉血栓发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后两组病人在第 1 天、第 3 天及出院前总血栓性疾病发生率比较, 差异无统计学意义; 所有病人在住院及术后复查随访期间均未出现肺栓塞; 观察组病人术后伤口红肿渗出发生率低于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组切口皮下淤斑肿胀的发生率经统计学分析差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 3 两组病人术后纤溶水平对比 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	D-dimer		FDP	
		术后 24 h	术后 72 h	术后 24 h	术后 72 h
观察组	35	3.98±1.42	3.64±1.53	3.98±1.11	3.61±1.87
对照组	35	5.16±4.23	3.28±1.25	4.38±3.41	4.02±2.20
<i>t</i> 值	-	6.390	-1.084	0.661	0.841
<i>P</i> 值	-	0.014	0.282	0.031	0.403

表 4 两组病人术后血栓、伤口并发症对比 [例(%)]

并发症	对照组 (35 例)	观察组 (35 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
术前肌间静脉血栓	3(8.57)	2(5.71)	0.215	0.643
术后第 1 天肌间静脉血栓	7(20.00)	4(11.43)	0.971	0.324
术后第 1 天深静脉血栓	1(2.86)	0	1.014	0.314
术后第 3 天肌间静脉血栓	11(31.43)	9(25.71)	0.280	0.597
术后第 3 天深静脉血栓	1(2.86)	1(2.86)	0.000	1.000
术后 4 周下肢静脉血栓	3(8.57)	2(5.71)	0.215	0.643
术后伤口并发症				
红肿渗出	1(2.86)	0	7.111	0.025
淤斑肿胀	6(17.14)	5(14.29)	0.108	0.743

讨 论

Schatzker V、VI 型胫骨平台骨折由于创伤大、累及内外侧髁、粉碎塌陷严重, 常需内外双切口入路, 行植骨加双钢板固定方能取得理想效果。由于膝关节周围血管丰富, 随着切口及暴露面积增加、止血带的使用, 常导致术中、术后隐性失血量增加。同时, 输血费用较高, 且存在血液制品短缺以及血液制品使用风险等情况。TXA 通过阻止纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合而抑制纤维蛋白溶解, 从而减少围手术期失血, 其止血效果已得到广大临床医师的认可^[4,8,9]。因此, TXA 的使用既节约了血液制品, 又降低了病人住院费用, 还在一定程度上解决床位紧张的现状, 非常符合我国国情。

芦北极等^[4]对 108 例膝关节周围骨折病人围术期应用 TXA 减少失血量的研究发现, 术前 30 min 按 15 mg/kg 静脉应用 TXA 后总失血量及隐性失血量均显著减少, 但术后引流量减少并不明显。因此, 对复杂胫骨平台骨折术后是否需继续静脉追加 TXA 治疗, 值得进一步深入研究。

一、有效性分析

研究发现, 静脉应用 TXA 后血浆浓度达到峰值的时间约为 5~15 min, 明显短于肌肉注射和口服^[10], 因此目前静脉应用已成为主流方案。Andersson 等^[11]对 TXA 的药代动力学研究发现, 其半衰期约为 3 h。而另有临床研究表明, 手术创伤所造成的机体纤溶亢进状态于术后 6 h 达到峰值, 且一直持续至术后 18~24 h^[12-14]。这一结果从侧面提示围手术期单次应用 TXA 不足以完全抑制术后的纤溶亢进, 术后有必要多次使用抑制纤溶进而减少围手术期的失血。Maniar 等^[15]研究发现, 行人工全膝关节置换术病人围手术期使用 3 次 TXA 的止血效果优于 1 次, 且至少使用 2 次 TXA 才能减少围术期总失血量。在本研究中, 对照组病人只在围手术期使用 1 次 TXA, 观察组病人在围手术期使用 3 次 TXA, 观察组的总失血量、隐性失血量及 48 h 总引流显著低于对照组, 与 Maniar 等^[15]结论一致。Xie 等^[12]研究发现, 相对于切口前及 3 h 后静脉应用 2 次 TXA (分别是 20 mg/kg 及 10 mg/kg), 第 1 剂后 6 h 再追加 1 次 TXA (10 mg/kg) 可以缩短病人的住院时间, 国内也有学者^[16-18]在对全膝关节置换术后多次静脉追加 TXA 的研究结果表明术后多次应用 TXA 可进一步缩短住院时间。本研究发现观察组住院时间较对照组减少约 0.4 d, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与上述文献得出同样结论。所以, 多次规律使用 TXA 可使病人体内一直保持有效的血药浓度, 对病人术后 Hb 的丢失也有一定的抑制作用, 有助于减少术后患肢的肿胀和早期功能康复锻炼^[18]。

复杂胫骨平台骨折术后机体纤溶亢进的激活是由术中手术创伤失血和止血带的使用所造成^[19], 因此监测术后纤溶水平的变化对 TXA 的使用具有重要的意义。本研究表明, 术后 3 h 及 6 h 各追加 1 次 TXA 静脉注射 (总量 1 g) 可显著降低术后机体的纤溶水平, 这也是观察组病人总出血量显著低于对照组的重要原因; 本研究中两组病人术后的 72 h D-dimer 和 FDP 水平比较, 差异无统计学意义, 也可证明复杂胫骨平台骨折术后多次静脉使用 TXA 是安全的。

二、安全性分析

TXA的药理作用是抑制体内纤溶系统,从而达到减少失血的目的,因此在理论上增加了静脉血栓栓塞症的危险^[20,21]。目前多数的临床实验是为了检验TXA的止血效果而非安全性,对于肺栓塞等罕见并发症而言,现在临床试验样本量均不能得出确定结论。在以往的研究中^[22-25],有学者认为TXA局部应用,其进入血液循环的比例低,因此局部应用的安全性更高,但是多数Meta分析显示在大骨科手术中无论局部、静脉或联合用药,静脉血栓栓塞症发生率的差异无统计学意义。Alshryda等^[26]认为TXA的应用可降低围手术期输血率从而减少血栓性疾病的发生。本次研究发现,两组病人无肺栓塞的发生,且下肢静脉血栓多以肌间静脉血栓为主。两组间DVT发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),即多次应用TXA并不会增加DVT在复杂胫骨平台骨折术后的发生风险。

另外,研究发现对照组术后伤口红肿渗出发生率(1例,2.86%)高于观察组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),与Xie等^[12]结论相同。笔者认为可能与以下两个因素有关:首先,有学者研究发现手术后切口并发症的发生与输血率有密切关系^[27],本研究中两组病人均未行输血治疗,从侧面解释了使用TXA术后伤口并发症降低的原因;其次,纤溶酶不仅仅有着促进单核细胞、血小板、内皮细胞活化的作用,其在刺激炎症介质释放及诱导相关促炎基因表达中也发挥着重要作用^[28,29],TXA正是通过抑制纤溶酶的活性发挥抗纤溶作用,所以TXA也具有潜在的抗炎作用。两组病人术后伤口淤斑肿胀比较,差异无统计学意义,笔者认为可能与所有病人术后患肢弹力绷带加压包扎存在一定的关系。

综上所述,对于Schatzker V、VI复杂胫骨平台骨折,术后3h、6h各静脉追加总量1g的TXA,可以进一步抑制术后机体纤溶亢进,降低术后的总失血量、隐性失血量及48h引流量,减少术后H_g丢失,且不增加血栓性疾病发生风险。同时,TXA有一定的抗炎作用,能减少术后伤口红肿渗出的发生。但是本研究样本量较小,尚需大样本的前瞻性随机对照研究来进一步验证。

参 考 文 献

[1] LaPrade MD, LaPrade CM, Hamming MG, et al. Intramedullary tibial nailing reduces the attachment area and ultimate load of the anterior medial meniscal root: a potential explanation for anterior knee pain in female patients and smaller patients [J]. Am J

- Sports Med, 2015, 43(7):1670-1675.
- [2] 陆黎明,刘进炼,张叶松,等.前后联合入路治疗复杂胫骨平台骨折的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2018,28(35):98-101.
- [3] Holt JB, Miller BJ, Callaghan JJ, et al. Minimizing blood transfusion in total hip and knee arthroplasty through a multimodal approach[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(2): 378-382.
- [4] 芦北极,赵云龙,霍维玲,等.氨甲环酸减少膝关节周围骨折围手术期失血的临床研究[J].中国矫形外科杂志,2019,27(2):137-140.
- [5] 中华医学会骨科学分会.中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J].中华骨科杂志,2016,36(2):65-71.
- [6] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution [J]. Anesthesiology, 1983, 58(3): 277-280.
- [7] Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty [J]. Int Orthop, 2011, 35(11): 1639-1645.
- [8] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid-A review of its use in surgery and other indications [J]. Drugs, 1999, 57(6):1005-1032.
- [9] Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of antifibrinolytic action of tranexamic acid [J]. Biochim Biophys Acta, 1981, 673(1): 75-85.
- [10] 胡旭栋,裴福兴,沈彬,等.氨甲环酸减少全膝关节置换术失血量的有效性和安全性评价[J].中国骨与关节外科,2013,6(S1):52-56.
- [11] Andersson L, Eriksson O, Hedlund PO, et al. Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases [J]. Urol Res, 1978, 6(2): 83-88.
- [12] Xie JW, Ma J, Yao H, et al. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial [J]. J Arthroplasty, 2016, 31(11): 2458-2464.
- [13] Blanić A, Bellamy L, Rhayem Y, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow up study [J]. Thromb Res, 2013, 131(1): 6-11.
- [14] 谢锦伟,姚欢,岳辰,等.初次髌、膝关节置换术后纤溶变化[J].中国矫形外科杂志,2016,24(10):931-936.
- [15] Maniar RN, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients [J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(9): 2605-2612.
- [16] 张少云,谢锦伟,黄强,等.全膝关节置换术后多次静脉应用氨甲环酸对纤溶活性及炎症反应的影响[J].中华骨科杂志,2017,37(23):1483-1489.
- [17] 许宏,张少云,雷一霆,等.全膝关节置换术后多次静脉应用氨甲环酸的有效性及其安全性[J].中国矫形外科杂志,2018,26(7):604-609.
- [18] 雷一霆,谢锦伟,曹国瑞,等.THA围手术期多次应用氨甲环酸的效果[J].中国矫形外科杂志,2017,25(23):2134-2138.
- [19] Clavé A, Fazilleau F, Dumser D, et al. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2012, 98(5): 484-490.
- [20] Alipour M, Tabari M, Keramati M, et al. Effectiveness of oral tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial [J]. Transfus Apher Sci, 2013, 49(3): 574-577.
- [21] Jain NP, Nisthane PP, Shah NA. Combined administration of systemic and topical tranexamic acid for total knee arthroplasty:

- can it be a better regimen and yet safe? A randomized controlled trial[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(2): 542-547.
- [22] Qi YM, Wang HP, Li YJ, et al. The efficacy and safety of intravenous tranexamic acid in hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Transl*, 2019. doi.org/10.1016/j.jot.2019.03.007.
- [23] 姚汝瞻, 王炳武, 潘洪发, 等. 创伤骨折手术应用氨甲环酸疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(3): 331-337.
- [24] Amer KM, Rehman S, Amer K, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in orthopaedic fracture surgery: a meta-analysis and systematic literature review [J]. *J Orthop Trauma*, 2017, 31(10): 520-525.
- [25] 陈校国, 肖扬, 伍旭辉, 等. 氨甲环酸用于创伤外科的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2016, 32(5): 469-473.
- [26] Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, et al. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2011, 93(12):1577-1585.
- [27] Carroll K, Dowsey M, Choong P, et al. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(2):130-135.
- [28] Kamio N, Hashizume H, Nakao S, et al. Plasmin is involved in inflammation via protease-activated receptor-1 activation in human dental pulp [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(10): 1974-1980.
- [29] Medcalf RL. Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(Suppl1): 132-142.

(收稿日期: 2019-05-10)

(本文编辑: 龚哲妮)