

本文引用格式:张天一,李立新,孔繁林,等.氨基己酸与氨甲环酸在全髋关节置换术中的临床疗效与输血成本比较[J].安徽医学,2024,45(3):337-341.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.015

氨基己酸与氨甲环酸在全髋关节置换术中的临床疗效与输血成本比较

张天一 李立新 孔繁林 朱 军 吴建伟 陈胜乐 路 博 樊国峰

[摘要] 目的 比较氨基己酸(EACA)和氨甲环酸(TXA)在全髋关节置换术(THA)中应用的临床疗效和输血成本。方法 回顾性分析2018年6月至2021年6月在河北中石油中心医院行THA治疗的259例患者的临床资料。根据干预方式的不同将其分为EACA组($n=156$)和TXA组($n=103$)。两组患者的止血药使用方式皆是静脉联合局部用药。对比两组患者围手术期失血相关的指标、输血相关的费用、手术和住院时间以及术后并发症的差异;比较两组术前、术后1 d血常规指标差异。结果 TXA组和EACA组在围手术期失血指标、术前与术后第1天血常规指标的变化值、输血比例、手术和住院时间以及术后并发症发生率方面比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。计算围术期输血相关的成本发现,相对于TXA而言,EACA的使用会增加患者的平均输血相关费用95.55元。结论 在THA中应用TXA与EACA均可有效减少血液丢失和输血,虽然两药的临床疗效与安全性差异不明显,但EACA的经济成本高于TXA。因此,在我国临床实践中不推荐使用EACA作为TXA的替代药物。

[关键词] 氨基己酸;氨甲环酸;全髋关节置换术;失血量;输血;成本分析

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.015

在全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)中,减少围手术期出血和输血需求至关重要。目前,氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)和氨基己酸(epsilon-aminocaproic acid, EACA)因其相似的药理作用和显著的临床疗效而获得了广大骨科医师的认可^[1-2]。近年来,国外文献指出,EACA平均药物购买成本为2.23美元,而TXA的购买成本则高达39.58美元^[3]。提示EACA的经济效益显著高于TXA,似乎更值得临床推广应用。杨鹏等^[4]在近期的一项临床随机试验中也得出了相似的结论。“看病贵”一直是阻碍我国患者积极治疗的主要因素之一,而杨鹏团队报道的这项基于国内患者的临床研究并未详细比较两种止血药的成本效益^[4]。本研究采用回顾性对照试验,探讨EACA和TXA的效果及对THA患者输血成本的影响,为临床用药提供合理有效且“经济实惠”的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集和分析2018年6月至2021年6月在河北中石油中心医院行THA的259例患者的临床数据资料。纳入标准:(1)经第8版《外科学》^[5]中的诊断标准诊断为股骨头骨折、终末期髋关节骨关节炎和股骨头坏死,而需行THA的患者;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)经美国麻醉医师协会(American Society of

Anesthesiologists, ASA)评分系统评估后分级^[6]为I~III级;(4)无手术禁忌者及其他严重合并症;(5)临床资料完整。排除标准:(1)同侧髋关节既往有手术史;(2)存在使用TXA和EACA的禁忌证或存在药物过敏;(3)ASA分级为IV级或更高;(4)术前存在贫血(血红蛋白含量 <90 g/L)或凝血障碍;(5)术后失访的患者。根据纳入、排除标准,共纳入259例进行THA的患者,根据治疗方式的不同将其分为EACA组($n=156$, 178个髋关节行THA)和TXA组($n=103$, 115个髋关节行THA),两组均为静脉和局部联合用药。两组基线资料均衡、可比($P>0.05$)。见表1。本研究由河北中石油中心医院伦理委员会审查通过(伦理批号:100203)。

1.2 治疗方法 所有患者均采取前外侧入路的方式进行THA手术,操作均由同一组医师团队完成。假体和股骨柄使用的是强生公司产的非骨水泥Pinnacle髋臼假体和Corail股骨柄。TXA组(100 mL:氨甲环酸1.0 g与氯化钠0.9 g;成都倍特药业)于切皮前静滴100 mL TXA;术毕缝合阔筋膜张肌后单侧关节腔内局部浸泡100 mL TXA。EACA组(100 mL:氨基己酸4 g与氯化钠0.9 g;成都倍特药业)于切皮前静滴100 mL EACA;术毕缝合阔筋膜张肌后单侧关节腔内局部浸泡100 mL EACA。

1.3 术后处理 两组患者均于术后当天复查全髋X

表 1 两组患者术前一般资料与比较

指标	TXA 组(<i>n</i> =103)	EACA 组(<i>n</i> =156)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	63. 63±8. 29	62. 83±10. 30	0. 693	0. 489
性别(男/女,例)	66/37	86/70	2. 049	0. 152
体重指数(kg/m ²)	24. 38 (22. 09, 26. 99)	23. 94 (21. 99, 25. 93)	-0. 588	0. 577
ASA 评级(I/II/III,例)	16/84/3	28/120/8	1. 099	0. 577
侧别(单/双,例)	91/12	134/22	0. 327	0. 567
术前实验室检查				
血红蛋白(g/L)	131 (122, 144)	132 (120, 144)	-0. 171	0. 864
血细胞比容(%)	40. 67±4. 36	40. 86±4. 28	-0. 342	0. 734
凝血酶原时间(s)	12. 2 (11. 7, 12. 8)	12. 4 (11. 8, 13)	-0. 762	0. 446
部分激活凝血酶原时间(s)	28 (26. 1, 30. 3)	27. 7 (25. 75, 30. 4)	-0. 592	0. 551
血浆纤维蛋白原(g/L)	2. 86 (2. 51, 3. 38)	3. 00 (2. 43, 3. 31)	-0. 536	0. 592
国际化比(比值)	1 (0. 95, 1. 06)	1. 01 (0. 95, 1. 07)	-0. 380	0. 704
血小板计数(×10 ⁹ /L)	226 (186, 263)	223. 5 (183. 25, 259. 75)	-0. 345	0. 730

注:ASA 评级为美国麻醉医师协会分级,TXA 为氨甲环酸,EACA 为氨基己酸。

线,术后 6 h 开始口服利伐沙班片(拜瑞妥, 10 mg, Bayer AG)抗凝,术后均给予常规抗感染治疗 24 h。术后两组均留置负压引流管,测定引流量,当引流量小于 50 mL 时,拔除引流管。两组患者均于术后第 1 d 开始进行步行及力量训练。术后第 1 天及第 3 天复查以及血常规、肝、肾功能等实验室指标。若出现以下情况则予以输血:①血红蛋白水平小于 70 g/L;②血红蛋白水平在 70~90 g/L 之间,但出现急性贫血的相关症状,比如心动过速、全身过度的虚弱、头晕、血压下降等。术后或出院后 1 个月随访时,根据情况复查下肢多普勒超声以及胸部 CT-PA 检查,以排查深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)以及肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的发生。

1.4 评价指标 主要结局指标为围手术期的总失血量、计算失血量、输血率、输血量、输血相关成本、术前和术后第 1 天血红蛋白和血细胞比容的变化值。根据 Gross 方程^[7]、Nadler 方程^[8]和 Brecher 模型法^[9-11]评估计算失血量和总失血量:总的血容量= $k_1 \times \text{身高(m)}^3 + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$,其中女性系数 $k_1=0.3561$, $k_2=0.03308$, $k_3=0.1833$;而男性系数 $k_1=0.3669$, $k_2=0.03219$, $k_3=0.6041$ 。计算失血量=总血容量 $\times \ln$ (术前红细胞压积/术后红细胞压积);总失血量=总血容量 $\times$ (术前红细胞压积-术后最低红细胞压积)/平均红细胞压积;显性失血量=术中失血量+引流量;隐性失血量=总失血量-显性失血量+输注红细胞量。平均输血相关成本=平均输血费用+[平均静滴用止血药费用+平均局部浸泡用止血药费用]。次要结局指标包括手术时间、住院时间、术后并发症(包括浅部感染、深部感染、DVT、PE 和呕吐)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 进行统计分析,若

计量资料符合正态分布,则使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;偏态分布计量资料则用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Wilcoxon 方法检验。计数资料采用例数表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要结局指标比较 两组之间的估算血容量差异不明显($P=0.181$)。TXA 组与 EACA 组的计算失血量、总失血量、显/隐性失血量和输血量的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TXA 组在围手术期时有 23 例患者输血,EACA 组有 28 例,两组差异无统计学意义($P=0.385$)。此外,EACA 组术前和术后第一天 HB 和 HCT 的变化值也均与 TXA 组相近,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2,图 1。

2.2 次要结局指标比较 TXA 组手术时间短于 EACA 组,而住院时间则稍长于 EACA 组,但两组未见明显差异(P 均 > 0.05);两组术后并发症亦未见明显差异(P 均 > 0.05)。两组患者均未发生休克、急性肾功能衰竭、癫痫或卒中、死亡等危重并发症。见表 3。

2.3 输血成本比较 在我院,每位行 THA 的患者静脉用止血药的用量是 TXA 1 克(单支 TXA 的总量为 1 克)或 EACA 4 克(单支 EACA 的总量为 4 克);局部浸泡用止血药单侧的用量是 TXA 1 克或 EACA 4 克。1 克 TXA 的总购买成本是 51.38 元,1 克 EACA 的总购买成本为 29.465 元,而 1 个单位的输血成本则为 800 元。TXA 组共纳入患者 103 人,115 个髋关节行 THA,故其平均输血相关成本=平均输血费用(元/人)+[平均静滴用止血药费用(元/人)+平均局部浸泡用止血药费用(元/人)]= 0.63×800 元/人+[51.38 元/人+51.38 $\times$ (115/103)元/人]=612.75 元/人;EACA 组共纳入患者

表 2 两组患者主要结局指标比较

指标	TXA 组(n=103)	EACA 组(n=156)	t/χ ² /Z 值	P 值
估算血容量(mL)	3 957. 49 (3 654. 21,4 731. 24)	4 278. 87 (3 686. 89,4 750. 22)	-1. 339	0. 181
计算失血量(mL)	543. 75 (293. 01,815. 65)	436. 54 (185. 68,777. 71)	-1. 561	0. 119
总失血量(mL)	808. 92 (581. 15,1 127. 81)	798. 54 (476. 96,1145. 10)	-0. 634	0. 526
显性失血量(mL)	380 (300,510)	350 (250,500)	-1. 885	0. 059
隐性失血量(mL)	450. 40 (127. 02,883. 87)	473. 73 (76. 47,891. 48)	-0. 266	0. 790
输血量(U)	0. 63±1. 57	0. 57±1. 76	-0. 803	0. 422
输血率(是/否,例)	23/80	28/128	0. 375	0. 385

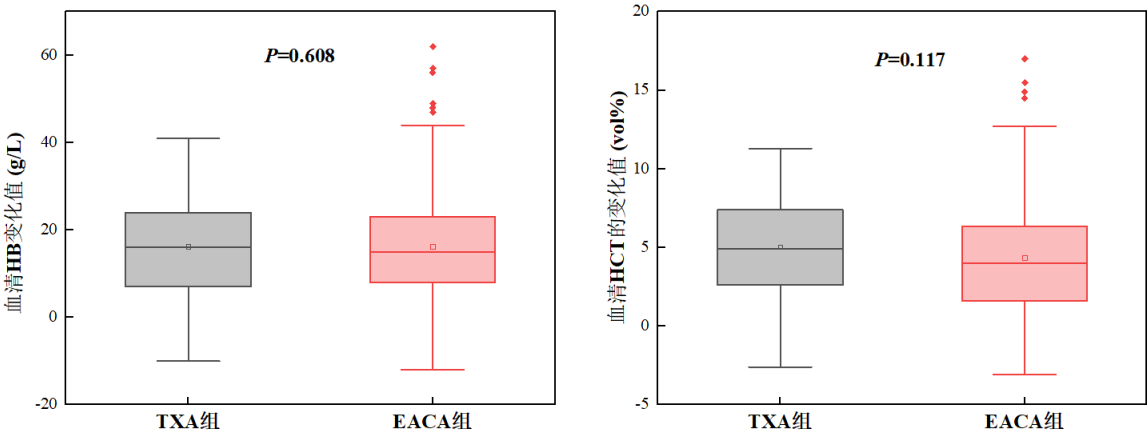


图 1 两组患者术前和术后第 1 天血常规指标变化值比较

表 3 两组患者次要结局指标比较

指标	TXA 组 (n=103)	EACA 组 (n=156)	t/χ ² /Z 值	P 值
手术时间(min)	75 (64,89)	75 (60. 5,95)	-0. 393	0. 695
住院时间(天)	9. 37±3. 62	9. 81±2. 59	-1. 062	0. 290
并发症(例)				
浅部感染	2/101	3/153	0. 000	0. 991
深部感染	1/102	3/153	0. 370	0. 543
DVT	0/103	0/156	-	1. 000
PE	0/103	0/156	-	1. 000
呕吐	1/102	2/154	0. 052	0. 819

注:DVT为深静脉血栓形成,PT为肺栓塞,TXA为氨甲环酸,EACA为氨基己酸。

156 人,178 个髌关节行 THA,故而其平均输血相关成本=平均输血费用(元/人)+[平均静滴用止血药费用(元/人)+平均局部浸泡用止血药费用(元/人)]=0. 57×800 元/人+[29. 465×4 元/人+ 29. 465×4×(178/156)元/人]=708. 30 元/人。因此,当围手术期使用 TXA 时,相对使用 EACA 而言将节约的输血成本=708. 30 元/人-612. 75 元/人=95. 55 元/人。

3 讨论

THA 是终末期髌关节疾病有效的手术方式,能够

有效的减轻患者疼痛、明显改善关节功能。然而,潜在的失血风险是 THA 难以忽视的弊病,这就使得输血成为必要。术中使用抗纤溶药物是减少围手术期出血,进而减少输血需求的有效方法。目前,TXA 和 EACA 是最常使用的抗纤溶药物。近年来,TXA 在骨科手术(例如肩关节置换术^[12]、膝关节镜手术^[13]、膝关节置换术以及 THA^[14])中的止血疗效已得到广泛肯定。但大剂量使用 TXA 会增加围手术期癫痫和术后卒中的发生概率^[15-17]。此外,TXA 的使用还能引起致命性的过敏反应和肾功能损伤。因此,寻找和发现一种既安全又有效的替代药物迫在眉睫。EACA 和 TXA 的作用机制相似,且不具血脑屏障通透性,因此不易诱发围术期癫痫和卒中等不良反应。Henry 等^[18]开展了一项纳入 252 项随机对照试验研究的系统性 meta 分析,结果指出 EACA 可显著减少围手术期出血量。此外,在一项纳入 45 例行 THA 患者的随机对照研究中,Ray 等^[2]发现术后 24 小时 EACA 组的失血量比安慰剂组减少 53%。提示 EACA 亦可有效减少 THA 患者的围手术期出血的发生。

现已证实,不同给药途径(包括口服、外用、肌注和静脉注射等)对 THA 患者的围手术期出血量和输血需求的影响有显著差异^[19]。虽然抗纤溶药物经各种给药途径均可明显减少围手术期患者的输血率,但静脉给

药和局部给药明显优于其他途径^[20]。值得注意的是,最近的研究进一步发现,与单独使用任一给药途径相比,静脉和局部联合使用可以取得更好的临床结果^[21-22]。因此,在上述研究的基础上,本研究采用局部联合静脉注射抗纤溶药物。

本研究发现,EACA组和TXA组患者的失血量和输血量无明显差异,提示EACA和TXA均能明显减少THA患者的围手术期出血量,这与杨鹏等^[4]研究报道相符。当用输血作为最终的临床结局指标时,TXA组患者有23例(22.3%),而EACA组有28例(17.9%),两组差异不明显,这表明两者具有同样优越的止血效果。然而,本研究中两组患者的输血率均高于杨鹏等的报道,可能原因如下:①本研究样本量大;②本研究纳入了行双侧THA的患者,故而总失血量大。

在几项比较TXA和EACA在围手术期使用时止血效果的研究中发现,TXA与EACA在总失血量和同种异体输血量方面无明显差异^[2,23]。随后,Camarasa等^[24]发现,与对照组相比,抗纤溶组的失血量和输血量明显减少,且TXA组和EACA组之间无明显差异。然而,在近年的两项针对全膝关节置换术的临床随机对照研究中,Boese等^[11]和Bradley等^[14]两个团队皆指出在全膝关节置换术中,相比于TXA,接受EACA的患者的血容量损失更大,且差异具有显著性。但是,当Bradley等^[14]在THA中比较TXA和EACA的止血效果时,却发现TXA和EACA在围手术期止血方面的效果无显著差异,这与本研究的结果相一致。

根据抗纤溶药物的作用机理,TXA和EACA在抑制纤溶的同时,会加大血栓形成的概率。例如,在张晋等^[25]近期报道的一篇对比TXA和EACA在THA中临床疗效的meta分析中发现,TXA组血栓并发症的总发生率为0.097%,EACA组的为0.128%,差异无明显统计学意义。在本研究中,两组都未见DVT及PT的发生,表明TXA和EACA的安全性是相似的。本研究还发现,相对于围手术期使用TXA而言,EACA的使用会显著增加患者的平均输血相关费用(平均每个患者增加95.55元),这与国外文献报道的EACA的成本优势截然相反^[3]。

本研究也存在一些缺陷。首先,本研究所有手术均由3名高级骨科医师在同一家医院进行,这虽然使得经验水平和手术团队之间的差异最小化,但这种经验可能不适用于其他医院外科的患者。其次,本研究是一项回顾性、单中心的临床研究,当扩展到全国范围时,其结果会受到多种因素的影响。再者,显性失血量(=术中失血量+引流量)不是一个完美的测量真实血容量损失的方法。由于显性失血量是由清楚患者治疗

措施的外科医师所确定的,因此存在潜在的偏倚。笔者试图通过将术中估计的血液丢失与客观的围术期血红蛋白和血细胞比容变化以及计算的血容量变化相结合来解决这一问题。最后,围手术期失血量的估算方法尽管已被大量的研究所验证,但目前学术界仍未提出精准的估算方程。因此,为了尽可能地减少误差,本研究选择了Brecher模型和Nadler法两种方法以反复验证两组之间围术期血液丢失的差异。

综上所述,在THA中常规应用TXA或EACA可以有效地减少围术期的失血量、输血量、输血率、手术/住院时间以及术后手术并发症等,且二者之间的疗效无显著差异性,表明两者具有相似的止血效果和安全性。然而,在我国的临床实践中,EACA的输血相关成本显著高于TXA,因此并不推荐使用EACA作为TXA的替代药物。

参考文献

- [1] GOLDSTEIN M, FELDMANN C, WULF H, et al. Tranexamic acid prophylaxis in hip and knee joint replacement [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114 (48): 824-830.
- [2] RAY M, HATCHER S, WHITEHOUSE S L, et al. Aprotinin and epsilon aminocaproic acid are effective in reducing blood loss after primary total hip arthroplasty - a prospective randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(7): 1421-1427.
- [3] CHURCHILL J L, PUCA K E, MEYER E, et al. Comparing ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid in reducing postoperative transfusions in total knee arthroplasty [J]. *J Knee Surg*, 2017, 30 (5):460-466.
- [4] 杨鹏, 马俊, 曾俊峰, 等. 氨基己酸与氨甲环酸用于全髋关节置换术的随机对照研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (3): 1-5.
- [5] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 783-783.
- [6] DOYLE D J, HENDRIX J M, GARMON E H. American Society of Anesthesiologists Classification. StatPearls [EB/OL]. (2023-08-17) [2023-08-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>.
- [7] GROSS J B. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58 (3): 277-280.
- [8] NADLER S B, HIDALGO J H, BLOCH T. Prediction of blood volume in normal human adults [J]. *Surgery*, 1962, 51(2): 224-232.
- [9] BRECHER M E, MONK T, GOODNOUGH L T. A standardized method for calculating blood loss [J]. *Transfusion*, 1997, 37 (10): 1070e4.
- [10] GAO F Q, LI Z J, ZHANG K, et al. Four methods for calcu-

- lating blood loss after total knee arthroplasty [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (21): 2856e60.
- [11] BOESE C K, CENTENO L, WALTERS R W. Blood conservation using tranexamic acid is not superior to epsilon-aminocaproic acid after total knee arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99 (19): 1621e8.
- [12] KUO L T, HSU W H, CHI C C, et al. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty and reverse shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19 (1): 60.
- [13] RODRIGUEZ-MERCHAN E C. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative intraarticular bleeding in arthroscopic knee surgery [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020, 31(3): 175-178.
- [14] BRADLEY K E, RYAN S P, PENROSE C T, et al. Tranexamic acid or epsilon aminocaproic acid in total joint arthroplasty? a randomized controlled trial [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B (9): 1093-1099.
- [15] KALAVROUZIOS D, VOISINE P, MOHAMMADI S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93 (1): 148-154.
- [16] NARDI K, PELONE G, BARTOLO M, et al. Ischaemic stroke following tranexamic acid in young patients carrying heterozygosity of mthfr677t [J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48 (Pt 6): 575-578.
- [17] ZHOU Z F, ZHANG F J, HUO Y F, et al. Intraoperative tranexamic acid is associated with postoperative stroke in patients undergoing cardiac surgery [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0177011.
- [18] HENRY D A, CARLESS P A, MOXEY A J, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 3(3): CD001886.
- [19] SONI A, SAINI R, GULATI A, et al. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29: 1525e7.
- [20] XU S, CHEN J Y, ZHENG Q S, et al. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: a systemic review and network meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2019, 176: 61-66.
- [21] JAIN N P, NISTHANE P P, SHAH N A. 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] NIELSEN C S, JANS O, ORSNES T, et al. Combined intra-articular and intravenous tranexamic acid reduces blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98 (10): 835-841.
- [23] CHURCHILL J L, PUCA K E, MEYER E, et al. Comparing epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid in reducing postoperative transfusions in total knee arthroplasty [J]. *J Knee Surg*, 2017, 30 (5): 460-466.
- [24] CAMARASA M A, OLLÉ G, SERRA-PRAT M, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96 (5): 576 - 582.
- [25] 张晋,杨自权. 氨甲环酸和ε-氨基己酸在髌膝关节置换术中止血疗效的Meta分析[J]. *中国骨伤*, 2022, 35 (5): 484-490.
- (2023-08-31收稿)
(本文编校:刘菲,胡欣)