

• 论 著 •

## ANH 联合氨甲环酸对全膝关节置换术失血量和输血量的影响\*

杨建祥<sup>1</sup>, 樊艳梅<sup>2</sup>, 赵杰<sup>3</sup>, 郭焕来<sup>3</sup>, 吴宏扬<sup>4</sup>

(河北省霸州市第二医院:1. 骨科;2. 西药房;3. 内科, 河北霸州 065700;

4. 廊坊市药品检验所, 河北廊坊 065000)

**摘要:**目的 观察急性等容血液稀释(ANH)联合氨甲环酸对全膝关节置换术失血量和输血量的影响。方法 将 98 例全膝关节置换术患者通过电脑随机法分为 ANH 组和联合组, 每组 49 例。ANH 组术中 ANH, 联合组采用 ANH 和氨甲环酸联合应用。观察两组患者自体输血前后血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血小板计数(PLT)变化及术前、术后凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体变化, 记录患者失血量、异体血输注量、尿量和术后引流量。结果 联合组自体输血后 Hb、Hct 平均水平明显高于 ANH 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 联合组术后 D-二聚体水平明显高于 ANH 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 联合组失血量、异体血输注量及术后 1 d 引流量明显少于 ANH 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 自体输血与氨甲环酸联合应用可明显减少全膝关节置换术中失血量和异体血输注量, 有一定的临床推广价值。

**关键词:**急性等容血液稀释; 氨甲环酸; 全膝关节置换术; 失血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2355-03

Effects of acute normovolemic hemodilution plus tranexamic acid on blood loss and blood transfusion in patients with total knee replacement\*

YANG Jianxiang<sup>1</sup>, FAN Yanmei<sup>2</sup>, ZHAO Jie<sup>3</sup>, GUO Huanlai<sup>3</sup>, WU Hongyang<sup>4</sup>

(1. Department of Orthopaedics; 2. Dispensary for Western Medicine; 3. Department of Internal Medicine, the Second Hospital of Bazhou City, Bazhou, Hebei 065700, China;

4. Langfang City Institute for Drug Control, Langfang, Hebei 065000, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of acute normovolemic hemodilution(ANH) plus tranexamic acid on blood loss and blood transfusion in patients with total knee replacement. **Methods** 98 cases of patients with total knee replacement were divided into ANH group and combination group by computer randomization, 49 cases in each group. ANH was performed in ANH group, and ANH plus tranexamic acid was given in combination group. The changes of hemoglobin(Hb), red blood cells deposited(Hct), platelet count(PLT) were observed before and after autologous blood transfusion in two group. The changes of prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT), fibrinogen(FIB), D-dimer were observed at preoperative and postoperative in two group. The amount of blood loss and allogeneic blood infusion, the urine volume and the postoperative flow volume were recorded in two groups. **Results** The average levels of Hb, Hct after autologous blood transfusion in combination group were higher than those in ANH group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The average level of D-dimer at postoperative in combination group were higher than that in ANH group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). The amounts of blood loss and allogeneic blood infusion, the postoperative flow volume were lower than those in ANH group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The joint application of ANH and tranexamic acid can effectively reduce the amounts of blood loss and allogeneic blood infusion in patients with total knee replacement, and has a certain clinical value.

**Key words:** acute normovolemic hemodilution; tranexamic acid; total knee replacement; blood loss

全膝关节置换术失血量大, 为减少术中失血、减少或避免输注异体血, 采取综合性的血液保护措施是必要的。急性等容血液稀释(ANH)能有效减少术中红细胞丢失, 已广泛应用于关节置换等骨科手术中<sup>[1]</sup>, 而氨甲环酸能可逆性阻断纤溶酶原分子上的赖氨酸结合点, 降低纤维蛋白溶解水平, 发挥止血功能<sup>[2]</sup>。近年来自体输血和氨甲环酸作为新的血液保护技术受到重视, 但两者联合应用对全膝关节置换术患者失血量和输血量的影响尚不清楚。本院自 2015 年 3 月起在全膝关节置换术中采用 ANH 联合氨甲环酸以减少围术期失血, 取得了满意的

效果。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2015 年 3 月至 2016 年 4 月霸州市第二医院全膝关节置换手术患者 98 例, 美国麻醉医师协会(ASA) I ~ II 级, 年龄 40 ~ 65 岁, 术前血红蛋白(Hb) > 110 g/L、红细胞压积(Hct) > 30%, 无心、肝、肾等慢性病史, 心肺功能正常。排除有凝血功能异常、贫血、出血倾向等血液系统异常的患者。通过电脑随机法将患者分为 ANH 组与联合组, 每组 49 例。

\* 基金项目:廊坊市科技支撑计划项目(2016013042)。

作者简介:杨建祥,男,主治医师,主要从事骨科临床治疗与研究。

两组在性别、年龄、体质量、ASA 分级等一般资料方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究所有患者均知情同意,并获本院伦理委员会批准。

**1.2 方法** 入室后所有患者行气管插管控制呼吸,常规监测心电图。ANH 组麻醉诱导后根据患者耐受情况采集自体血 10~15 mL/kg,使采血后患者 Hct $\geq 25\%$ 。同时快速输入聚明胶肽 15 mL/kg 和乳酸林格液 10 mL/kg。联合组在 ANH 组以上处理基础上,切皮前静脉注入氨甲环酸 10 mg/kg。平衡液补充生理需要量,聚明胶肽补充失血量,术中维持尿 0.5 mL/kg。在血流动力学不稳定或手术主要步骤结束前回输自体血,自体血回输后如 Hb $<70$  g/L,考虑输异体血。

**1.3 观察指标** (1)两组患者自体血回输前后 Hb、Hct、血小板(PLT)的变化;(2)两组患者术前和术后 1 d 凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体变化;(3)记录两组患者出血量、异体血输注量、尿量和术后 1 d 引流量。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件包进行分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,重复测量资料比较采用重复测量设计的方差分析。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组自体输血前后 Hb、Hct、PLT 比较** 联合组自体输血后 Hb、Hct 平均值明显高于 ANH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**表 1 两组自体输血前后 Hb、Hct、PLT 比较( $\bar{x}\pm s$ )**

指标	组别	自体输血前	自体输血后
Hb(g/L)	ANH 组	12.9 $\pm$ 0.6	8.7 $\pm$ 0.3
	联合组	12.8 $\pm$ 0.5	10.1 $\pm$ 0.4*
Hct(%)	ANH 组	40.2 $\pm$ 3.9	23.8 $\pm$ 4.0
	联合组	39.7 $\pm$ 3.6	31.2 $\pm$ 4.1*
PLT( $\times 10^9/L$ )	ANH 组	233.6 $\pm$ 30.7	184.9 $\pm$ 21.9
	联合组	235.3 $\pm$ 32.8	196.5 $\pm$ 23.6

注:与 ANH 组比较,\* $P<0.05$ 。

**2.2 两组手术前后凝血指标比较** 联合组术后 1 d D-二聚体水平明显高于 ANH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**表 2 两组手术前后凝血指标比较**

凝血指标	组别	术前	术后 1 d
PT(s)	ANH 组	12.43 $\pm$ 0.56	12.63 $\pm$ 0.80
	联合组	12.39 $\pm$ 0.67	12.35 $\pm$ 0.91
APTT(s)	ANH 组	29.69 $\pm$ 2.31	30.51 $\pm$ 3.12
	联合组	30.06 $\pm$ 2.27	29.36 $\pm$ 2.87
TT(s)	ANH 组	15.41 $\pm$ 2.03	16.37 $\pm$ 2.39
	联合组	16.09 $\pm$ 1.98	15.28 $\pm$ 2.20
FIB(g/L)	ANH 组	2.15 $\pm$ 0.37	1.89 $\pm$ 0.76
	联合组	2.18 $\pm$ 0.29	1.83 $\pm$ 0.80
D-二聚体(mg/L)	ANH 组	0.37 $\pm$ 0.16	0.45 $\pm$ 0.30
	联合组	0.36 $\pm$ 0.18	0.73 $\pm$ 0.29*

注:与 ANH 组比较,\* $P<0.05$ 。

**2.3 两组患者失血量、异体血输注量及其他情况比较** 联合组失血量、异体血输注量及术后 1 d 引流量明显少于 ANH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

**表 3 两组患者失血量及手术情况比较( $\bar{x}\pm s$ ,mL)**

组别	失血量	异体血输注量	尿量	术后 1 d 引流量
ANH 组	548.3 $\pm$ 78.1	769 $\pm$ 63	583.6 $\pm$ 60.8	237.9 $\pm$ 62.5
联合组	413.5 $\pm$ 65.9*	530 $\pm$ 45*	592.5 $\pm$ 69.7	128.7 $\pm$ 43.0*

注:与 ANH 组比较,\* $P<0.05$ 。

**3 讨论**

全膝关节置换术是目前治疗膝关节病变的有效手术方法,手术量逐年增加。但是作为一项择期手术,围术期存在大量失血和异体输血率较高等血液管理问题。尽管异体输血技术已有显著提高,但是仍存在医源性感染、输血反应及免疫反应等风险。因此需要在保障患者安全同时减少异体输血需要,同时达到促进患者康复的目的。随着对全膝关节置换术研究的不断深入,围术期的自体血回输、抗纤溶药物等已广泛用于临床血液管理<sup>[3]</sup>。

ANH 是指在麻醉诱导后进行自体血的采集,同时补充等容量的晶体或胶体液使血液稀释,在手术适当的时机再将采得的自体血回输的自体输血方式<sup>[4]</sup>。ANH 作为一种血液保护措施除了能有效地减少手术失血和异体输血带来的并发症之外,还可对机体心脑肾等重要脏器产生一系列有利的影响<sup>[5-7]</sup>。但在血液稀释过程中,随着替代液体的输入,血液中的凝血因子受到不同程度的稀释,可能会引起凝血功能障碍。同时手术会激活机体的纤溶系统,手术初期造成机体低凝状态,使出血增加,因此补充一定的抗纤溶药物是有必要的。氨甲环酸作为赖氨酸合成衍生物,与赖氨酸结合位点具有高度亲和力,竞争性阻断纤溶酶蛋白溶解酶的活性,从而抑制纤溶酶与纤维蛋白结合,减少纤维蛋白的降解作用,发挥止血效果<sup>[8]</sup>。

本研究联合组术后 D-二聚体水平明显高于 ANH 组,再次证明了氨甲环酸与纤溶位点结合从而影响纤维蛋白溶解的机制。联合组自体输血后 Hb、Hct 平均值明显高于 ANH 组,失血量和异体血输注量明显少于 ANH 组,同时,术后引流量也明显少于 ANH 组,表明自体输血联合氨甲环酸能发挥较好的血液保护效应。虽然 ANH 会稀释血液中的凝血因子,但是适度的稀释不仅不会引起明显的凝血功能障碍,还会由于血黏度下降使术后静脉血栓发生率降低。两组术后的血小板数量、纤维蛋白原与凝血指标虽然有一定的变化,但均在正常范围内。有研究表明,只要保证患者 PLT $>50\times 10^9/L$ ,以及其他凝血因子不低于正常水平的 20%~30%,就不会导致凝血障碍和术中异常出血<sup>[9]</sup>。

另外在研究中发现,氨甲环酸除了能减少患者围术期失血外,在减少隐性失血上同样效果显著;在所有使用氨甲环酸的病历中,均未出现深静脉血栓临床表现的病例,表明氨甲环酸在骨科手术中使用是安全并且十分有效的。但是目前在氨甲环酸的使用剂量上不统一,增加氨甲环酸剂量能否明显降低围术期出血和术后输血率尚无定论,同时使用大剂量氨甲环酸后也存在增加术后深静脉血栓和肺栓塞发生率的风险<sup>[10]</sup>,因此通过 ANH 与氨甲环酸联合应用方式可能会提高全膝关节置换术围术期的血液管理效果。

现状首选 IHC 方法,只有在 IHC 结果为 2+ 时才进一步行 FISH 检测,因此选择合适的抗 HER-2 抗体至关重要。本研究以 FISH 检测结果为金标准,3 种抗体与 FISH 结果的一致性以克隆号 SP3 抗体为最高,  $Kappa$  值达到 0.76。国外的一些实验也证实克隆号 SP3 HER-2 抗体在乳腺癌中比其他抗体灵敏度高<sup>[9-10]</sup>,在胃-食管交界腺癌及结肠癌中也得到证实且与 FISH 有很好的一致性<sup>[11-12]</sup>,因此建议选择灵敏度及特异度都较高的 SP3 单克隆抗体进行 HER-2 蛋白的检测,既保证患者能够节省不必要的检测费用,也避免漏诊而耽误患者治疗。

目前,尚无确定患者 HER-2 基因状态绝对的金标准,研究者也只做了 3 种抗体与 FISH 结果进行比较,因此还需要在以后的工作中继续总结经验,在选择新的抗体时进行比对,规范操作规程,加强室内质控,提高实验室检测结果可比性。

## 参考文献

- [1] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1):3997-4013.
- [2] 何小艳, 吴宁, 李慧, 等. 培训对乳腺癌 HER-2 基因免疫组化结果判读的影响 [J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 20(10):649-650.
- [3] 徐兵河. 针对 HER-2 的乳腺癌分子靶向治疗及研究进展 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2010, 4(5):289-291.
- [4] Awood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by Her-2 status and trastuzumab treatment; an institutional-based review [J]. *J Clin Oncology*, 2010, 32(28):92-98.
- [5] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96

(14):1091-1096.

- [6] 韩晓红, 石远凯, 马丽, 等. 应用 FISH 和 IHC 技术检测中国乳腺癌患者 HER-2 基因状态及蛋白表达的前瞻性多中心研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(7):656-662.
- [7] Hasan M, Halit K, Zeki A, et al. Should FISH test be performed to all patients with breast cancer [J]. *Med Science*, 2013, 2(2):539-547.
- [8] 李峰, 董赟, 张宏, 等. 乳腺癌 HER-2 基因扩增和蛋白表达差异及其与激素受体表达的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(9):941-945.
- [9] Nunes CB, Rocha RM, Reis-Filho JS, et al. Comparative analysis of six different antibodies against Her2 including the novel rabbit monoclonal antibody (SP3) and chromogenic in situ hybridisation in breast carcinomas [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(1):934-938.
- [10] Tim J, Susan T, Gerreit K, et al. Determining sensitivity and specificity of HER2 testing in breast cancer using a tissue micro-array approach [J]. *Bre Cancer Res*, 2012, 14(1):93.
- [11] James E, Harriette M, Natalie M. HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two in situ hybridization methods (FISH and SISH) [J]. *Histopathology*, 2011, 58(1):383-394.
- [12] Zhang S, Yan D, Kangmin Z, et al. Immunohistochemical results of HER2/neu protein expression assessed by rabbit monoclonal antibodies SP3 and 4B5 in colorectal carcinomas [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7):4454-4460.

(收稿日期:2017-02-15 修回日期:2017-04-15)

(上接第 2356 页)

综上所述, ANH 与氨甲环酸联合应用可有效减少全膝关节置换术中失血量和异体血输注量,有效缓解血库备血压力。

## 参考文献

- [1] 宋昆, 赵宇驰, 刘丹, 等. 急性等容血液稀释在人工关节置换术中的应用 [J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(6):726-729.
- [2] Theusinger OM, Stein P, Spahn DR. Applying patient blood management in the trauma center [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(2):225-232.
- [3] 李林涛, 吴海山, 吴宇黎, 等. 人工关节置换术围术期的血液管理策略 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(6):772-776.
- [4] 胡春林, 林成新, 罗远国. 连续无创血红蛋白监测在急性等容性血液稀释中的应用 [J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2015, 28(2):278-280.
- [5] 陈美珍, 叶晓玲, 林仙菊. 急性等容性血液稀释联合自体血回输在心脏手术中的应用 [J]. *心脑血管病防治*, 2014,

14(4):328-330.

- [6] 涂杰, 张炳东, 吕静, 等. 急性高容量血液稀释对老年患者术后认知功能和脑氧代谢的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 32(10):2265-2268.
- [7] 胡美, 徐三荣. 急性高容血液稀释联合控制性降压对老年肿瘤患者术中血流动力学和肾功能的影响 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2010, 20(5):436-439.
- [8] 张江涛, 尚延春, 王站朝. 局部应用氨甲环酸对膝关节置换术后出血量的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(14):120-121.
- [9] 赵敏, 王程, 帅培玉, 等. 急性等容血液稀释采自体血回输联合控制性降压对异体输血及凝血功能的影响 [J]. *华西医学*, 2015, 30(4):679-682.
- [10] 李林涛, 吴海山, 符培亮, 等. 全膝关节置换术应用不同剂量氨甲环酸有效性的研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(4):32-36.

(收稿日期:2017-02-10 修回日期:2017-04-10)