

临床论著

氨甲环酸在腰椎退变性侧凸患者截骨矫形长节段固定术中的应用

袁磊, 曾岩, 陈仲强, 张心灵, 买硕, 李危石, 齐强, 郭昭庆, 孙垂国

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

【摘要】目的:探讨氨甲环酸在腰椎退变性侧凸(DLS)患者截骨矫形长节段固定融合手术中的有效性及安全性。**方法:**本研究回顾性纳入 101 例行长节段(≥ 4 节段)固定融合截骨矫形的 DLS 患者,术中未使用 TXA 的患者输入等量生理盐水并纳入对照组(Placebo 组)。比较两组患者术前和术后 6 周内的相关资料,包括患者的基本信息、并发症、手术相关资料、术中出血量(IBL)、术后引流量、总出血量(TBL)、围术期输血量及输血率、输血费用以及围手术期并发症。采用多元回归分析的方法,探讨围术期总出血量、异体输血量及输血成本的独立危险因素。**结果:**41 例患者纳入氨甲环酸组,对照组 60 例患者,两组之间的基线数据、影像学参数、术前凝血指标和肝功能无统计学差异。TXA 组患者术中出血量(TXA 组 $1245.22 \pm 770.61 \text{ ml}$ vs 对照组 $1633.65 \pm 962.49 \text{ ml}$, $P=0.021$)、术后引流量(TXA 组 $1205.68 \pm 367.76 \text{ ml}$ vs 对照组 $1412.83 \pm 538.45 \text{ ml}$, $P=0.035$)及总出血量(TXA 组 $2450.90 \pm 1022.69 \text{ ml}$ vs 对照组 $3046.48 \pm 1274.02 \text{ ml}$, $P=0.011$)均显著小于对照组患者。TXA 组术中自体血回输量为 $400.44 \pm 267.80 \text{ ml}$, 对照组为 $526.22 \pm 339.96 \text{ ml}$, 二者之间具有统计学显著性($P=0.031$), TXA 组患者术中异体输血量及输血率也均显著小于对照组(TXA 组 $468.29 \pm 391.43 \text{ ml}$ vs $723.33 \pm 462.99 \text{ ml}$, $P=0.009$; TXA 组 68.29% vs 对照组 86.67% , $P=0.025$)。TXA 组围术期总输血量 $746.34 \pm 460.49 \text{ ml}$, 显著小于对照组($1143.33 \pm 669.02 \text{ ml}$)。TXA 组患者围术期输血费为 969.76 ± 840.24 元, 而对照组输血费为 1460.67 ± 1029.51 元, 使用 TXA 可明显减少围术期输血费($P=0.005$)。多因素回归分析结果提示,在其他因素不变的情况下,术中使用 1 g TXA 可减少围术期出血 689.89 ml , 减少异体输血 390.26 ml , 减少输血费用 549.11 元。使用 TXA 没有发现明显并发症或副作用。**结论:**在腰椎退变性侧凸患者行截骨矫形长节段固定融合手术中使用 TXA 是有效、安全,并可以显著降低医疗费用成本。

【关键词】 氨甲环酸;退变性腰椎侧凸;长节段固定融合;输血

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.12.09

中图分类号: R682.3, R973 文献标识码 A 文章编号: 1004-406X(2018)-12-1107-10

The application of tranexamic acid in degenerative lumbar scoliosis patients undergoing posterior osteotomy and multi-level posterior spinal segmental instrumented fusion/YUAN Lei, ZENG Yan, CHEN Zhongqiang, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2018, 28(12): 1107-1116

【Abstract】Objectives: To evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid in degenerative lumbar scoliosis(DLS) patients undergoing posterior osteotomy and multi-level spinal segmental instrumented fusion surgery. **Methods:** A total of 101 consecutive patients undergoing posterior osteotomy and multi-level spinal segmental instrumented fusion(≥ 4 levels) was analyzed retrospectively. Patients receiving intraoperative tranexamic acid (TXA) were included in the tranexamic acid group (TXA group), while patients not receiving intraoperative TXA were given the same amount of saline and included in the control group (Placebo group). Preoperative and postoperative data within 6 weeks were compared between the two groups, including patient basic information, complications, surgical data, postoperative complications and medical costs. Outcome parameters included intra-operative blood loss (IBL), postoperative drainage, total blood loss (TBL), perioperative transfusion amount, rate of transfusion, transfusion cost and perioperative complications. Enter multiple regression analysis

第一作者简介:男(1991-),博士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(010)82267011 E-mail:yuanleipku@163.com

通讯作者:曾岩 E-mail:zeng-yan@medmail.com.cn

was performed to investigate the independent risk factors of TBL, transfusion value and the cost of transfusion. **Results:** 41 patients were enrolled in the TXA group, and 60 patients were in the Placebo group. There was no statistical difference in the baseline data, preoperative radiographic parameters and laboratory parameters between the groups. There was a significant decrease in the IBL(TXA group $1245.22 \pm 770.61 \text{ ml}$ vs Placebo group $1633.65 \pm 962.49 \text{ ml}$, $P=0.021$), postoperative drainage(TXA group $1205.68 \pm 367.76 \text{ ml}$ vs Placebo group $1412.83 \pm 538.45 \text{ ml}$, $P=0.035$) and TBL(TXA group $2450.90 \pm 1022.69 \text{ ml}$ vs Placebo group $3046.48 \pm 1274.02 \text{ ml}$, $P=0.011$). In the TXA group, intraoperative autologous blood transfusion volume was $400.44 \pm 267.80 \text{ ml}$, while in the control group it was $526.22 \pm 339.96 \text{ ml}$, showing statistical significance($P=0.031$). The intraoperative allogeneic blood transfusion volume and transfusion rate of patients in the TXA group were also significantly lower than those in the control group(TXA group $468.29 \pm 391.43 \text{ ml}$ vs Placebo group $723.33 \pm 462.99 \text{ ml}$, $P=0.009$; TXA group 68.29% vs Placebo group 86.67% , $P=0.025$). The total perioperative blood transfusion volume of the TXA group was $746.34 \pm 460.49 \text{ ml}$, significantly lower than that of the control group ($1143.33 \pm 669.02 \text{ ml}$). The perioperative blood transfusion cost of the TXA group was 969.76 ± 840.24 yuan, while that of the control group was 1460.67 ± 1029.51 yuan, TXA could significantly reduce perioperative blood transfusion cost ($P=0.005$). Based on multiple regression analysis, intra-operative use of 1g TXA could reduce the amount of TBL, total allogeneic transfusion, transfusion cost by 689.89 ml , 390.26 ml and 549.11 respectively. No complication or side effect from the use of TXA was noted. **Conclusions:** The use of TXA in DLS patients undergoing posterior osteotomy and multi-level spinal segmental instrumented fusion surgery seems to be valid, safe and cost-effective.✓

[Key words] Tranexamic acid; Degenerative lumbar scoliosis; Multi-level spinal instrumented fusion; Transfusion✓

[Author's address] Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China✓

退变性腰椎侧凸 (degenerative lumbar scoliosis, DLS) 是指在骨骼发育成熟的既往无侧凸病史的个体,因腰椎间盘突出、椎体及其附件退变所致的腰椎侧凸,其 Cobb 角大于 10° , 通常小于 40° 。DLS 的发生率不同研究报道结果不一,为 $1.4\% \sim 68\%$ ^[1,2],在老年人群中发生率更高。邱勇团队发现中国汉族超过 40 岁人群中其发生率为 13.3% ^[3]。对于严重的 DLS 患者,多需要行截骨矫形^[4]。长节段固定融合和截骨矫形是脊柱手术中出血量较大的独立危险因素^[5],通常需要同种异体或自体输血^[6]。不仅增加了患者的治疗成本,同时也增加了输血相关的额外风险,比如增加术后感染风险,免疫输血反应等^[7]。此外,血液制品的直接成本,以及与大量失血有关的住院时长的增加和并发症管理的间接成本,都增加了国家医疗保健的负担。因此,脊柱手术围术期出血的控制是一个值得关注的问题。多种方法在脊柱手术减少出血和输血的有效性已经被证明,利用抗纤溶药物,如氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA),就是其中有效的办法之一^[8]。许多文献已经报道了 TXA 在脊柱手术中减少出血及输血的有效性^[8~11],并发现 TXA 可以减少关节置换的花费^[12,13]。然而,对于 TXA 的疗效仍

存在不一致的报道^[10,14],本文拟探讨行截骨矫形长节段固定融合术 DLS 患者术中使用 TXA 的有效性和安全性。✓

✓

1 资料和方法✓

1.1 研究对象✓

经本院伦理委员会 (IRB00006761 - M2018076) 批准,我们回顾性分析了 2014 年 4 月~2018 年 6 月行脊柱后路截骨矫形、长节段固定融合术(≥ 4 个节段)的退变性腰椎侧凸 (DLS) 患者。排除标准包括:短节段固定(< 4 节段)、术中未行截骨矫形、慢性肾功能衰竭、肝硬化、慢性心力衰竭、对 TXA 过敏、血栓栓塞病史、凝血障碍、高凝状态、弥漫性血管内凝血、翻修手术、抗血小板及/或抗凝药物治疗、术中硬膜撕裂的患者。将患者随机分为两组,在最终纳入的 101 例患者中,41 例患者在术中使用了 TXA 归为 TXA 组 (TXA group)。TXA 组患者在手术开始切皮前 15min 内,将 1g TXA 稀释于 100ml 生理盐水中静脉滴注,对照组输入等量生理盐水。✓

1.2 麻醉及监测✓

所有患者均采用全身麻醉,采用静脉注射诱

导麻醉药物包括咪达唑仑、舒芬太尼、异丙酚、阿曲库铵,麻醉维持使用瑞芬太尼和阿曲库铵。术中连续动脉血压监测,平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)在手术暴露步骤维持在 70mmHg 左右,直到暴露完成。术中 MAP 控制在术前基线血压 20% 以下左右,直到置钉、减压、截骨、融合和内固定安装手术完成后才回到基线。如果术中电生理监测有任何变化,则将 MAP 上升到更高的血压。✓

1.3 手术步骤✓

所有手术均由高年资脊柱外科医师施行。手术步骤:(1)麻醉满意后,取俯卧位,根据 X 线片及体表标志确定相应节段的棘突间隙,作后正中切口。(2)依次切开皮肤、皮下及棘上韧带,钝性剥离双侧椎旁肌,暴露双侧椎板、椎板间隙、横突和小关节,定位后于相应节段双侧椎弓根内植入螺钉各一枚,透视证实位置良好。(3)对狭窄节段椎板、小关节进行减压并开大神经根管,对侧凸顶椎区域部分节段行截骨矫形。(4)探查各节段椎间盘,在严格神经保护下对造成硬膜囊和神经根压迫的突出间盘进行切除,松解椎间隙,以环状刮匙切除终板软骨,将填充有减压所得碎骨的 cage 植入相应间隙。(5)安装连接棒和螺母,行撑开-加压操作,最终矫正侧凸畸形,透视见内置物位置良好,侧凸矫正、腰椎前凸恢复满意。(6)再次探查各神经根已松弛,行双侧后侧植骨,止血,放置引流,关闭切口。✓

1.4 数据收集✓

使用医院住院电子病历系统、手术记录和麻醉单收集术前和术后 6 周内的相关资料,这包括患者的基本信息,合并症,并发症和输血费用。患者的人口学资料包括年龄、性别、体重指数(BMI)、合并症、吸烟、饮酒状况。手术相关资料包括截骨情况,融合和固定节段数量,融合体间数量,估计出血量(estimated blood loss, EBL),术后引流量,术中自体血回输量及术中/术后同种异体输血量及输血率,手术时间等。截骨级别依据 Schwab 等^[15]提出的脊柱截骨分类。对于使用自体血回输装置的患者,术中出血量使用自体血回输量的 3 倍计算^[16,17]。对于未使用自体血回输装置的患者(5 例患者, TXA 组 2 例),术中出血量由麻醉师和术者估计,术后每日引流量由具有高年资护士在每日 6 点记录。总出血量为术中出血及术

后引流量之和。术中输血指征取决于麻醉医师和外科医生的决定以及患者的情况,术后输血指征为血红蛋白(Hb)低于 80g/L 或者 Hb 为 80~100g/L 的患者存在贫血的症状。患者的估计血容量(estimated blood volume, EBV)利用患者的体重(kg)×70ml/kg 估计^[18]。所有患者术后卧床时双腿都穿弹力袜并进行踝泵练习,围术期不预防性使用抗凝药物。✓

我们还评估了围术期 Hb 和血细胞比容(Hct)水平以及及使用 TXA 相关的可能的血栓栓塞并发症,包括脑卒中、症状性深静脉血栓形成(DVT)和需要治疗的肺栓塞(PE)。患者术后不行常规辅助检查,但每日密切记录并发症相关临床症状,对于出现临床症状患者行下肢静脉超声及头颅 CT 等相关检查。术前影像学评价包括侧凸顶点, Cobb 角,顶椎偏移距离,以及顶端的旋转程度(Nash-Moe)。顶椎偏移(apical vertebral translation, AVT):顶椎中点到骶骨中垂线(central sacral vertical line, CSVL)之间的垂直距离,顶椎中点在 CSVL 左侧 AVT 为正、在右侧 AVT 为负。脊柱冠状轴(coronal vertical axis, CVA):C7 铅垂线(C7 plumb line, C7PL)与 CSVL 之间的直线距离, C7PL 在 CSVL 左侧 CVA 为正、在右侧 CVA 为负,定义 CVA 在 -30~30mm 范围内为 CVA 平衡、否则为 CVA 失衡。腰椎前凸角(lumbar lordosis, LL):L1 椎体上终板与 S1 椎体上终板的夹角。骶骨倾斜角(sacral slope, SS):S1 上终板与水平线的夹角。脊柱矢状轴(sagittal vertical axis, SVA):C7PL 与骶骨后上角之间的垂直距离, C7PL 在骶骨后上角前方 SVA 为正、在后方 SVA 为负;定义 SVA 在 -50~50mm 范围内为 SVA 平衡、否则为 SVA 失衡。✓

1.5 统计分析✓

使用 Statistical Product and Service Solutions software(SPSS,第 22 版,美国 IBM 公司)软件分析数据。符合正态分布的连续变量表达为平均值±标准差,而不符合正态分布的连续变量用中位数(Q1, Q3)或中位数(最小值,最大值)表示,分类变量表达为频数和(或)百分比。对比两组组间或组内参数时,对符合正态分布的计量资料进行独立或配对样本 *t* 检验,对不符合正态分布的计量资料进行独立或配对样本 Mann-Whitney *U* 检验,对计数资料采取 χ^2 检验或 Fisher 检验。先单

变量分析有统计学意义的危险因素,为寻找独立危险因素,将单变量分析所得及可能得危险因素引入多元线性回归方程。 $P<0.05$ 认为有统计学意义。✓

✓

2 结果

2.1 研究对象基本资料

本研究共纳入 101 例行长节段固定融合截骨矫形的 DLS 患者,平均年龄 62.31 ± 5.99 岁,女性占 92.10%。41 例(40.59%)患者使用 TXA(TXA 组),而其他 60 例(59.41%)术中未使用 TXA(对照组)。两组患者在基本资料、合并症及术前影像学资料方便均未见明显统计学差异($P>0.05$,表 1),说明两组患者具有可比性。✓

2.2 两组术前、术后实验室指标及变化

两组患者的术前血常规、血生化及凝血状态,术后实验室化验指标及术前术后变化总结见表 2。两组患者术前红细胞总数、血红蛋白量(Hb)、红细胞压积(Hct)、血小板数量、肝功能、肌酐及凝血指标也未见明显差异。两组患者术后第 1 日化验及术后红细胞总数、血红蛋白、红细胞容积、血小板数量均未见明显差别,两组患者前后化验变化值也无统计学差异。✓

2.3 手术资料及围术期出血情况

两组患者估计血容量(EBV)、ASA 分级、手术时间、是否行骶骨固定、固定融合节段、减压节段、截骨级别、行椎间融合数量、术中晶体液+胶体液总量、术中尿量均无统计学差异($P>0.05$)。然而, TXA 组患者术中出血量、术后引流量及总出血均显著小于对照组患者($P<0.05$)。当控制了融合固定节段后, TXA 组患者每节段术中出血量、术后引流量及每节段总出血量也均小于对照组($P<0.05$,表 3)。✓

2.4 术中、术后输血及花费情况

TXA 组术中自体血回输量、异体输血量及输血率均显著小于对照组($P<0.05$)。TXA 组围术期总输血量及术中输血量明显少于对照组患者,且使用 TXA 可明显减少围术期输血费($P=0.005$)。而 TXA 组术中输血量、术后异体输血量及输血率、围术期输血率、住院时长虽然均小于对照组,但无统计学差异($P>0.05$,表 4)。✓

2.5 围术期总出血量、总输血量及输血费用影响因素多元线性回归分析

将年龄、BMI、手术时间、是否使用 TXA、固定融合节段、减压节段、截骨级别、椎间融合数量等单因素分析具有统计学差异的因素纳入多元线性回归分析。回归模型具有统计学意义 $F(8,87)=8.45$ ($P<0.001$),调整 $R^2=0.682$ 。结果提示手术时间延

表 1 患者基线特征和术前影像学参数

Table 1 Subject baseline characteristics and pre-operative radiographic parameters

	对照组(n=60) Placebo group	TXA组(n=41) TXA group
性别(女:男) gender(F:M)	54:6	39:2 ^①
年龄(岁) Age(year)	63.12±6.73	61.08±4.44 ^①
体重(kg) Weight	63.28±8.92	62.09±9.38 ^①
身高(cm) Height	156.95±6.38	156.66±5.40 ^①
体质指数(kg/m ²) BMI	25.74±3.76	25.47±3.63 ^①
吸烟(n) Smoker	2/60	1/41 ^①
高血压(n) Hypertension	29/60	17/41 ^①
糖尿病(n) Diabetes Mellitus	4/60	4/41 ^①
侧弯方向(左:右)(n) Convexity of the curve, L:R	31:29	22:19 ^①
术前 Cobb 角(°) Pre-op Cobb	32.96±11.21	33.48±11.42 ^①
顶椎旋转程度, I:II:III: IV(n) Apical vertebra rotation, I:II:III:IV	5:24:23:8	3:15:18:5 ^①
最大侧方滑移距离(mm) Maximal lateralolisthesis	8.30±3.52	8.12±3.28 ^①
术前顶椎偏移距离(mm) Pre-op AVT	31.03±13.37	32.75±12.3 ^①
术前 CVA 距离(mm) Pre-op CVA	16.77±13.69	18.12±14.12 ^①
术前冠状位失衡(n,%) Pre-op CVA imbalance	12/59	8/41 ^①
术前 SVA(mm) Pre-op SVA	52.54±49.26	47.85±43.82 ^①
术前 SVA 失衡(n,%) Pre-op SVA imbalance	30/59	19/41 ^①
术前骶骨倾斜角(°) Pre-op SS	19.34±13.96	22.31±12.99 ^①
术前腰椎前凸角(°) Pre-op LL	19.32±20.74	20.06±21.34 ^①

注:①与对照组相比 $P>0.05$ 。BMI:体质指数;AVT,顶椎偏移距离;CVA,脊柱冠状轴;SVA,脊柱矢状轴;SS,骶骨倾斜角;LL,腰椎前凸角

Note: ①Compared with Placebo group, $P>0.05$. BMI, body mass index; AVT, apical vertebral translation; CVA, coronal vertical axis; SVA, sagittal vertical axis; SS, sacral slope; LL, lumbar lordosis

表 2 患者术前化验、术后化验及其变化

Table 2 Baseline, postoperative and changes of laboratory parameters

	术前 Pre-operation		术后 Post-operation		术后-术前变化值 Post-pre OP changes	
	对照组(n=60) Placebo group	TXA组(n=41) TXA group	对照组(n=60) Placebo group	TXA组(n=41) TXA group	对照组(n=60) Placebo group	TXA组(n=41) TXA group
红细胞 RBC($\times 10^{12}/L$)	4.29 $\pm$ 0.39	4.40 $\pm$ 0.42 ^①	3.36 $\pm$ 0.62	3.33 $\pm$ 0.44 ^①	0.94 $\pm$ 0.58	1.09 $\pm$ 0.43 ^①
血红蛋白 Hb(g/L)	131.33 $\pm$ 11.53	132.73 $\pm$ 14.11 ^①	102.78 $\pm$ 18.18	101.15 $\pm$ 14.16 ^①	28.42 $\pm$ 18.83	31.59 $\pm$ 12.75 ^①
红细胞压积 Hematocrit	0.40 $\pm$ 0.04	0.40 $\pm$ 0.04 ^①	0.31 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.04 ^①	0.1 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.04 ^①
血小板 PLT($\times 10^9/L$)	222.65 $\pm$ 59.13	227.90 $\pm$ 53.57 ^①	130.03 $\pm$ 39.32	138.12 $\pm$ 39 ^①	93.54 $\pm$ 51.72	89.78 $\pm$ 36.53 ^①
谷丙转氨酶 ALT(U/L)	18.05 $\pm$ 8.57	19.81 $\pm$ 10.91 ^①				
谷草转氨酶 AST(U/L)	20.77 $\pm$ 5.23	21.44 $\pm$ 4.33 ^①				
肌酐 Cr (μ mol/ml)	67.75 $\pm$ 13.04	68.66 $\pm$ 12.36 ^①				
纤维蛋白原 Fib(g/L)	3.00 $\pm$ 0.37	3.17 $\pm$ 0.56 ^①				
部分凝血酶时间 APTT(S)	32.17 $\pm$ 3.50	31.75 $\pm$ 3.02 ^①				
凝血酶时间 TT(S)	13.90 $\pm$ 0.66	13.74 $\pm$ 0.73 ^①				

注:①与对照组相比 $P>0.05$; RBC, 红细胞; Hb, 血红蛋白; PLT, 血小板; ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天冬氨酸转氨酶; Cr, 肌酐; Fib, 纤维蛋白原; APTT, 活化部分凝血酶时间; TT, 凝血酶时间

Note: ①Compared with Placebo group, $P>0.05$; RBC, red blood cell; Hb, Hemoglobin; PLT, Platelets; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Fib, fibrinogen; APTT, activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time

长、3 级截骨、椎间融合数量增加可显著增加围术期出血量, 而 TXA 可减少围术期出血 689.89ml ($P<0.05$), 具体结果见表 5。同样对于围术期异体输血量及输血费的多元线性回归分析结果提示, 高龄、手术时间延长及 3 级截骨是增加围术期异体输血量及输血费的独立危险因素, 而 TXA 可减少围术期输血量 390.26ml, 可减少输血费用 549.11 元(表 6)。

2.6 围术期并发症

两组患者围术期均无肺栓塞、脑卒中发生, 对照组有 1 例患者术后 1 周发现左下肢髂静脉、股静脉和腘静脉、腓静脉血栓形成, TXA 组有 1 例患者围术期发生小腿肌间静脉血栓。患者围术期并发症总结见表 7, 两组患者围术期并发症未见明显差异。

✓

3 讨论

我们研究发现, 在退变性脊柱侧弯患者行后路截骨矫形长节段固定融合术中使用 TXA 可以有效减少围术期出血量、术中自体血回输量、术中

异体血输血量及输血率、围术期总输血量及输血费用。TXA 组术后输血率、围术期异体输血率及住院时长也低于对照组, 但是两者无统计学显著性差异。多元回归分析结果提示, 手术时间延长、3 级截骨、椎间融合数量增加是增加围术期出血量的独立危险因素, 而高龄、手术时间延长及 3 级截骨是增加围术期输血和输血费用的独立危险因素。而术中使用 TXA 是减少围术期失血、异体输血及输血费用的独立保护因素。多因素回归分析提示术中使用 1g TXA 可减少 549.11 元输血费。这些结果和前人的研究结果及最近的 Meta 分析结论类似^[18-21]。

脊柱手术出血量大是由多因素造成的。纤维蛋白溶解活性的增加和术中脊髓静脉丛损伤是围术期出血的重要因素。手术和创伤会激活人体内的纤溶系统, 这也是创伤和手术出血不可避免的原因之一。TXA 是抗纤溶药物, 通过竞争性抑制纤溶酶原在纤维蛋白上的吸附阻止纤溶酶原的激活, 减少纤维蛋白的溶解, 从而稳定血凝块, 最终达到止血的目的^[19]。大量研究已经报道了 TXA 减

表 3 两组患者手术特征及出血情况

Table 3 Surgical traits and blood loss of patients in control and TXA group		
	对照组(n=60) Placebo group	TXA组(n=41) TXA group
估计血容量 EBV	4429.83±624.12	4345.98±656.28 ^①
ASA分级 ASA(I:II:III)	3:54:3	7:34:0 ^①
手术时间(分钟) Duration of surgery(min)	283.90±67.62	287.61±69.30 ^①
骶骨固定(n) Sacrum fixation	35/60	22/41 ^①
固定融合节段(n) Fixation and fused levels	6.58±1.49	6.34±1.44 ^①
减压节段(n) Decompression levels	2.83±1.30	3.15±1.20 ^①
截骨级别, 2:3(n) Osteotomy grade, 2:3	47:13	34:7 ^①
椎间融合数量(n) No. of intervertebral fusion	1.2±1.15	1.40±0.97 ^①
术中出血(ml) IBL	1633.65±962.49	1245.22±770.61 ^②
每节段术中出血(ml) IBL/level	525.00 (337.50, 878.00)	330.00 (232.50, 546.25) ^②
术中晶体+胶体液(ml) Intra-op total crystalloids+ colloids	3483.33±1040.44	3521.22±1296.16 ^①
尿(ml) Urine	889.33±412.41	975.54±516.54 ^①
引流(ml) Drainage	1412.83±538.45	1205.68±367.76 ^②
每节段引流量(ml) Drainage/level	498.33 (335.00, 768.33)	366.67 (273.50, 523.33) ^②
总出血量(ml) TBL	3046.48±1274.02	2450.90±1022.69 ^②
每节段总出血量(ml) TBL/level	1034.75 (748.33, 1676.00)	707.50 (514.33, 1030.83) ^②

注:与对照组相比,①P>0.05;②P<0.05;ASA,美国麻醉医师学会;EBV,估计血容量;IBL,术中出血量;TBL,总出血量
Note: Compared with Placebo group, ①P>0.05; ②P<0.05; ASA, American society of anesthesiologists; EBV, Estimated blood volume; IBL, intraoperative blood loss; TBL, total blood loss

少脊柱手术术中出血的有效性。一项前瞻性随机研究中发现,在接受脊柱融合手术的成人患者中使用TXA可以减少25%的手术出血^[22]。Xie等^[23]也发现在脊柱矫形手术中,TXA组患者的手术出血量及输血量均小于对照组,而且两组患者围术期并发症无明显差异。此外,有研究发现TXA除了减少手术出血和输血量外,还发现TXA组手术时间更短^[11]。另一方面,也有文献报道术中使用TXA缺乏有效性。Peters及其同事发现在成人脊柱畸形术中TXA组与对照组在术中失血量、输血需求方面不存在显著差异^[17]。但是该研究患者样本量小(TXA组19例,对照组13例)、TXA组患

表 4 两组输血及花费情况

Table 4 Blood transfusion and cost in the two groups		
	对照组 (n=60) Placebo group	TXA组 (n=41) TXA group
自体血回输量(ml) Cell saver	526.22±339.96	400.44±267.80 ^①
术中异体输血量(ml) Intraoperative transfusion	723.33±462.99	468.29±391.43 ^①
术中异体输血率(n, %) Intra-op transfusion rate	52(86.67%)	28(68.29%) ^①
术中输血量(ml) Intraoperative frozen plasma	193.33 (114.91, 271.75)	102.44 (44.03, 160.85) ^②
术后异体输血(ml) Postoperative transfusion	420.00 (297.55, 542.45)	278.05 (173.48, 384.62) ^②
术后输血率(n, %) Post-op transfusion rate	35(58.33%)	20(48.78%) ^②
总输血量(ml) Total transfusion	1143.33±669.02	746.34±460.49 ^①
围术期输血率(n, %) Total transfusion rate	58(96.67%)	37(90.24%) ^②
围术期血小板(单位) TotalPlatelets (units)	0(0~1)	0(0~2) ^②
总冰冻血浆(ml) Total Frozen Plasma	0(0~2600)	0(0~1200) ^①
住院天数(d) Length of hospital stay	11.61±4.07	10.83±3.82 ^②
输血费(元) Transfusion cost(Yuan)	1460.67±1029.51	969.76±840.24 ^①
TXA花费 TXA cost (Yuan/1g TXA)	0	9.60/1g

注:与对照组相比,①P<0.05;②P>0.05;TXA,氨甲环酸
Note: Compared with Placebo group, ①P<0.05; ②P>0.05; TXA, tranexamic acid

者年龄显著高于对照组,并且TXA组患者的估计血容量也较对照组多,这些因素可能造成研究结果的误差。

关于TXA对于围术期输血的影响,既往研究得出不同的结论。Carabini等^[14]发现在多节段复杂脊柱融合术中使用TXA可减少输血,另一项随机对照试验也发现TXA组输血率减少了64.6%^[8]。然而,其他一些研究发现TXA并不能减少围术期输血^[10,19]。我们研究发现TXA可以减少术中输血量、术中输血率、总输血量,但是不能显著减少术后输血量、术后输血率及总输血率。我们研究围术期对照组异体输血率96.67%,TXA组异体输血率为90.24%,似乎远高于前人研究^[19,22]。输血指征及手术特征,比如减压节段、截骨级别、手术时间、术前Hb水平及TXA使用剂量等都可能对输血量及输血率有影响。我们研究术后输血指征为血红蛋白低于80g/L或者Hb为80~100g/L的患者存在贫血的症状。而上述研究将输血指征定为Hb

表 5 总出血量 Enter 多元线性回归分析

Table 5 Results of Enter multiple regression analysis with total blood loss as a dependent variable coefficients

	非标准化系数 Unstandardized		标准化系数 Standardized		P	95% CI	
	Beta	标准差 SE	Beta	t		下限 Lower bound	上限 Upper bound
常数 Constant	-513.87	1274.96		-0.40	0.69	-3047.99	2020.26
年龄(岁) Age(year)	5.41	16.22	0.03	0.33	0.74	-26.83	37.66
体质指数(kg/m ²) BMI	26.28	26.07	0.09	1.01	0.32	-25.53	78.09
手术时间(min) Duration of surgery	8.42	2.00	0.49	4.20	<0.001	4.44	12.40
使用 TXA Receiving TXA	-689.89	198.38	-0.29	-3.48	0.001	-1084.20	-295.59
固定融合节段(n) Fixation and fused levels	-86.03	90.57	-0.11	-0.95	0.345	-266.05	93.99
减压节段(n) Decompression levels	79.83	87.20	0.09	0.092	0.362	-93.48	253.15
三级截骨 Grade 3 Osteotomy	778.70	262.80	0.27	2.96	0.004	256.35	1301.04
椎间融合数量(n) No. of intervertebral fusion	259.47	102.50	0.24	2.53	0.013	55.74	463.20

注:CI,置信区间;TXA,氨甲环酸

Note: CI, confidence interval; TXA, tranexamic acid

表 6 总输血量 Enter 多元线性回归分析结果

Table 6 Results of enter multiple regression analysis with total transfusion as a dependent variable coefficients

	非标准化系数 Unstandardized		标准化系数 Standardized		P值	95%置信区间 95.0% CI for Beta	
	Beta	标准差 SE	Beta	t		下限 Lower Bound	上限 Upper Bound
常数 Constant	-252.27	885.02		-0.29	0.776	-2011.93	1507.39
年龄(岁) Age(year)	27.47	8.41	0.27	3.27	0.002	10.75	44.19
体质指数(kg/m ²) BMI	-12.29	14.78	-0.08	-0.83	0.408	-41.67	17.10
手术时间(min) Duration of surgery	4.54	1.07	0.50	4.25	<0.001	2.41	6.66
使用 TXA Receiving TXA	-390.26	102.42	-0.31	-3.81	<0.001	-593.90	-186.63
估计血容量(ml) EBV	-0.23	0.15	-0.16	-1.50	0.138	-0.54	0.08
固定融合节段(n) Fixation and fused levels	-45.63	48.06	-0.11	-0.95	0.345	-141.19	49.92
减压节段(n) Decompression levels	47.77	45.07	0.10	1.06	0.292	-41.84	137.39
三级截骨 Grade 3 osteotomy	398.84	143.75	0.26	2.78	0.007	113.03	684.65
椎间融合数量 No. of intervertebral fusion	74.66	52.65	0.13	1.42	0.160	-30.01	179.34
术前 Hb Pre-op Hb	-3.56	4.83	-0.07	-0.74	0.462	-13.16	6.03

注:CI,置信区间;BMI,体质指数;TXA,氨甲环酸;EBV,估计血容量;Hb,血红蛋白

Note: CI, confidence interval; BMI, body mass index; TXA, tranexamic acid; EBV, Estimated blood volume; Hb, Hemoglobin

表 7 两组围术期并发症总结

Table 7 Summary of perioperative complications in two groups

	对照组 (n=60) Placebo group	TXA 组 (n=41) TXA group
胸腔积液(n,%) Hydrothorax	4/60	0/41 ^①
呼吸衰竭(n,%) Respiratory failure	2/60	0/41 ^①
心衰(n,%) Heart failure	4/60	0/41 ^①
心肌缺血(n,%) Myocardial ischemia	0/60	1/41 ^①
泌尿系感染(n,%) Urinary infection	0/60	1/41 ^①
浅静脉血栓(n,%) Calf muscle venous thrombosis, CMVT	0/60	1/41 ^①
深静脉血栓(n,%) Deep Vein Thrombosis, DVT	1/60	0/41 ^①
不全肠梗阻(n,%) Incomplete intestinal obstruction	1/60	4/41 ^①
伤口感染(n,%) Incision infection	4/60	0/41 ^①

注:①与对照组比较 P>0.05

Note: ①Compared with Placebo group, P>0.05

低于 70g/L^[19,22]。另外,我们的患者均行脊柱截骨,并且超过 80% 患者的固定融合节段超过 5 个、减压节段大于 3 个,超过 50% 行骶骨固定。而后路手术、骶骨固定、截骨都是增加围术期输血的危险因素^[5]。两组患者术后血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)水平均无显著差异,这和之前的一些研究结果相似^[10,14,19],但也有部分研究发现 TXA 组术后 Hct 显著高于对照组^[22,24]。这一结果可能是由于术中输血量较多,并且围术期使用相同的输血指征以维持足够的血容量。

关于 TXA 在脊柱手术中应用的剂量前期研究报道也不尽相同,多为给 5~100mg/kg 体重的负荷剂量,然后 1~30mg/kg/h 静脉维持^[10,14,17,19,25,26],根据 Hui 等^[27]的 Meta 分析结果提示,负荷量大于 10mg/kg 或维持量大于 10mg/kg/h 的高剂量组 TXA 可以降低术中及围手术期的同种异体输血率和手术时间,而低剂量组无此效应。我们 TXA 组患者术中单次使用 1000mg,低于既往大部分研究所报道的剂量,但既往也有文献证实单次低剂量 TXA 的有效性。有研究^[28]证实 15mg/kg 单剂量的 TXA 可以降低颈椎手术围术期失血量,尤其可以降低术后出血量。Wang 等^[29]在腰椎后路手术中单次使用相同剂量 TXA,也同样发现可以显著降

低术后出血量。更有早期研究^[30]发现 10mg/kg 体重剂量的 TXA 可以减少腰椎椎板切除术的出血量及输血量。我们的研究发现 1g TXA 可以减少围术期出血量、术中自体血回输量、术中异体输血量及输血率、围术期总输血量,但不能减少围术期总异体输血率和缩短手术时间,这提示未来关于 TXA 在脊柱手术中的最佳应用剂量仍需进一步确定。

TXA 在关节置换术中的经济效益分析已有很多研究报道^[12,13,31,32]。McGoldric 等^[13]发现在初次下肢关节成形术中,1g TXA 的费用是 0.75 欧元,100 例患者使用 1g TXA 总输血花费在 603 欧元,而对照组输血花费为 11055 欧元,可以节省 10452 欧元。Vigna-Taglianti 等^[32]也发现在关节置换术中接受 TXA 的患者所支付的费用远低于未接受 TXA 的患者。使用 TXA 可使术前预存自体血减少 31%,自体输血从 31%减少至 2%。整体而言,未使用 TXA 的每个病人的成本是 246 欧元,使用 TXA 的患者的花费为 108 欧元,每例患者成本节约 138 欧元。但是该研究并没有使用多因素回归分析,这种直接利用成本相减算 TXA 的经济效益是不准确的。我们利用多因素回归分析,结果提示术中使用 1g TXA 可减少围术期出血 689.89ml,减少异体输血 390.26ml,减少输血费用 549.11 元。虽然该减少的输血费用相对长节段固定融合患者的住院总花费是微不足道的,而在我们 1g TXA 的价格为 9.8 元,用如此低廉的支出可以减少患者的异体输血,经济效益是十分可观的。

使用 TXA 的另一个问题是其安全性。主要担心使用 TXA 可能增加血栓栓塞并发症的风险,如围手术期心肌梗死、中风、深静脉血栓和肺栓塞^[22]。此外,有报道称使用高剂量的 TXA 会导致接受心脏手术的患者癫痫发作^[33]。然而,目前尚无病例报告在接受脊柱手术的患者中出现与使用 TXA 相关的癫痫,最近的文献^[10,14,34]包括 Meta 分析表明,TXA 与血栓栓塞并发症的发生率增加无关。Kim 等^[9]对比了高剂量(10mg/kg+2mg/kg/h)、低剂量(5mg/kg+1mg/kg/h)于对照组共 72 例患者,只有 2 例对照组患者术后 1 周出现下肢肌内深静脉血栓,实验组患者未出现头痛、恶心、呕吐和腹泻等 TXA 副作用。最近文献^[35]报道 138 例 DLS 术后 DVT 的发生率为 2.9%,PE 发生率为

0.7%。一项含 4980 成人脊柱侧凸的研究^[36]报道, DVT 发生率为 0.2%(9 例), PE 发生率为 0.2%(12 例), 我们研究发现 2 例下肢静脉血栓患者, 与既往文献报道相近。本研究也发现, TXA 组与对照组并发症发生率无明显差异。✓

我们的研究也存在一些不足之处。第一, 由于是回顾性研究, 该实验设计限制了对 TXA 减少输血有效性的推断能力。其次, 患者没有随机化进入 TXA 组或对照组, 这可能产生选择性偏差。但是本研究纳入的病人是连续的, 而且手术操作都遵循相同的手术规范。此外, 两组患者基线资料之间也没有发现具有统计学差异。然而, 未来仍需要大样本随机对照研究进一步验证。✓

综上所述, 行截骨矫形长节段固定融合术的退变性侧弯患者术中使用了 1g TXA 可显著减少围术期出血量, 减少术中自体血回输、术中异体输血、围术期总同种异体输血量及总输血成本。我们研究没有发现 TXA 会增加围术期并发症的风险。多因素回归分析结果提示术中使用 1g TXA 可减少围术期出血 689.89ml, 减少异体输血 390.26 ml, 减少输血费用 549.11 元。✓

✓

4 参考文献

- Wong E, Altat F, Oh L J, et al. Adult degenerative lumbar scoliosis[J]. Orthopedics, 2017, 40(6): e930-939.✓
- Chen P G, Daubs M D, Berven S, et al. Surgery for degenerative lumbar scoliosis: the development of appropriateness criteria[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2016, 41(10): 910-918.✓
- Xu L, Sun X, Huang S, et al. Degenerative lumbar scoliosis in Chinese Han population: prevalence and relationship to age, gender, bone mineral density, and body mass index[J]. Eur Spine J, 2013, 22(6): 1326-1331.✓
- Cho K J, Kim Y T, Shin S H, et al. Surgical treatment of adult degenerative scoliosis[J]. Asian Spine J, 2014, 8(3): 371-381.✓
- White S J W, Cheung Z B, Ye I, et al. Risk factors for perioperative blood transfusions in adult spinal deformity surgery[J]. World Neurosurg, 2018, 115: e731-e737.✓
- Wang X, Sun G, Sun R, et al. Bipolar sealer device reduces blood loss and transfusion requirements in posterior spinal fusion for degenerative lumbar scoliosis: a randomized control trial[J]. Clin Spine Surg, 2016, 29(2): E107-111.✓
- Janssen SJ, Braun Y, Wood KB, et al. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after lumbar spine surgery[J]. Spine J, 2015, 15(5): 901-909.✓
- Raksakietisak M, Sathitkarnmanee B, Srisaen P, et al. Two doses of tranexamic acid reduce blood transfusion in complex spine surgery: a prospective randomized study[J]. Spine, 2015, 40(24): E1257-1263.✓
- 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.✓
- Colomina MJ, Koo M, Basora M, et al. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial dagger [J]. Br J Anaesth, 2017, 118(3): 380-390.✓
- Basavaraj K, Hegde R. A randomized prospective study of efficacy of tranexamic acid on perioperative blood loss in thoracospine fixation[J]. Sri Lankan Journal of Anaesthesiology 2017, 25(1): 13-18.✓
- Evangelista PJ, Aversano MW, Koli E, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion rates following total joint arthroplasty: a cost and comparative effectiveness analysis[J]. Orthop Clin North Am, 2017, 48(2): 109-115.✓
- Megoldrick NP, O'connor EM, Davarinos N, et al. Cost benefit analysis of the use of tranexamic acid in primary lower limb arthroplasty: a retrospective cohort study [J]. World J Orthop, 2015, 6(11): 977-982.✓
- Carabini LM, Moreland NC, Vealey RJ, et al. A randomized controlled trial of low-dose tranexamic acid versus placebo to reduce red blood cell transfusion during complex multi-level spine fusion surgery[J]. World Neurosurg, 2018, 110: e572-e579.✓
- Schwab F, Blondel B, Chay E, et al. The comprehensive anatomical spinal osteotomy classification [J]. Neurosurgery, 2014, 74(1): 112-120.✓
- 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.✓
- Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective, randomized controlled trial[J]. Spine, 2015, 40(8): E443-E449.✓
- Choi HY, Hyun SJ, Kim KJ, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid in spinal deformity surgery [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(1): 75-81.✓
- Shi H, Ou Y, Jiang D, et al. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss of posterior lumbar surgery for stenosis or spondylolisthesis: a randomized trial [J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(1): e5718.✓
- Seddighi A, Nikouei A, Seddighi AS, et al. The role of tranexamic acid in prevention of hemorrhage in major spinal surgeries[J]. Asian J Neurosurg, 2017, 12(3): 501-505.✓
- Li G, Sun TW, Luo G, et al. Efficacy of antifibrinolytic agents on surgical bleeding and transfusion requirements in spine surgery: a meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2017, 26(1):

- 140-154.✓
22. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud Y R, et al. Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5): 1479-1486.✓
23. Xie J, Lenke LG, Li T, et al. Preliminary investigation of high-dose tranexamic acid for controlling intraoperative blood loss in patients undergoing spine correction surgery[J]. *Spine J*, 2015, 15(4): 647-654.✓
24. 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*, 2008, 33(24): 2577-2580.✓
25. 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.✓
26. 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.✓
27. 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.✓
28. 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.✓
29. 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): 2035-8.✓
30. Haghighi M. The effect of tranexamic acid on bleeding during lumbar laminectomy[J]. *MJIRC*, 2006, 8(4): 46-50.✓
31. Lin ZX, Woolf SK. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of tranexamic acid in orthopedic surgery[J]. *Orthopedics*, 2016, 39(2): 119-130.✓
32. Vigna-Taglianti F, Basso L, Rolfo P, et al. Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: a cost-effective practice [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014, 24(4): 545-551.✓
33. Martin K, Knorr J, Breuer T, et al. Seizures after open heart surgery: comparison of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(1): 20-25.✓
34. Yuan QM, Zhao ZH, Xu BS. Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(1): 131-139.✓
35. Glassman SD, Bridwell KH, Shaffrey CI, et al. Health-related quality of life scores underestimate the impact of major complications in lumbar degenerative scoliosis surgery [J]. *Spine Deformity*, 2018, 6(1): 67-71.✓
36. Sansur CA, Smith JS, Coe JD, et al. Scoliosis research society morbidity and mortality of adult scoliosis surgery [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2011, 36(9): E593-597.✓

(收稿日期:2018-11-04 修回日期:2018-11-26)✓

(英文编审 郑国权/贾丹彤)✓

(本文编辑 彭向峰)