

- 仿真排粪造影对便秘的临床诊断效果研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(4): 423-425.
- [11] 连娟, 李俊达, 白倩茹, 等. 高分辨率肛门直肠测压法用于功能性排便障碍的表型鉴定和分类[J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1172-1175.
- [12] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 249-256.
- [13] 田代华. 黄帝内经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 20-22.
- [14] 巢元方. 诸病源候论[M]. 新校本. 北京: 人民军医出版社, 2010: 147-150.
- [15] 李东垣. 兰室秘藏[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 72-73.
- [16] 唐宗海. 血证论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 24-25.
- [17] 董宿. 奇效良方[M]. 天津: 天津科技出版社, 2012: 6-8.
- [18] 周之千. 周慎斋医学全书[M]. 海口: 海南出版社, 2010: 6-9.
- [19] 樊志敏, 郭毅. 出口梗阻性便秘的辨证治疗[J]. 中医药通报, 2002(6): 15-16.
- [20] 乔莎, 王建民, 侯勇. 中医辨证治疗出口梗阻型便秘 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(6): 16-18.
- [21] 张永安, 巫益珍, 翟敏, 等. 直肠黏膜柱状缝扎固定术结合硬化剂注射治疗直肠内脱垂疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(1): 105-106.
- [22] 刘佃温, 柳越冬, 吉强, 等. 挂线疗法治疗耻骨直肠肌综合征所致慢性便秘 160 例[J]. 河南中医, 2011, 31(8): 878-879.
- [23] 张平. 中药熏洗方联合通理汤治疗痔疮 PPH 术后并发症临床疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(2): 108-110.
- [24] Gagliardi G, Pescatori M, Altomare DF, et al. Result, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation[J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(2): 186-195.
- [25] 邓群, 刘智勇, 任华, 等. 改良 Bresler 术治疗直肠前突合并直肠黏膜松弛的疗效评估[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(1): 28-31.
- [26] 杨会举, 刘佃温, 刘世举. “切、注、挂”三联术治疗出口梗阻型便秘临床研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(6): 119-121.
- [27] 周鹏飞, 刘佃温, 曹颀, 等. 补中益气汤联合中医外治法治疗脾虚气陷型出口梗阻型便秘疗效的对比研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(18): 125-127.

(收稿: 2018-05-25 修回: 2019-03-01)

(审稿专家: 任东林)

文献综述

氨甲环酸在初次单侧全膝关节置换术中的应用进展

方敏

摘要: 近年来, 全膝关节置换手术和麻醉技术得到很大的改进, 但术后大量失血和贫血仍是被关心的主要问题。氨甲环酸是目前减少围手术期失血的最有效药物之一, 但临床上对其最佳给药途径、剂量的看法尚未达成一致, 对其血栓风险仍存疑虑。本文查阅近年来研究氨甲环酸在初次单侧全膝关节置换术中应用的随机对照试验, 对其进行回顾与分析, 对不同途径在初次单侧全膝关节置换术中使用氨甲环酸的有效性与安全性研究进展做一综述。

关键词: 氨甲环酸; 全膝关节置换; 失血; 输血; 深静脉血栓

中图分类号: R687.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)02-0228-09

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.02.028

全膝关节置换 (total knee arthroplasty, TKA) 是最常见的骨科手术, 到 2030 年, 仅美国预计每年将达到 348 万例^[1]。但是, 在未使用抗纤溶剂情况下, 单侧 TKA 围手术期失血量在 500~2000 mL^[2-3], 术后输血量高达 10%~62%^[3-4]。输血会增加切口及假体周围关节感染、传播疾病、溶血反应、免疫反应等风险^[5-6]。各种减少 TKA 患者异体输血需求的自体血保留措施已得到发展^[7], 氨甲环酸 (tranexamic

acid, TXA) 是其中最有效措施之一^[8]。Evangelista 等^[9]发现, 静脉滴注 TXA, 比没有使用的患者输血量从 19.4% 降至 7.0%, 平均直接住院费用减少 2582 美元。TXA 是一种人工合成赖氨酸类似物, 可竞争性结合纤溶酶原并阻断纤溶酶原与纤维蛋白亲合, 最终导致血凝块不被纤溶酶降解^[10]。自上世纪 80 年代后期, 在欧洲首次在 TKA 中应用 TXA 以来^[11-12], 大量的应用研究报道涌现, 使用途径主要有静脉滴注、关节腔局部用药、口服 3 种, 但最佳剂量、途径仍存争议。本文就目前 TXA 在初次 TKA 中 3 种给药途径的前瞻性随机对照研究进行综述, 探讨 TXA 在初次 TKA 中的有效性及安全性。

天津医科大学代谢病医院骨科, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室 (天津 300070)

通信作者: 方敏, E-mail: 43824802@qq.com

通过 PubMed、Embase、Medline、Web of Science 和 Cochrane 图书馆数据库搜索 2018 年 5 月 1 日前刊登的正式文献，随机化对照试验 (RCTs) 比较应用 TXA 与对照组减少接受 TKA 治疗的患者的失血量。以下搜索词用于初始文献检索：氨甲环酸、全膝关节置换术，通过数据库搜索 95 篇，排除非随机对照研究 83 篇，排除双侧或翻修 TKA，75 篇。见图 1。

1 静脉应用

静脉滴注是 TXA 在 TKA 中最早也是报道最多的用法，质量较高的前瞻性随机对照研究约有 37 篇^[11-47]，见表 1。其中应用双盲法占 20 篇^[11-14,17,19-27,30-31,37,41-43]。静脉给药方式主要分为单次给药^[11,20,28-31,33,35-38,40-41,46-47]及多次重复给药^[12-19,21-28,30,32,34-35,39,42-45]2 种，给药剂量多为 10~20 mg/kg，或止血带充气前 1 g 和松止血带前 1 g，或术后 3 h 重复第一次剂量。术中多采用骨水泥假体。各研究样本量在 29~326 例不等，纳入标准多为骨关节炎患者，其次为类风湿性关节炎。均排除了凝血功能异常及既往有血栓病史者。各研究的输血标准也不完全一致，多采用血红蛋白水平 (< 70 g/L 或 < 80g/L) 作为输血指征。术后多采用低分子肝素或机械运动预防深静脉血栓。对于血栓的评估，多根据临床表现、肢体肿胀或血管超声，少数采用凝血指标或静脉造影。虽然各研究采用的指标不尽相同，但失血量、输血率、血栓事件发生率是共同的评价指标。

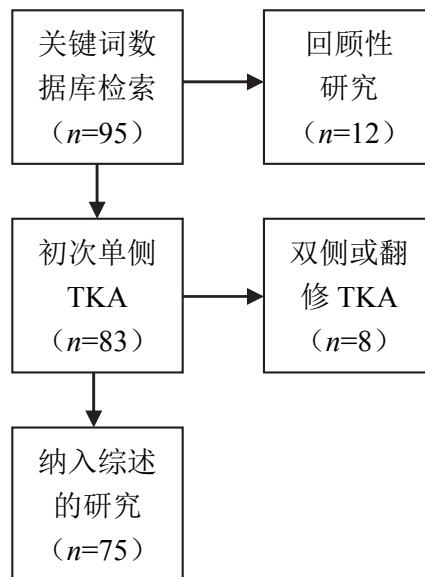


图 1 综述文献筛选流程

1.1 TXA 对失血量的影响

1.1.1 术中失血 多采用术中引流量 - 冲洗量 + 纱布净重来计算。TXA 是否减少 TKA 中失血，各个研究得出的结论不尽相同。上述 32 项随机对照试验中，有 10 项^[11-13,15,20,29,31,46-47]记录了术中失血量，其中有 6 项认为治疗组与对照组间无统计学差异^[11-13,15,20,47]。如最早 Hiippala 等

表 1 关于静脉使用氨甲环酸在初次全膝关节置换术中的研究情况^[11-12,43-47]

作者 / 年份	例数 (静滴组 / 对照组)	平均年龄 (静滴组 / 对照组)	干预方案 (TXA) (静滴组 / 对照组)	结果	随访时长	输血指征	血栓预防
Hiippala ^[11] /1995	15/13	70/70	松止血带前 2-5 min, 1 min 内 15 mg/kg TXA/同等容量生理盐水	a,c,d,e,f	未提	未提	无抗凝药物
Benoni ^[12] /1996	43/43	76/74	手术结束前 12 min 静滴 10 mg/kg TXA/同等容量生理盐水, 3 h 后再给一次	a,c,d,e,f	6 周	未提	无抗凝药物
Motifard ^[43] /2015	50/50	45/45	术前 10-30 min 0.5 g, 术后 3 h 再一次静滴/两次同等 100 mL 生理盐水	c,d,e	未提	80 g/L	低分子肝素
Seol ^[44] /2016	50/50	70/68	松止血带前 0.75 g 关节腔周围注射/静滴	a,c,e,f	3 月	80 g/L	无抗凝药物
Xie ^[45] /2016	50/50/51	66/65/63	切皮前 20 mg/kg 静滴/术后 3 h 再 10 mg/kg 静滴/术后 3 h、6 h 再 10 mg/kg 静滴	a,b,c,e,f,g	1 月	70 g/L	依诺肝素+利伐沙班
Sun ^[46] /2017	45/45/45/45	63/63	上止血带前 15 min 30 mg/kg 静滴/术前、术后 3 h 各 15 mg/kg	a,c,e,f	1 月	80 g/L	低分子肝素+利伐沙班
Liu ^[47] /2018	75/75/74	63/62/61	静滴/术前、术后 3、6 h 各 10 mg/kg 静滴/术前 250 mL 生理盐水 关闭切口前 10 mg/kg/15 mg/kg 静滴/生理盐水	a,b,c,d,e,f,g	6 月	80 g/L	无抗凝药物

注：a：全失血量，b：隐性失血量，c：血红蛋白减少量，d：引流量，e：输血率，f：血栓并发症，g：功能评分

[11,13] 先后两次随机对照双盲试验发现, 使用 TXA 术后平均出血量分别为 428 mL 和 318 mL, 对照组为 415 mL 和 283 mL, 差异无统计学意义。黄晓楠^[29]、Shen 等^[31]记录术中失血量, 文中并未得出治疗组与对照组间有统计学差异的结论。所以, 还需要大样本多中心随机对照试验, 明确 TXA 是否能减少 TKA 术中失血。

1.1.2 术后引流量、血红蛋白丢失量、全失血量 大多数研究均得出, 静脉使用 TXA 可有效减少全膝关节术后引流量、血红蛋白丢失量^[16,28-29,31-32,36-37,40-41,43-47]、全失血量。涉及单次静脉使用 TXA 与空白对照组比较的 15 项^[11,16,20,28-29,31,33,35-37,40-41,44,46-47] 研究中, 有 2 项^[20,35] 得出, 仅能减少术后早期引流量, 总引流量无统计学差异结论。Maniar 等^[35] 对 5 种不同给药方式比较, 得出 3 次(术前、术中、术后) 静脉给药的方式在减少引流量和全失血量方面最有效。同时结果中显示, 止血带充气前 10 min 以 10 mg/kg 静脉滴注 TXA, 与空白对照组比较, 尽管术后第 1 d 引流量有统计学差异($P=0.018$), 但总引流量无统计学差异($P=0.722$)。Orpen 等^[20] 在 29 例小样本量研究中, 在松止血带之前, 安装骨水泥假体时以 15 mg/kg 静脉滴注 TXA, 术后早期(12 h) 引流量有统计学差异($P=0.006$), 但围手术期全失血量无统计学差异($P=0.55$)。仅 McConnell 等^[33] 在麻醉诱导时以 10 mg/kg 静滴 TXA, 与对照组比较, 全失血量方面无统计学差异($P=0.280$)。Hiippala 等^[11] 将静滴 TXA 与对照组比较, 血红蛋白浓度改变方面相似。研究单剂量静脉使用 TXA, 均得出有效性结论。如 Shen 等^[31] 在松止血带前 15 min 以 10 mg/kg 静滴 TXA, 与对照组比较, 术后 12 h 引流量、总引流量、术后最低点(第 3 d) 血红蛋白量、全失血量均明显减少($P<0.05$)。

涉及多次静脉使用 TXA 与空白对照组比较的 23 项^[12-16,18-19,21-28,32,34-35,42-43,45,54] 研究中, 同样大多数研究均得出了可有效减少术后引流量、血红蛋白丢失量^[14,16,19,21-22,24,32,34,42-43,45]、全失血量的结论。如 Aguilera 等^[34] 报道证据等级 I 的临床研究中, 止血带加压前 15~30 min、去除止血带时各静脉静滴 1 g TXA, 与空白对照组相比, 显著减少全失血量(总引流量), 分别为 244.1 mL 和 563.5 mL, $P<0.001$ 。Kim 等^[26] 报道证据等级 I 的 180 例单侧全膝关节置换的研究, 发现术中松止血带前 20 min 给予 10 mg/kg 和术后 3 h 重复 10 mg/kg 剂量, 单侧术后引流量($P<0.001$)、全失血量($P=0.018$)明显减少。仅少数研究, 如早期 Engel 等^[15] 在小样本随机对照研究中, 于松止血带前使用 15 mg/kg 及 3 h 后使用 10 mg/kg TXA, 与空白对照组比较, 得出不能减少术后出血(分别为 800 mL、865 mL)的结论。Lee 等^[25]、Kim 等^[26]、Oremus 等^[27] 研究

比较, 术后血红蛋白浓度改变与对照组无统计学差异(分别为 $P=n.s.$, 0.065(单侧 TKA)/0.081(双侧 TKA), 0.463)。

单次与多次静脉给药效果对比, 更多研究青睐于多次重复给药^[16,28,35,45,57-58]。Tanaka 等^[16] 比较术前 20 mg/kg、术中 20 mg/kg、术前+术中各 10 mg/kg 静脉给药, 发现 2 次给药更能明显减少显性(211 mL)和全失血量(528 mL)、血红蛋白下降峰值($P<0.05$)。Maniar 等^[35] 报道证据等级 I 的临床研究中, 对 5 种不同给药方式更详细的比较, 得出 3 次静脉给药(术前、术中、术后均 10 mg/kg)的方式在减少引流量($P=0.000$)和全失血量($P=0.001$)方面最有效, 但单次给药(术中松止血带前 15 min 给予 10 mg/kg 剂量)与空白对照组比较, 效果无统计学意义(分别 $P=0.722$ 和 0.073)。胡旭栋等^[28] 比较单次和重复用药, 得出关闭切口前静滴 10 mg/kg TXA 能有效减低引流量和总失血量, 重复组(168.5 mL 和 818.7 mL)均高于单次组(273.6 mL 和 959.1 mL), 差异有统计学意义($P<0.05$)。但是最近一项双盲随机对照研究中, Hourlier 等^[30] 比较单次(术中止血带充气前 30 mg/kg)和两次连续静滴(术中 10 mg/kg, 2 h 后 2 mg/(kg·h) 连续静滴 20 h), 结果发现, 单次和连续静滴同样有效($P=0.68$), 可以推荐常规性单次给药。此研究与以往结论不一致, 可能跟单次剂量较大有关。单次与多次静脉给药, 何种方法更有效, 多大单次剂量是安全而有效, 仍需大样本多中心随机对照实验来明确。尽管各研究中 TXA 的给药方式、剂量不同, 大多数研究结果均证实了 TXA 对于减少术后引流量、血红蛋白丢失量、全失血量的有效性。

1.1.3 隐性失血 在初次 TKA 中, 由于出血进入软组织和关节腔残留积血, 造成大量隐性失血。Sehat 等^[55] 研究了 101 例全髋和 101 例全膝患者的手术失血量, 发现隐性失血在全髋关节置换中占总失血的 26%, 在全膝关节置换中却接近 1/2 (49%)。可见隐性失血不能忽视。TXA 是否减少全膝关节置换隐性失血, 各个研究^[19,28-29,31,34,47] 得出的结论亦不尽相同。Good 等^[19] 通过一个双盲研究 TXA 减少显性失血, 隐性失血(524 mL)尽管低于对照组(618 mL), 但差异无统计学意义($P=0.41$), 得出 TXA 并不减少隐性失血的结论。Aguilera 等^[34]、胡旭栋等^[28] 通过研究得出相似结论($P=0.188$ 和 $P=0.742$)。黄晓楠等^[29]、Shen 等^[31] 分别通过样本量为 80 余例研究发现, 松止血带前 15 min 单次 15 mg/kg TXA 给药, 可以减少隐性失血的结论($P<0.01$, 0.05)。TXA 是否减少隐性失血, 隐性失血与患者年龄、体重指数、止血带时间、输血方式、溶血具有相关性, 隐性失血的临床意义还需更多随机对照研究明确。

1.2 TXA 对输血率的影响 几乎所有研究均提到了 TXA 对于 TKA 围手术期输血率影响, 不同文献根据输血指征不

同,对输血率的报道不完全相同。早期部分研究^[14,17,59]使用 Hct<26%~28% 为输血指征,输血率减少 40%~60% 不等,差异有统计学意义。Veien 等^[18]通过 30 例的小样本研究发现,重复使用 10 mg/kg TXA 后,异体输血率为 0,对照组为 13%,无统计学差异($P=0.153$)。研究中使用了引流血自体回输措施,其回输量在 TXA 组(6.7 mL)明显少于对照组(250 mL),差异有统计学意义($P<0.002$)。

大量研究使用 Hb<(7.0~10.0) g/dL 为输血指征,输血率有不同程度下降,多数有统计学差异^[11,13,16,19,21-26,28,34,36-37,40,42]。部分研究发现,尽管输血率均有不同程度减少,但无统计学差异^[15,20,26-27,29,31,35,41]。其中 Kim 等^[26]报道,单、双侧全膝关节置换中,尽管输血率均下降,但在单侧组无统计学差异($P=0.069$),双侧组有统计学差异($P=0.002$)。

少数研究未设置确切输血临界值,根据临床表现和各项指标综合考虑输血要求,对输血率的报道亦不相同。Benoni 等^[12]研究发现, TXA 组输血率 8/43,仅为对照组(24/43)的 1/3($P<0.001$),总输血量(分别为 12 U、40 U)亦明显减少($P=0.002$)。而 Molloy 等^[32]研究发现,重复使用 0.5 g TXA 后,输血率为 10%,对照组为 22%,尽管输血率减少但无统计学差异($P=0.79$)。

虽然这些研究的样本量和输血标准不一致,得到的输

血率也不一致,但从总体可以看出, TXA 的使用降低了输血率。

1.3 TXA 对血栓等不良事件发生率的影响

理论上,TKA 中 TXA 的使用可能增加静脉血栓事件的发生率,也是临床上最大的顾虑之一。大部分研究均提示, TXA 的使用不会导致术后深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)增加,而肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的发生更是少见。仅少数研究报道有 DVT^[11-15,19,25,27,29,31,36]及 PE^[11-13,27]的发生,但差异并无统计学意义。其他少见的不良反应有血肿、瘀斑、感染、呼吸困难和肺炎等^[11-13,16,18-19,21,24,25,32,42]症状,但并无直接证据表明与 TXA 的使用有关。

以上所有研究均只回答了静脉使用 TXA 在初次 TKA 中是否有效和安全的问题,对于哪种剂量及给药次数更有效的问题,并没有达成一致意见。

2 局部应用

自从 Akizuki 等^[60]在 1997 年第 1 次报道在骨科手术中局部应用 TXA 以来(研究中 42 例双侧和 64 例单侧全膝关节置换患者无 1 例输血),这项技术并没有广泛应用。直到 2010 年,其他的研究报道^[48]以后才逐渐备受关注。见表 2。

表 2 关于局部使用氨甲环酸在初次全膝关节置换术中的研究情况^[37,48,62-64,66,70]

作者/年份	例数 (局部组/ 对照组)	平均年龄 (局部组/ 对照组)	干预方案(TXA)(局部组/对照组)	结果	随访	输血指征	血栓预防
Wong 等 ^[48] /2010	31/33/35	67/63/68	手术结束前 5 min 关节腔内注射 1.5 g/3.0 g/100 mL 同等容量生理盐水	a,c,e,f,g	6 周	80 g/L	达肝素钠
Sarzaem 等 ^[37] /2014	50/50/50/50	67/68/66/66	关节腔内注射 1.5 g/3.0 g/术后 1.5 g 静滴/ 无 TXA 术前静脉内 1 g/术前静脉内 1 g,术中关节 腔内 3 g	a,c,d,e,f	未提	80 g/L	无抗凝药物
Wang 等 ^[62] /2015	50/50	52/53	关节腔关闭前 1 g,夹闭引流/无 TXA,夹 闭引流	a,c,d,e,f	未提	70 g/L	低分子肝素
Wang ^[63] /2015	30/30	64/64	皮肤关闭前 0.5 g 关节腔注射/10 mL 生理 盐水	a,c,e,f	6 周	80 g/L	利伐沙班
Pinsornsak 等 ^[64] /2016	30/30	67/69	松止血带前 0.75 g 关节腔周围注射/静滴 20 mg/kg 上止血带前 15 min/1.5 g 关节周 围,1.5 g 关节腔内/无 TXA 对照组	a,c,d,e,f,g	未提	100 g/L	无抗凝药物
Ugurlu 等 ^[65] /2017	42/40/41	70/69/66	1.5 g 关节腔内/无 TXA 对照组	c,d,e,f	未提	80 g/L	依诺肝素
Subramanyam 等 ^[70] /2018	91/91	63/63	1.5 g 关节腔/上和松止血带前 10 min 各 10 mg/kg 静滴一次	a,b,c,d,e,f	6 周	80 g/L	阿司匹林

注: a: 全失血量, b: 隐性失血量, c: 血红蛋白减少量, d: 引流量, e: 输血率, f: 血栓并发症, g: 功能评分

2.1 TXA 对术后引流量、血红蛋白丢失量、全失血量的影响 局部应用 TXA 联合应用引流夹闭 0.5~2 h 等的 14 项研究^[35,37,40-41,49-53,56,58,62,64-65]中,大多数发现,可有效减少术后引流量、血红蛋白丢失量、全失血量,局部使用剂量

从 0.25~3.0 g,均与对照组有统计学差异。如 Alshryda 等^[56]报道证据等级 I 的临床研究中,在 TKA 结束前将 1 g TXA(混合 50 mL 盐溶液)关节腔内喷洒,术后夹闭引流管 30 min,与空白对照组相比,可有效减少术后引流量(差

值 168 mL, $P=0.0003$)、血红蛋白丢失量(差值 0.83 g/dL, $P<0.0001$)、全失血量(差值 806 mL, $P<0.0001$)。部分研究^[36,48,54,55,57,63]术后未使用引流夹闭技术,剂量 0.5~3.0 g 不等,亦得出相似结论。

2.2 TXA 对输血率的影响 几乎所有研究均提到了 TXA 对于 TKA 围手术期输血率影响,不同文献根据输血指征不同,对输血率的报道不尽相同。大部分研究^[36-37,40,48,50,53,56-58]使用 $Hb<(7.0\sim 8.0)$ g/dL 为输血指征,输血率不同程度减少,差异均有统计学意义。如 Yang 等^[57]报道证据等级 I 的临床研究中,手术结束前将 0.5 g 应用于关节腔中,与空白对照组相比,术后输血率(分别为 25%、47.5%)明显减少($P=0.026$)。部分研究^[35,49,51,54,55]尽管输血率减少但无统计学差异,如 Georgiadis 等^[54]使用 $Hb<7.0$ 为输血指征,手术结束前将 2.0 g 浸泡关节腔 5 min,未使用引流,与对照组相比,术后输血率(分别为 0%、8%)无统计学差异($P=0.118$)。虽然这些研究的样本量和输血标准不一致,得到的输血率也不一致,但从总体可以看出, TXA 的局部使用降低了输血率。

2.3 TXA 对血栓等不良事件发生率的影响 与静脉用药方式相比,局部用药可直接发挥止血作用,且吸收入血液的浓度较低(局部用药的血浆浓度是同等剂量静脉用药的 70%)^[48],能有效降低全身并发症(心脑血管疾病、肾脏损害、VTE 等)的发生风险。局部用药在有效性和安全性方面也不亚于静脉用药,由于易于给药和较少的全身吸收,局部用药可能是更优的选择^[66-67]。Patel 等^[68]、Chen 等^[69]、Subramanyam 等^[70]亦发现局部用药与静脉用药在减少 TKA 失血量有着同等的有效性和安全性。即使对 VTE 高危患者,降低其术后失血同样安全和有效,而没有显著增加并发症或血栓栓塞事件,局部 TXA 似乎是替代静脉 TXA 的安全有效方案^[61]。大部分局部使用 TXA 的研究均提示不会导致术后 DVT 和 PE 的发生,仅少数研究报道有 DVT^[46,48,53-54,56,58]及 PE^[48,53]的发生,但差异并无统计学意义。所以局部使用 TXA 在 TKA 中可能更加安全。

3 口服

TKA 中涉及口服使用 TXA^[24,42,59,71-74]的随机对照研究较少。Zohar 等^[59]将口服与 2 种静脉使用 TXA 比较,发现 3 种给药方式与对照组相比均能有效减少术后引流量和输血率。由于口服用药简便而不需要辅助注射器,作者主张口服比静脉用药更有效地减少术后出血。Chareancholvanich 等^[24,42]先后通过 2 个较大样本量的双盲随机对照研究,术前和术后两次静滴,术后连续 5 d 口服 TXA,发现与无 TXA 对照组和单纯使用引流夹闭技术组相比,能更有效地减少术后引流量、血红蛋白丢失量、输

血率,差异均有统计学意义。Fillingham 等^[71]在一组双盲对照研究中,71 例接受初次 TKA 的患者被随机分配到术前 2 h 口服 1.95 g 或在伤口闭台前 1 g 静脉滴注 TXA 两组中,结果口服组和静滴组在平均血红蛋白减少量、总失血量均没有区别,但是成本(14 美元)远小于静滴组(47~108 美元)。Wang 等^[74]在一组双盲对照研究中对比较了口服组和局部用药组,得到类似结论,口服组和局部用药组在总失血量、血红蛋白减少量、凝血常规、临床疗效、血栓等均没有区别,但是成本远小于局部用药组。尽管较少的前瞻性研究,口服 TXA 的有效性和安全性比较肯定且节省费用,但仍需大样本多中心随机对照实验来明确。

4 联合应用

近年来的研究^[75-80]则将静滴和局部用药方式结合,对比单纯静滴 TXA 均更有效地减少失血量,见表 3。Huang 等^[81]将这两种方式联合应用,对比单纯使用止血带或联合应用 TXA 同时术中使用时止血带,发现接受多剂量静脉注射和局部 TXA 治疗而无止血带的患者隐性较少失血,术后膝关节肿胀比例较低,术后膝关节疼痛较少,炎性生物标志物较低,更好的早期膝关节功能,甚至比使用止血带治疗的患者更好的早期满意度。但是 Lee 等^[82]通过将 376 例分成单独静滴、局部用药、低剂量联合(1 g)和高剂量联合(2 g)4 组,发现与单独静滴使用相比,局部应用 TXA 更多的减少 TKA 后的失血量,联合用药时未发现进一步减少失血的效果。Soon 等^[83]在初次导航 TKA 中发现,静滴和关节腔局部联合用药与单独给药方法相比没有优势。作者相信,联合用药方案给予额外量的 TXA 可能没有临床意义。Wang 等^[84]对 7 篇静滴和局部联合用药减少失血量的随机对照研究进行荟萃分析,提示联合用药优于静滴 TXA 或对照组,但仍需要更多的研究来确定是否优于单独局部应用 TXA。

亦有研究^[85]将口服和局部用药方式结合,对比单纯局部应用 TXA 组能更有效地减少失血量。Joris 等^[86]则将静脉、口服和局部三种用药方式均结合,发现 TKA 中联合应用 TXA,在 12 个月前有血栓栓塞史的患者中应用安全且有效。究竟何种联合方式能更有效地减少失血量,目前仍需要更多的前瞻性研究证据。

5 展望

TKA 中使用 TXA 是一种成本效益较高的自体血保存策略,通过一系列研究,已初步证实其在 TKA 中是有效且安全的。但仍存在以下问题尚需解决和完善:(1)许多不同的因素在研究中可能影响失血和输血率,如外科技术、输血指征和 VTE 预防方案等。因此,失血量、输血率和血红蛋白水平在目前的研究中可以受所涉及及无法控制的因素变化而变动。(2)对患者来说,术后功能评分、生活

表 3 关于联合使用氨甲环酸在初次全膝关节置换术中的研究情况^[75-80, 82]

作者/年份	例数 (静滴组/联合组)	平均年龄 (静滴组/联合组)	干预方案 (TXA) (静滴组/联合组)	结果	随访	输血指征	血栓预防
Huang等 ^[75] /2014	92/92	64/65	止血带充气3 g 静滴/1.5 g关节腔, 1.5 g止血带充气前静滴	a,b,c,d,e,f	3月	70 g/L	利伐沙班
Jain等 ^[76] /2016	60/59	70/68	术前30 min 15mg/kg, 术后3、6 h 10mg/kg静滴/2 g关节腔, 静滴方案同静滴组	a,c,e,f	6周	70 g/L	阿司匹林
Nielsen等 ^[77] /2016	30/30	63/65	术前静脉内1 g/术前静脉内1 g, 术中关节内3 g	a,c,d,e,f	3月	75 g/L	利伐沙班
Adravanti等 ^[78] /2017	50/50	70/69	麻醉前30 min、术后3 h、9 h各1 g静滴/关闭关节腔后注入3 g, 静滴方案同静滴组	c,d,e,f	未提	80 g/L	低分子肝素
Yi等 ^[79] /2018	30/30/30	72/68/69	止血带充气前1 g静滴/屈膝方案, 1 g静滴, 1 g关节腔浸泡/伸膝方案, 1 g静滴, 1 g关节腔浸泡	a,c,e,f	3月	70 g/L	低分子肝素
Iseki等 ^[80] /2018	77/75	75/77	切皮前1g, 6 h后1 g静滴/1 g关节腔, 静滴同静滴组	a,c,e,f	未提	70 g/L	磺达肝癸
Lee等 ^[82] /2017	93/93/95/95	73/72/72/72	10 mg/kg松止血带前30 min, 术后3 h重复一次静滴/2 g入关节腔/1 g关节腔, 术后静滴/2 g关节腔, 术后静滴	a,c,d,e,f	未提	70 g/L	阿司匹林

注: a: 全失血量, b: 隐性失血量, c: 血红蛋白减少量, d: 引流量, e: 输血率, f: 血栓并发症

质量、住院时间和成本效益也很重要, 因为较少研究报告这些方面, 没有足够的数据进行分析。(3) 许多研究记录 DVT 和 PE, 但随访的方法 (尤其对暂无症状的血栓和高凝状态) 和时间长短是不同的。此外, 由于部分研究的样本量太小, 使其无法检测到相对少见且有统计学差异的严重 VTE 事件, 所以结果缺少可比性。(4) 目前各文献关于 TKA 中 TXA 静脉和局部使用的剂量及方式有多种, 虽然不同的使用剂量及方式均证实对降低围手术期失血量及输血率有效, 但并没有在何种剂量更有效上达成共识。尽管目前关于 TXA 在 TKA 中的有效性与安全性研究尚未完全明了, TXA 在 TKA 中必将发挥至关重要的作用。

参考文献:

[1] Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(4): 780-785.

[2] Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, et al. A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(8 Suppl.): 78-82.

[3] Lee SH, Cho KY, Khurana S, et al. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21:2611-2617.

[4] MacGillivray RG, Tarabichi SB, Hawari MF, et al. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study[J]. *J Arthroplasty*, 2011, 26: 24-28.

[5] Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, et al. Predictors and

complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(9): 189-192.

[6] Newman ET, Watters TS, Lewis JS, et al. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(4): 279-284.

[7] Rasouli MR, Gomes LS, Parsley B, et al. Blood conservation[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(2 Suppl): 65-70.

[8] Rasouli MR, Parvizi J. Tranexamic Acid in total joint arthroplasty: efficacy and safety[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2015, 3(1): 1-2.

[9] 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.

[10] McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis[J]. *Drugs*, 2012, 72: 585-617.

[11] Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokopron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty[J]. *Br J Anaesth*, 1995, 74: 534-537.

[12] Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1996, 78: 434-440.

[13] Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic Acid Radically Decreases Blood Loss and Transfusions Associated with Total Knee Arthroplasty[J]. *Anesth Analg*, 1997, 84(4): 839-844.

[14] Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, et al. Use of Tranexamic Acid for an Effective Blood Conservation Strategy after Total Knee Arthroplasty[J]. *BJA*, 1999, 83(4): 596-601.

[15] Engel JM, Hohaus T, Ruwoldt R, et al. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with

- and without tranexamic acid or aprotinin[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(3): 775-780.
- [16] 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.
- [17] Ellis MH, Fredman B, Zohar E, et al. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement[J]. *J Clin Anesth*, 2001, 13(7): 509-513.
- [18] Veien M, Sørensen JV, Madsen F, et al. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(10): 1206-1211.
- [19] Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement[J]. *British J Anaesth*, 2003, 90(5): 596-599.
- [20] Orpen NM, Little C, Walker G, et al. Tranexamic acid reduces early post-operative blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of 29 patients[J]. *Knee*, 2006, 13(2): 106-110.
- [21] Camarasa MA, 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.
- [22] Álvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, et al. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied[J]. *Transfusion*, 2008, 48(3): 519-525.
- [23] Kakar PN, Gupta N, Govil P, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Control of Bleeding Following TKR: A Randomized Clinical Trial[J]. *Indian J Anaesth*, 2009, 53(6): 667-671.
- [24] Chareancholvanich K, Siri wattanasakul P, Narkbunnam R, et al. Temporary clamping of drain combined with tranexamic acid reduce blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13(4): 124.
- [25] Lee S H, Cho K, Khurana S, et al. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(11): 2611-2617.
- [26] Kim TK, Chang CB, Kang YG, et al. Clinical value of tranexamic acid in unilateral and simultaneous bilateral TKAs under a contemporary blood-saving protocol: a randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(8): 1870-1878.
- [27] Oremus K, Sostaric S, Trkulja V, et al. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. *Transfusion*, 2014, 54(1): 31-41.
- [28] 胡旭栋, 周宗科, 裴福兴, 等. 全膝关节置换围手术期 TXA 不同使用方法的有效性和安全性 [J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(6): 599-604.
- [29] 黄晓楠, 张勇. 前瞻性随机对照研究 TKA 中使用 TXA 的临床疗效 [J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(6): 718-722.
- [30] Hourlier H, Reina N, Fennema P. Single dose intravenous tranexamic acid as effective as continuous infusion in primary total knee arthroplasty: a randomised clinical trial[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2015, 135(4): 465-471.
- [31] Shen PF, Hou WL, Chen JB, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid for total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 576-581.
- [32] Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(3): 306-309.
- [33] McConnell JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray[J]. *Knee*, 2012, 19(4): 295-298.
- [34] Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(22): 2001-2007.
- [35] 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.
- [36] Seo JG, Moon YW, Park SH. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(8): 1869-1874.
- [37] Sarzaem MM, Razi M, Kazemian G, et al. Comparing Efficacy of Three Methods of Tranexamic Acid Administration in Reducing Hemoglobin Drop Following Total Knee Arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(8): 1521-1524.
- [38] Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(8): 1528-1531.
- [39] 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(8): 1525-1527.

基金项目: 国家自然科学基金(81072960); 山东省自然科学基金重点项目(ZR2014HZ005)

1. 山东中医药大学第一临床学院(济南 250000)
2. 山东中医药大学附属医院麻醉科(济南 250000)

通信作者: 苏帆, E-mail: boatsail@126.com

- [40] Lin S, Chen C, Fu Y, et al. The Efficacy of Combined Use of Intraarticular and Intravenous Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss and Transfusion Rate in Total Knee Arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30(5): 776-780.
- [41] Karaaslan F, Karao lu S, Mermerkaya MU, et al. Reducing blood loss in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: Combined intravenous-intra-articular tranexamic acid administration. A prospective randomized controlled trial[J]. *Knee*, 2015, 22(2): 131-135.
- [42] Chareancholvanich K, Siri wattanasakul P. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Blood Transfusion after TKA: A Prospective Randomized Controlled Trial[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(10): 2874-2880.
- [43] Motififard M, Tahririan MA, Saneie M, et al. Low Dose Perioperative Intravenous Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial[J]. *J Blood Transfus*, 2015, 2015(1): 1-5.
- [44] Seol YJ, Seon JK, Lee SH, et al. Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss and Blood Transfusion Reduction after Total Knee Arthroplasty[J]. *Knee Surg Relat Res*, 2016, 28(3): 188.
- [45] Xie J, 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.
- [46] Sun Q, Yu X, Wu J, et al. Efficacy of a Single Dose and an Additional Dose of Tranexamic Acid in Reduction of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(7): 2108-2112.
- [47] Liu W, Yang C, Huang X, et al. Tranexamic Acid Reduces Occult Blood Loss, Blood Transfusion, and Improves Recovery of Knee Function after Total Knee Arthroplasty: A Comparative Study[J]. *J Knee Surg*, 2018, 31(3): 239-246.
- [48] Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces post-operative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(15): 2503-2513.
- [49] 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.
- [50] Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial[J]. *Orthop Rev*, 2011, 3(2): e12.
- [51] Onodera T, Majima T, Sawaguchi N, et al. Risk of deep venous thrombosis in drain clamping with tranexamic acid and carbazochrome sodium sulfonate hydrate in total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(1): 105-108.
- [52] Roy SP, Tanki UF, Dutta A, et al. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty[J]. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*, 2012, 20(12): 2494-2501.
- [53] Sa-ngasoongsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement: a prospective tripleblinded randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(26): 340.
- [54] Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, et al. A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(8Suppl): 78-82.
- [55] Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, et al. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(5): 889-894.
- [56] Alshryda S, Mason J, Vaghela M, et al. Topical (Intra-Articular) Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion Rates Following Total Knee Replacement: A Randomized Controlled Trial (TRANX-K)[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(21): 1961-1968.
- [57] Yang Y, Lv YM, Ding PJ, et al. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2015, 25 (1): 135-139.
- [58] 闵令田, 翁文杰, 邱勇, 等. 关节腔内灌注 TXA 降低全膝关节置换手术出血的前瞻性随机对照研究 [J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(4): 52-55.
- [59] Zohar E, Ellis M, Ifrach N, et al. The Postoperative Blood-Sparing Efficacy of Oral Versus Intravenous Tranexamic Acid After Total Knee Replacement[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(6): 1679-1683.
- [60] Akizuki S, Yasukawa Y, Takizawa T. A new method of hemostasis for cementless total knee arthroplasty[J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 1997, 56(4): 222-224.
- [61] Spanyer J, Patel J, Emberton E, et al. Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty Patients with Increased Thromboembolic Risk[J]. *J Knee Surg*, 2017, 30(5): 474-478.
- [62] Wang G, Wang D, Wang B, et al. Efficacy and safety evaluation of intra-articular injection of tranexamic acid in total knee arthroplasty operation with temporarily drainage close[J]. *Int J Clin Experiment Med*, 2015, 8(8): 14328-14334.
- [63] Wang CG, Sun ZH, Liu J, et al. Safety and efficacy of intra-articular tranexamic acid injection without drainage on blood loss in total knee arthroplasty: A randomized clinical trial[J]. *Int J Surg*, 2015, 20: 1-7.
- [64] Pinsornsak P, Rojanavijitkul S, Chumchuen S. Peri-articular tranexamic acid injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 313.
- [65] Ugurlu M, Aksekili MA, Çağlar C, et al. Effect of Topical and Intravenously Applied Tranexamic Acid Compared to Control Group on Bleeding in Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty[J]. *J Knee Surg*, 2017, 30(2): 152-157.
- [66] Goyal N, Chen DB, Harris IA, et al. Intravenous versus Intra-

- articular Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Randomized Double Blind Trial[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(1): 28-32.
- [67] George J, Eachempati KK, Subramanyam KN, et al. The comparative efficacy and safety of topical and intravenous tranexamic acid for reducing perioperative blood loss in Total knee arthroplasty—A randomized controlled non-inferiority trial[J]. *Knee*, 2018, 25(1): 185-191.
- [68] Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(8): 1528-1531.
- [69] Chen JY, Chin PL, Moo IH, et al. Intravenous versus intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: A double-blinded randomised controlled noninferiority trial[J]. *Knee*, 2016, 23(1): 152-156.
- [70] Subramanyam KN, Khanchandani P, Tulajaprasad PV, et al. Efficacy and safety of intra-articular versus intravenous tranexamic acid in reducing perioperative blood loss in total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind equivalence trial[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100(2): 152-160.
- [71] Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, et al. A Randomized Controlled Trial of Oral and Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: The Same Efficacy at Lower Cost?[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(9 Suppl): 26-30.
- [72] Yuan X, Li B, Wang Q, et al. Comparison of Three Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Study[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(9): 2738-2743.
- [73] Gortemoller MA, Allen B, Forsyth R, et al. Comparison of Oral and Intravenous Tranexamic Acid for Prevention of Perioperative Blood Loss in Total Knee and Total Hip Arthroplasty[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(3): 246-250.
- [74] Wang D, Zhu H, Meng WK, et al. Comparison of oral versus intra-articular tranexamic acid in enhanced-recovery primary total knee arthroplasty without tourniquet application: a randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1): 85.
- [75] Huang Z, Ma J, Shen B, et al. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(12): 2342-2346.
- [76] 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.
- [77] Nielsen CS, Jans Ø, Ørsnes 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.
- [78] Adravanti P, Di ES, Calafiore G, et al. A prospective, randomized, comparative study of intravenous alone and combined intravenous and intraarticular administration of tranexamic acid in primary total knee replacement[J]. *Arthroplast Today*, 2017, 4(1): 85-88.
- [79] Yi Z, Si H, Li C, et al. Effect of knee flexion position and combined application of tranexamic acid on blood loss following primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. *Int Orthop*, 2018, 42(3): 529.
- [80] Iseki T, Tsukada S, Wakui M, et al. Intravenous tranexamic acid only versus combined intravenous and intra-articular tranexamic acid for perioperative blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2018, 28(7): 1397-1402.
- [81] Huang Z, Xie X, Li L, et al. Intravenous and Topical Tranexamic Acid Alone are Superior to Tourniquet Use for Primary Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(24): 2053-2061.
- [82] Lee SY, Chong S, Balasubramanian D, et al. What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(8): 1987-1996.
- [83] Song EK, Seon JK, Prakash J, et al. Combined Administration of IV and Topical Tranexamic Acid is Not Superior to Either Individually in Primary Navigated TKA[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(1): 37-42.
- [84] Wang Z, Shen X. The efficacy of combined intra-articular and intravenous tranexamic acid for blood loss in primary total knee arthroplasty: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(42): e8123.
- [85] Cankaya D, Dasar U, Satilmis AB, et al. The combined use of oral and topical tranexamic acid is a safe, efficient and low-cost method in reducing blood loss and transfusion rates in total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2017, 25(1): 2309499016684725.
- [86] Jansen J A, Jrc L, Bam S. Combined intravenous, topical and oral tranexamic acid administration in total knee replacement: Evaluation of safety in patients with previous thromboembolism and effect on hemoglobin level and transfusion rate[J]. *Knee*, 2017, 24(5): 1206-1212.

(收稿: 2018-05-29 修回: 2018-12-28)

(审理专家: 白人骏 马剑雄)