

不同剂量氨甲环酸对老年腰椎管狭窄症患者手术失血量的影响及其安全性评估

杨小卫,郝定均,贺宝荣,闫亮,高文杰,黎一兵,王晓东

(西安交通大学附属红会医院脊柱外科 710054 西安市)

【摘要】目的:探讨应用不同剂量氨甲环酸对老年人多节段腰椎管狭窄症手术患者围手术期失血的影响及其安全性。**方法:**采用前瞻性方法纳入本科室收治的 60 岁以上多节段腰椎管狭窄症患者 135 例,所有患者均行后路腰椎管减压椎间融合术(≥ 2 节段),根据氨甲环酸(TXA)术前使用剂量随机分为 10mg 组(10mg/kg)、30mg 组(30mg/kg)、50mg 组(50mg/kg)、对照组(等量生理盐水)四组。比较各组手术相关椎间融合节段、减压节段、固定节段、手术时间等数据。观察术中失血量、术后引流量、总失血量、隐性失血量、输血情况、D-二聚体变化、血红蛋白水平(HGB)和红细胞压积(HCT)变化以及血栓栓塞并发症情况。**结果:**因失访 10 例,未严格实施用药方案 5 例,最终纳入 120 例患者,每组 30 例。各组间手术相关椎间融合节段、减压节段、固定节段、手术时间对应数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。30mg 组和 50mg 组术中失血量明显少于其余两组,差异有统计学意义($P<0.05$),而 10mg 组和对照组比较差异无统计学意义(对照组 $816.67\pm 192.56\text{ml}$ 、10mg 组 $722.33\pm 153.32\text{ml}$ 、30mg 组 $593.00\pm 120.61\text{ml}$ 、50mg 组 $510.00\pm 89.67\text{ml}$)。对照组、10mg 组、30mg 组、50mg 组的隐性失血量、总失血量分别组间比较差异有统计学意义($P<0.05$, 隐性失血量分别为 $825.25\pm 197.22\text{ml}$ 、 $657.07\pm 118.29\text{ml}$ 、 $437.38\pm 153.29\text{ml}$ 、 $324.66\pm 90.34\text{ml}$; 总失血量分别为 $1919.18\pm 458.65\text{ml}$ 、 $1588.67\pm 396.68\text{ml}$ 、 $1264.11\pm 443.03\text{ml}$ 、 $992.84\pm 276.28\text{ml}$)。围手术期输血量方面,30mg 组和 50mg 组($246.67\pm 266.18\text{ml}$ 、 $146.67\pm 181.44\text{ml}$)明显低于对照组和 10mg 组($720.00\pm 304.45\text{ml}$ 、 $568.00\pm 232.15\text{ml}$),差异有统计学意义($P<0.01$);而对照组和 10mg 组两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。各组患者术后血红蛋白水平(HGB)和红细胞压积(HCT)对应指标比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。术后 1d、3d 时 30mg 组和 50mg 组 D-二聚体数值明显低于其余各组,差异有统计学意义($P<0.01$)。术后随访 3 个月超声检查显示各组间下肢静脉血栓发生率无明显差异。**结论:**对老年人腰椎管狭窄患者行后路多节段融合术时,术前使用大剂量的 30mg/kg 或 50mg/kg 氨甲环酸方案对失血的保护作用优于低剂量的 10mg/kg 方案,同时不增加下肢静脉血栓等并发症发生率。

【关键词】 腰椎管狭窄症;氨甲环酸;剂量;隐性失血;安全性

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2020.08.09

中图分类号:R681.5,R973 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2020)-08-0727-08

Efficacy and safety of blood loss with different dose of tranexamic acid in lumbar stenosis surgery for elderly patients/YANG Xiaowei, HAO Dingjun, HE Baorong, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2020, 30(8): 727-734

【Abstract】 Objectives: To investigate the efficacy and safety of different dose tranexamic acid protocol on perioperative blood loss in elderly patients with multi-segmental lumbar stenosis. **Methods:** This was a prospective cohort study conducted on 135 patients over 60 years of age undergoing posterior lumbar decompression and interbody fusion (≥ 2 segments) with multi-segment lumbar spinal stenosis. According to the preoperative dosage of tranexamic acid (TXA), all the patients were randomly divided into four groups, 10mg group (10mg/kg), 30mg group (30mg/kg), 50mg group (50mg/kg), and control group (equivalent saline). The surgery-related data were compared, including intervertebral fusion levels, decompression levels, fixation levels and operation time. Intraoperative and postoperative blood loss as well as the total blood loss and

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(编号:81601898)

第一作者简介:男(1984-),主治医师,医学硕士,研究方向:脊柱外科

电话:(029)62818377 E-mail:aowei3@163.com

通讯作者:王晓东 E-mail:hhjzjs@163.com

hidden blood loss, blood transfused, D-dimer changes, hemoglobin(HGB) and hematocrit(HCT) changes and the thrombotic complications were recorded. **Results:** Finally, 10 cases were lost to follow-up, 5 cases were not strictly implemented drug protocol, 120 patients were included and each group had 30 patients. There were no significant differences in the average intervertebral fusion levels, decompression levels, fixation levels and operation time between the groups ($P>0.05$). The intraoperative blood loss in the 30mg group and the 50mg group was significantly less than those in the other two groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), while those in the 10mg group and the control group were not significantly different (control group $816.67\pm192.56\text{ml}$, 10mg group $722.33\pm153.32\text{ml}$, 30mg group $593.00\pm120.61\text{ml}$, and $510.00\pm89.67\text{ml}$ in the 50mg group). There were significant differences in the hidden blood loss and total blood loss separately between the control group, 10mg group, 30mg group, and 50mg group ($P<0.05$, hidden blood loss $825.25\pm197.22\text{ml}$, $657.07\pm118.29\text{ml}$, $437.38\pm153.29\text{ml}$, $324.66\pm90.34\text{ml}$; total blood loss $1919.18\pm458.65\text{ml}$, $1588.67\pm396.68\text{ml}$, $1264.11\pm443.03\text{ml}$, $992.84\pm276.28\text{ml}$). In terms of perioperative blood transfusion volume, that in the 30mg group and the 50mg group($246.67\pm266.18\text{ml}$, $146.67\pm181.44\text{ml}$) was significantly lower than that in the control group and the 10mg group ($720.00\pm304.45\text{ml}$, $568.00\pm232.15\text{ml}$), and the difference was statistically significant ($P<0.01$), while there was no significant difference between the control group and the 10mg group($P>0.05$). The postoperative hemoglobin(HGB) and hematocrit (HCT) in each group were compared separately, and the differences were statistically significant($P<0.01$). The D-dimer value in the 30 mg and 50 mg groups at 1 and 3 days postoperatively was significantly lower than that of the other groups, and the differences were statistically significant($P<0.01$). There was no significant difference in the incidence of lower extremity venous thrombosis between the groups within the 3 months follow-up by ultrasound examination. **Conclusions:** The high-dose protocol of 30 mg/kg or 50 mg/kg tranexamic acid can reduce estimated blood loss distinctly than the low-dose protocol of 10 mg/kg for elderly patients with lumbar stenosis undergoing posterior multi-segment fusion, without increasing the incidence of lower extremity venous thrombosis and other complications.

[Key words] Lumbar stenosis; Tranexamic acid; Dosage; Hidden blood loss; Safety

[Author's address] Department of Spine Surgery, Honghui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710054, China

随着各国人口老龄化的到来和人类预期寿命的延长, 腰椎管狭窄症等腰椎退变性疾病老年患者越来越多^[1]。严重的椎管、神经根管和侧隐窝狭窄为病理基础的多节段腰椎退变会导致顽固的下腰疼、间歇性跛行, 甚至神经根性疼痛, 为患者带来严重的生理和心理痛苦^[2]。目前应用最广泛的治疗方案依然是后路椎管减压、椎间融合手术方案, 可以有效缓解患者腰腿痛症状, 然而该类手术需要术中广泛剥离软组织、多节段减压和椎间融合, 从而带来围手术期大量失血、术后并发症增加、术后康复时间长等临床实际问题^[3]。因此近年来脊柱围手术期失血的保护问题颇受重视, 而在骨科创伤和关节外科常用的氨甲环酸在脊柱外科手术中也开始受到青睐^[4-6]。

氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)作为一种人工合成的赖氨酸衍生物, 属于抗纤维蛋白溶解剂, 通过与纤维蛋白溶解酶分子上的赖氨酸结合位点结合, 竞争性抑制纤溶酶原在纤维蛋白上吸附, 从而

抑制纤溶酶原的激活, 使得纤溶蛋白不被纤溶酶降解, 从而起到抗纤溶和止血作用。骨科创伤和关节外科手术中常规静脉和局部使用 TXA, 但关于 TXA 在脊柱手术中的应用仍存在使用剂量和围手术期血栓等方面的争议, 尤其对脏器功能均已老化的老年人更是缺乏前瞻性的临床证据来验证其安全性, 从而为临床医生带来困惑和担忧^[7-8]。本研究拟采用前瞻性随机对照方法观察静脉使用大剂量和小剂量 TXA 对老年多节段腰椎管狭窄手术患者失血的保护作用 and 安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准(201903003), 所有患者知情同意并签署知情同意书。纳入标准: (1)年龄大于 60 岁且能耐受全麻的患者; (2)经 X 线、CT、MRI 检查诊断为多节段(≥ 2)腰椎管狭窄症且伴有腰痛和间歇性跛行或下肢放射痛患者;

(3)术前下肢静脉彩超正常,血小板和凝血功能均正常;(4)无氨甲环酸过敏。排除标准:(1)下肢静脉血栓、脑梗、心肌梗死型冠心病、心律失常型或者心力衰竭型冠心病病史者;(2)肾功能不全或肾衰竭患者;(3)NSAID 类停药不足 1 周;(4)癫痫病史者。剔除病例标准:(1)未严格执行试验方案的患者;(2)自行退出或随访丢失信息患者。2019 年 3 月~2019 年 8 月我科收治的 135 例腰椎管狭窄症手术患者,按氨甲环酸使用情况采用电脑随机化方法分为 10mg 组(10mg/kg)、30mg 组(30mg/kg)、50mg 组(50mg/kg)、对照组(等量生理盐水)四组。经过仔细的问诊、查体、影像学 and 肌电图检查或选择性神经根阻滞并由科室多名高年资医生行术前讨论制定手术方案,采取选择性的椎间融合,选择性椎板减压,所有减压节段均行椎弓根螺钉固定。

1.2 氨甲环酸用药方案

术前 30min,按照 10mg/kg、30mg/kg、50mg/kg 剂量分别给予各组不同静脉负荷氨甲环酸(广州白云山天心制药,规格 10ml:1.0g),并以 2mg/kg/h 维持至手术结束;对照组使用等量生理盐水替代。

1.3 手术方法

手术均由脊柱外科同一高年资医生主刀完成。以 L3~S1 椎管狭窄症行后路 3 个节段椎管减压、椎间融合为例。全麻后患者取俯卧位,常规行腰骶段消毒铺巾后取 L2~S1 后正中直切口。依次切开皮肤、皮下、筋膜各层,骨膜下剥离显露 L3、L4、L5、S1 棘突,椎板及双侧关节突。分别在双侧 L3~S1 置入椎弓根螺钉,透视见螺钉位置良好。用椎板咬骨钳仔细咬除 L3~S1 棘突及双侧椎板,行双侧椎管和神经根管的扩大减压,见硬膜囊膨隆良好,神经根松解满意。保护硬膜囊和神经根后分别行 L3~S1 双侧椎间隙减压并置入自体骨粒和融合器。选取适当长度连接棒,预弯后安装。随后探查减压区域的神经根松紧度合适,并准备 L3~S1 双侧小关节的植骨床,植入自体骨颗粒行后外侧融合。透视见内固定及融合器位置良好,腰椎序列和曲度恢复良好。大量生理盐水冲洗伤口,观察无活动性出血后在术区置引流管 1 根,逐层缝合切口,无菌敷料包扎。术后处理:给予常规心电图监护,神经消肿及抗炎对症治疗。术后血红蛋白值<90g/L,根据临床表现决定输血治疗。术后根据引

流量大小决定拔掉引流管(24h 累积量接近 20ml),根据患者体力在支具保护下早期下床锻炼。术后第 2 天患者常规卧床行下肢主动和被动功能锻炼、充气加压泵治疗预防深静脉血栓发生。

1.4 观察与评价指标

记录各组手术相关椎间融合节段、单纯椎板减压节段、固定节段等信息;记录两组患者术中出血量、术后引流量、总失血量、术后 72h 隐性失血量、输血情况、D-二聚体变化以及血栓相关并发症情况。

1.5 失血量的计算

考虑到部分患者围手术期输血现象,隐性失血根据文献方法^[9,10]:隐性失血量=计算的总失血量+输血量-显性失血量。依据 Gross 公式和 Nadel 公式,计算的总失血量=PBV(HCT 术前-HCT 术后)/HCT 均值,其中 HCT 均值=(HCT 术前+HCT 术后)/2,男性 PBV(patient's blood volume,全身血液量)=0.3669×身高(m)³+0.03219×体重(kg)+0.6041;女性 PBV=0.3561×身高(m)³+0.03308×体重(kg)+0.1833。围手术期理论失血量定义为计算的总失血量和输血量之和。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组均数比较时满足方差齐性要求采用单因素方差分析,事后多重比较采用 LSD 法;不满足方差齐性要求时采用 Welch 检验,事后多重比较采用 Dunnett's T3 检验;计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料

最终因失访 10 例,未严格实施用药方案 5 例,纳入 120 例患者,每组 30 例。各组患者在性别比例、年龄、BMI、术前 HGB、HCT 方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),手术相关椎间融合节段、减压节段、固定节段、手术时间对应数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 失血、输血及检验指标变化

各组患者术中失血量除对照组和 10mg 组差异无统计学意义($P>0.05$),其余组间差异均有统计学意义($P<0.05$),30mg 组和 50mg 组明显少于其余两组,且后两组的组间比较差异有统计学意

义($P<0.05$);术后引流量方面,对照组和 10mg 组比较,30mg 组和 50mg 组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),其余各组间比较差异有统计学意义($P<0.01$),30mg 组和 50mg 组引流量明显少于其余两组。围手术期输血方面,对照组和 10mg 组比较,30mg 组和 50mg 组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),其余各组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。经计算,各组间总失血量、隐性失血量比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。术后各组患者 HGB、HCT 分别比较,差异均有统计学意义,对照组术后指标明显低于其余氨甲环酸使用组指标,见表 3。

2.3 围手术期 D-二聚体变化

术前各组 D-二聚体数值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 1d、3d 时,30mg 和 50mg 组

D-二聚体数值明显低于其余各组,差异有统计学意义($P<0.01$),而对照组和 10mg 组间差异无统计学意义;术后 7d、14d 时各组间数值分别比较差异无统计学意义。此外,术后 1、3、7、14d 时的 D-二聚体数值均明显高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),数值在术后 3d 达到高峰,随后逐渐降低(表 4)。

2.4 围手术期并发症

术后 2 周所有患者伤口愈合良好后拆线,无感染和愈合不良。术后 2 周复查彩超显示各组患者均有下肢肌间静脉血栓出现:对照组和 10mg 组各 3 例、30mg 组 2 例、50mg 组 4 例,各组间差异无统计学意义($P=0.974$),以上血栓患者门诊给予口服利伐沙班治疗,随访 3 个月后显示血栓病情缓解。

表 1 各组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of demographic information between the groups

	对照组 (n=30) Control group	10mg 组 (n=30) 10mg group	30mg 组 (n=30) 30mg group	50mg 组 (n=30) 50mg group	统计量 Test value	P 值 P value
性别(男/女) Gender(Male/Female)	15/15	13/17	13/17	15/15	$\chi^2=0.536$	0.911
年龄(岁) Age(Year)	67.57±6.95	66.80±5.27	66.93±6.61	70.40±6.93	$F=2.196$	0.092
体质指数 BMI	25.42±1.11	25.80±2.10	25.04±2.13	25.18±2.16	$F=0.848$	0.470
椎间融合节段(n) Intervertebral fusion levels	2.63±0.67	2.53±0.57	2.57±0.63	2.53±0.63	$F=0.171$	0.916
减压节段(n) Decompression levels	1.50±0.78	1.63±0.67	1.47±0.57	1.53±0.63	$F=0.351$	0.788
固定节段(n) Fixation levels	5.13±0.43	5.17±0.53	5.03±0.49	5.07±0.58	$F=0.423$	0.737
手术时间(min) Time of operation	237.97±55.17	211.60±43.77	231.33±35.11	228.00±37.64	$F=1.982$	0.121
血红蛋白(g/L) HGB	142.63±7.91	139.17±7.02	140.47±7.22	139.83±7.57	$F=1.225$	0.304
红细胞压积(%) HCT	41.60±3.73	40.65±3.85	40.57±4.62	41.35±4.52	$F=0.444$	0.722

表 2 各组患者围手术期失血和输血指标对照

Table 2 Comparison of perioperative blood loss and transfusion between the groups

	对照组 (n=30) Control group	10mg 组 (n=30) 10mg group	30mg 组 (n=30) 30mg group	50mg 组 (n=30) 50mg group	F 值 F value	P 值 P value
术中失血量(ml) Intraoperative blood loss	816.67±192.56	722.33±153.32 ^①	593.00±120.61	510.00±89.67	26.652	<0.05
3d 内引流量(ml) Volume of drainage within 3d	742.00±177.73	669.00±178.64 ^①	511.20±113.82	481.90±99.99 ^①	21.632	<0.01
围手术期输血量(ml) Perioperative transfusion	720.00±304.45	568.00±232.15 ^①	246.67±266.18	146.67±181.44 ^①	34.617	<0.01
总失血量(ml) Total blood loss	1919.18±458.65	1588.67±396.68	1264.11±443.03	992.84±276.28	30.147	<0.05
隐性失血量(ml) Hidden blood loss	825.25±197.22	657.07±118.29	437.38±153.29	324.66±90.34	71.058	<0.01

注:①进一步组间多重比较,10mg 组与对照组相比,50mg 组与 30mg 组相比 $P>0.05$

Note: ①Results of post-hoc test, 10mg group compared with control group, 50mg group compared with 30mg group, $P>0.05$

表 3 各组血液学指标对照

Table 3 Hematology related indicators between different groups

	对照组 (n=30) Control group	10mg 组 (n=30) 10mg group	30mg 组 (n=30) 30mg group	50mg 组 (n=30) 50mg group	F 值 F value	P 值 P value
血红蛋白 (g/L) HGB						
术前 Pre-operation	142.63±7.91	139.17±7.02	140.47±7.22	139.83±7.57	1.225	0.304
术后 3d 3d post-op	98.30±14.67	107.27±8.87	119.83±9.57	127.33±5.70	47.935	<0.01
t 值 t value	14.570	15.443	9.427	7.227		
P 值 P value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
红细胞压积 (%) HCT						
术前 Pre-operation	41.60±3.73	40.65±3.85	40.57±4.62	41.35±4.52	0.444	0.722
术后 3d 3d post-op	29.97±3.82	33.88±2.96	34.28±4.08	37.01±3.63	18.965	<0.01
t 值 t value	11.943	7.639	5.583	4.110		
P 值 P value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

表 4 各组患者围手术期 D-二聚体变化

Table 4 Comparison of perioperative D-dimer between the groups

	对照组 (n=30) Control group	10mg 组 (n=30) 10mg group	30mg 组 (n=30) 30mg group	50mg 组 (n=30) 50mg group	F 值 F value	P 值 P value
术前/Pre-operation	0.37±0.12	0.36±0.09	0.38±0.11	0.39±0.12	0.341	0.795
术后 1d/1d Post-op	2.71±0.90	2.58±1.00	2.06±0.70	1.71±0.59	9.756	<0.01
术后 3d/3d Post-op	4.17±0.52	3.95±0.59	3.57±0.63	3.08±0.50	21.709	<0.01
术后 7d/7d Post-op	3.28±0.49	2.90±0.77	2.96±0.67	2.86±0.63	2.615	0.054
术后 14d/14d Post-op	0.58±0.13	0.56±0.11	0.52±0.09	0.54±0.10	1.703	0.170

3 讨论

3.1 隐性失血

Sehat 等于 2000 年较早地提出了隐性失血的概念,通过 Gross 方程计算发现在膝关节置换术中隐性失血占总失血量的近 50%^[11]。其定义为:在膝关节置换术后,除可见可计量的术中出血、术后引流和创面渗血外,机体内丢失的血量,即隐匿性的失血^[12]。近年来有关脊柱外科手术中隐性失血量的研究逐渐受到重视,同时证明 TXA 对减少隐性失血的有效性^[13,14]。目前关于隐性失血的机制尚不明确,其可能原因为外源性或医源性创伤导致血液渗入组织间隙,也有研究显示创伤内环境下部分组织细胞膜渗透性增加导致肿胀破裂后发生溶血反应^[15-17]。有研究显示在排除其他干扰因素情况下,手术节段和手术时间是腰椎后路手术中隐性失血的两个独立相关风险因素^[18],同时还有其他研究显示微创手术较创伤更大的开放手术

隐性失血量更少^[19]。

老年患者松弛的腰背部肌肉间隙为围手术期的隐性失血提供了较大的空间,同时老年人脏器功能减退,加之临床上尚未充分认识隐性失血现象和其严重性,使得该问题成为老年患者围手术期并发症增多继而成为生命安全的重大威胁。除了选择创伤较小的手术方案、缩短手术时间外,使用 TXA 等止血药物可有效减少隐性失血量。TXA 减少隐性失血已经在关节外科和脊柱外科得到证实^[10,13,14,20],可能机制为 TXA 促进凝血、维护血管渗透性从而减少血液进入组织间隙。本研究结果显示各组隐性失血量比较差异有统计学意义。此外,对照组与 10mg 组,30mg 组与 50mg 组比较,虽然其他失血指标无差异,但总失血量和隐性失血量两个参数方面差异均有统计学意义,而后者是前者有差异的潜在原因,这也证实了隐性失血的重要性及 TXA 对隐性失血的保护作用,尽管显

性失血在此情况下无差异。值得我们关注的是目前隐性失血问题并未得到大部分临床医生重视；此外，本研究结果验证了 TXA 减少脊柱后路手术隐性失血作用，间接验证了 TXA 对失血保护的剂量效应。

3.2 TXA 剂量与并发症

近年来，有临床研究结果显示脊柱外科使用小剂量 TXA 减少围手术期失血但并不改善输血需求^[8]。而大剂量静脉使用 TXA 有更好的失血保护作用且无明显并发症出现^[21,22]。但关于 TXA 用药剂量问题尚缺乏有效的临床研究证据，目前仍存在争议^[23]。本研究结果证实了大剂量的 50mg 和 30mg 组与对照组的术中、术后失血量，输血量、隐性失血及总失血量的差异均有统计学意义；而小剂量用药的 10mg 组和对照组比较，术中失血、术后引流量及输血量方面差异均无统计学意义，说明在长节段腰椎后路融合术中大剂量 TXA 具有良好失血保护作用。此外，50mg 组和 30mg 组相对于 10mg 组，在减少隐性失血、围手术期总失血量方面显示了较好的药物剂量效应。但研究显示心脏外科手术以及肾衰患者大剂量使用 TXA 后部分患者出现癫痫并发症，其机制可能为 TXA 竞争性抑制了作为中枢神经系统主要抑制介质之一的甘氨酸受体^[24]。但使用多大剂量会引起癫痫尚无定论。因此需要更多的临床研究来探索 TXA 最佳的效价参数：既发挥良好的失血保护作用，又不增加癫痫和血栓发生的比例。结合临床实际需要，也可在脊柱手术中采用差异化用药策略：短节段、简单的手术采用小剂量，长节段、复杂的手术使用大剂量，从而在保证安全性的同时最大地发挥 TXA 的止血作用。此外，TXA 用药后主要通过肾脏代谢，有研究报道肾衰或肾功能不全患者出现用药后癫痫发作^[25]，因此对于该类患者需要严格把握用药适应证。

关于本研究 TXA 剂量梯度的设置问题，10mg/kg 在大部分文献中认为是小剂量，其减少出血和输血的疗效存在争议。30mg/kg、50mg/kg 均属于大剂量给药，关于不同剂量对脊柱手术的止血效果研究甚少，Verma 等报道的一项前瞻性研究方案来对照 50mg/kg 和 10mg/kg 载荷量的 TXA 在后路脊柱侧凸手术中的效果，后续临床研究仍在进行中^[26]。Johnson 等^[27]回顾了载荷量为 10mg/kg 和 50mg/kg TXA 在小儿侧凸手术中的应

用，结果显示大剂量效果更好。参考既往给药剂量的文献，作者分析拟定在短节段、简单手术使用小剂量 TXA，而长节段、复杂手术使用大剂量，旨在减少出血同时减少输血的假设。因此在最初设置了大剂量给药方案。此外，关于最大剂量限制问题，一项基于药代动力学和药效动力学的研究显示在心外手术中 TXA 血液靶浓度为 150 μ g/ml，该浓度需要 1h 内输注 46mg/kg 剂量 TXA 并随后给予一定术中维持给药^[28]。另一项关于冠脉手术中使用 100mg/kg 载荷量的研究中显示有癫痫并发症发生，但相比 50mg/kg 剂量的止血效果并未明显改善，因此理论上不宜过高地增加 TXA 给药剂量^[29,30]。在脊柱外科方面，缺少 TXA 药效动力学研究。此外结合老年人肝肾功能及心脑血管代偿功能减弱以及药物的风险成本效益 (cost-effectiveness)，因此认为 TXA 的剂量效应是在一定剂量范围内的，并非无最高限制。本研究设置 10mg/kg、30mg/kg、50mg/kg 载荷量的方案，拟探讨不同剂量的止血效果和安全性及是否存在剂量效应。

3.3 凝血功能监测

因腰椎退变疾病患者术前存在腰痛和下肢神经症状，术后伤口疼痛和卧床更是限制了患者活动，导致下肢静脉回流不畅，且骨科大手术后因应激反应和医源性创伤使血液处于高凝状态，而老年患者心肺功能及下肢肌肉的泵作用衰退，以上原因都增大了老年患者腰椎术后下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 风险。因此，老年患者手术期间不仅面临失血问题，而且必须做好 DVT 的防治。DVT 的早期血液学监测很重要，一旦出现临床症状则说明血栓已形成，使临床医生猝不及防^[31]。TXA 在骨科使用受限制的主要原因之一即担心其影响凝血功能从而增加血栓并发症。

D-二聚体为纤维蛋白降解产物，其升高反映体内高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进。因此，D-二聚体水平对血栓性疾病的诊断、疗效评估和预后判断具有重要意义，因此成为美国血液协会血栓防治指南对 VTE 低风险者的筛查指标^[32]。有研究者认为尽管 D-二聚体在 TXA 使用后作为血栓监测指标阈值有所变化，但其动态监测所反映的纤维溶解过程仍对脊柱术后血栓监测具有临床指导意义^[33]。本研究结果显示在术后早期 30mg 和

50mg 组 D-二聚体水平明显低于生理盐水对照组,这也证实了理论上其抗纤维蛋白溶解作用。因此,TXA 影响了 D-二聚体作为术后血栓筛查的预警作用,值得临床医生重视,若早期发现患者下肢轻度肿胀,即使 D-二聚体并未升高也要进行超声筛查是否发生血栓。本研究中术后随访超声检查显示各组间血栓发生率无明显差异,间接证明了大剂量 TXA 的安全性。

3.4 研究不足及后续研究

本研究中组内样本量较小,后续将纳入更多患者观察术后血栓等并发症情况。同时将继续在 3 个月基础上观察随访。此外,本研究以多节段腰椎管狭窄患者为对象,对于腰椎滑脱、腰椎间盘突出症等疾病将在后期继续深入研究。

综上所述,对老年人腰椎管狭窄患者行后路多节段融合术时,术前使用大剂量的 30mg/kg 或 50mg/kg TXA 方案对失血的保护作用优于小剂量的 10mg/kg 方案,同时不增加并发症发生率,在目前临床上同种异体血紧张的情况下,值得脊柱外科临床推广。

4 参考文献

- Fehlings MG, Tetreault L, Nater A, et al. The aging of the global population: the changing epidemiology of disease and spinal disorders[J]. *Neurosurgery*, 2015, 77(Suppl 4): S1-5.
- Fujita N, Sakurai A, Miyamoto A, et al. Lumbar spinal canal stenosis leads to locomotive syndrome in elderly patients[J]. *J Orthop Sci*, 2019, 24(1): 19-23.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Trends, complications, and costs for hospital admission and surgery for lumbar spinal stenosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2017, 42(22): 1737-1743.
- Zhang Y, Liu H, He F, et al. Does tranexamic acid improve bleeding, transfusion, and hemoglobin level in patients undergoing multilevel spine surgery? A systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: 289-301.
- Xiao C, Zhang S, Long N, et al. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2019, 139(7): 893-902.
- Sun Q, Li J, Chen J, et al. Comparison of intravenous, topical or combined routes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e24350.
- Goobie SM. Tranexamic acid: still far to go[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(3): 293-295.
- Colomina MJ, Koo M, Basora M, et al. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(3): 380-390.
- Smorgick Y, Baker KC, Bachison CC, et al. Hidden blood loss during posterior spine fusion surgery [J]. *Spine J*, 2013, 13(8): 877-881.
- Xie J, Hu Q, Ma J, et al. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss and the inflammatory response following enhanced-recovery primary total hip arthroplasty[J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-B(11): 1442-1449.
- Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty: correct blood loss management should take hidden loss into account[J]. *Knee*, 2000, 7(3): 151-155.
- Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(4): 561-565.
- Mu X, Wei J, Wang C, et al. Intravenous administration of tranexamic acid significantly reduces visible and hidden blood loss compared with its topical administration for double-segment posterior lumbar interbody fusion: a single-center, placebo-controlled, randomized trial[J]. *World Neurosurg*, 2019, 122: e821-e827.
- 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.
- Bing B, Yuan T, Yuelun Z, et al. Prediction of hidden blood loss during posterior spinal surgery [J]. *Chin Med Sci J*, 2019, 34(1): 38-44.
- Yin H, He X, Luo Z, et al. Analysis of related risk factors of hidden blood loss after anterior cervical fusion [J]. *Orthopade*, 2019, 48(7): 618-625.
- Wen L, Jin D, Xie W, et al. Hidden blood loss in anterior cervical fusion surgery: an analysis of risk factors[J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: e625-e629.
- Wen L, Jin D, Xie W, et al. Hidden blood loss in posterior lumbar fusion surgery: an analysis of risk factors [J]. *Clin Spine Surg*, 2018, 31(4): 180-184.
- Zhang H, Chen Z, Sun Z, et al. Comparison of the total and hidden blood loss in patients undergoing open and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion [J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 739-743.
- Lei Y, Huang Q, Huang Z, et al. Multiple-Dose intravenous tranexamic acid further reduces hidden blood loss after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(9): 2940-2945.

21. Kushioka J, Yamashita T, Okuda S, et al. High-dose tranexamic acid reduces intraoperative and postoperative blood loss in posterior lumbar interbody fusion[J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 26(3): 363-367.
22. 解京明, 李韬, 王迎松, 等. 大剂量氨甲环酸用于脊柱矫形手术的安全性和有效性[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(1): 48-54.
23. Slattery C, Kark J, Wagner T, et al. The use of tranexamic acid to reduce surgical blood loss[J]. *Clin Spine Surg*, 2019, 32(2): 46-50.
24. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, et al. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 18-26.
25. Hui AC, Wong TY, Chow KM, et al. Multifocal myoclonus secondary to tranexamic acid[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(4): 547.
26. Verma K, Kohan E, Ames CP, et al. A comparison of two different dosing protocols for tranexamic acid in posterior spinal fusion for spinal deformity: a prospective, randomized trial[J]. *Int J Spine Surg*, 2015, 9: 65.
27. Johnson DJ, Johnson CC, Goobie SM, et al. High-dose versus low-dose tranexamic acid to reduce transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery [J]. *J Pediatr Orthop*, 2017, 37(8): e552-e557.
28. Grassin-Delyle S, Tremey B, Abe E, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(6): 916-924.
29. Jimenez-Rivera JJ, Iribarren-Sarras JL, Martinez-Sanz R. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(19): 1891.
30. Myles PS, Smith JA, Painter T. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(19): 1893.
31. Yamasaki K, Hoshino M, Omori K, et al. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients undergoing lumbar spine surgery[J]. *J Orthop Sci*, 2017, 22(6): 1021-1025.
32. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism [J]. *Blood Advances*, 2018, 2(22): 3226-3256.
33. Pong RP, Leveque JA, Edwards A, et al. Effect of tranexamic acid on blood loss, d-dimer, and fibrinogen kinetics in adult spinal deformity surgery [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(9): 758-764.

(收稿日期:2020-01-17 修回日期:2020-06-29)

(英文编审 谭 啸)

(本文编辑 彭向峰)

(上接第 703 页)

- critical analysis review[J]. *JBJS Rev*, 2018, 6(5): e2.
10. Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Fischgrund JS, Bono CM. Rothman-Simeone and Herkowitz's *The Spine* [M]. Seventh Edition. Singapore: Elsevier, 2018. 551.
 11. Crawford CH, Larson AN, Gates M, et al. Current evidence regarding the treatment of pediatric lumbar spondylolisthesis: a report from the scoliosis research society evidence based medicine committee[J]. *Spine Deform*, 2017, 5(5): 284-302.
 12. Rumalla K, Yarbrough CK, Pugely AJ, et al. Spinal fusion for pediatric spondylolisthesis: national trends, complications, and short-term outcomes[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(5): 701-709.
 13. Beutler WJ, Fredrickson BE, Murtland A, et al. The natural history of spondylolysis and spondylolisthesis: 45-year follow-up evaluation[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2003, 28(10): 1027-1035.
 14. Toueg CW, Mac-Thiong JM, Grimard G, et al. Spondylolisthesis, sacro-pelvic morphology, and orientation in young gymnasts[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2015, 28(6): E358-364.
 15. 郭新虎, 郭昭庆, 陈仲强, 等. 青少年发育不良性腰椎滑脱症合并脊柱侧凸的临床分析[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(5): 418-424.
 16. 杜长志, 孙旭, 王斌, 等. 青少年 L5/S1 发育不良性滑脱患者的骶骨矢状面形态[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(11): 991-998.
 17. Mehta VA, Amin A, Omeis I, et al. Implications of spinopelvic alignment for the spine surgeon[J]. *Neurosurgery*, 2015, 76(Suppl 1): S42-56.
 18. Min WK, Lee CH. Comparison and correlation of pelvic parameters between low-grade and high-grade spondylolisthesis [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2014, 27(3): 162-165.
 19. Tallarico RA, Fredrickson BE, Whitesides TE Jr, et al. The association of sacral table angle measurements with spondylolytic and spondylolisthetic defects at the lumbosacral articulation: a radiographic analysis[J]. *Spine Deform*, 2015, 3(4): 372-379.

(收稿日期:2020-06-07 修回日期:2020-07-11)

(英文编审 庄乾宇/谭 啸)

(本文编辑 姜雅浩)