

# 氨甲环酸不同给药途径在一期后路胸椎结核手术中的应用<sup>Δ</sup>

路 坦<sup>1\*</sup>, 刘晓潭<sup>2</sup>, 张 超<sup>1</sup>, 董玉珍<sup>1</sup>, 赵 斌<sup>1</sup>(1.新乡医学院第一附属医院骨外科, 河南新乡 453100; 2.新乡医学院第三附属医院脊柱外科, 河南新乡 453003)

中图分类号 R681.5; R973.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0645-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.21

**摘要** 目的: 观察氨甲环酸不同给药途径对一期后路胸椎结核手术患者凝血功能和出血量的影响。方法: 选择我院2011年1月—2013年12月胸椎结核患者40例, 按随机数字表法分为静脉组(5%葡萄糖注射液100 ml+氨甲环酸10 mg/kg, 在关闭伤口前30 min静脉滴注)和局部组(5%葡萄糖注射液10 ml+氨甲环酸10 mg/kg, 在关闭伤口前将局部伤口置于其中浸泡5 min), 各20例; 另选我院2009年1月—2010年12月的胸椎结核患者15例作为对照组。3组患者均行一期后路结核病灶清除、植骨融合、椎弓根螺钉内固定术, 观察患者手术前后血红蛋白差值、凝血功能及引流管引流液量, 并进行随访, 观察植骨融合及结核治疗情况。结果: 静脉组和局部组患者术后引流液量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但均较对照组明显减少, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者的纤维蛋白酶原、凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组患者手术前后血红蛋白差值明显高于静脉组和局部组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 但静脉组与局部组患者之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有55例患者均得到随访, 患者植骨块均得到融合, 胸椎结核均治愈、无复发。结论: 静脉及局部应用氨甲环酸均可以明显降低胸椎结核患者术后出血量, 减轻其贫血程度, 且不影响凝血功能。

**关键词** 胸椎结核; 氨甲环酸; 给药途径; 一期后路

## Application of Different Routes of Administration of Tranexamic Acid in One Stage Posterior Surgery of Thoracic Tuberculosis

LU Tan<sup>1</sup>, LIU Xiaotan<sup>2</sup>, ZHANG Chao<sup>1</sup>, DONG Yuzhen<sup>1</sup>, ZHAO Bin<sup>1</sup>(1.Dept. of Bone Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453100, China; 2.Dept. of Spine Surgery, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of different routes of administration of tranexamic acid on coagulation function and amount of bleeding in patients with one stage posterior surgery of thoracic tuberculosis. METHODS: 40 patients suffered from thoracic tuberculosis in our hospital from Jan. 2011 to Dec. 2013 were randomly divided into intravenous group (5% Glucose injection 100 ml+tranexamic acid 10 mg/kg, through an intravenous drip at 30 min before closing the wound) and topical application group (5% Glucose injection 10 ml and tranexamic acid 10 mg/kg, through soaking the wound before closing the wound) with 20 cases in each group. Other 15 cases suffered from the thoracic tuberculosis in our hospital from Jan. 2009 to Dec. 2010 were included in control group. 3 groups received one stage posterior surgery of thoracic tuberculosis, interbody fusion and internal fixation. The difference of hemoglobin, coagulation function and the amount of suction drainage were observed before and after surgery, and followed up. Bone graft fusion and therapeutic condition of tuberculosis were observed in the study. RESULTS: There was no statistical significance in postoperative suction drainage between intravenous group and topical application group ( $P>0.05$ ), but their decrease was more significant than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistically difference in fiber protease, prothrombin time or activated partial thromboplastin time among 3 groups ( $P>0.05$ ). The difference value of hemoglobin in control group before and after operation was significantly higher than in intravenous group and topical application group, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance between intravenous group and topical application group ( $P>0.05$ ). 55 patients were all followed up and bone graft of all cases were fused, and all patients were cured and no case recurred. CONCLUSIONS: Tranexamic acid by intravenous application or topical application can reduce hemorrhage and anemia after operation of thoracic tuberculosis, and has no effect on blood coagulative system.

**KEYWORDS** Thoracic tuberculosis; Tranexamic acid; Route of administration; One stage posterior

脊柱结核是最常见的肺外结核, 常常会引起疼痛及神经损伤症状, 甚至导致患者瘫痪, 给家庭和社会带来了较大的负担。脊柱结核的手术治疗存在时间长、出血量大等缺点, 术后常常需异体输血治疗, 这极大地威胁着患者围术期的安全。

如何减少脊柱结核手术的出血量是目前脊柱外科医师关注的热点问题, 目前较多的方法集中在改良手术方案、提高手术技巧、减少手术时间方面。随着止血药物在骨科的逐渐应用, 脊柱外科医师也开始应用止血药物来减少术中出血。有研究将氨甲环酸应用于脊柱侧弯矫形术, 取得了有效的止血效果<sup>[1]</sup>。但该药在脊柱结核手术治疗中的应用, 国内外未见相似报道。鉴于此, 本课题组对抗纤溶药物氨甲环酸应用于一期后

Δ 基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(No.201304029)

\* 主治医师, 博士研究生。研究方向: 脊柱结核。电话: 0373-4404430。E-mail: Lutan1982@163.com

路胸椎结核手术中的病例作一回顾性分析,以评估氨甲环酸不同给药途径对脊柱结核手术患者凝血功能和出血量的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:所有病例均为诊断明确、具备手术指征并行脊柱结核病灶清除和植骨融合的术后患者;术后标本均经病理诊断证实为脊柱结核;术中病灶中的浓汁、干酪样坏死组织均行结核菌培养及药敏试验证实为结核分枝杆菌感染。

排除标准:严重心、肺、脑疾病等不能耐受手术者。

### 1.2 研究对象

选择2011年1月—2013年12月在新乡医学院第一附属医院(以下简称“我院”)骨外科住院的胸椎结核患者40例,所有患者均行一期后路结核病灶清除、植骨融合、椎弓根螺钉内固定术。其中,男性26例,女性14例;年龄10~32岁,平均年龄(17.4±3.8)岁。按照随机数字表法分为静脉组与局部组,各20例。

另选2009年1月—2010年12月在我院骨外科住院的胸椎结核患者15例作为对照组。该组患者均行一期后路结核病灶清除、植骨融合、椎弓根螺钉内固定术。其中,男性9例,女性6例;年龄6~28岁,平均年龄(16.9±4.3)岁。

3组患者在年龄、性别构成、体质量及融合节段方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经新乡医学院第一附属医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署知情同意书。

### 1.3 用药方法

静脉组患者于关闭伤口前30 min给予5%葡萄糖注射液100 ml+氨甲环酸注射液(福州海王福药制药有限公司,批准文号:国药准字H20059504,规格:5 ml:0.5 g)10 mg/kg静脉滴注。局部组患者于关闭伤口前将局部伤口置于5%葡萄糖注射液10 ml+氨甲环酸10 mg/kg中浸泡5 min。对照组患者在围术期未应用任何止血药物。

### 1.4 观察指标

(1)术后引流液量。(2)实验室检查指标:术前及术后1 d复查血常规,计算手术前后血红蛋白(Hemoglobin, Hb)差值,并记录术后7 d纤维蛋白原(Fibrinogen, Fb)、凝血酶原时间(Prothrombintime, PT)和部分凝血酶原时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)。(3)植骨及骨融合时间:术后经X线及CT复查植骨融合情况,记录融合时间。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 14.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者术后引流液量比较

静脉组、局部组与对照组患者的术后引流液量分别为(123.23±54.39)、(151.75±78.11)、(258.83±27.55) ml。其中,静脉组、局部组患者的术后引流液量均明显少于对照组,差异有统计学意义( $P=0.000$ );静脉组与局部组患者之间比较,差异无统计学意义( $P=0.068$ )。

### 2.2 3组患者实验室检查指标比较

3组患者实验室检查指标比较见表1。

表1 3组患者实验室检查指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of lab indicators among 3 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	APTT,s	PT,s	Fb,mg/dl	手术前后Hb差值,g/L
静脉组	20	32.7±4.11	13.1±1.31	316.6±63.43	21.1±5.67*
局部组	20	29.4±2.53	12.5±1.63	301.6±55.91	28.7±5.19*
对照组	15	34.2±2.95	13.4±1.72	348.2±39.24	38.0±3.83

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

根据表1所示,静脉组、局部组与对照组患者的APTT、PT、Fb比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示应用氨甲环酸与否在凝血方面均未出现明显障碍。对照组患者手术前后Hb差值均明显高于静脉组和局部组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而静脉组与局部组患者之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示静脉或局部应用氨甲环酸较未应用氨甲环酸能明显减少术后Hb的丢失量。

### 2.3 随访

静脉组与局部组共40例患者均获得随访,随访时间12~24个月,平均14.2个月。随访结果表明,34例患者术后切口I期愈合,6例患者出现窦道形成,经清洁换药后均愈合。对照组15例患者也均获得随访,随访时间6~18个月,平均9.4个月。随访结果表明,12例患者术后切口I期愈合,3例患者出现窦道形成,经清洁换药后均愈合。所有患者经X线及CT显示植骨块均融合,融合时间3~8个月,平均4.5个月,椎弓根螺钉内固定无松脱、断裂,结核均治愈、无复发。

## 3 讨论

骨科患者往往患肢活动不方便,存在深静脉血栓形成的隐患,而止血药物会增加血栓形成的几率,因此过去止血药物对骨科疾病是一种相对的禁忌,但是,自1995年Benoni G等<sup>[2]</sup>发现松止血带前静脉滴注氨甲环酸可降低膝关节置换术后的失血量、第一次将氨甲环酸应用于骨科开始,该药物在骨科手术应用中已得到广泛关注。氨甲环酸是一种人工合成的赖氨酸衍生物,通过与纤溶酶和纤溶酶原上的赖氨酸结合部位结合,影响纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而抑制纤溶酶所介导的纤维蛋白的分解,以此达到止血的目的<sup>[3]</sup>。目前大量的研究集中在将氨甲环酸应用于髌、膝关节置换中,可以达到较好的止血效果,而且不增加深静脉血栓形成的几率。Noordin S等<sup>[4]</sup>将氨甲环酸应用于髌关节置换中,结果极大地降低了术后出血量和输血要求,且并不增加下肢深静脉血栓形成的风险。傅峥等<sup>[5]</sup>发现,氨甲环酸可以明显减少单侧全髌关节置换术的显性及隐性失血。

### 3.1 氨甲环酸在脊柱结核中的应用

随着氨甲环酸应用于髌、膝关节置换中并取得良好的止血效果,目前研究人员及脊柱外科医师将氨甲环酸应用于脊柱外科手术中,发现也能取得良好的效果。Xie J等<sup>[6]</sup>将氨甲环酸应用于脊柱侧弯矫形术中,可明显减少围术期失血量。张晓坤等<sup>[9]</sup>将氨甲环酸应用于特发性脊柱侧弯后路矫形术中,可明显减少围术期出血量和输血量,且无深静脉血栓形成等并发症。但氨甲环酸在脊柱结核手术治疗中的应用,国内外尚未见相似报道。一期后路结核病灶清除、植骨融合内固定术是常见的治疗胸椎结核的手术方案之一,但因其暴露范围、视野有限,术中不能在直视下止血,易出现出血量较大的缺点。

因而如何安全、有效地减少该手术中、术后出血是目前关注的热点问题。本研究将氨甲环酸应用于一期后路结核病灶清除、植骨融合内固定术中,与未使用氨甲环酸组相比,明显减少了术后引流液量和Hb丢失量,而在Fb、PT和APTT方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );经过长期随访,发现其对胸椎结核的治愈无影响,提示氨甲环酸可以安全、有效地应用于一期后路治疗胸椎结核。

### 3.2 氨甲环酸的不同给药途径

但是,目前使用氨甲环酸的途径仍不明确。Kelley TC等<sup>[7]</sup>在去除止血带前将氨甲环酸应用于全膝关节置换中,取得了良好的止血效果。Amit P等<sup>[8]</sup>分别于全膝关节置换术前1 h和全膝关节置换术后6 h应用氨甲环酸,发现均能降低患者的出血量。胡旭栋等<sup>[9]</sup>研究发现,在全膝关节置换术中,关闭伤口前和术后3 h重复应用氨甲环酸较单纯关闭伤口前应用有明显降低出血量的优势。本研究分别于伤口局部和关闭伤口前30 min应用氨甲环酸,均取得了良好的效果,并且发现该两种给药途径在减少术后引流液量和Hb丢失量方面没有明显差异,提示局部应用和静脉应用氨甲环酸均能安全、有效地减少术后出血量。

目前大量研究证明,氨甲环酸在减少出血量的同时,并不增加血栓形成的风险,也不会导致严重并发症<sup>[10-12]</sup>;但氨甲环酸最主要的并发症仍是血栓形成和肾损伤,若术中或术前应用氨甲环酸,结合脊柱结核手术中患者全身麻醉低血压状态,是否会加重患者肾脏损伤程度目前仍不明确。因此,笔者不建议在术前、术中应用氨甲环酸。

总之,局部应用和静脉应用氨甲环酸,在减少术后出血量和影响凝血机制方面无明显差异;但与未应用氨甲环酸相比,能明显降低术后引流液量和Hb丢失量。因此,笔者认为氨甲环酸无论是静脉还是局部应用,均能达到相同的止血效果,且不增加凝血机制障碍,对结核的治疗无明显影响,在脊柱结核手术中是一种较为安全的止血药物。当然,本研究仍存在不足之处,如纳入病例较少等,若需定论仍需要大样本研究来证实。

### 参考文献

[1] 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.

[2] Benoni G, Carlsson A, Petersson C, et al. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty[J]. *Am J Knee Surg*, 1995, 8(3):88.

[3] Rama KR, Apsingi S, Poovali S, et al. Timing of tourniquet release in knee arthroplasty. Meta-analysis of randomized, controlled trial[J]. *J Bone Joint Surg*, 2007, 89(4):699.

[4] Noordin S, Waters TS, Garbuz DS, et al. Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(2):541.

[5] 傅峥,张健,姚海.氨甲环酸对全髋关节置换术隐性失血的影响[J].*重庆医科大学学报*, 2012, 37(4):359.

[6] 张晓坤,周路阳,董媛媛,等.氨甲环酸对青少年特发性脊柱侧弯后路矫形术患者围术期出血的影响[J].*江苏医药*, 2015, 41(6):671.

[7] Kelley TC, Tucker KK, Adams MJ, et al. Use of tranexamic acid results in decreased blood loss and decreased transfusions in patients undergoing staged bilateral total knee arthroplasty[J]. *Transfusion*, 2014, 54(1):26.

[8] Amit P, Kiran KA, Acharya KT, et al. The effect of tranexamic acid on hemoglobin levels during total knee arthroplasty[J]. *Am J Ther*, 2014, 21(5):366.

[9] 胡旭栋,周宗科,裴福兴,等.全膝关节置换围手术期氨甲环酸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.

[10] Lozano M, Basora M, Peidro L, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty[J]. *Vox Sang*, 2008, 95(1):39.

[11] Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery[J]. *Acta Chir Belg*, 2007, 107(4):397.

[12] 王铁军.氨甲环酸与醋酸去氨加压素用于胃大部切除的止血效果及安全性比较[J].*中国药房*, 2015, 26(9):1214.

(收稿日期:2015-07-03 修回日期:2015-12-04)

(编辑:胡晓霖)

## 重大新药创制科技重大专项成果盐酸埃克替尼获得我国化学制药行业首个国家科技进步一等奖

本刊讯 2016年1月8日,2015年国家科学技术奖励大会在北京人民大会堂隆重举行。重大新药创制科技重大专项“十一五”及“十二五”重点支持的“小分子靶向抗癌药盐酸埃克替尼开发研究、产业化和推广应用”被授予国家科技进步一等奖。

针对恶性肿瘤研制质量优良、价格合理的创新药物一直是新药专项支持的重点。作为新药专项实施以来的重大成果之一,盐酸埃克替尼是由贝达药业股份有限公司自主研发的国内第一个具有知识产权的小分子靶向抗癌药,适用于放化

疗失败的晚期非小细胞肺癌。自2011年6月获批上市以来,已治疗患者9万名,实现销售额24亿,打破了进口药在这一领域的垄断。盐酸埃克替尼的治疗效果佳,安全性好,治疗费用低,其后续开展的免费用药项目,取得了良好的社会效益。

“十三五”时期,新药专项将继续围绕重大疾病防治,以品种研发和关键技术为主线,产出一批重大产品,集成一批关键技术,转化应用一批成果,切实发挥对保障人民健康和产业发展的推动引领作用。