

氨甲环酸用于脊柱转移性肿瘤手术安全性及有效性分析

胡仲翔, 张继学, 孟祥晖, 张志军, 王磊, 段文

(安徽省肿瘤医院骨与软组织肿瘤科, 合肥 230031)

[摘要] **目的** 探讨氨甲环酸应用于脊柱转移性肿瘤围手术期的安全性及有效性。**方法** 选取行胸腰椎转移性骨肿瘤手术的患者共 80 例, 其中男性 43 例、女性 37 例, 男女患者按照随机数字法分为氨甲环酸组、对照组两组, 每组 40 例。氨甲环酸组在切开前静脉给予 10 mg/kg 的氨甲环酸, 随后给予 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的维持量。对照组给予同等量的 0.9% 氯化钠注射液作为对照。比较两组术中失血量, 术前术后血红蛋白差值, 患者输血比例以及深静脉血栓和肺动脉栓塞发生率。**结果** 氨甲环酸组术中出血量 $(479.25 \pm 104.37) \text{ mL}$ 明显少于对照组 $(827.38 \pm 135.85) \text{ mL}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。氨甲环酸组术后 72 h 血红蛋白变化值 $(11.41 \pm 1.47) \text{ g/L}$ 明显少于对照组 $(12.70 \pm 1.14) \text{ g/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者输血比例, 术后发生深静脉血栓, 住院时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组术后均无严重出血及肺栓塞等严重并发症。**结论** 通过氨甲环酸在脊柱转移性肿瘤手术中的应用可以明显降低术中出血量及血红蛋白变换值, 并且不增加下肢深静脉血栓及肺栓塞的发生率, 有良好的药物安全性。

[关键词] 脊椎肿瘤; 神经外科手术; 氨甲环酸; 有效性研究

中图分类号: R681.5 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.018

The analysis of safety and effectiveness of tranexamic acid on the surgery for spinal metastatic tumors

Hu Zhongxiang, Zhang Jixue, Meng Xianghui, Zhang Zhijun, Wang Lei, Duan Wen (Department of Orthopedic Oncology, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To explore the safety and efficacy of tranexamic acid during perioperative period of spinal metastatic tumor. **Methods** A total of 80 patients with spinal metastases for surgery in our hospital from January 2017 to May 2018 were selected, including 43 males and 37 females. Male and female patients were randomly allocated to receive the tranexamic acid and the placebo, with 40 patients in each group. In the tranexamic acid group, Patients were administered 10mg/kg of tranexamic acid intravenously before the incision, followed by an infusion of $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ till the end of surgery. In the control arm, the patient receives an identical volume of normal saline that is indistinguishable from the intervention. The intraoperative blood loss, preoperative and postoperative hemoglobin differences, the proportion of blood transfusion, and the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism were compared between the two groups. **Results** The intraoperative blood loss $(479.25 \pm 104.37 \text{ mL})$ and the changes of the hemoglobin concentration $(11.41 \pm 1.47) \text{ g/L}$ were significantly lower than those in the placebo group $(827.38 \pm 135.85) \text{ mL}$ $(12.70 \pm 1.14) \text{ g/L}$. There was no statistical significance in comparing the difference among the hospitalization time, the proportion of blood transfusion and deep vein thrombosis after surgery. There were no serious perioperative complications, such as serious bleeding events, pulmonary embolism and so on ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of tranexamic acid during the operation of spinal metastases could significantly reduce the intraoperative bleeding and hemoglobin transformation value without increasing the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism of lower limbs.

[Keywords] Spinal neoplasms; Neurosurgical procedures; Tranexamic acid; Validation studies

由于脊柱外科手术创伤大, 出血量多, 肿瘤患者本身贫血严重, 对椎体病灶的清除过程中会造成大

量出血, 使得患者术中术后需要进行输血。因此为了维持术中患者的血流动力学稳定, 需要输入大量

晶体,胶体以及血制品,然而输入同种异体血将明显增加患者术后感染,脓毒血症的发生概率,并伴随患者免疫功能的紊乱和血资源的浪费^[1-2]。因此,越来越多的研究关注如何降低术中出血,通过术前使用促红细胞生成素,术前椎体动脉栓塞,术中输入自体血,应用止血药物比如纤维蛋白粘合剂,抗纤维蛋白溶解剂,去氨加压素,人重组因子Ⅶ等方法。氨甲环酸作为一种赖氨酸的衍生物,它能阻止纤维蛋白的溶解,达到稳定纤维蛋白结构,减少纤溶功能亢进的作用,从而最终减少失血量^[3-4]。目前国内外已有大量实验证实氨甲环酸在神经、心脏、骨科大手术、颌面部外科等手术中的应用可减少术中失血量和输血量^[5]。本组结合以往的资料推测氨甲环酸在脊柱肿瘤手术中同样可能会产生相同的作用,进行了关于氨甲环酸作用于脊柱转移肿瘤手术中的效果与安全性的相关研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取了 2017 年 1 月至 2018 年 5 月安徽省肿瘤医院收治的脊柱转移性肿瘤(包括胸椎,腰椎转移癌)80 例,其中男性 43 例,女性 37 例;年龄范围 32 ~ 87 岁,年龄(65.8 ± 10.3)岁。通过计算机按照随机数字法分为氨甲环酸组和对照组,每组各 40 例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:患者年龄 > 18 岁;术前均经病理证实肿瘤骨转移;术前患者均进行原发灶切除、放化疗;患者术前血红蛋白、血小板、凝血功能均在正常范围内;所有患者均无口服抗凝药物。排除标准:对氨甲环酸过敏者;既往有脑出血或者血栓相关疾病的患者,例如深静脉血栓(DVT),肺栓塞(PE),脑血栓;严重肝肾功能不全。

1.3 手术方式及围手术期处理 所有患者均采用全身麻醉,手术方式均给予脊柱后路单椎体病灶清除减压椎体内固定术。所有手术均由同一高年资副

主任医师完成。围手术处理:氨甲环酸组采用术前静脉给予氨甲环酸 10 mg/kg 负荷量,然后给予 2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹术中维持量,直到手术结束停止给药。对照组给予相同剂量,相同方式,相同时间的 0.9% 氯化钠注射液作为对照。所有患者均签署知情同意书,研究方案经本院医学伦理委员会批准。

1.4 观察指标 术中总失血量:由专人进行评估,计算冲洗吸引瓶中增加液体量和术中使用纱布增加净质量。血红蛋白变化情况:术后第 3 天复查血常规,血红蛋白值与术前差值为血红蛋白变化。输血患者比例:输血患者占所在组全部患者人数的百分比为输血患者比例。输血指征:术后复查血红蛋白 < 70 g/L;血红蛋白介于 70 ~ 100 g/L 患者伴有头晕,心慌,气短,精神状态差,等心肺不耐受由主任医师判断是否给予输血。深静脉血栓:术后第 5 天所有患者常规复查双下肢静脉彩色多普勒超声检查明确是否有深静脉血栓形成。术后引流量、住院时间、术后深静脉血栓及肺栓塞发生率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。连续变量例如年龄、体质量、实验室相关检查结果、住院时间等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验。男女比例、肿瘤类型、输血患者比例、下肢深静脉血栓和肺栓塞的发生率采用卡方检验进行比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

80 例患者(每组 40 例)其中肺癌脊柱转移 31 例,乳腺癌脊柱转移 37 例,前列腺癌骨转移 7 例,甲状腺癌脊柱转移瘤 5 例。两组患者在年龄、性别、体质量、术前实验室检查、原发灶病理类型对比,差异无统计学意义(见表 1)。

氨甲环酸组患者术中失血量明显少于对照组,术前术后血红蛋白差值也低于对照组,差异有统计

表 1 两组患者一般情况、术前实验室检查、肿瘤病理类型比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	术前实验室检查			原发灶肿瘤类型[例(%)]			
				术前凝血酶 原时间($\bar{x} \pm s$, s)	术前丙氨酸氨基 转移酶($\bar{x} \pm s$, u/L)	术前肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	肺癌	乳腺癌	甲状 腺癌	前列 腺癌
对照组	40	64.53 $\pm$ 10.12	53.75 $\pm$ 6.93	12.48 $\pm$ 0.68	22.95 $\pm$ 9.62	60.73 $\pm$ 11.08	14(35)	19(47.5)	3(7.5)	4(10)
氨甲环酸组	40	67.00 $\pm$ 10.48	53.78 $\pm$ 7.21	12.23 $\pm$ 0.52	20.43 $\pm$ 11.91	64.53 $\pm$ 16.73	17(42.5)	18(45)	2(5)	3(7.5)
$t(\chi^2)$ 值		1.072	0.019	1.847	1.041	1.198	(0.660)			
P 值		0.287	0.985	0.069	0.301	0.235	0.883			

学意义(表 2)。术后情况:虽然氨甲环酸组输血患者比例较对照组少,但差异无统计学意义。两组患者术后引流量、凝血功能、住院时间比较,差异无统计学意义(表 3)。两组术后均未发生下肢深静脉血栓及肺栓塞。

表 2 两组患者术中失血量与血红蛋白变化值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术中失血量(mL)	血红蛋白变化值(g/L)
对照组	40	827.38 ± 135.85	12.70 ± 1.14
氨甲环酸组	40	479.25 ± 104.37	11.41 ± 1.47
<i>t</i> 值		12.852	4.386
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 两组患者术后情况及并发症比较

指标	例数	术后输血 [例(%)]	术后凝血酶原 时间($\bar{x} \pm s$,s)	引流量 ($\bar{x} \pm s$,mL)	住院时间 ($\bar{x} \pm s$,d)
对照组	40	7(17.5)	12.62 ± 0.89	778.20 ± 130.50	16.05 ± 4.90
氨甲环酸组	40	5(12.5)	12.54 ± 0.91	769.00 ± 111.87	15.38 ± 4.22
$\chi^2(t)$ 值		0.392 (0.397)		(0.339)	(0.655)
<i>P</i> 值		0.531	0.692	0.736	0.514

3 讨论

使用抗纤溶药物可减少围手术期出血已在不同的手术环境中得到证实^[5-8],但是围手术期中使用抗纤维蛋白溶解剂的安全性曾被质疑^[9]。同样作为止血剂的氨甲环酸是否存在同样的副作用,比如深静脉血栓,肺栓塞,肾功能不全,以及脑缺血等,需要进一步观察^[10-12]。通常认为氨甲环酸的作用机制可能会导致血栓形成的风险,但是之前的一项大样本实验显示氨甲环酸在应用于心血管疾病治疗中并未增加血栓的相关风险^[13]。目前,氨甲环酸已广泛用于心脏外科手术之中,近年来有进一步研究在骨科大手术及创伤的患者中使用氨甲环酸,可以减少术中出血^[14]。其中在骨科大手术如膝关节置换,脊柱侧弯矫形手术中应用氨甲环酸已取得良好的效果,在不增加深静脉血栓及肺栓塞的前提下可以减少患者术中失血量,术后引流量以及隐形失血量,术后血红蛋白降低比例也明显减少。然而,对于在肿瘤相关手术中的止血效果及安全性评价较少报道。Hooda 等^[15]对氨甲环酸用于切除颅内脑膜瘤手术中报道,氨甲环酸组的患者术中失血量显著降低并且术中及术后患者较少接受输血。Breau 等^[16]回顾性研究 147 名接受膀胱癌根治性手术中应用氨甲环酸情况显示,术中及术后随访中氨甲环酸组患者的

失血量和围手术期并发症发生率均较对照组差异有统计学意义。然而,在另一项研究,氨甲环酸作用于晚期卵巢癌手术的报道中,使用氨甲环酸组患者术中的失血量较对照组减少,但两组差异无统计学意义,所以未有足够的证据表明使用氨甲环酸可以降低晚期卵巢癌手术中出血^[17]。通常,由于脊柱部位血液供应丰富,手术会导致大量失血,通常需要同种异体输血。而脊柱肿瘤相关的手术又由于肿瘤滋养血管的大量生长使其脊柱部位血液供应更加丰富,在清除脊柱肿瘤病灶的同时会伴随着更大量的出血^[18]。本实验中使用氨甲环酸显著减低了脊柱转移肿瘤手术中的出血量,与对照组相比较明显减少术中出血($P < 0.05$)。实验组中输血的患者也较对照组有减少的趋势,虽然差异无统计学意义,但需要增加样本量后再次进一步研究。在术前术后患者血红蛋白变化情况中,氨甲环酸组血红蛋白的降低率也明显低于对照组($P < 0.05$)。

至今为止对于临床应用氨甲环酸的安全剂量尚无明确规定,有研究表明氨甲环酸有着相当宽的使用剂量,在国外研究中氨甲环酸给予术前的负荷量为 2.5 ~ 100 mg/kg,维持量在 0.25 ~ 16 mg · kg⁻¹ · h⁻¹。通常最常用的使用负荷剂量为 10 mg/kg,维持剂量在心脏外科手术为 10 mg · kg⁻¹ · h⁻¹而非心血管手术中使用剂量为 1 mg · kg⁻¹ · h⁻¹。在骨科脊柱手术中不同剂量氨甲环酸对失血量影响的一项研究中显示给予术前氨甲环酸负荷量 10 mg/kg,维持量 2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹,能取得最佳止血效果^[19]。本实验采用了国内外推荐脊柱骨科手术中氨甲环酸的使用剂量,10 mg/kg 负荷剂量,2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹的维持量作为实验剂量,明显降低了术中失血量。然而氨甲环酸的给药方式仍有很大争议,在许多研究中使用了单次给药或间断给药方式。氨甲环酸在静脉中半衰期为 120 min^[20],如果没有给予负荷剂量的氨甲环酸,血浆中氨甲环酸的药物浓度在 10 h 到达峰值,此时才能最大程度发挥止血作用。因此本实验我们采用在术前给予一次负荷剂量,这样可以在术中最大程度的达到血浆中氨甲环酸的药物浓度峰值,从而最大限度发挥药物作用,而在术中持续给予氨甲环酸,使血浆中氨甲环酸浓度维持在高值,这种给药方式明显优于间断给药的方式。所以本采用单次给药结合术中维持的方式相结合。并取得良好的效果。

在本实验中仍然存在一定的局限性。输血患者

减少的比例差异无统计学意义。虽然氨甲环酸组的患者比对照组接受输血的人数少,但是差异无统计学意义,这可能与样本量较少有关。其次,术中失血量的评估,并未将手术衣、铺巾上的失血算入,这可能导致误差。而氨甲环酸药物的使用剂量仍然是基于大部分脊柱外科推荐剂量使用,而具体氨甲环酸在肿瘤手术中的最佳剂量仍然需要大量的不同实验去验证。最后,两组患者术后的引流量的比较差异无统计学意义,可能与术后未使用氨甲环酸,患者血液中氨甲环酸浓度下降,而未发挥药物作用有关。

综上所述,使用氨甲环酸可以显著减少脊柱转移肿瘤手术中的出血量。在氨甲环酸组中更少的患者术后需要输血及围手术期并未增加深静脉血栓形成的风险。

参考文献

- [1] 杨耀,贺增良. 全脊椎切除术在脊柱转移瘤中的应用[J]. 海南医学,2017,28(1):146-148.
- [2] GLANCE L G, DICK A W, MUKAMEL D B, et al. Association between intra-operative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(2):283-292.
- [3] DUNN C J, GOA K L. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications[J]. *Drugs*, 1999, 57(6):1005-1032.
- [4] MCCORMACK P L. Tranexamic acid: a review of its use in hyperfibrinolysis[J]. *Drugs*, 2012, 72(5):585-617.
- [5] ADLER S C, BRINDLE W, BURTON G, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(1):26-35.
- [6] MOLENAAR I Q, WARNAAR N, GROEN H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(1):185-194.
- [7] HUANG F, WU D, GUANGWEN M, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis[J]. *J Surg Res*, 2014, 51(2):152-161.
- [8] KER K, EDWARDS P, PEREL P. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis[J]. *Br Med J*, 2012, 344(9):598-599.
- [9] SANDER M, SPIES C D, MARTINY V, et al. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis[J]. *Crit Care*, 2010, 14(4):1-14.
- [10] FERGUSSON D A, HEBERT P C, MAZER C D, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high risk cardiac surgery[J]. *N Eng J Med*, 2008, 358(22):2319-2331.
- [11] FODSTAD H, FORSELL A, LILIEQUIST B, et al. Antifibrinolysis with tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a consecutive controlled clinical trial[J]. *Neurosurgery*, 1981, 8(2):158-165.
- [12] ORTMANN E, BESSER M W, KLEIN A A. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(1):1-15.
- [13] HENRY D A, CARLESS P A, MOXEY A J, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 1(3):CD001886.
- [14] SHAKUR H, ROBERTS I, BAUTISTA R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9734):23-32.
- [15] HOODA B, CHOUHAN R S, RATH G P, et al. Effect of tranexamic acid on intraoperative blood loss and transfusion requirements in patients undergoing excision of intracranial meningioma[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 41:132-138.
- [16] BREAU R H, LAVALLÉE L T, CNOSSEN S, et al. Tranexamic Acid versus Placebo to Prevent Blood Transfusion during Radical Cystectomy for Bladder Cancer (TACT): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1):261.
- [17] KIETPEERAKOOL C, SUPOKEN A, LAOPAIBOON M, et al. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 1(1):CD011732.
- [18] 崔小鹏,施学东. 脊柱转移瘤治疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(5):337-342.
- [19] KIM K T, KIM C K, KIM Y C, 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.
- [20] PILBRANT A, SCHANNONG M, VESSMAN J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1981, 20(1):65-72.