

· 临床论著 ·

氨基己酸与氨甲环酸用于全髋关节置换术的 随机对照研究

杨鹏, 马俊, 曾俊峰, 刘渊, 吴元刚, 沈彬*

(四川大学华西临床医学院, 华西医院骨科, 四川成都 610000)

摘要: [目的] 比较氨基己酸(epsilon-aminocaproic acid, EACA)与氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)在全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)中应用的效果。[方法] 2019年9月—2020年4月, 共计99例拟行单侧THA的患者纳入本研究, 随机分为两组。其中, 49例应用EACA, 50例应用TXA, 均为静脉和局部联合用药。比较两组患者失血指标和实验室检测指标, 以及住院时间和术后并发症发生情况。[结果] 两组在估算血容量、总失血量、显性失血量、隐性失血量、术后第1d和第3d HB、HCT、ALB、Cr、INR、APTT和PLT检测值的差异均无统计学意义($P>0.05$)。EACA组围手术期无输血, TXA组仅2例患者输血, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。与术后1d相比, 术后3d两组的HB、HCT、ALB和PLT均呈下降趋势, 但两时间点间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。EACA组的住院时间长于TXA组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。术后并发症方面, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] EACA与TXA在THA的应用均可有效减少血液丢失, 临床效果与并发症无差异, EACA可作为TXA的替代药物。

关键词: 氨基己酸, 氨甲环酸, 全髋关节置换术, 失血量

中图分类号: R687.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478(2022)03-0214-05

Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid used in total hip arthroplasty: a randomized controlled study // YANG Peng, MA Jun, ZENG Jun-feng, LIU Yuan, WU Yuan-gang, SHEN Bin. Department of Orthopaedics, Huaxi Hospital, Huaxi Clinical College, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Abstract: [Objective] To compare the outcomes of epsilon-aminocaproic acid (EACA) versus tranexamic acid (TXA) used in total hip arthroplasty (THA). [Methods] From September 2019 to April 2020, a total of 99 patients who were undergoing unilateral primary THA were included in this study, and randomly divided into two groups. Of them, 49 patients had EACA given, while the remaining 50 patients had TXA administered intravenously and locally during operation. The items related to blood loss and parameters of laboratory tests, as well as hospital stay and postoperative complications were compared between the two groups. [Results] There were no statistically significant difference between the two groups in terms of estimated blood volume, estimated blood loss and postoperative drainage volume, as well as HB, HCT, ALB, Cr, INR, APTT, and PLT at 1 and 3 days postoperatively ($P>0.05$). No one in the EACA group had blood transfusion during perioperative period, whereas 2 patients in the TXA group received blood transfusion, which was not statistically significant ($P>0.05$). Compared with those at 1 day postoperatively, the HB, HCT, ALB and PLT slightly declined at 3 days after operation, regardless of that the difference between the two points was not statistically significant ($P>0.05$). The EACA group had longer hospital stays than the TXA group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In terms of postoperative complications, the difference between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). [Conclusion] Both EACA and TXA used in THA do effectively reduce blood loss without remarkable differences in clinical outcomes and complications between them. Therefore, the EACA can be used as an alternative to TXA.

Key words: epsilon-aminocaproic acid (EACA), tranexamic acid (TXA), total hip arthroplasty (THA), blood loss

THA是目前治疗终末期髋关节疾病的一项成熟的手术方式^[1-3]。然而, THA可引起围术期机体纤

溶系统亢进, 常伴随大量术中及术后失血, 严重者需输血治疗^[4, 5]。而输血引起的不良反应包括致命

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.05

作者简介: 杨鹏, 硕士研究生, 研究方向: 关节重建, (电话)15828634564, (电子信箱)YangPeng_9686@163.com

* 通信作者: 沈彬, (电话)18980601390, (电子信箱)shenbin_1971@163.com

性溶血和过敏反应、输血传播感染、输血相关肺损伤和循环负荷等^[6-8]。为了减少围手术期出血并避免输血带来的不良后果，抗纤溶药物得到了广泛的应用^[9]，其中氨甲环酸（tranexamic acid, TXA）应用最广泛。

TXA 是一种赖氨酸合成衍生物，可通过阻抑纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合而发挥抗纤维蛋白溶解作用，达到减少局部止血、降低输血率的目的。在 THA 中围术期应用 TXA 可减少约 289 ml 的总失血量，输血率可降低 39%^[10]，目前已被绝大多数骨科医师认可。

尽管 TXA 在 THA 中的有效性得到大量研究支持，但既往研究报道大剂量 TXA 与心脏手术围术期癫痫发作和术后卒中相关^[11-13]。此外，TXA 还有其他的副作用，如致命性过敏反应和肾功能损伤等。氨基己酸（epsilon-aminocaproic acid, EACA）和 TXA 药理作用相似，二者都通过可逆地阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点，从而阻止纤溶酶的激活和纤维蛋白的溶解^[14]，但 EACA 不会通过血脑屏障，诱发癫痫等不良反应的概率极低。本研究采用前瞻性随机对照试验，通过对比静脉和局部联合应用 EACA 及 TXA 对减少 THA 围术期失血的临床效果，观察两种药物在 THA 中的有效性和安全性，探究 THA 中 EACA 是否能作为 TXA 的替代药物，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：(1) 年龄≥18 岁；(2) 因终末期骨关节炎或股骨头坏死而计划行初次 THA。

排除标准：(1) 翻修或双侧手术；(2) 既往同侧髋关节手术史；(3) 使用 TXA 和 EACA 的禁忌证，6 个月内过敏或有血栓病史；(4) 美国麻醉师学会 (ASA) IV 级或更高；(5) 术前贫血，血红蛋白 (hemoglobin, HB) 水平，女性 <12 g/dl，男性 <13 g/dl；(6) 体重指数 >35 kg/m²；(7) 凝血障碍。

1.2 一般资料

本研究在中国临床试验注册中心注册（注册号：ChiCTR2000032271），并获得医院伦理审查和批准。所有入选患者在参与前均签署书面知情同意书。

2019 年 1 月—2020 年 4 月，共有 99 例患者符合上述标准，纳入本研究。采用计算机生成随机数字

法，将患者随机分为两组，其中，49 例纳入 EACA 组，50 例纳入 TXA 组。两组患者术前一般资料见表 1，两组年龄、性别构成、体重指数 (body mass index, BMI)、美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 评级，以及术前检测，包括 HB、红细胞压积 (hematocrit, HCT)、白蛋白 (albumin, ALB)、肌酐 (creatinine, Cr)、部分激活凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、国际化标准比 (international normalized ratio, INR) 和血小板计数 (platelet, PLT) 的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 两组患者术前一般资料与比较

指标	EACA 组 (n=49)	TXA 组 (n=50)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54.92±13.55	58.80±12.11	0.136
性别 (例, 男/女)	26/23	18/32	0.107
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.50±3.02	23.65±3.32	0.802
ASA 评级 (例, I/II/III)	0/42/7	1/42/7	0.486
术前实验室检查 ($\bar{x} \pm s$)			
HB (g/L)	13.47±1.69	13.66±1.73	0.585
HCT (%)	0.41±0.04	0.41±0.05	0.896
ALB (g/L)	45.37±3.22	46.58±4.08	0.145
Cr (mg/dl)	68.46±14.60	63.74±16.36	0.162
INR (比值)	0.94±0.08	0.94±0.12	0.967
APTT (s)	28.53±2.35	27.97±2.89	0.305
PLT (10 ⁹ /L)	207.39±70.76	206.86±53.16	0.967

1.3 手术与用药方法

所有 THA 均采用后外侧入路，由 2 名资深骨科医生组成的 1 个手术团队实施。术中采用全身麻醉和控制性降压麻醉 (BP<100/60 mmHg)。假体采用非骨水泥髌臼假体 (强生公司 Pinnacle 髌臼假体) 和股骨柄 (强生公司 Corail 股骨柄) 作为常规假体。

EACA 组：在切皮前静脉滴注 120 mg/kg EACA 配比 100 ml 生理盐水；假体置入后，关节腔注射 2 g EACA 配比 50 ml 生理盐水中；在关闭切口时，以及第 2、4 h 后，静脉滴注 40 mg/kg EACA 配比 100 ml 生理盐水。

TXA 组：于切皮前静脉滴注 20 mg/kg TXA 配比 100 ml 生理盐水；假体置入后关节腔注射 1 g TXA；于关闭切口时，及关闭切口后第 3、6 h 静脉滴注 20 mg/kg TXA 配比 100 ml 生理盐水。

所有患者均安置负压引流管，次日清晨拔除引流管，用量杯测定引流量。术后常规转至麻醉恢复室，2 h 后返回住院病房。

所有患者在负重行走前常规给予术后护理和血栓预防，均于术后第1 d开始步行训练和力量训练。出院后口服利伐沙班（拜瑞妥，10 mg，Bayer AG）预防血栓形成，持续15 d。出院时、术后1个月随访时或可疑深静脉血栓形成（DVT）时，常规采用多普勒超声排查深静脉血栓形成。如有必要，采用胸部CT-PA检测肺栓塞。输血方案为：血红蛋白水平低于70 g/L的患者，或血红蛋白值在70~100 g/L同时伴随贫血相关的症状，如头晕、心悸、呼吸急促或运动耐力下降。

1.4 评价指标

主要结局指标为术后第1 d和第3 d的总失血量（estimated blood loss, EBL）、显性失血量、隐性失血量、输血率、输血量 and 血液检测指标。其中总失血量根据Gross方程^[15]及Nadler^[16]方程法计算：总血容量 = $k_1 \times \text{身高 (m)}^3 + k_2 \times \text{体重 (kg)} + k_3$ ，其中男性系数 $k_1=0.3669$ ， $k_2=0.03219$ ， $k_3=0.6041$ ，女性系数 $k_1=0.3561$ ， $k_2=0.03308$ ， $k_3=0.1833$ 。总失血量 = 血容量 \times (术前红细胞压积 - 术后最低红细胞压积) / 平均红细胞压积，显性失血量定义为术中失血量 + 引流量，隐性失血量 = 总失血量 - 显性失血量 + 输注红细胞量。

次要结局指标包括术后住院时间、术后并发症。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0进行统计分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用Kolmogorov-Smirnov检验和正态曲线图评估资料的正态性，符合正态分布的资料两组间比较采用独立样本 t 检验，不符合正态分布的资料采用Mann-Whitney检验。计数资料采用卡方检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要结局指标

两组患者主要结局指标与比较见表2。两组估算血容量、总失血量、显性失血量、隐性失血量的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，EACA组围手术期无输血者，TXA组仅2例患者输血，两组间差异无统计学意义 ($P=0.497$)。各组术后第3 d Hb、HCT、ALB值较术后第1 d均下降，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，相应时间点两组间Hb、HCT、ALB的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外，各时间点，两组的Cr、INR、PLT和APTT差异均无统计学意义 ($P >$

0.05)，提示两种药物对于机体凝血功能的影响是相似的。

表2 两组主要结局指标 ($\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	EACA组 (n=49)	TXA组 (n=50)	P值
估算血容量 (ml)	3 965.58±696.20	3 818.52±583.41	0.257
总失血量 (ml)	834.48±369.05	734.86±408.31	0.206
显性失血量 (ml)	161.22±101.35	190.80±101.34	0.150
隐性失血量 (ml)	528.76±366.97	433.06±394.83	0.215
HB (g/L)			
术后1 d	11.35±1.75	11.74±1.66	0.256
术后3 d	10.39±1.36	10.48±1.64	0.807
P值	0.023	0.013	
HCT (%)			
术后1 d	34.59±4.92	35.22±4.42	0.214
术后3 d	31.74±3.89	31.88±4.32	0.945
P值	0.033	0.042	
ALB (g/L)			
术后1 d	37.76±3.03	37.79±2.76	0.992
术后3 d	34.88±3.12	36.13±4.93	0.207
P值	0.022	0.044	
Cr (mg/dl)			
术后1 d	74.73±17.15	64.00±7.29	0.581
术后3 d	62.56±16.35	40.90±27.79	0.288
P值	0.083	0.061	
INR (比值)			
术后1 d	1.00±0.09	1.00±0.72	0.295
术后3 d	0.95±0.07	0.99±0.75	0.339
P值	0.094	0.824	
APTT (s)			
术后1 d	29.44±2.83	27.26±3.08	0.701
术后3 d	30.64±3.58	27.59±2.43	0.299
P值	0.094	0.320	
PLT ($10^9/L$)			
术后1 d	186.71±64.40	182.16±51.55	0.135
术后3 d	167.06±60.81	165.27±51.06	0.592
P值	0.054	0.054	

2.2 次要结局指标

两组次要结局指标与比较见表3。两组的住院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后并发症方面。EACA组有3例、TXA组有2例出现下肢肌间静脉血栓，但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，两组均未发生深静脉血栓、肺栓塞等急性血栓类事件。

EACA组有1例发生浅层蜂窝织炎,经换药后伤口痊愈出院。TXA组有1例发生脱位,1例出现呕吐,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未发生卒中、急性肾功能衰竭或癫痫、死亡等危重并发症。

表3 两组次要结局指标比较

指标	EACA组 (n=49)	TXA组 (n=50)	P值
术后住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	3.29±0.79	3.08±0.92	0.237
并发症(例,是/否)			
肌间静脉血栓	3/46	2/48	0.490
浅表蜂窝织炎	1/48	0/50	0.495
脱位	0/49	1/49	0.505
呕吐	0/49	1/49	0.505

3 讨论

THA是目前治疗终末期髋关节疾病的成功术式。然而,此类手术常伴随大量术中及术后失血。自发现纤溶系统亢进是关节置换术围术期失血的重要原因以来,抗纤溶药物在THA围术期中得到了广泛应用,多项研究表明, TXA是减少关节置换术中出血的经济有效的策略^[17, 18]。不过, TXA引起癫痫、卒中、过敏反应等不良反应的发生率较高。因此,迫切需要一种高效、安全的替代药物,而EACA的作用机制与TXA相似,既往研究证实,与安慰剂组相比, EACA能显著减少失血和输血率,具有良好的疗效和安全性^[19],同时因EACA不会通过血脑屏障,引起癫痫和卒中等概率较TXA更低,在其他外科领域得到了广泛应用^[20]。

本研究证实静脉和局部应用EACA与TXA具有相似的止血效果。两组的总失血量、显性失血量及隐性失血量的差异无统计学意义。以输血作为最终临床结局指标时,仅TXA组有2例患者输血,而EACA组无输血,这表明两者具有同样优越的止血效果。

本研究结果与相关文献报道呈一致性。Bradley等^[21]在一项随机对照试验中招募了235例接受关节置换术的患者,分别静脉滴注5g EACA或1g TXA,其中在包含90例患者的THA队列中,两组血液学结果指标、术后并发症的数量或类型或住院时长方面差异均无统计学意义。一项在194例TKA患者中进行的随机对照试验,分别在充气止血带和初始切口前静脉注射7g EACA,结果显示,与TXA组相

比, EACA组的估算失血量较多,但两组均不需要输血,这表明以是否需要输血为最终临床结局的标准来看,两种药物的有效性相似^[17]。

抗纤溶药物通过阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点抑制纤溶作用的同时,血栓栓塞的潜在风险也会随之增加。陈旺等^[22]通过对比EACA和TXA在全膝关节置换术中应用的荟萃分析发现, TXA组肺栓塞总发生率为3/1508, EACA为3/1956,二者在血栓栓塞风险方面无明显差异。本研究中,两组均无深静脉血栓及肺栓塞发生,共计5例发现肌间静脉血栓,其他并发症的发生率也很低,这表明两种药物的安全性是相似的。

TXA的抗纤溶作用约为EACA的6~10倍^[14],在既往的研究中, EACA的负荷剂量多为100~150 mg/kg^[17],维持剂量为1 g/h^[14],本研究中, TXA的负荷剂量沿用本科长期临床经验用量20 mg/kg, EACA的负荷剂量则取最低倍率即120 mg/kg,维持剂量40 mg/kg。同时根据既往研究报道,静脉和局部联合应用TXA具有更强的止血作用,且不增加不良反应的发生率^[23],因此本研究中,术中假体置入后予以局部灌注2g EACA或1g TXA。研究结果显示,在减少围手术期出血方面, EACA和TXA的效能相似,两种药物的不良反应发生率均较低,这表明静脉和局部应用EACA和TXA的有效性和安全性都是值得肯定的。

本试验存在一定的局限性。首先,未纳入安慰剂组。然而,由于抗纤溶药物的有效性已被充分证明,使用安慰剂可能导致患者的出血风险增加。此外,尽管已有大量研究回顾并验证了围手术期失血量的估算方法,但暂无精准的估算方程,作者选择了Nadler^[16]提出的改良估算方程,以尽可能获得准确的估算失血量。最后,由于TXA和EACA的最佳剂量和用法仍然存在争议,本研究的结果需要进一步的多中心研究来验证。

综上所述, THA中静脉与局部联合应用EACA与TXA在总失血量、显性失血量、隐性失血量、输血率、术后住院时间、手术并发症等方面无明显差异,两者具有相似的止血效果和安全性。因此,临床在选择抗纤溶药物时可以考虑EACA作为TXA的替代药物,同时, EACA的最佳剂量和用法,还需要进一步研究。

参考文献

[1] Coenders MJ, Mathijssen NMC, Vehmeijer SBW. Three and a half

- years' experience with outpatient total hip arthroplasty [J]. *Bone Joint J*, 2020, 102-B (1): 82-89.
- [2] Gao X, Cheng Q, Zhang X, et al. Successful total hip arthroplasty for autosomal dominant osteopetrosis complicated by hip osteoarthritis: a case report and review of the literature [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (4): 2702-2706.
- [3] Koutras C, Becker I, Antoniou SA, et al. Quality assurance in primary total hip arthroplasty [J]. *J Orthop*, 2020, 21 (1): 122-126.
- [4] Smith AJ, Dieppe P, Howard PW, et al. Failure rates of metal-on-metal hip resurfacings: analysis of data from the National Joint Registry for England and Wales [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9855): 1759-1766.
- [5] Clarke AM, Dorman T, Bell MJ. Blood loss and transfusion requirements in total joint arthroplasty [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1992, 74 (5): 360-363.
- [6] Popovsky MA. Pulmonary consequences of transfusion: trail and ta-co [J]. *Transfusion Apheresis Sci*, 2006, 34 (3): 243-244.
- [7] Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160 (4): 434-444.
- [8] Barrett NA, Kam PC. Transfusion-related acute lung injury: a literature review [J]. *Anaesthesia*, 2006, 61 (8): 777-785.
- [9] Phillips P. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders [J]. *Nurs Stand*, 2017, 32 (10): 41-43.
- [10] Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, et al. Tranexamic acid prophylaxis in hip and knee joint replacement [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114 (48): 824-830.
- [11] Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93 (1): 148-154.
- [12] Nardi K, Pelone G, Bartolo M, et al. Ischaemic stroke following tranexamic acid in young patients carrying heterozygosity of mthfr c677t [J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48 (Pt 6): 575-578.
- [13] Zhou ZF, Zhang FJ, Huo YF, et al. Intraoperative tranexamic acid is associated with postoperative stroke in patients undergoing cardiac surgery [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0177011.
- [14] Golembiewski J. Antifibrinolytic use in the perioperative setting: aminocaproic acid and tranexamic acid [J]. *J Peri Anesthesia Nursing*, 2015, 30 (6): 560-563.
- [15] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution [J]. *Anesthesiology*, 1983, 58 (3): 277-280.
- [16] Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults [J]. *Surgery*, 1962, 51 (2): 224-232.
- [17] Boese CK, Centeno L, Walters RW. Blood Conservation using tranexamic acid is not superior to epsilon-aminocaproic acid after total knee arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99A (19): 1621-1628.
- [18] Ramkumar DB, Ramkumar N, Tapp SJ, et al. Pharmacologic hemostatic agents in total joint arthroplasty—a cost-effectiveness analysis [J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33 (7): 2092-2099.
- [19] Harley BJ, Beaupré LA, Jones CA, et al. The effect of epsilon aminocaproic acid on blood loss in patients who undergo primary total hip replacement: a pilot study [J]. *Can J Surg*, 2002, 45 (3): 185-190.
- [20] Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70 (Suppl 1): 50-53.
- [21] Bradley KE, Ryan SP, Penrose CT, et al. Tranexamic acid or epsilon-aminocaproic acid in total joint arthroplasty? A randomized controlled trial [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B (9): 1093-1099.
- [22] 陈旺, 冯硕, 张羽, 等. 氨甲环酸和 ε-氨基己酸减少全膝关节置换期失血有效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25 (15): 2430-2436.
- [23] 鲁超, 郭浩, 郝阳泉, 等. 多途径应用氨甲环酸降低全髋关节置换术围术期失血的前瞻性随机对照研究 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9 (2): 140-144.

(收稿:2021-11-29)
(本文编辑: 闫承杰)