

重组人促红细胞生成素应用于关节置换手术围手术期改善贫血的研究进展

王永恒^{1,2}, 李鹏^{1,2*}, 郭靖¹

¹吉首大学医学院, 湖南 湘西

²张家界市人民医院骨关节外科, 湖南 张家界

收稿日期: 2023年10月3日; 录用日期: 2023年10月27日; 发布日期: 2023年11月6日

摘要

关节置换术是非常成功的手术方式, 但该手术方式创伤大, 围手术期贫血是非常常见的围手术期并发症。现在针对围手术期贫血情况的治疗有异体输血, 自体血预存及自体血回输3种主要方法, 而异体输血现在是最常用的方法。但异体输血会导致异体输血血源不足以及发生细菌、病毒感染、发热等并发症。并且随着人口老龄化的到来, 围手术期需要输血治疗的关节置换患者将明显增加, 血源不足的情况将愈发严峻。关节置换手术围手术期使用重组人促红细胞生成素能减轻贫血的严重程度, 降低患者的输血率, 然而其有效性、使用剂量与方法、不良反应及成本效益仍需进一步研究。本文将对关节置换手术围手术期使用重组人促红细胞生成素改善贫血的研究进展作一综述。

关键词

重组人促红细胞生成素, 关节置换手术, 围手术期, 贫血

Progress in the Study of Recombinant Human Erythropoietin Used for Perioperative Improvement of Anemia in Joint Replacement Surgery

Yongheng Wang^{1,2}, Peng Li^{1,2*}, Jing Guo¹

¹Jishou University School of Medicine, Xiangxi Hunan

²Bone and Joint Surgery Department of Zhangjiajie People's Hospital, Zhangjiajie Hunan

Received: Oct. 3rd, 2023; accepted: Oct. 27th, 2023; published: Nov. 6th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王永恒, 李鹏, 郭靖. 重组人促红细胞生成素应用于关节置换手术围手术期改善贫血的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17192-17198. DOI: 10.12677/acm.2023.13112410

Abstract

Joint replacement is a very successful surgical method, but the surgical method is very traumatic, and perioperative anemia is a very common perioperative complication. There are three main methods for perioperative anemia: autologous blood transfusion, autologous blood prestorage and autologous blood transfusion, and allogeneic blood transfusion is now the most commonly used method. However, allogeneic blood transfusion can lead to insufficient allogeneic blood source and bacterial, viral infection, fever and other complications. Moreover, with the arrival of the aging population, the number of joint replacement patients requiring blood transfusion treatment in the perioperative period will significantly increase, and the situation of insufficient blood source will become more severe. The perioperative use of recombinant human erythropoietin can reduce the severity of anemia and reduce the blood transfusion rate in patients, however, its efficacy, dose and method used, adverse effects and cost-effectiveness still need further research. This review will review the progress of the use of recombinant human erythropoietin to improve anemia in the perioperative period of joint replacement surgery.

Keywords

Recombinant Human Erythropoietin, Joint Replacement Surgery, Perioperative, Anemia

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

贫血是外科医生在围手术期面临的常见问题之一。有研究报道择期关节置换患者术前贫血发生率约为 24%，围术期失血量平均 1000~2000 ml，术后贫血达 51% [1]。关节置换术患者术前贫血发生率高，术中失血量多，常需异体输血[2]。异体输血虽然是治疗术后贫血、升高围术期血红蛋白水平的有效手段，但异体输血常会导致血源不足，以及发生传播疾病、免疫过敏、急性溶血反应以及输血相关急性肺损伤等严重问题[3]。在林杰等[4]学者的回顾性研究中，术前贫血增加了输血需求(共纳入 797,002 名患者，其中 27.57%的术前贫血的患者中，5.16%接受红细胞输注，7.79%接受贫血相关药物以及 12.25%在术前同时接受两种治疗，术前血红蛋白每增加 10 g/L，术前红细胞输注的概率就会降低 54.92%)且血红蛋白与较长住院时间，较高的住院费用相关。对于关节置换术围手术期面临的贫血问题，术前使用促红细胞生成素 α (EPO)可有效减少全髋、膝关节置换术的术后输血率[5]，降低异体输血率，节省了血源。

2. 关节置换围手术期应用重组人促红细胞生成素的有效性

重组人促红细胞生成素(EPO)是通过刺激细胞生长、分化和抗凋亡作用于祖红细胞的主要造血激素 [6]，是目前应用较多的围术期红细胞动员药物，其能刺激造血干细胞向红细胞转化，从而起到改善贫血的作用[7]。近年来，髋、膝骨关节炎等疾病发病率呈逐步上升趋势，一项研究预测[8]：与 2005 年相比，2030 年美国初次 TKA 的患者将增长 673%；初次 THA 的患者将增长 174%。这一数据的增长意味着庞大关节置换手术数量，尽管关节置换技术已较成熟，但手术出血量大，围手术期贫血及异体输血率高的问题仍较为严重。因此，改善患者贫血促进患者功能快速康复已逐渐成为关节外科的研究热点。对此，部

分研究表明在关节置换术前使用重组人红细胞生成素联合铁剂安全有效的提高初次 THA/TKA 术前贫血患者的血红蛋白水平, 促进术后快速康复[9] [10] [11] [12] [13]。且 Kaufner 等[14]的研究在非心脏手术前对贫血成人进行术前重组人红细胞生成素 + 铁剂治疗可减少对红细胞输血的需求, 并且当以较高剂量给予时, 同样得出了使用 EPO 可增加术前血红蛋白浓度的结论。而对于这一结论得出是否与联用铁剂有关, Levine 等[15]、Kurian 等[16]、Li 等[17]及 Philippe Biboulet 等[18]研究在关节置换围术期单用 EPO, 也能发现术前血红蛋白显著增加、围术期输血减少以及术后血红蛋白水平升高。但值得注意的是, 安帅等[19]的研究得出了 EPO 联合铁剂的血液管理效果对老年人不佳的结论。此外王白成等[20]、Rineau 等[21]、Cho 等[22]的研究表明进行择期关节置换手术贫血的患者(血红蛋白 < 13 g/dL)在术前使用促红细胞生成素(EPO)可减少输血, 这一发现也在接受心脏和骨科手术的患者亚群中得到证实。EPO 有效改善贫血得到了众多学者认可, 美国麻醉师协会围术期血液管理特别工作组[23]将其作为患者血液管理(PBM)方案中至关重要的一部分。相较于其他血液管理方案, 张磊等[24]研究表明术前短期使用 rhEPO 进行红细胞动员是一种实用、安全、有效的血液管理替代方法。Martina 等[25]及曾伟南等[26]学者的研究也证实了 EPO 在关节置换围术期减少输血方面的有效性。然而, French 等[27]认为在危重症患者中进行的高质量临床试验中提到没有可靠证据表明常规使用 EPO 能有效改善贫血。目前, 多数学者认为关节置换手术围术期应用 EPO 能够明显改善患者贫血, 对围术期血液管理具有积极意义[28]。但迄今为止, EPO 的术前给药作为患者血液管理重要基石之一, 该措施的有效性和长期安全性仍尚未彻底分析, 以及联用铁剂的效果是否更好仍需进一步研究。

3. EPO 的使用剂量与方法

目前, 众多报道中对于在关节置换手术围术期使用 EPO 改善贫血的使用剂量与方法尚未统一。Rineau 等[21]对 127 例患者术前 1 个月采用 2 次 EPO 注射(-21 天和-14 天皮下注 40,000 IU)方案, 其结果也减少计划进行重大骨科手术的贫血患者(血红蛋白 < 13 g/dL)的输血率与输血量。而对于 EPO 使用频次问题, Buljan 等人[29]就 93 例患者给予促红细胞生成素 15,000 IU 每周两次静脉注射或 30,000 IU 每周一次(总计 90,000 IU)进行对比得出对于计划接受 THA 的患者, 采用每周一次静脉注射重组人红细胞生成素(EPO)方案更实用、舒适且高效。赵燕等人[30]根据以往文献总结了 EPO 的用法, 在骨科手术中为了达到治疗效果及减少不良反应大多数研究倾向于在手术前 3~4 周皮下给予 30,000~40,000 IU/w (约 600 IU/kg 左右)。据最新围术期贫血诊治专家共识[31]关节置换中 EPO 的用法用量及疗程推荐: ① 术前贫血: a) 门诊治疗: 术前 21、14、7 d 以及手术当日应用 EPO 4 万 IU/d, 皮下注射或静脉注射; b) 住院治疗: 术前 5~7 d 至术后 3~5 d 应用 EPO 1 万 IU/d, 连用 8~12 d, 皮下注射或静脉注射。② 术后贫血: 术后贫血患者继续使用 EPO 治疗可有效改善贫血。建议术后 Hb < 95 g/L 患者于术后第 1 日开始应用 EPO 1 万 IU/d, 连用 5~7 d, 皮下注射或静脉注射, 同时建议联合使用铁剂。

在注射方法上, 目前静脉内(iv)和皮下(sc)使用 EPO 均可有效改善贫血, 而与静脉注射治疗相关的患者相比, 皮下注射治疗对患者的临床结果更有利[32]。但是值得注意的是, 梅艳等[33]针对 52 例血液透析患者使用此两种方式给予 EPO, 却得出静脉注射或皮下注射 EPO 均可改善血液透析患者的贫血, 但静脉注射 EPO 纠正贫血的效果优于皮下注射的结论。就目前来说, 在关节置换手术中围术期贫血诊治专家共识[31]以及临床医师皆倾向于使用皮下注射。

4. 不良反应

相关研究报道使用 EPO 导致相关的轻微不良反应包括恶心、发热、头痛、全身无力、骨折和浅表性静脉炎。Buljan 等人[29]发现, 在接受 EPO 治疗的患者中, 有 6.5%出现恶心, 4.9%出现头痛。在 Jang

等人[34]的一项研究中, 1例患者报告在首次使用 rhEPO 后出现轻度头痛, 另 1例患者出现全身无力。Schreiber [35]等人指出, rhEPO 组的眩晕和高血压发作略高, 但这没有统计学意义。Suresh 等[36]研究表明 EPO 治疗是血液透析患者髌部骨折的独立危险因素, 并支持 EPO 治疗可能导致近几十年来这些患者骨折发生率变化趋势的结论。

目前, 多项研究证实了使用 EPO 会造成轻微的不良事件。但是相对于这些轻微不良反应, 在关节置换手术中, 我们更加关注的是使用 EPO 改善贫血是否会增加下肢静脉血栓形成的发生率。近年来, 少数学者认为使用 EPO 会增加下肢静脉血栓形成的几率。杨天翔[37]等研究表明术前贫血会导致 TKA 患者围术期总失血量及隐形失血量增加, 术后输血率及术后 DVT 发生率提高, 延长住院时间。Cariou 等人[38]在对 476 例患者的研究中观察到, 与对照组相比, 接受高剂量(患者在前 48 小时接受 5 次间隔 12 小时的静脉注射, 每次 4 万单位, 最大剂量为 20 万单位) EPO 治疗的患者发生血栓并发症的频率更高。同样, Aydin 等人[39]对 92 例患者进行的临床随机试验中连续 3 天静脉注射高剂量 EPO (每天 33,000 IU, 共 100,000 IU)后, 也得出了使用 EPO 显著增加了 1 个月和 1 年血栓事件的风险的结论。对此, 众多学者提出疑问, 血栓形成是否与 EPO 使用的高剂量有关? 然而, 有更多的学者却秉持相反意见, Doutsch 等人[40]发现, 与对照组相比, 接受 40,000~80,000 IU 的患者在全膝关节置换术后预后有所改善, 且明显的不良事件没有增加。同样, Ruan 等[41]就接受全髌关节置换术的 152 例患者术后给予 rHu-EPO 皮下注射 10,000 IU, 得出术后使用 rHu-EPO 和补铁可以改善贫血相关参数并减少 THA 后对同种异体输血(ABT)的需求, 而不会增加短期静脉血栓的风险的结论。Hemani 等人[42]报道认为术前对正常患者可给予低剂量 EPO (300~500 IU/kg), 不会增加不良事件的风险。Cho 等[22]研究也表明术前使用促红细胞生成素不会显著增加血栓栓塞并发症的风险。Aksoy 等[43]发现, 术前接受 300 IU/kgEPO (共 4 剂)的患者全髌关节置换术后预后改善, 未报告任何并发症。此外, 盛小燕等[44]就 129 例人工关节置换患者进行血栓事件的回顾性分析得出膝关节置换术后血栓事件的主要危险因素是肥胖、糖尿病和高龄的结论, 其中并不包括 EPO 的使用。

综上, EPO 的使用对不良事件发生率有一定影响, 但目前尚缺少更多高质量的证据支持。而对于在全髌、膝关节置换围手术期使用 EPO, 大多数学者认为其不会增加患者下肢静脉血栓形成的风险。然而不良事件的发生率是否与 EPO 用法用量、其他因素有关仍需大量临床实验、高质量的对照研究进一步确认。

5. 成本效益

一直以来, 较高的价格一直是限制 EPO 广泛使用的一个重要因素。不同学者对其使用的成本效益看法也不同。对于择期关节置换的患者来说, Tomeczowski 等[45]通过蒙特卡罗模拟分析指出综合考虑输血的费用、处理输血相关并发症的费用以及住院天数, 使用 EPO 可能会降低综合医疗成本。Green 等[46]比较了 161 例初次全髌关节置换术(THA)和 195 例全膝关节置换术(TKA)患者的异体输血策略、自体 and 异体输血策略的总成本, 得出对于术前不愿或不能提前献血的患者, 将自体献血与 EPO 相结合的策略能最大程度地节省成本的结论。Masaracchio 等[47]的研究发现全髌关节置换术、全膝关节置换术或单髌膝关节置换术后早期开始康复与较短的 LOS、较低的总体成本相关。而 Martinez 等[48]对 302 例(初步评估)和 173 例(实施后)关节置换术的分析显示, 自体献血的处方减少了 55%。EPO 处方的比例从 6.6%上升到 17.3%。自体输血和异体输血的总体减少了 56%。浪费的自体血液单位减少了 50%, 医院费用减少了 50%, 而总体成本没有显著变化。此外, Bedair 等[5]在对 80 例 THA 和 TKA 患者的血液管理的研究中发现, 尽管 EPO 在减少输血高危患者的异体输血方面是有效的, 但其高成本使其对常规使用过于昂贵。目前, EPO 的大量生产、国内经济的快速发展、患者的购买力提高, 众多因素使 EPO 的使用率快速升高。但对于使

用 EPO 改善贫血其成本效益在血液管理策略中尚存有争议, 仍有待进一步研究。

6. 结语

近年因为 EPO 在治疗贫血方面突出优势, 吸引了众多外科医生的目光, 相关在骨科手术围手术期使用 EPO 改善贫血的文献也逐渐增多。就其有效性而言, 主流观点认为该方法能有效降低术后贫血发生率、异体输血率、传染病发生率等。而使用 EPO 的成本效益, 众多报道目前结论各异, 部分学者认为其能缩短患者住院时间、住院费用, 但骨科手术的围手术期血液管理策略有众多方法, 其中不乏有更便宜、更具有经济效益的方法。其总体经济效益目前尚存有争议仍需大量临床实验、高质量的对照研究进一步确认。目前, EPO 在全髋、膝关节置换围手术期治疗贫血的使用方法主要为静脉注射及皮下注射, 多数研究表明皮下注射更有优势, 但使用剂量及频次的不同, 在不影响改善贫血效果的情况下是否可有效减少相关并发症, 特别是下肢静脉血栓, 还需进一步研究。

参考文献

- [1] Sigismund, L., Rüdiger, K., Christian, V.H., *et al.* (2015) PREPARE: The Prevalence of Perioperative Anaemia and Need for Patient Blood Management in Elective Orthopaedic Surgery: A Multicentre, Observational Study. *European Journal of Anaesthesiology*, **32**, 160-167. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000202>
- [2] Jeffrey, J.C., Bhaveen, H.K., Kimona, I., *et al.* (2013) Preoperative Blood Management Strategies for Total Hip Arthroplasty. *Surgical Technology International*, **23**, 261-266.
- [3] Kim, J.L., Park, J.H., Han, S.B., Cho, I.L.Y. and Jang, K.M. (2017) Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *The Journal of Arthroplasty*, **32**, 320-325. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.08.026>
- [4] Lin, J., Wang, C., Liu, J.T., *et al.* (2021) Prevalence and Intervention of Preoperative Anemia in Chinese Adults: A Retrospective Cross-Sectional Study Based on National Preoperative Anemia Database. *eClinicalMedicine*, **36**, Article ID: 100894. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100894>
- [5] Hany, B., Judy, Y., Maureen, K.D., *et al.* (2015) Preoperative Erythropoietin A Reduces Postoperative Transfusions in THA and TKA But May Not Be Cost-Effective. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **473**, 590-596. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3819-z>
- [6] Kimáková, P., Solár, P., Solárová, Z., Komel, R. and Debeljak, N. (2017) Erythropoietin and Its Angiogenic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 1519-1519. <https://doi.org/10.3390/ijms18071519>
- [7] 刁乃成, 郭艾, 杨波, 等. 重组人促红细胞生成素在人工全膝关节置换术围术期的应用研究[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2017, 10(5): 396-399.
- [8] Patel, A., Pavlou, G., Mújica-Mota, R.E. and Toms, A.D. (2015) The Epidemiology of Revision Total Knee and Hip Arthroplasty in England and Wales: A Comparative Analysis with Projections for the United States. A Study Using the National Joint Registry Dataset. *The Bone & Joint Journal*, **97-B**, 1076-1081. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B8.35170>
- [9] 李璐兵, 韩然, 王雪, 等. 重组人红细胞生成素联合铁剂治疗在髌膝关节置换术贫血患者中的应用研究[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(10): 898-901, 951. <https://doi.org/10.13795/j.cnki.sgkz.2016.10.009>
- [10] 韩天江, 朱宗龙, 王继雄. 重组人红细胞生成素联合铁剂治疗在初次髋、膝关节置换术贫血患者中的有效性及安全性分析[J]. 智慧健康, 2023, 9(16): 161-164. <https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.16.039>
- [11] 赵春辉, 杜胜杰, 韦标方. 促红细胞生成素和铁剂在激素性股骨头坏死全髋关节置换术中的应用研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(4): 1844-1851.
- [12] 杨健齐, 杨林, 李世渊, 等. 重组人促红细胞生成素联合铁剂治疗在初次膝关节置换术贫血患者中的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(16): 44-46. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.16.016>
- [13] 亚力坤·玉苏甫. 围手术期促红细胞生成素联合铁剂“红细胞动员”对 TKA 患者术后贫血及预后的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2023. <https://doi.org/10.27014/d.cnki.gdnau.2021.004354>
- [14] Lutz, K., Christian, V.H., Anne, H., *et al.* (2020) Erythropoietin plus Iron Versus Control Treatment Including Placebo or Iron for Preoperative Anaemic Adults Undergoing Non-Cardiac Surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD012451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012451.pub2>

- [15] Russell, L.B., Bryan, H., Benjamin, S., *et al.* (2014) Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **22**, 361-371. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-06-361>
- [16] Dinesh, J.K., Nicole, R.G., John, H., *et al.* (2019) Preoperative Blood Management Strategy for Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Journal for Healthcare Quality*, **41**, 376-383. <https://doi.org/10.1097/JHQ.000000000000207>
- [17] Li, Y., Yin, P.B., Lv, H.C., *et al.* (2018) A Meta-Analysis and Systematic Review Evaluating the Use of Erythropoietin in Total Hip and Knee Arthroplasty. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **14**, 1191-1204. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S159134>
- [18] Philippe, B., Caroline, M., Mathieu, P., *et al.* (2020) Preoperative Erythropoietin within a Patient Blood Management Program Decreases Both Blood Transfusion and Postoperative Anemia: A Prospective Observational Study. *Transfusion*, **60**, 1732-1740. <https://doi.org/10.1111/trf.15900>
- [19] 安帅, 李佳义, 李征, 等. 促红细胞生成素对不同年龄关节置换患者围术期贫血的影响[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(8): 688-692. <https://doi.org/10.13795/j.cnki.sgkz.2020.08.004>
- [20] 王白成, 陶可, 林剑浩, 等. 促红细胞生成剂在关节置换术中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(21): 1969-1973.
- [21] Emmanuel, R., Alexandra, S., Emmanuel, S., Laurent, H. and Sigismond, L. (2017) Patient Blood Management in Major Orthopedic Surgery: Less Erythropoietin and More Iron? *Anesthesia and Analgesia*, **125**, 1597-1599. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002086>
- [22] Brian, C.C., Jessica, S., Andres, Z.V., *et al.* (2019) Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia and Analgesia*, **128**, 981-992. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004005>
- [23] Jeffrey, L., Gregory, A., Richard, T., *et al.* (2015) Practice guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*, **122**, 241-275. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000463>
- [24] 张磊, 郑连杰, 杨梁, 等. 重组人促红细胞生成素短期快速应用对同期双侧全膝关节置换术围手术期输血的影响[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(6): 570-574, 579.
- [25] Martina, H., Hans, G., Bettina, H.E., *et al.* (2018) The Efficacy of Pre-Operative Preparation with Intravenous Iron and/or Erythropoietin in Anaemic Patients Undergoing Orthopaedic Surgery: An Observational Study. *European Journal of Anaesthesiology*, **35**, 289-297. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000752>
- [26] 曾伟南, 杨静, 沈彬, 等. 华西医院骨科关节置换术加速康复围手术期血液管理临床实践及成效[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(9): 1175-1180.
- [27] French, C. (2018) Erythropoietin in Critical Illness and Trauma. *Critical Care Clinics*, **35**, 277-287. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.015>
- [28] 亚力坤·玉苏甫, 耿锐, 吴飞, 等. 全髋、膝关节置换术围手术期血液管理研究进展[J]. 骨科临床与研究杂志, 2021, 6(3): 184-192. <https://doi.org/10.19548/j.2096-269x.2021.03.012>
- [29] Melita, B., Damir, N., Branka, G.C., *et al.* (2012) Two Different Dosing Regimens of Human Recombinant Erythropoietin β during Preoperative Autologous Blood Donation in Patients Having Hip Arthroplasty. *International Orthopaedics*, **36**, 703-709. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1367-7>
- [30] Zhao, Y., Jiang, C., Peng, H.M., *et al.* (2016) The Effectiveness and Safety of Preoperative Use of Erythropoietin in Patients Scheduled for Total Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*, **95**, e4122. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004122>
- [31] 周宗科, 翁习生, 向兵, 等. 中国髋、膝关节置换术加速康复——围术期贫血诊治专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2016, 9(1): 10-15.
- [32] Daniel, G.W., Elizabeth, C.W., Andrew, S.N., *et al.* (2015) Association of Erythropoietin Dose and Route of Administration with Clinical Outcomes for Patients on Hemodialysis in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 1822-1830. <https://doi.org/10.2215/CJN.01590215>
- [33] 梅艳, 潘赛, 朱晗玉, 等. 促红细胞生成素不同给药方式与血液透析患者贫血治疗效果的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(8): 806-808. <https://doi.org/10.13507/j.issn.1674-3474.2018.08.024>
- [34] Jang, W., Park, J., Shin, K.J., *et al.* (2014) Safety and Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin Treatment of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, **337**, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.015>
- [35] Schreiber, K., Magyari, M., Sellebjerg, F., *et al.* (2017) High-Dose Erythropoietin in Patients with Progressive Multiple Sclerosis: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Multiple Sclerosis Journal*, **23**, 675-685. <https://doi.org/10.1177/1352458516661048>

- [36] Sukanya, S., Elizabeth, C.W., Daniel, G.W., *et al.* (2021) Erythropoietin Treatment and the Risk of Hip Fractures in Hemodialysis Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 1211-1219. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4297>
- [37] 杨天翔, 续量, 张晋宁, 等. 术前贫血对单侧人工全膝关节置换术患者围术期失血量及深静脉血栓的影响[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(2): 155-158.
- [38] Cariou, A., Deye, N., Vivien, B., *et al.* (2016) Early High-Dose Erythropoietin Therapy after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.040>
- [39] Aydin, Z., Mallat, M.J.K., Schaapherder, A.F.M., *et al.* (2012) Randomized Trial of Short-Course High-Dose Erythropoietin in Donation after Cardiac Death Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **12**, 1793-1800. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04019.x>
- [40] Allen, D., Janice, S. and Randall, E.M. (2006) Preoperative Epoetin Alfa vs Autologous Blood Donation in Primary Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **21**, 628-635. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.12.002>
- [41] Ruan, R.X., Bai, C.W., Zhang, L., *et al.* (2020) Does Subcutaneous Administration of Recombinant Human Erythropoietin Increase Thrombotic Events in Total Hip Arthroplasty? A Prospective Thrombelastography Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **15**, Article No. 546. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02083-w>
- [42] Hemani, S., Lane, O., Agarwal, S., Yu, S.P. and Woodbury, A. (2021) Systematic Review of Erythropoietin (EPO) for Neuroprotection in Human Studies. *Neurochemical Research*, **46**, 732-739. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03242-z>
- [43] Aksoy, M.C. and Tokgozoglu, A.M. (2001) Erythropoietin for Autologous Blood Donation in Total Hip Arthroplasty Patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, **121**, 162-165. <https://doi.org/10.1007/s004020000197>
- [44] 盛小燕, 秦钰莹, 黎赛, 等. 膝关节置换术后患者血栓性事件相关性因素分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(15): 1354-1357.
- [45] Tomeczkowski, J., Stern, S., Müller, A. and von Heymann, C. (2017) Potential Cost Saving of Epoetin Alfa in Elective Hip or Knee Surgery Due to Reduction in Blood Transfusions and Their Side Effects: A Discrete-Event Simulation Model. *PLOS ONE*, **8**, e72949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072949>
- [46] Green, W.S., Toy, P. and Kevin, J. (2008) Cost Minimization Analysis of Preoperative Erythropoietin vs Autologous and Allogeneic Blood Donation in Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **25**, 93-96. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2008.10.005>
- [47] Masaracchio, M.M., Hanney, W.J., Liu, X.L., Kolber, M. and Kirker, K. (2017) Timing of Rehabilitation on Length of Stay and Cost in Patients with Hip or Knee Joint Arthroplasty: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0178295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178295>
- [48] Martinez, V., Monsaingeon-Lion, A., Cherif, K., *et al.* (2007) Transfusion Strategy for Primary Knee and Hip Arthroplasty: Impact of an Algorithm to Lower Transfusion Rates and Hospital Costs. *British Journal of Anaesthesia*, **99**, 794-800. <https://doi.org/10.1093/bja/aem266>