

不同剂量氨甲环酸对单纯脊柱融合矫形手术患者出血量及安全性的影响

杨秀美 万林骏 万晓红

昆明医科大学第二附属医院重症医学科, 云南昆明 650000

通信作者: 万晓红, Email: 13888586162@163.com

【摘要】目的 观察不同剂量氨甲环酸(TXA)对单纯脊柱融合矫形手术患者出血量及安全性的影响。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2016年1月至2017年12月在昆明医科大学第二附属医院行单纯脊柱融合矫形手术的病例资料(58例),按术中TXA给药剂量分为大剂量TXA组(100 mg/kg 负荷量、维持量 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 32例)及小剂量组(10 mg/kg 负荷量、维持量 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 26例)。收集两组患者术中出血量、术中出血比例、术中输血量、术后1 d引流量、术后输血比例、术后TXA继续使用情况,以及术前及术后1 d血清肌酐(SCr)、D-二聚体、序贯器官衰竭评分(SOFA)等临床资料,并分析术后及出院后28 d并发症发生情况。**结果** 大剂量TXA组与小剂量TXA组比较,患者术中出血量(mL : 467.2 ± 362.0 比 445.0 ± 255.9)、出血比例[(16.9 ± 11.7)% 比 (19.0 ± 10.6)%]、术中输血量(mL : 421.90 ± 94.80 比 561.90 ± 111.06)、术后1 d引流量(mL : 287.3 ± 163.0 比 325.2 ± 155.5)、术后1 d输血比例[9.4% ($3/32$) 比 3.8% ($1/26$)]及继续使用TXA比例[37.5% ($12/32$) 比 57.7% ($15/26$)]差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组术后SOFA评分均较术前明显升高[大剂量TXA组(分): 2.22 ± 1.31 比 0.47 ± 0.11 , 小剂量TXA组(分): 2.85 ± 1.49 比 0.35 ± 0.09],但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。大剂量TXA组手术前后SCr比较差异无统计学意义($\mu\text{mol/L}$: 52.0 ± 15.7 比 50.6 ± 13.5 , $P>0.05$);小剂量TXA组术后SCr较术前明显升高($\mu\text{mol/L}$: 51.3 ± 13.5 比 46.2 ± 15.0 , $P<0.05$),但治疗后两组间SCr水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。大剂量TXA组D-二聚体 $=0\text{ mg/L}$ 和 $<0.19\text{ mg/L}$ 的患者比例高于小剂量TXA组[分别为 21.9% ($7/32$) 比 15.4% ($4/26$) 和 12.5% ($4/32$) 比 0 ($0/26$)],但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未出现肾损伤、深静脉血栓、肺栓塞、癫痫等并发症。**结论** 单纯脊柱融合矫形手术中使用大剂量或小剂量TXA在减少患者术中和术后出血量及输血量方面无明显差异,在此类手术中推荐使用小剂量TXA。

【关键词】 脊柱矫形; 氨甲环酸; 出血; 剂量; 安全性

基金项目: 云南省卫生科技计划项目(2014NS120)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.026

Effects of different doses of tranexamic acid on bleeding volume and safety of simple scoliosis corrective operation Yang Xiumei, Wan Linjun, Wan Xiaohong

Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China

Corresponding author: Wan Xiaohong, Email: 13888586162@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of different doses of tranexamic acid (TXA) on bleeding volume and safety for patients undergoing simple scoliosis corrective operation. **Methods** A retrospective study was conducted, 58 patients who had undergone simple scoliosis orthopaedic operation admitted to the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2016 to December 2017 were enrolled, and they were divided into a high TXA dose group (100 mg/kg load dose and then maintaining dose $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 32 cases) and a low TXA dose group (10 mg/kg load dose and then maintaining dose $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 26 cases) according to the different TXA dosages used in the operation. The clinical data of intra-operative blood loss volume, intra-operative bleeding ratio, intra-operative volume of blood transfusion, wound drainage volume on the postoperative first day, blood transfusion percentage, postoperative continual use of TXA situation, the levels of creatinine (SCr), D-dimer, sequential organ failure assessment (SOFA) score, etc. on the day before operation and on the first day after operation were collected, and the postoperative and 28-day post-discharge complications in the two groups were analyzed. **Results** There were no statistical significant differences in intra-operative blood loss volume (mL : 467.2 ± 362.0 vs. 445.0 ± 255.9), bleeding ratio [(16.9 ± 11.7)% vs. (19.0 ± 10.6)%], intra-operative blood transfusion (mL : 421.90 ± 94.80 vs. 561.90 ± 111.06), wound drainage volume on the postoperative first day (mL : 287.3 ± 163.0 vs. 325.2 ± 155.5), blood transfusion percentage [9.4% ($3/32$) vs. 3.8% ($1/26$)] and proportion of continual use of TXA [37.5% ($12/32$) vs. 57.7% ($15/26$)] between high dose TXA group and small dose TXA group (all $P > 0.05$). After operation, the SOFA scores of the two groups were significantly higher than those before operation (high dose TXA group: 2.22 ± 1.31 vs. 0.47 ± 0.11 , low dose TXA group: 2.85 ± 1.49 vs. 0.35 ± 0.09), but there was no statistical significant difference between the two groups ($P > 0.05$). No statistical significant difference in the level of SCr before and after operation in high dose TXA group was seen ($\mu\text{mol/L}$: 52.0 ± 15.7 vs. 50.6 ± 13.5 , $P > 0.05$); the postoperative SCr level was significantly higher than that before operation in low dose TXA group ($\mu\text{mol/L}$: 51.3 ± 13.5 vs. 46.2 ± 15.0 , $P < 0.05$), but there was no statistical significant

difference in SCr level between the two groups after treatment ($P > 0.05$). The proportions of patients with D-dimer = 0 mg/L and < 0.19 mg/L in high dose TXA group were higher than those in low dose TXA group [21.9% (7/32) vs. 15.4% (4/26) and 12.5% (4/32) vs. 0 (0/26), respectively], but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). No complications such as kidney injury, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, epilepsy, etc were found in either group. **Conclusions** There were no significant differences between the use of high-dose and low-dose TXA in the reduction of intra-operative and postoperative bleeding volume and transfusion volume in patients undergoing simple scoliosis corrective operation. Therefore, the low dose TXA is recommended to be used in such procedure.

【Key words】 Spinal column orthopaedics; Tranexamic acid; Bleeding; Dosage; Safety

Fund program: Medical and Health Science and Technology Program of Yunnan Province of China (2014NS120)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.026

如何减少术中出血量一直以来都是人们关注的焦点,难以控制的出血是导致 50% 创伤患者 24 h 内死亡的主要原因^[1]。近年来研究表明,创伤(大手术)早期发生的出血与创伤所诱发的纤溶功能亢进有关,抗纤溶药物氨甲环酸(TXA)的应用解决了这一难题。既往研究显示, TXA 能减少脊柱术中出血量及输血量已达成共识,但关于 TXA 的最佳有效剂量一直在探索中,不同脊柱矫形手术方式的出血量不同,在使用剂量的推荐上也应该有所不同。欧洲多发创伤出血管理指南推荐对于出血患者 TXA 的使用剂量为 2 g^[2],在临床实际工作中 TXA 应用于脊柱矫形手术的剂量远远大于 2 g。本研究通过观察两种剂量 TXA 对单纯脊柱融合矫形手术患者术中出血量、输血量等的影响,探讨不同剂量 TXA 的相关风险,为临床选择用药剂量提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,收集 2016 年 1 月至 2017 年 12 月入住昆明医科大学第二附属医院骨科行脊柱融合矫形手术 58 例患者的病例资料。患者术前双下肢超声检查均无静脉血栓形成和凝血功能异常,手术不涉及椎体切除,均为行单纯椎体融合术的患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,并经本院伦理委员会批准,患者或家属对手术知情同意并签署知情同意书。

1.3 分组及处理:58 例患者按术中 TXA 给药剂量分为两组。大剂量 TXA 组(32 例):切开皮肤前 30 min 内静脉泵注 100 mg/kg 负荷量的 TXA 后,持续 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 泵注至手术结束;小剂量 TXA 组(26 例):切开皮肤前 30 min 内静脉泵注 10 mg/kg 负荷量的 TXA 后,以 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注至手

术结束。两组患者均为全麻,由同一位主刀医师完成操作。两组患者术后送入重症医学科(ICU)观察,若引流量在术后 1 h > 100 mL 则追加 1 g TXA。

1.4 指标收集:收集患者性别、年龄、体质量、手术时间、预计血容量(12 岁以下患者按体质量的 8% 计算,12 岁及以上患者按体质量的 7% 计算)、融合节段、术前及术后 1 d 序贯器官衰竭评分(SOFA)和术中出血量、出血比例(术中出血量/预计血容量的百分比)、术中输血量、术后 1 d 引流量、术后 1 d 输血制品及使用 TXA 比例;以及术前及术后 1 d 血清肌酐(SCr)、D-二聚体;术后深静脉血栓、肺栓塞、急性肾损伤(AKI)、癫痫等并发症发生情况。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用重复设计的方差分析;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较(表 1):58 例患者中男性 20 例,女性 38 例;年龄 2~33 岁,平均(16.4 ± 9.0)岁。患者均行一期单纯脊柱矫形融合手术。两组患者性别、年龄、体质量、手术时间、预计血容量、融合节段和术前 SOFA 评分、SCr 等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

2.2 两组患者术中出血量、出血比例、术中输血量、术后 1 d 引流量及术后使用 TXA 和血制品比例比较(表 2):两组患者术中出血量、出血比例、术中输血量、术后 1 d 引流量及术后使用 TXA 和血制品比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 不同给药方案两组单纯脊柱融合矫形手术患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	手术时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	预计血容量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	融合节段 (个, $\bar{x} \pm s$)	术前 SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	术前 SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性							
大剂量 TXA 组	32	10	22	14.2 ± 5.9	40.2 ± 14.2	5.4 ± 1.4	$2\ 813.1 \pm 996.0$	8.2 ± 3.2	0.47 ± 0.11	50.6 ± 13.5
小剂量 TXA 组	26	10	16	11.8 ± 4.1	35.3 ± 13.5	6.1 ± 2.2	$2\ 474.2 \pm 943.3$	9.3 ± 3.5	0.35 ± 0.09	46.2 ± 15.0

表 2 不同给药方案两组单纯脊柱融合矫形手术患者术中出血量、出血比例、输血量及术后 1 d 引流量、术后使用 TXA 及输注血制品情况比较

组别	例数 (例)	术中出血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	出血比例 (% , $\bar{x} \pm s$)	术中输血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	术后 1 d 引流量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	术后使用 TXA [% (例)]	术后输注血制品 [% (例)]
大剂量 TXA 组	32	467.2 ± 362.0	16.9 ± 11.7	421.80 ± 94.80	287.3 ± 163.0	37.5 (12)	9.4 (3)
小剂量 TXA 组	26	445.0 ± 255.9	19.0 ± 10.6	561.90 ± 111.06	325.2 ± 155.5	57.7 (15)	3.8 (1)

2.3 两组患者术前及术后 1 d SOFA 评分、SCr 比较 (表 3): 两组患者术后 1 d SOFA 评分均较术前明显升高 (均 $P < 0.05$), 两组术后 1 d SOFA 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 大剂量 TXA 组患者术后 1 d SCr 与术前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但术后 1 d 小剂量组 SCr 明显高于术前, 两组术后 1 d SCr 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 不同给药方案两组单纯脊柱融合矫形手术患者术前及术后 1 d SOFA 评分、SCr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SOFA (分)	
		术前	术后 1 d
大剂量 TXA 组	32	0.47 ± 0.11	2.22 ± 1.31 ^a
小剂量 TXA 组	26	0.35 ± 0.09	2.85 ± 1.49 ^a

组别	例数 (例)	SCr (μmol/L)	
		术前	术后 1 d
大剂量 TXA 组	32	50.6 ± 13.5	52.0 ± 15.7
小剂量 TXA 组	26	46.2 ± 15.0	51.3 ± 13.5 ^a

注: 与术前比较, ^a $P < 0.05$

2.4 两组术后 1 d 不同 D-二聚体水平患者比例比较 (表 4): 大剂量 TXA 组 D-二聚体 = 0 mg/L 和 D-二聚体 < 0.19 mg/L 的比例均高于小剂量 TXA 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 不同给药方案两组单纯脊柱融合矫形手术患者术后 1 d 不同 D-二聚体水平患者比例比较

组别	例数 (例)	D-二聚体 [% (例)]			χ^2 值	P 值
		0 mg/L	< 0.19 mg/L	> 0.19 mg/L		
大剂量 TXA 组	32	21.9 (7)	12.5 (4)	65.6 (21)	4.266	0.118
小剂量 TXA 组	26	15.4 (4)	0 (0)	84.6 (22)		

注: 0.19 为本院凝血指标异常的界定值

2.5 并发症及预后: 两组患者在术后 1 d、7 d 以及出院后 28 d 内随访均未发现有临床症状的血栓栓塞性疾病 (包括深静脉血栓、肺栓塞), 无肾功能损害及癫痫等并发症, 无患者死亡。

3 讨论

创伤患者常伴随大量失血, 住院创伤出血患者中有 1/3 伴创伤性凝血病, 与同类无创伤性凝血病患者比较, 其多器官功能障碍综合征 (MODS) 的发生率和病死率均明显增加^[1]。近年来, 广大医务工作者通过对凝血功能的重新解读认识到, 大量失血

中约有 30% 的患者与手术创伤及创伤所诱发的纤溶功能亢进有关^[3]。凝血因子的缺失和纤溶亢进可能是造成脊柱手术出现术中大出血两个最重要的原因^[4]。早期抑制异常的纤溶亢进状态对改善患者凝血功能, 减少出血至关重要。TXA 是目前临床应用最为广泛的抗纤溶药物。

近年来, TXA 被广泛应用在关节置换^[5]、脊柱矫形等创伤出血围术期, 其血液保护作用已十分明确, 但关于 TXA 的用药剂量、用药方式尚无统一论, 探讨 TXA 的用药剂量及方式已成为当前医学界的研究热点。对于脊柱术中 TXA 的用药剂量指南并无推荐意见, 目前较为公认的给药方法为 100 mg/kg 负荷量后 10 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 的维持量, 疗效较为肯定, 且研究均为预防用药。Shapiro 等^[6]在脊柱侧凸融合术中设计 TXA 组与生理盐水对照组, TXA 组切开皮肤前 15 min 内静脉滴注 100 mg/kg 负荷量后以 10 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续泵入至手术结束, 结果显示, TXA 组出血量及输血量较生理盐水对照组分别减少了 42%、46%。Sethna 等^[7]使用 100 mg/kg 负荷量及 10 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持量的 TXA, 结果显示, 大剂量 TXA 组脊柱矫形手术患者出血量较生理盐水对照组明显减少, 但不能有效减少术中输血量。解京明等^[8]比较脊柱矫形术中大剂量 TXA 治疗方案组与生理盐水对照组失血量的差异, 结果显示, 大剂量 TXA 能使经后路全脊椎切除术 (PVCr) 患者术中失血量减少 57.4%, 单纯脊柱矫形融合术患者的失血量减少 39.8%。

然而脊柱矫形手术是分类别的, PVCr 因涉及椎体切除, 理论上出血量多, 大剂量 TXA 疗效较为肯定, 但针对单纯脊柱融合术, 因不涉及椎体切除, 出血量明显减少, 延用大剂量 TXA 方案是否恰当值得探讨。

本研究回顾性分析了单纯脊柱融合矫形这一类手术患者的临床资料, 在主刀医生固定、手术方式统一, 融合椎体节段、手术时间等基本资料相似的情况下进行比较分析, 结果显示, 大剂量 TXA 组与小剂量 TXA 组患者的术中出血量、出血比例、术中输血量、术后 1 d 引流量、术后 1 d 输血比例及术后

继续使用 TXA 比例比较差异均无统计学意义。因此对于单纯脊柱融合手术患者给予 10 mg/kg 负荷量后以 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的维持量持续泵入可作为有效剂量推荐。

TXA 作为抗纤溶药物,理论上由于血栓裂解缓慢,可能有增加血栓形成的风险,使用 TXA 后是否会增加血栓栓塞性疾病风险一直以来都是临床关注的焦点,目前大多数临床随机对照研究多支持小剂量 TXA 不会增加术后血栓栓塞性疾病发生的风险,大剂量 TXA 的研究相对较少。国内王超等^[9]对 TXA 用于脊柱手术止血的有效性和安全性进行的 Meta 分析得出:TXA 减少脊柱手术患者术中失血量、输血量、术后伤口引流量及输血率同时不增加血栓并发症风险。解京明等^[8]研究提示,大剂量使用 TXA 术后没有观察到肾衰竭、深静脉血栓、肺栓塞、癫痫等并发症发生。

本研究追踪所有患者术后双下肢血管超声均未发现有深静脉血栓形成,也没有临床症状的肺栓塞发生,但对患者凝血指标的分析发现:大剂量 TXA 组患者术后 1 d D-二聚体 = 0 mg/L 和 < 0.19 mg/L 的比例高于小剂量 TXA 组,虽两组差异无统计学意义,但大剂量 TXA 有降低 D-二聚体的趋势,非严重创伤患者使用大剂量 TXA,纤溶过程被过度抑制或完全抑制,造成血栓裂解延缓,对术后血栓形成高危的患者是否有利,是临床应该认真考虑的问题。目前尚没有证据支持大剂量 TXA 对这类患者有益。

术后第 2 天对大剂量 TXA 组中 D-二聚体为 0 mg/L 和 < 0.19 mg/L 的患者进行凝血指标检测,其中 4 例 D-二聚体仍为阴性,提示纤溶抑制持续至停药 24 h 后;相比较而言,小剂量 TXA 组患者 D-二聚体为 0 mg/L 和 D-二聚体 < 0.19 mg/L 的比例较低,术后第 2 天检测无 D-二聚体阴性者。从有效安全的角度探讨,在发挥相同治疗效应的前提下小剂量 TXA 给药方式可能更为安全,更值得推荐。

有研究报告, TXA 应用于脊柱手术可能会出现脑梗死、动脉血栓形成、急性肾衰竭等并发症^[10],这也警示我们在增加抗纤溶药物 TXA 剂量的同时,还需要考虑其可能引起的潜在风险。近期关于体外循环(CPB)心脏手术使用 TXA 后引起围术期癫痫发作的文献也逐渐增多,多篇研究报道了 TXA 是心脏术后癫痫发生率增高的重要原因^[11-13],对此进行的多元回归分析也显示,大剂量(>100 mg/kg) TXA 是癫痫发生率增高的重要危险因素之一^[11]。本研

究两组患者均无肾衰竭及癫痫发生。

综上所述,对于单纯脊柱矫形融合术患者,考虑到用药后的有效性和安全性, TXA 的推荐使用剂量为 10 mg/kg 负荷量后以 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的维持量持续泵注。

参考文献

- [1] Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8 724 patients [J]. *Injury*, 2007, 38 (3): 298-304. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003.
- [2] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
- [3] Kambayashi J, Sakon M, Yokota M, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery, analyzed by molecular markers [J]. *Thromb Res*, 1990, 60 (2): 157-167. DOI: 10.1016/0049-3848(90)90294-M.
- [4] 刘延军, 顾小萍, 马正良. 氨甲环酸在脊柱手术中的应用及研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20 (1): 96-100. Liu YJ, Gu XP, Ma ZL. Administration and research progress of tranexamic acid in patients undergoing major spine surgery [J]. *Chin J Clin Pharmacol Therap*, 2015, 20 (1): 96-100.
- [5] 蔡安烈, 曾伟, 袁朝晖, 等. 氨甲环酸对全髋关节置换术患者手术失血量及 D-二聚体的影响 [J]. *中国综合临床*, 2017, 33 (1): 11-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2017.01.003. Cai AL, Zeng W, Yuan ZH, et al. Effects of cyclamic acid on dynamic monitoring D-Dimer and thromboembolic prophylaxis during total hip arthroplasty [J]. *Clin Med China*, 2017, 33 (1): 11-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2017.01.003.
- [6] Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32 (20): 2278-2283. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31814cf139.
- [7] Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery [J]. *Anesthesiology*, 2005, 102 (4): 727-732. DOI: 10.1097/0000542-200504000-00006.
- [8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.01.09. Xie JM, Li T, Wang YS, et al. Efficacy and safety of high-dosage of tranexamic acid during spine correction surgery [J]. *Chin J Spine Spin Cord*, 2016, 26 (1): 48-54. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.01.09.
- [9] 王超, 张璐, 张龙, 等. 氨甲环酸用于脊柱手术的有效性和安全性 Meta 分析 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9 (6): 498-503. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2016.06-12. Wang C, Zhang L, Zhang L, et al. Efficiency and safety of tranexamic acid in spine surgery: a meta analysis [J]. *Chin J Bone Joint Surg*, 2016, 9 (6): 498-503. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2016.06-12.
- [10] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications [J]. *Drugs*, 1999, 57 (6): 1005-1032. DOI: 10.2165/00003495-199957060-00017.
- [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. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.07.085.
- [12] Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39 (5): e114-121. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.030.
- [13] Martin K, Knorr J, Breuer T, et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25 (1): 20-25. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.10.007.

(收稿日期: 2018-06-26)