

# 氨甲环酸在脊柱外科围手术期的应用进展

崔旭忠, 刘 瑞\*, 年利伟, 李屹洲

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月19日; 发布日期: 2021年11月26日

## 摘 要

脊柱外科手术创面大、手术时间长、围手术期出血量大, 大量失血使患者发生心肺相关疾病、肾衰竭和脑梗死的风险更高, 这时患者往往会输血, 然而输血就会导致输血反应、感染和凝血状况的改变, 同时输血通常还受到血液供应、潜在免疫反应风险和传染病传播的限制。目前, 氨甲环酸(Tranexamic Acid, TXA)作为抗纤维蛋白溶解药物已经被广泛应用到脊柱外科手术中, 可降低患者围手术期失血量和输血率, 然而TXA给药的途径、最佳剂量、以及安全性尚存较大争议。本篇综述总结了近年来TXA在脊柱外科围手术期的研究与应用进展。

## 关键词

氨甲环酸, 脊柱外科, 围手术期, 给药途径, 用药剂量

## Progress of Tranexamic Acid in Perioperative Spine Surgery

Xuzhong Cui, Rui Liu\*, Liwei Nian, Yizhou Li

Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot Inner Mongolia

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Nov. 19<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Spine surgery has large wounds, long operation time, and large perioperative bleeding. A large amount of blood loss puts patients at higher risk of heart and lung-related diseases, renal failure and cerebral infarction. At this time, patients often receive blood transfusions, but blood transfusions can lead to transfusion reactions, changes in infection and coagulation status, and blood transfusion is usually restricted by blood supply, potential risk of immune response, and the

\*通讯作者 Email: liuruilr666@163.com

spread of infectious diseases. Currently, Tranexamic Acid (TXA) has been widely used as an anti-fibrinolytic drug in spine surgery, which can reduce perioperative blood loss and transfusion rate. However, the route, optimal dose and safety of TXA administration remain controversial. This review summarizes the recent progress in the research and application of TXA in perioperative spine surgery.

## Keywords

Tranexamic Acid, Spine Surgery, Perioperative, Delivery Way, Dosage

Copyright © 2021 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. 概述

近几年, 微创脊柱外科手术因具有创伤小、出血量少等特点迅速发展并逐渐趋于成熟。但对于脊柱侧弯矫形术、多节段的腰椎融合术等复杂的脊柱手术仍需要开放式手术, 尽管外科技术有所改进, 但大量失血仍然是一个尚未得到很好解决的临床问题。这种情况主要是由大的手术创伤和静脉丛和骨组织损伤后难以止血引起的[1]。由于海绵状椎骨中有丰富的血液供应, 在腰椎融合手术中去除了大量骨刺以对神经系统进行减压, 因此, 平均失血量可达 800~1517 毫升[2]。围手术期失血过多会对患者预后产生负面影响。因此, 如何降低脊柱外科手术围手术期出血量引起了外科医生重视。TXA 作为抗纤维蛋白溶解药物目前已被广泛应用到脊柱外科手术当中。目前, 应用 TXA 的方式主要有静脉滴注、局部应用以及静脉联合局部用药, 但其给药途径、最佳剂量及不良反应尚有较大的争议。本文总结了近几年 TXA 的研究与应用将上述问题作一综述, 望为临床实践提供理论参考。

## 2. TXA 的作用机制

TXA 是一种人工合成抗纤维蛋白溶解药, 可在赖氨酸结合位点与纤溶酶原和纤溶酶结合形成可逆复合物, 阻抑纤溶酶、纤溶酶原和纤维蛋白的结合, 竞争性阻断有赖氨酸残基的纤维蛋白与纤溶酶重链间的相互作用[3]。通过与纤维蛋白表面的赖氨酸残基竞争来抑制纤维蛋白溶解, 从而阻断纤溶酶原和纤溶酶的相互作用以达到止血目的。此外, 有研究已经表明 TXA 不会参与激活凝血相关的级联反应, 因此使用 TXA 后不会增加血栓栓塞的风险[4]。TXA 不仅是一种抗纤溶蛋白溶解剂, 还能抑制血浆激肽产生, 激肽可能增强血管通透性引起过敏反应, 并导致炎症过程[5]。此外, 多项研究发现[3] [5] [6], TXA 还可以抑制 C3 补体激活、炎症因子(IL-6, TNF- $\alpha$ )的释放以及纤维蛋白降解产物的分解, 从而减轻术区切口的炎症与水肿, 使患者术后疼痛程度得以减轻。

大量研究显示, TXA 在单次剂量静脉用药后 30 min 即可达到血浆峰值浓度, 在人体内的半衰期为 80~120 min, 其主要经过肾脏代谢, 1 h 代谢率约为 30%, 3 h 代谢率约为 45%, 24 h 代谢率约为 90%。TXA 在单次剂量用药后的抗纤溶作用可以维持 7~8 h, 当静脉滴注剂量为 15 mg/kg 时, 其有效血药浓度的持续时间和有效的抗纤溶作用可维持约 16 h, 即有效的抗纤溶作用可在用药后的 16 h 内发挥[7]。综上所述, 只有使患者体内的 TXA 达到并维持在有效浓度时, 才能发挥出有效的抗纤溶作用, 从而达到最佳的止血效果。

### 3. TXA 的给药途径

#### 3.1. 静脉滴注

静脉滴注 TXA 可使其快速达到并维持在有效浓度, 因此, 静脉滴注目前是 TXA 的主要给药途径。多项研究表明, 静脉注射 TXA 可在各种手术中将输血率降低高达 38% [8] [9]。Sun 等[10]在脊柱手术开始前 30 min 预防性静脉滴注 TXA, 证明了静脉滴注 TXA 可减少患者围手术期出血量, 对于多节段脊柱手术减少的尤为显著。He 等[11]在术前术中通过总剂量 15 mg/kg 的滴注证明了 TXA 可显著降低脊柱手术患者术中出血量, 同时证明了 TXA 静脉给药是安全有效的。Wang 等[5]发现: 双剂量方案(在手术开始前 5 min 静脉滴注 TXA 20 mg/kg, 16 h 后再次等剂量滴注)可能会达到更好的止血效果, 缓解术后炎症反应, 且不增加并发症风险。Kang 等[12]认为术前 2~4 周静脉补充铁剂配合术中静脉滴注 TXA 似乎是脊柱融合术患者避免输血的最好策略。然而 Larson 等[13]通过术中术后静脉滴注 TXA 总结出 TXA 与平均手术时间和术后总引流量相关, 并未发现静脉滴注 TXA 会降低术中出血量, 他们认为这很可能是因为术中出血量的值测量不精确造成的。因此, 术前、中、后以及各个时间段静脉滴注 TXA 均可降低脊柱外科围手术期出血量, 多项研究已表明, 在手术开始后纤溶系统立即被激活, 因此, 应在手术开始前静脉滴注 TXA。目前, 静脉滴注 TXA 仍是给药的主流, 是否还有更有效、更安全的给药途径仍在探索。

#### 3.2. 局部应用

静脉滴注 TXA 目前是脊柱外科手术的主要给药途径, 但静脉滴注作用于全身可能会导致深静脉血栓形成(DVT)、肺栓塞(PE)和心肌梗塞等不良反应, 对有血栓病史的患者更是如此, 静脉滴注 TXA 的安全性也因此有较大的争议, 而且人们普遍认为, 静脉滴注的 TXA 只有一小部分到达手术部位。局部应用 TXA 是静脉滴注的替代方案, 可在手术部位达到较高的药物浓度, 减少全身吸收, 降低了不良反应的发生, 且不会增加手术部位感染的风险[14]。Liang 等[15]在手术结束时通过引流管逆行向手术部位注射 1 g TXA 后夹闭引流管 1 h 观察结果, 发现局部应用 TXA 可显著降低术后总出血量, 且不影响患者的凝血功能。Xu 等[16]在手术结束时将 1 g TXA 浸泡在手术部位 5 min, 发现局部应用 TXA 可减少腰椎后路融合术中的隐性失血。一项 Meta 分析[17]也证实了上述的结论, 即局部应用 TXA 可显著减少术后引流和隐性失血。值得注意的是, 近年来, 在微创脊柱外科手术领域也有局部应用 TXA 的报道, Mallepally 等[18]在暴露后、减压后和伤口闭合前, 用 TXA (1g TXA 溶解于 100 mL 生理盐水)浸泡伤口表面 3 min, 发现局部 TXA 是一种可行的、经济有效的方法, 可以减少脊柱手术围手术期的出血量, 同时可以减少并发症的发生。局部应用 TXA 在出血部位提供了最大的 TXA 浓度, 而 TXA 的全身暴露最小, 因此降低了血栓栓塞并发症和神经毒性的潜在风险[19] [20] [21]。然而, 近年来局部应用 TXA 的主要是在手术结束时, 这对术中的出血量没有很好的控制, 若术中多次局部应用 TXA 又增加了手术时间, 因此, 对于脊柱外科手术中局部用药以及与静脉给药效果的对比的研究仍处于欠缺阶段。

#### 3.3. 静脉滴注联合局部应用

由于脊柱外科手术出血量大, 使用单一的止血方法较难达到预期效果, 如果单纯的增加静脉滴注的剂量, 可能会增加血栓、癫痫等风险, 所以联合用药的方案也逐渐开始探讨, 目前, 关于 TXA 静脉和局部联合用药的相关文献资料较少。Zhang 等[22]等在手术开始前 15 min 静脉滴注 1 g TXA 联合缝合前用 1g TXA 浸泡伤口 5 min 后发现联合应用 TXA 可显著降低围手术期总失血量、引流量和隐性失血量。Li 等[23]在手术开始前 1 h 静脉滴注 15 mg/kg 的 TXA 联合在切口闭合后通过引流将 TXA (2 g, 20 mL)注射到切口中证明联合用药在降低围手术期总失血量和输血率方面有更高的疗效。Ou 等[24]在麻醉后 30 min

内静脉滴注 15 mg/kg TXA 联合闭合前用局部应用 1 g 的 TXA 证明了 TXA 静脉和局部联合给药在减少脊柱外科手术中异体输血和失血方面是有效和安全的。然而, Wang 等[25]在手术开始半小时静脉滴注 15 mg/kg 的 TXA 联合在伤口闭合前局部应用 3 g TXA 建议术前静脉滴注 TXA, 不建议在伤口闭合前局部应用 TXA。联合给药可能会在一定程度上减少静脉给药的所需剂量, 并可以避免术后静脉滴注 TXA, 可进一步提高 TXA 使用的安全性, 同时确保其临床有效性。但联合用药会增加 TXA 的使用量, 对于成本和效益的研究也处于欠缺阶段, 仍需要进一步研究。

#### 4. TXA 的用药剂量

虽然 TXA 已经被广泛应用到脊柱外科手术当中, 但是具体应用剂量尚无统一的标准, 如果低剂量可能会达不到止血的效果, 如果高剂量可能会带来血栓栓塞等风险, 有许多医生还是根据自己的临床经验而定。据报道, 在脊柱融合术中静脉滴注高剂量 TXA 后, 血栓栓塞事件的发生率为 3% [26]。Farrokhi 等[27]发现低剂量应用 TXA (10 mg/kg)在腰椎后路融合术中不能显著降低围手术期失血和输血率。一项 Meta 分析[28]的证明了高剂量 TXA (>20 mg/kg)比低剂量(<20 mg/kg)在控制失血量方面更有效。Kim 等[29]的研究设计了低剂量组(术前 5 min 静脉滴注 5 mg/kg TXA 且术后 1 mg/kg TXA 维持至术后 5 h)、高剂量组(术前 5 min 静脉滴注 10 mg/kg TXA 且术后 2 mg/kg TXA 维持至术后 5 h)和对照组发现低剂量组和高剂量组的总失血量分别下降 15.2%和 31.1%, 且两组的安全性是一样的。Wanderman 等[30]的研究中设计了高剂量组(术前 20 mg/kg 静脉推注 TXA 且术中 4 mg/kg/h 静脉滴注 TXA 维持至手术结束)和低剂量组(术前 10 mg/kg 静脉推注 TXA 且术中 4 mg/kg/h 静脉滴注 TXA 维持至手术结束), 证明了高剂量 TXA 可进一步减少了术中和术后失血。对于局部应用 TXA 的最佳剂量目前还处于欠缺阶段。在许多研究中静脉滴注 TXA 最常用的剂量为 15 mg/kg, 局部最常用的剂量为 1 g TXA 浸泡伤口, 但 TXA 最佳的应用剂量还未有定论, 对大多数类型的脊柱手术, 静脉滴注 TXA 常用剂量为 10、15、20 mg/kg, 或 1g、2 g 的 TXA 稀释于 100 ml 生理盐水后术前静滴; 局部应用 TXA 常用剂量从 1 g 开始在缝合前浸泡伤口表面 5 min。具体剂量仍需进一步探讨。

#### 5. TXA 的并发症

由于老年人容易腰椎发生退行性变, 所以脊柱手术的患者大多为老年人, 而老年人常年行动不便, 甚至长期卧床, 明显增加静脉血栓的风险[31]。因此, 在脊柱手术围手术期使用止血药物, 必须考虑是否增加静脉血栓的风险。TXA 是否会增加血栓栓塞风险目前仍有较大争议, Nishihara [32]等发现静脉滴注 TXA 在术后第 7 天显著增加 DVT 的发生率。Soroceanu 等[33]则认为 TXA 的使用与术中轻微并发症的增加有关, 与减少主要围手术期并发症有关, 而血栓栓塞事件的发生率没有增加。Ko 等[34]研究发现在腰椎融合术中使用 TXA 后血栓栓塞的发生率为 0.8%, 与对照组发生率(1.2%)相当。然而, 高剂量的 TXA 可能会增加并发症的风险。Lin 等[35] Meta 分析显示, 26,079 例应用 TXA 患者和 7395 例没有应用 TXA 患者中, 相关癫痫发作的发生率为 2.7%, 并且随着剂量水平的增加而增加。目前, 静脉滴注 TXA 剂量  $\geq 100$  mg/kg 已被确定为发生术后 TXA 相关癫痫发作和中风的危险因素。综上所述, TXA 的使用是有一定的风险的, 其风险可能与 TXA 的应用剂量相关, 因此, 对于 TXA 的应用剂量, 仍需要我们重视, 尤其是对合并血栓栓塞者应保持警惕。

#### 6. 小结

脊柱外科手术创面较大、时间长、围手术期出血量大是不可避免的, TXA 作为抗纤维蛋白溶解药物可以明确减少脊柱手术围手术期的失血量及输血率, 且不会增加静脉血栓的风险。TXA 的给药途径和最

佳剂量尚无统一标准, 仍存在较大争议, 需要进一步研究探讨。对于应用 TXA 的并发症必须要引起我们的重视, 仍需要多中心、大样本、长期随访的随机对照试验来证实 TXA 在脊柱手术中的安全性和有效性。未来的研究重点应着力于统一 TXA 不同给药途径的用药剂量, 将数据加以系统化分析, 以确定 TXA 最优的用药方案及给药时机, 让患者受益最大化, 缓解临床用血压力, 节约医疗成本。

## 参考文献

- [1] Mu, X., Wei, J., Wang, C., *et al.* (2019) Intravenous Administration of Tranexamic Acid Significantly Reduces Visible and Hidden Blood Loss Compared with Its Topical Administration for Double-Segment Posterior Lumbar Interbody Fusion: A Single-Center, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *World Neurosurgery*, **122**, e821-e827. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.154>
- [2] Du, Y. and Feng, C. (2018) The Efficacy of Tranexamic Acid on Blood Loss from Lumbar Spinal Fusion Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurgery*, **119**, e228-e234. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.120>
- [3] 葛军勇, 季兴华, 冼群泽, 等. 氨甲环酸在脊柱外科围手术期中的应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(6): 474-476.
- [4] Gong, M., Liu, G., Chen, L., *et al.* (2019) The Efficacy and Safety of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Surgical Blood Loss in Posterior Lumbar Interbody Fusion for the Adult: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, **122**, 559-568. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.115>
- [5] Wang, F., Nan, L., Feng, X., *et al.* (2020) The Efficacy and Safety of Multiple-Dose Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Perioperative Blood Loss in Patients with Thoracolumbar Burst Fracture. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **193**, Article ID: 105766. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105766>
- [6] 赵洪顺, 阿尖措, 高顺红, 等. 全髋关节置换局部应用氨甲环酸术中术后失血及白细胞介素6和C-反应蛋白的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(4): 493-498.
- [7] 罗兴鹏, 解京明, 王迎松, 等. 氨甲环酸在脊柱外科患者围手术期中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(11): 87-90.
- [8] Sentilhes, L., Merlot, B., Madar, H., *et al.* (2016) Postpartum Haemorrhage: Prevention and Treatment. *Expert Review of Hematology*, **9**, 1043-1061. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1245135>
- [9] Brenner, A., Ker, K., Shakur-Still, H., *et al.* (2019) Tranexamic Acid for Post-Partum Haemorrhage: What, Who and When. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **61**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.005>
- [10] Sun, H., Deng, L., Deng, J., *et al.* (2019) The Efficacy and Safety of Prophylactic Intravenous Tranexamic Acid on Perioperative Blood Loss in Patients Treated with Posterior Lumbar Interbody Fusion. *World Neurosurgery*, **125**, e198-e204. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.040>
- [11] He, B., Li, Y., Xu, S., *et al.* (2020) Tranexamic Acid for Blood Loss after Transforaminal Posterior Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 8516504. <https://doi.org/10.1155/2020/8516504>
- [12] Kang, T., Park, S.Y., Nam, J.J., *et al.* (2019) Patient Blood Management during Lumbar Spinal Fusion Surgery. *World Neurosurgery*, **130**, e566-e572. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.153>
- [13] Larson, E., Evans, T., Long, J., *et al.* (2019) Does Prophylactic Administration of TXA Reduce Mean Operative Time and Postoperative Blood Loss in Posterior Approach Lumbar Spinal Fusion Surgery Performed for Degenerative Spinal Disease. *Clinical Spine Surgery*, **32**, E353-E358. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000770>
- [14] Luo, W., Sun, R.X., Jiang, H., *et al.* (2018) The Efficacy and Safety of Topical Administration of Tranexamic Acid in Spine Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **13**, 96. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0815-0>
- [15] Liang, J.Q., Rong, T.H., Liu, H.Z., *et al.* (2020) Topical Injection of Tranexamic Acid via a Drain plus Drain-Clamping to Reduce Blood Loss in Degenerative Lumbar Scoliosis Surgery. *Orthopaedic Surgery*, **12**, 67-73. <https://doi.org/10.1111/os.12583>
- [16] Xu, D., Chen, X., Li, Z., *et al.* (2020) Tranexamic Acid Reduce Hidden Blood Loss in Posterior Lumbar Interbody Fusion (PLIF) Surgery. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e19552. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019552>
- [17] Hui, S., Peng, Y., Tao, L., *et al.* (2021) Tranexamic Acid Given into Wound Reduces Postoperative Drainage, Blood Loss, and Hospital Stay in Spinal Surgeries: A Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, 401. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02548-6>

- [18] Mallepally, A.R., Mahajan, R., Rustagi, T., *et al.* (2020) Use of Topical Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Single-Level Transforaminal Lumbar Interbody Fusion. *Asian Spine Journal*, **14**, 593-600. <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0134>
- [19] Lecker, I., Wang, D.S., Whissell, P.D., *et al.* (2016) Tranexamic Acid-Associated Seizures: Causes and Treatment. *Annals of Neurology*, **79**, 18-26. <https://doi.org/10.1002/ana.24558>
- [20] Liang, J., Liu, H., Huang, X., *et al.* (2016) Using Tranexamic Acid Soaked Absorbable Gelatin Sponge Following Complex Posterior Lumbar Spine Surgery: A Randomized Control Trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **147**, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.06.001>
- [21] Sudprasert, W., Tanaviriyachai, T., Choovongkomol, K., *et al.* (2019) A Randomized Controlled Trial of Topical Application of Tranexamic Acid in Patients with Thoracolumbar Spine Trauma Undergoing Long-Segment Instrumented Posterior Spinal Fusion. *Asian Spine Journal*, **13**, 146-154. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0125>
- [22] Zhang, L., Li, Y., Liu, D., *et al.* (2020) Combined Use of Tranexamic Acid and Rivaroxaban in Posterior Lumbar Interbody Fusion Safely Reduces Blood Loss and Transfusion Rates without Increasing the Risk of Thrombosis—A Prospective, Stratified, Randomized, Controlled Trial. *International Orthopaedics*, **44**, 2079-2087. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04699-3>
- [23] Li, J., Wang, L., Bai, T., *et al.* (2020) Combined Use of Intravenous and Topical Tranexamic Acid Efficiently Reduces Blood Loss in Patients Aged over 60 Operated with a 2-Level Lumbar Fusion. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **15**, 339. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01758-8>
- [24] Ou, Y., Wei, J., Li, R., *et al.* (2018) Clinical Research of Combined Intravenous Administration and Topical Application of Tranexamic Acid to a Surgical Wound during Posterior Lumbar Fusion. *Surgical Innovation*, **25**, 128-135. <https://doi.org/10.1177/1553350617751449>
- [25] Wang, X., Yang, R., Sun, H., *et al.* (2019) Different Effects of Intravenous, Topical, and Combined Application of Tranexamic Acid on Patients with Thoracolumbar Fracture. *World Neurosurgery*, **127**, e1185-e1189. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.095>
- [26] Lin, J.D., Lenke, L.G., Shillingford, J.N., *et al.* (2018) Safety of a High-Dose Tranexamic Acid Protocol in Complex Adult Spinal Deformity: Analysis of 100 Consecutive Cases. *Spine Deformity*, **6**, 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2017.08.007>
- [27] Farrokhi, M.R., Kazemi, A.P., Eftekharian, H.R., *et al.* (2011) Efficacy of Prophylactic Low Dose of Tranexamic Acid in Spinal Fixation Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **23**, 290-296. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e31822914a1>
- [28] Yuan, Q.M., Zhao, Z.H. and Xu, B.S. (2017) Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Scoliosis Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Spine Journal*, **26**, 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4899-0>
- [29] Kim, K.T., Kim, C.K., Kim, Y.C., *et al.* (2017) The Effectiveness of Low-Dose and High-Dose Tranexamic Acid in Posterior Lumbar Interbody Fusion: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Randomized Study. *European Spine Journal*, **26**, 2851-2857. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5230-4>
- [30] Wanderman, N., Robinson, W., Carlson, B., *et al.* (2019) Tranexamic Acid in Thoracic and Lumbar Fusions and Perioperative Blood Loss. *Clinical Spine Surgery*, **32**, E462-E468. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000851>
- [31] 熊振成, 谭明生. 氨甲环酸在脊柱手术围手术期中的应用进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(7): 334-336.
- [32] Nishihara, S. and Hamada, M. (2015) Does Tranexamic Acid Alter the Risk of Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty in the Absence of Routine Chemical Thromboprophylaxis. *The Bone & Joint Journal*, **97-B**, 458-462. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B4.34656>
- [33] Soroceanu, A., Oren, J.H., Smith, J.S., *et al.* (2016) Effect of Antifibrinolytic Therapy on Complications, Thromboembolic Events, Blood Product Utilization, and Fusion in Adult Spinal Deformity Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, **41**, E879-E886. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001454>
- [34] Ko, B.S., Cho, K.J., Kim, Y.T., *et al.* (2020) Does Tranexamic Acid Increase the Incidence of Thromboembolism after Spinal Fusion Surgery. *Clinical Spine Surgery*, **33**, E71-E75. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000860>
- [35] Zhang, L. and Zou, X.Y. (2016) Tranexamic Acid-Associated Seizures: A Meta-Analysis. *Seizure*, **36**, 70-73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.011>