doi:10.11659/jjssx.10E020101

·综 述·

氨甲环酸减少髋关节置换术围术期隐性失血的研究进展

闵圣炜,张明勇 (武汉科技大学附属天佑医院骨科,湖北 武汉 430064)

[摘 要] 髋关节置换术已经在临床实践中得到充分肯定和发展,成熟的微创手术虽然可在一定程度上缓解术中及术后隐性失血,但纤溶亢进造成隐性失血却未能得到改善。为进一步控制围术期纤溶亢进引起的隐性失血,可采用抗纤维蛋白溶解药物进行止血。氨甲环酸(TXA)作为传统的抗纤溶药物,在髋关节置换术围术期使用,可以减少出血量,具有良好的应用前景。本文就TXA不同给药时间、给药方式、给药剂量等对减少隐性失血的作用进行综述,以期为其临床应用提供参考。

[关键词] 氨甲环酸;隐性失血;髋关节置换术;文献综述;有效性;安全性

[中图分类号] R683.42 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-10-30

Research progress of tranexamic acid in reducing hidden blood loss during perioperative period of hip replacement

MIN Sheng-wei, ZHANG Ming-yong (Department of Orthopedics, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430064, China)

Abstract: Hip replacement has been fully affirmed and developed in clinical practice. Although mature minimally invasive surgery can alleviate the hidden blood loss during and after the operation to a certain extent, the hidden blood loss caused by hyperfibrinolysis has not been improved. In order to further control perioperative hidden blood loss caused by hyperfibrinolysis, anti-fibrinolytic drugs can be used to stop bleeding. Tranexamic acid, as a traditional anti-fibrinolytic drug, can reduce blood loss during the perioperative period of hip replacement, and has a good application prospect. This article reviews the effects of TXA on reducing hidden blood loss by different administration times, administration methods, and administration dosages, in order to provide a reference for its clinical application.

Keywords: tranexamic acid; hidden blood loss; hip replacement; literature review; effectiveness; safety

髋关节置换术是治疗髋关节终末期疾病的有效手段,但也是失血量较多的手术之一[1-2]。随着技术的不断发展,髋关节置换术操作导致的失血量明显减少,术中失血与术后引流量得到极大改善,但术后贫血的情况却无明显好转。所以,围术期未见的血液损失,即隐性失血,应当引起重视。相关研究报道,隐性失血占全髋关节置换术总失血量的60%[3]。氨甲环酸(tranexamic acid,TXA)因其确切的止血效果被广泛应用于临床,其对于减少隐性失血效果显著,具有良好的应用前景。本文就TXA减少髋关节置换术围术期隐性失血的研究进行综述,以期为其临床应用提供参考。

1 隐性失血

Sehat等[4]最早提出隐性失血,其认为在围术期存在部分“不可见”且无法直接计量的失血,可通过Nadler[5]和Gross[6]方程式计算。一项调查显示,老年患者关节置换术总失血量为1 836 mL,其中隐性失血量约890 mL[7]。隐性失血的发生机制尚未完全清楚,目前多数研究都倾向于组织间隙渗出学说、溶血学说及脂肪栓塞学说等:①组织间隙渗出学说,1981年,Erskine等[8]使用标记的红细胞将无法解释的血液损失归因于组织腔内渗血;随后,McManus等[9]通过同位素标记证实了这一学说。②溶血学说,Pattison等[10]将隐性失血归因于溶血,但是未阐述具体的病理机制;Faris等[11]通过回输1.3 L自体血,血红蛋白能提高50 g/L,证实了溶血的发生,降低了自体血回输的利用率。③脂肪栓塞学说,Bao等[12]认为游离脂肪酸既可诱导过氧化损伤,导致红细胞渗透脆性增加引起溶血,又能刺激中性粒细胞产生大量的活性氧簇,从而增加隐性失血。

De Jonge等[13]发现创伤所致纤溶亢进是隐性出血的关键。Blanié等[14]通过D-二聚体的增加证明纤维蛋白溶解在术后6 h达到峰值,并在术后约18 h保持不变,而在术后(16±2)h使用TXA可以减少纤维蛋白溶解。在这段时间内,如何使用TXA逐渐成为研究重点。

2 TXA药理及药代动力学

TXA的药理机制:TXA(反式-4-氨基甲基环己烷-1-羧酸)的分子式是$C_8H_{15}NO_2$,是一种赖氨酸类似物,可阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点,从而抑制纤溶酶原的活化和纤维蛋白与纤溶酶原的结合。纤维蛋白溶

[通信作者] 张明勇,E-mail:zhangmingyong-08@163.com

解受损,血凝块分解受到抑制,则出血减少[15]。

TXA 的药代动力学:如按体质量静脉注射 TXA 10 mg/kg,则血清中抗纤溶活力可维持 7~8 h,组织内可维持 17 h,半衰期约为 3.1 h,90% 的 TXA 于 24 h 内经肾排出[16]。

3 TXA 在髋关节置换术围术期的应用

3.1 时间频次

《中国髋、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识》[17]推荐术前 5~10 min 静脉滴注 TXA,根据引流量,术后 3 h 重复使用。TXA 迅速分散到组织内并维持一定浓度,通过减少组织渗血从而减少隐性失血。傅峥等[16]指出使用 TXA 后隐性红细胞丢失量平均减少 118.6 mL,TXA 使用时间不同对失血效果的影响也不相同,与术中使用相比,术前 1 h 使用显性失血无明显减少,但是隐性失血平均减少 66.2 mL,因此术前 1 h 使用 TXA 在减少隐性失血方面更有优势。Irwin 等[18]发现口服 TXA 大约 2 h 后达到治疗阈值,而静脉滴注 TXA 在给药后立即达到治疗阈值。因此,建议口服 TXA 的给药时间为术后 4 h、10 h 和 16 h,而静脉滴注 TXA 的给药时间为术后 6 h,12 h 和 18 h。Rajesparan 等[19]还发现术后 2 h 是抑制早期纤溶亢进的黄金时间。依据药代动力学原理,多次给药既能在术前预防纤溶系统过度激活,也能使 TXA 维持浓度,同时又不影响纤溶系统与凝血系统的动态平衡,从而有效减少围术期隐性失血。

3.2 给药方式

3.2.1 静脉使用 TXA 静脉滴注是 TXA 最主要的给药方式,其能使 TXA 药物分子分散,快速进入组织间隙,减少显性及隐性失血的抗纤溶作用,从而有效减少全髋关节置换术围术期隐性失血量、总失血量,降低术后输血率。傅峥等[16]的研究发现,对照组与氨甲环酸组显性红细胞丢失量分别为 95.43 mL 和 48.84 mL($P<0.05$);隐性红细胞丢失量分别为(322.37 ± 57.69) mL 和(169.89 ± 58.50) mL($P<0.05$)。Alvarez等[20]的研究发现,对照组与氨甲环酸组的隐性失血量分别为 988 mL(SD 736)和 730 mL(SD 377),2 组比较存在统计学差异($P<0.05$),证实 TXA 能明显减少单侧全髋关节置换术的显性及隐性失血。姚欢等[21]发现多次重复使用 TXA 对于减少围术期隐性失血及血红蛋白丢失效果更佳,以术后 3 h、6 h 多次给药最为明显。多次静脉滴注 TXA 可局部保持有效的血药浓度,在减少髋关节置换术围术期隐性失血方面效果显著。

3.2.2 局部使用 TXA 赵良军等[22]将单侧首次采用全髋关节置换术治疗的 82 例患者按照是否局部注射联合髋关节腔内灌注 TXA 分成 2 组,试验组(使用 TXA)和对照组隐性失血量分别为(476.3 ± 54.8) mL 和(683.5 ± 75.9) mL($P<0.05$),试验组隐性失血量显著较少。倪志强[23]通过引流管将 TXA 灌注关节腔后夹闭 2 h,证实局部使用 TXA 可减少术后隐性出血量、引流量以及总失血量。Gómez Barbero 等[24]同样通过关节腔灌注夹闭的给药方式证实 TXA 局部给药与静脉滴注的效果基本相同,2 种方式对于围术期隐性失血的控制效果明显。关节囊周围注射可使药物浓度迅速达到较高水平,并且延缓了药物的代谢,使局部有效血药浓度维持时间更长,但这也会略延长手术时间,增加假体周围感染的风险。而关节腔内灌洗相当于表面浸润,仅单一滑膜组织吸收药物,所以药物起效时间会延长。另外灌注的液体量较多,关节腔内压力增大,可减小出血量[25]。关节腔灌注和关节囊周围注射都能有效减少术后引流量及隐性失血量,但是这 2 种方式的优劣还有待进一步研究。

3.2.3 口服 TXA 一项含 3 000 例患者的大样本研究表明,全髋关节置换术中口服 TXA(25 mg/kg)的患者较静脉滴注 TXA(15 mg/kg)术后的输血率低,但并发症无明显差异[17]。Lee 等[26]估计 TXA 生物利用度约 34%,该研究对 108 例患者进行随机对照试验,结合药代动力学原理,试验组于术前 2 h 和术后 6 h、12 h 分别口服 TXA 1 mg,对照组与试验组隐性失血量分别为(354 ± 486) mL 和(149 ± 365) mL($P<0.05$),试验组平均隐性失血量减少了 210 mL,证实口服 TXA 也是一种有效的给药途径。杨秀丽等[27]的研究同样证实了这一观点。但是目前口服 TXA 在临床很少见,关于其随机对照研究也较少,口服 TXA 的最佳时间点及给药最佳剂量亦尚无统一标准,其安全性还有待进一步研究。

3.2.4 联合给药使用 TXA 术前静脉滴注 TXA 可预防性增加术中抗纤维蛋白溶酶作用,快速分散药物分子,并长时间维持在一定浓度,从而抑制术中创伤所致纤溶;术中局部使用 TXA 可迅速提升其在组织内的分布浓度,在手术创伤区域最大程度发挥抗纤溶作用,且不会增加血液内浓度,发生血栓的风险更低。静脉滴注联合局部使用 TXA 可有效减少患者髋关节置换术后隐性失血量及总失血量,使血红蛋白维持在较高水平,且安全性较高。郝申申等[28]回顾性分析联合给药与单独局部给药使用 TXA 患者的临床资料发现,2 组手术时间、术前 Hb、术前 Hct、术后引流量、显性失血量等差异均无统计学意义($P>0.05$);联合组术中失血量、隐性失血量均显著少于单独局部给药组[(278.57 ± 40.21) mL *vs.* (304.85 ± 52.62) mL、(632.67 ± 64.72) mL *vs.* (687.09 ± 70.16) mL,

$P<0.05$)]。Palija 等[29]将 200 例患者随机分成安慰组、静脉组、局部组、静脉联合局部组、静脉联合局部多次重复给药组,全面分析不同给药途径以及不同剂量 TXA 的效果,其中静脉联合局部组的隐性失血量较静脉组及局部组低,术后 3 h 静脉联合局部多次重复给药组的隐性失血量最少。岳辰等[30]采用回顾性病例对照研究比较术前静脉滴注 TXA、术中局部应用 TXA 以及联合 2 种方式的效果,而 Gulabi 等[31]前瞻性随机对比 57 例患者静脉联合局部使用 TXA 与单独静脉使用 TXA 的效果,结果均显示,联合使用在减少隐性失血量、术后引流量、总失血量及降低输血率方面有明显优势,同时深静脉血栓及肺栓塞的发生率并未增高。

3.3 给药剂量

《中国药典》建议静脉滴注 TXA 成人每次 0.25 ~ 0.5 g,必要时可增加至每次 1 ~ 2 g,分 1 ~ 2 次给药,结合实际适当增减药量。《中国髋、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识》[17]推荐 TXA 使用剂量为 15 ~ 20 mg/kg,或 1.0 g 静脉滴注,可根据术后引流量重复给药。Lei 等[32]的研究结果证实全髋关节置换术前给予 TXA 15 mg/kg 或 20 mg/kg对于减少隐性失血量和术后异体输血量更为有效,而更高剂量的 TXA 并不能增加其止血效果。TXA 局部用药推荐剂量为 2.0 ~ 3.0 g[17]。郝申申等[33]通过对缝皮后经引流管逆行注入不同剂量 TXA 局部作用进行研究发现,局部使用 2.0 g TXA 在减少全髋关节置换术后引流量以及隐性失血量方面优于 1.0 g,而与 3.0 g 效果相似。但是 2018 AHKS/AAOS/ASRA/AKS/AHS 临床实践指南指出,就目前 TXA 的给药剂量而言(静脉滴注给药范围单次 10 mg/kg 至 3 次15 mg/kg,局部给药范围 1.0 ~ 3.0 g),并未发现 TXA 的给药剂量对于初次髋、膝关节置换围术期的总失血量及输血需求有显著影响,使用时间为伤口切开前或者使用止血带前,可以明显降低输血风险,但是对于减少失血量的结果不一致,可能存在获益情况,故作为中度推荐[34]。

3.4 TXA 在髋关节置换术围术期应用的安全性

目前 TXA 已广泛应用于临床,但关于 TXA 的安全性仍存在争议。TXA 是一类抗纤溶药物,在抑制纤溶亢进的同时会影响人体内凝血系统的动态平衡,因此 TXA 是否会增加深静脉血栓形成及肺栓塞的发生风险需要研究证实。叶家炼等[35]的研究发现,TXA 对患者凝血系统中纤维蛋白及血小板功能有一定影响,但对于凝血因子功能无明显影响,试验组(TXA)和对照组(生理盐水)的深静脉血栓形成发生率分别为 8.31%、6.72%,差异无统计学意义。蔡安烈等[36]将患者随机分为 2 组,TXA 组于术前 0.5 h 静脉给药结合术毕关节腔内灌注,对照组用同种方法给予生理盐水,TXA 组术后早期 D-二聚体水平较低,较对照组升高不明显,随着药物代谢,2 组 D-二聚体趋于一致。Alvarez 等[20]观察了术前和术后 6 h 纤溶参数的变化:对照组 D-二聚体从 1 004 μg/L 上升至 10 248 μg/L,TXA 组从 1 077 μg/L 上升至 2 590 μg/L,说明 TXA 明显减弱了纤维蛋白的溶解。研究表明,凝血系统和纤溶系统在体内是相互独立的,TXA 在药理机制上只是增加抗纤溶系统活性,不增加纤维蛋白的形成,所以不会导致新发血栓形成[37]。凝血因子、D-二聚体、静脉彩超等检测结果表明,TXA 应用于髋关节置换术围术期是十分安全的,但是针对本身存在高危风险的患者,仍然要谨慎使用[38]。

4 总结与展望

TXA 在全髋关节置换术围术期的应用有效地减少了隐性失血,进而可减少贫血所带来的一系列不良后果,降低输血率,且不会增加下肢深静脉血栓形成发生的风险,安全性较高。国内专家已经达成初步共识,静脉使用 TXA:建议 TXA 15 ~ 20 mg/kg 或总量 1.0 g 于切皮前 5 ~ 10 min 静脉滴注完毕,术后 3 h 根据引流情况再次给药;局部使用 TXA:建议关闭切口前局部灌注 2.0 g 或 3.0 g[17]。静脉滴注是常见的给药途径,可最大限度提高药效。对于血栓形成高风险患者,局部给药可能更加安全。静脉联合局部给药减少围术期隐性失血效果最明显,也是最值得推荐的方案。口服给药可能是最经济便捷的方法,但还需要进一步研究验证其有效性和安全性。临床实际治疗中,需要结合患者自身情况选择个体化给药方式,以达到最优疗效。

[参考文献]

[1] Tobias JD. Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery [J]. Semin Hematol,2004,41(1 Suppl 1):145 - 156. doi:10.1053/j.seminhematol.2003.11.025.

[2] Sabatini L,Trecci A,Imarisio D,et al. Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty[J]. J Orthop Traumatol,2012,13(3):145 - 151. doi:10.1007/s10195 - 012 - 0198 - 7.

[3] Liu X, Zhang X, Chen Y, et al. Hidden blood loss after total hip arthoplasty[J]. J Arthroplasty, 2011, 26(7):1100 - 1105. doi:10.1016/j.arth.2010.11.013

[4] Sehat KR,Evans R,Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?. Correct blood loss management should take hidden loss into account[J]. Knee,2000,7(3):151 - 155. doi:10.1016/S0968 - 0160(00)00047 - 8.

[5] Nadler S. Prediction of blood volume in normal human adults[J]. Surgery,1962,51(2):224 - 232.

[6] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. Anesthesiology,1983,58(3):277 - 280. doi:10.1097/00000542 - 198303000 - 00016.

[7] 陈良龙,王万春,毛新展,等. 老龄患者全髋膝关节置换术失血量的及时评估和处理[J]. 中国大学学报:医学报,2007,32(32):316 -

319. doi:10.3321/j.issn:1672-7347.2007.02.022.
[8] Erskine JG, Fraser C, Simpson R, et al. Blood loss with knee joint replacement[J]. J R Coll Surg Edinb, 1981, 26(5): 295-297.
[9] McManus KT, Velehik MG, Alavi A, et al. Non-invasive assessment of postoperative bleeding in TKA patients with Tc-99m RNCs[J]. J Nuclear Med, 1987, 28: 565-567.
[10] Pattison E, Protheroe K, Pringle RM, et al. Reduction in haemoglobin-after knee joint surgery[J]. Ann Rheum Dis, 1973, 32(6): 582-584. doi:10.1136/ard.32.6.582.
[11] Faris PM, Ritter MA, Keating EM, et al. Unwashed filtered shedblood collected after knee and hip arthroplasties. A source ofautologous red blood cells[J]. J Bone Joint Surg Am, 1991, 73(8): 1169-1178. doi:10.2106/00004623-199173080-00005.
[12] Bao N, Zhou L, Cong Y, et al. Free fatty acids are responsible for the hidden blood loss in total hip and knee arthroplasty[J]. Med Hypotheses, 2013, 133(1): 104-107. doi:10.1016/j.mehy.2013.03.038.
[13] De Jonge T, Görgényi S, Szabó G, et al. Local infiltration analgesia in total joint replacement[J]. Orv Hetil, 2017, 158(9): 352-357. doi: 10.1556/650.2017.30666.
[14] Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study [J]. Thromb Res, 2013, 131(1): e6-e11. doi:10.1016/j.thromres.2012.11.006.
[15] Baruah RK, Borah PJ, Haque R. Use of tranexamic acid in dynamic hip screw plate fixation for trochanteric fractures[J]. J Orthop Surg(Hong Kong), 2016, 24(3): 379-382. doi:10.1177/1602400322.
[16] 傅 峥,张 健. 氨甲环酸使用时间与全髋关节置换术隐性失血的临床研究[J]. 中华创伤杂志,2013,29(6):541-544. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2013.06.017.
[17] 岳 辰,周宗科,裴福兴,等. 中国髋、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志,2015,8(4):281-285. doi:10.3969/j.issn.2095-9958.2015.04-001.
[18] Irwin A, Khan SK, Jameson SS, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures[J]. Bone Joint J, 2013, 95-B(11): 1556-1561. doi:10.1302/0301-620X.95B11.31055.
[19] Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, et al. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement[J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(6): 776-783. doi:10.1302/0301-620X.91B6.22393.
[20] Alvarez J, Santiveri FJ, Ramos MI, et al. Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2019, 66(6): 299-306. doi:10.1016/j.redar.2019.01.011.
[21] 姚 欢,谢锦伟,岳 辰,等. 多次重复静脉应用氨甲环酸减少初次全髋关节置换术失血有效性与安全性的前瞻性对照研究[J]. 中国骨与关节杂志,2016,5(12):885-890. doi:10.3969/j.issn.2095-252X.2016.12.002.
[22] 赵良军,劳 山,赵劲民,等. 局部应用氨甲环酸对全髋关节置换术围手术期隐性失血的影响[J]. 中华创伤骨科杂志,2016,18(11):945-949. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2016.11.005.
[23] 倪志强. 氨甲环酸灌洗对全髋关节置换术后引流量的影响[J]. 河南医学研究,2017,26(14):2617-2618. doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2017.14.082.
[24] Gómez Barbero P, Gómez Aparicio MS, Blas Dobón JA, et al. Which route of administration of acid tranexamic, intravenous or intra-articular, is more effective in the control of post-surgical bleeding after a total hip arthroplasty? A prospective, controlled and randomized study[J]. Rev Esp Cir Ortop Traumatol, 2019, 63(2): 138-145. doi:10.1016/j.recot.2018.05.004.
[25] Wind TC, Barfield WR, Moskal JT. The effect of tranexamic acid on transfusion rate in primary total arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2014, 29(2): 387-389. doi:10.1016/j.arth.2013.05.026.
[26] Lee QJ, Chang WYE, Wong YC. Blood-sparing efficacy of oral tranexamic acid in primary total Hip arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(1): 139-142. doi:10.1016/j.arth.2016.06.058.
[27] 杨秀丽,李玲利,欧阳朝威,等. 口服氨甲环酸在全髋关节置换术围手术期的临床应用[J]. 中华骨与关节外科杂志,2019,12(5): 337-340. doi:10.3969/j.issn.2095-9958.2019.05.004.
[28] 郝申申,刘志斌,郝岳飞. 氨甲环酸不同应用时间与途径对减少全髋关节置换失血的效果[J]. 中国中西医结合外科杂志,2017, 23(6):660-663. doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2017.06.022.
[29] Palija S, Bijeljac S, Manojlovic S, et al. Effectiveness of different doses and routes of administration of tranexamic acid for total hip replacement [J]. Int Orthop, 2021, 45(4): 865-870. doi:10.1007/s00264-020-04585-y.
[30] 岳 辰,谢锦伟,裴福兴,等. 静脉联合局部应用氨甲环酸减少初次全髋关节置换术围手术期失血的有效性及安全性研究[J]. 中华骨与关节外科杂志,2015,8(1):45-48. doi:10.3969/j.issn.2095-9958.2015.01-009.
[31] Gulabi D, Yuce Y, Erkal KH, et al. The combined administration of systemic and topical tranexamic acid for total hip arthroplasty: is it better than systemic? [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2019, 53(4): 297-300. doi:10.1016/j.aott.2019.03.001.
[32] Lei Y, Huang Q, Huang Z, et al. Multiple-dose intravenous tranexamic acid further reduces hidden blood loss after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(9): 2940-2945. doi:10.1016/j.arth.2018.04.024.
[33] 郝申申,栾彦军,刘志斌,等. 不同剂量氨甲环酸局部应用对全髋关节置换术后引流量的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(30): 74-77.
[34] 吴向东,朱正霖,陈 虹,等. 2018 AAHKS/AAOS/ASRA/AKS/AHS 临床实践指南:氨甲环酸在初次髋膝关节置换中的应用[J]. 重庆医科大学学报,2020,45(8):1085-1090. doi:10.13406/j.cnki.cyxb.002344.
[35] 叶家炼,吴森金,吕杏伟. 氨甲环酸对全髋关节置换术后隐性失血及深静脉血栓影响的观察[J]. 江西医药,2016(2):153-155. doi:10.3969/j.issn.1006-2238.2016.02.021.
[36] 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.
[37] 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. doi:10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
[38] Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct Meta-analysis [J]. J Arthroplast, 2018, 33(10): 3070-3082. doi:10.1016/j.arth.2018.03.031.

(编辑:杨 颖)