

氨甲环酸在围手术期脊柱手术的应用进展

黄治源¹, 刘志斌²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院脊柱外科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月27日

摘要

骨科脊柱大手术中常伴随大量失血的风险, 如何减少患者围手术期出血、减少或避免输入异体血制品方法受许多骨科医生关注。近年来, 氨甲环酸作为一种围手术期止血药及减少输血药物已得广泛关注, 国内外许多学者报道氨甲环酸可以有效减少围手术期失血和输血, 从而达到节约患者费用, 改善患者预后。但其手术范围、最佳剂量、给药途径、不良反应等至今未能完全明确, 需要进一步研究。

关键词

氨甲环酸, 脊柱手术, 研究进展

Application Progress of Tranexamic Acid in Perioperative Spinal Surgery

Zhiyuan Huang¹, Zhibin Liu²

¹Medical School, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Spinal Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 27th, 2023

Abstract

The risk of massive blood loss in major orthopaedic spine surgery is often associated with how to reduce perioperative bleeding, and reduce or avoid the introduction of allogeneic blood products methods for many orthopedic surgeons. In recent years, tranexamic acid has been widely concerned as a perioperative hemostatic and blood transfusion drug. Many scholars at home and abroad have reported that tranexamic acid can effectively reduce perioperative blood loss and blood transfusion, so as to economize and improve the prognosis of the patients. However, the range of operation, optimal dosage, route of administration and adverse reactions are not completely clear up to now

and need further study.

Keywords

Tranexamic Acid, Spinal Surgery, Research Progress

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

在脊柱大手术当中, 由于脊柱解剖特殊, 松质骨不易止血, 区域内血液循环丰富, 手术创伤大、手术时间长, 造成围手术期量大出血, 可造成病死率、手术并发症率、再次手术及感染率等大量失血的风险上升, 因此急需解决手术引起的出血问题[1]。目前临床上有不同方式来减少围手术期出血及输血[2] [3] [4] [5], 如: 改变手术方式、手术体位, 术中控制性降压, 自体血液回输, 血液稀释, 应用抗纤溶药物等, 但还是有一些患者需要输血, 输血不仅带来患者经济负担, 也存在一些潜在的危险。所以在脊柱手术中开展血液管理, 减少患者围术期出血、减少或避免输入异体血制品, 从而达到合理用血和节约用血、改善患者预后的目的[6]。近年来, 氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)的应用可以减少各种外科手术的出血量, 减少输血率, 降低因出血导致的死亡率, 它便宜且使用方便, 并且在临床试验中的大多数不良事件为轻度或中度严重程度; 严重或严重事件很少见[7] [8] [9]。文旨在系统性地总结 TXA 在脊柱手术中的应用进展, 为临床医生提供参考。

2. TXA 的基本概述

2.1. 止血与纤溶系统的基本概念

在生理状态下, 机体内的血液凝固、抗凝与纤维蛋白溶解过程维持动态平衡状态, 使循环系统中的血液处于流动状态。在严重损伤与各种病理性出血过程中, 生理性纤溶调节机制紊乱。当纤溶活性过强或抗纤溶活性减弱时可引起严重出血; 而纤溶活性减弱或抗纤溶活性增强时则可诱发血栓形成。当血管损伤后的止血过程主要分为 4 个阶段。首先, 血管发生收缩, 来减少血流量。之后, 血管壁连续性受损时会导致胶原暴露, 暴露的胶原可激活血小板黏附。激活的血小板相互粘着形成血栓块。第 3 个阶段中, 血浆中凝血系统被激活, 局部血浆凝固, 形成纤维蛋白凝块, 用纤维蛋白网加固之前松软的血栓达到有效止血。第 4 个阶段, 纤维蛋白溶解过程: 血浆中存在纤维蛋白溶解酶原, 激活后成为纤维蛋白溶解酶, 可以降解纤维蛋白和纤维蛋白原, 从而保持血管通畅。体内纤溶系统的激活有两个途径: ① 内激活途径: 凝血因子 XII (FXII) 经接触激活成为 FXIIa, 后者使激肽释放酶原转变为激肽释放酶, 激活纤溶酶原为纤溶酶; ② 外激活途径: 组织型纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶(uPA)使纤溶酶原转变为纤溶酶。另一方面, 体内的抗纤溶系统调节了纤溶过程。纤溶酶原活化素抑制物(PAI)使纤溶酶原不能激活为纤溶酶。纤溶酶抑制物(α_2 -抗纤溶酶)以及凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)也抑制了纤溶过程。

2.2. TXA 的临床药理学特点

在临床上有多种止血药物用于出血的治疗, 常用的药物有维生素 K、去氨加压素(DDAVP)、蛇毒血凝酶、重组活化因子 VII 与抗纤溶药物等, 可根据不同的出血原因与严重程度选择性应用。抗纤溶制剂

的药物使用最广泛的包括抑肽酶、氨基己酸和 TXA。抑肽酶是 1 种广谱的天然丝氨酸蛋白酶、纤维蛋白溶酶与激肽释放酶的抑制剂, 但因其导致疾病(疯牛病)、严重过敏反应(包括过敏性休克)与血栓并发症, 已逐步退出市场。而氨基己酸(EACA)与 TXA 类似, 二者毒性作用也相当, 但 TXA 在组织中有更强、更持久的效果, 研究表明其药效是 EACA 的 10 倍[4], 所以 TXA 被列入世界卫生组织(WHO)基本药物清单, 已成为临床环境中广泛使用的止血剂[10]。TXA 是赖氨酸的合成衍生物, 通过和纤溶酶原的赖氨酸结合位点具有高亲和力(分解稳定系数 $K_d = 1.1 \text{ pmol/L}$), 可使纤溶酶原的赖氨酸结合位点饱和, 阻断含有赖氨酸残基的纤维蛋白与纤溶酶重链间的相互作用, 尽管纤溶酶会继续形成, 但不会与纤维蛋白或纤维蛋白单体结合, 阻止纤溶酶将纤维蛋白降解; 与此同时, 在低温下, 还可以通过抑制纤溶酶对血小板 Gp16 受体的作用, 保护血小板二磷酸腺苷及其功能, 从而达到止血的作用, 其低剂量能抑制纤溶酶原的活化作用, 高剂量还能直接抑制纤溶酶的蛋白溶解酶活性, 也能抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶的活性, 止血作用更为显著[11]。TXA 凭其价廉、安全性高, 能够减少手术及外伤的出血量, 降低死亡率而受到临床医生的青睐[12] [13] [14]。

3. TXA 在脊柱手术中的应用

近年来, 越来越多的荟萃分析有助于我们了解 TXA 在脊柱手术中止血好处, Li 等[15]的随机对照实验(RCT)中包含 411 名患者的 285 项安慰剂对照纳入标准, 结果显示使用了 TXA 显著降低了总失血量[MD = -35.95, 507% CI (-03.63~-67.0), $P = 0.10$]以及需要输血的患者数量[RR = 71.95, 0% CI (54.0~92.0), $P = 0.10$]。治疗组均无深静脉血栓形成(DVT)或肺栓塞。Cheriyann T 等[5]荟萃分析了 219 名患者, 结果显示与安慰剂相比, TXA 导致接受输血的患者比例降低, 减少接受脊柱手术的患者的手术出血和输血需求。TXA 似乎与肺栓塞、DVT 或心肌梗死的发病率增加无关。

在脊柱手术中, 其中在儿外科脊柱矫形术中的应用相对较早, 在诸多 RCT 中, Halanski 等[16]将 EACA 作为对照组, 结果显示 TXA 治疗组的失血量及异体输血量均较 EACA 治疗组明显降低, TXA 队列显示术后国际标准化比值(INR)变化较小, 剖分凝血酶原时间(PTT)降低, 纤维蛋白原水平较高。Hasan 等[17]的 RCT 中比较高剂量和低剂量 TXA 治疗接受脊柱后路融合手术的青少年特发性脊柱侧凸患者的失血和同种异体输血方面一样有效, 且高剂量的总失血量明显减少, 术前、术后 0 小时和 48 小时血红蛋白和凝血谱无明显变化, 围手术期未观察到不良事件。Ng BK 等[4]对 90 名(TXA = 55, 对照 = 35)接受脊柱后路手术的特发性脊柱侧弯(AIS)女孩进行了回顾性队列研究, 结果发现使用 TXA 的患者总失血量大大减少, 输血使用量减少, 输回患者的细胞保存器血液要少得多。

TXA 已被用于减少脊柱的创伤、退行性疾病和肿瘤病例的失血率。Garg 等[18]的 RCT 评估 TXA 在胸腰椎创伤后路内固定术中显示了 TXA 可减少术中、术后及总失血量, 减少输血率且不增加静脉血栓形成的风险。在胸腰椎退行性改变行脊柱内固定术中使用 TXA 也现相似结果。Raksakietisak 等[19]人对 39 名涉及复杂椎板切除术(多级椎板切除术或椎板切除术和器械)的患者进行了一项前瞻性、双盲、随机对照研究, 这些患者静脉给予接受 2 剂(15 mg/kg) TXA, 第一剂在麻醉诱导前施用, 第二剂在 3 小时后施用, 结果显示, 患者人口统计学和术前和术后血细胞比容水平没有差异, 对照组的总失血量[900 (160, 4150) mL]高于 TXA 组[600 (200, 4750) mL], 对照组的患者接受了更多的晶体、胶体和浓缩红细胞输注, 且在 24 小时内, 我们观察到输血减少了 64.6% (43.5%对 15.4%, $P = 0.006$), 未发生严重的血栓栓塞并发症。这些临床试验可以有助于确定 TXA 在帮助实现脊柱手术止血方面可以发挥的关键作用, 可以表明持续减少脊柱围手术期失血和随之而来的输血需求方面的安全性和有效性。

尽管大部分学者对 TXA 在脊柱手术中的疗效表示肯定, 但是也有少数学者提出留意见。Endres 等[20]研究了腰椎不稳或腰椎管狭窄行后路减压融合内固定术的病例, 观察组静脉滴注常规剂量的 TXA, 发现

尽管 TXA 可以减少术中术后出血量, 但并不能减少输血量。Baldus 等[21]的回顾性研究比较 2 种抗纤维蛋白溶解药抑肽酶和 TXA 在成人腰椎椎弓根楔型截骨手术中的安全性和有效性, 结果显示抑肽酶治疗组失血量及输血量较 TXA 治疗组明显减少, TXA 治疗组失血量及输血量与空白对照组比较无明显差异。

4. TXA 的给药剂量和给药途径

4.1. TXA 的给药剂量

对于脊柱手术中 TXA 的用量, 目前尚无统一标准, 给药的剂量范围包括 10~150 mg/kg 的初始量, 维持量为 1 mg~100 mg/kg·h。Ng BK 等[4]对 23 例在盲选的基础上连续招募的女性青少年都在一家机构接受脊柱后路融合术(PSF)手术患者, 55 例患者为 TXA 组, 在开始进行麻醉诱导时, 静脉给予 100 mg/kg, 然后按照然后维持剂量为 10 mg/kg/h, 施用至皮肤闭合。对照组未接受术前自动捐献、术中给予 TXA 或其他抗纤维蛋白溶解药, 结果示使用 TXA 接受脊柱后路矫正手术的患者总失血量明显减少, 输血使用率减少。Colomina MJ [22]等进行了一项多中心、前瞻性、随机双盲临床试验, 51 例接受 TXA 组(静脉输注 10 mg/kg TXA, 在手术切口前施用 20 分钟, 然后维持剂量为 2 mg/(kg·h)直到手术完成后的手术伤口闭合)与安慰剂组(盐溶液安慰剂根据与 TXA 组相同的输注模式和时间给药), 结果显示 TXA 组的体重导致术中和总失血量显著减少, 但输血量没有显著减少。TXA 组血栓栓塞并发症的发生率(4.5%)与接受安慰剂的患者相似。Grant 等[23]的研究中设计了高低两个剂量的 TXA 组, 高剂量 TXA 组负荷剂量为 20 mg/kg, 维持剂量为 10 mg/kg·h, 低剂量组负荷剂量为 10 mg/kg, 维持剂量为 1 mg/kg·h, 与低剂量组相比高剂量组输血量减少了 50%。Verma 等[24]通过 RCT 比较大剂量[初始剂量 50 mg/kg, 后给予 20 mg/(kg·h)维持]和小剂量[初始剂量 10 mg/kg, 后给予 10 mg/(kg·h)维持]静脉滴注 TXA 在脊柱融合手术中的安全性及有效性, 结果未发现二者在围手术期失血量、输血率、引流量、住院时间等指标方面有显著性差异。以上研究表明, 较低剂量 TXA 并不能取得良好的临床效果, 而应用较大剂量 TXA 结果正好相反。目前, 离体实验[25]表明完全抑制纤维蛋白溶解所需的最低 TXA 剂量在成人为 17.5 μg/kg, 尚不清楚在体内条件下所需 TXA 的最低有效剂量。

4.2. TXA 的给药途径

TXA 主要给药途径有口服、局部和静脉。Irwin A 等[26]人将 400 名连续接受椎管内麻醉的原发性 THA 或 TKA 的患者随机分配到术前一剂口服 TXA 或一剂术前静脉注射 TXA, 计算术后失血量和并发症得出, 口服 TXA 可在术前 THA 或 TKA 之前给药, 在失血量和输血率方面与静脉注射 TXA 相似, 在这种情况下, 从静脉注射切换到口服 TXA 有可能提高患者安全性并降低成本。Winter SF 等[27]表明脊柱手术中的静脉注射 TXA 和其他形式手术中的局部 TXA 已被广泛接受, 并且建议将局部 TXA 与单独或联合静脉注射 TXA 用于通常需要输血的主要脊柱手术进行比较术中和术后失血量、输血需求、住院时间和不良反应等, 建立理想的给药和时间方案。Hui S 等[28]这项荟萃分析表明, 在脊柱手术中使用局部 TXA 可显著减少术后引流, 隐性失血和住院时间, 局部 TXA 在保持术后血红蛋白(Hb)水平方面似乎比安慰剂更有效, 但脊柱手术局部应用 TXA 尚缺乏足够的证据及研究。TXA 最常用的给药方式是静脉给药, [5]静脉给药 10 mg/kg 的半衰期约为 80 分钟, 在注射后 1 小时内达到血浆浓度峰值。静脉注射 TXA 的最佳剂量尚不清楚; 然而, 普遍认为在 10~15 mg/kg(或 1 g)剂量下临床有效, 较高剂量几乎没有额外的止血益处[29]。体外研究表明, 静脉注射 TXA 具有高组织外显率和吸收率, 10 mg/kg 的剂量达到 80%抑制在手术期间全身接受 TXA 的患者的组织中纤维蛋白溶解。对于大多数类型的手术, 包括脊柱手术, [19]静脉注射 TXA 在术以前以推注剂量(10~20 mg/kg)和/或在手术期间作为维持输注(1~10 mg/kg/h)给药, 最常见的剂量为 10 mg/kg, 然后输注 1 mg/kg/h。2015 年《英国血液学杂志》有关大出血的血液管理指南中建议,

成人创伤患者伴大出血或有较大出血风险, 同时没有纤溶禁忌症时, 应尽早使用 TXA, 即首先静脉内输注 1 g (至少 10 min 输完)之后再输注 1 g (至少 8 h 输完) (1A); 非创伤的大出血也需要考虑使用 TXA (1B); 心脏和脊柱手术为预防出血, 推荐首剂给予 10 mg/kgTXA, 然后 1 mg/kg/h 维持(1B)。曹子琴等[30]利用贝叶斯框架的网格 meta 分析有关 TXA 参与脊柱手术的高质量 RCT, 对不同的剂量组和给药途径进行了累积排序分析(SUCRA)和聚类排名分析表明静脉注射加局部给药 TXA 似乎在减少围手术期出血和输血方面效果最佳。这需要进一步的研究来验证目前的发现。静脉用药有不确定的血栓栓塞事件发生和医学伦理问题。

4.3. TXA 应用于脊柱大手术中的安全性

围手术期使用 TXA 的安全性是外科医生关注的焦点, 由于人们普遍存在的误解是抗纤维蛋白溶解药有促凝血的作用, 所以可能导致血栓形成。抗纤溶药物是通过减慢血凝块降解速度来实现止血, 而非改变患者的凝血功能, 因此不促进新的血栓形成[31]。目前已经有充分的证据显示, TXA 并不增加心血管、妇产、创伤手术等围手术期血栓性事件(包括心肌梗死、脑卒中、深静脉血栓和肺栓塞等)的发生率, 且 TXA 对肾脏、肝脏等重要脏器功能未见明显影响。虽然流行病学研究并没有证实 TXA 与血栓栓塞之间有所关联, 但在使用时必须注意个人或家族血栓病史或溶解性纤维蛋白持续性消耗的疾病如凝血功能紊乱、急性肾衰竭、癫痫病史、某些高血压的患者[8]。在目前的研究中, 也未发现骨科脊柱大手术中使用 TXA 可增加血栓并发症的风险, 所以其安全性值得肯定。

TXA 的不良反应包括胃肠道反应、视物模糊及过敏反应等, 其禁忌证包括: 血栓形成、色盲或获得性视力障碍、蛛网膜下隙出血及超敏反应等[32]。Brown 等[33]发表的荟萃分析结果显示, TXA 并不增加心脏外科术后卒中、心肌梗死等并发症的发生率以及病死率。Winter SF 等[27]系统评价了静脉注射 TXA 被确定为在脊柱手术中的有效止血剂, 局部 TXA 表明止血效果相似, 安全性可能提高。[34]但脊柱手术中硬脊膜撕裂或者其他并发症有可能使 TXA 进入鞘内脑脊液, 产生灾难性后果, 目前, 各个国家药监局并没有批准超说明使用 TXA, FAD (美国药品食品管理局)警告鞘内注射 TXA 存在潜在生命危险, 例如: 癫痫发作、心率失常、截瘫、永久性神经损伤和死亡等, 所以我们应该在脊柱手术中确有或疑似硬脊膜或者蛛网膜撕裂, 应谨慎或避免局部使用 TXA, 可静脉或者口服使用 TXA 在围手术期止血同样有效。TXA 作为一种赖氨酸类似物, 可以穿过血脑屏障, 因此, TXA 可能作用于神经元和神经胶质细胞并诱发大脑疾病, Lin Z 等[35]对 TXA 相关癫痫发作进行荟萃分析表明 TXA 暴露患者的癫痫发作风险增加, 当剂量水平增加时, TXA 相关癫痫发作的发生率增加。目前, 没有针对 TXA 相关癫痫发作的推荐治疗方法。为了降低癫痫发作的风险, 可考虑最低有效 TXA 剂量, 并根据肾功能不全等临床情况调整剂量, 还应对于出现肌阵挛运动或抽搐或显示局灶性癫痫发作证据的患者, 可考虑进行脑电图监测。根据临床前研究的结果, 包括丙泊酚和异氟醚在内的全身麻醉药可被视为预防或治疗的一线治疗。在高危患者中, 尽早终止 TXA 输注或延长麻醉剂给药可预防癫痫发作。Cravens GT 等[36]曾报道者因脊索瘤复发再次行胸 5~胸 8 节段的肿瘤切除及内固定术, 麻醉持续了 13 h, 术后发生一过性色觉障碍的案例。但是尚不足以说明 TXA 与该并发症的联系。

5. 结论

TXA 是一种常用的止血的药物, 在脊柱手术中使用 TXA 可以显着减少术中失血和输血需求, 并未增加并发症包括血栓事件如 DVT、肺栓塞、心肌梗死等的发生率。由于其给药后的不良结局和并发症相对较少和花费却远远低于其他抗纤维蛋白, 所以前景非常乐观。然而, TXA 的安全性和有效性仍存在争议, 主要的问题集中在 TXA 的最佳使用剂量、使用时间以及哪些手术需使用 TXA。理论上局部应用 TXA

有优势, 但尚缺乏足够的证据及研究。因此, 在使用 TXA 时应注意剂量和给药途径, 并且应根据患者的出血情况和不良反应情况适时调整剂量和给药途径。

参考文献

- [1] Zollo, R.A., Eaton, M.P., Karcz, M., *et al.* (2012) Blood Transfusion in the Perioperative Period. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **26**, 475-484. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.10.001>
- [2] 郭鸿飞, 张永刚, 姚子明, 等. 经椎弓根椎体截骨术治疗强直性脊柱炎后凸畸形术中大量出血的预测[J]. 中国骨与关节杂志, 2014, 3(10): 751-755.
- [3] Fleege, C., Almajali, A., Rauschmann, M., *et al.* (2014) Improve of Surgical Outcomes in Spinal Fusion Surgery: Evidence Based Peri- and Intra-Operative Aspects to Reduce Complications and Earlier Recovery. *Der Orthopade*, **43**, 1070-1078. <https://doi.org/10.1007/s00132-014-3041-4>
- [4] Ng, B.K., Chau, W.W., Hung, A.L., *et al.* (2015) Use of Tranexamic Acid (TXA) on Reducing Blood Loss during Scoliosis Surgery in Chinese Adolescents. *Scoliosis*, **10**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13013-015-0052-9>
- [5] Cheriyan, T., Maier, S.P., Bianco, K., *et al.* (2015) Efficacy of Tranexamic Acid on Surgical Bleeding in Spine Surgery: A Meta-Analysis. *The Spine Journal*, **15**, 752-761. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.01.013>
- [6] Varney, S.J. and Guest, J.F. (2003) The Annual Cost of Blood Transfusions in the UK. *Transfusion Medicine*, **13**, 205-218. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.2003.00443.x>
- [7] McCormack, P.L. (2012) Tranexamic Acid: A Review of Its Use in the Treatment of Excessive Fibrinolysis. *Drugs*, **72**, 585-617. <https://doi.org/10.2165/11209070-000000000-00000>
- [8] 武昊天, 张欢. 围术期患者血液管理中氨甲环酸的应用进展[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(12): 1421-1424. <https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.12.027>
- [9] Ker, K., Edwards, P., Perel, P., *et al.* (2012) Effect of Tranexamic Acid on Surgical Bleeding: Systematic Review and Cumulative Meta-Analysis. *BMJ: British Medical Journal*, **344**, e3054. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3054>
- [10] 世界卫生组织世卫组织基本药物选择和使用专家委员会. 基本药物的选择和使用: 世卫组织专家委员会的报告, 2011年(包括第17份世卫组织基本药物标准清单和第三份世卫组织儿童基本药物标准清单)[Z]. 世界卫生组织, 2012.
- [11] Dowd, N.P., Karski, J.M., Cheng, D.C., *et al.* (2002) Pharmacokinetics of Tranexamic Acid during Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*, **97**, 390-399. <https://doi.org/10.1097/0000542-200208000-00016>
- [12] Hunt, B.J. (2015) The Current Place of Tranexamic Acid in the Management of Bleeding. *Anaesthesia*, **70**, 50-53. <https://doi.org/10.1111/anae.12910>
- [13] Lin, Z.X. and Woolf, S.K. (2016) Safety, Efficacy, and Cost-Effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. *Orthopedics*, **39**, 119-130. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160301-05>
- [14] Ehresman, J., Pennington, Z., Schilling, A., *et al.* (2020) Cost-Benefit Analysis of Tranexamic Acid and Blood Transfusion in Elective Lumbar Spine Surgery for Degenerative Pathologies. *Journal of Neurosurgery: Spine SPI*, **33**, 177-185. <https://doi.org/10.3171/2020.1.SPINE191464>
- [15] Li, Z.J., *et al.* (2013). Is Tranexamic Acid Effective and Safe in Spinal Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Spine Journal*, **22**, 1950-1957. <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2774-9>
- [16] Halanski, M.A., Cassidy, J.A., Hetzel, S., *et al.* (2014) The Efficacy of Amicar versus Tranexamic Acid in Pediatric Spinal Deformity Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Pilot Study. *Spine Deformity*, **2**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2014.02.001>
- [17] Hasan, M.S., *et al.* (2021) Tranexamic Acid in Pediatric Scoliosis Surgery: A Prospective Randomized Trial Comparing High-Dose and Low-Dose Tranexamic Acid in Adolescent Idiopathic Scoliosis Undergoing Posterior Spinal Fusion Surgery. *Spine*, **46**, E1170-E1177. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004076>
- [18] Garg, B., Dhatt, S. and Chakraborty, S. (2012) Use of Single-Dose Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Operative Thoracolumbar Trauma: A Comparative Study. *The Spine Journal*, **12**, S93. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2012.08.259>
- [19] Raksakietisak, M., Sathitkarnmanee, B., Srisaen, P., *et al.* (2015) Two Doses of Tranexamic Acid Reduce Blood Transfusion in Complex Spine Surgery: A Prospective Randomized Study. *Spine (Phila Pa 1976)*, **40**, E1257-E1263. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001063>
- [20] Endres, S., Heinz, M. and Wilke, A. (2011) Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Posterior Lumbar Spine Surgery for Degenerative Spinal Stenosis with Instability: A Retrospective Case Control Study. *BMC Surgery*, **11**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-11-29>

- [21] Baldus, C.R., Bridwell, K.H., Lenke, L.G., *et al.* (2010) Can We Safely Reduce Blood Loss during Lumbar Pedicle Subtraction Osteotomy Procedures Using Tranexamic Acid or Aprotinin? A Comparative Study with Controls. *Spine (Phila Pa 1976)*, **35**, 235-239. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c86cb9>
- [22] Colomina, M.J., Koo, M., Basora, M., *et al.* (2017) Intraoperative Tranexamic Acid Use in Major Spine Surgery in Adults: A Multicentre, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *British Journal of Anaesthesia*, **118**, 380-390. <https://doi.org/10.1093/bja/aew434>
- [23] Grant, J.A., Howard, J., Luntley, J., *et al.* (2009) Perioperative Blood Transfusion Requirements in Pediatric Scoliosis Surgery: The Efficacy of Tranexamic Acid. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, **29**, 300-304. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31819a85de>
- [24] Verma, K., Kohan, E., Ames, C.P., *et al.* (2015) A Comparison of Two Different Dosing Protocols for Tranexamic Acid in Posterior Spinal Fusion for Spinal Deformity: A Prospective, Randomized Trial. *International Journal of Spine Surgery*, **9**, 65. <https://doi.org/10.14444/2065>
- [25] Yee, B.E., Wissler, R.N., Zanghi, C.N., *et al.* (2013) The Effective Concentration of Tranexamic Acid for Inhibition of Fibrinolysis in Neonatal Plasma *in Vitro*. *Anesthesia & Analgesia*, **117**, 767-772. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a22258>
- [26] Irwin, A., Khan, S.K., Jameson, S.S., *et al.* (2013) Oral versus Intravenous Tranexamic Acid in Enhanced-Recovery Primary Total Hip and Knee Replacement. *The Bone & Joint Journal*, **95-B**, 1556-1561. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.31055>
- [27] Winter, S.F., Santaguida, C., Wong, J., *et al.* (2015) Systemic and Topical Use of Tranexamic Acid in Spinal Surgery: A Systematic Review. *Global Spine Journal*, **6**, 284-295. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563609>
- [28] 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**, Article No. 401. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02548-6>
- [29] Andersson, L., Nilsson, I.M., Colleen, S., *et al.* (1968) Management of Urokinase and Tissue Activators in the Maintenance of Bleeding by EACA and AMCA. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **146**, 642-656. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1968.tb20322.x>
- [30] Cao, Z., Li, Q., Guo, J., *et al.* (2022) Optimal Administration Strategies of Tranexamic Acid to Minimize Blood Loss during Spinal Surgery: Results of a Bayesian Network Meta-Analysis. *Annals of Medicine*, **54**, 2053-2063. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2101687>
- [31] Benoni, G., Lethagen, S. and Fredin, H. (1997) The Effect of Tranexamic Acid on Local and Plasma Fibrinolysis during Total Knee Arthroplasty. *Thrombosis Research*, **85**, 195-206. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00004-2)
- [32] Goodnough, L.T., Shander, A. and Brecher, M.E. (2003) Transfusion Medicine: Looking to the Future. *The Lancet*, **361**, 161-169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12195-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12195-2)
- [33] Brown, J.R., Birkmeyer, N.J. and O'Connor, G.T. (2007) Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic Agents in Cardiac Surgery. *Circulation*, **115**, 2801-2813. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671222>
- [34] Lake, I., Wang, D.S., Whitssel, P.D., *et al.* (2016) Etiology and Treatment of Tranexamic Acid-Related Seizures. *Journal of Neurology*, **79**, 18-26. <https://doi.org/10.1002/ana.24558>
- [35] Lin, Z. and Xiao, Y. (2016) Meta-Analysis of Tranexamic Acid-Associated Seizures. *Seizure*, **36**, 70-73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.011>
- [36] Cravens, G.T., Brown, M.J., Brown, D.R., *et al.* (2006) Antifibrinolytic Therapy Use to Mitigate Blood Loss during Staged Complex Major Spine Surgery: Postoperative Visual Color Changes after Tranexamic Acid Administration. *Anesthesiology*, **105**, 1274-1276.