

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.040

# 氨甲环酸不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者的效果差异和安全性分析\*

骆红亮 周冬冬 吴喜燕 涂黎明 杜春明

(亳州人民医院 / 安徽理工大学附属亳州医院心脏外科 安徽 亳州 236800)

**摘要 目的:**探讨氨甲环酸不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者的效果差异和安全性。**方法:**选择2016年7月至2019年11月我院接诊的112例接受体外循环下心脏瓣膜置换术的患者,通过随机数表法分为三组,A组38例,B组38例,C组36例。A组在切皮前给予氨甲环酸注射液10 mg/kg 单次静脉推注,B组在切皮前给予氨甲环酸注射液10 mg/kg 的单次静脉推注后,之后再以5 mg/kg/h 的速度持续静脉泵注,直至手术结束;C组不使用氨甲环酸。比较三组围术期情况、不同时间点凝血功能及引流量的变化,并评价安全性。**结果:**通过对三组患者的术后24 h 出血量、输血量、异体红细胞输血例数和输血量进行对比,结果显示,A组和B组上述情况均比对照组少( $P<0.05$ ),但A组和B组患者上述情况经过比较显示,差异无统计学意义( $P>0.05$ );在手术结束时(T1)、术后6 h(T2)、术后12 h(T3)、术后24 h(T4)时点时,A组和B组患者的血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)水平的结果均比C组高,活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D)水平的结果均明显比C组低( $P<0.05$ ),但A组和B组患者在上述时间点各指标进行比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );A组和B组患者在T2、T3、T4时点时引流量均比对照组低( $P<0.05$ ),但是A组和B组术后各时间点引流量的比较结果显示,差异无统计学意义( $P>0.05$ );A组和B组术后肾功能损伤发生率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**氨甲环酸对心脏瓣膜置换术患者具有血液保护作用,但和单次静脉推注氨甲环酸相比,术中持续泵注氨甲环酸并没有进一步改善患者术后凝血功能、出血量及引流量,且有增加肾损伤的风险,在临床应用上应注意药物使用方式,为患者提供更安全的用药方式。

**关键词:**心脏瓣膜置换术;体外循环;氨甲环酸;凝血功能;安全性

**中图分类号:**R654.2;R457 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)03-585-05

## Analysis of the Effect Difference and Safety of Different Ways of Administration Tranexamic Acid in Patients Undergoing Heart Valve Replacement\*

LUO Hong-liang, ZHOU Dong-dong, WU Xi-yan, TU Li-ming, DU Chun-ming

(Cardiac Surgery, Bozhou Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology, Bozhou, Anhui, 236800, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the analysis of the effect difference and safety of different ways of administration tranexamic acid in patients undergoing heart valve replacement. **Methods:** 112 cases underwent heart valve replacement under extracorporeal circulation were selected from July 2016 to November 2019 in our hospital were selected, according to the random number table, those patients were divided into 3 groups, 38 cases in A group, 38 cases in B group and 36 cases in C group. The A group was given a single intravenous injection of tranexamic acid 10 mg/kg before skin cutting, the B group was given a single intravenous injection of tranexamic acid 10 mg/kg before skin cutting, and then continued intravenous pumping at the rate of 5 mg/kg/h until the end of the operation; the C group did not use tranexamic acid. The perioperative situation, the changes of blood coagulation function and induced flow at different time points were compared among the three groups, and the safety was evaluated. **Results:** The blood loss, transfusion volume, cases of allogeneic red blood cell transfusion and blood transfusion volume were compared among the three groups, the results showed that A group and B group were less than the control group ( $P<0.05$ ); but there was no significant difference in the above situation between A group and B group ( $P>0.05$ ); at the end of operation (T1), postoperative 6h(T2), postoperative 12 h(T3) and postoperative 24 h (T4) points, the platelet count (PLT), hemoglobin (Hb) and fibrinogen (FIB) levels in the A group and B group were significantly higher than those in the C group, the activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR) levels were significantly lower than those in the C group ( $P<0.05$ ), there was no significant difference between the A group and B group at the above time points( $P>0.05$ ); at T2, T3 and T4 time points, the induced flow in the A group and B group was lower than that the C group ( $P<0.05$ ), there was no significant difference in the induced flow between the A group and B group ( $P>0.05$ ); there was significant difference in the incidence of renal function injury between the A group and B group( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Tranexamic acid has a blood protective effect on patients under-

\* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(20143018)

作者简介:骆红亮(1984-),男,主治医师,研究方向:心脏大血管疾病的外科手术治疗,电话:15156721211,E-mail: sjmhynhxxk66@163.com

(收稿日期:2020-07-28 接受日期:2020-08-24)

going heart valve replacement. However, compared with single intravenous injection of tranexamic acid, continuous pump injection of tranexamic acid during the operation does not further improve the postoperative coagulation function, blood loss and induced flow, and it also increases the risk of renal injury, in clinical application, we should pay attention to the way of drug use, so as to provide patients with a safer way of drug use.

**Key words:** Heart valve replacement; Extracorporeal circulation; Tranexamic acid; Coagulation function; Safety

**Chinese Library Classification(CLC):** R654.2; R457 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)03-585-05

### 前言

心脏瓣膜置换术是临床上常见的心脏手术,是一种利用合成材料所制成的人工机械瓣或者生物组织所制成的人工生物瓣替换的手术,可明显改善心脏功能,提高患者生活质量<sup>[1,2]</sup>。但也有较多报道发现,接受心脏瓣膜置换术的患者易发生凝血功能障碍,增加术后出血率,若出血量无法良好控制,严重者可出现心律失常、败血症等并发症<sup>[3,4]</sup>。抗纤溶药物在改善心脏瓣膜置换术围术期失血中具有积极意义,氨甲环酸作为一种人工合成的抗纤溶药物,目前已有研究证实,在接受体外循环心脏手术患者中应用氨甲环酸有助于抑制纤溶反应,对围术期凝血功能具有改善作用,可减少失血量,发挥血液保护效果<sup>[5,6]</sup>。氨甲环酸给药方式较多,主要包括单次给药、术中持续泵入等,但何种给药方式对患者的受益更多仍无确切定论<sup>[7,8]</sup>。因此,本研究旨在探讨氨甲环酸不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者的效果

差异和安全性,现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择 2016 年 7 月至 2019 年 11 月我院接诊的 112 例接受体外循环下心脏瓣膜置换术的患者纳入研究。纳入标准<sup>①</sup>: 成年患者,具有心脏瓣膜置换术适应症,均用胸骨正中切口入路; ② 术前凝血功能检查无明显异常; ③ 患者及家属签署研究知情同意书。排除标准<sup>④</sup>: 既往接受过心脏手术; ⑤ 术前 2 周内使用过阿司匹林、华法令等抗凝、抗血小板药物; ⑥ 术前 7 d 内使用过非甾体类抗炎药; ⑦ 体温循环转机时间 > 3 h; ⑧ 合并血液系统疾病,有出血倾向; ⑨ 合并肝、肾功能的严重障碍; ⑩ 对氨甲环酸有过敏史。通过随机数表法分为三组, A 组 38 例, B 组 38 例, C 组 36 例, 三组详细一般资料对比情况见表 1, 结果显示, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 三组患者的一般资料情况对比 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

Table 1 To comparison of the general information of patients among three groups patients [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

Groups	n	Sex(M/F)	Age(years)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	Operation type			Cardiopulmonary bypass time (min)
					MVR	AVR	MVR+AVR	
A group	38	21/17	62.32± 7.18	23.94± 2.80	19(50.00)	13(34.21)	6(15.79)	114.05± 13.03
B group	38	24/14	63.11± 7.93	23.85± 2.92	22(57.89)	8(21.05)	8(21.05)	115.17± 12.46
C group	36	21/15	62.77± 6.96	22.40± 3.22	18(50.00)	11(30.56)	7(19.44)	117.85± 10.74

#### 1.2 方法

三组术前入室后均常规建立静脉通路,并监测心电图、血氧饱和度、血压、中心静脉压、鼻温、肛温等。A 组在切皮前,给予氨甲环酸注射液(规格 5 mL:0.5 g, 厂家:广州白云山天心制药股份有限公司, 国药准字 H20056986)10 mg/kg 的单次静脉推注; B 组在切皮前,给予氨甲环酸注射液 10 mg/kg 的单次静脉推注后,之后再以 5 mg/kg/h 的速度持续静脉泵注,直至手术结束; C 组则不使用氨甲环酸。

三组体外循环预充液均选择羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液(规格 500 mL, 厂家:南京正大天晴制药有限公司, 国药准字 H20065430)1000 mL 和乳酸钠林格注射液(规格 500 mL, 厂家:贵州科伦药业有限公司, 国药准字 H20083925)1000 mL; 心肌保护液选择 4:1 的冷血及晶体液,每 30 min 进行 1 次灌注; 体外循环期间非搏动流量为 60~80 mL/kg/min, 体外循环停止后给予鱼精蛋白进行拮抗,必要时予以追加保证激活全血凝固时间(ACT) < 130 s。所有患者所选择的机械瓣膜为圣犹达或索林,生物瓣膜为圣犹达或爱德华,均行间断缝合。术后保留气管

插管返回病房。

#### 1.3 观察指标

1.3.1 围术期情况 记录三组术中出血量、术后 24 h 出血量、术后 24 h 输血量(晶体液和胶体液)、术后 24 h 异体红细胞输血例数和输血量、ICU 停留时间及住院时间,其中异体红细胞输血指征为血红蛋白(Hb) < 90g/L<sup>[11]</sup>。

1.3.2 凝血功能 于术前(T0)、手术结束时(T1)术后 6 h(T2)、术后 12 h(T3)、术后 24 h(T4)抽取三组患者桡动脉血 5 mL,检测指标包括血小板计数(PLT)、Hb、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D),仪器选择法国 Stago 公司生产的 Compact 血凝仪及日本 Sysmex 株式会社生产的 XE5000 血液分析仪。

1.3.3 术后引流量 记录 T2、T3、T3 时间点时三组患者的引流量。

1.3.4 安全性评价 记录术中及术后不良事件的发生率。

#### 1.4 统计学分析

以 spss18.0 软件包处理实验数据,计量资料用均数± 标准

差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 t 检验,计数资料用[例(%)]表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者的围术期情况对比

通过对三组患者的术中出血量、ICU 停留时间、住院时间

观察进行对比,结果显示差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),通过对三组患者的术后 24 h 出血量、输血量、异体红细胞输血例数和输血量进行对比,结果显示,A 组和 B 组上述情况均比对照组少( $P < 0.05$ ),但 A 组和 B 组患者上述情况经过比较显示,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),三组对比结果见表 2。

表 2 三组患者的围术期情况对比( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

Table 2 To comparison of the perioperative situation among three groups patients ( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

Groups	n	Intraoperative hemorrhage (mL)	Postoperative 24 h hemorrhage (mL)	Postoperative 24 h infusion volume(mL)		Use of allogeneic erythrocytes [n (%)]	Allogeneic erythrocytes volume(mL)	ICU stay time(d)	Length of stay(d)
				Crystalloid fluid	Colloidal liquid				
A group	38	621.20± 173.02*	585.13± 106.76*	1479.26± 295.05*	2517.91± 405.12*	11(28.95)*	400.53± 59.85*	2.85± 0.54	10.94± 2.64
		612.64± 184.04*	590.42± 94.57*	1439.33± 314.21*	2575.23± 391.03*		391.92± 71.50*		
B group	38	619.45± 161.94	659.41± 121.91	1820.11± 367.03	3151.82± 476.06	19(52.78)	563.28± 69.14	3.01± 0.49	11.17± 2.41
		612.64± 184.04*	590.42± 94.57*	1439.33± 314.21*	2575.23± 391.03*		391.92± 71.50*		

Note: Vs the C group, \* $P < 0.05$ .

### 2.2 三组患者的不同时间点凝血功能对比

通过观察发现,三组 T0 时点各凝血功能指标所比较的结果,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),和 T0 时点进行比较,三组 T1、T2、T3、T4 时点时 PLT、Hb、FIB 水平的结果均明显降低,APTT、INR、D-D 水平的结果呈明显升高表达( $P < 0.05$ ),组间

两两对比发现,在 T1、T2、T3、T4 时,A 组和 B 组患者的 PLT、Hb、FIB 水平的结果均比 C 组高,APTT、INR、D-D 水平的结果均明显比 C 组低( $P < 0.05$ ),但 A 组和 B 组患者在上述时间点各指标进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),三组对比结果见表 3。

表 3 三组患者的不同时间点凝血功能对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 To comparison of the coagulation function at different time points among three groups patients ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	Time	PLT( $\times 10^9/L$ )	Hb(g/L)	APTT(s)	INR	FIB(g/L)	D-D(mg/L)
A group	38	T0	203.45± 31.21	130.12± 15.63	37.65± 2.42	1.01± 0.04	2.76± 0.38	0.94± 0.16
		T1	122.17± 29.31*#	95.55± 9.21*#	50.17± 1.40*#	1.40± 0.09*#	1.70± 0.21*#	4.19± 0.43*#
		T2	128.34± 30.41*#	101.37± 9.65*#	47.43± 2.45*#	1.31± 0.06*#	1.82± 0.18*#	3.23± 0.37*#
		T3	167.94± 25.39*#	108.84± 10.96*#	43.32± 1.94*#	1.24± 0.06*#	2.10± 0.07*#	2.40± 0.56*#
		T4	183.40± 16.74*#	121.75± 7.45*#	40.58± 1.77*#	1.11± 0.05*#	2.41± 0.06*#	1.95± 0.14*#
B group	38	T0	201.67± 39.74	128.75± 20.93	37.29± 2.85	1.01± 0.06	2.69± 0.55	0.96± 0.11
		T1	124.04± 26.13*#	96.63± 6.96*#	50.05± 1.65*#	1.38± 0.10*#	1.68± 0.24*#	4.22± 0.38*#
		T2	130.51± 21.31*#	102.45± 7.94*#	47.74± 1.94*#	1.30± 0.08*#	1.85± 0.14*#	3.19± 0.50*#
		T3	165.07± 27.85*#	110.24± 6.12*#	43.03± 2.18*#	1.26± 0.05*#	2.13± 0.05*#	2.44± 0.48*#
		T4	180.67± 20.61*#	120.35± 6.92*#	40.94± 1.58*#	1.10± 0.05*#	2.39± 0.10*#	1.92± 0.18*#
C group	36	T0	206.83± 27.50	131.11± 13.84	37.44± 2.60	1.02± 0.04	2.70± 0.51	0.92± 0.20
		T1	93.56± 7.51*	85.40± 7.44*	56.72± 2.12*	1.52± 0.08*	1.23± 0.18*	5.30± 0.61*
		T2	103.34± 23.41*	90.93± 6.75*	51.37± 2.44*	1.41± 0.05*	1.48± 0.11*	4.39± 0.39*
		T3	139.56± 14.40*	100.45± 9.21*	47.64± 2.05*	1.34± 0.07*	1.89± 0.14*	3.16± 0.22*
		T4	161.85± 9.84*	109.31± 20.1*	43.39± 1.38*	1.22± 0.06*	2.00± 0.15*	2.54± 0.16*

Note: Vs the T0 point, \* $P < 0.05$ ; vs the C group at the same time, # $P < 0.05$ .

### 2.3 三组患者的术后不同时间点引流量对比

组间两两对比发现,A 组和 B 组患者在 T2、T3、T4 时点时引流量均比对照组低( $P < 0.05$ ),但是 A 组和 B 组术后各时间

点引流量的比较结果显示,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),三组对比结果见表 4。

表 4 三组患者的术后不同时间点引流量对比( $\bar{x} \pm s, \text{mL}$ )

Table 4 To comparison of the the postoperative drainage at different time points among three groups patients( $\bar{x} \pm s, \text{mL}$ )

Groups	n	Time	Postoperative drainage
A group	38	T2	276.05± 45.61*
		T3	350.95± 67.88*
		T4	495.95± 101.42*
B group	38	T2	280.11± 37.61*
		T3	345.63± 76.04*
		T4	488.14± 94.32*
C group	36	T2	345.75± 71.04
		T3	539.30± 56.38
		T4	612.70± 69.24

Note: Vs the C group at the same time, \* $P < 0.05$ .

### 2.4 安全性评价

三组患者术后均获得顺利康复出院,A组术中出现1例肝素抵抗,B组出现1例肝素抵抗,C组有1例开胸后发生室颤,肝素抵抗患者予以新鲜冰冻血浆并追加肝素后实现血液肝素化,开胸后室颤患者紧急建立体外循环后手术顺利;A组和B组术后分别出现1例和6例肾功能损伤,发生率为2.63%和15.79%,经对症治疗后肾功能恢复,C组无肾功能损伤,A组和B组肾功能损伤发生率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

体外循环下心脏瓣膜置换术是临床上常见的心脏手术,所使用生物瓣可为患者提供良好的血流动力学,有助于促进心功能恢复<sup>[12,13]</sup>。但在心脏瓣膜置换术过程中,所使用的是一种非生理性的灌注,人工心肺机氧合器和管道表面的非生物内膜的使用,会直接对血小板产生激活并令其变形,导致其聚集于人工材料表面,血小板也会由于这种激活作用而被逐渐消耗难以得到补充,进一步诱发血小板功能异常和凝血功能障碍,是导致患者术后异常出血的重要因素之一<sup>[14,15]</sup>。心脏瓣膜置换术术后的大量失血不仅对术后恢复有严重影响,且会消耗异体血液制品,加重治疗成本,另一方面异体血液制品输入容易导致一些感染传染病的发生,也容易增加心脏疾病发生风险,不利于患者预后。

血液保护主要指围术期为避免血液丢失、降低异体输血情况及后续输血相关并发症所采取的一类保护措施,而抗纤溶药物是此过程中的关键环节<sup>[16,17]</sup>。目前临床上的抗纤溶药物主要包括丝氨酸蛋白酶抑制剂和赖氨酸类似物,其中丝氨酸蛋白酶抑制剂的代表药物为抑肽酶,在抗纤溶效果的同时还对血小板具有保护作用,但该药物除价格昂贵之外,还有过敏反应的发生风险,多见于二次使用的患者,严重的甚至可能出现心脏骤停,在2008年时已被禁止于在临床上使用<sup>[18,19]</sup>。赖氨酸类似物的代表药物包括氨基乙酸和氨甲环酸,此类药物主要是通过和纤溶酶原、纤溶酶上的赖氨酸位点相互结合后,对纤溶酶原-纤溶酶复合物和纤维蛋白原、纤维蛋白之间的结合产生阻断作用,从而起到抗纤溶效果<sup>[20,21]</sup>。在既往的临床研究中逐渐证实,氨甲环酸的抗纤溶作用明显优于氨基乙酸,抗纤溶效果是氨基

乙酸的7倍,目前已成为了心血管手术围术期应用最为广泛的抗纤溶药物<sup>[22,23]</sup>。并有相关数据显示,氨甲环酸有助于减少体外循环心脏瓣膜置换术患者围术期25%~30%的失血量,并可同时减少异体输血量,所发挥的血液保护效果明显<sup>[24,25]</sup>。

临床对于氨甲环酸的使用剂量方面,较多报道均推荐以低负荷量10 mg/kg为主,该剂量在获得有效的血液保护效果的同时,也不会增加不良反应发生风险,安全性最好<sup>[26,27]</sup>。因此在本研究中选择了该推荐剂量。而在给药时间上多在体外循环开始前,即切皮前,不推荐术后应用,给药方式则多为单次注射或负荷剂量后持续输注直到手术结束<sup>[26,27]</sup>。在单次注射途径上,包括体外循环预充液中加入及静脉推注,但经试验证实,两种方式所获得的血液保护效果相似,究其原因是由于膜肺和体外循环管路对氨甲环酸的吸收分布、代谢方面的影响不明显,且预充液中加入氨甲环酸反而会增加操作难度<sup>[28,29]</sup>。而对于单次静脉推注、单次静脉推注负荷剂量后持续输注直到手术结束两种方式的疗效差异及安全性方面仍处于探讨阶段。

本研究结果显示,和未使用氨甲环酸的患者相比,使用氨甲环酸的患者在术后失血量、输血量、凝血功能及引流量方面更令人满意,和既往的研究具有相似性。而单次静脉推注氨甲环酸的患者和术中持续泵注氨甲环酸的患者相比,上述指标的变化情况上差异均无统计学意义,主要是由于氨甲环酸的半衰期约为80 min,在给药后1h、3h、24h时分别有30%、45%、90%的药液会经尿液中代谢而出,单次给药后,药物可持续发挥7~8h的抗纤溶效应和活力,而在组织中维持时间可长达17h,因此,在切皮前给予患者单次剂量的氨甲环酸即可获得良好的血液保护效果,在术中持续性的泵注氨甲环酸并没有提高效果。Godbey EA等<sup>[33]</sup>研究也显示,氨甲环酸的止血效应和剂量无关。

在安全性方面,使用氨甲环酸的患者术后均有肾功能损伤出现,而术中持续泵注氨甲环酸的患者发生率高达15.79%,主要是由于氨甲环酸需经过肾脏代谢,尤其是在基础肾功能不全以及老年患者中,氨甲环酸的使用浓度过高容易加重肾脏负担,导致肾功能出现损伤。另也有研究显示,氨甲环酸还可通过血脑屏障,若大剂量的使用氨甲环酸,会导致术后癫痫发作,而对于某些高危患者,术后持续性的使用氨甲环酸还容易增加血

栓栓塞发生率。虽然本研究未出现癫痫、血栓栓塞等患者,但在今后的临床上,应密切注意氨甲环酸的使用剂量及给药方式,应用原则应以个体化为主,并在药物使用期间监测肾功能、中枢神经系统状态、凝血功能等情况,对于有异常的患者积极及时予以处理。但本研究也存在部分不足,例如仅观察到术后24 h等各指标的变化,对于更远期的安全性及预后方面仍需持续探讨以验证本结论。

综上所述,氨甲环酸对心脏瓣膜置换术患者具有血液保护作用,但和单次静脉推注氨甲环酸相比,术中持续泵注氨甲环酸并没有进一步改善患者术后凝血功能、出血量及引流量,且有增加肾损伤的风险,在临床应用上应注意药物使用方式,为患者提供更安全的用药方式。

#### 参考文献(References)

- [1] Saha S, Varghese S, Herr M, et al. Minimally invasive versus conventional extracorporeal circulation circuits in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a propensity-matched analysis [J]. *Perfusion*, 2019, 34(7): 590-597
- [2] Hinske LC, Hoechter DJ, Schröer E, et al. Predicting the Necessity for Extracorporeal Circulation During Lung Transplantation: A Feasibility Study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(3): 931-938
- [3] Anastasiadis K, Antonitsis P, Ranucci M, et al. Minimally Invasive Extracorporeal Circulation (MiECC): Towards a More Physiologic Perfusion[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(2): 280-281
- [4] Abrard S, Lasocki S, Henni S. Pre-operative evaluation of microcirculation for the prediction of complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: Study protocol [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(8): 613-615
- [5] Ramirez RJ, Spinella PC, Bochicchio GV. Tranexamic Acid Update in Trauma[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1): 85-99
- [6] Nishijima DK, Kuppenmann N, Roberts I, et al. The Effect of Tranexamic Acid on Functional Outcomes: An Exploratory Analysis of the CRASH-2 Randomized Controlled Trial [J]. *Ann Emerg Med*, 2019, 74(1): 79-87
- [7] Boever J, Krasowski MS, Brandt M, et al. The Use of Tranexamic Acid in the Prehospital Setting: A Retrospective Study [J]. *J Spec Oper Med*, 2019, 19(3): 82-85
- [8] Dries DJ. The Tranexamic Acid Conundrum [J]. *Air Med J*, 2018, 37(3): 151-153
- [9] Łukaszewski M, Kosiorowska K, Kościelska-Kasprzak K, et al. The use of modern monitoring techniques and methodologies in conducting extracorporeal circulation: a place for Quantum Heart Lung Machine[J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(6): 642-644
- [10] Gott VL, Moller JH, Shaffer AW, et al. Cross-circulation and the Early Days of Cardiac Surgery[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(3): 443-445
- [11] Ellam S, Pitkanen O, Lahtinen P, et al. Impact of minimal invasive extracorporeal circulation on the need of red blood cell transfusion[J]. *Perfusion*, 2019, 34(7): 605-612
- [12] Anastasiadis K, Antonitsis P, Kostarellou G, et al. Minimally invasive extracorporeal circulation improves quality of life after coronary artery bypass grafting [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(6): 1196-1203
- [13] Trahanas JM, Lynch WR, Bartlett RH. Extracorporeal Support for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Bright Future [J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 32(7): 411-420
- [14] Dürr A, Kunert A, Albrecht G, et al. Hemodynamic energy during pulsatile extracorporeal circulation using flexible and rigid arterial tubing: a reassessment[J]. *Perfusion*, 2019, 34(4): 297-302
- [15] Freundt M, Ried M, Philipp A, et al. Minimized extracorporeal circulation is improving outcome of coronary artery bypass surgery in the elderly[J]. *Perfusion*, 2016, 31(2): 143-148
- [16] Bauer A, Hausmann H, Schaarschmidt J, et al. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral Part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems - a randomized controlled trial [J]. *Perfusion*, 2018, 33(2): 136-147
- [17] Consolo F, Valerio L, Brizzola S, et al. On the Use of the Platelet Activity State Assay for the In Vitro Quantification of Platelet Activation in Blood Recirculating Devices for Extracorporeal Circulation[J]. *Artif Organs*, 2016, 40(10): 971-980
- [18] Hessel EA 2nd. What's New in Cardiopulmonary Bypass[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(8): 2296-2326
- [19] Choudhuri P, Biswas BK. Intraoperative Use of Epsilon Amino Caproic Acid and Tranexamic Acid in Surgeries Performed Under Cardiopulmonary Bypass: a Comparative Study To Assess Their Impact On Reopening Due To Postoperative Bleeding [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2015, 25(3): 273-278
- [20] Kamhieh Y, Fox H. Tranexamic acid in epistaxis: a systematic review [J]. *Clin Otolaryngol*, 2016, 41(6): 771-776
- [21] Ambrogio RI, Levine MH. Tranexamic Acid as a Hemostatic Adjunct in Dentistry[J]. *Compend Contin Educ Dent*, 2018, 39(6): 392-401
- [22] Walsh M, Thomas S, Moore E, et al. Tranexamic Acid for Trauma Resuscitation in the United States of America [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(2): 213-223
- [23] Nielsen VG, Ford PM. The ratio of concentrations of aminocaproic acid and tranexamic acid that prevent plasmin activation of platelets does not provide equivalent inhibition of plasminic fibrinolysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(3): 365-370
- [24] Grassin-Delyle S, Semeraro M, Foissac F, et al. Tranexamic acid through intravenous, intramuscular and oral routes: an individual participant data meta-analysis of pharmacokinetic studies in healthy volunteers[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33(6): 670-678
- [25] Van Aelbrouck C, Jorquera-Vasquez S, Beukinga I, et al. Tranexamic acid decreases the magnitude of platelet dysfunction in aspirin-free patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(8): 855-861
- [26] Grassin-Delyle S, Theusinger OM, Albrecht R, et al. Optimisation of the dosage of tranexamic acid in trauma patients with population pharmacokinetic analysis[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(6): 719-729
- [27] Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(6): 1574-1584
- [28] Gertler R, Gruber M, Grassin-Delyle S, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8): 1745-1757
- [29] Morales-Cané I, López-Soto PJ, Rodríguez-Borrego MA. Tranexamic acid in trauma patients in the emergency department: systematic review and meta-analysis[J]. *Emergencias*, 2019, 31(4): 261-269