

重视严重创伤后氨甲环酸的及时使用

刘圳 刘明华

陆军军医大学第一附属医院急诊科, 重庆 400038

通信作者: 刘明华, Email: minghua_liu@tmmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.05.003

严重创伤导致的创伤失血性休克是目前 45 岁以下人群首要致死因素, 失血后造成组织脏器灌注不足, 从而引起微血管循环障碍、能量代谢异常、炎症反应、凝血功能障碍等问题。创伤出血时可以采取止血带捆扎患肢或患处局部压迫达到止血目的, 但当创面过大或存在致命的体内出血风险时, 则需及时进行药物辅助止血。氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA) 是 20 世纪 60 年代发现的一种抗纤溶药物, 也是近十年来国内外研究较多的止血药物之一, 可以有效降低创伤失血导致的死亡率。随着研究的深入, 特别在院前环境下, 血液制品使用相对受限, TXA 在院前创伤救治中的作用逐渐凸显。另外, TXA 还有除抗纤溶以外的作用, 例如抗炎、抑制凋亡、抑制内皮损伤、抑制颅脑创伤后血脑屏障通透性的增加以及抑制水肿等。目前 TXA 在我国创伤后院前救治中的使用率并不高, 值得临床医生高度关注。

1 TXA 的作用及机制

1.1 抗纤溶作用

在 1964 年日本学者高田等^[1]发现 TXA 具有抗纤溶作用, 随后在 1972 年开始相关的临床研究。TXA 作为赖氨酸类似物, 能够竞争性地影响纤溶酶原在纤维蛋白上的吸附, 从而防止其激活, 保护纤维蛋白不被纤溶酶所降解, 阻止 D-二聚体的升高^[2], 稳定现有凝块, 而非促进凝块形成^[3]。早期 TXA 主要用于月经量过多的女性及牙科手术的止血, 随着研究的深入, 近年来 TXA 作为抗纤溶药物被广泛用于妇科、骨科、消化科等外科手术以及院前创伤救治中。自 2010 年 CRASH-2 临床研究提出标准用药方案后, 国内外临床共识均建议在创伤后 3 h 内通过静脉滴注 (intravenous drip, IVD) 1 g TXA (10 min 内缓慢给药) 控制出血, 并在随后 8 h 内予以 1 g 剂量维持药物浓度, 从而降低患者的出血量、输血量、

输血概率及早期病死率^[4-7]。

1.2 抑制炎症反应

纤溶酶和纤溶酶原参与了趋化炎症因子、血管生成、组织重塑和伤口愈合等过程, 研究认为 TXA 可以通过影响二者从而干预上述过程^[2]。创伤失血性休克后早期使用 TXA 可以通过降低胰蛋白酶活性以及阻断随后的下游蛋白酶级联反应来保护肠道屏障^[8]。TXA 还可以减少纤溶酶介导的血管内缓激肽和组胺等活性肽的释放, 抑制纤维蛋白溶解期间组织型纤溶酶原激活剂 (tissue type plasminogen activator, tPA) 介导的补体 C5a 的产生, 抑制其对补体系统的促炎作用, 从而缓解炎症反应^[9-10]。动物组织病理表明, TXA 治疗可减少肺水肿和滤泡性肠系膜淋巴结增生, 也可以抑制创伤失血休克后白介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-10 和巨噬细胞炎症蛋白 1 α 的表达, 还可以通过抑制线粒体 DNA 的释放来减少肺部炎症^[11-13]。另外, 在临床应用中还观察到 TXA 可以在创伤性凝血病患者入院后 72 h 和骨科手术中降低 C 反应蛋白和 IL-6 水平^[14-15]。

1.3 保护内皮屏障

糖萼是覆盖于内皮细胞上的一层糖蛋白和糖脂, 是抵御内皮损伤的第一道防线, 对于维持凝血和抗凝之间的平衡有至关重要的作用。多配体蛋白聚糖 -1 (syndecan-1, SDC-1) 作为糖萼的一个重要结构成分, 是糖萼的关键生物标志物, 在猪模型中, 创伤性脑损伤合并出血性休克导致糖萼在损伤后 15 min 内脱落^[16-17]。研究表明在创伤患者中, 高水平的 SDC-1 与凝血功能障碍和病死率增加有关, 同时在感染性休克患者中, 内皮细胞糖萼水平升高也已被证明与较高的病死率有关, 当血液循环中 SDC-1 ≥ 40 ng/mL 时, 患者的预后明显较差^[18-20]。Gruen 等^[21]对 766 例患者院前使用 TXA 后的 SDC-1 水平研究显示, 院前使用 TXA 后 72 h 的 SDC-1 水平更低, 在创伤后 1 h 内

接受 TXA 治疗的患者 30 d 的病死率更低。Diebel 等^[19]在体外细胞实验中发现,早期使用 TXA 可以使内皮细胞糖萼得以保留,同时也发现 TXA 对内皮损伤的保护作用具有时间依赖性,在 60 min 之后使用 TXA 对内皮损伤和细胞死亡改善没有显著效果,这项研究也佐证了 TXA 在创伤失血后需要“早期给药”的概念。

2 TXA 在创伤失血中的应用

创伤性凝血病 (trauma induced coagulopathy, TIC) 是由严重创伤合并大量失血导致的生理反应,伴有凝血-纤溶系统紊乱、血液乳酸含量增加及体温过低等生理改变,重伤患者中约 25% 会发生 TIC,其发生率与创伤严重程度直接相关^[22]。凝血-纤溶系统的紊乱导致凝血因子全身耗竭,进而发展为弥散性血管内凝血^[23]。国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) >1.5 作为诊断 TIC 参考阈值,可以反映患者病情严重程度且能有效预测失血性休克导致的死亡风险^[24-25]。此外,实际凝血酶原时间与参考凝血酶原时间的比值 (prothrombin time ratio, PTr) 也可以作为 TIC 的诊断参考指标,当 PTr>1.2 时患者的病死率和输血量显著增加 (病死率: 22.7% vs. 7.0%, $P<0.001$)^[26]。院前早期使用 TXA 可以抑制严重创伤性失血患者纤维蛋白原溶解活性,降低 PTr 并稳定血凝块,减少 D-二聚体的产生,同时降低血液乳酸含量,抑制疾病向创伤性凝血病的发展^[27-28]。一项 1 310 例具有创伤诱发凝血功能障碍风险的患者参加的临床研究表明,院前使用 TXA 组与安慰剂组在伤后 28 d 的病死率分别为 17.3% 和 21.8% ($RR=0.79$, $95\%CI: 0.63\sim 0.99$)^[4]。因此,面对严重创伤后大出血或可能有大出血的患者,应及时使用 TXA 治疗^[5],降低进一步发展为创伤性凝血病的可能性,从而降低病死率。

3 TXA 在创伤性颅脑损伤中的应用

创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是世界范围内死亡和致残的一个重要因素,造成较高的社会经济负担^[29-30]。随着近年对创伤后凝血功能障碍病理生理学研究的深入,发现 TBI 后的高纤溶状态可以在 3 h 内达到峰值,进而导致颅内血肿扩张^[31-32],因此在 TBI 早期使用 TXA 治疗在病理生理学上是可行的。一项有 12 737 例患者参

加的临床研究表明,在 TBI 患者受伤后 3 h 内使用 TXA 治疗可减少与头部损伤相关的病死率,并且没有增加血栓和癫痫的发生风险^[33]。另有研究发现,院前使用 TXA 组在 28 d 的病死率为 14%,安慰剂组为 17%,但两组患者的神经系统功能的改善情况差异并无统计学意义;轻度至中度 TBI 患者在创伤后 3 h 内使用 TXA 可显著降低颅脑损伤相关死亡风险,但在重度颅脑损伤 [格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) ≤ 8 分] 患者中的差异无统计学意义^[34-36]。因此,面对严重的单纯性创伤性颅脑损伤 (GCS ≤ 8 分) 患者时急救人员应谨慎使用 TXA,避免死亡风险的增加。

4 给药时机

现有指南均建议创伤失血后 3 h 内使用 TXA 以控制出血^[6-7, 37],这一治疗时间窗是基于 TXA 抗纤溶作用机制和创伤后机体病理生理变化特点而确定的,包括创伤后 TXA 对内皮细胞糖萼的作用特点^[19],以及“纤溶系统关闭”学说。tPA 和纤溶酶原/纤溶酶分别在创伤后 30 min 和 1 h 达到峰值,而纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (PAI-1) 水平上升则是在创伤 2 h 后,在创伤 3 h 后达到峰值。PAI-1 可以通过抑制 tPA 来抑制纤溶过程,促进纤溶系统关闭^[38],并导致弥散性血管内凝血的发生。因此,使用 TXA 阻断纤溶酶原 (或纤溶酶) 与纤维蛋白结合,在创伤后 3 h 内可获得更好的效果^[5]。3 h 后使用 TXA 已被证实会进一步加速 PAI-1 诱导的纤溶过程关闭,潜在地加重弥散性血管内凝血倾向^[39]。创伤后早期使用 TXA 至关重要,立即治疗提高了生存率超过 70%,此后治疗每延迟 15 min,生存获益下降 10%,直至 3 h 后使用则无明显效果^[40]。因此在院前条件允许的情况下,患者如有正在大出血或有大出血的风险时,应及时予以 TXA 治疗,以便更有效的改善患者病情。根据患者创伤发生时间,考虑个性化治疗,避免统一在创伤 3 h 后使用 TXA,从而增加出血量和死亡风险^[39, 41]。

5 剂量与并发症

在临床应用中,一个固定剂量的制剂在院前救治环境下十分重要,可以减少对体重不准确地估计所造成的剂量误差。TXA 使用剂量按照指南推荐为 1 g,在 10 min 内缓慢 IV 完毕^[2, 6-7, 37, 42-44]。虽然 1 g 的剂量能够达到 TXA 抗纤溶作用的最低血

药浓度 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 并维持 90 min 左右, 并且在使用第一剂 TXA 后 8 h 内给予 1 g TXA 将维持更长时间的有效药物浓度^[2, 43-44], 但是随着研究的深入, 发现单次 2 g 剂量的 TXA 治疗能更有效的降低对输血的需要^[45-46]。在美国一项 1 280 例患者的队列研究中, 亚组分析表明单次使用 TXA 2 g 组的 28 d 病死率为 18%, TXA 1 g (院前使用)+TXA 1 g (院内) 维持组为 26%, 安慰剂组为 27%; 在研究中可以观察到各组均有癫痫事件的发生, 其中 TXA 2 g 组为 5%, 但相较其他组并未明显增高^[36]。2020 年美军战场战术救护 TCCC 指南综合近年研究, 已将单次 1 g TXA 用药提高至单次 2 g 用药^[47]。目前除了美军内部外, 国内外临床暂无单次使用 2 g TXA 治疗相关共识, 因此有待进一步的探索研究, 推动 TXA 使用剂量共识的更新。

6 给药方式

创伤失血后 TXA 给药方式除 IVD 外, 静脉推注 (intravenous injection, IV)、骨内注射 (intraosseous injection, IO) 和肌肉注射 (intramuscular injection, IM) 也在实践中逐渐被重视。Spruce 等^[48] 通过比较创伤失血性休克猪模型的三种不同给药方式之间的血清药物浓度, 发现 IO、IM 及 IVD 三种方式达到治疗浓度的时间接近, 故认为在创伤失血性休克期间, 通过 IO 和 IM 途径也可以使 TXA 达到抑制纤维蛋白溶解所必需的血药浓度。虽然通过 IVD 方式能够避免血管内 TXA 药物浓度急速上升, 从理论上降低血压、癫痫发作或过敏反应等不良反应的发生, 但是并不能适用于所有现场条件。在大型的灾难现场或者是战场, 建立静脉通道的难度上升及搬运中的移位较为常见, 另外, 在日常急救中, 护理人员并不适应缓慢的 IVD, 往往在患者到达急诊科前不进行静脉注射^[49-52]。在 30 例通过 IM 给予 TXA 的患者临床试验中, 所有患者在注射次日起, 局部均未出现额外的红斑、硬结或皮下结节等无不良反应, 且 IM 单次给予 1 g TXA 后达到治疗浓度 (5 或 10 mg/L) 的时间为 4 min 或 11 min, 并且创伤失血性休克对其吸收率没有明显影响^[53]。美军内部使用情况显示, TXA 以 IV 的方式给药, 没有记录到明显的不良反应, 因此美军战场战术救护 TCCC 指南将 10 min IVD 方式改为了 1 min 缓慢 IV^[53-54]。而 IM 方式暂无充分的研究数据支撑, 暂未将其纳入最新版 TCCC 指南中。综上, 实际

应用中应针对不同的急救场景实施合适的给药方式, 以更有效地挽救患者的生命。

7 小结与展望

现有研究已经证实 TXA 在创伤后 3 h 内使用可以有效降低患者伤后创伤失血性休克、TIC 以及 TBI 的输血概率、炎症反应以及病死率等。随着研究的深入, TXA 的使用细节更加明确, 在严重的 (单纯性) TBI 中 ($\text{GCS} \leq 8$ 分) 需谨慎的使用 TXA; 在轻度和中度的颅脑损伤 ($\text{GCS} \geq 9$ 分) 以及创伤失血性休克后的 3 h 内, 到现场后尽快使用 TXA 治疗, 如能在 1 h 内使用则效果更佳。谨慎考虑在 3 h 后使用, 避免因 PAI-1 的升高导致纤溶系统的关闭, 进而增加再出血以及死亡的风险。

综上所述, 在现有的标准使用剂量和方式中, 应结合临床实践工作的需求, 除了常规的院前 10 min 缓慢 IVD 方式外, 选择一种合适的给药方式, 如 IV 和 IM。可以对院前急救人员 (警察、医务人员或卫生员等) 进行 IV 和 IM 的技术培训。此外, 结合 TXA 在 $-20 \sim -50^\circ\text{C}$ 之间可以长时间存储的特点, 开发出低成本且易于院前急救人员使用的 TXA 预充式注射器, 以便伤者及时有效地获得 TXA 的治疗^[50, 53, 55]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Okamoto S, Sato S, Takada Y, et al. An active stereo-isomer (trans-form) of amcha and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo[J]. Keio J Med, 1964, 13: 177-185. DOI: 10.2302/kjm.13.177.
- [2] Grassin-Delye 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. DOI: 10.1111/anae.14184.
- [3] Goobie SM, Frank SM. Tranexamic acid: what is known and unknown, and where do we go from here?[J]. Anesthesiology, 2017, 127(3): 405-407. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001788.
- [4] PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, Gruen RL, Mitra B, et al.. Prehospital tranexamic acid for severe trauma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(2): 127-136. DOI: 10.1056/nejmoa2215457.
- [5] Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 80. DOI: 10.1186/s13054-023-04327-7.
- [6] 中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会, 中国中西医结合学会灾害医学专业委员会. 急性创伤性凝血功能障碍

- 碍与凝血病诊断和卫生应急处理专家共识(2016)[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2(4): 197-203. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2016.04.001.
- [7] 中国人民解放军急救医学专业委员会, 中国医师协会急诊医师分会, 北京急诊医学学会, 等. 创伤失血性休克中国急诊专家共识(2023)[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(11): 1451-1464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.11.006.
- [8] Diebel ME, Diebel LN, Liberati DM. Tranexamic acid and the gut barrier: protection by inhibition of trypsin uptake and activation of downstream intestinal proteases[J]. *Am J Surg*, 2017, 213(3): 489-493. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.032.
- [9] Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10144): 283-291. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31553-8.
- [10] Barrett CD, Moore HB, Kong YW, et al. Tranexamic acid mediates proinflammatory and anti-inflammatory signaling via complement C5a regulation in a plasminogen activator-dependent manner[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 86(1): 101-107. DOI: 10.1097/TA.0000000000002092.
- [11] Walker PF, Foster AD, Rothberg PA, et al. Tranexamic acid decreases rodent hemorrhagic shock-induced inflammation with mixed end-organ effects[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0208249. DOI: 10.1371/journal.pone.0208249.
- [12] Teng Y, Feng C, Liu YN, et al. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats[J]. *Exp Anim*, 2018, 67(3): 313-320. DOI: 10.1538/expanim.17-0143.
- [13] Carter DW, Prudovsky I, Kacer D, et al. Tranexamic acid suppresses the release of mitochondrial DAMPs and reduces lung inflammation in a murine burn model[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 86(4): 617-624. DOI: 10.1097/TA.0000000000002177.
- [14] Xie CM, Yao YT, He LX, et al. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid on adult cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 951835. DOI: 10.3389/fsurg.2022.951835.
- [15] 李红月, 斯小水, 何建新, 等. 氨甲环酸联合纤维蛋白原治疗创伤性凝血病对凝血功能、炎症因子及生存率的影响[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(3): 205-209. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202203003.
- [16] Suzuki K, Okada H, Sumi K, et al. Syndecan-1 as a severity biomarker for patients with trauma[J]. *Front Med*, 2022, 9: 985955. DOI: 10.3389/fmed.2022.985955.
- [17] Mensah SA, Nersesyan AA, Ebong EE. Endothelial glycocalyx-mediated intercellular interactions: mechanisms and implications for atherosclerosis and cancer metastasis[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2021, 12(1): 72-90. DOI: 10.1007/s13239-020-00487-7.
- [18] Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, et al. Syndecan-1: a quantitative marker for the endotheliopathy of trauma[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(3): 419-427. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.012.
- [19] Diebel ME, Martin JV, Liberati DM, et al. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84(1): 75-80. DOI: 10.1097/TA.0000000000001726.
- [20] Diebel LN, Martin JV, Liberati DM. Early tranexamic acid administration ameliorates the endotheliopathy of trauma and shock in an in vitro model[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 82(6): 1080-1086. DOI: 10.1097/TA.0000000000001445.
- [21] Gruen DS, Brown JB, Guyette FX, et al. Prehospital tranexamic acid is associated with a dose-dependent decrease in syndecan-1 after trauma: a secondary analysis of a prospective randomized trial[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2023, 95(5): 642-648. DOI: 10.1097/TA.0000000000003955.
- [22] Buzzard L, Schreiber M. Trauma-induced coagulopathy: what you need to know[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2024, 96(2): 179-185. DOI: 10.1097/TA.0000000000004170.
- [23] Zanza C, Romenskaya T, Racca F, et al. Severe trauma-induced coagulopathy: molecular mechanisms underlying critical illness[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7118. DOI: 10.3390/ijms24087118.
- [24] Peltan ID, Vande Vusse LK, Maier RV, et al. An international normalized ratio-based definition of acute traumatic coagulopathy is associated with mortality, venous thromboembolism, and multiple organ failure after injury[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(7): 1429-1438. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000981.
- [25] Leeper CM, Kutcher M, Nasr I, et al. Acute traumatic coagulopathy in a critically injured pediatric population: definition, trend over time, and outcomes[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(1): 34-41. DOI: 10.1097/TA.0000000000001002.
- [26] Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9): 1919-1925. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x.
- [27] Kuckelman J, Barron M, Moe D, et al. Plasma coadministration improves resuscitation with tranexamic acid or prothrombin complex in a porcine hemorrhagic shock model[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(1): 91-100. DOI: 10.1097/TA.0000000000001942.
- [28] 陈汀芳, 骆慧莎, 徐美玲. 急性创伤性出血患者院前应用氨甲环酸的临床价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(1): 101-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.01.019.
- [29] Yokobori S, Yamaguchi M, Igarashi Y, et al. Outcome and refractory factor of intensive treatment for geriatric traumatic brain injury: analysis of 1165 cases registered in the Japan neurotrauma data bank[J]. *World Neurosurg*, 2016, 86: 127-133.e1. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.09.105.
- [30] Yokobori S, Yatabe T, Kondo Y, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid administration in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 46. DOI: 10.1186/s40560-020-00460-5.
- [31] Ishii K, Kinoshita T, Kiridume K, et al. Impact of initial coagulation and fibrinolytic markers on mortality in patients with severe blunt trauma: a multicentre retrospective observational study[J]. *Scand J*

- Trauma Resusc Emerg Med, 2019, 27(1): 25. DOI: 10.1186/s13049-019-0606-6.
- [32] Hifumi T, Kuroda Y, Kawakita K, et al. Therapeutic hypothermia in patients with coagulopathy following severe traumatic brain injury[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2017, 25(1): 120. DOI: 10.1186/s13049-017-0465-y.
- [33] CRASH- trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10210): 1713-1723. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
- [34] Bossers SM, Loer SA, Bloemers FW, et al. Association between prehospital tranexamic acid administration and outcomes of severe traumatic brain injury[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(3): 338-345. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4596.
- [35] Cap AP. CRASH-3: a win for patients with traumatic brain injury[J]. Lancet, 2019, 394(10210): 1687-1688. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32312-8.
- [36] Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury[J]. JAMA, 2020, 324(10): 961-974. DOI: 10.1001/jama.2020.8958.
- [37] Prudovsky I, Kacer D, Zucco VV, et al. Tranexamic acid: beyond antifibrinolysis[J]. Transfusion, 2022, 62(Suppl 1): S301-S312. DOI: 10.1111/trf.16976.
- [38] Wu XW, Darlington DN, Cap AP. Procoagulant and fibrinolytic activity after polytrauma in rat[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016, 310(4): R323-R329. DOI: 10.1152/ajpregu.00401.2015.
- [39] Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 86(1): 20-27. DOI: 10.1097/TA.0000000000002061.
- [40] Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 125-132. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
- [41] Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2, 540 severely injured patients[J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(4): 347-355. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.006.
- [42] Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients[J]. Health Technol Assess, 2013, 17(10): 1-79. DOI: 10.3310/hta17100.
- [43] Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation[J]. Blood Rev, 2015, 29(1): 17-24. DOI: 10.1016/j.bre.2014.09.003.
- [44] Cole E, Davenport R, Willett K, et al. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study[J]. Ann Surg, 2015, 261(2): 390-394. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000717.
- [45] Hmidan Simsam M, Delorme L, Grimm D, et al. Efficacy of high dose tranexamic acid (TXA) for hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. Injury, 2023, 54(3): 857-870. DOI: 10.1016/j.injury.2022.12.029.
- [46] Shi J, Zhou CH, Pan W, et al. Effect of high- vs low-dose tranexamic acid infusion on need for red blood cell transfusion and adverse events in patients undergoing cardiac surgery: the OPTIMAL randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(4): 336-347. DOI: 10.1001/jama.2022.10725.
- [47] Drew B, Auten JD, Cap AP, et al. The use of tranexamic acid in tactical combat casualty care: TCCC proposed change 20-02[J]. J Spec Oper Med, 2020, 20(3): 36-43. DOI: 10.55460/zvv3-5cbw.
- [48] Spruce MW, Beyer CA, Caples CM, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid given as an intramuscular injection compared to intravenous infusion in a swine model of ongoing hemorrhage[J]. Shock, 2020, 53(6): 754-760. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001427.
- [49] Omori K, Roberts I. Prehospital tranexamic acid for trauma victims[J]. J Intensive Care, 2023, 11(1): 12. DOI: 10.1186/s40560-023-00661-8.
- [50] Wright C. Battlefield administration of tranexamic acid by combat troops: a feasibility analysis[J]. J R Army Med Corps, 2014, 160(4): 271-272. DOI: 10.1136/jramc-2013-000152.
- [51] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, et al. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERS) study[J]. Arch Surg, 2012, 147(2): 113-119. DOI: 10.1001/archsurg.2011.287.
- [52] Goodwin L, Nicholson H, Robinson M, et al. Barriers and facilitators to the administration of prehospital tranexamic acid: a paramedic interview study using the theoretical domains framework[J]. Emerg Med J, 2022, 39(7): 540-546. DOI: 10.1136/emered-2020-210622.
- [53] Grassin-Delyle S, Shakur-Still H, Picetti R, et al. Pharmacokinetics of intramuscular tranexamic acid in bleeding trauma patients: a clinical trial[J]. Br J Anaesth, 2021, 126(1): 201-209. DOI: 10.1016/j.bja.2020.07.058.
- [54] Schauer SG, April MD, Naylor JF, et al. Prehospital administration of tranexamic acid by ground forces in Afghanistan: the prehospital trauma registry experience[J]. J Spec Oper Med, 2017, 17(3): 55-58. DOI: 10.55460/7U98-J4HL.
- [55] Culligan WB, Tien HC. Tranexamic acid autoinjector for prehospital care of noncompressible hemorrhage[J]. J Trauma, 2011, 71(5 Suppl 1): S501-S502. DOI: 10.1097/TA.0b013e318232ea1e.

(收稿日期: 2024-04-15)

(本文编辑: 姜宇婷)