

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0119-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.029



氨甲环酸注射液致肢体肌肉神经症状 1 例药学监护及文献分析*

魏义荣^{1,2}, 曹建英³, 刘卫国^{4△}

(1. 潍坊医学院中医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 山东省青州荣军医院, 山东 潍坊 262550; 3. 山东省潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261011; 4. 潍坊医学院附属医院, 山东 潍坊 261041)

摘要:目的 为临床安全使用氨甲环酸注射剂提供参考。方法 回顾性分析潍坊市妇幼保健院收治的 1 例异常子宫出血、重度贫血、子宫腺肌病患者的用药经过,并结合氨甲环酸注射液使用过程中出现的肢体肌肉神经症状不良反应的国内外文献(共 14 篇),分析该药品不良反应(ADR)的特点及发生原因。结果 该例患者的肌肉神经症状为静脉滴注氨甲环酸注射液约 40 min 时出现,属速发型 ADR。结合文献分析可知,该 ADR 发生原因可能与药品作用机制、滴注速率过快、给药途径不适宜、用药剂量过大及个体差异等有关,但国内相应药品说明书多未记载警示。对此,应加强用药后 60 min 内的用药监测,一旦出现痉挛、震颤、抽搐等症状,应立即停药,迅速评估并对症处理。结论 临床应规范使用氨甲环酸注射剂,加强安全性监测及风险防控。相关企业也应及时完善药品说明书,警示用药风险,促进安全用药。

关键词:氨甲环酸注射液;肢体肌肉神经症状;用药风险;药品不良反应;安全用药

Pharmaceutical Care and Literature Analysis of Neurological Symptoms of Limb Muscles Induced by Tranexamic Acid Injection: A Case Report

WEI Yirong^{1,2}, CAO Jianying³, LIU Weiguo⁴

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong, China 261053; 2. Qingzhou Rongjun Hospital of Shandong, Weifang, Shandong, China 262550; 3. Weifang Maternal and Child Health Care Hospital, Weifang, Shandong, China 261011; 4. Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong, China 261041)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of Tranexamic Acid Injection in clinical practice. **Methods** The medication information of a case of abnormal uterine bleeding, severe anemia and adenomyosis admitted to the Weifang Maternal and Child Health Care Hospital was retrospectively analyzed. The characteristics and causes of the adverse drug reaction (ADR) of neurological symptoms of limb muscles induced by Tranexamic Acid Injection were analyzed based on 14 literature at home and abroad. **Results** The muscle neurological symptoms of this patient occurred about 40 min after intravenous drip of Tranexamic Acid Injection, which was a immediate ADR. According to literature analysis, the causes of ADR might be related to the drug mechanism,

*基金项目: 山东省妇幼保健协会科技创新科研项目[鲁妇幼协发[2021]19号]。

第一作者: 魏义荣, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为中西医结合临床, (电子信箱)664867351@qq.com。

△通信作者: 刘卫国, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为临床医学, (电子信箱)Liuweiguo2012@163.com。

blind maintenance safety and effectiveness findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum study [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010, 49(6): 583-594.

[22] DEVANE CL, CHARLES JM, ABRAMSON RK, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: results from the randomized BAART clinical trial [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(6): 626-635.

[23] TURGAY A, BINDER C, SNYDER R, et al. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs [J]. Pediatrics, 2002, 110(3): 1-12.

[24] NIKVARZ N, ALAGHBANDRAD J, TEHRANI-DOOST M, et al. Comparing Efficacy and Side Effects of Memantine vs. Risperidone in the Treatment of Autistic Disorder [J]. Pharmacopsychiatry, 2017, 50(1): 16-25.

[25] 王敏建, 邱继红, 蒋国庆. 阿立哌唑联合舍曲林治疗青少年 Tourette 氏障碍临床分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(23): 60-62.

[26] 冉曼利, 王敏建, 王大开. 阿立哌唑与帕利哌酮治疗孤独症伴精神发育迟滞疗效比较 [J]. 中国药业, 2019, 28(14): 66-68.

[27] BONNOT O, HOLZER L. Use of antipsychotics in child and adolescent [J]. Neuro Psychiatrie, 2012, 60: 12-19.

[28] ONISHI Y, MIKAMI K, KIMOTO K, et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Children and Adolescents [J]. J Nippon Med Sch, 2021, 88(1): 10-16.

[29] CUERDA C, VELASCO C, MERCHÁN NJ, et al. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity [J]. Eur J Clin Nutr, 2014, 68(2): 146-152.

[30] PILLINGER T, MCCUTCHEON RA, VANO L. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis [J]. Lancet Psychiat, 2020, 7(1): 64-77.

(收稿日期: 2023-04-13; 修回日期: 2023-05-07)

excessive administration speed, inappropriate administration route, overdosage and individual differences, but there was no warning recorded in most corresponding drug instructions in China. Therefore, monitoring within 60 min after medication should be strengthened. Once symptoms such as spasm, tremor and convulsion occurred, drug withdrawal should be taken immediately, rapid evaluation and symptomatic treatment should be given. **Conclusion** We should standardize the use of Tranexamic Acid Injection in clinical practice, strengthen safety monitoring, risk prevention and control. Relevant enterprises should also timely improve drug instructions, warn against drug risks and promote safe medication.

Key words: Tranexamic Acid Injection; neurological symptom of limb muscles; medication risk; adverse drug reaction; safe medication

氨甲环酸注射剂适用于全身纤溶亢进所致出血及局部纤溶亢进所致异常出血,常见品种包括氨甲环酸注射液、氨甲环酸氯化钠注射液、注射用氨甲环酸。2022年5月潍坊市妇幼保健院(以下以“我院”代称)发生1例氨甲环酸注射液致患者肢体肌肉神经症状的新的严重药品不良反应(ADR)。现参照美国卫生与公共服务部2017年11月发布的《常见不良反应评价标准》(CTCAE, 5.0版),提取氨甲环酸注射剂所致痉挛、震颤、癫痫(通称为肢体肌肉神经症状)为用药风险点,其在国内药品说明书(资料源于药智网)中罕有提及,但美国食品和药物管理局(FDA)药品说明书中已有收录(其中神经系统不良反应包括惊厥/癫痫)。为提高临床安全用药水平,现将我院收治的使用氨甲环酸注射液致肢体肌肉神经症状案例报道如下,并结合文献分析该不良反应的发生特点及应对策略。

1 临床资料

患者,女,37岁,体质量77 kg,因“月经不规律10余年,阴道大量流血4 d”于2022年5月21日02:30入院。患者9年前体格检查发现多囊卵巢综合征,间断口服炔雌醇环丙孕酮片(达英-35),于本次入院8 d前停药,4 d前出现阴道大量流血,伴凝血块,少许腹痛坠胀感,在家自服达英-35,止血效果欠佳。入院诊断:异常子宫出血;重度贫血;子宫腺肌病。03:10给予5%葡萄糖注射液(5%GS)500 mL+氨甲环酸注射液1 g静脉滴注(简称静滴),滴速80~100滴/分,输注约40 min(约1/2药液)时,患者述全身肌肉挛急抽搐,伴剧烈疼痛、乏力感,持续50~60 s,立即通知经治医师。考虑氨甲环酸可进入脑脊液,不排除氨甲环酸所致中枢神经系统不良反应(CNS-ADR),嘱立即停用,给予面罩吸氧、心电监护,测得体温37.0℃,血压135/86 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率110次/分。04:00患者神经系统症状继续加重,出现意识障碍、烦躁谵语症状,阵发性四肢及躯干抽搐加剧且频发,紧急给予面罩吸氧,肌肉注射地西泮注射液5 mg,遵医嘱给予地塞米松磷酸钠注射液10 mg+5%GS 10 mL静脉注射(简称静注),同时给予复方氯化钠注射液500 mL静滴,促进药物循环代谢。04:30后患者上述症状较前逐渐缓解减轻。次日08:30患者体征平稳,意识清楚,但无本次抽搐记忆。追问病史,否认既往有抽搐史、癫痫病史及癫痫家族史。给予

头颅CT、脑电图、肌电图检查及电解质检测,均无异常。未再使用氨甲环酸,嘱将其更换为酚磺乙胺注射液止血治疗,给予输血、口服琥珀酸亚铁缓释片纠正贫血,及达英-35调经止血治疗。患者未再出现上述肢体肌肉神经症状,2 d后病情好转出院。

2 文献分析

2.1 关联性评价

案例中氨甲环酸注射液从正规医药公司购入,产品质量合格。患者有多囊卵巢综合征病史,本次诊断为异常子宫出血、重度贫血,属病理性宫腔内局部纤溶性增高的月经过多症,符合《异常子宫出血诊断与治疗指南(2022更新版)》^[1]的诊断标准,具备应用氨甲环酸注射液治疗的指征。

氨甲环酸注射液药品说明书(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司)2020年11月27日修订版【不良反应】项下无引起肢体肌肉神经症状(如惊厥、癫痫、抽搐、肢体强直等)的相关记载。以“氨甲环酸”“不良反应”“副作用”“癫痫”“惊厥”“抽搐”“肢体强直”“痉挛”“震颤”为主题词检索中国知网、万方、PubMed等数据库,检索时限为自建库起至2022年10月,获得氨甲环酸注射剂致神经症状不良反应的文献报道46篇。选取其中相关性更强的文献^[2-15]进行分析,详见表1。其中GS为葡萄糖注射液,NS为0.9%氯化钠注射液;文献[6-10]用药为氨甲环酸氯化钠注射液(规格为1 g:0.68 g或0.7 g),剂量以氨甲环酸计;其余文献用药均为氨甲环酸注射液。14例患者均无癫痫病史,脑部CT和脑电图检查均无异常。该肢体肌肉神经症状符合该药已知ADR类型(参见FDA药品说明书)。

由表1可知,氨甲环酸注射剂所致肌肉神经症状公开的报道,包括癫痫、惊厥、肌肉震颤、全身肌肉痉挛、四肢强直反应、全身抽搐、全身强直性阵挛发作等诸多描述,其中癫痫、震颤、痉挛为疾病诊断,其余可归为癫痫样临床表现。本案例中患者挛急抽搐、烦躁谵语等神经症状与氨甲环酸的使用具有时间相关性。患者停药后经对症治疗,肢体肌肉神经症状好转直至消失,换药并继续服用其他药物,无相关ADR发生。本案例未再使用氨甲环酸注射液,考察患者病情及相关用药也无其他引起肢体肌肉神经症状的原因。鉴于国内氨甲环酸

表1 氨甲环酸注射剂相关神经症状典型文献列表

Tab.1 List of typical literature on Tranexamic Acid Injection – related neurological symptoms

第一作者	患者性别 / 年龄	用药原因 / 过敏史、癫痫史	给药方式 / 剂量 / 溶剂	ADR 发生时间	ADR 表现	转归
邓慧远 ^[2]	女 / 20 岁	异常子宫出血 / 头孢类过敏	静滴 / 1 g / 5%GS	用药 60 min	阵发性上肢、躯干抽搐	痊愈
崔舟 ^[3]	女 / 39 岁	术后止血 / 无	静滴 / 1 g / NS	用药 5 min	四肢抽搐、牙关紧闭、意识丧失	痊愈
顾力军 ^[4]	女 / 54 岁	硬膜破裂 / 无	硬膜外注射 / 1 g / 不详	用药 30 min	癫痫样阵挛抽搐频发	好转
聂杰 ^[5]	男 / 41 岁	椎间盘术后 / 无	引流管注入 / 1 g / 不详	用药 20 min	全身癫痫样抽搐	好转
洪文英 ^[6]	男 / 25 岁	上消化道出血 / 无	静滴 / 1 g	用药 1 d ⁺	四肢肌肉震颤	痊愈
韩朝宏 ^[7]	女 / 29 岁	产后出血 / 无	静滴 / 1 g	用药 30 min	全身肌肉痉挛	痊愈
唐珍珍 ^[8]	女 / 24 岁	术后止血 / 无	静滴 / 1 g	用药 5 min	四肢强直	痊愈
华旭东 ^[9]	女 / 49 岁	术后止血 / 无	静滴 / 1 g	用药 20 min	四肢发麻, 全身抽搐	痊愈
张彩菊 ^[10]	女 / 36 岁	术后止血 / 无	静滴 / 1 g	用药 1 d ⁺	抽搐, 意识丧失	痊愈
魏雪梅 ^[11]	男 / 10 岁	术后止血 / 无	静滴 / 0.6 g / 10%GS	用药 20 min	抽搐	痊愈
ICHIKAWA ^[12]	男 / 84 岁	术后止血 / 无	术中静滴 / 总剂量 8 g / 不详	未提及	癫痫发作	好转
BHAT ^[13]	女 / 45 岁	月经过多 / 无	静注 / 1 g q 8 h / 不详	第 6 次注射 2 h 后	全身强直性阵挛发作	痊愈
WANG ^[14]	男 / 68 岁	咯血 / 无	静注 / 1 g / 不详	注射后立即	全身性癫痫	痊愈
MOHSENI ^[15]	男 / 57 岁	术后止血 / 无	蛛网膜下腔注射 / 0.3 g / 不详	用药 1 min	强直阵挛性抽搐	好转

注射剂药品说明书中【不良反应】项尚未记载痉挛,且本案例患者在应用氨甲环酸后出现神经症状,如不及时治疗控制,可能导致进一步的神经系统功能损伤,因此,该 ADR 属新的严重 ADR。诺氏(Naranjo’s)评估量表评分为 8 分,故使用氨甲环酸注射液与该患者肢体肌肉神经症状的因果关系为“很可能”。

2.2 原因分析及防范建议

氨甲环酸为合成的赖氨酸衍生物,能竞争性阻止或抑制纤溶酶原吸附于纤维蛋白,从而防止纤溶酶原激活,减少纤溶酶对止血纤维蛋白的溶解,最终达到止血效果。前述 15 例患者中,术后出血 7 例,异常子宫出血 2 例,产后出血、上消化道出血、咯血各 1 例,证实氨甲环酸是术后发生癫痫的独立危险因素^[16]。氨甲环酸注射液引起不随意的肌肉活动(如肌肉颤动和肢体肌肉抖动等)常为癫痫的先兆,临床应高度重视^[17]。此类癫痫症状发作一般仅持续几分钟,不会发展为癫痫持续状态^[18]。肢体肌肉神经症状多在用药时间 ≤ 60 min 发生(11 例),仅 2 例超 1 d,1 例未提及。可见,该 ADR / 用药风险多属速发型,分析原因如下。

药品因素:氨甲环酸能透过血脑屏障进入脑脊液,引起视力模糊、头痛、头晕、疲乏等 CNS 症状。氨甲环酸可通过拮抗脑内抑制性 γ-氨基丁酸受体 A 型(GABA-A)而增加癫痫风险^[19]。有研究表明^[20-21],氨甲环酸输注结束后,脑脊液中氨甲环酸浓度并没有下降,甚至在部分病例中持续上升,达到峰浓度,而血浆中的氨甲环酸浓度则快速下降,由此推测,早期脑部高氨甲环酸浓度是引发癫痫的可能原因。LECKER 等^[20]发现,氨甲环酸是甘氨酸结构类似物,因此推测其亦为甘氨酸受体的竞争性拮抗剂。氨甲环酸竞争性抑制 GABA-A 受体及甘氨酸受体,可能是其引起癫痫发作的重要机制。早期

脑电图监测既有助于氨甲环酸相关性癫痫的诊断,也有助于对抖动、颤动、肌阵挛与癫痫的鉴别诊断^[22]。本案例中,患者出现症状后各相关检查均未见异常,不完全符合癫痫诊断^[23],但其发生机制很可能与氨甲环酸相关型癫痫相一致。

用法用量:单次给药剂量偏大,2 例^[11-12]剂量过大,患者年龄分别为 10 岁、84 岁(均为特殊人群)。对于儿童患者用药,多数药品说明书标明未进行该试验且无可靠参考文献。有研究表明,氨甲环酸引起癫痫发作多见于术后(尤其是心脏手术后),发生率为 0.5%~7.3%,且呈剂量相关性^[24-25]。癫痫发作的风险可能存在剂量依赖性增加,因此应避免高剂量使用氨甲环酸注射剂^[26]。低剂量方案可显著降低儿童术后癫痫并发症的发生率^[27]。老年人用药宜从剂量范围内的低剂量开始给药,并应注意监测肾功能。

给药途径:氨甲环酸注射液应静注(或静滴)给药。上述文献中鞘内给药或硬膜外给药 3 例^[4-5,15],属给药途径错误。国家药品监督管理局药品评价中心发布的 2022 年第 4 期药物警戒快讯指出,世界卫生组织提示氨甲环酸注射剂用药错误导致意外鞘内注射的风险,指出氨甲环酸鞘内注射具有很强的神经毒性,会导致神经系统后遗症,如难治性癫痫。

溶剂选择:氨甲环酸注射液要求稀释溶剂为葡萄糖注射液,本案例中溶剂选择正确。文献中 1 例明确以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂,溶剂使用不当。值得注意的是,发生上述肢体肌肉相关神经症状的文献中,5 例患者为氨甲环酸氯化钠注射液所致,该药有 2 种规格(数据源于药智网),且氯化钠百分含量不同,推测可能与药物的渗透压有关。建议临床严格按药品说明书要求选择用葡萄糖注射液为溶剂,以减少可能的 ADR。

滴注速率:氨甲环酸能透过血-脑脊液屏障,如滴注速率快,可导致单位时间内药物进入脑脊液过多,药物通过CNS作用于骨骼肌,进而出现四肢肌肉震颤。静脉给药时,减慢给药速率能明显减少氨甲环酸所致CNS-ADR的发生率^[2]。有研究发现,氨甲环酸静滴速率为60~80滴/分时CNS-ADR发生率较滴速为30~40滴/分时明显升高($P<0.01$)^[28]。氨甲环酸用于产后出血的治疗,建议静滴速率为1 mL/min^[29](相当于20滴/分)。本案例中,患者单次静滴较大剂量(1 g)的氨甲环酸,滴速80~100滴/分,输注速率过快,这可能是该患者发生肢体肌肉神经症状的主要原因。

个体差异:15例患者均有氨甲环酸注射液的适应证。患者中,男6例,女9例; ≥ 70 岁1例,30~69岁9例, <30 岁5例。以上数据与相关研究结果^[30-31]有差异。案例及文献中的ADR多属速发型。由免疫球蛋白E(IgE)介导的I型超敏反应占速发型过敏反应的大多数,案例中患者用药后出现精神症状,医嘱以地塞米松注射液抗过敏,有不妥之处。因地塞米松是精神疾病/症状患者的相对禁忌用药,临床应予注意。由于案例患者未做过敏原标志物检查,不能界定过敏反应为氨甲环酸引起。该患者出现的肢体肌肉神经症状,可能与氨甲环酸诱发癫痫的前兆、滴速、速发型变态反应有关。

3 讨论

本文为临床个案报道并文献分析,出于伦理学考虑或病理损害的不可逆性,不能作再激发试验,患者发生CNS症状后未再使用该药物,从关联性强度考虑,该ADR属“很可能”范畴,欠缺评价为“肯定”的依据,此为本案例报道局限之处。临床应关注氨甲环酸注射剂致肢体肌肉神经症状的用药风险,在应用中须低剂量、慢滴速给药。较低剂量的氨甲环酸不易引起癫痫样症状,控制静脉输液速率可显著减少CNS-ADR发生,减少疗程用药及大剂量用药是防止氨甲环酸蓄积和毒副反应的关键。对于该药引发的肢体肌肉神经症状,停药并采取加速药物排泄、对症治疗,大多数可治愈。针对氨甲环酸相关型癫痫,目前异氟醚和丙泊酚等全身麻醉药可作一线治疗药物,苯二氮䓬类为终止癫痫发作的主要治疗药物。由于氨甲环酸的外包装与一些局部麻醉药(如丁哌卡因)相似,手术中可能会错误地将前者鞘内注射使用,进而导致严重不良事件^[15]。对于氨甲环酸用药途径错误引起的难治性癫痫,在应用麻醉、镇静药物治疗的同时,可加用抗癫痫药物卡马西平或丙戊酸钠,从而实现综合诊治处理。建议医疗机构加强外观相似药品管理,对相应药物设置易混淆药品标识,避免用药错误。该肢体肌肉神经症状以速发型较多见,因此应加强用药后60 min内的用药监测,一旦出现痉挛、震颤、抽搐等症状,应立即停药,迅速评估并对症处理。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(7): 481-490.
- [2] 邓慧远, 钟红, 刘跃辉. 氨甲环酸注射液致癫痫1例[J]. 中南药学, 2020, 18(2): 329-331.
- [3] 崔舟, 卢圆. 剖宫产术后氨甲环酸相关性癫痫1例[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 529-531.
- [4] 顾力军, 张洪美, 张斌, 等. 脊柱手术发生氨甲环酸相关型癫痫1例[J]. 中国骨伤, 2018, 31(3): 276-278.
- [5] 聂杰, 谭亚利, 唐莉, 等. 鞘内注入氨甲环酸引起癫痫样抽搐1例[J]. 人民军医, 2021, 64(11): 1125-1127.
- [6] 洪文英. 氨甲环酸氯化钠注射液致心慌和肌肉震颤1例及文献分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1196-1197.
- [7] 韩朝宏, 唐红波. 氨甲环酸联合卡洛磺钠致产妇产后肌肉痉挛、血压升高[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(2): 129-130.
- [8] 唐珍珍. 氨甲环酸氯化钠注射液致四肢强直反应1例[J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1314.
- [9] 华旭东. 氨甲环酸氯化钠注射液致全身抽搐反应1例[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(4): 245.
- [10] 张彩菊, 马芳, 滑志娟. 氨甲环酸氯化钠注射液致过敏反应2例[J]. 河北职工医学院学报, 2006, 23(3): 23.
- [11] 魏雪梅, 张晋萍. 氨甲环酸注射液致严重过敏反应[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(2): 145.
- [12] ICHIKAWA J, KODAKA M, NISHIYAMA K, et al. A case of postoperative convulsive seizure following tranexamic acid infusion during aortic valve replacement[J]. Masui, 2013, 62(2): 186-189.
- [13] BHAT A, BHOWMIK DM, VIBHA D, et al. Tranexamic acid overdosage-induced generalized seizure in renal failure[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(1): 130-132.
- [14] WANG CS, YANG CJ, CHEN SC, et al. Generalized convulsion resulted in hyperammonemia during treatment with tranexamic acid for hemoptysis[J]. Ir J Med Sci, 2011, 180(3): 761-763.
- [15] MOHSENI K, JAFARI A, NOBAHAR M, et al. Polymyoclonus seizure resulting from accidental injection of tranexamic acid in spinal anesthesia[J]. Anesth Analg, 2009, 108(6): 1984-1986.
- [16] KALAVROUZOTIS D, VOISINE P, MOHAMMADI S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(1): 148-154.
- [17] 郝茂林, 郝苗清, 杜怡峰. 氨甲环酸相关型癫痫的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(2): 332-335.
- [18] GOFTON TE, CHU MW, NORTON L, et al. A prospective observational study of seizures after cardiac surgery using continuous EEG monitoring[J]. Neurocrit Care, 2014, 21(2): 220-227.
- [19] MC CORMACK PL. Tranexamic acid: a review of its use in the