药源性低纤维蛋白原血症临床特征及危险因素的文献分析Δ

文　笑*，蔡　乐，高　奥，朱　曼#（中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科，北京　100853）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）13-1648-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.13.16

摘　要　目的　探讨药源性低纤维蛋白原血症的临床特征及危险因素，为临床合理用药提供参考。**方法**　收集国内外数据库自建库起至2024年12月31日药源性低纤维蛋白原血症回顾性病例分析文献，分析患者性别、年龄、纤维蛋白原（FIB）水平变化，药物种类，药源性低纤维蛋白原血症发生率、发生时间、出血率、临床表现、危险因素及保护因素。**结果**　共纳入回顾性病例分析文献40篇，涉及患者17 313例。患者年龄为0.83～78.40岁，男性占比16.90%～81.00%；涉及药品5类、13种，包括替加环素、蛇毒血凝酶、托珠单抗及阿替普酶等。药源性低纤维蛋白原血症的发生率为0～100%，发生时间在用药后2 h至9个月，停药后多数患者的FIB水平会恢复；出血率为0～91.30%，包括鼻出血、气道出血、消化道出血及脑出血等；危险因素包括高药物剂量、长疗程、腹腔感染、高龄、低基线FIB水平等；保护因素仅在替加环素研究中提及，包括皮肤和软组织感染及高基线FIB水平。**结论**　药源性低纤维蛋白原血症常发生于替加环素、蛇毒血凝酶、托珠单抗等药物使用中，其临床特征因药而异，危险因素包括高药物剂量、长疗程、低基线FIB水平及高龄等。对于高风险药品，建议个体化给药并监测患者FIB水平。

关键词　低纤维蛋白原血症；药源性；纤维蛋白原；药物不良反应；临床特征；危险因素；文献分析

Literature analysis of clinical features and risk factors of drug-induced hypofibrinogenemia

WEN Xiao, CAI Le, GAO Ao, ZHU Man (Dept. of Pharmacy, Medical Support Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore clinical characteristics and risk factors of drug-induced hypofibrinogenemia, providing a reference for rational clinical drug use. **METHODS** Retrospective case analyses literature on drug-induced hypofibrinogenemia were collected from domestic and international databases from their inception to December 31, 2024. The patients' gender, age, fibrinogen (FIB) levels before and after treatment, drug types, the incidence of drug-induced hypofibrinogenemia, time of occurrence, bleeding rates, clinical manifestations, risk factors, and protective factors were all analyzed. **RESULTS** A total of 40 retrospective case analysis studies were included, involving 17 313 patients. Patient age ranged from 0.83 to 78.40 years, with males accounting for 16.90%-81.00%. The involved drugs comprised 5 categories and 13 specific agents, including tigecycline, snake venom hemocoagulase, tocilizumab, and alteplase, etc. The incidence of drug-induced hypofibrinogenemia ranged from 0 to 100%, occurring between 2 hours and 9 months after drug administration, and FIB levels rebounded in most patients after drug discontinuation. The bleeding rate varied from 0% to 91.30%, including epistaxis, airway bleeding, gastrointestinal bleeding, and cerebral hemorrhage. Risk factors included high drug dosage, prolonged treatment duration, abdominal infection, advanced age, and low baseline FIB levels. Protective factors were only mentioned in studies on tigecycline, including skin and soft tissue infections and high baseline FIB levels. **CONCLUSIONS** Drug-induced hypofibrinogenemia is commonly associated with tigecycline, hemocoagulase, and tocilizumab. Its clinical features vary depending on the drug, and risk factors include high drug dosage, prolonged treatment, low baseline FIB levels, and advanced age. For high-risk medications, individualized medication management and monitoring of FIB levels are recommended.

KEYWORDS　hypofibrinogenemia; drug-induced; fibrinogen; adverse drug reactions; clinical features; risk factors; literature analysis

纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）是一种仅在肝脏合成的血浆糖蛋白，在血栓的形成与稳定中发挥着核心作用。在健康人体中，血浆FIB水平低于2.0 g/L时可被诊断为低纤维蛋白原血症，而严重低纤维蛋白原血症（FIB＜1.0 g/L）可能引起严重的出血性疾病，如肺出血、胃肠道出血和脑出血，甚至危及生命[1]。

药物是导致低纤维蛋白原血症的主要原因之一。近些年，药源性低纤维蛋白原血症的报道逐渐增多，涉及的药物主要有替加环素、托珠单抗、丙戊酸和抗肿瘤药物等[2-4]。然而，这些药物中绝大部分的说明书中并未明确标注其不良反应包括低纤维蛋白原血症，这可能导致临床对于这一不良反应的关注度不足。目前，药源性低纤维蛋白原血症还没有特异性的治疗方法，可通过停用可疑药物和补充FIB替代物来改善。然而，有研究表明，常用的补救措施（包括维生素K1、血浆、冷沉淀或FIB浓缩物）并不能显著缩短FIB正常水平的恢复时间[5]。因此，探究可能引起低纤维蛋白原血症的药物，是

Δ**基金项目**　首都卫生发展科研专项（No.首发2024-2-5012）

＊**第一作者**　主管药师，博士。研究方向：药物警戒。E-mail：wenxiao301@163.com

\# **通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：药物警戒。E-mail：zhucindy301@189.cn

预防和警示严重低纤维蛋白原血症的关键。本文对现有药源性低纤维蛋白原血症的相关药物、发生特征、潜在机制、预防及干预措施进行汇总分析，旨在为药源性低纤维蛋白原血症的临床识别、风险管理、预警、治疗提供理论支撑，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“drug induced hypofibrinogenemia”“fibrinogenemia deficiency”“hypofibrinogenemia drug adverse reaction”“hypofibrinogenemia drug side effect”为关键词，检索PubMed、Web of Science数据库中的相关文献；以“药源性低纤维蛋白原血症”“纤维蛋白原降低”“低纤维蛋白原血症 药物不良反应”“低纤维蛋白原血症 药物副作用”为关键词，检索中国知网、万方数据库相关文献，按“1.2”项下标准进行筛选。为避免遗漏，对于文献中提及的高频药品，分别以“低纤维蛋白原血症‘药品名’”为关键词进行重复检索。

1.2 文献筛选标准

本研究的纳入标准为：(1)药源性低纤维蛋白原血症回顾性病例分析文献；(2)发表时间自建库起至2024年12月31日。

本研究的排除标准为：(1)综述；(2)数据缺失及基线FIB＜2.0 g/L；(3)以非中文或英文的其他语言发表及无法获取全文的文献。对数据库中无法获取全文的文献，本研究通过图书馆文献传递服务、Sci-Hub及联系作者等方式尝试获取全文；若摘要中提供了足够信息，则纳入摘要数据；若不满足上述情况，则排除该研究。

1.3 研究方法

本研究采用回顾性研究方法，对药源性低纤维蛋白原血症相关药物和患者性别、年龄、低纤维蛋白原血症发生时间、给药前后FIB水平、低纤维蛋白原血症严重程度、出血率、临床表现、转归、危险因素及保护因素等信息进行整理，采用Excel软件进行归纳分析。

2 结果

2.1 纳入文献及患者情况

共纳入回顾性病例分析文献40篇，涉及患者17 313例。各研究纳入患者的年龄范围较广(0.83～78.40岁)，性别分布差异显著(男性占比16.90%～81.00%)，详见表1。

表1 药源性低纤维蛋白原血症的发生特征及影响因素

药品	第一作者	例数	年龄($\bar{x}\pm s$或$\bar{x}$)/岁	男性/%	低纤维蛋白原血症发生率/%	出血率/%	基线FIB/(g/L)	用药后FIB/(g/L)	不同程度低纤维蛋白原血症发生情况	低纤维蛋白原血症发生时间	停药后FIB回升	临床表现(例数)	危险因素	保护因素
托珠单抗	An[3]	83	44.88±18.39	16.90	38.55	0	4.80	1.74	1.0 g/L≤FIB<2.0 g/L：0例；0.5 g/L≤FIB<1.0 g/L：25例(占78.13%)；<0.5 g/L：7例(占21.88%)	3个月内	是	－	血小板分布宽度＜16.25 fL、甲状旁腺激素<31.05 pg/mL、低骨密度或重度骨质疏松、压痛关节计数≥1、肿胀关节计数<1	－
	Perl[6]	41	69.00	46.00	66.00	4.90	－	<2.00	1.0 g/L≤FIB<2.0 g/L：17例(占62.96%)；0.5 g/L≤FIB<1.0 g/L：8例(占29.63%)；<0.5 g/L：2例(占7.41%)	6 d	－	轻微出血(1)、严重出血(1)	－	－
	Yıldırım[7]	30	65.00	26.60	46.60	28.60	－	1.52	1.0 g/L≤FIB<2.0 g/L：13例(占92.86%)；0.5 g/L≤FIB<1.0 g/L：1例(占7.14%)；<0.5 g/L：0例	9个月	部分	瘀斑(4)	－	－
	He[8]	17	9.05	64.71	76.47	5.88	3.32～7.99	0.98～1.84	1.0 g/L≤FIB<2.0 g/L：12例(占92.31%)；0.5≤FIB<1.0 g/L：1例(占7.69%)；<0.5 g/L：0例	2周	－	轻微鼻黏膜出血(1)	－	－
替加环素	Zhang[4]	426	60.31±19.23	70.19	50.50	10.10	－	－	－	－	－	消化道出血(21)、皮肤和黏膜出血(11)、喝气道出血(5)、其他部位出血(6)	疗程>14 d、肾功能衰	－
	Treml[9]	130	68.00	81.00	45.40	－	4.50	2.50	－	7 d	－	－	药物剂量>100 mg/d、长疗程	－
	Liu[10]	148	77.09±15.11	68.90	60.80	8.80	3.46±1.01	1.42±0.38	－	－	是	－	年龄≥82岁、疗程≥9 d、基线FIB≤3.5 g/L	－

CRRT：连续性肾脏替代治疗；PT：凝血酶原时间；BUN：血尿素氮；rt-PA：重组组织型纤溶酶原激活剂；sICH：症状性颅内出血；IVT：静脉溶栓治疗；EVT：血管内机械取栓术；NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；a：该研究分为3组——①替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦、②替加环素联合碳青霉烯类、③替加环素联合β-内酰胺类，①组分别与②、③组进行单因素及多因素分析确定低纤维蛋白原血症的危险因素；b：门冬酰胺酶联合长春新碱、伊达比星、糖皮质激素；c：门冬酰胺酶联合甲氨蝶呤、阿糖胞苷、环磷酰胺；d：门冬酰胺酶联合柔红霉素、长春新碱、泼尼松、阿糖胞苷、依托泊苷；－：原文献未提及。

续表 1

药品	第一作者	例数	年龄($\bar{x}\pm s$或$\tilde{x}$)/岁	男性/%	低纤维蛋白原血症发生率/%	出血率/%	基线FIB/(g/L)	用药后FIB/(g/L)	不同程度低纤维蛋白原血症发生情况	低纤维蛋白原血症发生时间	停药后FIB回升	临床表现(例数)	危险因素	保护因素
	Hu[11]	127	59.77	79.00	55.90	11.30	3.92±1.41	<2.00	−	6 d	是	严重出血(8)	低基线FIB值、腹腔感染、长疗程、高药物剂量	−
	Zhang[12]	20	62.50±22.01	80.00	80.00	20.00	3.66	2.16	−	7 d	是	气道出血(2)、消化道出血(3)、伤口渗血(1)	−	−
	Routsi[13]	45	48.00±20.00	69.00	−	−	5.63±1.75	2.89±1.23	−	3 d	是	−	−	−
	Xie[14]	120	44.32±12.14	61.70	95.00	−	3.47±1.01	<2.00	−	3 d	−	−	低基线FIB值、高药物总剂量	−
	Lin[15]	68	55.00	63.20	29.40	1.50	4.43	2.63	−	−	−	−	长疗程、低基线FIB值、联合头孢哌酮/舒巴坦	−
	Leng[5]	485	58.50	68.50	56.10	12.10	3.98	1.84	FIB为1.0～2.0 g/L：219例（占80.51%）；<1.0 g/L：53例（占19.49%）	6 d	是	−	疗程≥6 d、基线FIB<4 g/L、累积剂量≥1 000 mg、接受CRRT治疗，基线PT>14 s、基线总胆红素>21 μmol/L	皮肤和软组织感染
	Campany-Herrero[16]	78	65.00	69.00	19.30	6.40	5.08	3.29	−	−	是	−	疗程>4周、高剂量替加环素、蛋白C>25 mg/dL	−
	Zhang[17]a	193（替加环素+头孢哌酮/舒巴坦）	65.00	79.97	38.86	9.84	−	<2.00	−	−	−	−	年龄>80岁、低剂量疗程>11 d、高剂量疗程>6 d、日剂量>100 mg、低基线FIB值、高总胆红素	−
		200(替加环素+碳青霉烯类)	65.00	73.00	46.50	9.50	−	<2.00	−	−	−	−	−	−
		58(替加环素+β-内酰胺类)	63.50	75.86	39.66	12.07	−	<2.00	−	−	−	−	−	−
	Firat[18]	50	68.50	62.00	40.00	6.00	4.90	1.86	−	−	−	−	−	−
	马红玲[19]	156	69.00	67.95	40.40	−	3.58	<2.0	−	−	−	−	长疗程、低基线FIB值、高药物剂量(首剂200 mg，维持剂量100 mg/q12 h)	−
	许冬玲[20]	101	65.19±9.70	66.33	42.60	−	3.71±1.27	<2.00	−	−	是	−	腹腔感染、低基线FIB值	−
	钱佩佩[21]	186	68.00	70.43	51.10	−	3.56	<2.00	−	(6±3)d	是	−	日维持剂量超出说明书推荐量、长疗程、低基线FIB值和低基线BUN值	−
	游进进[22]	237	68.00	73.80	96.60	16.20	≥2.00	<2.00	−	3 d	是	−	疗程>9 d	高基线FIB值
	马红玲[23]	99	69.56±14.90	70.30	37.40	−	≥2.00	<2.00	−	4.5 d	是	−	长疗程、高药物剂量（负荷剂量200 mg，维持剂量100 mg/q 12 h）、低基线FIB值	−
	徐文俊[24]	104	66.99±13.74	73.40	76.96	−	≥2.00	<2.00	−	5 d	是	−	腹腔感染、长疗程、低基线FIB值	−
	胡章海[25]	91	63.60±14.60	67.00	25.00	−	4.00	<2.00	−	−	是	−	长疗程、低基线FIB值	−
rt-PA	Vandelli[26]	39	78.40	61.50	100	51.28	3.32	1.33	FIB>1.0 g/L：27例（占69.23%）；≤1.0 g/L：12例（占30.77%）	2 h	是	−	−	−
	Vandelli[27]	104	66.60	63.50	39.40	43.90	3.34	2.47	−	2 h	−	脑出血(18)	−	−
	Matosevic[28]	547	68.00	57.80	39.90	8.60	3.56	2.32	−	3～6 h	是	sICH(33)、严重全身性出血(14)	低基线FIB值，高药物剂量	−
	Yan[29]	1 135	70.00	61.30	−	31.40	IVT：3.36±0.94；IVT+EVT：3.35±0.82	IVT：2.47±0.80；IVT+EVT：2.52±0.83	−	2 h	是	出血性梗死(268)、脑实质出血(88)、sICH(44)、严重全身性出血(8)	IVT患者：高龄、高基线NIHSS评分、高阿替普酶剂量、心房颤动病史	−

续表1

药品	第一作者	例数	年龄($\bar{x}\pm s$或$\bar{x}$)/岁	男性/%	低纤维蛋白原血症发生率/%	出血率/%	基线FIB/(g/L)	用药后FIB/(g/L)	不同程度低纤维蛋白原血症发生情况	低纤维蛋白原血症发生时间	停药后FIB回升	临床表现(例数)	危险因素	保护因素
	Huang[30]	14(阿替普酶)	70.0	71.00	–	28.60	–	–	–	3～12 h	是	脑出血(4)	高药物剂量	–
		16(奈替普酶)	69.0	63.00	0	12.50	–	–	–	–	–	脑出血(2)	–	–
丙戊酸	Köse[2]	24	8.00±3.00	75.00	100	0	2.53±0.99	1.90±0.79	–	1个月内	–	–	–	–
	董燕[31]	33	0.83	69.70	100	–	2.46	0.93	–	–	–	–	–	–
糖皮质激素	Buzzatti[32]	115(地塞米松/泼尼松龙)	56.00	52.00	64.00	0.02	3.50～4.00	1.50～2.00	–	7 d	–	–	*BCR-ABL1*基因阳性	–
	Sciumè[33]	4(地塞米松/泼尼松龙联合伊马替尼)	74.00	–	75.00	–	–	<1.00	–	–	–	–	–	–
门冬酰胺酶	Aldoss[34]	152	35.20±12.40	69.10	47.90	5.30	–	<1.00	FIB<1.0 g/L：69例(占94.52%)	–	–	–	–	–
	Hunault-Berger[35]b	214	32.00	60.00	73.00	14.50	2.90	1.10	FIB<0.5 g/L：18例(占11.54%)	–	–	鼻出血(24)、中心静脉通路出血(8)、直肠出血(1)、大血肿(8)、出血性卒中(1)	–	–
	Orvain[36]c	784	36.00	60.00	9.00	5.00	4.00	–	–	–	–	脑出血(13)、消化系统出血(10)、妇科出血(5)、肺出血(1)、泌尿系统出血(1)、鼻腔出血(1)、未知部位出血(9)	–	–
	Beinart[37]d	93	>16.00	–	100	–	1.75～4.33	<0.50	FIB≥0.5 g/L：81例(占87%)；<0.5 g/L：12例(占13%)	3周内	是	–	–	–
蛇毒血凝酶	Lee[38]	183(巴曲酶)	74.00	50.70	40.98	21.30	3.32(2.46～4.24)	<2.00	1.0 g/L≤FIB<2.0 g/L：28例(占37.33%)；0.5 g/L≤FIB<1.0 g/L：60例(占80.00%)；<0.5 g/L：0例	–	–	持续出血(16)、反复出血(8)	长疗程、高药物总剂量、基线FIB<4.13 g/L	–
	Zou[39]	109(白眉蛇毒血凝酶)	73.00	38.90	33.00	41.70	2.20(2.00～2.96)	1.23(0.67～1.62)	1.0 g/L≤FIB<2.0 g/L：22例(占61.11%)；0.5 g/L≤FIB<1.0 g/L：13例(占36.11%)；<0.5 g/L：1例(占2.78%)	–	–	严重出血(15)、上消化道出血(17)、小肠出血(1)、下消化道出血(1)、出血部位不明(17)	药物总剂量≥3.5 kU、女性、基线FIB≤3.012 g/L	–
	Ma[40]	10 397(白眉蛇毒血凝酶/尖吻蝮蛇血凝酶/矛头蝮蛇血凝酶/蝰蛇血凝酶)	59.35±13.47	55.67	2.26	–	>2.00	<2.00	1.5 g/L≤FIB<2.0 g/L：151例(占64.26%)；1.0 g/L≤FIB<1.5 g/L：56例(占23.83%)；<1.0 g/L：28例(占11.91%)	1～3 d	是	–	儿童、老年人、低白蛋白水平、高累积剂量、使用白眉蛇毒血凝酶	–
	Huang[41]	57(未说明具体品种)	63.00	75.40	100	91.30	≥1.50	0.69±0.21	1.0 g/L≤FIB<1.5 g/L：4例(占7.02%)；0.5 g/L≤FIB<1.0 g/L：39例(占68.42%)；<0.5 g/L：14例(占24.56%)	–	是	手术或创口部位渗血(62)	老年人、长疗程、静脉给药	–

2.2 药源性低纤维蛋白原血症涉及药物种类

药源性低纤维蛋白原血症主要涉及的药物包括：抗感染药物(替加环素、托珠单抗)、血液系统药物(rt-PA、蛇毒血凝酶)、中枢神经系统药物(丙戊酸)、抗肿瘤药物(门冬酰胺酶)、内分泌系统药物(糖皮质激素)，详见表1。

2.3 药源性低纤维蛋白原血症的发生特征

药源性低纤维蛋白原血症的发生率为0～100%，发生时间在给药后2 h～9个月，大多数患者FIB降低至1.0～2.0 g/L，部分患者FIB水平在停药后恢复正常。该病症的临床表现为不同程度的出血，包括瘀斑、鼻黏膜出血、消化道出血、肺出血、气道出血等，严重者可出现脑出血(尤见于阿替普酶)。虽然同样会导致脑出血，但现有研究未观察到阿替普酶的衍生物替奈普酶与药源性低纤维蛋白原血症的相关性。不同药物所致出血发生率差异显著，以蛇毒血凝酶最高(21.30%～91.30%)，其次为rt-PA(8.60%～51.28%)，详见表1。

2.4 药源性低纤维蛋白原血症的危险因素

药源性低纤维蛋白原血症的危险因素研究多集中于替加环素、托珠单抗、蛇毒血凝酶及rt-PA。相关性分析显示，替加环素相关低纤维蛋白原血症的危险因素包括年龄>80岁、基线FIB≤3.5g/L、高剂量治疗持续>6 d、低剂量治疗持续>11 d、维持剂量为100 mg/q12 h、累

积剂量≥1 000 mg、接受CRRT治疗、基线PT＞14 s、基线总胆红素＞21 μmol/L、蛋白C水平＞25 mg/dL以及腹腔感染等；皮肤和软组织感染以及高基线FIB水平被认为是其保护因素，详见表1。

在类风湿性关节炎患者中，血小板分布宽度＜16.25 fL、甲状旁腺激素＜31.05 pg/mL、低骨密度或重度骨质疏松、压痛关节计数≥1和肿胀关节计数＜1是托珠单抗相关低纤维蛋白原血症的危险因素，详见表1。

对于蛇毒血凝酶，年龄（老年人和儿童）、长疗程、静脉给药、低基线FIB水平、高药物总剂量、女性、低白蛋白水平和使用白眉蛇毒血凝酶与药源性低纤维蛋白血症的发生高度相关，详见表1。

rt-PA相关低纤维蛋白原血症的危险因素包括高药物剂量和低基线FIB水平。除此之外，对于IVT患者，高龄和高基线NIHSS评分同样是其危险因素；心房颤动病史会增加患者症状性颅内出血风险，详见表1。

3 讨论

3.1 药源性低纤维蛋白原血症的发生机制

炎症因子白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）能够上调*FIB*基因表达，在炎症反应期间，血清FIB水平可超过7.0 g/L[42]。托珠单抗是IL-6受体抑制剂，可能通过阻断IL-6信号通路抑制FIB合成。目前，替加环素对IL-6水平影响的研究结果存在矛盾——有病例报道发现，使用替加环素（负荷剂量100 mg，维持剂量50 mg，q12 h）后，患者血清IL-6水平显著降低（但由于该患者同时使用了哌拉西林他唑巴坦，无法排除联合用药对IL-6水平的潜在影响）[43]；另有研究发现，在肺炎支原体感染模型小鼠中，未观察到治疗浓度及超治疗浓度的替加环素对IL-6分泌的抑制作用[44]。因此，替加环素导致低纤维蛋白原血症的分子机制仍需进一步阐明。

3.2 药源性低纤维蛋白原血症的发生特征分析

目前针对药源性低纤维蛋白原血症发生特征的研究，涉及较多的药物有替加环素、托珠单抗及蛇毒血凝酶。药源性低纤维蛋白原血症的发生率可能存在种族差异，在国内回顾性研究中，接受替加环素治疗的患者低纤维蛋白原血症的发生率为50.5%～95.0%[4－5,10－11,14]，但在国外研究中的发生率仅为5%和19.4%[16,45]。对于其他四环素类药物，已有6例依拉环素相关低纤维蛋白原血症的病例报道[46]。奥马环素安全性较高，长达30 d的治疗并未引起FIB水平下降或出血事件[47]。虽同为四环素类药物，制备工艺或化学结构差异可能显著影响奥马环素对FIB的作用。托珠单抗诱导低纤维蛋白原血症的发生率为38.6%～76.5%，在大动脉炎和风湿性关节炎患者中最为常见[3,6－8]。临床常用蛇毒血凝酶包括巴曲酶、矛头蝮蛇血凝酶、白眉蛇毒血凝酶、蝰蛇血凝酶及尖吻蝮蛇血凝酶，其中白眉蛇毒血凝酶发生低纤维蛋白原血症的概率最高，为4.59%；尖吻蝮蛇血凝酶、矛头蝮蛇血凝酶和蝰蛇血凝酶的发生率分别为0.97%、0.44%和0.12%[40]；临床表现主要为手术或伤口部位出血[41]。在药源性低纤维蛋白原血症患者中，血清FIB降低幅度与出血严重程度并非完全一致，患者的临床表现除了与FIB水平相关外，可能还与自身生理、病理状况相关，中度FIB降低也可能发生严重出血表现，同样需要引起重视。

3.3 药源性低纤维蛋白原血症的危险因素分析

目前，替加环素相关低纤维蛋白原血症的危险因素研究较为透彻。多中心回顾性研究显示，高龄、低基线FIB水平、长疗程、高单日剂量及累积剂量、基线PT＞14 s、基线总胆红素＞21 μmol/L、蛋白C水平＞25 mg/dL及腹腔感染等是替加环素相关低纤维蛋白原血症的危险因素[5,10,16－17]。然而，有研究认为皮肤及软组织感染是替加环素相关低纤维蛋白原血症的保护因素[5]，但该研究并未对这一矛盾结果的可能原因进行阐述。替加环素的血药浓度与低纤维蛋白原血症具有相关性，给药后6 h血药浓度（$c_{1/2}$）≥0.645 mg/L可能是预测药源性低纤维蛋白原血症的最佳阈值[48]。肾功能衰竭可能是替加环素相关低纤维蛋白原血症的另一因素，但目前的研究结果存在矛盾之处——Zhang等[4]认为，肾功能衰竭（无论是否需要透析）是替加环素相关低纤维蛋白原血症的危险因素；而Campany-Herrero等[16]未发现两者之间存在显著相关性。但由于后一项研究样本量较小（仅60例），不能排除由此可能产生的结果偏倚。Leng等[5]发现，接受CRRT治疗而非慢性肾病或血清肌酐升高是替加环素相关低纤维蛋白原血症的危险因素。但由于CRRT膜对FIB具有吸附作用，可能给研究结果带来偏倚。药源性低纤维蛋白原血症与肝功能间的相关性同样尚未明确。研究发现，重度肝功能损伤患者使用替加环素可达到更高的药动学/药效学目标水平[49]，这与低纤维蛋白原血症的发生密切相关[48]。然而，由于临床对重度肝功能损伤患者使用肝毒性药物较为谨慎，现有回顾性研究纳入的此类患者数量较少，并未发现替加环素相关低纤维蛋白原血症与肝功能损伤之间的相关性[12]。样本量方面的局限性可能影响了研究结果的代表性，故有待开展大样本前瞻性研究来明确两者之间的关系。

3.4 药源性低纤维蛋白原血症的干预措施

目前关于药源性低纤维蛋白原血症的预防及干预措施尚未形成相关指南或专家共识。研究证实，FIB替代疗法适用于先天性和获得性低纤维蛋白原血症的预防和出血治疗[1]。可用于替代治疗的血液制品包括FIB浓缩物、冷沉淀物和新鲜冰冻血浆。FIB浓缩物具有标准化的FIB浓度且经过病毒灭活，可实现快速给药并能最大限度地降低病毒传播风险。冷沉淀物中FIB的浓度并未标准化且未经过病毒灭活，输注前需要匹配血型。在无法获得上述血液制品时，可输注新鲜冰冻血浆，但其FIB含量较低，大量输注可能增加输血相关并发症（如输血相关肺功能损伤、病毒传播）的发生风险[1]。

在使用可能引起低纤维蛋白原血症的药物前，应评估患者的基线FIB水平及出血风险，对于高风险患者，考虑使用替代药物以避免不良反应的发生，用药期间还应定期监测FIB水平。根据意大利成人血液病工作组

LAL1913临床试验建议，对于急性淋巴细胞白血病患者，当FIB水平＜1.0 g/L时，可考虑输注冷沉淀物或FIB浓缩物以预防出血[32]。若不能排除药物影响，当患者FIB水平显著降低（如＜1.0 g/L）或出现出血症状时，应立即停用或减少可疑药物剂量并给予替代治疗；针对自发性出血患者，在止血过程完全稳定之前，应将FIB水平维持在1.0 g/L以上[38]。

4 结语

近年来，药源性低纤维蛋白原血症的相关报道逐渐增多，其临床影响不容忽视。本研究表明，药源性低纤维蛋白原血症主要涉及替加环素、蛇毒血凝酶、托珠单抗、阿替普酶等药物，不同药物低纤维蛋白原血症的发生率及临床特征差异较大。药源性低纤维蛋白原血症的危险因素主要包括高药物剂量、长疗程、低基线FIB水平及高龄等。临床医师应提高对药源性低纤维蛋白原血症的警惕性，在使用高风险药品时，制订个体化治疗方案并监测患者FIB水平，一旦发生严重低纤维蛋白原血症或出血事件，应及时停用可疑药物并积极对症处理。

参考文献

[1] FRANCHINI M, LIPPI G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature[J]. Blood Transfus, 2012, 10(1): 23-27.

[2] KÖSE G, ARHAN E, UNAL B, et al. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment[J]. J Child Neurol, 2009, 24(12): 1493-1498.

[3] AN Q, MA R L, YUAN D W, et al. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia[J]. Clin Rheumatol, 2024, 43(5): 1491-1501.

[4] ZHANG Q, WANG J E, LIU H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1434-1441.

[5] LENG B, SHEN C W, GAO T T, et al. Incidence, characteristics and risk factors of hypofibrinogenemia associated with tigecycline: a multicenter retrospective study in China [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 943674.

[6] PERL M, HERFELD K, HARRER D C, et al. Tocilizumab administration in cytokine release syndrome is associated with hypofibrinogenemia after chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2024, 109(9): 2969-2977.

[7] YıLDıRıM R, CANSU D Ü, DINLER M, et al. Evaluation of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in rheumatology practice: a retrospective, real-life, single-center experience[J]. Rheumatol Int, 2024, 44(12): 2927-2934.

[8] HE T Y, LING J Y, YANG J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 9050.

[9] TREML B, RAJSIC S, HELL T, et al. Progression of fibrinogen decrease during high dose tigecycline therapy in critically ill patients: a retrospective analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(20): 4702.

[10] LIU J, YAN Y Y, ZHANG F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia[J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17: 325-332.

[11] HU J, XIAO Y H, ZHENG Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenaemia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(7): 913-922.

[12] ZHANG Q, ZHOU S M, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(3): 1650-1655.

[13] ROUTSI C, KOKKORIS S, DOUKA E, et al. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1): 90-93.

[14] XIE W Q, MA K F, XU Z Y, et al. Risk factors of tigecycline-associated fibrinogen reduction in patients with renal transplantation: a case-control study[J]. Transl Androl Urol, 2022, 11(10): 1410-1418.

[15] LIN C W, TAN M Q, WANG D M, et al. Safety of tigecycline in patients on antithrombotic therapy: a single-center retrospective study[J]. Pharmacology, 2023, 108(6): 540-549.

[16] CAMPANY-HERRERO D, LARROSA-GARCIA M, LALUEZA-BROTO P, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia in a real-world setting[J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(4): 1184-1189.

[17] ZHANG L, CAI X F, PENG F C, et al. Comparison of bleeding risk and hypofibrinogenemia-associated risk factors between tigecycline with cefoperazone/sulbactam therapy and other tigecycline-based combination therapies [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1182644.

[18] FIRAT O, KARA E, MALKAN Ü Y, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia: a single center, retrospective, controlled study[J]. Thromb Res, 2024, 236: 155-160.

[19] 马红玲，乌丹，斯日古楞，等. 危重症患者替加环素相关低纤维蛋白原血症发生风险的Nomogram预测模型构建与验证[J]. 实用药物与临床，2024，27(11)：809-814.

[20] 许冬玲，谭永峰. 替加环素致重症感染患者发生低纤维蛋白原血症的危险因素分析[J]. 中国现代药物应用，2024，18(3)：71-74.

[21] 钱佩佩，曹凯，徐炳欣，等. 基于CHPS的替加环素致低纤维蛋白原血症的主动监测研究[J]. 中国合理用药探索，2023，20(11)：67-73.

[22] 游进进，王婷婷，赵宇晗，等. ICU重症患者替加环素相关性低纤维蛋白原血症的发生率及其危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(20)：2284-2289.

[23] 马红玲，陈丽娜，郭小彬，等. 危重症患者替加环素相关低纤维蛋白原血症的临床特点及危险因素分析[J]. 临床药物治疗杂志，2023，21(7)：76-80.

[24] 徐文俊，温小亚，孙家艳，等. 替加环素致重症感染患者低纤维蛋白原血症的回顾性分析[J]. 药学与临床研究，2022，30(5)：457-460.

[25] 胡章海，杨万枝. 替加环素致低纤维蛋白原血症的危险

因素及预测分析[J]. 中国新药与临床杂志，2022，41（11）：685-690.
[26] VANDELLI L，MARIETTA M，TRENTI T，et al. Fibrinogen concentrate replacement in ischemic stroke patients after recombinant tissue plasminogen activator treatment[J]. Adv Clin Exp Med，2019，28（2）：219-222.
[27] VANDELLI L，MARIETTA M，GAMBINI M，et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis，2015，24（2）：394-400.
[28] MATOSEVIC B，KNOFLACH M，WERNER P，et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis[J]. Neurology，2013，80（13）：1216-1224.
[29] YAN S Q，ZHANG X T，ZHANG R X，et al. Early Fibrinogen depletion and symptomatic intracranial hemorrhage after reperfusion therapy[J]. Stroke，2019，50（10）：2716-2721.
[30] HUANG X Y，MORETON F C，KALLADKA D，et al. Coagulation and fibrinolytic activity of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke[J]. Stroke，2015，46（12）：3543-3546.
[31] 董燕，史亚丽，苏彤，等. 抗癫痫药物治疗后发生低纤维蛋白原血症的临床研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2023，37（5）：480-485.
[32] BUZZATTI E，FORGHIERI F，PATERNO G，et al. In BCR-ABL1 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia，steroid therapy induces hypofibrinogenemia[J]. J Clin Med，2022，11（7）：1776.
[33] SCIUMÈ M，FRACCHIOLLA N S，CORTELEZZI A. Severe hypofibrinogenemia associated with imatinib and prednisone therapy in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma，2018，59（10）：2516-2517.
[34] ALDOSS I，DAN D E，BEHRENDT C E，et al. Toxicity profile of repeated doses of PEG-asparaginase incorporated into a pediatric-type regimen for adult acute lymphoblastic leukemia[J]. Eur J Haematol，2016，96（4）：375-380.
[35] HUNAULT-BERGER M，CHEVALLIER P，DELAIN M，et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome：the CAPELAL study[J]. Haematologica，2008，93（10）：1488-1494.
[36] ORVAIN C，BALSAT M，TAVERNIER E，et al. Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study[J]. Blood，2020，136（3）：328-338.
[37] BEINART G，DAMON L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia[J]. Am J Hematol，2004，77（4）：331-335.
[38] LEE J K，YOON C S，NA Y O，et al. Risk factors and clinical outcomes associated with acquired hypofibrinogenemia in patients administered hemocoagulase batroxobin for hemoptysis[J]. J Thorac Dis，2023，15（1）：65-76.
[39] ZOU F，WU M T，WANG Y Y. Risk factors for hemocoagulase-associated hypofibrinogenemia in patients with gastrointestinal bleeding[J]. World J Gastrointest Surg，2024，16（11）：3437-3444.
[40] MA W M，ZHAO T，YU L H，et al. Incidence，clinical features，and risk factors of hemocoagulase-induced hypofibrinogenemia：a retrospective real-world study[J]. Medicine（Baltimore），2024，103（15）：e37773.
[41] HUANG M J，WANG Y P，ZHUANG W H. Clinical characteristics and risk factors of low fibrinogenemia induced by hemocoagulase[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi，2020，28（2）：583-587.
[42] KATTULA S，BYRNES J R，WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2017，37（3）：e13-e21.
[43] LIU J M，GAO Y. Tigecycline in the treatment of severe pneumonia caused by *Chlamydia psittaci*：a case report and literature review[J]. Front Med（Lausanne），2022，9：1040441.
[44] SALVATORE C M，TECHASAENSIRI C，TAGLIABUE C，et al. Tigecycline therapy significantly reduces the concentrations of inflammatory pulmonary cytokines and chemokines in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother，2009，53（4）：1546-1551.
[45] HAKEAM H A，AL DUHAILIB Z，SALAHUDDIN N，et al. Impact of tigecycline versus imipenem-cilastatin on fibrinogen levels following cytoreductive surgery（CRS）and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy（HIPEC）：a randomized-controlled study[J]. J Chemother，2018，30（4）：224-232.
[46] RAUSCH E，VEMURI K，ANDERMAN T M，et al. Eravacycline associated hypofibrinogenemia：a case series of transplant patients with *Mycobacterium abscessus* infections and review of literature[J]. Open Forum Infect Dis，2022，9（12）：ofac591.
[47] MORRISETTE T，ALOSAIMY S，PHILLEY J V，et al. Preliminary，real-world，multicenter experience with omadacycline for *Mycobacterium abscessus* infections[J]. Open Forum Infect Dis，2021，8（2）：ofab002.
[48] YANG X X，JIN L，LUO X M，et al. Serum concentration as a predictor of tigecycline-induced hypofibrinogenemia in critically ill patients：a retrospective cohort study[J]. Int J Infect Dis，2022，123：136-142.
[49] YANG X X，JIN L，LUO X M，et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of tigecycline in patients with hepatic impairment in a real-world setting[J]. Ther Drug Monit，2023，45（6）：786-791.

（收稿日期：2025-02-18　修回日期：2025-05-20）
（编辑：胡晓霖）