临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000926

儿童纤维蛋白原降低 320 例临床研究

林　莉，徐红珍，陈　兰，管贤敏，郭玉霞，肖　莉，于　洁，苏庸春
（重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室，重庆　400014）

【摘　要】目的：回顾性分析纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）降低（FIB≤1.0 g/L）患儿的临床特点，寻找其可能相关继发因素，为 FIB 降低的病因、早期治疗及防治重要脏器出血提供参考依据。**方法**：回顾性分析我院 320 例住院患儿住院期间血浆 FIB 降低（FIB≤1.0 g/L）的病例资料，对纤维蛋白原降低程度、出血部位、出血发生率、出血程度、临床合并症、治疗反应等进行分析，用 SPSS PASW18.0 统计软件分析数据，用卡方检验分别对不同纤维蛋白原降低程度及有无合并其他凝血功能障碍或血小板降低时的出血发生率、出血程度进行分析，用 t 检验对有无输注冷沉淀前后的纤维蛋白原水平进行分析，以 $P<0.05$ 判定差异有统计学意义，并根据样本量及统计情况进行 P 值矫正。**结果**：320 例患儿中男性 193 例，女性 127 例；以新生儿多见（165 例，51.6%）。其中 281 例（87.8%）患儿合并了已报道的可能导致 FIB 降低的继发因素，以肝功能损害（179 例，55.9%）最常见；259 例（80.9%）合并有其他凝血功能障碍。320 例 FIB 降低病例中，162 例（50.6%）为轻度降低；149 例（46.6%）发生了不同程度的出血。发生出血的患儿中 47%为轻度出血（70/149 例），36.9%为重度出血（55/149 例），且重度出血也见于 FIB 轻度降低者。经分析 FIB 不同降低程度的出血发生率（$P=0.149$）及出血严重程度（$P=0.088$）均无统计学差异。而 FIB 降低合并其他凝血障碍和/或血小板降低时的出血发生率及出血程度有明显升高（$P<0.05$）。出血可发生于任何部位，以胃肠道出血（71 例，47.7%）最多见。出血组与未出血组分别有 40.3%与 34.5%的病例给予了 FIB 制品（新鲜冰冻血浆或冷沉淀）的补充，两组输注 FIB 制品前后 FIB 变化均有显著差异（$P=0.001$），提示输注 FIB 制品有利于 FIB 的升高。**结论**：纤维蛋白原降低可能发生不同部位不同程度的出血，即使轻微降低仍可发生严重出血，临床应予以重视，当发现纤维蛋白原降低时，应根据患儿出血倾向综合考虑，及时积极采取合理治疗并随访纤维蛋白原水平。

【关键词】纤维蛋白原降低；儿童；出血
【中图分类号】R725.5　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-01-05

Clinical study of 320 children with hypofibrinogenaemia

Lin Li, Xu Hongzhen, Chen Lan, Guan Xianmin, Guo Yuxia, Xiao Li, Yu Jie, Su Yongchun
(Department of Hematology/Oncology, the Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】*Objective*: To probe the clinical and laboratory features of childhood hypofibrinogenaemia, and to provide the clinical evidence for the further administration and prevention of severe hemorrhage. ***Methods***: The clinical data (including the position and seriousness of hemorrhage, the incidence of hemorrhage, clinical complication, and the therapeutic response) of 320 hospitalized children with decreased plasma fibrinogen level (FIB≤1.0 g/L) were retrospectively analyzed by SPSS PASW18.0 software with Kruskal-Wallis Test and T-test (Kruskal-Wallis Test for the seriousness and incidence of hemorrhage, T-test for the therapeutic response). The significance level was set at $P<0.05$, and P value was corrected according to the sample size and statistics. ***Results***: Totally 320 children (193 males and 127 females) were identified, in which the newborn accounted for 51.6% (165 cases). 281 cases (87.8%) were complicated with reported secondary factors leading by liver dysfunction (55.9 %), 259 cases (80.9%) were complicated with other coagulation disorders. Most cases (162 cases, 50.6%) suffered from mild fibrinogen deficiency. There was no hemor-

作者介绍：林　莉，Email：mylilygarden@163.com，
研究方向：血液肿瘤。
通信作者：苏庸春，Email：yongchun_su@163.com。
基金项目：重庆市科学技术委员会基金资助项目（编号：CSTC2013 jcyjA10017）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160503.1101.006.html（2016-05-03）

rhage in 171 cases(53.4%) and 149 cases developed hemorrhage(46.6%). Among the hemorrhage cases,47.0% developed mild and 36.9% suffered from severe hemorrhage. It's quite significant that some of the severe hemorrhage cases just got mild or moderate FIB deficiency. There was no significant difference in bleeding morbidity(P=0.149) and severity(P=0.088) among cases under different severities of hypofibrinogenaemia. If FIB deficiency combined with other coagulopathy or thrombocytopenia,both the bleeding morbidity(P<0.05) and severity(P<0.05) were significantly increased. Bleeding occurred in any system,especially in gastrointestinal tract. Fibrinogen product supplementation either FFP or cryoprecipitate were given to 40.3% hemorrhagic patients and 34.5% non-hemorrhagic patients respectively and part of them had FIB follow-up. Fibrinogen level of both groups had significantly elevated, indicating that fibrinogen products could restore plasma fibrinogen level. ***Conclusion***:Hemorrhage possibly occurs when plasma fibrinogen decreased and severe hemorrhage can even occur in patient with mild hypofibrinogenaemia. Children with hypofibrinogenaemia should be carefully and considerably administered with appropriate products and be closely followed up.

【Key words】hypofibrinogenaemia;childhood;hemorrhage

纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)是肝脏合成的参与正常凝血功能的重要成分之一[1-2],当 FIB 含量低于正常即可认为 FIB 减少。FIB 减少症由先天性及继发性两方面因素所致。由于先天性 FIB 缺乏症极其罕见(发病率约为 1:1 百万)[3-4],和 FIB 有关的出血性疾病多为继发性 FIB 降低引起[5-6]。目前国内外对于继发性 FIB 降低尚缺乏大样本、多中心的统计分析。

本研究通过对我院住院患儿住院期间检测到血浆 FIB 降低(FIB≤1.0 g/L)的 320 例住院患儿进行回顾性分析,探讨其临床特点,分析相关继发因素,为 FIB 降低的病因寻找、早期治疗及防治重要脏器出血提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本院 2014 年 12 月至 2015 年 1 月临检中心至少 1 次血浆 FIB 降低(≤1.0 g/L)的 320 例住院患儿。考虑标本状态及检测方法的敏感性、特异性、影响因素等情况,本研究将纤维蛋白原小于或等于 1.0 g/L 作为纳入标准进行分析。

1.2 方法

本研究以 FIB<0.5 g/L 为重度降低,0.5 g/L≤FIB<0.7 g/L 为中度降低,0.7 g/L≤FIB≤1.0 g/L 为轻度降低。临床有出血但未导致失血性贫血者判为轻度出血;有出血并导致失血性贫血(血红蛋白下降>30 g/L)或发生颅内出血判为重度出血;有出血并导致失血性贫血但未达到重度出血标准者判为中度出血。

回顾性分析病例资料,对纤维蛋白原降低程度、出血部位、出血发生率、出血程度、临床合并症、治疗反应等进行分析研究,数据用 SPSS PASW 18.0 统计软件分析,以卡方检验分别对不同纤维蛋白原降低程度及有无合并其他凝血功能障碍或血小板降低时的出血发生率、出血程度进行分析,用 t 检验对治疗前后纤维蛋白原水平进行分析,检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般资料

本组资料共 320 例患儿,男性患儿 193 例(60.3%),女性患儿 127(占 39.7%)。年龄为 1 小时~15 岁 8 个月;其中<1 月 165 例(51.6%),1 月~1 岁 80 例(25%),1~3 岁 23 例(7.2%),3~6 岁 28 例(8.8%),6~12 岁 17 例(5.3%),≥12 岁 7 例(2.2%)。

2.2 纤维蛋白原降低情况

320 例患儿中,162 例(50.6%)为轻度降低,91 例(28.1%)为中度降低,67 例(20.9%)为重度降低,无 FIB<0.1 g/L 患儿;其中单纯只有纤维 FIB 降低 45 例(14.1%)(31 例轻度降低,14 例为中度降低,无重度降低患儿),合并血小板降低 59 例(18.4%),合并其他凝血功能障碍 259 例(80.9%),同时合并血小板降低和其他凝血功能障碍 43 例(13.4%)(表 1~3)。165 例新生儿患儿组中,FIB 轻度降低 87 例(52.7%)、中度降低 42 例(25.5%)、重度降低 36 例(21.8%)。

2.3 合并症情况

320 例患儿中合并肝功能损害最多见,具体见表 4。

2.4 出血情况

320 例患儿中 149 例(46.6%)发生了不同程度出血;其中轻度出血 70 例(47.0%),中度出血 24 例(16.1%),重度出血 55 例(36.9%)。出血部位以胃肠道出血最常见,另可见泌尿道、皮肤黏膜出血等(表 5)。149 例出血患儿中,19 例(12.8%)有明确诱因(手术 10 例,外伤 8 例,医疗穿刺 1 例),130 例(87.2%)无明确诱因,但其中 27 例(18.1%)经侵入性医疗器具操作发现相关系统出血,不能完全排除是否由相关侵入性

表 1 320 例患儿 FIB 不同降低程度的出血发生情况

Tab.1 Hemorrhage under different severities of hypofibrinogenaemia in 320 cases

FIB降低程度	无出血		有出血						合计		FIB不同降低程度出血情况分析	
			轻度出血		中度出血		重度出血					
	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	出血发生率	出血程度（有出血者）
轻度降低	93	29.0	37	11.6	11	3.4	21	6.6	162	50.6		
中度降低	49	15.3	20	6.2	9	2.8	13	4.0	91	28.3	χ^2=3.808	χ^2=8.100
重度降低	29	9.1	13	4.1	4	1.3	21	6.6	67	21.1	P=0.149	P=0.088
合计	171	53.4	70	21.9	24	7.5	55	17.2	320	100.0		

表 2 45 例单纯 FIB 降低者 FIB 不同降低程度出血发生情况

Tab.2 Hemorrhage under different severities of hypofibrinogenaemia in 45 cases with single hypofibrinogenaemia

FIB降低程度	无出血		有出血		分析
	例数(n)	百分比(%)	例数(n)	百分比(%)	
轻度降低	22	48.9	9	20.0	χ^2=0.138
中度降低	10	22.2	4	8.9	P>0.05
合计	32	71.1	13	28.9	

表 3 FIB 降低合并其他凝血障碍或血小板降低的出血情况

Tab.3 Hemorrhage among different groups classified by whether combined with other coagulopathy or thrombocytopenia

是否合并其他凝血功能障碍或血小板降低	无出血		有出血						总计		单纯 FIB 降低与是否合并其他凝血功能障碍或血小板降低出血情况分析	
			轻度出血		中度出血		重度出血					
	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	例数 (n)	百分比 (%)	出血发生率	出血程度（有出血者）
单纯 FIB 降低	32	10.0	5	1.6	4	1.2	4	1.2	45	14.1		
单独合并其他凝血功能障碍	113	35.3	55	17.2	12	3.8	36	11.3	216	67.5	χ^2=9.150	χ^2=33.229
单独合并血小板降低	9	2.8	0	0.0	6	1.9	1	0.3	16	5.0	P=0.027	P=0.000
同时合并凝血功能障碍和血小板降低	17	5.3	10	3.1	2	0.6	14	4.4	43	13.4		
合计	171	53.4	70	21.9	24	7.5	55	17.2	320	100.0		

操作诱发出血；由此，合计有明确、可疑出血诱因的患儿共 46 例(30.9%)。

2.5 临床出血与纤维蛋白原关系

比较 320 例纤维蛋白原轻中重度降低各组间出血发生率无显著相关性(χ^2=3.808，P=0.149)(表 1)，提示纤维蛋白原降低是否发生临床出血与其降低程度无关；且 149 例出血患儿中纤维蛋白原轻中重度降低各组间出血程度比较无统计学差异(χ^2=8.100，P=0.088)。其中 45 例单纯只有纤维蛋白原降低的患儿中，轻中度降低之间的出血发生率亦无明显差异(χ^2=0.138，$P\geq0.05$)(本组资料中无 FIB 重度降低患儿)(表2)，而合并其他凝血功能障碍和/或血小板降低比单纯纤维蛋白原降低更易发生出血(P<0.05)。纤维蛋白原降低与是否合并其他凝血功能障碍或血小板降低各组间出血程度比较有统计学差异(P<0.05)，提示合并其他凝血障碍或血小板降低更易发生严重出血(表 3)。

表 4 320 例 FIB 减低患儿合并症情况

Tab.4 Complications of 320 cases of hypofibrinogenaemia

合并其他病情情况	例数(n)	百分比(%)
肝功能损害	179	55.9
严重感染	129	40.3
手术	101	31.6
窒息或缺氧	79	24.7
肿瘤	38	11.9
换血	13	4.1
硬肿	7	2.2
噬血淋巴组织细胞增生症	7	2.2
血管瘤	2	0.6
中毒	2	0.6
血栓(1 例有溶栓治疗)	2	0.6
DIC	1	0.3
朗格汉斯组织细胞增生症	1	0.3
未合并以上情况	39	12.2

表 5 149 例出血患儿出血部位及表现

Tab.5 Hemorrhage sites or symptoms of 149 hemorrhagic cases

出血部位	例数（n）	百分比（%）
胃肠道出血	71	47.7
泌尿道出血	51	34.2
皮肤、粘膜出血	37	24.8
颅内出血	25	16.8
呼吸道出血	11	7.4
手术部位出血	10	6.7
脐带出血	5	3.6
穿刺点出血	1	0.7
伤口出血不止	1	0.7
肝脏出血	1	0.7

2.6 纤维蛋白原降低的随访、治疗情况

本组病例中 201 例未输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀的患儿中 62 例(30.8%)随访了纤维蛋白原水平，经比较，FIB 前后无统计学差异(t=-2.027，P=0.050)；119 例(37.92%)输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀的患儿中，91 例(76.5%)随访了输注后纤维蛋白原变化情况，输注前后 FIB 比较有统计学差异(t=-8.147，P=0.001)，提示输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀有利于纤维蛋白原升高。本研究中无单纯输注纤维蛋白原浓缩物的患儿。见表 6。

表 6 153 例随访患儿 FIB 变化情况（$\bar{x}\pm s$）

Tab.6 Changes of fibrinogen level in 153 followed-up cases ($\bar{x}\pm s$)

有无输注新鲜冰冻血浆	随访前值	随访后值	t 值	P 值
未输注	0.74 ± 0.20	0.87 ± 0.51	-2.027	0.050
有输注	0.64 ± 0.22	1.28 ± 0.79	-8.147	0.001

3 讨 论

FIB 是肝脏合成的参与肌体正常凝血功能的重要成分之一。FIB 的检测不同实验室正常参考值不同[4,16]。而我院新生儿 FIB 正常低值为 1.2 g/L，大于 28 d 儿童 FIB 正常低值为 1.1 g/L，选取 FIB≤1.0 g/L 作为纳入本研究分析标准，可以减少检验结果的假阳性结论。

本组资料中新生儿占比较高，可能与本院为本地区新生儿诊治中心，以及新生儿本身的生理特点有关，新生儿肝脏自身合成功能不足，凝血系统还处于一个不断成熟的过程，是一种活性较低的状态[17]。对于新生儿，尤其早产儿和低出生体重儿，应注意是否有 FIB 降低，密切观察其出血倾向。本组资料还发现有 FIB 降低合并血栓形成 2 例，FIB 下降合并血栓非常罕见，有报道血栓形成是 FIB 下降的严重并发症，并增加治疗难度及出血风险[18]。目前形成血栓的根本原因并不明确，可能与存在其他血栓危险因素或者 FIB 替代治疗过量有关[19]，临床中一旦血栓形成，在采取溶栓治疗的过程中，应密切关注患儿出血倾向及生命体征，随访 FIB 水平，采取恰当的治疗及护理措施。

先天性 FIB 缺乏症临床罕见，临床上 FIB 降低常是继发于其他病情所产生的[5,7-15]。本研究中87.8%的患儿有相关合并症，且以肝功能损害(55.9%)最常见，因此临床工作中一旦发现肝功能损害时应密切注意有无 FIB 减低。

本研究中 FIB 轻度降低患儿较多(50.6%)，无 FIB<0.1 g/L 患儿。但经分析发现 FIB 降低程度与是否发生出血并无相关性，提示临床中一旦发现 FIB 降低，轻中重度降低均有出血可能，均应积极处理以降低出血风险。本研究中大多数病例(85.9%)合并有其他凝血功能障碍，且合并其他凝血障碍或血小板降低时更易发生出血。提示单纯纤维蛋白原降低较少，当发现纤维蛋白原降低时需注意是否合并其他凝血功能障碍。且当纤维蛋白原下降合并了其他凝血功能障碍及血小板降低时的出血风险会显著增加，需积极处理以降低出血风险。

在本组发生出血的 149 例患儿中，有 69.1%的患儿并无相关出血诱因，与文献报道一致[20]。因此，对于纤维蛋白原减少症患儿，除尽量避免外伤、严格侵入性医疗操作指针外，尚需要密切观察病情，警惕无诱因的自发性出血。出血患儿中虽以轻度出血多见(与文献报道出血程度一致[20])，但仍有 36.9%的出血患者为重度出血，其中 38%的胃肠道出血、29.4%的泌尿道出血及 45.5%的呼吸道出血表现为重度出血。提示以上 3 个部位发生出血时容易导致重度出血，因此，对于 FIB 减少症患儿需要重视和积极干预，尤其发生以上 3 个部位出血时，更应高度警惕重度出血发生，积极给予止血治疗并纠正贫血。

本组资料中，无论是出血还是未出血组，输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀前后 FIB 变化有显著性差异，提示输注新鲜冰冻血浆及冷沉淀有利于 FIB 升高。亦有报道 FIB 浓缩物比新鲜冰冻血浆或冷沉淀的输注预后可能更好[1,21-22]。临床工作中发现 FIB 下

降，应仔细询问病史，结合合并症情况及有无其他凝血障碍或血小板降低进行综合分析，根据本单位 FIB 制剂供应情况补充 FIB，降低出血风险。

综上，纤维蛋白原降低虽多数无出血，且出血症状轻微，但仍可发生严重出血，临床中发现纤维蛋白原降低，应根据患儿病情综合考虑，采取合适的干预治疗并密切观察随访出血倾向，警惕严重出血可能。

参 考 文 献

[1] Sorensen B, Larsen OH, Rea CJ, et al. Fibrinogen as a hemostatic agent[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(3): 268-273.

[2] Kohler S, Schmid F, Settanni G. The internal dynamics of fibrinogen and its implications for coagulation and adsorption[J]. PLoS Comput Biol, 2015, 11(9): e1004346.

[3] Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update[J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39 (6): 585-595.

[4] Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency[J]. Thromb Res, 2012, 130(Suppl 2): 7-11.

[5] 齐铁雄，任海涛，姜鸿波. 继发性纤维蛋白原缺乏症 7 例报道及文献复习[J]. 中国优生与遗传杂志，2010，12：134.

[6] Maung AA, Kaplan LJ. Role of fibrinogen in massive injury[J]. Minerva Anestesiol, 2014, 80(1): 89-95.

[7] Yin Z, Xu J, Li Y, et al. Transient hypofibrinogenemia due to allopurinol[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 1231-1233.

[8] Moroga Y, Takata H, Yoshida N, et al. Hypofibrinogenemia associated with steroid therapy for the patients who developed GVHD after allogeneic stem cell transplantation][J]. Rinsho Ketsueki, 2015, 56(7): 883-888.

[9] Gallastegui N, Kimble EL, Harrington TJ. Resolution of fibrinogen deficiency in a patient with congenital afibrinogenemia after liver transplantation[J]. Haemophilia, 2015.1-4

[10] Sari S, Yilmaz G, Gonul II, et al. Fibrinogen storage disease and cirrhosis associated with hypobetalipoproteinemia owing to fibrinogen Aguadilla in a Turkish child[J]. Liver Int, 2015, 35(12): 2501-2505.

[11] Gielen CL, Grimbergen J, Klautz RJ, et al. Fibrinogen reduction and coagulation in cardiac surgery: an investigational study[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(6): 613-620.

[12] Zollner S, Pablik E, Druml W, et al. Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two[J]. Blood Purif, 2014, 38(2): 160-166.

[13] 黄文秋，王旖旎，王晶石，等. 192 例成人噬血细胞淋巴组织细胞增生症患者的临床分析[J]. 中华血液学杂志，2014，35(9)：796-801.

[14] Kamei A, Araya N, Akasaka M, et al. Hypofibrinogenemia caused by adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a case report[J]. Brain Dev, 2015, 37(1): 137-139.

[15] Giordano P, Luciani M, Grassi M, et al. Supplementation of fibrinogen concentrate in children with severe acquired hypofibrinogenaemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: our experience[J]. Blood Transfus, 2014, 12(Suppl 1): 156-157.

[16] Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(6): 1151-1158.

[17] Motta M, Del Vecchio A, Radicioni M. Clinical use of fresh-frozen plasma and cryoprecipitate in neonatal intensive care unit[J]. 2011, 24 (Suppl 1): 129-131.

[18] Ozdemir MA, Isik B, Patiroglu T, Patiroglu T, et al. A case of congenital afibrinogenemia complicated with thromboembolic events that required repeated amputations[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26 (3): 354-356.

[19] Moerloose P, Find all citations by this author (default). Or filter your current search Boehlen F, Find all citations by this author (default). Or filter your current search Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2010 , 36(1): 7-17.

[20] Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, et al. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2006, 4(7): 1634-1637.

[21] 崔勇丽，刘晋萍，冯正义，等. 纤维蛋白原对重度发绀型先天性心脏病患儿围术期凝血功能和早期预后的影响[J]. 实用儿科临床杂志，2012，27(19)：1533-1535.

[22] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4 (6): e002066.

（责任编辑：张辉洁）