

遗传性异常纤维蛋白原血症的临床诊断与治疗进展

Clinical diagnosis and treatment in congenital dysfibrinogenemia

周礼扬(Zhou Liyang), 丁秋兰(Ding Qiulan)*

上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025

摘要: 遗传性异常纤维蛋白原血症是一种常染色体显性遗传的遗传性出凝血异常疾病, 由编码纤维蛋白原的 $\text{A}\alpha$ 、 $\text{B}\beta$ 和 γ 链的基因突变所致。该病以纤维蛋白原活性明显降低而含量正常为特征, 发病率约1%, 然而目前很多临床医生对其认识不足, 导致大量患者误诊或漏诊, 给患者造成不良影响。异常纤维蛋白原血症根据纤维蛋白原活性和抗原水平比值 ≤ 0.7 而诊断。患者的临床表现具有异质性, 部分患者没有症状, 部分患者有出血或血栓表现。一般情况下不需要治疗, 当遇到外伤、手术、妊娠等止血挑战时应根据个人和家族史以及基因突变类型进行个体化治疗, 降低出血和血栓形成的风险。临床表型与基因型有一定关联, 因此对基因型和表型关系的深入研究有助于指导临床诊治。

关键词: 纤维蛋白原; 遗传性异常纤维蛋白原血症; 基因突变; 诊断; 治疗

[中图分类号] R554.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)01-0033-09

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.01.007

遗传性异常纤维蛋白原血症并不是一种罕见的疾病, 根据最新的数据统计, 其在全球人群中平均发病率约1.1%, 亚洲地区约1%^[1], 我国尚无统计数据。临床表现具有很强的异质性, 据估计约50%~65%患者无症状, 约20%~25%患者有出血表现, 约10%~15%患者有血栓表现, 约2%的患者既有出血又有血栓表现^[2-4]。患者大多因术前筛查或体检等偶然发现, 约占48%~58%^[2, 5-6]。国内目前对该病的临床诊断和治疗的认知不足, 使得一部分有出血和血栓倾向的患者未得到及时诊治, 对患者造成危害, 而另一部分患者被过度治疗。本文对纤维蛋白原的生物学特性、异常纤维蛋白原血症的临床特征、诊断及治疗的最新情况进行综述, 以提高临床医生对遗传性异常纤维蛋白原血症诊断与治疗的认知。

1 纤维蛋白原

1.1 纤维蛋白原的结构和功能

纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)是由 $\text{A}\alpha$ 、 $\text{B}\beta$ 和 γ 三

种多肽链组成, 相对分子量为340 kDa的糖蛋白。 $\text{A}\alpha$ 、 $\text{B}\beta$ 和 γ 链由位于4号染色体上的 FGA 、 FGB 和 FCG 基因分别编码, 其主要在肝脏中转录、翻译, 形成六聚体($\text{A}\alpha$ - $\text{B}\beta$ - γ)₂后进入血循环, 在血浆中浓度为2~4 g/L^[7]。

纤维蛋白原根据其晶体结构被人为分为一个中心E区(E region)和两个远端D区(D region)。D区由 $\text{B}\beta$ 链和 γ 链的羧基端(C-端)组成; E区由六条链的氨基端(N-端)组成; D区和E区之间是 $\text{A}\alpha$ 、 $\text{B}\beta$ 和 γ 三条肽链形成的 α 螺旋结构^[8]。示意图见图1。

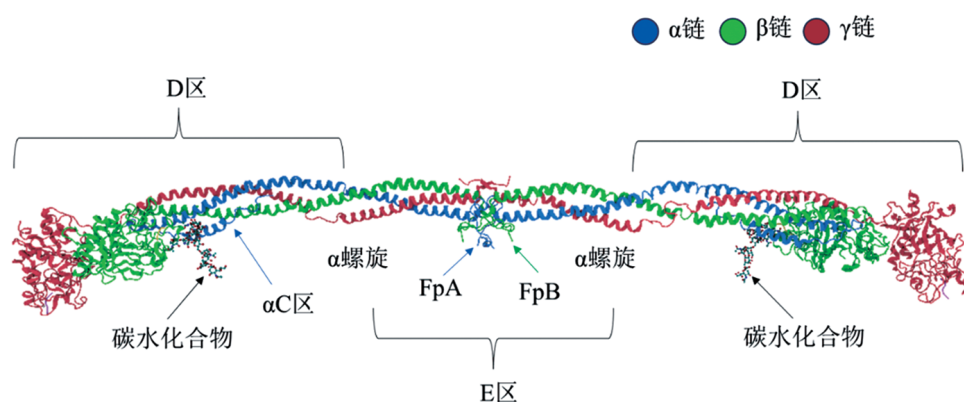
纤维蛋白原在止凝血中起着关键作用。纤维蛋白原是凝血级联反应的一部分, 在凝血过程中转化为不溶性的纤维蛋白。并且通过与血小板膜糖蛋白II b/III a(GP II b/III a)结合参与血小板聚集, 桥联血小板, 逐渐硬化和收缩, 形成血凝块, 防止进一步出血^[9]。此外, 纤维蛋白原在伤口愈合、炎症、血管生成、肥胖、中风、镰状细胞病、阿尔兹海默症甚至肿瘤形成中也起着重要作用^[7]。

1.2 凝块形成与溶解

当血管受损时, 内皮细胞释放组织因子(tissue

基金项目: 国家自然科学基金(82170128)

*通讯作者: 丁秋兰, Email: qiulan_ding@126.com



注:纤维蛋白原的 α 链、 β 链和 γ 链分别用蓝色、绿色和红色表示。D区和E区用大括号表示,之间是三条肽链形成的 α 螺旋结构。短蓝色箭头所指的是FpA(纤维蛋白肽A; α 链1~16个氨基酸);绿色箭头所指的是FpB(纤维蛋白肽B; β 链1~14个氨基酸);长蓝色箭头所指 α C区是 α 链的C-端部分(221~610残基)。黑色箭头所指的是与纤维蛋白原相连的碳水化合物残基。结构模型来源于PDB:3GHG。

图1 纤维蛋白原结构示意图

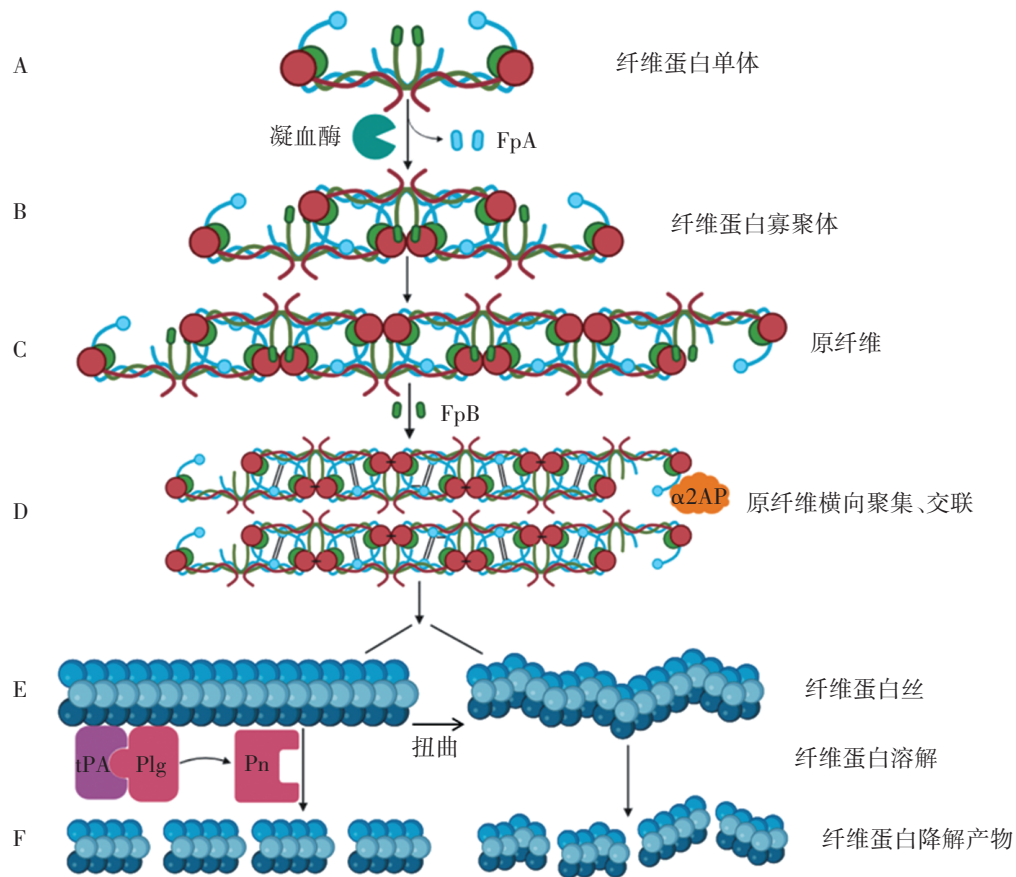
factor, TF), TF与血液中的凝血因子VII结合形成复合物, TF-VIIa- Ca^{2+} 复合物进一步激活凝血级联反应。在级联反应中,凝血酶被激活,裂解纤维蛋白原 α 链N-端Arg16-Gly17之间的肽键,释放FpA,形成纤维蛋白单体(fibrin monomer),新的 α 链N末端被称为节“A”(knobs ‘A’),与另一分子 γ 链C-端的孔“a”(hole ‘a’)通过“节孔交互作用”(knob-hole interactions)结合,另外,相邻两个纤维蛋白单体间的D结构域之间形成“D:D”交界面,具有微弱的连接作用,形成纤维蛋白寡聚体(fibrin oligomer)后继续延伸形成原纤维(protofibril)^[10]。在正常生理条件下FpA使纤维蛋白原在血浆中带负电荷游离存在,当FpA释放后,负电荷减少,降低了纤维蛋白单体分子间的静电斥力,使得N-端的三级结构发生变化,凝血酶得以切割 β 链N端Arg14-Gly15之间的肽键,使FpB缓慢释放,暴露出 β 链N-端的节“B”(knob ‘B’),与相邻纤维蛋白分子 β 链C-端的孔“b”(hole ‘b’)结合,使原纤维横向聚集^[11]。此外, α C区, γ 链C端,邻近的 β 链C端等也被报道参与了原纤维的横向聚集。由于延伸中受到热力学机制的限制,原纤维扭曲形成多个分支组成的纤维蛋白网^[12]。最后在 Ca^{2+} 的存在下凝血酶活化因子XIII,FXIIIa催化纤维蛋白 γ 和 α 链的共价交联,增加凝块稳定性;将纤维蛋白(原)与 α_2 抗纤溶酶(α_2 -antiplasmin, α_2 AP)等抗纤溶蛋白交联,保护血栓免受纤溶系统的降解^[13]。示意图见图2。

当凝块在体内发挥其止血功能后会被纤溶系统溶解,以恢复血流。纤溶酶原(plasminogen, Plg)是一种主要由肝脏合成的丝氨酸蛋白酶,纤维蛋白溶解主要依靠组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)将纤溶酶原活化为纤溶酶(plasmin, Pn)后裂解纤维蛋白而完成。血管内皮细胞受到刺激后释放tPA,生理条件下(只有纤维蛋白原存在时),tPA几乎没有将纤溶酶原激活成纤溶酶的作用,纤维蛋白的产生大大加快了纤溶酶的产生速率^[14-15]。纤维蛋白形成的过程中构象改变,暴露出与tPA和Plg的结合位点,使tPA与 γ 312~324结合,纤溶酶原与 α 148~160结合。由于结合,纤溶酶原和tPA以有序的方式集中在纤维蛋白表面,以彼此紧密接触的方向排列,使纤溶酶原的活化加速^[16]。此外,纤溶酶(原)与纤维蛋白C端的赖氨酸残基结合是主要的结合方式^[17]。纤溶酶切割纤维蛋白的赖-精氨酸之间的肽键,产生了暴露在C端的赖氨酸残基,为纤溶酶原和tPA提供了更多结合位点,起到了正反馈的作用,促进纤维蛋白溶解,形成纤维蛋白降解产物^[18]。示意图见图2。

2 遗传性异常纤维蛋白原血症的诊断

2.1 表型检测

常规凝血筛查包括活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶



注:A至F示意了纤维蛋白逐步形成与溶解的过程。A为凝血酶切割纤维蛋白原FpA(用蓝色小椭圆表示)后形成的纤维蛋白单体;B为纤维蛋白单体聚集形成寡聚体;C为寡聚体延伸形成原纤维;D为FpB(用绿色小椭圆表示)释放后原纤维横向聚集、在FXIIIa和Ca²⁺离子的作用下进行交联(用黑色短线表示);E为由许多纤维蛋白紧密连接组成的纤维蛋白丝,左边为简化的直线结构、右边模拟了纤维的扭曲;F为在tPA活化Plg成Pn后裂解纤维蛋白形成的纤维蛋白降解产物。图2使用<https://www.biorender.com/>制作而成。

图2 纤维蛋白形成与溶解过程示意图

原时间(prothrombin time, PT)和凝血酶时间检测(thrombin time, TT),APTT和PT对纤维蛋白原异常的检测不敏感,只能筛出严重的纤维蛋白原缺陷。TT是最敏感的检测^[19],多数患者TT明显延长。

Clauss法是临床上纤维蛋白原测定的首选方法,其检测原理是在稀释的乏血小板血浆中加入高浓度的凝血酶,检测凝固时间,与纤维蛋白原标准品制备的标准曲线进行比较,获得以g/L为单位的结果,检测的是纤维蛋白原的功能活性^[20]。

PT衍生法是基于PT测定时吸光度的变化换算成纤维蛋白原的浓度。PT衍生法的结果因试剂和分析仪的不同而异,测定的精确性不足,不建议在血液学实验室中常规使用^[20]。

免疫学方法通过特异的抗体检测纤维蛋白原的含量,包括酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、免疫扩散、免疫电泳、散射免疫比浊法等等^[20]。目前常用的方法是免疫比浊法,可以在全自动生化仪或特定蛋白仪上开展。当怀疑遗传性纤维蛋白原缺陷症时应该进行免疫比浊法检测纤维蛋白原的含量,否则纤维蛋白原功能异常可能会被误诊。

异常纤维蛋白原血症的诊断需要根据纤维蛋白原活性水平(Fg:C)和抗原水平(Fg:Ag)的检测才能确定。异常纤维蛋白原血症中Fg:C明显下降,而Fg:Ag正常或正常低限,活性和抗原不成比例地下降,Fg:C/Fg:Ag≤0.7^[3]。

在考虑异常纤维蛋白原血症为遗传性之前,应先排除获得性原因。肝病是获得性异常纤维蛋白原血症最常见的原因,大多数与肝病相关的异常纤维蛋白原 $B\beta$ 和 γ 链唾液酸化增加,这种唾液酸化过度通过纤维蛋白单体之间的静电排斥导致聚合速率延迟^[21]。此外,由肿瘤导致的可逆性非特异性肝病产生了高唾液酸化的纤维蛋白原^[22]、由多发性骨髓瘤产生的单克隆免疫球蛋白结合纤维蛋白原和/或纤维蛋白以干扰聚合^[23]、或由自身免疫性疾病产生了自身抗体干扰纤维蛋白原的功能^[24]等患有基础疾病的患者也会出现获得性纤维蛋白原异常。根据临床表现、家族史和与其他实验室检测异常的联系,区分遗传性和获得性异常纤维蛋白原血症通常并不困难。

2.2 基因分析

基因分析有助于遗传性异常纤维蛋白原血症的确诊,并且可以对临床出血或血栓表现进行预测^[5]。纤维蛋白原最常见的突变是错义突变,约占 50%~80%^[25]。其他缺陷包括无义突变、小缺失或插入(移码或不移码)、大缺失和剪接位点突变等^[26]。

目前基因检测的方法主要分为两种:一种基于 Sanger 测序,通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增纤维蛋白原编码基因 *FGA*、*FGB*、*FGG* 的外显子和内含子-外显子交界处的序列,然后

进行 Sanger 测序;另一种基于高通量测序,如全外显子组测序(whole exome sequencing, WES),合并以拷贝数检测来进行。

新的变异在被考虑为致病性之前,需注意临床和实验室表型应与基因型有明确的联系。由于突变预测工具并不总是一致的,有时对致病性的判断是相反的,必要时应进行体外功能研究以确定基因型与表型的关系^[27]。

3 遗传性纤维蛋白原缺陷症的分类

遗传性纤维蛋白原缺陷症(congenital fibrinogen disorders, CFD)是由编码纤维蛋白原的 *FGA*、*FGB* 或 *FGG* 突变导致纤维蛋白原含量或(和)功能异常的疾病。I 型缺陷是纤维蛋白原量的缺乏,包括无纤维蛋白原血症和低纤维蛋白原血症,II 型缺陷是纤维蛋白原功能的异常,伴或不伴量的缺乏,分为异常纤维蛋白原血症和低异常纤维蛋白原血症。

2018 年,国际血栓与止血学会(international society on thrombosis and hemostasis, ISTH)的 X III 因子和纤维蛋白原小组委员会提出了 CFD 的新分类。根据纤维蛋白原活性和抗原以及临床表型,将 4 种类型进一步分出亚型(见表 1)^[28]。本文主要围绕 3 型和 4 型纤维蛋白原缺陷症进行介绍。

表 1 遗传性纤维蛋白原缺陷症的分类^[28]

类型和亚类	具体描述
1. 无纤维蛋白原血症	
1A. 无纤维蛋白原血症	出血或无症状
1B. 有血栓表型的无纤维蛋白原血症	血栓
2. 低纤维蛋白原血症	
2A. 严重低纤维蛋白原血症	纤维蛋白原活性 < 0.5 g/L
2B. 中度低纤维蛋白原血症	纤维蛋白原活性 0.5 g/L 到 0.9 g/L 之间
2C. 轻度低纤维蛋白原血症	纤维蛋白原活性 1.0 g/L 到正常下限之间
2D. 低纤维蛋白原血症伴肝储存病	肝细胞内纤维蛋白沉积
3. 异常纤维蛋白原血症	
3A. 异常纤维蛋白原血症	出血或无症状,血栓但不符合 3B
3B. 血栓相关的异常纤维蛋白原血症	携带与血栓关联的 Fg 基因突变或直系亲属有血栓发生的患者(无其他血栓危险因素)
4. 低异常纤维蛋白原血症	
4A. 严重低异常纤维蛋白原血症	纤维蛋白原抗原 < 0.5 g/L
4B. 中度低异常纤维蛋白原血症	纤维蛋白原抗原在 0.5 g/L 到 0.9 g/L 之间
4C. 轻度低异常纤维蛋白原血症	纤维蛋白原抗原在 1.0 g/L 到正常下限之间

4 遗传性异常纤维蛋白原血症的临床表现及与突变类型的关联

遗传性异常纤维蛋白原血症的临床表型具有高度异质性^[5],约50%~65%的患者无症状,约20%~25%的患者出血,约10%~15%的患者有血栓,约2%的患者同时具有出血和血栓表现^[2-4]。无症状患者在遇到创伤、手术、妊娠等止血挑战时可能会出现症状。异常纤维蛋白原血症患者的出血症状相对较轻,43%患者表现为皮肤易发瘀斑,30%患者月经过多,24%具有分娩和产后出血,12%牙龈出血,12%术后出血,10%鼻衄,5%拔牙后出血,5%消化道出血,2%颅内出血,1%关节出血^[5]。在血栓患者中静脉血栓多于动脉血栓。低异常纤维蛋白原血症的临床表型比异常纤维蛋白原血症更严重^[29]。有报道称异常纤维蛋白原血症患者的出血和血栓事件随着年龄的增长累积发病率会逐渐增加,在诊断30年后大出血和血栓事件的累积发生率分别为19.2%和30.1%(静脉血栓23.3%,动脉血栓10.8%)^[30]。

遗传性(低)异常纤维蛋白原血症多数呈常染色体显性遗传,单个碱基的杂合突变就足以导致表型,纯合和双杂合突变通常更重^[31-32]。由于基因所在位点和氨基酸改变的不同,对纤维蛋白原结构和功能的影响也不同,如通过影响与凝血酶的结合、凝血酶对FpA或FpB的切割而影响纤维蛋白形成;通过损害D:D连接、D:E连接以及与FXIIIa的结合而影响纤维蛋白聚集与交联;通过影响与纤溶酶(原)的结合、与tPA的结合而影响纤维蛋白溶解等。

4.1 与血栓相关的异常纤维蛋白原血症的有关突变及致病机制

1995年ISTH开展了异常纤维蛋白原血症基因突变与易栓症的关联研究,发现了5种与血栓密切相关的突变,后续又发现了4种。到目前为止已发现9种与血栓形成密切相关的Fg基因突变:Caracas V、Ijmuiden、Bordeaux、New York I、Melun、Nijmegen、Naples、Dusart^[29]和最近发现的Bonn^[33]。主要的机制包括:1)异常纤维蛋白原与凝血酶结合缺陷,使血浆中游离的凝血酶增加,造成过度的凝血和/或血小板激活,如Naples和New York I^[34-35];2)突变使得凝块结构异常,导致纤维蛋白与纤溶酶原结合受

损,例如Caracas V^[36]和Dusart^[37];3)异常纤维蛋白原与tPA结合缺陷,伴有tPA介导的纤溶酶原激活异常,如Nijmegen^[38]。

4.2 与出血相关的异常纤维蛋白原血症突变及致病机制

遗传性异常/低异常纤维蛋白原血症中与出血密切相关的纤维蛋白原突变仅见个例报道,本课题组最近对遗传性异常/低异常纤维蛋白原血症突变与出血的关系进行了系统性文献综述,根据人类纤维蛋白原数据库(human fibrinogen database, GFHT)中的数据(<https://site.geht.org/base-de-donnees-fibrinogene/>),在PubMed中共检索了109篇文献,涵盖了有出血表型的277例异常纤维蛋白原血症和40例低异常纤维蛋白原血症患者,共计103种致病变异。大部分突变位于FGA(42.7%)和FGG(40.8%)上,而FGB上的突变较少见,仅占16.5%。提出了4种异常纤维蛋白原突变导致出血的可能机制,包括:1)A α 链NH₂末端部分(FpA和节“A”)突变导致凝血酶结合异常,FpA裂解效率降低,导致纤维蛋白单体形成的速率减慢,影响了纤维蛋白凝块的形成,如A α (13)Gly>Glu;2)纤维蛋白原突变增添了新的N-糖基化位点,引入了巨大的带负电荷的碳水化合物侧链,影响纤维蛋白单体多聚化,如B β (160)Asn>Ser和 γ (310)Met>Thr;3)纤维蛋白原突变产生了未配对的半胱氨酸(半胱氨酸被其他氨基酸替换或由其他氨基酸改变成半胱氨酸),在异常纤维蛋白原单链间形成额外的二硫键,产生高度分支和脆弱的纤维蛋白多聚体,如B β (166)Arg>Cys突变;4) α C区截短型突变使得纤维蛋白横向聚集减弱,失去了FXIIIa介导的共价交联点,并且缺乏RGD序列与血小板和血管内皮细胞相互作用,而损害纤维蛋白凝块的硬度^[29]。

4.3 功能分析

越来越多的证据表明,纤维蛋白凝块在血栓和出血的发生中起着重要作用。在异常纤维蛋白原血症中,对纤维蛋白凝块形成和溶解功能的分析可能有助于更好地确定患者的临床表型。通过比浊法测定纤维蛋白的动力学聚集(聚合时间)和纤溶能力(凝块溶解时间)^[26]。在大多数异常纤维蛋白原血症中发生纤维蛋白的聚合延迟,大多数血栓性

纤维蛋白原突变的凝块溶解时间延长^[39]。

扫描电子显微镜和共焦激光扫描显微镜可以将纤维蛋白结构可视化,提供凝块中纤维蛋白密度和纤维直径粗细等更多信息。基于这些结果,Sugo 等人^[39]将不同异常纤维蛋白原形成的纤维蛋白网进行分类,表明特定的凝块结构可能与特定的纤维蛋白原分子缺陷相关。由细而致密的纤维蛋白纤维组成的纤维凝块更能抵抗纤维蛋白溶解,与血栓性疾病相关,而大的多孔纤维蛋白凝块则更具渗透性,可能增加出血风险^[39-40]。

5 遗传性异常纤维蛋白原血症的治疗

异常纤维蛋白原血症患者的治疗目前国际上还没有强有力的循证指南。因此,临床治疗的建议来自于专家的共识。鉴于该病临床表现的异质性,患者的个人和家族史以及基因突变类型对患者个体化治疗均有重要意义^[5, 41]。

5.1 异常纤维蛋白原血症患者出血的防治

异常纤维蛋白原血症患者(携带出血相关突变)出血的治疗:

黏膜出血或小手术,可以通过局部应用抗纤溶药物,如单独使用氨甲环酸 15~20 mg/kg 或 1 g,每日 4 次。在泌尿道出血和有高血栓风险患者中慎用^[42]。

大手术、外伤或遇到严重出血挑战时,应进行纤维蛋白原替代治疗,包括使用人纤维蛋白原制剂(human fibrinogen concentrate, HFC)、冷沉淀和新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)^[42]。其中纤维蛋白原浓缩物是首选的治疗方法,因其具有较低的病毒传播风险,精确的剂量,可以快速给药,无需解冻等优点^[43]。补充纤维蛋白原制剂 50~100 mg/kg,必要时每隔 2~4 d 重复较小剂量,以维持纤维蛋白原活性 >1.0~1.5 g/L^[42, 44]。后续根据临床出血情况,酌情输注,直到伤口愈合。如果无法获得纤维蛋白原浓缩物,可使用 15~20 mL/kg 的少病原体冷沉淀^[42],FFP 纤维蛋白原含量低,大量输血浆增加体液负荷,并且存在免疫或过敏反应、病原体感染等风险^[45]。

5.2 异常纤维蛋白原血症患者血栓的防治

根据 ISTH2018 年将异常纤维蛋白原血症患者与血栓关联的分类,对于 3B 型异常纤维蛋白原血症

患者,即携带与血栓关联的 Fg 基因突变或直系亲属有血栓发生(无其他血栓危险因素)时的防治策略如下:

3B 型患者血栓的治疗:需要长期抗凝治疗,首选新型口服抗凝药物,次选低分子量肝素、华法林。

3B 型患者的预防:日常可以不用抗凝药。手术时考虑到血栓形成的风险,小手术尽量避免输注纤维蛋白原浓缩物;大手术时用最小的剂量谨慎地替代治疗,同时机械性血栓预防与预防性抗凝^[5, 46]。

对于 3B 型异常纤维蛋白原血症或有其他静脉血栓形成危险因素的孕妇,应考虑使用低分子肝素进行血栓预防^[25, 42]。

5.3 有不良妊娠史的女性妊娠期间不良事件的预防

对于异常纤维蛋白原血症并且既往有反复流产史的女性,必须在整个妊娠期间进行预防,最初每周 2 次使用纤维蛋白原浓缩物 50~100 mg/kg,以维持纤维蛋白原活性 >1 g/L。到预产期时增加纤维蛋白原浓缩物剂量,以确保纤维蛋白原活性 >1.5 g/L 至少 3 d^[42]。然而,替代治疗不能保证良好的预后,流产的风险仍然很大,尤其是在妊娠的前 3 个月^[47]。

5.4 无症状异常纤维蛋白原血症患者的管理

无症状的异常纤维蛋白原血症患者在手术、妊娠和分娩时需要多学科综合管理^[5, 42]。值得注意的是,对于没有经历过止凝血挑战的无症状患者,临床上常常在有止血挑战的情形时对患者给予预防性纤维蛋白原制剂。通常认为大多数骨科、腹部、妇科、泌尿科、神经科、胸科和耳鼻喉科手术需要预防性补充纤维蛋白原。小型手术,包括拔牙,通常避免预防性补充纤维蛋白原,但在围术期异常出血的情况下可以按需使用^[48]。

6 结论

异常纤维蛋白原血症的诊断基于纤维蛋白原活性和抗原的检测,并需要与获得性异常纤维蛋白原血症鉴别,通过基因分析来确诊,并且可以对患者的血栓或出血表现进行预测和指导治疗。在明确诊断后,由于大多数患者一生中都要面临出血或血栓并发症的风险,应进行定期随访。临床治疗应主要基于患者的个人和家族出血和/或血栓

史。手术和妊娠方案应与多学科团队和凝血实验室联合制定,根据出血部位和类型考虑使用抗纤溶药物,出血治疗的主要支柱是补充纤维蛋白原。在血栓形成的情况下,适用于常规血栓患者的建议对于大多数异常纤维蛋白原血症患者同样适用。遗传性异常纤维蛋白原血症患者的诊断和治疗仍然面临着重大挑战,需要更多有力的研究来建立基因型与表型的联系,优化对患者的治疗指南。

作者贡献声明 周礼扬负责撰写文章;丁秋兰负责修改文章

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Paroschi EM, Duga S, Asselta R. Fibrinogen as a pleiotropic protein causing human diseases: The mutational burden of A α , B β , and gamma chains [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12):2711.
- [2] Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen [J]. *Thromb Haemost*, 1995, 73(1): 151-161.
- [3] Casini A, Brungs T, Lavenu-Bombled C, et al. Genetics, diagnosis and clinical features of congenital hypodysfibrinogenemia: a systematic literature review and report of a novel mutation [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(5): 876-888.
- [4] Tiscia GL, Margaglione M. Human fibrinogen: molecular and genetic aspects of congenital disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1597.
- [5] Casini A, Neeman-Arbez M, Ariens RA, et al. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(6): 909-919.
- [6] Shapiro SE, Phillips E, Manning RA, et al. Clinical phenotype, laboratory features and genotype of 35 patients with heritable dysfibrinogenemia [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(2): 220-227.
- [7] Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(11):3005-3015.
- [8] Pieters M, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(2): 161-172.
- [9] Hearn JI, Gardiner EE. Research and clinical approaches to assess platelet function in flowing blood [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(10): 1775-1783.
- [10] May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(6):1197-1217.
- [11] Soya K, Terasawa F, Okumura N. Fibrinopeptide A release is necessary for effective B β interactions in polymerisation of variant fibrinogens with impaired A α interactions [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(2):221-228.
- [12] Filla N, Zhao Y, Wang X. Fibrin fiber deformation mechanisms: insights from phenomenological modeling to molecular details [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2023, 22(3): 851-869.
- [13] Wolberg AS, Sang Y. Fibrinogen and factor X III in venous thrombosis and thrombus stability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(8):931-941.
- [14] Ranby M. Studies on the kinetics of plasminogen activation by tissue plasminogen activator [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 704(3):461-469.
- [15] Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin [J]. *J Biol Chem*, 1982, 257(6): 2912-2919.
- [16] Nieuwenhuizen W. Fibrin-mediated plasminogen activation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 936:237-246.
- [17] Castellino FJ, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin system [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(4):647-654.
- [18] Hudson NE. Biophysical Mechanisms Mediating Fibrin Fiber Lysis [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2748340.
- [19] Simurda T, Asselta R, Zolkova J, et al. Congenital afibrinogenemia and hypofibrinogenemia: laboratory and genetic testing in rare bleeding disorders with life-threatening clinical manifestations and challenging management [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(11):2140.
- [20] Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(3): 396-404.
- [21] Driever EG, Lisman T. Fibrin clot properties and thrombus composition in cirrhosis [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(1):100055.

- [22] Dawson NA, Barr CF, Alving BM. Acquired dysfibrinogenemia. Paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma [J]. *Am J Med*, 1985, 78(4):682-686.
- [23] Dear A, Brennan SO, Sheat MJ, et al. Acquired dysfibrinogenemia caused by monoclonal production of immunoglobulin lambda light chain [J]. *Haematologica*, 2007, 92(11):e111-e117.
- [24] Lee N, Kim JE, Yoo HJ, et al. Acquired dysfibrinogenemia caused by autoantibody inhibiting fibrin polymerization in a patient with MELAS syndrome and bleeding tendency [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(6):696-700.
- [25] Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment [J]. *Blood*, 2015, 125(13):2052-2061.
- [26] Neerman-Arbez M, De Moerloose P, Casini A. Laboratory and Genetic Investigation of Mutations Accounting for Congenital Fibrinogen Disorders [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(4):356-365.
- [27] Borràs N, Garcia-Martínez I, Batlle J, et al. Unraveling the influence of common von Willebrand factor variants on von Willebrand disease phenotype: an exploratory study on the molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain cohort [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(3):437-448.
- [28] Casini A, Undas A, Palla R, et al. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9):1887-1890.
- [29] Li Y, Ding B, Wang X, et al. Congenital (hypo-)dysfibrinogenemia and bleeding: A systematic literature review [J]. *Thromb Res*, 2022, 217:36-47.
- [30] Casini A, Blondon M, Lebreton A, et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia [J]. *Blood*, 2015, 125(3):553-561.
- [31] Peck RC, Fitzgibbon L, Reilly-Stitt C, et al. Pseudohomozygous dysfibrinogenemia [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(6):e12568.
- [32] Richard M, Celeny D, Neerman-Arbez M. Mutations accounting for congenital fibrinogen disorders: An update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022, 48(8):889-903.
- [33] Ivaskевичius V, Biswas A, Singh S, et al. Fibrinogen Bonn (p. Arg510Cys) in the A α -chain is associated with high risk of venous thrombosis [J]. *Hamostaseologie*, 2023, 43(6):440-446.
- [34] Koopman J, Haverkate F, Lord ST, et al. Molecular basis of fibrinogen Naples associated with defective thrombin binding and thrombophilia. Homozygous substitution of B beta 68 Ala-Thr [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(1):238-244.
- [35] Liu CY, Koehn JA, Morgan FJ. Characterization of fibrinogen New York 1. A dysfunctional fibrinogen with a deletion of B beta(9-72) corresponding exactly to exon 2 of the gene [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(7):4390-4396.
- [36] Marchi R, Lundberg U, Grimbergen J, et al. Fibrinogen Caracas V, an abnormal fibrinogen with an A α 532 Ser \rightarrow Cys substitution associated with thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(2):263-270.
- [37] Koopman J, Haverkate F, Grimbergen J, et al. Molecular basis for fibrinogen Dusart (A α 554 Arg \rightarrow Cys) and its association with abnormal fibrin polymerization and thrombophilia [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4):1637-1643.
- [38] Engesser L, Koopman J, De Munk G, et al. Fibrinogen Nijmegen: congenital dysfibrinogenemia associated with impaired t-PA mediated plasminogen activation and decreased binding of t-PA [J]. *Thromb Haemost*, 1988, 60(1):113-120.
- [39] Sugo T, Endo H, Matsuda M, et al. A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(8):1738-1746.
- [40] Siniarski A, Baker SR, Duval C, et al. Quantitative analysis of clot density, fibrin fiber radius, and protofibril packing in acute phase myocardial infarction [J]. *Thrombosis Research*, 2021, 205:110-119.
- [41] De Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII [J]. *Haemophilia*, 2016, 22 Suppl 5:61-65.
- [42] Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(3):304-326.
- [43] Stabler SN, Li SS, Karpov A, et al. Use of fibrinogen concentrate for trauma-related bleeding: A systematic-review and meta-analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*,

- 2020,89(6):1212-1224.
- [44] Nathwani R, Proumen A, Blaine KP. Etiology and management of hypofibrinogenemia in trauma [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2023,36(3):382-387.
- [45] Stephan F, Gutermann L, Bourget S, et al. Real-world experience with a human fibrinogen concentrate: clinical data from adult and pediatric patients requiring fibrinogen for bleeding control and prevention [J]. *J Clin Pharmacol*, 2023,63(11):1186-1196.
- [46] Casini A, De Moerloose P, Neerman - Arbez M. Clinical features and management of congenital fibrinogen deficiencies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016,42(4):366-374.
- [47] Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, et al. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency [J]. *J Thromb Haemost*, 2011,9(9):1687-1704.
- [48] Casini A, De Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia [J]. *Blood*, 2021,138(21):2021-2030.

(收稿日期:2023-10-26)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)