

专家论坛

(重症凝血专题)

重症患者纤维蛋白原缺乏症的现代诊疗观点

宋景春

【摘要】 纤维蛋白原缺乏症是危重症患者经常出现的凝血疾病。该疾病病因众多,机制复杂,临床既可表现为血栓,又可表现为出血,不易明确诊断。一旦治疗不及时,就容易造成不良预后。文章主要对危重患者纤维蛋白原缺乏症的分型、病理生理、诊断方法和治疗要点进行评述。

【关键词】 纤维蛋白原;异常;重症;遗传性;获得性

【中图分类号】 R591.2 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1672-271X(2018)05-0454-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.002

Fibrinogen deficiency in critical ill patients: Current perspectives

SONG Jing-chun

(Intensive Care Unit, the 94th Hospital of PLA,
Nanchang 330002, Jiangxi, China)



宋景春,解放军第九四医院(南昌大学附属长城医院)重症医学科主任,医学博士、博士后,南昌大学并江西中医药大学硕士生导师。现任世界中医药联合会急症专业委员会秘书长兼常务理事,全国卫生企业管理协会转化医学产业分会副会长,中国医师协会急诊医师分会中西医结合危重病分会秘书长兼常委,全军重症医学专业委员会青委会副主任委员,江西省重症专业医联体副理事长,江西省重症医学专业委员会重症凝血学组组长,江西省研究型医院学会重症专业委员会副主任委员,江西省中西医结合学会重症专业委员会常委兼秘书。以第一作者及通讯作者发表论文40余篇,主编《弥散性血管内凝血中西医结合治疗学》专著1部,参编十三人卫版、科学出版社等本科规范化教材5部。主持国家自然科学基金等课题9项,拥有国家发明专利1项,实用新型3项,曾获南京军区科技创新奖。

【Abstract】 Critically ill patients often suffered fibrinogen deficiency. The disease has numerous etiologies and complicated mechanisms. The clinical features were manifested as thrombosis or hemorrhage, which made clinical diagnosis difficult and were easily to cause death. This article briefly describes the classification, pathophysiology, diagnosis and treatment of fibrinogen deficiency in critically ill patients.

【Key words】 fibrinogen; deficiency; critical care; acquired; congenital

0 引言

纤维蛋白原是纤维蛋白的可溶性前体,是人血液中含有最丰富的凝血因子,也是参与血块凝固、血小板聚集和纤溶活动的关键因子^[1]。人纤维蛋白原是由人4号染色体上的基因簇FGB, FGA和FGG编码,在肝相应形成的三条同源性多肽链B β , A α 和 γ ^[2]。单链先装配成B β - γ 和A α - γ ,再装配成A α -B β - γ ,最后每两个多肽链的拷贝A α -B β - γ 通过二硫键形成340kD的六聚体(A α B β γ)₂^[3],见图1。组装好的纤维蛋白原分子由两个外部D结构域和中央的E结构域构成,见图2。正常血浆的纤维蛋白原水平在2~4.5g/L之间。纤维蛋白原的消除半衰期约为80h。凝血过程中,凝血酶依次使A α 裂解出纤维蛋白肽A、B β 裂解出纤维蛋白肽B,最终形成可溶性纤维蛋白单体(soluble fibrin monomer, sFM)。在凝血酶的作用下,XIII因子活化生成XIIIa,并通过共价键与sFM结合,促使sFM形成稳定的纤维蛋白多聚体,完成止血功能^[4]。纤维蛋白原还能以原型形式与多个血小板膜的糖蛋白IIb/IIIa受体结合促进血小板聚集。除此之外,纤维蛋白原和纤维蛋白还在多种生理过程中发挥重要作用,如纤溶、伤口修复、炎症、感染、细胞迁移与相互作用、血管新生、肿瘤生长与转移等^[5-6]。

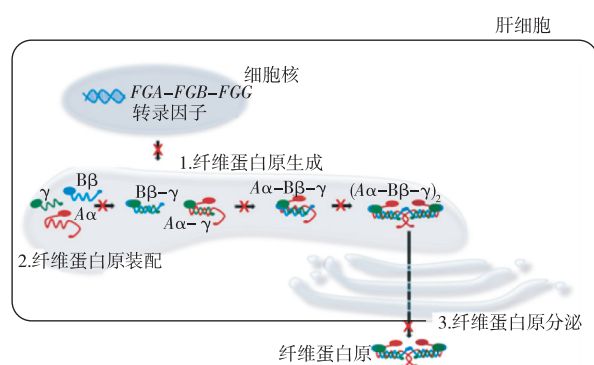


图 1 肝细胞内的纤维蛋白原合成

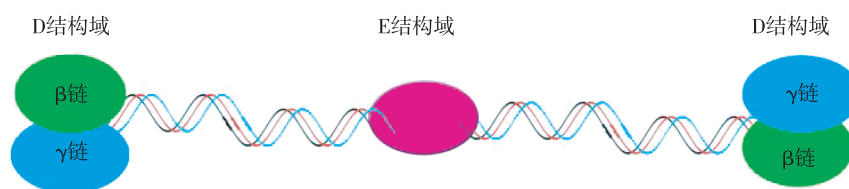


图 2 纤维蛋白原的分子结构

1 纤维蛋白原缺乏症的分型

作为急性反应时相蛋白,纤维蛋白原在危重患者中易出现水平增高或下降的变化。纤维蛋白原的缺乏可能是由遗传性因素或获得性因素引起。

遗传性纤维蛋白原缺乏一般指由纤维蛋白原基因缺陷造成的遗传性出血性疾病^[7]。遗传性纤维蛋白原缺乏可表现为数量减少或质量下降。数量减少可表现为血浆中纤维蛋白原浓度明显减少甚至缺如,其中纤维蛋白原完全缺乏可称为无纤维蛋白原血症,纤维蛋白原水平低于 1.5 g/L 可称为低纤维蛋白原血症^[8]。遗传性无纤维蛋白原血症患者主要表现为出血,据统计 85% 的患者可出现脐带出血,72% 的患者可出现肌肉血肿、鼻衄、月经量多、牙龈出血,54% 的患者可出现关节出血,还有 10% 的患者可出现中枢神经系统出血。遗传性低纤维蛋白原血症的患者通常没有症状,但在遭遇创伤时可表现出明显的出血倾向^[9]。质量下降可表现为纤维蛋白原水平正常但是功能异常,一般称之为异常纤维蛋白原血症。遗传性异常纤维蛋白原血症患者一般无临床表现,约 25% 的患者可表现为出血,但约 20% 的患者可在青年时期即表现为血栓事件,如下肢深静脉血栓、血栓性静脉炎甚至肺栓塞^[10]。异常纤维蛋白原血症的患者之所以出现血栓或出血的症状,是因为基因突变导致纤维蛋白原结构改变,使纤维蛋白原与凝血酶、凝血抑制因子和其他纤维蛋白原分子的结合力下降所致。

获得性纤维蛋白原缺乏也可分为获得性低纤维蛋白原血症和获得性异常纤维蛋白原血症。获得性低纤维蛋白原血症可见于创伤或手术大出血、血液稀释、脓毒症、肝疾病、肿瘤和溶栓术后,获得性异常纤维蛋白原血症则见于蛇咬伤、急性白血病、自身免疫疾病、肝疾病异常唾液酸化和药物作用等。获得性纤维蛋白原缺乏的具体发病机制通常由凝血因子生成减少、直接丢失、消耗增加或血液稀释引起,见表 1。获得性纤维蛋白原缺乏的临床表现主要是难以控制的出血。目前文献报道尚缺乏危重患者低纤维蛋白原血症的流行病学资料,我科对 2016–2017 年本院重症医学科收治的 744 例重症患者的调查显示,低纤维蛋白血症的发病率为 32.0%,纤维蛋白原正常的患者为 43.2%。

表 1 获得性纤维蛋白原缺乏的分型

类型	病因	常见疾病	临床表现
获得性低纤维蛋白原血症	合成减少	肝疾病	不同程度的出血
	消耗增加	溶栓药物/脓毒症性 DIC/肿瘤	血栓前状态/出血/无症状
	血液稀释	大出血	不同程度的出血
获得性纤维蛋白原异常血症	检测干扰	使用抗凝药物	无症状或出血
	翻译后修饰	肝疾病唾液酸化	血栓前状态/大出血
	自身抗体形成	单克隆免疫球蛋白病/骨髓瘤/	无症状/出血血栓前状态(常见于系统性红斑狼疮)
		自身免疫性疾病/药物影响	
	类肿瘤组织生成异常结构纤维蛋白原	宫颈内皮细胞/肝癌细胞	血栓/出血

2 低纤维蛋白原血症的诊断

传统凝血检测方法主要依靠凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、部分活化凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、爬虫酶时间 (reptilase time, RT) 和纤维蛋白原测定来诊断纤维蛋白原血症^[11]。爬虫酶是一种蛇毒酶,能使 F 纤维蛋白肽 A 从纤维蛋白原中裂解,而不影响纤维蛋白原 B。RT 是在枸橼酸抗凝浓度血浆中加入爬虫酶后检测纤维蛋白凝块的形成率。纤维蛋白原测定方法按照原理主要有功能检测法和抗原检测法两种。功能检测的原理主要是在患者血浆中加入凝血酶,促进血浆中的纤维蛋白原活化行成纤维蛋白,再通过血浆的光密度来反映纤维蛋白原的水平。现在临床上依据此原理的纤维蛋白原测定方法主要有 Clauss 法和 PT 衍生法。Clauss 法结果异常提示纤维蛋白形成减少,但不能说明是因为患者血浆中的纤维蛋白原浓度低还是因为纤维蛋白原功能异常,所以又有了纤维蛋白原抗原检测。纤维蛋白原抗原检测是以纤维蛋白原作为抗原来直接检测纤维蛋白原的含量,主要方法是酶联免疫法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、放射免疫法、沉淀法和凝血酶凝块法,其中 ELISA 法最常用。

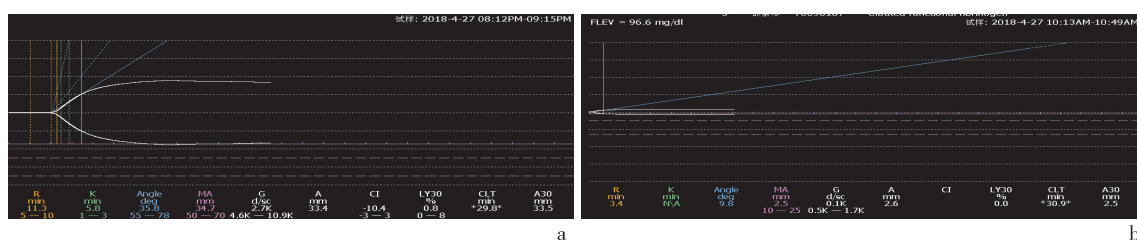
无纤维蛋白原血症表现为 PT、APTT、TT 和爬虫酶时间 RT 均无限延长,纤维蛋白原测定无论是功能性 Clauss 法还是 ELISA 法均无法测出;低纤维蛋白原血症的 PT、APTT、TT 和 RT 可表现为一定程度的延长或不延长,纤维蛋白原的功能性测定与免疫抗原法测定成一定比例的减少,通常>0.7;异常纤维蛋白原血症的 PT、APTT、TT 和 RT 可无限延长、部分延长或不延长,功能性测定纤维蛋白原水平较低,抗原法检测水平正常或增高,导致纤维蛋白原的功能性测定与免疫抗原法测定比例降低,通常为 0.5^[12],见表 2。

表 2 低纤维蛋白原血症的诊断

检验项目	无纤维蛋白原血症	低纤维蛋白原血症	异常纤维蛋白原血症
PT	无限延长	延长	延长、无限延长或不延长
APTT	无限延长	延长	延长、无限延长或不延长
TT	无限延长	延长	延长、无限延长或不延长
RT	无限延长	延长	延长、无限延长或不延长
Fib 比值/ (ELISA)	无法测出	下降至 0.7 左右	下降至 0.5 以下

全血功能检测设备用于纤维蛋白原功能监测也日益显现出较大的临床价值^[13-15]。目前主流的全血功能监测设备有血栓弹力图仪 (thromboelastography, TEG)、凝血和血小板功能分析仪 (Sienco) 和旋转式血栓弹力装置。TEG 曲线是由置于血标本检测杯中的金属探针受到血块形成的切应力作用,在旋动过程中切割磁力线再经软件处理后形成的。TEG 可用于纤维蛋白原功能评价的指标为 K 和 α 角。K 是从 R 时终点到描记幅度达到 20 mm 所需的时间。K 时间反映血凝块形成的速率,代表纤维蛋白聚合并与血小板交互反应形成血块的过程,正常值为 1~4 min。 α 角是从血凝块形成点到描记图最大的曲线弧度处作切线与水平线的夹角,正常范围为 47°~74°, α 角度与 K 时间均可反应纤维蛋白原功能。

TEG 还有专门的功能性纤维蛋白原杯。功能性纤维蛋白原杯的原理是通过组织因子激活外源性凝血通路,并使用血小板抑制剂抑制 GP IIb/IIIa 受体,阻止血小板聚集。在凝血块形成过程中,纤维蛋白原试剂盒抑制了血液中所有的血小板,因此检测的血块强度仅包含纤维蛋白原的贡献。功能性纤维蛋白原杯得到三个主要指标 R 时间、FF_{MA} 和 FLEV。R 时间是凝血蛋白反应时间,表明外源性凝血通路的各凝血因子的活性及使用抗凝剂的效果,正常值为 1.3~2.5 min。FF_{MA} 值即最大振幅,直接反应纤维蛋白网的交联强度,代表纤维蛋白原在凝血过程中的贡献,正常值范围是 10.1~25.3 mm。FLEV 值为纤维蛋白原活性功能,由最大振幅 MA 值通过公式计算,反应血液中纤维蛋白原的含量,正常值是 184.3~461.7 mg/dL。如图 3 所示,1 例 90 岁老年女性患者急性脑梗死患者应用阿替普酶溶栓后,普通杯显示 K 时间延长,α 角减小;功能性纤维蛋白原杯显示 FF_{MA} 仅有 2.5 mm, FLEV 为 96.6 mg/dL,两者均提示溶栓后纤维蛋白原功能显著下降。



a: 普通杯; b: 功能性纤维蛋白原杯

图 3 急性脑梗死阿替普酶溶栓术后的血栓弹力图结果

3 重症纤维蛋白原缺乏症的处理

危重患者纤维蛋白原缺乏症的处理应首先评估出血风险,并明确纤维蛋白原缺乏的具体原因。如果出现出血,应根据出血的时间、部位和严重程度确定治疗方案。对于大出血或血液稀释导致的获得性低纤维蛋白原血症,如果患者未进入高纤溶状态并有出血或血液稀释造成的临床症状,首选措施均为紧急终止急性损害。如果已经形成出血,血容量丢失 1~1.5 倍时,纤维蛋白原水平会出现下降。如果要保持微血管不出血,纤维蛋白原水平至少要在 1 g/dL 以上^[16]。如果患者是孕妇,纤维蛋白原水平至少要在 2 g/dL 以上。此时替代治疗是纤维蛋白原缺乏最重要的治疗手段,新鲜冰冻血浆 (fresh frozen plasma, FFP)、冷沉淀 (cryoprecipitate) 和纤维蛋白原浓缩物 (fibrinogen concentrates) 均是替代治疗的选择^[17]。

FFP 含有几乎全部的凝血因子及血浆蛋白,其浓度和活性与采集后 6~8 h 内的全血相似。以 200 mL 规格的 FFP 为例,其中血浆蛋白浓度为 60~80 g/L,纤维蛋白原浓度为 2~4 g/L,其他凝血因子浓度为 0.7~1.0 IU/mL。输注 FFP 的剂量一般为 10~20 mL/kg 体重时,多数凝血因子浓度能够上升 25%~50%。

冷沉淀主要成分有因子 VIII、vWF、纤维蛋白原、纤维结合蛋白和因子 XIII。1 个单位冷沉淀含有因子 VIII ≥ 40 IU,含纤维蛋白原 ≥ 75 mg,含有的 vWF 约等于 100 mL 血浆中的含量。冷沉淀的常规剂量为 2~3 U/10 kg 体重,可提高患者血液中纤维蛋白原浓度为 0.5~1.0 g/L。当大量输血时,纤维蛋白原被稀释至低于 1.0 g/L,可输冷沉淀 20 U,输注后需要对患者凝血状态进行评估,帮助决定后续的使用剂量。而对于纤维蛋白原缺乏的成人患者,剂量一般为 16 U/次,每 3 天输注 1 次,每天检测纤维蛋白原浓度,使纤维蛋白原维持在 1.0 g/L。

纤维蛋白原浓缩剂可分为血浆来源和基因重组来源两种。血浆来源的每瓶纤维蛋白原浓缩剂含有混合血浆来源的人纤维蛋白原 900~1000 mg,人白蛋白 400~700 mg,盐酸 L-精氨酸 375~660 mg,氯化钠 200~350 mg,枸橼酸钠 50~100 mg。当每千克体重用 1 mg 的纤维蛋白原浓缩剂时,纤维蛋白原缺乏患者的血浆中纤维蛋白原水平平均升高 15 mg/L 左右。输注后,纤维蛋白原与内源性纤维蛋白原一样被消除和降解。在先天性纤维蛋白原缺乏患者中,纤维蛋白原浓缩剂的平均血浆半衰期是 2.7 d,重症患者可能存在纤维蛋白原的持续丢失和消耗,需要进行滴定式治疗。普通患者的常用初始剂量为 30~60 mg/kg,严重出血的患者

可依据公式计算剂量:

$$\text{剂量(g)} = 0.07 \times \text{需增加的纤维蛋白原浓度(g/L)} \times (1 - \text{血细胞比容}) \times \text{体重(kg)}$$

抗纤溶治疗可单独使用或与替代疗法联合治疗纤维蛋白原缺乏症,推荐剂量为氨甲环酸每 6~8 h/次,使用剂量为 25 mg/kg。纤维蛋白胶可能有助于局部止血。部分纤维蛋白原异常血症患者临床上表现为血栓或血栓前状态,需要进行抗凝治疗,建议在全血功能监测指导下进行抗凝治疗,以降低出血风险。药物选择建议使用出血风险小的低分子肝素,并使用抗 Xa 因子活性监测低分子肝素剂量。

4 结 语

重症患者发生纤维蛋白原缺乏症的比率并不低,但目前对纤维蛋白原缺乏症的认识还普遍不足,主要表现在国内外都缺乏重症患者低纤维蛋白原血症的流行病学调查数据,针对低纤维蛋白原血症的治疗也仅停留在对症补充的层面,缺乏对重症患者获得性低纤维蛋白原血症的机制和预防的深入研究,这留给我们很大的研究空间。今后,深入探讨部分纤维蛋白原缺乏症以血栓为主要表现的具体机制、应用全血功能监测设备等诊断纤维蛋白原缺乏症的具体标准,明确采用纤维蛋白原浓缩物治疗纤维蛋白原缺乏症的具体时机等都将是值得我们继续深入研究的方向。

[参考文献]

- [1] Tiscia GL, Margaglione M. Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital Disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): pii: E1597.
- [2] Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 936:11-30.
- [3] Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen[J]. *Haemophilia*, 2008, 14:1151-1158.
- [4] Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8):1894-1904.
- [5] Sproul EP, Hannan RT, Brown AC. Controlling Fibrin Network Morphology, Polymerization, and Degradation Dynamics in Fibrin Gels for Promoting Tissue Repair[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1758:85-99.
- [6] Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression[J]. *Thromb Res*, 2018, 164(Suppl 1):S54-S61.
- [7] Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency[J]. *Transfus Apher Sci*, 2005, 32:247-253.
- [8] de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35:356-366.
- [9] de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(6):585-595.
- [10] Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation[J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1):17-24.
- [11] Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(Suppl 2):S7-S11.
- [12] Krammer B, Anders O, Nagel HR, et al. Screening of dysfibrinogenaemia using the fibrinogen function versus antigen concentration ratio[J]. *Thromb Res*, 1994, 76(6):577-579.
- [13] Kalina U, Stohr HA, Bickhard H, et al. Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008, 19(8):777-783.
- [14] Wei A, Liao L, Xiang L, et al. Congenital dysfibrinogenaemia assessed by whole blood thromboelastography[J]. *Int J Lab Hematol*, 2018, 40(4):459-465.
- [15] Durila M, Lukáš P, Astravérkhava M, et al. Evaluation of fibrinogen concentrates and prothrombin complex concentrates on coagulation changes in a hypothermic *in vitro* model using thromboelastometry and thromboelastography[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(5):407-414.
- [16] Grottko O, Braunschweig T, Henzler D, et al. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury[J]. *Crit Care*, 2010, 14(2):R62.
- [17] Faraday N. Fibrinogen concentrate and allogeneic blood transfusion in high-risk surgery[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(1):7-9.

(收稿日期:2018-06-18; 修回日期:2018-08-22)