

- [J]. *Pediatric Infect Dis J*, 2012, 31(4): 409-410.
- [5] 王俊, 韩晓华, 杨柏松, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清及诱导痰中白细胞介素-4 及干扰素的测定[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(9): 543-545.
- [6] HASSAN J, IRWIN F, DOOLEY S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a pediatric population: Analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma [J]. *Human Immunology*, 2008, 69(12): 851-855.
- [7] 田林瑞. 重症肺炎支原体肺炎 33 例临床分析[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(1): 67-68.
- [8] NILSSON A C, BJÖRKMAN P, WELINDER-OLSSON C, et al. Clinical severity of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection is associated with bacterial load in oropharyngeal secretions but not with MP genotype [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 39. doi: 10.1186/1471-2334-10-39.
- [9] MARGETIE S. Inflammation and haemostasis [J]. *Biochem Med*, 2012, 22(1): 49-62.
- [10] KANNANT R, BASEMAN J B. ADP ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(17): 6724-6729.
- [11] HARDY R D, COALSON J J, PETERS J, et al. Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7562.
- [12] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [13] GARDINER S J, GAVRANICH J B, CHANG A B. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): CD004875.
- [14] MICHAEL H, JULIA C, NICKY C, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011 [J]. *Thorax*, 2011, 66(Suppl 2): IV1-IV64.
- [15] 贺晓露, 李渠北. 儿童难治性肺炎支原体肺炎抗菌药物治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2016, 22(4): 54-57.
- [16] BRADLEY J S, BYINGTON C L, SHAH S S, et al. The management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): e25-e76.
- [17] LUO Z, LUO J, LIU E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(4): 377-380.
- [18] LU A, WANG L, ZHANG X, et al. Combined treatment for child refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(11): 1093-1097.
- [19] LEE K Y, LEE H S, HONG J H, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(3): 263-268.
- [20] TAMURA A, MATSUBARA K, TANAKA T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *J Infect*, 2008, 57(3): 223-228.
- [21] 吴小磊, 张慧玉, 田玲, 等. 电子支气管镜诊治儿童难治性肺炎支原体肺炎合并肺不张诊治中的应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(3): 190-193.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-04-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.021

• 综述 •

## 新生儿期纤维蛋白原降低研究进展

夏洪艳<sup>1</sup>, 苏庸春<sup>2</sup>, 温贤浩<sup>1</sup> (1. 重庆医科大学附属儿童医院, 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; 2. 重庆市渝北区人民医院, 重庆 400120)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0063-04

### Process of Neonatal Fibrinogen Reduction

Xia Hongyan<sup>1</sup>, Su Yongchun<sup>2</sup>, Wen Xianhao<sup>1</sup> (1. *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 Chongqing* 400014, China; 2. *People's Hospital of Yubei District of Chongqing, Chongqing* 400120, China)

纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 是一种大分子量 (340 kD) 糖蛋白, 是由肝脏合成的血浆中含量最丰富的凝血因子, 其在凝血共同途径中被激活, 通过裂解、单体交联生成稳定的可溶性纤维蛋白, 将血液的有形成分包裹其中形成牢固的血栓, 由此发挥凝血功能<sup>[1-2]</sup>。FIB 降低是指血浆 FIB 水平低于正常参考区间低限。林莉等<sup>[3]</sup>进行的一项回顾性临床研究显示, 320 例儿童期 FIB 降低 (FIB ≤ 1 g/L) 的病例中, 新

生儿期所占比例最高 (165 例, 51.6%), 由此推测新生儿 FIB 降低的发生率明显高于其他年龄段儿童。考虑与新生儿期凝血系统发育不完善、不成熟, 易受自身疾病状态及外界因素影响有关。鉴于 FIB 在凝血过程中具有重要作用, 临床工作中常规将其下降水平与出血发生风险相联系, 并给予预防性的干预措施。然而对于新生儿期 FIB 正常参考水平、FIB 降低的原因以及 FIB 降低后出血发生的风险、临床

作者简介: 夏洪艳 (1991.04-), 女, 硕士, 主要从事儿童血液系统疾病研究, E-mail: 397247273@qq.com。

通讯作者: 温贤浩 (1974.01-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事儿童血液系统疾病研究, E-mail: 2210779430@qq.com。

干预措施,均缺乏统一认识。现就以上内容对新生儿期 FIB 降低的研究进展作一综述。

### 1 新生儿期 FIB 的正常水平

血浆中 FIB 浓度处于波动水平,相关报道指出 FIB 在成人血浆中的浓度为 1.5 ~ 3.5 g/L<sup>[2]</sup> 或 2.0 ~ 4.0 g/L<sup>[4]</sup>, 半衰期约 4 d。在第 4 版《实用新生儿学》<sup>[5]</sup> 中将新生儿期 FIB 正常参考值定为 1.17 ~ 2.25 g/L,并将 FIB < 1.17 g/L 作为低纤维蛋白原血症的诊断标准。这一诊断标准与部分研究者看法不同。自 19 世纪 80 年代起 Andrew M 等<sup>[6-7]</sup> 认为,新生儿期包括 FIB 在内的凝血指标水平与其胎龄及日龄相关,为制定年龄相关的正常参考区间,他们先后对 118 例健康足月儿(≥37 周)和 137 例健康早产儿(30 ~ 36 周)生后第 1、5、30、90、180 d 的静脉血及 29 例健康成人的静脉血标本进行凝血指标测定,结果显示,(1)生后第 1 天和第 5 天,FIB 水平在早产儿与足月儿间存在差异;(2)这种差别在生后第 30 天时消失;(3)相比其他大多数的凝血因子(如 FII、FVII、FIX、FX、FXI、FXII)在新生儿期显著低于成人水平,FIB 值无论是在健康早产儿还是足月儿中,在出生时就已在成人水平范围内;(4)生后第 5 天 FIB 值会有一过性升高。为进一步了解胎龄更小的早产儿 FIB 水平,Christensen R D 等<sup>[8]</sup> 对 166 例健康早产儿(≤34 周)出生时脐静脉血进行 FIB 测定,并分组(<28 周和 28 ~ 34 周)比较,两组间未见明显差异;同样,Neary E 等<sup>[9]</sup> 测定 106 例早产儿(<30 周)出生时 FIB 值,结果显示<28 周组和 28 ~ 30 周组间 FIB 中位数(范围)分别为 1.4(0.7 ~ 3.8)g/L、1.3(0.8 ~ 4.0)g/L,两组比较差异无统计学意义。提示 FIB 水平在健康早产儿中几乎不随胎龄变化而变化。见表 1。

表 1 胎龄相关 FIB 参考范围 g/L

胎龄	<28 周 <sup>[8]</sup>	28 ~ 34 周 <sup>[8]</sup>	30 ~ 36 周 <sup>[6]</sup>	足月儿 <sup>[7]</sup>
FIB(第 5 ~ 95 百分位数)	0.71 ~ 5.35	0.87 ~ 4.70	2.26 ~ 3.41	1.50 ~ 3.73

由上表可看出与足月儿比较,早产儿 FIB 水平波动范围更大,故将 FIB < 1.17 g/L 作为早产儿 FIB 降低的诊断标准是不够准确的。国内有研究<sup>[10]</sup> 指出,早产儿中低纤维蛋白原血症发生率显著高于足月儿(FIB < 1.17 g/L, 34.33% vs 14.29%),可能与正常参考值设定有关。

关于日龄的影响,国内学者刘敏方<sup>[11]</sup> 比较分析了足月儿生后 0 ~ 2 d、3 ~ 7 d、8 ~ 13 d、14 ~ 28 d 组间 FIB 水平,指出新生儿期 FIB 值随日龄的增加呈上升趋势。另外,部分学者认为新生儿期 FIB 水平除受胎龄及日龄的影响外,还可能受到母孕期疾病及凝血状态、新生儿产重、性别、分娩方式等影响。在 Neary E 等<sup>[9]</sup> 研究中比较了 8 例小于胎龄儿和 98 例正常体质量新生儿的 FIB 水平,结果显示小于胎龄儿 FIB 水平低于正常体质量新生儿;新生儿性别、母亲是否有子痫前期或 HELLP 综合征均不会影响新生儿 FIB 水平。程光清等<sup>[12]</sup> 比较了新生儿组间 FIB 水平不同的母亲的凝血状态(包括 FIB 水平),结果显示尽管新生儿组间 FIB 水平存在差异,其母亲凝血状态各组间无显著差异,推测新生儿凝血状态不受母亲凝血状态的影响。

### 2 新生儿期 FIB 降低的原因

#### 2.1 遗传性因素

本病分为 FIB 数量异常和质量异常两大类<sup>[13-14]</sup>。数量异常包括低纤维蛋白原血症(hypofibrinogenemia, FIB < 1.5 g/L)和无纤维蛋白原血症(afibrinogenemia, 完全缺乏 FIB);质量异常指异常纤维蛋白原血症(dysfibrinogenemia),特点是 FIB 抗原含量正常但活性降低。异常纤维蛋白原血症可同时合并低纤维蛋白原血症(hypodysfibrinogenemia)。本病系常染色体隐性遗传或显性遗传,临床罕见,其中遗传性无纤维蛋白原血症发病率约 1/1000 000<sup>[14-15]</sup>,但低纤维蛋白原血症及异常纤维蛋白原血症因其多无出血病史,de Moerloose P 等<sup>[14]</sup> 认为其发病率远大于 1/1000 000。并假设致病基因遗传符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,推测人群中携带者频率高达 1/500。提示我们本病虽罕见,但人群中携带者数量仍不容忽视,对于发现 FIB 值反复降低的新生儿需进一步追踪随访。

#### 2.2 继发性因素

继发性纤维蛋白原减少症(acquired hypofibrinogenemia)是由某些疾病(如严重肝损害、严重缺氧、感染、血液稀释等)继发引起的 FIB 减少或缺乏,它不是一种独立性疾病,而是许多疾病并发的一种病理过程。目前研究涉及常见原因及疾病如下。

2.2.1 FIB 生成减少 肝脏是合成 FIB 的重要场所,在新生儿期肝脏占体质量的 4%,出生后 2 年内肝功能才能基本发展成熟<sup>[16]</sup>,故新生儿期肝功能发育尚不成熟、且代偿能力差,临床上缺血缺氧、感染、高胆红素以及其他代谢产物等均可对肝细胞造成直接损害,导致其合成功能下降,FIB 生成减少。新生儿期肝脏疾病中最常见为巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染,发生率为 1.12% ~ 27.20%<sup>[17]</sup>;其次为胆汁淤积性肝病(其中包括肠外营养相关性肝病(parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD),发生率约 1/2 500<sup>[18]</sup>。大部分研究认为异常升高的直接胆红素是引起肝细胞损害的主要原因。国内部分针对新生儿高胆红素血症对凝血功能影响的研究也提示,新生儿总胆红素的升高水平与 FIB 下降水平呈正相关<sup>[19]</sup>。另有报道<sup>[20]</sup> 指出在 PNALD 中,在胆红素升高之前患儿已出现肝细胞的损害。这提示我们在行肠外营养新生儿中,FIB 的下降可早于血浆胆红素水平升高。

2.2.2 FIB 消耗增多 见于各种原因引起的机体内、外源性凝血系统激活、抗凝系统减弱,使机体处于高凝状态从而大量消耗凝血因子,造成 FIB 下降。新生儿期常见的病因包括:(1)感染。新生儿因为防御能力低下,易发生严重感染,引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，“瀑布样”的连续反应导致凝血系统紊乱,最终可发生发展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)<sup>[21]</sup>。El Beshlawy A 等<sup>[22]</sup> 对 30 例脓毒症新生儿的研究显示,33% 的患儿最终发生 DIC。王文华等<sup>[23]</sup> 对 100 例败血症新生儿的研究中,发现 44 例合并早期 DIC, DIC 发生率为 44%。由此可见重症感染是 DIC 发生的重要因素,由此推测感染是导致新生儿期 FIB 降低的重要原因,但

目前尚无相关研究直接阐明二者间联系。(2) 缺氧。缺氧可直接损害血管内皮细胞,由此激活内、外源性凝血途径和纤溶途径,同时释放炎症因子,加重促凝-抗凝-纤溶紊乱,发生代偿或失代偿 DIC<sup>[24]</sup>。Ivanov D 等<sup>[25]</sup>的研究发现 40 例产时严重缺氧的新生儿中 13 例(32.5%)发生 DIC;32 例患肺炎伴严重缺氧的新生儿中 9 例(28.1%)出现 DIC。张爱民<sup>[26]</sup>对 20 例获得性纤维蛋白原缺乏症的新生儿进行回顾性临床分析,结果显示窒息发生占 70%(14 例)。李志光等<sup>[27]</sup>对 42 例窒息后新生儿凝血功能研究显示,重度窒息组新生儿 FIB 明显降低,但轻度窒息组 FIB 未见下降。Oncel M Y 等<sup>[28]</sup>对 17 例窒息新生儿与 15 例健康新生儿凝血功能进行比较研究,发现生后第 1 天窒息组 FIB(中位数 87 mg/dL)明显低于对照组(中位数 130 mg/dL),认为生后窒息可降低 FIB 水平,与 DIC 的发生相关。然而 Buyukinan M 等<sup>[29]</sup>通过比较呼吸窘迫综合征的早产儿、健康早产儿与健康足月儿间 FIB 水平,结果显示三者间不存在显著差异。这可能与缺氧发生的类型、程度、持续时间等因素有关。

### 2.2.3 血液稀释

血液稀释将直接导致 FIB 水平的下降<sup>[1]</sup>,临床常见于大量库存血输注的新生儿,大量输注缺乏 FIB 的库存血后,可造成稀释性 FIB 的下降。故在换血治疗的新生儿中,需监测凝血功能各项指标,尤其注意 FIB 的降低。

### 3 新生儿期 FIB 降低与出血的关系

虽然出生时新生儿凝血系统不够成熟、完善,但各项凝血成分之间存在着低水平的平衡状态,使得出血风险较年长儿无异常增加,学者普遍将这种功能性的平衡视为特属于新生儿期的“正常生理过程”。而当 FIB 下降后,势必会影响到这种凝血系统低活性、低水平的平衡。

在遗传性 FIB 缺陷性疾病中,患者出血发生的风险与 FIB 活性水平相关。遗传性无 FIB 血症患者常有明显出血症状,在成人常见于肌肉和关节的自发性出血,而在新生儿期多以脐部出血或持续性渗血为主要表现<sup>[30]</sup>。病例报道<sup>[31-32]</sup>显示,新生儿期遗传性无 FIB 血症中,85% 的病例存在脐带出血,颅内出血是其主要致死原因。遗传性低 FIB 血症中,FIB 多能维持在 1.0 g/L 左右,足够阻止机体发生出血,故该病通常无临床出血表现<sup>[33-34]</sup>,但外伤后出血风险增加。当其合并异常 FIB 血症时,有出血及发生血栓风险<sup>[15]</sup>,报道<sup>[13]</sup>中 45% 的患者有至少 1 次的出血发生,但该病在在新生儿中缺乏报道。

继发性 FIB 减少的新生儿中,国内林莉等<sup>[3]</sup>比较了包括新生儿(165 例)在内的 320 例继发性 FIB 减少症患儿的出血情况,结果发现 FIB 降低的程度与是否发生出血及出血程度之间并无明显相关性,另外在 FIB 轻微减少的患儿中也存在严重出血。这与 Christensen R D 等<sup>[8]</sup>关于早产儿出生时凝血功能异常与生后 1 周内出血风险之间关联的研究结论部分一致,单一的 FIB 降低或 FIB 降低联合多项凝血功能异常均不能预测出血风险;研究中 3 例 FIB 减少最明显(30、30、32 mg/dL)的

新生儿均未发生出血;相反 3 例发生严重出血患儿其出生时 FIB 及其他凝血指标未见异常。另有研究显示胃肠道出血早产儿的 FIB 水平较无出血组明显下降,并推测 FIB 的下降增加出血风险,笔者认为这可能与其出血本身消耗 FIB 相关。综上,FIB 下降水平是否能预测出血尚存争议。

### 4 新生儿期 FIB 降低的治疗

自发性出血仍被认为是新生儿期 FIB 降低后的严重并发症,可对新生儿生命造成威胁,目前防止出血是针对 FIB 降低治疗的首要目的。国外文献<sup>[35]</sup>指出对于遗传性 FIB 降低者,其治疗应综合个人及家族史情况,制定个性化方案:无症状者仅需临床密切监测;个人或家族史有出血症状时可替代治疗;有血栓事件发生风险者可予低分子肝素预防或治疗血栓。继发性 FIB 降低者,尤其是合并其他出血风险的患儿,常规给予替代治疗。

替代治疗一般可选择新鲜冰冻血浆、冷沉淀或 FIB 浓缩制剂<sup>[14]</sup>。FIB 浓缩制剂因其起效快、容量负荷小、可除去或灭活病毒、安全性高等特点,是目前遗传性 FIB 降低进行替代治疗的首选<sup>[30,36]</sup>。不过,由于不同国家对血制品监管不同,FIB 替代治疗时血浆制品的选择在不同国家并不完全相同。新鲜冷冻血浆中含有 FIB,且几乎在所有的医院都可使用,但使用时常需要大量的血浆才能达到理想的 FIB 目标剂量,有过度增加患儿循环负荷的风险,故已不作为首选<sup>[37]</sup>。冷沉淀是英国对于继发性 FIB 降低替代治疗的首选,推荐用量首次 1 U/5 kg,以后 1 U/(15 kg·d)维持,可同时辅以抗纤溶药物治疗,因冷沉淀中除 FIB 外,含大量的其他凝血因子(如 FVIII、FXIII、血管性血友病因子)、纤溶蛋白等物质,过多输入可导致血栓事件发生风险增加<sup>[30]</sup>。不同选择均根据 FIB 动态水平调整使用剂量和频率,以维持 FIB 活性水平在 0.5~1.0 g/L 以上为宜<sup>[15]</sup>。

相关研究<sup>[3,38-39]</sup>显示新鲜冰冻血浆、冷沉淀和 FIB 浓缩制剂的使用均可提高血浆 FIB 浓度。有研究者<sup>[38-39]</sup>对使用冷沉淀和 FIB 制剂的患者,在 FIB 增值水平、出血发生率、红细胞输注率和并发血栓形成率等方面进行比较,结果均无明显差异。不过 Galas F R 等<sup>[40]</sup>认为使用冷沉淀替代治疗相比 FIB 浓缩制剂更有助于提高凝血系统的整体功能。尽管替代治疗有助于改善 FIB 水平的异常,但目前尚缺乏足够的证据表明 FIB 的替代治疗有益于降低治疗前无出血患儿的出血风险。

### 5 小结

新生儿期因其凝血系统整体处于不断成熟的过程,同时受到标本采集标准<sup>[8]</sup>和实验室测定方法的干扰,尚缺乏较为精确的胎龄-日龄相关的 FIB 正常参考区间。故在使用现有参考范围评估 FIB 水平时,还应充分考虑胎龄、日龄等因素对 FIB 的影响。FIB 降低程度与出血发生风险关系不明确,仅靠 FIB 降低来预测出血是否发生是欠妥当的,并且比起盲目的预防性替代治疗,对于 FIB 降低的无出血新生儿,更重要的是治疗其原发疾病,

纠正引起 FIB 下降的不良因素。尽管遗传性 FIB 缺陷疾病发病率低,但对于 FIB 持续降低或合并有出血表现的新生儿,仍需密切随访其 FIB 水平,必要时完善 FIB 功能测定。

#### 参考文献:

- [1] BESSER M W, MACDONALD S G. Acquired hypofibrinogenemia: Current perspectives [J]. *J Blood Med*, 2016, 7: 217-225.
- [2] MOSESSON M W. Fibrinogen and fibrin structure and functions [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8): 1894-1904.
- [3] 林莉,徐红珍,陈兰,等. 儿童纤维蛋白原降低 320 例临床研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2016(6): 645-649.
- [4] MACKIE I J, KITCHEN S, MACHIN S J, et al. Guidelines on fibrinogen assays [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(3): 396.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 643-644.
- [6] ANDREW M, PAES B, MILNER R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant [J]. *Blood*, 1988, 72(5): 1651.
- [7] ANDREW M, PAES B, MILNER R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant [J]. *Blood*, 1987, 70(1): 165-172.
- [8] CHRISTENSEN R D, BAER V L, LAMBERT D K, et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME) [J]. *Transfusion*, 2014, 54(3): 627-632.
- [9] NEARY E, MCCALLION N, KEVANE B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2021-2030.
- [10] 张国荣,李霞,范秀芳. 新生儿低纤维蛋白原血症的相关因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(7): 87.
- [11] 刘敏方. 不同日龄新生儿凝血功能的临床研究[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2015, 20(6): 507-509.
- [12] 程光清,付扬喜,马晓蕾,等. 不同胎龄早产儿出生第1天凝血状态研究[J]. *安徽医学*, 2017, 38(2): 223-225.
- [13] CASINI A, BRUNGS T, LAVENUBOMBLED 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.
- [14] DE MOERLOOSE P, CASINI A, NEERMAN-ARBEZ M. Congenital fibrinogen disorders: An update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(6): 585.
- [15] PEYVANDI F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(Suppl 2): S7-S11.
- [16] BEATH S V. Hepatic function and physiology in the newborn [J]. *Semin Neonatol*, 2003, 8(5): 337-346.
- [17] DALLAR Y, TIRAS U, CATAKLI T, et al. Life-threatening intracranial bleeding in a newborn with congenital cytomegalovirus infection: Late-onset neonatal hemorrhagic disease [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 28(1): 78-82.
- [18] BIANCHINI M, DE P L, VILLA E. Coagulopathy in liver diseases: Complication or therapy? [J]. *Digestive diseases*, 2014, 32(5): 609-614.
- [19] 孟洪,晁爽,刘华仙. 早产儿及足月儿黄疸期凝血功能的改变及临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(3): 330-332.
- [20] CALKINS K L, VENICK R S, DEVASKAR S U. Complications associated with parenteral nutrition in the neonate [J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41(2): 331-345.
- [21] DEMPFFLE C E. Sepsis-associated coagulation disorders [J]. *Hamostaseologie*, 2005, 25(2): 183-189.
- [22] EL BESHAWY A, ALARABY I, ABOU HUSSEIN H, et al. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(1): 52-59.
- [23] 王文华,徐丁,韩亚梅,等. 新生儿败血症合并早期弥散性血管内凝血相关因素的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(4): 341-344.
- [24] 李思平. 窒息对新生儿凝血功能的影响[J]. *新医学*, 2013, 44(8): 534-536.
- [25] IVANOVA D, NICOLAI S, YIRI P, et al. The specific characteristics of DIC syndrome vary with different clinical settings in the newborn [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(11): 1088-1092.
- [26] 张爱民. 新生儿获得性纤维蛋白原缺乏症 20 例[J]. *广东医学*, 1999(10): 806.
- [27] 李志光,冯战桂,罗亮,等. 新生儿窒息的凝血功能及抗凝血酶 III VWF D-二聚体测定及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(8): 1082-1085.
- [28] ONCEL M Y, ERDEVE O, CALISICI E, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxial newborns [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 30(3): 246-252.
- [29] BUYUKINAN M, YILMAZ D, YALAZ M, et al. Long-term ongoing coagulopathy in premature infants with respiratory distress syndrome [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(5): 535-540.
- [30] HANMOD S S, JESUDAS R, KULKARNI R, et al. Neonatal hemostatic disorders: Issues and challenges [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(7): 741-751.
- [31] LAK M, KEIHANI M, ELANI F, et al. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia [J]. *Br J Haematol*, 1999, 107(1): 204.
- [32] ACHARYA S S, COUGHLIN A, DIMICHELE D M. Rare bleeding disorder registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(2): 248-256.
- [33] KOBAYASHI T, KANAYAMA N, TOKUNAGA N, et al. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia [J]. *Br J Haematol*, 2000, 109(2): 364-366.
- [34] PEYVANDI F, PALLA R, MENEGATTI M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 615-621.
- [35] CASINI A, NEERMAN-ARBEZ M, ARIENS R A, et al. Dysfibrinogenemia: From molecular anomalies to clinical manifestations and management [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(6): 909-919.
- [36] 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.
- [37] LEVY J H, GOODNOUGH L T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding [J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1387.
- [38] IDRIS S F, HADJINICOLAOU A V, SWEENEY M, et al. The efficacy and safety of cryoprecipitate in the treatment of acquired hypofibrinogenemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(3): 458-461.
- [39] JENSEN N H L, STENSALLE J, AFSHARI A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: A systematic review [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, 60(8): 1033-1042.
- [40] GALAS F R, DE ALMEIDA J P, FUKUSHIMA J T, et al. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4): 1647-1655.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-02-05 修回日期:2018-03-07)