

巴曲酶相关严重低纤维蛋白原血症的危险因素分析及风险预测模型构建^Δ

蔡乐^{1*}, 赵雨晴², 崔佳珠³, 文笑¹, 郭代红¹, 朱曼^{1#} (1. 解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 2. 蚌埠医科大学药学院, 安徽蚌埠 233030; 3. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0462-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.09



摘要 **目的** 探讨巴曲酶相关严重低纤维蛋白原血症(HFIB)的临床特征及危险因素,并构建其风险预测模型。**方法** 回顾性收集2020年1月1日至2024年12月31日某三甲医院第一医学中心使用巴曲酶的住院患者资料,并根据发生HFIB的严重程度分为非严重HFIB组和严重HFIB组。采用单因素和多因素Logistic回归分析筛选巴曲酶相关严重HFIB的独立影响因素。采用R 4.5软件“rms”程序包绘制列线图;采用受试者工作特征曲线检验模型的预测性能;采用Bootstrap自助抽样法评估模型的校准度;采用Hosmer-Lemeshow检验评价模型的拟合优度。**结果** 共纳入1 472例患者,其中1 445例发生HFIB,发生率为98.17%;895例为严重HFIB,发生率为60.80%。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄增长、较高的首剂量/10 kg体重、使用维持剂量、合并使用糖皮质激素是巴曲酶相关严重HFIB的独立危险因素,较高的纤维蛋白原(FIB)基线值为其独立保护因素($P < 0.05$)。模型的受试者工作特征曲线下面积为0.760[95%置信区间为(0.735, 0.785)];校准曲线的平均绝对误差为0.006;Hosmer-Lemeshow检验的 P 值为0.609。**结论** 巴曲酶可快速、显著降低FIB,易引起严重HFIB;年龄增长、使用较高首剂量/10 kg体重、使用维持剂量以及合并使用糖皮质激素患者的巴曲酶相关严重HFIB的发生风险较高,而FIB基线值较高患者的巴曲酶相关严重HFIB的发生风险较低;基于上述因素建立的风险预测模型可用于预测巴曲酶相关严重HFIB的发生风险。

关键词 巴曲酶;低纤维蛋白原血症;风险预测模型;列线图;危险因素

Analysis of risk factors and construction of risk prediction model for batroxobin-related severe hypofibrinogenemia

CAI Le¹, ZHAO Yuqing², CUI Jiazhu³, WEN Xiao¹, GUO Daihong¹, ZHU Man¹ (1. Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Anhui Bengbu 233030, China; 3. School of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the clinical characteristics and risk factors for batroxobin-related severe hypofibrinogenemia (HFIB) and construct a risk prediction model. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on inpatients treated with batroxobin in the First Medical Center of a tertiary hospital from January 1, 2020, to December 31, 2024. Patients were categorized into non-severe HFIB group and severe HFIB group based on the severity of HFIB. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify the independent influencing factors for batroxobin-related severe HFIB. A nomogram was developed using the “rms” package in R 4.5 software. The predictive performance of the model was evaluated using the receiver operating characteristic curve. Calibration was assessed via the Bootstrap resampling method, and goodness-of-fit was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test. **RESULTS** A total of 1 472 patients were included in this study. Of these, 1 445 developed HFIB, yielding an incidence of 98.17%. Furthermore, 895 were classified as severe HFIB, accounting for 60.80% of the cohort. Multivariate Logistic regression analysis showed that increased age, high initial dose per 10 kg body weight, use of maintenance dose, and concomitant glucocorticoid use were independent risk factors for batroxobin-related severe HFIB,

while high baseline fibrinogen (FIB) level was identified as a protective factor. The model demonstrated an area under the curve of 0.760 (95% CI: 0.735-0.785). The mean absolute error of the calibration curve was 0.006. The P value of the Hosmer-Lemeshow test was 0.609. **CONCLUSIONS** Batroxobin can rapidly and significantly reduce FIB levels and

^Δ基金项目 首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-2-5012);临床重点药品的使用监测和评价研究专项(No. Y2023FH-YWPJ03-101)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: caile15009@163.com

通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: zhucindy301@189.cn

carries a risk of inducing severe HFIB. Patients with advanced age, high initial dose per 10 kg body weight, use of maintenance dose and concomitant glucocorticoid use had a higher risk of batroxobin-related severe HFIB, while high baseline FIB level had a lower risk of batroxobin-related severe HFIB. The risk prediction model developed based on these factors can be used to predict the likelihood of batroxobin-related severe HFIB.

KEYWORDS batroxobin; hypofibrinogenemia; risk prediction model; nomogram; risk factors

纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是由肝脏合成的一种凝血因子,在凝血过程中起重要作用。当FIB<2.0 g/L时,可诊断为低纤维蛋白原血症(hypofibrinogenemia, HFIB),此时患者的出血风险增加;若FIB进一步降至1.0 g/L以下(严重HFIB),则可能诱发内脏出血,甚至危及生命^[1]。药物是诱发HFIB的原因之一,相关药物包括替加环素、托珠单抗、巴曲酶及蛇毒血凝酶等^[2-4]。巴曲酶是一种从蛇毒中提取的、与凝血酶相似的丝氨酸蛋白酶,具有分解FIB和间接激活纤溶酶原的作用,临床常用于治疗急性脑梗死、闭塞性血管病以及突发性耳聋等^[5]。现有研究表明,巴曲酶可有效降低FIB水平^[6]。因此用药后FIB<1.0 g/L者,应立即停药以减少出血风险。然而,目前对于巴曲酶导致严重HFIB的风险认识不足,临床也缺乏有效的风险预警工具。因此,系统分析其危险因素并构建风险预测模型,对于实现巴曲酶的个体化精准用药与安全预警具有重要意义。本研究利用真实世界数据,探讨了巴曲酶相关严重HFIB的临床特征及危险因素并构建风险预测模型,旨在为临床安全合理用药及巴曲酶相关严重HFIB患者的早期识别和个体化干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用某三甲医院自主研发的临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统Ⅱ,回顾性收集某三甲医院第一医学中心2020年1月1日至2024年12月31日使用巴曲酶的住院患者资料。本研究方案已获得该院医学伦理委员会批准(审批号:第S2024-247-01号)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)接受巴曲酶治疗的住院患者;(2)使用巴曲酶治疗前FIB≥2.0 g/L;(3)年龄≥18岁。

本研究的排除标准为:(1)遗传性FIB缺乏症、弥散性血管内凝血、重度肝损伤[丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)≥10倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)、肝硬化者];(2)术中出血≥300 mL者;(3)接受巴曲酶治疗前或治疗后7 d缺少FIB检测结果者。

1.3 资料收集

收集信息如下:(1)人口统计学特征,包括性别、年龄、体重;(2)巴曲酶给药方案,包括首剂量、维持剂量、累计剂量;(3)合并用药情况(定义为在巴曲酶用药期间任意时间点加用的其他药物),包括糖皮质激素(全身使用或耳后注射)、银杏叶提取物、抗凝药、抗血小板药、七叶皂苷、前列地尔及其他可能导致HFIB的药物(如替加环素、蛇毒血凝酶、丙戊酸等);(4)实验室指标,包括巴曲酶治疗前7 d内FIB、ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、D-二聚体(D-dimer)的基线值以及巴曲酶治疗后7 d内FIB的最低值。

1.4 巴曲酶与HFIB的关联性评价

采用世界卫生组织乌普萨拉(WHO-UMC)关联性评价法对巴曲酶与HFIB的关联性进行评价,分为“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“待评价”“无法评价”^[7]。由2名临床药师进行独立盲评,评价结果不一致时,由具有临床药学工作的高级职称的药师审定。将关联性评价结果为“可能”“很可能”“肯定”的患者确认为阳性患者^[8],将使用巴曲酶后未出现FIB<2.0 g/L的患者视为阴性患者。

1.5 HFIB的严重程度评价和分组

根据《常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0》评价HFIB的严重程度,分级为——1级(轻度):FIB 1.5~<2.0 g/L;2级(中度):FIB 1.0~<1.5 g/L;3级(重度):FIB 0.5~<1.0 g/L;4级(危及生命):FIB<0.5 g/L^[9]。

将使用巴曲酶后未出现HFIB的阴性患者以及1~2级HFIB患者归为非严重HFIB组,3~4级HFIB患者归为严重HFIB组。

1.6 统计学方法

采用SPSS 27.0、R 4.5软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以频

数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

以人口统计学特征、实验室指标、合并用药情况等为指标进行单因素 Logistic 回归分析;将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素作为自变量,以患者是否出现严重 HFIB 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,筛选巴曲酶相关严重 HFIB 的独立影响因素,并以此构建列线图预测模型。因素分析结果以比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。

采用 R 4.5 软件“rms”程序包绘制列线图;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)检验模型的预测性能,以曲线下面积(area under the curve, AUC)进行评估, $AUC>0.7$ 表示模型具有较好的区分度^[10];采用 Bootstrap 自助抽样法对列线图进行内部验证(抽样次数设置为 1 000 次),绘制校准曲线以评估模型的校准度,校准曲线的平均绝对误差越小,表明模型的校准度越高^[11];采用 Hosmer-Lemeshow 检验计算模型的拟合优度, $P>0.05$ 表明模型的拟合优度良好^[12]。

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料及 HFIB 的发生情况

共纳入 1 472 例患者,其中男性 762 例(51.77%);平均年龄为(49.32±13.82)岁。有 1 445 例(98.17%)患者使用巴曲酶后出现 HFIB,发生巴曲酶相关 HFIB 的中位时间为 2 d, FIB 为(1.24±0.37)g/L;出现 FIB 最低值的中位时间为 4 d, FIB 最低值为(0.97±0.29)g/L。多数患者(1 194/1 472)在巴曲酶用药 3 d 内出现 HFIB, 56.9%(838/1 472)患者的 FIB 在 5 d 内降至最低。有 895 例患者发生严重 HFIB,发生率为 60.80%。非严重 HFIB 组与严重 HFIB 组患者的年龄、体重、治疗疾病、首剂量、维持剂量、合并使用糖皮质激素患者比例、合并使用七叶皂苷患者比例、FIB 基线值、TT 基线值>ULN 患者比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 1。

2.2 不同首剂量患者发生 HFIB 的 FIB 水平及变化

巴曲酶首剂量 10 BU 患者的 FIB 基线值、发生 HFIB 时的 FIB 降幅、FIB 最低值降幅、用药 3 d 内出现严重 HFIB 的比例均显著高于首剂量 5 BU 的患者,发生 HFIB 时的 FIB、FIB 最低值均显著低于首剂量 5 BU 的患者($P<0.05$)。结果见表 2。

2.3 巴曲酶与 HFIB 的关联性评价结果及 HFIB 严重程度分级

1 445 例患者中,1 059 例(73.29%)患者巴曲酶与 HFIB 的关联性评价结果为可能,224 例(15.50%)为很可能,162 例(11.21%)为肯定;根据 HFIB 严重程度分级,1 级有 114 例(7.89%),2 级有 436 例(30.17%),3 级有 891 例(61.66%),4 级有 4 例(0.28%)。

表 1 纳入患者的基本资料比较

项目	合计(n=1472)	是否严重 HFIB 患者		
		非严重 HFIB 组(n=577)	严重 HFIB 组(n=895)	P
男性/例(%)	762(51.77)	313(54.25)	449(50.17)	0.126
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	49.32±13.82	47.72±14.43	50.36±13.32	<0.001
体重($\bar{x}\pm s$)/kg	68.80±13.07	71.15±14.31	67.30±11.98	<0.001
治疗疾病/例(%)				<0.001
耳鼻喉科疾病	1 443(98.03)	554(96.01)	889(99.33)	
血栓性疾病	19(1.29)	16(2.77)	3(0.34)	
肾病	10(0.68)	7(1.21)	3(0.34)	
首剂量/例(%)				<0.001
10 BU	574(38.99)	140(24.26)	434(48.49)	
5 BU	898(61.01)	437(75.74)	461(51.51)	
维持剂量/例(%)				<0.001
无维持剂量	36(2.45)	26(4.51)	10(1.12)	
5 BU	1 416(96.20)	550(95.32)	866(96.76)	
10 BU	20(1.36)	1(0.17)	19(2.12)	
合并用药/例(%)				
糖皮质激素	1 276(86.68)	440(76.26)	836(93.41)	<0.001
银杏叶提取物	1 319(89.61)	508(88.04)	811(90.61)	0.114
抗凝药	46(3.13)	25(4.33)	21(2.35)	0.208
抗血小板药物	44(2.99)	23(3.99)	21(2.35)	0.071
七叶皂苷	1 001(68.00)	356(61.70)	645(72.07)	<0.001
前列地尔	1 104(75.00)	419(72.62)	685(76.54)	0.090
其他可能导致 HFIB 的药物	14(0.95)	3(0.52)	11(1.23)	0.171
实验室指标				
FIB 基线值($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	2.90±0.70	3.05±0.72	2.81±0.67	<0.001
ALT 基线值>2 倍 ULN/例(%)	28(1.90)	14(2.43)	16(1.79)	0.344
AST 基线值>2 倍 ULN/例(%)	1(0.07)	1(0.17)	0(0)	0.383
TBil 基线值>ULN/例(%)	47(3.19)	14(2.43)	33(3.69)	0.226
TT 基线值>ULN/例(%)	11(0.75)	8(1.39)	3(0.34)	0.021
APTT 基线值>ULN/例(%)	15(1.02)	6(1.04)	9(1.01)	0.934
PT 基线值>ULN/例(%)	8(0.54)	4(0.69)	4(0.45)	0.522
PTA 基线值>ULN/例(%)	3(0.20)	1(0.17)	2(0.22)	0.840
INR 基线值>ULN/例(%)	6(0.41)	3(0.52)	3(0.34)	0.582
D-dimer 基线值>ULN/例(%)	104(7.07)	48(8.32)	56(6.26)	0.100

注:同一患者可能存在合并使用多种药物的情况。

表 2 不同首剂量患者发生 HFIB 的 FIB 水平及变化比较

项目	合计(n=1445)	不同首剂量患者		
		首剂量 10 BU(n=567)	首剂量 5 BU(n=878)	P
FIB 基线值($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	2.88±0.67	2.95±0.79	2.84±0.57	0.008
发生 HFIB 时的 FIB($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	1.24±0.37	0.95±0.31	1.43±0.26	<0.001
发生 HFIB 时的 FIB 降幅($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	1.64±0.71	2.00±0.77	1.41±0.55	<0.001
FIB 最低值($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	0.97±0.29	0.87±0.26	1.04±0.29	<0.001
FIB 最低值降幅($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	1.91±0.68	2.08±0.78	1.80±0.59	<0.001
用药 3 d 内出现严重 HFIB/例(%)	374(25.88)	339(59.79)	35(3.99)	<0.001

2.4 严重 HFIB 的影响因素分析

2.4.1 单因素分析

单因素 Logistic 回归分析结果显示,患者的年龄、治疗疾病、使用维持剂量、是否合并使用糖皮质激素、是否合并使用七叶皂苷、FIB 基线值、TT 基线值>ULN 患者比例是巴曲酶相关严重 HFIB 的影响因素($P<0.05$)。为消除体重对固定剂量的混杂效应,本研究将巴曲酶剂量按体重标准化后进行单因素 Logistic 分析发现,首剂量/10 kg 体重是巴曲酶相关严重 HFIB 的影响因素($P<0.05$)。结果见表 3。

表3 巴曲酶相关严重HFIB的单因素Logistic回归分析结果

变量	OR(95%CI)	P
男性	1.178(0.955,1.453)	0.126
年龄	1.014(1.006,1.022)	<0.001
治疗疾病		
耳鼻喉科疾病		
血栓性疾病	0.117(0.034,0.403)	0.001
肾病	0.267(0.069,1.037)	0.056
合并用药		
糖皮质激素	4.412(3.184,6.114)	<0.001
银杏叶提取物	1.311(0.936,1.837)	0.115
抗凝药	0.692(0.389,1.232)	0.211
抗血小板药物	0.579(0.317,1.056)	0.075
七叶皂苷	1.602(1.282,2.001)	<0.001
前列地尔	1.230(0.968,1.563)	0.090
其他可能导致HFIB药物	2.381(0.661,8.571)	0.184
首剂量/10 kg体重	4.804(3.549,6.503)	<0.001
维持剂量	4.184(2.002,8.743)	<0.001
实验室指标		
FIB基线值	0.583(0.492,0.690)	<0.001
ALT基线值>2倍ULN	0.705(0.341,1.458)	0.346
AST基线值>2倍ULN	0	1.000
Tbil基线值>ULN	1.478(0.783,2.790)	0.228
TT基线值>ULN	0.237(0.063,0.899)	0.034
APTT基线值>ULN	0.957(0.339,2.704)	0.934
PT基线值>ULN	0.637(0.159,2.558)	0.525
PTA基线值>ULN	1.279(0.116,14.139)	0.841
INR基线值>ULN	0.639(0.129,3.179)	0.585
D-dimer基线值>ULN	0.713(0.476,1.069)	0.101

2.4.2 多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,年龄增长、较高的首剂量/10 kg体重、使用维持剂量以及合并使用糖皮质激素是巴曲酶相关严重HFIB的独立危险因素($P<0.001$),较高的FIB基线值为其独立保护因素($P<0.001$)。结果见表4。

表4 巴曲酶相关严重HFIB的多因素Logistic回归分析结果

变量	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄增长	0.027	0.005	35.438	1.027	1.018~1.036	<0.001
较高的首剂量/10 kg体重	1.849	0.171	117.114	6.354	4.546~8.881	<0.001
使用维持剂量	1.566	0.437	12.831	4.789	2.033~11.283	<0.001
合并使用糖皮质激素	1.683	0.185	82.857	5.380	3.745~7.729	<0.001
较高的FIB基线值	-0.648	0.100	42.201	0.523	0.430~0.636	<0.001

B:回归系数;SE:标准误。

2.5 巴曲酶相关严重HFIB风险预测模型的建立与内部验证

2.5.1 列线图风险预测模型的建立

以多因素Logistic回归分析获得的独立影响因素构建巴曲酶相关严重HFIB风险预测模型并绘制列线图。通过多因素Logistic回归系数对每个独立影响因素赋予0~100的分值,列线图中各影响因素对应线段上的刻度代表该影响因素取值范围,线段长度代表该影响因素对结局变量发生概率的贡献。将各影响因素分值求和得

到总分,最后将总分转换为巴曲酶相关严重HFIB的预测概率。结果见图1。

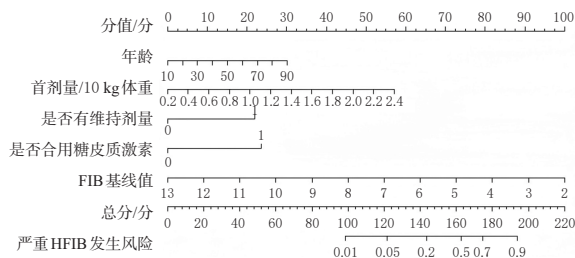


图1 巴曲酶相关严重HFIB风险预测模型的列线图

2.5.2 列线图风险预测模型的内部验证

列线图风险预测模型的ROC曲线结果(图2)显示,风险预测模型的AUC=0.760,95%CI为(0.735,0.785), $P<0.01$,提示该模型具有良好的区分度。列线图风险预测模型的校准曲线结果(图3)显示,校准曲线的平均绝对误差为0.006,提示模型的预测概率与实际概率高度一致,校准度良好。Hosmer-Lemeshow检验结果显示,风险预测模型的预测值与实测值比较,差异无统计学意义($P=0.609$),表明模型的拟合优度良好。

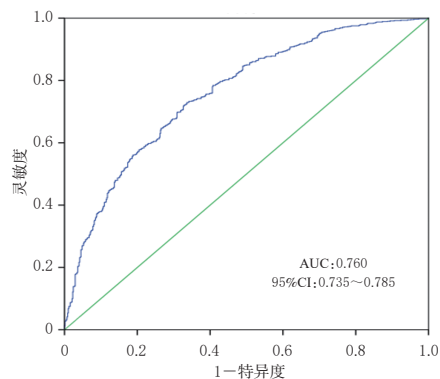


图2 列线图风险预测模型的ROC曲线

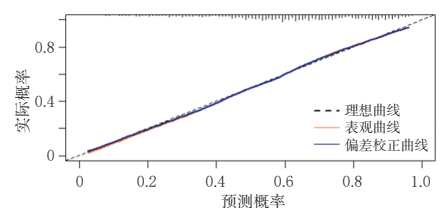


图3 列线图风险预测模型的校准曲线

3 讨论

3.1 巴曲酶相关HFIB的发生情况

本研究共纳入1 472例患者,其中1 445例使用巴曲酶后发生HFIB,包括严重HFIB患者895例。多数患者(1 194/1 472)在巴曲酶用药3 d内出现HFIB,56.9%(838/1 472)患者的FIB在5 d内降至最低。鉴于巴曲酶通常为隔日给药,提示在第2或第3次给药前,若患者的FIB可能已出现显著下降,建议每次给药前监测FIB水平,以及时调整治疗方案。

本研究中,患者的基线FIB为 (2.90 ± 0.70) g/L,发生HFIB时FIB平均下降 (1.64 ± 0.71) g/L;出现FIB最低值时FIB平均下降 (1.91 ± 0.68) g/L。一项前瞻性随机对照研究报告,巴曲酶治疗脑梗死患者($n=50$)的基线FIB为 (3.74 ± 1.05) g/L,第3天降至 (1.89 ± 1.23) g/L,第5天降至最低 (1.49 ± 0.92) g/L^[6]。一项针对脑静脉血栓患者的回顾性研究显示,60例患者隔日给予巴曲酶,首次剂量为10 BU,第2次和第3次均为5 BU,FIB最大降幅达 (2.2 ± 1.4) g/L^[13]。本研究中,患者的FIB下降幅度与上述研究相近,提示巴曲酶可引起较大幅度的FIB降低,严重HFIB发生率较高可能与患者FIB基线值较低有关。尽管本研究中仅1例患者出现消化道出血,但已有文献报道,巴曲酶在治疗早期急性脑梗死时,加大剂量及延长疗程可能导致血尿及皮下出血^[14]。因此,临床仍应高度重视其出血风险。

3.2 巴曲酶相关严重HFIB的独立影响因素分析

目前,药源性HFIB的危险因素研究多集中于替加环素、托珠单抗、蛇毒血凝酶等药物,常见危险因素包括高剂量、长疗程、高龄及低FIB基线值等^[15]。本研究结果显示,年龄增长、较高的首剂量/10 kg体重、使用维持剂量及合并使用糖皮质激素是巴曲酶相关严重HFIB的独立危险因素,而较高的FIB基线值为其独立保护因素。

巴曲酶的代谢产物主要经肾脏排泄,年龄增长常伴随肝肾功能减退,这可能延缓药物清除,延长作用时间,从而增加HFIB的发生风险^[16]。FIB基线值在多项药源性HFIB研究中均为影响因素^[17-19],因为具有较高FIB基线值的患者拥有更充足的FIB储备,耐受性更强,不易发展为严重HFIB。

巴曲酶首剂量与HFIB的发生风险及严重程度呈正相关。与5 BU剂量组相比,10 BU剂量组患者发生HFIB时FIB降幅更大,其用药3 d内的严重HFIB发生率更高。一项巴曲酶治疗突发性耳聋的回顾性研究显示,首剂量10 BU组患者的FIB基线值为 (2.96 ± 0.72) g/L,第3天降至 (0.90 ± 0.76) g/L,显著低于5 BU组[FIB基线值为 (2.66 ± 1.01) g/L,第3天为 (1.33 ± 0.91) g/L]^[20]。这提示尽管10 BU为巴曲酶说明书推荐的初始剂量,但其导致严重HFIB的风险不容忽视,需加强用药监测。动物实验表明,巴曲酶降低FIB作用与血药浓度相关^[21],体重较高可能导致患者相同给药剂量下的血药浓度降低。为消除体重对固定剂量的混杂效应,本研究将巴曲酶剂量按体重标准化后分析发现,较高的首剂量/10 kg体重是导致巴曲酶相关严重HFIB的独立危险因素,提示未来可探索基于体重的个体化给药方案,以进一步优化风险效益比。

使用维持剂量是巴曲酶相关严重HFIB的独立危险因素。维持治疗延长了巴曲酶对FIB的持续降解,导致FIB耗竭风险随时间累积。因此,维持治疗期间应加强动态监测,及时调整给药间隔或降低维持剂量,以减少严重HFIB的发生风险。

合并使用糖皮质激素是巴曲酶相关严重HFIB的独立危险因素。基于美国FDA不良事件报告系统的数据挖掘提示,泼尼松和地塞米松均为药源性HFIB的风险信号^[2]。巴曲酶联合地塞米松、甲泼尼龙治疗突发性耳聋的观察性研究显示,地塞米松或甲泼尼龙单药治疗可降低FIB,联合巴曲酶治疗时FIB下降更为显著^[22-23]。有报道认为,FIB的合成受白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)水平正调控,糖皮质激素诱导HFIB的潜在机制可能与糖皮质激素下调IL-6、抑制FIB表达有关^[24]。糖皮质激素是治疗突发性耳聋的推荐药物^[25]。本研究中,有1 276例患者使用糖皮质激素,其中816例(63.95%)使用甲泼尼龙,多为耳后注射(770例,94.36%),主要用量为每次40 mg(777例,95.22%);地塞米松多以静脉注射、初始剂量10 mg给药(58.84%,243/413),用法用量符合诊疗指南推荐^[25]。因此,巴曲酶用于治疗突发性耳聋时,应警惕联用糖皮质激素对FIB的潜在影响。

3.3 巴曲酶相关严重HFIB风险预测模型的预测性能分析

本研究构建了巴曲酶相关严重HFIB风险预测模型。ROC曲线结果显示,AUC为0.760(>0.7),表明其具有良好的预测性能,能够有效识别使用巴曲酶后可能发生严重HFIB的高危患者。校准曲线结果显示,模型预测风险与实际发生风险较为接近,具有较高的预测准确度。Hosmer-Lemeshow检验结果表明,模型拟合优度良好。基于列线图的风险预测模型将多因素Logistic回归结果可视化,可直观展示各独立影响因素的相对重要性,使临床医生和药师无需复杂计算即可快速获得患者的风险预测概率,在预测巴曲酶相关严重HFIB方面具有临床应用价值。

3.4 研究的局限性

本研究存在如下局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,纳入患者以耳鼻喉疾病为主,病种结构相对单一,可能导致结论外推至其他疾病人群时存在选择偏倚;(2)受限于病历记录和监测指标的完整性,未能对治疗后疾病转归及FIB恢复情况进行深入分析。

综上所述,巴曲酶可快速、显著降低FIB,临床应用时易引起严重HFIB,临床应加强用药前的风险评估与用药过程中FIB的动态监测。年龄增长、较高的首剂量/10 kg体重、使用维持剂量以及合并使用糖皮质激素是

巴曲酶相关严重 HFIB 的独立危险因素,较高的 FIB 基线值为独立保护因素,基于上述因素建立的风险预测模型可用于预测巴曲酶相关严重 HFIB 的发生风险。

参考文献

- [1] NATHWANI R, PROUMEN A, BLAINE K P. Etiology and management of hypofibrinogenemia in trauma[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2023, 36(3): 382-387.
- [2] WEN X, CAI L, GAO A, et al. Pharmacovigilance analysis of drug-induced hypofibrinogenemia using the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Clin Pharm*, 2025, 47(3): 755-766.
- [3] 高奥,蔡乐,朱曼,等. 药源性低纤维蛋白原血症自发报告分析及数据挖掘[J]. *临床药物治疗杂志*, 2024, 22(12): 22-27.
- [4] 郑昕昕,王静,朱怀军,等. 药源性低纤维蛋白原血症危险因素和可能机制的研究进展[J]. *中南药学*, 2022, 20(6): 1366-1372.
- [5] JIANG L Z, ZUO W Q. Batroxobin can improve the efficacy of combination therapy for profound sudden sensorineural hearing loss greater than but not less than 100 dB HL[J]. *J Laryngol Otol*, 2024, 138(3): 270-275.
- [6] 钟志耕,李又佳,黄燕,等. 巴曲酶治疗脑梗死血浆纤维蛋白原动态变化:一项前瞻性随机对照研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(11): 1793-1795.
- [7] World Health Organization Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[EB/OL]. [2026-02-01]. <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>.
- [8] 郭海丽,郭代红,朱曼,等. 左氧氟沙星致心律失常的发生特点和危险因素分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(1): 37-44.
- [9] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)v5.0 [EB/OL]. [2026-02-01]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-8x11.pdf>.
- [10] 莫银竹,程贤雄,宋沧桑,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染风险预测模型的构建及验证[J]. *中国药房*, 2025, 36(14): 1786-1791.
- [11] SADATSAFAVI M, SAHA-CHAUDHURI P, PETKAU J. Model-based ROC curve: examining the effect of case mix and model calibration on the ROC plot[J]. *Med Decis Making*, 2022, 42(4): 487-499.
- [12] 王源,杨向红. 有创机械通气患者发生急性肾损伤的危险因素分析及列线图风险预测模型构建[J]. *浙江医学*, 2023, 45(17): 1836-1841.
- [13] LAN D, JIAO B L, SONG S Y, et al. Effects of batroxobin on the antithrombotic system in patients with cerebral venous thrombosis: clues to mechanisms[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14861.
- [14] 黄一宁. 尿激酶和巴曲酶治疗早期急性脑梗死的疗效和安全性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 8(2): 104-107.
- [15] 文笑,蔡乐,高奥,等. 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[J]. *中国药房*, 2025, 36(13): 1648-1654.
- [16] SUGAI K, IMAMURA Y, UECHI S, et al. Metabolic fate of batroxobin in human[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1986, 106(4): 335-342.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] CAI L, WEN X, QIU Z H, et al. Characteristics, risk factors and a risk prediction model of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: a retrospective real-world study of inpatients[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1): 5.
- [20] WANG B, ZHANG W, ZHANG J, et al. Efficacy and fibrinogen correlations of defibrinogen therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 4311.
- [21] SUGAI K, IMAMURA Y, MIHASHI S, et al. Plasma levels and urinary excretion of batroxobin and its defibrinogenating effects in various animal species[J]. *J Toxicol Sci*, 1986, 11(2): 135-143.
- [22] 张冀琳,汪艳. 巴曲酶联合地塞米松治疗突发性耳聋患者疗效及对凝血指标的影响[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(3): 970-971.
- [23] 屈慧文,吴丹丹,金建平. 巴曲酶联合甲泼尼龙对突发性耳聋患者血液流变学及听力的影响[J]. *中国医学创新*, 2024, 21(21): 61-65.
- [24] WOODS A, BRULL D J, HUMPHRIES S E, et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6[J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(19): 1574-1583.
- [25] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋诊断和治疗指南: 2015[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(6): 443-447.

(收稿日期:2025-09-30 修回日期:2026-02-05)

(编辑:陈宏)