

基于德尔菲法的药源性低纤维蛋白原血症的高风险药品目录构建及防治策略^Δ

文笑^{1*}, 蔡乐¹, 刘宁², 高奥¹, 朱曼^{1#} (1. 中国人民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)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)07-0848-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.07.04



摘要 **目的** 建立药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录及防治策略,为该疾病的防治提供参考。**方法** 整合国内外病例报道、回顾性病例对照研究、药品不良反应自发报告数据库,筛选出19种在国内上市的药源性低纤维蛋白原血症高风险药品;围绕上述药品的临床特征与作用机制,系统梳理相关风险因素,并总结现有治疗方案,据此初步拟定防治策略建议。以指标重要性评分均值 ≥ 3.5 分及变异系数 < 0.3 为筛选指标,通过两轮德尔菲法函询,对拟定条目进行论证、修订并最终达成共识。**结果** 两轮专家咨询的权威程度均为0.904,第一轮函询中药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录、防治策略的Kendall协调系数(Kendall' W)分别为0.390和0.223, P 均小于0.05;第二轮函询中上述2个条目的Kendall' W 分别为0.227和0.200, P 均小于0.05。经两轮专家咨询论证,最终确定了以血凝酶、部分抗感染药物为代表的11种药源性低纤维蛋白原血症高风险药品,以及贯穿“用药前评估-用药中监测-出血事件处理”全过程的5条防治策略。**结论** 本研究建立了科学、可靠的药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录及防治策略,可为该疾病的早期识别、分层管理与精准干预提供理论依据与实践支撑。

关键词 低纤维蛋白原血症;药源性;药品不良反应;高风险药品;防治策略;德尔菲法

Establishment of a high-risk medication list and preventive and therapeutic measures for drug-induced hypofibrinogenemia based on the Delphi method

WEN Xiao¹, CAI Le¹, LIU Ning², GAO Ao¹, ZHU Man¹ (1. Dept. of Pharmacy, Medical Support Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Anhui Bengbu 233030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish a high-risk medication list and preventive and therapeutic measures for drug-induced hypofibrinogenemia, and to provide a reference for the prevention and treatment of this condition. **METHODS** By integrating domestic and international case reports, retrospective case-control studies, and spontaneous adverse drug reaction reporting databases, 19 domestically marketed high-risk drugs for drug-induced hypofibrinogenemia were identified. Based on the clinical characteristics and mechanisms of these drugs, relevant risk factors were systematically reviewed, and existing treatment options were summarized, leading to the preliminary development of recommended preventive and therapeutic measures. A two-round Delphi consultation was conducted to evaluate, revise, and ultimately reach consensus on the preliminary findings, using a mean importance score of ≥ 3.5 points for indicators and a coefficient of variation < 0.3 as screening criteria. **RESULTS** The coefficient of expert authority for both rounds of expert consultation was 0.904. In the first round, the Kendall coordination coefficients (Kendall's W) for the high-risk medication list and the proposed preventive and therapeutic measures were 0.390 and 0.223 ($P < 0.05$), respectively. In the second round, the Kendall's W were 0.227 and 0.200 ($P < 0.05$), respectively. After two rounds of expert consultation and discussion, 11 high-risk drugs for drug-induced hypofibrinogenemia, represented by hemocoagulase and certain anti-infective agents, were ultimately identified, along with 5 preventive and therapeutic measures spanning the entire process of “pre-medication assessment, intra-medication monitoring, and bleeding event management”. **CONCLUSIONS** This study has established a scientific and reliable high-risk medication list, and corresponding preventive and therapeutic measures for drug-induced hypofibrinogenemia, providing a theoretical basis and practical support for the early identification, stratified management, and precise intervention of this condition.

^Δ 基金项目 首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-2-5012)

* 第一作者 主管药师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: wenzhao301@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

KEYWORDS hypofibrinogenemia; drug-induced; adverse drug reactions; high-risk medications; preventive and therapeutic measures; Delphi method

纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是由肝脏合成的糖基化蛋白质,是血液中含有最高的凝血因子。正常状态下,人血浆中FIB浓度为2.0~4.0 g/L,当FIB浓度低于2.0 g/L即可诊断为低纤维蛋白原血症,而严重低纤维蛋白原血症(FIB浓度<1.0 g/L)可能引起出血性疾病,甚至导致死亡^[1]。药物是导致低纤维蛋白原血症的重要因素之一。近年来,国内外有关药源性低纤维蛋白原血症的病例系列报道与回顾性病例研究逐渐增多,涉及药物主要包括替加环素^[2]、蛇毒血凝酶^[3]、托珠单抗^[4]及阿替普酶^[5]等。然而,此类风险在多数药品说明书中尚未得到充分提示,可能导致临床对该药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的重视不足,而且目前尚无针对药源性低纤维蛋白原血症预防与管理的相关指南或专家共识,因此,系统识别可能导致低纤维蛋白原血症的高风险药物,并制定相应防治策略,对预防和避免严重出血事件具有重要意义。

本课题组前期通过分析国内外药物不良事件(adverse drug event, ADE)自发报告数据库等,初步明确了真实世界中药源性低纤维蛋白原血症可疑药品的分布特征,归纳了相关药品所致低纤维蛋白原血症的临床表现及其潜在风险因素^[6-9]。然而,上述研究虽筛查出了潜在可疑药品,但自发报告数据库中的阳性信号未必具有明确的临床意义,且不同药品在低纤维蛋白原血症的发生率、发生时间、FIB降低幅度、出血风险及危险因素等方面存在显著差异^[9-11]。这种信号的广泛性与异质性,导致现有证据难以直接指导临床风险防控实践。鉴于此,本研究在前期工作基础上,聚焦临床转化需求,对可疑药品的风险信号进行深度比对分析,系统梳理药源性低纤维蛋白原血症的现有预防与治疗策略;进而引入德尔菲法,整合多学科专家的临床经验与专业判断,构建兼具科学性与临床可操作性的药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录,并提出与之配套的防治策略,从而为该疾病的早期识别、分层管理与精准干预提供直接的理论依据与实践支撑,提升临床用药安全管理水平。

1 资料与方法

1.1 专家咨询问卷设计

1.1.1 问卷构成

专家咨询问卷共包含4部分内容:(1)致专家信——阐述研究背景、目的、意义及德尔菲法的基本原理;(2)药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录及防治策略咨询表——列出各条目的循证证据类型[ADR自发报告数据库^[6-7]、回顾性病例对照研究^[8-9]、病例报道、循证药

学数据库(UpToDate、IBM Micromedex)、药品说明书]、证据等级(采用GRADE证据质量分级标准分为高、中、低3个等级)及推荐强度(强推荐、弱推荐),请专家基于Likert 5级评分法(1~5分表示从“非常不重要/非常不可行”到“非常重要/非常可行”)对指标重要性及可行性进行评价,并给出修改或补充建议;(3)专家基本信息——包括专家的性别、年龄、工作年限、职称、学历、工作岗位与专业方向;(4)专家自评表——专家对本研究指标的熟悉程度及判断依据进行赋分。专家对指标的熟悉程度分为“非常熟悉”“比较熟悉”“一般熟悉”“不太熟悉”“不了解”5个等级,分别赋1.0、0.8、0.6、0.4、0.2分。专家对指标的判断依据参考判断及影响程度量化表^[12],包括实践经验(0.5、0.4、0.3分)、理论分析(0.3、0.2、0.1分)、对国内外同行的了解(0.1、0.1、0.1分)及直觉感受(0.1、0.1、0.1分)4个维度。

1.1.2 文献检索

系统检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据及中文科技期刊数据库。检索词涵盖“药源性低纤维蛋白原血症”“低纤维蛋白原血症”“纤维蛋白原降低”“药品不良反应/药品副作用”“低纤维蛋白原血症治疗”“低纤维蛋白原血症替代治疗”“低纤维蛋白原血症预防/干预”以及“drug induced hypofibrinogenemia”“hypofibrinogenemia”“fibrinogene deficiency/decrease”“drug adverse reaction/drug side effect”“hypofibrinogenemia treatment”“hypofibrinogenemia replacement therapy”“hypofibrinogenemia prevention/intervention”。检索时限为建库起至2024年12月31日。本研究共检索到相关文献4 001篇,经过人工筛选,最终纳入病例报道、回顾性病例研究及防治策略相关文献86篇。

1.1.3 咨询条目的初步拟定

咨询条目分为2个部分,分别为药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录和药源性低纤维蛋白原血症防治策略。

(1)药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录:通过分析ADR自发报告数据库^[6]及美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)^[7]中近10年的自发报告数据,并系统整理国内外发表的药源性低纤维蛋白原血症回顾性研究,初步识别出217种疑似与该疾病相关的药品。排除未在中国境内上市的药品后,进一步将上述自发报告数据库中的阳性信号药品与文献报道的高风险药品进行比对,最终将两者共同提及的19种

怀疑药品(巴曲酶、矛头蝮蛇血凝酶、尖吻蝮蛇血凝酶、蛇毒血凝酶、白眉蛇毒血凝酶、阿替普酶、替加环素、头孢哌酮舒巴坦、美罗培南、利奈唑胺、依拉环素、甲泼尼龙、泼尼松龙、地塞米松、泼尼松、托珠单抗、丙戊酸钠、门冬酰胺酶、培门冬酶)纳入高风险药品目录。在高风险药品目录咨询表中,按照药品类别进行编排,详细列出各药品的通用名、纳入依据及相关风险因素、循证证据来源类型、证据等级与推荐强度。

(2)药源性低纤维蛋白原血症防治策略:围绕上述19种药品,系统梳理其在国内外报道中的临床特征及风险因素,并归纳总结现有指南中针对低纤维蛋白原血症的替代治疗方案。在此基础上,根据其作用机制将高风险药品进行分类,初步拟定了5条结构化、差异化的防治策略建议,并附上了相关证据等级与推荐强度。

1.2 函询专家遴选

依据德尔非法原则与研究需求,设定专家纳入标准如下:在ADR领域具有较高专业水平和实践经验;从事临床医学或临床药学工作;具有高级职称;自愿参加本研究且具有较高积极性。结合专业和地域代表性,最终从北京、上海、辽宁、四川、江苏、山东等地的14家三级甲等医疗机构中遴选出了15位专家。

1.3 问卷实施流程

问卷通过电子邮件的形式发放,并于发放后10个工作日内收回。本课题组通过对第一轮反馈意见进行整理与分析,结合循证证据修订形成第二轮问卷,然后再次发送给专家进行评价。

1.4 统计分析

采用Microsoft Excel 2016和SPSS 27.0软件进行数据录入与统计分析。专家积极系数以问卷应答率(应答率=收回问卷份数/发出问卷份数×100%)表示。通过专家意见权威程度(coefficient of expert authority, C_e)、专家意见协调程度等指标评价咨询质量。 C_e 通过专家对指标的熟悉程度(coefficient of familiar degree, C_s)和判断依据系数(coefficient of judgment, C_a)进行评估: $C_e = (C_s + C_a) / 2$, $C_e \geq 0.7$ 表示专家权威程度较高。专家意见协调程度通过变异系数(coefficient of variation, CV)和Kendall协调系数(Kendall's W)进行评估。CV越小表明专家之间协调程度越高, $CV < 0.3$ 被认为专家之间协调程度可接受;若指标的重要性评分均值 < 3.5 分或 $CV \geq 0.3$,则该项指标予以剔除。Kendall's W 主要衡量专家意见的一致性,范围为0~1,其值越接近1说明一致性越高;对Kendall's W 进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示专家意见具有一致性,评价结果可信^[13]。

2 结果

2.1 专家基本情况

参与函询的专家共15名。其中,男性4名(26.7%)、女性11名(73.3%);年龄 < 40 岁的3名(20.0%),40~50岁的9名(60.0%),51~60岁的3名(20.0%);工作年限为11~15年的6名(40.0%),16~20年的5名(33.3%), > 20 年的4名(26.7%);具有硕士学位的9名(60.0%),博士学位的6名(40.0%);具有副高级职称的9名(60.0%),正高级职称的6名(40.0%);其工作岗位涵盖临床医学与临床药学,专业方向包括心血管疾病、抗凝药物治疗、危重症医学、抗感染治疗、呼吸系统疾病和血液系统疾病。

2.2 专家函询结果

本研究共进行两轮函询,问卷应答率均为100%。在第一轮函询中,共有6名(40.0%)专家对指标提出了28条修改及增补意见,表明专家参与积极性较高。专家权威程度分析结果显示, $C_a = 0.967$, $C_s = 0.840$, $C_e = 0.904$ (高于0.7的阈值),说明专家权威程度较高。两轮函询中,药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录和防治策略的Kendall's W 在第一轮分别为0.390和0.223,在第二轮分别为0.227和0.200, P 均小于0.05,表明专家意见一致性较好,详见表1。

表1 专家函询结果

条目	问卷应答率/%	C_a	C_s	C_e	第一轮函询		第二轮函询	
					Kendall's W	P	Kendall's W	P
药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录	100	0.967	0.840	0.904	0.390	< 0.001	0.227	0.002
药源性低纤维蛋白原血症防治策略	100	0.967	0.840	0.904	0.223	0.005	0.200	0.014

2.3 专家评分结果

经过两轮函询,可得11种药源性低纤维蛋白原血症高风险药品及5条防治措施的重要性及可行性评分均值均大于3.5分, CV均小于0.3,详见表2、表3。结果显示,药源性低纤维蛋白原血症的高风险药品主要为血凝酶及部分抗菌药物,防治策略涉及“用药前评估-用药中监测-出血事件处理”全过程。

表2 药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录的重要性评分及CV

药品	证据等级	推荐强度	重要性		
			评分均值/分	评分标准差/分	CV
巴曲酶	中	强推荐	4.867	0.352	0.072
矛头蝮蛇血凝酶	中	强推荐	4.667	0.488	0.105
尖吻蝮蛇血凝酶	中	强推荐	4.667	0.488	0.105
蛇毒血凝酶	中	强推荐	4.667	0.488	0.105
白眉蛇毒血凝酶	中	强推荐	4.667	0.488	0.105
阿替普酶	中	强推荐	4.800	0.414	0.086
替加环素	中	强推荐	4.467	0.516	0.116
托珠单抗	中	强推荐	4.200	0.676	0.161
丙戊酸钠	中	弱推荐	3.733	0.799	0.214
门冬酰胺酶	中	强推荐	4.200	0.775	0.184
培门冬酶	低	弱推荐	4.000	0.845	0.211

表3 药源性低纤维蛋白原血症防治策略的重要性、可行性评分及CV

防治策略	证据等级	推荐强度	重要性			可行性		
			评分均值/分	评分标准差/分	CV	评分均值/分	评分标准差/分	CV
策略1:使用可能引起药源性低纤维蛋白原血症的药物前,应评估患者的基线FIB水平及出血风险;对于高风险患者,考虑使用替代药物	中	强推荐	4.800	0.414	0.086	4.733	0.594	0.125
策略2:对于高风险人群(如高龄、肝肾功能异常、用药疗程较长、累积剂量较大、低蛋白血症人群等),在使用可能引起药源性低纤维蛋白原血症的药物期间应定期监测FIB水平。对于干扰FIB合成的药物(替加环素、托珠单抗、丙戊酸钠、门冬酰胺酶、培门冬酶),建议每3~5 d监测FIB浓度;对于直接消耗FIB的药物(巴曲酶、矛头蝮蛇血凝酶、尖吻蝮蛇血凝酶、蝮蛇血凝酶、白眉蛇毒血凝酶、阿替普酶),建议每次用药前监测FIB浓度	中	强推荐	5.000	0	0	5.000	0	0
策略3:当FIB浓度显著降低(如<1.0 g/L)或出现出血症状时,若不能排除药物影响,应立即停用可疑药物或减少可疑药物剂量并及时处理	高	强推荐	4.800	0.561	0.117	4.400	0.737	0.167
策略4:FIB替代治疗首选FIB浓缩物,其次为冷沉淀;若无法获得FIB浓缩物和冷沉淀,可输注新鲜冰冻血浆。目标FIB浓度最好≥1.5 g/L	中	弱推荐	4.267	0.799	0.187	4.333	0.488	0.113
策略5:围术期及加强监护病房患者使用药源性低纤维蛋白原血症高风险药品时,若FIB浓度<1.5 g/L且无替代治疗药物,建议补充FIB使其维持在1.5~4.0 g/L	高	强推荐	4.800	0.414	0.086	4.400	0.737	0.167

3 讨论

3.1 药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录及防治策略的建立

本研究系统整合了国内外循证证据,将ADR自发报告数据库与真实世界研究中共同提及的怀疑药品纳入药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录,并附列相关风险因素、证据等级及推荐强度,为专家评议提供了依据。经过第一轮函询,头孢哌酮舒巴坦、美罗培南、利奈唑胺、依拉环素、甲泼尼龙、泼尼松龙、地塞米松及泼尼松的重要性评分均值均小于3.5分和/或CV大于0.3,予以剔除;5条防治策略的重要性及可行性评分均值均大于3.5分,且CV均小于0.3,全部保留。专家共提出28条修改及增补意见,其中针对药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录,专家建议进一步明确原发疾病、联合用药、同类型其他药物(如其他四环素类药物)以及其他相关血液系统ADR(如利奈唑胺引起的血小板减少)与低纤维蛋白原血症的相关性。本研究对专家建议进行了循证评价并将循证结论补充至高风险药品纳入依据中。

针对药源性低纤维蛋白原血症的防治策略,专家建议细化“定期监测”的具体时间以便操作;明确无替代药物时,如何权衡治疗获益与ADR风险;评估FIB替代治疗药物的可及性,并制定避免过度补充的指导原则。本课题组结合循证证据对防治措施进行修改、完善,随后开展第二轮函询。

经过两轮论证与修订,最终形成了涵盖11种高风险药品及5条防治策略的共识性目录与策略。

3.2 药源性低纤维蛋白原血症发生机制

在被纳入药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录的药品中,托珠单抗及替加环素导致低纤维蛋白原血症的分子机制相对明确。研究发现,炎症因子——白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)能够上调FIB基因表达^[14]。

托珠单抗作为IL-6受体抑制剂,可通过阻断IL-6信号通路抑制FIB合成^[15],而替加环素对IL-6信号通路的影响尚不明确^[16]。FIB主要由肝细胞合成,因此在严重肝病(如肝硬化、重症肝炎)患者中,其合成功能受损常导致FIB浓度下降。近年来,替加环素相关肝毒性的报道逐渐增多^[17-18]。体外实验证实,替加环素能够直接损伤肝细胞合成功能^[19]。然而,由于纳入样本量有限,现有回顾性研究并未发现替加环素相关低纤维蛋白原血症与肝功能损伤直接相关^[20]。对于高龄及肝肾功能不全患者,其药物代谢能力下降,毒性风险相应增加,若无替代治疗方案,在使用高风险药品期间应密切监测FIB浓度。

3.3 药源性低纤维蛋白原血症防治策略

药源性低纤维蛋白原血症尚无特异性的治疗方法,主要防治策略包括停用可疑药品和补充FIB替代药物^[21-23]。FIB浓缩物因其有标准化的FIB浓度并经过病毒灭活,可实现快速给药,推荐将其作为药源性低纤维蛋白原血症治疗的首选方案。相比之下,冷沉淀中FIB含量低于FIB浓缩物,且需血型匹配后方可使用;新鲜冰冻血浆中FIB含量更低,大量输注可能增加输血相关肺损伤及病毒传播风险。现有研究表明,FIB浓缩物治疗能够显著提升严重低纤维蛋白原血症患者,包括大出血患者的血浆FIB浓度并改善其凝血功能,进而提高患者短期生存率^[24-25]。然而,对于替加环素相关低纤维蛋白原血症加强监护病房患者,FIB浓缩物治疗的临床疗效有限,仅有22.7%的患者血浆FIB恢复至正常浓度,并且恢复时间与停药后是否使用替代治疗及使用何种替代治疗方案均无明确关联^[26]。因此,应对药源性低纤维蛋白原血症的核心是预防与早期治疗。在使用低纤维蛋白原血症高风险药品前,应仔细评估患者状况,一旦发生药源性低纤维蛋白原血症,尤其是对于重症患者,及时停用可疑药物比给予替代治疗更为关键。参考意

大利成人血液病工作组LAL1913临床试验建议,当FIB浓度显著降低($<1.0\text{ g/L}$)或出现出血症状时,若不能排除药物影响,应立即停用可疑药物或减少可疑药物剂量并及时处理^[27]。对于出血风险较高的患者,在使用高风险药品期间应将FIB浓度维持在 $1.5\sim 4.0\text{ g/L}$,并加强监测^[28]。

监测频率因药而异:对于可能干扰FIB合成的药物(如替加环素、托珠单抗),其相关低纤维蛋白原血症可在用药后数天($3\sim 7\text{ d}$)至数月($3\sim 9$ 个月)内发生,考虑到FIB半衰期为 3.74 d ^[29],建议监测时间为每 $3\sim 5\text{ d}$;对于直接消耗FIB的高风险药品(如阿替普酶、巴曲酶、蛇毒血凝酶),因其起效迅速,低纤维蛋白原血症最快可在用药后 2 h 至 3 d 内发生,故建议每次用药前监测FIB浓度。

此外,血药浓度与低纤维蛋白原血症的发生同样具有相关性。研究发现,24 h药时曲线下面积(area under the concentration-time curve over a 24 h period, $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$) $\geq 17.03\text{ mg}\cdot\text{h/L}$ 是预测加强监护病房患者发生替加环素相关低纤维蛋白原血症的最佳指标^[29]。但由于监测替加环素 $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ 在临床实践中可行性较低,本课题组未将其纳入防治策略建议中。

3.4 研究局限性

本研究存在以下局限性:(1)药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录及防治策略的拟定主要基于国内外ADR自发报告数据库、病例报道及回顾性病例对照研究。然而,ADR自发报告系统可能存在漏报、选择性报告及数据不完整等问题;回顾性研究多为单中心研究且样本量有限,研究对象多来源于特定医疗机构或区域,在种族、基础疾病及用药模式上可能存在选择性偏倚。(2)高风险药品及防治策略的评分依赖于专家对指标的熟悉程度与临床经验,然而不同专家在学科背景、实践经历及地域分布上存在差异。尽管本课题组已采用结构化流程规避偏倚风险,但评价结果仍可能受主观因素影响^[30]。这些局限性可能对药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录完整性、防治策略普适性产生一定影响。未来需通过前瞻性、多中心、大样本的真实世界数据对该目录进行验证与更新。

4 结语

本研究基于德尔菲法初步建立了药源性低纤维蛋白原血症高风险药品目录及防治策略,有助于识别高风险患者、预防和处理出血事件,提升临床对该疾病的认知与警惕性,从而降低其发生率,促进安全用药。

参考文献

- [1] TIEDE A, ZIEGER B, LISMAN T. Acquired bleeding disorders[J]. Haemophilia, 2021, 27(S3):5-13.
- [2] ZHANG Q, WANG J E, LIU H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6):1434-1441.
- [3] MA W M, ZHAO T, YU L H, et al. Incidence, clinical features, and risk factors of hemocoagulase-induced hypofibrinogenemia: a retrospective real-world study[J]. Medicine, 2024, 103(15):e37773.
- [4] AN Q, MA R L, YUAN D W, et al. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia[J]. Clin Rheumatol, 2024, 43(5):1491-1501.
- [5] HUANG X Y, MORETON F C, KALLADKA D, et al. Coagulation and fibrinolytic activity of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2015, 46(12):3543-3546.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 蔡乐,张慕雪,文笑,等.住院患者药源性低纤维蛋白原血症主动监测研究[J].临床药物治疗杂志,2025,23(9):64-70.
- [9] 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獻分析[J].中国药房,2025,36(13):1648-1654.
- [10] MA C Q, REN X L, PANG N, et al. Incidence, characteristics, and risk factors of hypofibrinogenemia induced by generic tigecycline: a retrospective study[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(3):2717-2727.
- [11] 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.
- [12] 董慧秋,汤少梁.集采常态化背景下仿制药质量安全应急管理评估指标体系构建[J].中国药房,2024,35(13):1545-1551.
- [13] 吴玥,沈秉正,张帆,等.直接口服抗凝药用于肿瘤相关静脉血栓预防的临床综合评价体系研究[J].中国药房,

- 2025,36(11):1384-1388.
- [14] KATTULA S, BYRNES J R, WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): e13-e21.
- [15] 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.
- [16] SALVATORE C M, TECHASAENSIRI C, TAGLIABUE C, et al. Tigecycline therapy significantly reduces the concentrations of inflammatory pulmonary cytokines and chemokines in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(4):1546-1551.
- [17] SHI X P, ZUO C C, YU L L, et al. Real-world data of tigecycline-associated drug-induced liver injury among patients in China: a 3-year retrospective study as assessed by the updated RUCAM[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761167.
- [18] JIANG T T, HUANG X H, LIU Q H, et al. Risk factors for tigecycline-associated hepatotoxicity in patients in the intensive care units of 2 tertiary hospitals: a retrospective study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(11):1426-1434.
- [19] BRANDTNER A, BACHLER M, FRIES D, et al. Tigecycline interferes with fibrinogen polymerization independent of peripheral interactions with the coagulation system [J]. *Antibiotics*, 2020, 9(2):84.
- [20] ZHANG Q, ZHOU S M, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3):1650-1655.
- [21] WU X Q, ZHAO P, DONG L, et al. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. *Medicine*, 2017, 96(49):e9124.
- [22] KARAKAYALI B, ONSAL OZTURK D, YAZAR A S, et al. Hypofibrinogenemia and intra-articular hemorrhage due to valproic acid[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(12):1358-1359.
- [23] FRANCHINI M, LIPPI G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature[J]. *Blood Transfus*, 2012, 10(1):23-27.
- [24] DANÉS A F, CUENCA L G, BUENO S R, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding[J]. *Vox Sang*, 2008, 94(3):221-226.
- [25] FENGER-ERIKSEN C, LINDBERG-LARSEN M, CHRISTENSEN A Q, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101(6):769-773.
- [26] 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.
- [27] BUZZATTI E, FORGHIERI F, PATERNO G, et al. In BCR-ABL1 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia, steroid therapy induces hypofibrinogenemia[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7):1776.
- [28] LEE J K, YOON C S, NA Y O, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with acquired hypofibrinogenemia in patients administered hemocoagulase batroxobin for hemoptysis[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(1):65-76.
- [29] LI M X, HE J, DONG G Q, et al. Serum concentration threshold and risk factors of tigecycline-induced hypofibrinogenemia in critically ill patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(1):200-208.
- [30] 段蓉, 李正翔. 基于德尔菲法和层次分析法构建《药品临床综合评价主题遴选指南》研究问题及主题遴选评估指标体系[J]. *中国药房*, 2025, 36(7):789-793.

(收稿日期:2025-11-07 修回日期:2026-03-09)

(编辑:林 静)