

16例儿童先天性纤维蛋白原病的临床表型和基因型分析

王敏 陈天平 江傲霜 赵颖慧 朱成琳 韦楠 金玉婷 屈丽君

(安徽省儿童医院血液肿瘤科, 安徽合肥 230022)

[摘要] **目的** 分析先天性纤维蛋白原病 (congenital fibrinogen disorder, CFD) 患儿临床表型和基因型的特征。**方法** 回顾性分析16例CFD患儿的临床资料。聚合酶链反应技术扩增 *FGA*、*FGB*、*FGG* 基因全部外显子及侧翼序列并进行测序, 分析变异特征。**结果** 16例患儿, 男9例 (56%), 女7例 (44%), 中位就诊年龄4岁。9例 (56%) 患儿因出血事件就诊, 7例 (44%) 因术前检查发现。出血事件患儿的纤维蛋白原活性水平低于无出血事件患儿 ($P<0.05$)。12例患儿完成基因检测, 共检出12种变异, 其中有4个新位点变异, 分别为 *FGA* 基因 c.80T>C 和 c.1368delC、*FGG* 基因 c.1007T>A 和 c.1053C>A。2例遗传性无纤维蛋白原血症均为 *FGA* 基因无效变异引起, 有较重的出血症状。7例遗传性异常纤维蛋白原血症主要由 *FGG* 和 *FGA* 基因杂合错义变异引起, 临床表型从无症状至不同程度出血。**结论** CFD 患儿临床表现具有异质性, 患儿出血的严重程度与纤维蛋白原活性水平有关, 但临床表型与基因型之间的相关性较弱。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 840-844]

[关键词] 先天性纤维蛋白原病; *FGA* 基因; *FGB* 基因; *FGG* 基因; 儿童

Clinical phenotypes and genotypes of congenital fibrinogen disorder: an analysis of 16 children

WANG Min, CHEN Tian-Ping, JIANG Ao-Shuang, ZHAO Ying-Hui, ZHU Cheng-Lin, WEI Nan, JIN Yu-Ting, QU Li-Jun.
Department of Hematology and Oncology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230022, China (Qu L-J, Email: qulijun12345@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical phenotypes and genotypes of children with congenital fibrinogen disorder (CFD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 16 children with CFD. Polymerase chain reaction was used to amplify all exons and flanking sequences of the *FGA*, *FGB*, and *FGG* genes, and sequencing was performed to analyze mutation characteristics. **Results** Among the 16 children, there were 9 boys (56%) and 7 girls (44%), with a median age of 4 years at the time of attending the hospital. Among these children, 9 (56%) attended the hospital due to bleeding events, and 7 (44%) were diagnosed based on preoperative examination. The children with bleeding events had a significantly lower fibrinogen activity than those without bleeding events ($P<0.05$). Genetic testing was conducted on 12 children and revealed a total of 12 mutations, among which there were 4 novel mutations, i.e., c.80T>C and c.1368delC in the *FGA* gene and c.1007T>A and C.1053C>A in the *FGG* gene. There were 2 cases of congenital afibrinogenemia caused by null mutations of the *FGA* gene, with relatively severe bleeding symptoms. There were 7 cases of congenital dysfibrinogenemia mainly caused by heterozygous missense mutations of the *FGG* and *FGA* genes, and their clinical phenotypes ranged from asymptomatic phenotype to varying degrees of bleeding. **Conclusions** The clinical phenotypes of children with CFD are heterogeneous, and the severity of bleeding is associated with the level of fibrinogen activity, but there is a weak association between clinical phenotype and genotype.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 840-844]

Key words: Congenital fibrinogen disorder; *FGA* gene; *FGB* gene; *FGG* gene; Child

[收稿日期] 2024-03-18; [接受日期] 2024-07-04

[基金项目] 安徽省自然科学基金 (2108085MH268)。

[作者简介] 王敏, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 屈丽君, 女, 主任医师。Email: qulijun12345@qq.com。

先天性纤维蛋白原病 (congenital fibrinogen disorder, CFD) 是由于编码纤维蛋白原 (fibrinogen, Fg) 三条多肽链的 *FGA*、*FGB*、*FGG* 基因缺陷, 导致 Fg 含量或/和功能异常的一组罕见凝血异常性疾病, 常染色体隐性遗传 CFD 发病率约百万分之一^[1]。根据血浆 Fg 活性 (Fg : C) 和抗原 (Fg : Ag) 水平, CFD 可分为 I 型 (Fg 含量异常) 和 II 型疾病 (Fg 功能异常)。前者包括遗传性无纤维蛋白原血症 (congenital afibrinogenemia, CAF) 和遗传性低纤维蛋白原血症 (congenital hypofibrinogenemia, CHF), 后者包括遗传性异常纤维蛋白原血症 (congenital dysfibrinogenemia, CDF) 和遗传性低异常纤维蛋白原血症。CFD 的临床表现具有异质性, 部分患儿无症状, 部分患儿表现为严重出血或/和血栓^[2]。CFD 临床表型和基因型之间的关系尚不清楚。本研究对安徽省儿童医院收治的 16 例 CFD 患儿进行回顾性分析, 总结其临床表型和基因型的特点, 初步探讨两者之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2014 年 5 月—2023 年 8 月就诊于安徽省儿童医院的 16 例 CFD 患儿, 均符合 CFD 的诊断标准^[3-4]。排除标准: (1) 肝脏疾病患儿; (2) 肿瘤患儿; (3) 发热及感染性疾病患儿; (4) 药物导致 Fg 减少者; (5) 其他获得性疾病导致 Fg 减少者。所有患儿家长均签署知情同意书, 并通过我院伦理委员会批准 (伦理审批号: EYLL-2022-011)。

1.2 资料收集

通过病历系统收集患儿的临床资料, 包括基本信息、病史、家族史、体格检查、实验室检查和基因检测结果等。

1.3 CFD 的分型诊断

根据分型诊断标准^[3-4], 患儿凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT) 明显延长或无法测出, Fg : C 和 Fg : Ag 浓度 <0.1 g/L, 诊断为 CAF; Fg : C 和 Fg : Ag 浓度均减低 (<1.8 g/L), Fg : C/Fg : Ag >0.7 , 诊断为 CHF; Fg : C 浓度减低, 而 Fg : Ag 浓

度正常, Fg : C/Fg : Ag 比值 <0.7 , 诊断为 CDF; Fg : C 和 Fg : Ag 浓度均减低, Fg : C/Fg : Ag <0.7 , 诊断为遗传性低异常纤维蛋白原血症。

1.4 基因检测

抽取患儿外周血 3 mL 置于 EDTA 抗凝管保存, 使用厦门恺硕生物科技有限公司的全自动核酸纯化仪, 提取外周血基因组 DNA。参照 NCBI 基因库收录的 *FGA* (NM_021871.4)、*FGB* (NM_005141.5)、*FGG* (NM_021870.3) 基因序列设计引物。利用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法进行扩增, PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性 30 s, 56℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 扩增 30 个循环, 最后 72℃ 补充延伸 10 min。PCR 的体系均为 25 μ L。将 PCR 产物纯化, 采用末端标记双脱氧法进行正向和/或反向测序 (美国 ABI3500XL 测序仪), 使用 Mutation Surveyor 软件进行序列分析和比对。同时排除基因多态性。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学处理。计数资料以例数和百分比 (%) 表示。非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (P_{25} , P_{75})] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与临床特征

16 例患儿中, 男 9 例 (56%), 女 7 例 (44%), 中位就诊年龄 4 岁 (范围: 35 d 至 9 岁)。CAF 3 例 (19%), CHF 5 例 (31%), CDF 8 例 (50%)。9 例 (56%) 患儿因出血事件就诊; 7 例 (44%) 无症状, 均因术前检查发现。3 例 CAF 患儿均发生了较严重的出血事件, 分别为颅内出血、口腔出血和出生时脐带渗血。5 例 CHF 患儿中, 2 例有出血症状, 分别为鼻出血和血尿; 3 例无症状。8 例 CDF 患儿中, 4 例有出血症状, 分别为皮肤瘀斑、鼻出血、头皮血肿和外伤后肌肉血肿; 4 例无症状。16 例 (100%) 患儿均未发生血栓事件。出血事件患儿 Fg : C 浓度 (其中 CAF 患儿以最高值 0.1 g/L 统计) 较无出血事件组减低 [0.35 (0.10 , 0.74) g/L vs 0.89 (0.73 , 1.00) g/L, $Z = -2.183$, $P = 0.031$]。一般资料和临床特征见表 1。

表 1 CFD 患儿的临床特征

患儿	性别	就诊年龄	出血事件	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	Fg : C (g/L)	Fg : Ag (g/L)	Fg : C/Fg : Ag	临床表型
1	女	3 岁	颅内出血	>120.0	>180.0	>180.0	<0.10	<0.10	—	CAF
2	男	1 岁 2 个月	口腔渗血、脐带渗血	>120.0	>240.0	>160.0	<0.10	<0.10	—	CAF
3	男	1 岁 8 个月	颅内出血、脐带渗血	>170.0	>170.0	>160.0	<0.10	<0.10	—	CAF
4	男	5 岁	鼻出血	12.8	31.0	30.6	0.50	0.60	0.83	CHF
5	女	5 岁	无	12.5	29.6	23.7	0.89	1.10	0.81	CHF
6	男	6 个月	血尿	13.8	45.3	25.4	0.96	1.22	0.78	CHF
7	男	1 岁 6 个月	无	10.3	29.6	18.0	1.00	1.05	0.95	CHF
8	女	1 岁 2 个月	无	12.5	27.9	23.5	0.75	1.02	0.73	CHF
9	女	5 岁	无	11.4	25.5	26.5	0.73	2.30	0.32	CDF
10	女	8 岁	肌肉血肿	13.0	25.1	29.4	0.53	2.10	0.25	CDF
11	男	1 岁 9 个月	鼻出血	11.8	29.4	25.8	1.00	2.60	0.38	CDF
12	女	1 个月 5 d	头皮血肿	12.9	28.2	29.9	0.26	2.4	0.11	CDF
13	男	5 岁	无	15.8	31.4	23.9	0.91	2.30	0.40	CDF
14	男	9 岁	无	12.2	26.7	19.7	1.00	2.00	0.50	CDF
15	男	9 岁	无	14.8	29.6	24.3	0.71	2.50	0.28	CDF
16	女	5 岁	皮肤瘀斑	13.3	30.1	22.4	0.35	1.96	0.18	CDF

注：[PT] 凝血酶原时间，参考值：10~14 s；[APTT] 活化部分凝血活酶时间，参考值：23~40 s；[TT] 凝血酶时间，参考值：14~21 s；[Fg : C] 纤维蛋白原活性，参考值：1.8~4.0 g/L；[Fg : Ag] 纤维蛋白原抗原，参考值：1.8~4.0 g/L；[CAF] 遗传性无纤维蛋白原血症；[CHF] 遗传性低纤维蛋白原血症；[CDF] 遗传性异常纤维蛋白原血症。—示比值因低于检测限而数据缺失。

2.2 基因检测结果

12 例患儿完成基因检测，*FGA* 基因变异 4 例 (33%)，*FGB* 基因变异 2 例 (17%)，*FGG* 基因变异 6 例 (50%)。纯合变异 2 例 (17%)，复合杂合变异 1 例 (8%)，杂合变异 9 例 (75%)。共检出 12 个不同变异，其中 *FGA* 基因 c.80T>C 和 c.1368delC、*FGG* 基因 c.1007T>A 和 c.1053C>A 4 个变异为国内外首次报道。12 个变异中，错义变异 8 个，缺失变异 2 个，无义变异和内含子变异各 1 个。发生在 *FGA* 基因外显子 2 和 *FGG* 基因外显子 8 的变异有 9 个 (75%)，*FGG* Arg301His 变异有 2 例 (17%)，*FGG* Arg301Cys 变异有 1 例 (8%)。12 个变异根据

美国医学遗传学与基因组学学会于 2015 年发布的遗传变异分类标准^[5]进行分类，均为致病或可能致病。见表 2。

2.3 临床表型与基因型的关系

12 例基因变异患儿的临床表型见表 2。2 例 CAF 均由 *FGA* 基因纯合无效变异（无义变异和移码变异）引起，均有较重的出血症状。3 例 CHF 中，*FGG* 基因变异 2 例和 *FGB* 基因变异 1 例，临床表现从无症状至轻微鼻出血。7 例 CDF 中，*FGG* 基因变异 4 例，*FGA* 基因变异 2 例和 *FGB* 基因变异 1 例，均为杂合错义变异，临床表现从无症状至不同程度出血。

表 2 CFD 患儿的基因型和临床表型

患儿	基因	核苷酸改变	氨基酸改变	变异位置	变异类型	来源	ACMG 致病性	出血事件	临床表型
1	<i>FGA</i>	c.1368delC [#]	p.Thr457Argfs*27	外显子 5	纯合移码变异	父亲和母亲	致病	颅内出血	CAF
2	<i>FGA</i>	c.448C>T	p.Gln150X	外显子 4	纯合无义变异	父亲和母亲	致病	口腔渗血、脐带渗血	CAF
4	<i>FGG</i>	c.902G>A	p.Arg301His	外显子 8	复合杂合错义变异	未检测	致病	鼻出血	CHF
		c.1129+66_1129+—69delAATA	—	内含子 8	复合杂合缺失变异	未检测	可能致病		
5	<i>FGB</i>	c.719-1G>C	—	内含子 5	杂合内含子变异	父亲	致病	无	CHF
7	<i>FGG</i>	c.1099G>A	p.Ala367Thr	外显子 8	杂合错义变异	未检测	致病	无	CHF
9	<i>FGG</i>	c.902G>A	p.Arg301His	外显子 8	杂合错义变异	新发	致病	无	CDF
10	<i>FGG</i>	c.901C>T	p.Arg301Cys	外显子 8	杂合错义变异	新发	致病	肌肉血肿	CDF
11	<i>FGB</i>	c.130C>T	p.Arg44Cys	外显子 2	杂合错义变异	未检测	致病	鼻出血	CDF
12	<i>FGA</i>	c.130C>T	p.Arg35Cys	外显子 2	杂合错义变异	父亲	致病	头皮血肿	CDF

续表 2

患儿	基因	核苷酸改变	氨基酸改变	变异位置	变异类型	来源	ACMG 致病性	出血事件	临床表型
13	<i>FGA</i>	c.80T>C [#]	p.Phe27Ser	外显子 2	杂合错义变异	新发	致病	无	CDF
14	<i>FGG</i>	c.1007T>A [#]	p.Met336Lys	外显子 8	杂合错义变异	父亲	致病	无	CDF
16	<i>FGG</i>	c.1053C>A [#]	p.Asn351Lys	外显子 8	杂合错义变异	父亲	致病	皮肤瘀斑	CDF

注：#示首次报道的新变异；-示无氨基酸改变。[ACMG] 美国医学遗传学与基因组学学会；[CAF] 遗传性无纤维蛋白原血症；[CHF] 遗传性低纤维蛋白原血症；[CDF] 遗传性异常纤维蛋白原血症。

3 讨论

CFD 是一组罕见的临床表型多样的遗传性凝血功能异常性疾病。部分患儿表现为无症状，部分表现为出血或/和血栓，还有少数表现为肾淀粉样变性^[6]和肝纤维蛋白原贮积症^[7]。本研究 16 例患儿中，56% 的患儿有出血症状，44% 无任何症状，未发现血栓患儿。与黄丽颖等^[8]报道基本相似。国外研究显示，55.6% 的患者有出血症状，37% 无症状，7.4% 有血栓形成^[9]。本研究中血栓发生率要低于成人 CFD 患者，可能与本研究患儿年龄小、样本量少、基因多态性，以及血栓形成的危险因素如吸烟、高血压、肥胖等主要发生在成人有关^[10-11]。本研究中出血的严重程度也呈较大差异。3 例 CAF 均有出血症状，其中 2 例患儿有严重颅内出血。而 5 例 CHF 和 8 例 CDF 患儿超过半数无症状。既往研究也显示，CAF 患者大多数会发生出血症状，60%~85% 出生时有脐带渗血，约 20% 发生脑出血^[12]。CFD 患儿出血的严重程度与 Fg：C 浓度具有一定相关性。本研究中，有出血症状组患儿的 Fg：C 浓度要低于无出血症状组患儿，与既往报道结果^[8, 13]基本一致。

截至 2023 年 6 月，人类纤维蛋白原数据库 (<https://site.geht.org/>) 中已收录 *FGA* 基因变异约 500 种，*FGG* 基因变异约 350 种，*FGB* 基因变异约 200 种，且主要集中在 *FGA* 基因外显子 2 和 *FGG* 基因外显子 8 上。Casini 等^[14]在一项 CFD 基因流行病学研究中发现，*FGA* 基因和 *FGG* 基因变异占 89.0%，且 *FGA* 基因外显子 2 和 *FGG* 基因外显子 8 的变异占 83.9%，热点变异为 *FGA* 基因 c.510+1G>T、*FGA* 基因 Arg35His (Cys) 和 *FGG* 基因 Arg301His (Cys)。本研究结果也与以上报道^[14]基本相符，12 例患儿 *FGA* 和 *FGG* 基因变异占 83%，发生在 *FGA* 基因外显子 2 和 *FGG* 基因外显子 8 的变异占 75%，3 例 *FGG* 基因 Arg301His (Cys) 和 1 例 *FGA* 基因 Arg35His 均为已报道的突变热点。但国

外热点变异 *FGA* 基因 c.510+1G>T 在本研究中未检出，提示不同种族热点变异存在差异。

目前 CFD 临床表型和基因型之间的关系尚不清楚^[15]。黄丽颖等^[8]报道 CAF 以 *FGA* 基因无义变异和移码变异为主 (71.4%)，CHF 以 *FGB* 和 *FGG* 基因变异为主 (85.7%)，CDF 以 *FGG* 和 *FGA* 基因变异为主 (94.7%)。Casini 等^[14]研究显示，CAF 基因变异主要为 *FGA* (85.0%)，且 98.6% 的变异以无义变异出现；CHF 主要为 *FGB* 和 *FGG* 基因变异 (72.9%)，其中杂合变异占 90.9%；CDF 几乎由 *FGG* 和 *FGA* 基因杂合错义变异引起 (99.3%)。本研究也发现，2 例 CAF 均由 *FGA* 基因无义变异和移码变异引起，3 例 CHF 由 *FGB* 和 *FGG* 基因杂合变异引起，6 例 CDF 主要由 *FGG* 和 *FGA* 基因杂合错义变异引起。由此可见，CAF 的基因型以 *FGA* 基因纯合无效变异为主，CHF 的基因型以 *FGB* 和 *FGG* 基因杂合变异为主，CDF 的基因型以 *FGG* 和 *FGA* 基因杂合错义变异为主。但是 *FGA*、*FGB* 和 *FGG* 基因变异既可导致 I 型缺陷病，也可导致 II 型缺陷病。此外，少数基因型与临床表型存在明确的对应关系，例如 A α 链 517-555 区域的一些突变可引起肾淀粉样变性^[16]， γ Gly284Arg、 γ Thr314Pro、 γ Asp316Asn、 γ His340Asp、 γ Gly366Ser 变异可导致肝纤维蛋白原贮积症^[17]，A α Arg458Cys、A α Ser551Cys、A α Arg573Cys 变异与血栓形成相关^[18]。

本研究发现 4 个新变异位点：*FGA* 基因 c.80T>C(p.Phe27Ser)杂合变异，携带该变异的例 13 患儿为 CDF，临床无症状。*FGA* 基因 c.1368delC(p.Thr457Argfs*27)纯合变异的例 1 患儿为 CAF，临床有颅内出血。*FGG* 基因 c.1007T>A(p.Met336Lys)杂合变异的例 14 和 *FGG* 基因 c.1053C>A(p.Asn351Lys)杂合变异的例 16 患儿均为 CDF，前者临床无症状，后者有皮肤瘀斑。4 个新变异位点的发现拓展了人类纤维蛋白原基因数据库，可为 CFD 患者的诊断及分型提供依据。

综上所述,CFD 患儿临床表现具有异质性,患儿出血严重程度与 Fg : C 浓度具有相关性,临床表型与基因型之间呈弱相关。同时,本研究也存在局限性和不足之处,如样本量小,纳入对象均为儿童,缺少基因功能学实验等,未来还需更大样本、更多人群数据来进一步验证。

志谢:感谢康圣环球基因技术有限公司李翰鹏博士在文章基因分析方面给予的帮助!

作者贡献声明:王敏负责研究设计及实施、论文撰写、经费支持;江傲霜、赵颖慧、朱成琳、韦楠、金玉婷负责数据采集、整理、统计分析;陈天平、屈丽君负责研究设计及指导、论文修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组. 罕见遗传性出血性疾病诊断与治疗中国专家共识(2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(2): 89-96. PMID: 33858037. PMCID: PMC8071661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.001.
- [2] Casini A, Moerloose P, Neerman-Arbez M. One hundred years of congenital fibrinogen disorders[J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48(8): 880-888. PMID: 36055263. DOI: 10.1055/s-0042-1756187.
- [3] 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. PMID: 30076675. DOI: 10.1111/jth.14216.
- [4] 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. PMID: 27019463. DOI: 10.1055/s-0036-1571340.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [6] Li ZY, Wang S, Li DY, et al. Fibrinogen A alpha-chain amyloidosis in two Chinese patients[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 869409. PMID: 35572989. PMCID: PMC9096909. DOI: 10.3389/fmed.2022.869409.
- [7] 尹自长,陈莲,王文献,等. 肝纤维蛋白原贮积症 2 例临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(12): 1275-1277. PMID: 38058048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230727-00034.
- [8] 黄丽颖,张冬雷,付荣凤,等. 146 例先天性纤维蛋白原病的基因突变谱及纤维蛋白原输注药代动力学分析[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(7): 555-562. PMID: 34455742. PMCID: PMC8408493. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.07.005.
- [9] Wypasek E, Klukowska A, Zdziarska J, et al. Genetic and clinical characterization of congenital fibrinogen disorders in Polish patients: identification of three novel fibrinogen gamma chain mutations[J]. Thromb Res, 2019, 182: 133-140. PMID: 31479941. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.08.012.
- [10] Brunclikova M, Simurda T, Zolkova J, et al. Heterogeneity of genotype-phenotype in congenital hypofibrinogenemia: a review of case reports associated with bleeding and thrombosis[J]. J Clin Med, 2022, 11(4): 1083. PMID: 35207353. PMCID: PMC8874973. DOI: 10.3390/jcm11041083.
- [11] Sucker C, Geisen C, Schmitt U, et al. Hypofibrinogenemia and miscarriage: report of a first successful pregnancy under fibrinogen substitution and short review of the literature[J]. Arch Clin Cases, 2022, 9(3): 100-103. PMID: 36176499. PMCID: PMC9512129. DOI: 10.22551/2022.36.0903.10211.
- [12] Casini A, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Heterogeneity of congenital afibrinogenemia, from epidemiology to clinical consequences and management[J]. Blood Rev, 2021, 48: 100793. PMID: 33419567. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100793.
- [13] 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. PMID: 22321862. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x.
- [14] Casini A, Blondon M, Tintillier V, et al. Mutational epidemiology of congenital fibrinogen disorders[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(11): 1867-1874. PMID: 30332696. DOI: 10.1055/s-0038-1673685.
- [15] Ramanan R, McFadyen JD, Perkins AC, et al. Congenital fibrinogen disorders: strengthening genotype-phenotype correlations through novel genetic diagnostic tools[J]. Br J Haematol, 2023, 203(3): 355-368. PMID: 37583269. DOI: 10.1111/bjh.19039.
- [16] Chapman J, Dogan A. Fibrinogen alpha amyloidosis: insights from proteomics[J]. Expert Rev Proteomics, 2019, 16(9): 783-793. PMID: 31443619. PMCID: PMC6788741. DOI: 10.1080/14789450.2019.1659137.
- [17] Asselta R, Paraboschi EM, Duga S. Hereditary hypofibrinogenemia with hepatic storage[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7830. PMID: 33105716. PMCID: PMC7659954. DOI: 10.3390/ijms21217830.
- [18] Casini A, de Moerloose P. Can the phenotype of inherited fibrinogen disorders be predicted?[J]. Haemophilia, 2016, 22(5): 667-675. PMID: 27293018. DOI: 10.1111/hae.12967.

(本文编辑:王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)