

静脉血栓栓塞相关危险因素的研究进展

罗臻¹, 郭伟², 王敏³

¹西安医学院临床医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院全科医学, 陕西 西安

³南充市嘉陵区妇幼保健院, 四川 南充

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月23日

摘要

静脉血栓栓塞(VTE)是全球第三大常见死亡原因。不同国家的静脉血栓栓塞的发生率不同。在发生静脉血栓栓塞的患者中, 已经发现了许多危险因素, 但每个危险因素对血栓形成风险的相对贡献, 以及发病机制, 还没有被充分描述。本文拟就脉血栓栓塞不同危险因素的流行率、导致静脉血栓栓塞的潜在分子机制/致病介质以及VTE最常见的危险因素, 包括男性、糖尿病、肥胖、吸烟、纤溶酶原激活剂抑制剂-1、口服避孕药和激素替代、癌症、抗磷脂综合征、冠状病毒2 (SARS-CoV-2)感染、轻伤和骨折、手术、怀孕进行综述。

关键词

静脉血栓栓塞, 危险因素, 高凝, 内皮功能障碍

Progress on the Risk Factors Related to Venous Thromboembolism

Zhen Luo¹, Wei Guo², Min Wang³

¹Clinical Medical College, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²General Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

³Nanchong Jialing District Maternal and Child Health Care Hospital, Nanchong Sichuan

Received: Oct. 23rd, 2023; accepted: Nov. 17th, 2023; published: Nov. 23rd, 2023

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cause of death worldwide. The incidence of VTE varies in different countries. Many risk factors have been identified in patients with VTE,

but the relative contribution of each risk factor to thrombosis risk, as well as the pathogenesis, has not been fully described. This review addresses the prevalence of different risk factors for pulse thromboembolism, potential molecular mechanisms/pathogenic mediators of VTE, and the most common risk factors for VTE, including male sex, diabetes, obesity, smoking, plasminogen activator inhibitor-1, oral contraceptives and hormone replacement, cancer, coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, minor injuries and fractures, surgery, pregnancy, antiphospholipid syndrome.

Keywords

Venous Thromboembolism, Risk Factors, Hypercoagulable, Endothelial Dysfunction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

静脉血栓栓塞(VTE), 包括深静脉血栓形成(Deep vein thrombosis, DVT)和/或肺栓塞(pulmonary embolism, PE), 与全球负担增加相关, 是全球第三大最常见的死亡原因[1]。此前一针对[2]美国普通人群的研究估计, VTE 的发病率为 1.17/1000 人年、DVT 发生率 0.48/1000 人年、PE 发病率 0.69/1000 人年。在过去几十年里, 诊断和治疗管理方面的若干改进使静脉血栓栓塞相关发病率和死亡率直线下降, 从每 100,000 人中 12.8 人下降到 6.5 人, 没有明显的性别差异[3]。由于静脉血栓栓塞在许多情况下是一种可预防的疾病, 对患者进行早期风险分层, 识别高危患者, 可能会导致更有效的治疗策略, 比如通过腓肠肌间断压迫、穿弹性袜物、下肢被动活动等物理措施预防静脉血栓的发生, 对于高危患者除了采取物理措施外, 也可以采取低剂量抗凝药物进行药物预防, 预计每年可节省 5~11 亿欧元[3] [4]。事实上, 尽管有些静脉血栓栓塞事件发生时没有任何明显的主要原因(即所谓的“无诱因”静脉血栓栓塞), 但大多数静脉血栓栓塞具有一个或多个可识别的可能导致或促进静脉血栓栓塞发生的危险因素。然而并不是所有确定的因素都具有相同的 VTE 风险, 根据大型观察性研究的结果, 根据与欧洲呼吸学会(ERS)合作开发的 2019 ESC 急性肺栓塞诊断和管理指南[5], 这些静脉血栓栓塞的危险因素被广泛分为弱风险因素:(定义为优势比 < 2)卧床休息、3 天/长时间旅行、心血管危险因素(糖尿病/动脉高血压/肥胖)、小手术、怀孕/产褥期、静脉曲张, 中等风险因素(定义为优势比 2~9): 关节镜下膝关节手术、自身免疫性疾病(干燥综合征、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、血管炎和系统性硬化)、输血/促红细胞生成剂中心静脉导管/静脉导管和导联、慢性充血性心力衰竭或呼吸衰竭、感染(特别是肺炎、尿路感染和艾滋病毒)、炎症性肠病、癌症(转移性疾病高危)/化疗、麻痹性中风、浅静脉血栓形成、血栓嗜好, 强风险因素(定义为优势比 > 9): 下肢/髌关节或膝关节置换术骨折/脊髓损伤、因心力衰竭或心房颤动/扑动或心肌梗死住院(前 3 个月内)、重大创伤、静脉血栓栓塞、抗磷脂综合征, 不确定风险因素: 血栓性血友病(Leiden 因子 V 或凝血酶原 20210 杂合、PAI-1 突变、蛋白 C 和 S 缺失)、男性、吸烟习惯、肌病[5]。本综述的目的是对常见危险因素对静脉血栓栓塞风险的病理生理机制进行阐述。

2. 静脉血栓栓塞的一般机制

静脉血栓栓塞的特点是几乎所有静脉区都有血栓形成。静脉血栓常见于下肢瓣膜和扩张的鼻窦, 具有富含血小板、红细胞、白细胞和[6]纤维蛋白的层状结构。Virchow 三联征历来是总结静脉血栓栓塞病

理生理学的一种简单方法,包括血流淤滞、高凝、内皮功能障碍和[7]损伤。老化、静脉导管插入、激素治疗/口腔、避孕药、创伤、外科、床上时间延长、长途飞行、糖尿病、肥胖、吸烟、SARS-CoV2 感染、感染/败血症、炎症性疾病、化疗是常见 VTE 危险因素的作用机制。然而,复发性静脉血栓栓塞往往是特发性的,没有明显的危险因素。然而,VTE 的发病机制是复杂的,其他机制包括内皮细胞损伤、巨噬细胞、红细胞和血小板(PLTs)已被研究。静脉血栓栓塞的发生与局部/全身炎症和血液低氧血症引起的静脉内皮损伤有关。事实上,未受损且完整的静脉血管表达了血栓调节素、内皮蛋白 C 受体、组织因子(TF)通路抑制剂和肝素样蛋白多糖,这些都能解释抗凝作用[8]和外核苷酶 CD39/ntpasee1、一氧化氮(NO)、前列环素等参与内皮功能、血管舒张和抑制 PLTs 聚集[8]。然而,内皮细胞损伤导致上述抗凝途径的下调和血栓前蛋白(如组织因子)和粘附分子(如捕获白细胞和 plt 的 p-选择素、e-选择素和 Von Willebrand 因子(vWF))的上调[8]。血栓前分子,如 P-和 E-选择素和 vWF 的表达似乎随着低血流量的增加而增加。随后,PLTs 和白细胞(white blood cells, wbc)结合 vWF 和 P-和 E-选择素, wbc 开始表达 TF,触发凝血级联激活[9]。此外,在白细胞中,多形核中性粒细胞(PMNs)释放中性粒细胞胞外陷阱(网)。它们由细胞外脱氧核糖核酸(DNA)、组蛋白和中性粒细胞抗菌蛋白组成,可作为血栓形成的支架[10],如纤维蛋白原和血管性血友病因子[11]等,诱导血小板黏附和激活并维持血栓的稳定性。多种因素调节 PLT 的活化,如损伤和炎症;事实上,PLTs 表达细胞内和膜内 toll 样受体(TLRs),结合损伤相关分子模式(DAMPs)和病原体相关分子模式(PAMPs),导致 PLTs 激活。PAMPs 和 DAMPs 也可被各种免疫细胞表达的 tlr 识别[12] [13]。免疫细胞结合 PAMPs 和 DAMPs 后产生活性氧(ROS)和氮种(NOS),并产生肿瘤坏死因子 α 、白介素 8 和干扰素等细胞因子[13] [14]。因此,血小板与 vWF 和 wbc 与 p-选择素和 e-选择素的结合,一方面导致了血小板的活化和聚集,另一方面导致了 TF 的释放。特别地,TF 产生的增加导致外部凝血途径的激活,最终形成纤维蛋白,并被红细胞和 plt 包裹,导致富含红细胞的血栓形[8] [9]。

3. 静脉血栓栓塞的危险因素

3.1. 性别

越来越多的证据表明男性是静脉血栓栓塞的一个危险因素。在 Baglin 等人的一项研究中,第一次无诱因事件后的静脉血栓栓塞复发男性为 25.7%,女性为 11.7%,随访 2 年。静脉血栓栓塞的风险因性别和生命阶段而异。育龄妇女静脉血栓栓塞的风险增加,可能是由于暴露于口服避孕药和怀孕。年龄较大时,顺性男性比顺性女性发生静脉血栓栓塞的风险略高[15] [16]。一些额外的风险可能是由于潜在风险因素的流行程度不同,特别是身高[16]。变性人的静脉血栓栓塞风险是复杂的,可能部分反映了性别确认激素治疗和手术过程[16]。

3.2. 吸烟

吸烟已被证实是动脉粥样硬化疾病的危险因素,因为吸烟可能增加凝固性和慢性炎症[17]。然而,评估吸烟和静脉血栓栓塞发生率的数据缺乏说服力。在一项包括经验证的静脉血栓栓塞事件的大型个体参与者数据元分析中,吸烟与诱发静脉血栓栓塞事件相关,而非诱发静脉血栓栓塞事件无关[18]。具体来说,当前吸烟与诱发或非诱发的静脉血栓栓塞事件之间的完全调整危险比分别为 1.36 (95% CI 1.22~1.52) 和 1.08 (95% CI 0.90~1.29) [18] 在其他研究中也发现了类似的发现[18]。吸烟和诱发的静脉血栓栓塞之间的密切联系可能可以用吸烟和许多健康状况之间众所周知的联系来解释癌症、呼吸系统疾病、心肌梗死和中风,可导致住院和/或无法动弹。吸烟和静脉血栓栓塞风险之间的关系似乎是剂量依赖性的。香烟中的尼古丁和其他成瘾物质已被证明会增加 ROS 的百分比,决定一氧化氮(NO)的可用性,并产生炎症和血栓前微环境。一氧化氮相关保护作用的丧失和 ROS 产生的增加了血小板反应性和脂质过氧化[18]。

3.3. 糖尿病

大多数流行病学研究表明糖尿病患者静脉血栓栓塞的风险增加。一项对 803,627,121 名参与者和 10,429,227 名静脉血栓栓塞患者的综合分析显示, 糖尿病与静脉血栓栓塞的高风险相关[19]。此外, 糖尿病患者发生静脉血栓栓塞的临床病程复杂、复发 DVT (14.9% vs. 10.7%)和长期大出血并发症(16.4% vs. 11.7%)。尽管有这些令人信服的证据, 但尚不清楚不良的血糖控制是否会增加静脉血栓栓塞的风险。一项对 2653 名 VTE 患者和 10612 名对照组进行的病例对照研究显示, HbA1c 水平为 7% 的糖尿病女性患者比 HbA1c 水平 6.5%~7.0% [20] 的女性患者发生 VTE 的风险略高。但是也有人们一直在质疑, 与糖尿病相关的静脉血栓栓塞风险增加是否可能是由于混杂物的存在, 如伴随共病, 而不是糖尿病本身[21]。事实上, 伴随心脏代谢障碍可能会导致糖尿病患者的高凝性和内皮功能障碍, 如蛋白 C 水平降低, 组织因子 (TF)、纤维蛋白原和凝血因子 VII、VIII 和 XIII 水平升高[22], 但糖尿病是不是 VTE 的危险因素, 这有待我们进一步探讨。

3.4. 肥胖

肥胖是心血管疾病的一个众所周知的危险因素, 但它被认为是一个微弱的危险因素的 VTE [5]。在包括 6170 名 25~84 岁受试者的 Tromso 研究中, 腹部肥胖是与 VTE 相关的代谢综合征的唯一组成部。肥胖可由于瘦素、脂联素等脂肪细胞因子的活性, 增加凝血活性和炎症反应, 降低纤溶级联反应而引起血栓形成。因此, 瘦素增加了内皮细胞纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1) 的表达, 降低了纤维蛋白溶解和血栓溶解。也有证据表明, 脂肪细胞中 IL-6 和瘦素的释放增加, 它们具有促炎作用, 与肥胖患者机械损伤引起的血瘀相结合, 促进血栓形成。此外, 肥胖患者瘦素水平的升高似乎增加了 PLTs 与纤维蛋白原的粘连和可溶性纤维蛋白原的结合。此外, 瘦素可能促进活性 TF 的产生。脂联素是最具代表性的脂肪相关细胞因子, 其血清水平在肥胖患者中似乎有所降低。脂联素通过调节内皮细胞功能、平滑肌细胞、PLTs 和巨噬细胞, 具有抗炎、抗动脉粥样硬化和抗血栓作用[5]。

3.5. 纤溶酶原激活物抑制物-1

PAI-1 是一种丝氨酸蛋白酶, 通过抑制纤溶激活因子 tPA 和 uPa 在纤溶系统中发挥关键作用。PAI-1 通过这一机制破坏纤溶酶原向纤溶酶的转化, 使纤溶酶原溶解纤维蛋白血凝块。PAI-1 的 4G/4G 纯合基因型是一种功能增益, 与 PAI-1 水平升高相关, PAI-1 水平升高可能破坏纤维蛋白清除, 伴有病理性纤维蛋白沉积, 增加 VTE 的风险[23]。但静脉血栓再发发生率的数据仍然缺乏。

3.6. 口服避孕药和激素替代

联合口服避孕药和激素替代疗法是动脉和静脉血栓形成的危险因素, 后者的发生率较高。据估计, 全世界有数百万女性正在接受这种治疗, 而在进行这种治疗之前通常会对患者的血栓风险进行评估[24]。激素治疗通常由雌激素和孕酮结合而成。联合口服避孕药的使用增加了首次静脉血栓栓塞的风险, RR 为 3.5 (95% CI, 2.9~4.3), 尽管较高的雌激素剂量(>30 mcg 炔雌醇)和非左炔诺孕酮可能会增加风险[25]。激素替代治疗与静脉血栓栓塞的风险较低, 当患者接受非口服激素替代治疗时, 这种风险甚至更低。口服与非口服摄入 VTE 的风险高 1.8 倍[26]。作为中等强度的危险因素, 与非使用者相比, 含雌激素避孕药的复发的 OR 为 0.4 (OR, 95% CI, 0.2~0.8), 表明在复发方面是非常安全的。如前所述, 激素治疗主要通过雌激素剂量和口服与血栓形成风险相关, 尽管其机制尚未完全了解。这种治疗方法已被证明能增加凝血酶的生成 d-二聚体水平的提高和凝血酶的生成(F1 + 2)。此外, 激素治疗对内皮功能也有调节作用[27]。

3.7. 癌症

癌症是癌症相关血栓形成(CAT)的一个强大的危险因素,与非癌症患者相比,VTE 的风险估计增加4~6.5倍[28]。由于患者生存期延长,CAT 的流行率正在增加;事实上,CAT 几乎占全静脉血栓栓塞总发生率的20% [29]。癌症诊断后的前3个月静脉血栓栓塞的风险最高,可能与癌症治疗(手术、化疗或放疗)有关。此外,CAT 在确定这些患者的死亡率和发病率方面起着重要作用;它是仅次于疾病进展的第二大死亡原因。CAT 的发病风险因肿瘤相关因素而异,如肿瘤部位和分期、恶性肿瘤治疗、患者相关因素、生物标志物等。癌症和静脉血栓栓塞之间的联系是基于导致高凝状态的复杂机制[30],由大量炎症细胞因子的释放、肿瘤细胞上的止血蛋白的表达和凝血系统的激活决定[31]。化疗和长期放置CVC 决定了血栓形成的进一步危险因素,破坏内皮表面并释放NETs,促进血栓形成。CAT 的发病风险可能因患者的某些特定特征而增加,如肥胖、年龄(>65岁)、医学合并症和种族。在White 等人的一项研究中,白种人静脉血栓栓塞的发生率明显高于拉美裔和亚裔患者。

3.8. 抗磷脂综合征(APS)

抗磷脂综合征(APS)是一种以血栓和/或产科事件为特征的免疫介导疾病[32]。血栓性黄斑多糖的特点是静脉、动脉或微循环血栓形成[33]。这种疾病是由针对膜负离子磷脂的抗体(主要是抗心磷脂和抗磷脂酰丝氨酸抗体)或其相关血浆蛋白(主要是 β -2糖蛋白I (β 2GPI))或狼疮抗凝剂(LAC)的存在引起的[33]。APS 患者的VTE 通常以下肢DVT 的形式出现[34],但异常部位如肝静脉或脑静脉循环的静脉血栓形成也很常见,而动脉血栓形成一般影响脑动脉循环。在LAC、抗心磷脂和抗- β 2GPI 抗体(三重阳性表型)阳性的无症状受试者中,首次静脉血栓栓塞的风险每年为5.3%。此外,如果不进行抗凝治疗,高达44%的三联阳性APS 患者将在10年随访期间再次发生血栓形成。

3.9. SARS-CoV2 疾病(COVID-19)

自大流行暴发开始以来,在不同设计、大小和质量的几项研究中都报告了SARSCoV-2 感染期间静脉血栓栓塞风险增加,但报告的比率存在高度可变性。这种大的变异性可能与VTE 诊断方案或筛查的差异有关,例如门诊患者与住院患者、非重症监护病房(ICU)或ICU 环境或抗血栓预防的使用。与其他住院患者一样,COVID-19 住院患者有许多常见的静脉血栓栓塞危险因素,但严重的SARS-CoV-2 导致血栓并发症的风险增加,在静脉和动脉系统均有发生[35] [36]。许多研究表明,在COVID-19 患者中,医院相关静脉血栓栓塞的风险从入院时开始,以及出院后的前90天内也存在。这些结果提示,对于COVID-19 高危患者,如有静脉血栓栓塞史、d-二聚体 $> 3 \mu\text{g/mL}$ 、出院前c反应蛋白 $> 10 \text{ mg/dL}$ 等,可以考虑进行出院后抗凝治疗[37] [38]。COVID-19 通过多种机制与有利于静脉血栓栓塞的凝血功能相关。首先,SARSCoV2 与内皮细胞上的血管紧张素转换酶(ACE)-2 受体相互作用,导致血管收缩剂血管紧张素-ii 释放增加,并导致内皮功能障碍。此外,炎症反应主要通过补体激活,提高促炎细胞因子如白介素-6 (IL-6)和IL-17A 的水平,进而激活血小板、组织因子,进而激活凝血级联[39] [40]。此外,最近的研究表明,凝血和纤溶作用通过多种途径发生改变,如抗凝血酶和蛋白C 的降低,PAI-1 的增加[41]。这种高凝[42]和细胞因子风暴导致SARSCoV2 疾病的肺泡血栓形成。

3.10. 轻伤, 手术和骨折

轻伤常常是静脉血栓栓塞的一个未被重视的诱因。由于回顾性研究中的回忆偏倚,且这些轻伤大多不需要医疗护理,因此很难系统地研究轻伤与静脉血栓栓塞之间的关系。在MEGA 研究的分析中[43]结果显示,轻伤会增加静脉血栓栓塞的风险约5倍,严重损伤、腿部损伤和在前四周受伤的患者发生静脉

血栓栓塞的风险更高。与对照组相比,血栓形成的遗传危险因素增加了与轻微损伤相关的静脉血栓栓塞的风险(例如,F5基因VLeiden变异因子的风险增加了50倍,凝血酶原G20210A多态性的风险增加了9倍,静脉血栓栓塞家族史的风险增加了12倍),表明存在超相加性相互作用[43]。手术和骨折是静脉血栓栓塞的危险因素。术后静脉血栓栓塞的风险因手术类型而异,预防术后静脉血栓栓塞的最佳策略尚不清楚。术后VTE的危险因素包括基础危险因素(如高龄、男性)、共病情况(如肥胖、活动性癌症、营养不良)、术后并发症(如肺炎、输血、心肌梗死)。骨折后静脉血栓栓塞的流行病学也反映了研究的患者人群和骨折类型的多样性,且差异很大。一般来说,小腿长骨骨折、创伤相关骨折和手术治疗骨折的风险较高[43]。

3.11. 怀孕

妊娠被认为是静脉血栓栓塞的一个短暂危险因素。与自然怀孕相比,使用辅助生殖技术(ART)的妇女静脉血栓栓塞的风险似乎增加了2~3倍[44]。一些因素,如怀孕期间发生的高血压,似乎与静脉血栓栓塞风险有关。事实上,与那些没有高血压的妇女相比,高血压妇女的VTE风险更高,而先兆子痫妇女的VTE风险最高[45]。怀孕期间发生静脉血栓栓塞风险的机制可能依赖于一些天然抗凝蛋白的生理减少,如蛋白S,其可能减少正常水平的40%~50%。然而,这种降低是否会导致VTE风险的增加仍有待确定。同样,妊娠期抗凝血酶水平可降低20%[46]。

4. 展望与未来

尽管静脉血栓栓塞危险因素的广度使得很难确定谁将发展成静脉血栓栓塞,但未来我们可以通过预防或阻止血栓栓塞危险因素的发展来减少静脉血栓栓塞发生,可以更多地减少血栓相关疾病对我们的社会负担。如何预防或阻止血栓栓塞危险因素的发展是一个值得我们考虑的问题。

参考文献

- [1] Klemen, N.D., Feingold, P.L., Hashimoto, B., Wang, M., Kleyman, S., Brackett, A., Gross, C.P., Pei, K.Y. (2020) Mortality Risk Associated with Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *The Lancet Haematology*, **7**, e583-e593. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30211-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30211-8)
- [2] Stein, P. D., Kayali, F., Olson, R.E. and Milford, C.E. (2004) Pulmonary Thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: Analysis of Data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *The American Journal of Medicine*, **116**, 435-442. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.020>
- [3] Barco, S., Mahmoudpour, S.H., Valerio, L., Klok, F.A., Münzel, T., Middeldorp, S., Ageno, W., Cohen, A.T., Hunt, B. J., Konstantinides, S.V., *et al.* (2020) Trends in Mortality Related to Pulmonary Embolism in the European Region, 2000-2015: Analysis of Vital Registration Data from the WHO Mortality Database. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 277-287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30354-6)
- [4] Barco, S., Woerschling, A.L., Spyropoulos, A.C., Piovella, F. and Mahan, C.E. (2016) European Union-28: An Annualised Cost-of-Illness Model for Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*, **115**, 800-808. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0670>
- [5] Konstantinides, S.V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.J., Harjola, V.P., Huisman, M.V., Humbert, M., Jennings, C.S., Jiménez, D., *et al.* (2020) 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, **41**, 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- [6] Saha, P., Humphries, J., Modarai, B., Mattock, K., Waltham, M., Evans, C.E., Ahmad, A., Patel, A.S., Premaratne, S., Lyons, O.T., *et al.* (2011) Leukocytes and the Natural History of Deep Vein Thrombosis: Current Concepts and Future Directions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 506-512. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.213405>
- [7] Piazza, G. (2015) Beyond Virchow's Triad: Does Cardiovascular Inflammation Explain the Recurrent Nature of Venous Thromboembolism? *Vascular Medicine*, **20**, 102-104. <https://doi.org/10.1177/1358863X14568706>
- [8] Mackman, N. (2012) New Insights into the Mechanisms of Venous Thrombosis. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 2331-2336. <https://doi.org/10.1172/JCI60229>

- [9] Koupenova, M., Kehrel, B.E., Corkrey, H.A., Freedman, J.E. (2017) Thrombosis and Platelets: An Update. *European Heart Journal*, **38**, 785-791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw550>
- [10] Savchenko, A.S., Martinod, K., Seidman, M.A., Wong, S.L., Borissoff, J.I., Piazza, G., Libby, P., Goldhaber, S.Z., Mitchell, R.N., Wagner, D.D., *et al.* (2014) Neutrophil Extracellular Traps form Predominantly during the Organizing Stage of Human Venous Thromboembolism Development. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**, 860-870. <https://doi.org/10.1111/jth.12571>
- [11] Xu, X., Wu, Y., Xu, S., Yin, Y., Ageno, W., de Stefano, V., Zhao, Q. and Qi, X. (2022) Clinical Significance of Neutrophil Extracellular Traps Biomarkers in Thrombosis. *Thrombosis Journal*, **20**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00421-y>
- [12] Beutler, B.A. (2009) TLRs and Innate Immunity. *Blood*, **113**, 1399-1407. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-019307>
- [13] Fitzgerald, K.A. and Kagan, J.C. (2020) Toll-Like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*, **180**, 1044-1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
- [14] Heestermans, M., Poenou, G., Duchez, A.C., Hamzeh-Cognasse, H., Bertoletti, L. and Cognasse, F. (2022) Immunothrombosis and the Role of Platelets in Venous Thromboembolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13176. <https://doi.org/10.3390/ijms232113176>
- [15] Heit, J. A., Spencer, F.A. and White, R.H. (2016) The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **41**, 3-14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
- [16] Shatzel, J. J., Connelly, K.J. and DeLoughery, T.G. (2017) Thrombotic Issues in Transgender Medicine: A Review. *American Journal of Hematology*, **92**, 204-208. <https://doi.org/10.1002/ajh.24593>
- [17] Elisia, I. *et al.* (2020) The Effect of Smoking on Chronic Inflammation, Immune Function and Blood Cell Composition. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 19480. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76556-7>
- [18] Mahmoodi, B.K., *et al.* (2017) Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors with Venous Thromboembolism: an Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*, **135**, 7-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024507>
- [19] Bai, J., Ding, X., Du, X., Zhao, X., Wang, Z. and Ma, Z. (2015) Diabetes Is Associated with Increased Risk of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis Research*, **135**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.003>
- [20] Charlier, S.H.R., Meier, C., Jick, S.S., Meier, C.R. and Becker, C. (2022) Association between Glycemic Control and Risk of Venous Thromboembolism in Diabetic Patients: A Nested Case-Control Study. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01432-1>
- [21] Gariani, K., Mavrakanas, T., Combescure, C., Perrier, A. and Marti, C. (2016) Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *European Journal of Internal Medicine*, **28**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.001>
- [22] Phasha, M.N., Soma, P., Bester, J., Pretorius, E. and Phulukdaree, A. (2022) Factor XIII-A Val34Leu and Tyr204Phe Variants Influence Clot Kinetics in a Cohort of South African Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Gene*, **834**, Article ID: 146637. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146637>
- [23] Zhang, Q., Jin, Y., Li, X., Peng, X., Peng, N., Song, J. and Xu, M. (2020) Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G Promoter Polymorphisms and Risk of Venous Thromboembolism—A Meta-Analysis and Systematic Review. *Vasa*, **49**, 141-146. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>
- [24] Abou-Ismaïl, M.Y., Citla Sridhar, D. and Nayak, L. (2020) Estrogen and Thrombosis: A Bench to Bedside Review. *Thrombosis Research*, **192**, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.008>
- [25] Kotamarti, V.S., Greige, N., Heiman, A.J., Patel, A. and Ricci, J.A. (2021) Risk for Venous Thromboembolism in Transgender Patients Undergoing Cross-Sex Hormone Treatment: A Systematic Review. *The Journal of Sexual Medicine*, **18**, 1280-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.04.006>
- [26] Rovinski, D., Ramos, R.B., Figuera, T.M., Casanova, G.K. and Spritzer, P.M. (2018) Risk of Venous Thromboembolism Events in Post Menopausal Women Using Oral Versus Non-Oral Hormone Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis Research*, **168**, 83-95. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.06.014>
- [27] Eischer, L., Eichinger, S. and Kyrle, P.A. (2014) The Risk of Recurrence in Women with Venous Thromboembolism While Using Estrogens: A Prospective Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**, 635-640. <https://doi.org/10.1111/jth.12528>
- [28] Agnelli, G., Becattini, C., Bauersachs, R., Brenner, B., Campanini, M., Cohen, A., Connors, J.M., Fontanella, A., Gussoni, G., Huisman, M.V., *et al.* (2018) Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*, **118**, 1668-1678. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668523>

- [29] Horsted, F., West, J. and Grainge, M.J. (2012) Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLOS Medicine*, **9**, e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
- [30] Martens, K.L., *et al.* (2021) HIGH-2-LOW Risk Model to Predict Venous Thromboembolism in Allogeneic Transplant Patients after Platelet Engraftment. *Blood Advances*, **5**, 167-175. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003353>
- [31] Hisada, Y. and Mackman, N. (2017) Cancer-Associated Pathways and Biomarkers of Venous Thrombosis. *Blood*, **130**, 1499-1506. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-743211>
- [32] Garcia, D. and Erkan, D. (2018) Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 1289-1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1808253>
- [33] Bucci, T., Menichelli, D., Pignatelli, P., Triggiani, M., Violi, F. and Pastori, D. (2019) Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Risk of Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, **69**, 561-576. <https://doi.org/10.3233/JAD-181294>
- [34] Bucci, T., Ames, P.R.J., Triggiani, M., Parente, R., Ciampa, A., Pignatelli, P. and Pastori, D. (2022) The Multicenter ATHERO-APS Study Group. Cardiac and Vascular Features of Arterial and Venous Primary Antiphospholipid Syndrome. The Multicenter ATHERO-APS Study. *Thrombosis Research*, **209**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.001>
- [35] Levi, M., Thachil, J., Iba, T. and Levy, J.H. (2020) Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, **7**, e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- [36] Burn, E., Duarte-Salles, T., Fernandez-Bertolin, S., Reyes, C., Kostka, K., Delmestri, A., Rijnbeek, P., Verhamme, K. and Prieto Alhambra, D. (2022) Venous or Arterial Thrombosis and Deaths among COVID-19 Cases: A European Network Cohort Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, 1142-1152. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00223-7)
- [37] Li, P., Zhao, W., Kaatz, S., Latack, K., Schultz, L. and Poisson, L. (2021) Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19. *JAMA Network Open*, **4**, e2135397. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35397>
- [38] Engelen, M.M., Vandenbrielle, C., Balthazar, T., Claeys, E., Gunst, J., Guler, I., Jacquemin, M., Janssens, S., Lorent, N., Liesenborghs, L., *et al.* (2021) Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost*, **47**, 362-371. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727284>
- [39] Gianni, P., Goldin, M., Ngu, S., Zafeiropoulos, S., Geropoulos, G. and Giannis, D. (2022) Complement-Mediated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19: A Review. *World Journal of Experimental Medicine*, **12**, 53-67. <https://doi.org/10.5493/wjem.v12.i4.53>
- [40] Tudoran, C., Velimirovici, D.E., Berceanu-Vaduva, D.M., Rada, M., Voita-Mekeres, F. and Tudoran, M. (2022) Increased Susceptibility for Thromboembolic Events versus High Bleeding Risk Associated with COVID-19. *Microorganisms*, **10**, Article 1738. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091738>
- [41] The Lancet Haematology. (2020) COVID-19 Coagulopathy: An Evolving Story. *The Lancet Haematology*, **7**, e425. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30151-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30151-4)
- [42] Violi, F., Pastori, D., Cangemi, R., Pignatelli, P. and Loffredo, L. (2020) Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost*, **120**, 949-956. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317>
- [43] van Stralen, K.J., Rosendaal, F.R. and Doggen, C.J. (2008) Minor Injuries as a Risk Factor for Venous Thrombosis. *Archives of Internal Medicine*, **168**, 21-26. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.5>
- [44] Goualou, M., Noumegni, S., de Moreuil, C., Le Guillou, M., de Coninck, G., Hoffmann, C., Robin, S., Morcel, K., Moigne, E., Tremouilhac, C., *et al.* (2022) Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*, **123**, 283-294. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760255>
- [45] Scheres, L.J.J., Lijfering, W.M., Groenewegen, N.F.M., Koole, S., de Groot, C.J.M., Middeldorp, S. and Cannegieter, S.C. (2020) Hypertensive Complications of Pregnancy and Risk of Venous Thromboembolism. *Hypertension*, **75**, 781-787. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14280>
- [46] James, A.H., Rhee, E., Thames, B. and Philipp, C.S. (2014) Characterization of Antithrombin Levels in Pregnancy. *Thrombosis Research*, **134**, 648-651. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.025>