

免疫异常的血栓闭塞性脉管炎伴多发性周围神经病变1例

程 敏^{1*}, 马敏江², 吕 桦², 崔小丽^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院神经内一科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月9日; 发布日期: 2022年5月16日

摘 要

血栓闭塞性脉管炎(TAO)或Buerger病是一种病因不明的节段性炎症性血栓闭塞性周围血管疾病, 通常累及年轻男性吸烟者的中、小血管。目前研究认为TAO是一种与免疫和自身免疫相关的炎症性疾病, 但还未有明确的生物标志物表明在有异常疾病表现的患者或有动脉粥样硬化或自身抗体的风险因素的患者中可以诊断为TAO, 因此对于TAO的诊断和治疗仍然存在巨大的争议。因此本研究通过对1例免疫异常的TAO患者诊疗过程做一汇报, 同时对目前TAO最新研究进展进行简要综述, 提出对TAO的诊断及治疗的体会。

关键词

免疫异常, 血栓闭塞性脉管炎, 诊断, 治疗

One Case of Immunoabnormal Vasculitis Obliterans with Multiple Peripheral Neuropathy

Min Cheng^{1*}, Minjiang Ma², Hua Lv², Xiaoli Cui^{2#}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 12th, 2022; accepted: May 9th, 2022; published: May 16th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 程敏, 马敏江, 吕桦, 崔小丽. 免疫异常的血栓闭塞性脉管炎伴多发性周围神经病变 1 例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3977-3984. DOI: 10.12677/acm.2022.125577

Abstract

Thromboangiitis obliterans (TAO) or Buerger's disease is a segmental inflammatory thrombo-occlusive peripheral vascular disease of unknown etiology, usually involving the medium and small vessels in young male smokers. Current studies suggest that TAO is an inflammatory disease associated with immunity and autoimmunity, but there are no clear biomarkers that suggest a diagnosis of TAO in patients with abnormal disease manifestations or risk factors for atherosclerosis or autoantibodies, so the diagnosis and treatment of TAO remains highly controversial. Therefore, this study presents a report on the diagnosis and treatment of TAO in a patient with immune abnormalities and a brief review of the latest research advances in TAO, and presents the experience on the diagnosis and treatment of TAO.

Keywords

Immune Abnormalities, Thromboangiitis Obliterans, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 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. 引言

血栓闭塞性脉管炎(Thromboangiitis Obliterans, TAO)或伯格氏病(Buerger's disease, BD)是临床常见的血管疾病,是一种偶发的、炎症性的、非动脉粥样硬化的周围血管疾病。其病因尚不清楚,但吸烟被认为是该疾病的主要诱因,可引发血管内皮细胞的免疫反应和炎症损伤,导致血栓形成[1]。通常见于年轻男性吸烟者,平均发病年龄 35~50 岁,然而由动脉血栓形成导致急性肢体缺血在儿童人群中是罕见的。世界各地都有 TAO 的报告,在亚洲和中东(印度、以色列),患病率高达 40%至 80%,而在西半球(欧洲、北美),患病率低至 0.5%至 5% [2] [3],然而 TAO 在儿科人群中鲜有报道。这种非动脉粥样硬化性 TAO 的临床特点为肢体缺血、疼痛、间歇性跛行、迁移性血栓性静脉炎,预后差,如严重的肢体溃疡、坏死,甚至截肢。但由于其病因尚不明确,目前为止,TAO 的诊断仍未有统一的定论。Joviliano 等人指出急性病变的 TAO 诊断标准是病理学[4],这对于严重 TAO 截肢的患者而言是可能的,但是对于轻型 TAO 患者进行活组织病理检查是不推荐的,因为在这些患者中,由于肢体循环不良可能会在活检部位出现慢性溃疡。而一些血管学家倾向于根据患者的实验室检查、临床症状和血管成像排除其他类型的血管炎和高凝状态来诊断 TAO [5]。在目前公认的 TAO 的诊断标准中,Shionoya 的临床标准[6]是最可接受的,这些标准是基于排除 ASO 和其他类型的血管炎[6],是指疾病的临床表现和除吸烟(如高脂血症、糖尿病)外无动脉粥样硬化危险因素。即使如此,对于 TAO 的诊断仍具有挑战性,依然无法根据生物标志物进行提示或诊断,但其对此病的临床诊断有一定的预测价值。由于其确切的发病机制和病因尚未完全阐明,戒烟虽是最有效的治疗干预,但目前尚无根治性治疗,但早发现、早诊断、早治疗依然十分重要。事实上,已有多篇报道揭示了 TAO 的免疫发病机制,提示免疫系统在该病的病因学中起着关键作用[1] [7] [8]。现根据患者特殊的临床表现、典型的免疫学指标及影像学检查,对 1 例已确诊为血栓闭塞性脉管炎患者的诊断、治疗进行分享,为 TAO 的诊断提供临床依据。

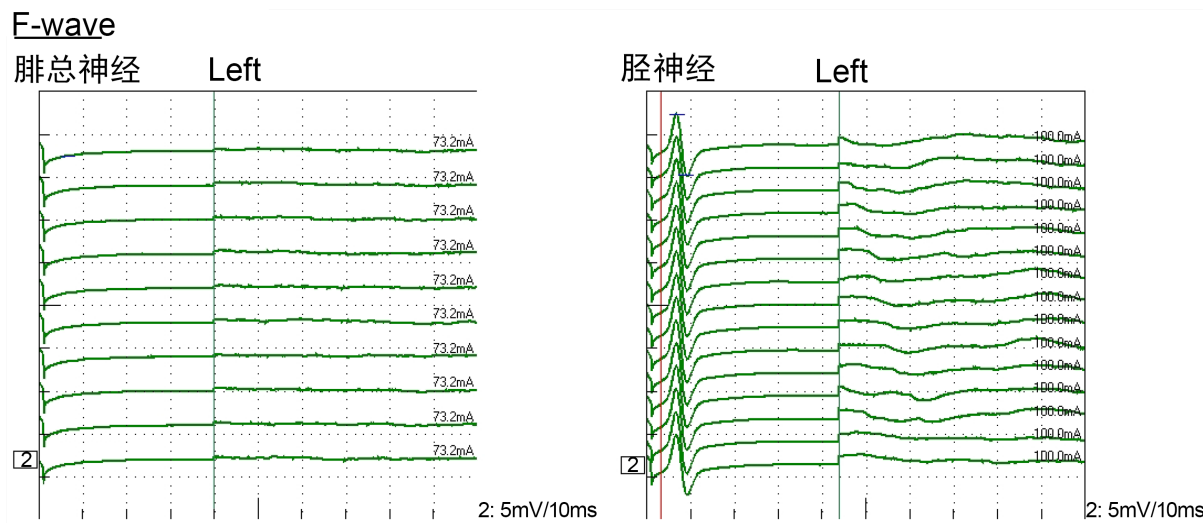
2. 病例报告

患者男性, 47 岁, 以“双下肢感觉异常 1 月, 加重 5 天”主诉入院。1 月前感右足足背发麻, 10 余天后出现左足足背发麻, 间断出现, 双足发凉, 四肢末端局部皮肤颜色逐渐青紫, 偶伴有疼痛; 无头痛、头晕, 无恶心、呕吐, 无耳鸣、听力减退, 无饮水呛咳、吞咽困难, 无面部感觉异常, 无双眼一过性黑朦、视物模糊、视物重影, 无意识障碍、肢体抽搐及大小便失禁, 无头部及肢体外伤。5 天前上述症状加重, 持续存在, 双下肢行走踩棉花感, 严重时行走拖曳。患者脉管炎病史 3 个月, 给予对症治疗, 效果可。5 月前发现血压升高, 未诊断, 未服药。否认糖尿病及冠心病病史。吸烟 30 年, 20 支/天。个人史及家族史无特殊。查体: 双手小指末端指腹颜色青紫, 皮温凉, 右手小指为著; 双下肢浅感觉减退, 双足皮温凉, 以双足足趾为著, 局部皮肤略青, 足背动脉搏动较弱(见下图 1); 余查体未见明显异常。检验结果示: 纤维蛋白原 5.29 g/L(↑)、血浆 D-二聚体定量 1.53 mg/l(↑); 白细胞计数 $11.07 \times 10^9/L$ (↑)、红细胞计数 $4.04 \times 10^{12}/L$ (↓)、血红蛋白测定 116 g/L(↓)、血小板计数 $569 \times 10^9/L$ (↑); 肝肾功离子: 白蛋白 36.9 g/L(↓)、葡萄糖 3.42 mmol/L(↓)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 189.8 ng/ml(↑)、肌酐 $51.2 \mu\text{mol}/L$ (↓); N 端脑钠肽前体: 146 pg/mL(↑); 超敏 C 反应蛋白定量 $> 5 \text{ mg}/L$ (↑), C 反应蛋白 54.7 mg/L(↑); 患者血小板计数大于 $450 \times 10^9/L$, 有血栓风险, 故加用阿司匹林、低分子肝素钙抗凝治疗。患者入院第三天双足足趾青紫, 双下肢足背动脉未触及, 但胫后动脉可触及, 为明确是否存在动脉栓塞, 查腹主动脉+双下肢动脉 CTA 示: 1) 腹主动脉及双侧髂总动脉粥样斑块; 2) 腹腔干起始处管腔迂曲, 管腔狭窄; 3) 肠系膜上动脉起始处非钙化斑伴管腔轻度狭窄。患者诉双下肢肿胀感较前较重, 右手小指发黑较前显著, 为进一步明确该患者疾病的发病性质是否与自身免疫相关, 查细胞免疫功能测定: CD3+CD4+Th 细胞占淋巴细胞 53.42%(↑), CD3+CD8+Tc 细胞占淋巴细胞 15.29%(↓), CD4+/CD8+3.5(↑); 血气电解质分析: 二氧化碳总量 21.4 mmol/L(↓), 乳酸 1.9 mmol/L(↑), 氧分压 72 mmHg(↓), 阴离子间隙 18.5 mmol/L(↑); 体液免疫八项: 免疫球蛋白 k 型轻链 3.97 g/L(↑), 免疫球蛋白 IgE 定量 280 IU/ml(↑), 免疫球蛋白 IgG 定量测定 16.1 g/L(↑); 风湿系列: 超敏 C 反应蛋白定量 91 mg/L(↑), 抗链球菌溶血素 O 定量测定 123 IU/ml (↑); 降钙素原、抗中性粒细胞胞浆抗体、自身免疫抗体、抗磷脂综合征: 未见明显异常。脑脊液葡萄糖 4.99 mmol/L(↑); T 细胞亚群检测: T 辅助细胞(CD3+CD4+)绝对计数 $2.226 \times 10^9/L$ (↑), T 辅助细胞(CD3+CD4+) 51%(↑), T 辅助细胞/T 抑制细胞(Th/Ts) 3.48(↑), T 抑制细胞(CD3+CD8+) 15%(↓), 总 T 细胞(CD3+)绝对计数 $2.882 \times 10^9/L$ (↑)。脑脊液常规、细胞学、降钙素原、抗中性粒细胞胞浆抗体、自身免疫抗体、抗磷脂综合征: 未见明显异常。双下肢静脉超声示: 左侧髂外、股静脉瓣膜功能不全, 双小腿肌间静脉内径增宽, 双侧腘、胫前、胫后、大隐、小隐静脉及右侧髂外、股静脉声像图及彩色血流未见明显异常。颅脑 MRI 平扫 + MRA 未见明显异常。神经电图 + 神经传导速度(见下图 2): 四肢多发性周围神经损害, 感觉神经均受累, 下肢重于上肢, 伴局部传导阻滞。上肢血管超声示: 双侧腋动脉、肱动脉、桡动脉、桡侧反动脉流速增快, 阻力减低, 双侧尺动脉管径纤细, 流速减慢, 频谱异常, 不排除远端闭塞可能。下肢血管超声示: 双侧胫前动脉粥样硬化小斑块形成, 双侧胫后动脉、足底外侧动脉、足底内侧动脉流速增快, 阻力减低, 左侧胫前动脉远心段、双侧足背动脉内径细, 管腔内未见血流, 闭塞可能性大。结合患者既往否认糖尿病, 且在院期间血糖监测均在正常范围内, 故排除糖尿病性坏疽。患者中年男性, 无受冷或情绪激动后手指(足趾)皮色突然变为苍白, 继而发紫, 逐渐转为潮红, 然后恢复正常, 故排除雷诺综合征。根据患者年龄, 发病期间无发热, 既往有吸烟史, 结合影像学检查, 可排除多发性大动脉炎和闭塞性动脉硬化症。在院期间给予“曲克芦丁、前列地尔、甲钴胺、己酮可可碱氯化钠注射液、低分子肝素钙、沙格雷酯片、地塞米松磷酸钠注射液、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液”治疗后症状明显缓解, 治疗有效, 血栓闭塞性脉管炎可明确诊断。随访半年, 患者戒烟并长期规律口服“阿司匹林肠

溶片 1 次/日(早)、甲钴胺片 1 片/次 3 次/日、沙格雷酯片 1 片/次 3 次/日(饭后)”，双下肢麻木、肿胀感，四肢末端颜色、疼痛，及行走踩棉花感及行走拖曳均较前明显好转。



Figure 1. Images of the patient’s extremities
图 1. 患者四肢外观图像



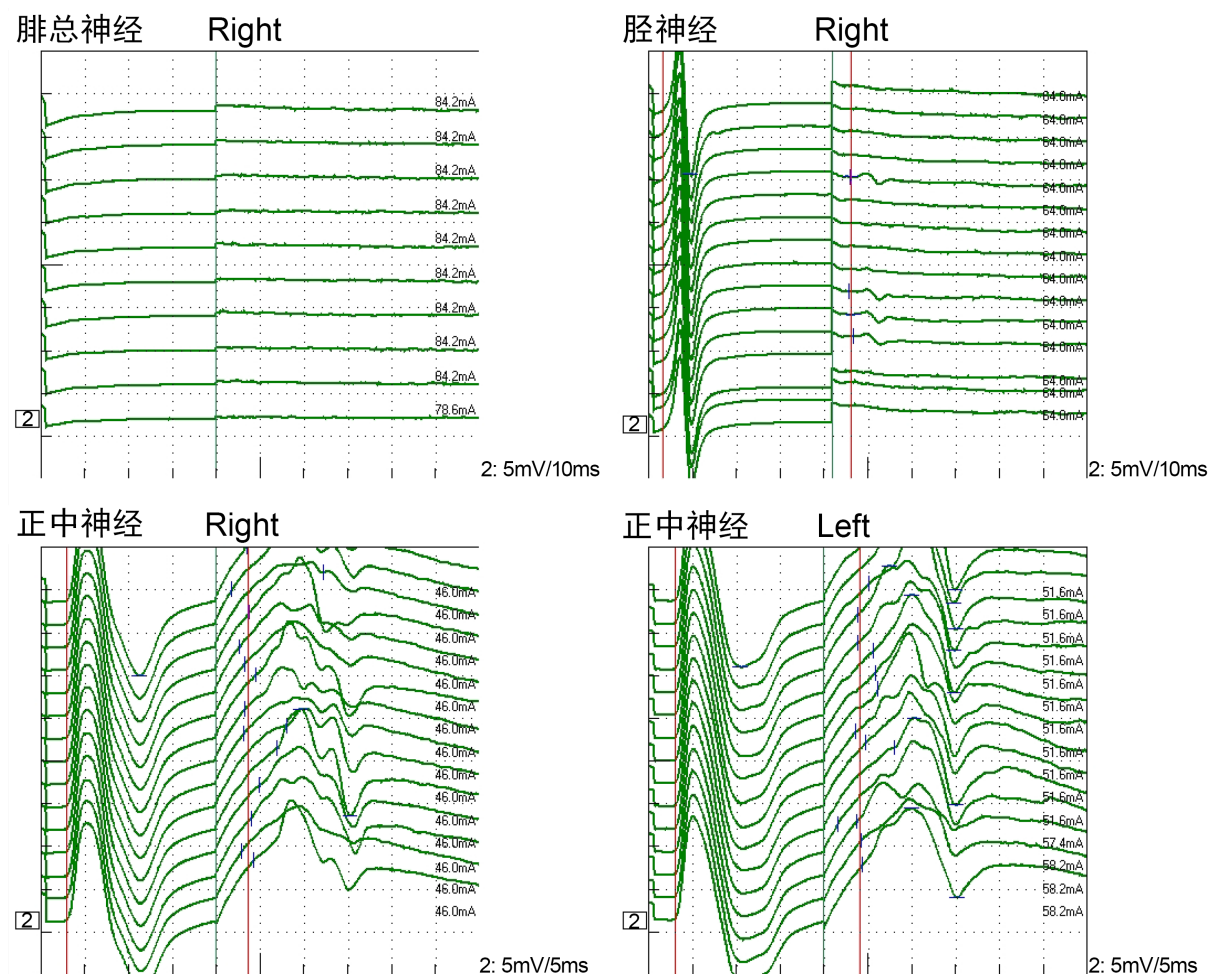


Figure 2. The patient's neurogram + nerve conduction velocity is shown below

图 2. 患者神经电图 + 神经传导速度图示如下

3. 讨论

血栓闭塞性脉管炎(TAO)被认为是一种分阶段的, 并与免疫和自身免疫相关的炎症性疾病, 主要发生在四肢的动脉、静脉和神经部位。临床症状主要表现在以下几种情况: 肢体缺血; 寒冷时严重疼痛, 动脉搏动无力、减弱或消失; 坏疽等, 严重者可危及生命。该疾病的确切发病机制和病因尚不清楚, 故对其明确诊断有一定挑战性。最近有报道指出, BD 的诊断都是通过排除动脉粥样硬化闭塞症(ASO)和其他血管炎, 虽然炎症细胞在小、中型动脉和静脉壁的浸润已被证实, 但尚不清楚 BD 是系统性血管炎还是局限性血管病变。在 20 世纪 60 年代, 有报告指出 TAO 是动脉粥样硬化闭塞症(ASO)的一种, 与通常的 ASO 病例相比, 其病变的侧支循环缓慢, 并且病变从远端向近端逆行延伸。后来, Fazeli, B 等人对 TAO 患者的研究发现其临床病理结果和血管造影表现是 TAO 与 ASO 或血管炎分开的一种疾病的特征[9]。

结合本例患者吸烟史 30 年, 平均 20 支/天, 红细胞计数及血红蛋白降低, 提示患者有贫血, 且有相关报告指出, 在疾病的急性加重期, 大约 40% 的 TAO 患者会出现正细胞正色素性贫血[9] [10]。而且有报道称 TAO 患者的血红蛋白(Hb)水平与吸烟持续时间之间存在显著的负相关, 但是长期重度吸烟者的 Hb 水平也会很高, 其中一项研究表明, TAO 患者的 Hb 在短时间内有所下降, 其趋势与其他类型血管炎中观察到的慢性贫血的趋势不同[9]。患者白细胞计数及血小板计数有所升高, Ravari, H [9]等人研究发现,

在急性加重期的 TAO 患者中会白细胞增多, 6.4% 的 TAO 患者可出现血小板增多, 并且在接受大截肢的患者中更能观察到血小板增多。氧化应激可促进内皮细胞功能障碍, 并可通过降低一氧化氮(NO)的生物利用度直接影响血管张力[11]。这种情况会激活一个恶性循环, 因为血管内皮功能失调本身就是氧化应激的来源。患者氧分压低, 有报道称机体在应对低氧应激时, 血管外膜是氧化应激的主要产生者, 它在通过靶向 NO 生物利用度调节血管张力方面起着关键作用[12]。而且在已知的风险因素中, 比如吸烟也会导致氧化应激[13] [14]。但是 Alamdari, D.H 等[15]人研究表明 TAO 患者的氧化应激似乎明显高于吸烟习惯匹配的对照组。这意味着, 除了吸烟之外, 其他因素也会导致 TAO 患者的高氧化应激。患者 C 反应蛋白及超敏 C 反应蛋白定量均升高, Sena, C.M [11]等人提出 TAO 患者的 C 反应蛋白(CRP)通常在正常范围内观察到, 在一些 TAO 诊断标准中, CRP 阳性被认为是排除 TAO 诊断的因素[2]。然而, 一些研究报告[2] [16] TAO 患者的 CRP 水平较高[17] [18]。患者补体 C3、C4 正常, 根据血管炎的类型, 血清 C3 和 C4 水平可从低到高不等, Fehérvári, M 等人报道称重度 TAO 患者的 C4 水平较高[19], 但是值得注意的是, 动脉粥样硬化患者血清 C3 和 C4 水平通常较高[19]。目前 TAO 还不能被确定是一种系统性血管炎, 患者抗中性粒细胞胞浆抗体、自身免疫抗体、抗磷脂综合征均未见明显异常。Halacheva, K.S 等[20]人报道称 TAO 患者中存在抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)。Guo, Y 等[21]人研究发现, 与轻度疾病患者和对照组相比, 具有严重临床表现的患者的 ANCA 水平显著升高。然而, Shanmugam 等人的进一步研究排除了 TAO 患者中存在 ANCA 及其与疾病的关联[22]。此外, Chavoshan, A [23]等人的报告中提出了在 TAO 患者中抗心磷脂抗体升高。由于这些抗体水平的波动, 抗磷脂综合征的诊断无法确定。然而, 具有高抗心磷脂滴度的 TAO 患者似乎更年轻, 并且大截肢率明显更高[18]。患者纤维蛋白原及血浆 D-二聚体定量均升高, 据报道[24] [25], 高凝状态被认为是诊断 TAO 的唯一因素, TAO 患者的纤维蛋白原水平明显高于其他类型的 PAD 患者或健康吸烟者。有几项研究[26] [27]报告了 TAO 患者的血栓形成危险因素, 几乎所有这些病例报告都有大血管血栓形成或深静脉血栓形成, 但截肢者的组织病理学提示存在 TAO。结合患者上下肢血管超声检查结果, 闭塞性脉管炎诊断明确。由于本病的诊断难度较大, 治疗也是极具挑战性, TAO 的治疗通常是作为外周动脉疾病而不是血管炎的治疗进行的。TAO 患者通常会进行血管造影, 以确定他们是否有资格接受血管成形术或旁路手术, 而这类手术的长期结果是不利的。同时, 接受免疫抑制药物治疗的 TAO 患者的预后与其他类型血管炎患者一样, 差异很大, 通常是不利的。虽然到目前为止, 还没有明确的生物标志物表明在有异常疾病表现的患者或有动脉粥样硬化或自身抗体的危险因素的患者中可以诊断为 TAO。但我们在对此病进行诊断时, 应考虑到疾病的整体相互关联性, 实现对 TAO 的整体看法, 而不是关注其与 ASO 或血管炎的不同之处, 可以看到 TAO 和其他血管疾病之间的共同点, 从而为临床治疗 TAO 提供诊疗思路。

声 明

该病例报道已获得病人知情同意。

参考文献

- [1] Sun, X.L., Law, B.Y., de Seabra Rodrigues Dias, I.R., Mok, S.W.F., He, Y.Z. and Wong, V.K. (2017) Pathogenesis of Thromboangiitis Obliterans: Gene Polymorphism and Immunoregulation of Human Vascular Endothelial Cells. *Atherosclerosis*, **265**, 258-265. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.009>
- [2] Olin, J.W. (2000) Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *The New England Journal of Medicine*, **343**, 864-869. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009213431207>
- [3] Vijayakumar, A., Tiwari, R. and Kumar Prabhuswamy, V. (2013) Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease)-Current Practices. *International Journal of Inflammation*, **2013**, Article ID: 156905. <https://doi.org/10.1155/2013/156905>

- [4] Joviliano, E.E., Dellalibera-Joviliano, R., Dalio, M., Evora, P.R. and Piccinato, C.E. (2009) Etiopathogenesis, Clinical Diagnosis and Treatment of Thromboangiitis Obliterans—Current Practices. *International Journal of Angiology*, **18**, 119-125. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278337>
- [5] Jorge, V.C., Araújo, A.C., Noronha, C., Panarra, A., Riso, N. and Vaz Riscado, M. (2011) Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans): A Diagnostic Challenge. *BMJ Case Reports*, **2011**, bcr0820114621. <https://doi.org/10.1136/bcr.08.2011.4621>
- [6] Shionoya, S. (1998) Diagnostic Criteria of Buerger's Disease. *International Journal of Cardiology*, **66**, S243-S245. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(98\)00175-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00175-2)
- [7] 吕开平, 郭发才. 血栓闭塞性脉管炎的免疫相关性研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2018, 4(6): 556-560.
- [8] 秦传子, 马军. NLRP3 炎性小体在血栓闭塞性脉管炎发病机制中的作用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 415-418.
- [9] Fazeli, B. and Ravari, H. (2014) A Disease-Specific Activity Score for Thromboangiitis Obliterans. *Vascular*, **22**, 336-340. <https://doi.org/10.1177/1708538113516315>
- [10] Akbarin, M.M., Ravari, H., Rajabnejad, A., Valizadeh, N. and Fazeli, B. (2016) Investigation of the Etiology of Anemia in Thromboangiitis Obliterans. *International Journal of Angiology*, **25**, 153-158. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571190>
- [11] Sena, C.M., Leandro, A., Azul, L., Seica, R. and Perry, G. (2018) Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 1668. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01668>
- [12] Marchio, P., Guerra-Ojeda, S., Vila, J.M., Aldasoro, M., Victor, V.M. and Mauricio, M.D. (2019) Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 8563845. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>
- [13] Senoner, T. and Dichtl, W. (2019) Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*, **11**, 2090. <https://doi.org/10.3390/nu11092090>
- [14] Ito, F., Sono, Y. and Ito, T. (2019) Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants (Basel)*, **8**, 72. <https://doi.org/10.3390/antiox8030072>
- [15] Alamdari, D.H., Ravarit, H., Tavallaie, S. and Fazeli, B. (2014) Oxidative and Antioxidative Pathways Might Contribute to Thromboangiitis Obliterans Pathophysiology. *Vascular*, **22**, 46-50. <https://doi.org/10.1177/1708538112473979>
- [16] 伍慧丽, 时红波, 刘燕敏, 等. 性别差异对自身免疫性肝炎患者临床特征及预后的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1636-1643.
- [17] Omoyinmi, E., Mohamoud, I., Gilmour, K., Brogan, P.A. and Eleftheriou, D. (2018) Cutaneous Vasculitis and Digital Ischaemia Caused by Heterozygous Gain-of-Function Mutation in C3. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2524. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02524>
- [18] Augusto, J.F., Langa, V., Demiselle, J., Lavigne, C., Brillard, B., Duveau, A., Poli, C., Chevaillier, A., Croue, A., Tollis, F., Sayegh, J. and Subra, J.F. (2016) Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. *PLoS ONE*, **11**, e0158871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158871>
- [19] Fehérvári, M., Krepuska, M., Széplaki, G., Apor, A., Sótónyi, P., Prohászka, Z., Acsády, G. and Szeberin, Z. (2014) The Level of Complement C3 Is Associated with the Severity of Atherosclerosis But Not with Arterial Calcification in Peripheral Artery Disease. *International Angiology*, **33**, 35-41.
- [20] Halacheva, K.S., Manolova, I.M., Petkov, D.P. and Andreev, A.P. (1998) Study of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies in Patients with Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *Scandinavian Journal of Immunology*, **48**, 544-550.
- [21] Guo, Y., Dai, Y., Lai, J. and Fan, Y. (2013) Study about Correlation of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies and Anticardiolipin Antibodies with Thromboangiitis Obliterans. *Vascular*, **21**, 363-368. <https://doi.org/10.1177/1708538113478742>
- [22] Shanmugam, V.K., Angra, D., Rahimi, H. and McNish, S. (2017) Vasculitic and Autoimmune Wounds. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **5**, 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.09.006>
- [23] Chavoshan, A., Sharebiani, H., Taheri, H. and Fazeli, B. (2019) Antiphospholipid Antibodies in Buerger's Disease. *Thrombosis Research*, **181**, 64-66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.015>
- [24] Undas, A., Nowakowski, T., Cieśla-Dul, M. and Sadowski, J. (2011) Abnormal Plasma Fibrin Clot Characteristics Are Associated with Worse Clinical Outcome in Patients with Peripheral Arterial Disease and Thromboangiitis Obliterans. *Atherosclerosis*, **215**, 481-486. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.040>
- [25] Raymackers, J.M. and Bosschaert, P. (2014) Cerebral Venous Thrombosis and Buerger's Disease. *Acta Neurologica Belgica*, **114**, 139-140. <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0237-z>

-
- [26] Avcu, F., Akar, E., Demirkiliç, U., Yilmaz, E., Akar, N. and Yalçın, A. (2000) The Role of Prothrombotic Mutations in Patients with Buerger's Disease. *Thrombosis Research*, **100**, 143-147. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(00\)00310-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(00)00310-8)
- [27] Beigi, A.A., Hoghoughi, M.A., Eshaghian, A., Zade, A.H. and Masoudpour, H. (2014) The Role of Folic Acid on the Hyperhomocysteinemia in the Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans). *Journal of Research in Medical Sciences*, **19**, 1034-1037.