

过敏性鼻炎与静脉血栓的因果关联：两样本双向孟德尔随机化研究

封金秀¹, 明鑫^{1,2}, 胡志礼¹, 王俊波^{3,4}, 罗晓燕^{3,5}, 周莉¹

¹重庆医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 重庆

²重庆医科大学附属妇女儿童医院质量管理科, 重庆

³重庆医科大学附属儿童医院国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

⁴重庆医科大学附属儿童医院儿童卓越证据与指南协同创新研究室, 重庆

⁵重庆医科大学附属儿童医院皮肤科, 重庆

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月20日

摘要

目的: 采用两样本双向孟德尔随机化(MR)分析探讨过敏性鼻炎(AR)与静脉血栓栓塞症(VTE)之间的因果关联。方法: 基于大规模全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据, 筛选与AR及VTE显著相关且相互独立的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量。以逆方差加权固定效应模型(IVW-FE)作为主要分析方法, 最大似然法、加权中位数法和MR-Egger回归进行稳定性检验; 通过Cochran's Q检验、MR-Egger截距法、MR-PRESSO及留一法进行敏感性分析。效应值以OR值及其95% CI表示。结果: 正向MR分析未发现AR对VTE存在因果关联($P > 0.05$)。反向MR分析显示, 基因预测的VTE每升高一个标准差, AR的发生风险增加1% ($OR = 1.010, 95\% CI: 1.004 \sim 1.017, P = 0.002$)。结论: VTE可能会增加AR的发病风险, 这一结果尚需更多研究进一步验证。

关键词

过敏性鼻炎, 静脉血栓, 孟德尔随机化, 全基因组关联研究

Causal Association between Allergic Rhinitis and Venous Thromboembolism: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study

Jinxiu Feng¹, Xin Ming^{1,2}, Zhili Hu¹, Junbo Wang^{3,4}, Xiaoyan Luo^{3,5}, Li Zhou¹

¹Department of Epidemiology, College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

文章引用: 封金秀, 明鑫, 胡志礼, 王俊波, 罗晓燕, 周莉. 过敏性鼻炎与静脉血栓的因果关联: 两样本双向孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1910-1919. DOI: 10.12677/acm.2025.15102962

²Department of Quality Management, Women and Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

³National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

⁴Chevidence Lab Child & Adolescent Health, Department of Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

⁵Department of Dermatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: September 21, 2025; accepted: October 14, 2025; published: October 20, 2025

Abstract

Objective: To investigate the causal relationship between allergic rhinitis (AR) and venous thromboembolism (VTE) using a two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) approach. **Methods:** Summary statistics were obtained from large-scale genome-wide association studies (GWAS). Independent single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with AR or VTE were selected as instrumental variables. The inverse variance weighted fixed-effects (IVW-FE) model served as the primary method, with maximum likelihood, weighted median, and MR-Egger regression employed for robustness checks. Sensitivity analyses were conducted using Cochran's Q test, MR-Egger intercept, MR-PRESSO, and leave-one-out analysis. Effect estimates were reported as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). **Results:** Forward MR analysis revealed no evidence of a causal effect of AR on VTE ($P > 0.05$). In contrast, reverse MR analysis indicated that genetically predicted VTE was associated with a 1% increased risk of AR per standard deviation increment (OR = 1.010, 95% CI: 1.004~1.017, $P = 0.002$). **Conclusion:** These findings suggest that VTE may increase the risk of AR, although further studies are warranted to validate this causal association.

Keywords

Allergic Rhinitis, Venous Thromboembolism, Mendelian Randomization, Genome-Wide Association Study

Copyright © 2025 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

过敏性疾病是一类常见的慢性炎症性疾病，主要包括过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、特应性皮炎等。其中，AR 是由环境过敏原暴露和遗传因素共同作用引起的呼吸道疾病，其发病机制主要涉及 IgE 介导的炎症介质释放、免疫应答细胞活化以及多种炎症因子的参与[1][2]。临床表现包括鼻塞、鼻痒、反复阵发性打喷嚏、流涕以及鼻黏膜充血和水肿[3]。全球约 10%~20% 的人群受其影响，且发病率呈现逐年上升趋势，严重影响患者的生活质量和劳动效率，并带来巨大的社会与经济负担[4][5]。

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是血液在深静脉内异常凝结而导致的静脉回流障碍性疾病，具有较高的发病率和死亡率[6]。VTE 的发生通常由多因素共同作用，包括遗传性和获得性危险因素，其发病机制复杂，涉及血液高凝状态、内皮功能障碍及炎症反应[7]。AR 和 VTE 的患病率逐年上升，

且二者的病理基础均与炎症相关。尽管流行病学和临床观察研究提示 AR 与 VTE 存在关联[8] [9]，但由于受混杂因素、样本量及反向因果关联等限制，二者之间是否存在因果关系仍不明确。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种在流行病学研究中更为稳健的因果推断方法，被认为是随机对照试验的模拟，能够克服传统观察性研究的局限性[10]。因此，本研究借助 MR 方法探讨二者之间潜在的因果关联，为揭示其发病机制及防治提供科学依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计

本研究采用双向两样本孟德尔随机化 MR 分析，系统评估 AR 与 VTE 之间的因果关联。研究设计见图 1。在正向分析中，以 AR 为暴露因素，首先根据 AR 的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)结果筛选符合条件的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs)；随后从 VTE 的 GWAS 汇总数据中获取相应 SNP 的效应值，并采用多种 MR 方法进行因果效应估计。在反向分析中，以 VTE 为暴露因素，研究流程与正向分析相同，差异仅在于 IVs 来源于 VTE 的 GWAS 数据，而结局数据来源于 AR 的 GWAS。本研究遵循 MR 分析的三项核心假设：(1) 所选 SNP 与暴露因素显著相关；(2) SNP 与任何已知或未知的混杂因素不相关；(3) SNP 仅通过暴露因素影响结局，而不通过其他途径。所有 GWAS 数据均来源于欧洲人群，且经检验无样本重叠，以确保分析结果的稳健性。

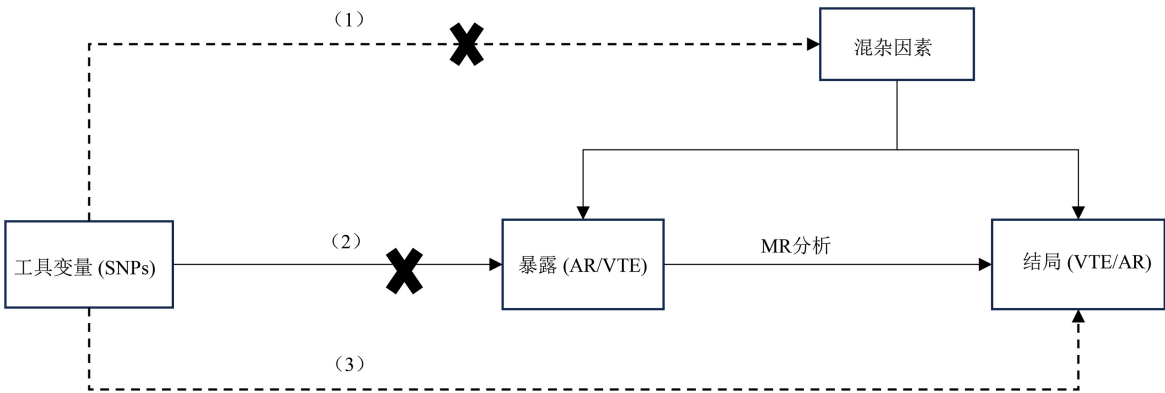


Figure 1. Study design of the Mendelian randomization analysis
图 1. 孟德尔随机化分析的研究设计图

2.2. 资料来源

本研究所使用的过敏性鼻炎(AR)遗传数据来源于欧洲生物信息学研究所(EBI)数据库(GWAS ID: ukb-a-254)，该数据集基于欧洲血统人群，共包含 83,529 例样本，其中病例 5527 例，对照 212,387 例。静脉血栓栓塞症(VTE)的遗传数据来自 FinnGen Consortium (GWAS ID: finn-b-I9_VTE)，同样基于欧洲血统人群，共包括 218,792 例样本，其中病例 9176 例，对照 209,616 例。

2.3. 工具变量选择

将 $P < 5 \times 10^{-8}$ 作为筛选 SNPs 的阈值以保证工具变量与暴露的强相关性，为降低连锁不平衡(LD)引起的水平多效性，采用 PLINK clumping 方法($r^2 = 0.001$, kb = 10,000)剔除 LD SNPs。在暴露与结局效应统一方向时，删除回文 SNPs，并通过 MR-PRESSO 方法剔除可能导致水平多效性的异常 SNPs。随后，通

过 Phenoscanner V₂ 数据库查询剩余 SNP 的表型信息,手动剔除与混杂因素相关或直接影响结局的 SNPs,以保证符合 MR 分析的第二、第三假设。为满足 MR 分析的第一假设,计算每个 SNP 解释的表型方差 R^2 及工具变量 F 值:

$$R^2 = 2\beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) / [2\beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) + 2SE^2 \times N \times EAF (1 - EAF)] \tag{1}$$

$$F = (N - k - 1) / k \times R^2 / (1 - R^2) \tag{2}$$

其中 EAF 为效应等位基因频率, N 为样本量, k 为 IVs 数量。 $F < 10$ 的弱相关 SNPs 被剔除,最终获得与 AR 显著相关且满足 MR 分析假设的有效 SNPs,用于后续 MR 分析。

2.4. MR 分析

以逆方差加权固定效应模型(IVW-FE)作为主要的分析方法。IVW 假设所有 SNP 均为有效工具变量,能够以最强效能检测因果效应,是目前应用最广的方法。当结果存在异质性($P < 0.05$)时,采用逆方差加权随机效应模型(IVW-RE)进行校正。虽然在工具变量选择过程中已尽可能剔除与混杂因素相关的 SNP,但无法完全避免潜在混杂的影响。因此,本研究还采用最大似然法(Maximum likelihood)、MR-Egger 回归和加权中位数法(Weighted median)作为补充分析方法,以验证 IVW 结果的稳健性。

2.5. 敏感性分析

为验证结果的稳健性,开展了一系列敏感性分析。Cochran’s Q 检验用于评估单个 SNP 效应估计的异质性,当 $P > 0.05$ 提示无异质性。MR-Egger 截距检验用于检测潜在水平多效性,当截距项 95%置信区间不包含零时,提示存在水平多效性[11]。此外,MR-PRESSO 方法用于检测异常 SNP ($P < 0.05$),若存在异常值,则剔除后重复分析[12];同时,通过逐一剔除 SNP 的留一法(leave-one-out),评估单个 SNP 对结果的影响。

所有统计分析均使用 R 软件(版本 4.3.1)中的“TwoSampleMR”包完成。本研究结局变量为二分类变量,因果效应以比值比(OR)及 95%置信区间(CI)进行量化。 $P > 0.05$ 则认为不存在因果关联。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为统计学显著。

3. 结果

3.1. AR 与 VTE 的因果关联

Table 1. Bidirectional mendelian randomization analysis of AR and VTE
表 1. AR 与 VTE 的双向 MR 分析

暴露	结局	SNP	方法	OR (95% CI)	P
AR	VTE	16	IVW (random effects)	0.916 (0.538~1.562)	0.748
			IVW (fixed effects)	0.916 (0.538~1.562)	0.748
			Maxium-likelihood	0.918 (0.536~1.571)	0.754
			MR-Egger	1.006 (0.148~6.795)	0.995
			Weighted median	0.996 (0.499~1.991)	0.992
VTE	AR	12	IVW (random effects)	1.010 (1.004~1.017)	0.002
			IVW (fixed effects)	1.010 (1.004~1.017)	0.002
			Maxium-likelihood	1.010 (1.004~1.017)	0.002

续表

MR-Egger	1.009 (0.999~1.019)	0.123
Weighted median	1.008 (1.001~1.017)	0.049

在以 AR 作为暴露, VTE 为结局的正向 MR 分析中, 共纳入 16 个与过敏性鼻炎显著相关且符合条件的 SNP 作为工具变量($R^2 = 0.0100$, 平均 F 值 = 52.35), 提示不存在弱工具变量偏倚。IVW 估计结果显示, 过敏性鼻炎对静脉血栓无显著因果效应($OR = 0.916$, 95% CI: 0.538~1.562, $P = 0.748$)。最大似然法、MR-Egger 回归及加权中位数方法的结果与 IVW 方法一致(均 $P > 0.05$), 结果见(表 1, 图 2(a))。

敏感性分析显示, Cochran's Q 检验提示无显著异质性(IVW: $Q = 12.74$, $P = 0.547$; MR-Egger: $Q = 12.75$, $P = 0.622$); MR-Egger 截距项接近于 0 (截距 = -0.002, $P = 0.922$), 提示未见明显水平多效性; MR-PRESSO 全局检验亦未发现异常 SNP (统计量 = 13.917, $P = 0.654$), 结果见表 2。逐一剔除 SNP 的 leave-one-out 分析结果稳定(图 3(a)), 表明正向分析结果稳健。

Table 2. Sensitivity analyses for the bidirectional association between AR and VTE
表 2. AR 与 VTE 双向关联的敏感性分析

暴露	异质性				水平多效性			
	IVW		MR-Egger		MR-Egger		MR-PRESSO	
	统计量	P	统计量	P	Intercept	P	统计量	P
AR	12.74	0.547	12.75	0.622	-0.0020	0.922	13.917	0.654
VTE	6.519	0.770	6.672	0.825	0.0005	0.704	8.302	0.815

3.2. VTE 与 AR 的因果关联

在以 VTE 作为暴露, AR 为结局的反向 MR 分析中, 共纳入 12 个与静脉血栓相关且符合条件的 SNP 作为工具变量($R^2 = 0.0059$, 平均 F 值 = 107.76), 具体信息见表 3。IVW 结果提示(表 1, 图 2(b)), 静脉血栓与过敏性鼻炎存在显著因果关联, 每增加 1 个标准差的静脉血栓遗传预测水平, 过敏性鼻炎的风险增加约 1.0% ($OR = 1.010$, 95% CI: 1.004~1.017, $P = 0.002$)。最大似然法与加权中位数方法的结果与 IVW 一致($OR = 1.010$, 95% CI: 1.004~1.017, $P = 0.002$; $OR = 1.008$, 95% CI: 1.001~1.017, $P = 0.049$)。

Table 3. Genetic variants used as instrumental variables in MR analysis of VTE on AR
表 3. VTE 对 AR 的孟德尔随机化分析中用作工具变量的遗传变异

SNP	Chr	EA	OA	Beta	SE	F	P
rs117716477	12	A	C	0.486	0.066	54.275	1.76E-13
rs13377102	10	A	T	-0.184	0.026	51.036	9.22E-13
rs1894692	1	A	G	-1.177	0.063	354.34	4.27E-79
rs2066865	4	A	G	0.217	0.017	155.674	6.92E-36
rs2885055	19	A	G	0.138	0.021	44.082	3.30E-11
rs3756011	4	A	C	0.204	0.016	163.199	2.89E-37
rs495203	9	T	C	0.25	0.016	244.92	4.05E-55
rs5896	11	T	C	0.113	0.02	31.238	2.44E-08

续表

rs6060308	20	A	G	0.114	0.017	44.678	2.17E-11
rs62350309	4	G	A	-0.164	0.026	38.884	4.71E-10
rs628094	9	A	G	0.104	0.017	36.918	1.13E-09
rs78807356	11	T	G	0.903	0.105	73.894	8.05E-18

注：SNP 表示单核苷酸多态性位点；Chr 表示染色体编号；EA 表示效应等位基因(effect allele)；OA 表示另一等位基因(other allele)；Beta 表示 SNP 对暴露(VTE)的效应值；SE 表示标准误；F 表示 F 值，用于评估工具变量强度；P 表示 SNP 与暴露的关联显著性水平。

敏感性分析结果表明，Cochran's Q 检验未发现显著异质性(IVW: $Q = 6.519$, $P = 0.770$; MR-Egger: $Q = 6.672$, $P = 0.825$)；MR-Egger 截距项接近于 0 (截距 = 0.0005, $P = 0.704$)，提示无明显水平多效性；MR-PRESSO 全局检验亦未发现异常 SNP (统计量 = 8.302, $P = 0.815$)，结果见表 2。leave-one-out 分析结果稳定(图 3(b))，进一步支持了反向分析结果的稳健性。

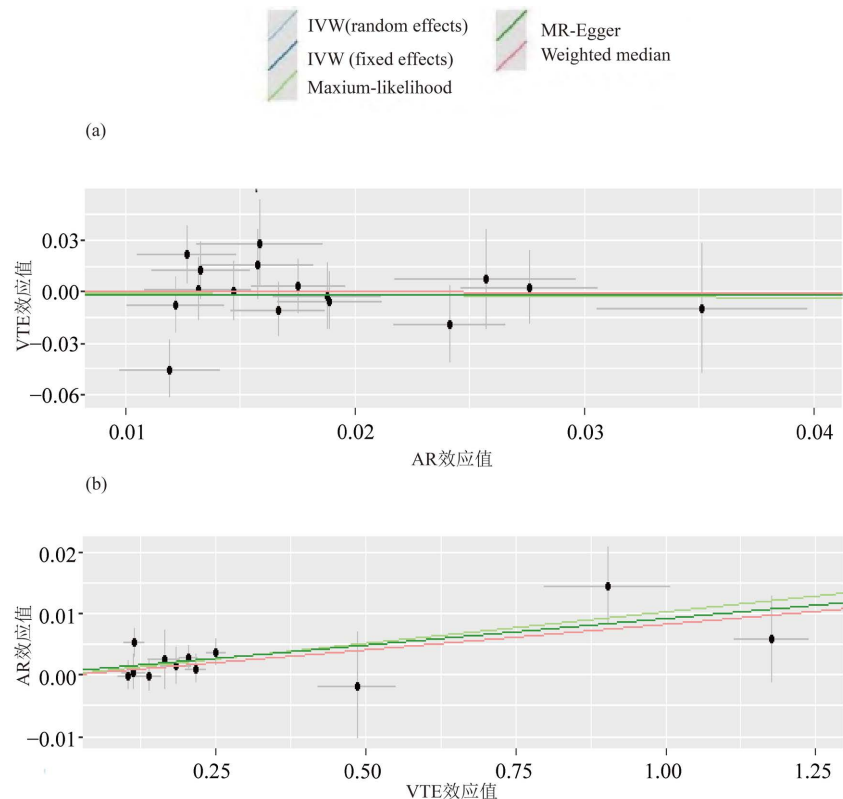


Figure 2. Scatter plot of the MR analysis
图 2. 孟德尔随机化分析的散点图

4. 讨论

本研究利用大规模开放性数据库的遗传数据，通过双向 MR 分析，探讨 AR 与 VTE 之间的因果关系。结果显示，在正向分析中(以 AR 为暴露，VTE 为结局)，包括 IVW、MR-Egger、加权中位数等多种方法均未提示显著的因果效应。而在反向分析中(以 VTE 为暴露，AR 为结局)，多种方法一致指出 VTE 与 AR 之间存在正相关关系，敏感性分析结果进一步支持了该发现的稳健性。

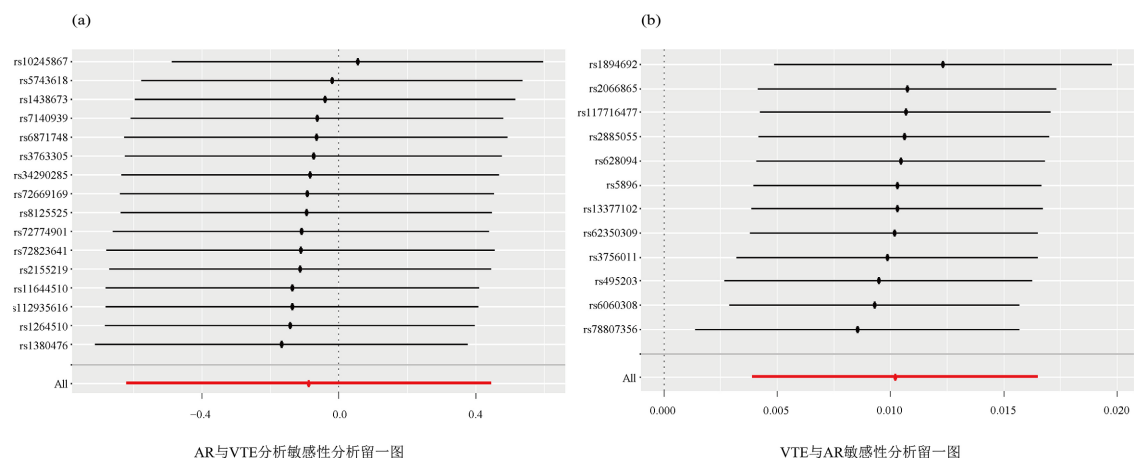


Figure 3. Leave-one-out sensitivity analysis (forest plot)
图 3. 留一法敏感性分析(森林图)

近年来, 多项研究提示特应性疾病(如哮喘、特应性皮炎)可能与 VTE 发生相关[13]-[17], 而针对 AR 与 VTE 的研究相对较少[8] [9]。已有观察性研究表明, AR 患者发生 VTE 的风险可能升高[8], 尤其是在特定人群(如孕妇)中风险更为显著[9]。此外, 有观点认为, AR 与哮喘存在密切关联[18], 而哮喘患者因长期使用糖皮质激素可能增加 VTE 发生风险[17], 间接提示 AR 可能通过类似炎症机制或治疗方式影响 VTE 发生。然而, 这些报道均为观察性研究, 难以明确 VTE 与 AR 的时间顺序及因果关系。本研究通过 MR 方法从遗传角度明确了 VTE→AR 的因果方向, 为现有流行病学证据提供了重要补充。

VTE 与 AR 之间的生物学机制尚未完全阐明, 基于现有研究, 我们提出一个更具针对性的假说: VTE 可能通过影响鼻粘膜局部的免疫微环境, 特异性增加 AR 风险。一方面, 血栓形成可引发全身性低度炎症, 如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等炎症因子水平升高, 可能增强血管内皮细胞的粘附分子表达, 促进免疫细胞向鼻粘膜募集[19]-[21]。更重要的是, 活化血小板释放的 P 选择素和 CD40L 等分子, 不仅能加剧高凝状态, 还可直接作用于鼻粘膜中的抗原呈递细胞和 T 细胞[22]-[24]。CD40L 与 CD40 的结合是 T 细胞活化的关键共刺激信号, 可能优先促进 Th2 分化[25] [26]。另一方面, 凝血瀑布的激活与补体系统、激肽系统存在交叉[27] [28]。例如, 凝血因子 XIIa 既能启动内源性凝血途径, 也能激活激肽释放酶, 进而生成缓激肽[29] [30]。缓激肽不仅增强血管通透性, 还能直接刺激肥大细胞脱颗粒, 释放组胺等过敏性炎症介质, 这为连接凝血与鼻粘膜 Th2 免疫或肥大细胞活化提供了更直接的分子桥梁[31] [32]。此外, IgE 是 AR 的重要生物标志物, 其水平升高可反映过敏性炎症的活跃度[33] [34]。有研究表明, PAI-1 水平与总 IgE 呈正相关, 提示 VTE 相关的纤溶抑制可能通过上调 IgE, 间接增加肥大细胞的敏感性[8] [35]。这些机制共同构成了 VTE 可能影响鼻黏膜免疫, 为 VTE 与 AR 之间的潜在因果联系提供了生物学基础。

综上所述, 本研究采用双向两样本孟德尔随机化方法探讨 AR 与 VTE 之间的因果关系。该方法能够明确疾病发生的先后顺序, 有效避免反向因果关系的干扰。研究基于欧洲人群大样本 GWAS 数据库, 暴露与结局数据来自不同研究, 避免了样本重叠, 结果稳健性较强。

然而, 本研究任然存在一定局限性: 首先, 在反向 MR 分析中, 使用的 12 个 SNP 工具变量总体解释方差较低($R^2 = 0.0059$), 且工具变量数量有限, 可能导致水平多效性检验(如 MR-Egger 截距)效力不足, 难以完全排除潜在偏倚。其次, 尽管敏感性分析未发现明显的水平多效性, 但在工具变量数量有限的情况下, 检验效力可能不足, 残留混杂的可能性仍无法完全排除。第三, MR 分析得出的 VTE 对 AR 的效应量较小($OR = 1.010$), 这表明在一般人群中, VTE 作为单一因素对 AR 风险的直接绝对影响可能有限。

然而,这一微弱的因果效应在公共卫生层面仍可能具有意义,特别是在 VTE 高危或患病群体中,即使风险的微小增加也可能转化为相当的疾病负担。最后,所有数据均来源于欧洲人群,结论能否推广至其他人群尚需进一步验证。由于公开数据集缺乏性别、年龄等临床信息,无法开展分层分析。因此,AR 与 VTE 之间因果关系的潜在机制仍需依赖更多的大样本 GWAS 研究、针对特定人群的深入研究以及实验研究加以证实和阐明。

致 谢

这项研究使用了英国生物样本库(UK Biobank)、FinnGen 和欧洲分子生物学实验室-欧洲生物信息学研究所(EMBL-EBI)提供的公开可用的 GWAS 数据,作者谨此感谢所有数据贡献者和参与者。

伦理声明

本研究基于公开可获取的全基因组关联研究(GWAS)汇总数据开展孟德尔随机化分析,不涉及对个人可识别信息的直接收集或干预。因此,本研究符合伦理审查豁免条件。研究使用的所有数据均已获得原始研究的伦理委员会批准,并遵循了知情同意程序。

基金项目

重庆医科大学未来医学青年创新项目(W0177)。

参考文献

- [1] Zhang, H., Sun, Y., Yuan, R., Zhang, Y. and Zhang, Y. (2025) Causal Association of 91 Circulating Inflammatory Proteins with Allergic Rhinitis: A Mendelian Randomization Study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1-10. <https://doi.org/10.1159/000547718>
- [2] Fang, Z., Fu, Y., Yi, F., Chen, Z., Li, Y., Wang, Z., et al. (2025) Neural Control of the Pathophysiology of Allergic Airway Disease and Its Clinical Implications: A Focus on Allergic Rhinitis and Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 156, 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.05.017>
- [3] Bousquet, J., Anto, J.M., Bachert, C., Baiardini, I., Bosnic-Anticevich, S., Walter Canonica, G., et al. (2020) Allergic Rhinitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
- [4] Mishra, V. and Babu, R.H. (2025) Epidemiology, Prevention, and Clinical Management of Allergic Rhinitis. *Hormone and Metabolic Research*, 57, 453-463. <https://doi.org/10.1055/a-2687-6822>
- [5] Vieira, R.J., Pereira, A.M., Kupczyk, M., Regateiro, F.S., Larenas-Linnemann, D.E., Toppila-Salmi, S., et al. (2025) Impact of Allergic Symptoms on Work Productivity in Allergic Rhinitis: A Mask-Air Direct Patient Data Study. *Allergy International*, 74, 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.12.007>
- [6] Khan, F., Tritschler, T., Kahn, S.R. and Rodger, M.A. (2021) Venous Thromboembolism. *The Lancet*, 398, 64-77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32658-1)
- [7] Liu, S., Shen, Y., Chen, J., Ruan, Z., Hua, L., Wang, K., et al. (2025) The Critical Role of Platelets in Venous Thromboembolism: Pathogenesis, Clinical Status, and Emerging Therapeutic Strategies. *Blood Reviews*, 2025, Article ID: 101302. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2025.101302>
- [8] Undas, A., Cieřla-Dul, M., Drazkiewicz, T., Potaczek, D.P. and Sadowski, J. (2011) Association between Atopic Diseases and Venous Thromboembolism: A Case-Control Study in Patients Aged 45 Years or Less. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 870-873. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04198.x>
- [9] Wu, C.T., Tsao, C.H., Chen, K.T., Lee, Y. and Ku, M. (2022) Allergic Rhinitis Is Associated with Thromboembolic Disease in Pregnancy. *Scientific Reports*, 12, Article No. 7236. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11398-z>
- [10] Larsson, S.C., Butterworth, A.S. and Burgess, S. (2023) Mendelian Randomization for Cardiovascular Diseases: Principles and Applications. *European Heart Journal*, 44, 4913-4924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad736>
- [11] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, 44, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
- [12] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal

- Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [13] Zöller, B., Pirouzifard, M., Memon, A.A., Sundquist, J. and Sundquist, K. (2017) Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Patients with Asthma: A Nationwide Case-Control Study from Sweden. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1601014. <https://doi.org/10.1183/13993003.01014-2016>
- [14] Nilausen, K.F., Radutiu, D., Landt, E.M., Al-Shuweli, S., Nordestgaard, B.G., Bødtger, U., et al. (2025) Venous Thromboembolism Associated with Severe Dyspnea and Asthma in 21,205 Adults from the Danish Population. *Journal of Asthma*, **62**, 1364-1370. <https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2478512>
- [15] Egeberg, A., Wollenberg, A., Bieber, T., Lemeshow, A.R. and Vyas, S. (2024) Incidence of Cardiovascular Events in a Population-Based Danish Cohort with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, **3**, Article ID: 100338. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100338>
- [16] Lemeshow, A.R., Egeberg, A., Edwards, T., Schachterle, S.E., Romero, W., Myers, D.E., et al. (2025) The Association between Atopic Dermatitis and Select Disease Events in Adults in the United States: A Retrospective Cohort Study in the Optum Electronic Health Records Database. *Dermatology and Therapy*, **15**, 1371-1390. <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01375-5>
- [17] Guevara-Saldaña, L., Díez-Zuluaga, L.S., Gómez-Henao, C.M. and Cardona, R. (2019) Asthma of Difficult Control Linked to Pulmonary Thromboembolism and Bronchopulmonary Aspergillosis. *Revista Alergia México*, **66**, 128-131. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.352>
- [18] Leynaert, B., Neukirch, C., Kony, S., Guénégou, A., Bousquet, J., Aubier, M., et al. (2004) Association between Asthma and Rhinitis According to Atopic Sensitization in a Population-Based Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **113**, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>
- [19] 郭弯弯, 褚雅歆, 乔蕊. 血栓炎症反应的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(1): 42-47.
- [20] Tian, F., Lu, Y., Liu, X., Zhao, C., Xi, X., Hu, X., et al. (2024) Relationship between the Systemic Immune-Inflammation Index and Deep Venous Thrombosis after Spinal Cord Injury: A Cross-Sectional Study. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 8325-8334. <https://doi.org/10.2147/jir.s491055>
- [21] Jenkins, P.V., Rawley, O., Smith, O.P. and O'Donnell, J.S. (2012) Elevated Factor VIII Levels and Risk of Venous Thrombosis. *British Journal of Haematology*, **157**, 653-663. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x>
- [22] 宋立成, 孟激光, 韩志海. 血栓调节蛋白在凝血功能调节及炎症反应中作用的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(10): 984-986+989.
- [23] 孙景存, 张洪亮. PAI-1 基因 4G/5G 多态性与下肢深静脉血栓发生风险的相关性分析[J]. 河北医药, 2025, 47(8): 1271-1274+1278.
- [24] Potaczek, D.P. (2014) Links between Allergy and Cardiovascular or Hemostatic System. *International Journal of Cardiology*, **170**, 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.029>
- [25] Tahir, S., Wagner, A.H., Dietzel, S., Mannell, H., Pircher, J., Weckbach, L.T., et al. (2020) Endothelial CD40 Mediates Microvascular Von Willebrand Factor-Dependent Platelet Adhesion Inducing Inflammatory Venothrombosis in ADAMTS13 Knockout Mice. *Thrombosis and Haemostasis*, **120**, 466-476. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702228>
- [26] Zhou, L., Song, H., Xu, W., Xu, J., Jiang, J., Gong, Z., et al. (2014) Immune Function of Peripheral T Cells in Patients with Venous Thromboembolism or Coronary Artery Atherosclerosis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **33**, 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.10.019>
- [27] Zhang, Z., Hu, J., Bai, Y., Liang, W. and Jin, Y. (2025) Emerging Molecular Targets in Deep Vein Thrombosis: From Inflammation to Coagulation. *Hematology*, **30**, 2548735. <https://doi.org/10.1080/16078454.2025.2548735>
- [28] Jiang, H., Guo, Y., Wang, Q., Wang, Y., Peng, D., Fang, Y., et al. (2024) The Dysfunction of Complement and Coagulation in Diseases: The Implications for the Therapeutic Interventions. *MedComm*, **5**, e785. <https://doi.org/10.1002/mco2.785>
- [29] Park, H.S., Gu, J., You, H.J., Kim, J. and Kim, H.K. (2016) Factor XII-Mediated Contact Activation Related to Poor Prognosis in Disseminated Intravascular Coagulation. *Thrombosis Research*, **138**, 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.011>
- [30] Ginsburg, I., van Heerden, P. and Koren, E. (2017) From Amino Acids Polymers, Antimicrobial Peptides, and Histones, to Their Possible Role in the Pathogenesis of Septic Shock: A Historical Perspective. *Journal of Inflammation Research*, **10**, 7-15. <https://doi.org/10.2147/jir.s126150>
- [31] Porebski, G., Dziadowiec, A., Rybka, H., Kitel, R. and Kwitniewski, M. (2024) Mast Cell Degranulation and Bradykinin-Induced Angioedema—Searching for the Missing Link. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1399459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1399459>
- [32] Ghebrehwet, B., Joseph, K. and Kaplan, A.P. (2024) The Bradykinin-Forming Cascade in Anaphylaxis and ACE-

-
- Inhibitor Induced Angioedema/airway Obstruction. *Frontiers in Allergy*, 5, Article ID: 1302605. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1302605>
- [33] Sharma, M., Khaitan, T., Raman, S., Jain, R. and Kabiraj, A. (2018) Determination of Serum Ige and Eosinophils as a Diagnostic Indicator in Allergic Rhinitis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 71, 1957-1961. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1383-7>
- [34] Sejima, T., Madoiwa, S., Mimuro, J., Sugo, T., Okada, K., Ueshima, S., *et al.* (2005) Protection of Plasminogen Activator Inhibitor-1-Deficient Mice from Nasal Allergy. *The Journal of Immunology*, 174, 8135-8143. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8135>
- [35] Meltzer, M.E., Lisman, T., de Groot, P.G., Meijers, J.C.M., le Cessie, S., Doggen, C.J.M., *et al.* (2010) Venous Thrombosis Risk Associated with Plasma Hypofibrinolysis Is Explained by Elevated Plasma Levels of TAFI and PAI-1. *Blood*, 116, 113-121. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-267740>