

应激反应和凝血功能关系的研究现状

苏 越¹, 丁玉美^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学第二附属医院麻醉科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月12日; 发布日期: 2024年9月23日

摘 要

应激反应和凝血反应联系密切, 甚至可以将凝血反应视为应激反应其中的一种, 大量的研究已经证实机体针对应激的凝血反应可以导致血液的高凝状态, 进而防止受伤部位的失血过多, 因此应激诱导的高凝状态可能代表对出血的适应性反应。并且在生化上, 心理压力与凝血途径之间的关系已经建立起来。由于血栓形成是心血管疾病最常见的潜在病理学, 因此理解应激与该病理之间关联的机制非常有价值。本综述全面回顾在健康个体和心血管疾病患者中应激与血栓形成之间关系的细胞和分子机制。

关键词

应激反应, 凝血功能, 分子机制

Research Status of Stress Response and Coagulation Function

Yue Su¹, Yumei Ding^{2*}

¹School of Graduate, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Sep. 12th, 2024; published: Sep. 23rd, 2024

Abstract

Stress response and coagulation response are closely related, and can even be regarded as a type of

*通讯作者。

文章引用: 苏越, 丁玉美. 应激反应和凝血功能关系的研究现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 1028-1034.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.33148

stress response, and a large number of studies have confirmed that the body's coagulation response to stress can lead to a hypercoagulable state of blood, thereby preventing excessive blood loss in the injured area, so stress-induced hypercoagulability may represent an adaptive response to bleeding. And biochemically, the relationship between psychological stress and coagulation pathways has been established. Since thrombosis is the most common underlying pathology of cardiovascular disease, it is valuable to understand the mechanisms underlying the association between stress and this pathology. This review comprehensively reviews the cellular and molecular mechanisms of the relationship between stress and thrombosis in healthy individuals and people with cardiovascular disease.

Keywords

Stress Response, Coagulation Function, Molecular Mechanism

Copyright © 2024 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. 应激反应

应激反应是机体对于内环境的改变或者急性损伤(例如创伤、疼痛、感染、失血、缺氧、手术、麻醉等),通过多个神经和内分泌通路引起的全身性非特异性适应反应,以确保机体的基本生存、生长和生殖功能[1]。目前研究认为应激反应的机制主要涉及两大方面,即下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)及交感神经系统(SNS)和炎症及免疫系统。机体受到伤害性刺激后激活 HPA 轴,刺激垂体前叶释放 ACTH,随后刺激肾上腺皮质释放皮质醇和糖皮质激素增多[2];另外伤害性刺激还激活交感神经系统(SNS),使肾上腺髓质分泌的儿茶酚胺类激素增多,从而兴奋肾上腺素 α 、 β 受体引起血压升高和心率加快等心血管反应[2]。除此以外,有研究[3]发现不受中枢神经支配的肢体严重创伤时患者亦可发生应激反应,表明围术期应激反应除上述的传入神经介导外,还有其他因素参与。目前临床上发现,围术期应激与免疫系统有关,虽然目前尚未完全清楚免疫系统如何参与围术期应激,但已知在各种应激源刺激下免疫系统可合成释放神经肽类和内分泌激素,如 ACTH、 β -内啡肽、生长激素和催乳素等多种激素,同时还生成多种细胞因子,如 TNF、IL-1 和补体等[4]。

2. 血栓的形成

止血本身是一种保护性过程,通过一系列高度规范的步骤减少受伤后的失血。传统上,止血被描述为分三个阶段发生:原发性止血、继发性止血和纤维蛋白溶解。血小板与活化的内皮相互作用导致不稳定的血小板栓的形成(原发性止血),随后凝血系统激活形成稳定的纤维蛋白凝块(继发性止血)。该过程的核心是凝血酶和纤维蛋白的受控生成,血小板、白细胞和内皮细胞是主要的细胞成分,它们定位凝血反应,确保凝血因子的激活发生在损伤区域。当在没有血管损伤的情况下触发凝血时,就会发生静脉或动脉的病理性血栓形成。病理性血栓可分为动脉血栓和静脉血栓[5]。动脉血栓形成通常是动脉粥样硬化斑块破裂和血小板介导血栓形成的结果,可能归因于糖尿病、高血压、吸烟和肥胖。静脉血栓主要由纤维蛋白、血小板和红细胞组成,而不像动脉血栓那样只有血小板。静脉血栓栓塞(VTE),又包括肺栓塞(PE)和深静脉血栓形成(DVT),是全球发病和死亡的主要原因。PE 的致死率持续上升,其中最明显的是 65 岁以下的老年人[5]。

3. 应激与凝血

3.1. 应激与凝血概述

已知应激是人体对各种刺激物的适应性反应, 因此, 应激性高凝可能是对应激时机体出血的适应性反应。大量研究表明, 应激与血栓形成之间存在相关性。在急性和慢性应激条件下, 健康人和脑血管疾病(CVD)患者均发现异常止血反应[6]。然而, 急性和慢性应激条件影响止血的机制部分不同。在急性应激下, 凝血和纤维蛋白溶解同时增强[7], 但促凝血因子比纤溶因子增加更多, 导致净促血栓形成状态。在慢性应激下, 只有促凝血通路上调, 而纤溶系统受损[8]。此外, 心理急性应激时肾上腺素升高, 随之血管收缩, 血浆滤过增加, 导致血管内血浆体积减少、血细胞比容增加, 即血液粘稠度升高, 从而导致血液高凝状态。

3.2. 应激与凝血的联系机制

1) 从炎症及免疫角度联系应激和凝血

上述已经阐明了应激反应可以导致机体炎症及免疫系统的激活, 故本节重点阐述炎症及免疫系统又如何影响凝血。在许多临床情况下, 静脉血栓栓塞的危险因素, 包括炎症性肠病、系统性红斑狼疮、肥胖、手术、癌症以及急性和慢性感染[9], 经过总结不难发现这些情况的共同特征是免疫网络失调。炎症是免疫系统对感染、刺激或损伤等应激状况作出反应的早期防御机制, 是宿主防御所必需的。[10]炎症的特点是局部血流量增加、白细胞募集以及趋化因子和细胞因子的释放, 包含并消除病原体, 并促进伤口愈合。在缺乏适应性免疫系统的古代生物中, 如马蹄蟹, 就是依靠凝血因子和单一类型的循环血细胞通过凝血反应及淋巴系统来发挥免疫作用抵御病原体入侵的[10], 即可以将血栓形成视为机体发挥免疫作用的途径之一, 并且这种以控制感染为目的的血栓形成的机制在进化上是保守的。值得注意的是, 除了与感染相关的典型炎症反应外, 机械创伤和缺血的发生, 导致的细胞坏死和损伤相关分子模式(DAMPs)反应, 或毒素、矿物质、晶体、化学物质和抗原的存在也会引发无菌性炎症反应, 在没有感染的情况下, 应激或许就是通过这种无菌性炎症反应与凝血功能的改变相联系。与生理性免疫血栓形成不同, 免疫和凝血系统的过度和不受控制地激活可导致微血管和大血管血栓形成, 称为“血栓炎症”, 可导致组织损伤。白细胞、中性粒细胞、单核细胞、组织因子 TF 及炎症小体参与了从机体应激到炎症及免疫的激活再到血栓的形成, 其中单核细胞在凝血中最明确的作用是通过 TF 呈递启动凝血, 在大多数生理和病理条件下, 跨膜糖蛋白 TF 是凝血的主要起始剂, 也是损伤或感染之后机体炎症反应的重要介质[9], 即可以将 TF 理解为联系应激与血栓的桥梁之一。同时机体炎症时产生的炎性小体 IL-1 β 也是静脉血栓形成发生和传播的关键步骤[11]。各种炎性及免疫物质如何在应激时产生及如何发挥启动凝血的具体机制尚未完全阐明, 未来需要更多相关研究进一步揭示。

2) 从内皮细胞角度联系应激与凝血

内皮细胞在缓解应激反应及抗凝方面发挥着重要作用。生理性血流动力学刺激与内皮细胞之间的相互作用在心血管的进化、发展和稳态中起着重要作用, 动脉内皮细胞不断受到不同类型的血流动力学的刺激, 如流体剪切应力和循环机械拉伸, 在持续的机械刺激下, 内皮细胞重塑其细胞骨架结构并引发适应性信号通路, 以最大限度地减少血流机械刺激导致的细胞应激, 这构成了维持血管稳态的反馈调节机制。然后这种调节也有一定的限度, 一旦应激反应强烈, 超出了该限度, 内皮细胞便会受到损伤引发一系列细胞反应。此外, 内皮细胞还通过合成信号分子(一氧化氮和前列腺素等)以自分泌、旁分泌或近分泌的方式调节血管稳态, 然而, 过度应激导致的机械力的病理扰动打破这些内皮反应, 降低一氧化氮(NO)及前列腺素的生物利用度, 而一氧化氮和前列腺素是血小板功能的抑制剂, 故应激可通过损伤血管内皮

细胞功能继而影响血小板功能从而导致形成血栓的可能性增大[12]。除了影响血小板, 内皮细胞还可通过多种途径发挥其抗凝作用, 例如有研究发现单细胞层内皮还通过产生组织型纤溶酶原激活剂(tPA)来平衡生理性血栓形成[13]。然而, 应激导致的损伤或局部炎症后, 内皮细胞失去其抗凝剂特性, 以消除损伤并开始修复。在这一过程中, 应激时产生的基质金属蛋白酶溶解了涂有 HS 和 CS 的抗血栓内皮糖萼, 导致丝氨酸蛋白酶抑制剂抗凝血酶 III (ATIII)的结合位点丧失[14] [15], 故抗凝血酶无法在内皮细胞上发挥其抗凝血效应。除此之外, 内皮细胞上表达的 EPCR(一种内皮细胞特异性表达的位于细胞膜的跨膜糖蛋白, 它是活化蛋白 C 介导的抗凝和细胞保护信号级联反应中的重要组成部分。其结构类似于主要组织相容复合物 1/CD1 蛋白质家族, 在调节炎症反应和血栓形成方面起重要作用[16]。)和血栓调节蛋白 TM(与凝血酶结合后可降低凝血酶的凝血活性, 而加强其激活蛋白 C 的活性。由于被激活的蛋白 C 具有抗凝作用, 因此, TM 是使凝血酶由促凝转向抗凝的重要的血管内凝血抑制因子)相关脱落继而其激活蛋白 C(体内重要的抗凝因子, 主要作用是活化后可灭活凝血因子 VIII α 与凝血因子 V α , 抑制血液凝固)的能力相应下降, 进一步破坏内皮抗凝功能。内皮细胞这种表型转变可由上述应激时血流动力学血流模式变化、应激导致的细胞因子信号、缺氧、组织损伤、或内毒素血症以及病原体识别触发[17]-[20]。如果不加以控制, 这些生理反应会产生病理作用。除此之外, 在应激时, 内皮细胞抗凝分子和血管完整性的快速丧失还伴随着白细胞粘附分子表达和细胞因子产生的增加, 而细胞粘附分子、趋化因子和细胞因子以及活性氧(ROS)又可导致炎性损伤, 继而又促进血液高凝状态, 故在机体应激时, 内皮细胞, 炎症反应, 凝血反应三者构成了一张错综复杂的大网, 未来值得更多的研究来探索。

3) 从肾上腺素角度联系应激与凝血

机体应激时可以使体内肾上腺素大幅度升高, 而肾上腺素又可以激活机体凝血反应。国外有研究发现, 在人体血液中, 临床相关浓度 1~10 nM 的肾上腺素可通过血小板 PS 的暴露, 纤维蛋白形成的升高、凝块结构的改变以及纤维蛋白溶解的减弱而增加血栓形成的风险[21]。肾上腺素还可与血小板 α -AR 受体结合使腺苷酸环化酶(AC)受到抑制, 导致胞质 c-AMP 浓度降低(血小板活化的调节剂), 从而使血小板活化增多; [22] [23]该研究还指出 Na/H 交换体、花生四烯酸级联 PI-3K 激酶也参与肾上腺素诱发的血小板活化这一过程中, 因此, 肾上腺素可以促进血栓形成。众所周知, 肾上腺素能受体有 α 1-AR、 α 2-AR、 β 1AR、 β 2AR 这四种, 一项在健康人群中的研究发现单次吸入沙丁胺醇(一种短效 β 2 肾上腺素能受体激动剂)可以激活凝血系统而不影响纤溶系统, 在该实验中吸入沙丁胺醇导致受试者促凝因子的活性和水平显著增加, 即 FVIII、血管性血友病因子、d-二聚体和凝血酶原片段 F1 + 2 增加, 激活部分凝血酶原时间缩短, 此外, 抗凝血蛋白 C 通路的活性(通过蛋白 C Global assay 证实)降低, 该实验表明, 肾上腺素对凝血的作用可能依赖于 β 2-AR [24]。但该实验只是研究了肾上腺素可通过 β 2-AR 增强凝血功能, 并没有研究肾上腺素其他类型受体是否也参与了增强凝血的活动, 故不能有力的证明肾上腺素对凝血的作用只依赖于 β 2-AR。同样, 输注异丙肾肾上腺素(肾上腺素非选择性 β 激动剂)也可引起促凝状态, 缩短 aPTT, 增强 FV、FVIII 和 vWF 水平, 并增加 D-二聚体和凝血酶原 1 + 2 片段。有趣的是, 在给予去甲肾上腺素(α 受体激动药对 β 1 受体作用较弱, 对 β 2 受体几无作用), 或 α -ADR 和 β 1-ADR 激动剂后, 未观察到这些凝血相关作用。这些观察结果才证明了激活凝血时 β 2-ADR 的关键作用。非选择性 β -ADR 拮抗剂普萘洛尔可以消除肾上腺素诱导的 FVIII 的释放, 从而降低了 DVT 患者的 FVIII 水平[6], 该实验反向验证了肾上腺素对于凝血反应的激活作用, 使该实验结论更具有说服力。综上所述, 机体在应激时通过肾上腺素的升高激活了体内的凝血反应。

4) 从皮质醇角度联系应激与凝血

在应激期间, 血浆糖皮质激素水平升高, 从而增加葡萄糖的产生, 并且减少胰岛素的释放, 导致血浆葡萄糖水平总体升高, 使身体处于“威胁”状态, 所以该阶段探讨应激状态下皮质醇的升高是否影响

机体凝血功能。慢性高皮质醇血症(如库欣综合征)患者的高凝状态可引起静脉和动脉栓塞事件,从而增加心血管发病率和死亡率,有统计数据表明库欣综合征患者死于心血管疾病和肺栓塞占死亡率的50%以上,而库欣综合征患者的高凝状态与内源性皮质醇增多即糖皮质激素的增多密切相关[25]。另外有一些证据表明,长期使用外源性糖皮质激素治疗基础疾病可能也会进一步增加静脉血栓栓塞的风险[26]。此外,在短期接受口服糖皮质激素实验的健康参与者中也有倾向于促凝状态的报道,如每日两次接受地塞米松 3 mg,持续5天之后与安慰剂组相比,地塞米松组患者凝血因子和纤维蛋白原水平增加,而PAI-1、D-二聚体或sCD40配体水平不会显著变化,这可能导致短期暴露于糖皮质激素的患者血栓形成风险也增加[27]。综上所述,无论是内源性还是外源性,长期还是短期(大于等于5天)的糖皮质激素的增加都会通过凝血因子等细胞因子引发机体高凝状态。除了凝血因子外,皮质醇的升高也可影响血小板,在高工作需求期间(可以理解为机体处于慢性应激状态)测得的高皮质醇水平与凝血酶诱导的血小板聚集升高有关,证实了慢性应激、皮质醇和血小板之间存在很强的相互作用,而5-羟色胺可能是这三者之间重要的交通枢纽,根据已知的HPA轴所具有的调节5-羟色胺的能力,而5-羟色胺又可以调节血小板功能,故在应激条件下,健康受试者的血小板血清浓度与皮质醇水平之间存在正相关。因此,应激诱导的5-羟色胺水平改变可能对其影响血小板活化至关重要,从而增加冠状动脉血栓形成的风险[6]。另一方面与之矛盾的是,在临床中,创伤患者会使用皮质类固醇如甲泼尼龙治疗,目的是减少炎症,否则可能引发炎症所介导的凝血级联反应,这可能表明皮质醇具有急性抗凝作用。由此可猜想糖皮质激素作用于机体时即刻发挥的抗凝作用大于其促凝作用,而长期对机体的影响可能是促凝作用大于抗凝作用。因此需要更多的研究来探索应激时更为详细的不同时刻的皮质醇对于凝血的影响。

4. 结语

综上所述,应激可以通过免疫及炎症、内皮细胞、肾上腺素、皮质醇多个途径启动凝血反应。然而明确应激与凝血反应的关系还缺乏临床证据的直接支持,例如可以收集同一部位良恶性肿瘤的切除的手术病例,比较手术大小应激的不同对于机体凝血功能影响的差异。明确急、慢性应激时正常人群、冠心病患者以及静脉栓塞患者的血栓形成和复发的关系也十分有必要。除此以外,在骨科手术尤其下肢手术及创伤中,由于下肢是离开心脏最远的地方,加以手术时特殊体位可能扭曲静脉,或由于使用电刀、术中关节脱位与复位等外力造成静脉损伤、水肿,以及术后功能锻炼不够导致血栓形成的可能性加大,故骨科术后病房常常使用抗凝剂来预防血栓,为了从多角度积极预防血栓,可以着眼于手术中该类患者应激反应的不同是否影响术后凝血功能。而当提到术中患者的应激反应,最容易联系的便是术中的麻醉深度,由此可以提出假说:麻醉深度与患者凝血功能的改变也有关联,未来需要大量实验研究来考证。

参考文献

- [1] Manou-Stathopoulou, V., Korbonits, M. and Ackland, G.L. (2019) Redefining the Perioperative Stress Response: A Narrative Review. *British Journal of Anaesthesia*, **123**, 570-583. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.011>
- [2] Jukić, M., Pogorelić, Z., Šupe-Domić, D. and Jerončić, A. (2018) Comparison of Inflammatory Stress Response between Laparoscopic and Open Approach for Pediatric Inguinal Hernia Repair in Children. *Surgical Endoscopy*, **33**, 3243-3250. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06611-y>
- [3] 韩传宝, 钱燕宁, 周钦海. 术后镇痛对机体应激反应的调控[J]. 国外医学(麻醉学与复苏分册), 2005, 26(2): 74-77.
- [4] 徐华. 手术应激反应引发机制与调控[J]. 人民军医, 2008, 51(2): 120-121.
- [5] Martin, K.A., Molsberry, R., Cuttica, M.J., Desai, K.R., Schimmel, D.R. and Khan, S.S. (2020) Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e016784. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016784>
- [6] Sandrini, L., Ieraci, A., Amadio, P., Zarà, M. and Barbieri, S.S. (2020) Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis

- in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7818. <https://doi.org/10.3390/ijms21217818>
- [7] von Känel, R., Mills, P.J., Fainman, C. and Dimsdale, J.E. (2001) Effects of Psychological Stress and Psychiatric Disorders on Blood Coagulation and Fibrinolysis: A Biobehavioral Pathway to Coronary Artery Disease? *Psychosomatic Medicine*, **63**, 531-544. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00003>
 - [8] Austin, A., Wissmann, T. and von Kanel, R. (2013) Stress and Hemostasis: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **39**, 902-912. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487>
 - [9] Colling, M.E., Tourdot, B.E. and Kanthi, Y. (2021) Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circulation Research*, **128**, 2017-2036. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318225>
 - [10] Iwanaga, S. (2002) The Molecular Basis of Innate Immunity in the Horseshoe Crab. *Current Opinion in Immunology*, **14**, 87-95. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(01\)00302-8](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(01)00302-8)
 - [11] Yadav, V., Chi, L., Zhao, R., Tourdot, B.E., Yalavarthi, S., Jacobs, B.N., et al. (2019) ENTPD-1 Disrupts Inflammasome IL-1 β -Driven Venous Thrombosis. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2872-2877. <https://doi.org/10.1172/jci124804>
 - [12] Peng, Z., Shu, B., Zhang, Y. and Wang, M. (2019) Endothelial Response to Pathophysiological Stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, e233-e243. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312580>
 - [13] Levin, E.G., Santell, L. and Osborn, K.G. (1997) The Expression of Endothelial Tissue Plasminogen Activator *in vivo*: A Function Defined by Vessel Size and Anatomic Location. *Journal of Cell Science*, **110**, 139-148. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.2.139>
 - [14] Nieuwdorp, M., van Haeften, T.W., Gouverneur, M.C.L.G., Mooij, H.L., van Lieshout, M.H.P., Levi, M., et al. (2006) Loss of Endothelial Glycocalyx during Acute Hyperglycemia Coincides with Endothelial Dysfunction and Coagulation Activation *in vivo*. *Diabetes*, **55**, 480-486. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103>
 - [15] Hofmann-Kiefer, K., Kemming, G., Chappell, D., Flondor, M., Kisch-Wedel, H., Hanser, A., et al. (2009) Serum Heparan Sulfate Levels Are Elevated in Endotoxemia. *European Journal of Medical Research*, **14**, Article No. 526. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-12-526>
 - [16] Chen, Y., Pu, Q., Ma, Y., Zhang, H., Ye, T., Zhao, C., et al. (2021) Aging Reprograms the Hematopoietic-Vascular Niche to Impede Regeneration and Promote Fibrosis. *Cell Metabolism*, **33**, 395-410.E4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.019>
 - [17] Zuo, Y., Kanthi, Y., Knight, J.S. and Kim, A.H.J. (2021) The Interplay between Neutrophils, Complement, and Microthrombi in COVID-19. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **35**, Article 101661. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101661>
 - [18] Yau, J.W., Teoh, H. and Verma, S. (2015) Endothelial Cell Control of Thrombosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **15**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
 - [19] Zindel, J. and Kubes, P. (2020) DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **15**, 493-518. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>
 - [20] Kanthi, Y., Hyman, M.C., Liao, H., Baek, A.E., Visovatti, S.H., Sutton, N.R., et al. (2015) Flow-Dependent Expression of Ectonucleotide Tri(di)Phosphohydrolase-1 and Suppression of Atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3027-3036. <https://doi.org/10.1172/jci79514>
 - [21] Golaszewska, A., Misztal, T., Marcinczyk, N., Chabielska, E. and Rusak, T. (2021) Adrenaline May Contribute to Prothrombotic Condition via Augmentation of Platelet Procoagulant Response, Enhancement of Fibrin Formation, and Attenuation of Fibrinolysis. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 657881. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.657881>
 - [22] Sachs, U.J.H. and Nieswandt, B. (2007) *In vivo* Thrombus Formation in Murine Models. *Circulation Research*, **100**, 979-991. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000261936.85776.5f>
 - [23] Stalker, T.J., Newman, D.K., Ma, P., Wannemacher, K.M. and Brass, L.F. (2012) Platelet Signaling. In: Gresele, P., Born, G., Patrono, C. and Page, C., Eds., *Antiplatelet Agents*, Springer, 59-85. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_3
 - [24] Ali-Saleh, M., Sarig, G., Ablin, J.N., Brenner, B. and Jacob, G. (2016) Inhalation of a Short-Acting β_2 -Adrenoreceptor Agonist Induces a Hypercoagulable State in Healthy Subjects. *PLOS ONE*, **11**, e0158652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158652>
 - [25] St-Jean, M., Lim, D.S.T. and Langlois, F. (2021) Hypercoagulability in Cushing's Syndrome: From Arterial to Venous Disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **35**, Article 101496. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101496>
 - [26] Simion, C., Campello, E., Bensi, E., Bellio, A., Pontarin, A., Spiezia, L., et al. (2021) Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **47**, 654-661. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722270>

- [27] Brotman, D.J., Girod, J.P., Posch, A., Jani, J.T., Patel, J.V., Gupta, M., *et al.* (2006) Effects of Short-Term Glucocorticoids on Hemostatic Factors in Healthy Volunteers. *Thrombosis Research*, **118**, 247-252.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.006>