

肥胖对下肢慢性静脉疾病发生发展及治疗结局影响的研究进展

宋宣邑¹, 何春水^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院血管外科, 四川 成都

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月25日

摘要

肥胖与下肢慢性静脉疾病均具有较高的疾病负担。现有流行病学研究提示, 身体质量指数升高与静脉反流、慢性静脉功能不全、皮肤改变及静脉性溃疡风险增加相关。肥胖可能通过升高腹腔内压力、降低下肢静脉流速及剪切应力、削弱小腿肌肉泵功能, 并促进慢性低度炎症和淋巴回流障碍, 影响慢性静脉疾病的发生和进展。肥胖还可能增加临床检查、压力治疗和静脉介入操作的难度, 但其对腔内消融闭塞率、血栓形成及复发风险的影响尚不一致。体重管理可能改善症状和整体代谢状况, 但目前缺乏证据证明单纯减重能够逆转器质性静脉瓣膜功能不全。本文围绕肥胖与下肢慢性静脉疾病的流行病学关联、可能机制、治疗结局及体重管理价值进行综述, 为风险分层和综合管理提供参考。

关键词

肥胖, 身体质量指数, 慢性静脉疾病, 静脉曲张, 静脉血流动力学, 体重管理

Research Progress on the Effects of Obesity on the Development, Progression, and Treatment Outcomes of Chronic Venous Disease of the Lower Extremities

Xuanyi Song¹, Chunshui He^{2*}

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 宋宣邑, 何春水. 肥胖对下肢慢性静脉疾病发生发展及治疗结局影响的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 575-581. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54284

Abstract

Obesity and chronic venous disease of the lower extremities both impose substantial disease burdens. Current epidemiological evidence suggests that an elevated body mass index is associated with an increased risk of venous reflux, chronic venous insufficiency, skin changes, and venous leg ulcers. Obesity may contribute to the development and progression of chronic venous disease by increasing intra-abdominal pressure, reducing venous flow velocity and shear stress in the lower extremities, impairing calf muscle pump function, and promoting chronic low-grade inflammation and lymphatic dysfunction. Obesity may also increase the difficulty of clinical examination, compression therapy, and venous interventions. However, its effects on occlusion rates after endovenous ablation, thrombotic events, and recurrence remain inconsistent. Weight management may improve symptoms and overall metabolic health, but current evidence is insufficient to demonstrate that weight loss alone can reverse structural venous valvular incompetence. This review summarizes the epidemiological associations, potential mechanisms, treatment outcomes, and clinical value of weight management in obesity-related chronic venous disease, with the aim of providing evidence for risk stratification and comprehensive management.

Keywords

Obesity, Body Mass Index, Chronic Venous Disease, Varicose Veins, Venous Hemodynamics, Weight Management

Copyright © 2026 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

下肢慢性静脉疾病(Chronic Venous Disease, CVD)是由静脉壁、静脉瓣膜及回流系统异常所引起的一组临床综合征, 疾病谱涵盖有症状但无可见体征、毛细血管扩张、静脉曲张、水肿、皮肤改变以及静脉性溃疡。按照 CEAP 临床分级, 静脉曲张主要对应 C2, 而慢性静脉功能不全通常指 C3~C6 阶段[1] [2]。因此, 将静脉曲张、水肿、皮肤营养障碍和溃疡统称为“下肢静脉曲张”并不严谨, 采用 CVD 概念更有利于完整分析肥胖对疾病发生、进展和治疗结局的影响。

CVD 的发生受年龄、遗传、妊娠、深静脉血栓形成史、长期站立和活动不足等多重因素影响。随着超重和肥胖患病率增加, 体重及脂肪分布与静脉疾病的关系受到更多关注。肥胖不仅可能改变下肢静脉血流动力学, 还与慢性炎症、活动能力下降、淋巴回流障碍及代谢性疾病共存。不过, 现有证据多来自观察性研究, 肥胖与 CVD 之间的因果关系及减重干预的独立获益仍需谨慎评价。本文对相关证据进行叙述性综述。

2. 肥胖与下肢慢性静脉疾病的流行病学关联

2.1. 身体质量指数与疾病发生

Edinburgh Vein Study 对普通人群随访约 13 年, 报告 C2 静脉曲张年发生率约为 1.4%, 慢性静脉功能不全年发生率约为 0.7%; 肥胖者慢性静脉功能不全的 13 年累积发生率高于正常体重者, 年龄校正后

的优势比为 3.58, 但静脉曲张发生率并未表现出明显性别差异[3]。同一队列还显示, 超重与新发静脉反流相关, 且基线存在浅静脉或深浅静脉联合反流者更易出现新发静脉曲张[4]。这些结果提示, BMI 可能更密切地关联疾病进展及功能不全, 而不只是肉眼可见的曲张静脉。

在已确诊 CVD 患者中, Danielsson 等发现 BMI 与 CEAP 临床严重程度显著相关; 超重患者更容易出现皮肤改变和溃疡, 但其总反流时间和反向峰值速度与正常体重者相近[5]。该结果提示, 肥胖对临床表现的影响可能并非完全由可检测的轴向静脉反流解释, 还可能涉及静脉高压、微循环、淋巴功能及组织炎症。

2.2. 肥胖与疾病进展及静脉性溃疡

长期随访研究显示, 持续肥胖与 CVD 临床分级恶化及新发反流有关, 而控制体重、减少长期站立可能与较慢的疾病进展相关[6]。在静脉曲张患者中, 较高 BMI、深静脉反流、脂性硬皮病、湿疹、踝关节活动受限和小腿肌肉泵功能下降均与慢性溃疡相关[7]。其中 BMI 每增加 1 kg/m^2 , 溃疡优势比增加约 8%, 但该结果来自病例对照研究, 不能直接等同于因果效应。

性别可能影响 CVD 的临床表现, 但不能简单概括为“女性风险显著高于男性”。Edinburgh 队列中新发静脉曲张及慢性静脉功能不全的发生率在男女之间并无显著差异[3]。妊娠、激素暴露、脂肪分布和医疗就诊行为可能造成不同研究中的性别差异, 因此分析体重效应时应校正年龄、妊娠史、职业站立时间和活动水平等混杂因素。

2.3. BMI 与脂肪分布指标

BMI 便于临床应用, 但不能区分脂肪与肌肉, 也不能反映内脏脂肪分布。腰围和腰臀比可能更接近中心型肥胖及腹腔内压力负荷。Willenberg 等发现, 肥胖者股静脉直径较大, 静脉峰值流速、速度振幅和估算剪切应力较低; 腰围及腰臀比与多项静脉流速指标呈负相关[8]。不过, 该研究样本量较小, 尚不足以证明腹型肥胖必然比周围型肥胖造成更严重的静脉反流。未来研究宜同时报告 BMI、腰围、腰臀比和身体成分。如下表 1 所示。

Table 1. Key studies supporting the association between obesity and chronic venous disease of the lower extremities
表 1. 支持肥胖与下肢慢性静脉疾病关联的关键研究

研究	研究设计	样本量	关键结果(效应量及 95% CI)	主要局限性
Robertson 等[3]	一般人群 前瞻性队列; 随访 13.4 年	880 人	肥胖者 CVI 13 年累积发生率 23.6% (95% CI: 14.2%~37.0%), 正常体重者 6.1% (3.7%~9.6%); 年龄校正 OR = 3.58 (95% CI: 1.70~7.56)	随访应答率 60.4%; 观察性研究; 失访及残余混杂
Robertson 等[4]	一般人群 前瞻性队列; 双功能超声 随访 13 年	880 人	超重与新发静脉反流相关: OR = 2.1 (95% CI: 1.0~4.4); 基线联合深浅静脉反流与新发曲张静脉相关: OR = 7.3 (2.6~22.5)	置信区间较宽; 单一地区人群; 肥胖分层有限
Kostas 等[6]	单侧曲张静脉 患者对侧肢体 前瞻性队列; 5 年	73 例/73 肢	38 肢(52%)出现 48 处新发反流; 肥胖为进展的独立预测因素 (回归系数 B = 1.602, P = 0.009; 原文未报告 OR 及 95% CI)	样本量小; 95%为女性; 特殊手术人群; 未报告 CI
Lee 等[7]	病例对照研究	240 例 (溃疡组 120 例, 对照组 120 例)	BMI 每增加 1 kg/m^2 , 溃疡优势增加: OR = 1.08 (95% CI 1.01~1.15)	病例对照设计 不能确定时序; 选择偏倚与残余混杂

续表

Willenberg 等[8]	前瞻性对照性血流动力学研究	45 人/80 肢 (肥胖 22 人、 非肥胖 23 人)	肥胖组股静脉直径 8.5 ± 2.2 mm vs 7.1 ± 1.6 mm ($P = 0.0009$); 峰值流速 10.8 ± 4.8 vs 14.8 ± 7.2 cm/s ($P = 0.0071$); 原文未报告效应差值的 95% CI	样本量小; 以肢体为分析单位可能存在个体内相关; 替代终点
-----------------	---------------	-------------------------------------	--	-------------------------------

注: CI 为置信区间; CVI 为慢性静脉功能不全; OR 为优势比。研究未报告 95% CI 时按原文如实标注。

3. 肥胖影响下肢静脉疾病的可能机制

3.1. 腹腔内压力与静脉血流动力学

下肢静脉回流依赖静脉瓣膜、小腿肌肉泵、足底泵及呼吸产生的胸腹压力变化。中心型肥胖可能升高腹腔内压力和近端静脉回流阻力, 造成股静脉扩张、流速下降及下肢静脉容量增加[8]。长期静脉高压可使静脉管壁承受异常机械应力, 并影响瓣膜叶闭合。需要强调的是, 肥胖相关 CVD 并不一定伴有典型浅静脉反流或解剖梗阻; 少量病例观察到严重肥胖者在无明确反流的情况下仍可出现功能性静脉高压和溃疡[9]。

3.2. 炎症、内皮功能和静脉壁重塑

脂肪组织具有内分泌活性, 肥胖状态常伴 TNF- α 、IL-6、瘦素等介质增加及脂联素下降。与此同时, 静脉高压和异常剪切可激活内皮细胞、促进白细胞黏附和炎症介质释放。基质金属蛋白酶参与胶原和弹性蛋白代谢, 可能导致静脉壁结构重塑和顺应性改变[10][11]。但目前针对“肥胖-脂肪因子-静脉瓣膜损伤”的直接人体证据仍有限, 不能将动脉内皮或全身代谢研究结果直接等同于静脉曲张机制。

3.3. 小腿肌肉泵与活动能力

步行时腓肠肌和比目鱼肌收缩可压迫深静脉并降低远端静脉压力。肥胖患者可能因关节负担、疼痛、呼吸耐量下降和久坐而减少步行, 进而降低肌肉泵启动频率。踝关节活动度和肌肉泵功能较好与较低溃疡风险相关[7]。因此, 活动不足既可能是肥胖影响 CVD 的中介因素, 也可能是严重 CVD 导致疼痛和水肿后的结果。

3.4. 静脉-淋巴相互作用

静脉高压增加毛细血管滤出, 淋巴系统需承担更多组织液回流。肥胖本身又可能造成淋巴管功能异常, 使静脉性水肿与肥胖相关淋巴水肿重叠。临床上应避免将肥胖患者所有下肢肿胀均归因于静脉反流, 应结合病史、体格检查和双功能超声排查心、肾疾病、药物因素及淋巴水肿。

4. 肥胖对临床评估和疾病严重程度的影响

CVD 应结合 CEAP 分级、静脉临床严重程度评分(VCSS)、患者报告结局及双功能超声综合评估[1][2]。肥胖者皮下脂肪较厚, 早期曲张静脉可能不易观察或触及; 水肿也可能同时受到淋巴功能、心肾疾病和药物影响。双功能超声是评价静脉解剖、反流和梗阻的首选影像学检查, 而不是所有静脉症状的单一“金标准”。检查应在规范体位下完成, 并记录反流部位、持续时间、静脉直径及既往血栓迹象。

肥胖与较高 CEAP 等级及皮肤改变相关, 但不能认为肥胖必然导致 C6 溃疡。出现溃疡时, 还应评价踝肱指数、深静脉病变、糖尿病、感染、踝关节活动度和压力治疗依从性。对严重肥胖患者, 静脉高压可能在缺乏经典轴向反流的情况下存在, 因此治疗决策不能只依据某一条浅静脉的反流时间。

5. 肥胖对治疗结局的影响

5.1. 压力治疗与运动

压力治疗是控制静脉性水肿和促进静脉性溃疡愈合的重要措施,但应先排除明显下肢动脉缺血[1][2]。肥胖者可能因腿型不规则、活动受限和穿戴困难而降低依从性,必要时选择量身定制的弹力袜、可调节式压力装置或穿袜辅助器。规律步行、踝泵训练和适合关节状况的有氧运动有助于激活小腿肌肉泵,但“游泳等同于完美弹力袜”等表述缺乏可量化临床证据,不宜作为确定结论。

5.2. 静脉腔内治疗及手术结局

肥胖可能增加超声定位、穿刺和开放手术切口管理的难度,但不应笼统表述为术后深静脉血栓风险升高3~5倍。Bossart等对636例患者、1178条静脉进行分析,发现不同BMI组1年主干闭塞率均较高;肥胖患者术后疼痛持续稍久、感染较多,但BMI与出血或血栓栓塞事件无显著关联[12]。Vascular Quality Initiative数据库研究同样显示,肥胖C2~C3患者腔内热消融后VCSS改善与非肥胖者相近,症状改善甚至更明显;肥胖组浅静脉炎稍多,但再通和其他并发症无显著差异[13]。

另一方面,大样本回顾性研究发现,随着BMI增加,CVD治疗后的VCSS和生活质量改善幅度可能下降,BMI ≥ 35 kg/m²时差异更明显[14]。这些看似不一致的结果可能与疾病分级、干预组合、结局指标和随访时间不同有关。现有证据更支持“肥胖患者仍可从规范静脉治疗中获益,但重度肥胖可能影响部分结局”,而不是“肥胖患者治疗效果差或不能接受手术”。如下表2所示。

Table 2. Major clinical studies assessing the impact of obesity on treatment outcomes of lower-extremity chronic venous disease
表 2. 评估肥胖对下肢慢性静脉疾病治疗结局影响的主要临床研究

研究	研究设计	样本量	关键结果(效应量及 95% CI)	主要局限性
Bossart 等[12]	单中心回顾性队列; 腔内热消融	636 例/1178 条 主干静脉	各 BMI 组 1 年完全闭塞率 97.6%~100%; 肥胖组感染 4/132 (3.0%), 术后 6 周 VAS 0.84 ± 1.49 ; BMI 与出血或血栓栓塞事件无显著关 联(原文未报告效应量 95% CI)	非随机、单中心; 事件数少; BMI 极端组样本有限; 未报告 CI
Zottola 等[13]	VQI 前瞻性登记 数据的回顾性分析; CEAP C2~C3 腔内热消融	8146 肢 (肥胖 2963, 非肥胖 5183)	VCSS 变化-3.29 vs -3.35 ($P = 0.408$); HASTI 变化-7.24 vs -6.62 ($P < 0.001$); 浅静脉炎 1.5% vs 0.7% ($P = 0.001$); 原文未报告差值或风险比的 95% CI	短期随访;按肢体分 析;登记资料存在缺失 与选择偏倚;仅 C2~C3
Deol 等[14]	前瞻性采集数据库 的回顾性比较研究; 多种静脉干预	65,329 例; 主要治疗 组合分析 25,592 例/ 39,919 肢	BMI 升高与 6 个月 r-VCSS 和 CIVIQ-20 改善减弱相关, BMI > 35 kg/m ² 后更明显($P \leq 0.001$); 热消融联合静脉切除术改善 约增加 12%; 原文未报告主要 BMI 效应的 95% CI	非随机;治疗组合异 质;巨大样本可放大微 小差异;未报告关键 CI
综合判断	观察性证据综合	-	肥胖通常不降低腔内消融的 技术成功率,但可能增加疼痛、 感染或浅静脉炎,并削弱重度 肥胖者的长期症状/生活质量改善	缺少以肥胖干预 为暴露的随机试验 及统一长期结局

注: VQI 为 Vascular Quality Initiative; VCSS 为静脉临床严重程度评分; HASTI 为沉重、酸痛、肿胀、跳痛和瘙痒症状评分; r-VCSS 为修订版 VCSS; CIVIQ-20 为 20 项慢性静脉功能不全生活质量问卷。

6. 体重管理的临床价值及证据局限

饮食调整、增加身体活动和行为干预有助于改善肥胖相关代谢风险,也可能通过降低腹压、改善活动能力和压力治疗依从性减轻静脉症状。对符合适应证者,减重药物或代谢手术可作为规范肥胖管理的一部分。然而,目前缺乏以静脉反流逆转、静脉溃疡愈合或静脉曲张复发为主要终点的高质量随机研究。现有少量观察性资料和病例报告不足以证明减重能够修复已经发生器质性损害的静脉瓣膜。

GLP-1 受体激动剂等药物具有明确的减重和代谢获益,并可能改善全身炎症及动脉内皮功能,但其对下肢静脉壁、静脉反流或静脉性溃疡的直接治疗效果尚未确立。因此,不宜将其表述为静脉曲张的靶向治疗。临床实践中,应依据肥胖诊疗规范决定药物或代谢手术适应证,而不是单纯因为存在静脉曲张而使用。

7. 结论与展望

现有证据表明,肥胖与下肢 CVD 的发生、临床严重程度及静脉性溃疡风险相关;其作用可能涉及腹腔内压力升高、静脉流速及剪切应力下降、小腿肌肉泵功能减退、慢性炎症和淋巴回流障碍。多数肥胖患者接受腔内消融后仍可获得较高的技术成功率和症状改善,但重度肥胖可能削弱部分临床获益。现阶段的关键问题已不再是简单确认两者相关,而是明确可干预的因果通路及其临床效应。未来研究应重点回答以下问题。

第一,肥胖导致静脉回流障碍的血流动力学表型是什么?可建立按 BMI、腰围及内脏脂肪体积分层的多中心前瞻性队列,联合双功能超声、4D Flow MRI 和动态静脉压监测,量化静息及运动状态下的静脉流量、压力梯度、反流分数、涡流及壁面剪切应力,并检验这些指标能否中介肥胖与 CEAP 进展之间的关联。

第二,主动减重能否改变 CVD 的自然病程?应在 C2~C3 期超重或肥胖患者中开展具有足够随访时间的随机对照试验,比较结构化生活方式干预、循证减重药物与常规管理,主要终点设为向 C4~C6 期进展的时间,次要终点包括 VCSS、静脉反流参数、生活质量、溃疡发生率及不良事件;同时分析减重幅度与临床获益是否存在剂量-反应关系。

第三,哪些肥胖患者能够从早期静脉介入中获得最大净获益?可开展分层随机试验或目标试验模拟,比较“先减重后介入”、“减重与介入同步”及“单纯规范静脉治疗”三种策略,并预先按 BMI 等级、腰高比、CEAP 分级、深静脉反流及淋巴功能分层,以技术成功、症状改善、复发、血栓事件、伤口并发症及成本效果为共同结局。

第四,肥胖相关炎症和淋巴功能障碍是否构成可靶向的生物学通路?建议在纵向队列或嵌套机制试验中同步测定脂肪因子、炎症介质、内皮功能、基质金属蛋白酶及淋巴影像指标,结合因果中介分析和多组学方法,识别能够预测 CVD 进展或治疗反应的生物标志物组合,并在独立人群中进行外部验证。

参考文献

- [1] De Maeseneer, M.G., Kakkos, S.K., Aherne, T., Baekgaard, N., Black, S., Blomgren, L., *et al.* (2022) European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **63**, 184-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>
- [2] Gloviczki, P., Lawrence, P.F., Wasan, S.M., Meissner, M.H., Almeida, J., Brown, K.R., *et al.* (2023) The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society Clinical Practice Guidelines for the Management of Varicose Veins of the Lower Extremities. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **12**, Article 101670. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.08.011>
- [3] Robertson, L., Lee, A.J., Evans, C.J., *et al.* (2013) Incidence of Chronic Venous Disease in the Edinburgh Vein Study.

Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, **1**, 59-67.

- [4] Robertson, L.A., Evans, C.J., Lee, A.J., Allan, P.L., Ruckley, C.V. and Fowkes, F.G.R. (2014) Incidence and Risk Factors for Venous Reflux in the General Population: Edinburgh Vein Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **48**, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.017>
- [5] Danielsson, G., Eklof, B., Grandinetti, A. and Kistner, R.L. (2002) The Influence of Obesity on Chronic Venous Disease. *Vascular and Endovascular Surgery*, **36**, 271-276. <https://doi.org/10.1177/153857440203600404>
- [6] Kostas, T.I., Ioannou, C.V., Drygiannakis, I., Georgakarakos, E., Kounos, C., Tsetis, D., *et al.* (2010) Chronic Venous Disease Progression and Modification of Predisposing Factors. *Journal of Vascular Surgery*, **51**, 900-907. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.10.119>
- [7] Robertson, L., Lee, A.J., Gallagher, K., Carmichael, S.J., Evans, C.J., McKinstry, B.H., *et al.* (2009) Risk Factors for Chronic Ulceration in Patients with Varicose Veins: A Case Control Study. *Journal of Vascular Surgery*, **49**, 1490-1498. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.02.237>
- [8] Willenberg, T., Schumacher, A., Amann-Vesti, B., Jacomella, V., Thalhammer, C., Diehm, N., *et al.* (2010) Impact of Obesity on Venous Hemodynamics of the Lower Limbs. *Journal of Vascular Surgery*, **52**, 664-668. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.023>
- [9] Scholl, L., Dörler, M. and Stücker, M. (2017) Ulcers in Obesity-Associated Chronic Venous Insufficiency. *Der Hautarzt*, **68**, 560-565. <https://doi.org/10.1007/s00105-017-3971-y>
- [10] Bergan, J.J., Schmid-Schönbein, G.W., Smith, P.D.C., Nicolaides, A.N., Boisseau, M.R. and Eklof, B. (2006) Chronic Venous Disease. *New England Journal of Medicine*, **355**, 488-498. <https://doi.org/10.1056/nejmra055289>
- [11] Raffetto, J.D. and Mannello, F. (2014) Pathophysiology of Chronic Venous Disease. *International Angiology*, **33**, 212-221.
- [12] Bossart, S., Boesch, P.F., Keo, H.H., Staub, D. and Uthoff, H. (2023) Endovenous Thermal Ablation for Treatment of Symptomatic Saphenous Veins—Does the Body Weight Matter? *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5438. <https://doi.org/10.3390/jcm12175438>
- [13] Zottola, Z.R., Geiger, J.T., Choo, G.E., Kedwai, B.J., Baleniuk, M.D., Ellis, J.L., *et al.* (2024) Obese Patients with CEAP C2 and C3 Disease Show Enhanced Symptom Improvement after Endovenous Thermal Ablation. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **12**, Article 101873. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101873>
- [14] Deol, Z.K., Lakhapal, S., Franzon, G. and Pappas, P.J. (2020) Effect of Obesity on Chronic Venous Insufficiency Treatment Outcomes. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **8**, 617-628.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.04.006>