

# 静脉血栓栓塞症的原发性及继发性危险因素分析

许风雷<sup>1</sup>, 胡军<sup>2</sup>, 孜莱克<sup>2</sup>, 周琴<sup>2</sup>, 菅辉玲<sup>2</sup>, 张益枝<sup>2</sup>, 高丽霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆克拉玛依市中心医院神经内科, 新疆 克拉玛依

<sup>2</sup>新疆克拉玛依市中心医院血液肿瘤科, 新疆 克拉玛依

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘要

**目的:** 通过分析108例静脉血栓栓塞症(VTE)患者的临床资料, 检查患者蛋白C (PC)、蛋白S (PS)、抗凝血酶III (ATIII)活性水平, 探讨原发性和继发性危险因素与静脉血栓栓塞症的关系, 为VTE的及早预防提供理论依据。**方法:** 收集克拉玛依市中心医院108例VTE病例组(2014年1月至2019年1月收治的VTE)及52例对照组患者的临床资料, 检测PC、PS、ATIII活性等指标, 分析抗凝血蛋白缺陷与VTE的关系, 及患者年龄、性别、临床特征及继发性危险因素。**结果:** VTE患者的PC、PS、ATIII活性结果与对照组比较明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。以PS缺陷所占比例最多(18.5%), 其次是PC缺陷(13.7%)和ATIII缺陷10.5%), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 25.46, P < 0.05$ )。复发组与初发组比较抗凝血蛋白缺陷发病率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.733, P < 0.05$ ), 继发性危险因素中前二位是外伤/手术(骨科手术最多)、恶性肿瘤(消化道肿瘤 > 肺癌 > 妇科肿瘤 > 泌尿系肿瘤 > 乳腺癌)。恶性肿瘤合并VTE患者的比例最高。**结论:** 蛋白C (Protein C, PC)、蛋白S (Protein S, PS)和抗凝血酶III (Antithrombin III, ATIII)缺陷是促发VTE发生的重要原发性危险因素, 以PS、PC缺陷为主, 抗凝血蛋白缺陷可能是血栓复发的重要危险因素。继发性危险因素以外伤/手术和恶性肿瘤为主。多种因素并存是引起VTE的重要原因。

## 关键词

静脉血栓栓塞症, 蛋白C蛋白S, 抗凝血酶III, 继发性危险因素

# Analysis of the Primary and Secondary Risk Factors of Venous Thromboembolism

Fenglei Xu<sup>1</sup>, Jun Hu<sup>2</sup>, Laike Zi<sup>2</sup>, Qin Zhou<sup>2</sup>, Huiling Jian<sup>2</sup>, Yizhi Zhang<sup>2</sup>, Lixia Gao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology of Karamay Central Hospital, Karamay Xingjiang

<sup>2</sup>Department of Hematology and Oncology, Karamay Central Hospital, Karamay Xingjiang

\*通讯作者。

**文章引用:** 许风雷, 胡军, 孜莱克, 周琴, 菅辉玲, 张益枝, 高丽霞. 静脉血栓栓塞症的原发性及继发性危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4877-4884. DOI: [10.12677/acm.2022.125707](https://doi.org/10.12677/acm.2022.125707)

## Abstract

**Objective:** By analyzing the clinical data of 108 patients with VTE, the activity levels of protein C (PC), protein S (PS), antithrombin III (ATIII) were examined, and the relationship between the primary and secondary risk factors and VTE was discussed to provide theoretical basis for the early prevention of VTE. **Method:** The clinical data of 108 cases of VTE (VTE admitted from January 2014 to January 2019) and clinical data of 52 patients in the control group were collected to detect the activity of PC, PS and ATIII, analyze the relationship between anticoagulant protein deficiency and VTE, and the age, gender, clinical characteristics and secondary risk factors of patients. **Results:** The activity of PC, PS and ATIII in VTE patients was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). PS defects accounted for the most (18.5%). The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 25.46, P < 0.05$ ). The incidence rate of anticoagulant protein deficiency in relapse group was significantly different from that in the initial group ( $\chi^2 = 5.733, P < 0.05$ ). The top two secondary risk factors were trauma/surgery (Department of orthopedics operation), malignant tumor. The proportion of patients with VTE is the highest. **Conclusion:** The defects of PS, PC and at ATIII are the important primary risk factors for VTE. The defect of anticoagulant protein may be the important risk factors for thrombosis recurrence. The main secondary risk factors were trauma/operation and malignant tumor. The coexistence of many factors is an important cause of VTE.

## Keywords

Venous Thromboembolism, Protein C Protein S, Antithrombin III, Secondary Risk Factors

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

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)起病隐匿,并且临床表现多样化不能早期诊断。及早进行血栓前状态的筛查工作,提高血栓性疾病的诊断,规范血栓栓塞性疾病的防治,彻底扭转对血栓性疾病的认识不足,最终到达早预防、早诊断、早治疗。尽早发现血栓发生的因素,包括凝血酶原 G20210A 基因突变、蛋白 C (Protein C, PC)、蛋白 S (Protein S, PS)和抗凝血酶 III (Antithrombin III, ATIII)缺陷等在内的遗传因素及环境因素等,做到对此类疾病尽早的筛查,确定易栓症的诊断指标,进一步确定易栓症的高危人群及静脉血栓栓塞症,才能是静脉血栓的防治越来越多规范。因此,本研究针对血栓前状态及易栓症疾病的病因、发病危险因素等分析,目的在于更好防治此类疾病、降低发病率、减少医疗费用,提高人们的生活质量。

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一种危害人类健康和生命的常见疾病,有较高的发病率和死亡率[1]。即使接受抗凝治疗,在半年内仍有 7% 的患者出现血栓再发。血栓发生不是单一因素引起的疾病,研究证实血栓形成是由遗传和环境多因素综合多基因、多种临床因素相互作用引起[2] [3]。原发性危险因素遗传因素常见的有 V 因子突变、凝血酶原 G20210A 基因突变、(Protein C, PC)、蛋白 S (Protein S, PS)和抗凝血酶 III (Antithrombin III, ATIII)缺陷等[4] [5] [6] [7] [8],而且越来越重视,继发性危险因素是年龄、肿瘤分期、放疗化疗、外科手术与创伤、制动。多种危险因素可以单独存在,也可同时

存在共同导致静脉血栓的发生。本研究收集克拉玛依地区汉族人群 VTE 患者的临床资料, 对抗凝血等观察表填写病人年龄、性别、既往病史、手术外伤史、吸烟史、基础疾病等相关资料。其中男性 66 例, 女性 42 例, 年龄 17~86 岁, 中位年龄 67 岁。按治疗分为初治组还是复治组。并同时经医院伦理委员会讨论批准。

## 2. 病例和方法

### 2.1. 病例组

病例为 2014 年 6 月至 2019 年 6 月于我院就诊的 108 例下肢 DVT 伴或不伴 PE 患者的临床资料, 调查表填写病人年龄、性别、既往病史、手术外伤史、吸烟史、基础疾病等相关资料。其中男性 66 例, 女性 42 例, 年龄 17~86 岁, 中位年龄 67 岁。按治疗分为初治组还是复治组。并同时经医院伦理委员会讨论批准。

### 2.2. 对照组

入组对象均为同期于我院行体检的健康者共 52 例, 其中男性 36 例, 女性 26 例, 年龄 18~86 岁, 中位年龄 68 岁。观察组与对照组的一般情况(年龄、性别)进行对比发现 2 组在年龄、性别方面无差异( $P > 0.05$ )。

### 2.3. 诊断标准

DVT 的诊断标准参照《静脉血栓形成的诊断和治疗指南》2021 版<sup>[6]</sup>指南关于 DVT 的诊治标准:

1) 患者近期有手术、严重外伤、骨折或肢体制动、长期卧床、肿瘤等病史, 出现下肢肿胀、疼痛、小腿后方和/或大腿内侧有压痛时, 提示下肢 DVT 的可能性大。

2) 辅助检查

① 彩色多普勒超声检查: 经彩色多普勒血流显像(CDFI)检查显示下肢深静脉管腔阻塞。该检查对股腘静脉血栓诊断的准确率高(>90%), 对周围型小腿静脉丛血栓和中央型髂静脉血栓诊断的准确率较低。如连续两次超声检查均为阴性, 对于低度可能的患者可以排除诊断, 而对于高、中度可能的患者, 建议作血管造影等影像学检查。

② CT 静脉成像: 怀疑 PE 的者行超高速螺旋 CT 肺动脉造影(CTPA); 肺动脉造影; 主要用于下肢主干静脉或下腔静脉血栓的诊断, 准确性高, 联合应用 CTV 及 CT 肺动脉造影检查, 可增加 VTE 的确诊率。

③ 核磁共振成像: 静脉成像、静脉造影任意一项检查显示下肢深静脉管腔阻塞或充盈缺损改变。能准确显示髂、股、腘静脉血栓, 但不能很好地显示小腿静脉血栓。尤其适用于孕妇, 且且无需使用造影剂, 但有固定金属植入物及心脏起搏器植入者, 不可实施此项检查。

④ 静脉造影: 准确率高, 不仅可以有效判断有无血栓、血栓部位、范围、形成时间和侧支循环情况, 而且常被用来评估其他方法的诊断价值, 目前仍是诊断下肢 DVT 的金标准。

⑤ D-二聚体(D-dimer, DD)升高  $> 500 \text{ ug/L}$  (ELISA 法)具有重要参考价值。

以上检测相互结合做出诊断。

### 2.4. 排除标准

反复超声检查及影像学检查不能明确诊断 DVT 或 PE 者。2 周内应用抗凝溶栓药物者不行抗凝蛋白检测及一周内行静脉置管者。严重肝肾、血液疾病患者。

### 2.5. 统计学处理

所有数据应用 SPSS19.0 软件进行分析。均数比较采用 t 检验; 组间差异显著性采用 t 检验; 计数资料采用率值表示, 组间比较应用  $\chi^2$  检验, 检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。相关分析采用双变量 Pearson 相关分析及 Logistic 回归分析。

**3. 结果**

**3.1. VTE 患者的年龄、性别和临床特征**

男性与女性的年龄分布构成比差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.645$ ,  $P = 0.76$ ), VTE 初发高峰年龄为 40~80 岁。108 例 VTE 患者的临床表现分别是肿胀 105 例(97.2%)、疼痛 85(78.7%)、皮温增高 32 (29.6%)、色素沉着 9 例(8.3%)、静脉曲张 6 例(5.5%), 肿胀和疼痛是常见的临床症状。108 例患者 DVT 合并 PE 者 14 人, 占总数的 12.9%。

**3.2. 观察组与对照组抗凝蛋白活性及缺陷情况**

观察组 PC、PS、ATIII 活性水平与对照组比较明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。观察组 108 例患者中 48 例出现抗凝蛋白缺陷, 其中单纯 PS 缺陷 20 例, 单纯 PC 缺陷 9 例, 单纯 ATIII 缺陷 7 例, 复合缺陷 9 例, 包括 PC + PS 缺陷 4 例, PC + ATIII 缺陷 2 例, PS + ATIII 缺陷 2 例, PC + PS + ATIII 缺陷 1 例。抗凝蛋白缺陷以 PS 缺陷所占比例最多(18.5%), 抗凝蛋白的总缺陷率为 44.4%。对照组仅 1 例 PS (1.9%)缺陷。观察组与对照组抗凝蛋白缺陷发病率比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 25.46$ ,  $P < 0.05$ ) (见表 2)。

**Table 1.** Comparison of coagulation index levels between observation group and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 1.** 观察组与对照组凝血指标水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Project	Number of cases	PS (%)	PC (%)	ATIII (%)	PLT ( $\times 10^9/L$ )	FIB (g/L)	D-D (ug/mL)
Group	108	72.33 $\pm$ 23.21	88.03 $\pm$ 21.5	63.16 $\pm$ 28.43	465.18 $\pm$ 33.66	4.46 $\pm$ 3.18	0.95 $\pm$ 0.23
Control group	52	93.62 $\pm$ 21.02	103.11 $\pm$ 36.51	102.11 $\pm$ 23.51	196.21 $\pm$ 45.06	2.08 $\pm$ 1.32	0.26 $\pm$ 0.35
	T	4.838	2.735	7.648	5.102	8.587	12.456
	P	0.000	0.025	0.000	0.000	0.000	0.000

**Table 2.** Comparison of anticoagulant protein defects between observation group and control group [n(%)]

**表 2.** 观察组与对照组抗凝蛋白缺陷情况比较[n(%)]

Anticoagulant protein deficiency	Observation group [n (%)]	Control group [n (%)]
Simple PS defect	20 (18.5)	1 (1.9)
Simple PC defect	9 (8.3)	0
Simple at III defect	7 (6.4)	0
PC + PS defect	4 (3.7)	0
PC + at III defect	2 (1.8)	0
PS + at III defect	2 (1.8)	0
PC + PS + at III defect	1 (0.9)	0

**3.3. 初发组与复发组抗凝蛋白水平及缺陷情况**

108 例检测抗凝蛋白患者中有 19 例为复发患者, 89 例为初发患者, 其中复发组中有 12 例抗凝蛋白缺陷, 初发组有 31 例抗凝蛋白缺陷, 两组比较抗凝蛋白缺陷发病率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.102$ ,  $P < 0.05$ ), 复发组患者 PC、PS、ATIII 活性水平明显低于初发组( $P < 0.05$ ) (见表 3)。提示抗凝蛋白缺陷可能是血栓复发的重要原因。

**Table 3.** Comparison of anticoagulant protein activity level and defect between primary group and recurrent group  
**表 3.** 初发组与复发组抗凝蛋白活性水平及缺陷比较

Project	Number of cases	PS (%)	PC (%)	ATIII (%)	Defective patients
Initial development group	89	72.33 ± 23.21	88.03 ± 21.5	63.16 ± 28.43	31 (34.8%)
Recurrence group	19	93.62 ± 21.02	103.11 ± 36.51	102.11 ± 23.51	12 (63.2%)
	T ( $\chi^2$ )	4.958	3.547	2.648	6.102
	P	0.000	0.000	0.009	0.001

### 3.4. 继发性危险因素分析

本研究显示目前公认的继发性危险因素中,居前二位的是外伤和(或)手术 52 例(48.1%),恶性肿瘤 22 例(20.3%)(见表 4)。在外伤和(或)手术危险因素中,骨科手术 14 例(26.9%),比例最高。恶性肿瘤并 VTE 患者比例最高的是消化道肿瘤 8 例(36.4%),其次为妇科肿瘤 > 肺癌 > 泌尿系肿瘤 > 乳腺癌。可能的危险因素中,居前二位的是高血压病(24.2%)、吸烟(16.6%)(见表 5)。

**Table 4.** Analysis of recognized secondary risk factors of VTE  
**表 4.** 公认的 VTE 继发性危险因素分析

Secondary risk factors of VTE	patient n (%)
Trauma and/or surgery	52 (48.1)
Malignant tumor	22 (20.3)
History of venous thrombosis	18 (16.7)
Old age (>75 years)	17 (17.7)
Antiphospholipid antibody positive	13 (12.0)
Stroke sequelae long-term bed rest	9 (8.3)
Varicose veins of lower extremities	8 (7.4)
Steroid hormone application	7 (6.5)
Long term oral contraceptive	4 (3.7)
Hyperhemoglobinemia	2 (1.8)
Peripheral venous catheterization	2 (1.8)

**Table 5.** Analysis of possible secondary risk factors of VTE  
**表 5.** 可能的 VTE 继发性危险因素分析

Possible VTE acquired risk factors	Patient n (%)
Hypertension	26 (24.2)
Smoking	18 (16.6)
Hypoproteinemia	14 (12.9)
Hyperlipidemia	13 (12.0)
Multiple myeloma	8 (7.4)
Diabetes	6 (5.5)
Chronic cardiac insufficiency	5 (4.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (3.7)
Renal insufficiency	3 (2.8)
Cirrhosis	2 (1.9)
Systemic connective tissue disease	1 (0.9)

### 3.5. 多种 VTE 易栓危险因素分析

在 108 例 VTE 患者中，继发性危险因素 2 种及 2 种以上的占 70.3%，原发与继发性危险因素并存的占 36.9% (见表 6)。表明 VTE 的发生是多因素引起的疾病。

**Table 6.** Coexistence analysis of multiple VTE thrombotic risk factors [n(%)]

**表 6.** 多种 VTE 易栓危险因素并存分析[n(%)]

Types of risk factors	Number of cases	Two factors	More than 3 factors
Coexistence of secondary factors	108	46 (42.6)	30 (27.8)
Coexistence of primary and secondary factors	73	16 (21.9)	11 (13.9)

## 4. 讨论

DVT 是临床上常见的疾病，其发病率呈逐年上升趋势[8]，急性期一旦静脉血栓发生脱落，造成不同程度肺栓塞，严重者发生猝死，是发生猝死的常见原因[9]。慢性期可以发生血栓后综合征(Postthrombotic syndrome, PTS)。深静脉血栓形成后 PTS 的发生率为 20%~50% [10]。近期有手术/严重外伤、骨折/肢体制动、长期卧床、肿瘤等病史，出现下肢肿胀疼痛提示下肢 DVT 的可能性大，部分 DVT 患者无明显血栓发生的诱因或症状不典型时，易出现漏诊、误诊。前瞻性临床试验已经证实，具有 VTE 危险因素者，如接受预防性抗凝可降低 VTE 的发生率。本文通过对 VTE 原发性和继发性危险因素进行分析，提高医务工作者对静脉血栓栓塞症的认识，故目前推荐对于不同高度危险因素的患者[11]，应择机给予不同强度的预防性抗凝治疗。间歇气压治疗(又称循环驱动治疗)，可促进静脉回流，减轻淤血和水肿，是预防深静脉血栓形成和复发的重要措施。

我们通过总结克拉玛依市中心医院 5 年来住院 VTE 患者的资料，发现与国内外报道的一样，VTE 的初次发作的年龄高峰为 50~70 岁，男性发病高峰年龄较女性提早 10 年，其原因目前尚不清。本组病例的临床表现以下肢肿胀 105 (97.2%)、和下肢疼痛 85 (78.7%)为主，一般往往两种症状同时出现。合并肺动脉栓塞者的占 12.6%。随着人们对 DVT 的认识加强，临床上对 DVT 的警惕性也不断提高。一旦出现相应的临床症状，通过实验室血浆 D-二聚体测定及多普勒超声检查一般可以确诊。

血栓栓塞症相关危险因素分获得性危险因素和遗传易栓因素。国外报道的常见获得性危险因素大多为外伤(或)手术、肿瘤和抗磷脂抗体阳性[12]，国内 7 家研究单位 1045 例 VTE 患者进行过综合分析，前 3 位最常见的获得性危险因素依次为静脉炎或静脉曲张(19%)、手术外伤(17%)，合并肿瘤者占 7.7% [13]。本组 VTE 患者公认的继发性危险因素居第一位的是外伤/手术，占 48.1%。手术相关的 VTE 以骨科手术后发生 VTE 的患者比例最高，其次胃肠道手术。从 20 世纪 80 年代开始，在美国人工全髋关节置换术的患者中开始推行常规进行药物及机械性治疗预防深静脉血栓的发生[14]；第二位是恶性肿瘤占 20.3%，本组病例中合并 VTE 最多的恶性肿瘤是胃肠道肿瘤，其中肿瘤本身、肿瘤转移、肿瘤分期等原因存在是血栓事件发生高危风险因素[15]。2019 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)临床指南建议，大多数恶性肿瘤患者在治疗期间均应预防性抗凝治疗，可延长患者的生存期。

Souto [16]等的研究表明遗传易栓因素在血栓易感性中所占比例超过 60%，在西方人群遗传因素多见于凝血因子 VLeiden 基因突变、凝血酶原 G20210A 基因突变。而亚洲人群易栓症以 PC、PS、ATIII 3 种抗凝蛋白缺陷为主要遗传易栓因素，本研究观察组抗凝蛋白的总缺陷率为 44.4%，抗凝蛋白缺陷以 PS 缺陷所占比例最多(18.5%)，对照组仅 1 例 PS (1.9%)缺陷，两组抗凝蛋白缺陷发病率比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 26.67$ ,  $P < 0.05$ )。这与国内及日本等亚洲国家的报道相似，但以 PS 缺乏居多，占 18.5%，PC 和

AT 联合缺乏占 3.7%，与国外大多数研究结果基本一致。

研究认为 VTE 的发生是潜在的遗传易栓性和获得性因素相结合导致的突发事件[17] [18]，遗传易栓性使血液处于持续的高凝状态，这种高凝状态被容易引起血栓疾病的获得性因素加强而诱发 VTE。本组资料显示，在 108 例 VTE 患者中，继发性危险因素 2 种及以上的占 70.3%，原发与继发性危险因素并存的占 36.9%。表明 VTE 的发生是多因素引起的疾病，多种危险因素并存是引发 VTE 的重要原因。分析查找危险因素是预防 VTE 发作或复发的重要步骤。

## 基金项目

新疆自治区自然科学基金项目：2022D01A22。

## 参考文献

- [1] Huang, W., Goldberg, R.J., Anderson, F.A., et al. (2014) Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study (1985-2009). *The American Journal of Medicine*, **127**, 829-839. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.041>
- [2] Basil, N., Ekstrm, M., Piitulainen, E., et al. (2021) Severe Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Increases the Risk of Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 1519-1525. <https://doi.org/10.1111/jth.15302>
- [3] Fukaya, E., Flores, A.M., Lindholm, D., et al. (2018) Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins. *Circulation*, **138**, 2869-2880. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>
- [4] Griffin, J.H., Evatt, B., Zimmerman, T.S., et al. (1981) Deficiency of Protein C in Congenital Thrombotic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **68**, 1370-1373. <https://doi.org/10.1172/JCI110385>
- [5] Fitzmaurice, D., Fletcher, K., Greenfield, S., et al. (2020) Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospital and the Community: A Research Programme Including the ExACT RCT. *Programme Grants for Applied Research*, **8**, 1-104. <https://doi.org/10.3310/pgfar08050>
- [6] Ahmad, A., Sundquist, K., Palmer, K., et al. (2019) Risk Prediction of Recurrent Venous Thromboembolism: A Multiple Genetic Risk Model. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **47**, 216-226. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1762-7>
- [7] Bucciarelli, P., Passamonti, S.M., Biguzzi, E., et al. (2012) Low Borderline Plasma Levels of Antithrombin, Protein C and Protein S Are Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **10**, 1783-1791. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04858.x>
- [8] 中华医学会外科学会血管外科组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.
- [9] 邵翔, 司超增, 甄凯元, 等. 医院相关性静脉血栓栓塞症的临床特征及相关危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 100(20): 1539-1543.
- [10] Fukaya, E., Flores, A.M., Lindholm, D., et al. (2019) Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins: Prospective, Community-Based Study of ~500000 Individuals. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **7**, 283-284. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.12.007>
- [11] Enden, T., Haig, Y., Kløw, N.E., et al. (2012) Long-Term Outcome after Additional Catheter-Directed Thrombolysis versus Standard Treatment for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis (the CaVenT Study): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **379**, 31-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61753-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61753-4)
- [12] Sciascia, S., Baldovino, S., Schreiber, K., et al. (2016) Thrombotic Risk Assessment in Antiphospholipid Syndrome: The Role of New Antibody Specificities and Thrombin Generation Assay. *Clinical and Molecular Allergy*, **14**, 6. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0043-2>
- [13] 车焱. 我国妇产科静脉血栓栓塞症发生率研究现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 709-713.
- [14] Bates, S.M., Jaeschke, R., Stevens, S.M., et al. (2012) Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest Journal*, **141**, 351-418. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2299>
- [15] Tinholt, M., Sandset, P.M., Iversen, N., et al. (2016) Polymorphisms of the Coagulation System and Risk of Cancer. *Thrombosis Research*, **140**, 49-54. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30098-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30098-6)
- [16] Souto, J.C., Almasy, L., Borrell, M., et al. (2000) Genetic Susceptibility to Thrombosis and Its Relationship to Physiological Risk Factors: The GAIT Study. *The American Journal of Human Genetics*, **67**, 1452-1459.

- <https://doi.org/10.1086/316903>
- [17] Chung, D., Chen, J.M., Ling, M.H., *et al.* (2016) High-Density Lipoprotein Modulates Thrombosis by Preventing von Willebrand Factor Self-Association and Subsequent Platelet Adhesion. *Blood*, **127**, 637-645.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599530>
- [18] Riva, N., Donadini, M.P. and Ageno, W. (2014) Epidemiology and Pathophysiology of Venous Thromboembolism: Similarities with Atherothrombosis and the Role of Inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 1176-1183.