

急性肺栓塞危险因素的研究进展

张紫依, 李玉红

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘要

急性肺栓塞是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床表现的病理生理特征性疾病。急性肺栓塞是世界范围内一个重要的死亡原因, 因为大多数急性肺栓塞死亡发生在最初的几个小时到几天内, 所以早期诊断和干预至关重要。本研究探讨了急性肺栓塞的危险因素研究进展。寻找其危险因素是减少急性肺栓塞发病率和减轻急性肺栓塞病情严重程度的主要方法。

关键词

急性肺栓塞, 血栓栓塞, 上肢深静脉血栓形成, 危险因素, 综述, 研究进展

Research Progress on Risk Factors for Acute Pulmonary Embolism

Ziyi Zhang, Yuhong Li

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

Acute pulmonary embolism is a disease with pulmonary circulation and respiratory dysfunction as the main clinical manifestations caused by a thrombus obstruction of the pulmonary artery or its branches from the venous system or right heart. Acute PE is an important cause of death worldwide, and early diagnosis and intervention are critical, as most acute PE deaths occur within the first few hours to days. This study explores the progress of risk factors for acute pulmonary embolism. Finding risk factors is the mainstay of reducing the incidence and severity of acute PE.

Keywords

Acute Pulmonary Embolism, Thromboembolism, Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremities,

Risk Factors, Review, Research Progress

Copyright © 2023 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

急性肺栓塞(PE)是全世界急性心肌梗死和中风后住院患者心血管疾病死亡的第三大常见原因[1]。由于 APE (Acute pulmonary embolism)的诊断困难,常因其症状不特异性而漏诊,所以早期诊断和干预至关重要[2]。APE 最常见的危险因素是有深静脉血栓形成史(deep vein thrombosis) [2]。APE 的发病机制是由 Virchow 三联征决定的,包括静脉淤滞、内皮损伤和高凝状态。APE 的诊断困难,常因其症状不特异性而漏诊。对于那些有危险因素并表现出静脉血栓栓塞疾病体征或症状的患者,需要高度的临床怀疑。

引起 APE 的危险因素多种多样,目前越来越多的因素被临床医生重视并相继报道,全面认识 VTE 的危险因素可帮助临床医生提高对内科急症的处理、预防。VTE 的危险因素大致可分为原发性(遗传性)危险因素和继发性(获得性)危险因素两大类。原发性因素和继发性因素既可单独存在,也可同时存在,并相互作用,共同影响 APE 的发生。

2. 原发性危险因素

原发性危险因素指血浆中某些抗凝物质的先天缺乏或功能障碍、纤溶物质先天异常或释放障碍,如遗传性蛋白 C、蛋白 S 缺乏症、凝血酶原基因 G20210A 变异、V 因子 Leiden 突变、自身免疫性疾病,均可引起血液高凝状态,进而发生血栓栓塞性疾病。

2.1. 凝血酶原 G20210A 基因突变

凝血酶原 G20210A 基因突变(PTM)是继因子 V Leiden (FVL)之后第二大最常见的遗传性血栓性血友病,由 Poort 及其同事在 1996 年 1 月首次描述[3]。他们的论文鉴定了凝血酶原基因 3'非翻译区与血栓栓塞事件和血清水平升高相关的错误突变凝血酶原。该突变是由 11 号染色体凝血酶原基因 20210 位的鸟嘌呤取代腺嘌呤引起的[4]。有证据表明,高凝状态是由于聚腺苷化位点效率的提高,导致凝血酶原 mRNA 和蛋白表达的增加尽管在正常人群中也可能发现高凝血酶原血症,但 Castoldi 和同事证实[5],包括蛋白 S 和抗凝血酶在内的所有肝脏合成因子的同时升高阻止了高凝状态因此[6],PTM 被归类为具有可变外显率的常染色体显性突变。PTM 杂合子的患病率估计在 1%到 6%之间,总体患病率估计为一般人群的 2% [7]。凝血酶原 G20210A 基因突变纯合子。综上所述,遗传性血栓症是静脉血栓形成的重要原因,而因子 V Leiden (FVL)是最常见的突变,其次是凝血酶原 G20210A 基因突变(PTM)。

2.2. 蛋白质 C (PC)和蛋白质 S (PS)缺乏

因子 V Leiden (FV Leiden)和凝血酶原 G20210A 基因突变在高加索人群中非常普遍。相比之下,在亚洲人群中,蛋白质 C (PC)和蛋白质 S (PS)缺乏的患病率更高 PC 是一种维生素 k 依赖的血浆酶原,主要在肝脏中合成,通过灭活凝血因子 Va 和 VIIIa [8],在抗凝和纤溶过程中发挥重要作用蛋白 C 由 2q13-q14 染色体上的蛋白 C,凝血因子 Va 和 VIIIa 灭活因子(Protein C, 灭活因子 Va And VIIIa, PROC)基因编码,由 9 个外显子和 8 个内含子组成有几项研究报道了 PROC 突变谱,迄今为止至少有 300 个突变被报道。

PC 在抗凝和纤溶中起重要作用, 常与肺栓塞有关[9]。杂合子蛋白 C 缺乏症的发生率约为普通人群的 0.14%~0.50%, PROC 基因突变的和纯合子及复合杂合子是罕见的疾病(患病率约为每 20 万~40 万人 1 例)[10]。蛋白 C 是一种抗凝剂, 缺乏蛋白 C 可导致血管血栓病[10]。综上所述, 遗传性蛋白 C 缺乏是急性肺栓塞的一个危险因素。而蛋白 C、凝血因子 Va 和 viia (PROC)失活因子(编码蛋白 C)基因的致病性变异已被鉴定为蛋白 C 缺乏的原因。

2.3. V 因子 Leiden 突变

在欧洲血统的人群中, V 因子 Leiden 突变是最常见的单基因遗传性血栓症的原因, 但在非欧洲人群中很少见[11]。在一项汇总分析中, 与非携带者相比, V Leiden 因子变异杂合的个体发生 VTE 的风险增加了 4 倍, 而 V Leiden 因子变异纯合的个体发生 VTE 的风险增加了 11 倍。V Leiden 因子变异的患者发生静脉血栓栓塞的终生风险约为 17% [12]。同样, 凝血酶原 F2 基因变异 G20210A 常被认为是 VTE 的危险因素, 并与 VTE142 的风险增加 2 到 3 倍相关[12]。综上所述, V 因子 Leiden 突变已被证明为肺栓塞的遗传性因素。

2.4. 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病抗磷脂综合征(APS), 及其相关实体灾难性 APS, 是一种易使个体发生血栓形成的自身免疫性疾病, 是典型的血栓性自身免疫性疾病[13]。这种临床病理实体的诊断需要适当的临床环境, 如不明原因的妊娠损失或血栓形成, 以及持续抗磷脂抗体(如抗心磷脂抗体)和/或狼疮抗凝血剂(如抗心磷脂抗体)的病理证实(如抗心磷脂抗体)。例如, 稀释罗素蝮蛇毒液的时间[14]。在 APS 中, 自身抗体破坏保护血管壁的磷脂, 导致血栓形成[14]。APS 在一般人群中的发病率约为 2/10 万人/年。然而, 抗磷脂抗体的存在普通人群中很常见, 在健康的年轻人中为 1%~5%, 在患有多种共病的老年人中为 50% [14]。在无静脉血栓栓塞的个体中, 伴有某些自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮, 抗磷脂抗体和/或红斑狼疮抗凝剂可使血栓形成的风险增加 3 倍[15]。

3. 继发性危险因素

继发性危险因素多见于低氧环境、手术、骨折、COVID-19、激素替代疗法、吸烟、恶性肿瘤、高血压、高血脂、糖尿病。

3.1. 低氧环境

低氧环境在 APE 中很常见, 低氧导致呼吸衰竭的程度是多因素的, 受心功能、血块位置和呼吸力学补偿能力的影响[16]。但栓子的大小与缺氧的严重程度无关, 最终导致缺氧的机制有多种, 包括 1) 通气灌注失配导致灌注再分配到非闭塞区, 导致局部灌注较低, 从而使 V/Qratio 歪斜; 2) 局部支气管收缩导致通气不张减少, 进一步引起肺内分流导致缺氧; 3) 心输出量减少导致中心静脉氧压降低, 从而导致缺氧; 4) 右心房压升高, 可打开卵圆孔未闭, 导致心内右左分流, 从而导致缺氧[17]。因此低氧环境容易引起 APE, 当人体接触氧分压低的环境的时候, 会因为氧气不足而导致肺功能下降, 肺功能下降的就会使肺黏膜组织出现问题, 最后引起肺栓塞。

3.2. 手术和骨折

手术和骨折是急性肺栓塞的危险因素。术后急性肺栓塞的风险因手术类型而异, 预防术后静脉血栓栓塞的最佳策略尚不清楚[18]。肺栓塞在不同外科手术后的发病率不同[19]。在头颈手术方面, 通过 PubMed 及中文数据库检索头颈部肿瘤术后 VTE 相关临床研究发现, 头颈部肿瘤患者术后 VTE 发生率为

0.14%~2.2%，与单纯接受 HNC 根治术的患者相比，同期进行皮瓣修复的患者手术时间及术后卧床时间均显著延长，术后肺栓塞的发生率也更高[19]。骨折后静脉血栓栓塞的流行病学也反映了研究的患者人群和骨折类型的多样性，且差异很大。一般来说，小腿长骨骨折、创伤相关骨折和手术治疗骨折的风险较高[19]。术后 VTE 的危险因素包括基础危险因素(如高龄、男性)、患病情况(如肥胖、活动性癌症、营养不良)，杨涛等[20]报道，肥胖是肺栓塞发生的影响因素，且随着体质质量指数的升高，肺栓塞发生率增加[21]。女性围术期 BMI 增加与肺栓塞的发生存在线性关系，BMI ≥ 25 kg/m² 女性发生肺栓塞危险度是正常女性的 6 倍。下肢深静脉血栓是孕期及剖宫产术后发生急性肺栓塞影响因素。其原因可能是患者剖宫产术后，伤口疼痛不愿早期下床进行活动，长期卧床会造成下肢血液流速减慢，极易引发下肢深静脉血栓[22]。术后输血、未使用抗凝药物及情绪激动是孕期及剖宫产术后发生急性肺栓塞影响因素[22]。

3.3. COVID-19

越来越多的研究表明，COVID-19 重症[23]住院患者血清凝血参数异常；此外，一项利用计算机断层扫描(CT)进行的单中心研究表明，SARS-CoV-2 相关性肺炎[23]患者存在肺血栓。d-二聚体水平升高与住院死亡率[24]密切相关，感染患者中未存活者符合弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation) [24]的临床标准。此外，危重患者长期固定可促进静脉淤滞，增加血栓栓塞事件[24]的风险。值得注意的是，抗凝治疗与降低 COVID-19 重症[25]患者的死亡风险有关。在我们的 COVID-19 住院患者队列中，肺栓塞是常见的并发症(约占病例的 14%)，其流行率大大高于上一版 PEESC 指南[26]中报道的发病率。COVID-19 可能通过几种潜在机制促进血栓栓塞事件的发生。首先，易发生大、微血管性肺血栓形成[27]的 COVID-19 患者可能出现严重的炎症反应和弥散性血管内凝血；第二，病毒诱导的局部炎症反应[28]可能影响内皮细胞功能，导致血管壁损伤；第三，抗凝药物和 COVID-19 实验疗法之间的不良药物-药物相互作用可能迫使临床医生将口服抗凝药物转换为肝素/低分子肝素，相关的治疗范围以外的时间和血栓栓塞事件[28]增加；四是卧床病人活动受限，特别是在重症监护病房等特殊环境下；第五，与感染风险有关的患者护理困难，包括动员插管或重病患者；第六，抗血栓药物可能会增加感染 COVID-19 的风险的误解，这可能导致一些患者不适当地中断抗凝治疗。

3.4. 激素替代疗法

在接受以雌激素为基础的避孕药具、激素替代疗法或不育治疗的妇女以及在怀孕期间，静脉血栓栓塞的风险升高[29]。在一项对来自 4 个国家登记的 120 万名妇女的队列研究中，服用(雌激素和孕激素)联合口服避孕药或仅服用黄体酮口服避孕药的妇女与未服用口服避孕药的妇女相比，静脉血栓栓塞的风险分别增加了约 6 倍和 3 倍[29]。尽管口服避孕药的普及程度和与静脉血栓栓塞的相关性相对较大，但由于该年龄组静脉血栓栓塞的总体发生率较低，需要有 2000 名妇女从口服避孕药联合用药转向仅使用黄体酮避孕，以防止每年发生一例静脉血栓栓塞[30]。雌激素治疗强度似乎很重要，那些接受持续雌激素治疗的患者静脉血栓栓塞的风险最高，而随着治疗周期中中断时间的增加，风险降低[31]。

3.5. 吸烟

吸烟已被假定会增加静脉血栓栓塞的风险，因为吸烟可能会增加凝固性和慢性炎症[32]。然而，评估吸烟和静脉血栓栓塞发生率的数据缺乏说服力。在一项包括经验证的静脉血栓栓塞事件的大型个体参与者数据元分析中，吸烟与诱发静脉血栓栓塞事件相关，而非诱发静脉血栓栓塞事件无关[33]。吸烟与诱发静脉血栓栓塞之间的密切联系可能可以用吸烟与许多健康状况(如癌症、呼吸系统疾病、心肌梗死和中风)之间的众所周知的联系来解释，这些健康状况可能导致住院和/或无法动弹。

3.6. 恶性肿瘤

癌症是 VTE 的典型危险因素。血栓形成是癌症患者死亡的第二大原因, 仅次于癌症本身, 并使癌症患者的护理复杂化。癌症患者血栓形成的机制与癌症本身以及癌症治疗和癌症治疗的并发症有关, 这在之前已经进行了综述[34]。癌症患者静脉血栓栓塞的年发生率根据癌症类型和癌症治疗提供了 153 例, 从 0.5% 到 20% 不等。危险因素, 如癌症分期、某些癌症治疗、中心导管和外科手术, 都相互作用, 影响 VTE 的风险[34]。特定血栓风险评分存在于一般癌症患者以及接受特定治疗的特定癌症类型患者中。这些风险评分都没有纳入癌症患者遇到的许多危险因素的时间性质, 如住院和外科手术, 这些因素已被证明对 VTE 风险很重要[35]。

3.7. 高血压、高脂血症和糖尿病

心血管疾病的传统危险因素, 如高血压、高脂血症和糖尿病, 在静脉血栓栓塞风险中的作用一直存在争议。在粗略的或最低限度调整的分析中, 通常存在关联。然而, 在考虑人口统计学因素和 BMI 后, 高血压、高脂血症和糖尿病与 VTE 的风险无关[36]。可以说, 评估这些关联的最佳数据来自于一个大型的、个体水平的元分析, 该分析包括 9 个前瞻性队列, 包括 244,865 名参与者, 在平均 4.7~19.7 年的随访期间共发生 4910 例静脉血栓栓塞事件[37]。调整年龄、性别和 BMI 后, 高血压的风险比为 0.98 (95%CI 0.89~1.07), 高脂血症的风险比为 0.97 (95%CI 0.88~1.08), 糖尿病的风险比为 1.01 (95%CI 0.89~1.15)。这些中性的发现也得到了 2021 年一项研究的支持, 该研究显示, 冠状动脉疾病的多基因风险评分与静脉血栓无关[37]。综上所述, 有说服力的证据表明, 高血压、高脂血症和糖尿病并不是 VTE 的危险因素, 与年龄、性别和肥胖无关。

4. 总结

综上所述, 本研究表明急性肺栓塞发生的危险因素较多, 而且是临床常见的急症, 发病率、病死率较高, 因此临床医生需要充分认识急性肺栓塞危险因素, 才能有效帮助患者早期识别急性肺栓塞。本篇综述纳入了十余项常见的危险因素, 所得结论对于临床工作中急性肺栓塞的初诊具有一定的指导意义。由于目前未知且难以确定的其他危险因素也很多, 未来仍需大量样本的临床研究和循证医学证据提供临床依据。

参考文献

- [1] LeVarge, B., Wright, C. and Rodriguez-Lopez, J. (2018) Surgical Management of Acute and Chronic Pulmonary Embolism. *Clinics in Chest Medicine*, **39**, 659-667. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.04.017>
- [2] Yavuz, S., Toktas, F., Goncu, T., et al. (2014) Surgical Embolectomy for Acute Massive Pulmonary Embolism. *International journal of clinical and experimental medicine*, **7**, 5362-5375.
- [3] Jadaon, M.M. (2011) Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **3**, e2011054. <https://doi.org/10.4084/mjhidd.2011.054>
- [4] Key, N.S. et al. (2020) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 496-520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
- [5] RIETE Registry (2022) Death within 30 Days. RIETE Registry. <https://rieteregistry.com/graphics-interactives/dead-30-days/>
- [6] Yuan, S., et al. (2021) Overall and Abdominal Obesity in Relation to Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 460-469. <https://doi.org/10.1111/jth.15168>
- [7] Lutsey, P.L. et al. (2020) Long-Term Association of Venous Thromboembolism with Frailty, Physical Functioning and Quality of Life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e015656. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015656>
- [8] Reda, S., Rühl, H., Witkowski, J., Müller, J., Pavlova, A., Oldenburg, J. and Pötsch, B. (2021) PC Deficiency Testing:

- Thrombin-Thrombomodulin as PC Activator and Aptamer-Based Enzyme Capturing Increase Diagnostic Accuracy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 755281. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.755281>
- [9] Cooper, P.C., Hill, M. and Maclean, R.M. (2012) The Phenotypic and Genetic Assessment of Protein C Deficiency. *International Journal of Laboratory Hematology*, **34**, 336-346. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2012.01401.x>
- [10] Hong, J., Ahn, S.Y., Lee, Y.J., et al. (2021) Updated Recommendations for the Treatment of Venous Thromboembolism. *Blood Research*, **56**, 6-16. <https://doi.org/10.5045/br.2021.2020083>
- [11] Kujovich, J.L. (2018) Factor V Leiden Thrombophilia. In: Adam, M.P., et al., Eds., *GeneReviews*, University of Washington, Seattle.
- [12] Simone, B., et al. (2013) Risk of Venous Thromboembolism Associated with Single and Combined Effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T: A Metaanalysis Involving over 11,000 Cases and 21,000 Controls. *European Journal of Epidemiology*, **28**, 621-647. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9825-8>
- [13] Chaturvedi, S., et al. (2020) Complement Activity and Complement Regulatory Gene Mutations Are Associated with Thrombosis in APS and CAPS. *Blood*, **135**, 239-251. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003863>
- [14] Fanola, C.L., et al. (2020) Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.058>
- [15] Calkovska, A., Mokra, D. and Calkovsky, V. (2009) Lung Surfactant Alterations In pulmonary Thromboembolism. *European Journal of Medical Research*, **14**, 38-41. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-38>
- [16] Lutsey, P.L., et al. (2022) Incidence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension after Venous Thromboembolism: An Analysis of a Large Health Care Database. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e024358. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024358>
- [17] Gangireddy, C., et al. (2007) Risk Factors and Clinical Impact of Postoperative Symptomatic Venous Thromboembolism. *Journal of Vascular Surgery*, **45**, 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.10.034>
- [18] Moubayed, S.P., Eskander, A., Mourad, M.W. and Most, S.P. (2017) Systematic Review and Meta-Analysis of Venous Thromboembolism in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Head & Neck*, **39**, 1249-1258. <https://doi.org/10.1002/hed.24758>
- [19] 闫莉丽, 张春梅, 杨涛. 妊娠晚期静脉血栓栓塞症发生的危险因素分析及其改善措施研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(10): 92-96.
- [20] 韩肖燕, 杨吉刚, 杨桦. 肺灌注显像技术在孕产妇肺栓塞诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(7): 772-776.
- [21] 苏敏, 杨娟娟, 张玉泉. 羊水栓塞与产科血栓栓塞性肺栓塞诊治的异同点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 721-725.
- [22] Ferrari, F., Martins, V.M., Teixeira, M., Santos, R.D. and Stein R. (2021) COVID-19 and Thromboinflammation: Is There a Role for Statins? *Clinics*, **76**, e2518. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2518>
- [23] Zuo, Y., Zuo, M., Yalavarthi, S., Gockman, K., Madison, J.A., Shi, H., Woodard, W., Lezak, S.P., Lugogo, N.L., Knight, J.S. and Kanthi, Y. (2021) Neutrophil Extracellular Traps and Thrombosis in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **51**, 446-453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>
- [24] Caruso, D., Zerunian, M., Polici, M., Pucciarelli, F., Polidori, T., Rucci, C., Guido, G., Bracci, B., de Dominicis, C. and Laghi, A. (2020) Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*, **296**, E79-E85.
- [25] Canonico, M.E., Siciliano, R., Scudiero, F., Sanna, G.D. and Parodi, G. (2020) The Tug-of-War between Coagulopathy and Anticoagulant Agents in Patients with COVID-19. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, **6**, 262-264. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa048>
- [26] Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, V., Russak, A., Glicksberg, B.S., Levin, M.A., Charney, A.W., Narula, J., Fayad, Z.A., Bagiella, E., Zhao, S. and Nadkarni, G.N. (2020) Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
- [27] Scudiero, F., Silverio, A., Di Maio, A., Russo, V., Citro, R., Personeni, D., et al. (2021) Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Prevalence, Predictors and Clinical Outcome. *Thrombosis Research*, **198**, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.017>
- [28] Lidegaard, O., Nielsen, L.H., Skovlund, C.W., Skjeldestad, F.E. and Lokkegaard, E. (2021) Risk of Venous Thromboembolism from Use of Oral Contraceptives Containing Different Progestogens and Oestrogen Doses: Danish Cohort Study, 2001-9. *BMJ*, **343**, d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>
- [29] Li, J., et al. (2018) Association of Risk for Venous Thromboembolism with Use of Low-Dose Extended and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives: A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. *JAMA Internal*

-
- Medicine*, **178**, 1482-1488. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4251>
- [30] Sultan, A.A., Tata, L.J., West, J., *et al.* (2013) Risk Factors for First Venous Thromboembolism around Pregnancy: A Population-Based Cohort Study from the United Kingdom. *Blood*, **121**, 3953-3961. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>
- [31] Jacobsen, A.F., Skjeldestad, F.E. and Sandset, P.M. (2008) Ante- and Postnatal Risk Factors of Venous Thrombosis: A Hospital-Based Case—Control Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **6**, 905-912. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x>
- [32] Horsted, F., West, J. and Grainge, M.J. (2012) Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine*, **9**, e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
- [33] Hoisnard, L., *et al.* (2022) Adverse Events Associated With JAK Inhibitors in 126,815 Reports from the WHO Pharmacovigilance Database. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 7140. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10777-w>
- [34] Razak, N.B.A., Jones, G., Bhandari, M., Berndt, M.C. and Metharom, P. (2018) Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*, **10**, 380. <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
- [35] Mahmoodi, B.K., *et al.* (2017) Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors with Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*, **135**, 7-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024507>
- [36] Folsom, A.R., de Vries, P.S. and Cushman, M. (2021) No Prospective Association of a Polygenic Risk Score for Coronary artery DISEASE with Venous Thromboembolism Incidence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 2841-2844. <https://doi.org/10.1111/jth.15501>
- [37] Elisia, I., *et al.* (2020) The Effect of Smoking on Chronic Inflammation, Immune Function and Blood Cell Composition. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 19480. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76556-7>