

新型冠状病毒肺炎患者静脉血栓栓塞症防治研究进展

金瑶, 谢庆雅, 肖平喜

江苏省南京市南京医科大学第四附属医院心血管内科, 江苏 南京, 210000

通信作者: 肖平喜, E-mail: xpx@njmu.edu.cn

【摘要】 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 是一种可能危及生命的全身性疾病, 涉及免疫和炎症反应, 并可能导致潜在的致命并发症, 其中包括静脉血栓栓塞 (VTE)。COVID-19 合并 VTE 患者预后差, 死亡率更高, 因此血栓预防和抗凝治疗尤为重要。低分子量肝素 (LMHW) 是用于预防和治疗 COVID-19 血栓栓塞并发症的基本药物, 对于 COVID-19 患者的血栓并发症的预防和治疗仍存在很大的争议, 包括预防性剂量或最佳的抗凝治疗时间以及介入治疗。新型抗炎药, 特别是炎症标记物的抑制剂, 有望提高血栓栓塞症的预防和治疗效果。本文就 COVID-19 患者静脉血栓栓塞症流行病学、机制以及预防和治疗策略的最新研究进展进行综述。

【关键词】 静脉血栓栓塞; COVID-19; 防治

【文章编号】 2095-834X (2024)07-60-07

本文著录格式: 金瑶, 谢庆雅, 肖平喜. 新型冠状病毒肺炎患者静脉血栓栓塞症防治研究进展[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1 (7): 60-65, 75.

由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型引起的 2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 大流行席卷全球, 导致血栓前状态和促炎状态, 可能会增加严重血栓性疾病的风险。约 20% 的 COVID-19 患者存在严重的凝血功能异常, 几乎所有重症和危重患者都表现出严重的凝血功能紊乱^[1]。静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是 2019 年新型冠状病毒肺炎严重感染需要住院患者的常见并发症。VTE 包括深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 常见于伴有感染的重症患者, 由于血栓栓塞事件导致 COVID-19 患者的临床结局不佳。在目前的临床实践中, 如何根据 COVID-19 患者严重程度及病情选择恰当的预防方式、抗凝方案、剂量和疗程等方面, 还需要进一步探索。本文综合分析了 COVID-19 患者静脉血栓栓塞症流行病学、机制以及预防和治疗策略的最新研究进展。

1 COVID-19 患者静脉血栓栓塞症流行病学

在当前全球范围内, 对 COVID-19 住院患者 VTE

真实发生率尚不明确, 估计范围为 4.8%~85.0%^[2]。VTE 发生率的显著波动可能由多种因素导致, 包括评估设置 (如 ICU 和非 ICU), 计数的事件类型 (如有症状和无症状)、检测策略 (如临床怀疑和系统筛查) 和血栓预防程度^[3]。根据中国的一项研究, 对 1 099 例实验室确诊的 COVID-19 患者进行了调查, 发现其中 40% 的患者被认为是高风险, 存在 VTE 的风险, 这项研究还发现, 高风险患者中有 11% 同时存在出血风险^[4]。一项对英格兰和威尔士 4 800 万成年人的人群队列研究发现 COVID-19 诊断后 VTE 的发生率明显增加, 特别是在诊断后的第一周内。随着时间的推移, VTE 的风险下降, 但下降幅度小, 持续时间长, 直至诊断后 49 周仍然保持升高趋势, VTE 风险增加 0.25%, 相当于额外发生了 3 500 例 VTE 事件^[5]。最新在瑞典进行的大规模研究表明, COVID-19 患者发生 VTE 风险的几率明显增加。通过自身病例对照和配对队列研究设计, 研究人员分析了 COVID-19 患者静脉血栓栓塞的发病率和风险比。结果表明, 在 COVID-19 后的 70 d 内, DVT 的发病率显著增加; 在 110 d 内, 肺栓塞的发病率也显著增加。此外, 首次肺栓塞的发生率在患者确诊新冠肺炎后第 1 周为 36.17%, 在第 2

收稿日期: 2024-07-03

基金项目: 炎症微环境影响 BRG1 乙酰化诱导深静脉血栓形成的功能和机制研究 (8237021026)

周为 46.40%。研究还确定了患者在新型冠状病毒肺炎后 30 d 内的风险比,结果显示深静脉血栓和肺栓塞的风险比均显著增加。在患者新冠肺炎后 30 d 内,肺栓塞的风险比为 33.05%,深静脉血栓为 4.98%;在此期间,患者深静脉血栓形成的绝对风险为 0.039% (401 例),肺栓塞为 0.17% (1761 例)。基于这些结果,该研究认为 COVID-19 是深静脉血栓形成和肺栓塞的独立风险因素。这些发现具有重要的临床意义,可能会影响 COVID-19 患者预防和诊断静脉血栓栓塞的策略^[6]。重症监护室(Intensive care unit ICU)中感染 COVID-19 的危重病患者的静脉血栓栓塞率和血栓发生率显著高于普通病房中的新型冠状病毒肺炎患者。一项荟萃分析报告称 2019 年 COVID-19 住院患者的总体 VTE 发生率为 12.8%,其中 ICU 患者 VTE 发生率为 24.1%,非 ICU 住院患者发生率为 7.7%^[7]。大量研究均表明 COVID-19 患者静脉血栓栓塞的风险增加,因此对 COVID-19 住院患者进行预防和监测是非常重要的。此外研究发现对于非住院 COVID-19 患者,30 d 内 VTE 的发生率为 0.17%^[8],另一项研究分析了出院后 COVID-19 患者的数据,发现 30 d 内 VTE 的发生率约为 0.4%^[9],这表明与住院患者相比,非住院和出院后的 COVID-19 患者中 VTE 的发生率确实较低。然而,尽管风险较低,医疗保健提供者仍应密切关注这些患者,特别是那些存在其他危险因素的患者。临床上,仍需要进行大规模的全球性研究,以更好地确定患者感染 COVID-19 后静脉血栓栓塞的风险水平,从而制定个体化治疗策略,为患者带来更大的临床益处。

2 COVID-19 患者静脉血栓栓塞症相关机制

COVID-19 病毒(SARS-CoV-2)通过多种机制促进血栓形成,这一现象在临床观察中显得尤为突出。COVID-19 病毒感染引发的炎症反应不仅直接损害血管内皮细胞,还可能激活凝血系统,导致血栓形成的风险显著增加。研究表明,SARS-CoV-2 的 Spike (S) 蛋白与人体细胞表面的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合后,一旦 SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 ACE2 受体结合,这种结合不仅允许病毒粒子进入宿主细胞内,还可能引发一系列细胞信号传导的改变^[10]。这些变化包括细胞内钙离子的释放和炎症相关通路的激活,这些都可能进一步导致血栓形成的风险增加。进一步的研究和临床观察需要更深入地探索 COVID-19 患者如何通过 ACE2 受体介导血栓形成的机制。这些研究成果对于制定预防和治疗 COVID-19 患者相关血栓并发症的策略具有重要指导意义。血栓的形成与 COVID-19 患者感染的严重程

度密切相关,特别是在重症患者中更为常见。炎症反应导致的细胞因子风暴可能引起血管内皮细胞的受损和炎症,进而促使血小板的激活和血栓形成因子的释放。此外,COVID-19 也可能导致血管内皮炎症和血小板功能异常,这些因素都为血栓形成的发生提供了理论基础。

在临床实践中,约 20% 的新型冠状病毒肺炎患者存在严重的凝血功能异常,几乎所有重症和危重患者都表现出严重的凝血功能紊乱^[1]。在 COVID-19 患者中,生化凝血表型可能不同于弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和感染诱导的凝血功能障碍(sepsis-induced coagulopathy, SIC)。DIC 和 SIC 是消耗性凝血功能障碍,其特征包括血小板计数降低、凝血因子血浆水平降低和凝血酶原时间延长^[11]。相比之下,在 COVID-19 患者中,血小板和凝血因子的消耗并不常见,这表明 COVID-19 患者中的凝血功能障碍机制可能与 DIC 和 SIC 不同^[12]。此外,其他常见的 COVID-19 患者凝血异常包括明显增加的凝血酶产生、von Willebrand 因子和 V 因子浓度升高,以及 VIII 因子显著增加^[13]。严重 COVID-19 患者的血栓弹力图研究显示出迅速的凝块形成和受损的纤溶功能,另外,COVID-19 患者的血小板比健康对照组和非 COVID-19 急性呼吸窘迫综合征患者的小血小板更容易被激活^[14]。

COVID-19 患者的血栓栓塞风险增加与炎症反应相关,高水平的促炎细胞因子会损害内皮细胞,导致促凝血性内皮功能障碍^[15]。在 COVID-19 患者中通常观察到全身性炎症标志物升高,特别是 C 反应蛋白和白细胞介素-6^[16]。免疫和凝血系统之间发生广泛的串扰,以提供有效的宿主防御^[17]。免疫细胞和炎症细胞因子刺激免疫血栓的发展,免疫血栓由纤维蛋白、单核细胞、中性粒细胞和血小板组成。这些生理性血栓通过形成无菌屏障以防止进一步的病原体入侵,最初起到保护作用^[18]。然而,血栓形成和炎症的失调可演变成有害的恶性循环,导致血栓过度形成,从而导致器官功能障碍。此外,免疫系统和凝血系统也通过中性粒细胞释放的网状结构,称为中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular trapping networks, NETs)相互联系。NETs 是由装饰有抗微生物蛋白的脱氧核糖核酸构成,用于捕捉和固定病原体,同时也能激活免疫性血栓形成。研究表明,与对照组相比,COVID-19 患者体内的 NETs 水平升高,并且与疾病严重程度相关^[19]。凝血和炎症之间存在着广泛的串扰。炎症通过组织因子的表达、凝血酶的生成、抑制抗凝血因子的释放和炎症细胞的激活来促进血栓前状态。此外,炎症抑制内源性纤溶,并导致血栓前内皮功能障碍。反之,凝血系统的激活可能通过不同的机制

对炎症反应产生重要影响。在新冠肺炎患者中,一种被称为“细胞因子风暴”的强烈炎症反应很可能是导致广泛血栓形成的高凝状态的原因。炎症是静脉血栓栓塞症的基本发病机制之一,抑制炎症和抗凝治疗有望提高血栓栓塞症的预防和治疗效果。因此,最近人们对寻找新的抗炎药,特别是对炎性标记物抑制剂的兴趣越来越大^[15]。

3 COVID-19 患者血栓并发症的预防和治疗

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH),如依诺肝素,已广泛应用于预防和治疗VTE及其他血栓形成疾病。最新指南建议将LMWH用于COVID-19住院患者,依诺肝素由于其广泛的适应症获批情况,成为首选。它在满足当前血栓防治需求中表现出显著优势,同时其抗凝和抗炎活性进一步增强了其益处,为优化临床抗凝预防策略提供了理想选择。低分子肝素(LMWH)通过多种机制表现出抗炎特性,包括中和趋化因子和细胞因子、抑制白细胞迁移、中和NETs并抑制乙酰肝素酶的活性,从而减少血管渗透性。此外,它们也通过干扰病毒S蛋白与ACE-2受体的结合,表现出抗病毒活性,在疾病早期可能具有重要意义。因此,LMWH目前被认为是活动性感染期间和持续慢性炎症病例的首选药物^[20]。在COVID-19住院患者中,LMWH的使用需根据个体情况进行个体化调整。一般情况下,推荐使用预防剂量的LMWH,但考虑到肾功能、体重、血小板计数、纤维蛋白原浓度和抗Xa结果等因素^[21,22],可能需要调整剂量。对于特别高血栓风险的个别患者,特别是在D-二聚体浓度较高时(≥ 2 倍),可考虑增加LMWH的剂量^[21-23],而不是常规使用治疗剂量。近期的荟萃分析表明,使用中等剂量LMWH可能安全,并且与额外的生存益处相关联^[24]。然而,这些结论主要基于回顾性研究,仍需谨慎评估其局限性。随机对照试验已证实,在一些病情较好的患者中,特别是那些不需要器官支持的患者,治疗剂量LMWH可以有效降低VTE事件或死亡率^[21],尤其是在D-二聚体水平较高的情况下。然而,治疗剂量LMWH使用也伴随着较高的出血风险^[25],需要在治疗效果与安全性之间进行权衡。在RAPID试验中,针对D-二聚体水平升高和低氧血症的患者,治疗剂量的肝素显著降低了全因死亡率^[26]。而HEP-COVID试验招募了需要补充氧气、D-二聚体值 >4 倍UL或脓毒症导致的凝血病评分 ≥ 4 的患者,研究显示与标准肝素血栓预防相比,治疗剂量的低分子肝素显著降低了主要血栓栓塞和死亡风险,尽管在ICU患者中未观察到明显的治疗效果^[27]。根据美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)和美国

血液学会(American Society of Hematology, ASH)指南的最新更新,建议D-二聚体水平高于正常值上限(upper limit of normal, ULN)、需要低流量氧疗且出血风险不增加的患者使用治疗剂量的肝素^[21,22]。国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)于2022年7月发布的最新指南对因COVID-19住院的非危重患者提出了强烈建议:(1)使用预防剂量的低分子肝素或普通肝素,(2)在这一组的特定患者中,使用治疗剂量LMWH/UFH优于预防剂量,(3)反对添加抗血小板药物^[24]。根据临床试验排除标准,COVID-19患者使用治疗性抗凝的禁忌症为:血小板计数 $<50 \times 10^9/L$,血红蛋白 $<8 g/dL$,需要双重抗血小板治疗,过去30 d内出血需要急诊或住院,出血性疾病史,遗传性或活动性获得性出血性疾病^[21]。在需要ICU治疗的重症患者中尚未发现使用肝素抗凝治疗的获益^[25]。2021年一项临床试验研究,在因COVID-19入住ICU的患者中,与标准剂量预防性抗凝相比,中等剂量预防性抗凝在判定的静脉或动脉血栓形成、体外膜肺氧合治疗或30 d内死亡率的复合主要结局方面没有显著差异。这些结果不支持在因COVID-19入住ICU的患者中常规经验性使用中等剂量预防性抗凝治疗^[28]。一项COVID-PACT研究采用多中心、开放标签的、随机对照试验,旨在评估重症COVID-19 ICU患者中全剂量抗凝与标准剂量预防性抗凝策略的疗效和安全性。研究结果显示,全剂量抗凝治疗组(12.3%)相较于标准剂量组(6.4%)在主要疗效终点上有更高的成功率。然而,全剂量抗凝组在安全性方面表现出更高的主要安全终点发生率(2.1%和0.5%)和次要安全终点发生率(7.9%和0.5%),主要由于增加了出血风险。氯吡格雷与无抗血小板治疗在主要疗效和安全性终点上未显示出显著差异^[29]。2022年美国胸科医学会《COVID-19患者血栓预防指南》建议在COVID-19重症患者中使用标准剂量预防性抗凝治疗而不是全剂量抗凝治疗。这一研究结果可能对于修订当前的治疗指南具有重要的参考价值。

VTE患者的治疗在确诊静脉血栓栓塞(急性肺栓塞和/或深静脉血栓形成)的病例中,应遵循当前的治疗指南。然而,首选的治疗方案应该是治疗剂量的LMWH。值得强调的是,LMWH与COVID-19患者治疗中使用的药物没有显著的相互作用。由于流行病原因,UFH的使用应限制在COVID-19患者中,因为需要监测抗凝治疗,这使工作人员更频繁地接触感染患者^[21,22]。新型口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOAC)的使用需要谨慎,因为它与一些特定的抗病毒药物(例如,洛匹那韦和利托那韦)相互作用,这会增加出血的风险^[21,22]。因此,不建议住院患者使用

DOAC。ICU 出院后可考虑 DOAC 治疗^[21,22]。对于 SARS-CoV-2 感染过程中 VTE 发作的抗凝治疗持续时间仍存在分歧。治疗应持续至少 3 个月,但有些专家建议将治疗延长至 6~12 个月。

到目前为止,尚无关于需要连续性肾脏替代治疗的急性肾衰竭、重度血小板减少症或极端(低或极高)体重病例的治疗剂量调整数据,这些情况在住院患者中很常见,尤其是在 ICU 患者中。

4 静脉血栓栓塞治疗中的炎症治疗靶点

尽管研究强调了炎症在 VTE 发病机制中的重要性以及抗炎治疗对预防和管理血栓性疾病患者的重要性,但研究表明抗炎药物对凝血和血栓形成的影响不同。研究表明,非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID)或环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)选择性抑制剂可增加 VTE 的风险^[30]。最近的一项荟萃分析表明,NSAID 使用者的 VTE 风险高出 1.8 倍^[31]。由于一些炎症标志物(白细胞介素,选择素)和 VTE 存在相关性,研究者对寻找新的抗炎药物(其也是炎性标志物的抑制剂)的兴趣正在增加。P-选择素参与静脉血栓栓塞的病理生理学过程,这促使研究人员评估其抑制的方法^[32]。研究表明,P-选择素抑制剂可促进血栓消退并防止静脉壁纤维化。在小鼠血栓形成诱导模型中,P-选择素抑制剂可减少炎症并降低 VTE 风险。白细胞介素和肿瘤坏死因子- α 抑制剂可有效预防心血管事件^[33]。因此,正在研究其作为预防和治疗 VTE 的潜在药物。在 COVID-19 患者中,除抗凝药物外,还使用抗血小板药物,如阿司匹林、替格瑞洛和双嘧达莫,以预防血栓形成,初步结果显示这些药物可能有效^[34]。此外,据报道,具有多效性抗炎作用的药物,如他汀类药物,可减少 VTE 的发生^[35]。因此,目前的证据将支持他汀类药物作为 COVID-19 患者的辅助治疗的有利效果^[36]。他汀类药物在啮齿动物血栓形成模型中显示出抗炎作用,减少了炎症生物标志物,包括细胞因子和 P-选择素,嗜中性粒细胞,血栓和血管壁内的巨噬细胞浸润^[37]。据报道,肝素也具有抗炎特性,并减少不同的炎症介质^[38]。肝素减少炎症与其抑制因子 Xa 和凝血酶的能力有关^[39]。较新的直接 DOAC 也显示出直接抗血栓形成的作用^[40]。这可以解释与华法林相比,服用 DOAC 抗凝患者的促纤维蛋白溶解潜力和 VTE 再通率更高^[41]。凝血和炎症之间存在广泛的交叉。炎症通过细胞转移因子表达、凝血酶生成、抑制抗凝因子释放和激活炎性细胞促进血栓前状态。此外,炎症抑制内源性纤维蛋白溶解并引起血栓前内皮功能障碍。反之亦然,凝血系统的激活可能通过不同的机制影响炎症反应。在 COVID-19 患者中,被称为“细胞因子风暴”

的强烈炎症反应最有可能是导致广泛血栓形成的高凝状态的原因。由于炎症是 VTE 的基本发病机制之一,因此,预期抑制炎症与抗凝治疗联用可能会提高预防和治疗血栓栓塞事件的疗效。因此,最近寻找新的抗炎药物,特别是炎症标志物抑制剂的需求正在增长。

5 静脉血栓栓塞与介入治疗

静脉血栓栓塞形成后,介入治疗的必要性取决于血栓的类型、位置、患者的症状和并发症的风险等。VTE 介入治疗方法包括溶栓治疗、导管取栓术、滤器置入术、经皮穿刺血栓取出术。选择合适的治疗策略需要考虑患者的临床状态、血栓的位置和特征、潜在的并发症风险以及治疗的预期效果,以达到最佳的治疗效果和患者的良好预后。大块肺动脉栓塞可以导致急性右心功能不全和休克,是一种危及生命的情况。溶栓治疗或介入手术(如导管取栓术)可能是必要的,以快速恢复肺动脉的血流,减轻心脏负担。最近的研究显示,选择合适的溶栓剂和介入时机对于提高患者生存率和减少后遗症非常重要^[42]。深静脉血栓形成并发重复性事件是指患者经历多次深静脉血栓形成,尤其是在接受抗凝治疗期间。考虑置入永久性可取出的静脉滤器,以防止血栓进入肺动脉系统。现代研究强调个体化的治疗方案,包括滤器的选择和适当时机的考虑,以平衡预防血栓再发和滤器相关并发症的风险^[43]。重复性的 DVT 可导致慢性静脉功能不全和静脉溃疡,严重影响患者生活质量。可考虑介入手术,如静脉内血栓切除术或静脉成形术,以改善静脉回流,促进溃疡愈合。在处理慢性静脉功能不全和静脉溃疡时,介入治疗的重点是改善静脉回流和促进溃疡愈合。最新的研究支持使用经皮静脉内血栓切除术和其他静脉重建技术,以改善静脉功能和患者的生活质量^[44]。肺动脉栓塞的现代介入治疗方法,包括导管直接溶栓、机械血栓切除术、药物溶栓和导管取栓术等。其中,导管直接溶栓是一种常用的治疗方法,通过在栓塞部位注入溶栓药物来溶解血栓。机械血栓切除术则是通过使用导丝和机械器械来直接切除血栓。药物溶栓是通过静脉注射溶栓药物来溶解血栓。导管取栓术则是通过在血管内放置导管来直接取出血栓^[45]。对于与 COVID-19 相关的 PE,可以采用与非 COVID-19 患者相同的治疗方法。

6 总结与展望

总而言之,在 COVID-19 患者中,对住院患者的 VTE 风险评估和抗凝干预非常重要。在制定抗凝方案时,需要综合考虑患者的血栓风险和出血风险,并

进行权衡和个体化的决策。在目前的临床实践中,对于 COVID-19 患者的预防方式、抗凝方案、剂量和疗程以及介入治疗等方面,仍然需要进一步的探索和研究。然而,一些新型抗炎药物,尤其是针对炎症标志物的抑制剂,可能有望提高血栓栓塞症的预防和治疗效果。在 COVID-19 患者中预防和治疗血栓栓塞症的策略和方法仍然是一个不断发展和演变的领域。通过对 COVID-19 患者进行 VTE 风险评估、合理选择预防策略和抗凝方案,并根据患者的特殊情况进行个体化的管理,有望进一步改善患者的总体预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 10223(395): 497–506.
- [2] Jim é nez D, Garc í a-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2021, 159(3): 1182–1196.
- [3] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan [J]. *Thromb Res*, 2020, 191: 9–14.
- [4] Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(5): e362–e363.
- [5] Knight R, Walker V, Ip S, et al. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in england and wales[J]. *Circulation*, 2022, 146(12): 892–906.
- [6] Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 377: e69590.
- [7] Mansory EM, Srigunapalan S, Lazo-Langner A. Venous thromboembolism in hospitalized critical and noncritical COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *TH open*, 2021, 5(3): 286–294.
- [8] Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1325.
- [9] Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1342–1346.
- [10] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(23): 2950–2973.
- [11] Li J, Wang H, Yin P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: a multicenter retrospective study[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 19(4): 1038–1048.
- [12] Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, et al. Hematological phenotype of COVID-19-induced coagulopathy: far from typical sepsis-induced coagulopathy[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2875.
- [13] Ranucci M, Sitzia C, Baryshnikova E, et al. Covid-19-associated coagulopathy: biomarkers of thrombin generation and fibrinolysis leading the outcome[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3487.
- [14] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(7): 1738–1742.
- [15] Poredos P. Involvement of inflammation in venous thromboembolic disease: an update in the age of COVID-19[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022, 48(1): 93–99.
- [16] Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2620–2629.
- [17] Waite A, Hamilton D, Pizzi R, et al. Hypercoagulopathy in severe COVID-19: implications for acute care[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(12): 1654–1667.
- [18] Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism?[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(7): 777–780.
- [19] Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J]. *Blood*, 2020, 136(10): 1169–1179.
- [20] Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-

- label, multicentre, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2253–2263.
- [21] Coronavirus disease 2019 (COVID–19) treatment guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); April 21, 2021 .
- [22] Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaet R, et al. American society of hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID–19: january 2022 update on the use of therapeutic–intensity anticoagulation in acutely ill patients[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(17): 4915–4923.
- [23] Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID–19[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(10): 2214–2225.
- [24] Kollias A, Kyriakoulis KG, Trontzas IP, et al. High versus standard intensity of thromboprophylaxis in hospitalized patients with COVID–19: a systematic review and Meta–Analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23): 5549.
- [25] Investigators A, Inveigators R, Lawler P, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID–19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(9): 790–802.
- [26] Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or ntensive care unit admission in moderately ill patients with COVID–19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial[J]. *BMJ*, 2021, 375: n2400.
- [27] Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and safety of therapeutic–dose heparin vs. standard prophylactic or intermediate–dose eparins for thromboprophylaxis in high–risk hospitalized patients with COVID–19: the HEP–COVID randomized clinical rial[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(12): 1612–1620.
- [28] Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate–dose vs standard–dose prophylactic nticoagulation on hrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality mong patients with COVID–19 admitted to the intensive care unit: the inspiration randomized clinical trial[J]. *AMA*, 2021, 325(16): 1620–1630.
- [29] Bohula EA, Berg D, Lopes MS, et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy for prevention of venous and arterial thrombotic events in critically ill patients with COVID–19: OVID–PACT[J]. *Circulation*, 2022, 146(18): 1344–1356.
- [30] Schmidt M, Christiansen CF, Horv á th–Puh ó E, et al. Non–steroidal anti–inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 9(7): 1326–1333.
- [31] Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, et al. Non–steroidal anti–inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta–analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 4(54): 736–742.
- [32] Diaz JA, Wroblewski SK, Alvarado CM, et al. P–selectin inhibition therapeutically promotes thrombus resolution and prevents vein wall fibrosis better than enoxaparin and an inhibitor to von Willebrand factor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 4(35): 829–837.
- [33] Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, et al. Anti–inflammatory therapy for cardiovascular disease[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(7): 147.
- [34] Yuan S, Chen P, Li H, et al. Mortality and pre–hospitalization use of low–dose aspirin in COVID–19 patients with coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1263–1273.
- [35] Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1851–1861.
- [36] Onorato D, Pucci M, Carpena G, et al. Protective effects of statins administration in European and North American patients infected with COVID–19: a meta–analysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 4(47): 392–399.
- [37] Feng Y, Lei B, Zhang F, et al. Anti–inflammatory effects of simvastatin during the resolution phase of experimentally formed venous thrombi[J]. *J Investig Med*, 2017, 6(65): 999–1007.
- [38] Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti–inflammatory effects?[J]. *Thromb Hae–most*, 2017, 3(117): 437–444.
- [39] Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 4(111): 625–633.
- [40] Borissoff JI, Otten JJ, Heeneman S, et al. Genetic and pharmacological modifications of thrombin formation in apolipoprotein e–deficient mice determine atherosclerosis severity and atherothrombosis onset in a neutrophil–dependent manner[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55784.