

血栓形成试验指南：英国血液学会指南

Deepa J. Arachchillage^{1,2}  露西·麦基洛普³ 阿尔温德·钱德拉捷娃⁴ |
贾亚什雷·莫塔瓦尼⁵ 彼得·麦卡勒姆^{6,7} 迈克·拉凡^{1,2} 

¹英国伦敦帝国理工学院医疗保健国民保健服务信托基金血液学系

²伦敦帝国理工学院免疫学和炎症学系血液学中心，英国伦敦

³妇女中心，牛津大学医院国民保健服务基金会信托基金，英国牛津⁴神经内科，伦敦大学学院医院，英国伦敦⁵血液科，英国伯明翰伯明翰儿童医院⁶血液科，英国伦敦⁷巴茨健康国民保健服务信托基金，英国伦敦

⁷伦敦玛丽女王大学沃尔森人口健康研究所，英国伦敦

通信

英国血液学会主任，伦敦白狮街100号，英国N1 9PF。 电子邮件： bshguidelines@b-s-h.org.uk

供资信息

英国血液学会

关键词： 获得性血栓形成，抗磷脂抗体，抗凝血酶，遗传性血栓形成，妊娠发病率，血栓形成

方法论

本指引是根据 BSH 程序编制于 [<https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-development-处理-12月5日至18日>]。 建议评估、发展和评价的分级 (Grade) 被用于评估证据水平和评估建议的强度。 薪等标准可在 <http://www.gradeworkinggroup.org> 采用附录中的术语进行文献检索 S1直到2021年4月。

手稿审阅

手稿的审查是由BSH止血和血栓形成工作队进行的

缩写：ACL, 抗心磷脂抗体； 抗β2GPI、抗β2-糖蛋白I抗体； 抗磷脂综合征； 抗凝血酶； BCS, 布-加综合征； 英国血液学会； 灾难性抗磷脂综合征； 中心静脉通路装置； 中心静脉导管； CADASIL, 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病； 钙网蛋白基因； CVST； 脑静脉窦血栓形成； 直接口服抗凝剂； Gel, Genomics England Limited； 全基因组关联研究； 特发性血小板血症； 全血计数； FVL, 因子V莱顿； 纤维蛋白原-α； 纤维蛋白原β； FGG, 纤维蛋白原-γ； 狼疮抗凝药； MVT； 肠系膜静脉血栓形成； 骨髓增生性肿瘤； 亚甲基四氢叶酸还原酶； 尼斯，国家健康和卓越研究所； 阵发性夜间血红蛋白尿； 卵圆孔未闭； 聚合酶链反应，聚合酶链反应； 门静脉血栓形成； 原发性骨髓纤维化； 蛋白Z依赖性蛋白酶抑制剂； PC, 蛋白C； PS, 蛋白S； 视网膜静脉阻塞； 皇家儿科和儿童健康学院； 丝氨酸蛋白酶抑制剂IC； SVT； 内脏静脉血栓形成； 组织因子途径抑制剂； 尼斯，国家健康和护理卓越研究所； 静脉血栓栓塞。

这是一篇开放存取的文章 知识共享归属-非商业性 许可，允许在任何媒体上使用、分发和复制，前提是原作被适当引用，并且不用于商业目的。

2022作者。 英国血液学会和约翰·威利&安培出版的《英国血液学杂志》； 儿子有限公司。

指导委员会和BSH测深委员会。 它也被放在BSH网站的成员部分供评论。 它还得到了英国皇家妇产科学院、皇家儿科和儿童健康学院、皇家内科医生和血栓学院的审查，这是一个以病人为中心的慈善机构，致力于促进对血栓的认识、研究和护理； 这些组织不一定批准或认可这些内容。

介绍

本指南更新和扩大了英国血液学会 (BSH) 先前的遗传性血栓形成的临床指南的范围¹ 包括她性和获得性血栓形成。

易栓症一词通常用于描述与血栓形成易感性增加相关的遗传性和/或获得性条件。遗传性嗜血症是指特定止血蛋白的遗传障碍。这些指南只关注从实验室检测中确定的因素，因此排除了通过多种机制与血栓形成相关的疾病，如癌症、炎症条件和OBE。

最明确定义的遗传性嗜血症患者是V Leiden因子(FVL)变异体(F5 G1691A)、凝血酶原基因变异体(F2 G20210A)、蛋白C(PC)缺乏、蛋白S(PS)缺乏和抗凝血酶(AT)缺乏。²重要的获得性血小板增多症包括抗磷脂综合征(APS)、阵发性夜间血尿症(PNH)、骨髓增生性肿瘤(MPN)和在没有MPN表型的情况下存在JAK2突变。妊娠是一种高凝状态，部分原因是凝血和纤溶系统的生理变化。遗传性和获得性血栓形成可相互作用，进一步增加血栓形成的风险，例如在怀孕和产褥期。由于有证据表明一些血栓形成患者可能与妊娠失败和并发症有关，因此对这种情况进行测试是包括在内的。

血栓形成倾向： 临床意义及 缺陷的测量或评估

促凝血因子与血栓形成的危险

促凝血因子水平升高可能增加血栓形成的风险，但两者之间的关系并不直接。首先，部分差异是遗传的，因此是终身的，但一些是后天的，因此像肥胖或炎症这样的共病混淆了对效果的估计。其次，一些因子，最明显的是因子V(FV)，具有抗凝血作用，抵消了它们升高后的促凝血作用。

对静脉血栓栓塞症(VTE)的12个全基因组关联基因(GWAS)进行Meta分析，发现F2、F5、F11和FGG(编码纤维蛋白原 γ 链)与血栓形成相关，以及通过血管性血友病因子(VWF)和次要因子VIII(FVIII)升高介导其作用的ABO非O基因变异。

³如IX因子(F9)、II因子(F2)和纤维蛋白原- α (FGA)、纤维蛋白原- β (FGB)和FGG所报道的，这种方法不能检测功能影响增加血栓风险的罕见变异。⁴⁻⁶然而，这些遗传变异与常规临床实践的相关性目前尚不清楚。

表型分析是VTE多重环境和遗传评估(MEGA)病例对照研究的一部分。经年龄和性别调整后，

因子II、X、IX、XI、VIII和纤维蛋白原水平均与血栓形成风险呈正相关。在对FVIII水平进行额外校正后，只有FIX和FXI在>95百分位数的水平保持显著性，比值比分别为1.8(95%可信区间[CI]:1.1-2.9)和1.8(1.1-3.0)。相反，校正年龄、性别和所有其他凝血因子后，FVIII>95百分位数的OR为16.0(9.7-26.3)。⁷然而，由于对FVIII活性的相互作用的遗传和后天影响，水平随时间变化的能力，以及目前缺乏证据表明在血栓形成个体或无症状家庭成员的管理中的作用，目前不建议常规检测FVIII。

尽管有动物研究的结果，仍然没有基因或表型⁸⁻¹⁰ FXII变异与人类血栓形成相关的证据。¹¹ FXIII与血栓形成有复杂的关系，这是由于与其他因素的相互作用和基因变异对FXIII活性测定的影响。遗传学研究表明Val24Leu变异与静脉血栓形成风险降低有关(OR:0.85; 95%CI:0.77-0.95)。^{12,13}

建议

- 目前不推荐常规检测凝血因子来评估血栓形成的风险(2C级)。

天然抗凝剂缺乏与血栓形成风险

PC、PS和AT缺陷与VTE风险增加的联系是公认的。¹⁴ 缺乏的程度是可变的，对检测类型敏感，但在遗传性血栓形成的风险增加，一旦蛋白C、S或AT水平低于正常范围。与此相反，尽管组织因子途径抑制剂(TFPI)、肝素辅助因子II和蛋白Z依赖性蛋白酶抑制剂(ZPI)及其辅助因子蛋白Z也是天然抗凝血药物，但基因型或表型变异的临床意义尚不确定，因此不建议进行临床试验。

英国血液学协会最近出版了关于天然抗凝血剂缺乏的实验室测试指南¹⁵ 和国际血栓与止血学会。¹⁶⁻¹⁸

在缺乏的杂合子中，首次发生VTE的风险增加约15倍。¹⁹ 总的来说，I型和II型缺陷的风险相似，除了大多数II型肝素结合缺陷，AP-PEAR的风险低4倍。¹⁹ 相反，纯合子肝素结合位点缺陷似乎与高血栓风险相关。²⁰ 抗凝血酶亚型之间的进一步差异也被观察到。²¹ 然而，关于不同亚型之间和内部风险差异的数据有限，研究结果因研究设计而异，

研究对象（家庭成员或非家庭成员），分析是否包括所有或仅包括无缘无故的静脉血栓事件。

在杂合性PC或PS缺乏者，首次发生VTE的风险增加约5-7倍。^{19,22,23} 在I型和II型PC缺乏症之间血栓风险没有临床有用的差异¹⁵ 并且没有明确的证据表明不同亚型PS缺乏的风险差异。与FVL变异体或F2 G20210A变异体相关的这些杂合性PC和PS缺陷的风险相似或更大，但天然抗凝剂缺陷要少得多（每种缺陷的人群患病率<0.5%），至少在欧洲血统的人群中如此，并且对VTE的负担贡献相对较小。

生理抗凝剂的缺乏与获得性风险相互作用，在普通易感个体中，大约50%的VTE发作中存在一个短暂的激发因素。^{24,25} 由于这些天然抗凝剂的缺乏是由多种不同的遗传变异引起的，临床实验室评估通常基于血浆活性或浓度的测量而不是分子分析。¹⁵ 缺陷的后天原因（表 1）在测试前和解释结果时应始终考虑，因为如果有，可能不可能可靠地诊断出遗传性缺陷。后天的问题包括华法林和直接口服抗凝药（DOACs）的poten-tial分析依赖的影响。¹⁵ 当决定测试生理抗凝剂的不足时，应在急性血栓抗凝3个月后进行，因为早期获得的结果的有效性存在不确定性，导致重复测试和

增加了成本，而且没有证据表明它影响了急性管理。

英国基因组学已经为“可能是单基因原因的血栓形成倾向”提供了一个小组使用这个小组的标准是²⁶：

- 由顾问血液学家或临床遗传学家评估的可能为单基因静脉血栓形成的临床特征。
 - 检测通常应针对那些年龄小于40岁的静脉血栓栓塞性疾病患者，无论是自发性的还是与弱环境风险因素相关的，并且至少有一名一级亲属。
 - 测试应该只用于影响临床管理的地方。
- 符合这些标准的患者的鉴定由负责的血液学家或临床遗传学家决定。panel (R97) 目前包含15个基因，包括Serpinc1、prosl和proc以及F2、F5和纤维蛋白原基因，但其中一些基因与血栓形成风险的关系尚不确定。^{27,28}

建议

- 当结果将影响管理时，应进行基因检测，以识别导致AT、PC、PS表型缺陷的致病变异体（2B）。
- 急性血栓形成（2B级）抗凝3个月后才应进行生理抗凝剂缺乏的检测。

TABLE 1 影响蛋白C、蛋白S和抗凝血酶测定的常见因素

蛋白C活性显色法	蛋白质S 游离蛋白S抗原	抗凝血酶活性显色试验
生理性减退新生儿和儿童 （与成人正常范围不同） 减少的其他原因 维生素K拮抗剂（如华法林） 肝病 弥散性血管内凝血严重脓毒症 人工增加 如果使用凝血试验，DOACs或肝素 人工减少 如果使用凝血试验，V因子Leiden	生理性减退新生儿 （与成人正常范围不同）妊娠产褥期 减少的其他原因 维生素K拮抗剂（如华法林） 肝病肾病综合征 弥散性血管内凝血严重脓毒症 近期血栓形成 口服雌激素治疗（如联合口服避孕药或激素治疗） 镰状细胞病急性期反应 如果使用凝血试验，DOACs或肝素。 人工减少 如果使用凝血试验，V因子Leiden	生理性减退新生儿 （与成人正常范围不同）妊娠晚期、产后早期* 减少的其他原因 肝病 弥散性血管内凝血肾病综合征严重脓毒症近期血栓形成肝素治疗 L-天冬酰胺酶治疗人工增加 DOACs； XA抑制剂-如果使用基于XA的凝血酶抑制剂-如果使用基于凝血酶的 化验

简称:DOAC, 直接作用口服抗凝剂。
*詹姆斯等人。 2014年。¹⁷⁶

Fv Leiden、凝血酶原基因变异和其他遗传变异 (AT、PC和PS缺乏除外)与血栓形成的风险

FVL和F2 G20210A变异体是最常见的易患VTE的遗传变异体。²⁹ 这些是用基于聚合酶链反应(PCR)的方法检测的。在不同种族的人群中，它们的流行率各不相同。例如，FVL的杂合性存在于大约5%的欧洲后裔中，但在撒哈拉以南非洲、东亚以及美洲和澳大利亚的土著居民中很少或没有。类似地，凝血酶原基因变异体的杂合性存在于1%-2%的欧洲人中，在其他种族人群中很少或没有。³⁰

FVL变异体在因子V中废除了激活PC的一个裂解位点，增加了促凝血活性。凝血酶原基因变异体是基因3'非翻译区的点突变(G20210A)³¹导致凝血酶原水平升高。³² 这些变异导致首次静脉血栓形成的相对风险分别增加5倍和3倍。³³

据报道，其他基因中的大量变异具有广泛的先兆性，从而增加了血栓形成的风险。其中包括甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、Serpine1(编码纤溶酶原激活物抑制物1型)(PAI-1)和因子XIII的变异体，以及与上述促凝血因子数量变化相关的变异体。²⁸ 然而，要么它们与血栓形成的联系并不令人信服地一致，要么它们的作用太小，无法改变管理，目前不应将它们纳入血栓形成小组。尽管已经表明存在于个体中的多个变异体可以结合起来识别复发的明显风险，³⁴ 这需要验证，我们还不知道如何以及何时将这种寡头模式引入实践。

建议

- 不推荐基因检测来预测静脉血栓的首次发作(2B级)。

获得性遗传性状与血栓形成风险

阵发性夜间血红蛋白尿症(PNH)和骨髓增生性肿瘤(MPN)是增加血栓形成风险的后天遗传特征。PNH是一种获得性克隆性干细胞疾病，其特征是由于PIGA基因突变导致糖基磷脂酰肌醇(GPI-AP)缺乏的血细胞群膨胀，导致细胞表面所有GPI锚定蛋白(包括CD55和CD59)缺乏或缺乏。CD59缺失导致慢性细胞活化，导致典型的临床特征

血管内容血和血栓形成。³⁵ 高达10%的PNH患者会出现血栓形成。嗜中性粒细胞克隆大小与血栓风险相关性最好，克隆超过50%的患者10年累积血栓发生率为34.5%，而克隆<50%的患者为5.3%。

MPNs以AB型正常造血干/祖细胞的克隆扩增为特征，包括真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化(PMF)。MPN或在没有MPN表型的情况下出现以JAK2突变为特征的克隆与动脉和静脉血栓相关。³⁶

与PNH和MPN相关的血栓可发生在静脉或动脉系统的任何地方，但通常发生在不寻常的部位，如内脏静脉血栓形成(SVT)(包括门静脉(PVT)、肠静脉(MVT)和脾静脉血栓形成，以及布加综合征(BCS))和脑静脉窦血栓形成(CVST)。^{37,38} 在MPN中，血栓形成往往先于疾病识别。在95%的PV和60%-70%的ET和PMF患者中发现了分子异常，主要是JAK2第14外显子的V617F突变(大多数剩余患者中有第12外显子突变)。³⁹ 单纯性JAK2突变约发生在无MPN表型的普通肺动脉高压患者中0.1%-0.2%；无MPN表型的CVST患者中2.9%-5.6%发生于无MPN表型的CVST患者中⁴⁰(表2)。有一部分JAK2突变阳性的患者在临床表现时全血计数为NOR-MAL时，在随访期间进展为MPN。⁴¹ 约5%的ET或PMF患者存在MPL外显子10的突变。⁴²⁻⁴⁴ 在JAK2或MPL突变的患者中，67%-71%的ET患者和56%-88%的PMF患者钙网蛋白基因(CALR)突变阳性。⁴⁵ 在鲁米等人的一项研究中，在1235例连续诊断为ET或PV的患者中，JAK2突变的ET和PV患者的血栓发生率相似；分别为7.1%和10.5%，是ET和CALR突变患者(2.8%)的4倍。与JAK2外显子12和MPL突变相关的热发生率没有很好的记录，因为这些突变的患者数量很少。

在外周血中检测JAK2、CALR、MPL变异是敏感的，不需要骨髓样本。³⁹ 用于检测JAK2突变的详细指南可在单独的指南中获得。⁴⁶ 的诊断

脑静脉窦血栓形成和JAK2突变但全血计数正常患者的TALB E2研究

学习	CVST 数字	JAK2突变和全血正常计数N (%)
德斯特凡诺等人。 ⁹³	45	2 (4.8%)
谢蒂等人。 ⁹⁴	70	2 (2.9%)
帕萨蒙蒂等人。 ⁴¹	152	4 (2.6%)
拉米等人。 ⁹⁵	125	7 (5.6%)

简称：脑静脉窦血栓形成。

PNH是基于使用针对GPI-AP的抗体的流式细胞分析。⁴⁷

建议

- 我们建议在异常部位血栓形成和异常血液学参数（即血细胞减少和异常红细胞指数）或有溶血证据（即乳酸脱氢酶、胆红素和网织红细胞计数升高）的患者（2C级）进行PNH测试。
- 我们建议在异常部位血栓形成和全血计数异常提示骨髓增生性肿瘤（1C级）的患者中进行MPN面板测试（包括JAK2 V617F、JAK2外显子12、CALR、MPL突变分析）。
- 我们建议在没有明确的诱发因素和FBC正常的内脏静脉血栓形成或CVST患者中检测JAK2突变（2C级）。

后天非遗传性状

抗磷脂综合征

APS的诊断依赖于至少一种临床特征（血栓形成或妊娠病态）和至少一种抗磷脂抗体（APL）的实验室特征，包括狼疮抗凝剂（LA）、免疫球蛋白（Ig）G或IgM抗心磷脂抗体（ACL）或抗 β_2 -糖蛋白-I（Anti- β_2 GPI）抗体。⁴⁸ APL必须是持续性的，也就是说，至少间隔12周出现在两个或更多的场合。⁴⁹ 在这三项测试中，LA阳性似乎与复发性血栓形成的联系最强，但所有三项测试（“三阳性”）都有阳性的个人血栓风险最高。⁵⁰⁻⁵² 尽管BSH指南（2012）关于抗磷脂综合征的调查和管理指出，在血栓形成患者中，检测IgM抗体并不能增加有用的信息，⁵³ IgG和IgM、ACL和抗- β_2 GPI是APS实验室诊断标准的国际共识。⁴⁹ 越来越多的证据表明，IgM、抗癌磷脂和抗 β_2 GPI抗体在APS患者中具有致病作用。⁵⁴⁻⁵⁷

在血栓性APS患者中，与引发的VTE相比，初始无缘无故的VTE患者和初始动脉血栓形成的静脉血栓患者的复发风险仍然不确定。⁵⁸ 越来越多的证据表明，由轻微危险因素引起的VTE的复发风险与无缘无故的VTE相似。^{59,60} 因此，这类患者也可以受益于延长的抗凝治疗，就像那些无缘无故的VTE患者一样。由于抗磷脂抗体的存在可能会改变这些患者的管理，包括抗血栓治疗的选择，因此检测抗磷脂抗体可能是合理的。

灾难性APS是一种罕见但可能致命的APS变种，其特征是在多个部位突然发生广泛的微血管血栓形成，导致多器官衰竭。

⁶¹ CAPS通常发生在三阳性APS的患者中。关于静脉或动脉血栓形成后抗磷脂抗体检测的时机和适应症的建议载于英国血液学会抗磷脂综合征调查和管理指南（2020）的补遗。⁶²

在抗磷脂抗体三阳性的无症状个体（主要是由于激活部分凝血活酶时间过长或存在自身免疫系统紊乱）中，首次血栓事件（平均分布在静脉血栓和动脉血栓之间）的发生率估计为每年5%。⁵² 在无症状的单个抗体阳性个体和患有产科抗磷脂综合征的妇女中，血栓形成的发生率每年分别为1%和0.5%。^{63,64}

建议

- 在无缘无故的VTE后，抗磷脂抗体的筛选被重新考虑，因为这可能会改变管理，包括抗血栓治疗的选择（1B级）。
- 建议对由轻微危险因素引起的VTE患者进行抗磷脂抗体筛查，因为这可能会改变管理，包括抗血栓治疗的选择（2C级）。
- 急性多发血栓事件和器官衰竭提示CAPS的患者应进行抗磷脂抗体检测（1A级）。
- 由于APS是一种获得性易栓症，不建议在血栓形成患者的家庭成员中筛查AN-磷脂抗体（1A级）。

血栓形成试验作用的一般指南

在测试的临床效用不明确的情况下，测试显然不是强制性的（临床效用定义为测试改善临床结果的能力）。在决定是否进行检测之前，对患者进行咨询是有必要的。这应该包括对测试目标的讨论，以及测试如何改变管理决策。

在有静脉血栓事件的患者中识别可遗传的亲血栓特性对改变他们未来的管理或无症状家庭成员的管理有什么用处？

复发性VTE的易栓性相对风险小于首次发生血栓形成的相对风险，这是因为比较组不同。此外，

风险管理不同，没有进行临床试验。在VTE患者的总体人群中，FVL和F2 G20210A变异体与复发风险的关联存在相互冲突的数据。^{33,65} 观察数据表明FVL Leiden而不是F2 G20210A与复发风险增加有关。^{33,65} 然而，在354例年龄≥65岁的首次无缘无故VTE患者中，9.0%的患者有FVL，3.7%的患者有F2 G20210A变异。⁶⁶ 将年龄、性别和抗凝时间作为一个时变协变量进行调整后，在3年随访中，FVL (HR0.98；95%CI:0.35-2.77) 和 F2 G20210A 突变 (HR1.15；95%CI:0.25-5.19) 与复发性静脉血栓栓塞均无关联，与对照组相同。⁶⁶

天然抗凝血缺乏的患者被排除在前瞻性研究之外，从这些研究中得出了第一个事件治疗完成后复发VTE的预测模型。⁶⁷ 对AT缺乏者的Meta分析得出结论，在没有长期抗凝治疗的情况下，AT缺乏者的复发几率增加了2-4倍，绝对年复发风险为8.8%(95%CI:4.6-14.1)，非AT缺乏者为4.3%(95%CI:1.5-7.9)。¹⁹ 在另一项队列研究中，仅有一次AT以百分点来测量，发现AT活性<70% (第五个百分位数87%) VTE复发的几率增加了3.7倍(95%CI:1.4-9.9)，而AT活性为70%-87%的VTE复发的几率增加了1.5倍(95%CI:1.0-2.3)。⁶⁸

在一项家族性易栓症的前瞻性研究中，在PC缺乏者中，未再次接受长期抗凝治疗的患者复发VTE的年风险为5.1%(95%CI:2.5-9.4)，在PS缺乏者中为6.5%(95%CI:2.8-11.8%)。⁶⁹ 在Meta分析中，PC缺乏者复发VTE的几率增加了2.9倍(95%CI:1.4-6.0)，而PS缺乏者(25)复发VTE的几率增加了2.5倍(95%CI:0.9-7.2)。在10年中，FXI活性<34厘米、34-67厘米和>67厘米的患者的复发率分别为31%、43%和41%。⁷⁰ 因子VIII水平最高的患者(>200 IU/dL⁻¹)复发的危险比为3.4；(95%CI:2.2-5.3)与FVIII≤100IU/dL⁻¹相比较。⁷¹ 从绝对值来看，这与每年5%的复发率相对于每年1.4%的复发率有关。

虽然这些影响是显著的，但它们的效用是有限的。临床病史，结合一些患者的D-二聚体等简单测试，可以识别那些复发风险高到足以保证长期抗凝血的人，并且由于没有血栓形成特征而不能显著降低这些风险的人。这些因素也确定了患者的低复发风险，不需要长期抗凝治疗，即使存在遗传性亲血栓特征。⁷²⁻⁷⁵

没有证据表明遗传性血栓形成的存在影响抗凝治疗的强度、选择或监测，除非

在那些AT缺乏的人中潜在的。⁷⁶ 在AT缺乏时，诊断使特异性治疗(抗凝血酶抑制剂)成为可能，⁷⁷ 这可能是有价值的，也可以面面俱到的解释肝素的实验室监测。然而，这是一种罕见的疾病，因此在没有强有力的家族史(定义为两个或两个以上患有VTE的一级亲属)的情况下，不建议进行常规测试。⁷⁸

对于没有明确风险因素的个人和/或家族血栓形成史的患者，如上所述，通过英国基因组有限公司(GEL)进行遗传分析是可用的，如果可用，应结合表型测试。检测遗传性状的可能性随着家族史的强弱而增加。²⁶

主要的可遗传易栓性状遵循孟德尔遗传，尽管外显率不同。FVIII和FXI水平有明确的遗传成分，但也有显著的后天修饰因子，因此亲属受到影响的可能性不太确定。一个家族成员的遗传性特征的鉴定并不表明血栓形成的风险高到足以证明抗凝血，也不会改变大多数血栓预防方案。然而，一些指南在其风险评估方案中包括可遗传的易栓特性的知识，从而对管理产生影响。

⁷⁹ 家庭成员中没有这种特征会显著降低他们血栓形成的风险，但不能使其恢复正常，检测的效用将取决于他们的个人情况和先证者的VTE事件的情况。^{80,81} 总体而言，VTE的复发风险是由临床情况(如引发的与非引发的)以及非孟德尔风险因素(如体重指数和年龄)来阻止的，而不是遗传性血栓形成面板。因此，当已知患者有可遗传的易栓特性时，考虑对一级亲属进行选择检测可能是合理的，因为这将改变他们的管理选择，例如育龄妇女的PC、PS或AT高度渗透性缺陷。在开始联合口服避孕药或OES-Trogen替代治疗之前，与FVL有一级亲属但没有血栓形成史的妇女(即母亲或兄弟姐妹)不需要常规筛查FVL。^{82,83} 然而，应与所有妇女讨论血栓形成家族史、血栓形成试验和血栓形成风险相关的雌激素-孕酮含量的影响，以确定她们是否会改变治疗选择，并应明确记录在案。

建议

- 静脉血栓事件后的遗传性易栓特性检测不建议作为指导管理决策的常规(等级2B)。
- 我们不建议对有VTE病史(等级2B)的人的一级亲属提供常规血栓易感性检测。

- 我们建议选择性检测有蛋白C、蛋白S和凝血酶缺乏症的先证者的无症状一级亲属，这可能会影响根据个人情况的管理和生活选择(2B)。
- 不推荐对与血栓形成无临床意义联系的基因变异体(如MTHFR、Serpine1变异体(PAI-1血浆水平))进行基因检测(2C级)。

异常部位血栓形成

在另一个BSH指南中讨论了异常部位血栓形成的调查和管理。

⁸⁴ 对于异常部位的血栓形成，通常涉及引发该事件的局部或全身情况，血栓形成倾向的测试应保留给有不明原因事件的选定患者。许多研究证实MPN和PNH与异常部位的血栓形成，特别是SVT(包括门静脉、肠系膜、脾静脉血栓形成和布加综合征)的关系^{85,86}。这些疾病应该在没有明确的SVT原因的情况下进行测试，如腹腔败血症、癌症或肝硬化。对合并病例的数据分析发现，19%的患者内脏静脉(肝、肠系膜、门脉、脾、下腔静脉)血栓形成先于PNH的诊断。⁸⁷ 其余患者诊断后发生内脏血栓的中位时间为5年(0—24)。PNH和MPN的诊断是非常重要的，因为这些疾病除了抗凝治疗外，还有特殊的治疗方法来防止血栓复发。

在对9项评估PVT和BCS患者遗传性易栓症患病率的小型观察性研究(共4项)的系统回顾和荟萃分析中，PVT中AT、PC和PS缺陷的总患病率分别为3.9%、5.6%和2.6%，而BCS中分别为2.3%、3.8%和3.0%。只有三项研究比较了PVT患者和健康人之间遗传性血栓易感性的发生率。遗传性AT、PC和PS缺陷对PVT的总比分分别为8.89(95%CI:2.34—33.72, P=0.0011)、17.63(95%CI:1.97—158.21, P=0.0032)和8.00(95%CI:1.61—39.86, P=0.011)。⁸⁸ 这些研究仅针对首次血栓事件，与遗传性血栓和异常部位血栓相关的复发事件的风险没有得到很好的预测，但似乎很低。因此，遗传性易栓症检测的价值尚不清楚，只有当血栓事件发生在一个明确的指标事件危险因素的基础上年轻时(中位数—46岁)，才应考虑检测。⁸⁸

CVST是一个罕见的实体，约占所有中风的1%。⁸⁹ 大多数(85%) CVST患者会有一个可识别的危险因素，其中最常见的是含雌激素的口服避孕药的使用和妊娠。⁹⁰ 其他可能导致CVST的罕见原因包括APS、血管炎、MPN、PNH、慢性炎症性疾病和局部

感染、恶性肿瘤、外伤或手术等因素。⁹⁰ 有2%—8%的PNH患者报告CVST^{91,92}。MPN患者约占3.8%。⁹³ 约2.6%—5.6%被诊断为CVST的患者发现有JAK2突变，在呈现时全血计数正常^{41,94-96}(表2)。CVST在PNH患者中的发生率为2%—8%。^{90,97-99} 然而，尚不清楚这些患者中有多少人在CVST时有正常的全血计数。

一些研究表明APL的存在增加了异常部位如SVT和CVST血栓形成的风险。^{100,101} 由于抗磷脂抗体的存在影响抗凝的类型和持续时间，在最新的BSH指南中建议对这些抗体进行测试。⁶² 在没有明确的危险因素的情况下，CVST患者可能需要长期的抗CoAg治疗，并不需要常规的遗传性血栓形成检查。

没有证据表明遗传性血栓形成与视网膜静脉阻塞(RVO)有关。抗磷脂抗体在RVO中的致病作用尚不确定。对11项研究的Meta分析表明，抗磷脂抗体的存在与RVO的发生率显著相关(OR=5.18, 95%CI:3.37, 7.95)。¹⁰² 最近的一项包括331例RVO患者和281例对照组的研究也表明，抗磷脂抗体在RVO患者中比对照组更普遍(33, 10%比12, 4.3%; 或2.47; 95%CI:1.25—4.88; P=0.009)。RVO-APS患者比对照组更频繁地使用狼疮抗凝或三抗抗磷脂抗体。¹⁰³ 对于无局部危险因素且无其他原因如糖尿病、高血压、高胆固醇血症的患者，可考虑进行APL检测，因为APL持续阳性者可考虑抗凝治疗。

建议

- 如果唯一的指征是异常部位的血栓形成，我们不建议在血栓形成患者中进行遗传性嗜血栓性检查，因为相关性很弱，并且治疗不会因其存在而改变(2B)。
- 我们建议在异常部位血栓形成的患者中使用MPN Panel进行检测，其全血计数AB值正常，提示骨髓增生性肿瘤(1C级)。
- 我们建议对内脏静脉血栓形成或CVST患者进行JAK2突变基因检测，如果缺乏明确的诱因，且FBC正常(2C级)。
- 我们建议在缺乏明确激发因素的异常部位血栓形成患者中检测抗磷脂抗体，因为抗激动的类型和持续时间受这些抗体的存在影响(1A级)。

- 我们建议考虑在异常部位血栓形成和异常血液学参数（即血细胞减少和异常红细胞指数）或有溶血证据（即乳酸脱氢酶、胆红素和红细胞计数升高）（2C级）的患者进行PNH测试。
- 在没有与RVO相关的任何其他危险因素的情况下，RVO患者可以进行抗磷脂抗体检测（2C级）。

中风以外的动脉血栓形成（即心肌梗死、心脏血栓形成和外周血管血栓形成）

关于FVL和F2 G20210A变异体与动脉血栓形成的相关性和强度，有相互矛盾的证据。尽管一些观察性研究表明FVL或F2 G20210A变异体患者发生心肌梗死（MI）的风险中度增加，但这在OTH-ERS中尚未重现。表 S1 总结FVL和/或F2G20210A多态性与MI关系的Meta分析。这些变异在欧洲人群中很常见，并将在许多心血管疾病患者中发现。它们的存在是否反映了心血管事件的因果作用尚不清楚，也很难从这些荟萃分析中确定。当发现统计学上有意义的相关性时，这些相关性太小，没有临床意义，也没有临床试验表明这些变异的存在应该影响管理。

由于AT、PC和PS的遗传性缺陷很少，因此缺乏足够统计能力的观察性研究来探讨动脉血栓形成的潜在联系。总的来说，没有证据支持遗传性血栓形成和成人动脉血栓形成之间的关联，也没有证据表明它影响管理。因此，在动脉血栓形成患者中不能进行遗传性血栓易感性的检测。

获得性易栓症如APS、PNH和MPN增加了静脉和动脉血栓形成包括心肌梗死的风险。动脉血栓形成占MPN相关血栓事件的60%–70%。¹⁰⁴ 在没有其他血管危险因素或显著动脉粥样硬化的动脉血栓形成患者中，尤其是年轻患者和全血计数异常者（MPN和PNH）应考虑抗磷脂抗体、MPN和PNH的检测，因为这可能对治疗有重要影响。

APS或抗磷脂抗体与动脉粥样硬化的关系是一个有争议的问题，因为研究的患者数量很少，而且动脉粥样硬化的传统危险因素可能并存。根据临床结果，在周围血管疾病（PVD）患者中，APS的患病率从1.7%到6%，单抗磷脂抗体的患病率高达14%。

无症状动脉粥样硬化的患病率，根据超声检查斑块的定义，在APS患者中达到15%，相比之下，在SLE患者中为9%，在正常对照组中为3%。^{105,106}

建议

- 在动脉血栓形成的患者中不建议进行遗传性血栓形成的检测，因为遗传性血栓形成与成人动脉血栓形成之间的联系很弱，并且不会改变管理（1B级）。
- 我们建议在没有其他血管危险因素的动脉血栓患者中检测抗磷脂抗体（1B级）。
- 在动脉血栓形成和相关不良血液参数的患者中，考虑用MPN面板和PNH（2C级）进行测试。

缺血性卒中-除脑静脉窦血栓外的所有类型

尽管有大量病例对照、单中心队列和卒中登记研究，但对急性缺血性卒中易栓筛查的诊断率仍有争议。^{107–110} 不必要的血栓形成试验可能会导致大量的费用，而一个明确的血栓形成可能不一定是中风的原因，并可能导致长期抗凝药物的适当使用。

表 S2 总结了评估与获得性和遗传性血栓形成相关的卒中风险的研究。年轻卒中的遗传性疾病，如法布里病和常染色体显性遗传性脑动脉病变伴皮质下梗塞和白质脑病（CADASIL）与高凝血障碍并不主要相关，也不在本指南中讨论。在2010年的病例对照研究中，PC、PS和AT缺乏、FVL和F2 G20210A与青年卒中中没有明确的关系。¹⁰⁷ 然而，在对1993年至2017年11 916例卒中患者的68项研究的系统回顾中，除了AT缺乏（未达到统计学意义）之外，年轻患者中有一个小但有统计学意义的不明原因动脉缺血性卒中的局部增加。作者认为这不是因果关系的证据，也不是对临床结果影响的证据。¹¹¹ 在2015–17年的1900名卒中患者中，190人（10%）接受了血栓嗜好测试，137人（72%）至少有一个阳性结果，最常见的是VIII因子或同型半胱氨酸升高和低PS，但重要的是，这些发现只改变了4名患者的管理（占血栓嗜好测试总患者的0.2%）。¹¹⁰ 然而，测试是在急性期进行的，当功能测试不反映基线时。类似地，对82例卒中患者的752项测试进行回顾性审查，结果显示56项测试呈阳性。

42例患者，但仅3例确诊血栓形成，仅1例改变了管理。¹¹²

对急性卒中后血栓易感性检测的审计强调了高成本和低产量。在143例卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)患者中，31%至少有一项试验结果，最常见的是VIII因子活性升高(18%)或PS活性低下(11%)。两者都受到急性期效应的影响。试验仅改变了1%的临床管理。¹¹³因此，发现这些血栓的特点通常不会改变二级预防的治疗选择(抗血小板治疗与抗凝)。

卒中AE-tiology分层血栓形成试验的作用尚不清楚，关于卒中和卵圆孔未闭(PFO)患者中遗传性血栓形成患病率的报道相互矛盾。目前没有明确的证据表明对PFO患者进行血栓形成试验有额外的好处。¹¹⁴⁻¹¹⁶

JAK2阳性骨髓增生性肿瘤与动脉血栓形成有关。早期发现MPN是重要的，因为特异的治疗可用于排气前复发。2011年，一项国际合作研究确定了891名ET患者，在6.2年的中位随访后，9%的患者经历了动脉血栓形成。男性、年龄>60岁、血栓形成史、吸烟史、高血压、糖尿病和是否存在JAK2 V617F是预测因素。¹¹⁷即使全血计数正常，也可能存在JAK2 V617F变异体。脑大动脉血栓形成导致卒中，10%-20%的患者合并PV^{118,119}在静脉切开治疗的PV患者(60-65岁)中，卒中/TIA的报告发生率约为4%-5%/年。^{118,120}

抗磷脂抗体是脑卒中后第一年的独立危险因素¹²¹尽管抗凝治疗，但复发风险很高。APS中大型的、受控制的干预试验是有限的。在1900例缺血性卒中患者的回顾性研究中，1.6%的患者至少有一项APL检测呈阳性，12周后仅有一例仍呈阳性。23%的抗磷脂综合征检测不完全，最常见的原因是缺少抗β2 GPI抗体。¹¹⁰对来自43项研究的5217例卒中患者和匹配对照进行了系统回顾，调查了年轻卒中患者(<50岁以下)抗磷脂抗体的存在。¹²²总体而言，17.2%的脑卒中患者和11.7%的短暂性脑缺血(TIA)患者有抗磷脂抗体。15项研究中有13项(86.6%)报告APL与脑血管事件之间有显著关联，累积OR为5.48(95%CI:4.42-6.79)。¹²²

建议

- 不建议在中风患者中进行遗传性血栓易感性检测，无论年龄(1A级)。
- 抗磷脂抗体检测应在没有明确心血管疾病危险因素的年轻(<50岁)患者中进行，因为

这可能会改变管理，包括抗血栓治疗的选择(1A级)。

- 在脑卒中患者中，异常的全血计数应立即考虑用MPN面板和PNH(2C级)进行测试。
- 卒中患者中PFO的存在不是血栓形成倾向测试的指示(2C级)。

小儿血栓形成、新生儿血栓形成、暴发性紫癜与儿童卒中

据报道，儿童VTE的发病率为每年每10000名儿童0.07至0.14例。¹²³⁻¹²⁵在住院儿童中，发病率增加了100至1000倍，达到每10000次AD任务≥58次。¹²⁶职业教育最常见的年龄组是新生和青少年。90%以上的儿童VTE患者有一个以上的危险因素，其中中心静脉通路设备(CVADs)是最常见的单一危险因素，占新生儿VTE的90%以上，占儿科VTE的50%以上。^{123,127}

遗传性血栓形成在新生儿VTE中的作用尚不清楚。¹²⁸一项系统性综述分析了2008年至2014年的13篇出版物，评估了她可血栓形成在新生儿VTE中的作用。作者认为，新生儿VTE是多因素的，临床危险因素比遗传性血栓形成更重要，尤其是在CVAD相关的VTE中。¹²⁹在早期的一项研究中，患有VTE的新生儿遗传性血栓形成的总体患病率与健康人群没有差异，结论是没有必要筛查患有VTE的新生儿遗传性血栓形成。¹³⁰相比之下，在另一项与CVAD相关的VTE研究中，18名VTE婴儿中有15名至少有一种遗传性血栓形成。¹³¹在意大利新生儿VTE登记中，33%患有“早发性”VTE(出生第一天的VTE)的婴儿中发现了遗传性血栓形成倾向。¹³²虽然遗传性易栓症似乎存在于一些VTE新生儿，无论是与中心静脉导管(CVC)相关的还是与中心静脉导管无关的，但遗传性易栓症检测在VTE新生儿中的作用目前似乎并不影响治疗的类型或剂量。¹²⁹

相比之下，一些医生认为，如果新生儿和儿童有家族史(一个或多个一级亲属患有VTE)，⁷⁸无缘无故和复发的VTE，或动脉血栓形成(早期卒中和心肌梗死<45年，特别是当无触发因素存在)。^{31,130,133,134}

成人遗传性易栓缺陷包括PS缺乏、PC缺乏、AT缺乏、FVL和F2 G20210A。^{31,130,133}遗传性嗜血栓性疾病可导致严重的儿童血栓形成风险，主要是单纯性2型PC、PS或AT缺乏和纯合子缺乏或混合合子缺乏。¹³⁵FVL或F2 G20210A状态代表“低风险”血栓形成患者。^{31,134}PC和PS的缺失可以发生在纯合、杂合或复合体中

杂合型和这些蛋白质的严重缺乏与新生儿暴发性紫癜有关。^{136,137} 建议对暴发性紫癜患者进行PC和PS测试，作为适当的替代治疗（PC浓缩物或新鲜冰冻血浆，如果PS缺乏），以治疗和预防进一步的VTE。在严重AT缺乏的情况下，需要用AT浓缩物代替AT，以防止进一步的血栓形成和促进肝素的适当抗凝作用。

APS在儿童中很少见。有APL的母亲所生的孩子中约有30%被动获得这些自身抗体；然而，在这些新生儿中血栓形成的发生似乎极其罕见。^{138,139} 尽管如此，儿童广泛的不明原因的血栓形成可能是由于CAPS和抗磷脂抗体的测试应该考虑。

与成人一样，对亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）突变和同型半胱氨酸水平的测试不应包括在血栓形成试验小组中，^{140,141} 除非有同型眼肌尿的迹象。

由皇家儿科和儿童健康学院（RCPCH）与NICE和卒中协会合作于2017年5月出版的《儿童卒中管理》得出结论，英国目前在遗传性血栓形成倾向检测方面的临床实践存在很大差异，无论是在中心之间还是在医疗保健节人群之间。RCPCH专家小组无法就中风儿童遗传性嗜血栓检测的临床必要性达成共识。检测费用昂贵，可遗传易栓症的鉴定可能对未来的儿童有影响。遗传性血栓形成在儿童卒中的临床相关性仍有争议，并不要求改变管理，而遗传性血栓形成倾向的识别可能会产生不合理的关注。在缺乏共识的情况下，这一领域仍然开放供个人临床酌处。¹⁴²

建议

- 新生儿和暴发性紫癜患儿应紧急检测蛋白C和S缺乏（1B级）。
- 新生儿卒中中不常规推荐血栓形成筛查（2B级）。
- 对于多个原因不明的血栓形成的新生儿，尤其是临床证据提示有CAPS，应考虑抗磷脂抗体和遗传性血栓形成（2D级）。

与妊娠有关的易栓试验妊娠是一种获得性高凝状态。 妊娠期或产褥期VTE发生率约为千分之一，¹⁴³⁻¹⁴⁵ 与年龄匹配的未怀孕女性人口相比增加5至10倍。在产后的前6周，这种风险进一步上升到20到80倍。^{146,147} 静脉血栓仍然是主要的直接原因

英国和爱尔兰怀孕或最近怀孕妇女的死因。¹⁴⁸

妊娠期动脉血栓形成是罕见的，每4000例妊娠中就有1例发生。¹⁴⁹ 然而，它比年龄匹配的非妊娠对照组更常见。在检测血栓形成之前，妇女应该被告知阳性或阴性结果对自己和家庭的影响。当进行测试时，最好在怀孕前进行。

与其他设置一样，只有当测试将影响管理时，才应该考虑测试。因此，对于以前有过无缘无故或雌激素（口服避孕药、体外受精或妊娠）引发的VTE的妇女，不建议进行常规血栓形成检查，因为她们需要在整个妊娠和产褥期进行血栓预防。

没有证据支持筛查有家族血栓形成史的无症状妇女在一个已知的遗传性血栓易感性。在与PC、PS或AT有一级亲属关系的妇女中，这些异常的出现可能会影响管理。然而，这些都是罕见的，目前的证据表明，普遍筛查这些缺陷是不合理的。当有肝素耐药性的证据时，即尽管根据体重和肾功能使用了被认为是足够剂量的肝素，但个体未能达到特定的抗凝水平时，需要进行AT测试。¹⁵⁰

系统综述与荟萃分析¹⁵¹ 估计妊娠合并不同遗传性血栓形成患者首次发生VTE的绝对风险。作者的结论是，由于有较高的VTE绝对风险，AT、PC或PS缺乏或纯合子FVL的妇女应考虑在妊娠和产褥期进行血栓预防。FVL杂合、F2 G20210A杂合或FVL和F2 G20210A杂合的女性一般不应仅根据血栓形成倾向和家族史开血栓预防处方。除了杂合性FVL外，这些数据不足以分别在有无家族史的情况下进一步估计产前和产后围生期的风险，置信区间也很大。抗凝血酶缺乏的绝对风险最大，随后的一项针对I型抗凝血酶缺乏症女性的大型回顾性队列研究同样发现，即使没有家族史，也存在高风险。¹⁵²

动脉血栓形成在妊娠中很少见，但考虑到APS与该人群中的动脉和静脉血栓事件相关，最好在妊娠前进行抗磷脂抗体检测。妊娠期抗磷脂抗体水平可能有明显变化，如果在妊娠期进行APL检测，结果应谨慎解释为妊娠期阴性或阳性结果不排除或证实APS的双知。¹⁵³⁻¹⁵⁵ 应至少执行测试

妊娠结束后6周并从首次检测开始重复12周以确认阳性结果。

建议

- 抗凝血酶缺乏症的检测可以考虑在已知有这种缺乏症家族史或肝素耐药性证据的孕妇(2C级)中进行。
- 对于有无缘无故VTE病史的妇女，抗磷脂抗体检测应在妊娠外进行(2B级)。

血栓形成试验与妊娠发病率的关系

许多主要是回顾性的队列研究发现，遗传性血栓形成和胎盘介导的妊娠并发症之间的联系很弱，如GES高血压和先兆子痫；^{156,157} 宫内生长受限(IUGR)与胎盘早剥；¹⁵⁸ 复发性早孕丢失¹⁵⁹ 和死胎，¹⁶⁰ 然而，已发表的文献并不一致。此外，几项荟萃分析未能证明低分子肝素(LMWH)和/或阿司匹林改善妊娠结局的益处。¹⁶¹⁻¹⁶⁴ 因此，例如，美国妇产科学会的指导方针建议不要对不良妊娠结局的妇女进行遗传性血栓形成检查。¹⁶⁴

获得性血栓形成倾向似乎与胎盘介导的妊娠并发症有关，¹⁶⁵ 特别是抗磷脂抗体和晚期胎儿丢失；狼疮抗凝剂伴先兆子痫、IUGR及晚期胎儿丢失；¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ 抗β2GPI与复发性流产。¹⁶⁸ 此外，与没有血栓形成的APS妇女相比，早产、死产和新生儿死亡在既往有血栓形成的APS妇女中更常见。较差的结局也与三阳性抗体有关。¹⁶⁹

在既往有血栓形成和三阳性APS的妇女中，低分子肝素和阿司匹林的治疗与改善妊娠结局有关。¹⁷⁰ 然而，对于有APS和早期(妊娠20周后)先兆子痫发作史的妇女，LMWH似乎并不比单独使用阿司匹林有额外的益处。¹⁷¹ 对APLS和再次流产的妇女使用LMWH似乎有助于减少早期妊娠损失，而不影响晚期产科并发症。^{172,173} 与缺乏MTHFR、Serpine1变异体和PAI-1血浆水平在预测血栓风险中的意义相关的证据类似，在有妊娠疾病的妇女中没有测试这些的作用。^{174,175}

综上所述，筛查有不良妊娠结局的妇女的益处的证据与抗磷脂抗体筛查有关。

建议

- 我们建议不要对有妊娠并发症的妇女进行遗传性血栓形成筛查，如反复流产或不良妊娠结局(2B)。
- 对于复发性或晚期妊娠丧失的妇女，抗磷脂抗体筛查可作为辅助风险分层和治疗决策的结果(2B)。
- 妊娠期间应避免抗磷脂抗体检测，因为结果可能不可靠(2B)。

现在是我的，我的，我的，我的，我的

DJA主持了写作小组。所有作者都参与了手稿的写作、编辑和审阅。Au-Thors希望感谢杰基·威尔逊在进行初步文献审查时的帮助。在撰写本指南时，BSH止血和血栓工作组的其他成员包括：基思·戈麦斯、威尔·莱斯特、拉扎·阿里汗、朱莉娅·安德森、蒂娜·比斯、伊莱恩·格雷、斯特拉·威廉姆斯、哈立德·萨贾、雷努·里亚特、卡伦·布林、彼得·贝克、肖恩·普拉顿和伊恩·詹宁斯。作者要感谢他们，Barbara Bain, BSH发声板和BSH指南委员会在编写本指南时的支持。

IN TE R E STS的Con FL IC T

BSH支付了编写本指南期间发生的费用。所有作者已向BSH和专责小组主席提交了一份完整的利益声明，可应要求查看。提交人都没有任何相关的利益冲突需要申报。

REVIEW PROCESS

如果有任何新的证据可能会改变本文件中所提建议的力度或使其过时，编写小组成员将通知编写小组主席。该文件将由相关工作队定期审查，文献检索将每三年重新进行一次，以系统地搜索可能遗漏的任何新证据。该文件将被存档，如果它变得过时，将从BSH当前指导方针网站上删除。如果提出新的建议，将在BSH指南网站上公布增编(www.b-s-h.org.uk/guidelines)。

圆盘A I M E R

虽然本指南中的建议和信息在出版时是真实和准确的，但作者、BSH或出版商都不对本指南的内容承担任何法律责任。

AU DIT工具

空白审核模板可在此处找到供写作组完成。

奥西德

Deepa J. Arachchillage  <https://orcid.org/0000-0001-5993-4850>迈克·拉凡  <https://orcid.org/0000-0002-8268-3268>

参考文献

1. 巴格林T, 格雷E, 格里夫斯M, 等人。遗传性血栓形成的临床指南。BR J血蛋白。2010年; 149 (2) : 209-20。
2. Marachchillage DRJ, Makris M. 遗传性血栓形成和妊娠并发症：我们应该测试吗？塞明血栓止血剂。2019; 45 (1) : 50-60。
3. 杰曼·M、查斯曼·迪、德汉·H、等人。对65,734个个体的Meta分析确定TSPAN15和SLC44A2是静脉血栓栓塞症的两个易感性位点。我是J Hum Genet。2015; 96 (4) : 532-42。
4. Simioni P, Tormene D, Tognin G等人。X连锁易栓症与突变因子IX (因子IX Padua)。N Engl J Med。2009; 361 (17) : 1671-5。
5. Girolami A, Ferrari S, Cosi E, Girolami B, Lombardi AM. 先天性凝血酶原缺陷：它们不仅与出血有关，还与血栓形成有关：需要一个新的分类。血液学。2018; 23 (2) : 105-10。
6. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. 先天性纤维蛋白原缺乏症的临床特征和治疗。塞明血栓止血剂。2016; 42 (04) : 366-74。
7. Rietveld IM, Lijfering WM, Le Cessie S, et al. 高水平的促凝因子与静脉血栓风险：因子VIII和血管性血友病因子相关性最强。J血栓止血剂。2019; 17 (1) : 99-109。
8. Johnson Cy, Tuite A, Morange Pe, Tregouet Da, Gagnon F. 因子XII-4C>T变异与常见血栓性疾病的风险：来自观察性研究证据的巨大回顾和荟萃分析。我是流行病学家。2011年; 173 (2) : 136-44。
9. Koster T, Rosendaal Fr, Briet E, Vandenbroucke JP 约翰·哈格曼因子与深静脉血栓形成：莱顿易栓症研究。BR J血蛋白。1994; 87 (2) : 422-4。
10. Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. 凝血因子XII、凝血因子XI和前激肽释放酶的抗原水平与年轻女性心肌梗死和缺血性卒中的风险。J血栓止血剂。2014; 12 (5) : 606-13。
11. NS键。与血栓形成相关的流行病学和临床资料。血液学。2014年; 2014 (1) : 66-70。
12. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. 因子XIII Val34Leu变体对静脉血栓栓塞有保护作用：一项巨大的综述和荟萃分析。我是流行病学家。2006年; 164 (2) : 101-9。
13. 小伯恩斯, 沃尔伯格阿斯。新认识的因子XIII在血栓形成中的作用。塞明血栓止血剂。2016; 42 (04) : 445-54。
14. Middeldorp S. 遗传性血栓形成：一把双刃剑。血细胞摄取程序。2016; 2016 (1) : 1-9。
15. 贝克·P、普拉顿·S、吉布森·C、等人。止血和血栓形成试验的实验室指南。BR J血蛋白。2020; 191 (3) : 347-62。
16. 范科特EM, 奥兰多C, 摩尔GW, 库珀PC, 梅耶尔P, 玛拉尔R. 抗血栓素缺乏症临床实验室检验的建议；来自ISTH的SSC的通信。J血栓止血剂。2020; 18 (1) : 17-22。
17. 库珀PC, 帕夫洛娃A, 摩尔GW, 希基KP, 玛拉拉RA. 为ISTH血浆凝血抑制剂小组委员会提供的关于蛋白质C抗伤害性的临床实验室测试的建议。J血栓止血剂。2020; 18 (2) : 271-7。
18. Marlar Ra, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval Ma, Brinkman HJM. Pro-tein缺乏症的临床实验室测试推荐：来自SSC委员会血浆凝血抑制剂ISTH的通信。J血栓止血剂。2021; 19 (1) : 68-74。
19. Croles Fn, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek Fwg, Meijer K. 抗凝血酶缺乏引起静脉血栓形成的风险：系统评价和贝叶斯Meta分析。塞明血栓止血剂。2018; 44 (4) : 315-26。
20. Gindele R, Selmececi A, Oláh Z, 等人。抗凝血酶缺乏症的临床和实验室研究：一项来自单一诊断中心的大型队列研究。Thromb Res. 2017; 160: 119-28。
21. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH 根据SERPINC1基因型在抗凝血酶遗传性缺乏的受试者大队列中的血栓风险。血栓止血剂。2017; 117 (6) : 1040-51。
22. 卢森堡b, Pavlova a, Geisen c, 等人。SERPINC1突变类型和抗凝血酶缺乏亚型对遗传性抗凝血酶缺乏症血栓表型的影响。血栓止血剂。2014; 111 (2) : 249-57。
23. Di Minno Mn, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. 天然抗凝剂缺乏与Ve-nous血栓栓塞的风险：观察性研究的Meta分析。Thromb Res. 2015; 135 (5) : 923-32。
24. Vossen Cy, Conard J, Fontcuberta J, 等人。家族性易栓缺陷携带者首次静脉血栓事件的风险。欧洲血栓形成倾向前瞻性队列(EPCOT)。J血栓止血剂。2005年; 3 (3) : 459-64。
25. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK等人。一项关于静脉血栓栓塞症绝对危险度的前瞻性联合研究，以及筛查遗传性蛋白S、C或抗凝血酶缺乏症患者无症状亲属的预测价值。J血栓止血剂。2010年; 8 (6) : 1193-200。
26. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-和-遗传-疾病-资格-标准-v2.pdf> 2021年11月16日访问。
27. <https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/516/v1.2> 2021年11月20日访问。
28. 莫兰·佩·特雷古埃·达。目前所知的静脉血栓栓塞症在下一代测序技术的黎明。BR J血蛋白。2018; 180 (3) : 335-45。
29. Campello E, Spiezia L, Simioni P. V-Leiden因子的诊断和治疗。血蛋白专家。2016; 9 (12) : 1139-49。
30. Saemundsson Y, Sveinsdottir Sv, Svantesson H, Svensson PJ Fac-tor V-Leiden和凝血酶原突变的纯合性和双杂合性。J血栓溶栓。2013年; 36 (3) : 324-31。
31. Van Ommen Ch, Nowak-Göttl U. 遗传性静脉血栓栓塞性疾病中的血栓易感性：为什么和谁来测试。儿科。2017年; 5:50。
32. 杨G, 曼科-约翰逊M, 吉尔JC, 等人。儿童凝血酶原G20210A突变的临床表现：一项体育-医学凝血联盟的研究。J血栓止血剂。2003年; 1 (5) : 958-62。
33. Ho Wk, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. 常见血栓易感性患者复发静脉血栓栓塞的风险：一项系统评价。拱医实习医生。2006年; 166 (7) : 729-36。
34. Van Hylckama Va, Flinterman Le, Bare La, 等。复发性静脉血栓形成的遗传变异。Circ心脏血管遗传学。2014年; 7 (6) : 806-13。
35. 凯利RJ, Höchsmann B, Szer J, 等人。Eculizumab治疗妊娠期阵发性夜间血红蛋白尿。N Engl J Med。2015; 373 (11) : 1032-9。
36. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. 骨髓造血圈疾病中的血栓形成：致病事实和推测。白血病。2008年; 22 (11) : 2020-8。
37. 骨髓增生性肿瘤血栓性疾病的发病机制和处理。塞明血栓止血剂。2019; 45 (6) : 604-11。
38. 希尔曼·P、穆乌斯·P、杜尔森·U、等人。补体In Hibitor Eculizumab对夜间血红蛋白尿患者血栓栓塞的影响。血。2007; 110 (12) : 4123-8。
39. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. 真性多细胞血症的诊断和治疗指南。英国血液学会指南。BR J血蛋白。2019; 184 (2) : 176-91。

40. Lauw Mn, Bus EW, Van Wulfften Palthe AF, 等人。 JAK2V617F突变与下肢深静脉血栓形成的相关性。 安血醇。 2012年; 91 (1) : 103-7。
41. Passamonti Sm, Biguzzi E, Cazzola M, et al. 脑静脉血栓形成患者的JAK2 V617F突变。 J血栓止血剂。 2012年; 10 (6) : 998-1003。
42. 詹姆斯C, 乌戈V, 卡萨德沃N, 康斯坦丁内斯库SN, 韦恩琴克骨髓增生性疾病中的JAK2突变: 病原学和治疗及科学前景。 趋势mol med。 2005年; 11 (12) : 546-54。
43. Scott LM, Tong W, Levine RL, 等人。 真性红细胞增多症和特发性红细胞增多症的JAK2外显子12突变。 N Engl J Med。 2007年; 356 (5) : 459-68。
44. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, 等人。 JAK2或CALR突变STA-TUS定义了原发性血小板增多症的亚型, 其临床病程和结局各不相同。 血。 2014; 123 (10) : 1544-51。
45. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan As, 等人。 骨髓增生性肿瘤中钙网蛋白的体细胞突变。 N Engl J Med。 2013年; 369 (25) : 2379-90。
46. 长凳AJ, 怀特He, 福罗尼L, 等人。 骨髓增生性肿瘤的分子诊断: 英国JAK2 V617F和其他相关突变检测指南。 BR J血红蛋白。 2013年; 160 (1) : 25-34。
47. 帕克·C, 奥明·M, 理查兹·S, 等人。 阵发性夜间血红蛋白尿的诊断与管理。 血。 2005; 106 (12) : 3699-709。
48. AN磷脂综合征的发病机制和治疗。 BR J血红蛋白。 2017; 178 (2) : 181-95。
49. Miyakis S, Lockshin Md, Atsumi T, et al. 关于明确抗磷脂综合征 (APS) 分类标准更新的国际联合声明。 J血栓止血剂。 2006年; 4 (2) : 295-306。
50. Garcia D, Akl Ea, Carr R, Kearon C. 抗磷脂抗体与静脉血栓栓塞首次发作后复发风险的系统评价。 血。 2013年; 122 (5) : 817-24。
51. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. 抗磷脂综合征的抗体谱。 血栓止血剂。 2005年; 93 (6) : 1147-52。
52. 彭戈诉, 鲁法蒂诉, 莱格纳尼诉, 等人。 高危抗磷脂抗体无症状携带者首次血栓事件的发生率: 一项多中心前瞻性研究。 血。 2011; 118 (17) : 4714-8。
53. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer Ia, Greaves M. 抗磷脂药物研究和管理指南。 BR J血红蛋白。 2012; 157 (1) : 47-58。
54. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. 抗磷脂综合征的诊断。 狼疮。 2013年; 22 (1) : 18-25。
55. Loch H, Wiik A. 抗心磷脂和抗β2-糖蛋白I抗体的IgG和IgM异型反映了不同形式的近期血栓栓塞事件。 克林风湿。 2006年; 25 (2) : 246-50。
56. Urbanski G, Yelnik CM, Maillard H 等人。 同型M抗心磷脂和/或抗B2GPI抗体与脑卒中有关。 中风。 2018; 49 (11) : 2770-2。
57. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese Km. 抗磷脂综合征分类标准中存在的IgG/IgM抗磷脂抗体: 对其与血栓形成关系的评论。 J血栓止血剂。 2016; 14 (8) : 1530-48。
58. Ortel TL, Meleth S, Catellier D, et al. 具有抗磷脂抗体和初始静脉或动脉血栓栓塞事件的患者复发血栓形成: 系统评价和荟萃分析。 J血栓止血剂。 2020; 18 (9) : 2274-86。
59. 辛德沃尔夫·M, 韦茨·吉。 扩大静脉血栓栓塞症的治疗范围是可行的。 血栓止血剂。 2020; 120 (1) : 14-26。
60. Prins MH, Lensing Awa, Prandoni P, et al. 根据基线危险因素概况, 复发性静脉血栓栓塞的风险。 血液咨询2018; 2 (7) : 788-96。
61. 塞尔韦拉·R, 罗德里格斯-平托伊, 科拉弗朗切斯科·S, 等人。 第14届国际抗磷脂抗体大会报告灾难性抗磷脂综合征。 AutoImmun Rev. 2014; 13 (7) : 699-707。
62. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, Anderson Jam, Lester W, Laffan M. 英国血液学会抗磷脂综合征的调查和管理指南附录, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47-58) : 直接作用口服抗凝剂的使用。 BR J血红蛋白。 2020; 189 (2) : 212-5。
63. Ruffatti a, Del Ross t, Ciprian m, et al. 抗磷脂抗体携带者首次发作的危险因素: 一项前瞻性多中心随访研究。 安·莱厄姆·迪斯。 2011年; 70 (6) : 1083-6。
64. Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. 单纯产科抗磷脂综合征患者和抗磷脂抗体携带者的首次血栓事件: 发生率和症状的比较。 拱形妇产科。 2021; 303 (2) : 455-61。
65. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, 等人 V, Leiden因子和凝血酶原G20210A对成人静脉血栓栓塞症和突变者家庭成员的预测价值: 一项系统综述。 费马。 2009; 301 (23) : 2472-85。
66. Méan M, Linacher A, Stalder O, 等人。 V因子Leiden和凝血酶原G20210A突变是否预测老年患者复发性静脉血栓栓塞? 2017年AMJ Med; 130 (10): 1220. E17-E22。
67. Ensor J, Riley Rd, Moore D, Snell Ki, Bayliss S, Fitzmaurice D. 首次无缘无故静脉血栓栓塞 (VTE) 治疗后复发性静脉血栓栓塞症预后模型的系统评价。 BMJ打开。 2016; 6 (5): E011190。
68. Sokol J, Timp JF, Le Cessie S, et al. 轻度抗凝血酶缺乏与复发性静脉血栓栓塞的风险: 来自MEGA随访研究的结果。 J血栓止血剂。 2018; 16 (4) : 680-8。
69. Vossen Cy, Walker ID, Svensson P, et al. 家族性易栓患者首次静脉血栓形成后的复发率。 动脉闭塞血管生物。 2005年; 25 (9) : 1992-7年。
70. Kyrle Pa, Eischer L, Sinkovec H, Eichinger S. 因子XI与复发性静脉血栓形成: 一项观察性队列研究。 J血栓止血剂。 2019; 17 (5) : 782-6。
71. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman Le 等人。 VIII因子水平对复发性静脉血栓形成的预测价值: 来自MEGA随访研究的结果。 J血栓止血剂。 2015; 13 (10) : 1823-32。
72. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, 等人。 D-二聚体试验对有特定事件的受试者和先天性血栓易感性携带者停用抗凝后复发静脉血栓栓塞的预测价值。 循环。 2003; 108 (3) : 313-8。
73. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. 抗凝治疗前的时间长短和静脉血栓栓塞的最初表现对停止治疗后复发风险的影响: 来自七项试验的个体参与者数据分析。 BMJ。 2011年; 342:D3036。
74. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. 复发性静脉血栓栓塞的发生率与临床和易栓危险因素的关系: 前瞻性队列研究。 柳叶刀。 2003; 362 (9383) : 523-6。
75. 静脉血栓栓塞性疾病: 诊断马特。 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>. 2020年, 2021年1月18日访问。
76. 遗传性或获得性血栓形成对静脉血栓栓塞治疗的影响。 Curr Opin 血醇。 2012年; 19 (5) : 363-70。
77. 伊根RJ, 尼科尔斯J, 沃克S, 梅勒K, 杨WT, 斯特奇曼MJ 在没有黄疸生化证据的患者行ERCP前, 常规凝血筛查是不必要的步骤: 一项跨中心研究。 《国际外科杂志》2014; 12 (11) : 1216-20。
78. 范·斯路易思GL, Söhne M, El Kheir Dy, Tanck MW, Gerdes VE, Büller HR 家族史和遗传性血栓形成。 J血栓止血剂。 2006; 4 (10) : 2182-7。
79. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/combined-hormonal-避孕药和静脉血栓栓塞-复查确认-风险很小> 2021年9月18日访问。

80. Couturaud F, Kearon C. 静脉血栓栓塞症患者亲属血栓形成的预测因素。 *Curr Opin Pulm Med*. 2010年; 16 (5) : 453-8。
81. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM等。 首次静脉血栓形成患者血栓形成倾向的选择性检测：对2479名亲属中目前已知血栓形成缺陷的绝对血栓风险的回顾性家族队列研究的结果。 *血*。 2009; 113 (21) : 5314-22。
82. Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. 联合口服避孕药、血栓易感性和Venous血栓栓塞的风险：系统评价和荟萃分析。 *J血栓止血剂*。 2016; 14 (7) : 1393-403。
83. Coppens M. 遗传性亲血栓缺陷妇女的避孕措施。 *Clin Adv Hemotol Oncol*. 2015; 13 (9) : 566-8。
84. 泰特C, 巴格林T, 沃森H, 等人。 异常部位静脉血栓形成的调查和处理指南。 *BR J血红蛋白*。 2012; 159 (1) : 28-38。
85. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. 阵发性夜间血红蛋白尿的血栓形成。 *血*。 2013年; 121 (25) : 4985-96。 测验5105。
86. 卡西尼A, 丰塔纳P, 勒孔普特TP. 骨髓增生性肿瘤的血栓并发症：风险评估和风险导向管理。 *J血栓止血剂*。 2013年; 11 (7) : 1215-27。
87. Poulou LS, Xila V, Rokas GI, Karianakis G, Bartzoudis D, Ziakas PD. 阵发性夜间血红蛋白尿内腔静脉血栓形成死亡率的时间趋势：一个乐观的观点。 *血栓止血剂*。 2008年; 99 (3) : 642-5。
88. 齐X, 德斯特凡诺V, 王J, 等人。 门静脉系统血栓形成和Budd-Chiari综合征中遗传性抗血栓素、蛋白C和蛋白S缺陷的患病率：观察性研究的系统评价和荟萃分析。 *胃肠肝胆*。 2013年; 28 (3) : 432-42。
89. Bousser MG, Ferro JM. 脑静脉血栓形成：最新进展。 *神经柳叶刀*。 2007年; 6 (2) : 162-70。
90. Ferro JM, Canháo P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. 脑静脉和硬膜窦血栓形成的预后：国际脑静脉和硬膜窦血栓形成研究 (ISCVT) 的结果。 *中风*。 2004年; 35 (3) : 664-70。
91. 希尔曼P, 刘易斯SM, 贝斯勒M, 卢扎托L, 达西JV. 阵发性夜间血红蛋白尿的自然病史。 *N Engl J Med*. 1995; 333 (19) : 1253-8。
92. de Latour RP, Mary Jy, Salanoubat C, 等人。 阵发性夜间血红蛋白尿：疾病亚类的自然史。 *血*。 2008; 112 (8) : 3099-106。
93. Dentali F, Ageno W, Rumi E 等人。 脑静脉血栓形成和骨髓增生性肿瘤：来自两个大型数据库的结果。 *Thromb Res*. 2014; 134 (1) : 41-3。
94. 德斯特凡诺五世, 菲奥里尼一世, 罗西一世, 等人。 内脏或脑静脉血栓形成且无明显慢性骨髓增生性疾病患者中JAK2 V617F突变的发生率。 *J血栓止血剂*。 2007年; 5 (4) : 708-14。
95. Shetty S, Kulkarni B, Pai N, Mukundan P, Kasatkar P, Ghosh K. 静脉血栓形成病例中的JAK2突变。 *我是J Clin Pathol*。 2010年; 134 (1) : 82-5。
96. 拉米M, 帕拉佐P, 阿吉瓦斯P, 等人。 脑静脉血栓是否应筛查Janus激酶2 V617F突变？ 脑血管损伤。 2017; 44 (3-4) : 97-104。
97. Sociég, Mary Jy, De Gramont A 等人。 阵发性夜间尿尿：长期随访和预后因素。 *法国血液学会*。 柳叶刀。 1996; 348 (9027) : 573-7。
98. Hall C, Richards S, Hillmen P, Warfarin初级预防预防阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH) 血栓形成。 *血*。 2003; 102 (10) : 3587-91。
99. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky Ra. 应用现代诊断分析诊断阵发性夜间血红蛋白尿的自然史。 *BR J血红蛋白*。 2004年; 126 (1) : 133-8。
100. Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, et al. 布加综合征合并门静脉血栓形成的发病机制及治疗。 *我是J胃肠*。 2006年; 101 (1) : 83-90。
101. Dentali F, Crowther M, Ageno W. 易栓异常、口服避孕药与脑静脉血栓形成风险：一项Meta分析。 *血*。 2006年; 107 (7) : 2766-73。
102. 朱W, 吴Y, 许M, 等。 抗磷脂抗体与视网膜静脉阻塞风险：系统评价和荟萃分析。 *PLoS一号*。 2014; 10 (4) : E0122814。
103. 埃尔南德斯JL, 桑雷斯I, 佩雷斯-蒙特斯R, 等人。 视网膜静脉阻塞患者的抗磷脂综合征和抗磷脂抗体谱。 *Thromb Res* 2020; 190 : 63-8。
104. Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, Lam KH, De Raevé H, Schroyens W. 在JAK2阳性的原发性血小板增多症和真性红细胞增多症中阿司匹林反应性、偏头痛样短暂性脑缺血发作和红斑痛。 *血红蛋白学报*。 2015; 133 (1) : 56-63。
105. Vlachoyiannopoulos Pg, Samarkos M. 抗磷脂综合征中的外周血管病。 2004; 114 (5-6) : 509-19。
106. Shortell CK, Ouriel K, Green RM, Demoni JJ, Dewese JA. 抗磷脂综合征中的血管疾病：与动脉粥样硬化患者人群的比较。 *血管外科杂志*, 1992; 15 (1) : 158-65。 讨论65-6。
107. Morris JG, Singh S, Fisher M. 动脉性卒中遗传性嗜血栓细胞IAS的检测：是否弊大于利？ *中风*。 2010年; 41 (12) : 2985-90。
108. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ V, Leiden因子与青壮年缺血性脑卒中的Meta分析：病例确定的意义。 *中风*。 2010年; 41 (8) : 1599-603。
109. Pahus Sh, Hansen At, Hvas Am. 青年缺血性卒中患者的易栓性检测。 *Thromb Res*, 2016; 137 : 108-12。
110. 梅J, 林C, 马丁K, 劳拉J, 泰勒MTGR. 急性缺血性脑卒中住院患者的易栓试验：血液学输入的机会。 *血*。 2019; 134 (1) : 2105。
111. Chiasakul T, Dejesus E, Tong J, et al. 遗传性易栓症与动脉缺血性卒中的风险：一项系统评价和荟萃分析。 *J am Heart Assoc*. 2019; 8 (19) : E012877-927。
112. Apostolidou E. 评估18-60岁急性缺血性卒中患者的非即刻易栓试验。 *血*。 2019; 134 : 3397。
113. Gavva C, Johnson M, De Simone N, Sarode R. 对缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的Thrombophilia测试的审计：测试的无效性。 *卒中脑血管疾病*。 2018; 27 (11) : 3301-5。
114. Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, et al. 因子V、Leiden和Isch-地方性卒中风险：早发卒中的遗传学 (GEOS) 研究。 *卒中脑血管疾病*。 2013年; 22 (4) : 419-23。
115. Stephan B, Schenk JF, Beye A, Pindur G, Fac-tor V G1691A和凝血酶原G20210A突变在脑梗死和卵圆孔未闭中的临床意义。 *心肺病理生理学*。 2012年; 16 (1) : 32-6。
116. 林圣, 墨菲SJX, 史密斯博士, 等人。 合并卵圆孔未闭、房间隔动脉瘤或两者的TIA或缺血性卒中患者的临床结果和综合动脉血栓形成筛查异常的高患病率。 *神经脊髓*。 2017; 377 : 227-33。
117. Carobbio a, Thiele j, Passamonti f, et al. WHO定义的原发性血小板增多症中动脉血栓形成的危险因素：一项对891名患者的国际研究。 *血*。 2011; 117 (22) : 5857-9。
118. Pearson TC, Wetherley-Mein G. 原发性增殖性多细胞血症的血管闭塞和静脉红细胞压积。 *柳叶刀*。 1978; 2 (8102) : 1219-22。
119. 血小板计数对真性多细胞血症血栓和出血并发症发生率的影响。 *硕士医学杂志* 1970; 46 (532) : 76-8。
120. 塔尔塔利亚美联社, 戈德堡JD, 伯克PD, 乏色曼LR. 抗血小板聚集疗法治疗真性多发性硬化的不良反应。 *精血醇*。 1986年; 23 (3) : 172-6。
121. Gasperic N, Zaletel M, Kobal J, et al. 脑卒中和抗磷脂综合征-抗磷脂抗体是缺血性脑血管事件的危险因素。 *克林风湿*。 2019; 38 (2) : 379-84。

122. Sciascia S, Sanna G, Khamashta Ma, et al. 青壮年脑血管事件患者抗磷脂抗体检测的系统评价。安·莱厄姆·迪斯。2015; 74 (11): 2028-33。
123. 安德鲁·M、大卫·M、亚当斯·M、等人。儿童静脉血栓栓塞并发症(VTE): 加拿大VTE登记的首次分析。血。1994; 83 (5): 1251-7。
124. Gibson Bes CE, Bolton-Maggs P, Henderson DJ, Lynn R. 儿童血栓栓塞: 英国BPSU 2年前瞻性研究。2001年2月至2003年2月。BR J Hematol 2004; 1:0C422。
125. Van Ommen Ch, Heijboer H, Büller HR, Hirasing Ra, Heijmans HS, Peters M. 儿童期静脉血栓栓塞: 荷兰两年的前瞻性登记。小儿科。2001; 139 (5): 676-81。
126. Raffini L, Huang Ys, Witmer C, Fadictner C. 2001-2007年美国儿童医院静脉血栓栓塞症的急剧增加。小儿科。2009; 124 (4): 1001-8。
127. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. 儿童中心静脉导管相关血栓形成: 加拿大静脉血栓栓塞并发症登记的分析。小儿科。1998; 133 (6): 770-6。
128. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. 新生儿血栓栓塞事件的管理和调查: 遗传和后天危险因素。Thromb Res, 2009; 123 (6): 805-9。
129. Klaassen IL, Van Ommen Ch, Middeldorp S. 儿童遗传性血栓形成倾向的表现和临床影响。血。2015; 125 (7): 1073-7。
130. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. 静脉血栓-栓塞性疾病儿童未选队列中的血栓前情况。J血栓止血剂。2003年; 1 (5): 915-21。
131. Nowak-Göttl U, Dübbers A, Kececioglu D, 等人。儿童导管相关血栓形成的V、Leiden因子、C蛋白和脂蛋白(a): 一项前瞻性研究。小儿科。1997; 131 (4): 608-12。
132. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, et al. 新生儿全身血栓形成的临床资料。J儿科2016; 171: 60-6。E1。
133. Young G, Albisetti M, Bonduel M, 等人。遗传性嗜血症对儿童静脉血栓栓塞的影响: 一项观察性研究的系统评价和荟萃分析。循环。2008; 118 (13): 1373-82。
134. 儿童血栓形成: 对谁、何时、有多必要进行哪种检查? 土耳其小儿科。2018; 53 (1): 1-9。
135. Kearon C, AKL EA, Comerota AJ, 等人。VTE疾病的抗血栓治疗: 抗血栓治疗和血栓形成的预防, 第9版: 美国胸科医师学会循证临床实践指南。胸部。2012; 141 (补编2份): E419S-96S。
136. Mosnier Lo, Zlokovic BV, Griffin JH. 细胞保护蛋白C通路。血。2007; 109 (8): 3161-72。
137. Kroiss S, Albisetti M. 人蛋白C浓缩物在治疗严重先天性蛋白C缺乏症患者中的应用。生物制品。2010年; 4:51-60。
138. Tincani A, Rebaioli CB, Andreoli L, Lojaco A, Motta M. 母体抗磷脂综合征的新生儿效应。Curr Rheumatol Rep, 2009; 11 (1): 70-6。
139. Soares Rolim Am, Castro M, Santiago MB. 新生儿抗磷脂综合征。狼疮。2006; 15 (5): 301-3。
140. 西蒙娜·B、德·斯特凡诺·V、莱昂奇尼·E、等人。V-Leiden因子、凝血酶原G20210A和亚甲基乙基叶酸还原酶C677T的单一和联合作用与静脉血栓栓塞风险相关: 一项涉及超过11000例病例和21000名对照的荟萃分析。EUR J流行病学。2013年; 28 (8): 621-47。
141. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. 不确定的易栓标志物。血栓止血剂。2016; 115 (1): 25-30。
142. https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/stroke_in_child_hood_clinical_guidelations.pdf 2021年10月12日访问。
143. 苏丹AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. 妊娠期及妊娠期首次静脉血栓栓塞的风险: 一项基于人群的队列研究。BR J血红蛋白。2012年; 156 (3): 366-73。
144. Virkus Ra, Lkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard 1995-2005年丹麦孕妇和产褥期妇女的静脉血栓栓塞。一项全国性队列研究。血栓止血剂。2011; 106 (2): 304-9。
145. 刘S, Rouleau J, Joseph Ks, et al. 妊娠相关静脉血栓栓塞症的流行病学: 加拿大一项基于人群的研究。J妇产科可以。2009年; 31 (7): 611-20。
146. 詹姆斯啊, 贾米森MG, 布兰卡齐奥LR, 迈尔斯ER. 妊娠期和产后静脉血栓栓塞症: 发病率、危险因素和死亡率。我是J妇产科。2006年; 194 (5): 1311-5。
147. 杰克逊·E, 柯蒂斯·KM, 加菲尔德·我。产后发生静脉血栓-血小板增多症的风险: 一项系统评价。妇产科。2011年; 117 (3): 691-703。
148. <https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/reports> 16日进入 2021年7月。
149. Tate J, Bushnell C. 怀孕和妇女中风风险。妇女健康 (Lond)。2011年; 7 (3): 363-74。
150. 利维JH, 康纳斯JM. 肝素抵抗-临床观点和管理策略。N Engl J Med. 2021; 385 (9): 826-32。
151. 克罗斯FN, 纳塞内贾德K, 杜维科特JJ, 克鲁普MJ, 梅耶尔K, 李比克FW. 妊娠、血栓形成和首次静脉血栓形成的风险: 系统评价和贝叶斯荟萃分析。BMJ. 2017; 359:J4452。
152. Abbattista M, Gianniello F, Novembrino C, 等人。遗传性I型抗凝血酶缺乏症妇女妊娠相关静脉血栓栓塞和产科并发症的风险: 一项回顾性单中心队列研究。柳叶刀血器。2020; 7 (4): E320-8。
153. Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M. 妊娠期抗磷脂抗体的显著变化: 与妊娠结局的关系。哮喘。1999年; 14 (1): 224-8。
154. Arachchillage博士, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. 非标准产科抗磷脂综合征的诊断和处理。血栓止血剂。2015; 113 (1): 13-9。
155. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. 抗凝血患者狼疮抗凝血检测。国际血栓形成和止血学会狼疮抗凝/抗磷脂抗体科学和标准化委员会的指导。J血栓止血剂。2020; 18 (7): 1569-75。
156. 李英, 阮英。妊娠期高血压疾病风险与V因子Leiden突变的关联: 一项Meta分析。J妇产科Res. 2019; 45 (7): 1303-10。
157. 艾哈迈德·纳, 亚当·伊, 埃扎基·赛格, 阿伍达·哈, 哈姆丹·赫兹。苏丹子病前期妇女V-Leiden因子G1691A和凝血酶原G20210A多态性的病例对照研究。BMC Med Genet. 2019; 20 (1): 2。
158. Alfievic Z, Roberts D, Martlew V. 孕妇血栓形成和不良妊娠之间的联系有多强? 系统的回顾。EUR J妇产科Reprod Biol. 2002年; 101 (1): 6-14。
159. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. 早期复发性妊娠丢失妇女的因子V Leiden突变: 一项Meta分析和因果关系的系统回顾。拱形妇产科。2015; 291 (3): 671-9。
160. Silver RM, Saade GR, Thorsten V, 等人。因子V Leiden, Prothrombin G20210A和亚甲基四氢叶酸还原酶突变与死胎: 死胎合作研究网络。AM J妇产科2016; 215 (4): 468. E1-E17。
161. Areia Al, Fonseca E, Areia M, Moura P. 低分子肝素加阿司匹林与单纯阿司匹林治疗遗传性血栓形成倾向孕妇提高活产率的比较: 随机对照试验的Meta分析。拱形妇产科。2016; 293 (1): 81-6。
162. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, 等人。低分子肝素预防遗传性血栓形成患者妊娠损失的Meta分析。血。2016; 127 (13): 1650-5。
163. Karadagc, Akar B, Gönençg, Aslanca R, Yılmaz N, çalikan E. 阿司匹林, 低分子肝素, 或两者兼而有之

- 复发性妊娠丢失和V因子莱顿突变妇女的妊娠并发症。 马特恩胎儿新生儿医学。 2020; 33 (11) : 1934-9。
164. ACOG惯例公告第197号：妊娠期遗传性血栓形成。 妇产科。 2018; 132(1):E18-34。
165. 刘丽, 孙德, 原发性抗磷脂综合征患者妊娠结局的系统评价和Meta分析。 医学 (巴尔的摩)。 2019; 98(20):E15733。
166. 阿布-纳赛尔-K, 开利-M, 拉姆齐-T, 罗杰-马。 抗磷脂抗体与胎盘介导并发症关系的系统评价和Meta分析。 Thromb Res. 2011; 128 (1) : 77-85。
167. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, 等人。 欧洲产科抗磷脂综合征登记处 (EUROAPS) : 对1000例连续病例的调查。 Autoimmun Rev. 2019; 18 (4) : 406-14。
168. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ等。 10年期间抗磷脂综合征的发病率和死亡率：1000例患者的多中心前瞻性研究。 安-莱厄姆-迪斯。 2015; 74 (6) : 1011-8。
169. Rezk M, Dawood R, Badr H. 抗磷脂综合征妇女的母体和胎儿结局：一项为期三年的观察性研究。 马特恩胎儿新生儿医学。 2016; 29 (24) : 4015-9。
170. 鲁法蒂A, 萨尔万E, 德尔罗斯T, 等人。 抗磷脂综合征合并血栓形成和三重抗磷脂阳性患者的治疗策略和妊娠结局。 一项欧洲多中心回顾性研究。 血栓止血剂。 2014; 112 (4) : 727-35。
171. 范胡恩我, 黑格WM, 范潘普斯MG, 贝泽默D, 德弗里斯吉。 低分子肝素和阿司匹林预防具有抗磷脂抗体的妇女复发性早发性子痫前期：水果-RCT。 EUR J妇产科Reprod Biol。 2016; 197: 168-73。
172. Eid M, Abdelhafez MS, El-Refaie W, et al. 低分子肝素在抗磷脂综合征孕妇中的应用时机：一项随机临床试验-凯西和安全。 国际妇女健康协会。 2019; 11:41-7。
173. 吕灿, 刘怡, 姜海林。 阿司匹林或肝素或两者治疗抗磷脂抗体综合征妇女反复自然流产：随机对照三ALS的Meta分析。 马特恩胎儿新生儿医学。 2019; 32 (8) : 1299-311。
174. Agersnap I, Nissen Ph, Hvas Am。 纤溶酶原激活物抑制物1型 (PAI-1) 在胎盘介导妊娠并发症中的作用：一项系统评价。 塞明血栓止血剂。 2022年。 印刷前的EPUB。 <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742082>
175. Wiwanitkit V. 亚甲基四氢叶酸还原酶C677T多态性在反复妊娠丢失中的作用。 克林APPL血栓止血剂。 2005年; 11 (3) : 343-5。
176. 詹姆斯-阿, 李-E, 泰晤士河-B, 菲利普-C. 妊娠期抗凝血酶水平的表征。 Thromb Res. 2014; 134 (3) : 648-51。

为M而作的Su pporti ng i n

其他支持信息可以在出版商网站上的文章在线版本中找到。

如何引用这篇文章： Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. 血栓形成试验指南：英国血液学协会指南。 BR J 血红蛋白。 2022 ; 00 : 1-16 。
<https://doi.org/10.1111/bjh.18239>