

与新冠病毒相关的血液病：综述

贾西米·库洛通根 雷耶斯 古普塔·维沙尔

美国肺部疾病和重症监护医学科 美国 36003

【摘要】：2019年冠状病毒病是由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2引起的，主要造成下呼吸道感染，现在众所周知它会导致多系统异常。血液学表现构成了一个重要的关注领域。严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2感染单核细胞和内皮细胞，导致复杂的下游级联、细胞因子风暴和最终的血管内血栓形成。2019年冠状病毒病会导致淋巴细胞减少症、中性粒细胞增多症和血小板减少症。预防性抗凝对2019冠状病毒病患者至关重要，因为它对凝血系统的影响与显着的发病率和死亡率相关。该病可引起动脉和静脉血栓形成，尤其是肺栓塞和肺微血栓。要识别这些并发症，高度怀疑是必不可少的，及时进行治疗性抗凝治疗对于治疗这些并发症至关重要。病毒引起的弥散性血管内凝血并不常见，但与脓毒症引起的弥散性血管内凝血有一些相似之处。血液生物标志物（例如乳酸脱氢酶、D-二聚体、铁蛋白和C-反应蛋白）的显著升高与较差的结果相关。了解病理生理学并识别与不良预后相关的因素对于改善2019冠状病毒病患者的预后至关重要。

【关键词】：SARS-CoV-2；COVID-19；肺栓塞；细胞因子风暴

DOI:10.12417/2705-098X.23.09.013

Hematologic disorders associated with COVID-19: a review

Jaiyesimi Kulothungan, Reyes Rahi Gupta Vishal

Division of Pulmonary Diseases and Critical Care Medicine USA USA 36003

Abstract: Coronavirus disease 2019 is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Primarily an infection of the lower respiratory tract, it is now well known to cause multisystem abnormalities. Hematologic manifestations constitute a significant area of concern. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infects monocytes and endothelial cells leading to a complex downstream cascade, cytokine storm, and eventual intravascular thrombosis. Coronavirus disease 2019 causes lymphopenia, neutrophilia, and thrombocytopenia. Prophylactic anticoagulation is vital in patients with coronavirus disease 2019, as its effect on the coagulation system is associated with significant morbidity and mortality. The disease can cause both arterial and venous thromboses, especially pulmonary embolism and pulmonary microthrombi. A high index of suspicion is indispensable in recognizing these complications, and timely institution of therapeutic anticoagulation is vital in treating them. Virus-induced disseminated intravascular coagulation is uncommon but shares some similarities to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. Marked elevations in hematologic biomarkers such as lactate dehydrogenase, D-dimer, ferritin, and C-reactive protein are associated with worse outcomes. Understanding the pathophysiology and recognizing factors associated with poor prognosis are crucial in improving patient outcomes with coronavirus disease 2019.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Pulmonary embolism; Cytokine storm

引言

2019年冠状病毒病（COVID-19）主要引起下呼吸道症状和肺部并发症，如急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。它现在被认为是一种具有多种表现的多系统疾病。严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2（SARS-CoV-2）是推测的人畜共患来源的致病生物。COVID-19最初于2019年底起源于中国武汉，现已成为一种大流行病，在全球范围内感染了超过1400万人，造成超过600,000人死亡，成为一场重大的公共卫生危机。冠状病毒属于冠状病毒科和冠状病毒亚科，根据其不同的遗传特性进一步细分为四个属。已知有几种冠状病毒会导致动物显著发病和死亡。它们有可能从动物传播到人类，主要感染人类的上呼吸道和下呼吸道。大多数感染者没有症状或出现轻微症状。观察性研究报告说，老年人和患有潜在呼吸系统疾病和心血管疾病

的人有患上这种严重疾病的风险。然而，严重的疾病也可能发生在没有任何既往疾病的年轻人身上。尽管大多数儿童没有症状或症状较轻，但最近的报告表明，儿童可能会发展为多系统炎症综合征，死亡率很高。

英格兰报告了一组患有过度炎症性休克的儿童，其特征类似于川崎病和中毒性休克综合征。患者的体征和症状在时间上与COVID-19相关，但推测是在急性COVID-19后2-4周出现的；所有儿童都有感染SARS-CoV-2的血清学证据。第一个集群中出现的临床体征和症状包括发烧、皮疹、结膜炎、外周水肿、胃肠道症状、休克以及炎症和心脏损伤标志物升高。2020年5月14日，CDC发布了一份在线健康咨询，总结了已报告的儿童多系统炎症综合征（MIS-C）的表现，概述了病例定义，并要求临床医生向地方和州卫生部门报告疑似美国病例。截至

7月29日,美国疾控中心共报告了570名符合病例定义MIS-C患者。共有203名(35.6%)患者的临床病程与之前发表的MIS-C报告一致,主要表现为休克、心功能不全、腹痛和炎症标志物显著升高,几乎所有患者的SARS-CoV-2测试结果。其余367名(64.4%)MIS-C患者的表现似乎与急性COVID-19重叠,临床病程较轻,或具有川崎病的特征。住院时间中位数为6天;364名患者(63.9%)需要在重症监护病房(ICU)接受护理,10名患者(1.8%)死亡。随着COVID-19大流行在许多司法管辖区继续扩大,临床医生应了解MIS-C的体征和症状,并向其州或地方卫生部门报告疑似病例;对报告病例的分析可以加强对MIS-C的理解,并改善疾病的特征,以便及早发现和治理。

人类冠状病毒是一种正义核糖核酸(RNA)病毒。由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(SARS-CoV)引起的严重急性呼吸系统综合征(SARS)和由中东呼吸系统综合征引起的中东呼吸系统综合征(MERS)可能导致人类致命疾病。SARSCoV-2的基因组测序显示与蝙蝠冠状病毒有96.2%的同源性。尽管与SARS-CoV相似,SARS-CoV-2对人血管紧张素转换酶2受体(ACE-2)具有更高的亲和力,并且比SARS-CoV传播速度更快。COVID-19的血液学表现最初是在来自中国的COVID-19患者的病例系列和描述性研究中报告的。尽管发病机制仍有待阐明,但这些现在已被广泛认可为COVID-19的表现,并且具有显著的预后影响。静脉血栓栓塞症(VTE)及其并发症在受严重影响的COVID-19患者中很常见,被认为是导致死亡率增加的重要因素之一。报告显示,尽管使用了肝素血栓预防措施,但VTE的发生率仍然很高。尸检研究表明,微血栓不仅存在于肺血管系统中,也存在于其他器官中。这强调了有效预防血栓和治疗COVID-19患者血栓并发症的重要性,尤其是那些需要重症监护的患者。在死亡的COVID-19患者中,淋巴细胞减少、血小板减少和凝血功能异常的程度更高。这突出了早期识别异常血液学发现和干预以改善结果的重要性。在这篇综述中,我们将探讨各种血液学事件、发病机制、与不良结局相关的生物标志物,以及血栓并发症的建议处理方法。

1 止血障碍:血栓形成、弥散性血管内凝血和血小板减少症

越来越多的人认识到与COVID-19感染相关的止血异常。由于制动、败血症或急性胰腺炎等危重疾病引起的全身炎症、脱水、内皮功能障碍和淤滞,危重患者发生静脉血栓栓塞(VTE)的风险增加。存在代谢综合征(高血压、糖尿病、肥胖)、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、既往VTE病史和遗传性血栓形成倾向是一些与患者相关的易发生VTE形成的危险因素。已知危重患者的感染会通过内皮损伤、中性粒细胞活化和血管内凝血激活引起弥散性血管内凝血(DIC)。脓毒症诱发的凝血病(SIC)不太严重,并且在DIC患者中发生得较早。

这些变化被认为是一个连续统一体,如果刺激条件未得到治疗,SIC会进展为DIC。与COVID-19相关的凝血病符合国际血栓形成与止血学会(ISTH)于2009年发布的评分系统中的SIC或DIC标准。还有一个共识是,COVID-19相关凝血病更类似于血栓性微血管病和导致内皮损伤的补体激活。

2 实验室检查结果和预后意义

COVID-19感染的典型凝血检测结果包括轻度疾病中凝血酶原时间(PT)和活化血浆凝血活酶时间(aPTT)正常或略微延长,重度疾病中PT和aPTT显著延长。血小板计数在轻度疾病中可正常至轻度升高,在重度疾病中可显著降低。D-二聚体和纤维蛋白原轻度至显著升高与疾病的轻度和重度形式有关。尽管数据仅限于回顾性队列系列和亚组分析,但其中一些发现具有预后意义。在一项包括来自中国的1099名COVID-19患者的初步描述性研究中,560名患者中有260名(46.4%)的Ddimer $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$,在重症患者中,这种升高更为明显。869例患者中有315例(36.2%)出现血小板减少症(血小板计数 $< 150 \times 10^9/\text{L}$),在重症患者中,血小板计数显著降低($137 \times 10^9/\text{L}$ [四分位距(IQR) $99.0 \times 10^9/\text{L} - 179.5 \times 10^9/\text{L}$]对比 $172.0 \times 10^9/\text{L}$ [IQR $139.0 \times 10^9/\text{L} - 212.0 \times 10^9/\text{L}$]; $p < 0.001$)。在最近的一项系统评价中,患有严重COVID-19疾病和ARDS的患者存在较高的D-二聚体。非幸存者ARDS患者的D-二聚体水平高于幸存者。在对来自中国的99例病例的描述性分析中,36%的患者D-二聚体升高,12%的患者出现血小板减少症。另一项对41名患者的回顾性分析表明,需要入住ICU的患者比不需要ICU护理的患者具有更高的D-二聚体和PT。仅5%的患者出现血小板减少症($< 100 \times 10^9/\text{L}$)。对九项研究的荟萃分析包括1779名COVID-19患者。结果表明,患有严重疾病的人的血小板计数明显较低。低血小板计数与严重COVID-19的风险增加五倍以上相关(比值比(OR), 5.1; 95%CI, 1.8-14.6)。最近对19项研究和3383名患者进行的系统回顾发现,与非重症患者相比,重症COVID-19患者的血小板减少症程度更高。在大流行早期阶段的183名患者中,总死亡率为11.5%。跟踪凝血参数2周。与幸存者的0.6%相比,71.4%的非幸存者有明显的DIC。死亡患者的D-二聚体、PT和aPTT也明显高于幸存者。Cui及其同事对81名患者进行的回顾性分析报告称, $1.5 \mu\text{g/mL}$ 的D-二聚体临界值预测VTE的敏感性为85.0%,特异性为88.5%,阴性预测值(NPV)为94.7%。

3 临床表现

在COVID-19患者中可以注意到各种各样的血栓栓塞表现。诊断需要高度怀疑和顺序凝血板以跟踪PT、aPTT、D-二聚体、血小板计数和纤维蛋白原的变化。静脉血栓栓塞症(VTE),包括PE和DVT,在重症COVID-19患者中非常常见。动脉二氧化碳分压(PaCO_2)的突然增加可能表明肺栓塞导致的死腔通气增加。一项涉及来自纽约的3334名连续住院

的 COVID-19 患者的研究表明, VTE 与死亡率增加有关 (HR1.37; 95%CI1.02 - 1.86)。大多数患者接受了血栓预防, 入院时较高的 D-二聚体 ($>0.5 \mu\text{g/mL}$) 被确定为 VTE 的危险因素之一。动脉血栓事件, 包括中风 (报告为 1.6%) 和心肌梗塞 (报告为 8.9%), 与死亡率增加相关 (HR1.99; 95%CI1.65 - 2.40)。来自意大利的一份单中心报告描述了 20 名患有 COVID-19 和急性肢体缺血的患者。与前一年相比, 该中心严重肢体缺血的发生率更高 (16.3%对 1.8%; $p<0.001$)。在 COVID-19 中, 出血不如凝血常见。这是与 DIC 的区别之一。通常, 出血在急性 DIC 中占主导地位, 其特征是纤维蛋白原和血小板计数显著降低。血小板计数轻度减少是 COVID-19 高凝状态的特征, 而纤维蛋白原升高更类似于慢性或代偿性 DIC。

4 诊断与管理

VTE 的早期诊断对 COVID-19 患者很重要。对于氧合突然恶化、呼吸窘迫、心动过速、无法解释的低血压或升压药需求增加的 COVID-19 患者, 应考虑 PE。PaCO₂ 突然升高等实验室参数可能表明 PE 导致死腔通气增加。D-二聚体的突然增加应该值得进一步调查。应制定机构规程, 以帮助诊断和管理 COVID-19 静脉血栓栓塞患者。由于努力限制工作人员接触 COVID-19, 计算机断层扫描肺血管造影 (CTPA) 和 DVT 超声检查可能不容易获得。尽管依赖于操作者, 但床旁超声心动图可能有助于诊断右心衰竭、室间隔扁平 and 指示右心室劳损的 McConnell 征。当不确定时, 应进行正式研究。在 PE 的情况下, 心电图 (ECG) 可能显示右心室应变模式。与 COVID-10 患者发生 VTE 相关的发病率增加和预后更差强调了在这一危重人群中预防血栓和积极管理血栓并发症的重要性。一项包括来自中国的 449 名患者的回顾性研究评估了预防性使用肝素的结果。SIC 评分 ≥ 4 (40.0%对 64.2%, $p=0.029$) 或 D-二聚体 $>$ 正常上限 6 倍 (32.8%对 52.4%, $p=0.017$) 且接受肝素治疗的患者 28 天死亡率。

所有住院的 COVID-19 患者都必须接受低分子肝素 (LMWH)、磺达肝素或普通肝素 (UFH) 的药物血栓预防。每日一次的 LMWH 和磺达肝素会更好, 以限制员工接触并保留个人防护设备 (PPE)。最近的指南建议不要使用中间或基于体重的 LMWH 剂量。由于血流动力学不稳定和快速恶化的高风险, 以及急性肾损伤的发生率增加, 建议在使用直接口服抗凝药 (DOAC) 预防血栓时要谨慎。此外, 这些患者中的许多人可能正在接受伴随的抗病毒和实验疗法, 这些疗法可以改变 DOAC 的药效学。对于禁忌或无法使用抗凝血剂的患者, 应使用机械性血栓预防 (例如气动加压装置)。出院后血栓预防应根据患者的病情严重程度、出院时的 VTE 危险因素 (例如行动不便、出血风险和可行性) 逐个考虑。不推荐联合药物和机械预防。许多机构根据当地经验, 凭经验采用中等强度或治疗强度的抗凝方案。这些应谨慎实施, 因为在撰写本文时没有

高质量的数据支持更高剂量的药物预防。VTE 的治疗性抗凝可以通过使用 LMWH、UFH 或 DOAC 来实现。对于肺栓塞和低血压患者, 如果出血风险不高, 建议进行全身溶栓治疗。LMWH、磺达肝素和 DOAC, 除非有禁忌症, 由于给药方便、限制人员接触和不需要连续监测, 可能是更可取的。由于不需要初始肠外抗凝, 利伐沙班和阿哌沙班可能优于达比加群和依度沙班。抗凝治疗伴随着出血的风险。出血评分系统, 如 HAS-BLED, 可用于确定接受抗凝治疗的患者的出血风险, 并指导高危患者的监测。除了特定的逆转剂外, 凝血酶原复合浓缩物还可用于控制 DOAC 引起的出血并发症。鉴于缺乏死亡率益处, 在当前大流行期间常规使用导管导向疗法应仅限于危急情况。应避免随意使用下腔静脉滤器。

5 淋巴细胞减少症

SARS-CoV-2 感染与 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞淋巴细胞减少有关, 这被认为是通过不同的机制发生的。众所周知, SARS-CoV-2 通过与主要存在于肺、心脏和胃肠道中的血管紧张素转换酶 2 (ACE-2) 受体结合来侵入人体细胞。这些受体也在淋巴细胞表面表达。因此, SARS-CoV-2 可能直接与这些细胞结合并引起裂解。如上所述, 感染还会导致多种炎性细胞因子的产生和释放。这种有效的细胞因子激活可以促进淋巴细胞凋亡并导致淋巴器官萎缩, 从而减少淋巴细胞再生。此外, CD4⁺T 细胞作为免疫调节剂发挥着重要作用, 包括炎症反应的下调。因此, 淋巴细胞减少可能导致过度炎症级联反应。控制病毒感染所必需的 CTL 和 NK 细胞减少会导致疾病进展。在很大一部分 COVID-19 患者中, 尤其是那些病情较重的患者中, 已经描述了淋巴细胞减少症。在严重疾病中, CTL、NK 细胞、记忆 T 细胞和 B 细胞减少。发现较低的 CD⁺T 细胞水平是死亡率的独立预测因子。一项评估中国武汉协和医院收治患者血液学特征的研究表明, 与重度或中度疾病患者相比, 重症患者的淋巴细胞水平显著降低, 中性粒细胞与淋巴细胞的比率显著升高。这项研究表明, 重度疾病患者的平均淋巴细胞计数 ($0.54 \times 10^9/L$) 低于中度疾病患者 ($1.2 \times 10^9/L$)。此外, 高中性粒细胞-淋巴细胞比率被认为是败血症中出现的严重炎症反应以及 SARS-CoV-2 引起的淋巴细胞破坏后的结果。另一项在中国武汉五家医院进行的研究表明, 与幸存者相比, 死于 COVID-19 的患者淋巴细胞水平中值较低。

6 中性粒细胞增多

COVID-19 相关的免疫失调导致中性粒细胞产生和淋巴细胞凋亡。因此, 如上所述, 中性粒细胞增多与淋巴细胞减少同时发生。此外, 中性粒细胞增多可能继发于叠加的细菌感染, 这更可能发生在患有严重疾病的患者中。COVID-19 感染的过度炎症反应和随后的细胞因子产生导致过度的中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞浸润到肺实质中。三份尸检肺样本显示中性粒细胞浸润肺毛细血管、急性毛细血管炎伴纤维蛋白沉积、中

性粒细胞外渗到肺泡腔和气管中性粒细胞粘膜炎。最近，一种鲜为人知的中性粒细胞功能被认为是 SARS-CoV-2 发病机制的促成因素。中性粒细胞胞外陷阱 (NET) 是由中性粒细胞制成的 DNA 和蛋白质的网状结构，旨在捕获病原体。激活 NET 的信号机制尚不完全清楚。过多的 NET 形成会引起炎症级联反应，导致周围组织的破坏、微血栓形成和涉及肺、心血管和肾脏系统的永久性器官损伤。这被认为是由于细胞因子风暴期间的异常信号而发生的，其中 NET 诱导巨噬细胞分泌 IL-1 β ，这进一步增强了 NET 的形成。

此外，IL-1 β 诱导 IL6，IL6 可与可溶性 IL-6 受体 α 结合，后者由中性粒细胞脱落，引起转信号，这与促炎状态有关。中性粒细胞增多本身与 COVID-19 疾病进展、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 风险增加和死亡相关。中性粒细胞-淋巴细胞比率 (NLR) 已被用作诸如慢性乙型肝炎肝衰竭的急性病症的预后指标以及恶性肿瘤、急性冠脉综合征、脑出血等疾病的死亡风险因素。最近的研究提出 NLR 作为 SARS-CoV-2 感染危重疾病的早期预测因子。来自中国北京的一项前瞻性单中心研究表明，NLR 是疾病进展最重要的预后因素，其次是患者的年龄。他们发现，在 NLR \geq 3.13 且年龄 \geq 50 岁的患者中，危重病的发生率为 50%，而在 NLR $<$ 3.13 且年龄 $<$ 50 岁的患者中，危重病的发生率降至 9.1%。同样，武汉大学的一项回顾性队列研究表明，较高的 NLR 与住院 COVID-19 患者的全因死亡风险增加显著相关。NLR 的使用可以从常规血清测试中快速计算出来，并允许临床医生在早期识别高危患者，帮助分流到更高级别的护理，并允许更好地将医疗资源分配到最需要的地方。

7 生物标志物

持续的 COVID-19 大流行导致迫切需要确定疾病严重程度的血清标志物。已成为预后甚至死亡率有用指标的特定生物标志物包括 C 反应蛋白 (CRP)、乳酸脱氢酶 (LDH)、D-二聚

体和铁蛋白。CRP 是由肝脏产生的 IL-6 诱导的急性期反应物，是感染和组织损伤等各种炎症条件下的敏感生物标志物。许多重症患者的 CRP 升高。几项研究表明，血清 CRP 水平升高是 SARS-CoV-2 感染存在和严重程度的可靠指标。来自中国武汉的一项调查发现，CRP 水平 $>$ 41.8 μ g/mL 会加速疾病进展。另一项研究通过计算机断层扫描 (CT) 检查了 CRP 水平和肺部病变，发现 CRP 水平与肺部病变的直径和 COVID-19 早期疾病的严重程度呈正相关。一项类似的研究使用各种特征对入院时和后来住院期间 COVID-19 患者的高分辨率 CT 扫描进行评分，发现 LDH、CRP 和 ESR 与初始 CT 上肺炎的严重程度呈正相关。另一项研究将 CRP 水平与 CT 严重程度评分进行了比较，该评分根据所有五个肺叶的视觉评估分配了一个数字，并发现 CRP 水平与 CT 评分呈正相关。作者提出，在疾病的早期阶段，CRP 比 CT 扫描具有更高的预测价值，此时 CT 评分可能没有显著差异。

8 结论

总之，COVID-19 是一种多系统疾病，具有突出的血液学表现。它导致显著的高凝状态，潜在的发病机制被假设为免疫介导的。与 SIC 和 DIC 在一定程度上相似，它具有很高的发病率和死亡率。COVID-19 导致血液学实验室参数出现多种异常，其中一些参数如 D-二聚体和 LDH 可能具有预后意义。密切监测实验室参数和高度怀疑指数对于为高危患者制定量身定制的治疗方法至关重要，也可能有助于将高危患者分流到重症监护室或中级监护室。VTE 血栓预防至关重要。UFH 或 LMWH 治疗性抗凝治疗应根据机构规程进行，并密切监测肾功能。早期识别 DIC、PE、中风和肢体缺血等致命并发症对于及时干预以改善患者预后至关重要。有必要对这些并发症进行诊断测试。这种强化的方法有可能改善 COVID-19 高危和重症患者的临床结果。

参考文献:

- [1] Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, Roguski K, Wallace B, Prezzato E, Koumans EH, Lee EH, Geevarughese A, Lash MK, Reilly KH, Pulver WP, Thomas D, Feder KA, Hsu KK, Plipat N, Richardson G, Reid H, Lim S, Schmitz A, Pierce T, Hrapcak S, Datta D, Morris SB, Clarke K, Belay E (2020) COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69(32):1074 - 1080.
- [2] Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H (2020) Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 383(4):347 - 358.
- [3] Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, Debray A, Basmaci R, Salvador E, Biscardi S, Frange P, Chalumeau M, Casanova JL, Cohen JF, Allali S (2020) Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Bmj* 369:m2094.
- [4] Fani M, Teimoori A, Ghafari S (2020) Comparison of the COVID2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERSCoV infections. *Fut Virol* 15:317 - 323.

- [5] Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, Storgaard M, Al Khalili S, Simonsen L (2020) Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis* 20:e238 - e244.
- [6] Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A (2020) Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol* 42(Suppl 1):19 - 20.
- [7] Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR (2020) Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Thrombolysis* 50(4):814 - 821.
- [8] Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I (2011) Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 9(2): 120 - 138.
- [9] Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, Kwan JM, Krause DS, Lee AI, Halene S, Martin KA, Chun HJ, Hwa J (2020) Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*.
- [10] Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, Elalamy I, Hoppensteadt D, Gerotziafas GT (2018) Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost* 24(9_suppl):8s - 28s.
- [11] Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE (2019) Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med* 8(5).