

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.035

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190428.1039.026.html> (2019-04-29)

肺血栓栓塞症抗凝相关月经过多的研究进展*

向青, 王晓慧 综述, 陈虹[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016)

[摘要] 肺血栓栓塞症(PTE)的发生率高,抗凝为其基础治疗方式。抗凝相关的月经过多(HMB)为治疗过程中常见的不良反应,严重影响患者的身心健康,增加医疗费用。而不恰当的减量或者停用抗凝药物可能导致 PTE 复发,严重影响患者预后。国内关于 PTE 患者抗凝相关 HMB 的报道少见,临床缺乏相应指南或专家共识,本文综述了国外 PTE 患者抗凝相关 HMB 的发生率及处理方式,为临床医生决策提供依据。

[关键词] 肺栓塞;抗凝;月经过多

[中图分类号] R563.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)15-2654-04

Advances in research on anticoagulation-related heavy menstrual bleeding in pulmonary thromboembolism*

XIANG Qing, WANG Xiaohui, CHEN Hong[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] The incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) is high, and anticoagulation is the most basic treatment. Heavy menstrual bleeding (HMB) is a common adverse reaction in anticoagulant therapy, which severely affects patient's physical and mental health and increases health-care costs. Inappropriate reduction or discontinuation of anticoagulant drugs may lead to recurrence of PTE, which seriously affects the prognosis. Domestic reports on anticoagulation-related HMB in patients with PTE are rare, and there is a lack of clinical guidelines or expert consensus. This paper reviewed the incidence and treatment of anticoagulation-related HMB in foreign PTE patients, and provided a basis for clinician decision-making.

[Key words] pulmonary embolism; anticoagulant; menorrhagia

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是指血栓阻塞肺动脉或其分支而导致的疾病,引起 PTE 的血栓主要来源于下肢的深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT),PTE 和 DVT 合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)^[1]。PTE 与 DVT 密切相关,大部分关于 PTE 的流行病学数据来自 VTE 的研究^[1],全球范围内 VTE 发病率高,美国 VTE 发病率约为 1.17/1 000^[2],育龄期妇女 VTE 发病率在 0.5/1 000~1.0/1 000^[3],国内相关发病率不详。

每周期月经量大于 80 mL 或临床上因月经失血过多而对女性的生理、心理、社会或物质方面的生活质量造成干扰称为月经过多(heavy menstrual bleeding, HMB)^[4],常表现为经量明显增多、经血混合较多血凝块、经期时间延长。HMB 是育龄期 PTE 女患者抗凝治疗中公认的常见不良反应,但国内相关报道少

见,分析主要原因有:(1)患者一般不会主动说明自己的月经改变,部分患者甚至不告知医师则自行更改或者停止用抗凝药物;(2)临床医生对 HMB 欠重视,HMB 通常为慢性失血,不会危及生命;(3)月经出血量不易描述清楚,HMB 对生活质量的影 响不易评估。

尽管因为难以精确评估月经量、不同研究得到的发生率不完全具有可比性,但国外多项观察性研究均表明育龄期 PTE 女患者抗凝相关 HMB 发生率高: VKAs 相关 HMB 发生率为 22%~65%^[5-7];口服 Xa 因子抑制剂的育龄期女性 HMB 发生率不低于 25%^[8-12]。PTE 患者抗凝相关 HMB 可以明显影响患者生活质量^[13-14],国外有抗凝相关 HMB 导致贫血、需要输血治疗的报道,也有因抗凝相关 HMB 而采取经期短暂停用抗凝药物后导致复发性 PTE 的报道,影响患者身心健康,严重者影响预后^[15],所以我们须重视 PTE 患者发生抗凝相关 HMB。

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会重点基金项目(2015ZDXM001);重庆市卫生和计划生育委员会卫生适宜技术项目(2016jstg006, 2017jstg31, 2018jstg012)。 作者简介:向青(1993-),在读硕士研究生,主要从事肺血管疾病及肺癌诊治方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 417335669@qq.com。

1 不同抗凝药物相关 HMB 发生率

抗凝是 PTE 患者最基本的治疗方式,现在应用于临床的包括口服抗凝药物[维生素 K 拮抗剂(VKAs)、直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants,DOACs)]及胃肠外抗凝药物(普通肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠、阿加曲班、比伐卢定等)。

1.1 口服抗凝药物 VKAs 是应用时间最长的口服抗凝药物,被广泛应用于临床,其中最常用的是华法林。英国的一项回顾性研究显示,在未绝经妇女中予以 VKAs 治疗后有 70% 的患者月经出血模式发生改变,VKAs 治疗后 HMB 发生率从 44% 增加到 71%,且 50% 患者显著增加经期持续时间^[5]。

因 DOACs 具有不需要常规监测抗凝活性,与食品及药物相互影响更小,使用方便等优势,近年来在临床上应用越来越广泛,主要包括 Xa 因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)和 IIa 因子抑制剂(达比加群酯)。利伐沙班为防治 PTE 最常用的 DOACs,由于其广泛使用,HMB 逐渐被报道。据统计,20% 发生 HMB 的育龄期妇女正在接受利伐沙班抗凝治疗^[9]。

利伐沙班及 VKAs 均可导致育龄期妇女发生 HMB 的概率增加,且研究表明利伐沙班相关 HMB 发生率较华法林更高^[8,16]。MARTINELLI 等^[10]指出,相较于 VKAs,使用利伐沙班抗凝治疗 PTE 导致 HMB 发生的风险约升高 2 倍($HR: 2.13, 95\% CI: 1.57 \sim 2.89$),可能延长月经 1 d,出现更多需要药物或者手术干扰的 HMB,但二者出现 HMB 导致失血性贫血及需要输血治疗的比例无明显差异^[8,16]。多项研究显示,口服 Xa 因子抑制剂中,伐沙班发生抗凝相关 HMB 的概率高于阿哌沙班及依度沙班^[8-11],阿哌沙班抗凝相关的阴道出血华法林或低分子肝素更高^[17]。一项回顾性队列研究表明,低分子肝素联合达比加群酯较低分子肝素联合华法林发生抗凝相关 HMB 的概率明显减少^[18]。总之,常用口服抗凝药物发生抗凝相关 HMB 的风险由高至低依次为利伐沙班、阿哌沙班、VKAs、达比加群酯。

1.2 胃肠外抗凝药物 低分子肝素、磺达肝癸钠等胃肠外抗凝药物在理论上应该和其他口服抗凝药物有相似的抗凝相关 HMB 风险。BAGLIN 等^[19]报道,低分子肝素较阿哌沙班发生抗凝相关 HMB 的概率更低,由此推测低分子肝素抗凝较利伐沙班等 Xa 因子抑制剂发生抗凝相关 HMB 的风险更低。但是,因为一般胃肠外抗凝药多在住院期间使用,使用时间较短,而且多用于肿瘤患者或孕期妇女的持续性抗凝,大多没有正常的月经,故相关情况目前无明确结论。

2 发生抗凝相关 HMB 后的处理方法

HMB 的诊治首先需通过详细询问病史,仔细查

体并结合辅助检查判断是否为抗凝相关 HMB,并判断患者失血量及失血速度,确定是否需要紧急处理。HMB 的病因较多,PTE 患者发生抗凝相关 HMB 时因使用抗凝药物导致全身凝血机制异常,故其治疗应以 PTE 诊治科室及血液科为主,妇科协助控制 HMB^[20]。并且,基于患者的病史及治疗禁忌证个体化制订合适、有效的控制 HMB 的方法。研究发现,子宫解剖异常与 HMB 反复发生及月经出血量异常增多有关,因此建议发生抗凝相关 HMB 的患者完善检查,明确是否有子宫解剖异常^[17]。

2.1 发生抗凝相关 HMB 后的即时处理 若患者存在血容量不足或潜在血流动力学不稳定征象,则应快速建立静脉输液通道,输血补液以稳定生命体征,立即停用抗凝药物,纠正凝血功能,可使用氨甲环酸、雌激素、孕激素等药物止血,必要时也可采取手术治疗止血,手术治疗包括子宫内膜切除术和子宫全切除术,通常刮宫术仅用于紧急止血及病理检查。若患者服用 VKAs 则需检测国际标准化比值(INR),若服用新型口服抗凝药(NOACs)则需检测肝、肾功能,另需完善妊娠试验除外妊娠状态,完善影像学检查除外合并有解剖异常,并且由妇科医生除外其他疾病导致的 HMB。

2.2 预防下周期 HMB 发生

2.2.1 调整抗凝方案 (1)经期暂时停用抗凝药物:对于抗凝相关 HMB 患者最具可行性、最常用的方法即在月经开始第 2~3 天停用抗凝药物。但有研究表明,短期暂停利伐沙班会显著增加抗凝治疗时 PTE 患者的复发风险,对于需要长期抗凝者尤其如此^[15-16]。(2)更换抗凝药物:因为不同药物发生抗凝相关 HMB 的概率并不一致,所以 PTE 患者发生抗凝相关 HMB 后可考虑换用更低风险的抗凝药物,如口服利伐沙班后出现 HMB,可考虑换用阿哌沙班、华法林、达比加群等低风险药物抗凝^[8-9,11,18]。

2.2.2 药物治疗 (1)激素治疗:HMB 的激素治疗包括雌激素和黄体酮,可以单独或联合使用,其中联合激素类避孕药对大多数患者效果好,应用最为广泛。因口服抗凝剂有致畸的可能,使用期间需要避孕^[21-22],所以采用联合激素类避孕药治疗 PTE 患者抗凝相关 HMB 可以同时起到避孕作用。此外,对于需要长期抗凝治疗的育龄期女性,复方高剂量孕激素或联合雌激素的避孕药可以有效控制 HMB 并增加血红蛋白水平^[15]。雌激素及孕激素均可增加 VTE 风险,有研究证实雌激素可使 VTE 的发生风险提高 2~4 倍,其栓塞风险呈剂量依赖性^[23]。那么对于 PTE 抗凝相关 HMB 患者如何平衡使用性激素的栓塞风险和治疗 HMB 的效益? BAGLIN 等^[19]研究认为,治疗剂量的抗凝药物抗凝效果较激素的栓塞风险

更胜一筹,因此在抗凝的同时可继续采用激素疗法,其发生复发性 VTE 的风险不会增高,但须保证使用治疗剂量抗凝药物而非预防剂量,并且不能在使用激素期间停止抗凝。同时,还需要注意突然停止雌激素后其导致血栓的风险会持续 3 个月,因此预计停用抗凝药物前 3 个月时需停用避孕药^[23]。(2)非激素治疗:周期性使用氨甲环酸等抗纤溶药物也可以明显降低 HMB 发生率,通常并不增加血栓风险^[24]。

2.2.3 宫内节育器宫腔内左炔诺孕酮系统已经被证实可以用于 HMB^[25-26],节育器缓慢释放性激素,持续约 5 年,但是放置节育器 6 个月内可能出现少量的突破性阴道出血,故更推荐需要长期或者终身抗凝患者采用。

2.2.4 手术治疗若患者抗凝时间长,反复出现抗凝相关 HMB 且药物治疗效果不佳,或合并子宫器质性疾病,可结合患者的生育意愿与宗教信仰等选择子宫切除、子宫动脉栓塞术、子宫内膜切除术等手术治疗。

3 HMB 发生率与复发性 VTE 的关系

急性 PTE 或 DVT 经过一段时间治疗后,若出现新的血栓栓塞证据,称之为复发。VTE 的 1 年累计复发率为 4.5%,2 年累计复发率为 7.3%,5 年累计复发率为 13.9%^[1],复发性 VTE 影响患者预后,显著增加经济负担。育龄期 VTE 患者在抗凝治疗时易出现抗凝相关 HMB,可能因此减量或停用抗凝药物,但抗凝过程中若抗凝药物剂量不足,疗程不够均可导致 VTE 复发。波兰的一项前瞻性研究显示,发生抗凝相关 HMB 的患者较抗凝期间月经正常患者其 VTE 的复发率更高,随访发现复发 VTE 组既往出现抗凝相关 HMB 的比例较非复发 VTE 组更高,分析可能与 HMB 发生后调整抗凝药有关^[16]。

4 小 结

PTE 患者抗凝相关 HMB 的发生率高,但相关报道少,国内尤其如此。尽管一般不会危及生命,但是有证据表明 PTE 抗凝相关的 HMB 可以明显影响患者的生活质量及后期抗凝管理,临床医生须引起重视。不同抗凝药物均可能导致 HMB 发生,口服抗凝药中发生抗凝相关 HMB 风险由高至低依次为利伐沙班、阿哌沙班、VKAs、达比加群酯;胃肠外抗凝药物相关研究少、相对风险不明。PTE 患者发生抗凝相关 HMB 后最常用的处理方法是暂停或更换抗凝药物;对于需要长期抗凝的女性,可采用口服避孕药、使用宫腔内左炔诺孕酮系统控制 HMB;若 HMB 反复发作难以控制,且患者无生育要求也可选择子手术治疗。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组. 肺血

栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, (14):1060-1087.

- [2] Office of the Surgeon General (US), National Heart, Lung, and Blood Institute (US). The surgeon general's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism[R]. Rockville:Office of the Surgeon General (US), 2008.
- [3] HEINEMANN L A, DINGER J C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women[J]. *Contraception*, 2007, 75(5):328-336.
- [4] DAVIES J, KADIR R A. Heavy menstrual bleeding: an update on management[J]. *Thromb Res*, 2017, 151(Suppl 1):S70-77.
- [5] HUQ F Y, TVARKOVA K, ARAFA A, et al. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation[J]. *Contraception*, 2011, 84(2):128-132.
- [6] PEAKE L J, GROVER S R, MONAGLE P T, et al. Effect of warfarin on menstruation and menstrual management of the adolescent on warfarin[J]. *J Paediatr Child Health*, 2011, 47(12):893-897.
- [7] STROMDAHL E, ELFVINGE P, JOHANSSON E, et al. Menorrhagia and health-related quality of life in women treated with oral anticoagulants[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9:270.
- [8] de CREM N, PEERLINCK K, VANASSCHE T, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4):749-753.
- [9] FERREIRA M, BARSAM S, PATEL J P, et al. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban[J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(2):314-315.
- [10] MARTINELLI I, LENSING A W, MIDDELDORP S A, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use[J]. *Blood*, 2016, 127(11):1417-1425.
- [11] BEYER-WESTENDORF J, MICHALSKI F, TITTL L A, et al. Vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding during direct oral anti-Xa inhibitor therapy[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(6):1234-1236.
- [12] MYERS B, WEBSTER A. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban-comparison with apixaban [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5):833-835.
- [13] SJALANDER A, FRIBERG B, SVENSSON P, et al. Menorrhagia and minor bleeding symptoms in women on oral anticoagulation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 24(1):39-41.
- [14] KARLSSON T S, MARIONS L B, EDLUND M G. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life [J]. *Acta ObstetGynecolScand*, 2014, 93 (1):52-57.
- [15] BOONYAWAT K, O'BRIEN S H, BATES S M. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants[J]. *Blood*, 2017, 130(24):2603-2609.

- [16] BRYK A H, PIRÓG M, PLENS K, et al. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87: 242-247.
- [17] BEYER-WESTENDORF J, MICHALSKI F, TITTL L A, et al. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e480-488.
- [18] HUISMAN M V, FERREIRA M, FEURING M, et al. Less abnormal uterine bleeding with dabigatran than warfarin in women treated for acute venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9): 1775-1778.
- [19] BAGLIN T, BAUER K, DOUKETIS J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 698-702.
- [20] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(11): 801-806.
- [21] BATES S M, GREER I A, HIRSH J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy; the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): S627-644.
- [22] van Der HULLE T, KOOIMAN J, Den EXTER P L, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(3): 320-328.
- [23] World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study[J]. *Lancet*, 1995, 346(8990): 1575-1582.
- [24] MANNUCCI P M, LEVI M. Prevention and treatment of major blood loss[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2301-2311.
- [25] KADIR R A, CHI C. Levonorgestrel intrauterine system; bleeding disorders and anticoagulant therapy[J]. *Contraception*, 2007, 75(6 Suppl): S123-129.
- [26] ENDRIKAT J, SHAPIRO H, LUKKARI-LAX E, et al. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31(4): 340-347.

(收稿日期: 2019-03-07 修回日期: 2019-04-15)

(上接第 2653 页)

- and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): S8012.
- [30] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer; a retrospective analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593.
- [31] KARACHALIOU N, GONZALEZ-CAO M, CRESPO G, et al. Interferon-gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade (ICB) in non-small cell lung cancer and melanoma patients[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1-23.
- [32] CHOW E H, HO D. Cancer nanomedicine: from drug delivery to imaging [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(216): 216rv4.
- [33] RYOU S M, KIM S, JANG H H, et al. Delivery of shRNA using gold nanoparticle-DNA oligonucleotide conjugates as a universal carrier [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3): 542-546.
- [34] DANHIER F, FERON O, PRÉAT V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery [J]. *J Control Release*, 2010, 148(2): 135-146.
- [35] KIEVIT F M, ZHANG M. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers [J]. *Adv Mater*, 2011, 23(36): H217-247.
- [36] HATAKEYAMA H, AKITA H, ISHIDA E, et al. Tumor targeting of doxorubicin by anti-MT1-MMP antibody-modified PEG liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1/2): 194-200.
- [37] PASTORINO F, BRIGNOLE C, di PAOLO D, et al. Targeting liposomal chemotherapy via both tumor cell-specific and tumor vasculature-specific ligands potentiates therapeutic efficacy [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20): 10073-10082.
- [38] CORSI F, FIANDRA L, de PALMA C, et al. HER2 expression in breast cancer cells is downregulated upon active targeting by antibody-engineered multifunctional nanoparticles in mice [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(8): 6383-6393.
- [39] CHEN J, WU H, HAN D, et al. Using anti-VEGF McAb and magnetic nanoparticles as double-targeting vector for the radioimmunotherapy of liver cancer [J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(2): 169-175.

(收稿日期: 2019-03-13 修回日期: 2019-04-22)