

## 出血性疾病所致异常子宫出血诊治专家共识

出血性疾病所致异常子宫出血诊治专家共识专家组

**【摘要】** 出血性疾病所致的异常子宫出血是指由先天性及获得性因素导致血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解等止血机制缺陷或异常而引起的女性月经过多、经期延长及经间期出血，可发生危及生命的阴道大出血。根据国内外研究结果和相关指南，结合临床实践经验，制定了本共识，共识中阐释出血性疾病所致的异常子宫出血的病因、分类、诊断、治疗、长期管理及其他需关注的问题，以便对临床医师起到指导作用。

**【关键词】** 出血性疾病；异常子宫出血；诊断；激素治疗；长期管理

出血性疾病 (bleeding disorders, BD) 是一组由先天性及获得性因素导致血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解等止血机制缺陷或异常而引起的疾病，以自发性或轻度损伤后过度出血为主要特征<sup>[1]</sup>。异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 是指与正常月经的周期频率、规律性、经期长度、经期出血量任何一项不符的、源自子宫腔的异常出血<sup>[2]</sup>。BD 女性患者由于止血机制缺陷，可出现月经过多、经期延长及经间期出血，甚至发生危及生命的阴道大出血，常规实施的月经管理可能疗效不佳，严重影响其身心健康。中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组于 2014 年颁布了中国的《异常子宫出血诊断与治疗指南》，引入国际妇产科联盟 (FIGO) 的 AUB 病因新分类系统 (PALM-COIN 系统)，对国内 AUB 的规范化诊治起到了指导作用<sup>[3]</sup>。2018 年 FIGO 对原有分类系统进行了修订，其中凝血相关疾病 (coagulopathy) 所致的 AUB (简称 AUB-C) 不再包括由抗凝药物 (育龄期女性用于治疗血栓性疾病、肾透析或放置心脏支架等) 所致的 AUB，并将其归入医源性 (iatrogenic) AUB (简称 AUB-I)<sup>[4]</sup>。

根据国内外研究结果和相关指南，结合临床实践经验，我们推荐使用“出血性疾病导致的异常子宫出血”以全面描述各种出凝血功能异常所致的 AUB (AUB-C 及 AUB-I)。经充分讨论后制定了本共识，旨在使国内多学科医师更好地管理此类患者，提高其生存质量。

### 一、病因与分类

BD 所致的 AUB，在成年和青少年女性 AUB 中的发病率分别为 20% 和 10%~62%<sup>[5]</sup>，其原发疾病以血小板功能异常最为常见<sup>[6]</sup>。BD 的病因学分类如下：

#### (一) 血小板异常

##### 1. 血小板数量异常

(1) 血小板减少：① 血小板生成减少：如再生障碍性

贫血、白血病、放疗及化疗后的骨髓抑制；② 血小板破坏过多：如免疫性血小板减少症；③ 血小板消耗过度：如弥散性血管内凝血；④ 血小板分布异常：如脾功能亢进等。

(2) 血小板增多 (伴血小板功能异常)：原发性血小板增多症。

2. 血小板质量异常：(1) 先天性或遗传性：血小板无力症，巨大血小板综合征，血小板颗粒性疾病；(2) 获得性：由抗血小板药物 (如阿司匹林，氯吡格雷，噻氯匹定)、感染、尿毒症、异常球蛋白血症等引起。获得性血小板质量异常较多见，但未引起临床上重视。

#### (二) 凝血异常

1. 先天性或遗传性：(1) 血友病 A、血友病 B 及遗传性 F XI 缺乏症；(2) 遗传性凝血酶原、F V、F VII 或 F X 缺乏症、遗传性纤维蛋白原缺乏及减少症、遗传性 F VIII 缺乏及减少症。

2. 获得性：(1) 肝病相关凝血障碍；(2) 维生素 K 缺乏症；(3) 抗因子 VIII、IX 抗体形成；(4) 尿毒症性凝血异常等。

#### (三) 抗凝血或纤溶亢进

1. 肝素、香豆素类药物 (如华法林) 等溶栓药物过量；2. 免疫相关性抗凝物增多；3. 蛇咬伤、水蛙咬伤。

#### (四) 复合性止血机制异常

1. 先天性或遗传性：血管性血友病 (Von Willebrand disease, vWD) (常染色体隐性遗传)。

2. 获得性：弥散性血管内凝血。

#### (五) 血管壁功能异常

1. 先天性或遗传性：(1) 遗传性出血性毛细血管扩张症；(2) 家族性单纯性紫癜；(3) 先天性结缔组织病 (血管及其支持组织异常)。

2. 获得性：(1) 感染：如脓毒症；(2) 过敏：如过敏性紫癜；(3) 化学物质及药物：如药物性紫癜；(4) 营养不良：如维生素 C 及维生素 PP 缺乏症；(5) 代谢及内分泌障碍：如糖尿病、库欣综合征；(6) 其他：如结缔组织病、动脉硬化、机械性紫癜、体位性紫癜等。

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2022.06.037

基金项目：北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目 (BHTPP202051)

通信作者：杨欣 Email: xinyang\_2003@sina.com;

魏丽惠 Email: weilhpku@163.com

## 二、临床表现

BD 导致的月经过多可以是规律性的,如合并 PALM (子宫内息肉、子宫腺肌瘤、子宫平滑肌瘤、子宫内黏膜恶变和不典型增生)-COEIN (排卵障碍、子宫内黏膜局部异常、医源性、未分类的其他病因),可表现为不规则阴道出血或经期延长。

部分患者可同时伴有躯体青紫、瘀点及瘀斑,或有鼻衄或齿龈出血;出血引起贫血可表现为面色苍白、头痛和疲劳;少数重症患者以急性月经过多就诊。部分患者表现为复发性出血性黄体,伴(或不伴)破裂及腹腔内出血<sup>[7]</sup>。但无上述表现时,也不能排除 BD 的可能<sup>[8]</sup>。

## 三、诊断

### (一) 病史

1. 月经史:推荐如有下述表现应考虑有月经过多<sup>[9]</sup>。

(1) 月经初潮时大出血;(2) 经期延长  $\geq 8$  d;(3) 1~2 h 即浸透和或需要更换卫生巾;(4) 严重的缺铁性贫血;(5) 阴道出血量多,渗透衣物;(6) 阴道出血伴有血块。

2. 出血史:推荐如有下述症状、病史或治疗史,提示可能存在 BD,应咨询相关学科专家<sup>[10-11]</sup>。(1) 自发性鼻出血、牙龈/口腔出血、表皮割伤或擦伤造成的皮肤出血  $> 10$  min;(2) 手术或拔牙导致的大量或超出预期的出血;(3) 肌肉或关节自发性出血;(4) 产后大出血;(5) 需要输血的大出血。

3. 家族史:家族出血性疾病和自身免疫性疾病史,尤其是一级亲属的病史。家族的出血史及月经史。

4. 其他病史:肝肾功疾病,甲亢或甲减,自身免疫病包括皮质激素、免疫抑制剂等药物的使用情况。

5. 抗凝剂服用史:准确了解服药史,新型口服抗凝药(NOACs)包括直接凝血酶抑制剂(如达比加群酯)和 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班),NOACs 导致 AUB 的风险较维生素 K 拮抗剂(如华法林)高 2 倍多<sup>[12-15]</sup>。

### (二) 体格检查

1. 生命体征评估:急性阴道大出血的患者应评估生命体征是否稳定,有无晕厥及失血性休克表现。

2. 全身体检:口鼻腔是否有出血,皮肤是否有瘀点、瘀斑、血肿;评估甲状腺疾病的表现,如甲状腺功能减退的脱发和皮肤干燥,甲状腺功能亢进的心动过速和出汗多<sup>[4]</sup>。

3. 阴道出血量评估:阴道出血有无大血块或 1~2 h 即浸透和或需要更换卫生巾。有性生活女性,常规妇科检查,除外来自宫颈、阴道等的出血。

### (三) BD 相关的实验室检查

大多数 BD 都需要经过实验室检查才能确定诊断。实验室检查应根据筛选、确诊及特殊试验的顺序进行<sup>[1]</sup>。

1. 筛选试验:可大体估计止血障碍的部位和机制。

(1) 血管或血小板异常:出血时间(BT)延长  $> 6$  min (Duke 法)考虑血管性疾病;血常规中血小板计数(PLT)  $< 100 \times 10^9/L$ ,考虑血小板减少相关疾病等。

(2) 凝血异常:① 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长 10 s,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长 3 s,凝血酶时间(thrombin time, TT)延长 3s,纤维蛋白原浓度(FBG)  $< 200$  g/L 等,考虑可能存在凝血功能异常性疾病。大多数凝血因子缺乏均可由 PT/APTT 筛查提示,孤立性 PT 延长提示凝血因子 VII 可能缺乏,孤立性 APTT 延长提示凝血因子 VIII、IX、XII 可能缺乏,PT 和 APTT 均延长提示 II、V、X 或纤维蛋白原可能缺乏<sup>[1,10-11]</sup>。② 凝血酶原时间国际标准化比率(international standardized ratio, INR)测定:长期使用华法林抗凝治疗的患者需检测 INR,若超出上限值(通常为 3.0),提示抗凝过度,存在出血风险;NOACs 使用患者不需常规监测凝血功能,但当存在肝功能不全、联合用药等影响药代动力学因素时,需考虑监测凝血功能或血药浓度。

2. 确诊试验:出血筛选试验异常且临床怀疑 BD 时,应进一步选择特殊或更精确的实验室检查以确定诊断<sup>[1,10-11]</sup>。

(1) 血管异常:血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、内皮素-1(ET-1)及凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)测定等。血管性血友病可通过血浆 vWF 抗原(vWF: Ag)测定  $< 30\%$ 、瑞斯托霉素辅因子活性(vWF: Rco)、vWF 多聚体、FVIII 活性做初步筛查,根据上述四项结果可以确诊 vWD 及亚型分型<sup>[10-11]</sup>。检查应在使用复方口服避孕药(combination oral contraceptives, COC)前进行,避免雌激素引起的 FVIII 和 vWF 增高影响诊断。

(2) 血小板异常:血小板数量、形态及血小板聚集功能、血小板表面 P-选择素(CD62P)、血小板膜表面糖蛋白(GP II b/III a 和 I b/IX)抗原(CD41、CD61、CD42b 等)检测等。

(3) 凝血异常:凝血因子检测,常见的如 FVIII 活性测定  $< 30\%$ ,FIX、FXII、FXI、FV、FII 等抗原含量及活性减低或缺乏。

(4) 其他实验室检查:血清铁、总铁结合力、铁蛋白、常规生化及甲状腺功能等检查。

(5) 影像学检查:常规 B 超检查,排除合并子宫的结构异常,必要时行 CT 或核磁检查。

## 四、治疗

应以针对原发疾病及月经管理的多学科联合治疗为主。妇科治疗的目的是控制月经过多,预防或改善可能存在的贫血,提高患者的生活质量。

### (一) 对症支持治疗

存在生命体征不平稳、血容量不足有严重的贫血症状(如心动过速、嗜睡、昏厥、呼吸急促)及明显大量活动性阴道出血者,应快速建立一条或两条静脉输液通道,必要时收入院治疗。

1. 纠正凝血功能:出血严重时可酌情补充凝血因子浓缩物,纤维蛋白原、血小板、新鲜冻干血浆或新鲜血。长期输血小板的患者,因体内可产生自身抗体而导致效果欠佳,可应用重组 VII 因子治疗,效果好,但价格昂贵。

2. 纠正贫血：对中～重度贫血患者在上述治疗的同时给予铁剂和叶酸治疗，必要时输血。

3. 抗炎治疗：出血时间长，贫血严重，抵抗力差，或有感染征象时应及时应用抗菌素。

#### (二) 急性出血控制

主要包括药物及手术治疗，应根据患者是否需要保留生育功能个体化选择。排除妊娠或需要紧急手术后，药物治疗为 BD 导致 AUB 的一线治疗方案。药物的选择与非 BD 导致的 AUB 类似，但由于存在血小板数目减少及凝血因子缺乏等因素，常规药物治疗可能疗效受限。如患者生命体征平稳，血红蛋白 (Hb) > 80.0 g/L，推荐在门诊进行性激素及铁剂补充治疗。

1. 药物治疗：影响药物控制出血疗效的因素与患者的血小板计数、质量及凝血因子缺乏的程度直接相关，也与患者合并的妇科疾病有关，由血小板计数过低导致的急性重症出血使用超推荐剂量的 COC，或超剂量 COC 联合多种性激素类药物控制月经过多，并不一定增加疗效，却明显增加药物的不良反应。血小板减少及凝血因子缺乏患者在 COC 及孕激素控制出血药物减量过程中易发生突破性出血。

(1) 复方口服避孕药：COC 是控制急性慢性出血的有效药物，使用前需排除禁忌证<sup>[16]</sup>。治疗急性阴道大出血时，每日剂量由患者的出血量及 Hb 水平等因素决定。推荐使用含炔雌醇 30~35 mg 的 COC，1 片 Q12H 至 1 片 Q6H。应用 3~7 d 血止，而后逐渐减量为 1 片 Q8H (3~7 d)，1 片 Q12H，3~7 d，直至 1 片 QD 维持至病情平稳后停药 (有些 BD 患者，如再生障碍性贫血 Hb 很难达到正常)。血小板减少患者需根据血小板上升情况寻找停药时机，可连续应用 2~3 个月再停药。停药 3~5 d 后，可再次服用 COC，1 片 QD，连续应用 3~6 个周期<sup>[17-18]</sup>。

(2) 孕激素类药物：孕激素类药物是围绝经期女性及有雌激素治疗禁忌时的首选药物。可根据出血量酌情使用炔诺酮每日 5~15 mg。如出血量多，推荐 5 mg，Q8H，共服药 22~25 d，防止药物减量过程中发生的突破性出血；或 5 mg，Q8H 应用 3~7 d 至血止，而后减量至 5 mg，Q12H，3~7 d，如无突破性出血再次减量至 5 mg，QD，共 22~25 d，停药 3~7 d 后发生撤退性出血，连续应用 3~6 个周期。醋酸甲羟孕酮 (安宫黄体酮) 10~20 mg，Q8H，每日总量不超过 80 mg，应用 3~7 d 血止后逐渐减量至 10~20 mg，QD，共 22 d，发生撤退性出血后，根据病情继续服用 10~20 mg，QD，连续应用 3~6 个周期。

(3) 抗纤溶药物：月经过多女性的月经期内存在纤溶系统的激活，可以加速纤维蛋白的降解，导致止血障碍。氨甲环酸可有效减少近 50% 的月经量，用于急性慢性月经过多。急性出血时，可静脉注射氨甲环酸 10 mg/kg，Q8H (最大剂量 600 mg/d)；或静脉注射氨基己酸 100~200 mg/kg，Q4~6H (最大剂量 30 g/d) 至出血停止；或口服氨甲环酸 1 500 mg，Tid 至血止<sup>[10]</sup>。单一药物治疗效果不佳时，可与 COC 联合使用，

目前未有证据显示两药联用增加血栓风险<sup>[19]</sup>。

(4) 去氨加压素 (desmopressin, or 1-desamino-8-D-arginine vasopressin, DDVAP)：可以增加 VIII 因子及 vWF，在国外已经成为治疗轻型血友病 A 及 I 型 vWD 的主要治疗方案，并广泛应用于其他出血性疾病<sup>[10-11]</sup>。DDVAP 通过两侧鼻孔内吸入 150 mg (体质量 < 50 kg) 或 300 mg (体质量 ≥ 50 kg) 或经皮下或静脉注射 (0.3 mg/kg) 给药，于月经周期严重出血的前 3 天应用。其不良反应包括水钠潴留和低钠血症<sup>[20]</sup>。

2. 手术治疗：用于阴道大出血病情不稳定、药物治疗无效或有性激素治疗禁忌证患者。术前需酌情输注凝血因子浓缩物及血小板浓缩物<sup>[17]</sup>。

(1) 子宫球囊压迫：有效、成本低且易获得。对于病情危重的患者 (包括青少年)，在排除子宫明显器质性疾病后，推荐使用宫内 Foley 球囊置入术。球囊内推注生理盐水 (量因子宫大小而异) 至有明显阻力后停止；放置 12~24 h，同时进行其他药物治疗；出血停止后，可逐步缩小球囊，每次 1~2 ml，或放置 24 h 后取出球囊，并观察出血情况<sup>[17,21]</sup>。

(2) 吸宫术：对于 BD 患者，过度刮宫会加剧失血。若 B 超发现有子宫内血块或蜕膜管型，推荐采用吸宫术去除子宫内血块，利于恢复子宫内膜的完整性和正常的增殖反应<sup>[10-11]</sup>。

(3) 宫腔镜检查及手术：疑有子宫内膜器质性病变、子宫内膜息肉、子宫黏膜下肌瘤所致急性出血时，推荐止血后采用宫腔镜下定位活检术、子宫内膜息肉去除术、子宫黏膜下肌瘤切除术。

(4) 子宫内消融术：推荐无生育要求、有性激素治疗禁忌或保守治疗效果不佳的患者使用。BD 合并 AUB-O 推荐联合左炔诺孕酮宫内缓释系统 (levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS) 治疗，合并 AUB-M 禁用。

(5) 子宫动脉栓塞术：合并血小板计数严重低下或功能异常，或凝血因子缺乏的患者，由于子宫内膜局部凝血功能障碍，其疗效可能有限。

(6) 子宫切除术：仅用于危及生命而其他治疗措施无效时。

#### (三) 长期月经管理

主要目的为减少月经量，药物包括 COC、孕激素类药物、LNG-IUS 及氨甲环酸。对于合并先天性凝血因子缺乏的患者，月经管理应从初潮开始直到绝经，如患者有生育要求，全面评估后无妊娠禁忌证，可停激素类药物后妊娠，妊娠期加强管理。对于免疫相关疾病如系统性红斑狼疮导致的小血小板数目低下发生 AUB 的患者，因常合并肝肾功能异常，抗磷脂综合征，COC 为禁忌，推荐 LNG-IUS 治疗。

1. COC：含 20~35 μg 炔雌醇的 COC 复方制剂，1 片 QD，可周期性或连续性给药。

2. 孕激素类药物：全周期疗法 (自月经第 5 天起连续服用 22~25 d)，推荐剂量：炔诺酮 5~15 mg，QD；地屈孕酮 10~30 mg，QD；甲羟孕酮 4~10 mg，QD。

3. LNG-IUS：目前关于 BD 患者的使用数据只有

52 mg LNG-IUS, 可每天持续释放 20 μg 左炔诺孕酮, 是治疗月经过多最有效的非手术治疗方法, 其月经出血量可减少 87%<sup>[22-23]</sup>。小样本研究 BD 患者因月经过多使用 LNG-IUS, 环脱落和异位率高达 25%<sup>[24]</sup>。本共识推荐 LNG-IUS 放置前后的一个月经期间给予适当的止血治疗可能降低脱落率及环异位。此外, 青少年 BD 患者可在静脉麻醉或阴道内镜指引下安全放置 LNG-IUS<sup>[25]</sup>。

4. 促性腺激素释放激素类似物 (Gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRH-a): 对于 BD 导致的难治性 AUB 可以采用 GnRH-a (血小板  $<10 \times 10^9/L$  为禁忌<sup>[26]</sup>) 使患者暂时性闭经, 为长期管理做好准备。但注意用药 2 周内“点火效应”导致的月经样出血, 应避免原发疾病导致的小血小板减少期, 推荐炔诺酮 5 mg QD 用于预防“点火效应”导致的阴道大量出血<sup>[27]</sup>。GnRH-a 对紧急止血无效, 不推荐长期使用 GnRH-a, 不建议血栓性疾病患者使用。

5. 米非司酮: 荟萃分析显示, 连续使用米非司酮可使 AUB 患者闭经, 使用 6 个月安全性良好<sup>[28]</sup>。对于 BD 合并子宫平滑肌瘤严重贫血, 血小板低下常规药物治疗效果不佳的患者, 可使用低剂量米非司酮 10~25 mg/d 使患者暂时性闭经, 为寻求进一步处理做准备。

6. 铁剂: 缺铁性贫血的一线治疗是口服补铁搭配饮食以增加铁的摄入<sup>[29]</sup>。再生障碍性贫血或其他经常接受输血治疗的患者, 可能发生铁负荷过多, 需祛铁治疗。

7. 手术治疗: 无生育要求、有性激素治疗禁忌、保守治疗效果不佳或合并妇科疾病需要手术治疗的, 可选择子宫内膜消融术, 必要时行全子宫切除术。

## 五、服用抗凝剂相关的 AUB

易栓症 (thrombophilia) 是指因各种遗传性或获得性因素导致容易发生血栓形成和血栓栓塞的病理状态。前者常见于生理性抗凝蛋白或促凝蛋白相关基因突变; 后者常见于抗磷脂综合征、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、急性卒中、慢性心肺疾病、慢性肾病、高龄、肥胖、手术、肢体制动或长期卧床、多发性外伤和骨折等<sup>[30]</sup>。女性易栓症患者抗凝治疗的主要不良反应为月经过多。

对于血栓性疾病、肾透析或放置心脏支架术后终生使用华法林的患者, 若 INR 水平正常而出现月经过多, 需寻找子宫器质性病变的可能。服用 NOACs 患者, 虽不需常规监测凝血功能, 但导致月经过多的风险高于华法林。使用抗凝药物导致 AUB 的治疗, 口服避孕药为禁忌<sup>[16]</sup>。急性阴道大出血患者, 由于原发疾病复杂, 需多学科会诊以适时调整抗凝剂的使用, 推荐球囊压迫止血, 或采用吸宫术去除子宫内膜后, 或非急性月经将干净时使用 LNG-IUS 减少月经量<sup>[16]</sup>; 对于 LNG-IUS 治疗环脱落的患者, 也推荐皮下埋植剂减少月经量; 保守治疗失败者, 建议手术治疗, 如子宫内膜消融术。

## 六、其他需要关注的问题

1. 药物禁忌: 非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs): 可使月经量下降约 40%, 因

其可影响血小板聚集, 与其他药物相互作用而影响肝功能和凝血因子的生成, 故 BD 患者禁用 NSAIDs 类药物, 如甲芬那酸、萘普生或布洛芬<sup>[10-11, 31]</sup>。

血管性血友病、血小板功能缺陷症等应避免使用阿司匹林、噻氯匹啶、氯吡格雷等抗血小板药物; 凝血障碍所致疾病, 如血友病等, 应慎用抗凝药, 如华法林、肝素等。

2. 出血性卵巢囊肿: BD 女性患者出血性卵巢囊肿 (又称出血性黄体囊肿, 为排卵时过多血液进入黄体所致) 的发生率增加<sup>[21]</sup>, 囊肿破裂可导致腹腔内出血。反复发作的出血性卵巢囊肿, 推荐使用 COC 或皮下埋植剂治疗<sup>[32]</sup>。

3. 医患健康宣教: 有 vWD 或其他遗传性 BD 家族史的女童, 如果确诊遗传了 BD, 建议医生、患者及家属能够在月经初潮前注意可能发生的月经过多, 并制定相应的诊疗策略。

综上所述, BD 所致 AUB 是一类病因复杂, 可导致急性阴道大出血、甚至危及生命的难治性的 AUB。在治疗原发疾病的同时, 合理管理 AUB、控制月经过多将明显改善患者的生存质量。

致谢: 感谢全体专家在共识编写过程中付出的努力

执笔专家: 北京大学人民医院 (杨欣)

顾问: 山东大学附属生殖医院 (陈子江); 北京大学第三医院 (乔杰)

参与本共识制定与讨论的专家组成员 (以单位及姓名笔画为序): 天津医科大学总医院 (张慧英); 天津医科大学总医院 (任静); 太原市妇幼保健院 (李艳); 中山大学孙逸仙纪念医院 (杨冬梓、谢梅青); 中山大学附属第三医院 (古健); 中国医学科学院北京协和医院 (田秦杰、朱兰、孙爱军); 中国医科大学附属盛京医院 (马晓欣、马颖); 甘肃省妇幼保健院 (刘青); 东南大学附属中大医院 (任慕兰); 北京儿童医院 (柳静); 北京大学人民医院 (王建六、王朝华、孙秀丽、李静然、李慧玲、杨欣、魏丽惠); 北京大学人民医院血液科 (张乐萍); 北京大学第一医院 (周应芳); 北京美中爱瑞肿瘤医院 (赵畅); 宁夏医科大学总医院 (哈春芳); 西安交通大学第一附属医院 (吕淑兰); 华中科技大学同济医学院附属协和医院 (刘义); 青岛大学附属医院 (崔竹梅); 杭州市妇产科医院 (李香娟); 郑州大学第一附属医院 (史惠蓉); 河北医科大学第一医院 (李晓冬); 南昌大学第二附属医院 (谭布珍); 南京医科大学第一附属医院 (吴洁); 哈尔滨医科大学附属第二医院 (李佩玲); 重庆医科大学附属第二医院 (胡丽娜); 复旦大学附属妇产科医院 (华克勤); 首都医科大学附属北京天坛医院 (冯力民); 首都医科大学附属北京妇产医院 (阮祥燕、段华); 首都医科大学附属北京朝阳医院 (鹿群); 新疆医科大学第一附属医院 (丁岩); 福建省妇幼保健院 (林元)

## 参 考 文 献

- [1] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [J]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 604-611.
- [2] Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, et al. The FIGO recommendation on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding [J]. Semin Reprod Med, 2011, 29(5): 383-390. DOI: 10.1055/s-0031-1287662.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.

- [4] Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(3): 393-408. DOI: 10.1002/ijgo.12666.
- [5] Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding[J]. *Thromb Res*, 2016, 143: 91-100. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.001.
- [6] Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26(5): 285-289. DOI: 10.1016/j.jpag.2013.06.003.
- [7] Venkateswaran L, Dietrich JE. Gynecologic concerns in pubertal females with blood disorders[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26(2): 80-85. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.07.001.
- [8] Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2010, 23(6 Suppl): S15-21. DOI: 10.1016/j.jpag.2010.08.006.
- [9] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9): 2063-2065. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x.
- [10] Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and management of heavy menstrual bleeding and bleeding disorders in adolescents[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(2): 186-194. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.5040.
- [11] Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(3): e71-e83. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003411.
- [12] Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use[J]. *Blood*, 2016, 127(11): 1417-1425. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665927.
- [13] De Crem N, Peerlinck K, Vanasche 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. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.030.
- [14] Bryk AH, 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. DOI: 10.1016/j.vph.2016.11.003.
- [15] Brekelmans MPA, Scheres LJJ, Bleker SM, et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(4): 809-815. DOI: 10.1160/TH16-11-0874.
- [16] Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(6): 451-459. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000212.
- [17] James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(2): 124-134. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.025.
- [18] 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组. 复方口服避孕药临床应用中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(2): 81-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.02.001.
- [19] Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception?[J]. *Contraception*, 2018, 98(1): 1-3. DOI: 10.1016/j.contraception.2018.02.008.
- [20] Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, et al. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (9): CD009824. DOI: 10.1002/14651858.CD009824.pub3.
- [21] Hamani Y, Ben-Shachar I, Kalish Y, et al. Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(7): 2769.e13-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.058.
- [22] Wahab M, Al-Azzawi F. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders[J]. *BJOG*, 2005, 112(10): 1455-1456. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00691.x.
- [23] Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: Long-term follow-up[J]. *Contraception*, 2011, 83(3): 242-247. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.07.010.
- [24] Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(6): 933-938. DOI: 10.1111/hae.12184.
- [25] Lu M, Yang X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with Glanzmann's Thrombasthenia: illustrated case series[J]. *BMC Womens Health*, 2018, 18(1): 45. DOI: 10.1186/s12905-018-0533-0.
- [26] Chang K, Merideth MA, Stratton P. Hormone use for therapeutic amenorrhea and contraception during hematopoietic cell transplantation[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(4): 779-784. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001031.
- [27] ACOG. Options for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment: ACOG Committee Opinion Summary, Number 817[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(1): 205-206. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004210.
- [28] 顾静, 杨克虎, 张莉, 等. 米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(4): 9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2012.04.013.
- [29] McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005[J]. *Public Health Nutr*, 2009, 12(4): 444-454. DOI: 10.1017/S1368980008002401.
- [30] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(11): 8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.001.
- [31] Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 31-44. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.044.
- [32] With A, Menstrual H. ACOG Committee Opinion#309: Coping with the stress of medical professional liability litigation[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(2): 453-454. DOI: 10.1097/00006250-200502000-00066.