

基于VigiBase数据库对左炔诺孕酮宫内节育系统相关颅内血栓不良事件分析

邱雨婕^{1, 2}, 张青霞^{1, 2}

1. 首都医科大学宣武医院药学部 (北京 100053)
2. 国家老年疾病临床医学研究中心 (北京 100053)

【摘要】目的 分析左炔诺孕酮宫内节育系统 (LNG-IUS) 相关的颅内血栓不良事件的临床特征, 为 LNG-IUS 的临床安全使用提供参考。**方法** 从 WHO 药品潜在副作用报告全球数据库 (VigiBase) 中检索左炔诺孕酮相关的颅内血栓不良事件, 对信息充分 (VigiGrade 完整度评分 ≥ 0.80 或附有详细原始报告) 的病例进行临床特征分析。采用 Bradford Hill 标准评价药品与不良事件之间的关联性。**结果** 截至 2020 年 2 月 2 日, VigiBase 数据库共收录来自 14 个国家 53 例左炔诺孕酮相关的颅内血栓不良事件, 患者均为女性, 其中 37 例 (69.8%) 由 LNG-IUS 引起。37 例 LNG-IUS 相关颅内血栓事件, 来自 11 个国家, 28 例为医务人员报告 (医生 22 例、药师 1 例、其他医务人员 5 例), 7 例为患者报告, 2 例未提供报告人; 9 例信息充分, 患者中位年龄 35 岁 (16~53 岁), 2 例患者体重超重, 1 例患者有凝血相关异常, LNG-IUS 使用后颅内血栓出现时间从 8 d 到 4 年。**结论** 使用 LNG-IUS 可能会增加颅内血栓的风险, 合并其他血栓风险因素 (如超重、凝血异常) 可能会进一步增加颅内血栓风险。

【关键词】 左炔诺孕酮宫内节育系统; 颅内血栓; VigiBase; 药物警戒

Analysis of cerebrovascular embolism and thrombosis adverse events related to levonorgestrel intrauterine system based on VigiBase

Yu-Jie QIU^{1,2}, Qing-Xia ZHANG^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. National Clinical Research Center for Geriatric Disease, Beijing 100053, China

Corresponding author: Qing-Xia ZHANG, Email: wl7322681@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of cerebrovascular embolism and thrombosis adverse events associated with levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS), thereby provide reference for clinical safe drug use. **Methods** The cerebrovascular embolism and thrombosis adverse events associated with levonorgestrel were searched from the World Health Organization (WHO) global database of reported potential side effects of medicinal products (VigiBase). The clinical characteristics of the individual cases with well-documented reports (VigiGrade completeness score ≥ 0.80 or with detailed original reports) were analyzed. The causality between drug and adverse events were assessed by Bradford

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302001

基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”重点专项 (2020YFC2008305)

通信作者: 张青霞, 硕士, 副主任药师, Email: wl7322681@sina.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

Hill Criteria. **Results** Up to 2 February, 2020, a total of 53 reports of levonorgestrel-related cerebrovascular embolism and thrombosis were reported in Vigibase, which were from 14 countries, and all patients were female. Of them, 37 reports (69.8%) were related to LNG-IUS. The 37 cases were from 11 countries, 28 cases were reported by healthcare professionals (22 cases by physicians, 1 case by pharmacist, 5 cases by other healthcare professionals), 7 cases were reported by patients, and 2 cases with unknown reporter. Of the 37 reports, 9 were fully informative, the median age of patients was 35 years old (16-53 years old), 2 patients were overweight, 1 patient had coagulation-related abnormalities, and the time to onset of cerebrovascular embolism and thrombosis after administration of LNG-IUS ranged from 8 days to 4 years. **Conclusion** The use of LNG-IUS may increase the risk of intracranial thrombosis. The combination of other thrombotic risk factors (eg, overweight, abnormal coagulation) may further increase the risk of intracranial thrombosis.

【Keywords】 Levonorgestrel intrauterine system; Cerebrovascular embolism and thrombosis; Vigibase; Drug use safety

根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 指南, 单纯孕激素避孕 (progestin-only contraceptive, POC) 是一种安全、有效的避孕方法^[1]。左炔诺孕酮宫内节育系统 (levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS) 是以 T 型聚乙烯框架为基础, 并在纵管内存放 52 mg 左炔诺孕酮的可逆 POC^[2]。在开始阶段 LNG-IUS 能够每天释放 20 μg 的药物, 并在 5 年后衰减到每天约 10 μg 。LNG-IUS 于 1990 年在芬兰首次面世, 并于 2000 年在中国及美国获准上市^[3-5]。目前已有超过 100 个国家的上千万女性患者使用了 LNG-IUS^[4]。在为生育期女性提供与绝育相当的避孕效果同时, 停止使用后也不会对患者未来生育产生不利影响^[1, 6]。除了避孕外, LNG-IUS 还能减少月经出血量, 可用于治疗月经过多、子宫肌瘤、子宫腺肌病等妇科疾病^[7-9]。

LNG-IUS 已知的不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 包括皮肤过敏反应、严重的脂溢性皮炎、严重的痤疮等皮肤病, 药品说明书中未提及血栓风险。少量病例报告及实验中也报道了使用 LNG-IUS 的女性发生了下肢浅静脉血栓、脑卒中及其他心血管事件^[10]。绝大多数证据并未直接证明 LNG-IUS 有增加静脉血栓栓塞和急性心肌梗死等动脉血栓栓塞事件的风险^[11]。WHO 避孕药指南中也没有 LNG-IUS 造成颅内血栓相关不良事件的描述^[1]。

WHO 药品潜在副作用报告全球数据库 (Vigibase) 是由 WHO 成立, 乌普萨拉监测中

心维护的数据库, 收录了 1968 年成立以来 150 多个成员国提交的个案病例安全报告 (individual case safety report, ICSR)。截至 2022 年 1 月, 累积超过 3 000 万份的 ICSR 被提交到 Vigibase, 其内容包括患者特征、ADR、适应证、报告年份、地区等信息^[12]。Vigibase 的报告来源多样, 医生、药师、患者及其他医疗从业人员等人群均可上报 ICSR^[13]。这些数据的及时性和完整性可帮助发现以往被忽略的药物相关未知问题, 进而在必要时对患者采取保护措施。本研究对 Vigibase 中 LNG-IUS 引起的颅内血栓事件报告进行统计分析, 为其安全使用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究检索了 Vigibase 数据库自 1968 年建库至 2020 年 2 月 2 日收录的所有与左炔诺孕酮相关的颅内栓塞 (cerebrovascular embolism) 和血栓形成 (thrombosis) 事件。在这些报告中, 左炔诺孕酮均被怀疑为引起相应不良事件或与颅内血栓相关的药物。

1.2 数据收集与统计学分析

采用人用药品注册技术要求国际协调会 (International Conference on Harmonization, ICH) 国际医学用语词典 (MedDRA) 的系统 / 器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT); 其中 SOC 为 ADR 分类, 共有 1 个 SOC; PT 为 ADR 的标准名称。

提取如下信息：（1）患者的年龄、性别、相关病史和并发症；（2）给药方式、剂量和合并用药情况；（3）不良事件的严重性、结局、其他可能影响凝血系统及血栓形成的因素；（4）疑似药物给药后不良事件的诱导时间（induction time）及两者之间的关联性；（5）报告国家，报告者身份，及附加的叙述性案例摘要和相关信息。

案例报告的充分程度：乌普萨拉检测中心规定的 VigiGrade 评分规则^[14]规定，根据案例是否含有药物开始治疗至不良事件发生的时间（time-to-onset, TTO）、并发症、结局、性别、年龄、剂量、报告国家、报告者、报告类型及附加记录计算完整度评分，最终对 VigiGrade 完整度评分 ≥ 0.80 或附有详细记录的叙述性案例摘要的病例进行分析讨论。

LNG-IUS 与不良事件关联性评估：使用 Bradford Hill 标准对病例因果关系进行评估，包括关联强度、结果一致性、特异性、时序性、生物梯度、合理性、可重复性、实验证据和可类比性等 9 个方面^[15]。

2 结果

本研究检索的 SOC 为脑血管栓塞和血栓形成。从数据库中导出的 53 例左炔诺孕酮为活性药物的不良事件，患者均为女性，来自 14 个国家，37 例为 LNG-IUS 所致，占总病例的 69.8%；口服给药共 7 例，占总病例的 13.2%，其中 4 例为每日用药，剩余 3 例未记录用药频率；经皮给药 6 例，占总病例 11.3%；其余病例未记录给药方式。

2.1 LNG-IUS引起颅内血栓的基本信息

在截止至 2020 年 2 月 2 日各国所提交的 ICSR 中，共检索到 37 例与 LNG-IUS 相关的颅内血栓不良事件。报告数最多的国家是美国（13 例），其次是德国和法国（各 5 例），其余病例来自其他 9 个国家。37 例中 22 例（59.5%）来自医生报告，5 例（13.5%）来自其他卫生相关人员报告，1 例（2.7%）来自药师报告，7 例（18.9%）来自患者报告，2 例（5.4%）未提供报告人。除 9 例未提供患者年龄的报告外，其余报告中患者年龄范围为 16~53 岁。发生的颅内血栓相关事件及例数见表 1。TTO 时间跨度较大，共有 14 例上报了 TTO，范围跨度从 8 d 到 4 年。在严重性方面，37 例患者均被鉴定为严重。同时，1 例患者最终

结局为死亡，其余为未死亡或未上报相关信息。用药方式方面，有 1 例患者在使用 LNG-IUS 同时，还联用了法莫替丁和芬太尼、左氧氟沙星、芬特明等药物，1 例患者同时口服炔雌醇，1 例患者联合使用了利扎曲坦，1 例患者同时使用了华法林，1 例患者联用了苯海拉明、铁剂、甲硝唑、地塞米松、钾和呋塞米等多种药物。

表1 37例LNG-IUS引起的颅内血栓不良事件分布
Table 1. Distribution of 37 adverse drug events caused by LNG-IUS

颅内血栓相关事件	例数（构成比，%）
脑静脉血栓形成	7（18.9）
脑血栓形成	6（16.2）
脑静脉窦血栓形成	6（16.2）
血栓性脑卒中	5（13.5）
横窦血栓	5（13.5）
大脑动脉栓塞	4（10.8）
栓塞性脑卒中	1（2.7）
脑干血栓形成	1（2.7）
栓塞性脑梗死	1（2.7）
上矢状窦血栓形成	1（2.7）
烟雾病	1（2.7）

注：1例患者可出现多个颅内血栓相关事件

2.2 LNG-IUS引起颅内血栓的详细报告

LNG-IUS 引起的不良事件共 37 例，其中 VigiGrade 完整度评分 ≥ 0.80 或有详细记录的病例有 9 例。患者严重程度均为严重，其中 2 例威胁患者生命。

9 例详细报告中，患者的中位年龄为 35 岁（范围 16~48 岁）；适应证：5 例为避孕，2 例为月经过多，2 例未记录；不良事件发生后，3 例撤药，5 例维持剂量不变，1 例未记录相关变化；患者最终结局：6 例患者恢复，1 例患者未恢复，2 例患者未记录；TTO 时间从 8 d 到 4 年，中位时间为 3 个月。9 个病例的具体情况如下：

例 1：患者 31 岁，无相关病史或用药史，为治疗月经过多而植入 LNG-IUS，于植入 8 d 后发生脑静脉窦血栓。未去除 LNG-IUS，给予苯丙香豆素抗凝治疗，最终患者未康复。该病例由其他卫生相关人员上报。

例 2：患者 39 岁，有吸烟史，吸烟量为每天半包，偶尔饮酒，体重指数（BMI） $27.24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，为避孕而植入 LNG-IUS，植入 25 d 后出现头痛，

危及生命的肺栓塞，蛛网膜下腔出血和脑静脉窦血栓形成，并因此发生癫痫。给予苯丙酮和抗癫痫药物治疗，并去除 LNG-IUS，患者最终康复。该病例由临床医生上报。

例 3：患者 16 岁，无相关病史或用药史，为了避孕而植入 LNG-IUS，植入后 1 个月发生脑动脉栓塞和肺血栓形成，最终取出药物并康复。该病例由患者本人上报。

例 4：患者 38 岁，被诊断有活化 C 蛋白抵抗，无既往病史及家族史，为避孕而植入 LNG-IUS，1 个月后发现短暂性缺血性发作并伴有左半侧偏瘫，以及面部轻瘫和构音障碍。最终未取出 LNG-IUS，且除了构音障碍恢复外其余症状结果不知。该病例由临床医生上报。

例 5：患者 29 岁，有口服避孕药用药史，为避孕而植入了 LNG-IUS。在植入 3 个月后发现血栓性卒中伴偏瘫。患者最终并未去除 LNG-IUS，是否康复不详。该病例由医生及患者联合上报。

例 6：患者 48 岁，除体重超重外，还曾发生过深静脉血栓和肺栓塞，因二尖瓣反流进行手术，使用止痛药物后多次发生无后遗症的卒中。患者使用 LNG-IUS 5 年后，因子宫肌瘤导致月经过多，更换新的 LNG-IUS。13 个月后发现 2 次脑血管意外，未去除 LNG-IUS 而自身康复。该病例由临床医生上报。

例 7：患者 43 岁，无相关病史或用药史，植入 LNG-IUS 13 个月后发现停用，停药 1 个月后发现血栓性脑卒中并伴语言障碍等症状，最终康复。该病例由临床医生上报。

例 8：患者 32 岁，有凝血因子 V 的莱顿突变，曾在怀孕后发生肺栓塞和静脉炎，为避孕植入 LNG-IUS，2 年后发生脑静脉血栓，未取出 LNG-IUS 而最终康复。该病例由临床医生上报。

例 9：患者 35 岁，无相关病史及用药史，使用 LNG-IUS（原因不详）4 年后发生血栓性卒中，最终未取出且病情康复。该病例由临床医生上报。

2.3 LNG-IUS 与不良事件关联性评估结果

为了进一步评定 LNG-IUS 与颅内血栓之间的因果关联，根据 Bradford Hill 标准进行了评估。在关联强度方面，所有发生颅内血栓不良事件的病例均使用了 LNG-IUS。在一致性方面，9 例详细报告来源于 5 个不同的国家，患有不同的适应

证^[20]。特异性方面，多个病例除使用 LNG-IUS 外，没有合并其他颅内血栓的危险因素。时序性方面，所有病例均为长期低水平使用药物。合理性与可重复性方面，多篇文献证明了孕激素与颅内血栓的关联以及 LNG-IUS 引起血栓的案例，并且猜测可能与孕激素松弛血管平滑肌有关^[10, 21-22]。在生物梯度方面，由于 LNG-IUS 每日的释放量为定量，因此其使用时间可以代替使用量，病例中记录的诱导时间均超过 1 周，且多个病例有多年使用的经历，因此长期使用可能与颅内血栓相关。这些证据相较于其他孕激素及其他用药方式，具有可类比性。综合上述评估结果，支持 LNG-IUS 与患者颅内血栓的因果关系。

3 讨论

3.1 LNG-IUS 与颅内血栓的相关性

相比于口服避孕药，LNG-IUS 有方便、持久的优点，且血液中激素水平明显低于口服避孕药，能够用于治疗月经过多等疾病，因此有着较好的应用前景^[7]。LNG-IUS 的 ADR 主要包括子宫异常出血、月经过少、血尿、痤疮、皮疹等，文献报道提示应及时检测 ADR 发生^[16-17]，且对于合并高血压、深静脉血栓及肺栓塞、糖尿病等疾病的人群具有一定风险，使用时需慎重^[18]。

虽然流行病学研究表明，口服孕激素发生静脉血栓栓塞的风险略有增加。对于使用 LNG-IUS 的患者，左炔诺孕酮的全身浓度明显低于口服，对凝血活性没有太大影响，因此不太可能导致血栓事件的发生^[1]。但本组资料显示，LNG-IUS 与颅内血栓的发生有一定关联性。LNG-IUS 与不良事件关联性评估采用 Bradford Hill 标准，该标准于 1965 年提出，常用于因果论证，有较大的可信性^[19]。

本组资料中，9 个方面均被认为与 LNG-IUS 的使用相关，说明颅内血栓可能是 LNG-IUS 以往未受到关注的不良事件。虽然其中详细报告数目较少，可能说明其导致颅内血栓的风险较小，但鉴于整个施用人群数量较大，任何潜在风险都可能代表着一定数量的不良事件，因此值得关注^[23]。

病例中记录的诱导时间最长可达到 10 年，这也为不良事件的防范增添了困难。而由于颅内血栓相关不良事件通常较为严重，因此应对 LNG-IUS 引起的颅内血栓不良事件给予更多关注。

3.2 LNG-IUS致颅内血栓的危险因素

已有研究证明,肥胖、凝血功能异常、使用避孕药、静脉狭窄、肿瘤、血友病、感染等多种因素可能会进一步提高颅内血栓发生的风险^[24]。而由于 VigiBase 的数据有限,病例仅含有部分危险因素,无法确定在含有其他危险因素的患者中使用 LNG-IUS 的结果。

肥胖可能提高脑静脉血栓形成的风险,这可能与凝血因子水平变化相关^[25]。在详细病例中,例 2、例 6 患者存在超重或肥胖。

另外,凝血功能和血管异常本身就是颅内血栓的风险因素。例 4 患者被诊断有活化 C 蛋白抵抗,例 8 患者有凝血因子 V 的莱顿突变。除 VigiBase 数据库,已有多个其他病例报告了凝血因子 V 莱顿突变和活化 C 蛋白抵抗相关的脑部动静脉血栓形成。这些异常也被认为是年轻人血栓栓塞性疾病和脑卒中的重要病因,使用避孕药可能进一步增加此类患者的风险^[26-27]。而 LNG-IUS 的使用有可能会进一步提高发生颅内血栓的风险。

此外,联合激素避孕药也被证明可能增加静脉血栓栓塞风险,尤其是对于首次使用联合激素避孕的患者,其第一年发生静脉血栓的概率格外高。停药后重新使用联合激素避孕也会暂时性增加栓塞风险。同时,雌孕激素导致脑静脉血栓的风险会随着年龄和雌激素含量的增加而增加^[28]。另外,避孕药的种类也会影响静脉血栓风险。相比于地孕酮、孕二烯等第三代或第四代避孕药,以炔雌醇和左炔诺孕酮为代表的第二代避孕药的静脉栓塞风险更低^[29]。虽然 VigiBase 数据库中尚无直接使用 LNG-IUS 联合其他种类避孕药致不良事件的记录,但有 4 例口服左炔诺孕酮联合炔雌醇而发生颅内血栓的不良事件。因此,医师给予特殊人群使用 LNG-IUS 时,应该多了解患者的生活习惯和相关病史,减少非必要的雌孕激素的合并用药,以降低 LNG-IUS 引起颅内血栓的可能性。

3.3 小结

由于 VigiBase 是基于各个国家自发性上报病例,因此病例的数据完整性无法得到保证,且在临床中可能有其他相关的适应证或者相关病史没有被收集。此外,由于颅内血栓是 LNG-IUS 以往未被注意的 ADR,虽然危险性较大,但临床医师较少将两者联系起来,可能给 LNG-IUS 不良事件的收集造成困难。

综上所述,虽然 LNG-IUS 系统已被 WHO 认为是一种安全可靠的避孕方式,同时对于女性月经过多也有很好的疗效^[1],但本研究发现,LNG-IUS 存在引起颅内血栓的风险。

参考文献

- 1 WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use[R]. 5th eds, 2015.
- 2 吴璇. 左炔诺孕酮宫内节育器对子宫内膜息肉宫腔镜术后患者的影响[J]. 世界复合医学, 2021, 7(7): 34-36. [Wu X. The effect of levonorgestrel intrauterine device on patients with endometrial polyps after hysteroscopy[J]. World Journal of Complex Medicine, 2021, 7(7): 34-36.] DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2021.07.07.10.
- 3 Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Caetano C, et al. More than just contraception: the impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on public health over 30 years[J]. BMJ Sex Reprod Health, 2021, 47(3): 228-230. DOI: 10.1136/bmj.srh-2020-200962.
- 4 Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women[J]. Contraception, 2007, 75(6 Suppl): S12-S15. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.01.018.
- 5 郎景和,冷金花,邓姗,等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2019, (12): 815-825. [Lang JH, Leng JH, Deng S, et al. Chinese expert consensus on the clinical application of levonorgestrel intrauterine sustained release system[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019, (12): 815-825.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.12.005.
- 6 Tolaymat LL, Kaunitz AM. Long-acting contraceptives in adolescents[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007, 19(5): 453-460. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282ef1cd2.
- 7 Braga GC, Brito MB, Ferriani RA, et al. Oral anticoagulant therapy does not modify the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and/or a history of thrombosis[J]. Contraception, 2014, 89(1): 48-53. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.06.012.
- 8 祁有花. 左炔诺孕酮宫内缓释系统应用在子宫肌瘤中的价值研究[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(16): 61, 63. [Qi YH. Study on the value of levonorgestrel releasing intrauterine system in uterine leiomyoma[J]. Medical Diet

- and Health, 2020, 18 (16): 61, 63.] http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_yxsljyjk202016045.
- 9 李霞, 张荣善, 刘丽萍. 左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床应用[J]. 中国卫生标准管理, 2014, 5(24): 86–87. [Li X, Zhang RS, Liu LP. Left acetylene connaught progesterone palace the clinical application of slow release system[J]. China Health Standard Management, 2014, 5(24): 86–87.] DOI: 10.3969/J.ISSN.1674–9316.2014.24.052.
 - 10 陈韶慧, 彭超, 周应芳. 应用左炔诺孕酮宫内缓释系统反复下肢浅静脉血栓一例及文献复习[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11): 865–867. [Chen SH, Peng C, Zhou YF. A case of repeated lower limb superficial vein thrombosis with levonorgestrel intrauterine release system and literature review[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 51 (11): 865–867.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529–567x.2016.11.012.
 - 11 Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review[J]. Contraception, 2016, 94(6): 678–700. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.014.
 - 12 Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, et al. The utility of the World Health Organization–The Uppsala Monitoring Centre (WHO–UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2008, 26(2–3): 77–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19054924/>.
 - 13 Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, et al. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14375. DOI: 10.1038/s41598–021–93763–y.
 - 14 Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. VigiGrade: a tool to identify well–documented individual case reports and highlight systematic data quality issues[J]. Drug Saf, 2014, 37(1): 65–77. DOI: 10.1007/s40264–013–0131–x.
 - 15 Perrio M, Voss S, Shakir SA. Application of the bradford hill criteria to assess the causality of cisapride–induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance[J]. Drug Saf, 2007, 30(4): 333–346. DOI: 10.2165/00002018–200730040–00006.
 - 16 孙运艳. 左炔诺孕酮宫内缓释系统不良反应分析[J]. 中外女性健康研究, 2019, (17): 132, 134. [Sun YY. Analysis of adverse reactions of levonorgestrel releasing intrauterine system [J]. Women's Health Research, 2019, (17): 132, 134.] DOI: CNKI:SUN:ZWVJ.0.2019–17–087.
 - 17 张敏, 孙志明, 许豪勤, 等. 156例左炔诺孕酮宫内节育系统药品不良反应/医疗器械不良事件分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 295–297. [Zhang M, Sun ZM, Xu HQ, et al. Analysis of 156 cases of adverse drug reactions/medical device events induced by levonorgestrel–releasing intrauterine system[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2016, 13(5): 295–297.] DOI: CNKI:SUN:YWJJ.0.2016–05–012.
 - 18 易婷艳, 罗雪梅, 李建霞. 左炔诺孕酮宫内节育系统避孕在不同疾病患者中应用的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(13): 173–174. [Yi TY, Luo XM, Li JX. Research progress in the application of levonorgestrel intrauterine contraceptive system in patients with different diseases [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2020, 13(13): 173–174.] DOI: 10.15887/j.cnki.13–1389/r.2020.13.099.
 - 19 Colebunders R, Njamshi AK, Menon S, et al. Onchocerca volvulus and epilepsy: a comprehensive review using the Bradford Hill criteria for causation[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2021, 15(1): e0008965. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008965.
 - 20 Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, et al. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology[J]. Emerg Themes Epidemiol, 2015, 12: 14. DOI: 10.1186/s12982–015–0037–4.
 - 21 Jick SS, Jick H. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel–containing oral contraceptives, norgestimate–containing oral contraceptives, desogestrel–containing oral contraceptives and the contraceptive patch[J]. Contraception, 2006, 74(4): 290–292. DOI: 10.1016/j.contraception.2006.05.071.
 - 22 Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five–year national case–control study[J]. Contraception, 2002, 65(3): 197–205. DOI: 10.1016/s0010–7824(01)00306–7.
 - 23 Tepper NK, Dragoman MV, Gaffield ME, et al. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review[J]. Contraception, 2017, 95(2): 130–139. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.10.005.

- 24 Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(10): 1918–1931. DOI: 10.1111/jth.14210.
- 25 Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, et al. Risk of cerebral venous thrombosis in obese women[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 579–584. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0001.
- 26 Brey RL, Coull BM. Cerebral venous thrombosis. Role of activated protein C resistance and factor V gene mutation[J]. *Stroke*, 1996, 27(10): 1719–1720. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1719.
- 27 James RH, O'Dell MW. Resistance to activated protein C as an etiology for stroke in a young adult: a case report[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80(3): 343–345. DOI: 10.1016/s0003-9993(99)90149-1.
- 28 Bousser MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(Suppl 1): S19–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.264.
- 29 van Vlijmen EF, Mäkelburg AB, Knol HM, et al. Clinical profile and recurrence rate in women with venous thromboembolism during combined hormonal contraceptive use: a prospective cohort study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(4): 636–638. DOI: 10.1111/bjh.13534.

收稿日期: 2022 年 07 月 28 日 修回日期: 2022 年 09 月 29 日
本文编辑: 冼静怡 周璐敏