

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.016

子宫内膜异位症的激素治疗对卵巢纤维化和卵巢储备的影响*

肖莉莎¹ 姚青青^{1△} 段世军² 周妮³ 郭琳⁴ 张蓓蕾⁴

(1 西安国际医学中心医院妇科 陕西 西安 710000; 2 空军军医大学第二附属医院影像科 陕西 西安 710038;

3 西安交通大学第二附属医院妇科 陕西 西安 710004; 4 空军军医大学第二附属医院妇科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨子宫内膜异位症的激素治疗对卵巢纤维化和卵巢储备的影响。**方法:**选取2019年9月-2021年8月西安国际医学中心医院收治的86例子宫内膜异位症患者,将其随机分为四组(A、B1、B2、C),A组未接受任何激素治疗,B1组和B2组接受炔诺酮孕激素治疗,C组接受促性腺激素释放激素(GnRH)治疗。比较四组24个月复发率、复发期间肿瘤直径大小、抗苗勒激素(AMH)和促卵泡激素(FSH)水平以及血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达。**结果:**与治疗前相比,A组斑点样出血以及痛经情况未发生变化($P>0.05$),B1、B2和C组斑点样出血升高,痛经情况降低($P<0.05$);治疗后,B1、B2和C组较A组斑点样出血升高、痛经情况降低,C组较B1、B2组升高($P<0.05$)。与治疗期间对比,四组子宫内膜异位症复发率均发生变化($P<0.05$)。在治疗期间,与A组相比,B1组、B2组和C组子宫内膜异位症复发率降低,且B1组、B2组较C组降低;在随访期间,B1组、B2组复发率低于C组($P<0.05$)。与治疗期间相比,A组随访期间子宫内膜瘤直径比较无差异($P>0.05$),B1、B2和C组增大($P<0.05$)。B1、B2和C组较A组子宫内膜瘤直径减小($P<0.05$),而C组较B1、B2组增大($P<0.05$)。与治疗前相比,四组治疗后血清FSH水平升高,血清AMH水平降低($P<0.05$);治疗后,B1、B2和C组较A组血清FSH水平降低,AMH水平升高($P<0.05$)。各组治疗后较治疗前TGF- β 1和 α -SMA的蛋白表达降低($P<0.05$);治疗后B1、B2和C组较A组TGF- β 1和 α -SMA蛋白表达水平降低($P<0.05$)。**结论:**与GnRH相比,孕激素可能是子宫内膜异位症术后卵巢储备和纤维治疗的更好选择。

关键词:子宫内膜异位症;卵巢纤维化;卵巢储备;激素治疗

中图分类号:R711.71;R711.72 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)09-1681-06

The Effect of Hormone Therapy for Endometriosis on Ovarian Fibrosis and Ovarian Reserve*

XIAO Li-sha¹, YAO Qing-qing^{1△}, DUAN Shi-jun², ZHOU Ni³, GUO Lin⁴, ZHANG Bei-lei⁴

(1 Gynaecology Department, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Imaging Department, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

3 Gynaecology Department, The Second Affiliated Hospital Of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China;

4 Gynaecology Department, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of hormone therapy for endometriosis on ovarian fibrosis and ovarian reserve.

Methods: A total of 86 patients with endometriosis admitted to the Xi'an International Medical Center Hospital from September 2019 - August 2021 were selected and randomly divided into four groups (A, B1, B2 and C). Group A did not receive any hormone therapy, group B1 and B2 received norethynyl progesterone therapy, and group C received GnRH therapy. The recurrence rate at 24 months, tumor diameter during recurrence, FSH and AMH levels, and serum TGF- β 1 and α -SMA protein expressions were compared among the four groups. **Results:** Compared with before treatment, there was no change in spotty bleeding and dyspennorrhea in group A ($P>0.05$), spot bleeding increased and dyspennorrhea decreased in groups B1, B2 and C ($P<0.05$); After treatment, spotty bleeding and dyspennorrhea were increased and decreased in groups B1, B2 and C compared with group A, and increased in group C compared with group B1 and B2 ($P<0.05$). The relapse was recorded after 12 months of treatment and 12 months of follow-up. Endometriosis recurrence rates changed in all four groups compared with the treatment period ($P<0.05$). During treatment, the recurrence rate of endometriosis in groups B1, B2 and C was lower than that in group A, and B1 and B2 groups were lower than that in group C. During follow-up, the recurrence rate of group B1 and B2 was lower than that of group C ($P<0.05$). Compared with treatment, there was no difference in endometrial tumor diameter during follow-up in group A ($P>0.05$), increased in groups B1, B2 and C ($P<0.05$). The diameter of endometrioma in groups B1, B2 and C was smaller than that in group A ($P<0.05$), and increased in group C compared with groups B1 and B2 ($P<0.05$). Compared with before treatment, serum FSH levels were increased and serum AMH levels were decreased in four groups after treatment ($P<0.05$); After

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81260387/H1621)

作者简介:肖莉莎(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:子宫内膜异位, E-mail: xiaolisha198703@163.com

△ 通讯作者:姚青青(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:子宫内膜异位, E-mail: xiaolisha198703@163.com

(收稿日期:2021-09-06 接受日期:2021-09-30)

treatment, serum FSH levels in groups B1, B2 and C were lower than those in group A, and serum AMH levels were higher ($P<0.05$). The protein expressions of TGF- β 1 and α -SMA decreased after treatment compared with before treatment ($P<0.05$); After treatment, TGF- β 1 and α -SMA protein expressions in groups B1, B2 and C were lower than those in group A ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with GnRH, progesterone may be the uterus A better choice for ovarian reserve and fiber therapy after endometriosis.

Key words: Endometriosis; Ovarian fibrosis; Ovarian reserve; Hormone therapy

Chinese Library Classification(CLC): R711.71; R711.72 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)09-1681-06

前言

子宫内膜异位症的特点是子宫内膜腺体和基质在子宫外部位着床和生长,该疾病是育龄妇女盆腔疼痛和不孕症的常见原因^[1]。子宫内膜异位症周围的过度纤维化会导致疤痕、疼痛和组织功能受损^[2]。此外,可能涉及卵巢皮质,因此严重纤维化会降低卵泡储备。子宫内膜异位症的诊断较晚,子宫内膜异位症的慢性病程及其在各种治疗后复发率高的特征进一步表明深入研究其发病机制余改进治疗方法的相关性^[3]。当前治疗子宫内膜异位症的主要问题是长期预防复发的有效性不够高,其主要机制是破坏了女性体内激素和免疫平衡的比例^[4,5]。子宫内膜异位症是在女性体内免疫、分子遗传和激素关系受损的背景下形成和发展的^[6,7]。现代治疗子宫内膜异位症的方法是结合病理学上合理且保守治疗吗,旨在抑制子宫内膜异位的雌激素刺激、炎症介质。免疫治疗与手术治疗方法,即通过腹腔镜方法切除卵巢子宫内膜和手术后康复治疗^[8]。激素疗法是一种广泛使用的方法,用于在术前和术后治疗不同类型的子宫内膜异位症^[9]。孕激素和促性腺激素释放激素(Gonadotropin releasing hormone, GnRH)是激素治疗中的两种常用激素,已有研究推荐使用^[10]。然而,这两种激素治疗结果的比较仍未见报道。本文探讨了子宫内膜异位症的激素治疗对卵巢纤维化和卵巢储备的影响。

1 实验方法

1.1 一般资料

选取2019年9月-2021年8月西安国际医学中心医院收治的86例子宫内膜异位症患者,患者年龄21~40岁,平均年龄为 28.5 ± 5.1 岁。病程6~72个月,平均 21.3 ± 8.35 月。子宫内膜R-AFS分期:I期22例,II期25例,III期20例,IV期19例。根据研究方案将所有患者随机分为四组(A、B1、B2、C),A组未接受任何激素治疗,B1组和B2组接受炔诺酮孕激素治疗,C组接受GnRH治疗。所有患者均自愿接受本临床研究,并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

纳入标准: 年满18周岁适龄妇女;患者符合子宫内膜异位症的诊断标准,均经腹腔镜或三维超声检查确诊;无全身性疾病;无腹部手术史。

排除标准: 非子宫内膜异位性卵巢囊肿;手术时骨盆解剖结构严重扭曲;妊娠期或哺乳期患者;有药物过敏或禁忌症并伴有心肺、肝肾功能障碍或内分泌疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗 所有患者均经阴道超声诊断,并测量囊肿直径、确定双侧或单侧囊肿。使用美国生殖医学学会(ASRM)方

法确定卵巢子宫内膜异位症分期。所有患者均观察到子宫内膜异位症(I-IV期)。确诊后,所有患者均采用"剥离技术"进行子宫内膜异位症的腹腔镜切除。所有手术均由我科至少两名资深妇科腹腔镜医师完成。全身麻醉后,腹腔镜(10 mm)经脐部引入,三个辅助套管针(5 mm)用于引入辅助器械。移动卵巢,在粘连部位进行囊肿破裂,冲洗囊肿的内容物后,将囊壁从粘连部位剥离。

1.2.2 分组和处理 四组(A、B1、B2和C)患者分别进行治疗。A组患者术后未接受激素治疗;B1组患者接受炔诺酮(孕激素)治疗,剂量为1.2 mg/天;B2组患者接受炔诺酮(孕激素)治疗,剂量为5.0 mg/天;C组患者每2周接受2.0 mg剂量的GnRH治疗(该剂量的GnRH已在我院长期广泛使用,并普遍被证明是安全有效的)。所有患者均接受治疗12个月。观察复发时同时测量囊肿的直径。治疗结束后,所有患者均随访12个月。

1.2.3 指标检查 所有患者均行经阴道超声检查,在月经周期的第2-3天和治疗后第一次月经的第2-3天动态监测女性身体状况,检测血清激素水平:抗苗勒激素(Anti-Müllerian hormone, AMH)、促卵泡激素水平(Follicle stimulating hormone, FSH),12个月后进行盆腔器官超声检查和阴道检查。根据随访记录统计复发状况。

1.2.4 蛋白印迹分析 在入院时和最后一次随访收集患者血液样本,置于冷冻-80℃环境下用于蛋白印迹分析。按照总蛋白提取试剂盒(赛默飞世尔科技)的说明,提取血清蛋白后,每次10 min收集上清液并根据Quant-iT™ Protein Assaykit冻干并重悬,使用15% SDS-PAGE分离蛋白提取物并转移PVDF膜。单克隆一抗(1:1000)进行免疫印迹;每一个在室温下分别在TBST 1x和5%的牛奶中摇动孵育1 h。将山羊抗小鼠IgG-HRP(abcam-ab205719)(1:5000)在室温下在TBST 1x抗中孵育2 h。在室温下在TBST 1x和5%牛奶中摇动膜剥离1 h后,多克隆GAPDH(Sigma-Aldrich)一抗(1:1000)加载条件。山羊抗兔IgG-HRP(Santa Cruz #sc-2004)二抗(1:10,000)在室温下在TBST 1x中确定孵育2 h。通过增强的化学发光(ECL)使条带可见。

1.3 统计分析

所有统计分析均使用SPSS19.0进行。正态分布数据由($\bar{x}\pm s$),两组比较采用t检验。多组间比较采用方差分析(ANOVA)。通过非参数Mann-Whitney U检验分析非正态分布数据。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料统计

A、B1、B2、C各组患者临床资料和R-AFS分期占比统计无差异($P>0.05$), (表1)。

表 1 一般资料统计($\bar{x} \pm s$)
Table 1 General data statistics ($\bar{x} \pm s$)

| Indexs | GroupA(n=20) | GroupB1(n=22) | GroupB2(n=22) | GroupC(n=22) | t/ χ^2 | P |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------|
| Average age (years) | 29.47± 5.62 | 28.76± 4.29 | 30.15± 5.37 | 29.86± 5.44 | 6.482 | 0.246 |
| BMI(kg/m ²) | 20.36± 1.42 | 19.85± 1.37 | 20.23± 1.22 | 20.68± 1.33 | 8.194 | 0.192 |
| Course of disease (months) | 21.36± 4.28 | 21.56± 5.49 | 19.87± 5.22 | 20.55± 4.65 | 11.305 | 0.637 |
| Mean cyst diameter(cm) | 4.31± 0.53 | 4.35± 0.48 | 4.30± 0.51 | 4.34± 0.64 | 9.462 | 0.114 |
| Bilateral cyst | 7(35.00%) | 6(27.27%) | 5(22.72%) | 6(27.27%) | 12.306 | 0.639 |
| R-AFS(%) | | | | | | |
| I | 5(25.00%) | 4(18.18%) | 6(27.27%) | 7(31.81%) | 8.335 | 0.356 |
| II | 7(35.00%) | 6(27.27%) | 6(27.27%) | 6(27.27%) | 11.148 | 0.251 |
| III | 5(25.00%) | 6(27.27%) | 4(18.18%) | 5(22.72%) | 9.621 | 0.374 |
| IV | 4(20.00%) | 4(18.18%) | 6(27.27%) | 5(22.72%) | 10.773 | 0.189 |

2.2 治疗期间斑点样出血和痛经情况比较

与治疗前相比,A 组斑点样出血以及痛经情况未发生变化($P>0.05$),B1、B2 和 C 组斑点样出血升高,痛经情况降低($P<0$ 。

05);治疗后,B1、B2 和 C 组较 A 组斑点样出血升高、痛经情况降低,C 组较 B1、B2 组升高($P<0.05$),(表 2)。

表 2 治疗期间斑点样出血和痛经情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of spot bleeding and dysmenorrhea during treatment ($\bar{x} \pm s$)

| Groups | Spot bleeding (%) | | Dysmenorrhea (%) | | t | P |
|----------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------|-------|
| | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | | |
| Group A | 0(0%) | 0(0%) | 14(70.00%) | 12(60.00%) | 7.201 | 0.236 |
| Group B1 | 0(0%) | 3(13.63%) | 17(77.27%) | 4(18.18%) | 9.514 | 0.015 |
| Group B2 | 0(0%) | 4(18.18%) | 16(72.72%) | 3(13.63%) | 10.396 | 0.024 |
| Group C | 0(0%) | 8(36.36%) | 17(77.27%) | 7(31.81%) | 6.144 | 0.011 |
| F | 8.049 | | 11.694 | | 10.526 | 9.335 |
| P | 0.137 | | 0.015 | | 0.263 | 0.008 |

2.3 治疗及随访期间累积复发率比较

进行 12 个月治疗与 12 个月随访,记录复发情况。与治疗期间对比,四组子宫内膜异位症复发率均发生变化($P<0.05$)。

在治疗期间,与 A 组相比,B1 组、B2 组和 C 组子宫内膜异位症复发率降低,且 B1 组、B2 组较 C 组降低;在随访期间,B1 组、B2 组复发率低于 C 组($P<0.05$),(表 3)。

表 3 患者随访期间累积复发率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cumulative recurrence rate during follow-up of patients ($\bar{x} \pm s$)

| Groups | 12-month treatment (%) | 12-month follow-up (%) | t | P |
|----------|------------------------|------------------------|--------|-------|
| Group A | 8(40.00%) | 2(10.00%) | 10.589 | 0.016 |
| Group B1 | 2(9.00%) | 4(18.18%) | 8.125 | 0.028 |
| Group B2 | 2(9.00%) | 4(18.18%) | 9.443 | 0.033 |
| Group C | 4(18.18%) | 7(31.81%) | 11.572 | 0.014 |
| F | 8.339 | 12.406 | | |
| P | 0.016 | 0.027 | | |

2.4 复发后子宫内膜瘤直径对比

与治疗期间相比,A 组随访期间子宫内膜瘤直径比较无差异($P>0.05$),B1、B2 和 C 组增大($P<0.05$)。B1、B2 和 C 组较 A

组子宫内膜瘤直径减小($P<0.05$),而 C 组较 B1、B2 组增大($P<0.05$),(表 4)。

表 4 复发后子宫内膜瘤直径对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the diameter of endometrial tumor after recurrence ($\bar{x} \pm s$)

| Groups | 12-month treatment (%) | 12-month follow-up (%) | t | P |
|----------|------------------------|------------------------|--------|-------|
| Group A | 4.13± 0.38 | 4.06± 0.24 | 8.526 | 0.337 |
| Group B1 | 1.36± 0.16 | 2.67± 0.20 | 6.339 | 0.016 |
| Group B2 | 1.52± 0.18 | 2.88± 0.21 | 10.253 | 0.011 |
| Group C | 2.49± 0.19 | 3.65± 0.23 | 11.754 | 0.018 |
| F | 9.035 | 7.649 | | |
| P | 0.014 | 0.021 | | |

2.5 治疗前后的卵巢储备能力分析

与治疗前相比, 四组治疗后血清 FSH 水平升高, 血清

AMH 水平降低($P < 0.05$); 治疗后, B1、B2 和 C 组较 A 组血清

FSH 水平降低, AMH 水平升高($P < 0.05$), (表 5)。

表 5 治疗前后的卵巢储备能力分析($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Analysis of ovarian reserve before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| Groups | FSH(U/L) | | AMH(ng/mL) | | t | P |
|----------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------|-------|
| | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | | |
| Group A | 3.53± 0.04 | 4.45± 0.07 | 1.43± 0.05 | 1.08± 0.03 | 11.219 | 0.025 |
| Group B1 | 3.66± 0.05 | 4.01± 0.05 | 1.44± 0.06 | 1.28± 0.03 | 9.637 | 0.013 |
| Group B2 | 3.51± 0.06 | 3.96± 0.05 | 1.44± 0.07 | 1.31± 0.04 | 10.336 | 0.006 |
| Group C | 3.64± 0.05 | 4.16± 0.06 | 1.46± 0.06 | 1.29± 0.02 | 11.368 | 0.015 |
| F | 7.305 | | 9.217 | | 10.553 | 9.638 |
| P | 0.632 | | 0.011 | | 0.154 | 0.023 |

2.6 治疗前后的卵巢纤维化分析

各组治疗后较治疗前转化生长因子-β1 (Transforming growth factor-β1, TGF-β1) 和平滑肌肌动蛋白 (α-smooth mus-

cleactin, α-SMA) 的蛋白表达降低($P < 0.05$); 治疗后 B1、B2 和

C 组较 A 组 TGF-β1 和 α-SMA 蛋白表达水平降低($P < 0.05$), (表 6)。

表 6 治疗前后的卵巢纤维化分析($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Analysis of ovarian fibrosis before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| Groups | TGF-β1 | | α-SMA | | t | P |
|----------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------|--------|
| | Before treatment | After treatment | Before treatment | After treatment | | |
| Group A | 2.05± 0.20 | 1.57± 0.12 | 2.01± 0.20 | 1.64± 0.13 | 9.403 | 0.026 |
| Group B1 | 1.93± 0.16 | 1.02± 0.04 | 1.98± 0.18 | 1.13± 0.09 | 12.336 | 0.012 |
| Group B2 | 1.99± 0.20 | 1.05± 0.06 | 1.99± 0.18 | 1.08± 0.07 | 11.407 | 0.005 |
| Group C | 1.96± 0.17 | 1.16± 0.08 | 1.97± 0.17 | 1.18± 0.10 | 11.231 | 0.012 |
| F | 11.022 | | 9.385 | | 12.466 | 10.527 |
| P | 0.537 | | 0.026 | | 0.346 | 0.028 |

3 讨论

子宫内膜异位症是一种与生育力低下和盆腔疼痛相关的慢性疾病。据估计, 该疾病影响全球超过 10% 的绝经前妇女^[11,12]。子宫内膜异位症还会引起月经过多, 给患者的健康带来负面影响, 且斑点发生率是激素疗法的常见发现^[13]。本文中, 与 A 组相比, 其余三组斑点样出血和痛经情况降低。此外, 与 C 组相比,

B1 组、B2 组两组斑点样出血和痛经情况降低。这些数据表明, 与 GnRH 相比, 孕激素的术后治疗可改善腹腔镜手术后子宫内膜异位症患者的月经出血情况。这一结果与 Rajput R^[14] 以及 Grandi G^[15] 的研究相似, 即孕激素可调节子宫出血, 缓解痛经。进一步分析原因可知: 孕激素治疗可弱雌激素以及抗刺激素作用, 因此在分泌期时, 使腺体萎缩, 减少出血量以及缩短出血时间, 进而减少斑点样出血以及降低痛经情况^[16]。

子宫内膜异位症的治疗通常受到高复发率的挑战,其复发率约为 40%,孕激素和 GnRH 均已被证明可有效预防子宫内膜异位症的复发^[17,18]。本研究表明,与治疗期间对比,四组子宫内膜异位症复发率均发生变化。在治疗期间,与 A 组相比,B1 组、B2 组和 C 组子宫内膜异位症复发率降低,且 B1 组、B2 组较 C 组降低;在随访期间,B1 组、B2 组复发率低于 C 组。在这项研究中,治疗后进行了 12 个月的随访。此外与治疗期间相比,A 组随访期间子宫内膜瘤直径比较无差异,B1、B2 和 C 组增大。B1、B2 和 C 组较 A 组子宫内膜瘤直径减小,而 C 组较 B1、B2 组增大。表明孕激素在预防子宫内膜异位症复发、降低复发情况下的疾病严重程度方面以及在减少子宫内膜瘤直径方面,比 GnRH 更有效,且激素的长期作用优于 GnRH。这一结果与 Murji A 等人^[19]以及 Somigliana E^[20]报道相一致,即孕激素降低子宫内膜异位症的复发及子宫内膜瘤直径。进一步分析其原因可知:孕激素治疗可直接于异位内膜病灶发挥作用,通过阻止内膜雌激素受体合成而阻滞子宫内膜生长,促使异位内膜萎缩,降低子宫内膜异位症复发率以及子宫内膜瘤直径^[21,22]。

目前,显示卵巢储备功能的测试包括血清 AMH 水平、月经周期 2-3 天的窦卵泡数量计数、血清 FSH^[23,24]。本文对子宫内膜异位症患者的卵巢储备指标进行了分析,结果显示:治疗后 B1、B2 和 C 组较 A 组血清 FSH 水平降低,AMH 水平升高。这一结果与 Roberts JA 等人^[25]的结果一致,即 SH/AMH 比值是卵巢健康和卵泡状态的标志物,该比率反映了生殖和代谢系统之间复杂的相互作用。分析其原因不难发现,所有子宫内膜异位患者的卵巢储备功能下降,与 A 组相比,接受激素和 GnRH 治疗后有助于减少手术治疗后的卵巢储备损伤,有助于下丘脑-垂体-卵巢系统激素功能正常化。一般来说,子宫内膜异位症纤维化的生物学过程类似于其他纤维化疾病,包括肌成纤维细胞、TGF- β 的产生、上皮向间质细胞的转变和胶原沉积^[26-28];为检测激素治疗对卵巢纤维化的影响,在治疗前后分别对各组患者进行 TGF- β 1 和 α -SMA 蛋白分析,各组治疗后较治疗前 TGF- β 1 和 α -SMA 的蛋白表达降低,伴随子宫内膜异位的治疗,其卵巢的纤维化程度降低。治疗后 B1、B2 和 C 组较 A 组 TGF- β 1 和 α -SMA 蛋白表达水平降低,表明激素治疗可有效抑制卵巢纤维化。这一结果与 Cui L 团队^[29]的结果一致,即卵巢囊肿中 TGF- β 1 水平升高以及 α -SMA 的存在。进一步分析可知:卵巢的生命过程各种动态变更均要求细胞外基质(ECM)的不断重建。ECM 的维稳主要依靠基质金属蛋白酶(MMPs)以及其组织抑制因子(TIMPs)的不断调控。已证实 TGF- β 与 EMC 的聚集息息相关,TGF- β 通过调节 MMPs 的表达与活化,上调 TIMPs 等因子的表达,从而阻滞 EMC 的降解,维持正常的卵巢功能。 α -SMA 是卵巢纤维化的有效标志物,主要位于扩大的汇管区以及纤维间隔等纤维化发生的前沿部位,孕激素和 GnRH 通过调节 TGF- β 以及 α -SMA 的表达进而作用于卵巢纤维化^[30,31]。

综上,孕激素和 GnRH 显著改善月经出血情况,降低了累积复发率和卵巢纤维化,改善卵巢储备功能,此外,孕激素在预防治疗后复发和减轻疾病严重程度方面的长期作用也强于 GnRH 治疗。因此,与 GnRH 相比,孕激素可能是子宫内膜异位术后卵巢储备和纤维治疗的更好选择。

参考文献(References)

- [1] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1244-1256
- [2] Shebley M, Polepally AR, Nader A, et al. Clinical Pharmacology of Elagolix: An Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist for Endometriosis [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(1): 297-309
- [3] Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2020, 33(2): 112-119
- [4] Ozaki R, Kumakiri J, Jinushi M, et al. Comparison of effect of preoperative dienogest and gonadotropin-releasing hormone agonist administration on laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(10): 969-976
- [5] Seo JW, Lee DY, Kim SE, et al. Comparison of long-term use of combined oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back therapy versus dienogest to prevent recurrence of ovarian endometrioma after surgery [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 236(14): 53-57
- [6] Lee HJ, Lee JS, Lee YS. Comparison of serum antimüllerian hormone levels after robotic-assisted vs. laparoscopic approach for ovarian cystectomy in endometrioma [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 249(21): 9-13
- [7] Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(4): 473-485
- [8] Romanski PA, Brady PC, Farland LV, et al. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(1): 1179-1184
- [9] Kim SJ, Choo CW, Kim SK, et al. The effects of letrozole on women with endometriosis undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(3): 257-260
- [10] Vercellini P, Viganò P, Barbara G, et al. Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(11): 193-199
- [11] 郑玉梅,彭超,陆叶,等. 深部浸润型子宫内膜异位症在盆腔子宫内膜异位症中的发生率及其临床病理特征分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(6): 384-389
- [12] Nikitina IM, Boiko VI, Smiiian SA, et al. Estimation to efficiency of the multifunction method of endometriosis ovaries treatment[J]. *Wiad Lek*, 2020, 73(3): 868-872
- [13] Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(1): 273-280
- [14] Rajput R, Dhuan J, Agarwal S, et al. Central venous sinus thrombosis in a young woman taking norethindrone acetate for dysfunctional uterine bleeding: case report and review of literature [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 30(8): 680-683
- [15] Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review [J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2019, 24(1): 61-70
- [16] Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 238(12): 120-124
- [17] Vercellini P, Viganò P, Barbara G, et al. Elagolix for endometriosis:

- all that glitters is not gold[J]. Hum Reprod, 2019, 34(2): 193-199
- [18] 王佩琦, 苗欣欣, 赵福杰. 子宫内膜异位症激素治疗新进展 [J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(3): 72-74+78
- [19] Murji A, Bibero ĝ lu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary [J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(5): 895-907
- [20] Somigliana E, Palomino MC, Castiglioni M, et al. The impact of endometrioma size on ovarian responsiveness [J]. Reprod Biomed Online, 2020, 41(2): 343-348
- [21] Won S, Cho YJ, Lee N, et al. Atypical endometriosis is related to a higher recurrence rate [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 254(2): 44-51
- [22] Karadağ C, Yoldemir T, Demircan Karadağ S, et al. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve [J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(4): 531-536
- [23] 周密, 丁旭, 宋晖, 等. 多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素与肥胖、胰岛素抵抗程度的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(10): 1916-1921
- [24] 向玉, 权祥菊, 杨惠林, 等. 定坤丹对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛素抵抗及妊娠情况的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(3): 578-581
- [25] Roberts JA, Carpenter RM, Blythe SN, et al. FSH/AMH Ratio and Adipocyte Size are Linked to Ovarian Dysfunction [J]. Endocr Res, 2020, 45(3): 174-189
- [26] Ding Y, Zhu Q, He Y, et al. Induction of autophagy by Beclin-1 in granulosa cells contributes to follicular progesterone elevation in ovarian endometriosis[J]. Transl Res, 2021, 227(2): 15-29
- [27] Younis JS, Shapso N, Fleming R, et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(1): 375-391
- [28] Vigano P, Candiani M, Monno A, et al. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature[J]. Hum Reprod, 2018, 33(3): 347-352
- [29] Cui L, Bao H, Liu Z, et al. hUMSCs regulate the differentiation of ovarian stromal cells via TGF-β1/Smad3 signaling pathway to inhibit ovarian fibrosis to repair ovarian function in POI rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 386
- [30] Wang F, Zhang ZF, He YR, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on transforming growth factor-β1 signal transduction pathways in the ovarian fibrosis of polycystic ovary syndrome rats[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(3): 600-608
- [31] Ding D, Wang X, Chen Y, et al. Evidence in Support for the Progressive Nature of Ovarian Endometriomas [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): 189

(上接第 1742 页)

- [23] 郑雷刚, 苏雪丽, 陈玉华. 斜圆刃针疗法治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(11): 74-75
- [24] Wang W, Kong M, Dou Y, et al. Selective Expression of a SNARE-Cleaving Protease in Peripheral Sensory Neurons Attenuates Pain-Related Gene Transcription and Neuropeptide Release [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8826
- [25] Kapritsou M, Papatthanassoglou ED, Bozas E, et al. Comparative Evaluation of Pain, Stress, Neuropeptide Y, ACTH, and Cortisol Levels Between a Conventional Postoperative Care Protocol and a Fast-Track Recovery Program in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery[J]. Biol Res Nurs, 2017, 19(2): 180-189
- [26] 王永刚, 王栓科, 时培晟, 等. 神经肽 Y 在突出腰椎间盘组织中的表达及意义[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(11): 663-666
- [27] 康晓乐, 鹿洪辉, 陈江, 等. 益肾活血舒筋方联合椎间孔镜治疗肾虚血瘀型腰椎间盘突出症的临床疗效及对 IL-1β、IL-6、PGE2、5-HT 的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16 (7): 1184-1188, 1200
- [28] Kato K, Sekiguchi M, Kikuchi S, et al. The effect of a 5-HT2A receptor antagonist on pain-related behavior, endogenous 5-hydroxytryptamine production, and the expression 5-HT2A receptors in dorsal root ganglia in a rat lumbar disc herniation model [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40(6): 357-362
- [29] 张立源, 俞杰, 宋雪, 等. 腰椎间盘突出症患者经皮椎间孔镜手术后血清疼痛介质及炎症因子的分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(11): 1288-1292
- [30] 单亚娟. 针灸联合推拿治疗腰椎间盘突出症疗效及对患者疼痛程度的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(6): 789-792
- [31] 张慧森, 刘健, 温石磊, 等. 舒经通督法针刺对血瘀型腰椎间盘突出症疼痛程度及血清疼痛递质的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(7): 1322-1324