

· 论 著 ·

卵巢子宫内位异位囊肿术后联合促性腺激素释放激素激动剂治疗的临床研究

王伟, 夏亲华, 顾俊杰, 时燕萍, 赵玉芹, 陈婕

南京中医药大学附属医院妇科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨卵巢子宫内位异位囊肿患者行保守手术后联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)治疗的临床疗效。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选取2014年12月至2018年12月在南京中医药大学附属医院妇科行卵巢子宫内位异位囊肿保守手术的患者206例,根据术后是否联合使用GnRH-a,分为观察组138例(术后联合GnRH-a使用6个月)和对照组68例(术后未使用药物治疗)。比较两组患者术后2年内不同时间的痛经、性交痛、慢性盆腔痛评分及复发情况。**结果** 随访2年中,观察组患者慢性盆腔痛、痛经评分优于对照组,且随时间变化差异有统计学意义($P<0.05$);性交痛组间效应和时间效应差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后第1年复发率低于对照组(3.62% vs 11.77%, $P<0.05$),术后第2年复发率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但2年累积复发率观察组低于对照组(13.24% vs 25.00%, $P<0.05$)。**结论** 在子宫内位异位症术后管理中,GnRH-a可以作为其术后疼痛管理和预防复发的药物选择。

关键词: 卵巢子宫内位异位囊肿; 子宫内位异位症; 促性腺激素释放激素激动剂; 慢性盆腔痛; 痛经; 性交痛

中图分类号: R711.71 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)12-1653-05

Clinical study of GnRH-a treatment after operation of ovarian endometrioma

WANG Wei, XIA Qin-hua, GU Jun-jie, SHI Yan-ping, ZHAO Yu-qin, CHEN Jie

Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: XIA Qin-hua, E-mail: fsyy00686@njucm.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of combined gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRH-a) therapy in patients with ovarian endometrioma after conservative surgery. **Methods** Using a retrospective cohort study analysis, 206 patients who underwent conservative surgery for ovarian endometriosis cysts at the Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from December 2014 to December 2018 were selected and divided into 138 cases in the observation group(postoperative combined GnRH-a use for 6 months) and 68 cases in the control group(postoperative with no drug). Recurrence between two groups and the scores of dysmenorrhea, pain during intercourse(PDI), and chronic pelvic pain were compared between two groups at different times in 2 years after surgery. **Results** In the 2 years follow-up, the observation group was superior with statistical significance in the comparison of chronic pelvic pain and dysmenorrhea scores between the two groups and time points($P<0.05$). There was no significant difference in intergroup effect and time effect of sexual intercourse pain ($P>0.05$). The recurrence rate of patients in the observation group was lower than that of the control group in the first year after surgery(3.62% vs 11.77%, $P<0.05$), while no significant difference in recurrence rate of two groups was found in the second year after surgery ($P>0.05$), but the 2-year cumulative recurrence rate in the observation group was lower than that in the control group (13.24% vs 25.00%, $P<0.05$). **Conclusion** GnRH-a can be a choice for postoperative pain management and recurrence prevention in endometriosis.

Keywords: Ovarian endometrioma; Endometriosis; Gonadotropin-releasing hormone agonist; Chronic pelvic pain;

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.004

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81904236); 第三批江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目(苏中连科教[2019]10号); 江苏省第六期“333高层次人才培养工程”项目(2022-3-25-065)

通信作者: 夏亲华, E-mail: fsyy00686@njucm.edu.cn

出版日期: 2022-12-20

Dysmenorrhea; Sexual intercourse pain

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81904236); Third Batch of Famous TCM Experts Inheritance Studio Construction Project in Jiangsu Province (Jiangsu TCM Science and Education [2019] No.9); The Sixth Phase of Jiangsu Province "333 High-Level Talent Training Project" (2022-3-25-065)

子宫内膜异位症(endometriosis,以下简称内异症)是指子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体外的部位。该病病变广泛、形态多样,极具侵袭性和复发性^[1],常引起严重痛经、慢性盆腔疼痛、长期不孕、复杂的盆腔粘连和包块形成,有浸润、转移及复发等恶性生物学行为,被形象地称为“良性癌”^[2]。卵巢子宫内膜异位囊肿是最常见的表现形式,占全部内异症的17%~44%^[3]。现行的治疗总则是“减灭和消除病灶,减轻和消除疼痛,改善和促进生育,减少和避免复发^[1]”,充分折射出内异症治疗的困难和无奈。手术是治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的有效手段,但内异症是激素依赖性疾病,异位内膜同样具有代谢活性的再生生长潜能,只要卵巢内分泌功能旺盛就有复发可能,5年复发率可高达50%^[4]。近年来,国内外专家结合内异症的发病特点提出内异症属“慢性病”的观点,需要长期管理,2021年12月我国修订的最新版《子宫内膜异位症诊治指南》中也提出本病长期管理应最大化发挥药物治疗的作用^[1]。但是目前药物治疗进展缓慢,主要药物有非甾体类抗炎药、口服避孕药、高效孕激素及促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin-releasing hormone analogues, GnRH-a)^[1]。如何实现内异症患者的长期管理,是单一药物长期管理还是多种药物联合或序贯治疗,到目前为止还没有具体的方案可循^[5]。GnRH-a虽是目前公认的有效治疗药物,但关于术后管理中是否使用GnRH-a,使用多长时间可以降低复发率,尚无统一论。

本研究对卵巢子宫内膜异位囊肿术后病例进行回顾性队列分析,探讨卵巢子宫内膜异位囊肿行保守手术后联合GnRH-a治疗的临床疗效,为内异症患者术后规范治疗、长期药物管理提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性队列研究方法,在2014年12月至2018年12月南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)妇科行保守手术治疗,并经术中及病理诊断为卵巢子宫内膜异位囊肿的患者中,选取研究病例。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)手术过程中及病理诊断确定为卵巢子宫内膜异位囊肿;(2)有完整的术前记录和手术记录;(3)患者年龄20~43岁;(4)术中临

床分期(American Society for Reproductive Medicine, ASRM^[6])为Ⅲ或Ⅳ期;(5)保守手术后没有使用药物治疗或者仅使用GnRH-a治疗且满6个疗程。排除标准:(1)合并有心脑血管、肝、肾、甲状腺等全身系统性疾病;(2)行卵巢切除术或者子宫切除术;(3)术前半年曾使用治疗本病的激素药物;(4)术后使用其他类型激素或有治疗作用的药物;(5)术后使用GnRH-a但未满6个月;(6)术前曾有内异症手术史。

检索江苏省中医院妇科住院电子病历管理系统,筛选出2014年12月至2018年12月行卵巢子宫内膜异位囊肿手术的患者428例。根据纳入标准和排除标准,排除了208例患者,在回访过程中,有14例患者失访。最终选择了206例患者进行统计分析。本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(批件号:2020NL-142-02)。

1.3 治疗方法 所有研究对象均在全身麻醉下行卵巢子宫内膜异位囊肿保守性手术,手术方式为腹腔镜或经腹卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术,腹膜、盆壁、骶韧带等内异症病灶切除术或烧灼术,深部内异症病灶切除术,盆腔粘连松解术;术中全面探查盆腹腔情况,根据ASRM评分进行临床分期。术中剔除卵巢子宫内膜异位囊肿时尽量保留正常的卵巢组织,用2-0薇乔线缝合卵巢成形。所有患者术中均保留子宫和双侧卵巢。

观察组患者在术后联合给予GnRH-a治疗6个疗程。GnRH-a用药:醋酸戈舍瑞林注射液(诺雷德)3.6 mg或醋酸亮丙瑞林微球(贝依)3.75 mg,方法:术后第1次月经来潮皮下注射第1针,以后每28天皮下注射1次,28 d为1个疗程,使用满6个疗程。拒绝接受术后治疗的患者在没有任何治疗的情况下接受回访,为对照组。回访方式采用门诊复诊或者电话回访,回访时间为术后2年。

1.4 观察指标

1.4.1 盆腔疼痛指标 采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行术后第1、6、12、18、24个月盆腔疼痛(痛经、性交痛、慢性盆腔痛)程度的评估,评分0~10分,分数越高表示疼痛越严重。

1.4.2 复发情况 记录术后复发情况、复发距离手术的时间。复发标准:术后正常行经后症状再次出现或加重;术后超声检查发现新的卵巢子宫内膜异位囊

肿影像(单个或多个圆形或椭圆形囊肿,均一性质的低回声液性包块,内有散在密集光点,囊内无实性或乳头样结构)并排除其他原因引起的卵巢囊肿,同时满足以上条件者即为复发^[7]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。符合正态性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同一组内不同观察周期结果比较采用重复测量方差分析。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况 两组患者的基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 术后痛经评分 术后使用GnRH-a对患者痛经的主效应具有统计学意义($P<0.05$);时间因素对患者痛经影响具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 性交痛评分 术后使用GnRH-a对患者性交痛的主效应无统计学意义($P>0.05$);时间因素对患者性交痛影响差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 慢性盆腔痛评分 术后使用GnRH-a对患者慢性盆腔痛的主效应差异有统计学意义($P<0.05$);时间因素对患者慢性盆腔痛影响差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表4。

2.5 术后复发结局 观察组术后第1年复发率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),术后第2年两组复发率比较差异无统计学意义($P>0.05$),2年累积复发率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表1 两组患者的基本资料比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 1 Comparison of general information between two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=68)	观察组 (n=138)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	33.25±4.66	31.88±5.32	1.809	0.072
病程(年)	3.64±1.92	3.02±2.23	1.962	0.051
初潮(岁)	13.98±1.14	13.81±1.32	0.911	0.364
痛经评分(分)	5.25±1.48	5.58±2.04	1.187	0.237
性交痛评分(分)	2.02±1.05	2.25±1.39	1.206	0.229
慢性盆腔痛评分(分)	4.87±1.68	4.38±1.80	1.877	0.062
手术方式[例(%)]				
经腹	15(22.06)	40(28.99)	1.117	0.291
腹腔镜	53(77.94)	98(71.01)		
卵巢囊肿大小(cm)	5.72±1.30	6.09±1.96	1.397	0.164
卵巢囊肿侧别[例(%)]				
单侧	51(75.00)	90(65.22)	2.019	0.155
双侧	17(25.00)	48(34.78)		
临床分期(ASRM)[例(%)]				
Ⅲ期	47(69.12)	86(62.32)	0.920	0.337
Ⅳ期	21(30.88)	52(37.68)		
合并子宫腺肌症[例(%)]	15(22.06)	42(30.43)	1.597	0.206

表2 两组患者不同时间痛经评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 2 Comparison of dysmenorrhea scores of two groups at different times (point, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后1个月	术后6个月	术后12个月	术后18个月	术后24个月
对照组	68	1.44±0.26	2.20±1.38	2.68±1.34 ^a	3.12±1.64 ^{ab}	4.42±1.49 ^{ab}
观察组	138	1.56±0.49	1.44±0.69	1.40±1.72	2.03±1.50	3.34±1.70 ^b
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$				2.806/0.044		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$				5.204/0.028		
$F_{\text{时间}\times\text{组间}}/P_{\text{时间}\times\text{组间}}$				0.611/0.469		

注:与观察组比较,^a $P<0.05$;与术后1个月比较,^b $P<0.05$ 。

表3 两组患者不同时间性交痛评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 3 Comparison of pain during intercourse of two groups at different times (point, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后6个月	术后12个月	术后18个月	术后24个月
对照组	68	1.43±1.02	1.63±0.80	1.64±1.43	1.82±1.46
观察组	138	1.87±1.24	1.71±0.96	1.69±1.62	2.09±1.88
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$			0.042/0.824		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$			2.286/0.102		
$F_{\text{时间}\times\text{组间}}/P_{\text{时间}\times\text{组间}}$			0.202/0.822		

表4 两组患者不同时间慢性盆腔痛评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 4 Comparison of chronic pelvic pain of two groups at different times (point, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后1个月	术后6个月	术后12个月	术后18个月	术后24个月
对照组	68	1.52±0.48	2.06±1.02	2.28±1.45 ^a	2.54±1.26 ^{ab}	3.47±0.89 ^{ab}
观察组	138	1.47±0.39	1.49±1.01	1.36±1.46	1.45±1.52	2.14±1.89
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$				5.448/0.026		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$				3.016/0.042		
$F_{\text{时间}\times\text{组间}}/P_{\text{时间}\times\text{组间}}$				1.198/0.314		

注:与观察组比较,^a $P<0.05$;与术后1个月比较,^b $P<0.05$ 。

表 5 两组患者复发结局比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of relapse outcomes between the two groups [case (%)]

组别	例数	术后第 1 年复发	术后第 2 年复发	2 年复发
对照组	68	8(11.76)	9(13.24)	17(25.00)
观察组	138	5(3.62)	12(8.70)	17(12.32)
χ^2 值		5.107	1.025	5.316
<i>P</i> 值		0.024	0.311	0.021

3 讨论

综合文献报道约 10% 的育龄妇女患有内异症, 即全球约有 1.76 亿妇女为内异症患者; 20%~50% 的不孕症妇女合并内异症, 71%~87% 的慢性盆腔疼痛妇女患有内异症^[1]。内异症的治疗强调症状缓解^[8], 而非治愈, 治疗后复发、盆腔疼痛控制效果不理想等问题, 使其常被界定为难治性疾病。文献报道内异症的复发率高, 估计 2 年的复发率为 21.5%, 5 年的复发率更是高达 40%~50%^[9], 复发后再手术难度较大, 且手术并发症发生率高达 30%^[10]。研究发现约 70%~90% 的内异症患者有不同程度的盆腔疼痛^[11], 疼痛多表现为痛经、性交痛、慢性盆腔痛。到目前为止内异症相关疼痛的发生机制依然不明, 国内外专家研究认为疼痛可能与神经纤维的异常、神经生长因子及受体的异常、局部的炎症反应异常等有关^[12-14]。在美国, GnRH-a 被认为是治疗内异症疼痛的优选药物, 但对内异症患者保守术后盆腔疼痛的控制和术后复发的预防, 是否可以优选 GnRH-a, 临床研究报道少, 结论不一。

本研究结果表明, 观察组术后使用 GnRH-a 对控制痛经和慢性盆腔痛等内异症相关疼痛症状效果更优, 术后 2 年复发率更低, 与既往的研究结果相似^[15-17]。一项对内异症患者疼痛的荟萃分析发现, III~IV 期内异症患者术后使用 GnRH-a 在控制疼痛方面比单纯的术后期待疗法更具优势^[15], 还有研究认为 GnRH-a 控制疼痛的效果明显优于口服避孕药^[16], 且中重度内异症术后 6 个月持续使用 GnRH-a 可明显改善盆腔疼痛评分^[17], 但也有荟萃分析及随机对照试验发现 GnRH-a 停药后 18 个月对疼痛缓解效果已不明显^[18-19]。本研究将痛经、性交痛、慢性盆腔痛三大疼痛症状独立评分, 比以往的研究更为细化, 结果发现术后使用 GnRH-a 在停药后 6、12、18 个月均对痛经和慢性盆腔痛的控制优于对照组。随着术后时间的延长, 内异症患者有痛经和慢性盆腔痛再现的趋势, 但术后使用 GnRH-a 的内异症患者痛经和慢性盆腔痛的再现均迟于对照组。如果说手术是祛

除肉眼可见的异位病灶, GnRH-a 的暂时性药物去势, 则可以抑制肉眼看不见的在位和异位内膜细胞的活性, 既阻断了逆流内膜的种植, 又减少了腹盆腔炎症因子的释放^[20], 从而控制盆腔疼痛症状及其再发。另外有研究认为 GnRH-a 形成的低雌激素状态还可以增强腹腔内的纤溶活性, 这是可以减少内异症患者术后组织粘连、增生的重要因素^[21-23], 或许也是 GnRH-a 可以有效控制慢性盆腔痛的重要原因。

但是在性交痛的症状观察中, 并未发现相似的结果, 究其原因, 笔者认为可能与以下因素有关: 第一, 本研究过程中发现中国女性对性交痛的认识不足或记录不清, 部分性交痛评分数据的准确性和可信性可能不高; 第二, 导致性交痛症状的病因较多, 除内异症外, 还与患者的心理状况、阴道炎症环境、盆底肌功能等因素有关。所以在今后对内异症相关的性交痛临床研究中, 还需更多的科普宣教和更好的临床设计。

内异症术后是否常规使用 GnRH-a 以及使用多长时间, 目前尚无统一定论, 但是较多证据表明 GnRH-a 可延迟患者术后复发时间。本研究也发现, GnRH-a 治疗 6 个月的观察组在术后第 1 年复发率低于对照组; 在术后第 2 年, 虽然也比对照组更低, 但差异无统计学意义; 术后 2 年的累计复发率观察组较对照组更低。术后使用 GnRH-a 治疗可以在一定时间内预防内异症的复发, 延长患者的复发时间, 与国外相关报道结论相似。但是随着术后时间的延长, GnRH-a 的停用时间越长, 其预防复发的疗效逐渐减弱。依据近年来提出的内异症长期药物管理的理念, 可以考虑通过延长 GnRH-a 术后使用时间来提高其预防复发的疗效, 但因其低雌激素引发的潮热、骨质丢失等不良反应, 又限制了其在内异症长期管理中的使用, 所以有学者提出可以将 GnRH-a 在长期管理中与其他药物序贯使用, 这样不仅可以维持治疗, 还能减轻后续药物治疗初期的副作用。例如, GnRH-a 序贯孕激素治疗, 可强效萎缩子宫内膜, 可以减少孕激素治疗初期的不规则出血; GnRH-a 序贯曼月乐治疗, 可以减少环的脱落率, 延长其续用^[24]。

本研究提示 GnRH-a 对于内异症术后疼痛的控制有一定的效果, 可能可作为内异症疼痛管理的优选药物; 在预防复发方面, GnRH-a 可延迟患者术后复发时间, 但随着停药时间延长其预防复发作用减弱, 单独用药可能不是该病长期管理的优选。

随着内异症“慢性病”观点的提出, 药物治疗的研究仍是妇产科工作者实现对内异症患者的长期管理的巨大挑战, GnRH-a 在控制疼痛、疾病复发等疗

效方面有一定优势,如何在内异症患者长期管理中更加合理的使用 GnRH-a,扬其优点避其缺点,还需更多的临床研究去探讨。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824.
Chinese Obstetricians, Gynecologists Association; Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics, Gynecology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis(Third edition)[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56(12): 812-824.
- [2] 郎景和.以转化医学的观念促进子宫内膜异位症的研究[J].国际妇产科学杂志,2011,38(4):261-262,270.
Lang JH. Translational medicine in improving endometriosis researches[J]. J Int Obstet Gynecol, 2011, 38(4): 261-262, 270.
- [3] Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(6): 633-643.
- [4] Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, et al. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2019, 24(6): 464-474.
- [5] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis; a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 927-935.
- [6] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(3): 591-598.
- [7] 冷金花,史精华.子宫内膜异位症复发的高危因素及其防治策略[J].中华妇产科杂志,2018,53(9):640-643.
Leng JH, Shi JH. High risk factors of recurrence of endometriosis and its prevention and treatment strategies[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2018, 53(9): 640-643.
- [8] Vercellini P, Buggio L, Somigliana E. Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis[J]. Fertil Steril, 2017, 108(6): 913-930.
- [9] Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(4): 441-461.
- [10] Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis[J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(2): 397-408.
- [11] Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century [J]. Climacteric, 2019, 22(3): 296-302.
- [12] Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, et al. Biomarkers of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2013, 99(4): 1135-1145.
- [13] Barcena de Arellano ML, Arnold J, Vercellino F, et al. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions[J]. Fertil Steril, 2011, 95(3): 1123-1126.
- [14] Kobayashi H, Yamada Y, Morioka S, et al. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1): 13-21.
- [15] Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(12): CD008475.
- [16] Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain[J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1568-1573.
- [17] Szendei G, Hernádi Z, Dévényi N, et al. Is there any correlation between stages of endometriosis and severity of chronic pelvic pain? Possibilities of treatment[J]. Gynecol Endocrinol, 2005, 21(2): 93-100.
- [18] Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 2004(3): CD003678.
- [19] Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial [J]. Hum Reprod, 2001, 16(11): 2399-2402.
- [20] Taniguchi F, Higaki H, Azuma Y, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues reduce the proliferation of endometrial stromal cells but not endometriotic cells[J]. Gynecol Obstet Invest, 2013, 75(1): 9-15.
- [21] Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, et al. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(2): 550-554.
- [22] Tesone M, Bilotas M, Barañao RI, et al. The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis [J]. Gynecol Obstet Invest, 2008, 66 Suppl 1: 10-18.
- [23] Lu FL, Wei J, Zhong YY, et al. Antibiotic therapy and vaginal microbiota transplantation reduce endometriosis disease progression in female mice via NF- κ B signaling pathway [J]. Front Med (Lanshan), 2022, 9: 831115.
- [24] 李雷,冷金花,戴毅,等.LNG-IUS治疗子宫腺肌病相关重度痛经的前瞻性研究[J].中华妇产科杂志,2016,51(5):345-351.
Li L, Leng JH, Dai Y, et al. A prospective cohort study on effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis with severe dysmenorrhea [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2016, 51(5): 345-351.

收稿日期:2022-06-22 修回日期:2022-08-17 编辑:李方