

本文引用:郭新颖,郭会敏,郭华锋. 不同剂量戊酸雌二醇治疗重度宫腔粘连疗效比较[J]. 新乡医学院学报, 2018,35(10):879-883. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.10.008.

【临床研究】

不同剂量戊酸雌二醇治疗重度宫腔粘连疗效比较

郭新颖¹, 郭会敏², 郭华锋¹

(1. 郑州市妇幼保健院妇产科,河南 郑州 450000;2. 新乡医学院第一附属医院妇科,河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 比较不同剂量戊酸雌二醇治疗重度宫腔粘连的临床效果。**方法** 选择2012年11月至2015年11月郑州市妇幼保健院收治的重度宫腔粘连患者90例为研究对象,所有患者行宫腔镜下宫腔粘连分离术,术后当日开始给予戊酸雌二醇和黄体酮胶囊治疗,根据戊酸雌二醇剂量分为A组(2 mg·d⁻¹)、B组(4 mg·d⁻¹)和C组(8 mg·d⁻¹),每组30例。戊酸雌二醇每个月经周期服用21 d(第2、3周期从月经第5天开始),服用戊酸雌二醇的第12天开始口服黄体酮胶囊100 mg,每日2次,连续10 d;共治疗3个月经周期。分别于治疗前和治疗后第3个月经周期的10~15 d使用阴道三维彩色超声检查子宫内膜厚度、子宫内膜容积及子宫内膜血流情况;分别于治疗前及治疗后第3个月经周期的第10天行宫腔镜检查,应用活检钳留取少量子宫内膜组织,采用免疫组织化学法检测子宫内膜组织中转化生长因子-β(TGF-β)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达;记录3组患者治疗前及治疗后第3个月经周期的月经量和月经期;分别于治疗前及治疗后第3个月经周期采用美国生育协会(AFS)评分对患者生育指数进行评估。**结果** 治疗前3组患者子宫内膜血流、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义($P>0.05$);A组患者治疗后子宫内膜血管搏动指数(PI)显著低于治疗前,血管化指数(VI)、血流指数(FI)及子宫内膜厚度显著高于治疗前($P<0.05$);A组患者治疗前后子宫内膜血流阻力指数(RI)及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后B组和C组患者子宫内膜RI、PI显著降低,VI、FI、子宫内膜厚度和子宫内膜容积显著升高($P<0.05$)。治疗后,B组和C组患者子宫内膜RI、PI显著低于A组,VI、FI、子宫内膜厚度和子宫内膜容积显著高于A组($P<0.05$)。B组与C组患者子宫内膜血流参数、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前3组患者月经量、月经期及AFS评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后3组患者月经量增多,月经期延长,AFS评分降低($P<0.05$);治疗后,B组和C组患者月经量显著大于A组($P<0.05$),月经期长于A组($P<0.05$),AFS评分低于A组($P<0.05$);治疗后B组与C组患者月经量、月经期及AFS评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前3组患者子宫内膜组织中MMP-9及TGF-β表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$);3组患者治疗后子宫内膜组织中MMP-9及TGF-β表达显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后,B组和C组患者子宫内膜组织中MMP-9及TGF-β表达显著低于A组($P<0.05$),但B组与C组患者子宫内膜组织中MMP-9及TGF-β表达比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 4 mg·d⁻¹戊酸雌二醇可以有效改善重度宫腔粘连患者的子宫内膜血流,促进子宫内膜恢复,改善预后。

关键词: 宫腔粘连;戊酸雌二醇;月经;转化生长因子-β;基质金属蛋白酶-9;子宫内膜血流

中图分类号: R711.74 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)10-0879-05

Comparison of different doses of estradiol valerate in the treatment of severe intrauterine adhesions
GUO Xin-ying¹, GUO Hui-min², GUO Hua-feng¹

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Zhengzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; 2. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To compare the clinical effect of different doses of estradiol valerate in the treatment of severe intrauterine adhesions. **Methods** Ninety patients with severe intrauterine adhesions in Zhengzhou Maternal and Child Health Hospital from November 2012 to November 2015 were selected as subjects. All patients underwent hysteroscopic separation of intrauterine adhesions and they were treated with estradiol valerate and progesterone capsules on the day after surgery. The patients were divided into group A (2 mg·d⁻¹), group B (4 mg·d⁻¹) and group C (8 mg·d⁻¹) according to the dosage of estradiol valerate, 30 cases in each group. Estradiol valerate was administered for twenty-one days per menstrual cycle (from the

5th day of menstruation in the 2nd and 3rd menstrual cycle), and 100 mg progesterone capsules were administered from the 12th day of using estradiol valerate, twice a day for ten days. All patients were treated for 3 menstrual cycles. The endometrial thickness, endometrial volume and endometrial blood flow were examined by transvaginal three-dimensional color Doppler sonography before treatment and at 10 – 15 days of the third menstrual cycles after treatment. Hysteroscopy was performed before treatment and on the 10th day of the third menstrual cycles after treatment, and small amount of endometrial tissues were obtained by biopsy forceps. The expression of transforming growth factor- β (TGF- β) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in endometrium was detected by immunohistochemistry. The menstrual volume and menstrual period of the patients in the three groups were recorded before treatment and the 3rd menstrual cycles after treatment. The fertility index was evaluated by American Fertility Society (AFS) score before treatment and in the 3rd menstrual cycle after treatment. **Results** There was no significant difference in endometrial blood flow, endometrial thickness and endometrial volume among the three groups before treatment ($P > 0.05$). The endometrial vascular pulsation index (PI) after treatment was significantly lower than that before treatment in group A; and vascularization index (VI), flow index (FI) and endometrial thickness after treatment were significantly higher than those before treatment in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in endometrial blood flow resistance index (RI) and endometrial volume before and after treatment in group A ($P > 0.05$). Compared with that before treatment, the RI and PI of endometrium were significantly decreased; and the VI, FI, endometrial thickness and endometrial volume were significantly increased after treatment in group B and group C ($P < 0.05$). The RI and PI of endometrium in group B and group C were significantly lower than those in group A, while the VI, FI, endometrial thickness and endometrial volume were significantly higher than those in group A after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in endometrial blood flow parameters, endometrial thickness and endometrial volume between the group B and group C ($P > 0.05$). There was no significant difference in menstrual volume, menstrual period and AFS score among the three groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the menstrual volume increased, the menstrual period prolonged and AFS score decreased in the three groups after treatment ($P < 0.05$). Compared with the group A, the menstrual volume was significantly higher, the menstrual period was longer, and the AFS score was lower in the group B and group C after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in menstrual volume, menstrual period and AFS score between the group B and group C after treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in the expression of MMP-9 and TGF- β in endometrial tissues among the three groups before treatment ($P > 0.05$). The expression of MMP-9 and TGF- β in endometrial tissues after treatment was significantly lower than that before treatment in the three groups ($P < 0.05$). The expression of MMP-9 and TGF- β in endometrial tissues in the group B and group C was significantly lower than that in the group A after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the expression of MMP-9 and TGF- β in endometrial tissues between the group B and group C after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Estradiol valerate $4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ can effectively improve the endometrial blood flow, promote endometrial recovery, improve the prognosis in patients with severe intrauterine adhesions.

Key words: intrauterine adhesion; estradiol valerate; menstruation; transforming growth factor- β ; matrix metalloproteinases-9; endometrial blood flow

宫腔粘连是导致女性不孕的重要疾病之一,是由于各种原因引起的宫腔部分或全部粘连,导致宫腔部分或全部闭塞,其本质是子宫内膜纤维化,主要表现为月经减少、闭经、不孕、流产等^[1]。导致宫腔粘连的病因主要是流产、清宫术及感染后子宫内膜基底层损伤,细胞外基质在子宫腔内沉积。炎症因子活化在子宫内膜纤维化和细胞外基质增生过程中起重要作用,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是炎症反应形成的始动因子,基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 是调节细胞外基质代谢的关键细胞因子,二者在宫腔粘连的病理生理过程中具有重要作用^[2-3]。宫腔粘连主要治疗方法是宫腔镜手术,但是,单纯手术治疗后容易复发,术后常规使用雌激素预防粘连

的效果已经得到临床证实,但是,雌激素剂量是目前临床探讨的重点课题^[4]。大剂量雌激素可能存在乳腺增生、肝肾功能损害、心脑血管疾病等风险,而小剂量雌激素可能无法达到修复子宫内膜、使子宫内膜覆盖纤维化瘢痕的效果^[5]。本研究旨在探讨不同剂量戊酸雌二醇治疗重度宫腔粘连的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年11月至2015年11月郑州市妇幼保健院收治的重度宫腔粘连患者为研究对象,入选标准:(1)符合重度宫腔粘连诊断标准^[6];(2)年龄 >18 岁;(3)所有患者行宫腔粘连分离术;(4)患者依从性好,能完成随访。排除标准:

(1)并发高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肝疾病、肾疾病及其他慢性疾病;(2)并发可能影响血清 TGF- β 、MMP-9 表达水平的疾病,如恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等;(3)并发其他子宫疾病可能影响子宫内膜者;(4)妊娠、哺乳或认知功能障碍者;(5)并发恶性肿瘤者。该研究共纳入重度宫腔粘连患者 90 例,根据宫腔粘连分离术后戊酸雌二醇剂量分为 A 组($2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)、B 组($4\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)和 C 组($8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$),每组 30 例。A 组患者年龄 $18\sim 35(22.2\pm 5.6)$ 岁,B 组患者年龄 $18\sim 35(22.2\pm 5.6)$ 岁,C 组患者年龄 $18\sim 35(22.2\pm 5.6)$ 岁;3 组患者的年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者于月经干净后 3~7 d 进行宫腔粘连分离术,术后当日 A、B、C 组患者分别给予戊酸雌二醇(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字 J20030089) $2、4、8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,口服,每个月经周期服用 21 d(第 2、3 周期从月经第 5 天开始),服用戊酸雌二醇的第 12 天开始给予黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20041902)100 mg,口服,每日 2 次,共 10 d;共治疗 3 个月经周期。

1.3 观察指标

1.3.1 子宫内膜血流、子宫内膜厚度及子宫内膜容积 分别于治疗前和治疗后第 3 个月经周期的 10~15 d 使用阴道三维彩色超声(江苏凯尔医学仪器有限公司)检查子宫内膜厚度、子宫内膜容积及子宫内膜血流情况,血流参数包括:血管化指数(vascularization index, VI)、血流指数(flow index, FI)、血流阻力指数(resistance index, RI)和血管搏动指数(pulsatility index, PI)。

1.3.2 子宫内膜组织中 TGF- β 和 MMP-9 表达

分别于治疗前及治疗后第 3 个月经周期的第 10 天行宫腔镜检查,应用活检钳留取少量子宫内膜组织,采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶法检测子宫内膜组织中 TGF- β 、MMP-9 表达。组织标本以体积分数 10% 甲醛溶液固定 24 h,常规石蜡包埋,制备 $5\text{ }\mu\text{m}$ 厚连续切片,石蜡切片脱蜡至水;体积分数 3% H_2O_2 溶液室温孵育 5~10 min,蒸馏水冲洗,磷酸缓冲盐液(phosphate buffer saline, PBS)浸泡 5 min;微波抗原修复;体积分数 5%~

10% 正常山羊血清(北京鼎国生物工程有限公司)封闭,室温孵育 10 min,倾去血清,分别滴加 TGF- β 和 MMP-9 I 抗工作液(美国 Abcam 公司), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 1~2 h, PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;滴加生物素标记的二抗(美国 Abcam 公司), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 20~30 min, PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;滴加辣根过氧化物酶标记链霉卵白素(北京鼎国生物工程有限公司), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 20~30 min, PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;二氨基联苯胺显色;自来水充分冲洗、复染、封片。用已知阳性标本作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。TGF- β 和 MMP-9 表达定位于子宫内膜细胞胞质,呈棕黄色或棕褐色颗粒。BX51 显微镜(日本 Olympus 公司)下观察,每张切片随机选取 5 个高倍视野,根据染色强度进行评分:无明显染色为 0 分,呈淡黄色为 1 分,呈黄棕色为 2 分,呈棕黄或黄褐色为 3 分。根据阳性细胞比例进行评分:阳性细胞比例:小于 1% 为 0 分,1%~10% 为 1 分,11%~25% 为 2 分,26%~50% 为 3 分,51%~75% 为 4 分,76%~100% 为 5 分。以染色强度评分与阳性细胞比例评分之和的 1/2 作为总积分。TGF- β 和 MMP-9 检测试剂盒购于美国 ABCAM 公司。

1.3.3 月经情况 记录 3 组患者治疗前及治疗后第 3 个月经周期的月经量和月经期。

1.3.4 美国生育协会(American Fertility Society, AFS)评分 分别于治疗前及治疗后第 3 个月经周期采用 AFS 评分对患者生育指数进行评估,得分越高患者生育能力越差。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者子宫内膜血流、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较 结果见表 1。治疗前 3 组患者子宫内膜血流、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义($P>0.05$);A 组患者治疗后子宫内膜 PI 显著低于治疗前,VI、FI 及子宫内膜厚度显著高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但 A 组患者治疗前后子宫内膜 RI 及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后 B 组和 C 组患者子宫内膜 RI、PI 显著降

低,VI、FI、子宫内膜厚度和子宫内膜容积显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,B组和C组患者子宫内膜RI、PI显著低于A组,VI、FI、子宫内膜厚度和子宫内膜容积显著高于A组,差异均有

表 1 3 组患者子宫内膜血流、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较

Tab.1 Comparison of the endometrial blood flow,endometrial thickness and endometrial volume among the three groups						
($\bar{x} \pm s$)						
组别	n	子宫内膜血流				子宫内膜 厚度/mm
		RI	PI	VI	FI	
A 组	30					
治疗前		1.31 ± 0.23	1.95 ± 0.37	1.89 ± 0.13	18.51 ± 12.43	4.98 ± 1.35
治疗后		1.29 ± 0.39	1.36 ± 0.35 ^a	2.36 ± 0.39 ^a	21.60 ± 3.75 ^a	5.38 ± 1.21 ^a
B 组	30					
治疗前		1.32 ± 0.32	1.98 ± 1.21	1.87 ± 0.29	18.32 ± 3.21	4.76 ± 1.23
治疗后		1.08 ± 0.21 ^{ab}	1.26 ± 0.23 ^{ab}	3.67 ± 0.72 ^{ab}	26.85 ± 9.83 ^{ab}	6.38 ± 2.39 ^{ab}
C 组	30					
治疗前		1.32 ± 0.32	1.93 ± 1.07	1.89 ± 0.28	18.50 ± 3.03	4.76 ± 1.17
治疗后		1.01 ± 0.19 ^{ab}	1.23 ± 0.21 ^{ab}	3.62 ± 0.79 ^{ab}	26.39 ± 9.80 ^{ab}	6.35 ± 2.42 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与 A 组比较^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组患者月经量、月经期及 AFS 评分比较

结果见表 2。治疗前 3 组患者月经量、月经期及 AFS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后 3 组患者月经量增多,月经期延长,AFS 评分降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,B组和C组患者月经量显著大于A组,月经期长于A组,AFS评分低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后B组与C组患者月经量、月经期及AFS评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 3 组患者月经量、月经期及 AFS 评分比较

Tab.2 Comparison of the menstrual volume,menstrual period and AFS score among the three groups				
($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	月经量/mL	月经期/d	AFS 评分
A 组	30			
治疗前		23.5 ± 14.7	3.81 ± 0.57	7.45 ± 1.32
治疗后		58.2 ± 9.2 ^a	4.81 ± 0.87 ^a	6.38 ± 1.58 ^a
B 组	30			
治疗前		21.4 ± 12.2	3.32 ± 0.87	7.81 ± 1.32
治疗后		73.9 ± 8.4 ^{ab}	5.85 ± 1.21 ^{ab}	3.81 ± 1.32 ^{ab}
C 组	30			
治疗前		20.9 ± 12.8	3.29 ± 0.79	7.81 ± 1.32
治疗后		72.5 ± 8.1 ^{ab}	5.91 ± 1.38 ^{ab}	3.72 ± 1.33 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与 A 组比较^b $P<0.05$ 。

2.3 3 组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF-β 表达评分比较

结果见表 3。治疗前 3 组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF-β 表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$);3 组患者治疗后子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF-β 表达显著低于治疗前,差异有

统计学意义($P<0.05$)。B 组与 C 组患者子宫内膜血流参数、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

统计学意义($P<0.05$);治疗后,B组和C组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF-β 表达显著低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组与 C 组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF-β 表达比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 3 组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF-β 表达评分比较

Tab.3 Comparison of the scores of the expression of MMP-9 and TGF-β in endometrial tissues among the three groups			
($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	TGF-β	MMP-9
A 组	30		
治疗前		3.63 ± 0.89	5.37 ± 1.09
治疗后		2.82 ± 0.95 ^a	3.79 ± 1.58 ^a
B 组	30		
治疗前		3.65 ± 0.98	5.32 ± 1.12
治疗后		1.79 ± 0.58 ^{ab}	1.86 ± 0.79 ^{ab}
C 组	30		
治疗前		3.71 ± 0.95	5.38 ± 1.31
治疗后		1.80 ± 0.62 ^{ab}	1.84 ± 0.81 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与 A 组比较^b $P<0.05$ 。

3 讨论

宫腔粘连的治疗是临床较为棘手的问题,目前,多采用宫腔镜下宫颈宫腔粘连分离术治疗,但术后复发率较高,特别是重度宫腔粘连患者复发率高达 62.5%^[7]。如何提高手术效果、降低术后复发率是重度宫腔粘连面临的重要问题。雌激素是治疗和预防重度宫腔粘连的主要治疗方式之一,雌激素的治

疗剂量是目前研究的热点课题^[8]。大剂量雌激素可能诱发一系列不良反应,如乳腺增生、高血压、不良心血管事件等,因此,探讨雌激素治疗剂量十分必要^[9-10]。

重度宫腔粘连使子宫内膜严重破坏,导致子宫内膜及腺体再生能力降低,可表现为月经周期和月经量异常。促进内膜再生和血流恢复是重度宫腔粘连治疗的主要内容,子宫内膜血流、子宫内膜厚度、子宫内膜容积可以反映重度宫腔粘连的手术效果,子宫内膜恢复有助于改善患者月经不调及不孕^[11-12]。本研究结果显示,治疗后,B组和C组患者子宫内膜 RI、PI 显著低于 A 组,VI、FI、子宫内膜厚度和子宫内膜容积显著高于 A 组;但 B 组与 C 组患者子宫内膜血流参数、子宫内膜厚度及子宫内膜容积比较差异均无统计学意义;治疗后,B组和C组患者月经量显著大于 A 组,月经期长于 A 组,AFS 评分低于 A 组;但 B 组与 C 组患者月经量、月经期及 AFS 评分比较差异均无统计学意义;提示各组剂量的戊酸雌二醇治疗重度宫腔粘连均可以有效改善子宫内膜血流,促进子宫内膜恢复。但在治疗过程中随着服用戊酸雌二醇剂量的增加患者出现恶心、胃部不适等不良反应明显增加。

研究显示,子宫内膜组织中 TGF- β 水平升高可以促进子宫内膜细胞分泌大量的细胞外基质,使细胞外基质在子宫内膜组织中沉积,导致子宫腔体缩小、宫腔粘连^[13]。MMP-9 是调节细胞外基质代谢的关键细胞因子,机体 MMP-9 水平升高可以导致细胞外基质异常沉积^[14]。本研究结果显示,3 组患者治疗后子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF- β 表达显著低于治疗前;治疗后,B组和C组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF- β 表达显著低于 A 组,但 B 组与 C 组患者子宫内膜组织中 MMP-9 及 TGF- β 表达比较差异无统计学意义;提示 2、4、8 mg \cdot d⁻¹ 戊酸雌二醇均可以促进细胞外基质代谢,进而影响宫腔粘连的病理进展;但是,4 mg \cdot d⁻¹ 及 8 mg \cdot d⁻¹ 戊酸雌二醇的治疗效果显著优于 2 mg \cdot d⁻¹,但随着剂量的增加,药物的不良反应也会随着增加。

综上所述,4 mg \cdot d⁻¹ 戊酸雌二醇可以有效改善重度宫腔粘连患者的子宫内膜血流,促进子宫内膜恢复,改善预后。

参考文献:

[1] 郭君丽,高立. 宫腔粘连子宫内膜组织中 TGF- β 1、MMP-9 及 NF- κ B 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2014,54(18):51-52.

[2] 高红艳. TGF- β 1/Smad2、3 信号通路和 MMP-9 与宫腔粘连的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学,2015.

[3] 高红艳,刘芳,谢军,等. TGF- β 1 及 MMP-9 在宫腔粘连内膜组织中的表达与意义[J]. 中国妇幼保健,2014,29(24):3971-3974.

[4] 陈玉清,常亚杰,杨欢,等. 重度宫腔粘连子宫内膜修复中微血管密度及 VEGF 的表达及其临床意义[J]. 新医学,2016,47(10):671-675.

[5] 黎成林,胡金甫. 宫腔镜定期检查及大剂量戊酸雌二醇预防重度宫腔粘连分离术后再粘连的临床研究[J]. 中国医师进修杂志,2014,37(18):41-43.

[6] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(12):881-887.

[7] 徐嵘婷. 中重度宫腔粘连分离术后宫腔镜定期复查的效果观察[J]. 广西医学,2014,36(11):1658-1660.

[8] 宋芷霜,郭宝芝,刘爱珍,等. 重度宫腔粘连术前不同剂量雌激素预处理的研究[J]. 中国伤残医学,2015,23(11):89-90.

[9] 王欣,段华. 低雌激素状态对中重度宫腔粘连术后子宫内膜修复的影响:附 4 例报告[J]. 北京医学,2014,36(11):989-990.

[10] 王改. 建立机械损伤大鼠宫腔粘连模型及雌激素预防粘连的初步研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2015.

[11] 刘芸,段华. GnRH-a 治疗对中、重度宫腔粘连手术结局的影响[J]. 中国微创外科杂志,2014,14(6):522-525.

[12] 黄芳,蒋竞,赵玲军,等. 大剂量雌激素预防中重度宫腔粘连术后复发的疗效评价[J]. 中国现代医生,2015,53(8):43-46.

[13] 徐胜男. 不同剂量雌激素治疗重度宫腔粘连的临床观察[D]. 郑州:郑州大学,2016.

[14] 陈海燕,易金玲. 子宫内膜组织 ER、TGF- β 1 水平与宫腔粘连发病机制的关系研究[J]. 河北医药,2016,38(2):170-172.

[15] 王静,邹芝香,谈珍瑜,等. 补肾化痰方对宫腔粘连子宫内膜细胞生长周期及 MMP-9 的影响[J]. 湖南中医杂志,2016,32(11):161-164.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)