

子宫内膜异位症的治疗进展

刘现娜¹, 张 宁^{2*}

¹滨州医学院, 山东 烟台

²烟台毓璜顶医院生殖医学科, 山东 烟台

收稿日期: 2022年6月25日; 录用日期: 2022年7月18日; 发布日期: 2022年7月26日

摘 要

子宫内膜异位症是一种女性生殖系统的良性疾病, 好发于育龄期女性, 是妇科的常见病。其病变部位涉及广泛, 极具侵袭性和复发性, 导致进行性加重的痛经、不孕症、慢性盆腔痛三大常见症状。子宫内膜异位症严重影响女性的健康和生活质量, 是临床中较为棘手的疾病。因此, 寻找治疗子宫内膜异位症有效的治疗方案, 改善患者的生活质量, 是亟待解决的问题。本文对子宫内膜异位症治疗进展进行综述, 为规范治疗提供参考, 对该疾病的进一步深入研究提供思路。

关键词

子宫内膜异位症, 临床治疗, 临床疗效

Advances in Treatment of Endometriosis

Xianna Liu¹, Ning Zhang^{2*}

¹Binzhou Medical University, Yantai Shandong

²Department of Reproductive Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: Jun. 25th, 2022; accepted: Jul. 18th, 2022; published: Jul. 26th, 2022

Abstract

Endometriosis is a benign disease of female reproductive system, often occurs in women of child-bearing age, which is a common disease of gynecology. Its lesion site involves a wide range of invasive and recurrent, leading to progressive aggravation of dysmenorrhea, infertility, chronic pelvic pain three common symptoms. Endometriosis seriously affects women's health and quality of life and is a difficult disease in clinical practice. Therefore, it is an urgent problem to find an effective treatment for endometriosis and improve the quality of life of patients. This article reviews

*通讯作者。

the progress in the treatment of endometriosis to provide reference for standardized treatment and ideas for further study of the disease.

Keywords

Endometriosis, Clinical Treatment, Clinical Curative Effect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是一种雌激素依赖性的慢性炎症性疾病,是指具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)生长于宫腔以外的部位,是妇科发病率较高的一种良性疾病[1] [2]。数据统计显示,约有 10%~15%的育龄期女性患有 EMS [1]。持续性盆腔痛、进行性加重的痛经、性交痛以及不孕等常见的临床症状严重影响女性的生活质量[3]。药物治疗及手术切除治疗是目前治疗 EMS 的主要手段。目前新型的治疗方式,以及不同治疗方式之间的联合应用已取得不同程度的进展,现对 EMS 的临床治疗方案的研究进展进行综述。

2. 子宫内膜异位症相关治疗

2.1. 手术治疗

手术治疗是 EMS 的基本治疗手段,对于无生育要求的轻度 EMS 患者,可优先选择药物控制,当药物治疗无效时,可考虑手术治疗;对于有迫切生育要求且患有严重 EMS 患者、较大的卵巢内异症囊肿以及深部浸润型 EMS,手术治疗可作为首选。目前治疗 EMS 的手术方式较多,例如手术切除、动脉栓塞、穿刺引流、射频消融术和电凝等,其中动脉栓塞、穿刺引流治疗具有创伤小、恢复快的优点,但是术后复发率非常高;而射频消融术和电凝不能完全清除异位病灶,还可能损伤健康的组织,特别是损伤卵巢功能;因此认为手术切除治疗是最好的手术方式,与其他治疗方式相比有较高的术后妊娠率,对正常卵巢组织的损伤小,术后复发率更低,差异存在统计学意义[4] [5]。手术切除方式包括开腹及腹腔镜手术,与开腹手术相比,腹腔镜手术治疗可明显提高患者妊娠率,且创伤小、术后恢复快,差异有统计学意义[6]。

手术治疗可以分离盆腔脏器粘连,清除异位病灶,减轻症状,提高生育能力,但因病灶分布广泛,一些深部浸润病灶肉眼无法识别,导致手术不能完全去除病灶[7],术后复发率高达 20%~50%,重复手术会加重对正常卵巢组织的损伤,出现卵巢功能下降,加重盆腔脏器粘连等风险[8]。近几年有研究者发现,使用新型交联透明质酸凝胶可以减少术后盆腔粘连,有可能降低疾病复发率[9]。深部浸润型 EMS 药物治疗效果不佳,手术治疗可显著缓解症状、提高术后妊娠率,但手术难度较大、并发症多,需多学科协作处理[6]。也有其他学者认为手术不能改善深部 EMS 的生育结局,但疼痛和生活质量的提高效果显著[10],与上述结论不完全一致,还需要进一步深入研究确定手术治疗 EMS 的适应群体,以达到最好的治疗效果。

2.2. 药物治疗

2.2.1. 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)

目前, GnRH-a 治疗 EMS 临床使用最为广泛,主要通过竞争性结合垂体中 GnRH 受体,过度刺激垂

体释放促性腺激素, 使 GnRH 受体脱敏, 体内促性腺激素及雌激素处于低水平, 造成假绝经状态, 抑制异位病灶的生长, 缓解 EMS 相关症状[11]。临床中常用的 GnRH-a 药物有醋酸亮丙瑞林、醋酸戈舍瑞林、曲普瑞林等, 研究发现醋酸戈舍瑞林治疗 EMS 具有良好的安全性[12], Zheng Q [13]发现使用 GnRH-a 时间越长, 临床治疗效果越显著, 差异有统计学意义, 但副作用较大, 长期使用会引起更年期症状和骨质流失, 不建议长期使用, 临床使用时间一般不超过六个月[6], 因此临床中选择 GnRH-a 治疗 EMS 要根据患者年龄及内异症的类型选择合适的用药时间, 年轻有生育要求的轻度 EMS 以及术后维持治疗的患者, 用药时间一般小于 6 个月, 用药过后给与合适的妊娠指导; 对于围绝经期的 EMS 患者、以及中重度 EMS 患者且不能耐受手术的, 临床中一般用药时间长, 为防止副作用的发生会联合给予雌激素的反向添加治疗, 以达到最好的治疗效果。

近几年 Hartner G [14]通过临床试验评估了 GnRH-a 与附加疗法的联合治疗, 发现较单一 GnRH-a 治疗联合治疗可以减少不良事件的发生。已有的激素治疗显示, 其与卡麦角林联合使用时, 比单独使用时有更高的减轻疼痛的效果。联合二甲双胍治疗在减轻症状和妊娠率方面有很好的效果。然而, 在这一领域还需要大量数据进一步的研究。

2.2.2. 孕激素及其相关激素类药物

有足够证据表明孕激素及相关药物通过拮抗体内的雌激素作用使异位病灶萎缩, 减少月经量, 延缓 EMS 的发展, 缓解进行性加重的痛经及慢性盆腔痛等症状[15]。长期持续口服避孕药是治疗 EMS 的常用方案, 多应用于年轻患者和轻中度 EMS 患者[16]。地屈孕酮是治疗 EMS 的一线用药, 可结合芳香化酶抑制剂使用, 疗效作用显著, 安全性更高[17]。地诺孕素适合长期维持性治疗[18]。曼月乐环可在体内缓慢释放左炔诺孕酮, 适用于 EMS 的长期治疗以及手术病灶切除后的维持治疗, 是无生育要求或暂时不生育患者的首选[19]。

达那唑具有抗促性腺激素作用, 能够调节体内免疫功能, 降低血清雌激素水平, 发挥治疗 EMS 的作用[20]。达那唑可以显著缓解疼痛, 曾被认为是治疗 EMS 的“最佳”药物, 但会出现体重增加, 胡须增多, 肝酶升高等副作用, 目前临床应用相对减少。近几年新发现的一种 GnRH 受体拮抗剂 Elagolix 通过竞争性抑制 GnRH 受体, 快速降低体内促性腺激素水平, 可以阻止疾病的发展, 显著减轻疼痛, 是达那唑的替代性药物, 具有良好的前景, 但因为其成本较高, 目前没有广泛用于临床治疗中[21]。

芳香化酶抑制剂是 CYP-19 基因产物, 通过阻止雄烯二酮转化为雌酮发挥作用, 导致体内雌激素水平降低[22] [23], 被用来治疗 EMS, 治疗效果显著。但临床用药期间因体内雌激素水平较低, 会出现更年期症状及骨质流失等副作用, 激素反向添加和钙剂同时治疗可对抗体内低雌激素产生的副作用, 已被广泛用于临床治疗[24]。

米非司酮是一种孕激素拮抗剂, 通过拮抗孕激素发挥作用, 并通过负反馈导致体内激素水平下降, 米非司酮还能直接作用于子宫内膜组织, 抑制其生长、促进凋亡, 使 EMS 患者的子宫明显缩小, 缓解临床症状, 为手术治疗提供机会。其临床疗效与使用剂量有明显相关性, 剂量越大, 子宫缩小越明显, 但副作用也越大, 引发子宫内膜病变, 剂量小会出现阴道不规则出血, 子宫不缩小或反而增大, 停药后症状很快复发等问题。因此, 临床中应用米非司酮治疗 EMS 时需合理的选择剂量和疗程[25]。

非甾体类抗炎药也是治疗 EMS 的一线用药, 通过减弱环氧合酶的作用, 阻止体内前列腺素合成, 缓解痛经及慢性盆腔疼痛等症状[26]。但目前尚无单独应用非甾体抗炎药治疗 EMS 的研究报道, 尽管其不良反应轻微, 主要为胃肠道的症状, 但被证明会增加黄体化未破裂卵泡综合征的风险[27], 因此也仅限于在最短的时间内用于缓解临床症状, 不能长时间维持治疗。

2.2.3. 其他新型药物治疗

目前对于子宫内膜异位症的治疗方法主要是手术及激素治疗, 面临激素药物治疗副作用大且手术治

疗后复发概率高等问题。因此迫切需要新的药物来治疗这种疾病, 以减少治疗的副作用, 并能获得最大的临床疗效。现有的文献发现肠道微生物群在子宫内膜异位症中起着重要作用, 微生物群可以调节全身炎症反应, 促进子宫内膜异位症的发生。Chadchan S B [28]通过动物模型证实了广谱抗生素对治疗子宫内膜异位症有效, 可大大抑制子宫内膜异位病变的早期生长和进展, 其中甲硝唑通过减少拟杆菌门而抑制异位病灶生长, 显著减少炎症和病灶大小, 但相同试验中新霉素并没有产生相同的结果, 推测细菌可能对新霉素产生耐药。众所周知, 抗生素使用会增加耐药性的风险, 而且抗生素通过治疗感染改变了微生物群落结构, 而且对体内健康微生物群造成持久破坏, 健康的微生物群落无法恢复, 因此使用抗生素治疗子宫内膜异位症仍需要广泛的研究, 但这将来是一个有潜力的研究领域[29] [30]。在目前的文献中, 许多研究都是在小样本量上进行的, 缺乏可靠的实验依据, 未来需要大量样本的研究, 不仅包括对子宫内膜异位症核心微生物群组的分析, 还应确定与子宫内膜异位症相关的“关键”微生物种类及其影响机制。

Amalinei C [2]、Sutendra G [31]通过分析大量数据发现 EMS 的发生过程和癌变之间具有相似性, EM 患者体内也表现出异常更大的能量需求, 推测体内这种异常的细胞能量状态应该也可以通过使用治疗癌症的丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂 - 二氯醋酸酯(DCA)药物来纠正, 因此 DCA 也将可能会是一种新的非激素治疗子宫内膜异位症的非常具有潜力的治疗方法, 还有其他一系列抗癌药物正处于临床试验中, 试图开发治疗 EMS 的抗癌药物库。

目前研究证实体内的多种炎症信号通路在子宫内膜异位症的发病机制中扮演重要的角色。Yoshino O [32]发现, MAPK ERK1/2 通路抑制剂索拉非尼片(Sorafenib)可以抑制子宫内膜异位症细胞增殖和新血管生成; Dai, S [33]也通过小鼠模型研究发现 p38s MAPK 通路抑制剂 lipoxin A4 (LXA4)可用于降低原发性子宫内膜异位症基质细胞的增殖活性、迁移和子宫内膜异位症损伤大小; JNK 抑制剂 Bentamapimod (AS602801)已被证明可导致小鼠体内子宫内膜异位细胞的退化, 阻断损伤部位的炎性细胞因子的产生, 治疗是有效的[34]; Zarezadeh M A [35]也研究发现白细胞介素-1 受体附属蛋白(IL-1RAcP)靶向阻断 IL-1RAcP 信号通路被认为是子宫内膜异位症炎症和自身免疫缺陷的治疗靶点。上述信号通路阻断剂 靶向治疗方法可能将是治疗子宫内膜异位症的新型治疗方式, 具有非常大的研究潜力, 需要未来更多的研究者通过临床试验加以验证。

近几年越来越多的证据表明, 各种表观遗传畸变, 包括异常的 microRNA (miRNA)表达被证实是在子宫内膜异位症的发病机制中起着重要作用。Nasu K [36]研究发现体内的 EGR-1、ERK、MMP1、STAT3、COX-2、PI3K、AKT、mTOR、VEGFA 这些分子的抑制剂对于治疗子宫内膜异位症是有效的, 其中一些现在已经被用于临床治疗中。目前许多靶向 miRNA 的表观遗传药物也正在开发中, 已经进入临床试验阶段, miRNA 靶向药物已成为治疗子宫内膜异位症的一个很有前途的选择[37]。

目前大量文献表明体内 T 细胞和其他免疫细胞在子宫内膜异位症病因学中的重要作用, 子宫内膜异位症是一种伴有免疫异常的慢性炎症性疾病, 如类风湿关节炎, 因此 Wei, Y [38]、Santoso, B [39]推测通过靶向 T 细胞治疗或使用免疫位点抑制剂的免疫疗法可能会成为一种很有前途的治疗此类疾病的方法。还有针对自身体内凋亡和自噬途径的治疗方案也可能是开发新的治疗子宫内膜异位症有希望的靶点[40]。

以上文章综述的新型药物均属于子宫内膜异位症治疗的新型研究成果, 目前研究并不成熟, 未广泛投入临床治疗中, 还有进一步研究的潜力及空间, 也需要进一步研究其可能带来的不良反应, 综合分析总结出一种有效的治疗方案, 为患者带来福音将是未来需要迫切解决的问题。

2.3. 辅助生殖技术

EMS 患者中约 30%~50%合并不孕症[41], 盆腔粘连导致输卵管异常、精子质量及运动能力下降、卵母细胞质量差、子宫内膜容受性下降、内分泌异常及免疫紊乱等多种因素导致并加重 EMS 的相关不孕症

[42]。尽管药物治疗能够显著缓解 EMS 相关症状, 但没有证据说明药物治疗能够提高患者妊娠率, 且术后给予药物维持治疗期间, 会抑制排卵, 延迟怀孕时间[5] [10], 因此, 对有生育要求的患者, 应根据患者的个体情况选择备孕策略。

轻度的 EMS 年轻患者可以选择期待自然受孕, 对于中重度 EMS 患者优先选择手术治疗提高临床妊娠率, 术后推荐监测卵泡或进行促排卵治疗。经过监测卵泡及促排卵治疗均未受孕, 或者合并男性不孕因素的患者, 应考虑行人工授精(IUI)治疗。但对于术后复发的患者, 再次手术并不能提高妊娠率, 反而导致卵巢功能进一步下降, 特别是年龄超过 35 岁, 更应积极选择体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术助孕[5]。采用 IVF-ET 治疗时的促排卵方案的选择一直备受生殖临床医师的关注[43], 要根据子宫内膜异位症病变程度, 患者年龄, 卵巢储备功能等情况进行综合考虑[44]。

2.4. 中医治疗

我国中医药文化博大精深, 中医治疗被广泛用于各种疾病的临床诊疗中, 目前中医治疗 EMS 也有相关文献报道, 认为 EMS 是由于体内血液瘀滞引起的, 活血化瘀、改善子宫血液微循环即可缓解其临床症状, 达到治疗的效果[45]。

有部分文献报道了中药治疗在缓解 EMS 各种复杂临床症状的疗效, 有研究发现中医治疗不仅可以缓解 EMS 的慢性盆腔疼痛、提高子宫内膜容受性及临床妊娠率, 还能够显著降低手术治疗率, 减少对卵巢的损伤, 差异有统计学意义[46]。国外文献也有相关报道, 发现中医治疗在控制 EMS 的术后复发和改善术后妊娠率方面, 与西医治疗效果基本一致[27] [45] [47], 差异存在统计学意义, 与上述结论基本一致, 进一步证实了中医在 EMS 治疗中的疗效。

临床中较为常用的中医治疗包括中药治疗及针灸治疗。其中散结镇痛胶囊是一种最为常用的中药, 通过抑制异位病灶的血管生成、炎症反应以及激素分泌来治疗 EMS [48]。针灸治疗在缓解 EMS 的疼痛方面效果显著, 具有成本低、见效快、副作用小、简便等优点, 针灸可以调节体内细胞因子及激素分泌水平、改善子宫血液循环, 抑制疾病的发展, 缓解疼痛[46]。

2.5. 其他替代治疗

目前研究发现用于缓解 EMS 的替代支持疗法包括: 体育锻炼、心理治疗和行为方式干预等。定期体育锻炼可增加体内抗炎细胞因子, 已被广泛应用于治疗炎症相关疾病, 可能有效地减少 EMS 的痛经症状及减轻药物治疗时产生的药物副作用[4]。也有研究表明体育锻炼可以降低 EMS 发病风险, 但没有确定体育锻炼可以预防 EMS 的发生[49]。

饮食在预防子宫内膜异位症的发展中起着非常重要的作用, 绿色蔬菜和新鲜水果富含抗氧化剂, 对免疫系统的正常运作和清除自由基起着重要作用, 而且蔬菜中所含的纤维在控制肠道菌群方面发挥重要作用, 影响体内激素平衡, 对缓解 EMS 也有一定的临床效果[50]。

Casalechi M [51]研究发现子宫内膜异位症患者体内炎症介质循环水平较高可能会导致自身抑郁和焦虑等心理障碍的发生。虽然目前并没有足够文献报道心理治疗替代治疗在缓解 EMS 症状中的作用, 但临床中可以使用心理疏导, 让患者学会交流, 减少焦虑和抑郁, 克服他们的心理创伤, 有助于改善患者的生活质量[52]。

3. 总结与展望

综上所述, EMS 是育龄女性的多发疾病, 虽然其属于良性病变, 但其引发的进行性加重的痛经、不孕症、慢性盆腔痛等症状对患者的生理与精神均造成巨大负担。发病机制未完全明确, 临床治疗方面也无有效的治疗措施, 近年来, 众多研究者致力于研究发病机制、优化 EMS 的治疗手段, 以期对疾病进行

全面了解和有效治疗, 改善患者的不良症状, 提高女性的妊娠率, 合理控制复发风险, 降低药物的不良反应。但对于新型药物的临床疗效尚未完全证实, 各种治疗方式之间的联合应用还需进一步研究以确定更优的配伍方式, 对于新型治疗方式的安全性和可行性还需通过用高质量证据的大样本、多中心的临床实验加以证实。

参考文献

- [1] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 193-196.
- [2] Amalinei, C., Pavaleanu, I., Lozneau, L., et al. (2018) Endometriosis—Insights into a Multifaceted Entity. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, **1**, 61-82. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2018.0013>
- [3] Wang, J.Q., Zhang, J.M. and Qian, B. (2021) Adverse Pregnancy Outcomes for Women with Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ginekologia Polska*. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0081>
- [4] Rolla, E. (2019) Endometriosis: Advances and Controversies in Classification, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *F1000Research*, **8**. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>
- [5] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **98**, 591-598. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
- [6] 赵赫, 张军. 手术前评估子宫内膜异位症严重程度的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(10): 721-724.
- [7] Horne, A.W. and Saunders, P. (2019) SnapShot: Endometriosis. *Cell*, **179**, 1677. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.033>
- [8] Guo, S.W. and Martin, D.C. (2019) The Perioperative Period: A Critical Yet Neglected Time Window for Reducing the Recurrence Risk of Endometriosis? *Human Reproduction*, **34**, 1858-1865. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez187>
- [9] Liu, C., Lu, Q., Zhang, Z., et al. (2015) A Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of a New Cross-linked Hyaluronan Gel in Reducing Adhesions after Gynecologic Laparoscopic Surgeries. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **22**, 853-863. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.04.011>
- [10] 李雷, 冷金花. 子宫内膜异位症及其治疗对女性生育影响的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(5): 393-396.
- [11] 李焱, 张震宇, 刘崇东. 子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后药物治疗妊娠结局分析[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 53-56.
- [12] 刘铃铃, 刘振贤. 醋酸戈舍瑞林辅助治疗中重度子宫内膜异位症的效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 974-976.
- [13] Zheng, Q., Mao, H., Xu, Y., et al. (2016) Can Postoperative GnRH Agonist Treatment Prevent Endometriosis Recurrence? A Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **294**, 201-207. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.04.011>
- [14] Hartner, G., Husslein, H., Kuessel, L., et al. (2022) The Latest Advances in the Pharmacological Management of Endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1-13. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2045274>
- [15] Casper, R.F. (2017) Progestin-Only Pills May Be a Better First-Line Treatment for Endometriosis than Combined Estrogen-Progestin Contraceptive Pills. *Fertility and Sterility*, **107**, 533-536. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>
- [16] Sallam, H.N., Garcia-Velasco, J.A., Dias, S., et al. (2006) Long-Term Pituitary Down-Regulation before *in Vitro* Fertilization (IVF) for Women with Endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, D4635. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2>
- [17] 冷金花, 戴毅. 子宫内膜异位症治疗新观念[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(7): 433-435.
- [18] Andres, M.P., Lopes, L.A., Baracat, E.C., et al. (2015) Dienogest in the Treatment of Endometriosis: Systematic Review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **292**, 523-529. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3681-6>
- [19] Buggio, L., Somigliana, E., Barbara, G., et al. (2017) Oral and Depot Progestin Therapy for Endometriosis: Towards a Personalized Medicine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **18**, 1569-1581. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1381086>
- [20] Szubert, M., Suzin, J., Duechler, M., et al. (2014) Evaluation of Selected Angiogenic and Inflammatory Markers in Endometriosis before and after Danazol Treatment. *Reproduction, Fertility and Development*, **26**, 414-420. <https://doi.org/10.1071/RD12258>
- [21] 王诗惠, 张杰, 纪英博, 等. 一种新型口服 GnRH 拮抗剂——Elagolix [J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(4):

427-430.

- [22] Nothnick, W.B. (2011) The Emerging Use of Aromatase Inhibitors for Endometriosis Treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **9**, 87. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-87>
- [23] 任红娟, 王学博, 孙丽. 地屈孕酮结合芳香化酶抑制剂治疗子宫内膜异位症的临床效果及对血清 CA125、MMP-3、VEGF 的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(11): 1044-1047.
- [24] Slopian, R. and Meczekalski, B. (2016) Aromatase Inhibitors in the Treatment of Endometriosis. *Przegląd Menopauzalny*, **15**, 43-47. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.58773>
- [25] Baboo Kaliaanee Devi, 陈正云, 张信美. 子宫腺肌病患者药物治疗进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(2): 142-147.
- [26] 周洋, 吴玉仙, 金志军. 子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(1): 103-107.
- [27] Su, S.Y., Muo, C.H., Sung, F.C., et al. (2014) Reduction of Surgery Rate in Endometriosis Patients Who Take Chinese Medicine: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Complementary Therapies in Medicine*, **22**, 632-639. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.06.010>
- [28] Chadchan, S.B., Cheng, M., Parnell, L.A., et al. (2019) Antibiotic Therapy with Metronidazole Reduces Endometriosis Disease Progression in Mice: A Potential Role for Gut Microbiota. *Human Reproduction*, **34**, 1106-1116. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez041>
- [29] Jiang, I., Yong, P.J., Allaire, C., et al. (2021) Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 5644. <https://doi.org/10.3390/ijms22115644>
- [30] Salliss, M.E., Farland, L.V., Mahner, N.D., et al. (2021) The Role of Gut and Genital Microbiota and the Estrobolome in Endometriosis, Infertility and Chronic Pelvic Pain. *Human Reproduction Update*, **28**, 92-131. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035>
- [31] Sutendra, G. and Michelakis, E.D. (2013) Pyruvate Dehydrogenase Kinase as a Novel Therapeutic Target in Oncology. *Frontiers in Oncology*, **3**, Article No. 38. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00038>
- [32] Yoshino, O., Osuga, Y., Koga, K., et al. (2006) FR 167653, a p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor, Suppresses the Development of Endometriosis in a Murine Model. *Journal of Reproductive Immunology*, **72**, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2005.02.004>
- [33] Dai, S., Zhu, M., Wu, R., et al. (2019) Lipoxin A4 Suppresses IL-1beta-Induced Cyclooxygenase-2 Expression Through Inhibition of p38 MAPK Activation in Endometriosis. *Reproductive Sciences*, **26**, 1640-1649. <https://doi.org/10.1177/1933719119828115>
- [34] Palmer, S.S., Altan, M., Denis, D., et al. (2016) Bentamapimod (JNK Inhibitor AS602801) Induces Regression of Endometriotic Lesions in Animal Models. *Reproductive Sciences*, **23**, 11-23. <https://doi.org/10.1177/1933719115600553>
- [35] Zarezadeh, M.A., Aghamohamadi, N., Khoshmirsafa, M., et al. (2022) The Roles of Interleukin-1 Receptor Accessory Protein in Certain Inflammatory Conditions. *Immunology*, **166**, 38-46. <https://doi.org/10.1111/imm.13462>
- [36] Nasu, K., Aoyagi, Y., Zhu, R., et al. (2022) Promising Therapeutic Targets of Endometriosis Obtained from microRNA Studies. *Medical Molecular Morphology*, **55**, 85-90. <https://doi.org/10.1007/s00795-021-00308-3>
- [37] Nasu, K., Aoyagi, Y., Zhu, R., et al. (2022) Role of Repressed microRNAs in Endometriosis. *Medical Molecular Morphology*, **55**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s00795-021-00303-8>
- [38] Wei, Y., Liang, Y., Lin, H., et al. (2020) Autonomic Nervous System and Inflammation Interaction in Endometriosis-Associated Pain. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, 80. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1>
- [39] Santoso, B., Sa'Adi, A., Dwiningsih, S.R., et al. (2020) Soluble Immune Checkpoints CTLA-4, HLA-G, PD-1, and PD-L1 Are Associated with Endometriosis-Related Infertility. *American Journal of Reproductive Immunology*, **84**, e13296. <https://doi.org/10.1111/aji.13296>
- [40] Kapoor, R., Stratopoulou, C.A. and Dolmans, M.M. (2021) Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 11700. <https://doi.org/10.3390/ijms22111700>
- [41] Tanbo, T. and Fedorcsak, P. (2017) Endometriosis-Associated Infertility: Aspects of Pathophysiological Mechanisms and Treatment Options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **96**, 659-667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
- [42] Mansour, G., Aziz, N., Sharma, R., et al. (2009) The Impact of Peritoneal Fluid from Healthy Women and from Women with Endometriosis on Sperm DNA and Its Relationship to the Sperm Deformity Index. *Fertility and Sterility*, **92**, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.048>
- [43] 刘丹, 梁新新. 育龄期子宫内膜异位症合并不孕症患者临床特征及腹腔镜术后辅助生殖妊娠结局影响因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4): 409-412.
- [44] 吴泽璇, 张清学. 子宫内膜异位症和子宫腺肌病患者降调节促排卵方案的选择[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(11):

1083-1087.

- [45] Ried, K. (2015) Chinese Herbal Medicine for Female Infertility: An Updated Meta-Analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, **23**, 116-128. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.12.004>
- [46] 孙可丰, 何美蓉, 李娜, 等. 子宫内膜异位症疼痛机制及针灸镇痛相关机制研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(11): 91-95.
- [47] Zhu, S., Liu, D., Huang, W., *et al.* (2014) Post-Laparoscopic Oral Contraceptive Combined with Chinese Herbal Mixture in Treatment of Infertility and Pain Associated with Minimal or Mild Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, Article No. 222. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-222>
- [48] 苏真真, 柯志鹏, 张新庄, 等. 散结镇痛胶囊入血成分治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的作用机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17): 165-172.
- [49] Bonoche, C.M., Montenegro, M.L., Rosa, E.S.J., *et al.* (2014) Endometriosis and Physical Exercises: A Systematic Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **12**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-4>
- [50] Smolarz, B., Szylo, K. and Romanowicz, H. (2021) Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>
- [51] Casalechi, M., Vieira-Lopes, M., Quessada, M.P., *et al.* (2021) Endometriosis and Related Pelvic Pain: Association with Stress, Anxiety and Depressive Symptoms. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, **73**, 283-289. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04704-3>
- [52] Zhao, L., Wu, H., Zhou, X., *et al.* (2012) Effects of Progressive Muscular Relaxation Training on Anxiety, Depression and Quality of Life of Endometriosis Patients under Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Therapy. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **162**, 211-215. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.02.029>