

二甲双胍治疗子宫内膜异位症的研究进展

邵旭萍^{1,2}, 梁君慧², 张舒荣^{1,2}, 邹永辉², 李长忠^{1*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东省立医院妇科, 山东 济南

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月9日; 发布日期: 2023年8月16日

摘要

子宫内膜异位症的定义是子宫腔外存在子宫内膜样组织, 发病人群多为育龄期女性, 发病机制复杂, 临床表现异质性大, 早期诊断和治疗存在困难。目前治疗方式多为激素类药物及手术, 均存在一定的副作用及局限性, 长期应用药物所带来的不良反应及安全性问题不容忽视, 治疗效果更特异, 副作用小, 安全性好的药物需要发掘。二甲双胍是一种胰岛素增敏剂, 在临床研究、体内、体外实验中均显示可缩小子宫内膜异位症病灶、改善患者疼痛症状及子宫内膜容受性, 提升生育力。其机制主要为抗炎、抗血管增殖、抑制黏附侵袭、调节细胞间通讯、增殖和分化等, 此外, 二甲双胍还可影响异位子宫内膜间充质干细胞异常的自我更新能力, 从干细胞水平调节异常增殖。因此, 二甲双胍可能成为临床治疗子宫内膜异位症的潜在治疗选择。

关键词

子宫内膜异位症, 二甲双胍, 机制, 适应症

Advances in Metformin for Treatment of Endometriosis

Xuping Shao^{1,2}, Junhui Liang², Shurong Zhang^{1,2}, Yonghui Zou², Changzhong Li^{1*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Gynecology, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 9th, 2023; published: Aug. 16th, 2023

Abstract

Endometriosis is defined as the presence of endometrium-like tissue outside the uterus, which af-

*通讯作者。

文章引用: 邵旭萍, 梁君慧, 张舒荣, 邹永辉, 李长忠. 二甲双胍治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12894-12902. DOI: 10.12677/acm.2023.1381807

fects mostly women of childbearing age. Because of complex pathogenesis and heterogeneous clinical manifestations, there are many difficulties in early diagnosis and treatment. At present, most of the treatment methods are hormonal drugs and surgeries, which have certain side effects and limitations. The adverse reactions and safety problems caused by long-term application of drugs should not be ignored. Drugs with more specific therapeutic effects, fewer side effects and good safety profile need to be discovered. Metformin, an insulin sensitizer, has been shown to shrink endometriosis lesions and improve patients' pain symptoms and endometrial tolerance, enhancing fertility in endometriosis patients in clinical studies, *vivo* and *vitro* experiments, by exerting anti-inflammatory, anti-vascular proliferation, inhibiting adhesion and invasion, regulating intercellular communication, proliferation and differentiation, etc. In addition, metformin can affect the abnormal self-renewal ability of ectopic endometrial mesenchymal stem cells and regulate the abnormal proliferation from the stem cell level. Therefore, metformin may be a potential therapeutic option for the clinical treatment of endometriosis.

Keywords

Endometriosis, Metformin, Mechanism, Indication

Copyright © 2023 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)的定义是子宫腔外存在子宫内膜样组织。全身各部位均可发生,但主要出现在盆腔区域,包括卵巢、韧带和腹膜表面[1]。Ems 是一种慢性的,雌激素依赖性的炎症性疾病,根据美国一项针对 Ems 患者负担的前瞻性研究统计的数据,每位子宫内膜异位症患者产生的相关医疗费用与管理 2 型糖尿病、克罗恩病等慢性疾病相关费用类似,这对医疗造成了巨大负担[2]。其确切发病机制目前仍不清楚,但有几种被广泛接受的学说,单一学说难以解释其全部临床表现及发病特征,故目前学术界较倾向于多学说融合理论。腹腔镜手术直视 + 病理是诊断的金标准,由于其病理生理机制的复杂性及非侵入诊断方式的缺乏, Ems 普遍存在延迟诊断的问题。我国新版专家共识强调了早期临床诊断的重要性,早发现早诊断对于该疾病早期干预及延缓疾病进展具有十分重要的意义。此外,新版指南还强调了药物在 Ems 长期管理中的地位,指出要最大限度发挥药物的治疗作用。目前指南推荐 Ems 治疗药物分为非甾体类抗炎药(Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs)、孕激素类、复方口服避孕药(compound oral contraceptive, COC)、促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)及中药五大类[3]。然而目前这些药物由于作用机制的局限性,不可避免地会产生一些副作用,如孕激素可导致突破性出血、体重增加;而 COC 可抑制排卵,无法满足生育期妇女妊娠意愿、增加 40 岁以上人群血栓形成风险,以及 GnRH-a 造成的体内低雌激素状态,过早出现围绝经期综合征等不良反应。所以,我们需要探索副作用更小,或与目前治疗方法互补,可以减轻不良反应的新药物。

虽然二甲双胍是一种主要用于治疗 2 型糖尿病的药物,但是近年来,多项研究证明了其在 Ems 治疗中的潜在价值。二甲双胍具有抗炎、抗血管生成的作用,可以缩小 Ems 异位植入组织的体积,减轻盆腔粘连和患者的疼痛症状。另一方面,二甲双胍可从子宫内膜间充质干细胞水平调节异位细胞增殖、分化及异常的侵袭性。不仅如此,二甲双胍可改善 Ems 患者子宫内膜容受性,上调容受性标志物水平[4][5],可能提升部分患者的生育力。因其作用机制广泛、无严重副作用,二甲双胍似乎是治疗 Ems 的有效药物,

这可能成为治疗这种慢性疾病的一种有效方法或成为现有治疗药物方案的一种补充,从而更好地改善患者的生活质量,提升部分患者的生育力,减轻 Ems 所造成的巨大医疗负担。

2. 二甲双胍治疗子宫内膜异位症的机制

2.1. 对炎症反应的影响

Ems 患者免疫系统发生变化,包括免疫细胞分泌的促炎细胞因子水平升高、细胞自噬异常等。体内形成的异常炎症环境可促进异位组织的定植生长,抑制其凋亡。二甲双胍可以通过多种机制抑制炎症反应。相关动物实验表明二甲双胍可降低神经系统、心肌炎等疾病中促炎因子水平,抑制炎症通路的激活;二甲双胍还可靶向氧化应激,下调炎症过程中关键的转录因子核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导的促炎信号传导,减少炎症性肠病中的粘膜损伤,改善风湿性疾病[6]。Sapmaz 等人在卵巢和腹膜 Ems 大鼠模型中证明二甲双胍可下调腹膜液中炎症因子的水平,同时上调凋亡基因的表达[7]。Jamali 等人同样利用 Ems 大鼠模型,表明二甲双胍和槲皮素组合可降低血清肿瘤坏死因子- α 的水平[8]。多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者子宫内膜炎性细胞因子水平升高,二甲双胍可以抑制雄激素诱导的 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/干扰素调节因子-7 (interferon regulatory factor-7, IRF-7)/NF κ B 信号传导,减轻子宫内膜炎症[9]。

2.2. 对血管生成的影响

血管生成在 Ems 的发病机制中起重要作用。在女性生殖道内,血管生成受到严格的调控,这对于一些生理过程如卵泡成熟及子宫内膜的生长和重塑具有至关重要的作用。血管生成可由多种细胞因子诱导,其中血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)在生理性和病理性血管生成过程中均发挥重要作用[10]。Ems 患者血液和腹腔液中 VEGF 水平升高[11],在月经期间 VEGF-A 亚型上调,且 VEGF 水平与 Ems 的严重程度明显呈正相关,因此,阻断 VEGF/VEGF 受体 1 (VEGF receptor-1, VEGFR1)可以明显缩小子宫内膜组织的大小、抑制血管生成[12]。Cheng 等人发现二甲双胍治疗显著降低了子宫内膜异位植入物中 VEGF 的表达,并明显抑制子宫内膜异位植入物的生长[4]。

2.3. 对子宫内膜间充质干细胞的影响

根据干细胞理论,子宫内膜间充质干细胞的分化失衡是导致 Ems 的原因之一。子宫内膜间充质干细胞的特性为增殖、迁移、自我更新能力较强,但分化减少,从而导致了自我更新/分化的失衡状态。二甲双胍通过调节失调基因和 miRNA 的表达,纠正了子宫内膜间充质干细胞破坏的自我更新/分化平衡,成为治疗 Ems 有前途的药物[13]。

2.4. 对黏附和侵袭的影响

Chen 等人利用生物信息学技术研究 Ems 患者异位组织与正常子宫内膜组织基因表达差异,发现差异表达基因主要富集于细胞粘附等相关的基因, Hallmark 途径富集分析将上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)确定为 Ems 最重要的途径。EMT 是细胞重塑的过程,可导致细胞失去细胞间的连接,使不动的上皮细胞获得间充质细胞的特性,迁移、侵袭的能力增加,从而为子宫内膜异位病变的植入和生长创造有利条件[14]。已有研究证明二甲双胍在体外实验中抑制 Ishikawa (子宫内膜腺癌细胞系)中雌二醇(estradiol, E2)诱导的 EMT,在 PCOS 中,二甲双胍可调节 E2 诱导的子宫内膜 EMT 相关蛋白表达[15]。目前尚无二甲双胍对于 Ems 患者子宫内膜 EMT 机制影响的研究,是否在 Ems 中存在类似的机制调节 EMT 相关通路有待进一步验证。

子宫内膜是一种经历周期性细胞增殖和分化的组织,其中细胞间连接对组织的发育和维持至关重要。细胞间连接包括贴壁连接、缝隙连接、桥粒和紧密连接(tight junctions, TJs)。TJs 与调控上皮细胞增殖、基因表达、分化和形态发生的各种信号转导途径有关。TJs 由双细胞 TJs (bicellular tight junction, bTJs)和三细胞 TJs (tricellular tight junction, tTJs)组成,它形成了一种选择性屏障。Angulin-1/Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor (LSR)是一种新发现的定位于 tTJs 的完整膜蛋白,它在形成正常的 tTJs 和屏障功能方面发挥重要作用。在多种癌症发展中,Angulin-1/LSR 的下调促进了癌细胞的运动性和侵袭性,如膀胱癌、结肠癌、胰腺癌等。在 Ems 和子宫内膜癌中,LSR 均有表达,在子宫内膜癌癌变过程中 Angulin-1/LSR 减少,二甲双胍通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和两面神激酶(janus kinase-2, JAK2)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)、Hippo/YAP (yes associated protein, YAP)途径上调 Angulin-1/LSR 的表达,阻止 LSR 下调诱导的细胞迁移和侵袭[16]。

2.5. 对凋亡的影响

自噬和凋亡是两种相互作用的机制,自噬促进凋亡小体的吞噬作用和溶酶体降解[17]。二甲双胍可通过不同通路调节细胞自噬水平影响凋亡。与正常子宫内膜相比,Ems 患者异位内膜细胞自噬减少,这是因为异位组织中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的活性显著增加,mTOR 是自噬的主要负调控因子。二甲双胍可以抑制 mTOR 通路,增加自噬[18],增加异位组织的凋亡。一项研究表明二甲双胍和索拉非尼分别通过 mTOR 复合体 1 (mTOR complex 1, mTORC1)/自噬/凋亡轴和 mTORC2/自噬/凋亡轴协同作用,可通过调节自噬促进细胞凋亡,减轻多囊卵巢综合症的子宫内膜增生症状[19]。此外,二甲双胍在体内和体外研究中,对多种恶性肿瘤,如卵巢癌、子宫内膜癌等具有抑制肿瘤细胞增殖、转移、促进凋亡的作用[20] [21]。二甲双胍抑制肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)-AMPK-mTOR, PI3K-蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)相关信号通路,减少子宫内膜癌细胞的增殖并促进其凋亡[21]。

2.6. 二甲双胍对雌激素生成、孕激素抵抗的影响

孕激素和雌激素均为类固醇激素,两者活性的相对平衡控制着正常子宫内膜在整个月经周期中的变化。在正常子宫内膜,两者受到严格的调控,处于动态平衡状态,雌激素在增殖期促进子宫内膜增生,分泌期分泌的孕激素促进内膜细胞蜕膜化,拮抗雌激素介导的增生作用。然而,在异位子宫内膜病灶中,这种动态平衡被打破,雌、孕激素介导的信号通路处于紊乱状态,主要表现为雌激素依赖和孕激素抵抗,雌激素暴露是疾病发展和进展的主要风险因素,孕激素抵抗则可能导致异位病变生长和子宫内膜容受性下降。在 Ems 中,P450 芳香酶表达上调,使局部 E2 水平升高。二甲双胍可抑制人子宫内膜基质细胞芳香化酶活性,使芳香化酶活性显著下降,抑制局部雌激素的产生[22]。同时也观察到二甲双胍可改善子宫内膜癌中存在的孕激素抵抗[23]。

2.7. 二甲双胍对纤维化的影响

二甲双胍可能降低 Ems 患者的纤维化程度。二甲双胍已被证明可以通过激活 AMPK 的活性进而影响转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、细胞代谢和氧化应激等机制,在多种器官中发挥抗纤维化作用。在器官纤维化临床前模型中,二甲双胍被证明可以用来治疗和预防肺、肾、肝、皮肤和心脏的纤维化[24]。在女性生殖系统中,近期的研究表明二甲双胍可减少卵巢 CD8+T 细胞浸润和降低 CD206+/CD68+细胞比率,减轻老年相关的卵巢纤维化,从而降低卵巢癌的发病风险[25]。与纤维化

密切相关的 TGF- β 在 Ems 中高表达。TGF- β 主要通过调控 1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, S1P) 的生物学活性及其受体(S1PR)的表达起作用。在卵巢子宫内膜异位症(Ovarian endometriosis/endometrioma, OMA)和深部浸润型子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)中, TGF- β 通过 S1PR 相关亚型的重塑, 上调与纤维化相关的受体亚型 S1P3, 促进 Ems 纤维化[26]。二甲双胍被证明可降低卵巢癌患者血清 S1P 的水平[27]。但尚未有研究明确二甲双胍是否可影响 Ems 患者 S1P 水平, 干扰 TGF- β 介导的纤维化。

综上所述, 二甲双胍在调节炎症水平、血管生成、异位内膜组织细胞间的黏附侵袭, 以及细胞凋亡水平、异位病灶局部雌激素的产生、存在的孕激素抵抗等方面均发挥作用。二甲双胍可减轻子宫内膜炎症, 减少异位植入物血管生成, 可能调节 EMT 相关蛋白, 增加异位内膜细胞自噬, 促进凋亡, 并影响异位病灶雌激素水平和对孕激素的反应性, 而且可能影响子宫内膜容受性和卵巢纤维化的问题, 见图 1。因此, 二甲双胍在 Ems 发生发展中的多种作用机制为治疗不同特征的 Ems 提供了一种研究思路。

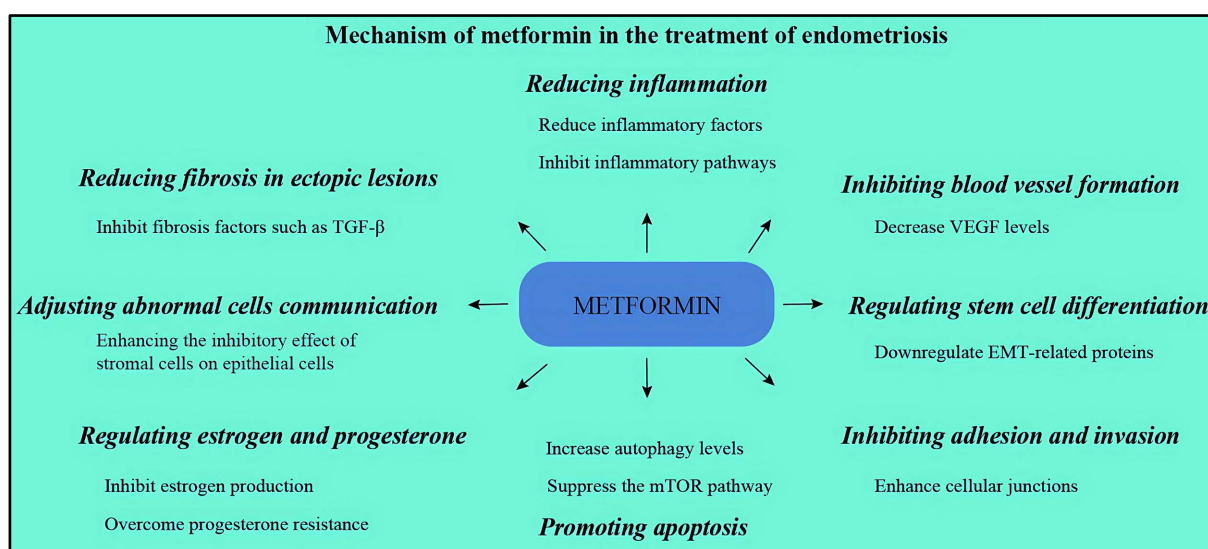


Figure 1. Mechanism of metformin in the treatment of endometriosis

图 1. 二甲双胍治疗子宫内膜异位症的机制

3. 二甲双胍对子宫内膜异位症治疗效果的相关研究

3.1. 二甲双胍抑制异位子宫内膜植入物生长, 提高自噬和凋亡水平

多项动物实验和体外研究均表明二甲双胍对子宫内膜异位植入物有明显的抑制作用, 这可能是由于二甲双胍可单独或在与其他药物联合应用时提高异位子宫内膜细胞的自噬和凋亡水平。例如 Cheng 和 Jamali 均通过建立 Ems 大鼠模型, 发现二甲双胍或联合槲皮素可减少异位植入物的体积, 显著影响异位内膜细胞中自噬标志物和 mTOR 的基因表达水平, 使自噬标志物表达上调、mTOR 下调[4] [6]。Oner 等人对比二甲双胍和芳香化酶抑制剂来曲唑对大鼠实验性 Ems 的影响, 结果表明二者使子宫内膜异位种植体的消退效果相当[28]。近来, Sapmaz 等人研究二甲双胍, 来曲唑和阿托伐他汀对大鼠模型中实验诱导的卵巢和腹膜子宫内膜异位症炎症和凋亡的影响, 以 28 天为周期, 治疗结束时发现, 药物治疗组均显示 Ki67 显著降低, 促凋亡基因 Bax 表达显著增加, 抗凋亡基因 Bcl-2 表达显著降低。

Yari 等人体外培养人类健康子宫内膜组织的子宫内膜基质细胞(human normal endometrial stromal cells, ESCs)和来自 Ems 患者的在位子宫内膜基质细胞和异位子宫内膜基质细胞进行了一项研究, 用不同

浓度的二甲双胍培养 ESCs 并处理 72 h, 以评估二甲双胍对细胞活力、增殖、迁移的影响, 结果表明二甲双胍以时间和浓度依赖性的方式减少了细胞迁移和子宫内膜异位基质细胞的增殖[29]。

3.2. 二甲双胍调节子宫内膜异位症间充质干细胞的基因表达

Mashayekhi 开展了一项研究二甲双胍对正常和异位子宫内膜间充质干细胞基因表达影响的病例对照研究, 研究分别提取了 3 名健康妇女和 Ems 妇女的子宫内膜间充质干细胞, 结果发现, 二甲双胍可以调节干细胞分化相关的基因和微小 RNA (microRNA, miRNAs) 表达, 纠正异位间充质干细胞的异常的自我更新、分化的能力[13]。

3.3. 二甲双胍调节异位子宫内膜基质细胞和上皮细胞间异常通讯

Zhang 等人研究了异位子宫内膜基质细胞与子宫内膜上皮细胞之间的通讯机制, 并提出二甲双胍可能通过影响细胞间通讯分子发挥作用。子宫内膜异位基质细胞失去了调节子宫内膜上皮细胞生存信号的能力。探究异位子宫内膜基质细胞与正常子宫内膜基质细胞蛋白表达的差异, 发现两者表达和分泌的 Wnt2 蛋白不同, 异位基质细胞分泌 Wnt2 高于正常基质细胞。补充 Wnt2 抗体的异位基质细胞条件培养基显著抑制了正常子宫内膜上皮细胞的生长。二甲双胍可降低 Wnt2 在异位基质细胞中的表达和分泌, 经二甲双胍预处理的异位基质细胞的条件培养基显著抑制了正常子宫内膜上皮细胞的生长[30]。

3.4. 二甲双胍增加子宫内膜容受性

Ems 影响子宫内膜的容受性, 被认为与不孕相关。一些研究表明二甲双胍可增加子宫内膜容受性, 改善 Ems 妇女的生育能力。Cheng 等人检测了子宫内膜容受性标志物白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)和 HOXA10 基因和蛋白水平的表达, 结果显示二甲双胍显著上调了 Ems 大鼠子宫内膜中的 LIF 和 HOXA10 表达[4]。Huang 等人招募 10 名通过腹腔镜检查被诊断患有轻度子宫内膜异位症的不孕不育妇女进行临床试验, 并建立异位症大鼠模型进行后续验证。患者被分为二甲双胍治疗组和非治疗组, 治疗周期为 2 个月, 2 个月取分泌期子宫内膜组织进行蛋白组学分析, 结果显示二甲双胍处理后, 6 种与子宫内膜容受性相关的蛋白质显著上调, 后续这一结果也得到了免疫化学和动物实验验证。这些结果表明, 二甲双胍可能上调子宫内膜容受性标志物的表达来改善轻度 Ems 患者的子宫内膜容受性[5]。

3.5. 二甲双胍降低异位子宫内膜局部类固醇激素的产生

二甲双胍通过调节子宫内膜异位组织局部类固醇激素的产生而发挥作用。Xu 等人证明了二甲双胍可通过 AMPK 信号介导的 CREB-CRTC2(cAMP-regulated transcriptional coactivators, cAMP 调节的转录共激活因子)复合物形成干扰抑制子宫内膜异位症异位基质细胞中类固醇合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)的表达[31], 后者可通过促进胆固醇向线粒体内的转移而为 E2 的合成提供原料。

Zhou 等人发现二甲双胍通过激活 AMPK 信号通路抑制 Ems 基质细胞中前列腺素 E2 (PGE2) 诱导的细胞色素 P450 芳香化酶基因的表达及活性, 而细胞色素 P450 芳香化酶是体内合成雌激素的关键限速酶[22]。

3.6. 二甲双胍改善 Ems 疼痛及病变的纤维化

Huang 等人发现 PGE2 信号在子宫内膜异位症的纤维化中起作用, 随着 Ems 病变的进展, PGE2 信号从过度驱动状态转变为停滞状态, 特别是在纤维化程度更高的深部 Ems 的小鼠中。二甲双胍治疗可使 PGE2 信号增强, 减轻病变重量, 改善疼痛过敏, 并减弱病变中肌成纤维细胞的激活和纤维化形成[32]。

二甲双胍减轻深部 Ems 小鼠 PGE2 信号升高所致的病变纤维化, 改善疼痛。

目前对二甲双胍治疗 Ems 的研究多为动物实验和体外研究, 针对人的临床试验较少。二甲双胍可降低实验性 Ems 大鼠模型异位病灶中血管生成因子和促炎因子表达, 使植入物消退; 可提高异位细胞的自噬水平, 促进细胞凋亡、减轻炎症; 二甲双胍还可影响异位组织基质细胞与上皮细胞间的通讯, 以提高异位基质细胞对上皮细胞增殖的抑制能力; 增加子宫内腔容受性, 改善子宫内膜异位症患者的生育力。二甲双胍已被证明通过诱导 AMPK 活化抑制 StAR 和芳香化酶的产生, 使病灶局部雌激素产生减少; 近期研究发现二甲双胍可以提高在病变进展过程中逐渐减弱的 PEG2 信号, 减轻异位病灶的纤维化程度, 改善疼痛。

4. 二甲双胍对子宫内膜异位症可能有益适应症

4.1. 二甲双胍适用于激素治疗不耐受的患者

二甲双胍可抑制病灶周围 StAR、芳香化酶活性, 抑制雌激素的产生, 可与激素类药物合用, 减少激素类药物用量, 减轻相关副作用, 因此对于不耐受激素治疗, 或者想减少激素类药物用量的患者可以作为一种选择。有研究表明二甲双胍与地屈孕酮联合应用, 较单一用药治疗效果更佳, 可更好地降低体内雌激素水平, 且性欲降低、潮热、恶心等不良反应的发生率降低, CA125 等肿瘤标志物的水平也下降。联合应用两种药物可有效降低患者机体中的炎症因子和 VEGF 水平, 改善患者的子宫内膜厚度。所以二甲双胍可以作为孕激素治疗的补充, 合用可减轻不良反应, 多方面改善患者的病情, 提高疗效[33]。

4.2. 二甲双胍适用于以疼痛为主要症状的患者

二甲双胍具有抗炎、抗血管生成的作用, 可使动物模型中异位植入物消退, 且有减轻粘连, 改善疼痛的作用, 对于以疼痛为主要症状的患者可以考虑应用二甲双胍。2012 年针对 Ems 患者进行的一项临床试验表明, 应用二甲双胍治疗 3~6 个月后, 患者的盆腔疼痛和痛经均有明显缓解, 3 个月后盆腔疼痛患者所占比例由 25.7% 降至 16.1%, 6 个月后降至 7.69%, 痛经由 51.4% 降至 32.2%, 6 个月后降至 23%, 性交困难的症状也由 20% 降至 16.1%, 6 个月降至 7.7% [34]。由此可见二甲双胍对于 Ems 患者疼痛症状有显著的益处, 可以作为二甲双胍治疗 Ems 的一种适应症。

4.3. 二甲双胍适用于不孕, 尤其是不孕合并肥胖的患者

二甲双胍无抑制排卵作用, 且被证明可增加子宫内膜的容受性, 改善生育力。对于有妊娠意愿的年轻女性, 二甲双胍可以避免激素类药物抑制排卵的副作用, 增加受孕机会。二甲双胍作为一种胰岛素增敏剂, 可以减轻体重[35]。研究显示对于无排卵的多囊卵巢综合征不孕症患者, 二甲双胍预处理可以增加患者的妊娠率和活产率, 对肥胖妇女的疗效尤其明显[36]。晚期 Ems 在肥胖患者中更为常见[37], 故二甲双胍可能延缓肥胖 Ems 患者的病变进展并增加此类患者的妊娠率, 产生更多益处。

Ems 是一种雌激素依赖的慢性炎症性疾病, 目前治疗药物主要作用机制是抑制内源性雌激素产生, 延缓病变的进展。然而由于影响了体内雌激素的生理水平, 患者多会产生一些雌激素缺乏的副作用, 如潮热、骨质疏松、脱发, 无排卵等等, 且 1/3 患者对此类药物耐药。由于其长期、慢性、反复发作的特点, 用药安全性、成本问题也应该是考虑的因素。根据数据统计, Ems 的医疗花费与糖尿病等慢性疾病相当。二甲双胍作为一种抗子宫内膜药物, 在动物模型和体外实验中, 均显示可使异位植入物消退, 减轻盆腔炎症环境, 改善疼痛和粘连, 提高子宫内腔容受性, 对改善纤维化也有好处。但是缺乏针对人的大规模临床试验验证这些可能的机制及效果。未来需要更多的临床研究去探索二甲双胍针对 Ems 的最佳适应症。

基金项目

国家自然科学基金项目(81671434); 深圳市自然科学基金(JCYJ20220531094012027)。

参考文献

- [1] Zondervan, K.T., Becker, C.M. and Missmer, S.A. (2020) Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1244-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
- [2] Simoons, S., Dunselman, G., Dirksen, C., *et al.* (2012) The Burden of Endometriosis: Costs and Quality of Life of Women with Endometriosis and Treated in Referral Centres. *Human Reproduction*, **27**, 1292-1299. <https://doi.org/10.1093/humrep/des073>
- [3] 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.
- [4] Cheng, J., Li, C., Ying, Y., *et al.* (2022) Metformin Alleviates Endometriosis and Potentiates Endometrial Receptivity via Decreasing VEGF and MMP9 and Increasing Leukemia Inhibitor Factor and HOXA10. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 750208. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750208>
- [5] Huang, X., Xiao, L., Long, Y., *et al.* (2022) Comparative Proteomic Analysis Reveals Metformin Improves the Expression of Biomarkers of Endometrial Receptivity in Infertile Women with Minimal/Mild Endometriosis. *Reproductive Sciences*, **29**, 2593-2606. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00869-3>
- [6] Feng, Y.Y., Wang, Z. and Pang, H. (2022) Role of Metformin in Inflammation. *Molecular Biology Reports*, **50**, 789-798. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07954-5>
- [7] Sapmaz, T., Coskun, G., Saker, D., *et al.* (2022) Effects of Metformin, Letrozole and Atorvastatin on Inflammation and Apoptosis in Experimental Peritoneal and Ovarian Endometriosis in the Rat. *Pathology-Research and Practice*, **235**, Article ID: 153951. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153951>
- [8] Jamali, N., Zal, F., Mostafavi-Pour, Z., *et al.* (2021) Ameliorative Effects of Quercetin and Metformin and Their Combination against Experimental Endometriosis in Rats. *Reproductive Sciences*, **28**, 683-692. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00377-2>
- [9] Hu, M., Zhang, Y., Li, X., *et al.* (2021) TLR4-Associated IRF-7 and NFκB Signaling Act as a Molecular Link between Androgen and Metformin Activities and Cytokine Synthesis in the PCOS Endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 1022-1040. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa951>
- [10] Takehara, M., Ueda, M., Yamashita, Y., *et al.* (2004) Vascular Endothelial Growth Factor A and C Gene Expression in Endometriosis. *Human Pathology*, **35**, 1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.07.020>
- [11] Li, C., Zhao, H.-L., Li, Y.-J., *et al.* (2021) The Expression and Significance of Leukemia Inhibitory Factor, Interleukin-6 and Vascular Endothelial Growth Factor in Chinese Patients with Endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **304**, 163-170. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-05980-5>
- [12] 邓娟, 贺天虎, 程明军, 曹云桂. 血管内皮生长因子及其相关 miRNA 在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(10): 1047-1050.
- [13] Mashayekhi, P., Noruzinia, M. and Khodaverdi, S. (2022) Metformin as a Potential Agent for Modulating the Faulty Endometriotic Mesenchymal Stem Cells: A Case-Control Study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, **20**, 861-872. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i10.12270>
- [14] Chen, M., Zhou, Y., Xu, H., *et al.* (2020) Bioinformatic Analysis Reveals the Importance of Epithelial-Mesenchymal Transition in the Development of Endometriosis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8442. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65606-9>
- [15] Hu, M., Zhang, Y., Li, X., *et al.* (2020) Alterations of Endometrial Epithelial-Mesenchymal Transition and MAPK Signaling Components in Women with PCOS Are Partially Modulated by Metformin *In Vitro*. *Molecular Human Reproduction*, **26**, 312-326. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa023>
- [16] Shimada, H., Kohno, T., Konno, T., *et al.* (2021) The Roles of Tricellular Tight Junction Protein Angulin-1/Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor (LSR) in Endometriosis and Endometrioid-Endometrial Carcinoma. *Cancers*, **13**, Article No. 6341. <https://doi.org/10.3390/cancers13246341>
- [17] Mariño, G., Niso-Santano, M., Baehrecke, E.H. and Kroemer, G. (2014) Self-Consumption: The Interplay of Autophagy and Apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 81-94. <https://doi.org/10.1038/nrm3735>
- [18] Jia, L., Huang, S., Yin, X., *et al.* (2018) Quercetin Suppresses the Mobility of Breast Cancer by Suppressing Glycolysis through Akt-mTOR Pathway Mediated Autophagy Induction. *Life Sciences*, **208**, 123-130.

- <https://doi.org/10.1016/j.ifs.2018.07.027>
- [19] Wang, Q.-Q., Guo, X.-C., Li, L., Gao, Z.-H. and Ji, M. (2020) Treatment with Metformin and Sorafenib Alleviates Endometrial Hyperplasia in Polycystic Ovary Syndrome by Promoting Apoptosis via Synergically Regulating Autophagy. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 1339-1348. <https://doi.org/10.1002/jcp.29051>
- [20] Tang, G., Guo, J., Zhu, Y., et al. (2018) Metformin Inhibits Ovarian Cancer via Decreasing H3K27 Trimethylation. *International Journal of Oncology*, **52**, 1899-1911. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4343>
- [21] Mu, N., Xu, T., Gao, M., et al. (2020) Therapeutic Effect of Metformin in the Treatment of Endometrial Cancer. *Oncology Letters*, **20**, Article No. 156. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12017>
- [22] Zhou, Y., Xu, J.N., Zeng, C., et al. (2015) Metformin Suppresses Prostaglandin E2-Induced Cytochrome P450 Aromatase Gene Expression and Activity via Stimulation of AMP-Activated Protein Kinase in Human Endometriotic Stromal Cells. *Reproductive Sciences*, **22**, 1162-1170. <https://doi.org/10.1177/1933719115590664>
- [23] Zhuo, Z., Wang, A. and Yu, H. (2016) Metformin Targeting Autophagy Overcomes Progesterone Resistance in Endometrial Carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **294**, 1055-1061. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4148-0>
- [24] Wu, M., Xu, H., Liu, J., et al. (2021) Metformin and Fibrosis: A Review of Existing Evidence and Mechanisms. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 6673525. <https://doi.org/10.1155/2021/6673525>
- [25] McCloskey, C.W., Cook, D.P., Kelly, B.S., et al. (2020) Metformin Abrogates Age-Associated Ovarian Fibrosis. *Clinical Cancer Research*, **26**, 632-642. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0603>
- [26] Bernacchioni, C., Capezzuoli, T., Vannuzzi, V., et al. (2021) Sphingosine 1-Phosphate Receptors Are Dysregulated in Endometriosis: Possible Implication in Transforming Growth Factor β -Induced Fibrosis. *Fertility and Sterility*, **115**, 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.012>
- [27] Hart, P.C., Chiyoda, T., Liu, X., et al. (2019) SPHK1 Is a Novel Target of Metformin in Ovarian Cancer. *Molecular Cancer Research*, **17**, 870-881. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0409>
- [28] Oner, G., Ozcelik, B., Ozgun, M.T., et al. (2010) The Effects of Metformin and Letrozole on Endometriosis and Comparison of the Two Treatment Agents in a Rat Model. *Human Reproduction*, **25**, 932-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq016>
- [29] Yari, S., Khoei, H.H., Saber, M., et al. (2021) Metformin Attenuates Expression of Angiogenic and Inflammatory Genes in Human Endometriotic Stromal Cells. *Experimental Cell Research*, **404**, Article ID: 112659. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112659>
- [30] Zhang, H., Xue, J., Li, M., et al. (2015) Metformin Regulates Stromal-Epithelial Cells Communication via Wnt2/ β -Catenin Signaling in Endometriosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **413**, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.011>
- [31] Xu, J.-N., Zeng, C., Zhou, Y., et al. (2014) Metformin Inhibits *StAR* Expression in Human Endometriotic Stromal Cells via AMPK-MEDIATED DISRUPTION OF CREB-CRTC2 Complex Formation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 2795-2803. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1593>
- [32] Huang, Q., Liu, X. and Guo, S.W. (2022) Changing Prostaglandin E2 (PGE₂) Signaling during Lesional Progression and Exacerbation of Endometriosis by Inhibition of PGE₂ Receptor EP2 and EP4. *Reproductive Medicine and Biology*, **21**, e12426. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12426>
- [33] 蔡文娟, 樊春红. 地屈孕酮联合二甲双胍治疗子宫内膜异位症临床疗效及对患者血清 FSH、LH、E2 水平的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(10): 51-54.
- [34] Foda, A.A. and Aal, I.A.A. (2012) Metformin as A New Therapy for Endometriosis, Its Effects on Both Clinical Picture and Cytokines Profile. *Middle East Fertility Society Journal*, **17**, 262-267. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2012.09.001>
- [35] Yerevanian, A. and Soukas, A.A. (2019) Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Current Obesity Reports*, **8**, 156-164. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
- [36] Morin-Papunen, L., Rantala, A.S., Unkila-Kallio, L., et al. (2012) Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 1492-1500. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3061>
- [37] Holdsworth-Carson, S.J., Dior, U.P., Colgrave, E.M., et al. (2018) The Association of Body Mass Index with Endometriosis and Disease Severity in Women with Pain. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, **10**, 79-87. <https://doi.org/10.1177/2284026518773939>