

· 论著 · 临床研究 ·

人工周期对宫腔粘连患者子宫内膜中 MMP-9 和 TGF- β 1 表达的影响*何英新^{1,2}, 唐彩霞¹, 刘 珏², 李梅清², 谢春花²

(1. 南华大学附属南华医院妇产科, 湖南衡阳 421002; 2. 南华大学附属第二医院妇产科, 湖南衡阳 421001)

摘要:目的 探讨人工周期对宫腔粘连患者粘连分解术预后的影响及机制。方法 80 例宫腔粘连患者随机分为观察组和对照组。观察组行宫腔镜宫腔粘连分解术(TCRA), 术后人工周期连续治疗 3 个月; 每日服用戊酸雌二醇(每次 9 mg, 每天 1 次) 21 d, 后 7 d 加服醋酸甲羟孕酮(每次 10 mg, 每天 1 次), 停药 7 d 为 1 个周期; 对照组直接施行 TCRA, 3 个月后复查。采用酶联免疫法测定血清 6 项性激素, 包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌激素(E_2)、催乳素(PRL)、孕酮(P)及睾酮(T)。实时定量 PCR 和蛋白质印迹法检测子宫内膜中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达。结果 与对照组相比较, 人工周期治疗结合手术治疗显著提高了轻中度宫腔粘连患者 TCRA 术的治疗有效率($P < 0.05$); 对照组和观察组患者血清中 FSH、LH、 E_2 、PRL、P 和 T 等性激素水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 人工周期治疗显著性改善了 TCRA 术后宫腔粘连程度, 增加 MMP-9 的表达并降低 TGF- β 1 的表达。结论 人工周期改善了宫腔粘连患者 TCRA 术的预后效果, 其机制可能与人工周期增加 MMP-9 的表达和降低 TGF- β 1 的表达有关。

关键词: 雌激素类; 子宫疾病; 黏连; 周期性; 基质金属蛋白酶 9; 转化生长因子 β 1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.014

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)02-0167-03

Effect of artificial cycle on expression of MMP-9 and TGF- β 1 of endometria in patients with uterine adhesion*He Yingxin^{1,2}, Tang Caixia¹, Liu Jue², Li Meiqing², Xie Chunhua²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the artificial cycle on the prognosis after transcervical resection of adhesion (TCRA) and its mechanism. **Methods** 80 patients with intrauterine adhesion were randomly divided into the observation group and the control group. The observation group were performed TRCA and postoperative artificial cycle for successive 3 months; oral estradiol valerate(9 mg once daily) for 21 d, adding oral medroxyprogesterone acetate(10 mg once dialy) on 15 d, then the medication discontinuation for 7 d, which was taken as 1 cycle; the control group received only TCRA. The re-examination was performed after 3 months. The levels of follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), estradiol(E_2), prolactin(PRL), progesterone (P) and testosterone(T) were examined by ELISA after TCRA three months. The expression of MMP-9 and TGF- β 1 in adhesive endometrium were detected by real-time PCR and Western blot. **Results** Compared with the control group, the artificial cycle therapy combined with the operation could significantly increase the effective rate of TCRA for treating mild and moderate intrauterine adhesion($P < 0.05$); the seum levels of FSH, LH, E_2 , PRL, P and T had no statistical differences between the observation group and the control group($P > 0.05$); the artificial cycle significantly improved the adhesive degree of intrauterine adhesion, increased the MMP-9 expression and decreased the TGF- β 1 expression. **Conclusion** Artificial cycle could improve the degree of uterine cavity adhesion after TCRA, which the mechanism might be related to the increase of MMP-9 expression and decrease of TGF- β 1 expression.

Key words: estrogens; uterine diseases; adhesions; periodicity; matrix metalloproteinase 9; transforming growth factor beta1

宫腔粘连是指子宫腔、子宫峡部、子宫颈管等因宫腔内手术操作、继发感染和子宫内膜炎等原因造成的子宫腔壁相互粘连, 其发病机制尚不清楚^[1-2]。研究表明基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)在宫腔粘连的形成中发挥着重要的作用^[3-4]。手术分解和激素治疗仍然是宫腔粘连治疗的主要手段。戊酸雌二醇是天然的植物雌激素, 研究显示戊酸雌二醇能防止宫内操作后的粘连和宫腔粘连分离术后的再粘连^[5-6]。本

文旨在探讨戊酸雌二醇和醋酸甲羟孕酮人工周期治疗对宫腔粘连患者宫腔粘连分解术(TCRA)预后和子宫内膜中 MMP-9 和 TGF- β 1 表达的影响, 为宫腔粘连的预防和治疗提供理论和实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 7 月至 2011 年 12 月在南华大学附属南华医院妇产科治疗的宫腔粘连患者 80 例。经宫腔镜检查, 诊断明确, 有手术指征。试验均征得患者同意。将患者

* 基金项目: 湖南省卫生厅科研基金(c2008-013)。 作者简介: 何英新(1966—), 副主任医师, 本科, 主要从事妇科肿瘤防治不孕不育方面的研究。

随机分为两组:观察组 40 例,患者年龄(28.4±3.8)岁,体质量(58.6±8.7)kg,其中主诉为人流或刮宫后停经 21 例,月经量减少 14 例,继发性不孕 5 例;对照组 40 例,患者年龄(28.7±4.2)岁,体质量(59.1±7.9)kg。其中主诉为人流或刮宫后停经 20 例,月经量减少 14 例,继发性不孕 6 例。两组患者在年龄、体质量、临床症状、性激素 6 项等方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者近 3 个月均未使用过激素类药物,无心、脑、肝、肾等重要脏器疾病($P>0.05$)。

1.2 宫腔粘连的诊断标准 轻度粘连:累及宫腔小于 1/4,输卵管开口和宫腔上端病变很轻;中度粘连:累及 1/4~3/4 宫腔,仅宫颈管子官下段粘连形成和(或)宫腔上端部分粘连;重度粘连:累及宫腔大于 3/4,宫壁粘着,输卵管开口和宫腔上端闭锁^[7]。两组患者在实验前宫腔粘连程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 实验方案 观察组从确诊为宫腔粘连后 1 个月内行 TCRA,术后人工周期连续治疗 3 个月,服用戊酸雌二醇(每次 9 mg,每天 1 次,拜耳医药保健有限公司) 21 d,后 7 d 加服醋酸甲羟孕酮(每次 10 mg,每天 1 次,浙江仙琚医药有限公司),停药 7 d 为 1 个周期。对照组直接施行 TCRA。两组患者术后子宫形态基本恢复正常。3 个人工周期治疗结束后行宫腔镜复查,同时取适量子宫内膜组织。为避免月经周期体内雌孕激素水平变化对检测结果的影响,观察组和对照组患者的手术时间根据月经周期选择在确诊后 1 个月内的子宫增生期。临床实验方案得到了南华大学附属南华医院伦理委员会的批准。

1.4 血清性激素水平测定 观察组患者于术前和人工周期治疗结束后的 1 个月增生期采血制备血清,而对照组于术前和术后 4 个月增生期采血制备血清。采用酶联免疫吸附法测定血清 6 项性激素,包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌激素(E_2)、催乳素(PRL)、孕酮(P)及睾酮(T)。

1.5 实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测 MMP-9 和 TGF- β 1 的 mRNA 的表达 取适量子宫内膜组织,按 Trizol 试剂盒说明提取总 RNA。以提取的总 RNA 为模板,按试剂盒说明进行逆转录反应,合成 cDNA 第一链,-20 °C 保存。选取 cDNA 样品进行 10 倍梯度稀释,分别进行 RT-PCR 反应,反应体系 25 μ L,含 Hot Star Taq Master Mix(2 \times)12.5 μ L,PCR 上下游引物及探针(10 μ mol/L)各 0.3 μ L,cDNA 4 μ L,灭菌去离子水补足 25 μ L。PCR 扩增程序为:95 °C 10 min 激活 Taq DNA 合成酶,扩增循环 94 °C 60 s,60 °C 75 s,共 50 个循环。引物由上海生物工程有限公司合成,MMP-9 引物,上游:5'-TCT GGT CCC TTG CAG CTA GT-3',下游:5'-TGG GAC AAG AAC CAG ATC AC-3'。TGF- β 1 引物,上游:5'-ATC AGG GCC AAA GDG GTC AGT G-3',下游:5'-GTC ACA GAG GGT GAT GTG CAT-3'。以 β -actin 作为内参, β -actin 引物,上游:5'-CGG AGT CAA CGG ATT TGG TCC TTA T-3',下游:5'-AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA GAC-3'。以对照组为 100%对 MMP-9 和 TGF- β 1 mRNA 的表达进行定量分析。

1.6 蛋白质印迹法(Western blotting)检测 MMP-9 和 TGF- β 1 蛋白质的表达 取适量子宫内膜组织,用裂解液裂解,离心去除沉淀,BCA 试剂测定蛋白浓度,用 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。用含 5%脱

脂奶粉的 TBST(20 mmol/L, Tris base pH 7.6, 50 mmol/L NaCl, 0.1% Tween)封闭 1 h,按 1:200 加入兔抗人 MMP-9 和 TGF- β 1 单抗,4 °C 过夜,1:200 加入辣根过氧化物酶标记二抗,室温 1 h,洗 3 次,用 Western blotting 荧光检测试剂盒显示结果于 X 线片。以 β -actin 作为内参。扫描图像,用 Labworks 图像分析系统进行吸光度扫描和分析。

1.7 疗效评估标准 术后 3 个月疗效评估,(1)治愈:月经量恢复正常,宫腔成形情况良好或基本满意;(2)改善:月经较前明显增加,但尚未达到正常月经量,宫腔成形情况基本满意或良好;(3)无效:月经无明显改善,宫腔成形不满意或复发粘连^[5-6]。(1)和(2)为治疗有效。

1.8 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 或 Fisher 确切概率检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人工周期治疗对 TCRA 术预后的影响 与对照组相比较,观察组显著提高了轻中度子宫粘连患者 TCRA 术的治疗有效率($P<0.05$),重度粘连患者治疗有效率虽有提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者在治疗后 3 个月再次宫腔镜检发现轻中度子宫粘连患者大部分没有发现宫腔粘连,重度粘连患者粘连程度较治疗前明显减轻;对照组患者在治疗后 3 个月再次宫腔镜检发现治疗效果比人工周期治疗结合手术治疗组差,尤其是轻中度子宫粘连患者。见表 1。

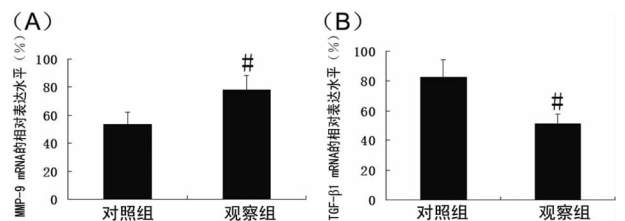
表 1 人工周期治疗对 TCRA 术预后的影响($n=40$)

分型	观察组		对照组		P
	n	有效[n(%)]	n	有效[n(%)]	
轻度	15	14(93.3) ^a	14	8(69.2)	0.035 ^b
中度	17	14(82.3) ^a	17	7(41.2)	0.032 ^b
重度	8	2(25.0)	9	0(0.0)	0.206 ^b
合计	40	30(75.0) ^a	40	37.5(42.5)	0.003

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b:Fisher 检验。

2.2 人工周期治疗对 TCRA 术后性激素水平的影响 对照组和观察组患者血清中 FSH、LH、 E_2 、PRL、P 和 T 等性激素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 人工周期治疗对患者子宫内膜组织中 MMP-9 和 TGF- β 1 表达的影响 与对照组相比,观察组显著增加了 MMP-9 mRNA 和蛋白的表达($P<0.05$),但显著降低 TGF- β 1 mRNA 和蛋白的表达($P<0.05$)。见图 1、2。

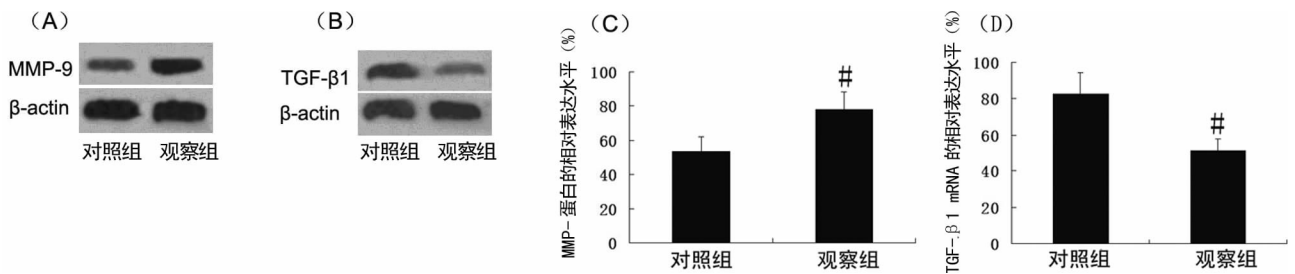


A、B:mRNA 表达水平的量化图($\bar{x}\pm s$, $n=40$);#: $P<0.05$,与对照组比较。

图 1 人工周期治疗对宫腔粘连患者子宫内膜组织中 MMP-9 和 TGF- β 1 mRNA 表达水平的影响

表 2 患者血清中性激素水平的影响($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	E ₂ (pmol/L)	P(nmol/L)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	PRL(μ IU/ML)	T(nmol/L)
观察组	197.53±37.84	3.09±0.58	10.93±1.42	18.91±1.42	201.05±20.6	1.18±0.34
对照组	189.87±31.15	3.04±0.41	11.84±1.43	18.05±1.74	189.24±27.3	1.37±0.29



A,B: 蛋白表达的代表图; C,D: 蛋白表达水平的量化图($\bar{x} \pm s, n=40$). # $P < 0.05$, 与对照组比较。

图 2 人工周期治疗对宫腔粘连患者子宫内膜组织中 MMP-9 和 TGF-β1 蛋白表达水平的影响

3 讨论

宫腔粘连又称阿谢曼综合征,是指各种创伤、感染等原因导致子宫内膜损伤,引起宫腔内壁部分或全部粘连甚至闭锁。临床表现主要为周期性腹痛,月经异常,月经稀发甚至闭经,反复流产或早产以及不孕。其发病机制尚不清楚,认为主要与子宫内膜基底层损伤有关。手术分解和雌孕激素治疗是目前宫腔粘连的主要治疗方法^[7-8]。以往多采用大剂量己烯雌酚治疗,而大剂量的己烯雌酚容易出现严重的胃肠道反应,出现乳头和乳晕发黑等不良反应。并且妊娠期服用己烯雌酚,可对胎儿产生致癌及致毒作用,使胎儿发生先天性缺陷的危险增加^[9]。因此新型的雌孕激素或替代品的研究成为宫腔粘连激素治疗的研究热点。

戊酸雌二醇是天然雌二醇的戊酸盐,主要从大豆和薯蓣中提取,是植物雌激素。戊酸雌二醇胃肠道反应轻,对子宫内膜、乳腺等性器官的影响小,患者的依从性好^[10]。本研究结果显示,TCRA 术后服用戊酸雌二醇和醋酸甲羟孕酮人工周期 3 个周期后可提高 TCRA 术后的预后,降低再粘连的发生率,提高手术的成功率,但却不影响患者体内性激素的正常分泌。观察组患者在治疗后 3 个月再次宫腔镜检查发现轻中度宫腔粘连患者大部分没有发现宫腔粘连,重度粘连患者粘连程度较治疗前明显减轻;对照组患者在治疗后 3 个月再次宫腔镜检查发现治疗效果比人工周期治疗结合手术治疗组差,尤其是轻中度宫腔粘连患者。表明戊酸雌二醇和醋酸甲羟孕酮人工周期是一种有效的、较安全的 TCRA 术后用药或治疗宫腔粘连的药物。

MMPs 是一组能分解胞外基质的蛋白酶,参与胚胎发育和组织重塑等过程,在许多病理过程中发挥着重要作用,如炎症反应、创伤修复等。MMP-9 是基质金属蛋白酶类家族成员之一,与宫腔粘连的发生发展关系密切。MMP-9 通过降解细胞外基质,改变细胞外基质的生长和合成,从而抑制宫腔粘连的形成。研究发现宫腔粘连患者的子宫内膜组织中 MMP-9 的表达明显低于非粘连的子宫内膜组织,并且中重度宫腔粘连患者子宫内膜 MMP-9 的表达均低于轻、中度宫腔粘连患者^[11]。本研究结果显示,人工周期增加了 MMP-9 的表达,这表明人工周期减轻宫腔粘连程度,可能与 MMP-9 表达的增加,促进了细胞外基质的降解有关。

TGF-β 是生长因子大家族的一员,在哺乳动物体内已经发

现了 3 个亚型,其中以 TGF-β1 活性最强,与宫腔粘连的关系最密切^[12-13]。TGF-β1 在子宫内膜损伤后,使成纤维细胞活性增加,使子宫内膜 MMPs 类产生减少,活性降低,细胞外基质的降解减少,细胞外基质在子宫内膜中大量堆积,子宫内膜逐渐被结缔组织取代,最终导致子宫内膜纤维化和宫腔粘连的发生。研究发现宫腔粘连患者子宫内膜组织中 TGF-β1 的表达明显高于正常的非粘连的子宫内膜组织^[14]。本研究结果显示,人工周期降低了 TGF-β1 的表达,这表明人工周期减轻宫腔粘连程度,可能与人工周期降低了 TGF-β1 的表达,减少细胞外基质的沉积有关。

综上所述,戊酸雌二醇和醋酸甲羟孕酮人工周期降低子宫粘连患者宫腔粘连程度,以轻中度粘连效果明显。其机制可能与 MMP-9 的表达增加和 TGF-β1 的表达降低有关。宫腔粘连的发生在意外怀孕后的流产和清宫术后最常见,尽管戊酸雌二醇和醋酸甲羟孕酮人工周期能降低宫腔粘连患者宫腔粘连程度,但是宫腔粘连复发率高,难以根治。因此育龄女性应尽量减少计划外怀孕,避免对子宫不必要的损伤,防止宫腔粘连的发生。

参考文献:

- [1] Berman JM. Intrauterine adhesion [J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(4): 349-355.
- [2] Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(5): 555-569.
- [3] Omwandho CO, Konrad L, Halis G, et al. Role of TGF-β1 in normal human endometrium and endometriosis [J]. Hum Reprod, 2010, 25(1): 101-109.
- [4] Tao Z, Duan H. Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2012, 47(10): 734-737.
- [5] Tonguc EA, Var T, Yilmaz N, et al. Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 109(3): 226-229.
- [6] March CM. Intrauterine adhesions [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 1995, 22(3): 491-505.
- [7] 余超秀. 宫腔镜诊治宫腔粘连 65 例临床(下转第 172 页)

病灶内有无分隔状骨嵴,分为多房型和溶骨型。MR 在显示肿瘤周围的软组织情况方面明显优于 X 线片和 CT,且除了能清楚显示偏心性、膨胀性骨质破坏以外,还能清晰显示肿瘤与椎管、脊髓的关系。肿瘤的形态多不规则,呈分叶状,但边界清楚。肿瘤的信号可均匀,当合并出血、囊变时可见信号不均,部分 GCT 内可显示液-液平面^[9]。MR 增强后病灶中的实性部分明显强化,反映了肿瘤富血供的组织学特点^[10]。本组 16 例脊椎 GCT 除未见病灶内液-液平面显示外,均具有以上的典型表现,作者考虑是本组收集的病例数有限所致。16 例患者术前确诊 GCT 12 例,误诊为骨肉瘤、动脉瘤样骨囊肿各 1 例,2 例误诊为椎体转移瘤,分析误诊的原因是只根据某一点如发病年龄、病理性压缩性骨折、膨胀性骨质破坏等而做出的诊断,缺乏综合分析,加之脊椎 GCT 少见而导致的。

3.3 脊椎 GCT 的鉴别诊断 虽然脊椎 GCT 的影像学表现具有一定特点,但仍需与脊椎的其他肿瘤和肿瘤性病变如转移瘤、动脉瘤样骨囊肿及骨肉瘤等鉴别^[11-12],主要通过年龄、椎体破坏方式、信号特点及强化方式相鉴别。(1)转移瘤:压缩后的脊椎 GCT 易于误诊为转移瘤,转移瘤多见于老年人,有原发肿瘤病史,椎体呈多发或跳跃性溶骨破坏,极少出现膨胀性骨质破坏。(2)动脉瘤样骨囊肿:好发于青壮年,常累及椎体和附件或单独发生于附件,骨质膨胀程度较 GCT 更明显,易形成液-液平面,周围常见硬化边。(3)骨肉瘤:发病年龄较小,常发生于脊椎附件,可见边缘清楚的囊状溶骨性骨质破坏或形成软组织肿块,周围可见硬化边,其内可见多发钙化灶是骨肉瘤的典型特点。

综上所述,椎体和(或)附件出现偏心性、溶骨性、膨胀性骨质破坏,椎间隙正常,椎旁形成软组织肿块, T_2 WI 肿块信号不均,突入椎管致脊髓受压移位,增强后肿块实性部分呈明显不均匀强化,应首先考虑脊椎 GCT。X 线片具有良好的空间分辨率,而 CT 和 MR 能够准确显示病变的部位、范围及周围组织的毗邻关系,对于临床选择合适的治疗方式、合理地应用综合治疗、提高脊椎 GCT 的治疗水平及定期随访都具有重要的临床价值。

参考文献:

[1] 葛冰,马千红,李康. 15 例骨巨细胞瘤影像诊断的误诊分

析[J]. 重庆医学,2008,37(17):1984-1985.

- [2] Metkar U, Wardak Z, Katz DA, et al. Giant cell tumor of a lumbar vertebra in a 7-year-old child; a case report[J]. J Pediatr Orthop, 2012, 32(8): e76-e80.
- [3] Kwon JW, Chung HW, Cho EY, et al. MRI findings of giant cell tumors of the spine[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(1): 246-250.
- [4] Zhang Y, Reeve IP, Lewis DH. A case of giant cell tumor of sacrum with unusual pulmonary metastases: CT and FDG PET findings[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(9): 920-921.
- [5] Bösch D. Late pulmonary metastases of a giant-cell tumour of the spine[J]. QJM, 2012, 105(10): 1019.
- [6] Martin C, McCarthy EF. Giant cell tumor of the sacrum and spine: series of 23 cases and a review of the literature[J]. Iowa Orthop J, 2010, 30: 69-75.
- [7] Mestiri M, Bouabdellah M, Bouzidi R, et al. Giant cells tumor recurrence at the third lumbar vertebra[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2010, 96(8): 905-909.
- [8] Roeder F, Timke C, Zwicker F, et al. Intensity modulated radiotherapy(IMRT) in benign giant cell tumors—a single institution case series and a short review of the literature[J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 18.
- [9] Breitenseher M, Dominkus M, Scharitzer M, et al. Diagnostic imaging of giant cell tumors[J]. Radiology, 2001, 41(7): 568-576.
- [10] 刘彪,郑进天,黄波,等. 脊柱骨巨细胞瘤的 MRI 诊断和鉴别诊断[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 9(9): 678-679.
- [11] 王臻,李靖. 脊柱骨巨细胞瘤的综合治疗研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(8): 694-696.
- [12] 高振华,马玲,孟俊非. 四肢骨巨细胞瘤保技术后的局部影像学评价[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(9): 1723-1726.

(收稿日期:2013-09-17 修回日期:2013-10-19)

(上接第 169 页)

疗效观察[J]. 重庆医学, 2011, 40(27): 2754, 2757.

- [8] 牟晓玲,唐良苕,曹毅. 宫腔镜诊治 110 例宫腔粘连的临床分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(16): 1568-1570.
- [9] Laronda MM, Unno K, Butler LM, et al. The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero[J]. Differentiation, 2012, 84(3): 252-260.
- [10] Zou S, Long Q, Zhang S, et al. Oral continuous combined 0.5 mg estradiol valerate and 5 mg dydrogesterone as daily add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis in Chinese women[J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(1): 67-73.
- [11] 成九梅,段华,夏恩兰. 宫腔粘连患者子宫内膜基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达的研究[J]. 中国妇幼保健, 2007,

22(18): 2574-2575.

- [12] Marques FZ, Pringle KG, Conquest A, et al. Molecular characterization of renin-angiotensin system components in human intrauterine tissues and fetal membranes from vaginal delivery and cesarean section[J]. Placenta, 2011, 32(3): 214-221.
- [13] 刘琳琳,刘玉环,蒋东桥,等. CTGF 和 TGF- β 1 的表达与宫腔粘连形成的相关性[J]. 山东医药, 2012, 52(12): 17-19.
- [14] 成九梅,靳琳,夏恩兰,等. 雌孕激素受体及转化生长因子 β 1 在宫腔粘连发病机制中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(9): 539-541.

(收稿日期:2013-09-23 修回日期:2013-11-25)