基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.001235

不同剂量雌激素对宫腔粘连分离术后卵巢功能及 ESR1 表达的影响

周　勤，李　琼，袁　瑞
重庆医科大学附属第一医院妇产科，重庆　400016）

【摘　要】目的：探讨不同剂量雌激素对宫腔粘连（intrauterine adhesions，IUA）患者卵巢功能的抑制作用及对子宫内膜组织中雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）表达的影响。方法：选取我院宫腔镜诊治中心接受宫腔粘连分离手术患者 56 例，术后随机给予戊酸雌二醇（estradiol valerate，EV）4 mg/d（13 例）、6 mg/d（7 例）、9 mg/d（6 例）周期治疗 3 个疗程。经黄体期孕酮检测随访治疗中、停药次月患者卵巢排卵情况。用 Western blot 和 qPCR 检测其中 EV 4 mg 组和 EV 9 mg 组患者术前、术后 3 个月内膜 ESR1 表达。结果：56 例 IUA 患者激素治疗期间排卵抑制率为：EV 4 mg 组 8.69%，EV 6 mg 组 58.82%，EV 9 mg 组 93.75%（$P<0.05$）；停药次月排卵抑制率为 EV 4 mg 组 4.34%，EV 6 mg 组 17.64%，EV 9 mg 组 56.25%（$P<0.05$）。经分层分组分析治疗后轻中度 IUA 组、重度 IUA 组、EV 4 mg 组、EV 9 mg 组内膜 ESR1 表达与治疗前相比均明显下降（$P<0.05$）；仅重度 IUA 组中用 EV 9 mg 治疗者 ESR1 表达下降幅度明显大于 EV 4 mg 者（$P<0.05$）。结论：雌激素治疗剂量越大对卵巢排卵抑制作用越强，而大剂量雌激素对降低内膜 ESR1 表达似乎无明显优势。

【关键字】宫腔粘连；戊酸雌二醇；雌激素受体；排卵抑制
【中图分类号】R711.4　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-10-30

Effect of different dosages of estrogen on ovarian function and ESR1 expression after hysteroscopic adhesiolysis

Zhou Qin，Li Qiong，Yuan Rui
（*Department of Obstetrics and Gynecology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】***Objective***：To study the effect of different dosages of estradiol valerate（EV）on ovarian function and estrogen receptor（ESR1）expression after hysteroscopic adhesiolysis in patients with intrauterine adhesions（IUA）. ***Methods***：Fifty-six patients suffered from IUA were recruited in our center of hysteroscopy，and treated by EV 4 mg（13 cases），EV 6 mg（7 cases），EV 9 mg（6 cases）and progesterone sequentially for three cycles therapy after hysteroscopic adhesiolysis. The patients were followed up the ovulation by detected progesterone hormone during and after treatment. Then，the patients' endometrial tissues in EV 4 mg and EV 9 mg groups were investigated for ESR1 expressions by Western blot and qPCR before and after treatment. ***Results***：In 56 patients，the rates of ovulation inhibition rate was 8.69% in EV 4 mg，58.82% in EV 6 mg，93.75% in EV 9 mg during treatment respectively（$P<0.05$）；the ovulation inhibition rate was 4.34% in EV 4 mg，17.64% in EV 6 mg，56.25% in EV 9 mg in the following month after treatment respectively（$P<0.05$）. ESR1 expression was decreased significantly only in all groups after treatment with hierarchical grouping. ESR1 expression in falling range was significant in serious IUA group with EV 9 mg compared with that of EV 4 mg（$P<0.05$）. ***Conclusion***：The larger dosage of estrogen used，the more obviously ovulation inhibited. There was no significant advantage to decrease ESR1 expression with large dosage of estrogen.

【Key words】intrauterine adhesions；estradiol valerate；estrogen receptor；ovulation inhibition

作者介绍：周　勤，Email：zhqinou@163.com，
研究方向：生殖内分泌和妇科微创。
通信作者：袁　瑞，Email：yrui96@126.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81471417）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1131.024.html（2017-04-26）

宫腔粘连（intrauterine adhesion，IUA）是指各种原因尤其流产清宫术后[1]引起的子宫内膜基底层损伤，使宫腔部分或全部粘连或纤维化的一组疾病，表现为月经减少、闭经、反复流产、不孕及胎盘形成异常等。这一细胞外基质（extracellular matrix，ECM）进行性积聚和纤维化的病理性疾病，严重影响育龄女性的生育能力，在临床已成共识[1-2]。现今针对宫腔粘连的治疗是以宫腔镜下粘连分离术为主的综合治疗[3]。术后加用雌激素可以加速裸露区创面上皮化，因此术后辅以雌激素预防粘连再发生已被业界广泛应用[4]。

然而临床上，宫腔粘连分离术后雌激素治疗方案不甚统一，因此本研究以术后雌激素剂量作为切入点，研究不同雌激素剂量作用下患者内膜雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）表达的变化情况，了解其对卵巢排卵功能的抑制作用及后遗作用。以期回答临床上关于术后雌激素治疗的相关问题。

1 资料与方法

1.1 病例资料

经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会同意，将 2015 年 9 月至 2016 年 2 月（共计 6 个月），初次在重庆医科大学附属第一医院宫腔镜诊治中心接受宫腔镜宫腔粘连分离术的粘连患者共 56 人纳入本次研究。其中轻中度粘连 40 人，重度粘连 16 人，年龄 18~42 岁。术后激素治疗 3 个月取环，取环后继续随访 3 个月，共随访 6 个月。

纳入标准：年龄<45 岁，有生育要求。宫腔操作后经量减少，小于 30 mL，诊断为月经过少。月经周期及性激素在正常范围，激素检测以排卵后孕酮（progesterone，P）≥5 ng/mL 判定为有排卵。宫腔镜检查确诊 IUA，按《2015 中国宫腔粘连诊断分级评分标准》分类[5]，轻中度 IUA 组≤18 分、重度 IUA 组≥19 分，将患者分为轻中度 IUA 组 40 人，重度 IUA 组 16 人。

1.2 性激素检查

分别在术前、术后激素治疗第一疗程、停用激素次月，于月经第 19~25 天采血，采用放免法检测血清 3 项性激素，包括卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、雌激素（estrogen，E2）、孕酮水平。

1.3 宫腔镜手术、检查、取样

所有患者均于月经第 19~25 天由同一人常规行宫腔镜宫腔粘连分离术，术后宫内置入防粘连膜包裹的圆形金属节育环 1 枚。术后停用激素次月采血日行宫腔镜检查、取环。术中、术后宫腔镜检查时用一次性子宫内膜活检器吸取子宫内膜组织，-80 ℃备检。

1.4 雌激素治疗

采用盲法随机将 IUA 患者分为 3 组，于手术后第 1 次月经来潮第 3~5 天开始激素序贯治疗。分别用 EV 4 mg/d（13 人）、6 mg/d（7 人）和 9 mg/d（6 人）对术后患者进行治疗，共 21 d。用药第 12 天开始加用地屈孕酮 10 mg/d 持续 10 d，视为一个疗程。共用药 3 个疗程。

1.5 Western blot 检测 ESR1 蛋白表达

取接受 EV 4 mg/d 和 9 mg/d 治疗的患者治疗前后的内膜组织进行 Western blot 和 qPCR 检测 ESR1 表达。取冻存子宫内膜组织加入蛋白质提取液裂解 30 min，在 4 ℃、12 000 r/min 离心 5 min，将等量上清液（蛋白质）与 SDS Loading Buffer 混合均匀，100 ℃沸水浴加热 10 min 使蛋白质充分变性。将 1 μL 蛋白质样品用碧云天 BCA 蛋白定量试剂盒定量后，每孔加入 50 μg 蛋白质样品进行 SDS-PAGE 电泳，电泳结束后，将蛋白质转到 PVDF 膜上，转移膜用 1%BSA 封闭。随后加入1:1 000 的兔抗人 ESR1 和内参多克隆抗体，4 ℃孵育过夜。次日用 TBST 洗 3 次后再分别加入 1:1 000 标记的抗兔二抗，室温孵育 2 h，TBS 洗 3 次。于 PVDF 膜表面加入显色液，放于 Bio-Rad 凝胶成像系统检测分析目的条带和内参条带的光密度值。

1.6 qRT-PCR 检测 ESR1 mRNA 表达

取冻存子宫内膜组织加入 1 mL Trizol（Life technology），按照 Trizol 说明书提取RNA，并根据广州复能基因有限公司提供的逆转录试剂盒 Protocol 说明书进行逆转录及 qRT-PCR 试剂盒进行 qRT-PCR。实验步骤历经组织 mRNA 提取，逆转录，PCR 检测等。内参 GAPDH、ESR1 引物均参照 Gene Bank（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/）提供的 cDNA 序列，由广州复能基因有限公司完成设计、验证及合成。每个样本表达量由 β-actin 表达进行标准化，通过比较 Ct 值的方法分析表达差异。

1.7 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析，计数资料采用 Fisher 确切概率法，等级资料采用秩和检验；计量资料采用样本均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，qRT-PCR 分析所采用的指标为 $2^{-\Delta\Delta\alpha}$，治疗前后对照采用配对 t 检验，两组间均数比较采用两样本 t 检验；3 组或 3 组以上之间均数的比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-q 法，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 患者 IUA 分度及激素治疗分组情况

56 例 IUA 患者纳入本次研究，其中轻中度 IUA40 例，重度 IUA16 例。患者随机接受不同剂量 EV 治疗，秩和检验提示 2 组在 EV 剂量分配上无统计学差异，治疗分组见表 1。

表 1 IUA 患者分度及激素治疗分组情况汇总

Tab.1 Different hormone therapy dosage groups in patients with IUA in different degrees

分度分组	EV 4 mg	EV 6 mg	EV 9 mg
轻中度 IUA 组	19	12	9
重度 IUA 组	4	5	7
Z 值		-1.770	
P 值		0.077	

2.2 性激素检测结果

各组患者术前于月经周期第 19~25 天采集静脉血行激素 3 项检测显示均有排卵，卵巢储备基本功能正常。

各组患者于术后激素治疗第一疗程月经周期第 19~25 天采集静脉血行 FSH、E2、P 检测，以 $P\geqslant 5$ ng/mL 为标准，判定为有排卵。Fisher 确切概率法分析结果显示：EV 4 mg 组，排卵抑制率为 8.69%（2/23）；EV 6 mg 组，排卵抑制率为58.82%（10/17）；EV 9 mg 组，排卵抑制率为 93.75%（15/16）（P=0.00）。显示大剂量 EV（6 mg、9 mg）对排卵有明显的抑制作用，抑制率随雌激素剂量增大而增加，见表 2。

表 2 不同剂量戊酸雌二醇治疗期间对排卵的抑制情况

Tab.2 Different dosage of EV inhibit ovulation in treatment

组别	总例数	无排卵例数	未排卵率 (%)
EV 4 mg 组	23	2	8.69
EV 6 mg 组	17	12	58.82
EV 9 mg 组	16	15	93.75

注：Fisher 确切概率法，P=0.000

各组患者于术后激素治疗结束次月月经周期第 19~25 天采集静脉血行激素 3 项检测，以 $P\geqslant 5$ ng/mL 为标准，判定为有排卵。Fisher 确切概率法分析结果显示：EV 4 mg 组，1 人未恢复排卵，未排卵率为 4.34%（1/23）；EV 6 mg 组，3 人未恢复排卵，未排卵率为 17.64%（3/17）；EV 9 mg 组，有 9 人未恢复排卵，未排卵率为 56.25%（9/16），P=0.001。显示大剂量 EV（6 mg、9 mg）对抑制排卵有明显的后遗作用，停药后患者不易立即恢复排卵，抑制率随雌激素剂量增大而增加，见表 3。

表 3 不同剂量戊酸雌二醇治疗后 1 个月对排卵的抑制情况

Tab.3 Different dosage of EV inhibit ovulation after treatment

组别	总例数	无排卵例数	未排卵率 (%)
EV 4 mg 组	23	1	4.34
EV 6 mg 组	17	3	17.64
EV 9 mg 组	16	9	56.25

注：P=0.001

2.3 术后随访情况

所有患者取环后随访 3 个月。除 3 例月经量无明显改善外，其余 53 例月经量接近或恢复正常，治疗有效率达 94.6%（53/56）。采用 Fisher 确切概率法比较 EV 4~6 mg 组与 EV 9 mg 组月经恢复情况，EV 4~6 mg 组月经量改善明显，并明显高于 EV 9 mg 组（P=0.02）。13 例妊娠，近期治愈率（取环后 3 个月内妊娠）达 23.21%（13/56）。其中 9 例为取环术后次月妊娠，4 例为取环术后第 2、3 个月内妊娠，13 例妊娠者中 11 例曾接受 4~6 mg EV 治疗，2 例曾接受 9 mg EV 治疗。经 Fisher 确切概率法比较 EV 4~6 mg 组与 EV 9 mg 组近期妊娠情况，戊酸雌二醇中低剂量治疗患者近期妊娠率虽高于大剂量治疗的，但剂量分组差异无统计学意义（P=0.308），见表 4。

表 4 IUA 患者治疗后 3 个月随访情况（n）

Tab.4 Follow-up 3 months after treatment in patients with IUAs (n)

组别	月经量		妊娠情况	
	恢复正常	无改善	妊娠	未妊娠
EV 4~6 mg 组	40	0	11	29
EV 9 mg 组	13	3	2	14

2.4 Western blot 和 qRT-PRC 检测术前、术后 ESR1 的表达

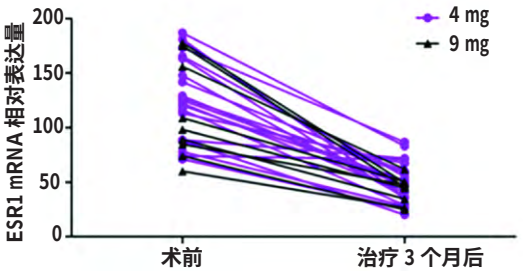
将接受 EV 4 mg/d（13 人）和 9 mg/d（6 人）的治疗患者纳入 ESR1 疗效观察，用 Western blot 和 qPCR 检测治疗前后内膜组织中 ESR1 表达。按 IUA 严重程度将 39 人分为轻中度 IUA 组（38 人）和重度 IUA 组（1 人），qPCR 显示术前 2 组 ESR1 mRNA 表达有明显差异，重度 IUA 组明显高于轻中度 IUA 组，提示 ESR1 表达随 IUA 严重程度增加而升高（t=-8.750，P=0.000）。治疗 3 个月后轻中度 IUA 组与重度 IUA 组仍有差异（t=-6.010，P=0.000），提示 IUA 严重者经治疗后ESR1 mRNA 不易降至轻度者水平。而治疗后 ESR1 mRNA 表达自身对照均明显下降。按接受 EV 剂量分为 4 mg 组（13 人）和 9 mg 组（6 人），qPCR 显示术前 2 组 ESR1 mRNA 表达无明显差异，提示分组随机（t=-1.450，P>0.05）。治疗 3 个月后 4 mg 组与 9 mg 组仍无统计学差异（t=-0.220，P>0.05），EV 治疗剂量对疗效似无明显影响。而治疗后 ESR1 mRNA 表达自身对照均明显下降（P<0.05，表 5，图 1）。

分析 4 组（轻中度 4 mg 组 19 例、轻中度 9 mg 组 9 例、重度 4 mg 组 4 例、重度 9 mg 组 7 例）治疗后 ESR1 mRNA 表达下降幅度，经方差检验，4 组间有差别（F=25.233，P<0.01）。但进一步经 SNK 检验两两对比分析示轻中度 IUA 患者中 4 mg 组与 9 mg 组之间 ESR1 mRNA 表达下降幅度无统计学差别，P>0.05。重度 IUA 患者中 4 mg 组与 9 mg 组之间 ESR1 mRNA 表达下降幅度有统计学差别（P<0.05），重度 IUA 患者经 EV 9 mg 治疗后 ESR1 mRNA 表达下降幅度明显大于 EV 4 mg 组。如图 2 所示。

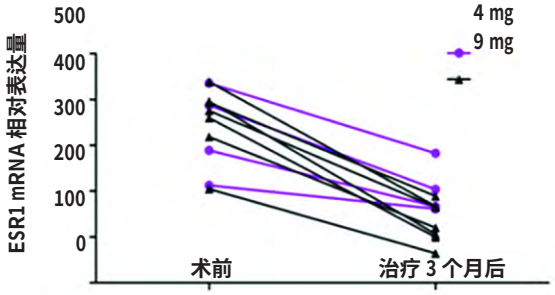
表 5　qRT-PCR 检测各组治疗前后 ESR1 mRNA 表达变化

Tab.5　ESR1 mRNA expression before and after 3 months of treatment by qRT-PCR

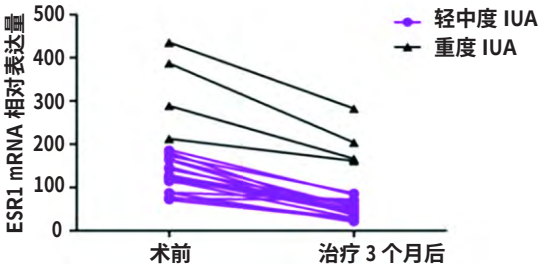
PCR Ct值	按 IUA 严重程度分组		t 值	P 值	按 EV 治疗剂量分组		t 值	P 值
	轻中度组（n=28）	重度组（n=11）			4 mg 组（n=23）	9 mg 组（n=16）		
治疗前	122.72±38.83	346.45±81.15	-8.75	0.000	162.45±93.29	219.42±136.56	-1.45	0.83
治疗后	47.94±17.61	156.94±59.10	-6.01	0.000	76.95±65.30	81.21±53.76	-0.22	0.16
t 值	11.21	8.90			9.54	6.17		
P 值	0.000	0.000			0.000	0.000		



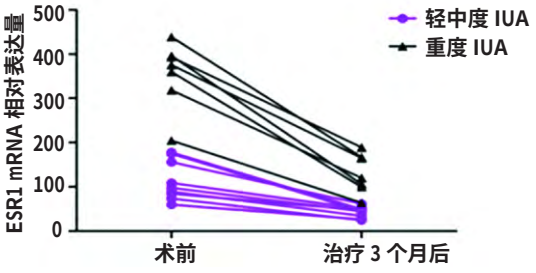
A. 轻中度 IUA 组治疗前后 ESR1 表达变化



B. 重度 IUA 组治疗前后 ESR1 表达变化



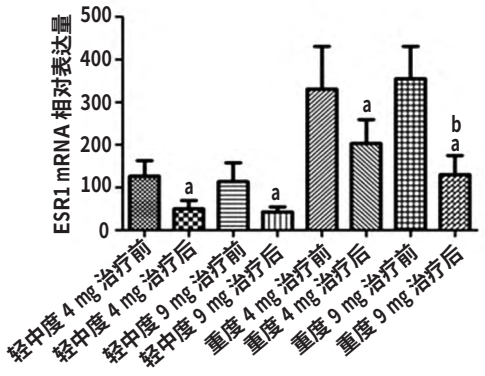
C. EV 4 mg 组治疗前后 ESR1 表达变化



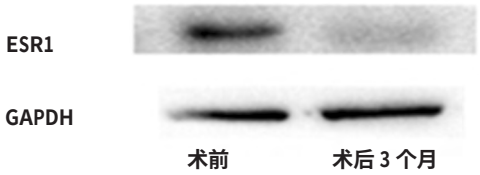
D. EV 9 mg 组治疗前后 ESR1 表达变化

图 1　qRT-PCR 检测各组治疗前后 ESR1 mRNA 表达变化

Fig.1　ESR1 mRNA expression before and after 3 months of treatment by qRT-PCR



A. qRT-PCR 检测各组治疗前后 ESR1 mRNA 表达变化



B. Western blot 显示治疗前后 ESR1 表达变化（P<0.05）

a，各组治疗前后对照 ESR1 mRNA 下降幅度有显著差别，P<0.05。两两比较，轻中度 IUA 不同剂量 EV 治疗后 ESR1 mRNA 降幅无显著差别，P>0.05 ；重度 IUA 不同剂量 EV 治疗后 ESR1 mRNA 降幅有显著差别，P<0.05，EV 9 mg 组降幅更大。

图 2　组间比较各组治疗前后内膜 ESR1 mRNA 和蛋白表达的变化

Fig.2　ESR1 mRNA and protein expression before and after 3 months of treatment among 4 groups

3 讨 论

目前公认宫腔粘连的治疗方案是以宫腔粘连分离术 + 宫内防粘连材料 + 雌激素的综合治疗[6]。雌激素已在临床上作为 IUA 术后预防再粘连的一种重要治疗方法，使术后患者受益[7-8]。雌激素与子宫内膜上足够量的受体结合形成二聚体[9]，再结合位于目标基因启动子的雌激素反应元件，能促进子宫内膜和间质细胞的有丝分裂，引起子宫内膜基底层和功能层腺体、间质及血管增生和增厚，参与子宫内膜的增殖、修复[10]，使其迅速覆盖以前粘连处的纤维化疤痕，加速裸露区上皮化，以达到改善月经量的效果[11-12]。

然而临床上，由于缺乏统一的治疗指南，激素治疗的剂量不一、疗程不一、配比孕激素方案不一，因此疗效差别大。目前宫腔粘连分离术后雌激素治疗的研究报道多聚焦于不同剂量雌激素对内膜的修复作用，认为大剂量雌激素可明显促进内膜增生并迅速修复手术创面，而忽略了大剂量雌激素本身抑制卵巢排卵功能的副作用。大剂量激素治疗存在乳腺增生、肝肾功能损害、血栓形成、心脑血管疾病等风险 ;对于部分患者，这种治疗方法完全无作用或作用微小[13-14]。有学者甚至认为大剂量雌激素与内膜纤维化密切相关[15-18]。吴春玲曾报道 TCRA 术后采用不同剂量的 EV 对患者激素水平无明显影响[19]，其结果与本研究结果有异，推测可能因采血时机等不同所致。本研究关注不同剂量的雌激素对卵巢排卵功能的抑制作用，因此严格限定患者在用药的黄体期即月经第 19~25 天采血，结果能较准确反映患者有无激素治疗的负反馈、有无排卵。结果显示，随 EV 剂量增大，对卵巢排卵的抑制功能增强，停药后仍有较强的后遗抑制效应，不能在短期内恢复排卵，患者可能失去取环后迅速受孕的先机。

雌激素受体作为雌激素的作用靶点，雌激素需与之结合后才能发挥其生物学效应，激活转录，使细胞内 DNA 和蛋白质合成增加，促进子宫内膜上皮细胞增生。刘玉环[20]和管媚媚[21]等研究发现 IUA 患者中 ER 表达水平与疗效呈正相关，ER 高表达组患者术后雌孕激素治疗明显有效。本课题组前期通过免疫组化、Western blot 及 qPCR 检测显示 IUA 患者及动物模型 ESR1 表达均明显高于对照组，几乎均呈高表达，且随粘连严重程度加重而表达增高。

本研究显示治疗后 ESR1 表达普遍下降，不管在轻中度 IUA 组、重度 IUA 组和 EV 低剂量组、EV 高剂量组，治疗后 ESR1 均明显下降，差异有显著性。进一步分析显示轻中度 IUA 中雌激素使用剂量对 ESR1 下降幅度无明显差别，提示轻中度 IUA 患者即使应用大剂量雌激素治疗也不能提高 ESR1 下降幅度。因此，治疗中对该类患者在充分考虑雌激素副反应的前提下应尽量选择生理（中低）剂量雌激素治疗。而重度 IUA 中大剂量雌激素治疗 ESR1 下降更明显，因此对重度 IUA 患者术后可适当选择较大剂量雌激素治疗。王显等通过检测内膜 TGF-β1 等表达的变化发现雌二醇可减轻子宫内膜损伤后宫腔粘连的形成，在一定剂量范围内随雌二醇剂量的增加改善效果更明显[22]。而本研究直接检测治疗前后内膜 ESR1 表达变化，发现随雌激素治疗剂量增加，重度 IUA 患者 ESR1 表达下降越明显。ESR1 作为主要的雌激素受体，其在子宫内膜中的表达高低可能提示内膜对雌激素的需求量。宫腔粘连发生后 ESR1 表达增高，开放更多内膜中雌激素作用靶点，即内膜对雌激素的敏感性增加，以促进雌激素对内膜的修复。随着内膜的不断修复，ESR1 表达量趋于正常。这一现象可能提示随着治疗显效，内膜对雌激素的“渴求”减弱，ESR1 表达逐渐下降，反映了内膜生长的自身调控机制。

然而对于有正常卵巢功能的 IUA 患者来说，大剂量外源性雌激素是否能较多地到达内膜、提高内膜层面雌激素剂量？是否能更好地促进内膜生长和修复？有学者甚至提出雌激素并非 IUA 术后之必备，在机体雌激素水平受抑的情况下，宫壁创面仍可在一定程度得以修复[13]。陈芳等发现血清雌二醇水平、宫腔粘连内膜中 ER 与 TGF-β1 及内膜纤维化程度密切相关，大剂量的雌激素不仅不能促进子宫内膜的再生、修复宫腔创面，相反，其通过与炎症细胞相互作用致使 ECM 沉积，并最终导致内膜纤维化而失去正常功能[14-16]。本研究显示 2 种不同剂量的雌激素治疗后患者 ESR1 水平总体上无显著差别。鉴于大剂量雌激素对卵巢排卵功能的明显抑制

作用，及其在轻中度 IUA 治疗中无明显优势，故临床上选择大剂量雌激素治疗应适当慎重。要明确两者的关系还需要进一步扩大样本量进行深入研究，并在动物实验中验证。

参 考 文 献

[1] Hooker AB，Lemmers M，Thurkow AL，et al. Systematic review and meta analysis of intrauterine adhesions after miscarriage：prevalence，risk factors and long-term reproductive outcome[J]. Hum Reprod Update，2014，20（2）：262-278.

[2] Conforti A，Alviggi C，Mollo A，et al. The management of Asherman syndrome：a review of literature[J]. Reprod Biol Endocrinol，2013，11：118.

[3] Tsui KH，Lin LT，Cheng JT，et al. Comprehensive treatment for infertile women with severe Asherman syndrome[J]. Taiwan J Obstet Gynecol，2014，53（3）：372-375.

[4] Römer T，Schmidt T，Foth D. Pre-and postoperative hormonal treatment in patients with hysteroscopic surgery[J]. Contrib Gynecol Obstet，2000，20：1-12.

[5] 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（2）：881-887.

[6] Munro MG，Abbott JA，Bradley LD，et al. AAGL practice report：practice guidelines for management of intrauterine synechiae[J]. J Minim Invasive Gynecol，2010，17（1）：1-7.

[7] Johary J，Xue M，Zhu X，et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions：systematic review[J]. J Minim Invasive Gynecol，2014，21（1）：44-54.

[8] Munro MG，Abbott JA，Bradley LD，et al. AAGL practice report：practice guidelines for management of intrauterine synechiae[J]. J Minim Invasive Gynecol，2010，17（1）：1-7.

[9] 吴 艳，卞慧敏. 雌激素受体信号转导途径和功能[J]. 安徽医药，2012，16（1）：242-244.

[10] Ma W，Tavakoli T，Derby E，et al. Cell-extracellular matrix interactions regulate neural diffemntiation of human embryonic stem cells[J]. BMC Dev Biol，2008，8：90.

[11] Römer T，Schmidt T，Foth D. Pre-and postoperative hormonal treatment in patients with hysteroscopic surgery[J]. Contrib Gynecol Obstet，2000，20：1-12.

[12] Yu D，Wong YM，Cheong Y，et al. Asherman syndrome-one century later[J]. Fertil Steril，2008，89（4）：759-779.

[13] 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.

[14] Roy KK，Negi N，Subbaiah M，et al. Effectiveness of estrogen in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic septal resection：a prospective，randomized study[J]. J Obste Gynaecol Res，2014，40（4）：1085-1088.

[15] 陈 芳，段 华，张 颖，等. 不同水平雌激素在宫腔粘连形成中的作用及相关机制[J]. 中华妇产科杂志，2010，45（2）：917- 920.

[16] 成九梅，靳 琳，夏恩兰，等. 雌孕激素受体及转化生长因子 β1 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.

[17] Kodaman PH，Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome：how to optimize success[J]. Curt Opin Obstet Gynecol，2007，19（3）：207-214.

[18] PoliShuk WZ. Endometrial regeneration and adhesion formation [J]. S Afr Med J，1975，49（2）：440-442.

[19] 吴春玲. 不同水平雌激素在宫腔粘连形成中的作用及相关机制[J]. 中国妇幼保健，2012，27（2）：5096-5098.

[20] 刘玉环，赵玉婷，蒋东桥，等. 大剂量雌激素对中重度宫腔粘连预后的影响[J]. 山东用药，2012，52（2）：14-16.

[21] 管媚媚，刘畅浩，黄妙玲，等. 雌、孕激素受体表达与宫腔粘连分离术后雌孕激素治疗疗效的相关性研究[J]. 现代妇产科进展，2014，23（6）：445-447.

[22] 王 显，何援利，蔡慧华，等. 戊酸雌二醇对大鼠宫腔粘连形成的预防作用观察[J]. 解放军医学杂志，2016，41（1）：175-179.

责任编辑：方 济）

《中华医学教育探索杂志》在线投稿
网址：yxjyts. alljournals. ac. cn