

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 09. 021

综 述

雌激素、雄激素及其受体对子宫内膜影响的研究进展

钱霞综述 韩磊, 尤小英审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81401224); 贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目(gzwbj2021-302)

作者单位: 402360 重庆市大足区人民医院妇产科(钱霞), 内分泌肾病中心(尤小英); 563000 遵义医科大学附属

妇幼保健院生殖医学科(韩磊)

通信作者: 尤小英, E-mail: a2441822203@126.com

【摘 要】 雌激素和雄激素等甾体激素的受体广泛分布于子宫内膜中, 对内膜的生理功能产生调控, 并在子宫内膜异位症、肿瘤等病理性改变中发挥作用。雌激素合成所需的芳香化酶和硫酸酯酶等对内膜功能影响巨大, 而不同类型雌激素受体的时空表达特点各异, 可能分别介导内膜中血管内皮细胞、免疫细胞、上皮和间质细胞之间的相互作用。雄激素受体则主要调控子宫内膜上皮和间质细胞通讯、经期内膜修复和细胞增殖。文章就雌激素、雄激素及其受体对子宫内膜影响的研究进展作一综述, 旨在为改善子宫内膜病理变化、加快组织修复、阻断子宫内膜异位症和子宫内膜癌等提供新的方法和药物靶点。

【关键词】 子宫内膜; 雌激素; 雄激素; 受体; 作用机制

【中图分类号】 R711.59 【文献标识码】 A

Research progress on the effects of estrogen, androgen and their receptors on the endometrium Qian Xia*, Han Lei, You Xiaoying. Department of Obstetrics and Gynecology, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Funding program: National Natural Science Supporting Project (81401224); Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (gzwbj2021-302)

Corresponding author: You Xiaoying, E-mail: a2441822203@126.com

【Abstract】 The receptors for steroid hormones such as estrogen and androgen are widely distributed in the endometrium, which regulates the physiological functions of the endometrium and plays a role in pathological changes such as endometriosis and tumors. The aromatase and sulfatase required for estrogen synthesis have a huge impact on the function of the intima, and the expression characteristics of different types of estrogen receptors are different in time and space, which may mediate the vascular endothelial cells, immune cells, and epithelium in the intima respectively. Androgen receptors mainly regulate endometrial epithelial and stromal cell communication, menstrual endometrial repair, and cell proliferation. This article reviews the research progress on the effects of estrogen, androgen and their receptors on the endometrium, aiming to improve endometrial pathological changes, accelerate tissue repair, and block endometriosis and endometrial cancer. etc. provide new methods and drug targets.

【Key words】 Endometrium; Estrogen; Androgen; Receptor; Mechanism

雌激素和雄激素是女性体内重要的甾体类激素, 除孕激素外, 雌激素和雄激素对于维持子宫内膜的正常功能、规律的月经周期和良好的生育能力也发挥着至关重要的作用。当其分泌水平、受体数量或功能及生物利用度发生变化之后, 可能导致多种激素依赖性子宫内膜疾病, 影响女性健康。

1 子宫内膜解剖及生理特点

人类女性的子宫内膜分为靠近宫腔的功能层和靠近肌壁的基底层。功能层表面被覆柱状上皮细胞组成的腺体, 并被宫腔液填充; 深部血管网和间质细胞丰富, 含有免疫细胞^[1]。育龄女性子宫内膜中甾体激素受体分布广泛, 对卵巢分泌的甾体激素十分敏感, 在激素的周期性作用下有序地发生增殖、分泌

和脱落等重要的功能学和形态学变化, 并在排卵后为受精卵着床做好准备^[1-2]。若无受精卵的正常着床, 则随着黄体萎缩, 甾体类激素的浓度迅速下降, 触发子宫内膜组织崩解和脱落的级联反应, 同时启动内膜的修复机制^[3]。月经结束后宫腔表面的内膜功能层仅需几天时间即可重新愈合。子宫内膜是育龄女性体内周期性地、完整地实现自我修复的重要组织。

子宫内膜层中多种类型细胞上均有甾体激素受体表达。雌激素和雄激素受体的结构基本相似, 通常包含 3 个关键的结构域: 可变的氨基末端、高度保守的 DNA 结合域和欠保守的羧基末端配体结合域。这些特殊的结构域使得受体可以与甾体类激素依赖性的下游基因的启动子/增强子内 DNA 结合域相

互作用,并通过胞膜上的非基因组信号通路协同作用,影响下游基因的表达,从而调控子宫内膜周期性增殖、凋亡、脱落等生理过程及对胚胎的容受性^[4]。

2 子宫内膜层中雌激素、雄激素受体的特点

雌激素受体(estrogen receptor, ER)分为 α 和 β 2 种,分别由 ER1 和 ER2 基因编码的全长蛋白经过剪接生成,17 β -雌二醇(17 β -oestradiol, E_2)可分别以高亲和力及等亲和力结合 2 种受体,但雌酮(oestrone, E_1)对 ER β -1 的亲和力更高^[5]。ER1 和 ER2 基因的编码蛋白还可以被剪接成其他变体,如人类 ER1 的剪接变体 ER46、ER2 的剪接变体 ER β 2/bcx 和 ER β 5 等,这些变体主要在生殖器官和生殖系统病变组织中表达^[6]。此外,雌激素受体相关蛋白也与甾体激素关系密切,由于分子 C 末端缺乏一定的结构域,故不直接与 E_1 或 E_2 结合,但可能被雌激素相关的辅助因子或其他脂质分子激活^[7]。

雄激素受体(androgen receptor, AR)基因位于 X 染色体上,其 N 端的结构域对 AR 依赖性的下游基因表达具有重要作用,并可能成为一个潜在的药物靶点^[8]。与 ER 相似,AR 基因表达后也会产生多种剪接变体,可能在恶性肿瘤的非激素相关基因活化过程中发挥作用^[1]。如前列腺癌、原发性乳腺癌组织和乳腺癌细胞系中均有 AR 变体存在,但尚未发现 AR 变体与子宫内膜病变有关的报道^[9]。

雌激素和雄激素分别与细胞膜上的 ER 和 AR 对应的结构域相互结合,并发生二聚化等构象变化,受体胞内段发生棕榈酰化并与支架蛋白相互作用,引起细胞功能改变^[10]。ER 和 AR 被激活后可募集其他调节因子(如激活因子 FOXA1 和 GATA2 等),甚至直接与其调控的靶基因序列结合,调控甾体激素的生物学效应^[11]。另外,子宫内膜上皮细胞上的雌激素受体还可以通过与已结合在 DNA 上的转录因子(如 Sp1)相互作用来调节靶基因的表达^[12]。

近年来研究显示,子宫内膜层中的甾体激素水平变化与外周血中并非完全同步,因此,内膜层局部组织中可能存在某种激素合成和代谢的“独特机制”^[13]。肾上腺是外周血中高浓度类固醇硫酸盐的重要来源,但它们并不能直接与内膜上的甾体激素受体结合,还需要经过一系列的酶促反应,生成双氢睾酮才能激活受体,或通过类固醇硫酸酯酶升高 E_1 的浓度来促进蜕膜化过程^[14-15]。另外,内膜层中雌、雄激素前体可以经 17 β -羟基类固醇脱氢酶的同工酶分解形成多种异构体,其中 17 β -雌二醇异构体-2 在子宫内膜异位症、子宫腺肌病和子宫肌瘤等患者的内膜中表达显著高于健康女性,提示可能在这些激素依赖性疾病中扮演重要角色^[16]。

3 雌激素及其受体对内膜的影响

高选择性抗体研究揭示了正常月经周期中子宫内膜上 ER α 、ER β 和 AR 表达的时间和空间特征:ER α 高表达于上皮腺体及功能层、基底层的基质中,但在血管内皮细胞中呈阴性;功能层中的 ER α 在分泌期随着孕酮水平的升高而下调^[17]。增殖期内膜层中与血管重塑有关的子宫自然杀伤(uterine natural killer, uNK)细胞的胞核中也可以检测到 ER α 高表达^[18]。

动物在体研究表明,ER α 在子宫内膜的上皮和间质中均发

挥重要作用,如上皮中的 ER α 对于卵巢去势小鼠的内膜增殖反应是必不可少的,对间质细胞蜕膜化过程的旁分泌调节也起到关键作用^[19]。ER β 的表达模式与 ER α 不同,在分泌期子宫内膜功能层的上皮、间质、内皮和免疫细胞中 ER β 1 表达最高,且不随孕激素升高而下调, E_2 可能通过持续激活 ER β 而诱导内膜细胞凋亡^[20]。子宫内膜和肌层分离出的内皮细胞均为 ER β + /ER α -,使用 ER β 选择性激动剂可以引发细胞特异性的基因表达^[18]。雌激素可以激活人类 uNK 细胞上的 ER β 并启动快速信号通路等复杂的胞内反应, E_1 或 E_2 都可以诱导 uNK 细胞迁移并分泌趋化因子配体^[21]。内源性雌激素对于子宫内膜中不同类型的细胞之间的相互作用具有重要的调节作用,共同为妊娠提供必要条件。在人类及其他灵长类动物的子宫内膜细胞中可以检出人类 ER2 的剪接变体 ER β 2 和 ER β 5,它们也可以形成二聚体,对子宫内膜细胞的功能产生影响^[22]。

雌激素受体相关蛋白可以表达于人类的子宫内膜上改变细胞代谢,并使细胞具有 ER α 依赖性的功能^[1]。雌激素能以极高的亲和力启动 G-蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER),进而影响靶细胞的功能^[10]。子宫内膜上的 GPER 表达水平在增殖期达峰,它可能参与子宫内膜向肿瘤的转化,或促进子宫内膜异位症患者的内膜基质细胞中基质金属蛋白酶的表达而降低细胞黏附^[23]。GPER 基因敲除的雌性小鼠仍然具有生育能力,但体内的代谢和心血管系统可能发生明显异常,提示雌激素相关 GPER 功能的复杂性,值得进一步探索^[24]。

4 雌激素受体相关药物与内膜疾病

既往的临床研究显示,有较高比例的低级别子宫内膜癌患者内膜中表达 ER α 和孕酮受体,因此,早期子宫内膜癌非手术治疗一直以高效孕激素为一线疗法,以他莫昔芬等抗雌激素药物或他莫昔芬联合高效孕激素作为二线治疗方案^[25]。选择性雌激素受体调节剂奥培米芬是治疗绝经后女性阴道症状的有效药物,高剂量时可作为雌激素受体激动剂^[26]。选择性雌激素受体降解剂具备发展成为治疗早期子宫内膜癌的新一代药物,但其口服生物利用度较低,仍需进一步探索^[27]。近期的研究表明,雌激素受体相关蛋白与其反向激动剂的靶向结合有可能为子宫内膜癌的治疗提供新的思路^[28]。

ER β 在子宫内膜异位症患者异位内膜病灶中的高表达为 ER β 选择性受体拮抗剂用于临床治疗提供了理论依据,并在模型动物体内得到初步验证,但在人体临床试验中尚未取得预期的疗效。这可能与模型动物子宫内膜的特殊性、药物剂量及 ER β 拮抗剂对疼痛机制的影响等因素相关^[29]。已有研究显示,选择性雌激素受体调节剂并不适用于治疗子宫腺肌病,但可能成为潜在的避孕药或治疗围绝经期异常子宫出血、宫颈癌等的药物^[30]。

有报道显示,GPER 激动剂 G-1 可诱导卵巢子宫内膜异位囊肿的基质细胞发生细胞周期阻滞和凋亡,因此可能成为治疗子宫内膜异位症的潜在靶点^[31]。GPER 还与子宫内膜异位症中 E_2 诱导的疼痛有关,而选择性 GPER 拮抗剂可以抑制这种疼痛反应^[32]。当然,还需要较大样本量且设计合理的临床试验来

证明 GPER 是否可以作为缓解子宫内膜异位症疼痛症状的药物靶点。

5 雄激素及其受体对内膜的影响

雄激素及其受体在月经周期中对子宫内膜组织功能的作用尚不明确,相关研究也远少于雌激素及其受体。既往的病理研究显示,子宫内膜全层组织切片中 AR 在基质成纤维细胞中高表达,在功能层中呈现出周期性变化,但在基底层间质细胞中则整个月经周期均保持不变。在孕激素撤退诱导的月经动物模型中,注射双氢睾酮对于内膜组织的破坏和修复的动态平衡具有显著的影响,可能是通过调节基质金属蛋白酶 3 等分子的表达实现的^[33]。

AR 在子宫内膜不同类型细胞中表达差异的具体机制目前尚不清楚,可能与孕激素的变化存在一定关系。在健康女性月经周期的分泌期,孕激素水平下降后或使用抗孕激素药物后,功能层上皮细胞出现反应性的 AR 表达上调,以减弱细胞的增殖。人类原代子宫内膜间质细胞中存在雄激素调节基因(如 HIF1 α 、CD44 等),与保护细胞免受应激和凋亡的细胞信号网络有关^[18]。

6 雄激素受体相关药物与内膜疾病

AR 相关的药物已经用于治疗乳腺癌,但是尚未用于治疗子宫内膜癌或子宫内膜异位症,这类药物在使用过程中可能存在一定的不良反应,高浓度的雄激素会在体内代谢并转化成雌激素,导致异常子宫出血和子宫内膜癌的发病率增加^[34]。动物研究显示,选择性雄激素受体调节剂可部分恢复切除卵巢的去势雌性小鼠的子宫重量^[35]。

达那唑是一种高效合成雄激素,它以较高的亲和力与 AR 结合,抵抗子宫内膜细胞的增殖,因此可用于治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌病,可以缩小病变、缓解疼痛症状,还可以减少异常子宫出血,获得了较为满意的临床疗效^[36]。但达那唑同时具有弱的雄激素活性,可导致多毛、声音低钝、女胎男性化等的风险,因此使用时间不宜过长且孕期禁用。左炔诺孕酮是一种具有雄激素活性的高效孕酮受体激活剂;而孕酮受体拮抗剂醋酸乌利司他可以诱导 AR 表达显著增加,抵抗内膜的增殖^[37]。

7 小结和展望

在整个月经周期中,子宫内膜细胞上有高亲和力的 ER 和 AR 表达,对甾体类激素非常敏感,能引起内膜组织功能在时间和空间上发生动态变化,并在非孕状态下内膜的脱落和修复中起着关键作用。因此,甾体类激素的水平和平衡调节对内膜功能和修复至关重要,并能通过局部代谢相关的甾体激素受体或其异构体调控细胞和组织中特异蛋白的表达。甾体类激素或 ER 和 AR 等的拮抗剂开发为子宫内膜疾病的治疗开创了新的前景。

参考文献

- [1] Gibson DA, Simitsidelis I, Collins F, et al. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology[J]. J Endocrinol, 2020, 246(3): R75-R93. DOI: 10.1530/JOE-20-0106.
- [2] Liu H, Huang X, Mor G, et al. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(11): 2091-2101. DOI: 10.1007/s00018-019-03395-9.

- [3] Governini L, Luongo FP, Haxhiu A, et al. Main actors behind the endometrial receptivity and successful implantation[J]. Tissue Cell, 2021, 73(12): 101656. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101656.
- [4] Nadal M, Prekovic S, Gallastegui N, et al. Structure of the homodimeric androgen receptor ligand-binding domain[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 14388. DOI: 10.1038/ncomms14388.
- [5] Wang P, McInnes C, Zhu BT. Structural characterization of the binding interactions of various endogenous estrogen metabolites with human estrogen receptor alpha and beta subtypes: a molecular modeling study[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74615. DOI: 10.1371/journal.pone.0074615.
- [6] 董璐, 郝晓莹, 王晨. 雌激素受体亚型及激活蛋白-1 在子宫内膜息肉中的表达及意义[J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(1): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2022.01.012.
- [7] Dong L, Hao XY, Wang C. Expression and significance of estrogen receptor subtype and activator protein-1 in endometrial polyps[J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2022, 33(1): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2022.01.012.
- [8] Tang J, Liu T, Wen X, et al. Estrogen-related receptors: novel potential regulators of osteoarthritis pathogenesis[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 5. DOI: 10.1186/s10020-021-00270-x.
- [9] Ponnusamy S, He Y, Hwang DJ, et al. Orally bioavailable androgen receptor degrader, potential next-generation therapeutic for enzalutamide-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6764-6780. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1458.
- [10] Hickey TE, Irvine CM, Dvinge H, et al. Expression of androgen receptor splice variants in clinical breast cancers[J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44728-44744. DOI: 10.18632/oncotarget.6296.
- [11] Ye R, Pi M, Nooh MM, et al. Human GPRC6A mediates testosterone-induced mitogen-activated protein kinases and mTORC1 signaling in prostate cancer cells[J]. Mol Pharmacol, 2019, 95(5): 563-572. DOI: 10.1124/mol.118.115014.
- [12] Jones BG, Penkert RR, Surman SL, et al. Matters of life and death: How estrogen and estrogen receptor binding to the immunoglobulin heavy chain locus may influence outcomes of infection, allergy, and autoimmune disease[J]. Cellular Immunology, 2019, 346(Suppl 5): 103996. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.103996.
- [13] Greaves E, Collins F, Critchley HO, et al. ERbeta-dependent effects on uterine endothelial cells are cell specific and mediated via Sp1[J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2490-2501. DOI: 10.1093/humrep/det235.
- [14] Gibson DA, Simitsidelis I, Collins F, et al. Endometrial intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3276. DOI: 10.3390/ijms19103276.
- [15] Konings G, Brentjens L, Delvoux B, et al. Intracrine regulation of estrogen and other sex steroid levels in endometrium and non-gynecological tissues; Pathology, Physiology, and Drug Discovery[J]. Front Pharmacol, 2018, 9(19): 940. DOI: 10.3389/fphar.2018.00940.
- [16] Gibson DA, Foster PA, Simitsidelis I, et al. SULFATION PATHWAYS: A role for steroid sulphatase in intracrine regulation of endometrial decidualisation[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(2): M57-M65. DOI: 10.1530/JME-18-0037.
- [17] 郝娜, 田芸婕, 贾亚静, 等. 雌激素受体 β 基因 rs1256064 和

- rs1256049 位点单核苷酸多态性与子宫内膜异位症的关系研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3): 266-270. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 03. 011.
- Hao N, Tian YJ, Jia YJ, et al. Estrogen receptor- β Study on the relationship between single nucleotide polymorphisms at rs1256064 and rs1256049 and endometriosis[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2020, 19(3): 266-270. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 03. 011.
- [17] Habiba M, Heyn R, Bianchi P, et al. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(1): 1-26. DOI: 10. 1093/humupd/dmaa036.
- [18] Gibson DA, Esnal-Zufiaurre A, Bajo-Santos C, et al. Profiling the expression and function of oestrogen receptor isoform ER46 in human endometrial tissues and uterine natural killer cells[J]. Hum Reprod, 2020, 35(3): 641-651. DOI: 10. 1093/humrep/dez306.
- [19] Winuthayanon W, Hewitt SC, Korach KS. Uterine epithelial cell estrogen receptor alpha-dependent and -independent genomic profiles that underlie estrogen responses in mice[J]. Biol Reprod, 2014, 91(5): 110. DOI: 10. 1095/biolreprod. 114. 120170.
- [20] Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor beta: the guardian of the endometrium[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(2): 174-193. DOI: 10. 1093/humupd/dmu053.
- [21] Maybin JA, Thiruchelvam U, Madhra M, et al. Steroids regulate CXCL4 in the human endometrium during menstruation to enable efficient endometrial repair[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1851-1860. DOI: 10. 1210/jc. 2016-3604.
- [22] Collins F, Itani N, Esnal-Zufiaurre A, et al. The ERbeta5 splice variant increases oestrogen responsiveness of ERalphapos Ishikawa cells[J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(2): 55-66. DOI: 10. 1530/ERC-19-0291.
- [23] Zhang L, Xiong W, Li N, et al. Estrogen stabilizes hypoxia-inducible factor 1alpha through G protein-coupled estrogen receptor 1 in eutopic endometrium of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2017, 107(2): 439-447. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2016. 11. 008.
- [24] Wang H, Sun X, Hodge HS, et al. NLRP3 inhibition improves heart function in GPER knockout mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(3): 998-1003. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2019. 05. 045.
- [25] Van Weelden WJ, Massuger L, Pijnenborg J, et al. Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: A systematic review[J]. Front Oncol, 2019, 9(5): 359. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 00359.
- [26] Archer DF, Simon JA, Portman DJ, et al. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019, 14(5): 301-314. DOI: 10. 1080/17446651. 2019. 1657008.
- [27] Bogliolo S, Cassani C, Dominoni M, et al. The role of fulvestrant in endometrial cancer[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(5): 537-544. DOI: 10. 1080/17425255. 2016. 1244264.
- [28] Mao X, Dong B, Gao M, et al. Dual targeting of estrogen receptor alpha and estrogen-related receptor alpha: a novel endocrine therapy for endometrial cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12(8): 6757-6767. DOI: 10. 2147/OTT. S216146.
- [29] Guo SW, Groothuis PG. Is it time for a paradigm shift in drug research and development in endometriosis/adenomyosis[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(5): 577-598. DOI: 10. 1093/humupd/dmy020.
- [30] 刘婧, 王琼瑶, 王旭杰, 等. 选择性雌激素受体调节剂对绝经后乳腺癌患者子宫内膜的影响[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(1): 157-160. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8296. 2021. 01. 038.
- Liu J, Wang QY, Wang XJ, et al. Effect of selective estrogen receptor modulator on endometrium of postmenopausal breast cancer patients[J]. Geriatrics and Health Care, 2021, 27(1): 157-160. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8296. 2021. 01. 038.
- [31] Hernandez-Silva CD, Villegas-Pineda JC, Pereira-Suarez AL. Expression and role of the G protein-coupled estrogen receptor (GPR30/GPER) in the development and immune response in female reproductive cancers[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11(8): 544. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 00544.
- [32] Harada T, Ohta I, Endo Y, et al. SR-16234, a novel selective estrogen receptor modulator for pain symptoms with endometriosis: An open-label clinical trial[J]. Yonago Acta Med, 2017, 60(4): 227-233. DOI: 10. 24563/yam. 2017. 12. 003.
- [33] 兰侠, 韩磊. 雌激素对子宫内膜的调控作用研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(1): 30-33. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2019. 01. 09.
- Lan X, Han L. Research progress of androgen regulation on endometrium Chinese[J]. Journal Of Family Planning & Gynecotokology, 2019, 11(1): 30-33. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2019. 01. 09.
- [34] Grimstad FW, Fowler KG, New EP, et al. Uterine pathology in transmasculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 220(3): 257. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2018. 12. 021.
- [35] Simitsidellis I, Esnal-Zufiaurre A, Kelepouri O, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) have specific impacts on the mouse uterus[J]. J Endocrinol, 2019, 242(3): 227-239. DOI: 10. 1530/JOE-19-0153.
- [36] Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 398-405. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2018. 01. 013.
- [37] Szydłowska I, Grabowska M, Nawrocka-Rutkowska J, et al. Markers of cellular proliferation, apoptosis, estrogen/progesterone receptor expression and fibrosis in selective progesterone receptor modulator (Ulipristal Acetate)-treated uterine fibroids[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 562. DOI: 10. 3390/jcm10040562.

(收稿日期: 2022-01-16)