

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.011

论著·临床

辛伐他汀辅助治疗对子宫内膜异位症患者氧化应激状态及 IGF-1、VEGF 水平的影响

雷玉荣, 刘宇, 陈玉花, 毕雪玲, 李春芳

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019SF-039)

作者单位: 716000 陕西省延安市人民医院妇产科

通信作者: 刘宇, E-mail: ly554277896@163.com

【摘要】目的 观察辛伐他汀辅助治疗对子宫内膜异位症(EMS)术后患者氧化应激状态及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选取2018年12月—2020年12月延安市人民医院妇产科诊治的EMS患者108例作为研究对象,以简单随机化法分为对照组、研究组,各54例。对照组采取腹腔镜手术联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗,研究组在对照组基础上加用辛伐他汀,均治疗6个月。比较2组疗效,治疗前后Kupperman评分、主观感受评分(阳性体征评分、盆腔症状评分、总主观感受评分)、血清氧化应激指标[活性氧簇(ROS)、维生素E(VE)、超氧化物歧化酶(SOD)]、IGF-1、VEGF水平,以及不良反应发生率、复发率。**结果** 研究组完全缓解率高于对照组(94.44% vs. 79.63%, $\chi^2/P=5.252/0.022$);治疗6个月后,研究组Kupperman评分、阳性体征评分、盆腔症状评分、总主观感受评分低于对照组($t=5.683, 11.073, 10.155, 11.797, P$ 均 <0.001);研究组血清ROS、IGF-1、VEGF水平低于对照组,血清VE、SOD水平高于对照组($t=4.009, 7.010, 4.236, 5.168, 5.286, P$ 均 <0.001);2组不良反应发生率及复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 辛伐他汀辅助治疗EMS患者,可降低血清IGF-1、VEGF水平,改善氧化应激状态,疗效显著,且安全性高。

【关键词】 子宫内膜异位症;辛伐他汀;氧化应激;胰岛素样生长因子-1;血管内皮生长因子

【中图分类号】 R711.71 **【文献标识码】** A

Effects of simvastatin on oxidative stress and IGF-1, VEGF levels in patients with endometriosis after operation Lei Yurong, Liu Yu, Chen Yuhua, Bi Xuelling, Li Chunfang. Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an People's Hospital Yan'an, Shaanxi Province, Yan'an 716000, China

Corresponding author: Liu Yu, E-mail: ly554277896@163.com

Funding program: Key R&D Projects in Shaanxi Province (2019SF-039)

【Abstract】 Objective To observe the effects of simvastatin on oxidative stress, insulin like growth factor-1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with endometriosis (EMS) after operation. **Methods** One hundred and eight EMS patients diagnosed and treated in the Obstetrics and Gynecology Department of Yan'an People's Hospital from December 2018 to December 2020 were selected as the research objects, and were divided into the control group and the research group by simple randomization, with 54 patients in each group. The control group was treated with laparoscopy combined with Goserelin acetate sustained-release implant, while the study group was treated with simvastatin on the basis of the control group for 6 months. The curative effects of the two groups were compared, including Kupperman score, subjective feeling score (positive sign score, pelvic symptom score, total subjective feeling score), serum oxidative stress indicators [ROS, vitamin E, superoxide dismutase (SOD)], IGF-1, VEGF levels before and after treatment, as well as the incidence and recurrence rate of adverse reactions. **Results** The complete remission rate in the study group was higher than that in the control group (94.44% vs. 79.63%, $\chi^2/P=5.252/0.022$). After 6 months of treatment, Kupperman score, positive sign score, pelvic symptom score and total subjective feeling score in the study group were lower than those in the control group ($t=5.683, 11.073, 10.155, 11.797, P<0.001$). The levels of serum ROS, IGF-1 and VEGF in the study group were lower than those in the control group, while the levels of serum VE and SOD were higher than those in the control group ($t/P=4.009, 7.010, 4.236, 5.168, 5.286, P<0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Simvastatin can reduce serum IGF-1 and VEGF levels and im-

prove oxidative stress status in patients with EMS, with significant efficacy and high safety.

【Key words】 Endometriosis; Simvastatin; Oxidative stress; Insulin-like growth factor-1; Vascular endothelial growth factor

子宫内异位症(endometriosis, EMS)是激素依赖性疾病,表现为活性子宫内膜组织出现在宫腔被覆内膜及宫外,发病率为 10% ~ 15%,严重影响女性身心健康^[1]。手术治疗是 EMS 的基本治疗方法,但术后复发风险较高^[2]。因此,EMS 治疗多采取手术联合药物治疗,以降低复发风险。目前,临床常用药物包括孕激素、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonists, GnRHa)等,但此类药物作用机制为降低体内雌激素水平,对 EMS 病灶无直接作用,难以达到彻底治愈的目的^[3]。血管生成是 EMS 发病过程的关键环节^[4],而他汀类药物可抑制血管生成,为临床治疗 EMS 提供新的治疗方向。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-I, IGF-1)是促进新生血管生成的重要细胞因子,在 EMS 患者血清中呈现异常高表达,且与疾病严重程度呈正相关^[5]。另近年研究发现,EMS 患者体内存在氧化与抗氧化系统失衡,在病情进展中发挥重要作用^[6]。基于此,本研究尝试探讨辛伐他汀辅助治疗对 EMS 术后患者氧化应激状态及血清 IGF-1、VEGF 水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 12 月—2020 年 12 月延安市人民医院妇产科诊治的 EMS 患者 108 例作为研究对象,年龄 21 ~ 43 (32.03 ± 4.87) 岁; 体质指数(BMI) 17 ~ 28 (22.61 ± 1.93) kg/m²; 病程 1 ~ 5 (3.01 ± 0.77) 年; EMS 分期 III 期 68 例, IV 期 40 例; 单侧 76 例, 双侧 32 例; 不孕 15 例; 诱因: 慢性盆腔疼痛 40 例, 痛经 35 例, 卵巢囊肿 18 例, 其他 15 例; 合并高血压 14 例, 糖尿病 5 例; 存在家族遗传史 45 例。以简单随机化法分为对照组、研究组, 各 54 例。2 组年龄、BMI、病程、EMS 分期、病变位置、不孕、诱因、高血压、糖尿病、家族遗传史等临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(201810270149), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均符合 EMS 诊断标准^[7], 腹腔镜手术指征: 盆腔痛需手术, 卵巢内膜样囊肿达 5 cm, 浸润性生长, 泌尿道或消化道 EMS 伴梗阻; ②均为卵巢型 EMS; ③3 个月内未采取激素治疗; ④生殖道无器质性病变; ⑤首次确诊, 接受腹腔镜

手术治疗。(2) 排除标准: ①合并其他内分泌、免疫系统及代谢性疾病; ②严重心、肺、肝、肾疾病; ③合并子宫腺肌症; ④曾因 EMS 行开腹或腹腔镜手术; ⑤妊娠期或哺乳期女性; ⑥精神病史。

表 1 对照组与研究组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the study group

项目	对照组 (n = 54)	研究组 (n = 54)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	32.58 ± 5.17	31.86 ± 4.69	0.758	0.450
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.74 ± 2.09	22.52 ± 1.85	0.579	0.564
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	2.98 ± 0.81	3.07 ± 0.75	0.599	0.550
EMS 分期	III 期 33(61.11)	35(64.81)	0.159	0.690
[例(%)]	IV 期 21(38.89)	19(35.19)		
病变位置	单侧 37(68.52)	39(72.22)	0.179	0.673
[例(%)]	双侧 17(31.48)	15(27.78)		
不孕[例(%)]	8(14.81)	7(12.96)	0.077	0.781
诱因	慢性盆腔疼痛 19(35.19)	21(38.89)	2.017	0.569
[例(%)]	痛经 17(31.48)	18(33.33)		
	卵巢囊肿 8(14.81)	10(18.52)		
	其他 10(18.52)	5(9.26)		
基础病	高血压 8(14.81)	6(11.11)	0.328	0.567
[例(%)]	糖尿病 3(5.56)	2(3.70)	0.210	0.647
家族遗传史[例(%)]	23(42.59)	22(40.74)	0.038	0.845

1.3 治疗方法 2 组均采用规范化腹腔镜手术治疗。常规麻醉并建立气腹, 置入腹腔镜, 对子宫、盆腔进行全面检查, 找到病灶, 电凝病变部位, 分离粘连组织, 切除病灶, 电凝止血, 术后采用 0.9% 氯化钠注射液充分冲洗盆腔, 缝合切口。术后第 5 天对照组给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(AstraZeneca UK Limited), 每次 3.75 mg 皮下注射, 间隔 28 d 再给药, 共给药 6 次。研究组在对照组基础上加用辛伐他汀(厦门力卓药业有限公司)每次 20 mg 口服, 每天 1 次。2 组疗程均为 6 个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 Kupperman 评分: 分别于治疗前和治疗 6 个月后对患者进行评分。症状指数: 潮热出汗 4 分; 泌尿系统刺激症状, 外阴、阴道不适, 失眠、感觉异常、抑郁 2 分; 其余症状 1 分。症状评分 = 症状指数 × 程度(0 ~ 3 分), 各项症状评分相加即为总分, 分值范围为 0 ~ 51 分, 评分越高, 患者症状越重。

1.4.2 主观感受评分^[8]: 分别于治疗前和治疗 6 个月

后对患者体征评分(硬结、触痛,每项 0~3 分)+症状评分(盆腔痛、性交痛、痛经,每项 0~3 分),分值范围为 0~15 分,分值越高,患者症状越重。

1.4.3 血清氧化应激指标检测:分别于治疗前和治疗 6 个月后采集患者空腹肘静脉血 3 ml,离心取血清待测,采用酶联免疫吸附法检测活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、维生素 E(vitamin E, VE)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,试剂盒由美国 R&D 公司提供。

1.4.4 血清 IGF-1、VEGF 水平检测:分别于治疗前和治疗 6 个月后采集患者空腹肘静脉血 3 ml,离心取血清待测,采用酶联免疫吸附法检测 IGF-1、VEGF,试剂盒由美国 R&D 公司提供。

1.4.5 不良反应发生及复发情况:门诊随访 6 个月,记录患者不良反应发生情况,包括痤疮、关节酸痛、阴道少量出血等。复发定义为影像学复查可见典型卵巢异位囊肿征象,持续 2 个月经周期。

1.5 治疗效果评估 于治疗 6 个月后评估治疗效果,症状、体征及盆腔包块均消失为完全缓解,盆腔包块缩小 $\geq 1/3$ 且症状、体征好转为部分缓解,未达到上述标准为未缓解。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据处理分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 2 组均未出现未缓解病例。研究组完全缓解率为 94.44%,高于对照组的 79.63% ($\chi^2 = 5.252, P = 0.022$),见表 2。

表 2 对照组与研究组临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the study group

组别	例数	完全缓解	部分缓解
对照组	54	43(79.63)	11(20.37)
研究组	54	51(94.44)	3(5.56)

2.2 2 组治疗前后 Kupperman 评分比较 治疗前 2 组 Kupperman 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后 2 组 Kupperman 评分低于治疗前,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组治疗前后主观感受评分比较 治疗前 2 组阳性体征评分、盆腔症状评分、总主观感受评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后 2 组阳

性体征评分、盆腔症状评分、总主观感受评分低于治疗前,且研究组低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 3 对照组与研究组治疗前后 Kupperman 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of Kupperman scores between the control group and the study group before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	54	13.51 \pm 2.07	10.28 \pm 1.52	9.242	<0.001
研究组	54	14.09 \pm 1.86	8.65 \pm 1.46	16.906	<0.001
t 值		1.532	5.683		
P 值		0.129	<0.001		

表 4 对照组与研究组治疗前后主观感受评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of subjective feeling scores between the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	阳性体征评分	盆腔症状评分	总主观感受评分
对照组 ($n=54$)	治疗前	2.65 \pm 1.24	5.94 \pm 1.65	8.59 \pm 2.08
	治疗后	0.42 \pm 0.13	0.46 \pm 0.14	0.88 \pm 0.25
研究组 ($n=54$)	治疗前	2.71 \pm 1.09	5.83 \pm 1.61	8.09 \pm 1.79
	治疗后	0.19 \pm 0.08	0.23 \pm 0.09	0.42 \pm 0.14
t/P 对照组内值		13.143/ <0.001	24.318/ <0.001	27.044/ <0.001
t/P 研究组内值		16.944/ <0.001	25.520/ <0.001	31.392/ <0.001
t/P 治疗后组间值		11.073/ <0.001	10.155/ <0.001	11.797/ <0.001

2.4 2 组治疗前后血清氧化应激指标比较 治疗前 2 组血清 ROS、VE、SOD 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后 2 组血清 ROS 水平低于治疗前,血清 VE、SOD 水平高于治疗前,且研究组改善优于对照组($P < 0.01$),见表 5。

表 5 对照组与研究组治疗前后血清氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum oxidative stress indicators between the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	ROS(μ g/L)	VE(μ mol/L)	SOD(U/L)
对照组 ($n=54$)	治疗前	5.64 \pm 1.15	16.34 \pm 3.07	10.73 \pm 3.25
	治疗后	4.58 \pm 0.82	19.55 \pm 3.06	13.92 \pm 3.84
研究组 ($n=54$)	治疗前	5.52 \pm 1.08	16.75 \pm 2.83	11.29 \pm 3.61
	治疗后	3.97 \pm 0.76	22.71 \pm 3.29	17.94 \pm 4.06
t/P 对照组内值		5.515/ <0.001	5.442/ <0.001	4.660/ <0.001
t/P 研究组内值		8.625/ <0.001	10.092/ <0.001	8.995/ <0.001
t/P 治疗后组间值		4.009/ <0.001	5.168/ <0.001	5.286/ <0.001

2.5 2 组治疗前后血清 IGF-1、VEGF 比较 治疗前 2 组血清 IGF-1、VEGF 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后 2 组血清 IGF-1、VEGF 水平低于治疗前,且研究组低于对照组($P < 0.05$),见表 6。

表 6 对照组与研究组治疗前后血清 IGF-1、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of serum IGF-1 and VEGF levels between the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	IGF-1 (μg/L)	VEGF (ng/L)
对照组 (n=54)	治疗前	122.57 ± 16.03	182.07 ± 32.14
	治疗后	106.37 ± 13.82	152.32 ± 26.07
研究组 (n=54)	治疗前	119.35 ± 14.28	179.51 ± 29.86
	治疗后	89.61 ± 10.85	131.74 ± 24.38
t/P 对照组内值		5.625/ <0.001	5.283/ <0.001
t/P 研究组内值		12.186/ <0.001	9.106/ <0.001
t/P 治疗后组间值		7.010/ <0.001	4.236/ <0.001

2.6 2 组不良反应发生率及复发率比较 门诊随访 6 个月 2 组无脱落病例。2 组不良反应发生率及复发率比较差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.441/0.507, 1.371/0.242$), 见表 7。

表 7 对照组与研究组不良反应发生率及复发率比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of the incidence and recurrence rate of adverse reactions between the control group and the study group

组别	例数	痤疮	关节酸痛	阴道出血	总发生率	复发率
对照组	54	3(5.56)	2(3.70)	1(1.85)	6(11.11)	3(5.56)
研究组	54	2(3.70)	1(1.85)	1(1.85)	4(7.41)	0

3 讨论

EMS 最常累及卵巢, 考虑卵巢功能的保留需求, 姑息性切除仍是首选方案^[9-11]。而姑息性切除导致术后复发率极高, 为改善这一现状, 推荐保守手术联合药物治疗。GnRHa 是 EMS 最常用药物, 通过抑制卵巢激素分泌阻碍异位内膜生长, 但停药后机体正常排卵, 机体雌激素水平恢复后易再次复发^[12]。目前, 药物治疗 EMS 面临的问题是, 药物应直接作用于异位病灶, 而非单纯抑制雌激素分泌。

辛伐他汀是常用降脂药物, 研究指出, 辛伐他汀可通过抑制甲羟戊酸代谢, 抑制多种肿瘤细胞增殖及侵袭能力^[13]。EMS 与肿瘤细胞生长特性类似, 因此, 辛伐他汀在 EMS 中具有潜在治疗作用^[14]。目前, 关于他汀类药物用于 EMS 临床治疗的研究鲜见。本研究显示, 辛伐他汀用于 EMS 治疗效果显著, 且可显著减轻患者症状, 与金迎迎等^[15]研究结果一致。分析其原因可能为辛伐他汀可改变子宫内基质细胞和细胞骨架形态、破坏 f-肌动蛋白纤维, 同时还具有抗氧化自由基、氧化羟基作用, 而相关研究显示, 氧化应激增加

是 EMS 主要特征, 另外他汀类药物可通过抗血管生成, 减少 DNA 合成, 抑制内异灶组织增殖, 因此可通过抑制诱导异戊二烯、抑制细胞增殖蛋白合成、直接侵袭异位病灶细胞、降低雌激素水平、降低氧化应激等机制, 从多方面起到治疗 EMS 的作用。而 2 组复发率无显著差异, 可能与样本量小及随访时间短有关, 后期需要增加样本量并延长随访时间进行进一步研究。

ROS 是正常有氧代谢的重要产物, 而线粒体损伤、缺血缺氧状态下, ROS 过量产生, 导致细胞氧化损伤。VE 属非酶类抗氧化剂, 易被氧化, 可保护其他易被氧化的物质, 如三磷酸腺苷 (ATP)、维生素 A、不饱和脂肪酸等, 使机体细胞免受自由基毒害。SOD 是机体重要的酶类抗氧化剂, 可阻断氧自由基对细胞造成的损害。研究显示, EMS 患者体内存在氧化应激, 血清 ROS 水平升高, 且抗氧化剂水平 (VE、SOD 等) 降低。本研究显示, 辛伐他汀可改善 EMS 患者氧化应激状态, 为其发挥治疗作用的机制之一。和儒林等^[16]研究显示, 他汀类药物分子结构具有固有抗氧化作用 (如抗羟基自由基、抗过氧化氢), 其中辛伐他汀抗羟基自由基效果最好, 与本研究结果一致。

VEGF 是目前为止发现的作用最强、最重要的促血管生成因子, 组织中 VEGF 表达反映血管生成活性。IGF-1 是一种具有多种功能的细胞生长因子, 具有促进细胞增殖、抗细胞凋亡、诱导新生血管形成等作用^[17]。大量实验证明, IGF-1、VEGF 在 EMS 发生、发展中具有重要作用, 且二者在 EMS 患者血清中的表达水平存在正相关关系, 可能起着协同作用^[18-20]。本研究显示, 辛伐他汀辅助治疗 EMS 患者, 可降低血清 IGF-1、VEGF 表达。可能与辛伐他汀抑制转录因子核因子 κB、活化蛋白-1 及抑制血管新生相关信号通路有关。但此过程的具体机制, 仍有待后续基础研究进一步论证。

综上所述, 辛伐他汀辅助治疗 EMS 术后患者, 可降低血清 IGF-1、VEGF 水平, 改善氧化应激状态, 疗效显著, 且安全性高。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

雷玉荣: 实施研究过程, 论文撰写; 刘宇: 课题设计, 实施研究过程; 陈玉花: 实施研究过程, 资料搜集整理; 毕雪玲: 实施研究过程, 分析试验数据; 李春芳: 实施研究过程, 进行统计学分析

参考文献

[1] Zarbo C, Brugnera A, Dessì V, et al. Cognitive and personality factors implicated in pain experience in women with endometriosis: A mixed method study [J]. Clin J Pain, 2019, 35 (12): 948-957. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000757.

- [2] 米合日尼沙·买买提,王琳,韩丽丽. 子宫内膜异位症保守手术后 GnRH-a 联合戊酸雌二醇反向添加疗法的效果及其对血清 VEGF、CA125、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 783-787. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 04. 20.
- Mihari NMM, Wang L, Han LL. Effect of GnRH-a combined estradiol valerate reverse addition therapy after conservative surgery for endometriosis and its effect on serum VEGF, CA125, IL-6, TNF- α [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(4): 783-787. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 04. 20.
- [3] 苏胜红. 子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后联合药物治疗对妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(1): 32-36. DOI:10.3969/j. issn. 1674-4020. 2018. 01. 9.
- Su SH. Effect of laparoscopic surgery combined drug therapy on pregnancy outcome in patients with endometriosis complicated with infertility[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2018, 10(1): 32-36. DOI:10.3969/j. issn. 1674-4020. 2018. 01. 9.
- [4] 张丹丹,高琴,白帆. 胰岛素样生长因子-I 和血管内皮生长因子在子宫内膜异位症诊断中的价值[J]. 中国性科学, 2019, 28(5): 76-79. DOI:10.3969/j. issn. 1672-1993. 2019. 05. 023.
- Zhang DD, Gao Q, Bai F. The value of insulin-like growth factor-I and vascular endothelial growth factor on the diagnosis of endometriosis[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2019, 28(5): 76-79. DOI:10.3969/j. issn. 1672-1993. 2019. 05. 023.
- [5] 王鑫,黄豪光,万美兰,等. 子宫内膜异位症合并不孕患者血清内分泌激素、VEGF、IGF-I 水平及自身免疫抗体变化及其意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15): 2299-2301. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 15. 050.
- Wang X, Huang HG, Wan ML, et al. Changes in serum endocrine hormones, VEGF, IGF-I levels, and autoimmune antibodies in patients with endometriosis and infertility and their significance[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(15): 2299-2301. DOI:10.3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 15. 050.
- [6] 李姐姐,郭广玲,王铁延. 子宫内膜异位症与免疫炎症、氧化应激及血管生成的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 468-471. DOI: 10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2018. 04. 007.
- Li NN, Guo GL, Wang TY. A correlation study on the relationships between endometriosis and immune inflammation, oxidative stress and angiogenesis[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2018, 25(4): 468-471. DOI: 10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2018. 04. 007.
- [7] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 164-165. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2015. 03. 001.
- Endometriosis Collaboration Group of obstetrics and gynecology branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of endometriosis[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(3): 164-165. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2015. 03. 001.
- [8] 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. DOI: 10.13699/j. cnki. 1001-6821. 2021. 08. 010.
- Liu LL, Liu ZX. Effect of goserelin acetate in adjuvant treatment of moderate and severe endometriosis[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(8): 974-976. DOI: 10.13699/j. cnki. 1001-6821. 2021. 08. 010.
- [9] Yoo JY, Kim TH, Fazleabas AT, et al. KRAS activation and over-expression of SIRT1/BCL6 contributes to the pathogenesis of endometriosis and progesterone resistance[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6765. DOI:10.1038/s41598-017-04577-w.
- [10] 袁卿,姜婷,闫蕾. 子宫内膜异位症患者血清 HE4、YKL-40、Syndecan-1 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2021, 61(4): 44-46. DOI:10.3969/j. issn. 1002-266X. 2021. 04. 011.
- Yuan Q, Jiang T, Yan Q. Changes and significance of serum HE4, YKL-40 and Syndecan-1 levels in patients with endometriosis[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(4): 44-46. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2021. 04. 011.
- [11] Michele G, Da B, Alceu A, et al. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility[J]. Molecular Reproduction and Development, 2018, 85(2): 128-136. DOI: 10.1002/mrd. 22943.
- [12] Surrey ES, Katz-Jaffe M, Kondapalli LV, et al. GnRH agonist administration prior to embryo transfer in freeze-all cycles of patients with endometriosis or aberrant endometrial integrin expression[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(2): 145-151. DOI: 10.1016/j. rbmo. 2017. 05. 004.
- [13] Cosar E, Mamillapalli R, Moridi I, et al. Serum MicroRNA biomarkers regulated by simvastatin in a primate model of EMS[J]. Reproductive Sciences, 2018, 26(3): 1343-1350. DOI: 10.1177/1933719118765971.
- [14] 曾燕. 辛伐他汀对大鼠子宫内膜异位症的抑制作用及对 IGFs 和 Livin 表达的影响[D]. 河南: 郑州大学, 2015.
- [15] 金迎迎,包兴,柯悦,等. 辛伐他汀通过调控 PI3K/AKT 通路介导的 EMT 参与放疗诱导的食管癌细胞耐受[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(1): 32-37. DOI:10.7652/jdyxb201901006.
- [16] 和儒林,刘玉环. 活性氧簇、氧化应激与子宫内膜异位症的关系研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(3): 206-209. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2019. 03. 015.
- [17] 汤礼宾,章志福,麦丽兰. 血清 CA125、VEGF、MCP-1 在子宫内膜异位症诊断中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(10): 1085-1088. DOI:10.3969/j. issn. 1671-4695. 2018. 10. 026.
- [18] 卢祥章,邓艳君. 子宫动脉血流多普勒参数结合血清 SDC-1、VEGF-A 对子宫内膜异位症的诊断价值及相关性分析[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(4): 550-555. DOI:10.7517/issn. 1674-0475. 201219.
- [19] Rashidi BH, Sarhangi N, Aminimoghaddam S, et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) Gene polymorphisms and expression with the risk of endometriosis: a case-control study[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(3): 3445-3450. DOI:10.1007/s11033-019-04807-6.
- [20] 奈漫漫,刘琰,周仲元,等. VEGF 和 IGF-I 在子宫内膜异位症患者血清中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 342-344. DOI:10.13241/j. cnki. pmb. 2017. 02. 036.