

论著·临床研究

雌激素对宫腔粘连术后患者子宫内膜上皮化、内膜腺管密度及卵巢供血功能的影响

商 研, 吴娜娜

(焦作市人民医院妇科, 河南 焦作 454550)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量雌激素对宫腔粘连术后患者子宫内膜上皮化、内膜腺管密度及卵巢供血功能的影响。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月至 2021 年 9 月该院收治的中、重度宫腔粘连患者 67 例, 根据不同雌激素用药剂量分为低剂量组(戊酸雌二醇每次 3 mg, 36 例)和高剂量组(戊酸雌二醇每次 8 mg, 31 例)。记录 2 组患者不良反应发生率及临床有效率; 评价药物治疗后子宫内膜上皮化程度、子宫内膜腺管密度满意情况; 观察术前及用药治疗 3 个周期后月经干净大于 3 d 子宫内膜厚度、子宫体积及卵巢动脉血流阻力指数(RI)、收缩期最大流速(V_{\max})、舒张末期流速(V_{\min})等。**结果** 高剂量组患者临床总有效率、整体子宫内膜上皮化及子宫内膜腺管密度满意率均明显高于低剂量组, 重度宫腔粘连患者子宫内膜上皮化、腺管密度满意率均明显高于低剂量组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者用药后子宫内膜厚度、子宫体积, 以及 V_{\max} 、 V_{\min} 水平均明显高于术前, RI 明显低于术前, 且高剂量组患者用药后子宫内膜厚度、子宫体积, 以及 V_{\max} 、 V_{\min} 水平均明显高于低剂量组, RI 明显低于低剂量组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 宫腔粘连术后采用高剂量雌激素可有效提升患者子宫内膜上皮化程度及子宫内膜腺管密度满意情况, 改善卵巢血供状态, 具有较好的有效性和安全性。

[关键词] 雌激素; 宫腔粘连; 子宫内膜上皮化; 内膜腺管; 卵巢

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.015

中图法分类号: R711.74; R977.1+2

文章编号: 1009-5519(2023)20-3486-04

文献标识码: A

Effect of estrogen on endometrial epithelialization, endometrial gland duct density and ovarian blood supply in patients after intrauterine adhesions surgery

SHANG Yan, WU Nana

(Department of Gynecology, Jiaozuo People's Hospital, Jiaozuo, Henan 454550, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of estrogen on endometrial epithelialization, endometrial glandular duct density and ovarian blood supply in patients after intrauterine adhesions surgery. **Methods** A total of 67 patients with moderate and severe intrauterine adhesions admitted to the hospital from June 2019 to September 2021 were retrospectively analyzed. According to different doses of estrogen, they were divided into low-dose group (36 cases of estradiol valerate three mg each time) and high-dose group (31 cases of estradiol valerate eight mg each time). The incidence of adverse reactions and clinical efficiency rate of the two groups were recorded. The degree of endometrial epithelization and the satisfaction of endometrial glandular density after drug treatment were evaluated. The endometrial thickness, uterine volume and ovarian artery blood flow resistance index (RI), maximum systolic velocity (V_{\max}), end diastolic velocity (V_{\min}) before operation and after three cycles of medication were observed. **Results** The total clinical effective rate, overall endometrial epithelialization and satisfaction rate of endometrial glandular density in the high-dose group were significantly higher than those in the low-dose group. The satisfaction rate of endometrial epithelialization and glandular density in patients with severe intrauterine adhesions was significantly higher than that in the low-dose group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The endometrial thickness, uterine volume, V_{\max} and V_{\min} levels of the two groups after treatment were significantly higher than those before operation, RI was significantly lower than that before operation, and the endometrial thickness, uterine volume, V_{\max} and V_{\min} levels of the high-dose group after treatment were significantly higher than those of the low-dose group, RI was significantly lower than that of the low-dose group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclu-**

sion Using high-dose estrogen after intrauterine adhesions surgery can effectively improve the degree of endometrial epithelialization, and the satisfaction of endometrial glandular duct density and improve the ovarian blood supply, which has good effectiveness and safety.

[Key words] Estrogen; Intrauterine adhesions; Endometrial epithelialization; Endometrial glandular duct; Ovary

宫腔粘连多发生于刮宫过度、宫腔镜手术、宫腔感染等后,导致子宫内膜基底层受损、修复困难,引起宫腔部分或全部粘连,常见下腹疼痛、妊娠异常、月经量少或闭经等表现,严重影响女性生理健康^[1-2]。临床治疗通过宫腔镜在直视条件下行宫腔粘连分离术,但治疗后子宫内膜修复需较长的时间,既往研究表明,宫腔粘连患者术后容易再形成粘连及闭塞,复发率高达 16.1%,尤其是中、重度宫腔粘连患者,导致妊娠结局较差^[3]。因此,术后采取有效措施促进子宫内膜干细胞增殖分化、预防再粘连复发在提升疗效方面具有重要作用。雌激素通过结合子宫内膜受体,从而加速子宫内膜的生长修复,同时,增加子宫血供。但由于雌激素在子宫内膜病理状态下呈现与生理状态下相反作用,导致分离术后雌激素应用剂量及范围仍无相关标准。基于此,本研究探讨了不同剂量雌激素对不同程度宫腔粘连术后患者子宫内膜上皮化、内膜腺管密度的影响,以及不同剂量雌激素是否影响卵巢供血功能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2021 年 9 月本院收治的中、重度宫腔粘连患者 67 例作为研究对象,根据不同雌激素用药剂量分为低剂量组(36 例)和高剂量组(31 例)。低剂量组患者年龄 21~36 岁,平均(27.64±3.56)岁;病程 5~13 个月,平均(9.45±2.46)个月;严重程度:中度 22 例,重度 14 例。高剂量组患者年龄 20~36 岁,平均(28.16±3.19)岁;病程 6~13 个月,平均(9.60±2.19)个月;严重程度:中度 20 例,重度 11 例。2 组患者年龄、病程、严重程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 纳入标准 (1)通过宫腔镜检查确认为中、重度宫腔粘连,符合《中国宫腔粘连临床诊疗专家共识》^[4]确诊的相关标准;(2)有生育要求;(3)无雌激素禁忌证。

1.1.3 排除标准 (1)肝、肾功能异常;(2)有其他妇科疾病及内分泌病史;(3)患有子宫肌瘤、子宫内膜息肉等影响子宫内膜疾病及恶性肿瘤;(4)过去存在血栓性疾病;(5)凝血功能异常;(6)具有宫腔粘连分离术禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 术前行常规检查,于月经干净 3~

7 d 后行宫腔镜经宫颈宫腔粘连分离术。采用全身麻醉,密切监测患者生命体征,采用 B 超探查子宫情况,检测宫腔形态、大小和粘连程度,使用等离子电切镜,电极分离粘连部位至完全恢复宫腔解剖形态,手术结束时注射透明质酸钠和置入宫型节育器,防止再粘连。术后 3~5 d 使用抗菌药物预防感染。低剂量组给予戊酸雌二醇片(DELPHARM Lille S. A. S. 公司,国药准字:J20171038,规格:1 mg×21 片),每次 3 mg,高剂量组给予戊酸雌二醇片每次 8 mg,均持续给药 21 d,后 10 d 每天加用黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字:H20041902,规格:50 mg×10 s×2 板)200 mg,停药 7 d 为 1 个周期,于第 8 天开始下 1 个周期用药,共治疗 3 个周期。

1.2.2 疗效判定标准^[5] (1)显效:月经恢复正常,复查宫腔镜显示宫腔形态和子宫内膜基本或完全恢复正常,腹痛等病症体征基本消失;(2)有效:宫腔形态、子宫内膜明显改善;(3)无效:月经未恢复,宫腔再粘连。总有效率=总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2.3 观察指标 (1)子宫内膜指标。2 组患者术后应用雌激素治疗 3 个周期后经宫腔镜及病理检查评价子宫内膜上皮化程度、子宫内膜腺管密度等。具体评估标准:①子宫内膜上皮化满意。采用宫腔镜检查观察到宫腔形态正常或基本恢复,粘连纤细或非薄,子宫内膜蠕动顺畅,上皮平滑,宫腔镜下可见双侧输卵管开口;②子宫内膜腺管密度满意。子宫内膜标本活检显示子宫内膜腺管:间质小于 1:1^[6]。(2)观察 2 组患者治疗后子宫恢复情况手术前及用药治疗 3 个周期后月经干净大于 3 d 子宫内膜厚度和子宫体积。采用 B 超检查测量子宫长度、厚度、宽度等,按椭圆球计算,子宫体积=长度×宽度×厚度×0.523 6。(3)采用彩色多普勒于卵巢门附近显示排卵侧卵巢动脉血流信号,行脉冲取样,连续观察大于或等于 3 个心动周期,观察手术前及雌激素治疗 3 个周期后月经干净大于 3 d 的血流阻力指数(RI)、收缩期最大流速(V_{max})、舒张末期流速(V_{min})等。(4)记录 2 组患者用药期间乳房胀痛、肝肾功能损害、腹胀、撤退性出血、体重增加等不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,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 组患者临床疗效比较 高剂量组患者临床总有效率明显高于低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

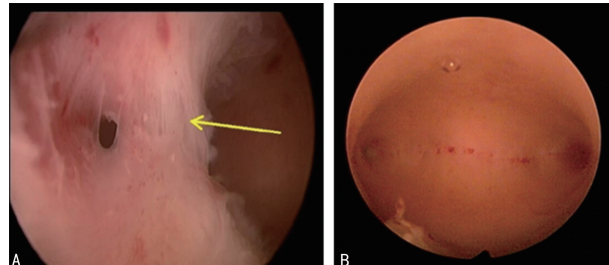
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
低剂量组	36	10(27.8)	9(25.0)	17(47.2)	19(52.8)
高剂量组	31	13(41.9)	12(38.7)	6(19.4)	25(80.6) ^a

注:与低剂量组比较, $\chi^2 = 4.221, ^aP = 0.040$ 。

2.2 2 组患者子宫内膜上皮化及腺管密度满意情况比较 高剂量组患者子宫内膜上皮化及子宫内膜腺管密度满意率[分别为 74.2%(23/31)、67.7%(21/31)]均明显高于低剂量组[分别为 47.2%(17/36)、44.4%(16/361)], 重度宫腔粘连患者子宫内膜上皮

化及腺管密度满意率明显高于低剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

2.3 2 组患者不同时间点子宫内膜厚度、子宫体积比较 2 组患者用药后子宫内膜厚度、子宫体积均明显高于术前, 且高剂量组患者用药后子宫内膜厚度、子宫体积高于低剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。



注:A 为给药前宫腔粘连; B 为给药后宫腔镜上皮。

图 1 给药前后宫腔镜检查

表 2 2 组中、重度宫腔粘连患者子宫内膜上皮化及腺管密度满意情况比较 [$n(\%)$]

项目	低剂量组 ($n = 36$)		高剂量组 ($n = 31$)	
	中度 ($n = 22$)	重度 ($n = 14$)	中度 ($n = 20$)	重度 ($n = 11$)
子宫内膜上皮化满意	13(59.1)	4(28.6)	15(75.0)	8(72.7) ^a
子宫内膜腺管密度满意	12(54.5)	4(28.6)	13(65.0)	8(72.7) ^a

注:与低剂量组比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者不同时间点子宫内膜厚度、子宫体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	子宫内膜厚度 (mm)	子宫体积 (mL)
低剂量组 ($n = 36$)		
术前	3.89 ± 0.33	24.51 ± 1.58
用药后	4.55 ± 0.42 ^a	28.65 ± 1.65 ^a
高剂量组 ($n = 31$)		
术前	3.94 ± 0.35	24.38 ± 1.62
用药后	4.95 ± 0.43 ^{ab}	32.33 ± 1.75 ^{ab}

注:与同组手术前比较, ^a $P < 0.05$; 与低剂量组用药后比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 2 组患者不同时间点卵巢供血情况比较 2 组患者用药后 V_{max} 、 V_{min} 水平均明显高于手术前, RI 明显低于手术前, 且高剂量组患者用药后 V_{max} 、 V_{min} 水平均明显高于低剂量组, RI 明显低于低剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组不良反应发生情况比较 低剂量组患者中发生乳房胀痛 2 例, 腹胀 2 例, 体重增加 3 例, 不良反应发生率为 19.4%; 高剂量组患者中发生乳房肿胀 3 例, 腹胀 2 例, 体重增加 4 例, 不良反应发生率为 29.0%; 2 组患者不良反应均可耐受, 未发生肝肾损害、撤退性出血等。2 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 2 组患者不同时间点卵巢供血情况比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

组别	RI	V_{max}	V_{min}
低剂量组 ($n = 36$)			
术前	0.63 ± 0.13	19.32 ± 1.65	1.56 ± 0.21
用药后	0.51 ± 0.08 ^a	22.47 ± 2.16 ^a	2.48 ± 0.35 ^a
高剂量组 ($n = 31$)			
术前	0.62 ± 0.15	20.98 ± 1.41	1.54 ± 0.26
用药后	0.46 ± 0.09 ^{ab}	24.06 ± 3.24 ^{ab}	2.73 ± 0.33 ^{ab}

注:与同组手术前比较, ^a $P < 0.05$; 与低剂量组用药后比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

宫腔粘连可导致宫腔形态失常, 使血流灌注降低而导致女性不孕^[7]。临床治疗最高目标是恢复子宫内膜生物学功能和促进卵巢血液供应, 恢复患者生育功能。目前认为宫腔镜手术分离粘连是治疗宫腔粘连的重要步骤, 但术后宫腔再粘连发生率较高, 无法达到理想的疗效^[8-9]。

既往研究表明, 雌激素通过激活 Wnt/ β -联蛋白信号通路减弱转化生长因子- $\beta 1$ 诱导的与宫腔粘连有关的上皮-间质转化过程, 从而配合宫腔粘连分离术恢复宫腔形态, 并预防术后再粘连^[10]。雌二醇作为天然雌性激素, 是卵巢分泌的重要甾体雌激素, 在女性体内生物活性最强, 雌二醇药物不经肝脏代谢, 具有吸

收快、作用强等特点,但效果短暂^[11-12]。因此,有学者认为,较小剂量雌激素促进子宫内膜修复作用有限^[13]。本研究结果显示,高剂量组患者临床总有效率(77.4%)明显高于低剂量组(52.8%),子宫内膜上皮化及子宫内膜腺管密度满意率均明显高于低剂量组。提示高剂量雌激素可有效促进子宫内膜修复,改善子宫形态。

本研究结果显示,高剂量组重度宫腔粘连患者子宫内膜上皮化及腺管密度满意率高于低剂量组重度患者。提示对重度宫腔粘连患者术后高剂量雌激素在子宫内膜功能及形态修复是具有意义的。而对中度子宫粘连患者或采用较低剂量雌激素可达到效果。高剂量组中度宫腔粘连患者子宫内膜上皮化及腺管密度满意率与低剂量组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),可能是因为子宫内膜的雌激素受体具体数量存在限制,多余的雌激素并不能结合受体,从而发挥作用。

本研究 2 组患者用药后子宫内膜厚度、子宫体积均明显高于术前,与既往研究结果相符^[14-15]。且高剂量组患者用药后子宫体积及内膜厚度均较低剂量组患者用药后高,提示高剂量雌激素对宫腔粘连分离术后子宫及子宫内膜创伤后功能及形态修复具有优势。这是因为雌激素可加速子宫内膜和间质细胞的有丝分裂,达到增生和修复的目的^[16]。

本研究 2 组患者用药后 V_{\max} 、 V_{\min} 水平均明显高于术前,RI 明显低于手术前,且高剂量组患者用药后 V_{\max} 、 V_{\min} 水平均明显高于低剂量组,RI 明显低于低剂量组。提示高剂量雌激素可扩张卵巢动脉、降低血管阻力,从而促进血供。同时,本研究 2 组患者不良反应出现概率对比并无差异,提示高剂量雌激素应用安全性与低剂量雌激素一致。另有研究同样也证实雌激素可使卵巢动脉阻力下降,增加卵巢的血供^[17]。雌激素可使血管扩张,在正常的月经周期中随着卵泡的增大,雌激素水平逐渐升高,血管阻力逐渐下降^[18],与本研究结论一致。

综上所述,与低剂量比较,高剂量雌激素用于宫腔粘连分离术后可有效促进子宫内膜上皮化、卵巢血运及达到子宫内膜腺管满意,在预防再粘连和恢复宫腔解剖中具有较好的临床效果,且无严重不良反应。但在临床应用中雌激素作用效果受患者子宫内膜血管分布、雌激素受体状态等多种因素影响,因此,仍需评估患者具体情况,选择最理想的用药剂量,以提高用药安全性。

参考文献

[1] 张慧星,徐大宝,胡明月,等. 宫腔镜宫腔粘连分离术后子宫内膜对不同剂量雌激素的反应及其

与生殖预后改善的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2022,38(1):48-52.

- [2] 章晓乐,迟令侃,苟凤钗,等. 补肾活血方对宫腔粘连患者子宫动脉阻力及经血中细胞外基质降解相关因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1):523-526.
- [3] 袁小丽,刘月合,王春佟,等. 宫腔镜下宫腔粘连电切术后再粘连发生的因素调查分析[J]. 现代生物医学进展, 2020,20(17):3325-3328.
- [4] 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(12):881-887.
- [5] 朱益静,符圆圆,孔彩霞. 子宫球囊支架联合雌激素辅助对宫腔镜术后患者宫腔再粘连及再次妊娠的影响[J]. 中国医师杂志, 2021,23(12):1863-1866
- [6] 孟芳. 不同剂量雌激素对宫腔粘连电切术后子宫内膜修复的影响[J]. 中国实用医刊, 2015,42(22):100-101.
- [7] 党伟,张明德,林剑. 宫腔粘连分离术联合不同剂量雌激素治疗宫腔粘连对临床疗效凝血指标及复发的影响[J]. 中国药物与临床, 2020,20(3):384-386.
- [8] 刘红珍,黄晓春,汪承秀. 不同雌激素用药方案对中重度宫腔粘连患者宫腔镜术后粘连复发的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020,24(15):105-107.
- [9] 张璐,任健. 宫腔粘连患者宫腔镜下宫腔粘连分离术术后复发的危险因素分析[J]. 中国性科学, 2021,30(8):92-95.
- [10] CAO J, LIU D, ZHAO S, et al. Estrogen attenuates TGF- β 1-induced EMT in intrauterine adhesion by activating wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Braz J Med Biol Res, 2020,53(8):e9794.
- [11] 宋芷霜,郭华锋,郭宝芝,等. 中重度宫腔粘连术前应用雌激素预处理的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2020,35(12):2171-2173.
- [12] 王思远. 宫腔粘连分离术术前应用戊酸雌二醇对宫腔粘连患者的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021,36(22):5172-5174.
- [13] 朱诗明,张樱,段红霞,等. 球囊支架联合大剂量雌激素预防 TCRA 术后再粘连的疗效观察[J]. 中国性科学, 2020,29(10):93-96.
- [14] 何非,何俊霞,郑飞. 不同剂量雌激素治疗宫腔粘连的临床疗效比较[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9):1584-1586. (下转第 3494 页)

- lated parameters in cell-cholesterol efflux capacity[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 345:1-6.
- [19] TADA H. Personalized medicine beyond low-density lipoprotein cholesterol to combat residual risk for coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(11):1130-1132.
- [20] SEKIMOTO T, KOBAYASHI S, MORI H, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol: A residual risk for rapid progression of non-culprit coronary lesion in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(11):1161-1174.
- [21] KOO B K, KANG J, PARK K W, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): An investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10293): 2487-2496.
- [22] BATRA G, GHUKASYAN LAKIC T, LINDBACK J, et al. Interleukin 6 and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and chronic coronary syndrome[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(12):1440-1445.
- [23] SPERTUS J A, JONES P G, MARON D J, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15):1408-1419.
- [24] WANG X, XU W, SONG Q, et al. Association between the triglyceride-glucose index and severity of coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):168.
- [25] SHAYA G E, LEUCKER T M, JONES S R, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(4):181-194.
- [26] LIU C, DHINDSA D, ALMUWAQQAT Z, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7):672-680.
- [27] KOO B K, HU X, KANG J, et al. Fractional flow reserve or intravascular ultrasonography to guide PCI[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(9): 779-789.
- [28] YANG Y, WANG D, ZHANG C, et al. Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses via regulation of YAP/TAZ activation[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(1):51-62.
- [29] KOHLMORGEN C, GERFER S, FELDMANN K, et al. Dapagliflozin reduces thrombin generation and platelet activation: Implications for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2021, 64 (8): 1834-1849.
- [30] DENG K, NING X, REN X, et al. Transcriptome-wide N6-methyladenosine methylation landscape of coronary artery disease[J]. *Epigenomics*, 2021, 13 (10):793-808.
- [31] MOHAMMAD-REZAEI M, AHMADI R, RAHMANI A, et al. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5):4263-4271.

(收稿日期:2022-12-22 修回日期:2023-04-18)

(上接第 3489 页)

- [15] 曹蕾, 吴琼尉, 董佳蓓, 等. 雌激素受体在重度宫腔粘连子宫内膜组织中的表达与雌激素治疗预后的相关性分析[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49 (12):1481-1484.
- [16] 潘嘉佳, 郑小冬, 沈晓露, 等. 不同剂量经皮雌激素对中重度宫腔粘连术后预后影响的研究[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(4):480-486.
- [17] 姚晓英, 杜明昆. 雌激素防治 LNG 皮下埋植剂所致不规则阴道流血的临床观察[J]. *生殖与避孕*, 2001, 21(3):166-172.
- [18] FREDETTE N C, MEYER M R, PROSSNITZ E R. Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 176:65-72.

(收稿日期:2022-12-06 修回日期:2023-03-18)