

腹腔镜下保留神经手术联合 GnRH-a 治疗深部 浸润型子宫内膜异位症的疗效分析

魏 刚, 史 欣, 王 恒, 韦君丽[△]

(陕西省西安市第四医院, 西安 710004)

摘要 目的:探讨腹腔镜下保留神经手术联合促性腺释放激素激动剂(GnRH-a)治疗深部浸润型子宫内膜异位症(DIE)的临床疗效及机制。**方法:**将 88 例 DIE 患者随机分为观察组与对照组, 每组 44 例。两组均行腹腔镜下保留神经手术治疗, 观察组术后应用 GnRH-a, 对照组术后应用孕三烯酮。比较两组临床疗效、并发症、复发率及血清糖类抗原 199(CA199)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)和 Th1/Th2 细胞因子水平。**结果:**术后 6 个月, 观察组血清 CA199、MMP-9、MMP-9/TIMP-1、IL-4、IL-6、IL-10 均显著低于对照组, TIMP-1、 γ 干扰素(IFN- γ)、白介素(IL)-2 均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。术后 3 个、6 个、12 个月, 观察组疼痛视觉模拟量表(VAS)评分显著低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗总有效率比较, 差异无统计学意义(97.62% vs 90.244%, $P > 0.05$), 但观察组治愈率显著高于对照组(78.57% vs. 53.66%, $P < 0.05$)。观察组复发率显著低于对照组(4.88% vs. 21.62%, $P < 0.05$), 妊娠率显著高于对照组(44.44% vs. 20.00%, $P < 0.05$)。**结论:**腹腔镜下保留神经手术联合 GnRH-a 治疗 DIE 安全、有效, 能够降低复发率, 其机制可能与调节 Th1/Th2 和 MMP-9/TIMP-1 平衡有关。

关键词 深部浸润型子宫内膜异位症; 腹腔镜; 保留神经手术; GnRH-a

中图分类号: R713.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-930X(2018)11-1543-05

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.11.017

Efficacy of laparoscopic nervesparing surgery combined with GnRH-a for deeply infiltrated endometriosis

Wei Gang, Shi Xin, Wang Heng, Wei Junli. (The Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy and mechanism of laparoscopic nervesparing surgery combined with GnRH-a for the treatment of deeply infiltrated endometriosis (DIE). **Methods:** A total of 88 patients with DIE were randomly divided into an observation group and a control group, with 44 cases in each group. Both groups of patients received laparoscopic nervesparing surgery. The patients in the observation group were treated with GnRH-a after surgery, and those in the control group were treated with gestri-none after surgery. The clinical efficacy, the incidence of complications and the recurrence rate were compared between the two groups. The serum CA199, TIMP-1, MMP-9 and Th1/Th2 cytokines levels were measured before and after surgery. **Results:** After 6 months of surgery, the serum levels of CA199, MMP-9, MMP-9/TIMP-1, IL-4, IL-6 and IL-10 in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the levels of TIMP-1, IFN- γ and IL-2 were significantly higher ($P < 0.05$). 3, 6 and 12 months after surgery, the VAS score in the observation group was notably lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total effective rate between the two groups (97.62% vs. 90.244%, $P > 0.05$), but the cure rate was statistically significant (78.57% vs. 53.66%, $P < 0.05$). The recurrence rate in the observation group was significantly lower than that in the control group (4.88% vs. 21.62%, $P < 0.05$), and the pregnancy rate was significantly higher (44.44% vs. 20.00%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Laparoscopic nervesparing surgery combined with GnRH-a was safe and effective for DIE, which could reduce the recurrence rate. The mechanism might be related to the regulation of Th1/Th2 and MMP-9/TIMP-1 balance.

[△]通信作者, E-mail: weijunli1975@126.com

收稿日期: 2018-04-04

Keywords deeply infiltration; endometriosis; laparoscope; nervesparing surgery; GnRH-a

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是育龄期女性高发良性疾病,由于具有种植、转移、复发等恶性生物学行为,成为妇产科医学领域研究的重难点^[1]。深部浸润型 EMs(deep infiltrating endometriosis, DIE)是指病灶浸润至腹膜下深度 ≥ 5 mm 的 EMs,主要表现为不孕、疼痛,疼痛形式复杂多样(深部性交痛、慢性盆腔痛及痛经等),且疼痛具有一定的进行性加重、顽固性,严重影响患者的生活质量^[2]。腹腔镜手术是当前临床治疗 DIE 的主要手段,但完全切除病灶时可能伤及支配盆腔脏器的神经而导致严重术后并发症,故有学者主张实施保留神经的病灶切除术治疗 DIE^[3]。为进一步提高治疗效果,降低术后复发率,EMs 腹腔镜术后常需辅助用药,但选择何种药物尚存在较大争议,且缺乏对 DIE 腹腔镜保留神经手术后辅助用药的研究,其作用机制亦不明确,故认为对其研究价值仍较高。本研究采用腹腔镜下保留神经手术联合促性腺释放激素激动剂(gonadotropic release hormone agonist, GnRH-a)治疗 DIE,分析其对临床预后的影响及可能作用机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 7 月在陕西省西安市第四医院接受腹腔镜下保留神经手术 DIE 患者 88 例作为研究对象,研究经本院伦理委员会审核批准。病例纳入标准:①均为育龄期女性,年龄 19~45 岁;②术前经双合诊或三合诊妇科、阴道超声检查或盆腔 MRI 检查诊断为 DIE 且经术中或术后病理证实;③既往月经周期规律;④术前 6 个月内未接受激素治疗;⑤患者及其家属知情同意且签署了知情同意书。排除标准:①合并免疫系统疾病、内分泌系统疾病、代谢性疾病者;②合并恶性肿瘤者;③合并心脏、脑、肝脏、肾脏等重要脏器疾病;④手术禁忌证、过敏性体质者。按随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 44 例。观察组年龄 20~45 岁,平均(30.21 \pm 3.94)岁;临床症状:41 例痛经,24 例非经期下腹痛,21 例性交痛,18 例不孕;r-AFS 分期:33 例Ⅲ期,11 例Ⅳ期。对照组年龄 21~45 岁,平均(29.65 \pm 4.02)岁;临床症状:30 例痛经,15 例非经期下腹痛,12 例性交痛,20 例不孕;r-AFS 分期:35 例Ⅲ期,9 例Ⅳ期。两组年龄、临床症状、r-AFS 分期等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 两组均在腹腔镜下实施保留盆腔自主神经的 EMs 病灶切除术。全身麻醉下手术,患者取臀高头低截石位,常规消毒铺巾,经脐孔下 1 cm 做穿刺孔建立 CO₂ 气腹,然后经双侧髂上棘与脐连线外侧 1/3 部位建立切口。全面探查盆腔情况,先于镜下分离黏连以充分暴露术野,根据盆腔病灶情况进行病灶剔除及下腹神经丛分离:①子宫直肠窝完全封闭者,如分离困难则经输尿管和髂血管交叉部位开始分离,经该部位打开腹膜并向后侧逐步分离,同时沿输尿管子宫骶骨韧带方向直至外侧方 2 cm 部位,向下、外侧进行输尿管游离,并分离子宫动脉,继续向下、内侧直至直肠周围间隙部位,保留腹膜,显示腹下神经丛和盆腔脏器神经,充分辨别病灶后将神经从内至外推开,切除病灶。②子宫直肠窝易于分开或骶骨韧带完整者,经子宫骶骨韧带部位打开,将子宫骶骨韧带直接分离至直肠间隙部位。经输尿管与子宫动脉的交叉部位将输尿管推开,向下分离子宫动脉以使子宫向前,显露下腹下神经丛,准确辨别病灶后将神经向外推开,切除病灶。

1.2.2 术后治疗 术后月经期第 1 天,观察组予以 GnRH-a(达菲林,IPSENPHARMA,批准文号:H20140298)3.6 mg 皮下注射,每 4 周用药 1 次,连续用药 6 次。如出现潮热、多汗、骨质疏松等则予以反向添加治疗。对照组则予以孕三烯酮(内美通,英国 Aventis Pharma Limited 批准文号:H20080256)治疗:2.5 mg/次,2 次/周,口服,连续服药 6 个月。用药期间每月复诊 1 次,停药后每 3 个月复诊 1 次,连续随访 1 年。

1.3 观察指标

(1)疼痛评价:术前及术后 3 个、6 个、12 个月,采用疼痛视觉模拟量表(VAS)评价患者的疼痛症状,得分 0~10 分,得分越高表示疼痛越严重。(2)血液指标检查:分别于术前及术后 6 个月,晨取空腹静脉血 5 mL,EDTA 抗凝,于 3 500 r/min 离心 5 min,分离血清置于 -20 °C 冰箱内保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清糖类抗原 199(CA199)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIM P-1),计算 MMP-9/TIMP-1。采用 ELISA 法测定 Th1/Th2 细胞因子,Th1 细胞因子包括 γ 干扰素(IFN- γ)、白介素-2(IL-2),Th2 细胞因子包括白介素-4(IL-4)和白介素-10(IL-10)。(3)不良反应:记录用药期间药物相关不良反应情况,并于治疗前复查血尿常规及肝肾功能。(4)术后

复发:术后随访至少 1 年,记录复发情况,以术后治愈或有效患者复发或新发异位病灶、痛经等疼痛症状进行性加重判定为复发。

1.4 疗效标准^[4]

治愈:非经期下腹痛、性交痛、痛经等症状完全消失,盆腔包块消失;有效:非经期下腹痛、性交痛、痛经等症状明显改善,盆腔包块消失;无效:临床症状、体征及盆腔包块等无改善。总有效率=(治愈+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

两组均顺利完成腹腔镜下保留神经手术,无中转开腹手术患者。观察组 1 例失访、1 例中途退出,有效受试者 42 例;对照组 2 例失访,1 例中途退出,有效受试者 41 例。

2.2 两组治疗前、后血清 CA199、MMP-9、TIMP-1 比较

两组术前血清 CA199、MMP-9、TIMP-1 水平及

表 1 两组治疗前、后血清 CA199、TGF- β 1、MMP-9、TIMP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CA199/(U/mL)	MMP-9/(pg/mL)	TIMP-1/(pg/mL)	MMP-9/TIMP-1
观察组	42				
术前		39.32±4.15	321.54±36.87	178.23±20.65	1.80±0.33
术后 6 个月		21.12±3.07*#	186.45±22.04*#	189.01±23.71*#	0.99±0.21*#
对照组	41				
术前		39.48±4.32	325.87±34.39	180.04±23.32	1.81±0.29
术后 6 个月		28.02±3.74*	241.05±32.15*	181.17±23.35	1.33±0.26*

与本组术前比较,* $P < 0.05$;与对照组术后 6 个月比较,# $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前、后 Th1/Th2 细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Th1 细胞因子		Th2 细胞因子		
		IFN- γ /(ng/mL)	IL-2/(ng/mL)	IL-4/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	IL-10/(pg/mL)
观察组	42					
术前		280.54±25.59	4.81±1.02	9.82±1.94	16.85±1.72	3.53±0.67
术后 6 个月		431.15±33.49*#	7.79±1.52*#	6.12±0.64*#	11.78±1.34*#	1.21±0.28*#
对照组	41					
术前		285.92±26.83	4.67±1.13	9.68±1.78	16.45±1.69	3.48±0.72
术后 6 个月		369.75±30.34*	6.48±1.37*	7.65±0.73*	15.01±1.44	1.81±0.35*

与本组术前比较,* $P < 0.05$;与对照组术后 6 个月比较,# $P < 0.05$ 。

MMP-9/TIMP-1 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 6 个月,观察组 TIMP-1 显著升高,而对照组 TIMP-1 无明显变化($P > 0.05$);两组其余各项指标均较术前显著降低($P < 0.05$);观察组术后 6 个月 TIMP-1 明显高于对照组($P < 0.05$),而其余各项指标均明显低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组治疗前、后 Th1/Th2 细胞因子水平比较

两组术前血清 Th1/Th2 细胞因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 6 个月观察组 IFN- γ 、IL-2 均明显升高,IL-4、IL-6、IL-10 均明显降低(均 $P < 0.05$),对照组 IFN- γ 、IL-2 均明显升高,IL-4、IL-10 均明显降低(均 $P < 0.05$),而观察组的改变幅度较对照组更为显著($P < 0.05$),见表 2。

2.4 两组治疗前、后疼痛 VAS 评分比较

两组术前 VAS 评分比较无明显差异($P > 0.05$);术后 3 个、6 个、12 个月,两组 VAS 评分均较术前明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.5 两组临床疗效比较

术后 6 个月,观察组的治愈率显著高于对照组($\chi^2 = 5.760, P = 0.016 < 0.05$),但两组总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.993, P = 0.158$),见表 4。

表 3 两组治疗前、后 VAS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
观察组	42	8.13±0.79	4.12±0.68*	1.74±0.62*	2.01±0.45*
对照组	41	8.05±0.81	4.63±0.71*	2.21±0.57*	2.52±0.53*
t		0.455	3.342	3.593	4.730
P		0.650	0.001	0.001	0.000

与本组术前比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效
观察组	42	33(78.57)	8(19.05)	1(2.38)	41(97.62)
对照组	41	22(53.66)	15(36.59)	4(9.76)	37(90.24)
χ^2		5.760			1.993
P		0.016			0.158

2.5 两组不良反应比较

用药期间,观察组 2 例盗汗,4 例潮热,1 例阴道干涩,1 例体重增加,不良反应率为 19.05%;对照组 1 例盗汗,2 例潮热,2 例阴道干涩,不良反应率为 12.20%。两组不良反应率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.737, P = 0.390$),不良反应均未经特殊处理而随着用药结束逐渐消失。

2.6 术后随访结果

术后随访 12~18 个月,治愈及有效患者中,观察组 2 例(4.88%)复发,对照组 8 例(21.62%)复发,观察组的复发率明显低于对照组($\chi^2 = 4.878, P = 0.027$)。观察组 18 例不孕患者中,8 例(44.44%)获得自然妊娠;对照组 20 例不孕患者中,4 例(20.00%)获得自然妊娠。观察组的妊娠率显著高于对照组($\chi^2 = 5.147, P = 0.023$)。

3 讨论

腹腔镜手术是当前治疗包含 DIE 在内 EMs 的主要手段,具有创伤小、术后恢复快、腹腔黏连发生率低等优点,且术中较易进入腹膜后间隙,便于术中彻底清除病灶^[5]。但传统腹腔镜手术治疗 DIE 时更注重手术的彻底性,术中极易伤及盆腔自主神经而导致性功能障碍、直肠功能障碍、膀胱功能障碍等并发症,严重影响患者术后生活质量^[6]。因此,近年来有学者主张对 DIE 采用保留神经的病灶切除术治疗,以减少神经损伤所致并发症。Angioni 等^[7]研究显示,保留神经腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗 DIE 能够改善患者的疼痛症状,且效果与非保留神经腹腔镜病灶完全切除术相当,在术后复发方面亦无明显差异($P > 0.05$)。

由于 DIE 是一种激素依赖性疾病,术后激素影响、深部残余病灶等导致复发风险较高。因此,为了

能够促进残余病灶萎缩坏死,降低复发率,术后辅助用药成为 EMs 综合治疗的重要措施之一,但具体选择何种药物目前仍存在争议。目前,临床治疗 EMs 的常用药物包括口服避孕药、孕三烯酮、曼月乐、GnRH-a 等,术后辅助用药多选择孕三烯酮或 GnRH-a。孕三烯酮是雌激素类衍生物的代表药物,其能够抑制雌孕激素分泌而抑制子宫内膜受体活性,进而促进病灶萎缩、退化。此外,其还可抑制下丘脑—垂体—卵巢轴功能,从而抑制促性腺激素的释放,减少孕激素、雌二醇分泌并降低促性腺激素峰值,诱导异位内膜细胞的凋亡^[8]。由于孕三烯酮价格相对低廉且不易出现骨质疏松等问题,在临床中应用广泛。Tarjanne 等^[9]认为,激素疗法控制 DIE 疼痛症状的主要机制与影响病灶交感神经、副交感神经以及感觉神经纤维密度有关,而交感神经纤维密度是影响 DIE 疼痛的重要因素。GnRH-a 对垂体具有双向调节作用,能够抑制卵巢性激素的分泌而达到假绝经期状态,在低雌激素环境下,残留异位内膜细胞的存活率明显降低,可发挥药物性卵巢去势效应,促进异位内膜的萎缩、退化,从而降低复发率。此外,GnRH-a 能够调节 T 细胞的分化、增殖,增强机体免疫,提高机体对异位内膜细胞的杀伤能力^[10]。

本研究结果显示,术后 3 个、6 个、12 个月,两组 VAS 评分均较术前明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),两组总有效率虽无明显差异,但观察组的治愈率显著高于对照组,且随访 1 年复发率显著低于对照组,证实腹腔镜下保留神经手术联合 GnRH-a 能够更好地减轻患者的疼痛症状,降低复发率。此外,观察组不孕患者术后受孕率明显高于对照组,推测与 GnRH-a 的药物性卵巢去势效应降低术后复发、促进局部组织修复、停药后排卵功能可快速恢复有关。

DIE 虽然是良性疾病但具有恶性生物行为特征,新近研究显示 Th1/Th2 漂移与了 EMs 的发生及发展。Th1 向 Th2 漂移导致子宫内膜细胞发生免疫逃逸,而对异位内膜细胞的免疫监视和清除能力降低,导致异位内膜细胞种植、生长,这也是 DIE 发生、复发的重要原因^[11]。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 、

IL-2、TNF- α 等细胞因子,具有抗肿瘤免疫作用; Th2 细胞主要分泌 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 和 IL-17A 等,可辅助 B 细胞增殖分化,其所分泌的抗体参与机体免疫应答。IL-6 还具有诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达的作用,有利于逆流内膜细胞在腹腔内种植、生长。动物研究显示,IL-6 还可抑制胚胎发育,与 MEs 不孕密切相关^[12]。此外,DIE 发生及发展中普遍伴有巨噬细胞表达增多,导致 MMP-9 合成和释放增多,而 MMP-9 可加速血管新生,增加细胞间黏附强度,进而促进内膜细胞的种植、生长。MMP 的天然特异性抑制因子 TIMP 则可抑制 MMP 活性,其中,以 TIMP-1 活性最强^[13]。在正常生理状态下,MMP-9/TIMP-1 比例趋近于 1,能够维持细胞外基质的修复—损伤平衡,从而维持基底膜完整性,而基底膜完整性是评价 EMs 病灶浸润、侵袭的主要表现,故 DIE 伴有 MMP-9/TIMP-1 失衡^[14]。本研究中,两组治疗前 Th1 细胞因子均处于低表达状态,Th2 细胞因子和 MMP-9 均处于高表达状态,MMP-9/TIMP-1 失衡,术后经相应药物治疗后,两组各项指标均显著改善,其中,观察组的 MMP-9、MMP-9/TIMP-1、IL-4、IL-6、IL-10 显著低于对照组,TIMP-1、IFN- γ 、IL-2 显著高于对照组,且观察组 MMP-9/TIMP-1 更趋近于 1,与易旺军等^[15]报道基本一致。此外,观察组术后 6 个月时 CA199 水平亦显著低于对照组,而血清 CA199 与 DIE 病情严重程度密切相关。提示 DIE 腹腔镜手术后应用 GnRH-a 辅助治疗能够更好地维持基底膜及细胞外基质的完整性,恢复 Th1/Th2 细胞平衡,这可能也是提高近期效果、预防术后复发的重要原因。两组不良反应发生率均较低,且组间无明显差异,说明 GnRH-a 安全性良好。

综上所述,保留神经的腹腔镜手术给 DIE 的治疗提供了新思路,术后辅助应用 GnRH-a 可能有利于巩固手术效果、降低术后复发率,其机制可能与恢复 Th1/Th2 细胞平衡和 MMP-9/TIMP-1 平衡有关。但这仅限于近期随访结果,远期效果有待进一步探讨,且停药后复发率及药物副反应等问题仍需重视。

参考文献:

[1] 余贵媛,金平.深部浸润型子宫内膜异位症的治疗研究新进展[J].国际妇产科学杂志,2017,44(5):585-588.
[2] FERRERO S, ALESSANDRI F, RACCA A, et al. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence[J]. Fertil Steril, 2015, 104(4):

771-792.

- [3] 李莉.保留神经的腹腔镜手术治疗在深部浸润型子宫内膜异位症的临床应用[J].中国妇幼卫生杂志,2016,7(2):75-76,82.
[4] 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断与治疗规范[J].中华妇产科杂志,2007,42(9):645-648.
[5] 黄清.腹腔镜手术联合曲普瑞林治疗卵巢子宫内膜异位症 88 例[J].广西医科大学学报,2014,31(2):311-313.
[6] CAO Q, LU F, FENG W W, et al. Comparison of complete and incomplete excision of deep infiltrating endometriosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21497-21506.
[7] ANGIONI S, PONTIS A, DESSOLE M, et al. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs Incomplete surgical treatment with or without GnRH-a administration after surgery [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(2):363-370.
[8] 李抗旱,王云.腹腔镜手术分别联合 GnRH-a 与孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的临床效果分析[J].中国计划生育学杂志,2015,23(4):261-263.
[9] TARJANNE S, NG C H, MANCONI F, ET AL. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(7):693-700.
[10] 陈丹,张辉.促性腺激素释放激素激动剂对深部浸润型子宫内膜异位症患者生育功能的影响[J].中国妇幼保健,2018(1):145-147.
[11] 张金凤,蒋楠.Th 亚群在子宫内膜异位症发病中的作用研究[J].中国妇幼保健,2016,31(15):3155-3157.
[12] DE ANDRADE V T, NACUL A P, DOS SANTOS B R, et al. Circulating and peritoneal fluid interleukin-6 levels and gene expression in pelvic endometriosis [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3):2317-2322.
[13] 杨晓琼,杜小琴.腹腔镜手术联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症合并不孕症的疗效及对血清 MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(18):4486-4489.
[14] 范玉香.MMP 及 TIMP 在子宫内膜异位症中的表达[J].贵州医科大学学报,2016,41(2):238-241.
[15] 易旺军,贾玉芳.腹腔镜手术联合 GnRH-a 对子宫内膜异位症性不孕患者血清 β -EP、TGF- β 1、MMP、TIMP 及 Th1/Th2 的影响[J].四川医学,2013,34(11):1711-1712.

(本文编辑:蒋雅琴)