

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.006

## 选择性雌激素受体 $\beta$ 激动剂对子宫腺肌病模型小鼠孕激素受体和胰岛素样生长因子 -1 的影响 \*

霍安妮<sup>1</sup> 邹余粮<sup>2</sup> 黄 谱<sup>2</sup> 李雪兰<sup>2</sup> 姜红云<sup>3</sup>

(1 西安交通大学医学院附属三二〇一医院妇科 陕西 汉中 723000; 2 西安交通大学第一附属医院妇产科 陕西 西安 723000;

3 空军军医大学第一附属医院门诊部特需中心 陕西 西安 710000)

**摘要 目的:**探讨选择性雌激素受体 (Estrogen Receptor beta, ER $\beta$ ) 激动剂对子宫腺肌病模型小鼠孕激素受体和胰岛素样生长因子 -1 的影响。**方法:**子宫腺肌病小鼠(n=30)随机平分为三组 - 模型组、孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组。模型组每日灌胃蒸馏水 0.4 mL/20 g 体重,孕三烯酮组每日灌胃孕三烯酮水溶液 0.008 mg/20 g 体重,选择性 ER $\beta$  激动剂组每日灌胃 WAY-32255 水溶液 0.008 mg/20 g 体重,连续口服 14 d。**结果:**孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的小鼠体重高于模型组 ( $P<0.05$ ),选择性 ER $\beta$  激动剂组高于孕三烯酮组 ( $P<0.05$ )。孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的子宫病理评分低于模型组 ( $P<0.05$ ),选择性 ER $\beta$  激动剂组低于孕三烯酮组 ( $P<0.05$ )。孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的血清孕激素受体 (Progesterone receptor, PR) 和胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF-1) 含量低于模型组 ( $P<0.05$ ),选择性 ER $\beta$  激动剂组低于孕三烯酮组 ( $P<0.05$ )。孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的子宫 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达水平低于模型组 ( $P<0.05$ ),选择性 ER $\beta$  激动剂组低于孕三烯酮组 ( $P<0.05$ )。**结论:**选择性 ER $\beta$  激动剂对子宫腺肌病模型小鼠的应用能抑制血清 PR 和 IGF-1 的释放,降低 RhoA 和 ROCK 蛋白的表达,从而能改善子宫病理状况,提高小鼠体重。

**关键词:**选择性雌激素受体  $\beta$  激动剂;子宫腺肌病;孕激素受体;胰岛素样生长因子 -1;体重;孕三烯酮;病理评分

**中图分类号:**R-33;R711.74 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)06-1028-05

## Effect of Selective Estrogen Receptor $\beta$ Agonist on Progesterone Receptor and Insulin-like Growth factor-1 in a Mouse Model of Adenomyosis\*

HUO An-ni<sup>1</sup>, ZOU Yu-liang<sup>2</sup>, HUANG Pu<sup>2</sup>, LI Xue-lan<sup>2</sup>, JIANG Hong-yun<sup>3</sup>

(1 Department of Gynecology, 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 723000, China;

3 Special Needs Center of Outpatient Department, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of selective estrogen receptor beta (ER $\beta$ ) agonists on progesterone receptor and insulin-like growth factor-1 in a mouse model of adenomyosis. **Methods:** Adenomyosis mice (n=30) were equally randomly divided into three groups-model group, gestrinone group and selective ER $\beta$  agonist group. In the model group, 0.4 mL/20 g body weight were given daily with distilled water, the gestrinone group were given 0.008 mg/20 g body weight with gestrinone aqueous solution every day, and the selective ER $\beta$  agonist group were given WAY-32255 aqueous solution at 0.008 mg/day 20 g body weight, continuous oral administration for 14 days. **Results:** The weight of mice in the gestrinone group and the selective ER $\beta$  agonist group were higher than that of the model group on the 7th and 14th day ( $P<0.05$ ), and the selective ER $\beta$  agonist group were higher than that of the gestrinone group ( $P<0.05$ ). The uterine pathological scores of the gestrinone group and the selective ER $\beta$  agonist group were lower than the model group on the 7th and 14th day of treatment ( $P<0.05$ ), and the selective ER $\beta$  agonist group were lower than the gestrinone group ( $P<0.05$ ). The levels of serum progesterone receptor (PR) and insulin like growth factor (IGF)-1 in the gestrinone group and the selective ER $\beta$  agonist group on the 7th and 14th day of treatment were lower than those of the model group ( $P<0.05$ ), the selective ER $\beta$  agonist group were lower than the gestrinone group ( $P<0.05$ ). The relative expression levels of RhoA and ROCK protein in the uterus on the 7th and 14th day of treatment in the gestrinone group and the selective ER $\beta$  agonist group were lower than the model group ( $P<0.05$ ), and the selective ER $\beta$  agonist group were lower than the gestrinone group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The application of selective ER $\beta$  agonists to adenomyosis model mice can inhibit the release of serum PR and IGF-1, reduce the expression of RhoA and ROCK proteins, thereby improving the pathological conditions of the uterus and increasing the weight of the mice.

\* 基金项目:陕西省科技厅科研基金资助项目(2018489)

作者简介:霍安妮(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科相关疾病,电话:18909160770,E-mail:HAN18909160770@163.com

(收稿日期:2021-08-04 接受日期:2021-08-27)

**Key words:** Selective estrogen receptor  $\beta$  agonist; Adenomyosis; Progesterone receptor; Insulin-like growth factor-1; Body weight; Gestrinone; Pathological score

**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R711.74 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)06-1028-05

## 前言

子宫腺肌病为妇科的常见疾病,也是一种雌激素依赖性疾病。现代研究表明子宫腺肌病是子宫内膜组织,包括其腺体和间质在子宫肌层内生长所致的子宫良性疾病,也被称为内在性子宫内膜异位症<sup>[1,2]</sup>。子宫腺肌病的发生与子宫内瘤、子宫内瘤异位症、子宫肌瘤等疾病存在密切关系,在临床上可表现为子宫增大、不孕、进行性痛经、月经量过多等症状,多见于30-50岁的经产妇<sup>[3]</sup>。当前由于各种因素的影响,子宫腺肌病的发病人数逐年增加,且有年轻化的趋势,已成为严重影响妇女身心健康的妇科常见病<sup>[4,5]</sup>。现代研究表明雌体激素必须通过靶器官组织内的相应受体才能起作用,因此雌体激素受体和子宫腺肌病关系的研究日趋成熟。雌激素主要通过两种受体亚型发挥作用,包括ER $\alpha$ 与ER $\beta$ ,后者在人体内的分布十分广泛,与ER $\alpha$ 可发挥协同与拮抗等多种作用,且在许多组织及细胞上都有表达<sup>[6,7]</sup>。PR表达的改变会导致孕激素作用缺陷和局部雌激素代谢异常,与子宫腺肌病的发病密切相关<sup>[8,9]</sup>。IGFs是一种多功能的生长因子,对细胞代谢、分化、增殖等有重要的促进作用<sup>[10]</sup>。IGF-1为IGFs的主要家庭成员,IGF-1结构、功能与胰岛素相似<sup>[11]</sup>。人类子宫具有完整的IGF-1系统,局部以自分泌和旁分泌的方式发挥作用,受到雌孕激素的影响和调控,从而调节正常子宫内皮的周期性变化<sup>[12]</sup>。本文具体探讨了选择性ER $\beta$ 激动剂对子宫腺肌病模型小鼠PR和IGF-1的影响,以明确选择性ER $\beta$ 激动剂的作用机制与效果。现报道如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

健康清洁级雌性未孕ICR小鼠购自湖南斯莱克实验动物有限公司(n=36,鼠龄6周-7周,体重25 g $\pm$  2.5克,小鼠批号98251113,动物伦理批号28888422),饲养于本院动物实验动物。饲养条件:清洁级动物饲养室,室温20~24 $^{\circ}$ C,相对湿度45~65%,自然明暗周期,小鼠饲料由实验动物中心提供(已灭菌消毒)。

选择性ER $\beta$ 激动剂WAY-32255购自美国惠氏公司(批号36222213),孕三烯酮购自北京紫竹药业有限公司(国药准字H19980020),石蜡、二甲苯、甲醛、95%乙醇等试剂购自国药集团,血清PR和IGF-1酶联免疫检测试剂盒购自美国BD公司,各种抗体(一抗)购自美国ECL公司。生物素标记的羊抗兔二抗购自北京市中杉生物技术有限公司。

### 1.2 模型建立

小鼠适应性饲养1周后,采用同种异体小鼠垂体宫腔移植法建立子宫腺肌病模型,用1.0%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,取下腹正中偏右纵向切口2 cm,分离出右侧子宫,在距子宫连接处0.5 cm处将右侧子宫剪开一个小口。另取同周龄ICR雄鼠,处死后取出脑垂体,从小切口放入右侧子宫内,并推向卵巢

侧子宫末端,将子宫放回腹腔后,抗生素预防感染,关腹后常规饲养。造模后3个月进行异位组织检查,确定造模成功后进行后续实验。

### 1.3 小鼠分组与治疗

将子宫腺肌病小鼠(n=30,有6只小鼠造模不成功)随机平分为三组-模型组、孕三烯酮组与选择性ER $\beta$ 激动剂组。模型组每日灌胃蒸馏水0.4 mL/20 g体重,孕三烯酮组每日灌胃孕三烯酮水溶液0.008 mg/20 g体重,选择性ER $\beta$ 激动剂组每日灌胃WAY-32255水溶液0.008 mg/20 g体重,连续口服14 d。

### 1.4 观察指标

在治疗第7 d与第14 d每组各采用颈椎脱臼处死5只小鼠,然后进行下列指标的观察。(1)观察与记录处死小鼠时的小鼠体重。(2)剖腹取出右侧子宫标本,置于10%福尔马林溶液固定,病理染色后,逐级酒精脱水,二甲苯透明、浸蜡,石蜡包埋,切片后在光学显微镜下分组观察小鼠子宫的组织形态,并进行0-4分评分。(3)取处死小鼠的心脏血液1 mL左右,低温离心分离上层血清,采用酶联免疫法检测血清PR和IGF-1检测。(4)取处死小鼠的右侧子宫组织,研磨后在碎冰上进行蛋白裂解10 min,4 $^{\circ}$ C、12000 rpm离心10 min提取总蛋白,定量蛋白浓度后上样20  $\mu$ g蛋白,进行SDS-PAGE电泳,上样20  $\mu$ g蛋白,采用Western blot方法检测Rho/ROCK信号转导通路相关信号分子-RhoA蛋白、ROCK蛋白表达情况。

### 1.5 统计方法

统计软件为SPSS22.00软件,计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示,各组间两两比较采用t检验,三组间比较采用单因素方差分析,确定检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 小鼠体重对比

孕三烯酮组与选择性ER $\beta$ 激动剂组治疗第7 d与第14 d的小鼠体重大于模型组( $P<0.05$ ),选择性ER $\beta$ 激动剂组高于孕三烯酮组( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 子宫病理评分对比

模型组:子宫内皮层结构紊乱,异位病灶组织周围血管非常丰富,间质细胞排列疏松,部分与子宫肌层无分界线,子宫肌层均内可见腺体及间质细胞。

孕三烯酮组与选择性ER $\beta$ 激动剂组:子宫内皮层较厚,结构完整,与子宫肌层有分界线,肌层内未见腺体及间质细胞,内膜内间质细胞分布均匀,腺体发达且丰富。

孕三烯酮组与选择性ER $\beta$ 激动剂组治疗第7 d与第14 d的子宫病理评分低于模型组( $P<0.05$ ),选择性ER $\beta$ 激动剂组低于孕三烯酮组( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 血清PR和IGF-1含量对比

孕三烯酮组与选择性ER $\beta$ 激动剂组治疗第7 d与第14 d的血清PR和IGF-1含量低于模型组( $P<0.05$ ),选择性ER $\beta$ 激动剂组低于孕三烯酮组( $P<0.05$ )。见表3。

表 1 不同时间点的小鼠体重对比(g)  
Table 1 Weight comparison of mice at different time points (g)

Groups	n	7 d	14 d
Model group	5	43.32± 2.86	44.98± 3.14
Pregnancy trienone group	5	46.83± 3.11*	48.98± 2.51*
Selective ER agonist group	5	51.33± 3.33*#	53.98± 2.45*#
F		7.933	9.824
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, \* $P<0.05$ ; compared with the pregnancy trienone group, # $P<0.05$ .

表 2 不同时间点的子宫病理评分对比(分)  
Table 2 Comparison of uterine pathology scores at different time points (points)

Groups	n	7 d	14 d
Model group	5	3.45± 0.22	3.43± 0.18
Pregnancy trienone group	5	2.73± 0.15*	2.56± 0.20*
Selective ER agonist group	5	1.67± 0.14*#	1.45± 0.18*#
F		12.748	14.925
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, \* $P<0.05$ ; compared with the pregnancy trienone group, # $P<0.05$ .

表 3 血清 PR 和 IGF-1 含量对比(pg/mL)  
Table 3 Comparison of Serum PR and IGF-1 content (pg/mL)

Groups	n	PR		IGF-1	
		7 d	14 d	7 d	14 d
Model group	5	19.67± 2.41	19.53± 3.16	3.21± 0.31	3.22± 0.27
Pregnancy trienone group	5	11.93± 0.67*	10.11± 1.49*	1.33± 0.21*	1.11± 0.17*
Selective ER agonist group	5	6.44± 0.55*#	5.62± 0.33*#	0.78± 0.09*#	0.67± 0.03*#
F		22.013	24.092	14.577	15.001
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the model group, \* $P<0.05$ ; compared with the pregnancy trienone group, # $P<0.05$ .

### 2.4 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达水平

孕三烯酮组与选择性 ERβ 激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d

的子宫 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达水平低于模型组( $P<0.$

05), 选择性 ERβ 激动剂组低于孕三烯酮组( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达水平  
Table 4 Relative expression levels of the R h o A and ROCK proteins

Groups	n	RhoA		ROCK	
		7 d	14 d	7 d	14 d
Model group	5	5.67± 0.33	5.66± 0.18	6.09± 0.38	6.10± 0.25
Pregnancy trienone group	5	3.28± 0.14*	2.87± 0.28*	4.10± 0.14*	3.56± 0.19*
Selective ER agonist group	5	1.82± 0.22*#	1.45± 0.17*#	1.45± 0.28*#	1.34± 0.33*#
F		27.934	29.044	31.472	32.222
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the model group, \* $P<0.05$ ; compared with the pregnancy trienone group, # $P<0.05$ .

## 3 讨论

子宫腺肌病是指子宫内膜腺体和间质存在于子宫肌层中, 伴随周围肌层细胞的代偿性增生与肥大的疾病, 也是一种妇科

常见疑难疾病<sup>[13]</sup>。子宫腺肌病多见于育龄女性,临床表现为继发性痛经渐进性加重、月经量多、经期延长等症状,近年来其发病率呈上升趋势,发病年龄也趋于年轻化,严重影响妇女的生活质量<sup>[14,15]</sup>。现代研究表明子宫腺肌病是一种激素依赖性疾病,特别是雌激素通过 ER 发挥其生物活性,后者属于核受体超家族中的甾体受体中的一员,是受配体调节的转录因子,与其它的核受体具有相似的结构<sup>[16]</sup>。ER $\beta$  是发现的第 2 种 ER,ER $\alpha$  与 ER $\beta$  是 ER 不同基因的产物,结构和功能上存在一定差异。在病理条件下由于 ER $\beta$  启动子 CpG 岛去甲基化,使得异位的内膜组织 ER $\beta$  的水平高于正常组织。还有研究显示间质细胞中 ER $\beta$  的下调能显著提高 ER $\alpha$  的转录水平与蛋白表达水平,ER $\beta$  基因也能抑制减少异位内膜的间质细胞的增殖<sup>[17,18]</sup>。孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的小鼠体重高于模型组,选择性 ER $\beta$  激动剂组高于孕三烯酮组 ( $P < 0.05$ );孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的子宫病理评分低于模型组,选择性 ER $\beta$  激动剂组低于孕三烯酮组 ( $P < 0.05$ ),表明选择性 ER $\beta$  激动剂在子宫腺肌病模型小鼠的应用能改善子宫病理状况,提高小鼠体重,结合 Zhai J<sup>[19]</sup>和 Hong EY<sup>[20]</sup>等研究分析:高水平的 ER $\beta$  能通过与经典及非经典的 ER $\alpha$  启动子使用的 DNA 序列的结合,抑制 ER $\alpha$  的表达,从而发挥对子宫生物学功能的调节作用。另外 Hou X 等<sup>[20]</sup>等研究显示:ER $\beta$  激动剂可有效地减少小鼠子宫内异位模型中的异位病灶,而且在治疗炎性肠病中具有很好的效果,与本研究结论一致。

子宫腺肌病虽然也是雌激素依赖性疾病,其生长和维持除了依靠周期性卵巢激素刺激外,也与患者本身局部 PR、ER 环境异常有关。有研究显示表明腺肌病病灶丧失了正常内膜的周期性变化规律,ER、PR 表达水平比较高,尤其是腺肌病病灶的 ER、PR 水平可能影响到后期局部雌激素代谢,在月经周期中缺乏周期性变化<sup>[22]</sup>。同时子宫腺肌病的发病侵入子宫肌层的异位内膜在不同于原来的环境下继续生长,也为子宫内组织直接自子宫腔内膜处向子宫肌层生长,需要其腺体和间质以自分泌和旁分泌的方式产生足够的 IGF-1<sup>[23]</sup>。孕三烯酮作为合成的 19-去甲睾酮衍生物,具有较强的抗雌激素与抗孕激素作用,同时也具有雌激素、雄激素、孕激素的生物学特性。ER $\beta$  由 485 个氨基酸组成,在细胞质中与配体结合后转运到细胞核中发挥效应,也为配体依赖的反式转录调节蛋白<sup>[24]</sup>。本研究显示孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的血清 PR 和 IGF-1 含量低于模型组,选择性 ER $\beta$  激动剂组低于孕三烯酮组 ( $P < 0.05$ ),表明选择性 ER $\beta$  激动剂在子宫腺肌病模型小鼠的应用能抑制 PR 和 IGF-1 的释放,结合 Ota Y<sup>[25]</sup>等研究分析机制其机制在于:PR 的改变会导致孕激素作用缺陷和局部雌激素代谢异常,与子宫腺肌病的发病密切相关;另外,本研究中子宫腺肌病患者内膜中表达明显增加,可能由于 IGF-1 可促进异位内膜细胞的增殖和生长及抑制异位内膜细胞的凋亡,从而促使异位内膜细胞得以继续存活,与曹艺敏等<sup>[26]</sup>相关研究结论类似。另外,Zhang X 等<sup>[27]</sup>研究显示:IGF-1 可影响子宫内腔上皮与间质细胞的相互作用,抑制上皮细胞 DNA 合成及有丝分裂,从而在子宫内异位患者的在位内膜中呈低表达,在腹腔病灶和卵巢病灶上皮细胞中无表达,与本研究结果一致。另

外,还有研究表明:选择性 ER $\beta$  激动剂可竞争性抑制 17 $\beta$ -雌二醇与 ER $\beta$  的结合,还可刺激 GnRH 神经元上的 ER $\beta$  而发挥雌激素反馈性调节作用,可保护中枢海马神经元避免因脑缺血而致的细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

Rho/ROCK 信号通路是广泛存在于机体各组织内的一条信号转导通路,RhoA 和 ROCK 蛋白表达的异常转化普遍存在于平滑肌细胞功能异常的相关疾病中,其中 RhoA 与多种细胞生物学行为有关,可调控机体的细胞黏附、细胞周期进展、肌动蛋白细胞骨架的聚集和重组,还可控制细胞的趋化与移动<sup>[29]</sup>。ROCK 是 Rho/ROCK 信号通路的下游靶效应分子,ROCK 接受活化的 Rho 信号,而 Rho 蛋白在哺乳动物体内的重要效应物。本研究显示孕三烯酮组与选择性 ER $\beta$  激动剂组治疗第 7 d 与第 14 d 的子宫 RhoA 和 ROCK 蛋白相对表达水平低于模型组,选择性 ER $\beta$  激动剂组低于孕三烯酮组 ( $P < 0.05$ ),表明选择性 ER $\beta$  激动剂在子宫腺肌病模型小鼠的应用能抑制 RhoA 和 ROCK 蛋白的表达,结合 Raj P<sup>[30]</sup>等研究分析其原因可能与选择性 ER $\beta$  激动剂可通过对 ER 和 PR 产生负调节作用,从而使内膜细胞 ER 和 PR 水平均降低,并进一步降低 RhoA 和 ROCK 蛋白的表达有关。不过本研究没有进行细胞学分析,也没有设置空白对照组,机制分析比较少,将在后续研究中探讨。

总之,选择性 ER $\beta$  激动剂对子宫腺肌病模型小鼠的应用能抑制血清 PR 和 IGF-1 的释放,降低 RhoA 和 ROCK 蛋白的表达,从而能改善子宫病理状况,提高小鼠体重,从而为子宫腺肌病的临床治疗提供实验基础。

#### 参考文献(References)

- [1] Izumi Y, Yamamoto T, Matsunaga N, et al. Endometrial cancer arising from adenomyosis: Case report and literature review of MRI findings [J]. Radiol Case Rep, 2020, 15(4): 427-430
- [2] Jeng C J, Ou K Y, Long C Y, et al. 500 Cases of High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablated Uterine Fibroids and Adenomyosis [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(6): 865-871
- [3] Jia L, Liu Y, Han Y, et al. Differential expression and inhibitory effects of aquaporins on the development of adenomyosis [J]. J Int Med Res, 2020, 22(5): 3840-3850
- [4] 纪利娜,梁紫影,张秀艳,等. 子宫腺肌病患者血清 NGF、PTGFR、 $\beta$ -EP 水平和与痛经强度的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(10): 1970-1974
- [5] Zhou Y, Chen ZY, Zhang XM. Giant exophytic cystic adenomyosis with a levonorgestrel containing intrauterine device out of the uterine cavity after uterine myomectomy: A case report[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(1): 188-193
- [6] Song SY, Lee SY, Kim HY, et al. Long-term efficacy and feasibility of levonorgestrel-releasing intrauterine device use in patients with adenomyosis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22): e20421
- [7] Chen D, Qiao H, Wang Y, et al. Adenomyosis-derived extracellular vesicles endow endometrial epithelial cells with an invasive phenotype through epithelial-mesenchymal transition [J]. Sci Rep, 2020, 7(4): 636-648
- [8] Abdelazim IA, Abufaza M, Hamed MES, et al. Severe adenomyosis with unexpectedly high CA-125: report of a rare case [J]. Prz Menopausalny, 2020, 19(3): 144-146

- [9] 林斯丽, 段华. 子宫腺肌病内膜细胞中 HAS-2 和 CD44 的表达及雌激素对其影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(5): 4
- [10] Anand S, Dhua A K, Bhatnagar V, et al. Gastric Adenomyosis: A Rare Cause of Pyloric Mass in Children [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2020, 25(3): 172-174
- [11] Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 151(3): 347-354
- [12] Antero MF, Ayhan A, Segars J, et al. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis[J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(23): 108-118
- [13] Chen S, Wang J, Sun W, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device is associated with different subtypes of adenomyosis: a retrospective study[J]. Ann Hum Biol, 2020, 8(21): 1356
- [14] Chou SY, Chan C, Lee YC, et al. Evaluation of adenomyosis after gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy using ultrasound post-processing imaging: a pilot study[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 56-65
- [15] Du L. Anti-Inflammatory Activity of Sanjie Zhentong Capsule Assessed By Network Pharmacology Analysis of Adenomyosis Treatment[J]. Sci Rep, 2020, 14(13): 697-713
- [16] Hagiya H, Kawano K, Yokota Y, et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. BMC Infect Dis, 2020, 99(5): 571-581
- [17] 赵丕文, 王燕霞, 牛建昭. 中药靶向 ER $\alpha$ /ER $\beta$  的阴阳调和机制及其在绝经期综合征治疗中的应用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3770-3775
- [18] Xu C, Tang Y, Zhao Y, et al. Use of contrast-enhanced ultrasound in evaluating the efficacy and application value of microwave ablation for adenomyosis[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(2): 365-371
- [19] Zhai J, Li S, Sen S, et al. m (6)A RNA Methylation Regulators Contribute to Eutopic Endometrium and Myometrium Dysfunction in Adenomyosis[J]. Front Genet, 2020, 11(11): 716
- [20] Hong EY, Lin HZ, Fong YF. Venous Thromboembolism and Adenomyosis: A Retrospective Review [J]. Gynecol Minim Invasive Ther, 2020, 9(2): 64-68
- [21] Hou X, Xing J, Shan H, et al. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment [J]. Reprod Biomed Online, 2020, 41(5): 845-853
- [22] Huang L, Ji X, Wang X, et al. Adjuvant therapy of Chinese herbal medicine for the treatment of adenomyosis: A protocol for systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(25): e20560
- [23] 于彬. 子宫肌痛病人血清 IGF-I 及其与 Ki-67, EGFR 表达的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(10): 4
- [24] Nakai Y, Maeda E, Kanda T, et al. Uterine adenomyosis with extensive glandular proliferation: case series of a rare imaging variant[J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26(3): 153-159
- [25] Ota Y, Ota K, Takahashi T, et al. New surgical technique of laparoscopic resection of adenomyosis under real-time intraoperative ultrasound elastography guidance: A case report [J]. Heliyon, 2020, 6(8): e04628
- [26] 曹艺敏, 周少萍, 胡田, 等. 阴道超声配合血清 NGF, IGF-1 检测在子宫腺肌病诊断中的价值探讨[J]. 中国性科学, 2019, 28(5): 4
- [27] Zhang X, Duan H. One-time high-intensity focused ultrasound ablation of abdominal wall endometriosis with concurrent uterine fibroids or adenomyosis: two cases and literature review [J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10(2): 511-517
- [28] Protopapas A, Grimbizis G, Athanasiou S, et al. Adenomyosis: Disease, uterine aging process leading to symptoms, or both? [J]. Facts Views Vis Obgyn, 2020, 12(2): 91-104
- [29] Provendier A, Angeles MA, Meyrignac O, et al. Clear cell adenocarcinoma arising from the abdominal wall after cesarean section in a patient with uterine adenomyosis[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 2020(4): 70
- [30] Raj P, Desai SK, Roy PG, et al. Pregnancy and Its Outcome in a Rare Case of Combined Protein C and Protein S Deficiency with Severe Adenomyosis[J]. J Obstet Gynaecol India, 2020, 70(3): 234-236