

围绝经期及绝经后期子宫内膜异位症的诊疗现状

赵书睿,赵焯

(山西医科大学第一医院妇科,山西太原 030001)

摘要:子宫内膜异位症(内异症)是一种雌激素依赖性疾病,好发于育龄期女性,围绝经期及绝经后女性少见,主要表现为慢性盆腔痛、不孕、包块及结节等,其中继发性盆腔疼痛是患者最常见的就诊原因。1942年Edgar Haydon报道首例78岁绝经后女性内异症患者,其后关于该年龄段内异症的相关研究逐渐增多。目前许多学者认为,围绝经期及绝经后内异症病灶主要来源于绝经前内异症病灶的未完全萎缩部分,但具体病因未明,关于该阶段内异症患者的治疗与管理亦无标准化诊疗方案。本文从围绝经期及绝经后内异症患者的发病特点、临床问题、治疗方法及长期管理4个方面进行整理与解读,以期提高临床医师对围绝经期及绝经后内异症的认识和诊治能力。

关键词:子宫内膜异位症;子宫内膜异位症疼痛;绝经期;围绝经期

中图分类号:R711.71

文献标志码:A

Current status of diagnosis and treatment of endometriosis in perimenopause and postmenopause

ZHAO Shurui, ZHAO Ye

(Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

Abstract: Endometriosis is an estrogen-dependent disease, which often occurs in women of reproductive age, and is rare in perimenopausal and postmenopausal women. The main manifestations are chronic pelvic pain, infertility, mass and nodules, among which secondary pelvic pain is the most common reason for patients to seek treatment. In 1942, Edgar Haydon reported the first case of endometriosis in a 78-year-old postmenopausal woman, and since then, there has been a growing number of research on endometriosis in this age group. At present, many scholars believe that the lesions in perimenopausal and postmenopausal endometriosis mainly originate from incompletely atrophic remnants of premenopausal endometriosis, but the exact etiology remain unclear. Standardized diagnosis or treatment protocols for the treatment and management of patients with endometriosis are still lacking. This review systematically summarizes and interprets the characteristics, clinical problems, treatment methods and long-term management of perimenopausal and postmenopausal endometriosis patients, aiming to improve clinicians' understanding and treatment capabilities in treating perimenopausal and postmenopausal endometriosis patients.

Key words: Endometriosis; Endometriosis associated-pain; Perimenopause; Postmenopause

子宫内膜异位症(内异症)是指子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位出现、生长、浸润、反复出血,继而引发疼痛、不孕及结节或包块等。70%~80%的内异症患者有不同程度的盆腔疼痛症状,71%~87%的慢性盆腔疼痛妇女患有内异症^[1]。因此,内异症患者最常见的

就诊原因之一即为内异症相关疼痛(endometriosis associated-pain, EAP)。伴随年龄增加、病程延长,病灶持续变化,EAP程度趋于严重且多样化^[2]。内异症具有性激素依赖的特点,医源性或自然绝经低雌状态下内异症病灶渐消退,EAP亦缓解,所以内异症患者似乎更期待及早进入绝经状态。然而

1942年Edgar Haydon报道首例78岁女性罹患内异症^[3],学术界开启绝经后内异症(postmenopausal endometriosis, PEM)的关注与思考,随之类似的报道逐渐增加,均倾向性认为PEM系因绝经前未完全萎缩的病灶被激活而非新发。据估计,2%~4%的绝经后妇女罹患内异症^[4,5]。围绝经期及绝经后内异症患者的管理在以下几个方面异于育龄期患者:①有内异症病史的围绝经患者长期管理需要结合绝经后内异症发生危险因素进行决策;②权衡围绝经期内异症激素替代治疗的安全与获益,尽可能兼顾内异症进展与患者生活质量;③PEM的治疗;④内异症相关恶性肿瘤的认识及防范。本文从围绝经期及绝经后期内异症的发病特点、相关临床问题、治疗以及长期管理这4个方面对这一特殊时期内异症进行综述,以期提高临床医师对围绝经期及绝经后期内异症患者的识别以及长期临床管理的意识和能力。

1 围绝经期及绝经后内异症发病特点

内异症具有性激素依赖的特点,其发病与患者年龄、绝经状态密切相关,所致损伤具有累积的特性,症状与体征随着时间的推移而加重,被认为是绝经前疾病。发病中位时间为33.2岁,患病率从15岁(1%)逐渐增加,44岁(18%)达到峰值,随后下降^[6]。一项回顾性研究纳入42 079例经组织学证实的内异症患者,针对发病年龄模式的研究结果显示,80.36%的患者发病于绝经前(0~45岁),17.09%为围绝经期(45~55岁),仅有2.55%的妇女为绝经后(55~95岁),甚至8例发生在80~85岁,1例发生在95岁^[7]。

围绝经期是女性自生育期过渡至绝经的一段时期,从卵巢功能开始减退至末次月经后1年。据数据显示,中国女性平均在46岁左右进入围绝经期,平均绝经年龄在48~52岁之间,大约有90%的女性在45~55岁之间经历绝经,而40~45岁之间的绝经则被称为早绝经^[8]。有内异症病史的女性自然绝经时间可能提前,有研究纳入106 633例25~42岁的绝经前女性,历经26年跟踪随访,结果发现2 542例发生早绝经,其中经腹腔镜诊断的内异症人群,相较于非内异症人群早自然绝经风险增加51%^[9]。其可能原因有:①卵巢内异症对卵巢储备功能的破坏;②内异症患者接受患侧卵巢切除手术甚至反复手术导致医源性绝经;③内异症不孕患者接受辅助生育技术等。

既往内异症病史患者进入围绝经期,伴随卵巢功能逐渐下降,异位腺上皮萎缩、间质致密纤维化,病灶消退,症状缓解。但异位内膜与在位内膜并非

同步,部分异位内膜组织学较在位内膜活跃,加之围绝经期雌激素水平波动大,并非稳定持续下降。1942年,Edgar Haydon报道了首例78岁女性PEM^[3]。1960年,Kempers等^[10]报道了系列研究136例PEM。

绝经后新发内异症似乎无法用绝经前的理论解释,尤其是经血逆流学说^[11]。1980年,Punnonen等^[12]报告了11例PEM患者,大多数患者合并肥胖,所以提出“性腺外雌激素形成在病理生理学中的作用”。1996年,Toki等^[13]对21例未经激素替代治疗的PEM患者进行组织学研究:与绝经后正常在位内膜相比,异位子宫内膜病灶间质细胞PR染色及Ki-67染色阳性率偏高。绝经前与绝经后内异症病灶回顾性研究显示,不同绝经状态内异病灶上皮及间质病理表现以及雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和CD10免疫组化染色均无统计学差异^[14]。也表明PEM病灶表现出增殖活性和激素反应性潜能,在外源性或异位内源性激素产生的情况下“重新激活”。Grimstad等^[15]研究表明,遗传和/或表观遗传多态性导致绝经后雌激素独立的进展、对雌激素的敏感性增加或局部雌激素产生增加,使得表达异常细胞易患内异症。

综上,内异症病灶在全身低雌激素环境中持续存在并产生疼痛的途径尚不清楚,但对于PEM患者,内因性或外因性的局部雌激素分泌过多仍是内异症病灶发病的驱动源。绝经后内异症可能因遗传和/或表观遗传变化或遗传多态性而失调。

2 围绝经期及绝经后内异症临床问题

内异症长期管理应“坚持临床问题为导向,始终以患者为中心”的诊疗思路,围绝经期及绝经后内异症患者对生育的需求下降,对于消除病灶、缓解疼痛、避免复发、防控恶变、围绝经期健康管理的临床诉求更为突显。

2.1 内异症相关症状

既往有内异症病史患者进入围绝经期,伴随月经稀发及闭经,多数EAP程度减弱;基于病程长且疾病损伤累积特性,部分患者会主诉相关疼痛加重。此外,围绝经期常见妇科疾病如盆底功能障碍、异常子宫出血、盆腔恶性肿瘤、绝经期综合征的相关症状与之叠加,使得诊断思路及治疗侧重略不同于育龄期内异症。

绝经后内异症的多数患者源于育龄期或围绝经期既往陈旧性病灶的诊治延迟,绝经后新发病灶较

为罕见,相比于育龄期内异症患者的常见症状,如:痛经、慢性盆腔痛、性交痛、月经异常和不孕,围绝经期及绝经后内异症患者多数患者常无临床表现,内异症的诊断常依赖于体格检查或因其他疾病行手术治疗时的偶然发现,部分患者表现为异常子宫出血及下腹痛。国内一项 69 例 PEM 的回顾性研究^[16]结果显示:65.2%的 PEM 患者无临床表现,有临床表现的患者中,45.9%表现为阴道出血,33.3%表现为下腹痛。国外的一项的回顾性研究结果^[17]与国内观察结果相似,对 72 例绝经后内异症患者进行研究,40.3%的患者表现为无症状卵巢囊肿,26.4%的患者表现为异常子宫出血,26.4%的患者表现为下腹痛,极少数患者可表现为直肠出血(2.8%)及盆腔功能障碍(2.8%)。

2.2 围绝经期相关症状

内异症患者是早发性卵巢功能不全的重要原因,容易发生早绝经,较正常绝经女性更早出现雌激素水平下降,这种情况下,与绝经有关的症状如骨质疏松症、心血管疾病、泌尿生殖道萎缩以及认知功能减退的风险也会增大^[18]。虽然内异症患者期盼进入绝经状态,但是无论是生理和心理层面还是生活质量层面都需要合理的绝经期健康管理。

2.3 围绝经期及绝经后内异症的诊断

围绝经期及绝经后内异症可能表现为无症状的偶然发现,在常规体检时的影像学检查或因其他适应症而进行的手术中发现,因此腹腔镜手术是内异症通常的手术诊断方式,应在术中获取病灶组织术后行病理组织学检查以明确诊断,术中应探查病变部位及范围。患者若出现症状,则症状可能与绝经前女性相似,特别是盆腔疼痛、性交困难和排便困难。患者就诊时,妇科检查常可于附件区扪及活动度欠佳的囊性肿物,阴道后穹窿、直肠子宫陷凹、宫骶韧带可触及痛性结节,阴道后穹窿偶可见紫蓝色结节。对于有内异症临床症状或体征的患者,首选辅助检查为经阴道超声^[1]。而 MRI 可以帮助外科医生在术前确定疾病的程度和严重程度,特别是可以识别腹腔镜检查时可能因粘连而被掩盖的疾病, MRI 常表现为:病灶在 T1 为均匀一致的高信号表达,由于病灶内血液浓度的不同,不同病灶在 T2 表现为从均匀、异质或渐变低信号(也称为“T2 阴影”)到中等信号强度到高信号强度等的不同表现形式,应与恶性肿瘤病灶、畸胎瘤病灶及卵巢单纯囊肿病灶相区别^[19]。

2.4 内异症相关肿瘤

内异症伴发或继发肿瘤的现象长期受到关注,

主要发生在卵巢,亦见于腹膜,上皮性肿瘤最为常见,肉瘤罕见。内异症恶变发生率难以统计,一般报道为 1%~3%^[20],常伴有 ARID1A 基因突变及 PTEN 基因体细胞突变^[21-23]。内异症相关卵巢癌(endometriosis associated ovarian cancer, EAOC)患者较不伴有内异症的卵巢癌患者发病年龄小 5~10 岁,不同组织学类型平均发病年龄略不同,卵巢子宫内膜样癌(58 岁)、透明细胞肿瘤(55 岁)、浆黏液性癌(45 岁)^[20]。一般认为,导致内异症病灶恶变的关键在于内异症发病年龄小及内异症病史时间长。文献报道,30~40 岁诊断为卵巢型内异症或病史长达 10~15 年的患者罹患 EAOC 的风险显著增高,分别为 2.36、2.23 倍^[24]。此外针对内异症相关癌前病变不典型内异症的研究表明,3 724 例内异症病例中,卵巢不典型内异症发生率为 6.81%,近半数患者小于 40 岁,估计较 EAOC 年轻 5~10 年^[25]。除发病年龄及病史时长外,年龄的增加也被认为是内异症病灶恶变的关键风险因子。Thomsen 等^[26]研究表明,与年轻内异症患者(年龄<30 岁)相比,围绝经期及绝经后(年龄≥50 岁)内异症患者患卵巢上皮性癌的风险上升,且差异有显著性统计学意义(HR=4.97 vs. HR=9.63)。Murakami 等^[27]对 2 000 例由卵巢子宫内膜异位囊肿发展成卵巢癌的患者资料进行分析,发现从确诊卵巢子宫内膜异位囊肿到确诊卵巢癌的中位时间为 36 个月,约 75%发生在 60 个月内;99.9%发生在 120 个月内,同样可以佐证病变损伤累积,恶变渐进发生。

此外,内异症与乳腺恶性肿瘤和甲状腺恶性肿瘤的高发风险均有密切联系,但目前的临床研究不足以证实内异症患者与未患有内异症的女性相比罹患上述癌症的风险显著增加。因此,对于围绝经期及绝经后内异症患者的管理,内异症术后使用激素治疗可能导致其腺体器官出现癌灶的风险增加同样是不可忽视的关键临床问题。

3 围绝经期及绝经后内异症的治疗方法

3.1 手术治疗

围绝经期内异症患者因其恶变风险增高,应积极行手术治疗^[28]。手术可消除病灶、减缓疼痛、减少和避免复发。多项临床试验结果均提示:基于症状或病灶复发、二次手术等指标,保守性手术与根治性手术相比均有差异。Vercellini 等^[29]对既往多项临床试验进行回顾:保守手术疼痛复发约为 20%~

40%,二次手术约为15%~20%。子宫切除术和双侧附件切除术可显著降低但并未完全消除这些风险。相较于育龄期患者,围绝经期选择根治性手术的顾虑大大减低,对于无生育要求的围绝经期及绝经后女性,子宫及双侧输卵管卵巢切除术似乎为最佳选择。国内指南建议^[1,30],对于围绝经期内异症患者有手术指征时应行手术治疗,可行患侧附件切除术或子宫及双侧附件切除术,对内异症病灶最好一并切除或至少活检行病理检查。2002年一项临床随机对照试验研究^[31]将72例内异症患者行双侧附件手术切除患者按照是否接受绝经激素治疗分组(115/57),其中复发的危险因素为手术不彻底及腹膜病灶>3 cm,提示内异症根治性手术的内涵在于侧重“切净所有病灶”。

3.2 药物治疗

围绝经期内异症病灶的发展、内异相关疼痛的变化均需及时除外内异相关肿瘤。在此过渡期,药物治疗仍是治疗内异症的一线方案,选择药物治疗时需要兼顾围绝经期特点,权衡疗效及不良反应。

孕激素是一种来源于孕酮或19-去甲睾酮的合成因子,几十年来一直被广泛用于治疗内异症相关的疼痛,同时以负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic-pituitary-ovarian, HPO)轴,引起子宫内膜蜕膜样改变,使子宫内膜萎缩,进而使内异症病灶缩小。地诺孕素是治疗内异症常用的新型合成孕激素,中枢方面其可以中度抑制HPO轴,但对雌激素、糖皮质激素及盐皮质激素影响较小,外周方面其可以抑制排卵和卵巢17 β -雌二醇峰,双重作用下可缓解内异症相关疼痛的同时缩小病灶。围绝经期及绝经后内异症患者在使用孕激素时,须根据绝经期症状调整用药种类及剂量。复方短效口服避孕药是治疗内异症相关疼痛的常用一线治疗方法^[32],作用机制体现在多个环节和多个方面,不同成分、剂量、制剂的口服避孕药,作用机理也不尽相同。其主要作用机制为负反馈抑制HPO轴,在体内形成低雌激素环境,通过其抗促性腺激素作用抑制排卵以及通过诱导子宫内膜异位植入物的蜕膜化和萎缩来治疗内异症以及相关疼痛症状。其内雌激素有增加围绝经期及绝经后妇女血栓的风险。故而对于围绝经期及绝经后内异症患者,建议谨慎使用口服避孕药。

左炔诺孕酮宫内缓释系统置入宫腔后,对子宫内膜间质和腺体直接发挥作用,缓解疼痛。较适合围绝经期自然低雌状态下控制症状,2011年的一项Meta分析^[33]纳入518例患者,结果表明,左炔诺孕酮宫内缓释系统可以作为接受激素替代治疗的围绝

经期及绝经后期女性的保护子宫内膜的重要手段。

芳香化酶催化卵泡膜细胞产生的雄烯二酮和睾酮转化为卵巢颗粒细胞中的雌酮和雌二醇,是雌激素合成的关键酶。有证据表明,内异症病变表达芳香酶,并且可以自行合成雌二醇^[34]。芳香化酶抑制剂通过抑制局部异位病灶和卵巢,以及全身其他组织雌激素的合成来发挥作用^[35]。第三代芳香化酶抑制剂(如:依西美坦、来曲唑和阿那曲唑)是目前常用于阻断芳香化酶作用的药物。在育龄女性中,单一使用芳香化酶抑制剂引起的雌激素水平低下会产生负反馈,导致促性腺激素和卵巢刺激增加。内异症术后联合使用来曲唑及戈舍瑞林6个月与单独使用戈舍瑞林6个月的疗效相比,联合治疗延长严重内异症术后患者的无痛间隔期,减少了症状复发率;此外,药物治疗后2年的绝经期生活质量和骨密度未受影响^[36]。目前缺乏芳香化酶抑制剂应用于围绝经期及绝经后内异症患者的临床试验,也不能验证芳香化酶抑制剂单独使用的有效性。芳香化酶抑制剂会引起许多副作用,包括潮热、阴道干燥、关节痛,以及由于其对卵巢外雌激素分泌的强烈抑制而导致骨密度降低的风险,目前仅用于对常规药物和手术治疗无效的内异症相关疼痛的临床研究。

3.3 中药治疗

中医认为,离经之血不能及时消散形成血瘀,导致内异症。内异症患者发生痛经、慢性盆腔痛等疼痛症状则是由于瘀血阻滞冲任胞宫使气血运行不通。治疗原则是活血祛瘀止痛,根据不同证候配合行气、温经、祛痰、清热、补虚等治法^[30]。临床上应根据患者的病情表现、疼痛轻重、疼痛范围、疼痛特点等给予个性化治疗方案。对内可口服单方或复方汤剂^[30],对外可行针灸^[37]、艾灸^[38]、中药灌肠^[39]等措施治疗围绝经期及绝经期内异症患者。

3.4 心理干预治疗

Pope等^[40]的一项研究表明患有内异症的女性情绪障碍和焦虑症的发生率增高,而经历EAP的女性则更高。在临床治疗中辅以适宜的心理干预措施,可有效提高患者对疾病的认知,使其正确面对自身病情,缓解患者焦虑、抑郁的心理状态,减轻患者的心理压力及负担,增强对医护人员的信任,增加对现行治疗方案的信心,从而保障整体治疗效果。

3.5 营养支持治疗

目前有研究强调膳食营养在内异症治疗中的重要性。研究表明,营养素可以通过调节激素和改变炎症或氧化反应来影响内异症^[41]。减少膳食脂肪和增加膳食纤维可降低循环雌激素浓度;食用肉类

与内异症患病风险相关;植物性饮食具有抗炎特性;海藻具有雌激素调节特性,降低绝经前妇女的雌二醇浓度;摄入维生素D、C、E增加抗氧化能力减轻EAP^[42]。尽管许多维生素以及微量和大量元素都会影响疾病的进程及其症状,但仍有许多营养素对内异症的影响尚未被发现。合理的饮食可以显著影响内异症的症状、进展和整体治疗,因此研究内异症相关的营养支持治疗非常重要。对内异症有关营养支持治疗的进一步临床研究可能有助于制定饮食调整建议。

4 围绝经期及绝经后长期管理

4.1 绝经后内异症发生风险管理

围绝经期内异症诊断延迟以及治疗不彻底势必会增加绝经后内异症的发生。辨识绝经后内异症发生危险因素^[19,43]:①既往存在内异症相关症状,包括痛经、慢性盆腔疼痛、性交疼痛、不孕症,尤其需要关注未接受规范治疗的患者;②激素替代治疗时内异症复发风险增高,尤其是采用单一雌激素替代方案;③肥胖作为重要的卵巢外雌激素的来源,内异症进展密切相关;④他莫昔芬抑制雌激素的同时,弱雌激素作用对异位内膜同样具有作用;⑤部分文献中也报道个例PEM,既没有内异症病史也没有内源外源雌激素的刺激。

4.2 内异症患者绝经激素治疗

在我国,激素替代治疗仍慎用于有内异症病史的患者。有学者提出了对于绝经后内异症患者激素补充治疗的建议:①年龄<45岁、已行双侧输卵管卵巢切除且无残留病灶的患者,激素补充治疗的获益大于复发及恶变的风险;②未行双侧输卵管卵巢切除或存在明显的残留病灶,年龄 ≥ 45 岁或绝经症状轻或没有症状的患者,避免激素补充治疗;③未行双侧输卵管卵巢切除或存在明显的残留病灶,严重的绝经症状或绝经年龄<45岁的患者,可以考虑激素补充治疗,治疗过程中严密随诊^[44-45]。也有学者提出,完全去除内异症病灶存在难度,即使已行根治性手术在选择无孕激素拮抗的雌激素补充治疗时也应慎重^[46]。综上,目前还缺乏可靠的临床研究可以阐明激素补充治疗与内异症复发和恶变之间是否有关联,对于无相应禁忌症的围绝经期内异症患者,若想通过激素补充治疗来缓解绝经期综合征的相关症状,建议使用雌孕激素连续联合治疗方案。

4.3 内异症恶变风险管理

围绝经期及绝经期内异症患者发生恶变概率增

高,研究认为,随访的重点人群应包括以下几类:①年龄 ≥ 45 岁;②绝经后期;③内异症病史 ≥ 10 年;④具有内异症相关的不孕病史;⑤既往有疼痛节律改变的过程;⑥超声提示卵巢病灶过大,单侧卵巢病灶直径 ≥ 8 cm;⑦影像学检查提示卵巢囊肿内部实性或乳头状结构,超声提示病灶血流丰富,但血流阻力低;⑧合并子宫内病变^[26]。

5 总结与展望

内异症作为一类雌激素依赖型疾病,好发于育龄期女性,围绝经期及绝经后女性内异症较为少见,病因及表现与育龄期患者不全相同,因此对于此阶段内异症相关疼痛的管理也不同,区别集中体现在对于针对绝经期内异症危险因素的长期管理、围绝经期及绝经后激素替代治疗对于该时期内异症患者的利弊相争以及内异症恶变的防范与预警。目前,仍缺乏对于围绝经期及绝经后内异症相关疼痛的了解与认知,同时也缺少相关的基础研究及临床试验。

参考文献:

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组,冷金花. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [2] Bourdon M, Maignien C, Marcellin L, et al. Distribution of endometriosis phenotypes according to patients' age in adult women with surgical evaluation[J]. Hum Reprod, 2024, 39(10): 2259-2267.
- [3] Guy JM. Edgar haydon (1859-1942): general practitioner and radium pioneer[J]. J Med Biogr, 2009, 17(3): 127-134.
- [4] Tan DA, Almaria MG. Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture[J]. Climacteric, 2018, 21(3): 249-255.
- [5] Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, et al. Endometriosis in menopause-renewed attention on a controversial disease[J]. Diagnostics, 2020, 10(3): 134. doi: 10.3390/diagnostics10030134
- [6] Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, et al. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members[J]. BJOG, 2018, 125(1): 55-62.
- [7] Haas D, Chvatal R, Reichert B, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42, 079 patients with endometriosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286

- (3): 667-670.
- [8] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4-21.
- [9] Thombre Kulkarni M, Shafrir A, Farland LV, et al. Association between laparoscopically confirmed endometriosis and risk of early natural menopause[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(1): e2144391. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44391
- [10] Kempers RD, Dockerty MB, Hunt AB, et al. Significant postmenopausal endometriosis[J]. Surg Gynecol Obstet, 1960, 111: 348-356.
- [11] Vallée A, Carbonnel M, Ceccaldi PF, et al. Postmenopausal endometriosis: a challenging condition beyond menopause[J]. Menopause, 2024, 31(5): 447-456.
- [12] Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1980, 11(3): 195-200.
- [13] Toki T, Horiuchi A, Li SF, et al. Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocytochemical study [J]. Int J Gynecol Pathol, 1996, 15(1): 45-53.
- [14] Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, et al. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis [J]. J Clin Pathol, 2008, 61(4): 455-459.
- [15] Grimstad FW, Decherney A. A review of the epigenetic contributions to endometriosis[J]. Clin Obstet Gynecol, 2017, 60(3): 467-476.
- [16] Sun PR, Leng JH, Jia SZ, et al. Postmenopausal endometriosis: a retrospective analysis of 69 patients during a 20-year period[J]. Chin Med J, 2013, 126(23): 4588-4589.
- [17] Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, et al. Endometriosis in menopause: a single institution experience[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(6): 1571-1575.
- [18] Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, et al. Premature ovarian insufficiency - hormone replacement therapy and management of long-term consequences [J]. Prz Menopausalny, 2018, 17(3): 135-138.
- [19] Cope AG, VanBuren WM, Sheedy SP. Endometriosis in the postmenopausal female: clinical presentation, imaging features, and management [J]. Abdom Radiol, 2020, 45(6): 1790-1799.
- [20] Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4): 385-394.
- [21] Jones S, Wang TL, Shih IM, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma[J]. Science, 2010, 330(6001): 228-231.
- [22] Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 130(1): 27-30.
- [23] Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(5): 1213-1224.
- [24] Melin A, Sparén P, Persson I, et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer [J]. Hum Reprod, 2006, 21(5): 1237-1242.
- [25] 郭东辉, 庞淑洁, 申彦. 非典型子宫内膜异位症 163 例临床病理分析: [J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(11): 831-834.
- GUO Donghui, PANG Shujie, SHEN Yan. Atypical endometriosis: a clinicopathologic study of 163 cases[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008, 43(11): 831-834.
- [26] Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K, et al. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(6): 761-778.
- [27] Murakami K, Kotani Y, Shiro R, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts [J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(1): 51-58.
- [28] Ozyurek ES, Yoldemir T, Kalkan U. Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis[J]. Climacteric, 2018, 21(4): 385-390.
- [29] Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 146(1): 15-21.
- [30] 中华中医药学会子宫内膜异位症相关疼痛中医诊疗指南起草组. 子宫内膜异位症相关疼痛中医诊疗指南 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 1-19.
- Drafting group of guideline for diagnosis and treatment of Chinese medicine in endometriosis associated pain from China Association of Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of Chinese medicine in endometriosis-associated pain [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2024, 42(5): 1-19.
- [31] Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy [J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 303-308.
- [32] 中华预防医学会生殖健康分会, 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组. 子宫内膜异位症疼痛

- 管理指南(2024年实践版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1): 50-61.
- [33] Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis[J]. *Menopause*, 2011, 18(10): 1060-1066.
- [34] Bulun SE, Sharda G, Rink J, et al. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(3): 1273-1277.
- [35] Peitsidis P, Tsikouras P, Laganà AS, et al. A systematic review of systematic reviews on the use of aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis; the evidence to date [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 1329-1346. doi:10.2147/DDDT.S315726
- [36] Soysal S, Soysal ME, Ozer S, et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 160-167.
- [37] 陈曦, 李良松, 彭静. 温针灸配合内异止痛方加减治疗子宫内膜异位症临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(5): 98-101.
CHEN Xi, LI Liangsong, PENG Jing. Clinical study on needle warming moxibustion combined with modified Nei-yi Zhi-tong formula (内异止痛方) in treatment of endometriosis [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 49(5): 98-101.
- [38] 董芹, 陈孔莉, 李准, 等. 温经养血汤与艾灸疗法应用于子宫内膜异位症痛经患者的前瞻性随机研究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(31): 109-113.
DONG Qin, CHEN Kongli, LI Zhun, et al. Prospective randomized trial of Wenjing Yangxue decoction and moxibustion in dysmenorrhea patients with endometriosis [J]. *Medical Innovation of China*, 2022, 19(31): 109-113.
- [39] 常春艳, 陈晓辉, 赵艳, 等. 化瘀消癥汤保留灌肠治疗子宫内膜异位症的效果及对复发率的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(17): 100-103.
CHANG Chunyan, CHEN Xiaohui, ZHAO Yan, et al. Effect of Huayu Xiaozheng Decoction retention enema on endometriosis and its effect on recurrence rate[J]. *China Medical Herald*, 2022, 19(17): 100-103.
- [40] Pope CJ, Sharma V, Sharma S, et al. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015, 37(11): 1006-1015.
- [41] Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: a review [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1089891. doi:10.3389/fnut.2023.1089891
- [42] Abramiuk M, Mertowska P, Frankowska K, et al. How can selected dietary ingredients influence the development and progression of endometriosis? [J]. *Nutrients*, 2024, 16(1): 154. doi:10.3390/nu16010154
- [43] Dinu MD, Haj Hamoud B, Amza M, et al. Endometriosis in menopausal women-a new age is coming? literature review [J]. *Life*, 2024, 14(4): 485. doi:10.3390/life14040485
- [44] Sarpietro G, Matarazzo MG, Vecchio GM, et al. Primary vulvar endometriosis in postmenopausal woman: a case report and review of the literature [J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2023, 75(4): 387-389.
- [45] Rozenberg S, Antoine C, Vandromme J, et al. Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? [J]. *Climacteric*, 2015, 18(4): 448-452.
- [46] Dayyani F, Uhlig S, Colson B, et al. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(9): 1586-1593.

(编辑:房红娟)