

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.05.032

子宫内膜增生诊断和药物治疗研究进展

陈佳文, 胡丽娜[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨子宫内膜增生的诊断方法和药物治疗方案。方法 采用计算机检索1971年至2021年中国知网及PubMed, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, International Agency for Research on Cancer 数据库中关于子宫内膜增生诊断和药物治疗研究的文献, 分析其诊断方法, 以及相关药物治疗的疗效及安全性。结果 经阴道超声检查是常用筛查方式, 子宫内膜病理学检查是诊断的金标准; 以孕激素(口服孕激素、左炔诺孕酮宫内缓释系统)为主的药物治疗具有较好的疗效及安全性, 促性腺激素释放激素激动剂、二甲双胍、地诺孕素、染料木黄酮、芳香化酶抑制剂等为子宫内膜增生的治疗提供了良好选择。结论 核磁共振成像、窄带成像内镜、宫腔镜5-氨基乙酰丙酸光动力诊断等新型检查技术有助于提高临床诊断的准确性。孕激素治疗子宫内膜增生的临床价值已被证实, 新药研发为子宫内膜增生的治疗提供了新的思考。

关键词: 子宫内膜增生; 诊断; 阴道超声; 宫腔镜; 药物治疗; 口服孕激素; 左炔诺孕酮宫内缓释系统

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)05-0128-05

Research Progress on Diagnosis and Drug Therapy of Endometrial Hyperplasia

CHEN Jiawen, HU Lina

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To investigate the diagnosis methods and drug therapy plans of endometrial hyperplasia. **Methods** The literature on the diagnosis and drug therapy of endometrial hyperplasia in the database such as CNKI, PubMed, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, International Agency for Research on Cancer from 1971 to 2021 was searched to analyze the diagnostic methods of endometrial hyperplasia, efficacy and safety of related drug therapy. **Results** Transvaginal ultrasonography (TVS) is the most commonly used screening method, and endometrial biopsy is the gold standard for diagnosis. Drug therapy based on progesterone (oral progesterone, levonorgestrel-releasing intrauterine system) has good efficacy and safety. Gonadotropin-releasing hormone agonists, metformin, dienogest, genistein and aromatase inhibitors provide a good choice for the treatment of endometrial hyperplasia. **Conclusion** New examination techniques such as magnetic resonance imaging (MRI), narrow-band imaging endoscopy and hysteroscopy 5-aminolevulinic acid photodynamic diagnosis are helpful to improve the accuracy of clinical diagnosis. The clinical value of progesterone in the treatment of endometrial hyperplasia has been confirmed. The research and development of new drugs provide new choices for the treatment of endometrial hyperplasia.

Key words: endometrial hyperplasia; diagnosis; transvaginal ultrasound; hysteroscopy; drug therapy; oral progesterone; levonorgestrel-releasing intrauterine system

子宫内膜癌是全球女性第六大常见恶性肿瘤^[1]。目前, 尚无成熟的子宫内膜癌筛查方案, 但子宫内膜增生是目前公认的常见子宫内膜癌(子宫内膜样癌)的前体病变, 其治疗方式有随访观察、药物治疗及手术治疗, 需根据患者的年龄、病理分型、生育要求、身体状况等进行选择。因其发病年龄趋于年轻化, 故以口服孕激素、左炔诺孕酮宫内缓释系统为主的药物保守治疗逐渐受到重视。在此, 采用计算机检索1971年至2021年中国知网及PubMed, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, International Agency for Research on Cancer 数据库中关于子宫内膜增生诊治进展的相关文献。现综述如下。

1 病因及分类

子宫内膜增生是由于外源性或内源性雌激素增加, 雌激素持续作用于子宫内膜, 由于缺乏孕激素拮抗, 使腺体过度增生, 腺体与间质比例失调, 最终导致

子宫内膜发生病变。常见原因包括黄体功能不全、长期无排卵或稀发排卵、多囊卵巢综合征、肥胖伴代谢综合征(来源于脂肪细胞的雌激素过多)、绝经后激素治疗不当或产生雌激素或雄激素的肿瘤等。根据病理特征的不同, 将子宫内膜增生分为单纯性、复杂性及非典型增生, 根据2014年世界卫生组织(WHO)制订的分类标准, 分为子宫内膜增生不伴非典型增生(EH)和子宫内膜非典型增生(AH)或子宫内膜上皮内瘤变(EIN)^[2-3]。与增殖期内膜相比, EH患者腺体出现过度增殖, 腺体体积和形态不规则, 腺体与间质的比例增高, 但缺乏细胞异形性, 这类子宫内膜癌的年发生率为2.6%^[4]。AH或EIN患者病变具有明显的腺体拥挤现象, 常呈背靠背, 并伴有间质稀少和细胞异形性, 这类子宫内膜癌的年发生率为8.2%^[4]。从子宫内膜单纯性增生到AH, 再转变为高分化子宫内膜癌, 是一个连续的病理变化过程, 而AH是子宫内膜癌的癌前病变。

第一作者: 陈佳文, 女, 硕士, 研究方向为妇产科学, (电子信箱) cqchenjiawen@163.com。

[△]通信作者: 胡丽娜, 女, 博士, 主任医师, 研究方向为妇产科学, (电子信箱) cqhulina@126.com。

2 诊断

2.1 影像学检查

经阴道超声(TVS)检查简单、无创,灵敏性较高,筛查效果良好。SLADKEVICIUS等^[5]提出绝经后出血女性子宫内膜厚度不低于4.5 mm时,结合子宫内膜厚度、异常子宫内膜回声、多普勒血流信号等超声参数,检出子宫内膜癌的敏感性为81%,特异性为84%。对于肥胖、合并肌瘤、子宫腺肌病、既往子宫手术等可能影响子宫内膜的评估,对于某些罕见的子宫内膜癌,子宫内膜厚度可低于3 mm,可能存在检查缺陷^[6]。

核磁共振成像(MRI)较B型超声检查能更好地评估病变的范围及浸润深度。肌层浸润与AH患者发生子宫内膜癌的风险增加有关^[7],AH同时合并癌症的风险较高,治疗前可使用MRI排除子宫肌层浸润或远处转移。NATARAJAN等^[8]的研究发现,MRI能以良好的敏感性识别恶性变化,提示MRI评估对于接受保守治疗患者的管理及识别恶性转化方面具有潜在价值。

2.2 病理学检查

子宫内膜病理学检查是子宫内膜增生诊断的金标准,有效获取标本的方法对于提高诊断的准确性,减少漏诊、误诊具有重要意义。临床常用方法包括单纯诊断性刮宫和宫腔镜下诊断性刮宫,宫腔镜下诊断性刮宫可识别局部病变,并对病变行定位活检,优于单纯诊断性刮宫^[9];但宫腔镜检查对于一些未出现宫腔占位性病变的病例存在缺陷,易漏诊。

窄带成像(NBI)内镜作为新的内镜成像技术,广泛用于胃肠内镜领域,有助于改善病变的定性诊断和检测。目前,NBI内镜在妇科领域的应用很少。KISU等^[10]首次将NBI内镜用于评估子宫内膜病变,NBI内镜检查可提高检测AH或子宫内膜癌的敏感性。NBI内镜能清晰地观察黏膜表面及深部微血管形态,减少低危型子宫内膜病变的漏诊,提高高危型子宫内膜病变诊断的准确性^[11]。NBI内镜在子宫内膜微小病灶的早期发现与诊断、细微结构观察与组织学结果预测、病灶靶向活检中具有潜在的临床价值。

5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)是一种光动力药物,可在肿瘤中积聚,并在光照射下发出荧光,可用于膀胱癌、消化道肿瘤、肺癌等恶性肿瘤的光动力诊断(PDD)。MATOBA等^[12]报道了通过常规宫腔镜检查未发现病灶,但通过宫腔镜5-ALA-PDD检查发现子宫内膜微小病灶并成功切除,随后确诊为不典型增生的病例。MATOBA等^[13]进一步证实了宫腔镜5-ALA-PDD具有较高的敏感性和病变可识别性,提示宫腔镜5-ALA-PDD可能有助于诊断子宫内膜微小病变。

TVS检查和宫腔镜下诊断性刮宫是临床最常用的检查方式,目前尚无足够的证据支持MRI,NBI,5-ALA-PDD等作为子宫内膜增生的常规检查手段,期待在未

来的研究中能进一步证实其临床价值。

3 治疗药物

3.1 口服孕激素

口服孕激素用于子宫内膜增生的治疗已有近50年的历史,由EICHNER等^[14]于1971年首次报道。口服孕激素治疗子宫内膜增生的主要机制为子宫内膜含有大量雌激素、孕激素受体,孕激素可抑制雌激素受体表达,并促进其降解,雌激素受体含量下降,使雌激素发挥效应的途径受阻。一项长达20年的观察性研究发现,EH进展为子宫内膜癌的风险小于5%,且多数病例在随访期间会自发消退^[15]。对于无症状或存在明确可逆危险因素(如肥胖和激素替代治疗)的EH,去除危险因素后,可仅行观察和随访,确保内膜逆转^[16]。对于长期存在异常子宫出血、无排卵、肥胖、外源性雌激素使用等高风险患者,癌变风险会增加,建议行孕激素治疗,达到纠正异常子宫出血、逆转子宫内膜及预防内膜癌变的目的^[17]。与单独观察相比,孕激素治疗具有更高的疾病消退率,适用于单独观察后病变持续存在或进展和有异常子宫出血症状的患者。目前,常用药物有醋酸甲羟孕酮(MPA)、醋酸甲地孕酮(MA)、黄体酮、炔诺酮、地屈孕酮等,治疗方案包括周期治疗及连续治疗,对于两者的优劣尚无绝对定论。EMARH等^[18]的研究显示,EH患者连续用药(MPA 15 mg/d,治疗6个月)的内膜逆转率为82.50%(33/40),周期用药(MPA 15 mg/d,12 d/月,治疗6个月)的内膜逆转率为90.00%(36/40),组间比较无显著差异($P > 0.05$);但连续用药发生恶心、痤疮、月经改变等不良反应概率增加,差异显著($P < 0.05$)。另一项多中心随机对照试验显示,EH患者连续用药(MPA 10 mg/d,治疗6个月)的内膜逆转率为95.83%(46/48),周期用药(MPA 10 mg/d,10 d/月,治疗6个月)的内膜逆转率为69.23%(36/52),组间差异显著($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较无显著差异($P > 0.05$)^[19]。与周期性治疗相比,已有研究更推荐连续性治疗^[16,20],以提高疾病缓解率,提示2种治疗方案的内膜逆转率及不良反应发生率的差异可能与用药剂量和时间相关,最佳剂量与用药时间仍需进一步研究。

AH或EIN同时合并子宫内膜癌的风险高达32.6%^[4],推荐AH患者在完成生育后首选全子宫切除术。对于要求保留生育功能或存在明确手术禁忌的患者可选择口服孕激素,常用方案包括MA 160~320 mg/d或MPA 250~500 mg/d。TAMAUCHI等^[21]的研究显示,AH患者口服MPA 600 mg/d,26周后完全缓解率可达93%,但复发率高达50%,复发后再次MPA治疗仍可获得92%的完全缓解率。可见,初始治疗使用孕激素效果良好的患者,复发后再次使用孕激素治疗仍有较高的安全性。AH具有较高的复发率且与随访时间相关,

AH/EIN随访4年的累积癌变风险为8%,随访9年时增至12.4%,随访19年时高达27.5%^[15]。AH复发风险随时间的推移而不断升高,患者生育力持续降低,建议保守治疗达到完全缓解的患者尽快完成妊娠,并建议积极辅助生殖助孕。一项随访15年的观察性研究发现,使用孕激素治疗获得完全缓解后实施的AH和早期子宫内膜癌患者获得活产儿的机会是未接受辅助生殖助孕者的5.9倍^[22]。AH或EIN需使用大剂量孕激素治疗,治疗期间需密切监测子宫内膜逆转情况及不良反应。

口服孕激素治疗子宫内膜增生的临床价值已得到证实,但在用药种类、剂量、方案等方面还未形成规范。常根据患者治疗后的反应和医师的临床经验选择治疗方案,治疗方案的进一步优化和标准化可能会提高疗效。长期使用口服孕激素引起的激素相关不良反应(胃肠道反应、肝肾功能损害、体质量增加、血栓形成、乳腺病变风险增加等)影响患者的治疗依从性,限制其总体疗效,不利于疾病的长期管理。

3.2 左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)

LNG-IUS在治疗子宫内膜异位症、月经过多、痛经、避孕等方面已取得显著疗效,越来越多的报道肯定了其在子宫内膜增生治疗中的价值。LNG-IUS为含总量52 mg左炔诺孕酮的T型宫内节育器,在宫腔内以20 $\mu\text{g/d}$ 的速率恒定释放,作用可维持5年,药物直接作用于宫腔局部,可下调子宫内膜雌激素、孕激素受体,降低子宫内膜对雌激素的敏感性,起到抑制子宫内膜增生的作用。有研究显示,短期内(3~6个月)使用LNG-IUS比口服孕激素的疗效更好,口服孕激素治疗EH的内膜逆转率为72%,LNG-IUS治疗EH的内膜逆转率为85%~92%,且LNG-IUS与更低的子宫切除率、激素相关不良反应及更高的患者满意度相关^[23]。这可能与LNG-IUS治疗子宫内膜局部LNG浓度较高有关,相较于口服给药对子宫内膜的作用更强。CAMPO等^[24]的研究结果显示,LNG-IUS治疗EH的完全缓解率为100.0%,显著高于口服孕激素的58.8%($P < 0.01$)。LNG-IUS治疗效果肯定且全身副作用较少,目前的研究支持LNG-IUS作为治疗EH的首选药物。LNG-IUS常作为口服孕激素治疗子宫内膜达到完全缓解后的维持治疗药物。一项单臂前瞻性临床研究发现,LNG-IUS治疗复杂性AH的有效率高达90.6%^[25],但目前缺乏大型随机对照试验。一项较大的随机对照试验中,19例AH患者的亚组,LNG-IUS组和口服孕激素组的内膜逆转率分别为100.00%(6/6)和76.92%(10/13)^[26],但样本量较小,没有足够的证据得出两组间有效性存在显著差异的结论。对于非肥胖女性LNG-IUS治疗子宫内膜增生的完全缓解率高于周期性MPA,但对于肥胖女性未见显著差异^[27]。一项随访时间大于5年的队列研究显示,复杂性子宫内膜增生经常复发,与口服孕激素

(30.3%)相比,使用LNG-IUS(13.7%)治疗的妇女复发率较低^[28]。LNG-IUS局部作用于子宫内膜,对全身的副反应小,作用可持续5年,有利于提高患者的治疗依从性,对于子宫内膜增生的长期管理及降低复发率具有一定优势,但它是侵入性的,并非所有患者都能接受,且有较高的阴道点滴出血发生率,影响患者的生活质量。因此,有必要进行更大规模的研究,包括至少5年随访的随机对照试验,评估其长期疗效及安全性,并纳入包括生活质量和治疗满意度等更全面的研究。

3.3 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)

GnRH-a是人工合成促性腺激素释放激素(GnRH)的衍生物,可抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,减少雌激素分泌,也可通过与GnRH特异性受体结合,竞争性地抑制垂体和卵巢功能,抑制子宫内膜增生^[29]。目前,临床常用药物包括醋酸亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林等。对于孕激素治疗失败的AH或子宫内膜癌患者,给予以GnRH-a为基础的联合治疗仍有较好的疗效及妊娠结局,其完全缓解率可达92%,可作为孕激素治疗的替代方案^[30]。另有报道,基于GnRH-a的联合方案在治疗肥胖AH或子宫内膜癌患者时,与接受高剂量口服孕激素的联合方案相比,具有更长的无进展生存期,可能是肥胖患者的最佳选择^[31],但作为回顾性研究,且受样本量的影响,结论具有一定局限性。GnRH-a治疗后引起潮热、盗汗、骨质疏松等低雌激素症状明显,可能影响患者的依从性及疗效,仍需设计良好的随机对照试验进一步研究其优势,确定最佳治疗方法。

3.4 其他

二甲双胍:二甲双胍为治疗2型糖尿病的一线药物,通过抑制细胞增殖和肿瘤生长而具有抗癌活性,可降低糖尿病患者的癌症发生风险^[32]。一项安慰剂对照临床试验发现,EH患者予以孕激素联合二甲双胍治疗3个月后的完全缓解率显著高于单用孕激素(93.1%比70.4%, $P < 0.05$)^[33]。另一项随机对照试验发现,在AH患者中二甲双胍联合孕激素治疗与单用孕激素相比具有更高的早期完全缓解率,且发现二甲双胍对于非糖尿病患者也有较好的治疗效果^[34]。MITSUHASHI等^[35]进行的II期临床试验表明,孕激素联合二甲双胍治疗不仅可改善患者的代谢状态,还可显著降低AH复发率,改善长期肿瘤预后。但研究样本量较小,二甲双胍在逆转子宫内膜、降低癌变率及子宫切除率方面的价值仍不确定,还需进一步探索。目前,多个采用孕激素和二甲双胍作为AH和子宫内膜癌保留生育能力治疗的临床试验正在进行,二甲双胍联合孕激素治疗的临床优势有望得到证实。

地诺孕素(DNG):是第4代人工合成孕激素,具有更高的孕激素活性及抗雄激素活性,在日本、欧洲等国家和地区已广泛用于子宫内膜异位症的治疗。DNG通

过抑制新生血管形成、细胞周期蛋白D1和E1表达、前列腺素 E_2 合成酶(在癌组织中大量发现)生成等作用机制,对子宫内膜发挥强烈的抗增殖作用^[36]。UYSAL等^[37]比较了DNG、MPA、微粒化黄体酮治疗120例EH患者的疗效,完全缓解率分别为96.9%,88.5%,93.5%,组间比较无显著差异($P > 0.05$)。该研究样本量较小,且随访时间较短,最终未得出何种孕激素疗效更好的结论。DNG作为耐受性良好的新型孕激素,有望成为子宫内膜增生的长期治疗药物。

染料木黄酮:是一种植物雌激素,由PERKIN和NEWBURY于1899年在豆科植物中首次发现,含有雌激素的活性基团二酚羟基,具有类雌激素活性,可竞争性抑制内源性雌激素,抑制子宫内膜生长^[38]。BITTO等^[39]评估了染料木黄酮在治疗子宫内膜增生中的作用,结果染料木黄酮(54 mg/d)与周期性使用炔诺酮(10 mg/d,月经周期第16~25天)治疗6个月时的疗效相当,且不良反应更少。染料木黄酮有助于预防多种疾病,如肥胖、代谢综合征、癌症等,且在日常食物中含量丰富,是较有前途的选择性治疗药物,但植物雌激素补充对于子宫内膜增生长期治疗的安全性尚需进一步研究。

芳香化酶抑制剂:子宫内膜增生症的发生与过多的雌激素相关。芳香化酶抑制剂可抑制体内雄激素向雌激素转化,降低雌激素水平,对子宫内膜增生有一定抑制作用,广泛用于某些雌激素依赖性妇科疾病(如子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等)的治疗。一项随机对照临床试验发现,来曲唑与孕激素治疗单纯性子宫内膜增生的疗效相似,但来曲唑副作用比孕激素更少^[40]。芳香化酶抑制剂治疗子宫内膜增生的研究尚少,还需进一步研究其优势。

4 小结

随着对子宫内膜增生研究的深入,其诊治方式不断更新,新型的诊断技术可能有助于提高诊断的准确性,有待进一步证实其临床价值。对于希望保留生育功能的患者,孕激素治疗(包括口服孕激素和LNG-IUS)和严格的随访是一种相对安全的选择,对降低癌变风险、保留生育功能及提高生活质量具有重要意义;但一些患者疾病持续或进展的风险很高,故治疗方案必须个体化。目前,尚缺乏大样本前瞻性随机对照研究,对于治疗方案的选择、内膜逆转的后续治疗、复发的再治疗、妊娠的实现等相关问题未形成规范,实施个体化治疗方案是亟待解决的问题。某些新药多为小样本研究,且具体作用机制尚不明确,仍需深入探讨其临床疗效和安全性。随着子宫内膜增生发病率的升高、发病年龄的年轻化及精准医疗的推进,需要更可靠的检查手段、更安全、有效的药物及更加规范的治疗方案为患者提供最佳的治疗选择。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] KURMAN RJ, CARCANGIU ML, HERRINGTON CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 125–135.
- [3] 谢庆生, 刘从容, 谢晓飞, 等. 《FIGO 2018 妇癌报告》——病理及分子病理学指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(4): 424–430.
- [4] DOHERTY MT, SANNI OB, COLEMAN HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0232231.
- [5] SLADKEVICIUS P, OPOLSKIENE G, VALENTIN L. Prospective temporal validation of mathematical models to calculate risk of endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(5): 649–656.
- [6] WONG AS, LAO TT, CHEUNG CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2016, 123(3): 439–446.
- [7] LIAKOU CG, LA RUSSA MC, AKRIVOS N, et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Pre-operative Evaluation of Women Diagnosed With Atypical Endometrial Hyperplasia[J]. Anticancer Res, 2020, 40(5): 2989–2993.
- [8] NATARAJAN P, VINTURACHE A, HUTSON R, et al. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 34.
- [9] GIANNELLA L, DELLI CARPINI G, SOPRACORDEVOLLE F, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia and Unexpected Cancers at Final Histology: A Study on Endometrial Sampling Methods and Risk Factors[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(7): 474.
- [10] KISU I, BANNO K, KOBAYASHI Y, et al. Flexible hysteroscopy with narrow band imaging (NBI) for endoscopic diagnosis of malignant endometrial lesions[J]. Int J Oncol, 2011, 38(3): 613–618.
- [11] 谢妍, 韩璐, 王敏, 等. 宫腔镜窄带成像技术诊断不同类型子宫内膜增生性病变的价值[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(12): 14–19.
- [12] MATOBA Y, BANNO K, KISU I, et al. Atypical endometrial hyperplasia diagnosed by hysteroscopic photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 26: 45–47.
- [13] MATOBA Y, BANNO K, KISU I, et al. Hysteroscopic Photodynamic Diagnosis Using 5-Aminolevulinic Acid: A High-Sensitivity Diagnostic Method for Uterine Endometrial Malignant Diseases[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(5): 1087–1094.
- [14] EICHNER E, ABELLERA M. Endometrial hyperplasia treated

- by progestins[J]. *Obstet Gynecol*, 1971, 38(5): 739 – 742.
- [15] LACEY JV JR, SHERMAN ME, RUSH BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20 – year follow – up among women with endometrial hyperplasia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 788 – 792.
- [16] GALLOS ID, ALAZZAM M, CLARK T, et al. RCOG / BSGE Green – top Guideline No. 67: Management of Endometrial Hyperplasia[EB / OL]. (2016 – 02–26) [2021 – 09 – 15]. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.
- [17] CHANDRA V, KIM JJ, BENBROOK DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(1): e8.
- [18] EMARH M. Cyclic versus continuous medroxyprogesterone acetate for treatment of endometrial hyperplasia without atypia: a 2 – year observational study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(6): 1339 – 1343.
- [19] ORBO A, VEREIDE A, ARNES M, et al. Levonorgestrel – impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial[J]. *BJOG*, 2014, 121(4): 477 – 486.
- [20] AUCLAIR MH, YONG PJ, SALVADOR S, et al. Guideline No. 392 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2019, 41(12): 1789 – 1800.
- [21] TAMAUCHI S, KAJIYAMA H, UTSUMI F, et al. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(1): 151 – 156.
- [22] HARRISON RF, HE WG, FU SS, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive – aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(5): 474. e1 – 474. e11.
- [23] MITTERMEIER T, FARRANT C, WISE MR. Levonorgestrel – releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 9(9): CD012658.
- [24] CAMPO G, REBECCHI A, VANNI VS, et al. Levonorgestrel – releasing intrauterine system versus oral medroxyprogesterone acetate in infertile women with endometrial hyperplasia without atypia[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(5): 864 – 870.
- [25] WESTIN SN, FELLMAN B, SUN CC, et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: Nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early – stage endometrial cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2): 191. e1 – 191. e15.
- [26] LUO L, LUO B, ZHENG Y, et al. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12): CD009458.
- [27] YUK JS, SONG JY, LEE JH, et al. Levonorgestrel – Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxyprogesterone Acetate in Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta – Analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5): 1322 – 1329.
- [28] GALLOS ID, KRISHAN P, SHEHMAR M, et al. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: A cohort study with long – term follow – up[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(5): 1231 – 1236.
- [29] EMONS G, GRÜNDKER C. The Role of Gonadotropin – Releasing Hormone (GnRH) in Endometrial Cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 292.
- [30] 陈君宇, 曹冬焱, 周慧梅, 等. GnRH – a 联合治疗用于口服孕激素治疗失败的子宫内膜非典型增生及子宫内膜癌患者的探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(8): 561 – 568.
- [31] YIN J, MA S, SHAN Y, et al. Risk Factors for Recurrence in Patients with Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrioid Adenocarcinoma after Fertility – Sparing Treatments[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020, 13(4): 403 – 410.
- [32] DECENSI A, PUNTONI M, GOODWIN P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta – analysis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(11): 1451 – 1461.
- [33] TEHRANIAN A, GHAHGHAEE – NEZAMABADI A, ARAB M, et al. The impact of adjunctive metformin to progesterone for the treatment of non – atypical endometrial hyperplasia in a randomized fashion, a placebo – controlled, double blind clinical trial[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(6): 101863.
- [34] YANG BY, GULINAZI Y, DU Y, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility – sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well – differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial[J]. *BJOG*, 2020, 127(7): 848 – 857.
- [35] MITSUHASHI A, SATO Y, KIYOKAWA T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility – sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 262 – 266.
- [36] BANNO K, KISU I, YANOKURA M, et al. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth – generation progestin (review)[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 1755 – 1762.
- [37] UYSAL G, ACMAZ G, MADENDAG Y, et al. The Efficacy of Dienogest in the Treatment of Simple Endometrial Hyperplasia Without Atypia[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(2): 151 – 155.
- [38] NAGARAJU GP, ZAFAR SF, EL – RAYES BF. Pleiotropic effects of genistein in metabolic, inflammatory, and malignant diseases[J]. *Nutr Rev*, 2013, 71(8): 562 – 572.
- [39] BITTO A, GRANESE R, TRIOLO O, et al. Genistein aglycone: A new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(11): 844 – 850.
- [40] MORADAN S, NIKKHAH N, MIRMOHAMMADKHANAI M. Comparing the Administration of Letrozole and Megestrol Acetate in the Treatment of Women with Simple Endometrial Hyperplasia without Atypia: A Randomized Clinical Trial[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(5): 1211 – 1220.

(收稿日期: 2021 – 10 – 09; 修回日期: 2021 – 11 – 07)