

青春期子宫内膜异位症药物治疗的最新研究进展

孔文静*, 陈晨晨#

济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

收稿日期: 2025年10月28日; 录用日期: 2025年11月21日; 发布日期: 2025年11月28日

摘要

子宫内膜异位症广泛被视为一种慢性炎症性疾病, 需进行长期的管理与治疗。青春期的内异症患者是一个不容忽视的重要群体, 而药物治疗则是其长期管理与生育力保留的关键手段。在选择药物治疗方案时, 应充分考虑青少年的特殊生理特征, 从而实现个体化治疗。目前治疗子宫内膜异位症的药物包括非甾体抗炎药、复方口服避孕药、孕激素以及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)。为了更有效地开展长期管理工作, 亟需开发新型治疗药物, 以便在缓解子宫内膜异位症的同时维护患者的生育功能。本文旨在综述青少年子宫内膜异位症目前的药物治疗选择, 以及新兴药物治疗的最新研究进展, 期望能够延缓疾病进展、降低不良反应、保留生育力, 并减少不良结局的发生。

关键词

青春期子宫内膜异位症, 药物治疗, 激素治疗, 靶向治疗, 免疫调节

Recent Advances in Drug Treatment for Endometriosis in Adolescents

Wenjing Kong*, Chenchen Chen#

Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

Received: October 28, 2025; accepted: November 21, 2025; published: November 28, 2025

Abstract

Endometriosis is widely regarded as a chronic inflammatory disease that requires long-term man-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孔文静, 陈晨晨. 青春期子宫内膜异位症药物治疗的最新研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(6): 150-159. DOI: 10.12677/jcpm.2025.46490

agement and treatment. Adolescent patients with endometriosis are an important group that should not be overlooked, and drug therapy is a key means of long-term management and fertility preservation. When selecting a drug treatment regimen, the unique physiological characteristics of adolescents should be fully considered to achieve individualised treatment. Currently, there are numerous types of drugs available for the treatment of endometriosis, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, combined oral contraceptives, progestogens, and gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a). To manage this disease more effectively in the long term, there is an urgent need to develop new treatment methods that can alleviate the symptoms of endometriosis while protecting patients' fertility. This article aims to review the pharmacological treatment options and basic pharmacological treatment research progress for adolescent endometriosis, with the goal of delaying disease progression, reducing side effects, protecting fertility, and lowering the risk of adverse outcomes.

Keywords

Adolescent Endometriosis, Drug Therapy, Hormone Therapy, Targeted Therapy, Immune Regulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子宫内膜异位症(endometriosis)是指具有正常功能的子宫内膜组织出现在子宫腔以外的部位,若发生在青春期(10~19岁)则称为青春期子宫内膜异位症[1]。

青春期内异症发生与多种危险因素有关,主要包括家族性遗传、初潮年龄早(早于12岁)、月经长期不规律、肥胖、儿童期吸二手烟、生殖道畸形、早期生活虐待等[2]。

与育龄期女性相比,其起病隐蔽,症状和体征不典型,疼痛表现多样化,且青春期为性活跃前期,同时对痛经的重视程度较低并缺乏早期无创特异性诊断的检查,因此青春期子宫内膜异位症往往被忽视,导致诊断率较低和干预开始时间延迟[3]。研究表明,发达国家的青少年子宫内膜异位症的发病率普遍较高,约为10%至15%[2]。而在发展中国家,由于缺乏医疗资源和公共卫生教育,实际患病率可能被低估,有研究表明,特定地区如南亚和东南亚的青少年子宫内膜异位症患病率可能低于5%[4]。

青春期子宫内膜异位症的临床表现往往以疼痛为主,包括周期性盆腔痛、痛经和性交痛等[2]。这些痛苦的症状不仅影响患者的日常生活,还可能导致心理社会问题,增加焦虑和抑郁的风险[4]。对于青少年而言,尽管许多患者在成年后仍能怀孕,但生育能力的下降是一个不容忽视的问题,因此及时进行有效的治疗对青少年患者至关重要。

2. 青春期子宫内膜异位症治疗方式

青春期内异症治疗的目的是控制疼痛、保护生育、延缓疾病进展、预防复发。目前的内异症治疗手段包括药物、手术、手术结合药物和辅助生殖技术,治疗的基本原则包括以下几个方面:1)对于未伴随不孕且附件包块直径小于4厘米的患者,首先应选择药物治疗;2)若患者存在不孕或附件包块直径大于或等于4厘米,则需考虑进行手术治疗;3)在药物治疗效果不佳的情况下,应当考虑手术作为替代方案。近年来,为了保护青少年生育力,更推荐行药物治疗,若盆腔包块无恶变且卵巢功能良好,即使直径 $\geq$

4 cm, 仍可动态严密监测症状和包块大小变化, 如果发现疾病进展则需手术治疗[5]。

疼痛是青少年内异症的主要问题, 控制疼痛以药物治疗为主[6]。由于青少年身体仍在发育, 药物选择应首选不影响骨骼发育的药物。另外, 若合并生殖道畸形, 应尽早手术, 以确保青春少女的生育功能不受影响。

当前的药物治疗策略旨在缓解疼痛、抑制病灶发展, 并维护未来的生育能力, 主要包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)、激素治疗(例如口服避孕药和孕激素), 以及新兴药物如促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂和拮抗剂等[3][7]。青春期患者对药物的反应与成年女性可能存在差异, 因此在治疗时需对个体情况进行仔细评估, 制定个性化的治疗方案, 以避免对生育功能和生活质量的影响[3][8]。

3. 临床常用药物选择及局限性

3.1. 非甾体抗炎药的应用

非甾体抗炎药(NSAIDs)通过阻断环氧合酶介导的前列腺素生成, 达到缓解痛经的效果, 是内异症痛经治疗的一线药物之一。研究表明, NSAIDs(如布洛芬和萘普生)可以显著减轻慢性盆腔痛[9], 但其不能阻止内异症病灶进展, 因此临床上常常与其他药物联合使用以增强疗效。研究显示, NSAIDs与激素调节剂(如口服避孕药)联合使用, 可以有效控制病灶的生长, 同时减轻患者的疼痛[10]。此外, NSAIDs与其他非激素类药物(如抗生素或抗炎药)联合治疗也显示出良好的临床效果。

尽管NSAIDs在疼痛管理中有效, 但其长期使用可能导致胃肠道不良反应, 如胃溃疡和出血。一项研究指出, 使用质子泵抑制剂(PPIs)联合NSAIDs可以显著降低胃肠道并发症的发生率[11], 此外, 用药时与食物同服可减轻对胃肠道的刺激。

3.2. 复方口服避孕药(COC)

复方口服避孕药(COC)是一种含有低剂量雌激素和孕激素的复方制剂, 通过抑制排卵、抑制子宫内膜的增生以及减少前列腺素的分泌, 从而缓解痛经和减少月经量。COC也是青少年内异症患者的一线治疗药物之一, 同时也可作为内异症的一级预防药物, 对于年龄 < 16 岁的内异症患者也是安全有效的[12]。

给药方案有周期性和连续性给药两种方式, 连续使用口服避孕药可能更能有效地抑制子宫内膜的生长, 进而减轻痛经和出血量。然而, 连续给药也可能增加突破性出血的风险[13]。

口服避孕药常见的副作用包括恶心、呕吐、乳房压痛、头痛以及不规则出血, 然而, 这些不良反应通常较为轻微, 并且随着用药时间的延续, 症状往往会逐渐减轻或消失; 此外, 少数患者可能会出现体重增加及肝功能异常的情况。COC停药第1个月经周期就可以恢复排卵, 恢复生育功能[14]。

3.3. 孕激素

研究表明, 孕激素使子宫内膜出现蜕膜样的变化, 同时负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴, 造成相较于正常生理状态的轻度低雌激素环境, 从而促进异位病灶的蜕膜化与萎缩, 并发挥抗炎、抑制神经血管生成及促进细胞凋亡的作用[15]。

孕激素的副作用包括阴道点滴出血、腹胀不适、乳腺压痛、体重增加以及情绪波动, 且长期使用此类药物时应当警惕骨质流失的风险, 青少年内异症患者在单一孕激素类药物时需持谨慎态度[16]。

地屈孕酮是一种可口服吸收的合成孕激素, 其结构与天然孕酮相似, 且不具备雌激素、雄激素、合成代谢或皮质激素的特性[17]。地屈孕酮对肝脏功能的影响较小, 是内异症长期管理中的一种有效治疗选择[18]。

地诺孕素作为一种新型孕激素, 作用机制主要是通过对孕激素受体的激活, 抑制内膜细胞的增殖和

炎症反应,从而有效减轻疼痛和改善症状。此外,地诺孕素的副作用普遍较低,尤其是在长期使用时,较传统孕激素更具安全性,适合青春期患者使用[19]。地诺孕素对青春期患者骨量的影响较小,可以考虑短期应用,长期使用该药物仍需保持警惕,防止骨质的流失。

左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)可将孕激素直接释放到子宫局部环境中,促使子宫内膜出现萎缩及假性蜕膜化现象,同时引发子宫内膜及其基质细胞凋亡,从而有效缓解痛经并减少月经量[20]。在青少年患者中,LNG-IUS 的使用显示出较好的患者接受度和满意度[21]。其常见的副作用包括不规则出血和闭经,但由于其局部作用,LNG-IUS 导致的全身性副作用明显减少,适合年轻女性使用。

近年来,新型选择性孕激素受体调节剂(SPRM)的研发为青少年子宫内膜异位症的治疗提供了新的可能性。这类药物通过选择性调节孕激素受体,能够有效抑制内膜的增生,同时减少副作用[22]。这些药物在减轻疼痛和改善生活质量方面具有良好的前景,未来有望成为青少年子宫内膜异位症的常规治疗方案之一。

3.4. GnRH 类似物

GnRH 激动剂(GnRH-a)的作用与体内促性腺激素释放激素(GnRH)相似,可与 GnRH 受体结合,GnRH-a 对 GnRH 受体的亲和力更高并且降低了代谢清除率[23]。GnRH-a 使用初期会因点火效应,刺激垂体产生黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH),约持续 1~3 周,若持续使用 GnRH-a,则会导致 GnRH 受体下调,从而使患者雌、孕激素水平下降达到绝经期水平,出现闭经,从而抑制 EM 的发展[24]。

GnRH-a 是目前公认的治疗内异症最有效的药物,可用于部分青少年内异症的治疗[25]。由于 GnRH-a 长期使用可引起骨质丢失,对于骨骼发育骨密度尚未达峰的青少年内异症患者,应用 GnRH-a 需要谨慎,对于>16 岁的青少年,若腹腔镜证实存在内异症,可考虑使用 GnRH-a [18]。临床建议年龄 > 18 岁的青少年(骨骼结构已经基本形成)可使用 GnRH-a,但需定期检测骨密度,并通过反向添加雌激素以及钙剂减轻 GnRH-a 所致副反应、延长使用时间。ESHRE 指南[26]建议对于腹腔镜确诊的青少年子宫内膜异位症,如果激素治疗失败,可考虑使用 GnRH-a,最长可达 1 年,因其与激素反向添加联合使用是有效且安全的(C 级)。16~18 岁的青少年则根据骨龄测定结果,选择是否使用 GnRH-a。

随着新型 GnRH 拮抗剂(GnRH-A)的研发,克服了 GnRH-a 带来的点火效应,避免皮下注射制剂引起的疼痛和肽类药物引起的过敏反应,口服给药的方式可提供更大的给药灵活性,降低成本并提高患者的接受度[27]。此外,GnRH-A 的给药时间短,停止使用后不会导致垂体反应性降低,停药后仅需 4 d 即可恢复其功能,因此,使用 GnRH-A 时,调整剂量以平衡疗效方便且安全[28]。目前 Elagolix、Relugolix 在国外已被批准用于内异症中重度疼痛的治疗。在我国,已有临床试验备案,目前尚无青少年使用 GnRH 拮抗剂的研究,其在青少年中长期使用的安全性和有效性需要进一步评估。

4. 其他药物治疗最新研究进展

4.1. 他汀类药物

他汀类药物不仅在心血管疾病的防治中发挥重要作用,还展现出抗炎、抗增殖和抗血管生成的独特效果,这些特性使其成为治疗子宫内膜异位症的新选择[29]。

他汀类药物在治疗内异症中的作用机制尚在研究中,但已有的研究表明,其可调节细胞信号通路、影响内分泌激素水平,抑制子宫内膜基质细胞的增殖、迁移、侵袭、新生血管形成和纤维化形成等[30],具有抗炎、促凋亡等作用机制,进而抑制内膜异位症病灶的生长和发展[31]。例如,一些研究结果显示,他汀类药物可以抑制内膜异位症患者体内的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,而 TNF- α 在子宫内膜异位症的炎症反应中发挥关键作用[32]。此外,他汀类药物还可能通过改善血管内皮功能,增强局部血液供应,

进一步减轻疼痛和其他症状[33]。

4.2. 抗氧化剂

氧化应激在青春期子宫内膜异位症的发病机制中扮演着重要的角色, 主要由异位灶反复出血引起的血红蛋白积累导致[34]。抗氧化剂可以抑制内异症中超氧阴离子/ROS 依赖性信号通路, 具有潜在的内异症治疗作用。其中辛伐他汀[35]、白藜芦醇[36]、卡麦角林(多巴胺受体激动剂) [37]已经是被临床试验证实的具有同时缓解内异症疼痛和抑制超氧阴离子/ROS 信号通路的药物。

在慢性盆腔疼痛的患者中, 维生素 E 与维生素 C 的联合补充能够显著改善疼痛评分和生活质量[38]。此外, 维生素 D3 对免疫系统的调节及抗纤维化作用也得到了关注。

植物源性抗氧化剂如白藜芦醇、姜黄素和槲皮素, 可抑制炎症反应、调节雌激素代谢、抑制血管生成, 在内异症治疗中颇具潜力[38]。

合成类抗氧化剂如 N-乙酰半胱氨酸(NAC)和褪黑激素在青春期子宫内膜异位症中的应用也逐渐受到关注。研究发现, 在内膜异位症患者中补充 NAC 能够有效降低疼痛评分, 改善生活质量[39]。

4.3. 雄激素衍生物

雄激素衍生物作用机制为抑制下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴[40]、降低雌激素水平、直接抑制子宫内膜异位种植物生长[41]、免疫调节等[42]。达那唑是最经典的用于治疗子宫内膜异位症的雄激素衍生物, 它本质上是 17 α -乙炔睾酮的衍生物, 具有弱雄激素活性、抗孕激素活性和抗促性腺激素作用[43]。达那唑治疗轻至中度内异症的效果与多种 GnRH-a 相当, 但使用达那唑副作用包括乳房变小、痤疮、多毛、肌痛性痉挛、油性皮肤等。

4.4. 靶向治疗药物

靶向药物治疗是当前研究的热点, 旨在更精确地干预疾病的关键发病机制(如炎症、血管生成、激素信号、神经生长等), 相比传统激素治疗可能副作用更小、疗效更持久。目前大部分靶向药物仍处于临床试验阶段或超说明书使用状态, 尚未被广泛批准作为子宫内膜异位症的标准一线治疗。

4.4.1. 血管生成抑制剂

子宫内膜异位病灶的生长和维持依赖于新生血管的形成。这类药物通过抑制血管内皮生长因子等途径, 阻断病灶的血液供应, 已有临床前研究表明, 抗血管生成药物能够显著减小子宫内膜异位症病灶的体积, 并且可能改善患者的症状[44]。代表药物有贝伐珠单抗(Bevacizumab)、帕唑帕尼(Pazopanib)、舒尼替尼(Sunitinib)等。主要在临床前和早期临床试验阶段, 全身应用的副作用限制了其广泛使用[45], 局部(如腹腔内)给药是探索方向, 近期的研究表明, 利用纳米载体或微针技术能够有效地将抗 VEGF 药物定向输送至病灶, 从而提高药物的治疗效果并减少系统性副作用[46]。

4.4.2. 炎症介质靶向药物

前列腺素在子宫内膜异位症的炎症反应中起重要作用, 新型前列腺素合成酶抑制剂的研发显示出良好的前景, 临床试验表明, 其在改善痛经方面有显著效果[47]。

细胞因子在子宫内膜异位症的炎症反应中扮演了关键角色, 针对特定细胞因子的拮抗剂的研究正在进行中[48], 然而细胞因子拮抗剂的长期安全性和效果尚需进一步验证。

核因子 κ B (NF- κ B)是调节炎症反应的重要转录因子, 有实验研究表明, 抑制 NF- κ B 通路能够显著降低子宫内膜异位症模型大鼠的炎症反应和病变程度[49]。这一发现为将 NF- κ B 作为治疗靶点提供了新的

思路, 未来可能会开发出相关的药物用于临床治疗。

4.4.3. 遗传调节药物

研究显示, 某些表观遗传药物能够有效逆转异常的 DNA 甲基化状态[50], 这些药物有望成为未来治疗子宫内膜异位症的有效手段。

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂能够通过改变组蛋白的修饰状态, 调控基因的表达[51]。研究发现, HDAC 抑制剂有效抑制子宫内膜异位症细胞的增殖和迁移, 具有良好的应用前景[52]。

miRNA 是调控基因表达的重要因子, 针对特定 miRNA 的调节剂正在开发中[53]。临床前研究表明, miRNA 的调节剂在动物模型中表现出良好的疗效, 未来有望进入临床试验阶段[54]。

4.4.4. 免疫调节剂

免疫调节剂能够通过抑制炎症反应和促进免疫细胞的正常功能, 改善内膜异位症患者的免疫微环境, 抑制病灶的进展[55]。IL-6 拮抗剂的使用能有效降低痛经的发生率和严重程度[56]。此外, 也有研究表明, 使用抗炎药物的患者影像学检查中证实病灶体积减少[57]。

4.4.5. 中药

中西医结合治疗在青春期子宫内膜异位症的管理中显示出良好的前景, 桂枝茯苓丸、少腹逐瘀汤、血府逐瘀汤、桃红四物汤都是中医经典方剂, 有研究表明, 桂枝茯苓丸对小鼠模型的疼痛缓解效果显著, 且通过抑制环氧合酶-2 (COX-2) 活性, 降低了炎症反应, 从而发挥其镇痛效果[58]; 少腹逐瘀汤在调节月经周期、改善卵巢功能方面具有积极效果, 尤其适用于因寒湿引起的症状[59]; 血府逐瘀汤有助于降低内膜异位症相关的炎症标记物, 改善患者的整体健康状况[60]; 桃红四物汤能够有效改善内膜的血液供应, 促进修复, 并调节相关的生理指标, 从而缓解内膜异位症患者的症状, 同时能够提高女性的生育能力, 减少因内膜异位症导致的并发症[61]。

目前, 结合传统中药和现代西药治疗内异症越来越得到临床医生的重视, 中西医结合治疗可以发挥各自的优势, 增强治疗效果[62]。例如, 将中药如桂枝茯苓丸与西药如 NSAIDs 联合使用, 不仅能够有效缓解疼痛, 还可以减少西药的副作用, 对于那些对西药反应不佳或有严重副作用的患者, 中西医结合为她们提供了新的治疗选择。

5. 青春期内异症管理的特殊考量

心理干预在子宫内膜异位症患者的综合管理中扮演着重要角色。研究表明, 子宫内膜异位症患者常常伴随有心理健康问题, 如焦虑和抑郁。通过整合心理干预, 如认知行为疗法(CBT)与药物治疗相结合, 能够有效改善患者的心理状态, 进而提高其对疾病的应对能力和生活质量。在多学科综合管理方案中, 心理干预不仅有助于缓解患者的情绪困扰, 还能促进其对治疗的依从性, 形成良性的治疗循环[63]。

疼痛管理是子宫内膜异位症治疗中的重要一环。多学科团队应制定个体化的疼痛管理方案, 结合药物治疗、物理治疗和心理干预等多种方法, 形成综合性的疼痛管理策略。这种方法不仅能有效缓解患者的疼痛, 还能改善其整体生活质量。通过定期评估疼痛情况, 及时调整治疗方案, 能够帮助患者更好地应对疾病带来的身心挑战[64]。

在子宫内膜异位症患者中, 生育力的保护尤为重要。多学科综合管理方案应当在早期就关注患者的生育力, 提供相关的生育力保护措施, 例如卵子或胚胎的冷冻保存等。这不仅能够帮助患者在治疗期间保护生育能力, 还能为未来的生育计划提供更多选择。通过与生殖医学专家的合作, 可以为患者制定个性化的生育力保护方案, 确保其生育权利得到保障[65]。

6. 总结与展望

青春期内异症的治疗应当根据个体情况进行个性化选择, 以降低不良反应的发生率并提高患者的依从性。在青春期内异症患者中, 复方口服避孕药(COC)被认为是首选的治疗方案。虽然孕激素类药物和促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)在成年内异症的治疗中表现出良好的疗效, 但需注意其长期使用可能导致骨质流失。地诺孕素作为一种对骨量影响较小的治疗选择, 可以考虑使用。此外, 近年来传统的激素治疗方法逐步扩展到靶向治疗和免疫调节治疗等多个领域, 他汀类药物、GnRH 拮抗剂、雄激素衍生物等药物已经逐渐进入内异症的临床研究阶段, 为青少年患者提供了更多的治疗选择。

参考文献

- [1] 方小玲, 吴静妮. 青春期内膜异位症治疗策略[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(5): 509-513.
- [2] Martire, F.G., Piccione, E., Exacoustos, C. and Zupi, E. (2023) Endometriosis and Adolescence: The Impact of Dysmenorrhea. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5624. <https://doi.org/10.3390/jcm12175624>
- [3] Gubbels, A., Spivack, L., Lindheim, S.R. and Bhagavath, B. (2020) Adolescent Endometriosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **75**, 483-496. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000808>
- [4] Oliveira, I.J., Pinto, P.V. and Bernardes, J. (2025) Noninvasive Diagnosis of Endometriosis in Adolescents and Young Female Adults: A Systematic Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, **38**, 124-138. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2024.07.005>
- [5] 华克勤, 易晓芳. 青少年子宫内膜异位症特点和治疗选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3): 277-281.
- [6] Sauvan, M., Chabbert-Buffet, N., Geoffron, S., Legendre, G., Wattier, J.-M. and Fernandez, H. (2018) Management of Painful Endometriosis in Adolescents: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, **46**, 264-266.
- [7] Vercellini, P., Bandini, V., Viganò, P., Ambruoso, D., Cetera, G.E. and Somigliana, E. (2023) Proposal for Targeted, Neo-Evolutionary-Oriented Secondary Prevention of Early-Onset Endometriosis and Adenomyosis. Part II: Medical Interventions. *Human Reproduction*, **39**, 18-34. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead206>
- [8] Yang, L., Yu, J., Zhang, S. and Zhang, J. (2023) Advances in the Medical Treatment of Adolescent Endometriosis. *Minerva Pediatrics*, **75**, 423-431. <https://doi.org/10.23736/s2724-5276.21.06375-8>
- [9] Chen, F.Y., Wang, X., Tang, R.Y., Guo, Z.X., Deng, Y.Z.J. and Yu, Q. (2019) New Therapeutic Approaches for Endometriosis besides Hormonal Therapy. *Chinese Medical Journal*, **132**, 2984-2993. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000569>
- [10] Chu, H., Ip, Y. and Yang, G. (2024) A Comparison of Traditional Chinese Medicine and Multiple Conventional Therapy in Treating Oral Lichen Planus: A Network Meta-Analysis. *Oral Health & Preventive Dentistry*, **22**, 487-494.
- [11] Cai, B.Y., Hu, Y.Y. and Feng, Q. (2021) New Development for Targeted Therapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Thyroid Hormone Receptor Beta. *Chinese Journal of Hepatology*, **29**, 807-811.
- [12] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(12): 836-841.
- [13] Meng, F., Su, R., Ling, L., Yan, W., Du, S., Peng, J., et al. (2023) Erythema Nodosum Caused by Goserelin Acetate Sustained-Release: Case Report and Literature Review. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **26**, 2055-2059. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14692>
- [14] 吴尚纯, 邓姗. 短效复方口服避孕药的进展和应用[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(10): 721-723.
- [15] Allaire, C., Bedaiwy, M.A. and Yong, P.J. (2023) Diagnosis and Management of Endometriosis. *Canadian Medical Association Journal*, **195**, E363-E371. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220637>
- [16] Stuparich, M.A., Donnellan, N.M. and Sanfilippo, J.S. (2017) Endometriosis in the Adolescent Patient. *Seminars in Reproductive Medicine*, **35**, 102-109.
- [17] Tang, W., Zhu, X., Bian, L. and Zhang, B. (2024) Research Progress of Dydrogesterone in the Treatment of Endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **296**, 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.02.034>
- [18] 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. 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.
- [19] Chandra, A., Rho, A.M., Jeong, K., Yu, T., Jeon, J.H., Park, S.Y., et al. (2018) Clinical Experience of Long-Term Use

- of Dienogest after Surgery for Ovarian Endometrioma. *Obstetrics & Gynecology Science*, **61**, 111-117. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.111>
- [20] Etrusco, A., Barra, F., Chiantera, V., Ferrero, S., Bogliolo, S., Evangelisti, G., *et al.* (2023) Current Medical Therapy for Adenomyosis: From Bench to Bedside. *Drugs*, **83**, 1595-1611. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01957-7>
 - [21] Baum, A., Chan, K., Sachedina, A. and Grover, S.R. (2024) Factors Predicting Removals of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in an Adolescent Cohort. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, **37**, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2023.12.007>
 - [22] Islam, M.S., Chen, L.W. and Segars, J.H. (2021) Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) and Androgen Receptor Modulators (SARMs) as Treatment for Benign Gynecologic Diseases. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, **64**, 813-836. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000659>
 - [23] Tang, M., Yang, W. and Zhang, H. (2023) Comparison of the Efficacy of Dienogest and GnRH-A after Endometriosis Surgery. *BMC Women's Health*, **23**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02118-w>
 - [24] Filindris, T., Papakonstantinou, E., Keramida, M., Panteris, E., Kalogeropoulos, S., Georgopoulos, N., *et al.* (2024) The Effect of GnRH-A on the Angiogenesis of Endometriosis. *Hormones*, **23**, 509-515. <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00559-6>
 - [25] Resta, C., Moustogiannis, A., Chatzinikita, E., Malligiannis Ntalianis, D., Malligiannis Ntalianis, K., Philippou, A., *et al.* (2023) Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)/GnRH Receptors and Their Role in the Treatment of Endometriosis. *Cureus*, **15**, e38136. <https://doi.org/10.7759/cureus.38136>
 - [26] Becker, C.M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., *et al.* (2022) ESHRE Guideline: Endometriosis. *Human Reproduction Open*, **2022**, hoac009.
 - [27] Taylor, H.S., Giudice, L.C., Lessey, B.A., Abrao, M.S., Kotarski, J., Archer, D.F., *et al.* (2017) Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *New England Journal of Medicine*, **377**, 28-40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700089>
 - [28] Donnez, J. and Dolmans, M.M. (2021) Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 1085. <https://doi.org/10.3390/jcm10051085>
 - [29] Qin, X., Wang, Q., Xu, D., Sun, Y., Xu, W., Wang, B., *et al.* (2024) Atorvastatin Exerts Dual Effects of Lesion Regression and Ovarian Protection in the Prevention and Treatment of Endometriosis. *European Journal of Pharmacology*, **964**, Article 176261. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176261>
 - [30] Michel, R., Vincent, K.L., Kirschen, G.W., Motamedi, M., Saada, J., Yang, J., *et al.* (2025) Simvastatin-Loaded Liposomal Nanoparticles as Treatment for Adenomyosis in a Patient-Derived Xenograft Mouse Model: A Pilot Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **45**, Article 2502083. <https://doi.org/10.1080/01443615.2025.2502083>
 - [31] Thanatsis, N., Filindris, T., Siampalis, A., Papageorgiou, E., Panagodimou, E., Adonakis, G., *et al.* (2021) The Effect of Novel Medical Nonhormonal Treatments on the Angiogenesis of Endometriotic Lesions. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **76**, 281-291. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000888>
 - [32] Mikuš, M., Vitale, S.G., Čorić, M., Zajec, V., Ciebiera, M., Carugno, J., *et al.* (2022) State of the Art, New Treatment Strategies, and Emerging Drugs for Non-Hormonal Treatment of Endometriosis: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Gynecological Endocrinology*, **38**, 911-917. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2133105>
 - [33] Chen, L.H., Lo, W.C., Huang, H.Y. and Wu, H.M. (2023) A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7503. <https://doi.org/10.3390/ijms24087503>
 - [34] Xie, Y., Liu, J., Kang, R. and Tang, D. (2020) Mitophagy Receptors in Tumor Biology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.594203>
 - [35] Dillon, G.A., Stanhewicz, A.E., Serviente, C., Flores, V.A., Stachenfeld, N. and Alexander, L.M. (2022) Seven Days of Statin Treatment Improves Nitric-Oxide Mediated Endothelial-Dependent Cutaneous Microvascular Function in Women with Endometriosis. *Microvascular Research*, **144**, Article 104421. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104421>
 - [36] Dull, A., Moga, M.A., Dimienescu, O.G., Sechel, G., Burtea, V. and Anastasiu, C.V. (2019) Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules*, **24**, Article 667. <https://doi.org/10.3390/molecules24040667>
 - [37] Ekici, E.İ., Güney, M. and Nazıroğlu, M. (2020) Protective Effect of Cabergoline on Mitochondrial Oxidative Stress-Induced Apoptosis Is Mediated by Modulations of TRPM2 in Neutrophils of Patients with Endometriosis. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **52**, 131-142. <https://doi.org/10.1007/s10863-020-09830-y>
 - [38] Zheng, S.H., Chen, X.X., Chen, Y., Wu, Z.C., *et al.* (2023) Antioxidant Vitamins Supplementation Reduce Endometriosis Related Pelvic Pain in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **21**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01126-1>

- [39] Anastasi, E., Scaramuzzino, S., Viscardi, M.F., Viggiani, V., Piccioni, M.G., Cacciamani, L., *et al.* (2023) Efficacy of N-Acetylcysteine on Endometriosis-Related Pain, Size Reduction of Ovarian Endometriomas, and Fertility Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article 4686. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064686>
- [40] Beloshevski, B., Shimshy-Kramer, M., Yekutieli, M., Levinsohn-Tavor, O., Eisenberg, N. and Smorgick, N. (2024) Delayed Diagnosis and Treatment of Adolescents and Young Women with Suspected Endometriosis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **53**, Article 102737. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2024.102737>
- [41] Duncan, J.M., Delara, R., Ranieri, G. and Wasson, M. (2024) Management of Endometriosis: A Call to Multidisciplinary Approach. *Journal of Osteopathic Medicine*, **125**, 305-313. <https://doi.org/10.1515/jom-2024-0105>
- [42] Matasariu, D.R., Bausic, A.I.G., Mandici, C.E., Bujor, I.E., Cristofor, A.E., Bratila, E., *et al.* (2023) Effects of Progestin on Modulation of the Expression of Biomarkers in Endometriosis. *Biomedicines*, **11**, Article 2036. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072036>
- [43] Dmowski, W.P. (1990) Danazol—A Synthetic Steroid with Diverse Biologic Effects. *The Journal of Reproductive Medicine*, **35**, 69-74.
- [44] Wang, W., Sun, Y., Liu, X., Kumar, S.K., Jin, F. and Dai, Y. (2022) Dual-Targeted Therapy Circumvents Non-Genetic Drug Resistance to Targeted Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 859455. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859455>
- [45] Zheng, Q., Wang, H., Hou, W. and Zhang, Y. (2021) Use of Anti-Angiogenic Drugs Potentially Associated with an Increase on Serum AST, LDH, CK, and CK-MB Activities in Patients with Cancer: A Retrospective Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 755191. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.755191>
- [46] Wang, Z., Kang, W., You, Y., Pang, J., Ren, H., Suo, Z., *et al.* (2019) USP7: Novel Drug Target in Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 427. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00427>
- [47] Wang, H., Wang, Y.L., Liu, Z.Y. and Xu, J.G. (2022) Targeted Drug Therapy for Intracranial Tumors. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, **53**, 564-572.
- [48] Nanda, A.K.T., Banerjee, P., Dutta, M., Wangdi, T., Sharma, P., *et al.* (2020) Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation Are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Annals of Laboratory Medicine*, **40**, 390-397. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.390>
- [49] 宋晓婕, 周艳艳, 赵莉娜. 内异方对子宫内膜异位症模型大鼠核因子- κ B 信号通路相关因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1519-1521.
- [50] Koukoura, O., Sifakis, S. and Spandidos, D.A. (2016) DNA Methylation in Endometriosis (Review). *Molecular Medicine Reports*, **13**, 2939-2948. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4925>
- [51] Chistiakov, D.A., Orekhov, A.N. and Bobryshev, Y.V. (2017) Treatment of Cardiovascular Pathology with Epigenetically Active Agents: Focus on Natural and Synthetic Inhibitors of DNA Methylation and Histone Deacetylation. *International Journal of Cardiology*, **227**, 66-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.204>
- [52] Imesch, P., Samartzis, E.P., Schneider, M., Fink, D. and Fedier, A. (2011) Inhibition of Transcription, Expression, and Secretion of the Vascular Epithelial Growth Factor in Human Epithelial Endometriotic Cells by Romidepsin. *Fertility and Sterility*, **95**, 1579-1583. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.058>
- [53] Nayak, R., Chattopadhyay, T. and Mallick, B. (2022) Identification of Potential Repurposed Drugs for Treating Endometriosis-Associated Infertility among Women. *Chemico-Biological Interactions*, **365**, Article 110110. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110110>
- [54] Li, L., Zhang, Y., Zhou, J., Wang, J. and Wang, L. (2024) A Systematic Review of the Mechanistic Actions of MicroRNAs within Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medical Treatment for Endometriosis. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **18**, 1-9. <https://doi.org/10.5582/ddt.2024.01004>
- [55] Li, W., Lin, A., Qi, L., Lv, X., Yan, S., Xue, J., *et al.* (2023) Immunotherapy: A Promising Novel Endometriosis Therapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1128301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128301>
- [56] Sullender, R.T., Agarwal, R.K., Jacobs, M.B., Wessels, J.M., Foster, W.G. and Agarwal, S.K. (2024) Pilot Study of IL-1 Antagonist Anakinra for Treatment of Endometriosis. *International Journal of Women's Health*, **16**, 1583-1593. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s467041>
- [57] Zutautas, K.B., Sisnett, D.J., Miller, J.E., Lingegowda, H., Childs, T., Bougie, O., *et al.* (2023) The Dysregulation of Leukemia Inhibitory Factor and Its Implications for Endometriosis Pathophysiology. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1089098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1089098>
- [58] Li, M., Bi, J., Lv, B., Zheng, W., Wang, Z., Xiao, W., *et al.* (2019) An Experimental Study of the Anti-Dysmenorrhea Effect of Chinese Herbal Medicines Used in Jin Gui Yao Lue. *Journal of Ethnopharmacology*, **245**, Article 112181. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112181>

-
- [59] Li, B.B., Xun, Q.Q., Wei, C., Yu, B., Pan, X. and Shen, Q. (2024) Effects of Shaofu Zhuyu Decoction on Intestinal Flora and Fibrosis in a Mouse Model of Endometriosis. *Heliyon*, **10**, e38701. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38701>
- [60] Wang, Q., Shi, G., Zhang, Y., Lu, F., Xie, D., Wen, C., *et al.* (2019) Deciphering the Potential Pharmaceutical Mechanism of GUI-ZHI-FU-LING-WAN on Systemic Sclerosis Based on Systems Biology Approaches. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 355. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36314-2>
- [61] Liao, Y.H., Lin, J.G., Lin, C.C., Tsai, C.C., Lai, H.L. and Li, T.C. (2020) *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article 3951741. <https://doi.org/10.1155/2020/3951741>
- [62] Ma, J., Liao, Z., Li, J., Li, X., Guo, H., Zhong, Q., *et al.* (2025) A cRGD-Modified Liposome for Targeted Delivery of Artesunate to Inhibit Angiogenesis in Endometriosis. *Biomaterials Science*, **13**, 1045-1058. <https://doi.org/10.1039/d4bm01506a>
- [63] Panvino, F., Paparella, R., Pisani, F., Tarani, F., Ferraguti, G., Fiore, M., *et al.* (2025) Endometriosis in Adolescence: A Narrative Review of the Psychological and Clinical Implications. *Diagnostics*, **15**, Article 548. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15050548>
- [64] 刘文婷, 张莉, 周倩, 等. 多学科慢性病管理模式在子宫内膜异位症患者中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(9): 2174-2179.
- [65] Benagiano, G., Bianchi, P. and Guo, S.W. (2021) Endometriosis in Adolescent and Young Women. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, **73**, 523-535.