

子宫内位症疼痛的机制

徐萍,张信美

(浙江大学医学院附属妇产科医院妇科,浙江 杭州 310006)

摘要:子宫内位症(内异症)是一种常见于生育年龄女性的慢性炎症性疾病,累及多器官系统且为雌激素依赖性疾病。70%~80%的患者以疼痛为主要症状,根据病灶累及部位,疼痛分别表现为痛经、性交痛、排尿排便痛、非经期慢性盆腔疼痛等。内异症疼痛的机制错综复杂且涉及多条交互作用的路径,一直是研究的热点。目前主要认为下丘脑-垂体-性腺轴、自身免疫炎症系统、外周/中枢神经系统这三大系统的交互作用,导致疼痛持续加剧及痛觉过敏。下丘脑-垂体-性腺轴释放雌激素促进内异症病灶生长,刺激外周伤害性感受器激活感觉神经纤维,进而触发自身免疫系统的巨噬细胞及肥大细胞等分泌炎症因子及致痛因子,最终导致周围神经及中枢神经系统敏化,神经系统激活后正反馈释放P物质、降钙素基因相关肽等因子持续激活免疫系统,导致持续敏化及交叉敏化,疼痛加剧。

关键词:子宫内位症;疼痛;雌激素;炎症因子;外周敏化;中枢神经敏化

中图分类号:R711.71

文献标志码:A

Mechanisms of pain in endometriosis

XU Ping, ZHANG Xinmei

(Department of General Gynecology, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

Abstract: Endometriosis is a chronic inflammatory disease commonly found in women of reproductive age, affecting multiple organ systems and being estrogen dependent. About 70%-80% of the patients present with pain as the main symptom. Depending on the location of the lesion, the pain is manifested as dysmenorrhea, dyspareunia, dysphasia, non-menstrual chronic pelvic pain, and so on. The mechanism of pain in endometriosis is complex and involves multiple interactive pathways, which has always been a research hotspot. Currently, the interaction between the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the autoimmune inflammatory system, and the peripheral/central nervous system is mainly considered, leading to sustained exacerbation of pain and hyperalgesia. Firstly, the hypothalamic-pituitary-gonadal axis releases estrogen to promote the growth of endometriosis lesions, which stimulates peripheral nociceptors to activate sensory nerve fibers. Then, the lesion triggers the secretion of inflammatory and pain inducing factors by macrophages and mast cells in the autoimmune system, leading to sensitization of the peripheral and central nervous systems. Finally, after activation of the nervous system, it releases factors such as substance P and calcitonin gene-related peptide to continuously activate the immune system, resulting in sustained sensitization, cross sensitization and increased pain.

Key words: Endometriosis; Pain; Estrogen; Inflammatory factors; Peripheral sensitization; Central nervous system sensitization

子宫内位症(内异症)患者疼痛症状表现多样,其中痛经、排便痛、排尿痛、性交痛的比例分别为78.7%、29%、9.9%、44.9%,还可能合并非周期性

慢性盆腔疼痛。内异症病灶分布广泛、形式多样、累及多个脏器,各病灶均可能导致相关疼痛症状,各种疼痛主诉常常合并出现。最常见和最典型的联合症

状是下腹痛/痛经合并深部性交痛。疼痛的性质取决于病变具体部位,部位不同引起的疼痛类型不同。病灶引起的躯体(腹膜、盆腔壁)或内脏(子宫、膀胱或肠)疼痛的特征也有所不同。一方面,躯体疼痛相对剧烈且定位明确。由于壁腹膜中感觉神经纤维的密度高,患者可以非常具体地定位疼痛位置;另一方面,内脏疼痛是钝性疼痛,像痉挛。内脏器官自主神经交互作用,内脏的自主神经支配通过内脏感觉神经节与其他内脏神经相互影响,故而,膀胱内异病灶引起的疼痛很难与子宫病灶引起的疼痛区分开来^[1]。内脏自主神经受累导致剧烈疼痛,并诱发植物神经反应如恶心、呕吐、虚脱倾向、月经周期相关性腹泻等,都是内异症患者的常见症状^[2-3]。

内异症疼痛的机制纷繁复杂,导致内异症疼痛临床处理困难重重,往往需要联合激素类药物、镇痛药、手术病灶切除等多种方式,进行多学科联合诊治。内异症疼痛的机制主要考虑以下三大系统交互作用:①下丘脑-垂体-性腺轴促进内异症病灶生长导致伤害性疼痛;②自身免疫系统相关炎症性疼痛;③外周/中枢神经系统致敏所致的神经性疼痛。在雌激素刺激下内异症病灶周期性出血压迫,释放的炎性因子触发外周感觉神经伤害感受器,导致伤害性疼痛病灶及周围微环境中产生巨噬细胞、肥大细胞等可释放各种细胞因子、炎性介质以及前列腺素等致痛活性因子,激活前列腺素疼痛信号共同途径,导致炎症性疼痛。病灶新生神经血管共同生长,各类致痛因子等进一步导致外周和中枢神经敏化使得内异症患者痛觉过敏,形成神经性疼痛。上述都可能是内异症疼痛的发生机制,且内异症疼痛的发生涉及多条信号转导通路,其中丝裂原活化蛋白激酶通路、腺上皮间质相互作用通路、Ras同源基因家族蛋白A/Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶通路起了重要作用。内异症目前常用的药物如短效口服避孕药、高效孕激素及促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)或拮抗剂等均能降低痛觉过敏以及减少神经元细胞膜后放电,从而减轻或消除内异症患者的临床疼痛症状^[4-5]。因此,延长药物作用时间同时减少药物的副作用,以及开发新的药物将是今后治疗内异症疼痛的热点。

1 下丘脑-垂体-性腺轴促进内异症病灶生长导致伤害性疼痛

下丘脑-垂体-性腺轴分泌雌激素促进内异症

病灶周期性出血,内异症病灶的周期性出血可直接刺激周围腹膜,出现腹膜刺激症状,引起伤害性疼痛^[6]。尤其是病灶破裂出血,这种伤害性疼痛症状更为明显。伤害性疼痛是指内异症病灶导致细胞的增殖凋亡,亦可引起病灶包块增大及机械性神经压迫/渗透,直接作用于外周感觉神经,从而激活伤害感受器导致疼痛。比如内异症病灶周期性出血导致包块形成,包膜张力过高,出现疼痛症状,进而包块机械性压迫周围神经,内脏伤害性纤维被该强度的有害刺激激活。尤其是深部浸润型内异症,病灶反复出血位于间质深层,包裹于腹膜下,病灶较小即可导致周围组织的压迫,故而疼痛症状最为明显^[7]。内异症病灶直接累及神经虽为罕见情况,但可导致严重疼痛,比如影响骶神经网络时可导致坐骨神经痛、髋关节疼痛、肛门疼痛、阴部疼痛和臀肌萎缩,这是由于臀上神经和臀下神经受累造成的。此外,内异症患者的腹膜液中的特定成分发生了变化,如细胞因子、生长因子和趋化因子等,它们能激活外周感觉神经的伤害感受器,并通过周围神经特定的细胞表面受体使其致敏。经血逆流后异位至盆腹腔的子宫内膜脱落细胞、红细胞碎片等募集巨噬细胞、肥大细胞等^[8-9]。巨噬细胞吞噬这些异物后,微环境中大量的含铁血黄素的巨噬细胞即可形成低级别的无菌性慢性炎症反应,从而触发盆腔疼痛。

2 免疫相关炎症性疼痛-炎症细胞持续募集致疼痛加重

炎症性疼痛是指炎症介质与神经元相互作用,产生痛觉致敏并改变痛觉阈值。研究证明,炎症反应的改变会导致疼痛症状^[6]。细胞因子、血管生成因子和神经生长因子的分泌增加可加重疼痛。参与内异症发生发展的免疫炎症细胞包括巨噬细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、中性粒细胞、树突细胞和T细胞。在经血逆流期间,炎症细胞被募集到新生成的子宫内膜异位病灶^[10],许多炎症因子表达因此增加,包括白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-37和IL-6,肿瘤坏死因子- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α),神经生长因子,疼痛相关物质如前列腺素、P物质和糖蛋白^[11]。这些炎症因子、细胞因子、趋化因子可以再作用于炎性细胞,增加炎性细胞的募集。这种恶性循环可能会进一步加剧内异症病变的生长和浸润,并诱发慢性炎症从而导致慢性盆腔疼痛^[12]。炎症因子招募巨噬细胞清除子宫内膜病变中的细胞碎片,并通过促增殖、促血管生成信号通路

促进内异症中新生血管形成。巨噬细胞分为两类:①M1巨噬细胞被激活并产生促炎细胞因子和趋化因子;②M2巨噬细胞参与抗炎反应以及组织修复。内异症病变中的巨噬细胞以M2为主,参与异位子宫内膜的生长和组织重塑。巨噬细胞可以激活促炎转录因子核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B),增加TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 蛋白水平的表达^[13]。内异症尤其是深部内异症中肥大细胞和活化肥大细胞的数量增加,除了释放过敏反应调节因子外,肥大细胞可以产生生长因子、促炎介质,如IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、干扰素- γ 、TNF- α 和趋化因子(CXCL8、CCL2、CCL5)。肥大细胞参与神经性疼痛,可以通过组胺白三烯、类胰蛋白酶TNF- α 、前列腺素、血清素、IL-1和IL-8等介质直接感知/激活初级伤害性神经元,或通过招募可以释放疼痛介质的白细胞间接介导^[14]。在内异症女性中,中性粒细胞浸润腹膜明显增加。中性粒细胞可以通过产生促血管生成因子和血管内皮生长因子促进内异症病灶生长。

研究表明,IL-1 β 可通过增加在位子宫内膜间质中脑源性神经营养因子mRNA和蛋白质水平的分泌来加重内异症相关的疼痛和炎症^[15]。内异症患者的腹腔液中IL-6和IL-8、TGF- β 1也增加^[16],参与炎性疼痛以及痛觉过敏。临床上,痛经的严重程度与TGF- β 1的增加呈正相关,内异症患者TNF- α 浓度升高与血管生成及炎症有关,TNF- α 和糖蛋白的水平与痛经的严重程度有关^[17]。

前列腺素是慢性炎症的关键介质,直接产生疼痛,通过激活神经末梢来感知疼痛,并从其他细胞或传入神经释放其他痛觉介质,如组胺、血清素、神经生长因子(neural growth factor, NGF)。在内异症患者中,前列腺素E2和前列腺素F2 α 水平升高与严重痛经和性交痛以及非周期性盆腔疼痛有关^[17]。

NGF在内异症病变中的表达上调,增加伤害感受器的发芽及感觉神经元的数量,在持续的炎性疼痛中发挥作用^[18]。NGF还可以增加P物质和降钙素基因相关肽的表达,从而调节疼痛的中枢传递。单核细胞趋化蛋白-1在内异症患者的腹腔液中含量很高,可以促进子宫内膜异位病中活化巨噬细胞的增加,并通过肥大细胞活化参与子宫内膜细胞增殖和其他细胞因子和生长因子的分泌。

氧化应激的副产物-活性氧在内异症中也会增加。氧化应激可以改变伤害性瞬时受体电位阳离子通道,亚家族V,成员1(transient receptor potential

vanilloid 1, TRPV1),这与炎症条件下的疼痛产生有关^[19]。

3 外周/中枢神经系统所致神经性疼痛

子宫内膜异位病变的异常神经支配是慢性盆腔疼痛的关键^[17]。疼痛是一个在周围神经纤维(即伤害感受器)水平上识别有害刺激并将其传递到脊髓和大脑的过程。扩散到腹膜腔的异位子宫内膜病变没有内在的神经供应,必须形成新的神经纤维才能传递子宫内膜异位病灶的疼痛。与健康腹膜相比,腹膜型子宫内膜异位组织中的神经纤维密度更大,包括A γ 感觉、C感觉、胆碱能和肾上腺素能神经纤维^[20]。一项研究发现,内异症患者的腹膜液中背根神经节感觉神经突的发芽增加,腹膜液中的NGF和IL-1 β 可能导致P物质阳性神经纤维失衡,从而形成一种促炎环境,进而影响腹膜液^[21]。

3.1 病灶新生神经纤维形成及神经营养因子改变

深部浸润型内异症通常发生在具有丰富神经支配的解剖部位,如直肠阴道隔、直肠旁间隙、子宫骶骨韧带、直肠和输尿管。与腹膜子宫内膜异位或卵巢子宫内膜异位囊肿相比,它更可能与疼痛有关^[22]。直肠内异症病变的神经纤维密度是正常对照组的6倍,神经突起生长标志物生长相关蛋白-43(growth associated protein-43, GAP-43)的水平也升高^[21]。在肠道内异症中,肠道神经元产生的巨噬细胞集落刺激因子-1可以改变子宫内膜异位病变附近肌层巨噬细胞的炎症反应,随着炎症加剧,肠道微生物群和炎症微环境的变化会进一步增加前列腺素的浓度,从而加剧疼痛症状^[21]。此外,肠内分泌细胞,如神经足细胞可以在毫秒内将信号从肠道发送到脑干。这种快速传播可能是深部内异症患者严重疼痛的根源^[23]。

自主神经系统与内异症相关的疼痛有关。研究推测,交感神经、副交感神经和感觉神经支配之间的不平衡,以及细胞因子的异常分泌,可以介导内异症的神经发生并诱导外周神经炎症^[12]。腹膜内异症患者感觉神经纤维密度增加,而交感神经密度降低。尽管确切的机制尚未确定,但交感神经纤维结构和功能的改变与慢性炎症有关。除了炎症,子宫内膜异位神经支配的改变可能会导致整个盆腔神经支配本身的变化。这些变化以及神经网络的改变,可能会影响周围神经性疼痛的进展。

神经营养因子水平与内异症相关疼痛密切相关

关。NGF是疼痛和炎症的关键介质,其变化与神经纤维密度和神经性疼痛呈正相关。NGF增加神经肽的表达,神经肽可以调节中枢疼痛传递、P物质和降钙素基因相关肽。NGF可以增加与痛觉相关的感觉神经元,并与痛觉过敏或持续的炎性疼痛有关。内异症患者病灶中发现NGF和酪氨酸激酶A(tyrosine kinase A, TrkA)的表达增加^[24],基质中NGF的免疫强度与局部神经纤维密度和深部性交痛的严重程度高度相关。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是另一种在内异症患者中增加的神经营养因子^[25]。BDNF参与神经元细胞的生长、存活和分化。BDNF也与炎症有关,并在炎症模型中起到促伤害性作用,增强痛觉过敏反应^[26]。

3.2 外周神经敏化

由于外周感觉神经的神经可塑性,伤害感受器在局部组织损伤或炎症过程后更容易受到疼痛的影响。疼痛敏化过程包括外周感觉神经元放电阈值降低、对刺激的反应增强和感受野扩大。这种外周敏化可能受到许多因素的影响,包括感觉神经密度的变化、自主神经系统、神经炎症、许多受体和离子通道的变化以及神经周围侵袭。

外周敏化是由神经纤维化学环境中的炎症变化引起的。如上所述,炎症细胞如肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、神经营养因子、细胞因子和趋化因子在内异症病变中都有所增加。伤害感受器有不止一个细胞表面受体,可以识别和响应促炎和致痛因子。这些相互作用可以增加神经纤维的兴奋性和敏感性。NGF不仅促进神经元的存活和发育,而且作用于外周伤害感受器末端,最明显的是TRPV1,通过NGF/TrkA相互作用提高敏感性。NGF可以转运回伤害感受器核,以增加伤害感受蛋白物质P、TRPV1和神经元导航器(neuron navigator 1, Nav1)电压门控钠通道亚基的表达^[27]。与TRPV1与疼痛相关的其他炎性疼痛疾病一样,患有内异症大鼠的背根神经节TRPV1表达增加。内异症患者TRPV1水平升高与疼痛强度呈正相关^[28]。IL-1 β 、IL-6或TNF- α 水平的升高会增加前列腺素、NGF和缓激肽的产生,从而促进超敏反应。内异症患者TNF- α 和糖皮质激素水平的升高与对电刺激的过度兴奋和严重的月经疼痛有关。无论病变大小,TNF- α 水平都与剧烈疼痛有关。

有研究报告了内异症患者的周围神经侵犯^[29-30]。其中,95%的周围神经侵犯患者有疼痛症状,深部内异症患者的神经周围受累与慢性盆腔疼

痛的严重程度呈正相关。神经周围侵袭也与神经发生和血管生成有关,NGF和TGF- α 可以促进病变的神经周围侵袭。

3.3 中枢神经敏化

患有内异症的女性会经历与疾病严重程度无关的剧烈疼痛,并且经常在盆腔外的身体部位出现痛觉敏化。中枢神经敏化似乎在将伤害性感觉转化为慢性疼痛的过程中起着重要作用,其被定义为中枢神经系统中伤害性神经元对其正常或阈值以下传入输入的反应性增加。当暴露于持续的外周刺激时,伤害性通路内的神经回路会发生变化,增加对伤害性刺激的反应,或对无害刺激表现出疼痛反应^[1]。邻近神经突触效能的改变可以促进中枢神经敏化,从而将无害的刺激识别为疼痛。背角神经元水平对其下行疼痛的调节功能失调也可能导致中枢神经敏化。另外,由于盆腔交感神经存在嗜神经现象,内异症病灶与盆腔神经解剖分布相一致,盆腔神经存在节前神经与节后神经短反馈,与中枢神经存在长反馈,盆腔神经形成相互交错的复杂网络。因此,单纯手术不能完全消除疼痛症状。

在内异症的动物模型中,与子宫内膜异位无关的有害刺激,如热刺激或阴道扩张,导致异常性疼痛或痛觉敏化增加^[31]。同样,与健康对照组相比,患有内异症的女性在手部注射生理盐水后,肌肉疼痛更明显,也证实内异症患者对与内异症无关的有害刺激也存在痛觉敏化现象。患有内异症相关慢性疼痛的女性也表现出痛觉敏化和异常性疼痛的增加。

中枢敏化也可能由于大脑活动或结构的变化而发生。As-Sanie等^[32]使用功能性磁共振成像和正电子发射断层扫描成像对慢性疼痛女性的大脑活动变化进行研究,结果表明,痛经女性对有害热刺激的敏感性增加,内异症患者脑区之间的交流发生了改变,内异症疼痛的女性表现出前岛叶(主要的疼痛处理区域)与大脑其他区域之间的静息连接增加,前岛叶中也表现出更高的兴奋性神经递质;神经递质的增加与前岛叶和内侧前额叶皮质之间的连接有关,内侧前额叶皮质是一个疼痛调节区。内源性疼痛抑制的功能障碍受许多脊髓和皮质机制的调节,也可能加剧慢性疼痛的发展。在患有内异症相关慢性盆腔疼痛的女性中,疼痛相关的网络连接发生了改变,其体感皮层连接增加,这表明体感疼痛系统持续激活,且疼痛与静息 δ 波和 β 波振幅增加有关,这可能与胆碱能张力和应激反应有关^[33]。

研究慢性疼痛患者特定脑区结构的变化发现,患有慢性盆腔疼痛的女性在丘脑、扣带回、壳核和岛

叶等与疼痛感知相关的区域显示灰质体积减少^[34]。据推测,反复疼痛的神经毒性作用引起的神经元萎缩、神经递质浓度或神经元代谢活动的改变、与疼痛相关的神经不激活引起的神经降解、心理因素、合并症和药物都会引起这些体积变化^[35]。不仅神经元的变化,胶质细胞的适应也在中枢适应中发挥作用。在内异症小鼠模型中观察到脊髓神经胶质适应以及大脑皮层海马、丘脑和下丘脑中小胶质细胞体大小的增加^[36]。

3.4 交叉敏化

患有内异症的女性与其他与神经系统敏化相关的慢性疼痛综合征常合并存在,如肠易激综合征、膀胱疼痛综合征和外阴前庭痛。患有内异症的女性约有43%~60%合并有膀胱疼痛综合征,这是一种与尿急和尿频等泌尿系统症状相关的膀胱疼痛^[37-38]。肠易激综合征是一种功能性胃肠道疾病,与排便习惯的改变有关,在患有内异症的女性中,其发病率高达60%^[39-40]。11%的女性外阴痛与子宫内膜异位并存^[41-42]。当来自患病组织的伤害性输入影响邻近正常组织的疼痛感知时,则发生交叉敏化。交叉敏化的确切机制尚未确定,但背根神经节和脊髓内的外周传入通路的重叠是该机制的关键部分。不仅来自子宫,而且来自膀胱和结肠的内脏传入信号都会聚在脊髓的相似部位,因此由于传入信号位于相似空间位置而使相邻细胞交叉敏化^[43]。二分传入神经是单个外周神经元细胞体,可以产生多个轴突,同时支配不同的腹部器官,也是交叉敏化的机制^[44-46]。来自多个器官的多个神经纤维聚集在背根神经节内的单个细胞体中相互影响。共同的通路可以协调盆腔器官的功能,如排尿、排便和性功能。然而,在内异症中这些外周传入通路的重叠交叉就为允许发生跨器官疼痛敏化的病理状态提供了生理基础。内脏痛觉敏化是指内异症女性盆腔疼痛加剧,并导致相关疼痛综合征,内脏痛觉敏化与子宫内膜异位疼痛严重程度有关。

4 精神心理因素所致放大性疼痛

疼痛强度可能受到心理状况的影响,如抑郁、焦虑、放大性疼痛、疼痛预期和对疼痛的关注。抑郁症会扰乱正常的情绪调节回路,焦虑似乎通过海马网络放大疼痛,放大性疼痛可能会影响下行抑制通路^[47-48]。近90%的内异症女性会出现抑郁和焦虑等心理问题^[49-50],患有内异症的女性表现出明显更高的放大性疼痛评分^[51]。心理因素与内异症相关

慢性疼痛之间的直接机制尚未确定,需要进一步研究。

5 结论

内异症病灶生长导致的伤害性疼痛启动内异症相关疼痛的初始节点,随后炎症改变,包括炎症微环境、血管和神经元生长因子增加以及活性氧释放,可导致内异症的慢性盆腔疼痛。神经纤维密度增加、自主神经系统改变和神经营养因子水平升高也起着关键作用。除局部因素外,神经系统敏化是内异症慢性盆腔疼痛的关键部分。神经炎症和神经侵犯增强的外周敏化、脑活动和下丘脑-垂体-性腺轴改变引起的中枢敏化以及交叉敏化都会导致内异症的慢性盆腔疼痛。

参考文献:

- [1] McNamara HC, Frawley HC, Donoghue JF, et al. Peripheral, central, and cross sensitization in endometriosis-associated pain and comorbid pain syndromes [J]. *Front Reprod Health*, 2021, 3: 729642. doi: 10.3389/frph.2021.729642
- [2] Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1381. doi: 10.3390/cells10061381
- [3] Mechsner S. Endometriosis: an often unrecognized pain disorder [J]. *Schmerz*, 2016, 30(5): 477-490.
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(4): 927-935.
- [5] Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 28-40.
- [6] Chen YX, Li T. Unveiling the mechanisms of pain in endometriosis: comprehensive analysis of inflammatory sensitization and therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1770.
- [7] Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(6): 595-606.
- [8] Zigmund RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173: 102-121. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.001
- [9] Gheorghie RO, Grosu AV, Bica-Popi M, et al. The Yin/Yang balance of communication between sensory neurons and macrophages in traumatic peripheral neuropathic pain

- [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12389. doi: 10.3390/ijms232012389
- [10] Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4254.
- [11] Yao CC, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(3): 337-354.
- [12] Wei YJ, Liang YC, Lin HS, et al. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1
- [13] Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory mediators and pain in endometriosis: a systematic review [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(1): 54. doi: 10.3390/biomedicines9010054
- [14] Binda MM, Donnez J, Dolmans MM. Targeting mast cells: a new way to treat endometriosis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(1): 67-75.
- [15] Yu J, Francisco AMC, Patel BG, et al. IL-1 β stimulates brain-derived neurotrophic factor production in eutopic endometriosis stromal cell cultures: a model for cytokine regulation of neuroangiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(10): 2281-2292.
- [16] Volpato LK, Horewicz VV, Bobinski F, et al. Annexin A1, FPR2/ALX, and inflammatory cytokine expression in peritoneal endometriosis [J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 129: 30-35. doi: 10.1016/j.jri.2018.08.002
- [17] Song SY, Jung YW, Shin W, et al. Endometriosis-related chronic pelvic pain[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2868.
- [18] Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29: 507-538. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929
- [19] Clower L, Fleshman T, Geldenhuys WJ, et al. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1055. doi: 10.3390/biom12081055
- [20] Zubrzycka A, Migdalska-Sełk M, Jeźdrzejczyk S, et al. The expression of TGF- β 1, SMAD3, ILK and miRNA-21 in the ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2453.
- [21] Arnold J, Barcena de Arellano ML, Ruster C, et al. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(1): 132-141.
- [22] Liang YC, Liu D, Yang F, et al. Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1999-2009.
- [23] Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction[J]. *Science*, 2018, 361(6408): eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236
- [24] Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(7): 1895-1900.
- [25] Yu J, Berga SL, Zou E, et al. Neurotrophins and their receptors, novel therapeutic targets for pelvic pain in endometriosis, are coordinately regulated by IL-1 β via the JNK signaling pathway[J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(8): 1046-1058.
- [26] Rocha AL, Vieira EL, Ferreira MC, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women with pelvic pain: a potential biomarker for endometriosis? [J]. *Biomark Med*, 2017, 11(4): 313-317.
- [27] Godin SK, Wagner J, Huang P, et al. The role of peripheral nerve signaling in endometriosis [J]. *FASEB Bioadv*, 2021, 3(10): 802-813.
- [28] Bohonyi N, Pohóczyk K, Szalontai B, et al. Local upregulation of transient receptor potential ankyrin 1 and transient receptor potential vanilloid 1 ion channels in rectosigmoid deep infiltrating endometriosis [J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917705564. doi: 10.1177/1744806917705564
- [29] Kale A, Baydili KNS, Keles E, et al. Comparison of isolated sciatic nerve and sacral nerve root endometriosis: a review of the literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2022, 29(8): 943-951.
- [30] Di Donna MC, Cucinella G, Sozzi G, et al. Surgical neuropelvicology: lateral femoral cutaneous nerve endometriosis. laparoscopic resection and nerve transplantation [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(12): 1978-1979.
- [31] Li T, Mamillapalli R, Ding S, et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice[J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(2): 349-359.
- [32] As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain [J]. *J Pain*, 2016, 17(1): 1-13.
- [33] De Blasio FM, Love S, Barry RJ, et al. Frontocentral delta-beta amplitude coupling in endometriosis-related chronic pelvic pain[J]. *Clin Neurophysiol*, 2023, 149: 146-156. doi: 10.1016/j.clinph.2023.02.173
- [34] As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study[J]. *Pain*, 2012, 153(6): 1006-1014.
- [35] Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: a review of pelvic and

- central nervous system mechanisms[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 51, 53-67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014
- [36] Bashir ST, Redden CR, Raj K, et al. Endometriosis leads to central nervous system-wide glial activation in a mouse model of endometriosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 59. doi: 10.1186/s12974-023-02713-0
- [37] Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, et al. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis[J]. *Int J Surg*, 2013, 11(3): 233-237.
- [38] Cheng C, Rosamilia A, Healey M. Diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women with chronic pelvic pain: a prospective observational study [J]. *Int Urogynecol J*, 2012, 23(10): 1361-1366.
- [39] Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, et al. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 231: 65-69. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.023
- [40] DiVasta AD, Zimmerman LA, Vitonis AF, et al. Overlap between irritable bowel syndrome diagnosis and endometriosis in adolescents [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(3): 528-537.
- [41] Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26(3): 171-175.
- [42] Graziottin A, Murina F, Gambini D, et al. Vulvar pain: the revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 252: 50-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.052
- [43] Ge P, Ren JM, Harrington AM, et al. Linaclotide treatment reduces endometriosis-associated vaginal hyperalgesia and mechanical allodynia through viscerovisceral cross-talk[J]. *Pain*, 2019, 160(11): 2566-2579.
- [44] Jobling P, Graham BA, Brichta AM, et al. Cervix stimulation evokes predominantly subthreshold synaptic responses in mouse thoracolumbar and lumbosacral superficial dorsal horn neurons[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(6): 2068-2076.
- [45] Chaban VV. Visceral sensory neurons that innervate both uterus and colon express nociceptive TRPV1 and P2X3 receptors in rats[J]. *Ethn Dis*, 2008, 18(Suppl 2): S2-20-S224.
- [46] Christianson JA, Liang RM, Ustinova EE, et al. Convergence of bladder and colon sensory innervation occurs at the primary afferent level[J]. *Pain*, 2007, 128(3): 235-243.
- [47] Berna C, Leknes S, Holmes EA, et al. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(11): 1083-1090.
- [48] Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(24): 9896-9903.
- [49] Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85(1): 88-92.
- [50] Sepulcri RD, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 142(1): 53-56.
- [51] van Aken MAW, Oosterman JM, van Rijn CM, et al. Pain cognition versus pain intensity in patients with endometriosis: toward personalized treatment [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(4): 679-686.

(编辑:房红娟)