

综述

原发性痛经的脑神经机制：来自神经影像与动物模型研究的证据

于文军^{1,*}, 袁金华², 刘培文²

井冈山大学¹教育学院; ²附属医院, 吉安 343009

摘要: 原发性痛经(primary dysmenorrhea, PDM)是指育龄女性在无明确器质性病变的情况下出现的痉挛性月经期疼痛, 具有急性、慢性疼痛双重特点。PDM严重影响患者的生活质量并导致社会经济的损失, PDM普遍没有得到根治, 患者日后常罹患其它慢性疼痛。PDM的临床治疗现状、流行病学上PDM与慢性疼痛的共病, 以及PDM患者表现出的异常生理和心理特征都表明PDM不仅与子宫周围的炎症有关, 也可能与患者中枢系统疼痛加工调节功能异常相关。因此, 探究PDM的脑神经机制是理解疾病病理学过程不可或缺的重要内容, 也是近年来脑科学研究的热点。相关研究为探寻干预PDM的靶点带来新的启发。本文立足于PDM脑神经机制研究进展, 系统归纳了来自神经影像与动物模型研究的证据。

关键词: 原发性痛经; 神经机制; 神经影像学; 动物模型

The neural basis underlying primary dysmenorrhea: evidence from neuroimaging and animal model studies

YU Wen-Jun^{1,*}, YUAN Jin-Hua², LIU Pei-Wen²

¹College of Education; ²Affiliated Hospital, Jinggangshan University, Ji'an 343009, China

Abstract: Primary dysmenorrhea (PDM), cyclic menstrual pain in the absence of pelvic anomalies, is characterized by acute and chronic gynecological pain disorders in childbearing age women. PDM strongly affects the quality of life of patients and leads to economic losses. PDM generally do not receive radical treatment and often develop into other chronic pain disorders later in life. The clinical treatment status of PDM, the epidemiology of PDM and chronic pain comorbidities, and the abnormal physiological and psychological characteristics of patients with PDM suggest that PDM not only is related to the inflammation around the uterus, but also may be related to the abnormal pain processing and regulation function of patients' central system. Therefore, exploring the brain neural mechanism of PDM is indispensable and important to understand the pathological mechanism of PDM, and is also a hotspot of brain science research in recent years, which will bring new inspiration to explore the target of PDM intervention. Based on the progress of the neural mechanism of PDM, this paper systematically summarizes the evidence from neuroimaging and animal model studies.

Key words: primary dysmenorrhea; neural basis; neuroimaging; animal model

1 引言

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PDM), 也称功能性痛经, 是指育龄女性在无明确器质性病变的情况下出现的痉挛性月经期疼痛, 具有急性、慢

性疼痛双重特点^[1]。全球有近 50% 的育龄女性受到 PDM 的困扰, 其中 10%~20% 的女性经期疼痛非常严重以至于不能坚持正常学习和工作, PDM 严重影响患者的生活质量并导致社会经济的极大损失^[2]。

This work was supported by the Jiangxi Province Universities and Colleges Humanities and Social Science Research Project (No. XL20201).

*Corresponding author. Tel: +86-796-8124555; E-mail: yupsy-phd@163.com

然而现行保守治疗方法对近 20% 的 PDM 患者无效, PDM 普遍没有得到有效根治^[3], 进而 PDM 患者通常视经期疼痛为月经周期的正常组成部分而不再寻求医治, 带着症状长期生活^[4]。更有甚者, PDM 患者日后常罹患其它慢性疼痛性疾病, 如肠易激综合征、膀胱疼痛综合征、颞下颌关节病以及纤维肌痛等^[5]。大量证据显示 PDM 患者和无痛经女性在生理和心理特征方面也有显著差异^[3]。研究显示 PDM 患者表现出促炎细胞因子和抗炎反应相关的转化生长因子 β 基因表达模式之间的平衡变化, 伴随着促炎反应相关的基因编码上调及与抗炎反应相关的基因编码下调^[6]。即使在非疼痛状态下, PDM 患者潜在的炎症反应也不同, PDM 患者在黄体期催乳素水平显著升高, 其夜间体温也更高, 早晨雌激素浓度也更高^[7]。PDM 患者对疼痛的处理和感知也发生了改变^[3, 6]。研究发现 PDM 患者对激光电位诱发疼痛、热痛、压痛、缺血性疼痛和电刺激疼痛的感知显著增强^[8, 9]。与健康女性相比, PDM 患者对实验性疼痛高度敏感, 在经期疼痛部位内外的肌肉出现了痛觉过敏, PDM 患者对疼痛的敏感性是广泛且持久的, 尤其是深层肌肉疼痛^[3]。PDM 患者的躯体和内脏痛敏感性也普遍增强^[10], 有研究显示 PDM 患者在接受社会排斥任务后其疼痛调节功能较健康女性也出现了紊乱^[11]。这可能是 PDM 日后发展为慢性疼痛的一个风险因素^[12]。

PDM 的临床治疗现状、在流行病学上 PDM 与慢性疼痛障碍的共病以及 PDM 患者表现出的异常生理和心理特征都表明 PDM 不仅与子宫周围的炎症有关, 也可能与患者中枢系统疼痛加工调节功能异常相关^[13]。探究 PDM 的脑神经机制一直以来是一个倍受关注的课题, 近年来有关 PDM 的研究主要包括人类神经影像学 and 啮齿类动物实验研究两方面。PDM 病理学脑机制的人类实验研究主要是以 PDM 患者为对象开展 PDM 的神经影像学研究。得益于脑科学研究技术 [如: 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术及脑磁图等] 的不断推陈致新, 近年来 PDM 的神经影像学研究成果斐然。具体而言, 主要包含以 PDM 患者为对象开展大脑结构和功能等方面的研究。PDM 的动物模型研究主要采用药物建模方式在啮齿类动物中进行。本文拟从人类神经影像学以及动物模型研究角度出发, 系统地回顾与梳理 PDM 的脑神经机制, 并对其未来研究走向进行展望。

2 方法

利用中国知网、美国医学文摘数据库 (PubMed)、谷歌学术 (Google Scholar)、EBSCO 数据库和 SCIE 数据库 (Science Citation Index-Expanded) 等电子数据库, 对发表在 2000 年以后的 PDM MRI 研究、动物模型研究、流行病学研究以及临床实验研究进行全面的文献检索。结合“痛经”或“dysmenorrhea”一词, 使用如下关键词: 盆腔疼痛 (pelvic pain)、经期疼痛 (menstrual pain)、静息态功能磁共振成像 (resting-state functional MRI, rs-fMRI)、任务态功能磁共振成像 (task-based fMRI)、脑结构 (structural brain)、灰质 (gray matter)、白质 (white matter)、脑功能 (functional brain)、基于体素形态学分析 (voxel-based morphometry, VBM)、功能连接 (functional connectivity)、脑节律 (brain rhythms)、大鼠模型 (rat model)、小鼠模型 (mouse model)、动物模型 (animal model)、局部场电位分析 (local field potential analysis)、免疫印迹分析 (Western blotting analysis)、全细胞膜片钳记录 (whole-cell patch-clamp recording) 中的一个或多个作为搜索词来检索并下载发表在同行评议期刊上的文章。对检索下载到的所有文章的标题和摘要由两名团队成员根据上述标准对相关文章进行全文审阅并进行纳入标准评估。发表在 2000 年以前的 PDM 研究和临床药物试验的研究、病例报告、会议摘要以及临床疗效验证等研究文献排除在参考文献之外。

3 PDM 脑神经机制影像学研究

3.1 脑结构的改变

t1 加权 MRI 提供了软组织的高分辨率对比, 如大脑中的灰质和白质。大脑结构的改变通常是通过测量灰质体积、白质体积、皮层厚度、白质微结构和纤维束组织来研究 (详见表 1)。

3.1.1 灰质

VBM 是一种广泛应用于灰质体积检测的技术。VBM 的研究结果显示即便是短暂的周期性月经疼痛也会导致涉及疼痛调节、情感体验产生及内分泌功能的相关区域如: 左内侧眶额皮质、左前运动皮质、右侧初级躯体感觉皮质 (S1)、右楔前叶和右下丘脑、海马 (hippocampus, HIPPO)、中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 和前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 等脑区的灰质体积显著增加^[14, 15], 而与疼痛传输相关的脑区, 如次级躯体感

表1. 原发性痛经的脑结构变化特点

Table 1. Characteristics of structural brain alterations in primary dysmenorrhea (PDM) studies

Alterations	References	No. of PDM patients	Regions	Results
Gray matter	^[15]	32	Left medial orbitofrontal cortex, left premotor cortex, right primary somatosensory cortex, right precuneus, and right hypothalamus	Greater hypertrophic changes
	^[15]	32	Left secondary somatosensory cortex, left anterior/dorsoposterior cingulate cortex	Atrophic changes
	^[16]	32	Right posterior hippocampus, anterior/dorsal posterior cingulate cortex, midbrain, and hypothalamus, left ventral portion of precuneus, left superior/middle temporal gyrus	Increased volumes
	^[16]	32	Right central portion of precuneus, medial prefrontal cortex, right ventral portion of precuneus, bilateral secondary somatosensory cortex, posterior insula, mid insula	Decreased volumes
	^[14]	46	Hypothalamus, hippocampus, periaqueductal gray, and anterior cingulate cortex	Hypertrophic changes
	^[19]	34	Amygdala	Increased volumes
	^[17]	44	Orbitofrontal cortex, insula, primary/secondary sensory area, superior temporal cortex, precuneus and posterior cingulate cortex, parahippocampus	Increased global mean cortical thickness and regional cortical thickness
	^[17]	44	The caudate, thalamus and amygdala	Significantly decreased subcortical volumes
White matter	^[24]	35	The corpus callosum, superior longitudinal fasciculus, corona radiata, internal capsule and external capsule	Integrity of white matter microstructure, increased fractional anisotropy along with decreased mean diffusivity and radial diffusivity
	^[25]	24	The splenium part of the corpus callosum, the posterior limb of the internal capsule, the anterior, superior and posterior corona radiata, and the posterior thalamic radiation	Lower fractional anisotropy coupled with higher mean diffusivity and radial diffusivity
	^[26]	41	The dorsal-posterior cingulum bundle and parahippocampal section	Altered white matter properties, decreased fractional anisotropy

觉皮层 (S2)^[16] 和左前 / 背侧后扣带皮层 (left anterior/dorsoposterior cingulate cortex, lACC/dPCC) 灰质体积显著减少^[15]。PDM 患者的右侧海马后区、扣带前 / 背后区、中脑、下丘脑、楔前叶左侧腹侧、左侧颞上回 / 颞中回灰质体积显著增加, 而楔前叶右中央部分、内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC)、右侧楔前叶腹侧部分、脑岛后部、脑岛叶中部的灰质体积显著减少^[16], 尾状核和丘脑皮质下灰质体积也明显减少^[17], 左前脑岛灰质密度显著降低^[18]。PDM 患者的脑岛、颞上皮层、楔前叶和后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC) 和海马旁回等脑区

的整体平均皮层厚度和局部皮层厚度增加^[17], 最近研究还发现 PDM 患者的杏仁核灰质体积也显著增加^[19]。这些脑区接收来自内脏器官的感觉信息, 在疼痛感觉信息与疼痛情感的整合中起着关键作用^[20]。HIPP、ACC、mPFC 等脑区都是与疼痛的认知加工及疼痛消极情绪密切相关的脑区, 它们灰质体积和皮层厚度发生显著的异常改变, 可能导致 PDMs 与痛觉相关的负面情绪显著增多^[21]。基于机器学习的研究也表明, 全脑的灰质体积可用于鉴别 PDM 患者和健康对照个体, 鉴别正确率为 83.33%, 这可能为评估 PDM 的干预效果提供潜在的影像学

标记^[22]。

3.1.2 白质

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是一种无创量化人脑白质束组织和微结构特征的技术^[23]。PDM 患者的 DTI 研究显示在无痛阶段患者的胼胝体压部、内囊后侧翼、放射冠前、上、后部、后侧丘脑等脑区的白质完整性发生了改变, 这些区域涉及疼痛传输和调制系统, 脑区白质与感觉、运动、情感、认知和疼痛处理功能有关的脑区相连且与月经期的疼痛程度密切相关^[18, 24, 25]。另一项研究也发现胼胝体, 上纵束、放射冠 (corona radiata)、内囊 (internal capsule)、外囊 (external capsule) 脑区的白质微结构发生改变, 通过纤维示踪成像显示这些白质束与其他涉及感觉运动、情感、认知和疼痛处理功能的脑区域相连^[24]。位于扣带回后部的白质特性也发生改变, 患者无痛期的扣带回白质性质与痛经的严重程度密切相关, 患者在扣带回的白质完整性方面有特征性的改变, 这种改变持续到经期之后, 解剖学连接的改变导致默认网络内部和默认网络与其他疼痛相关的大脑网络之间的沟通不灵活, 这可能是导致 PDM 患者日后中枢易感性发展为慢性疼痛的原因^[26]。采用示踪分析方法对扣带回的白质微结构的变化分析发现扣带回的背侧和后侧以及海马旁回的白质完整性指数 (fractional anisotropy) 显著减少^[26]。

综合上述灰质、白质的研究结果可知, PDM 患者核心疼痛脑区的结构都出现了可塑性改变。PDM 在灰质和白质结构上的异常改变, 尤其是 ACC、HIPP 等脑区结构的改变, 提示 PDM 表现出了慢性疼痛的特征, 上述脑结构的异常改变可能对相应脑区的功能性神经可塑性造成影响。

3.2 脑功能的改变

3.2.1 PDM rs-fMRI 研究

rs-fMRI 被广泛地应用于研究没有明确输入或输出的大脑功能, rs-fMRI 测量静息状态下血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 信号, 非侵入性地揭示自发神经元活动的表现形式, 使我们能够研究大脑内在的功能关联性^[27]。如表 2 所示, 研究显示 PDM 患者的杏仁核与腹外侧前额叶皮质之间的功能连接显著增加^[19], 而左前脑岛与 mPFC 之间的功能连接显著减弱且与经期的疼痛程度呈负相关^[18]。PDM 患者在经期疼痛时其 PAG 与感觉运动皮层适应性连接增强, 而在排卵期 PAG

与背外侧前额叶皮质以及默认网络 (涉及腹内侧前额叶皮质, PCC、后顶叶等) 表现出功能连接异常降低^[1]。PDM 患者月经周期中默认网络与凸显网络特征性的功能连接降低, 默认网络与执行控制网络特征性的高功能连接具有从疼痛凸显的情感处理到认知调节的动态过渡特征^[28]。PDM 的静息态脑磁图研究显示楔前叶和 PCC 的复杂性是预测主观疼痛水平的最主要指标, PDM 患者表现出与疼痛感觉、情感和评估相关的大脑区域的复杂性显著降低^[5]。PDM 患者相比健康对照组其前扣带回尾部 (caudal anterior cingulate cortex, cACC) 与初级运动感觉皮层 (S1)、膝下前扣带回 (perigenual ACC, pACC) 与尾状核 (caudate)、前扣带回膝部 (subgenual ACC, sACC) 与 mPFC 间的功能连接增加而 pACC 与楔前叶间的功能连接减弱, 右侧 pACC 与右侧尾状核间的功能连接与痛经的病程正相关, 左侧 pACC 与左侧尾状核间的功能连接与痛经严重程度呈负相关^[29]。PDM 患者的背侧前扣带回 (dorsal anterior cingulate cortex, dACC) 与腹内侧前额叶皮质 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 功能连接减弱^[28], pACC 与 PAG, vmPFC 与楔前叶间的功能连接也减弱^[29]。最新研究结果显示 PDM 女性小脑后部与 pACC 功能连接异常, ACC-小脑神经环路功能失调^[30]。由上述有关 PDM 的脑功能的研究可知, PDM 患者的 ACC、PAG 以及 mPFC 等与疼痛感觉、情绪情感等信息加工处理密切相关的脑区功能发生了异常改变。尤其是 ACC 各亚区与其密切相关的 mPFC、S1 以及 PAG 等脑区之间的功能连接发生了异常改变。最新研究结果也显示, PDM 女性即便在非痛状态下涉及疼痛相关的神经环路 (主要包括 PFC、海马旁区和脑岛区域) 整体动态脑功能网络的动态拓扑特性 (dynamic topological properties, DTP) 和节点 DTP 也出现了异常改变, DTP 的稳定性显著降低, DTP 变异性显著增加^[31]。最近针对 PDM 患者的研究也强调了动态协同失调在 PDM 病理生理学中的可能作用, 并且发现 PDM 患者疼痛处理的核心脑区 (包括海马旁回和扣带回亚区) 存在异常的 theta 和 gamma 振荡电位^[32]。最新研究也进一步揭示 PDM 女性 ACC-HIPP 之间的功能连接显著增强^[33], 这些结果都揭示了 PDM 女性大脑神经网络呈现出不稳定特征, 疼痛相关的神经环路功能出现了紊乱。

表2. 原发性痛经的脑功能变化特点

Table 2. Characteristics of functional brain alterations in primary dysmenorrhea (PDM) studies

Studies	References	No. of PDM patients	Regions	Results
Resting-state fMRI studies	[19]	34	Amygdala-seeded functional connectivity in ventral lateral prefrontal cortex	Increased connectivity
	[18]	36	Between left anterior insula and medial prefrontal cortex	Hypoconnectivity
	[1]	46	Periaqueductal gray with the dorsolateral prefrontal cortex and default mode network involving the ventromedial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, or posterior parietal cortex	Hypoconnectivity
	[1]	46	Periaqueductal gray with the sensorimotor cortex	Hyperconnectivity
	[28]	46	The ventromedial prefrontal cortex, part of the default mode network	A trait-related regional homogeneity reduction
	[28]	46	Default mode network-executive control network	Hyperconnectivity
	[28]	46	dACC and vmPFC	Hypoconnectivity
	[28]	46	The default mode network-salience network	Trait-related hypoconnectivity
	[29]	48	The pACC and precuneus	Decreased connectivity
	[29]	48	The caudal anterior cingulate cortex and primary somatosensory cortex, between the pACC and caudate, and between the subgenual ACC and medial prefrontal cortex	Increased connectivity
	[30]	35	The left pACC and lobule vermis_VI, between the left pACC and left lobule IX, and between right pACC and right cerebellar lobule VIIb	Higher connectivity
	[31]	35	In the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, parahippocampal regions and insula	Lower stability in global dynamic topological properties, but also lower stability and higher variability in nodal dynamic topological properties (nodal efficiency, E-nod)
	[32]	46	The right parahippocampal gyrus, right posterior insula, and left anterior/middle cingulate gyrus during the menstrual phase; the left anterior insula and the left middle/inferior temporal gyrus during the periovulatory phase	Increased theta activity
	[33]	35	The anterior cingulate cortex and hippocampus	Increase in the functional connectivity
Task-based fMRI studies	[34]	57	The anterior insula	Failed to be activated in PDM women viewing painss pictures
	[33]	35	The anterior cingulate cortex and hippocampus	A smaller reduction in connectivity during social exclusion
	[35]	35	Between dACC and right triangular inferior frontal gyrus, hippocampus. R, thalamus. R, caudate. R, insula. L, right superior frontal gyrus	Increase in the functional connectivity
	[36]	41	The rostral anterior cingulate cortex and right supplemental motor area	Activated during real acupuncture

ACC: anterior cingulate cortex; dACC: dorsal ACC; pACC: perigenual ACC; vmPFC: ventromedial prefrontal cortex; R: right; L: left.

3.2.2 PDM任务态fMRI研究

任务态 fMRI 是一种用于分析和评估大脑的功能区域的磁共振技术, 在研究中被试在指导下执行已设计为针对单一功能的特定的任务。任务态神经影像学作为神经影像学的重要组成部分, 可以为 PDM 的脑神经机制提供更为直观的特定环路和网络异常证据。现有研究显示, 相对于中性图片, PDM 女性在观看疼痛图片时, 其右侧的前脑岛没有被显著激活, PDM 患者对比健康女性有异常高的疼痛共情, 这种异常的疼痛共情与其前脑岛的激活密切相关, 表明反复的经期疼痛影响了中枢神经系统的功能, 中枢神经系统通过改变脑岛的活动间接影响共情, 从而导致其对他人疼痛的感知发生变化^[34]。在社会排斥条件下, 与健康女性相比, PDM 患者的小脑、楔前叶以及角回等脑区显著激活, PDM 患者 dACC 与右侧三角部额下回、右侧 HIPP、右侧丘脑、右侧尾状核、左侧脑岛、右侧额上回间的功能连接显著增强^[33, 35], 在针灸针刺旋转条件下, 患者前喙扣带皮质 (rostral anterior cingulate cortex, rACC)、右侧丘脑和右侧运动辅助区 (supplemental motor area, SMA) 被显著激活, PDM 针灸组与虚假针灸组相比在 ACC、楔前叶、右侧 SMA/额上回、右侧额中回/背外侧前额叶皮层等脑区有显著激活^[36]。

综上所述, PDM 患者的核心疼痛脑区在结构、静息态、任务态等多模态功能连接都出现了异常改变, 现有研究揭示了一些核心疼痛脑区 (如: 前脑岛、PAG) 的功能连接机制, PDM 患者脑区功能的改变可能是由于其疼痛调节系统中核心大脑区域 (如: ACC、mPFC 以及 HIPP 等) 的灰质体积或皮层厚度以及白质结构连接的改变所致。中枢神经系统结构和功能改变的证据表明, PDM 的女性在经期后仍有中枢改变, 可能是由于中枢神经系统的感受器再次输入所致^[37]。深入探究 PDM 的病理学脑机制具有重要的临床实践意义, 但是由于研究伦理等因素的局限, 以人为对象的实验研究已不能满足对 PDM 病理脑神经机制和治疗研究的需要^[35]。为了进一步揭示 PDM 疾病病理学脑特征, 探究参与 PDM 疼痛的神经环路及分子机制, 为探寻干预 PDM 的靶点带来新的启发, PDM 动物模型实验研究历来持续备受国内外学者关注, 目前主要体现在动物模型的构建研究以及运用动物模型开展药理学和神经生物学研究等方面。

4 PDM脑神经机制动物模型研究

4.1 PDM动物模型构建

PDM 的动物模型的构建已经有近 30 年的历史, 豚鼠、兔^[38]、大鼠^[33]及小鼠^[39]等均有报道用于 PDM 模型的制备, 豚鼠 (使用率最低) 可用于观测离体子宫收缩, 兔 (使用率较低) 主要用于观测在体或离体子宫收缩和血液流变学的变化, 大鼠 (使用率高) 主要用于观测扭体反应、在体或离体子宫收缩、子宫微循环及血液流变学、啡肽类物质和血管活性物质, 小鼠主要用于扭体反应、在体和离体子宫收缩的观测^[38]。PDM 模型有整体动物模型、在体子宫模型、离体子宫模型等类别, 其中整体动物模型又分为急性痛经模型和慢性痛经模型。各种 PDM 动物模型制备都是采用药物建模方式, 建模过程均分为两步, 首先是致敏, 腹腔注射乙烯雌酚或苯甲酸雌二醇, 增强子宫收缩, 提高子宫对催产素的敏感性; 接着是致痛, 腹腔注射缩宫素 (亦称合成催产素) 或前列腺素等, 缩宫素可以直接作用于子宫肌细胞引起子宫收缩, 还可以同时刺激子宫内膜细胞释放前列腺素_{2α} (prostaglandin F_{2α}, PGF_{2α}) 引起痛经^[40, 41]。整体痛经模型评价指标多采用扭体反应 (动物腹部收缩内凹, 躯干与后肢伸展, 臀部与一侧肢体内旋) 次数和扭体出现率等来衡量^[33, 38, 41]。PDM 整体动物模型构建以急性模型为主, 制备周期通常为 4 天, 大鼠和小鼠是研究中使用最多的建模动物^[39]。相比而言, 慢性 PDM 啮齿类动物模型的构建却鲜有报道。我们采用大鼠为动物模型, 连续 8 周, 2 次/周, 每次 2 mL/kg 腹腔注射苯甲酸雌二醇, 从第 4 周开始连续 5 周, 1 次/周, 每次 20 IU/kg 腹腔内注射缩宫素, 同一周内苯甲酸雌二醇注射完 24 h 后再注射缩宫素, 建立了慢性 PDM 动物模型^[33], 该动物模型为系统研究慢性 PDM 的病理学机制和相关药物的研发提供了重要基础。

4.2 PDM动物模型神经生物学研究

当前 PDM 的动物模型主要应用于 PDM 的药理学和防治研究, 如中药、针灸等治疗方案的疗效研究, 且大都采用急性 PDM 啮齿类动物模型, 借助 PDM 病理模型在 PDM 发病机制和防治研究方面取得了丰硕的成果^[40, 42, 43]。但是相比之下运用 PDM 动物模型开展 PDM 的脑神经机制的研究却鲜有报告。如前所述, 我们利用建立的慢性 PDM 大鼠模型进行了神经生物学研究, 结果显示 PDM 大鼠 gamma 波段 ACC-HIPP 同步化显著增加, 与 ACC

脑区 theta 波对 HIPP gamma 波的调节降低及 ACC-HIP 受体蛋白和兴奋水平升高有关, ACC 与 HIPP 的微小兴奋性突触后电流 (miniature excitatory post-synaptic current, mEPSC) 的振幅显著增加, ACC 与 HIPP 两个脑区中兴奋相关受体蛋白 (AMPA 亚基、GluR1、NMDAR 亚基和 NR1) 水平显著增加, 结果表明兴奋性受体蛋白表达水平的提升可能是慢性 PDM 女性 ACC 和 HIPP 过度活跃的基础^[33]。在灵长类动物^[44]以及啮齿类动物的其它疼痛模型^[45, 46]研究中也表明慢性疼痛导致前 ACC 神经元的激活增加, HIPP 参与了对疼痛的整合加工^[47, 48]。

综上所述, PDM 的动物模型建构研究历史悠久, 模型的制备方式多样, 但当前依然缺乏能够完全涵盖 PDM 临床特征且被普遍认可的动物研究模型, 这可能是制约 PDM 脑神经机制神经生物学研究的重要因素之一。当前 PDM 的动物模型研究主要聚焦于药理学及防治相关研究, 对 PDM 的脑神经环路及其分子机制研究依然匮乏。

5 未来研究方向

5.1 PDM 神经环路功能连接机制研究

疼痛是伴随真实或潜在组织损伤产生的一种集感觉、情感、认知和社会成分于一体的痛苦体验^[49], PDM 涉及认知和情感过程异常^[28, 50, 51]。慢性疼痛的一个关键特征是对伤害性输入的情感反应放大^[52], ACC 是处理和调节疼痛情感成分的重要脑区^[53]。消极的情绪刺激, 如社会排斥, 会激活大脑不同区域的广泛网络, 包括 mPFC 和 ACC 等^[54, 55], 提示 ACC 在处理消极情绪和身体疼痛中可能具有整合作用。PDM 患者表现出 ACC 及其亚区与大脑皮层之间的连通性增强, 如 pACC 与 mPFC 连接增强等^[29], 提示 PDM 患者的 ACC 神经元活性可能发生改变。大脑功能不仅仅由单个脑区独立完成, 而可能是由不同脑区构成的神经回路加工实现, 然而对 PDM 患者的 ACC 与其它脑区的作用机制依然需深入研究。已经有一些证据表明, HIPP 参与了对疼痛的整合处理加工^[47, 56]。研究显示 HIPP 只在疼痛从急性向慢性发展转变过程才参与其中, 这表明大脑对疼痛信息的表征可能是从疼痛感知环路到疼痛情感环路的传递^[57]。同时, 最新针对 PDM 患者的研究也强调了动态协同失调在 PDM 病理生理学中的可能作用, 并且发现患者疼痛处理的核心脑区 (包括岛叶、海马旁回和扣带回亚区) 存在异常的 theta

和 gamma 振荡电位^[32]。虽然 ACC 和 HIPP 在不同研究中都各自被证实参与了急性、慢性疼痛过程^[48, 56, 58], 但这两个脑区之间的 BOLD 信号的同步性, 尤其是在 PDM 条件下 ACC 与 HIPP 之间的功能连接机制尚未被阐明, PDM 是否以及如何改变神经环路的活动和功能连接依然不得而知。探究 PDM 影响下神经回路功能连接机制研究可以从基础理论角度扩充对急性、慢性疼痛脑神经机制的认识, 可以丰富 PDM 病理学脑功能连接机制, 也可发展 PDM 病理学脑神经特征的研究, 从而为探寻基因多态性与 PDM 疼痛之间关系提供脑神经影像学基础。

5.2 PDM 神经环路及其分子机制研究

由于研究伦理等因素的局限, 以人为对象的实验研究已不能满足对 PDM 病理脑神经机制研究需要。利用动物模型开展神经环路及其分子机制研究为深入了解慢性疼痛的脑神经系统微观机制提供了契机^[45]。尽管有大量的动物模型已经用于 PDM 临床治疗研究, 但目前尚缺乏能够完全涵盖 PDM 多方面临床特征的动物模型^[41], 一些模型可能提供了丰富的疾病特征信息, 而另一些模型的涵盖范围却非常有限, 另外慢性 PDM 模型制备周期较长^[59]。因而 PDM 脑神经机制的动物实验研究相对匮乏, 其脑神经环路及分子机制尚未得到直接验证。PDM 患者脑神经机制的 fMRI 研究与 PDM 动物模型电生理、分子机制研究之间长期存在着鸿沟。未来应聚焦 PDM 中枢神经系统神经环路功能连接异常的影像学、分子学标记开展跨学科交叉性研究, 进一步丰富 PDM 潜在的脑神经环路及其分子机制的研究内容, 为探寻基因多态性与 PDM 疼痛之间关系提供 PDM 的脑神经生物学基础, 拉近人类 fMRI 和非人类动物电生理记录之间长期存在的鸿沟, 促进临床治疗从当前控制疼痛向预防 PDM 疼痛慢性化演变的转变, 为探寻干预 PDM 的靶点带来新的启发和契机。

参考文献

- 1 Wei SY, Chao HT, Tu CH, Li WC, Low I, Chuang CY, Chen LF, Hsieh JC. Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea. *Pain* 2016; 157(1): 92-102.
- 2 Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(2): 213-217.

- 3 Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update* 2015; 21(6): 762–778.
- 4 Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooei M, Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2019; 40(3): 185–194.
- 5 Kuo PC, Chen YT, Chen YS, Chen LF. Decoding the perception of endogenous pain from resting-state MEG. *Neuroimage* 2017; 144(Pt A): 1–11.
- 6 Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, Fan X, Shang E, Su S, Guo J, Qian D, Tang Y. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8(2): e55200.
- 7 Baker FC, Driver HS, Rogers GG, Paiker J, Mitchell D. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *Am J Physiol* 1999; 277(6): E1013–E1021.
- 8 Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Women with dysmenorrhoea are hypersensitive to experimentally induced forearm ischaemia during painful menstruation and during the pain-free follicular phase. *Eur J Pain* 2015; 19(6): 797–804.
- 9 Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain* 2011; 152(9): 1966–1975.
- 10 Tu, Epstein AE, Pozolo KE, Sexton DL, Melnyk AI, Hellman KM. A noninvasive bladder sensory test supports a role for dysmenorrhea increasing bladder noxious mechanosensitivity. *Clin J Pain* 2013; 29(10): 883–890.
- 11 Yu W, Guan F, Fu L, Long C, Yang L. Disrupted physical pain sensation by social exclusion in women with dysmenorrhea. *J Pain Res* 2018; 11: 1469–1477.
- 12 Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003; 105(1–2): 215–222.
- 13 Kutch JJ, Tu FF. Altered brain connectivity in dysmenorrhea: pain modulation and the motor cortex. *Pain* 2016; 157(1): 5–6.
- 14 Low I, Wei SY, Lee PS, Li WC, Lee LC, Hsieh JC, Chen LF. Neuroimaging studies of primary dysmenorrhea. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1099: 179–199.
- 15 Tu, Niddam DM. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. *Pain* 2013; 154(9): 1718–1724.
- 16 Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Chen LF, Chen YS, Wu YT, Yeh TC, Lirng JF, Hsieh JC. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain* 2010; 150(3): 462–468.
- 17 Liu P, Yang J, Wang G, Liu Y, Liu X, Jin L, Liang F, Qin W, Calhoun VD. Altered regional cortical thickness and subcortical volume in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Pain* 2016; 20(4): 512–520.
- 18 Dun WH, Yang J, Yang L, Ding D, Ma XY, Liang FL, von Deneen KM, Ma SH, Xu XL, Liu J, Zhang M. Abnormal structure and functional connectivity of the anterior insula at pain-free periovulation is associated with perceived pain during menstruation. *Brain Imaging Behav* 2017; 11(6): 1787–1795.
- 19 Yang L, Dun W, Li K, Yang J, Wang K, Liu H, Liu J, Zhang M. Altered amygdalar volume and functional connectivity in primary dysmenorrhoea during the menstrual cycle. *Eur J Pain* 2019; 23(5): 994–1005.
- 20 Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci* 2009; 29(44): 13746–13750.
- 21 Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(12): 613–617.
- 22 Chen T, Mu J, Xue Q, Yang L, Dun W, Zhang M, Liu J. Whole-brain structural magnetic resonance imaging-based classification of primary dysmenorrhea in pain-free phase: a machine learning study. *Pain* 2019; 160(3): 734–741.
- 23 Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15(7–8): 435–455.
- 24 Liu P, Wang G, Liu Y, Yu Q, Yang F, Jin L, Sun J, Yang X, Qin W, Calhoun VD. White matter microstructure alterations in primary dysmenorrhea assessed by diffusion tensor imaging. *Sci Rep* 2016; 6: 25836.
- 25 Dun W, Yang J, Yang L, Ma S, Guo C, Zhang X, Zhang H, Liu H, Zhang M. Abnormal white matter integrity during pain-free periovulation is associated with pain intensity in primary dysmenorrhea. *Brain Imaging Behav* 2017; 11(4): 1061–1070.
- 26 Liu J, Liu H, Mu J, Xu Q, Chen T, Dun W, Yang J, Tian J, Hu L, Zhang M. Altered white matter microarchitecture in the cingulum bundle in women with primary dysmenorrhea: A tract-based analysis study. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(9): 4430–4443.
- 27 Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(9): 700–711.
- 28 Wu TH, Tu CH, Chao HT, Li WC, Low I, Chuang CY, Yeh TC, Cheng CM, Chou CC, Chen LF, Hsieh JC. Dynamic changes of functional pain connectome in women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep* 2016; 6: 24543.

- 29 Liu P, Liu Y, Wang G, Li R, Wei Y, Fan Y, Yu Y, Deng D, Qin W. Changes of functional connectivity of the anterior cingulate cortex in women with primary dysmenorrhea. *Brain Imaging Behav* 2018; 12(3): 710–717.
- 30 Wu XY, Yu WJ, Tian XW, Liang ZY, Su Y, Wang ZH, Li XM, Yang L, Shen J. Altered posterior cerebellar lobules connectivity with perigenual anterior cingulate cortex in women with the primary dysmenorrhea. *Front Neurol* 2021; 12: 1–8.
- 31 Wu XY, Yu WJ, Hu HJ, Su Y, Liang ZY, Bai ZQ, Tian XW, Yang L, Shen J. Dynamic network topological properties for classifying primary dysmenorrhoea in the pain-free phase. *Eur J Pain* 2021; 25(9): 1912–1924.
- 32 Lee PS, Low I, Chen YS, Tu CH, Chao HT, Hsieh JC, Chen LF. Encoding of menstrual pain experience with theta oscillations in women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep* 2017; 7(1): 15977.
- 33 Yu WJ, Wu XY, Chen YN, Liang ZY, Jiang JX, Misrani A, Su Y, Peng YG, Chen J, Tang BL, Sun MY, Long C, Shen J, Yang L. Pelvic pain alters functional connectivity between anterior cingulate cortex and hippocampus in both humans and a rat model. *Front Syst Neurosci* 2021; 15: 642349.
- 34 Wang C, Liu Y, Dun W, Zhang T, Yang J, Wang K, Mu J, Zhang M, Liu J. Effects of repeated menstrual pain on empathic neural responses in women with primary dysmenorrhea across the menstrual cycle. *Hum Brain Mapp* 2021; 42(2): 345–356.
- 35 Yu WJ (于文军). The behavioral and neural correlates of primary dysmenorrhea [D]. Guangzhou: South China Normal University (华南师范大学), 2019 (in Chinese).
- 36 Wang Y, Xu J, Zhang Q, Zhang Q, Yang Y, Wei W, Guo X, Liang F, Yu S, Yang J. Immediate analgesic effect of acupuncture in patients with primary dysmenorrhea: A fMRI study. *Front Neurosci* 2021; 15: 647667.
- 37 Hermann C, Zohsel K, Hohmeister J, Flor H. Cortical correlates of an attentional bias to painful and innocuous somatic stimuli in children with recurrent abdominal pain. *Pain* 2008; 136(3): 397–406.
- 38 Ji B (嵇波), Zhang LF, Zhu J, Ren XX, Guo MW, Zhao YF, Xu LL, Song XL. On building the dysmenorrhea model and assessment methods. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)* 2008; 24(6): 711–714 (in Chinese).
- 39 Hong F, He G, Zhang M, Yu B, Chai C. The establishment of a mouse model of recurrent primary dysmenorrhea. *Int J Mol Sci* 2022; 23(11): 6128.
- 40 Huang X, Su S, Duan JA, Sha X, Zhu KY, Guo J, Yu L, Liu P, Shang E, Qian D. Effects and mechanisms of Shaofu-Zhuyu decoction and its major bioactive component for Cold - Stagnation and Blood - Stasis primary dysmenorrhea rats. *J Ethnopharmacol* 2016; 186: 234–243.
- 41 Yang L, Cao Z, Yu B, Chai C. An *in vivo* mouse model of primary dysmenorrhea. *Exp Anim* 2015; 64(3): 295–303.
- 42 Liu P, Duan JA, Guo JM, Qian DW, Shang EX, Tang YP, Su SL. Plasma metabolic profiling of normal and dysmenorrhea syndrome rats and the effects of Xiang-Fu-Si-Wu Decoction intervention. *Pharm Biol* 2014; 52(5): 603–613.
- 43 Jesuino F, Reis JP, Whitaker JCP, Campos A, Pastor MVD, Cechinel Filho V, Quintao NLM. Effect of Synadenium grantii and its isolated compound on dysmenorrhea behavior model in mice. *Inflammopharmacology* 2019; 27(3): 613–620.
- 44 Iwata K, Kamo H, Ogawa A, Tsuboi Y, Noma N, Mitsuhashi Y, Taira M, Koshikawa N, Kitagawa J. Anterior cingulate cortical neuronal activity during perception of noxious thermal stimuli in monkeys. *J Neurophysiol* 2005; 94(3): 1980–1991.
- 45 Zhuo M. Long-term potentiation in the anterior cingulate cortex and chronic pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369(1633): 20130146.
- 46 Zhang Q, Manders T, Tong AP, Yang R, Garg A, Martinez E, Zhou H, Dale J, Goyal A, Urien L, Yang G, Chen Z, Wang J. Chronic pain induces generalized enhancement of aversion. *Elife* 2017; 6: e25302.
- 47 Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(7): 502–511.
- 48 Fasick V, Spengler RN, Samankan S, Nader ND, Ignatowski TA. The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 139–159.
- 49 Zhuo M. Neural mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions. *Trends Neurosci* 2016; 39(3): 136–145.
- 50 Rhudy JL, Bartley EJ. The effect of the menstrual cycle on affective modulation of pain and nociception in healthy women. *Pain* 2010; 149(2): 365–372.
- 51 Farage MA, Osborn TW, MacLean AB. Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(4): 299–307.
- 52 Zhou H, Zhang Q, Martinez E, Dale J, Hu S, Zhang E, Liu K, Huang D, Yang G, Chen Z, Wang J. Ketamine reduces aversion in rodent pain models by suppressing hyperactivity of the anterior cingulate cortex. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3751.
- 53 Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277(5328): 968–971.
- 54 He Z, Lin Y, Xia L, Liu Z, Zhang D, Elliott R. Critical role of the right VLPFC in emotional regulation of social exclusion: A tDCS study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018; 13(4): 1–10.

- 357–366.
- 55 Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2011; 15(2): 85–93.
- 56 Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, Radulovic J, Martina M, Miller RJ, Apkarian AV. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci* 2012; 32(17): 5747–5756.
- 57 Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013; 136(Pt 9): 2751–2768.
- 58 Bliss TV, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M. Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(8): 485–496.
- 59 Liu T, Shi F, Ying Y, Chen Q, Tang Z, Lin H. Mouse model of menstruation: An indispensable tool to investigate the mechanisms of menstruation and gynaecological diseases (Review). *Mol Med Rep* 2020; 22(6): 4463–4474.