

综 述

DOI:10.11724/jdmu.2021.02.11

原发性痛经的神经影像学研究现状

吴星蓉¹, 金灵敏², 崔 瑾²

(1. 贵阳市乌当区人民医院 中医科, 贵州 贵阳 550018; 2. 贵州中医药大学 针灸推拿学院, 贵州 贵阳 550025)

[摘要] 随着神经影像技术的发展, 近年来原发性痛经(primary drsmenorrhea, PDM)的中枢发病机制越来越受到关注。原发性痛经患者大脑的结构与功能均存在可塑性、特异性异常改变, 这些异常改变与痛经的发病密切相关, 可能是导致原发性痛经发病和症状持续的关键因素。本文围绕 PDM 的中枢发病机制, 对大脑白质和灰质两方面的研究现状进行综述。

[关键词] 原发性痛经; 中枢机制; 神经影像学

[中图分类号] R711.51 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2021)02-0155-05

Research status of imaging studies on the neural mechanism of primary dysmenorrhea

WU Xingrong¹, JIN Lingmin², CUI Jin²

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Wudang District People's Hospital, Guiyang 550018, China; 2. Academy of Acupuncture and Tuina, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

[Abstract] With the development of neuroimaging technologies, the central mechanism of primary dysmenorrhea has received more and more attention in recent years. The structure and function of the brain in patients with primary dysmenorrhea have plasticity and specific abnormal changes, which are closely related to the occurrence of dysmenorrhea and may be the key factor that leads to the occurrence and persistence of primary dysmenorrhea. Therefore, we have reviewed the literature on neuroimaging studies of primary dysmenorrhea to summarize the central mechanism of primary dysmenorrhea.

[Keywords] primary dysmenorrhea; central mechanism; nerve imaging

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PDM)是指生殖器官无器质性病变的痛经, 在全球范围内发病率高达 40%~90%^[1], 给患者的生活、学习、工作等带来诸多负面影响^[2]。目前研究表明, PDM 患者的临床症状与前列腺素、血管加压素等内分泌因素密切相关^[3-4], 但其发病机制尚不完全明确。深入研究 PDM 的发病机制对于认识 PDM、指导 PDM 的临床治疗、提高疗效具有重要意义。近年来, 神经影像技术的发展为 PDM 中枢机制研究提供了新的方法, 影像学研究发现 PDM 患者大脑的结构和功能均存在异常改变^[5]。本文围绕 PDM 的中枢发病机制, 从大脑白质和灰质两个方面对基于神经影像学

的 PDM 相关文献进行总结。

1 PDM 患者大脑白质研究

脑白质由脑内的神经纤维聚集而成, 关于 PDM 患者脑白质的研究主要为运用弥散张量成像技术进行影像扫描, 采用基于纤维束示踪的空间统计方法进行数据分析, 对部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)等参数进行计算^[6], 以评估患者白质神经纤维连接的完整性^[7]。目前研究发现, 与健康受试者相比, PDM 患者的白

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860883)

第一作者简介: 吴星蓉(1990-), 女, 硕士研究生。E-mail: 444349101@qq.com

通信作者: 金灵敏, 讲师。E-mail: 253381061@qq.com

质纤维束完整性有所改变,异常纤维束包括胼胝体、内囊、外囊、放射冠、矢状层、扣带束、上纵束^[8-10]。而且在不同的研究中,由于受试人群不同,在同一白

质纤维束或同一白质纤维束的不同部位,其 FA、MD 和 RD 的改变存在不一致的情况。见表 1。

表 1 PDM 患者异常改变的白质纤维束

Tab. 1 Abnormal white matter fibers in patients with primary dysmenorrhea

白质纤维束	FA	MD	RD	AD
胼胝体 ^[8-9]	+ / 膝部、压部 -	- / 压部 +	- / +	
穹窿 ^[8-9]	+ / 左 -		左 +	
内囊 ^[8-9]	+ / -	右 - / 后肢 +	右 - / 后肢、右前肢 +	
外囊 ^[8-9]	+ / 左 -	右 - / +	右 - / +	
放射冠 ^[8-9]	+ / 上后 -	- / +	- / +	
后丘脑辐射 ^[8-9]	+ / -	后肢 +	后肢 +	
矢状层 ^[9-10]	+ / 左 -			
扣带束 ^[9-10]	右 + / 背后 -	背后 +	背后 +	背后 -
上纵束 ^[8-9]	+	右 - / +	右 - / +	
扣带束的海马旁切面 ^[10]	-	+	+	

“+”代表升高;“-”代表降低

在这些异常改变的白质纤维束中,胼胝体是大脑中最大的白质束,在大脑两半球的交流间扮演重要角色,并且胼胝体压部的 FA 与 PDM 患者的病程呈正相关,胼胝体的 FA、MD 和 RD 均与患者疼痛程度显著相关^[9]。因此胼胝体白质微结构的异常可能与 PDM 患者在整合疼痛调节和感觉信息方面的异常有关,而且随着病程的延长和病程的加重,胼胝体的异常改变也更为显著^[9],但患者症状与胼胝体结构改变的因果关系目前尚不明确。大量内囊与外囊白质微结构的改变可能与来自子宫疼痛和其他异常感觉有关。临床研究表明,PDM 患者除了疼痛症状外,也更容易出现焦虑、抑郁、紧张等负性情绪^[11-12],疼痛与情绪相互作用,从而进一步加重临床症状的严重程度^[13]。放射冠是大脑边缘系统-丘脑-皮质回路的一部分,是情绪调节的关键通路,影像研究发现放射冠的 FA 与 PDM 患者症状的严重程度有关,表明了放射冠白质微结构的改变可能是通过参与患者异常情绪表达从而进一步加重临床症状^[10]。上纵束是一个复杂的联合纤维系统,连接了包括额叶、顶叶、枕叶皮层。PDM 患者上纵束和海马、杏仁核、脑岛等脑区有紧密的联系,而 PDM 患者的认知和情绪处理异常与上纵束的白质微结构改变有关^[9]。目前,白质完整性与 PDM 之间的因果关系尚不十分清楚,这种白质微结构的改变是否可逆也不清楚,需要进一步的研究。

2 PDM 患者大脑灰质研究

灰质是中枢神经内神经元胞体及其树突的集聚部位。影像学研究表明,PDM 患者在受到长期反复的疼痛刺激后,灰质结构及功能均会发生异常改变。

2.1 灰质微结构改变

灰质微结构的研究主要通过采集患者 T1 结构像,并采用基于体素的形态测量学、大脑皮层厚度分析和皮质下体积分析等各种数据分析方法,以呈现 PDM 患者大脑灰质结构变化。研究发现,与健康受试者相比,PDM 患者部分脑区的皮质厚度及皮质下体积均有改变^[13-16](表 2),而这些异常改变的脑区可能与 PDM 的发病有关^[14]。另外,有研究显示,PDM 患者右内侧前额叶和丘脑灰质体积与痛经严重程度呈负相关。右侧楔前叶、右侧前扣带/背侧后扣带、双侧内侧眶回灰质体积与痛经严重程度呈正相关。右侧颞上回/颞中回、右侧颞下回、眶回、额上回、颞上回、脑岛的灰质体积与患者的病程呈正相关^[13-15]。

2.2 灰质功能改变

PDM 患者除了灰质微结构的改变,还表现为大脑功能性的异常改变。目前,对 PDM 患者大脑功能研究主要使用两种技术,一种是正电子发射性断层扫描,利用¹⁸F-氟脱氧葡萄糖作为显像剂,观察 PDM 患者全脑葡萄糖代谢水平;另一种是使用功能磁共振成像,主要采用局部一致性、功能连接度等分析方法,观察 PDM 患者大脑静息态或者接受疼痛刺激时大脑功能的改变。

在针对全脑的研究中,Tu 等^[17]采用正电子发射性断层扫描观察 PDM 患者大脑葡萄糖代谢改变,研究发现,与健康受试者相比,在月经期时大脑葡萄糖代谢改变的区域包括眶回、颞上回、颞中回、脑岛、丘脑、前额叶、次级感觉区(secondary sensory area, SII)、运动前皮质。研究者们采用静息态功能磁共振成像的方法对 PDM 患者大脑进行研究,结

表 2 PDM 患者脑区结构改变

Tab. 2 Structural alterations of the brain in patients with primary dysmenorrhea

脑区	皮质厚度	皮质下体积
眶回 ^[13-14]	左+/中+	
额上回 ^[14]	左+	
楔叶 ^[14]	+	
楔前叶 ^[14-16]	+/右中-/右腹-	
顶叶 ^[13,16]	左+/-	
顶下小叶 ^[13,16]	+/-	
SI/SII ^[13-15]	+/-	
后扣带 ^[13-15]	+/-背-	
颞上回 ^[13,15-16]	左+/右-	
颞中回 ^[14,16-17]	左+/-	
脑岛 ^[13,15]	左+/后-/中-	
海马旁回 ^[13-16]	右+/-	
尾状核 ^[13]		左+
丘脑 ^[13]		左+
杏仁核 ^[13]		左+
海马 ^[15]	右后+	
前扣带 ^[14-15]	+/-左-	
PAG ^[15]	+	
下丘脑 ^[14-15]	+	
小脑扁桃体 ^[15]	右+/左-	
前额叶 ^[15]	右内-	
小脑山顶 ^[15]	右-	
颞下回 ^[14]	左+	
运动前皮质 ^[14]	左+/中央前回+	
中央后回 ^[14,16]	右+/左-	

SI/SII:初级/次级感觉区;PAG:中脑导水管灰质。“+”代表升高;“-”代表降低

果表明 PDM 患者 ReHo 值异常改变的脑区与大脑葡萄糖代谢的改变想类似,主要集中在前额叶、眶回、初级感觉区(primary sensory area,SI)、脑岛等脑区^[18-20](表 3)。相关分析得出,痛经严重程度与中脑的 ReHo 值呈正相关,与内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)和前扣带的 ReHo 值呈负相关;PDM 患者左侧背内侧前额叶(dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC)的 ALFF 值与病程呈正相关。

另外,研究者们还分别以默认缺省网络(default mode network, DMN)、PAG、前扣带、脑岛、dmPFC、左顶内沟的前部(anterior part of the left intraparietal sulcus, aIPS)/顶叶为感兴趣区,探索了 PDM 患者大脑功能连接度的异常。而这些功能连接度异常改变的脑区与灰质微结构及全脑功能性研究相类似,主要集中在感觉运动相关脑区(SI/SII、初级运动区、辅助运动区)、DMN(mPFC、后扣带、楔叶、顶内沟)、注意力网络(脑岛和前扣带)以及疼痛下行抑制通路[背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)、PAG]等(表 4)。相关性分析研究表明,右侧前扣带膝部旁-右侧尾状核的功能连接度增高与 PDM 病程呈正相关,左侧前扣带膝部旁-左侧楔叶功能连接度降低与痛经严重程度呈负相关。腹内侧前额叶-后/中脑岛连接和焦虑评分呈负相关。PDM 严重程度与左侧 PAG-上后顶叶、左侧PAG-下后顶叶、PAG-后顶叶、PAG-背侧

表 3 PDM 患者脑区功能改变

Tab. 3 Functional alterations of the brain in patients with primary dysmenorrhea

脑区	葡萄糖代谢	局部一致性	低频振幅值
眶回 ^[18-19]	左内+/右外+	-/右+	
楔叶 ^[21]			右+
楔前叶 ^[19-20]		+	
SI/SII ^[17-18]	SII/左-	SI+/左SII+	
后扣带 ^[18]		右+	
颞上回 ^[17]	左-		
颞中回 ^[17-18]	左-	+	
脑岛 ^[17-18]	后-	右+	
丘脑 ^[17,20]	腹后+		-
海马 ^[18]		左+	
前扣带 ^[20]			+
PAG ^[18]		左+	
前额叶 ^[17-18,20]	右+/左背外-	左背外-/右内-/左内-	背内侧+
运动前皮质 ^[17]	左-		
山坡(declive) ^[19]		+	
aIPS ^[19]		左-	
顶叶 ^[19]		左-	

SI/SII:初级/次级感觉区;PAG:中脑导水管灰质;aIPS:左顶内沟的前部。“+”代表升高、“-”代表降低

表 4 PDM 患者脑区连接度改变

Tab. 4 Functional connectivity alterations of the brain in patients with primary dysmenorrhea

脑区	连接度升高	连接度降低
楔叶(不分期) ^[20]	楔叶-左侧丘脑	楔叶-左侧 dmPFC/楔叶-右侧前扣带
PAG(月经期) ^[20]	PAG-S I /PAG-初级运动区/PAG-辅助运动区	PAG-前扣带/PAG-dmPFC/PAG-dlPFC、PAG-压后皮层、PAG-楔叶/舌回
PAG(非经期) ^[23]		PAG-后顶叶下部/PAG-腹侧楔叶/PAG-压后皮层/PAG-后扣带
前扣带 ^[21]	双侧前扣带尾部-右侧 S I /双侧前扣带膝部旁-右侧尾状核/双侧前扣带膝部下-双侧 mPFC	右侧前扣带膝部旁-右侧楔叶/左侧前扣带膝部旁-左侧楔叶
脑岛 ^[22]	脑岛-双侧 mPFC	
vmPFC(月经期) ^[19]	左侧 vmPFC-辅助运动区/左侧 vmPFC-左侧 dmPFC	右侧 vmPFC-脑桥/左侧 vmPFC-双侧背侧前扣带
vmPFC(排卵期) ^[19]	左侧 vmPFC-左侧 dmPFC/左侧 vmPFC-左侧 dlPFC	vmPFC-双侧背侧前扣带/左侧 vmPFC-双侧前扣带膝部旁/右侧 vmPFC-右侧颞下回/右侧 vmPFC-前扣带膝部旁
aIPS/顶叶(月经期) ^[19]	aIPS、顶叶-颞中回/aIPS-双侧后脑岛/aIPS-右侧中央后回	aIPS/顶叶-小脑前叶
aIPS/顶叶(排卵期) ^[19]	aIPS、顶叶-颞中回/aIPS、顶叶-枕中回	

dmPFC:背内侧前额叶;PAG:中脑导水管灰质;S I:初级感觉区;dlPFC:背外侧前额叶;mPFC:内侧前额叶;vmPFC:腹内侧前额叶;aIPS:左顶内沟的前部

前运动皮层、PAG-颞下回呈显著正相关;PAG与丘脑、海马、脑岛、苍白球、颞上回、内囊、dlPFC,脑岛与mPFC功能连接度和PDM严重程度呈显著负相关^[19-23]。

在许多慢性疼痛的研究中均发现,中脑在疼痛下行调节通路中起着关键作用。而PAG是下行疼痛调节通路中一个关键的节点^[24-26],Wei等^[23]认为月经期PAG-S I/初级运动区、PAG-腹外侧前额叶、PAG-后扣带的超连通性反映了PDM的疼痛本质。dlPFC也是下行调节通路的一个重要区域,它可能在疼痛感觉的处理过程中起到镇痛作用^[18]。另外PAG-mPFC连接度降低与疼痛和情绪认知评价有关;PAG-海马、PAG-丘脑参与疼痛记忆;PAG-压后皮层和PAG-楔叶/舌回通路在疼痛处理中的作用还不明确,但有人认为这两个区域也可能和疼痛有关。而排卵期PAG-后顶叶的低连通性则被认为对慢性疼痛患者有益,后顶叶是背侧注意系统的一个重要组成部分,其活性与注意力有关,患者注意力越低,疼痛体验就越少^[23]。另外有些研究者认为脑岛与前额叶、aIPS/顶叶的连通性紊乱与疼痛下行传导有关^[19]。

DMN网络是指受试者不接受任务或不注意当前的感觉世界时被激活,注意力集中时失活的大脑区域^[21]。DMN网络内的脑区在慢性疼痛情况下,会表现出功能异常,包括月经期mPFC、后扣带、海

马、颞中回的异常和非经期楔前叶^[18]、vmPFC、颞中回^[19]的异常,DMN在月经周期内表现为自发的激活,且呈动态变化,研究认为DMN网络可能与月经期持续的痉挛疼痛有关^[18]。此外,PDM患者DMN网络与其他脑区也存在异常的功能连接^[18-19],这种跨网络的连接异常可能是大脑对PDM的一种应对机制^[19]。

某些脑区参与疼痛的情绪调节。Jin等^[18]认为眶回、S I、S II的异常自发活动可能与痛觉过敏或痛觉异常有关。S I被认为与疼痛感觉识别有关,伤害性刺激或慢性疼痛可能诱导S I激活。眶回是自我感觉整合、自我控制、情感表达的重要区域,另外,眶回被发现参与疼痛调节,在IBS患者中发现眶回皮质增厚^[27]。dmPFC的ALFF值增加与厌恶刺激、情绪评价、疼痛调节有关^[20]。

2.3 任务态大脑功能改变

PDM患者无论在经期还是非经期均存在痛敏现象,其痛阈值较健康受试者明显降低^[28]。Katy Vincent等^[28]采用功能性磁共振成像技术探索了这种痛阈值的差异与受试者大脑相应的关系。研究使用10种不同的热温度分别刺激PDM患者和健康受试者的左内侧臂和中下腹部,发现PDM患者对热刺激更敏感。热刺激下腹部时,PDM患者的左侧内嗅皮层、颞下回、颞中回被显著激活;而在热刺激左内侧臂时,两组受试者激活脑区无显著差异,但阈

下刺激时 PDM 患者左侧内嗅皮层和颞下回、颞中回较健康受试者活跃。而 Böttcher 等^[29]采用直肠气囊导管,通过压力控制的方法检测受试者直肠感知阈值和疼痛阈值。该研究发现无论给予轻微的疼痛刺激还是中等强度的疼痛刺激,PDM 患者和健康受试者都会有部分脑区被显著激活,激活的脑区包括脑岛、前额叶、眶回、S I、扣带回。但 PDM 患者和健康受试者被激活的脑区无显著差异。这可能是由于刺激方法的差异、刺激部位的不同等原因所致。

3 小 结

在对 PDM 患者大脑白质的研究中,发生异常改变的纤维束包括胼胝体、穹窿、内囊、外囊、放射冠、后丘脑辐射、矢状层、扣带束、上纵束、扣带束的海马旁切面,这些纤维束大多被认为与疼痛或情绪相关;而在对 PDM 患者灰质的研究中,感觉运动相关脑区、DMN 及疼痛下行抑制通路均存在不同程度的异常改变,这些大脑网络和通路可能是 PDM 发病与症状维持的关键区域。

但在不同作者的研究中,存在共同激活的脑区,同时也有部分脑区的激活存在差异,造成这种差异的原因可能是:(1)每项研究的统计方法不同;(2)每位受试者的病程不同;(3)受试者个体差异;(4)大脑的复杂性;(5)性激素的影响^[10]。

参考文献:

- [1] Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today; a critical review[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(6): 762-778. DOI:10.1093/humupd/dmv039.
- [2] Sahin N, Kasap B, Kirli U, et al. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea [J]. Reprod Health, 2018, 15(1): 13. DOI:10.1186/s12978-018-0453-3.
- [3] Strömberg P, Akerlund M, Forsling ML, et al. Vaso-pressin and prostaglandins in premenstrual pain and primary dysmenorrhea [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1984, 63 (6): 533-538. DOI: 10. 3109/00016348409156715.
- [4] Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug resistance in dysmenorrhea; epidemiology, causes, and treatment[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218 (4): 390-400. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2017. 08. 108.
- [5] Kutch JJ, Tu FF. Altered brain connectivity in dysmenorrhea; pain modulation and the motor cortex[J]. Pain, 2016, 157 (1): 5-6. DOI: 10. 1097/j. pain. 0000000000000364.
- [6] Payabvash S, Palacios EM, Owen JP, et al. White mat-

- ter connectome correlates of auditory over-responsivity; edge density imaging and machine-learning classifiers [J]. Front Integr Neurosci, 2019, 13: 10. DOI:10.3389/fnint.2019.00010.
- [7] 尹大志. 多模态磁共振成像数据分析方法研究与应用 [D]. 上海: 华东师范大学, 2014.
- [8] Dun WH, Yang J, Yang L, et al. Abnormal white matter integrity during pain-free periovulation is associated with pain intensity in primary dysmenorrhea[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11 (4): 1061-1070. DOI: 10.1007/s11682-016-9582-x.
- [9] Liu P, Wang GL, Liu YF, et al. White matter microstructure alterations in primary dysmenorrhea assessed by diffusion tensor imaging [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25836. DOI:10.1038/srep25836.
- [10] Liu JX, Liu HJ, Mu JY, et al. Altered white matter microarchitecture in the cingulum bundle in women with primary dysmenorrhea; a tract-based analysis study[J]. Hum Brain Mapp, 2017, 38 (9): 4430-4443. DOI:10.1002/hbm.23670.
- [11] Dorn LD, Negri S, Huang B, et al. Menstrual symptoms in adolescent girls; association with smoking, depressive symptoms, and anxiety[J]. J Adolesc Health, 2009, 44 (3): 237-243. DOI: 10.1016/j. jadohealth. 2008. 07. 018.
- [12] Iacovides S, Baker FC, Avidon I, et al. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle[J]. J Pain, 2013, 14 (10): 1066-1076. DOI: 10.1016/j. jpain. 2013. 04. 010.
- [13] Liu P, Yang J, Wang G, et al. Altered regional cortical thickness and subcortical volume in women with primary dysmenorrhoea[J]. Eur J Pain, 2016, 20(4): 512-520. DOI:10.1002/ejp.753.
- [14] Tu CH, Niddam DM, Yeh TC, et al. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain[J]. Pain, 2013, 154(9): 1718-1724. DOI:10.1016/j. pain. 2013. 05. 022.
- [15] Tu CH, Niddam DM, Chao HT, et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain [J]. Pain, 2010, 150(3): 462-468. DOI:10.1016/j. pain. 2010. 05. 026.
- [16] 梁俊华, 沈爱群, 郑晓慧, 等. 原发性痛经患者大脑皮质形态学变化的观察[J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (15): 1208-1211. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 015. 014.
- [17] Tu CH, Niddam DM, Chao HT, et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea [J]. Neuroimage, 2009, 47 (1): 28-35. DOI:10.1016/j. neuroimage. 2009. 03. 080.

- 拉非尼耐药肝癌细胞的增殖及侵袭和迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 05: 617-622. DOI:10.13423/j.cnki.cjmi.008133.
- [20] Setti A, Kumar MJ, Babu KR, et al. Potency and pharmacokinetics of broad spectrum and isoform-specific p110gamma and delta inhibitors in cancers[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2016, 36(1): 26-36. DOI: 10.3109/10799893.2014.1003658.
- [21] Li G, Zhao L. Sorafenib-loaded hydroxyethyl starch-TG100-115 micelles for the treatment of liver cancer based on synergistic treatment[J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 756-764. DOI:10.1080/10717544.2019.1642418.
- [22] Tamura T, Ichikawa T, Nakahata S, et al. Loss of NDRG2 Expression Confers Oral Squamous Cell Carcinoma with Enhanced Metastatic Potential[J]. Cancer Res, 2017, 77(9): 2363-2374. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2114.
- [23] Li M, Lai X, Zhao Y, et al. Loss of NDRG2 in liver microenvironment inhibits cancer liver metastasis by regulating tumor associate macrophages polarization[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 248. DOI:10.1038/s41419-018-0284-8.
- [24] Zhang J, Zhang Q, Lou Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha/interleukin-1beta signaling enhances hepatoma epithelial-mesenchymal transition through macrophages in a hypoxic-inflammatory microenvironment[J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1872-1889. DOI:10.1002/hep.29681.
- [25] Jiang J, Wang GZ, Wang Y, et al. Hypoxia-induced HMGB1 expression of HCC promotes tumor invasiveness and metastasis via regulating macrophage-derived IL-6[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 81-88. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.03.025.
- [26] Henze AT, Mazzone M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages[J]. J Clin Invest, 2016, 126(10): 3672-3679. DOI:10.1172/JCI84427.
- [27] Fu XT, Dai Z, Song K, et al. Macrophage-secreted IL-8 induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells by activating the JAK2/STAT3/Snail pathway[J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 587-96. DOI:10.3892/ijo.2014.2761.

(收稿日期:2020-02-18;修回日期:2020-11-13)

(上接第 159 页)

- [18] Jin LM, Yang XJ, Liu P, et al. Dynamic abnormalities of spontaneous brain activity in women with primary dysmenorrhea[J]. J Pain Res, 2017, 10: 699-707. DOI:10.2147/JPR.S121286.
- [19] Wu TH, Tu CH, Chao HT, et al. Dynamic changes of functional pain connectome in women with primary dysmenorrhea[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24543. DOI:10.1038/srep24543.
- [20] Liu P, Liu YF, Wang GL, et al. Aberrant default mode network in patients with primary dysmenorrhea: a fMRI study[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(5): 1479-1485. DOI:10.1007/s11682-016-9627-1.
- [21] Liu P, Liu YF, Wang GL, et al. Changes of functional connectivity of the anterior cingulate cortex in women with primary dysmenorrhea[J]. Brain Imaging Behav, 2018, 12(3): 710-717. DOI: 10.1007/s11682-017-9730-y.
- [22] Dun WH, Yang J, Yang L, et al. Abnormal structure and functional connectivity of the anterior Insula at pain-free perioovulation is associated with perceived pain during menstruation[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(6): 1787-1795. DOI:10.1007/s11682-016-9646-y.
- [23] Wei SY, Chao HT, Tu CH, et al. Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea[J]. Pain, 2016, 157(1): 92-102. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000340.
- [24] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, et al. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6: 100-108. DOI:10.1016/j.nicl.2014.08.019.
- [25] Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, et al. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(2 Suppl 96): S129-S133.
- [26] Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine[J]. Ann Neurol, 2011, 70(5): 838-845. DOI:10.1002/ana.22537.
- [27] Hubbard CS, Becerra L, Heinz N, et al. Abdominal pain, the adolescent and altered brain structure and function[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0156545. DOI:10.1371/journal.pone.0156545.
- [28] Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, et al. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women[J]. Pain, 2011, 152(9): 1966-1975. DOI:10.1016/j.pain.2011.03.029.
- [29] Böttcher B, Gizewski ER, Siedentopf C, et al. Behavioural and neural responses to aversive visceral stimuli in women with primary dysmenorrhoea[J]. Eur J Pain, 2019, 23(2): 272-284. DOI:10.1002/ejp.1302.

(收稿日期:2020-04-06;修回日期:2021-03-23)