

肿瘤相关巨噬细胞与肝癌转移的研究进展

吕会艳¹,李成城²

(1. 济南市槐荫人民医院 内科,山东 济南 250000;2. 兰州大学 第一临床医学院,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 肿瘤相关巨噬细胞可塑性强,参与肿瘤细胞上皮间质转化、肿瘤组织内血管形成、细胞外基质重塑等多个与肿瘤细胞生长和转移相关的过程。多年来,基础及临床研究均发现,肿瘤组织中浸润的巨噬细胞的数量及表型与移植瘤动物模型和肿瘤患者的预后密切相关。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见且最具有侵袭性的炎症相关性恶性肿瘤之一,远处转移是 HCC 患者死亡的主要因素。本文主要对肿瘤相关巨噬细胞的来源、功能及在肝细胞癌转移中的作用进行综述。

[关键词] 肿瘤相关巨噬细胞;肝癌;转移

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2021)02-0160-05

Advances in tumor-associated macrophages and hepatocellular carcinoma metastases

LYU Huiyan¹, LI Chengcheng²

(1. Department of Internal Medicine, the People's Hospital of Huaiyin, Jinan 250000, China; 2. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Tumor-associated macrophages are highly plastic and involved in processes related to tumor cell growth and metastasis such as epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and extracellular matrix remodeling. Many studies suggested that infiltrating macrophages in tumor tissue correlate with the prognosis. Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common and aggressive inflammatory related malignancies. Distant metastasis is the main cause of death in HCC patients. We reviewed the origin and function of tumor-associated macrophages and their role in the metastasis of hepatocellular carcinoma.

[Keywords] tumor associated macrophages; hepatocellular carcinoma; metastasis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见且最具有侵袭性的炎症相关性恶性肿瘤之一,远处转移是 HCC 患者死亡的主要因素。转移不仅与肿瘤细胞自身生物学特性相关,还受瘤组织内微环境成分之间相互作用的驱动。在 HCC 中,肿瘤的基质成分主要由成纤维细胞、内皮细胞和肿瘤浸润炎细胞组成。这些细胞产生的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)调节肿瘤细胞的活动,参与了肿瘤的发展和对各种治疗的应答。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是 TME 的主要成分,在炎症相关癌症的进展中发挥着关键作用^[1-2]。在体内,TAMs 通过产生大量细胞因子、趋化因子、生长因子和基质

金属蛋白酶等物质抑制适应性免疫、加速瘤细胞生长、促进瘤内血管生成和远处转移^[3],成为近年研究的热点。临床研究也发现,瘤组织样本中浸润的巨噬细胞数量及表型与患者的预后密切相关,尤其是在甲胎蛋白阴性的患者中^[4],但目前的研究结果尚存矛盾。因此,系统地了解 TAMs 与 HCC 的关系非常重要,本文就 TAMs 在 HCC 转移中的作用进行综述。

1 TAMs 的来源、功能与调控

巨噬细胞主要来自于骨髓源性循环单核细胞^[5],具有极强的可塑性。除此之外,肝脏中的巨噬细胞还包括肝内固有巨噬细胞-库普弗细胞,但其可塑性较

低,一般表现为免疫抑制表型。募集到组织的单核细胞受到细菌或病毒等微生物刺激时,将分化为分泌白介素 6 (interlukin-6, IL-6)、IL-12 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α),具有吞噬、促炎、调节稳态、激活免疫应答并破坏肿瘤细胞的 M1 型巨噬细胞(经典活化巨噬细胞),发挥抑瘤活性;与 M1 型巨噬细胞相反,单核细胞接受免疫复合物等物质的刺激也会分化为分泌 IL-4/10/13、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、趋化因子家族和精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg 1),具有促进组织修复和肿瘤生长的 M2 型巨噬细胞(替代活化巨噬细胞),发挥促瘤活性^[6-7]。M1 和 M2 型巨噬细胞之间的转换是一种响应微环境信号的生物学现象,称为“巨噬细胞极化”。相关证据显示,在大多数肿瘤中,TAMs 的特征与 M2 型巨噬细胞相似^[8]。而 TME 促使巨噬细胞分化倾斜,向促瘤方向发展^[9-10],如集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF-1) 和 C-C 基序配体 2 (C-C motif ligand 2, CCL2) 是两种最有效的募集巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞极化的刺激因子,在肿瘤组织中高表达,通过激活骨髓细胞上磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 或 Toll 样受体 (Toll like receptors, TLRs),促进肿瘤转移。

2 TAMs 促进肿瘤转移的机制

肿瘤转移是肿瘤细胞从原发部位逃逸,通过淋巴管道、血液循环或体腔播散到其他部位继续生长的多步骤过程^[2],主要包括:(1)原发部位脱落;(2)脉管内入侵及外渗;(3)转移部位的适应性生长。多项研究表明,TAMs 参与了上述过程的每一阶段。

转移始于肿瘤细胞丧失固有极性,获得侵袭能力,上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是这一事件的主要表现形式。TAMs 分泌多种生长因子、促炎因子和酶,包括 TGF- β 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs; MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 MMP-12)、蛋白水解酶以及血管生成调节酶环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等,是肿瘤微环境的重要组成部分。IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 可激活信号转导分子 Smad、Wnt、PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B,

NF- κ B)、细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 及信号传导转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,继而活化转录因子 Snail 家族和 Twist,促使肿瘤细胞由上皮细胞型向间质细胞型转变,导致细胞间粘附力下降,瘤细胞脱落进入间质,获得易于向远处转移的能力^[6]。体外实验显示,用培养 M2 型巨噬细胞的培养基培养 HCC 细胞,结果 HCC 细胞内 TLR4/STAT3 信号通路被激活,EMT 标记物的表达水平升高,瘤细胞转移能力也增强^[11]。在临床工作中也发现,结直肠癌患者肿瘤组织中 TAMs 的数量与癌细胞的 Snail 表达呈正相关^[12]。

瘤体的快速生长需要比正常组织更多的血管提供氧气和营养物质,而瘤组织中的新生血管也成为了恶性肿瘤转移的主要途径。随着肿瘤体积的增大,TME 也逐渐变为缺氧的状态。TAMs 在瘤细胞缺氧或缺乏营养物质的刺激下分泌大量 VEGF、TNF- α 、PDGF 和 TGF- β ,引起血管内皮细胞的增生,促进新生血管形成。另外,TAMs 分泌的蛋白水解酶和 MMPs 还可趋化上述促血管形成细胞因子到肿瘤组织,加速血管形成过程^[2]。近期研究还发现,TAMs 中存在一种新型的亚群,这些细胞表达酪氨酸蛋白激酶受体 Tie-2,也称为血管生成素-1 受体,与所有已知的血管生成素 (angiogenin, Ang) (包括 Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4) 均能结合,具有显著的促血管生成活性^[13]。而这些新生血管内皮细胞结构松散、基底膜不完整或缺失、管壁通透性高,为脱落瘤细胞向血管外游走提供了条件;此外,TAMs 也通过调节淋巴管内皮细胞增殖、分化,促进淋巴管形成,从而增加肿瘤淋巴管转移的风险^[14]。

肿瘤细胞固有极性丧失后的顺利转移除了冲破脉管系统外,还需要松散的周围组织结构。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是肿瘤细胞迁移的主要屏障。肿瘤微环境中增加的蛋白水解酶、MMPs 可直接作用于细胞间连接,使瘤细胞连接松散、基底膜破坏、ECM 降解,既增加了瘤细胞的脱落能力,也为脱落瘤细胞的游走提供空间,促进瘤细胞的局部侵袭和远处转移^[15]。

3 TAMs 在肝细胞癌发展中的作用

上述研究表明,TAMs 是 TME 的重要组成部分,而 TAMs 浸润可以在不同方面促进肿瘤的生长和转移,影响患者预后。基于这些发现,以 TAMs

为靶点,以抑制 TAMs 趋化、减少瘤细胞 EMT、降低肿瘤区域血管形成、抑制 ECM 降解为方向治疗肝癌不失为一种策略。

CSF-1 是一种重要的巨噬细胞生长因子,在单核细胞趋化和 M2 型巨噬细胞极化过程中均发挥关键作用。与非转移性肝癌相比,转移性肝癌肝脏中 CSF-1 基因的表达水平较高^[6]。Cai 等^[16]的研究结果显示,肝癌细胞分泌的 CSF-1 通过 CSF1R-ERK1/2-C-Jun 信号通路增加巨噬细胞同种异体移植炎症因子 1 (allograft inflammatory factor 1, AIF1) 的表达。将 AIF1 与小鼠肝癌细胞 (Hepal-6) 和 RAW264.7 细胞共培养,RAW264.7 细胞表达的趋化因子 CXCL16 将会增加,癌细胞的迁移能力增强。同样,在人类肝癌组织中,AIF1 阳性的巨噬细胞与微血管浸润和 TNM 分期有关,并与患者的总体生存率和无病生存率相关 ($P = 0.002$)。而 CSF-1R 抑制剂——PLX3397 可减少巨噬细胞浸润并增强放疗和免疫治疗的疗效^[15]。但不同的肿瘤对 CSF-1R 抑制表现出不同的反应,应根据肿瘤的类型和位置给予 TME 靶向治疗,以阻断肿瘤进展和转移。

CCL2 是另一种有效募集巨噬细胞和极化 M2 型巨噬细胞的刺激因子。Li 等^[17]采用免疫组化方法检测肿瘤组织切片发现,在两组独立的 HCC 患者队列中,肿瘤组织 CCL2 蛋白表达量相对于癌旁和非肿瘤组织均升高。与癌旁组织相比,队列 I 和队列 II 中分别有 86.4% 和 74.0% 的肿瘤组织显示 CCL2 表达增加。而且,在这两个队列中,CCL2 表达量和总生存期之间呈负相关。多变量 Cox 风险分析也显示,肿瘤来源的 CCL2 是 HCC 总生存期的独立预测因子。若应用 CCR2 拮抗剂阻断 CCL2/CCR2 信号通路,则显示 HCC 小鼠移植瘤模型的肝脏肿瘤中巨噬细胞浸润减少,M2 型细胞因子减少 (IL-6、CCL2、G-CSF), $CD8^+$ T 和 $CD8^+$ 肿瘤浸润淋巴细胞增加,瘤组织生长受到抑制,肿瘤切除术后复发率也明显降低。目前,临床工作中用来治疗肝癌的药物也被发现不同程度地影响巨噬细胞的数量与表型。酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼是治疗晚期肝癌的一线药物^[18]。近年研究表明,索拉非尼在抑制原位肿瘤生长的同时也会动员大量巨噬细胞进入血液,并促进巨噬细胞向 M2 型极化,影响肝癌的预后^[19]。TG100-115 作为一种新型的 PI3K- γ 抑制剂,可逆转 TAMs 的表型、抑制肿瘤血管生成、增强细胞毒性 T 淋巴细胞的募集,改善肝癌的预后^[20]。动物实验也证实,TG100-115 可调节索拉非尼募集

的巨噬细胞向 M1 型转化,与索拉非尼联用的抑瘤率 (63.48%) 明显高于索拉非尼 (46.09%) 和 TG100-115 (40.87%) 单药治疗^[21]。Ndr2 是一种 PTEN 结合蛋白,阻止 PTEN 磷酸化,从而通过降低癌细胞的增殖和代谢以及抑制血管生成而发挥抗肿瘤功能^[22]。Li 等^[23]通过建立野生型和 Ndr2 基因缺失 (Ndr2^{-/-}) 型小鼠的肝癌模型发现,Ndr2^{-/-} 小鼠肝癌移植瘤 TAE 中有较高比例的 M1 型巨噬细胞浸润,瘤体生长也受到显著抑制。针对这一结果该团队进一步研究表明,Ndr2 不仅参与巨噬细胞的成熟,也通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活调节巨噬细胞向 M2 型极化使 TAE 向促肿瘤的状态转化。

以上结果说明,在部分基础和临床研究中,通过不同方式抑制 TAMs 的募集和 M2 型巨噬细胞的极化或促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化可减慢肝癌组织生长及瘤体转移,提高移植瘤小鼠和肝癌患者的生存率。

缺氧是调控肝癌微环境的关键因素^[24]。Jiang 等^[25]报道,缺氧除了直接诱导 TAMs 向缺氧区域迁移外,还通过刺激肿瘤细胞合成分泌高迁移率族蛋白 B1 而加剧巨噬细胞向 M2 型极化,从而释放 IL-6 促进肝癌细胞发生 EMT,促进肿瘤的侵袭和转移。不仅如此,缺氧还可上调 Ang 2^[26],此时缺氧区具有更强的促血管生成及转移能力。Zhang 等^[24]研究也证明,在中度缺氧条件下 TAMs 会分泌更多的 IL-1 β 。在持续严重缺氧条件下,肝癌细胞的坏死碎片激活 TLR4/TRIF (TIR 结构域受体)/NF- κ B 信号通路,进一步诱导 TAMs 释放 IL-1 β 。随着肿瘤微环境中 IL-1 β 的增加,由 IL-1 β 通过 COX-2 诱导的 HIF-1 α 的合成随之增加;另一方面,缺氧抑制 HIF-1 α 降解,过量表达的 HIF-1 α 随即增加了肝癌细胞 EMT 的速度。该团队在肝癌动物模型中也发现,IL-1 β 促进肝癌转移,预后不良。因此,在缺氧的肿瘤组织中,TAMs 在 EMT 过程中发挥了重要作用,从而促进肿瘤转移。Fu 等^[27]从另一个角度也发现了 TAMs 与 EMT 的关系。首先该团队从 HCC 肿瘤组织切片中观察到,肿瘤组织 EMT 明显的位置高表达 CD68;随后团队学者将肝癌细胞与巨噬细胞共培养 24 h,结果发现肝癌细胞迁移侵袭能力明显增强,Snail 和 N-Cadherin 表达上调,E-Cadherin 下调。

以上多项研究证据表明 TAMs 可通过不同机制促进肝癌细胞发生 EMT,促进肝癌转移,部分阻断这些促 EMT 通路也许会抑制肝癌的生长及转移。

4 结 语

综上所述, TAMs 是 TME 中最关键的细胞之一, 通过多种机制促进 HCC 的生长和转移, 预期针对消除 TAMs, 阻止巨噬细胞浸润和抑制 M1 的 M2 表型转化进行干预是可行的。但无论是针对哪一步骤的 TAMs 靶向治疗, 都是在间接攻击肿瘤细胞。联合 TAMs 靶向药物与放化疗、抗血管生成药物和免疫检查点抑制剂的方法可能对抑制肿瘤进展与转移起协同作用。但需要重视的是, 巨噬细胞本属于炎性细胞, 在炎症反应中, 其表型的转变前期有助于破坏及吞噬病原体, 后期协助炎症消退及促进伤口愈合。愈合过程中的血管生成、ECM 沉积和组织重塑恰好可以被肿瘤细胞利用, 促进瘤细胞生长及转移。一味地降低 TAMs 的数量是否会给患者带来副作用, 抑制 TAMs 带来的益处是否绝对多于弊端还需大型随机临床对照试验来佐证。因此, 鉴于巨噬细胞功能的复杂性, 若能局部应用靶向 TAMs 的相关药物联合目前现有治疗手段或许是肝癌治疗的新方向。

参考文献:

- [1] Heindryckx F, Gerwins P. Targeting the tumor stroma in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(2): 165-176. DOI:10.4254/wjh.v7.i2.165.
- [2] Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76. DOI:10.1186/s13045-019-0760-3.
- [3] Chen Y, Song Y, Du W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 78. DOI:10.1186/s12929-019-0568-z.
- [4] Dong P, Ma L, Liu L, et al. CD86⁺/CD206⁺, Diametrically Polarized Tumor-Associated Macrophages, Predict Hepatocellular Carcinoma Patient Prognosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 320. DOI: 10.3390/ijms17030320.
- [5] 李静, 季菊玲. 肝脏巨噬细胞及其在肝损伤中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(14): 1223-1230. DOI:CNKI:SUN:XXHB.0.2017-14-001.
- [6] Wan S, Kuo N, Kryczek I, et al. Myeloid cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1304-1312. DOI:10.1002/hep.27867.
- [7] Yang Y, Ye YC, Chen Y, et al. Crosstalk between hepatic tumor cells and macrophages via Wnt/ β -catenin signaling promotes M2-like macrophage polarization and reinforces tumor malignant behaviors[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 793. DOI:10.1038/s41419-018-0818-0.
- [8] Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11): 1588-1596. DOI:10.1007/s12272-016-0820-y.
- [9] Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, et al. PI3Kgamma is a molecular switch that controls immune suppression[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 437-442. DOI: 10.1038/nature19834.
- [10] Li QZ, Chang YZ, He ZM, et al. Immunomodulatory activity of *Ganoderma lucidum* immunomodulatory protein via PI3K/Akt and MAPK signaling pathways in RAW264.7 cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23337-23348. DOI:10.1002/jcp.28901.
- [11] Yao RR, Li JH, Zhang R, et al. M2-polarized tumor-associated macrophages facilitated migration and epithelial-mesenchymal transition of HCC cells via the TLR4/STAT3 signaling pathway[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 9. DOI:10.1186/s12957-018-1312-y.
- [12] Li S, Xu F, Zhang J, et al. Tumor-associated macrophages remodeling EMT and predicting survival in colorectal carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(2): e1380765. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1380765.
- [13] Antwi-Boasiako C, Frimpong E, Gyan B, et al. Elevated Proangiogenic Markers are Associated with Vascular Complications within Ghanaian Sickle Cell Disease Patients[J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6(3):53. DOI: 10.3390/medsci6030053.
- [14] Tauchi Y, Tanaka H, Kumamoto K, et al. Tumor-associated macrophages induce capillary morphogenesis of lymphatic endothelial cells derived from human gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(8): 1101-1109. DOI:10.1111/cas.12977.
- [15] Lorenzo-Sanz L, Munoz P. Tumor-Infiltrating Immunosuppressive Cells in Cancer-Cell Plasticity, Tumor Progression and Therapy Response[J]. *Cancer Microenviron*, 2019, 12(2-3):119-132. DOI:10.1007/s12307-019-00232-2.
- [16] Cai H, Zhu XD, Ao JY, et al. Colony-stimulating factor-1-induced AIF1 expression in tumor-associated macrophages enhances the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1333213. DOI:10.1080/2162402X.2017.1333213.
- [17] Li X, Yao W, Yuan Y, et al. Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 157-167. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310514.
- [18] Huang D, Yuan W, Li H, et al. Identification of key pathways and biomarkers in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma using bioinformatics analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1850-1858. DOI:10.3892/etm.2018.6427.
- [19] 魏续福, 蒲俊良, 郭振, 等. 肿瘤相关巨噬细胞促进素

- 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 periovulation 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)