

The Mechanism Research of Chronic Pelvic Pain

Yufeng Shen¹, JinrongFu^{2*}

¹Longhua Institute of Clinical Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Department of Gynecology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Email: shenyufeng7@163.com, *fujinrong2006@sina.com

Received: May 22nd, 2017; accepted: Jun. 23rd, 2017; published: Jun. 26th, 2017

Abstract

Chronic pelvic pain (CPP) is a common and frequent gynaecological disease, whose etiology is complex, difficult to diagnosed and involves diseases of multiple systems, common diseases such as endometriosis, pelvic inflammatory disease, interstitial cystitis, irritable bowel syndrome and pelvic organ prolapse, tail bone pain, *et al.* Pain is a kind of nociceptive feeling. The occurrence of CPP is pain nerve conduction process, mechanical stress and inflammation stimulation are the two main reasons of CPP, in the process of the nerve conduction of pain, neuropeptides are also involved in the regulation of chronic pain.

Keywords

Chronic Pelvic Pain, Mechanism of Pain, Mechanical Pressure, Inflammatory Cytokines, Neuropeptides

慢性盆腔疼痛的致痛机制研究

沈宇凤¹, 付金荣^{2*}

¹上海中医药大学附属龙华临床医学院, 上海

²上海中医药大学附属龙华医院妇科, 上海

Email: shenyufeng7@163.com, *fujinrong2006@sina.com

收稿日期: 2017年5月22日; 录用日期: 2017年6月23日; 发布日期: 2017年6月26日

*通讯作者。

摘要

慢性盆腔疼痛是妇科的常见病、多发病, 病因复杂, 诊断困难, 常见疾病有子宫内膜异位症、盆腔炎性疾病、盆腔脏器脱垂、尾骨痛等。疼痛是一种伤害性感受, 慢性盆腔疼痛的发生是疼痛神经传导的过程, 机械压力和炎症的刺激是慢性盆腔疼痛产生的主要原因, 在疼痛的神经传导过程中, 神经肽类物质也参与慢性疼痛的调控。

关键词

慢性盆腔痛, 致痛机制, 机械压力, 炎症因子, 神经肽类

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

慢性盆腔疼痛(Chronic Pelvic Pain, CPP)是常见的妇科疾病, 疼痛主要发生于盆腔、腹部、腰骶部或臀部, 也可表现为痛经及性交痛, 一般持续6个月以上, 常引起功能障碍, 需要药物或手术治疗[1]。CPP发病隐匿, 病因复杂, 涉及疾病有子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)、盆腔炎性疾病(Pelvic inflammatory disease, PID)、盆腔脏器脱垂(pelvic organ prolapse, POP)、尾骨痛(coccyx)等。疼痛是一种伤害性感受, CPP的发生是疼痛感受器长期暴露于伤害性刺激导致疼痛形成的神经传导过程。机械压力和炎症的刺激是CPP产生的主要原因, 在疼痛的神经传导过程中, 神经肽类物质也参与慢性疼痛的调控。

2. 物理因素(机械压力)

产生CPP的物理因素绝大多数是因为发生盆腔粘连, 粘连形成和组织发生纤维化使组织之间形成束带, 在运动、站立和排便时因脏器的活动对组织和器官产生牵拉或扭转导致疼痛, 或者子宫发生极度后区, 和卵巢形成束带状粘连, 或者骶骨韧带的瘢痕形成均可导致性交痛[2]。而盆腔粘连又是很多盆腔疾病的并发症或后遗症, 如盆腔炎性疾病、子宫内膜异位症、残余卵巢综合症、妇科手术、盆腔肿瘤等, 这些疾病易引起炎症细胞的募集、组织的纤维化形成瘢痕、束带, 盆腔组织及脏器之间出现广泛性粘连, 导致张力增高, 卵巢排卵受阻、附件被牵拉, 尤其是深部浸润型EMS子宫直肠窝的深部结节在受压、牵拉下可引起严重痛经、性交痛、肛门坠胀感等不适[3][4]。

除盆腔粘连导致的盆腔脏器张力增大外, 盆腔部位的肿瘤体积增大, 阻塞动静脉和淋巴管导致局部水肿时, 脏器的筋膜间隙膨胀, 或肿瘤增大阻塞空腔脏器或实体器官管道时会出现牵涉痛[5]; 盆腔脏器脱垂, 固定脏器的韧带受到重力牵拉, 或者宫内节育器位置异常, 对宫腔产生压力; 外伤、产后周围韧带受伤, 导致尾椎间联合的稳定性下降, 在动作转换时尾椎间会出现微动[6], 在行走、排便、端坐时因受力不均发生尾骨痛, 尤其坐站转换时疼痛加剧。这些机械因素都会使外周疼痛感受器感知到机械力的变化, 向中枢神经系统传递疼痛信号。

3. 化学因素

CPP常见的疾病都与机体发生炎症反应, 释放炎症因子相关, 刺激神经末梢, 传递疼痛信号。常见

的炎症因子包括白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 等。

3.1. 肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor A, TNF- α)

TNF- α 是一种促炎症因子和免疫调节因子, 主要由 Th1 细胞分泌[7]。CPP 致痛过程中 TNF- α 是重要的炎症递质。当 EMS 发生, 异位的子宫内膜周期性出血刺激机体产生免疫应答, 导致其腹腔液中巨噬细胞、外周血液中淋巴细胞的数量增加, 分泌大量的 TNF- α 及 IL-6、IL-8 等细胞因子, 且 TNF- α 的含量和 EMS 严重程度成正相关[8] [9] [10]。PID 发生时子宫内膜被大量炎症细胞浸润, 组织中 TNF- α 含量显著升高, 子宫组织的炎症减轻, TNF- α 水平亦降低[11]。当炎症发生时, 肥大细胞、单核细胞、淋巴细胞等被激活脱颗粒, 释放炎症介质 TNF- α , NF- κ B 信号通路被激活, 增强 TNF- α 的基因转录, 促进 TNF- α 的表达, 同时 TNF- α 通过正反馈机制再次激活 NF- κ B 信号通路, 二者相互促进, 同时还诱导其他促炎细胞因子的生成和释放, 形成级联反应, 导致最初的炎症信号进一步放大[12]。神经末梢感受器不断被炎症刺激, 向中枢不断传递伤害信号, 形成慢性疼痛。

3.2. 白细胞介素(Interleukin, IL)

IL 最早发现在白细胞中表达, 作为细胞间的信号传递, 可以由多种细胞产生, 不但参与调节免疫应答还广泛参与调节机体的生理病理过程。IL 可分为促炎因子和抗炎因子两大类, 促炎因子有 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12, 抗炎因子主要是 IL-4 和 IL-10。

约 18% 的 PID 患者盆腔炎急性发作后未及时治疗或治疗不当往往遗留盆腔的慢性疼痛, 抑制炎症反应可显著减轻疼痛。研究发现[13] PID 模型组大鼠子宫黏膜上皮细胞坏死脱落、腺体变形、结构紊乱, 纤维细胞增生、大量炎性细胞浸润及炎性渗出, 血清及子宫组织中 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平升高, IL-10 含量降低, 中药治疗后大鼠血清及组织中 IL-1 β 、IL-8 等促炎因子水平降低、抗炎因子 IL-10 含量升高, 子宫粘膜上皮细胞的炎症反应减轻, 说明中药通过抑制 TNF- α 的激活及淋巴细胞、巨噬细胞等的趋化作用, 调节机体免疫, 达到抗炎镇痛作用。

EMS 异位内膜周期性出血, 易导致局部的炎症反应, 引起痛经、小腹坠痛等不适。郑安桔等[14]观察 50 例腹腔镜手术的 EMS 患者血清及腹腔液内 IL-6、IL-8 及 TNF- α 表达均高于正常者, 邓晓杨等[15]则发现子宫腺肌病(Adenomyosis, AM)患者外周血 IL-10 水平明显高于正常者, 手术治疗后 IL-10 显著降低, 且 IL-10 含量与 AM 病理分级呈梯度性的改变, 病理分级越高, IL-10 含量越高。说明 EMS 和 AM 的发生发展与细胞免疫紊乱, 产生一系列炎症因子, 促进异位内膜的浸润、远处转移, 产生慢性疼痛。

3.3. 转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)

TGF- β 参与炎症反应具有双向性, 既有抗炎作用, 又有促炎作用, TGF- β 水平可反映盆腔疾病的炎症程度, PID 模型小鼠子宫组织及卵巢组织内的 TGF- β 水平较空白组和假手术组明显升高, 盆炎方及妇科千金胶囊治疗后均有下降[16], TGF- β 水平的降低说明 PID 模型小鼠子宫和卵巢组织的炎症反应减轻, 腹痛缓解。

EMS 患者血清及腹腔液中 TGF- β 1 水平表达明显高于正常者, 且 TGF- β 1 含量与 EMS 分期和痛经程度成正相关。TGF- β 参与 EMS 的致病过程有多条途径: ① TGF- β 可诱导 miRNA-183 表达而抑制 NK 细胞表面的 DNAX 激活蛋白 2 的翻译/转录, 破坏 NK 细胞表面受体稳定性及其下游信号转导, 致使异位的内膜细胞更容易向远处迁移与侵袭[17]; ② TGF- β 也可激活 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 EMS 纤维化过程, 通过下调异位及在位内膜 TGF- β 1 水平可明显降低基质细胞中的 α SMA、I 型胶原、CTGF 和 FN 的 mRNA 的表达, 导致异位及在位内膜基质细胞胶原凝胶的收缩明显降低[18]; ③ 另外, TGF- β 可产生类

Warburg 效应[19], 糖酵解相关基因 HIF1A、PDK1、LDHA 在 EMS 异位内膜表达水平高于在位内膜, 病灶邻近的腹膜组织比正常组织表达更高水平 HIF1A 及 SLC2A1, 同时 TGF- β 1 可促使间皮细胞产生乳酸, 乳酸会增强细胞的侵袭性并促进新生血管的形成。周围环境的 PH 值降低又可活化未激活状态的 TGF- β , 加强 HIF1A mRNA 的表达以及糖酵解相关基因 mRNA 的生成, 因此 TGF- β 通过升高 EMS 患者体内乳酸含量, 建立一个集成的代谢微环境。由此可见, TGF- β 不仅参与 EMS 病灶的炎症反应, 同时为局部病灶血管新生创造有利环境, 促进局部病灶的神经生长及敏化, 导致盆腔疼痛反复发作。

4. 神经肽类物质

神经肽类物质通常与中枢神经及外周神经末梢中 C 纤维有关, 受炎症、疼痛等病理性刺激时可释放神经肽类相关因子到外周组织中, 包括有 P 物质、血管加压素、神经生长因子、神经肽 Y 等。神经肽类虽由 C 纤维产生, 当局部达到一定水平又可刺激神经末梢传递伤害信息, 完成疼痛的神经传导。

4.1. P 物质(Substance P, SP)

SP 是疼痛产生过程中的致痛神经递质, 参与伤害性刺激信息向脊髓背角的传递。EMS 患者异位子宫内膜、在位子宫内膜中 SP 的阳性表达明显高于正常患者, EMS 患者骶韧带中 SP 的 mRNA 含量和蛋白的表达也明显增高[20], 大量 SP 可直接引起感觉神经元兴奋, 导致痛觉过敏, 所以 CPP 发生时往往 SP 水平升高。王鑫等[21]收集以痛经为主要症状的 AM 患者 40 例, 经 HIFU 治疗后血浆 SP 水平明显下降, 且疗程越长, SP 水平越低, DRG 接收的伤害信息越少, 患者痛经症状可明显改善。

4.2. 血管加压素(Arginine Vasopressin, AVP)

AVP 是神经肽类激素中的一种, 是比催产素作用更强烈的子宫收缩剂, 主要通过作用于子宫动脉加压素受体, 增强子宫肌层小血管收缩, 从而使子宫产生局部缺血和疼痛。付金荣等[22]观察 32 例 EMS 痛经患者内服中药内异消, 治前经期血浆中 AVP 水平明显高于健康组($P < 0.05$), 治疗后 AVP 水平显著下降。说明 AVP 参与疼痛的调控, 通过下调 AVP 水平起镇痛作用。Mechsner 等[23]发现血管加压素受体(VP1aR)在 AM 病灶上皮细胞和间质细胞或子宫内膜层中不表达, 仅在子宫平滑肌细胞和血管中有表达, 由此推断, AM 痛经患者血清 AVP 水平升高导致子宫肌层活动过度和血供减少, 从而导致痛经。

4.3. 神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)

NGF 参与神经活动的调节、炎症反应及疼痛产生的关键物质。动物实验发现[24], 外周炎性痛模型小鼠的致痛侧足底皮肤 NGF 表达呈强阳性, 免疫染色其神经元在致痛侧 DRG 中表达明显增多, 且痛侧 DRG 中的 SP 含量亦有所升高, 刺激停止后 NGF 在小鼠足底皮肤和 DRG 的表达并没减少, 说明炎症后产生的炎症介质、细胞因子仍可促进 NGF 的产生, 而 NGF 亦继续刺激炎症介质、细胞因子的产生, 他们之间形成一种正反馈调节, 参与痛觉过敏的形成和维持。

有学者发现 AM 患者病灶内 NGF 含量越高, 患者的痛经症状越严重, 免疫标记及细胞培养 EMS 腹腔液中 NGF 的含量及 DRG 的神经突起, 抗 NGF 抑制剂和 k252a 阻断 NGF 后神经突起显著减少[25], 说明 NGF 对神经元有营养作用且对神经突起有促生长作用。盆腔疾病发生疼痛和 NGF 的异常分泌, 促进周围神经元的生长发育及再生, 调控其功能特性的表达, 导致神经免疫内分泌功能紊乱相关。

4.4. 神经肽 Y (Nerve Peptide Y, NPY)

在正常情况下, NPY 存在与脊髓背角的中间神经元和交感神经节后神经元, 在感觉神经元的细胞体中不表达, 而当周围神经损伤后 NPY 水平显著上升。子宫脱垂(POP)患者阴道壁和子宫骶、主韧带组织

中神经纤维变细、萎缩、断裂,且这些组织中的血管活性肠肽(VIP)、NPY 蛋白表达上升,POP 越严重VIP、NPY 蛋白表达水平越高,阴道壁、子宫骶、主韧带组织中神经纤维密度越小[26]。滕莉荣[27]对产妇产道壁组织进行研究,发现有阴道壁脱垂产妇产道壁中VIP、NPY 显著减少。NPY 具有收缩血管平滑肌、增强去甲肾上腺素的作用,NPY 数量减少,说明神经纤维数量减少,固定盆腔脏器的韧带、肌肉失去神经支配,盆腔脏器因重力发生下垂,出现盆腔部坠胀痛。

4.5. 降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)

当炎症等有害因素刺激时,C 纤维激活,外周神经发生敏化,同时局部释放SP、CGRP、速激肽、生长激素抑制素、NO 等,增强局部血管渗透和炎症,这个过程被称为“神经源性炎症”。早在1988年Holzer 等已证实,神经源性炎症主要是由SP 和CGRP 介导[28]。CGRP 能诱导人单核细胞合成趋化因子IL-8,调节作用发生在mRNA 水平,CGRP 与活化的单核细胞接触3 h 就能诱导IL-8mRNA 表达的增加;同时,IL-1 β 、IL-6 和TNF- α 诱导显著而短暂的热激发CGRP 从大鼠皮肤伤害性感受器的释放[29] [30]。另外,在佐剂引起的慢性炎症痛模型中,DRG 中的CGRP-mRNA 表达上调,CGRP 合成增加,通过轴突运送至DRG 并释放,参与痛觉信息传递及痛觉过敏[31]。

4.6. β -内啡肽(Beta endorphins, β -EP)

盆腔炎症CPP 患者中药灌肠联合情志疗法治疗后血清 β -EP 水平较治疗前明显升高,且 β -EP 水平和患者的疼痛及抑郁评分成正相关[32]。中药异痛消胶囊通过减少EMS 大鼠血中TXB2 水平,升高6-keto-PGF1 α 及 β -EP 水平后改善小鼠疼痛症状[33]。两项研究都说明 β -EP 具有中枢镇痛作用,这和 β -EP 主要集中在丘脑-垂体轴中,在垂体含量最高,具有内源性中枢镇痛作用有关。

β -EP 亦存在于除中枢系统以外的外周组织中,如性腺、胎盘, β -EP 可在某些炎性细胞中合成,参与炎性反应,其水平高低反应局部炎症程度。100 例产后腹痛的患者经艾灸子宫穴后血浆 β -EP 水平下降,产妇腹痛症状改善[34]。30 例行子宫全切术患者关腹前硫酸镁硬膜外给药,分别术后、术后4 h、24 h 抽取外周血浆 β -EP,发现其水平与术前比较有所下降,术后24 h β -EP 水平最低,说明外周血浆 β -EP 水平可反映患者疼痛的严重程度[35]。

5. 结论与展望

CPP 涉及的疾病广泛,发病机制复杂,诊断困难,目前缺乏针对性药物治疗,而手术治疗主要针对子宫内膜异位症患者,但手术的创伤并非每个患者接受,慢性疼痛反复发作严重影响女性的身心健康,导致一些负面情绪出现,主要是抑郁及焦虑,影响患者的生活质量,所以进一步探索CPP 的致痛机制对于指导临床诊疗及研发新药具有重要的意义。

基金项目

上海市科委课题,盆痛灵栓临床治疗慢性盆腔疼痛的异病同治研究(编号:14401930100)。

国家自然科学基金面上项目,基于NGF-p38MAPK 信号通路探讨盆痛灵方逆转EMs 疼痛的分子机制(编号:81674009)。

上海市中医药事业发展三年行动计划,蔡氏妇科流派传承研究基地建设项目(编号:ZY3-CCCX-1-1006)。

参考文献 (References)

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 388.
- [2] Auconnier, A., Chapron, C., Dubuisson, J.B., *et al.* (2002) Relation between Pain Symptoms and the Anatomic Loca-

- tion of Deep Infiltrating Endometriosis. *Fertility Sterility*, **78**, 719-726. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03331-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03331-9)
- [3] Fauconnier, A. and Chapron, C. (2005) Endometriosis and Pelvic Pain: Evidence of the Relationship and Implications. *Human Reproduction Update*, **11**, 595-606. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi029>
- [4] Chapron, C. (2003) Chronic Pelvic Pain and Endometriosis. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, **32**, S32-S36.
- [5] 狄文, 梁舟. 妇科恶性肿瘤与盆腔痛[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 39(3): 173-175.
- [6] Maigne, J.Y., Doursounian, L. and Chatellier, G. (2000) Causes and Mechanisms of Common Coccydynia: Role of Body Mass Index and Coccygeal Trauma. *Spine (Phila Pa1976)*, **25**, 3072-3079.
- [7] Herbein, G. and O'Brien, W.A. (2000) Tumor Necrosis Factor (TNF)-Alpha and TNF Receptors in Viral Pathogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **223**, 241-257.
- [8] 潘文霞. TNF- α 和 IL-37 在子宫内膜异位症不孕女性腹腔液中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(2): 335-337.
- [9] 焦路阳, 郭庆合, 鲁广建. 血清 TNF- α , IL-6 与 IL-8 在子宫内膜异位症中的检测及意义[J]. 现代预防医学, 2012, 39(17): 4540-4541.
- [10] 况燕, 徐红, 何中慧, 等. 动态检测子宫内膜异位症患者血清 TNF- α 的临床意义[J]. 广西医学, 2010, 32(11): 1320-1322.
- [11] 罗艳琴, 马云, 宋路瑶, 等. 菝葜活性成份对慢性盆腔炎大鼠子宫组织肿瘤坏死因子- α 和白介素-4 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(2): 236-240.
- [12] Xin, L., Qing, H., Choon, N., et al. (2010) Chrysin Sensitizes Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis in Human Tumor Cells via Suppression of Nuclear Factor-kappaB. *Cancer Letters*, **293**, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.01.002>
- [13] 赵杰, 刘芳. 千金片对慢性盆腔炎大鼠 Th1/2 型细胞因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 32-34.
- [14] 郑安桔, 欧萍, 闫丽燕, 等. 子宫内膜异位症患者细胞因子表达及与盆腔粘连的相关性研究[J]. 浙江创伤外科, 2015, 20(1): 1-4.
- [15] 邓晓杨, 徐蕾, 朱晓莺, 等. 子宫腺肌病患者血清 IL-10、IFN- γ 的测定及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(10): 1657-1659.
- [16] 张秋慧, 匡继林, 李萍. 盆炎方对盆腔炎性疾病后遗症大鼠卵巢、子宫组织 TGF- β 1、T β R II 蛋白的影响[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(2): 84-88.
- [17] Donatelli, S.S., Zhou, J.M., Gilvary, D.L., et al. (2014) TGF- β -Inducible microRNA-183 Silences Tumor-Associated Natural Killer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 4203-4208. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319269111>
- [18] Matsuzaki, S. and Darcha, C. (2013) Involvement of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in the Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis in Endometriosis. *PLoS ONE*, **8**, e76808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076808>
- [19] Young, V.J., Brown, J.K., Maybin, J., et al. (2014) Transforming Growth Factor- β Induced Warburg-Like Metabolic Reprogramming May Underpin the Development of Peritoneal Endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 3450-3459. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1026>
- [20] 胡艳, 李环, 古漪玲, 等. P 物质在子宫内膜异位症所致慢性盆腔疼痛患者子宫骶韧带中的表达[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(4): 355-358.
- [21] 王鑫, 乔海, 张瑞涛, 等. HIFU 联合 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病的临床对照研究[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(12): 1767-1769.
- [22] 付金荣, 董肇杨, 李祥云. 血管加压素与子宫内膜异位症疼痛的关系及中药对其的影响[J]. 上海中医药杂志, 2000, 35(10): 10-11.
- [23] Mechsner, S., Grum, B., Gericke, C., et al. (2010) Possible Roles of Oxytocin Receptor and Vasopressin-1a Receptor in the Pathomechanism of Dysperistalsis and Dysmenorrhea in Patients with Adenomyosis Uteri. *Fertility Sterility*, **94**, 2541-2546. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.015>
- [24] 夏智群, 王国林. 神经生长因子在炎性疼痛中的作用[J]. 天津医药, 2006, 34(10): 719-721.
- [25] Barcena de Arellano, M.L., Arnold, J., Vercellino, F., et al. (2011) Overexpression of Nerve Growth Factor in Peritoneal Fluid from Women with Endometriosis May Promote Neurite Outgrowth in Endometriotic Lesions. *Fertility Sterility*, **95**, 1123-1126. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.023>
- [26] 邵世清, 韦业平, 邓丽, 等. 盆腔器官脱垂患者阴道壁和子宫骶、主韧带组织中神经纤维特点和 VIP、NPY 蛋白

- 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(2): 252-255.
- [27] 滕莉荣. 妊娠及阴道分娩后产妇盆底组织神经病理研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [28] 王秀萍, 郭政. 降钙素基因相关肽与疼痛和免疫炎症反应[J]. 山西医药杂志, 2005, 34(6): 481-483.
- [29] 何焱玲, 丁桂凤, 夏冬岚, 等. 降钙素基因相关肽诱导人单核细胞合成趋化因子白细胞介素 8 的研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(2): 62-65.
- [30] Oprea, A. and Kress, M. (2000) Involvement of the Proinflammatory Cytokines tumor Necrosis Factor-Alpha, IL-1 Beta, and IL-6 but Not IL-8 in the Development of Heat Hyperalgesia: Effects on Heat-Evoked Calcitonin Gene-Related Peptide Release from Rat Skin. *Neuroscience*, **20**, 6289-6293.
- [31] Ballet, S., Aubel, B., Mauborgne, A., et al. (2001) The Novel Analgesic, Cizolirtine, Inhibits the Spinal Release of Substance P and CGRP in Rats. *Neuropharmacology*, **40**, 578-589. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00186-6)
- [32] 雷洁莹. 中药灌肠结合调情志治疗盆腔炎性慢性盆腔痛的临床研究[J]. 新中医, 2012, 44(11): 71-74.
- [33] 刘桂兰, 石晶, 赵铭宇, 等. 异痛消对子宫内异位症患者血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 及 β-EP 表达的相关研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 11(24): 157-160.
- [34] 刘彦, 张爱萍. 艾灸子宫穴治疗产后腹痛临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(11): 184-185.
- [35] 董小秋, 孙捷豪, 周日勇. 硫酸镁在妇科开腹子宫全切除术术后镇痛中的应用效果研究[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(8): 911-914.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org