

· 基础研究 ·

盆痛灵方对子宫内膜异位症模型大鼠 TRPV1 表达的影响

温欢欢¹ 付金荣¹ 徐 英² 沈宇凤¹ 章仕雯²

摘要 目的 观察瞬时受体电位辣椒素亚型 I (TRPV1) 在子宫内膜异位症 (EMs) 模型大鼠中异位灶及脊髓背根神经节 (DRG) 中的表达以及盆痛灵方对其的影响。方法 采用自体内膜移植法建立大鼠 EMs 模型。取造模成功的大鼠随机分为模型组、消炎痛组和盆痛灵低、中、高剂量组, 每组 9 只; 另设假手术组 9 只 (仅切除单侧结扎段子宫)。消炎痛组大鼠给予每天 3 $\mu\text{g/g}$ 消炎痛混悬液, 盆痛灵低、中、高剂量组大鼠分别给予每天 10.2、20.4、40.8 g/kg 盆痛灵方水煎液, 各组均采用直肠给药方式, 每日 1 次, 连续 4 周; 模型组和假手术组给予等体积生理盐水。末次给药后, 取各组大鼠的子宫内膜组织及脊髓 DRG。采用免疫组化法定位并检测 EMs 模型大鼠异位灶 TRPV1 蛋白表达, 并用 Western Blot、RT-PCR 检测异位灶及脊髓 DRG 中 TRPV1 蛋白及 mRNA 相对表达量。结果 与假手术组比较, EMs 模型大鼠的异位灶和脊髓 DRG 中 TRPV1 蛋白及 mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 盆痛灵方可降低 EMs 模型大鼠异位灶和 DRG 中 TRPV1 蛋白及 mRNA 表达 ($P < 0.05$)。结论 盆痛灵方可能通过降低 TRPV1 表达起到镇痛作用。

关键词 子宫内膜异位症; 疼痛; 盆痛灵; 瞬时受体电位辣椒素亚型 I

Effect of Pentongling Formula on the Expression of TRPV1 in Endometriosis Model Rats WEN huan-huan¹, FU Jin-rong¹, XU Ying², SHEN Yu-feng¹, and ZHANG Shi-wen² 1 Department of Gynecology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032); 2 Longhua Clinical Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032)

ABSTRACT Objective To observe the expressions of transient receptor potential vanilloid receptor 1 (TRPV1) in endometriotic lesions and spinal dorsal root ganglion (DRG) of endometriosis (EMs) model rats, and to study the effect of Pentongling Formula (PTLF) on it. **Methods** The EMs rat model was established by autologous membrane transplantation. Rats successfully modeled were randomly divided into a model group, Indomethacin group, and low, medium, and high dose PTLF groups, 9 in each group. Another 9 rats were recruited in a sham-operation group (by removing unilateral ligation of the uterus). Rats in Indomethacin group were given 3 $\mu\text{g/g}$ Indomethacin suspension daily, and rats in the low, medium, and high doses of PTLF were given 10.2, 20.4, and 40.8 g/kg PTLF water decoction each day. All medication were performed by rectal administration, once a day for 4 successive weeks. Equal volume of normal saline was administered to rats in the model group and the sham-operation group. After the last administration, endometrial tissues and spinal DRG of rats were collected from each group. The immunohistochemical method was used to locate and detect the expression of TRPV1 protein in ectopic foci of EMs model rats, and the relative protein and mRNA expressions of TRPV1 in ectopic foci and spinal DRG was detected by Western Blot and RT-PCR. **Results** Compared with the sham-operation group, the protein and mRNA expressions of TRPV1 in ectopic foci and spinal DRG all increased in the EM model rats ($P <$

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81674009)

作者单位: 1. 上海中医药大学附属龙华医院妇科 (上海 200032); 2. 上海中医药大学龙华临床医学院 (上海 200032)

通讯作者: 付金荣, Tel: 021-64385700, E-mail: fujinrong2006@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200303.144

0.05). Compared with the model group, PTLF reduced protein and mRNA expressions of TRPV1 in ectopic foci and DRG of EM model rats ($P < 0.05$). **Conclusion** PTLF possibly played an analgesic effect by reducing TRPV1 expression.

KEYWORDS endometriosis; pain; Pentongling Formula; transient receptor potential vanilloid receptor 1

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)为妇科常见病,进行性加重的疼痛是其病症特征之一。近来研究显示,瞬时受体电位辣椒素亚型 I (transient receptor potential vanilloid receptor 1, TRPV1)是一种高表达在伤害性感受相关的初级感觉神经元中的受体,可以在组织炎症或神经损伤等刺激下,发生功能敏化(sensitization),表现出激活阈值下降、通道电流增大和膜定位增多等现象,被认为是一种同时参与慢性疼痛外周敏化和疼痛中枢调制的重要分子^[1]。有研究表明,TRPV1在EMs组织中的表达显著增高,且EMs患者疼痛程度越重,TRPV1表达水平也越高^[2]。推测TRPV1可能参与了EMs痛觉敏化过程。本实验旨在观察EMs模型大鼠异位灶及脊髓背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中TRPV1表达及中药盆痛灵方对其干预作用。

材料与方

1 动物及分组 SPF级9周龄雌性SD大鼠,体重为(180±20)g,由上海中医药大学动物实验中心提供,合格证号:SCXK(沪)2014-0016。动物实验严格遵守上海中医药大学实验动物伦理委员会的要求(No.SZY201809005)。

2 药物 盆痛灵水煎剂(组成药物:三棱 12 g 莪术 12 g 延胡索 9 g 川楝子 9 g 虎杖 9 g),成人每日生药量为 51 g(按人 50 kg 体重计算),盆痛灵低、中、高剂量组给药剂量分别为每天 10.2、20.4、40.8 g/kg(相当于人临床用量 10、20、40 倍)^[3];(2)消炎痛混悬液(0.1 g,湖北东信药业有限公司,生产批号:120101)按成人每日用量 25 mg,给药剂量根据“千克体重剂量换算公式^[4]”计算: $Db = Da \cdot Rab$; $Rab(kg/kg) \cdot (wa/wb)^{1/3}$,按每天 3 μg/g 与生理盐水 1 mL 配制成混悬液。以上药品均购自上海中医药大学附属龙华医院。

3 主要试剂及仪器 试剂:PrimeScript RT reagent Kit 逆转录试剂盒(货号:RR037A,日本 TaKaRa 公司),SYBR Premix Ex Taq II 试剂(货号:RR420A, TaKaRa 公司),TRIzol Reagent(货号:15596026 美国 Ambion 公司),焦碳酸二乙酯(dieth-

yl pyrocarbonate, DEPC, 货号:40718, 美国 Sigma 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(货号:P0010,碧云天生物工程有限公司),辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(货号:A0208,碧云天生物工程有限公司),anti-VR1 抗体(货号:Ab6166,英国 Abcam 公司)等。仪器:荧光定量 PCR 仪(型号:LightCycler 96,瑞士 Roche 公司),低温高速离心机(型号:MIKRO220R,德国 Hettich 公司),酶标仪(型号:MK3,美国 THERMO 公司),电泳仪(型号:EPS 300,上海天能科技有限公司),转移电泳槽(型号:VE186,上海天能科技有限公司),多样品组织碾磨器(型号:Tissuelyser-24,上海净信实业发展有限公司),快速混匀器(型号:SK-1 型,金坛市医疗器械厂),荧光化学发光成像系统(型号:ChemiQ4600,上海勤翔科学仪器有限公司),显微镜(型号:BX53,日本 Olympus 公司)。

4 造模及干预方法 参照 Berkley KJ 等^[5]方法行大鼠自身种植内膜。即:将大鼠麻醉后,暴露大鼠腹腔,找到耻骨联合处上方“Y”型子宫,将右侧子宫中段结扎,后剪取子宫结扎段 1 cm 长,在加有胎牛血清的 DMEM 培养液中将子宫内膜分离出,取大小为 5 mm×5 mm 的子宫内膜,将内膜膜面贴于腹壁血管丰富处,术毕关腹,2 周后造模组开腹检查有无造模成功(成功异位内膜组织为肉眼可见移植物明显增大,呈隆起的小包状,有些形成多房的囊肿,囊肿内充满黄色浆液^[6]),造模成功率为 90%。取造模成功的大鼠 45 只,随机分为模型组、消炎痛组及盆痛灵低、中、高剂量组,每组 9 只;另设假手术组 9 只。假手术组大鼠不行内膜种植,而是在开腹后结扎一侧子宫。假手术组 2 周后与造模组同行常规开腹手术。假手术组每天 1 mL 生理盐水灌肠,模型组每天 1 mL 生理盐水灌肠、西药组每天以 3 μg/g 剂量配成 1 mL 消炎痛混悬液灌肠、盆痛灵高、中、低剂量组每天以 40.8、20.4、10.2 g/kg 剂量配成 1 mL 药液灌肠,连续给药 4 周。

5 检测指标及检测方法 所有动物给药 4 周,麻醉后处死,取 L5~L6 脊髓背根神经节迅速保存于液氮中备用,用于聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)。剖腹剪取大鼠腹腔处形成囊泡的子宫内膜异位病灶组织,部分放入 4% 多聚甲醛固定,用于

免疫组化固定,另一部分存于液氮中冷冻备用,用于 PCR 和 Western Blot 检测。

5.1 内异灶 TRPV1 蛋白的定位 每组取 5 只大鼠,采用免疫组化法测定在位和异位内膜中 TRPV1 蛋白表达。取甲醛固定的在位内膜和异位灶组织石蜡包埋切片。二甲苯脱蜡,递减梯度乙醇脱二甲苯并水化,3%过氧化氢甲醇消除内源性过氧化氢酶,柠檬酸钠修复液高温修复,加 anti-VR1 抗体后 4 ℃ 保存, PBS 洗涤并加辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (H+L), 37 ℃ 孵育。二氨基联苯胺 (diaminobezdin, DAB) 显色后苏木素复染,乙醇二甲苯脱水透明,封片后显微镜下观察。Image-pro 软件进行图像积分光密度 (IOD 值) 测定比较免疫组化强弱。

5.2 异位灶和 DRG TRPV1 mRNA 表达的测定 每组取 3 只大鼠,采用 RT-PCR 法测定在位和异位内膜及 DRG 中 TRPV1 mRNA 表达。取大鼠异位内膜组织及 DRG 组织加入 Trizol 法提取总 RNA,测定 RNA 样品浓度和纯度。使用 PrimeScript RT reagent Kit 逆转录试剂盒进行 cDNA 的合成。以逆转录的 cDNA 为模板设计引物序列。使用 SYBR Premix Ex Taq II 试剂进行 RT-PCR。每个样本做 3 次重复对照。设定 PCR 程序,上机扩增检测,40 次循环。利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算其 mRNA 相对表达量。引物序列如下: TRPV1: 正义 5'-CATGGGTGAGACCGTCAACA-3', 反义 5'-AGGCCTTCCTCATGCACTTC-3'; β -actin: 正义 5'-GGAGAAGATTTGGCACCACAC-3', 反义 5'-ACACAGCCTGGATGGCTACG-3'。

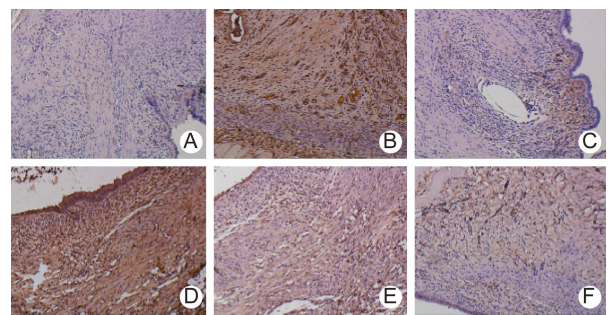
5.3 异位灶及 DRG 中 TRPV1 蛋白相对表达量的测定 每组取 3 只大鼠,采用 Western Blot 法测定在位和异位内膜及 DRG 中 TRPV1 的蛋白表达。取适量内膜组织及 DRG 组织,用冰 PBS 洗涤 3 次。充分裂解后离心取上清,测定蛋白浓度。将样本和蛋白质 Marker 上样并加入电泳液电泳,后将凝胶蛋白转移至硝酸纤维素 (nitrocellulose, NC) 膜,转移完成后,在双蒸水中漂洗膜。封闭 1.5 h。加入 1:500 anti-VR1 抗体,4 ℃ 过夜。TBST 洗膜 3 次,加入 1:1 000 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (H+L), 1.5 h 振荡孵育, TBST 洗膜 3 次。取 ECL 发光试剂混合后滴加于 NC 膜,荧光化学发光成像仪中进行 3 次曝光,以各蛋白灰度值与 β -actin 条带灰度值的比值反应各蛋白含量。

6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 进行统计分析,计量资料如果满足正态性和方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验;不满足正态性则采用秩和检验。P<0.05 为差异

有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠 TRPV1 的蛋白定位及其蛋白表达比较 (图 1, 表 1) TRPV1 主要表达于胞浆,少量表达于胞核中,在位内膜和异位内膜组织的腺体中均有表达,造模组 TRPV1 表达明显高于假手术组 ($P<0.01$)。与模型组比较,盆痛灵低、中剂量组 TRPV1 蛋白表达降低,差异无统计学意义 ($P>0.05$),盆痛灵方高剂量组与西药组中 TRPV1 蛋白表达均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。



注:A 为假手术组;B 为模型组;C 为西药组;D 为盆痛灵低剂量组;E 为盆痛灵中剂量组;F 为盆痛灵高剂量组

图 1 各组大鼠在位及异位病灶组织中的 TRPV1 表达比较 (免疫组化, $\times 200$)

表 1 各组大鼠 TRPV1 相对蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TRPV1
假手术	5	14 779 680 $\pm$ 29 482 52
模型	5	319 127 338 $\pm$ 69 194 063*
西药	5	17 813 909 $\pm$ 3 494 823 $\Delta\Delta$
盆痛灵高剂量	5	145 209 947 $\pm$ 32 535 574 Δ
中剂量	5	246 752 391 $\pm$ 54 865 762
低剂量	5	260 370 356 $\pm$ 59 301 866

注:与假手术组比较,* $P<0.01$;与模型组比较, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$

2 各组大鼠 TRPV1 mRNA 表达比较 (表 2) 与假手术组在位内膜及 DRG 中 TRPV1 mRNA 表达比较,模型组 TRPV1 mRNA 表达均升高 ($P<0.01$);与模

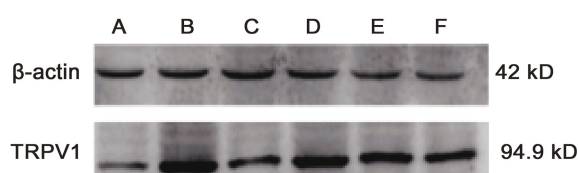
表 2 各组大鼠 TRPV1 mRNA 表达比较 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TRPV1 mRNA	
		子宫内膜组织	DRG
假手术	3	1.187 $\pm$ 0.021	1.166 $\pm$ 0.037
模型	3	3.065 $\pm$ 0.321*	2.286 $\pm$ 0.095*
西药	3	1.620 $\pm$ 0.106 $\Delta\Delta$	1.408 $\pm$ 0.065 $\Delta\Delta$
盆痛灵高剂量	3	1.753 $\pm$ 0.082 Δ	1.513 $\pm$ 0.111 Δ
中剂量	3	2.254 $\pm$ 0.231 $\Delta\Delta$	1.784 $\pm$ 0.104 $\Delta\Delta$
低剂量	3	2.868 $\pm$ 0.240 $\Delta\Delta$	2.086 $\pm$ 0.151 $\Delta\Delta$

注:与假手术组比较,* $P<0.01$;与模型组比较, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$;与西药组比较, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$;与中药高剂量组比较, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$

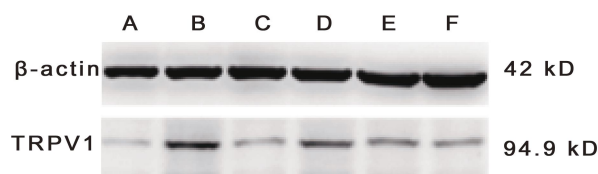
型组比较,西药组与盆痛灵高、中剂量组异位内膜及 DRG TRPV1 mRNA 表达降低 ($P<0.01$);与西药组比较,盆痛灵中、低剂量组 TRPV1 mRNA 表达较高 ($P<0.05$);与盆痛灵高剂量组比较,盆痛灵低剂量组 TRPV1 mRNA 表达较高 ($P<0.05$)。

3 各组大鼠 TRPV1 蛋白表达比较(图 2、3,表 3) 与假手术组在位内膜及 DRG 中的 TRPV1 表达比较,模型组 TRPV1 蛋白表达水平平均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较,西药组及盆痛灵高、中、低剂量组异位内膜及 DRG 中 TRPV1 蛋白表达降低 ($P<0.01$)。盆痛灵高、中、低 3 组中,剂量越高,TRPV1 蛋白表达越低。



注:A 为假手术组;B 为模型组;C 为西药组;D 为盆痛灵低剂量组;E 为盆痛灵中剂量组;F 为盆痛灵高剂量组

图 2 各组大鼠子宫内组织 TRPV1 相对蛋白量表达电泳图



注:A 为假手术组;B 为模型组;C 为西药组;D 为盆痛灵低剂量组;E 为盆痛灵中剂量组;F 为盆痛灵高剂量组

图 3 各组大鼠 DRG 中 TRPV1 相对蛋白量表达电泳图

表 3 各组大鼠 TRPV1 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TRPV1 蛋白	
		子宫内组织	DRG
假手术	3	0.877±0.003	0.101±0.000
模型	3	2.398±0.019*	0.365±0.003*
西药	3	1.055±0.017 [△]	0.127±0.004 [△]
盆痛灵高剂量	3	1.438±0.003 [△]	0.160±0.002 [△]
中剂量	3	1.726±0.008 [△]	0.201±0.002 [△]
低剂量	3	2.166±0.009 [△]	0.274±0.004 [△]

注:与假手术组比较,* $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.01$

讨 论

EMs 主要的临床特征是痛经、盆腔疼痛、不孕症、盆腔包块等^[7]。而疼痛是最为突出的临床症状,包括进行性加重的痛经、性交痛以及慢性盆腔痛,严重患者可出现烦躁、易怒、焦虑、抑郁、睡眠障碍等^[8]。因此

探究 EMs 疼痛的机制,寻求有效的治疗方案是临床亟待解决的问题。

目前有关 EMs 的疼痛发生机制尚未完全阐明,存在外周机制和中枢机制。外周敏化是疼痛建立的起始步骤,异位内膜组织形成促使病灶局部及周围细胞释放神经生长因子(nerve growth factor, NGF)及各类炎性因子,从而活化与致敏 EMs 异位病灶周围神经纤维,产生疼痛^[9]。这种敏化作用可经相应通路上传,继而建立中枢敏化,使疼痛的程度和范围扩大。Bajaj P 等^[10]研究说明 EMs 疼痛存在中枢敏化,即脊髓背角神经元的过度兴奋。在炎性或神经病理性疼痛状态下,由于脊髓背角神经元表达的离子通道和受体受到调控,从而使其持续过度兴奋,产生痛觉过敏。

TRPV1 是痛觉传递中的位于伤害性感受器上的重要膜离子通道,可在脊髓的 DRG 初级感觉神经细胞体内合成,转运至中枢及外周末梢,在炎症引起的痛觉敏化中起关键作用。有研究表明,TRPV1 的基因敲除大鼠对热的反应明显降低甚至缺失^[11],Nie J 等^[12]使用 TRPV1 抑制剂(槲皮素)治疗子宫腺肌病模型小鼠,能延长小鼠对热刺激的响应潜伏期,说明 TRPV1 是热痛觉感受所必需的生物分子。有研究者在 EMs 腹膜病灶中和骶韧带病灶中,检测到 TRPV1 表达与慢性盆腔痛的程度呈正相关^[13],进一步证实 TRPV1 参与了 EMs 疼痛的发生发展。

异位的内膜组织长期随着月经周期不断损伤和修复,多种炎性因子表达形成的异常免疫环境同时促进 NGF 表达异常^[14,15],NGF 与酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor A, TrkA)结合可降低 TRPV1 开放阈值,激活 TRPV1 通道,提高机体对伤害性刺激的敏感性^[16]。内异灶中 TRPV1 表达升高诱导了异位子宫内膜基质细胞中 IL-1 β 、一氧化氮(nitric oxide, NO)等致痛相关因子分泌^[17,18]。此类外周伤害性信息刺激产生的一系列神经递质可促使脊髓背角神经元反应增强,如 TRPV1 可介导 Ca²⁺内流激活相关信号通路,TRPV1 亦可依赖 Ca²⁺与突触结合蛋白相互作用^[19],增强突触传递效能和突触的可塑性改变引起神经病理性疼痛^[20,21],产生中枢敏化。中枢敏化由外周敏化开始^[22],中枢神经敏化可通过类似于潜在记忆的神经机制^[23],使疼痛在病灶解除后仍将持续。此外,痛觉过敏状态下 TRPV1 激活的温度阈值降低至 35℃,即在生理体温状态下即可被激活。此亦为 EMs 患者经常出现疼痛症状的原因之一^[24]。

盆痛灵灌肠方由三棱、莪术、虎杖、延胡索、川楝子组成,功效活血化瘀,清热利湿。方中三棱、莪术为君,

两者均能破血祛瘀,行气止痛;虎杖善降泄肝胆湿热,为清热利湿之良药,又可活血祛瘀,逐散湿热、瘀血之邪;再佐以延胡索、川楝子活血理气止痛,使瘀阻胞宫冲任之瘀血、湿浊、湿热之邪有去路。前期临床研究显示,盆痛灵治疗 EMs 疼痛的总有效率为 90%^[25],实验研究发现盆痛灵方能显著降低 EMs 大鼠血清及腹腔液中 IL-1 β 、NGF 水平^[3]。本实验发现盆痛灵方能降低 EMs 大鼠异位灶及 DRG 中 TRPV1 蛋白和 mRNA 表达,结合前期实验,推测盆痛灵方可能通过降低内异位组织中 NGF 及其受体表达,改善外周血和腹腔炎性环境的同时,抑制脊髓背角神经元中 TRPV1 的激活通路,降低 TRPV1 的表达,使中枢敏化减弱,抑制痛觉过敏。但目前关于 EMs 疼痛中 TRPV1 的研究尚有不足,TRPV1 介导疼痛信息传导的通路尚未完全明确,因此关于盆痛灵方治疗 EMs 疼痛的具体机制还需要进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 张瑛,王韵. TRPV1: 一种同时参与慢性痛外周敏化和疼痛中枢调制的重要分子[J]. 生理学报, 2017, 69(5): 677-684.
- [2] 付一元. SLIT2 和 TRPV1 在子宫内膜异位症组织中的表达及意义[J]. 吉林医学, 2019, 40(3): 577-579.
- [3] 葛曼,付金荣,唐虹,等. 加味盆痛灵对子宫内膜异位症模型大鼠血清及腹腔液 IL-1 β 、NGF 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(3): 79-81.
- [4] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [5] Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis KS, et al. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(30): 11094-11098.
- [6] 刘学军,何援利. 子宫内膜异位症动物模型的建立及应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, (7): 62-63.
- [7] 阿米娜古丽·买买提托合提,米娜瓦尔·麦丁,高桂芹. 青春期子宫内膜异位症临床特点及诊治进展[J]. 国际生殖健康/计划生育志, 2019, 38(2): 170-176.
- [8] 赵玲娟,冯其金. 子宫内膜异位症与生活质量的相关研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 109-112.
- [9] 李博然,马璐璐,申乐,等. NF- κ B 信号通路在子宫内膜异位症疼痛中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(10): 1466-1469.
- [10] Prem B, Priti B, Hans M, et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study[J]. J Pain, 2003, 4(7): 372-380.
- [11] 黄文先,余方,刘玉强,等. 瞬时受体电位通道 (TRPV1) 在热性惊厥中的作用及其机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1859.
- [12] Nie J, Liu X. Quercetin alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 5370-5376.
- [13] Rocha MG, Silva JC, Ribeiro da Silva A, et al. TRPV1 expression on peritoneal endometriosis foci is associated with chronic pelvic pain[J]. Reprod Sci, 2011, 18(6): 511-515.
- [14] 付一元,肖青,范雪梅,等. TRPV1 及其致敏因子在子宫内膜异位症患者血清、在位内膜、异位内膜中的表达变化[J]. 河北医药, 2017, 39(4): 516-519, 523.
- [15] 李雁. 神经生长因子在子宫腺肌病疼痛中的作用及其相关机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [16] 刘建刚,王晓波. 子宫内膜异位症模型大鼠背根神经节神经元中 TRPV1、TRPA1 表达及其意义[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(6): 617-621.
- [17] Liu J, Liu X, Duan K, et al. The expression and functionality of transient receptor potential vanilloid 1 in ovarian endometriomas[J]. Reprod Sci, 2012, 19(10): 1110-1124.
- [18] 刘建刚. 异位内膜基质细胞中 TRPV1 在子宫内膜异位症致痛中作用的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [19] Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, et al. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity[J]. J Biol Chem, 2004, 279(24): 25665-25672.
- [20] Marwaha L, Bansal Y, Singh R, et al. TRP channels: potential drug target for neuropathic pain[J]. Inflammopharmacology, 2016, 24(6): 305-317.
- [21] Stemkowski P, Garcia-Caballero A, De Maria Gaddotti V, et al. TRPV1 nociceptor activity initiates USP5/T-type channel-mediated plasticity[J]. Cell Rep, 2016, 17(11): 2201-2212.
- [22] Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors[J]. Mol Neurobiol, 2007, 35(3): 224-235.
- [23] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. Science, 2000, 288(5472): 1765-1769.
- [24] Ma W, St-Jacques B, Rudakou U, et al. Stimulating TRPV1 externalization and synthesis in dorsal root ganglion neurons contributes to PGE2 potentiation of TRPV1 activity and nociceptor sensitization[J]. Eur J Pain, 2017, 21(4): 575-593.
- [25] 付金荣,郑锦,胡晓梅,等. 盆痛灵直肠给药治疗子宫内膜异位症盆腔痛的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(3): 35-36.

(收稿: 2019-11-15 在线: 2020-03-30)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶