



慢性疼痛性别差异的病理机制及应对策略

金贾力^{1,2}, 徐晨³, 李云泽¹, 冯智英¹

(1. 浙江大学医学院附属第一医院疼痛科, 杭州 310003; 2. 海宁市中心医院麻醉科, 浙江嘉兴 314400; 3. 浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 慢性疼痛往往造成个人、家庭及社会的沉重负担。在大多数慢性疼痛中,女性患病率比男性更高,但长期以来慢性疼痛存在的性别差异未受到足够重视。随着大数据时代的到来,疼痛的性别差异逐渐引起科研人员及临床医生关注,正成为疼痛领域研究的新热点。慢性疼痛病理机制复杂,临床治疗难度大,应当实施个体化治疗,必需考虑疼痛的性别差异。总结近二十年该领域的研究成果,从性激素、细胞等层面探讨疼痛性别差异的病理机制,并提出应对策略,以为慢性疼痛性别差异相关研究提供方向,为临床医生制定更精准的诊疗策略提供理论参考依据。

关键词: 疼痛; 性别差异; 慢性疼痛; 病理机制; 性激素

中图分类号: Q986

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2025)01-0130-09

引文格式: 金贾力, 徐晨, 李云泽, 等. 慢性疼痛性别差异的病理机制及应对策略[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2025, 53(1): 130-138.

Reference Format: JIN Jiali, XU Chen, LI Yunze, et al. Pathological mechanisms and coping strategies of gender differences in chronic pain[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(1): 130-138.

Pathological mechanisms and coping strategies of gender differences in chronic pain

JIN Jiali^{1,2}, XU Chen³, LI Yunze¹, FENG Zhiying¹

(1. Department of Pain Management, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 2. Department of Anesthesiology, Haining Central Hospital, Jiaxing 314400, China; 3. College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Chronic pain often causes a serious burden on individuals, families and society. It is clinically found that there are gender differences in chronic pain, and the prevalence of women is higher than that of men in most chronic pain. However, the gender differences have long been underappreciated. In recent years, with the advent of the era of big data, gender differences in pain have gradually attracted extensive attention from researchers and clinicians, and gender differences are becoming a new hot spot in the field of pain research. The pathological mechanism of chronic pain is complex and the clinical treatment is difficult. Therefore, individualized treatment should be implemented and gender differences in pain must be considered. This paper summarizes the latest pain research in the past two decades, discusses the pathological mechanism of gender differences in pain from the levels of sex hormones and cells, and proposes coping strategies. This review paper will provide directions for future chronic pain research and provide theoretical reference for clinicians to develop more accurate diagnosis and treatment strategies.

Key words: pain; gender difference; chronic pain; pathological mechanism; sex hormones

0 引言

国际疼痛研究协会将疼痛定义为:一种与实际或潜在的组织损伤相关或类似的不愉快的感觉和情绪体验^[1]。急性疼痛在组织损伤愈合后,大多数情况下可以得到缓解,疼痛持续时间不超过 3 个月,可以被看作是对身体的一种保护性反应;但慢性疼痛持续时间往往超过正常的组织愈合期,且不存在生物学功能。由于缺乏有效的治疗手段,慢性疼痛往往成为个人及家庭和社会的沉重负担。据统计,全球慢性疼痛的患病率为 20%,造成的经济损失大于癌症、艾滋病和心血管疾病的总和^[2-3]。最顽固的慢性疼痛类型是神经病理性疼痛,即由躯体感觉系统的病变或疾病引起的疼痛,发生在 7%~10%的普通人群中^[4]。在大多数慢性神经病理性疼痛条件下,女性比男性患病率更高^[5]。

在以往的疼痛学基础研究中,一般情况下,将雄性动物默认为研究对象,雌性动物并没有被特别纳

入,性别差异在临床试验中也没有被充分考虑。临床研究中对性别差异的关注不足,导致在疼痛感知、报告和管理方面即使存在显著的性别差异也未被充分认识和解决^[6]。近年来,随着大数据技术的发展,越来越多的研究证实动物和人类在激素、遗传、分子细胞和心理等层面都存在性别差异,这些差异在疼痛反应中尤为明显^[7]。本文总结并讨论了疼痛性别差异的病理机制以及应对策略,以期为慢性疼痛性别差异相关研究提供方向,为临床医生制定更精准的诊疗策略提供了理论参考依据。

1 疼痛性别差异的病理机制

1.1 性激素

疼痛的性别差异与性激素有着非常密切的联系,许多的流行病学研究得到了一个共性结论:相比于男性而言,女性在神经性疼痛,如头痛、肌肉骨骼疼痛、纤维组织肌痛、颞下颌关节疼痛、应激性内脏疼痛等疾病的患病频率更高,且机械痛阈值更低^[8],存在统计学的显著性差异(见表 1)。

表 1 不同神经病理性疼痛的性别差异

疼痛类型	致病因子	患病人群性别	参考文献
偏头痛	雌激素、降钙素基因相关肽	主要为女性	[9]
肌肉骨骼疼痛	辣椒素受体 1、睾酮	主要为女性	[10-12]
纤维组织肌痛	囊泡单胺转运蛋白 2、雌激素	更年期女性患病频率最高	[13-14]
颞下颞关节疼痛	雌激素、雌激素 α 受体、神经肽 γ、甘丙氨酸	月经期女性	[15]
应激性内脏疼痛	雌激素、雌二醇、睾酮	主要为女性	[16-17]

1.1.1 睾酮

研究表明,睾酮可以减少促炎细胞因子 TNF-α、白细胞介素 IL-1β 和 IL-6 的表达^[18-20];睾酮不仅对男性具有镇痛作用,而且对女性也有类似作用,比如睾酮可以缓解女性肩颈痛,还能降低两性类风湿性关节炎疼痛^[21]。睾酮对疼痛的保护作用同样也可以用于女性某些特定的疼痛疾病,局部外阴痛可以局部组合使用雌二醇和睾酮来进行治疗^[22]。据临床研究报道,辣椒素受体(Transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)受到睾酮水平的影响,睾酮缺乏或水平降低都会上调 TRPV1^[10]。TRPV1 是配体门控的非选择性阳离子通道,属于瞬时受体电位通道家族,是介导肌肉骨骼疼痛的关键受体之一。TRPV1 的激活方式有很多种,不仅可以被 43 ℃ 以上的热刺激及 pH 值变化激活,还可以被辣椒素、睾酮等化学物质激活,从而引起感觉神经元的 Ca²⁺ 内流,并伴随某些兴奋性神经递质及神经肽的释放,引发超敏反应。在完全弗氏佐剂 CFA

诱导的咬肌炎症小鼠模型中,雌性小鼠和去除睾丸的雄性小鼠体内 TRPV1 均表现出明显上调;随后对该去除睾丸的雄性小鼠补充睾酮,发现 TRPV1 的上调明显被抑制^[12]。因此,睾酮水平较低的女性相比男性也会产生更高频率的肌肉骨骼疼痛。综上所述,激素水平不同是导致慢性疼痛性别差异的重要因素,睾酮在炎症和慢性疼痛条件下发挥重要保护作用,或许可以解释女性慢性疼痛患病率较男性高的原因。

1.1.2 雌二醇

睾酮的作用是对疼痛和炎症反应的保护,而雌二醇具体作用还不明确。研究表明,大鼠三叉神经节中雌激素受体在雌性大鼠体内更为丰富,并且雌激素受体激动剂可以导致硬脑膜血管扩张^[23],因此雌二醇可能导致女性偏头痛和颞下颌关节紊乱发病率较男性高。但是,也有研究表明,雌激素对炎症和疼痛具有保护作用,雌激素可以减少淋巴细胞外渗,并减少炎症反应中免疫细胞的运输^[24]。绝经后雌

二醇的下降会导致促炎细胞因子 IL-6、IL-1 和 TNF- α 的增加^[25],可能是因为低水平的雌激素可以增加炎症介质,而雌激素替代疗法,即高水平的雌激素,可以减少炎症介质。据报道,服用含有雌激素的避孕药可能诱发偏头痛^[26-27],这可能是因为雌激素还可以通过影响血管周围神经支配来影响血管功能,雌激素可以加强降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)诱导小鼠的降压反应。CGRP 几乎存在于所有的血管神经纤维内,是一种有效的血管扩张剂,会导致头痛。女性在不同的年龄阶段雌激素水平的波动会影响 CGRP 与色氨酸不同水平的升高。CGRP 血管反应的增强以及血管周围神经中多肽表达的增强,是加剧女性产生偏头痛的主要原因^[28],同时色氨酸的代谢产物有血清素和喹啉酸,这 2 种代谢物同样会引起头痛的发生,而雄激素并不会产生上述现象^[29]。

1.2 细胞

神经病理性疼痛可由周围神经系统的病变和损伤引起。周围神经损伤(Peripheral nerve injury, PNI)促使病变部位的神经元、免疫细胞和神经胶质细胞之间相互作用,在彼此之间的共同作用下诱发疼痛超敏反应^[30],当机体受到周围神经损伤,产生神经性疼痛时,主要涉及疼痛性别差异的细胞和分子之间的相互作用如下(见图 1):a)巨噬细胞会分泌 TNF- α ,从血液中汇集到背根神经节(Dorsal root

ganglion, DRG),其具有性别差异性,主要是因为肿瘤坏死因子受体 1(Tumor necrosis factor receptor, TNFR1)具有雄性性别依赖性。b)中枢神经系统中的星形胶质细胞通过星形胶质细胞鞘氨醇-1-磷酸受体(Sphingosine-1-phosphate, S1PR)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等因子介导疼痛的发生,这些因子均不具有疼痛性别差异性。c)在脊髓背角(Spinal cord dorsal horn, SCDH)中的 T 细胞通过过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated Receptor γ , PPAR γ)介导疼痛,为雌性特异性生理过程,具有疼痛性别差异性。d)T 细胞中调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)会抑制雌性小胶质细胞的激活,使得小胶质细胞介导的疼痛具有性别差异性。小胶质细胞通过 P2RX4-p38 MAPK-BDNF 信号通路产生脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF),BDNF 最终作用于第一层脊髓背角神经元产生疼痛。e)第一层脊髓背角神经元是脊髓到大脑伤害性信息的主要输出介质,小胶质细胞将 BDNF 传到第一层脊髓背角神经元,另外神经元除了接收小胶质细胞分泌的 BDNF,还可自分泌 BDNF^[31],BDNF 通过激活原肌球蛋白受体激酶 B(Tropomyosin receptor kinase B, TrkB)引起第一层脊髓背角神经元钾氯共转运体 2(K⁺-Cl⁻ cotransporter 2, KCC2)功能和表达下

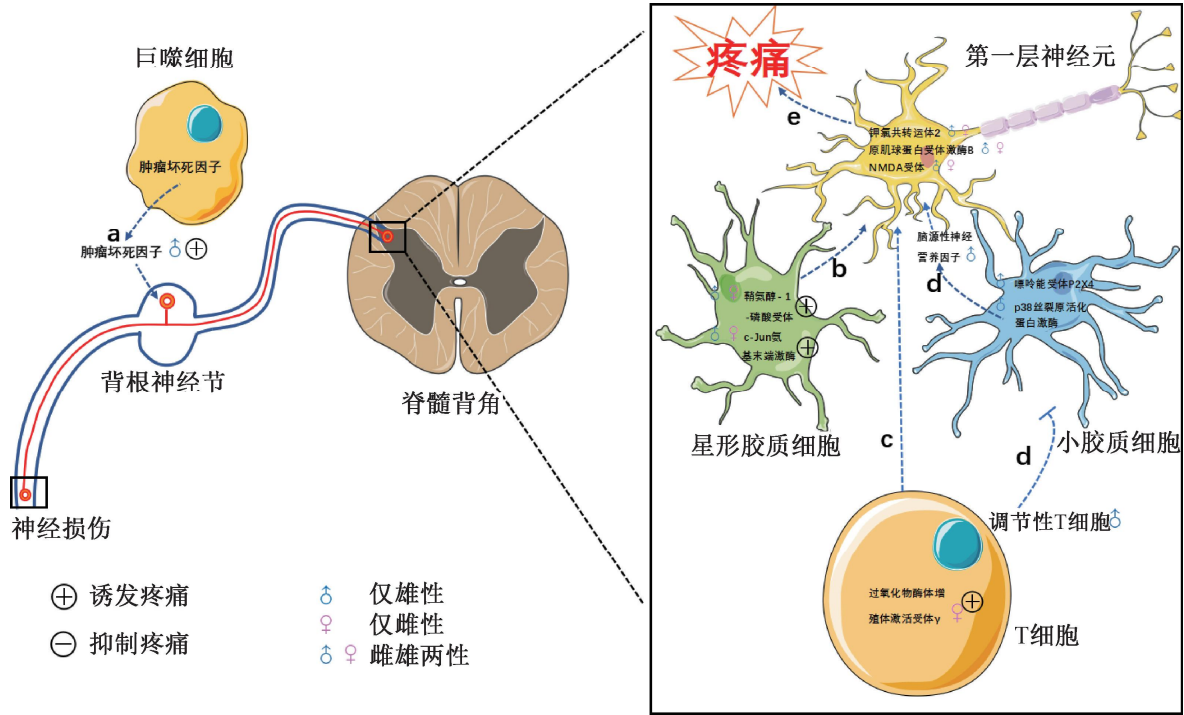


图 1 神经病理性疼痛主要细胞和分子的性别差异性和相似性^[30]

注:周围神经将疼痛信号传递至脊髓背根神经节,再从脊髓背根神经节传递至脊髓背角,脊髓背角内 T 细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞、第一层神经元共同参与疼痛信号的传递转化。蓝色代表仅雄性参与,粉色代表仅雌性参与,蓝色和粉色一起代表性别相似性。

调,以及通过增强突触 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)电流,增强一层神经元的兴奋,介导疼痛的产生,这些疼痛因子均不具有疼痛性别差异性。

1.2.1 小胶质细胞

小胶质细胞是神经病理性疼痛中性别差异的主要位点,对雄性大鼠的疼痛特别关键^[30]。小胶质细胞是中枢免疫系统的主要免疫细胞,脊髓背角的小胶质细胞在外周神经受损时快速增殖,而疼痛超敏反应是由小胶质细胞中的关键信号介导的;当机体产生 PNI 引发的疼痛时,脊髓 CD11b⁺ 小胶质细胞嘌呤能受体(P2X4 receptor, P2X4R)上调,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 Mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)激活进而引发 BDNF 的重新合成和释放^[32]。Mappleback 等^[33]研究发现,P2X4R-p38 MAPK-BDNF 通路在雄性大鼠疼痛中发挥重要作用,抑制小胶质细胞可以逆转 PNI 诱导的雄性大鼠的机械性疼痛,但在雌性大鼠身上没有发现该现象,此外还通过染色质免疫共沉淀-qPCR 实验证明转录因子(Interferon regulatory factor 5, IRF5)与 P2X4R 启动子结合区域在雌性大鼠和雄性大鼠中也存在差异。另外有学者发现,阻断 P2X₄Rs、鞘内注射 ATP 竞争性 p38 MAPK 抑制剂 SB203580、使用 Y1036 或 TrkB-Fc 抑制 BDNF 对其同源受体 TrkB 的信号传导,均可引起雄性大鼠的抗痛觉过敏,而对雌性大鼠则没有逆转痛觉过敏^[34],说明 P2X4R-p38 MAPK-BDNF 通路和脊髓小胶质细胞对雌性大鼠疼痛不起作用。值得注意的是,脊髓小胶质细胞对雌性大鼠疼痛不起作用这个结论仅仅在两性均不缺乏 B 细胞和 T 细胞的基础上成立,当雌性缺乏 T 细胞和 B 细胞时,PNI 疼痛则与雄性一样都是脊髓小胶质细胞依赖性。这表明 T 细胞抑制了雌性 PNI 疼痛对脊髓小胶质细胞的依赖,并且这种抑制可能是由 Tregs 介导的(见图 2)^[35]。

1.2.2 T 细胞

T 细胞在调节针对抗原适应的免疫反应中发挥着重要作用^[36]。研究发现,T 细胞的功能受到 X 连锁基因和性激素信号的修饰^[37]。有助于调节 T 细胞功能的转录因子,如 FOXP3,通常是 X 连锁的,在女性中具有较高的表达^[38-39],并且 T 细胞上的 E2 信号会促进促炎细胞因子的产生和 T 细胞的增殖^[40]。T 细胞在疼痛性别二态性分布中发挥重要作用,CD4⁺ T 细胞能够促进脑内小胶质细胞的成

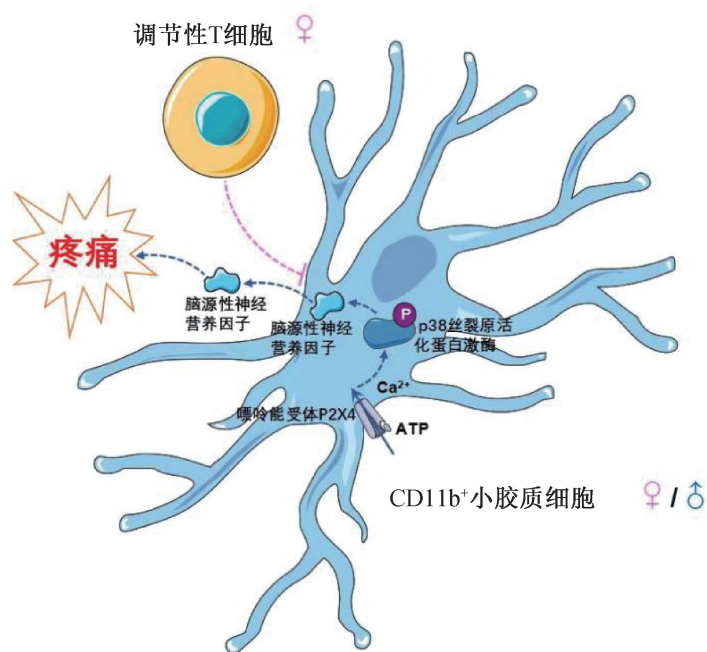


图 2 小胶质细胞 P2X4R-p38MAPK-BDNF 通路介导疼痛性别差异

注:正常情况下,脊髓 CD11b⁺ 小胶质细胞的激活会使得雄性产生 PNI 疼痛,这种 PNI 疼痛具有小胶质细胞依赖性。由于雌性体内调节性 T 细胞会抑制脊髓 CD11b⁺ 小胶质细胞的激活,因此对于雌性而言,PNI 疼痛不具有小胶质细胞依赖性。但对于缺乏 Tregs 的女性,这种抑制作用被消除,因此这类雌性 PNI 疼痛也具有小胶质细胞依赖性。

熟,表明小胶质细胞和 T 细胞之间的相互作用可能是影响两性免疫系统发育和功能的重要因素^[41]。CD8⁺ T 细胞也被发现是顺铂诱导的化疗后周围神经毒性消退所必需的,缺乏 T 细胞和 B 细胞的 Rag1^{-/-} 小鼠的超敏反应消退延迟,因此两性小胶质细胞和 T 细胞激活的差异化可能是导致两性疼痛差异的因素^[42]。研究还发现,化疗前重建 CD8⁺ T 细胞可防止两性疼痛超敏反应消退的延迟,而顺铂化疗后暴露的 CD8⁺ T 细胞的移植促进了疼痛超敏反应的消退^[42]。T 细胞及其不同亚群在驱动或解决疼痛超敏反应方面出现的复杂作用,值得疼痛研究者关注。

1.2.3 巨噬细胞

巨噬细胞是一种全身循环的免疫细胞,在外周充当先天性免疫系统的初级应答者。周围神经损伤后,在神经损伤部位和 DRG 均有多种免疫细胞浸润。有研究表明,PNI 后雄性和雌性小鼠体内巨噬细胞在 DRG 内具有不同的表型,雄性小鼠体内巨噬细胞是促炎的,而雌性小鼠体内巨噬细胞是抗炎的^[43]。多项研究表明,巨噬细胞可通过调节性激素,尤其是雌激素的作用调节疼痛反应^[44],雌激素会促进保护性免疫反应,促进抗炎细胞因子的产生并抑制促炎细胞因子。在免疫系统遭受攻击时,E2

作用于巨噬细胞,诱导 TLRs 的表达增加,从而使机体产生更强烈的免疫反应^[45-46]。来自巨噬细胞消融试验的大量证据表明,巨噬细胞浸润是 PNI 诱导的雄性动物疼痛超敏反应所必需的^[47];但是后来发现在雌性动物体内巨噬细胞也有浸润^[48],在此并未体现出性别差异。然而在紫杉醇化疗诱导产生的周围神经病变(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)模型中,雄性小鼠通过巨噬细胞的 Toll 样受体 9 产生疼痛超敏反应^[49],雌性小鼠通过 IL-23/IL-17/TRPV1 信号轴产生疼痛超敏反应^[50]。

1.2.4 星形胶质细胞

星形胶质细胞大量存在于中枢神经系统内,与突触有非常密切的联系,调节神经元功能^[51]。针对星形胶质细胞是否参与疼痛性别差异性产生的问题,有研究人员通过大鼠坐骨神经慢性压迫性损伤(Chronic constriction injury, CCI)进行研究,发现在神经损伤后 12~17 d,对雌性和雄性大鼠分别鞘内注射星形胶质细胞毒素 L- α -氨基己二酸(L- α -Aminoadipic Acid, L-AA)、星形胶质细胞信号成分连接蛋白 43(Connexin 43, CX43)、细胞外信号调节激酶(U0126)、c-Jun 氨基末端激酶 JNK 的抑制剂(D-JNKI-1),实验结果发现,鞘内注射 L-AA、U0126 和 D-JNKI-1 均逆转了两性的机械性疼痛,并且神经损伤导致两性脊髓内星形胶质细胞标志物 GFAP 和 Connexin 43 均上调,脊髓星形胶质细胞在 CCI 诱导的相关疼痛中不具有疼痛性别差异性^[52]。

1.2.5 脊髓背角神经元

从脊髓到大脑伤害性信息的主要输出是通过脊髓背角神经元,这些神经元在神经性疼痛超敏反应中起着关键作用,其中男性中的小胶质细胞信号传导的关键分子是 BDNF^[53]。BDNF 通过激活 TrkB,引起初级神经元的 2 个主要变化:解除抑制和促进兴奋。解除抑制是 TrkB 刺激钾氯共转运体 2(KCC2)功能和表达下调的结果^[53],KCC2 在成人中枢神经系统中通过驱动氯化物的转运维持细胞内 Cl^- 水平^[54],KCC2 缺失导致细胞内 Cl^- 水平升高,从而降低了这种快速抑制的有效性;促进兴奋是 TrkB 信号通过增强突触 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)电流增强初级神经元的兴奋性^[45],激活 TrkB 会刺激非受体酪氨酸激酶(Fyn),Fyn 会磷酸化 NMDARs 的 GLUN2B 亚基,从而增强受体的活性^[55]。解除抑制和促进兴奋这两个变化相结合,在初级神经元和背角神经网络中产生一种高兴奋状

态,解释了这些神经元如何低阈值外周输入,进而增加伤害性信息向大脑的传递。此外研究还发现 PNI 诱导的 KCC2 下调在两性中都存在,增强 Cl^- 转运可以逆转 PNI 诱导的雄性和雌性机械超敏反应^[56]。因此,在神经性疼痛超敏反应中,KCC2 的下调和 NMDAR 功能的增强在初级神经元中并不具有疼痛性别差异性,而是一种与性别无关的机制。通过这种机制,雄性的 BDNF 和雌性的一种或多种未知介质聚集在一起,放大神经元的疼痛信号并将其传输至大脑。

2 疼痛性别差异的应对策略

目前,针对疼痛性别差异的治疗及管理还处于初始阶段,在疾病诊疗专家共识及指南中也尚未特别区分,因此需要一线临床医生思考并探索疼痛性别差异的应对策略,为此,需要明确疼痛性别差异的管理目标以及达成这一目标的实施路径和方法(见图 3)。

2.1 疼痛性别差异管理目标

临床医生的最终目标应该是为每个患者提供最佳个性化的疼痛管理,而且要在复杂的诊断和治疗决策中,将性别作为个体差异的一个重要因素加以考虑^[57],而实现这一目标需要进行一系列的研究,包括临床前基础研究和临床研究,以便更好地了解疼痛的基本病理机制在不同性别中可能存在的差异,以及性别差异是如何影响疾病诊断和治疗决策的。此外,理想的疼痛管理要求临床医生了解和识别临床实践中可能存在的性别偏见,避免因性别刻板印象而影响对患者疼痛的评估和治疗。

2.2 疼痛性别差异管理的实施路径和方法

2.2.1 加强对疼痛性别差异的基础研究

尽管已经有许多关于疼痛性别差异的研究,但是大多集中于比较不同疼痛疾病在不同性别中的患病率,在疼痛性别差异的原因及机制方面,还有许多问题需要进一步探讨。性别差异及其机制的研究,需要在各个层面进行,包括疼痛的基本机制、疼痛感知,以及影响疼痛体验和疼痛治疗的社会因素。使用转录组学分析研究神经病理性疼痛可能是一种客观的、有效的策略,可以在分子水平上高通量地确定男女疼痛性别差异的分子机制和潜在治疗靶点。与此同时,在疼痛药物的临床试验中,应该重视可能存在的性别差异,这种差异可能提示在不同性别中存在不同的疼痛或疼痛调节机制^[57]。深入理解疼痛性别差异,有助于提高慢性疼痛诊疗的整体效果。

2.2.2 加强对疼痛性别差异的临床研究

在临床实践中,如何根据患者性别的不同调整治疗方式是非常必要的。在这类研究中,应该重点

关注的是性别是否会影响临床试验,考虑到疼痛程度时,应该关注不同个体之间是否有差异,以及疼痛治疗结果是否因性别差异而存在不同疗效^[58]。

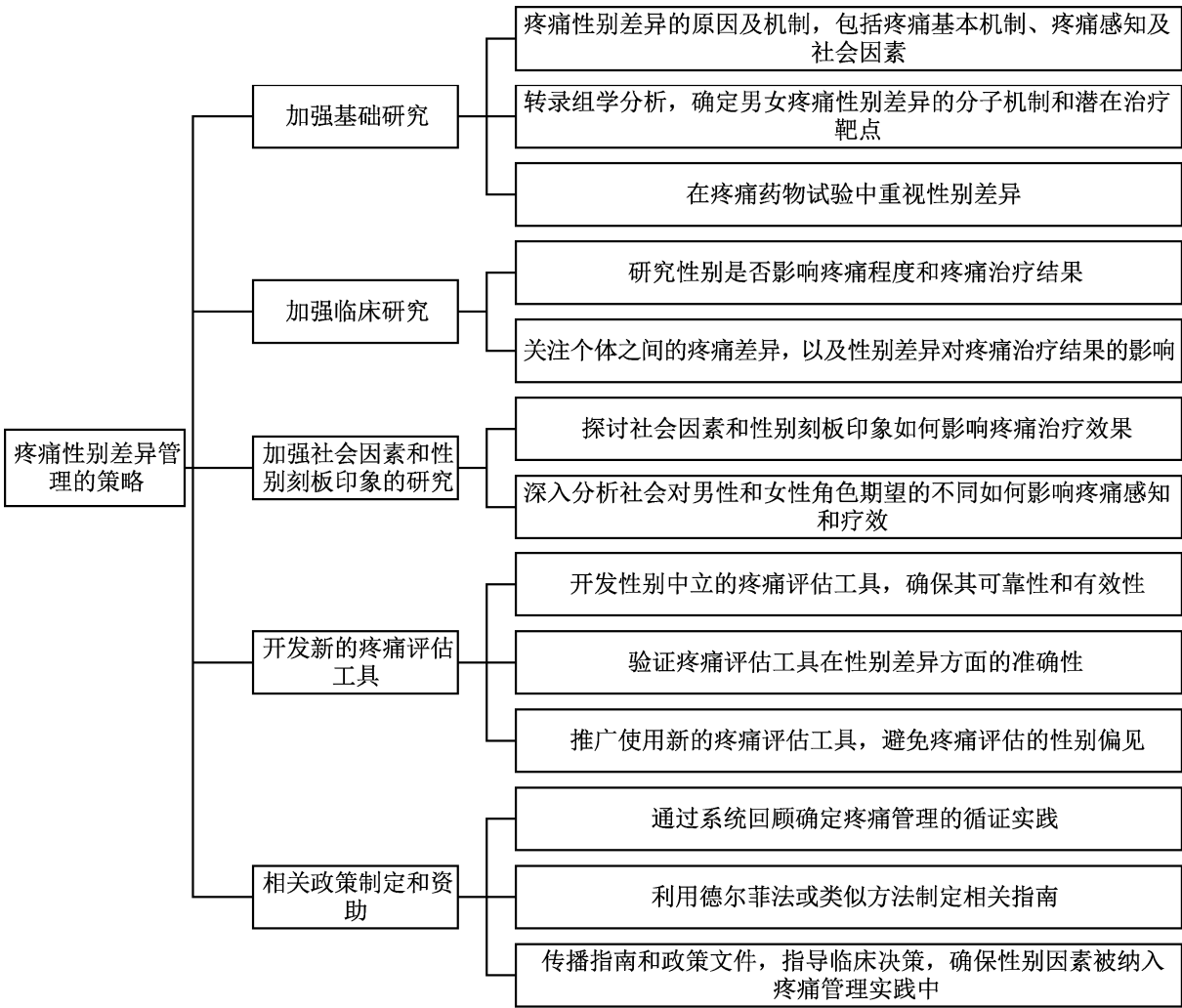


图 3 疼痛性别差异管理的策略

2.2.3 加强社会因素和性别刻板印象对疼痛疗效影响的研究

目前,很少有研究探讨社会因素和性别的刻板印象如何影响疼痛治疗效果。未来应该加强社会因素对疼痛疗效影响的研究,比如不同文化背景下疼痛感知和疗效的差异,医患关系的信任程度、沟通质量对疼痛疗效的影响,家庭、朋友等社会支持对患者疼痛疗效的影响。深入分析社会对男性和女性角色期望的不同如何影响疼痛感知,研究性别刻板印象如何通过影响个人的情绪、认知和行为来调节疼痛感知和疗效,结合生物学因素,综合分析性别差异对疼痛感知和疗效的影响。

2.2.4 开发新的疼痛评估工具

开发性别中立的疼痛评估工具非常重要^[59],这些评估工具需要经过随机对照试验验证,确保其可靠性和有效性,尤其是性别差异;并且通过试点研究和实际评估,确保这些工具在不同医疗环境下评估有效。当确认疼痛评估工具有效后,应该在临床实践指南中

推荐使用,这对克服疼痛评估的性别偏见至关重要^[60]。

2.2.5 相关政策制定和资助支持

制定相关政策解决疼痛性别差异需要采取多种方法,包括流行病学、临床试验和专家共识。政策制定常以系统回顾现有文献开始,确定疼痛管理的循证实践,然后由专家小组包括卫生保健专业人员、政策制定者和患者倡导者,利用德尔菲法或类似的共识建立方法、召开会议,以及讨论和制定相关指南。这些指南通过政策文件、临床实践指南和发表在医学和药学期刊上的建议进行传播,它们是医疗提供者的重要资源,指导临床决策,帮助在不同环境中进行标准化护理,确保性别因素被纳入疼痛管理实践中^[61]。

3 总结与展望

综上所述,本文为总结慢性疼痛性别差异的病理机制,从性激素和细胞层面进行展开,发现慢性疼痛性别差异受到性激素和多种细胞相互作用的影

响,其中睾酮对疼痛和炎症反应可以起到保护作用,小胶质细胞对雄性疼痛起到主要作用,T细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞也在疼痛反应中起到重要作用,但是具体的调节机制在性别间存在不同的差异。

其次,本文对目前临床上忽视疼痛性别差异的这一现象,进行思考并总结相关的疼痛管理策略,为临床实践提供参考。未来应该努力培训研究人员学习检测并报告性别差异性,以促进生物医学研究的严谨性和可重复性^[62]。临床研究应努力收集参与者的性别和角色信息,理想情况下使用包括超出男性/女性二元性的评估工具。关于双性人和性别多样个体的疼痛数据严重缺乏,因此本文并未涉及双性人和性别多样个体的研究内容,增加这些数据的收集和共享有助于建立数据库,提供足够的样本量以回答这些少数性别群体的疼痛问题,这也是未来的一个研究方向。

最后,鉴于性别和性别角色可以在多个层面对疼痛体验产生影响,跨学科研究团队可能是促进疼痛性别和性别角色问题研究的主力。期望不同领域之间可以加强更广泛的知识交流,这将有助于相关人员更深层次理解性别在疼痛中的作用,也有助于医学研究人员和临床医生设计出针对个体性别差异的疼痛精准医疗策略。

参考文献:

- [1] Raja S N, Carr D B, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-1982.
- [2] Gaskin D J, Richard P. The economic costs of pain in the United States[J]. *The Journal of Pain*, 2012, 13(8): 715-724.
- [3] Shupler M S, Kramer J K, Cragg J J, et al. Pan-canadian estimates of chronic pain prevalence from 2000 to 2014: A repeated cross-sectional survey analysis[J]. *The Journal of Pain*, 2019, 20(5): 557-565.
- [4] van Hecke O, Austin S K, Khan R A, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies[J]. *Pain*, 2014, 155(4): 654-662.
- [5] Osborne N R, Davis K D. Sex and gender differences in pain [M] // *International Review of Neurobiology*. Amsterdam: Elsevier, 2022: 277-307.
- [6] Bale T L, Epperson C N. Sex as a biological variable: Who, what, when, why, and how[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(2): 386-396.
- [7] Mogil J S. Qualitative sex differences in pain processing: Emerging evidence of a biased literature[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2020, 21(7): 353-365.
- [8] Bartley E J, Fillingim R B. Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2013, 111(1): 52-58.
- [9] Edvinsson L. New therapeutic target in primary headaches—blocking the CGRP receptor[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2003, 7(3): 377-383.
- [10] Queme L F, Jankowski M P. Sex differences and mechanisms of muscle pain[J]. *Current Opinion in Physiology*, 2019, 11: 1-6.
- [11] Saloman J L, Chung M K, Ro J Y. P2X₃ and TRPV1 functionally interact and mediate sensitization of trigeminal sensory neurons[J]. *Neuroscience*, 2013, 232: 226-238.
- [12] Bai X F, Zhang X, Zhou Q. Effect of testosterone on TRPV1 expression in a model of orofacial myositis pain in the rat[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2018, 64(1): 93-101.
- [13] Kashikar-Zuck S, Ting T V. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014, 10(2): 89-96.
- [14] Hernandez-Leon A, De la Luz-Cuellar Y E, Granados-Soto V, et al. Sex differences and estradiol involvement in hyperalgesia and allodynia in an experimental model of fibromyalgia[J]. *Hormones and Behavior*, 2018, 97: 39-46.
- [15] Liu H X, Brumovsky P, Schmidt R, et al. Receptor subtype-specific pronociceptive and analgesic actions of galanin in the spinal cord: Selective actions via GalR1 and GalR2 receptors [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(17): 9960-9964.
- [16] Durham J, Newton-John T R O, Zakrzewska J M. Temporomandibular disorders[J]. *BMJ*, 2015, 350(mar12 9): h1154.
- [17] Ji Y P, Hu B, Li J Y, et al. Opposing roles of estradiol and testosterone on stress-induced visceral hypersensitivity in rats [J]. *The Journal of Pain*, 2018, 19(7): 764-776.
- [18] Norata G D, Tibolla G, Seccomandi P M, et al. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91(2): 546-554.
- [19] Malkin C J, Pugh P J, Jones R D, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89(7): 3313-3318.
- [20] Maggio M, Basaria S, Ble A, et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91(1): 345-347.
- [21] Kaergaard A, Hansen A M, Rasmussen K, et al. Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers [J]. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 2000, 26(4): 292-

- 298.
- [22] Burrows L J, Goldstein A T. The treatment of vestibulodynia with topical estradiol and testosterone[J]. *Sexual Medicine*, 2013, 1(1): 30-33.
- [23] Warfvinge K, Krause D N, Maddahi A, et al. Estrogen receptors α , β and GPER in the CNS and trigeminal system - molecular and functional aspects[J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2020, 21(1): 131.
- [24] Maggioli E, McArthur S, Mauro C, et al. Estrogen protects the blood-brain barrier from inflammation-induced disruption and increased lymphocyte trafficking[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2016, 51: 212-222.
- [25] Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause [J]. *Endocrine Reviews*, 2002, 23(1): 90-119.
- [26] Massiou H, MacGregor E. Evolution and treatment of migraine with oral contraceptives[J]. *Cephalalgia*, 2000, 20(3): 170-174.
- [27] Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, et al. Estrogen, migraine, and vascular risk[J]. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2018, 39(Suppl 1): 11-20.
- [28] Gupta S, McCarson K E, Welch K M A, et al. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine[J]. *Headache*, 2011, 51(6): 905-922.
- [29] Packiasabapathy S, Sadhasivam S. Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief[J]. *Journal of Pain Research*, 2018, 11: 2729-2739.
- [30] Ghazisaeidi S, Muley M M, Salter M W. Neuropathic pain: Mechanisms, sex differences, and potential therapies for a global problem [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 63: 565-583.
- [31] Zhou X X, Tao L, Zhao M R, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates brain-derived neurotrophic factor release from spinal microglia to mediate HIV1 gp120-induced neuropathic pain[J]. *Molecular Pain*, 2020, 16: 174480692092210.
- [32] Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: Cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, 19(3): 138-152.
- [33] Mapplebeck J C S, Dalgarno R, Tu Y S, et al. Microglial P2X4R-evoked pain hypersensitivity is sexually dimorphic in rats[J]. *Pain*, 2018, 159(9): 1752-1763.
- [34] Sorge R E, Mapplebeck J C S, Rosen S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice[J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(8): 1081-1083.
- [35] Kuhn J A, Vainchtein I D, Braz J, et al. Regulatory T-cells inhibit microglia-induced pain hypersensitivity in female mice [J]. *eLife*, 2021, 10: e69056.
- [36] Kumar B V, Connors T J, Farber D L. Human T cell development, localization, and function throughout life[J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 202-213.
- [37] Taneja V. Sex hormones determine immune response [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 1931.
- [38] Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: When a chromosome makes the difference [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(8): 594-604.
- [39] Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2019, 56(3): 308-321.
- [40] Mohammad I, Starskaia I, Nagy T, et al. Estrogen receptor α contributes to T cell-mediated autoimmune inflammation by promoting T cell activation and proliferation [J]. *Science Signaling*, 2018, 11(526): eaap9415.
- [41] Pasciuto E, Burton O T, Roca C P, et al. Microglia require CD4 T cells to complete the fetal-to-adult transition[J]. *Cell*, 2020, 182(3): 625-640.
- [42] Krukowski K, Eijkelkamp N, Laumet G, et al. CD8+ T cells and endogenous IL-10 are required for resolution of chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2016, 36(43): 11074-11083.
- [43] Szabo-Pardi T A, Syed U M, Castillo Z W, et al. Use of integrated optical clearing and 2-photon imaging to investigate sex differences in neuroimmune interactions after peripheral nerve injury[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 624201.
- [44] Dou C, Ding N, Zhao C, et al. Estrogen deficiency-mediated M2 macrophage osteoclastogenesis contributes to M1/M2 ratio alteration in ovariectomized osteoporotic mice[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018, 33(5): 899-908.
- [45] Rettew J A, Huet Y M, Marriott I. Estrogens augment cell surface TLR4 expression on murine macrophages and regulate sepsis susceptibility in vivo[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3877-3884.
- [46] Scotland R S, Stables M J, Madalli S, et al. Sex differences in resident immune cell phenotype underlie more efficient acute inflammatory responses in female mice[J]. *Blood*, 2011, 118(22): 5918-5927.
- [47] Barclay J, Clark A K, Ganju P, et al. Role of the cysteine protease cathepsin S in neuropathic hyperalgesia[J]. *Pain*, 2007, 130(3): 225-234.
- [48] Yu X B, Liu H J, Hamel K A, et al. Dorsal root ganglion macrophages contribute to both the initiation and persistence of neuropathic pain[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 264.
- [49] Luo X, Huh Y, Bang S S, et al. Macrophage toll-like receptor 9 contributes to chemotherapy-induced neuropathic pain in male mice[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2019, 39(35): 6848-6864.
- [50] Luo X, Ouyang C, Wang Z L, et al. IL-23/IL-17A/TRPV1 axis produces mechanical pain via macrophage-sensory neuron crosstalk in female mice[J]. *Neuron*, 2021, 109(17): 2691-2706.
- [51] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte

- nomenclature, definitions, and future directions[J]. *Nature Neuroscience*, 2021, 24(3): 312-325.
- [52] Chen G, Luo X, Qadri M Y, et al. Sex-dependent glial signaling in pathological pain: distinct roles of spinal microglia and astrocytes[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2018, 34(1): 98-108.
- [53] Coull J A M, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain[J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 1017-1021.
- [54] Doyon N, Vinay L, Prescott S A, et al. Chloride regulation: a dynamic equilibrium crucial for synaptic inhibition[J]. *Neuron*, 2016, 89(6): 1157-1172.
- [55] Hildebrand M E, Xu J, Dedek A, et al. Potentiation of synaptic GluN2B NMDAR currents by Fyn kinase is gated through BDNF-mediated disinhibition in spinal pain processing[J]. *Cell Reports*, 2016, 17(10): 2753-2765.
- [56] Mapplebeck J C S, Lorenzo L-E, Lee K Y, et al. Chloride dysregulation through downregulation of KCC2 mediates neuropathic pain in both sexes[J]. *Cell Reports*, 2019, 28(3): 590-596.
- [57] LeResche L. Defining gender disparities in pain management[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011, 469(7): 1871-1877.
- [58] Roberts B, Cordo P, Harnad S. Controversies in Neuroscience V: Persistent pain: Neuronal mechanisms and clinical implications: Introduction[J]. *Behavioral and Brain Sciences*, 1997, 20(3).
- [59] Hammarström A, Wiklund M, Stålnacke B-M, et al. Developing a tool for increasing the awareness about gendered and intersectional processes in the clinical assessment of patients A study of pain rehabilitation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152735.
- [60] Hawker G A, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP)[J]. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(Suppl 11): S240-S252.
- [61] Bostick G P, Dick B D, Wood M, et al. Pain assessment recommendations for women, made by women: A mixed methods study[J]. *Pain Medicine*, 2018, 19(6): 1147-1155.
- [62] Garcia-Sifuentes Y, Maney D L. Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences[J]. *eLife*, 2021, 10: e70817.

(责任编辑:廖乾生)