

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0936

文章编号 1671-8852(2026)07-0970-09

子宫内膜异位症相关性疼痛的发病机制及治疗研究进展

邹琼砚¹ 李春霞² 赵嘉慧³ 陈月³ 刘恒炜³ 张迎红¹

¹武汉科技大学医学部医学院护理系 湖北 武汉 430065;

²武汉市武昌医院妇产科 湖北 武汉 430063;

³武汉大学中南医院妇产科 湖北 武汉 430071

摘要 子宫内膜异位症是一种常见的慢性、复发性妇科疾病,以异位的子宫内膜组织周期性出血和慢性盆腔疼痛为主要特征,严重影响女性的生殖健康与生活质量。疼痛作为其最常见且最难控制的症状之一,发生机制复杂、表现形式多样且对传统治疗反应有限。该文系统综述了当前关于子宫内膜异位症疼痛机制的研究进展,重点探讨了炎症与免疫异常、神经血管生成、外周敏化、中枢敏化及器官交叉敏化等多个层面的作用机制。在治疗方面,传统药物如非甾体抗炎药、孕激素制剂及促性腺激素释放激素类似物在临床上广泛应用,但疗效和耐受性存在一定局限。近年来,靶向炎症因子及免疫调控的新型药物不断涌现,为改善长期疼痛管理提供了新的思路和潜力。未来结合疼痛机制的深入研究与个体化治疗策略,有望实现更精准的干预,从而提升患者的整体预后和生活质量。

关键词 子宫内膜异位症;疼痛;发病机制;治疗;神经敏化;交叉敏化;神经血管生成

中图分类号 R711.71

文献标志码 A

Research progress on the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated pain

ZOU Qiongyan¹, LI Chunxia², ZHAO Jiahui³, CHEN Yue³, LIU Hengwei³, ZHANG Yinghong¹

¹Department of Nursing, School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430056, Hubei, China;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430063, Hubei, China;

³Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Endometriosis is a common chronic and recurrent gynecological disorder characterized by the ectopic implantation of endometrial tissue, which undergoes cyclic bleeding and induces chronic pelvic pain. This condition significantly impairs women's reproductive health and quality of life. Pain is the most prevalent and challenging symptom to manage, with complex underlying mechanisms, diverse clinical presentations, and limited response to conventional therapies. This review systematically summarizes current research advances on the mechanisms of endometriosis-associated pain, focusing on multiple contributing factors, including inflammation and immune dysregulation,

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82001524);武汉市医学科研项目面上项目(编号:WX21C12)。

作者简介:邹琼砚,女,1994—,护理硕士生,主要从事妇科临床护理研究,E-mail: zn003069@whu.edu.cn。

通信作者:张迎红,E-mail: zhangyinghong@wust.edu.cn。

neuroangiogenesis, peripheral sensitization, central sensitization, and cross-organ sensitization. In terms of treatment, conventional pharmacological approaches, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, progestins, and gonadotropin-releasing hormone analogues, remain widely used in clinical practice, but their efficacy and tolerability are limited in long-term management. In recent years, novel agents targeting inflammatory mediators and immune regulation have emerged, offering new perspectives and potential for improving chronic pain control. Future research combining in-depth exploration of pain mechanisms with individualized treatment strategies holds promise for achieving more precise interventions, thereby enhancing patients' overall prognosis and quality of life.

Key Words Endometriosis; Pain; Pathogenesis; Treatment; Neural Sensitization; Cross-Organ Sensitization; Neuroangiogenesis

子宫内膜异位症是一种常见的慢性疾病,约10%的育龄女性深受其影响^[1]。子宫内膜组织出现在子宫体以外部位,导致的一系列临床症状,尤其是慢性盆腔痛、痛经和不孕等,严重影响患者的生活质量和心理健康,造成显著的社会和经济负担^[1]。尽管子宫内膜异位症对女性健康的影响日益受到重视,但该病的发病机制仍不完全清楚,这使得其诊断和治疗面临诸多挑战。研究^[2-3]表明,子宫内膜异位症疼痛与多种机制相关。这些机制不仅涉及局部病变的影响,还包括中枢神经系统的改变和外周神经的敏感性增加。例如,慢性炎症可导致神经生长因子的增加,从而引发疼痛感受的增强^[4]。既往研究^[5-6]表明,疼痛的严重程度与内膜异位症的病理阶段并不总是呈正相关。仅凭病理分期无法全面评估疼痛的程度,因此需要更深入的疼痛机制研究,以便为更有效的治疗方案提供依据。综上所述,研究子宫内膜异位症的疼痛机制不仅能更好地理解这一复杂疾病的生理基础,也为改善患者的生活质量和治疗效果提供科学依据。随着对多因素和多维度机制的探索,未来的研究将可能揭示更多的治疗靶点,为临床干预提供新思路。该文旨在系统梳理子宫内膜异位症疼痛机制的最新进展,为进一步的研究和临床应用提供参考。

1 子宫内膜异位症相关疼痛的临床特点

子宫内膜异位症相关疼痛的临床表现多种多样,包括痛经、慢性盆腔痛、性交痛及排便排尿时疼痛等多种形式^[7]。痛经是最常见的症状,表现为经期腹部剧烈疼痛,通常伴随恶心、呕吐等症状,且疼痛可随着病程进展而加重^[8]。慢性盆腔痛指持续6个月以上的非周期性盆腔区域疼痛,其发生往往与神经敏化相关,显著影响患者的日常生活^[9]。性交

痛主要由异位灶累及盆腔深部结构所致,尤其影响患者的性生活质量^[10]。排便痛和排尿痛则多见于直肠、膀胱受累的病例,提示病灶的深部浸润特征,疼痛通常在经期加重^[11]。值得注意的是,疼痛的严重程度与异位灶的数量和大小并非简单正相关,部分患者尽管病灶较小,却表现出明显的疼痛症状^[12]。这表明疼痛的本质不仅仅是机械性刺激,而更多涉及病灶的生物学活性,如炎症因子的释放、神经纤维的生成及神经系统的敏化反应^[12]。因此,理解疼痛的机制需超越传统的病灶解剖学范畴,应结合炎症、神经及激素等多重因素的交互影响。

2 子宫内膜异位症疼痛的主要机制

2.1 炎症反应与免疫活化 子宫内膜异位症疼痛的形成是一个复杂且多因素参与的过程,其核心在于免疫系统的异常激活及其与神经系统的交互作用^[3, 13]。通常,子宫内膜在月经期间经历正常的脱落与修复,这一过程依赖免疫系统识别并清除脱落的内膜,维持子宫内环境的平衡^[14]。然而,在子宫内膜异位症患者中,脱落的内膜组织逆流进入腹腔,异位种植后未能被免疫系统有效清除,导致局部免疫反应异常增强^[15]。这种免疫失调不仅导致炎症反应持续存在,还促使多种促炎因子和自由基,如活性氧不断积累^[16-17]。这些炎症介质破坏局部组织环境,诱发细胞损伤和氧化应激,进一步激活免疫细胞如巨噬细胞和中性粒细胞,加剧炎症反应的级联效应^[17]。此过程形成了一个恶性循环,使得炎症反应难以被自然抑制^[16]。与此同时,免疫细胞释放的多种细胞因子,如肿瘤坏死因子、白细胞介素等,对神经末梢产生直接影响^[16],能够激活并降低感觉神经的激发阈值,更容易引发疼痛感^[3]。此外,持续的炎症状态促进了病灶部位神经新生和

神经纤维的重塑,增强了疼痛信号的传递效率^[18]。这种神经-免疫的相互作用不仅导致疼痛敏感性的增强,也为慢性疼痛的维持提供了基础^[19]。值得注意的是,这种疼痛机制部分独立于月经周期中的激素变化^[12]。免疫系统的持续异常激活使得疼痛表现不仅局限于月经期,而且成为一种长期存在的慢性症状^[19]。免疫反应和神经信号的异常耦合,形成了子宫内膜异位症疼痛的主要病理基础^[20]。总的来说,子宫内膜异位症疼痛的产生是免疫系统失衡引发的持续性局部炎症与神经敏化共同作用的结果。理解这一机制,有助于开发针对炎症与神经交互作用的治疗策略,以缓解患者的慢性疼痛症状。

2.2 神经血管生成 子宫内膜异位症病灶的持续生长与疼痛发生密切依赖于神经血管生成的协同作用^[21]。神经血管生成指新生血管和神经纤维在病灶局部同时形成并相互促进的过程,该过程不仅为病灶提供营养和代谢支持,还通过增强感觉神经的密度和功能,显著加剧疼痛信号的传导^[3]。大量研究^[22]表明,子宫内膜异位症病灶中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子的表达水平显著升高,促使血管新生活跃;与此同时,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等神经营养因子的高表达则促进了感觉神经和交感神经纤维的增殖及浸润^[23-25]。神经纤维与血管之间不仅在空间结构上呈现高度共定位,还通过多种细胞因子和信号分子的相互作用,实现相互调节与功能协调^[26]。该“神经-血管”共生现象导致病灶处感觉神经末梢密度显著增加,使外周神经对炎症介质、机械刺激等敏感性增强,进而引发疼痛并致其加重^[3]。同时,新生血管为炎症细胞的迁移和浸润提供通路,促进病灶微环境的炎症反应,形成持续性炎症和疼痛的恶性循环^[12]。研究^[27]显示神经血管生成的程度与子宫内膜异位症患者的疼痛强度呈正相关。阻断 NGF 或 VEGF 信号通路能够有效抑制病灶神经纤维和血管的新生,显著减轻疼痛表现^[18, 28],提示神经血管生成不仅是病灶生物学特征,也是子宫内膜异位症疼痛的重要病理机制。基于此,神经血管生成相关分子及其信号通路成为潜在的治疗靶点,为缓解子宫内膜异位症相关疼痛提供了新的策略和方向。综上,神经血管生成作为连接病灶微环境结构与疼痛感知的关键环节,揭示了子宫内膜异位症疼痛的复杂调控网络。深入探讨其分子机制和调控途径,有助于推动精准治疗手段的发展,改善患者的生活质量。

2.3 外周神经敏化的机制 在子宫内膜异位症相关慢性疼痛的发生发展过程中,外周神经敏化被认为是其早期且关键的启动环节^[29],该过程起始于病灶局部长期存在的低度炎症微环境^[2]。异位子宫内膜组织受卵巢周期性激素波动的调控发生周期性出血与组织崩解,继而招募并激活大量免疫细胞,释放包括前列腺素、NGF、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及缓激肽(bradykinin, BK)在内的一系列致痛和促炎介质^[30]。这些信号分子可直接作用于病灶周围丰富分布的初级感觉神经末梢,激活其表面高表达的特异性受体,如 NGF 作用于酪氨酸激酶 A 受体(tropomyosin receptor kinase A, TrkA)、BK 结合 B1/B2 受体、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)通过 EP 受体介导信号转导^[31]。上述受体激活后可进一步引发胞内 cAMP-蛋白激酶 A(cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, cAMP-PK)及蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)等信号级联反应,显著降低神经元的兴奋阈值,并增强其对机械性、热性及化学性刺激的反应性^[12]。与此同时,NGF 等因子还能诱导关键离子通道的表达与磷酸化调控,如瞬时受体电位香草酸亚型 1 通道(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)和电压门控钠通道 Nav1.8(voltage-gated sodium channel Nav1.8),这些通道功能改变可导致神经元在非伤害性刺激下也产生动作电位,形成所谓“原发性痛觉过敏”^[3]。此外,敏化的神经末梢还可释放 P 物质(substance P, SP)及降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经肽,进一步促进血管扩张、血管通透性增强和局部神经源性炎症反应,形成自我维持的致痛循环^[18]。更为重要的是,在炎症介质长期作用下,NGF 等分子还能驱动病灶周围新生感觉神经和交感神经纤维的异常增殖与浸润,导致神经末梢密度升高,使得疼痛信号的接收与传导能力显著增强^[4]。这种神经重塑不仅扩大了疼痛的空间范围,也使其更易转化为持续性慢性疼痛状态。临床表现上,患者常在月经期经历剧烈的痛经,部分甚至在非经期亦可出现慢性盆腔痛、性交痛及排便痛,提示其疼痛来源可能不完全依赖病灶存在本身,而与神经敏化状态相关。因此,外周神经敏化通过炎症微环境的驱动、神经兴奋性的重塑及感觉神经的异常增生,共同构建了子宫内膜异位症疼痛的持续性机制,也为后续中枢敏化及疼痛泛化奠定了病理基础。

2.4 中枢神经敏化的机制 外周神经持续的高频兴奋和异常信号输入是子宫内膜异位症疼痛由急性向慢性转化的重要诱因,这一过程的核心在于中枢神经系统的敏化^[32]。中枢神经系统敏化指的是脊髓背角及脑干、脑内疼痛处理中枢神经元对外周伤害性输入产生过度兴奋和增强响应的病理状态^[33]。异位病灶及其周围的外周神经纤维通过持续释放兴奋性神经递质(如谷氨酸和SP)和神经肽,激活脊髓背角的第二级神经元,诱发N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的活化及钙离子内流,进一步促进突触可塑性和神经元兴奋性的增强^[34]。与此同时,脊髓背角中胶质细胞(小胶质细胞和星形胶质细胞)的激活在中枢敏化过程中发挥关键作用。炎症因子及神经递质刺激激活胶质细胞,促使其释放多种促炎细胞因子(如IL-1 β 、TNF- α)和神经营养因子,形成中枢神经系统内的炎症环境,加剧神经元兴奋性和突触传递的异常^[35]。胶质细胞的持续活化不仅维持了神经元的高兴奋状态,还抑制了内源性疼痛抑制通路的功能,使疼痛信号得以放大和持续^[36]。此外,长期的中枢敏化导致疼痛感受的空间扩展和疼痛阈值的下降,患者表现为对非伤害性刺激出现异常疼痛反应和对轻微刺激的过度反应^[37]。这也是子宫内膜异位症患者在病灶切除后仍然存在持续性盆腔痛的重要机制之一^[37]。研究^[38]显示,子宫内膜异位症患者的脑区疼痛处理网络功能异常,包括前扣带回、岛叶及下丘脑等区域的过度激活,提示疼痛的调节机制在中枢水平发生改变。因此,中枢神经敏化通过突触可塑性、胶质细胞活化及脑内疼痛调控网络的异常,显著增强了疼痛信号的传递和感知,形成了子宫内膜异位症疼痛从局部病变向广泛慢性疼痛转化的重要基础。这一机制强调了对子宫内膜异位症疼痛治疗应不仅局限于局部病灶控制,更需关注神经系统的整体调节,才能有效缓解患者的慢性疼痛症状。

2.5 器官交叉敏化 子宫内膜异位症相关疼痛往往并非局限于病灶本身,许多患者还同时患有其他慢性盆腔痛综合征,这提示其疼痛机制可能涉及更为复杂的神经网络重塑与跨器官相互影响。流行病学研究^[2, 12, 39]显示,子宫内膜异位症患者中,约43%~60%伴随膀胱疼痛综合征,60%左右合并肠易激综合征,另有约11%存在外阴前庭痛。这些共病疼痛疾病尽管起源器官不同,却常共享类似的临床表现——慢性疼痛、神经敏感性增强及功能障

碍,提示其存在共同的致痛通路^[40]。这一现象在机制层面可部分归因于交叉敏化过程,即多个盆腔内脏器官之间通过共享的神经通路形成感知互扰^[41-42]。脊髓背角作为内脏感觉输入的整合中枢,接收来自子宫、膀胱、肠道等器官的传入信号,当其中一个器官发生病变并持续产生伤害性感觉输入时,可导致同一区域内的其他神经元同步敏化,增强对邻近器官刺激的反应阈值^[43]。即便某些组织本身并未发生病理变化,也可因共用神经路径而表现出异常疼痛反应^[43]。近年来提出的“二歧传入神经”概念提供了细胞生物学层面的解释:个别神经元可通过多支轴突同时支配多个内脏器官,其细胞体集中分布于背根神经节中^[44]。因此,一个器官的炎症或神经敏化状态可通过该共同神经元影响到其他未受累器官,引发协同的疼痛表现^[45]。这一机制不仅加深了我们对子宫内膜异位症疼痛泛化现象的理解,也在临床诊疗中提示:对于出现膀胱不适、腹泻便秘或性交痛等症状的子宫内膜异位症患者,需综合评估其是否存在交叉敏化导致的多器官痛觉异常,以避免局限于单一器官的治疗视角。

2.6 DNA甲基化 DNA甲基化是表观遗传学中的重要调控方式,指在DNA分子中特定位点上添加甲基基团,从而影响基因的转录活性^[46]。与基因突变不同,甲基化不会改变DNA序列,但能通过改变染色质开放状态、影响转录因子结合等方式,在多种慢性疾病中调控基因表达^[47]。近年来的研究发现,DNA甲基化在子宫内膜异位症的慢性疼痛形成中可能起着关键的中介作用。子宫内膜异位症的典型病理特征为慢性盆腔炎症,而炎症环境被证实可以诱导局部组织中多种关键基因的甲基化水平发生改变。炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6通过调控DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的活性,促进疼痛相关基因启动子区域甲基化异常,进而影响神经可塑性、感受器表达以及伤害性感觉通路的激活^[48]。这一炎症驱动的甲基化改变是连接免疫反应与疼痛感知的重要机制桥梁^[49]。在神经调控层面,特定离子通道基因的异常甲基化可能是伤害性感觉敏化的直接诱因。例如,SK2钾通道是一类调节神经元兴奋性的抑制性离子通道,其在中枢神经系统中表达广泛。研究^[50]表明,其基因启动子区域的甲基化可导致表达下调,降低神经元膜的稳定性,从而提高神经元兴奋性,促使疼痛信号的放大与持续。这一过程可能在子宫内膜异位症患者的慢性疼痛状态中持续存在,形成中枢敏化。阿片类药物是子宫内膜异位症中常见的

镇痛治疗选择,但其长期使用易导致耐药性。研究^[51]发现, μ -阿片受体 1(opioid receptor mu 1, Oprm1)甲基化水平升高会显著抑制其转录,从而降低阿片类药物的效能,造成疼痛持续存在。炎症因子可诱导 Oprm1 基因的高甲基化状态,提示镇痛耐药性的发生与局部炎症及表观遗传调控密切相关。此外,子宫内膜异位症患者中还观察到多个疼痛敏感性因子甲基化状态的改变。例如,BDNF 作为中枢痛觉调控的重要分子,其基因启动子去甲基化与血清 BDNF 水平升高密切相关,而 BDNF 的异常表达被认为是痛觉过敏的重要机制之一^[52]。应激调控因子 FK506 结合蛋白 5 (FK506 binding protein 5,FKBP5)等也被证实参与到疼痛通路的表观遗传调控中^[53-54]。因此,DNA 甲基化研究为开发新型疼痛治疗策略提供了充满希望的新方向。未来可进一步探索与子宫内膜异位症相关慢性疼痛有关的炎症因子及离子通道基因的甲基化状态,并研究 DNA 甲基化在炎症因子介导子宫内膜异位症疼痛中的具体机制,从而为新型治疗策略的制定提供理论依据。

2.7 非编码 RNA 非编码 RNA 是一类不编码蛋白质的 RNA 分子,尽管它们不直接参与蛋白质的合成,但却在细胞功能的调控中扮演着至关重要的角色。包括环状 RNA(circular RNA, circRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和

微小 RNA (microRNA, miRNA) 在内的非编码 RNA,近年来被发现与慢性疼痛的发生及其调节密切相关。在慢性疼痛患者中,miRNA 的表达谱发生显著变化,这些变化可能引起下游靶基因的失调,从而导致神经元过度兴奋、离子通道功能异常和炎症反应增强^[55]。靶基因的失调会导致伤害性感觉的异常。为调节疼痛,星形胶质细胞、巨噬细胞和小胶质细胞通过外泌体相互传递信息,这些外泌体中携带着非编码 RNA^[56]。与正常对照组相比,子宫内膜异位症患者腹膜液和子宫内膜中的外泌体成分有显著差异^[57]。过度激活的感觉神经会释放含有免疫调节功能的 miR-21-5p 等非编码 RNA 外泌体,这些外泌体被巨噬细胞摄取后,会促进神经炎症的加剧^[58],进一步导致炎症因子浓度的变化和痛觉过敏的加重。此外,circRNA 作为一种竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA),能够通过与其他 RNA 分子结合,调节目标基因的表达。在子宫内膜异位症患者中,circRNA 的表达发生了显著变化,尤其是在内膜异位症病灶中。circRNA 的改变被认为是伤害性感觉敏化的一个关键因素^[59]。具体而言,circRNA 通过调控与疼痛相关的基因,促进神经元兴奋性和炎症因子释放,从而加剧疼痛的感知^[60]。综上,子宫内膜异位症相关疼痛的主要机制如表 1 所示。

表 1 子宫内膜异位症疼痛机制

机制类别	关键环节	分子/细胞因素	作用及疼痛相关说明
炎症反应与免疫活化	异位内膜未被免疫系统清除,局部免疫反应异常增强	巨噬细胞、中性粒细胞、促炎因子、自由基	持续炎症,诱发细胞损伤和氧化应激,激活免疫细胞,加剧炎症级联;免疫细胞释放细胞因子作用于神经末梢,降低激发阈值,促进神经新生和神经纤维重塑,增强疼痛信号传递,形成慢性疼痛 ^[3, 12-20] 。
神经血管生成	病灶局部血管和神经纤维同时形成并相互促进	VEGF、NGF、BDNF	提供病灶营养和代谢支持,促进感觉神经和交感神经纤维增殖及浸润,增加神经末梢密度;新生血管促进炎症细胞迁移,形成持续性炎症和疼痛的恶性循环 ^[3, 12, 18, 21-28] 。
外周神经敏化	初级感觉神经末梢激活,兴奋性增强	NGF-TrkA、BK-B1/B2 受体、PGE ₂ -EP 受体、TRPV1、Nav1.8、SP、CGRP	受体激活引发 cAMP-PKA 和 PKC 信号级联,降低神经元兴奋阈值,增强对机械、热、化学刺激反应;敏化神经末梢释放神经肽,促进血管扩张和神经源性炎症;驱动病灶周围神经纤维异常增殖与浸润,增强疼痛信号传导,形成慢性疼痛 ^[2-4, 12, 18, 29-31] 。
中枢神经敏化	外周神经高频兴奋引发脊髓及脑神经元过度兴奋	NMDA 受体、谷氨酸、SP、小胶质细胞、星形胶质细胞、IL-1 β 、TNF- α	激活脊髓背角第二级神经元,促进突触可塑性和神经元兴奋性;胶质细胞释放促炎因子和神经营养因子,形成中枢炎症环境;持续高兴奋状态抑制内源性疼痛抑制通路,导致疼痛阈值下降和疼痛空间扩展 ^[32-38] 。
器官交叉敏化	多盆腔器官共享神经通路,发生互扰	脊髓背角神经元、二歧传入神经	一个器官的炎症或神经敏化可影响共享神经通路的其他器官,引发多器官疼痛表现,解释膀胱疼痛综合征、肠易激综合征及外阴前庭痛共病现象 ^[2, 12, 39-45] 。
DNA 甲基化	疼痛相关基因启动子区域甲基化改变	DNMTs、Oprm1、BDNF、SK2、FKBP5	炎症因子诱导甲基化改变,调控神经可塑性、感受器表达和伤害性感觉通路激活;Oprm1 甲基化升高抑制转录,降低阿片类药物效能;BDNF 去甲基化与血清 BDNF 升高相关,参与痛觉过敏 ^[46-54] 。
非编码 RNA	外泌体中非编码 RNA 参与神经炎症调控	miRNA、lncRNA、circRNA	非编码 RNA 通过调控疼痛相关基因,促进神经元兴奋性和炎症因子释放,增强痛觉过敏;circRNA 作为 ceRNA 调节靶基因表达,加剧疼痛感知 ^[55-60] 。

3 内异症疼痛药物治疗现状

如上所述,子宫内膜异位症相关疼痛的发生机制相互交织,使疼痛具有持续性、复杂性和顽固性特点,也解释了部分患者即便病灶较轻,仍可能出现严重疼痛的现象。基于这一认识,临床治疗不仅需要关注病灶本身,更应将疼痛作为独立且核心的干预目标。在现有实践中,药物治疗仍然是最常用且基础的手段,其中以病灶控制和激素调节为核心的方案已被广泛应用,并在一定程度上改善了患者的症状和生活质量。在此基础上,随着对子宫内膜异位症疼痛机制理解的不断深化,新的药物干预策略也在不断探索与发展,以期实现更加精准和个体化的疼痛管理。在临床实践中,子宫内膜异位症的药物治疗主要包括非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、激素类药物,如促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)类似物、口服避孕药(oral contraceptives, OC)及孕激素(progestin)以及阿片类药物。NSAIDs通过抑制炎症反应减轻疼痛,为患者提供短期症状缓解。然而,NSAIDs并不能根治子宫内膜异位症,且长期使用可能导致肾脏和胃肠道不良反应。因此,尽管其在疼痛管理中具有一定疗效,但在长期治疗中的适用性有限^[61]。GnRH类似物通过抑制卵巢功能减少雌激素生成,从而缓解内膜异位症症状。尽管疗效显著,但长期使用会导致骨密度下降、骨质疏松风险增加,并常引发绝经样症状,显著影响患者生活质量,限制了其长期应用^[62]。OC是最常用的处方药之一。OC抑制排卵并调节雌激素水平,从而减少触发子宫内膜组织生长的周期性变化。然而,OC的有效性仅限于其使用时间,并且停药后症状经常复发。另外,OC可能导致体重增加、情绪变化和血栓栓塞风险增加等副作用,这限制了其在长期管理中的效用^[63]。此外,孕激素是模拟孕酮的合成激素,广泛用于诱导子宫内膜病变萎缩并缓解相关疼痛。然而,孕激素可能导致副作用,如突破性出血,体重增加和情绪变化等。一些女性在停止治疗后也会出现症状复发^[64]。对于出现NSAID或激素治疗不能充分控制的重度疼痛的患者,可使用阿片类药物。阿片类药物作用于中枢神经系统,改变疼痛感知,缓解更剧烈的疼痛。然而,阿片类药物在治疗内异症相关疼痛方面存在争议,因为其存在依赖性、耐受性和副作用(如便秘和恶心)的风险。不建议长期使用阿片类药物

治疗慢性疼痛,因为阿片类药物具有很高的成瘾潜力,而且缺乏证据支持其在慢性疾病中的有效性^[65]。

基于上述不足,近年来,临床与基础研究正不断探索新的治疗靶点和策略,尤其是在疼痛机制层面的精准干预,成为研究的重点方向。例如,TRPV1在痛觉传导中发挥重要作用。研究^[66]表明,TRPV1拮抗剂能够显著缓解子宫内膜异位症相关疼痛,为靶向镇痛提供了新的思路。除神经通路外,免疫炎症机制也逐渐成为新的治疗突破口。白细胞介素17A(interleukin-17A, IL-17A)作为一种关键的促炎细胞因子,在子宫内膜异位症的病理过程中被证实具有重要作用。靶向IL-17A的单克隆抗体治疗可有效减少炎症并缓解症状,显示出良好的治疗潜力^[67]。相比传统药物,这类靶向治疗具有更强的特异性,能在减轻疼痛的同时降低系统性副作用,为患者带来更安全有效的治疗选择^[67]。此外,TNF- α 治疗近年来在子宫内膜异位症的研究中备受关注。TNF- α 是促进炎症反应和疼痛的重要介质。阿达木单抗(Adalimumab)作为一种抗TNF- α 单克隆抗体,已在多项临床试验中显示出良好的疗效,不仅能够缓解疼痛,还能改善患者的生活质量并降低症状复发率^[68]。尽管目前关于其长期安全性和疗效的证据仍在积累中,该治疗方案已展现出较为广阔的临床应用前景。NGF也是子宫内膜异位症疼痛机制中的关键因子,其表达升高与慢性疼痛的发生密切相关。Tanezumab是一种NGF抑制剂,在多个临床研究中证实了其在缓解疼痛方面的良好效果。其通过阻断NGF功能,显著降低疼痛评分,并改善患者的生活质量^[69]。此外,Tanezumab的耐受性较好,不良反应较轻,具有作为长期治疗方案的潜力。综上所述,随着对子宫内膜异位症发病机制的深入理解,越来越多的靶向治疗策略正在被开发与验证。这些新疗法不仅提高了疼痛管理的精准性,也为患者提供了比传统药物更安全、更有效的长期治疗选项。未来,整合病理机制与个体化治疗策略有望进一步改善患者的整体预后和生活质量。

综上所述,子宫内膜异位症相关疼痛是一个复杂的多因素、多机制共同作用的结果。炎症反应与免疫活化、神经血管生成、外周神经敏化、中枢神经敏化及器官交叉敏化等多条病理通路相互交织,形成了持续存在且难以缓解的慢性疼痛状态。这些机制不仅揭示了疼痛的生物学基础,也为临床治疗

提供了新的思路。当前治疗多侧重于病灶切除和激素调控,但难以完全缓解疼痛,提示必须关注神经系统的敏感性变化及炎症的持续作用。未来研究需进一步深入解析各机制之间的相互作用及关键分子通路,推动靶向炎症和神经调控的精准治疗策略发展,从而改善患者的疼痛管理和生活质量。综上所述,全面理解子宫内膜异位症疼痛的多维机制,是推动疾病诊疗进步的基础,也为患者带来更有效的个体化治疗方案奠定了坚实理论依据。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] CHOI S, TRAN J P. A review of treatment options for chronic pelvic pain from endometriosis[J]. *Pain Manag*, 2025, 15(10): 767-777.
- [2] MCNAMARA H C, FRAWLEY H C, DONOGHUE J F, et al. Peripheral, central, and cross sensitization in endometriosis-associated pain and comorbid pain syndromes[J]. *Front Reprod Health*, 2021, 3: 729642.
- [3] CHEN Y X, LI T. Unveiling the mechanisms of pain in endometriosis: Comprehensive analysis of inflammatory sensitization and therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1770.
- [4] SONG S Y, JUNG Y W, SHIN W, et al. Endometriosis-related chronic pelvic pain[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2868.
- [5] WERNER F, JASINSKI V, VELHO R V, et al. The role of self-management in endometriosis pain: Insights from a cross-sectional survey in Germany, Austria, and Switzerland[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2025, 312(2): 425-434.
- [6] GOUESBET S, LAMBERT S, AMAZOUZ H, et al. Retrospective assessment of endometriosis pain over the life course: A reliability study within the ComPaRe-endometriosis cohort[J]. *Eur J Pain*, 2025, 29(6): e70040.
- [7] CUFFARO F, RUSSO E, AMEDEI A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: Unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6473.
- [8] PICKUP B, COUTTS-BAIN D, TODD J. Fear of progression, depression, and sleep difficulties in people experiencing endometriosis-pain: A cross-sectional study[J]. *J Psychosom Res*, 2024, 178: 111595.
- [9] CASTRO J, MADDERN J, ERICKSON A, et al. Peripheral and central neuroplasticity in a mouse model of endometriosis[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(11): 3777-3800.
- [10] PARMAR G, HOWARD A F, NOGA H, et al. Pelvic pain & endometriosis: The development of a patient-centred e-health resource for those affected by endometriosis-associated dyspareunia[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2025, 25(1): 79.
- [11] SHAFRIR A L, LALIBERTE A, WALLACE B, et al. Pelvic pain symptoms and inflammation among adolescents and adults with and without endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 5377.
- [12] MADDERN J, GRUNDY L, CASTRO J, et al. Pain in endometriosis[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 590823.
- [13] PARK W, LIM W, KIM M, et al. Female reproductive disease, endometriosis: From inflammation to infertility[J]. *Mol Cells*, 2025, 48(1): 100164.
- [14] THOMAS V G. Examination of the proposed relationships between cyclic menstruation and human reproduction[J]. *Front Glob Womens Health*, 2025, 6: 1589736.
- [15] LAUX-BIEHLMANN A, D'HOOGE T, ZOLLNER T M. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(5): 270-276.
- [16] MACHAIRIOTIS N, VASILAKAKI S, THOMAKOS N. Inflammatory mediators and pain in endometriosis: A systematic review[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(1): 54.
- [17] CLOWER L, FLESHMAN T, GELDENHUYS W J, et al. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1055.
- [18] MOSLEH H, HOSSEINI S, HAJZADEH N, et al. Role of neuropeptides in patients with endometriosis: A literature review[J]. *Middle East Fertil Soc J*, 2024, 29(1): 49.
- [19] BASHIR S T, REDDEN C R, RAJ K, et al. Endometriosis leads to central nervous system-wide glial activation in a mouse model of endometriosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 59.
- [20] WILSON T R, KASPER S, BURNS K A. An emerging role for neutrophils in the pathogenesis of endometriosis[J]. *NPJ Women's Health*, 2025, 3: 9.
- [21] 罗喜, 黄紫薇, 张伶俐. 子宫内膜异位性疼痛的神经新生机制研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(7): 1512-1516.
- [22] LUO X, HUANG Z W, ZHANG L L. Research progress on the neurogenesis mechanism of endometriosis pain[J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2023, 31(7): 1512-1516.
- [23] SMOLARZ B, SZAFLIK T, ROMANOWICZ H, et al. Analysis of VEGF, IGF1/2 and the long noncoding RNA (lncRNA) H19 expression in Polish women with endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5271.
- [24] LIU D Q, LIU M J, YU P L, et al. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor expression in endometriosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Obstet Gynecol*, 2023, 62(5): 634-639.

- [24] 孙佳星,李世杰,罗小婉,等. 脑源性神经营养因子在轻型子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 吉林医学, 2024, 45(9): 2063-2066.
- SUN J X, LI S J, LUO X W, et al. Expression and significance of brain-derived neurotrophic factor in mild endometriosis[J]. Jilin Med J, 2024, 45(9): 2063-2066.
- [25] SREYA M, TUCKER D R, YI J, et al. Nerve bundle density and expression of NGF and IL-1 β are intra-individually heterogenous in subtypes of endometriosis[J]. Biomolecules, 2024, 14(5): 583.
- [26] 梅珊珊,丁杰,倪喆鑫,等. 巨噬细胞在子宫内膜异位症神经纤维及血管生成中的作用及机制[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(1): 106-110.
- MEI S S, DING J, NI Z X, et al. The role of macrophages in neurogenesis and angiogenesis in endometriosis and its mechanism[J]. J Int Obstet Gynecol, 2022, 49(1): 106-110.
- [27] MECHSNER S, KAISER A, KOPF A, et al. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions[J]. Fertil Steril, 2009, 92(6): 1856-1861.
- [28] ZANINELLI T H, FATTORI V, HEINTZ O K, et al. Targeting NGF but not VEGFR1 or BDNF signaling reduces endometriosis-associated pain in mice[J]. J Adv Res, 2025, 73: 593-605.
- [29] ZONG C X, SUN L, XU X, et al. Huayu Sanjie enema liquid relieves pain in endometriosis model rats by inhibiting inflammation, peripheral sensitization, and pelvic adhesion[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 5256578.
- [30] 殷婷,丛慧芳. 子宫内膜异位症与痛觉敏化的免疫学研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2025, 52(2): 206-210.
- YIN T, CONG H F. Progress in immunological of endometriosis and pain sensitization[J]. J Int Obstet Gynecol, 2025, 52(2): 206-210.
- [31] FAN P Y, LI T. Unveil the pain of endometriosis: From the perspective of the nervous system[J]. Expert Rev Mol Med, 2022, 24: e36.
- [32] 毛心齐,张信美. 肥大细胞参与子宫内膜异位症疼痛机制的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1089-1096.
- MAO X Q, ZHANG X M. Role of mast cells in development of endometriosis pain: Research progress[J]. Acad J Nav Med Univ, 2024, 45(9): 1089-1096.
- [33] TUCKER D R, NOGA H L, LEE C, et al. Pelvic pain comorbidities associated with quality of life after endometriosis surgery[J]. Am J Obstet Gynecol, 2023, 229(2): 147.e1-147.e20.
- [34] 郑萍. 基于脑功能活动分析的子宫内膜异位症相关性疼痛大鼠模型中枢敏化机制的研究[D]. 北京:中国医学科学院北京协和医学院, 2025.
- ZHENG P. Central sensitization, mechanisms in a rat model of endometriosis-related pain based on analysis of brain functional activity [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 2025.
- [35] WOOLF C J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. PAIN, 2011, 152(3): S2-S15.
- [36] AREDO J V, HEYRANA K J, KARP B I, et al. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction[J]. Semin Reprod Med, 2017, 35(1): 88-97.
- [37] LI T, MAMILLAPALLI R, DING S, et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice[J]. Biol Reprod, 2018, 99(2): 349-359.
- [38] AS-SANIE S, KIM J, SCHMIDT-WILCKE T, et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain[J]. J Pain, 2016, 17(1): 1-13.
- [39] GIUDICE L C. Clinical practice. Endometriosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2389-2398.
- [40] CHUNG M K, CHUNG R R, GORDON D, et al. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: Endometriosis and interstitial cystitis[J]. JSLS, 2002, 6(4): 311-314.
- [41] WESSELMANN U. Neurogenic inflammation and chronic pelvic pain[J]. World J Urol, 2001, 19(3): 180-185.
- [42] GRUNDY L, BRIERLEY S M. Cross-organ sensitization between the colon and bladder: To pee or not to pee? [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 314(3): G301-G308.
- [43] QIN C, MALYKHINA A P, AKBARALI H I, et al. Cross-organ sensitization of lumbosacral spinal neurons receiving urinary bladder input in rats with inflamed colon[J]. Gastroenterology, 2005, 129(6): 1967-1978.
- [44] MALYKHINA A P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization[J]. Neuroscience, 2007, 149(3): 660-672.
- [45] WINNARD K P, DMITRIEVA N, BERKLEY K J. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: Modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291(6): R1592-R1601.
- [46] LEI L, XU X X, GONG C C, et al. Integrated analysis of genome-wide gene expression and DNA methylation profiles reveals candidate genes in ovary endometriosis[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1093683.
- [47] MORTLOCK S, HOUSHDARAN S, KOSTI I, et al. Global endometrial DNA methylation analysis reveals insights into mQTL regulation and associated endometriosis disease risk and endometrial function[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 780.

- [48] HAN Q Y, KONO T J Y, KNUTSON C G, et al. Multi-omics characterization of inflammatory bowel disease-induced hyperplasia/dysplasia in the *Rag2^{-/-}/Il10^{-/-}* mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):364.
- [49] LI X, LIU D Z, DAI Z S, et al. Intraperitoneal 5-azacytidine alleviates nerve injury-induced pain in rats by modulating DNA methylation[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 2186-2199.
- [50] YAKHNITSA V, THOMPSON J, PONOMAREVA O, et al. Dysfunction of small-conductance Ca^{2+} -activated potassium (SK) channels drives amygdala hyperexcitability and neuropathic pain behaviors: Involvement of epigenetic mechanisms[J]. *Cells*, 2024, 13(12): 1055.
- [51] AGULLÓ L, MURIEL J, MARGARIT C, et al. Sex differences in opioid response linked to *OPRM1* and *COMT* genes DNA methylation/genotypes changes in patients with chronic pain[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3449.
- [52] XIONG H Y, WYNS A, CAMPENHOUT J V, et al. Epigenetic landscapes of pain: DNA methylation dynamics in chronic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8324.
- [53] ACHENBACH J, RHEIN M, GLAHN A, et al. Leptin promoter methylation in female patients with painful multisomatoform disorder and chronic widespread pain[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 13.
- [54] MAIARÙ M, ACTON R J, WOŹNIAK E L, et al. A DNA methylation signature in the stress driver gene *Fkbp5* indicates a neuropathic component in chronic pain [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1): 155.
- [55] YANG X H, HUANG X Q, LU W C, et al. Transcriptome profiling of miRNA-mRNA interactions and associated mechanisms in chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5672-5690.
- [56] JEAN-TOUSSAINT R, LIN Z C, TIAN Y Z, et al. Therapeutic and prophylactic effects of macrophage-derived small extracellular vesicles in the attenuation of inflammatory pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 94: 210-224.
- [57] FREGER S, LEONARDI M, FOSTER W. Exosomes and their cargo are important regulators of cell function in endometriosis[J]. *Reprod BioMedicine Online*, 2021, 43(3): 370-378.
- [58] SIMEOLI R, MONTAGUE K, JONES H R, et al. Exosomal cargo including microRNA regulates sensory neuron to macrophage communication after nerve trauma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1778.
- [59] YIN M C, ZHAI L Y, WANG J Z, et al. Comprehensive analysis of rna-Seq in endometriosis reveals competing endogenous RNA network composed of circRNA, lncRNA and mRNA[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 828238.
- [60] XU D R, MA X X, SUN C, et al. Emerging roles of circular RNAs in neuropathic pain[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(12): e13139.
- [61] BROWN J, CRAWFORD T J, ALLEN C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD004753.
- [62] DELLA CORTE L, BARRA F, MERCORIO A, et al. Tolerability considerations for gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(9): 759-768.
- [63] TAN G C, YEE KHONG T. Cyclic endometrium and exogenous hormone effect[M]//ZHENG W X, FADARE O, QUICK C M, et al. *Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 1*. Singapore: Springer, 2019: 383-408.
- [64] VERCELLINI P, FACCHIN F, BUGGIO L, et al. Management of endometriosis: toward value-based, cost-effective, affordable care[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(6): 726-749. e10.
- [65] GUAN Q H, VELHO R V, SEHOULI J, et al. Endometriosis and opioid receptors: Are opioids a possible/promising treatment for endometriosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1633.
- [66] LIAN Y L, CHENG M J, ZHANG X X, et al. Elevated expression of transient receptor potential vanilloid type 1 in dorsal root Ganglia of rats with endometriosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1920-1926.
- [67] XIE Z, DING X, WANG Y L, et al. The rs2275913 polymorphism of the interleukin-17A gene is associated with the risk of ovarian endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 2199852.
- [68] KAPLAN S, KIRICI P, TÜRK A. The effects of adalimumab on the rat autotransplantation endometriosis model: A placebo-controlled randomized study[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(4): 417-426.
- [69] GOENKA L, GEORGE M, SEN M. A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 575-585.

(2025-08-13 收稿)

编辑 沈建国