

不可忽视的性别差异——疼痛领域的探索

鲁中芸¹ 潘尉洲² 金华^{1,3*}

(¹昆明理工大学医学院, 昆明 650500; ²云南省第一人民医院麻醉科, 昆明 650032)

摘要 性别差异是科学研究中广泛存在且被普遍忽视的问题, 这一差异在医学研究领域尤为明显也十分重要。在现实生活中, 几乎所有人都曾体验过或正在经受疼痛, 所以相较于其他医学学科, 疼痛领域存在的性别差异受到了更多关注。该文将从遗传学、神经免疫学、分子生物学、社会心理学等角度探讨疼痛的性别差异机制; 并简述将性别视为生物学变量的重要性, 以期强调性别差异在临床前及临床研究中的不可忽视性, 为疼痛治疗及其相关基础研究的发展提供参考。

关键词 疼痛; 性别差异; SABV政策

Gender Differences that Cannot be Ignored — an Exploration of the Field of Pain

LU Zhongyun¹, PAN Weizhou², JIN Hua^{1,3*}

(¹Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;

²Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

Abstract Gender difference is a widespread and ignored problem in scientific research. This difference is particularly obvious and important in the field of medical research. In real life, almost everyone has experienced or is experiencing pain, so gender differences in pain have received more attention than in other medical disciplines. This article will discuss the gender differences in pain mechanisms from the perspectives of genetics, neuroimmunology, molecular biology, and social psychology; and describe the importance of gender in biological variables. It emphasizes the non-negligibility of gender differences in preclinical and clinical researches, and provides a basis for the development of pain treatment and related basic research.

Keywords pain; gender difference; SABV policy

半个世纪以来, 雄性啮齿类动物一直是临床前研究中的默认研究对象, 临床研究也习惯性地“男性症状”视为诊断标准^[1]。“男性倚倚”一直广泛存在于各学科研究中, 导致女性结果经常无意地或出于各种原因被选择性地忽视^[2]。近年来, 越来越多的证据支持雌性动物与雄性动物在性别激素、基因、分子、细胞、系统、社会结构等层面都存在或多或少的差异, 其中又以疼痛领域较为突出^[3]。一是因为慢性疼痛对全世界而言都是头号

健康问题, 且其在女性中的流行率明显高于男性; 二是由于疼痛的性别差异涉及面广, 包括了程度、类型、敏感性和阈值等各个方面的不同^[4]。考虑到研究两性差异的重要意义, 一些国家自2010年起相继提出了将性别视为生物学变量(sex as a biological variable, SABV)的政策, 并取得了初步成果^[5]。本文将总结近年来疼痛的性别差异机制的最新研究进展, 以及SABV政策的重要性与实施情况。

收稿日期: 2022-01-27 接受日期: 2022-03-10

国家自然科学基金(批准号: 81860218)和云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(批准号: 2019FE001(-124)、202101AY070001-251)资助的课题

*通讯作者: Tel: 13888668869, E-mail: jinhuakm@163.com

Received: January 27, 2022 Accepted: March 10, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81860218) and the Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University Joint Special Project for Applied Basic Research (Grant No.2019FE001(-124), 202101AY070001-251)

*Corresponding author. Tel: +86-13888668869, E-mail: jinhuakm@163.com

1 被普遍忽视的性别差异

本文讨论的“性别”是指生物学的性别,即根据性染色体不同而将人类划分为男性或女性。在临床中,“男性症状”一直被视为教科书式的诊断标准,而“女性症状”常以补充说明的形式出现,加上医务工作者不够重视,导致一些诊疗不当的情况时有发生^[1]。例如,年轻急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者多为男性,但两性患病危险因素不同,近年研究发现55岁以下的年轻ACS女性患者病死率显著增加,女性急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者更易发生急性心力衰竭,且其再灌注和药物治疗的成功率都比较低^[6-9]。尽管如此,根据实验数据建立的指导方针中,男性和女性ACS患者的治疗方式仍是相同的,但这种治疗方式更加适用于男性人群^[10]。在药品研发中,从临床试验到上市后监测,同样存在明显“男性偏倚”^[11]。因而即使诊断准确,在药物治疗过程中,女性也更容易出现明显高于男性的药物不良反应。类似的现象同样广泛存在于抑郁症、II型糖尿病和慢性疼痛(慢性腰痛、骨性关节炎和纤维肌痛)、慢性阻塞性肺疾病患者中^[12-13]。临床上被普遍忽视的性别差异,不仅可能会带来误诊、漏诊、过度医疗等问题,有时甚至可能造成不可挽救的后果。性别差异在基础研究中也普遍存在。2011年一项对生物医学出版物具有里程碑意义的评估发现,神经科学研究使用雄性动物的频率是使用雌性动物的6倍^[14]。而忽视雌性研究的后果,就是在后续研究中“男性偏倚”将进一步加重,得出片面甚或错误的结论,使后来的研究者在探索潜在机制时误入歧途。

为什么性别差异在基础和临床研究中都如此普遍地被忽视?有人认为,由于生殖周期导致的数据性质变化,女性应该被排除在实验之外。然而事实上,由于睾丸激素水平的波动和其他因素(如动物群体的笼养),雄性在特定特征上表现出与雌性相同或更大的可变性^[15-16]。那么将忽视性别差异的原因归咎于卵巢激素波动的说法就有些牵强了,而且越是认为卵巢激素对研究有影响,就越应该研究比较两性差异,而不是为了“省事”直接忽略掉女性。另外一些观点认为前期研究中没有发现两性数据有明显差异,因而没有必要区分两性。但其实最终结果或表现相同,并不一定代表所采取的路径相同。也有一些做法将女性研究作为男性研究的后续补充,默认了女性结果在男性结果基础上增减变异,这便

难以保证两性研究结果具有同等的科学价值。也许对于偏向男性的研究不同人有不同的辩解,但更多都是自圆其说。观念的转变和严谨的科学态度才是大部分人所欠缺的。

2 疼痛领域突出的性别差异

性别差异虽然在医学研究中广泛存在,但其在疼痛领域却备受关注,主要原因是慢性疼痛的高度流行和发病具有明显的性别差异。慢性疼痛影响了世界四分之一以上的人口,而且随着人口老龄化的加剧,其发病率还在上升^[17]。女性疼痛患者明显多于男性,一些高度流行的慢性疼痛综合征——头痛、偏头痛、下腰痛、颈痛和骨关节炎都显著地以女性为主;在两性中都高度流行的慢性疼痛性疾病——慢性疲劳综合征、纤维肌痛、间质性膀胱炎和颞下颌紊乱症等也更多见于女性患者^[18]。此外,虽然男性(慢性前列腺炎、丛集性头痛)和女性(子宫内膜异位症、外阴痛和月经痛)都存在各自特发的疼痛,但是相较而言,男性特有的疼痛并不普遍^[19]。

疼痛的治疗反应也存在明显性别差异^[20-21]。阿片类药物目前在临床上被广泛用于围术期患者和中重度疼痛患者的治疗,但在治疗中女性患者出现的不良反应(特别是恶心和呕吐)比男性更多^[22]。这表明阿片类药物所引起的性别差异并不局限于其镇痛/抗伤害性感受特性,还存在于药物引起的副作用中,涉及到运动系统、呼吸系统、学习记忆、成瘾和心血管系统等各方面^[22-23]。因为需要指导药物在临床的有效使用,上述性别差异的存在使得阿片类药物的研究更加复杂同时也更加迫切。探索男性和女性对疼痛反应、镇痛剂治疗效果产生差异的潜在机制,有助于更好地进行疼痛干预研究,但遗憾的是,相关的基础研究均存在较大的“男性偏倚”。在1996年至2005年间,发表在《疼痛》杂志上的以啮齿动物为研究对象的临床前研究中,79%的研究只测试了雄性大鼠或小鼠,另有3%的研究没有说明研究对象性别^[24]。其中有些性别差异可能是定性的而不是定量的,这就有可能误导后续的实验研究和临床诊疗。

3 疼痛处理机制的性别差异研究

3.1 性别激素对疼痛性别二态性的影响

提到“性别差异”,人们会更多地考虑到性激素的影响。对各类型慢性疼痛的临床研究表明,性激

素与造成疼痛感知的性别差异有关,但这种关系是错综复杂的^[25-26]。对紧张型头痛、纤维肌痛、颞下颌关节紊乱等女性发病率较高的疾病进行研究发现,当雌激素迅速降至低水平时,机体对疼痛是最敏感的^[27]。但在月经周期不同阶段人体对常见慢性疼痛综合征感知情况的大量研究中,却并未观察到疼痛感知随每个月经周期阶段激素波动而明显变化^[27-29]。通过对变性人群进行研究发现,男性-女性变性患者在接受雌二醇和抗雄激素治疗过程中产生了慢性疼痛,而女性-男性变性患者在接受雄激素治疗时,一些原本存在的疼痛症状会有所改善^[30]。然而,需要考虑的是,变性人群体内激素水平的变化可能并不遵循标准的生理途径。在动物研究中也发现了一些与性激素相关的两性疼痛差异证据。例如,相较于雌性大鼠,雄性大鼠需要更高剂量的辣椒素来诱导痛觉过敏^[31]。在福尔马林诱导伤害性反应的动物研究中,同样观察到雄性大鼠的反应比雌性大鼠小,而对两组大鼠进行性腺切除后,这种差异则不复存在^[32]。

最近的一些实验揭示了性激素信号通路在介导疼痛感知性别差异中的作用。研究发现,雌二醇可能通过上调海马区域瞬时受体电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)的表达,导致两性对颞下颌关节紊乱的疼痛敏感性差异^[33]。17 β -雌二醇则可通过上调背根神经节N-甲基-D-天冬氨酸受体1(N-methyl-D-aspartate receptor 1, NMDAR1)的表达,显著提高雌性对机械痛和热痛刺激的敏感性^[34]。睾酮能够上调炎症状态下雄性大鼠三叉神经节中的大麻素受体和 μ -阿片受体(μ -opioid receptor, MOR)水平^[35-36]。性激素似乎还会进一步影响到与已知痛觉传递途径相关的神经递质(如5-羟色胺)的作用,但它们之间的具体联系尚不明确^[37]。此外,在动物模型研究中还观察到,同一种内源性性激素作用于中枢神经系统靶组织时,在男性和女性体内产生的组织效应并不相同^[38]。

性激素受体的表达和激活、伤害性感受通路中的神经递质、内源性和外源性性激素作用、激素短暂的激活效应和长期的组织效应、考虑的疼痛类型以及靶组织(如外周、脊髓)等因素共同决定了性激素影响疼痛性别二态性机制的复杂性^[39]。值得关注的是,未来的脑成像技术研究(如PET或功能性MRI)可能会进一步阐明这些性激素与男性和女性对疼痛

不同感知之间的关系^[40]。

3.2 疼痛性别差异的遗传学基础

我们身体的每一个有核细胞都含有性染色体(女性为XX,男性为XY),可见每个细胞天生就充满了不可忽视的性别差异。遗传背景决定了性别差异的存在、大小、甚至方向。研究表明,两性慢性疼痛相关的基因表达存在显著差异^[41],某些基因如编码MOR的*OPRM1*基因^[42],编码抗利尿激素V1A受体(vasopressin-1A receptor, V1AR)的*AVPR1A*基因^[43],编码儿茶酚胺-O-甲基转移酶的*COMT*基因^[44],编码血清素2A受体的*HTR2A*基因^[45],编码钠依赖性血清素转运体的*SLC6A4*基因^[46]等的表达在一种性别中比另一种性别更明显。

在人类的遗传学研究发现,8号染色体的p23.1区域与男性的疼痛性糖尿病神经病变有关,而在女性中与此相关的基因位于1号染色体的p35.1区域^[47]。在全基因组关联研究中观察到,男性颞下颌关节紊乱(temporomandibular disorder, TMD)与3号染色体上的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)显著相关;在女性中与此相关的SNP位于13号和17号染色体上^[48-49]。此外,男性体内还存在一特异机制,即通过基因决定MRAS蛋白表达来调节TMD引起的疼痛^[49]。在一项对人类实验性痛觉的研究中,发现*OPRM1*基因的A118G单核苷酸多态性与男性较低的疼痛评分有关,而其在女性中则与较高的疼痛评分有关^[50]。在对5-HT转运体(5-HT transporter, 5-HTT)基因表达水平与热痛和冷痛阈值的相关性评估中,也出现了显著的性别-基因型交互作用,低5-HTT表达组的女性对热痛的敏感性明显低于高5-HTT表达组的女性,而男性之间则没有这种差异^[51]。*AVPR1A*基因与抑制辣椒素诱导的疼痛有关,但这一情况在测试时仅出现于受压力影响的男性受试者中^[43]。随着疼痛领域遗传机制的研究逐年增多,基因层面的性别差异也更加凸显,无论是同一疾病相关基因的表达位置,还是相同基因表达水平对疼痛的影响,在两性中都有明显区别,说明不同性别之间疼痛机制的运作存在质的差异。

在近年的临床前研究中,对基因表达谱、数量性状位点(quantitative trait locus, QTL)、基因敲除等的研究同样揭示了与慢性疼痛相关的基因表达在两性间存在明显差异。对84个预选的与疼痛相关的基因进行检测,发现其中44个基因的表达水平

差异与性别有关^[52]。在眶下神经慢性收缩损伤的动物模型中,发现雌性小鼠三叉神经节部位的 *Cck*、*Il1a*、*Pla2g1b* 基因表达均明显上调,而其在雄性中没有明显变化; *Chrna4* 基因表达在雄性中明显下调,而在雌性中则没有明显变化; *Csf1* 和 *Cx3cr1* 在两性中均上调,但在雌性中上调幅度显著高于雄性; *Htr1a* 和 *Scn9a* 在两性中均下调,但在雄性中下调更为显著^[52]。一些已经被鉴定出的QTL也与性别有关,如黑素皮质素受体1(melanocortin receptor 1, *Mclr*) 基因,被发现仅参与介导雌性小鼠与女性的阿片镇痛作用^[3]。在环氧合酶缺失的小鼠模型中,环氧合酶-1产生的前列腺素在雄性和雌性小鼠的拉伸试验中均参与疼痛传递,而环氧合酶-2产生的前列腺素仅在雌性小鼠的拉伸反应中发挥作用^[53]。*PKMζ* 是与痛觉过敏相关的基因,药理抑制或敲除 *PKMζ* 能有效减轻雄性小鼠的内脏和肌肉疼痛,但对雌性小鼠和大鼠无效^[54]。在酪氨酸磷酸酶基因敲除的小鼠中也存在与性别相关的热痛觉敏感性差异^[55]。

对疼痛性别差异进行基因层面的定性分析,可以为我们提供关于性别特异性疼痛生物学的信息,而不仅仅局限于普通生物学的激素调节。同时这些科研成果相对容易被转化为临床应用,为临床研究提供思路。

3.3 神经免疫研究中疼痛处理的性别差异

神经炎症与疼痛的产生、维持、抑制、消除等过程密不可分,其中免疫细胞扮演了重要角色。传统上我们认为在慢性疼痛信号传递过程中,小胶质细胞发挥着十分重要的作用^[56]。但在神经损伤(spared nerve injury, SNI)诱导的机械性异位痛的小鼠模型中,通过行为测试、药物注射、睾酮治疗、免疫组化、基因敲除等多种方法,均发现雌性小鼠痛觉过敏的产生并不依赖于小胶质细胞,而是优先通过T淋巴细胞达到与雄性小鼠相近的痛觉过敏水平^[57]。

脊髓小胶质细胞对雄性处理疼痛至关重要, Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在雄性小鼠介导神经病理性和炎症疼痛过敏的信号转导通路中起主要作用,在雌性小鼠中却非如此,尽管TLR4在两性中表达水平并无不同^[58]。这种性别差异可能与转录因子IRF5的结合作用有关,神经损伤使IRF5在两性中均有相同程度的上调,但以下过程仅发生在雄性中: IRF5与 *P2rx4* 启动子区段结合,引起小胶质细胞中P2X4受体表达水平显著增加,进一步刺激神经损

伤和炎症引起的痛觉过敏^[57]。在雌性动物中未能观察到这一机制,很可能是由于体内存在着翻译后修饰。此外,在小胶质细胞中还发现了一条p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)依赖性通路,鞘内给予p38MAPK抑制剂SB203580可阻断雄性小鼠外周神经损伤诱导的异位性疼痛,但对雌性小鼠无效^[57]。最近的文献报道了脊髓小胶质细胞中p38MAPK的激活与雄性大鼠的炎症性疼痛和机械性痛觉过敏有关,但对雌性动物未展开相关研究^[59]。值得关注的是,在实验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型中,观察到小胶质细胞中p38MAPK的缺乏对雄性与雌性的影响并不相同^[60]。由此可见,脊髓小胶质细胞中p38MAPK信号介导的疼痛性别差异可能是一个值得深入研究的方向。中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)中的小胶质细胞在吗啡疗效中存在性别特异性作用,尤其是中脑导水管周围灰质腹外侧(ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG)区域。研究发现,在雄性大鼠vlPAG内注射吗啡可产生持久镇痛作用,而在雌性中其效力却大大下降^[61]。吗啡在机体内代谢为6-葡萄糖醛酸吗啡(morphine-6-glucuronide, M6G)和3-葡萄糖醛酸吗啡(morphine-3-glucuronide, M3G),前者与MOR结合产生镇痛反应,后者则与小胶质细胞上的TLR4结合引发神经炎症反应^[5]。吗啡的镇痛效果除了与其代谢产物M6G和M3G的数量、比例相关外,还与MOR的分布及小胶质细胞状态有关。vlPAG是机体中MOR分布最密集的区域,但由于雌性vlPAG中MOR的表达水平相对较低,另外可能还受到体内激素周期性波动的影响,从而导致了吗啡在两性中镇痛效果明显不同^[62]。

有别于雄性小鼠,许多证据支持雌性小鼠的痛觉过敏是由T淋巴细胞所介导的。研究人员发现,所有抑制小胶质细胞信号传递的措施均能够逆转雄性小鼠的异位痛,却无法逆转雌性小鼠疼痛,说明在雌性小鼠体内还存在着另外一种具有类似作用的替代途径^[57]。通过对T细胞缺陷的小鼠(*Rag1*^{-/-}小鼠)进行异位痛测试和过继性脾细胞转移,发现在缺乏特异性免疫细胞的情况下,雌性小鼠又回归到了同雄性小鼠一样的胶质细胞依赖途径,此时雌性小鼠血液中T淋巴细胞的水平明显高于雄性,这进一步支持了上述观点^[23]。尽管在免疫介导的神经病变中,T细胞可浸润到中枢神经系统是众所周知的,但其能

够浸润到脊髓却受到了质疑^[63]。21世纪初,一些研究报道了在SNI动物模型中出现了脊髓背角T细胞浸润和激活^[64-65]。但随后发现,与脊髓损伤模型中CD2/CD8阳性T细胞明显浸润相比,在SNI大鼠模型中并未观察到T细胞数量明显增加^[66]。一项采用流式细胞术和实时荧光定量PCR的研究也支持了上述观点,但有趣的是,与雄性小鼠相比,雌性小鼠背根神经节中T细胞的浸润却显著增加了^[67]。最新研究发现,CD4⁺T细胞在阿片类镇痛中发挥了尚未被认识到的调控作用,并可能是导致性别差异的驱动因素^[23]。CD4⁺αβT细胞可浸润至腰背根软脑膜,有助于胫骨神经损伤后的成年大鼠由急性疼痛向慢性机械性异位痛转变^[68]。诸如此类的研究结果使T细胞在疼痛处理中所扮演的角色变得更加复杂。

在SNI动物模型中,脊髓小胶质细胞增殖仅在短期内被观察到,而其反应性标记物(CD11b和Iba1)长期上调可持续42天^[66]。由此可见,今后研究小胶质细胞应注意其随时间的具体变化,可能会有新的发现。有证据支持新生大鼠并不会出现和成年大鼠一样的周围神经损伤后痛觉过敏反应,这一现象也可在人类中被观察到^[64]。这种年龄差异也体现在SNI处理后参与T细胞信号转导的细胞因子在成年和新生大鼠中枢神经系统中的表达水平存在显著不同^[69]。因此,对T细胞的研究应重点关注性别和年龄差异。了解早期炎症的发展和炎症的主动化解过程可能有助于我们更好地了解疼痛领域突出的性别差异产生机制,其中背根神经节巨噬细胞、施旺细胞等其他免疫细胞可能也扮演了重要角色^[57]。

由此可见,疼痛的神经免疫调节很大程度上依赖于性别。小胶质细胞、T细胞等众多免疫细胞参与了疼痛相关行为的发展与维持。从神经免疫的角度出发,使用针对神经免疫信号的不同策略治疗男性和女性的慢性疼痛,也许能达到事半功倍的效果。

3.4 疼痛神经回路中的性别差异

神经回路对疼痛的产生至关重要,越来越多的研究发现,一些疼痛和镇痛相关的神经传导通路在解剖学和生理学上存在性别差异^[70-71]。最近报道的一篇文献中指出,中脑导水管周围灰质腹外侧部/中缝背侧(the ventrolateral column of the periaqueductal gray/dorsal raphe, vlPAG/DR)的多巴胺神经元通过投射到终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis)对雄性和雌性小鼠的疼痛相关行为进行

差异调节,能够降低雄性小鼠的疼痛敏感性,增强雌性小鼠的运动能力^[72]。由于全身注射阿片类药物的镇痛特性主要由中脑导水管周围灰质-延髓头端腹内侧(periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary, PAG-RVM)通路介导,所以该通路受到了许多学者的关注^[73]。从数量上讲,女性在PAG-RVM通路中的输出神经元数量大约是男性的两倍;然而,男性的MOR蛋白水平和在PAG内吗啡与MOR的结合水平均较高,可能使观察到的吗啡镇痛效果在男性身上更明显^[38]。此外,投射到PAG的前脑部位可能也参与调节疼痛和镇痛的性别二态性。研究发现,在炎症性疼痛模型中,雌性大鼠的内侧视前区——中脑导水管周围灰质和杏仁核内侧核——中脑导水管周围灰质神经元被更多地激活,而在雄性大鼠中,杏仁核中央核——中脑导水管周围灰质神经元被激活得更为显著^[73]。关于内脏痛的报道相对较少,且以往对于内脏感觉信息中枢传递的重要神经回路——脊髓臂旁(spinoparabrachial, spino-PBn)通路的探索更多地在雄性动物中进行,在一项关于该通路性别二态性的研究中观察到,伤害性内脏刺激会选择性地激活雄性大鼠的spino-PBn通路;而该通路的激活可能会导致内源性阿片肽的释放,从而进一步调节内脏疼痛,但对雌性大鼠却无明显影响^[74]。这些神经回路调控可能为疼痛和镇痛性别二态性的研究提供生物学基础,但显然,仍有有必要进行更多探索。

上述神经回路间的信息传递需要借助于大量的蛋白质表达,有趣的是,其中一些蛋白质对疼痛的调节也具有性别二态性。尽管目前对蛋白质性别独立性或性别依赖作用的证据尚不完整,但许多相关研究结果仍值得我们关注与思考。在一项大鼠的福尔马林实验中发现,投射到终纹床核的多巴胺系统对减轻雌性大鼠疼痛具有重要作用,多巴胺参与疼痛抑制过程,其D1受体在雄性中表达明显强于雌性,这导致注射D1受体拮抗剂SCH23390可显著增强雌性大鼠的伤害性反应,而对雄性大鼠的作用则不明显^[75]。在缺失多巴胺D3受体的小鼠中,雄性和雌性小鼠对疼痛敏感性均降低,但在炎症痛雌性小鼠模型中疼痛敏感性降低程度最大^[76]。此外,研究人员通过QTL和药理学方法,发现Mc1r仅参与介导雌性小鼠和女性的阿片类药物镇痛^[77]。同样地,一些受体参与疼痛神经传导的作用只存在于雄性,如V1AR参与应激诱导的内源性镇

痛系统仅在雄性中被发现^[43]。

除了在大脑中可观察到具有性别特异性作用的受体外,脊髓中也广泛存在类似的蛋白表达。在最近的一项研究中发现,鞘内注射血管紧张素IV(angiotensin IV, Ang IV)、LVV-H7(LVV-hemorphin 7)和催产素均可引起雄性小鼠明显的抗异位痛作用,Ang IV、LVV-H7通过阻断胰岛素调节的氨肽酶来降低催产素降解从而发挥镇痛作用,但这一作用在雌性小鼠中十分微弱,甚至不存在^[78]。类似地,在雄性小鼠中,脊髓多巴胺D5受体在白细胞介素-6、脑源性神经营养因子和卡拉胶诱导的痛觉过敏启动中发挥关键作用,而在雌性小鼠中却非如此^[79]。慢性疼痛的产生在很大程度上依赖于脊髓痛觉敏化,但参与该过程的很多分子靶点还未知。一项相关研究发现,通过抑制蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)异构体PKC α 及其下游底物p62/GluA1可以逆转雄性小鼠中重复肌肉注射酸性盐水引起的异位痛;抑制PKM ζ 及其下游底物NSF/GluA2则可逆转两性小鼠的异位痛^[80]。在其他研究中观察到,手术损伤引起血清、损伤部位和脊髓中催乳素(prolactin, PRL)水平明显升高,而敲除了PRL和PRL-r基因的雌性小鼠术后3~72 h热痛觉减弱,而雄性小鼠却无明显变化^[80]。

因此,在疼痛调节神经回路上存在着许多性别依赖的蛋白质。尽管这些蛋白质参与疼痛调节的机制有待进行更深入、更全面地探索,但相关研究发现在一定程度上也为性别依赖性疼痛的靶向治疗指明了新方向。例如降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)及其受体最近被批准为偏头痛药物治疗的分子靶点,针对此靶点研发的药品被应用于雌性啮齿类动物硬脑膜可启动机械性疼痛超敏反应,被应用于临床很可能也存在疗效上的性别差异,但目前尚未见报道^[81]。关于PKC系统的研究为解释非典型PKC异构体及其下游靶点在慢性疼痛引发痛觉过敏过程中发挥的作用提供了新思路,同时也有助于识别脊髓痛觉敏化机制中的关键性别差异。

3.5 疼痛性别差异的其他机制

研究发现,环境因素对疼痛的性别差异也产生了影响^[82]。在一项对8 000多只小鼠急性热痛实验进行变异性分析的研究中发现,居住条件可对雄性和雌性大鼠的行为产生不同影响,拥挤的居住条件使雄性大鼠感到紧张,单独居住则让雌性大鼠感到焦虑,且情绪状态可进一步影响疼痛^[83]。小鼠的社

交状况也会对疼痛产生影响,尽管目前这种社交机制并不明确,但在不同的实验中都发现,雄性小鼠在遇到陌生同性小鼠时疼痛行为减少,这种抑制状态依赖于睾酮调节^[84]。在社会科学中,人们发现一个观察者的出现可以改变被观察者的反应,研究人员使用一种高度敏感的疼痛测量方法发现,在仅由男性观察者参与的环境下,大鼠和小鼠均产生了应激诱导镇痛,且观察到了一个显著的重复测量效应,即第二个基线的阈值比第一个基线低^[85]。值得注意的是,上述实验室内环境因素很有可能是通过影响实验动物测试时的压力水平来影响疼痛的,而压力在一定程度上可以通过影响基因表达来调节性别相关的疼痛变化^[84]。例如,一些不可预测的精神压力可诱导雌性小鼠产生内脏痛觉过敏,同时使中央杏仁核中与压力相关的基因上调^[41]。饮食对疼痛调节也存在影响,在一项高脂饮食动物模型研究中,发现高脂饮食组雄性大鼠机械性痛觉过敏时间明显延长,自发疼痛总体增加,而高脂饮食对雌性大鼠影响却不大^[86]。此外,研究者的社会地位也会对受试者的疼痛评级产生影响^[87]。

4 SABV政策

鉴于性别差异普遍存在及其研究具有重要意义,一些国家政府资助机构制定了相关政策。加拿大卫生研究院(2010年)、欧洲委员会(2014年)、美国国家卫生研究院(2016年)、德国研究基金会(2020年)等机构相继提出了类似于“将性别视为生物变量”的政策^[88]。该政策规定了资助申请者在实验设计和分析中必须包括男性和女性受试者和/或细胞。尽管不同研究机构对该政策的运作机制和执行细节存在差异,但都旨在促进严谨、可重复和负责任的科学研究。

尽管制定政策的初衷是好的,但在实施过程中仍遇到了许多阻力。首先是政策本身缺乏对申请者监督和问责的条例,如果没有明确指出获得资金支持就必须严格执行SABV,就会出现“阳奉阴违”或者“偷工减料”的情况。科学家们也许在他们的提案中对SABV是表示支持的,但在实际研究中可能并不会那样去做。其次,由于出版机构的导向偏好,研究人员们为了能发表出更受出版机构青睐的文章,就会优先考虑对男性现象的深入扩展研究,而不是花费时间精力去关注性别差异。最主要的是人们对各

个领域存在的性别差异不够重视, 以及长期以来的多重原因造就了普遍的“男性偏倚”思维。也有一些研究人员对 SABV 认识不够, 错误地认为进行该研究需要增加研究动物数量以至于资金不足^[89]。虽然 SABV 政策在实施过程中出现了不少问题, 但大体上还是取得了预期效果。一项最新的关于全美生物医学研究人员对 SABV 政策看法的调查发现, 几乎所有被调查人员都知道 SABV 政策, 并且三分之一以上的研究人员都表示根据该政策更改了他们的研究设计^[90]。然而, 即使政策生效后 4 年, 也只有大约一半的受访者一直在他们的研究报告中分析性别差异。这些结果表明, 虽然 SABV 政策取得了一定效果, 但仍然需要做更多的工作以确保该政策被公平地应用于所有类型的动物模型研究中, 并确保研究人员在接受资助后在分析和发表结果时遵守该政策。

如何保证 SABV 政策更好地被推行? 这需要政府主导的资助机构、同行评议期刊、科研机构、大学共同努力。资助机构应该完善相关监督问责条例, 要求申请者在他们的提案和结果中分析并解释性别如何与研究相关或不相关。期刊应该调整奖励结构, 倡导将性别差异纳入研究, 优先考虑使用两性的论文, 尤其是知名期刊。《柳叶刀》、国际医学杂志编辑委员会在 2016 年就采纳了这样的指导方针^[88]。全球科研人员观念的转变十分重要, 科学家们应该对忽视性别和性别分析可能会导致研究结果不准确或难以概括全世界一半的人口有清醒的认识。除了一些确实不需要性别分析的研究外, 应该在一开始就将性别和性别分析纳入研究设计, 因为即使最终结果发现无性别差异也仍然可能是一个重要发现。此外, 应该加强对科研人员的相关培训, 大学应该承担起普及相关专业知识的责任。一些比较好的性别分析工具也可以协助实验研究^[91]。性别差异的研究对最终结果的解释、验证、重现性和通用性都至关重要, 各国的科研工作者们都应足够重视。

5 总结

无论是在性别激素、基因、分子、细胞层面, 还是在系统、社会行为层面, 疼痛生物学领域都存在很多性别差异的例子, 这些差异的存在使得我们不能简单认为两性具有相似的发病机制; 也解释了为什么临床上不同性别患者疼痛敏感性存在差异、阿片类药物治疗反应不同等现象; 也为两性不应一

味进行同样的临床诊疗提供了强有力的证据。

除了较为突出的疼痛研究等神经科学领域, “男性偏倚”现象在其他学科研究中同样广泛存在且被普遍忽视。正因如此, 一些国家提出了 SABV 政策, 尽管其实施时间较短, 且实施过程存在阻力, 但总体上取得了预期效果, 也更加顺应了“发现新知识, 从而为每个人带来更好的健康”的新要求^[88]。忽视性别差异只会使男性的研究结果过度概括, 而忽略占全球一半以上人口的女性的特异性机制, 无论是从伦理角度还是科学角度, 都是应该受到谴责的。只有资助机构、期刊、科研机构和大学共同努力将 SABV 落到实处, 其他国家也积极跟进, 才有望营造一个更加良好的学术环境。

参考文献 (References)

- [1] WU J H, GALE C P, HALL M, et al. Editor's choice-impact of initial hospital diagnosis on mortality for acute myocardial infarction: a national cohort study [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7(2): 139-48.
- [2] MOGIL J S, CHANDA M L. The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain [J]. *Pain*, 2005, 117(1/2): 1-5.
- [3] MOGIL J S. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(7): 353-65.
- [4] GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-858.
- [5] SHANSKY R M, MURPHY A Z. Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(4): 457-64.
- [6] SMILOWITZ N R, GUPTA N, GUO Y, et al. Acute myocardial infarction during pregnancy and the puerperium in the United States [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1404-14.
- [7] GABET A, DANCHIN N, JUILLIERE Y, et al. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004-14 [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(14): 1060-5.
- [8] ARORA S, STOUFFER G A, KUCHARSKA-NEWTON A M, et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2019, 139(8): 1047-56.
- [9] VACCARINO V. Myocardial infarction in young women an unrecognized and unexplained epidemic [J]. *Circulation*, 2019, 139(8): 1057-9.
- [10] HAIDER A, BENGS S, LUU J, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(13): 1328-36.
- [11] MADLA C M, GAVINS F K H, MERCHANT H A, et al. Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females

- [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2021, 175: 113804.
- [12] BARNES P J. Sex differences in chronic obstructive pulmonary disease mechanisms [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2016, 193(8): 813-4.
- [13] KOHLER M, SANDBERG A, KJELLQVIST S, et al. Gender differences in the bronchoalveolar lavage cell proteome of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2013, 131(3): 743-51.
- [14] BEERY A K, ZUCKER I. Sex bias in neuroscience and biomedical research [J]. *Neurosci Biobehav R*, 2011, 35(3): 565-72.
- [15] PRENDERGAST B J, ONISHI K G, ZUCKER I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research [J]. *Neurosci Biobehav R*, 2014, 40: 1-5.
- [16] BECKER J B, PRENDERGAST B J, LIANG J W. Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies [J]. *Biol Sex Differ*, 2016, 7: 34.
- [17] MOGIL J S. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(12): 859-66.
- [18] PITCHER M H, VON KORFF M, BUSHNELL M C, et al. Prevalence and profile of high-impact chronic pain in the United States [J]. *J Pain*, 2019, 20(2): 146-60.
- [19] GOBINA I, VILLBERG J, VALIMAA R, et al. Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: evidence from 42 countries and regions [J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(2): 316-26.
- [20] BARTLEY E J, FILLINGIM R B. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings [J]. *Brit J Anaesth*, 2013, 111(1): 52-8.
- [21] FILLINGIM R B, KING C D, RIBEIRO-DASILVA M C, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings [J]. *J Pain*, 2009, 10(5): 447-85.
- [22] DAHAN A, KEST B, WAXMAN A R, et al. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(1): 83-95.
- [23] ROSEN S F, HAM B, HAICHIN M, et al. Increased pain sensitivity and decreased opioid analgesia in T-cell-deficient mice and implications for sex differences [J]. *Pain*, 2019, 160(2): 358-66.
- [24] KONATOWSKA M, RUTKOWSKI P, BUDKA A, et al. The interactions between habitat, sex, biomass and leaf traits of different willow (*Salix*) genotypes [J]. *Int J Environ Res*, 2021, 15(2): 395-412.
- [25] BLACKBURN-MUNRO G, BLACKBURN-MUNRO R. Pain in the brain: are hormones to blame [J]? *Trends Endocrin Met*, 2003, 14(1): 20-7.
- [26] ROMANO R R, ANDERSON A R, FAILLA M D, et al. Sex differences in associations of cognitive function with perceptions of pain in older adults [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(3): 715-22.
- [27] HASSAN S, MUERE A, EINSTEIN G. Ovarian hormones and chronic pain: a comprehensive review [J]. *Pain*, 2014, 155(12): 2448-60.
- [28] REZAI T, HIRSCHBERG A L, CARLSTROM K, et al. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women [J]. *J Pain*, 2012, 13(7): 646-55.
- [29] VELDHUIJZEN D S, KEASER M L, TRAUB D S, et al. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation [J]. *Pain*, 2013, 154(4): 548-59.
- [30] ALOISI A M, BACHIOCCO V, COSTANTINO A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men [J]. *Pain*, 2007, doi: 10.1016/j.pain.2007.02.006.
- [31] BARRETT A C, SMITH E S, PICKER M J. Capsaicin-induced hyperalgesia and mu-opioid-induced antihyperalgesia in male and female Fischer 344 rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(1): 237-45.
- [32] GAUMOND I, ARSENAULT P, MARCHAND S. The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses [J]. *Brain Res*, 2002, 958(1): 139-45.
- [33] WU Y W, BI Y P, KOU X X, et al. 17-Beta-estradiol enhanced allodynia of inflammatory temporomandibular joint through up-regulation of hippocampal TRPV1 in ovariectomized rats [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(26): 8710-9.
- [34] DENG C, GU Y J, ZHANG H, et al. Estrogen affects neuropathic pain through upregulating *N*-methyl-*D*-aspartate acid receptor 1 expression in the dorsal root ganglion of rats [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(3): 464-9.
- [35] NIU K Y, ZHANG Y, RO J Y. Effects of gonadal hormones on the peripheral cannabinoid receptor 1 (CB1R) system under a myositis condition in rats [J]. *Pain*, 2012, 153(11): 2283-91.
- [36] ZHANG X, ZHANG Y, ASGAR J, et al. Sex differences in mu-opioid receptor expression in trigeminal ganglia under a myositis condition in rats [J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(2): 151-61.
- [37] CHAUVEL V, MULTON S, SCHOENEN J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(3): 427-36.
- [38] SMITH M D, JONES L S, WILSON M A. Sex differences in hippocampal slice excitability: role of testosterone [J]. *Neuroscience*, 2002, 109(3): 517-30.
- [39] LENERT M E, AVONA A, GARNER K M, et al. Sensory neurons, neuroimmunity, and pain modulation by sex hormones [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8): bqab109.
- [40] FAUCHON C, MEUNIER D, ROGACHOV A, et al. Sex differences in brain modular organization in chronic pain [J]. *Pain*, 2021, 162(4): 1188-200.
- [41] MOGIL J S. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(7): 353-65.
- [42] LINNSTAEDT S D, HU J, BORTSOV A V, et al. μ -opioid receptor gene A118 G variants and persistent pain symptoms among men and women experiencing motor vehicle collision [J]. *J Pain*, 2015, 16(7): 637-44.
- [43] MOGIL J S, SORGE R E, LACROIX-FRALISH M L, et al. Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene-sex-environment interaction [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(12): 1569-73.
- [44] BELFER I, SEGALL S K, LARIVIERE W R, et al. Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants [J]. *Pain*, 2013, 154(8): 1368-76.
- [45] LEBE M, HASENBRING M I, SCHMIEDER K, et al. Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery [J]. *Pain*, 2013, 154(3): 377-84.
- [46] LINDSTEDT F, LONSDORF T B, SCHALLING M, et al. Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated

- with polymorphisms in the serotonin transporter gene [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17752.
- [47] MENG W H, DESHMUKH H A, DONNELLY L A, et al. A genome-wide association study provides evidence of sex-specific involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) with diabetic neuropathic pain [J]. *Ebiomedicine*, 2015, 2(10): 1386-93.
- [48] SANDERS A E, JAIN D, SOFER T, et al. GWAS identifies new loci for painful temporomandibular disorder: hispanic community health study/study of Latinos [J]. *J Dent Res*, 2017, 96(3): 277-84.
- [49] SMITH S B, PARISIEN M, BAIR E, et al. Genome-wide association reveals contribution of MRAS to painful temporomandibular disorder in males [J]. *Pain*, 2019, 160(3): 579-91.
- [50] FILLINGIM R B, KAPLAN L, STAUD R, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans [J]. *J Pain*, 2005, 6(3): 159-67.
- [51] LINDSTEDT F, LONSDORF T B, SCHALLING M, et al. Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17752.
- [52] KORCZENIEWSKA O A, HUSAIN S, KHAN J, et al. Differential gene expression in trigeminal ganglia of male and female rats following chronic constriction of the infraorbital nerve [J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(5): 875-88.
- [53] BALLOU L R, BOTTING R M, GOORHA S, et al. Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(18): 10272-6.
- [54] NASIR H, MAHBOUBI H, GYAWALI S, et al. Consistent sex-dependent effects of PKM zeta gene ablation and pharmacological inhibition on the maintenance of referred pain [J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1744806916675347.
- [55] AZKONA G, SAAVEDRA A, AIRA Z, et al. Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase modulates nociception: evidence from genetic deletion and pharmacological inhibition [J]. *Pain*, 2016, 157(2): 377-86.
- [56] JI R R, CHAMESSIAN A, ZHANG Y Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation [J]. *J Headache Pain*, 2016, 354(6312): 572-7.
- [57] SORGE R E, MAPPLEBECK J C S, ROSEN S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(8): 1081-3.
- [58] TANGA F Y, NUTILE-MCMENEMY N, DELEO J A. The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(16): 5856-61.
- [59] WANG Y M, GAO F J, LIN S Q, et al. Activation of p38MAPK in spinal microglia contributes to autologous nucleus pulposus-induced mechanical hyperalgesia in a modified rat model of lumbar disk herniation [J]. *Brain Res*, 2020, 1742: 146881.
- [60] MCGILL M M, RICHMAN A R, BOYD J R, et al. p38 MAP kinase signaling in microglia plays a sex-specific protective role in CNS autoimmunity and regulates microglial transcriptional states [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 715311.
- [61] LOYD D R, WANG X Y, MURPHY A Z. Sex differences in micro-opioid receptor expression in the rat midbrain periaqueductal gray are essential for eliciting sex differences in morphine analgesia [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(52): 14007-17.
- [62] COMMONS K G, AICHER S A, KOW L M, et al. Presynaptic and postsynaptic relations of mu-opioid receptors to gamma-aminobutyric acid-immunoreactive and medullary-projecting periaqueductal gray neurons [J]. *J Comp Neurol*, 2000, 419(4): 532-42.
- [63] MOALEM-TAYLOR G, ALLBUTT H N, IORDANOVA M D, et al. Pain hypersensitivity in rats with experimental autoimmune neuritis, an animal model of human inflammatory demyelinating neuropathy [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(5): 699-710.
- [64] COSTIGAN M, MOSS A, LATREMOLIERE A, et al. T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(46): 14415-22.
- [65] KLEINSCHNITZ C, HOFSTETTER H H, MEUTH S G, et al. T cell infiltration after chronic constriction injury of mouse sciatic nerve is associated with interleukin-17 expression [J]. *Exp Neurol*, 2006, 200(2): 480-5.
- [66] GATTLEN C, CLARKE C B, PILLER N, et al. Spinal cord T-cell infiltration in the rat spared nerve injury model: a time course study [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 352.
- [67] BIRUR B, AMROCK E M, SHELTON R C, et al. Sex differences in the peripheral immune system in patients with depression [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 108.
- [68] DU B, DING Y Q, XIAO X, et al. CD4⁺ alphabeta T cell infiltration into the leptomeninges of lumbar dorsal roots contributes to the transition from acute to chronic mechanical allodynia after adult rat tibial nerve injuries [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 81.
- [69] GATTLEN C, CLARKE C B, PILLER N, et al. Spinal cord T-cell infiltration in the rat spared nerve injury model: a time course study [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 352.
- [70] LOYD D R, MURPHY A Z. The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: are the anatomy and physiology really that different [J]? *Neural Plast*, 2009, 2009: 462879.
- [71] LOYD D R, MORGAN M M, MURPHY A Z. Morphine preferentially activates the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the male rat: a potential mechanism for sex differences in antinociception [J]. *Neuroscience*, 2007, 147(2): 456-68.
- [72] YU W, PATI D, PINA M M, et al. Periaqueductal gray/dorsal raphe dopamine neurons contribute to sex differences in pain-related behaviors [J]. *Neuron*, 2021, 109(8): 1365-80.e5.
- [73] AVERITT D L, EIDSON L N, DOYLE H H, et al. Neuronal and glial factors contributing to sex differences in opioid modulation of pain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(1): 155-65.
- [74] MURPHY A Z, SUCKOW S K, JOHNS M, et al. Sex differences in the activation of the spinoparabrachial circuit by visceral pain [J]. *Physiol Behav*, 2009, 97(2): 205-12.
- [75] HAGIWARA H, FUNABASHI T, AKEMA T, et al. Sex-specific differences in pain response by dopamine in the bed nucleus of the stria terminalis in rats [J]. *Neuroreport*, 2013, 24(4): 181-5.
- [76] LIU P, XING B, CHU Z, et al. Dopamine D3 receptor knockout mice exhibit abnormal nociception in a sex-different manner [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(7): 1438-45.
- [77] MOGIL J S, WILSON S G, CHESLER E J, et al. The melano-

- cortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8): 4867-72.
- [78] CHOW L H, CHEN Y H, LAI C F, et al. Sex difference of angiotensin IV-, LVV-Hemorphin 7-, and oxytocin-induced antiallodynia at the spinal level in mice with neuropathic pain [J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(6): 2093-101.
- [79] MEGAT S, SHIERS S, MOY J K, et al. A critical role for dopamine D5 receptors in pain chronicity in male mice [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(2): 379-97.
- [80] GEORGE N C, LAFERRIERE A, CODERRE T I. Sex differences in the contributions of spinal atypical PKCs and downstream targets to the maintenance of nociceptive sensitization [J]. *Mol Pain*, 2019, doi: 10.1177/1744806919840582.
- [81] CERIANI C E J, WILLOUR D A, SILBERSTEIN S D. Novel medications for the treatment of migraine [J]. *Headache*, 2019, 59(9): 1597-608.
- [82] LANGFORD D J, TUTTLE A H, BRISCOE C, et al. Varying perceived social threat modulates pain behavior in male mice [J]. *J Pain*, 2011, 12(1): 125-32.
- [83] CHESLER E, WILSON S, LARIVIERE W, et al. Identification and ranking of genetic and laboratory environment factors influencing a behavioral trait, thermal nociception, via computational analysis of a large data archive [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2002, 26(8): 907-23.
- [84] MARTIN L J, ACLAND E L, CHO C, et al. Male-specific conditioned pain hypersensitivity in mice and humans [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(2): 192-201, e4.
- [85] SORGE R, MARTIN L, ISBESTER K, et al. Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents [J]. *Nat Methods*, 2014, 11(6): 629-32.
- [86] SONG Z, XIE W, STRONG J A, et al. High-fat diet exacerbates postoperative pain and inflammation in a sex-dependent manner [J]. *Pain*, 2018, 159(9): 1731-41.
- [87] LANGFORD D, TUTTLE A, BRISCOE C, et al. Varying perceived social threat modulates pain behavior in male mice [J]. *J Pain*, 2011, 12(1): 125-32.
- [88] SHANSKY R M, MURPHY A Z. Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(4): 457-64.
- [89] MILLER L R, MARKS C, BECKER J B, et al. Considering sex as a biological variable in preclinical research [J]. *FASEB J*, 2017, 31(1): 29-34.
- [90] WALTZ M, SAYLOR K W, FISHER J A, et al. Biomedical researchers' perceptions of the NIH's sex as a biological variable policy for animal research: results from a U.S. national survey [J]. *J Womens Health*, 2021, 30(10): 1395-405.
- [91] BELTZ A, BEERY A, BECKER J B. Analysis of sex differences in pre-clinical and clinical data sets [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(13): 2155-8.