

维生素 D 与性激素及其受体对男性临床孤立综合征复发的预测价值*

梁军利¹, 张 滢¹, 梁叶源¹, 丘小慧¹, 梁津瑜¹, 唐玉兰^{2△}

(1. 广西医科大学第二附属医院神经内科, 南宁 530000; 2. 广西医科大学第一附属医院神经内科, 南宁 530000)

[摘要] **目的** 探讨维生素 D、性激素及其受体对男性临床孤立综合征(CIS)患者发病及转归的预测价值。**方法** 将 40 例男性 CIS 患者纳入 CIS 组, 将年龄和长期居住地相匹配的 30 例健康体检者纳入对照组(HC 组), 采用超高效液相色谱-串联质谱法检测所纳入者和首次复发为多发性硬化患者(MS 组)外周血维生素 D 水平 $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$, 电化学发光法检测外周血睾酮(T)、孕酮(P)、雌二醇(E₂)水平, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测雌激素受体(ER α 、ER β)、雄激素受体(AR)及淋巴细胞上清液中维生素 D 受体(VDR)水平。**结果** 中位随访 31.5 个月后发现, 29 例(72.5%)CIS 患者转归为多发性硬化。与未复发的 CIS 患者相比, 转归为多发性硬化的患者发病年龄小, 易出现寡克隆区带阳性。与 HC 组比较, CIS 组维生素 D 水平降低($P<0.05$)。CIS 患者转归为多发性硬化时, 血清中 E₂、ER α 和 ER β 水平较复发前升高, T 及 AR 水平下降($P<0.05$)。相关性分析显示 CIS 患者外周血维生素 D、性激素及其受体水平与临床扩展致残量表(EDSS)评分均无相关性。**结论** 发病年龄小、寡克隆区带阳性的男性 CIS 患者易转归为多发性硬化。维生素 D 水平降低可能与男性 CIS 发病相关。维生素 D、性激素及其受体在 CIS 转归为多发性硬化中无预测价值。

[关键词] 临床孤立综合征; 维生素 D; 多发性硬化; 雌二醇; 睾酮**[中图分类号]** R741.02 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3609-06

Predictive value of vitamin D, sex hormones and their receptors on relapse in male patients with clinically isolated syndrome*

LIANG Junli¹, ZHANG Ying¹, LIANG Yeyuan¹, QIU Xiaohui¹, LIANG Jinyu¹, TANG Yulan^{2△}

(1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of vitamin D, sex hormones and their receptors in the development and regression of male patients with clinical isolated syndrome (CIS). **Methods** A total of 40 male CIS patients were included in the CIS group and 30 healthy subjects matched in age and long-term residence were included in the control group. The levels of vitamin D $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ in peripheral blood of the included individuals and the first relapsed multiple sclerosis patients (MS group) were detected by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The levels of testosterone (T), progesterone (P), and estradiol (E₂) in peripheral blood were detected by electrochemiluminescence. Estrogen receptor (ER α , ER β), androgen receptor (AR) and vitamin D receptor (VDR) levels in lymphocyte supernatant were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** After a median follow-up of 31.5 months, 29 patients (72.5%) with CIS were converted to multiple sclerosis. Compared with patients with non-recurrent CIS patients, patients with multiple sclerosis had a younger age of onset and were prone to positive oligoclonal bands. Compared with HC group, vitamin D levels were reduced in CIS patients, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). When CIS patients reverted to multiple sclerosis, serum levels of E₂, ER α , and ER β were elevated compared with those before relapse, and the levels of testosterone and

* 基金项目: 2020 年广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY03041); 2021 年广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2020015); 2019 年广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2019093)。作者简介: 梁军利(1980—), 主任医师, 博士, 主要从事脑血管病和中枢神经脱髓鞘疾病研究。△ 通信作者, E-mail: tangyulan7@163.com。

AR were decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Correlation analysis showed no correlation between peripheral blood levels of vitamin D, sex hormones and their receptors and EDSS in CIS patients. **Conclusion** Male CIS patients with younger onset age and positive oligoclonal bands are prone to transition to multiple sclerosis. The decrease of vitamin D level may be associated with the onset of male CIS. Vitamin D, sex hormones, and their receptors have no predictive value in the conversion of CIS to multiple sclerosis.

[Key words] clinically isolated syndrome; vitamin D; multiple sclerosis; estradiol; progesterone

临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS) 是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病首次发作的单一事件, 常转归为多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)^[1]。目前, MS 的病因及发病机制不明, 既往研究认为与辅助性 T 细胞 (Th)1/Th2 失衡、Th17 细胞介导炎症介质释放密切相关^[2]。由于 20~40 岁为 MS 发病高峰, 女性多于男性, 维生素 D 及性激素变化是目前 MS 的研究热点。研究发现, 维生素 D 及其受体 (vitamin D receptor, VDR) 通过抑制记忆 T 细胞分化为促炎 Th1 和 Th17 淋巴细胞^[3-4], 雌激素经雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α/β 依赖途径对 CD4⁺ T 淋巴细胞分化进行调控^[5]。孕酮 (progesterone, P) 及睾酮 (testosterone, T) 与其受体结合通过调节 Th1/Th2 平衡, 抑制 MS 炎症反应^[6]。血清中雌二醇 (estradiol, E₂) 促使维生素 D 受体高表达, 可使无活性的维生素 D 转化为活性的维生素 D, 通过抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞、髓鞘碱性蛋白特异性 T 细胞, 抑制 MS 的炎症反应^[7-8]。CIS 易转归为 MS, 转归后的患者日常生活能力明显下降, 所以, 对复发风险高的 CIS 患者早期积极干预, 避免患者神经功能损害意义重大。目前国外对维生素 D 缺乏在 CIS 发病中的研究已有报道, 但未具体探讨血清中 2 种活性维生素 D [1, 25 (OH)₂D₂、1, 25 (OH)₂D₃] 在 CIS 发病中的作用^[9-10]。目前未见性激素及其受体在 CIS 发病中的研究报道。本研究旨在探讨维生素 D、性激素及其受体在男性 CIS 患者发病及转归中的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018 年 1 月至 2020 年 12 月在广西医科大学第一、二附属医院神经内科诊疗的 40 例男性 CIS 患者为 CIS 组, 30 例年龄和长期居住地相匹配的健康体检者为对照组 (HC 组)。CIS 组纳入标准: (1) CIS 和转归为 MS 患者符合 McDonald (2017 年) 和 MS 诊疗中国专家共识^[11-12]; (2) 年龄 18~60 岁; (3) 首次发病且在 7 d 内入院; (4) 无免疫相关疾病史; (5) 胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 抗体、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体 (MOG-IgG)、髓磷脂相关糖蛋白 (MAG) 抗体、水通道蛋白 4 (AQP4) 抗体等阴性。排除标准: (1) 过去 2 个月内补充任何剂型的维生素 D 或素食主义者; (2) 合并急性颅内感染急性期患者; (3) 合并其他免疫相关疾病或肿瘤患者; (4) 假性复发

患者。本研究已通过广西医科大学第二附属医院伦理审查 (审批号: 伦审 2019 第 KY-0004 号), 患者本人或其家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 CIS 组治疗方案

CIS 组患者给予激素治疗: 甲泼尼龙 0.5 g 静脉滴注, 每天 1 次, 共 3 d; 1 mg/kg 强的松片口服, 每 3 天递减 5 mg, 1 个月内停服; 给予奥美拉唑肠溶胶囊、氯化钾缓释片口服。治疗及随访期间未给予其他免疫治疗药物。

1.2.2 随访

每个月电话随访 1 次, 3 个月门诊随访 1 次, 至少随访 24 个月。如果复发则住院治疗。

1.2.3 观察指标

记录 CIS 患者年龄、长期居住地; 头和脊髓 MRI 病灶部位; 脑脊液白细胞计数、总蛋白、寡克隆区带 (OB) 阳性情况; 临床扩展致残量表 (EDSS)。

1.2.4 外周血维生素 D 和性激素测定

所有纳入者及复发的 CIS 患者禁食 8 h 后采集静脉血 5 mL, 离心后将上清液存放到 -80 ℃ 冰箱待测。待标本收集完成后采用超高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 检测上清液 1, 25 (OH)₂D₂ 和 1, 25 (OH)₂D₃ 水平, 维生素 D = 1, 25 (OH)₂D₂ + 1, 25 (OH)₂D₃。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 ER α 、ER β 、雄激素受体 (AR) 水平。电化学发光法检测 E₂、P、T 水平。

1.2.5 淋巴细胞 VDR 水平测定

分离、裂解外周血淋巴细胞, 吸取上清液 -80 ℃ 冰箱保存待测。采用全自动酶标仪检测 VDR 水平。

1.3 统计学处理

使用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以例数或百分比表示, 采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关系数分析。使用 Graphpad Prism9.0 对两组间计量资料的差异进行绘制散点图。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究者基线及 CIS 组随访情况

CIS 组患者平均年龄 (31.83 $\pm$ 7.56) 岁; HC 组平均年龄 (33.23 $\pm$ 7.21) 岁, 两组比较差异无统计学意义 ($t=0.783, P=0.437$)。CIS 组的诊断及分型^[13]:

大脑型 19 例(47.50%),脊髓型 11 例(27.50%),视神经炎型 5 例(12.50%),脑干型 3 例(7.50%),小脑型 2 例(5.0%)。CIS 组 40 例患者失访 2 例(分别在随访 11、22 个月时各失访 1 例,失访前均未复发),中位随访时间 31.5 个月,转化为临床确诊 MS 23 例,实验室支持确诊 MS 6 例,其余基线资料见表 1。

2.2 CIS 组患者和 HC 组维生素 D、性激素及其受体水平的比较

与 HC 组相比,CIS 组维生素 D、1,25(OH)₂D₃ 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 1,25(OH)₂D₃、VDR 性激素及其受体水平差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1、2。

2.3 转归为 MS 患者与未复发 CIS 患者基线维生素 D、性激素及其受体水平的比较

转归为 MS 患者与未复发 CIS 组患者基线维生素 D 及其受体、性激素及其受体水平差异无统计学意义,见图 3、4。

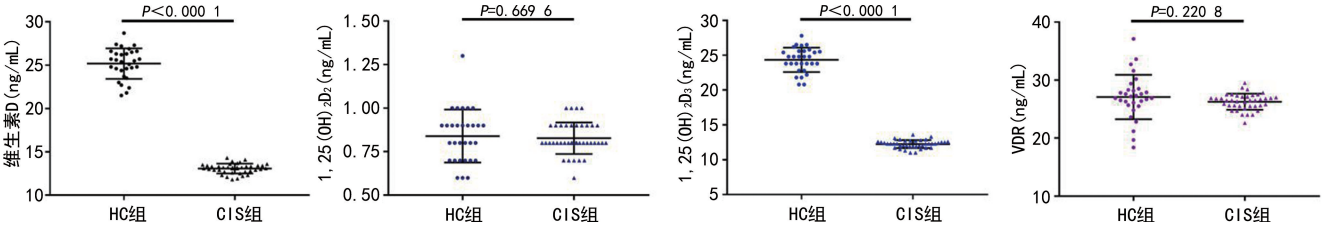
2.4 转归为 MS 患者未复发前及复发后维生素 D、性激素及其受体水平的比较

与转归为 MS 患者复发前相比,复发后维生素 D、1,25(OH)₂D₂、1,25(OH)₂D₃ 及 VDR 水平下降,E₂、ER α 、ER β 水平升高,T、AR 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 5、6。

表 1 转归为 MS 患者与未复发 CIS 患者基线资料的比较

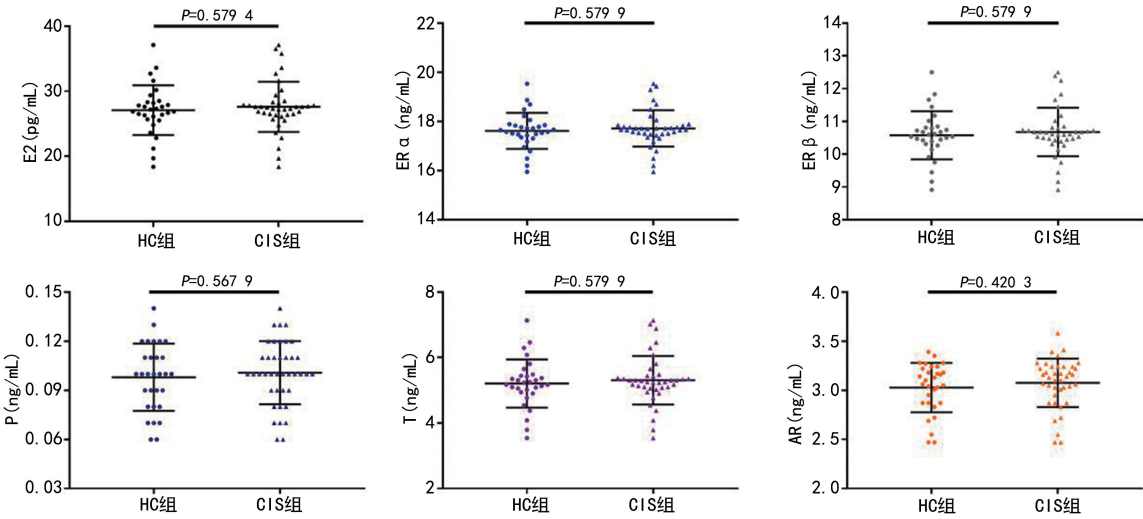
项目	CIS-MS (n=29)	CIS-CIS (n=11)	t/ χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	30.72 $\pm$ 5.29	39.82 $\pm$ 7.65	4.278	<0.05
脑脊液 CSF[n(%)]				
白细胞计数增多	19(65.52)	3(27.27)	3.294	0.07
总蛋白增高	25(86.21)	5(45.45)	5.057	<0.05
OB 阳性	20(68.97)	3(18.18)	4.095	<0.05
EDSS($\bar{x}\pm s$,分)	1.48 $\pm$ 0.94	1.51 $\pm$ 1.01	0.091	0.82

CIS-MS:CIS 转归为 MS;CIS-CIS:随访期间 CIS 未复发。



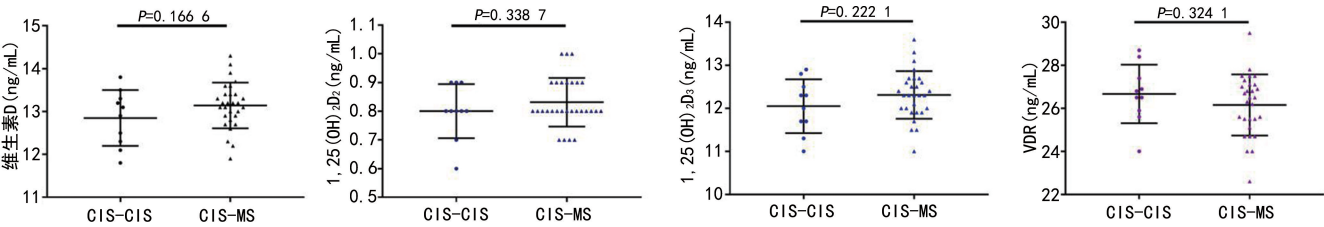
HC 组:健康对照组;CIS 组:临床孤立综合征组。

图 1 CIS 组和 HC 组维生素 D 及其受体水平的比较



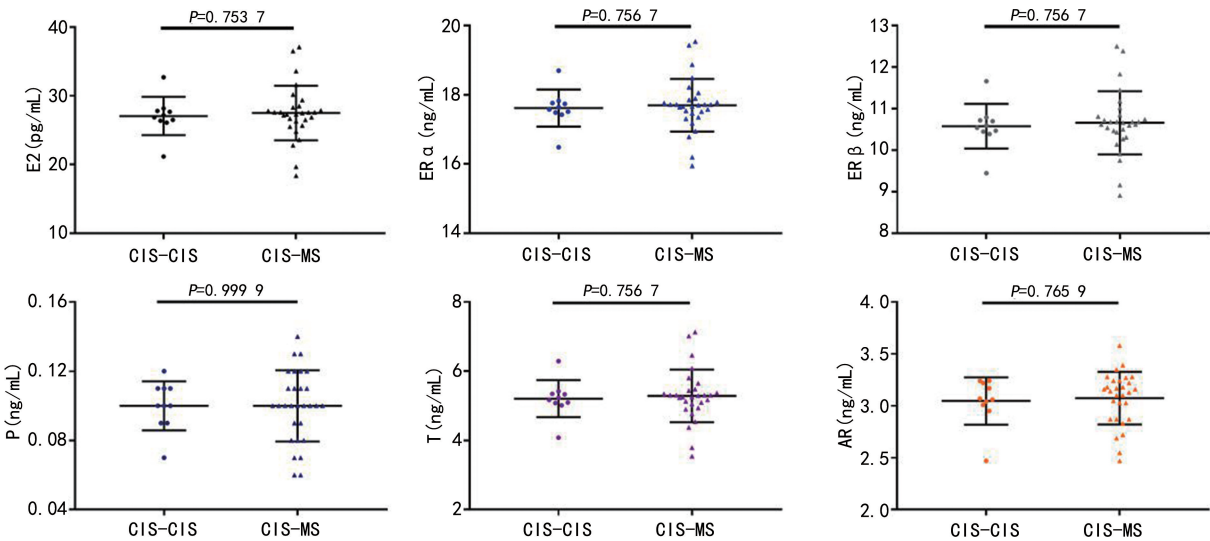
HC 组:健康对照组;CIS 组:临床孤立综合征组。

图 2 CIS 组和 HC 组性激素及其受体水平的比较



CIS-CIS:未复发 CIS 患者;CIS-MS:CIS 转归为 MS 患者。

图 3 转归为 MS 患者与未复发 CIS 患者基线维生素 D 及其受体水平的比较



CIS-CIS: 未复发 CIS 患者; CIS-MS: CIS 转归为 MS 患者。

图 4 转归为 MS 患者与未复发 CIS 患者基线性激素及其受体水平的比较

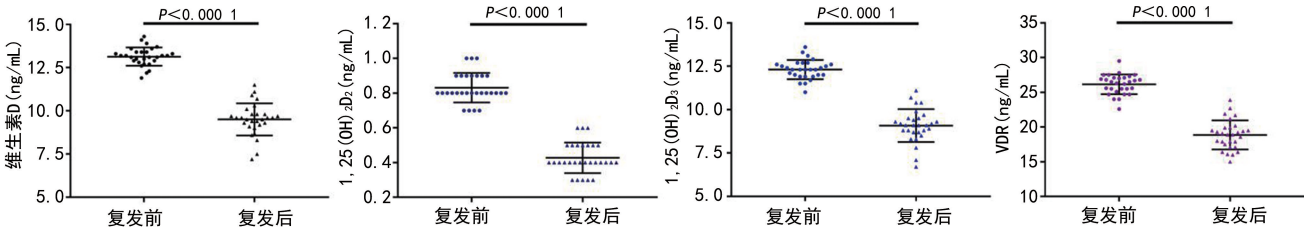


图 5 转归为 MS 患者复发前及复发后维生素 D 及其受体水平的比较

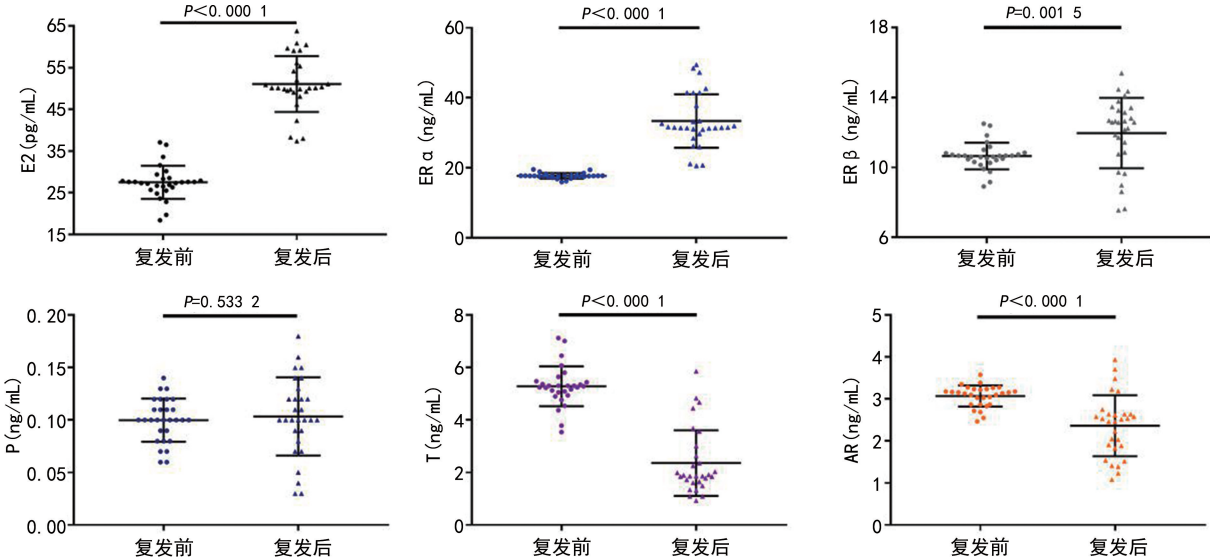


图 6 转归为 MS 患者复发前及复发后性激素及其受体水平的比较

2.5 CIS 患者维生素 D、性激素及其受体水平与 EDSS 相关性

CIS 患者外周血维生素 D、P、T、E₂、ER α 、ER β 、AR 及 VDR 水平与 EDSS 均无相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

研究发现,临床中约 45% 的 CIS 患者 2 年内转归为 MS^[1,14]。本课题组随访了 40 例男性 CIS 患者,大脑型占多数,平均随访 31.5 个月,其中 72.5% 的患者转归为 MS。本课题组发现转归为 MS 患者发病年龄

显著低于未复发患者,OB 阳性率高于未复发患者,提示发病年龄小、OB 阳性患者易转归为 MS,这与 CA-LABRESE 等^[1]的研究结果相似。

与未转归的 CIS 患者相比,转归为 MS 的 CIS 患者血清维生素 D 水平明显降低,维生素 D 水平低下可能是 CIS 转归为 MS 的预测因子^[9]。维生素 D 的主要功能是促进小肠黏膜细胞对钙和磷的吸收。研究发现,维生素 D 具有显著的调节免疫功能^[15]。本课题组采用 HPLC-MS/MS 检测男性 CIS 患者和与 HC

组 1,25(OH)₂D₂ 和 1,25(OH)₂D₃ 水平、淋巴细胞 VDR 水平,发现 CIS 组患者维生素 D 水平明显降低,这与 KODUAH 等^[15]的研究结果相似。本课题组发现,降低的维生素 D 主要以活性的 1,25(OH)₂D₃ 为主,转归为 MS 的患者与未复发的 CIS 患者基线维生素 D 及其受体水平并无明显差异;与未复发前相比较,复发后维生素 D 及其受体水平下降,尚不能明确维生素 D 及其受体水平的变化对男性 CIS 转归为 MS 的意义。但不能除外样本量少引起的数据偏移,仍需大样本数据进一步分析。

维生素 D 可以通过诱导幼稚 CD4⁺ T 细胞分化为 Th2 和调节性 T 细胞(Treg),影响 T 细胞的增殖、成熟;反过来,维生素 D 降低了促炎 Th1 和 Th17 细胞的产生,并下调了 TGF-β、TNF-α、IL-1、IL-21、IL-17A、IL-6、和 IL-22 等的产生^[16]。本课题组人员既往研究发现 Th17 细胞分泌多种致炎细胞因子与 MS 发病密切相关。而维生素 D 通过直接或通过诱导炎症介质来抑制 Th17 细胞分泌炎症细胞因子:(1)通过诱导炎症因子相关同源蛋白产生,下调 Th17 细胞分泌 IL-17A^[17];(2)通过维生素 D 受体途径抑制 Th17 细胞内氨基酸合成,减少 IL-17A 分泌^[18]。综上所述研究发现,维生素 D 可以通过调节 Th17/Treg 平衡,或者调控炎症细胞因子水平抑制 IL-17A,从而抑制 MS 进展^[19]。维生素 D 可调节 Th17 的细胞反应,外源性补充维生素 D 可减少 Th17 产生 IL-17A,减轻 CIS 患者临床症状^[20]。

流行病学和临床研究表明,MS 的患病率、EDSS 评分存在性别差异,女性比男性更容易罹患^[21],但男性病情进展较快,且病情更为严重^[14],认知衰退亦比女性患者明显^[22-23]。本课题组发现,40 例男性 CIS 患者 EDSS 评分均较低,提示患者并无出现明显残疾症状,加上认识不足,这可能是导致患者延迟住院或不住院的主要原因。

研究发现,较高的 P 水平易至女性患者病情加重,较低的 T 水平与男性 MS 患者较高的残疾程度相关^[24-25]。本课题组亦发现,男性 CIS 患者与年龄相匹配的健康人群的 E₂、P、T、ERα、ERβ、AR 水平无明显差异,且转归为 MS 患者与未复发 CIS 患者性激素及其受体基线水平无明显差异,提示性激素及其受体与 CIS 致病关系不确切,但不能排除纳入样本量少引起的数据偏移。CIS 患者转归为 MS 时,血清中 E₂、ERα 和 ERβ 水平较复发前升高,而 T 及 AR 水平下降,提示性激素及其受体水平的改变与 MS 发病相关。既往研究发现,E₂ 通过与 ER 结合,直接抑制 MS 患者小胶质细胞,下调脑实质血管周围趋化因子的产生,阻止炎症因子向血脑屏障扩散^[26]。本研究中发现男性 MS 患者 P 水平未见升高或减低,提示 P 在男性

MS 发病中的意义不明,但较高的 P 水平更易致女性 MS 患者致残^[24]。

研究发现,T 对 MS 的保护作用是通过免疫调节介导^[27]。由于 T 细胞和 B 细胞分化及效应器均受到 T 的影响,给予男性 MS 患者补充 T 后,患者颅内病灶减少,提示 T 具有直接的神经保护功能^[25]。实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)是 MS 的动物模型,一项针对 EAE 的研究证实了 T 的保护作用:雄性小鼠的性腺切除后 EAE 症状加重,而补充外源性 T 后,EAE 症状减轻;由于 T 需要与 AR 结合才能发挥治疗作用,AR 水平下降亦可能是 MS 发病的诱因^[28]。本研究也证实,男性 MS 患者 T 及 AR 水平降低,提示补充外源性 T 或提高 AR 水平,可能对 MS 发挥保护作用。另外,本课题组并未发现性激素及其受体与 EDSS 相关性,亦未见相关的研究报道。

综上所述,临床医生需重视发病年龄小、OD 阳性的男性 CIS 患者易向 MS 转归。维生素 D 水平减低可能是 CIS 发病的预测因素,而维生素 D、性激素及其受体在男性 CIS 转归为 MS 中预测价值仍需进一步研究。男性 MS 患者存在 E₂、ERα 和 ERβ 水平升高,T 及 AR 水平降低的情况,外源性补充性激素水平能否抑制 MS 进展,亦需进一步研究。

参考文献

- [1] CALABRESE M, MARASTONI D, CRESCE-
NZO F, et al. Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(3): 277-285.
- [2] 梁军利, 吕海东, 钱琪, 等. 甲泼尼龙对复发缓解型多发性硬化辅助 T 细胞 17 相关细胞因子的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(4): 246-249.
- [3] SEN M, AKBAYIR E, MERCAN Ö, et al. Cytokine-chemokine and cognitive profile of multiple sclerosis patients with predominant optic nerve and spinal cord involvement[J]. *J Spinal Cord Med*, 2021, 44(3): 411-417.
- [4] RUI H, LIU Y, LIN M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with multiple myeloma[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 224-230.
- [5] KEANE J T, AFRASIABI A, SCHIBECI S D, et al. Gender and the sex hormone estradiol affect multiple sclerosis risk gene expression in

- epstein-barr virus-infected B cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 732694.
- [6] YSRRAELIT M C, CORREALE J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development[J]. *Immunology*, 2019, 156(1): 9-22.
 - [7] ROLF L, DAMOISEAUX J, HUPPERTS R, et al. Network of nuclear receptor ligands in multiple sclerosis: common pathways and interactions of sex-steroids, corticosteroids and vitamin D₃-derived molecules[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(9): 900-910.
 - [8] DUPUIS M L, PAGANO M T, PIERDOMINICI M, et al. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? [J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12(1): 12.
 - [9] SHAHEEN H A, SAYED S S, DAKER L I, et al. Does vitamin D deficiency predict early conversion of clinically isolated syndrome? A preliminary egyptian study [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(10): 946-951.
 - [10] FEIGE J, MOSER T, BIELER L, et al. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 783.
 - [11] THOMPSON A J, BANWELL B L, BARKHOFF F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 162-173.
 - [12] 中国免疫学会神经免疫分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(6): 387-394.
 - [13] GAIOTTINO J, NORGRÉN N, DOBSON R, et al. Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75091.
 - [14] ZHANG H, ALBERTS E, PONGRATZ V, et al. Predicting conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: an imaging-based machine learning approach[J]. *Neuroimaging Clin*, 2019, 21: 101593.
 - [15] KODUAH P, PAUL F, DÖRR J M. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases[J]. *EPMA J*, 2017, 8(4): 313-325.
 - [16] MIN J H, WATERS P, VINCENT A, et al. Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107274.
 - [17] ASLAM M M, JOHN P, BHATTI A, et al. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3494937.
 - [18] JOSHI S, PANTALENA L C, LIU X K, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(17): 3653-3669.
 - [19] PAINTLIA A S, PAINTLIA M K, HOLLIS B W, et al. Interference with RhoA-ROCK signaling mechanism in autoreactive CD4⁺ T cells enhances the bioavailability of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(3): 993-1006.
 - [20] CHA L, JONES A P, TREND S, et al. Tryptophan and arginine catabolic enzymes and regulatory cytokines in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis[J]. *Clin Transl Immunol*, 2018, 7(8): e1037.
 - [21] BRAVO-GONZÁLEZ F, ÁLVAREZ-ROLDÁN A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. Multiple sclerosis, loss of functionality and gender[J]. *Gac Sanit*, 2019, 33(2): 177-184.
 - [22] SCHERDER R J, PRINS A J, VAN DORP M J, et al. Pain, cognition and disability in advanced multiple sclerosis [J]. *Scand J Pain*, 2021, 21(4): 754-765.
 - [23] LIN X, ZHANG X, LIU Q, et al. Social cognition in multiple sclerosis and its subtypes: a meta-analysis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 52: 102973.
 - [24] YSRRAELIT M C, CORREALE J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development [J]. *Immunology*, 2019, 156(1): 9-22.
 - [25] METZGER-PETER K, KREMER LD, EDAN G, et al. The TOTEM RRMS (testosterone treatment on neuroprotection and myelin repair in relapsing remitting Multiple Sclerosis) trial: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 591.

- 46.
- [8] 郭高峰,阮孝国,张加强. 右美托咪定复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对剖宫产术后催乳素及术后镇痛的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018,39(4):328-332.
- [9] MITTAL T, DEY A, SIDDHARTHA R, et al. Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block for postoperative analgesia in laparoscopic gastric sleeve resection: a randomized single blinded case control study [J]. Surg Endosc, 2018,32(12):4985-4989.
- [10] SALICATH J H, YEOH E C, BENNETT M H. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,30(8):CD010434.
- [11] 李志鹏,陈嘉莹,王美容,等. 超声引导下弯针技术腹横筋膜阻滞在腹腔镜手术后镇痛中的应用[J]. 广东医学, 2021,42(12):1457-1461.
- [12] SCHAIBLE H G. Pathophysiology of pain[J]. Orthopade, 2007,36:8-16.
- [13] 钟洁,刘琴,阳秀芳. 产后宫缩痛临床治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2017,23(14):2775-2777.
- [14] FU H, ZHONG C, FU Y, et al. Perioperative analgesic effects of preemptive ultrasound-guided rectus sheath block combined with bupivacaine or sufentanil for single-incision laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, clinical trial[J]. J Pain Res, 2020,13:1193-1200.
- [15] 陈丽娜,谭媚月,陶倩云,等. 布托啡诺近期的临床研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2018,41(12):1147-1152.
- [16] JOHNSON A C, GREENWOOD-VAN M B. The pharmacology of visceral pain[J]. Advan Pharmacol, 2016,75:273-301.
- [17] REDDI D, CURRAN N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention[J]. Postgrad Med J, 2014,90(1062):222-227.
- [18] 黄宇光,黄文起,李刚,等. 酒石酸布托啡诺镇痛专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2011,27(10):1028-1029.
- [19] 王东亚,范艳霞,贺海丽,等. 超声引导下腹横筋膜平面阻滞对乙肝产妇术后细胞免疫功能的影响[J]. 山西医科大学学报, 2018,49(4):431-433.
- [20] ARRAHAMS M S, HORN J L, NOLES L M, et al. Evidence-based medicine: ultrasound guidance for truncal blocks [J]. Reg Anesth Pain Med, 2010,35(Suppl. 2):36-42.
- [21] 刘楠,张熙哲,冯艺. 超声引导髂腹下/髂腹股沟神经阻滞和腹横肌平面阻滞用于剖宫产术后镇痛的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2016,36(9):1098-1101.
- [22] 侍海碧,陈静,蔡军,等. 右美托咪啶在超声引导下腹横筋膜阻滞对剖宫产术后镇痛的效果观察[J]. 医学食疗与健康, 2020,18(17):82-83.
- [23] 徐军,方建塔. 不同浓度罗哌卡因对剖宫产术后镇痛效应及安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019,35(22):2830-2832.
- [24] 邓红波,封享兰,张宗泽,等. 舒芬太尼或羟考酮自控静脉镇痛联合腰方肌阻滞用于剖宫产术后镇痛的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2020,36(2):124-127.
- (收稿日期:2023-04-18 修回日期:2023-09-19)
(编辑:石芸)
- (上接第 3614 页)
- [26] DU Z R, FENG X Q, LI N, et al. G protein-coupled estrogen receptor is involved in the anti-inflammatory effects of genistein in microglia [J]. Phytomedicine, 2018,43:11-20.
- [27] CHITNIS T. The role of testosterone in MS risk and course[J]. Mult Scler, 2018,24(1):36-41.
- [28] MILOSEVIC A, BJELOBABA I, BOZIC I D, et al. Testicular steroidogenesis is suppressed during experimental autoimmune encephalomyelitis in rats[J]. Sci Rep, 2021,11(1):8996.
- (收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-07-28)
(编辑:石芸)