



运动诱发的镇痛效应：脊髓、皮层下和皮层机制*

徐子涵¹⁾ 尤浩军^{2)**}

(¹⁾ 北京体育大学运动医学与康复学院, 北京 100084; (²⁾ 延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000)

摘要 在健康受试者或部分慢性疼痛人群中, 一定强度和时长的运动锻炼或针对性的运动疗法, 已被广泛验证可以有效提高疼痛阈值并改善疼痛症状。上述运动诱发的镇痛效应 (exercise induced hypoalgesia, EIH) 被认为与痛觉内源性调控系统在神经系统不同水平上的调控作用紧密联系; 合适类型的运动刺激可以在脊髓水平诱发镇痛效应, 亦可激活脊髓以上高位中枢神经系统的痛觉内源性调控系统, 进而对脊髓水平的伤害性反应进行调控。病理性痛状态下, EIH 的产生与运动皮层的激活水平以及痛觉下行抑制作用均有关。研究脊髓、皮层下和皮层水平 EIH 效应的确切机制, 将为非药物运动手段预防疼痛慢性化提供帮助。

关键词 运动诱发的镇痛效应, 慢性疼痛, 运动疗法, 痛觉下行调控

中图分类号 R49, R87

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0291

包括全身性的有氧运动^[1]、局部肢体的抗阻运动^[2]以及部分针对性的功能运动训练^[3]在内的各种运动形式, 均被广泛证实能够在健康人群或疼痛患者中产生短期和长期的镇痛效应, 包括痛觉感受减退、疼痛阈值增加和疼痛强度降低等^[4]。这种运动诱发的镇痛效应 (exercise induced hypoalgesia, EIH)^[5]会在运动后即刻至 30 min 内出现, 影响包括所运动的肢体在内的全身痛觉感受, 并在长期的运动锻炼下影响中枢神经系统的疼痛调控能力, 产生持续性的镇痛效应或改善慢性疼痛的临床症状。

一般而言, 运动的强度^[6]、持续时间和频次^[7]、运动类型^[8]和患者罹患疼痛的程度^[9]等都可能影响 EIH 的大小和持续时间, 而中枢疼痛调控系统的功能及状态也是决定 EIH 的关键因素。患有慢性疼痛的患者往往会出现疼痛过敏的中枢敏化现象, 并影响痛觉下行调控过程^[10], 表现为条件性疼痛调控 (conditioned pain modulation, CPM) 效应^[11]的障碍, 该障碍被发现与患者 EIH 的减退^[12]相关。一定强度的运动刺激可同时影响中枢内阿片肽、大麻素和血清素/5-羟色胺 (serotonin/5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等神经递质^[13]的表达水平, 通过中脑导水管周围灰质 (periaqueductal

gray matter, PAG)^[14]、延髓头端腹内侧核群 (rostral ventromedial medulla, RVM) 等痛觉下行调控通路发挥疼痛抑制作用^[15], 部分锻炼还可以减少痛觉内源性易化作用、抵抗慢性疼痛带来的外周及中枢敏化的影响^[16]。

此外, 不同类型运动所涉及的运动指令输出-本体感觉输入交互现象也被证明和初级运动皮层、躯体感觉皮层以及丘脑等脑区的疼痛调控过程相关^[17]。在慢性疼痛中受到活动抑制的初级运动皮层 (primary motor cortex, M1)^[18]和背外侧前额叶皮层 (dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)^[19]等疼痛调控相关脑区可以在主动运动或外源性条件刺激, 如使用经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)^[20]或经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)^[21]等的干预下获得激活, 影响 PAG 和丘脑相关的疼痛信号识别与处理过程^[22]。然而, 运动刺激-本体感觉输入影响皮层-丘脑对输入疼痛信号的识别, 进而启动下行疼痛抑制或易化的具体机制

* 国家自然科学基金 (81772451, 81860410) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13619207519, E-mail: haojunyou@126.com

收稿日期: 2021-09-27, 接受日期: 2021-11-16

和通路则尚待进一步的研究^[23]。由于运动刺激在中枢神经系统各层级所产生的影响较为多样且存在很大差异,因此本文将从脊髓、皮层下和皮层三个层面阐述EIH影响因素和可能机制,并结合目前的研究进展,讨论EIH相关研究的未来方向(图1)。

1 EIH的临床表现

对健康无症状人群而言,绝大多数运动都能产生EIH。在一定范围内,不同强度和形式的运动刺激均能产生EIH,而EIH在肌肉单独运动和全身运动中均可以引出,为全身性效应。在全身运动中,Hviid等^[24]测试了6 min中低强度快步走对压力疼痛阈值(pressure pain threshold, PPT)和热刺激疼痛阈值(heat pain threshold, HPT)的影响,结果显示受试者在运动后出现髌骨下方区域的PPT增加。类似的情况亦出现在中等强度运动中,Jones等^[25]发现,在15 min内以70%储备心率(heart rate reserve, HRR)强度完成自行车运动干预后,受试者的大腿、小腿和足部的PPT增加幅度均高于HPT,该现象提示EIH对机械痛刺激感受相较于温度感受的影响更大。而短暂高强度的全身运动刺激也会产生明显的EIH,Samuelly-Leichtag等^[26]观察到在Wingate无氧运动水平测试后,受试者产生了全身区域的PPT和HPT水平增加。对于局部抗阻运动,Peterson等^[27]在实验中发现,50%最大自主收缩(maximum voluntarily contraction, MVC)强度的等长握力测试可以显著增加受试者前臂以及大腿的PPT。而Keilman等^[28]发现,在完成8组20 s的8~12 kg壶铃抛举后,受试者的下背部PPT出现显著增加。然而,当运动刺激达到极量水平或导致运动疲劳时,EIH则会出现减退甚至消失。例如,Kruger等^[29]在实验中发现,连续高强度自行车骑行并达到或接近最大摄氧量(maximal oxygen uptake, VO_{2max})后的受试者全身PPT出现下降。Lau等^[30]则进一步证实了在完成100% MVC的肘关节离心收缩后,受试者上肢的PPT出现显著降低,EIH未能成功引出。

需要注意的是,现有的EIH相关研究多采用PPT、HPT以及冷刺激疼痛阈值(cold pain threshold, CPT)评价受试者疼痛感受,然而上述刺激存在不同的伤害性信息传入通路和调控系统^[31]:PPT所代表的机械刺激主要以A类传入纤维介导,已被发现和痛觉下行易化作用关系密切;而HPT所代表的热痛刺激主要由C纤维介导,其

与痛觉下行抑制作用联系更密切。因此,PPT和HPT的实验结果可能不能用同样的理论解释,而未来的相关研究应尽量采用多种疼痛测试手段以获得更为完善的数据参考。

在临床,部分骨骼肌肉慢性疼痛或神经病理性疼痛患者的EIH往往会出现不同程度的减退甚至失效,这可能与参与运动的肢体区域、患者的疼痛程度和中枢敏化水平相关。Burrows等^[8]对比了膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者交替完成下肢循环抗阻训练和肩关节抗阻训练后的效果,结果显示受到KOA影响的下肢训练并未产生镇痛效应,而在肩关节完成练习后则可以提高PPT水平。对于疼痛类型,Meeus等^[32]对比了患有慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)和慢性下腰痛(chronic low back pain, CLBP)的人群进行30 min、0~130 W强度的自行车运动干预,其中疼痛症状明显更加严重的CFS患者出现运动后全身PPT的显著下降,而CLBP患者则可以在上下肢和背部正常引出EIH效应。上述结果提示,相较于正常肢体,在受累或疼痛肢体进行同等强度的运动刺激很可能无法产生EIH,反而出现疼痛过敏的现象,这可能与受累肢体的外周敏化效应有关。

据此可以认为,不同的运动刺激强度在健康和慢痛人群中产生EIH的结果存在显著差异。相较于低强度运动,中等至较高强度的运动能在健康人群中引起更大的痛觉减退,Naugle等^[6]对比了55% HRR和70% HRR的EIH反应,尽管二者均出现疼痛评分改善,但是更高强度的运动明显镇痛效应更大。然而对于骨骼肌肉慢性疼痛的患者,较高程度的运动刺激容易产生疼痛过敏,反而中低强度运动可以引出EIH。例如,van Oosterwijck等^[33]对比了自控舒适强度(不引起疼痛)和中高强度的全身运动(功率自行车骑行)对慢性挥鞭样损伤(chronic whiplash-associated disorder, CWAD)患者疼痛感受的影响,结果发现较高强度的运动导致手臂和下肢PPT降低,舒适强度则出现了明显的下腰部PPT增加。根据上述现象可以推测,健康人群产生EIH的运动强度范围相较于慢痛患者更大,疼痛肢体可能仅在非痛负荷或中低负荷时才出现EIH,而健康人群能够接受的强度刺激更大而相应的EIH水平也更高。此外,慢痛患者的健侧肢体往往也能产生正常的EIH反应,这意味着在慢痛患者中,运动强度和区域是否达到诱发疼痛症状可能是影响EIH的关键因素之一。

除此之外, EIH和痛觉下行调控作用同样存在密切联系。Lemley等^[34]对比了不同CPM水平的健康人的EIH差异, 发现受试者基线测试时的CPM效应和随后的EIH水平呈显著正相关。有趣的是, Alsouhibani等^[35]则在进一步的研究中测试了受试者在完成等长收缩运动后的EIH和其正常CPM效应之间的关系, 研究发现等长伸膝产生的EIH程度和冰水浸泡导致的CPM在疼痛感受的变化上十分接近。此外, 产生明显EIH的受试者在运动后的第二次CPM效应减弱, 提示EIH和CPM很可能存在共享的激活通路从而出现镇痛效应的重叠现象。

对于CPM功能受限的慢性疼痛而言, Chretien等^[36]发现, 相比健康人受试者, 出现CPM效应受损的骨骼肌肉慢性疼痛患者无法在运动后出现疼痛阈值的降低; 而Vaeqter等^[37]对比了不同CPM水平的骨骼肌肉慢性疼痛患者在参与有氧和抗阻运动后的EIH表现, 其结果显示, CPM效应相对较弱的患者更难在运动后出现镇痛效应。因此, EIH和CPM水平之间的关联提示, 运动对疼痛感受的影响可能部分借助于中枢痛觉下行调控系统的功能, 而目前的研究已经初步揭示, 运动刺激可以在脊髓、皮层下和皮层水平对多个疼痛相关脑区和相关神经递质等系统产生显著影响。

2 脊髓水平的EIH机制

由外周伤害性感受器产生的疼痛信号将在上行传递至丘脑和皮层前先于脊髓后角进行突触传递, 而脊髓后角感觉神经元兴奋性的可塑性变化正是脊髓水平疼痛中枢敏化的关键环节。在持续的外周疼痛刺激下, 包括AMPA^[38]、TLR-4^[39]和P2X4^[40]等膜受体将出现磷酸化水平的增加激活, 提升突触传递的兴奋性并活化小胶质细胞; 而慢痛状态下, 包括IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 等促炎因子^[41]也会出现表达水平上调。对于脊髓水平的中枢敏化, 一定强度和时间的运动刺激能够从不同方面减轻或逆转上述神经可塑性的变化, 诱导镇痛效应。

Bobinski等^[42]分析了坐骨神经损伤建模的小鼠在低强度有氧运动后的疼痛和细胞因子水平, 结果显示, 运动干预后的小鼠出现疼痛行为的减少, 以及脊髓IL-1 β 、IL-6和TNF- α 表达水平的下调。Leung等^[43]对比了静坐少动和跑轮运动小鼠在运动干预后的表现, 其中运动组在降低疼痛敏感性的同时, 还出现了巨噬细胞M2表型(分泌抗炎因

子)分化和IL-10表达的显著增加, 而局部肌肉或腹腔内注射IL-10拮抗剂可以部分降低EIH。此外, Chhaya等^[44]发现, 脊髓损伤建模的大鼠会在脊髓后角表现出M1表型巨噬细胞(分泌促炎因子)和小胶质细胞的大量增生, 且大鼠的疼痛行为和巨噬细胞水平显著相关, 然而进行运动干预的大鼠并未出现疼痛感受的过敏, 其巨噬细胞水平也相对稳定。

值得注意的是, Khan等^[45]的实验揭示了不同EIH水平的神经病理性疼痛大鼠的细胞因子表达差异, 其根据建模后大鼠EIH的高低分组进行疼痛行为学测试和对比。其中高EIH大鼠在建模后第7天的疼痛行为显著更少, 血清IL-10浓度更高、IL-1 β 更低, 同时损伤对侧脊髓后角感觉神经元中IL-10的mRNA表达程度显著更高。Bobinski等^[46]还发现IL-4在低强度运动所产生的镇痛效应中扮演关键角色, 在外周神经损伤建模的小鼠完成2周跑台运动后, 因神经损伤降低的脊髓IL-4、IL-1 α 和IL-5被运动干预所恢复, 同时腹腔内注射IL-4拮抗剂的小鼠则未能产生显著镇痛效应, 而这些促炎因子水平的变化和巨噬细胞M2表型的增加以及M1表型的减少相关。上述研究的结果尚缺乏足够的人体实验加以验证, 其影响也多为超过2周的中长时间运动干预所带来的神经可塑性变化。而对于运动后即刻的镇痛效应, 来自更高级中枢的下行调控可能是更为主要的途径。

最近有相关研究^[47]给出了闸门控制理论^[48]在EIH中起到一定程度的作用的初步证据。在慢性疼痛患者中, 持续的疼痛刺激将会依赖A δ 和C纤维自外周传入脊髓后角, 激活中枢传递细胞(central transmission cells, T cells)并向上传递伤害性信号。而合适强度的抗阻运动能够通过肌梭、腱梭等感受器提供本体感觉、压力和张力刺激等感觉信息。这些非伤害性的运动感觉信息通过A α 和A β 纤维(粗纤维)传入到脊髓后角, 激活神经胶质细胞并抑制T细胞上传伤害性刺激的信号, 达到抑制疼痛感觉的效果。Lu等^[47]探究了总计129名受试者在不同运动干预后镇痛效应、认知功能和脑电信号的变化。其将肢体运动产生镇痛效应分为了3个模型: a. 在主动运动指令发起时产生的预测感觉信息, 与运动过程中实际感觉反馈的相互抵消从而产生短暂局部镇痛作用; b. 运动过程中产生的本体感觉输入通过兴奋A α 和A β 启动闸门控制而产生较长时间的镇痛作用; c. 主动运动指令参与自皮层

下行的抑制调控,这一现象可能与痛觉下行调控系统相关,且能够在运动后产生短暂的空间弥散性(即非运动肢体)镇痛作用。

3 皮层下水平的EIH机制

已知,高位中枢不同区域的结构可以对伤害性信号产生抑制或易化过程。其中,丘脑腹内侧核团(ventromedial, VM)和背内侧核团(mediodorsal, MD)已被证明具备识别外周刺激,并分别启动疼痛的抑制和易化过程的作用^[49],并通过PAG-RVM下行通路,分别产生抑制和易化作用。已有研究显示,运动刺激可能通过影响阿片肽、大麻素和血清素/5-HT等神经递质表达水平,产生运动指令激活M1、输入本体感觉等方式在痛觉下行调控中扮演重要角色。同时,过量或疲劳性的运动刺激则会影响下行调控,推进下行易化效应从而导致疼痛过敏。

在慢性疼痛建模的动物中,中等或较高强度的运动干预^[50]被发现与痛觉内源性调控通路下游的RVM和PAG中内源性阿片肽的释放和镇痛效应的产生相关。例如,Stagg等^[16]为神经病理性疼痛的大鼠设计了5周的跑台运动干预并分析了PAG和RVM区域内源性阿片肽的表达,实验结果显示运动干预成功增加了大鼠热刺激/机械刺激缩爪反射的潜伏期/阈值,并显著提升了PAG和RVM区域内 β -endorphin(β -EP)和met-enkephalin(Met-Enk)的水平,这种EIH可以被阿片肽受体拮抗剂纳洛酮所阻断。相应地,Kim等^[51]则验证了 μ 阿片受体(μ -opioid receptor, MOR)在大鼠完成进行每天30 min、每周5 d、连续4周的跑台运动后的变化。实验过程中,大鼠在运动后显著提升热刺激缩爪反射潜伏期的同时出现了PAG和RVM内MOR表达的显著降低,而MOR的激活被发现能够维持RVM中On细胞的疼痛易化效应^[52],因此实验中的运动干预可能对RVM内On/Off细胞的激活比例变化存在影响,影响痛觉下行抑制作用。

除阿片肽外,内源性大麻素和5-HT系统也被认为和EIH密切相关。Crombie等^[13]对58名健康人受试者随机分组摄入了安慰剂和纳洛酮并完成了一组等长收缩的运动干预,在完成锻炼后,两组受试者血清AEA和2-AG均显著增加并产生镇痛效应。在动物模型中,Galdino等^[53]发现进行有氧运动后的大鼠PAG内大麻素受体CB1表达水平显著增加,且经过大麻素代谢酶抑制剂和再摄取抑制剂

预处理后的大鼠表现出了更持久的EIH。对于5-HT系统,Bobinski等^[54]发现了在完成2周的低强度跑台运动后,外周神经损伤建模的大鼠减少了过敏的痛性行为,且在脑干中出现5-HT水平升高和5-HT1B、2A、2C受体表达增强。而Brito等^[15]进一步分析了慢性肌肉疼痛小鼠进行规律性跑轮运动的镇痛效果,实验结果显示,运动干预后RVM内血清素转运体的表达显著降低。上述研究提示5-HT可能参与了低强度和规律性运动介导的痛觉减退现象。

现已证明,作为疼痛上行传递的皮层下中枢,丘脑内存在多个与疼痛信号识别与调控的功能核团,其中丘脑VM和MD核团被发现主导了痛觉下行抑制和易化的过程。You等^[49, 55]发现与岛叶存在投射的丘脑VM核团主要接受C传入纤维介导的热刺激信息传入,并启动疼痛抑制作用^[56-57],而与前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)存在投射的丘脑MD核团主要接受A δ 和C纤维介导的机械刺激信息传入,启动痛觉易化过程^[23]。尽管目前没有证据支持运动刺激本身足以募集足够的C传入纤维并直接启动下行抑制,但主动运动产生的本体感觉输入或激活M1产生的运动指令交互依旧可能会对丘脑疼痛信息传递产生间接影响,促进或抑制VM/MD核团的相关功能。Pagano等^[22]使用运动皮层刺激技术对大鼠进行了镇痛治疗,其免疫标记(Zif268/Fos)结果显示,丘脑腹后外侧核团中对外周伤害有反应的神经元活动出现抑制,PAG内代表谷氨酸(glutamate, Glu)能兴奋性神经元的Fos反应显著增强,代表 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能抑制性神经元的Zif268水平下调现象,提示PAG下行痛觉抑制神经元的激活和丘脑伤害性信号上行传递神经元的抑制。此外,Cummiford等^[58]对纤维肌痛症患者进行了以M1为刺激目标的tDCS治疗后出现了显著的镇痛效应,而岛叶-丘脑腹外侧核团功能连接的降低则被发现和疼痛症状的减轻相关,该结果提示激活的M1可能会抑制丘脑的疼痛信号投射。然而,上述研究均为直接对运动皮层进行外源性电磁刺激,无法全面模拟在正常运动时皮层活动和丘脑之间的联系,因此针对主动运动的干预研究依旧十分必要。

此外,最近的研究发现杏仁核基底区域(basal amygdala, BA)、基底外侧核(basolateral nucleus of amygdala, BLA)、中央核区域(central

nuclei of amygdala, CeA) 及其内侧部分 (medial division of CeA, CeM) 与伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 的可塑性变化参与调控了神经病理痛小鼠自主跑步所带来的 EIH。Kami 等^[59] 使用成年小鼠进行坐骨神经部分结扎手术建模, 并将其分为自由跑动和静坐组。在建模后 5~13 d 内, 进行运动的疼痛小鼠的缩爪反射潜伏期不断显著增加, 同时激活了 BA 中间部 (medBA) 内的 BLA-NAc 投射 Glu 能神经元, 而该投射的激活能开启奖赏通路, 而静坐组则激活了 BA 外侧部 (latBA) 内的 CeM-NAc 投射 Glu 能神经元, 该投射激活会产生负性情绪^[60]。并且, 运动组小鼠还出现了 CeA 全部区域的 GABA 能神经元抑制, 意味着主动运动可能降低 CeA 内 GABA 的激活水平从而逆转皮层伤害性信号敏化^[61]。该实验结果提示, 主动运动可能在推动积极情绪产生的同时, 加速了恐惧情绪的减退, 产生疼痛认知的积极影响。

最后, 超出正常人体耐受范围, 或慢痛人群疼痛范围的高强度疲劳性运动刺激则往往会导致连续性的伤害性信号传入, 从而引起痛觉过敏和下行易化。Yokoyama 等^[62] 在动物实验中观察到了这一现象, 其设计了急性疲劳性运动模型, 对实验小鼠进行了一组 2 h 的持续跑轮运动, 并在之后注射了不同 pH 值 (4.0~7.2 不等) 的酸性溶液, 研究结果表明, 只有进行疲劳性运动刺激的小鼠才出现了痛觉过敏现象。而 RVM 区域内 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体 NR1 亚基的磷酸化可能是疲劳性运动导致疼痛的可能机制之一, Da Silva 等^[63] 在研究中向实验动物猫的体内注射了能够表达结合 NR1 受体产物的 DNA 的免疫缺陷病毒, 其在注射成功后就出现了全身的痛觉过敏, 随后 Lima 等^[64] 在实验中小鼠进行了疲劳性运动刺激和 pH5.0 溶液注射以引发疼痛反应, 并在实验动物的 RVM 区域中进行了免疫染色处理, 发现被染色的含有磷酸化 NMDA 受体 NR1 亚基的神经元数量显著增加, 并且与运动导致疼痛过敏的现象相关联。这些实验结果可能部分解释了慢痛人群受累肢体存在 EIH 减退的现象, 出现运动障碍和疼痛的肢体更容易在运动中出现疲劳并产生更严重的伤害性反应, 然而非受累肢体的活动却可以部分绕开该限制, 启动中枢层面的疼痛抑制调控并产生 EIH。

4 皮层水平的 EIH 机制

作为运动过程交互的最高中枢, 主动运动需要 M1 和相关运动皮层的激活产生动作指令完成执行, 而在运动过程中产生的本体感觉和其他刺激则将对包括初级躯体感觉皮层 (primary somatosensory cortex, S1)、DLPFC、岛叶与杏仁核等其他疼痛相关脑区产生交互效应, 并进一步影响丘脑疼痛信息处理、激活奖赏通路以及推动痛觉下行调控过程。实际上, 有 M1 参与的主动运动相较于单纯的被动运动也被发现具有更大的镇痛效应水平^[4], 提示运动活动中皮层主动活动参与的重要意义。

慢性疼痛将不同程度抑制 M1 的激活水平^[18], 而由 TMS、tDCS 或主动运动等方式能够在恢复或增加 M1 激活程度的同时产生一定程度的镇痛效应。Granovsky 等^[20] 对疼痛建模后的健康人群进行 TMS 刺激并产生了显著的镇痛作用, 同时其激活后 M1 的动作诱发电位 (motor-evoked potential, MEP) 的振幅和持续时间和受试者 CPM 效应的程度呈正相关。对于该现象, 研究者推测 TMS 刺激 M1 产生的皮质脊髓下行传递将因不同运动神经元兴奋阈值的差异产生异步化并延长 MEP 时间, 若 M1 兴奋性增加, 那么更多的运动神经元将获得激活从而延长和增大 MEP, 这也意味着脊髓接收来自皮层刺激的程度提高, 同时也会带来皮质脊髓束内 Glu、多巴胺 (dopamine, DA) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 能神经元传递增加, 其可能影响 M1-PAG 等功能连接并促进下行抑制调控。此外, Lee 等^[65] 在对纤维肌痛症患者进行 TMS 治疗后发现以 1 Hz 和 10 Hz 刺激 M1 均可以产生镇痛效应, 并提升患者的热痛阈值, 同时还发现 1 Hz 的低频刺激镇痛效果更持久, 而较低频率刺激可能对 M1 具备更明显的兴奋作用。而 Scibilia 等^[66] 则发现对 M1 进行的 rTMS 刺激能够增强感觉-运动网络的连接水平, 并且其与患者 VAS 评分的降低呈正相关。

在 tDCS 方面, Mecker 等^[67] 则对慢性疼痛模型的患者进行了 M1 区域的阳极 (兴奋性) 刺激, 在显著改善疼痛感受的同时增加了左侧 mPFC、右尾状核、脑桥核、ACC 以及 PAG 等参与痛觉下行抑制脑区的血流量, 提示 tDCS 激活的 M1 活动推动了痛觉下行抑制的进程。同时, tDCS 和主动运动结合的干预能够产生更大的 EIH, 例如

Mendonca等^[68]和Sato等^[69]使用tDCS结合有氧运动得到了显著优于单独治疗的镇痛效果,且对纤维肌痛症(fibromyalgia, FM)患者和健康人的焦虑情绪给予了很大改善。而Reidler等^[70]还被发现阳极tDCS可以显著增强健康人群的CPM效应水平,其和扣带皮层内N-乙酰天冬氨酸NAA(神经元完整性标志物)水平呈正相关,和丘脑中谷氨酸水平呈负相关,提示M1的tDCS刺激所带来的镇痛效应涉及到多个脑区的共同参与。值得注意的是,Cummiford等^[58]发现tDCS刺激M1后产生的镇痛效果和更高水平的M1-丘脑腹外侧核团、S1-前岛叶,以及PAG-丘脑腹外侧核团的功能连接呈相关性,提示上述疼痛调控脑区可能参与了tDCS激活M1并介导镇痛效应的过程。此外,尽管对M1施加直接刺激能够产生镇痛效应,但是目前依旧没有证据支持单独进行M1刺激能够取代主动运动带来的镇痛效应,抑或对比二者在疼痛影响水平上的差异。单纯刺激M1所不具备的,以主动运动中产生的本体感觉反馈-运动信息调整的感觉-运动交互过程也很可能在EIH中扮演关键角色。

除M1外,DLPFC也是皮层疼痛调控的重要脑区,由于其存在同丘脑、杏仁核与PAG等疼痛调控脑区的连接,常被作为镇痛治疗的主要靶点之一,而主动运动对DLPFC的活动水平存在促进效应。有部分研究证实,对DLPFC和M1进行tDCS刺激可以有效改善肌筋膜疼痛综合征^[71]、多发性硬化^[72]和偏头痛^[73]患者的慢性疼痛症状与疼痛敏化现象。在主动运动方面,Ellingson等^[74]交叉对比了纤维肌痛症患者和健康人对照组在运动干预和静坐休息后的疼痛感受与皮层活动变化,结果显示,运动干预在产生EIH的同时,显著增加了双侧DLPFC和岛叶的血流量与活动水平,静坐则产生了DLPFC的抑制,而DLPFC在运动和静坐后的差异被发现和患者疼痛评分之间存在显著负相关,提示运动激活DLPFC的神经元活动可能增强了患者的痛觉下行抑制水平。值得注意的是,以本体感觉神经肌肉促进训练(proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF)代表的神经肌肉锻炼被发现能够激活DLPFC活动^[75],但其是否存在和EIH之间的相关性值得进一步研究。

在其他相关的疼痛脑区中,内侧眶额叶皮层(medial orbital prefrontal cortex, MOPFC)也被发现和EIH相关,Liu等^[76]在KOA患者中开展和对比了12周自行车运动、太极拳和八段锦训练对疼

痛感受和PAG-中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)之间功能链接的影响。在运动干预结束后,3种运动均有效改善了患者的疼痛症状,并且出现了右侧PAG-MOPFC连接的降低以及MOPFC内灰质体积的增加,其与患者疼痛症状的缓解呈相关。而身心运动(太极拳和八段锦)还出现了左侧VTA-MOPFC连接的降低,提示MOPFC可能是身心运动激活阿片肽和多巴胺系统间的重要桥梁。

此外,作为疼痛调控网络的重要组成部分,岛叶同样参与了多种运动相关的EIH调控。Villemure等^[77]分析了瑜伽练习产生镇痛效应过程中的皮层活动变化,其纳入的14名瑜伽练习者和14名健康人对照组相比,HPT和冷刺激耐受阈值(cold pain tolerance threshold, CPTol)显著更高,左侧岛叶的灰质体积和白质连通性显著增加,且瑜伽练习者在岛叶内的白质连接增强的方向和岛叶处理温度刺激信息的通路方向一致。该结果提示,左侧岛叶参与副交感神经活动,并促进后者相关的积极性情绪的产生,在一定程度上与瑜伽练习的EIH存在关联,瑜伽运动很可能通过影响左侧岛叶的功能活动改善情绪并提升疼痛耐受性。

5 结论与建议

基于现有的研究结论和实验结果,运动刺激被认为在脊髓、皮层下和皮层水平和中枢疼痛调控系统以及感觉神经系统存在多种交互作用,并以此实现对疼痛感受的影响和EIH。在脊髓水平,运动刺激主要能够促进抗炎因子和巨噬细胞M2表型的增加,抑制促炎因子和神经兴奋性的异常增加,并有效逆转脊髓的疼痛信号过敏;在皮层下水平,运动同时影响伤害性信息的上传和痛觉下行抑制两个过程,参与调控阿片肽、大麻素以及5-HT系统功能以产生下行抑制,参与丘脑对疼痛信号的识别;而在皮层水平,主动运动或外源性电磁刺激可以激活M1并推动痛觉下行调控的激活和疼痛抑制,同时还能影响包括DLPFC、MOPFC、岛叶和杏仁核等疼痛相关脑区的功能活动,参与疼痛认知和疼痛感受的调控过程。在这些过程中,患者的疼痛状况、CPM效应水平、运动强度、持续时间、参与频次、运动类型和本体感觉输入都将影响EIH的引出和效果。

然而,目前的EIH研究还存在明显的不足和局限性:在人体和临床实验方面,大部分研究选择的

运动强度和模式都过于单一, 且干预手段标准化和规范化不足, 例如等长收缩均为保持固定强度直到力竭, 不符合临床运动疗法和运动训练的基本原则, 缺乏贴近临床实际运动处方和运动干预技术的实验; 结局指标主要以PPT和VAS等疼痛感受为主, 较少涉及CPM等疼痛调控功能测试, 难以反映中枢痛觉调控在EIH中的影响; 在动物基础实验方面, 目前较少涉及丘脑及其下行痛觉调控功能与EIH相关的研究, 动物运动类型相对受限和单一, 缺乏阻力刺激或其他类型的运动刺激相关的EIH实验。因此, 未来的临床和人体EIH研究应当结合CPM、功能核磁共振、脑电图等方法探究EIH对中枢疼痛调控过程的影响, 而动物实验则可以探究丘脑等其他疼痛相关脑区在EIH过程中扮演的角色。

在EIH的临床应用方面, 基于其对中枢疼痛调控区域全方位和多层次的影响, 应当考虑在各类慢性疼痛相关疾病和障碍的诊疗过程中充分应用和实践运动疗法和与之相关的治疗技术, 并且在预防医学和全民健身等领域积极推广和规范各类体育运动的、强度和类型并针对不同人群给出相应建议和指南。具体而言, EIH在临床方面的应用可以从以下几个方面开展:

a. 在中老年和久坐等慢性疼痛高发病率群体积极开展和推广安全范围内的、强度较低但内容丰富且具有娱乐性的多样化体育运动。并在康复医师、康复治疗师和物理治疗师等专业人群的指导下针对该群体常见的慢性肩颈痛、腰背痛和腿痛风险开展对应肢体的抗阻练习和预防性锻炼, 尽量增强肢体运动功能并降低运动损伤和慢性疼痛风险。

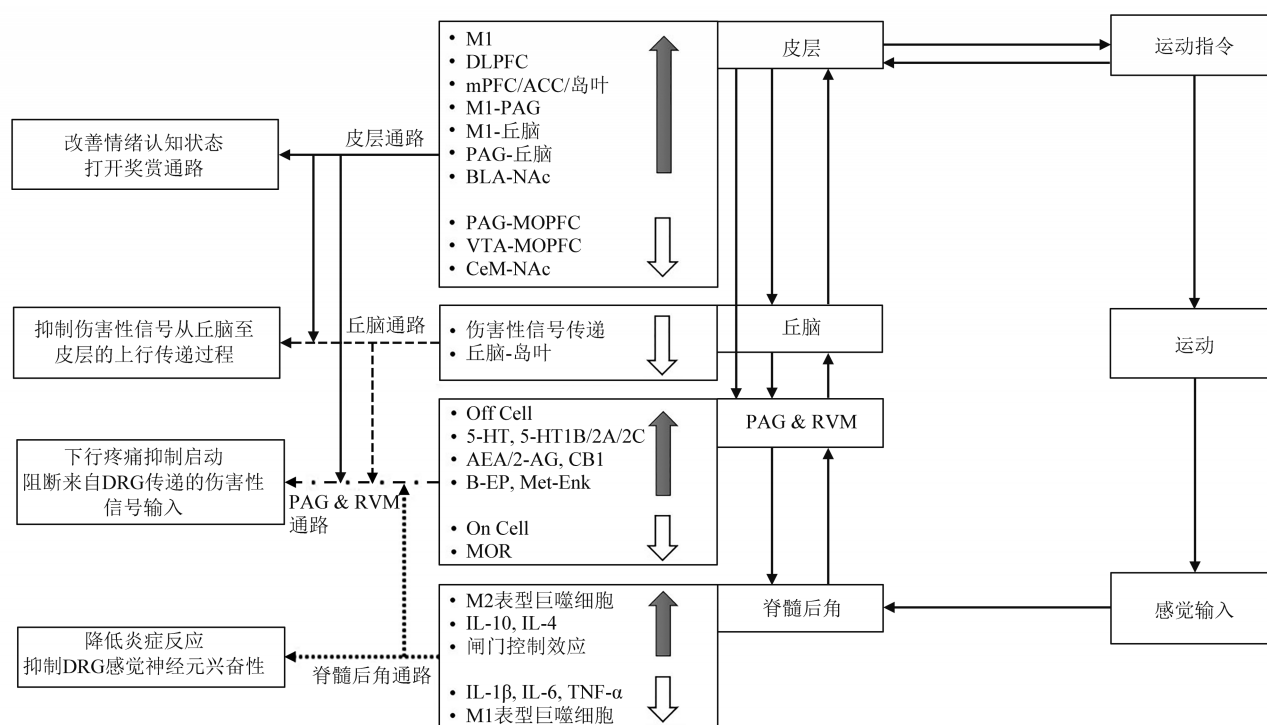


Fig. 1 Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia in spinal, subcortical, and cortical levels

图1 运动诱发镇痛效应在脊髓、皮层下和皮层的相关机制

M1: 初级运动皮层 (primary motor cortex); DLPFC: 背外侧前额叶皮层 (dorsal lateral prefrontal cortex); mPFC: 内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex); ACC: 前扣带回皮层 (anterior cingulate cortex); PAG: 中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray matter); BLA: 杏仁核外侧基底核 (basolateral nucleus of amygdala); NAc: 伏隔核 (nucleus accumbens); MOPFC: 内侧眶额叶皮层 (medial orbital prefrontal cortex); VTA: 中脑被盖区 (ventral tegmental area); CeM: 杏仁核中央核内侧 (medial division of CeA); CeA: 杏仁核中央核 (central nuclei of amygdala); 5-HT: 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine); AEA: 大麻素 (anandamide); 2-AG: 花生四烯酰甘油 (2-arachidonoylglycerol); β -EP: β -内啡肽 (β -endorphin); Met-Enk: Met-脑啡肽 (met-enkephalin); MOR: μ 型阿片受体 (μ -type opioid receptor); IL: 白介素 (interleukin); TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)。

b. 针对各类外科手术和部分慢性疾病患者等临床慢性疼痛的高危群体, 可以采用 CPM 测试与 EIH 相结合的方式进行中枢疼痛调控功能评估, 对 CPM 或 EIH 水平较低的患者开展超前镇痛治疗或健康肢体的运动干预, 根据 CPM 和 EIH 的结果在术前等围手术期合理安排疼痛治疗和管理策略, 预防术后疼痛敏化并改善疼痛预后。

c. 对患有外周和中枢敏化的慢性疼痛患者, 应当在疼痛管理过程中适当加入运动疗法的干预, 应以健侧肢体或全身为主要目标, 以中等至较低的、不引起明显疼痛症状或加重疼痛的强度和方式开展代偿性运动干预, 其不仅有助于中枢痛觉下行调控功能的恢复和重建, 也同样能以影响皮层和皮层下区域内 5-HT 和 DA 等神经递质的方式改善患者的心理障碍, 对抗慢性疼痛相关的抑郁、疼痛灾难化和焦虑情绪。

因此, 未来的 EIH 研究和临床实践应当针对慢性疼痛和健康人群的具体症状和运动能力为参考, 设计个性化的运动镇痛处方, 选择强度和类型多样的运动干预, 尽量以健康肢体和全身作为运动目标, 充分结合 TMS 和 tDCS 等激活 M1 和 DLPFC 等疼痛脑区的物理因子治疗技术, 以最大程度增强 EIH, 抑制疼痛感受并改善疼痛相关的认知水平。

参 考 文 献

- [1] Jones M D, Valenzuela T, Booth J, *et al.* Explicit education about exercise-induced hypoalgesia influences pain responses to acute exercise in healthy adults: a randomized controlled trial. *J Pain*, 2017, **18**(11): 1409-1416
- [2] Gajjar H, Titze C, Hasenbring M I, *et al.* Isometric back exercise has different effect on pressure pain thresholds in healthy men and women. *Pain Med*, 2017, **18**(5): 917-923
- [3] Gao P, Tang F, Liu W, *et al.* The effects of proprioceptive neuromuscular facilitation in treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskeletal Rehabil*, 2022, **35**(1): 21-33
- [4] 陈钰昕, 吕雪靖, 胡理. 主动运动和被动运动的镇痛效果及其镇痛机制. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **47**(6): 498-509
Chen Y X, Lü X J, Hu L. *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(6): 498-509
- [5] Vaegter H B, Jones M D. Exercise-induced hypoalgesia after acute and regular exercise: experimental and clinical manifestations and possible mechanisms in individuals with and without pain. *Pain Rep*, 2020, **5**(5): e823
- [6] Naugle K M, Naugle K E, Fillingim R B, *et al.* Intensity thresholds for aerobic exercise-induced hypoalgesia. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, **46**(4): 817-825
- [7] Kodesh E, Weissman-Fogel I. Exercise-induced hypoalgesia - interval versus continuous mode. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, **39**(7): 829-834
- [8] Burrows N J, Booth J, Sturmeiks D L, *et al.* Acute resistance exercise and pressure pain sensitivity in knee osteoarthritis: a randomised crossover trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, **22**(3): 407-414
- [9] Vaegter H B, Petersen K K, Sjødsholm L V, *et al.* Impaired exercise-induced hypoalgesia in individuals reporting an increase in low back pain during acute exercise. *Eur J Pain*, 2021, **25**(5): 1053-1063
- [10] Sagalajev B, Viisanen H, Wei H, *et al.* Descending antinociception induced by secondary somatosensory cortex stimulation in experimental neuropathy: role of the medullospinal serotonergic pathway. *J Neurophysiol*, 2017, **117**(3): 1200-1214
- [11] Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation-a comprehensive review. *Neurophysiol Clin*, 2021, **51**(3): 197-208
- [12] Smith A, Ritchie C, Warren J, *et al.* Exercise-induced hypoalgesia is impaired in chronic whiplash-associated disorders (WAD) with both aerobic and isometric exercise. *Clin J Pain*, 2020, **36**(8): 601-611
- [13] Crombie K M, Brellenthin A G, Hillard C J, *et al.* Endocannabinoid and opioid system interactions in exercise-induced hypoalgesia. *Pain Med*, 2018, **19**(1): 118-123
- [14] Lei J, Sun T, Lumb B M, *et al.* Roles of the periaqueductal gray in descending facilitatory and inhibitory controls of intramuscular hypertonic saline induced muscle nociception. *Exp Neurol*, 2014, **257**: 88-94
- [15] Brito R G, Rasmussen L A, Sluka K A. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain Rep*, 2017, **2**(5): e618
- [16] Stagg N J, Mata H P, Ibrahim M M, *et al.* Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology*, 2011, **114**(4): 940-948
- [17] Holmes S A, Kim A, Borsook D. The brain and behavioral correlates of motor-related analgesia (MRA). *Neurobiol Dis*, 2021, **148**: 105158
- [18] Caumo W, Deitos A, Carvalho S, *et al.* Motor cortex excitability and BDNF levels in chronic musculoskeletal pain according to structural pathology. *Front Hum Neurosci*, 2016, **10**: 357
- [19] Ong W Y, Stohler C S, Herr D R. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(2): 1137-1166
- [20] Granovsky Y, Sprecher E, Sinai A. Motor corticospinal excitability: a novel facet of pain modulation?. *Pain Rep*, 2019, **4**(2): e725
- [21] Duarte D, Castelo-Branco L E C, Uygur Kucukseymen E, *et al.* Developing an optimized strategy with transcranial direct current stimulation to enhance the endogenous pain control system in fibromyalgia. *Expert Rev Med Devices*, 2018, **15**(12): 863-873
- [22] Pagano R L, Fonoff E T, Dale C S, *et al.* Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG

- neurons: possible pathways for antinociception. *Pain*, 2012, **153**(12): 2359-2369
- [23] 雷静, 尤浩军. 丘脑: 痛觉内源性调控作用的"启动子". *中国疼痛医学杂志*, 2015, **21**(6): 401-403
Lei J, You H J. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2015, **21**(6): 401-403
- [24] Hviid J T, Thorlund J B, Vaegter H B. Walking increases pain tolerance in humans: an experimental cross-over study. *Scand J Pain*, 2019, **19**(4): 813-822
- [25] Jones M D, Nuzzo J L, Taylor J L, *et al.* Aerobic exercise reduces pressure more than heat pain sensitivity in healthy adults. *Pain Med*, 2019, **20**(8): 1534-1546
- [26] Samuelly-Leichtag G, Kodesh E, Meckel Y, *et al.* A fast track to hypoalgesia - the anaerobic exercise effect on pain sensitivity. *Int J Sports Med*, 2018, **39**(6): 473-481
- [27] Peterson J A, Schubert D J, Campbell J, *et al.* Endogenous pain inhibitory function: endurance-trained athletes vs active controls. *Pain Med*, 2019, **20**(9): 1822-1830
- [28] Keilman B M, Hanney W J, Kolber M J, *et al.* The short-term effect of kettlebell swings on lumbopelvic pressure pain thresholds: a randomized controlled trial. *J Strength Cond Res*, 2017, **31**(11): 3001-3009
- [29] Kruger S, Khayat D, Hoffmeister M, *et al.* Pain thresholds following maximal endurance exercise. *Eur J Appl Physiol*, 2016, **116**(3): 535-540
- [30] Lau W Y, Blazeovich A J, Newton M J, *et al.* Changes in electrical pain threshold of fascia and muscle after initial and secondary bouts of elbow flexor eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*, 2015, **115**(5): 959-968
- [31] You H J, Lei J, Sui M Y, *et al.* Endogenous descending modulation: spatiotemporal effect of dynamic imbalance between descending facilitation and inhibition of nociception. *J Physiol*, 2010, **588**(Pt 21): 4177-4188
- [32] Meeus M, Roussel N A, Truijen S, *et al.* Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med*, 2010, **42**(9): 884-890
- [33] Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, *et al.* Lack of endogenous pain inhibition during exercise in people with chronic whiplash associated disorders: an experimental study. *J Pain*, 2012, **13**(3): 242-254
- [34] Lemley K J, Hunter S K, Bement M K. Conditioned pain modulation predicts exercise-induced hypoalgesia in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, **47**(1): 176-184
- [35] Alsouhibani A, Vaegter H B, Hoeger Bement M. Systemic exercise-induced hypoalgesia following isometric exercise reduces conditioned pain modulation. *Pain Med*, 2019, **20**(1): 180-190
- [36] Chretien R, Lavoie S, Chalaye P, *et al.* Reduced endogenous pain inhibition in adolescent girls with chronic pain. *Scand J Pain*, 2018, **18**(4): 711-717
- [37] Vaegter H B, Handberg G, Graven-Nielsen T. Hypoalgesia after exercise and the cold pressor test is reduced in chronic musculoskeletal pain patients with high pain sensitivity. *Clin J Pain*, 2016, **32**(1): 58-69
- [38] Kopach O, Voitenko N. Spinal AMPA receptors: amenable players in central sensitization for chronic pain therapy?. *Channels (Austin)*, 2021, **15**(1): 284-297
- [39] Ellis A, Grace P M, Wieseler J, *et al.* Morphine amplifies mechanical allodynia via TLR4 in a rat model of spinal cord injury. *Brain Behav Immun*, 2016, **58**: 348-356
- [40] Du X J, Chen Y X, Zheng Z C, *et al.* Neural stem cell transplantation inhibits glial cell proliferation and P2X receptor-mediated neuropathic pain in spinal cord injury rats. *Neural Regen Res*, 2019, **14**(5): 876-885
- [41] Sommer C, Leinders M, Uceyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*, 2018, **159**(3): 595-602
- [42] Bobinski F, Martins D F, Bratti T, *et al.* Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience*, 2011, **194**: 337-348
- [43] Leung A, Gregory N S, Allen L H, *et al.* Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. *Pain*, 2016, **157**(1): 70-79
- [44] Chhaya S J, Quiros-Molina D, Tamashiro-Orrego A D, *et al.* Exercise-induced changes to the macrophage response in the dorsal root ganglia prevent neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2019, **36**(6): 877-890
- [45] Khan J, Wang Q, Ren Y, *et al.* Exercise induced hypoalgesia profile in rats is associated with IL-10 and IL-1 beta levels and pain severity following nerve injury. *Cytokine*, 2021, **143**: 155540
- [46] Bobinski F, Teixeira J M, Sluka K A, *et al.* Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain*, 2018, **159**(3): 437-450
- [47] Lu X, Yao X, Thompson W F, *et al.* Movement-induced hypoalgesia: behavioral characteristics and neural mechanisms. *Ann NY Acad Sci*, 2021, **1497**(1): 39-56
- [48] Moayed M, Davis K D. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*, 2013, **109**(1): 5-12
- [49] You H J, Lei J, Niu N, *et al.* Specific thalamic nuclei function as novel 'nociceptive discriminators' in the endogenous control of nociception in rats. *Neuroscience*, 2013, **232**: 53-63
- [50] Mazzardo-Martins L, Martins D F, Marcon R, *et al.* High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *J Pain*, 2010, **11**(12): 1384-1393
- [51] Kim Y J, Byun J H, Choi I S. Effect of exercise on micro-opioid receptor expression in the rostral ventromedial medulla in neuropathic pain rat model. *Ann Rehabil Med*, 2015, **39**(3): 331-339
- [52] Mase H, Sakai A, Sakamoto A, *et al.* A subset of mu-opioid receptor-expressing cells in the rostral ventromedial medulla contribute to thermal hyperalgesia in experimental neuropathic

- pain. *Neurosci Res*, 2011, **70**(1): 35-43
- [53] Galdino G, Romero T R, Silva J F, *et al.* The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology*, 2014, **77**: 313-324
- [54] Bobinski F, Ferreira T A A, Cordova M M, *et al.* Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain*, 2015, **156**(12): 2595-2606
- [55] Lei J, You H J. Endogenous descending facilitation and inhibition differ in control of formalin intramuscularly induced persistent muscle nociception. *Exp Neurol*, 2013, **248**: 100-111
- [56] Lei J, Ye G, Pertovaara A, *et al.* Effects of heating-needle stimulation in restoration of weakened descending inhibition of nociception in a rat model of Parkinson's Disease. *Neuroscience*, 2020, **440**: 249-266
- [57] 雷静, 叶刚, 邵曙青, 等. 软组织痛: "针热"靶控疗法及其机制. *中国疼痛医学杂志*, 2019, **25**(2): 83-86
Lei J, Ye G, Shao S Q, *et al.* *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2019, **25**(2): 83-86
- [58] CummiFord C M, Nascimento T D, Foerster B R, *et al.* Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther*, 2016, **18**: 40
- [59] Kami K, Tajima F, Senba E. Plastic changes in amygdala subregions by voluntary running contribute to exercise-induced hypoalgesia in neuropathic pain model mice. *Mol Pain*, 2020, **16**: 1744806920971377
- [60] Namburi P, Beyeler A, Yoroza S, *et al.* A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 2015, **520**(7549): 675-678
- [61] Thompson J M, Neugebauer V. Cortico-limbic pain mechanisms. *Neurosci Lett*, 2019, **702**: 15-23
- [62] Yokoyama T, Lisi T L, Moore S A, *et al.* Muscle fatigue increases the probability of developing hyperalgesia in mice. *J Pain*, 2007, **8**(9): 692-699
- [63] Da Silva L F, Desantana J M, Sluka K A. Activation of NMDA receptors in the brainstem, rostral ventromedial medulla, and nucleus reticularis gigantocellularis mediates mechanical hyperalgesia produced by repeated intramuscular injections of acidic saline in rats. *J Pain*, 2010, **11**(4): 378-387
- [64] Lima L V, Desantana J M, Rasmussen L A, *et al.* Short-duration physical activity prevents the development of activity-induced hyperalgesia through opioid and serotonergic mechanisms. *Pain*, 2017, **158**(9): 1697-1710
- [65] Lee S J, Kim D Y, Chun M H, *et al.* The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, **91**(12): 1077-1085
- [66] Scibilia A, Conti A, Raffa G, *et al.* Resting-state fMR evidence of network reorganization induced by navigated transcranial magnetic repetitive stimulation in phantom limb pain. *Neurol Res*, 2018, **40**(4): 241-248
- [67] Meeker T J, Keaser M L, Khan S A, *et al.* Non-invasive motor cortex neuromodulation reduces secondary hyperalgesia and enhances activation of the descending pain modulatory network. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 467
- [68] Mendonca M E, Simis M, Grecco L C, *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci*, 2016, **10**: 68
- [69] Sato G, Osumi M, Nobusako S, *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise on pain thresholds and electroencephalography in healthy adults. *Pain Med*, 2021, **22**(9): 2057-2067
- [70] Reidler J S, Mendonca M E, Santana M B, *et al.* Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain*, 2012, **13**(5): 450-458
- [71] Choi Y H, Jung S J, Lee C H, *et al.* Additional effects of transcranial direct-current stimulation and trigger-point injection for treatment of myofascial pain syndrome: a pilot study with randomized, single-blinded trial. *J Altern Complement Med*, 2014, **20**(9): 698-704
- [72] Ayache S S, Palm U, Chalah M A, *et al.* Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. *Front Neurosci*, 2016, **10**: 147
- [73] Andrade S M, De Brito Aranha R E L, De Oliveira E A, *et al.* Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: a pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci*, 2017, **378**: 225-232
- [74] Ellingson L D, Stegner A J, Schwabacher I J, *et al.* Exercise strengthens central nervous system modulation of pain in fibromyalgia. *Brain Sci*, 2016, **6**(1): 8
- [75] Lial L, Moreira R, Correia L, *et al.* Proprioceptive neuromuscular facilitation increases alpha absolute power in the dorsolateral prefrontal cortex and superior parietal cortex. *Somatosens Mot Res*, 2017, **34**(3): 204-212
- [76] Liu J, Chen L, Chen X, *et al.* Modulatory effects of different exercise modalities on the functional connectivity of the periaqueductal grey and ventral tegmental area in patients with knee osteoarthritis: a randomised multimodal magnetic resonance imaging study. *Br J Anaesth*, 2019, **123**(4): 506-518
- [77] Villemure C, Ceko M, Cotton V A, *et al.* Insular cortex mediates increased pain tolerance in yoga practitioners. *Cereb Cortex*, 2014, **24**(10): 2732-2740

Exercise Induced Hypoalgesia: Spinal, Subcortical, and Cortical Mechanisms*

XU Zi-Han¹⁾, YOU Hao-Jun^{2)**}

¹⁾*School of Sport Medicine and Rehabilitation, Beijing Sport University, Beijing 100084, China;*

²⁾*Center for Translational Medicine Research on Sensory-Motor Diseases, Yan'an University, Yan'an 716000, China)*

Abstract Exercise with adequate intensity and duration or specialized exercise therapy have been widely proven to be effective in enhancing pain thresholds or increasing pain tolerance in healthy subjects or chronic pain patients. Exercise induced hypoalgesia (EIH) may involve various central structures in the endogenous pain modulation; motor stimulation with different types can activate either spinal cord induced local inhibition or supraspinal structures induced descending pain inhibition influencing the nociception at the spinal cord level. At the spinal level, continued exercise can down-regulate the expression of IL-1 β , IL-6 and TNF- α , while the transient hypoalgesia effect of voluntary movement could be elicited by gate control of the dorsal horn; at supraspinal and subcortical levels, endogenous opioids, cannabinoids, and 5-HT-related descending inhibition of PAG and RVM can be modulated by exercise with different intensity, while the nociceptive discrimination of the thalamus and cognitive processing of the basal amygdala might also be affected by the somatosensory input of exercise, respectively; at cortical level, M1 can be activated by voluntary movement, rTMS or tDCS showed a significant antinociceptive effect in patients with chronic pain, while the DLPFC, MOPFC and insula associated with exercise have also been proven to participate in the EIH effect. In pathological pain state, the EIH is affected with the limited activity of motor cortex and the impaired function of descending pain inhibition, while the active treatment with exercise at non-affected body parts can still partially reverse the pain sensitization and induce the EIH effect. The investigation of EIH effect at spinal, subcortical and cortical levels will assist one to better understand EIH mechanisms, and help to provide the prevention of chronic pain *via* non-pharmacological exercise therapy.

Key words exercise induced hypoalgesia, chronic pain, exercise therapy, descending pain modulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0291

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(81772451, 81860410).

** Corresponding author.

Tel: 86-13619207519, E-mail: haojunyou@126.com

Received: September 27, 2021 Accepted: November 16, 2021