

运动诱导的镇痛效应相关神经递质的研究进展

彭云栋¹ 雷静² 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

通信作者:尤浩军,Email:haojunyou@126.com

【摘要】 疼痛是现代社会关注的健康问题之一。运动作为低成本和较低风险的干预手段,能有效缓解疼痛。但运动期间或之后出现运动诱导镇痛效应(EIA)的机制尚不明晰。本文对 EIA 中可能参与调节的神经递质进行归纳和总结,为运动镇痛治疗策略的实施和优化提供一定参考。

【关键词】 运动诱导镇痛; 神经递质; 痛觉内源性调控; 丘脑

基金项目:国家自然科学基金(82074564,81860410)

Funding: National Natural Science Foundation of China(82074564,81860410)

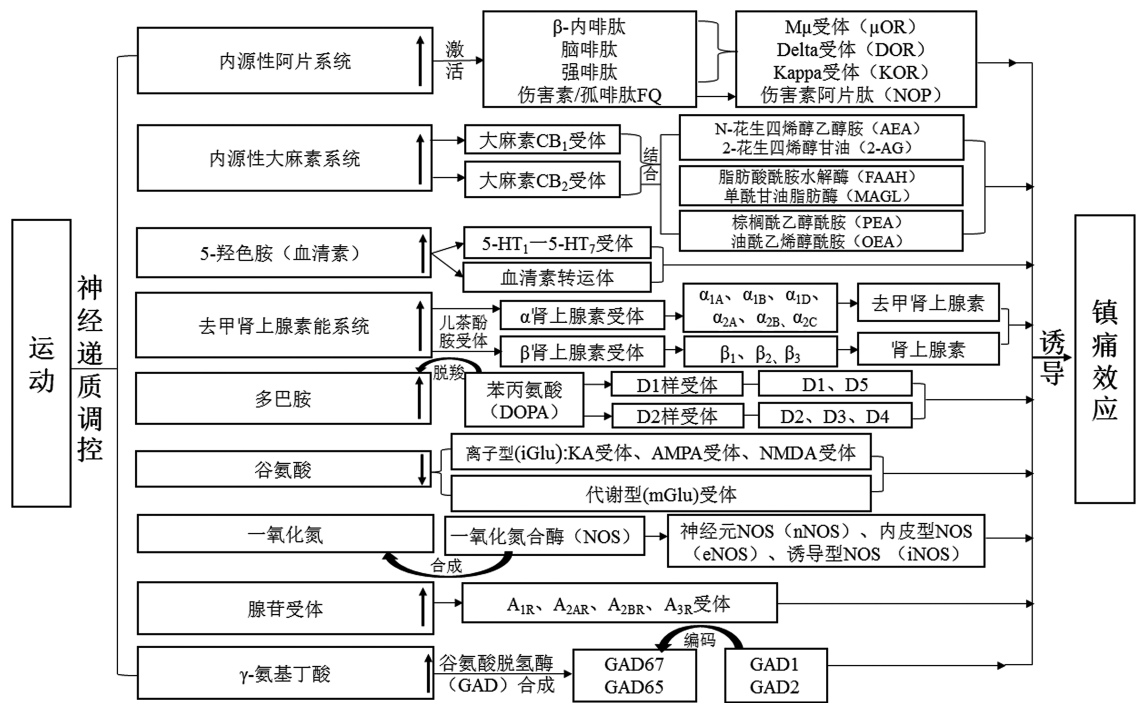
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.08.018

疼痛被认为是一种不愉快的感觉和情感体验,而病理性疼痛更是对人类生活产生影响,给个人及社会带来严重负担。有研究报道,运动锻炼作为一种低成本、较低风险的非药物干预手段,能有效降低机体对伤害性刺激的敏感性,这种疼痛调节称为运动诱导的镇痛(exercise-induced analgesia, EIA)^[1]。EIA 发生的确切机制尚不清楚,推测可能与多种神经递质(如阿片类与非阿片类)参与该过程有关^[2]。本文从运动调控神经递质变化的角度,

探讨运动镇痛的可能机制,旨在为疼痛治疗提供新的干预策略。

EIA 相关神经递质

研究表明,EIA 多发生在不同类型(有氧、抗阻和等长运动)的运动锻炼后,无论是健康个体,还是疼痛患者,其镇痛效应均依赖于运动强度和时间等因素^[3]。足够强度和时间的运动会促进中枢神经系统释放多种神经递质(图 1)。



注:μ 阿片类受体(μ-opioid receptors, μOR);δ 阿片类受体(delta opioid receptors, DOR);κ 阿片类受体(kappa opioid receptors, KOR);伤害素阿片肽(nociceptive opioid receptors, NOP);N-花生四烯醇乙醇胺(anandamide, AEA);2-花生四烯醇甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG);脂肪酸酰胺水解酶(fatty-acid amide hydrolase, FAAH);单酰甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL);棕榈酰乙醇酰胺(palmitoylethanolamide, PEA);油酰乙醇酰胺(oleoylethanolamide, OEA);苯丙氨酸(dihydroxyphenylalanine, DOPA);红藻氨酸受体(kainic acid, KA);α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA);N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA);一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS);谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GAD)

图 1 参与 EIA 的神经递质类型

一、内源性阿片系统

EIA 中常见的机制是内源性阿片系统 (endogenous opioids system, EOS), 其通过激活内源性 β -内啡肽、脑啡肽、强啡肽和孤啡肽, 分别与不同 G 蛋白偶联 $\mu/\delta/\kappa$ 受体和伤害素阿片肽受体相结合, 参与痛觉内源性调控^[4]。

运动可减轻相关病理性疼痛。Kuphal 等^[5]评估长期运动对疼痛动物模型的影响, 发现长期游泳运动能减少持续性疼痛动物的超敏反应, 减轻炎症性和神经病理性疼痛。EIA 的发生可能与 EOS 物质水平增加有关, Mazzardo-Martins 等^[6]也证实了该观点, 研究报道了长期游泳运动能减少小鼠疼痛相关行为, 并认为运动能促进内源性脑啡肽释放, 通过激活阿片受体等途径控制异常疼痛。Stagg 等^[7]对神经病理性疼痛大鼠行定期有氧运动, 结果表明运动增加了中脑导水管周围灰质和延髓头端腹内侧核 (rostromedial medulla, RVM) 区域的 β -内啡肽和脑啡肽含量, 降低了痛敏水平。Brito 等^[8]在探究 EIA 的中枢机制时, 发现在诱导小鼠肌肉疼痛前进行运动, 能阻止肌肉痛敏发生, 而上述 EIA 效应能被全身性或 RVM 内给予纳洛酮逆转。运动能够增加 β -内啡肽等物质释放这一结论, 在临床研究中也都有所印证, 运动可以使受试者小脑和基底神经节等处的阿片类物质浓度显著增加, 并降低慢性颈部疼痛患者的疼痛程度和敏感性, 体现出运动带来的长期镇痛效应^[9-10]。

二、内源性大麻素系统

内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, eCB) 通过大麻素 CB₁ 受体 (伤害性疼痛调节) 和 CB₂ 受体 (免疫细胞抗炎作用) 与内源性配体结合, 影响外周和脊髓的伤害性信息传导, 配体包括 N-花生四烯醇乙醇胺 (anandamide, AEA)、2-花生四烯醇甘油 (2-arachidonoylglycerol, 2-AG) 以及代谢蛋白质 [脂肪酸酰胺水解酶 (fatty-acid amide hydrolase, FAAH)、单酰甘油脂肪酶 (monoacylglycerol lipase, MAGL)] , 此外还涉及棕榈酰乙醇酰胺 (palmitoylethanolamide, PEA) 和油酰乙烷醇酰胺 (oleoylethanolamide, OEA)^[11]。

有基础研究证实, 在外周、脊髓和脊髓上注射大麻素受体非选择性激动剂可诱导镇痛, 提示大麻素能调节 EIA 效应, 降低机械性痛觉过敏^[11]。有研究发现, 大鼠在进行有氧运动和抗阻运动后, 血浆大麻素浓度增加, 疼痛热敏感性降低, 而内源性大麻素代谢酶抑制剂预处理能延长和增强抗伤害作用, 表明 eCB 在中枢和外周水平均可介导镇痛效应^[12]。临床研究发现, 等长运动后受试人群血液中大麻素相关浓度显著增加, 而急性运动作为一种生理应激源, 能促进运动期间 AEA 产生^[13-14]。另外, 研究人员在不同海拔及不同强度运动的研究中, 也证实运动锻炼可以激活 eCB 系统, 结果显示与静息组相比, 高海拔和中等强度以上的运动能显著提高受试者 AEA 水平^[15-16]。Koltyn 等^[2]提出运动后 EIA 发生与大麻素循环浓度显著升高有关, 认为低中强度的运动可以激活 eCB, 而高强度运动则激活 EOS, 这可能与个体运动时耐受强度的差异性有关。

三、5-羟色胺 (血清素)

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是广泛分布于体内的单胺类物质, 分为 7 个亚族和 15 个受体亚型, 与多种生理和行为功能有关, 参与伤害性信息传递和调控^[17-18]。

研究显示, 运动可影响中枢神经系统区域的血清素释放、神经递质合成酶活性、负反馈调节血清素受体和选择性再摄取

等过程, 进而产生镇痛效果。运动能增加脊髓背角、腹角及大鼠脑干与皮质中的血清素水平, 激活血清素通路, 抑制伤害性刺激反应, 并促进损伤神经的功能恢复^[17-20]。Sokunbi 等^[21]在慢性腰背痛研究中发现, 患者运动后血清素水平较对照组显著增加。Lopez-alvarez 等^[22]发现跑台运动能减轻机械痛觉过敏水平, 考虑与脊髓神经元和脑干区域血清素表达恢复有关, 认为运动抗伤害机制是经由阿片样受体、血清素和 α_1 肾上腺素能受体激活。有研究报道, 神经损伤动物 RVM 中血清素转运体增加, 血清素减少, 但在运动后趋于正常化^[8]。表明运动诱导血清素释放及其变化对 EIA 的效果有重要影响, 但血清素亚型在镇痛中的具体作用还需进一步划分。

四、去甲肾上腺素能系统

去甲肾上腺素能系统通过 α/β 两类不同的儿茶酚胺受体, 介导去甲肾上腺素和肾上腺素在 EIA 中发挥作用^[23]。 α 肾上腺素受体主要介导去甲肾上腺素诱导的疼痛, 而 β 肾上腺素受体主要介导肾上腺素诱导的疼痛。

儿茶酚胺受体存在于脊髓背根神经节等疼痛调节部位。运动期间, 去甲肾上腺素能系统被激活, 儿茶酚胺释放增加^[23]。研究者经不同拮抗剂预处理的实验证实, 去甲肾上腺素能系统参与了 EIA, 经去甲肾上腺素、可乐定 (肾上腺素 α_2 受体激动剂) 或去甲肾上腺素再摄取抑制剂预处理后, 较单独运动更能增强 EIA 效应, 而用肾上腺素 α_1 或 α_2 受体拮抗剂进行脑室内预处理, 可以阻止游泳运动诱导的镇痛效应^[24]。此外, 研究人员用 α_2 、 α_{2A} 或 α_{2C} 等亚型肾上腺素受体拮抗剂预处理后, 发现可阻断单次有氧或阻力运动诱导的抗伤害作用^[25], 且运动方案对受体表达无明显影响, 提示去甲肾上腺素能系统在 EIA 中存在外周参与。

有证据表明, EIA 与去甲肾上腺素能系统中 α_{1A} 和 β_2 受体的表达有关, 而 β_2 受体药物可抑制坐骨神经损伤带来的病理性疼痛, 背角神经元 α_{1A} 受体可下调神经损伤后的过度兴奋和脊髓去抑制, 增加 β_2 受体表达, 表明激活 β_2 受体是 EIA 发生的必要条件^[22]。一项术后疼痛模型研究表明, 注射去甲肾上腺素再摄取抑制剂能有效抑制大鼠的疼痛超敏反应^[26]。Nakajima 等^[27]也指出脊髓中去甲肾上腺素水平增加在抗痛觉过敏中发挥着重要作用。去甲肾上腺素能系统在 EIA 中的具体功能尚需进一步研究。

五、多巴胺

多巴胺是芳香族氨基酸脱羧酶使 L-3,4-二羟基苯丙氨酸脱羧产生的单胺类神经递质, 从多巴胺能神经元末端释放激活 D1 样和 D2 样 G 蛋白偶联受体, D2 受体在介导疼痛中起重要作用^[28], 在基底神经节、腹侧被盖区等部位的表达水平较高。既往研究认为, 伏隔核中的多巴胺能将伤害性刺激与伤害感受反馈抑制联系起来^[8]。为验证该假设, Taylor 等^[29]将多巴胺能 D2 受体激动剂注射到伏隔核, 结果发现多巴胺可抑制福尔马林诱导的伤害反应持续期。

据报道, 健康受试者背侧纹状体多巴胺中 D2/D3 受体基线值, 与诱发的疼痛程度呈负相关^[28], 经调节性疼痛刺激致对侧痛阈增高, 变化幅度与 D2/D3 受体可用性呈正比, 即多巴胺受体可用性高, 往往预示着疼痛抑制通路的招募能力强, 作用于纹状体 D2/D3 受体的多巴胺有助于调节疼痛程度, 且变化似乎不受性别影响^[28]。在 EIA 研究中, Winter 等^[30]证实跑步运动

可以增加多巴胺等单胺类神经递质的外周水平。另一研究还发现, 有氧运动后多巴胺及其代谢物水平在纹状体等脑区内有所增加^[31]。Narita 等^[32]研究显示, 持续性疼痛会降低伏隔核中多巴胺释放, 而运动能逆转该可塑性。一般而言, 多巴胺通路愉悦情绪有关, 积极情绪在一定程度上能够掩盖疼痛感, 通过探究 EIA 的多巴胺作用, 发现跑台运动能够激活小鼠腹侧被盖区至伏隔核的多巴胺能通路, 参与病理性疼痛的运动抗伤害过程^[33]。有学者研究发现, 跑台运动可以激活大脑腹侧被盖区的多巴胺能神经元, 促使多巴胺合成酪氨酸羟化酶, 进而促进 EIA^[34]。提示运动后机体多巴胺调控与疼痛调节有关, 但多巴胺激活机制通过何种方式实现尚需更多研究佐证。

六、谷氨酸

谷氨酸不仅在调节外周疼痛敏感性方面起重要作用, 在中枢疼痛敏感性传递上也具有重要意义, 是参与疼痛调节的神经递质, 肌骨疾病产生的疼痛通常也伴随着谷氨酸增加^[35-36]。谷氨酸受体大致可分为离子型(门控离子通道)和代谢型(信号转导级联)的 G 蛋白偶联受体。

N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体是与痛觉过敏发生有关的兴奋性谷氨酸受体, 鞘内注射 NMDA 激动剂可以产生痛觉过敏和超敏, 而 NMDA 拮抗剂可减轻神经损伤模型的痛觉过敏^[37]。You 等^[38]也证实 NMDA 拮抗剂可以有效减轻炎症性疼痛。NMDA 受体亚型包括 NR1、NR2-D 和 NR3, NR1 受体磷酸化表达增加, 与慢性肌肉痛觉过敏关系密切, 当 RVM 内 NR1 下调或使用药物阻断可防止痛觉过敏增强, 体现出 NMDA 受体在慢性疼痛中的易化作用^[35]。近期的研究证实, 有氧运动可阻止脊髓炎模型 NR1 磷酸化表达增加^[39]。与久坐小鼠相比, 跑轮运动可以阻止肌肉疼痛模型 RVM 中 NR1 磷酸化增加, 通过调节 NMDA 受体功能, 降低脑干易化性, 进而减轻疼痛症状, 提示规律性体育活动可以通过减少 NMDA 受体 NR1 亚基磷酸化, 阻止慢性肌肉疼痛的发生^[39]。在肌肉切口诱发大鼠疼痛模型中, 发现运动可以降低中枢神经系统 NMDA 受体磷酸化, 进而减少兴奋性传递, 抑制炎症和神经损伤所引起的中枢敏化^[40], 表明有氧运动可以减轻切口带来的持续性疼痛, 推测认为疼痛减轻与小鼠脊髓中 NR1 和炎症因子表达减少有关。

七、一氧化氮

一氧化氮是参与 EIA 调节的重要内源性递质, 由内皮细胞中 L-精氨酸通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)合成, 其活性受多种机制调节。运动后血浆中一氧化氮介质增加, 进而产生镇痛作用^[41]。

研究发现, 一氧化氮与脊髓水平的二吡喃酮介导镇痛作用有关^[42]。运动会诱导中枢系统内神经元 NOS(neuron nitric oxide synthase, nNOS)、内皮型 NOS(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和诱导型 NOS(induced nitric oxide synthase, iNOS)表达^[43]。Galdino 等^[44]在一氧化氮介导的 EIA 中, 发现一氧化氮亚型参与了急性有氧运动诱导的抗伤害作用, 提高了伤害性阈值, 增加了血浆和脑脊液中亚硝酸盐的水平, 且经抑制剂预处理后可逆转该效应。其原因可能是运动过程中, 血流增加和肌肉收缩导致血管形变, 使得剪切力增加, 刺激 nNOS 和 eNOS 产生, 且肌肉收缩时肌原纤维刺激炎症细胞, 进而激活 iNOS^[45]。

一氧化氮在疼痛调节过程中具有双重作用, 既可介导伤害性感受, 又可诱导抗伤害作用, 研究表明此效应取决于一氧化氮水平和伤害发生阶段^[46]; 低剂量(0.1~1.0 μg) L-精氨酸体内注射可增加福尔马林诱导的伤害性感受, 而高剂量(10 μg)注射可抑制该伤害性感受。Rocha 等^[47]研究报道, NOS 抑制剂可减轻关节炎疼痛, 但需在诱导炎症前注射。目前, 一氧化氮伤害性和抗伤害特性的具体作用机制尚未明确。

八、腺苷受体

腺苷受体(adenosine receptors, AR)作用于 4 种不同的细胞外 G 蛋白偶联受体, 作为内源性信号剂参与生理和病理过程^[48]。

通过踝关节活动和全身给予腺苷拮抗剂预处理, 可降低小鼠足底切口导致的痛觉过敏, 而选择性 A_{1R} 拮抗剂可以阻断运动抗痛觉过敏作用, 表明外周和脊髓 A_{1R} 持续参与了疼痛缓解过程^[49]。进一步研究发现, 游泳运动的抗伤害作用可以被鞘内 A_{1R} 拮抗剂预处理阻止, 但腺苷降解抑制剂的全身预处理能增强 EIA 效应^[49]。此外, 运动能缓解复杂区域疼痛综合征的痛觉过敏, 使用腺苷拮抗剂和 A_1 受体拮抗剂预处理可阻止镇痛作用, 而 A_{2A} 受体拮抗剂不具有该效应^[50]。说明此效应的内源性介质为腺苷, 而非作用于 A_{1R} 的肌苷。虽有证据表明 A_{1R} 激活在神经性和炎症性疼痛模型中发挥着抗伤害作用^[50], 且 A_{1R} 和 A_2 腺苷与运动诱导抗伤害作用相联系, 但其具体机制尚未明确。

九、 γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸是存在于中枢神经系统的抑制性神经递质, 被认为在伤害性信息传递中起重要作用。 γ -氨基丁酸由谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GAD)从谷氨酸中合成, 现已发现 GAD65 和 GAD67 不同亚型^[1]。

GAD65 基因敲除小鼠表现出 γ -氨基丁酸突触功能受损和疼痛行为加剧, 慢性周围神经损伤模型中背角浅层 GAD65 神经末梢密度降低, γ -氨基丁酸抑制性降低可能因脊髓背角 GAD65 或 GAD67 功能丧失, 而导致神经疼痛发展^[1]。有基础研究显示, 中等强度的有氧运动不仅可以增加 GAD65/67 表达, 还可以提高中间神经元 γ -氨基丁酸水平, 进而逆转损伤导致的疼痛行为^[34]。与久坐小鼠相比, 运动显著降低了小鼠的机械敏感性, 且痛阈与运动小鼠脊髓背角 γ -氨基丁酸能中间神经元数量呈正比。此外, 在 RVM 中的 γ -氨基丁酸能神经元大量投射到脊髓背角, 也提示 γ -氨基丁酸参与了疼痛抑制, 即通过上调中间神经元 GAD 表达来促进 γ -氨基丁酸生成, 进而参与 EIA 过程。

总结与展望

EIA 被认为是一种治疗病理性疼痛的有效方法。本文对涉及 EIA 的神经递质进行了综述, 重点探讨了 EOS、eCB、5-HT、多巴胺等在 EIA 中的作用, 推测 EIA 效应可能是由多种内源性神经递质相互作用, 并与机体其它系统协同联系后产生的共同效应。

运动在预防和缓解疼痛方面的效果显著, 但涉及 EIA 规范性运动处方的研究较为鲜见。在今后的研究中, 有必要进一步探究不同运动处方下的镇痛效果, 并探索诱导镇痛的最佳运动参数。目前的大部分研究, 均是对个别或少数神经递质进行评测和观察, 而 EIA 效应的产生和维持可能由多递质

共同参与,因此后续研究应对 EIA 中不同神经递质的协同或拮抗作用进行探讨。此外,既往研究的关注点多局限在神经递质变化本身,对神经递质变化如何激活相关痛觉调控通路尚缺乏探讨,未来可在不同的疼痛模型中、对相关环路进行探索和验证,为疼痛类疾病的多样化诊疗和康复提供更多的有益参考。

参 考 文 献

- [1] Kami K, Tajima F, Senba E. Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain[J]. *Anat Sci Int*, 2017, 92(1): 79-90. DOI:10.1007/s12565-016-0360-z.
- [2] Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, et al. Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia[J]. *J Pain*, 2014, 15(12): 1294-1304. DOI:10.1016/j.jpain.2014.09.006.
- [3] Travers M, Moss P, Gibson W, et al. Exercise-induced hypoalgesia in women with varying levels of menstrual pain[J]. *Scand J Pain*, 2018, 18(2): 303-310. DOI:10.1515/sjpain-2018-0020.
- [4] Tavares I, Costa-Pereira JT, Martins I. Monoaminergic and opioidergic modulation of brainstem circuits: new insights into the clinical challenges of pain treatment[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2021, 2: 696515. DOI:10.3389/fpain.2021.696515.
- [5] Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents[J]. *J Pain*, 2007, 8(12): 989-997. DOI:10.1016/j.jpain.2007.08.001.
- [6] Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, et al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system[J]. *J Pain*, 2010, 11(12): 1384-1393. DOI:10.1016/j.jpain.2010.03.015.
- [7] Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(4): 940-948. DOI:10.1097/ALN.0b013e318210f880.
- [8] Brito RG, Rasmussen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms[J]. *Pain Rep*, 2017, 2(5): e618. DOI:10.1097/pr9.0000000000000618.
- [9] Karlsson L, Gerdle B, Ghafouri B, et al. Intramuscular pain modulatory substances before and after exercise in women with chronic neck pain[J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(8): 1075-1085. DOI:10.1002/ejp.630.
- [10] Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, et al. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(11): 2523-2531. DOI:10.1093/cercor/bhn013.
- [11] Ludtke DD, Siteneski A, Galassi TO, et al. High-intensity swimming exercise reduces inflammatory pain in mice by activation of the endocannabinoid system[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, 30(8): 1369-1378. DOI:10.1111/sms.13705.
- [12] Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, et al. Endocannabinoid and opioid system interactions in exercise-induced hypoalgesia[J]. *Pain Med*, 2018, 19(1): 118-123. DOI:10.1093/pm/pnx058.
- [13] Galdino G, Romero TR, Silva JF, et al. The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 77: 313-324. DOI:10.1016/j.neuropharm.2013.09.022.
- [14] Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(6): 844-851. DOI:10.1016/j.psytneu.2011.09.017.
- [15] Feurecker M, Hauer D, Toth R, et al. Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(7): 2777-2781. DOI:10.1007/s00421-011-2237-0.
- [16] Raichlen DA, Foster AD, Seillier A, et al. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2013, 113(4): 869-875. DOI:10.1007/s00421-012-2495-5.
- [17] Ryu Y, Maekawa T, Yoshino D, et al. Mechanical regulation underlies effects of exercise on serotonin-induced signaling in the prefrontal cortex neurons[J]. *iScience*, 2020, 23(2): 100874. DOI:10.1016/j.isci.2020.100874.
- [18] Heijmans L, Mons MR, Joosten EA. A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation[J]. *Mol Pain*, 2021, 17: 17448069211043965. DOI:10.1177/17448069211043965.
- [19] Bobinski F, Ferreira TA, Córdova MM, et al. Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice[J]. *Pain*, 2015, 156(12): 2595-2606. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000372.
- [20] Korb A, Bonetti LV, da Silva SA, et al. Effect of treadmill exercise on serotonin immunoreactivity in medullary raphe nuclei and spinal cord following sciatic nerve transection in rats[J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(3): 380-389. DOI:10.1007/s11064-009-0066-x.
- [21] Sokunbi O, Watt P, Moore A. Changes in plasma concentration of serotonin in response to spinal stabilisation exercises in chronic low back pain patient[J]. *Nig Q J Hosp Med*, 2007, 17(3): 108-111. DOI:10.4314/nqjhm.v17i3.12555.
- [22] Lopez-Alvarez VM, Puigdomenech M, Navarro X, et al. Monoaminergic descending pathways contribute to modulation of neuropathic pain by increasing-intensity treadmill exercise after peripheral nerve injury[J]. *Exp Neurol*, 2018, 299(Pt A): 42-55. DOI:10.1016/j.expneurol.2017.10.007.
- [23] Lesnak JB, Sluka KA. Mechanism of exercise-induced analgesia: what we can learn from physically active animals[J]. *Pain Rep*, 2020, 5(5): e850. DOI:10.1097/pr9.0000000000000850.
- [24] Oluyomi AO, Hart SL. Alpha-adrenoceptor involvement in swim stress-induced antinociception in the mouse[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1990, 42(11): 778-784. DOI:10.1111/j.2042-7158.1990.tb07020.x.
- [25] de Souza GG, Duarte ID, de Castro Perez A. Differential involvement of central and peripheral $\alpha 2$ adrenoceptors in the antinociception induced by aerobic and resistance exercise[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(3): 703-711. DOI:10.1213/ANE.0b013e31827ab6e4.
- [26] Obata H, Kimura M, Nakajima K, et al. Monoamine-dependent, opioid-independent antihypersensitivity effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a postoperative pain model in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(3): 1059-1065. DOI:10.1124/jpet.110.168336.
- [27] Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, et al. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat[J]. *Pain*, 2012,

- 153(5): 990-997. DOI:10.1016/j.pain.2012.01.029.
- [28] Martikainen IK, Hagelberg N, Jääskeläinen SK, et al. Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: in vivo studies in human brain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 337-345. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.07.038.
- [29] Taylor BK, Joshi C, Uppal H. Stimulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens inhibits inflammatory pain[J]. *Brain Res*, 2003, 987(2): 135-143. DOI:10.1016/s0006-8993(03)03318-3.
- [30] Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al. High impact running improves learning[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 87(4): 597-609. DOI:10.1016/j.nlm.2006.11.003.
- [31] Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research[J]. *Sports Med*, 2001, 31(14): 965-983. DOI:10.2165/00007256-200131140-00002.
- [32] Narita M, Nakamura A, Ozaki M, et al. Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: evidence for less sensitivity to morphine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(5): 1097-1112. DOI 10.1038/sj.npp.1301471.
- [33] Wakaizumi K, Kondo T, Hamada Y, et al. Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: a study for specific neural control with Gi-DREADD in mice[J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1744806916681567. DOI: 10.1177/1744806916681567.
- [34] Kami K, Taguchi Ms S, Tajima F, et al. Improvements in impaired GABA and GAD65/67 production in the spinal dorsal horn contribute to exercise-induced hypoalgesia in a mouse model of neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1744806916629059. DOI 10.1177/1744806916629059.
- [35] Julio-Pieper M, Flor PJ, Dinan TG, et al. Exciting times beyond the brain: metabotropic glutamate receptors in peripheral and non-neural tissues[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 35-58. DOI:10.1124/pr.110.004036.
- [36] Galdino G S, Xavier C H, Almeida R, et al. The nitric oxide/CGMP/KATP pathway mediates systemic and central antinociception induced by resistance exercise in rats[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(10): 765-773. DOI:10.3109/00207454.2014.970256.
- [37] Sonekatsu M, Taniguchi W, Yamanaka M, et al. Interferon-gamma potentiates NMDA receptor signaling in spinal dorsal horn neurons via microglia-neuron interaction [J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1744806916644927. DOI:10.1177/1744806916644927.
- [38] You HJ, Chen J, Morch CD, et al. Differential effect of peripheral glutamate (NMDA, non-NMDA) receptor antagonists on bee venom-induced spontaneous nociception and sensitization[J]. *Brain Res Bull*, 2002, 58(6): 561-567. DOI: 10.1016/s0361-9230(02)00806-7.
- [39] Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, et al. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(6): 725-733. DOI:10.1152/japplphysiol.01317.2012.
- [40] Chen YW, Lin MF, Chen YC, et al. Exercise training attenuates post-operative pain and expression of cytokines and N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 in rats [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2013, 38(4): 282-288. DOI:10.1097/AAP.0b013e31828df3f9.
- [41] Gomes FI, Cunha FQ, Cunha TM. Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 176: 113862. DOI:10.1016/j.bcp.2020.113862.
- [42] Lorenzetti BB, Ferreira SH. Activation of the arginine-nitric oxide pathway in primary sensory neurons contributes to dipyrone-induced spinal and peripheral analgesia[J]. *Inflamm Res*, 1996, 45(6): 308-311. DOI:10.1007/bf02280997.
- [43] Tschakovsky ME, Joyner MJ. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008, 33(1): 151-161. DOI:10.1139/h07-148.
- [44] Galdino GS, Cortes SF, Duarte ID, et al. Involvement of the nitric oxide/(C) GMP/K(ATP) pathway in antinociception induced by exercise in rats[J]. *Life Sci*, 2010, 86(13-14): 505-509. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.02.004.
- [45] Narin SO, Pinar L, Erbas D, et al. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache [J]. *Clin Rehabil*, 2003, 17(6): 624-630. DOI: 10.1191/0269215503cr657oa.
- [46] Kawabata A, Manabe S, Manabe Y, et al. Effect of topical administration of L-arginine on formalin-induced nociception in the mouse: a dual role of peripherally formed NO in pain modulation[J]. *Br J Pharmacol*, 1994, 112(2): 547-550. DOI:10.1111/j.1476-5381.1994.tb13108.x.
- [47] Rocha JC, Peixoto ME, Jancar S, et al. Dual effect of nitric oxide in articular inflammatory pain in zymosan-induced arthritis in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(4): 588-596. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704755.
- [48] Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain[J]. *Neuroscience*, 2016, 338: 1-18. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.10.031.
- [49] Martins DF, Siteneski A, Ludtke DD, et al. High-intensity swimming exercise decreases glutamate-induced nociception by activation of G-protein-coupled receptors inhibiting phosphorylated protein kinase A [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5620-5631. DOI: 10.1007/s12035-016-0095-9.
- [50] Martins DF, Mazzardo-Martins L, Soldi F, et al. High-intensity swimming exercise reduces neuropathic pain in an animal model of complex regional pain syndrome type I: evidence for a role of the adenosinergic system[J]. *Neuroscience*, 2013, 234: 69-76. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.12.042.

(修回日期:2023-07-23)

(本文编辑:凌 琛)