

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.10.009

• 综述 •

运动镇痛的作用及机制研究进展*

王成浩¹ 米文丽² 王彦青² 熊开宇¹ 何 辉^{1△}

(¹ 北京体育大学运动人体科学学院, 北京体育大学中国运动与健康研究院, 北京 100084; ² 复旦大学基础医学院中西医结合学系, 复旦大学中西医结合研究院, 上海 200032)

摘 要 运动是一种有效提高整体健康水平的干预(生活)方式,在疼痛治疗中也显示出积极效果,其具体的镇痛效果及机制尚不清楚。越来越多的研究表明,运动的方式、周期、强度及频率等范式或参数差异导致不同的镇痛效果。内源性镇痛系统、下行抑制系统、细胞因子与趋化因子、神经营养因子等多种途径参与了运动镇痛的过程。本文概述了不同运动范式的镇痛效果及其可能机制,以期加深对运动镇痛的理解,并为其临床应用提供参考。

关键词 运动;疼痛;内源性阿片肽;下行抑制系统;细胞因子;神经营养因子;神经递质;离子通道

疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验,或与此类似的经历。随着研究的深入,人们逐渐认识到“疼痛不仅仅是一种症状,慢性疼痛更是一种疾病”。生理情况下,疼痛具有重要的生物学功能,在机体遭受伤害性刺激时提供警示信号,使机体及时规避进一步的伤害;而病理性疼痛在病灶修复后仍然持续存在,时程可达数月、数年乃至终生。慢性疼痛不仅伴随着躯体痛觉的异常表现,长期剧烈的疼痛更使病人饱受折磨而出现焦虑、抑郁甚至自杀,成为困扰人类身心健康的“顽症”。目前临床用于慢性疼痛治疗的药物主要以阿片类、非甾体消炎镇痛药及抗抑郁药为主,但其效果差强人意。此外,阿片类药物引发的成瘾、耐受及非甾体类药物引起的胃肠道黏膜出血、心血管损害等不良反应限制了其临床应用。运动是慢性疼痛生活方式干预中的重要内容,也是一种低经济成本,不良反应小的非药治疗方法,有益于提高人的整体健康水平和认知能力,在疼痛控制中也发挥积极作用^[1]。

临床研究表明运动可以有效改善关节炎、纤维肌痛、腰背痛、间歇性跛行、痛经、颈部痛、脊髓灰质炎后综合征和膝骨关节炎等^[2,3]。进一步的机制研究证实,运动可以通过增加内源性阿片类物质^[4],促进神经营养因子的恢复^[5],激活5-羟色胺(serotonin, 5-HT)受体^[6],调节炎症因子^[7],增强疼痛下

行抑制^[6]等缓解疼痛症状^[1]。通过研究运动对疼痛调节的详细途径,将为疼痛治疗的新靶点提供线索,而国内目前对运动缓解病理性疼痛的基础研究还比较缺乏,镇痛的作用与机制有待进一步揭示。另一方面,运动镇痛可能受多种运动要素的影响,如干预阶段、形式、强度等不同也是影响镇痛效果的重要原因,而运动方式、方法应用的研究相对较少,疼痛的运动处方还有待明确共识。因此,本文从不同运动范式的镇痛效果角度加以论述,以期加深对运动镇痛的理解,为疼痛治疗的运动处方提供有益参考;同时总结运动镇痛的分子机制,为进一步的深入研究奠定基础。

一、动物运动范式及镇痛作用

动物运动范式模拟人类参与的训练活动,可以有效规避人类自身复杂生活环境及遗传等因素对运动效应的干扰^[1]。区别于人的训练方式,啮齿动物实现训练的方式主要有自主转轮、电动转轮、跑台和游泳等,少数实验还通过对动物负重结合台阶攀爬模拟力量训练进行镇痛的探究。总体可分为两类(见图1),以自主转轮为主的自主性运动(voluntary exercise)和以跑台及游泳为主的被动运动(forced exercise)。研究发现,在自主转轮中,小鼠更倾向于选择短时间间歇性运动,以自身理想速度参与运动^[8],这种根据自身耐受、运动能力的自主性运动可以更直接地应用于临床实践。被动运动范式可根据实验

* 基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助课题(校 2020036)

△ 通信作者 何辉 he_hui0402@126.com

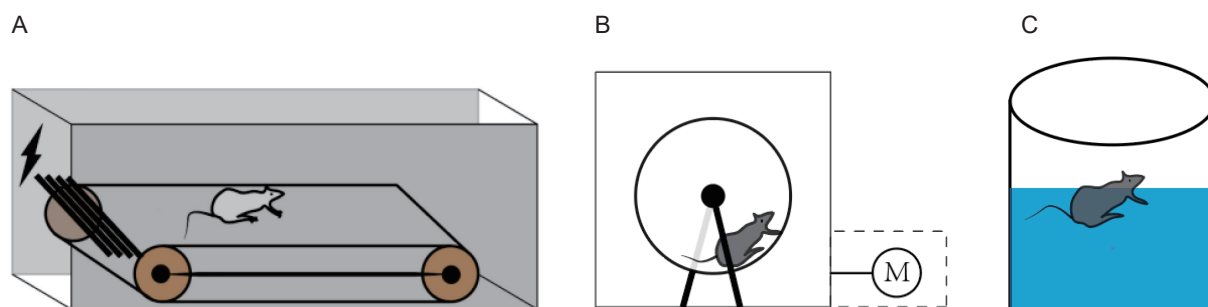


图1 啮齿动物运动模式图

(A) 跑台 (被动训练) Forced treadmill paradigm; (B) 跑轮 (自主或被动训练) Running wheel with or without motor; (C) 游泳训练 (被动训练) Forced swimming paradigm

需求设置精确的运动干预参数以实现连续、长时间的训练观察, 增强了运动的可控性; 但被动运动引起潜在的动物应激反应, 影响镇痛效果的分析。因此, 在运动镇痛研究中, 通常通过延长运动干预与痛觉测量之间的间隔时间, 常于干预后 16~24 h^[5,9] 进行痛觉评价, 以期减少应激引起的镇痛效应。研究表明, 不同的运动范式、运动参数、运动周期、运动强度、运动频率等具有不同的镇痛效果。

1. 预防与治疗干预及不同运动周期匹配的镇痛效果不同

损伤后神经痛^[10]、炎性痛^[11]及其他类型疼痛^[1]的运动干预普遍显示出积极镇痛效果, 研究认为预防性运动干预可以改善损伤后痛觉过敏/超敏, 减少动物疼痛行为, 且可维持到损伤后的 13 周。预防性运动干预是在疼痛发病前进行的系统、有规律的运动干预方式, 干预的周期通常在 2~3 周^[1,12,13], 统计发现 6~8 周的干预显示出更有效的镇痛效果, 提示干预周期长短是影响预防性治疗的关键因素; 但 Sabharwal 等^[14]发现 5 天和 8 周的预防性干预具有类似的镇痛效果。同时, 部分研究并未观察到预防性运动干预对于疼痛的缓解作用^[12,13,15], 这一差异可能和运动方式选择不同、干预周期及疼痛模型等因素有关。

除预防性镇痛外, 运动在疼痛治疗中的应用占比 (> 90%) 更大, 由于模型存在创伤恢复时间, 多数干预在造模后 3 天进行, 早期 (< 3 天) 干预对创伤恢复及镇痛效果鲜有报道, 但研究发现延迟干预训练开始的时间 (≥ 8 天) 可能不利于疼痛的治疗^[16]。治疗性运动干预时长多在 2~15 周不等, 持续的疼痛评估发现, 运动镇痛普遍在干预开始后即发挥效应, 而周期长短对镇痛效果或停训后疼痛复发有作用。由于不同模型疼痛维持时长不同, 部分研究发现随着疼痛的自行恢复, 长期干预镇痛效果逐渐降低^[17]。

2. 不同运动方式的镇痛效果不同

被动训练和自主性训练均能促进海马齿状回的神经发生, 同等运动距离下被动训练可以产生更多新生细胞; Hutchinson 等^[18]比较了跑台、游泳训练的镇痛作用, 结果发现跑台训练 5 周可以改善脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 引起的大鼠机械性痛觉超敏, 而游泳训练仅呈现短暂的镇痛效应; 正中神经卡压损伤大鼠, 3 周的游泳训练未能改变伤害性感受阈值 (nociception threshold), 因此不同运动方式镇痛效果可能有差异。就运动强度控制而言, 与自主性转轮相比, 跑台或电动转轮可以根据模型需要准确控制干预周期、频率和强度等要素, 确保运动效应, 游泳干预也可定量运动的时间及周期。与之相反, 自主转轮可以给予动物更大运动自由性, 在动物情绪调节中也有积极作用, 可促进镇痛效果; 而跑台及游泳训练常伴随强迫情绪应激和体力应激反应, 可能影响动物情绪及生理反应, 混淆镇痛效应 (见表 1)。但少数以自主性转轮方式的研究也报道了无效的镇痛作用^[19], 因此运动方式可能影响镇痛治疗, 而模型、运动控制和情绪影响等是选择运动方式需要考虑的因素。

3. 不同运动强度/运动频率的镇痛效果不同

Liu 等^[20]在急性炎症痛模型大鼠实施中/高两种强度的跑台运动, 发现运动减少疼痛引起的 c-Fos 表达, 但对疼痛相关行为无显著性差异。通过递增强度下乳酸浓度评价训练强度, 发现类比于人的低强度 (10 m/min) 运动显著改善外周神经损伤小鼠疼痛行为^[21]; 在脊神经根结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 大鼠模型中发现更高强度 (16 m/min) 训练的镇痛作用明显优于 10 m/min 的低强度组, 同时发现训练频率 (3 days/week vs. 5 days/week) 对镇痛作用并无明显差异, 提示镇痛与训练强度密切相关, 与训练频率关系较小^[13]。研究证实 8% 的跑台坡度在

表1 不同运动方式的特点

	跑台	转轮	游泳
是否为被动运动	是	否	是
动物是否可自主选择运动时长	否	一定程度内自主调节	否
动物是否可自主选择运动速度	否	是	一定程度内自主调节
动物是否可自主选择运动频率	否	一定程度内自主调节	否
动物是否可自主选择运动周期	否	一定程度内自主调节	否
是否可以设置强度进阶	是	否	否
被迫运动引起的情绪应激	可能	否	可能
情绪应激引发的生理反应	可能	否	可能
运动强度引发的生理不适	可能	否	可能
是否可以评价系统性运动耐力的改善	是	否	是
是否可直接应用于临床	否	是	否
其他			结果易受水温、水压力影响

缓解机械痛和热痛优于无坡度的训练,进一步佐证了运动强度的重要作用。统计镇痛干预中的大、小鼠速度选择分别在 7~31.2 m/min 和 6.1~20 m/min 之间,有报道 20 m/min 以上大鼠受迫运动速度难以完成,且多品系比较小鼠的乳酸阈在 17.6~21.7 m/min 之间,提示对于啮齿类动物而言,20 m/min 以上速度的被动训练完成难度较大,在运动镇痛实验中不建议使用 20 m/min 以上的速度进行训练。另一方面,多数研究所采用的每周训练 3~7 天的运动频率与人的运动处方建议较为符合。

4. 运动镇痛临床应用及运动引起疼痛

越来越多研究证实了运动在缓解病理性疼痛中的积极效果,临床应用发现不同运动参数对比,有氧运动方式的镇痛效应与运动强度关系密切^[22],中或高强度相较于低强度镇痛效应更加显著;而低强度的力量干预(等张收缩训练)更可能受训练时长的影响,低强度维持至力竭的训练具有更好的治疗效果^[22]。其次,除了常见的有氧运动,多样的运动方式,如抗阻、拉伸、太极、瑜伽和内功等在人体干预镇痛中显示出良好治疗效果^[23]。然而,大负荷训练同样可引起疼痛发生,实验与临床中的肌肉痛最为常见,一次性大强度运动或大强度离心运动可引起肌纤维骨架蛋白溶解,α 线紊乱,肌肉超微结构改变等并伴有 1 周左右的延迟性肌肉酸痛;另外通过运动结合注射酸性盐水或炎性试剂,造成肌肉疲劳性疼痛模型,引起长期广泛的肌肉痛^[24]。运动可以有效改善慢性肌肉痛,但研究发现纤维肌痛过程中,疼痛受累的肌肉收缩不能引起镇痛机制的激活,因此不适宜的运动可能无法起到镇痛作用,甚至会使疼痛加重^[25]。

二、运动镇痛的机制

1. 内源性镇痛系统

研究表明急性和长期运动均能增加内源性阿片类的产生,提高痛感受阈值,说明运动激活内源性阿片肽的表达。内源性阿片肽可在人体内自主合成,根据其前体来源可分为内啡肽(endorphin)、脑啡肽(enkephalins)、强啡肽(dynorphin)和孤啡肽(nociceptin/orphanin-FQ)四类。阿片类药物主要通过下行抑制通路发挥镇痛作用,即运动后在中脑导水管周围灰质(periaqueductal grey matter, PAG)与延髓头端腹内侧(rostral ventromedial medulla, RVM)可见内啡肽和 met-脑啡肽含量表达增加,抑制大鼠的热痛觉过敏和机械性痛觉超敏,有研究报道下丘脑中内啡肽在运动后表达增加也参与镇痛作用^[4]。此外,运动也可引起外周背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中脑啡肽增加,抑制糖尿病性神经痛的发展(见图2)。通过腹腔系统施加纳洛酮可逆转运动介导的镇痛作用,进一步证实运动镇痛依赖于内源性阿片系统激活,且在慢性肌肉痛、关节炎性等多种疼痛模型中得到了一致的结果。另外,研究报道运动引起的肾上腺嗜铬细胞内源性阿片肽释放也参与运动镇痛效应。

2. 细胞因子和趋化因子

外周和中枢神经系统的细胞因子和趋化因子等与各种类型的疼痛密切相关^[26]。众多研究表明运动干预在抑制坐骨神经分支结扎、坐骨神经结扎、坐骨神经压伤、糖尿病性神经痛、自身免疫脑脊髓炎、切口痛、骨折痛、慢性肌肉痛及缺血再灌注等多种神经病理性疼痛的同时,可以增加白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-10、IL-1ra 和 IL-5 等抗炎因子的表

达^[7,10,26-31]。除了促进抗炎细胞因子表达外,运动还可抑制促炎细胞因子的表达,如 IL-1 β 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[17],从而发挥镇痛作用。此外,运动干预还可改变胶质细胞极化状态,将促炎的 M1 型小胶质细胞转变为抗炎的 M2 型,调节炎症反应^[27]。Grace 等^[32]在 6 周预防性自主运动和损伤后 11 周的运动发现,训练抑制了 CCI 大鼠 DRG 内 CCL2 水平增加,同时增加 IL-10 水平。运动通过平衡抗炎与促炎细胞因子,调节趋化因子等发挥镇痛作用。

3. 下行抑制系统的作用

疼痛的产生依赖于上传到中枢神经系统的疼痛信号,同时也接受来自中枢的下行抑制系统的调节,大脑下行抑制系统以 PAG 为中枢,联结 RVM,经脊髓背外侧束 (dorsolateral funiculus, DLF) 传入脊髓背角,调节疼痛^[33](见图 2)。这些途径中主要

涉及的去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺和内源性阿片类物质等多种神经递质参与的镇痛作用。Stagg 等^[13]研究发现中等强度运动可逆转 SNL 模型 SD 大鼠的痛敏行为,上调 PAG-RVM 通路中内源性阿片样物质表达,改善神经痛引起的热痛觉过敏和机械性痛觉超敏。其次外侧网状核 (LRN) 和蓝斑核 (locus ceruleus, LC),也是疼痛下行抑制系统中的重要结构,增加 PAG、中缝大核 (raphe magnus) 和中缝背核 (dorsal raphe nucleus) 5-HT_{2A} 受体以及蓝斑核内 α_{1A} 和 β_2 肾上腺素能受体表达,即运动增强肾上腺素能神经元活动发挥镇痛作用^[6],研究报道运动后还可引起 5-HT_{1B}、5-HT_{2C} 等多种受体表达上调。此外,运动调控慢性肌肉痛小鼠 RVM 中 NMDA 受体,使 NR1 亚基磷酸化水平显著减少,提示运动抑制受体磷酸化从而减轻神经系统兴奋性。

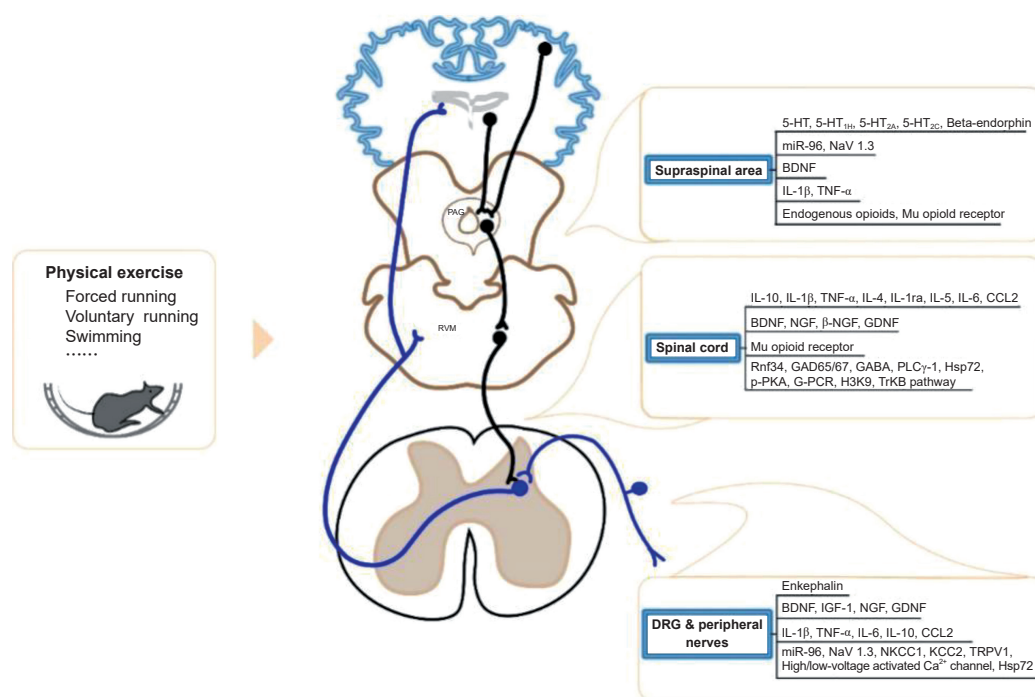


图 2 运动镇痛的分子机制^[33]

在外周和中枢神经系统中存在多种运动镇痛分子机制。运动可通过内源性阿片肽、细胞因子和趋化因子、下行抑制系统、神经营养因子、神经递质、离子通道等作用于外周、脊髓及高位中枢。其中的下行抑制系统的中脑导水管周围灰质可影响延髓头端腹内侧网状结构的活动,进而通过脊髓背外侧束来调制脊髓背角的痛觉信息传入。图片左侧为不同运动干预方式,中间为痛觉传入及下行抑制通路,右侧为作用于不同解剖部位的分子机制。

PAG: 中脑导水管周围灰质; RVM: 延髓头端腹内侧网状结构; BDNF: 脑源神经营养因子; NGF: 神经生长因子; 5-HT: 5-羟色胺; IL: 白介素; TNF: 肿瘤坏死因子; GDNF: 胶质源神经营养因子; CCL2: 趋化因子; Mu-opioid receptor: μ -阿片受体; Rnf34: 环指蛋白 34; GAD: 谷氨酸脱羧酶; GABA: γ -氨基丁酸, PLC γ -1: 磷脂酶 C- γ 1; HSP72: 热休克蛋白 72; p-PKA: 蛋白激酶 A 磷酸化; G-PCR: G 蛋白偶联受体; TrkB: 酪氨酸激酶受体 B; IGF-1: 胰岛素样生长因子 1; miR-96: 小 RNA-96; NKCC1: Na⁺-K⁺-2Cl⁻ 协同转运蛋白 1; KCC2: K⁺-Cl⁻ 协同转运蛋白 2; TRPV1: 辣椒素受体 1; high/low-voltage activated Ca²⁺ channel: 高压和低压激活的 Ca²⁺ 通道; enkephalin: 脑啡肽; Beta-endorphin: β -内啡肽; H3K9: 乙酰化组蛋白

4. 神经营养因子

神经营养因子、生长因子对促进神经系统的修复起着重要的作用^[34], 研究表明, 神经损伤后增加的脑源神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 通过上调疼痛相关基因、增强谷氨酸能神经传递、激活胶质细胞等参与疼痛发展过程, 而运动可以调节神经营养因子进而改善脑损伤、脊髓损伤、抑郁、焦虑和痴呆等疾病^[17,35]。Hutchinson 等^[17]最早发现运动的镇痛作用与中枢及肌肉组织中 BDNF 水平相关; 运动降低脊髓和 DRG 中 PLC γ -1 磷酸化水平, 通过抑制 BDNF 表达减少谷氨酸释放; 在脑干蓝斑核, BDNF 可在递增强度训练后表达增加, 通过 β 2 受体拮抗剂布托沙明可逆转镇痛效应, 提示 BDNF 通过中枢的 5-HT/NE 能活动发挥疼痛缓解作用^[6]。NGF 和 BDNF 不仅介导神经元的存活和生长, 同时负责神经性疼痛的传递, 越来越多的证据显示运动镇痛同样可以通过抑制 NGF 表达发挥作用^[5], 但胶质源神经营养因子 (glial-derived neurotrophic factor, GDNF) 水平无显著变化。GDNF 在运动镇痛中的作用还有待进一步探究, 有研究表明 SCI 大鼠 DRG 和脊髓中 GDNF 减少, 而运动训练可使其恢复正常水平, 但外周神经损伤后显示, 运动通过减少 DRG 中 GDNF 表达从而参与镇痛^[35,36]。

5. 神经递质

谷氨酸及其受体 NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 参与疼痛的传导和整合, 神经损伤后阻断 NMDAR 可以逆转痛敏表现。运动可以防止长期肌肉疼痛, 减少 NMDAR 受体亚型 NR1 磷酸化, 同时运动参与 G-蛋白耦联受体激活, 抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 磷酸化通路^[37]。 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 是中枢神经系统主要的抑制递质, 通过谷氨酸脱羧酶 (GAD) 合成, 研究发现运动可以抑制神经损伤引起的 GAD65/67 减少, 增加 GABA 表达, 增强 GABA 能的抑制作用可能是引起镇痛效应潜在机制之一^[38]。

6. 离子通道

电压门控钠离子通道 Na v 1.3 在神经痛中发挥重要作用, Scn3A 为其编码基因, 抑制 Scn3A 表达减少 Na v 1.3 水平能缓解疼痛。Aghdam 等^[39]发现运动可以通过 miR-96 (micro-ribonucleic acid-96) 抑制 Na v 1.3 表达发挥镇痛作用。K $^{+}$ -Cl $^{-}$ 协同转运蛋白 2 (K $^{+}$ -Cl $^{-}$ cotransporter 2, KCC2) 和 Na $^{+}$ -K $^{+}$ -2Cl $^{-}$ 协同转运蛋白 1 (Na $^{+}$ -K $^{+}$ -2Cl $^{-}$ cotransporter 1, NKCC1) 通过控制神经传入的动作电位, 调节痛觉传入。运动

可以恢复 NKCC1 表达水平, 提高 KCC2 表达, 从而防止早期神经痛发生发展过程。此外, 运动也可以抑制 TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1)^[40]、减少电压激活的 Ca $^{2+}$ 通道异常改变等来缓解神经性疼痛。

7. 其他

瘦素 (leptin) 和脂联素 (adiponectin) 是两种被广泛研究的脂肪因子。神经瘤移置模型中可引起两种脂肪因子表达异常, 研究发现 5 周游泳显著缓解大鼠痛敏行为并改善外周循环中瘦素与脂联素的异常水平^[41]。内源性大麻素及其受体在运动的镇痛中发挥效应, 运动通过激活内源性大麻素系统 (endocannabinoid system), 提高大麻素 CB1 和 CB2 受体表达、增加中枢和外周大麻素水平等介导运动镇痛效应。另外, 抑制内源性腺苷 (endogenous adenosine) A $_1$ 受体可逆转游泳引起的疼痛缓解作用, 提示内源性腺苷系统参与运动的镇痛过程。RNF34 (ring finger protein 34) 是 PGC-1 α 特异性泛素连接酶, 其可抑制 γ -氨基丁酸 A 型 (GABA $_A$) 受体表达, 通过减少 γ 2 受体亚基泛素化, 增加非泛素化比例, 从而抑制 GABA $_A$ 受体激活^[42]。研究表明, 运动可以抑制 RNF34 表达, 以维持 GABA 能受体水平, 从而抑制疼痛。此外, 运动可以抑制小胶质细胞磷酸化 p38 MAPK 的激活, 减少炎症因子释放^[15]。热休克蛋白 72 (heat shock protein 72, Hsp72) 和乙酰化组蛋白 H3K9 等也被报道与运动镇痛机制有关。

四、结语

目前, 相关基础研究初步揭示了部分分子镇痛的途径与机制, 但动物模型探究运动镇痛效果还面临着诸多问题和挑战: 第一, 不同运动方式显示了不一样的镇痛结果, 强度、频率及干预周期的差异也是影响运动镇痛的因子; 第二, 低强度、病人可耐受的多样运动方式是当前动物模型上难以实现的, 动物与人类运动范式的区别及被动运动与临床应用还存在较大差距; 第三, 目前还未有充足的研究数据证明何种强度或方式显示出更为有效的作用, 亦或是对何种损伤、疼痛更为适用。但从现今研究结果表明, 即使采用较低水平强度的训练, 仍然有助于疼痛症状的缓解, 因此基于现有数据还不足以说明一定运动特点的干预与镇痛结果之间的确切关系。第四, 运动缓解疼痛的机制尚未明确, 尚有待深入的研究探索。

综上所述, 运动改善神经系统可塑性受到越来越多重视和认可, 运动镇痛延续了传统疼痛机制的探索思路, 借鉴已知疼痛机制能够快速了解运动发

挥的具体效应, 这为运动范式的标准化不断提供新参考依据。除了不同运动参数的进一步探索, 运动镇痛的机制还有待拓展和深入, 例如肌肉作为内分泌器官的概念及运动器官与神经系统间信息交流, 这种跨系统的细胞分子传递及效应机制值得深入研究, 光遗传、化学遗传、单细胞测序等新的技术方法也为运动镇痛机制研究提供了新的方法和可能。作为一种非药理方式的辅助治疗方法, 运动干预显示较好的应用前景, 其机制揭示也将有助于临床的实践与治疗。

参 考 文 献

- [1] Pitcher MH. The impact of exercise in rodent models of chronic pain[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(4):344-359.
- [2] Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, *et al*. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane Reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1:CD011279.
- [3] 马婷婷, 潘化平, 陈攻. 运动疗法在膝骨性关节炎临床应用的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(8):576-580.
- [4] Chuganji S, Nakano J, Sekino Y, *et al*. Hyperalgesia in an immobilized rat hindlimb: Effect of treadmill exercise using non-immobilized limbs[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584:66-70.
- [5] Tian J, Yu T, Xu Y, *et al*. Swimming training reduces neuroma pain by regulating neurotrophins[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(1):54-61.
- [6] 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.
- [7] Ma XQ, Qin J, Li HY, *et al*. Role of exercise activity in alleviating neuropathic pain in diabetes via inhibition of the pro-inflammatory signal pathway[J]. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(1):14-21.
- [8] De Bono JP, Adlam D, Paterson DJ, *et al*. Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(4):926-934.
- [9] Farzad B, Rajabi H, Gharakhanlou R, *et al*. Swimming training attenuates allodynia and hyperalgesia induced by peripheral nerve injury in an adult male rat neuropathic model: Effects on irisin and GAD65[J]. *Pain Med*, 2018, 19(11):2236-2245.
- [10] Huang PC, Tsai KL, Chen YW, *et al*. Exercise combined with ultrasound attenuates neuropathic pain in rats associated with downregulation of IL-6 and TNF-alpha, but with upregulation of IL-10[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(6):2038-2044.
- [11] Pitcher MH, Tarum F, Rauf IZ, *et al*. Modest amounts of voluntary exercise reduce pain-and stress-related outcomes in a rat model of persistent hind limb inflammation[J]. *J Pain*, 2017, 18(6):687-701.
- [12] Safakhah HA, Moradi Kor N, Bazargani A, *et al*. Forced exercise attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury of male rat: An investigation of oxidative stress and inflammation[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:1457-1466.
- [13] 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.
- [14] Sabharwal R, Rasmussen L, Sluka KA, *et al*. Exercise prevents development of autonomic dysregulation and hyperalgesia in a mouse model of chronic muscle pain[J]. *Pain*, 2016, 157(2):387-398.
- [15] Kami K, Tajima F, Senba E. Activation of mesolimbic reward system via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus in exercise-induced hypoalgesia[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11540.
- [16] Gong X, Jiang J, Zhang M. Exercise preconditioning reduces neonatal incision surgery-induced enhanced hyperalgesia via inhibition of P38 mitogen-activated protein kinase and IL-1beta, TNF-alpha release[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2016, 52:46-54.
- [17] Chen YW, Li YT, Chen YC, *et al*. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve[J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(6):1330-1337.
- [18] Hutchinson KJ, Gomez-Pinilla F, Crowe MJ, *et al*. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 6):1403-1414.
- [19] Whitehead RA, Lam NL, Sun MS, *et al*. Chronic sciatic neuropathy in rat reduces voluntary wheel-running activity with concurrent chronic mechanical allodynia[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(1):346-355.
- [20] Liu HY, Yang K, Guo Y, *et al*. The effects of different intensities of exercise on behavioral and molecular pain-related reactions in rats: Implications for medication development[J]. *Yale J Biol Med*, 2017, 90(1):5-13.
- [21] Bobinski F, Teixeira JM, Sluka KA, *et al*. Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain[J]. *Pain*, 2018, 159(3):437-450.
- [22] Vaegter HB, Fehrmann E, Gajjar H, *et al*. Endogenous modulation of pain: The role of exercise, stress, and

- cognitions in humans[J]. *Clin J Pain*, 2020, 36(3):150-161.
- [23] Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(1):120-130.
- [24] Lima LV, Abner TSS, Sluka KA. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena[J]. *J Physiol*, 2017, 595(13):4141-4150.
- [25] 姜保春, 高永静. 趋化因子及其受体: 神经病理性疼痛的潜在治疗靶点 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(11):805-813.
- [26] Gong X, Chen Y, Fu B, *et al.* Infant nerve injury induces delayed microglial polarization to the M1 phenotype, and exercise reduces delayed neuropathic pain by modulating microglial activity[J]. *Neuroscience*, 2017, 349:76-86.
- [27] Martins DF, Martins TC, Batisti AP, *et al.* Long-term regular eccentric exercise decreases neuropathic pain-like behavior and improves motor functional recovery in an axonotmesis mouse model: The role of insulin-like growth factor-1[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7):6155-6168.
- [28] Mifflin KA, Yousuf MS, Thorburn KC, *et al.* Voluntary wheel running reveals sex-specific nociceptive factors in murine experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Pain*, 2019, 160(4):870-881.
- [29] Chen YW, Lin MF, Chen YC, *et al.* Exercise training attenuates postoperative 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.
- [30] Shi X, Guo TZ, Li W, *et al.* Exercise reverses nociceptive sensitization, upregulated neuropeptide signaling, inflammatory changes, anxiety, and memory impairment in a mouse tibia fracture model[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(3):557-575.
- [31] Ross JL, Queme LF, Lamb JE, *et al.* Interleukin 1beta inhibition contributes to the antinociceptive effects of voluntary exercise on ischemia/reperfusion-induced hypersensitivity[J]. *Pain*, 2018, 159(2):380-392.
- [32] Grace PM, Fabisiak TJ, Green-Fulgham SM, *et al.* Prior voluntary wheel running attenuates neuropathic pain[J]. *Pain*, 2016, 157(9):2012-2023.
- [33] 杜宜楠, 马宁, 张海波, 等. 导水管周围灰质在痛觉调控过程中作用的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(6):675-679.
- [34] 王晓东, 薛朝霞. 胶质细胞源性神经营养因子在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(3):210-214.
- [35] Detloff MR, Smith EJ, Molina DQ, *et al.* Acute exercise prevents the development of neuropathic pain and the sprouting of non-peptidergic (GDNF- and artemin-responsive) c-fibers after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2014, 255:38-48.
- [36] Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, *et al.* Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury[J]. *Exp Neurol*, 2013, 240:157-167.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Aghdam AM, Shahabi P, Karimi-Sales E, *et al.* Swimming exercise induced reversed expression of miR-96 and its target gene Na,1.3 in diabetic peripheral neuropathy in rats[J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(2):124-129.
- [40] Ye H, Du X, Hua Q. Effects of voluntary exercise on antiretroviral therapy-induced neuropathic pain in mice[J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(4):521-530.
- [41] Sun L, Lv Y, Tian J, *et al.* Regular swimming exercise attenuated neuroma pain in rats: Involvement of leptin and adiponectin[J]. *Pain*, 2019, 20(9):1112-1124.
- [42] Jin H, Chiou TT, Serwanski DR, *et al.* Ring finger protein 34 (RNF34) interacts with and promotes gamma-aminobutyric acid Type-A receptor degradation via ubiquitination of the Gamma2 subunit[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42):29420-29436.