

“以痛镇痛”: 条件性疼痛调节

汤艺^①, 唐丹丹^②, 彭微微^{①*}, 胡理^①

① 西南大学心理学部, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715;

② 遵义师范学院教育科学学院, 遵义 563002

* 联系人, E-mail: ww.peng0923@gmail.com

2015-09-14 收稿, 2015-10-12 修回, 2015-10-13 接受, 2015-12-04 网络版发表

国家自然科学基金(31200856, 31471082, 31500921)资助

摘要 条件性疼痛调节(CPM)是一种内源性疼痛调节,指身体某一部位的持续性疼痛可以抑制施于身体另一部位的伤害性刺激所引起的疼痛感知.本文首先概述了与CPM相关的神经生理、生化机制,并介绍了测量个体CPM效率的传统心理物理学方法,总结了基于脑电和功能磁共振等神经成像技术评估CPM效率的神经生理指标,并提出应综合心理物理学和神经生理学方法评估个体CPM功能.然后,从人口统计学、生理学和心理学几个方面详细探讨了影响个体CPM功能的复杂因素,从而提示大家应综合考虑影响个体CPM效率的因素.最后,本文总结了CPM相关的临床应用,包括慢性疼痛预测与评估、镇痛药物剂量预测以及个体健康质量评估等.本文既能加深对人类疼痛调节功能潜在机制的理解,又能为临床上慢性疼痛疾病的预测和评估提供参考依据.

关键词 疼痛, 条件性疼痛调节, 内源性疼痛调节, 慢性疼痛预测

作为一种广为研究的内源性疼痛抑制调节,条件性疼痛调节(conditioned pain modulation, CPM)^[1],也称为弥散性伤害抑制性控制(diffuse noxious inhibitory controls, DNIC)^[2],表现为身体某一部位的持续性疼痛(条件刺激(conditioning stimulus, CS))可以抑制施于身体另一部位的伤害性刺激(实验刺激(test stimulus, TS))所引起的疼痛感知,即为人们所熟悉的“以痛镇痛”现象.条件刺激对实验刺激所引起的疼痛抑制程度反映了个体的CPM效率,即抑制越明显,CPM效率越高,内源性疼痛抑制功能越强.

近年来,基于CPM功能测试的相关临床应用非常广泛.研究发现,许多慢性疼痛患者伴随着内源性疼痛抑制功能受损或缺失,其CPM效率相较于健康人群都显著更低,如纤维肌痛综合症^[3]、颞下颌关节紊乱^[4]、慢性颈椎扭伤^[5]、风湿性关节炎^[6]、后遗神经痛^[7]和肠道易激综合症^[8]等慢性疼痛患者.因此,

对CPM功能的深入了解可为探索慢性疼痛症状的发病机制提供新视野.同时,由于患者术前CPM效率与其术后使用的镇痛药物剂量呈现显著相关^[9],那么基于CPM功能测试有助于全面了解个体的疼痛调节系统功能,有利于推动疼痛药物的精准医疗.另外,个体CPM效率也可预测其患上慢性疼痛的风险^[10],这有利于对慢性疼痛高危患者进行有效的早期干预,从而减少病人的痛苦并有可能有效降低社会医疗成本.

然而,由于影响CPM效率的因素较为复杂,CPM的潜在机制目前尚未探明,且CPM功能的评估方式多种多样,所以CPM在临床上的应用受到了一定的影响和限制.因此,有必要对CPM相关的机制研究及其评估方法进行系统总结,以帮助我们找到更加完善的方法对CPM功能进行精确评估,进而推进CPM相关的临床应用(图1).本文将先后从CPM的神

引用格式: 汤艺, 唐丹丹, 彭微微, 等. “以痛镇痛”: 条件性疼痛调节. 科学通报, 2016, 61: 642–653

Tang Y, Tang D D, Peng W W, et al. Pain inhibits pain: Conditioned pain modulation (CPM) (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 642–653, doi: 10.1360/N972015-00872

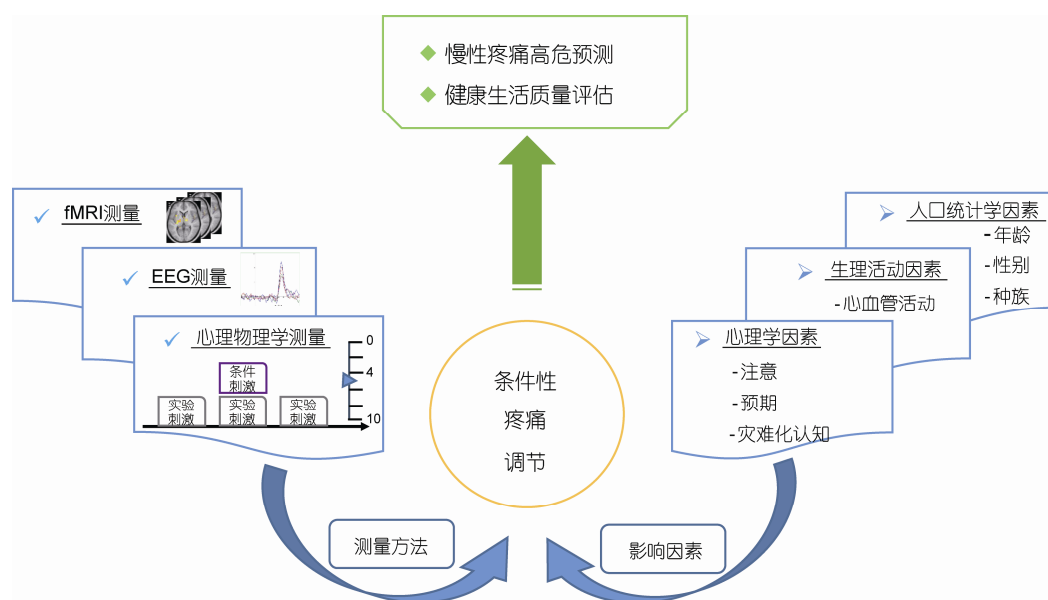


图1 (网络版彩色)CPM相关的临床应用模型。结合传统心理物理学和神经生理学(神经电生理和功能磁共振)的测量方法全面精确地评估个体的CPM功能,并在综合考量影响CPM功能的多维复杂因素的基础上,有效促进CPM在临床上的相关运用,如慢性疼痛高危预测和健康生活质量评估。图中EEG(electroencephalography)示例图片改绘自Moont等人^[11],fMRI(functional magnetic resonance imaging)示例图片改绘自Sprenger等人^[12]

Figure 1 (Color online) Flowchart describing the CPM-related clinical applications. To improve the CPM-related applications in clinical practice (e.g., predicting the risk of chronic pain development, and evaluating the health-related quality of life), we suggest to (1) comprehensively evaluate individual CPM efficiency using the psychophysical and neurophysiological approaches; and (2) systematically consider the multi-dimensional factors influencing individual CPM efficiency. Note that EEG (electroencephalography) and fMRI (functional magnetic resonance imaging) plots were modified based on figures in Moont et al.^[11] and Sprenger et al.^[12], respectively

经生理生化机制、评估方法、影响因素及其相关临床应用4个方面进行论述。

1 神经生理生化机制

疼痛调节系统包括脊髓层面的环路调节:(i)上行通路信息从脊髓腹外侧传递到脊髓上结构;(ii)下行通路通过脊髓背外侧索(dorsolateral funiculi, DLF)从脊髓上结构传递到脊髓背角神经元^[13,14]。脊髓背角是痛觉传递的初级中枢,伤害性信号由初级感觉神经元传入,在此经过初步整合后通过脊髓上行通路传递,经丘脑到达大脑皮层引起痛觉^[2]。脊髓背角神经元在疼痛调节过程中起重要的作用,其中包括非特异性的多感受性广动力型(wide-dynamic-range, WDR)神经元和特异性的伤害性(nociceptive)神经元^[15]。WDR神经元主要分布在脊髓灰质板层第V层,可接收伤害性和非伤害性两种躯体感觉信息。WDR神经元能传递大部分的躯体感觉信息,且其兴奋性可被施加在身体任一部位的、远离其神经元兴奋性感受野的伤害性刺激所抑制^[16]。在CPM过程中,伤害性条件刺激能激活伤害性神经元,并有效地抑

制感知实验刺激(远离于条件刺激)的WDR神经元的兴奋性,从而使得实验刺激诱发的疼痛感知强度减弱,即出现CPM效应^[16,17]。

研究显示,脊髓横切面切除的大鼠(*Rattus norvegicus*)或四肢瘫痪的病人都无法表现出明显的CPM效应^[18],这说明CPM过程也涉及脊髓上结构的参与。延髓尾端的网状背侧亚核(subnucleus reticularis dorsalis, SRD)损伤会导致个体CPM功能的显著降低,表明了SRD在CPM过程中的重要作用。有研究表明,SRD不仅可以被身体任意部位的感受野激活,而且通过脊髓背外侧索将信息传递到脊髓背角神经元,从而参与到CPM过程^[13]。然而,单侧丘脑^[19]、导水管周围灰质(periaqueductal grey, PAG)和延脑头端腹内侧(rostral ventromedial medulla, RVM)^[20]的损伤不影响个体的CPM效应,表明这些脑区并不直接参与CPM过程。近年来,快速发展的神经影像技术推进了CPM相关的脑功能研究。研究表明,与疼痛信息的认知-情感相关的高级大脑中枢,包括前额叶(prefrontal cortex)、脑岛(insula)、初级和次级体表感觉皮层(primary and secondary somatosensory cortices, S1和

S2)^[21,22]等脑区的功能活动均与CPM有关. 然而, 对于直接或间接参与CPM过程的相关脑区, 仍有待于进一步研究, 这将有助于深入了解CPM相关的生理机制.

CPM过程也涉及一系列神经递质的参与, 如血清素(serotonin)、阿片类物质(opioid)和去甲肾上腺素(norepinephrine). 研究显示, 血清素受体阻断剂会显著减弱条件刺激对实验刺激诱发的疼痛感知的抑制, 即CPM的效率减小; 而对只施加实验刺激而不施加条件刺激时的疼痛感知没有显著的调节作用, 这表明血清素和CPM过程有关^[23]. 患者服用阿片拮抗药物后(对比于服用非阿片类药物), 其CPM效应会显著降低^[24], 这表明了阿片类物质对CPM功能的调节作用. 另外, 通过比较慢性疼痛患者和健康被试的CPM效率, Parent等人^[25]发现慢性疼痛患者的CPM效应的降低与其血浆中去甲肾上腺素和3-甲氧基肾上腺素的水平下降有关, 而与其脑脊液中的神经递质无关, 这表明了去甲肾上腺素可能参与CPM过程. 最近一项研究显示^[26], 他喷他多(tapentadol, 包含 μ 型阿片受体激动剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂)可促进糖尿病型多发性神经病患者的下行疼痛抑制系统的功能恢复, 提高患者的CPM效率, 从而缓解疼痛症状. 但是, Martini等人^[27]对比了吗啡(morphine, 一种 μ 型阿片受体激动剂)和他喷他多两种镇痛药物对健康被试的CPM功能的影响, 结果发现吗啡可显著影响被试的CPM效率, 而他喷他多对CPM效率无显著影响. 他喷他多对慢性疼痛患者和健康被试的CPM效率的不同调节作用, 可能是由于: (i) 慢性疼痛患者的CPM功能受损较为严重, 而健康被试的CPM功能相对完善, 他喷他多对慢性疼痛患者的镇痛效果更为显著; (ii) 他喷他多受到激活阿片受体和抑制去甲肾上腺素再摄取的协同作用, 而阿片类物质和去甲肾上腺素均参与CPM效应的形成, 导致他喷他多对慢性疼痛患者的CPM效率无显著调节作用. 然而, CPM过程所涉及的神经递质仍有待于进一步研究, 这不仅有利于深入理解疼痛调节功能的潜在生理生化机制, 也对镇痛药物的研发有着重要的意义.

2 测量CPM效率的方法

2.1 心理物理测量

在考察CPM效应的实验研究中, 研究者一般需

要分别记录有无条件刺激两种条件下, 被试对实验刺激的疼痛感知强度. 其中, 条件刺激为持续性疼痛刺激, 实验刺激为短时伤害性疼痛刺激, 且条件刺激和实验刺激应该施加于身体的不同部位. 通过对比两种条件下被试对实验刺激的疼痛感知, 研究者便能评估被试的CPM效率. 在行为水平上, 存在条件刺激时, 被试对实验刺激的疼痛感受显著低于未施加条件刺激时的疼痛感受, 即表现出CPM效应. 反之, 则无明显的CPM效应.

到目前为止, 考察CPM效应的实验范式还不统一, 具体表现在以下3个方面. (i) 条件刺激和实验刺激的类型多种多样, 通常包括热刺激、冷刺激、电刺激、压力刺激、机械刺激、激光刺激、缺血性刺激和化学刺激等. 不同类型的实验刺激和条件刺激组合可能会得到不同的CPM效应^[28]. 另外, 同一类型的实验刺激或条件刺激的物理属性也有不同. 例如, 热刺激有不同的温度, 激光刺激有不同的能量强度. (ii) 在身体不同部位施加条件刺激和实验刺激, 被试的疼痛敏感性会不同, 进而导致了不同研究结果的差异^[29,30]. 例如, 当对被试的腿部施加实验刺激时, 研究者通常能观察到最大的CPM效应^[31]. (iii) 用于评估CPM效应的指标也存在差异, 例如, 被试对实验刺激的疼痛感知阈限、主观疼痛强度评分以及测量脊髓伤害性屈膝反射(R III反射)的肌电(electromyography, EMG)响应. 不同的实验指标给不同研究结果的比较造成了困难.

为探讨CPM评估范式的重测信度, 有研究者以1~3周的时间间隔, 采用同样的实验程序及参数, 对同一批健康被试的CPM效率进行测量. 其测量指标包括主观疼痛评分和R III反射响应, 二者均显示了良好的重测信度^[32,33]. 但是, 临床慢性疼痛患者的CPM效率的重测信度显示较大的性别差异^[34], 其中女性患者的CPM效率显示较好的稳定性, 而男性患者的CPM效率在不同测试中显示较大的差异, 且这一差异与人口统计因素(如年龄)和心理因素(如疼痛灾难化认知)均无关. 这表明, 目前的CPM评估范式用于评估慢性疼痛男性患者的内源性疼痛调节功能还有待进一步的完善. 因此, CPM功能的测量范式及其相应的CPM效率评估方法都有待标准化, 并有效提高其重测信度, 这不仅有助于精确揭示CPM效应的潜在机制, 也有助于促进临床慢性疼痛的预测研究与疗效评估^[35].

2.2 神经电生理测量

近年来, 认知神经科学的发展为探讨与CPM有关的大脑功能响应特征提供了新方法. EEG技术具有很高的时间分辨率特征, 这使研究者可以精确探测大脑皮层活动随时间的变化过程. 例如, 研究者在被试的左手臂接受缺血性疼痛刺激(条件刺激)的前、中、后3个阶段, 对其牙髓施加电刺激(实验刺激)并同步记录EEG数据, 以探究CPM过程中的EEG响应特征. 结果表明, 同时施加条件刺激时, 被试对实验刺激的疼痛感知强度明显降低, N2-P2峰值显著减小^[36,37]. 因此, N2-P2峰值的变化可能是评估CPM效率的有效电生理指标之一.

尽管EEG技术的空间分辨率不高, 但应用源定位技术可以在一定程度上探测与CPM效应有关的脑区活动变化时程. Moont等人^[38]应用源定位分析技术(standardized low-resolution brain electromagnetic tomography, sLORETA)考察了CPM效应相关时间-空间动态脑响应特征, 为探索CPM相关的中枢调节机制提供了有用的信息. 与单独实验刺激(基线条件)相比, CPM条件(施加实验刺激和条件刺激)下: (i) 被试的主观疼痛感知强度显著降低, 即表现出明显的CPM效应; (ii) 事件相关电位(event related potentials, ERPs)结果显示, N2-P2的幅值显著降低, 并且其幅值与疼痛强度显著相关. 在实验刺激后250~600 ms时间内, 以每50 ms为步长, 采用sLORETA对疼痛诱发电位(ERPs)进行源定位, 计算相应的大脑皮层活动强度. 通过对比基线条件和CPM条件下的大脑皮层活动发现, 在CPM条件下: (i) 实验刺激后250~300 ms内, 眶额前皮层(orbitofrontal cortex, OFC)和杏仁核(amygdala)的皮层活动显著增强; (ii) 在实验刺激后400 ms后, S1, S2, ACC、后脑岛和辅助运动区(supplementary motor area, SMA)的皮层活动显著减弱. 这些结果表明, 在CPM条件下, 个体的疼痛强度显著降低, 且这一心理物理学变化首先涉及前额疼痛控制区OFC以及杏仁核激活强度的显著升高, 随后则涉及疼痛感觉-情感相关区域的激活强度的显著降低. 因此, 该研究也揭示, 通过CPM过程而实现的疼痛抑制调节效应, 与前额疼痛控制区OFC和杏仁核, 以及疼痛感觉-情感相关脑区在时间上的相继调节与控制相关.

2.3 fMRI测量

采用高空间分辨率的fMRI技术可以较精确探测

伴随CPM效应而出现的大脑皮层神经活动变化, 从而揭示与CPM效应相关的脑功能活动变化. 例如, Piché等人^[39]在施加冷痛刺激(条件刺激)的前、中、后3个阶段, 对被试的腓肠神经施加短暂电刺激(实验刺激), 并记录fMRI数据, 以此考察与CPM有关的大脑活动变化. 行为结果显示了明显的CPM效应, 即在条件刺激后, 被试的疼痛感知评分显著降低. fMRI结果显示, 施加条件刺激后, 实验刺激诱发的与疼痛加工有关的脑区活动明显减弱, 如S1, ACC与杏仁核, 并且条件刺激诱发的OFC持续激活能预测CPM效应. 另外, PFC、后脑岛^[12,21]、S2和丘脑^[22]等脑区的神经活动也与CPM功能存在显著的关联性. 更进一步地, Bogdanov等人^[40]探讨了与CPM功能的个体间差异相关的脑功能活动特征, 结果发现疼痛相关脑区的神经功能特征可能在一定程度上反映并且预测个体的CPM功能, 其中包括: (i) 条件刺激(冷痛)抑制实验刺激(激光)诱发的脑响应, 且条件刺激对S2和后脑岛的活动强度调节均与CPM效率显著相关; (ii) 条件刺激诱发的前额叶活动与个体间的CPM功能显著相关, 这两者之间的关系可能反映了个体间焦虑特质的差异. 由此可见, 探究与CPM过程相关的神经功能活动不仅有助于加深对CPM潜在机制的理解, 例如, 脊髓上结构如何参与CPM过程, 而且通过运用fMRI技术于CPM功能的评估, 还有望实现个体疼痛调节功能的客观准确测量.

临床研究表明, 一些患有慢性疼痛疾病的患者常伴有CPM功能失调, 并且某些疼痛相关脑区会出现异常活动. 例如, 对于患有肠易激综合征的患者, 在其CPM效应缺失的同时, 研究者还观察到疼痛加工-整合相关脑区的异常激活^[41], 包括右侧顶下小叶和双侧颞上回的大脑皮层活动的显著增强. 这可能为评估慢性疼痛患者CPM功能失调提供有效的神经生理指标.

3 影响CPM效率的因素

个体的CPM效率受多种复杂因素影响, 本文将主要从人口统计学、生理学和心理学因素这几个方面逐一探讨, 以提示研究者和医务工作者在基础研究和临床应用中从多个方面综合考虑影响个体CPM效率的因素.

3.1 人口统计因素

(i) 年龄. 年龄是影响个体CPM效率的重要因

素. 研究发现, 个体的CPM效率随其年龄增长而呈下降趋势^[42]. 相对于年轻人, 老年人的CPM效率明显较低, 这可能是慢性疼痛疾病在老年人中更为普遍的一个重要原因.

Washington等人^[43]首次发现了健康人群的内源性疼痛调节能力(以CPM效率为指标)存在显著的年龄差异. 实验中, 先将被试的优势手没入冷水中, 诱发持续性冷压疼痛作为条件刺激. 冷痛刺激结束后立刻在其非优势手背部施加电刺激和CO₂激光热刺激(实验刺激), 然后分别测量被试对电刺激和CO₂激光热刺激的疼痛感知阈限. 结果发现, 与接受冷痛条件刺激之前相比较, 年轻组(平均年龄为23岁)对电刺激和CO₂激光热刺激的疼痛感知阈限分别增加了100%和30%, 而老年组(平均年龄为78岁)对这两种刺激的疼痛感知阈限分别增加了30%和5%. 这表明, 虽然两组被试均表现出CPM效应, 但相较于年轻人, 老年人的CPM效应明显更弱. 这说明老年人的内源性疼痛抑制系统的功能有明显下降.

另有研究分别以短时热痛刺激和冷痛刺激为实验刺激和条件刺激, 比较了老年人和年轻人的CPM效率^[44,45]. 结果发现, 年轻人的CPM效应明显, 疼痛感受减弱(即抑制), 而老年人不仅没有表现出CPM效应, 反而表现出对热痛刺激的疼痛感受增强(即易化). 这表明, 老年人的疼痛抑制系统可能失调或受损. 除此之外, Naugle等人^[46]以冷痛刺激为条件刺激, 以反应依赖型热刺激为实验刺激, 即自动调整刺激强度来使被试的评分维持在需要的评分设定值上, 研究了敏化和脱敏与CPM效应之间的联系. 其中, 当评分第一次超过设定值, 刺激强度开始下降, 而评分继续上升至高峰值, 表现为敏化; 另一方面, 当评分第一次低于设定值, 刺激强度开始上升, 而评分继续下降至低峰值, 表现为脱敏. 结果表明, 两组群体均表现出相似的CPM效应, 但相对于年轻被试组, 条件刺激可显著增强老年人的痛觉敏化和脱敏作用, 而对年轻人并无该作用. 这表明, CPM功能的年龄差异不仅可能与老年人的疼痛抑制功能的受损与缺失有关, 也可能与CPM过程中的敏化和脱敏效应的年龄差异有关.

上述这些研究结果的差异可能由实验范式的差异引起, 总结为以下4个方面. (1) 测量疼痛感知的指标不同. 例如, Washington等人^[43]采用的测量指标是被试对实验刺激的疼痛阈限, 而Edwards等人^[44]采用

的测量指标是被试对实验刺激的实时疼痛感知强度. (2) 实验刺激和条件刺激的物理属性不同, 可能导致被试疼痛感知的不同. 例如, Washington等人以电刺激和激光刺激为实验刺激, 而Edwards等人以热痛刺激为实验刺激. 另外, 虽然条件刺激都是冷痛刺激, 但是所用的冷水温度不相同, 前者的温度是2℃, 后者是5℃, 这种温度的差异可显著影响被试的疼痛感受^[47]. (3) 实验刺激和条件刺激施加的部位不同. 例如, Washington等人分别施加条件刺激和实验刺激于被试的优势手和非优势手的手背, 而Edwards等人是在被试右手背施加条件刺激, 在左手前臂或左脚踝施加实验刺激. 不同部位的疼痛刺激可能导致不同的疼痛敏感性. (4) 条件刺激和实验刺激之间的间隔时间不同. 例如, Washington等人对被试先施加条件刺激再立刻施加实验刺激, 而Edwards等人同时对被试施加条件刺激和实验刺激, 这可能导致老年组被试不能清晰有效地从条件刺激中辨别出实验刺激.

总体来说, 现有研究已基本探测出CPM效率随年龄增加而出现的动态变化. Tsao等人^[48]以133名健康未成年人(8~17岁, 平均年龄为13岁)为研究对象, 对被试的左、右手同时施加压痛刺激(实验刺激)和持续性冷痛刺激(条件刺激), 并测量他们的CPM效率. 结果发现, 未成年被试均表现出明显的CPM效应, 且年龄较大的青少年(12~17岁)比年龄较小的儿童(8~11岁)表现出更强的CPM效应. 这可能表明, 未成年人的CPM功能随年龄增长逐渐增强和完善. Grashorn等人^[49]测试了健康青年人(20~40岁)、中年人(41~60岁)和老年人(61~80岁)的CPM效率. 结果表明, 相比于具有较高CPM效应的青年人, 中年人和老年人没有表现出显著的CPM效应, 并且这种差异不受期望、抑郁等认知-情感因素的影响. 这说明, 健康成人的CPM功能可能会随年龄增长而削弱.

综上, 这些研究在广泛的年龄范围内考察了CPM效率, 揭示了个体的CPM效率随年龄变化而呈现出的动态变化趋势. 即从年幼儿童到青少年阶段, 个体的疼痛调节能力逐渐发展提高, 到中年阶段开始减弱, 再到老年阶段则明显衰退. 然而, 这些研究尚未揭示个体CPM年龄差异的内在机制, 所以, 将来的研究可以进一步探讨个体CPM能力年龄差异的原因.

(ii) 性别. 疼痛感知受性别因素影响. 相对于健康男性, 健康女性的疼痛感知通常更强, 疼痛阈限

和耐受阈限更低;临床研究也显示,女性患慢性疼痛的比例显著高于男性^[50]。这可能是由于健康女性比健康男性的CPM效率更低^[51,52]。这些发现可能揭示了个体CPM效率与其患慢性疼痛风险的相关性,即CPM效率越低,患慢性疼痛的风险可能越高。

然而,也有研究显示,男性和女性的CPM效率不存在明显差异^[49]。导致这些矛盾结果的原因可能是:(1)研究CPM的实验范式不同,如实验刺激和条件刺激的物理属性、施加位置以及测量指标等;(2)影响CPM性别差异的因素很复杂,包括女性的激素水平、对疼痛的灾难化认知、社会文化期望。例如,有研究在女性生理周期的各个阶段都发现了CPM现象,但是处于排卵期(高水平的雌激素,低水平的孕酮)的女性具有更高的CPM效率^[53]。这表明激素水平的高低能明显影响女性的CPM效率,进而可能影响CPM效率的性别差异。

CPM重测信度在性别上也存在一定的差异,相对于慢性疼痛女性患者,男性患者表现出较低的重测信度^[34],然而健康被试均显示良好的重测信度且无显著的性别差异^[33]。因此,性别是一个影响个体CPM效率的重要因素,在基础研究和临床慢性疼痛预测及治疗中,都应该对此加以重视。

(iii) 种族。个体的疼痛感知受社会文化基础(如不同种族)的影响^[54]。例如,Edwards等人^[55]通过对比非裔美国人和非西班牙裔白种人的疼痛敏感性发现,非裔美国人对冷、热和缺血性刺激的疼痛阈限和耐受阈限都比白种人的低,疼痛感知强度评分更高。

为了进一步考察不同种族人群之间的疼痛感知与CPM效率的关系,Campbell等人^[56]以非裔美国人和非西班牙裔白种人为研究对象(平均年龄为24.5岁),向两组被试施加能产生缺血性疼痛的条件刺激,并在接受条件刺激的前、中、后3个阶段,对他们的脚踝腓肠神经施加电刺激(实验刺激),同时记录被试在不同阶段的RⅢ反射活动和主观疼痛强度评分。结果发现,所有被试在接受条件刺激的同时,实验刺激所诱发的机电响应均减弱,疼痛强度评分显著降低,即表现出明显的CPM效应。但是,相较于两个群体在生理响应(EMG)上相似程度的减弱,非西班牙裔白种人比非裔美国人的主观疼痛强度评分降低得更多,即非西班牙裔白种人有更高的CPM效率。而且,对于中老年(45~70岁)范围的非西班牙裔白种人和非

西班牙裔黑种人,前者也表现出更高的CPM效率^[57]。这些结果表明,相对于非裔美国人,非西班牙裔白种人CPM效率更高,这可能是导致他们具有相对较低疼痛敏感性的一个重要原因。但是,通过对比青少年阶段(10~17岁)的非裔美国人和非西班牙裔白种人的CPM效应,研究表明非裔美国人比非西班牙裔白种人的热痛阈限更低(高疼痛敏感性),但非裔美国青少年的CPM效率也更高,表明两组被试的CPM功能差异并不能解释其疼痛敏感性的差异^[58]。成年人和青少年的CPM效率在种族差异上出现分离,原因可能包括以下3个方面。(1) CPM的测量范式的差别。一方面是实验刺激类型的差异,例如,Campbell等人^[56]的实验刺激和条件刺激分别是电刺激和缺血性刺激,Morris等人^[58]分别以热刺激和高温热水作为实验刺激和条件刺激;另一方面是测量指标的差异,例如,Campbell等人测量的是对实验刺激的主观疼痛评分和机电响应,Morris等人测量的是对多次实验刺激的疼痛评分平均值。不同的测量范式难以相互比较。(2) 从青少年到成年阶段,个体的CPM功能逐步发展和变化^[48],从而导致青少年的CPM功能存在较大的个体差异^[49],而处于某个特定年龄范围的成年人,其CPM功能相对稳定。(3) 成年人和青少年的社会角色和责任存在一定的差异。例如,相比于青少年,成年人承受更大的社会经济压力和生活压力。然而,CPM功能的种族差异在青少年群体中的研究还较少,CPM的种族差异是否与年龄有关,仍有待进一步研究,这将对临床治疗与预防有重要的积极指示意义。

种族差异体现不同的社会文化环境,而社会文化的差异是导致个体间疼痛感性差异的一个重要原因。例如,非裔美国人社会地位较低,经济较为困难、对临床治疗的不信任,无法接受有效的医疗保健和疼痛管理,均可能和他们较高的慢性疼痛发病率有关^[59]。因此,CPM功能的种族差异可能受到其社会文化环境的影响。

3.2 生理因素

个体的CPM效率和其自身的生理活动有关。例如,条件刺激既能诱发疼痛反应,又能导致自发的心血管活动的变化^[60],并且这些变化和CPM效率呈显著正相关,即自发心血管活动反应越强的被试,其CPM效率越高^[61]。然而,纤维肌痛综合症患者的心血管活动变化较小^[62]。在冷痛条件刺激下,他们的

血压增量小, CPM效率低, 表现出明显的CPM功能失调^[3]. 这可能在一定程度上揭示了纤维肌痛综合征的发病机理, 也表明了个体的生理活动因素对其CPM效率有影响. 相反, Nilsen等人^[63]通过对比两种不同类型(冷痛和缺血型疼痛)的条件刺激下的CPM效应, 研究了CPM效应与条件刺激诱发的血压变化之间的关系. 结果发现, 不同类型的条件刺激均可诱发显著的CPM效应, 且冷痛条件刺激下的CPM效率显著高于缺血型疼痛条件刺激下的CPM效率, 但两种条件刺激下诱发的血压变化并无显著差异, 表明心血管反应强度与CPM效率并无关联. 两项研究结果的差异可能是由下列两个原因造成的. (1) 二者测量的是不同状态下的血压水平. Chalaye等人^[61]所测量的血压水平是只施加条件刺激时的心血管状态, 是对于冷痛的血压活动性; 而Nilsen等人^[63]测量的是同时施加实验刺激与条件刺激时的血压水平. 对于前者来说, 实验刺激的疼痛评分是在施加条件刺激之后的, 此时的血压水平可能已经回到基线状态或者低于施加条件刺激时的血压水平; 而后者测量的血压, 是在发生疼痛调节作用时的心血管活动状态. CPM效率有可能与只施加条件刺激下的心血管状态相关, 但是和疼痛调节时的心血管状态无关. (2) Nilsen等人是以25名健康男性为实验被试, 研究其血压和CPM功能之间的关系, 然而性别是影响CPM效应的一个非常重要的因素, 也可能CPM效率与心血管反应之间的关系存在一定的性别差异. 这说明, 在探讨CPM效应和心血管活动之间的关系时, 应考虑到其动态变化性, 也应综合考虑其他因素对CPM功能的影响. 然而, 与CPM过程相关的其他生理因素, 仍有待进一步深入探讨.

3.3 心理因素

疼痛体验不仅是一种躯体感受(强度、部位及性质), 而且还受个体心理因素(如注意、预期和疼痛灾难化认知水平等)的影响.

(i) 注意. 在CPM实验范式中, 实验刺激比条件刺激的强度更低, 这可能使被试通过自上而下的方式调节注意分配, 将更少的注意资源分配于实验刺激上, 从而导致他们对实验刺激的疼痛感知强度降低^[64]. 然而, 有研究表明CPM并不依赖于注意^[65]. 研究者让被试分别在3种情况下对实验刺激进行疼痛评分: 同时施加实验刺激和条件刺激、没有条件刺激

但在接受实验刺激时完成注意分散任务、以及在施加条件刺激的同时完成注意分散任务. 结果显示, 在最后一种情况下, 被试的疼痛感知强度降低最多^[11,66]. 这表明注意和CPM对疼痛感知的调节有相对独立的生理机制. 但是两者更深入的差别还需要进一步的研究.

(ii) 预期. 许多临床研究表明, 个体对治疗的预期状态可能会影响疼痛缓解的程度^[67]. 积极预期有助于缓解疼痛, 提高疗效; 而消极预期会加剧疼痛, 减弱疗效. 例如, Cormier等人^[68]通过诱导两组被试分别对条件刺激产生镇痛(analgesic)和痛敏(hyperalgesic)的预期来探究预期对个体CPM效率的影响. 在持有镇痛预期的被试组中, 研究者观察到明显的CPM效应; 而在持有痛敏预期的被试组中, 研究者没有观察到明显的CPM效应. 这表明, 个体对疼痛的预期能显著调节其CPM效应. 该发现也可以在一定程度上推广到慢性疼痛患者身上, 即如果慢性疼痛患者对治疗效果持消极预期, 那么其CPM效应可能减弱, 疼痛的缓解程度也不明显^[69].

(iii) 疼痛灾难化认知. 疼痛灾难化认知是个体对疼痛的消极情绪与认知反应, 是影响疼痛调节的重要心理因素^[70]. 疼痛灾难化认知可能会对个体的CPM效应有重要影响. 研究发现, 个体的疼痛灾难化认知水平越高, 其疼痛调节能力越弱, CPM效应越低, 个体感知到的疼痛强度越强, 即疼痛灾难化认知和CPM可能呈负相关关系^[24,71]. 因此, 个体对疼痛事件持积极认知将更有利于其疼痛缓解(CPM效应增强), 持消极认知能加重疼痛(CPM效应降低).

4 CPM的临床应用

近年来, 以临床患者为实验对象的CPM相关研究有力推进了CPM在临床上的应用, 其中包括鉴别慢性疼痛高危患者、预测术后镇痛药物的剂量、以及评估慢性疼痛相关疾病. 另外, CPM效应可反映个体的内源性疼痛调节系统的功能, 可影响健康个体的身体健康水平, 故CPM功能在衡量健康人群的健康生活质量上也有重要的指导意义.

4.1 鉴别慢性疼痛高危患者

研究显示, 患者术前的CPM效率与其术后患上慢性疼痛的风险显著相关, 如术前胸廓切术^[10]、剖腹产手术^[72]和腹部外科手术^[73], 即患者术前CPM效

率越低,其术后患慢性疼痛的风险越高,持续时间越长,痛敏区域越广.这些研究结果表明,患者术前的CPM效率低下是其未来患慢性疼痛的重要因素,且疼痛相关事件(如手术)会使CPM效率低的患者有更高的风险发展成慢性疼痛患者^[74].因此,基于患者术前CPM效率的评估,预测其术后发展为慢性疼痛患者的风险性,有助于更好地对慢性疼痛高危患者进行针对性的预防治疗,从而降低病人的痛苦并有效节约医疗成本.

4.2 预测术后镇痛药物的剂量

疼痛调节能力存在很大的个体间差异,基于个体的疼痛调节能力针对性选择适合剂量的镇痛药物,即个性化疼痛药物,是发展个性化医疗的一个重要方面^[75].其中,疼痛调节功能的评估是关键.CPM效率的个体间差异可在一定程度上反映其内源性疼痛调节系统功能的差异,因此结合CPM效率的测量,综合评估个体的疼痛调节功能,为患者量身设计个性化医药方案,以期达到治疗效果最大化和副作用最小化.例如,已有研究表明患者术前CPM效率还可预测其术后的吗啡用量,两者呈显著负相关^[9],即患者术前CPM效率越高,疼痛调节功能越强,术后所需镇痛药物剂量越小.

4.3 评估慢性疼痛疾病

研究显示,慢性疼痛患者的CPM效率显著低于健康人群,表现为CPM功能失调或缺失,如纤维肌痛综合症^[3]、颞下颌关节紊乱^[4]、和风湿性关节炎^[6]等慢性疼痛患者.对慢性疼痛相关的各项因素进行探索,发现慢性疼痛患者的CPM功能缺失可能与伴随着慢性疼痛的各项生理和心理问题有关,如纤维肌痛综合症患者的CPM效率降低与其睡眠质量降低^[76]和血压水平降低^[3]均存在显著相关.这表明,作为可反映内源性疼痛调节系统功能的一项重要指标,CPM效率可应用于慢性疼痛疾病的评估与诊疗,这不仅有助于探索慢性疼痛疾病潜在的生理机制,也可慢性疼痛疾病的针对性治疗提供有效的理论支持和建议.

4.4 衡量个体的健康生活质量

在健康人群中,个体的CPM效率存在差异,这使得不同个体有不同的疼痛感受,对相同疼痛刺激的感知可能表现出抑制或易化^[74].例如,Locke等

人^[77]测试了125名健康被试的CPM效率.结果发现了CPM效率在健康被试中的个体差异:其中的116名被试表现出了有效的CPM效应,而另外9个被试的CPM效率很低,表现为明显的功能失调. Edwards等人^[44]通过研究个体的疼痛感知与其健康相关生活质量(health-related quality of life)的关系发现,个体的CPM效率能对其感知疼痛强度和身体健康水平进行良好预测,即CPM效应越大的个体,其疼痛抑制功能越强,体验到的疼痛更少,身体机能更好而且健康水平更高.这一研究不仅表明个体的CPM效率与其生活质量显著相关,而且也从一定程度上提示,个体的CPM效率降低和患临床慢性疼痛疾病潜在相关.因此,CPM效率可作为衡量个体健康生活质量的参数之一.

5 总结和展望

本文首先概述了CPM的神经生理生化机制、测量CPM的方法以及影响CPM的个体因素.在此基础上,本文总结了CPM的临床应用,包括慢性疼痛预测与评估、镇痛药物剂量预测以及个体健康质量评估等.因此,本文既能在一定程度上加深对人类疼痛调节机制的理解,也能为临床上慢性疼痛疾病的预测和评估提供重要的理论和方法指导.在CPM相关的机制研究中,由于CPM所涉及的神经机制相当复杂,并且多种因素都能影响其效率,因此CPM现象的潜在神经生理生化机制有待进一步研究.另外,由于考察CPM的实验范式和评估CPM的实验指标多种多样,所以研究者应该对实验范式进行完善或标准化,这将有利于明确揭示CPM的机制以及进一步的临床应用.

在CPM相关的临床应用中,客观准确评估患者的CPM功能显得尤为重要.在采用CPM效率评估疼痛抑制调节功能的基础上,可结合时间累积效应(temporal summation, TS)评估其疼痛易化调节功能,综合探讨患者的疼痛调节系统的功能,这有利于对内源性疼痛调节系统的深入理解,并对临床疼痛的病理机制的探讨有着促进作用.在慢性疼痛预测与预防上,研究者和医务工作者可考虑结合心理物理学测量方法和神经生理学测量方法(EEG和fMRI)全面评估个体的CPM功能,并全面考虑到影响个体CPM效率的复杂因素,综合评估个体患慢性疼痛疾病的风险性,并对慢性疼痛高危人群进行有效的干预治疗.在实现以病人为中心的个性化医疗中,可考

虑结合CPM效率的测量, 综合评估其疼痛调节功能, 在考虑个体差异的基础上, 有针对性地选择药物种类和剂量, 如术后麻醉剂的剂量. 另外, CPM功能反映个体的疼痛调节功能, 这与个体的身体健康水平密切相关, 因此个体的CPM效率可为评估其健康生

活质量提供重要信息. 总之, 研究者和临床工作者应综合心理物理学和神经生理学方法来精确评估个体的CPM效率, 并同时考虑影响个体CPM效率的多维度复杂因素, 从而促进CPM在临床镇痛和疼痛预防等方面的应用.

参考文献

- 1 Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 2010, 14: 339
- 2 Le Bars D, Dickenson A H, Besson J M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 1979, 6: 283–304
- 3 Chalaye P, Lafrenaye S, Goffaux P, et al. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain*, 2014, 155: 1064–1069
- 4 Oono Y, Wang K, Baad-Hansen L, et al. Conditioned pain modulation in temporomandibular disorders (TMD) pain patients. *Exp Brain Res*, 2014, 232: 3111–3119
- 5 Daenen L, Nijs J, Roussel N, et al. Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study. *Clin Rheumatol*, 2013, 32: 23–31
- 6 Lee Y C, Lu B, Edwards R R, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 59–68
- 7 Pickering G, Dubray C. Impaired modulation of pain in patients with postherpetic neuralgia/L'altération de la modulation de la douleur chez des patients ayant une névralgie postherpétique. *Pain Res Manag*, 2014, 19: E19–E23
- 8 Piché M, Bouin M, Arsénault M, et al. Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience*, 2011, 195: 166–175
- 9 Grosen K, Vase L, Pilegaard H K, et al. Conditioned pain modulation and situational pain catastrophizing as preoperative predictors of pain following chest wall surgery: A prospective observational cohort study. *PLoS One*, 2014, 9: e90185
- 10 Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 2008, 138: 22–28
- 11 Moont R, Crispel Y, Lev R, et al. Temporal changes in cortical activation during distraction from pain: A comparative LORETA study with conditioned pain modulation. *Brain Res*, 2012, 1435: 105–117
- 12 Sprenger C, Bingel U, Büchel C. Treating pain with pain: Supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *Pain*, 2011, 152: 428–439
- 13 Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D. The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. *Pain*, 1996, 67: 231–240
- 14 Le Bars D, Willer J C. Higher pain tolerance thresholds. *Pain*, 1988, 32: 259–261
- 15 Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Rev*, 2002, 40: 29–44
- 16 Le Bars D, Cadden S. What is a wide-dynamic-range cell. In: Bushnell M C, Basbaum A I, eds. *The Senses: A Comprehensive Reference*. San Diego: Academic Press, 2008. 331–338
- 17 Villanueva L, Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: Diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res*, 1994, 28: 113–125
- 18 Roby-Brami A, Bussel B, Willer J, et al. An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli probable involvement of a supraspinal loop. *Brain*, 1987, 110: 1497–1508
- 19 De Broucker T, Cesaro P, Willer J C, et al. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain*, 1990, 113: 1223–1234
- 20 Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Studies of the brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls: The mesencephalon. *J Neurophysiol*, 1990, 64: 1712–1723
- 21 Vigàno A, Bogdanov V, Noirhomme Q, et al. Mechanisms of individual differences in heterotopic noxious analgesia (DNIC), an fMRI study. *J Headache Pain*, 2013, 14: P94
- 22 Nahman-Averbuch H, Martucci K T, Granovsky Y, et al. Distinct brain mechanisms support spatial vs temporal filtering of nociceptive information. *Pain*, 2014, 155: 2491–2501

- 23 Chitour D, Dickenson A H, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*, 1982, 236: 329–337
- 24 King C D, Goodin B, Kindler L L, et al. Reduction of conditioned pain modulation in humans by naltrexone: An exploratory study of the effects of pain catastrophizing. *J Behav Med*, 2013, 36: 315–327
- 25 Parent A J, Beaudet N, Daigle K, et al. Relationship between blood-and cerebrospinal fluid-bound neurotransmitter concentrations and conditioned pain modulation in pain-free and chronic pain subjects. *J Pain*, 2015, 16: 436–444
- 26 Niesters M, Proto P, Aarts L, et al. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Brit J Anaesth*, 2014, 113: 148–156
- 27 Martini C, van Velzen M, Drewes A, et al. A randomized controlled trial on the effect of tapentadol and morphine on conditioned pain modulation in healthy volunteers. *PLoS One*, 2015, 10: e0128997
- 28 Nahman-Averbuch H, Yarnitsky D, Granovsky Y, et al. The role of stimulation parameters on the conditioned pain modulation response. *Scand J Pain*, 2013, 4: 10–14
- 29 Baad-Hansen L, Poulsen H F, Jensen H M, et al. Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 2005, 116: 359–365
- 30 Oono Y, Fujii K, Motohashi K, et al. Diffuse noxious inhibitory controls triggered by heterotopic CO₂ laser conditioning stimulation decreased the SEP amplitudes induced by electrical tooth stimulation with different intensity at an equally inhibitory rate. *Pain*, 2008, 136: 356–365
- 31 Oono Y, Nie H, Matos R L, et al. The inter-and intra-individual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scand J Pain*, 2011, 2: 162–169
- 32 Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag*, 2014, 19: 93–96
- 33 Manresa J A B, Fritsche R, Vuilleumier P H, et al. Is the conditioned pain modulation paradigm reliable? A test-retest assessment using the nociceptive withdrawal reflex. *PLoS One*, 2014, 9: e100241
- 34 Martel M O, Wasan A D, Edwards R R. Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Med*, 2013, 14: 1757–1768
- 35 Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 2009, 144: 16–19
- 36 Fujii K, Motohashi K, Umino M. Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation: Diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory. *Eur J Pain*, 2006, 10: 495–504
- 37 Motohashi K, Umino M. Heterotopic painful stimulation decreases the late component of somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation. *Cognitive Brain Res*, 2001, 11: 39–46
- 38 Moont R, Crispel Y, Lev R, et al. Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain*, 2011, 152: 1469–1477
- 39 Piché M, Arsenault M, Rainville P. Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci*, 2009, 29: 14236–14246
- 40 Bogdanov V B, Viganò A, Noirhomme Q, et al. Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: An fMRI study in healthy subjects. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 187–198
- 41 Song G H, Venkatraman V, Ho K Y, et al. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain*, 2006, 126: 79–90
- 42 Lariviere M, Goffaux P, Marchand S, et al. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*, 2007, 23: 506–510
- 43 Washington L L, Gibson S J, Helme R D. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain*, 2000, 89: 89–96
- 44 Edwards R R, Ness T J, Weigent D A, et al. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): Association with clinical variables. *Pain*, 2003, 106: 427–437
- 45 Riley J L, King C D, Wong F, et al. Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain*, 2010, 150: 153–160
- 46 Naugle K M, Cruz-Almeida Y, Vierck C J, et al. Age-related differences in conditioned pain modulation of sensitizing and desensitizing trends during response dependent stimulation. *Behav Brain Res*, 2015, 289: 61–68
- 47 Mitchell L A, MacDonald R A, Brodie E E. Temperature and the cold pressor test. *J Pain*, 2004, 5: 233–237
- 48 Tsao J C, Seidman L C, Evans S, et al. Conditioned pain modulation in children and adolescents: Effects of sex and age. *J Pain*, 2013, 14: 558–567

- 49 Grashorn W, Sprenger C, Forkmann K, et al. Age-dependent decline of endogenous pain control: Exploring the effect of expectation and depression. *PLoS One*, 2013, 8: e75629
- 50 Mogil J S. Sex differences in pain and pain inhibition: Multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 859–866
- 51 Bulls H W, Freeman E L, Anderson A J, et al. Sex differences in experimental measures of pain sensitivity and endogenous pain inhibition. *J Pain Res*, 2015, 8: 311–322
- 52 Popescu A, LeResche L, Truelove E L, et al. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. *Pain*, 2010, 150: 309–318
- 53 Rezaei T, Hirschberg A L, Carlström K, et al. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *J Pain*, 2012, 13: 646–655
- 54 Green C R, Anderson K O, Baker T A, et al. The unequal burden of pain: Confronting racial and ethnic disparities in pain. *Pain Med*, 2003, 4: 277–294
- 55 Edwards C L, Fillingim R B, Keefe F. Race, ethnicity and pain. *Pain*, 2001, 94: 133–137
- 56 Campbell C M, France C R, Robinson M E, et al. Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls. *J Pain*, 2008, 9: 759–766
- 57 Riley J L, Cruz-Almeida Y, Glover T L, et al. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain*, 2014, 15: 272–282
- 58 Morris M C, Walker L, Bruehl S, et al. Race effects on conditioned pain modulation in youth. *J Pain*, 2015, 16: 873–880
- 59 Berry M. Ethnicity, culture and pain: Can an anthropological perspective aid clinical practice? *Pain Rehabil*, 2015, 39: 29–34
- 60 Streff A, Kuehl L K, Michaux G, et al. Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *Eur J Pain*, 2010, 14: 266–272
- 61 Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, et al. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain*, 2013, 154: 1377–1382
- 62 del Paso G A R, Garrido S, Pulgar Á, et al. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res*, 2011, 70: 125–134
- 63 Nilsen K, Olsen I, Solem A, et al. A large conditioned pain modulation response is not related to a large blood pressure response: A study in healthy men. *Eur J Pain*, 2014, 18: 1271–1279
- 64 Downar J, Crawley A P, Mikulis D J, et al. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci*, 2000, 3: 277–283
- 65 Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, et al. Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*, 2012, 153: 1755–1762
- 66 Moont R, Pud D, Sprecher E, et al. “Pain inhibits pain” mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*, 2010, 150: 113–120
- 67 Haanstra T M, van den Berg T, Ostelo R W, et al. Systematic review: Do patient expectations influence treatment outcomes in total knee and total hip arthroplasty. *Health Qual Life Outcomes*, 2012, 10: 152
- 68 Cormier S, Piché M, Rainville P. Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia. *J Pain*, 2013, 14: 114–125
- 69 Goffaux P, Redmond W J, Rainville P, et al. Descending analgesia—When the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 2007, 130: 137–143
- 70 Flink I L, Boersma K, Linton S J. Pain catastrophizing as repetitive negative thinking: A development of the conceptualization. *Cogn Behav Ther*, 2013, 42: 215–223
- 71 Edwards R R, Mensing G, Cahalan C, et al. Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: Influence of catastrophizing. *J Pain Symptom Manag*, 2013, 46: 30–42
- 72 Landau R, Kraft J C, Flint L Y, et al. An experimental paradigm for the prediction of post-operative pain (PPOP). *J Vis Exp*, 2010, 35: 1671
- 73 Wilder-Smith O H, Schreyer T, Scheffer G J, et al. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: A pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2010, 24: 119–128
- 74 Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: Between pro-and antinociception. *Pain*, 2014, 155: 663–665
- 75 Granovsky Y, Yarnitsky D. Personalized pain medicine: The clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. *Rambam Maimonides Med J*, 2013, 4: e0024
- 76 Paul-Savoie E, Marchand S, Morin M, et al. Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 296–302
- 77 Locke D, Gibson W, Moss P, et al. Analysis of meaningful conditioned pain modulation effect in a pain-free adult population. *J Pain*, 2014, 15: 1190–1198

Pain inhibits pain: Conditioned pain modulation (CPM)

TANG Yi¹, TANG DanDan², PENG WeiWei¹ & HU Li¹

¹Key Laboratory of Cognition and Personality (Ministry of Education), School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;

²School of Education Science, Zunyi Normal College, Zunyi 563002, China

Conditioned pain modulation (CPM), also termed as the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), is a kind of endogenous pain inhibitory modulation. It refers to the physiological phenomenon that subjective perception of a nociceptive stimulus (i.e., test stimulus) can be suppressed by another painful stimulus (i.e., conditioning stimulus) delivered to a body area far away from the stimulus site of test stimulus. Individual CPM efficiency is defined as the conditioning stimulus induced suppression of subjective pain perception of the test stimulus. Previous studies have showed that many types of chronic pain patients are characterized as deficits of CPM function, and CPM efficiency of patients could even predict the risk of developing chronic pain, suggesting possible clinical applications of CPM. However, since the underlying mechanisms of CPM are still not very clear, various factors could influence individual CPM efficiency, and the approaches of evaluating CPM efficiency are even not consistent, the applications of CPM in clinical practice are limited and sluggish. For a better understanding of CPM process and an advancement CPM-related clinical applications, the current review thus intensively and comprehensively summarized and discussed the mechanisms, measurements, determinants, and applications of CPM.

First, the neurophysiological and biochemical mechanisms of CPM are summarized. CPM process involves activities from multiple pathways, including (1) spinal-medullary-spinal pathway, with ascending information projecting from the spinal cord toward supraspinal centers, and descending information projecting from the supraspinal brain to dorsal horns neurons; and (2) cortical and subcortical pathways, such as prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. The neurotransmitters involved in the biochemical process of CPM include serotonin, opioid, norepinephrine, etc.

Second, the traditional psychophysical paradigms of assessing individual CPM efficiency are discussed. The measurement of CPM efficiency is mainly based on evaluating the suppression of subjective pain perception to the test stimulus, induced by the delivery of the conditioning stimulus, but the approaches are not consistent, characterized as the variations in the modality, intensity, and stimulus site of test and conditioning stimuli. Thus, the standardized approach of evaluating CPM efficiency is in demanding for comprehensive comparisons of CPM related studies. With accumulating studies indicating the cortical and subcortical activities associated with CPM process, we proposed to comprehensively and objectively evaluate individual CPM efficiency, with the combination of psychophysical (e.g., behavioral ratings) and neurophysiological measures (e.g., electroencephalography and functional magnetic resonance imaging).

Third, multi-dimensional factors could influence individual CPM efficiency, including (1) demographical factors, e.g., age, sex, and ethnicity; (2) physiological factors, e.g., cardiovascular activities; and (3) psychological factors, e.g., attention, expectation, and pain catastrophizing. It suggests that CPM efficiency is multifactorial determinant, and researchers/workers in both basic and clinical fields should systemically and comprehensively consider the various contributing factors to CPM efficiency.

Finally, the clinical applications of CPM, both in chronic pain patients and in healthy individuals, are highlighted. The association between chronic pain and CPM dysfunction/deficits has ever been showed on many types of chronic pain patients, such as fibromyalgia syndrome, temporomandibular disorders, and irritable bowel syndrome, indicating possible applications of CPM in chronic pain treatment. In addition, the CPM efficiency of individual patient, i.e., the function of endogenous pain modulation system for individual patient, could even predict the consumption of morphine, as well the risk of chronic pain development. Besides the applications of CPM on patients, CPM efficiency of healthy populations could even be used as an index of evaluating the health-related quality of life.

In summary, to advance the CPM-related applications in clinical practice, we propose to (1) comprehensively evaluate individual CPM efficiency with the combination of the psychophysical and neurophysiological approaches; and (2) systematically consider the multi-dimensional factors influencing individual CPM efficiency. This is important in both basic and clinical studies, which could not only help us gain insights into the underlying mechanisms of endogenous pain modulation, but also provide rational evidence for chronic pain prediction and treatment in clinical practice.

pain, conditioned pain modulation (CPM), endogenous pain modulation, chronic pain prediction

doi: 10.1360/N972015-00872