



疼痛跨物种研究: 挑战与机遇

吕雪靖^{1,2}, 张立波^{1,2}, 李镇江³, 岳路鹏^{1,2}, 包充宇^{1,2}, 张峰瑞^{1,2}, 胡理^{1,2*}

1. 中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101;

2. 中国科学院大学心理系, 北京 100049;

3. 江西师范大学心理学院, 南昌 330022

* 联系人, E-mail: huli@psych.ac.cn

收稿日期: 2020-08-12; 接受日期: 2020-09-08; 网络版发表日期: 2020-12-07

国家自然科学基金(批准号: 31822025, 31701000, 31671141)资助

摘要 人类研究和动物研究对于揭示疼痛加工机制和检验镇痛方案效果都不可或缺. 从跨物种的角度入手, 有机整合不同层次的研究, 将有利于推动疼痛研究的进一步深化和研究成果的转化应用. 然而, 人类研究和动物研究在研究内容、技术手段和疼痛评估方式上都存在较大差异. 这给不同物种研究成果的整合和对比带来了巨大挑战. 开发物种间可转化的疼痛生物学指标将有助于提升人类研究和动物研究的可比性, 为深入开展跨物种疼痛研究奠定基础. 近年来的研究提示, 疼痛诱发的高频振荡信号(gamma band oscillations, GBOs)是一个潜在的跨物种疼痛生物学指标, 该指标编码疼痛强度的特性在人类、大鼠和小鼠中均被证实. 采用跨物种的研究方法, 研究者可以利用不同层次(微观-介观-宏观)的技术手段探讨该指标的产生机制和调控原理, 进而为基础研究成果的应用转化提供帮助. 在今后的跨物种研究中, 应充分考虑不同物种差异, 加强对不同物种研究结果的比较, 并从生理、心理和社会的整合性角度入手开展疼痛研究, 从而为研究者从不同层次理解疼痛、开发镇痛方法提供重要的理论依据和实践指导.

关键词 疼痛, 跨物种, 人类研究, 动物模型, 生物标志物, 高频振荡信号, 镇痛

疼痛, 事关生死. 急性疼痛起着保护性作用, 可促进机体损伤的修复^[1]; 慢性疼痛则缺乏明显的行为益处^[2]且严重影响患者生活质量^[3]; 丧失疼痛功能则可能导致过早死亡^[4]. 正因如此, 对疼痛机制和镇痛方法的研究一直是现代生物医学的重点之一. 这些研究的对象既包括人类, 也包括非人动物. 一项针对疼痛领域知名期刊*Pain*上所发表文章的统计发现, 约有2/3的研究以人类为研究对象, 另外1/3则以动物为研究对象^[5]. 以不同研究对象开展的研究各有优势, 为认识疼

痛和缓解疼痛提供了不可替代的宝贵知识. 然而, 典型的疼痛研究往往只选取单一物种为研究对象, 很少结合人类和动物研究对象, 开展跨物种研究. 孤立地开展人类研究或动物研究可能使相关研究成果难以转化和应用. 从跨物种的角度入手, 有机整合不同研究对象的研究成果, 将有助于克服这一不足. 但是, 不同物种的疼痛研究在研究内容、技术手段和疼痛评估方式等方面存在较大差异, 这也阻碍了跨物种研究的开展.

如图1所示, 为更好地理解开展跨物种疼痛研究的

引用格式: 吕雪靖, 张立波, 李镇江, 等. 疼痛跨物种研究: 挑战与机遇. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 179–189

Lu X J, Zhang L B, Li Z J, et al. A cross-species approach to study pain: challenges and opportunities (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 179–189, doi: [10.1360/SSV-2020-0281](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0281)

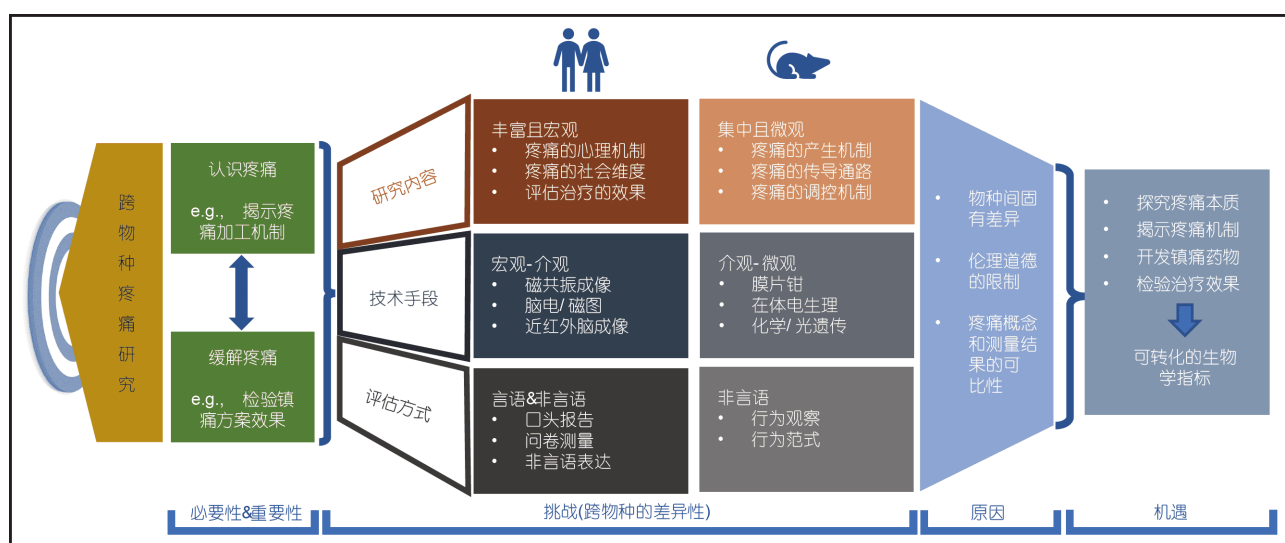


图 1 疼痛跨物种研究: 挑战与机遇

Figure 1 A cross-species approach to study pain: challenges and opportunities

困难, 本文在概述跨物种疼痛研究对认识疼痛和缓解疼痛的必要性和重要性的基础上, 系统总结了以人类被试和啮齿类动物为研究对象的疼痛研究在研究内容、技术手段和评估方式上的差异, 并分析了产生这些差异的主要原因, 认为寻找跨物种疼痛客观指标是整合跨物种疼痛研究成果、提高不同物种研究应用转化的重要方式之一. 以疼痛诱发的高频振荡信号(gamma band oscillations, GBOs)为例, 本文讨论了采用跨物种研究方法的优点和必要性: 利用不同层次(微观-介观-宏观)的技术手段探讨疼痛诱发高频振荡信号的产生机制和调控原理, 进而为基础研究成果的应用转化提供帮助. 基于此, 疼痛跨物种研究中, 应充分考虑不同物种的差异, 提取不同物种的相似性特征, 并从生理、心理和社会的整合性视角开展跨物种研究, 为研究者从不同层次理解疼痛、开发镇痛方法, 提供重要的理论依据和实践指导.

1 跨物种研究的必要性与重要性

人类研究和动物研究对于认识疼痛和缓解疼痛都必不可少. 从认识疼痛的角度看, 对疼痛的理解依赖于人类研究成果的不断积累. 究其本质, 疼痛是一种个体化的主观体验, 受到生理、心理和社会等因素的影响^[6]. 作为一种主观感受, 疼痛程度判断的黄金标准至今仍是人类的主观报告. 由于缺乏准确、可靠的客观

指标, 某些心理和社会因素的影响通常也只能借助人类的语言描述进行测量. 此外, 疼痛加工机制的研究重心在于认识人类疼痛, 为缓解疼痛奠定理论基础. 动物研究对认识疼痛而言同样不可或缺^[7]. 对疼痛神经机制的研究有时需要对大脑的结构和功能进行直接操纵, 或在大脑内部直接记录神经元的活动. 由于伦理限制, 这些操作在人类身上通常不可行. 另一方面, 疼痛的动物研究本身也有利于加深人们对疼痛的认识. 从进化的角度来看, 动物研究不仅有助于明确疼痛的起源和发展, 也有利于区分疼痛的哪些加工过程依赖于不同物种的共享机制, 哪些过程又在不同物种间分别进化.

除了认识疼痛外, 开发高效镇痛方案来缓解疼痛也依赖于人类研究和动物研究相互补充. 从最终目的、研发过程到疗效检验, 整个疼痛治疗方法的研发过程都离不开人类研究. 疼痛治疗方案的研发旨在缓解非必要的人类疼痛, 减轻疼痛给人们造成的健康问题和经济负担^[3,8,9]. 疼痛治疗的前提之一是全面刻画疼痛的临床特征, 并揭示其内在机制. 这一过程需要对患者遭受的疼痛进行深入研究. 同时, 人类研究可为开发有潜在镇痛效果的治疗方法提供重要启示. 最后, 获得的疼痛治疗方案也必须在人类身上进行最终的临床检验, 以考察其安全性和有效性. 然而, 疼痛治疗方法的镇痛效果和镇痛机制的前期研究同样离不开动物研究^[7]. 例如, 潜在的镇痛药物可能存在一定的毒

副作用, 因而无法一开始就直接在人类身上进行疗效验证, 必须先模式动物身上对其安全性、疗效、代谢特征和镇痛机制等进行系统研究, 然后再在人类身上进行临床试验.

可见, 人类研究和动物研究都是疼痛研究不可分割的组成部分. 开展跨物种研究, 整合基于不同物种的研究方法和成果, 将有助于充分利用人类研究和动物研究的优势, 弥补各自的局限性, 进而推动疼痛研究的进一步深化. 从认识疼痛的角度看, 跨物种研究有助于在微观(如对细胞活动和分子表达进行微米到纳米级别的观察与操控)、介观(介于微观和宏观之间的状态, 如对疼痛神经环路的研究)和宏观(如对神经束在疼痛相关脑区之间的走向进行厘米或毫米级别的观察)等不同尺度上有机整合不同物种的研究成果^[10], 全面、系统地认识疼痛加工的神经机制. 从缓解疼痛的角度看, 跨物种研究有利于打通疼痛治疗方法开发的各个环节, 在研发镇痛方案的基础上, 检验镇痛效果. 跨物种研究的重要性已得到疼痛研究领域的一致认可. 一些重大的疼痛研究计划的研究内容也强调了应利用跨物种研究的优势. 例如, 为了向当下暴发的“阿片危机”提供科学的解决方案, 美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)开启了“助力终结成瘾长期计划”(Helping to End Addiction Long-term Initiative, HEAL). 该计划的主要内容之一即以人类和动物为研究对象, 搭建检验潜在的非成瘾性治疗方案的预临床测试平台^[11]. 这其中包括利用动物模型模拟人类不同的疼痛, 以及寻找能够反映急性和慢性疼痛、疼痛慢性化阶段和疼痛治疗效果等的生物学标记物^[12].

疼痛动物研究中采用的动物模型多种多样, 包括大鼠、小鼠、猕猴、兔、狗等. 由于成本相对低廉、相关研究工具更加丰富, 大鼠和小鼠等啮齿类动物模型在疼痛研究中最常用. 尽管啮齿类动物和人类差异明显, 但两个物种间只有300多个独特基因^[13]. 因此, 啮齿类动物研究和人类研究仍具有较高的可比性. 考虑到实践上的相关性, 本文将以啮齿类动物研究为代表展开论述.

2 跨物种研究的挑战

尽管跨物种手段对于疼痛研究既重要又必要, 但

目前以人类与动物为研究对象的疼痛研究在研究内容、技术手段和评估方式上都存在差异. 这些差异使得不同物种的研究结果难以直接对比, 为跨物种研究带来了巨大的挑战(图1).

2.1 不同物种研究内容的差异

传统观点认为, 大脑根据外界输入信息识别疼痛, 并依赖于外界刺激做出行为反应, 因此早期的人类疼痛研究更多关注伤害性信息的传导和疼痛信号加工的神经机制. 相应地, 动物实验也旨在揭示初级传入、脊髓环路和大脑调节疼痛样行为的通路^[14]. 目前人类疼痛研究的内容则十分丰富且较为宏观, 既包括对慢性疼痛患者自发性疼痛产生机制的研究, 也包括对健康志愿者施加伤害性刺激模拟短时疼痛或长时疼痛, 从而探究疼痛的上行传导通路和下行调控通路的研究, 还包括对比治疗手段(如物理治疗^[15]、心理干预^[16-19])前后疼痛感受性的变化以评估治疗效果的研究, 以及对疼痛相关心理和社会行为的研究(如疼痛共情^[20]).

相比之下, 以动物为研究对象的疼痛实验内容较为集中且更为微观. 在生理性疼痛方面, 动物诱发生理性疼痛的某些方式和人类研究中的诱发方式在一定程度上具有相似性, 例如都可以通过物理刺激(冷、热、机械等)引起机体伤害性感受系统的激活来诱发生理性疼痛^[21,22]. 在病理性疼痛方面, 模式动物的疼痛模型主要为模拟人类疾病状态, 用以研究病理性疼痛的产生及调控机制. 啮齿类动物的疼痛模型主要分为以下3类.

(1) 炎症痛. 炎症因子可以激活并敏化伤害感受系统引起疼痛感觉, 在动物疼痛模型中应用广泛. 其中, 向大鼠足底注射福尔马林可以引起由炎症诱发的短时疼痛^[22]. 向大鼠足底或关节腔内注射完全弗氏佐剂、角叉菜胶或者蜂毒等可以引起长时程的严重炎症, 从而模拟人类由炎症导致的慢性疼痛过程, 如关节炎等^[22-25].

(2) 神经病理性痛. 通过对模式动物进行手术, 对神经进行切断或者结扎的方法, 可以引起剧烈的烧灼样疼痛, 从而模拟人类外周神经损伤后的疼痛感觉^[26], 如在模式动物大鼠和小鼠上进行的对坐骨神经的慢性结扎(chronic constriction injury, CCI)、坐骨神经部分结扎(partial sciatic nerve ligation, pSNL)、脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)、坐骨神经分支选择损伤

(spared nerve injury, SNI)等^[22,26]。

(3) 骨癌痛。肿瘤对骨的侵蚀可以引起剧烈的疼痛, 并且大多数的镇痛药对此效果有限。因此, 在模式动物上模拟骨癌痛也是一种常见的研究模型。常见的做法是将癌细胞注入模式动物大鼠或小鼠的长骨之中^[27,28]。

然而, 人类中常见的自发性疼痛, 如糖尿病神经痛、三叉神经痛、慢性背痛、幻肢痛和头痛仍缺乏对应的动物模型^[29]。

2.2 不同物种研究技术手段的差异

基于科学研究的伦理道德, 在以人为对象的疼痛研究中, 大多数研究者利用无创的神经影像学方法, 如功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图(electroencephalography, EEG)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)、功能性近红外脑成像(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)等技术观测人类中枢神经系统在疼痛中的宏观活动(图2)。近些年来, 也有少数研究者利用侵入性的临床可植入性电极获得疼痛患者的电生理数据。这种方法能够提供中枢系统的内部神经活动的直接证据。此外, 研究者也尝试使用非侵入性的神经调控技术, 如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)等, 对脑内神经细胞活动进行一定程度的操纵。

然而, 以模式动物为对象的疼痛研究中, 通常遵循着传统神经生物学的研究方法, 旨在探索神经系统在疼痛中发挥的作用。通常的实验方法有: 能够提供神经电生理活动层面证据的膜片钳和在体电生理记录等手段, 可以提供分子层面功能证据的组织化学方法, 以及可以通过调控特定的神经元、核团或者神经环路, 提供神经环路功能层面证据的光遗传学、化学遗传学等神经调控手段^[30,31](图2)。研究者通过以上针对不同研究层面(介观的神经环路到微观的细胞活动和分子表达)的研究, 揭示了模式动物疼痛状态下神经系统的功能和机制。这些方法同人类神经活动层面的研究共同反映了神经系统的活动, 其结果在跨物种水平上的相互印证, 为揭示神经系统在疼痛中的作用提供了重要依据。

2.3 不同物种疼痛评估方式的差异

人类疼痛评估的常用手段是要求个体对自身疼痛进行口头报告(如疼痛强度评分), 或者填写与疼痛相关的情绪和认知问卷来对疼痛进行综合评估(如麦吉尔疼痛问卷、疼痛灾难化问卷、焦虑和抑郁问卷等)。此外, 非言语的疼痛表达, 例如疼痛呻吟^[32]、身体动作和面部表情^[33], 也可以作为评估人类疼痛的重要手段。

模式动物的疼痛评估主要依赖于对其行为的观察。例如, 观察大鼠和小鼠尾部接受疼痛刺激后的甩动(甩尾实验), 足底接受刺激后的缩足、抬足或者舔足行为, 通过衡量接受伤害性刺激至发生回避行为的潜伏期时长来评估动物的疼痛程度。利用不同粗细的Von Frey纤维衡量大鼠或小鼠的足底机械阈值也是评估动物疼痛感受的重要方法^[21]。此外, 一些衡量模式动物情绪和记忆的行为范式也被广泛应用于疼痛研究领域, 用来评估模式动物由疼痛引起的情绪和记忆维度的功能改变。相对于丰富的评估模式动物诱发疼痛程度的行为方法, 评估模式动物自发疼痛的方法则相对间接。例如, 通过观测大鼠或者小鼠自发抬足, 身体晃动的异常行为, 或者是利用条件位置厌恶(conditioned place aversion, CPA)以及条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP)的方法, 间接地评估模式动物对自发性疼痛的厌恶感受或者缓解疼痛的偏好。

2.4 不同物种研究差异的原因

研究内容、技术手段和疼痛评估方式的差异使得人类研究和动物研究的结果难以直接对比。要顺利开展跨物种研究, 必须重视这些差异, 理解产生这些差异的原因。具体来说, 这些差异主要来源于物种间的固有差异, 伦理道德的限制, 以及人类疼痛和动物疼痛在概念和测量结果上的可比性。

不同物种间的固有差异导致了在人类和动物身上难以进行相同主题的疼痛研究^[34]。例如, 人们可以通过认知自我调节(cognitive self-regulation)重新理解疼痛的意义, 进而调节感知到的疼痛程度^[35]。然而, 这种高级认知功能在动物身上可能并不存在, 即便存在, 也难以进行有效操纵。这意味着人类研究和动物研究可探究的问题几乎必然存在差异。诚然, 物种间的真实差异可能并没有现在想象的那么大。然而, 不同物种

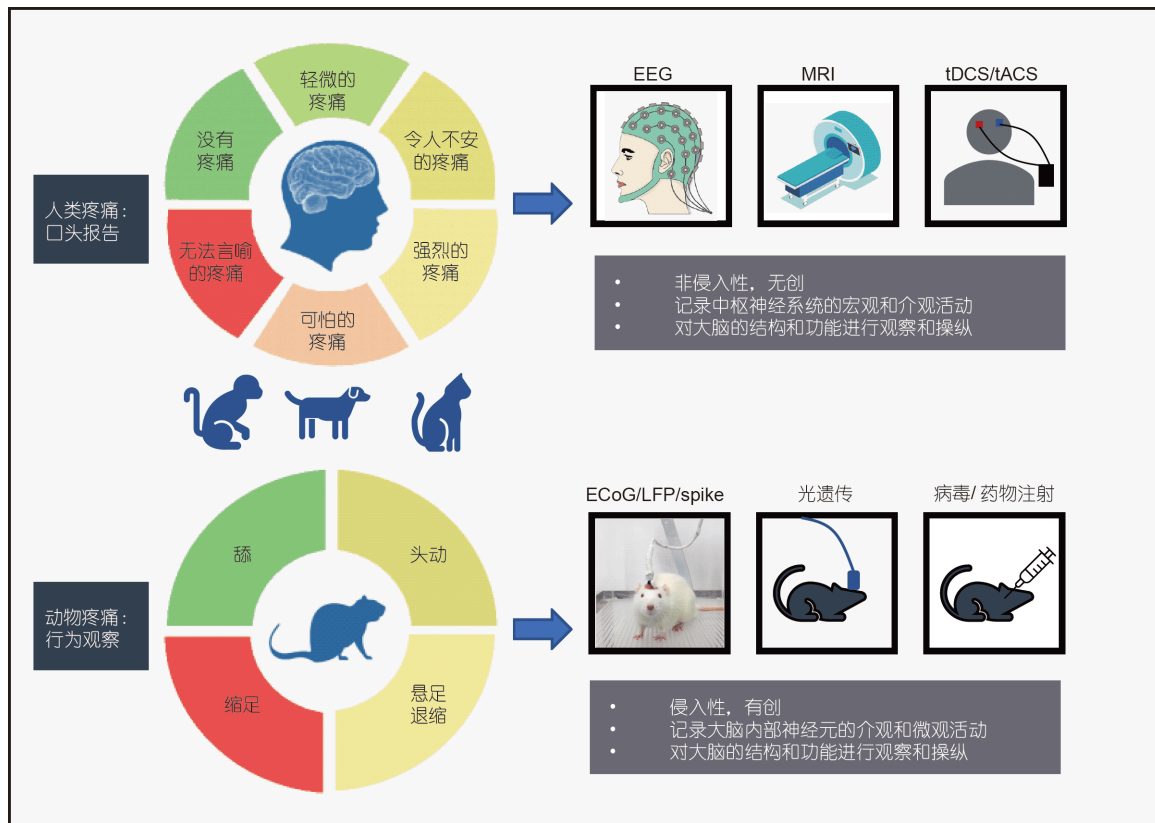


图 2 人类和动物疼痛研究中常用的疼痛评估方式(口头报告vs.行为观察)和研究技术(非侵入性vs.侵入性)示意图. EEG: 脑电技术; MRI: 磁共振技术; tDCS: 经颅直流电刺激; tACS: 经颅交流电刺激; ECoG: 皮质脑电技术; LFP: 局部场电位; spike: 神经元放电

Figure 2 An illustration of the commonly used pain assessment strategies (e.g., self-report vs. behavior observation) and pain research techniques (e.g., non-invasive vs. invasive) in human and animal studies. EEG: electroencephalography; MRI: magnetic resonance imaging; tDCS: transcranial direct current stimulation; tACS: transcranial alternating current stimulation; ECoG: electrocorticography; LFP: local field potential

在定义上就是不同的,它们之间必然存在某些差异.无论如何,就目前认识水平而言,人类和非人动物在认知、情绪和社会功能等方面均存在着显著差异,而这些差异直接导致不同物种在疼痛研究内容上的不同.

伦理限制是导致不同物种疼痛研究差异的另一原因.相较于人类研究,动物研究面临的伦理限制更少.例如,只要动物的基本福利得到一定保障,研究可得到的益处大于动物受到的伤害;以及相关操纵确有必要的前提下,动物研究可使用光遗传的方法直接操纵某类神经元以探究它们在疼痛加工中的作用.类似的研究内容和技术手段按照人类研究的伦理标准可能被完全禁止,甚至可能涉嫌违反法律.总之,伦理标准上的差异导致了进行不同物种研究时可允许使用的技术手段的差异,进而导致对不同物种而言伦理上可接受的研究问题也必然存在差异.

除了物种差异和伦理限制,人类疼痛和动物疼痛的可比性问题也影响到不同物种研究上的差异性.事实上,不同物种疼痛的可比性直接影响了不同物种疼痛研究的可比性.不同物种间疼痛评估方式的差异是目前阻碍跨物种研究成果转化的主要原因之一.人类研究通常使用主观报告评估疼痛程度,但由于动物缺乏与研究交流的语言能力,动物研究只能利用疼痛行为判断其疼痛程度.然而,采用不同的评估方式推断出的人类疼痛和动物疼痛在理论上未必具有同一性.从概念上看,疼痛是一种个体化的主观体验^[6].研究者不能确定通过疼痛行为推断出的动物疼痛体验和人类使用言语描述的疼痛体验具有一致性.从实证的角度看,即便对于人类而言,疼痛行为和主观报告也只有中等程度的相关性^[36],因而动物疼痛和人类疼痛的测量结果可比性是存疑的.相应地,人类研究和动

物研究成果在理论上也未必可以进行直接地对比和整合。

然而, 与前两个原因不同, 不同物种疼痛的可比性并非不可克服。理论上, 生物进化上的连续性和生理基础的相似性确保了具有相似生理结构的物种具备相似的感知能力。从实践的角度看, 疼痛研究者已普遍承认, 无法进行主观报告并不意味着无法感知疼痛, 某些高等动物同样可以感知疼痛^[36]。从实证的角度看, 近年来已有大量开始探索疼痛的客观评估指标, 并取得了一定的进展^[37,38]。生理结构和生理功能的对应性意味着, 如果发现敏感性和特异性兼备的疼痛客观指标, 动物研究和人类研究在疼痛评估上将具有一致性, 继而在一定程度上为开展跨物种疼痛研究、整合和对比不同物种的研究成果奠定基础。

3 跨物种视角下的疼痛客观指标研究

疼痛客观指标是能够真实反映个体体验到的疼痛程度, 而独立于语言能力、报告风格等主观因素的生物学指标。具有跨物种普适性的疼痛客观指标是理解和对比不同物种间疼痛研究结果的有效工具。值得注意的是, 寻找跨物种疼痛客观指标本身正是跨物种研究的一项实践。研究中涉及的疼痛客观指标包括行为、生物检定、组学、自主神经系统的变化、神经影像、神经电生理响应等一系列指标^[12,39]。由于和神经活动的高度关联性, 神经影像和神经电生理响应指标近年来受到了大量关注^[37,38]。

3.1 基于神经影像的疼痛客观指标

fMRI是疼痛研究中最常用的一种非侵入性神经影像技术, 具有较高空间分辨率, 可采集中枢神经系统的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号, 探索和开发基于脑区、脑网络或脊髓活动的客观指标^[40,41]。从跨物种的角度来看, 开发基于神经影像的疼痛客观指标存在一些困难, 仍需进一步探索和验证。

首先, 人类研究和动物研究的成果差异较大。人类研究已得到了不少成果。早期研究发现, 疼痛刺激可激活初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)、次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2)、脑岛(insula)和前扣带回(anterior cingulate

cortex, ACC)等区域组成的“疼痛矩阵”(pain matrix)^[42]。借助多变量模式分析(multivariate pattern analysis, MVPA)和机器学习算法, 人类研究还发现了能够预测疼痛的大脑活动模式。例如, Liang等人^[43]发现, 疼痛矩阵内某些区域的活动模式可区分刺激新异性(saliency)得到匹配的疼痛和非痛刺激; Wager等人^[44]发现的神经疼痛信号(neurologic pain signature, NPS)可预测热痛评分, 且其区分热痛刺激和非痛热刺激的准确率超过90%。动物研究得到了与人类研究较为一致的疼痛相关大脑结构和功能变化^[45]。然而, 动物神经影像研究的数量比人类研究少得多, 而且多数脑成像研究采集的是麻醉状态下啮齿类动物的脑响应信号^[46], 与人类研究缺乏可比性。致力于开发疼痛客观指标的动物影像研究则几乎没有。

其次, 基于神经影像的疼痛客观指标本身也存在一些不足。一个良好的疼痛客观指标除了有预测准确率高外, 还应满足具有疼痛特异性、可解释性强和可推广性好等基本要求^[12]。然而, 脑成像技术采集的大部分脑响应信号并不具有疼痛特异性^[12,38], 如“疼痛矩阵”^[42]和神经疼痛信号^[44]的疼痛特异性均受到了一些质疑。另外, 由于大多数脑成像研究运用了机器学习等复杂的数据分析方法, 其结果存在解释困难、可推广性低等问题^[47,48]。最后, 脑成像技术的本质是通过大脑活动时的血氧代谢变化间接测量神经活动, 这意味着神经影像指标与大脑活动之间的关联性相对较弱, 与直接测量大脑电活动的神经电生理指标存在差距。

克服这些困难需要开展更多更为深入的神经影像研究, 检验现有指标在不同物种间的一致性和疼痛特异性, 并深入理解应用机器学习算法而得出的结果的生理意义, 探索可解释性更强的机器学习算法在疼痛研究中的应用。不过, 由于大规模动物影像研究成本高昂, 在动物清醒状态下开展疼痛研究面临头动校正等技术难题, 开发基于神经影像的跨物种疼痛客观指标仍然困难重重。相对而言, 从跨物种的角度来看, 开发基于电生理响应的疼痛客观指标更加方便、高效。

3.2 基于电生理响应的疼痛客观指标

EEG及相关技术具有毫秒级的时间分辨率, 可直接采集大脑神经元的突触后电位活动(post-synaptic potential activity), 用以探索和开发基于神经电生理信号的客观指标^[49-51]。利用这些技术在人类和动物研究

中进行宏观层面和介观层面的电生理记录, 研究者已发现, 疼痛诱发的GBOs可反映不同物种个体体验到的疼痛强度, 有望成为疼痛客观指标。

在人类研究中, 研究者发现, 激光热痛诱发的GBOs和疼痛评分显著相关, 可编码个体内和个体间的疼痛敏感性差异^[51,52], 且能够反映注意等心理因素对疼痛的调节作用^[53,54]。不仅如此, 激光诱发的GBOs还受疼痛刺激新奇性的影响^[55], 也不反映触觉、视觉和听觉的感受性^[51,52]。这意味着GBOs能够灵敏且特异地反映短时疼痛的感受性。此外, 在长时疼痛和慢性疼痛情境下, GBOs仍然与健康被试的持续性疼痛^[56~58]和慢性疼痛患者的自发性疼痛^[59~61]的强度评分显著正相关(详见综述^[62])。在动物研究中, 通过皮质脑电图(electrocorticography, ECoG)在硬膜外进行记录, 研究者发现, 大鼠的激光诱发脑响应中也存在GBOs, 且其编码疼痛的特性与人类研究中的GBOs一致: 在诸多疼痛相关脑响应中, 仅GBOs能够同时刻画个体内和个体间的疼痛敏感性的变化^[63], 且疼痛诱发的GBOs和听觉诱发的GBOs有明显差异^[51]。此外, 炎症痛小鼠的自发GBOs增强, 且其诱发GBOs与其痛觉超敏行为相关^[64], 提示长时疼痛下的GBOs与疼痛行为密切相关。然而, 由于目前仍缺乏对人类和动物长时疼痛下GBOs的直接对比, 其是否具有跨物种的一致性, 且能否作为一个可转化的疼痛生物学指标仍待进一步验证。

GBOs和疼痛关系的研究体现了跨物种研究的特点和优势。GBOs反映疼痛强度的发现最早来自于人类研究^[65], 而后在动物身上得到验证和深化。动物研究不仅支持了人类研究得到的结论, 而且进一步揭示了GBOs的产生机制和神经起源。借助皮质内电生理记录(intracortical recordings)、光遗传学(optogenetic)和免疫组化(immunohistochemistry)等技术, 转基因小鼠研究从电生理和神经环路两个层面揭示了S1中GBOs与小鼠疼痛行为存在因果关系, 且这一关系由下行血清素能通路(descending serotonergic pathways)部分介导^[64]。针对GBOs的神经起源问题, 研究者结合ECoG、局部场电位(local field potential, LFP)和神经元放电(spiking)等记录技术, 同时采集大鼠宏观硬膜外、介观局部脑组织和微观神经元的神经电活动^[66], 揭示了激光热痛诱发的GBOs主要来自刺激部位对侧S1浅层中间神经元(interneurons)放电^[67]。

可见, 跨物种研究是发现基于电生理的疼痛客观指标并研究其机制的重要途径^[51]。基于不同物种在中枢神经系统^[45]和神经振荡^[68]等方面的进化保守性, 动物研究能够提供跨时空尺度和更微观层面的信息以弥补人类研究的缺陷。跨物种研究能够促使研究者形成对疼痛生理、心理和病理机制的系统性认识, 从而更好地服务于疼痛的准确评估^[12,69], 进而改善疼痛临床诊疗的现状。

4 总结与展望

跨物种研究对深入认识疼痛和有效缓解疼痛意义重大。然而, 研究内容、技术手段和评估方式的差异使得开展跨物种疼痛研究面临巨大挑战, 但同时也带来了机遇。一方面有利于探究疼痛本质、揭示疼痛机制; 另一方面有助于开发镇痛药物、检验治疗效果。跨物种一致性的疼痛客观指标是连接不同物种疼痛研究的重要工具, 也是评估疼痛程度和镇痛效果的有效手段(图1)。目前, 开展疼痛跨物种研究仍需注意一些关键问题。

首先, 需承认物种间的固有差异, 并在充分考虑不同物种差异的基础上开展跨物种研究。例如, 通过对激光疼痛诱发的EEG脑响应进行提取, 早期研究者在人类^[70]和大鼠^[71]中都观察到了由A δ 和C纤维传导的快疼和慢疼脑响应。然而, 后续研究发现, 所谓的大鼠的快疼脑响应实际上是大鼠探测到激光超声的听觉脑响应^[72]。一方面, 激光刺激的过程中产生了大鼠可感知的超声, 而早期研究忽略了人类与大鼠在听觉频率范围上的差异(20 Hz~20 kHz vs. 250 Hz~80 kHz^[73]), 即大鼠可以听到人类听不到的声音; 另一方面, 不同于人类, 大鼠的A δ 纤维对激光热痛刺激不敏感。听觉感知和疼痛感知在物种间的差异致使早期研究误将听觉响应当成慢疼响应, 从而得出了一系列错误的研究结论。这也提示同一技术下得到的相似的生物学指标可能反映了不同的感觉信息处理过程, 需要谨慎对待。

其次, 需尽可能保证不同物种研究在研究范式上的相似性。实际上, 某些动物研究范式和人类研究之间的差异也可导致不同物种研究间的研究结果缺乏可比性。例如, 以啮齿类动物为模型的疼痛研究的时间往往跨度太短, 不足以提供真实的慢性疼痛的数据^[74], 因此无法完全模拟人类慢性疼痛。这也意味着对反映

慢性疼痛发展过程或者治疗效果的研究结果进行跨物种对比时可能存在问题。

最后, 需注意从生理、心理和社会的整合性角度开展跨物种研究。虽然疼痛的多维度本质已得到研究者的普遍认可, 但目前疼痛研究多集中在疼痛的生理和心理维度, 而缺少对疼痛社会维度的关注。相对于疼痛的认知和情绪调控, 疼痛的社会支持调控在疼痛研究中也常被忽略^[75], 如同伴的存在如何影响受伤个体的疼痛感知。探究疼痛的社会维度可以帮助人们更全面地理解疼痛, 开发有效的镇痛药物和治疗手段。近年来, 越来越多的研究者从情感和社会神经科学角度揭示了人类和啮齿类动物疼痛交流(如疼痛共情和情绪传染)的神经基础^[76], 以及疼痛刺激如何改变物种内的社会交往等^[77]。

总之, 在充分考虑上述问题的前提下, 有效利用不

同物种研究的优势开展跨物种研究, 有助于推动疼痛研究的进一步深化。未来的跨物种疼痛研究将在强调多种技术手段融合的基础上(如采用基因工具、神经生物学手段和行为测量相结合的系统方式开展疼痛的跨物种研究), 联合生理、临床、心理、社会等在内的多个领域的研究者, 从不同的层次(微观-介观-宏观)和不同的维度(生理-心理-社会)理解疼痛, 开发镇痛药物和镇痛技术。研究者不仅可以基于动物实验结果开展人类研究, 通过精巧的实验设计揭示不同实验操作间的细微差异, 也可以基于人类研究结果开展动物实验, 通过先进的实验操纵考察变量间的因果关系。这种由动物到人和由人到动物的转化研究可以提供更加完整与直接的证据。这些研究的开展将为人类克服疼痛难题提供重要的理论依据和实践指导, 最终减轻疼痛给患者、家庭和整个社会带来的健康问题和经济负担。

参考文献

- Walters E T, Williams A C C. Evolution of mechanisms and behaviour important for pain. *Phil Trans R Soc B*, 2019, 374: 20190275
- Hodges P W, Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*, 2011, 152: S90-S98
- Vos T, Flaxman A D, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2163-2196
- Nagasako E M, Oaklander A L, Dworkin R H. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain*, 2003, 101: 213-219
- Mogil J S, Simmonds K, Simmonds M J. Pain research from 1975 to 2007: a categorical and bibliometric meta-trend analysis of every research paper published in the journal, *Pain*. *Pain*, 2009, 142: 48-58
- Raja S N, Carr D B, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 2020, 161: 1976-1982
- Mogil J S, Davis K D, Derbyshire S W. The necessity of animal models in pain research. *Pain*, 2010, 151: 12-17
- Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*, 2012, 52: 582-591
- Zhang F, Xiang W, Li C Y, et al. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10450-10460
- Poo M M. Three main directions for brain science (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2019, 34: 807-813 [蒲慕明. 脑科学研究的三大发展方向. 中国科学院院刊, 2019, 34: 807-813]
- Collins F S, Koroshetz W J, Volkow N D. Helping to end addiction over the long-term: the research plan for the NIH HEAL initiative. *JAMA*, 2018, 320: 129-130
- Davis K D, Aghaeepour N, Ahn A H, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16: 381-400
- Waterston R H, Lindblad-Toh K, Birney E, et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, 2002, 420: 520-562
- Baliki M N, Apkarian A V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*, 2015, 87: 474-491
- Peng W W, Tang Z Y, Zhang F R, et al. Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. *NeuroImage*, 2019, 195: 396-408
- Lu X, Thompson W F, Zhang L, et al. Music reduces pain unpleasantness: evidence from an EEG study. *J Pain Res*, 2019, 12: 3331-3342
- Zhou L, Wei H, Zhang H, et al. The influence of expectancy level and personal characteristics on placebo effects: psychological underpinnings. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 20
- Wei H, Zhou L, Zhang H, et al. The influence of expectation on nondeceptive placebo and nocebo effects. *Pain Res Manage*, 2018, 2018: 1-8

- 19 Zhang H, Zhou L, Wei H, et al. The sustained influence of prior experience induced by social observation on placebo and nocebo responses. *J Pain Res*, 2017, 10: 2769–2780
- 20 Ren Q, Lu X, Zhao Q, et al. Can self-pain sensitivity quantify empathy for others' pain? *Psychophysiology*, 2020, 57
- 21 Yuan T, Li J, Shen L, et al. Assessment of itch and pain in animal models and human subjects. In: Ma C, Huang Y, eds. *Translational Research in Pain and Itch. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer, 2016. 1–22
- 22 Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*, 2012, 211: 39–50
- 23 Neugebauer V, Han J S, Adwanikar H, et al. Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Mol Pain*, 2007, 3: 1744–8069-3-8
- 24 Chen J, Guan S M, Sun W, et al. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosci Bull*, 2016, 32: 265–272
- 25 Ma L, Yue L, Zhang Y, et al. Spontaneous pain disrupts ventral hippocampal CA1-infralimbic cortex connectivity and modulates pain progression in rats with peripheral inflammation. *Cell Rep*, 2019, 29: 1579–1593.e6
- 26 Challa S R. Surgical animal models of neuropathic pain: pros and cons. *Int J Neurosci*, 2015, 125: 170–174
- 27 Lozano-Ondoua A N, Symons-Liguori A M, Vanderah T W. Cancer-induced bone pain: mechanisms and models. *Neurosci Lett*, 2013, 557: 52–59
- 28 Mao-Ying Q L, Zhao J, Dong Z Q, et al. A rat model of bone cancer pain induced by intra-tibia inoculation of Walker 256 mammary gland carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345: 1292–1298
- 29 Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents—Challenges and opportunities. *Eur J Neurosci*, 2014, 39: 1881–1890
- 30 Kim C K, Adhikari A, Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 222–235
- 31 Roth B L. DREADDs for neuroscientists. *Neuron*, 2016, 89: 683–694
- 32 Goubert L, Vlaeyen J W S, Crombez G, et al. Learning about pain from others: an observational learning account. *J Pain*, 2011, 12: 167–174
- 33 Williams A C C. Facial expression of pain: an evolutionary account. *Behav Brain Sci*, 2002, 25
- 34 Mogil J S. The translatability of pain across species. *Phil Trans R Soc B*, 2019, 374: 20190286
- 35 Matthewson G M, Woo C W, Reddan M C, et al. Cognitive self-regulation influences pain-related physiology. *Pain*, 2019, 160: 2338–2349
- 36 Labus J S, Keefe F J, Jensen M P. Self-reports of pain intensity and direct observations of pain behavior: when are they correlated? *Pain*, 2003, 102: 109–124
- 37 van der Miesen M M, Lindquist M A, Wager T D. Neuroimaging-based biomarkers for pain. *Pain Rep*, 2019, 4: e751
- 38 Mouraux A, Iannetti G D. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain*, 2018, 141: 3290–3307
- 39 Cowen R, Stasiowska M K, Laycock H, et al. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*, 2015, 70: 828–847
- 40 Davis K D, Flor H, Greely H T, et al. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 624–638
- 41 Eippert F, Kong Y, Winkler A M, et al. Investigating resting-state functional connectivity in the cervical spinal cord at 3 T. *NeuroImage*, 2017, 147: 589–601
- 42 Mouraux A, Diukova A, Lee M C, et al. A multisensory investigation of the functional significance of the “pain matrix”. *NeuroImage*, 2011, 54: 2237–2249
- 43 Liang M, Su Q, Mouraux A, et al. Spatial patterns of brain activity preferentially reflecting transient pain and stimulus intensity. *Cereb Cortex*, 2019, 29: 2211–2227
- 44 Wager T D, Atlas L Y, Lindquist M A, et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1388–1397
- 45 Da Silva J T, Seminowicz D A. Neuroimaging of pain in animal models: a review of recent literature. *PAIN Rep*, 2019, 4: e732
- 46 Kuner R, Kuner T. Cellular circuits in the brain and their modulation in acute and chronic pain. *Physiol Rev*, 2021, 101: 213–258
- 47 Hu L, Iannetti G D. Painful issues in pain prediction. *Trends Neurosci*, 2016, 39: 212–220
- 48 Tracey I. Neuroimaging mechanisms in pain: from discovery to translation. *Pain*, 2017, 158: S115–S122
- 49 Huang G, Xiao P, Hung Y S, et al. A novel approach to predict subjective pain perception from single-trial laser-evoked potentials. *NeuroImage*, 2013, 81: 283–293
- 50 Ploner M, May E S. Electroencephalography and magnetoencephalography in pain research—Current state and future perspectives. *Pain*, 2018, 159: 206–211

- 51 Hu L, Iannetti G D. Neural indicators of perceptual variability of pain across species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 1782–1791
- 52 Schulz E, Zherdin A, Tiemann L, et al. Decoding an individual's sensitivity to pain from the multivariate analysis of EEG data. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1118–1123
- 53 Hauck M, Domnick C, Lorenz J, et al. Top-down and bottom-up modulation of pain-induced oscillations. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 375
- 54 Tiemann L, May E S, Postorino M, et al. Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain*, 2015, 156: 289–296
- 55 Zhang Z G, Hu L, Hung Y S, et al. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—A direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *J Neurosci*, 2012, 32: 7429–7438
- 56 Peng W, Hu L, Zhang Z, et al. Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain. *PLoS ONE*, 2014, 9: e91052
- 57 Schulz E, May E S, Postorino M, et al. Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 4407–4414
- 58 Li L, Liu X, Cai C, et al. Changes of gamma-band oscillatory activity to tonic muscle pain. *Neurosci Lett*, 2016, 627: 126–131
- 59 Lim M, Kim J S, Kim D J, et al. Increased low- and high-frequency oscillatory activity in the prefrontal cortex of fibromyalgia patients. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 111
- 60 May E S, Nickel M M, Ta Dinh S, et al. Prefrontal gamma oscillations reflect ongoing pain intensity in chronic back pain patients. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40: 293–305
- 61 Zhou R, Wang J, Qi W, et al. Elevated resting state gamma oscillatory activities in electroencephalogram of patients with post-herpetic neuralgia. *Front Neurosci*, 2018, 12: 750
- 62 Li Z J, Zhang L B, Zhang H J, et al. Pain-related gamma band oscillations: progress and prospect (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2020, 65: 2752–2762 [李镇江, 张立波, 张会娟, 等. 疼痛相关高频振荡信号: 进展与展望. 科学通报, 2020, 65: 2752–2762]
- 63 Peng W, Xia X, Yi M, et al. Brain oscillations reflecting pain-related behavior in freely moving rats. *Pain*, 2018, 159: 106–118
- 64 Tan L L, Oswald M J, Heintz C, et al. Gamma oscillations in somatosensory cortex recruit prefrontal and descending serotonergic pathways in aversion and nociception. *Nat Commun*, 2019, 10: 983
- 65 Gross J, Schnitzler A, Timmermann L, et al. Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol*, 2007, 5: e133
- 66 Yue L, Zhang F, Lu X, et al. Simultaneous recordings of cortical local field potentials and electrocorticograms in response to nociceptive laser stimuli from freely moving rats. *J Vis Exp*, 2019, doi: 10.3791/58686
- 67 Yue L, Iannetti G D, Hu L. The neural origin of nociceptive-induced gamma-band oscillations. *J Neurosci*, 2020, 40: 3478–3490
- 68 Buzsáki G, Logothetis N, Singer W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron*, 2013, 80: 751–764
- 69 Tracey I, Woolf C J, Andrews N A. Composite pain biomarker signatures for objective assessment and effective treatment. *Neuron*, 2019, 101: 783–800
- 70 Hu L, Cai M M, Xiao P, et al. Human brain responses to concomitant stimulation of A δ and C nociceptors. *J Neurosci*, 2014, 34: 11439–11451
- 71 Shaw F Z, Chen R F, Yen C T. Dynamic changes of touch- and laser heat-evoked field potentials of primary somatosensory cortex in awake and pentobarbital-anesthetized rats. *Brain Res*, 2001, 911: 105–115
- 72 Hu L, Xia X L, Peng W W, et al. Was it a pain or a sound? Across-species variability in sensory sensitivity. *Pain*, 2015, 156: 2449–2457
- 73 Kelly J B, Masterton B. Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol*, 1977, 91: 930–936
- 74 Williams A C C. Persistence of pain in humans and other mammals. *Phil Trans R Soc B*, 2019, 374: 20190276
- 75 Mogil J S. Social modulation of and by pain in humans and rodents. *Pain*, 2015, 156: S35–S41
- 76 Chen J. Empathy for distress in humans and rodents. *Neurosci Bull*, 2018, 34: 216–236
- 77 Panksepp J, Panksepp J B. Toward a cross-species understanding of empathy. *Trends Neurosci*, 2013, 36: 489–496

A cross-species approach to study pain: challenges and opportunities

LU XueJing^{1,2}, ZHANG LiBo^{1,2}, LI ZhenJiang³, YUE LuPeng^{1,2}, BAO ChongYu^{1,2},
ZHANG FengRui^{1,2} & HU Li^{1,2}

¹ CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

³ School of Psychology, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China

Both human and animal studies are essential to revealing the mechanisms of pain processing, to identifying novel pain treatments, and to evaluating the effectiveness of pain management strategies. A cross-species approach to study pain can help us integrate data and findings obtained at different levels, thus advancing our understanding of pain and translating preclinical research into clinical programs. However, there are fundamental differences between species, which leads to nonnegligible discrepancies between human and animal studies. This brings great challenges in data interpretation and result comparison and integration. One possible solution to this problem is to discover translatable pain biomarkers across species. Gamma band oscillation (GBO) evoked by painful stimulus is one of the potential pain biomarkers, since it has been well-validated in both human and rodent studies. Using a cross-species approach, researchers are able to investigate the neural mechanisms and the regulating principles of GBO at different levels (microscopic—mesoscopic—macroscopic), which would benefit the translational research. On the other hand, it is necessary to acknowledge the differences between species and the influences of biological, psychological, and social variables when using a cross-species approach in pain research.

pain, cross-species, human research, animal model, biomarkers, gamma band oscillations, analgesia

doi: 10.1360/SSV-2020-0281



胡理, 中国科学院心理研究所研究员, 中国科学院大学岗位教师, 博士生导师, 国家优秀青年科学基金获得者. 主要通过整合人类研究和动物研究的技术手段, 使用跨物种的研究方法, 借助动物在体电生理、人体脑电和功能磁共振等技术, 重点研究疼痛信息处理的脑神经机制, 挖掘疼痛敏感性与特异性的神经指标, 探索疼痛的调控技术及其机制. 近年来, 获国家自然科学基金、国家重点研发计划等多个项目/课题的资助. 在 *Trends in Neurosciences*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *Journal of Neuroscience* 等期刊上发表学术论文 100 余篇; 主编 *EEG signal processing and feature extraction*, 《脑电信号处理与特征提取》和《疼痛认知神经科学》等书.