

· 主编特邀(Editor-In-Chief Invited) ·

编者按:

疼痛其实包涵了较强的主观体验,因而属于心理现象范畴。但长期以来,疼痛仅被当做一种生理症状对待。认识上的错位给疼痛的体验者和治疗者带来了许多困惑。作为机制研究和药物开发的有力工具,动物疼痛模型在研究中被广泛的探索,但如何考察动物对疼痛的主观体验仍然是一个难题。条件性位置范式已经被广泛运用于成瘾、恐惧等过程的机制研究,是一个涉及主观体验的行为检验工具。将条件性位置范式用于疼痛研究,涉及基本原理的转化应用,为描述动物的主观疼痛感受提供了可能,也为我们克服研究中的思维定势大有启示。

罗非研究员现为中国科学院心理健康重点实验室主任,在疼痛及其调节的神经和心理机制领域开展了长期而卓有成效的研究工作。本综述总结了条件性位置范式在疼痛领域中的研究进展,并结合已有的研究,提出了未来该范式在疼痛研究领域中的应用方向。本刊邀请罗非研究员及其团队成员撰写本文,希望能给疼痛领域的研究者带来启迪,同时也希望心理学其他领域的研究者关注疼痛现象。

(本文责任编辑:隋南)

条件位置范式在疼痛研究领域的应用*

罗 非 姜召彩 王锦琰

(中国科学院心理研究所,北京 100101)

摘 要 在疼痛领域,基础研究传统上主要关注疼痛的感觉维度和诱发痛的机制,对疼痛的情绪维度和临床上更常见的自发痛研究较少,这造成了基础研究和临床应用的脱节。条件位置范式的诞生在一定程度上解决了这一问题。条件位置范式是研究药物奖赏和成瘾的经典范式。近 10 年来,它开始被应用到疼痛研究领域。本文系统总结了目前条件位置范式在疼痛领域的研究进展,主要包括应用条件位置厌恶范式研究疼痛情绪、应用条件位置偏爱范式探索自发痛机制以及进行镇痛药物筛选。最后,结合已有的研究,提出了未来条件位置范式在疼痛领域的应用方向。

关键词 条件位置厌恶;情绪;条件位置偏爱;自发痛;镇痛

分类号 B845

1 引言

疼痛是一种对于人类生存至关重要的躯体感知觉,其意义在于警示我们,机体组织正受到

伤害或者处在被伤害的危险之中。因此,疼痛是指导人们在环境中趋利避害的重要感知觉成分。人类认识疼痛的道路曲折而漫长。19 世纪之前,疼痛一直被视为是一种情绪反应。古希腊哲学家亚里士多德把疼痛称为“心灵的苦难”。19 世纪之后,受笛卡尔思想的影响,人们开始关注疼痛的生理属性,但他们只是机械地认为疼痛是伤害性信息加工系统被动产生的结果,这无法解释没有组织损伤的病理性疼痛以及同样程度损伤造成的个体之间疼痛强度的差异。20 世纪 30 年代以后,

收稿日期: 2012-08-27

* 国家自然科学基金项目(30970959、61033011、31171067 和 31271092)和中国科学院知识创新工程项目(KSCX2-EW-Q-18、YZ200944、KSCX2-YW-R-254 和 KSCX2-EW-J-8)资助。

通讯作者: 罗非, E-mail: luof@psych.ac.cn

研究者重新将视线投向疼痛的心理层面。60年代闸门控制理论(Gate control theory)的问世成为疼痛心理学理论发展的里程碑(Melzack & Wall, 1965)。它鲜明地指出,疼痛受到环境及大脑皮层高级中枢的共同调控;它不仅是一个生理事件,更是一个心理事件。之后,随着痛觉多维度理论的提出,人们开始认识到其多维性和复杂性(Melzack & Casey, 1968)。痛觉基础理论的发展带动了疼痛心理治疗的发展。临床工作者开始关注认知-行为疗法(CBT)对疼痛的调控作用;对疼痛的治疗目标也由简单的减轻疼痛症状转变为同时减少痛行为、恢复正常活动和重返工作岗位,以及改变患者对自身疼痛的负面认识、增强自信和自我控制感(Turk, 2003)。目前临床上已有很多种CBT治疗技术应用于对慢性痛患者的心理治疗(Vlaeyen & Morley, 2005; McCracken & Yang, 2006)。

随着对疼痛认识的增加,基础研究领域的研究者开始意识到传统动物模型通过测量痛阈探索疼痛的局限性(Mogil, 2009; Mogil, Davis, & Derbyshire, 2010)。人类影像学研究已经清楚地表明,大脑诸多高级中枢包括皮层都参与疼痛的加工与调控(Tracey, 2010; Legrain, Iannetti, Plaghki, & Mouraux, 2011)。而疼痛动物模型中常用的回避行为检测(如甩尾和缩足)可能不涉及脊髓以上的高级中枢;即使是跳起行为(如热板)也只能视为延髓-脊髓反射。许多其他行为如嘶叫、抓挠、咬、舔和防卫行为在去大脑动物中也能看到(Vierck, Hansson, & Yezierski, 2008)。此外,开发镇痛药物的临床前试验也都是基于此类刺激诱发的回缩反应。所以它们测量到的很可能不是疼痛本身,而是伴随疼痛的过度活跃的反射活动(Mogil & Crager, 2004; Rice et al., 2008)。其后果是经这些简单疼痛动物模型筛选后所得到的镇痛药物不能缓解临床病人的持续性自发疼痛。比如腺苷酸,只在实验室应用有效,而对临床疼痛患者没有效果(Eisenach, Rauck, & Curry, 2003)。上述现状使得镇痛类新药的开发过程变得漫长而艰难,而寻找新的能够反映临床疼痛的动物模型成为当今疼痛研究工作者的使命。

追究上述现状产生的原因,最重要的是现存的疼痛动物实验范式并不能真实的反映临床患者的疼痛状态(Mogil, 2009; Mogil et al., 2010)。首先,

临床慢性痛都是自发性的(Backonja & Stacey, 2004; Rowbotham, 2005);而采用实验动物虽然可以成功构建慢性痛模型,却很难对动物的自发痛行为进行测量和评价(Djouhri, Koutsikou, Fang, McMullan, & Lawson, 2006; Sotocinal et al., 2011),只能通过简单的诱发手段即测量反射行为。其次,临床慢性疼痛其主观性非常强,患者的社会心理负担重,负性情绪体验多(Passik & Lowery, 2011; Gerdes, Wieser, Alpers, Strack, & Pauli, 2012)。所以,与其他严重疾病如心脏病或癌症相比,评估人类疼痛面临着特殊的问题。前者可以通过客观的生物学手段检测,而后者则主要依赖于患者的主观报告。这是我们无法从实验动物身上获得的。所以,以反射为基础的实验室疼痛测量只能反映疼痛的感觉层面(Mogil, 2009; Mogil et al., 2010),而临床患者对疼痛的评价包含更多的情绪成分。想要克服这种不匹配,必须开发出能够评价动物疼痛情绪的测量手段(Johansen, Fields, & Manning, 2001; Zhang, Zhang, Hu, & Xu, 2010)。

可喜的是,近年来疼痛研究人员已经认识到疼痛模型的重要性,并开始着手开发更能模拟临床慢性痛状态的实验范式。疼痛的条件位置范式便应运而生。条件位置范式的基本原理是以特定的位置或环境信号作为条件刺激(CS),以奖赏或惩罚性刺激作为非条件刺激(UCS),二者反复配对从而形成条件性反射,使动物对相同或类似的位置或环境信号产生趋避行为。在过去的20余年,条件位置范式被广泛用于研究成瘾药物的奖赏及厌恶效应(Tzschentke, 1998; 2007)。它在疼痛领域应用的原理是以疼痛或疼痛缓解(镇痛)作为UCS,并与特定环境或信号(CS)结合而形成联结;当动物再次暴露于该环境或信号时,表现出明显的厌恶或偏爱动机。目前,条件位置范式在疼痛领域主要用于研究疼痛的情绪维度以及自发、持续性疼痛的机制,该范式对于揭示疼痛本质以及有效地评价新型镇痛药物都具有重要的意义。本文将从上述几个方面对条件位置范式在疼痛领域的应用进展作一简介,并探讨未来可能的发展方向。

2 应用条件位置厌恶(CPA)范式研究疼痛情绪

疼痛感觉和疼痛不愉快感体现了疼痛的两个不同维度。很多研究表明,痛感觉和痛情绪是

由不同的传导通路传递并由分离的脑区加工。更重要的是,疼痛的感觉和情绪成分在一定条件下是可以分离的。比如,Rainville 等人发现催眠可以特异性地改变疼痛引起的不愉快感而不影响疼痛强度评分(Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell, & Duncan, 1999)。故单纯将痛感觉的评价结果作为疼痛的总体评分是不科学的,必须对疼痛的情绪维度加以测量。

Price 认为,按照疼痛进展的时程可将疼痛情绪分为两种。一种是个体对于当前或短期内的刺激感到不舒服,称为“即刻不愉快感”,它通常与疼痛的感觉维度直接相关;另一种是“延伸的痛情绪”,它是个体长期经历疼痛并对疼痛的远期后果进行评价后产生的抑郁、焦虑等情绪(Price, 1999)。目前实验室对疼痛情绪的测量主要是针对即刻不愉快感,比如监测动物疼痛当中或之后伴随逃避行为出现的嘶叫反应(Jourdan, Ardid, Chapuy, Eschaliere, & Le Bars, 1995)。

LaBuda 等于 2000 年首次尝试利用位置逃避范式研究疼痛导致的厌恶情绪。实验装置包括黑、白两箱,大鼠在基础状态下偏爱黑箱;测试阶段在黑箱给予致痛刺激,而白箱给予非痛刺激,发现大鼠在白箱停留的时间显著延长。因此认为,动物对黑箱的回避代表了与伤害特异性相关的逃避,是疼痛情绪的体现(LaBuda & Fuchs, 2000)。然而,上述方法所采用的诱发刺激方式与临床慢性痛的自发性和持续性特征有很大的不同,不足以反映临床疼痛情绪。于是,Johansen 等人第一次正式提出利用条件位置厌恶(Conditioned Place Aversion, CPA)范式研究疼痛的负性情绪。训练时在 A 侧条件化箱向大鼠足底注射致痛物质(福尔马林),B 侧箱不给予药物。在测试阶段,大鼠在没有疼痛刺激的情况下自由选择停留位置,结果发现大鼠在 A 箱的停留时间明显缩短,即回避 A 箱。这标志着由福尔马林引起的条件位置厌恶(F-CPA)模型的成功建立。它反映了与福尔马林所致自发痛相伴随的厌恶情绪(Johansen et al., 2001),并且这种回避行为包含了预期等二级评价过程,体现的是二级疼痛情绪。该研究发表在美国科学院院刊(PNAS)上,并很快在全球范围内引起了疼痛研究者的浓厚兴趣。继 Johansen 等的研究之后, Van der Kam 等对 CPA 的有效性进一步展开论证。他们利用角叉菜注射引起动物疼痛,并仿照

Johansen 等的范式建立 CPA。该研究的亮点在于他们加入了吗啡干预的环节。采用低剂量吗啡,在不影响疼痛的感觉特性以及不造成欣快感的剂量下,显著降低了角叉菜引起的 CPA。这一结果一方面印证了 CPA 范式用于研究疼痛情绪的有效性,另一方面对于“吗啡主要针对情绪镇痛”的古老认识给出了最直接、最有力的证据(Van der Kam, De Vry, Schiene, & Tzschentke, 2008)。

F-CPA 模型的成功建立为研究痛情绪的脑机制提供了契机。其中最重要的发现是前扣带皮层嘴侧区(rACC)在痛情绪加工中扮演了重要角色。Johansen 等首先报告损毁 rACC 能够削弱 F-CPA 而不影响福尔马林单独注射引起的痛行为评分(Johansen et al., 2001)。随后,赵志奇等的研究结果证实,损毁 rACC 只影响疼痛引起的 CPA,即 F-CPA,而并不影响非痛电刺激引起的 CPA (Gao, Ren, Zhang, & Zhao, 2004)。这些结果有力的证明了 rACC 是加工疼痛情绪的特异性脑区。

在上述成果的基础上,研究者们进一步利用 CPA 模型揭示了 rACC 参与疼痛情绪加工的细胞和分子机制。首先,rACC 内注射谷氨酸抑制剂能够减弱 F-CPA,表明 rACC 对疼痛情绪的加工是通过激活谷氨酸递质通路实现的(Johansen & Fields, 2004)。其次,Lei 等进一步发现 NMDA 受体而非 AMPA/KA 受体介导了谷氨酸的这种作用(Lei, Sun, Gao, Zhao, & Zhang, 2004)。然后,更多研究发现 NMDA 受体的甘氨酸位点、NR2A、NR2B 位点以及胞内 NR1-ERK-CREB 通路都是谷氨酸参与疼痛情绪加工的重要环节(Ren et al., 2006; Wang, Ren, Zhang, & Zhao, 2005; Cao et al., 2009; Li et al., 2009)。除了 rACC 之外,其他一些脑区,如杏仁基底外侧核(BLA)、杏仁中央核(CeA)以及终纹床核(BNST)在疼痛情绪加工中的作用也相继被揭示(Deyama, Nakagawab, Kanekob, Ueharaa, & Minami, 2007; Deyama et al., 2010)。BLA 的作用由谷氨酸及其 NMDA 受体介导;CeA 和 BNST 的作用则由 β -肾上腺素受体和 α_2 -肾上腺素受体介导。另外,腹侧终纹床核(vBNST)内的 β -肾上腺素受体-PKA 信号通路也在疼痛情绪加工中发挥了重要作用(Deyama et al., 2008, 2009)。

需要指出的是,CPA 是基于中性环境与伤害性刺激引起的厌恶情绪的联结学习而产生,所以影响 CPA 产生的因素有很多,例如改变疼痛刺激

的负性性质使其变得不再厌恶、联合学习功能的损坏或是情绪记忆能力受损等。另外,由于疼痛刺激会不可避免地造成应激,故而很重要的一个问题是CPA究竟是特异地由疼痛情绪引起还是由普通应激情绪引起。最近的一项研究发现,大鼠肾上腺切除并不影响其福尔马林疼痛行为,但大鼠不能学会F-CPA,虽有肾上腺切除但施以皮质酮治疗的大鼠能够学会F-CPA(Wang et al., 2009)。这说明皮质酮对疼痛情绪的产生是必要的,但是仍然无法回答上述问题。由此看来,能够改变普通应激状态的操作必然会影响到疼痛情绪的产生。比如可乐定能够降低焦虑、恐惧等条件下的CPA,那它就有可能通过改变应激水平使疼痛情绪发生变化(Deyama et al., 2010)。然而,选择性舒缓疼痛情绪的处理措施如果不影响普通应激CPA的形成,就有可能揭示疼痛情绪产生的机制。因此,未来的研究应当着眼于普通应激对疼痛相关CPA的影响,以及探索痛觉CPA与普通应激CPA分离的可能性。这对于理解疼痛情绪的产生至关重要。

3 应用条件位置偏爱(CPP)范式探索自发痛机制及进行镇痛药物筛选

3.1 探索自发痛的机制

正如引言所述,自发性、持续性是临床疼痛的主要特征(Backonja & Stacey, 2004; Rowbotham, 2005),这是实验室环境下通过简单躯体刺激所无法模拟的。更重要的是,对于慢性痛患者而言,持续躯体疼痛所带来的最直接的外在表现就是与日俱增的负性情绪反应。这种在人类经面部表情观察和语言沟通即可轻易获得的数据,在动物模型上却无法实现(Mogil & Crager, 2004; Rice et al., 2008)。虽然现有的慢性痛动物模型能够造成机体组织的持久损伤,但很难通过肉眼观察动物的日常行为判断其疼痛感受及相应的情绪反应(Mogil, 2009; Mogil et al., 2010)。这就造成了基础研究与临床应用的脱节,更使临床前对镇痛药的筛选陷入了尴尬境地。

条件位置范式的诞生为研究动物自发、持续性疼痛带来了生机。受到CPA范式反映痛情绪的启发,King等大胆地提出设想:既然CPA能够体现动物的疼痛情绪和回避动机,那么便可用于指示动物的自发痛反应;反过来,倘若能有效控制

自发痛,则可以逆转动物对先前厌恶环境的回避。这一设想得到了实验的验证。King等采用大鼠神经结扎手术造成慢性神经病理痛模型(King et al., 2009),在A箱给予镇痛药物可乐定和芋螺毒素,发现相对于非给药箱B箱,上述两种镇痛药物使得慢性痛大鼠对A箱产生了偏爱,即CPP(Conditioned Place Preference)。这显然是由于镇痛药缓解了神经病理性痛所产生的负强化,使动物会趋近与疼痛缓解有关的情境,产生了偏爱。因而这一实验范式能够很好地检验自发持续性痛的存在。

在此基础上,King等对慢性自发痛所涉及的神经机制进行了探索。他们发现用局麻药利多卡因抑制延髓头端腹内侧区(RVM)的活动后,大鼠会对给药侧产生偏爱,这表明RVM的激活会加重疼痛。RVM是参与疼痛下行调节的经典核团,其作用多样,对疼痛既可以起抑制作用,也可能起易化作用。上述实验首次提供了直接的证据,表明在慢性神经病理性痛情况下,RVM对于疼痛的下行调节作用以易化为主(King et al., 2009)。De Felice等的研究进一步证明了RVM在慢性痛形成过程中起作用,即药物抑制慢性痛大鼠RVM可以降低动物的痛敏反应并使其对给药侧产生CPP(De Felice et al., 2011)。另外,Qu等发现慢性神经痛大鼠rACC损伤后,RVM内注射利多卡因不能产生CPP,表明rACC参与了自发痛厌恶情绪的产生(Qu et al., 2011),这再次验证了之前的结论。

条件位置范式还被用于研究自发痛与诱发痛机制的不同。Okun等给大鼠足底注射致炎物质完全弗氏佐剂(CFA),在产生慢性炎症性疼痛(即自发痛)的同时,每天测量热刺激诱发的痛敏行为(即诱发痛),发现自发痛和诱发痛的时间进程是不同的。注射CFA 1天后给予可乐定可以产生CPP,而另外一组动物注射CFA 4天后给予可乐定CPP消失,故CFA引起的持续性自发痛是暂时的,而诱发痛4天后仍然存在(Okun et al., 2011)。King等的研究则进一步证实了慢性神经痛引起的诱发痛敏反应与自发痛受不同的传入路径支配(King et al., 2011)。

3.2 进行镇痛药物或镇痛技术的筛选

传统上,大部分临床前动物实验都是利用动物对诱发刺激的反应(即诱发痛)衡量新药物或治疗手段的有效性;但是数次失败的案例表明,对

实验室诱发痛有效的镇痛药并不能缓解人类患者的疼痛(Eisenach et al., 2003)。因此, 实验室需要新的筛选方法以缩小与临床之间的差距。Sufka 最早应用 CPP 范式检验镇痛药对自发痛的疗效(Sufka, 1994)。他采用 CFA 炎症痛模型, 在 A 箱给予吗啡、MK-801 或吲哚美辛, B 箱给予生理盐水。测试结果发现, 给予吗啡或 MK-801 的老鼠偏爱 A 箱。从行为强化的角度看, 说明这两种药物可以有效缓解 CFA 引起的自发炎症痛, 使大鼠对 A 箱产生了趋近动机。由于临床慢性痛患者经历更多的是持续性自发痛, 而不是阶段性诱发痛, 所以 Sufka 认为条件位置范式能更好地检测药物的临床效果。

后人有更多的证据支持这一筛药方法。Davoody 等验证了可乐定(临床上常用于治疗中枢神经病理性痛)和运动皮层刺激可以使脊髓损伤大鼠产生 CPP (Davoody et al., 2011)。King 等应用这一实验范式也发现, 临床上常用的治疗神经病理性痛的药物可乐定、芋螺毒素可以使大鼠产生 CPP, 临床上无效的腺苷酸不能使大鼠产生 CPP (King et al., 2009)。虽然有不少证据证明这一方法的有效性, 但就目前来看, 使用这一范式进行镇痛药物或镇痛方法筛选的研究还是相对较少, 所以仍需更多的研究加以验证。

4 展望

本文总结了近年来 CPA 和 CPP 范式在疼痛研究领域的应用, 包括用于疼痛情绪机制的研究、慢性痛机制的探索以及新型镇痛药的筛选等, 其有效性正在得到越来越多实验结果的肯定。CPA 模型本身体现的是一种学习、记忆现象, 尤其是与情绪学习和记忆紧密相关。之所以能够用于研究疼痛, 是因为目前越来越多的观点支持情绪学习与记忆在慢性痛形成过程中起重要作用(Flor, 2003; Prakash & Golwala, 2011; Apkarian, 2008)。Hummel 等采用一种修正后的条件位置厌恶范式, 发现经历疼痛的个体对环境所产生的厌恶情绪可以持续 1 个月之久, 这充分说明 CPA 是研究疼痛情绪学习与记忆的极佳模型(Hummel, Lu, Cummons, & Whiteside, 2008)。

从整个学习过程来看, CPA 可以分为习得、表达、消退、重新建立等过程, 每个过程包含的心理成分不同, 参与的脑区也不同(Kim & Jung,

2006; Sehlmeier et al., 2009)。所以对 CPA 不同阶段的研究会帮助我们从学习记忆的角度看待慢性痛的发生和发展。比如习得阶段要建立联结, 将不同感觉通道分别编码的 CS 和 UCS 联结起来(Johansen et al., 2001; Wilensky, Schafe, Kristensen, & LeDoux, 2006); 表达阶段会有更高级中枢参与指挥, 当 CS 呈现的时候, 个体预期 UCS 出现, 并作出反应(Johansen et al., 2001; Sehlmeier et al., 2009); 消退过程是个体习得新的联结, 放弃原有的负性联结, 重新诠释 CS 的过程, 这是认知灵活性的体现, 与高级认知执行功能相关的脑区有关(Morgan, Schulkin, & LeDoux, 2003; Delgado, Nearing, LeDoux, & Phelps, 2008; Quirk & Mueller, 2008)。如今, 越来越多的研究者认为消退过程异常很可能是慢性痛存在和维持的原因(Apkarian, 2008; Mutso et al., 2012; Li, Wang, & Luo, 2012)。对条件化过程的深入认识将有助于我们理解慢性痛的形成、发展和维持。

目前应用 CPP 范式探索自发痛机制的研究主要关注 RVM 及外周传入路径的作用。未来更多的研究需要关注高级中枢调控在自发痛形成和发展中的作用。另外, King 等人的研究说明了 CPP 是个体主动学习、主动选择产生的。与传统的采用反射行为测量疼痛的方法相比, 它包括了更复杂的情绪、动机和决策等过程(King et al., 2009)。Fields 的决策-动机模型认为, 个体在做出逃避反应之前会有决策过程, 逃避惩罚的动机和接受奖赏的动机共同决定了个体是否对伤害性刺激做出反应(Fields, 2007)。Baliki 等人发现慢性痛患者疼痛减轻时伏隔核活动异常(Baliki, Geha, Fields, & Apkarian, 2011), 说明奖赏/动机系统与疼痛调控有着密切的关系。所以未来应用 CPP 范式研究疼痛与奖赏的关系是有重要意义的。Niikura 等发现慢性痛能够改变奖赏系统的活动(Niikura, Narita, Butelman, Kreek, & Suzuki, 2010), 但是目前没有研究深入探讨奖赏系统对慢性痛的调节作用, 通过改变动机/奖赏系统控制慢性痛的思路也是非常值得关注的。

最后, 由于条件位置范式除了反映情绪和动机因素, 还整合了很多其他的因素, 如学习、记忆等, 因此在解释疼痛测量结果方面会存在一定的局限性; 当然, 从另外一个角度看, 其多层次的特征也会拓展我们未来在疼痛心理学方面的研究

视野。慢性痛的形成也是一种条件化学习过程 (Flor, 2003; Apkarian, 2008), 我们有必要深入了解慢性痛学习过程与普通情绪障碍学习过程的异同, 这将为促进临床慢性痛患者临床治疗和康复训练奠定重要的理论基础, 同时也具有深远的应用前景。

参考文献

- Apkarian, A. V. (2008). Pain perception in relation to emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 18, 464–468.
- Backonja, M. M., & Stacey, B. (2004). Neuropathic pain symptoms relative to overall pain rating. *The Journal of Pain*, 5, 491–497.
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2011). Predicting value of pain and analgesia: Nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 66, 149–160.
- Cao, H., Gao, Y. J., Ren, W. H., Li, T. T., Duan, K. Z., Cui, Y. H., et al. (2009). Activation of extracellular signal-regulated kinase in the anterior cingulate cortex contributes to the induction and expression of affective pain. *Journal of Neuroscience*, 29, 3307–3321.
- Davoody, L., Quilton, R. L., Lucas, J. M., Ji, Y. D., Keller, A., & Masri, R. (2011). Conditioned place preference reveals tonic pain in an animal model of central pain. *The Journal of Pain*, 12, 868–874.
- De Felice, M., Sanoja, R., Wang, R. Z., Vera-Portocarrero, L., Oyarzo, J., King, T., et al. (2011). Engagement of descending inhibition from the rostral ventromedial medulla protects against chronic neuropathic pain. *Pain*, 152, 2701–2709.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59, 829–838.
- Deyama, S., Ide, S., Kondoh, N., Yamaguchi, T., Yoshioka, M., & Minami, M. (2010). Inhibition of noradrenaline release by clonidine in the ventral bed nucleus of the stria terminalis attenuates pain-induced aversion in rats. *Neuropharmacology*, 61, 156–160.
- Deyama, S., Katayama, T., Ohno, A., Nakagawa, T., Kaneko, S., Yamaguchi, T., et al. (2008). Activation of the β -adrenoceptor-protein kinase A signaling pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain in rats. *Journal of Neuroscience*, 28, 7728–7736.
- Deyama, S., Katayama, T., Kondoh, N., Nakagawa, T., Kaneko, S., Yamaguchi, T., et al. (2009). Role of enhanced noradrenergic transmission within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in visceral pain-induced aversion in rats. *Behavioural Brain Research*, 197, 279–283.
- Deyama, S., Nakagawa, T., Kaneko, S., Uehara, T., & Minami, M. (2007). Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of visceral and somatic pain in rats. *Behavioural Brain Research*, 176, 367–371.
- Djouhri, L., Koutsikou, S., Fang, X., McMullan, S., & Lawson, S. N. (2006). Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *Journal of Neuroscience*, 26, 1281–1292.
- Eisenach, J. C., Rauck, R. L., & Curry, R. (2003). Intrathecal, but not intravenous adenosine reduces allodynia in patients with neuropathic pain. *Pain*, 105, 65–70.
- Fields, H. L. (2007). Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 32, 242–246.
- Flor, H. (2003). Remapping somatosensory cortex after injury. *Advances in Neurology*, 93, 195–204.
- Gao, Y. J., Ren, W. H., Zhang, Y. Q., & Zhao, Z. Q. (2004). Contributions of the anterior cingulate cortex and amygdala to pain- and fear-conditioned place avoidance in rats. *Pain*, 110, 343–353.
- Gerdes, A. B. M., Wieser, M. J., Alpers, G. W., Strack, F., & Pauli, P. (2012). Why do you smile at me while I'm in pain? - Pain selectively modulates voluntary facial muscle responses to happy faces. *International Journal of Psychophysiology*, 85, 161–167.
- Hummel, M., Lu, P. M., Cummons, T. A., & Whiteside, G. T. (2008). The persistence of a long-term negative affective state following the induction of either acute or chronic pain. *Pain*, 140, 436–445.
- Johansen, J. P., & Fields, H. L. (2004). Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. *Nature Neuroscience*, 7, 398–403.
- Johansen, J. P., Fields, H. L., & Manning, B. H. (2001). The affective component of pain in rodents: Direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 8077–8082.
- Jourdan, D., Ardid, D., Chapuy, E., Eschali r, A., & Le Bars, D. (1995). Audible and ultrasonic vocalization elicited by single electrical nociceptive stimuli to the tail in the rat. *Pain*, 63, 237–249.
- Kim, J. J., & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,

- 30, 188–202.
- King, T., Qu, C., Okun, A., Mercado, R., Ren, J., Brion, T., et al. (2011). Contribution of afferent pathways to nerve injury-induced spontaneous pain and evoked hypersensitivity. *Pain*, 152, 1997–2005.
- King, T., Vera-Portocarrero, L., Gutierrez, T., Vanderah, T. W., Dussor, G., Lai, J., et al. (2009). Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nature Neuroscience*, 12, 1364–1366.
- LaBuda, C. J., & Fuchs, P. N. (2000). A behavioral test paradigm to measure the aversive quality of inflammatory and neuropathic pain in rats. *Experimental Neurology*, 163, 490–494.
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Progress in Neurobiology*, 93, 111–124.
- Lei, L. G., Sun, S., Gao, Y. J., Zhao, Z. Q., & Zhang, Y. Q. (2004). NMDA receptors in the anterior cingulate cortex mediate pain-related aversion. *Experimental Neurology*, 189, 413–421.
- Li, S. G., Wang, J. Y., & Luo, F. (2012). Adult-age inflammatory pain experience enhances long-term pain vigilance in rats. *Plos One*, 7, e36767.
- Li, T. T., Ren, W. H., Xiao, X., Nan J., Cheng L. Z., Zhang, X. H., et al. (2009). NMDA NR2A and NR2B receptors in the rostral anterior cingulate cortex contribute to pain-related aversion in male rats. *Pain*, 146, 183–193.
- McCracken, L. M., & Yang, S. Y. (2006). The role of values in a contextual cognitive-behavioral approach to chronic pain. *Pain*, 123, 137–145.
- Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain: A new conceptual model. In D. R Kenshalo (Ed.), *The skin senses* (pp. 423–439). Springfield, IL: Charles C Thomas.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150, 971–979.
- Mogil, J. S. (2009). Animal models of pain: Progress and challenges. *Nature Review Neuroscience*, 10, 283–294.
- Mogil, J. S., & Crager, S. E. (2004). What should we be measuring in behavioral studies of chronic pain in animals? *Pain*, 112, 12–15.
- Mogil, J. S., Davis, K. D., & Derbyshire, S. W. (2010) The necessity of animal models in pain research. *Pain*, 151, 12–17.
- Morgan, M. A., Schulkin, J., & LeDoux, J. E. (2003). Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: The memory for prior extinction training. *Behavioural Brain Research*, 146, 121–130.
- Mutso, A. A., Radzicki, D., Baliki, M. N., Huang, L. J., Banisadr, G., Centeno, M. V., et al. (2012). Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *Journal of Neuroscience*, 32, 5747–5756.
- Niikura, K., Narita, M., Butelman, E. R., Kreek, M. J., & Suzuki, T. (2010). Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, 299–305.
- Okun, A., De Felice, M., Eyde, N., Ren, J. Y., Mercado, R., King, T., et al. (2011). Transient inflammation-induced ongoing pain is driven by TRPV1 sensitive afferents. *Molecular Pain*, 7, 208–219.
- Passik, S. D., & Lowery, A. (2011). Psychological variables potentially implicated in opioid-related mortality as observed in clinical practice. *Pain Medicine*, 12, S36–S42.
- Prakash, S., & Golwala, P. (2011). Phantom headache: Pain-memory-emotion hypothesis for chronic daily headache? *Journal of Headache Pain*, 12, 281–286.
- Price, D. D. (1999). Psychological mechanisms of pain and analgesia. *Progress in Pain Research and Management*, 83, 279–284.
- Qu, C. L., King, T., Okun, A., Lai, J., Fields, H. L., & Porreca, F. (2011). Lesion of the rostral anterior cingulate cortex eliminates the aversiveness of spontaneous neuropathic pain following partial or complete axotomy. *Pain*, 152, 1641–1648.
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33, 56–72.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82, 159–171.
- Ren, W. H., Guo, J. D., Cao, H., Wang, H., Wang, P. F., Sha, H., et al. (2006). Is endogenous D-serine in the rostral anterior cingulate cortex necessary for pain-related negative affect? *Journal of Neurochemistry*, 96, 1636–1647.
- Rice, A. S. C., Cimino-Brown, D., Eisenach, J. C., Kontinen, V. K., Lacroix-Fralish, M. L., Machin, I., et al. (2008). Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: A critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain*, 139, 243–247.
- Rowbotham, M. C. (2005). Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology*, 65, S66–S73.
- Sehlmeier, C., Schöning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V., et al. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: A systematic review. *PLoS One*, 4, e5865.

- Sotocinal, S. G., Sorge, R. E., Zaloum, A., Tuttle, A. H., Martin, L. J., Wieskopf, J. S., et al. (2011). The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain*, 7, 145–157.
- Sufka, K. J. (1994). Conditioned place preference paradigm: A novel approach for analgesic drug assessment against chronic pain. *Pain*, 58, 355–366.
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 16, 1277–1283.
- Turk, D. C. (2003). Cognitive-behavioral approach to the treatment of chronic pain patients. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 28, 573–579.
- Tzschentke, T. M. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: A comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology*, 56, 613–672.
- Tzschentke, T. M. (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: Update of the last decade. *Addiction Biology*, 12, 227–462.
- van der Kam, E. L., De Vry, J., Schiene, K., & Tzschentke, T. M. (2008). Differential effects of morphine on the affective and the sensory component of carrageenan-induced nociception in the rat. *Pain*, 136, 373–379.
- Vlaeyen, J. W., & Morley, S. (2005). Cognitive-behavioral treatments for chronic pain: What works for whom? *Clinical Journal of Pain*, 21, 1–8.
- Vierck, C. J., Hansson, P. T., & Yezierski, R. P. (2008). Clinical and pre-clinical pain assessment: Are we measuring the same thing? *Pain*, 135, 7–10.
- Wang, H., Ren, W. H., Zhang, Y. Q., & Zhao, Z. Q. (2005). GABAergic disinhibition facilitates polysynaptic excitatory transmission in rat anterior cingulate cortex. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338, 1634–1639.
- Wang, H. C., Wang, Y. C., Huang, A. C., Chai, S. C., Wu, Y. S., & Wang, C. C. (2009). Roles of corticosterone in formalin-induced conditioned place aversion in rats. *Neuroscience Letter*, 464, 122–126.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E., Kristensen, M. P., & LeDoux, J. E. (2006). Rethinking the fear circuit: The central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of Pavlovian fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 26, 12387–12396.
- Zhang, X. J., Zhang, T. W., Hu, S. J., & Xu, H. (2011). Behavioral assessments of the aversive quality of pain in animals. *Neuroscience Bulletin*, 27, 61–67.

Conditioned Place Paradigm in Pain Research

LUO Fei; JIANG Zhaocai; WANG Jinyan

(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: In the field of pain, basic research has traditionally focused on the somatosensory dimension of pain and on the mechanisms of acute stimulus-evoked pain. However, less has been done on the affective dimension of pain and on the ongoing spontaneous pain which is more common in clinical settings. This results in the gap between basic research and clinical applications. Conditioned place paradigm, or place conditioning, has been born to a certain extent to solve the problem. It is a classic paradigm to assess the rewarding and addictive properties of drugs. Over the last decade, it begins to be applied in the pain research. This article summarizes the progress of place conditioning in the pain research field, including the employment of conditioned place aversion (CPA) to the emotional dimension of pain, as well as the application of conditioned place preference (CPP) paradigm to the persistent pain study and analgesic drug screening. Finally, on the basis of existing research, we point out the future direction of the conditioned place paradigm in the field of pain.

Key words: conditioned place aversion; emotion; conditioned place preference; spontaneous pain; analgesia