

慢性痛的皮层神经可塑性及其对治疗的启示*

王彦^{1,2} 王锦琰¹ 罗非^{1,Δ}

(¹ 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101; ² 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要 慢性痛疗效时常不够理想, 使人们开始怀疑慢性痛患者大脑的功能或结构发生了病理性改变。脑成像研究表明, 大脑功能和结构都存在明显的可塑性: 从功能来看, 慢性痛患者可能存在大脑网络功能状态失衡; 从结构来看, 患者大脑某些区域灰质密度明显减少。这些可塑性变化与慢性疼痛的存在及其治疗转归有可能存在密切联系。

关键词 慢性痛; 大脑; 可塑性

中图分类号 R338.2

慢性痛通常指持续时间较长(一般为 3~6 个月以上)的疼痛。慢性痛种类繁多, 病因复杂。以往的研究已经证实, 慢性痛涉及外周和脊髓水平的长期功能改变, 导致中枢敏化的形成, 即脊髓和延髓背角神经元的过度兴奋。与此同时, 作为中枢神经系统最重要的组成部分, 大脑在慢性痛发生发展中所起的作用越来越受到重视。近年的研究发现, 慢性痛患者的大脑存在功能甚至结构的改变。这些改变很可能成为慢性疼痛得以维持并产生功能障碍的主因, 也为慢性痛的治疗提供了可能性。

神经系统的可塑性是近年来备受重视的科学现象, 它涉及从突触、神经元到核团各个层次的形态和功能特性改变。皮层可塑性通常是大脑皮层因外界

刺激所出现的功能和结构的改变, 如功能性皮层重组、结构性皮层灰质增减等等。已经证实, 灵长类动物大脑既有短期快速(Paul 等, 1972)又有长期缓慢(Pons 等, 1991)的功能可塑能力; 人类接受长期的运动技能训练可导致皮层运动区面积增大(Elbert 等, 1995)和灰质体积增加(Gaser 等, 2003)。由此人们自然就想到: 慢性痛患者大脑是否发生了改变? 这些改变是否可逆? 本文将通过总结近十年来脑成像研究的进展, 针对这些问题展开讨论。

* 国家自然科学基金(30770688、30700223、30970959)、中国科学院知识创新工程重要方向项目基金(KSCX2-YW-R-254)及北京市自然科学基金(5082008)资助课题

Δ 通讯作者

- Lee JH, Lau KF, Perkinson MS, et al. The neuronal adaptor protein X11beta reduces amyloid beta-protein levels and amyloid plaque formation in the brains of transgenic mice. *J Biol Chem*, 2004, 279 : 49099 ~ 49104.
- Sumioka A, Saito Y, Sakuma M, et al. The X11L/X11beta/MINT2 and X11L2/X11gamma/MINT3 scaffold proteins shuttle between the nucleus and cytoplasm. *Cell Res*, 2008, 314 : 1155 ~ 1162.
- Taru H, Suzuki T. Facilitation of stress-induced phosphorylation of beta-amyloid precursor protein family members by X11-like/Mint2 protein. *J Biol Chem*, 2004, 279 : 21628 ~ 21636.
- Sano Y, Syuzo-Takabatake A, Nakaya T, et al. Enhanced amyloidogenic metabolism of the amyloid beta-protein precursor in the X11L-deficient mouse brain. *J Biol Chem*, 2006, 281 : 37853 ~ 37860.
- Saito Y, Sano Y, Vassar R, et al. X11 proteins regulate the translocation of APP into detergent resistant membrane and suppress the amyloidogenic cleavage of APP by BACE in brain. *J Biol Chem*, 2008, 283 : 35763 ~ 35771.
- Gross GG, Feldman RM, Ganguly A, et al. Role of X11 and ubiquitin as in vivo regulators of the amyloid precursor protein in *Drosophila*. *PLoS ONE*, 2008, 3 : e2495.
- Tomita S, Fujita T, Kirino Y, et al. PDZ domain-dependent suppression of NF-kappaB/p65-induced Abeta42 production by a neuron-specific X11-like protein. *J Biol Chem*, 2000, 275 : 13056 ~ 13060.
- Araki Y, Tomita S, Yamaguchi H, et al. Novel cadherin-related membrane proteins, alcadeins, enhance the X11-like protein-mediated stabilization of amyloid beta-protein precursor metabolism. *J Biol Chem*, 2003, 278 : 49448 ~ 49458.
- Lee DS, Tomita S, Kirino Y, et al. Regulation of X11L-dependent amyloid precursor protein metabolism by XB51, a novel X11L-binding protein. *J Biol Chem*, 2000, 275 : 23134 ~ 23138.

一、慢性痛患者大脑功能的改变

(一)慢性痛患者默认神经网络失衡 Raichle 等(2001)首先提出“默认神经网络(default mode network, DMN)”的概念,把那些在功能磁共振(fMRI)静息态下激活而在任务状态下去激活的脑区称为 DMN,表现为各脑区之间的功能连接保持稳态的平衡。可以想象,如果在接受刺激之前这种平衡已经被打破,那么当有刺激传入时,大脑对刺激信息的处理将有别于失去平衡前的状态。由于慢性痛患者对各类治疗缺乏有效的响应,人们猜测是否患者大脑的默认状态或“基线水平”已经有别于健康人。事实正是如此。Baliki 等研究发现,腰背痛患者静息态下后扣带回(PCC)和前额叶(PFC)的去激活程度显著低于健康人,表明相关脑区的功能连接已经失衡^[1]。Cauda 等(2009)发现,糖尿病神经痛患者也有类似情况:患者额叶、岛叶(Ins)和丘脑之间的功能连接增强,而双侧初级躯体感觉区(SI)和初级运动皮层(MI)的功能连接减弱。

(二)自发痛激活与情绪和认知相关的脑区 许多慢性痛患者不得不面临持续的自发性疼痛。研究发现,自发痛引起与情绪和认知相关的脑区活动改变,包括 PFC、前扣带回(ACC)和丘脑等结构^[2,3]。正电子发射断层成像技术(PET)研究显示,自发痛时丘脑局部脑血流量(rCBF)减少(Iadarola 等, 1995);fMRI 研究中(Apkarian 等, 2001)也观察到,丘脑在自发痛时处于去激活状态。Baliki 等注意到,自发痛包含两个阶段:一个为自发痛由弱变强的上升阶段,另一个为高自发痛维持阶段。他们利用 fMRI 研究腰背痛患者在不同阶段自发痛情况下大脑的功能变化,发现所激活的脑区完全不同。处于自发痛上升阶段时主要激活 SI、第二躯体感觉区(SII)和 Ins,处于高自发痛维持阶段时主要激活内侧前额叶皮层(mPFC)和 ACC 嘴部^[3],说明自发痛在上升阶段主要是外周伤害性信息传入的增加,而在稳定的维持阶段则更多地涉及患者对当前疼痛的心理体验。一些实验室利用健康志愿者建立自发痛模型,即皮内注射辣椒素产生持续性疼痛,然后进行脑成像研究,发现丘脑、ACC、Ins 和 PFC 被激活,与临床观察到的结果类似。总之,自发痛,特别是其长期维持阶段,可能与情绪-认知维度具有更为密切的关系,反映了患者对当前疼痛状态的认识以及由于疼痛持续存在而产生的负性情绪。

(三)诱发痛激活大脑痛觉神经网络 痛觉网络(pain matrix)通常指急性诱发痛最常激活的脑

区,即 SI、SII、ACC、Ins、丘脑和 PFC。其中,SI、SII 以及 Ins 的后部编码痛刺激的位置/强度信息,属于外侧痛觉通路;Ins 前部、ACC 等主要编码痛觉相关的情绪/动机信息,属于内侧痛觉通路;PFC 是痛觉编码的最高中枢,负责整合痛觉的感觉和情绪信息,产生对痛的记忆、认知和评价。

产生异常的诱发痛是慢性痛的一个典型特征,包括痛觉过敏(hyperalgesia)和痛觉超敏(allodynia)。痛觉过敏是指痛刺激在病理状态下造成的痛苦程度大于健康情况下造成的痛苦程度,可分为主要局限于受损区域的初级痛觉过敏和涉及未受伤区域的次级痛觉过敏,在脑成像中主要观察到 PFC、Ins、SI 和 SII 的激活^[3]。痛觉超敏是指正常情况下不会引发痛觉的刺激使被刺激者体验到疼痛的现象。在痛超敏情况下常被激活的脑区包括 PFC、Ins 和 ACC^[4,5]。痛觉超敏根据刺激的性质可分为机械痛超敏(触诱发痛)和温度痛超敏,其中前者的研究居多,其机制通常被认为是传导触觉的 A 纤维在病理情况下与伤害性传递系统发生了联系所致。然而,新近的一项研究提示高级中枢在痛觉超敏中存在重要作用。Kramer 等(2008)特意选择了熟悉痛觉超敏概念的医学院健康学生,要求他们想象痛觉超敏,结果发现也能激活上述三个脑区。该研究强烈暗示痛觉超敏更重要的机制可能来自高级中枢。另外,以触诱发痛为代表的痛觉超敏除了激活痛觉网络外,还会激活其他一些脑区,如运动皮层(MI 和运动前区)。考虑到丘脑在自发痛和诱发痛情况下的表现截然相反(去激活 vs. 激活),说明诱发痛的编码方式与自发痛有很大区别。

(四)药物治疗对脑功能改变的影响 有效的药物治疗通常会削弱痛刺激情况下的痛觉网络激活。Hsieh 等(1995)使用 PET 发现,慢性痛患者在接受治疗后 PFC、Ins 和 ACC 的局部血流量减少,而丘脑局部血流量增加。药物治疗对急性诱发痛也有类似效果。Iannetti 等(2005)发现,辣椒素引发痛敏后,注射抗惊厥药 Gabapentin 可以减少双侧 Ins 顶盖和脑干的激活程度。Maihofner 等(2007)发现,环氧合酶抑制剂的镇痛和抗痛觉过敏机制主要与 SI、SII、Ins、PFC 和 ACC 的激活减少有关。以上研究说明,不仅慢性疼痛本身会导致患者的大脑出现功能重组,对疼痛的适当治疗也同样会改变大脑对刺激的反应,甚至可能逆转持续疼痛带来的变化。

二、慢性痛患者大脑结构的改变

(一)大脑灰质密度和灰质体积的概念 大脑

被视为意识的物质基础,其正常结构是人类行为所依赖的基础。然而,人类对大脑在各种情况下,尤其是慢性痛状态下的结构改变情况知之甚少,大部分相关知识来自尸检。随着现代科技的突飞猛进,人们可以在活体大脑上对结构进行探索,从而有力地促进了对慢性痛患者大脑结构的认识。目前,对大脑宏观结构进行形态学测量、分析的方法包括:着重关注密度/体积的基于体素的形态学分析法(voxel-based morphometry, VBM)和着重关注纤维投射的弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)。相对来说,VBM 的相关研究较多,其基本流程是将被试大脑结构像转换为标准脑并根据模板将灰质、白质和脑脊液分开,再基于变形理论测量大脑基于体素的灰质密度;也可以通过一定变换,测量整个大脑或特定脑区的灰质体积。灰质密度综合反映了神经元、树突和突触的数量情况。利用 VBM,可以对不同情况下大脑结构的差异。已经发现,成年人正常衰老情况下大脑体积每年减少 3~6 立方厘米,即每年大约萎缩 0.5%;灰质体积每年减少 1.3~2.8 立方厘米。灰质减少明显的脑区是眶额叶和下额叶、扣带回、Ins、下顶叶,中等程度缩减的是中颞叶。相关研究还发现,与女性相比,男性的灰质体积每年缩减幅度更大,其壳核的灰质密度减少更甚。

(二)慢性痛状态下大脑灰质明显缩减 已有证据表明,慢性痛状态下大脑灰质缩减过程加速,如腰痛^[6]、纤维肌痛^[7]和三甲神经痛^[8]。患者大脑总体积^[7]和灰质总体积^[6,7]都显著减小。例如,腰痛和纤维肌痛患者 1 年的灰质体积损失分别相当于 1.2 年和 9.5 年正常老化情况下的损失^[6,7]。局部灰质减少现象更为常见,主要发生在 PFC^[6,8]、ACC^[8,9]和 Ins^[7,8]。DaSilva 等对三甲神经上颌支受损的患者进行了功能(诱发痛)和结构的研究,结果发现,SI 面部代表区灰质密度明显减少,此外,还有 MI 手部代表区、扣带回、Ins 前部和背外侧前额叶(DLPFC)等脑区灰质密度的减少。由于灰质密度降低的区域与疼痛激活的区域高度重叠,提示结构变化很可能是由功能变化所驱动的^[8]。此外,在个别情况下(Schmidt-Wilcke 等, 2006)也会出现灰质增加的情况,但灰质增加相对于灰质减少来说是次要和零星的,研究者们对该现象的解释并不统一。

慢性痛病人灰质(密度/体积)减少的原因可能在于,持续痛导致神经元的长时间激活(例如谷氨酸兴奋性毒性造成损伤)或过度使用而耗竭。此外,脑桥在慢性痛、幻肢痛和紧张型头痛中都出现灰

质减少,可能反映了抑制系统能力和作用的减退。值得一提的是,由于大脑正常衰老情况下 PFC、Ins 和 ACC 灰质缩减明显,而这些恰好是痛觉形成的关键脑区,所以 Schmidt-Wilcke 等^[9]认为,这可能暗示着衰老本身就容易使人患上慢性痛。

(三)持续痛刺激导致灰质密度远期降低 持续的疼痛,无论是自发痛还是诱发痛,都是慢性痛患者必须经常面对的。那么,如果疼痛持续发生在健康被试身上会怎样?是否会引起大脑结构的变化?Teutsch 等(2008)对此进行了研究。他们让健康被试连续 8 天内每天接受持续的热痛刺激,在刺激前、刺激后即刻、第 22 天和 1 年后进行四次结构像的扫描。结果发现痛刺激导致中扣带回、SI 和内侧额叶后部的灰质密度在前三次显著增加,而在第四次扫描时显著低于基线。

已知长期的训练、学习会导致大脑结构产生变化。如 Gaser 等(2003)发现音乐家长期的职业活动导致相关脑区灰质增加。Draganski 等(2006)巧妙地利用了考试这个手段研究三个月高强度学习对大脑结构的影响,结果发现存在“使用依赖”的现象。他们对医学院的学生在考试前三个月(基线)、考完当天和考完三个月后进行了三次扫描,发现与学习、记忆相关脑区(后顶叶和下顶叶)的灰质体积在第二次扫描时显著上升,而到第三次扫描时比第二次轻微减少,但仍然显著高于基线。Draganski 等(2004)非常著名的玩球杂耍训练的实验也获得了几乎相同的结果。可见,不论学习是否带有新奇性,它对中枢结构可塑性的影响是类似的。与慢性疼痛的情况相仿,严重的负性一过性事件也可以影响大脑结构。如 Yamasue 等(2003)发现,创伤后综合征患者的 ACC 灰质减少明显且减少幅度和症状严重程度呈正相关。

因此,各种环境改变通常都会首先引起大脑活动增加,从而引起相关脑区灰质密度增加;若事件终止,相关行为和脑活动也随之停止,并逐渐恢复原状。另一方面,事件的情绪色彩对脑的功能与结构变化有进一步的持续影响。带有负性情绪色彩的事件,其远期可导致相关结构的灰质密度降低。原因可能有两方面:一是由于大脑对负性刺激的回避倾向所致,二是负性刺激导致应激和抑郁倾向,使得应激因子的分泌增加,抑制皮层新生神经元的发生和存活,从而进一步降低灰质密度。

三、慢性痛与大脑功能和结构改变的因果关系

由于慢性痛与大脑功能和结构变化往往共存,

所以区分因果关系比较困难。目前大致有三种观点:第一种观点倾向于把慢性痛和大脑功能、结构的变化看成是相关的、伴随的关系,这是大部分研究者所持的观点,如 Schmidt-Wilcke^[9]在其综述标题中直接表明了这种观点;第二种是倾向于把慢性痛看成是导致大脑功能、结构变化的原因,如 Baliki 等^[1]认为慢性痛打破了大脑默认神经网络,May^[10]认为慢性痛导致了大脑灰质减少;第三种观点认为大脑因某种原因病变也可以引起慢性痛,如 Wieseler-Frank 等(2005)强调胶质细胞病变可以导致慢性痛。他们认为,长期滥用药物、缺血、病毒等可以导致胶质细胞的病变,诱发平时几乎没有或甚少活动胶质细胞出现兴奋,释放出亲炎症物质,激活痛传导通路,从而引发并维持慢性痛。

综上所述,本文作者倾向于认为,慢性痛可能首先导致了大脑功能重组,进而引发结构的可塑性变化;后者进一步强化了新的疼痛功能模式,从而导致慢性疼痛的长期持续存在。在某些情况下,大脑本身的病变可能导致有利于慢性痛功能活动的结构改变,而慢性痛在产生后反过来又会对大脑功能和结构产生进一步的影响。若能利用此规律,采用认知行为技术对患者的痛反应加以适当干预,就有可能逆转中枢的功能与结构改变,进而缓解慢性疼痛。

四、利用神经系统的可塑性理论治疗慢性痛

对慢性痛的治疗一直存在两种截然不同的观点。悲观的想法认为,涉及到痛知觉的神经回路萎缩将直接决定疼痛状态的属性,而随着这种萎缩的发展,疼痛状态越来越无法逆转而且对治疗更加缺乏反应。乐观的看法认为,持续痛刺激/反应是导致功能和结构可塑性改变,从而引发慢性痛状态的根源。因此,去除疼痛刺激,或改变疼痛反应,都可能重塑大脑的结构。顺着后者的思路,研究者们逐渐发现了一些可行办法。Maihofner 等(2004)使用物理疗法以及 Sinis 等(2007)使用药物疗法都能够完全翻转可塑变化,使患者回复到正常状态。另一方面,利用认知行为疗法,改变患者对疼痛的反应习惯,也取得了很好的疗效。例如,Chan 等(2007)使用镜像运动疗法,MacIver 等(2008)训练想象幻肢运动,都有效地减轻了幻肢痛,且部分翻转了大脑的可塑性改变。基于中枢可塑性的使用依赖(Use-dependent)特征,Pruijboom 等(2007)提出慢性痛是中枢失用的结果,从而提出一种所谓“矛盾痛疗法”(paradoxical pain therapy),即如有可能,慢性痛患者要忽略疼痛,正常使用患痛的肢体部分。他们认为,

虽然运动这些患痛部分导致痛,但是这些肢体部位如果不使用就会引发脑内功能重组,从而导致更加严重的后果,甚至令患痛区完全丧失功能。此外,心理方面的因素也应受到重视,应同时要求患者避免可以引发痛的心理因素,如恐惧、焦虑和关注痛,而且其周围人群也要避免关注患者痛行为。这些认知行为方法的目的,都在于纠正患者已经形成的疼痛反应习惯,使他们学会在慢性疼痛存在下正常地使用身体功能。

五、结语与展望

总之,慢性痛患者的大脑功能和结构在基础状态下异于健康人,这表明慢性痛患者大脑的可塑性改变是极为明显的。另外,慢性痛患者普遍存在灰质减少的现象,这反映出疼痛造成了大脑的结构性损伤。由于结构上的变化可能受功能变化所驱动,这提示从功能入手或许可以有效控制慢性痛。

参 考 文 献

- Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*, 2008, 28 : 1398 ~ 1403.
- Seifert F, Maihofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci*, 2009. 66 : 375 ~ 390.
- Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*, 2006, 26 : 12165 ~ 12173.
- Geha PY, Baliki MN, Wang X, et al. Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *Pain*, 2008, 138 : 641 ~ 656.
- Becerra L, Morris S, Bazes S, et al. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J Neurosci*, 2006, 26 : 10646 ~ 10657.
- Apakarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*, 2004, 24 : 10410 ~ 10415.
- Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, et al. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?. *J Neurosci*, 2007, 27 : 4004 ~ 4007.
- DaSilva AF, Becerra L, Pendse G, et al. Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. *PLoS ONE*, 2008, 3 : e3396.
- Schmidt-Wilcke T. Variations in brain volume and regional morphology associated with chronic pain. *Curr Rheumatol Rep*, 2008, 10 : 467 ~ 474.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 2008, 137 : 7 ~ 15.