

## 伤害性躯体感觉的中枢网络动态编码过程\*

罗非 王锦琰

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101)

**摘要** 痛觉是感受躯体所受伤害性刺激的保护性感觉;慢性痛则是耗费巨额医疗费用的顽固性疾病。近年来的研究表明,疼痛感知觉的形成是一个大规模的中枢网络编码过程,包括了感觉、情绪、认知等若干不同的维度,牵涉到脊髓、脑干、边缘系统、皮层等多个相关结构。慢性痛则是一种由神经网络编码异常所导致的中枢性疾患。上述编码过程的任何异常都可能导致慢性痛。认识痛觉的中枢网络编码机制,将促进人们对感觉与情绪形成过程的深入理解,并有助于寻求新的临床疼痛治疗措施。

**关键词** 痛觉, 感知觉, 情绪, 中枢编码, 神经网络。

**分类号** B845

### 1 概述

疼痛是一种极为常见的躯体感知觉体验。除先天性无痛患者外,几乎所有人在一生中都会经历各种各样的疼痛。这些痛觉缺失的患者都表现为多发性的躯体永久性损伤,这一现象支持了达芬奇的观点,即痛觉是一种必要的保护性感觉。然而,对于大多数患有慢性疼痛性疾病的患者而言,那持续而令人痛苦的强烈感觉都是没有必要的;而且在许多情况下,慢性痛已经脱离了提示伤害性刺激存在的需要,演变为一种由中枢活动维持的病理状态。近年来,人们已经逐渐将慢性痛看作一类需要给予特殊注意和治疗的疾病。因此,对于痛觉形成之中枢过程的研究具有极其重要的理论和临床意义。

经过多年的历史沿革,人们对于痛觉基本机制的知识逐渐积累起来。到上个世纪末,人们已经知道,在正常情况下负责感知伤害性刺激的是一些裸露的神经末梢,它们来自部分无髓或薄髓的感觉纤维(称为C类和A $\delta$ 类纤维);这些纤维分别进入脊髓背角浅层和深层,再经由丘脑投射到大脑皮层的不同部位。然而,寻找最高痛觉中枢的努力却以失败而告终。同时人们注意到,部分慢性疼痛在切断脊髓丘脑投射之后依然存在,提示这些疼痛可能是

由高级中枢产生的;另一方面,关于经皮电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)和针刺镇痛的研究也提示,在脊髓、脑干乃至更高的边缘回路水平,都存在着对痛觉的内在调节。这些现象提示,痛知觉并非简单的外周伤害性刺激的直接产物,而是中枢神经系统对这些刺激加以复杂分析的结果。

1900年,英国生理学家Sherrington表示,他赞成疼痛具有感觉和情绪两种成分的观点。他认为疼痛是一种初步的感觉,随之而来的是认知和情绪反应。1968年,Melzack和Casey对这一观点做了新的具体阐述。他们提出,新脊丘束投射系统激活丘脑外侧核群和躯体感觉皮层(称为外侧通路),负责感觉特性的辨别,包括刺激的位置、强度和时程;而旧脊丘束和内侧上行系统则通过激活网状结构、丘脑内侧核群和大脑边缘结构来引起厌恶和不愉快的情绪,继而触发行为上的反应<sup>[1,2]</sup>。自此,疼痛包括感觉、情绪、认知等多个相互作用的维度的观点逐渐被人们所接受。然而,仅仅到了上世纪最后十几年,功能影像学技术<sup>[3]</sup>和神经元群记录技术<sup>[4]</sup>的发展,才使研究大范围中枢痛觉相关活动并将其与感觉、情绪、认知等过程联系起来成为可能。本文将总结近年来的有关研究进展。

### 2 伤害性刺激引起中枢的广泛兴奋

#### 2.1 功能影像学研究

1997年,Rainville等首先利用正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)技术,发

收稿日期: 2006-05-10

\* 本工作由国家自然科学基金(30170307、30370461、30570577)、中国科学院百人计划、教育部新世纪优秀人才支持计划(985-2-068-113)、教育部211工程项目、科技部973项目(2003CB515407)资助。  
通讯作者, 罗非, E-mail: luof@psych.ac.cn

现利用催眠暗示选择性地减弱疼痛的情绪反应,会选择性地抑制前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)的痛觉相关活动,而不影响初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, SI)的激活<sup>[3]</sup>。这一工作开创了利用功能影像学技术研究痛觉中枢编码过程的先河,并首次在人体研究中证实ACC与痛觉情绪活动的密切联系。此后,他们又发现如果催眠暗示指向选择性地减弱疼痛的感觉本身,会同时抑制疼痛的情绪活动,以及与之伴随的ACC和SI的代谢率的增加。这些发现也再次证实大脑皮层本身参与痛感知觉的编码活动。

然而,疼痛刺激所兴奋的远不止大脑皮层的个别区域。我们的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究表明,给予被试2°C的冷痛刺激,可同时激活对侧初级躯体感觉与运动皮层、双侧次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, SII)、内侧前额叶、ACC前部、中脑、脑桥、小脑以及同侧的BA7区和颞中回<sup>[6]</sup>。与其它作者的类似研究相仿,这些结果表明疼痛刺激所激活的中枢包括了参与感觉、运动、情绪、认知等过程的皮层部位及其相关的皮层下神经网络。

## 2.2 神经元群活动的电生理研究

1949年,Hebb在他著名的细胞群落(cell assembly)编码学说的基础上,提出了痛觉编码的中枢整合机制学说,认为疼痛信号的编码基于皮层-丘脑神经环路的某种同步放电模式。在病理情况下,感觉神经元的同步活动失去控制,造成这些痛觉信号环路神经细胞的过度放电,由此扭曲了正常的认知和感知觉模式,导致疼痛<sup>[7]</sup>。然而,由于技术的限制,这一假说直到最近才有可能加以验证。

利用上世纪最后十年间发展起来的清醒动物神经元群单位放电多通道同步记录技术,我们集中研究了参与上述内侧和外侧上行通路的丘脑-皮层结构,包括ACC、SI、丘脑腹后核(ventral posterior nucleus, VP)及背内侧核(medial dorsal nucleus, MD)神经元的痛觉相关活动。与以往在麻醉动物上所进行的研究结果不同,清醒动物丘脑及皮层神经元大部分对辐射热伤害性刺激有反应,其中外侧系统(SI、VP)神经元的反应比例高达73%~91%,而且是清一色的兴奋性反应;内侧系统(ACC、MD)神经元也有半数以上出现反应(56%~69%),其中混合了少部分(7%~15%)抑制性反应<sup>[8]</sup>。从反应特征上看,外侧系统神经元的反应短促而集

中,与编码刺激感觉特征(强度、定位、时间特性等)的要求相一致;内侧系统神经元的反应则平缓而持久,部分内侧系统神经元甚至出现对伤害性刺激的预期性反应,与编码刺激情绪特征的要求相符。这一发现与Ploner等的脑磁图(MEG)研究结果相仿,即SI对激光热痛刺激的反应尖锐而短暂,在时程上相当于反应感觉成分的“第一痛”;相比之下,ACC的反应则平缓而持久,相当于反应情绪成分的“第二痛”<sup>[9]</sup>。同时,人类深部电极所记录到的单位放电活动以及事件相关fMRI研究均证明,ACC的确存在对痛觉的预期性反应。

上述的结果表明,短暂的伤害性刺激可导致大部分丘脑皮层通路神经元的反应。那么,持续性疼痛的反应又如何呢?我们在福尔马林致痛模型上发现,在足底注射福尔马林后的第一个小时中,44%的丘脑-皮层通路神经元出现兴奋性反应;另外8%的神经元则出现抑制性反应,它们几乎清一色来自皮层,其中多数是ACC的神经元。然而,在注射一个小时之后,第二相疼痛样行为结束前后,几乎所有的兴奋性反应均消失,取而代之的是遍及丘脑皮层各区域的大量抑制性反应<sup>[10]</sup>。尽管实验动物在行为上出现清晰的两相反应,但只有10%左右的神经元(几乎都来自VP)呈现双相兴奋性反应;其余神经元所呈现的均是持续20~60分钟的兴奋反应,其中近半数神经元在第二相开始时才出现反应。这些发现表明,福尔马林的第二相疼痛样行为的出现很可能是中枢神经网络行为改变的结果,而它的消失也是中枢调节造成的。

## 3 伤害性刺激编码需要中枢神经元群的网络活动

由前述讨论可知,疼痛刺激导致中枢广泛区域的大量神经元放电活动改变。那么,这些改变究竟仅仅是它们对外周刺激分别反应的简单平行叠加,还是相互组合成神经网络,具有进一步的整合意义?按照Hebb的细胞群落学说,中枢神经系统内的神经细胞将因为反复的共同放电而形成相对稳定的细胞回路,每一种这样的回路活动将代表某种神经事件<sup>[7]</sup>。因此,伤害性刺激在中枢也将诱导某种类似的细胞回路放电活动,并以此来编码该刺激的感知觉、情绪及认知特性。从这个学说可以得到与传统的特异性感觉投射理论类似的推论,即刺激存在时丘脑-皮层神经元活动之间的联系将加强;不同的是,细胞群落学说指出,伤害性刺激发生时

所增加的将不仅是由丘脑向皮层的上行投射,由皮层向丘脑的投射也将有一定程度的增加。那么,究竟哪一种推论经得起实验事实的检验呢?

### 3.1 伤害性刺激加强丘脑-皮层神经元活动之间的联系

我们对热伤害性刺激下丘脑-皮层神经元放电活动的交互相关性所作的分析表明,伤害性刺激的确使内、外侧两个通路内丘脑和皮层之间神经元

放电的相关性均显著加强<sup>[11]</sup>。更有意义的是,在这些交互相关的放电活动当中,丘脑和皮层的领先关系发生了微妙的转变,由正常情况下的丘脑领先占优势变为痛觉形成过程中的皮层领先占优势(表1)。这表明,在伤害性刺激发生时,所增加的投射更多地发自皮层而止于丘脑。这一结果初步证实了Hebb痛觉中枢编码理论的合理性。

表1 神经元交互相关活动的时间滞延

	对照刺激			热伤害性刺激			p 值*
	均值±标准误	中位数	n	均值±标准误	中位数	n	
VPL 至 SI (ms)	21.7±16.5	12.5	60	-26.2±8.5	-12.5	255	0.0119
MD 至 ACC(ms)	66.6±39.2	27.5	19	-53.3±22.1	-30	67	0.0119

注: \* 表中 p 值系 t 检验结果

### 3.2 伤害性刺激引发中枢信息流动模式的改变

信号分析技术与神经元群活动记录技术的结合,使得了解中枢不同部位之间的信息流动情况成为可能。在这些技术中,Sameshima 等人所提出的部分定向相干技术(partial directed coherence, PDC)无疑具有重要的地位。PDC 分析可以揭示多个信号之间在频域上的 Granger 因果关系,亦即一个信号

对另一个信号未来变动的直接影响。因此,它可以反应两个脑区之间信息流动量的变化情况。我们的结果表明,与对照情况相比,伤害性刺激导致由皮层向丘脑的信息流动大大加强;而由丘脑向皮层的信息流动总量则没有显著的改变(如图1)。该结果与前述神经元活动交互相关分析一道,进一步证明痛感知觉形成过程中下行投射加强这一事实<sup>[12]</sup>。

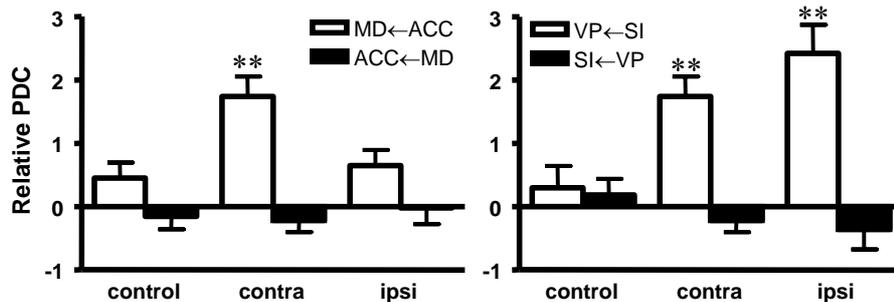


图1 伤害性热刺激诱导的信息流动改变

注: 图中所示为相对刺激前的 PDC 变化比值。ACC: 前扣带皮层; SI: 初级躯体感觉皮层; MD: 丘脑背内侧核; VP: 丘脑腹后核; control: 假刺激; contra: 对侧热伤害性刺激; ipsi: 同侧热伤害性刺激。

在持续性疼痛状态下,这种信息流动也出现特征性的持续性改变。我们的研究结果显示,在福尔马林致痛模型的第二相,皮层向丘脑的信息流动同样大大增加;与此同时,由内侧系统向外侧系统的信息流动增加也贯穿了整个第一相和第二相行为反应。然而,这种流动趋势在第二相结束时发生了戏剧性的逆转,再次显示第二相疼痛行为的形成和

结束都是中枢主动改变编码过程的结果<sup>[10]</sup>。

痛觉发生时这种大规模的下行信息流动,与最近触觉研究中所发现的情形极为相似。这表明痛知觉的形成可能并非一个被动的感觉投射过程,而是如 Melzack 所预言的那样,是大脑皮层主动从外周大量投射信息中“寻找”或“编码”伤害性信息的结果<sup>[13]</sup>。这样的机制认识可以更好地解释何以在

慢性痛状态下会产生与伤害性刺激不相称的疼痛感觉和情绪,何以从简单的外周感觉刺激到认知水平的催眠暗示均可以改变对伤害性刺激的感知觉。

#### 4 伤害性刺激编码过程的中枢调节

很久以来,人们就知道疼痛感知觉受多种因素的影响。其中既包括主观因素如认知、情绪的作用,也包括客观因素如性周期和日节律<sup>[14]</sup>,以及各种疼痛或非痛的感觉刺激<sup>[15,16]</sup>。针刺作为中国医学的传统疗法,其镇痛效应已经受到国际科学界的承认和重视。在过去数十年的研究中,人们已经知道针刺可以在脊髓水平释放多种神经递质和神经肽<sup>[17,18]</sup>,也可以兴奋脑干的许多核团<sup>[19]</sup>。fMRI 研究结果也显示,针刺可以激活多个大脑皮层区域<sup>[3]</sup>。然而,针刺对高级中枢的痛觉编码有何调制作用,还是一个最近才刚刚开始得到部分回答的问题。

##### 4.1 针刺对中枢痛反应的调节

尽管过去十年间出现了大量有关针刺激活中枢多个部位的功能影像学研究,但这些研究多数都不加考察地直接把这些激活区域看作与针刺镇痛效应相关。事实上,针刺对人体多种功能都具有调节作用,因此将针刺激活区与针刺镇痛原理划等号是不恰当的。

一个较好的方法是考察针刺对中枢痛觉反应的影响。在一项 fMRI 研究中,我们考察了穴位体表电刺激对正常人冷痛刺激反应的调节作用,发现针刺并非总是抑制中枢的痛反应;相反,在双侧运动皮层、前运动皮层、SII、ACC 嘴侧、眶额皮质、内侧前额叶、旁中央小叶、丘脑、中脑、脑桥和小脑,同侧 SI、外侧前额叶、颞叶后部与壳核,针刺甚至会加强中枢的痛觉相关激活<sup>[6]</sup>。对此,人们倾向于简单地将会被针刺加强的中枢活动看作中枢原本的镇痛性调节,而把那些被针刺所抑制的中枢活动看作痛感觉本身的机制。

电生理学研究的結果显然更有助于揭示针刺对神经回路水平痛觉动态编码过程的影响。我们的研究表明,电针选择性的抑制外侧通路神经元(SI和VP)对伤害性刺激的反应;对于内侧通路的神经活动,电针只对ACC活动有一定的抑制作用,MD的活动在电针后反而增强;此外,电针还选择性地抑制伤害性刺激时丘脑和皮层神经元放电之间的交互相关<sup>[11]</sup>。这些结果表明,针刺可能通过削弱外侧系统神经元的伤害性信息传递,选择性地抑制伤害性刺激信号中感觉成分的中枢编码;而对负

责编码情绪成分的内侧通路,针刺则表现为与fMRI研究所见类似的双向调节作用<sup>[16]</sup>,抑制其中某些成分而增强另外一些成分。

##### 4.2 针刺中枢效应与其行为学效应的关系

为了说明针刺的中枢作用是否与其镇痛机制有关,一个更好的解决方案是考察中枢效应与行为学改变之间的关系。为此,我们采用fMRI技术考察了针刺的中枢激活与其行为学镇痛效应之间的相关性<sup>[20]</sup>。结果表明,在电针所激活的大量脑区中,只有一部分其激活或去激活水平与镇痛效应呈显著的相关性。其中双侧岛叶/SII、对侧ACC尾侧及丘脑的激活与低频(2 Hz)或高频(100 Hz)电刺激的镇痛效应均呈正相关;对侧MI、运动辅助区、同侧颞上回与低频刺激镇痛效应呈选择性正相关;而对侧BA40、同侧BA24和伏隔核则选择性地与高频刺激的镇痛效应呈正相关。更为有趣的是,我们还发现双侧海马和对侧杏仁分别与低频和高频刺激的镇痛效应呈负相关,即去激活程度越大,镇痛效应也越强。

上述研究反映了这些中枢部位诱发活动与针刺镇痛效应的关系,因而可能更为确切地反映了针刺镇痛效应的中枢机制。类似地,我们在丘脑-皮层神经元群活动的研究中,也注意到约6%~10%的神经元的自发放电活动与其随后对伤害性刺激的反应阈值存在线性相关。有趣的是,在电针刺激后,MD神经元呈现这种相关性的比例提高了3~5倍,强烈提示该脑区与电针镇痛的中枢机制具有极为密切的关系<sup>[11]</sup>。与外侧通路上的SI和VP相比,ACC神经元在电针后这种相关性也略有增强。因此,内侧通路的神经元回路很可能参与痛觉的调制;针刺对痛觉的调节作用可能部分是通过改变内侧通路神经元的活动状态实现的。

#### 5 结语

功能影像学、清醒动物电生理学和生物信号分析技术的发展,为研究痛感知觉的中枢网络动态机制提供了新的可能性。在这方面的触觉研究已经取得了很大的进展,但有关痛觉的研究才刚刚起步。现有的结果毫无疑问地支持过去百年间从Sherrington、Hebb到Melzack所做的天才预见,即中枢神经系统以动态神经回路方式从浩如烟海的感觉传入信息中寻找出可能的伤害性刺激并将其作为疼痛感觉和情绪事件呈现于意识水平。今后的研究将为这一图景提供更为清晰的画面。

## 参考文献

- [1] Melzack R, Casey K L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D R (Eds.), *The Skin Senses*. Springfield, IL: Thomas, 1968. 423-443
- [2] 王锦琰, 罗非, 韩济生. 内、外侧痛觉系统——伤害性信息处理的并行通路. *中国神经科学杂志*, 2003, 19 (6): 416-419
- [3] 张蔚婷, 罗非, 韩济生. 痛觉的脑功能成像研究进展. *生理科学进展*, 2001, 32 (3): 209-214
- [4] 王锦琰, 罗非, 韩济生. 中枢神经元放电的在体多通道同步记录技术. *生理科学进展*, 2003, 34 (4): 356-358
- [5] Rainville P, Duncan G H, Price D D, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 1997, 277 (5328): 968-971
- [6] Zhang W T, Jin Z, Huang J, et al. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *NeuroReport*, 2003, 14 (12): 1591-1596
- [7] Hebb D O. *The organization of Behavior*. New York NY: Wiley, 1949
- [8] Wang J Y, Luo F, Chang J Y, et al. Parallel pain processing in freely moving rats revealed by distributed neuron recording. *Brain Research*, 2003, 992 (2): 263-271
- [9] Ploner M, Gross J, Timmermann L, et al. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *PNAS*, 2002, 99 (19): 12444-12448
- [10] Huang J, Chang J Y, Woodward D J, et al. Dynamic neuronal responses in cortical and thalamic areas during different phases of formalin test in rats. *Experimental Neurology*, 2006, [Epub ahead of time]
- [11] Wang J Y, Zhang H T, Han J S, et al. Differential modulation of nociceptive neural responses in medial and lateral pain pathways by peripheral electrical stimulation: a multichannel recording study. *Brain Research*, 2004, 1014 (1-2): 197-208
- [12] Luo F, Wang J, Huang J, et al. Information flow within thalamo-cortical pathways in freely moving rats during pain processing. Program No. 746.9. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience
- [13] Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 1999, Suppl 6: S121-S126
- [14] 罗非, 韩济生. 大鼠电针镇痛效应随日节律和动情周期而变化. *科学通报*, 1992 (12), 37: 1128-1130
- [15] 罗非, 许伟, 韩济生. 电针对实验性单发关节炎模型的镇痛及治疗作用. *中国疼痛医学杂志*, 1995, 1 (1): 43-48
- [16] 罗非, 安建雄, 樊碧发, 等. 穴位体表电刺激治疗三叉神经痛 28 例报告. *中国疼痛医学杂志*, 1997, 3 (2): 107-111
- [17] 罗非, 李楠, 田津斌, 等. 反复电针对单发佐剂关节炎模型大鼠脊髓 P 物质、八肽胆囊收缩素及甲硫氨酸脑啡肽样免疫活性物质自发释放的影响. *中国疼痛医学杂志*, 1996, 2 (3): 169-175
- [18] 许伟, 罗非, 韩济生. 大鼠脊髓 5-羟色胺 1A 受体和 1C/2 受体亚型参与高频电针镇痛. *中国疼痛医学杂志*, 1996, 2 (3): 176-180
- [19] Guo H F, Tian J, Wang X, et al. Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I): Comparative study on the expression of oncogene c-fos and genes coding for three opioid peptides. *Molecular Brain Research*, 1996, 43 (1-2): 157-166
- [20] Zhang W T, Jin Z, Cui G H, et al. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low versus high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Research*, 2003, 982 (2): 168-178

## Dynamic Coding of Nociceptive Somatosensory Information in Central Neuromatrix

Luo Fei, Wang Jinyan

(Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract:** Acute pain is a protective sensation that serves to warn us of impending harm. Chronic pain syndromes, on the other hand, are a group of resistant diseases consuming large amount of health care costs. Recent studies revealed that pain perception is formed via large-scale coding processes in central neural networks, involving several dimensions such as sensory, affective, and cognitive. Brain structures from spinal cord, brain stem, limbic system, to cortices are involved in these processes. Nevertheless, chronic painful diseases are suggested to be a result of some abnormal coding within this network. A thorough investigation of coding mechanism of pain within the central neuromatrix will give much insight into the mechanisms responsible for the development of chronic pain, hence helping lead to novel therapeutic interventions for pain management.

**Key words:** pain, perception, emotion, central coding, neuromatrix.