

# 参与疼痛感觉辨别的丘脑皮层结构<sup>\*</sup>

张 杨<sup>1</sup> 王锦琰<sup>2</sup> 罗 非<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>北京大学神经科学研究所,教育部神经科学重点实验室,北京 100083;

<sup>2</sup>中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,北京 100101)

国际疼痛协会 (IASP)将疼痛定义为“一种不愉快的感觉和情绪体验”,这清晰地表明疼痛是一种既包括感觉辨别又包含情绪动机的多维度的复杂体验 (Melzack and Casey, 1968)。相应地,脑内存在两条并行的痛觉传导通路,其一为外侧痛觉系统,包括丘脑外侧核群、初级躯体感觉皮层 (SI)、次级躯体感觉皮层 (SII),主要传递疼痛的感觉信息;另一个是内侧痛觉系统,包括丘脑内侧核群和前扣带回 (ACC)等,主要负责传递疼痛的情绪信息。根据这一理论,疼痛的感觉信息主要局限于外侧系统中,然而随着研究的日益深入和多种现代影像技术的诞生,越来越多的证据表明疼痛感觉辨别成分的编码需要丘脑皮层诸多结构的广泛参与。

疼痛的感觉辨别成分至少包括以下三方面:刺激的强度、位置和性质。

## 一、对刺激强度的编码

### 1. 外侧痛觉系统

丘脑腹后外侧核 (VPL)是传递伤害性信息的重要核团之一,其中大多数为广动力型 (WDR)神经元,伤害性特异 (NS)神经元约占 10%,它们分别接受来自脊髓背角深层 (V-VI)和浅层 (I)的纤维投射<sup>[1]</sup>,通过放电频率的改变体现对刺激强度的编码 (Apkarian and Shi, 1994)。丘脑腹后下核 (VPI)主要接受来自脊髓背角浅层的纤维投射,与 VPL 不同,VPI具有多达 50%的 NS神经元,但是这些神经元编码刺激强度的能力较差。

SI接受来自 VPL神经元的投射。研究表明,伤害性热刺激的物理强度与 SI内 WDR神经元的放电频率高度相关 (Kenshalo et al, 2000)。SI可以分辨伤害性刺激的微小温度差异<sup>[2]</sup>,SI切除后,猴子对伤害性热刺激的探查和辨别表现出严重缺陷 (Kenshalo and Willis, 1991)。最近脑磁图 (MEG)

研究发现,SI的激活程度随刺激强度的增加而增强,与刺激强度高度匹配<sup>[3]</sup>。

SII同时接受 VPL和 VPI的纤维投射。功能影像学研究发现,伤害性刺激可以激活 SII并且激活程度随刺激强度增加而增强,但二者不具有线性关系。在 Timmemann等人研究中观察到<sup>[2]</sup>,SII激活增加的幅度大于刺激强度的增加,当刺激强度达到某一点后,即使继续增加,激活程度也变化不大,整个反应曲线呈 S形。其它研究也报道,伤害性刺激只引起对侧 SII的激活,随着刺激强度的增加,激活区域会逐渐变为双侧 (Coghill et al, 1999)。

### 2. 内侧痛觉系统

有研究表明内侧丘脑的束旁核、中央中核以及板内核都具有编码痛刺激强度的能力 (Bushnell and Duncan, 1989)。前扣带回 (ACC)作为内侧痛觉系统的重要组成部分,是否参与对刺激强度的编码目前说法不一。影像学研究发现,ACC血流量的改变与刺激强度之间并无明显相关 (Casey et al 1996; Peyon et al 1999)。但 Sikes和 Vogt(1992)在麻醉兔子 ACC记录到了编码伤害性刺激强度的神经元。事件相关的功能磁共振成像 (fMRI)研究也发现,ACC前部及后部腹侧的激活与激光辐射热刺激的强度存在正相关<sup>[4]</sup>。Hutchison等人 (1999)在人类 ACC记录到了类似的编码伤害性热刺激强度的神经元。最近的研究表明,ACC中部参与对痛强度的编码<sup>[2,5]</sup>。

### 3. 其它丘脑皮层核团

Craig等人 (1994)发现,除了经典的痛觉传导通路外,还存在从脊髓背角浅层 (I)到丘脑腹内侧核后部 (VMpo)再到岛叶的新通路。VMpo中有许多 NS神经元和冷特异神经元,其反应会随着刺激速度增加而逐渐增强。根据功能和结构不同,岛叶

<sup>\*</sup> 本工作由国家自然科学基金 (30170307、30370461、30570577) 科技部 973 预研项目 ([2001] No. 50) 和 973 正式项目 (2003CB515407) 及 211 工程 I 期项目资助

通讯作者

分为前、后两部分。其中后岛叶与冷刺激强度呈负相关,温度越低,激活越强烈(Craig et al 2000)。

最近人们对大鼠后三角核(PoT)进行了深入的研究<sup>[6,7]</sup>。该核团是丘脑后群向尾部的延伸,位于内侧膝状弯曲核(MGM)和顶盖前区的前部之间,主要投射到SII和岛叶<sup>[6]</sup>。NS神经元占总数的45%,对机械和热的伤害性刺激均有反应。目前认为啮齿类脊髓背角I层-PoT-SII岛叶通路可能与灵长类中背角I层-VMpo-岛叶通路有相似之处<sup>[6]</sup>。

运动皮层也参与对刺激强度的分辨。MRI研究发现,痛觉刺激使同侧小脑激活的程度随刺激强度增加而增加<sup>[8,9]</sup>。运动前区和辅助运动区也是如此,并且后者的激活区域会随刺激强度改变而逐渐由背侧移向腹侧<sup>[10]</sup>。

总之,刺激强度可以广泛地在大脑皮层中得到传递和编码,包括:躯体感觉传递皮层;情绪注意皮层;运动控制皮层。这样,包括SI SII ACC、岛叶和前运动皮层在内的大脑皮层与它们各自的皮层下结构一起组成了高度并行的、广泛分布的痛强度传递网络。

## 二、对刺激部位的编码

VPL和SI的神经元感受野都较小,并且具有躯体分布特征。VPL将伤害性刺激的信息传递到SI的I区<sup>[11]</sup>。猫和猴子的研究数据表明,SI具有对伤害性刺激的定位功能(Follett and Driks, 1994)。在MRI研究中观察到<sup>[12]</sup>,刺激手背和足背时,会激活SI的不同区域。正电子发射计算机断层扫描(PET)研究也证实,人的中央沟周围皮层对于手背和足背皮内注射辣椒素具有不同的反应区域(Andersson et al, 1997)。

Apkarian和Shi(1994)研究猴子发现,VPI区的WDR和NS神经元其感受野较VPL大,仍具有编码躯体部位的能力。VPI的纤维投射主要到达SII,Woolsey在其早期工作中提出了关于SII的躯体代表区的粗糙轮廓,认为从外侧沟的沿到基底部依次分布着脸、胳膊和腿的代表区(Woolsey and Fairman, 1946)。非人类灵长类动物的SII的躯体代表区已经经电生理(Krubitzer et al, 1995)和解剖技术(Burton et al, 1995)的探索得到了更细致的描述。在人类,皮层刺激和暴露大脑的诱发电位记录,均证实SII具有定位功能(Woolsey et al, 1979)。并且已经有研究报道SII对上肢和下肢的刺激具有

分离的躯体代表区(DeI Gratta et al, 2002; Maeda et al, 1999),但对于不同手指的代表区则存在着一定程度的重叠(Simoes et al, 2001, Ruben et al, 2001)。最近用伤害性激光刺激手背和足背,观察到在SII存在着对手部和足部的不同的体感代表区,手的代表区比较表面,而足的代表区则在SII的更深部更前部<sup>[13]</sup>。Whitsetl及其同事(1969)报道,超过90%的SII神经元有双侧感受野,但Robinson和Burton(1980)发现,只有三分之一的神经元有双侧或同侧感受野。

VMpo和岛叶也参与刺激部位的编码。影像学研究证实,双侧后岛叶有痛相关的激活<sup>[14]</sup>,并表现出对侧优势编码。Schlereth等人也报道顶盖岛叶区对痛刺激的激活呈现左侧半球偏向性,具有对刺激的空间编码作用<sup>[15]</sup>。

近来的研究发现,运动系统的皮层下结构也具有对伤害性刺激进行空间编码的能力,如壳核、红核和小脑<sup>[16]</sup>。MRI研究证实这些脑区对躯体左右侧的痛刺激表现出不同的反应模式,它们或者对对侧刺激反应更强,或者对同侧刺激反应更强。这些运动相关区域主要参与对痛刺激的回避和防御,这些区域保留了对刺激部位的编码能力,可能在伤害性刺激的快速回避中发挥作用。

## 三、对刺激性质的编码

躯体感觉皮层的局限性损害能够选择性地影响疼痛的感觉辨别成分,使患者对疼痛性质的认知产生障碍。来自临床损伤和实验室研究的证据提示,SII的激活模式和反应特性与对刺激性质的编码功能相关,并可能依赖于SI和后岛叶的协同作用。SI和SII发生缺血性损伤的患者完全不能辨认刺激的性质,当要求其用“烧灼痛”“针刺性痛”“轻度痛”“中度痛”等词汇描述该刺激时,亦难以选择(Pbner et al, 1999)。Greenspan及同事(1999)研究了六例SI或岛叶单侧损伤的患者,观察到他们会将伤害性刺激辨认为非伤害刺激。最近,Bowsher等人通过对SII和/或岛叶梗死患者的研究发现,一些患者不能正确区分温、冷和热刺激<sup>[17]</sup>。前额叶切除病人对慢性痛认知的评价存在严重障碍,然而他们却具有正常或更低的痛阈,并保留有感受疼痛感觉和早期情绪反应的能力(Freeman and Watts, 1948; King et al, 1950),这些证据表明前额叶也可能参与对刺激性质认知的调节。

#### 四、结语

疼痛的感觉辨别成分是痛觉形成的非常重要的环节,它的传递并不局限于外侧痛觉系统,而是涉及内侧痛觉系统、前额叶皮层、运动相关皮层以及广泛的皮层下结构的参与,形成了多功能的网络体系,这对于机体迅速有效地回避和防御伤害性刺激、减少损伤具有非常重要的意义。

#### 参 考 文 献

- Willis WD, Zhang X, Honda CN, et al Projections from the marginal zone and deep dorsal horn to the ventrobasal nuclei of the primate thalamus *Pain*, 2001, 92: 267 ~ 276
- Moulton EA, Keaser ML, Gullapalli RP, et al Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat *J Neurophysiol*, 2005, 93: 2183 ~ 2193
- Timmermann L, Ploner M, Haucke K, et al Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex *J Neurophysiol*, 2001, 86: 1499 ~ 1503
- Buchel C, Bohnhvd K, Quante M, et al Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial functional magnetic resonance imaging study *J Neurosci*, 2002, 22: 970 ~ 976
- Mohr C, Binkofski F, Erdmann C, et al The anterior cingulate cortex contains distinct areas dissociating external from self-administered painful stimulation: a parametric MRI study *Pain*, 2005, 114: 347 ~ 357
- Gauriau C and Bernard JF Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in rat *J Neurosci*, 2004, 24: 752 ~ 761
- Gauriau C and Bernard JF A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain *J Comp Neurol*, 2004, 468: 24 ~ 56
- Wiech K, Seymour B, Kalisch R, et al Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand *Neuroimage*, 2005, 27: 59 ~ 69
- Heinchen C, Mohr C, Erdmann C, et al Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study *Neurosci Lett*, 2003, 335: 202 ~ 206
- Chen AC, Niddam DM, Crawford HJ, et al Spatial summation of pain processing in the human brain as assessed by cerebral event related potentials *Neurosci Lett*, 2002, 328: 190 ~ 194
- Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, et al Differential organization of touch and pain in human somatosensory cortex *J Neurophysiol*, 2000, 83: 1770 ~ 1776
- Bingel U, Lorenz J, Glauche V, et al Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial MRI study *Neuroimage*, 2004, 23: 224 ~ 232
- Bingel U, Quante M, Knab R, et al Single trial MRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices *Neuroimage*, 2003, 18: 740 ~ 748
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L Functional imaging of brain responses to pain: A review and meta-analysis *Neurophysiol Clin*, 2000, 30: 263 ~ 288
- Schlereth T, Baumgartner U, Magerl W, et al Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllian cortex *Neuroimage*, 2003, 20: 441 ~ 454
- Bingel U, Quante M, Knab R, et al Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial MRI *Pain*, 2002, 99: 313 ~ 321
- Bowsher D, Brooks J, Enevoldson P Central representation of somatic sensations in the parietal operculum (SII) and insula *Eur Neurol*, 2004, 52: 211 ~ 225