

综 述

预期调节痛觉的脑机制*

李胜光 刘瀛瀛 王锦琰 罗 非

(中国科学院心理研究所,北京 100101)

痛觉是一种对于人类生存至关重要的躯体感知觉。伤害性刺激通过激活伤害性感受器使人产生不舒适的、难以忍受的感觉,即“疼痛”,以此警示机体组织正受到伤害或者处在被伤害的危险之中,因此痛觉是指导人在环境中趋利避害的重要感知觉成分。众所周知,人的各种感觉都会受到来自大脑的自上而下的调控以及来自其他感觉通道的信息的影响,痛觉也不例外。例如,视觉、听觉等感觉信息均能够改变个体对疼痛的感知以及接受痛觉刺激前的心理状态。个体的意识水平、情绪状态、生理状态、先前经验甚至人格特质也对痛感受有显著的影响。

近年来,预期对痛觉加工的影响受到了极大的关注。痛觉的发生在很大程度上依赖于个体的经验和对刺激后果的预期^[1]。根据先前体验并结合当前信息对疼痛发生的可能性作出判断是机体适应环境的重要方式。研究表明,大脑的预期性活动会显著改变对随后的痛觉刺激的加工过程,并且痛觉刺激的预期信号本身就可以激活加工痛觉的脑区。

根据预期的结果不同,预期可分为正性和负性预期^[2]。前者指对疼痛强度减少(镇痛)的期待,它能有效地减少伤害性刺激所诱发的痛觉主观体验,如安慰剂效应;后者指对疼痛刺激所带来的不良后果的期待,可引起痛觉的放大。一些慢性疼痛疾病被就认为是负性预期的持久维持造成的^[1]。根据疼痛发生的可能性,还可将预期分为确定性预期和不确定性预期^[3]。前者引起恐惧,恐惧具有一定的镇痛作用,即导致实际发生的疼痛减轻;后者引起焦虑,它引发个体产生更强的负性情绪和防御行为,从而加剧疼痛。

Koyama等提出,预期调节疼痛涉及三个过程^[2]:首先是对迫近的疼痛事件的判断,这是一个决策过程,它与过去的经验密切相关;其次,认知相关脑区与疼痛相关脑区发生交互作用,导致后者的

活动改变;第三,大脑将预期性活动与疼痛刺激触发的活动进行整合,产生疼痛的主观体验。因此,要了解预期如何调节疼痛,必须明确如下问题:什么是预期?预期如何影响痛觉相关脑区的活动?预期本身激活的脑区有哪些?

一、预期概述

预期是一种普遍存在的心理现象,是对某一趋势的提前认识,换言之,是根据对某一连续过程“前期”的认识来分析和预见“后期”。个体通过对其认为即将发生的事件进行加工,引发认知、情绪以及整个意识状态的变化,包括唤醒水平和注意程度的改变、针对即将发生的事件的情绪变化和认知评价、对相关记忆的提取、应对策略的策划、对事件后果的假设等等。许多证据表明,动物和人类都能产生预期,这种能力是生物体生存所必需的。动物和人都能根据自身和周围环境的信息提示形成一个关于未来的预测,并据此采取行动。预期的程度取决于生物体认知能力的大小,越高等的生物或越高级的功能,如痛觉预期,越包含更多的认知成分^[4]。就人类而言,预期可能是意图的一种表现,即有意识的参与。

感知觉预期的形成是一种学习过程,有多种因素参与。个体内在的情绪状态、预期相关信息的强弱、以及认知情感网络的交互作用,都可能影响预期对感知觉的调节。例如在痛觉的认知调节中,预期就不是孤立存在的,它与注意和再评价等认知因素之间存在交互作用。

根据现代神经网络理论,预期可能动员了自上而下(top-down)的紧张性神经调节机制。以信息处理的观点来看,神经网络对感觉事件的预期过程类似于实际感觉输入的过程。换句话说,即使没有实际的感觉输入,也可以发生感觉皮层的激活,该激活是自上而下被驱动的。

*国家自然科学基金(30570577、30770688、30700223和30800301)、北京市自然科学基金(5082008)、863项目(2006AA02Z431)及中国科学院知识创新工程重要方向性项目(KKCX1-YW-05)资助
通讯作者

二、预期调节痛觉相关脑区的活动

1. 痛觉相关脑区 现代研究认为,完整的痛觉体验包含感觉、情绪和认知三个维度。由于痛觉是一种复杂的多因素的主观体验,广泛分布的大脑神经网络参与了伤害性信息的处理。简单地说,痛觉神经网络有外侧(感觉分辨)和内侧系统(情感认知评价)之分。由细的有髓 A 纤维和无髓 C 纤维接受和传入从脊髓背角经外侧丘脑投射到初级和次级躯体感觉皮层(S1和S2)的通路传递疼痛的感觉成分,称为外侧痛觉传导通路。另一条经丘脑内侧核或板内核投射到前扣带回皮层(ACC)和岛叶皮层(I)的通路,称为内侧痛觉通路,传递的是伤害性信息的情绪成分。上述核团(S1、S2、I和ACC)已被公认为是接受痛觉信息传入的主要皮层区域。还有研究报道其他一些区域(包括基底神经节、小脑、杏仁核、海马以及顶叶和颞叶皮层)在痛觉体验中也被激活。作为痛觉认知评价、控制的前额叶皮层有着丰富的皮层及皮层下纤维联系,广泛投射到MD、ACC、杏仁核以及中脑结构如PAG等。另外,在解剖上还可能存在一条由S1、S2至顶叶后部、I、ACC、杏仁核以及海马等的皮层边缘系统传递通路,可将痛

觉的感觉信息与情绪、认知等交互联系。因此,一方面,大脑对伤害性刺激的编码需要中枢各脑区神经元群的网络活动;另一方面,认知和情绪的影响导致了痛觉的高度主观性。

2 预期对痛觉相关脑区活动的调节 对于预期能否在本质上影响痛觉加工,脑成像研究的结果是最直接的证据。最经典的工作是Ploghaus等人^[1]于1999年发表在SCIENCE上的研究。他们对痛觉的确定性预期机制进行了探索,首先训练被试将不同颜色的视觉信号与热痛刺激和无痛热刺激建立稳固的联系。为避免其它因素的干扰,每个被试的颜色热刺激匹配和接受配对刺激的次序都随机化。当被试表现出稳定的确定性预期时,其MRI显示前扣带回嘴侧(rACC)、岛叶的前部(ANS)以及小脑的后部(pCEREB)会被且仅被单纯的痛觉预期所激活,而对无痛的热刺激没有显著反应;与之相比,单纯的痛刺激激活区更偏向扣带回中部、岛叶中部以及小脑蚓部(见图1)。每个预期脑区接近于调节痛觉体验的脑区,这种排列特点提示,预期可能通过局部脑区间的交互作用实现对疼痛体验的调节。

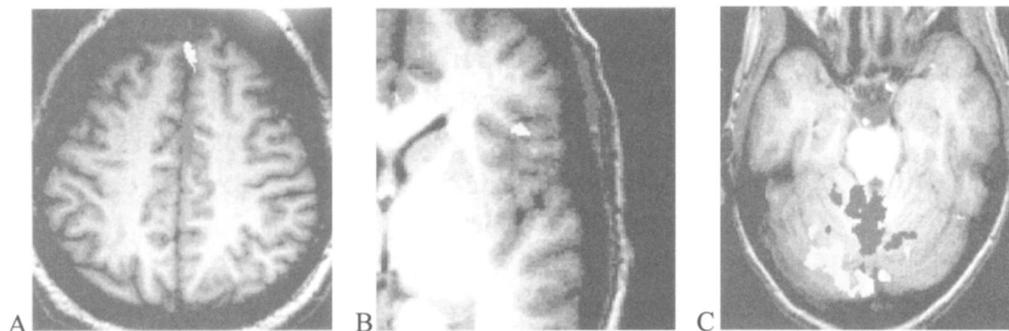


图1 确定性痛觉预期与单纯热痛刺激所激活的脑区比较
红色表示疼痛激活的脑区,黄色表示预期激活的脑区。A:内侧额叶;B:岛叶皮层;C:小脑

与确定性预期不同,当采用不确定性预期的实验范式时,预期所影响的痛觉皮层区域正是疼痛刺激能够直接激活的区域。痛觉的不确定性预期又分为两类:对刺激性质(痛还是非痛)的不确定和对刺激强度的不确定^[3]。利用刺激性质不确定的实验设计,Porro等人用MRI技术研究了健康被试预期其单侧足背受到伤害性刺激(皮下注射维生素C)时的皮层活动变化^[5]。结果显示,与基线值相比,无论在真实的伤害性刺激下还是在并未出现伤害性刺激而仅有痛觉预期的情况下,平均MRI信号强度都会显著增加。被激活的区域也具有高度的一致

性,包括S1、双侧ACC、I以及内侧前额叶皮层(MPFC),但痛觉预期导致的大脑活动增强程度较真正的痛刺激弱,前者是后者的30~40%。这一结果为痛觉预期的自上而下加工提供了支持证据,说明在缺乏痛觉刺激的情况下,单独的预期同样能够激活痛觉相关脑区。Hsieh等的PET研究也得到了相似的结果^[6],与对照组(预期非痛刺激)相比,预期疼痛时被试的右侧前扣带回(ACC)与腹内侧前额叶(VMPFC)的激活明显增强。一般认为,心率变化与预期的情绪唤起成分有关,对刺激的心理物理评分能够体现预期的认知成分的影响。在Porro

等的另外两项痛觉预期研究中^[7,8],研究者依据 M-R I信号强度与心率变化以及心理物理评分的相关性将激活脑区分为 2 个功能群:一是与预期的情绪唤醒有关的脑区,包括内侧丘脑、中后部扣带回、感觉运动皮层以及 PFC 等;二是与预期的认知成分有关的脑区,包括 S1、扣带回、运动皮层、顶叶中部以及前额叶中部。Sawamoto 等人利用刺激性质不确定的实验设计研究了预期对痛觉情绪维度的影响^[9]。通过比较不确定预期下的痛、非痛刺激和确定预期下的非痛刺激引发的脑激活模式,并且被试对不同刺激进行主观评价(包括强度评价和不快感评价),研究发现不确定预期下的痛与非痛刺激激活的脑区范围十分接近,而与确定性预期下的非痛刺激有明显的差别(见图 2)。这表明预期可以使被试在非痛刺激状态下产生等同于疼痛强度的不快感。另外,相对于确定性预期的状态,不确定性预期会导致 ACC、顶盖和后脑岛(PO/PI)出现更强的激活。之前的研究已揭示 ACC 是痛觉加工特别情绪编码是的重要脑区,而该研究中 PO/P 的激活模式

与 ACC 非常相似。因此可以认为,ACC 与 PO/PI 是介导预期调节痛觉情绪的重要结构。上述由不确定性预期范式引起变化的脑区,可以根据其与被试对痛觉刺激的心理物理评分和心率变化的相关关系所表现出的特性进行分类(见附表)。

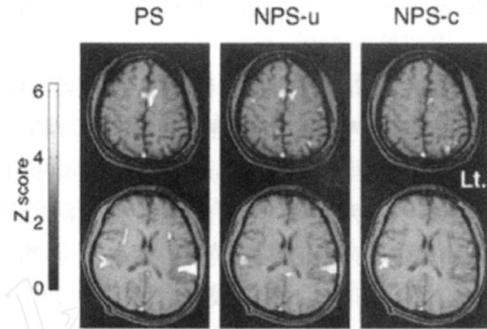


图 2 不确定性预期下的痛(PS)、非痛刺激(NPS-u)和确定性预期下的非痛刺激(NPS-c)三种条件下激活的脑区比较
改编自 Sawamoto 等^[9]

附表 预期激活脑区与心理物理评分、心率的相关关系

	与心理物理评分正相关	与心理物理评分负相关	与心率正相关	与心率负相关
扣带回	前扣带回	扣带回膝部、前腹侧扣带回	中部及后部扣带回	前扣带回膝部
前额叶	部分内侧前额叶	部分内侧前额叶	背内侧前额叶	腹内侧前额叶
岛叶	岛叶前部	-	-	-
顶叶	-	内顶叶	-	-
感觉运动皮层	初级感觉皮层、初级运动皮层、辅助运动区	-	初级感觉皮层、初级运动皮层、辅助运动区	-

在采用刺激强度不确定的研究中,最经典的范式是 Reiman 等人^[10]使用的以时间长度提示刺激强度的 PET 模型。实验中被试共接受三次扫描,第一次和第三次不受任何刺激,而在第二次扫描中,被试被告知将会受到 10 次电击刺激,强度随时间间隔增加而增加,但事实上并没有受到刺激,仅在扫描结束后受到一次电击。实验发现在不确定强度的预期下,被试双侧颞叶的血流量显著增加。Koyama 等人^[2]对这个实验范式进行了修改,被试在练习过程中以间隔的长短提示刺激的强度,但在实验阶段却出现间隔和刺激强度不匹配的情况。结果发现,无论是短间隔-强刺激匹配还是短间隔-弱刺激匹配,

被试的主观评分和脑激活模式都是相似的,即 ACC、S1、DLPFC 的激活被显著削弱,而丘脑和 IC 的激活在短间隔-弱刺激时较短间隔-强刺激强。这说明,在以较长的时间间隔(7.5s、15s、30s)作为痛刺激(46、48、50)的预期线索时,被试脑激活模式以及主观感受的差异与预期有关而与刺激的强弱无关。

三、预期调节疼痛体验的触发机制

1. 前额叶被认为是痛觉预期机制的触发脑区 人类的前额叶位于中央沟前,包括眶部(OFC)、内侧部(MPFC)和外侧部(LPFC)三部分。OFC 和 MPFC 与情绪活动有关,而 LPFC 主要负责前额叶的

“执行”功能。PFC有着丰富的皮层及皮层下纤维联系,包括与痛觉情绪有关的内侧通路上的核团,如丘脑背内侧核(MD)、ACC之间的联系;与情感、动机相关的边缘结构,如海马、杏仁核的联系;以及与运动有关的一些核团的联系,它们能够直接将前额叶的信息转化成行为。这些解剖联系是前额叶参与痛觉认知调控的基础。

功能成像研究显示,前额叶在预期活动中反应较早^[1,11]。其中,背外侧前额叶(DLPFC)和OFC的BOLD信号在预期阶段有显著增强^[11,12]。并且PFC激活程度越高,对随后的伤害性刺激激活的皮层区域(如ACC)的抑制程度就越大。有研究指出,MPFC的活动与负性预期成正相关^[1,13],即被试期待发生的疼痛刺激越强,其MPFC激活也越强。鉴于DLPFC、MPFC与ACC之间的确定的功能联系,痛觉信息在ACC的整合和表达在很大程度上会受到预期活动的调节。有一种假说认为,DLPFC是“远离心理伤痛(keep pain out of mind)”的关键脑区,尤其在慢性疼痛状态下,其依据是DLPFC能够通过调节皮层-皮层下(如脑干)通路的活动实现对痛觉的控制。除了DLPFC外,影像学研究发现腹外侧前额叶(VLPFC)也参与预期对痛觉的调节,但由于VLPFC与DLPFC联系紧密,因此二者的作用顺序目前并不清楚。通过采用密集的MRI或者ERP技术,考察VLPFC与DLPFC之间在预期阶段的功能联系模式,或者应用多导记录技术在大鼠的对应脑区记录神经元的活动,或许能够弄清两者之间的关系。总之,首先激活的前额叶能够通过影响伤害性信息在扣带回皮层和岛叶等高级中枢内的处理来实现对痛感觉的调节。

另外有报道指出,前额叶至中脑、脑干这一投射通路活动的改变可能是预期调节痛觉的机制之一。早在1985年Hardy就提出,前额叶皮层能够影响中脑的活动。Hardy和Haigler发现,电极刺激大鼠MPFC使热板和甩尾反应潜伏期显著延长;若在施加伤害性刺激的同时给予电刺激MPFC,则伤害性反应不会发生。这表明前额叶的确与痛觉调制有关。另一方面,如前所述,前额叶的主要功能是参与认知和情绪相关活动,是预期的触发脑区,因此,预期对于痛反应的调节很可能是通过改变中脑的活动实现的。最近Mobbs等^[14]应用MRI技术检测到,当实际的伤害威胁逼近时,人类大脑的优势活动会从VMPFC转移到PAG,并且PAG的激活与预期的疼痛程度以及主观恐惧程度成正相关。Wiech等根

据人类脑成像和动物实验的结果提出了预期调节痛觉的可能的神经通路(图3)。预期首先激活VLPFC和DLPFC,然后通过ACC影响丘脑和PAG的活动,PAG是痛觉下行调制通路的核心结构,它的激活最终会导致脊髓背角水平伤害性信息的抑制或易化。作者同时指出,除了上述的皮层-皮层下联系外,皮层-皮层通路调制也是有可能的,即从VLPFC和DLPFC发出纤维直接影响痛觉神经网络(S1, ACC, S2/岛叶和丘脑)的活动,如图3虚线所示。

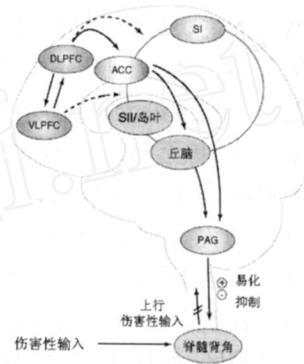


图3 预期调节痛觉的可能的神经通路

2 ACC也是痛觉预期机制的重要脑区 同前额叶一样,ACC也是与认知和情绪密切相关的脑区。在痛觉相关研究中发现,它是痛觉信息整合的部位,既接受伤害性信息的传入,同时会对这些信息进行主动的调制。早期的行为学和电生理研究都证实,作为痛觉中枢的ACC神经元广泛参与了预期过程。近年来的神经成像研究提示,ACC嘴部(rACC)在安慰剂相关的正性预期中被激活^[11,13]。Kong等也在安慰剂机制研究中观察到rACC活动的显著增强^[12],且rACC的激活与安慰剂效果成正相关。Bingel等采用心理-生理交互作用分析技术发现,在安慰剂相关的预期中,rACC活动与双侧杏仁核以及PAG的活动呈协同共变关系^[15],表明rACC与内源性痛觉控制系统共同构成了机体的抗伤害网络。很多研究证实,由预期产生的镇痛作用可能与增强rACC与杏仁核和PAG之间的功能联系有关,后者是参与恐惧条件化学习和下行抑制的重要脑区;另一个可能的原因则是预期改变了内侧丘脑的伤害性信息上传。最近的一项脑成像研究发现,单纯的语言暗示不仅可以引起痛觉相关脑区的激活,甚至能够诱导被试产生疼痛的主观体验,而不需要真正的物理刺激。在此过程中,双侧rACC有显著的激活。虽然语言暗示所致的痛感受强度较物理刺激诱导的

低,但两种情况下 ACC的激活都与主观评价成正比相关^[11]。至于 ACC如何介导预期对痛觉的调节目前尚不清楚,其中 ACC激活后改变中脑 脑干内源性痛觉调制系统可能是预期调制痛觉的重要途径之一。

四、结语与展望

综上所述,预期是一种复杂的、综合性的、具有前瞻性的认知活动。它通过个体对其认为即将发生的事件的加工,引发认知、情绪以及整个意识状态的变化。预期能够影响痛反应以及痛觉相关神经网络(ACC、IC、S1、丘脑)的活动。其中确定预期主要引起 ACC、岛叶前部和小脑后部的反应增强,而不确定预期主要改变了 ACC、前额叶、S1和岛叶的活动。前额叶可能是痛觉预期的触发脑区,它通过调节皮层和皮层下核团的信息加工过程,最终易化或抑制伤害性信息的传递。

然而,对于预期如何影响痛觉加工过程仍然存在很多盲区。例如,前额叶不同亚区在痛觉预期中的作用如何?健康人和慢性痛患者其预期的机制有何差异?目前研究的预期大多数是被动预期,即个体被告知即将遭受到什么,然后产生对后来事件的认知评价,那么,与传统的被动预期相比,主动预期的神经机制有何异同?

总之,预期对于痛觉加工的影响不仅是一个重要的科学问题,更是在实践中有着巨大应用价值的领域,与之相关的许多内在机制都有待我们进行深入的探索。

参 考 文 献

- 1 Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, et al Dissociating pain from its anticipation in the human brain *Science*, 1999, 284 1979 ~ 1981.
- 2 Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, et al The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 12950 ~ 12955.
- 3 Ploghaus A, Becerra L, Borras C, et al Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo *Trends Cogn Sci*, 2003, 7 197 ~ 200.
- 4 Riegler A. The Role of Anticipation in Cognition In: Dubois, D. M. (ed) *Computing Anticipatory Systems* Proceedings of the American Institute of Physics, 2001, 573 534 ~ 541.
- 5 Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, et al Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci*, 2002, 22 3206 ~ 3214.
- 6 Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*, 1999, 262 61 ~ 64.
- 7 Porro CA, Cettob V, Francescato MP, et al Temporal and intensity coding of pain in human cortex *J Neurophysiol*, 1998, 80 3312 ~ 3320.
- 8 Porro CA, Cettob V, Francescato MP, et al Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain *Neuroimage*, 2003, 19 1738 ~ 1747.
- 9 Sawamoto N, Honda M, Okada T, et al Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 2000, 20 7438 ~ 7445.
- 10 Reiman EM, Fussenman MJ, Fox PT, et al Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. *Science*, 1989, 243 (4894 Pt 1) 1071 ~ 1074.
- 11 Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 2004, 303 1162 ~ 1167.
- 12 Kong J, Gollub IL, Rosman IS, et al Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging *J Neurosci*, 2006, 26 381 ~ 388.
- 13 Raji TT, Numminen J, Narvanen S, et al Brain correlates of subjective reality of physically and psychologically induced pain *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 2147 ~ 2151.
- 14 Mobbs D, Petrovic P, Jennifer L, et al When Fear Is Near: Threat Imminence Elicits Prefrontal-Periaqueductal Gray Shifts in Humans *Science*, 2007, 317 1079 ~ 1083.
- 15 Bingel U, Lorenz J, Schoell E, et al Mechanisms of placebo analgesia: ACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 2006, 120 8 ~ 15.