

预期调节疼痛的认知神经机制

姜召彩^{1,2}, 王锦琰¹, 罗非¹

(1.中国科学院心理研究所,北京 100101;2.中国科学院大学,北京 100039)

【摘要】 预期改变个体疼痛体验的过程体现了大脑对疼痛信息加工的“自上而下”的调节。前人的研究发现预期不仅仅影响经典伤害性信息加工网络的活动,也引起认知加工相关脑区的激活。所以近年来研究者们开始关注预期如何调动多层次的心理过程实现对疼痛的调节。本文系统总结了预期调控疼痛涉及的认知神经机制,主要包括启动情绪过程、调控注意分配、改变动机状态以及反馈。另外,本文还简要分析了临床上预期如何参与慢性疼痛的形成与维持。最后,结合已有的研究提出了未来预期调节疼痛认知神经机制的研究方向。

【关键词】 预期;疼痛;认知神经机制

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2013)06-0916-04

Cognitive Neural Mechanism Underlying Expectation Modulation of Pain

JIANG Zhao-cai, WANG Jin-yan, LUO Fei

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

【Abstract】 Expectation modulation on individual's pain experience may reflect the “top-down” regulation of pain in the brain. Previous studies have found that expectation not only influences the activities of classic nociceptive information processing network but also activates cognitive-related brain areas. Thus in recent years, researchers have begun to focus on how expectation mobilizes multi-level psychological processes to modulate pain processing. This article summarized the cognitive neural mechanism underlying expectation modulation of pain, including priming emotion processing, regulating attention allocation, changing motivational state and the feedback process. Additionally, we briefly analyzed how expectation participated in the development and maintenance of clinical chronic pain. Finally, on the basis of existing researches, we discussed the future research direction of cognitive neural mechanism underlying expectation modulation of pain.

【Key words】 Expectation; Pain; Cognitive neural mechanism

在过去的几十年里,随着对疼痛脑机制认识的加深,研究人员发现,疼痛的产生不仅依赖于伤害性刺激的性质和强度等物理特点,而且在更大程度上依赖于大脑皮层对它的诠释^[1]。在清醒和有意识的情况下,个体对疼痛的感知受到经验和预期的调节。预期是在实际刺激出现之前便开始实施的应对策略^[2],预期调控疼痛说明大脑可以“自上而下”地影响疼痛加工^[3]。预期不仅会改变生物体对伤害性信息的客观加工过程,而且引起主观感觉(如疼痛强度)的变化。很多研究证实,预期疼痛发生会使疼痛加重,而预期疼痛缓解(如安慰剂效应)则可以显著降低疼痛的主观体验^[3]。

预期改变个体疼痛体验的过程既涉及经典伤害性信息加工网络活动的变化,也引起认知加工相关的脑区的激活^[4-5]。对安慰剂效应的脑诱发电位研究发现,在预期作用下,反映疼痛早期加工的P2成分波幅显著降低^[6]。功能影像学研究表明,内侧眶额皮层和腹侧纹状体在预期疼痛阶段都有显著激活,通常认为这两个脑区并不直接参与伤害性信息的加工,而是通过评估预期线索使个体形成对接下来刺激的正确预期^[5]。

近年来,研究者们对预期调控疼痛过程的认知神经机制

的关注与日俱增。已有的研究发现,预期可以通过启动情绪过程、调控注意分配、改变动机状态等心理机制改变个体的疼痛体验,并且其作用效果依赖于反馈过程的存在。本文将从上述几个方面对预期调节疼痛的认知神经机制作一总结,并简要分析临床上预期如何参与慢性痛的形成与维持。

1 预期启动情绪过程

疼痛本身即是一种情绪反应^[7],反过来,情绪变化也能直接影响个体对疼痛的感受^[3]。个体在预期状态下能够启动情绪反应,进而调控对疼痛的感知。例如,当个体确知疼痛即将发生时(即确定性预期),将首先引发恐惧情绪,继而动员大脑及脊髓的内源性调节系统,释放阿片肽、五羟色胺等镇痛递质,使后续发生的痛感觉减弱;而当个体对即将发生的疼痛无法预测时(即不确定性预期),则首先产生焦虑情绪,后者通过易化机体对环境和躯体变化的感受能力而产生痛敏^[3]。在临床上,仅依靠患者主观预期症状缓解而不通过特定的药物便可以改善临床症状,这一现象被称作安慰剂效应(placebo effect)。反之,由患者的负性预期产生的症状加重被称作反安慰剂效应(nocebo effect)。有关安慰剂的研究认为,安慰剂镇痛的机制之一在于降低焦虑反应;反安慰剂反应则加重焦虑情绪,易化疼痛传递^[8]。疼痛预期相关的脑成像研究证实,在产生预期焦虑或恐惧情绪的同时,与情绪加工紧

【基金项目】 国家自然科学基金(31271092);中国科学院知识创新工程(KSCX2-EW-Q-18)资助

通讯作者:王锦琰

密相关的边缘系统及旁边缘系统,如前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)^[9]、海马^[10]、杏仁核^[9]、内嗅皮层^[10,11]等脑区在预期阶段均有激活。

现有研究认为,预期通过自上而下的高级认知调控影响了情绪的产生或持续。脑成像研究发现,前额叶在预期活动中反应较早,并且背外侧前额皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)等区域在疼痛刺激来临前的预期阶段也都已经激活^[12,13]。前额皮层在时间上的优先激活表明在痛觉预期状态下,个体的主观感觉会首先受到自上而下的高级功能的调控,即认知调控网络的激活,进而抑制或增强情绪加工相关脑区的活动,实现对疼痛的调控^[10,11,14]。Petrovic等发现,将预期疼痛的时间延长,被试会应用更多的策略应对焦虑,同时伴有前扣带回喙部(rostral anterior cingulate cortex, rACC)活动增加和杏仁核活动降低^[9]。Carlsson等也发现,与确定性预期相比,在个体投入更多认知资源的不确定性预期情况下,负责高级认知调控的DLPFC以及后顶叶皮层活动增加,同时负责疼痛情绪加工的前岛叶和OFC等脑区活动也显著增加,因而使得个体的疼痛体验增加^[14]。

2 预期调控注意分配

很多研究发现,伤害性刺激会自动吸引个体的注意^[15],同时,其疼痛体验也受到注意过程的调控^[16]。在预知疼痛发生的前提下,个体会分配更多的注意资源用于应对即将到来的疼痛^[14]。不同的预期状态会引起前额皮层、顶叶皮层等注意加工脑区不同程度的激活。例如,与确定性预期相比,导致被试更警觉的不确定性预期情况下DLPFC、顶叶皮层、后扣带皮层等注意相关脑区的激活显著增加^[14,17]。脑诱发电位研究也发现,不确定预期时激光诱发电位(laser evoked potentials, LEPS)的P2成分波幅显著增加,潜伏期没有变化。P2由中扣带回(middle cingulate cortex, MCC)和次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2)产生^[18],与对疼痛刺激的注意朝向反应有关^[19]。

虽然预期使得个体对疼痛的注意增加,目前很多证据也表明注意疼痛会导致疼痛加重,注意疼痛以外的事物即分散注意会使疼痛减轻^[16,20],但是目前尚并没有证据表明预期引起疼痛加重或减轻是由于简单的注意增加或减少^[21]。最近的研究表明,不同预期状态使个体关注疼痛不同维度的信息,预期加重或减轻疼痛可能与个体注意的内容有关。Boston等通过正式实验之前告知被试实验是“有威胁性的”或是“没有威胁性的”,使被试产生不同的预期威胁状态,发现低预期的个体在接下来的点探测任务中会优先加工与疼痛感觉维度相关的词语,高预期的个体会更关注与疼痛情绪维度相关的词语。因此,低预期状态下疼痛减轻可能是由于个体更关注疼痛的感觉信息,而高预期状态下疼痛加重可能是由于更关注疼痛的情绪信息^[22]。Johnston等也发现预期疼痛时如果个体关注躯体感觉反而可以降低疼痛^[23]。由此看来,简单的注意程度增加或减少并不足以解释预期对疼痛的调控

过程,不同的预期状态引起个体关注疼痛的不同维度可能是其中的关键因素。另外,有研究者发现个体预期普通刺激和疼痛刺激时注意分配没有差别,但对疼痛信号的注意解离(attentional disengagement)比普通刺激要慢,高灾难化个体尤其如此,这可能与过度警觉的产生有关^[15]。

3 预期改变动机状态

Fields的动机-决策疼痛模型认为,个体在对疼痛刺激进行反应之前有预决策过程,它可以改变个体的动机状态。预期是包含在预决策中的重要心理过程,负性预期会激活个体逃避惩罚的动机,正性预期则会激活追求奖赏的动机^[24]。例如,在通过疼痛建立的条件性位置厌恶实验中,当大鼠学会对疼痛侧环境的负性预期后,逃避动机使得大鼠在该环境中的停留时间显著减少^[25]。在对正性预期的研究中,安慰剂效应是最好的例子。诱导安慰剂反应时的言语提示使被试意识到疼痛缓解的可能性,这种可能性通过激活大脑内的奖赏回路引起动机状态改变,即患者会产生不同程度的抑制或降低疼痛的动机^[26]。以Vase等的研究为例,他们给予肠激惹综合征患者假治疗,同时言语暗示治疗会减轻疼痛,在实验之前要求患者对疼痛降低的预期和获得疼痛缓解的动机进行主观评定。结果发现预期因素并不足以解释安慰剂效应的产生,而预期和动机两个因素可以解释安慰剂效应中81%的变异,说明患者自身寻求疼痛缓解的动机是产生安慰剂效应的重要因素^[27]。另外,不仅仅终结疼痛的动机起作用,个体对普通奖赏的动机也可以解释安慰剂反应的个体差异。Scott等利用脑成像技术发现,被试的伏隔核被金钱奖赏的激活程度能够预测其安慰剂反应的水平,即伏隔核激活越强,安慰剂反应也越强,并且伏隔核的活动能够解释安慰剂效应中28%的变异。这一过程是通过腹侧纹状体投射到伏隔核的多巴胺神经元完成,而非与情绪加工相关的边缘系统^[28,29]。

4 反馈过程使预期调控疼痛得以持续

预期的产生使得个体在疼痛刺激呈现之前就开始调动情绪、注意、动机等心理过程,而对疼痛的调控得以持续则依赖于刺激施加后的反馈机制。个体在接受刺激后,会倾向于把实际产生的痛感与之前预期的痛感作比较,如果知觉信息与预期信息不一致则会产生预测错误(prediction error)。根据安慰剂的信号检测理论,当预测错误足够大,个体能够觉察到知觉结果与预期的差异时,安慰剂将不再发挥作用;而只有预测错误较小,个体对差异的探测比较模糊时,才会给予正性反馈,即报告疼痛缓解^[30]。在Morton等的线索-图片匹配任务实验中,要求被试分辨预期线索与目标图片是否匹配,结果发现分辨能力较弱的个体在接下来的实验中会产生更强的安慰剂效应^[31]。这表明即使预期结果与实际结果有差距,如果个体并没有主观觉察到差距存在,他便会确认原有预期的正确性。当知觉结果符合了个体预期时,个体会投入更多躯体关注或要求给予更多刺激,导致一种自我确认的正性反馈过程,促使情绪、注意、动机等过程不断被调动,疼

痛调节的效果得以持续^[32]。但是,一旦个体能够主观觉察到预期与现实的差距,预期对疼痛的调节效果就会减弱。例如 Leknes 等发现,当个体预测疼痛发生但并没有发生时会产生解脱性的愉悦感,并且负性预期越强,产生的愉悦感也越强^[33]。因此,反馈调节的关键是个体能够觉察到的预测错误的阈值是多少,这是未来的研究需要关注的。

关于上述反馈调节的机制,目前尚无清晰的阐述。脑成像研究发现,与阿片药物镇痛相比,安慰剂镇痛伴随显著的外侧眶额皮层(lateral orbital frontal cortex, LOFC)激活,并且与 rACC 的活动是共变的^[34]。由于 LOFC 的活动与预测错误的强度有关^[35],所以 Petrovic 认为,LOFC 的激活代表了反馈过程中预期疼痛和实际疼痛不一致。传统上研究者认为预期镇痛是通过激活内源性阿片系统产生的^[8],但 Petrovic 认为除了通过阿片系统,LOFC 可能直接或间接激活 rACC 等内源性疼痛控制系统产生预期镇痛^[34]。目前对于反馈调节相关机制的研究非常少,更多未来研究需要进一步探索。

5 预期参与慢性痛的形成与维持

预期不仅通过多重心理机制调节对急性痛的加工,还通过更多影响因素参与临床慢性痛的形成与维持。由于慢性痛发作有较多的不可预测性(时程、位置、强度等),为了最大程度地预测疼痛发生,患者会尽可能地收集周围的信息,形成环境与疼痛发作的条件化联结。疼痛联结学习时,外部环境信息、内感觉信息和本体感觉信息都会成为预测的线索。很多时候外部刺激是不固定的,此时患者会不由自主地利用自身的内感觉或本体感觉,比如身体的疲惫感或不适感。这些信号对慢性痛患者来说更有预测意义^[36]。由于它们很容易出现且很难摆脱,患者在认知上会一直处在负性预期状态中。很多研究都认为,慢性痛可能是与痛有关的负性情绪或记忆不能消退的结果^[37,38]。持续的负性预期使患者产生了恐惧、焦虑等负性情绪^[3,17,39]。除此之外,患者还形成了很多与疼痛有关的错误信念。在这些错误信念的指导下,预期对疼痛的调控会发生异常。比如高灾难化想法的个体在预期疼痛时会分配更多的注意,对疼痛信号的注意解离也要更慢^[15]。灾难化想法会使慢性痛患者持续关注疼痛部位和相关线索,产生过度警觉,从而促进了慢性痛的发展和维持^[40]。根据 Fields 的动机理论,持续的负性预期导致逃避惩罚的动机环路的长期过度激活^[24],其后果是患者产生对日常生活和常规运动的刻意回避。根据恐惧-回避模型,与疼痛有关的恐惧情绪和回避行为是慢性痛产生的重要原因^[40]。因此,对于慢性痛患者来说,根据环境信号预测疼痛以及形成持久负性预期的过程调动了患者的情绪、注意和动机等心理过程,促进了慢性痛的发生、发展和维持。

6 总 结

预期调节情绪、注意和动机等多种心理过程并形成反馈环路,不仅影响个体对急性痛的感知,也参与慢性痛的形成与维持。在预期的早期阶段,个体通过评估环境建立合适的

预期;接下来调动情绪、注意、动机等过程“自上而下”地影响接下来的疼痛知觉;接受刺激之后会判断疼痛感受与预期是否一致,为原有预期提供正性或负性的反馈,使调控过程得以持续。目前的研究尚存在一些缺点,比如预期调节疼痛涉及的认知神经机制之间的关系是什么?它们是如何相互作用的?这些心理过程如何对经典的疼痛加工网络起作用?另外,目前关于正性预期(安慰剂效应)及其调控机制的研究占据了当前的主流,所以未来需要更多地关注慢性痛状态下负性预期调控疼痛的机制,这对于理解慢性痛形成、改善认知-行为疗法以及指导慢性痛临床治疗都具有极为重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Price DD. Psychological mechanisms of pain and analgesia. *Progress in Pain Research and Management*, 1999, 83: 279-284
- 2 Tulving E. Memory and consciousness. *Cognitive Psychology*, 1985, 26: 1-12
- 3 Ploghaus A, Becerra L, Borras C, et al. Neural circuitry underlying pain modulation: Expectation, hypnosis, placebo. *Trends in Cognitive Sciences*, 2003, 7(5): 197-200
- 4 Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, et al. Predicting individual differences in placebo analgesia: Contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *The Journal of Neuroscience*, 2011, 31(2): 439-452
- 5 Atlas LY, Bolger N, Lindquist MA, et al. Brain mediators of predictive cue effects on perceived pain. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(39): 12964-12977
- 6 Wager TD, Matre D, Casey KL. Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2006, 20: 219-230
- 7 Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends in Neurosciences*, 2003, 26: 303-307
- 8 Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 1999, 19: 3639-3648
- 9 Petrovic P, Carlsson K, Peterson KM, et al. Context dependent amygdale deactivation during pain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2001, 16(7): 1289-1301
- 10 Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21: 9896-9903
- 11 Gray JA, McNaughton N. Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *Journal of Affect Disorder*, 2000, 61(3): 161-176
- 12 Watson A, El-Dereby W, Iannetti GD, et al. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*, 2009,

- 145(2): 24–30
- 13 Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, et al. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 1999, 284: 1979–1981
- 14 Carlsson K, Andersson J, Petrovic P, et al. Predictability modulates the affective and sensory–discriminative neural processing of pain. *Neuroimage*, 2006, 32(4): 1804–1814
- 15 Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. Disengagement from pain: The role of catastrophic thinking about pain. *Pain*, 2004, 107(2): 70–76
- 16 Villemure C, Bushnell MC. Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(3): 705–715
- 17 Brown CA, Seymour B, Boyle Y, et al. Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain*, 2008, 135(3): 240–250
- 18 Clark JA, Brown CA, Jones AK, et al. Dissociating nociceptive modulation by the duration of pain anticipation from unpredictability in the timing of pain. *Clinical Neurophysiology*, 2008, 119(12): 2870–2878
- 19 Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain: a review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 2000, 30: 263–288
- 20 Legrain V, Damme SV, Eccleston C, et al. A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 2009, 144(3): 230–232
- 21 Buhle JT, Stevens BL, Friedman JJ, et al. Distraction and placebo: Two separate routes to pain control. *Psychological Sciences*, 2012, 23(3): 246–253
- 22 Boston A, Sharpe L. The role of threat–expectancy in acute pain: Effects on attentional bias, coping strategy effectiveness and response to pain. *Pain*, 2005, 119(3): 168–175
- 23 Johnston NE, Atlas LY, Wager TD. Opposing effects of expectancy and somatic focus on pain. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38854
- 24 Fields HL. Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2007, 32: 242–246
- 25 Johansen JP, Fields HL, Manning BH. The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(14): 8077–8082
- 26 De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, 2004, 56: 67–71
- 27 Vase L, Price DD, Verne GN, et al. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, 2003, 105(2): 17–25
- 28 Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Individual differences in reward responding explain placebo–induced expectations and effects. *Neuron*, 2007, 55: 325–336
- 29 Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of General Psychiatry*, 2008, 65: 220–231
- 30 Allan LG, Siegel S. A signal detection theory analysis of the placebo effect. *Journal of Educational Evaluation for Health Professions*, 2002, 25(4): 410–420
- 31 Morton DL, El-Deredy W, Watson A, et al. Placebo analgesia as a case of a cognitive style driven by prior expectation. *Brain Research*, 2010, 1359: 137–141
- 32 Geers AL, Weiland PE, Kosbab K, et al. Goal activation, expectations, and the placebo effect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2005 89(2):143–159
- 33 Leknes S, Lee M, Berna C, et al. Relief as a reward: hedonic and neural responses to safety from pain. *Plos One*, 2011, 6(4): e17870
- 34 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. *Pain*, 2010, 150: 59–65
- 35 Seymour B, O'Doherty JP, Koltzenburg M, et al. Opponent appetitive–aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nature Neuroscience*, 2005, 8: 1234–1240
- 36 De Peuter S, Van Diest I, Vansteenwegen D, et al. Understanding fear of pain in chronic pain: interoceptive fear conditioning as a novel approach. *The European Journal of Pain*, 2011, 15(9): 889–894
- 37 Apkarian AV. Pain perception in relation to emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2008, 18: 464–468
- 38 Li SG, Wang JY, Luo F. Adult–age inflammatory pain experience enhances long–term pain vigilance in rats. *Plos One*, 2012, 7: e36767
- 39 刘衍华, 姚树桥, 赵巍峰, 等. 慢性疼痛抑郁症患者的自传体记忆对照研究. *中国临床心理学杂志*, 2010, 18(2): 198–201
- 40 Vlaeyen JS, Kole-Snijders AJ, Boeren RB, et al. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 1995, 62: 363–372

(收稿日期:2013–06–06)