



慢性疼痛与皮层-边缘系统*

王飞雪^{1,2)} 毕研芝^{1,3)**} 胡理^{1,3)}⁽¹⁾ 中国科学院心理健康重点实验室 (中国科学院心理研究所), 北京 100101;⁽²⁾ 辽宁师范大学, 脑与认知神经科学研究中心, 大连 116029; ⁽³⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 慢性疼痛作为最常见的临床症状之一, 已被认为是全球性的公共健康问题. 然而, 目前急性疼痛转化为慢性疼痛 (即疼痛慢性化) 的机制尚不清楚, 如何防治急性疼痛转化为慢性疼痛仍然是临床亟待解决的问题. 影像学研究表明, 编码疼痛情绪、动机和记忆的脑区涉及皮层-边缘系统, 而编码持续性疼痛的脑区也主要涉及该系统. 基于此, 本文概述了慢性疼痛患者在情绪、动机和记忆等方面的行为异常, 并详细讨论了慢性疼痛患者皮层-边缘系统的结构和功能变化. 其次, 本文以慢性腰背痛为例, 总结了可能预测疼痛慢性化的影像学指标, 如内侧前额叶皮层与伏隔核以及海马的功能连接、背内侧前额叶皮层-杏仁核-伏隔核之间的功能连接均可预测 1 年后腰背痛疼痛慢性化的发展. 此外, 基于现有的疼痛慢性化理论模型, 本文指出疼痛慢性化可能涉及患者对负面情绪的强化学习以及奖赏和应激系统的功能失调. 最后, 根据目前研究仍存在的问题和局限, 本文对未来的研究方向和方法提出了建议.

关键词 疼痛慢性化, 情绪, 动机, 皮层-边缘系统**中图分类号** Q42**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0195

国际疼痛研究学会将疼痛定义为“与组织损伤或潜在组织损伤有关的不愉快的主观感觉和情绪体验”^[1]. 它包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛感觉和机体对伤害性刺激做出的痛反应. 根据持续时间和性质, 疼痛可分为急性疼痛和慢性疼痛. 急性疼痛通常是由伤害性刺激或原发疾病引起的短期疼痛. 随着组织损伤的治愈, 疼痛也随之消失. 然而, 急性疼痛如未得到有效控制, 则可能会发展为慢性疼痛. 慢性疼痛通常是指在没有任何确切病因或组织损伤的情况下持续存在 3 个月以上的疼痛^[2]. 作为临床上最常见的症状之一, 目前中国慢性疼痛的患病率高达 31.54%^[3], 而在美国慢性疼痛也影响了至少 1 亿人的正常生活^[4]. 如何预防和治疗慢性疼痛已经成为临床亟待解决的问题之一.

在过去的 20 年中, 神经影像技术的进步促进了人们对急性疼痛和慢性疼痛个体大脑功能活动的了解. 其中, 急性疼痛/伤害性刺激会激活与躯体感觉辨别 (初级躯体感觉皮层 (primary somatosensory cortex, S1)、次级躯体感觉皮层 (secondary somatosensory cortex, S2)、丘脑、后

脑岛)、情绪动机 (前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, ACC)、杏仁核 (amygdala, Amy)、海马 (hippocampus, Hip)、腹侧背盖区 (ventral tegmental area, VTA)、伏隔核 (nucleus accumbens, NAc))、认知评价 (前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC)) 以及疼痛下行抑制 (导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG)、延髓腹内侧髓质 (rostromedial medulla, RVM)) 功能相关的脑区^[5-12]. 然而, 对于慢性疼痛患者来说, 慢性疼痛会通过影响患者对感觉加工^[13]、情绪动机^[14]、学习记忆^[15-16]、注意力^[17-18]、信息处理速度^[19-20]、心理运动能力^[19, 21]等心理功能加重患者的疼痛感知, 其中, 情绪动机和学习记忆功能受损在慢性疼痛中尤为常见.

* 国家自然科学基金(31800926, 31671141, 31822025), 中国博士后科学基金 (2018M640191), 中国科学院心理研究所科研启动经费 (Y8CX351005) 和中国科学院心理健康重点实验室经费 (中国科学院心理研究所) (KLMH2018ZG01) 资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 15229364285, E-mail: biyzy@psych.ac.cn

收稿日期: 2020-08-09, 接受日期: 2020-10-20

首先,在情绪方面,慢性疼痛患者同时患有抑郁症的几率是没有慢性疼痛患者的3倍^[22],提示慢性疼痛可能会提高患者经历负性情绪的风险.而这些负性情绪又会反作用于慢性疼痛,加重患者的痛苦.例如,临床研究发现愤怒和悲伤可以增强女性纤维肌痛患者的疼痛体验^[23],而恐惧和焦虑则会明显加重肠易激综合症患者的痛苦程度^[24-25].类似地,在年轻患者中,术前焦虑水平越高,术后恢复过程中的疼痛强度越高,睡眠和其他问题的发生率也越高^[26].其次,在决策方面,Berger等^[27]发现,慢性腰背痛患者在赌博任务中更愿意冒险,他们在规避损失的任务中表现得更愿意接受潜在的高价收益,而忽视更多的损失,说明慢性疼痛患者的冲动性高于健康人.此外,他们的情感决策能力也受到损伤,且损伤程度与其疼痛评分高度相关^[28].在记忆方面,研究者发现纤维肌痛患者较健康个体在工作记忆任务中表现更差^[29].以上研究证据支持了慢性疼痛涉及情绪动机以及记忆功能异常.影像学研究表明,编码疼痛情绪、动机和记忆的脑区涉及皮层-边缘系统(杏仁核、海马、腹侧被盖区和伏隔核),而编码持续性疼痛的脑区也主要涉及该系统^[9, 30-32],提示皮层-边缘系统在慢性疼痛以及疼痛慢性化中的重要作用.因此,本文通过总结慢性疼痛以及疼痛慢性化过程中皮层-边缘系统的结构和功能变化,以及该系统变化对疼痛慢性化的影响,讨论疼痛慢性化的神经机制.

1 慢性疼痛患者皮层-边缘系统结构和功能变化的横断研究

影像学研究表明,慢性疼痛患者在前额叶皮层^[33-34]、海马^[35-36]、杏仁核^[37-38]、腹侧被盖区^[39-40]和伏隔核^[41-42]等皮层和皮层下区域的结构和功能与健康被试相比存在显著差异.而这些区域主要负责调节情绪、动机、学习记忆等功能,与慢性疼痛患者所遭受的焦虑和抑郁情绪加剧^[43]、情绪决策异常^[28]和工作记忆受损^[16]等问题息息相关.

1.1 前额叶皮层

前额叶皮层是负责执行功能的关键脑区,对疼痛信息加工过程也十分重要.在疼痛的感觉辨别方面,双侧脑岛延伸至前额叶皮层的腹侧通路参与疼痛强度的编码,而后顶叶皮层延伸至背外侧前额叶的背侧通路参与疼痛空间的编码,其中,疼痛强度和空间编码都与前扣带回皮层的功能活动有关^[44];

在疼痛的情绪动机方面,前额叶皮层参与并影响疼痛相关负面情绪的调节和控制^[45-47].而疼痛灾难化也与前额叶皮层(背外侧前额叶、内侧前额叶、前扣带回皮层)的脑功能活动显著相关^[48].

影像学研究发现,慢性疼痛患者前额叶皮层的结构异常与患者疼痛感知变化密切相关.研究者通过对慢性腰背痛患者进行大脑磁共振成像扫描发现,慢性腰背痛患者双侧的背外侧前额叶皮层灰质密度/体积降低,右背侧前扣带回皮层的灰质体积显著升高^[49],且背外侧前额叶皮层的灰质密度与患者的疼痛强度、疼痛持续时间以及疼痛负面情绪强度呈负相关^[50].有研究表明,背外侧前额叶皮层会对眶额叶皮层的功能活动进行自上而下的抑制,从而限制感受到的疼痛幅度^[51].因此,慢性腰背痛患者背外侧前额叶皮层的萎缩可能会通过破坏它对眶额叶皮层的抑制作用,从而改变其对疼痛状态下负性情绪感知的调节,导致疼痛加剧^[10, 52].此外,内侧前额叶皮层参与调节自身负性情绪、反应冲突等功能,并与疼痛感知和调节密切相关^[33, 53-54].有研究对慢性腰背痛患者的脑结构变化进行Meta分析后发现,长期的慢性腰背痛与内侧前额叶区域的灰质减少密切相关,主要表现为:双侧内侧前额叶到前扣带回皮层以及右侧内侧前额叶至眶额叶皮层区域的灰质显著减少^[55],并且在包含纤维肌痛和口腔灼烧综合症的其他慢性疼痛患者中也发现了类似的结构变化^[56-58].综上,我们发现,长期的慢性疼痛可能会通过改变前额叶皮层脑区的结构,从而改变患者对疼痛感知的调节.

此外,背外侧前额叶皮层和内侧前额叶皮层的脑激活对于慢性疼痛的继发性痛觉过敏或自发疼痛分别具有重要的调节作用.在纤维肌痛患者的中枢敏化研究中,对纤维肌痛患者和健康对照组的右前臂掌侧作实验性切口引起紧张性疼痛后发现,纤维肌痛患者的实验性疼痛评分以及继发性痛觉过敏显著高于健康对照组.脑激活图像显示,纤维肌痛患者继发性痛觉过敏的脑激活模式发生了改变:在健康对照组中,背外侧前额叶皮层的激活程度与其继发性痛觉过敏呈负相关,而在纤维肌痛患者中无此相关.值得注意的是,背外侧前额叶皮层作为内源性疼痛调节的重要节点^[59],它可以通过与下行抑制回路进行信息传递从而抑制或者促进疼痛信息的传导.在本研究中,纤维肌痛患者背外侧前额叶皮层的激活与其继发性痛觉过敏相关消失,可能意味着其中枢水平的疼痛信息加工发生了变化,比如,对

疼痛的抑制功能减弱导致患者存在继发性痛觉过敏现象^[60]。此外, 有研究发现背外侧前额叶皮层的功能活动通常与内侧前额叶皮层的活动相反^[61-62], 此现象在疼痛中也存在^[59]。比如, 在慢性腰背痛患者中, 在自发痛开始产生并且疼痛加剧的过程中, 会同时激活内侧前额叶皮层、背外侧前额叶皮层等脑区。但当自发疼痛持续处于强度很高的状态时, 内侧前额叶皮层激活增加, 背外侧前额叶皮层激活降低。此时, 内侧前额叶皮层和背外侧前额叶皮层功能活动处于相互抑制状态。另外, 在此研究中, 研究者还发现内侧前额叶皮层的功能活动与患者持续的自发腰背痛呈正相关, 表明内侧前额叶皮层的功能活动可以反映自发腰背痛的疼痛强度^[33]。研究者通过在慢性腰背痛患者和健康对照组的下背部施加急性热痛刺激发现, 急性疼痛会激活双侧脑岛、次级躯体感觉皮层、扣带回皮层和右侧背外侧前额叶皮层等脑区, 且在两组之间没有显著差异, 而持续高水平的自发性疼痛仅仅只激活内侧前额叶皮层^[32], 并且持续强烈的自发腰背痛会使得包括喙部前扣带回皮层在内的内侧前额叶活动增强。而当自发痛和诱发热痛同时发生于慢性腰背痛患者身上时, 内侧前额叶的激活水平仅与患者自发腰背痛强度密切相关^[33], 此研究成功将负责急性疼痛和慢性疼痛的脑区分离开来, 并在一定程度上说明了内侧前额叶的功能活动在调节自发腰背痛中的重要作用。

在慢性疼痛中, 前额叶与导水管周围灰质之间的功能连接对于调节患者的疼痛感知也十分重要^[63-64]。导水管周围灰质作为下行疼痛调节的主要控制中心, 可以通过向脑干和脊髓背角输入下行抑制信息, 从而对疼痛感知进行调节(抑制疼痛或痛觉易化)。皮层到导水管周围灰质的投射主要来自于前额叶皮层, 特别是内侧前额叶皮层。在慢性腰背痛患者中, 其导水管周围灰质与腹内侧前额叶/头端前扣带回皮层之间的功能连接显著高于健康组, 这可能与慢性腰背痛患者的疼痛抑制变弱或者痛觉易化增强有关。而此研究还发现, 当慢性腰背痛患者的评分较高时, 随着内源性腰背痛强度的增加, 导水管周围灰质与腹内侧前额叶/头端前扣带回皮层之间的功能连接降低^[65]。腹内侧前额叶皮层与情绪调节有关^[66], 其激活与正念冥想引起的疼痛和不愉快评分的降低有关^[67]。因此, 在慢性腰背痛患者中, 腹内侧前额叶皮层与导水管周围灰质之间的功能连接随着疼痛加剧而变弱的现象表

明, 大脑可能已无法随着疼痛的加剧对疼痛(情绪维度)进行适当的调节。此外, 研究者在偏头痛患者以及处于月经期的原发性痛经女性中发现, 内侧前额叶与导水管周围灰质之间的功能连接显著低于健康人, 这预示着偏头痛和原发性痛经患者的自我疼痛调节效率降低(疼痛抑制变弱或痛觉易化增强), 这些变化可能会导致疼痛症状的频繁出现, 增加患慢性疼痛的几率^[68-69]。

1.2 杏仁核和海马

慢性疼痛患者往往表现出更多的焦虑和抑郁行为, 并且其学习和记忆功能受损。研究发现, 长期持续的疼痛可能会通过改变杏仁核和海马的结构或者功能活动进而对慢性疼痛患者的情绪和认知功能产生影响^[35]。

杏仁核在调节习得性恐惧、焦虑和抑郁等情绪反应、情绪状态以及情绪障碍中起着关键作用, 也是疼痛的情感-情绪维度调节的重要脑中心。杏仁核中央核后囊膜分区的过度活动会导致疼痛相关的情绪反应和焦虑行为^[70], 而杏仁核与皮层脑区之间的交互作用还可以对疼痛相关的决策损伤等疼痛认知功能进行调节^[37], 比如, 慢性腰背痛患者的疼痛灾难化(疼痛认知)程度越严重, 杏仁核与负责选择性注意和维持工作记忆的“中央执行网络”之间的功能连接性越强^[71]。因此, 杏仁核可能同时参与疼痛的情感-情绪和认知功能的调节。此外, 疼痛包含情绪和认知等多维度的体验, 而杏仁核在这些信息的加工处理中发挥着重要的作用。影像学研究发现, 在接受疼痛刺激时, 健康被试和临床疼痛患者的杏仁核会被激活。研究者通过对实验诱发疼痛和临床疼痛中杏仁核的激活模式进行基于坐标的元分析发现, 实验诱发疼痛中杏仁核的峰值激活区域主要位于双侧表面区域, 而临床疼痛的峰值激活区域主要位于杏仁核的后部基底区域, 此结果可能与慢性疼痛患者的认知-情绪加工过程有关^[72]。

海马可以参与焦虑、抑郁等情绪以及学习、记忆等认知过程的调节^[73], 疼痛的发生与海马结构和功能活动的变化密切相关^[74]。在大鼠中开展的研究发现, 成年海马神经元新生参与损伤后持续性疼痛的出现, 并在一定程度上维持了疼痛^[75]。此外, 有大量证据表明成年海马神经元新生参与学习和记忆的形成^[76-78], 所以该发现表明损伤后持续性疼痛的出现可能涉及海马对疼痛的学习和记忆加工过程。在不同的慢性疼痛中都发现了慢性疼痛患者的双侧海马体积显著小于健康对照组的一致结

果^[35],并且在偏头痛患者中,低发作频率患者的双侧海马体积比高发作频率患者和健康对照组大,这表明慢性疼痛患者的海马结构在最初发作时的适应可塑性可能会随着发作频率的增加而丧失,从而使海马结构异常^[36].啮齿类动物的神经性疼痛模型显示海马在细胞和突触水平也发生了显著的变化,表明慢性疼痛可能与海马的功能活动异常有关^[79].

1.3 腹侧被盖区和伏隔核

大脑情绪动机和新异性系统活动的变化将影响大脑评估疼痛和镇痛的方式,并且情绪动机功能异常可能会促进慢性疼痛的发生^[11].其中,腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的多巴胺神经元通过投射到伏隔核构成了中脑边缘多巴胺系统^[80],该系统参与新异性、情绪动机和奖赏反应的调节^[81].临床疼痛的生理病理学检测结果显示,慢性疼痛伴随有多巴胺功能障碍^[82-83].比如,在灼口综合症^[83]和纤维肌痛^[82]患者脑中均发现突触前多巴胺的神经传递功能受损.因此,慢性疼痛可能会通过调节中脑边缘系统内多巴胺的传递,从而影响患者的情绪动机反应和奖赏行为,导致疼痛持续存在.

腹侧被盖区是位于中脑底部中线附近的神经元群,富含多巴胺^[84]和血清素^[85].动物研究表明,小鼠和大鼠的周围神经损伤会激活腹侧被盖区中的小胶质细胞,从而影响由阿片类药物引起的多巴胺释放,导致中脑边缘多巴胺水平降低,进而产生持续性疼痛.此项研究表明:慢性疼痛可以通过激活腹侧被盖区中的小胶质细胞,破坏多巴胺能信号的传导,从而使奖赏相关的行为受损,导致疼痛的发生^[40],此项研究为腹侧被盖区以及多巴胺在疼痛调节中的作用提供了直接证据.纤维肌痛患者有痛觉过敏的症状表现,并且负性情绪在维持纤维肌痛中作用显著.研究者通过采用袖带疼痛测验法在患者右小腿部位施加机械疼痛刺激探索患者大脑在疼痛预期、接受疼痛刺激以及缓解预期3个阶段对深部组织伤害性刺激的反应发现,与健康对照组相比,在整个实验过程中,患者脑内负责处理奖赏/惩罚和新异性信息的腹侧被盖区功能活动显著减少或消失^[39],在一定程度上证明了腹侧被盖区功能异常在慢性疼痛发展中的重要作用.此外,慢性疼痛还可以通过影响腹侧被盖区到皮层-边缘系统内(伏隔核、前额叶皮层、海马、基底外侧杏仁核等)脑区之间的功能连接来对疼痛进行调节.偏头痛作

为一种复杂的神经系统疾病,不仅影响疼痛的感觉,还会影响疼痛的情绪和认知功能,而新异性网络可以通过整合感觉、情绪和认知输入来调节外部/内部新异性信息从而影响疼痛感知^[11, 86].研究者通过对比慢性偏头痛患者与健康对照被试脑内新异性网络内部功能连接发现,慢性偏头痛患者的腹侧被盖区与杏仁核之间的功能连接显著低于健康对照组,并且其皮层-边缘系统也存在不同程度的损伤^[87].因此,慢性偏头痛患者处理内外部新异性刺激存在异常,而中脑边缘皮层回路在其中发挥着重要作用.三叉神经痛作为一种最常见的慢性神经性面部疼痛疾病,因患者三叉神经分布中突然出现的间歇性、强烈的、类似电击的疼痛,通常被描述为可以想象的最严重疼痛,并与高水平的负面情绪和持续的压力相关^[88].鉴于慢性疼痛患者中普遍存在的情绪功能障碍以及大脑结构异常现象,研究者探索了三叉神经痛对负责传递情绪相关信号的白质纤维束结构及纤维束内部关键节点脑区灰质体积的影响.研究显示,三叉神经痛患者脑内与情绪信息处理相关的扣带束和靠近腹侧被盖区的内侧前脑束的白质结构异常,且患者在伏隔核、腹侧间脑(包含腹侧被盖区)、海马和后扣带皮层的灰质体积显著小于健康对照组,以上发现支持了三叉神经痛患者情绪回路选择性改变的观点,且这些结构的异常可能与三叉神经痛患者的负性情绪体验以及该人群中情绪和焦虑障碍共病现象的增加有关^[89].

伏隔核位于基底核与边缘系统的交界处,主要参与编码新异性、动机、奖赏等认知活动,可以对即将发生的疼痛新异性和镇痛奖赏值进行编码,然而,在慢性疼痛中此功能受损^[42].研究者通过在慢性腰背痛患者和健康对照组的背部施加热痛刺激发现,虽然两组被试在接受热痛刺激时的疼痛感知以及相关的皮层激活模式类似,但是根据伏隔核的活动可以准确地将慢性腰背痛患者和健康被试区分开来^[42].具体表现为,在健康被试中,伏隔核的正相激活可以预测急性热痛刺激开始和结束时的刺激新异性,并可以预测刺激结束时的奖赏(疼痛缓解)幅值.而在慢性腰背痛患者中,伏隔核与其他脑区之间的功能连接与健康被试不同,且在热痛刺激结束时的相位活动为负,表明急性疼痛可缓解持续的腰背痛.因此,急性热痛刺激诱发的伏隔核的激活可以编码预测刺激的幅度,并参与对慢性疼痛的抑制作用,而慢性疼痛患者对于疼痛刺激的新异性和奖赏值的评估以及情绪动机反应与健康被试存

在显著差异. 此外, 研究者对三叉神经痛患者进行磁共振扫描发现, 右侧三叉神经痛患者的伏隔核的灰质体积显著小于健康对照组^[41], 而原发性右侧三叉神经痛患者的伏隔核、尾状核和前壳核簇的灰质体积相比健康被试增加了19%^[90], 以上发现为伏隔核在慢性疼痛中的作用提供了科学依据.

1.4 小结

综上, 慢性疼痛患者往往会伴随有情绪动机、认知功能受损等行为表现, 以及皮层-边缘回路脑区的结构和功能异常(图1a). 然而, 皮层-边缘回路脑区结构和功能异常是慢性疼痛导致的结果还是引起疼痛慢性化的原因, 这一问题值得探究.

2 慢性疼痛患者皮层-边缘系统结构和功能变化的纵向研究

脑影像研究已经揭示了慢性疼痛患者在皮层-边缘脑区的结构异常和功能失调, 然而, 要想从中找出可以预测慢性疼痛的生物学指标, 还需要在急性疼痛发展为慢性疼痛的过程中对疼痛患者进行反复的纵向观察, 找出脑区变化与疼痛慢性化发展的内在联系. 慢性腰背痛作为最常见的慢性疼痛, 在慢性疼痛的发病中占比最大^[91], 因此也受到研究者的广泛关注. 下文以慢性腰背痛为例, 归纳预测疼痛慢性化的风险因素.

首先, 研究者对一组亚急性腰背痛(sub-acute back pain, SBP)患者(背痛约2个月, 近1年内无背痛史)进行了为期1年的4次跟踪研究, 根据患者在1年后的疼痛状态将他们分为疼痛康复组(SBP patients who recovered, SBPr)和持续疼痛组(SBP patients with persistent pain, SBPp). 通过对比亚急性腰背痛患者与慢性腰背痛患者(>10年)之间在腰背痛相关的脑功能活动上的差异, 并对比疼痛康复组和持续疼痛组在腰背痛相关的脑功能活动上的差异发现, 在亚急性腰背痛期, 腰背痛相关的脑功能活动仅局限于与急性疼痛相关的区域, 而慢性腰背痛患者腰背痛相关的脑功能活动局限于与情绪相关的回路. 在亚急性腰背痛和慢性腰背痛疼痛患者中均发现了奖赏回路的活动. 其次, 在对亚急性腰背痛患者为期1年的纵向跟踪中发现, 随着腰背痛的康复, 急性疼痛相关的脑功能活动随时间消失, 而随着亚急性腰背痛持续发展成为慢性腰背痛, 患者腰背痛相关的脑功能活动中, 与急性疼痛相关区域活动的消失, 与情绪相关回路的活动增加, 而奖赏回路的活动保持不变. 相应地,

行为结果显示, 在亚急性期, 疼痛康复组和持续疼痛组之间在疼痛和情绪状态方面没有显著差异. 然而, 在1年之后的第4次随访测试中发现, 疼痛康复组的情绪损伤和疼痛程度降低, 表明被试已经从腰背痛中康复^[92]. 此研究表明, 当疼痛持续时, 大脑与感知腰背痛相关的脑区活动将从急性疼痛区域转移到情绪相关回路, 从而为腰背痛慢性化过程提供与疼痛感知相关的大脑预测指标.

此外, 通过对以上研究的部分数据进行分析还发现^[93], 在急性期, 持续疼痛组的患者比疼痛康复组的患者在疼痛的情绪维度评分更高, 而在疼痛的感觉和神经质方面、焦虑水平、神经病理性疼痛水平以及积极情绪和消极情绪水平方面没有显著差异, 说明情绪调节异常可能是疼痛慢性化的风险因素之一. 在急性疼痛转变为慢性疼痛的过程中, 持续疼痛患者组的全脑灰质体积显著降低, 双侧纹状体(从伏隔核延伸到尾状核以及壳核)和脑岛区域的灰质密度显著降低. 伏隔核作为增强记忆能力的中脑边缘回路的重要组成部分, 其功能活动可以对疼痛慢性化的记忆过程进行调节. 对于急性腰背痛患者来说, 在急性期, 持续疼痛组患者的伏隔核与内侧前额叶之间的功能连接显著高于疼痛康复患者组, 并且此连接强度与疼痛情绪维度评分呈显著正相关, 在为期1年的跟踪之后, 两组之间的伏隔核与内侧前额叶功能连接仍存在相同趋势的显著差异. 随后的预测分析显示, 伏隔核与内侧前额叶之间的功能连接可以预测慢性疼痛的发生. 进一步地, 研究者对亚急性腰背痛患者的白质结构进行分析发现^[94], 在第1次随访(基线)时, 持续疼痛组的全脑白质部分各向异性指数(fractional anisotropy, FA)显著低于疼痛康复组, 且这些白质结构部分各向异性的差异在未来的1年中没有改变, 并可以准确地预测未来1年内疼痛是否持续存在. 基于内侧前额叶皮层与伏隔核之间的功能连接可以预测疼痛慢性化的研究发现, 研究者推测患者的内侧前额叶皮层与伏隔核之间的功能连接可能与其结构连接异常有关, 通过提取患者伏隔核和内侧前额叶皮层的部分各向异性数值, 并与两个脑区之间的功能连接进行相关分析发现, 疼痛康复组的伏隔核的部分各向异性值与内侧前额叶皮层的部分各向异性值以及与伏隔核和内侧前额叶皮层之间的功能连接成正相关, 然而在持续疼痛组无此相关. 以上研究表明, 患者脑结构的差异可能在腰背痛发生之前就存在, 使其更容易患慢性疼痛.

慢性疼痛伴随有持续的负性情绪状态, 中脑皮层-边缘系统 (内侧前额叶皮层、眶额叶皮层、伏隔核、海马/旁海马和杏仁核) 负责调节情绪动机和记忆功能. 研究者对亚急性腰背痛患者进行为期3年的纵向跟踪研究发现, 皮层-边缘系统白质纤维束连接越高的亚急性腰背痛患者越容易发展为慢性腰背痛患者^[95]. 在为期3年的追踪中发现, 持续疼痛组患者在背内侧前额叶皮层-杏仁核-伏隔核之间

的白质纤维束连接一直显著高于疼痛康复组和健康被试, 并且在跟踪1年 (4次随访) 后发现, 疼痛持续组患者背内侧前额叶皮层-杏仁核-伏隔核之间的功能连接显著高于疼痛康复组, 然而在3年之后, 此功能连接差异消失. 此结果表明, 背内侧前额叶皮层-杏仁核-伏隔核之间的功能连接可以预测1年后是否会发展成慢性疼痛, 但此差异并不会随着慢性疼痛的存在而长期存在. 这表明慢性疼痛的

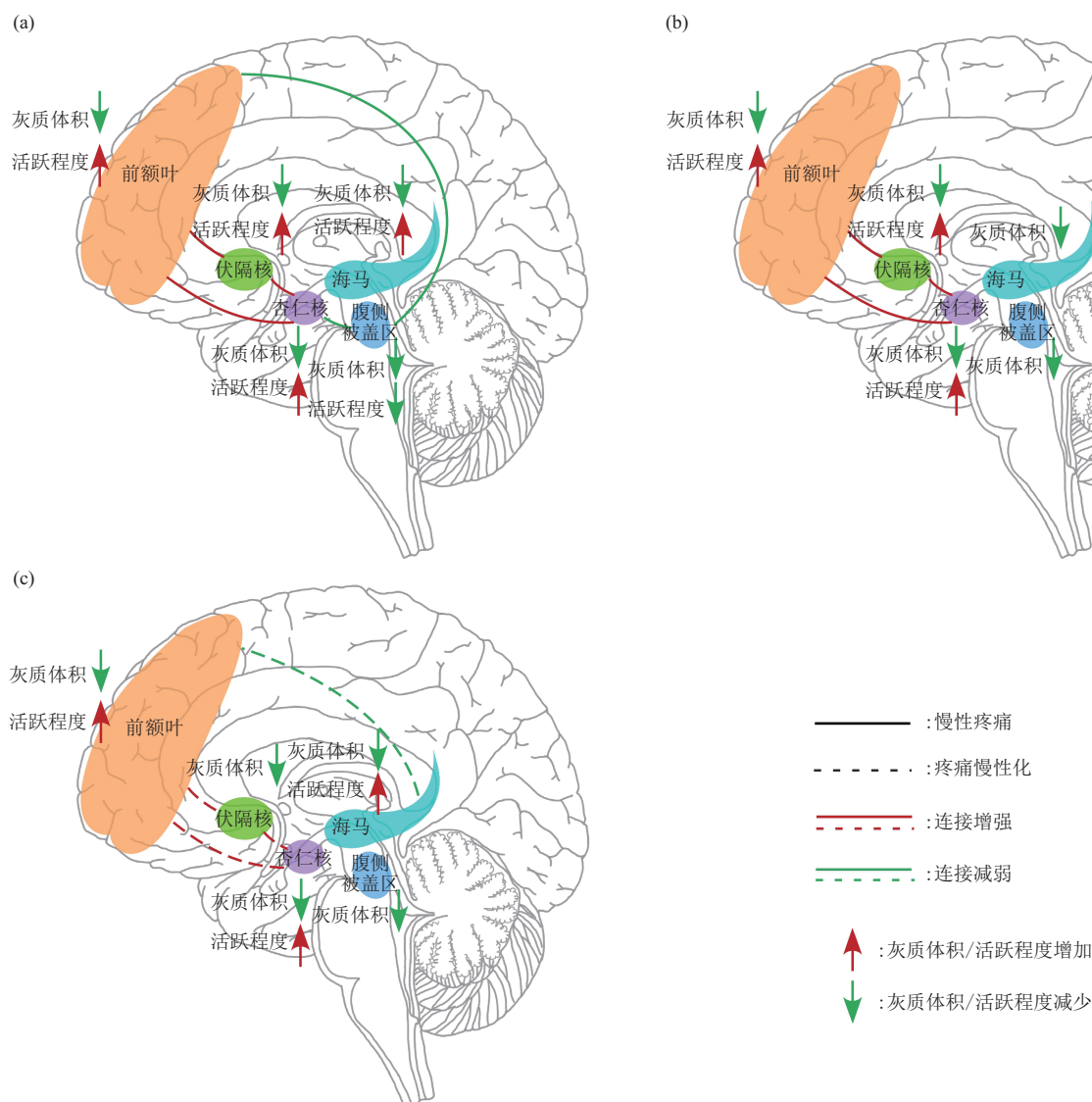


Fig. 1 Structural and functional changes of the corticolimbic system in (a) chronic pain, (b) chronic back pain, and (c) pain chronification

图1 皮层-边缘系统在 (a) 慢性疼痛、(b) 慢性腰背痛和 (c) 疼痛慢性化过程中的结构和功能变化

(a) 与健康被试相比, 慢性疼痛患者表现出皮层-边缘系统的脑区灰质体积减少 (PFC, NAc, Amy, Hip, VTA)、脑区 (PFC, NAc, Amy, Hip) 活动增加、腹侧被盖区 (VTA) 活动降低以及脑区间功能连接的增强 (PFC-Amy, PFC-NAc, NAc-Amy) 或降低 (Amy-VTA, PFC-VTA); (b) 与健康被试相比, 慢性腰背痛患者表现出皮层-边缘系统脑区 (PFC, NAc, Amy, Hip, VTA) 灰质体积减少、脑区 (PFC, NAc, Amy) 活动增加, 以及脑区间 (PFC-NAc-Amy, PFC-Amy) 功能连接的增强; (c) 在慢性腰背痛的疼痛慢性化过程中, 皮层-边缘系统显示出的变化包括: 脑区灰质体积的减少 (PFC, NAc, Amy, Hip, VTA)、脑区 (PFC, Amy, Hip) 功能活动的增加以及脑区间功能连接的增强 (PFC-Amy-NAc, PFC-Amy) 或降低 (PFC-Hip)。

发生可能是由皮层-边缘系统的神经解剖学结构所决定的. 此外, 研究者通过对亚急性腰背痛患者的皮层下体积进行分析发现, 疼痛持续组的杏仁核和海马总体积比疼痛康复组和健康对照组缩小了10%, 并且此差异在3年的追踪中一直存在. 此结果说明, 杏仁核和海马的灰质结构体积可能反映了在慢性疼痛出现之前的大脑异常, 并可能会出现诱发患慢性疼痛的风险.

啮齿类动物的神经病理性疼痛模型发现海马在细胞突触水平发生了显著的改变. 慢性疼痛患者也会表现出一系列焦虑、抑郁、情绪化决策和空间工作记忆损伤等行为, 可能与慢性疼痛患者海马的结构功能异常有关. 然而, 在疼痛慢性化过程中海马的功能变化仍不清楚. 研究者对亚急性腰背痛患者(腰背痛1~4个月)进行为期1年的纵向研究发现^[96]: 持续疼痛组与疼痛康复组(1年内腰背痛降低20%)在随后1年内海马与皮层之间的连接存在不同变化. 与疼痛康复组患者相比, 持续疼痛组患者海马与内侧前额叶皮层(HG-mPFC)之间的功能连接明显下降, 并且亚急性背痛患者的海马与内侧前额叶皮层之间的连接强度可以反映1年中患者腰背痛的变化. 此发现说明, 亚急性背痛可以改变海马的功能连接, 且此变化与患者是否从亚急性腰背痛中康复相关. 此研究发现的海马与皮层之间功能连接的重组可能可以促成患者从亚急性疼痛向慢性疼痛的转变, 也可能是与慢性疼痛相关的学习和情绪异常有关.

由此看来, 皮层-边缘系统的结构异常(图1b), 如全脑白质部分各向异性指数的降低和杏仁核、海马灰质体积的减小在慢性腰背痛出现之前就存在, 并可以预测慢性腰背痛的发生, 而皮层-边缘系统的功能特性, 如伏隔核与内侧前额叶之间的功能连接、背内侧前额叶皮层-杏仁核-伏隔核之间的功能连接以及海马与内侧前额叶皮层之间功能连接的变化可以反映慢性腰背痛的变化过程(图1c), 但是这些预测因子是否可以从慢性腰背痛推广到其他慢性疼痛还需要进一步的研究证实.

3 疼痛慢性化理论模型

影像学研究表明大脑的功能会随着疼痛发生适应性改变, 同时某些大脑指标(结构异常)的存在可能会增加人们患慢性疼痛的风险. Baliki 和 Apkarian^[31]根据慢性腰背痛的纵向研究发现将疼痛慢性化过程分解为4个阶段(图2): 易感性、伤

害或刺激事件、过渡时期和维持阶段. 具体来说, 某些大脑结构特性可能决定人们患慢性疼痛的风险高低, 从而成为人们患慢性疼痛的易感性因素. 比如, 边缘系统的脑结构特性(例如海马体的形状和/或大小)以及特定的脑白质局部特性会增加急性腰背痛发作后出现慢性疼痛的风险. 而慢性疼痛的发生往往都是由伤害或刺激事件诱发的急性疼痛开始的. 当人体器官受到损伤(伤害或刺激事件)后, 前额叶皮层与伏隔核之间信息交流强度决定了是否会发生疼痛慢性化, 即从急性疼痛过渡到慢性疼痛(过渡时期). 从急性疼痛到慢性疼痛的过渡过程受到易感脑结构特性和控制中脑边缘学习机制伤害性信号的共同影响, 两者共同决定了前额叶-伏隔核之间的信息交互程度. 而疼痛持续存在的疼痛慢性化过程(维持阶段)会诱发: 条件特异的个体疼痛相关的脑激活模式^[33, 92, 97]、海马内部以及海马与皮层区域之间信息交互的增加^[96]、脑灰质相似性重组^[98]和静息态脑功能活动的信息交流损伤, 特别是默认网络与其他脑区之间的相位相关会表现出与慢性疼痛类型相关的特异性模式^[99].

从疼痛慢性化的四阶段模型可以看出, 对疼痛持续的学习记忆以及皮层-边缘系统的结构和功能特性在促进疼痛慢性化的过程中发挥了至关重要的作用. 鉴于此, 研究者提出了将慢性疼痛定义为一种对疼痛的持续记忆和(或)无法消除最初刺激损伤引起疼痛记忆的观点^[100]. 根据此观点, 我们可以将持续的外周传入认为是诱发事件的一部分, 而中枢的重组/敏化则被视为记忆痕迹. 疼痛的生存价值之一是它与学习过程的密切联系. 疼痛作为一种消极的情绪体验, 当疼痛发生时存在其他的偶然事件发生, 个体会依据疼痛的强度将疼痛与此事件建立一种消极的联系, 疼痛程度越剧烈, 这种消极联系的记忆持续时间越长. 当个体持续暴露于疼痛与此事件共存的情况下时, 这种消极的记忆会被不断加强, 因为疼痛的持续存在, 个体会不断地进行负面情绪的强化学习并无法消除这种消极联系的记忆, 这就是疼痛慢性化过程中对疼痛的学习记忆过程^[4, 101-102].

奖赏和动机系统负责与奖励相关的认知功能, 包括有积极价值的情绪、动机显著性, 以及联想学习, 主要涉及腹侧被盖区、腹侧纹状体(包括伏隔核)、前额叶皮层、前扣带回皮层、海马、杏仁核等脑区^[103-104]. 有研究指出, 急性疼痛会激活大脑奖赏和动机系统的多巴胺传递, 长期的疼痛会随着

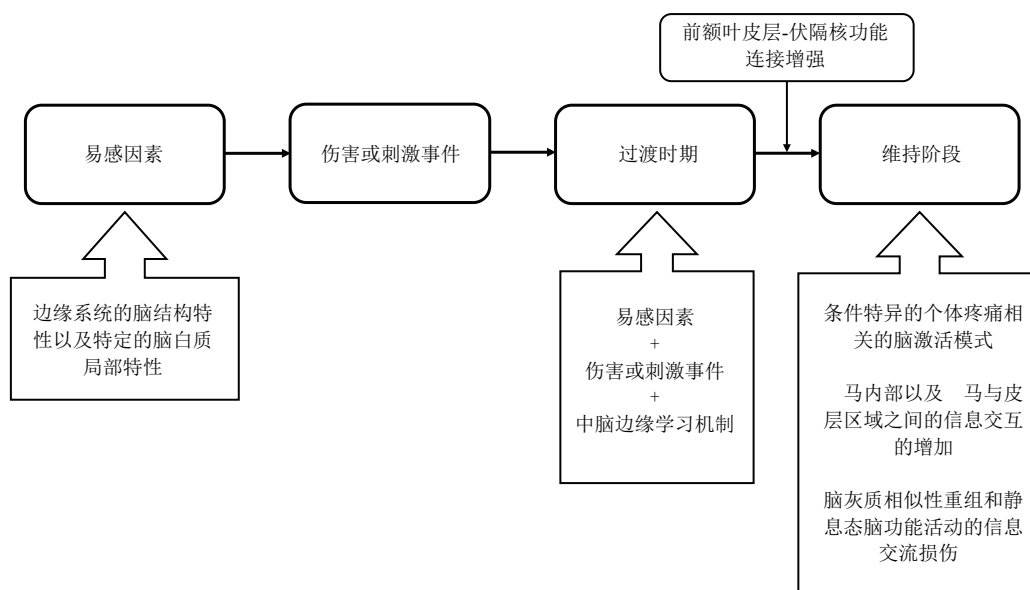


Fig. 2 A four-phase model of pain chronification

图2 疼痛慢性化的四阶段模型

疼痛慢性化的四阶段模型分为4个部分：易感因素、伤害或刺激事件、过渡时期和维持阶段。某些大脑结构特性可能决定人们患慢性疼痛的风险高低，从而成为人们患慢性疼痛的易感性因素。比如，边缘系统的脑结构特性以及特定的脑白质局部特性会增加急性腰痛发作后出现慢性疼痛的风险。而慢性疼痛的发生往往都是由伤害或刺激事件诱发的急性疼痛开始的。当人体器官受到损伤（伤害或刺激事件）后，前额叶皮层与伏隔核之间信息交流强度决定了是否会发生疼痛慢性化，即从急性疼痛过渡到慢性疼痛（过渡时期）。从急性疼痛到慢性疼痛的过渡过程受到易感脑结构特性和控制中脑边缘学习机制的伤害性信号的共同影响，两者共同决定了前额叶-伏隔核之间的信息交互程度。而疼痛持续存在的疼痛慢性化过程（维持阶段）会诱发：条件特异的个体疼痛相关的脑激活模式，海马内部以及海马与皮层区域之间的信息交互的增加以及脑灰质相似性重组和静息态脑功能活动的信息交流损伤。

系统的适应导致相反效应，使得中脑边缘多巴胺系统中多巴胺释放减少，机体处于低多巴胺能的状态，在临床上表现为快感不足和对自然增强剂的动机或内在显著性降低，即奖赏缺乏状态（reward deficiency state）。除此之外，持续的疼痛还会激活应激系统。应激系统是由自主神经系统调控^[105]，由下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA）介导应激反应，使身体对威胁、挑战或生理和心理障碍做出反应^[106]。与应激反应相关研究表明，实验性疼痛^[107-108]和各种慢性疼痛^[109-110]与HPA轴激活的改变有关。为了应对反复发作的疼痛，人脑应激系统会释放大量的促皮质素释放因子、去甲肾上腺素、谷氨酸和强啡肽，使个体感受到持续的压力和焦虑，从而出现反奖赏状态（anti-reward state）。研究者根据疼痛慢性化过程中人脑奖赏状态和反奖赏状态的变化提出了奖赏缺乏-反奖赏模型（combined reward deficiency and anti-reward model, CReAM）^[111]，即：在没有

疼痛发生的健康状态，人体的奖赏和厌恶相关的脑回路之间的信息交互处于一种平衡状态。当急性疼痛发生时，人体会产生一个压力源，这种压力可以通过镇痛药物进行缓解并使得人脑恢复正常的状态^[112]。然而当疼痛持续存在时，人体内健康的稳态被打乱，反奖赏回路支配着慢性疼痛患者脑内的信息加工方式，从而导致慢性疼痛中的适应不良状态（比如，感觉信息处理改变和同时存在的焦虑、抑郁等情绪变化）。值得注意的是，随着疼痛慢性化的发生，人脑内的多巴胺能的降低（低多巴胺能状态）可能会导致奖赏缺乏症状。此外，持续厌恶状态的存在可能会使得疼痛患者的压力水平升高（图3）。

综上所述，疼痛慢性化可能涉及疼痛患者对负面情绪的强化学习以及奖赏和应激系统的功能失调，且负责情绪动机、学习记忆和奖赏功能的皮层-边缘系统在此过程中发挥着至关重要的作用。

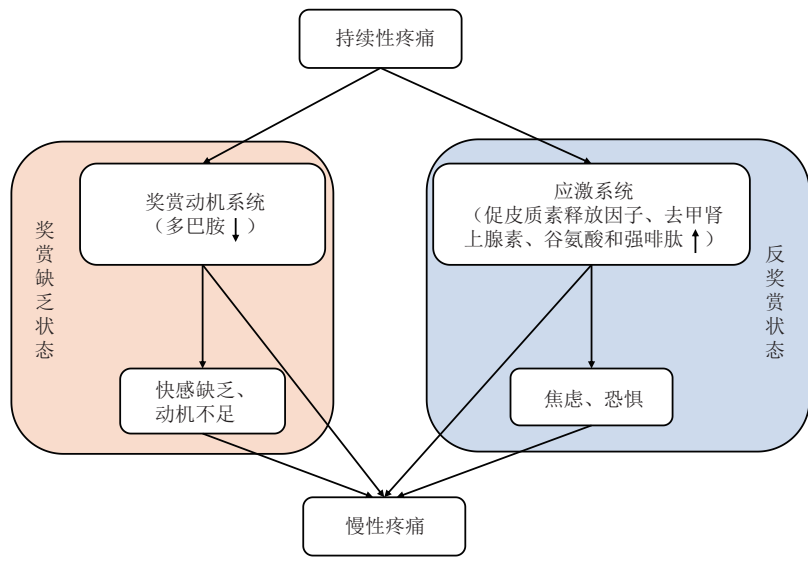


Fig. 3 Combined reward deficiency and anti-reward model of pain chronification
图3 疼痛慢性化的奖赏缺乏-反奖赏模型

长期的疼痛会使得中脑边缘多巴胺系统中多巴胺释放减少, 机体处于低多巴胺能的状态, 在临床上表现为快感不足和对自然增强剂的动机或内在显著性降低, 即奖赏缺乏状态. 为了应对反复发作的疼痛, 人体应激系统会释放大量的促皮质素释放因子、去甲肾上腺素、谷氨酸和强啡肽, 使个体感受到持续的的压力和焦虑, 从而出现反奖赏状态. 当疼痛持续存在时, 人体内健康的稳态被打乱, 奖赏缺乏状态和反奖赏状态的反复作用使得慢性疼痛产生并持续.

4 问题与展望

慢性疼痛患者存在情绪、动机、记忆损伤等行作为表现, 且负责这些功能的皮层-边缘系统的结构和功能与健康人相比也存在差异. 此外, 通过对亚急性慢性腰背痛患者的纵向跟踪研究进行综述发现, 疼痛慢性化过程可能与患者对负面情绪的持续强化学习以及脑内奖赏和应激系统的功能失调有关, 且慢性腰背痛出现之前的某些大脑结构特性可以预测慢性腰背痛的发生, 而在疼痛慢性化的过程中, 皮层-边缘系统的功能特性可以反映慢性腰背痛的变化过程并决定是否会发生疼痛慢性化. 本文加深了我们对于慢性疼痛以及疼痛慢性化神经机制的认识, 为临床医护人员对慢性疼痛患者进行疼痛的干预和治疗提供了理论指导. 然而, 目前对慢性疼痛和疼痛慢性化的研究存在一些亟待解决的问题.

首先, 人类脑影像横向研究表明, 不同的慢性疼痛患者与健康被试相比会表现出不同的大脑结构和功能活动改变^[32, 98, 101, 113-117], 因此, 不同慢性疼痛的病理机制不同, 疼痛慢性化机制可能也存在差异. 尽管许多临床研究都在寻找能够预测疼痛慢性

化的指标, 但研究者并没有发现不同的慢性疼痛类型之间存在一致的可以预测疼痛慢性化的行为、心理或神经生物学指标^[118], 而本文对疼痛慢性化的综述主要针对慢性腰背痛, 所得出的结论是否也适用于其他慢性疼痛值得进一步研究.

其次, 目前绝大多数探索慢性疼痛机制的研究大多采用伤害性刺激诱发疼痛的方式, 即诱发痛. 然而, 研究者发现诱发痛与慢性疼痛的自发痛的大脑激活模式存在差异, 且这一差异在不同的慢性疼痛类型中均有报道^[33, 97]. 比如, 在骨关节炎患者的膝盖上施加机械压力疼痛刺激激活的大脑区域与健康被试相同, 而持续的自发性骨关节炎疼痛激活的脑区与机械压力疼痛刺激激活的脑区存在差异, 且持续的自发性骨关节炎疼痛主要激活前额叶-边缘区域^[97], 诱发痛和自发痛激活的脑区不一致说明诱发痛和自发痛的机制不同. 此外, 慢性疼痛的形成有很多主观因素, 诱发痛只能模拟疼痛本身, 无法模拟出疼痛慢性化过程中伴随的各种社会和心理等条件, 所以使用诱发痛来探讨机制能提供一定帮助, 但也存在局限性. 在未来的研究中, 关注自发痛的脑机制会促进我们对慢性疼痛机制的进一步了解.

最后,虽然大部分人都经历过由组织或器官损伤诱发的急性疼痛,但是只有很小比例的急性疼痛会变为亚急性疼痛,进而发展成慢性疼痛.以慢性腰背痛为例,大多数(>90%)急性腰背痛患者(腰背痛0~7天)在几天或几周内就能完全恢复,只有少数(~5%)急性腰背痛会持续变为亚急性腰背痛(腰背痛4~12周),最终发展成为慢性腰背痛(腰背痛持续12周以上)^[119],这一数据表明可用于疼痛慢性化研究的数据基数较小.此外,对疼痛慢性化的研究需要进行为期很长一段时间的纵向跟踪,跟踪期间可能发生被试严重流失的情况,且由于疼痛的存在,慢性疼痛患者参与机制研究的难度相对较大,这可能是目前疼痛慢性化机制研究文章较少的原因.因此,构建多中心临床研究一体化方案,实现多中心临床数据采集,有助于提高临床研究效率,为临床医护人员早期干预和预防慢性疼痛的发生提供科学依据.

参 考 文 献

- [1] Loeser J D, Treede R D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 2008, **137**(3): 473-477
- [2] Treede R D, Rief W, Barke A, *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 2015, **156**(6): 1003-1007
- [3] Zheng Y J, Zhang T J, Yang X Q, *et al.* A survey of chronic pain in China. *Libyan Journal of Medicine*, 2020, **15**(1): 1730550
- [4] Apkarian A V, Baliki M N, Farmer M A. Predicting transition to chronic pain. *Current Opinion in Neurology*, 2013, **26**(4): 360-367
- [5] Morton D, Jones A, Sandhu J. Brain imaging of pain: state of the art. *Journal of Pain Research*, 2016, **9**: 613-624
- [6] Davis K D, Moayedi M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2013, **8**(3): 518-534
- [7] Bushnell M C, Čeko M, Low L A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, **14**(7): 502-511
- [8] Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, **9**(4): 314-320
- [9] Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 2010, **16**(11): 1277-1283
- [10] Apkarian A V, Bushnell M C, Treede R-D, *et al.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 2005, **9**(4): 463-463
- [11] Borsook D, Edwards R, Elman I, *et al.* Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Progress in Neurobiology*, 2013, **104**: 93-105
- [12] Schweinhardt P, Bushnell M C. Pain imaging in health and disease--how far have we come?. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, **120**(11): 3788-3797
- [13] Bennett R M. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, 1999, **74**(4): 385-398
- [14] Sheng J, Liu S, Wang Y, *et al.* The link between depression and chronic pain: neural mechanisms in the brain. *Neural Plasticity*, 2017, **2017**: 9724371
- [15] Oosterman J M, Derksen L C, Van Wijck A J, *et al.* Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clinical Journal of Pain*, 2011, **27**(1): 70-75
- [16] Dick B D, Rashedi S. Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, **104**(5): 1223-1229
- [17] Bosma F K, Kessels R P. Cognitive impairments, psychological dysfunction, and coping styles in patients with chronic whiplash syndrome. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 2002, **15**(1): 56-65
- [18] Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis and Rheumatism*, 2002, **47**(6): 639-644
- [19] Harman K, Ruyak P. Working through the pain: a controlled study of the impact of persistent pain on performing a computer task. *Clinical Journal of Pain*, 2005, **21**(3): 216-222
- [20] Antepohl W, Kiviloog L, Andersson J, *et al.* Cognitive impairment in patients with chronic whiplash-associated disorder--a matched control study. *Neuro Rehabilitation*, 2003, **18**(4): 307-315
- [21] Lee D M, Pendleton N, Tajar A, *et al.* Chronic widespread pain is associated with slower cognitive processing speed in middle-aged and older European men. *Pain*, 2010, **151**(1): 30-36
- [22] Bair M J, Robinson R L, Katon W, *et al.* Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of Internal Medicine*, 2003, **163**(20): 2433-2445
- [23] Van Middendorp H, Lumley M A, Jacobs J W, *et al.* The effects of anger and sadness on clinical pain reports and experimentally-induced pain thresholds in women with and without fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 2010, **62**(10): 1370-1376
- [24] Naliboff B D, Chang L, Munakata J, *et al.* Towards an integrative model of irritable bowel syndrome. *Progress in Brain Research*, 2000, **122**: 413-423
- [25] Hubbard C S, Hong J, Jiang Z, *et al.* Increased attentional network functioning related to symptom severity measures in females with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 2015, **27**(9): 1282-1294
- [26] Kain Z N, Mayes L C, Caldwell-Andrews A A, *et al.* Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics*, 2006, **118**(2): 651-658
- [27] Berger S E, Baria A T, Baliki M N, *et al.* Risky monetary behavior in chronic back pain is associated with altered modular connectivity of the nucleus accumbens. *BMC Research Notes*, 2014, **7**: 739
- [28] Apkarian A V, Sosa Y, Krauss B R, *et al.* Chronic pain patients are

- impaired on an emotional decision-making task. *Pain*, 2004, **108**(1-2): 129-136
- [29] Dick B D, Verrier M J, Harker K T, *et al.* Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*, 2008, **139**(3): 610-616
- [30] Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, *et al.* Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review. *European Journal of Pain*, 2017, **21**(5): 769-786
- [31] Baliki M N, Apkarian A V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*, 2015, **87**(3): 474-491
- [32] Apkarian A V, Baliki M N, Geha P Y. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*, 2009, **87**(2): 81-97
- [33] Baliki M N, Chialvo D R, Geha P Y, *et al.* Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(47): 12165-12173
- [34] Metz A E, Yau H J, Centeno M V, *et al.* Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(7): 2423-2428
- [35] Mutso A A, Radzicki D, Baliki M N, *et al.* Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *Journal of Neuroscience*, 2012, **32**(17): 5747-5756
- [36] Maleki N, Becerra L, Brawn J, *et al.* Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Structure & Function*, 2013, **218**(4): 903-912
- [37] Ji G, Sun H, Fu Y, *et al.* Cognitive Impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *Journal of Neuroscience*, 2010, **30**(15): 5451-5464
- [38] Han J S, Neugebauer V. mGluR1 and mGluR5 antagonists in the amygdala inhibit different components of audible and ultrasonic vocalizations in a model of arthritic pain. *Pain*, 2005, **113**(1-2): 211-222
- [39] Loggia M L, Berna C, Kim J, *et al.* Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, **66**(1): 203-212
- [40] Taylor A M W, Castonguay A, Taylor A J, *et al.* Microglia disrupt mesolimbic reward circuitry in chronic pain. *Journal of Neuroscience*, 2015, **35**(22): 8442-8450
- [41] Tsai Y H, Yuan R, Patel D, *et al.* Altered structure and functional connection in patients with classical trigeminal neuralgia. *Hum Brain Mapp*, 2018, **39**(2): 609-621
- [42] Baliki M N, Geha P Y, Fields H L, *et al.* Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 2010, **66**(1): 149-160
- [43] Gore M, Sadosky A, Stacey B R, *et al.* The burden of chronic low back pain. *Spine*, 2012, **37**(11): E668-E677
- [44] Oshiro Y, Quevedo A S, Mchaffie J G, *et al.* Brain mechanisms supporting discrimination of sensory features of pain: a new model. *Journal of Neuroscience*, 2009, **29**(47): 14924-14931
- [45] Sang K, Bao C, Xin Y, *et al.* Plastic change of prefrontal cortex mediates anxiety-like behaviors associated with chronic pain in neuropathic rats. *Molecular Pain*, 2018, **14**: 174480691878393
- [46] Naylor B, Hesam-Shariati N, Mcauley J H, *et al.* Reduced glutamate in the medial prefrontal cortex is associated with emotional and cognitive dysregulation in people with chronic pain. *Front Neurol*, 2019, **10**: 1110
- [47] Giustino T F, Maren S. The role of the medial prefrontal cortex in the conditioning and extinction of fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2015, **9**: 298
- [48] Seminowicz D A, Davis K D. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*, 2006, **120**(3): 297-306
- [49] Esteban F J, Luchtmann M, Steinecke Y, *et al.* Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study. *Plos One*, 2014, **9**(3): e90816
- [50] Apkarian A V, Sosa Y, Sonty S, *et al.* Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *The Journal of Neuroscience*, 2004, **24**(46): 10410-10415
- [51] Lorenz J, Minoshima S, Casey K L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 2003, **126**: 1079-1091
- [52] Price D D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 2000, **288**(5472): 1769-1772
- [53] Kucyi A, Moayed M, Weissman-Fogel I, *et al.* Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *Journal of Neuroscience*, 2014, **34**(11): 3969-3975
- [54] Kong J, Jensen K, Loitile R, *et al.* Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain*, 2013, **154**(3): 459-467
- [55] Yuan C, Shi H, Pan P, *et al.* Gray matter abnormalities associated with chronic back pain: a meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *The Clinical Journal of Pain*, 2017, **33**(11): 983-990
- [56] Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz D A, *et al.* Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?. *Journal of Neuroscience*, 2007, **27**(15): 4004-4007
- [57] Khan S A, Keaser M L, Meiller T F, *et al.* Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*, 2014, **155**(8): 1472-1480
- [58] Valet M, Gündel H, Sprenger T, *et al.* Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosomatic Medicine*, 2009, **71**(1): 49-56
- [59] Lorenz J, Cross D J, Minoshima S, *et al.* A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron*, 2002, **35**(2): 383-393
- [60] Burgmer M, Pfleiderer B, Maihöfner C, *et al.* Cerebral mechanisms of experimental hyperalgesia in fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 2012, **16**(5): 636-647
- [61] Northoff G, Richter A, Gessner M, *et al.* Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: a combined fMRI/MEG study. *Cerebral Cortex*, 2000, **10**(1): 93-107

- [62] Mayberg H S, Liotti M, Brannan S K, *et al.* Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American journal of psychiatry*, 1999, **156**(5): 675-682
- [63] Ong W-Y, Stohler C S, Herr D R. Role of the Prefrontal cortex in pain processing. *Molecular Neurobiology*, 2018, **56**(2): 1137-1166
- [64] Mokhtari T, Ren Q, Li N, *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation in relieving neuropathic pain: basic mechanisms and clinical applications. *Current Pain and Headache Reports*, 2020, **24**(4): 14
- [65] Yu R, Gollub R L, Spaeth R, *et al.* Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *NeuroImage: Clinical*, 2014, **6**: 100-108
- [66] Rolls E T, Grabenhorst F. The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Prog Neurobiol*, 2008, **86**(3): 216-244
- [67] Zeidan F, Martucci K T, Kraft R A, *et al.* Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(14): 5540-5548
- [68] Solstrand Dahlberg L, Linnman C N, Lee D, *et al.* Responsivity of periaqueductal gray connectivity is related to headache frequency in episodic migraine. *Front Neurol*, 2018, **9**: 61
- [69] Wei S Y, Chao H T, Tu C H, *et al.* Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea. *Pain*, 2016, **157**(1): 92-102
- [70] Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2015, **227**: 261-284
- [71] Jiang Y, Oathes D, Hush J, *et al.* Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain. *Pain*, 2016, **157**(9): 1970-1978
- [72] Simons L E, Moulton E A, Linnman C, *et al.* The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. *Hum Brain Mapp*, 2014, **35**(2): 527-538
- [73] Barkus C, Mchugh S B, Sprengel R, *et al.* Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*, 2010, **626**(1): 49-56
- [74] Phillips R G, Ledoux J E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 1992, **106**(2): 274-285
- [75] Apkarian A V, Mutso A A, Centeno M V, *et al.* Role of adult hippocampal neurogenesis in persistent pain. *Pain*, 2016, **157**(2): 418-428
- [76] Denny C A, Kheirbek M A, Alba E L, *et al.* Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis. *Neuron*, 2014, **83**(1): 189-201
- [77] Drew L J, Fusi S, Hen R. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus?. *Learning & Memory*, 2013, **20**(12): 710-729
- [78] Fan X T, Cai W Q, Yang Z, *et al.* Effect of antisense oligonucleotide of noggin on spatial learning and memory of rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2003, **24**(5): 394-397
- [79] Kodama D, Ono H, Tanabe M. Altered hippocampal long-term potentiation after peripheral nerve injury in mice. *European Journal of Pharmacology*, 2007, **574**(2-3): 127-132
- [80] Tu Y, Bi Y, Zhang L, *et al.* Mesocorticolimbic pathways encode cue-based expectancy effects on pain. *J Neurosci*, 2020, **40**(2): 382-394
- [81] Berridge K C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 2007, **191**(3): 391-431
- [82] Wood P B, Patterson J C, 2nd, Sunderland J J, *et al.* Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *Journal of Pain*, 2007, **8**(1): 51-58
- [83] Hagelberg N, Forssell H, Rinne J O, *et al.* Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*, 2003, **101**(1-2): 149-154
- [84] Björklund A, Dunnett S B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, 2007, **30**(5): 194-202
- [85] Bucht G, Adolfsson R, Gottfries C G, *et al.* Distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in human brain in relation to age, drug influence, agonal status and circadian variation. *Journal of Neural Transmission*, 1981, **51**(3-4): 185-203
- [86] Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, *et al.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 2007, **27**(9): 2349-2356
- [87] Androulakis X M, Rorden C, Peterlin B L, *et al.* Modulation of salience network intranetwork resting state functional connectivity in women with chronic migraine. *Cephalalgia*, 2018, **38**(11): 1731-1741
- [88] Carlson C R. Psychological factors associated with orofacial pains. *Dental Clinics of North America*, 2007, **51**(1): 145-160
- [89] Hayes D J, Chen D Q, Zhong J, *et al.* Affective circuitry alterations in patients with trigeminal neuralgia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2017, **11**: 73
- [90] Desouza D D, Moayed M, Chen D Q, *et al.* Sensorimotor and pain modulation brain abnormalities in trigeminal neuralgia: a paroxysmal, sensory-triggered neuropathic pain. *Plos One*, 2013, **8**(6): e66340
- [91] Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, *et al.* Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *Journal of Neuroscience*, 2009, **29**(44): 13746-13750
- [92] Hashmi J A, Baliki M N, Huang L, *et al.* Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*, 2013, **136**(9): 2751-2768
- [93] Baliki M N, Petre B, Torbey S, *et al.* Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience*, 2012, **15**(8): 1117-1119
- [94] Mansour A R, Baliki M N, Huang L, *et al.* Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain*, 2013, **154**(10): 2160-2168
- [95] Vachon-Preseau E, Tetreault P, Petre B, *et al.* Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain*, 2016, **139**: 1958-1970

- [96] Mutso A A, Petre B, Huang L, *et al.* Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of Neurophysiology*, 2014, **111**(5): 1065-1076
- [97] Parksl E L, Gehal P Y, Balikil M N, *et al.* Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked pain from spontaneous pain. *European Journal of Pain*, 2011, **15**(8): 843.e1-843.e14
- [98] Baliki M N, Schnitzer T J, Bauer W R, *et al.* Brain morphological signatures for chronic pain. *Plos One*, 2011, **6**(10): e26010
- [99] Baliki M N, Mansour A R, Baria A T, *et al.* Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *Plos One*, 2014, **9**(9): e106133
- [100] Apkarian A V. Pain perception in relation to emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2008, **18**(4): 464-468
- [101] Apkarian V A, Hashmi J A, Baliki M N. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 2011, **152**(Suppl 3): S49-S64
- [102] Vachon-Pressseau E, Centeno M V, Ren W, *et al.* The emotional brain as a predictor and amplifier of chronic pain. *Journal of Dental Research*, 2016, **95**(6): 605-612
- [103] Berridge K C, Kringelbach M L. Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 2015, **86**(3): 646-664
- [104] Yager L M, Garcia A F, Wunsch A M, *et al.* The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience*, 2015, **301**: 529-541
- [105] Mccorrey L K. Physiology of the autonomic nervous system. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 2007, **71**(4): 78
- [106] Ulrich-Lai Y M, Herman J P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, **10**(6): 397-409
- [107] Al'absi M, Petersen K L, Wittmers L E. Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women. *Pain*, 2002, **96**(1-2): 197-204
- [108] Zimmer C, Basler H D, Vedder H, *et al.* Sex differences in cortisol response to noxious stress. *Clinical Journal of Pain*, 2003, **19**(4): 233-239
- [109] Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R E. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence?. *Journal of Neuroendocrinology*, 2001, **13**(12): 1009-1023
- [110] McEwen B S, Kalia M. The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2010, **59**(Suppl 1): S9-S15
- [111] Borsook D, Linnman C, Faria V, *et al.* Reward deficiency and anti-reward in pain chronification. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, **68**: 282-297
- [112] Li X, Hu L. The role of stress regulation on neural plasticity in pain chronification. *Neural Plasticity*, 2016, **2016**: 1-9
- [113] Farmer M A, Baliki M N, Apkarian A V. A dynamic network perspective of chronic pain. *Neurosci Lett*, 2012, **520**(2): 197-203
- [114] Geha P Y, Baliki M N, Harden R N, *et al.* The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 2008, **60**(4): 570-581
- [115] May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 2008, **137**(1): 7-15
- [116] Staud R, Bovee C E, Robinson M E, *et al.* Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain*, 2008, **139**(2): 315-323
- [117] Weissman-Fogel I, Moayedil M, Tenenbaum H C, *et al.* Abnormal cortical activity in patients with temporomandibular disorder evoked by cognitive and emotional tasks. *Pain*, 2011, **152**(2): 384-396
- [118] Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain?. *JAMA*, 2010, **303**(13): 1295-1302
- [119] Frymoyer J W. Back pain and sciatica. *New England Journal of Medicine*, 1988, **318**(5): 291-300

The Role of Corticolimbic Circuitry in Chronic Pain*

WANG Fei-Xue^{1,2)}, BI Yan-Zhi^{1,3)**}, HU Li^{1,3)}

⁽¹⁾Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Research Center of Brain Cognitive Neuroscience, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

⁽³⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Chronic pain is one of the most common clinical symptoms and has been considered as a global healthcare problem. Currently, the underlying mechanisms of the transition from acute to chronic pain, also known as pain chronification, still remain incompletely understood. Neuroimaging studies indicated that the corticolimbic circuitry (prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens, ventral tegmental area) is preferentially involved in encoding fluctuations of ongoing pain for various chronic pain conditions, suggesting the critical role of this neural circuitry in pain chronification. In this review, we first summarized the emotion, motivation, and memory dysfunctions and their corresponding structural and functional changes of the corticolimbic circuitry in chronic pain patients. Then, we reviewed the longitudinal brain imaging studies on low back pain chronification and highlighted the neuroimaging variables (*i. e.*, the structural and functional properties of the corticolimbic circuitry) that could predict the transition from acute to chronic pain. For example, the functional connectivity between the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens/hippocampus, as well as the functional connectivity between the dorsal medial prefrontal cortex and amygdala/nucleus accumbens could predict the development of chronic pain 1 year later. Besides, based on the existing theoretical model of chronic pain, we emphasized the critical role of the reinforcement learning of negative emotions as well as the dysfunctions of reward and stress system in pain chronification. Finally, we pointed out the limitations of previous studies in this field and suggested future research directions for a better understanding of the neural mechanisms of chronic pain and pain chronification.

Key words pain chronification, emotion, motivation, corticolimbic circuitry

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0195

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31800926, 31671141, 31822025), China Postdoctoral Science Foundation (2018M640191), the Scientific Foundation of Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences (Y8CX351005) and CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology (KLMH2018ZG01).

** Corresponding author.

Tel: 86-15229364285, E-mail: biyz@psych.ac.cn

Received: August 9, 2020 Accepted: October 20, 2020