



A型肉毒毒素注射影响情绪加工的 认知神经机制*

缪筱凡^{1,2)} 毕一凡^{1,2)} 刘 烨^{1,2)**}

(¹⁾ 中国科学院心理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101; ²⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 A型肉毒毒素(简称肉毒素)可引起可逆的局部肌肉麻痹, 注射于特定面部肌肉可影响个体的情绪体验, 还会干扰个体对情绪性材料(面部表情、语言文字和视频)中情绪信息的加工。认知神经科学研究发现, 注射肉毒素会影响杏仁核的激活, 影响奖赏系统的功能, 以及其他大脑皮层的认知神经功能。面部反馈假说和社会反馈假说分别从个体与社会层面对肉毒素的作用加以解释: 注射肉毒素使被注射者的肌肉反馈减少, 弱化相应情绪的体验和加工; 人际交往中, 面部模仿使观察者的情绪体验与被注射者趋同, 反过来同样影响被注射者的情绪体验。基于已有研究, 本文提出面部反馈与社会反馈的整合模型对注射肉毒素影响情绪加工的认知神经机制进行系统阐释。未来研究可拓展相关的研究范式和方法, 关注肉毒素注射对不同层面和水平的情绪加工的影响, 及其相应的认知神经机制, 进一步明确面部反馈与社会反馈的相互作用, 并且考察肉毒素用于抑郁症等心理疾病治疗的作用机制。

关键词 肉毒素, 情绪, 表情, 杏仁核, 面部反馈, 社会反馈

中图分类号 B-842.6

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0575

A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)简称肉毒素, 是一种神经毒素, 注射后作用于神经肌肉接头(neuromuscular junction), 通过抑制乙酰胆碱的释放阻断神经冲动传导, 从而引起肌肉麻痹^[1]。肉毒素应用于临床已40多年, 主要用于治疗肌肉痉挛、肌张力障碍、慢性疼痛等疾病^[2]。在医疗美容中, 肉毒素用于放松局部肌肉以减少面部皱纹, 包括鱼尾纹、皱眉纹、抬头纹等^[3]。近年来, 肉毒素注射对情绪加工的影响受到广泛关注, 一些研究报告了接受肉毒素注射会影响个体的情绪体验^[4-7], 尤其是注射于眉间可缓解抑郁症状^[8-16], 也有研究发现接受肉毒素注射会影响个体对他人面部表情的识别^[6-7, 17-18], 以及对语言文字^[5]和视频材料^[4]的情绪体验和加工。

研究注射肉毒素对情绪加工的影响具有重要的理论意义和应用价值。首先, 注射肉毒素引起面部肌肉局部的、可逆的麻痹, 是研究表情与情绪加工有效、安全的方法之一, 为考察无肌肉反馈的情绪加工提供了较为理想的实验操纵手段。其次, 肉毒

素可用于疾病治疗, 也是近年来国内流行的医美抗衰老手段, 了解其对情绪加工的影响将促进肉毒素更加科学合理的应用。最后, 肉毒素注射眉间能改善不良情绪, 有望成为治疗抑郁症的有效手段之一^[19], 而且由于疫情中口罩的佩戴, 上半张脸成为人们情绪交流的关键媒介, 肉毒素注射眉间也许可以缓解潜在的不良情绪传染性蔓延^[20-21]。因此, 研究注射肉毒素影响情绪加工的认知神经机制, 不仅能丰富已有的情绪相关研究, 有利于药物的科学使用, 还有助于探究容貌美学改变对个人情绪甚至整个社会心理环境的影响。

本文对注射肉毒素影响情绪加工的相关实验研究进行梳理, 结合已有实验证据和理论, 探讨注射肉毒素影响情绪加工的认知神经机制, 并在此基础上对未来的研究方向进行展望。

* 国家自然科学基金(62276252)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64847125, E-mail: liuye@psych.ac.cn

收稿日期: 2022-12-23, 接受日期: 2023-03-22

1 肉毒素注射影响情绪加工的实验证据

如前所述,注射肉毒素影响情绪加工的实验证据主要来自3方面:a.注射肉毒素会影响个体的主观情绪体验^[4-14];b.注射肉毒素会影响个体对他人面部表情的识别^[6-7, 17-18];c.注射肉毒素会影响个体对语言文字^[5]和视频材料^[4]的情绪体验和加工。

需要注意的是,肉毒素的可注射部位广泛,包括面部、肩颈、腿部、腋下等部位的特定肌肉,应用于面部时还可注射于咬肌、鼻背、颞肌等部位^[1-2],但在本文提及的影响情绪加工的相关研究中肉毒素注射仅限于面部的眉间(降眉间肌和皱眉肌)、眼周(眼轮匝肌)及前额(额肌)部位。一方面,这些部位更易出现表情纹,是医疗美容中肉毒素注射的常见部位^[3];另一方面,这些部位的肌肉参与面部表情的形成,与个体的情绪加工相关^[22-24]。

1.1 肉毒素注射对主观体验的影响

以往研究使用情绪自陈量表测量个体接受注射前后的主观体验变化,结果发现,抑郁症患者普遍表现出消极情绪的减少^[8-16],而健康个体则未得到一致的测量结果^[4-7]。也有研究考察个体接受肉毒素注射前后他人对其的印象和评价,结果表明接受注射后个体获得的他人评价^[25-27]及被注射者自己的主观体验^[25-26]都更加积极。

1.1.1 抑郁症患者

Finzi和Wasserman^[8]最早报告了肉毒素治疗抑郁症的研究,发现患者眉间接受肉毒素注射2个月,抑郁症状明显缓解,不再符合抑郁症的临床诊断标准。此后,有研究者采用随机双盲安慰剂对照实验进一步探究肉毒素注射眉间对重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)患者的影响,其中3项研究报告了肉毒素注射组的情绪缓解率显著高于接受生理盐水注射的对照组^[9, 11, 14],另一研究未发现统计学差异,但肉毒素注射组也表现出抑郁症状的持续改善^[10]。上述4项研究均以女性患者为主要被试群体,另外一项研究针对男性被试,发现肉毒素注射眉间对男性抑郁症患者同样有效,还可以缓解慢性难治性抑郁^[28];也有研究报告了肉毒素对双向抑郁症的治疗有效^[29];近年来国内的研究者也发现,肉毒素在治疗面肌痉挛、眼睑痉挛、慢性偏头痛等疾病的同时,能缓解患者的共病焦虑、抑郁状态^[30-31]。

虽然已有研究表明,肉毒素对抑郁等不良情绪的治疗有效,其本身具有极少副作用,且与传统治疗药物无冲突^[16, 19],但至今肉毒素治疗还未成为抑郁症患者的可选治疗方案。这可能是由于以下几方面的原因:首先,相关研究数量尚不足以提供充分的临床数据以推进药物的实际应用;其次,由于肉毒素具有半年内失效的特性,在临床应用中需系统规律给药,而相关研究都只进行了一次干预,其中最长跨度为24周^[9-10],因而长期、多次药物干预的影响尚不明确;最后,注射肉毒素与其他治疗手段如何配合还需进一步探究。

1.1.2 健康被试

注射肉毒素对健康被试情绪体验的影响,目前的研究发现并不一致。不同于抑郁症患者的研究,健康被试的注射部位不局限于眉间,一些研究还涉及眼周区域^[4, 6]。其中有2项研究发现了与抑郁症研究一致的结果,即眉间接受肉毒素注射后的健康被试消极情绪降低^[6],或呈现降低的趋势^[7]。另外2项研究同时测量被试的积极情绪和消极情绪,均发现接受注射后个体积极情绪显著降低,而消极情绪没有显著变化^[5],甚至显著增加^[4]。

目前对于健康个体情绪体验变化的研究还比较少,尚不能明确注射肉毒素对健康个体情绪的影响。上述4项研究结果不一致的原因可能源于以下两方面。a.这些研究的肉毒素注射部位不同,其中部分研究注射了多个部位^[4, 6]。肌电图研究发现,不同面部肌肉与特定情绪相关,皱眉肌和眼轮匝肌分别在加工愤怒和快乐情绪时被激活^[22-24],因而在眉间和眼周均注射肉毒素会同时影响消极和积极情绪,且无法明确哪种情绪受到的影响更大。b.肉毒素注射可能影响了健康个体的人际交往和亲密关系。除情绪量表外,Lewis^[6]的研究还使用女性性功能指数量表(female sexual function index, FSFI)考察肉毒素注射前后被试的性体验质量,结果发现肉毒素注射眉间组性高潮满意度得分显著下降,注射眉间及眼周组轻微显著下降。因此对于健康个体,注射肉毒素可能造成对亲密关系的不良影响,进而影响被试的情绪体验。

1.1.3 他人反馈

在社会交往中,他人反馈会影响个体的情绪体验和加工^[32],因而对于接受肉毒素注射的个体,周围人对其态度的变化可影响其主观体验。在考察他人态度的研究中,研究者将不同个体接受肉毒素注射前后的照片或视频随机呈现给陌生评价者,要

求其根据第一印象对被注射者的多种特质进行评分, 结果表明他人对接受注射后的个体的印象优于未注射时^[25-27]。其中有研究考察了被注射者自身体验的变化, 发现接受注射后个体报告了自我感知 (self-perception) 的显著提升^[25] 以及获得邀约的机会增加^[26]。因此, 接受肉毒毒素注射后, 个体在人际交往和自我感知的过程中, 均获得更多的积极情绪体验。此类研究从观察者和被注射者两个角度提供了注射肉毒毒素影响个体情绪体验的证据, 然而尚未明确这两方面结果的相关性, 如他人对被注射者印象的改善是否与接受注射后个体自我感知的提升有关, 今后的研究可对此进一步探究。

1.2 肉毒毒素注射对面部表情识别的影响

注射肉毒毒素不但影响被注射者的情绪体验, 而且也会影响被注射者对面部表情的识别和加工, 体现在注射肉毒毒素后个体识别面部表情的准确率降低^[6, 17]、反应时增加^[7, 18]、或表情强度评分降低^[18]。目前针对这个问题的研究主要有以下两方面发现。

a. 无论注射部位在眉间或眉间及眼周^[6], 还是眉间、眼周及前额^[17], 注射肉毒毒素都降低了被试对局部静态面部表情的眉眼区域表情识别的正确率; 在被试眉间及眼周同时注射肉毒毒素干扰了对完整静态面部表情的识别^[6, 18], 而且该干扰效应受到表情强度的调节^[18]。对于表情强度比较轻微的完整静态面部表情, 注射肉毒毒素对其识别的影响显著, 而对于表情较为明显的此类表情刺激, 注射肉毒毒素对其识别的影响较小^[18], 对于表情强度较高的完整静态面部表情, 注射肉毒毒素对其识别准确率没有任何影响^[33]。由此可见, 个体识别静态面部表情时, 注射肉毒毒素对低强度面部表情识别的影响更显著, 如局部面孔和表情强度较低的完整面孔, 识别高强度面部表情时, 个体的过去经验和习得反应可能会补偿肉毒毒素注射后肌肉麻痹带来的影响^[33], 肌肉反馈变化引起的真实情绪反应可能被干扰甚至掩盖。因此, 使用的静态面部表情识别任务 (如表情分类、效价判断、强度评分) 可能产生对情绪内容的概念水平的加工, 无法排除已有知识经验的影响^[7], 使得这些研究中注射肉毒毒素产生的肌肉反馈抑制与表情识别之间的因果关系并不明确。

b. 使用表情变化检测范式 (change detection paradigm) 的研究发现, 注射肉毒毒素干扰了个体对愤怒表情变化的检测。该研究使用变形面孔

(morphed faces) 呈现中性-完全愤怒、中性-完全快乐的渐变表情视频, 要求被试在感知到表情变化时做出反应, 结果发现肉毒毒素注射眉间后的个体检测愤怒表情变得更加困难^[7]。如前所述, 考察注射肉毒毒素对表情识别影响的研究希望得到肌肉反馈抑制与表情识别的直接因果关系, 但是使用静态面部表情识别任务无法排除已有知识经验的影响, 相较而言, 动态面部表情的变化检测范式中, 被试只需关注视觉呈现表情的变化, 无需对表情性质做出明确判断, 识别过程更多依赖短时记忆表征而非长时的语义知识^[7], 弥补了前述静态面部表情识别任务 (如表情分类、效价判断、强度评分) 的不足, 为注射肉毒毒素影响表情识别提供了进一步的证据。未来研究可在现有研究的基础上拓展实验任务的类型, 从多个角度进一步验证注射肉毒毒素对表情识别的影响, 或使用其他方法进一步减少已有知识经验对结果的干扰。

1.3 肉毒毒素注射对情绪性材料识别的影响

已有研究发现, 注射肉毒毒素也影响被注射者对语言文字和视频材料中包含的情绪信息的加工。首先, 接受肉毒毒素注射会干扰对情绪性语句的加工, 表现为注射后个体情绪性语句的阅读时间相对于注射前显著增加^[5], 或对情绪性语句的情绪强度评分显著降低^[18]。并且, 这一效应与情绪性语句的情绪强度相关: 相较于明显情绪性或中性的语句, 注射肉毒毒素对轻度情绪性语句的影响更大^[18]。其次, 接受肉毒毒素注射对包含轻度情绪信息的视频加工影响更大, 尤其是注射肉毒毒素后被试对轻度积极视频体验显著下降, 但是对强烈积极、强烈消极视频的情绪体验没有产生显著影响^[4]。由上可见, 与静态面部表情识别相似, 识别情绪性材料时, 无论是采用语句还是视频材料都发现注射肉毒毒素对低强度情绪性材料的影响更大, 而对高强度情绪性材料识别影响较小或无影响^[4, 18], 这一现象可能同样受到已有知识经验的影响。因此, 现有的情绪性材料识别任务也可能引起个体对情绪内容的概念水平的加工, 无法证实肌肉反馈抑制与情绪性材料识别的直接因果关系, 今后研究可以采用阈下情绪材料加工的任务或者其他无意识的加工任务对此问题进行考察, 以排除概念水平的知识经验对肌肉反馈抑制效应的干扰。

综上所述, 大部分行为学研究发现, 注射肉毒毒素在引起面部肌肉麻痹的同时, 也会影响个体的情绪体验和加工。然而, 目前相关研究数量仍较少。

本文对采用健康被试的7项行为学研究通过表1进行了梳理。结合表格可见,已有研究采用的实验方法还亟待丰富和改进。首先,一些研究同时注射多个部位,只能获得整体情绪加工的变化,无法得知肌肉变化对某种情绪的特异性影响。其次,自省报告、面孔分类、句子理解等实验任务可能引出大量的概念加工,使得情绪加工与肌肉反馈的关系并不明确。最后,大部分研究使用同样的实验任务探究了注射前、注射后两阶段的情绪加工变化,未考察恢复基线后的情况,部分研究未设置对照组,也忽

略了练习效应对研究结果的影响。

未来研究应在丰富和改进实验方法的基础上,进一步探究注射肉毒素对个体情绪体验和加工的影响。一方面,抑郁症相关研究需要更多的实验证据以推进肉毒素作为疾病治疗药物的临床应用。另一方面,探究注射肉毒素对健康被试情绪加工影响的研究十分匮乏,而如今肉毒素作为医疗美容中最常用的药物之一,已被广泛应用于健康人群^[3],更多的此类研究将有助于促进药物的合理使用。

Table 1 The studies investigated the effect of BTX-A injection on emotional processing of normal subjects

表1 考察肉毒素注射影响健康个体情绪加工的研究

肉毒素注射组人数	对照组人数及操作	测量与实验任务阶段	肉毒素注射部位	情绪测量量表	实验任务	结果	文献
n=12	n=12 无操作	阶段1: 注射前5~6 d 阶段2: 注射后平均10 d	仅眉间	PANAS, STAI-A	动态面部表情识别	注射肉毒素后对愤怒情绪的检测变慢	[7]
n=24	n=12 其他医美治疗	阶段1: 注射前平均8 d 阶段2: 注射后平均6周	仅眉间 (n=13) 眉间及眼周 (n=11)	HADS	静态面部表情识别	注射肉毒素后表情识别准确率显著降低	[6]
n=10	n=11 无操作	阶段1: 注射前 阶段2: 注射后平均2周	眉间及眼周	—	静态面部表情识别 静态面部表情强度评分 情绪性句子强度评分	注射肉毒素对轻度情绪刺激影响更显著	[17]
n=7	—	阶段1: 注射前2~5周 阶段2: 注射后3~6周 阶段3: 注射后至少9个月	仅眉间	—	静态面部表情识别	未发现行为学效应	[31]
n=16	n=15 玻尿酸填充	阶段1: 注射后1~2周	眉间、眼周 及前额	—	静态面部表情识别	注射肉毒素组表情识别准确率显著低于对照组	[16]
n=40	—	阶段1: 注射前 阶段2: 注射后平均2周	仅眉间	PANAS	情绪性句子理解	注射肉毒素后消极情绪句子阅读时间显著增加	[5]
n=33	n=35 玻尿酸填充	阶段1: 注射前平均8 d 阶段2: 注射后14~24 d	眉间及 眼周	PANAS, BDI	情绪性视频强度评分	注射肉毒素后轻度积极视频体验显著减少	[4]

PANAS: 正性与负性情绪量表 (positive and negative affect schedule); STAI-A: 状态特质焦虑量表 (state trait anxiety inventory form-A); HADS: 医院焦虑抑郁量表 (hospital anxiety and depression scale); BDI: 贝克抑郁量表 (beck depression inventory)。

2 肉毒素注射影响情绪加工的神经机制

目前,仅有3项研究利用功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 直接考察了肉毒素注射眉间影响健康个体^[33-34]和边缘型人格障碍患者^[35]情绪加工的神经机制。综合这3项研究以及其他探究注射肉毒素影响大脑神经系统的研究表明,注射肉毒素可通过影响杏仁核^[33-35]、奖赏系统的功能^[7]以及皮层神经功能^[35-37],直接或间接影响个体的情绪加工。

2.1 对杏仁核功能的影响

杏仁核是人脑的“情绪中枢”,参与激活、识别和调节情绪,与恐惧、愤怒、焦虑等消极情绪相关^[38]。有研究发现,被试观看消极图像会引起更多的皱眉肌活动,同时杏仁核激活增加^[39]。肉毒素注射范式的研究发现,与基线水平相比,被试在眉间接受肉毒素注射后,消极表情刺激引发的杏仁核激活显著降低^[33-35],且这一效应在肉毒素失效后消失^[33]。研究者认为,肌肉的传入反馈信号 (afferent feedback signal) 是引起杏仁核激活的重

要因素,而传入反馈信号缺失会影响杏仁核对情绪信息的加工^[33-35]。结合已有行为学研究结果,可对注射肉毒素影响情绪加工的机制进行初步解释,以皱眉肌注射为例:个体在面对呈现的消极表情时,通过收缩皱眉肌等相关肌肉对情绪进行识别和体验^[33],而肉毒素注射于皱眉肌导致传入反馈信号受阻,杏仁核激活降低,最终弱化了个体对消极情绪的体验和加工。

值得注意的是,虽然上述研究都发现了肉毒素注射对杏仁核激活的影响,但杏仁核激活发生变化的位置不同,尤其是同样采用健康被试的两项研究分别发现了右侧^[33]和左侧^[34]杏仁核激活降低。这一差异可能有以下两方面原因。a. 两项研究要求被试执行的任务不同:其中一项研究中被试对表情图像进行被动观看^[33],而另一项研究明确要求被试进行表情模仿^[34]。与前者相比,后一种情况下的被试更容易注意到自己的肌肉运动,甚至控制自发产生的面部表情,从而导致不同研究任务中杏仁核激活出现了差异^[33]。b. 杏仁核对不同意识水平情绪性刺激的加工具有偏侧性。右侧杏仁核在阈下/无意识的情绪刺激加工中起主导作用,而左侧杏仁核更多参与阈上/有意识的情绪加工过程^[40-42]。因此,上述两项研究中刺激材料呈现时间、实验任务要求的差异,可能引起了不同意识水平的情绪加工,从而导致杏仁核激活变化的位置差异。具体而言,报告左侧杏仁核激活的研究^[34]中,刺激材料呈现4 s,且需有意识地进行表情模仿;而报告右侧杏仁核激活的研究^[33]中,刺激材料呈现时间为17、50和1 000 ms,为更加快速的情绪信息,且被试不会注意到自己的肌肉运动,更可能引起个体的无意识加工。

综上所述,不同的实验范式可能会导致肉毒素注射后神经功能出现不同的变化,且刺激材料加工的意识水平可能是其中的一个重要影响因素。如上所述,前人研究方法可能引起过多的概念水平的加工,而阈下研究手段可能有助于探究肌肉反馈抑制和情绪变化的因果关系。然而,已有肉毒素注射影响情绪加工的神经功能或行为学研究中使用阈下水平刺激呈现的研究仅一项^[33],该研究被试仅7人,未采用对照组,且最终未发现任何行为学效应。未来研究可进一步考察注射肉毒素对不同意识水平情绪刺激加工的影响,以及注射前后神经功能的变化。

2.2 对奖赏系统的影响

注射肉毒素可能通过干预个体的奖赏系统影响其情绪加工,且杏仁核仍在这一机制中发挥作用。不同个体对不同类型奖赏的敏感性有所差异,与健康个体相比,抑郁症患者对“无奖赏”更敏感,并且奖赏系统失衡^[43]。注射肉毒素对健康个体和抑郁症患者奖赏系统的影响主要表现在以下两方面。

a. 对于健康个体而言,注射肉毒素会影响其强化学习和积极情绪相关的奖赏功能。探究注射肉毒素影响情绪加工的研究发现,相对于注射前的第一阶段,未接受肉毒素注射的对照组被试第二阶段主观积极情绪评分增加得越多,则检测积极动态表情变化所需的反应时越短,而眉间接受肉毒素注射者未显示这一效应^[7]。这一效应可以从奖赏功能的以下两个方面来解释。第一,注射肉毒素干预了强化学习相关的奖赏机制。强化学习理论认为,个体可以通过模拟未来行为所唤起的情绪体验,来预测最优行为的选择^[5]。因此,在检测动态表情变化的过程中,若个体通过初期面部模拟已处于较为积极的情绪状态,对程度加深的积极表情的判断将更加容易,检测时间更短。由于纹状体在奖赏和行为模拟的联结中起着重要作用^[7, 44],注射肉毒素可能通过使纹状体神经功能发生变化,进而影响个体强化学习过程中对动态变化表情的模拟及其唤起的情绪体验,干扰了最优行为选择。第二,注射肉毒素调节了与消极情绪和积极情绪相关的奖赏功能。其中,积极情绪与奖赏密切相关,积极情绪缺乏会引起奖赏功能异常^[45]。已有研究发现,杏仁核不仅影响消极情绪,也参与调节积极情绪及与之相关的奖赏加工^[46]。因此,上述研究中,注射肉毒素组第二阶段未发现积极情绪检测及积极情绪评分增加的相关性^[7],可能是因为注射肉毒素导致杏仁核激活降低^[33-35],影响了被注射者积极情绪相关的奖赏功能。

b. 注射肉毒素对抑郁症患者的治疗作用^[8-12, 14]可能与奖赏系统的功能改善有关。抑郁情绪可以由预期奖赏不能如期获得(即“无奖赏”),或长期的“惩罚”引起^[43]。有证据表明,抑郁症患者与奖赏相关的神经系统结构和功能发生了改变,而且对奖赏中枢进行电刺激可显著改善其快感缺失和动力缺乏的抑郁症状^[43, 47]。“无奖赏”系统的神经结构主要包括外侧眶额皮层和额下回,而杏仁核与惩罚刺激的加工相关^[43]。已有研究发现,注射肉毒素会引起个体额下回^[35]和杏仁核^[33-35]的神经功能

变化。也有研究通过动物实验模型发现,脸部双颊注射肉毒素有效治疗了小鼠的抑郁样行为,并且显著增加了前额叶皮层和杏仁核中与抗抑郁作用相关的脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达^[48]。因此,注射肉毒素可能通过调节杏仁核、额下回和眶额皮层等神经结构的功能,改善抑郁症患者异常的奖赏功能,缓解其消极情绪。

2.3 对运动和认知相关皮层神经功能的影响

注射肉毒素也可能引起与运动、反应抑制、高级认知3方面相关的大脑皮层神经功能变化,进而影响个体的情绪加工。

a. 注射肉毒素会引起大脑初级运动皮层的变化,这不但影响个体的运动功能,而且也可能影响其情绪加工。注射肉毒素会影响健康个体^[49]、肌肉运动障碍患者^[36-37]及边缘型人格障碍患者^[35]的大脑运动皮层,尤其可引起初级运动皮层的变化。初级运动皮层不仅可调控运动行为,也参与调节个体对疼痛的感知,有研究发现初级运动皮层在调节小鼠疼痛感知的同时还可调节疼痛相关的负性情绪,因此研究者推测初级运动皮层也可能参与调节个体的情绪加工^[50]。与这一观点一致,有研究发现肉毒素被用于治疗慢性偏头痛等疾病时,可同时缓解患者的共病抑郁焦虑状态^[31]。因此,注射肉毒素后个体消极情绪的减少可能与大脑初级运动皮层的变化相关。

b. 注射肉毒素会引起个体反应抑制相关的皮层神经功能变化。额下回和辅助运动区在反应抑制过程中起着重要作用^[51],同时有研究发现注射肉毒素可引起额下回^[35]和辅助运动区^[36]的激活变化。此外,2.2节中与奖赏功能相关的眶额皮层同样与个体的反应抑制相关^[43]。因此,肉毒素注射可能通过增强个体反应抑制相关的神经活动,减少其冲动行为和冲动情绪;同时,个体反应抑制能力增强,更易控制或减少消极情绪的影响,也有助于其更好地适应环境。

c. 注射肉毒素可能引起高级认知相关的皮层神经功能变化,影响个体的认知功能和情绪加工。情绪与认知紧密相联、相互影响,认知加工可引起情绪反应,而情绪通过调节和引导认知使个体适应环境^[52]。神经科学研究发现,皮层神经功能受杏仁核影响,使得情绪刺激比中性刺激更易吸引个体的注意力,这与杏仁核对个体目标、需求和价值的快速检测功能相关,因而注射肉毒素后杏仁核激活降

低,可能影响其对感觉皮层的直接反馈投射、额顶叶注意区域的信号调节^[53],导致个体对情绪刺激的注意减少。然而目前相关研究尚少,仅一项行为学研究初步考察了接受肉毒素治疗对面部神经系统疾病患者认知功能的影响,发现与未接受注射的患者相比,接受注射的患者在非语言推理任务中表现更差^[54]。然而由于潜在的无关因素,研究者未能得出这一结果与肉毒素注射的因果关系,面部肌肉麻痹对认知相关皮层神经功能的影响,以及这一影响与情绪加工之间的关系还需进一步探究。

3 肉毒素注射影响情绪加工的理论模型

对于注射肉毒素影响情绪加工的认知机制,目前主要有两种理论:面部反馈假说(facial feedback hypothesis)和社会反馈假说(social feedback hypothesis)。本文将对这两种假说及其关系进行讨论,并结合相关的认知神经科学研究发现提出整合模型,以系统阐释注射肉毒素影响情绪加工的认知神经机制。

3.1 面部反馈假说

面部反馈假说认为面部肌肉运动反馈在情绪的主观体验和加工中起着重要作用^[55-56]。这一假说可追溯到James-Lange的情绪外周理论:情绪是由机体的生理变化产生的,如悲伤由哭泣引起、愤怒由打斗而致。如前所述,除一项研究未得到显著行为学效应外^[33],其他考察注射肉毒素对情绪加工影响的研究结果都支持面部反馈假说,即肉毒素注射于特定面部肌肉使得个体表情形成受阻,弱化了对该表情的内在体验和加工^[4-7, 17-18]。但是,采用面部操纵范式^[57-58]、病变研究^[59-60]考察特定肌肉状态对情绪加工的影响的研究发现并不一致^[57-61],面部反馈假说的可靠性仍存在分歧。对137项考察面部反馈效应的研究进行的荟萃分析表明,面部反馈可对情绪体验和加工产生影响,但总体效应量小,且不同研究范式结果具有非常大的异质性^[62]。对比这两种方法,使用肉毒素注射范式的研究中面部反馈效应更加显著,这可能与肉毒素的以下两个特性有关。

a. 肉毒素注射可直接阻断神经传导,形成特定的肌肉麻痹^[2],不涉及其他无关的认知加工过程。相较而言,面部操纵范式需让被试形成或抑制某种表情,这可能改变外周肌肉以外的神经活动,如注意过程和认知负荷的改变^[17]。由于中枢神经系统可能干预了情绪加工过程且无法明确其影响程度,

即使采用同样的面部操纵手段, 不同研究中的面部反馈效应也存在差异。例如, 17个独立实验室对Strack等^[57]的经典“嘴笔任务”(pen-in-mouth task)实验进行了复制, 同样要求被试用牙齿横向咬住一支笔, 呈现类似微笑的表情, 或者用嘴唇纵向固定笔, 形成与微笑不同的肌肉状态^[58]。Strack等^[57]的实验发现, 在观看卡通片时, 呈现微笑表情的被试认为它更加有趣。然而, 在复制研究中却没有一个实验得到与原实验一致的结果^[58]。

b. 肉毒素注射形成的肌肉麻痹可逆(约6个月失效), 且有明确的注射部位和剂量, 因而可考察个体注射前、注射后、药物失效后等不同时期的情况, 可以有效地检测面部反馈缺失的影响, 而且不同研究间也可以进行比较^[2, 7]。与之相比, 病变研究关注特定神经系统障碍患者(如莫比乌斯综合征、闭锁综合症)在面部反馈受损后是否产生情绪体验和加工缺陷^[59-61], 因而参与研究的病变案例往往数量稀少, 且研究者无法得知个体病变前的情况, 长期病变的个体也可能已形成补偿策略。另外, 影响面部反馈效应的因素还包括病变种类、疾病开始时间以及实验任务等, 不同病变研究难以得出一致结果, 因而研究间难以相互比较。

由上可见, 肉毒素注射范式的研究更易获得稳定的面部反馈效应。然而, 目前也有一项研究^[33]未得到支持面部反馈假说的行为学证据。综合已有肉毒素注射范式及其他与面部反馈假说相关的实验研究, 本文认为稳定的面部反馈效应至少与两个因素有关。

第一个因素是自发的肌肉运动。相较于肉毒素注射范式中的自发肌肉运动, 其他范式中干预形成的僵化表情更难获得稳定的面部反馈效应, 证据来自以下两方面。首先, 不同研究中“嘴笔任务”结果不一致。除上述提到的复制研究外^[58], 一项全球性研究同样未得到与原实验相同的结论, 即“嘴笔任务”未获得明确的面部反馈效应, 而该研究采用的其他任务包括表情模仿任务及自发面部动作任务(voluntary facial action task)发现, 相较于中性姿势, 被试对快乐表情进行模仿、或主动抬高与典型快乐表情相关的部分肌肉时, 自我报告的快乐程度更高^[63]。其次, 肉毒素注射范式的神经科学研究中, 当明确要求被试不要对表情进行模仿保持中性表情时, 杏仁核激活没有发生变化^[34]。如前所述, 相关研究报告了被动观看(没有提醒被试不要模仿表情)和表情模仿任务中, 被试杏仁核激活降

低^[33-34], 但是当被试被明确要求对愤怒表情进行“观看”并不要“模仿”时, 却未出现杏仁核激活的变化^[34]。结合上述研究可见, 与被动观看、表情模仿或自发面部动作相比, “嘴笔任务”和要求被试不要模仿都需要被试控制并保持肌肉的运动幅度, 形成更加僵化的表情。这意味着, 相比于自发的肌肉运动, 受干预形成的僵化肌肉状态可能更难引起个体的情绪变化, 因而无法获得稳定的面部反馈效应。未来可进一步探究不同面部肌肉状态引起的神经功能差异, 并验证其是否影响面部反馈效应的发生。

第二个因素是刺激材料的情绪强度。在呈现外部刺激时, 刺激材料的情绪强度会影响面部反馈效应。需要注意的是, 面部反馈对情绪具有启动(initiation)作用^[62-63], 即面部反馈效应的发生并不一定需要外部刺激。下文只讨论呈现刺激材料的情况下, 面部反馈对情绪的调节效应。如1.2和1.3节所述, 肉毒素注射产生的面部反馈变化对低情绪强度刺激的干扰更显著^[4, 18, 33]。除使用肉毒素抑制面部反馈外, 也有研究者使用凝胶增强面部反馈, 结果发现涂抹凝胶对低情绪强度微表情识别的干扰显著, 而对高情绪强度微表情识别无影响^[64]。尽管与肉毒素抑制面部反馈的作用不同, 凝胶对面部反馈的增强却同样阻碍了对低情绪强度微表情的识别, 这可能是因为面部反馈的增强导致了错误的肌肉运动信息^[64]。由此可见, 面部反馈的变化对低情绪强度刺激影响更大, 研究者们认为产生此类现象的原因是: 高情绪强度刺激特征明显, 提供了足够多的信息, 面部反馈是无效线索; 低情绪强度刺激更难处理和理解, 无法得到充分加工, 因而面部反馈产生的影响更大^[18, 64]。

由此可见, 面部反馈效应的发生会受到反馈抑制方式、实验任务、刺激材料等因素的影响。尽管相对于其他范式, 肉毒素注射范式创造了更为理想的肌肉反馈条件, 且获得了更稳定的面部反馈效应, 但仍然未能充分验证面部肌肉反馈与情绪加工的因果关系, 因此注射肉毒素影响情绪加工背后的作用机制仍有待进一步的研究。今后研究可改进和拓展已有实验方法, 以探究在尽可能减少概念水平加工的情况下, 肉毒素注射引发的面部反馈变化是否能直接影个体的情绪加工。

3.2 社会反馈假说

达尔文在《人和动物的表情》中提到, “人存在一种强烈的模仿倾向……即使是对某种情感的模

拟,也会在人心唤引起它”。至今,已有大量的行为学及神经科学研究证实了面部模仿这一社会现象的普遍性^[65-67]。基于这一理论,有研究者从社会反馈的角度解释肉毒素注射对个体情绪的影响,认为在人际交往的过程中,个体的表情和情绪传递给观察者,观察者通过面部模仿产生的表情和情绪反过来也会强化其自身的情绪体验^[32]。例如,眉间接受肉毒素注射者难以形成皱眉等消极表情,因此总是保持一张积极的面孔,这张积极的面孔引起观察者的面部模仿,使观察者产生更加积极的情绪,从而使观察者的皱眉同样减少,双方彼此影响均产生良好的情绪体验,进一步强化了被注射者的积极情绪^[6, 15]。如1.1.3节所述,他人对接受肉毒素注射后的个体印象更好,且被注射者自我感知提升^[25-26],尽管区别于自然状态下的人际交往,此类研究结果也为这一理论提供了支持性证据。

在理解肉毒素注射对情绪体验和加工的影响机制时,面部反馈假说与社会反馈假说从不同的角度解释了注射肉毒素对情绪加工的影响机制:前者从个体角度出发,着重于面部肌肉麻痹导致的情绪变化;后者从人际互动角度出发,强调人际交往中的面部模仿和情绪传递。而且这两个模型的观点也可以相辅相成:社会反馈假说所强调的面部模仿引起的一致情绪体验,本质上也是一种面部反馈效应。如上文神经机制部分所述,注射肉毒素可以直接影响杏仁核等神经功能^[28, 33-34],这可能表明在脱离社会环境时注射肉毒素也能对个体的情绪产生影响。但另一方面,社会交往也是个体日常生活中难以避免的。因此,面部反馈和社会反馈可分别视作情绪的“信号源”和“放大器”,个体接受肉毒素注射后,肌肉反馈改变引起的情绪变化通过自然的社会情境得到进一步强化,最终影响被注射者的情绪体验和加工。

3.3 整合模型

结合已有认知神经科学研究发现和上述两个理论假说,本文提出肉毒素注射影响情绪加工的整合模型(图1),对肉毒素注射影响情绪加工的认知神经机制作进一步的系统阐释。该模型认为,面部反馈和社会反馈分别发挥肉毒素注射影响情绪加工的“信号源”和“放大器”的作用:注射肉毒素导致的肌肉麻痹直接影响情绪中枢或者通过影响奖赏系统或其他皮层功能间接影响情绪加工;肉毒素注射者的表情和情绪抑制通过社会反馈被放大;肉毒素注射者的情绪加工在面部反馈与社会反馈的相互

作用过程中可能存在叠加效应。下面,对这3方面的作用进行具体分析和讨论。

a. 注射肉毒素导致的肌肉麻痹通过影响杏仁核、纹状体、初级运动皮层、眶额皮层和额下回等大脑区域,直接影响情绪中枢,或者通过影响奖赏系统或皮层的反应抑制功能和其他认知功能间接影响情绪加工。注射肉毒素导致面部肌肉麻痹,使得肌肉传递给三叉神经中脑核的本体感觉信号发生变化,除直接通过丘脑传递给大脑外,本体感觉信号还可能作用于与三叉神经中脑核紧邻的蓝斑核^[68]。蓝斑核是脑部神经递质去甲肾上腺素的主要来源,通过投射向脑部提供去甲肾上腺素,投射区包括丘脑、基底神经节(包括纹状体、杏仁核)和大脑皮层中与情绪、运动、认知相关的区域^[68-70],已有研究发现肉毒素注射可引起大鼠纹状体中去甲肾上腺素的增加^[71],因此肉毒素注射可能对蓝斑核产生影响,从而引起大脑神经功能的改变,最终影响个体的情绪体验和情绪加工^[19]。基于目前的认知神经科学研究发现,这一过程对大脑神经功能的影响主要包括以下3方面。首先,注射肉毒素引起“情绪中枢”杏仁核激活变化,直接影响个体的情绪加工^[33-35]。其次,注射肉毒素引起奖赏系统部分神经功能变化:可能通过作用于纹状体影响强化学习相关的奖赏功能^[7, 44];通过影响杏仁核激活,调节个体与积极情绪相关的奖赏功能^[46],以及与消极情绪相关的惩罚刺激^[43];还可能通过影响眶额皮层和额下回,干预个体对“无奖赏”的消极反应^[43]。最后,注射肉毒素影响与运动和认知功能相关的皮层神经功能:通过作用于初级运动皮层调节疼痛相关的消极情绪^[35, 50],进而影响个体的情绪加工;通过影响额下回、辅助运动前区和眶额皮层,引起反应抑制变化^[35, 43],影响个体的冲动情绪及对消极情绪的控制能力。但是,由于面部肌肉麻痹引起的本体感觉信息在大脑中如何传递的神经通路目前尚不明确,因此无法具体分析注射肉毒素后受到影响的各脑区之间的相互作用关系。

b. 肉毒素注射者的表情和情绪抑制通过基于镜像神经元系统和奖赏系统的社会反馈被放大,影响肉毒素注射者的面部表情和肌肉反馈,对其情绪体验和情绪加工产生进一步的影响。镜像神经元系统(mirror neuron system)包括额下回、前运动皮层、初级运动皮层等区域,也包括表情识别相关的区域如视觉皮层、杏仁核、颞上沟、梭状回等^[67, 72]。镜像神经元系统帮助我们理解他人,通过面部模仿

等运动共振 (motor resonance), 体验到他人的感受并了解其心理状态和意图^[67]。因此, 镜像神经元系统促进了被注射者与观察者之间的面部模仿和情绪传递。同时, 奖赏系统也在人际互动的面部表情模仿和情绪传递中发挥重要作用, 使人际互动中个体之间更加倾向于模仿彼此的表情和体验对方的情绪^[73-74]。因此, 基于镜像神经元系统和奖赏系统的社会反馈将肉毒素注射对表情和情绪的影响放大, 使其情绪体验和情绪加工发生显著变化。

c. 面部反馈与社会反馈两个情绪加工过程之间相互影响, 而且肉毒素注射者在人际互动中与其他人的情绪相互影响, 因此肉毒素注射者的情绪体验和情绪加工在此过程中可能存在多重叠加效应。一方面, 肉毒素注射者的情绪加工受面部反馈和社会反馈的叠加效应影响。面部反馈过程是社会反馈的

核心部分。面部反馈异常与社会功能障碍相关^[75], 而肉毒素注射于不同肌肉部位, 对个体的情绪加工会产生不同的影响^[4, 6], 可见面部反馈对社会反馈的情绪加工过程具有重要意义。而社会反馈可强化面部反馈产生的情绪, 这一过程也引起肌肉活动变化, 从而影响面部反馈的情绪加工过程。因此, 两者相互影响和促进, 产生的叠加效应进一步强化个体的情绪加工。另一方面, 接受肉毒素注射者在人际互动中与其他人的情绪相互影响, 产生的叠加效应影响双方的情绪体验和加工。肉毒素注射者和观察者的情绪加工都同时受到面部反馈和社会反馈的影响, 初始的情绪加工过程通过人际互动不断循环, 并产生多重叠加效应, 最终强化了接受肉毒素注射者和观察者的情绪体验和情绪加工^[32]。

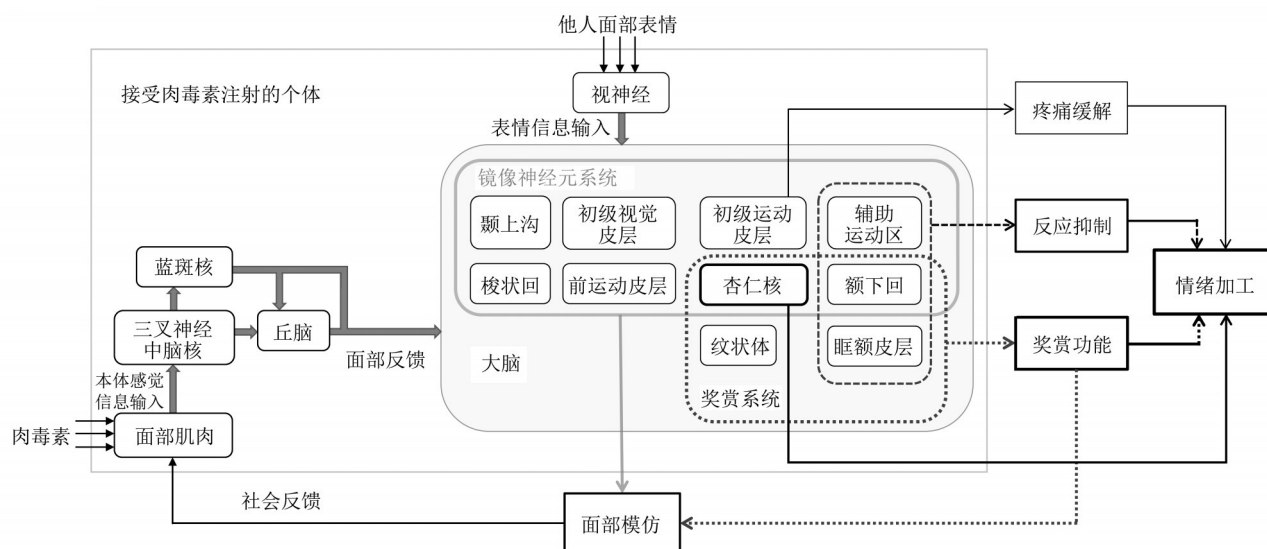


Fig. 1 The integrated model of the effect of BTX-A injection on emotional processing

图 1 注射肉毒素影响情绪加工的整合模型

4 总结与展望

综上所述, 针对肉毒素注射对情绪加工的影响, 前人已经进行了一些实证研究和认知神经机制的初步探讨, 但是, 目前这方面的研究仍处于起步阶段, 实证研究较少, 尤其是神经机制方面的研究非常少, 今后的研究可从以下几个方面进行深入和拓展。

a. 进一步考察注射肉毒素素对不同层面和水平的情绪加工的影响。未来研究可以重点关注以下3

方面。第一, 注射肉毒素对无意识水平的情绪加工的影响尚不明确。目前仅1项研究使用了较短的阈下刺激呈现时间 (17、50 ms) 发现杏仁核激活发生变化, 但未得到任何行为学效应^[33]。因此, 未来研究可引入阈下启动范式、连续闪烁范式等阈下研究手段, 考察注射肉毒素对无意识水平情绪加工的影响。第二, 目前研究仅考察了注射肉毒素对情绪体验和表情识别的影响, 然而情绪加工还包括情绪表达和抑制, 以及情绪调节 (emotion regulation) 等过程^[76-77], 拓展情绪加工的研究领

域将有助于我们更加全面和深入地了解肉毒素注射对情绪和认知功能的影响。第三,肉毒素注射对情绪智力的影响有待研究。目前的研究发现,肉毒素注射会显著影响个体识别低强度表情的能力,同时个体的表情识别能力与其情绪智力具有显著的相关性^[78-79],因此肉毒素注射很有可能会对个体的情绪智力产生一定的影响。这方面的研究也对肉毒素的临床应用具有一定的指导意义。

b. 结合神经功能成像技术,进一步探究注射肉毒素影响情绪加工的认知神经机制,并对整合模型进行验证。已有大量研究考察了肉毒素用于肌张力障碍等疾病治疗时对中枢神经系统的影响^[36],而探究肉毒素注射对健康个体神经功能影响的研究仍十分匮乏,已有研究仅初步考察了肉毒素注射眉间后杏仁核激活的变化^[33-34]。目前肉毒素已成为医美领域最常用的药物之一,且受众为正常健康人群。因此,进一步探究注射肉毒素对健康个体脑功能区域的功能水平、结构连接等方面的影响,对广泛且与日俱增的受注射群体而言是紧迫和必要的。此外,未来研究可对本文提出的整合模型进行系统的实验验证,以进一步揭示注射肉毒素影响情绪加工的认知神经机制。

c. 改进和拓展已有研究范式,考察肉毒素引起的面部肌肉麻痹反馈与情绪加工的因果关系。如前所述,尽管对比其他面部反馈研究范式,使用肉毒素注射范式的研究已获得更加显著的面部反馈效应^[62],但相关研究中的实验任务仍可能引起个体的概念加工^[7, 33],无法证实肉毒素引起的面部肌肉麻痹反馈与情绪加工的直接因果关系。未来研究可使用变化检测范式、阈下研究范式等手段,进一步明确面部反馈对情绪加工的影响。此外,已有研究大多使用预先拍摄的单一表情材料或变形软件模拟的动态表情,与现实生活中观察到的面部表情仍有差异。丰富表情、真实表情是否能引起面部反馈效应的发生,目前尚未可知。因此,未来研究可对现有研究材料进行改进,如使用真实动态情绪刺激、微表情刺激、不同地域人种的面孔刺激等,提高研究的生态效度。

d. 考察肉毒素用于抑郁症等心理疾病治疗的作用机制,进一步明确治疗方案和药物使用方法。尽管已有研究证实肉毒素可缓解抑郁症状,且在药物副作用、持续时间、治疗效率等方面优于传统的治疗方案,但目前仍未被纳入此类疾病的临床治疗体系^[19]。为推进肉毒素作为临床药物的系统化使用,

一方面需要进一步考察抑郁症患者接受注射后的脑功能变化,揭示肉毒素改善不良情绪的神经机制,另一方面需要对更多患者进行长程治疗或联合治疗,并根据不同情况细化治疗方案,以明确肉毒素治疗抑郁症的效果。

e. 考察其他面部侵入性操作对情绪加工的影响,并与已有肉毒素注射范式的研究进行比较,以促进医美注射类药物的合理使用。已有考察注射肉毒素影响情绪加工的研究中,1项研究的对照组被试接受了法令纹处的玻尿酸填充,结果发现对照组消极情绪体验显著增加。研究者认为,这是因为玻尿酸带来的肿胀感增强了唇部附近的面部感觉,与撇嘴等消极表情相关的肌肉产生更多的面部反馈,从而增加了消极情绪的体验^[4]。这一研究结果提示其他面部侵入性操作对情绪加工的可能影响,但目前仍缺乏相关研究。针对越来越细化的容貌问题,相应的医美操作也将越来越丰富。除玻尿酸外,目前国内医美市场上“少女针”、“童颜针”等新兴填充项目也开始流行。然而在“容貌焦虑”盛行的当下,受流行驱使的求美者在接受面部注射时并不会考虑需要付出的情绪代价。因此,未来更多相关实证研究将促使医生及求美者正视面部侵入性操作可能产生的情绪影响,更加谨慎对待容貌问题,不仅利于医美行业的健康发展,也对个体的身心健康和社会心理环境具有深远的影响。

参 考 文 献

- [1] Berry M G, Stanek J J. Botulinum neurotoxin A: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012, **65**(10): 1283-1291
- [2] Lark J C. Botulinum Toxin: Therapeutic Uses, Procedures and Efficacy. New York: Nova Science, 2022. <https://www.iresearchbook.cn/f>
- [3] Michon A. Botulinum toxin for cosmetic treatments in young adults: an evidence-based review and survey on current practice among aesthetic practitioners. *J Cosmet Dermatol*, 2022, **22**(1): 128-139
- [4] Davis J I, Senghas A, Brandt F, *et al*. The effects of BOTOX injections on emotional experience. *Emotion*, 2010, **10**(3): 433-440
- [5] Havas D A, Glenberg A M, Gutowski K A, *et al*. Cosmetic use of botulinum toxin-A affects processing of emotional language. *Psychol Sci*, 2010, **21**(7): 895-900
- [6] Lewis M B. The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 14720-14710
- [7] Bulnes L C, Mariën P, Vandekerckhove M, *et al*. The effects of botulinum toxin on the detection of gradual changes in facial

- emotion. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 11734-11713
- [8] Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg*, 2006, **32**(5): 645-649
- [9] Magid M, Reichenberg J S, Poth P E, *et al.* Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2014, **75**(8): 837-844
- [10] Brin M F, Durgam S, Lum A, *et al.* OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020, **35**(1): 19-28
- [11] Finzi E, Rosenthal N E. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*, 2013, **52**(1): 1-6
- [12] Magid M, Finzi E, Kruger T H C, *et al.* Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*, 2015, **48**(6): 205-210
- [13] Schulze J, Neumann I, Magid M, *et al.* Botulinum toxin for the management of depression: an updated review of the evidence and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 2021, **135**: 332-340
- [14] Wollmer M A, De Boer C, Kalak N, *et al.* Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*, 2012, **46**(5): 574-581
- [15] Li Y, Liu T, Luo W. Botulinum neurotoxin therapy for depression: therapeutic mechanisms and future perspective. *Front Psychiatry*, 2021, **12**: 584416
- [16] Wollmer M A, Magid M, Kruger T H C, *et al.* Treatment of depression with botulinum toxin. *Toxins*, 2022, **14**(6): 383
- [17] Neal D T, Chartrand T L. Embodied emotion perception: amplifying and dampening facial feedback modulates emotion perception accuracy. *Soc Psychol Personal Sci*, 2011, **2**(6): 673-678
- [18] Baumeister J C, Papa G, Foroni F. Deeper than skin deep - the effect of botulinum toxin-A on emotion processing. *Toxicon*, 2016, **118**: 86-90
- [19] Finzi E, Rosenthal N E. Emotional proprioception: treatment of depression with afferent facial feedback. *J Psychiatr Res*, 2016, **80**: 93-96
- [20] Wegrzyn M, Vogt M, Kireclioglu B, *et al.* Mapping the emotional face. how individual face parts contribute to successful emotion recognition. *PLoS One*, 2017, **12**(5): e0177239
- [21] Nestor M S, Fischer D, Arnold D. "Masking" our emotions: botulinum toxin, facial expression, and well-being in the age of COVID-19. *J Cosmet Dermatol*, 2020, **19**(9): 2154-2160
- [22] Niedenthal P M, Brauer M. Social functionality of human emotion. *Annu Rev Psychol*, 2012, **63**(1): 259-285
- [23] Dimberg U. Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology*, 1982, **19**(6): 643-647
- [24] Etkoff N, Stock S, Krumhuber E G, *et al.* A novel test of the Duchenne marker: smiles after botulinum toxin treatment for crow's feet wrinkles. *Front Psychol*, 2021, **11**: 612654
- [25] Dayan S H, Lieberman E D, Thakkar N N, *et al.* Botulinum toxin A can positively impact first impression. *Dermatol Surg*, 2008, **34**(1): S40-S47
- [26] Gray R, Lu S M, Shafer D. How does the public perceive a patient after treatment with minimally invasive cosmetics?. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019, **7**(8 Suppl): 10
- [27] Dobel C, Algermissen E, Thielker J, *et al.* Ratings of emotional expressions in static and dynamic facial recordings before and after upper face botulinum injections-an observational prospective study. *Aesthet Surg J*, 2021, **41**(6): NP609-NP615
- [28] Chugh S, Chhabria A, Jung S, *et al.* Botulinum toxin as a treatment for depression in a real-world setting. *J Psychiatr Pract*, 2018, **24**(1): 15-20
- [29] Finzi E, Kels L, Axelowitz J, *et al.* Botulinum toxin therapy of bipolar depression: a case series. *J Psychiatr Res*, 2018, **104**: 55-57
- [30] 彭彬, 张申起, 董红娟, 等. A型肉毒毒素对偏侧面肌痉挛和良性特发性眼睑痉挛患者焦虑/抑郁状态的影响. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, **43**(10): 603-607
- Peng B, Zhang S Q, Dong H J, *et al.* *Chin J Nerv Ment Dis*, 2017, **43**(10): 603-607
- [31] 曹宇萌, 李蒙, 王凤志, 等. A型肉毒毒素治疗慢性偏头痛共病抑郁焦虑的研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, **45**(10): 618-622
- Cao Y M, Li M, Wang F Z, *et al.* *Chin J Nerv Ment Dis*, 2019, **45**(10): 618-622
- [32] Alam M M D, Barrett K C P, Hodapp R M P, *et al.* Botulinum toxin and the facial feedback hypothesis: can looking better make you feel happier?. *J Am Acad Dermatol*, 2008, **58**(6): 1061-1072
- [33] Kim M J, Neta M, Davis F C, *et al.* Botulinum toxin-induced facial muscle paralysis affects amygdala responses to the perception of emotional expressions: preliminary findings from an A-B-A design. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2014, **4**(1): 11
- [34] Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F, *et al.* The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion—new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles. *Cereb Cortex*, 2008, **19**(3): 537-542
- [35] Kruger T H C, Schulze J, Bechinie A, *et al.* Neuronal effects of glabellar botulinum toxin injections using a valenced inhibition task in borderline personality disorder. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 14197-14197
- [36] Palomar F J, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. *Clin Neurophysiol*, 2011, **123**(1): 54-60
- [37] Kojovic M, Caronni A, Bologna M, *et al.* Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia. *Mov Disord*, 2011, **26**(7): 1282-1289
- [38] Saha R, Kriebel M, Anunu R, *et al.* Intra-amygdala metaplasticity modulation of fear extinction learning. *Eur J Neurosci*, 2022, **55**(9-10): 2455-2463
- [39] Heller A S, Lapate R C, Mayer K E, *et al.* The face of negative affect: trial-by-trial corrugator responses to negative pictures are positively associated with amygdala and negatively associated with ventromedial prefrontal cortex activity. *J Cognit Neurosci*,

- 2014, **26**(9): 2102-2110
- [40] Morris J S, Ohman A, Dolan R J. A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(4): 1680-1685
- [41] Glascher J, Adolphs R. Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci*, 2003, **23**(32): 10274-10282
- [42] Sato W, Aoki S. Right hemispheric dominance in processing of unconscious negative emotion. *Brain Cogn*, 2006, **62**(3): 261-266
- [43] Edmund T R. 脑、情绪与抑郁. 傅小兰等, 译. 上海: 华东师范大学出版社, 2021
- Edmund T R. *The Brain, Emotion and Depression*. Translated by Fu X L, *et al.* Shanghai: East China Normal University Press, 2021
- [44] Doya K. Reinforcement learning: computational theory and biological mechanisms. *HFSP J*, 2007, **1**(1): 30-40
- [45] Hou L, Han Z R, Meng Y, *et al.* Neural evidence of dysfunction of reward processing in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychologia*, 2020, **149**: 107669-107669
- [46] Warlow S M, Berridge K C. Incentive motivation: ‘wanting’ roles of central amygdala circuitry. *Behav Brain Res*, 2021, **411**: 113376-113376
- [47] Fenoy A J, Quevedo J, Soares J C. Deep brain stimulation of the “medial forebrain bundle”: a strategy to modulate the reward system and manage treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry*, 2021, **27**(1): 574-592
- [48] Li Y, Liu J, Liu X, *et al.* Antidepressant-like action of single facial injection of botulinum neurotoxin A is associated with augmented 5-HT levels and BDNF/ERK/CREB pathways in mouse brain. *Neurosci Bull*, 2019, **35**(4): 661-672
- [49] Kim D Y, Oh B M, Paik N J. Central effect of botulinum toxin type A in humans. *Int J Neurosci*, 2006, **116**(6): 667-680
- [50] Gan Z, Gangadharan V, Liu S, *et al.* Layer-specific pain relief pathways originating from primary motor cortex. *Science*, 2022, **378**(6626): 1336-1343
- [51] Tomiyama H, Murayama K, Nemoto K, *et al.* Increased functional connectivity between presupplementary motor area and inferior frontal gyrus associated with the ability of motor response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*, 2022, **43**(3): 974-984
- [52] Lemaire P. *Emotion and Cognition: an Introduction*. London: Taylor & Francis Group, 2022. <https://doi.org/10.4324/9781003231028>
- [53] Brosch T, Scherer K R, Grandjean D, *et al.* The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med Wkly*, 2013, **143**(1920): w13786
- [54] Platho-Elwischger K, Schmoeger M, Willinger U, *et al.* Cognitive performance after facial botulinum toxin treatment in a cohort of neurologic patients: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2022, **103**(3): 402-408
- [55] Coles N A, Gaertner L, Frohlich B, *et al.* Fact or artifact? Demand characteristics and participants’ beliefs can moderate, but do not fully account for, the effects of facial feedback on emotional experience. *J Pers Soc Psychol*, 2022, **124**(2): 287-310
- [56] Adelman P K, Zajonc R B. Facial expression and the experience of emotion. *Annu Rev Psychol*, 1989, **40**(1): 249-280
- [57] Strack F, Martin L L, Stepper S. Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: a nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis. *J Pers Soc Psychol*, 1988, **54**(5): 768-777
- [58] Wagenmakers E, Van Beek T, Dijkhoff L, *et al.* Registered replication report: Strack, Martin, & Stepper (1988). *Perspect Psychol Sci*, 2016, **11**(6): 917-928
- [59] Goldman A I, Sripada C S. Simulationist models of face-based emotion recognition. *Cognition*, 2005, **94**(3): 193-213
- [60] Pistoia F, Conson M, Trojano L, *et al.* Impaired conscious recognition of negative facial expressions in patients with locked-in syndrome. *J Neurosci*, 2010, **30**(23): 7838-7844
- [61] Vannuscorps G, Andres M, Caramazza A. Efficient recognition of facial expressions does not require motor simulation. *ELife*, 2020, **9**: e54687
- [62] Coles N A, Larsen J T, Lench H C. A meta-analysis of the facial feedback literature: effects of facial feedback on emotional experience are small and variable. *Psychol Bull*, 2019, **145**(6): 610-651
- [63] Coles N A, March D S, Marmolejo-Ramos F, *et al.* A multi-lab test of the facial feedback hypothesis by the many smiles collaboration. *Nat Hum Behav*, 2022, **6**(12): 1731-1742
- [64] 吴奇, 郭惠, 何玲玲. 面部反馈在微表情识别过程中的作用. *心理科学*, 2016, **39**(6): 1353-1358
- Wu Q, Guo H, He L L. *J Psychol Sci*, 2016, **39**(6): 1353-1358
- [65] Cracco E, Bardi L, Desmet C, *et al.* Automatic imitation: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 2018, **144**(5): 453-500
- [66] Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol*, 2009, **60**(1): 653-670
- [67] Schmidt S N L, Hass J, Kirsch P, *et al.* The human mirror neuron system—a common neural basis for social cognition?. *Psychophysiology*, 2021, **58**(5): e13781
- [68] Matsuo K, Ban R, Hama Y, *et al.* Eyelid opening with trigeminal proprioceptive activation regulates a brainstem arousal mechanism. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0134659
- [69] Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, *et al.* Locus coeruleus dysfunction and trigeminal mesencephalic nucleus degeneration: a cue for periodontal infection mediated damage in Alzheimer’s disease?. *Int J Env Res Public Health*, 2023, **20**(2): 1007
- [70] Zhou C, Guo T, Bai X, *et al.* Locus coeruleus degeneration is associated with disorganized functional topology in Parkinson’s disease. *Neuroimage Clin*, 2021, **32**: 102873
- [71] Ibragić S, Matak I, Dračić A, *et al.* Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats. *Neurosci Lett*, 2016, **617**: 213-217
- [72] Pitcher D, Ungerleider L G. Evidence for a third visual pathway specialized for social perception. *Trends Cogn Sci*, 2021, **25**(2): 100-110
- [73] Hu R K, Zuo Y, Ly T, *et al.* An amygdala-to-hypothalamus circuit

- for social reward. *Nat Neurosci*, 2021, **24**(6): 831-842
- [74] Trilla I, Drimalla H, Bajbouj M, *et al.* The influence of reward on facial mimicry: no evidence for a significant effect of oxytocin. *Front Behav Neurosci*, 2020, **14**: 88
- [75] Caine J A, Klein B, Edwards S L. The impact of a novel mimicry task for increasing emotion recognition in adults with autism spectrum disorder and alexithymia: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*, 2021, **10**(6): e24543
- [76] Burton C L, Bonanno G A. Measuring ability to enhance and suppress emotional expression: the flexible regulation of emotional expression (FREE) scale. *Psychol Assess*, 2016, **28**(8): 929-941
- [77] Macnamara A, Joyner K, Klawohn J. Event-related potential studies of emotion regulation: a review of recent progress and future directions. *Int J Psychophysiol*, 2022, **176**: 73-88
- [78] Davis S K, Morningstar M, Qualter P. Ability EI predicts recognition of dynamic facial emotions, but not beyond the effects of crystallized IQ. *Pers Individ Dif*, 2021, **169**: 109968
- [79] Israelashvili J, Sauter D, Fischer A. Two facets of affective empathy: concern and distress have opposite relationships to emotion recognition. *Cogn Emot*, 2020, **34**(6): 1112-1122

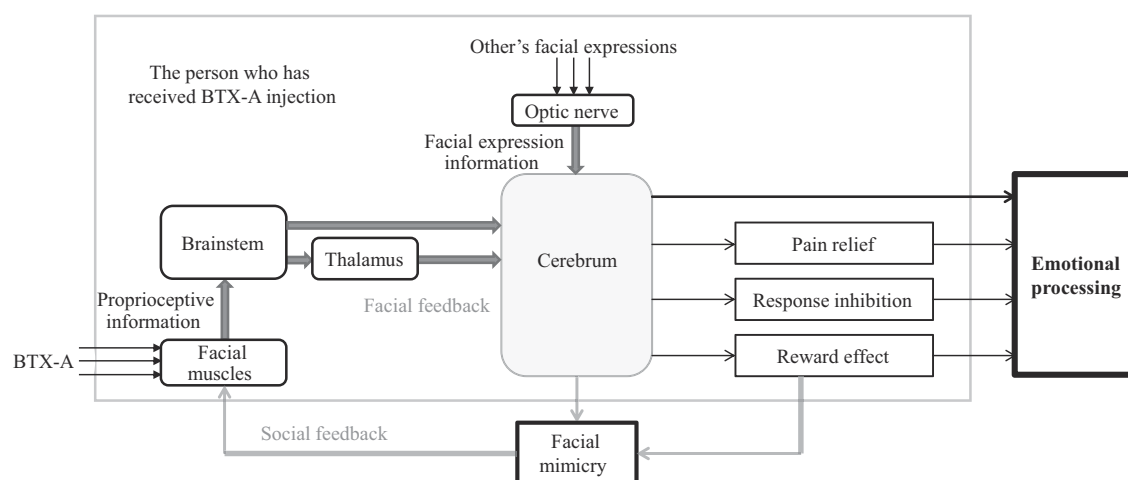
The Effect of Botulinum Toxin Type A Injection on Emotional Processing: The Cognitive and Neural Mechanisms*

MIAO Xiao-Fan^{1,2)}, BI Yi-Fan^{1,2)}, LIU Ye^{1,2)**}

⁽¹⁾Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Graphical abstract



Abstract Botulinum toxin type A (BTX-A) induces a reversible muscle paralysis at the injection site. There is evidence that BTX-A injection in specific facial muscles affects emotional experience and the processing of emotional stimuli (*e.g.*, facial expressions, emotional language, and videos). Neuroscience research showed that BTX-A injection could attenuate amygdala activity, and could affect the neurocognitive function of reward system and other cerebral cortex as well. These findings can be interpreted by facial feedback hypothesis and social feedback hypothesis from the individual and social perspectives respectively. For subjects who received the injection, BTX-A reduces feedback from facial muscles thus impairing emotional experience and processing. According to this hypothesis, proprioceptive signals from facial muscles are conducted to the mesencephalic trigeminal nucleus and locus coeruleus, the latter of which sends direct projections to the thalamus, basal ganglia, and cerebral cortex related to motor, cognition, and emotion. In interpersonal communication, the observer's emotional experience becomes similar to the subject who has received BTX-A injection through facial mimicry, and the subject's emotional experience is also affected by the observer in turn. The mirror neuron system plays an important role in the process. Based on the existing researches, this review proposed an integrated model to

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (62276252).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-64847125, E-mail: liuye@psych.ac.cn

Received: December 23, 2022 Accepted: March 22, 2023

explain the cognitive and neural mechanisms of how BTX-A injection affects emotional processing, which deepens the neural basis of facial feedback and social feedback for expression recognition and emotion processing. The model illustrates the roles of facial feedback and social feedback respectively as “signal resource” and “amplifier” of emotional processing caused by BTX-A injection, and the relationship between them. Specifically, the changes in muscles induced by facial mimicry causing emotional synchronization in social feedback process is in line with facial feedback process. The interaction of the two emotional processes could also cause multiple overlapping effects, which exist in both individual emotional processes and interpersonal interactions. Future studies should expand the aspects and levels of emotional processing, such as focusing on subliminal emotion processing and emotion regulation; further explore the mechanisms of how BTX-A injection affects emotional processing using neuroimaging technologies; improve the research paradigms to study the causal relationship between facial feedback and emotional processing; explore the mechanisms and application of BTX-A in the treatment of mental illness like depression; compare the effects of BTX-A injection and other invasive facial procedures on emotional processing. Further research will not only improve the understanding of cognitive and neural mechanisms underlying emotion but also have potential implications in mental health and medical cosmetology.

Key words BTX-A, emotion, facial expression, amygdala, facial feedback, social feedback

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0575