

社会疼痛的神经机制*

王一乐 邹来泉**

(南方医科大学公共卫生学院心理学系, 广州 510515)

摘要 社会疼痛, 指在生活中因为关系破裂、低社会评价和拒绝等负性事件引发的痛苦体验。本文从神经影像学、神经内分泌和神经免疫学等角度对社会疼痛发生的神经生理机制进行系统地阐述。未来的研究可以集中在进一步对社会疼痛和身体疼痛的关系进行阐明, 对精神疾病患者(比如精神分裂症和自闭症)社会疼痛的特点和机制进行探索, 以及对社会疼痛记忆加工的机制进行研究。

关键词 社会疼痛, 神经机制, 催产素, 阿片肽系统

学科分类号 B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0411

疼痛, 一般被定义为因实际的或潜在的身体组织损伤与感觉、情感、认知和社会等方面的损伤而引起的主观痛苦感受^[1]。而社会疼痛一般指的是实际的或潜在的, 因社会关系破裂或社会价值贬损(例如被拒绝、被排斥、被人低估或者丧亲等)导致的痛苦体验^[2]。

从进化角度来看, 身体疼痛是机体自我保护机制的体现。机体为了不受更大的伤害, 短时间内会在受伤的组织中释放大量的生物活性物质引起疼痛体验, 促使人们将注意力集中在疼痛上, 提醒其迅速停止危险行为^[3]。社会疼痛与身体疼痛产生的过程类似, 在人类进化初期个人与群体的连接和生存息息相关, 包括食物的获得、免受其他猎食者的侵害以及照料下一代等; 个人一旦脱离群体, 其生存就会受到威胁, 随时可能成为其他肉食动物的美餐。因此, 为了避免这种情况的发生, 与身体疼痛一样, 社会疼痛也起着侦测危险、警告和保护自身的作用^[4]。此外, 社会疼痛被认为“借用”了身体疼痛的神经机制, 来发送信号提醒人们, 如果与家人、朋友或恋人的关系遭受威胁或者个人价值受到了贬损(如低估、拒绝和消极评价等), 将威胁到生存的基本需求如归属感(belonging)、存在的意义(meaningful existence)、控制感(control)和自尊(self-esteem)^[4-5]。

目前身体疼痛的机制较为明确, 越来越多的研

究已采用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)和事件相关电位(event-related potentials, ERPs)等技术手段对社会疼痛的机制进行考察。本文将从神经影像学、神经内分泌和神经免疫系统等三个方面对社会疼痛的神经机制进行系统地梳理归纳, 并在此基础上对未来研究进行展望。

1 社会疼痛的神经影像学研究

有学者将疼痛体验分成痛觉感觉和痛觉情感两个成分, 其中痛觉感觉成分加工判断疼痛的不同属性, 如位置、强度和持续时间; 痛觉情感成分负责加工痛觉中让人不愉悦的方面, 比如痛苦感、煎熬感^[6]。社会疼痛的研究多集中在痛觉情感成分, 同时也有部分实验结果涉及痛觉感觉成分。社会疼痛的发生无需身体组织的损伤, 所以在疼痛的性质方面, 痛觉情感成分相比痛觉感觉成分参与更多。从以往实验结果来看, 前扣带回(anterior cingulate

* 国家自然科学基金青年项目(31700963)和广东省自然科学基金(2017A030310069)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 020-62789234, E-mail: zoulq@smu.edu.cn

收稿日期: 2017-11-03, 接受日期: 2018-04-04

cortex, ACC)和前脑岛(anterior insula, AI)等痛觉情感成分相关的脑区对社会疼痛的加工有重要意义。长期遭受慢性疼痛的患者切除部分 ACC 以后, 虽然患者反馈疼痛好像依然存在, 但是令人十分不愉快的难受感却消失了^[7]; AI 被切除的患者也有同样的体验^[8], 痛觉的不愉快感减弱了。研究者在后期关于疼痛感觉和情感成分分离的实验, 以及痛觉情感成分传导通路的研究中也发现, ACC 和 AI 这两个脑区对痛觉情感成分的加工具有很强的关联性, 被试自我报告的疼痛程度也与这两个脑区有关^[9-10]。接下来, 我们将归纳几种常见的社会疼痛研究范式, 并分别对该范式下的影像结果进行总结。

1.1 Cyberball 社会拒绝实验

在经典的社会拒绝实验 Cyberball 范式^[11]中, 被试需要通过电脑与事先安排好的两位“假玩家”玩一个三人相互传球的游戏, 其中这两位“假玩家”皆为实验人员事先控制好的程序。在实验组中, 被试在一开始会接到对面玩家的两次传球, 之后所有的传球都将会在两个假玩家中进行, 被试不会再接收到任何传球, 以此来模拟被试被其他玩家排斥的场景。Eisenberger 等^[12]发现, 与接受组相比, 被排斥组被试的背侧前扣带回(dACC)、AI 脑区和右侧腹侧前额叶皮层(right ventral prefrontal cortex, RVPFC)有明显的激活, 并且自我报告疼痛程度与 dACC 激活强度成正相关关系, 与 RVPFC 激活强度成负相关关系; 值得一提的是, RVPFC 的激活与 dACC 呈显著负相关关系, 这也表明 RVPFC 对疼痛可能存在调节和抑制的作用。为了进一步探究 dACC 和社会排斥的关联性, Eisenberger 等^[13]发现社会支持程度低的被试 dACC 和布鲁德曼 8 区(Brodman area, BA8)的激活程度显著高于社会支持程度高的被试。上述结果很大程度证实了 dACC 在社会疼痛加工中的重要作用。

社会疼痛神经机制的元分析研究发现, vACC 和 dACC 在社会疼痛任务中都有显著的激活反应^[14]。vACC 和 dACC 在社会疼痛加工过程中可能存在功能分离, dACC 对生存威胁相关的刺激会非常敏感(如饥饿、口渴和窒息等), 类似警报系统, 兼有检测冲突信号和加工疼痛和负性情绪的功能^[15], 而 vACC, 特别是 sgACC 部分可能对连续的拒绝保持敏感, 帮助人们快速适应不利情况, 完成对情绪和认知方面的加工^[14, 16]。然而, 未来还需要通过采用不同的实验范式和更高精度的影像学技术来明确各部分 ACC 在社会疼痛加工过程中的功能。

1.2 丧亲或失恋

通过线索回忆丧亲或失恋等社会疼痛事件也会激活疼痛相关脑区。Kersting 等^[17]招募了在近几年有流产经历的女性被试, 在实验中呈现婴儿笑脸、普通成人笑脸和普通成人中性表情三种类型的图片刺激, 结果发现被试在观看婴儿笑脸时 dACC、扣带回中部、后扣带回、额下回、丘脑、颞中回和 PAG 等与疼痛加工有关的区域显著激活。研究者解释这可能是因为婴儿笑脸更容易让被试联想到自己未出生的孩子, 从而唤起更强的痛苦感受。

Kross 等^[18]在失恋的社会疼痛研究中, 给被试呈现事先收集的前任恋人或是好友的照片, 并在照片下匹配相应的线索描述(如被前任拒绝和好友参加宴会等), 要求被试根据自身痛苦感受对刚呈现的内容进行打分, 结果发现在观看前任照片时 dACC、AI、丘脑、后脑岛和右侧顶叶皮层 S2 区有显著激活。后脑岛和 S2 区域主要负责痛觉感觉成分的加工, 这个结果提示着身体疼痛和社会疼痛可能有更深度的重叠关系^[18]。然而, 将照片换成理应有更高唤醒强度刺激(如去世的亲人)的时候, 却没有观察到类似的结果^[19]。现有的假设认为痛觉感觉成分更倾向于参与加工自我价值贬损类型的关系终结, 而丧亲并不存在价值贬损, 因此并不激活疼痛感觉成分脑区^[2]。未来需要更多的对身体-社会疼痛重叠的关系进行研究。

1.3 拒绝表情和拒绝图片

与愤怒和恶心等负性表情相比, 拒绝表情更容易引发痛觉情感成分相关脑区的激活。Burklund 等^[20]给不同拒绝敏感度的被试呈现生气、恶心、拒绝和中性的面部动态表情, 结果发现相比其他负性表情, 高拒绝敏感性被试在观看拒绝表情时 dACC 和右侧腹外侧前额叶(rVLPFC)区域有更强的激活。研究者认为高拒绝敏感性被试可能更容易把拒绝表情转化为威胁个人社会状态的信号, 同时这种威胁信号激活了痛觉相关脑区。拒绝类型的图片同样会让痛觉加工的相关脑区激活^[20]。Kross 等^[21]发现高拒绝敏感度被试在观看拒绝题材的油画时 dACC、脑岛、后扣带回等痛觉相关脑区显著激活。Premkumar 等^[22]在实验中通过呈现生活化的拒绝图片, 观察到正常被试在 dACC、右侧额上回(right superior frontal gyrus)和左侧腹外侧前额叶(left VLPFC)等与痛觉情感成分和心理状态加工相关脑区的激活。

总而言之, 不同刺激类型引发的社会疼痛在神

经影像学中的结果存在差异, 但根据以往关于社会疼痛神经机制的综述和元分析可以发现, 大脑痛觉情感成分区域 ACC、AI 的激活最为稳定(图 1)^[2, 14, 23]. 通过实验范式的改进有望在未来更加明确不同刺激

类型对特定脑区的影响, 明确不同区域在加工社会疼痛上是否有偏向性, 以此更进一步认识社会疼痛的神经机制.

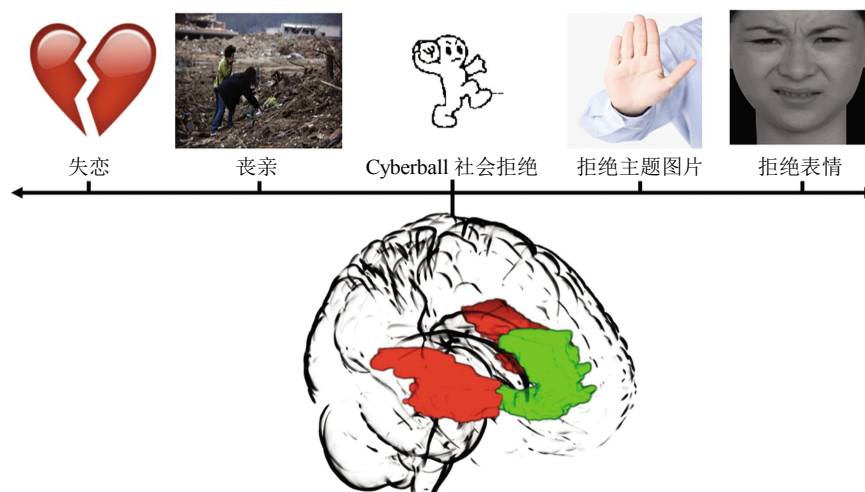


Fig. 1 Neural responses to social pain

图 1 社会疼痛的神经机制

绿色: 前扣带回; 红色: 脑岛.

2 社会疼痛的神经内分泌研究

2.1 阿片肽系统 (opioid system)

相比神经影像学, 社会疼痛的神经内分泌机制是学者较少关注的领域. 研究者认为社会疼痛和身体疼痛也存在重叠的神经内分泌机制^[24]. 除了缓解身体疼痛, 内源性阿片肽系统 (endogenous opioid system) 也会通过分泌神经递质内源性阿片肽的方式来调节社会疼痛^[25]. 在动物实验中已有研究表明其在缓解母子分离的痛苦感、调节社会疼痛中发挥作用^[26-27]. 人类实验中, 先前的实验表明 A118G 基因多态性会影响阿片肽受体 (μ -opioid receptor) 活性, 相比 A/A 基因型的被试, 携带 G 等位基因的被试可能对疼痛更敏感^[28-30]. 社会疼痛实验中, Way 等^[24]发现, 相比较其他基因型, G/G 纯合子基因型被试在社会排斥条件下 dACC、AI 脑区的神经活动也更显著, 拒绝敏感程度更高; Hsu 等^[25]利用社会反馈任务 (social feedback task)^[31], 通过让被试被自己“喜欢”的人拒绝来模拟社会拒绝或社会接受的场景, 同时用 PET 技术追踪代谢物在阿片肽受体 (μ -opioid receptor, MOR) 的活动,

结果发现在社会拒绝的情景下 MOR 系统在背侧纹状体 (ventral striatum)、杏仁核 (amygdala)、丘脑中线 (midline thalamus) 和 PAG 等区域明显激活. 其中心理韧性越高的被试在被拒绝时大脑杏仁核、PAG 和膝下 ACC 这些区域激活也越显著, 说明阿片肽系统在帮助我们应对社会疼痛时发挥了保护性和适应性的作用^[25]. 抑郁症患者的研究中也发现了这个规律, Hsu 等^[32]发现抑郁症患者在社会拒绝的情景下 MOR 活动相比正常被试更弱, 会分泌更少的内源性阿片肽, 阻碍了他们对于社会疼痛的适应和调节.

此外, 阿片肽系统和社会奖赏系统也紧密相关. 动物实验中发现增加阿片肽受体阻断剂 (opioid receptor antagonist, ORA) 会减少社会连接中的奖赏成分, 让猴子更频繁更主动地去寻找社会连接 (如被抚摸毛发)^[33]. Hsu 等^[32]也发现抑郁症患者奖赏系统的问题让他们更难从被拒绝的情绪中恢复, 即便是面对社会接受, 他们寻求社会连接的动机也不会改变, 从而形成恶性循环阻碍治疗和康复. 从上述研究结果得知, 社会疼痛的发生、发展都和阿片肽系统密切相关.

2.2 催产素 (oxytocin)

催产素作为一种神经肽可以有效降低身体痛觉敏感度, 促进社会信任, 增加人们的亲社会行为和积极社会互动^[34-35]. 在社会疼痛中, 催产素最主要的功能是对压力系统的调节, 包括皮质醇的分泌和细胞因子的活动^[36]. Heinrichs 等^[37]利用特里尔社会应激测试(trier social stress test, TSST)^[38]来研究催产素对社会价值威胁和应激反应的缓解作用, 结果发现社会支持和催产素都可以有效降低皮质醇浓度, 缓解 TSST 带来的社会压力和焦虑; 同样, 在对催产素受体基因(oxytocin receptor gene, OXTR)的研究中, 携带 G/G 纯合子基因型被试在社会支持条件下皮质醇浓度显著低于没有支持的被试, 说明催产素在其中扮演了压力缓冲的作用^[39]. 除此之外, 基因型为 G/G 的人也被认为有更高的亲社会品质, 更愿意共情^[40]、信赖他人^[41]和更好的压力适应能力^[42].

不过目前也有许多研究发现催产素的功能可能具有两面性^[43]. McQuaid 等^[44]在 Cyberball 实验后采集三组不同 OXTR 基因型被试(AA/AG/GG)的唾液, 对其中的皮质醇浓度进行分析, 结果发现相比其他两组, 只有携带 G/G 基因型的被试在排斥条件下皮质醇浓度显著高于接纳条件. 由此可以看出 G 等位基因在增加人的亲社会行为的同时, 还提高了人对社会拒绝的敏感度. 结合前人研究, Riem 等^[45]也曾发现催产素功效的发挥受条件限制, 在 Cyberball 实验中, 研究者故意制造其中一个玩家被排斥的局面(除了被试以外所有玩家都不给这位玩家传球), 继而观察被试的传球选择是否会有变化. 结果发现在使用了催产素的被试中, 家庭关系融洽的被试会更愿意增加给那位被排斥玩家传球的次数^[45]. 在后来的研究中研究者也发现对于有高攻击特质的人, 催产素可能会促进他们对亲密伴侣的实施暴力行为的倾向^[46]. 由此可知, 催产素对于社会疼痛的作用可能具有多重性, 受多因素影响. 在这个基础上, 未来的研究中可以更多地考虑催产素作为自变量或者因变量来探究其在人们加工社会疼痛中的作用.

3 社会疼痛的神经免疫学研究

社会疼痛在免疫系统中的表现和身体损伤息息相关. 免疫系统是覆盖全身的防护网络, 具有监视、防御、自稳的作用. 当身体组织出现损伤时, 免疫系统会发生免疫应答, 在免疫细胞(淋巴细胞

等)和效应分子(细胞因子等)的联合作用下消灭外来的病毒和细菌^[47]. 目前有研究表明, 丧亲^[48]和社会价值威胁^[49]都会引发免疫系统反应; 高社会孤独敏感度也会让内毒素的炎症免疫反应水平更高^[50]. Cole 等^[51]在对不同社会孤独感人群的 DNA 表达进行了基因分析后, 发现高社会孤独感被试的炎症反应基因表达更高, 其糖皮质激素对炎症反应抑制能力下降, 有更高的风险患上免疫系统疾病. 从免疫学的角度看, 这种高社会孤独带来的一系列免疫反应^[51], 都表明社会孤独和机体损伤一样会对人类健康造成影响. 反之, 炎症反应发生的同时也会增加人的社会隔绝感(social disconnection)和抑郁情绪^[52]. 在炎症反应条件下, 无论是社会反馈任务还是 Cyberball 任务中的拒绝条件都会引发出被试更高的社会拒绝敏感度^[53-54]. 从这些角度看, 我们可以很明显地看出神经-生理-免疫环路上社会疼痛的神经机制与其和身体疾病、机体损伤之间的关系.

4 研究展望

4.1 进一步深化研究社会疼痛的机制

诸如被拒绝、排斥和消极评价等没有机体损伤的活动是否真的会让人“痛”, 这是痛觉研究中最核心的问题之一^[55]. 研究者在影像学上观察到了痛觉情感成分相关脑区的激活, 是否就说明了痛觉的发生? 问题的核心在于神经元的表征是单一的, 还是多元性的^[115, 55]. 有一些研究曾对社会疼痛提出过质疑, 如 Woo 等^[56]发现虽然拒绝和疼痛激活的脑区都是 dACC 和 AI, 但是在具体的神经表征上可能并不相同; Wager 等^[57]利用 fMRI 加机器学习的方法也发现身体疼痛和被拒绝引起的神经活动不同. 同时, 针对 dACC 具体的功能, 研究者的观点也存在差异. Lieberman 和 Eisenberger^[58]对 Neurosynth 数据库进行分析后发现 dACC 对生存相关事件的反馈非常敏感, 并且对疼痛有偏向性加工. 然而, Wager 等^[59]却认为 dACC 的作用太过于丰富, 涉及到决策、语言、预期违反和注意认知控制等功能, 以及其他负性刺激的加工, 而疼痛只是其中一个部分.

未来研究可以尝试采用更高精度的神经科学研究技术结合机器学习的方法来更好地判断 dACC 在社会疼痛中的功能. 这些更精细的分类方法可以帮助我们更明确 dACC 在社会疼痛和身体疼痛中神经活动的异同. 其次, 实验范式的设计应该更有区分度. 针对不同的场景, Wirth^[60]对社会疼痛的实验

范式进行了分类,以供相关研究者选择.未来可以在这个基础上继续丰富和发展相关实验范式,同时尽量通过实验设计或数据分析来减少其他因素如预期违反对研究的干扰^[61];被试对社会疼痛的预期是否会影响他们认知加工的能力也是未来可以研究的重点^[62].除此之外,在东西方社会疼痛的研究中应考虑文化在其中的作用.例如东方人更具有集体意识,在被拒绝时神经活动可能异于西方人.未来在实验范式的设计上应考虑更多干扰因素,提高社会疼痛范式和其他负性刺激之间的区分度,增加实验效度.

4.2 探讨精神疾病患者社会疼痛的特点和机制

社会功能减退是精神分裂症和自闭症患者共有的核心症状之一,在社会疼痛实验中他们的行为和神经活动也与健康人群有很大差异.在社会疼痛实验中,Perry等^[63]发现,精神分裂患者和分裂型特质人群的拒绝敏感度普遍高于正常人,他们主观感受到更多的社会压力,并接受到更少的解决问题的资源,因此给患者带来深远长久的负面影响.Horan等^[64]也发现精神分裂患者在观看他人疼痛时激活水平显著大于想象自己经历痛苦时的水平,这表明拒绝对他们来说可能异常痛苦,所以加工这种拒绝刺激时倾向于把自己和这种刺激尽可能少地联系在一起^[22].此外,Gradin等^[65]发现阳性症状严重的精神分裂患者可能无法意识到被他人排斥程度的变化,并且无法判断自己面对的到底是积极、中性还是消极事件^[66-67].这种因妄想症状导致的事件区辨能力的缺失,也间接让他们无法对别人的痛苦进行准确的判断和共情^[65].未来需要明确的是,精神分裂患者为什么对被拒绝感到异常痛苦?结合先前研究^[68],精神疾病的污名化可能是影响精神分裂患者应对方式很重要的因素.这种应对方式的变化会给精神分裂患者产生什么影响?这些问题的解决都对精神分裂疾病的认识和康复有重要作用,值得未来进一步探究.

在自闭症患者的社会疼痛研究中,Nader等^[69]曾表示自闭症疼痛表达和识别功能与常人无异,但他们在加工社会疼痛的方式上则会有异常^[70-71].这种异常体现在,自闭症患者在经历排斥后并没有出现情绪低落,其中可能的原因是他们对这种现象的意义缺少洞察^[72].自闭症患者的社会疼痛共情能力也与这个表现有关,有实验表明自闭症患者在面对“意外的”(accidentally)造成尴尬的情况往往能准确体验,但在面对“有意的”(intentionally)造成的尴

尬时准确率则大大降低^[73].结合目前有关“共情-系统化”的自闭症认知假说,自闭症患者的疼痛共情能力降低可能是认知加工中对信息的获取过于系统化,过度遵循规则造成的,这也直接导致他们在社交中无法准确地体验他人的感受进行正常人际交流^[74].未来的研究中需要进一步验证这个假说,同时可以对自闭症患者缺少社会交往洞察力的神经机制进一步的研究.自闭症患者失洞察的状态是否为他们保护自我的一种应对方式?同时,这种认知加工的异常未来可以通过神经科学的研究方法来追溯其原因,Andari等^[75]发现催产素可以帮助自闭症患者对社会排斥有认知(视觉注意方面)和情绪调整的作用.此外,对比精神分裂患者和自闭症患者对社会疼痛加工的异同,可能将有助于更深入了解对这两种疾病机制.这些重点问题都值得在日后的研究中进一步开展.

4.3 探讨社会疼痛认知加工的神经机制

目前,围绕社会疼痛对认知功能的影响已经有很多的相关研究.许多实验结果都证明社会疼痛事件会引起被试智力、自控力的下降,以及更多高风险决策的发生^[76-78].除此之外,社会疼痛可能还会导致被试认知资源的变化^[79],如认知控制中社会认知注意资源的分配^[80],社会威胁刺激的注意偏向^[81]等.但是也有一些实验指出经历社会疼痛的被试会对积极的社会线索更敏感,例如被孤立的被试会提高侦测真笑还是假笑的能力^[82],相比其他负性情绪他们对笑脸也有更多的注意倾向^[83].其中Dalgleish等^[84]在研究中发现dACC-AI脑网络可能会对社会拒绝和社会接受两种刺激都有反应.在未来的研究中,这种前注意阶段和脑网络的认知神经机制值得我们继续探究.

除此之外,社会疼痛和记忆的关系也是未来值得研究的方向之一.和身体疼痛相比,社会疼痛有更大的概率会发展为创伤,并且这种创伤有时很难恢复.Meyer等^[85]通过实验比较了身体疼痛和社会疼痛的唤醒,发现社会疼痛唤醒强度比身体疼痛更强,社会疼痛相比较身体疼痛也更容易被唤起.这提醒研究者dACC和DMPFC等脑区是否对痛苦记忆的加工有重要作用?其中痛苦记忆脑网络的构建对创伤经历神经机制的认识、阻止悲伤记忆的泛化、创伤病人的治疗和提高生活质量都有重要意义.未来关于心理韧性的研究也可以从社会疼痛记忆加工的神经机制出发,进一步探究如何提高心理韧性,帮助人们更好地从社会疼痛中恢复.

总之, 社会疼痛作为日常生活中时常发生的现象, 值得研究者对其神经生理机制有更清楚的认识. 未来期待能有更好的方法来应对社会疼痛带给人们的负面影响, 增进社会和谐, 构建更积极友善的社会环境. 此外, 社会疼痛在社会功能缺损患者中的研究对患者的治疗、社会功能的恢复和提高生活质量上也有重要意义, 值得日后更深入地探究.

参 考 文 献

- [1] Williams A C, Craig K D. Updating the definition of pain. *Pain*, 2016, **157**(11): 1-14
- [2] Eisenberger N I. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, **13**(6): 421-434
- [3] Eisenberger N I, Lieberman M D. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Sciences*, 2004, **8**(7): 294-300
- [4] Williams K D. Ostracism: effects of being ignored and excluded. *International Journal of Psychology*, 2008, **43**(3): 398-399
- [5] Weschke S, Niedeggen M. The effect of the physical presence of co-players on perceived ostracism and event-related brain potentials in the cyberball paradigm. *Plos One*, 2013, **8**(8): e71928
- [6] Price D D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 2000, **288**(5472): 1769-1772
- [7] Foltz E L, Jr W L. Pain "relief" by frontal cingulotomy. *Journal of Neurosurgery*, 1962, **19**(19): 89-100
- [8] Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology*, 1988, **24**(1): 41-49
- [9] Schreckenberger M, Siessmeier T, Viertmann A, *et al.* The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex. *Neurology*, 2005, **64**(7): 1175-1183
- [10] Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2000, **30**(5): 263-288
- [11] Williams K D, Cheung C K T, Choi W. Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *Journal of Personality & Social Psychology*, 2000, **79**(5): 748-762
- [12] Eisenberger N I, Lieberman M D, Williams K D. Does rejection hurt? an fMRI study of social exclusion. *Science*, 2003, **302**(5643): 290-292
- [13] Eisenberger N I, Taylor S E, Gable S L, *et al.* Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. *NeuroImage*, 2007, **35**(4): 1601-1612
- [14] Rotge J Y, Lemogne C, Hinfrey S, *et al.* A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2015, **10**(1): 19-27
- [15] Eisenberger N I. Social pain and the brain: controversies, questions, and where to go from here. *Annual Review of Psychology*, 2015, **66**: 601-629
- [16] Cristofori I, Moretti L, Harquel S, *et al.* Theta signal as the neural signature of social exclusion. *Cerebral Cortex*, 2013, **23** (10): 2437-2447
- [17] Kersting A, Ohrmann P, Pedersen A, *et al.* Neural activation underlying acute grief in women after the loss of an unborn child. *American Journal of Psychiatry*, 2009, **166**(12): 1402-1410
- [18] Kross E, Berman M G, Mischel W, *et al.* Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(15): 6270-6275
- [19] Gündel H, O'Connor M F, Littrell L, *et al.* Functional neuroanatomy of grief: an fMRI study. *American Journal of Psychiatry*, 2003, **160**(11): 1946-1953
- [20] Burklund L J, Eisenberger N I, Lieberman M D. The face of rejection: rejection sensitivity moderates dorsal anterior cingulate activity to disapproving facial expressions. *Social Neuroscience*, 2007, **2**(3-4): 238-253
- [21] Kross E, Egner T, Ochsner K, *et al.* Neural dynamics of rejection sensitivity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, **19** (6): 945-956
- [22] Premkumar P, Ettinger U, Inchley-Mort S, *et al.* Neural processing of social rejection: the role of schizotypal personality traits. *Human Brain Mapping*, 2012, **33**(3): 695-706
- [23] Cacioppo S, Frum C, Asp E, *et al.* A quantitative meta-analysis of functional imaging studies of social rejection. *Scientific Reports*, 2013, **3**: 2027
- [24] Way B M, Taylor S E, Eisenberger N I. Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(35): 15079-15084
- [25] Hsu D T, Sanford B J, Meyers K K, *et al.* Response of the [[mu]]-opioid system to social rejection and acceptance. *Molecular Psychiatry*, 2013, **18**(11): 1211-1217
- [26] Kalin, Ned H, Steven E, *et al.* Opiate modulation of separation-induced distress in non-human primates. *Brain Research*, 1988, **440**(2), 285-292
- [27] Panksepp J, Herman B H, Vilberg T, *et al.* Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1980, **4**(4): 473-487
- [28] Klepstad P, Rakvåg T, Kaasa S, *et al.* The 118 A> G polymorphism in the human μ -opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004, **48**(10): 1232-1239
- [29] Hwang I C, Park J Y, Myung S K, *et al.* OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2014, **121**(4): 825-834
- [30] Sia A T, Lim Y, Lim E C, *et al.* A118G single nucleotide polymorphism of human muopioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 2008, **109**(3): 520-526
- [31] Somerville L H, Heatherton T F, Kelley W M. Anterior cingulate

- cortex responds differentially to expectancy violation and social rejection. *Nature Neuroscience*, 2006, **9**(8): 1007–1008
- [32] Hsu D T, Sanford B J, Meyers K K, *et al.* It still hurts: altered opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 2015, **20** (2): 193–200
- [33] Fabre-Nys C, Meller R E, Keverne E B. Opiate antagonists stimulate affiliative behaviour in monkeys. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1982, **16**(4): 653–659
- [34] Theodoridou A, Rowe A C, Pentonvoak I S, *et al.* Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Hormones & Behavior*, 2009, **56**(1): 128–132
- [35] Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, *et al.* Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological Psychiatry*, 2009, **65**(9): 728–731
- [36] Mcquaid R J, Mcinnis O A, Abizaid A, *et al.* Making room for oxytocin in understanding depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014, **45**: 305–322
- [37] Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, *et al.* Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 2003, **54**(12): 1389–1398
- [38] Kirschbaum, Clemens, Karl-Martin Pirke *et al.* The ‘Trier Social Stress Test’ -a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 1993, **28**(1–2): 76–81
- [39] Chen F S, Kumsta R, Von D B, *et al.* Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(50): 19937–19942
- [40] Smith K E, Porges E C, Norman G J, *et al.* Oxytocin receptor gene variation predicts empathic concern and autonomic arousal while perceiving harm to others. *Social Neuroscience*, 2014, **9**(1): 1–9
- [41] Krueger F, Parasuraman R, Iyengar V, *et al.* Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2012, **6**: 4
- [42] Rodrigues S M, Saslow L R, Garcia N, *et al.* Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(50): 21437–21441
- [43] Guzmán Y F, Tronson N C, Jovasevic V, *et al.* Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *Nature Neuroscience*, **16** (9), 1185–1187
- [44] Mcquaid J R, Mcinnis A O, Matheson K, *et al.* Distress of ostracism: oxytocin receptor gene polymorphism confers sensitivity to social exclusion. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 2015, **10**(8): 1153–1159
- [45] Riem M M, Bakermanskransburg M J, Huffmeijer R, *et al.* Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? a randomized-controlled trial with Cyberball. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, **38**(8): 1418–1425
- [46] Dewall C N, Gillath O, Pressman S D, *et al.* When the love hormone leads to violence: oxytocin increases intimate partner violence inclinations among high trait aggressive people. *Social Psychological and Personality Science*, 2014, **5**(6): 691–697
- [47] 吴长有. 医学免疫学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2014: 10–13
Wu C Y. *Medical Immunology*. Beijing: Higher Education Press, 2014: 10–13
- [48] Irwin M, Daniels M, Weiner H. Immune and neuroendocrine changes during bereavement. *Psychiatric Clinics of North America*, 1987, **10**(3): 449–465
- [49] Dickerson S S, Gable S L, Irwin M R, *et al.* Social-evaluative threat and proinflammatory cytokine regulation: an experimental laboratory investigation. *Psychological Science*, 2009, **20** (10): 1237–1244
- [50] Moieni M, Irwin M R, Jevtic I, *et al.* Trait sensitivity to social disconnection enhances pro-inflammatory responses to a randomized controlled trial of endotoxin. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, **62**: 336–342
- [51] Cole S W, Hawkey L C, Arevalo J M, *et al.* Social regulation of gene expression in human leukocytes. *Genome Biology*, 2007, **8**(9): 1–13
- [52] Eisenberger N I, Inagaki T K, Mashal N M, *et al.* Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain Behavior & Immunity*, 2010, **24**(4): 558–563
- [53] Slavich G M, Way B M, Eisenberger N I, *et al.* Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(33): 14817–14822
- [54] Muscatell K A, Moieni M, Inagaki T K, *et al.* Exposure to an inflammatory challenge enhances neural sensitivity to negative and positive social feedback. *Brain Behavior & Immunity*, 2016, **57**: 21–29
- [55] Iannetti G D, Salomons T V, Moayed M, *et al.* Beyond metaphor: contrasting mechanisms of social and physical pain. *Trends in Cognitive Sciences*, 2013, **17**(8): 371–378
- [56] Woo C W, Koban L, Kross E, *et al.* Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nature Communication*, 2014, **5**: 5380
- [57] Wager T D, Atlas L Y, Lindquist M A, *et al.* An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *New England Journal of Medicine*, 2013, **368**(15): 1388–1397
- [58] Lieberman M D, Eisenberger N I. The dorsal anterior cingulate cortex is selective for pain: results from large-scale reverse inference. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(49): 15250–15255
- [59] Wager T D, Atlas L Y, Botvinick M M, *et al.* Pain in the ACC? *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(18): E2474–E2475
- [60] Wirth J H. *Methods for investigating social exclusion* [M]. Social Exclusion. Springer. 2016: 25–47
- [61] Clayson P E. *Development of a Paradigm for Examining Social Exclusion in Schizophrenia: Dissociating Expectancy Violations From Social Distress*[D]. Los Angeles: Department of Psychology, University of California, 2017
- [62] Wirth J H, Bernstein M J, Wesselmann E D, *et al.* Social cues

- establish expectations of rejection and affect the response to being rejected. *Group Processes & Intergroup Relations*, 2017, **20** (1): 32–51
- [63] Perry Y, Henry J D, Sethi N, *et al.* The pain persists: how social exclusion affects individuals with schizophrenia. *British Journal of Clinical Psychology*, 2011, **50**(4): 339–349
- [64] Horan W P, Jimenez A M, Lee J, *et al.* Pain empathy in schizophrenia: an fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2016, **11**(5): 783–792
- [65] Gradin V B, Waiter G, Kumar P, *et al.* Abnormal neural responses to social exclusion in schizophrenia. *Plos One*, 2012, **7**(8): e42608
- [66] Romaniuk L, Honey G D, King J R, *et al.* Midbrain activation during Pavlovian conditioning and delusional symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2010, **67** (12): 1246–1254
- [67] Corlett P R, Murray G K, Honey G D, *et al.* Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain*, 2007, **130**(9): 2387–2400
- [68] Gerlinger G, Hauser M, Hert M, *et al.* Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry*, 2013, **12**(2): 155–164
- [69] Nader R, Oberlander T F, Chambers C T, *et al.* Expression of pain in children with autism. *Clinical Journal of Pain*, 2004, **20** (2): 88–97
- [70] Krach S, Kampbecker I, Einhäuser W, *et al.* Evidence from pupillometry and fMRI indicates reduced neural response during vicarious social pain but not physical pain in autism. *Human Brain Mapping*, 2015, **36**(11): 4730–4744
- [71] Fitzgibbon B M, Segrave R A, Fitzgerald P B, *et al.* Can studies of pain help to bridge the gap between sensory and social impairments in autism? *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, **7**:103
- [72] Sebastian C, Blakemore S J, Charman T. Reactions to ostracism in adolescents with autism spectrum conditions. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 2009, **39**(8): 1122–1130
- [73] Paulus F M, Kamp-Becker I, Krach S. Demands in reflecting about another's motives and intentions modulate vicarious embarrassment in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*, 2013, **34**(4): 1312–1321
- [74] Baron-Cohen S. Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, **1156** (1): 68–80
- [75] Andari E, Richard N, Leboyer M, *et al.* Adaptive coding of the value of social cues with oxytocin, an fMRI study in autism spectrum disorder. *Cortex*, 2016, **76**: 79–88
- [76] Baumeister R F, Twenge J M, Nuss C K. Effects of social exclusion on cognitive processes: anticipated aloneness reduces intelligent thought. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2002, **83**(4): 817–827
- [77] Baumeister R F, Dwall C N, Ciarocco N J, *et al.* Social exclusion impairs self-regulation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2005, **88**(4): 589–604
- [78] Buelow M T, Wirth J H. Decisions in the face of known risks: ostracism increases risky decision-making. *Journal of Experimental Social Psychology*, 2017, **69**: 210–217
- [79] Shilling A A, Brown C M. Goal-driven resource redistribution: an adaptive response to social exclusion. *Evolutionary Behavioral Sciences*, 2016, **10**(3): 149–167
- [80] Xu M, Li Z, Diao L, *et al.* Social exclusion modulates priorities of attention allocation in cognitive control. *Scientific Reports*, 2016, **6**: 31282
- [81] Cacioppo S, Bangee M, Balogh S, *et al.* Loneliness and implicit attention to social threat: a high-performance electrical neuroimaging study. *Cognitive Neuroscience*, 2016, **7** (1–4): 138–159
- [82] Bernstein M J, Young S G, Brown C M, *et al.* Adaptive responses to social exclusion: social rejection improves detection of real and fake smiles. *Psychological Science*, 2008, **19**(10): 981–983
- [83] Dwall C N, Maner J K, Rouby D A. Social exclusion and early-stage interpersonal perception: selective attention to signs of acceptance. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2009, **96**(4): 729–741
- [84] Dagleish T, Walsh N D, Mobbs D, *et al.* Social pain and social gain in the adolescent brain: a common neural circuitry underlying both positive and negative social evaluation. *Scientific Report*, 2017, **7**: 42010
- [85] Meyer M L, Williams K D, Eisenberger N I. Why social pain can live on: different neural mechanisms are associated with reliving social and physical pain. *Plos One*, 2015, **10**(6): e0128294

The Neural Mechanisms of Social Pain*

WANG Yi-Le, ZOU Lai-Quan**

(Department of Psychology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Social pain is a painful experience caused by negative events, such as relationship broken, undervaluation, and social rejection. In this review, we summarized the neurophysiological mechanisms of social pain from perspectives of neuroimaging, neuroendocrine and neuroimmunology. Future studies are warranted to further determine the relationship between physical and social pain, explore the characteristics and neural mechanism of social pain in mental disorders (such as schizophrenia and autism), and investigate the mechanism of memory for social pain.

Key words social pain, neural mechanism, oxytocin, opioid system

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0411

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31700963) and The Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (2017A030310069).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-62789234, E-mail: zoulq@smu.edu.cn

Received: November 03, 2017 Accepted: April 4, 2018