

Whether the Primary Somatosensory Cortex Plays an Important Role in Pain Coding?

Zuan Li, Weihai Chen

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing
Email: lizuanswuedu@outlook.com

Received: Mar. 24th, 2017; accepted: Apr. 14th, 2017; published: Apr. 17th, 2017

Abstract

Pain is an unpleasant multidimensional experience associated with real or potential tissue damage, as well as a complex experience encompassing sensory-discriminative, affective-motivational and cognitive-emotional components. However, because it remains unclear for the role of the primary somatosensory cortex for encoding of the pain, this review mainly discusses the role of the primary somatosensory cortex for encoding the location, intensity and nature of pain stimulus from the animal studies, non-invasive brain damage studies combined with clinical imaging technologies. Finally, based on the current researches, we gave some possible reasons for the inconsistent results and the limitations of these studies, as well as put forward some suggestions that may be useful for the future study.

Keywords

Primary Somatosensory Cortex, Pain Encoding, Spatial Location, Stimulus Intensity, Stimulus Nature

初级躯体感觉皮层是否参与疼痛的编码?

李 钻, 陈伟海

西南大学心理学部, 重庆
Email: lizuanswuedu@outlook.com

收稿日期: 2017年3月24日; 录用日期: 2017年4月14日; 发布日期: 2017年4月17日

摘 要

疼痛是伴随实际或潜在的组织损伤, 并令人产生不愉快的情绪和感觉体验, 也是包括情绪-动机、感觉-

辨别和认知-情感的多维度的复杂主观感受。由于初级躯体感觉皮层在疼痛编码中的作用一直存在争议, 本文综述了关于初级躯体感觉皮层编码疼痛刺激部位、强度和性质的动物实验、非侵入性人类实验结合临床影像学研究等方面的研究论文, 并就这些研究结果展开讨论, 指出了导致目前结果差异可能的原因、局限性, 并提出一些加以改善的建议。

关键词

初级躯体感觉皮层, 疼觉编码, 刺激部位, 刺激强度, 刺激性质

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

国际疼痛协会(IASP)将疼痛定义为“一种不愉快的感觉和情绪体验”, 这清晰地表明疼痛是一种既包括感觉-辨别成分又包含情绪-动机成分的多维度复杂体验(Mathieu, 2016; Bicket, Dunn, & Ahmed, 2016; Huang et al., 2013; Loeser & Treede, 2008; Vaz, Ferreira, Salgado, & Paycha, 2016)。疼痛的感觉-辨别成分, 本身就有一定的警示作用, 可促使机体采取保护性的躲避行为(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013)。然而疼痛除了单纯的感觉外, 还具有情感和认知成分, 带有强烈的主观色彩(Xie, Huo, & Tang, 2009)。此外, 感觉-辨别主要分析刺激的性质、部位、强度及持续时间等信息, 而情感-动机主要与疼痛产生时的情感和引起的行为密切相关, 认知-评估主要与对伤害性刺激的注意、预期和记忆密切相关(Xie, Huo, & Tang, 2009)。而这种简单的维度区分并不能很好的解释大脑皮层的网络工作在疼痛编码中的重要作用(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013)。长期以来, 大脑皮层是否涉及到疼痛的编码存在着一定的争议(Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999; Disbrow, Buonocore, Antognini, Carstens, & Rowley, 1998; Canavero & Bonicalzi, 2013)。传统观点认为大脑皮层与疼痛感知无关(Xie, Huo, & Tang, 2009), 然而, 随着多种现代临床影像技术的诞生, 越来越多的研究表明诸多的皮层结构参与疼痛的编码过程, 如前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、岛叶皮层(insular cortex)、腹外侧眶皮层(ventrolateral orbital cortex, VLO)、运动皮层(motor cortex)、初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)以及次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2)等(Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Tamaddonfard & Hamzeh-Gooshchi, 2014; Disbrow, Buonocore, Antognini, Carstens, & Rowley, 1998; Xie et al., 2012)。这些皮层结构相应地参与到外侧痛觉系统和内侧痛觉系统中, 其中 S1、S2 参与到外侧痛觉系统中, 主要传递疼痛的感觉-辨别信息; ACC、insular 参与到内侧痛觉系统中, 主要传递疼痛的情绪信息(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013; Xie, Huo, & Tang, 2009)。但是这些脑区在疼痛编码过程所起的作用还缺乏更加深入的研究, 也还没有明确的定论。本文通过整合大量的动物与非侵入性人类研究来探讨 S1 在疼痛编码过程中的作用, 并针对现有研究的局限, 为今后的研究提供新的思路。同时, 通过对痛觉神经机制的深入了解, 也为以后更高层次的研究提供理论支持。

在动物的研究中, 研究者们得出的结论较为一致, 认为 S1 主要与疼痛的感觉辨别成分有关, 即对疼痛刺激的部位、强度、性质进行编码(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013; Follett & Dirks, 1994; Guilbaud, Benoist, Levante, Gautron, & Willer, 1992)。然而, 与动物研究相比, 采用功能性核磁共振(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) (Disbrow et al., 1998; Rao et al., 2013)、正电子发射断层成像

技术(Positron Emission Tomography, PET) (Andersson et al., 1997; Casey, Minoshima, Morrow, & Koeppe, 1996; Disbrow et al., 1998; Jones et al., 1991; Talbot et al., 1991)、脑电图(electroencephalogram, EEG) (Treede et al., 1999)及脑磁图(Magnetoencephalography, MEG) (Raij, Forss, Stanck, & Hari, 2004; Schnitzler et al., 2011)等非侵入性的脑成像技术对人类被试的研究并没有得出一致的结论。有些研究表明身体不同部位、不同强度及不同性质的伤害性刺激可诱发 S1 不同区域的显著性激活(Flor et al., 1995; Quiton, Masri, Thompson, & Keller, 2010; Rao et al., 2013)。如 Andersson 等人采用 fMRI 技术, 发现刺激足背和手背可以激活 S1 中的不同区域(Andersson et al., 1997)。而有些研究者经过实验却没有得出上述结论, 如 Nina Forss 等人采用 MEG 技术, 对被试的左手手背和手臂施加激光刺激, 并没有发现 S1 区的激活(Raij et al., 2004)。上述结果的分歧可能与实验范式的多样性有关, 如实验中使用的刺激类型、刺激强度、刺激呈现的部位、采用的研究技术或分析方法有关。

随着现代生活节奏的加快, 疼痛相关疾病的发生也日趋增多。如长期伏案工作或使用手机刷微博、微信、淘宝等, 会出现各种关节痛、背痛、颈背痛; 休息不足及长期不规律的饮食使人们出现头痛、头晕, 甚至可能还会出现过度劳累导致的肝癌、胃癌、食道癌等癌性疼痛。疼痛相关疾病出现频率的不断增加, 极大地影响了人们的生活质量。因此, 迫切需要深入探究各类疼痛发生发展的机制, 进而为疼痛疾病的诊疗提供新的思路和方法。相关研究表明, 当伤害性刺激投射到 S1 区时有助于个体对触觉刺激的感知(Gazzola et al., 2012), 但 S1 在疼痛编码中的作用与伴随的触觉刺激无关(Nakata et al., 2008; Canavero & Bonicalzi, 2013)。因此, S1 可能涉及到疼痛与非疼痛刺激的躯体感知和调节两方面。而通过多元线性回归分析认为对侧 S1 区是唯一可以通过个体对疼痛刺激的主观感知而预测其激活的程度, 并且与疼痛的主观评分有关(Canavero & Bonicalzi, 2013)。而 S1 是中枢神经系统对疼痛信息进行加工的重要脑区, 它反映的是将信息传导至 S1 区的上一级脑区的功能和个体对感知到的身体刺激的整合(Hu & Iannetti, 2016)。因此, 厘清 S1 在疼痛信息编码中的作用, 将加深我们对疼痛信息加工神经机制的了解, 对疼痛疾病的临床治疗具有重大的现实意义。基于以上理论与现实意义, 本文通过整合众多动物模型与非侵入性人体模型的研究来探讨 S1 在疼痛编码过程中的作用。

2. S1 接受痛觉信息传入的通路

确认 S1 是否对痛觉编码有重要作用, 一种有效的方法就是追踪脊髓背角 I 和 V 层中神经元的信息传导通路(Xie, Huo, & Tang, 2009)。伤害性刺激呈现时, 信息通过伤害性系统的特殊神经通路进行传导, 将伤害信息传递到大脑皮层(Hu et al., 2015)。在末梢神经系统中, 伤害性刺激激活了 A δ 和 C-纤维末端的特殊受体(即伤害性感受器) (Xia, Peng, Iannetti, & Hu, 2016; Hu et al., 2015)在脊髓后角中存在对伤害性刺激进行特殊反应的神经元, 即特异伤害性感受神经元(Nociceptive Specific neurons, NS)和对伤害性和非伤害性刺激均反应的神经元, 即广动力范围(wide dynamic range, WDR)神经元(Vierck et al., 2013)。NS 主要位于脊髓后角的表层(I 层), 接受 A δ -纤维的输入(Hu, Cai, Xiao, Luo, & Iannetti, 2014)。WDR 主要位于脊髓后角的深层(IV-V 层), 接受有髓伤害性 A δ -纤维、有髓非伤害性 A β -纤维以及无髓 C-纤维的输入(Hu, Cai, Xiao, Luo, & Iannetti, 2014)。这两种神经元的轴突穿越中线, 形成脊髓丘脑束(spinothalamic tract, STT), 伤害性信息在其中继续上行。在外侧脊髓丘脑束(lateral spinothalamic tract, LSTT)中, 投射神经元源于脊髓后角板的表层, 而脊髓丘脑前束(anterior spinothalamic tract, ASTT)的投射神经元主要源于脊髓后角板的深层(Zemel & Blier, 2016; Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013)。这些 STT 中的神经元将神经冲动投射到丘脑, 其中, 脊髓后角深层(IV-V 层)的神经元主要投射到外侧丘脑核群(VPM, VPL, VPI, VMpo), 而脊髓后角表层(I 层)的神经元主要投射到内侧丘脑核群(CL, MDvc, Pf) (Xie, Huo, & Tang, 2009)。然后丘脑继续将伤害信息投射到皮层的不同区域如 S1 的 3b 和 1 区(Canavero & Bonicalzi, 2013) (图 1)。

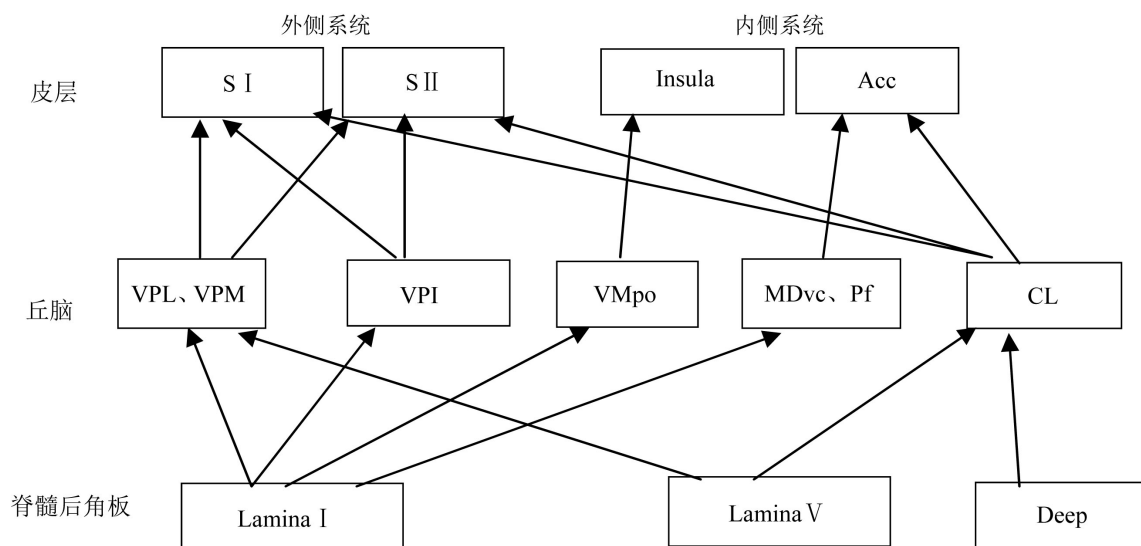


Figure 1. Schematic diagram of pain information in the cerebral cortex. Note: Reference and modified in (The cortical representation of pain) (Treede et al., 1999). Primary sensory cortex (S1) and secondary sensory cortex (S2) belong to the pain of the lateral system, belongs to the medial pain system of the anterior cingulate cortex, insula somewhere in between. The lateral system: after spinal cord Angle I and V layer neurons to accept A delta-afferent fibers, the spinal cord thalamus beam projected to the medial thalamic nucleus and the lateral nuclear group of thalamus, cells in the nuclear group of thalamus, in turn, projected into the primary sensory cortex (S1) and secondary sensory cortex (S2). Angle of the inside of the system: the spinal cord after I, V and deep neurons to accept A delta-afferent fibers, the spinal cord thalamus beam projected to the medial thalamic nucleus and the lateral nuclear group of thalamus, hypothalamus, the cells in turn onto the anterior cingulate cortex

图 1. 皮层接受疼痛信息的神经回路示意图。注：引用并修改于(The cortical representation of pain) (Treede et al., 1999)。初级感觉皮层(S1)和次级感觉皮层(S2)属于外侧疼痛系统，前扣带回皮层属于内侧疼痛系统，岛叶处于两者之间。外侧系统：脊髓后角 I 和 V 层神经元接受 A δ -纤维的传入，经脊髓丘脑束投射到内侧丘脑核和外侧丘脑核群，丘脑核群中的细胞又反过来投射到初级感觉皮层(S1)和次级感觉皮层(S2)。内侧系统：脊髓后角 I、V 和深层神经元接受 A δ -纤维的传入，经脊髓丘脑束投射到内侧丘脑核和外侧丘脑核群，丘脑中的细胞又反过来投射到前扣带回皮层

3. S1 在疼痛编码中的作用

S1 位于中央后回，全身的浅感觉和深感觉的冲动均经丘脑投射到此区，其可以分为 1、2、3a 和 3b 四个子区域(Cerkevich, Qi, & Kaas, 2014)，并且存在着与潜在的组织损伤和刺激强度相对应的空间分布(Devonshire, Greenspon, & Hathway, 2015)。S1 内不同的子区域有一定的分工：3b 区主要对刺激的形状、大小、性质进行加工，1 区主要对刺激的性质进行加工，2 区主要与刺激的大小和形状的加工有关(Vierck et al., 2013)。近年来，在对动物与人的研究中，大部分观点支持 S1 参与疼痛编码过程，包括对疼痛刺激的位置、强度和性质的编码，但对此仍然存在一定的争议(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013; Talbot et al., 1991; Xie, Huo, & Tang, 2009)。这一部分主要从动物研究、人的脑成像研究两个方面就 S1 是否对疼痛刺激的部位、强度和性质进行编码展开讨论。

3.1. S1 参与刺激位置的编码过程

不同身体部位的疼痛刺激会激活不同的 S1 区域，如来源于皮肤的疼痛刺激一般激活 S1 的内侧(3b 区和 1 区)，然而来源于深部组织(肌肉、骨骼)的疼痛刺激，更多的激活 S1 的顶部(3a 区)及底部(2 区)；来源于后肢的疼痛刺激激活 S1 的内侧，而来源于前肢的疼痛刺激一般激活 S1 的外侧(Vierck et al., 2013)。

在对动物的研究中，研究者们得出的结论较为一致，认为 S1 与疼痛刺激位置的编码有关。如 Dykes 等人在猫麻醉状态下沿垂直方向和水平方向多维度的记录 S1 区的活动，发现其 3a 区接受深部组织的信

息输入, 3b 区接受体表信息的输入, 并且在对不同肢体部位施加伤害性刺激时, S1 区的激活发生不同的变化, 当对前肢施加伤害性刺激(如骨折)时激活 S1 的外侧, 当对后肢施加伤害性刺激时激活 S1 的内侧, 这表明在非灵长类动物中, S1 参与疼痛刺激部位的编码(Dykes, Metharate, & Tremblay, 1990)。Follett 等人通过施加不同等级的内脏痛(结肠扩张)和经皮刺激对大鼠 S1 区神经元的活动进行了研究, 结果表明 S1 中有 115 个神经元表现出自发活动, 其中 66 个对不同等级的结肠扩张作出反应(Follett & Dirks, 1994)。结肠扩张发生时促进了 S1 中 33% 的神经元活动及抑制了 S1 中 52% 的神经元活动, 15% 的神经元表现为促进与抑制反应的混合, 经皮刺激与结肠扩张引起的 S1 神经元活动有 71% 的一致性, 这些数据表明 S1 神经元参与对内脏伤害性刺激及经皮刺激的编码(Follett & Dirks, 1994)。此外, Reed 等人在猴子的手部植入 100 根电极, 发现刺激手的不同部位会影响其相应的 S1 亚区神经元的同步放电(Reed et al., 2012)。这些研究结果表明, 对于非灵长类动物和非人的灵长类动物, S1 在疼痛刺激的位置编码中有重要作用。

与动物研究相比, 采用 fMRI、PET、EEG 和 MEG 等脑成像技术对人类被试的研究并没有得出一致的结论。一些研究表明刺激身体不同部位可诱发 S1 不同区域的显著性激活。如 Ploner 等人采用 MRI 技术对中风导致的 S1 缺血性损伤的病人进行了研究, 发现患者对足、腿、面部、手及手臂等部位的疼痛刺激感觉迟钝, 甚至不能识别不同部位的刺激(Ploner et al., 1999)。这表明 S1 在对疼痛部位的编码中发挥重要的作用。Talbot 等人采用 PET 技术的研究发现, 当对被试的一侧手臂施加热刺激时其对侧的 S1 有显著的活动(Talbot et al., 1991)。这与 S1 的交叉投射规律(即一侧体表感觉向对侧投射)相符(Tommerdahl, Favorov, & Whitsel, 2010)。同理, Andersson 等人采用 PET 技术发现在被试的足背以及手背皮内注射辣椒素会引起 S1 不同亚区的反应(Andersson et al., 1997)。一项 EEG 与 MEG 的研究发现, 使用红外激光(thulium-YAG)刺激被试的手背和足背诱发疼痛时, 被试手背对应的 S1 区比足背对应的 S1 区有更显著的激活, 这表明 S1 参与对疼痛刺激部位的编码(Treede et al., 1999)。Schnitzler 等人使用 MEG 技术研究了内脏与体表刺激传入时的皮层投射, 对被试的远端食管、正中神经及嘴唇进行电刺激, 研究发现躯体感觉刺激传入时诱发了对侧(正中神经)和同侧(嘴唇)S1 的短时程延长响应($\approx 20\sim 60$ ms); 相反, 刺激远端食管并没有诱发 S1 的辨别响应, 这表明内脏感觉传入的皮层投射与躯体感觉传入的皮层投射不同, 前者并没有 S1 的参与, 即内脏痛与体表痛有不同的皮层投射(Schnitzler et al., 2011)。此外, 在一项 fMRI 研究中, Bingel 等人使用激光刺激被试的手背和足背, 观察到不同的血氧饱和度水平(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD), 并且在两种情况下 S1 表现出明显不同的激活(Bingel, Rose, Glascher, & Buchel, 2007)。这表明同一刺激作用于不同的部位会引起 S1 发生不同的改变, 即 S1 参与对疼痛刺激部位的编码。

然而一些研究者并没有得类似的结论, 如 Nina Forss 等人采用 MEG 技术的研究发现, 当激光刺激被试的左手手背和手臂时, 双侧 S2 区出现不同程度的激活, 却并没有发现 S1 区的明显激活, 即并没有发现 S1 对疼痛刺激部位的编码作用(Raij et al., 2004)。与上述 Bingel 等人的实验相比, Nina Forss 等人的实验中刺激的时间间隔较短, 被试量较少, 刺激强度也较小, 两者的刺激部位也不同。因此, 出现以上结果的不一致很可能是由于两者实验设计的差异造成的。此外, 两者的所采用的测量技术也各有所长, 如 fMRI 仅用于测量神经元活动的改变, 不能测量慢性疼痛的过程; 而 MEG 检查和分析时间长, 不宜用于分析急性疼痛时脑区的改变(Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000)。也有证据表明同一数据采用不同的分析方法会对实验结果有重要的影响, 如使用传统的方法分析 EEG 或 fMRI 数据时, 发现当伤害性刺激呈现于不同身体部位时 S1 出现不同的激活, 但是当非伤害性刺激施加于被试的不同部位时, S1 并不能分辨其刺激的空间位置(Peyron et al., 2000)。然而, 当使用高空间分辨率方法如多变量模型分析 fMRI 数据时, 发现不管施加伤害性刺激还是非伤害性刺激 S1 区均有激活, 但是激活的部位不一致, 非伤害性刺激主要激活 S1 的 3b 区, 而伤害性刺激主要激活 S1 的 3a 和 1 区(Peyron et al., 2000)。因此, 除了使用有

效的方法来采集数据, 在获取相应的数据之后采用最佳的分析方法也很有必要。否则, 对同一研究问题采用不同的记录或分析方法, 就会得出不同的结论。

3.2. S1 参与刺激强度的编码过程

疼痛是一种主观体验, 对于这种主观的感受定量分析是临床工作必须进行的(Devonshire & Hathway, 2004)。测量患者的疼痛强度及范围的变化直接关系到对患者的诊断分级、选择治疗方法、观察病情变化、评定治疗效果以及临床与疼痛相关的研究工作。但疼痛是一种复杂的现象, 涉及病理生理、心理、文化修养、生活环境等诸多因素, 经神经中枢对这些信息的调整和处理, 最终得出疼痛的感受。因此对疼痛患者进行定性和定量分析是非常复杂和困难的一项工作, 也没有任何一个仪器能准确的评估疼痛的不同性质和强度。

近期, 一些研究发现 S1 的激活程度与疼痛刺激强度有关(Bornhovd et al., 2002; Della et al., 2004; Timmermann et al., 2001), 但是也有一些研究表明疼痛刺激强度的编码与 S1 的激活无关或者相关性较低(Jones et al., 1991)。在动物模型的研究中, 就 S1 是否参与对疼痛刺激强度的编码这一问题得出较为一致的结论, 即认为 S1 参与对疼痛刺激强度的编码(Kenshalo, Chudler, Anton, & Dubner, 1988a)。如 Chudler 等人对麻醉状态下猴子的面部施加不同程度的伤害性热刺激并观察 S1 中的神经元对热刺激的反应, 发现随着热刺激温度的改变, S1 中神经元的响应发生相应的改变, 这表明非人的灵长类动物其 S1 区可以辨别不同强度的温度刺激(Chudler, Anton, Dubner, & Kenshalo, 1990a)。同理, Kenshalo 等人损伤或切除猴子的 S1 区后, 发现其在对伤害性刺激强度差异的辨别上存在严重的缺陷, 进一步证明了非人的灵长类动物其 S1 区在刺激强度编码中有重要作用(Kenshalo et al., 1988a; Kenshalo & Isensee, 1983a)。Zhang 等人对大鼠的后肢施加逐渐加强的激光刺激, 并对 S1 区神经元的激活数量与放电频率进行观察, 发现激光刺激的强度与大鼠 S1 区神经元的激活及放电频率显著相关(Zhang et al., 2011)。同理, Luo 及其同事使用 fMRI 技术, 观察对大鼠的前肢呈现不同强度的针电极刺激时, 发现当高强度的疼痛刺激和低强度的非疼痛刺激分别作用于大鼠前肢时, 非疼痛刺激仅激活了刺激对侧 S1 区, 而急性疼痛刺激不仅激活对侧 S1 区同时还激活了同侧的 S2 区, 这也表明大鼠的 S1 区参与了对疼痛刺激强度的编码(Luo et al., 2009)。这表明非灵长类动物的 S1 也可以分辨出伤害性热刺激强度的差异, 这进一步证明 S1 参与对疼痛刺激强度的编码(Zhang et al., 2011)。因此, 不管是非人的灵长类动物还是非灵长类动物的研究都明确了 S1 在疼痛刺激强度编码中的重要作用。

与动物研究相比, 采用 fMRI, PET, EEG 和 MEG 等脑成像技术对人类被试的研究并没有得出一致的结论。一些研究表明不同强度的疼痛刺激可诱发 S1 不同程度的激活。如 Pleger 等对存在 S1 区的损伤的复杂区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)的病人进行了研究, 实验中用较强的电刺激电击被试的双侧食指指尖, 并让其用“轻度痛”、“中度痛”、“重度痛”等词描述当下的感觉, 研究发现与正常被试相比, S1 损伤的病人辨别阈限明显偏高, 这表明 S1 参与刺激强度的编码过程(Pleger et al., 2014)。而 Knecht 等人对非侵入性损伤病人的研究, 发现 S1 损伤的病人也能在一定程度上分辨疼痛刺激的强度, 其原因可能是 S1 虽然参与了对疼痛刺激强度的编码, 但并不是对疼痛强度编码必不可少的脑区(Knecht & Lidzba, 2016)。在一项 fMRI 研究中, Moulton 等人对被试的左侧足背施加从非伤害性的热刺激(41°C)到不能忍受的伤害性刺激(1°C)范围内的三种强度的热刺激, 结果显示不同的刺激强度会诱发 S1 产生不同的激活程度, 即研究表明 S1 参与了痛觉刺激强度的编码过程(Moulton, Keaser, Gullapalli, & Greenspan, 2005)。Timmermann 等人采用 MEG 技术, 发现 S1 的激活程度与刺激强度高度匹配, 即随着刺激强度的增加, S1 的激活程度也在不断增加, 这表明 S1 的激活程度与疼痛刺激强度成正相关(Timmermann et al., 2001)。在一项采用 PET 的研究中, Bushnell 等人比较了对被试左臂施加不同强度的

热刺激(疼痛热刺激: 46.5°C~48.5°C; 温热刺激: 32°C~38°C)与先呈现声音紧接着呈现热刺激(疼痛热刺激: 46.5°C~48.5°C; 温热刺激: 32°C~38°C)两种情况下 S1 区激活的差异, 发现当被试提前注意到疼痛刺激时, 即当伤害性热刺激伴随声音出现时, S1 区的激活程度比单独呈现热刺激时明显减少, 并且在这种情况下, 热刺激与温热刺激诱发的 S1 区局部脑血流量(regional Cerebral Blood Flow, rCBF)没有显著差异, 而只给与伤害性热刺激时, 热刺激下 S1 区的 rCBF 比温热刺激时明显增加, 这表明 S1 区涉及到疼痛的感觉辨别成分, 参与疼痛刺激强度的编码, 并且在编码过程中还受到注意等认知因素的调节(Bushnell et al., 1999)。

然而, 同样是采用 PET 技术对被试施加相似刺激强度的热刺激, Jones 却没有得出与 Bushnell 等人相同的结论, Jones 等人对被试右手手背施加 3 种不同水平的热刺激, 3 个等级的热刺激为: 温刺激(平均温度为 36.3°C)、非痛热刺激(平均温度为 41.3°C)及疼痛热刺激(平均温度为 46.4°C), 在每次刺激呈现前均会提醒被试注意即将施加热刺激, 但并不告知呈现热刺激的级别, 研究发现非痛热刺激与温刺激均没有引起 S1 区 rCBF 发生显著的改变, 而疼痛热刺激与非痛热刺激相比左侧丘脑及左侧扣带回皮层的 rCBF 显著增加, 但是与以往研究结果不同, 并没有发现 S1 区 rCBF 的增加(Jones, Brown, Friston, Qi, & Frackowiak, 1991)。出现上述结果的不一致可能是由于注意、预期等认知因素对疼痛感知的影响, Bushnell 及其同事在实验过程中加入了与疼痛热刺激相匹配的声音刺激, 从而引起了被试的注意, 而 Jones 等人是在所有强度的刺激呈现前都提醒被试注意, 被试并没有明确得知疼痛热刺激将会在哪一次提醒后出现, 所以在刺激呈现之前被试可能会把每一次刺激都预期为疼痛热刺激并做好相应的心理准备。因此, 在设计有关疼痛编码的实验时应注意避免认知因素对疼痛感知的影响。总体上我们认为 S1 涉及对疼痛刺激强度的编码, 但是还有待深入的研究。

3.3. S1 参与刺激性质的编码

实验室中用于诱发疼痛的刺激有温度刺激、电刺激、激光刺激、化学刺激(如酸刺激)及机械刺激等, 而临床上诱发疼痛的刺激源主要有发炎、内外伤等潜在的组织损伤。在日常生活中人们通常可以很轻松地描述疼痛刺激的部位、刺激的强度等, 但是要准确地描述疼痛的性质却较为困难。通常人们是用比拟的方法来描述疼痛的性质, 如针尖样刺痛、刀割样疼痛、烧灼样疼痛、跳痛、酸痛、点击痛、胀痛、钝痛或绞痛等。由于时间模式、传入纤维活动、时空感知等多种特征的不同, 不同性质的刺激会引发 S1 活动的不同改变(Casey et al., 1996)。如伤害性热刺激(是用 Peltier 变温器或热箔使皮肤快速加热), 首先激活 A δ 纤维, 诱发的感觉相当于热刺激后 0.4s 内的“第一痛”; 之后是由 C 纤维介导的“第二痛”, 定位不清, 持续时间长, 可描述为搏动性、烧灼样或胀痛(Hu, Cai, Xiao, Luo, & Iannetti, 2014)。而伤害性冷刺激(是将手或足浸入在冰水中)往往是持续的, 刺激可能激活 A δ 和 C 纤维, 其刺激程度比经皮热刺激更深, 引发的不愉悦度也更高(Casey et al., 1996)。目前大部分观点认为 S1 能对刺激的性质进行编码, 如当患者的 S1 区出现缺血性损伤时, 其很难准确的辨认出伤害性刺激的性质, 也不能准确的辨认疼痛刺激与非疼痛刺激, 当医生要求其使用“针刺样疼痛”“轻度痛”“钝痛”“烧灼痛”等词描述当下呈现的刺激时, 这类病人往往难以准确的表达(Ploner, Schmitz, Freund, & Schnitzler, 1999)。但是由于被试的感知、刺激的持续时间和方式等方面的差异, 无法对包含不同性质疼痛刺激的研究进行准确的比较, 所以现有研究在探讨 S1 对刺激性质的编码时还存在一定的争议。

大量动物研究就 S1 是否参与对疼痛刺激性质的编码这一问题已经得出一致的结论, 即 S1 参与了对疼痛刺激性质的编码。如 Murrell 等使用 EEG 技术, 比较了大鼠在接受不同性质的伤害性刺激(机械刺激、热刺激、电刺激)时其 S1 区的激活情况, 发现不同性质的刺激呈现时 S1 表现为不同程度的激活, 这表明 S1 参与了对刺激性质的编码(Murrell et al., 2007)。因此, 非灵长类动物的 S1 区也能分辨出不同性质的刺激, 即参与对刺激性质的编码。Chen 等人使用细胞外记录方法, 研究了非伤害性刺激、伤害性热刺激及

伤害性机械刺激作用于松鼠猴的脚掌末端时 S1 区的反应, 发现不同性质的刺激会诱发 S1 区不同的激活模式, 即疼痛刺激激活了 S1 的 3a、3b 和 1 区, 而非疼痛刺激激活了 S1 的 3b 和 1 区, 而伤害性热刺激与伤害性机械刺激会诱发 S1 区显著不同的激活模式, 即 S1 的三个区域均参与对伤害性机械刺激的编码, 而 3a 和 1 区参与对伤害性热刺激的编码(Chen, Friedman, & Roe, 2009)。这表明非人灵长类动物的 S1 区对不同性质的刺激也表现出不同的反应, 即非人灵长类动物的 S1 区参与对刺激性质的编码。综上, 不管是非人的灵长类动物还是非灵长类动物的研究都明确了 S1 在刺激性质编码中的重要作用。

就 S1 是否参与对疼痛刺激性质的编码这一问题, 采用 fMRI, PET, EEG 和 MEG 等脑影像技术在人类被试中的研究并没有得出一致的结论。一些研究表明不同性质的疼痛刺激可诱发 S1 不同亚区的显著性激活。如 Casey 等人采用 PET 技术比较了伤害性冷刺激和伤害性热刺激呈现时, S1 区 rCBF 的变化, 结果显示, 与伤害性热刺激相比, 伤害性冷刺激能诱发 S1 区的 rCBF 显著地增加, 并且使被试产生更高的不愉悦度(Casey et al., 1996)。神经电生理研究发现, 与非伤害性刺激相比, 伤害性刺激诱发的细胞放电频率更小, 并且伤害性刺激诱发的 S1 的激活主要在 3a 区和 1 区的边缘, 而非伤害性刺激引起的 S1 的激活主要在 1 区和 3b 区的边缘(Xie, Huo, & Tang, 2009)。

而另一些研究采用类似的疼痛刺激却得出与其不一致的结果。如 Disbrow 等人采用 fMRI 技术检测不同性质的疼痛刺激下 S1 区 BOLD 的差异, 对每个被试依次施加伤害性电刺激(20.8 mA, 2 Hz), 伤害性热刺激(48.5°C)及伤害性机械刺激, 研究发现当伤害性热刺激施加于被试的前臂及伤害性机械刺激施加于拇指与食指之间的皮肤时, 均没有观察到 S1 区的显著激活; 而伤害性电刺激引起对侧 S1 的显著活动(Disbrow et al., 1998)。这可能是由于被试对伤害性刺激的适应性反应, 才导致被试在应对伤害性热刺激和伤害性机械刺激时 S1 区的激活不显著, 如 Tracey 等人指出被试可以对伤害性热刺激产生适应性反应(Tracey & Mantyh, 2007)。此外, 许许多多研究表明伤害性热刺激呈现时没有诱发 S1 区的激活, 可能是由于 S1 的伤害性神经元间存在大量的非伤害性神经元(Chudler et al., 1990a; Disbrow et al., 1998; Kenshalo et al., 1988a; Kenshalo & Isensee, 1983a), 因此, 并不是没有引起 S1 的激活只是激活量太少以致我们没有察觉到变化。另外, 采用电生理的方法也很难分离出非伤害性神经元, 所以他们认为可以将热刺激与机械刺激结合起来(Xie, Huo, & Tang, 2009)。如 Talbot (Talbot et al., 1991)及 Casey (Casey et al., 1994)这两个实验中, 发现单独使用热刺激时没有发现 S1 的激活, 而将热刺激与机械刺激结合起来呈现给被试时, 观察到明显的 S1 的活动, 这进一步论证了以上观点。由于不同性质的伤害性刺激大部分是依靠表皮游离神经末梢来感受, 然后形成各自的神经环路, 很多研究者在进行实验或得出结论时会对此有一定程度上的忽略, 或者由于被试自我感知能力的差异, 使得不同的研究人员对 S1 是否参与痛觉的编码这一问题得出互相矛盾的结论。所以今后对不一致的实验结果进行探讨时, 我们应该重视研究中采用的刺激类型、刺激强度及数据分析方法等因素对结果造成的影响, 从而更好地优化我们的实验方案。

4. 研究的局限

综上所述, 动物研究的结果比较明确的表明 S1 与疼痛的感觉辨别成分有关, 参与对疼痛刺激的强度、部位及性质的编码。与动物研究的结果不同, 人类被试的研究结果并不一致, 其原因可能在以下几方面:

4.1. 认知因素的调节

认知因素通过多种方式对疼痛感知进行调节, 包括对疼痛刺激的注意、预期、灾难化、评估等(Canavero, 2009)。近年来, 有关认知因素如何影响疼痛反应, 以及疼痛与多种认知因素相互作用的相关脑机制取得了许多新的进展(Peirs & Seal, 2016)。大多数对于疼痛控制系统中认知因素的了解都是源于安慰剂镇痛的脑成像研究, 但同时这些系统也参与到其他类型的缓解疼痛的认知过程中(如: 分心镇痛) (Eippert, Fins-

terbusch, Bingel, & Buchel, 2009)。并且行为学实验也已经充分论证了疼痛与注意的相互关系(Eccleston & Crombez, 1999)。一方面, 个体可能过多的关注疼痛刺激的信息, 从而加深了个体对疼痛的感知; 另一方面, 通过关注与疼痛无关的信息、设立有意义目标的方式减少个体对疼痛的关注, 能够调节疼痛在感觉辨别方面的加工。Jones 等人通过实验也证明, S1 的活动会受到注意、先前经验等认知因素的高度调节, 从而改变个体对疼痛的感知(Jones et al., 1991)。同理, Rainville 等人通过采用 PET 技术, 发现单独给予热刺激时, S1 中疼痛相关区域的 rCBF 明显增加, 而热刺激伴随听觉任务呈现时, S1 中的 rCBF 并不存在明显的改变。且与伴随听觉任务相比, 热刺激单独呈现时被试报告更高的疼痛强度。此外, 他还发现当被试注意到疼痛刺激远离时, S1 的活动明显减少(Rainville, Bao, & Chretien, 2005)。因此, 对疼痛刺激的注意能改变 S1 的活动, 所以在今后的实验中应尽量避免认知因素(如注意、预期、先前经验等)的影响。

4.2. S1 激活时其抑制性神经元对伤害性刺激感知的抑制作用

如神经生理学研究表明, S1 中的一些伤害性神经元能将伤害性刺激广泛地投射到 S1 的各个子区域(Kenshalo & Isensee, 1983a), 但并不参与对疼痛刺激的强度和持续时间的编码, 甚至可能会抑制伤害性刺激(Chudler, Anton, Dubner, & Kenshalo, 1990; Kenshalo, Chudler, Anton, & Dubner, 1988a)。生理学研究表明, S1 中抑制性神经元可能涉及到 S1 对伤害性刺激的认知介导以及疼痛和刺激之间的相互反应(Schnitzler, 2000), 而 Tommerdahl 等人通过实验发现, 当低阈限的机械刺激作用于皮肤时, 会抑制伤害性热刺激呈现时所引起的内源光信号成像(Intrinsic optical-imaging signal, IOS), 这表明非伤害性刺激抑制了伤害性刺激对 S1 区的激活, 即非伤害性刺激(如触觉)的呈现会减少个体对伤害性刺激的感知(Tommerdahl, Favorov, & Whitsel, 2005)。此外, 研究表明, 伤害性刺激呈现时其所激活的兴奋性神经元和抑制性神经元会对大脑皮层区域的血流产生不同的影响, 并且当疼痛刺激施加于被试身体某部位(如手臂)时, 其对应的 S1 发生相应的激活且在 S1 投射区域的血流量会增加, 其他部位在 S1 区的活动受到抑制且对应投射区域的血流量会减少, 说明抑制性神经元没有参与对疼痛刺激位置的编码(Bushnell et al., 1999)。此外, 对伤害性刺激的感知有抑制作用的神经元, 可以影响 S1 的激活程度及对疼痛的感知(Bushnell et al., 1999)。研究发现辣椒素可以抑制猴子腹后侧丘脑核神经元的自发活动, 类似的, 辣椒素有时会减少脊髓丘脑束对伤害性刺激的反应(Andersson et al., 1997)。在人类的脑成像研究中, 当疼痛刺激呈现时, 由于其持续时间、刺激部位、刺激强度及刺激性质等方面的差异, 会使得兴奋一些神经元及抑制另一些神经元自发活动之间形成交织的影响, 从而使得同一实验中 rCBF(采用 PET 技术)或 BOLD(采用 fMRI 技术)测量所得 S1 区激活得出不一致的结果(Bushnell et al., 1999)。综上, 正是由于 S1 中抑制性神经元对疼痛系统的抑制作用, 使得不同强度、不同位置的伤害性刺激唤起了不一致的 S1 活动。

4.3. 实验程序及统计分析的差异

在脑成像研究中, 许多变量可以影响实验的最终结果, 且对实验和成像方法所得数据的分析技术没有严格的标准化。不同的研究者常使用不同的分析和测量方法比较同一刺激条件, 或使用同一种分析方法分析多种刺激条件, 如对 EEG 或 fMRI 数据使用传统分析方法的研究发现, 当伤害性刺激呈现于被试不同部位时 S1 会出现不同的激活模式, 但是当非伤害刺激施加于被试不同部位时, S1 并不能分辨刺激的空间位置(Johnson, 2016; Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000)。然而, 当使用高空间分辨率方法(如多变量模型)对 fMRI 数据进行分析时, 发现伤害性刺激与非伤害性刺激均能诱发 S1 区的激活(Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000)。此外, 任何研究的统计效力都极大的受到被试量的影响, 并且指导语能在很大程度上影响被试对整个实验流程的认知, 进而对实验结果产生较大的影响(Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999)。另外, 任何一种研究结论的得出都需要从正反两面进行大量的实验得到论证,

所以对于 S1 是否参与疼痛编码只有通过一系列的疼痛实验研究才能得出结论, 从而发现伤害性刺激呈现时脑区活动的一致性, 如 ACC、脑岛、S1、S2 等。因此我们不能过分的依赖某一次实验所得到的结果, 应当根据具体问题选用最佳的数据分析方法, 多角度多层次的对所得数据进行挖掘, 而不能所有的研究都使用同一种研究方法或每次相关研究所得数据都使用同一种分析方法, 应当具体问题具体分析。

4.4. 忽视了对疼痛的多维度结合研究

大部分研究者将疼痛的多维度拆分为一个个零散的部分进行研究。疼痛包含感觉-辨别、情绪-动机和认知评价三种成分(Xie, Huo, & Tang, 2009; Hofbauer, Rainville, Duncan, & Bushnell, 2001)。而疼痛的这三种成分并不能完全分离, 研究中如果单独就某种成分进行分析会比较困难, 也容易得出不一致的研究结论。但是大多数研究者对于感觉-辨别维度, 主要集中研究伤害性刺激呈现时 S1 区在其中的作用; 而在情绪-动机维度, 主要研究伤害性刺激呈现时 ACC 对其的作用; 在认知评估维度主要关注前额叶、顶叶后部和扣带回前部皮质(Hofbauer, Rainville, Duncan, & Bushnell, 2001; Xie, Huo, & Tang, 2009)。尽管在早期就有许多研究者通过研究证明了 S1 在疼痛编码中的作用(Xie, Huo, & Tang, 2009; Andersson et al., 1997; Bushnell et al., 1999; Jones, Brown, Friston, Qi, & Frackowiak, 1991; Tracey & Mantyh, 2007), 但是 S1 涉及疼痛的感觉辨别成分仍然被否定了很长时间, 其原因可能是过分强调疼痛的情感动机或认知成分而忽视了疼痛的感觉辨别成分(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013)。因此, 在今后的研究中可以将疼痛的多个维度结合研究, 当刺激呈现时从整体上研究疼痛各个维度及脑区的相互作用。如: 对痛觉刺激强度的感知及不愉快情感的冲动可随个体注意力的调整而发生相应的改变。

4.5. 结论推理的可靠性

在动物研究中, 虽然不同研究者所选用的动物种类、脑区毁损手术操作及定位坐标存在一定的差异, 但可以较好的控制脑损的精确位置。然而对于人的非侵入性脑损模型的研究中, 我们不能很精确的控制脑损病人的损伤范围及损伤程度, 所以我们不能排除其它区域的损伤对我们所关注脑区的影响。再者, 虽然动物模型可以很好地模拟一些人的疾病并且方便进行脑损研究, 但是终究会有一些的差异性, 所以当把动物研究的结论推及人身上时应充分考虑其差异性。

因此, 当把以上可能的因素加以考虑时, 在今后的实验中也许可以更加明确 S1 在疼痛刺激的位置、强度及性质编码中的重要作用, 并推动疼痛的临床治疗。

5. 展望

综上所述, 尽管对 S1 是否参与疼痛感觉辨别维度的编码还没有完全一致的结论, 但至少 S1 在对疼痛编码的感觉辨别维度上有重要的作用。近年来, 虽然对于 S1 在疼痛编码中的作用的研究已经取得了较大的进展, 但是针对当前研究中还存在着诸多的不足之处, 仍有一些问题有待进一步的改进和解决。

5.1. 认知因素的调节

从 1980s 起, 基于大量的心理学论文、人类的脑成像研究试图去描述在神经传导过程中对认知因素和疼痛知觉影响的特征(Peirs & Seal, 2016)。是什么诱发了认知因素对疼痛的调节? 又是什么阻碍或停止了认知因素对疼痛的调节? 认知是如何影响个体的知觉过程, 从而产生疼痛体验? 认知过程和疼痛作为一种认知体验在实际中相互作用, 到目前为止都没有进行过充分的描述(Peirs & Seal, 2016)。影响疼痛感知的认知因素主要有对疼痛刺激的注意、预期、灾难化、评估等(Canavero, 2009)。虽然以往的研究已经证实了大脑中存在疼痛和注意网络, 但是是否在大脑中存在着某些特殊的神经网络以促进注意对疼痛的调节, 以及注意的镇痛效应是否与其他镇痛效应(如安慰剂等)具有相同或类似的作用机制等还有待进一

步的研究(Tracey & Mantyh, 2007)。如分心镇痛是注意对疼痛的主要调节方式, 即注意被疼痛之外的其它刺激因素吸引, 以至个体感知伤害性刺激的能力下降(Khatibi, Vachon-Pressseau, Schrooten, Vlaeyen, & Rainville, 2014)。而预期编码理论则认为我们更倾向将传入的刺激信息知觉为与我们的先前经验一致, 而不是做出相互矛盾的解释(Friston, 2003)。此外, 由于个体接受刺激与预期之间的差异, 使得个体相应脑区的激活及对输入信息的解释出现感知偏差(Peirs & Seal, 2016; Atlas & Wager, 2012)。通过多元线性回归分析认为对侧 S1 区是唯一一个可以通过个体对疼痛刺激的主观感知而预测其激活的程度, 并且与疼痛的主观评分有关(Canavero & Bonicalzi, 2013)。而临床上预期主要是通过医生给病人提供的各种信息而得出。如何对病人进行最佳的信息引导并对临床疼痛产生最佳的治疗效果? 未来的研究应该进一步探索不同的认知因素模型之间的转换对疼痛知觉的影响, 从而在临床形成最佳的疼痛预防和治疗方案。

因此在将来的研究中可以将这些认知因素的作用整合为一个统一的工作模式, 或借助于眼罩、耳塞等外在工具减少相关的认知因素对通过感知的影响, 从而更加明确 S1 在疼痛编码中的确切作用。然后将所得结论应用于疼痛的临床预防和治理, 从而进一步提高疼痛的临床治疗和预防的成功率。此外, 通过深入研究认知因素在疼痛感知中的重要作用, 在临床上可以充分地发挥病人的主观能动性去对抗疼痛。将病人的主观能动性与临床工作者的积极干预相结合, 从而更好地促进疼痛临床诊疗和镇痛。

5.2. 疼痛信息处理汇中 S1 与丘脑、皮层诸结构的信息往来情况

虽然 S1 是否编码疼痛刺激目前还存在一定的争议, 但是有一点是明确的, 激活特定的 S1 子区域需要较强的刺激强度和较长的刺激时间(Peyron et al., 2000)。研究发现整体刺激强度不够使得与 SII、岛叶、前扣带回皮层相比 S1 区的伤害性神经元只有小部分感受野被激活(Canavero & Bonicalzi, 2013)。且 Peyron 发现稍大于痛阈的刺激未能激活 S1 区, 而中度的疼痛刺激可引起对侧 S1 区的兴奋; 也有一些研究观察到, 中度到重度的疼痛刺激均未产生 S1 区血流动力学的改变(Peyron et al., 2000)。此外, Ploner 等利用 MEG 研究快痛和慢痛的中枢机制时指出, S1 区的激活反映的是快痛的传导, 而 ACC 的激活则反映的是慢痛的传导, 由于快痛的传导持续时间短, 而 PET 和 fMRI 技术的时间分辨率较低, 这也可能是导致很多研究无法探测到 S1 区激活的主要原因(Ploner et al., 1999)。由于痛觉传导的神经回路涉及到多个脑区的共同作用及个体从接收刺激信息到感知到疼痛再到出现相应发的行为和情绪情感表现是一个较长的过程, 所以要使个体对传入信息有充分的感知, 需要保证一定的刺激的强度和刺激持续的时间。迄今为止, 虽然痛觉传导的脊髓—丘脑和丘脑—皮层之间的神经环路已经不断的证实, 但是皮层—皮层之间的神经回路以及在疼痛刺激呈现时, 通过不同的脑成像技术一定强度的时间分辨率和空间分辨率, 疼痛刺激呈现时 S1 中伤害性神经元的局部神经回路及突触的改变情况并未得到充分证明。因此, 我们认为各皮层之间的神经环路、突触的结构和功能的改变尚有待进一步的研究。

5.3. 疼痛多维度的结合研究

不同来源的传入信息在 S1 加以整合, 从而使人能对伤害性刺激呈现的部位、强度及性质有一个整体的认(Vierck et al., 2013)。对动物和人的解剖学研究、神经生理学研究及脑损的临床影像学研究表明, 大量的脑区包括丘脑、S1、S2、ACC 和脑岛与疼痛刺激的编码有关(Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005)。然而, 通过采用多种现代功能性成像技术, 又将我们带回到了定义疼痛和分辨疼痛的不同维度, 并且会对多维度的疼痛的身心研究中提出一些新的问题(Peyron et al., 2000)。然而疼痛的三种成分并不是完全分离而是相互作用的, 所以就某一个维度单独分析会比较难得出确切的结论。如: 疼痛刺激的强度及其产生的不愉快情感可以随注意力的调整而发生相应的改变。但现有研究中大部分研究者主要关注 S1 在疼痛的感觉辨别维度中的作用, 然后得出一致或不一致的结果, 而不是将 S1 在疼痛的感觉辨别、情感

动机和认知评估各方面的作用结合起来研究或探讨 S1、S2、M1、M2、ACC 等多脑区在某一个维度上的作用结合起来(Gazzola et al., 2012)。也许 S1 在疼痛的情感动机维度编码中作用不显著,但是当出现 S1 对疼痛编码研究结果不一致时,我们可以参考其在别的维度上所产生的作用,考虑是否是由于 S1 的多重作用减弱了其在感觉辨别方面的作用。从而可以更加辩证的看待相互矛盾的结果并指导完善下一步的研究。因此,目前迫切需要解决的问题是在我们能够分辨出疼痛的不同成分的同时,还应考虑通过多维度结合来研究某个脑区在疼痛编码中的作用。此外,在疼痛的临床研究中,除了探讨中枢神经系统反射的可塑性改变以外,并没有明确讨论过不同的疼痛成分(如感觉辨别、感觉合成、情感动机和运动等)对不同脑区的激活,并进行深入的研究(Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013)。所以,我们可以将所要研究的某个脑区在疼痛的不同维度中所起作用或多个脑区在疼痛某一维度上的作用相结合并进行更深入的研究。

5.4. 新型技术手段的应用

脑埋管手术损毁特定的脑区,然后在脑区通过微量注射一些受体的激动剂、抑制剂等不可逆或可逆的损毁 S1 的功能等技术也可以广泛应用于该研究,局部功能性毁损(可逆性毁损)特定脑区可以控制脑区失活时间,并且操作结束后没有永久性的功能损伤(Tamaddonfard & Hamzeh-Gooshchi, 2014)。但它并不能直接描绘出 S1 在疼痛编码中的作用及其神经回路,也很难确定神经冲动的方向。光遗传(Gu et al., 2015; Cai, Wang, Hou, & Pan, 2014; Jeong et al., 2015; Kiritoshi, Ji, & Neugebauer, 2016; Lee et al., 2015; Lee & Kim, 2016)设计受体(Lee & Kim, 2016)等新型研究技术有助于研究不同脑区间的投射关系,进一步研究在疼痛刺激呈现时皮层—皮层的神经投射,而且还可以人为地抑制或兴奋这些环路,为进一步探究痛觉的神经机制及发展不同疾病的治疗方法提供理论基础。

参考文献 (References)

- Andersson, J. L., Lilja, A., Hartvig, P., Langstrom, B., Gordh, T., Handwerker, H., & Torebjork, E. (1997a). Somatotopic Organization along the Central Sulcus, for Pain Localization in Humans, as Revealed by Positron Emission Tomography. *Experimental Brain Research*, *117*, 192-199.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human Brain Mechanisms of Pain Perception and Regulation in Health and Disease. *European Journal of Pain*, *9*, 463-484.
- Atlas, L. Y., & Wager, T. D. (2012). How Expectations Shape Pain. *Neuroscience Letters*, *520*, 140-148.
- Bicket, M. C., Dunn, R. Y., & Ahmed, S. U. (2016). High-Frequency Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain: Pre-Clinical Overview and Systematic Review of Controlled Trials. *Pain Medicine*, *17*, 2326-2336. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw156>
- Bingel, U., Rose, M., Glascher, J., & Buchel, C. (2007). fMRI Reveals How Pain Modulates Visual Object Processing in the Ventral Visual Stream. *Neuron*, *55*, 157-167.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Painful Stimuli Evoke Different Stimulus-Response Functions in the Amygdala, Prefrontal, Insula and Somatosensory Cortex: A Single-Trial fMRI Study. *Brain*, *125*, 1326-1336. <https://doi.org/10.1093/brain/awf137>
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I., & Carrier, B. (1999). Pain Perception: Is There a Role for Primary Somatosensory Cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*, 7705-7709.
- Cai, Y. Q., Wang, W., Hou, Y. Y., & Pan, Z. Z. (2014). Optogenetic Activation of Brainstem Serotonergic Neurons Induces Persistent Pain Sensitization. *Molecular Pain*, *10*, 70.
- Canavero, S. (2009). *Textbook of Therapeutic Cortical Stimulation*. New York, NY: Nova Biomedical Books.
- Canavero, S., & Bonicalzi, V. (2013). Role of Primary Somatosensory Cortex in the Coding of Pain. *Pain*, *154*, 1156-1158.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., & Frey, K. A. (1994). Positron Emission Tomographic Analysis of Cerebral Structures Activated Specifically by Repetitive Noxious Heat Stimuli. *Journal of Neurophysiology*, *71*, 802-807.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., & Koeppe, R. A. (1996). Comparison of Human Cerebral Activation Pattern

- during Cutaneous Warmth, Heat Pain, and Deep Cold Pain. *Journal of Neurophysiology*, 76, 571-581.
- Cerkevich, C. M., Qi, H., & Kaas, J. H. (2014). Corticocortical Projections to Representations of the Teeth, Tongue, and Face in Somatosensory Area 3b of Macaques. *Journal of Comparative Neurology*, 522, 546-572. <https://doi.org/10.1002/cne.23426>
- Chen, L. M., Friedman, R. M., & Roe, A. W. (2009). Area-Specific Representation of Mechanical Nociceptive Stimuli within SI Cortex of Squirrel Monkeys. *Pain*, 141, 258-268.
- Chudler, E. H., Anton, F., Dubner, R., & Kenshalo, D. J. (1990). Responses of Nociceptive SI Neurons in Monkeys and Pain Sensation in Humans Elicited by Noxious Thermal Stimulation: Effect of Interstimulus Interval. *Journal of Neurophysiology*, 63, 559-569.
- Della, P. S., Torquati, K., Pizzella, V., Babiloni, C., Franciotti, R., Rossini, P. M., & Romani, G. L. (2004). Temporal Dynamics of Alpha and Beta Rhythms in Human SI and SII after Galvanic Median Nerve Stimulation. A MEG Study. *Neuroimage*, 22, 1438-1446.
- Devonshire, I. M., Greenspon, C. M., & Hathway, G. J. (2015). Developmental Alterations in Noxious-Evoked EEG Activity Recorded from Rat Primary Somatosensory Cortex. *Neuroscience*, 305, 343-350.
- Disbrow, E., Buonocore, M., Antognini, J., Carstens, E., & Rowley, H. A. (1998). Somatosensory Cortex: A Comparison of the Response to Noxious Thermal, Mechanical, and Electrical Stimuli Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Human Brain Mapping*, 6, 150-159.
- Dykes, R., Metherate, R., & Tremblay, N. (1990). Transient and Prolonged Effects of Acetylcholine on Responsiveness of Cat Somatosensory Cortical Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 63, 223.
- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain Demands Attention: A Cognitive-Affective Model of the Interruptive Function of Pain. *Psychological Bulletin*, 125, 356-366.
- Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., & Buchel, C. (2009). Direct Evidence for Spinal Cord Involvement in Placebo Analgesia. *Science*, 326, 404. <https://doi.org/10.1126/science.1180142>
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., & Taub, E. (1995). Phantom-Limb Pain as a Perceptual Correlate of Cortical Reorganization Following Arm Amputation. *Nature*, 375, 482-484. <https://doi.org/10.1038/375482a0>
- Follett, K. A., & Dirks, B. (1994). Characterization of Responses of Primary Somatosensory Cerebral Cortex Neurons to Noxious Visceral Stimulation in the Rat. *Brain Research*, 656, 27-32.
- Friston, K. (2003). Learning and Inference in the Brain. *Neural Networks*, 16, 1325-1352.
- Gazzola, V., Spezio, M. L., Etzel, J. A., Castelli, F., Adolphs, R., & Keysers, C. (2012). Primary Somatosensory Cortex Discriminates Affective Significance in Social Touch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, E1657-E1666. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113211109>
- Gu, L., Uhelski, M. L., Anand, S., Romero-Ortega, M., Kim, Y., Fuchs, P. N., & Mohanty, S. K. (2015). Pain Inhibition by Optogenetic Activation of Specific Anterior Cingulate Cortical Neurons. *PLoS ONE*, 10, e117746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117746>
- Guilbaud, G., Benoist, J. M., Levante, A., Gautron, M., & Willer, J. C. (1992). Primary Somatosensory Cortex in Rats with Pain-Related Behaviours Due to a Peripheral Mononeuropathy after Moderate Ligation of One Sciatic Nerve: Neuronal Responsivity to Somatic Stimulation. *Experimental Brain Research*, 92, 227-245. <https://doi.org/10.1007/bf00227967>
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical Representation of the Sensory Dimension of Pain. *Journal of Neurophysiology*, 86, 402-411.
- Hu, L., Cai, M. M., Xiao, P., Luo, F., & Iannetti, G. D. (2014). Human Brain Responses to Concomitant Stimulation of Delta and C Nociceptors. *Journal of Neuroscience*, 34, 11439-11451.
- Hu, L., Xia, X. L., Peng, W. W., Su, W. X., Luo, F., Yuan, H., & Iannetti, G. (2015). Was It a Pain or a Sound? Cross-Species Variability in Sensory Sensitivity. *Pain*, 156, 2449-2457. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000316>
- Hu, L., & Iannetti, G. D. (2016). Issues in Pain Prediction—Beyond Pain and Gain. *Trends in Neurosciences*, 39, 640-642.
- Huang, G., Xiao, P., Hung, Y. S., Iannetti, G. D., Zhang, Z. G., & Hu, L. (2013). A Novel Approach to Predict Subjective Pain Perception from Single-Trial Laser-Evoked Potentials. *NeuroImage*, 81, 283-293.
- Devonshire, C. M. G. A., & Hathway, G. J. (2004). Developmental Alterations in Noxious-Evoked EEG Activity Recorded from Rat Primary Somatosensory Cortex. *Neuroscience*, 305, 343-350.
- Jeong, J., McCall, J. G., Shin, G., Zhang, Y., Al-Hasani, R., Kim, M., & Rogers, J. A. (2015). Wireless Optofluidic Systems for Programmable *in Vivo* Pharmacology and Optogenetics. *Cell*, 162, 662-674.

- Johnson, C. (2016). Research Tools for the Measurement of Pain and Nociception. *Animals*, 6, 71. <https://doi.org/10.3390/ani6110071>
- Jones, A. K., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., & Frackowiak, R. S. (1991). Cortical and Subcortical Localization of Response to Pain in Man Using Positron Emission Tomography. *Proceedings. Biological sciences*, 244, 39-44. <https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0048>
- Kenshalo, D. J., Chudler, E. H., Anton, F., & Dubner, R. (1988a). SI Nociceptive Neurons Participate in the Encoding Process by Which Monkeys Perceive the Intensity of Noxious Thermal Stimulation. *Brain Research*, 454, 378-382.
- Kenshalo, D. J., & Isensee, O. (1983a). Responses of Primate SI Cortical Neurons to Noxious Stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 50, 1479-1496.
- Khatibi, A., Vachon-Preseu, E., Schrooten, M., Vlaeyen, J., & Rainville, P. (2014). Attention Effects on Vicarious Modulation of Nociception and Pain. *Pain*, 155, 2033-2039.
- Kiritoshi, T., Ji, G., & Neugebauer, V. (2016). Rescue of Impaired mGluR5-Driven Endocannabinoid Signaling Restores Prefrontal Cortical Output to Inhibit Pain in Arthritic Rats. *Journal of Neuroscience*, 36, 837-850. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4047-15.2016>
- Knecht, M., & Lidzba, K. (2016). Processing Verbal Morphology in Patients with Congenital Left-Hemispheric Brain Lesions. *Brain Lang*, 157-158, 25-34.
- Lee, G. H., & Kim, S. S. (2016). Therapeutic Strategies for Neuropathic Pain: Potential Application of Pharmacosynthetics and Optogenetics. *Mediators of Inflammation*, 2016, Article ID: 5808215.
- Lee, M., Manders, T. R., Eberle, S. E., Su, C., D'Amour, J., Yang, R., & Wang, J. (2015). Activation of Corticostriatal Circuitry Relieves Chronic Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience*, 35, 5247-5259. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3494-14.2015>
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137, 473-477.
- Luo, Z., Yu, M., Smith, S. D., Kritzer, M., Du, C., Ma, Y., & Benveniste, H. (2009). The Effect of Intravenous Lidocaine on Brain Activation during Non-Noxious and Acute Noxious Stimulation of the Forepaw: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study in the Rat. *Anesthesia & Analgesia*, 108, 334-344. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818e0d34>
- Mathieu, L. (2016). Assessing a Patient's Pain. *Soins*, 61, 14-17.
- Moulton, E. A., Keaser, M. L., Gullapalli, R. P., & Greenspan, J. D. (2005). Regional Intensive and Temporal Patterns of Functional MRI Activation Distinguishing Noxious and Innocuous Contact Heat. *Journal of Neurophysiology*, 93, 2183-2193.
- Murrell, J. C., Mitchinson, S. L., Waters, D., & Johnson, C. B. (2007). Comparative Effect of Thermal, Mechanical, and Electrical Noxious Stimuli on the Electroencephalogram of the Rat. *British Journal of Anaesthesia*, 98, 366-371. <https://doi.org/10.1093/bja/ael377>
- Nakata, H., Tamura, Y., Sakamoto, K., Akatsuka, K., Hirai, M., Inui, K., & Kakigi, R. (2008). Evoked Magnetic Fields Following Noxious Laser Stimulation of the Thigh in Humans. *Neuroimage*, 42, 858-868.
- Peirs, C., & Seal, R. P. (2016). Neural Circuits for Pain: Recent Advances and Current Views. *Science*, 354, 578-584.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional Imaging of Brain Research Ponses to Pain. A Review and Meta-Analysis. *Neurophysiologie Clinique*, 30, 263-288.
- Pleger, B., Draganski, B., Schwenkreis, P., Lenz, M., Nicolas, V., Maier, C., & Tegenthoff, M. (2014). Complex Regional Pain Syndrome Type I Affects Brain Structure in Prefrontal and Motor Cortex. *PLoS ONE*, 9, e85372.
- Ploner, M., Freund, H. J., & Schnitzler, A. (1999). Pain Affect without Pain Sensation in a Patient with a Postcentral Lesion. *Pain*, 81, 211-214.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H. J., & Schnitzler, A. (1999). Parallel Activation of Primary and Secondary Somatosensory Cortices in Human Pain Processing. *Journal of Neurophysiology*, 81, 3100-3104.
- Quiton, R. L., Masri, R., Thompson, S. M., & Keller, A. (2010). Abnormal Activity of Primary Somatosensory Cortex in Central Pain Syndrome. *Journal of Neurophysiology*, 104, 1717-1725. <https://doi.org/10.1152/jn.00161.2010>
- Raij, T. T., Forss, N., Stanck, A., & Hari, R. (2004). Modulation of Motor-Cortex Oscillatory Activity by Painful A- and C-Fiber Stimuli. *NeuroImage*, 23, 569-573.
- Rainville, P., Bao, Q. V., & Chretien, P. (2005). Pain-Related Emotions Modulate Experimental Pain Perception and Autonomic Responses. *Pain*, 118, 306-318.
- Rao, J. S., Manxiu, M., Zhao, C., Xi, Y., Yang, Z. Y., Zuxiang, L., & Li, X. G. (2013). Atrophy and Primary Somatosensory Cortical Reorganization after Unilateral Thoracic Spinal Cord Injury: A Longitudinal Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *BioMed Research International*, 2013, Article ID: 753061.

- Reed, J. L., Pouget, P., Qi, H. X., Zhou, Z., Bernard, M. R., Burish, M. J., & Kaas, J. H. (2012). Effects of Spatiotemporal Stimulus Properties on Spike Timing Correlations in Owl Monkey Primary Somatosensory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *108*, 3353-3369.
- Schnitzler, A. (2000). Neurophysiology and Functional Neuroimaging of the Somatosensory System. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *17*, 537-538. <https://doi.org/10.1097/00004691-200011000-00001>
- Schnitzler, A., Genet, F., Durand, M. C., Roche, N., Bensmail, D., Chartier-Kastler, E., & Denys, P. (2011). Pilot Study Evaluating the Safety of Intradetrusor Injections of Botulinum Toxin Type A: Investigation of Generalized Spread Using Single-Fiber EMG. *Neurourology and Urodynamics*, *30*, 1533-1537. <https://doi.org/10.1002/nau.21103>
- Talbot, J. D., Marrett, S., Evans, A. C., Meyer, E., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1991). Multiple Representations of Pain in Human Cerebral Cortex. *Science*, *251*, 1355-1358. <https://doi.org/10.1126/science.2003220>
- Tamaddonfard, E., & Hamzeh-Gooshchi, N. (2014). Effects of Administration of Histamine and Its H1, H2, and H3 Receptor Antagonists into the Primary Somatosensory Cortex on Inflammatory Pain in Rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *17*, 55-61.
- Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R., & Schnitzler, A. (2001). Differential Coding of Pain Intensity in the Human Primary and Secondary Somatosensory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *86*, 1499- 1503.
- Tommerdahl, M., Favorov, O. V., & Whitsel, B. L. (2005). Effects of High-Frequency Skin Stimulation on SI Cortex: Mechanisms and Functional Implications. *Somatosensory & Motor Research*, *22*, 151-169. <https://doi.org/10.1080/08990220500084461>
- Tommerdahl, M., Favorov, O. V., & Whitsel, B. L. (2010). Dynamic Representations of the Somatosensory Cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*, 160-170.
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007a). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, *55*, 377- 391.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The Cortical Representation of Pain. *Pain*, *79*, 105-111.
- Vaz, S., Ferreira, T. C., Salgado, L., & Paycha, F. (2016). Bone Scan Usefulness in Patients with Painful Hip or Knee Prosthesis: 10 Situations That Can Cause Pain, Other than Loosening and Infection. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, *27*, 147-156.
- Vierck, C. J., Whitsel, B. L., Favorov, O. V., Brown, A. W., & Tommerdahl, M. (2013). Role of Primary Somatosensory Cortex in the Coding of Pain. *Pain*, *154*, 334-344.
- Xia, X. L., Peng, W. W., Iannetti, G. D., & Hu, L. (2016). Laser-Evoked Cortical Responses in Freely-Moving Rats Reflect the Activation of C-Fibre Afferent Pathways. *Neuroimage*, *128*, 209-217.
- Xie, G., Piche, M., Khoshnejad, M., Perlberg, V., Chen, J. I., Hoge, R. D., & Cohen-Adad, J. (2012). Reduction of Physiological Noise with Independent Component Analysis Improves the Detection of Nociceptive Responses with fMRI of the Human Spinal Cord. *Neuroimage*, *63*, 245-252.
- Xie, Y. F., Huo, F. Q., & Tang, J. S. (2009). Cerebral Cortex Modulation of Pain. *Acta Pharmacologica Sinica*, *30*, 31- 41. <https://doi.org/10.1038/aps.2008.14>
- Zemel, L., & Blier, P. R. (2016). Juvenile Fibromyalgia: A Primary Pain, or Pain Processing, Disorder. *Seminars in Pediatric Neurology*, *23*, 231-241.
- Zhang, Y., Wang, N., Wang, J. Y., Chang, J. Y., Woodward, D. J., & Luo, F. (2011). Ensemble Encoding of Nociceptive Stimulus Intensity in the Rat Medial and Lateral Pain Systems. *Molecular Pain*, *7*, 64. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-64>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：ap@hanspub.org