

前额叶皮层在疼痛共情处理中的作用

祖 喆^{1,2}

¹华北理工大学心理与精神卫生学院, 河北 唐山

²唐山市中医医院, 河北 唐山

收稿日期: 2023年3月9日; 录用日期: 2023年5月16日; 发布日期: 2023年5月23日

摘 要

前额叶皮层(Prefrontal Cortex, PFC)在执行功能和疼痛处理中有重要作用, 后者主要依赖于它与大脑新皮层、海马体、导水管周围灰质(PAG)、丘脑、杏仁核和基底核以及其他区域的连接。在处理急性和慢性疼痛时, PFC会发生神经递质、基因表达、胶质细胞和神经炎症的变化, 导致其结构、活性发生改变。在处理疼痛时, 起着双重作用, 一方面感受刺激通过脑处理活动转化为知觉信号, 然后知觉活动被用来控制传入的感觉刺激并传入中枢神经系统, 它可能通过皮质纹状体投射诱导疼痛, 这取决于腹侧被盖区通路中多巴胺受体激活(或缺乏)的水平。PFC还参与生物心理社会疼痛管理, 这包括重复的经颅磁刺激、经颅直流电刺激、抗抑郁药、针灸、认知行为疗法、正念、音乐、锻炼、伴侣支持、共情、冥想和祈祷。研究证明了PFC在安慰剂镇痛中的作用, 并在疼痛与抑郁、焦虑和认知功能障碍之间建立联系。特别是, 在成功治疗慢性疼痛后, PFC灰质的损伤通常是可逆的。

关键词

前额叶皮层, 疼痛, 伤害刺激, 镇痛效应

Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing

Zhe Zu^{1,2}

¹Academy of Psychology and Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Tangshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Tangshan Hebei

Received: Mar. 9th, 2023; accepted: May 16th, 2023; published: May 23rd, 2023

Abstract

The prefrontal cortex (PFC) is important not only in executive function, but also in pain processing.

文章引用: 祖喆(2023). 前额叶皮层在疼痛共情处理中的作用. *心理学进展*, 13(5), 1870-1875.

DOI: 10.12677/ap.2023.135228

The latter relies on its connections to the neocortex, hippocampus, periaqueductal gray (PAG), thalamus, amygdala and basal ganglia, among other areas of the brain. When dealing with acute and chronic pain, PFCs undergo changes in neurotransmitters, gene expression, glial cells, and neuroinflammation, leading to alterations in their structure, activity, and connectivity. Medial PFC (mPFC) probably plays dual and opposite roles in pain. Medial PFC (MPFC) mediates anti-injury effects due to its connections with other cortical regions and acts as a cortical afferent into PAG, a major source of pain regulation. This is a “cycle” in which sensory stimuli are converted into perceptual signals through brain processing activities, which are then used to control the flow of incoming sensory stimuli to the central nervous system at its entrance. It may induce chronization of pain via corticostriatal projection, depending on the level of dopamine receptor activation (or lack thereof) in the ventral tegmental pathway. PFCs are also involved in biopsychosocial pain management, which includes repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, antidepressants, acupuncture, cognitive behavioral therapy, mindfulness, music, exercise, partner support, empathy, meditation, and prayer. Studies have demonstrated the role of PFCs in placebo analgesia and established links between pain and depression, anxiety, and cognitive loss. In particular, damage to PFC gray matter is often reversible after successful treatment of chronic pain.

Keywords

Prefrontal Cortex, Pain, Injury Stimulation, Analgesic Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

疼痛共情是个体对他人疼痛的感知、判断和情感反应，即对他人疼痛体验的一种感同身受，已有研究发现，疼痛共情会部分激活与自身疼痛相关的脑区，且自身疼痛敏感性的改变会影响到对他人的疼痛共情，尤其是前额叶皮层在疼痛处理过程中发挥重要作用。本文就前额叶皮层在疼痛共情处理中的作用做一综述。

2. 前额叶皮层概述

前额叶皮层(PFC)是大脑皮层的一个区域，它覆盖了额叶的前部，位于 Brodmann6 区的腹侧，在灵长类动物，尤其是人类中特别发达。PFC 是计划、解决问题和社会控制等执行功能的关键结构，它具有处理当前环境中虚拟信息的能力，这种功能被用于指导思想、行动和情绪以及抑制不恰当的行为和感觉。PFC 可分为内侧前额叶皮层(mPFC)、眶前额叶皮层、腹外侧 PFC、背外侧 PFC (DLPFC)和尾侧 PFC。mPFC 由皮质区(内侧 9 和 10 区)和皮质区(24、25 和 32 区)组成，这些皮质区围绕于前扣带皮层(ACC, 24 区)、边缘下皮层(25 区)和边缘前皮层(32 区)，DLPFC 由 9 区外侧部分和 46 区全部组成，PFC 在疼痛处理过程中发挥重要作用。内侧 PFC (medial PFC, mPFC)可能在疼痛中扮演双重的角色(Ongür & Price, 2000): 由于它与其它皮质区域的连接，以此来阻止伤害作用，并作为皮层传入到 PAG，这是调节疼痛的主要来源。使用实验性疼痛刺激的研究分析表明，初级和次级躯体感觉皮层，包括岛叶皮层，ACC, PFC 和丘脑(Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005)，与疼痛刺激呈正相关。疼痛强度的辨别激活了一个腹侧定向通路，从岛叶皮层向两侧延伸到 PFC，而疼痛的空间方面的辨别涉及从后顶叶皮层到 DLPFC 的

背侧定向通路, 这两个通路都激活了 ACC 的相似区域。脑电图已经确定了有意识活动前后岛叶、被盖、中扣带和杏仁核的激活; 前脑岛、PFC、后顶叶皮层的激活与有意识的自主反应相一致; 随后是有意识知觉发生后海马、胼周和胼周扣带皮层的激活。前脑岛与腹外侧 PFC 和眶前额皮质相连, 而后脑岛与初级感觉皮层和次级感觉皮层(Wiech, Jbabdi, Lin, Andersson, & Tracey, 2014)有很强的联系。在痛苦的情况下, 大脑中最早被激活的主要区域是岛叶皮层和双侧的次级体感皮层。电刺激这些区域, 但不刺激其他候选大脑区域, 能够引起痛觉。此外, 这些区域在异源性疼痛和神经性疼痛期间对无害刺激的反应中表现出异常的双侧募集, 可能是由于丘脑皮层输入的重组, 从外侧-后侧到前内侧丘脑核。PAG 是降压调节和疼痛缓解的主要控制中心, 它位于中脑导水管周围, 并投射到延髓前腹侧中缝大核的血清素能神经元, 这些神经元又将下行输入发送到脑干的三叉神经脊髓核或脊髓背角, 以调节疼痛(Simons, Pielech, Erpelding, Linnman, Moulton, Sava, Lebel, Serrano et al., 2014)。

3. 疼痛与伤害刺激

在生理条件下, 激活内侧丘脑, 增加丘脑与内侧前额叶皮层之间的功能连通, 对改善工作记忆起一定作用。这可能是将痛苦的刺激加以转化并指导人类行为以避免危险情况。在动物实验中, 抑制室旁丘脑核可减轻胰腺炎引起的内脏疼痛, 室旁核中的神经元与 GABA 抑制神经元共同投射到 mPFC 突触的皮层, GABA 能神经元的激活会加重疼痛, 相反 mPFC 中谷氨酸能神经元的激活能逆转内脏痛觉, 慢性疼痛也被发现可诱导较高的丘脑背中核-mpfc 场电位活动。结果表明, 室旁或背侧丘脑输入可能通过激活 GABA 能神经元以及对 mPFC 中投射到 PAG 的主要神经元的前馈抑制来抑制疼痛。丘脑皮层输入的减少可能与加巴喷丁(GABA 类似物)的镇痛作用有关。动物研究发现, 后者通过逆转备用神经损伤(SNI)引起的丘脑和皮层(Ji, Sun, Fu, Li, Pais-Vieira, Galhardo, & Neugebauer, 2010)之间连通性的增加而具有镇痛作用。

杏仁核参与恐惧和恐惧条件反射, 并与 PFC 相互连接。疼痛患者左杏仁核与多个皮层、皮层下和小脑区域之间的功能连通, 而在疼痛康复治疗后观察到左杏仁核与运动皮层、顶叶和扣带皮层之间的连通性减少。动物实验表明, 基底外侧杏仁核在边缘前皮层和边缘下皮层皮质 - PAG 神经元中都能引起兴奋性和抑制性反应。高频刺激可诱导 PFC 中痛觉神经元特异性高阈值反应的长期抑制, 而微量注射 NMDA 受体拮抗剂或代谢性谷氨酸受体(mGluR)拮抗剂可防止诱导长期抑制。在关节炎疼痛模型中, 选择性 mGluR1 拮抗剂使与疼痛相关的 mPFC 神经元诱发活性降低。在关节炎疼痛大鼠模型(Baliki, Petre, Torbey, Herrmann, Huang, Schnitzer, Fields, & Apkarian, 2012)中, 杏仁核的直接兴奋性传递没有变化, 但在 mPFC 中发现了抑制性传递的增加。这可能是通过 mglur1 介导的 GABAA 受体的内源性激活而发挥作用, 不仅可能导致 mPFC 中主要细胞的抑制异常增强, 导致 mPFC 对 PAG 的输出减少, 但也减少了杏仁核本身的抑制, 可能导致杏仁核疼痛机制不受控制。大脑皮层通过皮质 - 基底核 - 丘脑 - 皮层环与基底核/核和丘脑相连。一项对慢性背痛患者的纵向脑成像研究表明, PFC 与伏隔核(纹状体的一部分, 以及通过基底神经节的边缘环路的输入部分)功能连接的增加预示着疼痛持久性(Huang, Tang, Yuan, & Jia, 2001)。此外, mPFC 和伏隔核之间的同步性或功能连通性的强度可预测个体在 1 年后转变为慢性疾病。此外, 研究表明, 背侧 mPFC-杏仁核 - 伏隔核回路之间更大的功能连接有助于亚急性背痛患者的慢性疼痛风险。PFC-基底核连接在慢性疼痛中的功能意义得到了实验动物研究的支持。例如, 一项纵向大鼠 fMRI 研究表明, 在周围神经损伤后 28 天, PFC 和伏隔核对正常无害的刺激表现出异常活动, 与触觉异常疼痛的发展相一致。

4. 疼痛与镇痛效应

对大鼠的腹外侧眶皮层(VLO)进行了一系列研究, 这可能会深入了解 PFC 中不同经典神经递质之间

的相互作用。从 VLO 到 PAG 的投射参与了大鼠的抗疼痛, 许多研究表明投射神经元可以被 GABA 能神经元抑制, 而 GABA 能神经元又被阿片类药物或多巴胺抑制。单侧向 VLO 微量注射谷氨酸可以抑制痛觉和甩尾反射, 向 PAG 腹外侧区双侧微量注射 GABA 可消除 PFC 引起的腹外侧对甩尾反射的抑制, 这表明 VLO 在痛觉调节中起着重要作用, 并且这种作用是由 PAG (Dang, Zhao, Xing, Zhao, Huo, Tang, Qu, & Chen, 2010) 介导的。此外, 微量注射吗啡到 VLO 会抵抗疼痛, 这种效果被 GABA 激动剂肌西摩尔的作用减弱。结果表明, 吗啡可作用于阿片受体, 对 PFC 中的 GABA 能抑制中间神经元产生抑制作用。与阿片受体一样, 多巴胺 D2 样受体的激活可以减弱 GABA 能中间神经元对投射到 PAG 的神经元的抑制作用。微注射非选择性多巴胺受体激动剂阿普吗啡, 或多巴胺 D2 受体(D2R)激动剂 quinpirole 到 VLO 中, 可减弱 SNI 大鼠的机械性异常痛, 这种作用被 D2R 拮抗剂阻断, 但被 D1R 拮抗剂增强, 结果表明, 多巴胺能系统通过激活 PFC (Wei, Zhu, Zhang, Liang, Jia, Qu, Wang, & Tang et al., 2016) 中的 D2R 参与介导腹侧 PFC 诱导的疼痛刺激。高频刺激腹侧被盖区(VTA)多巴胺能神经元诱导大鼠 PFC 内源性释放多巴胺, 可显著抑制痛觉反应。局部微量注射选择性 D2R 激动剂到 PFC 诱导长期抑制机械痛觉反应, 微量注射选择性肾上腺素能受体激动剂甲氧沙明到 VLO 以剂量依赖的方式增加机械爪退缩阈值。这是通过在同一部位预先微量注射选择性 $\alpha 1$ 肾上腺素受体拮抗剂 benoxathane 来拮抗, 结果表明, $\alpha 1$ 肾上腺素能受体的激活促进了谷氨酸的释放, 并增加了腹侧 PFC 输出神经元的激活, 这些神经元投射到 PAG, 导致抗创痛(Sun, Liu, Martinez, Dale, Huang, & Wang, 2017)下降。在 mPFC 中由于离子型谷氨酸受体激活而增加神经元兴奋性通常被证明可对抗疼痛, 向 PFC 注射离子型谷氨酸激动剂可减轻 SNI 大鼠的疼痛, 而直接向 mPFC 注射 NMDA 受体的部分激动剂 d-环丝氨酸可诱导这些动物对抗疼痛。此外, 饮用含有 D-Asp(内源性 NMDA 的前体和 NMDA 受体的假定激动剂)的水, 可以减少机械性异位性疼痛, 改善认知和运动协调, 并增加神经性疼痛小鼠的社交互动。直接注射 AMPA 受体激动剂 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸 (AMPA) 受体增强谷氨酸信号通路进入 PFC, 可产生镇痛作用, 并增强吗啡镇痛作用(Luongo, de Novellis, Gatta, Palazzo, Vita, Guida, Giordano, Siniscalco et al., 2013)。单侧微量谷氨酸注射到大鼠腹外侧 PFC 抑制痛觉甩尾反射, 而双侧微量 GABA 注射到 PAG 腹外侧区消除这种影响。同样, 边缘上皮层或邻近的边缘前皮层的局部麻醉会增加痛觉, 这表明这些区域在抗痛觉中具有强直性活性。

实验性 SNI 引起的神经性疼痛导致 mPFC 中谷氨酸释放的增强和突触神经囊泡蛋白的增加, 这可能是由于突触前轴突末梢中 ERK1/2-和 camkii-突触素信号级联的激活。钙调素刺激的腺苷酸环化酶 AC1 和/或 AC8 在介导炎症性疼痛小鼠 ACC 中持久增强的突触前递质释放中也很重要。在患有慢性疼痛的大鼠中, 前边缘皮层兴奋性神经元的固有兴奋性下降, 而敲除周期蛋白依赖性激酶 5 可以逆转这种失活。此外, 光遗传激活的前边缘兴奋性神经元也被发现在慢性疼痛的小鼠中发挥镇痛和抗焦虑作用, 而抑制该神经元在幼鼠中起想法的作用。从大脑的其他部分投射到 mPFC 的 GABA 能神经元可能会导致 mPFC 中投射到 PAG 的主要神经元的抑制并增加疼痛。丘脑室旁核向 mPFC 发送投射, 该投射终止于抑制神经元, 抑制室旁神经元减弱内脏疼痛, 并诱导激活下行疼痛调节通路。相反, mPFC 中谷氨酸能神经元的激活可逆转内脏痛觉。脚底内注射卡拉胶引起的炎症性疼痛会增加 GABA, 导致前边缘皮层细胞失活, 而局部应用 GABA 受体选择性拮抗剂双核碱可减少机械性异位痛(Qiu, Wu, Xu, & Sackett, 2009)。GABA 能神经元上的阿片受体的激活可能导致投射到 PAG 的 mPFC 神经元的抑制解除, 并减轻痛觉。一项正电子发射断层扫描(PET)研究表明, 在扣带皮层和 PFC 的内侧疼痛系统皮层投射纤维富集阿片受体, 这表明, 内侧疼痛系统是阿片类药物抗痛觉作用的重要靶点。相应地, 中枢性卒中后疼痛患者在对侧丘脑、顶叶、次级体感、岛叶和外侧前额叶皮质、ACC、后扣带回和中脑灰质中的阿片受体减少。周围神经病理性疼痛患者双侧对称性阿片受体结合减少, 而慢性中风后疼痛患者对侧半球阿片受体结合减少。与无痛期或

健康受试者相比, 类风湿关节炎、三叉神经痛、中枢性卒中后疼痛和急性实验性疼痛均导致疼痛处理区域(如 ACC、PFC、顶叶和颞叶皮层、杏仁核、丘脑、尾状核、脑桥和小脑)中阿片配体的结合减少, 阿片类药物结合减少可能表明阿片类药物内源性释放增加, 也可能是受体内化或携带这些受体的神经元丢失。 μ -阿片受体选择性放射示踪剂标记的 PET 研究表明, 安慰剂效应伴随着疼痛敏感脑区阿片神经传输的增加, 包括吻侧 ACC、PFC、岛叶、丘脑、杏仁核、伏隔核和 PAG (Poh, Yeo, Stohler, & Ong, 2012)。为控制疼痛而刺激初级运动皮层(M1)也会引起内源性阿片受体的变化, 包括外源性阿片配体[11C]与中扣带回和 PAG 结合的 *norphine* 的变化, 这些变化与疼痛缓解显著相关。

功能磁共振成像研究表明, 疼痛强度的辨别激活了从岛叶皮层延伸到双侧 PFC 的腹侧定向通路, 这种激活不同于在后顶叶皮层和右 DLPFC 的背侧定向激活, 后者主要在疼痛的空间辨别中起作用, 使用标准化的低分辨率脑电磁断层扫描技术, 发现疼痛时体感觉、ACC、锁脑岛和 DLPFC 皮质明显激活。全球基因表达研究发现了显著的神经免疫相互作用后外周诱导疼痛, 对面部卡拉胶注射引起炎症性疼痛后 3 天 PFC 差异表达基因的微阵列分析显示, “免疫系统过程”是主要的启动途径。RT-PCR 检测免疫相关基因提升, S100a8、S100a9、Lcn2、Il2rg、Fcgr1、Fcgr2b、C1qb、Ptprc、Ccl12、Cd52 mRNA 表达增加。在侧脑室和 PFC 中注射鼠 S100A9 蛋白后, 面部角叉菜胶注射小鼠的痛觉反应显著降低, 但体感觉皮层没有降低(Cui, An, Zhang, Zhao, Liu, & Yi, 2012)。在疼痛后的 PFC 中也发现了表观遗传变化, miRNA 芯片分析显示, 卡拉胶注射小鼠 PFC 后, miR-155 和 miR-223 水平显著升高, 实时 RT-PCR 验证了两个 miRNA 靶标 *c/ebp Beta* 和粒细胞集落刺激因子(GCSF)的变化, 其中一些标记物的增加同样可能导致 PFC 神经炎症。

有证据表明, 炎症介质可引起神经递质的释放和神经元兴奋的增加。后爪注射完全弗氏佐剂引起小鼠 ACC 炎症性疼痛后, TNF- α 蛋白水平升高, 体外全细胞膜片钳记录显示, TNF- α 通过增加 ACC 中神经递质的释放概率, 显著增强突触传递。同样, 在完全弗洛伊德佐剂诱导的外周炎症的慢性阶段, 在 ACC 中发现 IL-8 的表达增加, 体外全细胞膜片钳记录显示 IL-8 通过增加 ACC 切片中神经递质释放的概率来增强突触传递。这些结果表明, 疼痛诱导的细胞因子释放和神经炎症可能导致 PFC 中神经元兴奋性的增加。外周炎症后, 在 V 层 mPFC 锥体细胞中发现了这种兴奋性的增加。一氧化碳释放化合物(三羰基二氯铵(II)二聚体)或血红素加氧酶 1 (HO-1)诱导剂(钴原卟啉 IX)在坐骨神经损伤小鼠中具有强大的抗异源动力学和抗痛觉过敏作用, 可能是由于它们对调节小胶质细胞激活的作用。

慢性疼痛的管理尤其适用于生物心理社会管理模式所体现的整体方法。在这种情况下, 有人认为认知脑网络可能被用于慢性疼痛的治疗。要记住, 预防慢性疼痛的最佳方法是抑制急性疼痛的持续性和稳定性, 应进行早期干预, 以减轻急性疼痛的可识别原因。这将防止中枢神经系统发生异常的可塑性。未来的研究还需要确定有效的干预措施的范围, 其中可能包括利用营养食品、身心锻炼、间歇性禁食或其他策略来加强 PFC 功能。连同社会支持、认知行为疗法和其他改善大脑奖励通路功能的措施, 这些方法有可能利用我们对功能连接在疼痛体验调节中的作用的最新知识。这很可能会为预防和管理慢性疼痛提供比目前医疗保健标准更有效的方法。

参考文献

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal Functional Connectivity Predicts Transition to Chronic Back Pain. *Nature Neuroscience*, 15, 1117-1119. <https://doi.org/10.1038/nn.3153>
- Cui, G. B., An, J. Z., Zhang, N., Zhao, M. G., Liu, S. B., & Yi, J. (2012). Elevated Interleukin-8 Enhances Prefrontal Synap-

- tic Transmission in Mice with Persistent Inflammatory Pain. *Molecular Pain*, 8, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-11>
- Dang, Y. H., Zhao, Y., Xing, B., Zhao, X. J., Huo, F. Q., Tang, J. S., Qu, C. L., & Chen, T. (2010). The Role of Dopamine Receptors in Ventrolateral Orbital Cortex-Evoked Anti-Nociception in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Neuroscience*, 169, 1872-1880. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.06.050>
- Huang, X., Tang, J. S., Yuan, B., & Jia, H. (2001). Morphine Applied to the Ventrolateral Orbital Cortex Produces a Naloxone-Reversible Antinociception in the Rat. *Neuroscience Letters*, 299, 189-192. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01497-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01497-5)
- Ji, G., Sun, H., Fu, Y., Li, Z., Pais-Vieira, M., Galhardo, V., & Neugebauer, V. (2010). Cognitive Impairment in Pain through Amygdala-Driven Prefrontal Cortical Deactivation. *Journal of Neuroscience*, 30, 5451-5464. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0225-10.2010>
- Luong, L., de Novellis, V., Gatta, L., Palazzo, E., Vita, D., Guida, F., Giordano, C., Siniscalco, D. et al. (2013). Role of Metabotropic Glutamate Receptor 1 in the Basolateral Amygdala-Driven Prefrontal Cortical Deactivation in Inflammatory Pain in the Rat. *Neuropharmacology*, 66, 317-329. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.047>
- Ongür, D., & Price, J. L. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, 10, 206-219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Poh, K. W., Yeo, J. F., Stohler, C. S., & Ong, W. Y. (2012). Comprehensive Gene Expression Profiling in the Prefrontal Cortex Links Immune Activation and Neutrophil Infiltration to Antinociception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32, 35-45. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2389-11.2012>
- Qiu, Y. H., Wu, X. Y., Xu, H., & Sackett, D. (2009). Neuroimaging Study of Placebo Analgesia in Humans. *Neuroscience Bulletin*, 25, 277-282. <https://doi.org/10.1007/s12264-009-0907-2>
- Simons, L. E., Pielech, M., Erpelding, N., Linnman, C., Moulton, E., Sava, S., Lebel, A., Serrano, P. et al. (2014). The Responsive Amygdala: Treatment-Induced Alterations in Functional Connectivity in Pediatric Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*, 155, 1727-1742. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.023>
- Sun, Y., Liu, K., Martinez, E., Dale, J., Huang, D., & Wang, J. (2017). AMPAkinases and Morphine Provide Complementary Analgesia. *Behavioural Brain Research*, 334, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.020>
- Wei, L., Zhu, Y. M., Zhang, Y. X., Liang, F., Jia, H., Qu, C. L., Wang, J., Tang, J. S. et al. (2016). Activation of alpha1 Adrenoceptors in Ventrolateral Orbital Cortex Attenuates Allodynia Induced by Spared Nerve Injury in Rats. *Neurochemistry International*, 99, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.06.006>
- Wiech, K., Jbabdi, S., Lin, C. S., Andersson, J., & Tracey, I. (2014). Differential Structural and Resting State Connectivity between Insular Subdivisions and Other Pain-Related Brain Regions. *Pain*, 155, 2047-2055. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.009>