

• 国外医学动态 •

杏仁核的功能连接与情绪性疼痛易化的个体差异相关

疼痛是一种复杂的体验，人与人之间的感知不同，甚至同一个人在不同情境下的感受也不一样。情绪状态可以调节疼痛体验，正性情绪缓解疼痛，而负性事件则易化疼痛感知。疼痛综合征和情感障碍的高共病率反映出了情绪和疼痛之间的密切关系。抑郁症病人罹患慢性疼痛的可能性是正常人的两倍。慢性疼痛病人常伴有类似于快感缺失的症状，包括疲惫感以及对以前愉悦活动参与的减少。

从前期的研究中，发现杏仁核在疼痛等感觉刺激的情绪评估中起着关键作用。甚至似乎在大脑皮质进一步处理伤害性信息之前，就将其标记为负性的。此外，已发现杏仁核的激活与在正价和负价刺激后的疼痛感知调节及疼痛的行为回应相关。值得注意的是，在调节负性但非痛性的情感状态时，杏仁核活性可预测调节疼痛能力的个体差异。因此，杏仁核很可能是疼痛和情绪调节之间的关键联系。此外，最近研究认为包括杏仁核在内的与情绪调节有关的大脑结构与疼痛的慢性化有关。Hashmi 等研究发现，与“亚急性（如疼痛持续时间少于 3 个月）”疼痛病人相比，慢性疼痛病人（疼痛持续 6 个月或更长时间）的杏仁核和内侧面额叶皮质的疼痛相关激活更多。而且还发现，随着亚急性疼痛演变为慢性疼痛，疼痛相关的活化发生了从伤害性回路向情绪相关回路（包括杏仁核）的纵向转移。这些研究提示情感过程中的个体差异可能在慢性疼痛的发展中起到一定的作用，因此，需要更好地理解这种使一些人易受情绪调节疼痛易化的神经连接的特征模式。鉴于此，Salomons 研究团队在本研究中使用双侧杏仁核静息状态功能磁共振成像 (rs-fMRI)，研究疼痛情绪易化中个体差异的神经关联。他们假设负性情绪对疼痛的调节越强，杏仁核与皮质区域网络的连接就越强。这些皮质区域，特别是前扣带皮质/前中扣带回皮质、盖/岛叶和顶叶皮层，它们在功能上与杏仁核相连，且通常参与处理感觉输入的显著性。

1. 方法

该研究最初纳入了 40 名参与者，其中 3 名被

排除（1 名因问卷数据不完整，两名因扫描过程中头部发生移动超过 2.5 mm）。最终的研究样本由 37 名年轻健康的参与者构成（包括 15 名女性、22 名男性；年龄 23 ± 5 岁）。所有受试者均无慢性疼痛障碍、药物滥用、重大医学或精神疾病病史；所有受试者均不符合磁共振成像 (MRI) 的排除标准；所有受试者视力正常或矫正至正常。本研究通过了雷丁大学（英）伦理委员会批准，并依照赫尔辛基宣言取得了所有受试者的书面许可。

该研究是一个更大型研究的一部分，包括 4 个实验阶段。在开始第 1 实验阶段之前，受试者需要在一个安全的第三方网站 (<https://www.surveynkey.com>) 上完成 3 份问卷，包括疼痛灾难量表、贝克抑郁量表、状态焦虑量表。在第 1 实验阶段，会对所有受试者进行定量感官测试，并评估他们的热痛阈。第 2 实验阶段在第 1 阶段后的 7 天内进行，受试者需接受脑部成像，包括 rs-fMRI 扫描、解剖扫描以及事件相关的回波平面成像扫描，后两者需在 rs-fMRI 扫描之后完成。最后，在第 3 和第 4 实验阶段，使用情绪和认知疼痛调节任务检查受试者的疼痛调节。第 3 和第 4 实验阶段需要在最初评估后最晚 2 周内完成。整个研究（第 1~4 实验阶段）需在最长 3 周内完成。该研究中详细报道了情绪性疼痛调节任务（见图 1）。

2. 结果

该研究首先进行了质量控制评价。测试了这项研究的所有受试者对国际情感图片系统 (IAPS) 负性图片的评价以及受到激发的评分，发现受试者表现出了预期的对负性 IAPS 图片的评价行为，与正常人群没有差异。

其次，该研究发现：负价视觉刺激可调节痛觉。在中性和负性这两种情况下，疼痛强度与痛性不愉快程度呈正相关 [中性条件下 $r = 0.89$ ($P < 0.001$)，负性条件下 $r = 0.88$ ($P < 0.001$)]。疼痛评分受到同期所呈现图像的效价和疼痛等级类型的交互作用的显著影响（“评分类型效价”的交互作用 $F_{1, 36} = 8.30$, $P < 0.01$ ）。Post hoc 配对 t 检验进一步提示，负价

条件下的痛性不愉快评分显著高于中性价条件下的评分, $M_{\text{中性}} = 5.08$ ($SD = 1.96$), $M_{\text{负性}} = 5.70$ ($SD = 1.81$), $t_{36} = 2.82$, $P < 0.01$ 。相比之下, 疼痛强度分级在价态条件之间无显著差异, $M_{\text{中性}} = 5.53$ ($SD = 1.81$), $M_{\text{负性}} = 5.63$ ($SD = 1.70$), $t_{36} = 1.02$, $P = 0.32$ 。

研究还发现: 杏仁核的功能连接是个体通过情绪调节疼痛程度的基础。rs-fMRI 分析显示, 在观

看负价图像时, 痛性不愉快程度增加更为明显, 个体的杏仁核与包括双侧后盖/S2、中央盖(延伸到右半球的前岛叶)以及右下顶叶皮质的网络具有更强的功能连接(见图2和表1)。根据个体等级按效应价调节疼痛强度, 杏仁核功能连接性的重复分析结果显示了一个包括双侧 S1/M1、双侧后盖和中央盖/S2 在内的大脑区域网络(见图2和表1)。

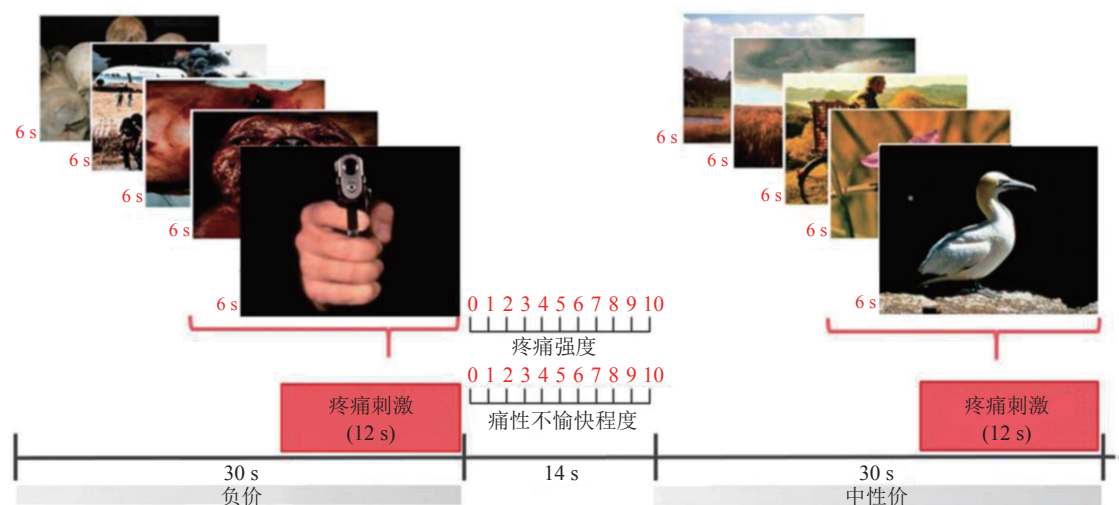


图1 情绪性疼痛调节任务的实验示例

在每个实验中, 5张负价或中性价的图片会被展示6s。在展示最后2张图片的同时, 受试者接受施加在小腿上的12s热疼痛刺激。随后, 要求受试者在他们感受到热刺激(7s内)的时候进行疼痛强度评分。最后, 对他们感受到的痛性不愉快程度(7s内)进行评分。负性和中性刺激交替出现。

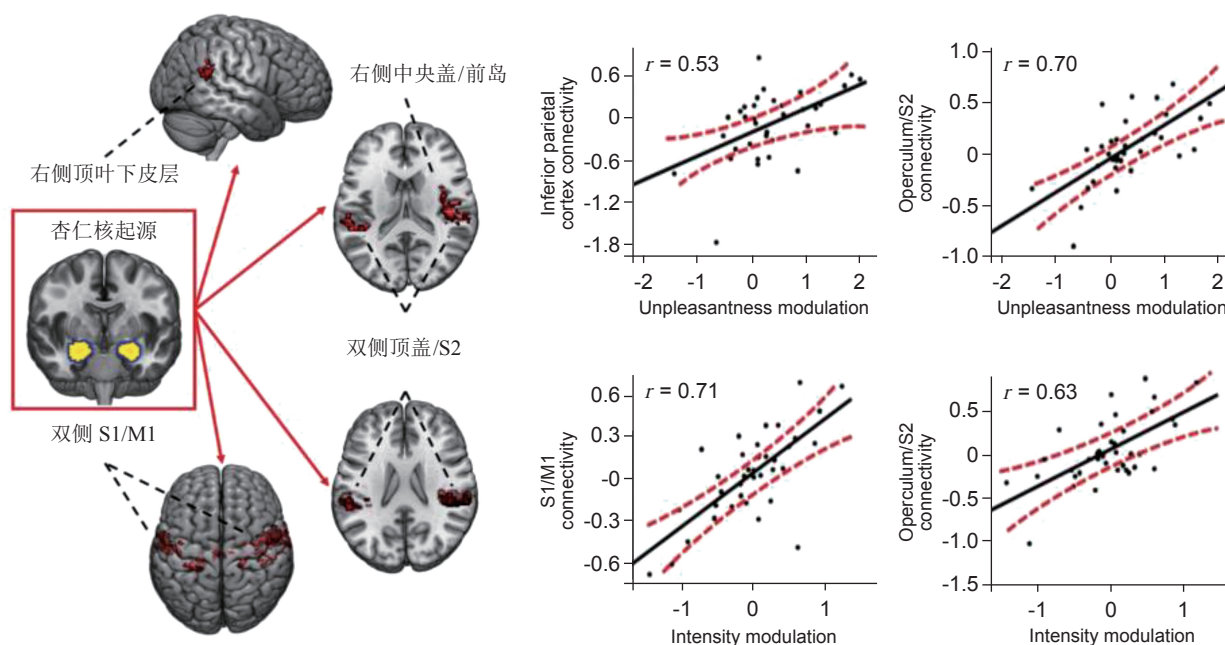


图2 静息状态下杏仁核至下顶皮层(IPC)、S1/M1、S2/皮层的连通性, 与通过情绪调节痛性不愉快和疼痛强度的个体程度相关

表 1 与疼痛强度或痛性不愉快的情绪性调节相关的脑区

起源	行为测量	脑区	MNI 坐标			峰 z 分数
			X	Y	Z	
正性相关						
双侧杏仁核	痛性不愉快	顶岛盖/中央盖（右）	36	-4	18	4.00
		顶岛盖（左）	-32	-40	24	3.74
		下顶叶皮层（右）	64	-34	18	3.25
		顶岛盖（右）	54	-28	28	4.09
双侧杏仁核	疼痛强度	顶岛盖（左）	-56	-32	20	3.81
		M1/S1 (R)	48	-8	44	4.08
		M1/S1 (L)	-54	-8	42	3.80

最后，为了研究前述这些关联是否与疼痛调节的感觉或情绪成分特异性相关，该研究团队比较了在不同疼痛等级类型下杏仁核连通性和情绪性疼痛调节之间的相关性（不愉快情绪与强度比较）。分析显示，与痛性不愉快的情绪调节相比，杏仁核-S1/M1 连通性与疼痛强度等级的情绪性调节存在显著的更大的相关性 ($r_{xz} = 0.711, r_{yz} = 0.504, T_2(32) = -2.97, P < 0.01$)。杏仁核与所有其他识别区域的连通性提示两种疼痛等级类型具有可比的相关性，如右下顶叶皮质、双侧盖/S2 和右侧中央盖。杏仁核-S1 连接是调节疼痛感觉方面的一个特异性的标记，其他所有的联系都是非特异性的。总而言之，杏仁核网络对痛性不愉快情绪和疼痛强度的调节作用均等。

3. 讨论

疼痛的情绪性调节让机体能够以适当的方式调整行为，并最大化自适应学习过程。然而，产生这

种调节的时候，不同个体在程度上的差别很大。与其他适应性情感反应（如恐惧和焦虑）一样，一些人对疼痛情绪性易化的程度可能不适应，进而导致了长期的痛苦。因此，了解引起这些反应的生物学机制至关重要，这样就可以理解这一“为更顽固、更持久的疼痛状态赋予风险或恢复力”的过程。

在该研究中证实，参与感觉和运动反应的杏仁核-皮质区的功能连接与负性情绪状态下的疼痛易化有关。未来，有必要进一步研究确定这些功能连接模式在多大程度上代表了长期不良性疼痛应对的生物学标记，包括紧随躯体创伤而来的慢性疼痛的发展。

(Gandhi W, Rosenek NR, Harrison R, *et al.* Functional connectivity of the amygdala is linked to individual differences in emotional pain facilitation. *Pain*, 2020, 161(2):300-307. 空军军医大学第 986 医院疼痛科，咎志 译，空军军医大学西京医院疼痛科，顾楠 校)

《中国疼痛医学杂志》编辑部
地 址：北京市海淀区学院路 38 号，北京大学医学部，100083
电 话：010-82801712；010-82801705
邮 箱：pain1712@126.com
投稿请登录：<http://casp.ijournals.cn> 在线投稿
QQ 群：222950859 微信公众平台微信号：pain1712

