



基于功能性近红外光谱技术疼痛研究的 任务设计方法述评 *

高 珍¹ 冀来喜^{2, Δ}

(¹ 成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 610075; ² 山西中医药大学针灸推拿系, 太原 030619)

摘 要 随着神经影像学的发展, 医学影像技术被广泛应用于临床研究。其中, 功能性近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 作为新兴技术, 是一种非侵入性、非电离的脑血流动力学功能成像方法, 可以用于研究人类健康及病理状态下的脑功能。疼痛作为第五大生命体征, 其中枢机制仍是研究热点, 是 fNIRS 研究的良好载体。根据是否要求受试者在数据采集期间执行相应的任务, 将 fNIRS 分为静息态和任务态, 与静息态相比, 任务态运用较广、更具时效性, 且设计方案多样化, 包括电刺激、温度刺激等单一任务及机械刺激与认知结合的多任务设计。基于 fNIRS 研究的不断深入, 本文从任务态的设计切入, 以单一任务和多任务设计为着眼点, 对近年来疼痛相关的 fNIRS 研究的文献进行评述, 以期今后的研究提供参考。

关键词 功能性近红外光谱; 任务态 fNIRS; 设计方法; 评述

疼痛被国际疼痛学会 (IASP) 定义为是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。作为人体的第五大生命体征, 疼痛因其发病率高, 对生活质量影响大和医疗费用高昂而成为重要的社会医疗保健问题。据估计每年有超过 20% 的门诊病人以疼痛为主诉就诊^[2], 而长期疼痛将导致病人的认知障碍、情绪紊乱、出现躯体化症状^[3-5], 给社会和个人带来巨大的经济负担。

疼痛是大脑活动中产生的主观心理现象, 人类行为、心理和社会因素都可能会在其长期维持过程中发挥重要作用^[6]。疼痛的多维度性要求对疼痛的测量不仅应包括主观评分, 还应包括与疼痛知觉有关的客观检测。因此, 神经成像技术的出现对了解疼痛大脑的广泛功能产生了重大影响, 例如磁共振成像、正电子发射断层成像、单光子发射计算机断层等。然而, 由于技术本身的限制, 其如何在日常生活及临床条件下发挥诊断和治疗价值, 仍然是一个挑战。近年来, 功能性近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 因其高时间分辨率、运动耐受性和便携性得到广泛应用和迅速发展。它通过将近红外光照射到头部, 利用近红外光学窗口内生物组织的相对透明度来测量神经元激活后脑组织中含氧和脱氧血红蛋白的浓度变化^[7], 被认为是一种

具有良好前景, 能为认知神经科学提供新研究视角的技术。

根据扫描过程中是否需要受试者完成相应的实验任务, 分为静息态和任务态。其中, 静息态被广泛用于评估大脑各区域静止状态的功能连接; 任务态则在数据获取阶段中, 向受试者呈现刺激, 通过分析特定任务期间激活的大脑区域来帮助我们认识大脑的工作原理。与静息态相比, 任务态提供了一种独特且更为多样的方法来识别大脑的激活情况, 因此被广泛应用, 但尚未有文献对基于 fNIRS 疼痛研究的任务态设计方式进行归纳总结。因此, 本文在查阅了近年来任务态 fNIRS 疼痛相关中英文研究的基础上, 以疼痛为研究对象, 根据任务设计方式的不同, 从单一任务和多任务两类设计入手, 对相关设计方法进行述评, 旨在为今后 fNIRS 的疼痛研究任务设计提供更多的指导。

一、单一任务设计

1. 设计范式

多样化的任务设计范式, 使研究者能够根据研究需求选择合理且实用的研究方案而便于实验的开展。对于单一任务, 有两种基本的实验设计。一种是组块设计, 主要采用基于认知减法范式的基线-任务刺激模式, 研究者根据实验目的, 将若干个具有相同性质的任务所组成的刺激序列交替向受试者呈

* 基金项目: 国家科技支撑计划 (2013BAI05B00); 国家自然科学基金 (81673887); 山西中医药大学科技创新能力培育项目 (2020PY-LP-03)

Δ 通信作者 tyjilaixi@126.com



现, 以对任务组块和控制组块所引发的皮层激活模式进行整体比较。这种设计是目前使用最广泛的方法, 因其具有加乘效应而有较高的信号检测能力。但其只能对某一组块任务所诱发的皮层激活模式进行单一估计, 并且其信号是在对一系列任务进行平均的基础上获得的, 故不能观察单个事件的影响, 受试者也可能因为组块固定的呈现序列位置而产生期待效应。另一种是事件相关设计, 它以孤立的方式选取了研究者所感兴趣的事件为刺激序列来引发短暂的皮层激活, 不仅克服了组块设计无法随机呈现刺激的局限性, 还可以有效还原出和事件相关的信号。

2. 任务类型

(1) 温度刺激任务: 温度刺激的任务在疼痛研究中使用最多, 刺激方式相对多样, 温度设置各不相同。如 Yennu 等^[8]采用组块设计对受试者的右前臂、右颞下颌关节、左前臂分别进行了低痛和高痛刺激, 以引起各种程度的无害和有害刺激, 从而研究热痛期间前额叶皮层血流动力学的响应特点。除热痛刺激外, 受试者将手浸入冷水中引起冷压痛的实验也是经过充分验证的, 其引起的不适程度较高, 可以有效地模拟疼痛状态。例如 Barati 等^[9]要求受试者将右手浸入 23℃ 的温水及 0℃ 冰水中, 以评估 fNIRS 用于客观评价急性疼痛的实用性。他的另外一项实验则更加完善, 设置了 4 种不同温度 (15℃, 10℃, 5℃ 和 1℃) 来产生低、中和重度疼痛, 确定不同强度的疼痛阈值和耐受性与诱发血流动力学反应之间的关系^[10]。

除了执行单一且固定的冷或热刺激外, Hu 等^[11]通过连续 20 次的降冷刺激 (32℃ 循环至 0℃), 发现牙本质过敏病人的双侧体感和前额叶皮层之间的功能性大脑连接和疼痛体验之间存在双向调节。Racek 等^[12]则监测了超敏牙齿降冷刺激 (22℃ 循环至 0℃) 以及于同一颗牙齿上的无痛对照刺激期间的皮层活动, 证实了对疼痛的感知和预期会引起不同的血流动力学皮层反应。我们发现这两个试验均要求受试者在感到疼痛时发出信号以终止刺激, 但痛觉在大脑的传导需要一定的反应时间, 所以相较于恒定温度刺激所得阈值较高。

(2) 电刺激任务: 电刺激是被较早运用的任务模式, 此类设计刺激量恒定、操作性较好。其中, 组块设计凭借其统计力强, 实验结果稳健的优势应用最为普遍。电刺激任务中为了确定受试者对主观疼痛的感知程度, 研究者在进行实际扫描之前, 对每个受试者的左手拇指都施加了 5 Hz 电刺激以区

分疼痛强度, 增加了结论的可靠性及可重复性。扫描过程中多数试验采用单一频率 (5 Hz)、单一持续时间 (5 s~15 s) 的有害或无害的随机序列进行电刺激, 以评估大脑对电刺激所导致疼痛的激活和失活模式。例如 Peng 等^[13]应用此任务提出了一种基于广义线性模型的检测模型来进行痛觉的客观判定, 发现与无害刺激相比, 有害刺激相关的血流动力学变化具有更高的可重复性。同时设计了一项交叉试验, 在电刺激任务的同时, 分别在口服吗啡/安慰剂前, 及给药后 30 min、60 min 和 90 min 进行扫描, 分析得出吗啡对内侧 Brodmann Area 10 和对侧初级体感皮层的 fNIRS 测量的疼痛信号有衰减作用^[14]。

此外, 少数试验尝试研究影响 fNIRS 信号响应的其他因素, 例如 Olbrecht 等^[15]以儿童为研究对象, 对不同频率强度和持续时间的伤害性刺激以及镇痛和神经肌肉麻痹治疗后大脑的近红外光谱信号进行表征, 证实了 fNIRS 在儿科人群中的应用潜力。

(3) 机械刺激任务: 机械刺激是物理刺激的一种, 指通过力的形式直接作用于受试者, 包括针刺、按压等多种方式。例如 Sakuma 等^[16]用探针刺激右上颌中切牙周围的组织, 评估诱导牙龈疼痛刺激后前额叶皮层的激活情况。而针刺作为疼痛治疗的有效措施, 其任务态脑功能成像研究不断深入。Rojas 等^[17]采用事件相关设计, 在合谷穴进针、行针和出针的过程中进行扫描, 分析了与三种针刺手法相关的功能连接。Eken 等^[18]采用组块设计对纤维肌痛症患者左、右手进行经皮神经电刺激或安慰刺激, 发现优势手的大脑血流动力学活动较非优势手增加。此外, 一项针刺的交叉试验^[19]使用外周电刺激进行了真或假刺激, 发现刺激期间涉及情绪和疼痛处理的感觉运动皮层和背外侧前额叶皮层出现激活。但我们尚未发现在针刺 fMRI 研究中运用较多的非重复事件相关设计 (扫描期间仅给予一个针刺刺激, 在针刺后继续带针或不带针扫描) 运用于 fNIRS 中, 基于 fNIRS 的针刺持续效应研究仍然空白。

除此之外, 辛佳炜等^[20]采用事件相关设计, 通过使用木质棉签以 1~2 Hz 的频率刺激面部区域, 探讨了前额叶皮层是否参与触发痛的调控问题。Vrana 等^[21]以伪随机顺序采用了三种类型的刺激: 垂直于 L₃ 棘突 30 N 力的非疼痛压力刺激, 疼痛性压力刺激, 及用拇指在左侧竖肌棘肌上轻划的对照刺激, 证实了 fNIRS 测量腰痛和非疼痛机械刺激引起的脑血流动力学的可行性。Holper 等^[22]认为疼痛会增加动脉血二氧化碳分压, 进而影响皮层血流动力学, 故联用 fNIRS 和二氧化碳浓度监测仪

(capnography), 通过按压 L₄ 水平的棘突, L₁ 椎旁肌肉左侧和右侧进行刺激, 为 fNIRS-capnography 在疼痛监测的联合应用提供了新的证据。

(4) 其他刺激: 关于疼痛的 fNIRS 研究众多, 除了上述范式, 根据试验目的的不同, 还涉及视觉、嗅觉、认知等多种任务范式。例如, 针对疼痛共情过程的神经关联是否受专业医学知识的影响问题一直以来备受关注。Xie 等^[23] 通过给医学专业人员和非医学受试者观看在诊所拍摄的 30 张针灸场景照片 (棉球接触和针灸针刺) 进行视觉刺激。Frie 等^[24] 采用嗅觉刺激, 将不同气味溶液中浸泡过的棉签放置于早产儿鼻下, 通过 fNIRS 记录了额叶和体感皮层的激活, 及异味引起的伤害性皮质反应。Ren 等^[25] 采用言语流畅任务, 要求受试者尽可能多地描述相关场景类别的名称, 以分析躯体形式疼痛症病人前额叶皮质功能障碍与认知障碍之间的关系。除此之外, 手部运动也被采用, Sun 等^[26] 为了观察重复经颅磁刺激治疗脊髓损伤后神经性疼痛的镇痛作用, 要求受试者重复进行左、右手握拳及松开运动。Gentile 等^[27] 则联用脑电图和 fNIRS 探讨了在单独执行慢速和快速手指敲击任务以及伴随伤害性激光刺激的过程中, 运动与疼痛相互作用的复杂机制。

单一任务具有设计简单、操作性强、无任务之间相互影响的优点; 但其适用范围相对较窄, 多用于研究单个任务的大脑响应特征。其中, 温度刺激通过设定不同的温度可以实现对痛感的定量评价, 较为客观, 所以被广泛用于感觉障碍的评价, 但由于其刺激部位、温度变化率等的不同, 方法学上尚未有统一标准。电刺激任务较其他刺激而言反应时间短, 适合以区块设计为研究范式 (见图 1A),

并且其电流强度可以根据受试者的痛阈进行较为精确地调整。机械刺激任务中, 按压位置多选择腰椎棘突及其附近部位, 因腰部肌肉丰厚且棘突易于定位。针刺刺激则以肌肉起止点, 神经及穴位为主, 并且随着针刺疗法被逐渐接受, 以其为刺激方式的神经影像学研究日益成为一个令人兴奋的领域, 尤其是在 fMRI 中。但基于 fNIRS 技术的研究涉及较少, 研究设计也较为单一, 以多次刺激为主, 而忽视了针刺本身的累加效应 (见图 1B)。

二、多任务设计

在同一次扫描过程中, 少数研究者将不同任务按照先后顺序或同时应用构成了多任务设计的 fNIRS 研究。例如, Lee 等^[28] 利用 fNIRS 比较了进行右食指末端压力刺激和组胺溶液针刺右前臂引起瘙痒刺激两种任务, 研究了疼痛和瘙痒相关信息处理之间的皮质区域动态激活模式。而纤维肌痛症作为临床常见慢性病, 被认为是研究疼痛类疾病的良好载体。Eken 等^[29] 采用双任务设计研究了手指敲击和正中神经电刺激两个任务之间的相互影响程度, 试图从神经影像学的角度观察精细运动丧失与中枢敏化之间的关系。Gentile 等^[30] 则利用 fNIRS 联合脑电图在同时进行疼痛刺激 (有害激光刺激) 和运动激活 (手指敲击) 时, 分析了皮层区域处理伤害性输入和负责运动活动的区域之间的相互干扰。另外, 由于纤维肌痛病人往往伴有认知功能障碍, 故 Uceyler 等^[31] 同时应用了右前臂背侧疼痛性压力刺激和语言流利度测试两种刺激来研究疼痛刺激下大脑的激活情况。

除此之外, 多任务设计也被用于超扫描研究中, 通过多人同步脑扫描, 提供了在真实社会活动中了

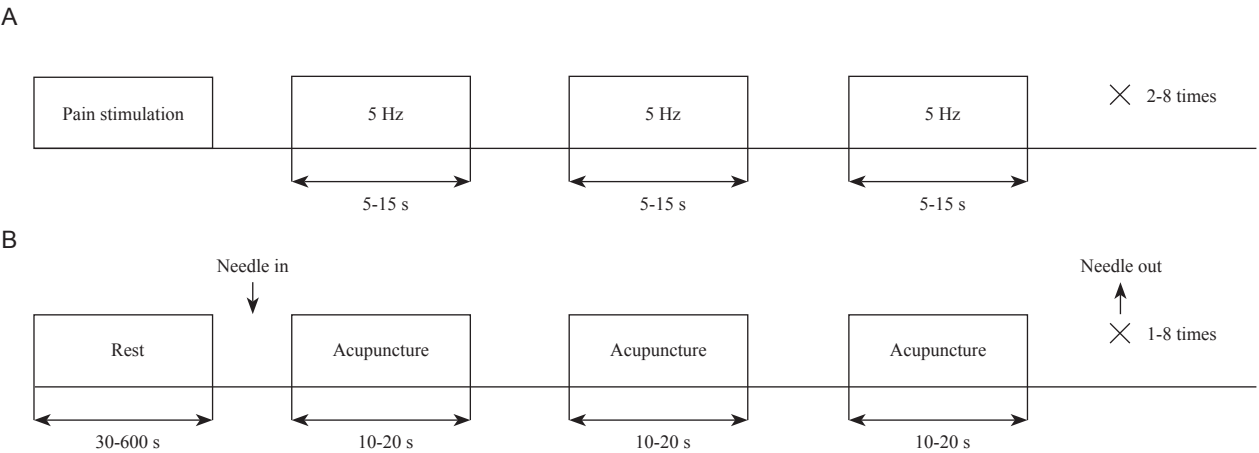


图 1 fNIRS 疼痛研究的单一任务设计
(A) 电刺激任务设计 (task design of electrical stimulation); (B) 针刺任务设计 (task design of acupuncture stimulation)
疼痛刺激: pain stimulation; 针刺: acupuncture; 休息: rest; 进针: needle in; 出针: needle out



解大脑相互作用的机会,是研究社会互动行为神经基础的可行性技术。为了研究急性身体疼痛下的合作行为,Wang等^[32]要求受试者面对面坐在电脑前完成一项合作任务和一项竞争任务(作为控制任务),发现疼痛的个体提高了他们在任务块之间的合作率,扩展了疼痛与社会认知和行为影响的认识。

相对于单一任务而言,多任务设计可以满足多个研究假说的需要,同时延展性较好,方案设计较为复杂,也更新颖,但是多任务之间是否存在相互影响,及随着扫描时间的延长病人心理状态的改变是否影响结果仍有待考证。

三、小结与展望

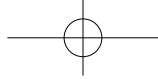
综上所述,目前基于fNIRS任务态的疼痛研究以单一任务为主,其操作简单,同时避免了任务之间的相互影响。其中,温度刺激、电刺激和机械刺激任务应用最为广泛,研究目的各不相同;或通过任务给健康受试者施加疼痛刺激以观察与疼痛处理相关脑区的活动;又或是通过干预措施的刺激监测其与疼痛之间复杂的相互作用机制。多任务设计则通过简单任务(或和涉及认知的复杂任务)的结合,研究了疼痛过程中与任务相关脑区的激活模式,但因其任务设计的复杂性、多样性,潜在的影响众多,不利于质量的控制。

因此,针对fNIRS任务态疼痛研究中任务设计的优缺点,我们认为在后续的研究中应当从以下几方面进行质量控制:①样本量:小规模样本研究结果不足以说明统计的显著差异,应加大临床样本量。Chen等^[33]认为,为了获得可重复的结果并获得稳定的统计效力,神经影像学研究需要每组至少40名受试者;②受试者的纳入:研究发现疼痛和镇痛方面性别差异是真实存在的,除非基于特定的研究目的,两种性别受试者均应该合理纳入;由于利手性引起的人脑功能和结构差异的机制尚不清楚,但目前大多数研究选择了右利手受试者;③任务设计:首先,任务态的实验设计中对照任务的设计尤为重要,通过激活相应脑区的任务和对照任务下脑信号的对比,可以识别出真正与任务相关的脑功能区。其次,多任务设计时,需要避免任务之间的相互影响,合理控制数据采集时间。同时在进行扫描前,对受试者进行实验任务的培训,以排除与研究目的无关的影响因素,确保结果的真实性和准确性;④研究手段:鉴于fNIRS光穿透深度一般为1.5~2 cm,限制了对大脑皮层下结构的研究。因此,将其与其他模态,例如fMRI或脑电图等结合使用的多模态成像是一种受欢迎的解决方案;⑤机器学习作为多领域

交叉学科,近年来逐渐成为模式识别领域和人工智能的共同研究热点,其被证实可以用于疼痛研究,通过获取新知识所必需的有用信息,可以更好地解释疼痛的复杂性,量化多种疼痛类型,有助于疼痛客观评估方法的开发。但需要更大的样本量来建立更为可靠的模型。

参 考 文 献

- [1] 宋学军,樊碧发,万有,等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9):641-644.
- [2] Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, *et al.* The development of chronic pain: Physiological change necessitates a multidisciplinary approach to treatment[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(9):1127-1135.
- [3] Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and physiology[J]. *Clin Plast Surg*, 2020, 47(2):173-180.
- [4] 蔡宏澜,段宝霖,王雅,等. 慢性疼痛病人伴发焦虑、抑郁和躯体化症状的现状分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(10):788-790.
- [5] 盛海燕,张玉秋. 慢性痛引起的认知和情感变化[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(12):885-889.
- [6] Montoya P, Larbig W, Braun C, *et al.* Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12):4035-4044.
- [7] Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, *et al.* A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology[J]. *Neuroimage*, 2014, 85(Pt 1):6-27.
- [8] Yennu A, Tian F, Gatchel RJ, *et al.* Prefrontal hemodynamic mapping by functional near-infrared spectroscopy in response to thermal stimulations over three body sites[J]. *Neurophotonics*, 2016, 3(4):045008.
- [9] Barati Z, Shewokis PA, Izzetoglu M, *et al.* Hemodynamic response to repeated noxious cold pressor tests measured by functional near infrared spectroscopy on forehead[J]. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41(2):223-237.
- [10] Barati Z, Zakeri I, Pourrezaei K. Functional near-infrared spectroscopy study on tonic pain activation by cold pressor test[J]. *Neurophotonics*, 2017, 4(1):015004.
- [11] Hu X, Racek AJ, Bellile E, *et al.* Brain functional changes before, during, and after clinical pain[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(5):523-529.
- [12] Racek AJ, Hu X, Nascimento TD, *et al.* Different brain responses to pain and its expectation in the dental chair[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(7):998-1003.
- [13] Peng K, Yücel MA, Aasted CM, *et al.* Using prerecorded hemodynamic response functions in detecting prefrontal pain response: A functional near-infra-



- red spectroscopy study[J]. *Neurophotonics*, 2018, 5(1):011018.
- [14] Peng K, Yücel MA, Steele SC, *et al.* Morphine attenuates fNIRS signal associated with painful stimuli in the medial frontopolar cortex (medial BA 10)[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12:394.
- [15] Olbrecht VA, Jiang Y, Viola L, *et al.* Characterization of the functional near-infrared spectroscopy response to nociception in a pediatric population[J]. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(2):103-111.
- [16] Sakuma S, Inamoto K, Higuchi N, *et al.* Experimental pain in the gingiva and its impact on prefrontal cortical hemodynamics: A functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 575:74-79.
- [17] Rojas RF, Liao M, Romero J, *et al.* Cortical network response to acupuncture and the effect of the hegu point: An fNIRS study[J]. *Sensors*, 2019, 19(2):394.
- [18] Eken A, Kara M, Baskak B, *et al.* Differential efficiency of transcutaneous electrical nerve stimulation in dominant versus nondominant hands in fibromyalgia: Placebo-controlled functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Neurophotonics*, 2018, 5(1):011005.
- [19] Bandeira JS, Antunes L, Soldatelli MD, *et al.* Functional spectroscopy mapping of pain processing cortical areas during non-painful peripheral electrical stimulation of the accessory spinal nerve[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:200.
- [20] 辛佳炜, 王岩, 敖强, 等. 近红外功能成像观察三叉神经痛触发痛与前额叶氧合血红蛋白变化的相关性[J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2012, 6(19):5917-5921.
- [21] Vrana A, Meier ML, Hotz-Boendermaker S, *et al.* Different mechanosensory stimulations of the lower back elicit specific changes in hemodynamics and oxygenation in cortical sensorimotor areas-A fNIRS study[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(12):e00575.
- [22] Holper L, Gross A, Scholkmann F, *et al.* Physiological effects of mechanical pain stimulation at the lower back measured by functional near-infrared spectroscopy and capnography[J]. *J Integr Neurosci*, 2014, 13(1):121-142.
- [23] Xie J, Yang H, Xia X, *et al.* The influence of medical professional knowledge on empathy for pain: Evidence from fNIRS[J]. *Front Psychol*, 2018, 9:1089.
- [24] Frie J, Bartocci M, Lagercrantz H, *et al.* Cortical responses to alien odors in newborns: An fnirs study[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(9):3229-3240.
- [25] Ren X, Lu J, Liu X, *et al.* Decreased prefrontal brain activation during verbal fluency task in patients with somatoform pain disorder: An exploratory multi-channel near-infrared spectroscopy study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 78:153-160.
- [26] Sun X, Long H, Zhao C, *et al.* Analgesia-enhancing effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain after spinal cord injury: An fNIRS study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37(5):497-507.
- [27] Gentile E, Brunetti A, Ricci K, *et al.* Mutual interaction between motor cortex activation and pain in fibromyalgia: EEG-fNIRS study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e228158.
- [28] Lee CH, Sugiyama T, Kataoka A, *et al.* Analysis for distinctive activation patterns of pain and itchy in the human brain cortex measured using near infrared spectroscopy (NIRS)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e75360.
- [29] Eken A, Gokcay D, Yilmaz C, *et al.* Association of fine motor loss and allodynia in fibromyalgia: An fNIRS study[J]. *J Mot Behav*, 2018, 50(6):664-676.
- [30] Gentile E, Ricci K, Delussi M, *et al.* Motor cortex function in fibromyalgia: A pilot study involving near-infrared spectroscopy and co-recording of laser-evoked potentials[J]. *Funct Neurol*, 2019, 34(2):107-118.
- [31] Uceyler N, Zeller J, Kewenig S, *et al.* Increased cortical activation upon painful stimulation in fibromyalgia syndrome[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:210.
- [32] Wang C, Zhang T, Shan Z, *et al.* Dynamic interpersonal neural synchronization underlying pain-induced cooperation in females[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(11):3222-3232.
- [33] Chen X, Lu B, Yan CG. Reproducibility of R-fMRI metrics on the impact of different strategies for multiple comparison correction and sample sizes[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(1):300-318.