[25] Gonzenbach RR, Zoerner B, Schnell L, et al. Delayed anti-nogo-a antibody application after spinal cord injury shows progressive loss of responsiveness[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(3):567—578.
[26] Tsai SY, Papadopoulos CM, Schwab ME, et al. Delayed anti-nogo-a therapy improves function after chronic stroke in adult rats[J]. Stroke, 2011, 42(1):186—190.
[27] Arya KN, Pandian S, Verma R, et al. Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke: a review[J]. J Bodyw Mov Ther, 2011, 15(4):528—537.
[28] 戚其学,李玉芬,赵珊珊,等.强制性运动疗法对脑缺血后神经元轴突再生及Nogo-A蛋白水平影响的研究[J].中国血液流变学杂志,2008,(03):317—320.
[29] 蒲蜀湘,吴培基,聂万峰,等.转笼康复训练对局灶性脑梗死大鼠旷场行为学和梗死灶周围Nogo-A表达的影响[J].广东医学,2011,32(12):1512—1514.
[30] Fang PC, Barbay S, Plautz EJ, et al. Combination of NEP 1-40 treatment and motor training enhances behavioral recovery after a focal cortical infarct in rats[J]. Stroke, 2010, 41(3):544—549.

·综述·

慢性疼痛患者的记忆功能损伤及其神经心理机制*

刘衔华[1]

慢性疼痛(chronic pain)是一种与实际的或潜在的组织损伤或患者对此损伤的主观描述有关的难受感觉和情绪体验,是在组织痊愈的正常时间之后仍持续存在的非恶性疼痛,临床上通常以3个月为病程标准,而在研究中则常以6个月为病程标准[1]。流行病学研究表明,慢性疼痛患病率约在19%—41%之间,已成为最普遍和昂贵的医疗保健问题之一[2]。慢性疼痛对认知功能、情绪、人际交往和躯体活动往往产生不良影响,其中,记忆减退是慢性疼痛患者(以下称患者)经常体验到和抱怨的慢性疼痛的不良影响之一。笔者主要检索了Pubmed、Embase、SpringerLink、PsycInfo等数据库近20年发表的慢性疼痛患者的记忆研究文献,旨在对慢性疼痛患者的记忆功能损伤及其影响因素进行全面系统的评述。

1 慢性疼痛患者的记忆抱怨研究

记忆抱怨(memory complaint)是慢性疼痛患者最为常见的认知功能缺陷主诉之一。记忆抱怨(例如,抱怨自己的"记忆力差",记不住朋友的名字和曾经熟悉的电话号码)是导致患者忧虑的一个重要根源。记忆抱怨在患者的临床主诉中非常普遍。例如,Jorge等[3]的研究报道有73%—81%的患者认为自己记忆力减退了;Muñoz和Esteve发现,在149例患者中,61%的人抱怨记不住书本或电影的内容,44%的人抱怨自己容易健忘,38%的人抱怨在处理日常事务中丢三落四,38%的人抱怨易忘记会谈的话题[4]。

慢性疼痛患者的记忆抱怨受多种因素的影响,而这些因素往往又相互作用,情况比较复杂。①负性情绪。负性情绪尤其是抑郁,是患者记忆抱怨的重要影响因素之一,Jamison等[5]的研究发现,高记忆抱怨慢性疼痛组在情绪问题(如抑郁、焦虑、愤怒等)的严重程度明显高于低记忆抱怨慢性疼痛组,说明患者的记忆抱怨与情绪问题有关。②疼痛强度。疼痛强度是患者的记忆抱怨的另一个重要影响因素,Muñoz和Schnurr等[4,6]发现疼痛强度越高,患者的记忆抱怨就越多。③药物。患者常将记忆抱怨归咎于镇痛剂等药物的使用,有研究发现,患者的记忆抱怨与抗抑郁药存在中等程度的相关。此外,缺乏家庭支持、社交活动少和对性生活不满意等社会心理因素也可能与患者的记忆抱怨有关[5]。

记忆抱怨研究证明对记忆减退的抱怨在慢性疼痛患者中普遍存在,记忆抱怨与疼痛强度、负性情绪之间存在密切关系。记忆抱怨研究的不足在于它不是对患者记忆的客观测量,评估的是患者对自己记忆的主观体验,这和记忆的客观评估有很大差别。此外,尽管多数研究排除了脑创伤史或卒中史,但对潜在的大脑损伤仍无法排除,这对研究结果都可能造成影响。

2 慢性疼痛患者的工作记忆研究

工作记忆(working memory)是指在执行认知任务过程中,用于信息的暂时储存与加工的记忆,在认知执行功能中

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.11.022
*基金项目:湖南省教育科学"十二五"规划项目(XJK011BXL002);衡阳师范学院科学基金项目(10B64)
1 衡阳师范学院教育科学系,衡阳,421002
作者简介:刘衔华,男,博士,副教授; 收稿日期:2012-10-29

处于核心地位。已有研究发现，慢性疼痛患者的工作记忆受到不同程度的损伤，例如，Etherton等[7]发现患者存在明显的工作记忆损伤，并得到了Jorge和Dick等[3,8]的研究的进一步验证，但Sjøgren等[9]的研究不支持这一观点。这种分歧可能是由于工作记忆的测量工具不同造成的[3,7—9]。

既往研究发现慢性疼痛患者工作记忆损伤主要与以下因素有关：①疼痛强度。Sjøgren等[9]发现疼痛强度越高，患者的工作记忆成绩就越差。Dick和Rashiq[8]认为患者记忆损伤程度与疼痛对记忆痕迹的干扰程度密切有关，疼痛可能干扰了记忆痕迹的保持，进而影响了工作记忆。②负性情绪。例如，Jorge等[3]发现患者的工作记忆损伤与焦虑情绪呈显著正相关。③镇痛药物。Sjøgren等[9]发现口服阿片治疗的患者的工作记忆明显不如没有接受镇痛药物治疗的患者。④其他社会心理因素。Jorge等[3]发现患者工作记忆损伤程度受环境状况和个体努力程度的影响。

鉴于工作记忆在认知执行功能中的重要地位，且既往研究存在分歧，故有必要加强该领域的研究。

3 慢性疼痛患者的长时记忆研究

长时记忆(long-term memory)是指信息在头脑中存储时间在1分钟以上乃至终身的记忆。慢性疼痛患者的长时记忆损伤已被许多研究所证实。例如，Landro、Grisart、Oosterman等[10—12]发现患者在长时记忆回忆作业、再认作业、情景记忆作业等任务中的成绩明显低于正常对照组。Busch等[13]发现患者对中性图片的回忆与对照组无差别，但对与疼痛相关的图片的回忆数量显著减少，而对词语回忆则不存在这种现象，表明患者的长时记忆功能并非全面下降，而与刺激材料的性质有关。

迄今，关于慢性疼痛患者长时记忆损伤影响因素的探讨，主要体现如下：①疼痛强度。Iezzi等[14]研究发现疼痛强度越高，患者的长时记忆就越差。Hart等[15]认为，疼痛对记忆的影响发生在回忆阶段而不是记忆的编码阶段。但也有不一致的观点，例如，Grisart、Jorge等[3,15]发现患者的长时记忆功能下降与疼痛强度无关。这种不一致性可能是取样差异所致[3,14—15]。②负性情绪。Iezzi和Landro等[10,14]发现，情绪压力越大，患者对语词或非语词材料的回忆就越困难，当控制患者的抑郁情绪之后，只有那些有抑郁症病史的患者比健康对照组的长时回忆作业成绩差。与疼痛对记忆的影响类似，Hart等[15]认为，情绪对记忆的影响发生在回忆阶段而不是记忆的编码阶段。但也有认为患者的长时记忆功能损伤与情绪没有必然联系，例如，Grisart等[11]研究发现，患者的再认作业成绩与抑郁和焦虑无关。③注意。Jorge等[3]发现，患者的长时记忆功能减退与注意功能受损有密切关系，Oosterman等[12]也认为患者的情景记忆成绩下降可能的原因在于患者的注意功能受损所致。④其他社会心理因素。有研究发现患者的长时记忆功能减退与受教育年限、心理压力、创伤后应激、学习技能等社会心理因素有关[3,14]。

慢性疼痛患者长时记忆功能受损的观点已被证实和普遍认可，但在长时记忆的具体方面(如情景记忆和语词逻辑记忆、记忆的感觉通道效应等)的状况，有待进一步深入探讨，在慢性疼痛患者长时记忆功能损伤的影响因素的研究上，疼痛强度和抑郁情绪对长时记忆的影响比较确定，但对其它可能因素的探讨，因对同一因素进行研究的同类研究不多，且研究结果往往难以相互印证，故下定论亦为时尚早。

4 慢性疼痛患者的自传体记忆研究

自传体记忆(autobiographic memory)是指个体所亲身经历的事件的一种记忆。20世纪80年代以来，慢性疼痛患者的自传体记忆研究逐渐受到关注。迄今，有关慢性疼痛患者的自传体记忆研究主要体现在以下两个方面。

第一，慢性疼痛患者的自传体记忆具有情绪—疼痛反应倾向。已有研究发现，患者在自传体事件的回忆时，更倾向于提取与负性情绪或疼痛有关的自传体事件，而在回忆与积极情绪有关的自传体事件时则相对困难[17—18]。Wright等[17]发现，患者和健康对照组在回忆自传体事件的数量上没有差异，但是患者回忆出更多的与疼痛有关的自传体事件，并且对疼痛事件的回忆速度明显快于非疼痛事件。Kelly等[19]认为，患者之所以回忆出更多的与疼痛有关的自传体事件，与患者前扣带回皮质和左额下回的激活程度大有密切关系。疼痛不仅对患者的自传体记忆有显著影响，自传体记忆也会影响患者对当前疼痛的主观体验。Morley[20]发现患者报告的有关疼痛事件记忆的生动性与患者对当前疼痛的体验有明显关联。Christianson和Safer[21]也发现，患者回忆出消极性的或与疼痛有关的自传体记忆越多，当前的疼痛体验也就越严重。

第二，慢性疼痛患者对疼痛自传体事件的记忆准确性研究是慢性疼痛患者自传体记忆研究领域的一大特色。研究发现患者对疼痛自传体事件的记忆不准确，且主要受疼痛强度和负性情绪的影响。例如，Feine等[22]发现，患者对治疗前疼痛体验的记忆不准确，时间相隔越长，回忆的错误也就越多。对治疗前疼痛体验的记忆准确性依赖于治疗前的疼痛程度，治疗前疼痛较轻的患者倾向于夸大疼痛强度，治疗前疼痛较重的患者则倾向于低估疼痛强度；对治疗前疼痛体验的记忆准确性也依赖于回忆时患者当前的疼痛强度，当前疼痛较轻的患者倾向于低估治疗前的疼痛强度，当前疼痛较重的患者倾向于高估治疗前的疼痛强度，无论当前疼痛强度下降的实际程度如何，大多数患者倾向于高估治疗后疼痛减轻的程度[22—23]。McNamara等[24]的研究也发现，采用“现场模式”

(即以第一人称视角重新体验记忆中的自传体事件)进行回忆的慢性疼痛患者自我报告的疼痛强度高于采用"观察者模式"(即以观察者的视角来看自己,好似演员出现在记忆情境中)的患者,这可能与负性自传体事件的回忆和负性情绪的右前额叶一侧优势有关。

总之,已有的研究证明慢性疼痛患者的自传体记忆功能存在损伤,主要表现为提取数量的减少、提取速度减慢、提取内容多与负性情绪或疼痛有关、提取信息不准确,主要与疼痛强度、负性情绪、注意偏向等因素有关。

5 慢性疼痛患者记忆缺陷的神经心理机制

已有的研究表明,疼痛与记忆存在共同的中枢神经通路,与疼痛有关的中枢神经结构,如前额叶皮质、前扣带回、脑岛、杏仁核、丘脑、海马等脑区,同时也是记忆神经通路的一部分[25]。前额叶皮质被认为是疼痛和记忆神经通路中最主要的神经结构。脑岛是疼痛的主要感知中枢,同时对保持记忆痕迹也起重要作用。海马通常被认为是记忆的主要中枢神经组织,但近年来,有神经影像学研究证明,在慢性疼痛情境下患者的海马结构发生了改变,这提示疼痛和记忆可能在海马中存在内在的神经联系。此外,疼痛和记忆所涉及的边缘神经网络系统也存在部分重叠现象,大多数探讨疼痛和记忆关系的神经影像学研究表明,这些区域在疼痛和记忆的加工过程中被激活,边缘系统的一些区域如杏仁核与慢性疼痛有着密切关系[25]。

注意资源狭窄假说认为,由于慢性疼痛患者将注意集中于疼痛的感觉或情感上,任务加工所需的注意资源相对减少,从而导致记忆作业成绩下降。Grisart等[26]的研究发现,患者记忆中的意识成分比健康对照组显著减少,而无意识成分则没有显著变化,就是说,患者有意记忆的能力下降,而无意记忆能力没有受损,说明对回忆的注意控制减弱是记忆功能效率的一个易感因素,同时,对疼痛的恐惧和灾难化信念比疼痛感觉和社会人口学特征能更好的解释疼痛对有意回忆的影响。而能力减弱假说认为患者的记忆缺陷是总体注意资源减少的结果。有研究认为慢性疼痛干扰了患者的认知操作,从而增加了任务的注意工作负荷,导致总体注意资源的不足,从而影响了记忆任务[27]。因而,根据对自我相关信息加工的促进(认知偏见)和对中性信息加工的干扰(认知损伤)之间的认知过程的拮抗作用,可以得出这样一个患者认知功能受损的一般模式。但是该假设受到Eich等人的质疑,他们发现患者回忆与自我有关的内容好于回忆与自我无关的中性内容[17,21]。因此,究竟是慢性疼痛制约了注意资源的分配进而导致处理任务能力的下降,还是慢性疼痛削弱了自发采取控制性加工的主动性而导致完成任务效率的下降,这尚是一个悬而未决的问题。

6 慢性疼痛患者记忆研究的局限与展望

综上所述,对记忆衰退的抱怨在慢性疼痛患者中普遍存在,实证研究也表明慢性疼痛患者的工作记忆、长时记忆、自传体记忆等记忆功能受损,而这种记忆功能损伤可能与年龄、受教育水平、疼痛、负性情绪、药物使用等因素有关。但该领域的研究尚处于初步探索阶段。

第一,由于慢性疼痛非常复杂,各研究间样本的同质性比较差,不同亚型的慢性疼痛的病理机制不一样,对记忆的影响也可能不一样。故今后的研究如果是小样本研究,最好采集单一亚型的患者;如果是大样本研究,则要注意各亚型的病例数大致相当,这不仅可以增强研究的概括力度,而且可以探讨各亚型慢性疼痛对记忆功能影响的差异。

第二,大多数既往研究采用小样本进行横断研究,这大大限制了研究的外在效度。例如,有的研究没有发现记忆与疼痛之间的关系,有可能就是Ⅱ型统计错误的结果。因此,采用大样本进行研究是必要的,可以进行参数分析,并可以探讨一些特殊的心理因素对慢性疼痛患者记忆功能的潜在影响。

第三,疼痛强度对慢性疼痛患者记忆功能的影响是颇受关注但仍存争议的问题。原因有三:①实验诱导疼痛与自然疼痛存在有很大差异;②采集的被试多是疼痛强度中等或偏上的患者,存在值域效应;③在干预研究中,记忆功能恢复的速度与疼痛强度减轻的速度可能并不同步。故今后的研究,除了门诊采样外,也可去社区采样,同时改进记忆的测评方法以便于疼痛严重的被试也能完成记忆测试,从而使样本的疼痛强度最好从轻到重的线性变化。在干预研究中,最好采用多次重复测量的追踪研究设计,以克服前后两次重复测量实验设计的不足。

第四,镇痛药物的使用对慢性疼痛患者记忆功能的影响研究进展缓慢。镇痛药物的种类、使用剂量、时程(服用/停用)、使用方式(口服/注射)、合并用药等因素使得该领域的研究变得复杂和困难,既往研究的结果之所以不一致,与这些因素的影响不无关系。因此,今后的研究应该充分考虑这些因素对慢性疼痛患者记忆功能的影响。

此外,尽管已有研究证明疼痛和记忆存在共同的中枢神经通路,但这些研究尚不足以揭示慢性疼痛患者记忆功能缺陷的神经心理机制,例如,迄今尚缺乏对疼痛分别与工作记忆、长时记忆和自传体记忆相互作用的特异性神经心理机制的研究,因而,认知神经科学对揭示慢性疼痛患者记忆缺陷的神经心理机制具有重要意义。

参考文献

[1] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain

terms [M]. IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle, WA, 1994.

[2] Tsang A, Von Korff M, Lee S, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders[J]. The Journal of Pain, 2008, 9(10):883—891.

[3] Jorge LL, Gerard C, Revel M. Evidences of memory dysfunction and maladaptive coping in chronic low back pain and rheumatoid arthritis patients: challenges for rehabilitation [J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2009, 45(4):469—477.

[4] Muñoz M, Esteve R. Reports of memory functioning by patients with chronic pain[J]. Clinical Journal of Pain, 2005, 21(4):287—291.

[5] Jamison RN, Sbrocco T, Parris WC. The influence of problems with concentration and memory on emotional distress and daily activities in chronic pain patients[J]. Int J Psychiatry Med, 1988, 18(2):183—191.

[6] Schnurr RF, MacDonald MR. Memory complaints in chronic pain[J]. Clin J Pain, 1995, 11(2):103—111.

[7] Etherton JL, Bianchini KJ, Ciota MA, et al. Pain, malingering and the WAIS-III Working Memory Index[J]. The Spine Journal, 2006, 6(1):61—71.

[8] Dick BD, Rashiq S. Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain[J]. Anesthesia Analgesia, 2007, 104(5):1223—1229.

[9] Sjøgren P, Christrup LL, Petersen MA, et al. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre[J]. European Journal of Pain, 2005, 9(4):453—462.

[10] Landrø NI, Stiles TC, Sletvold H. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls[J]. Journal of Psychosomatic Research, 1997, 42(3):297—306.

[11] Grisart J, Van der Lindenb M, Bastin C. The contribution of recollection and familiarity to recognition memory performance in chronic pain patients[J]. Behaviour Research and Therapy, 2007, 45(5):1077—1084.

[12] Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, et al. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance[J]. Clin J Pain, 2011, 27 (1):70—75.

[13] Busch H, Montgomery W, Melin B, et al. Visuospatial and verbal memory in chronic pain patients: an explorative study[J]. Pain Practice, 2006, 6(3):179—185.

[14] Iezzi T, Duckworth MP, Vuong LN, et al. Predictors of neurocognitive performance in chronic pain patients[J]. International Journal of Behavioral Medicine, 2004, 11(1):56—61.

[15] Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning[J]. Neuropsychological Review, 2000, 10(3):131—149.

[16] Iezzi T, Archibald Y, Barnett P, et al. Neurocognitive performance and emotional status in chronic pain patients[J]. Journal of Behavioral Medicine, 1999, 22(3):205—216.

[17] Wright J, Morley S. Autobiographical memory and chronic pain[J]. Br J Clin Psychol, 1995, 34(Pt2):255—265.

[18] Oosterman JM, de Vries K, Dijkerman HC, et al. Exploring the relationship between cognition and self-reported pain in residents of homes for the elderly[J]. International Psychogeriatrics, 2009, 21(1):157—163.

[19] Kelly S, Lloyd D, Nurmikko T, et al. Retrieving autobiographical memories of painful events activates the anterior cingulate cortex and inferior frontal gyrus[J]. The Journal of Pain, 2007, 8(4):307—314.

[20] Morley S. Vivid memory for ‘everyday’ pains[J]. Pain, 1993, 55(1):55—62.

[21] Christianson SA, Safer MA. Emotional events and emotions in autobiographical memories [M]. In DC Rubin (Ed), Remembering Our Past: Studies in Autobiographical Memory. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.218—243.

[22] Feine JS, Lavigne GJ, Dao TT, et al. Memories of chronic pain and perceptions of relief[J]. Pain, 1998, 77(2):137—141.

[23] Matera D, Morelli M, La Grua M, et al. Memory distortion during acute and chronic pain recalling[J]. Minerva Anestesiol, 2003, 69(10):775—783.

[24] McNamara P, Benson E, McGeeney B, et al. Modes of remembering in patients with chronic pain: relation to current pain[J]. The Journal of Nervous and Mental Disease, 2005, 193(1):53—57.

[25] Prakash S, Golwala P. Phantom headache: pain-memory-emotion hypothesis for chronic daily headache[J]? J Headache Pain, 2011, 12(3):281—286.

[26] Grisart JM, Van der Linden M. Conscious and automatic uses of memory in chronic pain patients[J]. Pain, 2001, 94 (3):305—313.

[27] Eccleston C. Chronic pain and distraction: an experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain[J]. Behav Res Ther, 1995, 33(4):391—405.