

·综述·

慢性疼痛患者注意障碍及其相关脑机制研究进展*

王康玲¹ 吴文¹

慢性疼痛常指疼痛时间持续3个月以上的疼痛,是一种常见临床症状,在人口中占有相当大的比例^[1]。疼痛伴随的负性认知及情绪给患者生活和工作带来较大负担,严重损害患者的身心健康,影响患者与家人的正常生活。近年来,对疼痛患者的认知研究逐渐得到学者们的广泛关注。慢性疼痛患者常常自诉有认知能力下降,如记忆力下降、难以集中注意力、执行功能欠佳等,其中注意缺失是患者主诉最常见的。注意是心理活动或意识对一定对象的指向与集中,是心理过程的动力特征,是人正确知觉事物的基础,是人认知功能(包括知觉、记忆、注意、思维和想象等)的一个重要成分。注意的基本功能是对信息进行选择,是认知加工过程的第一步,也是个体对外界刺激加工的首要环节。进入注意领域的信息往往感知速度快、记忆深刻、情绪体验丰富,因而注意在认知中的作用受到国内外学者的高度关注。本文综述慢性疼痛患者注意认知缺失及其相关脑机制研究进展。

1 注意认知在慢性疼痛患者中有特殊重要的意义

1.1 注意缺失

疼痛的生物学特性决定了它是一种内在的注意力要求的感觉过程,疼痛的过程同样涉及了注意的要求。慢性疼痛患者常常自诉持续注意能力下降。许多研究都证实了慢性疼痛患者存在注意缺失,并广泛见于各种慢性疼痛类疾病,如纤维肌痛综合征、糖尿病病理性疼痛、慢性腰痛等^[2]。学者们发现,慢性疼痛者持续注意能力受到疼痛的影响^[3],而在注意转移及注意干扰任务中表现缺失尤为突出^[4]。在对健康人与慢性疼痛患者进行重复性任务和转换任务的测试中发现^[5],与重复任务相比较,慢性疼痛者在转换任务时的准确率更低、反应时更长;而与健康受试者相比较,疼痛强度高的患者在两种任务中反应均较慢,低强度疼痛患者则与健康者无异。

1.2 注意的选择性偏向

近年来慢性疼痛的认知,行为模式认为,认知因素特别是认知偏向(对疼痛相关刺激的加工偏向)是慢性疼痛产生、持续和发展的主要原因之一^[5]。疼痛对选择性注意的影响主

要表现在疼痛使个体更加偏向注意与疼痛有关的刺激。与正常受试相比较,慢性疼痛个体对疼痛单词、疼痛面孔都表现出明显的注意偏向。有学者认为,注意偏向对疼痛有预测性。对疼痛相关词产生注意偏向可预测未来疼痛的发生,偏向越明显则术后疼痛越剧烈^[6];在急性及亚急性下腰痛患者中情感疼痛词偏向可预测疼痛的慢性化^[7],一些在术前就发现有疼痛注意偏向的患者,术后6个月会出现疼痛^[8]。因此,有学者推测注意偏向在疼痛慢性发展及持续中有较复杂的作用。

1.3 注意与疼痛的相互关系

注意与疼痛间可相互影响。疼痛与注意间的相关性一直受到学者们的关注。一方面,脑电图研究证实了疼痛可使注意处理能力下降。疼痛是危险和威胁的一个高优先级信号,可利用有限的容量,这可能导致容量超出限制,使受试者行为表现受损。疼痛对注意的干扰作用与疼痛的强度及认知负荷的高低有关,疼痛强度较高或高认知负荷^[9]时对注意的影响较为明显。另一方面,在执行认知任务时,注意的分配可调节疼痛的感知,也即是分散注意力时疼痛强度下降。研究发现分散注意对疼痛有缓解作用,对注意的管理也有利于控制疼痛的感受^[10]。

2 慢性疼痛患者注意相关脑机制研究

疼痛体验是中枢神经系统的一种反应,是大脑中网络活动的一种突显属性,慢性疼痛可被认为是中枢神经系统紊乱;而注意加工是脑网络加工的过程,故其注意障碍势必存在脑机制的异常。

2.1 注意研究常用的实验手段

2.1.1 常用心理学实验范式:关于注意的研究,心理学上多采用注意网络测试、Stroop范式、点探测任务、视觉搜索任务、快速序列视觉呈现任务、线索提示空间位置任务、Go/no-go实验等研究范式。注意网络测试在心理学测试中广泛用于注意功能的检测,它可同时测量注意系统中三个重要且独立的网络成分(注意警觉、定向和执行控制)及其间的相互关

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.03.024

*基金项目:广东省科技计划项目(2014A020212540)

¹ 南方医科大学珠江医院康复医学科,广州,510282

第一作者简介:王康玲,女,副主任医师;收稿日期:2018-04-12

系^[11]。Stroop 范式是观察不同心理加工过程相互干扰的经典范式,可根据情况采用不同的变式,如与疼痛相关的情绪、面孔、词语等造成干扰效应以进行注意定向及偏向效应的研究。注意偏向研究另一个经典研究范式是视觉点探测任务^[12],可较好地观察注意的空间定向功能,通常用来测查注意资源的分配特点。视觉搜索任务在注意研究中用来考察分心刺激对靶刺激加工的影响,可以考查被试排除分心刺激的干扰进行靶信息加工的能力^[13]。实验任务可根据需要设定不同的认知负荷或刺激空间分布,因而可考察不同认知负荷条件或不同空间范围内注意的特性。不同的研究范式关注注意的不同功能及特性,由研究者综合考虑选用。

2.1.2 常用技术手段:事件相关电位(event related potential, ERP)、脑电技术、脑磁图、眼球追踪技术(eye tracking technology)、正电子发射断层显像/X线计算机断层成像仪(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)和功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等的涌现及进一步完善,使得对脑科学的深入研究成为可能。ERP是通过平均叠加技术从颅表面记录大脑诱发电位来反映认知过程中大脑的神经电生理改变,经典成分包括P1、N1、P2、N2、P3。ERP记录的是颅骨表面电活动,可以非常容易地达到毫秒级的时间分辨率,但定位相对难以精确。眼球追踪技术是一项新的科学应用技术,研究者通过眼球运动信息获取、建模和模拟以取得目标信息,目前已广泛运用于心理学的各分支学科中。Fashler等^[14]应用眼球追踪技术发现慢性痛者对疼痛单词的注意偏向,说明该技术在测量视觉注意力变量差异方面的价值。但该技术关注于眼球的活动,因而对于听觉通路注意的研究则不可取,同样地它也不能精确定位相应的脑区。PET/CT是一种将PET(功能代谢显像)和CT(解剖结构显像)两种先进的影像技术有机地结合在一起的新型的影像设备。它是将微量的正电子核素示踪剂注射到人体内,然后采用特殊的体外探测仪(PET)探测这些正电子核素人体各脏器的分布情况,通过计算机断层显像的方法显示人体的主要器官的生理代谢功能,同时应用CT技术为这些核素分布情况进行精确定位,使这台机器同时具有PET和CT的优点,发挥出各自的最大优势。PET/CT定位、定性均较精确,在各种大脑疾病中的诊断作用明显,但检查费用较昂贵,用于实验研究受到一定的条件限制。fMRI是一种新的研究人脑功能的方法,其方法较多(注射造影剂、灌注加权、弥散加权及血氧水平依赖等),具有无创、时间和空间分辨率高的特点,广泛应用于神经科学及心理学的多个领域,在阐明高级神经生理和神经心理活动方式和大脑间的功能联系方面有较高的应用价值,是目前脑科学研究中使用最为广泛的技术之一。

2.2 相关脑机制研究进展

虽然目前关注疼痛注意的脑机制研究数量不多,笔者从目前文献中总结归纳有如下两点:

①疼痛和注意的处理有重叠的脑区改变,慢性疼痛的脑区改变影响注意的处理过程。疼痛处理脑区为疼痛矩阵^[15],其中一些疼痛脑区在注意的处理过程中起了关键作用,特别是扣带回及前额叶皮质^[5]。扣带回接受边缘系统(丘脑、海马和杏仁核)的信息输入,功能磁共振研究已证实其在选择性注意控制、工作记忆及错误知觉中的作用。临床研究发现扣带回切开术患者会存在注意缺失,而脑外伤后扣带回功能异常可出现注意损伤^[16]。Buffington等^[17]研究健康人与慢性疼痛患者在认知任务中前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)的活动,受试者在要求持续注意的任务过程中被施以急性疼痛刺激,研究发现两组受试者ACC活动受到急性疼痛及持续注意任务的调节,且不同组别受试者ACC活动局限化不同;由此他们认为慢性疼痛改变了ACC的正常处理过程,这可能导致患者认知受损。前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)是一个功能和结构上的异质性区域和几个脑网络(extrinsic mode network, default mode network, cognitive control network)的关键节点,涉及认知、情感和感觉处理,在慢性疼痛人群中常有异常的活化。一些研究发现某些慢性疼痛疾病与左侧前额叶皮质灰质容积的下降有关联,如慢性腰痛、复杂区域疼痛综合征、慢性创伤后头痛、三叉神经痛等,且成功干预疼痛后可逆转这种功能上的异常。PFC同样与注意认知相关,受损后患者可出现注意的缺失^[18]。Cui等^[19]比较了慢性下腰痛患者与正常受试者在多源性干扰任务中的脑功能磁共振结果,发现在该注意要求任务中慢性下腰痛患者注意相关的脑区就包括了PFC,且右侧PFC活化减弱。Silva等^[20]对纤维肌痛症患者行左背外侧前额叶皮质经颅直流电刺激治疗,以注意网络测试作为刺激前后的观察对比,发现该部位的刺激可有效调节患者的注意定向及执行功能。因此,可以预测把PFC活动与联结作为目标可被用于设计减轻疼痛的干预手段。

②慢性疼痛还可破坏或干扰脑的正常网络连接和功能,可能使得在注意处理过程中的脑连接发生异常。研究表明,不同的慢性疼痛病理都以一种非常相似的方式影响注意网络和静息网络^[21]。与任务相关的双边额叶-扣带回-岛叶-顶叶网络是一个负责目标导向注意力的认知控制网络^[22]。在对糖尿病神经病理性疼痛患者的一项研究中发现^[23],患者注意网络有广泛的连接减弱,也即对外界刺激进行注意控制的顶-额-扣带网络被削弱;另一项关于慢性下腰痛患者的研究采用了多源干扰任务(一项要求注意认知的心理学测试),研究者同样发现患者在执行任务时的顶-额-扣带回网络激活有明显减少(包括右背外侧前额叶皮质、背侧前扣带皮质和双侧上顶叶皮质)^[19]。静息网络(salience network, SN)

由注意要求刺激所激活,在一些慢性疼痛人群中不管是静息还是任务态下均有异常^[24]。Hemington等^[24]以后岛叶/楔叶为种子区,发现慢性腰痛患者岛叶/楔叶与SN关键节点(右颞顶交界处)有异常高的联结,而与DMN其他区则有异常低的联结;由此他们推测SN-DMN联结异常与慢性疼痛患者行为变化及注意控制的减弱有关。

默认网络(default mode network, DMN)是慢性疼痛中发生改变及研究最多的一个关键网络,在静息态活化,任务态则失活化^[24]。对于慢性疼痛患者,静息态下DMN即出现失衡^[25],且与正向执行注意网络(executive attention network, EAN)存在广泛的连接^[26]。任务态时慢性疼痛者对DMN的抵制更少,DMN呈“过度活跃”态^[27]。另外,慢性疼痛患者不仅发生DMN失活减弱^[25,28],还存在着功能的重组^[29]。许多实验研究发现疼痛人群,如慢性腰痛、纤维肌痛综合征和糖尿病病理性疼痛等,DMN和岛叶的功能增强,提示疼痛可通过岛叶增加非疼痛输入而干扰DMN^[25-26]。

任务阳性网络是认知任务中常监测的网络,通常包括外侧前额叶、后顶叶、前扣带回和岛叶,不同任务常有不同的阳性网络,且多在认知任务时活化增强^[30]。随着任务负荷增加,DMN失活化显著,为使任务表现更佳,须由任务阳性网络脑区活化或更多的募集来发挥代偿^[31-32],但也有研究不支持代偿网络的存在^[28],这与实验过程中认知负荷的选取有一定的关联;负荷不足可能未能诱发相应的代偿网络;因此,实验过程中需把握好认知负荷的度。

3 展望

慢性疼痛是多脑区、多网络共同参与作用的复杂过程,可被认为是中枢神经系统功能紊乱,而这种紊乱是否导致患者注意网络的异常并进而出现注意缺失?尽管目前慢性疼痛者注意障碍的理论仍未明析,但已有研究报道通过对一些注意相关脑区的非侵入性刺激可调节疼痛患者的注意功能及疼痛感知^[22]。因此,对其脑机制的深入研究有助于探讨疼痛感觉的神经机制,从而明析疼痛认知处理的过程,掌握疼痛状态下认知加工的脑网络连接及变化规律,为发掘新的疼痛治疗方法提供可能。

值得关注的是,目前对疼痛的认知研究主要集中在工作记忆、执行功能等领域,对注意认知的关注度仍不强,相关研究欠缺。而脑认知研究也存在一定的局限性,研究需要控制的因素较多,如受试者睡眠质量和时间、疼痛持续时间和强度、使用药物的种类及时间、受试者教育水平等,这些因素都会给研究者带来一定的困扰;因此,缜密的设计、得当的实验手段及全面的分析将有助于得到可信的结果。随着各种脑科学研究技术手段的不断完善与发展,新技术的不断涌现,疼痛认知的神经机制研究将焕发异彩。

参考文献

- [1] Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study[J]. *Pain*, 2001,89(2-3):127-134.
- [2] Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research[J]. *Prog Neurobiol*, 2011,93(3):385-404.
- [3] Attridge N, Keogh E, Eccleston C. The effect of pain on task switching: pain reduces accuracy and increases reaction times across multiple switching paradigms[J]. *Pain*, 2016,157(10):2179-2193.
- [4] Oosterman J, Derksen LC, van Wijck AJ, et al. Executive and attentional functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load?[J]. *Pain Res Manag*, 2012,17(3):159-165.
- [5] Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, et al. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort[J]. *Brain*, 2014,137(Pt 3):904-917.
- [6] Munafò MR, Stevenson J. Selective processing of threat-related cues in day surgery patients and prediction of post-operative pain[J]. *Br J Health Psychol*, 2003,8(Pt 4):439-449.
- [7] Sharpe L, Haggman S, Nicholas M, et al. Avoidance of affective pain stimuli predicts chronicity in patients with acute low back pain[J]. *Pain*, 2014,155(1):45-52.
- [8] Lautenbacher S, Huber C, Schöfer D, et al. Attentional and emotional mechanisms related to pain as predictors of chronic postoperative pain: a comparison with other psychological and physiological predictors[J]. *Pain*, 2010,151(3):722-731.
- [9] Moore DJ, Keogh E, Eccleston C. The interruptive effect of pain on attention[J]. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 2012,65(3):565-586.
- [10] Cano-García FJ, González-Ortega MD, Sanduvete-Chaves S, et al. Evaluation of a psychological intervention for patients with chronic pain in primary care[J]. *Front Psychol*, 2017,8:435.
- [11] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks[J]. *J Cogn Neurosci*, 2002,14(3):340-347.
- [12] Jackson T, Su L, Wang Y. Effects of higher versus lower threat contexts on pain-related visual attention biases: An eye-tracking study of chronic pain[J]. *J Pain*, 2018,19(6):649-659.
- [13] Dickinson JE, Haley K, Bowden VK, et al. Visual search reveals a critical component to shape[J]. *J Vis*, 2018,18(2):2.
- [14] Fashler SR, Katz J. More than meets the eye: visual attention biases in individuals reporting chronic pain[J]. *J Pain Res*, 2014,7:557-570.
- [15] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease[J]. *Eur J Pain*, 2005,9(4):463-484.
- [16] Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease[J]. *Brain*, 2014,137(Pt 1):12-32.
- [17] Buffington AL, Hanlon CA, McKeown MJ. Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations[J]. *Pain*, 2005,113(1-2):172-184.
- [18] Bidet-Caulet A, Buchanan KG, Viswanath H, et al. Im-

- paired facilitatory mechanisms of auditory attention after damage of the lateral prefrontal cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2015,25(11):4126—4134.
- [19] Mao CP, Zhang QL, Bao FX, et al. Decreased activation of cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network during an attention-demanding task in patients with chronic low back pain[J]. *Neuroradiology*, 2014,56(10):903—912.
- [20] Silva AF, Zortea M, Carvalho S, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):135.
- [21] Cauda F, Palermo S, Costa T, et al. Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach[J]. *Neuroimage Clin*, 2014,4:676—686.
- [22] Hilti CC, Jann K, Heinemann D, et al. Evidence for a cognitive control network for goal-directed attention in simple sustained attention[J]. *Brain Cogn*, 2013,81(2):193—202.
- [23] Cauda F, D'Agata F, Sacco K, et al. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010,81(7):806—811.
- [24] Hemington KS, Wu Q, Kucyi A, et al. Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms[J]. *Brain Struct Funct*, 2016,221(8):4203—4219.
- [25] Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics[J]. *J Neurosci*, 2008,28(6):1398—1403.
- [26] Napadow V, LaCount L, Park K, et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity[J]. *Arthritis Rheum*, 2010,62(8):2545—2555.
- [27] Seminowicz DA, Čeko M. Can we exploit cognitive brain networks to treat chronic pain?[J]. *Pain Manag*, 2015,5(6):399—402.
- [28] Čeko M, Gracely JL, Fitzcharles MA, et al. Is a Responsive Default Mode Network Required for Successful Working Memory Task Performance?[J]. *J Neurosci*, 2015,35(33):11595—11605.
- [29] Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. A dynamic network perspective of chronic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2012,520(2):197—203.
- [30] Čeko M, Shir Y, Ouellet JA, et al. Partial recovery of abnormal insula and dorsolateral prefrontal connectivity to cognitive networks in chronic low back pain after treatment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015,36(6):2075—2092.
- [31] Weissman-Fogel I, Moayed M, Tenenbaum HC, et al. Abnormal cortical activity in patients with temporomandibular disorder evoked by cognitive and emotional tasks[J]. *Pain*, 2011,152(2):384—396.
- [32] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function[J]. *J Neurosci*, 2011,31(20):7540—7550.

·综述·

经颅直流电刺激在癫痫治疗中的应用进展*

姚小玲¹ 王 朴¹ 鲍 勇² 谢 青^{1,2,3}

癫痫是一种常见的反复发作的慢性神经系统疾病。据世界卫生组织(WHO)报告,全球约有5000万癫痫患者,而我国的癫痫患者约达900多万,并以每年40万的速度增长。目前癫痫的治疗主要以药物治疗和手术治疗为主,在过去的30多年中已有超过15种第三代抗癫痫药物问世,但目前仍有20%—30%的患者无法通过药物来控制癫痫的发作^[1],而通过外科手术切除癫痫灶的缓解率也只能达到40%—60%左右^[2-3]。而且并不是所有患者都适合外科手术治疗,尤其是具有多个癫痫灶或癫痫灶定位在功能皮质区的患者不适合手术切除治疗。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种新兴的、非侵入性神经调节

技术^[4],通过调节大脑皮层的兴奋性继而改善癫痫的发作^[5],适用性好、可操作性强,近年来已成为神经康复领域研究的热点。本文旨在tDCS治疗癫痫的临床研究、影响因素、机制三方面进行综述。

1 tDCS的概述

tDCS是一种非侵入性的、利用微弱的恒定电流作用于头皮从而诱导大脑皮层兴奋性改变的技术^[4]。tDCS装置是由一个恒定电流刺激器、两个表面电极片(阴极、阳极)和输出装置等组成。tDCS的刺激方式可分为阴极刺激法、阳极刺激法两种。阳极tDCS通过对细胞膜产生去极化作用从而

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.03.025

*基金项目:上海交通大学医学院-中科院神经所脑疾病临床研究中心率先启动项目(2017NKX002)

1 上海交通大学医学院附属瑞金医院康复医学科,上海市,200025; 2 上海市瑞金康复医院康复医学科; 3 通讯作者

第一作者简介:姚小玲,女,在读硕士研究生,住院医师; 收稿日期:2018-07-23