综　　述·

前扣带回在痛感知中的作用

王锦琰　罗　非　韩济生
(北京大学神经科学研究所 ,北京大学神经生物学系 ,北京 100083)

摘要　前扣带回(ACC)是内侧痛觉系统的组成部分 ,它接受丘脑内侧核群的纤维投射 ,主要参与痛觉情绪信息的编码。影像学和电生理技术都证实 ,ACC 的伤害性神经元主要位于其后部 ,相当于 Brodmann 24 区的后部。ACC 参与痛觉形成的机制可能在于将痛的感觉和认知信息与情绪信息联系起来 ,从而形成完整的痛觉体验。

关键词　前扣带回; 痛觉; 情绪; 丘脑

1. 概述

众所周知 ,痛觉的完整体验包括感觉、情绪和认知三方面的因素。脑内存在两条平行上传的痛觉通路 ,分别介导痛的感觉成分和情绪成分[1]。其中 ,痛的感觉通路由丘脑外侧核群及其相应的皮层投射区 ——躯体感觉区 (S1、S2) 组成 ,称为外侧痛觉系统 ;痛的情感通路由丘脑内侧核群和它所投射的边缘系统以及前额叶组成 ,称为内侧痛觉系统。

扣带回(cingulate cortex) 是边缘系统的一部分 ,也是内侧痛觉系统的组成环节之一 ,它对于痛觉信息的加工处理主要是由其前部 (anterior cingulate cortex , ACC) 完成的。ACC 接受丘脑中线核和板内核(丘脑内侧核群) 的纤维投射 ,后者传递的伤害性信息来自于脊髓背角的伤害性神经元。

2. 扣带回的解剖与生理

扣带回位于胼胝体的上方 ,覆盖胼胝体的全长。按照细胞构筑可将扣带回划分为前、后两部分 :前部 (ACC) 为无颗粒型皮质结构 ,主要由 Ⅴ层的锥体细胞构成 ;后部 (posterior cingulate cortex , PCC) 为颗粒型皮质结构 ,主要由 Ⅱ、Ⅳ层的星状细胞和小锥体细胞构成。从与皮层、丘脑和其它皮层下结构的纤维联系来看 ,ACC 的皮层传入纤维较少 ,它主要接受丘脑中线核和板内核的纤维投射 ,并且与杏仁体有往返的纤维联系 ,而 PCC 则接受广泛的皮层传入 ,包括额、顶、颞、枕叶等 ,以及丘脑背外侧核和前部核群的投射 ,与杏仁体联系很少。ACC 和 PCC 之间有纤维相互沟通。

细胞构筑和纤维联系的差别可能是 ACC 和 PCC 产生功能差别的形态学基础。ACC 主要产生情绪和运动 , PCC 主要参与记忆和一部分视觉功能 ,因此又将 ACC 和 PCC 分别称为前部的执行区和后部的评价区 ,如图 1 所示。

Devinsky 把 ACC 又细分为前、后两部分。前部 ACC (anterior ACC ,aACC) 又称为情感部分 ,包括 33、25 以及 24 区的前部。这部分的功能是产生情绪和自主反应。后部 ACC (posterior ACC ,pACC) 又称为认知部分 ,包括 32 ′和 24 ′区 (即 32 区和 24 区的尾侧部分) ,是 ACC 的运动区和痛相关区所在部位[2]。近年来又提出 ,aACC 也参与完成认知方面的任务 ,并且 pACC 内与痛和运动相关的区域从解剖上是分离的 ,它们分别位于 pACC 的腹侧和背侧 ,因此提出一种对 ACC 的新的划分方法 ,即前部的非特异的注意 / 觉醒系统和后部的特异的痛系统[3]。对 PCC 的研究相对较少 ,PCC 可能参与长期的事实记忆的形成和提取 ,以及回避反应的学习[4]。

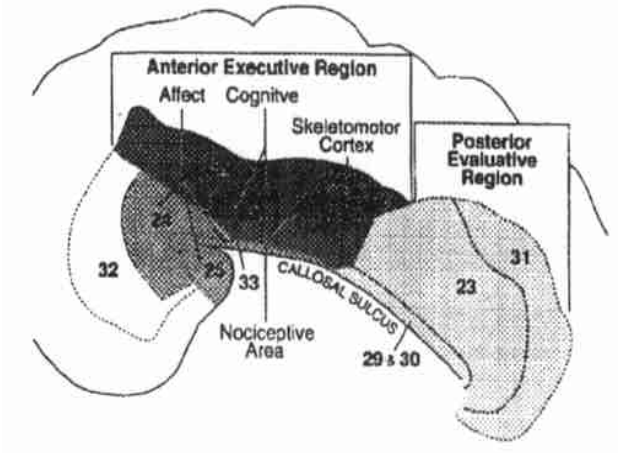

图 1　人类扣带回的功能分区平面图。(引自 Hudson AJ , 2000)

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

3. ACC 与痛觉的关系

(1) 多种方法学的结果证实 ACC 参与痛觉形成

早在 1888 年 ,Schaffer 等就发现 ,损伤猴子的扣带回会导致痛反应减弱。Vaccarino 和 Melzack (1989) 发现将利多卡因注入大鼠 ACC 阻断内部神经传导能够产生镇痛效应。Pillay 和 Hassenbusch (1992) 给癌症病人实施扣带回切除术 ,也发现可以使顽固性疼痛减轻。近年来 ,影像学技术的发展为 ACC 可被伤害性刺激激活提供了最直接的证据。功能磁共振 (functional magnetic resonance imaging , fMRI) 、正电子发射断层扫描 (positron emission tomography , PET) 和单光子发射计算机断层扫描 (single photon emission computed tomography , SPECT) 的结果都表明 ,ACC 可以被各种形式的伤害性刺激 (包括温度的、机械的和化学的刺激) 激活 ,但却很少对非伤害刺激起反应[4~6]。应用电生理技术 ,在给有精神疾患的病人做扣带回切除术的同时进行单个神经元记录 ,同样在 ACC 记录到对伤害刺激选择性起反应的神经元[7]。这些都有力地说明 ,ACC 在痛觉形成中具有重要作用。此外 ,在正常被试者和慢性痛病人的 ACC 内都发现有高密度的阿片受体结合位点的存在[8] ,提示 ACC 不仅参与痛觉的形成 ,还可能参与痛觉的调制。

(2) ACC 在痛觉编码中的作用

目前认为 ,ACC 主要参与痛情绪信息的编码 ,属于内侧痛觉系统。有人认为它还在一定程度上编码刺激强度。

1962 年 ,Foltz 和 White 首先报道了切除扣带回可以减弱慢性痛病人的情绪反应。之后 ,又有人进行了损毁丘脑中线核和板内核的研究 ,得到了类似的缓解疼痛的作用 (Hurt and Ballantine ,1974) 。近年来随着外科手术、电生理以及脑影像学技术的发展 ,越来越多的证据表明 ACC 参与痛情绪的加工。Rainville 等用催眠暗示的方法选择性地改变被试者因痛刺激引起的情绪反应 ,并利用 PET 技术监测脑血流量的改变 ,结果指出 ,痛的情绪成分是在 ACC 编码 ,而不是在躯体感觉区 S1 和 S2[9]。S1 和 S2 是对痛刺激的性质和定位进行编码的脑区 ,它们的痛觉相关神经元具有较小的感受野和较陡的刺激 - 反应曲线 ,这些特性是 ACC 的神经元所不具有的。相反 ,ACC 的神经元感受野都比较大并且相互重叠 ,表明了它们不适合编码刺激定位。相应地 ,动物实验和临床资料都表明 ,切除扣带回尽管能减少痛的情绪反应 ,但却不影响对刺激位置的辨别 (Vaccarino 等 ,1989) 。

至于 ACC 是否编码痛刺激强度至今说法不一。实验发现 ,ACC 伤害神经元的反应特性与其上游的丘脑内侧核群的神经元很相似 ,其放电与各种伤害性刺激的强度均呈现一定程度的相关性[7,10] ;临床研究也证实 ,切除扣带回的病人部分丧失感受刺激强度的能力[11]。这些似乎都说明 ACC 编码刺激强度。然而 ,影像学研究得出了相互矛盾的结果 ,多数实验结果显示 ,ACC 血流量的改变与刺激强度并没有明显的相关性[5,12]。但最近 Buchel 等采用一种改进的 fMRI 技术 - 事件相关 fMRI ,配合激光热辐射测痛发现 ,aACC 以及腹侧 pACC 与痛刺激强度有很好的相关性[13]。鉴于以上事实 ,笔者认为 ,即使 ACC 不参与痛强度的编码 ,但较强的痛刺激往往会伴随明显的情绪反应 ,所以看到 ACC 活动随刺激强度增大而加强是可以理解的。但由于情绪反应受环境因素和认知因素影像较大 ,因此在部分研究中 ,也可能看不到这一现象。这一结论尚有待进一步探讨。

另外 ,ACC 还参与痛的行为反应。ACC 有自己的运动区 (cingulated motor area , CMA) ,电刺激这一区域可以产生简单乃至复杂的运动。ACC 与前额叶 (prefrontal cortex , PFC) 的初级运动区 (primary motor area , PMA) 和辅助运动区 (supplementary motor area , SMA) 都有往返的纤维联系。功能影像研究表明[8] ,在伤害性刺激中 ,尤其对于慢性痛来说 ,扣带回和前额叶共同参与回避反应的策划和发动。

ACC 还与疼痛的预期以及回避反应的学习有关。Gabriel 等 (1991) 以声音作为条件刺激 ,足底电刺激作为非条件刺激 ,在家兔身上建立条件反射 ,以研究动物对于痛回避反应的学习 ,发现损伤了 ACC 的家兔对于这种条件反射的学习过程变得迟滞和困难。

(3) ACC 参与痛觉编码的可能机制

伤害性信息一方面经外侧痛觉系统 ,即脊髓 → 丘脑外侧核群 → 躯体感觉皮层 (S1、S2) 通路到达皮层水平 ,对痛刺激的性质、定位和强度进行编码 ;另一方面经内侧痛觉系统 ,即脊髓 → 丘脑内侧核群 → 边缘系统通路到达一些皮层和皮层下结构 ,如岛叶、ACC 等 ,对痛的情绪成分进行编码。从解剖上看还存在一条皮层 - 边缘系统通路 ,即 S1、S2 → 顶叶后部 (posterior parietal cortex , PPC) → 岛叶 (insular cortex , IC) → ACC、杏仁体、海马等 ,这一通路的功

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

能可能是将痛的感觉和认知信息与情绪信息以及学习记忆联系起来(Friedman 等,1986; Mesulam and Mufson,1982)。更为重要的是,这一通路终止于边缘系统,与内侧痛觉系统在 ACC 汇聚(图 2)。这种双重汇聚很可能体现了痛感知和痛情绪在 ACC 的整合,从而形成完整的痛觉体验。另外,ACC 还与前额叶(prefrontal cortex, PFC)有大量的纤维联系(Pandya 等,1981; Barbas and Pandya,1989),其意义可能在于将顶叶传来的躯体面临伤害的信息传递给 PFC,后者负责策划和发动痛相关的行为反应。此外,Price 认为,PFC 还参与评价慢性痛的长期意义,这一作用也有赖于 ACC 在顶叶(S1、S2)和额叶之间的协调作用[14]。因此,ACC 在痛觉的形成中处于枢纽的位置,它将痛的感觉和认知特征与注意、情绪方面进行整合,同时发动肌肉运动,最终使机体产生逃避反应来躲避伤害。最近 Ploner 等在研究痛觉的快慢两种成分时又提出,ACC 与痛觉形成中的慢痛成分有关。快痛成分导致机体的快速逃避反应,而慢痛成分则引起被试者的持续注意以及采取长期的保护性措施避开伤害,从而进一步证实,ACC 起着整合痛情绪、注意以及运动回避的作用[15]。

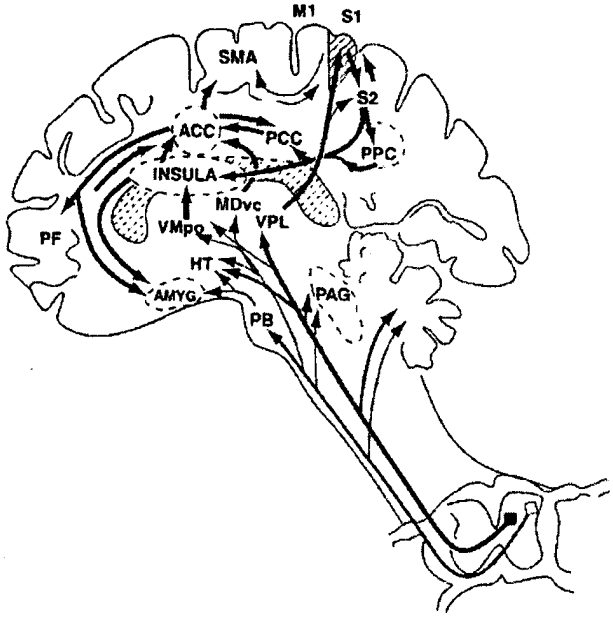

图 2 痛觉传导通路示意图,显示内侧痛觉系统与皮层 - 边缘系统通路在 ACC 的双重汇聚。

(4) ACC 的伤害性神经元的分布

关于 ACC 的伤害性神经元的分布,目前还存在争议。Vogt 等认为 aACC(即膝段,32 区和 25 区)参与痛觉形成[16],Rainville 等发现 ACC 的中部与痛觉有关[9],Tolle 等则指出痛反应与 pACC 的血流量呈正相关[15],而 Kwan 等的结果又表明 aACC 和 pACC 均可被伤害性刺激激活[3]。但 aACC 的激活是非特异的,因为非伤害性刺激也可激活它。对 ACC 伤害性神经元的分布虽然尚无定论,但越来越多的研究结果支持伤害性刺激主要激活 pACC。在兔和人身上用电生理及影像学的方法都证实,痛刺激的激活区域即伤害性神经元的分布区域主要位于 ACC 的后部,即 Brodmann 24 区的后部,相当于 24' 区的位置[3,17,18],如图 3 所示。

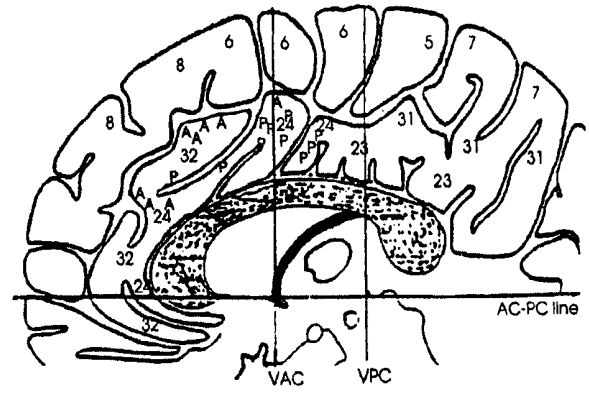

图 3 人脑扣带回矢状切面,中线旁开 3.0 mm。A 和 P 分别代表注意(attention)和痛刺激(pain)激活的区域。如图所示,人扣带回的痛相关部位主要位于 Brodmann 24 区的后部。

尽管 ACC 的痛相关区域已被证实,但电刺激这一区域并不能引起痛或不愉快的感觉,产生这种现象的原因可能是多方面的。一方面可能由于痛感觉的形成需要有多个脑区的同时参与,如 S1、S2 和岛叶等,或者需要双侧 ACC 的同时激活。另一方面,电刺激引起的神经元放电也不可能完全模拟正常的痛相关的放电模式。另外,ACC 的痛相关区域的活动增强不一定只反应痛的感知,而很可能体现了它对痛的下行调制作用[7]。

4. ACC 是多种信息的整合中枢

ACC 不仅是一个痛觉的中枢,它还广泛参与运动、注意和自主神经活动的调节。它参与运动的学习和策划以及反应的选择,同小脑、基底节、SMA 和运动皮层一起参与发动运动。很多证据还表明,aACC 参与认知反应的形成,其中 32 区的激活依赖于被试者对刺激的持续注意,不管刺激是伤害性还是非伤害性的,而 24 区的激活则反应了注意向痛刺激的转移[18]。在许多电刺激扣带回的研究中,都见到可引出自主神经活动的反应,如血管紧张度的变化、呼吸和消化的变化等。因而从某种意义上讲,

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

ACC 是一个更为非特异的感觉、运动和认知的整合中枢。

5. 结语

ACC 在痛觉的感知中占有重要的地位。它存在对痛刺激产生特异性反应的区域,它的痛相关神经元具有较大的感受野。这些都表明,ACC 参与痛觉、特别是痛情绪信息的编码。同时,ACC 接受内侧痛觉通路与皮层 - 边缘系统通路的双重汇聚,并发出纤维投射到 PFC,体现了 ACC 在痛觉形成中的枢纽地位。另外,ACC 还通过与初级运动区和 SMA 的纤维联系而与之共同执行运动功能。因此,当我们经受或面临伤害性刺激的时候,ACC 可以将多方面的信息进行整合,最终产生情绪、注意、自主神经活动以及运动等多系统的反应。

参 考 文 献

1 Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. J Clin Neurophysiol, 2000, 17:592～603.

2 Devinsky O, Morrell MJ, and Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain, 1995, 118:279～306.

3 Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, et al. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. Pain, 2000, 85:359～374.

4 Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, et al. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. J Neurosci, 1994, 14:4095～4108.

5 Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, et al. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. J Neurophysiol, 1996, 76:571～581.

6 Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al. Functional imaging of an illusion of pain. Nature, 1996, 384:258～260.

7 Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, et al. Pain - related neurons in the human cingulate cortex. Nat Neurosci, 1999, 2:403～405.

8 Jones AK, Qi LY, Fujirawa T, et al. In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. Neurosci Lett, 1991, 126:25～28.

9 Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science, 1997, 277:968～971.

10 Bushnell MC and Duncan GH. Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? Exp Brain Res, 1989, 78:415～418.

11 Talbot JD, Villemure JG, Bushnell MC, et al. Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report. Somatosens Mot Res, 1995, 12:115～126.

12 Peyron R, Garcia - Larrea L, Gregoire MC, et al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. Brain, 1999, 122:1765～1780.

13 Buchel C, Bornhovd K, Quante M, et al. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single - trial laser functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci, 2002, 22:970～976.

14 Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science, 2000, 288: 1769～1772.

15 Ploner M, Gross J, Timmermann L, et al. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99:12444～12448.

16 Vogt BA, Derbyshire S, and Jones AK. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co - registered PET and MR imaging. Eur J Neurosci, 1996, 8: 1461～1473.

17 Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, et al. Region - specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. Ann Neurol, 1999, 45: 40～47.

18 Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, et al. Functional MRI of pain - and attention - related activations in the human cingulate cortex. J Neurophysiol, 1997, 77: 3370～3380.

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.