

• 特约综述 •

疼痛背景下的反安慰剂效应： 从发生机制到临床启示 *

魏 华¹ 唐丹丹² 夏晓磊¹ 胡 理^{1,△}⁽¹⁾ 西南大学心理学部, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715;⁽²⁾ 遵义师范学院教育科学学院, 遵义 563002)

摘 要 反安慰剂效应 (nocebo effect) 普遍存在于临床实践中, 其存在可能导致患者病情恶化, 对患者身心造成巨大损害。现阶段, 反安慰剂效应研究主要集中于疼痛领域。本文简述了疼痛背景下反安慰剂效应心理、生化和脑机制的最新研究进展。在此基础上, 本文进一步总结了人格特质和性别等个体因素对反安慰剂效应的影响, 并阐述了反安慰剂效应对临床实践的启示以及减小反安慰剂效应危害的措施。因此, 本文将有助于加深我们对反安慰剂效应的理解和找到有效避免反安慰剂效应的方法, 在基础研究和临床实践中都具有重要的现实意义。

关键词 疼痛; 反安慰剂效应; 个体差异; 临床启示

安慰剂效应 (Placebo effect) 和反安慰剂效应 (nocebo effect) 普遍存在于临床实践中。安慰剂效应指本身没有效果的治疗却产生了疗效; 反安慰剂效应即消极的安慰剂效应 (negative placebo effect), 指本身没有效果的治疗使得患者的病情恶化。现有研究对安慰剂效应已经有了一定认识; 然而, 对反安慰剂效应的研究则明显不足^[1,2]。反安慰剂效应浪费了大量医疗资源, 阻碍了患者疾病的康复, 对患者身心造成了巨大损害。本文主要对疼痛背景下的反安慰剂效应所涉及的心理、生化和脑机制进行介绍, 并对机制研究中所面临的问题提出了可能的解决意见。同时本文还探讨了人格特质和性别对反安慰剂效应的影响。最后, 本文从多个角度提出了应对反安慰剂效应负面影响的措施。本文旨在加深对反安慰剂效应的认识, 为促进其研究进展进而找到应对反安慰剂效应负面影响的方法提供帮助。

1. 反安慰剂效应的发生机制

(1) 心理机制: 消极预期和条件反射 反安慰剂效应的发生涉及到两种重要的心理机制: 消极预期和条件反射。个体对治疗持有消极预期, 会产生反安慰剂效应, 导致治疗无效甚至病情恶化。Benedetti 等^[3]通过对 60 名健康成年人的研究发现,

消极预期不但能导致反安慰剂效应, 而且还能抵消安慰剂效应的镇痛作用。而 Bingel 等^[4]研究不同预期水平对雷米芬太尼 (remifentanyl, 一种阿片兴奋剂) 镇痛效果的影响时发现, 消极预期使雷米芬太尼的镇痛作用完全消失。因此, 消极预期可以使被试产生反安慰剂效应。同样, 实验室研究也为条件反射作为反安慰剂效应发生的心理机制提供了证据。例如, 在 Jensen 等^[5]的研究中, 条件化阶段, 将不同的人脸图片分别和高疼痛刺激和低疼痛刺激建立起条件反射; 在测验阶段, 呈现人脸图片 (高疼痛线索图片、低疼痛线索图片和中性图片) 的同时给予被试中等强度的疼痛刺激, 并要求被试进行疼痛强度评分。结果发现, 当呈现与高疼痛刺激相关的图片时, 被试的疼痛评分显著高于其它两种条件下的疼痛评分。这些研究共同表明, 消极预期和条件反射都可以导致反安慰剂效应的发生。

更进一步的研究结果却发现, 在反安慰剂效应形成中, 消极预期和条件反射所起的作用可能不同, 但是这些研究结果并未达成一致。Jensen 等^[5]研究发现, 消极预期不是反安慰剂效应发生的必要条件。他们通过优化实验范式, 在条件化阶段和测验阶段, 将人脸图片的呈现时间都设定为 12 ms, 并紧接着呈现 84 ms 的掩蔽图片以避免被试察觉到图

* 基金项目: 国家自然科学基金资助 (31200856, 31471082)

△ 通讯作者 hulitju@gmail.com

片。结果发现, 阈下提示和阈上提示一样可以引发反安慰剂效应。通过这种方式完全排除了消极预期的作用, 因此, 可以证明仅通过条件反射就能够引发反安慰剂效应。但是, Carlino 等^[6]运用激光诱发电位 (laser-evoked potentials, LEPS) 研究反安慰剂效应的神经机制时却发现, 只有在消极预期配合下, 条件反射才能引发反安慰剂效应。实验中, 第一组被试只接受视觉提示训练 (“+” 对应高疼, “-” 对应低疼), 第二组被试同时接受视觉提示训练和言语暗示训练。结果发现, 只有在第二组被试中, 高疼提示后被试的疼痛评分和脑电信号响应 (P2 幅值) 显著比低疼提示后的高。

综上所述, 消极预期和条件反射与反安慰剂效应的关系是复杂的, 现阶段的研究尚未清楚地揭示出它们的具体作用机制。反安慰剂效应的发生是只需要条件反射的独立作用^[5], 还是需要消极预期的配合^[6], 这并未得到一致的结论。这些差异可能是由实验范式的不同和技术手段的限制造成的。因此, 科研工作者可以通过优化实验范式和改进技术手段推动进一步的研究。

(2) 生化机制: 胆囊收缩素 (cholecystokinin) 的作用 在积极预期的作用下, 内源性阿片系统的活动能产生安慰剂效应。然而, 反安慰剂效应的发生可能与胆囊收缩素分泌增加直接相关^[7, 8], 而没有涉及到内源性阿片系统^[9]。Benedetti 等^[9]对三组患者在术后一小时注射生理盐水并给予消极言语暗示的同时, 分别注射低 (0.05 mg)、中 (0.5 mg) 和高 (5 mg) 剂量的丙谷胺 (proglumide, 一种胆囊收缩素拮抗剂, 可以非特异性与胆囊收缩素 -A 和胆囊收缩素 -B 两种受体结合), 对另一组患者只注射生理盐水和给予消极言语暗示。结果, 未注射丙谷胺组和低剂量组患者出现了反安慰剂效应, 而中等和高剂量组患者没有出现反安慰剂效应。这表明, 胆囊收缩素与反安慰剂效应的发生直接相关。与此同时, 研究者在实验前对另外两组患者注射 10 mg 纳洛酮 (naloxone, 阿片拮抗剂) 只能阻碍安慰剂效应的发生, 而不能影响反安慰剂效应的发生。因此, 反安慰剂效应的发生和内源性阿片系统可能没有直接关系。

相关研究表明, 可能是焦虑情绪出现导致胆囊收缩素分泌增加, 进而使被试产生痛敏^[10]。Andre 等^[7]首先诱导大鼠产生焦虑情绪进而引发痛敏, 然后将它们随机分为两组, 对两组大鼠分别注射胆囊收缩素拮抗剂 CI-988 (CCK-B 选择性受体拮抗剂) 和苯二氮草类抗焦虑药物 Chlordiazepoxide, 结果发现

CI-988 和苯二氮草类抗焦虑药物 Chlordiazepoxide 都能阻止大鼠的痛敏反应。因此, 胆囊收缩素在焦虑引发痛敏过程中起到了关键作用。Benedetti 等^[8]通过对健康成人的研究也证实了这一点, 他们发现安定 (benzodiazepine diazepam, 一种常用的抗焦虑药物) 能抑制下丘脑 - 垂体 - 肾上腺素轴 (HPA 轴) 的过度激活并阻止反安慰剂效应, 而丙谷胺只能阻止反安慰剂效应。他们认为, 这可能是因为安定可以通过缓解焦虑情绪来阻止 HPA 轴的过度激活和反安慰剂效应, 而丙谷胺只能通过阻止胆囊收缩素的分泌来阻止反安慰剂效应。

值得注意的是, 反安慰剂效应和安慰剂效应之间可能存在着一定的联系^[11, 12]。当体内阿片物质过多时, 会引发负反馈调节, 导致胆囊收缩素的生成和释放量增多。虽然注射胆囊收缩素拮抗剂丙谷胺能促进安慰剂效应发生, 但是注射阿片拮抗剂纳洛酮是否可以促进反安慰剂效应发生还需要进一步研究证实。最后, 通过五肽促胃液素 (Pentagastrin) 激活 CCK-B 受体可以成功阻断安慰剂镇痛。所以, 在疼痛研究中, 研究者应该考虑胆囊收缩素与内源性阿片系统之间复杂的相互制约关系, 从而进一步阐明反安慰剂效应的生化机制。

(3) 脑机制: 近年来, 功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 和正电子断层扫描技术 (positron emission tomography, PET) 等脑成像技术的发展为我们探究反安慰剂效应的脑机制提供了新方法和新思路。大多数研究表明, 反安慰剂效应具有不同于安慰剂效应的大脑控制区, 而海马 (hippocampus) 在其中起到了重要作用。Bingel 等^[4]在研究不同预期水平对雷米芬太尼镇痛效果的影响时发现, 积极预期引发安慰剂效应时伴随着内源性疼痛调节系统的显著激活, 而消极预期引发反安慰剂效应时伴随着海马的显著激活。而 Kong 等^[13]研究反安慰剂效应的脑机制时发现, 在反安慰剂效应发生过程中, 内侧疼痛系统所涉及的脑区优先激活, 如, 双边背侧前扣带回 (bilateral dorsal anterior cingulate cortex) 和岛叶 (Insula)。这说明反安慰剂效应可能通过情感 - 认知通路发生作用。另外, Kong 等还发现左侧海马在其中起到了重要作用, 左侧海马在这一过程中的活动可能与焦虑引起的疼痛调节过程相关, 所以 Kong 等认同 Ploghau 等人的观点, 在焦虑增加的过程中, 海马可以通过放大危险信号 (增加对疼痛的感知) 做好准备以应对可能出现的最坏结果^[14]。与此同时, 在 Jensen 等^[15]采用阈下提示与阈上提示引发反安慰剂

效应实验中,与阈上提示引发反安慰剂效应相比,阈下提示引发反安慰剂效应时,右侧海马的激活程度明显更高。这意味着在阈下提示引发反安慰剂效应的发生过程中,右侧海马的活动促进了大脑对疼痛信号的加工。由此我们推测,在反安慰剂效应发生过程中,左侧和右侧海马的活动可能都与疼痛的情感-认知加工有关。

然而,也有研究表明安慰剂效应和反安慰剂效应可能受相同脑区的控制,两者脑机制的区别仅仅在于相关脑区的激活状态不同。例如,Scott等^[16]首先对20名被试做安慰剂处理,然后根据被试的反应,把被试分为高安慰剂效应组(10人)和低安慰剂效应组(10人,其中反安慰剂效应出现的人数为5人)。结果表明,高安慰剂效应组在与内源性阿片系统和多巴胺系统相关的脑区有显著激活,而反安慰剂效应组在以上脑区则出现了显著的去激活。而在Schmid等^[17]的研究中,相比于中性预期条件,岛叶在积极预期条件下出现显著去激活,在消极预期条件下出现显著激活。

由此可见,研究者并未对反安慰剂效应的脑机制达成共识。这一方面可能是由反安慰剂效应本身的复杂性造成的;而另一方面,不同的脑成像研究往往采用不同的疼痛模型,而即使采用相同的疼痛模型,其实实验范式也不尽相同,这便导致了不同的研究结果之间差异明显。例如,Jensen等人发现右侧海马在阈下反安慰剂效应过程中的活动明显,而Kong等发现左侧海马在反安慰剂效应中起到重要作用。因此,为了更有效的研究反安慰剂效应的脑机制,将来的研究应该采用更标准化的疼痛模型和实验范式。

2. 个体因素在反安慰剂效应发生过程中的作用

(1) 人格特质与反安慰剂效应 焦虑情绪是反安慰剂效应发生的关键性因素。虽然并无直接的证据表明焦虑特质是与反安慰剂效应关联最为紧密的人格特质,但是,焦虑情绪无疑增加了个体发生反安慰剂效应的风险。例如,在Staats等^[18]的研究中,高焦虑者比低焦虑者表现出了更强的反安慰剂效应。乐观/悲观特质也与反安慰剂效应紧密相关。Geers等的研究发现:相比于乐观者,在悲观者身上更易观察到反安慰剂效应^[19]。乐观者拥有积极的心态,容易形成积极预期;而悲观者则容易接受消极暗示,从而容易形成消极预期。另有研究表明,A型性格个体较之B型性格个体容易发生反安慰剂效应^[20]。这可能是因为具有B型性格的个体不容易发脾气,性格较温和;而具有A型性格的个体则脾

气相对暴躁,容易产生怀疑等消极情绪。因此,A型性格个体更易发生反安慰剂效应。

焦虑、悲观和A型性格等人格特质都是与反安慰剂效应紧密相关的人格特质。因此,将来的研究可以运用fMRI和PET等脑成像技术以及分子生物学技术进一步探讨这些人格因素影响反安慰剂效应的具体神经生化机制。

(2) 性别与反安慰剂效应 临床观察发现,女性更易发生反安慰剂效应。Wider等通过社会学习实验研究表明,无论学习榜样是男性还是女性,女性学习者都表现出更明显的反安慰剂效应^[21]。这可能与女性具有高疼痛敏感性有关,也可能与男女在社会文化与预期、性激素和焦虑等方面的差异有关。社会文化对男性具有更高的疼痛耐受预期,男性为了迎合这一预期,便更少表达自己的疼痛感受^[22]。此外,性激素水平也能影响男性和女性的疼痛敏感性。动物研究发现,雌鼠更容易发生痛敏,雌激素可以通过阻碍内源性镇痛机制的作用来产生痛敏,而睾丸素可以通过降低急性和慢性疼痛知觉来镇痛^[22]。通过测量被试的主观疼痛、状态/特质焦虑、伤害性屈膝反射和体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEPs),Goffaux等^[23]人在神经轴(Neuraxis)的不同水平上考察了焦虑对疼痛信息加工的影响及其性别差异,疼痛感知的性别差异可能源于丘脑-皮层对疼痛的加工差异和随后的情绪反应以及结果评估的差异。该研究在大脑层面揭示了疼痛敏感性的性别差异,但没有直接揭示反安慰剂效应性别差异的神经机制。

3. 反安慰剂效应的临床启示

反安慰剂效应普遍存在于临床实践中。例如,在一项治疗肌肉纤维痛的药物试验中,在安慰剂组中(2026名患者),有67.2%的患者至少出现过一次反安慰剂反应,并且其中有9.5%的患者因为无法忍受试验而中途退出^[24]。由此可见,反安慰剂效应对临床实践的危害性很大。所以,医务工作者有必要采取有效措施减小其带来的负面影响。

(1) 积极预期:患者作为一个特殊群体,其自身的治疗经历使得他们成为反安慰剂效应的易感人群^[25]。然而,医生和患者家属都容易忽略患者的关注点和他们的关注点不同这一事实。患者更多的关注与疾病相关的消极方面,容易接受消极暗示,从而容易产生反安慰剂效应,阻碍患者疾病的康复。而积极预期可以减小反安慰剂效应,甚至引发安慰剂效应^[26],从而促进患者疾病的康复^[4]。因此,患者在面对治疗时若能最大程度的树立对疾病康复的

积极预期,不仅有助于通过安慰剂效应促进患者疾病的康复,而且可以最大程度的减小反安慰剂效应带来的危害,从而趋利避害。

(2) 控制负面情绪:焦虑情绪是引起反安慰剂痛敏的高风险因素之一^[8]。不仅消极预期容易引发患者的焦虑情绪,而且对疾病治疗结果的不确定预期,也能增加患者产生焦虑情绪的几率^[27],进而增加反安慰剂效应发生的高风险因素之一^[28]。因此,在临床治疗中,合理控制导致反安慰剂效应的高风险因素(如焦虑和抑郁),是医务工作者和患者需要长期共同努力的方向。

(3) 互联网与反安慰剂效应:互联网的发展有助于患者了解与疾病有关的各种信息,这增加了患者就医的主动性^[29,30],从而可能提高疗效。然而,互联网是一把双刃剑。它所提供的有关疾病的信息也可能是片面,甚至错误的,这些信息可能会误导患者,增加患者的焦虑情绪^[29],使患者对医生和医院产生不合理要求^[31],从而增加患者对医生和医院的不信任感,加剧医患关系的紧张程度,进而引发反安慰剂效应。因此,医务工作者应该发挥更为主动的作用,积极利用互联网传播正确的医学知识。患者也应该全面了解与其疾病治疗相关的信息,合理的利用互联网这一工具,进而最大程度地从治疗中获益。

(4) 医务工作者面临的困境:医务工作者秉承知情同意的原则,告知患者有关疾病的基本信息时,患者得知过多反而会引起不良后果^[32]。因为患者更多的关注负面信息,患者得知有关疾病和治疗的信息越多,意味着患者接触到的负面信息可能就越多,就越容易形成对治疗结果的消极预期。然而,患者的知情同意权问题,一直以来都是一个争论不休的伦理问题。我们认为,医生应该权衡利弊,在保证患者充分享有知情同意权的前提下,尽量采用积极性的暗示帮助患者从治疗中获益。

4. 研究展望

反安慰剂效应普遍存在于临床实践中,然而,出于伦理问题的顾虑,现阶段针对反安慰剂效应的研究明显不足。因此,合理处理伦理问题是反安慰剂效应研究中必须得到重视而又相当具有挑战性的工作。与此同时,建议将来的研究可以从以下四方面进行改进:

首先,深化反安慰剂效应发生机制的研究。整合心理机制、生化机制和脑机制的研究成果,进一步探究消极预期和条件反射两种机制形成反安慰剂效应中的生化机制和脑机制的作用是否相等等问

题。从心理、生化和大脑三方面入手,全面探究各种机制在反安慰剂效应发生过程中的作用及关系。

其次,重视实验室研究和临床实践的结合。实验室研究中,可以将预期二分为积极预期和消极预期。积极预期则会引发安慰剂效应,消极预期能够导致反安慰剂效应。然而,临床实践更加复杂,个体的预期水平不能被机械的划分为积极预期和消极预期,个体若持有过高预期也可能会增加对疼痛的感知^[33]。这就提醒研究者在实验室研究中要考虑临床实践的复杂性。

第三,拓展反安慰剂效应的研究领域。反安慰剂效应不仅仅存在于疼痛相关疾病中,然而,当前反安慰剂效应研究主要局限于疼痛领域,而在疼痛领域内所获得的研究结果,其外部效度问题还有待商榷。例如,在疼痛背景下,反安慰剂效应的发生和胆囊收缩素的分泌增加有关。而在其它疾病背景下,反安慰剂效应可能涉及到不同的生化机制^[11]。因此,对反安慰剂效应的研究也就不能局限于疼痛领域。只有提取不同疾病背景下反安慰剂效应发生机制的共性,才能找到减少甚至消除反安慰剂效应的方法。

最后,推进反安慰剂效应临床应用研究。目前,反安慰剂效应研究还未能真正走出实验室,反安慰剂效应临床应用研究还仅仅是实验室研究的附庸。因此,以后的研究应将反安慰剂效应临床应用研究作为反安慰剂效应研究的重要组成部分,从而避免反安慰剂效应对患者疾病治疗或康复的负面影响。

参 考 文 献

- [1] Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, 2008, 59: 195 ~ 206.
- [2] 邓满斐, 罗非, 郭建友. 对立的双生子: 基于疼痛的安慰剂效应和反安慰剂效应机制. *心理科学进展*, 2015, 23: 822 ~ 835.
- [3] Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, *et al.* Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23: 4315 ~ 4323.
- [4] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, *et al.* The effect of treatment expectation on drug efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*, 2011, 3: 70ra14.
- [5] Jensen K, Kirsch I, Odmalm S, *et al.* Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences, 2015, 112: 7863 ~ 7867.
- [6] Carlino E, Torta D, Piedimonte A, *et al.* Role of explicit verbal information in conditioned analgesia. *European Journal of Pain*, 2015, 19: 546 ~ 553.
 - [7] Andre J, Zeau B, Pohl M, *et al.* Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: Behavioral and biochemical studies. *The Journal of neuroscience*, 2005, 25: 7896 ~ 7904.
 - [8] Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, *et al.* The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of neuroscience*, 2006, 26: 12014 ~ 12022.
 - [9] Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, *et al.* Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*, 1997, 71: 135 ~ 140.
 - [10] Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: How anxiety is turned into pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2007, 20: 435 ~ 439.
 - [11] Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48: 33 ~ 60.
 - [12] Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6: 545 ~ 552.
 - [13] Kong J, Gollub RL, Polich G, *et al.* A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28: 13354 ~ 13362.
 - [14] Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, *et al.* Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21: 9896 ~ 9903.
 - [15] Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X, *et al.* A neural mechanism for nonconscious activation of conditioned placebo and nocebo responses. *Cerebral Cortex*, 2015, 25: 3903 ~ 3010.
 - [16] Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, *et al.* Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of general psychiatry*, 2008, 65: 220 ~ 231.
 - [17] Schmid J, Theysohn N, Gaß F, *et al.* Neural mechanisms mediating positive and negative treatment expectations in visceral pain: A functional magnetic resonance imaging study on placebo and nocebo effects in healthy volunteers. *Pain*, 2013, 154: 2372 ~ 2380.
 - [18] Staats PS, Staats A, Hekmat H. The additive impact of anxiety and a placebo on pain. *Pain Medicine*, 2001, 2: 267 ~ 279.
 - [19] Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, *et al.* Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of psychosomatic research*, 2005, 58: 121 ~ 127.
 - [20] Drici M-D, Raybaud F, Lunardo C, *et al.* Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 1995, 39: 204 ~ 206.
 - [21] wider K, B bel P. The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*, 2013, 154: 1312 ~ 1317.
 - [22] Marchand S. The phenomenon of pain. *IASP Press Seattle*, 2012: 278 ~ 280.
 - [23] Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J, *et al.* Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain*, 2011, 152: 2065 ~ 2073.
 - [24] Mitsikostas D, Chalarakis N, Mantonakis L, *et al.* Nocebo in fibromyalgia: Meta analysis of placebo controlled clinical trials and implications for practice. *European Journal of Neurology*, 2012, 19: 672 ~ 680.
 - [25] Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*, 2012, 307: 567 ~ 568.
 - [26] Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: Controversies and challenges from clinical and research perspective. *European Neuropsychopharmacology*, 2014, 24: 333 ~ 341.
 - [27] Ploghaus A, Becerra L, Borras C, *et al.* Neural circuitry underlying pain modulation: Expectation, hypnosis, placebo. *Trends in cognitive sciences*, 2003, 7: 197 ~ 200.
 - [28] Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*, 2009, 47: 987 ~ 994.
 - [29] Wald HS, Dube CE, Anthony DC. Untangling the web-the impact of internet use on health care and the physician-patient relationship. *Patient education and counseling*, 2007, 68: 218 ~ 224.
 - [30] McMullan M. Patients using the internet to obtain health information: How this affects the patient-health professional relationship. *Patient education and counseling*, 2006, 63: 24 ~ 28.
 - [31] Eysenbach G, Gray JM, Bonati M, *et al.* Towards quality management of medical information on the internet: Evaluation, labelling, and filtering of information hallmarks for quality of information quality on the internet assuring quality and relevance of internet information in the real world. *BMJ*, 1998, 317: 1496 ~ 1502.
 - [32] Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: The problem of the nocebo effect for informed consent. *The American Journal of Bioethics*, 2012, 12: 22 ~ 29.
 - [33] Iversen MD, Daltroy LH, Fossel AH, *et al.* The prognostic importance of patient pre-operative expectations of surgery for lumbar spinal stenosis. *Patient education and counseling*, 1998, 34: 169 ~ 178.