

基于神经生理学的疼痛测量^{*}

陈睿 唐丹丹 胡理^{**}

(西南大学心理学部, 重庆, 400715)

摘要 疼痛是一种受多重因素影响的复杂主观感受。临床上, 疼痛测量主要依赖于患者的主观评价。然而, 这种传统的疼痛测量方法具有多方面的局限。近年来, 研究者借助理记录、脑电和功能磁共振等技术, 揭示疼痛的神经生理、心理机制, 挖掘与疼痛相关的神经生理指标, 进而构建起有效、客观和精确的疼痛评价体系。在基础研究和临床实践中, 这些技术有望弥补传统疼痛测量方法的不足, 从而极大地推动疼痛测量及其治疗等相关领域研究的发展。

关键词 疼痛 疼痛测量 神经生理学 脑电 功能磁共振

1 引言

根据国际疼痛研究学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 的定义, 疼痛是指“与组织损伤或潜在的组织损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验”(Merskey & Bogduk, 1994)。这一定义表明疼痛是一种包含多种成分的复杂的社会-生理-心理难题。Loeser 等人提出疼痛包含四种成分: 伤害性感受 (nociception)、感觉-辨别成分 (pain)、情感-动机成分 (suffering) 和疼痛行为 (pain behaviors) (Loeser & Turner, 1980)。伤害性感受是指有潜在危险的刺激在有机体中引起的神经活动, 是纯粹生理学的范畴。感觉-辨别成分强调疼痛是一种主观感受, 疼痛不仅是一种感觉, 更是一种知觉, 且受很多高级认知因素调节, 如注意。情感-动机成分强调疼痛是一种消极的情感体验, 如疼痛与抑郁、焦虑等消极情绪密切相关 (Demyttenaere et al., 2007; Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007)。疼痛行为即伴随疼痛而出现的多种行为表现, 如从逃避反射到面部表情。

疼痛的四种成分既彼此独立而又相互关联, 这给研究者探究疼痛本身及其背后的生理和心理机制带来了困难。加之疼痛现象极为普遍, 在如今快节奏的社会大背景下, 疼痛, 尤其是慢性疼痛 (持续

时间超出正常治愈时间一个月) 正困扰着越来越多的人。因此, 在疼痛的基础研究和临床实践中, 探究疼痛的本质和实现疼痛的治愈是广大疼痛研究工作者的宏伟目标, 而疼痛的准确客观测量能为该宏伟目标的实现提供重要帮助。

2 疼痛测量

由于疼痛本身的复杂性, 我们需要在生理、心理、行为等层面对其进行客观而完整的评估。因此, 传统的疼痛测量主要基于两个首要准则, 即病人主体原则和病人整体原则。病人主体原则强调疼痛感知是一种个人体验, 没有人比病人自己更能清楚地感受疼痛, 所以病人是疼痛评估的唯一主体。病人整体原则即疼痛评估要考虑病人的整体情况, 不能将其从生活中分离出来, 而要结合病人的情绪、身体状况和生活质量来综合评价。

2.1 传统测量方法及其局限性

传统的疼痛测量方法大多都考虑了病人的主体原则, 即以病人的主观感受作为唯一的黄金准则。基于此, 临床上使用较多的评估方法主要是心理物理法, 其所使用的工具大多为各种量表。包含 (1) 测量疼痛阈限和耐受阈限的言语和数字量表; (2) 从感觉、情感、评价等疼痛相关维度以及实时疼痛强度的角度进行全面评价的麦吉尔疼痛问卷 (McGill

^{*} 本研究得到国家自然科学基金项目 (31200856, 31471082) 的资助。

^{**} 通讯作者: 胡理。E-mail: huli@swu.edu.cn

pain questionnaire, MPQ) (Melzack, 1975)；(3) 对测量疼痛强度和愉悦度都非常有效的比率量表 (Gracely, McGrath, & Dubner, 1978a, 1978b; Marchand & Arsenault, 2002; Marchand et al., 1993; Rainville, Feine, Bushnell, & Duncan, 1992)；以及(4) 通过跨通道配对 (将痛觉强度转换成其它感觉量, 比如声音大小、线段长度、握力大小或者是数字大小) 来实现疼痛知觉测量的类比量表。其中, 用一条无刻度的线段作为感觉模态类比物的视觉类比量表 (visual analogue scale, VAS, 实质是比率量表) 较为常用。另外, 由于疼痛还包含有行为成分 (比如呻吟、抚摸疼痛部位和惊恐等), 所以对于沟通不便的患者群体, 行为测定法较常用。例如, 对婴幼儿或认知障碍者施测面部表情量表 (Hicks, von Baeyer, Spafford, van Korlaar, & Goodenough, 2001) 可获得疼痛相关的行为指标。又如, 当疼痛造成身体功能限制或障碍时, 患者往往会出现静止、躺卧等行为, 对这些与疼痛相关的行为进行测量统计, 可以在一定程度上评估患者的疼痛。

虽然这些方法能在一定程度上评估疼痛及其主要成分, 但由于疼痛是一种混杂了生理和情感的复杂体验, 所以传统的疼痛评估方法难免存在着多方面的局限性。这些局限主要包括 (1) 主观的口语报告法不够客观、精确, 并且很多行为反应指标不一定是疼痛特异的；(2) 评估往往需要被试回忆疼痛感受, 而这会产生偏差；(3) 无法实现对持续变化疼痛的实时测量；(4) 对疼痛各成分的测量不够充分有效；(5) 缺乏对微意识状态等特殊患者疼痛的有效评估方法。所以, 客观而精确的疼痛测量方法正亟待开发 (Schulz, Zherdin, Tiemann, Plant, & Ploner, 2012)。近年来, 大量的研究者或医务工作者正在尝试挖掘测量疼痛的神经生理学指标, 以期对疼痛的客观、精确测量提供理论基础及技术支持。

2.2 神经生理学测量

在生理学测量方面, 研究者通常采用皮肤电、皮温、心率、眼动和肌电 (electromyography, EMG) 等信号来探测与疼痛相关的自主神经系统响应特征和神经肌肉电活动, 并且提取与疼痛相关的生理指标 (Colloca, Benedetti, & Pollo, 2006; Donaldson et al., 2003)。在认知神经科学领域, 研究者常采用脑电 (electroencephalography, EEG) 和磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 等技术, 精确有效的探测人体疼痛的大脑表征及其变化过程。采用

这些方法, 研究者既能在一定程度上揭示疼痛的神经生理学机制, 又能行之有效的客观测量疼痛。

2.2.1 生理学测量

疼痛会伴随着显著的生理变化 (Chapman & Feather, 1973)。研究发现, 心率、皮肤电水平的变化都与刺激强度和被试对该刺激的疼痛评分显著相关 (Loggia, Juneau, & Bushnell, 2011), 并且瞳孔直径的幅度也能反映疼痛刺激的强度大小 (Chapman, Oka, Bradshaw, Jacobson, & Donaldson, 1999)。这些发现说明, 心率、皮肤电 (Donaldson et al., 2003; Hullett et al., 2009; Ledowski et al., 2007; Loggia et al., 2011; Treister, Kliger, Zuckerman, Aryeh, & Eisenberg, 2012)、瞳孔直径 (Chapman et al., 1999; Donaldson et al., 2003; Ellermeier & Westphal, 1995; Höfle, Kenntner-Mabiala, Pauli, & Alpers, 2008; Oka et al., 2007) 等自主神经系统响应可以在一定程度上预测疼痛知觉强度。

例如, Loggia 等人 (Loggia et al., 2011) 在 39 个男性被试的手臂上施加不同温度的热刺激, 同时采用生物运动描记器 (biograph) 记录了他们的心率和皮肤电。研究结果表明, 心率和皮肤电都随疼痛刺激强度的增加而增加。在个体间水平上 (即对于同一温度的热刺激, 对每个个体的疼痛评定分数和心率实施相关性分析), 心率与疼痛强度呈显著的正相关。这表明心率可能在预测疼痛敏感性的个体差异上更准确。对于单个个体, 其皮肤电的变化能够更准确预测疼痛强度评分。这说明皮肤电更敏感于个体内疼痛感知的变化。又如, 近来的一项研究 (Geuter, Gamer, Onat, & Buchel, 2014) 采用生物反馈仪和眼动仪记录了被试接受不同持续时间 (长时刺激 20 s 和短时刺激 8 s) 和温度 (45、46、47 和 47.5°C) 的热痛刺激时, 其皮肤电与瞳孔直径变化的生理数据。通过主成分分析, 他们首先得到了不同试次生理反应时间剖面曲线的主成分权重。然后再将这些主成分权重作为预测因子进行线性回归分析, 进而在单个试次水平上实现了对疼痛的较精确预测。对于长时疼痛和短时疼痛, 其预测准确率分别为 70% 和 63%。他们再将这一回归模型用于预测另一批被试的疼痛评定分数, 这些被试同样接受长时热痛刺激 (20 s)。结果显示, 被试的疼痛评定分数和预测的疼痛评定分数显著相关, 预测准确率为 52%。由此表明, 自主反应 (皮肤电、瞳孔直径变化) 的时域特性可以作为疼痛相关的生理指标, 适用于人体疼痛强度的参数化预测。

此外,研究与疼痛相关的神经肌肉活动也可为我们客观准确的测量疼痛提供依据。EMG 能用于记录疼痛引起的神经肌肉响应,这种响应能较准确的表征患者疼痛知觉的强弱。例如,一项 EMG 研究以 19 名健康男性为被试,考察了谷氨酸盐诱发的颞肌或颈部肌肉疼痛对颞肌或颈部肌肉 EMG 活动的影响 (Svensson, Wang, Sessle, & Arendt-Nielsen, 2004)。其结果表明,实验所诱发的颞肌疼痛与被试颈部 EMG 活动增加有关。该研究为我们今后采用 EMG 客观测量疼痛提供了参考依据。

虽然疼痛与这些生理性变化密切联系,但是很多生理指标并不是疼痛特异的。例如,在处于激动或者应激状态下,人体也会出现与疼痛类似的自主反应。再者,这些自主反应的变化与疼痛的持续时间没有明显的对应关系。同样,神经肌肉活动指标也存在这些局限性。因此,当用于疼痛的客观测量时,研究者应该考虑并尽量弥补这些生理指标的局限。

2.2.2 基于 EEG 的神经电生理测量

近年来,认知神经科学的发展使我们对疼痛在大脑的表征及其属性有了更好的了解。一些研究者使用 EEG 技术探究了疼痛的认知和神经机制,并希望在此基础上建立客观有效的疼痛测量体系。这也是目前疼痛测量研究领域重点关注的方向之一。

激光诱发电位 (laser-evoked potentials, LEPs) 已经被广泛用于研究伤害性感觉输入的外周和中枢机制 (Iannetti et al., 2003; Treede, Lorenz, & Baumgärtner, 2003)。它是由伤害性激光辐射热脉冲选择性激活表皮中的伤害性自由神经末梢而在大脑中诱发的一类诱发电位 (Bromm & Treede, 1983)。时域上,LEPs 包含了多个成分,如 N1、N2-P2 (Carmon, Mor, & Goldberg, 1976) 和 P4 (Hu, Valentini, Zhang, Liang, & Iannetti, 2014)。其中,最明显最稳定的响应是一对双向的负正复合波即 N2-P2,它在头顶电极的波峰值最大 (Bromm & Treede, 1983; Hu, Mouraux, Hu, & Iannetti, 2010; Tarkka & Treede, 1993; Valentini et al., 2012),主要起源于双侧脑岛 (operculoinsular)、前扣带回和中扣带回 (anterior and mid-cingulate cortices, ACC 和 MCC) (Garcia-Larrea, Frot, & Valeriani, 2003)。大量研究表明,N2-P2 波幅 (Bromm & Treede, 1990; García-Larrea, Peyron, Laurent, & Mauguière, 1997; Iannetti, Zambreanu, Cruccu, & Tracey, 2005; Kakigi, Shibasaki, & Ikeda, 1989)、潜伏期 (Iannetti et al., 2005) 和疼痛知觉强度显著相关,从而证明了运用单试次 N2-P2 波幅

和潜伏期评估疼痛的可行性 (Huang et al., 2013)。

基于 LEPs 响应和疼痛的关系,Huang 等人 (Huang et al., 2013) 开发了一种新方法,实现了单试次水平上对疼痛的精确预测。他们通过结合共空间模式 (Koles, 1991; Koles, Lazar, & Zhou, 1990) 和多重线性回归算法 (Mayhew, Iannetti, Woolrich, & Wise, 2006),从单试次的 LEPs 中挖掘出一系列指标 (Hu et al., 2011),客观度量了 N2-P2 的峰值和潜伏期。进而,他们又运用贝叶斯分类法 (Witten, Frank, & Hall, 2011),基于单试次 LEPs 特征值,实现对高疼或低疼的分类预测。同时,他们也采用了多重线性预测模型,实现了对疼痛知觉强度的连续估计。两类方法在个体内和个体间的疼痛预测上都获得了较高的精度,其预测准确率分别高达 86.3% 和 80.3%。采用这些方法有望实现快速而可靠的疼痛知觉自动评估,有助于优化不便于交流的病人和意识障碍病人的疼痛预防、监测和治疗方案 (Schnakers et al., 2010; Schulz, Zherdin, Tiemann, Plant, & Ploner, 2012)。因此,这些方法在基础研究和临床应用中均具有潜在应用价值。

时频域上,伤害性刺激引起人类初级躯体感觉皮层 (primary somatosensory cortex, S1) 产生 gamma (30 Hz 以上) 振荡活动 (Gross, Schnitzler, Timmermann, & Ploner, 2007; Hauck, Lorenz, & Engel, 2007)。研究发现,在该频段范围内产生的事件相关同步化 (event-related synchronization, γ -ERS) 与主观疼痛强度显著正相关 (Gross et al., 2007; Hauck et al., 2007)。这表明, γ -ERS 直接反映了大脑皮层的疼痛感知 (Gross et al., 2007; Schulz, Tiemann, Schuster, Gross, & Ploner, 2012; Zhang, Hu, Hung, Mouraux, & Iannetti, 2012),另外,有研究发现伤害性刺激也能引起 S1 产生 alpha (8-12 Hz) 振荡活动 (Ploner, Gross, Timmermann, Pollok, & Schnitzler, 2006),并且 alpha 频段的事件相关去同步化 (event-related desynchronization, α -ERD) 可能与疼痛加工有关 (Babiloni et al., 2006; Hu, Peng, Valentini, Zhang, & Hu, 2013; Ohara, Crone, Weiss, & Lenz, 2004)。然而,一些研究发现激光刺激诱导的 α -ERD 不是疼痛特异的,还涉及到其它复杂的心理操作,如持续性注意和记忆加工 (Iannetti, Hughes, Lee, & Mouraux, 2008; Valentini, Torta, Mouraux, & Iannetti, 2011)。因此, γ -ERS 比 α -ERD 更能直接有效的预测主观疼痛感知强度。

2.2.3 基于 fMRI 的脑成像测量

借助于 fMRI 高空间分辨率的优点,有研究者将 fMRI 与机器学习 (machine learning) 理论相结合 (Marquand et al., 2010), 有望实现精确有效地探究大脑在不同认知状态下, 激活模式的空间分布差异。很多研究者将这种方法应用于疼痛评估的研究中, 并发现 fMRI 结合支持向量机 (support vector machine, SVM) (Formisano, De Martino, Bonte, & Goebel, 2008; Miyawaki et al., 2008) 以及其他机器学习算法可以较为准确的评估疼痛。

例如, 在 Brown 等人的研究中 (Brown, Chatterjee, Younger, & Mackey, 2011), 他们首先对 24 个被试施加疼痛和无疼的热刺激, 然后使用其中 8 个被试的全脑激活模式数据来构建并训练一个线性的 SVM 分类器模型, 再用该模型来预测未经过训练的另外 16 个被试的数据, 并以此测试该模型的有效性。结果表明, 该模型在判断疼痛刺激和非疼痛刺激时具有 81% 的正确率。并且它的性能主要受到与疼痛加工有关的脑区活动的影响, 这些脑区包括 S1、次级躯体感觉皮层 (secondary somatosensory cortex, S2)、脑岛、初级运动皮层 (primary motor cortex) 和 ACC 等。另外, 感兴趣区域 (region of interest, ROI) 分析结果显示, 全脑激活模式比单个脑区局部激活模式所构建的分类器模型的预测结果更精确。由此可见, 运用 fMRI 数据与 SVM 算法相结合的方法, 可以较准确的对高强度疼痛刺激与低强度疼痛刺激进行分类, 从而可能为不依靠被试主观报告而进行客观疼痛评估提供可行途径。

以 SVM 为代表的大量机器学习理论算法被越来越广泛地应用于 fMRI 数据解码过程, 这使研究者能对不同疼痛强度进行较精确的分类。例如, Wager 等人的研究 (Wager et al., 2013) 也证实, 结合 fMRI 和机器学习理论对健康人群接受伤害性热刺激时所引发的疼痛进行有效评估是可行的。他们通过借鉴使用机器学习的分析方法, 识别出了一种跨脑区的 fMRI 激活模型。该模型中, 一些脑区的活动与热疼相关, 包括丘脑、后脑岛、前脑岛、S1、ACC 和中脑导水管 (periaqueductal gray matter) 等。并且此种模型的预测敏感性和特异性都高达 94% 以上。当将其应用于另一批被试时, 预测的敏感性和特异性也高达 93%。而将该模型用于评估社会性疼痛与热疼刺激所引起的疼痛时, 辨别的敏感性和特异性分别为 85% 和 73%。除此之外, 该方法还可用于评估镇

痛药的疗效。因此, 其应用前景较为广阔。

由于多数 fMRI 相关研究都集中在疼痛与非疼痛的分类问题上, 因此预测结果不可避免的会受分类决策的影响。为弥补这一缺陷, 有研究者使用多变量回归和概率分类两种定量预测方法评估了高斯过程模型对疼痛的预测能力 (Williams & Barber, 1998), 得到了预测结果的概率分布图 (Marquand et al., 2010), 并且发现高斯模型比使用最广泛的 SVM 算法和相关向量回归更有效。另外一些研究者则从生物医学角度出发, 在回归分析的背景下关注如何从 fMRI 数据中解码大脑活动状态 (Prato, Favilla, Zanni, Porro, & Baraldi, 2011)。这些研究表明, 改进算法在疼痛的客观有效评估方面的作用不容忽视。

上述研究都致力于结合 fMRI 和机器学习理论来构建一套基于神经生理性指标的疼痛预测方法, 即多变量模式分析 (multivariable pattern analysis, MVPA)。该方法的特点主要表现为: (1) MVPA 适用于探测不同认知状态下大脑激活响应的整体空间分布模式 (Haynes & Rees, 2006), 对处于不同认知状态下大脑平均激活程度的差异不太敏感 (Coutanche, 2013); (2) MVPA 更适合用于个体内疼痛的预测。因为 MVPA 依赖于个体大脑响应的空间分布模式 (Norman, Polyn, Detre, & Haxby, 2006), 所以无论是用于构建模型训练分类器, 还是测试分类器, fMRI 数据都应来自空间分布模式相同或相近的同一个体。如果要采用 MVPA 方法实现个体间的疼痛测量, 就应该采取一系列措施 (如 fMRI 响应信号归一化处理等) 消除个体间空间分布模式差异的干扰 (Haynes & Rees, 2006)。

3 总结与展望

如前所述, 一方面, 疼痛是一种受生理、心理和社会等多重因素影响的复杂主观感受, 因此现实情境中的疼痛与实验室研究中所诱发的疼痛有很大区别。另一方面, 虽然神经生理学方法比传统的疼痛测量方法更客观、准确, 但目前其测量的精度还不够高, 并且尚未找到疼痛特异性的神经生理指标。这些问题给疼痛测量方法的进一步完善带来了一定困难。

首先, 实验室疼痛和临床疼痛的区别主要表现在: (1) 刺激性质不同: 引发实验室疼痛的刺激主要是激光刺激、电刺激、温度刺激以及机械刺激等, 而引发临床疼痛的刺激主要来源于内外伤或者发炎

等潜在组织损伤,两者在刺激信号的神经传导方式和传导速度上可能不完全相同;(2)刺激强度不同:相比于真实环境中经常出现的慢性疼痛,实验条件下所诱发的疼痛强度更低,持续时间更短,而且被试在实验环境下的身心状态与现实生活中长期受到疼痛症状困扰的状态也不完全相同。(3)疼痛的诱因不同:实验室疼痛是由外部刺激诱发的,而临床疼痛通常是在机体,尤其是伤害性感觉神经系统,发生了某些病变或损伤后,在没有外部刺激的情况下自发产生的。因此,实验室疼痛研究和临床疼痛评估之间存在很大差异,导致其研究结果往往很难直接应用到现实的临床疼痛评估中。

例如,在临床中,有研究考察了慢性腰背痛(chronic back pain, CBP)病人的自发疼痛及导致自发疼痛的可能脑机制(Baliki et al., 2006)。病人在接受fMRI扫描时,采用0到10分的疼痛评定量表评定他们的实时疼痛强度(没有施加任何外部刺激)或评定热疼刺激的疼痛强度。另外一组年龄和性别等因素与病人相匹配的正常被试在接受fMRI扫描时,评定热疼刺激的疼痛强度。结果显示,病人的自发疼痛可分为两种成分:高持续性疼痛和逐渐增加的疼痛。高持续性疼痛导致内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)的活动增强,并且mPFC的活动与病人的自发疼痛强度成显著正相关。逐渐增加的疼痛激活了脑岛,并且脑岛的活动与病龄成显著正相关。另外,研究者还发现,当对比病人的自发疼痛和正常人的热疼以及病人的热疼时,mPFC只与自发疼痛强度有关,脑岛只与热疼强度有关。由此可见,疼痛患者的自发疼痛与实验室的诱发疼痛存在不同的脑神经处理机制。

其次,疼痛特异性指标的缺失主要表现在:(1)很多生理性指标本身并不是疼痛特异的,这些生理指标也可能不稳定;(2)LEPs大部分信号受到注意力调节(Lorenz & Garcia-Larrea, 2003),并不是疼痛特异的,并不能直接反应大脑皮层中负责编码疼痛知觉的神经活动;(3)多数fMRI相关研究都集中在分类问题上,因此预测结果不可避免的会受分类决策的影响。

为实现更加客观、稳定的疼痛知觉预测以及测量手段的广泛应用,研究者可以从以下方面展开后续研究:

第一,加强临床研究,尽可能的减少实验室疼痛研究与临床疼痛研究之间的差距,从而在临床实

践中更有效地推广实验研究所得到的结论。

第二,在生理学方面,研究者可以同步采集被试的各项生理指标,如心率、肌电、呼吸、脉搏、皮肤电和瞳孔直径等,考察这些生理指标与疼痛知觉的关系,从而进一步用这些指标来预测疼痛。

第三,在EEG研究方面,基于单试次的LEPs特征(如,N2-P2峰值和潜伏期)来预测疼痛是未来的研究趋势。再者,通过单试次的时频(time-frequency)分析方法,提取出与疼痛直接相关的大脑振荡信号,尤其是探究 γ -ERS与疼痛感知的关系,可能优化疼痛预测。

第四,在fMRI研究方面,研究者需要进一步改进MVPA的算法,使之更适合神经生理学研究,并且在具体应用过程中注意充分利用其特点以发挥其优势,并探索如何使其更适合在被试间水平上对疼痛进行预测。

第五,整合基本生理指标、EEG和fMRI信息,在可获取的生理指标中,尽可能全面挖掘与疼痛相关的指标和特征,进而实现更高特异性和敏感性的疼痛知觉预测。

第六,除上述宏观水平的生理信号外,研究者也可以在微观水平上记录外周伤害性神经冲动,即人体外周单纤维记录技术(Ørstavik et al., 2006; Ørstavik et al., 2003; Schmidt et al., 1995; Torebjörk & Hallin, 1974)。运用该技术,研究者能够获取与伤害性刺激显著关联的神经传导动作电位。在实验室研究和临床应用中,虽然该技术存在一些不足之处,如它是侵入式的且无法度量疼痛的主观性成分,但在疼痛的客观测量方面,它仍然具有一定的可行性。

由于临床疼痛的复杂性远高于实验室刺激所引发的疼痛,所以研究者需要在不同的水平上对疼痛进行全面评估。在当前以及可预见的将来,疼痛的神经生理学测量手段都无法也不应该完全取代传统测量方法在实验室以及临床研究中的应用,而是应该作为传统测量手段的有效补充。现阶段,众多研究者已经开始结合传统的主观报告、行为测定、生理测量以及认知神经等多方面的指标来综合考量疼痛。联合使用这些方法不仅考虑了病人的主体性原则,而且也考虑了病人的整体性原则,从而有望实现对疼痛整体而准确的测量,也使研究者更加深入客观地探究疼痛的本质,并进一步探索治愈疼痛的疗法,因此具有极其重要的潜在价值。

参考文献

- Babiloni, C., Brancucci, A., Percio, C. D., Capotosto, P., Arendt-Nielsen, L., Chen, A. C., et al. (2006). Anticipatory electroencephalography alpha rhythm predicts subjective perception of pain intensity. *The Journal of Pain*, 7(10), 709-717.
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., et al. (2006). Chronic pain and the emotional brain: Specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *The Journal of Neuroscience*, 26(47), 12165-12173.
- Bromm, B., & Treede, R. (1983). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Human neurobiology*, 3(1), 33-40.
- Bromm, B., & Treede, R. (1990). Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Revue neurologique*, 147(10), 625-643.
- Brown, J. E., Chatterjee, N., Younger, J., & Mackey, S. (2011). Towards a physiology-based measure of pain: Patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation. *PLoS ONE*, 6(9), e24124.
- Carmon, A., Mor, J., & Goldberg, J. (1976). Evoked cerebral responses to noxious thermal stimuli in humans. *Experimental Brain Research*, 25(1), 103-107.
- Chapman, C. R., Oka, S., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Donaldson, G. W. (1999). Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: Relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*, 36(1), 44-52.
- Chapman, R. C., & Feather, B. W. (1973). Effects of diazepam on human pain tolerance and pain sensitivity. *Psychosomatic Medicine*, 35(4), 330-340.
- Colloca, L., Benedetti, F., & Pollo, A. (2006). Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *European Journal of Pain*, 10(7), 659-659.
- Coutanche, M. N. (2013). Distinguishing multi-voxel patterns and mean activation: Why, how, and what does it tell us? *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 13(3), 667-673.
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Lee, S., Posada-Villa, J., Kovess, V., Angermeyer, M. C., et al. (2007). Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: Results from the world mental health surveys. *Pain*, 129(3), 332-342.
- Donaldson, G. W., Chapman, C. R., Nakamura, Y., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Chapman, C. N. (2003). Pain and the defense response: Structural equation modeling reveals a coordinated psychophysiological response to increasing painful stimulation. *Pain*, 102(1), 97-108.
- Ellermeier, W., & Westphal, W. (1995). Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*, 61(3), 435-439.
- Formisano, E., De Martino, F., Bonte, M., & Goebel, R. (2008). "Who" is saying "what"? Brain-based decoding of human voice and speech. *Science*, 322(5903), 970-973.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguière, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport*, 8(17), 3785-3789.
- García-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: From dipoles to functional significance. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(6), 279-292.
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, 133(4), 581.
- Geuter, S., Gamer, M., Onat, S., & Buchel, C. (2014). Parametric trial-by-trial prediction of pain by easily available physiological measures. *Pain*, 155(5), 994-1001.
- Gracely, R. H., McGrath, P., & Dubner, R. (1978a). Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain*, 5(1), 5-18.
- Gracely, R. H., McGrath, P., & Dubner, R. (1978b). Validity and sensitivity of ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors: Manipulation of affect by diazepam. *Pain*, 5(1), 19-29.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., & Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biology*, 5(5), e133.
- Höfle, M., Kenntner-Mabiala, R., Pauli, P., & Alpers, G. W. (2008). You can see pain in the eye: Pupillometry as an index of pain intensity under different luminance conditions. *International Journal of Psychophysiology*, 70(3), 171-175.
- Hauck, M., Lorenz, J., & Engel, A. K. (2007). Attention to painful stimulation enhances γ -band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27(35), 9270-9277.
- Haynes, J. D., & Rees, G. (2006). Decoding mental states from brain activity in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 523-534.
- Hicks, C. L., von Baeyer, C. L., Spafford, P. A., van Korlaar, I., & Goodenough, B. (2001). The faces pain scale-revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*, 93(2), 173-183.
- Hu, L., Mouraux, A., Hu, Y., & Iannetti, G. D. (2010). A novel approach for enhancing the signal-to-noise ratio and detecting automatically event-related potentials (ERPs) in single trials. *NeuroImage*, 50(1), 99-111.
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., & Hu, Y. (2013). Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *The Journal of Pain*, 14(1), 89-99.
- Hu, L., Valentini, E., Zhang, Z., Liang, M., & Iannetti, G. D. (2014). The primary somatosensory cortex contributes to the latest part of the cortical response elicited by nociceptive somatosensory stimuli in humans. *NeuroImage*, 84, 383-393.
- Hu, L., Zhang, Z., Hung, Y., Luk, K., Iannetti, G., & Hu, Y. (2011). Single-trial detection of somatosensory evoked potentials by probabilistic independent component analysis and wavelet filtering. *Clinical Neurophysiology*, 122, 1429-1439.
- Huang, G., Xiao, P., Hung, Y. S., Iannetti, G. D., Zhang, Z. G., & Hu, L. (2013). A novel approach to predict subjective pain perception from single-trial laser-evoked potentials. *NeuroImage*, 81, 283-293.
- Hullett, B., Chambers, N., Preuss, J., Zamudio, I., Lange, J., Pascoe, E., et al. (2009). Monitoring electrical skin conductance: A tool for the assessment of postoperative pain in children? *Pediatric Anesthesia*, 19(5), 556-556.
- Iannetti, G., Hughes, N. P., Lee, M. C., & Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: Pain perception or stimulus saliency? *Journal of neurophysiology*, 100(2), 815-828.
- Iannetti, G., Truini, A., Romaniello, A., Galeotti, F., Rizzo, C., Manfredi, M., et al. (2003). Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in

- humans. *Journal of neurophysiology*, 89(1), 562-570.
- Iannetti, G., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, 131(1), 199-208.
- Kakigi, R., Shibasaki, H., & Ikeda, A. (1989). Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 74(2), 139-146.
- Koles, Z. (1991). The quantitative extraction and topographic mapping of the abnormal components in the clinical EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(6), 440-447.
- Koles, Z., Lazar, M., & Zhou, S. (1990). Spatial patterns underlying population differences in the background EEG. *Brain Topography*, 2(4), 275-284.
- Ledowski, T., Bromilow, J., Wu, J., Paech, M., Storm, H., & Schug, S. (2007). The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: Results of a prospective study. *Anaesthesia*, 62(10), 989-993.
- Loeser, J., & Turner, P. (1980). Perspectives of pain. *Paper presented at the Proceeding of First World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. London: Macmillan.
- Loggia, M. L., Juneau, M., & Bushnell, M. C. (2011). Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *Pain*, 152(3), 592-598.
- Lorenz, J., & Garcia-Larrea, L. (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(6), 293-301.
- Marchand, S., & Arsenault, P. (2002). Odors modulate pain perception: A gender-specific effect. *Physiology & Behavior*, 76(2), 251-256.
- Marchand, S., Charest, J., Li, J., Chenard, J. R., Lavignolle, B., & Laurencelle, L. (1993). Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain*, 54(1), 99-106.
- Marquand, A., Howard, M., Brammer, M., Chu, C., Coen, S., & Mourão-Miranda, J. (2010). Quantitative prediction of subjective pain intensity from whole-brain fMRI data using Gaussian processes. *NeuroImage*, 49(3), 2178-2189.
- Mayhew, S., Iannetti, G., Woolrich, M., & Wise, R. (2006). Automated single-trial measurement of amplitude and latency of laser-evoked potentials (LEPs) using multiple linear regression. *Clinical Neurophysiology*, 117(6), 1331-1344.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3), 277-299.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994) *Task force on taxonomy of the international association for the study of pain*. Seattle: IASP.
- Miyawaki, Y., Uchida, H., Yamashita, O., Sato, M. A., Morito, Y., Tanabe, H. C., et al. (2008). Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron*, 60(5), 915-929.
- Norman, K. A., Polyn, S. M., Detre, G. J., & Haxby, J. V. (2006). Beyond mind-reading: Multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(9), 424-430.
- Ohara, S., Crone, N., Weiss, N., & Lenz, F. (2004). Attention to a painful cutaneous laser stimulus modulates electrocorticographic event-related desynchronization in humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1641-1652.
- Oka, S., Chapman, C. R., Kim, B., Nakajima, I., Shimizu, O., & Oi, Y. (2007). Pupil dilation response to noxious stimulation: Effect of varying nitrous oxide concentration. *Clinical Neurophysiology*, 118(9), 2016-2024.
- Ørstavik, K., Namer, B., Schmidt, R., Schmelz, M., Hilliges, M., Weidner, C., et al. (2006). Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *The Journal of Neuroscience*, 26(44), 11287-11294.
- Ørstavik, K., Weidner, C., Schmidt, R., Schmelz, M., Hilliges, M., Jørum, E., et al. (2003). Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain*, 126(3), 567-578.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., & Schnitzler, A. (2006). Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system. *NeuroImage*, 32(3), 1231-1236.
- Prato, M., Favilla, S., Zanni, L., Porro, C. A., & Baraldi, P. (2011). A regularization algorithm for decoding perceptual temporal profiles from fMRI data. *NeuroImage*, 56(1), 258-267.
- Rainville, P., Feine, J. S., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory & Motor Research*, 9(4), 265-277.
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E., & Handwerker, H. (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *The Journal of Neuroscience*, 15(1), 333-341.
- Schnakers, C., Chatelle, C., Majerus, S., Gosseries, O., De Val, M., & Laureys, S. (2010). Assessment and detection of pain in noncommunicative severely brain-injured patients. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10, 1725-1731.
- Schulz, E., Tiemann, L., Schuster, T., Gross, J., & Ploner, M. (2011). Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. *Cerebral Cortex*, 21, 2408-2414.
- Schulz, E., Zherdin, A., Tiemann, L., Plant, C., & Ploner, M. (2012). Decoding an individual's sensitivity to pain from the multivariate analysis of EEG data. *Cereb Cortex*, 22(5), 1118-1123.
- Svensson, P., Wang, K., Sessle, B. J., & Arendt-Nielsen, L. (2004). Associations between pain and neuromuscular activity in the human jaw and neck muscles. *Pain*, 109(3), 225-232.
- Tarkka, I., & Treede, R. (1993). Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10(4), 513-519.
- Torebjörk, H. E., & Hallin, R. G. (1974). Responses in human A and C fibres to repeated electrical intradermal stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 37(6), 653-664.
- Treede, R.-D., Lorenz, J., & Baumgärtner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(6), 303-314.
- Treister, R., Kliger, M., Zuckerman, G., Aryeh, I. G., & Eisenberg, E. (2012). Differentiating between heat pain intensities: The combined effect of multiple autonomic parameters. *Pain*, 153(9), 1807-1814.
- Valentini, E., Hu, L., Chakrabarti, B., Hu, Y., Aglioti, S. M., & Iannetti, G. D. (2012). The primary somatosensory cortex largely contributes to the early part of the cortical response elicited by nociceptive stimuli. *NeuroImage*, 59(2), 1571-1581.
- Valentini, E., Torta, D. M. E., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2011). Dishabituation of laser-evoked EEG responses: Dissecting the effect of certain and uncertain changes in stimulus modality. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 2822-2837.

- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *The New England Journal of Medicine*, 368(15), 1388-1397.
- Williams, C. K., & Barber, D. (1998). Bayesian classification with Gaussian processes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 20(12), 1342-1351.
- Witten, I., Frank, E., & Hall, M. (2011). *Data mining: Practical machine learning tools and techniques*. San Francisco, CA : Morgan Kaufmann Publishers Inc.
- Zhang, Z., Hu, L., Hung, Y., Mouraux, A., & Iannetti, G. (2012). Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—A direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *The Journal of Neuroscience*, 32(22), 7429-7438.

Measuring of Pain Based on Neurophysiology

Chen Rui, Tang Dandan, Hu Li

(School of Psychology, Southwest University, chongqing, 400715)

Abstract As a complex and subjective experience, pain is influenced by physiological, psychological, social, and several other factors. As defined by the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is a kind of unpleasant subjective feeling and emotional experience, which was associated with tissue damage or potential tissue damage.

Clinically, the measurement of pain dominantly relies on the patients' subjective evaluation, which mainly uses a psychophysical method, that is, all kinds of scales. For example, verbal and numerical rating scales, McGill pain questionnaire (MPQ), ratio scales, analogue scales, and some behavioral measurements. Although this traditional method to measure pain and its components is to some extent considered as to be a golden rule, it is not objective, accurate, and universally applicable due to the complexity of pain. Thus, to optimize the assessment and treatment of pain, developing some objective and effective methods to measure pain is an important and urgent scientific problem. Recently, using novel sampling techniques, like eye-movement tracking, electromyography (EMG), electroencephalography (EEG), and functional magnetic resonance imaging (fMRI), researchers have revealed both neurophysiological and neuropsychological mechanism of pain processing, and have extracted pain-related neurophysiological signatures, and thus establishing an effective, objective, and accurate evaluation system of pain.

In physiology, skin conductance (SC), skin temperature (ST), heart rate (HR), and pupil diameter (PD) are usually used to investigate the response characteristics from autonomic nervous system, and EMG is used to measure the neuromuscular activity. All these measurements are associated with pain. In EEG studies, laser-evoked potentials (LEPs) have been widely used to investigate the peripheral and central processing of nociceptive sensory input. LEPs can be elicited by intense laser heat pulses that selectively excite nociceptive free nerve endings in the epidermis, which include many components both in the time domain and in the time-frequency domain. In the time domain, the evoked LEPs mainly include N1, N2, P2, and P4 waves. In the time-frequency domain, gamma (more than 30 Hz) oscillation activity originating from the primary somatosensory cortex (S1) can be elicited by nociceptive stimuli, and has been validated to be associated with pain intensity. In the aspect of fMRI studies, by combining fMRI technology with machine learning theory, an effective and precise assessment of pain may be achieved. Meanwhile, some studies find that using fMRI technology combined with the support vector machine (SVM) and other machine learning algorithm may more precisely assess pain. For example, some pain-related brain areas including the S1, secondary somatosensory cortex (S2), insula, primary motor cortex, and anterior cingulate cortex (ACC) have been identified. More importantly, the pain and non-pain stimuli can be identified.

Taken together, the accuracy of neurophysiological measuring of pain is not high enough and the neurophysiological indexes that are specific for processing of pain remain indeterminate. To add to the traditional pain measurement method in basic research and clinical practice, this neurophysiological system can greatly promote the development of the researches in the diagnosis and treatment of pain. Therefore, the present paper has important implications for the clinical and basic research of pain.

Key words pain, pain measurement, neurophysiology, electroencephalography (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI)