

疼痛恐惧的神经机制及其消退*

王小玲^{1,2} 唐丹丹³ 靳晴晴¹ 彭微微^{1,2} 胡理^{4,5}

(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 深圳大学心理与社会学院, 脑功能与心理科学研究中心, 深圳 518060)

(³ 遵义师范学院教师教育学院, 遵义 563002)

(⁴ 中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101)

(⁵ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 疼痛恐惧是疼痛基础和临床研究中的一个重要课题。个体对疼痛信息产生过度警觉, 诱发不恰当的回避行为, 扰乱机体的正常功能, 加剧疼痛的现象即为疼痛恐惧。疼痛恐惧可影响个体的疼痛感知以及疼痛相关的注意和回避行为, 且在慢性疼痛(如慢性肌骨骼疼痛)的发展、维持个体正常生理功能的丧失中起着重要作用。疼痛恐惧的形成与表达涉及杏仁核、海马、背侧前扣带回皮层、和前额叶皮层等脑区的参与。当前的疼痛恐惧消退的心理-行为干预方法可在疼痛恐惧加工的不同阶段(巩固、再巩固和消退)消退个体的疼痛恐惧。然而, 由于恐惧记忆形成过程较为复杂并受多种因素影响, 疼痛恐惧记忆消退方法效果较不稳定, 其基础研究与临床应用之间仍存在较大的鸿沟。将来研究有必要考虑到疼痛恐惧形成环境的差异以及个体人格特质/心理状态的差异, 逐步完善相关消退方法并将其引入临床镇痛, 以期帮助患者弱化、擦除甚至改写困扰他们的疼痛恐惧, 从而缓解甚至消除病患的疼痛。

关键词 疼痛恐惧; 疼痛恐惧的消退; 疼痛缓解; 心理-行为方法

分类号 B845

1 引言

疼痛是一种复杂的生理心理活动, 常常伴有负性的情绪反应(如恐惧和焦虑)和行为(如退缩和逃避)表现。国际疼痛研究学会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为“与组织损伤或潜在组织损伤有关的不愉快主观感觉和情绪体验”。一方面, 疼痛(如急性疼痛)使个体知觉到实际的和潜在的组织损伤或威胁, 激活机体的防御系统, 避免组织被进一步损伤, 这属于一种保护机制。另一方面, 疼痛(如慢性疼痛)会导致人体各系统功能失调, 免疫力下降, 中

枢神经系统发生病理性重组, 还会对人的精神、心理产生不同程度的负面影响, 严重影响其生活质量和工作效率(Häuser et al., 2014)。据统计, 世界范围内约 20% 的人群患有慢性疼痛, 且门诊患者中的 15%~20% 患有慢性疼痛(胡理, 罗层, 陈军, 2015); 我国至少有一亿疼痛患者, 其中大约 30% 的成年人患有慢性疼痛(袁广琪, 2010)。由此可见, 疼痛, 尤其是慢性疼痛, 已成为一个公共健康问题, 应该受到全社会的普遍关注。

然而, 慢性疼痛往往起源于急性疼痛(Häuser et al., 2014)。临床上会观察到这样的一个现象: 对于部分患者, 急性损伤引起的疼痛能很快消退, 并在一段时间内痊愈而不会留下后遗症; 而对于另一部分患者, 虽然他们的组织损伤已痊愈, 但疼痛仍持续存在, 且呈持续性加重趋势, 并逐渐由急性疼痛发展为慢性疼痛。对于发展为慢性疼痛的患者, 他们很有可能对急性疼痛产生了过度的注意和警觉(Asmundson & Hadjistavropoulos, 2007), 诱发了不恰当的恐惧回避行为(Volders,

收稿日期: 2016-12-23

* 国家自然科学基金项目(No. 31500921, 31471082, 31671141), 深圳大学新引进教师科研启动项目(No. 2017073), 重庆市基础与前沿研究计划项目(No. cstc2015jcyjBX0050), 中科院心理所科研启动项目(No. Y6CX021008)资助。

通讯作者: 彭微微, E-mail: ww.peng0923@gmail.com

Boddez, De Peuter, Meulders, & Vlaeyen, 2015), 甚至对疼痛无关信息的过度警觉和加工(Dawson, Schluter, Hodges, Stewart, & Turner, 2011), 由此进一步加剧了疼痛(Simon, 2012), 促进慢性疼痛的发生和发展(Traeger et al., 2016)。也就是说, 疼痛相关的恐惧情绪和行为反应, 在躯体感知觉和行为的交互作用下形成了恶性循环, 从而加重疼痛, 长此以往, 这种情形就可能导致疼痛慢性化(Trost, France, & Thomas, 2011)。有研究(Zale, Lange, Fields, & Ditre, 2013)采用元分析统计了46个独立样本(共9597名疼痛患者), 发现急性或慢性疼痛患者的疼痛恐惧与其功能丧失之间存在中等偏上的稳定正向相关性(相关系数 $r = 0.42$), 定量地验证了疼痛恐惧在慢性疼痛发展和功能丧失中的作用。

若能采用适当的方法消退疼痛恐惧情绪, 将有助于降低从急性疼痛发展为慢性疼痛的风险, 也将有助于实现慢性疼痛的有效缓解, 降低慢性疼痛对患者心理生理的影响。因此, 本文首先探讨了疼痛恐惧对疼痛的影响, 以及疼痛恐惧形成的神经机制。然后, 分别从疼痛恐惧记忆的巩固、再巩固以及消退三个阶段, 对疼痛恐惧消退相关的心理-行为干预法及其机制进行了系统的总结。最后, 本文提出了当前疼痛恐惧相关研究存在的问题并展望了将来的研究方向。

2 疼痛恐惧对疼痛的影响

疼痛是与实际或潜在组织损伤有关的不愉快的主观感觉和情绪体验, 并伴有一定的行为反应(如回避); 恐惧是一种典型的情绪, 指人们在面临某种危险情境(如外部环境和躯体本身的致病因素), 企图摆脱而又无能为力时所产生的一种强烈情绪体验(如担惊受怕)并诱发相应的行为反应(如逃跑)。从两者的定义来看, 疼痛与恐惧均属于自我保护机制, 其诱发因素有相似之处(杨鸿斌, 2015; 余莉, 2009)。疼痛恐惧是指当个体灾难化曲解疼痛(即将疼痛等同于伤害的灾难化信念), 在预感或体验疼痛时出现的一种恐惧和紧张的情绪反应(Crombez, Viane, Eccleston, Devulder, & Goubert, 2013; 吕振勇, 纪晓蕾, 黄丽, Jackson, 陈红, 2013)。因此, 疼痛恐惧是一种在躯体疼痛和恐惧情绪交互作用下出现的生理和情绪反应。疼痛恐惧主要通过以下三种途径获得: (1)自身经验

(Vlaeyen, 2012), 即先前的疼痛体验使得个体对即将出现的疼痛刺激产生恐惧; (2)观察学习(Helsen, Vlaeyen, & Goubert, 2015), 即观看他人的疼痛体验后使得个体对即将出现的疼痛刺激产生恐惧; (3)替代学习(Vlaeyen et al., 2009), 即与他人的口头交流使得个体产生疼痛恐惧。

疼痛恐惧可影响个体的疼痛感知以及疼痛相关的注意和回避行为(个体对周围环境中疼痛信号的过度警觉)。通常, 相对于低疼痛恐惧被试, 高疼痛恐惧(对疼痛产生不恰当的强烈恐惧)被试的疼痛敏感性更高, 且个体的疼痛恐惧水平可预测其疼痛敏感性(Crombez et al., 2013), 这表明疼痛恐惧与疼痛感知在被试间水平存在显著的关联性。对同一个体, 其当前疼痛恐惧水平越高, 同一刺激诱发的疼痛强度越强, 不愉悦程度也越高(Crombez et al., 2013), 这表明疼痛恐惧与疼痛感知在被试内水平也存在显著的关联性。疼痛恐惧的被试间和被试内的差异可以用动机启动假设理论(Motivational priming hypothesis)(Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998)解释, 即负性恐惧情绪激活了大脑的厌恶系统从而增强了个体的消极感觉体验, 由此加剧了疼痛。而且, 疼痛恐惧会引起个体对体表感觉和周围环境中疼痛信号的过度警觉和加工(Asmundson & Hadjistavropoulos, 2007), 如疼痛恐惧可使个体对疼痛的注意力增强。基于眼动的行为学研究表明, 相对于低疼痛恐惧个体, 高疼痛恐惧个体对疼痛相关的感觉词汇以及灾难相关词汇表现出更强的注意偏向(Yang, Jackson, Gao, & Chen, 2012), 这直接表明了疼痛恐惧可增加个体对疼痛相关线索和感觉信号的注意。除了健康个体, 疼痛恐惧也可调节在急性与慢性痛患者对疼痛相关信息的注意加工偏向(Crombez, Eccleston, Baeyens, van Houdenhove, & van den Broeck, 1999; Khatibi, Dehghani, Sharpe, Asmundson, & Pouretmad, 2009), 如低、中等疼痛恐惧水平的疼痛患者存在对疼痛感觉词汇的注意偏向, 但高疼痛恐惧水平的疼痛患者不存在这一注意偏向(Haggman, Sharpe, Nicholas, & Refshauge, 2010)。此外, 疼痛恐惧可显著影响疼痛相关的回避行为, 从而避免因再次接触疼痛刺激而受伤(Crombez et al., 2013), 如在实验室条件下诱发健康被试的下腰(肌肉)酸痛时, 高疼痛恐惧个体往往倾向于选择可避免腰部脊柱运动的替代动作策略, 且疼痛

恐惧水平可预测脊柱的偏移程度(Trost, France, Sullivan, & Thomas, 2012)。

疼痛恐惧在慢性疼痛(如慢性肌骨骼疼痛)的发展、维持个体正常生理功能的丧失中起着重要作用,如疼痛恐惧可显著预测患者的疼痛程度及功能丧失的程度(Vlaeyen & Linton, 2012)。根据恐惧-回避模型(Crombez, Eccleston, van Damme, Vlaeyen, & Karoly, 2012),疼痛恐惧导致患者对疼痛采取两种截然不同的反应,即“面对”或“回避”。采取“面对”策略的患者会随着疼痛的消退而恢复身体和社会活动,而采取“回避”策略的患者会产生一系列的生理-心理问题,包括对疼痛相关信息的过度警觉和注意、疼痛的灾难化评价、逃避/回避行为和功能丧失,从而进一步加剧其疼痛体验。这个模型也很好解释了疼痛恐惧在慢性疼痛发生发展过程中的促进作用(Crombez et al., 2012):当患者认为疼痛是暂时的损伤,患者一般会在一段时间后恢复其日常身体和社会活动;当患者对疼痛持灾难化解释时,即将疼痛曲解为很难甚至无法控制的严重伤害或威胁时,患者对疼痛产生过度恐惧,对疼痛相关线索产生高度的警觉和注意,导致疼痛体验的增强以及不恰当的疼痛回避行为,逐渐丧失正常的生理功能,发生发展为慢性疼痛患者。

3 疼痛恐惧形成的神经机制

在实验室条件下,经典条件反射(巴甫洛夫条件反射)是用于研究疼痛恐惧的一个重要实验范

式。在经典条件反射范式中,训练实验对象将中性的条件刺激(Conditioned stimulus, CS, 如声音、蓝光等)与非条件疼痛刺激(Unconditioned stimulus, US, 如电击)建立联结(CS-US),条件刺激可诱发明显的疼痛恐惧反应(心理-生理反应),如心率和血压升高、肌肉紧张以及情绪紧张和焦虑(Vlaeyen & Linton, 2012)。也就是说,当个体预测一个中性刺激(条件刺激)的出现会伴随明显的疼痛体验或组织伤害时,这个中性刺激可诱发一系列疼痛恐惧反应,因此这一过程可用于探索疼痛恐惧形成过程中所涉及的一系列心理-生理机制。

影像学研究表明:杏仁核(Amygdala) (Bukalo et al., 2015)、海马(Hippocampus) (Heath et al., 2015)、背侧前扣带回皮层(Dorsal anterior cingulate cortex, dACC) (Milad & Quirk, 2012)、前额叶皮层(Prefrontal cortex, PFC) (Kwapis, Jarome, & Helmstetter, 2015)等脑区均参与疼痛恐惧的加工过程。

杏仁核主要调控威胁性疼痛刺激诱发的恐惧反应(图1),表现为外侧杏仁核(Lateral amygdala, LA)接收疼痛恐惧刺激的相关信息,然后分别通过中间神经元细胞层(Intercalated cell masses, ITCs)和基底外侧杏仁核(Basolateral amygdala, BLA)这两条通路将信息传递到中央核(Central nucleus, CE)。然后,中央核团将该反应信息传递至下丘脑(Hypothalamus)和脑干(Brainstem)等区域,以控制恐惧相关反应(Yehuda & LeDoux, 2007),包括行为(如僵直反射)、自主神经系统(如心率加速)和内

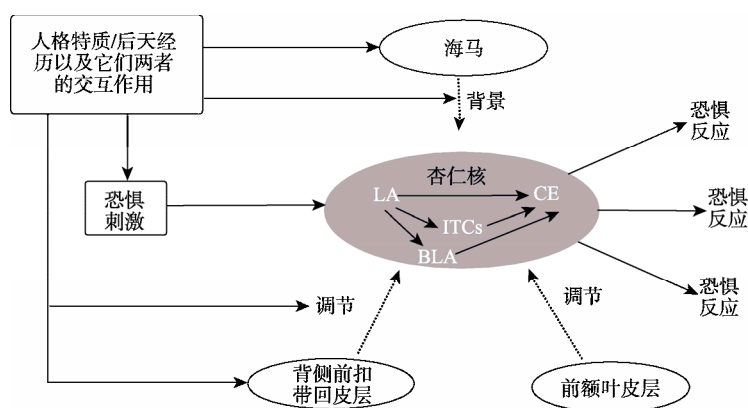


图1 疼痛恐惧加工的脑网络基础

注: LA: 外侧杏仁核(Lateral amygdala); ITCs: 中间神经元细胞层(Intercalated cell masses); BLA: 基底外侧杏仁核(Basolateral amygdala); CE: 中央核 (Central nucleus)。图改绘自 Yehuda 和 LeDoux, 2007

源性系统(如脑垂体-肾上腺激素的调节)的反应(Blair, Schafe, Bauer, Rodrigues, & LeDoux, 2001)。临床研究也发现杏仁核受损的患者在观看恐怖材料时无法体验到恐惧情绪(Feinstein, Adolphs, Damasio, & Tranel, 2011),杏仁核失活会抑制情景恐惧记忆的形成(Jordão, Onishi, & Xavier, 2015),这都表明了杏仁核参与恐惧反应的调控。

海马、前额叶皮层和背侧前扣带回皮层等脑区可调节威胁性疼痛刺激诱发的杏仁核的神经活动(图1)。海马作为参与空间情景学习记忆、情景信息编码过程的关键脑区(VanElzaker, Dahlgren, Davis, Dubois, & Shin, 2014),能调节与基底杏仁核相连接的神经投射(LeDoux, Cicchetti, Xagoraris, & Romanski, 1990),从而调控情景信息的编码(Hartley & Phelps, 2010)。研究表明,海马与恐惧记忆的获得、表达和消退有关(Peters, Dieppa-Perea, Melendez, & Quirk, 2010):如电毁损腹侧海马(Ventral Hippocampus)可破坏条件性恐惧以及场景性恐惧的获得与表达(Trivedi & Coover, 2004),且在条件恐惧训练之前损毁背侧海马(Dorsal Hippocampus)可影响疼痛恐惧记忆消退的速率,也可影响消退记忆提取的情景依赖性(Ji & Maren, 2005),表明背侧海马参与消退记忆的情景编码加工。

前额叶皮层是与大脑认知相关的高级脑区,可通过调节与杏仁核之间的功能连接参与调控恐惧反应的表达(Kwapis et al., 2015)。啮齿类动物的研究发现,内侧前额叶皮层(Medial prefrontal cortex, mPFC)整合来自外侧杏仁核的信息后,它的边缘下内侧前额叶皮层区(Infralimbic mPFC, IL mPFC, 对应于人类的腹内侧前额叶皮层, Ventromedial PFC, vmPFC)可通过抑制中央核团的活性,从而抑制恐惧反应的表达(Kwapis et al., 2015; Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006),表明了啮齿类动物的边缘下皮层区可通过调节杏仁核的神经活动来抑制恐惧情绪的表达(Vouimba & Maroun, 2011)。此外,背侧前扣带回皮层也参与调控恐惧情绪的形成和表达,如背侧前扣带回的皮层厚度、激活程度均与恐惧条件化反应(以皮肤导电率为指标)呈显著正相关(Milad et al., 2007),并且背侧前扣带回皮层激活可以促进恐惧记忆的表达(Milad & Quirk, 2012),表明了背侧前扣带回皮层的结构和功能活动均与恐惧的形成和表达密

切相关。

值得注意的是,前额叶皮层参与调控疼痛恐惧的消退过程。啮齿类动物的研究发现,在建立疼痛恐惧条件化之后,损伤前额叶皮层可直接破坏恐惧消退的过程(Quirk, Russo, Barron, & Lebron, 2000),这直接证明了前额叶皮层在疼痛恐惧消退过程中的重要作用。再者,已知杏仁核的中间神经元细胞层能接收来自外侧杏仁核的恐惧信息,并投射至中央核团从而产生恐惧反应(Marowsky, Yanagawa, Obata, & Vogt, 2005),内侧前额叶皮层能与杏仁核的神经活动的相互作用参与恐惧消退过程(Kwapis et al., 2015)。如边缘下内侧前额叶皮层和喙前内侧额叶皮层(Prelimbic mPFC, PL mPFC)可以通过前反馈抑制来自基底杏仁核和海马的信息,内侧前额叶皮层通过进一步整合这些信息从而调节恐惧反应和行为的输出(Kwapis et al., 2015)。

综上所述,如图1所示,杏仁核能调控威胁性疼痛刺激诱发的恐惧反应,表现为外侧杏仁核接收恐惧刺激信息,然后分别通过中间神经元细胞层和基底杏仁核这两条通路将信息传递到中央核团,从而诱发相应的疼痛恐惧反应。同时,威胁性疼痛刺激诱发的杏仁核的神经活动受到海马、前额叶皮层和背侧前扣带回皮层等脑区的调节。其中,海马调节情境内容,辨别危险信息所处的情境;前额叶皮层调节杏仁核表达恐惧反应的程度;背侧前扣带回皮层促进恐惧反应的表达。另外,个体的恐惧性反应也受其人格特质、心理状态、以及两者之间相互作用的影响。

4 疼痛恐惧消退的心理-行为干预方法

如图2所示,疼痛恐惧的加工过程包括获得(Acquisition)、巩固(Consolidation)、再巩固(Reconsolidation)和消退(Extinction)四个阶段。外在、内在或本体感觉的条件刺激使个体体验到威胁性感觉,诱发相应的疼痛恐惧反应(Conditioned responses, CR),如保护、逃避、逃跑行为,高度警觉以及惊恐的面部表情等(Vlaeyen & Linton, 2012)。疼痛恐惧消退的心理-行为干预方法可在疼痛恐惧加工的不同阶段(巩固、再巩固和消退)消退个体的疼痛恐惧,如睡眠疗法用于抑制疼痛恐惧的巩固;提取-消退范式用于抑制疼痛恐惧的再巩固;暴露疗法用于促进疼痛恐惧的消退。

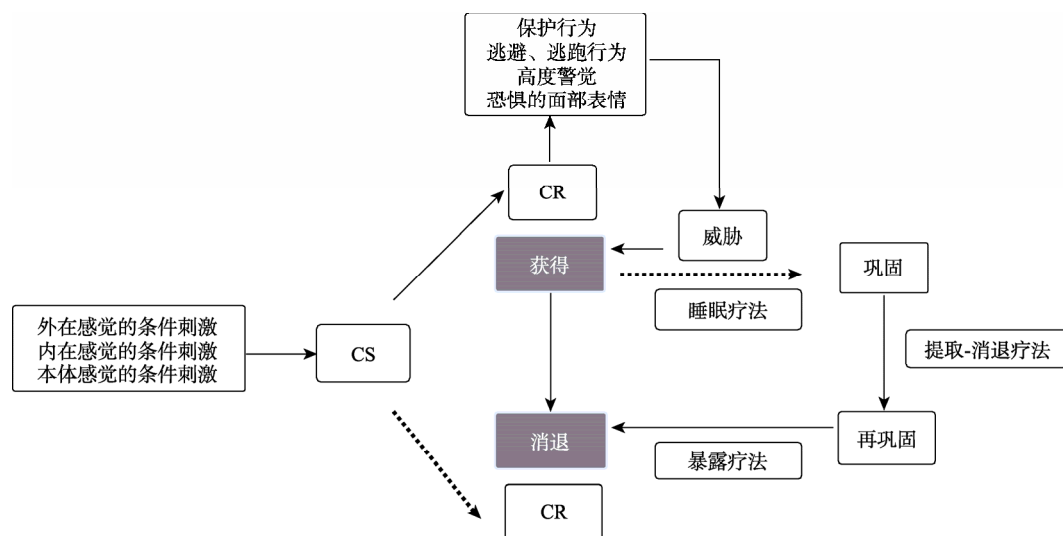


图 2 疼痛恐惧的形成及其心理-行为干预方法

注：CS：条件刺激(Conditioned stimulus)；CR：条件反应(Conditioned responses)。疼痛恐惧消退的心理-行为干预方法主要运用在巩固、再巩固和消退阶段，睡眠疗法用于抑制疼痛恐惧的巩固；提取-消退范式用于抑制疼痛恐惧的再巩固；暴露疗法用于促进疼痛恐惧的消退。该图改绘自 Vlaeyen 和 Linton, 2012。

4.1 巩固阶段的干预方法：睡眠疗法

记忆巩固阶段是记忆形成后的重要阶段，在这个阶段新形成的记忆会慢慢变得比较稳定。根据疼痛恐惧记忆消退的恢复理论(Retrieval theory) (Tronson & Taylor, 2007)，消退过程可能涉及到形成新记忆，新近形成的记忆使得原有的恐惧记忆不能被成功提取出来，从而减少了个体对当前条件刺激的疼痛恐惧。在睡眠阶段的干预就是通过巩固新形成的记忆从而抑制原有疼痛恐惧记忆。

在睡眠阶段中，新形成的记忆会由处于高度不稳定的状态逐渐变得稳定(Pace-Schott, Germain, & Milad, 2015)。例如，在慢波睡眠阶段，再次呈现陈述性、程序性和情绪性记忆的内容均可加强和巩固相应的记忆内容(Antony, Gobel, O'Hare, Reber, & Paller, 2012; Bendor & Wilson, 2012; Diekelmann, Büchel, Born, & Rasch, 2011)，并可维持相对较长的时间(Wagner, Hallschmid, Rasch, & Born, 2006)。Hauner, Howard, Zelano 和 Gottfried (2013)研究了慢波睡眠阶段对恐惧条件化的影响，结果发现建立气味恐惧条件化之后，在慢波睡眠阶段多次呈现气味，以此来消退气味恐惧条件，被试醒来后对气味的恐惧反应显著降低。这些研究表明，在慢波睡眠阶段多次呈现恐惧相关的内容，改写原有的记忆内容，从而消退原来的恐惧

记忆。

在此基础上，He 等人(2015)训练受试者对某种特定声音与轻微电击建立联结形成恐惧条件化，然后通过监测受试者的睡眠过程中的大脑信号，锁定慢波睡眠阶段，并在该阶段多次暴露伤害性记忆相关的线索(即再次呈现声音同时进行轻微电击，且操作过程不影响受试者的睡眠)，受试者清醒后条件化恐惧情绪显著降低。这表明，睡眠阶段可显著减低疼痛恐惧，这一无创伤、无痛苦的治疗有望用于治疗与疼痛恐惧相关的心理问题和精神疾病。

4.2 再巩固阶段的干预方法：提取-消退范式

在恐惧唤起后的 10 分钟到 6 小时之间为恐惧再巩固窗口。在记忆的再巩固窗口内，先前存储的记忆会再次处于不稳定的状态(Schwabe, Nader, & Pruessner, 2014)，因此再巩固时间窗口内进行消退训练，消退效果较好(Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009; Xue et al., 2012)。

提取-消退范式是指在记忆再巩固的时间窗口内，通过再次提取条件刺激的线索(唤醒)而不施加恐惧刺激可以消退条件刺激引起的恐惧情绪和反应(Fendt & Fanselow, 1999)。Rao-Ruiz 等人在某种特定的环境下给予小鼠足部电击从而建立疼痛恐惧条件化，1 天后小鼠再次暴露于相同的环

境。随后在 2 小时(再巩固窗内)和 24 小时(非再巩固窗内)进行 30 分钟的提取-消退干预, 分别在之后的第 1 天和第 17 天时测量小鼠的疼痛恐惧反应。结果发现, 只有在再巩固窗口内进行提取-消退干预的小鼠才没有出现明显的疼痛恐惧反应(Rao-Ruiz et al., 2011)。另外, 有研究(Monfils, 2009)训练大鼠对声音-电击恐惧建立联结后, 分别在 10 分钟、1 小时、6 小时后的时间窗内采用提取-消退范式消退恐惧条件化反应, 结果发现相比于非唤醒条件, 在唤醒后的 10 分钟和 1 小时进行消退训练的效果更显著。这些研究表明在再巩固窗口内的提取-消退训练可有效消退疼痛恐惧, 且在再巩固窗前期的提取-消退训练可实现更为良好的消退效果。此外, Auchter 等人发现在再巩固时间窗内进行提取-消退训练时, 若呈现条件刺激的试次间间隔随机变化(Inter-trial interval variability), 能获得更好的疼痛恐惧消退效果(Auchter, Cormack, Niv, Gonzalez-Lima, & Monfils, 2017)。

Schiller 等人(2010)的研究发现, 在再巩固时间窗内进行提取-消退训练, 可显著消退被试的疼痛恐惧记忆, 且这种消退效果可以持续至少 1 年以上, 消退的部分只是被唤醒的疼痛恐惧记忆而不影响先前的非疼痛恐惧记忆。更进一步地, 神经影像学研究表明, 在再巩固时间窗口内实施的提取-消退范式的作用机制在于, 通过抑制前额叶皮层的功能活动来实现疼痛恐惧记忆的消退(Schiller, Kanen, LeDoux, Monfils, & Phelps, 2013)。此外, Liu 等人(2014)通过对健康被试施加疼痛电击以建立疼痛恐惧条件化, 然后在再巩固时间窗内进行提取-消退训练, 结果也得到了良好的疼痛恐惧消退效果。

4.3 消退阶段的干预方法: 暴露疗法

暴露疗法是一种在消退阶段的干预方法, 被认为是治疗创伤性后遗症有效的认知-行为疗法(Mørkved et al., 2014)。当个体反复暴露于中性刺激但不伴有疼痛刺激时, 中性刺激诱发的疼痛恐惧反应就会逐渐消失, 这一过程就是疼痛恐惧记忆的消退(Quirk, Likhtik, Pelletier, & Paré, 2003)。然而, 这一过程并不是恐惧记忆彻底“遗忘”, 而是一种新的学习过程, 使个体学习到中性刺激而不是疼痛刺激出现的信号, 形成一种中性刺激并不会诱发疼痛刺激的消退记忆(de Carvalho Myskiw,

Benetti, & Izquierdo, 2013), 从而抑制中性刺激诱发的恐惧反应的表达(Hofmann, 2008)。实验室大量研究表明暴露疗法适用于动物的疼痛恐惧的消退, 且消退效果良好(Meulders & Vlaeyen, 2013; Milad & Quirk, 2012)。

此外, 在暴露疗法基础上发展起来的等级暴露疗法(Graded exposure in vivo treatment, GEXP)(de Jong et al., 2005)更有利于疼痛恐惧的消退。等级暴露疗法的核心是根据患者因疼痛恐惧而回避的某些身体活动, 把患者对这些身体活动的恐惧程度划分为不同的等级(Turk, Robinson, Sherman, Burwinkle, & Swanson, 2008)。传统做法是: 从低到高水平逐步将疼痛患者暴露于之前回避的身体活动, 指导者先进行示范, 然后让其亲身体验, 检验疼痛灾难化思维, 从而纠正其灾难化信念, 降低疼痛恐惧水平, 恢复身体功能(Godges, Anger, Zimmerman, & Delitto, 2008)。已有临床研究表明, 等级暴露疗法在改变灾难化和恐惧回避信念、消除疼痛恐惧、降低功能丧失上都非常有效, 适用于高疼痛恐惧回避水平的疼痛患者, 包括慢性疼痛患者、慢性腰痛患者、颈部疼痛患者、复杂区域疼痛综合征患者、以及与工作相关的上肢疼痛患者等(de Jong, Vlaeyen, van Eijnsden, Loo, & Onghena, 2012; Riecke, Holzapfel, Rief, & Glombiewski, 2013)。

5 问题与展望

Choi 等人的研究发现, 慢性疼痛患者疼痛恐惧记忆的丧失与其疼痛感的减弱有明显关联, 即失忆症发生之后, 疼痛感显著降低, 且对镇痛药物的需求也显著减少(Choi, Choi, Whittington, & Nedeljković, 2007), 这证明了疼痛恐惧记忆与疼痛感知的紧密联系。若能有效消退疼痛恐惧记忆, 将有效缓解, 甚至消除疼痛。然而, 恐惧记忆形成过程较为复杂并受多种因素影响, 加之疼痛恐惧记忆消退方法效果不稳定, 疼痛恐惧记忆相关的基础研究与临床应用之间还存在较大的鸿沟。

5.1 疼痛恐惧形成过程的复杂性

疼痛恐惧的形成过程非常复杂, 受多种因素影响: (1)性别, 疼痛恐惧的形成存在显著的性别差异, 女性更易习得疼痛恐惧(Meulders, Vansteenwegen, & Vlaeyen, 2012), 其原因可能是女性对疼痛刺激的情绪反应更敏感, 更容易将疼痛刺激解释为威胁

性信息,形成疼痛恐惧;(2)人格特质,疼痛恐惧水平较高的个体(高疼痛恐惧者)和疼痛灾难化水平较高的个体往往会高估潜在的疼痛威胁性,所以更易习得疼痛恐惧;(3)情绪状态,消极情绪容易使个体夸大疼痛带来的负性体验,从而更易习得疼痛恐惧;(4)家庭环境,生活在不良家庭环境下的慢性疼痛患者,其疼痛感知往往更为强烈,疼痛恐惧及灾难化记忆更为深刻(Godinho et al., 2012);(5)社会支持,在被支持的环境下,实验被试往往感受到更低的疼痛感,且疼痛感知与社会支持程度成反比(Krahé et al., 2015)。因此,若要有效消退疼痛恐惧,则应考虑到个体间差异和疼痛恐惧形成过程中的环境差异,个性化设计针对性的疼痛恐惧消退策略。

5.2 疼痛恐惧消退方法效果的不稳定性

当前消退的心理-行为疗法的效果较为不稳定,主要表现为消退效果的维持时间较短,如睡眠疗法的消退效果无法长期维持(Maren & Chang, 2006; Norrholm et al., 2008);提取消退范式无法抑制长久存在的情境恐惧的自发恢复(Costanzi, Cannas, Saraulli, Rossi-Arnaud, & Cestari, 2011);暴露疗法消退的疼痛恐惧容易恢复(Vanelzakker et al., 2014)。这可能是由下列几个原因造成的。(1)疗法机制的单一性及其不确定性。当前心理-行为疗法往往侧重于记忆形成过程中的巩固、再巩固和消退的某一时间窗,机制较为单一。(2)疗法的效果受多种因素的影响。如提取-消退范式在不同实验背景中无法稳定有效地抑制疼痛恐惧记忆的复发,且其有效性依赖于刺激的物理属性和应用的情境背景(Chan, Leung, Westbrook & McNally, 2010; Monfils, 2009; Schiller et al., 2010)。(3)已消退的疼痛恐惧记忆容易恢复(Milad & Quirk, 2012)。如暴露疗法具有明显的情景依赖性,消退记忆的提取必须是在消退训练的情景中,若离开治疗/训练的情景回到曾经的疼痛体验情景时,疼痛恐惧记忆很有可能会重现(Orsini & Maren, 2012; Vanelzakker et al., 2014)。(4)疼痛恐惧测量的不准确性。尽管自主神经系统活动(如皮电等生理指标)与疼痛恐惧存在一定的关联性,疼痛恐惧的特异性指标至今尚不明确,疼痛恐惧的程度及其消退程度仍无法准确评估。若能结合个体的主观报告、生理特征(如皮肤电、眨眼惊吓肌电和心率)和神经影像特征(如脑功能),提取疼痛恐惧特异性与敏感性的

特征,这不仅有助于深入理解疼痛恐惧形成与消退的神经机制,而且可能作为金标准来客观评估疼痛恐惧。

由于疼痛是一种涉及到多方面的复杂现象,受到感觉、情绪和行为等因素的共同影响,单纯用一种治疗方法很难彻底地控制疼痛。将来的研究一方面应综合不同的消退范式,取长补短,开发稳定的、不易受环境影响的消退疗法;另一方面应该结合心理物理测量与脑影像技术,提取疼痛恐惧特异的脑神经信号,进一步探明疼痛恐惧的形成与消退的机制,并对恐惧记忆的形成及其消退程度进行准确评估。

5.3 基础研究与临床应用转化的鸿沟

疼痛恐惧相关的基础研究存在一定的局限性:(1)与短暂而尖锐的实验室疼痛不同,临床上的疼痛往往持续时间长,不仅涉及到组织的损伤,也受患者的心理状态影响,其潜在机制更复杂;(2)在实验室研究采用的巴甫洛夫条件恐惧范式中,疼痛刺激单一且联结结构简单,难以模拟人类在复杂环境中形成的疼痛恐惧的过程;(3)采用动物模型研究疼痛恐惧时,动物无法表达疼痛程度及其恐惧情绪,根据动物的体重变化(如体重下降、皮下脂肪减少)、临床症状(如肾脏、肝脏的功能紊乱或坏死)、先天性行为的变化(如性情的变化,温顺的动物表现出好斗或者活泼的动物变得冷漠)及刺激诱发行为的变化(如刺激诱发的抬腿反射行为减少)等评估动物的疼痛及其恐惧情绪(Morton & Griffiths, 1985; Whittaker & Howarth, 2014; 赵厚德等, 2004),存在一定的主观性及不准确性;(4)物种差异性,啮齿类动物与人类相比,在疼痛恐惧的获得、消退等过程都存在一定的差异,基于动物模型的研究结果未必能推广至人类。因此,疼痛恐惧相关的实验室研究应尽可能真实模拟临床疼痛恐惧记忆形成的复杂环境,推动实验室研究向临床应用的转化。

临床疼痛具有一定的复杂性。(1)临床疼痛患者不仅存在器质性损伤或功能障碍,还伴随着焦虑、抑郁等心理问题,例如带状疱疹神经痛患者存在感觉神经系统的损伤,并伴随失眠、焦虑、抑郁等问题。(2)疼痛患者的脑结构与功能可能会发生改变,如幻肢痛、慢性背痛、慢性头痛患者的扣带回皮层、眶额叶皮层、脑岛等脑区的灰质密度降低(May, 2008),且慢性腰痛患者脑干灰质

的减少与疼痛的强度和疼痛不愉悦体验显著相关;慢性偏头痛患者大脑灰质的减少与头痛持续时间的增加呈显著相关(May, 2008)。因此,在消退临床疼痛患者的疼痛恐惧过程中,应充分考虑到患者的生理、心理及其脑结构与功能的变化,综合多方面因素制定针对性的疼痛恐惧消退方案,实现疼痛的缓解甚至消除。

参考文献

- 胡理, 罗层, 陈军. (2015). ICD-11 慢性疼痛分类. *中国疼痛医学杂志*, 21, 486–488.
- 吕振勇, 纪晓蕾, 黄丽, Jackson T, 陈红. (2013). 疼痛恐惧对疼痛的影响及其认知机制. *心理科学进展*, 21, 817–826.
- 杨鸿斌. (2015). 天敌气味诱发的先天性恐惧的神经环路基础研究(博士学位论文). 浙江大学.
- 余莉. (2009). 骨科病人术后伤口疼痛的护理. *临床和实验医学杂志*, 8(7), 160.
- 袁广琪. (2010). 慢性疼痛对老年人的影响研究. *实用医技杂志*, 17, 652–653.
- 赵厚德, 陶均, 郝智慧, 赵雪征, 尚昌连, 王捷, 王禄增. (2004). 实验动物疼痛评价的探讨. *中国比较医学杂志*, 14(6), 385–386.
- Antony, J. W., Gobel, E. W., O'Hare, J. K., Reber, P. J., & Paller, K. A. (2012). Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nature Neuroscience*, 15, 1114–1116.
- Asmundson, G. J. G., & Hadjistavropoulos, H. D. (2007). Is high fear of pain associated with attentional biases for pain-related or general threat? A categorical reanalysis. *The Journal of Pain*, 8, 11–18.
- Auchter, A., Cormack, L. K., Niv, Y., Gonzalez-Lima, F., & Monfils, M. H. (2017). Reconsolidation-extinction interactions in fear memory attenuation: The role of inter-trial interval variability. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 2.
- Bendor, D., & Wilson, M. A. (2012). Biasing the content of hippocampal replay during sleep. *Nature Neuroscience*, 15, 1439–1444.
- Blair, H. T., Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rodrigues, S. M., & LeDoux, J. E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: A cellular hypothesis of fear conditioning. *Learning & Memory*, 8, 229–242.
- Bukalo, O., Pinard, C. R., Silverstein, S., Brehm, C., Hartley, N. D., Whittle, N., ... Holmes, A. (2015). Prefrontal inputs to the amygdala instruct fear extinction memory formation. *Science Advances*, 1, e1500251.
- Chan, W. Y. M., Leung, H. T., Westbrook, R. F., & McNally, G. P. (2010). Effects of recent exposure to a conditioned stimulus on extinction of Pavlovian fear conditioning. *Learning & Memory*, 17, 512–521.
- Choi, D. S., Choi, D. Y., Whittington, R. A., & Nedeljković, S. S. (2007). Sudden amnesia resulting in pain relief: The relationship between memory and pain. *PAIN*, 132, 206–210.
- Costanzi, M., Cannas, S., Saraulli, D., Rossi-Arnaud, C., & Cestari, V. (2011). Extinction after retrieval: Effects on the associative and nonassociative components of remote contextual fear memory. *Learning & Memory*, 18, 508–518.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., van Houdenhove, B., & van Den Broeck, A. (1999). Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear. *Journal of Psychosomatic Research*, 47, 403–410.
- Crombez, G., Eccleston, C., van Damme, S., Vlaeyen, J. W. S., & Karoly, P. (2012). Fear-avoidance model of chronic pain: The next generation. *The Clinical Journal of Pain*, 28, 475–483.
- Crombez, G., Viane, I., Eccleston, C., Devulder, J., & Goubert, L. (2013). Attention to pain and fear of pain in patients with chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 36, 371–378.
- Dawson, A. P., Schluter, P. J., Hodges, P. W., Stewart, S., & Turner, C. (2011). Fear of movement, passive coping, manual handling, and severe or radiating pain increase the likelihood of sick leave due to low back pain. *PAIN*, 152, 1517–1524.
- de Carvalho Myskiw, J., Benetti, F., & Izquierdo, I. (2013). Behavioral tagging of extinction learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 1071–1076.
- de Jong, J. R., Vlaeyen, J. W. S., Onghena, P., Cuypers, C., den Hollander, M., & Ruijgrok, J. (2005). Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: The application of graded exposure in vivo. *PAIN*, 116, 264–275.
- de Jong, J. R., Vlaeyen, J. W. S., van Eijdsden, M., Loo, C., & Onghena, P. (2012). Reduction of pain-related fear and increased function and participation in work-related upper extremity pain (WRUEP): Effects of exposure in vivo. *PAIN*, 153, 2109–2118.
- Diekelmann, S., Büchel, C., Born, J., & Rasch, B. (2011). Labile or stable: Opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nature Neuroscience*, 14, 381–386.
- Feinstein, J. S., Adolphs, R., Damasio, A., & Tranel, D. (2011). The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current Biology*, 21, 34–38.
- Fendt, M., & Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience*

- & *Biobehavioral Reviews*, 23, 743–760.
- Godges, J. J., Anger, M. A., Zimmerman, G., & Delitto, A. (2008). Effects of education on return-to-work status for people with fear-avoidance beliefs and acute low back pain. *Physical Therapy*, 88, 231–239.
- Godinho, F., Faillenot, I., Perchet, C., Frot, M., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2012). How the pain of others enhances our pain: Searching the cerebral correlates of 'compassional hyperalgesia'. *European Journal of Pain*, 16, 748–759.
- Haggman, S. P., Sharpe, L. A., Nicholas, M. K., & Refshauge, K. M. (2010). Attentional biases toward sensory pain words in acute and chronic pain patients. *The Journal of Pain*, 11, 1136–1145.
- Hartley, C. A., & Phelps, E. A. (2010). Changing fear: The neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology*, 35, 136–146.
- Häuser, W., Wolfe, F., Henningsen, P., Schmutzer, G., Brähler, E., & Hinz, A. (2014). Untying chronic pain: Prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey. *BMC Public Health*, 14, 352.
- Hauner, K. K., Howard, J. D., Zelano, C., & Gottfried, J. A. (2013). Stimulus-specific enhancement of fear extinction during slow-wave sleep. *Nature Neuroscience*, 16, 1553–1555.
- He, J., Sun, H. Q., Li, S. X., Zhang, W. H., Shi, J., Ai, S. Z., ... Lu, L. (2015). Effect of conditioned stimulus exposure during slow wave sleep on fear memory extinction in humans. *Sleep*, 38, 423–431.
- Heath, F. C., Jurkus, R., Bast, T., Pezze, M. A., Lee, J. L. C., Voigt, J. P., & Stevenson, C. W. (2015). Dopamine D1-like receptor signalling in the hippocampus and amygdala modulates the acquisition of contextual fear conditioning. *Psychopharmacology*, 232, 2619–2629.
- Helsen, K., Vlaeyen, J. W. S., & Goubert, L. (2015). Indirect acquisition of pain-related fear: An experimental study of observational learning using coloured cold metal bars. *PLoS One*, 10, e0117236.
- Hofmann, S. G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: Implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, 28, 199–210.
- Ji, J. Z., & Maren, S. (2005). Electrolytic lesions of the dorsal hippocampus disrupt renewal of conditional fear after extinction. *Learning & Memory*, 12, 270–276.
- Jordão, E. M. A., Onishi, B. K. A., & Xavier, G. F. (2015). Pre-training reversible inactivation of the basal amygdala (BA) disrupts contextual, but not auditory, fear conditioning, in rats. *PLoS One*, 10, e0125489.
- Khatibi, A., Dehghani, M., Sharpe, L., Asmundson, G. J. G., & Pouretmad, H. (2009). Selective attention towards painful faces among chronic pain patients: Evidence from a modified version of the dot-probe. *PAIN*, 142, 42–47.
- Krahé, C., Paloyelis, Y., Condon, H., Jenkinson, P. M., Williams, S. C. R., & Fotopoulou, A. (2015). Attachment style moderates partner presence effects on pain: A laser-evoked potentials study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10, 1030–1037.
- Kwapis, J. L., Jarome, T. J., & Helmstetter, F. J. (2015). The role of the medial prefrontal cortex in trace fear extinction. *Learning & Memory*, 22, 39–46.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44, 1248–1263.
- LeDoux, J. E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romanski, L. M. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 10, 1062–1069.
- Liu, J. F., Zhao, L. Y., Xue, Y. X., Shi, J., Suo, L., Luo, Y. X., ... Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biological Psychiatry*, 76, 895–901.
- Maren, S., & Chang, C. H. (2006). Recent fear is resistant to extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 18020–18025.
- Marowsky, A., Yanagawa, Y., Obata, K., & Vogt, K. E. (2005). A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron*, 48, 1025–1037.
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *PAIN*, 137, 7–15.
- Meulders, A., Vansteenwegen, D., & Vlaeyen, J. W. S. (2012). Women, but not men, report increasingly more pain during repeated (un) predictable painful electrocutaneous stimulation: Evidence for mediation by fear of pain. *PAIN*, 153, 1030–1041.
- Meulders, A., & Vlaeyen, J. W. S. (2013). The acquisition and generalization of cued and contextual pain-related fear: An experimental study using a voluntary movement paradigm. *PAIN*, 154, 272–282.
- Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological Psychiatry*, 62, 1191–1194.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to

- persistent attenuation of fear memories. *Science*, 324, 951–955.
- Morton, D. B., & Griffiths, P. H. (1985). Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *The Veterinary Record*, 116, 431–436.
- Mørkved, N., Hartmann, K., Aarsheim, L. M., Holen, D., Milde, A. M., Bomyea, J., & Thorp, S. R. (2014). A comparison of narrative exposure therapy and prolonged exposure therapy for PTSD. *Clinical Psychology Review*, 34, 453–467.
- Norrholm, S. D., Vervliet, B., Jovanovic, T., Boshoven, W., Myers, K. M., Davis, M., ... Duncan, E. J. (2008). Timing of extinction relative to acquisition: A parametric analysis of fear extinction in humans. *Behavioral Neuroscience*, 122, 1016–1030.
- Orsini, C. A., & Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 1773–1802.
- Pace-Schott, E. F., Germain, A., & Milad, M. R. (2015). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin*, 141, 835–857.
- Peters, J., Dieppa-Perea, L. M., Melendez, L. M., & Quirk, G. J. (2010). Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science*, 328, 1288–1290.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., & Paré, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *The Journal of Neuroscience*, 23, 8800–8807.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of Neuroscience*, 20, 6225–6231.
- Rao-Ruiz, P., Rotaru, D. C., van der Loo, R. J., Mansvelder, H. D., Stiedl, O., Smit, A. B., & Spijker, S. (2011). Retrieval-specific endocytosis of GluA2-AMPA receptors underlies adaptive reconsolidation of contextual fear. *Nature Neuroscience*, 14, 1302–1308.
- Riecke, J., Holzapfel, S., Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2013). Evaluation and implementation of graded *in vivo* exposure for chronic low back pain in a German outpatient setting: A study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*, 14, 203.
- Schiller, D., Kanen, J. W., LeDoux, J. E., Monfils, M. H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 20040–20045.
- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463, 49–53.
- Schwabe, L., Nader, K., & Pruessner, J. C. (2014). Reconsolidation of human memory: Brain mechanisms and clinical relevance. *Biological Psychiatry*, 76, 274–280.
- Simon, L. S. (2012). Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 26, 197–198.
- Traeger, A. C., Henschke, N., Hübscher, M., Williams, C. M., Kamper, S. J., Maher, C. G., ... & McAuley, J. H. (2016). Estimating the risk of chronic pain: Development and validation of a prognostic model (PICKUP) for patients with acute low back pain. *PLoS Medicine*, 13, e1002019.
- Trivedi, M. A., & Coover, G. D. (2004). Lesions of the ventral hippocampus, but not the dorsal hippocampus, impair conditioned fear expression and inhibitory avoidance on the elevated T-maze. *Neurobiology of Learning and Memory*, 81, 172–184.
- Tronson, N. C., & Taylor, J. R. (2007). Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 262–275.
- Trost, Z., France, C. R., & Thomas, J. S. (2011). Pain-related fear and avoidance of physical exertion following delayed-onset muscle soreness. *PAIN*, 152, 1540–1547.
- Trost, Z., France, C. R., Sullivan, M. J., & Thomas, J. S. (2012). Pain-related fear predicts reduced spinal motion following experimental back injury. *PAIN*, 153, 1015–1021.
- Turk, D. C., Robinson, J. P., Sherman, J. J., Burwinkle, T., & Swanson, K. (2008). Assessing fear in patients with cervical pain: Development and validation of the pictorial fear of activity scale–cervical (PFAcS-C). *PAIN*, 139, 55–62.
- VanElzakker, M. B., Dahlgren, M. K., Davis, F. C., Dubois, S., & Shin, L. M. (2014). From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and in anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 3–18.
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L., & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning & Memory*, 13, 728–733.
- Vlaeyen, J. W. S., Hanssen, M., Goubert, L., Vervoort, T., Peters, M., van Breukelen, G., ... Morley, S. (2009). Threat of pain influences social context effects on verbal pain report and facial expression. *Behaviour Research and Therapy*, 47, 774–782.
- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *PAIN*,

- 153, 1144–1147.
- Volders, S., Boddez, Y., De Peuter, S., Meulders, A., & Vlaeyen, J. W. S. (2015). Avoidance behavior in chronic pain research: A cold case revisited. *Behaviour Research and Therapy*, 64, 31–37.
- Vouimba, R. M., & Maroun, M. (2011). Learning-induced changes in mPFC–BLA connections after fear conditioning, extinction, and reinstatement of fear. *Neuropsychopharmacology*, 36, 2276–2285.
- Wagner, U., Hallschmid, M., Rasch, B., & Born, J. (2006). Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biological Psychiatry*, 60, 788–790.
- Whittaker, A. L., & Howarth, G. S. (2014). Use of spontaneous behaviour measures to assess pain in laboratory rats and mice: How are we progressing? *Applied Animal Behaviour Science*, 151, 1–12.
- Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., ... Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, 336, 241–245.
- Yang, Z., Jackson, T., Gao, X., & Chen, H. (2012). Identifying selective visual attention biases related to fear of pain by tracking eye movements within a dot-probe paradigm. *PAIN*, 153, 1742–1748.
- Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 56, 19–32.
- Zale, E. L., Lange, K. L., Fields, S. A., & Ditre, J. W. (2013). The relation between pain-related fear and disability: A meta-analysis. *The Journal of Pain*, 14, 1019–1030.

Neural mechanisms of pain-related fear and its reduction

WANG Xiaoling^{1,2}; TANG Dandan³; JIN Qingqing¹; PENG Weiwei^{1,2}; HU Li^{4,5}

(¹ Key Laboratory of Cognition and Personality (Ministry of Education), School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China) (² Brain Function and Psychological Science Research Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China) (³ School of Education Science, Zunyi Normal College, Zunyi 563002, China) (⁴ CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Beijing 100101, China) (⁵ Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Pain-related fear is an important topic in both basic and clinical research of pain. It is associated with pain hypervigilance and followed by avoidance behaviors, thereby resulting in the inaccurate processing of non-pain-related information, the disturbance of the body functions, as well as the exacerbation of pain disability. Individual pain-related fear can influence subjective pain perception and pain-related attention bias and avoidance behavior, as well as plays an important role in the development of chronic pain (e.g., chronic musculoskeletal pain) and the maintenance of physiological dysfunctions. Multiple cortical and sub-cortical brain regions, e.g., amygdala, hippocampus, dorsal anterior cingulate cortex, and prefrontal cortex, involve in the formation and expression of pain-related fear. Existing psychological-behavioral intervention therapies of reducing pain-related fear worked in different stages of pain-related fear formation (consolidation, reconsolidation, and extinction). Nevertheless, due to the complexity of pain-related fear formation and the influences of multiple factors, the effect of current psychological intervention therapies for reducing pain-related fear is not stable, yet there is a great gap between the relevant basic research and clinical applications. Differences of contexts in the formation of pain-related fear, as well as individual personality traits and psychological states, should be well taken into consideration in the future study, which will help reduce or even eliminate the disturbing pain-related fear, thus relieving and removing pain sufferings.

Key words: pain-related fear; reduction of pain-related fear; pain relief; psychological therapies.