

综述

生理疼痛和社会疼痛的脑神经机制

程思¹, 李思瑾¹, 郑梓鑫¹, 张丹丹^{1,2,*}

¹深圳大学心理学院, 深圳 518060; ²深港脑科学创新研究院, 深圳 518055

摘要: 阐明生理疼痛和社会疼痛脑神经机制的异同可帮助我们理清疼痛的发生和改变机制, 提高临床疼痛类别的甄别效率。研究表明, 生理疼痛和社会疼痛均需调用参与情感体验(背侧前扣带回、前脑岛)、躯体感觉(后脑岛、次级感觉皮层)以及情绪调节(外侧前额叶皮层)的脑区。然而, 生理与社会疼痛在相同脑区的激活区域(背侧前扣带回、背侧前额叶皮层等)存在体素级别的差异, 而即使激活重叠的脑区(腹侧前额叶皮层)对两种疼痛的作用效果也并不一致。此外, 研究表明社会疼痛的大脑激活模式受到实验范式的影响。未来的研究应优化实验室社会疼痛诱发范式, 结合数据驱动的方式考察两种疼痛的脑神经机制差异。

关键词: 生理疼痛; 社会疼痛; 前扣带回; 脑岛; 外侧前额叶皮层

Brain basis of physical pain and social pain

CHENG Si¹, LI Si-Jin¹, ZHENG Zi-Xin¹, ZHANG Dan-Dan^{1,2,*}

¹*School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;* ²*Shenzhen-Hong Kong Institute of Brain Science, Shenzhen 518055, China*

Abstract: Increasing studies have provided cognitive and neuron evidence for not only the similarities, but also the differences between physical pain and social pain in the brain basis. Comparing the similarities and differences of the brain basis of physical pain and social pain helps us to clarify the mechanism of the occurrence and change of pain, and provide theoretical evidence for clinical pain treatment. In this review, we summarized studies to delineate the brain mechanisms of physical pain and social pain. Through the review of existing studies, we found that both physical pain and social pain can invoke the same brain regions that process emotional experience (the dorsal anterior cingulate cortex, anterior insula), emotion regulation (lateral prefrontal cortex) and somatosensory (the posterior insula, secondary sensory cortex). However, the voxel-level activated patterns of physical and social pain differ in the same brain region (dorsal anterior cingulate gyrus, dorsolateral prefrontal cortex, etc.), and the overlapping brain regions (for example, ventrolateral prefrontal cortex) have varied effect on these two types of pain. In addition, studies have shown that the brain activation pattern for social pain may be influenced by the experimental paradigm. Future studies should actively adopt a data-driven way to examine the brain basis of physical pain and social pain, especially the nerve activation mode, aiming to consummate the theory of pain.

Key words: physical pain; social pain; anterior cingulate cortex; insula; lateral prefrontal cortex

疼痛是由真实的或潜在的伤害引起的负性感觉及情绪体验^[1]。现实生活中, 人们经常经历许多不同类型的疼痛, 其中生理疼痛 (physical pain) 和社会疼痛 (social pain) 最为常见^[2]。生理疼痛指的是

与实际或潜在的组织损伤有关的不愉快的感觉和情绪体验^[1]。社会疼痛是一类由社会负性事件引起的负性情绪体验, 它与社会关系受到威胁或社会关系破裂有关, 例如社会排斥、丧失亲友、获得负面的

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31970980 and 31920103009), Guangdong Key Project (No. 2018B030335001), the Major Project of National Social Science Foundation (No. 20&ZD153), and Shenzhen-Hong Kong Institute of Brain Science (No. 2021SHIBS0003).

*Corresponding author. Tel: +86-755-26539044; E-mail: zhangdd05@gmail.com

社会评价等^[3,4]。

疼痛对于人类的生存具有重要意义。生理疼痛帮助个体集中注意力并采取相应的行动来避免伤害、从疼痛中恢复并学习经验^[5]。与生理疼痛类似,社会疼痛也是在进化过程中产生的保护机制,用于防止社会性动物由于脱离群体而导致的孤立无援甚至生存危险^[4],促进个体寻找新的社会联系^[6]。例如,动物幼崽和人类婴儿在与养育者分离时通过啼哭的方式来吸引养育者的注意力,从而提高生命早期的存活率^[7]。因此,生理疼痛和社会疼痛都在提高生存能力方面发挥重要作用。

生理疼痛和社会疼痛之间具有高相关性。一方面,生理疼痛的敏感性增加与对社会疼痛的敏感性提高有关^[8,9]。例如,研究者利用皮肤热引发生理疼痛,并在此后采用社会排斥范式诱发被试的社会疼痛,结果显示,被试的生理疼痛敏感性和社会疼痛程度呈正相关^[10,11]。另一方面,长期的社会排斥经历,例如被欺凌或孤立,也会增加慢性疼痛的风险^[12,13],同时社会排斥经历与慢性疼痛症状高度相关^[14,15]。神经影像学研究显示,生理疼痛和社会疼痛具有共享的镇痛物质或影响因素,包括镇痛药物^[16]、安慰剂^[17]、社会支持^[18,19]等。基因研究也为生理疼痛和社会疼痛之间的联系提供了进一步的证据,两者可能在遗传上也受到某些相同基因的调控^[20,21]。更重要的是,越来越多的神经影像学研究表明,生理疼痛和社会疼痛重叠的脑神经机制提供了证据,包括神经内分泌系统^[22-24]、大脑激活区域^[25-27]等多个方面。正是由于神经影像学研究的涌现,研究者在研究过程中也注意到两种疼痛之间的差异。因此,澄清生理疼痛和社会疼痛脑神经机制的差异能够帮助研究者使用客观和可视化的方式代替口头报告对生理疼痛和社会疼痛进行区分,进一步地,也可在临床领域对生理疼痛和社会疼痛进行识别和量化,帮助无法对自身疼痛状况进行描述的人群——婴儿、发声困难者、认知障碍者等——进行医疗诊断。最后,揭示生理疼痛和社会疼痛在行为以及神经机制上的共性和差异能够帮助我们理清两种疼痛之间的关系,帮助我们更深入地开展疼痛系列研究。

1 生理疼痛与社会疼痛的脑成像研究概述

对生理疼痛的脑神经机制研究起步较早,研究者利用磁共振等脑成像技术研究疼痛在大脑中的加

工脑区,包括中央导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG)、丘脑 (thalamus)、脑岛 (insula)、前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, ACC) 和躯体感觉皮层 (somatosensory cortex) 等广泛脑区^[28-32]。过去,有学者根据模块化理论将疼痛脑区描述为“疼痛矩阵” (pain matrix), 包括加工疼痛的躯体感觉脑区、情感体验脑区两部分。前者帮助个体辨别疼痛的位置、强度、持续时间等,后者负责编码疼痛的不愉快体验^[33-36]。疼痛矩阵理论认为,疼痛的感觉加工通过初级和次级躯体感觉皮层 (primary and secondary somatosensory cortices, S1/S2) 和后脑岛 (posterior insula, PI) 进行,而情感加工脑区包括背侧前扣带回 (dorsal anterior cingulate cortex, dACC) 和前脑岛 (anterior insula, AI) 等边缘区域^[33-36],随后疼痛的感知和体验还会引起情绪调节脑区激活,包括前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 的部分脑区^[17, 37-39],以帮助个体缓解疼痛引起的不适。基于此,本文将根据加工疼痛的脑区功能,分别在躯体感觉、情绪体验以及情绪调节三个方面阐述生理疼痛与社会疼痛的神经机制异同。需要注意的是,一些研究者反对使用疼痛矩阵这一概念^[40,41],认为疼痛矩阵的概念会导致上述疼痛激活脑区仅存在于疼痛过程的误会,但疼痛矩阵并非特异于疼痛信息的加工,这些脑区也会参与其他非疼痛信息(如视觉、听觉和非伤害性躯体感觉)^[41],尤其是新异刺激的处理^[42,43]。尽管疼痛矩阵并不对疼痛进行特异性加工^[27],但上述脑区总是参与生理疼痛的加工过程,并且也显示出感知和体验两部分的加工分离。本文引入疼痛矩阵的概念是为了区分不同疼痛激活脑区的功能,疼痛矩阵的特异性与否不是本文的重点,但是疼痛矩阵的概念为研究生理和社会疼痛的脑机制差异提供了可行的框架。

在社会疼痛脑神经机制的研究中, Eisenberger 等人首次利用功能磁共振成像技术并结合网络投球游戏 (Cyberball game, 后文简称 Cyberball) 范式考察了个体在经历社会排斥时脑区的激活情况^[44],结果显示, dACC 在社会排斥条件下比在社会接纳条件下的激活显著提高,且其激活强度与被试报告的社会疼痛强度呈正相关。此后,学者们进一步通过 Cyberball 范式^[19, 29, 45]和社会疼痛回忆范式(例如回忆前男/女友^[46])发现,社会疼痛通常会激活生理疼痛情感加工有关的脑区,特别是 dACC 和 AI。有研究者发现,个体在经历社会负性事件等引发的悲伤情绪时,以 ACC 为核心的疼痛网络包括背内

侧丘脑、脑岛等均显著激活^[47]。而在由社会排斥引起的社会疼痛过程中，有研究者利用脑电图 (electroencephalogram, EEG) 技术发现 ACC、AI 等脑区在社会排斥过程中会产生显著的 theta 振荡^[48]，后者被认为与情绪识别过程有关^[49]，这表明 ACC 和 AI 参与社会疼痛的情感识别和编码过程，也为 ACC 和 AI 参与社会疼痛的大脑加工提供了证据。同样地，当体验到社会疼痛时，大脑也会调用情绪调节脑区对社会疼痛产生的负性情绪进行调节。其中，多项研究表明背外侧前额叶皮层 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)^[50] 和腹外侧前额叶皮层 (ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)^[51-53] 同样是参与社会疼痛情绪调节的重要脑区。

2 生理疼痛与社会疼痛脑神经机制异同

2.1 生理疼痛和社会疼痛脑神经机制相同点

生理疼痛和社会疼痛均会引发负性情绪，因此二者在加工情绪体验的脑区上具有相似的激活。研究者发现 dACC 和 AI 是生理疼痛和社会疼痛最主要的重叠脑区^[2, 8]。研究一致表明 AI 在生理疼痛^[54, 55] 以及社会疼痛^[44, 48, 56] 情绪体验中发挥核心作用。目前，dACC 被认为是参与生理疼痛情感加工过程的脑区之一^[29, 57-59]。例如，采用深部脑刺激对 dACC 进行高频电刺激 (130 Hz) 来治疗神经病理性疼痛，能够明显改善患者情绪、减轻他们的疼痛体验^[60]。但是 dACC 是否参与社会疼痛加工过程尚存在争议。一些研究发现，dACC 在个体接收到社会包容和社会排斥的反馈信号时激活^[61]，在受到减轻社会疼痛的药物影响后激活水平下降^[62]。重要的是，研究显示，dACC 的激活水平与个体主观报告的社会疼痛水平相关^[2]，这表明 dACC 在社会疼痛的情绪体验加工中扮演重要角色。但是，稍早的一项 meta 分析发现，采用社会评价、社会威胁信号、社会拒绝图片等范式诱发社会疼痛时 dACC 显著激活，而采用 Cyberball 任务诱发社会疼痛时 dACC 的激活不显著^[63]。最近的一项 meta 分析仅对采用 Cyberball 范式诱发社会排斥的 53 项研究进行分析，结果同样显示，备受关注的 dACC 脑区没有显著激活，而腹侧前扣带回 (ventral anterior cingulate cortex, vACC) 以及一些参与默认模式网络 (default mode network, DMN) 的脑区则较一致地参与了社会疼痛加工^[64]。最新一项 meta 分析结果显示，以 dACC 为重要结点的突显网络 (salience network, SN) 在负

性社会互动过程中扮演重要角色，驱动个体改变行为^[65]。尽管受到质疑，大量研究支持了 dACC 参与社会疼痛和生理疼痛情绪加工过程，而 dACC 参与社会疼痛的情绪体验还是情绪突显过程需要更多证据加以验证。此外，还需要探究特定社会疼痛下 dACC 激活不显著的原因，藉此进一步研究 dACC 在社会疼痛中的认知作用。我们认为目前“dACC 是生理疼痛和社会疼痛的主要重叠脑区”的观点尚存在争议，在后续研究中需要着重区分不同实验范式诱发的社会疼痛如何影响 ACC 不同区域的激活。

尽管社会疼痛的产生往往不涉及躯体感受，一部分研究发现生理疼痛和社会疼痛均激活了与躯体感受加工有关的脑区。例如，Kross 等利用功能磁共振成像对比了由社会拒绝 (回忆被前任分手的经历) 引起的社会疼痛以及由皮肤局部热刺激引起的生理疼痛的相关激活脑区，结果显示，社会疼痛和生理疼痛均激活了负责躯体感受加工的 S2 和双侧 PI^[66]。此外，Kross 等还分析了已有的 524 个研究，发现 S2 与双侧 PI 的激活水平与躯体感受 (而非情感体验) 有关，这进一步说明社会疼痛也的确涉及躯体感受加工。一项基于 Cyberball 范式的 meta 分析结果也显示，遭受社会排斥时 PI 显著激活^[64]。后续研究在采用机器学习的分类器算法对生理疼痛和社会疼痛的激活体素进行识别后得到类似的结果，即社会疼痛加工招募 S2 与 PI^[32]。以往研究表明，S2 与运动想象相关^[67, 68]，PI 则被认为参与了感觉运动加工过程^[69, 70]。因此，Kross 等要求被试通过回忆前任来诱发社会疼痛的操纵中，可能无法排除记忆中与躯体感受相关的场景，如拥抱、争吵时的肢体接触等。然而，该研究未记录被试的回忆内容，因此我们无法判断“回忆前任”范式所激活的 S2、PI 脑区是由于社会疼痛本身引起、还是因为回忆中存在躯体接触导致。另外，社会疼痛中躯体感觉脑区的激活有可能是社会疼痛提高身体疼痛风险的关键所在 (例如纤维肌痛^[71, 72])，这为研究社会疼痛对生理疼痛的影响提供了新的神经科学视角。

生理疼痛和社会疼痛重叠的脑区还包括参与情绪调节的 PFC。VLPFC 在社会疼痛加工过程中，通过调控 ACC 的激活水平来降低个体的社会疼痛体验^[44, 73]，这一点与 VLPFC 在生理疼痛的情绪调节作用类似^[74]。DLPFC 的激活也被证明与社会疼痛体验有关^[50]。研究显示，该脑区的激活水平介导

了安慰剂效应对社会疼痛主观感受的下调^[17], 这可能意味着 DLPFC 参与了社会疼痛情绪调节过程中的自上而下的认知控制过程。尽管 DLPFC 对 ACC 的调节作用在社会疼痛研究中缺乏直接证据, 但是结合情绪障碍患者的脑功能异常研究可以推测 DLPFC 可能也是通过影响 ACC 的激活水平降低社会疼痛体验^[45]。DLPFC 同时也被证明在使用安慰剂降低生理疼痛过程中起作用^[23, 75–77]。因此, 外侧前额叶部分在生理疼痛和社会疼痛中可能承担着类似的功能, 即通过影响 ACC 的激活水平从而自上而下地改变疼痛的情绪体验, 达到降低疼痛体验的效果。

2.2 生理疼痛和社会疼痛脑神经机制差异

尽管生理疼痛和社会疼痛在神经机制上存在明显的重叠, 但生理疼痛与具体身体组织的疼痛有关, 而社会疼痛则与抽象的社会联系破裂有关。大脑是如何区别生理和社会疼痛的呢?

脑成像研究发现, 生理疼痛和社会疼痛存在脑区激活的差异^[17, 32, 46]。一方面, 生理疼痛加工过程涉及躯体感觉加工脑区, 而目前涉及社会疼痛的大部分研究均未发现社会疼痛激活加工躯体感觉的脑网络, 尤其是采用 Cyberball 范式的研究^[8, 11, 19, 45]。Wager 等采集 20 名健康被试在生理疼痛下与正常情境下的大脑功能磁共振成像数据, 随后利用支持向量机作为分类器构建了生理疼痛感知在大脑中的表征模式^[46]。当选取 S2 和 PI 作为分类器兴趣区时, 它们的激活模式可以显著区分社会疼痛和生理疼痛, 这也意味着社会疼痛和生理疼痛在 S2 和 PI 可能存在着激活模式和功能上的差异, 更进一步地, 可能存在功能上的差异。但如前文所述, 少数研究结果显示, 社会疼痛显著激活 S2 和 PI, 例如在回忆前任的分手经历时 S2 脑区会明显激活^[66], 在受到恋人拒绝时 PI 会显著激活^[78]。这些脑区激活差异可能是由于社会疼痛类型导致的, 即不同的实验范式诱发的社会疼痛在大脑中的激活模式可能存在差异。结合 dACC 是否在社会疼痛中被激活的争议, 可以发现社会疼痛范式的选择对社会疼痛的大脑激活结果存在影响, 但是目前对于社会疼痛范式如何影响不同脑区的激活缺乏实验证据。

另一方面, 与生理疼痛有所不同的是, 社会疼痛会激活心理理论和社会认知脑区, 包括背内侧前额叶皮层、右侧颞顶联合区等^[32], 它们参与构成 DMN。一项 meta 分析结果显示, 社会互动过程涉

及的脑网络模块包括 DMN、SN、皮层下网络 (subcortical network, SCN) 以及中央执行网络 (central executive network, CEN)^[65]。DMN 的激活水平和功能连接状态与个体的社会认知以及社会疼痛息息相关^[64, 79, 80]。相比于生理疼痛, 社会疼痛具有更加明显的社会特征, 受到社会认知的限制和调节, 参与社会疼痛加工的脑区也在社会脑网络中充当重要角色, 如 dACC、AI、LPFC、颞顶联合区等^[65], 因此探究生理疼痛与社会疼痛的大脑加工差异时需要着重考虑社会脑网络。

值得关注的是, 一些学者发现两种疼痛在一些重叠的脑区上也存在激活模式或者作用效果的差异。Woo 等人采用支持向量机分别对生理疼痛和生理非疼痛、社会疼痛和社会非疼痛进行模式分类, 发现 dACC 虽然能很好地区分生理疼痛和非疼痛、社会疼痛和非疼痛, 但分类器的分类特征在两个分类任务中的神经表征存在差异; dACC 在生理疼痛任务中的激活区域与丘脑、内侧前额叶、PI、后扣带回、小脑具有更强的功能连接; 但是 dACC 在社会疼痛任务中的激活区域则是与颞中回、颞顶联合区、VLPFC、DLPFC 以及顶叶存在更强的功能连接^[32]。这表明, dACC 在生理疼痛和社会疼痛加工过程中承担着不同的功能。生理疼痛基于 dACC 的脑网络连接可能与躯体感觉信息向情感体验脑区的投射过程相关。而对于社会疼痛来说, 以 dACC 为重要节点的脑网络连接可能与社会知识整合以及社会共情信息向情感体验脑区的投射过程相关。这也进一步说明生理疼痛和社会疼痛在大脑中的不同表征无法简单用新异刺激或刺激的突显性解释, 生理疼痛和社会疼痛加工过程存在彼此不同的过程, 这一点可能与社会疼痛加工额外涉及社会认知有关。Woo 等人还发现, 社会疼痛也会激活部分躯体感觉脑区, 如 S2 和双侧 PI, 但是它在这两个脑区上的神经表征也与生理疼痛不一致^[32]。遗憾的是, 他们没有像对 dACC 一样对这两个脑区进行功能连接研究, 因此对这两个脑区在生理疼痛和社会疼痛过程中神经表征以及功能连接差异尚缺乏进一步的证据。Koban 等同样采用支持向量机对负责调节生理疼痛和社会疼痛的 DLPFC 进行了模式识别, 分类结果表明, 生理疼痛和社会疼痛调用 DLPFC 的不同子区域分别完成负性情绪的下调^[17]。DLPFC 的自上而下控制功能在两种疼痛的情绪调节过程中可能存在某些差异, 目前未能区分 DLPFC 的不同子

区域所承担的认知功能，这一问题需要以后的实验同时对对比两种疼痛的情绪调节过程来解决。上述两项研究提示尽管在脑成像研究中能够发现生理疼痛与社会疼痛的大量重叠脑区，但是这些脑区可能通过不同的子区域对二者进行加工，而这些差异往往被研究者忽略。

除了重叠脑区的激活子区域可能存在差异之外，重叠脑区的功能可能也存在差异。Zhang 等在近期的一项研究中采用高频的经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation) 激活右侧 VLPFC，并让被试采用认知重评策略下调生理疼痛和社会疼痛，结果显示，VLPFC 的激活有助于两种疼痛的情绪调节，不过对社会疼痛的下调作用更强^[81]。这项研究提示，右侧 VLPFC 虽然对生理疼痛和社会疼痛的情绪编码和主动调节都很重要，但相比于生理疼痛，该脑区对社会疼痛的缓解作用更大^[81]。我们认为，采用认知重评调节疼痛带来的负性情绪时，社会疼痛（相比生理疼痛）的诱发因素是更容易找到替代性解释的，因为社会因素更加复杂，替代性解释也就相对更多。因此 VLPFC 对社会疼痛的调节效果更好。

3 总结与展望

通过对已有文献的回顾，我们发现加工生理疼痛和社会疼痛的脑网络存在部分重叠，主要为以 dACC-AI 为代表的加工负性情绪体验的脑区、以 VLPFC 和 DLPFC 为代表的负责情绪调节的脑区，在某些特殊条件下也包括 PI 和 S2 等躯体感觉脑区。二者的区别主要体现在：社会疼痛不激活或仅在特殊条件下激活躯体感觉脑区；与生理疼痛相比，社会疼痛涉及社会认知等更广泛脑区；两种疼痛在相同脑区的激活模式不同，提示重叠脑区在两种疼痛加工中的功能不同。我们认为未来该领域的研究可以从以下几个方面入手：

第一，采纳不同的实验范式，扩大采纳其他实验范式的研究结果。社会疼痛诱发范式对实验结果的影响首先体现在 dACC 是否参与社会疼痛加工的争议上。不同社会疼痛诱发实验范式可能会产生不一样的脑成像结果^[63]。此外，社会疼痛诱发范式的重要性还体现在躯体感觉网络激活在社会疼痛过程中激活与否的问题。前文已提及，采用 Cyberball 范式无法显著激活躯体感觉相关的脑区，但采用“回忆前任”这类范式则可以发现部分躯体感觉相关脑区的激活^[66]，这说明实验范式的选择对于未来的

研究至关重要。目前，对社会疼痛的实验室诱发范式有很多，包括社会评价范式^[82]、社会拒绝图片诱发^[52]、社会威胁信号诱发^[83]等，我们建议在同一个研究中采纳不同的实验范式，直接比较不同范式对社会疼痛激活脑区产生的影响，这将为今后社会疼痛的研究提供重要指导。

第二，数据驱动与假设驱动相结合，细致地研究各个脑区不同区域的认知功能。例如，生理疼痛和社会疼痛在重叠脑区也存在神经激活或作用效果的不一致，如 dACC、VLPFC 和 DLPFC 等。也就是说，这些共享脑区并不是以某种固定和单一的功能参与到生理疼痛和社会疼痛的加工过程中，甚至它们承担的角色也是不相关的。目前能够观察和挖掘脑区激活及其神经环路异同的研究主要依赖于数据驱动的方法，如多元体素分析以及机器学习。这些方法能够帮助我们进一步揭示生理疼痛和社会疼痛的脑神经机制。例如，Wager 团队以及胡理教授团队均尝试过通过机器学习的方法探索生理疼痛的特异性大脑神经活动表征^[46, 84]。同样地，也有研究者利用机器学习的方法探究社会疼痛的特异性大脑神经活动表征^[48]。

第三，在测量方法上，除了 fMRI 技术，事件相关电位 (event-related potential, ERP) 也应该作为研究社会疼痛神经机制的重要工具。在生理疼痛领域，激光诱发电位 (laser evoked potential, LEP)^[85] 早已应用于实验研究^[86]。ERP 在临床领域也发挥了作用，例如被用于评估“小纤维疾病”^[87]、皮层病变^[88]等。目前无论是研究手段还是数据分析技术都为研究生理疼痛和社会疼痛的脑机制提供了充足的研究条件，可以帮助我们更精细地、更全面地了解它们如何在脑中得到表征以及加工。未来也应该在现有条件基础上，利用其他数据分析手段做进一步的探索，如结合机器学习对 EEG 信号进行分析、在 fMRI 成像上采用多元体素分析的方法以及 EEG 与功能近红外成像等技术相结合的多模态数据分析。

第四，在同一项研究中直接比较生理疼痛和社会疼痛的神经机制。大部分对生理疼痛和社会疼痛的研究往往是独立进行的。除了前文提及的三项基于数据驱动的对比性研究外^[17, 32, 46]，目前仅有少数基于实验假设的对比性研究：Kross 等对比了社会拒绝和皮肤热痛诱发的社会 and 生理疼痛，发现两类疼痛同时激活了负责躯体感受加工的 S2 和 PI^[66]；He 等让被试分别观看生理疼痛和社会疼痛的图片，

考察了右侧 VLPFC 在两种疼痛条件下对负性情绪的调节作用^[81]。对比类研究较少的原因可能是受限于实验范式。我们建议未来创建适合在研究中同时考察生理疼痛和社会疼痛的实验范式。

参考文献

- Bonica JJ. The relation of injury to pain. *Pain* 1979; 7(2): 203–207.
- Eisenberger NI. Social pain and the brain: controversies, questions, and where to go from here. *Annu Rev Psychol* 2015; 66: 601–629.
- Eisenberger NI. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(6): 421–434.
- Macdonald G, Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychol Bull* 2005; 131(2): 202–223.
- Williams ACC. Persistence of pain in humans and other mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2019; 374(1785): 20190276.
- Chester DS, DeWall CN, Pond RS Jr. The push of social pain: Does rejection's sting motivate subsequent social reconnection? *Cogn Affect Behav Neurosci* 2016; 16(3): 541–550.
- Nelson EE, Panksepp J. Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22(3): 437–452.
- Eisenberger NI. The neural bases of social pain: evidence for shared representations with physical pain. *Psychosom Med* 2012; 74(2): 126–135.
- Yao M, Lei Y, Li P, Ye Q, Liu Y, Li X, Peng W. Shared sensitivity to physical pain and social evaluation. *J Pain* 2020; 21(5–6): 677–688.
- Eisenberger NI. Identifying the neural correlates underlying social pain: Implications for developmental processes. *Human Development* 2006; 49(5): 273–293.
- Hirase T, Makizako H, Okubo Y, Lord SR, Inokuchi S, Okita M. Chronic pain is independently associated with social frailty in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19(11): 1153–1156.
- Fekkes M, Pijpers FI, Fredriks AM, Vogels T, Verloove-Vanhorick SP. Do bullied children get ill, or do ill children get bullied? A prospective cohort study on the relationship between bullying and health-related symptoms. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1568–1574.
- Voerman JS, Vogel I, de Waart F, Westendorp T, Timman R, Busschbach JJ, van de Looij-Jansen P, de Klerk C. Bullying, abuse and family conflict as risk factors for chronic pain among Dutch adolescents. *Eur J Pain* 2015; 19(10): 1544–1551.
- De Ruddere L, Craig KD. Understanding stigma and chronic pain: a state-of-the-art review. *Pain* 2016; 157(8): 1607–1610.
- Wolf LD, Davis MC. Loneliness, daily pain, and perceptions of interpersonal events in adults with fibromyalgia. *Health Psychol* 2014; 33(9): 929–937.
- Slavich GM, Shields GS, Deal BD, Gregory A, Toussaint LL. Alleviating social pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of forgiveness and acetaminophen. *Ann Behav Med* 2019; 53(12): 1045–1054.
- Koban L, Kross E, Woo CW, Ruzic L, Wager TD. Frontal-brainstem pathways mediating placebo effects on social rejection. *J Neurosci* 2017; 37(13): 3621–3631.
- Fuertes M, Ribeiro C, Gonçalves JL, Rodrigues C, Beeghly M, Lopes-Dos-Santos P, Lamônica DAC. Maternal perinatal representations and their associations with mother-infant interaction and attachment: A longitudinal comparison of Portuguese and Brazilian dyads. *Int J Psychol* 2020; 55(2): 224–233.
- Morese R, Lamm C, Bosco FM, Valentini MC, Silani G. Social support modulates the neural correlates underlying social exclusion. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2019; 14(6): 633–643.
- Higham JP, Barr CS, Hoffman CL, Mandalaywala TM, Parker KJ, Maestripieri D. Mu-opioid receptor (OPRM1) variation, oxytocin levels and maternal attachment in free-ranging rhesus macaques *Macaca mulatta*. *Behav Neurosci* 2011; 125(2): 131–136.
- Way BM, Taylor SE, Eisenberger NI. Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(35): 15079–15084.
- Lam JA, Murray ER, Yu KE, Ramsey M, Nguyen TT, Mishra J, Martis B, Thomas ML, Lee EE. Neurobiology of loneliness: a systematic review. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46(11): 1873–1887.
- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Nichols TE, Stohler CS. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25(34): 7754–7762.
- Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293(5528): 311–315.
- Moieni M, Irwin MR, Jevtic I, Breen EC, Cho HJ, Arevalo JM, Ma J, Cole SW, Eisenberger NI. Trait sensitivity to social disconnection enhances pro-inflammatory responses to a randomized controlled trial of endotoxin. *Psychoneuro-*

- endocrinology 2015; 62: 336–342.
- 26 Slavich GM, Way BM, Eisenberger NI, Taylor SE. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(33): 14817–14822.
- 27 Wagner IC, Rütgen M, Hummer A, Windischberger C, Lamm C. Placebo-induced pain reduction is associated with negative coupling between brain networks at rest. *Neuroimage* 2020; 219: 117024.
- 28 Atlas LY, Lindquist MA, Bolger N, Wager TD. Brain mediators of the effects of noxious heat on pain. *Pain* 2014; 155(8): 1632–1648.
- 29 Lieberman MD, Eisenberger NI. The dorsal anterior cingulate cortex is selective for pain: Results from large-scale reverse inference. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(49): 15250–15255.
- 30 Longo MR, Iannetti GD, Mancini F, Driver J, Haggard P. Linking pain and the body: neural correlates of visually induced analgesia. *J Neurosci* 2012; 32(8): 2601–2607.
- 31 Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000; 30(5): 263–288.
- 32 Woo CW, Koban L, Kross E, Lindquist MA, Banich MT, Ruzic L, Andrews-Hanna JR, Wager TD. Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nat Commun* 2014; 5: 5380.
- 33 Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9(4): 463–484.
- 34 Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288(5472): 1769–1772.
- 35 Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277(5328): 968–971.
- 36 Treede RD, Vogel H, Rios M, Krauss G, Lesser RP, Lenz FA. Pain-related evoked potentials from parasympathetic cortex in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 49: 250–254.
- 37 Liu J, Chen L, Tu Y, Chen X, Hu K, Tu Y, Lin M, Xie G, Chen S, Huang J, Liu W, Wu J, Xiao T, Wilson G, Lang C, Park J, Tao J, Kong J. Different exercise modalities relieve pain syndrome in patients with knee osteoarthritis and modulate the dorsolateral prefrontal cortex: A multiple mode MRI study. *Brain Behav Immun* 2019; 82: 253–263.
- 38 Makary MM, Lee J, Lee E, Eun S, Kim J, Jahng GH, Kim K, Youn YS, Lee JH, Park K. Phantom acupuncture induces placebo credibility and vicarious sensations: A parallel fMRI study of low back pain patients. *Sci Rep* 2018; 8(1): 930.
- 39 Nascimento SS, Oliveira LR, DeSantana JM. Correlations between brain changes and pain management after cognitive and meditative therapies: A systematic review of neuroimaging studies. *Complement Ther Med* 2018; 39: 137–145.
- 40 Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 2010; 205(1): 1–12.
- 41 Mouraux A, Iannetti GD. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain* 2018; 141(12): 3290–3307.
- 42 Bajaj S, Killgore WDS. Association between emotional intelligence and effective brain connectome: A large-scale spectral DCM study. *Neuroimage* 2021; 229: 117750.
- 43 Zhang Y, Suo X, Ding H, Liang M, Yu C, Qin W. Structural connectivity profile supports laterality of the salience network. *Hum Brain Mapp* 2019; 40(18): 5242–5255.
- 44 Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302(5643): 290–292.
- 45 Nishiyama Y, Okamoto Y, Kunisato Y, Okada G, Yoshimura S, Kanai Y, Yamamura T, Yoshino A, Jinnin R, Takagaki K, Onoda K, Yamawaki S. fMRI study of social anxiety during social ostracism with and without emotional support. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127426.
- 46 Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 2013; 368(15): 1388–1397.
- 47 Panksepp J. Neuroscience. Feeling the pain of social loss. *Science* 2003; 302(5643): 237–239.
- 48 Cristofori I, Moretti L, Harquel S, Posada A, Deiana G, Isnard J, Mauguier F, Sirigu A. Theta signal as the neural signature of social exclusion. *Cereb Cortex* 2013; 23(10): 2437–2447.
- 49 Knyazev GG. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31(3): 377–395.
- 50 Zhao J, Mo L, Bi R, He Z, Chen Y, Xu F, Xie H, Zhang D. The VLPFC versus the DLPFC in downregulating social pain using reappraisal and distraction strategies. *J Neurosci* 2021; 41(6): 1331–1339.
- 51 He Z, Lin Y, Xia L, Liu Z, Zhang D, Elliott R. Critical role of the right VLPFC in emotional regulation of social exclusion: a tDCS study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018; 13(4): 357–366.
- 52 He Z, Liu Z, Zhao J, Elliott R, Zhang D. Improving emotion regulation of social exclusion in depression-prone individuals: a tDCS study targeting right VLPFC. *Psychol Med* 2020; 50(16): 2768–2779.
- 53 Hsu DT, Sanford BJ, Meyers KK, Love TM, Hazlett KE, Walker SJ, Mickey BJ, Koeppel RA, Langenecker SA, Zubieta JK. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the

- brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20(2): 193–200.
- 54 Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(8): 655–666.
- 55 Da Silva JT, Seminowicz DA. Neuroimaging of pain in animal models: a review of recent literature. *Pain Rep* 2019; 4(4): e732.
- 56 Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 2004; 8(7): 294–300.
- 57 Russo JF, Sheth SA. Deep brain stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex for the treatment of chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 2015; 38(6): E11.
- 58 Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, Konishi J, Shibasaki H. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000; 20(19): 7438–7445.
- 59 Tzabazis A, Aparici CM, Rowbotham MC, Schneider MB, Etkin A, Yeomans DC. Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. *Mol Pain* 2013; 9: 33.
- 60 Spooner J, Yu H, Kao C, Sillay K, Konrad P. Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury. Case report. *J Neurosurg* 2007; 107(1): 169–172.
- 61 Dalgleish T, Walsh ND, Mobbs D, Schweizer S, van Harmelen AL, Dunn B, Dunn V, Goodyer I, Stretton J. Social pain and social gain in the adolescent brain: A common neural circuitry underlying both positive and negative social evaluation. *Sci Rep* 2017; 7: 42010.
- 62 Dwall CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, Combs D, Schurtz DR, Stillman TF, Tice DM, Eisenberger NI. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci* 2010; 21(7): 931–937.
- 63 Rotge JY, Lemogne C, Hinfrey S, Huguet P, Grynszpan O, Tartour E, George N, Fossati P. A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10(1): 19–27.
- 64 Mwilambwe-Tshilobo L, Spreng RN. Social exclusion reliably engages the default network: A meta-analysis of Cyberball. *Neuroimage* 2021; 227: 117666.
- 65 Feng C, Eickhoff SB, Li T, Wang L, Becker B, Camilleri JA, Hetu S, Luo Y. Common brain networks underlying human social interactions: Evidence from large-scale neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 126: 289–303.
- 66 Kross E, Berman MG, Mischel W, Smith EE, Wager TD. Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(15): 6270–6275.
- 67 Lorey B, Bischoff M, Pilgramm S, Stark R, Munzert J, Zentgraf K. The embodied nature of motor imagery: the influence of posture and perspective. *Exp Brain Res* 2009; 194(2): 233–243.
- 68 Tian X, Zarate JM, Poeppel D. Mental imagery of speech implicates two mechanisms of perceptual reactivation. *Cortex* 2016; 77: 1–12.
- 69 Knudsen L, Petersen GL, Norskov KN, Vase L, Finnerup N, Jensen TS, Svensson P. Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scand J Pain* 2018; 2(3): 108–120.
- 70 Limanowski J, Lopes P, Keck J, Baudisch P, Friston K, Blankenburg F. Action-dependent processing of touch in the human parietal operculum and posterior insula. *Cereb Cortex* 2020; 30(2): 607–617.
- 71 Chang EC, Lucas AG, Chang OD, Angoff HD, Li M, Duong AH, Huang J, Perera MJ, Sirois FM, Hirsch JK. Relationship between future orientation and pain severity in fibromyalgia patients: Self-compassion as a coping mechanism. *Soc Work* 2019; 64(3): 253–258.
- 72 Parrish BP, Zautra AJ, Davis MC. The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Health Psychol* 2008; 27(6): 694–702.
- 73 Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, Nittono H, Ura M, Yamawaki S. Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci* 2009; 4(5): 443–454.
- 74 Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, Mayer EA. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 2004; 22(1): 447–455.
- 75 Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010; 148(3): 368–374.
- 76 Radaelli D, Sferrazza Papa G, Vai B, Poletti S, Smeraldi E, Colombo C, Benedetti F. Fronto-limbic disconnection in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2015; 30(1): 82–88.
- 77 Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303(5661): 1162–1167.
- 78 Fisher HE, Brown LL, Aron A, Strong G, Mashek D. Reward, addiction, and emotion regulation systems associated

- with rejection in love. *J Neurophysiol* 2010; 104(1): 51–60.
- 79 Saris IMJ, Penninx B, Dinga R, van Tol MJ, Veltman DJ, van der Wee NJA, Aghajani M. Default mode network connectivity and social dysfunction in major depressive disorder. *Sci Rep* 2020; 10(1): 194.
- 80 Yeshurun Y, Nguyen M, Hasson U. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nat Rev Neurosci* 2021; 22(3): 181–192.
- 81 He Z, Zhao J, Shen J, Muhlert N, Elliott R, Zhang D. The right VLPFC and downregulation of social pain: A TMS study. *Hum Brain Mapp* 2020; 41(5): 1362–1371.
- 82 Eisenberger NI, Inagaki TK, Muscatell KA, Byrne Haltom KE, Leary MR. The neural sociometer: brain mechanisms underlying state self-esteem. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(11): 3448–3455.
- 83 Phan KL, Coccaro EF, Angstadt M, Kreger KJ, Mayberg HS, Liberzon I, Stein MB. Corticolimbic brain reactivity to social signals of threat before and after sertraline treatment in generalized social phobia. *Biol Psychiatry* 2013; 73(4): 329–336.
- 84 Hu L, Iannetti GD. Painful issues in pain prediction. *Trends Neurosci* 2016; 39(4): 212–220.
- 85 Garcia-Larrea L, Hagiwara K. Electrophysiology in diagnosis and management of neuropathic pain. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175(1–2): 26–37.
- 86 Ren Q, Lu X, Zhao Q, Zhang H, Hu L. Can self-pain sensitivity quantify empathy for others' pain? *Psychophysiology* 2020; 57(10): e13637.
- 87 Agostino R, Cruccu G, Romaniello A, Innocenti P, Inghilleri M, Manfredi M. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(2): 270–276.
- 88 Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003; 33(6): 303–314.