

情绪通路异常与认知情绪偏差： 慢性痛与抑郁症共病的神经心理机制

林潇骁^{1,2} 罗 非¹ 王锦琰¹

(¹中国科学院心理研究所 心理健康院重点实验室, 北京 100101)

(²中国科学院大学, 北京 100049)

摘 要 慢性疼痛与抑郁症具有高度共病性, 但迄今尚无成熟理论能够阐释二者共病的神经心理机制。对慢性痛与抑郁的脑机制研究提示, 慢性痛和抑郁常常涉及到相似的情绪脑区活动的异常改变; 与此相对应的是, 行为学研究发现, 疼痛患者与抑郁患者在加工疼痛或抑郁相关信息时表现出了模式相似的认知情绪偏差(CAB)。近年来, 越来越多证据趋于一致, 指出慢性痛和抑郁共有的情绪通路异常变化可能导致了相似的信息加工异常, 是二者共病的神经心理基础, 而认知情绪偏差则在行为上反映了这种变化, 并且很可能是共病发生、发展及维持的重要因素。

关键词 慢性痛; 抑郁症; 共病; 情绪通路; 认知情绪偏差

分类号 B845

1 慢性痛与抑郁症的共病关系

慢性疼痛(chronic pain)是对临床上各类持续性疼痛的统称。国际疼痛研究学会(IASP)指出: “当疼痛持续时间超过了正常治疗所需要的时间就可以被认为是慢性痛(Bonica, 1953)。对于非恶性的疼痛而言, 持续 3 个月是区分慢性痛与急性痛的便捷标准, 但在研究中, 通常以持续 6 个月以上作为慢性痛的划分标准”(Mersky & Bodguk, 1994)。但是, 鉴于临床实践中疼痛背后的复杂性, 例如有时难以断定一种疾病“正常治疗所需要的时间”, 而关节炎、椎管狭窄等疾病不存在“正常治疗”但仍被作为慢性痛处理, 因此在实践中并不以持续时间作为慢性痛的单一标准。IASP 提出了疼痛发生部位、系统、时间特征、持续时间以及病因的慢性痛五轴分类系统, 以便更好地描述不同种类的慢性痛(Mersky & Bodguk, 1994)。

相对于慢性痛以躯体症状为主而言, 抑郁症(depressive disorders)是一类心境障碍, 悲伤、空洞感及易激惹的心境是这类疾病的共同特征, 同时

还伴有显著影响患者正常功能的异常的躯体和认知改变(American Psychiatric Association, 2013)。

慢性疼痛是一种极为常见的疾病或症状, 除了造成严重的躯体不适, 其长期性还会带来严重的情绪困扰。根据最近一项在全球 17 个国家展开的调查, 一年内曾患任意一种慢性痛的人群的比例高达 38.4% (Tsang et al., 2008)。抑郁症则是世界范围内流行率最高的精神疾病, 据估计, 至 2010 年全球约有 4.33% 的人正受着抑郁症的困扰 (Vos et al., 2013)。

流行病学研究指出, 疼痛与抑郁有着高达 30%~50% 的共病率(e.g. Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006; Kessler, Ormel, Demler, & Stang, 2003; Kroenke et al., 2011; Ohayon & Schatzberg, 2010), 且二者呈互相加重的关系。例如, 临床上观察到, 许多抑郁病人在主诉中经常抱怨身体疼痛, 部分抑郁病人不会报告悲伤情绪, 反而强调其躯体症状 (American Psychiatric Association, 2013); 而当慢性痛患者同时患有抑郁障碍时, 病人倾向于报告更强烈的疼痛症状、疼痛持续时间更长、预后更差(Bair, Robinson, Katon, & Kroenke, 2003), 并且承受程度更大的功能丧失(e.g. Arnow et al., 2006; Roy-Byrne et al.,

收稿日期: 2015-05-16

通讯作者: 罗非, E-mail: luof@psych.cn

2008)。

一种广为接受的观点认为,长期的、难以摆脱的疼痛是一种应激源,因此会增加个体罹患抑郁的可能性(e.g. McWilliams, Cox, & Enns, 2003),令人惊讶的是也存在着这样的证据,即罹患抑郁会增加病人罹患慢性痛的可能性。例如,一项追踪调查发现疼痛症状能够预测调查对象2年后是否表现出抑郁症状,抑郁症状也能够预测调查对象2年后是否表现出疼痛症状(Chou, 2007);另一项对临床样本为期12个月的纵向研究也表明,抑郁症状的严重程度能够强有力地预测疼痛症状的严重程度(Kroenke et al., 2011)。

基于这些发现,人们猜想慢性痛与抑郁可能在病因学上共享着某些因素,而不仅仅是简单的单向因果关系。探究和了解这些因素,对于抑郁相关情绪的逆转和治疗以及改善疼痛和抑制疼痛症状的长期性,都具有极为重要的临床意义。

最初,人们对二者共病的研究兴趣主要集中在药理及神经化学活动的层面上。目前广为接受的一个观点是中枢单胺类递质系统(包括5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素等)的扰乱在慢性痛与抑郁症的共病中扮演了重要角色(Bair et al., 2003),时至今日,抗抑郁药依然是慢性痛处方药物中的一大主力(Breuer, Cruciani, & Portenoy, 2010)。在遗传学上,鉴于单胺类递质在慢性痛与抑郁中的重要角色,人们并不惊讶地发现一些与单胺类递质表达或代谢有关的基因(如COMT、5-HTT基因)的多态性可能与慢性痛(e.g. Martínez-Jauand et al., 2013)和抑郁(e.g. Åberg, Fandiño-Losada, Sjöholm, Forsell, & Lavebratt, 2011; Seok et al., 2013)的共病有关。另一些证据从神经可塑性的角度为疼痛-抑郁共病提供了可能的解释。海马、前额叶等脑区内,一些神经营养因子(如BDNF、NGF等)表达的下调被认为可能共同参与了抑郁症和慢性痛的病理过程(Robinson et al., 2009)。例如BDNF与单胺类神经元生长有关,并与中枢5-HT活动上调有关(Goldenberg, 2010)。此外还有一些证据暗示,疼痛-抑郁共病可能涉及到共同的免疫学变化(Fasick, Spengler, Samankan, Nader, & Ignatowski, 2015; Goldenberg, 2010; Robinson et al., 2009)。

然而,仅从生物学视角去发掘慢性痛与抑郁共病的机制是不够的。首先,单独从生物学视角出发不足以帮助我们理解慢性痛与抑郁在临床上

的复杂表现。例如单纯通过药理学研究难以解释为何抗抑郁剂给药后能够立刻检测到转运体的阻断,但却需要持续服药数周才能产生显著的情绪改善;COMT基因多态性影响疼痛感受的发现也难以解释为何抑郁症患者疼痛感受性下降,却更容易受到自发痛的困扰。其次,随着研究证据的积累,心理干预的重要性不仅在抑郁症领域受到重视,在慢性痛领域也逐渐受到更多重视,而单从生物学视角出发并不能为我们提供心理干预的理论靶点。在前人对慢性痛与抑郁共病的综述中尽管也有提及心理学因素和影像学研究证据(e.g. Goldenberg, 2010; Robinson et al., 2009),但并未从情绪通路扰乱以及认知加工的角度对慢性痛与抑郁的共病机制进行具体描述。因而,本文从情绪通路异常以及认知情绪偏差的角度出发,试图将影像学证据和行为学证据相结合,从神经心理学角度出发阐述慢性痛与抑郁症可能的共病机制。

2 慢性痛与抑郁症的大脑情绪通路异常

自Bushnell等人的开创性工作(Hofbauer, Rainville, Duncan, & Bushnell, 2001; Rainville, Duncan, Price, Carrier, & Bushnell, 1997)证明疼痛的情绪与感觉成分由不同的大脑活动表征以来,越来越多研究在生理感受改变之外开始关注慢性痛患者的情绪改变。研究者发现,慢性痛患者与抑郁症患者享有一系列相似的情绪症状,包括悲伤、愧疚、焦虑、易激惹、过度担忧、冗思等(Gambassi, 2009; Turner-Cobb, Michalaki, & Osborn, 2015)。抑郁症是一类以心境障碍为主要特征的情绪疾患,表现为持续性的情绪低落、烦躁和易激惹,甚至有自杀倾向。以重症抑郁(major depressive disorder, MDD)为例,DSM-V列举其核心症状应当包括绝望情绪和快感缺失中的至少一项(American Psychiatric Association, 2013)。

研究证据显示,慢性痛与抑郁症都涉及到大脑情绪通路的异常变化。脑成像研究表明,尽管不同类型的慢性痛会激活不同的大脑区域,但是总体而言,慢性痛总是涉及从痛感觉加工脑区向情绪-动机相关脑区的转移(Apkarian, Hashmi, & Baliki, 2011)。

2.1 内侧前额叶-前扣带回喙部

在慢性痛和抑郁症患者中常常能观察到内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)和前扣带

回喙部(rostral ACC, rACC)的异常激活。例如, 脑成像证据显示, 慢性背痛病人的自发性疼痛只与 mPFC、rACC 以及脑岛(insula)的激活有关, 但是给予这些病人诱发痛刺激时, 疼痛强度也与躯体感觉皮层有关(Baliki et al., 2006); 而在抑郁症患者加工消极情绪刺激时也观察到了类似的 mPFC (e.g. Lemogne, Delaveau, Freton, Guionnet, & Fossati, 2012)与 rACC (e.g. Eugène, Joormann, Cooney, Atlas, & Gotlib, 2010)的激活。rACC-mPFC 是调控边缘系统产生情绪反应的关键区域(Etkin, Egner, & Kalisch, 2011), 在疼痛研究中, 该通路被认为是疼痛情绪成分表征的核心结构。此外, rACC-mPFC 也是默认网络(default mode network, DMN)的重要组成部分, 被认为与自我指涉(self-referential)的活动有关。在抑郁症患者中发现, 冗思(或反刍, rumination)的程度与 mPFC 的激活有相关性(Cooney, Joormann, Eugène, Dennis, & Gotlib, 2010); 而在疼痛病人中发现, 对疼痛的冗思与 mPFC 和默认网络其它区域的功能连接强度具有相关关系(Kucyi et al., 2014)。以上证据提示我们, 慢性痛和抑郁症可能都涉及到对负性刺激(疼痛或消极情绪刺激)的冗思和自我指涉, 患者与健康被试相比可能缺乏抑制反复处理负性刺激的机制。

2.2 杏仁核

杏仁核的异常激活也是慢性痛与抑郁状态下常见的大脑活动改变。对抑郁症患者而言, 负性刺激引发的杏仁激活在强度和时程上都要高于健康对照(Drevets, 2001; Siegle, Steinhauer, Thase, Stenger, & Carter, 2002)。Strigo 等发现, 没有接受过医疗干预的重度抑郁病史者与健康对照相比, 在等待接受热痛刺激期间, 一系列与调节疼痛和情绪反应相关的脑区(尤其是右侧杏仁)的活动显著增强(Strigo, Simmons, Matthews, Arthur, & Paulus, 2008)。而在慢性痛患者, 持续的疼痛也被发现与杏仁核的激活有关, 使用 fMRI 对慢性背痛患者脑功能变化的追踪研究发现, 杏仁核的激活水平随时间进程升高, 并且显著高于亚急性背痛患者(Hashmi et al., 2013)。PET 研究表明, 在健康人中杏仁核中 μ -阿片受体的结合能力(binding potential, BP)与安慰剂镇痛效应有关, 安慰剂状态下结合能力升高越多, 则疼痛感受越弱; 而肌纤维痛患者杏仁核中 μ -阿片受体的结合能力较健康对照显著降低(Harris et al., 2007; Ribeiro, Kennedy,

Smith, Stohler, & Zubieta, 2005)。杏仁核是一个负责探测情绪刺激、诠释刺激情绪特性的脑结构, 它受左侧 DLPFC 的调节。在健康人中, 杏仁核活动通过调节海马、尾核和壳核活动来易化对情绪刺激的编码。在情绪障碍患者中, 右侧杏仁的高活性与对负性刺激的更好的编码有关, 而与正性和中性刺激无关。

2.3 伏隔核

慢性痛与抑郁症还都涉及到奖赏通路的异常改变。伏隔核(nucleus accumbens, NAc)是奖赏通路的重要区域之一。证据指出伏隔核的激活程度与疼痛强度的减弱呈正相关, 因此研究者认为伏隔核的激活反映了疼痛减轻带来的奖赏, 而在慢性痛患者中, 这种与疼痛减轻有关的伏隔核激活要显著小于健康对照(Baliki, Geha, Fields, & Apkarian, 2010)。在最近的一项追踪研究中, 研究者们发现 mPFC 与 NAc 的功能连接可以预测未来一年内疼痛是否会发展为慢性痛(精确度高于 80%), 研究者们认为这一结果表明慢性痛的发展与情绪学习通路有重要联系(Baliki et al., 2012)。同时, NAc 中释放的多巴胺和阿片肽与安慰剂的镇痛效应相关(Scott et al., 2008), 与杏仁核类似, PET 研究显示纤维肌痛患者 NAc 中 μ -阿片肽受体的结合能力较健康对照显著降低, 并且 NAc 的 μ -阿片肽受体结合能力与 McGill 疼痛评分量表的情绪分量表呈负相关(Harris et al., 2007)。而在抑郁患者中, NAc 活动的下调被认为是快感缺失症状的神经基础, 当给予抑郁和健康被试奖赏刺激后, 抑郁被试的 NAc 激活程度下降得更快, 当要求被试保持奖赏带来的愉悦时这种差异尤为明显(Heller et al., 2009)。研究者认为, 抑郁和慢性痛的高共病率可能与奖赏通路的奖赏和镇痛作用的微妙平衡有关(Russo & Nestler, 2013)。

2.4 抑郁对疼痛情绪的加强作用

除了上述对慢性痛与抑郁患者分别进行的考察外, 还有一些研究考察了共病患者的脑功能变化, 结果发现抑郁对疼痛的加重作用可能主要是情绪维度而非感觉维度的。例如, 对伴有抑郁或抑郁障碍的慢性肌纤维痛病人的脑成像研究表明, 病人抑郁的程度与压痛感受性以及躯体感觉皮层的活跃程度没有相关性, 但却与疼痛的情绪相关脑区的活动(如杏仁核、前脑岛)有关(Giesecke et al., 2005)。

近年还有一些研究以健康被试为对象考察了消极情绪对疼痛感受的影响,发现被试在消极环境中接受电刺激时疼痛感受更强,并且这一增强与 ACC 和杏仁核的激活相关(Senkowski, Kautz, Hauck, Zimmermann, & Engel, 2011; Yoshino et al., 2010, 2012)。

综上,在慢性痛与抑郁症患者中能够观察到一系列相似的大脑情绪通路功能的异常改变,这种改变很有可能是慢性痛与抑郁症共病的神经心理基础。追踪研究提示,慢性痛患者情绪通路的改变不仅仅疼痛的结果,相反,它能够预测疼痛是否会由急性/亚急性转变为慢性。这能够在一定程度上解释为何患抑郁症或慢性痛都会增加罹患另一种疾病的风险。

3 慢性痛与抑郁症的认知情绪偏差

与神经活动变化相对应的是,大量证据表明慢性痛与抑郁症患者往往都表现出认知功能的受损(或至少是改变)。尽管认知受损(改变)的表现多种多样,但我们需要找到最能刻画慢性痛与抑郁本质的认知特点。也就是说,当被试处理的信息内容与疼痛/抑郁有关,或是被试在含有疼痛/抑郁信息的背景中处理信息,其认知表现才最能够反映出与疾病有关的重要神经活动变化。为了实现这一目的,越来越多的研究者开始采用认知偏差(cognitive bias)这一指标来测量情绪异常(Gotlib & Joormann, 2010)。

认知偏差这一概念源起于 1967 年 Beck 提出的抑郁的认知理论(Cognitive theory)以及 1981 年 Bower 提出的情绪的语义网络理论(semantic network)。Beck 认为抑郁群体对情绪刺激进行信息获取与加工的认知模式(即“图式”, schema)与健康群体相比有着显著的负性偏向(negative bias)(即消极心态),Bower 的理论则更普遍地认为抑郁者在认知加工的每一阶段都具有心境一致性(mood congruity)(即倾向于关注、加工和回顾与当前心境一致的事件)。在后来的理论发展中,抑郁认知理论整合了心境一致性这一概念,并强调认知偏差是抑郁模型的核心环节,是抑郁情绪和行为症状的促发和维持因素。近年来,研究者提出认知情绪偏差(CAB)这一术语,来专指情绪障碍背景下的认知偏差,以着重强调认知过程受情绪的影响(Hales, Stuart, Anderson, & Robinson, 2014)。

就慢性痛与抑郁而言, CAB 可以概括为:由于大脑情绪相关活动(相较于常态)发生改变,导致对疼痛或情绪相关信息的加工方式发生改变,从而引发的行为上的改变。也就是说,慢性痛或抑郁患者在信息加工的每一阶段,包括信息的选择和获取(注意与感知)、加工与编码(认知解释)、存贮与提取(记忆)等都存在偏差。

3.1 记忆偏差(memory bias)

记忆偏差是指,在回忆任务中,被试能更多地回忆起内容与其状态一致的刺激,即疼痛病人更倾向于回忆起疼痛相关而非疼痛无关的刺激,抑郁病人更倾向于回忆起消极情绪而非积极或中性情绪刺激。无论是在慢性痛中还是在抑郁中,状态一致性记忆偏差现象都是最为稳定的。

大量证据显示,记忆偏差在抑郁患者身上稳定存在。早年的元分析表明,抑郁被试在情绪刺激回忆任务中会回忆起更多的消极信息(比积极信息高出约 10%);而相比之下,非抑郁对照在 25 个研究中的 20 个中都表现出了对积极信息的记忆偏差(Gotlib & Joormann, 2010)。Ellwart, Rinck 和 Becker (2003)使用面部表情作为情绪刺激,发现抑郁与焦虑共病者对悲伤和愤怒面孔有更好的再认成绩(相比于愉悦和中性面孔),而在健康对照组和单纯焦虑患者组并未发现这种效应(Gilboa-Schechtman, Erhard-Weiss, & Jeczemien, 2002)。对记忆偏差现象的脑成像研究发现,抑郁被试这种对消极刺激回忆的增加与编码刺激时右侧杏仁的活动增强有关联,且杏仁的活动与海马、尾状核、壳核的激活呈现正相关(Hamilton & Gotlib, 2008)。这一结果提示,抑郁者的记忆偏差与编码和提取消极信息时的神经活动增强有关。

影响记忆偏差的因素还包括情绪刺激是否为自我指涉的(self-referential)以及抑郁症状的严重程度。与没有发现外显记忆偏差的研究(e.g. Calev, 1996; Ellwart et al., 2003)相比,那些发现了外显记忆偏差的研究往往使用了自我指涉的词句作为情绪刺激(Ellwart et al., 2003)。此外,以住院抑郁病人为样本的研究,发现了与亚临床或轻度抑郁病人不同的记忆偏差模式,即没有发现外显记忆偏差的存在,但却发现了内隐记忆偏差的存在(Ellwart et al., 2003)。这提示我们抑郁患者身上可能存在稳定的、更加自动化的记忆偏差。

与此相符的是, Beck 的认知理论预测,抑郁

患者会形成消极的自我图式(schema), 从而加强了对自我指涉的消极信息的自下而上加工(Disner, Beevers, Haigh, & Beck, 2011)。Keedwell, Andrew, Williams, Brammer 和 Phillips (2005)要求抑郁被试回忆带情绪色彩的自传体记忆(autobiographical memory), 发现与健康对照相比, 他们在回忆自我相关的积极事件时腹内侧前额皮质(vMPFC)过度活跃, 而在回忆消极事件时 vMPFC 活动退减(Keedwell et al., 2005)。这可能意味着, 对抑郁被试而言, 回忆自我相关的消极事件比积极事件需要更少的认知努力。

在疼痛领域, 目前只有不到 40 个研究探讨了慢性痛患者的记忆偏差。使用与抑郁记忆偏差相似的研究方法, 部分研究(e.g. Pincus & Newman, 2001)在自由回想任务之前引导被试对刺激进行自我指涉的加工(例如要求被试评价所呈现的材料能否描述自己, 而对照则被要求评价所呈现的材料能否描述他人), 结果发现只有在自我指涉的条件下慢性痛被试表现出了对疼痛感觉词汇的记忆偏差, 而在他人指涉条件下并未发现类似结果。与此互补的是, 另一些研究(e.g. Johnson & Spence, 1994)并未要求被试对材料进行自我指涉或他人指涉的加工, 结果依然发现了慢性痛被试对疼痛感觉词汇产生了记忆偏差。这表明慢性痛被试可能倾向于对疼痛感觉词汇进行自我指涉, 并且倾向于记住这些与自身相关的刺激。这与抑郁被试在记忆偏差测试中的表现相似(Wisco, 2009)。

3.2 解释偏差(interpretation/interpretive bias)

解释偏差是指, 被试更倾向于将刺激理解为与自身状态一致的含义。

同音词(homophone)范式是得到广泛应用的范式之一, 例如 Wenzlaff 和 Eisenberg (2001)发现长期烦躁情绪被试相较于健康对照更倾向于将同音词理解成消极含义, 而曾经有过烦躁情绪的被试仅在要求迅速写下听到的同音词时表现出了类似的解释偏差(Wenzlaff & Eisenberg, 2001)。另一个常见的范式是乱句重排任务(scrambled sentence task), 要求被试从乱序排列的词中去掉一个词然后组成语法正确的句子。使用这一范式的研究发现, 当存在认知负荷时高抑郁或烦躁情绪被试会更多地去掉中性词汇并留下消极词汇进行造句(Rude, Wenzlaff, Gibbs, Vane, & Whitney,

2002)。这些结果提示, 在抑郁病人中消极的解释偏差稳定存在。

目前对抑郁解释偏差的神经机制并没有直接的研究。但考虑到解释偏差发生在信息加工的处理和编码阶段, 可以认为解释偏差与大脑的加工偏向(biased processing)有关。当抑郁被试加工消极刺激时, 他们的杏仁比健康对照活跃约 70%, 且活跃时间接近健康被试的 3 倍长, 即使从情绪任务马上切换为非情绪任务, 杏仁依旧保持过度活跃(Drevets, 2001; Siegle et al., 2002)。与行为学证据相近的是, 脑成像研究证据提示, 健康对照对消极信息的加工是受到认知调控的, 而这种认知调控在抑郁病人发病期间受到了损害(Disner et al., 2011; Greicius et al., 2007)。Greicius 等(2007)对重症抑郁患者的静息态默认网络功能连接进行了研究, 发现与健康对照相比抑郁患者的丘脑及前扣带回膝下区与默认网络的功能连接显著增强, 丘脑与前扣带回皮层的功能连接却减弱了, 这可能反映了抑郁患者中丘脑加工情绪刺激时受到前扣带回皮层的调节(认知通路)减弱, 从而使情绪相关信息更多地通过前扣带回膝下区参与的情绪通路(Greicius et al., 2007)。此外, 对抑郁病人内侧前额叶皮质的脑成像研究还发现, 这一与自我指涉有关的区域的活跃程度与抑郁患者的冗思程度有高度的关联性(Cooney et al., 2010), 提示我们自我指涉对解释偏差的影响可能来自于冗思对认知资源的占用。

对慢性痛的解释偏差研究极少, 但结论却有着较高的一致性(Jones & Sharpe, 2014; Pincus & Morley, 2001)。使用对多义词的自由联想(Pincus, Pearce, McClelland, Farley, & Vogel, 1994)、同音词(Pincus, Pearce, & Perrott, 1996)、同形异义词(McKellar, Clark, & Shriner, 2003)以及残词补笔任务(Edwards & Pearce, 1994)的不同研究都发现, 与无慢性痛的对照相比, 慢性痛被试更倾向于将模糊的刺激解读为与疼痛或疾病相关的。并且, 解释偏差在慢性痛中可能较注意偏差更稳定。在一项对慢性疲劳综合征的研究中, 研究者发现病人被试只对躯体症状相关信息产生了解释偏差, 而没有产生注意偏差(Moss-Morris & Petrie, 2003)。

3.3 注意偏差(attention/attentional bias)

注意偏差是指, 被试更倾向于将注意分配到与其状态一致的刺激上, 且注意资源会更多地被

与其状态一致的刺激占据。

在早期的研究中,人们使用情绪 stroop 任务和点探测任务就已经找到焦虑相关注意偏差的证据,并且不同研究之间有着很好的一致性,而对抑郁相关注意偏差的研究却得到了十分混杂的结果(Gotlib & Joormann, 2010; Mathews & MacLeod, 2005)。据此,一些理论家甚至提出,抑郁的认知模型仅具有记忆偏差的特征而不具有注意偏差的特征,而焦虑的认知模型则恰恰相反(Dalgleish & Watts, 1990)。这与 Beck 等认为偏差在信息加工过程中普遍存在的观点相矛盾(Beck, Emery, & Greenberg, 2005)。

后续的研究发现,尽管抑郁被试在注意的前意识阶段(即给予阈下刺激,通常<100 ms)极少表现出对抑郁相关的注意偏差,但是当刺激时间足够长时,就能较稳定地发现注意偏差的存在,甚至当刺激呈现时间达到 1000 ms,焦虑被试的注意偏差消失时,抑郁被试的注意偏差依然存在(Mathews & MacLeod, 2005)。最近的一个元分析研究为抑郁的这种注意偏差模式提供了支持,点探测任务中抑郁相关的注意偏差在刺激呈现时间为 500 ms 和 1000 ms 时抑郁被试与健康对照有显著差异,而在阈上 stroop 任务中这一差异则有边缘显著;然而,对于阈下呈现的刺激,无论是在 stroop 范式还是点探测范式中,都没有发现抑郁被试与非抑郁对照的显著差异(Peckham, McHugh, & Otto, 2010)。

上述发现驱使研究者们从注意偏差的时间进程着手以发掘抑郁相关注意偏差(区别于其他疾病)的特征。研究心境一致性注意偏差现象最常见的范式可简单分为两类:反应竞争(如情绪 stroop 任务)和选择性注意(如点探测任务和空间线索任务)。反应竞争类型的范式对注意的时间进程并不敏感,在 Peckham 等(2010)元分析所引用的 16 个采用阈上情绪 stroop 任务的研究中,仅有 1 个研究的效应量显著。因而,研究者们更多地使用选择性注意对时间进程展开研究。一些研究同时考察了情绪刺激分别在阈下和阈上呈现时,焦虑和抑郁被试在点探测任务中的表现,结果发现焦虑被试在阈下条件中表现出稳定的注意偏向,而抑郁被试则在阈上表现出稳定的注意偏向(Bradley, Mogg, & Lee, 1997; Mogg, Bradley, & Williams, 1995)。

这些结果暗示,抑郁相关的注意偏差或许并

不体现在注意早期对抑郁相关情绪刺激的警觉上,而是在注意晚期固着于(难以摆脱)情绪刺激(Koster, De Raedt, Goeleven, Franck, & Crombez, 2005)。眼动研究的结果支持了这种看法, Mogg, Millar 和 Bradley (2000)发现,焦虑被试比抑郁或健康被试更快且更频繁地将视觉注视点转移到威胁刺激上,而抑郁被试与健康对照之间没有显著差异(Mogg et al., 2000); Caseras, Garner, Bradley 和 Mogg (2007)发现,相比于健康对照,抑郁被试并不会更频繁地注视消极刺激,然而一旦他们看到消极刺激,固着的时间显著较健康对照长(Caseras et al., 2007);此外 Eizenman 等(2003)发现抑郁被试注视丧失和悲伤相关的刺激显著较健康对照长,甚至延续到下一个刺激出现(Eizenman et al., 2003)。使用视觉搜索任务的研究范式也发现,抑郁被试对抑郁相关信息的搜索效率与健康对照并无显著差异,但却更容易因消极刺激而分心。这些都表明抑郁被试并不会更容易被消极刺激捕捉注意,但是却更难以将注意从消极刺激上转移开(Rinck & Becker, 2005)。神经生物学的证据也支持了这一观点,发现在抑郁被试中右腹外侧前额叶(VLPFC)、右背外侧前额叶(DLPFC)以及顶叶上回(superior parietal cortex)活跃度较健康对照低,而这些结构被认为与选择和转移注意有关(Beevers, Clasen, Stice, & Schnyer, 2010; Fales et al., 2008);此外前扣带回的喙部(rostral ACC, rACC)被认为与注意的认知控制有关,研究发现抑郁被试和健康对照的喙部前扣带回皮质分别在抑制对消极刺激的注意和对积极刺激的注意时有激活,说明抑郁被试摆脱对消极刺激的注意需要更多认知努力,而健康对照则是对摆脱积极刺激的注意需要更多认知努力(Elliott, Rubinsztein, Sahakian, & Dolan, 2002; Eugène et al., 2010)。

疼痛相关注意偏差是当前对疼痛认知情绪偏差研究的焦点(Jones & Sharpe, 2014)。大量研究使用改编的 stroop 任务、点探测任务和空间线索范式来探索疼痛病人对疼痛相关信息的注意偏差。

与抑郁相关注意偏差的研究类似,早期以改编的 stroop 任务为主要范式的研究中,只有少数发现了疼痛相关信息干扰疼痛被试对颜色进行命名的证据,而其中还有一些可能是由于焦虑带来的结果(Snider, Asmundson, & Wiese, 2000)。

一系列使用点探测任务测量对疼痛相关信息

的选择性注意的研究似乎得到了较为一致的结果, 在 Schoth, Nunes 和 Lioffi (2012) 的元分析中, 分析了 10 个使用点探测任务的研究, 结果发现慢性痛被试对疼痛相关信息有着显著的选择性注意, 而且这一偏向显著大于健康对照 (Schoth et al., 2012)。在进一步对注意偏差的时间进程进行分析时, 发现刺激呈现 300~500 ms 时, 慢性痛被试与健康对照之间的差异有小而显著的效应量, 当刺激呈现时间为 1250 ms 时慢性痛被试与健康对照之间的差异呈现中等的效应量, 表明在注意的维持而非定向阶段, 慢性痛被试对疼痛相关信息的注意偏差更加显著。这一结果与 Pincus 和 Morley (2001) 提出的慢性痛病人认知的“疼痛-疾病-自我”图式融合模型的理论预期相符合, 即慢性痛病人倾向于关注自我指涉的疼痛相关信息, 因而会对自我指涉的疼痛感觉信息产生显著大于健康对照的注意偏差 (Pincus & Morley, 2001)。与此相符的是, 根据 Crombez, van Damme 和 Eccleston (2005) 提出的慢性痛个体对疼痛信息超警觉 (hypervigilance) 的特性, 同样也预测慢性痛病人会展现出更强的疼痛相关的选择注意偏向 (Crombez et al., 2005)。

这些结果和理论预测也与抑郁相关的注意偏差有相似之处。抑郁一致性认知情绪偏差涉及到对抑郁情绪刺激自我指涉和冗思 (Cooney et al., 2010), 在抑郁中发现选择性注意偏向主要涉及到注意晚期的固着 (Gotlib & Joormann, 2010; Peckham et al., 2010)。与此相似的, Pincus 的图式融合模型预测慢性痛病人倾向于将疼痛感觉信息加工为自我指涉的, Crombez 的超警觉理论预测慢性痛病人对疼痛的恐惧、试图回避和控制疼痛的不当努力导致了疼痛相关信息的冗思, 因而注意难以摆脱疼痛相关信息。需要注意的是, 在抑郁一致性注意偏差研究中, 研究者们通常以阈下刺激来定义注意的早期定向阶段, 然而在 Schoth 等人的元分析中, “早期”被定义为 300~500 ms 左右的刺激呈现时间, 而这一阶段对疼痛的选择性注意偏向虽然也显著, 但不同的研究之间得到的是较为混杂的结果 (Schoth et al., 2012), 而 Peckham 等对抑郁一致性注意偏差的元分析表明, 当刺激呈现时间为 500 ms 时只有一个点探测研究的组间差异的效应量显著, 同样说明这一阶段结果的混杂性。

Crombez, van Ryckeghem, Eccleston 和 van

Damme (2013) 的另一篇元分析中, 对点探测任务研究进行分析的部分发现, 慢性痛病人与健康对照的选择注意偏向的总体组间差异不再显著, 仅在刺激呈现时间大于 1000ms 时显著, 而在阈下、小于 500 ms、500~1000 ms 均不显著 (Crombez et al., 2013)。然而, 将任务所用刺激类别限定为疼痛感觉词汇 (排除了情绪词汇) 时, 慢性痛病人与健康对照的选择注意偏向在阈上呈现出了显著差异, 这一结果与慢性痛的记忆偏差研究结果以及 Pincus 的图式融合理论预期相吻合。令人惊讶的是, 对使用疼痛感觉词汇的研究进行时间进程上的分析, 结果发现阈下呈现的刺激使慢性痛病人对刺激产生了显著的回避偏向, 而在健康对照中虽然也有这一趋势但并不显著。另外还发现, 对阈上呈现的疼痛感觉词汇, 慢性痛病人与健康对照的选择性注意偏向都有显著的组间差异, 尽管当呈现时间小于 500 ms 时慢性痛病人的组内效应并不显著。

以上结果表明, 与抑郁一致性注意偏差相似, 疼痛相关的注意偏差也主要表现为注意晚期的固着, 但是慢性痛病人在注意早期表现出了显著的回避偏向。另外, 疼痛感觉词汇作为刺激材料能更稳定地检测到选择性注意偏向, 提示对刺激的自我指涉是影响疼痛相关注意偏差的重要变量。Dear, Sharpe, Nicholas 和 Refshauge (2011) 对疼痛相关选择性注意偏向的研究支持了这一可能性, 在他们使用图片作为疼痛相关刺激的点探测研究中, 发现只有被试评为高个人相关的以及高生态效度的图片才会稳定地引发出疼痛相关选择性注意偏向 (Dear et al., 2011)。

综上所述, 对慢性痛与抑郁相关的认知情绪偏差刻画出了慢性痛与抑郁症在信息加工方面的特点, 并且研究结果表明二者在模式上高度相似, 例如都表现出稳定的记忆偏差以及注意晚期对状态一致性刺激的固着。此外, 自我指涉和冗思在慢性痛和抑郁相关的认知情绪偏差中都扮演了重要的角色。这些证据与慢性痛和抑郁共享情绪通路异常的脑成像证据相一致, 提示情绪通路异常可能导致了二者相似的信息加工模式的改变。无论是患抑郁还是患慢性痛, 可能都导致了相似的对负性刺激 (疼痛/负性情绪) 的信息加工异常, 因此, 患其中一种疾病就会增加患另一种疾病的风险。

4 认知情绪偏差的动物模型

以人类为对象展开的行为和脑成像研究,能够帮助我们直接地观察到认知情绪偏差与慢性痛或抑郁之间的相关关系,但是受限于伦理约束、追踪研究所需时间长等客观原因,对因果机制的探讨不免受到限制。机制研究的迫切理论需求以及疾病预测、新药开发等临床治疗方面的应用需求,都要求对慢性痛与抑郁的共病现象展开动物实验研究,对人类研究的不足做出重要补充。

尽管越来越多人类研究提供了多方面证据,动物实验方面却始终缺乏足够的积累。动物模型对疾病的模拟程度欠佳、缺乏特异性高的测量方法,都导致模型的临床转化效率受到很大影响,基于实验室模型的药物研发和认知行为治疗方式的探索也因此受到一定程度的阻碍。例如,在实验室中,通常对实验动物同时进行经典的抑郁(如 UCMS 或 OB)和慢性痛(如 SNL 或 CFA)造模,以此模拟抑郁与慢性痛共病的临床表现。但是这类模型有 3 个不可忽视的缺陷。第一,在实验动物身上进行两种疾病模型的机械叠加,与自然状态下的共病有很大区别;第二,对模型所产生的抑郁样行为和疼痛行为分别进行测量,其方法或是特异性不强,或是会相互影响,例如糖水偏好测试所反映的快感缺失在其他神经、精神类疾病(如帕金森症、精神分裂症)中也存在,测量绝望心境的悬尾测验和强迫游泳本身就会导致抑郁;第三,与临床上依赖问卷和评分的主观报告方式相比,动物模型所使用的行为测验难以调整为适用于人类的形式,造成转化上的困难,限制了动物实验研究结果向临床推广。

近来在抑郁领域,以人类为对象的对药物-认知情绪偏差-抑郁症状三者关系的研究进展(Harmer, 2012),使人们对 CAB 在抑郁症状的维持中扮演的作用有了更深入的了解。研究者发现,在双盲实验中接受安慰剂的抑郁病人的记忆偏向和自我指涉偏向与健康对照相比更加消极,但急性摄入抗抑郁药的抑郁病人则逆转了这一效应,尽管他们的主观情绪并未发生可察觉的变化。这一结果提示 CAB 的改变很可能发生在抑郁症状出现之前。同时这一结果还具有转化研究的意义,提示有望通过“反向转化”的思路,即利用 CAB 来测量动物模型中类似的神经心理过程(Hales et al.,

2014)。目前,已经有较为成熟的记忆偏差和解释偏差的动物模型,但尚未有成熟的注意偏差模型。

4.1 记忆偏差的动物模型

从上面列举的研究来看,记忆偏差涉及到记忆编码阶段对情绪刺激的语义加工,脑成像证据也提示我们抑郁与健康群体在对情绪刺激进行编码时有着不同的神经活动,记忆偏差的产生很可能与记忆编码阶段的不同情绪活动状态有关。因而,有研究者依此设计了测量大鼠记忆偏差的食槽挖掘测验(Bowl digging task) (Stuart, Butler, Munafò, Nutt, & Robinson, 2013)。在这一范式中,首先让大鼠分别在两种情绪条件下(中性或消极)、在两种不同的填料找到同样多的奖赏物(食物),然后让大鼠同时面对两种填料并观察其选择偏好。由于不同填料中的食物数量是相同的,因而作者认为奖赏效力的“绝对值”是固定的,如果大鼠更偏好中性情绪条件下接触到的填料,就说明实验鼠感知到的奖赏效力受到了记忆编码阶段情绪状态的影响。研究者成功地诱导出了大鼠的选择偏好,并且在后续的药理研究获得了与药物改变人类记忆偏差的研究相当一致的结果(Hales et al., 2014)。然而,这一范式并不能完全排除大鼠对消极情绪下接触到的填料建立了条件厌恶的可能性,因而后续的研究可能需要增加适当的对照实验。

疼痛领域使用与记忆偏差模型类似的条件位置范式来研究疼痛的情绪维度,原理是以疼痛或疼痛缓解(镇痛)作为非条件刺激,并与特定环境或信号(条件刺激)结合而形成联结,当动物再次暴露于该环境或信号时,表现出明显的厌恶(回避)或偏爱(趋近)。本课题组在研究中发现,非条件刺激的强度相同时,动物在不同情绪状态下(如抑郁和非抑郁)的回避或趋近程度可能不同,也反映出记忆偏差的存在。

4.2 解释偏差的动物模型

解释偏差的核心是让被试判断含义模糊的刺激,通过观察被试对刺激判断的倾向性,来反映疼痛或抑郁状态下的处理偏向。研究者们成功地在动物中建立了解释偏差的模型,并且得到了一致性很高的结果(Hales et al., 2014)。解释偏差的动物模型可以分为两大类,包括模糊(歧义)线索判断偏差(e.g. Enkel et al., 2010)和空间判断偏差范式(e.g. Richter et al., 2012)。这些模型的基本理

念是,如果动物对模糊线索的反应更类似对消极线索的反应,则说明动物对模糊线索的“解释”是更偏向消极的。

模糊线索判断偏差通常使用不同频率的纯音作为刺激,首先用两个纯音(如 2000 Hz 与 9000 Hz)作为条件线索分别与惩罚(如一次电击)或奖赏(如一滴甜牛奶)建立条件化,训练动物在线索出现后做出相应行为(踩杠杆)以避免刺激或获取奖赏。当动物学会分辨两种线索后则进行解释偏差测验,给予频率介于两种线索之间的纯音(如 3000 Hz、5000 Hz、7000 Hz)观察动物的反应。结果发现,相较于对照组,先天性习得无助的转基因鼠(Enkel et al., 2010)和慢性社交挫败的抑郁模型鼠(Papciak, Popik, Fuchs, & Rygula, 2013)更少响应与奖赏线索更相似的“积极模糊线索”,但却并未增加对“消极模糊线索”的响应,更重要的是使用药物诱发了消极情绪的大鼠也表现出了类似的偏差(Enkel et al., 2010),表明在动物身上成功复制出了认知情绪偏差。这些研究均以动物反应的正确率作为指标,并且发现无论是抑郁鼠还是对照鼠在反应时上都没有差异(Enkel et al., 2010)。

空间判断任务的基本理念与模糊线索解释偏差相近,只不过使用空间位置(如迷宫臂的分布)作为线索,在动物记住了“消极位置”和“积极位置”之后,对动物接近和进入介于二者之间的“模糊位置”的行为进行观察。使用这一范式的研究取得了与前一个范式相似的结果(Burman et al., 2011; Richter et al., 2012),不同之处在于这一范式还使用了动物到达或进入“模糊位置”的潜伏期作为检测偏差的指标,更短的潜伏期被认为反映出了对某个位置更为积极的预期。

解释偏差模型虽然已经在抑郁领域展开,但在疼痛领域尚未得到研究。由于在针对人类被试的 CAB 实验中,慢性痛病人表现出了与抑郁而非其它精神疾病(如焦虑)相似的模式,如果能对慢性痛动物模型进行认知-情绪维度的测量,并发现二者的相似之处,就能较好地模拟慢性痛与抑郁共病的神经心理过程,从而揭示抑郁与疼痛共病的神经机制。

5 总结与展望

疼痛是最为普遍的生理病症,而抑郁则是最

为普遍的心理病症,慢性痛与抑郁症的相互关系以及二者具有高度共病性的现象是研究者们长期关注和思考的对象。近年来,得益于脑成像技术与追踪研究的结合,以及认知情绪偏差范式的广泛使用,我们得以更加深入地了解情绪通路异常在慢性痛与抑郁症共病中所扮演的重要角色。通过对慢性痛和抑郁症的分别研究,越来越多地证据趋于一致,指出两种病症共有的情绪通路异常很可能是共病发生、发展和维持的神经心理基础。与此对应的是,两种病症表现出了模式相似的认知情绪偏差,提示情绪通路异常可能导致了二者相似的信息加工模式的改变。无论是患抑郁还是患慢性痛,可能都导致了相似的对负性刺激(疼痛/负性情绪)的信息加工异常,因此,患其中一种疾病就会增加患另一种疾病的风险。

但也必须指出,依靠目前的证据尚不足以构建一个完整的、描述慢性痛与抑郁症共病全貌的理论模型。从研究现状来看,对慢性痛与抑郁症共病的研究尚存在以下不足:第一,相较于单独探讨慢性痛或抑郁症神经心理机制的文献而言,以慢性痛抑郁症共病为直接研究对象的文献极为稀少,尤其是缺乏共病神经心理机制的追踪研究,这就使得理论的建构缺乏最为直接的证据;第二,对慢性痛的记忆和解释偏差研究在数量和质量上都远逊于抑郁领域的相关研究,并且尚没有直接与解释偏差相结合的神经机制研究,这就降低了对比两种病症相关研究得出结论的可靠性;第三,对慢性痛和抑郁症共病的研究始终缺乏成熟可靠的实验动物模型,因此导致动物实验的都导致模型的转化效度受到很大影响,基于实验室模型的药物研发和认知行为治疗方式的探索受到一定程度的阻碍。

在未来的研究中,建立基于认知情绪偏差、具有临床转化效度的实验动物共病模型是当前最为迫切的问题之一,研究者们迟迟不能提出一个成熟理论来阐释慢性痛与抑郁的共病关系,不能不说与缺乏适合的动物模型有很大关系。目前多数以人类被试为对象的行为和脑成像研究,本质上是相关研究,虽然也有一定数量分别探究认知情绪偏差与慢性痛或抑郁之间因果关系的研究,但却难以深入挖掘认知情绪偏差与两者共病背后的机制。动物实验可以结合多种有创技术,从电生理学、神经药理学、行为学等多角度切入,通

过在实验动物中模拟和检测类似于人类疼痛抑郁共病患者的认知情绪偏差,可以考察认知情绪偏差与疾病症状间的横向与纵向关系、揭示其背后神经活动的变化、检测认知情绪偏差在症状干预中的中介作用,来推进共病的神经机制研究及其临床转化。这样,动物实验的有关结果不仅有助于理解共病发生的神经基础,理解情绪通路异常与疾病发展之间的关系,更对疾病预测、药物和心理行为干预的研发有不可估量的作用。

其次,将来以人类被试为对象的研究,应当注重对共病患者脑功能变化的追踪研究,以便更为直接地考察情绪通路异常在慢性痛与抑郁症共病中所扮演的角色。同时,在对认知情绪偏差进行的影像学研究中,除了使用问卷等主观报告形式的测量外,应当更多使用那些已经成熟的行为实验范式,以便更为直接地观察到被试在进行情绪信息加工时的脑功能变化。当前,针对慢性痛和抑郁病人的认知情绪偏差的脑功能成像研究还很少,还有待未来研究的补充。

最后,未来还应当从遗传学角度出发对认知情绪偏差进行研究,为慢性痛和抑郁共病的情绪通路异常假说进行更多角度的验证。一个很容易产生的疑问是,具有消极的认知情绪偏差的个体,是否同时增加了慢性痛和抑郁的风险,而认知情绪偏差又在多大程度上由遗传决定。很久以前,研究者们就设想认知情绪偏差可能是一种影响心理疾病风险的遗传倾向,例如,在 Beck (1967) 的抑郁认知理论中,图式(认知模式)决定了抑郁的易感性,抑郁易感人群可能早年就具有更加消极的图式。有一些证据表明,慢性痛和抑郁相关的认知情绪偏差可能具有一定的遗传性。例如,父母患抑郁会增加子女患抑郁的风险,而研究者发现那些有着患抑郁的母亲的女孩,即使自身未患抑郁,也具有消极的解释偏差(Gotlib & Joormann, 2010);最近的一项针对疼痛相关解释偏差(以疼痛灾难化问卷测量)的双生子研究发现,疼痛灾难化有 37% 的变异可以由遗传解释,而有 63% 的变异由非共享环境解释(Trost et al., 2015)。未来的研究应当同时考察疼痛和抑郁相关的认知情绪偏差,分析二者的关联性及其遗传率。

还有必要强调的一点是,尽管我们能够看到慢性痛与抑郁症在神经心理特征上的种种相似之处,但慢性痛和抑郁症仍然有很大区别。慢性痛

的本质是生理病症,而抑郁症则是心理病症。前者常常有着原发的生理伤害或躯体疾患,不能视作纯粹的心理疾病。例如实验室研究中对疼痛就有着明确的感觉维度和情绪维度的区分,尽管二者实际上是交缠在一起难以分清的。临床上慢性痛患者的症状以躯体疼痛为主,尽管研究表明抑郁症对疼痛的加剧作用主要是对疼痛情绪维度的贡献,但表现在患者的主观感受上首先是疼痛强度更大了,而不是情绪更烦躁或更恐惧了。我们强调慢性痛与抑郁症在神经心理学上的共性,最终是为了实现对疼痛和抑郁的心理干预,但在实践中不应当脱离患者的实际情况过分强调慢性痛的心理因素,否则就可能使心理干预流于理论。

参考文献

- Åberg, E., Fandiño-Losada, A., Sjöholm, L. K., Forsell, Y., & Lavebratt, C. (2011). The functional Val¹⁵⁸Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a Swedish population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 129(1-3), 158-166.
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3 Suppl.), S49-S64.
- Arnou, B. A., Hunkeler, E. M., Blasey, C. M., Lee, J., Constantino, M. J., Fireman, B., ... Hayward, C. (2006). Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosomatic Medicine*, 68(2), 262-268.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: A literature review. *Archives of Internal Medicine*, 163(20), 2433-2445.
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (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.
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2010). Predicting value of pain and analgesia: Nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 66(1), 149-160.
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., ... Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back

- pain. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1117–1119.
- Beck, A. T. (1967). Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects (Vol. 32). University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. (2005). *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective* (15th ed.). New York: Basic Books.
- Beevers, C. G., Clasen, P., Stice, E., & Schnyer, D. (2010). Depression symptoms and cognitive control of emotion cues: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 167(1), 97–103.
- Bradley, B. P., Mogg, K., & Lee, S. C. (1997). Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. *Behaviour Research and Therapy*, 35(10), 911–927.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287.
- Breuer, B., Cruciani, R., & Portenoy, R. K. (2010). Pain management by primary care physicians, pain physicians, chiropractors, and acupuncturists: A national survey. *Southern Medical Journal*, 103(8), 738–747.
- Burman, O., McGowan, R., Mendl, M., Norling, Y., Paul, E., Rehn, T., & Keeling, L. (2011). Using judgement bias to measure positive affective state in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 132(3–4), 160–168.
- Calev, A. (1996). Affect and memory in depression: Evidence of better delayed recall of positive than negative affect words. *Psychopathology*, 29(2), 71–76.
- Caseras, X., Garner, M., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2007). Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(3), 491–497.
- Chou, K.-L. (2007). Reciprocal relationship between pain and depression in older adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of Affective Disorders*, 102(1–3), 115–123.
- Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E. L., & Gotlib, I. H. (2010). Neural correlates of rumination in depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10(4), 470–478.
- Crombez, G., van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: An experimental and clinical analysis. *Pain*, 116(1), 4–7.
- Crombez, G., van Ryckeghem, D. M. L., Eccleston, C., & van Damme, S. (2013). Attentional bias to pain-related information: A meta-analysis. *Pain*, 154(4), 497–510.
- Dalgleish, T., & Watts, F. N. (1990). Biases of attention and memory in disorders of anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, 10(5), 589–604.
- Dear, B. F., Sharpe, L., Nicholas, M. K., & Refshauge, K. (2011). Pain-related attentional biases: The importance of the personal relevance and ecological validity of stimuli. *The Journal of Pain*, 12(6), 625–632.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467–477.
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 240–249.
- Edwards, L. C., & Pearce, S. A. (1994). Word completion in chronic pain: Evidence for schematic representation of pain? *Journal of Abnormal Psychology*, 103(2), 379–382.
- Eizenman, M., Yu, L. H., Grupp, L., Eizenman, E., Ellenbogen, M., Gemar, M., & Levitan, R. D. (2003). A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 118(2), 117–128.
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J., & Dolan, R. J. (2002). The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Archives of General Psychiatry*, 59(7), 597–604.
- Ellwart, T., Rinck, M., & Becker, E. S. (2003). Selective memory and memory deficits in depressed inpatients. *Depression and Anxiety*, 17(4), 197–206.
- Enkel, T., Gholizadeh, D., von Bohlen und Halbach, O., Sanchis-Segura, C., Hurlmann, R., Spanagel, R., ... Vollmayr, B. (2010). Ambiguous-cue interpretation is biased under stress- and depression-like states in rats. *Neuropsychopharmacology*, 35(4), 1008–1015.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93.
- Eugène, F., Joormann, J., Cooney, R. E., Atlas, L. Y., & Gotlib, I. H. (2010). Neural correlates of inhibitory deficits in depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 181(1), 30–35.
- Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Cohen, J. D., ... Sheline, Y. I. (2008). Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biological Psychiatry*, 63(4), 377–384.
- Fasick, V., Spengler, R. N., Samankan, S., Nader, N. D., & Ignatowski, T. A. (2015). The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53, 139–159.
- Gambassi, G. (2009). Pain and depression: The egg and the chicken story revisited. *Archives of Gerontology and*

- Geriatrics*, 49, 103–112.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A., Geisser, M. E., Petzke, F. W., & Clauw, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis & Rheumatism*, 52(5), 1577–1584.
- Gilboa-Schechtman, E., Erhard-Weiss, D., & Jeczemien, P. (2002). Interpersonal deficits meet cognitive biases: Memory for facial expressions in depressed and anxious men and women. *Psychiatry Research*, 113(3), 279–293.
- Goldenberg, D. L. (2010). The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 40, 15–31.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: Current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285–312.
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., ... Schatzberg, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: Abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry*, 62(5), 429–437.
- Hales, C. A., Stuart, S. A., Anderson, M. H., & Robinson, E. S. J. (2014). Modelling cognitive affective biases in major depressive disorder using rodents. *British Journal of Pharmacology*, 171(20), 4524–4538.
- Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biological Psychiatry*, 63(12), 1155–1162.
- Harmer, C. J. (2012). Emotional processing and antidepressant action. In *Current topics in behavioral neurosciences* (Vol. 14, pp. 209–222). Berlin Heidelberg: Springer.
- Harris, R. E., Clauw, D. J., Scott, D. J., McLean, S. A., Gracely, R. H., & Zubieta, J.-K. (2007). Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *The Journal of Neuroscience*, 27(37), 10000–10006.
- Hashmi, J. A., Baliki, M. N., Huang, L., Baria, A. T., Torbey, S., Hermann, K. M., ... Apkarian, A. V. (2013). Shape shifting pain: Chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*, 136(9), 2751–2768.
- Heller, A. S., Johnstone, T., Shackman, A. J., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G., ... Davidson, R. J. (2009). Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(52), 22445–22450.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 402–411.
- Johnson, R., & Spence, S. (1994). Pain, affect, and cognition in children: 2. Recall bias associated with pain. *Progress in Pain Research and Management*, 2, 877–884.
- Jones, E. B., & Sharpe, L. (2014). The effect of cognitive bias modification for interpretation on avoidance of pain during an acute experimental pain task. *PAIN®*, 155, 1569–1576.
- Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological Psychiatry*, 58(6), 495–503.
- Kessler, R. C., Ormel, J., Demler, O., & Stang, P. E. (2003). Comorbid mental disorders account for the role impairment of commonly occurring chronic physical disorders: Results from the National Comorbidity Survey. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(12), 1257–1266.
- Koster, E. H., De Raedt, R., Goeleven, E., Franck, E., & Crombez, G. (2005). Mood-congruent attentional bias in dysphoria: Maintained attention to and impaired disengagement from negative information. *Emotion*, 5(4), 446–455.
- Kroenke, K., Wu, J. W., Bair, M. J., Krebs, E. E., Damush, T. M., & Tu, W. Z. (2011). Reciprocal relationship between pain and depression: A 12-month longitudinal analysis in primary care. *The Journal of Pain*, 12(9), 964–973.
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M. B., Freeman, B. V., Tenenbaum, H. C., & Davis, K. D. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *The Journal of Neuroscience*, 34(11), 3969–3975.
- Lemogne, C., Delaveau, P., Freton, M., Guionnet, S., & Fossati, P. (2012). Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), e1–e11.
- Martínez-Jauand, M., Sitges, C., Rodríguez, V., Picornell, A., Ramon, M., Buskila, D., & Montoya, P. (2013). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *European Journal of Pain*, 17(1), 16–27.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 167–195.
- McKellar, J. D., Clark, M. E., & Shriner, J. (2003). The cognitive specificity of associative responses in patients with chronic pain. *British Journal of Clinical Psychology*, 42(1), 27–39.
- McWilliams, L. A., Cox, B. J., & Enns, M. W. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An

- examination in a nationally representative sample. *Pain*, 106(1), 127–133.
- Mersky, H., & Bodguk, N. (1994). *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (2nd ed.). Seattle, WA: IASP Press.
- Mogg, K., Bradley, B. P., & Williams, R. (1995). Attentional bias in anxiety and depression: The role of awareness. *British Journal of Clinical Psychology*, 34(1), 17–36.
- Mogg, K., Millar, N., & Bradley, B. P. (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 695–704.
- Moss-Morris, R., & Petrie, K. J. (2003). Experimental evidence for interpretive but not attention biases towards somatic information in patients with chronic fatigue syndrome. *British Journal of Health Psychology*, 8(2), 195–208.
- Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2010). Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 44(7), 454–461.
- Papciak, J., Popik, P., Fuchs, E., & Rygula, R. (2013). Chronic psychosocial stress makes rats more ‘pessimistic’ in the ambiguous-cue interpretation paradigm. *Behavioural Brain Research*, 256, 305–310.
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1135–1142.
- Pincus, T., & Morley, S. (2001). Cognitive-processing bias in chronic pain: A review and integration. *Psychological Bulletin*, 127(5), 599–617.
- Pincus, T., & Newman, S. (2001). Recall bias, pain, depression and cost in back pain patients. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 143–156.
- Pincus, T., Pearce, S., McClelland, A., Farley, S., & Vogel, S. (1994). Interpretation bias in responses to ambiguous cues in pain patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(4), 347–353.
- Pincus, T., Pearce, S., & Perrott, A. (1996). Pain patients’ bias in the interpretation of ambiguous homophones. *British Journal of Medical Psychology*, 69(3), 259–266.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277(5328), 968–971.
- Ribeiro, S. C., Kennedy, S. E., Smith, Y. R., Stohler, C. S., & Zubieta, J.-K. (2005). Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and μ -opioid receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1264–1280.
- Richter, S. H., Schick, A., Hoyer, C., Lankisch, K., Gass, P., & Vollmayr, B. (2012). A glass full of optimism: Enrichment effects on cognitive bias in a rat model of depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12(3), 527–542.
- Rinck, M., & Becker, E. S. (2005). A comparison of attentional biases and memory biases in women with social phobia and major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(1), 62–74.
- Robinson, M. J., Edwards, S. E., Iyengar, S., Bymaster, F., Clark, M., & Katon, W. (2009). Depression and pain. *Frontiers in Bioscience*, 14, 5031–5051.
- Roy-Byrne, P. P., Davidson, K. W., Kessler, R. C., Asmundson, G. J., Goodwin, R. D., Kubzansky, L., ... Laden, S. K. (2008). Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*, 30(3), 208–225.
- Rude, S. S., Wenzlaff, R. M., Gibbs, B., Vane, J., & Whitney, T. (2002). Negative processing biases predict subsequent depressive symptoms. *Cognition & Emotion*, 16(3), 423–440.
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 609–625.
- Schoth, D. E., Nunes, V. D., & Lioffi, C. (2012). Attentional bias towards pain-related information in chronic pain: a meta-analysis of visual-probe investigations. *Clinical Psychology Review*, 32(1), 13–25.
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J.-K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 220–231.
- Senkowski, D., Kautz, J., Hauck, M., Zimmermann, R., & Engel, A. K. (2011). Emotional facial expressions modulate pain-induced beta and gamma oscillations in sensorimotor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 31(41), 14542–14550.
- Seok, J.-H., Choi, S., Lim, H. K., Lee, S.-H., Kim, I., & Ham, B.-J. (2013). Effect of the COMT val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with major depressive disorder. *Neuroscience Letters*, 545, 35–39.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2002). Can’t shake that feeling: Event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological Psychiatry*, 51(9), 693–707.
- Snider, B. S., Asmundson, G. J., & Wiese, K. C. (2000). Automatic and strategic processing of threat cues in patients with chronic pain: A modified Stroop evaluation. *The Clinical Journal of Pain*, 16(2), 144–154.
- Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Arthur, D., & Paulus, M. P. (2008). Association of major depressive disorder with altered functional brain response during

- anticipation and processing of heat pain. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1275–1284.
- Stuart, S. A., Butler, P., Munafò, M. R., Nutt, D. J., & Robinson, E. S. J. (2013). A translational rodent assay of affective biases in depression and antidepressant therapy. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1625–1635.
- Trost, Z., Strachan, E., Sullivan, M., Vervoort, T., Avery, A. R., & Afari, N. (2015). Heritability of pain catastrophizing and associations with experimental pain outcomes: A twin study. *Pain*, 156(3), 514–520.
- Tsang, A., Von Korff, M., Lee, S., Alonso, J., Karam, E., Angermeyer, M. C., ... Watanabe, M. (2008). Common chronic pain conditions in developed and developing countries: Gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *The Journal of Pain*, 9(10), 883–891.
- Turner-Cobb, J. M., Michalaki, M., & Osborn, M. (2015). Self-conscious emotions in patients suffering from chronic musculoskeletal pain: A brief report. *Psychology & Health*, 30(4), 495–501.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... Ali, M. K. (2013). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–2196.
- Wenzlaff, R. M., & Eisenberg, A. R. (2001). Mental control after dysphoria: Evidence of a suppressed, depressive bias. *Behavior Therapy*, 32(1), 27–45.
- Wisco, B. E. (2009). Depressive cognition: Self-reference and depth of processing. *Clinical Psychology Review*, 29(4), 382–392.
- Yoshino, A., Okamoto, Y., Onoda, K., Shishida, K., Yoshimura, S., Kunisato, Y., ... Yamawaki, S. (2012). Sadness enhances the experience of pain and affects pain-evoked cortical activities: An MEG study. *The Journal of Pain*, 13(7), 628–635.
- Yoshino, A., Okamoto, Y., Onoda, K., Yoshimura, S., Kunisato, Y., Demoto, Y., ... Yamawaki, S. (2010). Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: An fMRI study. *Neuroimage*, 50(3), 1194–1201.

Emotional circuit abnormalities and cognitive affective bias: Neuropsychological mechanisms of pain-depression comorbidity

LIN Xiaoxiao^{1,2}; LUO Fei¹; WANG Jingyan¹

(¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Comorbidity of chronic pain and depressive disorders are highly prevalent, yet no sound theory has been proposed to describe the underpinning neuropsychological mechanism. Brain imaging studies reveal that chronic pain and depressive disorders share similar emotional circuit abnormalities, which are in consistent with the fact that patients suffering from chronic pains or depression show similar cognitive-affective bias (CAB) towards pain-related or depression-related information in behavioral measures. Recently, convergent evidence strongly suggests that these emotional circuit abnormalities, causing similar deficits in information processing, may underlie the neuropsychological processes of pain-depression comorbidity. Cognitive-affective biases, as a set of behavioral indicators reflecting these abnormalities, may play an important role in emersion, development and maintenance of pain-depression comorbidity.

Key words: chronic pain; depression; comorbidity; emotional circuits; cognitive affective bias