

反安慰剂效应及其内在机制

邓潇斐^{1,2}, 罗非¹, 郭建友¹¹ 中国科学院心理研究所, 心理健康重点实验室, 北京 100101; ² 中国科学院大学, 北京 100049

摘要 反安慰剂效应在临床治疗和现实生活中普遍存在,是与安慰剂效应对立而存在的一种现象,因此又被称为阴性安慰剂效应。消极预期可以引起反安慰剂效应,并产生相应的生理变化。目前对反安慰剂效应的关键性突破几乎全部来自疼痛领域,研究者发现在疼痛背景下,消极预期引起的焦虑介导了反安慰剂的疼痛过敏反应,这其中涉及到了胆囊收缩素(CCK)和阿片肽两种神经递质系统的相互作用;脑影像研究发现,反安慰剂状态下的疼痛刺激会激活内侧痛觉系统相关脑区的活动,同时,海马可能在反安慰剂痛敏反应中有重要作用。本文介绍了疼痛背景下反安慰剂的神经生理机制以及研究进展,并提出了未来的方向。

关键词 反安慰剂; 疼痛过敏; 胆囊收缩素; 预期; 机制

中图分类号: R749; R964

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2015)05-0591-06

反安慰剂(Nocebo)一词来源于拉丁文“I shall harm”,又名消极安慰剂或阴性安慰剂(negative placebo),最初由 Kennedy^[1]在1961年提出,用以描述一种与安慰剂(拉丁文 placebo 解“I shall please”)性质完全相反的效应。其后 Kissel 和 Barrucand^[2]对其进行了进一步的阐释。1997

年 Hahn^[3]提出将反安慰剂分成效应分成特异型和一般型,并首次将反安慰剂效应与安慰剂的副作用(placebo side effect)区分开来。

Benedetti^[4]将反安慰剂效应定义为“对结果的消极预期而导致症状恶化的一种现象”。反安慰剂效应可以使用检测安慰剂效应相同的方法检测出来。例如在早期的临床试验中,让一组病人服用惰性药物并对药物给予负面评价,会出现病情恶化的现象。这个是由于接受药物的病人对于药物的效力抱有消极的预期,从而产生了反安慰剂效应。由于消极预期在反安慰剂效应中起着关键作用,所以反安慰剂效应也可以被认为是“消极预期效应”^[4-6]。例如, van den Broeke 等^[7]研究了对高频电刺激的消极预期对疼痛的影响,发现相比较对照组而言,反安慰剂组的疼痛显著高于对照组。这表明对高频电刺激的消极预期易化了被试的疼痛过敏。

尽管反安慰剂效应在近些年来得到越来越广泛的关注,我们对它依旧知之甚少。出于道德角度考虑,研究者不能刻意地在病人身上制造反安慰剂效应,使得诸多反安慰剂的研究难以开展。为了克服在临床研究中的道德限制,研究者将反安慰剂的研究方法用于健康被试和动物身上。其中,绝大多数反安慰剂效应的研究成果来自于以健康被试为对象的疼痛研究,这是因为在健康被试身上可以施加可控的疼痛刺激,并且可以运用脑成像技术^[8-9]。疼痛被认为是研究反安慰剂内在机制的最好实验模型^[10]。本文综述了目前关于反安慰剂在疼痛领域的研究成果,以期有助于揭示反安慰剂的内在机制,为临床研究、新药开发提供指导。

1 反安慰剂致痛敏的神经化学机制研究

Levine 等^[11]首次提出了安慰剂的镇痛作用

2014-07-06 收稿 2015-02-20 修回

国家自然科学基金(30800301, 31170992, 31371038)

邓潇斐,男,硕士研究生,研究方向:精神药理学。

Tel: 010-64878231 E-mail: dengxf@psych.ac.cn

郭建友,通信作者,男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:精神药理学。

Tel: 010-64850859 E-mail: guojy@psych.ac.cn

是由内源性阿片肽系统所介导的,是安慰剂研究领域的突破性进展。但关于安慰剂机制的探究并未就此停止,现已发现包括内源性阿片肽^[11-13]、胆囊收缩素(CCK)^[14-15]、多巴胺^[16]以及内源性大麻素^[17]在内的多种神经递质系统参与其中。相比之下,对于反安慰剂的内在作用机制的探索要相对滞后,以致于在很长的时间里,很多研究者们都认为,反安慰剂和安慰剂就像一个硬币的两面,大脑中支持这两个效应的机制是相同的,只是一个表现为积极的结果,另一个则表现出消极的结果。“我可以说一旦我们能通过研究充分了解安慰剂效应,便能自然而然地获知反安慰剂效应是如何产生的”,Harrington^[18]在他的书中这样写道。然而,这一观点在1997年的一项研究中被证明是错误的,Benedetti等^[19]在术后痛病人上的研究揭示了反安慰剂致痛敏的生化途径,在该研究者中,他们通过对术后痛病人施加言语暗示,使病人产生疼痛上升的负面预期,引起了显著的反安慰剂效应,具体表现为与隐藏注射组相比,公开注射组产生了明显的疼痛过敏反应。丙谷胺(proglumide, CCK受体非选择性拮抗剂)则可以阻断这种由负面预期所引起的反安慰剂效应,提示反安慰剂效应可能由CCK所介导的;而且丙谷胺阻断产生的反安慰剂效应并不能被纳洛酮(naloxone,阿片受体非选择性拮抗剂)所阻断,提示该效应并非由内源性阿片肽所介导,证明了反安慰剂是由不同于安慰剂的神经机制所驱动的。

胆囊收缩素既是一类重要的胃肠道激素,也是广泛地存在于脑内的一类神经肽,它通过结合CCK-A和CCK-B受体参与多种中枢神经功能的调节。人类和动物研究均已证实CCK对焦虑以及疼痛的调节中起着重要的作用^[20-21]。例如,在Andre等^[22]的社会失败模型导致大鼠产生焦虑样行为的研究中发现,CI-988(CCK-B的选择性受体拮抗剂)能够阻断焦虑引起的疼痛过敏,其效果类似于苯二氮卓类抗焦虑药chlordiazepoxide。由于CCK参与了焦虑机制,有研究者怀疑丙谷胺是通过影响由疼痛预期所引发的焦虑,进而影响疼痛反应的^[19-20]。换句话说,由于反安慰剂效应通常发生在焦虑的状态下,焦虑伴随着CCK释放的增加,从而影响疼痛的感知。这一猜想在Benedetti等^[23]的研究中得到了证实,该研究发现,苯二氮卓类抗焦虑药物不仅能够阻断反安慰剂所引

起的疼痛过敏,而且能阻断典型的由焦虑引起的“下丘脑-垂体-肾上腺素轴”(HPA轴)的过度激活;丙谷胺仅能够阻断反安慰剂所引起的疼痛过敏,而对HPA轴的活性没有影响。作者推论,产生反安慰剂效应的暗示导致了被试的对疼痛强度的消极预期,从而引发了被试的焦虑。这种焦虑同时激活HPA轴和CCK系统两条相对独立通路,苯二氮卓类药物作用于焦虑本身,因此能够同时抑制这两条通路的激活,而丙谷胺仅作用于CCK系统,因此只阻断了反安慰剂引起的疼痛过敏而不能抑制HPA轴的过度激活。这一结果表明CCK系统特异地参与了反安慰剂痛敏效应的疼痛成分,而没有参与焦虑成分。此外,在控制组的实验证明无论是苯二氮卓类药物还是丙谷胺都作用于反安慰剂引起的痛觉过敏,但对基线痛阈没有影响,进一步证实了预期性焦虑是导致反安慰剂痛敏反应的关键因素,二者之间存在着密切的关联。

众所周知,CCK具有抗阿片作用,是目前已知的作用最强的内源性抗阿片肽,以往的研究^[24-25]表明CCK能神经元与阿片能神经元在神经系统中有着相似的分布,暗示二者间可能存在着密切的交互作用。前人的研究已经证明了当内源性阿片系统被过度激活时,会触发体内的负反馈调节机制,将促进中枢CCK的基因表达和生物合成^[26],而阿片肽和CCK在脑内的相对平衡在决定机体对疼痛的反应中起着重要作用^[27-28]。而在安慰剂效应的研究中,Benedetti等^[14-15]发现丙谷胺能够增强安慰剂镇痛效应,CCK-B受体激动剂pentagastrin则对吗啡条件化引起的安慰剂镇痛效应有阻断作用^[29]。鉴于CCK参与了反安慰剂痛敏效应的调节,再结合CCK对阿片肽的拮抗作用,我们可以得出这样一个模型:内源性阿片肽和内源性胆囊收缩素这两种神经递质系统分别介导了安慰剂镇痛效应和反安慰剂痛敏效应,它们由对疼痛的相反的两种预期所激活^[20]。换句话说,积极的言语暗示(疼痛减轻)可以激活内源性阿片肽系统,从而引起安慰剂镇痛效应;消极的言语暗示(疼痛增加)则会激活内源性胆囊收缩素系统,引起反安慰剂痛敏效应。

除胆囊收缩素之外,反安慰剂效应还涉及到了体内的其他几种信号分子。Scott等^[21]发现,反安慰剂效应与脑内伏隔核处的多巴胺和阿片肽活

动水平的降低有关,当对处于反安慰剂状态下的被试给予疼痛刺激时,伏隔核处的多巴胺和阿片肽的神经传递呈现出去激活状态,表明脑内涉及奖赏和动机神经环路也参与了反安慰剂效应对疼痛的调节。此外,最近在 Benedetti 等^[30]的一项研究中发现,关于头痛的负面预期会提升“环氧合酶-前列腺素通路”(cyclooxygenase-prostaglandins pathway)的活动水平,并使头痛加剧。该研究在可能引发低压缺氧性头痛的高海拔地区进行,在正式实验前,实验者根据被试关于高海拔环境诱发头痛的相关负面信息了解程度的多少挑选出反安慰剂组和控制组,结果发现,反安慰剂组被试的头痛发生概率以及疼痛程度都显著大于控制组,并且其唾液中前列腺素(prostaglandins, PG)和血栓素(thromboxane)含量都显著增加,表明负面预期提高环氧合酶(COX, 又称前列腺素合成酶)的活性。

综上所述,疼痛背景下的反安慰剂效应受到多种神经递质的调节,包括 CCK、阿片肽、多巴胺和环氧合酶,它们间的相互作用能在一定程度上反映多种心理因素的参与。对疼痛的负面预期引起了焦虑,从而激活了焦虑相关的 CCK 的神经传递, CCK 特异地作用于痛觉调节通路,引起疼痛过敏。阿片肽和 CCK 具有相互抑制的作用,它们由对疼痛的相反的预期所激活,分别参与了安慰剂和反安慰剂对疼痛的调节。多巴胺系统也参与了反安慰剂对疼痛的调节,其心理机制似乎与脑内奖赏系统有关。最后, COX 被证明参与了反安慰剂效应对低压缺氧性头痛的调节,一个重要的问题就是 COX 的这种参与是普遍存在的,还是仅仅出现在高海拔诱发的头痛中,由于以往的研究^[31-33]证明了环氧合酶-前列腺素通路在疼痛过敏中的重要作用,因此 COX 很可能广泛地参与了反安慰剂对各类疼痛的调节,这一猜想还有待实验证实。

2 反安慰剂致痛敏的脑影像研究

近十年来,脑成像技术在安慰剂研究领域得到了越来越广泛的应用,进一步拓展并深化了我们对安慰剂效应的理解和认识^[34-37]。与此相反,关于反安慰剂效应的脑成像研究起步得相对较晚,相关文献的数量也远远少于安慰剂的脑成像研究。其中, Scott 等^[16]最早将脑影像技术应用于

反安慰剂效应的研究,通过将含放射性同位素 ^{11}C 的 μ 阿片受体拮抗剂^[11C] carfentanil 和多巴胺受体拮抗剂^[11C] raclopride 与脑内相应受体结合,在正电子发射断层扫描(PET)中发现, μ 阿片受体和多巴胺 D2/D3 受体在安慰剂效应与反安慰剂效应中呈现出完全相反的激活状态。当安慰剂状态下的被试接受疼痛刺激时,会引起 μ 阿片受体在前扣带回(ACC)、眶额皮层(OFC)、岛叶(IC)、伏隔核(NA)、杏仁核和中脑导水管周围灰质(PAG)的激活,以及多巴胺受体在伏隔核的激活。相反,在反安慰剂作用下, μ 阿片受体在上述脑区以及多巴胺受体在伏隔核处都呈现去激活状态。这些结果似乎证明了过去观点,即支持安慰剂和反安慰剂这两种效应的脑内机制是相同的,只不过一个表现为积极的结果,一个表现出消极的结果。然而,这一结果是有局限性的, Kong^[38]认为,该研究的实验设计似乎是以验证安慰剂效应为出发点,而并没有真正地引起反安慰剂效应,因此其反安慰剂相关结果的意义是有待商榷的。

脑成像结果表明,疼痛背景下的反安慰剂效应可能涉及疼痛的情感-认知成分^[38-39]。众所周知,完整的痛觉体验包括感觉成分和情感-认知成分,分别对应着两条独立上传的信号通路。其中由脊髓背角深层广动力神经元发出,经过丘脑外侧核群投射到躯体感觉皮层的通路,传导伤害性刺激的感觉信息,称为外侧痛觉系统;其中由脊髓背角浅层痛觉特异性神经元发出,经由丘脑内侧核或板内核投射到前扣带回和岛叶并最终传递到前额叶的通路,传递伤害性刺激的情绪成分,称为内侧痛觉系统^[40]。Kong 等^[38]在功能性磁共振成像(fMRI)的研究中发现,当被试因为反安慰剂效应而出现痛敏反应时,会优先激活 ACC、岛叶、右侧眶额皮层以及右侧前额叶,这些脑区大部分都参与了疼痛的内侧调节系统,即疼痛的情感-认知信号的传递。该结果表明,反安慰剂所导致的疼痛过敏主要由痛觉的情感-认知信号通路产生,这一结果符合前人^[23]对焦虑在反安慰剂效应中重要作用的描述。此外,在内侧痛觉系统相关脑区中,岛叶在反安慰剂效应中的作用也受到了关注^[38-39, 41-42]。岛叶主要和痛的情绪成分有关,并参与伤害性刺激引起的内脏反应以及痛相关的学习和记忆^[40]。Rodriguez-Raecke 等^[41]发现负性

预期会影响被试对长期痛刺激的习惯化,而岛叶皮层的活动在这一进程中起到了重要作用。Schmid 等^[42]对内脏痛的研究也证明了岛叶在反安慰剂中的作用。该研究发现,与控制组相比,伤害性刺激会引起反安慰剂组被试的岛叶活动水平显著增加。由此可见,至少在某些条件下,岛叶影响了反安慰剂对疼痛信息的编码,并为证明内侧痛觉系统在其中的参与提供了支持。

值得注意的是,海马(hippocampus)似乎在反安慰剂调节疼痛的过程中扮演了重要角色。众所周知,海马是进行记忆和学习信息编码的主要脑区。有研究^[43]发现,海马参与了焦虑对疼痛的调节,当焦虑增加时,海马会放大疼痛信号以适应可能出现的最坏的结果。在 Kong 等^[38]的研究中就发现了左侧海马的激活,提示左侧海马可能参与了反安慰剂对疼痛的调节。其他的研究者也发现海马是介导反安慰剂效应的重要脑区,在 Bingel 等^[39]的一项 fMRI 研究中,在给予被试正性或负性预期后,对其进行静脉插管注射镇痛药物 remifentanyl,发现对药物效果的负性预期会在一定程度上抵消 remifentanyl 的镇痛作用,并使海马的活动水平大大增强。相反,当被试处于无预期或者正性预期条件下时,不能观察到海马的激活。也就是说,在该研究中,海马的激活是具有特异性的,当且仅当被试处于反安慰剂条件下时才能观察到海马的活动。

综上所述,内侧痛觉系统参与了反安慰剂对痛觉的调节,由于该传导通路涉及到疼痛的情绪成分,该结果可能反映了焦虑在反安慰剂痛敏反应中的介导作用。此外,脑成像研究发现岛叶和海马的活动在反安慰剂痛敏效应中也有重要意义,结合内侧痛觉系统的参与,该结果暗示反安慰剂效应可能涉及到痛觉的皮层-边缘系统通路^[44],该通路的功能是将痛的感觉、认知信息与情绪信息以及学习记忆联系起来,从而形成完痛觉体验。由于反安慰剂领域的脑影像研究成果太少,尚不足以相互补充、印证,因此该推论还有待进一步验证。

3 结语

近年来,反安慰剂效应逐渐引起了广泛的关注,对于反安慰剂效应的研究数量呈逐年上升趋势,然而,受限于伦理因素,我们对于反安慰剂效

应的了解依然很少。在 2014 年 4 月 6 日的 PubMed 数据库中键入“*Nocebo*”,仅显示出 231 条相关文献,远远少于“*Placebo*”的 170 885 条相关文献。而在国内,对于反安慰剂的介绍几乎没有。但是,反安慰剂效应作为各种临床背景下普遍存在的一种现象,其意义绝不小于安慰剂效应。反安慰剂效应的研究向我们揭示了负面预期调节生理状态的神经生理基础,证明了消极心理状态可能会对生理产生不良影响,提示我们在临床上应该在医患关系和病症交流上多加注意,以免引起反安慰剂效应,导致治疗成本增加、效率降低;在生活中,反安慰剂效应提示应该限制并规范某些媒体或广告商对一些疾病症状的不实夸大和危言耸听,进而增加社会医疗负担。

目前,反安慰剂研究中仍有很多问题尚待解决。首先,由于目前的反安慰剂研究关键成果基本来自于疼痛领域,我们对于疼痛背景之外的反安慰剂效应知之甚少,譬如帕金森病的反安慰剂效应,其内在神经机制是什么样的?其次,有研究^[45]对脊髓进行 fMRI 发现,反安慰剂治疗放大了在脊髓水平上的疼痛信号,提示反安慰剂效应或许最早发生在疼痛信号进入皮层水平之前,这为反安慰剂机制的研究提供了一个新的思路。最后,与人类被试相比,动物的反安慰剂效应是否有什么不同?安慰剂效应在以动物为对象的研究上已经取得了很多重要成果^[12-13, 46-47],而在反安慰剂效应中还没有起步。有研究^[22]证明了焦虑能够引起大鼠疼痛过敏,提示在大鼠身上可能也存在反安慰剂效应,但动物的反安慰剂是否与人类有着相同或类似的预期机制和神经基础?还需进一步研究。

参考文献

- [1] Kennedy WP. The *nocebo* reaction [J]. *Med World*, 1961, 95(4): 203-205.
- [2] Kissel P, Barrucand D. Placebos et effet placebo en médecine [M]. Massonet Cie, 1964.
- [3] Hahn RA. The *nocebo* phenomenon: concept, evidence, and implications for public health [J]. *Prev Med*, 1997, 26(5): 607-611.
- [4] Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, et al. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the *nocebo* effect [J]. *Neuroscience*, 2007, 147(2): 260-271.
- [5] Benedetti F. Placebo and the new physiology of the

- doctor-patient relationship [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (3): 1207-1246.
- [6] Manchikanti L, Giordano J, Fellows B, et al. Placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe-or simply foes [J]. *Pain Physician*, 2011, 14(2): E157-E175.
- [7] Van den Broeke EN, Geene N, van Rijn CM, et al. Negative expectations facilitate mechanical hyperalgesia after high-frequency electrical stimulation of human skin [J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(1): 86-91.
- [8] Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans [J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1277-1283.
- [9] Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007, 20(5): 435-439.
- [10] Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects [J]. *Pain*, 2008, 136(1/2): 211-218.
- [11] Levine J, Gordon N, Fields H. The mechanism of placebo analgesia [J]. *Lancet*, 1978, 312(8091): 654-657.
- [12] Guo JY, Wang JY, Luo F. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems [J]. *J Psychopharmacology*, 2010, 24(10): 1561-1567.
- [13] Nolan TA, Price DD, Caudle RM, et al. Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats [J]. *Pain*, 2012, 153(10): 2009-2016.
- [14] Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide [J]. *Lancet*, 1995, 346(8984): 1231.
- [15] Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia [J]. *Pain*, 1996, 64(3): 535-543.
- [16] Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(2): 220-231.
- [17] Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, et al. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1228-1230.
- [18] Harrington A. The placebo effect: An interdisciplinary exploration [M]. Harvard University Press, 1999.
- [19] Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist Proglumide [J]. *Pain*, 1997, 71(2): 135-140.
- [20] Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin [J]. *Prog Neurobiol*, 1997, 52(2): 109-125.
- [21] Hebb Andrea LO, Poulin JF, Roach SP, et al. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: Interactive influence on pain, cognition, and emotion [J]. *Prog Neuro-psychoph*, 2005, 29(8): 1225-1238.
- [22] Andre J, Zeau B, Pohl M, et al. Involvement of Cholecystokininergic Systems in Anxiety-Induced Hyperalgesia in Male Rats: Behavioral and Biochemical Studies [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(35): 7896-7904.
- [23] Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, et al. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(46): 12014-12022.
- [24] Gall C, Lauterborn J, Burks D, et al. Co-localization of enkephalin and cholecystokinin in discrete areas of rat brain [J]. *Brain Res*, 1987, 403(2): 403-408.
- [25] Gibbins DIL, Furness JB, Costa M. Pathway-specific patterns of the co-existence of substance P, calcitonin gene-related peptide, cholecystokinin and dynorphin in neurons of the dorsal root ganglia of the guinea-pig [J]. *Cell Tissue Res*, 1987, 248(2): 417-437.
- [26] Bertolini A. The opioid/anti-opioid balance in shock: a new target for therapy in resuscitation [J]. *Resuscitation*, 1995, 30(1): 29-42.
- [27] Pommier B, Beslot F, Simon A, et al. Deletion of CCK2 receptor in mice results in an upregulation of the endogenous opioid system [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(5): 2005-2011.
- [28] Xie JY, Herman DS, Stiller CO, et al. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(2): 409-416.
- [29] Benedetti F, Amanzio M, Thoen W. Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors [J]. *Psychopharmacology*, 2011, 213(4): 791-797.
- [30] Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway [J]. *Pain*, 2014, 155(5): 921-928.
- [31] Minami T, Nishihara I, Uda R, et al. Characterization of EP-receptor subtypes involved in allodynia and hyperalgesia induced by intrathecal administration of prostaglandin E2 to mice [J]. *Brit J Pharmacology*, 1994, 112(3): 735-740.
- [32] Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing [J]. *Annu Rev Pharmacol*, 2002, 42(1): 553-583.
- [33] Ghilardi JR, Svensson CI, Rogers SD, et al. Constitutive spinal cyclooxygenase-2 participates in the initiation of tissue injury-induced hyperalgesia [J]. *J Neu-*

- roschi, 2004, 24(11): 2727-2732.
- [34] Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments [J]. *Annu Rev Pharmacol*, 2008, 48(1): 33-60.
- [35] Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences new insights from clinical and neuroimaging studies [J]. *Neurology*, 2008, 71(9): 677-684.
- [36] Eippert F, Bingel U, Schoell ED, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia [J]. *Neuron*, 2009, 63(4): 533-543.
- [37] Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, et al. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain [J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(3): 738-752.
- [38] Kong J, Gollub RL, Polich G, et al. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(49): 13354-13362.
- [39] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(70): 70ra14-70ra14.
- [40] 王锦琰, 罗非, 韩济生. 内、外侧痛觉系统: 伤害性信息处理的并行通路 [J]. *中国神经科学杂志*, 2003, 19(6): 416-419.
- [41] Rodriguez-Raecke R, Doganci B, Breimhorst M, et al. Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(34): 11363-11368.
- [42] Schmid J, Theysohn N, Gaß F, et al. Neural mechanisms mediating positive and negative treatment expectations in visceral pain: A functional magnetic resonance imaging study on placebo and nocebo effects in healthy volunteers [J]. *Pain*, 2013, 154(11): 2372-2380.
- [43] Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, et al. Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(24): 9896-9903.
- [44] 王锦琰, 罗非, 韩济生. 前扣带回在痛感知中的作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2004, 10(2): 113-116.
- [45] Geuter S, Büchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(34): 13784-13790.
- [46] 张瑞睿, 郭建友. 安慰剂镇痛及内在机制 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(10): 1197-1200.
- [47] Zhang RR, Zhang WC, Wang JY, et al. The opioid placebo analgesia is mediated exclusively through μ -opioid receptor in rat [J]. *Int J Neuropsychoph*, 2013, 16(4): 849-856.

Nocebo effect and its underlying mechanism

DENG Xiao-fei^{1, 2}, LUO Fei¹, GUO Jian-you¹

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 Nocebo effect exists widely not only in the clinical practice but also in society, which is the negative equivalent of placebo phenomena. Nocebo effect results from people's expectation about negative outcome, and may lead to the amplification of pain or the deterioration of a symptoms. Almost all the crucial breakthroughs of nocebo effect in recent years come from the field of pain. Researchers found that anticipatory anxiety about the impending pain increase mediates the nocebo hyperalgesia, and in this process the interaction of cholecystokinin and opioid were involved. Brain imaging study showed

that nocebo hyperalgesia would activate the medial pain system with its related cerebral regions, and hippocampus may play an important role in this process. On the basis of previous research, this study presents the underlying neurophysiological mechanism of nocebo effect mainly in pain, and provide some useful suggestions for future studies in this field.

KEY WORDS nocebo; hyperalgesia; cholecystokinin; expectation; mechanism

本文编辑: 储冀汝