



人类疼痛的神经网络表征*

易阳洋^{1,2)} 涂毅恒^{1,2)**}⁽¹⁾ 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101; ⁽²⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 疼痛是一种不愉快的感觉和情感体验, 其涉及到多级神经加工过程, 神经活动模式十分复杂。非侵入性脑功能成像技术可以实现在全脑水平上解析人类疼痛的神经机制。其中, 功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术因具有高空间分辨率的优势, 使其在探索人类疼痛的神经机制研究中得到了广泛的应用。本文聚焦于人类疼痛的 fMRI 研究, 首先概述了疼痛相关的脑响应研究发现, 梳理了与疼痛加工相关的多个脑区功能活动变化。然而, 调节单一脑区的功能难以影响疼痛体验, 提示疼痛加工涉及多脑区之间的协同作用。由此, 本文综述了参与疼痛加工的脑区之间交互现象, 这些研究揭示了多条神经通路以串行或并行的方式构成了复杂的疼痛神经网络, 进而处理与疼痛相关的感觉、情绪和认知信息。基于上述研究, 近年来不断更迭发展的超高场强 fMRI 及脑脊同步成像技术, 助力人类疼痛研究深入到核团和脊髓层面, 拓展了疼痛神经网络的精细度和全面性。综上, 本文提出了人类疼痛的神经网络表征, 并以此为基础指导神经调控技术调节异常的神经网络表征, 进而实现缓解疼痛症状的目标。最后, 本文讨论了当前疼痛神经表征研究的局限性, 并提出了探索疼痛特异性表征, 对比实验诱发性疼痛和临床自发性疼痛, 以及疼痛个体化表征的研究展望。

关键词 疼痛, 功能磁共振成像, 神经网络表征**中图分类号** B849, Q42, R33**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0263

1 疼痛的神经激活

疼痛是人类最古老的感觉和情感体验。作为机体的报警系统, 疼痛促使我们对伤害性刺激做出相应的保护性行为, 避免受到进一步的伤害, 因而具有重要的进化和生存意义。阐释疼痛的神经机制是疼痛研究的核心任务。既往研究表明, 改变单个区域的神经活动难以影响疼痛体验。有研究对癫痫患者植入颅内电极, 在电刺激 4 000 多个大脑皮层位点中, 未发现能够稳定引起疼痛感受的位点^[1]; 切除感觉皮层后严重损害了其对侧的机械感知, 但无法减轻疼痛^[2]; 疼痛患者在脊髓前外侧切断术后, 通常会在几周内复发疼痛^[3]。疼痛作为一种复杂体验, 包括感觉-辨别、情感-动机和评价-认知等多个维度, 需要神经系统的广泛参与, 即伤害性刺激激活外周伤害性感受器, 产生的动作电位沿轴突传递至脊髓, 再经过多级神经元传递至大脑, 引起广泛脑区的神经响应。大脑不仅加工感觉驱动的“自下而上”的伤害性信息, 还通过“自上而下”的调控影响疼痛加工, 最终形成复杂的疼痛体验。因此, 仅研究单个脑区无法全面理解疼痛的神经机

制, 而应从全脑的角度研究疼痛加工。

随着非侵入性神经影像技术的快速发展 (如脑电图、脑磁图、正电子发射断层扫描、磁共振成像等), 助力在全脑水平探索人类疼痛的神经机制。其中, 基于血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 的功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术因具有较高的空间分辨率, 并能记录神经活动的实时变化, 使其在疼痛研究领域得以广泛应用。

运用 fMRI 探索疼痛加工的研究可追溯到 20 世纪。最初, 研究者通过对比疼痛和静息条件下的信号强度识别与疼痛加工相关的脑区^[4], 发现了前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 参与疼痛的加工。随着对 BOLD 信号理解的深入, 研究者通过卷积血液动力学响应函数和疼痛刺激条件, 使用一般线性模型拟合 fMRI 信号的时间序列, 获得与

* 科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目 (2022ZD0206400) 和国家自然科学基金 (32322035, 32171078) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64853798, E-mail: tuyh@psych.ac.cn

收稿日期: 2024-06-22, 接受日期: 2024-08-03

疼痛刺激显著相关的脑区活动(图1a),这些脑区包括躯体感觉皮层、丘脑、脑岛等,共同构成了“疼痛矩阵”^[5]。随着机器学习的快速发展,越来越多的研究将其应用于fMRI数据的挖掘。其中,通过结合机器学习和fMRI客观评估个体疼痛感受的研究,有望解决传统疼痛主观评估差异大、不准确等问题。Wager等^[6]于2013年提出了能够评估疼痛的fMRI标记物——疼痛神经标记(neurologic pain signature, NPS),该研究发现对疼痛有显著评估作用的fMRI活动覆盖全脑多个区域,包括中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、丘脑、脑岛、次级躯体感觉区(secondary somatosensory cortex, S2)、ACC等。NPS具有极佳的敏感性及特异性,能够有效区分热痛和温度感觉、热痛和社会性疼痛。通过对222项fMRI疼痛研究进行元分析,研究人员进一步验证了上述脑区在疼痛加工中的重要作用^[7]。基于此,Woo等^[8]通过机器学习构建了刺激强度独立的疼痛标记(stimulus intensity independent pain signature-1, SIIPS1),SIIPS1覆盖了伏隔核、外侧前额叶皮层、海马旁回等区域,该指标独立于伤害性刺激的强度,中介了疼痛的期望调控效应和认知控制调控效应。以上神经激活的研究揭示了疼痛加工涉及到多个脑区的共同参与,反映了疼痛神经机制的复杂性。

然而,神经激活的研究无法描绘区域间的协同作用。疼痛作为一种多维感受,需要不同区域间的信息交互来完成其复杂加工过程。神经网络理论的

发展,为理解大脑功能提供了新的视角^[9],越来越多的研究开始从网络角度探索疼痛加工的神经机制,并取得了重要进展。

2 疼痛网络研究的现状与进展

2.1 疼痛相关的脑区间连接

功能连接(functional connectivity, FC)衡量两个脑区之间神经信号的相关性,是fMRI网络分析中最常用的指标之一(图1b)。疼痛的自下而上传导会引起多个脑区间功能连接的改变,如PAG-楔前叶功能连接的降低,前脑岛-腹内侧前额叶(ventral medial PFC, vmPFC)功能连接的增加^[10]。疼痛的自上而下调节也与多个脑区间功能连接的改变有关,如疼痛的注意调节效应与ACC-蓝斑、ACC-PAG、PAG-前腹内侧延髓功能连接的增强相关^[11-12],疼痛的期望调节效应与ACC-PAG、ACC-杏仁核的功能连接增强相关,疼痛的情绪调节效应与杏仁核-ACC的功能连接相关^[13]。

功能连接描绘了不同脑区间活动的相关性,但是无法揭示脑区之间信息流动的方向,而解析方向性连接对于阐释疼痛神经机制和指导临床应用都具有重要意义。方向性连接可以通过动态因果模型(dynamic causal modeling, DCM)进行拟合,研究发现,从背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)到PAG的方向性连接,以及从丘脑到DLPFC的方向性连接能够预测安慰剂镇痛效应^[14-15]。值得注意的是,这种建模方法只能间接地推测方向性连接,而直接证明方向性连接

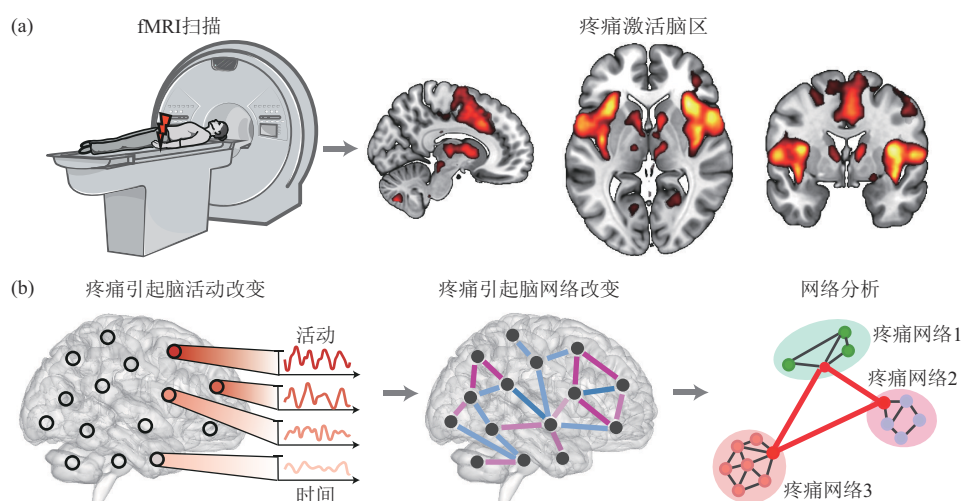


Fig. 1 Study neural mechanisms of pain in humans using fMRI

图1 使用fMRI研究人类疼痛的神经机制

(a) 使用fMRI研究疼痛诱发的大脑激活。(b) 结合功能连接和网络理论研究疼痛引起的大脑网络改变。

还需进行干预性研究。例如, 研究者使用经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 发现改变 DLPFC 的神经活动会抵消安慰剂镇痛效应^[16], 表明 DLPFC 可能是认知调控疼痛的源头脑区。

2.2 疼痛相关的大范围脑网络

疼痛体验涉及到全脑多个区域间的交互作用共同构成的复杂网络, 探索疼痛相关的大范围脑网络能够在全脑水平上揭示疼痛的神经网络表征, 有助于更全面地理解疼痛的神经机制 (图 2a, b)。脑网络研究既可以使用理论驱动方法, 也可以使用数据驱动方法。理论驱动方法使用网络理论或模型来理解脑网络的组织模式, 例如图论、多层网络模型等。Zheng 等^[17] 使用图论方法发现疼痛重组了大范围的脑网络结构, 在疼痛刺激下, 躯体感觉网络与额顶网络、腹侧注意网络、基底神经节及脑干的连接变强, 共同构成一个高度连接的疼痛超系统, 该系统的小世界属性、模块化程度变弱, 聚类系数、最短路径长度、富人俱乐部属性增强 (图 2c)。Li 等^[18] 在全脑水平上探索了疼痛刺激相关的功能连接, 发现疼痛刺激与多个网络内部和网络间功能连接的增强相关, 包括注意网络内部、注意网络-感觉运动网络间、注意网络-情绪网络间、默认网络-情绪网络间。注意网络内部及其与其他网络间连接的增强可能是疼痛凸显性的神经网络基础, 而情绪网络和其他网络之间连接的增强可能是疼痛情绪维度的神经网络基础。Wagner 等^[19] 发现, 在疼痛刺激后, 相比于控制组, 安慰剂镇痛组的躯体感觉网络与其他网络之间的连接减弱, 提示安慰剂操纵可能通过分离疼痛加工的躯体感觉网络和疼痛的下行调节网络, 从而产生镇痛效果。

使用数据驱动探索疼痛相关的脑网络有助于拓展现有理论并提供新的见解。主成分分析的研究发现了与疼痛加工相关的 3 个网络: 感觉运动网络、凸显注意网络和默认网络^[20]。使用独立成分分析可区分两个功能不同的疼痛网络^[21], 其中一个网络编码客观的伤害性刺激强度, 主要包括双侧初级躯体感觉皮层 (primary somatosensory cortex, S1), 另一个网络编码主观的疼痛体验并表现出右偏侧化, 主要包括 S1、S2、后扣带回和丘脑。使用机器学习, 研究者将功能连接作为特征构建了能够识别持续性疼痛的生物学标记物^[22], 该标记物不仅能够预测疼痛评分, 还能够在其他数据集中预测临床疼痛的严重程度并区分慢性疼痛患者和健康

对照被试。

我们不仅可以研究疼痛刺激过程中大脑网络的改变, 还可以探索静息状态下大脑网络的组织模式与个体疼痛特质之间的关系, 从而帮助我们理解疼痛个体差异的神经机制。研究发现, 静息状态下大脑网络特征与个体的疼痛特质相关, 例如静息态功能连接模式与个体的疼痛恐惧相关^[23], 并且能够预测个体的疼痛阈限^[24]和疼痛敏感性^[25-26]。

以上疼痛脑网络研究使用的 FC 指标假定两个脑区之间活动的相关性在一段时间内是固定不变的。然而, 疼痛体验受到多种因素的影响, 在不同的时间尺度上会发生动态变化, 静态 FC 无法解释疼痛体验的动态性。动态功能连接 (dynamic functional connectivity, dFC) 刻画大脑网络随时间的变化, 可以揭示疼痛加工过程中大脑网络如何动态重组。Kucyi 等^[27] 研究了注意的自发性波动影响疼痛体验的神经机制, 结合实验抽样法和动态功能连接 (dFC), 他们发现默认网络与 PAG 之间的 dFC 能够解释注意波动对疼痛的动态影响。在此基础上, 他们提出了动态疼痛连接组的概念^[28], 该连接组主要包括默认网络、凸显网络以及镇痛系统。在疼痛患者中, 动态疼痛连接组的网络内和网络间连接出现异常^[29-31], 而镇痛治疗能够改变该连接组的异常状态。Lee 等^[32] 使用 dFC 探索了持续性疼痛中脑网络组织的变化, 发现了在疼痛刺激的开始阶段, 躯体感觉区域主导的网络通过整合皮下区域和额顶区域形成“疼痛超系统”, 使得疼痛信息可在多个脑区间高效处理, 随着疼痛的消退, 皮下区域和额顶区域与躯体感觉网络分离, 而与小脑形成连接, 提示小脑在疼痛调节过程中的重要作用。使用基于状态的动态社区结构方法, Robinson 等^[33] 探索了镇痛药物对大脑网络变化的影响, 他们利用数据驱动的方法定义了两种脑网络状态, 并对比两种状态出现的时间与药物浓度的关系。其中一种状态下 ACC 与脑岛连接较弱, 出现在药物浓度高的阶段, 另一种状态下 ACC 与脑岛连接较强, 出现在药物使用前及浓度较低阶段, 这提示阿片类镇痛药物可能使 ACC 与脑岛分离。dFC 同样可以用于分析静息状态下的脑网络。在静息状态下, FC 可能在几十秒甚至更短的时间内发生动态变化^[34-35]。Yuan 等^[36] 探索了静息态下的动态功能连接与个体疼痛阈限的关系, 发现由默认网络主导状态的发生频率与个体的疼痛阈值呈正相关。相比于静态 FC, 动态脑网络分析可以帮助我们更细致地

了解在疼痛处理过程中大脑网络的动态组织模式。

脑网络研究揭示了疼痛加工覆盖多个大脑网络系统，然而不同通路在网络内部及网络之间对伤害性信息的处理模式尚不清楚。研究表明，伤害性信息在S1和S2区域的处理同时存在串行和并行两种模式^[37-39]。Coghill^[40]在总结动物实验的基础上，提出了疼痛的分布式系统理论，伤害性信息通过丘脑不同核团及其他皮下区域（例如苍白球、杏仁核）并行传导到多个大脑皮层区域，包括S1、S2、岛叶后叶、ACC，这些皮层区域之间又高度连接，并将信息传递到丘脑及其他皮下区域。这种分布式处理模式使得疼痛网络具有鲁棒性，即网络中一个节点的受损，并不影响其他通路的功能，因此该网络依然可以加工疼痛信息。

2.3 疼痛神经网络的精细结构和脑-脊通路

近年来疼痛神经网络的精细结构受到关注，以区分不同核团以及不同皮质层所构成的神经通路。超高场磁共振（例如7T MRI）及相关序列（例如VASO（vascular space occupancy）^[41]）的发展突破

了以往fMRI空间分辨率的限制。在皮下区域，高空间分辨率有助于分离不同核团的神经活动，例如伤害性刺激使下丘脑和杏仁核不同亚区的BOLD信号强度降低，而使外侧PAG亚区的BOLD信号升高^[42]。在皮上区域，高分辨率可以区分由不同功能神经元组成的皮质层活动，能够在介观层面刻画疼痛加工通路。研究发现，小鼠初级运动皮质（primary motor cortex, M1）的第5皮质层与未定带特定细胞群、外侧及腹外侧PAG的连接参与疼痛感觉维度的加工，而M1的第6皮质层—背内侧丘脑—伏隔核的神经通路参与疼痛情绪维度的加工，该研究表明M1采用独特的、层特异性的通路分别加工疼痛的感觉和情绪维度^[43]。使用7T fMRI扫描人类M1区域可以区分负责感觉输入和运动输出的皮质层激活及相关的方向性功能连接^[44]。未来的研究可使用超高场强高空间分辨率fMRI在皮质层水平上分离疼痛的上行传导和下行调节通路，构建与疼痛相关的方向性连接网络，从而更加深入、细致地理解疼痛的神经网络表征（图2a）。

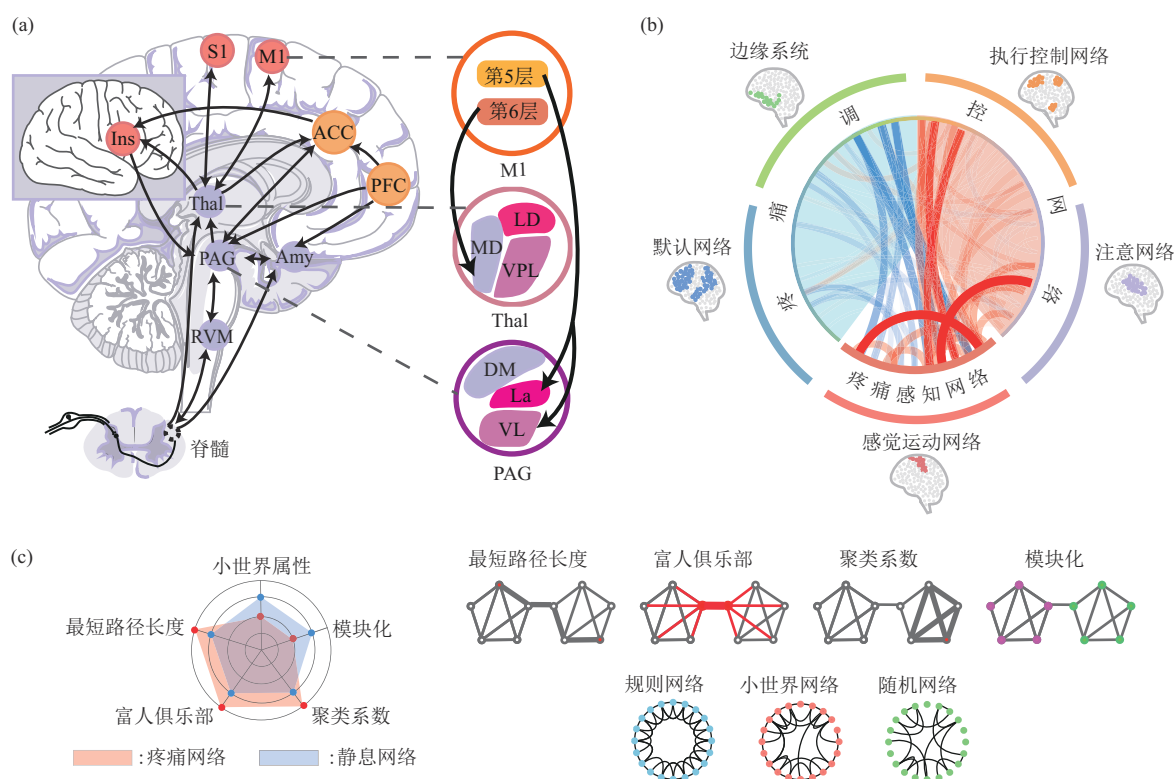


Fig. 2 The neural network representation of pain

图2 疼痛的神经网络表征

(a) 左：疼痛在中枢神经系统中的传导通路；右：使用高分辨率fMRI区分不同核团及不同皮质层的疼痛神经通路。(b) 疼痛感知网络及疼痛调控网络。疼痛调控网络中部分节点与疼痛感知网络连接增强（红色连线），另一部分节点与疼痛感知网络连接减弱（蓝色连线）。(c) 使用图论对比疼痛网络与静息网络。在疼痛状态下，大脑的小世界属性及模块化减弱，聚类系数、富人俱乐部、最短路径长度增加。ACC：前扣带回；Amy：杏仁核；Ins：脑岛；M1：初级运动皮层；PAG：中脑导水管周围灰质；PFC：前额叶皮层；RVM：前腹内侧延髓；S1：初级感觉皮层；Thal：丘脑，LD：背外侧丘脑；MD：背内侧丘脑；VPL：腹外侧后部丘脑；DM：背内侧；La：外侧；VL：腹外侧。

以上的脑网络研究为揭示疼痛的神经表征提供了重要信息。然而, 伤害性信息最初由脊髓开始加工, 进而传导至大脑。为全面揭示疼痛的神经网络表征, 还需考察脊髓网络在疼痛加工中的作用。60年前, 研究者已经在动物实验中证明了脊髓在疼痛的上行传导及下行调节过程中的重要作用^[45]。近10年来, 随着脊髓MRI技术的成熟及相关数据分析方法的快速发展, 我们有机会在整个中枢神经系统中探索人类疼痛的神经表征^[46-49]。脊髓激活的研究表明: 在上行传导中, 热痛刺激能够引起脊髓灰质背角的激活^[50], 而观察性疼痛会引起脊髓灰质中部的激活^[51]; 在下行调节中, 反安慰剂操纵会引起脊髓激活的增强^[50], 而安慰剂操纵会引起脊髓激活的降低。随着脑脊同步扫描技术的发展, 可进一步探索与疼痛加工相关的脑-脊网络^[52], 研究发现, 热痛评分与脊髓-PAG的功能连接呈正相关^[53], 反安慰剂痛敏效应与脊髓-PAG的功能连接呈正相关^[54]、阿片类药物镇痛效果与脊髓-PAG的功能连接呈正相关^[55]。随着成像技术的发展及对疼痛神经机制的进一步理解, 有望在整个中枢神经系统中构建疼痛的神经网络表征。

3 使用网络框架指导疼痛的神经调控干预

在疼痛的临床治疗中, 常规的药物镇痛有诸多弊端, 例如高依赖性和高成瘾性等, 因此非药物镇痛治疗引起了广泛关注。神经调控技术通过无创或植入方式, 使用电、磁或化学等方法, 调节或改变神经系统的活动, 从而达到治疗疾病或改善功能的目的。已有大量研究使用无创神经调控技术缓解疼痛, 例如经颅电刺激、经颅磁刺激、经颅聚焦超声等 (图3a)。在疼痛的神经调控研究中, M1和DLPFC是两个使用较多的刺激靶点。多个研究通过刺激M1区域以改变疼痛体验^[56-67]。调控M1区域一方面可抑制丘脑的活动, 从而抑制伤害性刺激的上行传导, 另一方面可以增强PAG的活动, 从而促进疼痛的下行抑制。DLPFC作为疼痛认知调控的关键脑区, 参与注意调控和期望调控等过程, 与PAG、喙侧ACC共同对疼痛的下行调节起到重要作用^[67]。使用TMS^[16]及经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)^[68]调控DLPFC能够影响安慰剂效应。然而针对M1或DLPFC区域使用神经调控技术的镇痛效果存在争议^[69-70], 一项综述性研究表明, 这些神经调控的临床治疗效果存在很大的异质性^[71], 现有研究尚

无法确定能够缓解疼痛的有效靶点。上一节综述了疼痛加工涉及到一个跨系统的并行分布式网络, 因此局部干预难以有效影响整个疼痛网络。本节提出根据疼痛的神经网络表征选择神经调控的刺激靶点和参数, 以调节疼痛网络中的不同通路, 改变整个疼痛网络的功能或结构, 从而改善临床症状。

Tu等^[72]发现, 使用tDCS刺激DLPFC, 可以改变DLPFC-vmPFC、DLPFC-脑岛的功能连接, 以及vmPFC和脑岛的神经活动, 并增强安慰剂镇痛效应, 减弱反安慰剂痛敏效应。该研究表明, 神经调控技术不仅可以直接改变刺激靶点的神经活动, 还可改变刺激靶点与其他脑区之间的功能连接, 以及其他脑区的神经活动, 进而影响疼痛体验。在疼痛的神经调控临床治疗中, 可以结合图论等计算方法, 选择疼痛网络中的核心节点。核心节点与网络中的其他节点连接紧密, 在疼痛网络中发挥重要的功能。通过对核心节点的调控, 可以同时影响网络中的多条通路及多个区域。因此, 相比于非核心节点, 核心节点可能更有效地改善疼痛网络并影响疼痛体验。对于一些深部脑区, 无法直接通过一些神经调控技术 (如TMS、tDCS) 进行刺激, 对于这类核心节点, 可以根据有向连接, 选择与这些核心节点有连接的、位于皮层表面的源头区域, 通过刺激这些源头区域, 调控深部核心节点, 进而影响疼痛网络和疼痛体验。

在神经调控的临床治疗中, 不仅要选择合适的靶点, 还要选择合适的刺激时间。疼痛体验是一个动态变化的过程, 因此刺激的时间点尤为重要。Tu等^[73]使用动态功能连接证明了tDCS调节大脑动态网络的可行性, 为开发通过神经调控手段调节神经兴奋性传播以改善疼痛症状的新技术提供了指导和借鉴。该研究提示, 可以结合动态连接确定疼痛患者大脑网络的异常波动模式, 据此适时地选择刺激靶点和参数, 调节脑网络异常波动模式以改善疼痛症状。

疼痛体验的多维性以及疼痛神经网络表征的复杂性提示, 疼痛治疗需要同时干预多个大脑系统, 从而改善疼痛症状。单靶点刺激可能部分分离过度整合的疼痛网络, 而无法完全分离多个网络, 因此镇痛效果欠佳。我们认为, 未来的研究不仅可以调控疼痛网络中的单个核心节点, 也可以同时调控多个节点, 从而分离疼痛网络, 达到镇痛目的 (图3b)。

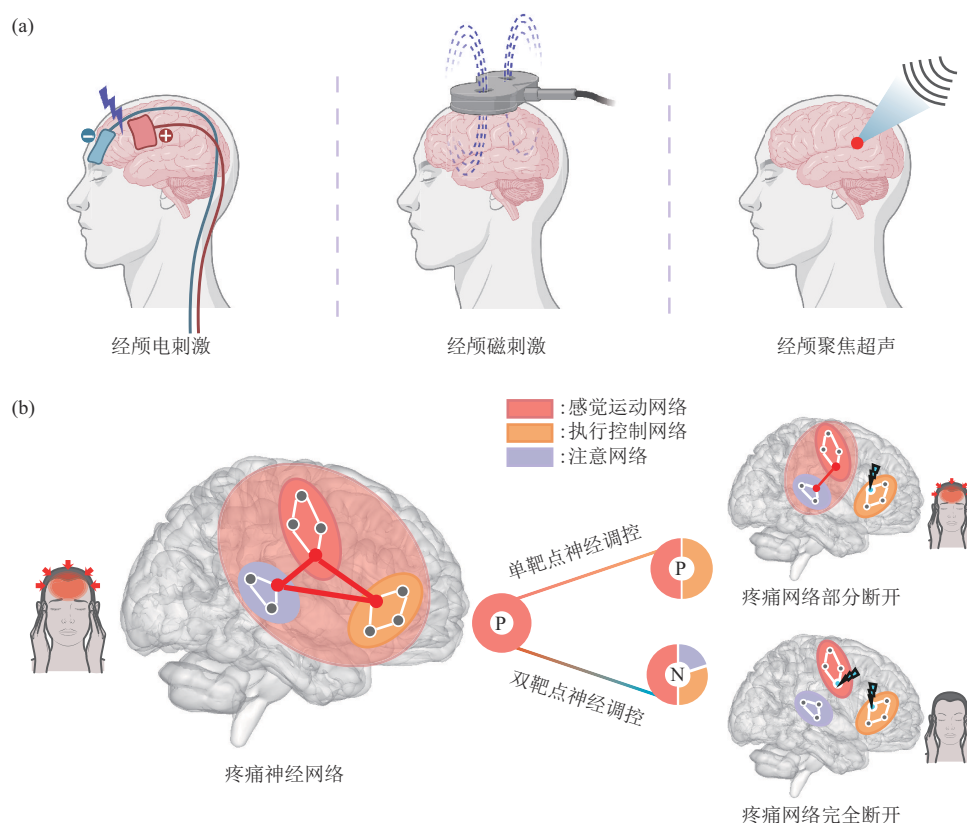


Fig. 3 Modulate pain network using dual-target neuromodulation

图3 使用双靶点神经调控技术调控疼痛神经网络

(a) 无创神经调控的镇痛技术。(b) 使用单靶点或双靶点神经调控技术进行镇痛治疗。左：疼痛状态下多个网络紧密连接。右：使用单靶点刺激，疼痛网络仅部分断开，镇痛效果差；使用双靶点刺激，疼痛网络完全断开，实现镇痛目的。P：疼痛态；N：正常态。

4 局限及未来展望

非侵入性神经影像技术的迅速发展，使我们对人类疼痛的神经表征有了深入的认识和理解，然而目前仍然存在一些亟需解决的问题。对此，我们将讨论3方面的局限性并展望未来的研究方向。

第一个问题是关于疼痛的特异性神经表征。疼痛的神经表征是否特异于疼痛一直以来是该研究领域的重要问题^[74]。在没有伤害性刺激下以及先天性无痛症患者中，均可以观察到与疼痛诱发相似的脑反应。大脑活动与疼痛的特异性关联尚不明确^[75]，为解决这一问题，一种方法是利用非伤害性刺激作为对照条件^[74, 76-77]，对比疼痛和其他感觉模态的表征模式，以获得特异于疼痛的神经表征。Tu等^[77]通过整合fMRI、脑电图、人类及大鼠实验，对比了疼痛、视觉、听觉和触觉的神经反应，他们发现，相较于其他模态刺激，疼痛刺激特异性地激活内侧丘脑，以及内侧丘脑—背侧ACC、

内侧丘脑—岛叶的功能连接，并且这种特异性在进化中得以保留。另一种方法是利用机器学习获得疼痛的神经表征。机器学习可以同时整合大脑所有区域的激活及连接信息。相比传统的单变量分析，机器学习通常具有更好的特异性^[6]。此外，结合网络理论与机器学习，以构建并对比不同感觉模态的神经表征模式，将有助于揭示疼痛特异的神经网络表征。

第二个问题是关于对比实验诱发性疼痛和临床自发性疼痛神经机制的差异。本综述聚焦于实验诱发性疼痛的研究，该类研究能够控制性地观察疼痛刺激引起的大脑响应，有助于理解疼痛的神经机制。然而，实验诱发性疼痛的研究结果在临床转化上存在一定的局限性，一个主要原因是实验诱发性疼痛和临床自发性疼痛之间存在诸多差异，为促进临床转化，有必要解析二者神经机制的差异。临床自发性疼痛是指在没有外界刺激下发生的疼痛。慢性疼痛患者通常伴有自发性疼痛，对慢性疼痛患者

的研究发现疼痛的上行传导和下行调节通路均出现异常。在上行传导中, 外周或中枢敏化^[78]导致疼痛引起的神经激活增强。在疼痛调节中, 慢性疼痛患者表现出下行调节通路的受损^[79], 例如喙侧ACC和DLPFC疼痛激活的减弱^[80-81]、PAG功能连接的异常^[82]等。相较于实验诱发性疼痛, 临床自发性疼痛更多地受到情绪和情感^[83-84]、自我参照^[85-86]等自上而下的调节。研究发现, 情绪网络在自发性疼痛以及疼痛慢性化的过程中发生显著改变, 例如伏隔核(加工动机和情绪)的疼痛激活以及其与mPFC和杏仁核功能连接的增强^[80, 86-88]。研究者进一步对比了慢性疼痛患者的自发性疼痛和诱发性疼痛引起的神经响应, 发现在自发性疼痛中mPFC的活动增强, 并且其激活程度与慢性疼痛强度呈正相关, 而诱发性疼痛与急性疼痛有相似的大脑激活模式^[89]。该研究使用被试内设计, 发现mPFC活动仅与自发性疼痛强度相关, 而岛叶活动仅与诱发性疼痛强度相关, 证明了两种疼痛类型存在不同的神经机制, 揭示了自发性疼痛中情绪和自我参照的加工异常。在全脑网络水平上, 慢性疼痛患者表现出脑网络组织模式的异常。例如在静息状态下, 慢性疼痛患者在感觉辨别区域有更紧密的连接^[90]。在疼痛状态下, Lee等^[22]使用机器学习分别构建了预测慢性疼痛的模型以及预测急性疼痛的模型, 发现两个模型的脑网络模式存在较大差异(相关性 $r = -0.05$), 主要表现在躯体运动网络、背侧注意网络以及额顶网络, 该研究表明了慢性疼痛中预测、注意调节等自上而下调节的异常。有研究者提出, 临床自发性疼痛并不是急性疼痛的简单发展和转化, 而有其全新的神经表征模式^[91]。总体来说, 相比于诱发性疼痛, 自发性疼痛的上行传导通路表现出过激活, 下行调节通路中的多个节点功能出现异常, 并且在不同脑网络中发生网络组织模式的改变, 包括感觉网络的过度整合, 情绪网络的异常活动与连接等。

第三个问题是关于疼痛的个体化神经表征。疼痛是一种高度主观的感受体验, 不同个体对相同伤害性刺激的反应不同。个体间差异性疼痛治疗效果差异的重要因素。在临床实践中, 个体化干预有助于实现精准治疗, 从而提高治疗效果并减少副作用^[92]。近年来, 个体化脑图绘制得到了研究者的极大关注^[93-94], 越来越多的研究支持了个体化疼痛神经表征的可能性。研究发现, 不同脑区疼痛表征的个体间差异性不同^[95], 例如前额叶和小脑区

域显示出较高的个体间变异性, 而扣带皮质、躯体感觉皮层和岛叶显示出较低的个体间变异性。Tu等^[24]使用静息态fMRI连接组构建了能够预测个体疼痛阈限的“神经特征”, 该“神经特征”具有表征个体的疼痛特质并应用于个体化临床评估的潜力。尽管个体化疼痛表征目前仍处于起步阶段, 但随着成像技术、网络理论、计算神经科学等的不断发展, 相关的研究将获得越来越多的关注, 并对临床转化产生重要影响。

5 总 结

疼痛作为一种具有重要进化意义的多维体验, 其神经机制十分复杂, 神经系统中多条通路协同参与了疼痛的加工和调控过程。仅从大脑激活的角度, 而忽略神经系统的复杂交互作用, 无法全面理解疼痛的神经表征。因此我们提出使用网络框架描述疼痛的神经表征, 既符合大脑作为一个复杂网络系统的工作模式, 也支持了疼痛的神经生理基础, 从而帮助理解疼痛的神经机制并促进临床的转化与应用。

参 考 文 献

- [1] Mazzola L, Isnard J, Peyron R, *et al.* Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, 2012, **135**(Pt 2): 631-640
- [2] Liessi C. Procedure-related Cancer Pain in Children. London: CRC Press, 2018
- [3] Baron R, Maier C. Phantom limb pain: are cutaneous nociceptors and spinothalamic neurons involved in the signaling and maintenance of spontaneous and touch-evoked pain? A case report. *Pain*, 1995, **60**(2): 223-228
- [4] Davis K D, Taylor S J, Crawley A P, *et al.* Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*, 1997, **77**(6): 3370-3380
- [5] Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 1999, **82**: S121~S126
- [6] Wager T D, Atlas L Y, Lindquist M A, *et al.* An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*, 2013, **368**(15): 1388-1397
- [7] Xu A, Larsen B, Baller E B, *et al.* Convergent neural representations of experimentally-induced acute pain in healthy volunteers: a large-scale fMRI meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, **112**: 300-323
- [8] Woo C W, Schmidt L, Krishnan A, *et al.* Quantifying cerebral contributions to pain beyond nociception. *Nat Commun*, 2017, **8**: 14211
- [9] Park H J, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*, 2013, **342**(6158): 1238411

- [10] Makovac E, Dipasquale O, Jackson J B, *et al.* Sustained perturbation in functional connectivity induced by cold pain. *Eur J Pain*, 2020, **24**(9): 1850-1861
- [11] Oliva V, Gregory R, Davies W E, *et al.* Parallel cortical-brainstem pathways to attentional analgesia. *Neuroimage*, 2021, **226**: 117548
- [12] Bingel U, Lorenz J, Schoell E, *et al.* Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 2006, **120**(1/2): 8-15
- [13] Yoshino A, Okamoto Y, Onoda K, *et al.* Sadness enhances the experience of pain *via* neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: an fMRI study. *Neuroimage*, 2010, **50**(3): 1194-1201
- [14] Sevel L S, O'Shea A M, Letzen J E, *et al.* Effective connectivity predicts future placebo analgesic response: a dynamic causal modeling study of pain processing in healthy controls. *Neuroimage*, 2015, **110**: 87-94
- [15] Sevel L S, Craggs J G, Price D D, *et al.* Placebo analgesia enhances descending pain-related effective connectivity: a dynamic causal modeling study of endogenous pain modulation. *J Pain*, 2015, **16**(8): 760-768
- [16] Krummenacher P, Candia V, Folkers G, *et al.* Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 2010, **148**(3): 368-374
- [17] Zheng W, Woo C W, Yao Z, *et al.* Pain-evoked reorganization in functional brain networks. *Cereb Cortex*, 2020, **30**(5): 2804-2822
- [18] Li L, Di X, Zhang H, *et al.* Characterization of whole-brain task-modulated functional connectivity in response to nociceptive pain: a multisensory comparison study. *Hum Brain Mapp*, 2022, **43**(3): 1061-1075
- [19] Wagner I C, Rütgen M, Hummer A, *et al.* Placebo-induced pain reduction is associated with negative coupling between brain networks at rest. *Neuroimage*, 2020, **219**: 117024
- [20] Damascelli M, Woodward T S, Sanford N, *et al.* Multiple functional brain networks related to pain perception revealed by fMRI. *Neuroinformatics*, 2022, **20**(1): 155-172
- [21] Deak B, Eggert T, Mayr A, *et al.* Intrinsic network activity reflects the fluctuating experience of tonic pain. *Cereb Cortex*, 2022, **32**(18): 4098-4109
- [22] Lee J J, Kim H J, Čeko M, *et al.* A neuroimaging biomarker for sustained experimental and clinical pain. *Nat Med*, 2021, **27**(1): 174-182
- [23] Aristi G, O'Grady C, Bowen C, *et al.* Top-down threat bias in pain perception is predicted by intrinsic structural and functional connections of the brain. *Neuroimage*, 2022, **258**: 119349
- [24] Tu Y, Zhang B, Cao J, *et al.* Identifying inter-individual differences in pain threshold using brain connectome: a test-retest reproducible study. *Neuroimage*, 2019, **202**: 116049
- [25] Ploner M, Lee M C, Wiech K, *et al.* Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(1): 355-360
- [26] Spisak T, Kincses B, Schlitt F, *et al.* Pain-free resting-state functional brain connectivity predicts individual pain sensitivity. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 187
- [27] Kucyi A, Salomons T V, Davis K D. Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(46): 18692-18697
- [28] Kucyi A, Davis K D. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci*, 2015, **38**(2): 86-95
- [29] Pei Y, Peng J, Zhang Y, *et al.* Aberrant functional connectivity and temporal variability of the dynamic pain connectome in patients with low back related leg pain. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 6324
- [30] Bosma R L, Kim J A, Cheng J C, *et al.* Dynamic pain connectome functional connectivity and oscillations reflect multiple sclerosis pain. *Pain*, 2018, **159**(11): 2267-2276
- [31] Rogachov A, Bhatia A, Cheng J C, *et al.* Plasticity in the dynamic pain connectome associated with ketamine-induced neuropathic pain relief. *Pain*, 2019, **160**(7): 1670-1679
- [32] Lee J J, Lee S, Lee D H, *et al.* Functional brain reconfiguration during sustained pain. *eLife*, 2022, **11**: e74463
- [33] Robinson L F, Atlas L Y, Wager T D. Dynamic functional connectivity using state-based dynamic community structure: method and application to opioid analgesia. *Neuroimage*, 2015, **108**: 274-291
- [34] Hutchison R M, Womelsdorf T, Allen E A, *et al.* Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*, 2013, **80**: 360-378
- [35] Preti M G, Bolton T A, Van De Ville D. The dynamic functional connectome: state-of-the-art and perspectives. *Neuroimage*, 2017, **160**: 41-54
- [36] Yuan Y, Zhang L, Li L, *et al.* Distinct dynamic functional connectivity patterns of pain and touch thresholds: a resting-state fMRI study. *Behav Brain Res*, 2019, **375**: 112142
- [37] Ploner M, Schmitz F, Freund H J, *et al.* Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol*, 1999, **81**(6): 3100-3104
- [38] Khoshnejad M, Piché M, Saleh S, *et al.* Serial processing in primary and secondary somatosensory cortex: a DCM analysis of human fMRI data in response to innocuous and noxious electrical stimulation. *Neurosci Lett*, 2014, **577**: 83-88
- [39] Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, *et al.* Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res*, 2000, **853**(2): 282-289
- [40] Coghill R C. The distributed nociceptive system: a framework for understanding pain. *Trends Neurosci*, 2020, **43**(10): 780-794
- [41] Lu H, van Zijl P C M. A review of the development of Vascular-Space-Occupancy (VASO) fMRI. *Neuroimage*, 2012, **62**(2): 736-742
- [42] Robertson R V, Crawford L S, Meylakh N, *et al.* Regional hypothalamic, amygdala, and midbrain periaqueductal gray matter recruitment during acute pain in awake humans: a 7-Tesla functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 2022, **259**: 119408
- [43] Gan Z, Gangadharan V, Liu S, *et al.* Layer-specific pain relief pathways originating from primary motor cortex. *Science*, 2022, **378**(6626): 1336-1343

- [44] Huber L, Handwerker D A, Jangraw D C, *et al.* High-resolution CBV-fMRI allows mapping of laminar activity and connectivity of cortical input and output in human M1. *Neuron*, 2017, **96**(6): 1253-1263.e7
- [45] Melzack R, Wall P D. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965, **150**(3699): 971-979
- [46] Cohen-Adad J, Gauthier C J, Brooks J C, *et al.* BOLD signal responses to controlled hypercapnia in human spinal cord. *Neuroimage*, 2010, **50**(3): 1074-1084
- [47] Finsterbusch J, Sprenger C, Büchel C. Combined T2*-weighted measurements of the human brain and cervical spinal cord with a dynamic shim update. *Neuroimage*, 2013, **79**: 153-161
- [48] Islam H, Law C S W, Weber K A, *et al.* Dynamic per slice shimming for simultaneous brain and spinal cord fMRI. *Magn Reson Med*, 2019, **81**(2): 825-838
- [49] Tinnermann A, Büchel C, Cohen-Adad J. Cortico-spinal imaging to study pain. *Neuroimage*, 2021, **224**: 117439
- [50] Geuter S, Büchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by placebo treatment. *J Neurosci*, 2013, **33**(34): 13784-13790
- [51] Tinnermann A, Büchel C, Haaker J. Observation of others' painful heat stimulation involves responses in the spinal cord. *Sci Adv*, 2021, **7**(14): eabe8444
- [52] Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, *et al.* Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*, 2009, **326**(5951): 404
- [53] Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C. Spinal cord-midbrain functional connectivity is related to perceived pain intensity: a combined spino-cortical FMRI study. *J Neurosci*, 2015, **35**(10): 4248-4257
- [54] Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, *et al.* Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in placebo hyperalgesia. *Science*, 2017, **358**(6359): 105-108
- [55] Tinnermann A, Sprenger C, Büchel C. Opioid analgesia alters corticospinal coupling along the descending pain system in healthy participants. *eLife*, 2022, **11**: e74293
- [56] Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg*, 2009, **110**(2): 251-256
- [57] Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg*, 1998, **89**(4): 585-591
- [58] Fagundes-Pereyra W J, Teixeira M J, Reynolds N, *et al.* Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, **68**(6): 923-929
- [59] Raslan A M, Nasser M, Bahgat D, *et al.* Motor cortex stimulation for trigeminal neuropathic or deafferentation pain: an institutional case series experience. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2011, **89**(2): 83-88
- [60] Nguyen J P, Lefaucher J P, Le Guerinel C, *et al.* Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res*, 2000, **31**(3): 263-265
- [61] Nguyen J P, Nizard J, Keravel Y, *et al.* Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*, 2011, **7**(12): 699-709
- [62] Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, *et al.* Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain*, 2005, **118**(1/2): 43-52
- [63] Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber M P, *et al.* Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain*, 1995, **62**(3): 275-286
- [64] Hamani C, Fonoff E T, Parravano D C, *et al.* Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: results of a double-blind randomized study. *Brain*, 2021, **144**(10): 2994-3004
- [65] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, *et al.* Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg*, 1993, **78**(3): 393-401
- [66] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, *et al.* Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl*, 1991, **52**: 137-139
- [67] Seminowicz D A, Moayed M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J Pain*, 2017, **18**(9): 1027-1035
- [68] Egorova N, Yu R, Kaur N, *et al.* Neuromodulation of conditioned placebo/nocebo in heat pain: anodal vs cathodal transcranial direct current stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Pain*, 2015, **156**(7): 1342-1347
- [69] Wrigley P J, Gustin S M, McIndoe L N, *et al.* Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*, 2013, **154**(10): 2178-2184
- [70] O'Connell N E, Cossar J, Marston L, *et al.* Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. *Clin J Pain*, 2013, **29**(1): 26-34
- [71] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, *et al.* Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*, 2021, **397**(10289): 2111-2124
- [72] Tu Y, Wilson G, Camprodon J, *et al.* Manipulating placebo analgesia and placebo hyperalgesia by changing brain excitability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(19): e2101273118
- [73] Tu Y, Cao J, Guler S, *et al.* Perturbing fMRI brain dynamics using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*, 2021, **237**: 118100
- [74] Su Q, Song Y, Zhao R, *et al.* A review on the ongoing quest for a pain signature in the human brain. *Brain Sci Adv*, 2019, **5**(4): 274-287
- [75] Mouraux A, Iannetti G D. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain*, 2018, **141**(12): 3290-3307
- [76] Su Q, Qin W, Yang Q Q, *et al.* Brain regions preferentially responding to transient and iso-intense painful or tactile stimuli. *Neuroimage*, 2019, **192**: 52-65
- [77] Tu Y, Li Z, Zhang L, *et al.* Pain-preferential thalamocortical neural dynamics across species. *Nat Hum Behav*, 2024, **8**(1): 149-163
- [78] Woolf C J, Salter M W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, **288**(5472): 1765-1769

- [79] Ossipov M H, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, **8**(2): 143-151
- [80] Jensen K B, Kosek E, Petzke F, *et al.* Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, 2009, **144**(1/2): 95-100
- [81] López-Solà M, Woo C W, Pujol J, *et al.* Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*, 2017, **158**(1): 34-47
- [82] Coulombe M A, Lawrence K S, Moulin D E, *et al.* Lower functional connectivity of the periaqueductal gray is related to negative affect and clinical manifestations of fibromyalgia. *Front Neuroanat*, 2017, **11**: 47
- [83] Baliki M N, Apkarian A V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*, 2015, **87**(3): 474-491
- [84] Hashmi J A, Baliki M N, Huang L, *et al.* Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*, 2013, **136**(Pt 9): 2751-2768
- [85] Loggia M L, Kim J, Gollub R L, *et al.* Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. *Pain*, 2013, **154**(1): 24-33
- [86] Kucyi A, Moayed M, Weissman-Fogel I, *et al.* Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *J Neurosci*, 2014, **34**(11): 3969-3975
- [87] Baliki M N, Petre B, Torbey S, *et al.* Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(8): 1117-1119
- [88] Baliki M N, Geha P Y, Fields H L, *et al.* Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 2010, **66**(1): 149-160
- [89] Baliki M N, Chialvo D R, Geha P Y, *et al.* Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*, 2006, **26**(47): 12165-12173
- [90] Liu J, Zhao L, Lei F, *et al.* Disrupted resting-state functional connectivity and its changing trend in migraine sufferers. *Hum Brain Mapp*, 2015, **36**(5): 1892-1907
- [91] Finnerup N B, Nikolajsen L, Rice A S C. Transition from acute to chronic pain: a misleading concept?. *Pain*, 2022, **163**(9): e985-e988
- [92] Dubois J, Adolphs R. Building a science of individual differences from fMRI. *Trends Cogn Sci*, 2016, **20**(6): 425-443
- [93] Gordon E M, Laumann T O, Gilmore A W, *et al.* Precision functional mapping of individual human brains. *Neuron*, 2017, **95**(4): 791-807.e7
- [94] Laumann T O, Gordon E M, Adeyemo B, *et al.* Functional system and areal organization of a highly sampled individual human brain. *Neuron*, 2015, **87**(3): 657-670
- [95] Kohoutová L, Atlas L Y, Büchel C, *et al.* Individual variability in brain representations of pain. *Nat Neurosci*, 2022, **25**(6): 749-759

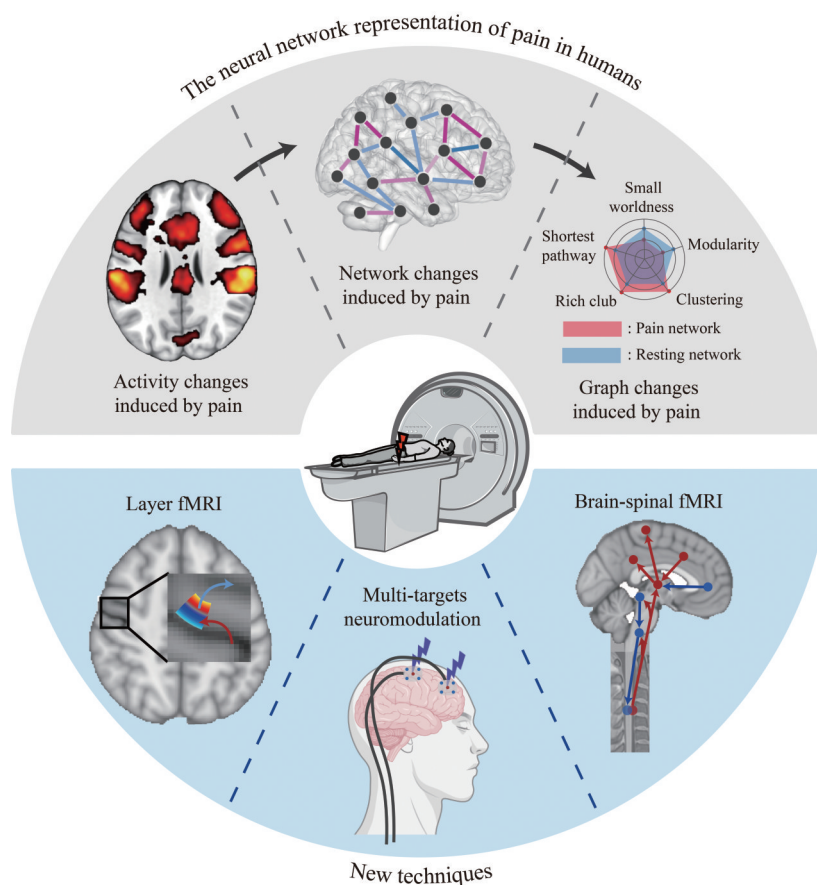
The Neural Network Representation of Pain in Humans*

YI Yang-Yang^{1,2)}, TU Yi-Heng^{1,2)**}

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

²Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Graphical abstract



Abstract Pain is an unpleasant sensory and emotional experience involving multi-level neural processing, with a highly complex neural activity pattern. Recent advancements in non-invasive brain functional imaging techniques have enhanced our understanding of the neural mechanisms underlying pain processing in humans at the whole-brain level. Functional magnetic resonance imaging (fMRI), in particular, plays an important role due to its high spatial resolution and has driven significant advancements in this field. This review focused on fMRI

* This work was supported by grants from STI2030-Major Projects by the Ministry of Science and Technology of China (2022ZD0206400) and The National Natural Science Foundation of China (32322035, 32171078).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-64853798, E-mail: tuyh@psych.ac.cn

Received: June 22, 2024 Accepted: August 3, 2024

studies of pain in humans. We first summarized research that explored brain responses to pain and showing that pain processing involves neural activities across multiple brain regions, constituting the pain matrix, which includes the somatosensory cortex, thalamus, insula, anterior cingulate cortex, and other areas. However, modulating the activity of a single brain region has limited effects on pain experiences, suggesting that pain processing entails communications among multiple brain regions. Thus, we reviewed research investigating interactions between brain regions, finding that multiple neural pathways spanning the whole brain are involved in pain processing. Beyond interactions between pairs of regions, understanding how these interactions construct a pain-related network is crucial for fully comprehending the neural representation of pain. Two main approaches are used to describe neural networks across the whole brain. The first one is theory-driven, such as graph theory. Using this method, researchers explored how network properties evolve during pain processing and identified a tightly connected network that emerges during pain, encompassing the somatosensory, salience, and fronto-parietal networks, forming a pain-related super-system. As pain is modulated or diminishes, this system becomes less connected. The second approach relies on data-driven methods, such as methods based on independent component analysis or principal component analysis, and machine learning. These methods are not constrained by pre-defined brain networks. Advancements in machine learning have provided valuable insights, enabling researchers to develop pain biomarkers with promising clinical potential. Theory-driven and data-driven approaches provide complementary insights into our understanding of the neural mechanisms of pain. In recent years, two rapidly advancing and promising techniques have further enhanced the precision and comprehensiveness of pain neural network. One is ultra-high-field magnetic resonance imaging, and the other is simultaneous brain-spinal imaging. Ultra-high-field magnetic resonance imaging has overcome previous spatial resolution limitations in fMRI. In subcortical regions, it helps distinguish neural activities of different nuclei. In cortical regions, high resolution enables the differentiation of neural activities across cortical layers, thereby providing a more in-depth and detailed understanding of the neural mechanisms of pain. Simultaneous brain-spinal imaging technology enables the exploration of brain-spinal networks involved in pain processing, making it possible to construct a comprehensive neural network representation of pain throughout the entire central nervous system. Based on current findings, we suggested that in the clinical treatment of pain using neuromodulation techniques, the selection of stimulation targets could be guided by the pain neural network. Targeting hubs within the pain network could significantly impact the network and may efficiently influence pain experiences. Finally, we discussed the limitations of current research on the neural representation of pain and proposed future directions, including exploring pain-specific representation, systematically comparing experimental and clinical pain, and examining individualized neural representations.

Key words pain, fMRI, neural network representation

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0263