

· 综 述 ·

线粒体基因组不稳定性与肿瘤*

戴纪刚, 张在永[△]综述, 肖颖彬 审校

(第三军医大学新桥医院胸心外科, 重庆 400037)

关键词: 线粒体 DNA; 基因; 肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.057

中图分类号: R730.231

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)22-3122-04

基因组不稳定性(genome instability, GI)是肿瘤细胞的主要特征,它在肿瘤的发生和发展过程中起重要作用。GI可发生在不同水平,从单核苷酸、微卫星、基因、染色体结构性成分直至整条染色体,其主要表现为各种类型的异常改变:如单核苷酸突变、微卫星不稳定性、基因组拷贝数的改变和基因的扩增、重排、缺失等等。GI包括细胞核GI和线粒体GI(mitochondrial GI, mtGI)。线粒体是真核细胞的重要细胞器,它是细胞核外唯一含有自己的基因组的细胞器。作为细胞的“动力工厂”,它在细胞的能量代谢、氧自由基生成和凋亡调控等过程中扮演重要角色。滑行错配(slipped-strand mispairing, SSM)、氧化物损伤和有限的自我修复能力是导致mtGI发生的原因。癌细胞mtGI被定义为,同一个体相应的正常细胞中没有、而在癌细胞中出现的各种类型的线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)遗传改变。本文就点突变、大片段缺失、微卫星不稳定性及拷贝数等mtDNA遗传改变与肿瘤发生之间的研究加以简单的介绍。

1 mtDNA的结构特点

线粒体是独立于核基因组外的具有自我复制能力的细胞器,是细胞进行氧化磷酸化并产生能量的场所,广泛存在于各类真核细胞中。体细胞中平均含有100~500个线粒体,而每一个线粒体中又含有1~15个mtDNA分子。

哺乳动物mtDNA是一全长为16.5 kb左右的双链闭环分子,分为基因编码区和非编码区(即控制区),mtDNA中各基因排列紧密,每条链都有自己的启动子,没有内含子,某些基因可相互重叠,几乎每个碱基都用于组建基因。在长度仅为16.5 kb左右的基因组内,编码了13个氧化磷酸化相关的多肽(复合体I的7个NADH脱氢酶复合体亚基ND1、ND2、ND3、ND4L、ND4、ND5和ND6,复合体III的细胞色素b亚基cytb,复合体IV的3个细胞色素C氧化酶亚基CO I、CO II、CO III,复合体V的2个ATP合成酶亚基ATPase6和ATPase8),两组rRNA(编码12S rRNA和16S rRNA)和22个tRNA(编码20种tRNA)。mtDNA两条互补链的碱基组成呈非对称性。一条链称重链,富含G碱基,编码37个线粒体基因中的28个。另一条链称轻链,G碱基较少,编码其余的线粒体基因。

非编码区又称之为D环(displace loop, D-loop),占全部mtDNA分子的6%左右,其内有控制mtDNA转录和翻译的调节序列。人类mtDNA D-loop的起始和结束位置分别为mtDNA的16023和576核苷酸处,长度为1122 bp。包括3个高变区:16023~16324 np为高变区I(HV I),63~322 np为

高变区II(HV II),438~574 np为高变区III(HV III)。作为mtDNA的控制区,非编码区内还含有mtDNA重链转录的启动子(heavy-strand promoter, HSP)、轻链转录的启动子(light-strand promoter, LSP)和重链复制起始点(original of heavy strand, OH)。同时,它也是线粒体基因组和核基因组信息交换的枢纽,其在mtDNA的转录和复制的控制中起重要作用。

整个氧化磷酸化系统(oxidative phosphorylation)由5个呼吸酶复合体组成,由核和线粒体基因组的87个基因共同编码合成,其中线粒体有13个基因参与,编码内膜5个酶复合体中的13个亚单位。线粒体中其余的蛋白质(包括外膜和基质中的蛋白质)都由核基因编码,由胞质内的核糖体合成并运送到线粒体内。线粒体内蛋白质合成不受核基因控制,但线粒体基因组的复制和转录都受到细胞核的指导和调控,因为mtDNA和RNA的聚合酶都是由细胞核基因组所编码的,所以线粒体是一种半自主性的细胞器,亦即mtDNA遗传系统只有依靠核基因所合成的大量多肽类物质的协调作用才能发挥作用。线粒体基质中的三羧酸循环酶系通过底物的脱氢氧化生成还原性烟酰胺嘌呤二核苷酸(NADH),NADH通过线粒体内膜呼吸链氧化产生大量的三磷酸腺苷(ATP)。细胞产生能量的95%来自线粒体中进行的氧化磷酸化。同时,线粒体在氧化磷酸化过程中生成氧自由基。正常生理情况下,机体自身的防御系统如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶、维生素C等,可将这些自由基清除。但在自由基产生过多或抗氧化防御系统作用减弱时,线粒体内自由基则不能有效地被清除而累积,长期缓慢暴露于低浓度的活性氧ROS中将造成线粒体或细胞内蛋白、脂质甚至核酸的氧化性损伤。

mtDNA突变发生率被认为是核DNA的10~20倍^[1]。mtDNA的高突变率可能是由以下因素的一个或多个所造成:(1)mtDNA存在于线粒体基质内或依附于线粒体内膜并因此与电子传递系统相接近,电子传递系统持续产生ROS,而线粒体本身不能合成谷胱甘肽以清除过氧化物。(2)mtDNA是裸露的,无组蛋白和染色质结构的保护,所以线粒体易受氧化损伤。(3)缺乏有效的损伤修复系统。mtDNA损伤修复能力差,缺乏nDNA那样完善的损伤修复系统。损伤后的完全修复率远低于细胞核DNA。(4)参与mtDNA合成的DNA聚合酶 γ 较参与细胞核DNA合成的DNA聚合酶 α 、 β 识别能力低有关,所以易发生复制错误。(5)线粒体内的高脂含量使具有嗜脂性的致癌物能优先在mtDNA上集聚。研究结果显示,化学致癌物与mtDNA的结合比细胞核DNA更充分。并且mtD-

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(39900173);重庆市自然科学基金资助项目(2009C195)。△ 通讯作者,电话:13983122867;E-mail:daijigang@vip.sina.com。

NA 无内含子,除一段非编码的 D-loop 区外均为外显子,所以 mtDNA 一旦发生突变,可能因为得不到及时有效的修复而产生不可逆线粒体功能损伤。(6)D-loop 是 mtDNA 的高突变区,这是因为 mtDNA 借 D-loop 连接于线粒体内膜,使 D-loop 与脂质过氧化物非常接近,而重链合成时形成的三链结构使 D-loop 成为单链形式,从而使 D-loop 更易受到氧化损伤,因而较其他区域更易发生突变。

2 mtDNA 点突变与肿瘤

肿瘤细胞中 mtDNA 突变的种类可分为异质性突变和同质性突变,前者指正常的和突变的 mtDNA 共存于同一细胞;后者指细胞内存在同一种结构 mtDNA。mtDNA 点突变包括错义突变、移码突变、重排及置换突变和小的缺失或插入突变等类型。目前已在人肝癌、结肠癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌及脾淋巴瘤等多种肿瘤及肿瘤细胞株中发现有各种类型的 mtDNA 点突变,大多数为异质性突变^[2-3]。有学者于 1998 年首次报道了 10 例大肠癌患者的肿瘤细胞中 7 例 mtDNA(70%)伴有体细胞的同质性突变,12 种体细胞突变形式当中,有 11 种是单个碱基的替换,一个是插入突变,而且发现 mtDNA 的突变比核的突变至少高 10 倍。有研究通过 PCR-RFLP 技术比较了 30 例白血病患者和 100 名健康个体组织细胞 mtDNA 的核苷酸序列,发现有 11 例患者在数个酶切位点出现了有统计学意义的遗传改变。另有报道对 10 例原发性卵巢癌的 mtDNA 全基因组测序的结果提示,在 10 例肿瘤中检出 6 个 mtDNA 体细胞突变,突变率 60%(6/10),多为 T-C 或 G-A 的点突变。有关肿瘤组织中 mtDNA 突变率研究的 mtDNA 全序列分析报道还有,膀胱癌中的 64%,头颈部癌中的 46%,肺癌中的 43%,胰腺癌中的 80%,甲状腺乳头状癌中的 23%等^[2-3]。

非编码区是 mtDNA 的调控区,也是 mtDNA 中的热点突变区域,该区的突变可能是使线粒体功能紊乱既而促进肿瘤发生的一个重要因素。Hibi 等^[4]对 77 例原发性结、直肠癌做了 D-loop 区域的测序,确定 7/77(9%)有 mtDNA 体细胞突变,其中 1 例(14%)可在血清中检测到同样的突变。Fliss 等^[5]报道了其他一些肿瘤的 D-loop 区突变情况:膀胱癌中有 29%(4/14),头颈部癌中 23%(3/13),肺癌中 36%(5/14),卵巢癌 20%(3/15)。Parrella 等^[5]对 18 份乳腺的浸润性导管癌组织作了 mtDNA 全基因组测序,其中 5 例突变(占 42%)是 D-loop 区 nt 305-315 位点插入或缺失突变。

3 mtDNA 4 977 bp 大片段缺失与肿瘤

迄今为止,约有 100 余种人类 mtDNA 片段缺失突变相继被报道。其中,mtDNA 4 977 bp 大片段缺失是最常见和最重要的一种片段缺失突变。它位于 mtDNA 序列 8 470-13 477 之间,4 977 bp 缺失区的两端为 13 个碱基的重复序列,即 8 470-8 484 和 13 447-13 459。缺失的 mtDNA 区域含有 5 个 mtRNA 基因,7 个编码复合体 I、复合体 IV 及细胞色素 C 氧化酶亚单位的基因。这种缺失已经引起人们的广泛兴趣,因为它已被认为是引起 Pearson 综合征、小儿多系统紊乱、KSS 综合征、慢性进行性眼外肌麻痹(CEPO)的原因。此外,还认为这种缺失在老化过程中会引起神经肌肉功能失调,是一个机体老化的分子生物学标志。滑行错配(slipped-strand mispairing, SSM)可能是导致 mtDNA 4 977 bp 缺失发生的主要原因,错配的关键位点在缺失两侧的直接重复序列:5-ACCTCCTCAC-CA-3'。

许多研究表明,mtDNA 4 977 bp 大片段缺失发生率和年

龄及吸烟等因素密切相关。Cortopassi 和 Arnheim 等^[6]运用 PCR 方法,在正常老年人群的脑和肌肉组织中发现 mtDNA 4 977 bp 缺失,但在婴儿中未发现这种缺失,而且这种缺失随着年龄增加而增加。Ballinger 等^[7]采用定量长距离 PCR 方法对健康人群中吸烟和不吸烟者的支气管肺泡灌洗组织 mtDNA 损伤的程度和缺失频率进行了检测。结果发现,吸烟者 mtDNA 的损伤程度和 4.9 kb mtDNA 缺失率,分别为不吸烟者的 5.6 和 7 倍。

有关 mtDNA 4 977 bp 缺失突变在细胞癌变中的作用及其生物学意义目前尚不明确。Zhu 等^[8]对乳腺癌的研究发现,癌组织 mtDNA 4 977 bp 缺失率在和相邻正常组织中分别为 46%和 33%。Shen 等^[9]检测了 13 例胃癌细胞系、52 例胃癌及相应正常组织 mtDNA 4 977 bp 缺失,缺失率分别为 92.3%、73.1%和 52%,认为 mtDNA 4 977 bp 大片段缺失可能在胃癌发生过程中起重要作用。结果相反的报道也不少,一些研究表明,在肝癌、胃癌、结肠癌和口腔癌等肿瘤中 mtDNA 4 977 bp 缺失率远低于相应的正常组织^[10-11]。mtDNA 4 977 bp 缺失影响构成线粒体呼吸链的 7 个多肽的编码基因和线粒体蛋白质合成必需的 22 个 mtRNA 中的 5 个,进而影响呼吸链的完整性,导致生物学缺陷。当细胞中发生 4 977 bp 缺失的 mtDNA 分子的比例超过一定范围时,线粒体的跨膜电位、ATP 合成、线粒体呼吸链中多种酶的合成及氧化磷酸化过程将受到严重影响,甚至造成呼吸链的中断,导致细胞死亡。因此,一些学者认为,mtDNA 大片段缺失突变,在癌变过程中不太可能起很重要的作用,而可能仅仅是肿瘤发生、发展过程中环境和遗传因素作用的反映。

4 mtDNA 微卫星不稳定性与肿瘤

线粒体 MSI(mitochondrial microsatellite instability, mtMSI)被定义为线粒体基因组内短的碱基重复序列长度的变化。线粒体基因组中含有多个单、双核苷酸重复序列(mono- and dinucleotide repeats),即微卫星位点。用来检测 mtGI 的最常用的位点为:D303、D514 和 D16184 位点。D514 为(CA)_n 微卫星,多为 4~10 个(CA)重复,开始于 mtDNA D-loop 的 514 bp 处。D303 和 D16184 为(PolyC)_n 微卫星,D303 为 7~9 个(PolyC)重复,而 D16184 位点(PolyC)重复多为 8~14 个。D16184 位点(PolyC)重复开始于 mtDNA D-loop 的 16 184 bp 处,止于 16 193 bp 处,在 16 189 bp 处,连续的 C 核苷酸的重复被一个 T 核苷酸中断。一般来说,微卫星位点内碱基的插入或缺失是发生微卫星不稳定的原因。

核 MSI 在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用,已为人们所认识。大量研究表明,在许多肿瘤中核 MSI 和肿瘤的临床特征有密切的联系。一些研究证明,核 MSI 与肿瘤细胞的生存优势有显著的相关性,而与肿瘤的转移能力呈负相关^[12]。线粒体 MSI 在肿瘤的发生、发展过程中可能也起一定作用。Habano 等^[13]报道,在一些胃癌中,核 MSI 与 mtDNA(PolyC)_n 重复区的微卫星不稳定有关。同时还发现,线粒体微卫星不稳定与线粒体基因突变有相关性。Maximo 等^[14]对 32 例胃癌的研究发现,mtDNA 4 977 bp 大片段缺失的发生与线粒体微卫星不稳定呈显著的负相关。不同的肿瘤组织中,mtMSI 发生率各不相同。根据文献报道,mtMSI 发生率由高至低分别为结肠癌(66%)、乳腺癌中(42.5%)、肝癌(21.2%)、胃癌中(16%)及肾癌(2.6%)^[13-16]。总之,到目前为止,在胃癌、结肠癌、乳腺癌和肝癌等多种肿瘤中,mtMSI 被发现是一个非常普遍的现象和被认为在这些恶性肿瘤的癌变过程中起重要作用。

5 mtDNA 拷贝数的改变与肿瘤

强大的低氧耐受能力是人实体性肿瘤发生过程中由于血管生成相对不足导致的缺氧状态下获得生存的必要条件,对缺氧条件的适应是肿瘤进一步发展非常关键的一步。因此,对线粒体氧化磷酸化功能依赖性的降低和以糖酵解途径下的葡萄糖无氧代谢作为能量的主要来源成为了实体性肿瘤的共同特点。较低的线粒体活性也成为了肿瘤细胞耐受缺氧和对环境条件的一种适应。缺氧条件下,肿瘤细胞线粒体活性的降低减少了氧化应激,因此可能通过凋亡调控等途径而使其获得生长优势。

呼吸链的正常组合和运转需要一个完整和功能性的线粒体基因组,而 mtDNA 功能的完成既依赖于每一个 mtDNA 分子结构的完整性,也同时依赖于细胞中 mtDNA 的拷贝数。在大多数实体性肿瘤中,能量代谢的改变和 mtDNA 拷贝数和氧化磷酸化相关酶活性的降低有着密切的联系。目前,已在肝癌、肾癌、结肠癌和乳腺癌等多种肿瘤及肿瘤细胞株中发现存在有 mtDNA 含量和线粒体酶活性的降低^[17-21]。Meierhofer 等^[17]利用杂交技术对肾癌和相应正常组织 mtDNA 的含量和线粒体能量代谢相关酶细胞色素氧化酶(COX)、复合物 II 和复合物 V 的活性进行了比较,37 例肾癌组织中,34 例出现了 mtDNA 含量和线粒体酶的活性的显著降低,而且这两者的下调似乎是一个协调性的进程。Mambo 等^[18]发现,80% 的乳腺癌组织其 mtDNA 拷贝数低于相应的正常组织。Simonnet 等^[20]对常见的肾癌(具有侵袭性)、嗜染的肾癌(无侵袭性)和肾嗜酸粒细胞腺瘤进行研究发现,所有的肿瘤其 mtDNA 含量和线粒体酶的活性均发生了显著改变,线粒体酶的活性的降低与肿瘤的类型和分化程度密切相关。Yin 等^[21]利用竞争 PCR 技术分析了 18 例(男女各 9 例)肝癌 mtDNA 拷贝数的改变,他们发现,在女性患者中,肝癌组织 mtDNA 平均拷贝数显著低于相应正常组织,而在男性患者未发现这种变化。除上述 mtDNA 拷贝数降低的文献报道之外,在甲状腺嗜酸粒细胞瘤、唾液腺嗜酸粒细胞瘤及肾嗜酸粒细胞瘤等特殊类型的肿瘤中发现,mtDNA 拷贝数显著升高,但这种升高是得益于嗜酸粒细胞瘤中独有的增多的线粒体数量^[20]。Simonnet 等^[20]认为,嗜酸粒细胞瘤中线粒体的过度增生可能是瘤细胞对线粒体氧化磷酸化功能全面降低的一种补偿调节。

6 结 语

mtDNA 是真核细胞惟一的核外基因组,肿瘤的生物特征不仅取决于核内遗传物质,而且与核外的 mtDNA 也有一定的关系。最近,有研究发现,线粒体特异性的抑制剂处理和 mtDNA 的部分减损,可通过某个应激信号而诱导肺癌 A549 细胞系出现侵袭性肿瘤表型^[22];mtDNA 缺失细胞系 HeLa rho0 细胞对阿霉素和光动力性疗法诱导的细胞死亡具有极端的耐受性,而 HeLa rho+ 细胞却非常敏感^[23];Shidara 等^[24]通过转线粒体杂交技术,将含有致病性点突变的 mtDNA 转入 HeLa 细胞系。细胞培养和裸鼠接种结果表明,含有致病性点突变的 HeLa 胞质杂合体其呼吸功能降低而生长能力显著增强。总之,越来越多的证据表明,mtDNA 和肿瘤有着密切联系。但是,由于肿瘤与线粒体及 mtDNA 关系的研究才刚刚起步,所以许多问题还不清楚。mtDNA 在肿瘤的发生中究竟充当什么样的角色?如何发挥其致癌作用?这些问题都有待于进一步研究。

参考文献:

[1] Partridge MA, Huang SX, Kibriya MG, et al. Environ-

mental mutagens induced transversions but not transitions in regulatory region of mitochondrial DNA [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2009, 72(5):301.

- [2] He Y, Wu J, Dressman DC, et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumour cells[J]. *Nature*, 2010, 25, 464 (7288):610.
- [3] Fliss MS, Usadel HC, Aballero OL, et al. Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids[J]. *Science*, 2000, 287:2017.
- [4] Hibi K, Nakayama H, Yamazaki T, et al. Detection of mitochondrial DNA alterations in primary tumors and corresponding serum of colorectal cancer Patients [J]. *Int J Cancer*, 2001, 94:429.
- [5] Parrella P, Xiao Y, Fliss M, et al. Detection of mitochondrial DNA mutations in primary breast cancer and fine-needle aspirates[J]. *Cancer Res*, 2001, 61:7623.
- [6] Cortopassi GA, Arnheim N. Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older individuals[J]. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18:6927.
- [7] Ballinger SW, Boudier TG, Davis GD, et al. Mitochondrial genome damage associated with cigarette smoking [J]. *Cancer Res*, 1996, 56:5692.
- [8] Zhu MD, Qin MD, Edward R, et al. Large-scale mitochondrial DNA deletion mutations and nuclear genome instability in human breast cancer [J]. *Cancer Detect Preve*, 2004, 28:119.
- [9] Shen H, Zhao M, Dong B, et al. Frequent 4977 bp deletion of mitochondrial DNA in tumor cell lines, solid tumors and precancerous lesions of human stomach [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83(17):1484.
- [10] Futyma K, Putowski L, Cybulski M, et al. The prevalence of mtDNA4977 deletion in primary human endometrial carcinomas and matched control samples [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(3):683.
- [11] Kamalidehghan B, Houshmand M, Ismail P, et al. Delta mtDNA4977 is more common in non-tumoral cells from gastric cancer sample [J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(6):730.
- [12] Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2059.
- [13] Habano W, Sugai T, Nakamura SI, et al. Microsatellite instability and mutation of mitochondrial and nuclear DNA in gastric carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118:835.
- [14] Maximo V, Soares P, Seruca R, et al. Microsatellite instability, mitochondrial DNA large deletions, and mitochondrial DNA mutations in gastric carcinoma [J]. *Genes Chromosom Cancer*, 2001, 32:136.
- [15] Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2073.
- [16] Jeong CW, Lee JH, Sohn SS, et al. Mitochondrial microsatellite instability in gastric cancer and gastric epithelial dysplasia as a precancerous lesion [J]. *Cancer Epidemiol*,

2010,34(3):323.

- [17] Meierhofer D, Mayr JA, Foetsch U, et al. Decrease of mitochondrial DNA content and energy metabolism in renal cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(6):1005.
- [18] Mambo E, Chatterjee A, Xing M, et al. Tumor-specific changes in mtDNA content in human cancer[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(6):920.
- [19] Yu M, Wan Y, Zou Q. Decreased copy number of mitochondrial DNA in Ewing's sarcoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(9/10):679.
- [20] Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, et al. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(5):759.
- [21] Yin PH, Lee HC, Chau GY, et al. Alteration of the copy

number and deletion of mitochondrial DNA in human hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(12):2390.

- [22] Amuthan G, Biswas G, Zhang SY, et al. Mitochondria-to-nucleus stress signaling induces phenotypic changes[J]. *EMBO J*, 2001, 20:1910.
- [23] Singh KK, Russell J, Sigala B, et al. Mitochondrial DNA determines the cellular response to cancer therapeutic agents[J]. *Oncogene*, 1999, 18:6641.
- [24] Shidara Y, Yamagata K, Kanamori T, et al. Positive Contribution of Pathogenic Mutations in the Mitochondrial Genome to the Promotion of Cancer by Prevention from Apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5):1655.

(收稿日期:2010-05-07)

· 综 述 ·

疼痛注意研究的实验范式*

罗艳琳 综述, 李俊发, 陈昭燃[△] 审校
(首都医科大学神经生物学系 100069)

关键词:疼痛;注意;实验范式

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.058

中图分类号:R441.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3125-04

疼痛是伤害性刺激作用于机体所引起的痛感觉以及机体对伤害性刺激的痛反应^[1]。它是一种复杂的感觉过程,不仅与疼痛强度、疼痛类型、疼痛定位等感觉属性相关,还与警觉、注意、觉察、唤醒度的水平、焦虑、恐惧、期待、预期等多种心理因素相关。近年来慢性疼痛的认知-行为模式认为,认知因素特别是认知偏向(对疼痛相关刺激的加工偏向)是慢性疼痛产生、持续和发展的重要原因之一^[2]。疼痛个体对疼痛的认知评估不同会影响其对疼痛刺激的加工与行为反应,其中一个突出表现是对疼痛的恐惧与焦虑使疼痛个体对疼痛信息过分注意使得个体对疼痛信息敏感化,导致疼痛慢性化。也就是说,慢性疼痛者由于对疼痛相关信息的过度敏感而产生对疼痛相关信息的过分注意或回避,从而使疼痛保持下来^[3-4]。因此,慢性疼痛的注意特性是一个重要的疼痛研究课题。本文着重介绍了目前进行疼痛认知研究的主要实验范式,同时分析和总结了各实验范式进行疼痛认知研究的广度与特点。

1 注意特性的主要研究视角

心理学上认为注意是心理活动或意识对一定对象的指向与集中,其基本功能是对信息进行选择^[5]。对事物的注意包括三方面功能:(1)注意定向,即从大量刺激中选择重要信息。(2)注意的保持与转移。在信息加工过程中,如果需要对信息进一步加工,则需要保持对信息的注意;如否,则会将注意转移到新的信息。(3)注意抑制。在信息加工的同时,需要对无关信息进行抑制,或排除无关刺激的干扰,这被称为注意抑制。只有通过这3个方面功能的共同协作,才能保证信息认知加工

过程的顺利进行。在长期注意认知研究过程中,已经形成了一些成熟的注意实验范式,现简要介绍如下。

1.1 注意定向 注意定向功能研究的主要研究范式包括 Stroop 实验范式、点探测实验任务、线索提示范式、视觉搜索任务, Garner 范式、快速序列视觉呈现任务以及视觉多来源干扰任务(Multisource interference task, MSIT)等实验范式。这些实验范式广泛运用于注意、情绪认知、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、强迫症、恐惧症、创伤后障碍以及疼痛等方面的研究。

1.2 注意保持与转移 注意的保持与转移是同一认知加工过程的两个状态,因此在一个实验过程中进行考查。相应的研究范式主要包括快速序列视觉呈现任务、Garner 范式和线索提示空间位置任务。由于注意转移,尤其是空间注意转移是大脑顶叶的重要功能。因此,对于注意转移功能的研究主要集中在顶区功能或与顶区功能相关的疾病研究上,如半侧忽略症、空间认知障碍、精神分裂症和顶叶皮层功能障碍等。

1.3 注意抑制功能 注意抑制功能研究的主要研究范式包括负启动范式、停止信号任务、回返抑制任务和 Go/nogo 实验任务等研究范式。主要用于情绪与认知、小儿多动症、抑郁症和孤独症等方面的研究。

疼痛研究者认为在慢性疼痛状态下,疼痛个体对于疼痛相关信息的注意偏向和疼痛相关信息的注意抑制不良同时存在,从而导致疼痛个体的疼痛慢性化。但是疼痛的认知研究起步比较晚,因此疼痛的注意研究主要涉足了注意定向功能的研究,对于注意抑制研究还开展得较少,疼痛个体是否存在注意保持与转移的功能缺陷还有待进一步研究。

* 基金项目:首都医科大学临床基础科研基金资助项目(09JL02,09JL13)。 [△] 通讯作者, E-mail: ac@ccmu.edu.cn。