

# 安慰剂镇痛效应的个体差异及其影响因素

顾丽佳<sup>1,2</sup>, 郭建友<sup>1</sup>

(1.中国科学院心理研究所, 北京 100101; 2.中国科学院大学, 北京 100039)

**【摘要】** 安慰剂在随机临床试验中有着悠久而重要的作用, 主要用于控制考察药物的真实疗效。而近几十年来, 安慰剂本身作为一种典型的“身心交互”模型, 得到了更多的关注。对安慰剂作用机制的研究也有助于揭示心理因素影响临床结果的本质。然而安慰剂效应在不同的个体中有较大的差异。本文综述在疼痛领域与安慰剂个体差异相关的文献, 并总结影响该差异的各种因素。同时提出目前研究中存在的问题及今后的研究方向。

**【关键词】** 安慰剂; 镇痛; 个体

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2014)06-0994-05

## Individual Differences in Placebo Analgesia: Contributions of Psychological and Neurobiological Factors

GU Li-jia, GUO Jian-you

Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

**【Abstract】** Placebos are traditionally used as controls in clinical trials to measure the specific effect of certain therapeutic treatment. More recently, placebo analgesia has attracted more attention as a research paradigm for mind-body interaction. Previous studies have demonstrated placebo effects depend on conscious expectancy or learning mechanisms such as conditioning. However, individual response to placebo analgesic effect ranges from no effect(non-responders) to complete pain relief(responders). The mechanisms underlying this inter-individual differences of placebo responses are poorly understood. Convincing evidence support that efficiency of endogenous receptors, brain activity, and genetic factors may contribute to the individual differences of placebo responses.

**【Key words】** Placebos; Analgesia; Individual Differences

安慰剂效应是指由非活性治疗方法(inert treatment)产生的作用, 该方法可以是药物的, 也可以是非药物的, 而这种方法本身并不具药理作用或其他生理意义。安慰剂最初在随机临床试验(randomized controlled trial, RCT)中作为控制组, 与药物组或治疗组进行比较, 以确保研发的药物或治疗方法真实有效。然而近几十年来, 越来越多的研究者将安慰剂本身作为研究对象, 以了解安慰剂作为一种惰性的“药物”是如何产生作用的, 即安慰剂产生的机制。随着研究的深入, 这一问题已逐步得到了解答, 尤其是在疼痛、抑郁症、帕金森症等领域<sup>[1-3]</sup>。

然而, 在安慰剂研究领域仍存在一个亟待解决的问题, 即安慰剂反应性的个体差异(individual differences)。安慰剂效应的个体差异较大, 有些个体容易产生安慰剂效应, 有些则很难。这些个体分别被称为“安慰剂反应者”(placebo responders)和“安慰剂不反应者”(placebo non-responders)<sup>[4]</sup>。对安慰剂镇痛个体差异的研究有助于临床实现更有效的镇痛治疗。

## 1 安慰剂反应性个体差异

在此前对安慰剂的研究中, 有一个概念叫“安慰剂效应的强度”(magnitude of the placebo effect)。我们认为“安慰剂

反应的强度”与本文重点阐述的“安慰剂效应的个体差异”是有一定区别的。安慰剂反应的强度除了与个体本身的特质有关外, 它还受到许多外部因素的影响。不同研究中安慰剂效应的强度有很大差别。若干关于安慰剂效应强度的元分析研究结果也很不一致。

### 1.1 纳入标准的不同

在将安慰剂作为控制组的研究中发现, 其效应量很小(Cohen's d值为0.15-0.27之间)。而在考察安慰剂镇痛机制的研究中, 安慰剂效应量则要大得多。在Hrobjartsson和Goetsche的元分析中为0.51<sup>[5]</sup>, 而在Vase<sup>[6]</sup>的研究中达到了0.95, 为将安慰剂作为控制条件中的6倍(平均效应量为0.15)。这可能是由于将安慰剂作为控制组时, 对安慰剂给予的操纵很有限<sup>[7]</sup>。

### 1.2 取样范围的不同

例如对于疼痛、帕金森症和抑郁症患者经常可以观察到较强的安慰剂效应。例如在帕金森症领域中, 许多研究表明安慰剂效应几乎相当于药物阿朴吗啡或左旋多巴的治疗效果<sup>[8]</sup>。

### 1.3 操纵条件的不同

不同实验设计中, 操纵安慰剂给予的方式不同, 可显著影响安慰剂效应的强度。例如言语指导与条件化相结合的安慰剂效应, 比单独使用其中一种的强度显著增大。Vase等人对14篇只采用言语指导的研究分析发现其平均效应量为0.85, 只通过条件化产生安慰剂效应中, 平均效应量为0.83。

**【基金项目】** 国家自然科学基金(30800301, 31170992, 31371038)

通讯作者: 郭建友

而在同时采用这两者的研究中,平均效应量达到了1.45<sup>[6]</sup>。

此外,Price等人表明,相比于实时地立刻评价安慰剂的效果,对疼痛的事后报告会使疼痛评分显著降低<sup>[9]</sup>,即安慰剂效应的强度更高。而与短时间给予痛刺激相比,较长时间的痛刺激(20s)研究获得的安慰剂效应更大(安慰剂效应量分别为0.81和0.96)<sup>[10]</sup>。另外给予安慰剂的方式也可影响安慰剂效应的强度。Moseley认为手术及注射药剂的安慰剂效应大于口服药物<sup>[11]</sup>。

由此可见,安慰剂效应的强度受到许多因素的影响,正如Price认为,评价安慰剂效应的强度相当不易,原因在于不同研究中,实验条件各不相同,对结果的影响也不同<sup>[12]</sup>。

而个体差异更强调不同的个体在同一实验条件下,对安慰剂治疗的反应性不同。如有些个体能有效地缓解疼痛,而有些则完全不能产生镇痛的作用或只能产生很弱的安慰剂反应,即每一个患者发生的安慰剂效应都具有特异性。

研究发现个体间存在的安慰剂反应差异性非常大。三篇对安慰剂效应的元分析表明,将安慰剂作为控制组进行研究时,其效应量很小,但是个体间差异性却很大<sup>[5,6,13]</sup>。如在元分析纳入的研究中,Cohen's d平均值为0.15,范围却在-0.95到+0.57之间<sup>[6]</sup>。而在研究安慰剂镇痛机制的研究中,尽管安慰剂效应量则要大得多,但是同样个体间差异性很大。

尽管安慰剂反应者的概念很易理解,但是不同的研究中,对安慰剂反应者的定义有所不同,即在多大程度对安慰剂有反应可被称为安慰剂反应者。Petrovic等人将给予安慰剂后,疼痛评分降低10%以上的个体称为高安慰剂反应者(high placebo-responder),小于10%的个体称为低反应者(low placebo-responder)<sup>[14]</sup>。后来Nemoto也采用了这种方式,只是将这些个体称为安慰剂反应者和不反应者<sup>[4]</sup>。而Scott等人发现在安慰剂条件下,疼痛强度评分前后的中位数变化值为50%,因此将前后评分超过50%的称为安慰剂高反应者<sup>[15,16]</sup>。

目前大部分的研究都以安慰剂条件下疼痛评分降低的百分数来定义安慰剂反应者与不反应者。在其他安慰剂研究中也类似,如对抑郁症的安慰剂研究中,采用汉密尔顿焦虑量表中得分下降超过50%的定义为反应者<sup>[17]</sup>。尽管这些研究都采用同样的方法,但对安慰剂反应者仍没有明确的定义,因此如何区分“安慰剂反应者”和“非安慰剂反应者”是安慰剂镇痛研究中的一个关键问题。

然而,有研究者质疑所谓的安慰剂反应者是否真的存在。即同样的被试在同样或相似的实验条件下,对安慰剂的反应性是否有可重复的结果?这部分研究主要集中于1967年以前,但因其方法学上存在很大的缺陷,因此参考价值不大。自1968年至2003年,共有8篇基于哮喘病的相关研究,结果发现有部分病人在相似条件下对安慰剂治疗有相同的反应性。然而这些研究由于各种问题,如对安慰剂反应的定义不同、每次使用药物用量不同、给予药物的次数等具有很大的差异,因而其结果也并不可信。甚至有其他作者怀疑这些研究中所使用安慰剂是否真为完全“惰性”。总的来说,目前相关的文献很少,即使作者本身提出了一个模型,但是这

方面进展仍然不大<sup>[18]</sup>。

正如药物不能对所有人起效一样,安慰剂同样如此。尽管对安慰剂强度的研究有助于揭示安慰剂发生的机制,然而正如前文所阐述,安慰剂效应的强度受到各种外部因素的影响。目前,研究者们试图寻找由于个体本身心理或生理特质引起的安慰剂反应性差异,并将这些特质因素作为预测因子(predictor),或者是生物标志(biomarker),预测在其他条件下个体对安慰剂的反应性。

## 2 安慰剂镇痛个体差异的影响因素

### 2.1 心理社会因素(psychosocial traits)

2.1.1 情绪 已有许多研究表明,个体对疼痛的感知受到许多认知、情绪成分的影响<sup>[19-22]</sup>。如应激、负性情绪或记忆可诱发疼痛<sup>[23]</sup>或引起疼痛加剧<sup>[24-26]</sup>。负性情绪在疼痛领域往往指焦虑和恐惧,这是目前研究最多的两种情绪<sup>[27]</sup>。

对疼痛的恐惧水平可预测较弱的安慰剂镇痛反应性。研究者使用疼痛恐惧问卷(Fear of Pain Questionnaire, FPQ)测量个体对疼痛的恐惧水平<sup>[28,29]</sup>,其结果表明对疼痛的恐惧水平较高的个体,其应激水平及痛强度评分较高;同时,个体的安慰剂反应性较弱。通过中介分析,作者认为恐惧引起的安慰剂反应减弱可能是由于高应激水平的影响。随后,该结果在脑电研究中也得到了印证,恐惧水平较高的个体表现出P2振幅的降低,而P2振幅与安慰剂反应呈显著正相关<sup>[30]</sup>。除了对疼痛的特质性恐惧水平会影响安慰剂效应,研究表明通过操纵对疼痛的恐惧水平同样影响安慰剂镇痛作用<sup>[31]</sup>。这些研究提示我们个体的恐惧水平可能决定了其对安慰剂的反应性,因而可以通过这方面的考察来区分安慰剂反应者与不反应者。

对疼痛的预期和预示疼痛到来的线索(cue)等会引发恐惧和焦虑。而对治疗的预期(expectation)或通过条件化建立预示疼痛降低的线索则可通过降低恐惧、焦虑等负性情绪,从而产生安慰剂作用<sup>[29,32]</sup>。这种负强化作用可能通过多巴胺系统的激活而产生安慰剂镇痛作用<sup>[27]</sup>。

Benedetti等认为镇痛剂引起的痛敏状态可能由于对伤害性事件和危险事件的预期导致焦虑而引起。他们发现消极的语言暗示可以引起焦虑情绪,并且这种焦虑情绪能激活胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK),从而易化疼痛传导<sup>[33,34]</sup>。CCK是一种抗阿片肽,具有拮抗内源性阿片肽类神经肽的作用。而CCK的拮抗剂能阻断焦虑引起的痛敏反应<sup>[35]</sup>。抗焦虑药安定可以减少致痛反应及HPA轴过度活动<sup>[24]</sup>。这些研究都表明焦虑和较低的安慰剂反应性密切相关。

2.1.2 特质 有研究者指出乐观与安慰剂效应有关,而悲观与反安慰剂效应有关。如Morton等人的研究表明在相同实验条件下,两次试验中个体对安慰剂的反应具有很强相关,即安慰剂反应性具有重现性。同时,作者发现乐观特质、状态特质焦虑可较好地预测安慰剂效应:高乐观特质及低状态焦虑的人表现出较高安慰剂效应<sup>[36]</sup>。作者认为这可能是由于乐观者在安慰剂期望上有更多的认知精细加工,这种加工激活了积极反应,减少了焦虑。



而 Geers 等人认为人格特质与情境变量产生交互作用,共同决定个体对安慰剂的反应,在这一方面,该研究团队做了一系列的研究。在第一个研究中<sup>[37]</sup>,被试被随机分到三组中:第一组中告知被试所服药物会产生不愉悦感(欺骗-预期组);第二组告诉被试药物有可能使他们感觉不舒服,也可能不会,即不具药理作用(条件预期组);第三组中告诉被试他们所服用的药物没有实际作用(控制组)。结果表明悲观主义者与乐观主义者在控制组和条件预期组条件下,负性情绪无差异;而在欺骗性预期组,悲观主义者的负性情绪水平较高,即产生了较强的反安慰剂效果。表明悲观特质与情境变量相互作用决定安慰剂反应的强度。随后,他们考察了乐观特质对安慰剂反应性的影响再次证实了该观点<sup>[38]</sup>。与之前的研究类似,乐观特质与环境变量产生交互作用,较乐观的人只有在欺骗性预期条件下才表现出较强的安慰剂效应,而在其他两组中与悲观主义者无差别。而后,研究者在疼痛领域表明乐观特质可预测实验组条件下较高的安慰剂效应。同时研究者提出对消极或积极情绪的加工可能是安慰剂反应中介变量,而乐观特质可作为对安慰剂效应的一个“预测因子”<sup>[39]</sup>。目前,关于人格特质与环境因素的相互作用方面的研究较少,因此未来研究应当更多地探索在不同情境变量中,人格特质对安慰剂反应性的不同影响<sup>[7,40]</sup>。

在最近的一篇研究中,作者试图通过测量个体的心理特质(psychological traits)分数来预测安慰剂镇痛效应。在该研究中,研究者首先使用一系列量表测量了 50 位健康被试的心理特质分数,同时考察了使用安慰剂后主观报告的疼痛评分,使用脑成像技术观察 m 阿片系统的激活情况,以及记录血浆皮质醇的水平。结果发现在复原力、利他特质和坦率特质上得分高,以及愤怒、敌对得分低的被试最有可能产生强安慰剂镇痛效应。在回归模型中,以上几项可解释安慰剂镇痛效应 25% 的变异性。同时,在以上几项指标的复合得分中较高的个体,可预测其在安慰剂相关脑区, m 阿片受体的激活程度更高,即该结果得到了主观报告与客观指标的相互印证<sup>[41]</sup>。此外,心理特质综合得分较高的个体表现出更低的应激水平。这表明特质和情绪都会造成安慰剂镇痛反应的差异,而且两者可能相互影响。

除目前关注较多的情绪与人格特质外,其他研究还发现个体的暗示感受性(suggestibility)<sup>[42]</sup>、期望水平<sup>[20]</sup>等因素对安慰剂反应强度的影响。如果这些研究得到更多的验证,则我们可通过检测个体的人格特质水平而预测其安慰剂作用的反应性及其强度。这有利于临床实现更有针对性的治疗方案,亦可降低成本。此外若考虑到如何提高个体的安慰剂反应性,则应对人格特质如何影响反应强度有更深层次的理解,如从人格特质与神经生物学的交互作用角度关注。

## 2.2 个体差异的神经生理学基础

2.2.1 内源性受体的作用 Levine 等人首先提出内源性阿片肽系统介导了安慰剂的镇痛作用<sup>[43]</sup>。后 Petrovic 等证实安慰剂与阿片受体激动剂共享相似的神经网络,同时提出安慰剂反应者的阿片受体水平较高<sup>[44]</sup>。后有许多研究证实阿片肽系统在安慰剂镇痛中扮演的重要角色<sup>[19,44]</sup>。最近一项研究

发现个体激活内源性阿片肽系统的能力与心理特质直接相关。该研究结果显示在诸如自我弹性、宜人性等的人格特质中得分较高的个体具有高阿片肽水平。表明心理特质可与内源性阿片肽相互作用,影响个体的安慰剂反应性<sup>[41]</sup>。

Scott 等人使用 PET、fMRI 手段发现个体对安慰剂的反应性强烈依赖于其奖赏系统的功能,即伏隔核对动机奖赏的反应性越高,个体的安慰剂强度越大,这至少可部分解释为何安慰剂可以对某些个体起效,而另一些则完全不能。随后,这批研究者用不同的被试再次验证了他们的假说,同时补充表明安慰剂反应强度取决于阿片类受体与多巴胺(DA)受体的共同作用<sup>[15,16]</sup>。

最近 Benedetti 等人的研究发现 CCK-2 受体激动剂五肽促胃酸激(pentagastrin)能够完全阻断由吗啡条件化建立的安慰剂效应,该作用与阿片受体拮抗剂纳洛酮类似。该结果提示我们,个体对安慰剂的反应性可能由 CCK 系统与阿片系统的平衡共同决定。同时,作者认为 CCK-2 受体的水平高低可能决定了个体为安慰剂反应者还是不反应者<sup>[45]</sup>。

2.2.2 大脑解剖结构及功能的不同 近年来有一些研究表明个体的大脑解剖学特点,包括结构及功能上的不同决定了安慰剂镇痛的个体差异。

如 Stein 等人首次提出下行疼痛调节网络间,白质连接的完整性决定了个体产生安慰剂效应的强度。说明大脑结构的差异可能决定个体产生安慰剂镇痛效应的能力<sup>[46]</sup>。而 Hashmi 等人的研究表明慢性背痛(chronic back pain, CBP)患者静息态下 mPFC 与双侧岛叶的功能连接可预测安慰剂治疗效果<sup>[47]</sup>。

与 Scott 等人的研究结果不同, Wager 认为最具预测作用的区域是与情绪评价(emotion appraisal)而不是认知控制或疼痛处理相关的脑区。同时他提出了可以预测产生安慰剂镇痛的一些脑区;在预期阶段,额顶叶激活的增加和后脑岛激活的减弱可以预测安慰剂镇痛效应;在痛感知阶段,边缘页和旁边缘页的脑区激活的减弱最能够预测安慰剂镇痛效应<sup>[48]</sup>。

通过脑成像研究也可以区分安慰剂反应者和非安慰剂反应者。在 Nemoto 等人的研究中,静息状态下给予安慰剂后(给予疼痛刺激前),安慰剂反应者的局部脑血流量就会增加,相关脑区包括内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)、后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)和前顶叶(inferior parietal lobe, IPL)。而在安慰剂不反应者中则没有该现象。此外,在疼痛条件下,辅助运动区(supplementary motor area, SMA)的激活状态可能可以区分安慰剂反应者与不反应者<sup>[4]</sup>。

2.2.3 基因多态性 研究表明基因的差异至少部分决定了个体对安慰剂的反应性。在使用肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病人作为考察对象的一个研究中,研究者发现儿茶酚-o-甲基转移酶(Catechol-O-methyltransferase, COMT),一种儿茶酚胺(包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺)的主要代谢酶,在安慰剂反应过程中起重要作用。在 COMT 基因 Val158Met 位点中,其基因型表现为 Val/Val、

Val/Met 和 Met/Met 三种, 三种基因型编码的 COMT 表达的活性依次降低。研究结果表明 COMT 基因 Val158Met 中甲硫氨酸(methionine, Met)的数量与安慰剂效应呈显著正相关。即安慰剂效应最强的现象出现于 met/met 基因型携带者中<sup>[49]</sup>。近期在健康被试中的研究结果与该结论一致<sup>[50]</sup>, 表明 COMT 基因 Val158Met 多态性可能为安慰剂反应性的一个预测因子。

目前关于基因方面的研究屈指可数, 除疼痛领域, 尚有对重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)及焦虑障碍的研究, 涉及到的基因还包括单胺氧化酶 A 基因, 5-羟色胺转运体基因连锁多态区(serotonin transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)和色氨酸羟化酶-2 基因(tryptophan hydroxylase-2, TPH2)<sup>[51, 52]</sup>。

### 3 问题与未来展望

尽管目前揭示安慰剂镇痛个体差异的研究已越来越多, 但目前仍存在问题, 例如上文提到个体对安慰剂的反应是否具有“重现性”, 即在相同条件下, 人们对于安慰剂治疗的表现是否一致。这方面的研究目前具有较多争议。另一方面, 在不同条件下个体对安慰剂的表现又如何, 即安慰剂反应性是否具有“稳定性”又是另一重要议题。另外, 对个体差异的研究也有助于在临床中区分安慰剂反应者与不反应者。在临床治疗中, 若医生可了解潜在反应者与不反应者, 则可使用不同的方法对待不同患者, 如考虑将他们分配在真正治疗组或是安慰剂组<sup>[36]</sup>。

另一个比较突出的问题在于, 将安慰剂应用到临床上的步伐似乎没有跟上实验室研究。这可能是由于目前大部分的研究都是在实验室采用健康被试, 这些研究结论在临床背景下是否依然适用有待商榷。那么未来研究应更多针对临床不同患者, 如慢性痛病患及其他疾病患者, 如帕金森症、抑郁症等, 即将安慰剂研究转化到临床应用中(translational research), 将对安慰剂的临床发展做出更大的贡献。

此外, 由于情境因素、遗传因素以及个体的心理特质等都可能造成安慰剂镇痛反应的差异。以人为被试时, 很难较好地控制社会化和心理因素的干扰。而借助于安慰剂的动物研究<sup>[53, 54]</sup>, 可更清楚地考察遗传因素、生化因素等对安慰剂反应性的影响。在这一方面, 研究者证实了动物的安慰剂效应也分为阿片类和非阿片类成分<sup>[53]</sup>, 并且探讨了从痛觉到负性情绪的迁移安慰剂效应, 结果表明经条件化获得的安慰剂效应不仅具有镇痛作用, 同时在小鼠中体现出抗抑郁的效果<sup>[55]</sup>。有了这些基础, 研究者未来可利用动物模型更清晰地揭示安慰剂镇痛个体差异的机制。

### 参 考 文 献

- 1 De La Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 2002, 25 (6): 302-306
- 2 Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annual Review of*

- Pharmacology and Toxicology*, 2008, 48: 33-60
- 3 Finnis DG, Kaptchuk TJ, Miller F, et al. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 2010, 375(9715): 686-695
- 4 Nemoto H, Nemoto Y, Toda H, et al. Placebo analgesia: a PET study. *Experimental Brain Research*, 2007, 179(4): 655-664
- 5 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(21): 1594-1602
- 6 Vase L, Riley III JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 2002, 99(3): 443-452
- 7 Murray D, Stoessl AJ. Mechanisms and therapeutic implications of the placebo effect in neurological and psychiatric conditions. *Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 140(3): 306-318
- 8 De la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 2001, 293(5532): 1164-1166
- 9 Price DD, Milling LS, Kirsch I, et al. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 1999, 83(2): 147-156
- 10 Vase L, Petersen GL, Riley III JL, et al. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*, 2009, 145(1): 36-44
- 11 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(2): 81-88
- 12 Price DD, Finnis DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 2008, 59: 565-590
- 13 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 2004, 256(2): 91-100
- 14 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*, 2002, 295(5560): 1737-1740
- 15 Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 2007, 55(2): 325-336
- 16 Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of General Psychiatry*, 2008, 65(2): 220-231
- 17 Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, et al. The functional

- neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159(5): 728-737
- 18 Kaptchuk TJ, Kelley JM, Deykin A, et al. Do "placebo responders" exist? *Contemporary Clinical Trials*, 2008, 29(4): 587-595
  - 19 Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25(34): 7754-7762
  - 20 Morton DL, El-Deredey W, Watson A, et al. Placebo analgesia as a case of a cognitive style driven by prior expectation. *Brain Research*, 2010, 1359: 137-141
  - 21 Buhle J, Wager TD. Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain*, 2010, 149(1): 19-26
  - 22 Villemure C, Bushnell MC. Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(3): 705-715
  - 23 Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6(7): 533-544
  - 24 Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, et al. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of neuroscience*, 2006, 26(46): 12014-12022
  - 25 Meagher MW, Arnau RC, Rhudy JL. Pain and emotion: Effects of affective picture modulation. *Psychosomatic Medicine*, 2001, 63(1): 79-90
  - 26 Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 2000, 84(1): 65-75
  - 27 Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, et al. The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 2011, 366(1572): 1818-1827
  - 28 杨周, 孟景, Jackson T, 等. 中文版疼痛恐惧问卷Ⅲ的信效度. *中国临床心理学杂志*, 2013, 21(5): 768-773
  - 29 Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Is fear of pain related to placebo analgesia? *Journal of Psychosomatic Research*, 2010, 68(4): 369-377
  - 30 Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study. *Pain*, 2011, 152(10): 2405-2412
  - 31 Lyby PS, Forsberg JT, Asli O, et al. Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *Pain*, 2012, 153(5): 1114-1121
  - 32 Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 2010, 16(11): 1277-1283
  - 33 Benedetti F. Cholecystokinin type A and type B receptors and their modulation of opioid analgesia. *Physiology*, 1997, 12(6): 263-268
  - 34 Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, 1997, 52(2): 109-125
  - 35 Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions? *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(44): 11934-11939
  - 36 Morton DL, Watson A, El-Deredey W, et al. Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain*, 2009, 146(1-2): 194-198
  - 37 Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, et al. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, 2005, 58(2): 121-127
  - 38 Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, et al. Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 2007, 62(5): 563-570
  - 39 Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, et al. Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The Journal of Pain*, 2010, 11(11): 1165-1171
  - 40 Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2011, 366(1572): 1783-1789
  - 41 Pecina M, Azhar H, Love TM, et al. Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(4): 639-646
  - 42 De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, 2002, 96(3): 393-402
  - 43 Levine J, Gordon N, Fields H. The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet*, 1978, 312(8091): 654-657
  - 44 Zhang RR, Zhang WC, Wang JY, et al. The opioid placebo analgesia is mediated exclusively through mu-opioid receptor in rat. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2013, 16(4): 849-856
  - 45 Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, et al. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, 2011, 17(10): 1228-1230
  - 46 Stein N, Sprenger C, Scholz J, et al. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*, 2012, 153(11): 2210-2217
  - 47 Hashmi JA, Baria AT, Baliki MN, et al. Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain*, 2012, 153(12): 2393-2402



最后来看儿童错误信念与白谎行为的关系,研究发现儿童错误信念与白谎行为具有显著正相关。也就是说错误信念理解能力越好的儿童越容易出现白谎行为,或者说出现白谎行为的儿童其在错误信念任务上的得分也比未出现者要高。已有研究也发现儿童错误信念与说谎行为相关显著,儿童在错误信念任务中的得分越高,其在“犯错”时对自己的错误进行否认(欺骗或说谎)的可能性就越大<sup>[13]</sup>。白谎作为一种特殊谎言,现有研究发现儿童错误信念与说谎行为相关显著,本研究结论也间接得到了验证。而且我们还进一步探讨了动机在儿童错误信念与白谎行为之间的调节作用。结果发现在亲社会动机条件下,儿童错误信念对白谎行为有影响,而自我保护动机条件下无此影响。究其原因可能与亲社会白谎者需要预测自己的行为表达对听话者情绪与行为上的影响,所以儿童错误信念对其行为有影响。而自我保护白谎者则需要预测自己的行为表达能够引发听话者对自己的何种反应,所以一级错误信念并未对其白谎行为有影响,很可能是二级错误信念在其中起重要作用。这一研究结论同以往研究得出的亲社会白谎行为与一级信念显著相关相一致<sup>[8]</sup>。

### 参 考 文 献

- Broomfield KA, Robinson EJ, Robinson WP. Children's understanding about white lie. *The British Journal of Developmental Psychology*, 2002, 20(1): 47-65
- Sweetser E. The definition of "lie": An examination of the folk models underlying a semantic prototype. In Hollard D, Quinn N. *Cultural models in language and thought*. New York: Cambridge University Press, 1987
- Talwar V, Lee K. Emergence of white lie-telling in children between 3 and 7 years of age. *Merrill-Palmer Quarterly*, 2002, 48: 160-181
- Talwar V, Murphy SM, Lee K. White lie-telling in children for politeness purposes. *International Journal of Behavioral Development*, 2007, 31(1): 1-11
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a "theory of mind"? *Behavioral and Brain Sciences*, 1978, 1: 515-526
- Astington JW, Jenkins JM. A longitudinal study of the relation between language and theory-of-mind development. *Developmental Psychology*, 1999, 35: 1311-1320
- Gross D, Harris PL. False beliefs about emotion: Children's understanding of misleading emotional displays. *The International Society for the Study of Behavior Development*, 1988, 11: 475-488
- Banerjee R, Yuill N. Children's understanding of self-presentational display rules: Associations with mental-state understanding. *British Journal of Developmental Psychology*, 1999, 17: 111-124
- 王益文, 张文新. 3-6岁儿童“心理理论”的发展. *心理发展与教育*, 2002, 1: 11-15
- Popliger M, Talwar V, Crossman A. Predictors of children's prosocial lie-telling: Motivation, socialization variables, and moral understanding. *Journal of Experimental Child Psychology*, 2011, 110: 373-392
- Xu F, Bao X, Fu G, et al. Lying and truth-telling in children: From concept to action. *Child Development*, 2010, 81: 581-596
- 刘文, 程璇, 胡日勒. 幼儿白谎行为的发展特点. *幼儿教育(教育科学)*, 2009, 1-2: 64-67
- 刘英. 3岁儿童心理理论的水平及相关影响因素的研究. 硕士学位论文. 杭州: 浙江大学, 2002
- (收稿日期: 2014-06-08)
- (上接第998页)
- Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, et al. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(2): 439-452
- Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PloS One*, 2012, 7(10): e48135
- Yu R, Gollub RL, Vangel M, et al. Placebo analgesia and reward processing: Integrating genetics, personality, and intrinsic brain activity. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(9): 4583-4593
- Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, et al. Monoamine Oxidase A and Catechol-O-Methyltransferase Functional Polymorphisms and the Placebo Response in Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2009, 29(4): 372-377
- Furmark T, Appel L, Henningsson S, et al. A Link between Serotonin-Related Gene Polymorphisms, Amygdala Activity, and Placebo-Induced Relief from Social Anxiety. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(49): 13066-13074
- Guo JY, Wang JY, Luo F. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(10): 1561-1567
- Nolan TA, Price DD, Caudle RM, et al. Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats. *Pain*, 2012, 153(10): 2009-2016
- Guo JY, Yuan XY, Sui F, et al. Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice. *Psychopharmacology*, 2011, 217(1): 83-90
- (收稿日期: 2014-05-26)