

基于负性情绪安慰剂效应对“信则灵”的实证阐明

张文彩*

[摘要] 安慰剂效应是研究信念的一个理想的实验模型,其相关研究为“信则灵”提供了大量实验证据。本文阐述了负性情绪安慰剂信念建立的实验范式、相关含义及其研究证据,包括言语指导范式、同领域的强化范式、跨领域的可迁移强化范式等实验室范式和对重症抑郁症安慰剂效应进行研究的双盲随机控制临床范式,重点介绍了跨领域的可迁移强化范式的系列研究发现和其具有的独特优势,简要总结了安慰剂效应的心理机制和神经机制。

[关键词] 安慰剂效应;信念;负性情绪;可迁移安慰剂效应

信则灵,不信则无,通俗而言是说只要人真正相信某一件事情或者某个神灵,便会产生所期待的灵验结果,若内心不相信就不会出现灵验的结果。这句话广为流传,显示了人们非常关注信仰或信念到底会产生什么作用。虔诚的信徒相信上帝或神灵会治疗他的疾病,完成一些宗教仪式后,信徒的病情果然得到了缓解。有人会认为这个信徒可能只是在心理上得到了虚幻的安慰,而在可真实测量的病理生理学指标上可能并无改善。但现代科学研究则在“信则灵”的客观观察方面带来了全新的理解。情绪安慰剂效应作为研究信念的一个理想的实验模型,提供了大量关于“信则灵”的神经生理学实验证据。

一、中国人的信仰传统

宗教信仰与“信则灵”关系最为密切。中国人在传统上主要包括“儒释道”三大信仰。儒家信仰系统严格来说不属于宗教信仰。虽然其典籍中包含的信仰内容有至高无上的天帝神、儒家创始人孔圣人和家族的祖先神灵等,但孔子主张“不语怪、力、乱、神”,他要求人们服从道德权威和社会规范,远离那些神秘的宗教境界(李晴,2006,第253—256页)。所以很难在儒家传统中找到“信则灵”的内容。

在佛教中,对“信”论述在佛经中多处可见。信仰佛教者的入教仪式称为“皈依三宝”,就是指从此信奉佛教,即佛宝、法宝和僧宝。《起信论》被视为大乘佛教入门之书,专门论述了信心,“一者信根本,所谓乐念真如法也。二者信佛有无量功德,常念亲近,供养,恭敬,发起善根,愿求一切智。三者信法有大利益,常念修行波罗蜜。四者信僧能修行自利利他。常乐亲近诸菩萨众,求学如实行”。《华严经》中说,“信如人有手,入宝山中,自在取宝;有信亦尔,入佛法中,取无漏宝财”。是指人信奉了佛

*心理学博士,中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,中国科学院大学心理系副研究员、博士生导师,100101。本文是国家自然科学基金(31371131和31100746)资助的研究成果。

教,就像人有双手,可以自在获得智慧的财富。《智度论》中说“佛法如大海,以信为能入”,强调了信是进入佛门的首要条件,《涅槃经》中说“大信心即是佛性,佛性即是如来”,是指真正信奉佛法每个人都能成佛。《金刚经》中多处提到净信:“世尊,若复有人得闻是经,信心清净,则生实相,当知是人成就第一希有功德。”指的是如果有人听了金刚经没有丝毫怀疑地真正相信它,他就成就了第一的稀有的功德。“闻是章句,乃至一念生净信者,须菩提!如来悉知悉见,是诸众生,得如是无量福德。”意思是指人如果能够一生净信、真信,就会修得无量功德。

道教中的皈依三宝是指信赖和依靠道宝、经宝和师宝。《龙门心法之皈依三宝》中说,“大众!我今明将大道,直指人心。急早降伏身心意,化为三宝真身,然后皈依道经师宝,以求出世,不可迟也。若有能依戒定慧法门,行持信心,不生疑惑者,当知此人,决定成道。”强调皈依道经师三宝并信奉不疑,就会得道。此外,道教似乎最能体现中国人一人多信、多神崇拜的信仰特点。中国人有灵则信,有用就信,信仰宗教具有功利主义特征和实用主义态度(李刚,2011,第1—6页;傅有德,2012,第9—12页)。而道教作为中国本土宗教就满足了这种心理需求,譬如门神的作用是保护家宅和家庭成员安全,驱鬼避邪,土地神保护一方百姓的平安,河神和海神(妈祖)保护以河海航行为生的人们的平安,财神保佑人们发家致富、财源广进,福禄寿三星满足人们追求幸福、富贵和长寿的愿望。而且道教传统中还常常会借助一套复杂的道教仪式进行驱邪避祸、灵符治病,虔诚的信众在仪式完成后会觉得非常灵验,而这与安慰剂信念建立和发挥作用的方式有异曲同工之妙。

二、基于安慰剂效应的情绪调控对“信则灵”的实验研究

Stewart-Williams 和 Podd (2004) 提出,安慰剂效应(Placebo effect)是在人或动物身上产生的真正的心理生理效应,这种效应应该归因于接受某种物质或方法的治疗,而不是这种物质或方法的内在效力。安慰剂效应产生的重要前提是人们相信“安慰剂”确实有效。牛津词典将信念(Belief)定义为不管有没有经验性证据去证实,人们都会相信某个事物是真实的那种心理状态。也就是说,信念就是当人们对他们所确信的某个事物的真相或事实并没有绝对的验证基础时,仍然相信这件事情是真的(Wikipedia, the free encyclopedia.)。因此,安慰剂信念就是人们确信安慰剂具有特定疗效是真实存在的心理状态,安慰剂信念伴随的心理状态可能是产生安慰剂效应的重要心理基础。

安慰剂信念能否成功缓解负性情绪体验,关键在于是否能够建立安慰剂信念,即建立人们确信某种治疗能够缓解负性情绪的认知。目前,一类研究是安慰剂信念对负性情绪调控的实验室研究,目前已经形成了几种比较成熟的实验范式,这些实验范式进行的主要操纵就是要通过某些步骤实现“灵则信”(让个体体验到或被说服某种治疗确实有效,促使产生信任),然后去检验“信则灵”(证明负性情绪的缓解只是来自于对治疗的信任,而不是来自于治疗本身)。安慰剂效应研究中的“灵则信”就是建立安慰剂信念的过程,“信则灵”就是检验安慰剂是否有效的过程。还有一类是安慰剂对重症抑郁症干预的临床研究。

1. 言语指导范式

第一种建立安慰剂信念的方法是言语指导。言语指导通过向被试传达有权威和有说服力的言语信息,告诉被试他们所接受的治疗会显著缓解负性情绪或者疼痛体验,从而在被试中建立“安慰剂治疗”有效的信念。以安慰剂止痛研究为例,研究者(Pollo et al., 2001)给接受了胸外科手术的胃癌患者实施安慰剂止痛,研究中先给被试注射生理盐水,并根据对生理盐水的描述分为三组:自然历史组,患者只是接受盐水的注射,但没被告知注射有无止痛效果;双盲实施组,告诉患者注射的可能是止痛药物也可能是安慰剂,几率各占50%;欺骗性实施组(或言语指导组),告诉患者给他们注射的是非常有效

的止痛药物。然后观察被试在注射生理盐水之后对止痛药物的需求量。结果表明：自然历史组要求的止痛药物最多，11.55mg的丁丙诺啡（Buprenorphine），双盲组需要9.15mg的丁丙诺啡，比自然历史组降低了21%；欺骗组需要7.65mg的丁丙诺啡，比自然历史组降低了34%。研究者认为，对生理盐水的不同描述诱发了不同的预期，从而产生不同的安慰剂止痛效应，最终导致不同条件下对止痛药物的不同需求。可以看出，欺骗组产生显著安慰剂效应的核心操纵就是，通过让人们理解并信任所传递的“此治疗非常有效”的言语信息来建立信念。但是人们发现只使用言语指导产生的安慰剂效应比较弱。

2. 同一领域的强化范式

为了获得更明显的安慰剂效应，近年来大多数研究使用了强化范式来建立安慰剂信念，即使用经典条件反射的方法对言语传达的治疗信息进行强化，让个体真正体验到治疗者所说的“疗效”，来建立对安慰剂治疗有效的信念。强化范式包括同一领域的强化范式和跨领域的迁移强化范式。同一领域的强化范式是指第一阶段通过条件反射学习的方法诱导被试建立了止痛信念（或降低负性情绪的信念），在第二阶段仍然在同一领域中比如疼痛中（或负性情绪中）检验安慰剂效应。具体而言，目前有两种强化策略来建立同一领域的安慰剂信念，使用药物策略和秘密降低强度策略。

第一种策略需要使用药物，在前期训练阶段，给被试施加有效的药物进行止痛或降低负性情绪强度，被试真实地体验到了药物的作用，从而强化了被试对药物疗效的信念，实现“灵则信”的操纵，然后实施安慰剂治疗，这个阶段完全模仿实施真实药物的情境，告诉被试施加了同样的药物，但实际上给与的是没有任何疗效的安慰剂（如生理盐水或淀粉胶囊），检验是否存在“信则灵”的安慰剂效应。在此以负性情绪的安慰剂效应研究为例，来详细介绍这种策略。Petrovic及其同事（2005）采用了功能性核磁共振技术（fMRI）来研究情绪安慰剂效应，这也是第一个探索安慰剂信念如何调节负性情绪的研究。第一阶段，强化被试的安慰剂信念。给被试呈现3个block负性情绪图片，呈现第一个block没有对被试进行任何影响，呈现第二个block之前，给被试静脉注射苯丙二氮（Benzodiazepine），告诉被试这是抗焦虑药，会显著降低负性情绪图片诱发的不愉快体验，呈现第三个block之前，给被试静脉注射苯并二氮受体拮抗剂氟马西尼（Flumazenil），告知被试这种药物会完全阻断前面镇定类药物的作用。每个block呈现完毕后，让被试使用0—100mm视觉模拟尺（Visual analog scale）评价负性图片诱发的平均不愉快程度，0代表没有任何不愉快，100代表最高程度的不愉快。第二阶段，检验安慰剂效应是否存在阶段，比较安慰剂条件和控制条件诱发的脑活动差异。告诉被试在每个block呈现之前将注射与第一天完全相同的药物（抗焦虑药物和抗焦虑药物拮抗剂）。但实际上，正式实验阶段注射的是生理盐水（即安慰剂），不是之前使用的药物。结果表明：整组被试和安慰剂反应者在安慰剂条件下，不愉快图片诱发的外侧纹状体视觉区活动下降。整组被试的右侧眶部额叶在安慰剂条件下被激活，安慰剂反应者安慰剂条件下喙部前扣带回（rACC）和腹外侧额叶（vlPFC）被激活；对负性情绪图片主观评价的安慰剂效应和外侧纹状体、杏仁核的激活呈显著负相关，与喙部前扣带回、腹外侧前额叶活动的增加有显著正相关。研究结果显示，情绪安慰剂效应与安慰剂止痛的神经调制网络非常类似。在疼痛研究中，使用强效止痛剂可以使被试相信治疗非常有效，因此这种药物强化的范式在疼痛安慰剂效应研究中也得到使用。

第二种策略不需要使用药物，在前期条件反射训练阶段，当痛觉刺激伴随安慰剂治疗出现时，则秘密使用低强度的痛觉刺激；当痛觉刺激不伴随安慰剂治疗呈现时，则使用高强度的痛觉刺激。但这样的操纵是秘密进行的，被试并不知道真实的情况，这样他们会相信疼痛缓解来自于“安慰剂治疗”。这种范式通过前期秘密降低刺激强度的条件反射训练来增强了安慰剂信念强度，实现“灵则信”的操纵。这一学习过程完成之后，疼痛刺激恢复到相同的水平进行安慰剂治疗，检验是否存在“信则灵”的安慰剂效应。Wager等研究者（2004）使用fMRI技术做了两个实验，测量安慰剂止痛引起的脑活动

变化。第一个实验通过直接的言语说服(仅言语告知被试“要进行治疗非常有效”,没有进行条件反射学习来强化信念)来诱发安慰剂信念,来比较安慰剂止痛和控制条件下脑激活的变化。结果发现,言语性安慰剂预期条件下疼痛评价的下降程度和疼痛期间痛感觉区(rACC、对侧脑岛和对侧丘脑)活动性下降程度呈显著正相关,但没有发现安慰剂条件和控制条件下在脑活动上的差异。在实验二中使用条件反射学习来加强安慰剂信念。在第一阶段的强化信念操作中,当被试认为在进行治疗时,则秘密使用低强度的热痛刺激;当被试认为没有进行治疗时,则使用高强度的热痛刺激。在正式实验阶段,安慰剂条件和控制条件中疼痛刺激处于相同的水平,以检验安慰剂信念对疼痛的调控。通过比较安慰剂条件和控制条件下脑活动的变化发现,安慰剂条件下痛刺激期间对侧丘脑、前部脑岛和rACC脑激活显著低于控制条件,痛觉评价和rACC的活动显著相关。在对热痛刺激的预期期间(痛刺激呈现前的等待阶段),左右两侧背外侧前额叶(dlPFC)和包含PAG的中脑区域激活。令人感兴趣的是,第二个实验与第一个实验的不同之处在于使用经典条件反射的方法强化了安慰剂信念,从而获得了更为显著的疼痛安慰剂效应,由此在安慰剂条件和控制条件下脑激活上表现出显著差异。

第二种策略显著优于第一种策略的关键之处在于不需要使用强效的药物来强化信念,只是在个体不知情的情况下秘密改变刺激强度,个体误以为体验到的止痛作用来自于治疗。这样秘密降低疼痛强度的方法摆脱了必须使用药物的限制和药物潜在的副作用,使没有药物处方权的研究者也能够进行安慰剂效应研究,这种方法在疼痛安慰剂实验中被广为使用。但第二种策略也存在局限性,尽管秘密降低强度来建立信念的策略在疼痛安慰剂效应的研究领域被广泛应用,但在其他领域比如负性情绪、帕金森症等领域却很难实施。因为疼痛刺激可以很方便地只改变刺激强度而保持疼痛刺激其他特征不变,这样参与研究的个体很难识破其中的秘密。但其他症状比如负性情绪刺激却没有这样的优势,情绪刺激本身需要有丰富清晰的内容来传递情绪强度信息,这样就难以做到秘密改变情绪刺激强度而不被被试察觉,因此到目前为止还没有出现通过秘密改变情绪刺激强度来强化安慰剂信念的方法。

3. 跨领域的可迁移强化范式

研究者们创造了另一种安慰剂效应研究范式来解决情绪安慰剂效应研究中的条件性强化问题,也就是跨领域的可迁移安慰剂效应研究范式。前面同一领域强化范式中的两种策略研究的都是单一领域而非跨领域的安慰剂效应,都可以获得可靠的特异性疼痛安慰剂效应或情绪安慰剂效应,但安慰剂效应是否可以从痛觉到情绪产生跨领域迁移尚不清楚,这正是迁移性安慰剂效应研究的切入点。具体研究思路是:告诉被试“穴位磁疗仪”施加在合谷穴上可以显著镇痛,施加在大椎穴上可以显著缓解负性情绪,但“穴位磁疗仪”是没有任何作用的假仪器,在迁移性安慰剂研究中来充当安慰剂。在研究中,先在痛觉中实施虚假治疗(安慰剂)对安慰剂的信念进行先期强化,让被试体验到这种治疗(安慰剂)对痛觉的“镇痛作用”,当痛觉刺激伴随安慰剂治疗出现时,则秘密使用低强度的痛觉刺激;当痛觉刺激不伴随安慰剂治疗呈现时,则使用高强度的痛觉刺激。但被试并不知道真实的情况,他会认为疼痛的降低是安慰剂治疗引起的,从而通过前期的条件反射训练强化了安慰剂信念的强度,实现“灵则信”的操纵。然后告诉被试穴位磁疗仪对缓解负性情绪也有显著的疗效,在情绪安慰剂效应检验阶段,被试在安慰剂条件和控制条件下观看等值的负性情绪图片,观察安慰剂有效的信念是否会从痛觉向负性情绪中迁移产生缓解负性情绪的作用,检验“信则灵”是否存在。

可迁移安慰剂效应是否确实存在?在可迁移安慰剂效应范式下,研究者们收集了人类被试的行为、脑电和fMRI数据来回答这一问题。在可迁移安慰剂效应第一个研究中(Zhang & Luo, 2009),使用负性情绪图片完成了两个行为实验和一个脑电实验,第一个行为实验发现单纯言语指导诱发的安慰剂信念没有使被试的负性情绪体验发生显著变化,而迁移性强化范式下,安慰剂信念使被试的负性情绪体验显著降低;第二个行为实验,我们既检验特异的疼痛安慰剂效应,也检验迁移性的情绪安慰剂效

应,结果表明,在迁移范式下安慰剂既诱发了显著的疼痛缓解效应,也诱发了显著的情绪安慰剂效应。实验三记录了脑电,结果发现,与控制条件相比,迁移性安慰剂条件下负性情绪图片诱发更低的负性情绪体验、更低幅度的P2和更高幅度的N2,证明安慰剂效应缓解了负性情绪强度,这种安慰剂效应在负性情绪信息的早期加工阶段(300ms内)就已发生。在随后的fMRI研究中(Zhang et al., 2011),为了能更可靠地观察到情绪安慰剂效应及其神经基础,在核磁实验前一周通过行为实验先筛选出安慰剂反应者,后期只有安慰剂反应者进入fMRI实验。结果发现,迁移性安慰剂条件下,与负性情绪加工密切相关的杏仁核、脑岛和背侧前扣带等脑区的激活显著减弱,而膝下扣带表从现为激活增强。说明迁移性安慰剂效应确实缓解了负性情绪,这种安慰剂调控可能是腹内侧前扣带进行的。这两个研究表明迁移性安慰剂效应诱发了行为、脑电和Bold信号的变化,为迁移性安慰剂效应存在提供了真实可靠的证据。之后研究者们(Zhang et al., 2012)进一步比较了可迁移安慰剂信念和认知重评对负性情绪的调控,安慰剂信念组使用可迁移安慰剂信念来降低负性情绪,认知重评组使用认知重评来降低负性情绪,使用fMRI技术记录脑活动的变化。比较发现,两种情绪调节策略都使负性情绪评价显著下降、使杏仁核和脑岛的激活显著下降,表明他们对负性情绪都有显著的缓解作用。但二者进行调控的区域既有重叠也有不同,安慰剂信念激活了膝下扣带和腹外侧前额叶,而认知重评除了激活膝下扣带和腹外侧前额叶之外,还激活了背外侧前额叶。

如果可迁移安慰剂效应是一种广泛存在的心理学现象,那么这种安慰剂效应是不是一种跨物种的存在,是不是可以在多个心理领域中产生迁移效应?研究者又进行了系列实验来回答这个问题。在随后的一个研究中,研究者又使用小鼠进行实验,检验痛觉到情绪的迁移性安慰剂效应是否在动物中也存在(Guo et al., 2011)。结果发现,前期在小鼠痛觉中建立安慰剂止痛的信念,之后在抑郁行为测验中(悬尾测验和强迫游泳测验)检验安慰剂效应,结果发现安慰剂具有显著的抗抑郁作用,并进一步发现反应情绪激活水平的皮质酮和肾上腺皮质激素浓度也显著下降,这些证据说明迁移性安慰剂效应是跨物种存在的现象。在另一个研究里,研究者们采用噪音代替疼痛来建立安慰剂信念,即前期使用假的穴位磁疗仪在噪音中进行安慰剂效应的操纵,让被试体验到这种治疗(安慰剂)对噪音的“降低作用”,当噪音刺激伴随安慰剂治疗出现时,则秘密使用低强度的噪音刺激;当噪音刺激不伴随安慰剂治疗呈现时,则使用高强度的噪音刺激,实现“灵则信”的操纵。然后告诉被试穴位磁疗仪对缓解负性情绪也有显著的疗效,观察安慰剂有效的信念是否会从痛觉向负性情绪中迁移产生缓解负性情绪的作用,检验“信则灵”是否存在。结果发现可迁移强化范式下安慰剂确实缓解了负性情绪唤醒,证明从噪音到负性情绪的迁移性安慰剂效应也确实存在(Zhao et al., 2015),这一研究说明迁移性安慰剂现象不只限于从疼痛到负性情绪的迁移,也可以从噪音迁移到到负性情绪。近期研究者们又检验了安慰剂效应是否可以从疼痛迁移到共情痛。前期仍然使用假的穴位磁疗仪在噪音中进行安慰剂效应的操纵,让被试体验到这种治疗(安慰剂)的“镇痛作用”,实现“灵则信”的操纵。然后告诉被试穴位磁疗仪对缓解疼痛图片诱发的疼痛感也有显著的疗效,观察安慰剂有效的信念是否会从痛觉向共情痛中迁移产生缓解共情痛的作用,使用fMRI技术检验“信则灵”是否存在。结果发现共情痛图片诱发的躯体感觉区激活强度在安慰剂条件下显著下降,而且发现安慰剂调控条件下增强的区域位于眶部额叶,与从疼痛到负性情绪迁移研究中发现的安慰剂调控区域腹内侧前额叶非常接近,这个研究证明安慰剂效应也可以从真实疼痛向共情痛中迁移(Zhao et al., 未发表的结果)。以上证据表明迁移性安慰剂效应可能是一个跨物种、跨领域存在的心理现象。

可迁移安慰剂效应范式有何重要的贡献?第一,可以灵活地在多个领域中检验安慰剂效应的存在及其机制。跨领域安慰剂效应范式的特点是在容易操纵强度的某类实验刺激中建立和强化安慰剂信念,然后在另一领域不容易操纵强度的实验刺激中检验安慰剂效应。比如疼痛或噪音刺激的强度可以

在保持其他特征不变的情况下被秘密操纵和改变,这样就可以采用秘密降低疼痛或噪音刺激强度的经典条件反射方法来强化安慰剂信念。而负性情绪刺激多采用负性情绪图片或者视频来进行呈现,情绪内容复杂,不可能像疼痛或噪音刺激那样可以很方便地秘密操纵刺激强度而不被被试识破,因此目前尚不能在使用秘密降低强度的条件反射学习策略来强化情绪安慰剂信念,但可迁移范式令研究者突破使用药物进行条件反射学习的限制来进行情绪甚至其他领域的安慰剂效应研究。第二,跨领域的研究范式可为研究不同领域的安慰剂效应是否存在共享的机制提供证据。目前安慰剂反应的研究涉及情绪、抑郁症、疼痛、帕金森症等多个领域,但采用单一领域的安慰剂信念研究方法只能说明安慰剂效应在这一领域可能会依赖于什么样的神经生物机制,无法说明不同领域的安慰剂效应是否可能存在共享的神经生物机制。而如果采用跨领域的可迁移安慰剂效应研究范式,则可推断,尽管在下游表现出的安慰剂反应会因不同研究领域似乎有很明显的不同,比如表现出痛觉缓解的或情绪缓解的脑区激活变化,但这些变化的发生可能依存于或部分依存于共同的上游认知神经调控机制,安慰剂效应实现跨领域迁移很可能就依赖于这一共享的认知神经机制,这一领域可能就是腹内侧前额叶或眶部前额叶。第三,安慰剂可迁移性的证实,真正使安慰剂效应成为一种可以阐释“信念影响身心状态”的心理科学原理,而不再仅仅是一种临床现象。在临床上安慰剂效应研究关注点局限于安慰剂对某一病症有何影响,而没有从更广泛的心理学角度去认识信念作用。我们知道信念在躯体和心理治疗、宗教信仰和实际生活等众多领域中发挥影响有明显的领域交叉性,就像人们发现某个神灵在一种情境中显灵,就很容易在其他情境中相信它的作用;或某品牌的一种商品在消费者中建立了信任,旗下的其他产品就很容易被接受。可迁移性安慰剂正是从这一角度出发,证实安慰剂效应可以从一个领域(痛觉或噪音)灵活有效地迁移到另一个领域(负性情绪或共情痛),通过跨领域交叉的方式实现对个体身心状态的影响。因此,可迁移性安慰剂解释了信念能在众多领域通过跨领域迁移的这种复杂方式对身心发挥影响,从而让安慰剂效应从一种临床现象成为一种能够解释“信念影响身心状态”的心理学机理。

4. 重症抑郁症安慰剂调控的双盲随机研究范式

情绪安慰剂效应的实验室研究可以在短时程内通过言语指导或经典条件反射强化来建立安慰剂信念,然而这样的方法并不适合临床研究。重症抑郁症个体需要服用抗抑郁药物,抗抑郁药物产生显著疗效可能需要2—4周的时间,这一缓慢的治疗进程不允许短时程的操纵。直到现在,抗抑郁的安慰剂效应研究都进行长时程的研究来观察与安慰剂缓解抑郁症的脑机制。在抗抑郁药物的临床试验中大都使用双盲随机控制实验设计进行:即告诉所有患者他们可能接受真正的抗抑郁药物,也可能接受没有疗效的安慰剂,二者各占50%的几率,将被试按双盲随机原则分为两组,活性药物治疗组(Active therapy group)或安慰剂治疗组(Placebo therapy group)。活性药物治疗组中给被试施加的是抗抑郁药物,安慰剂组给的是看起来跟真正药物相同的安慰剂,且医生和患者都不知道自己接受的是药物还是安慰剂。

抗抑郁药物和安慰剂对抑郁患者有何影响?研究者把住院的抑郁症患者随机分为安慰剂组和抗抑郁药物盐酸氟西汀(flouxetine)治疗组(Mayberg et al., 2000; Mayberg et al., 2002),发现6周后盐酸氟西汀治疗和安慰剂治疗引起前额叶和尾部扣带糖代谢增加。Pecina等人(2015)发现安慰剂处理增加了腹内侧前额叶和伏隔核内 μ -阿片的传递。但使用认知行为治疗(CBT)和人际心理治疗(IPT)都表现出前额叶活动显著下降以及其他针对特定策略出现特定脑区域的变化(Mayberg, 2003)。这样,安慰剂效应伴随的脑活动变化更类似于抗抑郁药物引起的反应,而非特异的心理治疗引起的脑活动变化不同。使用EEG技术发现抑郁症患者中的安慰剂反应者在安慰剂处理中前额叶活动的同步性发生了明显的变化(Leuchter et al., 2002),第一周安慰剂处理引起的前额叶脑电同步性下降可部分预测患者抑郁分数的下降(Hunter, Leuchter, Morgan et al., 2006)。Mayberg指出,在药物治疗、心理治疗、睡眠剥夺、经颅磁刺激(TMS)和深部脑刺激(DBS)等多种治疗手段下发生多种模式的脑活动变

化,其中额叶变异正常化是不同方法重复得到的最好发现 (Mayberg, 2003)。

Kirsch 和 Sapirstein (1998) 的元分析显示 50% 的临床抑郁症状改善归因于安慰剂效应, 而 25% 的改善归因于抑郁药物治疗, 25% 归因于自发恢复。Kirsch 等人 (2008) 认为抗抑郁药物治疗与安慰剂相比只有中等疗效, 因为两组都发生了显著的安慰剂反应。对这一现象可能的解释是抑郁症患者会对信念 (或预期) 产生更敏感的反应, 因为缺乏信心和希望是抑郁的核心特征, 这种无望感本身就是负性信念 (或预期) 的产物。这似乎意味着信念或预期的调控是症状解除与否的关键。

三、安慰剂效应的心理神经机制

1. 安慰剂效应的心理机制

安慰剂效应产生与经典条件反射联结和信念概念化过程有密切关系 (Wager & Atlas, 2015)。其中已建立的条件性联结加工能够独立于一个人的预期和信念, 根据条件化线索建立起的条件性联结是记忆的简单形式, 它建立在脑和脊髓等特定环路的神经可塑性变化基础之上。已建立的条件性联结单独能触发自主神经反应、神经内分泌反应、情绪和动机性行为反应等。而概念化过程则必须依赖于信念、预期和记忆等过程, 比如对治疗结果期待、对症状和治疗重要性的认识和评价、前期治疗经验的外显性记忆等。因此实验室安慰剂范式进行实验的主要原则是: 呈现与积极结果关联的感觉线索 (比如假装的“治疗仪器或药物”等), 建立治疗会改善症状的信念 (治疗会改善症状的专业治疗知识), 然后在包含以上两种信息的治疗环境中进行安慰剂操作。起初人们常去争论安慰剂效应到底是建立在经典条件反射上还是建立在信念 (或预期) 上, 然而大量证据表明条件反射学习和信念概念化过程的结合对于安慰剂效应的产生可能是必须的。因为言语暗示和条件反射强化各自单独都会引发安慰剂效应但都比较弱, 而二者联合则会大大加强安慰剂效应的强度 (Vase et al., 2002)。

在可迁移安慰剂效应中, 研究者在一实验情境下 (接受痛觉刺激) 强化了一种效应 (镇痛效应), 建立了经典条件反射联结, 但在另一种情境下 (看不愉快图片) 检验了另一种安慰剂效应 (抗焦虑效应)。这种实验设计中前期强化的反应 (镇痛反应) 与后期检测的反应 (视觉负性情绪反应) 有明显的差异, 跨越了感知觉通路, 从而弱化了经典条件反射联结基于感知觉通路的作用。但是, 经典条件反射联结还存在感知觉以外的情绪和生理反应等通路, 而它们可能是经典条件反射联结在不同领域产生安慰剂效应的部分共享机制。同时, 可迁移安慰剂效应信念的概念化过程中传递的言语信息是“安慰剂”既能镇痛也能缓解负性情绪, 直接表达了“安慰剂”治疗在二者中都有有效的共享的信念信息。因此, 可迁移安慰剂效应的产生可能既来源于不同领域经典条件反射联结的共享部分, 也来源于不同领域共享的安慰剂信念信息。

2. 安慰剂效应的神经机制

现代的脑成像技术, 包括功能性核磁共振技术 (fMRI) 和正电子发射计算机断层扫描 (PET) 进行的葡萄糖、多巴胺和阿片类药物活动的分子成像等技术。采用这些脑成像技术可在以下两方面促进对安慰剂效应神经机制的理解。第一, 测量参与情绪加工的特定脑区活动, 假设安慰剂处理会降低负情绪加工相关区域的反应。目前研究采用视觉情绪作为实验刺激, 相应的目标脑区包括杏仁核、脑岛、丘脑、视丘下部、背外侧前额叶区、海马和旁海马回以及枕颞皮层等部位。目前发现的安慰剂缓解效应发生在情绪加工的典型部位—杏仁核。第二, 辨别参与安慰剂效应调控情绪的特定脑活动。安慰剂处理进行调控的区域可能参与安慰剂背景信息的保持和安慰剂信念的产生, 参与安慰剂调控的区域可能有腹内侧前额叶、背外侧前额叶、外侧眶额、伏隔核—腹侧纹状体等脑区。除此之外, 正电子发射计算机断层扫描则可以更进一步从神经内分泌方面来观察安慰剂效应的神经机制。一方面, 研究发现, 脑

内的 μ -阿片系统可能参与安慰剂止痛。Zubieta等人(Zubieta et al., 2005)发现安慰剂条件下背外侧前额皮层、右侧膝前扣带回、右侧前脑岛和左侧腹部纹状体等区域表现出更明显的阿片样物质激活。Wager等人(Wager et al., 2007)和Petrovic等人(Petrovic et al., 2002)使用类似的方法发现安慰剂条件下表现出更强的阿片样物质激活。另一方面,脑内的多巴胺系统也参与了安慰剂调控。Scott等人的研究中发现安慰剂止痛效应与伏隔核内的多巴胺激活显著相关(Scott et al., 2007)。进一步研究发现主观体验到的安慰剂效应与伏隔核的阿片物质和多巴胺活动性都表现出显著的正相关(Scott et al., 2008)。

其中,腹内侧前额叶被认为是一个关键的节点(Roy et al, 2012; Ashar et al, 2017),它与以下脑区有结构和功能上的联系:编码奖赏值和厌恶值的腹侧纹状体和外侧眶额,编码情节记忆和语义记忆的海马和旁海马,负责情绪和生理控制的下丘脑。这样腹内侧前额叶可能对于表征有组织的、概念化的关系非常关键。前面介绍的情绪、痛觉和抑郁症安慰剂效应研究中发现额叶多个脑区和伏隔核-腹侧纹状体都参与安慰剂效应的调控,但腹内侧前额叶似乎是最为聚焦的一个脑区。来自宗教信仰的研究也发现,基督徒信仰者对符合基督教义的描述条件判断为相信,非基督徒信仰者对不符合基督教义的描述条件下判断为相信,二者都激活腹内侧前额叶(Harris et al., 2009),这一证据表明宗教信仰和安慰剂信念似乎有共同的神经基础。我们认为,腹内侧前额叶与情绪生理通路、奖赏通路和语义通路的密切联系使其最可能成为可迁移安慰剂效应进行调控的神经基础,也就是说,跨领域的经典条件反射联结强化和安慰剂信念中各自共享的部分及其二者的相互作用,可能与腹内侧前额叶的活动密不可分。

四、对未来研究方向的思考

中国的宗教传统对中国人信仰有持久深刻的影响,但目前以中国传统宗教比如佛教和道教为基础的信念研究尚未充分展开,人们对信仰或信念影响作用的认识缺乏严谨的实验研究设计和客观的生理指标观察。安慰剂信念就是人们确信安慰剂疗效是真实存在的心理状态,与宗教信仰的身心作用机制可能密不可分。情绪安慰剂效应作为研究信念的一个理想的实验模型,先通过严谨设计的操纵实现“灵则信”,然后检验“信则灵”是否存在,相关研究提供了大量关于“信则灵”的实验证据,这就可以间接解释那些虔诚的信徒祈求神灵帮助他解决问题时发生的灵验现象,信念不仅让他们在情绪上得到安慰,也使他们的客观生理活动得到显著改善。可迁移性安慰剂进一步发现了信念能通过跨领域迁移这种复杂方式在多个领域对身心发挥影响,用实验证据说明了信念的可迁移性是它能够在躯体和心理治疗、宗教信仰和实际生活等众多领域中发挥影响作用的一个重要途径,从而让安慰剂效应从一种临床现象成为一种能够解释“信念影响身心状态”的心理学机理。然而,如果想对中国传统宗教信仰的作用及其机制获得最深刻和最直接的理解,我们仍需要直接面对宗教信仰,通过严谨的研究设计来测量佛教和道教等宗教信仰的作用,并进一步比较宗教信仰和安慰剂信念,观察二者在获得的效应上以及心理神经机制上存在的异和同。

对安慰剂效应本身而言,它广泛地存在医疗领域和实际生活中。目前广泛采用的包括针灸、各种理疗以及各种心理治疗在内的治疗与干预途径可能与安慰剂效应有密切关系,因此安慰剂效应是一个广泛存在并对身心健康具有重要意义的课题(张文彩等人,2011,第1115—1125页)。尽管近年来人们已经开始对这个现象本身进行较深入的探索,但作为一组具有多重复杂机制的心身现象,安慰剂效应的作用和机理至今仍未得到清晰阐明。尽管过去长期建立的安慰剂研究传统集中在临床医学和药物学领域,但心理学研究的范式和思路也已经开始贡献自己的力量,例如,可迁移安慰剂效应范式在灵活研究多种类型的安慰剂效应和阐明不同类型安慰剂效应的共享机制方面具有明显优势。在未来研究中,心理学研究者可以继续拓展安慰剂信念研究的实验范式和研究领域,从心理学的研究设计思路出发来深入研

究安慰剂信念的心理神经机制,这对最终揭示信念和信仰发挥什么作用和有什么机理具有重要意义。

参考文献:

- 傅有德, 2012:《信仰而不皈依:“一人多信”现象解析》,《学术月刊》第5期。
- 李刚, 2011:《对中国宗教及其积极社会功能的正面认识》,《世界宗教文化》第5期。
- 李晴, 2006:《被世俗理性利用的神灵们——浅析儒家文化对中国民众宗教信仰的影响》,《河南理工大学学报》(社会科学版)第3期。
- 张文彩、袁立壮、陆运青等, 2011:《安慰剂效应研究实验设计的历史和发展》,《心理学报》第8期。
- Ashar, Y. K., L. J. Chang & T. D. Wager, 2017, “Brain mechanisms of the placebo effect: An affective appraisal account”, *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, vol.13, pp. 73—98.
- Guo, J. Y., X. Y. Yuan & F. Sui, et al., 2011, “Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice”, *Psychopharmacology*, vol.21, pp. 83—90.
- Harris, S., J. T. Kaplan & A. Curiel, 2009, “The neural correlates of religious and nonreligious belief”, *Plos One*, vol.4, pp. 1—9.
- Hunter, A. M., A. F. Leuchter & M. L. Morgan, et al., 2006, “Changes in brain function (quantitative EEG concordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression”, *Am J Psychiatry*, vol.163, pp. 1426—1432.
- Kirsch, I., B. J. Deacon & Huedo-Medina, et al., 2008, “Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration”, *PLoS Med*, vol.5, pp. 260—268.
- Kirsch, I. & G. Sapirstein, 1998, “Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication”, *Prevention & Treatment*, vol.1, pp. 1—16.
- Leuchter, A. F., I. A. Cook & E. A. Witte, et al., 2002, “Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo”, *Am J Psychiatry*, vol.159, pp. 122—129.
- Mayberg, H. S., 2003, “Positron emission tomography imaging in depression: A neural systems perspective”, *Neuroimaging Clin N Am*, vol.13, pp. 805—815.
- Mayberg, H. S., S. K. Brannan & J. L. Tekell, et al., 2000, “Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response”, *Biological Psychiatry*, vol.48, pp. 830—843.
- Mayberg, H. S., J. A. Silva & S. K. Brannan, et al., 2002, “The functional neuroanatomy of the placebo effect”, *Am J Psychiatry*, vol.159, pp. 728—737.
- Petrovic, P., T. Dietrich & P. Fransson, et al., 2005, “Placebo in emotional processing: Induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network”, *Neuron*, vol.46, pp. 1737—1740.
- Petrovic, P., E. Kalso & K. M. Petersson, et al., 2002, “Placebo and opioid analgesia: Imaging a shared neuronal network”, *Science*, vol.295, pp. 1737—1740.
- Pecina, M., A. S. B. Bohnert & M. Sikora, et al., 2015, “Association between placebo-activated neural systems and antidepressant responses”, *JAMA Psychiatry*, vol.72, pp. 1087—1094.
- Pollo, A., M. Amanzio & A. Arslanian, et al., 2001, “Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance”, *Pain*, vol.93, pp. 77—84.
- Roy, M., D. Shohamy & T. D. Wager, 2012, “Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning”, *Trends Cogn. Sci.*, vol.16, pp. 147—155.
- Scott, D. J., C. S. Stohler & C. M. Egnatuk, et al., 2007, “Individual differences in reward responding explain

placebo-induced expectations and effects”, *Neuron*, vol.55, pp. 325—336.

Scott, D. J., C. S. Stohler & C. M. Egnatuk, et al., 2008, “Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses”, *Arch Gen Psychiatry*, vol.65, pp. 220—231.

Stewart-Williams, S. & J. Podd, 2004, “The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate”, *Psychol Bull*, vol.130, pp. 324—340.

Vase, L., J. L. Riley & D. D. Price, 2002, “A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia”, *Pain*, vol.99, pp. 443—452.

Wager, T. D. & L. Y. Atlas, 2015, “The neuroscience of placebo effects: Connecting context, learning and health”, *Nat Rev Neurosci*, vol.16, pp. 403—418.

Wager, T. D., J. K. Rilling & E. E. Smith, et al., 2004, “Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain”, *Science*, vol.303, pp. 1162—1167.

Wager, T. D., D. J. Scott & J. K. Zubieta, 2007, “Placebo effects on human mu-opioid activity during pain”, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol.104, pp. 11056—11061.

Zhang, W., J. Guo & J. Zhang, et al., 2012, “Neural mechanism of placebo effects and cognitive reappraisal in emotion regulation”, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol.40, pp. 364—373.

Zhang, W. & J. Luo, 2009, “The transferable placebo effect from pain to emotion: Changes in behavior and EEG activity”, *Psychophysiology*, vol.46, pp. 626—634.

Zhang, W., S. Qin & J. Guo, et al., 2011, “A follow-up fMRI study of a transferable placebo anxiolytic effect”, *Psychophysiology*, vol.48, pp. 1119—1128.

Zhao, Y., J. Zhang & L. Yuan, et al., 2015, “A transferable anxiolytic placebo effect from noise to negative effect”, *J Ment Health*, vol.24, pp. 1—6.

Zhao, Y., J. Zhang & W. Zhang, et al., 2017, “Does pain in others give us ‘true’ pain feeling? Evidence from reduced somatosensory brain activities in a placebo modulation”, unpublished manuscript.

Zubieta, J. K., J. A. Bueller & L. R. Jackson, et al., 2005, “Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors”, *J Neurosci*, vol.25, pp. 7754—7762.

(责任编辑:蒋永华)

The Empirical Clarification of Belief Effect Based on Anxiolytic Placebo Effect

ZHANG Wen-cai

Abstract: Placebo effect is an ideal model to measure belief. Correlated studies have supplied a lot of evidence for the belief effect. The present paper illustrates the paradigms of setting up placebo belief in negative emotion, their meaning and research evidence, including laboratory paradigms such as verbal suggestion paradigm, one-domain reinforcement paradigm and cross-domain transferable reinforcement paradigm and clinical paradigms such as double blind randomized controlled paradigm for placebo effect on major depression, and introduces emphatically systemic researches of transferable paradigm and its superiorities and summed mental and neural mechanisms of placebo effect.

Key words: placebo effect; belief; negative emotion; transferable placebo effect