

基于RS-fMRI功能连接分析方法探讨腰椎间盘突出症致慢性腰腿痛脑机制的研究进展

张天龙¹, 赵继荣², 陈祁青², 马同², 王闻奇³, 赵宁², 薛旭¹, 郭培尧¹, 蔡毅¹

1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050; 3. 甘肃省中医院医学影像中心, 甘肃 兰州 730050

【摘要】静息态功能磁共振成像(RS-fMRI)技术对阐释人类复杂脑网络提供了新媒介,尤其是在神经损伤脑机制分析方面取得了长足发展。腰椎间盘突出症(LDH)所致的慢性腰腿痛病变可引起大脑结构和功能的重塑。RS-fMRI技术对澄清大脑是如何参与慢性疼痛的调节机制方面发挥了重要作用,并有望为治疗LDH所致的慢性腰腿痛提供神经影像学指导。本文主要综述RS-fMRI脑功能连接分析方法在LDH所致的慢性疼痛中的最新应用进展,以期为临床治疗及研究LDH提供新思路。

【关键词】腰椎间盘突出症;慢性腰腿痛;静息态功能磁共振成像;功能连接;脑机制

【中图分类号】R681.5;R319

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)12-1421-06

Progress in RS-fMRI functional connection analysis-based research on brain mechanism of chronic low back and leg pain caused by lumbar disc herniation

ZHANG Tianlong¹, ZHAO Jirong², CHEN Qiqing², MA Tong², WANG Wenqi³, ZHAO Ning², XUE Xu¹, GUO Peiyao¹, CAI Yi¹

1. School of Clinical Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China; 3. Medical Imaging Center, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China

Abstract: In recent years, resting-state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) technology has provided a new medium for interpreting human complex brain networks, especially in the brain mechanism analysis of nerve injuries. Chronic low back and leg pain caused by lumbar disc herniation (LDH) will lead to the structural and functional remodeling of the brain. RS-fMRI technology plays an important role in clarifying how the brain participates in the regulation of chronic pain, and the technology is expected to provide neuroimaging guidance for the treatment of chronic low back and leg pain caused by LDH. Herein the latest application progresses of RS-fMRI brain function connection analysis methods in chronic pain caused by LDH are mainly reviewed so as to provide new ideas for the clinical treatment and research of LDH.

Keywords: lumbar disc herniation; chronic low back and leg pain; resting-state functional magnetic resonance imaging; brain mechanism

前言

各种疾病导致的慢性腰腿痛已经影响了绝大多

数人的生活,腰椎间盘突出症(Lumbar Disc Herniation, LDH)为骨科多发病、常见病,其所致的慢性腰腿痛亦是导致诸多治疗棘手的病痛之一^[1]。LDH是指椎间盘内的组织(髓核或纤维环)移位于椎体后间隙,挤压神经根硬膜囊引起慢性腰腿痛或下肢麻木无力的一种症候。在美国,各种原因所致的慢性腰腿痛已经影响了大约1亿人,每年造成的直接经济消耗高达6 000多亿美元^[2]。循证医学研究表明,对于LDH所致的慢性腰腿痛,药物治疗并不能彻底缓解疼痛症状,且部分药物副作用大;而手术治疗虽然能明显改善早期患者腰腿痛,但随访时间加长,

【收稿日期】2019-07-20

【基金项目】国家自然科学基金(81760877);兰州市创新人才项目(2018-RC-99)

【作者简介】张天龙,在读硕士,研究方向:中医药防治脊柱慢性疼痛相关疾病,E-mail: z18993614654@163.com

【通信作者】赵继荣,硕士,博士生导师、主任医师,研究方向:中医药防治脊柱脊髓疾病,E-mail: Zhaojirong0709@163.com

患者仍出现不同程度的慢性腰腿痛,疗效亦不满意。近年来,关于静息态功能磁共振成像(Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging, RS-fMRI)技术在疼痛医学领域得到了广泛应用,LDH神经损伤所致的慢性腰腿痛的病理机制已经不再局限于病灶局部的病理机制探索^[3],而着眼于全身各重要器官。大量研究均证实持续疼痛与大脑功能的改变及中枢损害存在一定相关性。然而,大部分临床医生及学者对于该疾病的认识还停留于传统的局部骨科疾患,并未认识到LDH所致的慢性腰腿痛引起的神经损害等病理特征与脑部功能活动间存在密切关系。RS-fMRI技术作为研究二者关系的媒介之一,为探索LDH致慢性腰腿痛的机制与脑功能间关系提供了可能。RS-fMRI技术分析复杂大脑功能网络的方法众多,没有统一的标准,其实验结果的可靠性和有效性也受到了质疑。因此,本研究通过分析有关RS-fMRI脑功能连接分析方法在LDH致慢性腰腿痛机制研究的应用,对LDH致慢性腰腿痛的脑机制病理做一综述,从而为LDH致慢性腰腿痛的诊疗提供新思路。

1 RS-fMRI在LDH所致的慢性腰腿痛领域的应用

RS-fMRI作为一种非侵入式的脑功能检测技术,具有无创、无污染、易定位、图形清晰、可重复、活体观察等优势^[4]。RS-fMRI对不同脑区血氧水平依赖(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号波动序列之间的时间相关性进行记录,并检测神经受激惹状态下血流、血容量和血红蛋白氧合作用的变化,以此来观察相关脑功能区的变化情况^[5]。LDH的病理生理特点是持续的慢性腰腿痛或间歇性疼痛强度加剧,可引起大脑区域BOLD(粗体)信号的时间同步性、空间分布波动性等指标的显著变化^[6],其相应脑默认模式网络中杏仁核中心与皮质和皮质下区域的功能连接发生增强或减少。大量的重叠研究发现,LDH所致的慢性腰腿痛患者的初级感觉运动皮层连接信号相比健康对照组更弥散,初级感觉运动皮层与岛叶连接强度的降低与更高的自发疼痛水平相关^[7]。解剖学和电生理神经学相关研究也证明与LDH相关的临床症状会引起脑结构改变,其皮层区域之间功能连接强度也会发生改变,包括躯体感觉皮层、岛叶、前扣带回皮质、背外侧/背内侧前额叶皮质和皮质下结构^[8-9]。LDH所致的慢性腰腿痛刺激相应神经根,异常的神经传导效应激发多个脑区BOLD信号及代谢改变,引起脑功能区中疼痛网络连接改变,使疼痛调节功能受损,这一过程涉及脊髓、脑干、

大脑皮层等多个结构。基于此,LDH所致的慢性腰腿痛不再是局部病变,而是一种牵涉感觉系统、注意系统、记忆系统、默认网络等多种属性脑功能改变的病理状态^[10-11]。

2 不同脑功能连接分析方法在LDH所致的慢性腰腿痛中的应用

当下关于RS-fMRI分析计算方法复杂多样,但主要是从脑功能分化和脑功能连接方面来探索LDH所致的慢性腰腿痛与复杂脑功能网络存在的相关性。功能分化主要集中于单一的磁共振信号源的研究,包括低频振幅、比率低频和局域一致性等方法^[12]。低频振幅本身噪声大,相关脑室出现能量增大,一定程度上对RS-fMRI造成了干扰,影响实验结果的准确性^[13]。比率低频对BOLD(粗体)信号的振幅进行分析,不再进行信号波的过滤,其优势在于避免了低频震荡中相关脑区BOLD(粗体)信号的丢失,可以为研究区域提供更为全面的信息,其缺点是仅关注频域内的信息,而人脑中远隔脑区间的协作主要依靠时间同步性实现,所以该方法只注重脑局部的功能活动,而忽略了协助研究脑区调控的其他脑区^[14]。局域一致性法是将给定体素的时间序列与其相邻较紧密的体素时间序列进行肯德尔和谐系数度量时间的同步性,以此来说明复杂的脑功能网络在实验分析过程中有诸多影响因素,如空间平滑大小、频域滤波和均一化方法等,实验结果的准确性仍有待商榷^[15]。功能连接的重点是分析不同脑功能区域之间的相互协调作用,利用多个脑区的磁共振信号的联系紧密性和强度来发现其脑部的非正常变化。RS-fMRI数据构建和脑功能连接分析的方法主要有3种,分别是独立成分分析法(Independent Components Analysis, ICA)、基于种子点的方法和图论分析方法。以上方法在分析LDH所致的慢性腰腿痛的脑机制方面发挥了巨大作用,并初步揭示了LDH大脑功能连接的失衡^[16-18]。现就其中的脑功能连接分析方法在LDH所致的慢性腰腿痛中的应用进行讨论。

2.1 ICA在LDH所致的慢性腰腿痛中的应用

ICA已被确定为分析多元数据的基本方法,它将数据的线性分解(变换),无需选定输出数据和考虑不同成分的条件,在因子分析和主成分分析方法失败的情况下成功找到数据中潜在的原始成分和信号源^[19]。近年来ICA与脑影像学的结合可谓是重大发现,尤其是针对LDH所致的慢性腰腿痛,ICA将整个大脑的异常功能信号分解为许多相关空间网络及其

相关的时间序列,从而使各组成部分的空间独立性最大化,然后,对这些空间网络及时间过程采用体素的方式进行分析,显示群体间和内部的连结性差异,以此找到慢性腰腿痛患者的异常脑功能网络区域。Baliki等^[20]最早利用该方法分析LDH所致的慢性腰腿痛与大脑功能网络的联系,发现在慢性腰腿痛的持续刺激性下,丘脑后部、纹状体腹侧区和杏仁延展区有大量的异常活动,前额叶皮质内也有较大的活动,而顶叶和岛叶区未见任何活动,暗示当慢性腰腿痛持续时,它会激活涉及情绪、认知和运动的大脑区域。Kobayashi等^[21]通过RS-fMRI对8名健康受试者与6名LDH慢性腰腿痛患者进行脑功能网络改变的ICA,发现LDH患者的脑功能疼痛调节区较健康受试者异常活跃,主要集中在前额叶、岛叶、后扣带皮质等区域,进一步验证了慢性腰腿痛引起的脑功能区的异常改变。李霖等^[22]利用ICA观察LDH患者针刺镇痛前后静息态脑默认网络(Default Mode Network, DMN)的功能磁共振信息变化,发现针刺镇痛前后的持续效应与DMN存在相关性,DMN中参与疼痛调节的区域发生了从负向到正向的变化,疼痛病理损伤得到了修复,这为临床评价针刺对LDH所致的慢性腰腿痛的疗效提供了功能影像学方面的客观依据。冯秀梅等^[23]在RS-fMRI下对坐骨神经受损的大鼠进行针刺观察大脑疼痛加工区的信息传导,发现初级大脑皮层、次级躯体感觉区、岛叶、前扣带回、前额叶皮质、杏仁核、基底神经节、小脑、海马、顶叶和颞叶内等与疼痛相关的皮质区内灰质与白质密度发生了改变,进一步为临床针刺治疗LDH所致的慢性腰腿痛的效果提供了病理脑机制改变基础。ICA是盲源分离的一种方法,将混合的信号分离成潜在的信息成分,结合RS-fMRI应用于LDH所致的慢性腰腿痛脑机制领域,成功地分离出了LDH的病理改变脑功能区,明确了持久的慢性腰腿痛刺激下的脑机制,极大地促进了循证医学的发展。然而,ICA也存在不足:(1)在分析LDH所致的慢性腰腿痛的脑功能影像中,受到仪器噪声、冥想、头动等多个独立成分的干扰;(2)ICA没有按照任何特定的顺序输出数据,这需要更复杂的方法来推断正确的排序;(3)大多数ICA算法都是基于局部优化法,从一个随机的初始点开始,在每次迭变时都试图增加目标函数,这样的算法不一定能在全局网络中找到目标函数的最优解,而且增加了实验结果的随机性和差异化^[24-25]。总之,ICA的不足使提取的脑功能网络的精确性和有效性仍然值得探究,掌握现有方法的原理将有助于更好地进行数据分析,清楚该方法的缺点则能帮助

其改进,最终能更好地服务于临床。

2.2 基于种子点的方法在LDH所致的慢性腰腿痛中的应用

基于种子点的相关分析方法在分析LDH所致的慢性腰腿痛脑功能数据方面具有简单、灵敏和易于解释等优势,因此在RS-fMRI研究中得到了广泛应用。利用该算法,在脑功能区域中手动选择感兴趣的区域作为种子,然后对该种子的时间轨迹与图像中其他种子像素的时间轨迹之间执行Pearson相关,得到相关图,以其显示脑功能上相应的区域,相应的时间轨迹之间具有高相关值(强相关)的区域可能在功能上相似,而具有低相关值(弱相关)的区域可能在功能上不相关,从而得出所需脑功能激活的区域^[26-27]。Tagliazucchi等^[28]沿Baliki路径从12例LDH所致的慢性腰腿痛患者和20例健康受试者中建立了8个成熟的DMN,经过严格的科学分析后共选出27个与LDH所致的慢性腰腿痛最紧密的种子,发现连接性最强的种子位于扣带皮层、前躯、辅助运动区和颞上回,这与之之前在全脑功能和解剖连接网络中连接的种子点识别相一致,这一研究表明,在LDH致慢性腰腿痛患者中,DMN中枢之间的相关平衡被破坏,而脑区的其他中枢却没有受到干扰,这一结果为LDH作为影响DMN的条件提供了论证依据,并且有助于缩小LDH脑机制的研究范围。Hemington等^[29]在基于互补种子的分析中证明了LDH致慢性腰腿痛患者后扣带回皮质区是大脑疼痛网络改变的枢纽,其结论揭示了慢性腰腿痛脑网络功能连接异常与临床症状的相关性。Zhang等^[30]在受试者注射高渗盐水的实验条件下研究慢性LDH患者DMN和岛叶的静息态网络信息传导变化,发现持续的慢性腰腿痛刺激破坏DMN的皮层区域与岛叶之间的功能连接,经过种子点分析得出的实验性LDH的脑机制结果进一步提高了我们对LDH致慢性腰腿痛的脑区异常神经活动和疼痛机制的认识。谢洪武等^[31]选取慢性腰腿痛活动最活跃的后扣带回区作为感兴趣的种子,观察慢性腰腿痛患者脑功能连接默认网络的特异性改变,证实了慢性腰腿痛能够引起疼痛中枢的病理改变,为临床开展LDH致慢性腰腿痛的脑功能区的精细化治疗提供了靶向依据。基于种子点的分析方法相对于ICA提高了其慢性腰腿痛脑机制的精确性,能最大化地找出与慢性腰腿痛最紧密的脑网络调节区域^[32],但是该方法也有其局限性,受限于预先选定的区域,只能得出感兴趣的脑网络区域,忽视了疼痛加工区其他脑网络的参与。

2.3 图论分析方法在LDH致慢性腰腿痛中的应用

图论分析方法最早被发现于数学,以作图为依据,图论中的图是由给定的节点与任何相关两节点所勾画出的图形,这种图形采用自身独特的语言和符号来精准而简洁地描述各种社会领域的复杂网络关系,为数学家、物理学家以及哲学家提供了描述各种复杂网络的共同语言和研究平台^[33]。随着近几年影像技术的快速发展,图论分析方法已应用于描述复杂脑功能网络,尤其应用于在RS-fMRI技术的基础上对复杂脑网络的描述,以揭示多种神经疾病复杂的脑病理机制^[34-35]。Salvador等^[36]在2005年首次引入图谱构建脑功能的复杂网络,将大脑分割成不同的区域,计算脑区之间信号的时间相关系数,通过统计检验确定较强的脑功能连接来获取被试者的脑网络形态,该网络形态显现了最短路径长度和相对大的聚类系数,证实了小世界网络特征、高效的网络连接以及稳定的拓朴性质等^[37],为研究上百个复杂脑功能区的信息处理提供了新方案。Baliki等^[38]在2013年利用图论分析方法将坐骨神经受损大鼠的大脑按照标准的图谱分割成了96个解剖区域(每个半球48个区域),在保证脑功能网络的可评估性和小世界网络特性的基础上,经拓朴度量的计算与分析,证明了啮齿动物全脑网络中的小世界网络特性的改变与持续的神经病理性疼痛相关,这一发现与最近人类大脑对LDH致慢性腰腿痛的成像结果有着高度的相似之处。Zhang等^[39]通过长时间针刺LDH致慢性腰腿痛患者的穴位,对RS-fMRI获得的数据进行图论分析,从而获得脑功能网络的拓朴结构,证实了复杂的脑网络结构中存在小世界网络,并且发现小世界网络受到明显的慢性腰腿痛刺激的影响,长时间的针刺改变了脑功能网络中小世界特性。图论分析方法具有其他分析方法不可比拟的优越性,但也存在不足^[40-41]:(1)临床研究中图论分析在脑功能区的切分、功能连接量化和阈值定义图形等方面存在极大的差异,而这些元素是图论分析的基础;(2)在不同的研究中,所报道的脑功能网络指标有很大的差异,多个决策点上因缺乏标准化的方法会产生乘法结果,任何两个研究使用相同的分割方案、功能连接定义、阈值策略和网络度量的可能性都非常低,这与区分不同的病理生理机制或识别诊断共性的努力背道而驰;(3)图论分析方法的多样性削弱了数据共享的价值,数据只有共享才能促进各类疾病的病理机制的最大化发展。为此,必须要有标准统一的方法进行数据收集,然后进行其精确化的分析,才能得出更可靠和真实的成果^[42],使图论分析方法在各个领域实现解决问题的能力。

3 总结与展望

RS-fMRI技术在探索神经损伤所致的慢性腰腿痛脑病理机制方面已成为医学热点,受到了国内外学者的热捧,其对LDH致慢性腰腿痛的脑机制的研究颠覆了传统LDH病理机制。过去,大多数LDH所致慢性腰腿痛的神经影像学研究都是横断面的,并不能从根本上推断出所观察到的脑功能和结构变化。RS-fMRI从纵向研究追踪LDH所致慢性腰腿痛的脑功能复杂网络区域信号的改变,得到了具体的脑功能区和相关连接的病理变化,未来将会改变LDH所致的慢性腰腿痛诊疗格局,涌现出更多以脑网络改变为基础的治疗方法。但是RS-fMRI技术自诞生以来,在分析神经损伤大脑病理机制方面附带了诸多问题,其不断开辟新的分析方法应用于其中,诸多方法各有其优势,不能形成统一标准,不同的分析方法得出的结果也各有差异;除此之外,LDH所致的慢性腰腿痛脑病理机制复杂,涉及疼痛调节的功能网络较多,很少是单一网络的控制,临床治疗需要考虑诸多脑功能调节区域;最后,基于RS-fMRI临床研究LDH所致的慢性腰腿痛样本甚少,实验动物研究也甚少,没有大队列的研究,这阻碍了该技术成果在临床的推广。今后研究的重点应该是在RS-fMRI基础上探索更为全面的分析方法对LDH慢性腰腿痛进行大样本的实验研究和临床研究,以此增加其结论的可靠性、重复性和有效性,寻求适当有效的疗法来减轻慢性腰腿痛,达到正常大脑结构和功能水平修复的目的。

【参考文献】

- [1] 王国基, 王国军, 彭健民, 等. 腰椎间盘突出症致病因素的流行病学研究[J]. 现代预防医学, 2009, 36(13): 2401-2403.
WANG G J, WANG G J, PENG J M, et al. Epidemiology study on pathogenic factors of lumbar disc herniation [J]. Modern Preventive Medicine, 2009, 36(13): 2401-2403.
- [2] STEGLITZ J, BUSCEMI J, FERGUSON M J. The future of pain research, education, and treatment: a summary of the IOM report "Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research" [J]. Transl Behav Med, 2012, 2(1): 6-8.
- [3] 王洪伟. 腰椎间盘突出症疼痛发生机制的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(7): 568-571.
WANG H W. Research progress on pain mechanism of lumbar disc herniation [J]. Orthopedic Journal of China, 2011, 19(7): 568-571.
- [4] SONG X W, DONG Z Y, LONG X Y, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25031.
- [5] JEROME N P, HEKMATYAR S K, KAUPPINEN R A. Blood oxygenation level dependent, blood volume, and blood flow responses to carbogen and hypoxic hypoxia in 9L rat gliomas as measured by MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(1): 110-

- 119.
- [6] GEERLIGS L, RENKEN R J, SALIASI E, et al. A brain-wide study of age-related changes in functional connectivity[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(7): 1987-1999.
- [7] DI X, BISWAL B B. Dynamic brain functional connectivity modulated by resting-state networks[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(1): 37-46.
- [8] TÉTREAU P, MANSOUR A, VACHON-PRESSEAU E, et al. Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(10): e1002570.
- [9] BALIKI M N, GEHA P Y, APKARIAN A V, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(6): 1398-1403.
- [10] VACHON-PRESSEAU E, ROY M, WOO C W, et al. Multiple faces of pain: effects of chronic pain on the brain regulation of facial expression[J]. *Pain*, 2016, 157(8): 1819-1830.
- [11] IRVINE K A, CLARK J D. Chronic pain after traumatic brain injury: pathophysiology and pain mechanisms[J]. *Pain Med*, 2018, 19(7): 1315-1333.
- [12] 王辉, 卢洁, 李坤成, 等. 静息态功能磁共振数据处理方法的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2013, 29(4): 651-654.
- WANG H, LU J, LI K C, et al. Application of resting state functional magnetic resonance data processing method [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2013, 29(4): 651-654.
- [13] DI X, KIM E H, HUANG C C, et al. The influence of the amplitude of low-frequency fluctuations on resting-state functional connectivity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7(7459): 118.
- [14] ZHOU Y, LUI Y W, ZUO X N, et al. Characterization of thalamo-cortical association using amplitude and connectivity of functional MRI in mild traumatic brain injury [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(6): 1558-1568.
- [15] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [16] SANTOS SILVA J P, MONACO L D, PASCHOAL A M, et al. Effects of global signal regression and subtraction methods on resting-state functional connectivity using arterial spin labeling data [J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 51: 151-157.
- [17] KAUSHAL M, ONI-ORISAN A, CHEN G, et al. Large-Scale network analysis of whole-brain resting-state functional connectivity in spinal cord injury: a comparative study[J]. *Brain Connect*, 2017, 7(7): 413-423.
- [18] HYVÄRINEN A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis [J]. *IEEE Trans Neural Netw*, 1999, 10(3): 626-634.
- [19] BECKMANN C F. Modelling with independent components [J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 891-901.
- [20] 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]. *J Neurosci*, 2006, 26(47): 12165-12173.
- [21] KOBAYASHI Y, KURATA J, SEKIGUCHI M, et al. Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMRI study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(22): 2431-2436.
- [22] 李霖, 董竞成, 乐晶晶, 等. 针刺对慢性坐骨神经痛患者治疗后静息态脑默认网络影像的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(12): 1624-1627.
- LI J, DONG J C, YUE J J, et al. Effects of acupuncture on default mode network images of chronic sciatica patients in the resting network state [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2012, 32(12): 1624-1627.
- [23] 冯秀梅. 电针对慢性痛大鼠杏仁核内痛感觉和情绪成分相关受体CRF1R等表达影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- FENG X M. Effects of electroacupuncture intervention on expression of pain sensation and affection related receptors in amygdale in chronic pain rats [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2015.
- [24] 杜宇慧, 桂志国, 刘迎军, 等. 基于独立成分分析的脑功能网络分析方法综述[J]. *生物物理学报*, 2013, 29(4): 266-275.
- DU Y H, GUI Z G, LIU Y J, et al. Review of independent component analysis methods for brain functional networks [J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2013, 29(4): 266-275.
- [25] 田宝凤, 周媛媛, 王悦, 等. 基于独立成分分析的全波核磁共振信号噪声滤除方法研究[J]. *物理学报*, 2015, 64(22): 446-457.
- TIAN B F, ZHOU Y Y, WANG Y, et al. Noise cancellation method for full-wave magnetic resonance sounding signal based on independent component analysis[J]. *Acta Physica Sinica*, 2015, 64(22): 446-457.
- [26] BISWAL B, YETKIN F Z, HAUGHTON V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-541.
- [27] NASIRIAVANAKI M, XIA J, WAN H, et al. High-resolution photoacoustic tomography of resting-state functional connectivity in the mouse brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(1): 21-26.
- [28] TAGLIAZUCCHI E, BALENZUELA P, FRAIMAN D, et al. Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 485(1): 26-31.
- [29] HEMINGTON K S, WU Q, KUCYI A, et al. Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms[J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(8): 4203-4219.
- [30] ZHANG S, WU W, HUANG G, et al. Resting-state connectivity in the default mode network and insula during experimental low back pain[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(2): 135-142.
- [31] 谢洪武, 罗天友, 陈日新, 等. 所致慢性腰腿痛患者静息态脑功能磁共振的默认网络研究[J]. *生命科学研究*, 2011, 15(6): 502-506.
- XIE H W, LUO T Y, CHEN R X, et al. Study of default-mode network in fMRI in patients with chronic pain [J]. *Life Science Research*, 2011, 15(6): 502-506.
- [32] YAN F X, WU C W, CHENG S Y, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging analysis with seed definition constrained by regional homogeneity [J]. *Brain Connect*, 2013, 3(4): 438-449.
- [33] MAH R H. Application of graph theory to process design and analysis[J]. *Comput Chem Eng*, 1983, 7(4): 239-257.
- [34] BULLMORE E, SPORNS O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 186-198.
- [35] REIJNEVELD J C, PONTEN S C, BERENDSE H W. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(11): 2317-2331.
- [36] SALVADOR R, SUCKLING J, COLEMAN M R, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(9): 1332-1342.
- [37] HART M G, YPMA R J, ROMERO-GARCIA R A, et al. Graph theory analysis of complex brain networks: new concepts in brain

- mapping applied to neurosurgery [J]. J Neurosurg, 2016, 124(6): 1665-1678.
- [38] BALIKI M N, CHANG P C, BARIA A T, et al. Resting-state functional reorganization of the rat limbic system following neuropathic injury[J]. Sci Rep, 2014, 4: 6186.
- [39] ZHANG Y E, JIANG Y, GLIELMI C B, et al. Long-duration transcutaneous electric acupoint stimulation alters small-world brain functional networks [J]. Magn Reson Imaging, 2013, 31(7): 1105-1111.
- [40] HALLQUIST M N, HILLARY F G. Graph theory approaches to functional network organization in brain disorders: a critique for a brave new small-world[J]. Network Neurosci, 2019, 3(1): 1-26.
- [41] GARRISON K A, SCHEINOST D, FINN E S, et al. The (in)stability of functional brain network measures across thresholds [J]. Neuroimage, 2015, 118: 651-661.
- [42] BASSETT D S, BULLMORE E T. Small-world brain networks revisited[J]. Neuroscientist, 2017, 23(5): 499-516.
- (编辑:谭斯允)