

# 基于静息态功能磁共振形态学腰椎间盘突出症慢性下肢痛模型大鼠的实验研究

陈祁青<sup>1</sup>, 赵继荣<sup>1</sup>, 蔡毅<sup>2</sup>, 陈文<sup>1</sup>, 赵宁<sup>1</sup>, 马同<sup>1</sup>, 薛旭<sup>1</sup>, 郭培尧<sup>1</sup>, 张天龙<sup>2</sup>, 杨涛<sup>2</sup>, 李伟农<sup>2</sup>, 张立存<sup>2</sup>

1. 甘肃省中医院脊柱骨二科, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730030

**【摘要】目的:**基于静息态功能磁共振(RS-fMRI)技术和疼痛行为学技术,观察腰椎间盘突出症(LDH)慢性下肢痛模型大鼠脑结构及功能改变的特点,揭示LDH慢性下肢痛的脑机制。**方法:**选用6~8周龄健康的SD雄性大鼠24只,体质量(250±20)g,采用随机数字表法分为3组:正常组、假手术组、模型组,模型组采用自体髓核移植法建立LDH慢性下肢痛大鼠模型。各组分别于建模前0天、建模后第2、7、14、21、28天进行大体行为学观察、机械痛阈值测定、热痛阈值测定。每组随机选取4只大鼠分别于建模前0天、建模后第14、28天,利用Bruker公司7.0T核磁收集BOLD数据,采用局部一致性(ReHo)、分数低频振幅(fALFF)方法处理BOLD数据,对所得数据进行统计学分析。**结果:**(1)3组大鼠建模前机械缩足反射阈值(PWT)和热缩足反射潜伏期(TWL)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );假手术组建模后各时间点PWT和TWL与正常组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );模型组大鼠建模后各时间点PWT和TWL与正常组、假手术组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(2)3组大鼠不同时间点脑结构区域比较存在交互作用,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。脑区图结果显示ReHo值存在显著差异的脑区有:左室周灰质、右纹状体;fALFF值存在显著差异的脑区有:右纹状体、左嗅球、双侧小脑分子层。**结论:**(1)大鼠采用自体髓核移植法进行LDH建模后,机械痛阈值和热痛阈值明显降低,出现痛觉过敏反应,提示LDH慢性下肢痛大鼠建模成功;(2)LDH慢性下肢痛模型大鼠静息态下某些脑区功能活动有明显改变,可能与慢性疼痛的发生和维持有关。

**【关键词】**腰椎间盘突出症;静息态功能磁共振;分数低频振幅;局部一致性

**【中图分类号】**R318;R681.5

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)04-0430-06

## Experimental study of chronic lower limb pain rats with lumbar disc herniation based on resting-state functional magnetic resonance morphology

CHEN Qiqing<sup>1</sup>, ZHAO Jirong<sup>1</sup>, CAI Yi<sup>2</sup>, CHEN Wen<sup>1</sup>, ZHAO Ning<sup>1</sup>, MA Tong<sup>1</sup>, XUE Xu<sup>1</sup>, GUO Peiyao<sup>1</sup>, ZHANG Tianlong<sup>2</sup>, YANG Tao<sup>2</sup>, LI Weinong<sup>2</sup>, ZHANG Licun<sup>2</sup>

1. Second Department of Spine, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; 2. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

**Abstract: Objective** To reveal the brain mechanism of chronic lower limb pain due to lumbar disc herniation (LDH) by observing the changes of brain structures and functions in rat model of LDH chronic lower limb pain using resting-state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) and pain behavior assessment. **Methods** A total of 24 healthy SD male rats aged 6-8 weeks with a body weight of (250±20) g were randomly divided into 3 groups, namely normal group, sham operation group and model group. The LDH chronic lower limb pain rat model in model group was established by autologous nucleus pulposus transplantation. Gross behavioral observation, paw withdrawal threshold (PWT) and thermal withdrawal latency (TWL) measurements were carried out in all groups before modeling and on the 2nd, 7th, 14th, 21st, and 28th days after modeling. Before modeling and on the 14th and 28th day after modeling, 4 rats were randomly selected from each group to collect BOLD data using Bruker 7.0T nuclear magnetic field. The obtained BOLD data were processed by regional homogeneity (ReHo) and fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) for statistical analysis. **Results** (1)

**【收稿日期】**2021-07-22

**【基金项目】**国家自然科学基金(81760877);中医药循证能力建设项目(2019XZZX-GK005);甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2018-35);甘肃省自然科学基金(17JR5RA051);兰州市创新人才项目(2018-RC-99);甘肃省科技厅重点研发项目(20YF3FA016)

**【作者简介】**陈祁青,副主任医师,主要从事脊柱疾病的中西医结合临床及基础研究,E-mail: 13282412616@163.com

**【通信作者】**赵继荣,主任医师,博士生导师,主要从事中医药防治脊柱相关疾病研究,E-mail: 360529338@qq.com

There was no statistically significant difference in PWT and TWL among 3 groups of rats before modeling ( $P>0.05$ ). At each time point after modeling, the differences in PWT and TWL between sham operation group and normal group were trivial ( $P>0.05$ ), but the PWT and TWL in model group were different from those of normal group and sham operation group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). (2) The 3 groups of rats had an interactive effect on the brain structure at different time points, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The brain map results show that the ReHo value changed obviously in left periventricular grey matter and right striatum, and that the brain regions with significant differences in fALFF value included right striatum, left olfactory bulb and molecular layer of the cerebellum. **Conclusion** (1) After rats were modeled with LDH by autologous nucleus pulposus transplantation, PWT and TWL were significantly reduced, and hyperalgesia occurred, suggesting that LDH chronic lower limb pain rat model is successfully established. (2) The functional activities of some brain regions in LDH chronic lower limb pain rat model at resting state change significantly, which may be related to the occurrence and maintenance of chronic pain.

**Keywords:** lumbar disc herniation; resting-state functional magnetic resonance imaging; fractional amplitude of low frequency fluctuation; regional homogeneity

## 前言

腰椎间盘突出症(Lumbar Disc Herniation, LDH)是指由于腰椎间盘的退变与损伤,导致椎间盘纤维环破裂、髓核组织从破裂之处突出(或脱出)于后方或椎管内,导致相邻脊神经根遭受刺激或压迫发生充血、水肿等相关反应,而引起腰腿疼痛,单侧或双侧的下肢麻木或放射痛等一系列神经症状的一种综合征,是腰腿痛最常见的原因之一。随着生活方式与社会节奏的改变,LDH的发病率逐年上升,对患者的工作和生活造成极大的影响,给家庭乃至社会造成沉重负担<sup>[1]</sup>。据国内外报道,80%人群患过腰腿痛<sup>[2]</sup>,其中LDH占腰腿痛住院患者的25%~40%,在我国其总发病率高达15.2%<sup>[3]</sup>。

慢性腰腿痛是LDH患者就医的最主要原因之一,缓解疼痛是患者最主要的诉求。目前大多数学者普遍认可的LDH疼痛机制主要有:机械压迫机制、自身免疫反应机制、炎症化学性刺激机制,但这三大机制并不能完全解释LDH产生的所有临床症状。因此,研究LDH疼痛机制,寻找治疗LDH新途径和新靶点,具有深远的临床研究价值。

功能磁共振技术(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)是一种新兴研究脑功能的影像学方式,具有无创、无污染、易定位、空间及时间分辨力高、活体观察等优势<sup>[4]</sup>。静息态fMRI(Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging, RS-fMRI)是指人在清醒、闭眼、放松状态下采集到的脑内BOLD信号,它反映了人在静息状态下脑组织自发神经活动。运用RS-fMRI技术可观测到不同脑区的功能连接情况,基于种子点技术及感兴趣区的功能连接,可以获得想研究脑区的功能成像。RS-fMRI已广泛应用于老年痴呆、帕金森病、癫痫、精神分裂症、注意缺陷多动症及创伤后应激反应等多

种疾病<sup>[5-8]</sup>。但关于LDH慢性下肢痛的RS-fMRI研究尚不多见。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

实验选用6~8周龄健康的SD雄性大鼠24只,体重(250±20)g,以上动物均由南京医科大学医药实验动物中心提供[动物批次号:SYXK(苏)2015-0015]。饲养条件:室内温度维持在21~24℃,空气相对湿度为40%~70%,光照明暗循环为12h。本实验由南京医科大学伦理委员会论证通过(实验伦理编号:1ACUC-1909034)。

大鼠适应性喂养1周后,采用随机数字表法分为3组:正常组、假手术组、模型组,每组8只。

### 1.2 实验药物与设备

电子VonFrey测痛仪(美国IITC Life Science公司)、热板痛觉测试仪(美国IITC Life Science公司)、7.0T动物专用核磁(德国Bruker公司)、大鼠麻醉机(北京友诚生物科技有限公司)、右美托咪啶(上海阿达玛斯试剂有限公司)、异氟烷(北京友诚生物科技有限公司)。

### 1.3 建立LDH动物模型

将各组大鼠适应性喂养1周后,通过腹膜内注射10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)来麻醉大鼠。麻醉生效后,用剃毛器剃掉腰骶与尾根处的毛发,将大鼠摆置俯卧位固定在手术台上,用碘伏棉球仔细消毒术区皮肤3遍并铺巾。采用体表标志定位法,以大鼠髂前上棘平对L4椎体来确定L4~L6位置,以其为中心,沿背部中线作2.5 cm左右纵行切口,将大鼠的皮肤、皮下组织、筋膜和肌肉依次切开。充分暴露小关节和椎间隙,然后进行部分单侧椎体切开术和内侧小平面切除术,显示右L5背根神经节,用显微镊轻触L5神经根暴露位置点,若大鼠右下肢组织或肌肉出现

抽搐挛缩反应后,用生理盐水棉球暂时遮盖展现的脊髓组织及神经根。在大鼠肛门1 cm处快速断尾并使用3-0尼龙线缝合尾部切口,依次在尾2-尾3椎板间切开筋膜,仔细分开外层纤维环,用无菌眼科镊取出如同果冻状的髓核(重量在10 mg左右),将取出的自体髓核收集到刮匙后,轻轻放置在暴露的L5神经根与背根神经节上,两层闭合使用3-0真丝非吸收缝线用于筋膜,使用3-0尼龙缝线用于皮肤。切口清洁消毒,待大鼠苏醒后放回单独的笼盒中饲养<sup>[9-10]</sup>。

假手术组手术方法同上,切开暴露L5神经根及背根神经节,不断尾,不放置自体髓核,逐层缝合伤口,放置单笼下饲养。

正常组不做任何手术处理,与模型组、假手术组同等条件下饲养。

#### 1.4 疼痛行为学测定

分别在造模前0天及造模后第2、7、14、21及28天对大鼠进行机械痛阈和热痛阈检测。

**1.4.1 机械痛阈检测** 测量机械缩足反射阈值(Paw Withdrawal Threshold, PWT)代表机械痛阈值。将大鼠放入尺寸40 cm×23 cm×15 cm的电子VonFrey测痛仪半透明有机玻璃箱中,底为0.5 cm×0.5 cm金属筛网,实验前使大鼠适应测试环境15 min,再用逐渐增加压力的方式将细丝或聚丙烯纤维尖端垂直刺激大鼠右足底中部,持续时间约为3~4 s,以诱导终点反射。若大鼠出现明显缩足、抬足或舔足等动作视为阳性反应,此时测痛仪记录下的针刺力度(克)即为此次的PWT,每次测量时间间隔5 min,每只大鼠重复测5次,取值时去掉一个最高值和一个最低值,再取其剩下值的平均值即为该大鼠的PWT。

**1.4.2 热痛阈值检测** 测量热缩足反射潜伏期(Thermal Withdrawal Latency, TWL)代表热痛阈值。测试前先把热板痛觉测试仪加热至恒定温度,再将大鼠置于玻璃板的透明塑料箱(18 cm×29 cm×12.5 cm)中,底为可加热电镀氧化铝板,开始计时,如大鼠出现抬足或撤足时记为阳性反应。记录大鼠开始接触热板仪至出现抬足的时间即为TWL,每次测量时间间隔5 min,每只大鼠测5次,去掉一个最高值和一个最低值,再取其剩下值的平均值。

#### 1.5 BOLD fMRI 图像采集

建模前0天、建模后第14天、28天,每组随机选取4只大鼠进行BOLD fMRI图像采集。首先对大鼠使用5%异氟烷混合气体进行诱导麻醉,并在皮下注射0.05 mg/kg的右美托咪定。固定大鼠俯卧于磁共振扫描床上,应用生理测量仪监测大鼠生命体征,使其体温维持约37℃。应用Bruker公司7.0T MRI扫描仪进行检查,选用20 cm的梯度线圈。扫描参数如下:体素大

小为(0.5×0.5×0.5) mm<sup>3</sup>, TE=15 ms, TR=2 s,层厚=0.5 mm,层数=50,阵大小64×64, FOV=(3×3) cm<sup>2</sup>,使用GE EPI序列。T<sub>2</sub>加权结构像采集使用MDEFT序列。

#### 1.6 BOLD fMRI 数据处理

利用AFNI后处理软件,首先对功能像进行头动校正并与三维像配准;然后进行空间标准化和空间平滑处理,最后采用相关分析方法计算各个体素的时间-信号与实验任务模式之间的相关程度,统计结果用伪彩色显示,并叠加于MR解剖结构图象上生成统计参数图。BOLD的反应是根据激活体素的数目和激活强度来分析,激活强度用BOLD的最大反应幅度百分比表示,即:(激活阶段的信号强度平均值-基线的信号强度平均值)/基线的信号强度平均值×100%。

#### 1.7 统计学方法

采用SPSS25.0统计软件进行数据统计分析,计量资料用均数±标准差表示,组内比较采用样本 $t$ 检验,行为学数据采用重复测量资料的方差分析,BOLD fMRI数据采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 行为学检测结果

**2.1.1 机械痛阈比较** 各组大鼠建模前PWT差异无统计学意义( $P>0.05$ );假手术组建模后各时间点PWT值与正常组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );模型组大鼠建模后各时间点PWT值与正常组、假手术组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图1)。

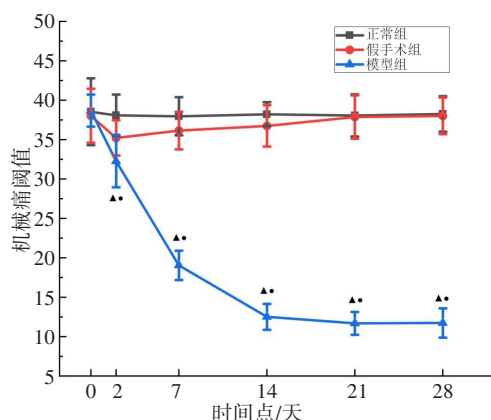


图1 3组大鼠不同时间点机械痛阈比较

Figure 1 Comparison of mechanical pain thresholds in 3 groups of rats at different time points

与正常组比较,▲ $P<0.05$ ;与假手术组比较,● $P<0.05$

**2.1.2 热痛阈值比较** 各组大鼠建模前TWL差异无统计学意义( $P>0.05$ );假手术组建模后各时间点TWL值与正常组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );



模型组大鼠建模后各时间点 TWL 值与正常组、假手术组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图2)。

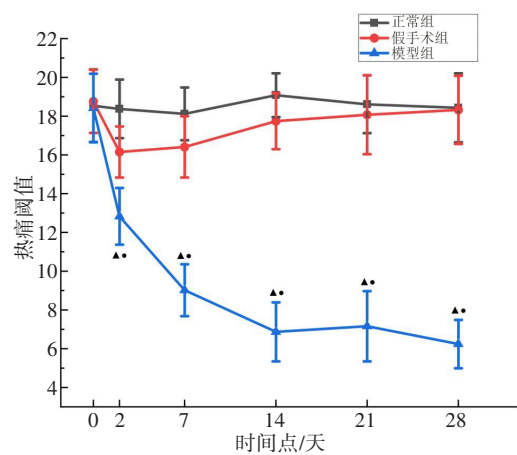


图2 3组大鼠不同时间点热痛阈值比较  
Figure 2 Comparison of thermal pain thresholds in 3 groups of rats at different time points  
与正常组比较,▲ $P<0.05$ ;与假手术组比较,● $P<0.05$

**2.2 BOLD fMRI 结果**  
**2.2.1 3组大鼠不同时间点 ReHo 值存在显著差异的脑区** 3组大鼠不同时间点脑结构区域比较存在交互作用,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究结果显示 ReHo 值存在显著差异的脑区:左室周灰质、右纹状体,见表1和图3。

表1 3组大鼠不同时间点 ReHo 值存在显著差异的脑区报告  
Table 1 A report of brain regions with significant differences in ReHo values among 3 groups of rats at different time points

峰值脑区	MNI 坐标			体素大小	F 值
	x	y	z		
左室周灰质	-5	-128.05	-2.8	22	19.143 1
右纹状体	31	18.95	21.2	31	29.203 8

**2.2.2 3组大鼠不同时间点 fALFF 值存在显著差异的脑区** 3组大鼠不同时间点脑结构区域比较存在交互

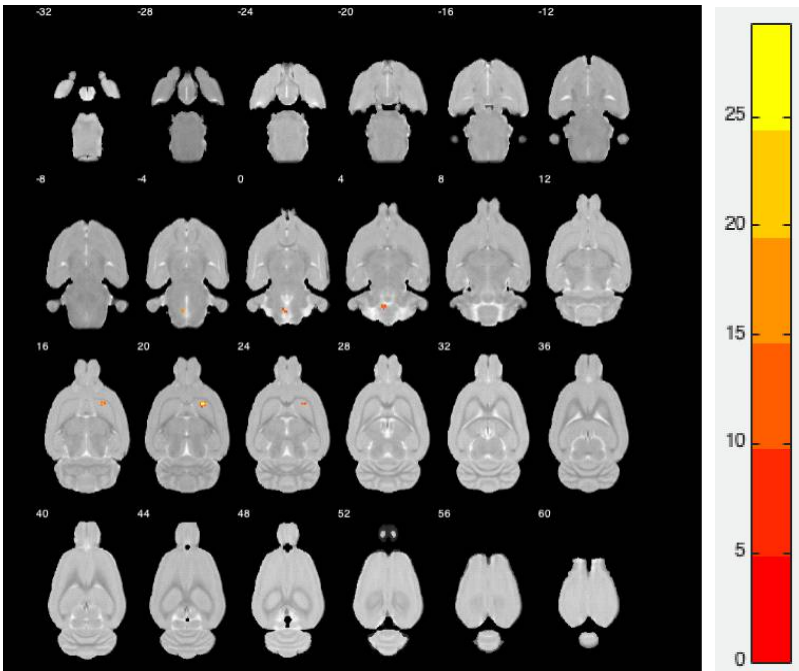


图3 3组大鼠不同时间点 ReHo 值存在显著差异的脑区域图  
Figure 3 Map of brain regions with differences in ReHo values among 3 groups of rats at different time points

作用,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究结果显示 fALFF 值存在显著差异的脑区:右纹状体、左嗅球、双侧小脑分子层,见表2和图4。

**3 讨论**  
LDH是脊柱外科的常见病和多发病,也是引起腰腿痛的最主要原因,随着人们生活方式和社会节奏的改变,LDH的发病率不断上升且日趋年轻化态势。近年来,随着脑形态学检测和脑功能成像技术

的进步,学者们对脑功能成像技术的不断研究开创了疼痛处理机制的新纪元,大脑在疼痛中的作用日益受到重视。  
RS-fMRI反映了人在静息状态下脑组织自发神经活动。ReHo是一种反映神经元活动相关性的指标,它反映了局部脑区 BOLD 信号的时间同步性,即通过观察 ReHo 值的变化可以测量不同脑区的活动和差异,从而说明此脑区神经元自发活动的协调性与一致性发生了改变。ALFF是一种反映不同脑区

表2 3组大鼠不同时间点fALFF值存在显著差异的脑区报告  
Table 2 A report of brain regions with significant differences in fALFF values among 3 groups of rats at different time points

峰值脑区	MNI坐标			体素大小	F值
	x	y	z		
右纹状体	31	18.95	3.2	14	19.448 1
左嗅球	-11	42.95	3.2	12	17.850 3
左侧小脑分子层	-53	-128.05	33.2	11	22.508 3
右侧小脑分子层	22	-137.05	39.2	17	38.568 6

神经元自发活动强弱的指标,这反映了每个体素粗体信号低频部分的平均强度,通常为0.01~0.08 Hz。fALFF是在ALFF方法的基础上,将低频信号的能量除以整个频带的功率,从而消除噪声对结果的影响。目前已有部分研究者将fMRI技术用于LDH的脑功能研究<sup>[11-12]</sup>。张川等<sup>[13]</sup>发现,LDH所引起的疼痛使脑区ALFF值发生改变,包括疼痛感觉、运动、情绪及记忆、认知等多个相关脑区,且与疼痛程度之间存在正相关性。张燕鹏等<sup>[14]</sup>将16只雌鼠随机分为造模组和

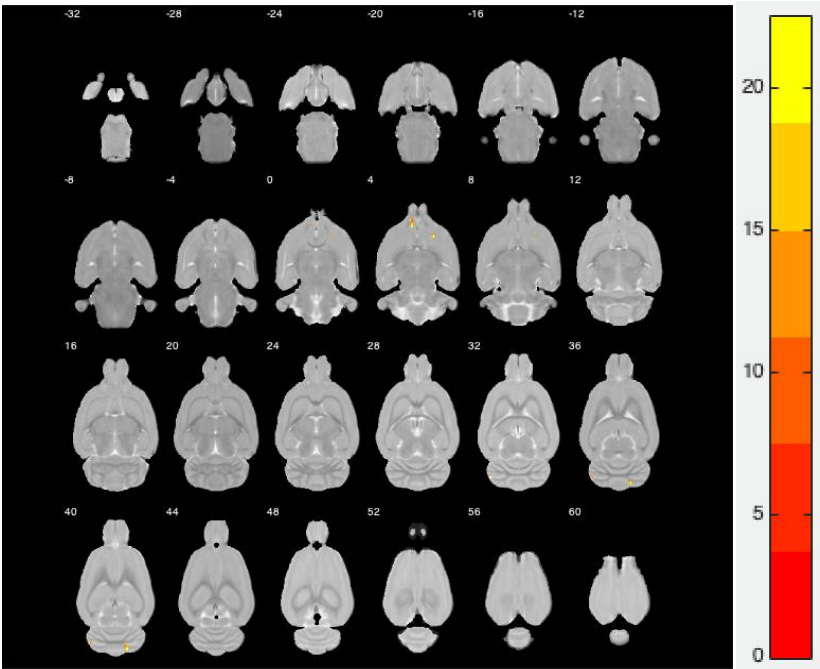


图4 3组大鼠不同时间点fALFF值存在显著差异的脑区域图  
Figure 4 Map of brain regions with differences in fALFF values among 3 groups of rats at different time points

假手术组,28 d后对大鼠大脑进行fMRI扫描,计算ReHo值变化,发现造模组感觉运动相关脑区:右侧大脑半球体感皮质、运动皮质的ReHo值显著下降,而痛觉传导、感觉记忆相关脑区:右侧丘脑背外侧、左侧海马背外侧ReHo值显著升高。

本实验通过对大鼠脑阈观察发现,模型组大鼠建模后各时间点PWT、TWL值与建模前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );模型组大鼠PWT、TWL值在建模后第2、7、14、21、28天分别与正常组、假手术组大鼠比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这表明本实验通过自体髓核移植的方法建立的LDH慢性下肢痛大鼠模型在建模后产生了长时间的痛觉过敏反应,这与临床上LDH慢性疼痛产生的病理形式相符合,并且经过疼痛阈值检测,证实本次实验模型建立是成功的。

本研究脑图结果显示ReHo值存在显著差异的脑区有:左室周灰质、右纹状体;fALFF值存在显著差异的脑区有:右纹状体、左嗅球、双侧小脑分子层。

纹状体是大脑基底神经节(Basal Ganglia, BG)之一,是锥体外系的组成部分,参与调节肌肉张力及躯体运动、随意运动的稳定<sup>[15]</sup>。在慢性疼痛中,存在多个皮层下和皮质处理的改变,包括运动、感觉、情感、认知和调节系统。独立于特定的躯体感觉区域和痛觉调制,近年来神经功能成像数据表明BG与这些调节过程密切相关<sup>[16-17]</sup>。本实验发现右纹状体ReHo、fALFF值减低,认为这一脑区形态学结构的异常改变可能与LDH大鼠模型无法控制的慢性疼痛有关,慢性下肢痛促使疼痛蓄积增加,降低了BG对痛觉成分的激活,因此右侧纹状体较造模前显著降低。嗅球中的嗅神经层和嗅小球层中嗅球成鞘细胞(Olfactory Bulb Ensheathing Cells, OECs)含量很高,OECs具有很强的可塑性,可以释放多种神经营养因子和轴突延伸生长因子<sup>[18]</sup>,它们均参与神经元的生长、发育、分化、成熟,发挥保护神经元作用。已有研究报道<sup>[19-20]</sup>,OECs分泌的脑源性神经生长因子能促

进神经轴突的再生,且中枢神经系统中的脑源性神经生长因子是强大的神经元兴奋和突触传递的调节剂。OECs还能与免疫细胞共同作用,参与并介导炎症反应<sup>[18]</sup>。本实验发现左嗅球体 fALFF 值降低,我们认为该脑区形态学结构的异常改变可能与 LDH 大鼠模型神经根损伤引起的疼痛及炎症反应相关。小脑的功能相当复杂,其主要功能是在机体的静态或动态运动中,小脑参与本体感受性肌肉和拮抗肌之间的相互辅助,以维持机体平衡、调节肌张力及随意运动。小脑左右对称,皮层由表及里分为3层,最外层为分子层,包括浦肯野细胞(Purkinje Cell, PC)的树突及分子层中间神经元(Molecular Layer Interneurons, MLIs),PC提供小脑皮层的唯一输出,因此,任何参与运动活动的小脑都必须由PC放电速率的变化来驱动。几种不同的细胞类型影响PC的活性,包括来自平行纤维的兴奋性输入和来自MLIs的抑制。与PC类似,MLIs的活性是由平行纤维驱动的,因此MLIs对PC具有很强的前馈抑制作用,从而影响小脑功能和运动行为<sup>[21]</sup>。本研究发现双侧小脑分子层 fALFF 值降低,我们认为LDH模型小鼠运动能力减弱与小脑MLIs的自发和诱发放电数目明显减少有关,MLIs的放电活动的抑制导致小脑分子层自发神经活动水平减低。

综上所述,基于RS-fMRI技术和疼痛行为学技术能够研究与疼痛相关脑区神经活动的局部同步性及神经元自发活动发生改变,这为我们进一步阐明LDH慢性痛脑部形态学改变,揭示LDH慢性痛的脑机制,发现治疗新靶点,提供重要依据。

## 【参考文献】

- [1] WAHLSTROM J, BURSTROM L, NILSSON T, et al. Risk factors for hospitalization due to lumbar disc disease[J]. *Spine*, 2012, 37(15): 1334-1339.
- [2] 张立勇,邵湘宁,叶勇,等.超微针刀网点状松解法治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(1): 51-54.  
ZHANG L Y, SHAO X N, YE Y, et al. Therapeutic observation of ultrastructural dense acupotomy treatment for lumbar intervertebral disc herniation[J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2015, 34(1): 51-54.
- [3] 聂静.微针刀浅筋膜松解术治疗腰椎间盘突出症早期临床疗效评价[D].杭州:浙江中医药大学,2016.  
NIE J. Clinical therapeutic evaluation of superficial fasciotomy with micro-acupotomy in treatment of lumbar disc herniation [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [4] GRAY M A, MINATI L, HARRISON N A, et al. Physiological recordings: basic concepts and implementation during functional magnetic resonance imaging[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(3): 1105-1115.
- [5] HOJJATI S H, EBRAHIMZADEH A, KHAZAEI A, et al. Predicting conversion from MCI to AD by integrating RS-fMRI and structural MRI[J]. *Comput Biol Med*, 2018, 102(3): 30-39.
- [6] HOJJATI S H, EBRAHIMZADEH A, BABAJANI-FEREMI A. Identification of the early stage of Alzheimer's disease using structural MRI and resting-state fMRI[J]. *Front Neurol*, 2019, 10(5): 904.
- [7] PRESSL C, BRANDNER P, SCHAFFELHOFER S, et al. Resting state functional connectivity patterns associated with pharmacological treatment resistance in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2019, 149(1): 37-43.
- [8] 陈诚,王惠玲,王高华,等.抑郁症与精神分裂症患者静息态功能磁共振成像与认知功能的差异[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(5): 377-383.  
CHEN C, WANG H L, WANG G H, et al. Differences of resting-state functional magnetic resonance imaging and cognitive function between depressive and schizophrenic patients[J]. *Zhonghua Jing Shen Ke Za Zhi*, 2020, 53(5): 377-383.
- [9] SHAMJI M F, ALLEN K D, SO S, et al. Gait abnormalities and inflammatory cytokines in an autologous nucleus pulposus model of radiculopathy[J]. *Spine*, 2009, 34(7): 648-654.
- [10] HANDA J, SEKIGUCHI M, KRUPKOVA O, et al. The effect of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine on the intervertebral disk-related radiculopathy in rats[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(3): 877-887.
- [11] 刘宜军,杨勇,周斌,等.基于功能磁共振成像技术研究踝三针对第5腰椎神经根性镇痛作用的中枢机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(3): 259-264.  
LIU Y J, YANG Y, ZHOU B, et al. Central mechanism of analgesic effect of Huaisanzhen on L5 nerve root pain based on functional magnetic resonance imaging[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 40(3): 259-264.
- [12] 王前亮,严军,徐敏,等.硫化氢参与腰椎间盘突出症模型大鼠痛觉高敏[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(10): 1747-1750.  
WANG Q L, YAN J, XU M, et al. Hydrogen sulfide participates in hyperalgesia in lumbar disc herniation model rats[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2017, 34(10): 1747-1750.
- [13] 张川,胡海,王雪梅,等.腰椎间盘突出症基于低频振幅的脑静息态fMRI研究[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(12): 2371-2376.  
ZHANG C, HU H, WANG X M, et al. Study on functional magnetic resonance imaging at resting state based on ALFF for lumbar disc herniation[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2017, 27(12): 2371-2376.
- [14] 张燕鹏,梁钟鸣,张传寅.大鼠腰椎间盘突出症造模前后大脑静息态功能磁共振局部一致性变化研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(4): 699-704.  
ZHANG Y P, LIANG Z M, ZHANG C Y. Alteration of regional homogeneity in the resting-state functional MRI study of brain in rats after lumbar disc hernia[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2019, 23(4): 699-704.
- [15] 侯莉娟,程明晨,刘晓莉,等.纹状体神经元在运动疲劳中枢调控中的区域特征分析[J]. *中国运动医学杂志*, 2017, 36(6): 486-492.  
HOU L J, CHENG M C, LIU X L, et al. Analysis of regional characteristics of striatal neurons activities in rats with exercise-induced fatigue [J]. *Chinese Journal of Sports Medicine*, 2017, 36(6): 486-492.
- [16] BORSOOK D, UPADHYAY J, CHUDLER E H, et al. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia-insights gained through human functional imaging[J]. *Mol Pain*, 2010, 12(6): 27-37.
- [17] LUCHTMANN M, STEINECKE Y, BAECKE S, et al. Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): 816-821.
- [18] WRIGHT A A, TODOROVIC M, TELLO-VELASQUEZ J, et al. Enhancing the therapeutic potential of olfactory ensheathing cells in spinal cord repair using neurotrophins[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 867-878.
- [19] PASTRANA E, MORENO-FLORES M T, AVILA J, et al. BDNF production by olfactory ensheathing cells contributes to axonal regeneration of cultured adult CNS neurons[J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(3): 491-498.
- [20] KAFITZ K W, ROSE C R, THOENEN H, et al. Neurotrophin evoked rapid excitation through TrkB receptors[J]. *Nature*, 1999, 401(6756): 918-921.
- [21] AMAT S B, ROWAN MJM, GAFFIELD M A, et al. Using c-kit to genetically target cerebellar molecular layer interneurons in adult mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179347.

(编辑:陈丽霞)