

慢性椎间盘源性下腰痛患者脑静息态低频振幅的改变

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3044>高燕^{1,2}, 赵力聪³, 赵洪增², 朱园园¹, 李杰², 桑德恩²

2095-4344.3044

投稿日期: 2020-04-02

送审日期: 2020-04-10

采用日期: 2020-05-09

在线日期: 2020-09-05

中图分类号:

R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2021)08-01160-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点—

△静息状态下慢性椎间盘源性下腰痛患者存在多个脑区的自发神经活动功能异常;

△右侧额下回及左侧尾状核的功能活动异常与疼痛程度存在相关性。

对象:

(1) 下腰痛组: 慢性椎间盘源性下腰痛患者;

(2) 正常组: 健康志愿者。

方法:

两组受试者均行静息态颅脑 fMRI 检查;

观察指标:

(1) 低频振幅值;

(2) 低频振幅值存在显著差异的脑区与患者的病程及临床量表的相关系数。

文题释义:

慢性椎间盘源性下腰痛(chronic discogenic low back pain, CDLBP): 是指由椎间盘的自身结构病变(如退行性变、终板损伤等)刺激椎间盘内疼痛感受器所引起的腰痛, 临床以慢性下腰痛为主要症状, 髓核变性、纤维环破裂是本病的主要原因, 且多数患者就诊时常伴随焦虑、抑郁等心身疾病症状。

低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF): 是一种静息态功能磁共振数据分析方法, 该方法是对全脑的BOLD信号进行傅里叶变换, 将频率谱转换为功率谱, 数据经处理后即代表该信号振荡的幅度, 可反映静息状态下局部神经元自发活动的强弱, 与心脏搏动、呼吸运动关系不大, 是大脑的内源性神经生理过程。

摘要

背景: 既往神经影像学研究表明中枢神经系统参与了慢性疼痛的发展、维持和体验, 也显示了慢性下腰痛可引起大脑广泛的功能和结构变化。低频振幅值可基于能量角度反映静息状态下局部神经元的自发活动特点。

目的: 探讨慢性椎间盘源性下腰痛患者的脑静息态自发神经活动低频振幅改变及其与临床症状的关系。

方法: 对67例慢性椎间盘源性下腰痛患者(下腰痛组)及年龄、性别、受教育程度匹配的78例健康志愿者(正常组)行静息态颅脑fMRI扫描, 并分析患者的病程、疼痛目测类比分、Oswestry功能障碍指数(ODI)及抑郁自评量表(SDS)评分。采用DPARSF及REST软件计算两组的平均低频振幅值, 以两独立样本t检验比较两组间低频振幅值的差异, 并分析差异脑区的低频振幅均值与病程及临床症状的关系。研究方案已获得新乡医学院第二附属医院医学伦理委员会的审批(伦理批准号20150210)。

结果与结论: ①下腰痛组较正常组低频振幅值增高的脑区包括左侧岛叶、右侧海马旁回、双侧颞上回、左侧颞下回、双侧前额叶、左侧尾状核、右侧额下回(均 $P < 0.05$, 高斯随机场[GRF]校正); ②下腰痛组较正常组低频振幅值减低的脑区包括右侧眶内额上回、右侧舌回(均 $P < 0.05$, GRF校正); ③相关性分析显示右侧额下回及左侧尾状核的低频振幅均值与患者的疼痛目测类比分呈正相关(均 $P < 0.05$); ④结果表明, 静息状态下慢性椎间盘源性下腰痛患者存在多个脑区的自发神经活动功能异常, 并与疼痛程度存在相关性。

关键词: 椎间盘; 下腰痛; 腰椎间盘突出症; 功能磁共振; 低频振幅; 静息态; 疼痛

Alteration of low frequency fluctuation amplitude at brain-resting state in patients with chronic discogenic low back pain

Gao Yan^{1,2}, Zhao Licong³, Zhao Hongzeng², Zhu Yuanyuan¹, Li Jie², Sang Deen²

¹Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China; ²Department of Medical Imaging, Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China; ³Children's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

¹新乡医学院第二附属医院, 河南省新乡市 453002; ²新乡医学院第二附属医院医学影像科, 河南省新乡市 453002; ³郑州大学附属儿童医院, 河南省郑州市 450018

第一作者: 高燕, 女, 1994年生, 河南省南阳市人, 汉族, 新乡医学院在读硕士, 主要从事神经影像学研究。

通讯作者: 赵洪增, 博士, 主任医师, 新乡医学院第二附属医院医学影像科, 河南省新乡市 453002

<https://orcid.org/0000-0002-4235-112X> (高燕)

基金资助: 河南省医学科技攻关项目资助(201303111), 项目负责人: 赵洪增, 新乡医学院第二附属医院高新人才资助项目(201505),

项目负责人: 赵洪增

引用本文: 高燕, 赵力聪, 赵洪增, 朱园园, 李杰, 桑德恩. 慢性椎间盘源性下腰痛患者脑静息态低频振幅的改变 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(8):1160-1165.



Abstract

BACKGROUND: Neuroimaging studies have shown that chronic pain could cause functional and structural alterations; however, the neural mechanism of psychosomatic symptoms caused by chronic discogenic low back pain (CDLBP) remains unclear.

OBJECTIVE: To investigate the alterations of amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) of resting spontaneous brain activity in CDLBP patients and their relationships with clinical symptoms.

METHODS: Resting-state brain functional MRI scans were performed in 67 CDLBP patients (CDLBP group) and 78 age-, sex- and education level-matched healthy controls (control group). The disease course, Visual Analogue Scale score, Oswestry Disability Index and Self-rating Depression Scale score were analyzed for CDLBP patients. The average ALFF values of the two groups were calculated using DPARSF and REST software, the differences of ALFF values between the two groups were compared by independent two-sample *t*-test, and the relationships between the ALFF values derived from significant regions and the course of disease and clinical symptoms were analyzed. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University (approval No. 20150210).

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the regions with significantly increased ALFF values in the CDLBP group included the left insular lobe, right parahippocampal gyrus, bilateral superior temporal gyrus, left inferior temporal gyrus, bilateral prefrontal lobe, left caudate nucleus and right inferior frontal gyrus (all $P < 0.05$, Gaussian random field (GRF) corrected). Compared with the control group, the regions with significantly decreased ALFF values in the CDLBP group included the right superior orbital frontal gyrus and right lingual gyrus (both $P < 0.05$, GRF corrected). Correlation analysis showed that the mean ALFF values in the right inferior frontal gyrus and left caudate nucleus were positively correlated with the Visual Analogue Scale (all $P < 0.05$). All these findings suggest that patients with CDLBP have abnormal spontaneous brain activities in multiple brain regions, and these alterations are correlated with the degree of pain.

Key words: intervertebral disc; low back pain; lumbar disc herniation; functional MRI; amplitude of low frequency fluctuation; resting state; pain

Funding: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project, No. 201303111 (to ZHZ); the High-tech Talent Project of the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, No. 201505 (to ZHZ)

How to cite this article: GAO Y, ZHAO LC, ZHAO HZ, ZHU YY, LI J, SANG DE. Alteration of low frequency fluctuation amplitude at brain-resting state in patients with chronic discogenic low back pain. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(8):1160-1165.

0 引言 Introduction

慢性椎间盘源性下腰痛 (chronic discogenic low back pain, CDLBP) 主要是由椎间盘的自身结构病变 (如退行性变、终板损伤等) 刺激椎间盘内疼痛感受器所引起的腰痛, 临床以慢性下腰痛为主要症状^[1], 对个人生活及社会经济状况造成较大负担^[2], 亦是导致患者残疾的主要原因之一。目前认为引起慢性椎间盘源性下腰痛的常见原因为腰椎间盘突出症, 所占比例高达 40%–50%^[3], 其发病率逐渐呈上升趋势, 依据纤维环是否完整, 可分为包含性突出和非包含性突出两种类型^[4]。由于部分患者未按突出类型及时合理医治, 如非包含性突出保守治疗效果不佳^[4]; 其次是患者对手术的不理解且具有恐惧心理, 未及时采取手术治疗导致疾病慢性化, 研究中发现多数患者就诊时常伴随抑郁、焦虑等心身疾病症状, 并对疾病的治疗及疗效造成消极影响^[5-7]。加之慢性椎间盘源性下腰痛患者会长期使用止痛药物及部分患者产生依赖, 更加重了对其造成的心身损害。然而, 部分临床医师对该病的认识依然停留在传统的局部物理改变层面, 尚未充分认识慢性椎间盘源性下腰痛所引起的抑郁、焦虑等心身疾病症状与脑部功能改变之间的密切关系。

静息态功能磁共振 (resting-state functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI) 是一种非侵入性脑功能检测技术, 因具有无电离辐射、成像清晰、易定位、可重复等优点而备受医师和研究人员的关注。近几年国内外学者对慢性椎间盘源性下腰痛患者做过相关研究, 但多数研究关注其脑区之间的功能连接较多, 且研究所报道的结果存在较大差异^[8-11]。局部一致性和低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF) 是两种基于体素水平的局部 RS-fMRI 数据分析技术^[12-14], 后者是一种更可靠且可重复性较高的方法^[15], 其定量指标低频振幅值可基于能量角度反映静息状态下局部

神经元的自发活动特点, 与心脏搏动、呼吸运动关系不大, 是大脑的内源性神经生理过程^[16]。该方法突出的优点是它可以反映关键脑区的自发神经活动强弱, 且目前已被广泛应用于多种慢性疼痛脑机制研究领域如偏头痛^[17]、特发性三叉神经痛等^[18]。故此次研究拟采用低频振幅方法探讨慢性椎间盘源性下腰痛患者大脑局部神经元的功能改变, 并分析其与病程及临床症状之间的关系, 以期临床综合治疗方案的选择提供可靠的影像学标记。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 临床病例对照研究

1.2 时间及地点 2017 年 6 月至 2019 年 4 月在新乡医学院第二附属医院收集相关临床及影像学资料。

1.3 对象 选择在新乡医学院第二附属医院介入科接受诊治的 67 例慢性椎间盘源性下腰痛患者作为研究对象 (下腰痛组), 同期在附近社区及医院职工中招募年龄、性别及受教育程度与下腰痛组相匹配的 78 例健康志愿者作为正常对照组 (正常组)。

慢性椎间盘源性下腰痛患者纳入标准: ①根据临床表现、体征以及腰椎 (CT)、MRI 证实为腰椎间盘突出症, 且以慢性下部腰痛为主; ②患者疼痛持续或间断发作时间 ≥ 3 个月, 目测类比疼痛量表 (VAS) 评分 ≥ 3 分, 但患者能够耐受 (≤ 8 分); ③无精神障碍及其他慢性疼痛疾病; ④右利手; ⑤能够理解并独自填写量表, 并能于检查前 7 d 停用止痛药物。

健康志愿者纳入标准: ①既往体健, 无慢性疼痛病史, 近 7 d 未服用止痛药物; ②右利手; ③年龄、性别及受教育程度与下腰痛组相匹配。

下腰痛组及正常组排除标准: ①因疼痛剧烈不能配合完成 RS-fMRI 扫描以及有 MRI 禁忌证者; ②有其他慢性疼痛疾

病者；③头部行 fMRI 检查时平移 >3mm 或转动 >3° 的被试；④ <18 岁或 >65 岁；⑤ RS-fMRI 检查时其结构成像发现有异常信号灶者。

该研究方案已获得新乡医学院第二附属医院医学伦理委员会的审批 (伦理批准号 20150210)，所有受试者均对研究内容知情且自愿签署知情同意书。

1.4 方法

1.4.1 RS-fMRI 检查方法 采用德国西门子公司生产的 MAGNETOM Verio 3.0T 磁共振扫描仪，12 通道头部射频线圈。嘱受试者仰卧，双手置于身体两侧，保持清醒，平稳呼吸，直至扫描完成。颅脑结构像采用矢状位 3D 梯度回波 T1WI 序列，重复时间 (time of repetition, TR) 2 300 ms，回波时间 (time of echo, TE) 2.52 ms，视野 (field of view, FOV) 256×256 mm，翻转时间 900 ms，翻转角 9°，矩阵 256×256，层厚 1 mm，连续扫描 176 层。功能像采用梯度回波平面 EPI 序列，TR 2 000 ms，TE 30 ms，FOV 240×240 mm，翻转角 9°，矩阵 64×64，层厚 4 mm，层间隔 0.4 mm，连续扫描 33 层，共 250 个时间点。

1.4.2 RS-fMRI 数据处理 对所获取的脑 fMRI 数据处理采用基于 Matlab R2013b 的 RS-fMRI 数据处理助手 (Data Processing Assistant for Resting State fMRI, DPARSF 进行数据预处理及低频振幅值计算)^[19]。预处理过程：①将原始的 DICOM 数据转换为 NIFTI 格式；②去除前 10 个时间点；③时间层校正；④头动校正；⑤与 T1 结构像配准，T1 结构像采用 Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra, DARTEL 的方法空间标准化到蒙特利尔神经科学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 标准空间^[20]，并重采样为 3 mm×3 mm×3 mm；⑥采用半高全宽 6 mm 的高斯核进行空间平滑；⑦去线性漂移；⑧去除协变量。滤波频率为：0.01–0.08 Hz，采用 DPARSF 软件进行低频振幅值计算。

1.4.3 临床资料收集 首先向患者介绍问卷的意义及填写内容，确保患者充分理解。临床问卷及病史采集在 RS-fMRI 扫描的前一天完成，包括慢性椎间盘源性下腰痛患者的发病时间，疼痛持续时间 (月)，并嘱患者根据目前的疼痛情况完成以下量表：目测类比疼痛量表 (Visual analogue pain scale, VAS)、Oswestry 功能障碍指数问卷表 (Oswestry Disability Index, ODI) 及抑郁自评量表 (Self-Rating Depression Seale, SDS)。

VAS 评分^[21]：主要用于疼痛的评估，在临床使用中较为广泛，从 0–10 分，0 分为无痛，10 分为极度疼痛，嘱患者根据自身感觉进行评定。

ODI 评分^[22]：是用于评价下腰痛功能障碍的量表，共有 10 项，每项最低得分为 0 分，最高得分为 5 分，得分越高表明患者功能障碍越严重。0–20 分为优，21–40 分为良，41 分以上为差。

SDS 评分^[7]：是由 Zung 于 1965 年编制的抑郁自评量表，用于衡量抑郁状态的轻重程度及其在治疗中的变化。共有 20 个条目组成，分为 10 个正性提问和 10 个负性提问，20 项总

分乘以 1.25 后取整数部分即得到标准总分，>50 分视为有抑郁症状。

1.5 主要观察指标 ① RS-fMRI 指标：慢性椎间盘源性下腰痛患者与健康志愿者的低频振幅均值；②慢性椎间盘源性下腰痛患者与健康志愿者相比存在显著差异脑区的低频振幅均值与患者的病程及临床量表的相关系数。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件对两组的一般资料及临床量表评分进行分析。采用 χ^2 检验比较组间性别差异，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，以两独立样本 t 检验比较组间年龄和受教育程度的差异。使用 REST 工具包以年龄、性别、受教育程度及 FD 头动为协变量行两独立样本 t 检验比较两组间低频振幅值的差异，并采用高斯随机场 (Gaussian random fields, GRF) 进行多重比较校正。最后提取下腰痛组显著差异脑区的低频振幅均值与病程及临床量表进行 Spearman 相关分析。均以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 共有 67 例慢性椎间盘源性下腰痛患者完成 RS-fMRI 检查，其中 5 例因检查时头部平移超过质控标准 (3 mm, 3°)，剔除以上数据，最终 62 例患者进入后续 fMRI 分析；健康志愿者 78 例均符合质控标准，全部进入后续 fMRI 分析。

2.2 两组基线资料比较 下腰痛组与正常组在年龄、性别及受教育程度方面差异均无显著性意义 (均 $P > 0.05$)，见表 1。试验流程图见图 1。

表 1 | 下腰痛组与正常组基线资料比较

Table 1 | Comparison of baseline data between patients with chronic discogenic low back pain and healthy controls

基线资料	下腰痛组 (n=62)	正常组 (n=78)	P 值
性别 (男/女, n)	32/30	34/44	0.345
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.2±9.1	50.9±5.3	0.501
受教育程度 ($\bar{x} \pm s$, 年)	13.4±2.3	13.6±2.5	0.461

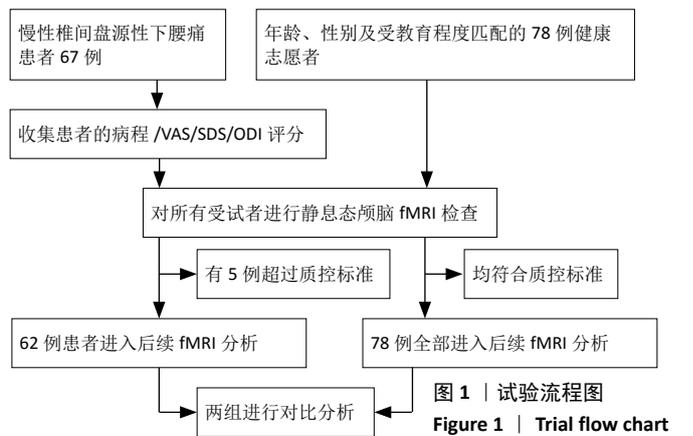


图 1 | 试验流程图
Figure 1 | Trial flow chart

2.3 慢性椎间盘源性下腰痛患者的临床资料分析 慢性椎间盘源性下腰痛患者的病程较长，平均 (78.0±68.8) 个月；疼痛程度 VAS 评分 5 分以上的患者占比 80.6%；抑郁状况 SDS 平均 (45.2±9.4) 分，以标准总分 >50 分作为判断标准，抑郁发生率为 30.6%，见表 2。

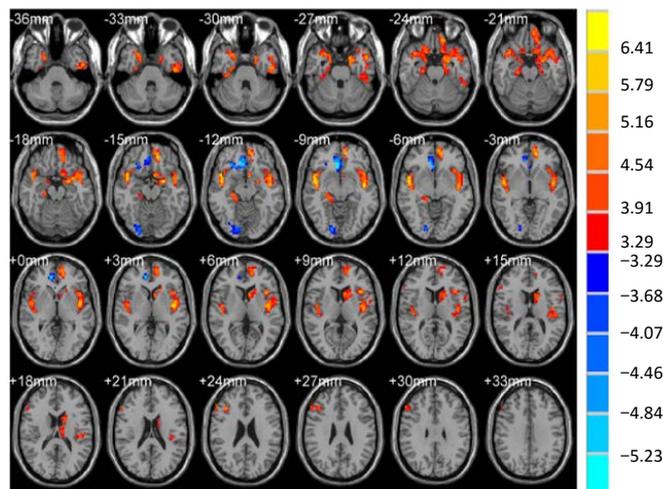
2.4 RS-fMRI 指标的差异 与正常组相比, 下腰痛组低频振幅值增高的脑区包括左侧岛叶、右侧海马旁回、双侧颞上回、左侧颞下回、左侧尾状核、双侧前额叶、右侧额下回; 低频振幅值减低的脑区包括右侧眶内额上回、右侧舌回 (体素水平 $P < 0.001$, GRF 校正, cluster size > 54, 团块水平 $P < 0.05$)

表 2 | 慢性椎间盘源性下腰痛患者的临床资料分析

Table 2 | Clinical data of patients with chronic discogenic low back pain

临床资料	平均	人数 (n)	比例 (%)
病程	78.0±68.8		
3 个月至 1 年		8	12.9
≥ 1 年		54	87.1
VAS 评分	6.5±1.5		
3-5		12	19.4
5-8		50	80.6
SDS 评分	45.2±9.4		
≤ 50		43	69.4
>50		19	30.6
ODI 功能障碍评分	47.0±20.3		
0-20		7	11.3
21-40		18	29.0
>41		37	59.7

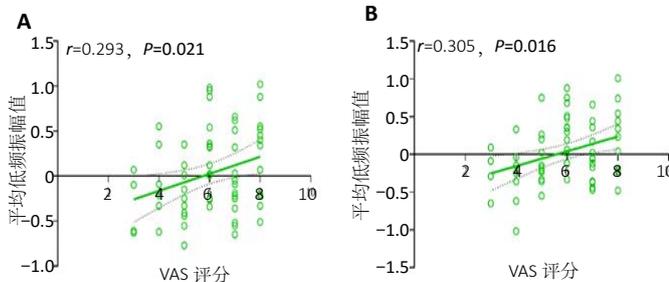
表注: VAS 为目测类疼痛量表; SDS: 抑郁自评量表; ODI: Oswestry 功能障碍指数问卷表



图注: 各层面左上角的数字代表轴位像的 MNI 空间坐标, 红色为低频振幅值升高脑区; 蓝色为低频振幅值降低脑区

图 2 | 下腰痛组与正常组比较低频振幅值存在显著差异的脑区

Figure 2 | Brain regions with significantly different amplitude of low frequency fluctuation between patients with chronic discogenic low back pain and healthy controls



图注: 图中 A、B 分别表示右侧额下回、左侧尾状核的低频振幅均值与疼痛程度目测类评分呈正相关关系

图 4 | 差异脑区的低频振幅均值与目测类 (VAS) 评分间的散点图

Figure 4 | Scatter plots of the mean amplitude of low frequency fluctuation and the Visual Analogue Scale score in different brain regions

见表 3, 图 2, 3。

2.5 相关性分析 慢性椎间盘源性下腰痛患者的右侧额下回 ($r=0.293$, $P=0.021$) 和左侧尾状核 ($r=0.305$, $P=0.016$) 的低频振幅均值与 VAS 评分存在显著相关性, 其余脑区的低频振幅均值与病程及临床量表的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$) 见图 4。

表 3 | 慢性椎间盘源性下腰痛患者的临床资料分析

Table 3 | Clinical data of patients with chronic discogenic low back pain

差异脑区	BA 分区	MNI 峰值坐标 (mm)			体素数 (个)	t 值
		X	Y	Z		
低频振幅值增高脑区						
左侧颞下回	20	-45	-15	-33	114	6.311
右侧颞上回	38	48	12	-12	493	7.036
右侧海马旁回	36	30	-18	-30	124	4.931
双侧前额叶 / 左侧岛叶及颞上回	9/46/48/38	-42	-6	3	1 172	6.881
左侧尾状核	25	-9	18	9	139	5.291
右侧额下回	44	39	27	24	54	5.168
低频振幅值减低脑区						
右侧眶内额上回	11	6	30	-9	158	-5.621
右侧舌回	18	18	-84	-9	78	-4.705

表注: MNI: 蒙特利尔神经科学研究所; X, Y, Z: 分别表示左右、前后、上下方向的坐标; BA: 布罗德曼

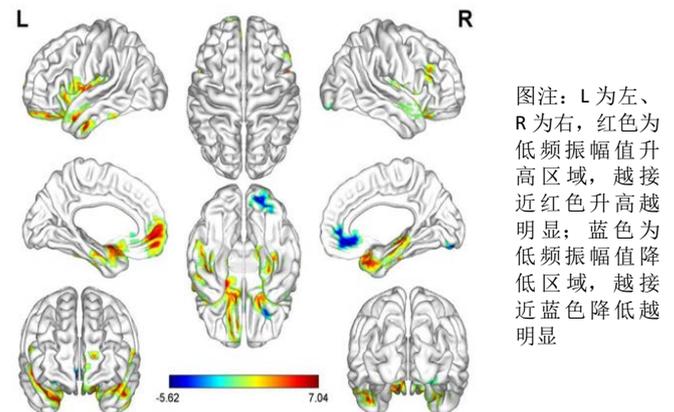


图 3 | 下腰痛组与正常组比较低频振幅值存在显著差异脑区的三维映射图

Figure 3 | Three-dimensional map of brain regions with significantly different amplitude of low frequency fluctuation between patients with chronic discogenic low back pain and healthy controls

3 讨论 Discussion

既往神经影像学研究表明中枢神经系统参与了慢性疼痛的发展、维持和体验^[23], 也显示了慢性下腰痛可引起大脑广泛的功能和结构变化^[21, 24]。研究显示, 慢性椎间盘源性下腰痛是慢性下腰痛中常见的类型, 但临床工作中患者对微创介入性治疗及手术治疗的依从率较低^[25], 相当部分患者未按分型进行合理治疗, 导致病情反复发作、病史迁延。此次研究中病史达 1 年以上的患者占比 87.1%, 部分患者出现抑郁症状, 如 62 例患者中有 19 例患者的 SDS 标准总分高于 50 分, 抑郁症发生率为 30.6%, 其他患者虽未达到抑郁评分, 但常伴有不良情绪。研究中 ODI 功能障碍较重的患者 (>41 分) 占比 59.7%, 临床功能障碍越严重可能会加重患者的抑郁等不良情绪反应。RAYNER 等^[26] 研究发现慢性疼痛患者的抑郁症

患病率高达 60.8%，此次研究结果与其相似，进一步表明长期慢性疼痛刺激会使患者出现抑郁、焦虑等心身疾病症状。

3.1 低频振幅值增高的脑区 与正常组相比，慢性椎间盘源性下腰痛患者低频振幅值增高的脑区包括左侧岛叶、右侧海马旁回、双侧颞上回、左侧颞下回、左侧尾状核，提示这些脑区的自发神经活动显著增强。岛叶具有感觉、情感、认知等多维属性^[27]，还与情绪传递及调节有关。既往研究发现与抑郁症患者和健康受试者相比，慢性下腰痛患者的岛叶激活增强，且与疼痛程度呈正相关^[28]。刘涵静等^[11]研究显示慢性腰腿痛患者的左侧岛叶与壳核的功能连接增加，推测可能与慢性疼痛引发的情绪及认知障碍有关。ZHOU 等^[29]研究椎间盘源性下腰痛患者的固有低频振幅改变时，同样发现包括岛叶、颞叶在内的多个脑区低频振幅值增高，与此次研究结果一致。左侧岛叶的低频振幅值增高可能与患者出现的抑郁、焦虑等不良情绪有关。

海马旁回是边缘系统的关键区域，与疼痛记忆的重新激活和疼痛敏感性有关^[30]，且有学者发现皮质边缘神经解剖学因素是亚急性背痛患者从慢性疼痛中恢复或过渡到慢性疼痛的重要特征^[31]。此次研究中慢性椎间盘源性下腰痛患者右侧海马旁回的自发神经活动显著增强，推测可能是由于持续疼痛刺激导致机体对疼痛记忆增强，进而产生痛觉过敏。ZHANG 等^[14]研究发现，慢性下腰痛患者在高痛状态下海马旁回的低频振幅值较较低痛状态升高，与此次研究结果一致，进一步支持了边缘系统可能在疼痛，尤其是慢性疼痛体验中发挥重要作用。此外，基于荟萃分析和功能连接研究也显示，在慢性疼痛研究中，海马旁回是内侧颞叶中最常见的异常脑区之一，且与前额叶的功能连接发生异常^[32]。颞叶对情绪、记忆等高级精神活动有重要影响^[33]，既往研究发现，与健康对照组相比，椎间盘源性下腰痛患者的颞叶等脑区低频振幅值显著增高^[29]，与此次研究得出双侧颞上回、左侧颞下回的自发神经活动增加相一致，提示慢性椎间盘源性下腰痛患者的情绪、记忆调节可能存在异常。

尾状核和海马是相互连接的脑区，参与学习以及疼痛调节，因此在慢性疼痛中与临床高度相关。该研究发现慢性椎间盘源性下腰痛患者尾状核的自发神经活动较正常组增强，另一方面，结构 MRI 研究发现慢性腰背痛患者的尾状核灰质体积增加，所以推测尾状核的结构及功能异常可能在慢性疼痛处理过程中发挥重要作用^[34]。同时尾状核也是基底神经节的一部分，先前研究表明，基底神经节参与认知与情感调节，并在疼痛时激活^[35]。亦有研究显示，基底神经节不仅是神经功能紊乱的主要部位，而且是严重抑郁症、焦虑症等精神疾病的主要部位^[36]。此次研究中慢性椎间盘源性下腰痛患者尾状核的异常神经活动，可能与其出现的抑郁、焦虑等心身疾病症状有关。

与正常组相比，慢性椎间盘源性下腰痛患者低频振幅值增高的脑区还包括双侧前额叶、右侧额下回。研究发现抑郁、焦虑等负面情绪与慢性疼痛的发生及其严重程度密切相

关^[37]，前额叶主要涉及疼痛调节和情绪评估^[35]，也是以往有关慢性疼痛静息状态脑功能改变最常报道的脑区^[38-39]。张珊珊等^[33]研究发现腰背痛患者双侧前额叶局部一致性增高，与此次研究结果相似，提示前额叶功能活动异常可能与慢性下腰痛的发病有关。先前研究显示，前额叶的功能连接在疼痛过程中会随疼痛程度的变化而改变^[40]。此外，团队前期研究发现腰间盘突出慢性期疼痛患者的额叶灰质体积下降^[41]，提示前额叶的结构异常可能是功能异常的基础。额下回与调控注意及行为选择相关^[42]，此次研究中右侧额下回的自发神经活动增强，表明慢性疼痛刺激引发注意网络功能活动异常。同时，上述脑区均被认为是默认模式网络 (default mode network, DMN) 的主要组成部分，参与高级功能并监视内部环境中的显著事件^[43]。慢性椎间盘源性下腰痛患者默认模式网络的功能活动异常表明慢性疼痛状态下大脑网络模式发生了改变，可能是由于长期疼痛刺激使患者更多的关注于自身持续不断的疼痛，从而激活默认模式网络。TU 等^[44]研究发现慢性下腰痛患者的内侧前额叶与默认模式网络之间的功能连接出现异常，并且该异常连接与疼痛持续时间及疼痛严重程度相关。另有研究发现默认模式网络的静息状态功能连接受下腰痛患者负面情绪的影响^[39]，提示默认模式网络的异常可能与疼痛的情感动机方面的信息处理有关。

3.2 低频振幅值减低的脑区 与正常组相比，慢性椎间盘源性下腰痛患者低频振幅值减低的脑区包括右侧眶内额上回、舌回。有研究显示眶额皮质是介导奖赏的疼痛抑制作用的主要脑区，慢性椎间盘源性下腰痛患者眶内额上回的自发神经活动减弱可能会引起慢性疼痛中奖励过程受损，从而使疼痛抑制作用减弱^[45]。李丽等^[16]研究指出慢性下腰痛患者右侧额上回、右侧楔前叶等脑区低频振幅值减低，这与此次研究结果相一致。此次研究还发现慢性椎间盘源性下腰痛患者舌回神经元的功能活动出现异常，迄今为止，关于舌回的功能还知之甚少，特别是在疼痛研究方面。作为视觉空间神经网络的一部分，它对环境信息进行编码和存储^[46]，并与威胁相关信息的早期视觉处理有关。

3.3 与疼痛程度的相关性分析结果 慢性椎间盘源性下腰痛患者的右侧额下回低频振幅值升高与 VAS 评分呈正相关，表明随着疼痛程度的增加，患者右侧额下回的自发神经活动显著增强，提示临床医师可基于该脑区的低频振幅值变化客观反映慢性椎间盘源性下腰痛患者的疼痛程度。张珊珊等^[47]研究同样发现腰痛受试者右侧额下回比率低频振幅值与 VAS 评分呈正相关，该研究及作者的研究结果均表明，右侧额下回的功能活动异常可能与下腰痛患者的临床症状存在一定的相关性。此外，左侧尾状核的自发神经活动强弱与 VAS 评分之间亦成正相关，提示左侧尾状核的功能活动改变可能对评估慢性椎间盘源性下腰痛患者的临床疼痛程度具有一定的参考意义。然而，与以往报道显示岛叶功能连接与疼痛程度呈正相关不同^[48]，此次研究未发现岛叶等其余差异脑区的低频振幅均值与疼痛程度之间的相关性，这些发现突出了慢性椎

间盘源性下腰痛患者脑神经机制的复杂性。

综上所述,此次研究发现椎间盘源性导致的慢性下腰部疼痛刺激可引起广泛脑区的自发神经活动异常,致使多个脑区的功能受到影响,并且右侧额下回及左侧尾状核的低频振幅值与疼痛程度呈正相关,这可能是此类患者出现抑郁、焦虑等心身疾病症状的神经基础。这些发现为临床早期干预及治疗提供了潜在的影像学标记。但研究尚存在一些局限性:首先,研究样本量仍较小,这可能会影响统计分析及对结果的全面解释;其次,研究为横断面研究,未进行治疗后的脑功能随访研究,无法提供大脑的动态和时间变化,有待在将来的后续研究中进一步完善。

作者贡献: 高燕、赵力聪、赵洪增负责课题设计;高燕负责论文的写作;朱园国、李杰、桑德恩负责临床及影像学资料收集。

经费支持: 该文章接受了“河南省医学科技攻关项目资助(201303111)、新乡医学院第二附属医院高新人材资助项目(201505)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该研究方案已获得新乡医学院第二附属医院医学伦理委员会的审批(伦理批准号 20150210)。

知情同意问题: 所有受试者均对研究内容知情且自愿签署知情同意书。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容进行编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] SIMON J, MCAULIFFE M, SHAMIM F, et al. Discogenic low back pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(2):305-317.

[2] GEURTS JW, WILLEMS PC, KALLEWAARD JW, et al. The Impact of Chronic Discogenic Low Back Pain: Costs and Patients' Burden. *Pain Res Manag*. 2018;2018:4696180.

[3] DEPALMA MJ, KETCHUM JM, SAULLO T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role?. *Pain Med*. 2011;12(2):224-233.

[4] 赵洪增,关文华,程敬亮,等.非包含性腰椎间盘突出患者不同介入治疗方法的选择[J].*中国组织工程研究*,2012,16(17):3095-3099.

[5] 关文华,赵洪增,韩焱,等.腰椎间盘突出症伴发抑郁情绪与否临床特征的比较[J].*中国行为医学科学*,2003(5):63-64.

[6] 关文华,赵洪增,韩焱,等.伴发抑郁情绪对经皮腰椎间盘切除术疗效的影响(英文)[J].*中国临床康复*,2004,8(35):8102-8104.

[7] 陈龙梅,王珩.腰椎间盘突出症患者抑郁、焦虑状况及影响因素分析[J].*中国疼痛医学杂志*,2014,20(6):437-440.

[8] SHEN W, TU Y, GOLLUB RL, et al. Visual network alterations in brain functional connectivity in chronic low back pain: A resting state functional connectivity and machine learning study. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101775.

[9] HUANG S, WAKAIZUMI K, WU B, et al. Whole-brain functional network disruption in chronic pain with disk herniation. *Pain*. 2019;160(12):2829-2840.

[10] 赵彦琳,黄木华,章勇,等.椎间盘突出所致下腰痛患者后扣带回功能连接的静息态功能磁共振成像研究[J].*临床放射学杂志*,2019,38(6):992-997.

[11] 刘涵静,邓钰,周福庆.慢性腰腿痛患者岛叶功能连接的静息态磁共振成像研究[J].*临床放射学杂志*,2019,38(11):2015-2020.

[12] ZHOU F, WU L, GUO L, et al. Local connectivity of the resting brain connectome in patients with low back-related leg pain: A multiscale frequency-related Kendall's coefficient of concordance and coherence-regional homogeneity study. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101661.

[13] 胡兰.椎间盘源性下腰痛患者静息态fMRI局部一致性研究[J].*中国中西医结合影像学杂志*,2020,18(1):22-25+29.

[14] ZHANG B, JUNG M, TU Y, et al. Identifying brain regions associated with the neuropathology of chronic low back pain: a resting-state amplitude of low-frequency fluctuation study. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e303-e311.

[15] CHEN X, LU B, YAN CG. Reproducibility of R-fMRI metrics on the impact of different strategies for multiple comparison correction and sample sizes. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(1):300-318.

[16] 李丽,覃媛媛,田甜,等.慢性下腰痛患者静息态功能磁共振成像脑活动差异研究[J].*临床放射学杂志*,2019,38(5):768-772.

[17] WANG JJ, CHEN X, SAH SK, et al. Amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) and fractional ALFF in migraine patients: a resting-state functional MRI study. *Clin Radiol*. 2016;71(6):558-564.

[18] 谢伟,李宗芳,赵卫,等.静息态fMRI观察特发性三叉神经痛患者脑内自发性活动[J].*中国医学影像技术*,2016,32(7):1020-1025.

[19] CHAO-GAN Y, YU-FENG Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:13-20.

[20] ASHBURNER J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95-113.

[21] LI T, ZHANG S, KURATA J. Suppressed descending pain modulatory and enhanced sensorimotor networks in patients with chronic low back pain. *J Anesth*. 2018;32(6):831-843.

[22] FAIRBANK JC, PYNSENT PB. The Oswestry Disability Index. *Spine(Phila Pa 1976)*. 2000;25(22):2940-2952.

[23] MARTUCCI KT, MACKAY SC. Neuroimaging of Pain: Human Evidence and Clinical Relevance of Central Nervous System Processes and Modulation. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1241-1254.

[24] YANG Q, WANG Z, YANG L, et al. Cortical thickness and functional connectivity abnormality in chronic headache and low back pain patients. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(4):1815-1832.

[25] LIU KC, YANG SK, OU BR, et al. Using Percutaneous Endoscopic Outside-In Technique to Treat Selected Patients with Refractory Discogenic Low Back Pain. *Pain Physician*. 2019;22(2):187-198.

[26] RAYNER L, HOTOPF M, PETKOVA H, et al. Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment centre: prevalence and impact on health care costs. *Pain*. 2016;157(7):1472-1479.

[27] 张珊珊,吴文,刘自平,等.腰痛对静息状态下岛叶神经功能连接的影响[J].*中华物理医学与康复杂志*,2013,35(9):691-695.

[28] RODRIGUEZ-RAECKE R, IHLE K, RITTER C, et al. Neuronal differences between chronic low back pain and depression regarding long-term habituation to pain. *Eur J Pain*. 2014;18(5):701-711.

[29] ZHOU F, GU L, HONG S, et al. Altered low-frequency oscillation amplitude of resting state-fMRI in patients with discogenic low-back and leg pain. *J Pain Res*. 2018;11:165-176.

[30] CHEN S, DONG D, JACKSON T, et al. Trait-based food-cravings are encoded by regional homogeneity in the parahippocampal gyrus. *Appetite*. 2017; 114:155-160.

[31] VACHON-PRESSEAU E, TETREULT P, PETRE B, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain*. 2016; 139(Pt 7): 1958-1970.

[32] AYOUB LJ, BARNETT A, LÉBOUCHER A, et al. The medial temporal lobe in nociception: a meta-analytic and functional connectivity study. *Pain*. 2019; 160(6):1245-1260.

[33] 张珊珊,吴文,刘自平,等.腰痛患者静息态fMRI的脑功能局部一致性研究[J].*中华神经医学杂志*,2013,12(5):506-510.

[34] 毛翠平,杨全新,唐鉴,等.慢性腰痛患者的大脑灰质异常:基于体素的形态测量学分析[J].*南方医科大学学报*,2016,36(8):1041-1047.

[35] SCHULTZ W. Reward functions of the basal ganglia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(7):679-693.

[36] GUNAYDIN LA, KREITZER AC. Cortico-Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:327-350.

[37] OUCHI K, WATANABE M, TOMIYAMA C, et al. Emotional Effects on Factors Associated with Chronic Low Back Pain. *J Pain Res*. 2019; 12:3343-3353.

[38] MATSUO Y, KURATA J, SEKIGUCHI M, et al. Attenuation of cortical activity triggering descending pain inhibition in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study. *J Anesth*. 2017; 31(4):523-530.

[39] IHARA N, WAKAIZUMI K, NISHIMURA D, et al. Aberrant resting-state functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex to the anterior insula and its association with fear avoidance belief in chronic neck pain patients. *Plos One*. 2019; 14(8):e0221023.

[40] KONG J, SPAETH RB, WEY HY, et al. S1 is associated with chronic low back pain: a functional and structural MRI study. *Mol Pain*. 2013; 9:43.

[41] 董帅珂,赵洪增.VBM对腰间盘突出慢性期疼痛患者脑结构的研究[J].*中国CT和MRI杂志*,2018,16(6):123-126.

[42] HE BJ, SNYDER AZ, VINCENT JL, et al. Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral Deficits in Spatial Neglect. *Neuron*. 2007;53(6):905-918.

[43] RAICHEL ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015; 38:433-447.

[44] TU Y, JUNG M, GOLLUB RL, et al. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain*. 2019;160(6):1308-1318.

[45] BECKER S, GANDHI W, POMARES F, et al. Orbitofrontal cortex mediates pain inhibition by monetary reward. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017;12(4): 651-661.

[46] BOCCIA M, NEMMI F, GUARIGLIA C. Neuropsychology of Environmental Navigation in Humans: Review and Meta-Analysis of fMRI Studies in Healthy Participants. *Neuropsychology Rev*. 2014; 24(2):236-251.

[47] 张珊珊,吴文,王楚怀,等.腰痛静息态功能磁共振比率低频振幅的研究[J].*中国康复医学杂志*,2017,32(2):140-145.

[48] BALIKI MN, MANSOUR AR, BARIA AT, et al. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *Plos One*. 2014; 9(9):e106133.