



## • 综 述 •

# 慢性疼痛病人动态疼痛连接组的功能 MRI 研究进展 \*

计昱岐 周福庆<sup>△</sup>

(南昌大学第一附属医院影像科, 南昌 330006)

**摘 要** 慢性疼痛是由感觉、情绪、认知和行为元素组成的多维度体验, 它给病人生理和心理带来严重的损害。慢性疼痛的进展和维持与中枢神经密不可分。在既往多位学者的研究基础上, “动态疼痛连接组”理论被提出并成为了部分研究人员对慢性疼痛进一步深入研究的重要理论依据。本文对“动态疼痛连接组”这一理论提出前后, 在慢性疼痛病人中其功能 MRI 研究进行综述, 并对其未来可能研究方向进行简单阐述。

**关键词** 慢性疼痛; 动态疼痛连接组; 默认网络; 凸显网络; 下行疼痛调节系统

慢性疼痛为常见的疾病之一, 世界卫生组织最近一项报道中提到, 有 1/3 的人口正在直接或间接遭受慢性疼痛的影响<sup>[1]</sup>。事实上, 慢性疼痛除了带来类似于急性疼痛的不适影响外, 还会很大程度上影响病人生活质量, 甚至会致残, 给个人、家庭乃至社会都造成严重的精神和经济负担, 因此其受到社会的广泛关注。疼痛作为一种感觉、知觉, 其感受与中枢神经活动是密不可分的。神经影像学研究方法中的功能 MRI (magnetic resonance imaging) 技术可敏感探测到慢性疼痛病人脑功能变化, 这能给探讨慢性疼痛病人多维度体验的中枢神经机制提供客观依据。已经有越来越多的 MRI 研究发现, 多种慢性疼痛病人中枢神经系统的多个脑区和网络发生了改变, 起初的研究多关注于不同慢性疼痛疾病病人脑功能发生了什么样的改变, 虽然它们之间的改变有差异; 有研究人员也意识到这些有差异的大脑区域或网络有着一些相似性, 如涉及注意、感觉、运动、情绪等多维度的前扣带回、初级感觉皮质、前额叶皮质等及默认网络、执行控制网络、感觉运动网络等, 其中部分区域的活动一致或者完全相反。随着对慢性疼痛研究的不断深入, 一些研究者同时发现疼痛有着其自己的特征, 其中最为重要的一个特征是疼痛需要注意力。结合既往的研究成果及这一特征, Kucyi 等<sup>[2]</sup>提出了一个重要理论——“动态疼痛连接组”。众多研究者在这一

理论的基础上开展了相关研究, 并取得了一定的成果。本文就目前关于动态疼痛连接组的功能 MRI 研究发现进行综述, 探讨其新的研究方向。

### 一、慢性疼痛及其中枢机制

国际疼痛学会 (International Association for the study of Pain, IASP) 将疼痛定义为与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历<sup>[3]</sup>。这种痛苦的体验涉及感觉、情感、认知和社会多个维度。当急性疼痛反复或者持续发作超过 3 个月不愈合时, 会转化为慢性疼痛, 这一进展过程需要中枢神经系统的参与。疼痛的通路起自外周, 初级传入神经元对各种类型的刺激做出反应, 并沿着不同类型刺激相应的初级传入纤维进行传导, 到达二级神经元 (伤害性特异性神经元等), 后继续通过脊髓丘脑和脊髓网状束将信号传递到丘脑<sup>[4]</sup>。丘脑是处理感觉信息的区域, 其神经元最终投射到大脑的不同区域, 包括初级和次级躯体感觉皮质、脑岛、前扣带回皮质和前额叶皮质<sup>[5]</sup>。疼痛的调节是在这一通路上不同位置完成的, 改变疼痛通路上的神经活动可以促进或抑制疼痛。而且在整个疼痛通路中, 还有下行抑制通路参与阻止疼痛的传递, 从而减轻疼痛<sup>[4]</sup>。

当伤害性刺激因素 (化学、机械刺激等) 反复或持续强烈刺激损伤外周神经时, 伤害性疼痛传导通路也会受损, 传至中枢会导致中枢神经系统一系

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (82160331); 江西省科技厅自然科学基金 (20202BABL206114)

<sup>△</sup> 通信作者 周福庆 ndyfy02301@ncu.edu.cn



列物理和生化反应<sup>[4]</sup>。例如,伤害性神经元反应性增加、神经元和胶质细胞过度激活、上行和下行疼痛调节通路失衡等。中枢神经系统发生这些反应的病理生理基础是神经元突触的可塑性,它可以敏化中枢伤害性感受系统,导致疼痛过敏和持续性疼痛<sup>[6]</sup>。其中神经胶质细胞释放神经递质、参与疼痛通路的分子、炎性细胞因子和趋化因子,并可能通过与神经元受体的偶联来促进疼痛的传递<sup>[7]</sup>;而且神经元-神经胶质细胞的相互作用会影响疼痛的传递、处理和表达,这一交互作用对慢性疼痛的发展和维持起着关键作用<sup>[8]</sup>,这些反应最终会引起临床相关症状(如痛觉过敏、自发性疼痛、中枢敏化等)。故慢性疼痛也被认为是一种中枢神经系统障碍<sup>[9]</sup>。

## 二、疼痛矩阵与动态疼痛连接组

疼痛作为一种多维度体验和有意识的感觉,得益于 Melzack 于 1990 年提出的“神经矩阵”设想,在随后疼痛相关的研究中逐渐衍生出了“疼痛矩阵”的概念并对这一概念进行了具体化定义。这一矩阵理论的提出,表明大脑可能并不存在所谓的“疼痛中心”,疼痛是由分布式神经模式产生,通常由伤害性刺激输入触发。在这一设想提出后,诸多研究者对其展开了探索,发现疼痛激活的大多数脑区并不是专门针对疼痛的<sup>[10]</sup>;并且功能成像技术还证实了许多疼痛刺激引起了大脑多个皮质和皮质下区域在时间和空间上联合和协调激活<sup>[11]</sup>。这种激活模式则被认为是疼痛病人身体自我的神经网络所产生的“疼痛的神经标志模式”,也就是“疼痛矩阵”,其中包含的大脑区域则被描述为“疼痛基质”<sup>[12]</sup>。之后随着关于疼痛的研究不断发展,“疼痛矩阵”逐渐被具体地概念化为由几个互相作用的网络组成的系统,这些网络涉及了动机、认知和情感等诸多方面<sup>[13]</sup>。鉴于疼痛与意识之间的关系,从痛觉刺激到疼痛意识乃至疼痛意识的扩展(如意识、记忆、自我等),大脑产生了 3 个级别的疼痛矩阵<sup>[12]</sup>,分别是:①一级矩阵:局限于皮质的伤害性矩阵;②二级矩阵:皮下区域参与的知觉-注意矩阵;③三级矩阵:可在不改变前两级矩阵情况下而改变疼痛体验的重新评估-疼痛矩阵;而疼痛的最终体验是以上具有递进复杂性的 3 个大脑处理顺序的卷积结果<sup>[12,14]</sup>。疼痛矩阵经常被用来理解健康和疾病中疼痛的神经机制,但该概念很容易误导研究者只关注疼痛本身而忽略与疼痛相关的注意力、认知和情感等之间的关系。随着对疼痛机制研究的不断深入,注意力波动对疼痛感觉波动的影响也逐渐受到大家关注。

一直以来,疼痛被认为是一种对伤害性刺激的感受过程,但随着大量神经影像学研究的展开,疼痛与认知和注意力之间的相互作用逐渐出现在人们的视野当中。疼痛作为一种需要注意的感觉知觉,许多研究发现在明确认知操纵下其与注意力互相影响<sup>[15]</sup>,能引导我们远离其他环境刺激、持续的想法、情绪和沉思<sup>[16,17]</sup>,从而可以极大地影响行为。相反,需要注意的是任务、刺激或想法会改变疼痛的特性,以及伤害性输入的神经处理<sup>[15]</sup>。功能 MRI 研究发现大脑活动在静息态和任务态下均存在着自发的波动性<sup>[18]</sup>,这种波动可以强烈地影响一系列包括疼痛在内的不同方面的行为和知觉<sup>[19]</sup>。自发的注意力波动在许多疼痛实验中也得到了证实,当施予疼痛以外的外部刺激时,受试者的注意力从疼痛上波动开来。由此可以看出,疼痛是需要关注的,但这种关注是起伏不定的,即疼痛所需要的注意力是波动的。利用功能 MRI 方法在对疼痛感受的机制和其综合性不断的深入研究中,三个关键的神经系统在这种疼痛的注意力波动中起着重要作用,分别是凸显网络(salience network, SN)、默认网络(default mode network, DMN)和下行疼痛调节系统,它们之间存在动态交互作用<sup>[20]</sup>。Kucyi 等<sup>[2]</sup>就提出了将疼痛视为一种“疼痛连接组”的动态感受过程,即“动态疼痛连接组”,这三个神经网络系统便是其重要组成部分(见表 1)。

## 三、慢性疼痛与动态疼痛连接组

慢性疼痛调节的中枢机制涉及大脑感觉处理的改变和下行疼痛调制系统的功能障碍,这会导致大脑异常的生化代谢、神经胶质细胞和神经元的过度激活以及疼痛信息的放大,从而发生中枢敏化,这可能是持续性疼痛或慢性疼痛的重要机制。感觉知觉是由大脑区域的复杂神经动力学编码的,例如慢性疼痛,越来越多的研究发现大脑网络内和网络间的活动也可以揭示产生和维持慢性疼痛及中枢神经机制,其中默认网络(DMN)和凸显网络(SN)负责产生疼痛的意识<sup>[26]</sup>和知觉<sup>[27]</sup>,在健康条件下两者活动是反相关的;下行调节网络可以平衡上述两个网络的作用,促进或抑制疼痛<sup>[28]</sup>,而且 MRI 在多种慢性疼痛的疾病中均检测到动态疼痛连接组的功能发生了改变。

## 四、默认网络、凸显网络与慢性疼痛

SN 和 DMN 是与疼痛的感觉、情感和认知等相关的重要脑功能区域,其活动与注意力密切相关,它们之间的拮抗关系在疼痛成像中被广泛记录,例如,在疼痛诱导下前者表现出激活或活动增加的状态。



表 1 动态疼痛连接组

| 默认网络                             | 凸显网络                                              | 下行疼痛调节系统                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 双侧后扣带回/楔前叶、内侧前额叶皮质、外顶叶、内侧颞叶内     | 双侧前脑岛、颞顶交界处、前扣带回皮质                                | 导水管周围灰质                              |
| 捕捉显著的伤害性刺激和信息 <sup>[21-23]</sup> | 参与人脑对内部环境的监测、维持意识的觉醒、情绪加工、情景记忆等功能 <sup>[24]</sup> | 调节疼痛的关键回路，并参与疼痛的注意调节 <sup>[25]</sup> |

态，后者与之相反<sup>[20]</sup>。关于 DMN 在慢性疼痛中的功能连接改变经常被报导，网络内主要改变是连通性增加<sup>[29,30]</sup>。然而关于 SN 在慢性疼痛中的变化却很少被报道。与健康对照者相比，多发性硬化疼痛病人在特定频段下 (0.027~0.073 Hz, 0.073~0.198 Hz) DMN 的变异性明显增高，在 0.027~0.073 Hz 频段下，混合神经病理性疼痛病人与非神经病理性疼痛病人间变异性存在差异<sup>[31]</sup>。一项关于三叉神经痛病人的聚类分析发现，大脑网络存在两种状态，在其中一种状态下，DMN 表现出网络内和跨网络之间的耦合，而且在状态 2 中 SN 出现频率很高，而且与 DMN 间表现出强烈的正相关；而 DMN 和 SN 内部分区域在同一模块内，并且该模块主导状态 2<sup>[32]</sup>。慢性广泛性疼痛<sup>[33]</sup>病人 DMN 内的节点（后扣带回皮质）连接性降低，SN 内节点（双侧前岛叶皮质-前扣带回皮质）的连通性增加，但 DMN（后扣带回皮质）与 SN 内节点连接性增加。但是，纤维肌痛及未成年疼痛的人群中表现出 DMN 内功能连通性增加，并与临床疼痛特征，如疼痛频率、强度呈正相关，以及 SN 内（右前岛叶皮质-左前扣带回皮质，左前岛叶皮质-左海马旁皮质）大脑连通性增加，并与疼痛敏感性相关。有趣的是，慢性腰痛病人的 SN 内的功能活动与疼痛强度的变化过程之间表现出正相关关系，慢性偏头痛病人 SN 内的功能活动与疼痛强度的变化过程之间表现为负相关，DMN 在两种疾病中与头痛强度的时间过程均表现出负相关<sup>[34]</sup>。SN 网络内的活动在某些慢性疼痛中表现出周期性的改变<sup>[35]</sup>。由此可以看出，SN（前扣带回皮质、前岛叶）和 DMN（内侧前额叶皮质、楔前叶、顶叶区域）内区域在连通性差异及这些改变与临床之间的关系存在着跨慢性疼痛疾病的差异。以上研究表明，慢性疼痛的 DMN 和 SN 内皮质功能发生了改变，而且表现出跨疼痛疾病的差异，这体现了疼痛的异质性。但是关于慢性网络内皮质功能改变的机制尚不清楚，我们推测可能与跨网络交流有关，这有待于进一步研究。

慢性疼痛病人同时存在着跨网络的功能改变。在其他网络中与 DMN 较为相关的区域则是凸显网

络的岛叶<sup>[36]</sup>。正常情况下，DMN 和 SN 节点间的活动是反相关的。一项关于有无神经病理性成分的多发性硬化慢性疼痛研究<sup>[31]</sup>发现，整体腰痛（尤其是混合型神经病理性疼痛亚组）病人在静息态下 DMN 和 SN 节点间活动的反相关性显著降低，病人与健康对照者间以及亚组间的 DMN-SN 区域间动态功能连接并无显著性差异。但几个慢性疼痛人群表现出在 SN（前岛叶）-DMN 间的内在连通性增加，并且随着疼痛强度增大而增加<sup>[37]</sup>。慢性疼痛的强度已经被证明是自发波动的<sup>[38]</sup>，急性疼痛刺激下的慢性背痛病人在疼痛增加时期和高疼痛强度时期的大脑活动区域（前岛叶）无明显差别；自发性慢性背痛病人在高疼痛强度阶段的大脑活动局限于 DMN（内侧前额叶皮质）和 SN（喙部前扣带回），在疼痛增加时期的大脑活动主要位于 SN（右前岛叶、喙部前扣带回）；而且高疼痛时期的内侧前额叶皮质的活动与疼痛强度最相关，疼痛增加时期的右侧前岛叶活动与慢性疼痛持续时间呈正相关<sup>[37]</sup>。由此可以看出不同疼痛特征（强度、持续时间、疼痛刺激）可能与动态疼痛连接组的不同大脑区域活动有关，这种现象是由于慢性病情还是疼痛本身所引起的，仍有待我们进一步探索。但另外有研究显示腰痛伴腿部疼痛的病人在多频段下的功能 MRI 研究却只在典型频段下发现 SN 区域的功能连接表现出较高时间变异性，并未发现 DMN 内以及 DMN-SN 跨网络的静态或动态功能连接存在异常，但它们却与上行伤害通路表现出了跨网络的功能连通性改变<sup>[39]</sup>。这种巨大的差异可能与研究对象较少以及病人处于不同的疼痛条件下有关，但这一观点需要更多的研究来证实。值得注意的是，有研究人员根据在对慢性疼痛病人 DMN 和 SN 相关动态因果分析的结果推测，SN 的神经可塑性改变可能是观察到的内网和网间连通性变化的基础<sup>[40]</sup>，这一理论仍有待于更多的研究来证实。

DMN 和 SN 发生改变的诸多脑区是参与情绪、情感、认知等多维度的大脑活动的重要区域。值得注意的是，不同疼痛疾病、不同疼痛类型和不同刺激条件下的功能变异，提示我们疼痛虽然只是一种体验，但这种体验具有变异性或异质性，导致这一



现象的具体机制仍不清楚,我们推测可能与其病理生理改变有关。此外,多个疼痛特征与大脑活动密切相关。动态疼痛连接组 DMN 内的功能连接和变异性可能是具有神经病理性疼痛成分的慢性疼痛的标志。慢性疼痛病人 DMN 和 SN 网络内和网络间的功能异常会导致互相拮抗作用失衡,从而影响神经系统对疼痛信息的传递和处理异常,这可能促进了疼痛时序化进展。

#### 五、痛觉下行调制系统与慢性疼痛

痛觉下行调制系统可以通过促进或抑制伤害性输入来调节疼痛,中脑导水管周围灰质的活动在这一过程中起着关键作用,通过接收皮质信息并与杏仁核、臂旁核、延髓轮状腹内侧区等区域相互交流进行痛觉下行调节<sup>[41]</sup>,其自身由阿片类药物介导起到自上而下抑制痛觉的作用<sup>[42]</sup>。当与延髓轮状腹内侧区互相作用进行调节时既能易化痛觉也能抑制痛觉<sup>[43]</sup>,这是一个动态的双向调节过程,而导水管周围灰质是重要的控制中枢。已有研究发现,慢性疼痛病人的下行调制系统内存在缺陷,发作性头痛病人的导水管周围灰质、丘脑、壳核等区域活动减低并与病程呈正相关<sup>[44]</sup>。当痛觉调制通路受损后,临床表现可能会出现疼痛反复发作、痛觉超敏等症状。由此可以看出痛觉下行调节系统功能缺陷对疼痛慢性化进展起着重要作用。导水管周围灰质的活动还与注意力有关,例如在分心条件下,导水管周围灰质的激活显著增加,激活的增加可以预测感知疼痛强度的变化,而注意力也与疼痛有关。

研究还发现下行疼痛调制系统和与“动态疼痛连接组”的另外两个网络间也存在着功能的改变。正常情况下的前扣带回皮质和腹内侧前额叶皮质,可以通过向导水管周围灰质发出投射信号,并进一步与延髓轮状腹内侧区进行通信从而抑制痛觉。导水管周围灰质与 SN 在一些慢性疼痛疾病中始终保持着一致<sup>[45,46]</sup>。例如,功能 MRI 检测到混合神经病理性疼痛和非神经病理性疼痛的多发性硬化病人的 SN 与下行疼痛调节通路间动态功能连接与健康对照者相比无显著性差异,但混合神经病理性疼痛亚组的动态功能连接明显低于非神经病理性疼痛亚组病人<sup>[31]</sup>。可以看出,不同类型疼痛的下行调节机制有所不同。在多个慢性疼痛疾病中发现,导水管周围灰质与 DMN 间的连通性都发生了改变,并与疼痛持续时间和情绪状态有关。例如导水管周围灰质-腹内侧前额叶皮质/前扣带回皮质之间的功能连接性在慢性腰痛中增加<sup>[47]</sup>,但带状疱疹病人的导水管周围灰质与额叶皮质之间的连通性却

是减低的<sup>[48]</sup>。在任何疼痛诱导情况前,导水管周围灰质-腹内侧前额叶皮质/前扣带回皮质之间的功能连接性与内源性背痛强度呈负相关,诱导后这种相关性便消失了,这表明导水管周围灰质功能连接的动态特征<sup>[48,49]</sup>。有趣的是,这种负相关只在高疼痛强度下发现,这提示导水管周围灰质-腹内侧前额叶皮质的网络改变与疼痛状态相关。但在另一项关于偏头痛的静息态功能连接研究中发现,与健康对照者相比,偏头痛病人的中脑导水管周围灰质-DMN (前额叶皮质)/SN (前扣带回皮质)连通性更强,并与疼痛的发作频率呈正相关;与无异常痛的偏头痛病人相比,有异常性疼痛病史的偏头痛病人表现出中脑导水管周围灰质-DMN (前额叶皮质)/SN (前扣带回皮质)之间的连接显著降低。在其他疼痛疾病中<sup>[50]</sup>,导水管周围灰质与动态疼痛连接组的脑区间也存在着不同疼痛状态下功能差异,这些研究结果也反映出慢性疼痛的异质性。

痛觉下行调制系统的失调是多种慢性疼痛障碍的重要机制,特别是 DMN/SN-中脑导水管周围灰质的低连通性可能是许多功能性疼痛障碍的源头,其时间变异性可以反映疼痛特征。同样的,动态连接组的 SN-下行痛觉调节系统连通性改变反映了神经突起-痛觉调节关系的改变。但混合型神经病理性疼痛是高度动态的,将来的研究可以寻找方法通过持续的疼痛测量或更彻底地测量疼痛的时间维度,来提高研究结果的精确度。

#### 六、总结

短暂的急性疼痛刺激时,注意力会集中于疼痛;但持续伤害性刺激下,注意力会产生波动。功能 MRI 的研究已经发现,动态疼痛连接组内的各网络内及网络间的活动发生了改变,而这种改变与疼痛特征、注意力、情绪、不同疼痛类型等有关。这提示我们不应该只关注于单一慢性疼痛本身的研究,可以从疼痛特征、相关影响因素(情绪、认知)、病理机制的角度进行多方面的探索。而且不能简单关注于慢性疼痛的大脑活动发生什么样的改变,同时也可以关注各网络内或网络之间功能改变的因果关系,例如慢性疼痛中动态疼痛连接组哪一网络或脑区在其神经系统的改变中起着主导作用。鉴于 DMN 的重要性,对其研究的成果定期都会发布,但我们也应该加强对剩余两个网络的相关研究。这些都将为理解慢性疼痛的中枢及临床机制提供重要参考信息,从而为慢性疼痛的临床防治提供有价值的决策参考。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2082-2097.
- [2] Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome[J]. *Trends Neurosci*, 2015,38(2):86-95.
- [3] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [4] Lee GI, Neumeister MW. Pain: pathways and physiology[J]. *Clin Plast Surg*, 2020, 47(2):173-180.
- [5] Page S. The neuroanatomy and physiology of pain perception in the developing human[J]. *Issues Law Med*, 2015, 30(2):227-236.
- [6] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity[J]. *J Pain*, 2009, 10(9):895-926.
- [7] Yang S, Chang MC. Chronic pain: structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3130.
- [8] Tiwari V, Guan Y, Raja SN. Modulating the delicate glial-neuronal interactions in neuropathic pain: promises and potential caveats[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45:19-27.
- [9] Elman I, Borsook D. Common brain mechanisms of chronic pain and addiction[J]. *Neuron*, 2016, 89(1):11-36.
- [10] Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back)[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 205(1):1-12.
- [11] Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review[J]. *Pain*, 2013, 154(Supplement 1):S29-S43.
- [12] Garcia-Larrea L, Bastuji H. Pain and consciousness[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 87(Pt B):193-199.
- [13] Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(7): 533-544.
- [14] Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation[J]. *Neuron*, 2007, 55(3): 377-391.
- [15] Legrain V, Damme SV, Eccleston C, *et al.* A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence[J]. *Pain*, 2009, 144(3):230-232.
- [16] BEECHER HK. Relationship of significance of wound to pain experienced[J]. *J Am Med Assoc*, 1956, 161(17):1609-1613.
- [17] Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain[J]. *Psychol Bull*, 1999, 125(3):356-366.
- [18] Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, *et al.* Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks[J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(12):4022-4037.
- [19] Sadaghiani S, Kleinschmidt A. Functional interactions between intrinsic brain activity and behavior[J]. *Neuroimage*, 2013, 80:379-386.
- [20] Kucyi A, Salomons TV, Davis KD. Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(46):18692-18697.
- [21] Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(1):55-61.
- [22] Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, *et al.* A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities[J]. *J Neurophysiol*, 2002, 87(1):615-620.
- [23] Downar J, Mikulis DJ, Davis KD. Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation[J]. *Neuroimage*, 2003, 20(3):1540-1551.
- [24] Raichle ME. The brain's default mode network[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38:433-447.
- [25] Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, 8(2):143-151.
- [26] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, *et al.* Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(20): 8075-8080.
- [27] Akeju O, Loggia ML, Catana C, *et al.* Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness[J]. *Elife*, 2014, 3:e4499.
- [28] Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders[J]. *Gut*, 2011, 60(11):1589-1599.
- [29] Liu Q, Liao Z, Zhang Y, *et al.* Pain- and fatigue-related functional and structural changes in ankylosing spondylitis: an fMRI study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:193.
- [30] Jones SA, Morales AM, Holley AL, *et al.* Default mode network connectivity is related to pain frequency and intensity in adolescents[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27:102326.
- [31] Bosma RL, Kim JA, Cheng JC, *et al.* Dynamic pain connectome functional connectivity and oscillations reflect multiple sclerosis pain[J]. *Pain*, 2018, 159(11): 2267-2276.
- [32] Zhang P, Jiang Y, Liu G, *et al.* Altered brain functional network dynamics in classic trigeminal neuralgia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):147.



- [33] van Ettinger-Veenstra H, Lundberg P, Alfoldi P, *et al.* Chronic widespread pain patients show disrupted cortical connectivity in default mode and salience networks, modulated by pain sensitivity[J]. J Pain Res, 2019, 12:1743-1755.
- [34] Jahn P, Deak B, Mayr A, *et al.* Intrinsic network activity reflects the ongoing experience of chronic pain[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):21870.
- [35] Stankewitz A, Schulz E. Intrinsic network connectivity reflects the cyclic trajectory of migraine attacks[J]. Neurobiol Pain, 2022, 11:100085.
- [36] Ceko M, Shir Y, Ouellet JA, *et al.* Partial recovery of abnormal insula and dorsolateral prefrontal connectivity to cognitive networks in chronic low back pain after treatment[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(6):2075-2092.
- [37] Kim J, Mawla I, Kong J, *et al.* Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain[J]. Pain, 2019, 160(7):1594-1605.
- [38] Foss JM, Apkarian AV, Chialvo DR. Dynamics of pain: fractal dimension of temporal variability of spontaneous pain differentiates between pain States[J]. J Neurophysiol, 2006, 95(2):730-736.
- [39] Pei Y, Peng J, Zhang Y, *et al.* Aberrant functional connectivity and temporal variability of the dynamic pain connectome in patients with low back related leg pain[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):6324.
- [40] Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, *et al.* Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis[J]. Pain, 2018, 159(5):929-938.
- [41] Helmstetter FJ, Tershner SA, Poore LH, *et al.* Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla[J]. Brain Res, 1998, 779(1-2):104-118.
- [42] Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2014, 8(2):143-151.
- [43] Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, *et al.* Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity[J]. Brain Res Rev, 2009, 60(1):214-225.
- [44] Chen Z, Chen X, Liu M, *et al.* Disrupted functional connectivity of periaqueductal gray subregions in episodic migraine[J]. J Headache Pain, 2017, 18(1):36.
- [45] Wang S, Veinot J, Goyal A, *et al.* Distinct networks of periaqueductal gray columns in pain and threat processing[J]. Neuroimage, 2022, 250:118936.
- [46] Meeker TJ, Schmid AC, Keaser ML, *et al.* Tonic pain alters functional connectivity of the descending pain modulatory network involving amygdala, periaqueductal gray, parabrachial nucleus and anterior cingulate cortex[J]. Neuroimage, 2022, 256:119278.
- [47] Yu R, Gollub R L, Spaeth R, *et al.* Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6:100-108.
- [48] Li H, Li X, Feng Y, *et al.* Deficits in ascending and descending pain modulation pathways in patients with postherpetic neuralgia[J]. Neuroimage, 2020, 221:117186.
- [49] Zhang Y, Mao Z, Pan L, *et al.* Dysregulation of pain-and emotion-related networks in trigeminal neuralgia[J]. Front Hum Neurosci, 2018, 12:107.
- [50] Harper DE, Ichresco E, Schrepf A, *et al.* Resting functional connectivity of the periaqueductal gray is associated with normal inhibition and pathological facilitation in conditioned pain modulation[J]. J Pain, 2018, 19(6):631-635.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众号: 中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

